(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 112566670 B
(45)授权公告日 2024.11.12

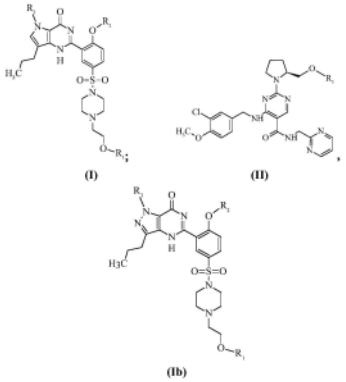
(21)申请号 201980052271.2
(22)申请日 2019.07.31
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112566670 A
(43)申请公布日 2021.03.26
(30)优先权数据
18187482.7 2018.08.06 EP
18210147.7 2018.12.04 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.02.05
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2019/070597 2019.07.31
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/030489 EN 2020.02.13
(73)专利权人 尼科斯股份有限公司
地址 法国瓦尔邦讷
(72)发明人 N·阿尔米兰特 S·布兰比拉 L·斯托洛尼 F·因派纳提洛 E·巴斯蒂亚
(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
专利代理师 宋卫霞 黄革生
(51)Int.Cl.
A61K 47/55(2017.01)
A61K 31/21(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)
A61K 9/00(2006.01)
A61K 47/18(2006.01)
A61K 47/20(2006.01)
A61K 47/44(2017.01)
A61P 27/02(2006.01)
A61P 27/06(2006.01)
C07D 403/14(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)
(56)对比文件
CN 102498088 A,2012.06.13
US 2002168424 A1,2002.11.14
US 2018118677 A1,2018.05.03
审查员 李东果
权利要求书3页 说明书51页

(54)发明名称

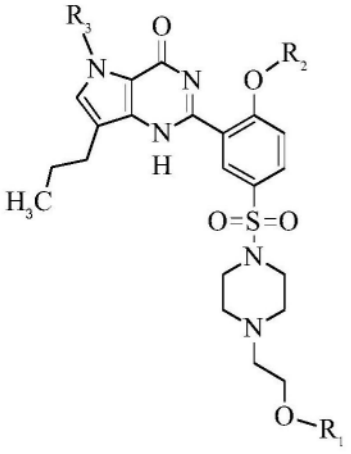
一氧化氮释放第5型磷酸二酯酶抑制剂

(57)摘要

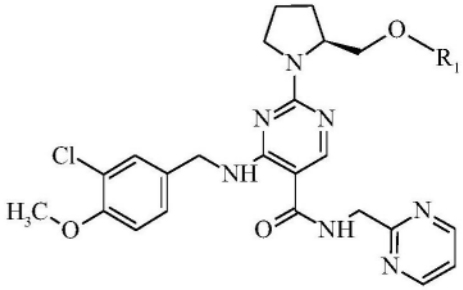
本发明涉及式(I)或(Ib)或(II)的一氧化氮释放第5型磷酸二酯酶(PDE5)抑制剂或其立体异构体或药学上可接受的盐,其可用于治疗与眼内压升高相关的眼病症诸如高眼压、青光眼或视网膜病变。本发明进一步涉及3-[(2S)-2,3-双(硝氧基)丙氧基]丙酸和6-(硝氧基)己酸,其用于治疗与眼内压升高相关的眼病症诸如高眼压、青光眼或视网膜病变。



1.式(I)或(II)的化合物或药学上可接受的盐，



；



(I)　　(II)

其中：

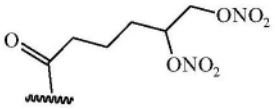
R_2是正丙基；

R_3是乙基；

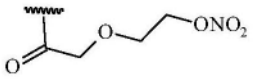
R_1选自：



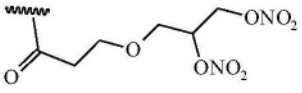
(IIIa)，



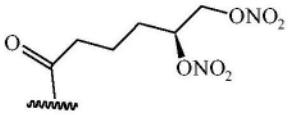
(IIIb)，



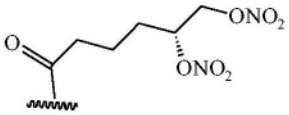
(IIIc)，



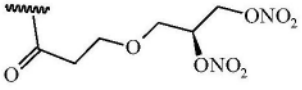
(IIId)



(IIIe)

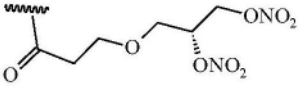


(IIIf)



(IIIg)

或



(IIIh)。

2.如权利要求1的式(I)的化合物，其选自：

3-(2,3-双(硝氧基)丙氧基)丙酸2-(4-(3-(5-乙基-4-氧代-7-丙基-4,5-二氢-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)-4-丙氧基苯基磺酰基)哌嗪-1-基)乙酯；

2-(2-(硝氧基)乙氧基)乙酸2-(4-((3-(5-乙基-4-氧代-7-丙基-4,5-二氢-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)-4-丙氧基苯基)磺酰基)哌嗪-1-基)乙酯；

5,6-双(硝氧基)己酸2-(4-(3-(5-乙基-4-氧代-7-丙基-4,5-二氢-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)-4-丙氧基苯基磺酰基)哌嗪-1-基)乙酯；

6-(硝氧基)己酸2-(4-((3-(5-乙基-4-氧代-7-丙基-4,5-二氢-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)-4-丙氧基苯基)磺酰基)哌嗪-1-基)乙酯。

3.如权利要求1的式(II)的化合物，其选自：

6-(硝氧基)己酸(S)-(1-(4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5-(嘧啶-2-基甲基氨基甲酰基)嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基)甲酯;

5,6-双(硝氧基)己酸[(2S)-1-(4-{[(3-氯-4-甲氧基苯基)甲基]氨基}-5-{[(嘧啶-2-基)甲基]氨基甲酰基}嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基]甲酯;

2-(2-(硝氧基)乙氧基)乙酸(S)-(1-(4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5-(嘧啶-2-基甲基氨基甲酰基)嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基)甲酯;

3-[2,3-双(硝氧基)丙氧基]丙酸[(2S)-1-(4-{[(3-氯-4-甲氧基苯基)甲基]氨基}-5-{[(嘧啶-2-基)甲基]氨基甲酰基}嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基]甲酯。

4.如权利要求1的式(I)或(II)的化合物,其选自:

(5S)-5,6-双(硝氧基)己酸[(2S)-1-(4-{[(3-氯-4-甲氧基苯基)甲基]氨基}-5-{[(嘧啶-2-基)甲基]氨基甲酰基}嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基]甲酯;

3-[(2S)-2,3-双(硝氧基)丙氧基]丙酸[(2S)-1-(4-{[(3-氯-4-甲氧基苯基)甲基]氨基}-5-{[(嘧啶-2-基)甲基]氨基甲酰基}嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基]甲酯;

6-(硝氧基)己酸(S)-(1-(4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5-(嘧啶-2-基甲基氨基甲酰基)嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基)甲酯2-羟基丙烷-1,2,3-三羧酸盐;

(5S)-5,6-双(硝氧基)己酸((S)-1-(4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5-(嘧啶-2-基甲基氨基甲酰基)嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基)甲酯2-羟基丙烷-1,2,3-三羧酸盐;

2-(2-(硝氧基)乙氧基)乙酸(S)-(1-(4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5-(嘧啶-2-基甲基氨基甲酰基)嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基)甲酯2-羟基丙烷-1,2,3-三羧酸盐;

3-((S)-2,3-双(硝氧基)丙氧基)丙酸((S)-1-(4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5-(嘧啶-2-基甲基氨基甲酰基)嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基)甲酯2-羟基丙烷-1,2,3-三羧酸盐;

3-[2,3-双-(硝氧基)丙氧基)]丙酸(S)-2-(4-(3-(5-乙基-4-氧代-7-丙基-4,5-二氢-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)-4-丙氧基苯基磺酰基)哌嗪-1-基)乙酯柠檬酸盐;

6-(硝氧基)己酸2-(4-(3-(5-乙基-4-氧代-7-丙基-4,5-二氢-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)-4-丙氧基苯基磺酰基)哌嗪-1-基)乙酯柠檬酸盐;

2-羟基丙烷-1,2,3-三羧酸[2-(硝氧基)乙氧基]乙酸2-{4-[3-(5-乙基-4-氧代-7-丙基-4,5-二氢-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)-4-丙氧基苯-1-磺酰基]哌嗪-1-基}乙酯;

5,6-双(硝氧基)己酸(S)-2-(4-(3-(5-乙基-4-氧代-7-丙基-4,5-二氢-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)-4-丙氧基苯基磺酰基)哌嗪-1-基)乙酯柠檬酸盐;

3-(2,3-双(硝氧基)丙氧基)丙酸(S)-2-(4-(3-(5-乙基-4-氧代-7-丙基-4,5-二氢-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)-4-丙氧基苯基磺酰基)哌嗪-1-基)乙酯二盐酸盐;

6-(硝氧基)己酸(S)-(1-(4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5-(嘧啶-2-基甲基氨基甲酰基)嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基)甲酯富马酸盐;

6-(硝氧基)己酸(S)-(1-(4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5-(嘧啶-2-基甲基氨基甲酰基)嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基)甲酯马来酸盐。

5.如权利要求1至4中任一项的式(I)或式(II)的化合物或药学上可接受的盐,其用作药品。

6.权利要求1至4中任一项的式(I)或(II)的化合物或药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于治疗与眼压升高相关的疾病或病症。

7.如权利要求6所述的式(I)或(II)的化合物或药学上可接受的盐的用途,其中,该疾病或病症选自高眼压和青光眼。

8.如权利要求6所述的式(I)或(II)的化合物或药学上可接受的盐的用途,其中,该疾病或病症选自开角青光眼、色素性青光眼、假剥脱性青光眼和药物引起的青光眼。

9.眼科药物组合物,其包括权利要求1至4中任一项的式(I)或式(II)的化合物或药学上可接受的盐,及药学上可接受的赋形剂或载剂。

一氧化氮释放第5型磷酸二酯酶抑制剂

[0001] 本发明涉及一氧化氮释放第5型磷酸二酯酶(PDE5)抑制剂。本发明进一步提供用来治疗与眼内压升高相关的眼病症诸如高眼压和青光眼的组合物和方法。

[0002] 青光眼是一种会导致视神经损伤并最终完全失去视力的进行性疾病。由于在眼内压控制与POAG(原发性开角青光眼(Primary Open-Angle Glaucoma))患者中青光眼性损伤的预防/减轻之间存在良好关联性,因此已发展出若干种用来治疗高眼压的治疗剂(Heijl A.等人,Arch Ophthalmol.2002;120:1268-1279;Garway Heath等人,The Lancet 2015;385:1295-1304;Heijl A.The Lancet 2015;385:1264-1266)。

[0003] 已知眼内压升高可通过施用药物来至少部分地控制,所述药物提高眼房水从眼睛的流出,诸如前列腺素类似物(诸如拉坦前列素(latanoprost)或比马前列素(bimatoprost)),或降低眼睛内眼房水的产生诸如β-阻断剂(诸如噻吗洛尔(timolol)、倍他洛尔(betaxolol)、左布诺洛尔(levobunolol))和碳酸酐酶抑制剂(诸如乙酰唑胺(acetazolamide)、多佐胺(dorzolamide)或布林唑胺(brinzolamide))。

[0004] 不幸地,常规用来治疗高眼压的许多药物具有多种副作用。举例来说,前列腺素疗法会导致眼睛刺激和不同严重度及持续时间的充血。β-阻断剂展现严重的肺部副作用、忧郁症、疲劳、精神错乱、阳痿、掉发、心力衰竭和心动过缓。与碳酸酐酶抑制剂相关的副作用包括疲劳、厌食症、忧郁症、感觉异常和血清电解质异常。

[0005] 已知一氧化氮(NO)在许多生理过程中起重要作用;具体地在眼睛中,一氧化氮通过促进小梁网(trabecular meshwork)和施氏管(Schlemm's canal)眼房水的流出而在生理眼内压调节中起重要作用(Cavet等人,Invest Ophthalmol Vis Sci.2014,5005-5015)。

[0006] 若干研究已显示NO供体通过增加小梁网和施氏管眼房水的流出来降低眼内压。

[0007] 在细胞层级中,一氧化氮结合至可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)且提高小梁网和施氏管组织中的环磷鸟苷(cGMP)的产生,其中其活化促进常规的眼房水排水而最终降低眼内压的一系列机制(Cavet等人,Invest Ophthalmol Vis Sci.2014,5005-5015)。

[0008] 举例而言,美国专利第4,590,207号公开了用来治疗和/或预防高眼压和青光眼的含有单硝酸异山梨醇酯作为活性成份的眼科溶液。

[0009] EP 2 993 172 B1揭示用于治疗和/或预防青光眼和高眼压的一氧化氮释放肌肽(carnosine)类似物。动物模型中的研究结果显示一氧化氮释放肌肽类似物具有比单硝酸异山梨醇酯(5-ISMN)高的IOP降低效果且IOP降低效果在局部施用后持续至多约2小时。

[0010] WO 2014/063923公开了具有醌基结构的一氧化氮供体化合物及其于治疗和/或预防青光眼和高眼压中的用途。

[0011] 然而,一般而言,不需要通过内源性酶来活化的NO供体化合物通常快速地释放一氧化氮;由于一氧化氮的快速释放速率的结果,很难将足量的NO传递至目标组织持续延长的时段。

[0012] 提供持续功效的一种可能方法将需要多次施用NO供体化合物;然而,此治疗方法与单次眼给药方案相比使患者暴露至潜在较高的副作用倾向。过量的NO会引起不期望的作用,包括氧化应激和炎症指标生物合成(Colasanti&Suzuki,Trends Pharmacol

Sci.200021:249-252)。

[0013] 提供随时间持续活性的另一可能方法是通过利用第5型磷酸二酯酶(PDE5)抑制剂来减少环磷鸟苷(cGMP)的降解。

[0014] 现有技术提示使用第5型环磷酸二酯酶(PDE5)抑制剂和一氧化氮(NO)供体的组合来治疗青光眼或高眼压;例如US 2002/0168424公开了一种用来治疗青光眼的局部药物,其包含一氧化氮(NO)供体诸如硝基血管舒张剂米诺地尔(nitrovasodilators minoxidil)、硝酸甘油、L-精氨酸、二硝酸异山梨醇酯或硝普盐(nitroprusside),及第5型磷酸二酯酶(PDE5)抑制剂诸如枸橼酸西地那非(sildenafil citrate)的混合物。该组合提高血液的循环至视神经且具有低眼压活性。

[0015] US 2002/0168424并未公开与所述组合的眼内压降低活性相关的任何实验数据且其并未提出所使用的单个化合物的有效剂量。

[0016] WO 2017/085056公开了双药理NO-释放PDE5抑制剂,其可用于治疗其中发生cGMP平衡受扰和/或据认为PDE抑制有利的各种疾病,具体而言用于治疗糖尿病患者;在一系列优选疾病的清单中引述青光眼。

[0017] 在双药理NO-释放PDE5抑制剂中,一氧化氮前体是与PDE5抑制剂分子的羟基(硝酸酯)直接键联的硝氧基(ONO2)。

[0018] WO 2017/085056公开了对大鼠主动脉环的活体外研究,显示NO-释放PDE5抑制剂能够活化可溶性鸟苷酸环化酶,且具有比已知的PDE5抑制剂西地那非更高的PDE5抑制活性。然而,WO 2017/085056并未公开与NO-释放PDE5抑制剂的眼内压降低活性相关的任何实验数据。

[0019] 关于第5型磷酸二酯酶(PDE5)抑制剂,现有技术还针对此类化合物提出其在治疗青光眼中的潜在治疗用途,例如:

[0020] US 4,975,428公开了PDE抑制剂贝马力农(bemarinone)作为用来降低眼内压的药剂的用途。

[0021] WO 01/60825公开了一系列作为PDE5抑制剂的吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮衍生物;提及青光眼作为所述化合物的其中一种潜在治疗用途。

[0022] EP 0 463 756公开了一系列作为PDE5抑制剂作为抗心绞痛剂的吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮衍生物;在所述化合物的若干潜在治疗用途中提及青光眼。

[0023] EP 1 074 258公开了一种通过全身性(经口或胃肠外)施用PDE5抑制剂特别是枸橼酸西地那非来治疗与慢性青光眼、慢性(特发性)开角青光眼和黄斑部(干性)退化相关的青光眼视神经病变的方法。

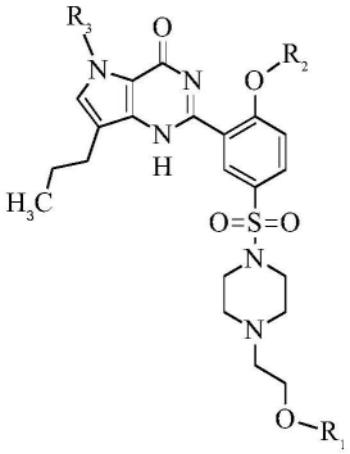
[0024] 因此,仍持续需要用来治疗性处理与眼内压升高相关的眼疾病的化合物。

[0025] 本发明提供了新颖的一氧化氮释放第5型磷酸二酯酶(NO-PDE5)抑制剂,其中一氧化氮前体是通过酶可裂解键连接至PDE5抑制剂的NO-释放分子(NO供体)。

[0026] 本发明的一氧化氮释放第5型磷酸二酯酶(NO-PDE5)抑制剂如分别由针对NO-PDE5和NO-供体所观察得的更大E_{max}(定义为在给定剂量下的最大眼内降低效果)和E_{480min}(在最后分析时间点的IOP-降低)所证实,无论是与PDE5相比还是与NO-供体相比都展现更好功效和更长的持续时间。因此,预期本发明的一氧化氮释放第5型磷酸二酯酶(NO-PDE5)抑制剂提供用于需要降低眼内压的各种疾病和病症,例如青光眼、高眼压和其他与眼压升高相关

的病症的替代治疗。

[0027] 本发明提供了式(I)化合物其立体异构体或盐：

[0028] 

(I)

[0029] 其中：

[0030] R_1是下式的一氧化氮释放分子的残基：

[0031] R_1＝-C(O)-(O-CH_2)$_y$(CH_2)$_m$-[O-(CH_2)$_n$]$_p$-(CH-ONO_2)$_q$-CH_2-ONO_2

[0032] 其中：

[0033] y是1或0；

[0034] p是1或0；

[0035] q是1或0；

[0036] m是1至10范围内的整数；优选m为1至6；

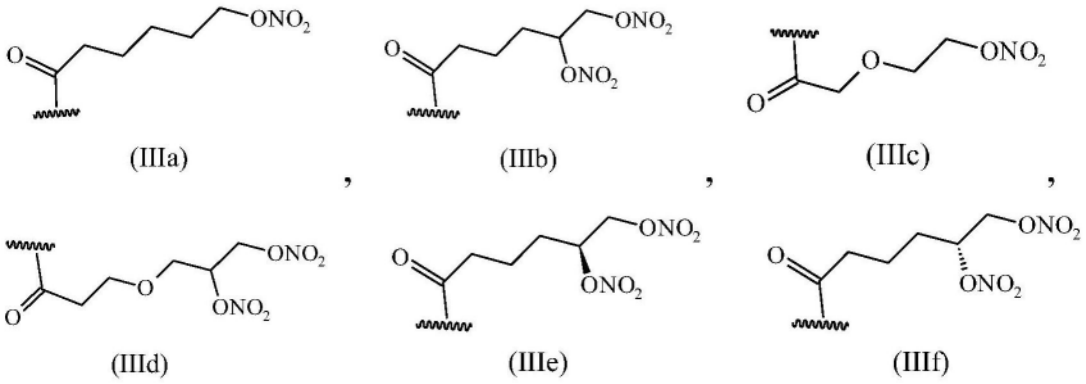
[0037] n是1至6范围内的整数；优选n为1或2；

[0038] R_2是乙基或正丙基；

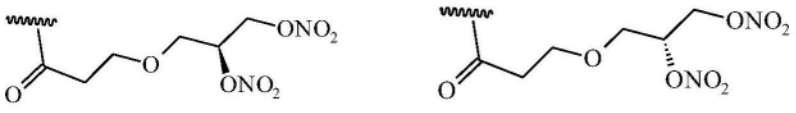
[0039] R_3是甲基或乙基；

[0040] 条件是当R_2是乙基时，R_3是甲基，或当R_2是正丙基时，R_3是乙基。

[0041] 当y＝0时，R_1优选选自：

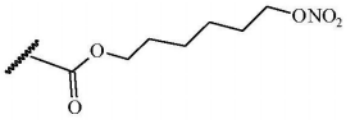
[0042] 

(IIIa)，(IIIb)，(IIIc)，(IIId)，(IIIe)，(IIIf)

[0043] 

(IIIg) 或 (IIIh)。

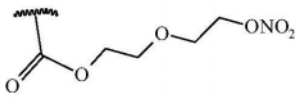
[0044] 当y＝1时,R_1优选选自:



(IVa)，

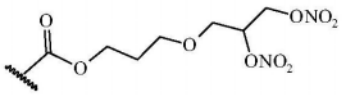


(IVb)，



(IVc)，

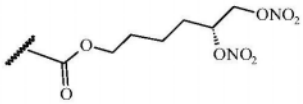
[0045]



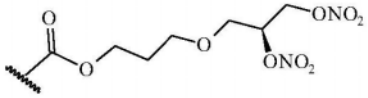
(IVd)，



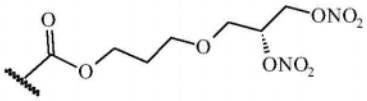
(IVe)，



(IVf)，



(IVg)或



(IVh)。

[0046] 本发明的另一个实施方案提供了如以上所定义的式(I)化合物其立体异构体或盐,其中:

[0047] R_1是下式的一氧化氮释放分子的残基:

[0048] R_1＝-C(O)-(O-CH_2)$_y$(CH_2)$_m$-[O-(CH_2)$_n$]$_p$-(CH-ONO_2)$_q$-CH_2-ONO_2

[0049] 其中:

[0050] y是1或0;

[0051] p是1或0;

[0052] q是1或0;

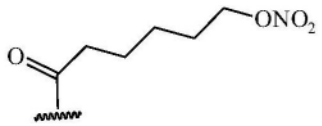
[0053] m是1至10范围内的整数;优选m为1至6;

[0054] n是1至6范围内的整数;优选n为1或2;

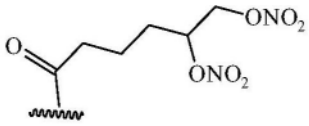
[0055] R_2是正丙基,且R_3是乙基。

[0056] 当y＝0时,R_1优选选自:

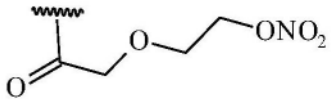
[0057]



