



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102413832 B

(45) 授权公告日 2015. 11. 25

(21) 申请号 201080018539. X

A61P 27/02(2006. 01)

(22) 申请日 2010. 04. 30

C07H 19/167(2006. 01)

(30) 优先权数据

61/174, 655 2009. 05. 01 US

61/219, 990 2009. 06. 24 US

(56) 对比文件

CN 101010085 A , 2007. 08. 01,

CN 101321460 A , 2008. 12. 10,

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

审查员 王克伟

2011. 10. 27

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2010/033112 2010. 04. 30

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/127210 EN 2010. 11. 04

(73) 专利权人 伊诺泰克制药公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 施哈·巴曼

鲁道夫·A·鲍姆加特内尔

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限

责任公司 11219

代理人 刘慧 杨青

(51) Int. Cl.

A61K 31/7076(2006. 01)

权利要求书2页 说明书26页 附图11页

(54) 发明名称

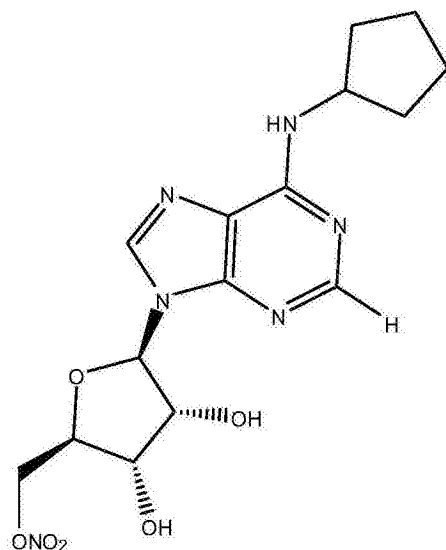
降低人眼内压的方法

(57) 摘要

本发明提供了式 I 的化合物、包括有效量的式 I 化合物的组合物、以及用于降低眼内压的方法,该方法包括向有需要的受试者给予有效量的式 I 的化合物。

1. 化合物 A 或其药学上可接受的盐在制备药剂中的应用, 其中通过施用有效量的化合物 A 或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体, 所述药剂用于降低有需要的人的受影响眼的眼内压,

化合物 A



((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲基硝酸酯。

2. 如权利要求 1 所述的应用,其中包括每日施用 1 至 4 次大约 0.05mg/ml 至大约 7.0mg/ml 的化合物 A,其中术语“大约”表示在给定值的 20%之内。

3. 如权利要求 1 所述的应用,其中包括每日施用 1 至 2 次大约 20-700 μg 的化合物 A,其中术语“大约”表示在给定值的 20%之内。

4. 如权利要求 1 所述的应用,其中包括每日施用 1 至 2 次大约 350 μg 的化合物 A,其中术语“大约”表示在给定值的 20%之内。

5. 如权利要求 2 至 4 的任一项所述的应用, 其中该化合物是按滴给药的。

6. 如权利要求 5 所述的应用, 其中该化合物是按 1 至 2 滴给药的。

7. 如权利要求 1 所述的应用, 其中该受影响眼的 IOP 降低至少 10%。

8. 如权利要求 1 所述的应用, 其中该受影响眼的 IOP 降低 10% 至 20%。

9. 如权利要求 1 所述的应用, 其中该受影响眼的 IOP 降低 20% 或更多。

10. 如权利要求 1 所述的应用,其中该受影响眼的 IOP 降低至少 10%持续超过 3 小时。

11. 如权利要求 1 所述的应用,其中该受影响眼的 IOP 降低 10%至 20%持续超过 3 小时。

12. 如权利要求 1 所述的应用,其中该受影响眼的 IOP 降低 20%或更多持续超过 3 小时。

13. 如权利要求 1 所述的应用, 其中该受影响眼的 IOP 降低至少 10% 持续至少 6 小时。

14. 如权利要求 1 所述的应用,进一步包括之前、同时、或顺序给与第二 IOP 降低剂。

15. 如权利要求 14 所述的应用, 其中该第二 IOP 降低剂选自下组: β -受体阻断剂、前列腺素类似物、碳酸酐酶抑制剂、rho 激酶抑制剂、 α_2 受体激动剂、缩瞳剂、神经保护剂、A3 受体拮抗剂、A2A 受体激动剂、离子通道调节剂、以及它们的组合。