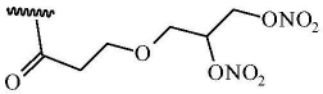
(IIIa)，



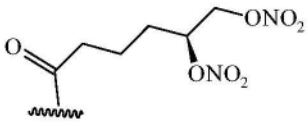
(IIIb)，



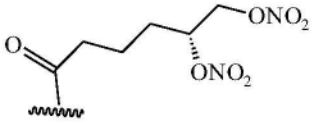
(IIIc)，



(IIId)

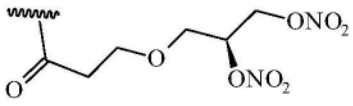


(IIIe)

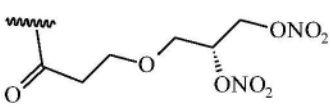


(IIIf)

[0058]

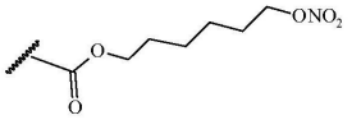


(IIIg)或

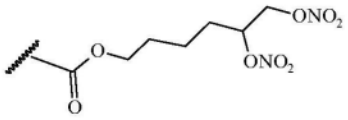


(IIIh)。

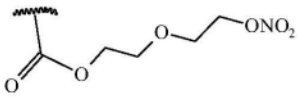
[0059] 当y＝1时,R_1优选选自:



(IVa)，

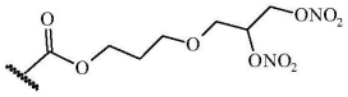


(IVb)，

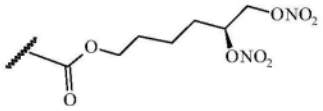


(IVc)

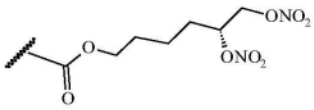
[0060]



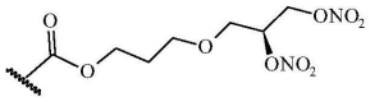
(IVd)，



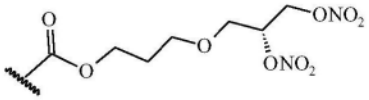
(IVe)，



(IVf)



(IVg)或



(IVh)。

[0061] 本发明的另一个实施方案提供了如以上所定义的式(I)化合物其立体异构体或盐,其中:

[0062] R_2是正丙基,且R_3是乙基;

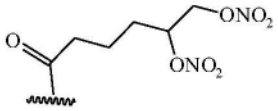
[0063] R_1是下式的一氧化氮释放分子的残基:

[0064] R_1＝-C(O)-(O-CH_2)$_y$(CH_2)$_m$-[O-(CH_2)$_n$]$_p$-(CH-ONO_2)$_q$-CH_2-ONO_2

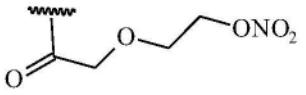
[0065] y＝0,且R_1选自:



(IIIa)，

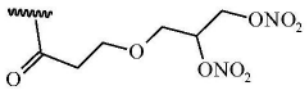


(IIIb)，

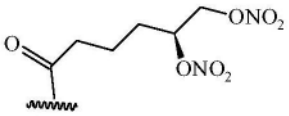


(IIIc)，

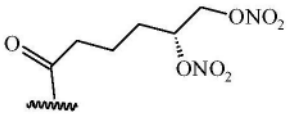
[0066]



(IIId)

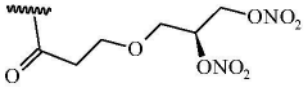


(IIIe)

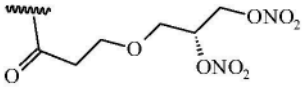


(IIIf)

[0067]



(IIIg)或



(IIIh)。

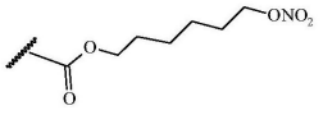
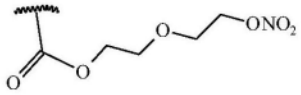
[0068] 本发明的另一个实施方案提供了如以上所定义的式(I)化合物其立体异构体或盐,其中:

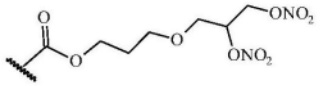
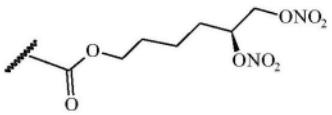
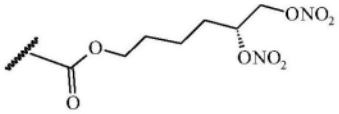
[0069] R_2是正丙基,且R_3是乙基;

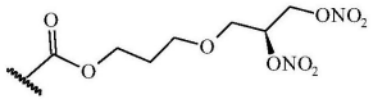
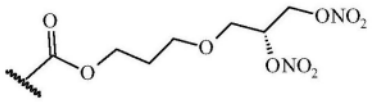
[0070] R_1是下式的一氧化氮释放分子的残基:

[0071] R_1＝-C(O)-(O-CH_2)$_y$(CH_2)$_m$-[O-(CH_2)$_n$]$_p$-(CH-ONO_2)$_q$-CH_2-ONO_2

[0072] y＝1且,R_1选自:

[0073] 
(IVa)， 
(IVb)， 
(IVc)


(IVd)， 
(IVe)， 
(IVf)


(IVg)或 
(IVh)。

[0074] 本发明的另一个实施方案提供了如以上所定义的式(I)化合物其立体异构体或盐,其中:

[0075] R_1是下式的一氧化氮释放分子的残基:

[0076] R_1＝-C(O)-(O-CH_2)$_y$(CH_2)$_m$-[O-(CH_2)$_n$]$_p$-(CH-ONO_2)$_q$-CH_2-ONO_2

[0077] 其中:

[0078] y是1或0;

[0079] p是1或0;

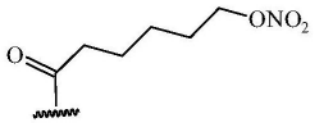
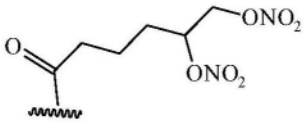
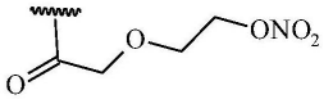
[0080] q是1或0;

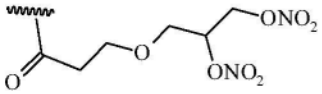
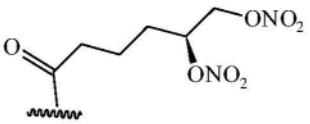
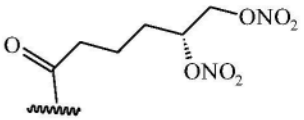
[0081] m是1至10范围内的整数;优选m为1至6;

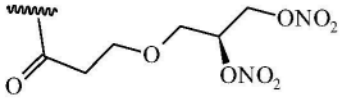
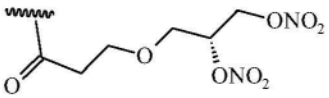
[0082] n是1至6范围内的整数;优选n为1或2;

[0083] R_2是乙基,且R_3是甲基。

[0084] 当y＝0时,R_1优选选自:

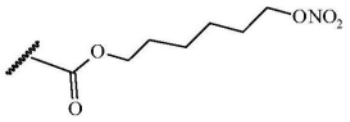
[0085] 
(IIIa)， 
(IIIb)， 
(IIIc)，


(IIId)， 
(IIIe)， 
(IIIf)

[0086] 
(IIIg)或 
(IIIh)。

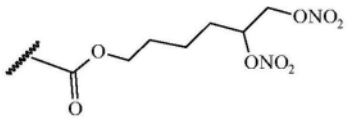
[0087] 当y＝1时,R_1优选选自:

[0088]



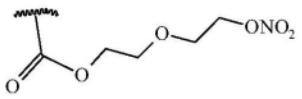
(IVa)

,



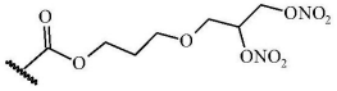
(IVb)

,



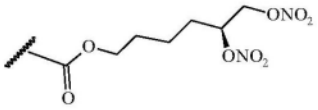
(IVc)

,



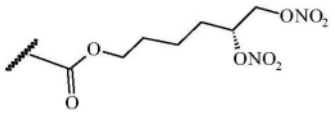
(IVd)

,

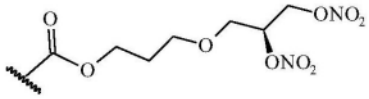


(IVe)

,

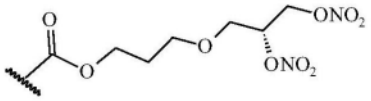


(IVf)



(IVg)

或



(IVh)

.

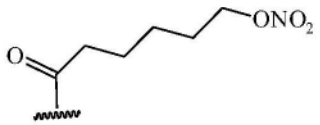
[0089] 本发明的另一个实施方案提供了如以上所定义的式(I)化合物其立体异构体或盐,其中:

[0090] R_2是乙基,且R_3是甲基;

[0091] R_1是下式的一氧化氮释放分子的残基:

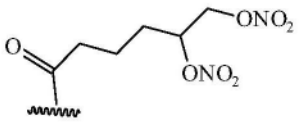
[0092] y=0,且R_1选自:

[0093]



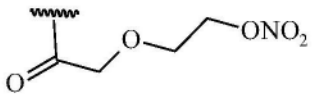
(IIIa)

,



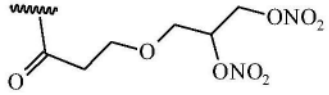
(IIIb)

,

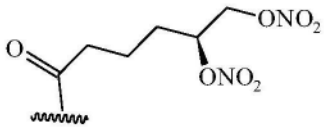


(IIIc)

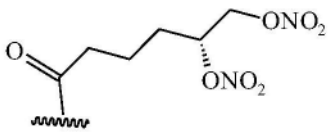
,



(IIId)

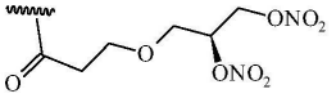


(IIIe)



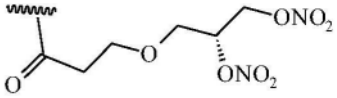
(IIIf)

[0094]



(IIIg)

或



(IIIh)

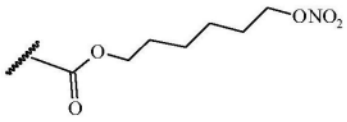
.

[0095] 本发明的另一个实施方案提供了如以上所定义的式(I)化合物其立体异构体或盐,其中:

[0096] R_2是乙基,且R_3是甲基;

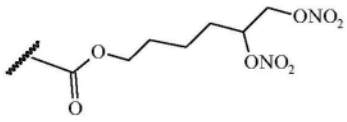
[0097] R_1是下式的一氧化氮释放分子的残基:

[0098] y=1,且R_1选自:



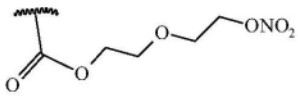
(IVa)

,



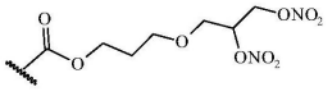
(IVb)

,



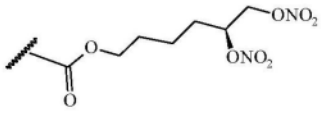
(IVc)

[0099]



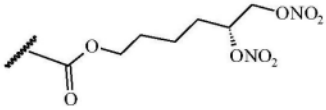
(IVd)

,

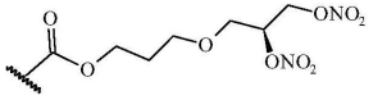


(IVe)

,

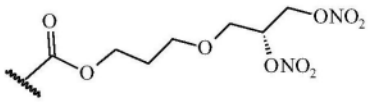


(IVf)



(IVg)

或

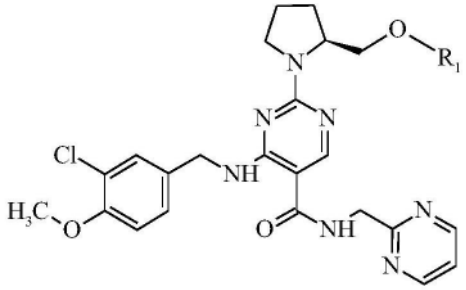


(IVh)

.

[0100] 本发明的另一个实施方案提供了式(II)化合物其立体异构体或盐

[0101]



(II)

[0102] 其中R_1是下式的一氧化氮释放分子的残基：

[0103] R_1＝-C(O)-(O-CH_2)$_y$(CH_2)$_m$-[O-(CH_2)$_n$]$_p$-(CH-ONO_2)$_q$-CH_2-ONO_2

[0104] 其中：

[0105] y是1或0；

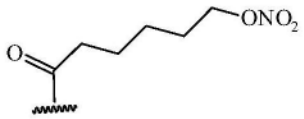
[0106] p是1或0；

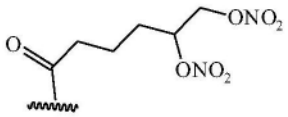
[0107] q是1或0；

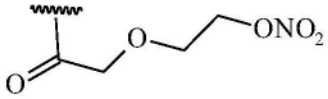
[0108] m是1至10范围内的整数；优选m为1至6；

[0109] n是1至6范围内的整数；优选n为1或2；

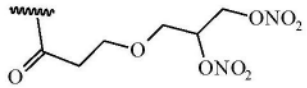
[0110] 当y＝0时，R_1优选选自：

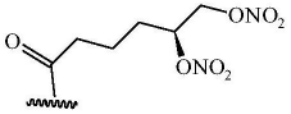

(IIIa)，

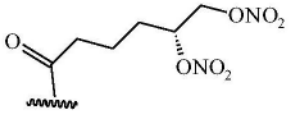

(IIIb)，

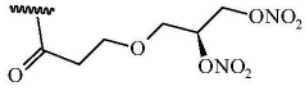

(IIIc)，

[0111]

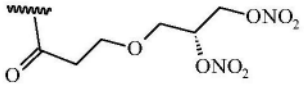

(IIId)


(IIIe)

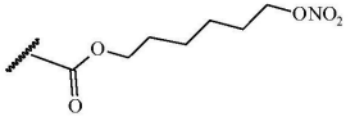

(IIIf)

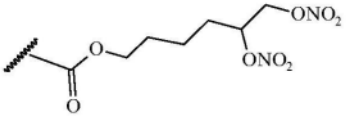

(IIIg)

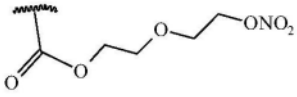
或


(IIIh)。

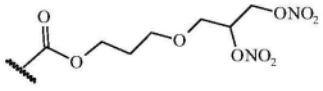
[0112] 当y＝1时，R_1优选选自：

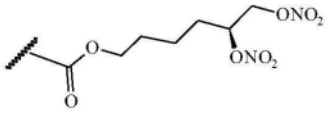

(IVa)，

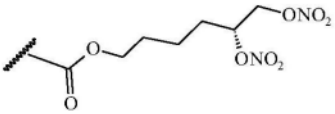

(IVb)，

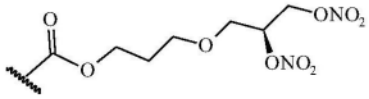

(IVc)

[0113]

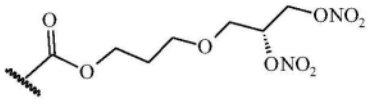

(IVd)，


(IVe)，


(IVf)


(IVg)

或


(IVh)。

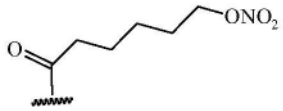
[0114] 本发明的另一个实施方案提供了如以上所定义的式(II)化合物其立体异构体或盐，其中R_1是下式的一氧化氮释放分子的残基：

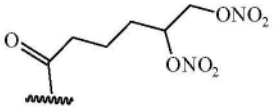
[0115] R_1＝-C(O)-(O-CH_2)$_y$(CH_2)$_m$-[O-(CH_2)$_n$]$_p$-(CH-ONO_2)$_q$-CH_2-ONO_2

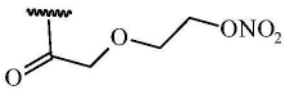
[0116] 其中：

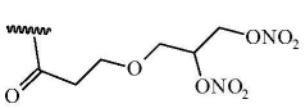
[0117] y＝0且R_1选自：

[0118]

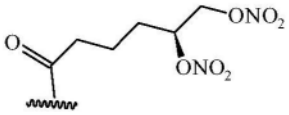

(IIIa)，


(IIIb)，

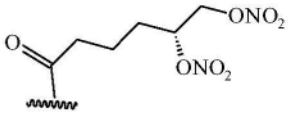

(IIIc)，



(IIId)

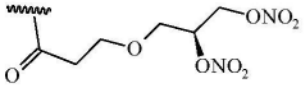


(IIIe)



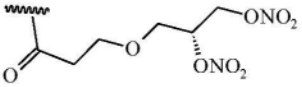
(IIIf)

[0119]



(IIIg)

或



(IIIh)

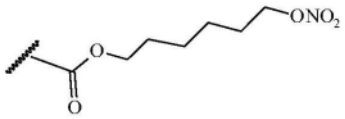
。

[0120] 本发明的另一个实施方案提供了如以上所定义的式(II)化合物其立体异构体或盐,其中R_1是下式的一氧化氮释放分子的残基:

[0121] R_1=-C(O)-(O-CH_2)$_y$(CH_2)$_m$-[O-(CH_2)$_n$]$_p$-(CH-ONO_2)$_q$-CH_2-ONO_2

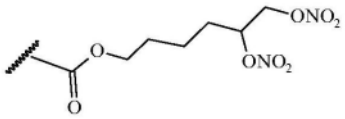
[0122] 其中:

[0123] y=1,且R_1选自:



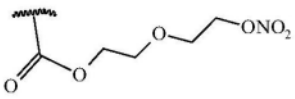
(IVa)

,



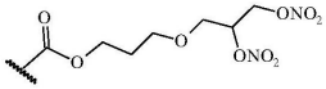
(IVb)

,



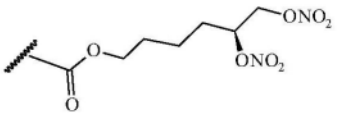
(IVc)

[0124]



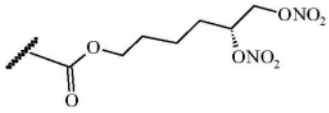
(IVd)

,

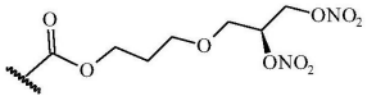


(IVe)

,

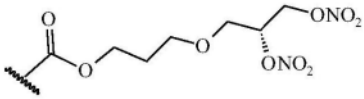


(IVf)



(IVg)

或

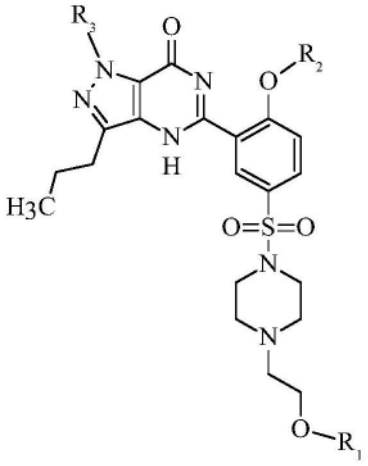


(IVh)

。

[0125] 本发明的另一个实施方案提供了式(Ib)化合物立体异构体或盐,所述化合物具有下式

[0126]



[0127] **(Ib)**

[0128] 其中：

[0129] R_1是下式的一氧化氮释放分子的残基：

[0130] R_1＝-C(O)-(O-CH_2)$_y$(CH_2)$_m$-[O-(CH_2)$_n$]$_p$-(CH-ONO_2)$_q$-CH_2-ONO_2

[0131] 其中：

[0132] y是1或0；

[0133] p是1或0；

[0134] q是1或0；

[0135] m是1至10范围内的整数；优选m为1至6；

[0136] n是1至6范围内的整数；优选n为1或2；

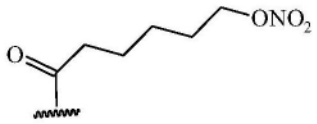
[0137] R_2是乙基或正丙基；

[0138] R_3是甲基或乙基；

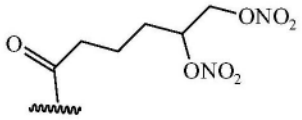
[0139] 条件是当R_2是乙基时，则R_3是甲基；当R_2是正丙基时，则R_3是乙基；且

[0140] 条件是当R_2是乙基且R_3是甲基，y是0，p和q是0时，则m不为2。

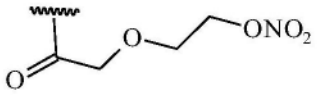
[0141] 当y是0时，式(Ib)的优选化合物是其中R_1选自式(IIIa)-(IIIh)的基团：



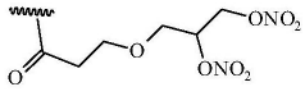
(IIIa)，



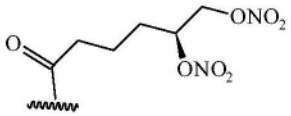
(IIIb)，



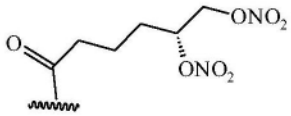
(IIIc)，



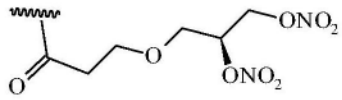
(IIId)



(IIIe)

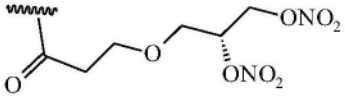


(IIIf)



(IIIg)

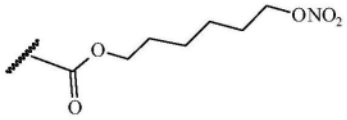
或



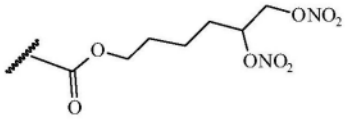
(IIIh)。

[0142] 当y是1时，式(Ib)的优选化合物是其中R_1选自式(IVa)-(IVh)的基团：

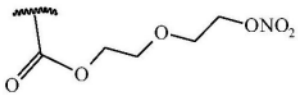
[0143]



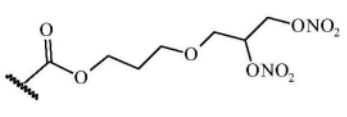
(IVa)，



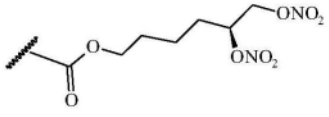
(IVb)，



(IVc)，



(IVd)

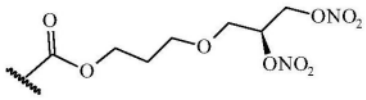


(IVe)



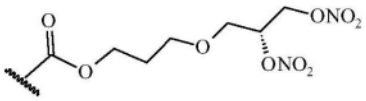
(IVf)

[0144]



(IVg)

或

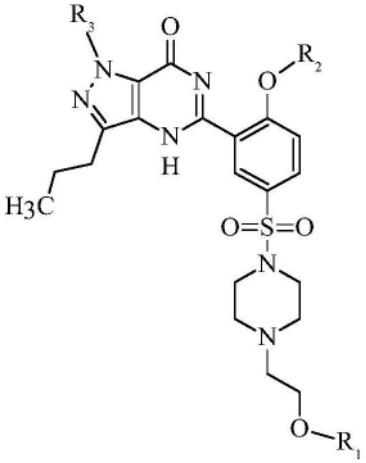


(IVh)

[0145] 本发明的另一个实施方案提供了如以上所定义的式(Ib)化合物其立体异构体或盐,其中R_1、y、p、q、m和n如以上所定义,R_2是乙基,且R_3是甲基。

[0146] 本发明的另一个实施方案提供了式(Ib)化合物其立体异构体或盐

[0147]



(Ib)

[0148] 其中:

[0149] R_1是下式的一氧化氮释放分子的残基:

[0150] R_1=-C(O)-(O-CH_2)$_y$(CH_2)$_m$-[O-(CH_2)$_n$]$_p$-(CH-ONO_2)$_q$-CH_2-ONO_2

[0151] 其中:

[0152] y是1;

[0153] p是1或0;

[0154] q是1或0;

[0155] m是1至10范围内的整数;优选m为1至6;

[0156] n是1至6范围内的整数;优选n为1或2;

[0157] R_2是乙基或正丙基;

[0158] R_3是甲基或乙基;

[0159] 条件是当R_2是乙基时,则R_3是甲基;且当R_2是正丙基时,则R_3是乙基。

[0160] 本发明的另一个实施方案提供了如以上所定义的式(Ib)化合物其立体异构体或盐,其中p、q、m、n如以上所定义,R_2是乙基,R_3是甲基,且R_1选自如以上所定义的式(IIIa)-(IIIh)的基团。

[0161] 本发明的另一个实施方案提供了如以上所定义的式(Ib)化合物其立体异构体或盐,其中p、q、m、n如以上所定义,R_2是乙基,R_3是甲基,且R_1选自如以上所定义的式(IVa)-

(IVb)的基团。

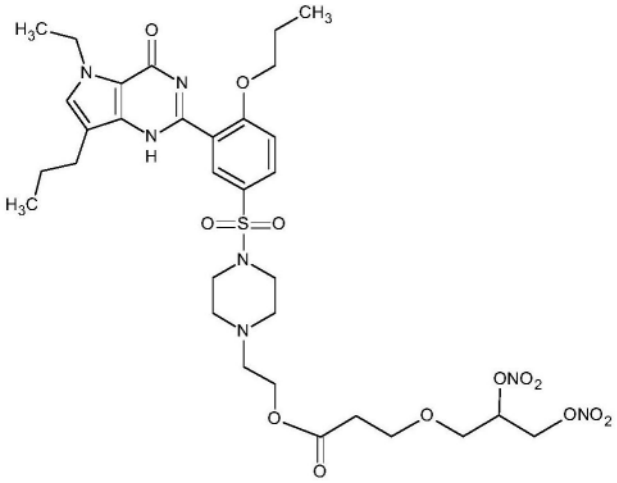
[0162] 本发明的另一个实施方案提供了如以上所定义的式(Ib)化合物其立体异构体或盐,其中R_1、y、p、q、m和n如以上所定义,R_2是正丙基且R_3是乙基。

[0163] 本发明的另一个实施方案提供了如以上所定义的式(Ib)化合物其立体异构体或盐,其中p、q、m、n如以上所定义,R_2是正丙基,R_3是乙基,且R_1选自如以上所定义的式(IIIa)-(IIIh)的基团。

[0164] 本发明的另一个实施方案提供了如以上所定义的式(Ib)化合物其立体异构体或盐,其中p、q、m、n如以上所定义,R_2是正丙基,R_3是乙基,且R_1选自如以上所定义的式(IVa)-(IVh)的基团。

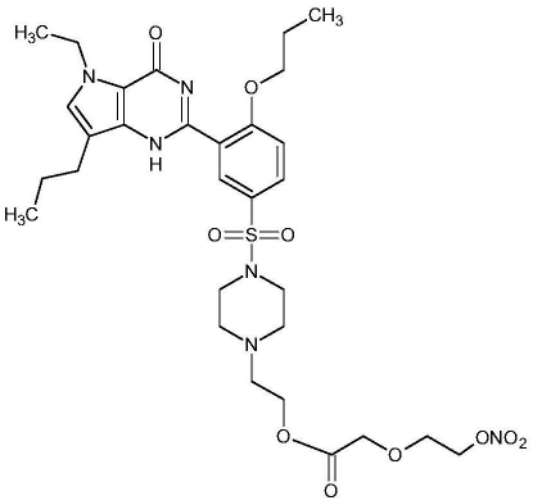
[0165] 本发明的另一个实施方案提供了式(I)或(Ib)化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐,其选自:

[0166] 3-[2,3-双(硝氧基)丙氧基]丙酸2-(4-(3-(5-乙基-4-氧代-7-丙基-4,5-二氢-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)-4-丙氧基苯基磺酰基)哌嗪-1-基)乙酯(化合物(1))

[0167] 

(1)

[0168] 2-(2-(硝氧基)乙氧基)乙酸2-(4-((3-(5-乙基-4-氧代-7-丙基-4,5-二氢-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)-4-丙氧基苯基)磺酰基)哌嗪-1-基)乙酯(化合物(2))

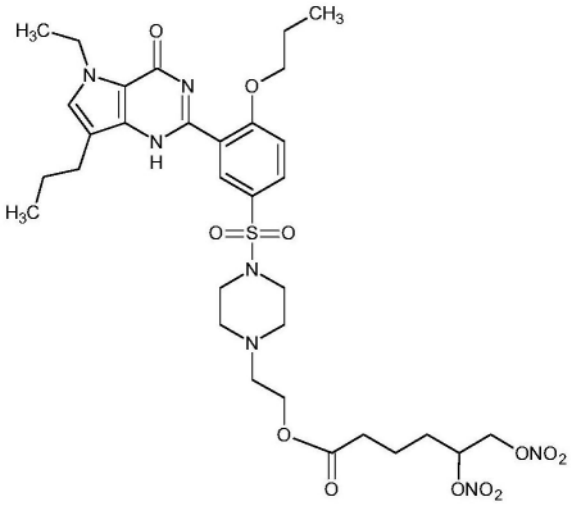
[0169] 

[0170] **(2)**

[0171] 5,6-双(硝氧基)己酸2-(4-(3-(5-乙基-4-氧代-7-丙基-4,5-二氢-3H-吡咯并[3,

2-d]嘧啶-2-基)-4-丙氧基苯基磺酰基)哌嗪-1-基)乙酯(化合物(3))

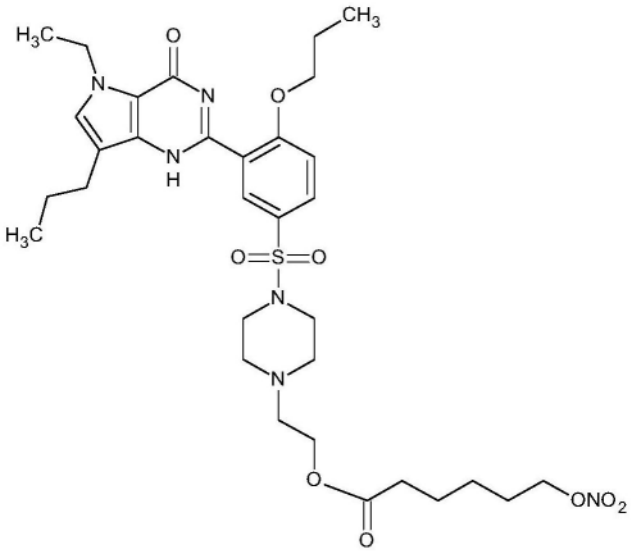
[0172]



(3)

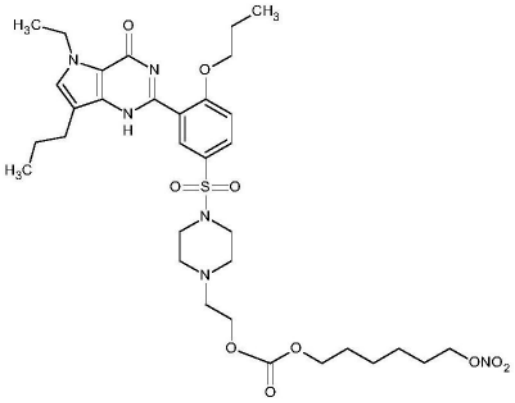
[0173] 6-(硝氧基)己酸2-(4-((3-(5-乙基-4-氧代-7-丙基-4,5-二氢-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)-4-丙氧基苯基)磺酰基)哌嗪-1-基)乙酯(化合物(4))

[0174]



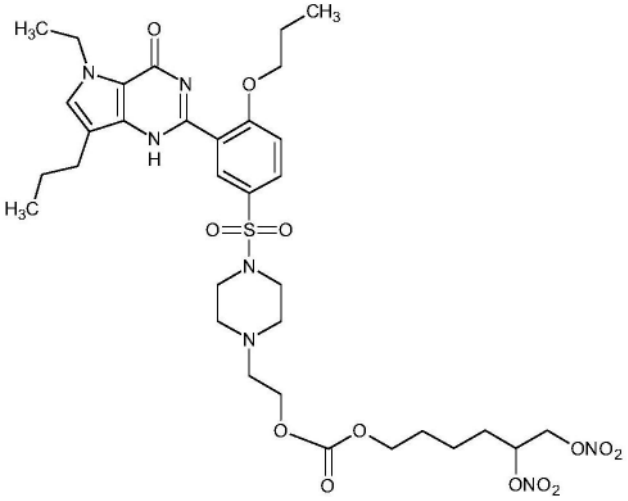
(4)

[0175] 碳酸2-(4-(3-(5-乙基-4-氧代-7-丙基-4,5-二氢-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)-4-丙氧基苯基磺酰基)哌嗪-1-基)乙酯6-(硝氧基)己酯(化合物(5))

[0176] 

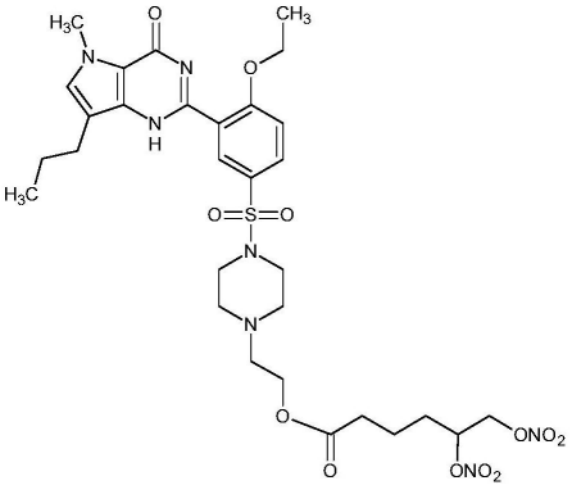
(5)

[0177] 碳酸2-(4-(3-(5-乙基-4-氧代-7-丙基-4,5-二氢-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)-4-丙氧基苯基磺酰基)哌嗪-1-基)乙酯5,6-双(硝氧基)己酯(化合物(6))

[0178] 

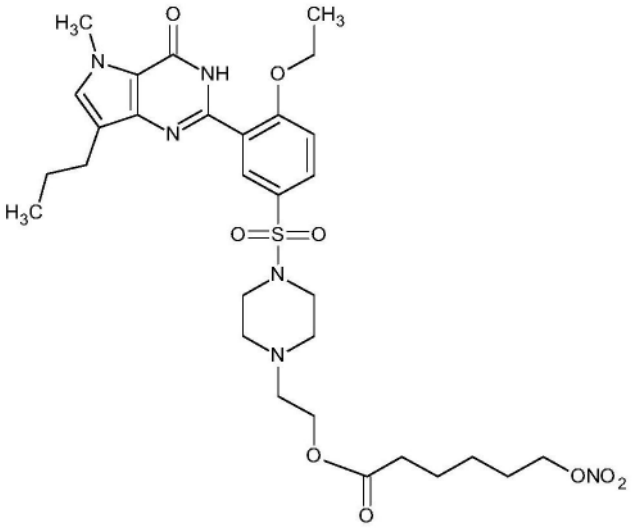
(6)

[0179] 5,6-双(硝氧基)己酸2-{4-[4-乙氧基-3-(5-甲基-4-氧代-7-丙基-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯-1-磺酰基]哌嗪-1-基}乙酯(化合物(7))

[0180] 

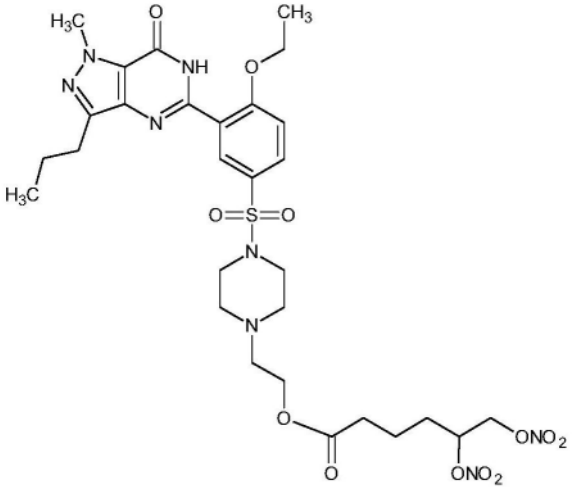
(7)

[0181] 6-(硝氧基)己酸2-{4-[4-乙氧基-3-(5-甲基-4-氧代-7-丙基-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯-1-磺酰基]哌嗪-1-基}乙酯(化合物(8))

[0182] 

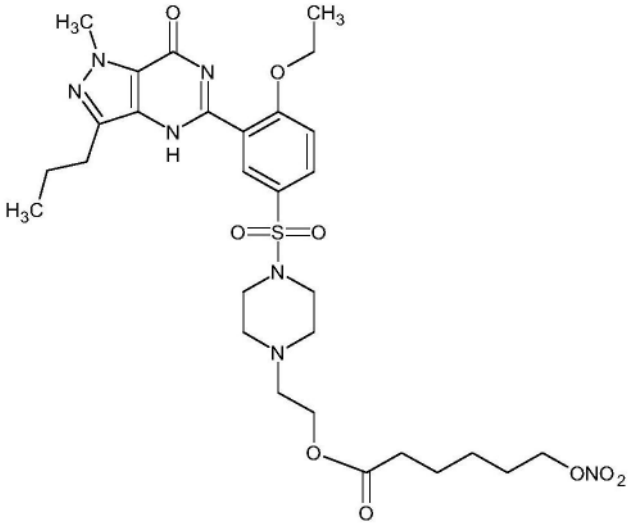
(8)

[0183] 5,6-双(硝氧基)己酸2-{4-[4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯-1-磺酰基]哌嗪-1-基}乙酯(化合物(7b))

[0184] 

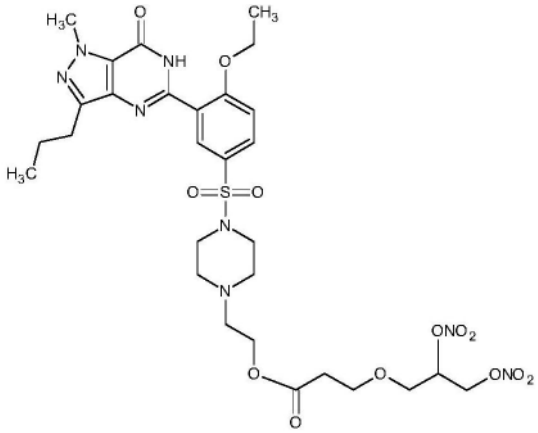
(7b)

[0185] 6-(硝氧基)己酸2-{4-[4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯-1-磺酰基]哌嗪-1-基}乙酯(化合物(8b))

[0186] 

[0187] **(8b)**

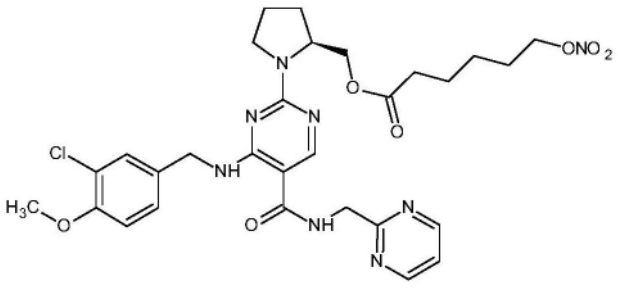
[0188] 3-[2,3-双(硝氧基)丙氧基]丙酸2-{4-[4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯-1-磺酰基]哌嗪-1-基}乙酯(化合物15)

[0189] 

(15)

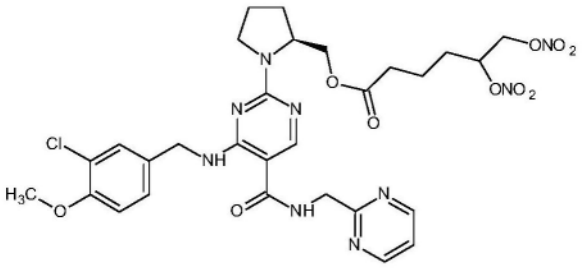
[0190] 本发明的另一个实施方案提供了式(II)化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐,该式(II)化合物选自:

[0191] 6-(硝氧基)己酸(S)-(1-(4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5-(嘧啶-2-基甲基氨基甲酰基)嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基)甲酯(化合物(9))

[0192] 

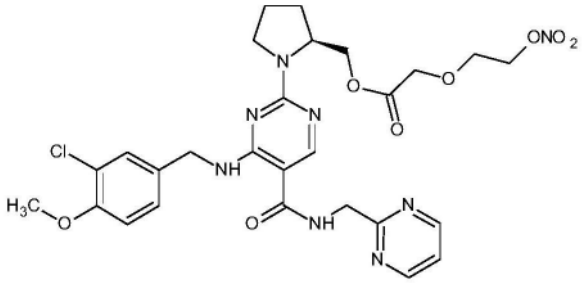
(9)

[0193] 5,6-双(硝氧基)己酸[(2S)-1-(4-{[(3-氯-4-甲氧基苯基)甲基]氨基}-5-{[(嘧啶-2-基)甲基]氨基甲酰基}嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基]甲酯(化合物(10))

[0194] 

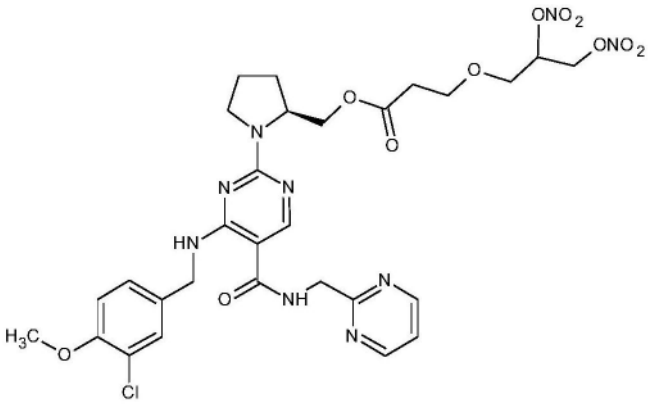
(10)

[0195] 2-(2-(硝氧基)乙氧基)乙酸(S)-(1-(4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5-(嘧啶-2-基甲基氨基甲酰基)嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基)甲酯(化合物(11))

[0196] 

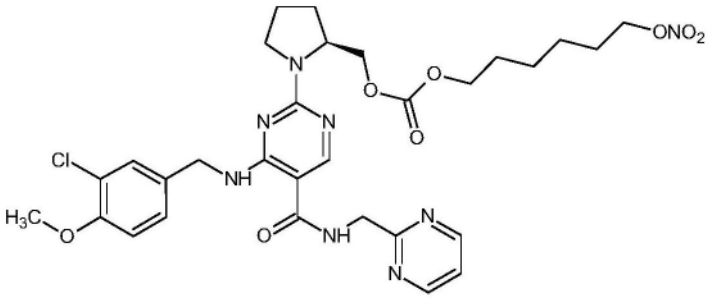
(11)

[0197] 3-[2,3-双(硝氧基)丙氧基]丙酸[(2S)-1-(4-{[(3-氯-4-甲氧基苯基)甲基]氨基}-5-{[(嘧啶-2-基)甲基]氨基甲酰基}嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基]甲酯(化合物(12))

[0198] 

(12)

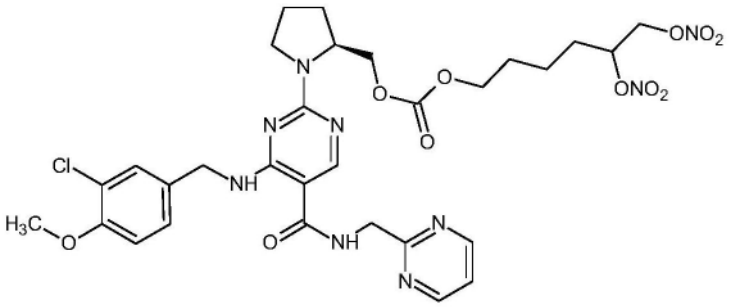
[0199] 碳酸(S)-(1-(4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5-(嘧啶-2-基甲基氨基甲酰基)嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基)甲酯6-(硝氧基)己酯(化合物(13))

[0200] 

(13)

[0201] 碳酸((S)-1-(4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5-(嘧啶-2-基甲基氨基甲酰基)嘧

啶-2-基)吡咯烷-2-基)甲酯5,6-双(硝氧基)己酯(化合物(14))

[0202] 

(14)

[0203] 本发明的另一个实施方案提供了式(I)、(Ib)或(II)的化合物,其选自:

[0204] (5S)-5,6-双(硝氧基)己酸[(2S)-1-(4-{[(3-氯-4-甲氧基苯基)甲基]氨基}-5-{[(嘧啶-2-基)甲基]氨基甲酰基}嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基]甲酯(化合物(10)-(5S));

[0205] 3-[(2S)-2,3-双(硝氧基)丙氧基]丙酸[(2S)-1-(4-{[(3-氯-4-甲氧基苯基)甲基]氨基}-5-{[(嘧啶-2-基)甲基]氨基甲酰基}嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基]甲酯(化合物(12)-(2S));

[0206] 6-(硝氧基)己酸(S)-(1-(4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5-(嘧啶-2-基甲基氨基甲酰基)嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基)甲酯2-羟基丙烷-1,2,3-三羧酸盐((化合物(9)-柠檬酸盐);

[0207] (5S)-5,6-双(硝氧基)己酸(S)-((S)-1-(4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5-(嘧啶-2-基甲基氨基甲酰基)嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基)甲酯2-羟基丙烷-1,2,3-三羧酸盐((化合物(10)-(5S)柠檬酸盐);

[0208] 2-(2-(硝氧基)乙氧基)乙酸(S)-(1-(4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5-(嘧啶-2-基甲基氨基甲酰基)嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基)甲酯2-羟基丙烷-1,2,3-三羧酸盐((化合物(11)柠檬酸盐);