16. 选择性腺苷 A1 受体激动剂在制备药剂中的应用, 其中通过施用有效量的选择性腺苷 A1 受体激动剂, 所述药剂用于治疗人类受试者中由升高的 IOP 所引起的疾病和病况, 其中选择性腺苷 A1 受体激动剂是权利要求 1 中的化合物 A 或其药学上可接受的盐。

17. 如权利要求 16 所述的应用, 其中由升高的 IOP 所引起的疾病和病况选自下组: 正常眼压性青光眼、OHT、以及 POAG。

18. 如权利要求 16 所述的应用, 其中该受影响眼的 IOP 降低至少 10%。

19. 如权利要求 16 所述的应用, 其中该受影响眼的 IOP 降低 10% 至 20%。

20. 如权利要求 16 所述的应用, 其中该受影响眼的 IOP 降低 20% 或更多。

21. 如权利要求 16 所述的应用, 其中该受影响眼的 IOP 降低至少 10% 持续超过 3 小时。

22. 如权利要求 16 所述的应用, 其中该受影响眼的 IOP 降低 10% 至 20% 持续超过 3 小时。

23. 如权利要求 16 所述的应用, 其中该受影响眼的 IOP 降低 20% 或更多持续超过 3 小时。

24. 如权利要求 16 所述的应用, 其中该受影响眼的 IOP 降低至少 10% 持续至少 6 小时。

25. 如权利要求 16 所述的应用, 其中该选择性腺苷 A1 受体激动剂的有效量是至少 20 μ g。

26. 如权利要求 16 所述的应用, 其中该选择性腺苷 A1 受体激动剂的有效量在 60 μ g 与 350 μ g 之间。

27. 如权利要求 16 所述的应用, 其中该选择性腺苷 A1 受体激动剂的有效量是以单一剂量给药的。

28. 如权利要求 16 所述的应用, 其中该选择性腺苷 A1 激动剂的有效量是以每日两次剂量给药的。

降低人眼内压的方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求 2009 年 5 月 1 日提交的美国临时申请号 61/174,655 的优先权。本申请还要求 2009 年 6 月 24 日提交的美国临时申请号 61/219,990 的优先权。特此将本说明书所引用的任何专利、专利申请、以及参考资料的内容通过引用以其全部内容进行结合。

技术领域

[0003] 在此提供了降低人眼内压 (IOP) 的方法。在此还提供了某些化合物在人类受试者中用于降低和 / 或控制在青光眼或高眼压 (OHT) 的治疗中升高的或异常波动的 IOP 的用途。

背景技术

[0004] 青光眼是指一组视神经病变,其特征在于视网膜神经节细胞丢失和视神经萎缩,连同作为结果的视野缺损。该疾病是全世界永久性失明 (irreversible blindness) 的主要原因,并且是失明的第二个主要原因 (次于白内障)。临床试验已经证明升高的 IOP 是青光眼的一个主要危险因素,并且已经证实降低 IOP 在青光眼的治疗中的作用。

[0005] 根据三个参数对青光眼分类:1) 根本原因,即,原发 (idiopathic) 或继发 (与一些其他的眼睛的或全身性病况相关);2) 前房角的状态,即,开放前房角 (房水泄出到小梁网的开放入口) 或闭合前房角 (狭窄前房角;小梁网被相贴的周边虹膜与角膜阻塞);以及 3) 长期性,即,急性或慢性。虽然具有清楚病因学的继发形式的青光眼确实存在 (如,假性剥脱性青光眼以及色素播散性青光眼),最常见的青光眼形式是原发性开角型青光眼 (POAG)。

[0006] OHT 是一种病况,其中 IOP 是升高的但还没有观察到青光眼的表现 (Bell, 2005)。高眼压研究证明那些有 OHT 的患者具有 10% 的总风险在经过 5 年中发展为青光眼,而且通过降低 IOP 的医学治疗的制定可以将这种风险降低一半。