[0209] 3-((S)-2,3-双(硝氧基)丙氧基)丙酸((S)-1-(4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5-(嘧啶-2-基甲基氨基甲酰基)嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基)甲酯2-羟基丙烷-1,2,3-三羧酸盐((化合物(12)-(2S)柠檬酸盐);

[0210] 3-[2,3-双(硝氧基)丙氧基]丙酸(S)-2-(4-(3-(5-乙基-4-氧代-7-丙基-4,5-二氢-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)-4-丙氧基苯基磺酰基)哌嗪-1-基)乙酯柠檬酸盐(化合物(1)-(2S)柠檬酸盐);

[0211] 6-(硝氧基)己酸2-(4-(3-(5-乙基-4-氧代-7-丙基-4,5-二氢-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)-4-丙氧基苯基磺酰基)哌嗪-1-基)乙酯柠檬酸盐(化合物(4)柠檬酸盐);

[0212] 2-羟基丙烷-1,2,3-三羧酸[2-(硝氧基)乙氧基]乙酸2-{4-[3-(5-乙基-4-氧代-7-丙基-4,5-二氢-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)-4-丙氧基苯-1-磺酰基]哌嗪-1-基}乙酯(化合物(2)柠檬酸盐);

[0213] 5,6-双(硝氧基)己酸(S)-2-(4-(3-(5-乙基-4-氧代-7-丙基-4,5-二氢-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)-4-丙氧基苯基磺酰基)哌嗪-1-基)乙酯柠檬酸盐(化合物(3)-(5S)柠檬酸盐);

[0214] 3-(2,3-双(硝氧基)丙氧基)丙酸(S)-2-(4-(3-(5-乙基-4-氧代-7-丙基-4,5-二

氢-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)-4-丙氧基苯基磺酰基)哌嗪-1-基)乙酯二盐酸盐(化合物(1)-(2S)HCl盐)；

[0215] 碳酸((S)-1-(4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5-(嘧啶-2-基甲基氨基甲酰基)嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基)甲酯(S)-5,6-双(硝氧基)己酯(化合物(14)-(5S))；

[0216] 碳酸(S)-(1-(4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5-(嘧啶-2-基甲基氨基甲酰基)嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基)甲酯6-(硝氧基)己酯2-羟基丙烷-1,2,3-三羧酸盐((化合物(13)柠檬酸盐)；

[0217] (S)-5,6-双(硝氧基)己酸(S)-2-(4-((4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)磺酰基)哌嗪-1-基)乙酯(化合物(7b)-(5S))；

[0218] (S)-3-(2,3-双(硝氧基)丙氧基)丙酸(S)-2-(4-((4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)磺酰基)哌嗪-1-基)乙酯(化合物(15),(S)异构体)；

[0219] 6-(硝氧基)己酸(S)-(1-(4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5-(嘧啶-2-基甲基氨基甲酰基)嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基)甲酯富马酸盐(化合物(9)富马酸盐)；

[0220] 6-(硝氧基)己酸(S)-(1-(4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5-(嘧啶-2-基甲基氨基甲酰基)嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基)甲酯马来酸盐(化合物(9)马来酸盐)。

[0221] 本发明的另一个实施方案提供了式(I)、或式(Ib)、或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗与眼内压升高相关的疾病或病症的方法中。该疾病或病症优选选自高眼压或青光眼,包括开角青光眼(open-angle glaucoma)、正常眼压型青光眼、色素性青光眼或假剥脱性青光眼(pseudoexfoliative glaucoma)或药物引起的青光眼。

[0222] 本发明的另一个实施方案提供了式(I)、或式(Ib)、或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗视网膜病变包括早产儿视网膜病变、视网膜静脉阻塞或糖尿病黄斑水肿的方法中。

[0223] 本发明的另一个实施方案提供了眼科药物组合物,其包含式(I)、或式(Ib)、或式(II)的化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂和/或载剂。所述眼科药物组合物是溶液、混悬液、凝胶、乳膏或乳液的形式。

[0224] 本发明的某些特定化合物可转变为酸盐。因此,本发明的化合物可作为盐存在。所述盐的实例是盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸及其类似物;或有机酸例如乙酸、羟基乙酸、丙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、富马酸富马酸、马来酸马来酸、草酸、酒石酸、琥珀酸、苹果酸、抗坏血酸、苯甲酸、单宁酸、双羟萘酸、柠檬酸、甲基磺酸、乙磺酸、苯磺酸、甲酸及其类似物。

[0225] 本发明的范围内包括式(I)、式(II)、或式(Ib)的化合物的单个镜像异构体、以及它们的非对映异构体、外消旋和非外消旋混合物。

[0226] 本发明的另一个实施方案涉及关于一种组合物,其包含式(I)、或式(Ib)的化合物、或式(II)的化合物及至少另一种选自以下药物类别的活性剂:

[0227] β-肾上腺素拮抗剂,其中该β-肾上腺素拮抗剂选自:卡替洛尔(carteolol)、左布诺洛尔(levobunolol)、美替洛尔(metipranolol)或噻吗洛尔(timolol)；

[0228] 前列腺素类似物,其中该前列腺素类似物选自:拉坦前列素(latanoprost)、曲伏前列素(travoprost)、他氟前列素(tafluprost)或比马前列素(bimatoprost)或其各自的NO供体衍生物；

[0229] 肾上腺素激动剂肾上腺素能激动剂,其中该肾上腺素能激动剂选自:肾上腺素硼酸盐、肾上腺素盐酸盐、地匹福林(dipivefrin)或阿可乐定(apraclonidine);

[0230] 碳酸酐酶抑制剂,其中该碳酸酐酶抑制剂选自:乙酰唑胺、二氯苯磺胺(dichlorphenamide)、醋甲唑胺(methazolamide)、布林唑胺或多佐胺;

[0231] 胆碱性胆碱能激动剂,其中该胆碱能激动剂选自:卡巴胆碱(carbachol)、匹鲁卡品(pilocarpine)盐酸盐、匹鲁卡品硝酸盐或匹鲁卡品;

[0232] 类固醇,其中该类固醇选自:氟轻松(fluocinolone)、丙酸氟替卡松、曲安西龙或地塞米松(dexamethasone);

[0233] 胆碱酯酶抑制剂,其中该胆碱酯酶抑制剂选自:地美溴铵(demecarium)、乙膦硫胆碱(echothiophate)或毒扁豆碱(physostigmine);

[0234] 可溶性鸟苷酸环化酶活化剂(sCG活化剂),优选地,该sCG活化剂是WO 2016/001875中公开的化合物,更优选地,该sCG活化剂是WO 2016/001875中公开的(+)-1-(6-(3-((4-(1-(环丙烷羰基)哌啶-4-基)-2-甲基苯基)氨基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)吡啶-2-基)-5-甲基-1H-吡唑-4-羧酸(MGV-354);

[0235] Rho-激酶抑制剂,其包括奈他地尔(Netarsudil)、瑞帕苏迪(Ripasudil)、法舒地尔(Fasudil)、维洛苏迪尔(Verosudil)、US 2012/0288428中公开的(+)-(R)-反-4-(1-氨基乙基)-N-(4-吡啶基)环己烷甲酰胺二盐酸盐(Y-27632)或(R)-(+)-N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-(1-氨基乙基)苯甲酰胺(Y-39383);

[0236] sGC活化剂西那西呱(cinaciguat)。

[0237] 上述包含式(I)化合物或式(Ib)化合物或式(II)化合物和至少另一种选自β-肾上腺素能拮抗剂、前列腺素类似物、肾上腺素能激动剂、碳酸酐酶抑制剂、胆碱能激动剂、类固醇、胆碱酯酶抑制剂、可溶性鸟苷酸环化酶活化剂或Rho-激酶抑制剂的活性剂的组合物可以制备成含有合适混合比的两种活性化合物的一种剂型,或者制备成用于同时或分别施用两种活性化合物的药盒,所述两种活性化合物以分开的剂型制备。

[0238] 本发明的另一个实施方案提供了一种组合物,其为药盒,包含局部眼用剂型和另一种局部眼用剂型,所述局部眼用剂型包含式(I)化合物或式(Ib)化合物或式(II)化合物或其盐,所述另一种局部眼用剂型包含选自以下药物类别的活性剂:前列腺素类似物、β-肾上腺素能拮抗剂、碳酸酐酶抑制剂、胆碱能激动剂、类固醇、胆碱酯酶抑制剂、可溶性鸟苷酸环化酶活化剂或Rho-激酶抑制剂或sGC活化剂西那西呱。

[0239] 另一个实施方案提供了包含式(I)化合物、或式(Ib)化合物、或式(II)化合物和至少另一以上报告的活性剂的组合物用于治疗与眼压升高相关的疾病或病症的方法中的用途。优选地,该疾病或病症选自高眼压或青光眼包括开角青光眼、正常眼压型青光眼、色素性青光眼、假剥脱性青光眼或药物引起的青光眼。

[0240] 另一个实施方案提供了包含式(I)化合物、或式(Ib)化合物、或式(II)化合物及至少另一以上报告的活性剂的组合物用于治疗包括早产儿视网膜病变、视网膜静脉阻塞或糖尿病黄斑水肿的视网膜病变的方法中的用途。

[0241] 在用于局部施用的组合物中,本发明化合物的浓度一般是0.0001%至3%(w/v)或0.003%至3%(w/v),优选地,0.03%至2%(w/v),且最优选地,0.3%至1%(w/v)。

[0242] 本发明的另一个实施方案提供了3-[(2S)-2,3-双(硝氧基)丙氧基]丙酸(化合物

(IIIg)-OH)或6-(硝氧基)己酸(化合物(IIIa)-OH),其用作用来治疗与眼内压升高相关的眼疾病或病症的眼内压降低剂。

[0243] 本发明的另一个实施方案提供了3-[(2S)-2,3-双(硝氧基)丙氧基]丙酸(化合物(IIIg)-OH)或6-(硝氧基)己酸(化合物(IIIa)-OH),其用于治疗视网膜病变包括早产儿视网膜病变、视网膜静脉阻塞或糖尿病黄斑水肿的方法中。

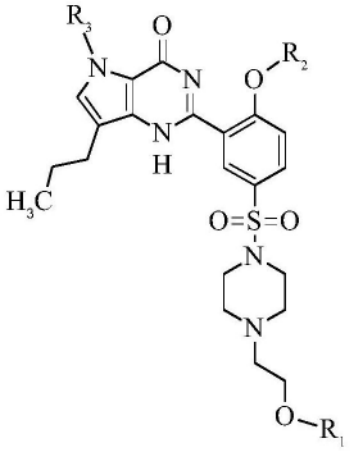
[0244] 本发明的另一个实施方案提供了眼科组合物,其包含化合物3-[(2S)-2,3-双(硝氧基)丙氧基]丙酸((IIIg)-OH)或化合物6-(硝氧基)己酸((IIIa)-OH)和至少一种药学上可接受的赋形剂和/或载剂。

[0245] 本发明的另一个实施方案提供了眼科组合物,其包含化合物3-[(2S)-2,3-双(硝氧基)丙氧基]丙酸((IIIg)-OH)或化合物6-(硝氧基)己酸((IIIa)-OH)和至少另一选自以下药物类别的活性剂:β-肾上腺素拮抗剂、前列腺素类似物、肾上腺素能激动剂、碳酸酐酶抑制剂、胆碱能激动剂、类固醇、胆碱酯酶抑制剂、可溶性鸟苷酸环化酶活化剂、Rho-激酶抑制剂或西那西呱。

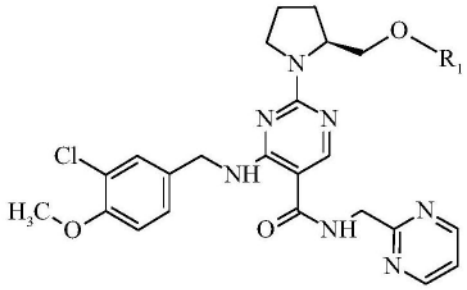
[0246] 组合物可以以一种包含适当混合比的两种活性化合物的剂型或作为药盒制备,该药盒用于同时或分开地施用以分开剂型制备的两种活性化合物。

[0247] 通用合成

[0248] 式(I)和式(II)的化合物

[0249] 

(I)



(II)

[0250] 其中:

[0251] R_1=-C(O)-(O-CH_2)$_y$(CH_2)$_m$-[O-(CH_2)$_n$]$_p$-(CH-ONO_2)$_q$-CH_2-ONO_2

[0252] y=0,

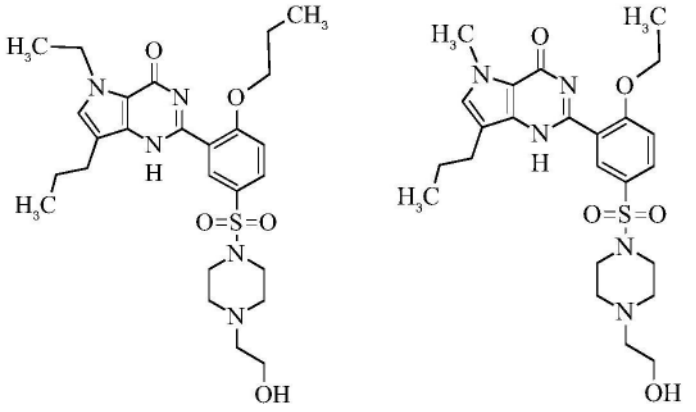
[0253] p是1或0,

[0254] q是1或0,

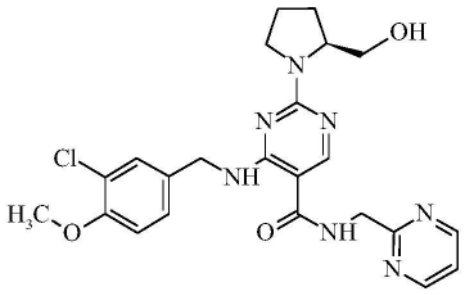
[0255] m是1至10范围内的整数;优选m为1至6,

[0256] n是1至6范围内的整数;优选n为1或2,

[0257] R_2是正丙基,且R_3是乙基,或R_2是乙基,且R_3是甲基,可通过使式A1、A2或A3的化合物

[0258] 

A1 , A2 ,

[0259] 

A3

[0260] 与式B1的化合物反应来制备得

[0261] HO-C(O)-$(CH_2)_m$-[O-$(CH_2)_n$]$_p$-$(CH\text{-}ONO_2)_q$-CH_2-ONO_2

[0262] B1

[0263] 其中p、q、m和n是如先前所定义;该反应是在非质子性极性/非极性溶剂诸如THF、DMF或CH_2Cl_2中,在偶联剂诸如N,N'-二环已基碳二亚胺(DCC)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDC)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HBTU)或1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化六氟磷酸盐(HATU)的存在下,在不同量的DMAP存在下,在-0℃至80℃范围内的温度下进行。

[0264] 或者,式(I)的化合物可通过使式A1、A2或A3的化合物与式B2的化合物反应来制备得:

[0265] X-C(O)-$(CH_2)_m$-[O-$(CH_2)_n$]$_p$-$(CH\text{-}ONO_2)_q$-CH_2-ONO_2

[0266] B2

[0267] 其中p、q、m和n是如先前所定义,且X是-Cl、对硝基苯氧基、五氟苯氧基或2,5-吡咯烷二酮,1-氧基;

[0268] 当X=-Cl时,反应是在碱诸如DMAP、吡啶或三乙胺或K_2CO_3、Cs_2CO_3的存在下,在非质子性/非极性溶剂诸如THF、DMF或CH_2Cl_2中,在-20℃至60℃范围内的温度下进行。

[0269] 当X选自对硝基苯氧基、五氟苯氧基或2,5-吡咯烷二酮,1-氧基时,反应是在非质子性极性/非极性溶剂诸如THF、DMF或CH_2Cl_2中,在DMAP的存在下,在有或无诸如三氟甲磺酸钪的催化剂下,在0℃至80℃范围内的温度下进行。

[0270] 化合物A1在文献中称为米罗那非(mirodenafil)。化合物A1和A2公开了于US 6,962,911。

[0271] 化合物A3在文献中称为阿伐那非(avanafil),其合成公开了于US 6,656,935。

[0272] 式B2的化合物一般是通过文献中已知的方法从化合物B1制备得。

[0273] 化合物B1是本领域中已知或可通过已知的方法从已知的化合物制备:例如,化合物B1可从式B3的对应醇

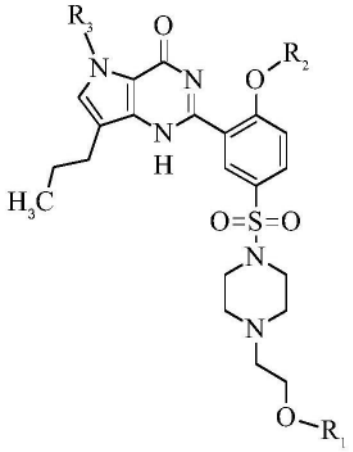
[0274] $HO\text{-}CH_2\text{-}(CH_2)_m\text{-}[O\text{-}(CH_2)_n]_p\text{-}(CH\text{-}ONO_2)_q\text{-}CH_2\text{-}ONO_2$

[0275] B3

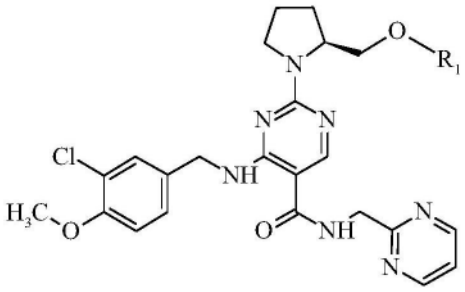
[0276] 其中m、n、p和q如以上所定义,通过利用已知的试剂诸如2,2,6,6-四甲基哌啶基氧基(TEMPO)或氧化钌(IV)/过碘酸钠氧化而制备。

[0277] 化合物(B1)的合成实例描述于WO2009/098113或WO2016/155906中。

[0278] 式(I)和式(II)的化合物,

[0279] 

(I)



(II)

[0280] 其中:

[0281] R_1=$-C(O)-(O-CH_2)_y(CH_2)_m-[O-(CH_2)_n]_p-(CH-ONO_2)_q-CH_2-ONO_2$

[0282] y=1,

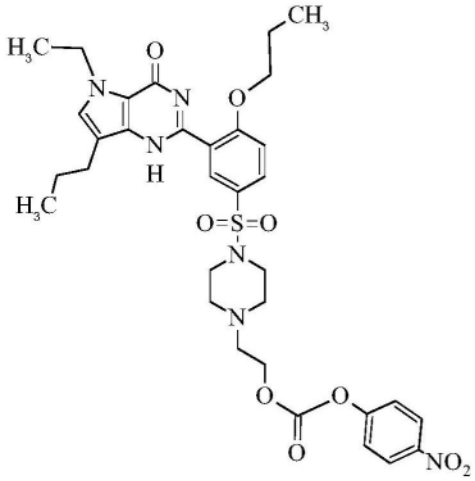
[0283] p是1或0,

[0284] q是1或0,

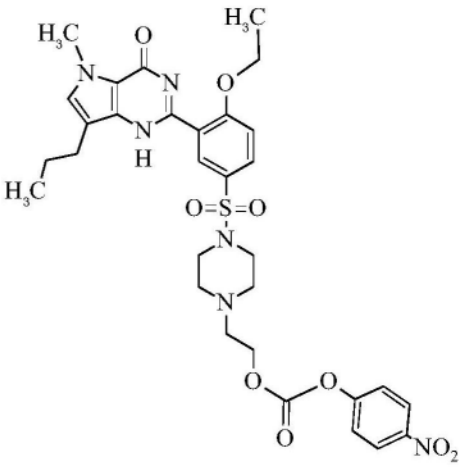
[0285] m是1至10范围内的整数;优选m为1至6,

[0286] n是1至6范围内的整数;优选n为1或2,

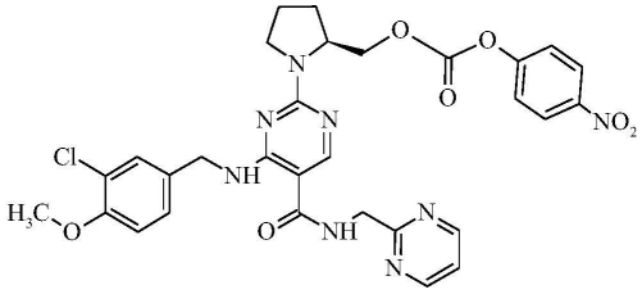
[0287] R_2是正丙基,且R_3是乙基,或R_2是乙基,且R_3是甲基,一般可通过使式A4、A5或A6的化合物

[0288] 

A4 ,



A5 ,

[0289] 

A6

[0290] 与一或多个当量的式B3的化合物反应来制备

[0291] $HO-CH_2-(CH_2)_m-[O-(CH_2)_n]_p-(CH-ONO_2)_q-CH_2-ONO_2$

[0292] B3

[0293] 其中p、q和n是如先前所定义;在有机或无机碱诸如DMAP、TEA、DIPEA的存在下,在有或无诸如$Sc(OTf)_3$的催化剂下,在非质子性极性/非极性溶剂诸如THF、DMF CH_2Cl-_2中,在介于-20℃至100℃间的范围内的温度下,依据文献中熟知的方法进行。

[0294] 式A4、A5和A6的化合物分别是通过本领域中已知的方法从化合物A1、A2和A3制备得。

[0295] 或者,化合物(I)和(II)可根据文献中所熟知的方法通过使化合物A1、A2或A3与式B4的化合物反应来制备

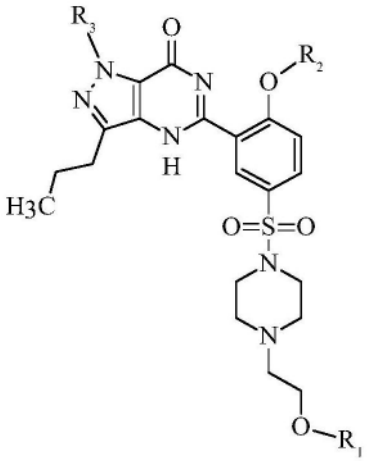
[0296] $pNO_2-C_6H_4-C(O)-O-CH_2-(CH_2)_m-[O-(CH_2)_n]_p-(CH-ONO_2)_q-CH_2-ONO_2$

[0297] B4

[0298] 其中p、q和n是如先前所定义;在有机或无机碱诸如DMAP、TEA、DIPEA的存在下,在有或无诸如$Sc(OTf)_3$的催化剂下,在非质子性极性/非极性溶剂诸如THF、DMF CH_2Cl-_2中,在介于-20℃至100℃间的范围内的温度下进行。

[0299] 式B4的化合物是通过本领域中已知的方法从化合物B3容易地制备得。

[0300] 式(Ib)的化合物

[0301] 

(Ib)

[0302] 其中：

[0303] R_1＝-C(O)-(O-CH_2)$_y$(CH_2)$_m$-[O-(CH_2)$_n$]$_p$-(CH-ONO_2)$_q$-CH_2-ONO_2

[0304] y＝0，

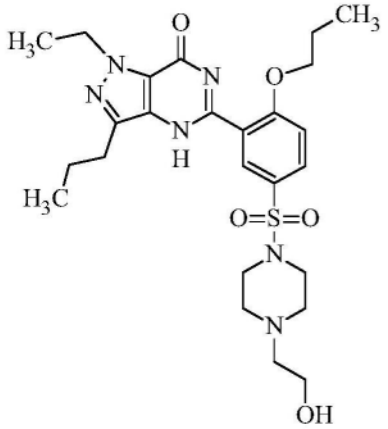
[0305] p是1或0，

[0306] q是1或0，

[0307] m是1至10范围内的整数；

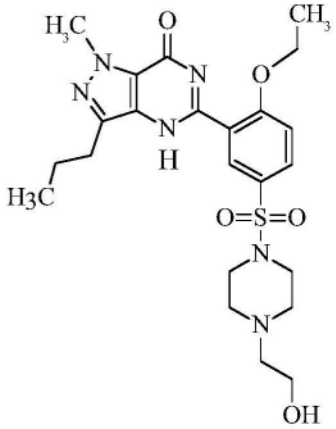
[0308] n是1至6范围内的整数；

[0309] R_2是正丙基，且R_3是乙基，或R_2是乙基，且R_3是甲基，可通过使式A1b、A2b的化合物

[0310] 

A1b

，



A2b

[0311] 与式B1的化合物反应来制备

[0312] HO-C(O)-(CH_2)$_m$-[O-(CH_2)$_n$]$_p$-(CH-ONO_2)$_q$-CH_2-ONO_2

[0313] B1

[0314] 其中p、q、m和n是如先前所定义；该反应是于非质子性极性/非极性溶剂诸如THF、DMF或CH_2Cl_2中，在偶联剂诸如N,N'-二环已基碳二亚胺(DCC)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDC)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HBTU)或1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化六氟磷酸盐(HATU)的存在下，在不同量的DMAP存在下，在-0℃至80℃范围内的温度下进行。

[0315] 或者，式(Ib)的化合物可通过使式A1b或A2b的化合物与式B2的化合物反应来制

备:

[0316] X-C(O)-$(CH_2)_m$-[O-$(CH_2)_n$]$_p$-(CH-ONO_2)$_q$-CH_2-ONO_2

[0317] B2

[0318] 其中p、q、m和n是如先前所定义,且X是-Cl、对硝基苯氧基、五氟苯氧基或2,5-吡咯烷二酮,1-氧基;

[0319] 当X=-Cl时,反应在碱诸如DMAP、吡啶或三乙胺或K_2CO_3、Cs_2CO_3的存在下在非质子性/非极性溶剂诸如THF、DMF或CH_2Cl_2中,在-20℃至60℃范围内的温度下进行。

[0320] 当X选自对硝基苯氧基、五氟苯氧基或2,5-吡咯烷二酮,1-氧基时,反应在非质子性极性/非极性溶剂诸如THF、DMF或CH_2Cl_2中,在DMAP的存在下,在有或无诸如三氟甲磺酸钪的催化剂下在0℃至80℃范围内的温度下进行。

[0321] EP 0 463 756中公开了化合物A1b和A2b。A2b称为罗地那非(lodenafil)。

[0322] 式B2的化合物是文献中已知的或一般通过文献中已知的方法从化合物B1制备。

[0323] 化合物B1是现有技术已知的或可通过已知的方法从已知的化合物制备得:例如,化合物B1可从式B3的对应醇来制备

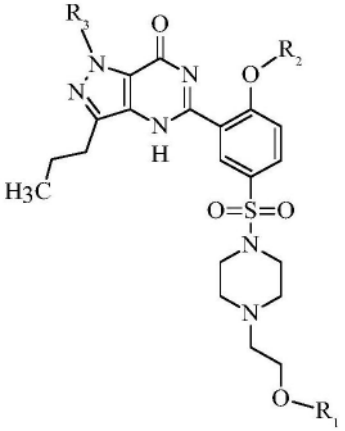
[0324] HO-CH_2-$(CH_2)_m$-[O-$(CH_2)_n$]$_p$-(CH-ONO_2)$_q$-CH_2-ONO_2

[0325] B3

[0326] 其中m、n、p和q如以上所定义,通过利用已知的试剂诸如2,2,6,6-四甲基哌啶基氧基(TEMPO)或氧化钌(IV)/过碘酸钠氧化来进行。

[0327] 化合物(B1)的合成实例描述于WO2009/098113或WO2016/155906中。

[0328] 式(Ib)的化合物

[0329] 

(Ib)

[0330] 其中:

[0331] R_1=-C(O)-(O-CH_2)$_y$$(CH_2)_m$-[O-$(CH_2)_n$]$_p$-(CH-$ONO_2$)$_q$-$CH_2$-$ONO_2$

[0332] y=1,

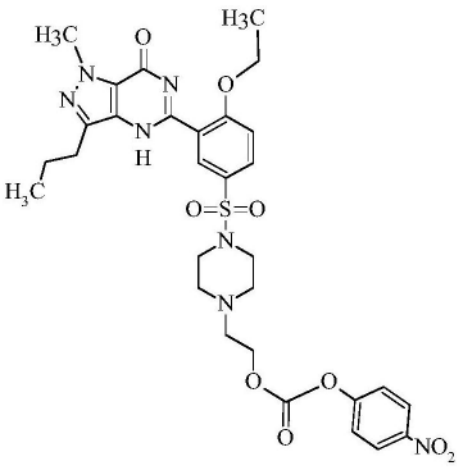
[0333] p是1或0,

[0334] q是1或0,

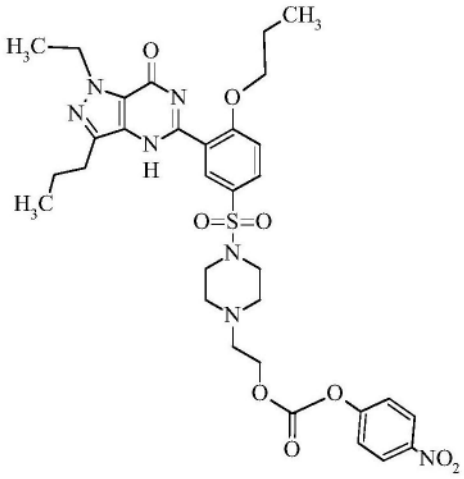
[0335] m是1至10范围内的整数;

[0336] n是1至6范围内的整数;

[0337] R_2是正丙基,且R_3是乙基(A5b),或R_2是乙基,且R_3是甲基(A4b),一般可通过使式A4b或A5b的化合物

[0338] 

A4b ,



A5b

[0339] 与一或多个当量的式B3的化合物反应来制备

[0340] $HO\text{-}CH_2\text{-}(CH_2)_m\text{-}[O\text{-}(CH_2)_n]_p\text{-}(CH\text{-}ONO_2)_q\text{-}CH_2\text{-}ONO_2$

[0341] B3

[0342] 其中m、p、q和n是如先前所定义;在有机或无机碱诸如DMAP、TEA、DIPEA的存在下,在有或无诸如$Sc(OTf)_3$的催化剂下在非质子性极性/非极性溶剂诸如THF、DMF $CH_2Cl\text{-}_2$中在介于-20℃至100℃间的范围内的温度下,根据文献中熟知的方法来进行。

[0343] 式A4b及A5b的化合物分别是通过本领域中已知的方法从化合物A2b及A1b制备得。

[0344] 或者,化合物(Ib)可根据文献中熟知的方法通过使化合物A1b或A2b与式B4的化合物反应来制备

[0345] $pNO_2\text{-}C_6H_4\text{-}C(O)\text{-}O\text{-}CH_2\text{-}(CH_2)_m\text{-}[O\text{-}(CH_2)_n]_p\text{-}(CH\text{-}ONO_2)_q\text{-}CH_2\text{-}ONO_2$

[0346] B4

[0347] 其中m、p、q和n是如先前所定义;在有机或无机碱诸如DMAP、TEA、DIPEA的存在下,在有或无诸如$Sc(OTf)_3$的催化剂下在非质子性极性/非极性溶剂诸如THF、DMF $CH_2Cl\text{-}_2$中在介于-20℃至100℃间的范围内的温度下进行。

[0348] 式B4的化合物通过本领域中已知的方法从化合物B3来制备。

[0349] 词汇表

[0350] ACN:乙腈

[0351] AC_2O:乙酸酐

[0352] DCC:二环已基碳二亚胺

[0353] DCM:二氯甲烷

[0354] DIPEA:N,N-二异丙基乙胺

[0355] DMF:N,N-二甲基甲酰胺

[0356] DMSO:二甲亚砜

[0357] DMAP:4-二甲基氨基吡啶

[0358] EtOAc:乙酸乙酯

[0359] Et_2O:乙醚

[0360] EtOH:乙醇

[0361] iPrOH:异丙醇

[0362] NBS:N-溴琥珀酰亚胺

[0363] MTBE:甲基叔丁基醚

[0364] TEA:三乙胺

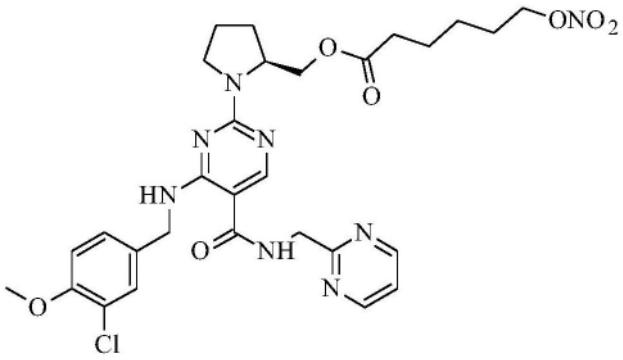
[0365] TEMPO:2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧基

[0366] THF:四氢呋喃

[0367] PhP_3:三苯膦

[0368] 实施例1

[0369] 6-(硝氧基)己酸(S)-(1-(4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5-(嘧啶-2-基甲基氨基甲酰基)嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基)甲酯(化合物(9))

[0370] 

(9)

[0371] 向阿伐那非(1.00g,2.07mmol)在无水DCM(15ml)中的溶液中添加DMAP(252mg,2.07mmol)、DCC(512mg,2.48mmol)和6-(硝氧基)己酸(440mg,2.48mmol)。

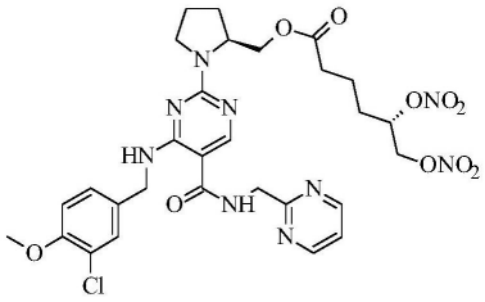
[0372] 将该混合物在室温下搅拌过夜,然后用DCM和水稀释。使两相分离,并用DCM萃取水层两次。将合并的有机萃取物经$MgSO_4$干燥,并在减压下浓缩。通过反相色谱(H_2O/含有0.1%甲酸的CH_3CN,自70:30至40:60)纯化残余物。

[0373] 将残余物溶解在DCM中,并用$NaHCO_3$的饱和水溶液洗涤此溶液。然后,用DCM萃取水层两次。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥,并在减压下浓缩,得到1.23g的期望产物(化合物(9))(收率:93.0%)。

[0374] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.19(s,1H),8.81(m,1H),8.75(d,J=4.9Hz,2H),8.54(m,1H),7.50-7.14(m,3H),7.06(s,1H),4.54(m,4H),4.37-3.90(m,3H),3.81(s,3H),3.59-3.39(m,4H),2.32(t,J=7.1Hz,2H),2.09-1.73(m,4H),1.66-1.52(m,4H),1.32(dt,J=5.2,7.5Hz,2H)。

[0375] 实施例2

[0376] (5S)-5,6-双(硝氧基)己酸[(2S)-1-(4-{[(3-氯-4-甲氧基苯基)甲基]氨基}-5-{[(嘧啶-2-基)甲基]氨基甲酰基}嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基]甲酯(化合物(10)-(5S)-异构体)

[0377] 

(10)-(5S)

[0378] 向阿伐那非(120mg,0.248mmol)在无水DCM(1.5ml)中的溶液中添加DMAP(30mg,0.248mmol)、DCC(56mg,0.273mmol)和(5S)-5,6-双(硝氧基)己酸(65mg,0.273mmol)。

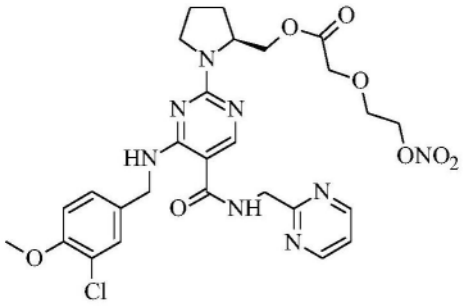
[0379] 将该混合物在室温下搅拌过夜,然后用DCM和水稀释。使两相分离,并用DCM萃取水相两次。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥,并在减压下浓缩。通过反相色谱(H_2O/含有0.01%甲酸的CH_3CN,自70:30至40:60)纯化残余物。

[0380] 在纯化后,将DCM和$NaHCO_3$的饱和溶液添加至残余物。使两相分离,并用DCM萃取水相两次。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥,并在减压下浓缩,得到165mg的期望产物(化合物(10)-(5S)-异构体)(收率:94.5%)。

[0381] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.16(t,J=6.0Hz,1H),8.79(m,1H),8.75(d,J=4.9Hz,2H),8.54(s,1H),7.38(t,J=4.9Hz,1H),7.34-7.23(m,1H),7.19(d,J=7.4Hz,1H),7.05(t,J=9.8Hz,1H),5.41(m,1H),4.91(m,1H),4.71(m,1H),4.54(m,4H),4.16(m,3H),3.98(s,3H),3.50(m,2H),2.38(t,J=6.7Hz,2H),1.92(m,4H),1.79-1.51(m,4H)。

[0382] 实施例3

[0383] 2-(2-(硝氧基)乙氧基)乙酸(S)-(1-(4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5-(嘧啶-2-基甲基氨基甲酰基)嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基)甲酯(化合物(11))

[0384] 

(11)

[0385] 向阿伐那非(160mg,0.331mmol)在无水DCM(1.5ml)中的溶液中添加DMAP(40mg,0.327mmol)、DCC(82mg,0.397mmol)和2-(2-(硝氧基)乙氧基)乙酸(82mg,0.497mmol)。

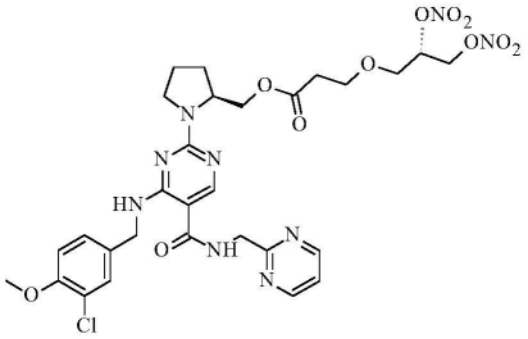
[0386] 将该混合物在室温下搅拌过周末,然后用DCM和水稀释。使两相分离,并用DCM萃取水相两次。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥,并在减压下浓缩。通过反相色谱(H_2O/含有0.01%甲酸的CH_3CN,自90:10至65:35)纯化残余物。

[0387] 在纯化后,将DCM和$NaHCO_3$的饱和溶液添加至残余物。使两相分离,并用DCM萃取水相两次。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥,并在减压下浓缩,得到109mg的期望产物(化合物(11))(收率:52%)。

[0388] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.16(t,J=6.0Hz,1H),8.79(s,1H),8.75(d,J=4.9Hz,2H),8.54(s,1H),7.38(t,J=4.9Hz,1H),7.24(m,1H),7.06(s,1H),4.70(m,2H),4.54(m,4H),4.26(dd,J=10.5,3.4Hz,1H),4.18(s,2H),3.80(s,3H),3.78(m,2H),3.50(m,2H),2.02-1.79(m,4H)。

[0389] 实施例4

[0390] 3-[(2S)-2,3-双(硝氧基)丙氧基]丙酸[(2S)-1-(4-{[(3-氯-4-甲氧基苯基)甲基]氨基}-5-{[(嘧啶-2-基)甲基]氨基甲酰基}嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基]甲酯(化合物(12)-(2S)-异构体)

[0391] 

(12)-(2S)

[0392] 向阿伐那非(160mg,0.331mmol)和3-[(2S)-2,3-双(硝氧基)丙氧基]丙酸4-硝基苯基酯(82mg,0.497mmol)在无水DCM(1.5ml)中的溶液中添加DMAP(40mg,0.327mmol)。

[0393] 将该混合物在室温下搅拌过周末,然后用DCM和水稀释。使两相分离,并用DCM萃取水相两次。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥,并在减压下浓缩。通过反相色谱(H_2O/含有0.01%甲酸的CH_3CN,自85:15至55:45)纯化残余物。

[0394] 在纯化后,将DCM和$NaHCO_3$的饱和溶液添加至残余物。使两相分离,并用DCM萃取水相两次。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥,并在减压下浓缩,得到227mg的期望产物(化合物(12)-(2S)-异构体)(收率:95.0%)。

[0395] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.16(t,J=6.0Hz,1H),8.78(s,1H),8.75(d,J=4.9Hz,1H),8.53(s,1H),7.38(t,J=4.9Hz,1H),7.34-7.16(m,1H),7.05(t,J=9.4Hz,1H),5.55(q,1H),4.89(d,J=12.9Hz,1H),4.75(m,1H),4.54(m,4H),4.41-3.93(m,3H),3.80(s,3H),3.78-3.63(m,4H),3.51(m,2H),2.57(t,J=6.1Hz,2H),1.92(m,4H)。

[0396] 3-[(2S)-2,3-双(硝氧基)丙氧基]丙酸4-硝基苯基酯的合成

[0397] 步骤1:(S)-4-(烯丙氧基甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环的合成

[0398] 将NaH(60%)(3.4g;85.54mmol)连同S(+)-1,2-亚异丙基甘油(5.65g;42.75mmol)和15-冠醚-5(0.9g;4.28mmol)一起混悬于无水THF(140ml)中。

[0399] 使混合物冷却至0℃并逐滴添加烯丙溴(7.2ml;85.54mmol)。将该混悬液在室温下搅拌6小时,然后在0℃下逐滴添加NH_4Cl饱和溶液(100ml)和接着用Et_2O(3X 100ml)萃取混合物。将合并的有机层用盐水洗涤一次,并小心地在减压下浓缩。通过快速色谱(Biotage SP4仪器,SNAP 100柱,等度洗脱Et_2O/环己烷1:9)纯化残余物,得到5.8g(收率78.5%)的标题化合物((S)-4-(烯丙氧基甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环)。

[0400] ^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ6.00-5.78(m,1H),5.35-5.13(m,2H),4.35-4.21(m,

1H),4.11-3.98(m,3H),3.73(m,1H),3.57-3.40(m,2H),1.51-1.32(m,6H)。

[0401] 步骤2:(S)-3-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基)丙-1-醇的合成

[0402] 向在0℃下经冷却的(S)-4-(烯丙氧基甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环(2.0g,10.64mmol)在无水THF(180ml)中的经搅拌溶液中逐滴添加9BBN 0.5M(241.8ml,121mmol)。将反应在0℃下搅拌30分钟,并在室温下过夜。使反应混合物在0℃下冷却,并连同H_2O_2 30%(58ml)一起添加NaOH 2N(84ml)。将该混合物用Et_2O(100ml)和NaOH 1N(100ml)稀释。使两相分离,并用Et_2O(3X 120ml)萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤一次,经Na_2SO_4干燥,并在减压下浓缩。通过快速色谱(Biotage SP4仪器,SNAP 100柱,EtOAC在环已烷中,在10c.v.中自30%至80%)纯化残余物,得到6.4g(收率:100%)的标题化合物((S)-3-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基)丙-1-醇)。

[0403] ^1H NMR(300MHz,氯仿-d)δ4.35-4.20(m,1H),4.11-4.01(m,1H),3.85-3.63(m,5H),3.58-3.46(m,2H),1.97-1.80(m,2H),1.45(s,3H),1.38(s,3H)。

[0404] 步骤3:(S)-3-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基)丙酸的合成

[0405] 向在0℃下经冷却的(S)-3-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基)丙-1-醇(2.03g;10.51mmol)在丙酮(50ml)中的溶液中添加$NaHCO_3$饱和溶液(56ml)、NaBr(0.45g,4.20mmol)和TEMPO(0.34g,2.10mmol)。然后分批添加三氯异氰脲酸(4.91g,21.02mmol)。使混合物达到室温并搅拌3小时。然后将该混合物在0℃下冷却并缓慢地添加异丙醇(20ml)。将该混合物在0℃下搅拌30分钟。观察到形成白色固体。过滤掉沉淀物并浓缩溶剂。将NaOH 2N添加至残余物(pH=12),并用EtOAc洗涤水溶液两次。向水相中添加HCl 1N直至pH 2-3,并将其用EtOAc(5x 50ml)进行萃取。使合并的有机相经Na_2SO_4干燥,然后蒸发得到0.82g(收率:38%)的标题化合物((S)-3-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基)丙酸)。

[0406] ^{1}HNMR(300MHz,氯仿-d)δ4.34-4.16(m,1H),4.11-3.97(m,1H),3.85-3.68(m,3H),3.63-3.42(m,2H),2.74-2.55(m,2H),1.41(s,3H),1.35(s,3H)。

[0407] 步骤4:3-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基)丙酸(S)-4-硝基苯基酯的合成

[0408] 向(S)-3-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基)丙酸(0.82g,4.02mmol)、DCC(0.83mg,4.02mmol)和DMAP(0.1g,0.80mmol)在DCM(15ml)中的溶液中分批添加4-硝基酚(0.56g;4.02mmol)。将该混合物在室温下搅拌过夜,然后过滤掉沉淀物并蒸发溶剂。通过快速色谱(Biotage SP4仪器,EtOAc在环已烷中,在12CV中自5%至50%)纯化残余物,得到0.97g的标题化合物(3-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基)丙酸(S)-4-硝基苯基酯)(收率:74%)。

[0409] ^1H NMR(300MHz,氯仿-d)δ8.33-8.21(m,2H),7.37-7.20(m,2H),4.37-4.20(m,1H),4.09-4.00(m,1H),3.96-3.84(m,2H),3.80-3.66(m,1H),3.63-3.47(m,2H),2.96-2.78(m,2H),1.42(s,3H),1.36(s,3H)。

[0410] 步骤5:3-(2,3-二氢xy丙氧基)丙酸(R)-4-硝基苯基酯硝基苯基酯的合成

[0411] 向3-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基)丙酸(S)-4-硝基苯基酯(0.97g,2.97mmol)在THF(10ml)中的经搅拌溶液中添加HCl 3N(2ml),并将溶液在室温下搅拌4小时。然后添加EtOAc(5ml)和H_2O(5ml),并使两相分离。用EtOAc(2x5 ml)萃取水相。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,并在减压下浓缩得到0.89g的标题化合物(3-(2,3-二羟