[0007] 那些已经证明对于降低眼内压有效的药物疗法包括减少眼房水产生的药剂以及增加房水流畅率 (outflow facility) 的药剂二者。这类治疗通常通过两个可能路径之一而给药:局部 (直接施用到眼) 或口服。然而,药物抗高眼压方法已经展示了不同的所不希望的副作用。例如,缩瞳剂 (如毛果芸香碱) 可以引起视力模糊、头痛、及其他负面视觉副作用。全身地给予碳酸酐酶抑制剂还可以引起恶心、消化不良、疲劳、以及代谢性酸中毒。某些前列腺素引起充血、眼痒、以及睫毛和眶周组织的颜色变深。此外,某些 β -受体阻断剂已经逐渐变得与严重的肺部副作用相关,这可归因于它们对肺组织中 β -2 受体的作用。拟交感神经药引起心动过速、心律失常以及高血压。这类负面的副作用可能导致患者顺应性降低或治疗终止,这样使得正常视力继续恶化。另外,存在着在用某些现有的青光眼疗法进行治疗时根本没有良好反应的个体。

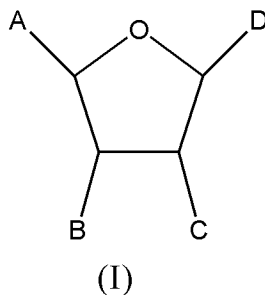
[0008] 因此,对于控制 IOP 的其他治疗剂存在着一种需要。

[0009] 发明概述

[0010] 在此提供的是：化合物、包括这类化合物的药物组合物、以及使用这类化合物治疗或预防与升高的眼内压相关的疾病或病症的方法。在一个实施方案中，由人的升高的 IOP 所引起的疾病和病况选自：正常眼压性青光眼、OHT、以及 POAG。

[0011] 因此，在第一方面，在此提供了降低眼内压的方法，包括以下步骤：施用有效量的眼用药物组合物到人的受影响眼，该组合物包括有效量的式 I 的化合物或其药学上可接受的盐，

[0012]



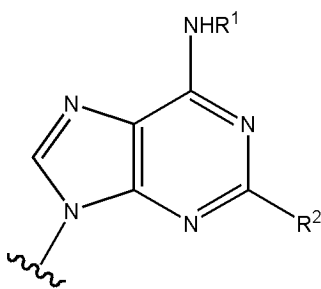
[0013] 其中

[0014] A 是 $-\text{CH}_2\text{ONO}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{H}$ ；

[0015] B 和 C 是 $-\text{OH}$ ；并且

[0016] D 是

[0017]



[0018] 在一个实施方案中，该方法包括每日施用 1 至 4 次从大约 0.05mg/ml 至大约 7mg/ml 的式 I 的化合物。在另一个实施方案中，该方法包括每日施用 1 至 2 次从大约 20 μg 至 700 μg 的式 I 的化合物。在另一个实施方案中，该方法包括每日施用 1 至 2 次大约 350 μg 的式 I 的化合物。

[0019] 在实践该方法时，该化合物可以按滴给药，例如 1 至 2 滴。在一个实施方案中，该受影响眼的 IOP 被降低至少 10%，例如被降低至少 10% 至 20%，例如被降低 20% 或更多。在一个实施方案中，该受影响眼的 IOP 被降低至少 10% 持续超过 3 小时，例如被降低至少 10% 至 20% 持续超过 3 小时，例如被降低 20% 或更多持续超过 3 小时。在一个实施方案中，该受影响眼的 IOP 被降低至少 10% 持续至少 6 小时。

[0020] 在另一个实施方案中，该方法进一步包括之前、同时或顺序给予第二 IOP 降低剂。该第二 IOP 降低剂选自： β -受体阻断剂、前列腺素类似物、碳酸酐酶抑制剂、rho 激酶抑制剂、 α_2 受体激动剂、缩瞳剂、神经保护剂、A3 受体拮抗剂、A2A 受体激动剂、离子通道调节剂以及它们的组合。

[0021] 在第二方面，本发明针对通过将有效量的选择性 A1 受体激动剂给予人受试者的受影响眼以在人类受试者中减轻 IOP 以及由升高的 IOP 所引起的相关疾病和病况的方法。

在一个实施方案中,由升高的 IOP 所引起的疾病和病况选自:正常眼压性青光眼、OHT、以及 POAG。该选择性 A1 受体激动剂可以是如以上所定义的式 I 的化合物。