基丙氧基)丙酸(R)-4-硝基苯基酯),其未经进一步纯化即使用于下一步骤。

[0412] 步骤6:3-[(2S)-2,3-双(硝氧基)丙氧基]丙酸4-硝基苯基酯的合成

[0413] 在-40℃下向Ac_2O(0.76ml,8.07mmol)在DCM(5ml)中的溶液中逐滴添加发烟HNO_3(0.38ml,9.32mmol)。然后逐滴添加3-(2,3-二羟基丙氧基)丙酸(R)-4-硝基苯基酯(0.89g,3.11mmol)在DCM(7ml)中的溶液。使混合物达到0℃并搅拌4小时。然后将该混合物倒入冰中并分批添加$NaHCO_3$。使两相分离,并用DCM洗涤水相两次。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥并浓缩得到0.56g的标题化合物(3-[(2S)-2,3-双(硝氧基)丙氧基]丙酸4-硝基苯基酯)(两步骤的收率:38%)。

[0414] ^1H NMR(300MHz,氯仿-d)δ8.35-8.22(m,2H),7.35-7.22(m,2H),5.48-5.34(m,1H),4.88-4.73(m,1H),4.73-4.56(m,1H),3.94-3.85(m,2H),3.85-3.77(m,2H),2.88(t,2H)。

[0415] 3-[(2S)-2,3-双(硝氧基)丙氧基]丙酸(化合物(IIIg)-OH)的合成

[0416] 将3-[(2S)-2,3-双(硝氧基)丙氧基]丙酸4-硝基苯基酯(步骤6)(500mg,1.33mmol)在5ml的EtOH/THF的1/1(体积/体积)混合物中的溶液冷却至0℃。然后在45分钟内将1.33ml(2.66mmol)的2N NaOH溶液逐滴添加至经搅拌的溶液。

[0417] 使混合物在搅拌下留置1小时。然后在真空中移除有机溶剂并添加EtOAc(25ml)和水(25ml)。移除有机相,并使用HCl 2N将水相的pH设定至1。将水相用DCM(2x15 ml)萃取,经硫酸钠干燥,并在真空中蒸发。

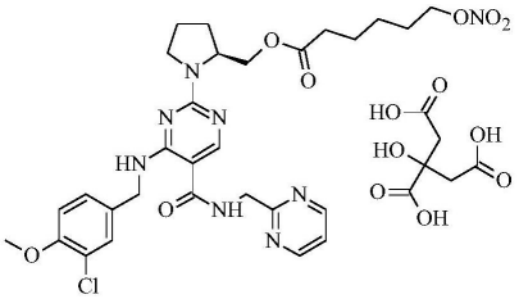
[0418] 所得粗产物在4g 25μC18短柱上使用(ACN)/(H_2O+0.1%HCOOH)在30分钟内自5/95至30/70的梯度纯化。

[0419] 汇集含有干净产物的洗脱级分,并冻干得到210mg的标题化合物(3-[(2S)-2,3-双(硝氧基)丙氧基]丙酸的透明油)(收率61%)。

[0420] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.43-2.48(m,2H),3.61-3.78(m,4H),4.76(dd,J=12.89,6.54Hz,1H),4.92(dd,J=12.89,2.93Hz,1H),5.54-5.59(m,1H),12.23(br s,1H)。

[0421] 实施例5

[0422] 6-(硝氧基)己酸(S)-(1-(4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5-(嘧啶-2-基甲基氨基甲酰基)嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基)甲酯2-羟基丙烷-1,2,3-三羧酸盐((化合物(9)柠檬酸盐)

[0423] 

(9)柠檬酸盐

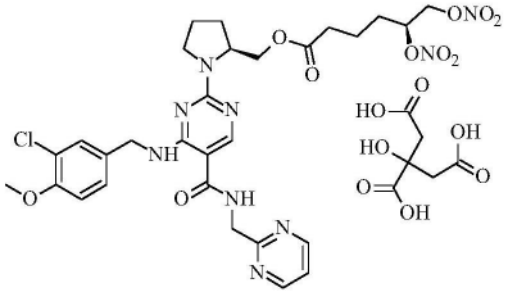
[0424] 向如实施例1中所述而制备的化合物(9)(100mg,0.155mmol)在甲醇(1.5ml)中的溶液中添加单水合柠檬酸(33mg,0.155mmol)。将该混合物在室温下搅拌10分钟,然后浓缩

并用MTBE洗涤固体。过滤固体并在减压下干燥,得到125mg的期望产物(化合物(9)柠檬酸盐)(粗收率:96.6%)。

[0425] ^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d-6)δ12.39-12.36(m,3H),9.19(s,1H),8.80(m,1H),8.75(d,J=4.9Hz,2H),8.53(m,1H),7.42-7.15(m,3H),7.06(m,1H),4.65-4.38(m,6H),4.37-4.11(m,3H),3.80(s,3H),3.59-3.39(m,2H),2.75(d,J=15.4Hz,2H),2.65(d,J=15.4Hz,2H),2.32(m,2H),2.05-1.80(m,4H),1.47-1.08(m,4H),1.32(q,2H)。

[0426] 实施例6

[0427] (5S)-5,6-双(硝氧基)己酸((S)-1-(4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5-(嘧啶-2-基甲基氨基甲酰基)嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基)甲酯2-羟基丙烷-1,2,3-三羧酸盐(化合物(10)-(5S)-异构体,柠檬酸盐)

[0428] 

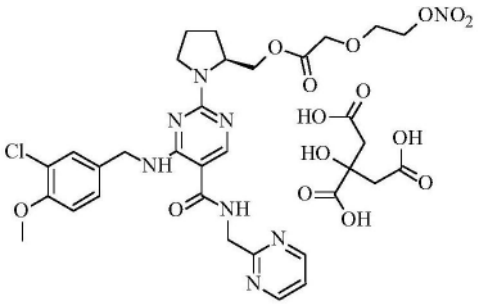
(10)-(5S)柠檬酸盐

[0429] 向如实施例2中所述而制备的化合物(10)-(5S)-异构物(165mg,0.234mmol)在甲醇(1.5ml)中的溶液中添加单水合柠檬酸(49mg,0.233mmol)。将该混合物在室温下搅拌10分钟,然后浓缩并用乙醚洗涤残余物。过滤固体并在减压下干燥,得到205mg的期望产物(化合物(10)-(5S)-异构体-柠檬酸盐)(粗收率:97.8%)。

[0430] ^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d-6)δ12.37(s,3H),9.18(s,1H),8.85-8.70(m,3H),8.53(m,1H),7.42-7.36(m,2H),7.34-7.15(m,1H),7.10-7.01(m,1H),5.41(m,1H),4.91(d,J=12.4Hz,1H),4.70(m,1H),4.63-4.42(m,4H),4.38-3.92(m,3H),3.81(s,3H),3.51(m,2H),2.75(d,J=15.4Hz,2H),2.66(d,J=15.4Hz,2H),2.38(m,2H),1.92(m,4H),1.79-1.58(m,4H)。

[0431] 实施例7

[0432] 2-(2-(硝氧基)乙氧基)乙酸(S)-(1-(4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5-(嘧啶-2-基甲基氨基甲酰基)嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基)甲酯2-羟基丙烷-1,2,3-三羧酸盐(化合物(11)柠檬酸盐)

[0433] 

(11)-柠檬酸盐

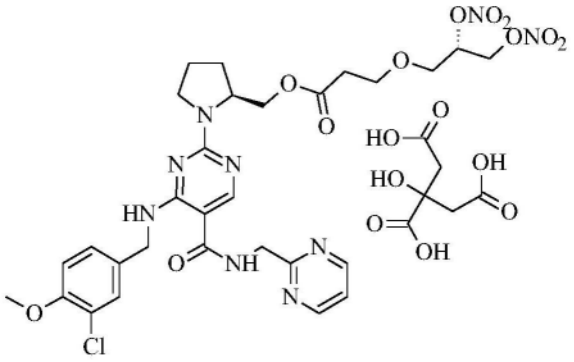
[0434] 向如实施例3中所述而制备的化合物11(109mg,0.173mmol)在甲醇(1.0ml)中的溶

液中添加单水合柠檬酸(36mg,0.171mmol)。将该混合物在室温下搅拌10分钟,然后浓缩并用乙醚洗涤残余物。过滤固体并在减压下干燥,得到139mg的期望产物(化合物(11)柠檬酸盐)(粗收率:97.6%)。

[0435] ^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d-6)δ12.36(s,3H),9.18(s,1H),8.85-8.72(m,3H),8.53(m,1H),7.41-7.35(m,2H),7.34-7.15(m,1H),7.06(m,1H),4.70-4.64(m,2H),4.62-4.46(m,4H),4.40-3.99(m,5H),3.80(s,3H),3.78(m,2H),3.58-3.43(m,2H),2.75(d,J=15.4Hz,2H),2.66(d,J=15.4Hz,2H),1.93(m,4H)。

[0436] 实施例8

[0437] 3-((S)-2,3-双(硝氧基)丙氧基)丙酸((S)-1-(4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5-(嘧啶-2-基甲基氨基甲酰基)嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基)甲酯2-羟基丙烷-1,2,3-三羧酸盐(化合物(12)-(2S)-异构体,柠檬酸盐)

[0438] 

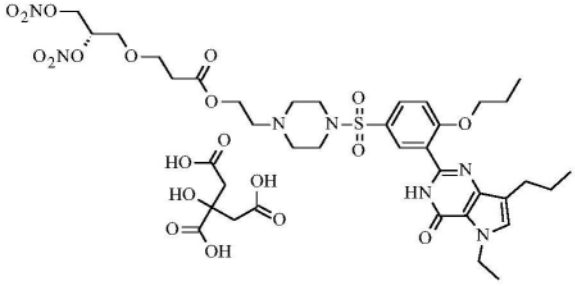
(12)-(2S)柠檬酸盐

[0439] 向如实施例4中所述而制备的化合物12,(2S)-异构体(227mg,0.315mmol)在甲醇(2ml)中的溶液中添加单水合柠檬酸(66mg,0.315mmol)。将该混合物在室温下搅拌10分钟,然后浓缩并用乙醚洗涤残余物。过滤固体并在减压下干燥,得到280mg的期望产物(化合物(12)-(2S)-异构体,柠檬酸盐)(粗收率:97.4%)。

[0440] ^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d-6)δ12.35(s,3H),9.18(s,1H),8.77(m,2H),8.55(m,1H),7.46-7.33(m,1H),7.34-7.17(m,1H),7.06(dd,J=16.6,8.3Hz,1H),5.55(s,1H),4.81(m,4H),4.63-4.42(m,4H),4.38-3.96(m,3H),3.81(s,3H),3.71(m,2H),3.57-3.42(m,2H),2.75(d,J=15.4Hz,2H),2.65(d,J=15.4Hz,2H),2.57(t,J=5.9Hz,2H),1.92(m,4H)。

[0441] 实施例9

[0442] 3-[2,3-双(硝氧基)丙氧基]丙酸(S)-2-(4-(3-(5-乙基-4-氧代-7-丙基-4,5-二氢-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)-4-丙氧基苯基磺酰基)哌嗪-1-基)乙酯柠檬酸盐(化合物(1)-(2S)-异构体,柠檬酸盐)

[0443] 

(1)-(2S)柠檬酸盐

[0444] 向米罗那非(500mg,0.940mmol)和3-[(2S)-2,3-双(硝氧基)丙氧基]丙酸4-硝基苯基酯(参见实施例4)(423mg,1.128mmol)在无水DCM(5ml)中的溶液中添加DMAP(115mg,0.940mmol)。

[0445] 将该混合物在室温下搅拌48小时,然后用DCM和水稀释。使两相分离,并用DCM萃取水相两次。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥,并在减压下浓缩。通过反相色谱(H_2O/含有0.01%甲酸的CH_3CN,自70:30至20:80)纯化残余物。

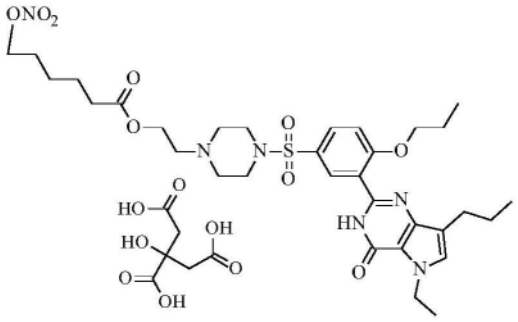
[0446] 在纯化后,将DCM和$NaHCO_3$的饱和溶液添加至残余物。使两相分离,并用DCM萃取水相两次。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥,并在减压下浓缩,得到540mg的3-(3-硝基-2-(硝氧基)丙氧基)丙酸(S)-2-(4-(3-(5-乙基-4-氧代-7-丙基-4,5-二氢-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)-4-丙氧基苯基磺酰基)哌嗪-1-基)乙酯(化合物(1),收率:75.0%)。

[0447] 将化合物(1)(295mg,0.384mmol)再溶解在甲醇(1.5ml)中,并添加单水合柠檬酸(81mg,0.384mmol)。将该混合物在室温下搅拌10分钟,然后浓缩并用乙醚洗涤固体。过滤固体并在减压下干燥,得到361mg的标题化合物(化合物(1)-(2S)-异构体,柠檬酸盐)(粗收率:98%)。

[0448] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d-6)δ2.30(bs,1H),7.89(d,J=2.4Hz,1H),7.80(dd,J=8.8,2.5Hz,1H),7.38(d,J=8.9Hz,1H),7.31(s,1H),5.53m,J=10.3,6.7,3.9Hz,1H),4.88(dd,J=12.8,3.0Hz,1H),4.72(dd,J=12.9,6.5Hz,1H),4.37(q,J=7.1Hz,2H),4.10(dt,J=11.4,6.0Hz,4H),3.77-3.58(m,4H),2.90(s,4H),2.75(d,J=15.4Hz,2H),2.65(d,J=15.4Hz,2H),2.61-2.52(m,10H),1.80-1.58(m,4H),1.36(t,J=7.1Hz,3H),0.97(t,3H),0.94(t,3H)。

[0449] 实施例10

[0450] 6-(硝氧基)己酸2-(4-(3-(5-乙基-4-氧代-7-丙基-4,5-二氢-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)-4-丙氧基苯基磺酰基)哌嗪-1-基)乙酯柠檬酸盐(化合物(4)柠檬酸盐);

[0451] 

(4)柠檬酸盐

[0452] 向米罗那非(500mg,0.940mmol)在无水DCM(5ml)中的溶液中添加DMAP(115mg,0.940mmol)、DCC(233mg,1.128mmol)和6-(硝氧基)己酸(200mg,1.128mmol)。

[0453] 将该混合物在室温下搅拌过夜,然后用DCM和水稀释。使两相分离,并用DCM萃取水层两次。将合并的有机萃取物经$MgSO_4$干燥,并在减压下浓缩。通过反相色谱(H_2O/含有0.1%甲酸的CH_3CN,自70:30至20:80)纯化残余物。

[0454] 在纯化后,将DCM和$NaHCO_3$的饱和溶液添加至残余物。使两相分离,并用DCM萃取水相两次。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥,并在减压下浓缩,得到450mg的6-(硝氧基)己酸2-(4-(3-(5-乙基-4-氧代-7-丙基-4,5-二氢-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)-4-丙氧基苯基

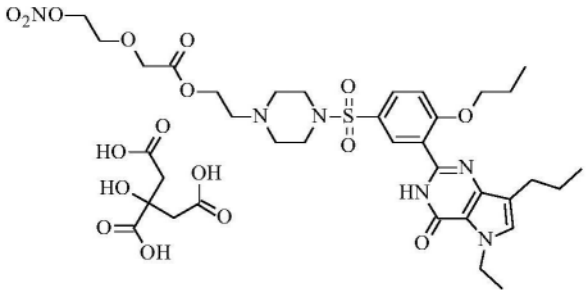
磺酰基)哌嗪-1-基)乙酯(化合物(4),收率:69.0%)。

[0455] 向化合物(4)(200mg,0.290mmol)在甲醇(1.5ml)中的溶液中添加单水合柠檬酸(61mg,0.290mmol)。将该混合物在室温下搅拌10分钟,然后浓缩并用乙醚洗涤固体。过滤固体并在减压下干燥,得到253mg的标题化合物(化合物(4)柠檬酸盐)(收率98.8%)。

[0456] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d-6)δ11.67(s,1H),7.90(d,J=2.4Hz,1H),7.80(dd,J=8.8,2.5Hz,1H),7.38(d,J=8.9Hz,1H),7.31(s,1H),4.47-4.32(m,4H),4.09(dt,J=11.3,6.0Hz,4H),2.90(s,4H),2.75(d,J=15.4Hz,2H),2.65(d,J=15.4Hz,2H),2.55(ddd,J=11.8,8.4,4.7Hz,8H),2.26(t,J=7.3Hz,2H),1.81-1.69(m,2H),1.69-1.55(m,4H),1.50(m,2H),1.39-1.33(m,3H),1.29(q,2H),0.94(m,6H)。

[0457] 实施例11

[0458] 2-羟基丙烷-1,2,3-三羧酸[2-(硝氧基)乙氧基]乙酸2-{4-[3-(5-乙基-4-氧代-7-丙基-4,5-二氢-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)-4-丙氧基苯-1-磺酰基]哌嗪-1-基}乙酯(化合物(2)柠檬酸盐)

[0459] 

(2)柠檬酸盐

[0460] 向米罗那非(500mg,0.940mmol)在无水DCM(5ml)中的溶液中添加DMAP(115mg,0.940mmol)、DCC(233mg,1.128mmol)和[2-(硝氧基)乙氧基]乙酸(186mg,1.128mmol)。

[0461] 将该混合物在室温下搅拌48小时,然后用DCM和水稀释。使两相分离,并用DCM萃取水相两次。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥,并在减压下浓缩。通过反相色谱(H_2O/含有0.1%甲酸的CH_3CN,自70:30至40:60)纯化残余物。

[0462] 在纯化后,将DCM和$NaHCO_3$的饱和溶液添加至残余物。使两相分离,并用DCM萃取水相两次。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥,并在减压下浓缩,得到338mg的[2-(硝氧基)乙氧基]乙酸2-{4-[3-(5-乙基-4-氧代-7-丙基-4,5-二氢-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)-4-丙氧基苯-1-磺酰基]哌嗪-1-基}乙酯(化合物(2),收率:53.0%)。

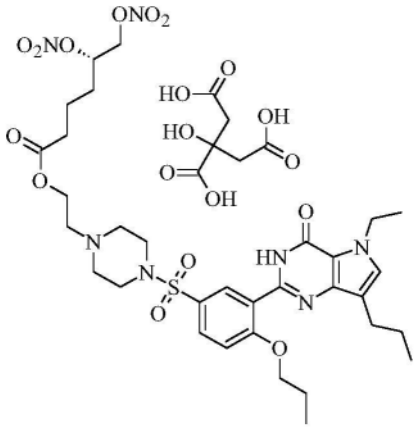
[0463] 向化合物(2)(172mg,0.253mmol)在甲醇(1.5ml)中的溶液中添加单水合柠檬酸(53mg,0.276mmol)。将该混合物在室温下搅拌10分钟,然后浓缩并用乙醚洗涤固体。过滤固体并在减压下干燥,得到220mg的标题化合物(化合物(2)柠檬酸盐)(粗收率:99.8%)。

[0464] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d-6)δ11.68(s,1H),7.90(t,J=5.8Hz,1H),7.80(m,1H),7.38(d,J=8.9Hz,1H),7.31(s,1H),4.67-4.59(m,2H),4.45-4.27(m,2H),4.20-4.04(m,6H),3.78-3.71(q,2H),2.90(s,4H),2.75(t,J=15.4Hz,2H),2.65(t,J=15.4Hz,2H),2.61-2.52(m,8H),1.81-1.55(m,4H),1.36(t,J=7.1Hz,3H),0.94(t,6H)。

[0465] 实施例12

[0466] 5,6-双(硝氧基)己酸(S)-2-(4-(3-(5-乙基-4-氧代-7-丙基-4,5-二氢-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)-4-丙氧基苯基磺酰基)哌嗪-1-基)乙酯柠檬酸盐(化合物(3)-(5S)

异构体,柠檬酸盐)

[0467] 

(3)-(5S)柠檬酸盐

[0468] 向米罗那非(500mg,0.940mmol)在无水DCM(5ml)中的溶液中添加DMAP(115mg,0.940mmol)、DCC(233mg,1.128mmol)和(5S)-5,6-双(硝氧基)己酸(270mg,1.128mmol)。

[0469] 将该混合物在室温下搅拌过夜,然后用DCM和水稀释。使两相分离,并用DCM萃取水相两次。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥,并在减压下浓缩。通过反相色谱(H_2O/含有0.1%甲酸的CH_3CN,自70:30至40:60)纯化残余物。

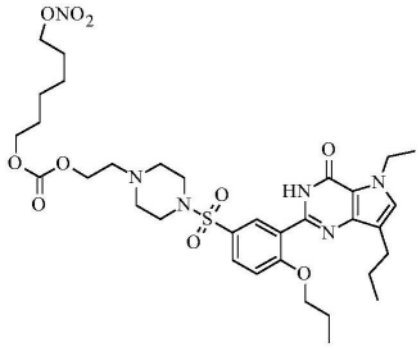
[0470] 在纯化后,将DCM和$NaHCO_3$的饱和溶液添加至残余物。使两相分离,并用DCM萃取水相两次。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥,并在减压下浓缩,得到550mg的5,6-双(硝氧基)己酸(S)-2-(4-(3-(5-乙基-4-氧代-7-丙基-4,5-二氢-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)-4-丙氧基苯基磺酰基)哌嗪-1-基)乙酯(化合物(3),收率:77.8%)。

[0471] 向化合物(3)(207mg,0.275mmol)在甲醇(1.5ml)中的溶液中添加单水合柠檬酸(58mg,0.302mmol)。将该混合物在室温下搅拌10分钟,然后浓缩并用乙醚洗涤固体。过滤固体并在减压下干燥,得到254mg的标题化合物(化合物(3)-(5S)异构体,柠檬酸盐)(收率:97.8%)。

[0472] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d-6)δ11.67(s,1H),7.89(d,J=2.4Hz,1H),7.80(dd,J=8.8,2.5Hz,1H),7.38(d,J=8.9Hz,1H),7.31(s,1H),5.38(m,J=13.1,5.9,2.6Hz,1H),4.89(dd,J=12.9,2.6Hz,2H),4.70(m,2H),4.37(q,J=7.1Hz,2H),4.09(dt,J=11.3,6.0Hz,4H),2.90(s,4H),2.75(t,2H),2.65(d,J=15.4Hz,2H),2.61-2.52(m,8H),2.32(t,J=7.1Hz,2H),1.82-1.55(m,8H),1.36(t,J=7.1Hz,3H),0.94(t,6H)。

[0473] 实施例13

[0474] 碳酸2-(4-(3-(5-乙基-4-氧代-7-丙基-4,5-二氢-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)-4-丙氧基苯基磺酰基)哌嗪-1-基)乙酯6-(硝氧基)己酯(化合物(5))

[0475] 

(5)

[0476] 步骤1:碳酸2-(4-((3-(5-乙基-4-氧代-7-丙基-4,5-二氢-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)-4-丙氧基苯基)磺酰基)哌嗪-1-基)乙酯(4-硝基苯基)酯

[0477] 向米罗那非(290mg,0.545mmol)在无水DCM(5ml)中的溶液中添加氯甲酸4-硝基苯酯(121mg,0.600mmol)和DMAP(74mg,0.600mmol)。将该混合物在室温下搅拌过夜,然后用DCM和水稀释。使两相分离,并用DCM萃取水相两次。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥,并在减压下浓缩。通过快速色谱(环己烷:EtOAc:MeOH 5:5:0.1%)纯化残余物。然后收集洗脱级分,并在减压下干燥,得到310mg的标题化合物(碳酸2-(4-((3-(5-乙基-4-氧代-7-丙基-4,5-二氢-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)-4-丙氧基苯基)磺酰基)哌嗪-1-基)乙酯(4-硝基苯基)酯)(收率:81.7%)的无色油。

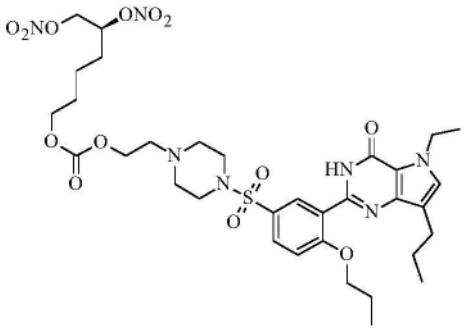
[0478] 步骤2:碳酸2-(4-(3-(5-乙基-4-氧代-7-丙基-4,5-二氢-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)-4-丙氧基苯基磺酰基)哌嗪-1-基)乙酯6-(硝氧基)己酯

[0479] 向碳酸2-(4-((3-(5-乙基-4-氧代-7-丙基-4,5-二氢-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)-4-丙氧基苯基)磺酰基)哌嗪-1-基)乙酯(4-硝基苯基)酯(150mg,0.21mmol)在无水DCM(1ml)中的溶液中添加DMAP(30mg,0.24mmol)和硝酸6-羟己酯(39mg,0.24mmol)。将该混合物在室温下搅拌过夜,然后用DCM和水稀释。使两相分离,并用DCM萃取水相两次。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥,并在减压下浓缩。通过反相色谱(H_2O/含有0.1%甲酸的CH_3CN,自90:10至20:80)纯化残余物。在纯化后将二氯甲烷和$NaHCO_3$的饱和溶液添加至残余物。使两相分离,并用DCM萃取水相两次。然后收集洗脱级分,并在减压下干燥,得到150mg的标题化合物(化合物(5))(收率:97%)的粘性油。

[0480] ^1H NMR(600MHz,DMSO-d-6)δ11.65(s,1H),7.89(d,J=2.4Hz,1H),7.80(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),7.38(d,J=8.9Hz,1H),7.31(s,1H),4.47(t,J=6.6Hz,2H),4.37(q,J=7.1Hz,2H),4.13(t,J=5.9Hz,2H),4.00(t,J=6.6Hz,2H),2.88(t,2H),2.60-2.51(m,8H),1.79-1.70(m,2H),1.68-1.57(m,4H),1.56-1.48(m,2H),1.36(t,J=7.2Hz,3H),1.33-1.22(m,4H),0.97(t,J=7.4Hz,3H),0.92(t,J=7.3Hz,3H)。

[0481] 实施例14

[0482] 碳酸(S)-5,6-双(硝氧基)己酯2-(4-(3-(5-乙基-4-氧代-7-丙基-4,5-二氢-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)-4-丙氧基苯基磺酰基)哌嗪-1-基)乙酯(化合物(6))

[0483] 

(6)

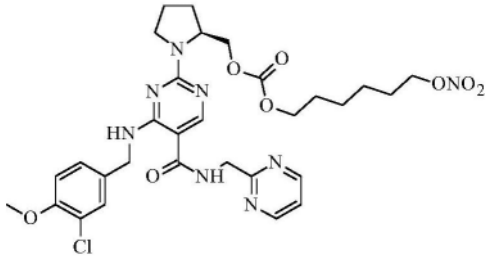
[0484] 向如实施例13,步骤1中所述而制备的碳酸2-(4-((3-(5-乙基-4-氧代-7-丙基-4,5-二氢-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)-4-丙氧基苯基)磺酰基)哌嗪-1-基)乙酯(4-硝基苯基)酯(200mg,0.29mmol))在无水DCM(2ml)中的溶液中添加DMAP(39mg,0.32mmol)和二硝基6-羟基己烷-1,2-二基酯(72mg,0.32mmol)。

[0485] 将该混合物在室温下搅拌过夜,然后用DCM和水稀释。使两相分离,并用DCM萃取水相两次。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥,并在减压下浓缩。通过反相色谱(H_2O/含有0.1%甲酸的CH_3CN,自85:15至20:80)纯化残余物。在纯化后将二氯甲烷和$NaHCO_3$的饱和溶液添加至残余物。使两相分离,并用DCM萃取水相两次。然后收集洗脱级分,并在减压下干燥,得到150mg的期望产物(化合物(6))(收率:73.5%)的粘性油。

[0486] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d-6)δ11.66(s,1H),7.88(d,J=2.4Hz,1H),7.80(dd,J=8.8,2.5Hz,1H),7.38(d,J=8.9Hz,1H),7.31(s,1H),5.38(dt,J=6.2,4.3Hz,1H),4.90(dd,J=12.9,2.6Hz,1H),4.67(dd,J=12.9,6.1Hz,1H),4.37(q,J=7.2Hz,2H),4.20-3.96(m,6H),2.75(m,6H),2.62-2.51(m,8H),1.82-1.52(m,8H),1.46-1.29(m,3H),0.94(t,J=7.4Hz,6H)。

[0487] 实施例15

[0488] 碳酸(S)-(1-(4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5-(嘧啶-2-基甲基氨基甲酰基)嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基)甲酯6-(硝氧基)己酯(化合物(13))

[0489] 

(13)

[0490] 步骤1:碳酸(S)-(1-(4-((3-氯-4-甲氧基苄基)氨基)-5-((嘧啶-2-基甲基)氨基甲酰基)嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基)甲酯(4-硝基苯基)酯

[0491] 向阿伐那非(500mg,1.033mmol)在无水DCM(10ml)中的溶液中添加氯甲酸4-硝苯酯(416mg,2.066mmol)和吡啶(184μL,2.346mmol)。将该混合物在室温下搅拌2小时,然后用DCM和水稀释。使两相分离,并用DCM萃取水层两次,得到1.02g期望产物(碳酸(S)-(1-(4-((3-氯-4-甲氧基苄基)氨基)-5-((嘧啶-2-基甲基)氨基甲酰基)嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基)甲酯(4-硝基苯基)酯)。

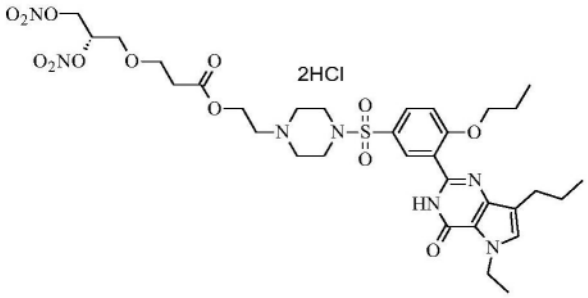
[0492] 步骤2:碳酸(S)-(1-(4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5-(嘧啶-2-基甲基氨基甲酰基)嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基)甲酯6-(硝氧基)己酯

[0493] 向碳酸(S)-(1-(4-((3-氯-4-甲氧基苄基)氨基)-5-((嘧啶-2-基甲基)氨基甲酰基)嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基)甲酯(4-硝基苯基)酯(1.02g,1.57mmol)在无水DCM(20ml)中的溶液中添加DMAP(211mg,1.73mmol)和硝酸6-羟己酯(282mg,1.73mmol)。将该混合物在室温下搅拌过夜,然后用DCM和水稀释。使两相分离,并用DCM萃取水相两次。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥,并在减压下浓缩。通过快速色谱(DCM/iPrOH自100:0至90:10)纯化残余物。然后收集洗脱级分,并在减压下干燥,得到405mg的标题化合物(化合物(13))(收率:38%)的粘性油状物。

[0494] ^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d-6)δ9.17(t,J=6.0Hz,1H),8.79(m,1H),8.75(d,J=4.9Hz,2H),8.55(m,1H),7.45-7.15(m,3H),7.04(d,J=8.3Hz,1H),4.61-4.43(m,6H),4.29(m,3H),4.05(t,J=6.4Hz,2H),3.81(s,3H),3.56-3.42(m,2H),2.05-1.80(m,4H),1.60(m,4H),1.32(t,4H)。

[0495] 实施例16

[0496] 3-(2,3-双(硝氧基)丙氧基)丙酸(S)-2-(4-(3-(5-乙基-4-氧代-7-丙基-4,5-二氢-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)-4-丙氧基苯基磺酰基)哌嗪-1-基)乙酯二盐酸盐(化合物(1)-(2S)二盐酸盐)

[0497] 

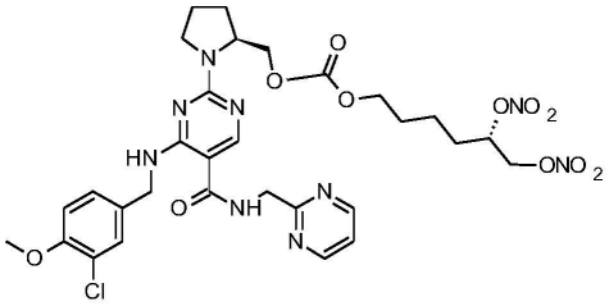
(1)-(2S) HCl-盐

[0498] 向在实施例9中获得的化合物(1)(72mg,0.094mmol)在甲醇(1.0ml)中的溶液中添加HCl3M甲醇溶液(63μL,0.188mmol)。将该混合物在室温下搅拌10分钟,然后浓缩并用Et_2O洗涤固体。过滤固体并在减压下干燥,得到68mg的标题化合物(化合物(1)-(2S)二盐酸盐)(收率:86%)。

[0499] ^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d-6)δ11.73(s,1H),11.05(s,1H),8.07-7.76(m,2H),7.42(d,J=8.7Hz,1H),7.32(s,1H),5.59-5.52(m,1H),4.90(dd,J=12.8,2.8Hz,1H),4.75(dd,J=12.8,6.5Hz,1H),4.38(q,J=7.1Hz,3H),4.14(t,J=6.3Hz,2H),3.77-3.66(m,6H),2.60-2.49(m,14H),1.80-1.72(m,2H),1.69-1.60(m,2H),1.36(t,J=7.2Hz,3H),0.97(t,J=7.4Hz,3H),0.93(t,J=7.3Hz,3H)。

[0500] 实施例17

[0501] 碳酸((S)-1-(4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5-(嘧啶-2-基甲基氨基甲酰基)嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基)甲酯(S)-5,6-双(硝氧基)己酯(化合物(14)-(5S)异构体)

[0502] 

(14)-(5S)

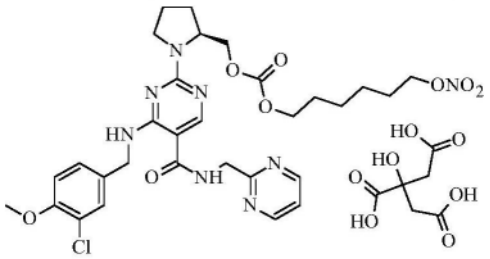
[0503] 向碳酸(S)-(1-(4-((3-氯-4-甲氧基苄基)氨基)-5-((嘧啶-2-基甲基)氨基甲酰基)嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基)甲酯(4-硝基苯基)酯(如实施例15,步骤1中所述而制备)(758mg,1.167mmol)在无水DCM(10ml)中的溶液中添加DMAP(157mg,1.284mmol)和二硝酸(2S)-6-羟已烷-1,2-二基酯(288mg,1.284mmol)。

[0504] 将该混合物在室温下搅拌过夜,然后用DCM和水稀释。使两相分离,并用DCM萃取水层两次。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥,并在减压下浓缩。通过快速色谱(DCM/iPrOH自100:0至90:10)和接着通过反相色谱(H_2O/CH_3CN,自100:0至0:100)纯化残余物,得到334mg的期望产物(化合物(14)-(5S)异构体)(收率:39%)的粘性固体。

[0505] ^1H NMR(600MHz,DMSO-d-6)δ9.17(d,J=5.5Hz,1H),8.79(m,1H),8.75(d,J=4.9Hz,2H),8.55(s,1H),7.44-7.16(m,3H),7.04(d,J=7.7Hz,1H),5.41(m,1H),4.92(d,J=12.8Hz,1H),4.69(dd,J=12.7,6.0Hz,1H),4.64-4.42(m,4H),4.39-4.14(m,3H),4.06(m,2H),3.81(m,3H),3.49(m,2H),1.92(m,4H),1.66(m,4H),1.42(m,2H)。

[0506] 实施例18

[0507] 碳酸(S)-(1-(4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5-(嘧啶-2-基甲基氨基甲酰基)嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基)甲酯6-(硝氧基)已酯2-羟基丙烷-1,2,3-三羧酸盐(化合物(13)柠檬酸盐)

[0508] 

(13)柠檬酸盐

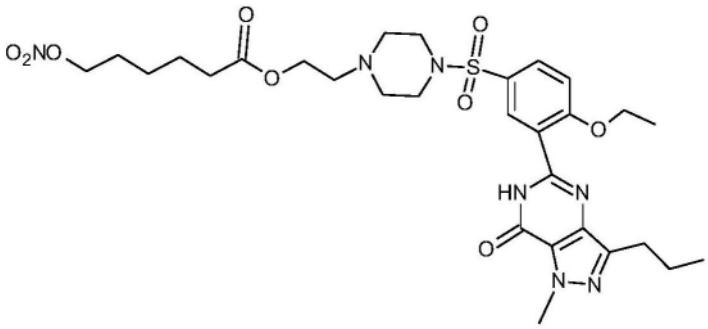
[0509] 向碳酸(S)-(1-(4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5-(嘧啶-2-基甲基氨基甲酰基)嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基)甲酯6-(硝氧基)已酯(化合物(13),如实施例15中所述而制备)(218mg,0.324mmol)在甲醇(1.0ml)中的溶液中添加单水合柠檬酸(68mg,0.324mmol)。将该混合物在室温下搅拌10分钟,然后浓缩并用MTBE洗涤固体。过滤固体并在减压下干燥,得到265mg的期望产物(化合物(13)柠檬酸盐)(粗收率:94.5%)。

[0510] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d-6)δ9.19(t,J=5.8Hz,1H),8.80(m,1H),8.75(d,J=4.9Hz,2H),8.54(m,1H),7.38(t,J=4.9Hz,1H),7.35-7.15(m,2H),7.06(s,1H),4.64-4.43(m,6H),4.29(m,3H),4.05(t,J=6.5Hz,2H),3.81(s,3H),3.49(t,J=7.1Hz,2H),2.76(d,J

＝15.4Hz,2H),2.65(d,J＝15.4Hz,2H),2.06-1.81(m,4H),1.61(m,4H),1.33(m,4H)。

[0511] 实施例19

[0512] 6-(硝氧基)己酸2-{4-[4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯-1-磺酰基]哌嗪-1-基}乙酯(化合物(8b))

[0513] 

(8b)

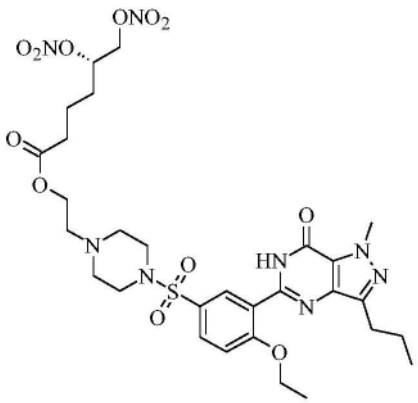
[0514] 向罗地那非(400mg,0.793mmol)在无水DCM(5ml)中的溶液中添加DMAP(97mg,0.793mmol)、DCC(196mg,0.951mmol)和6-(硝氧基)己酸(168mg,0.951mmol)。

[0515] 将该混合物在室温下搅拌过夜,然后用DCM和水稀释。使两相分离,并用DCM萃取水相两次。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥,并在减压下浓缩。通过反相色谱(H_2O/含有0.01%甲酸的CH_3CN,自90:10至20:80)纯化残余物。在纯化后将二氯甲烷和$NaHCO_3$的饱和溶液添加至残余物。使两相分离,并用DCM萃取水相两次。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥,并在减压下浓缩,得到150mg的期望产物(化合物(8b))(收率:69.0%)。

[0516] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d-6)δ12.17(s,1H),7.81(m,2H),7.36(d,J＝8.7Hz,1H),4.43(t,J＝6.6Hz,2H),4.19(q,J＝6.9Hz,2H),4.14(s,3H),4.03(t,J＝5.7Hz,2H),2.86(bs,4H),2.75(t,J＝7.5Hz,2H),2.58-2.37(m,5H),2.23(t,J＝7.3Hz,2H),1.72(dd,J＝14.9,7.4Hz,2H),1.63-1.53(m,2H),1.53-1.40(m,2H),1.35-1.20(m,6H),0.92(t,J＝7.4Hz,3H)。

[0517] 实施例20

[0518] (S)-5,6-双(硝氧基)己酸(S)-2-(4-((4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)磺酰基)哌嗪-1-基)乙酯(化合物(7b)-(5S))异构体)

[0519] 

(7b)-(5S)

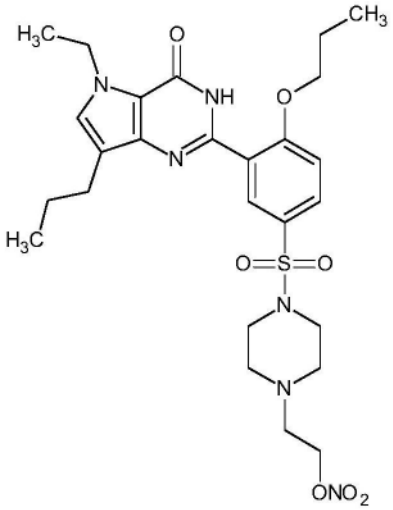
[0520] 向罗地那非(400mg,0.793mmol)在无水DCM(5ml)中的溶液中添加DMAP(97mg,

0.793mmol)、DCC(196mg,0.951mmol)和(5S)-5,6-双(硝氧基)己酸(226mg,0.951mmol)。将该混合物在室温下搅拌过夜,然后用DCM和水稀释。使两相分离,并用DCM萃取水相两次。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥,并在减压下浓缩。通过反相色谱(H_2O/含有0.01%甲酸的CH_3CN,自85:15至10:90)纯化残余物。在纯化后将二氯甲烷和$NaHCO_3$的饱和溶液添加至残余物。使两相分离,并用DCM萃取水相两次。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥,并在减压下浓缩,得到150mg的期望产物(化合物(7b)-(5S))异构体)(收率:78.0%)。

[0521] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d-6)δ12.17(s,1H),δ7.85-7.76(m,2H),7.36(d,J=8.7Hz,1H),5.36(m,J=6.0,3.4Hz,1H),4.87(dd,J=12.9,2.6Hz,1H),4.65(dd,J=12.9,5.9Hz,1H),4.26-4.12(m,5H),4.02(t,J=5.7Hz,2H),2.87(bs,4H),2.75(t,J=7.6Hz,2H),2.59-2.41(m,3H),2.30(t,J=7.1Hz,2H),2.08(s,2H),1.78-1.33(m,7H),1.32(t,J=6.9Hz,3H),0.92(t,J=7.4H)。

[0522] 实施例21-(比较例)-PDE5抑制剂硝酸酯

[0523] 硝酸2-(4-(3-(5-乙基-4-氧代-7-丙基-4,5-二氢-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)-4-丙氧基苯基磺酰基)哌嗪-1-基)乙酯

[0524] 

[0525] 米罗那非的硝酸酯是依据WO 2017/085056(实施例29)中描述的方法自米罗那非制备得:首先利用已知的方法(PPh_3/NBS)将米罗那非的羟基转变为对应溴化物,然后再用乙腈中的硝酸银硝化。

[0526] ^1H NMR(600MHz,氯仿-d)δppm 10.71(br s,1H),7.80(dd,J=8.65,2.49Hz,1H),7.15(d,J=8.80Hz,1H),5.30(s,1H),4.41-4.55(m,5H),4.25(t,J=6.45Hz,3H),3.11(br s,5H),2.72(t,J=7.48Hz,4H),2.53-2.69(m,5H),2.00-2.09(m,3H),1.74(sxt,J=7.39Hz,4H),1.48(t,J=7.19Hz,5H),1.20(t,J=7.33Hz,5H),1.00(t,J=7.33Hz,5H)。

[0527] 实施例22

[0528] 在激光诱导的高眼压非人类灵长类动物中的眼内压(IOP)降低效果

[0529] 在此研究中,在激光诱导的高眼压非人类灵长类动物中评估式(Ia)的化合物-化合物(1)-(2S)-柠檬酸盐(实施例9中公开)、NO-供体3-[(2S)-2,3-双(硝氧基)丙氧基]丙酸((IIIg)-OH)和参考PDE5抑制剂(米罗那非)在降低眼内压的功效。

[0530] 实验程序

[0531] 将化合物(1)-(2S)-柠檬酸盐(0.48μmol/眼等于1.59%w/v,30μL)、米罗那非

(0.48μmol/眼等于1%w/v,30μL)、NO-供体((IIIg)-OH＝3-[(2S)-2,3-双(硝氧基)丙氧基]丙酸;1.17μmol/眼等于1%w/v,30μL)或媒介物(磷酸盐缓冲液pH 6,聚氧乙烯蓖麻油(cremophor)EL 5%w/v,DMSO 0.3%w/v,苯扎氯铵(benzalkonium chloride)0.02%w/v)以受遮蔽方式施用于激光诱导的高眼压非人类灵长类动物。对侧眼未经处理。

[0532] 在眼部给药之前(基线)和之后的选定时间点,使用气压式眼压计(pneumatonometer)(Model 30^{TM}Reichert,Depew,NY,USA)在选定时间点测量眼内压。在每次眼内压测量之前向眼睛局部施用一滴丙美卡因(proparacaine)HCl 0.13%。

[0533] 结果

[0534] 将数据报告为n＝13的平均值±SEM。使用以下等式计算相对于基线及媒介物值的作为IOP变化的功效(E):$(IOP_{药物}-IOP_{基线药物})-(IOP_{媒介物}-IOP_{基线媒介物})$。所报告的值是指最大IOP变化($E_{max}$)和在给药后300分钟时侦测得的IOP降低效果($E_{300min}$)。