[0022] 在实践该方法时,该选择性 A1 受体激动剂可以按滴给药,例如 1 至 2 滴。在这种方法的一个实施方案中,该受影响眼的 IOP 被降低至少 10%,例如被降低至少 10%至 20%,例如被降低 20%或更多。在一个实施方案中,该受影响眼的 IOP 被降低至少 10%持续超过 3 小时,例如被降低至少 10%至 20%持续超过 3 小时,例如被降低 20%或更多持续超过 3 小时。在一个实施方案中,该受影响眼的 IOP 被降低至少 10%持续至少 6 小时。

[0023] 在在此所述的这些方法的一个实施方案中,该选择性腺苷 A1 受体激动剂的有效量是至少 20 μ g,例如在 60 μ g 与 350 μ g 之间,例如在 60 μ g 与 700 μ g 之间。

[0024] 在一个实施方案中,该选择性腺苷 A1 受体激动剂的有效量是以单一剂量给药的。在另一个实施方案中,该选择性腺苷 A1 受体激动剂的有效量是以每日两次的剂量给药的。

[0025] 在另一个方面,提供了眼用药物组合物,包括如在以上所定义的式 I 的化合物以及药学上可接受的载体或赋形剂。该药学上可接受的载体或赋形剂可以选自:眼科可接受的防腐剂、表面活性剂、粘度增强剂、渗透促进剂、胶凝剂、疏水性基质、载体、缓冲剂、氯化钠、以及水。

[0026] 在一个实施方案中,除了如以上所定义的式 I 的化合物之外,该组合物进一步包括第二 IOP 降低剂。该第二 IOP 降低剂可以选自: β -受体阻断剂、前列腺素类似物、碳酸酐酶抑制剂、rho 激酶抑制剂、 α_2 受体激动剂、缩瞳剂、神经保护剂、A3 受体拮抗剂、A2A 受体激动剂、离子通道调节剂以及它们的组合。

[0027] 该治疗组合物可以包括从大约 0.05mg/ml 至大约 7.0mg/ml、例如从大约 0.4mg/ml 至大约 7.0mg/ml 的所述式 I 的化合物。

[0028] 在一个实施方案中,该式 I 的化合物选自:

[0029] ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲基硝酸酯;

[0030] ((2R,3S,4R,5R)-5-(2-氯-6-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲基硝酸酯;

[0031] ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲基硫酸酯钠;

[0032] ((2R,3S,4R,5R)-3,4-二羟基-5-(6-(四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)四氢呋喃-2-基)甲基硝酸酯;

[0033] ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲基硝酸酯;

[0034] ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(双环-[2.2.1]-庚烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲基硝酸酯;

[0035] ((2R,3S,4R,5R)-5-(2-氯-6-(环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲基硫酸酯钠;以及

[0036] ((2R,3S,4R,5R)-5-(2-氯-6-(环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲基硝酸酯。

[0037] 在一个另外的方面,这些式 I 的选择性腺苷 A1 受体激动剂化合物可以用来减低和

/ 或控制人的与正常眼压性青光眼、OHT、以及 POAG 相关的 IOP。在某些实施方案中,在被用于治疗正常眼压性青光眼或 OHT 时,这些式 I 的化合物可被配制在适合于局部递送到眼的药学上可接受的组合物中。

[0038] 本发明的另一个实施方案包括在降低眼内压中有用的眼用药物组合物,包括有效量的式 I 的化合物。

[0039] 在本发明的另一个方面,在此提供了用于降低眼内压的眼用制剂,包括大约 0.05mg/ml 至大约 7mg/ml 的如以上所定义的式 I 的化合物以及在注射用盐水中的从 1mg/ml 至大约 140mg/ml 的羟丙基 β -环糊精。

[0040] 在一个实施方案中,该制剂包括大约 7mg/ml 选自以下的式 I 的化合物:

[0041] ((2R,3S,4R,5R)-5-(2-氯-6-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲基硝酸酯;

[0042] ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲基硫酸酯钠;以及

[0043] ((2R,3S,4R,5R)-3,4-二羟基-5-(6-(四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)四氢呋喃-2-基)甲基硝酸酯。

[0044] 应当进一步理解的是:如以上所定义的式 I 的化合物的用途,或如以上所定义的眼用组合物可以被用于制造用于在人类受试者的受影响眼中减低 IOP 的药物。