[0535] 结果显示本发明的一氧化氮释放第5型磷酸二酯酶抑制剂(化合物(1)-(2S)-柠檬酸盐)相对单独施用化合物(IIIg)-OH(NO-供体)和米罗那非(参考PDE5抑制剂)展现较高的最大眼内压降低效果($E-_{max}$)和较长的持续时间。应注意,NO-供体(IIIg-OH)是以较本发明的化合物((1)-(2S)-柠檬酸盐)高的2.4倍剂量施用。

[0536]

表 1: 在激光诱导的高眼压非人类灵长类动物中局部给药后的 IOP 降低活性			
化合物	施用量 (μmol/眼)	IOP 变化 (mmHg)	
		$E-_{max}$/给药后时间	E_{300min}
(1)-(2S)-柠檬酸盐	0.48	-7.0 ± 0.9 (60 min)	-5.3 ± 1.9
米罗那非	0.48	-5.0 ± 2.1 (180 min)	-3.4 ± 2.3
(IIIg)-OH	1.17	-6.0 ± 2.7 (180 min)	-2.8 ± 2.8

[0537] 实施例23

[0538] 在激光诱导的高眼压非人类灵长类动物中的眼内压(IOP)降低效果

[0539] 在独立的实验中,在激光诱导的高眼压非人类灵长类动物中评估式(II)的化合物、化合物(9)-柠檬酸盐(在实施例5中公开)、以及NO-供体6-(硝氧基)己酸)((IIIa)-OH)在降低眼内压的功效。

[0540] 实验程序

[0541] 将化合物(9)-柠檬酸盐(0.79μmol/眼等于2.2%w/v,30μL)或NO-供体((IIIa)-OH＝6-(硝氧基)己酸(0.79μmol/眼等于0.47%w/v,30μL)或溶媒(磷酸盐缓冲液pH 6,聚氧乙烯蓖麻油EL 5%w/v,DMSO 0.3%w/v,苯扎氯铵0.02%w/v)施用激光诱导的高眼压非人类灵长类动物。对侧眼未经处理。

[0542] 在眼部给药之前(基线)和之后的选定时间点,使用气压式眼压计(Model 30^{TM}Reichert,Depew,NY,USA)测量眼内压。在每次眼内压测量之前向眼睛局部施用一滴丙美卡因HCl0.13%。

[0543] 结果

[0544] 使用以下方程式相对基线及溶媒值来计算作为IOP变化的功效(E):$(IOP_{药物}-IOP_{基线药物})-(IOP_{溶媒}-IOP_{基线溶媒})$,其中IOP值是在给药后30、60、180、300和480分钟测得。

[0545] 表2中报告的结果显示本发明的一氧化氮释放第5型磷酸二酯酶抑制剂(化合物(9)-柠檬酸盐)展现较高的最大眼内压降低功效(比较化合物(IIIa)-OH在60min时-5.2±

1.0mmHg的E_{max}与化合物(9)-柠檬酸盐在480min时-6.0±2.1的E_{max})和较长的持续时间(比较化合物(IIIa)-OH的-2.7±1.5mmHg的E_{480}与化合物(9)-柠檬酸盐在相同时间点的-6.0±2.1mmHg的E_{480})。

[0546]

表 2: 在激光诱导的高眼压非人类灵长类动物中在局部给药后的 IOP 降低活性

化合物	施用量 (μmol/眼)	IOP 变化 (mmHg)	
		E_{max}/给药后时间	E_{480}
(9)-柠檬酸盐	0.79	-6.0 ± 2.1 (480 min)	-6.0 ± 2.1
(IIIa)-OH	0.79	-5.2 ± 1.0 (60 min)	-2.7 ± 1.5

[0547] 所报告的数据是各针对化合物6-(硝氧基)己酸((IIIa)-OH)在n=8个眼睛上所进行的三个独立实验的平均值±SEM和针对化合物(9)-柠檬酸盐在n=8个眼睛上所进行的一个实验的平均值±SEM。

[0548] 实施例24

[0549] 在正常眼压新西兰白兔(New Zealand white rabbits)中的眼内压(IOP)降低效果

[0550] 在此研究中,在正常眼压新西兰白兔中评估NO-供体化合物3-[(2S)-2,3-双(硝氧基)丙氧基]丙酸((IIIg)-OH)(公开在实施例4)和参考PDE5抑制剂(米罗那非)在降低眼内压的功效。

[0551] 实验程序

[0552] 将溶媒(磷酸盐缓冲液pH 6.0,聚氧乙烯蓖麻油EL 5%w/v,DMSO 0.3%w/v,苯扎氯铵0.02%w/v)、0.5μmol/眼等于0.63%w/v米罗那非(50μL剂量)、0.5μmol/眼等于0.26%w/v化合物(IIIg-OH)(50μL剂量)单独地、或0.5μmol/眼等于0.26%w/v化合物(IIIg-OH)(50μL剂量)与0.5μmol/眼的米罗那非(50μL剂量)共同局部施用于(50μL)新西兰雄性白(NZW)兔。

[0553] 在眼部给药之前(基线)和之后的选定时间点,使用气压式眼压计(Model 30™Reichert,Depew,NY,USA)测定眼内压。在每次眼内压测量之前向眼睛局部施用一滴NOVESINA0.4%(购自Théa Pharma)。

[0554] 结果

[0555] 将数据表示为n=6-9的平均值±SEM。使用以下方程式相对基线及溶媒值来计算作为眼内压(IOP)变化的功效(E):

[0556] $(IOP_{药物}-IOP_{基线药物})-(IOP_{溶媒}-IOP_{基线溶媒})$

[0557] 在最大效果时并在给药后300分钟时测定IOP值。

[0558] 表3中报告的结果显示组合滴入米罗那非(参考PDE5抑制剂)与化合物(3-[(2S)-2,3-双(硝氧基)丙氧基]丙酸((IIIg)-OH)相较于单独滴入各化合物并未展现眼内压降低效果的任何改善;实际上,米罗那非的功效(E_{max})与组合滴入米罗那非和化合物(IIIg)-OH的功效相当。

[0559]

表 3：在正常眼压新西兰白兔中在局部给药后的 IOP 降低活性			
化合物	施用量 (μmol/眼)	IOP 变化 (mmHg)	
		$E\text{-}_{max}$/给药后时间	E_{300min}
米罗那非	0.5	-3.68 ± 0.89 120 min	-1.46 ± 0.79
(IIIg)-OH	0.5	-2.88 ± 0.36 30 min	-0.08 ± 0.23
米罗那非+ (IIIg)-OH (共同施用)	0.5 各化合物	-3.20 ±0.46 30 min	-0.19 ± 0.27

[0560] 实施例25

[0561] 在正常眼压新西兰白兔中的眼内压(IOP)降低效果

[0562] 在此研究中,在正常眼压新西兰白兔中评估本发明的化合物(1)-(2S)-柠檬酸盐(在实施例9中公开)(其是米罗那非的NO-释放衍生物)、及米罗那非硝酸酯(其中硝氧基(ONO_2)直接键连至米罗那非分子的羟基)(在比较例21中公开的PDE5-硝酸酯)在降低眼内压中的功效。

[0563] 实验程序

[0564] 将溶媒(磷酸盐缓冲液pH 6.0,聚氧乙烯蓖麻油EL 5%w/v,DMSO 0.3%w/v,苯扎氯铵0.02%w/v)、0.5μmol/眼等于1%w/v(1)-(2S)-柠檬酸盐(50μL剂量)、0.5μmol/眼等于0.6%w/v PDE5硝酸酯(50μL剂量)局部施用于(50μL)新西兰雄性白(NZW)兔。

[0565] 在眼部给药之前(基线)和之后的选定时间点,使用气压式眼压计(Model 30^{TM}Reichert,Depew,NY,USA)测定眼内压。在每次眼内压测量之前向眼睛局部施用一滴NOVESINA0.4%(购自Théa Pharma)。

[0566] 结果

[0567] 将数据表示为n＝6-9的平均值±SEM。相对基线及溶媒值如下计算作为眼内压(IOP)变化的功效(E):

[0568] $(IOP_{药物}\text{-}IOP_{基线药物})\text{-}(IOP_{溶媒}\text{-}IOP_{基线溶媒})$

[0569] IOP值是在给药后30、60和180分钟时以min测定。

[0570] 表4中报告的结果显示本发明的一氧化氮释放第5型磷酸二酯酶抑制剂(化合物(1)-(2S)-柠檬酸盐)相对于对应的PDE5硝酸酯展现较高的眼内压降低功效(比较化合物(1)-(2S)-柠檬酸盐的E_{max}与PDE5硝酸酯的对应E_{max})和较长的持续时间(比较化合物(1)-(2S)-柠檬酸盐在180min时的IOP变化与PDE5硝酸酯在180min时的IOP变化)。

[0571]

表 4：在正常眼压新西兰白兔中在局部给药后的 IOP 降低活性		
化合物	IOP 变化 (mmHg)	
	$E\text{-}_{max}$/给药后时间	$E_{180\ min}$
(1)-(2S)-柠檬酸盐	-3.8 ± 0.5 (60 min)	-1.8 ± 0.8
PDE5 硝酸酯	-2.6 ± 0.5 (60 min)	0.3 ± 0.8

[0572]

[0573] 实施例26

[0574] 在激光诱导的高眼压非人类灵长类动物中的眼内压(IOP)降低效果

[0575] 在此实验中,在激光诱导的高眼压非人类灵长类动物中评估式(II)的化合物-化

合物(9)-富马酸盐(在实施例29中公开)在降低眼内压中的功效。

[0576] 实验程序

[0577] 将化合物(9)-富马酸盐(2.0%w/v,30μL)或溶媒(磷酸盐缓冲液pH 6,聚氧乙烯蓖麻油EL5%w/v,DMSO 0.3%w/v,苯扎氯铵0.02%w/v)施用于激光诱导的高眼压非人类灵长类动物。对侧眼未经处理。

[0578] 在眼部给药之前(基线)和之后的选定时间点,使用气压式眼压计(Model 30^{TM}Reichert,Depew,NY,USA)测量眼内压。在每次眼内压测量之前向眼睛局部施用一滴丙美卡因HCl0.13%。

[0579] 结果

[0580] 使用以下方程式相对基线及溶媒值来计算作为IOP变化的功效(E):($IOP_{药物}$-$IOP_{基线药物}$)-($IOP_{溶媒}$-$IOP_{基线溶媒}$),其中IOP值是在给药后30、60、300、480和1440分钟时测定。

[0581] 表5中报告的结果显示化合物(9)-富马酸盐在300分钟时展现最大的眼内压降低功效,-4.1±2.7mmHg的E_{max}。此外,化合物(9)-富马酸盐的IOP降低效果在给药时间后持续24小时,此时IOP变化仍为-2.8±2.0mmHg。

[0582]

表 5: 在激光诱导的高眼压非人类灵长类动物中在局部给药后的 IOP 降低活性					
化合物	IOP 变化 (mmHg)				
	30 min	60 min	300 min	480 min	1440 min
(9)-富马酸盐	-4.0±1.3	-3.5±1.6	-4.1±2.7	-3.0±2.8	-2.8±2.0

[0583] 所报告的数据是在n=8个眼睛上所进行的一个实验的平均值±SEM。

[0584] 实施例27

[0585] 在激光诱导的高眼压非人类灵长类动物中的眼内压(IOP)降低效果

[0586] 在此研究中,在激光诱导的高眼压非人类灵长类动物中评估化合物(1)-(2S)-柠檬酸盐(公开在实施例9)、NO-供体3-[(2S)-2,3-双(硝氧基)丙氧基]丙酸(化合物(IIIg)-OH,公开在实施例4)、参考PDE5抑制剂(米罗那非)及组合施用的米罗那非和NO-供体3-[(2S)-2,3-双(硝氧基)丙氧基]丙酸在降低眼内压中的功效。

[0587] 实验程序

[0588] 将化合物(1)-(2S)-柠檬酸盐(0.31μmol/眼等于1.0%w/v,30μL)、米罗那非(0.31μmol/眼等于0.63%w/v,30μL)、(IIIg)-OH(0.31μmol/眼等于0.26%%w/v,30μL)、与(IIIg)-OH伴随施用的米罗那非或溶媒(磷酸盐缓冲液pH 6,聚氧乙烯蓖麻油EL 5%w/v,DMSO 0.3%w/v,苯扎氯铵0.02%w/v)给药的以受遮蔽方式施用于激光诱导的高眼压非人类灵长类动物。对侧眼未经处理。

[0589] 在眼部给药之前(基线)和之后的选定时间点,使用气压式眼压计(Model 30^{TM}Reichert,Depew,NY,USA)在选定时间点测量眼内压。在每次眼内压测量之前向眼睛局部施用一滴丙美卡因HCl 0.13%。

[0590] 结果

[0591] 将数据报告为n=13的平均值±SEM。使用以下方程式相对基线及溶媒值来计算作为IOP变化的功效(E):($IOP_{药物}$-$IOP_{基线药物}$)-($IOP_{溶媒}$-$IOP_{基线溶媒}$)。所报告的值是指最大IOP变化(E_{max})和在给药后300分钟时测得的IOP降低效果(E_{300min})。

[0592] 表6中报告的结果显示本发明的一氧化氮释放第5型磷酸二酯酶抑制剂(化合物(1)-(2S)-柠檬酸盐)在大部分的分析时间点下与等摩尔剂量的NO-供体((IIIg)-OH)、米罗那非或米罗那非与NO-供体的组合相比展现更高的眼内压降低效果。

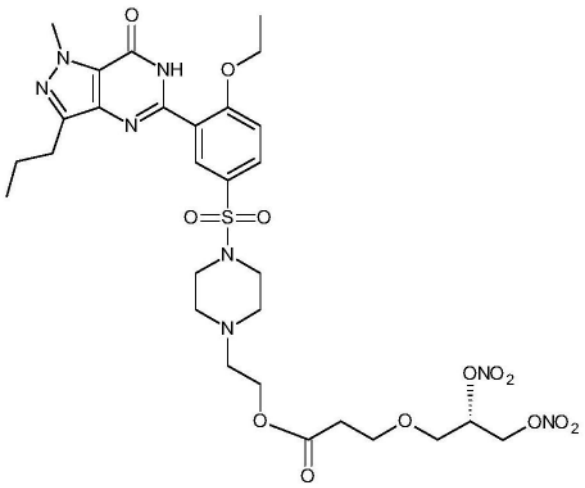
[0593]

表 6: 在激光诱导的高眼压非人类灵长类动物中在局部给药后的 IOP 降低活性						
化合物	剂量 (μmol/眼)	IOP 变化 (mmHg)				
		30 min	60 min	180 min	300 min	1440 min
(1)-(2S)-柠檬酸盐	0.31	-4.0±0.9	-5.3±1.0	-4.9±1.5	-4.4±0.9	-2.6±1.3
米罗那非	0.31	-2.2±1.4	-4.1±1.5	-3.8±1.0	-2.2±1.1	-1.0±1.1
(IIIg)-OH	0.31	-1.2±0.7	-3.9±1.5	-2.4±1.4	-3.9±1.6	-3.2±1.6
米罗那非 +(IIIg)-OH	0.31 (各化合物)	-2.2±0.9	-3.0±1.0	-2.9±1.2	-2.1±0.8	-0.6±0.9

[0594] 实施例28

[0595] (S)-3-(2,3-双(硝氧基)丙氧基)丙酸(S)-2-(4-((4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)磺酰基)哌嗪-1-基)乙酯(化合物(15),(S)异构体)

[0596]



(15) (S)-异构体

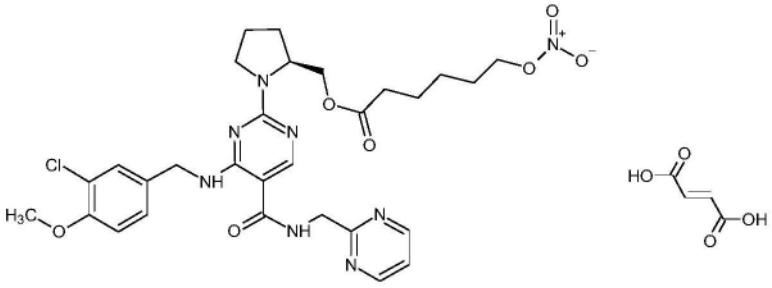
[0597] 向罗地那非(400mg,0.794mmol)和3-[(2S)-2,3-双(硝氧基)丙氧基]丙酸4-硝基苯基酯(参见实施例4)(226mg,0.951mmol)在无水DCM(5ml)中的溶液中添加DMAP(97mg,0.794mmol)。

[0598] 将该混合物在室温下搅拌过周末,然后用DCM和水稀释。使两相分离,并用DCM萃取水相两次。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥,并在减压下浓缩。通过反相色谱(H_2O/含有0.01%FA的CH_3CN,自80:20至20:80)纯化残余物。在纯化后将二氯甲烷和$NaHCO_3$的饱和溶液添加至残余物。使两相分离,并用DCM萃取水相两次。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥,并在减压下浓缩,得到170mg的期望产物(化合物(15),(S)异构体)(收率:30.0%)。

[0599] ^1H NMR(600MHz,dmso)δ12.19(s,1H),7.83(dt,J=8.7,2.4Hz,2H),7.38(d,J=8.8Hz,1H),5.53(m,1H),4.88(dd,J=12.8,3.0Hz,1H),4.72(dd,J=12.8,6.5Hz,1H),4.21(q,2H),4.16(s,3H),4.06(t,2H),3.77-3.59(m,4H),2.89(bs,4H),2.77(t,2H),2.55(m,8H),1.74(dd,J=14.9,7.4Hz,2H),1.33(t,J=6.9Hz,3H),0.94(t,J=7.4Hz,3H)。

[0600] 实施例29

[0601] 6-(硝氧基)己酸(S)-(1-(4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5-(嘧啶-2-基甲基氨基甲酰基)嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基)甲酯富马酸盐(化合物(9)富马酸盐)

[0602] 

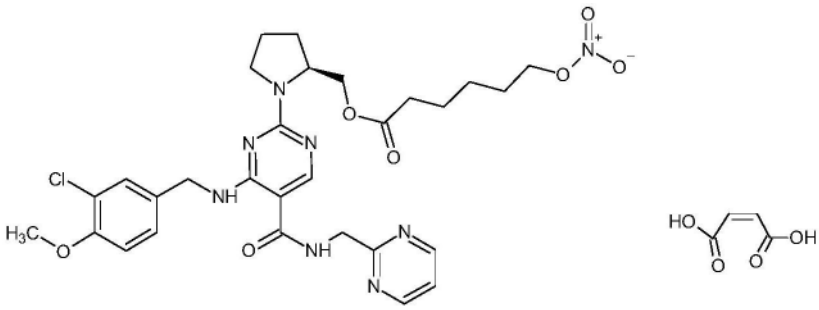
(9)-富马酸盐

[0603] 向如实施例1中所述而制备的化合物(9)(100mg,0.155mmol)在甲醇(1.5ml)中的溶液中添加富马酸(18mg,0.155mmol)。将该混合物在室温下搅拌10分钟,然后浓缩并用MTBE洗涤固体。过滤固体并在减压下干燥,得到103mg的6-(硝氧基)己酸(S)-(1-(4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5-(嘧啶-2-基甲基氨基甲酰基)嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基)甲酯富马酸盐(化合物(9)富马酸盐,收率:87%)。

[0604] ^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d-6)δ13.13(m,2H),9.17(m,1H),8.76(m,3H),8.54(m,1H),7.38(m,1H),7.24(m,2H),7.04(m,1H),6.63(s,2H),4.52(m,5H),4.20(m,2H),3.81(s,3H),3.52(m,2H),3.32(m,2H),2.31(m,2H),1.92(m,4H),1.64(m,2H),1.50(m,2H),1.32(m,2H)。

[0605] 实施例30

[0606] 6-(硝氧基)己酸(S)-(1-(4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5-(嘧啶-2-基甲基氨基甲酰基)嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基)甲酯马来酸盐(化合物(9)马来酸盐)

[0607] 

(9)-马来酸盐

[0608] 向如实施例1中所述而制备的化合物(9)(100mg,0.155mmol)在甲醇(1.5ml)中的溶液中添加马来酸(18mg,0.155mmol)。将该混合物在室温下搅拌10分钟,然后浓缩并用MTBE洗涤固体。过滤固体并在减压下干燥,得到113mg的6-(硝氧基)己酸(S)-(1-(4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5-(嘧啶-2-基甲基氨基甲酰基)嘧啶-2-基)吡咯烷-2-基)甲酯2-马来酸盐(化合物(9)马来酸盐,收率:96%)。

[0609] ^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d-6)δ12.35(m,3H),9.18(m,1H),8.77(m,3H),8.54(s,1H),7.38(m,2H),7.22(m,1H),7.04(m,1H),4.55(m,6H),4.20(m,3H),3.98(m,1H),3.80(s,3H),3.49(m,2H),2.75(m,2H),2.65(m,2H),2.31(m,2H),1.92(m,4H),1.56(m,4H),1.32(m,2H)。

[0610] 实施例31

[0611] 在正常眼压新西兰白兔中的眼内压(IOP)降低效果

[0612] 在此研究中,在正常眼压新西兰白兔中评估本发明的化合物(12)-(2S)-柠檬酸盐(在实施例8中公开)在降低眼内压的功效。

[0613] 实验程序

[0614] 将溶媒(磷酸盐缓冲液pH 6.0,聚氧乙烯蓖麻油EL 5%w/v,DMSO 0.3%w/v,苯扎氯铵0.02%w/v)、或1%浓度的(12)-(2S)-柠檬酸盐局部施用于(50μL)新西兰雄性白(NZW)兔。

[0615] 在眼部给药之前(基线)和之后的选定时间点,使用气压式眼压计(Model 30^{TM}Reichert,Depew,NY,USA)测定眼内压。在每次眼内压测量之前向眼睛局部施用一滴NOVESINA0.4%(购自Théa Pharma)。

[0616] 结果

[0617] 将数据表示为n=9的平均值±SEM。作为眼内压(IOP)变化的功效(E)是相对基线及溶媒值计算如下:$(IOP_{药物}-IOP_{基线药物})-(IOP_{溶媒}-IOP_{基线溶媒})$。IOP值是在给药后30、60和120分钟时测定。

[0618] 表7中报告的结果显示本发明的一氧化氮释放第5型磷酸二酯酶抑制剂(化合物(12)-(2S)-柠檬酸盐)在给药后的各时间点有效地降低IOP。

[0619]

表 7: 在正常眼压新西兰白兔中在局部给药后的 IOP 降低活性			
化合物	IOP 变化 (mmHg)		
	30 min	60 min	120 min
(12)-(2S)-柠檬酸盐	-5.6 ± 0.9	-3.9 ± 1.0	-2.4 ± 0.8