[0045] 上述概要主要说明了本发明的某些实施方案的特征和技术优点。另外的技术优点将在下述的本发明的详细说明中描述。当结合考虑任何附图和实例时,根据本发明的详细说明将更好地理解被认为是本发明的特色的新颖特征。然而,在此所提供的附图和实例旨在帮助说明本发明或辅助加强对本发明的理解,而不是旨在限定本发明的范围。

附图说明

[0046] 图 1 显示了在多中心、随机化、双盲临床研究的所有 7 个治疗组上的剂量递增方案。将 12 名受试者随机分配到各治疗组:8 名受试者接受化合物 A 而 4 名受试者接受安慰剂。

[0047] 图 2a 显示了跨所有治疗组的各时间点的研究眼中的平均 IOP(mmHg)。

[0048] 图 2b 显示了跨所有治疗组的各时间点的研究眼中的 IOP(mmHg) 中位数。

[0049] 图 3a 显示了跨所有治疗组的各时间点的研究眼中自给药前 IOP 变化的平均绝对 IOP(mmHg)。

[0050] 图 3b 显示了跨所有治疗组的研究眼中自给药前 IOP 变化的绝对 IOP(mmHg) 中位数。

[0051] 图 4a 显示了在给药后大约 2 小时的 7 个治疗组中的响应分析的汇总图,其中在药物治疗与安慰剂治疗眼之间的 IOP 的最大差值部分是明显的。

[0052] 图 4b 显示了在该 7 个治疗组中使用经过 6 小时给药后观察期的平均响应速率的响应分析的汇总图。

[0053] 图 5 显示了自基线(BL,给药前)降低的平均数和中位数%以及 350mcg 队列经过整个给药后观察期的分类响应分析。

[0054] 图 6 显示了在 350mcg 队列中观察到的相对于安慰剂响应的平均和中位 IOP 下降

的统计显著的百分比（根据给药前基线 IOP 测定值）。

[0055] 图 7 显示了自基线 (BL, 给药前) 降低的平均数和中位数 % 以及 700mcg 队列经过 10 小时给药后观察期的分类响应分析。

[0056] 图 8 显示了在 700mcg 队列中观察到的相对于安慰剂响应的平均和中位 IOP 下降的统计显著的百分比（根据给药前基线 IOP 测定值）。

[0057] 本发明的详细说明

[0058] 本发明的实施方案提供了对治疗、降低和控制正常或升高的眼内压 (IOP) 和 / 或治疗青光眼有用的化合物。

[0059] 腺苷是调节许多生理过程的一种嘌呤核苷。经由腺苷的细胞信号通过四种腺苷受体亚型而发生：如由 Ralevic 和 Burnstock (Pharmacol Rev. 50 :413-492, 1988) 以及 Fredholm BB 等人 (Pharmacol Rev. 53 :527-552, 2001) 报道的 A_1 、 A_{2A} 、 A_{2B} 、以及 A_3 。在眼中，腺苷 A_1 受体激动剂在鼠、兔子、以及猴子中降低 IOP (Tian B et al. Exp Eye Res. 64 : 979-989, 1997 ; Crosson CE. J Pharmacol Exp Ther. 273 :320-326, 1995 ; and Avila MY et al. Br J Pharmacol. 134 :241-245, 2001)。虽然其他的公开文件已经指出腺苷 A_1 受体激动剂在眼中经由小梁网靶向常规的流出路径 (Husain S et al. J Pharmacol Exp Ther. 320 : 258-265, 2007)，经由其他途径降低 IOP 还不曾除外。

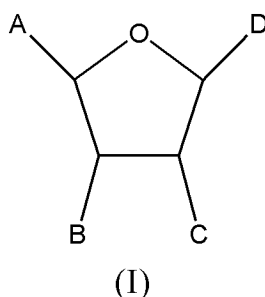
[0060] 应当注意的是，在 A_1 受体配体滴注之后，在临床前研究中报道的高度稳定的 (highly robust) 腺苷 A_1 受体介导的 IOP 下降之前通常是即时而短暂的 IOP 升高 (Crosson CE and Grey T. Inv Ophthal Visual Sci. 37, [9]1833-1839, 1996)。在给药之后大约 30 分钟的“窗口期”已经观察到 IOP 短暂上升大约 3-9mmHg。这种现象可以起因于在眼内在腺苷受体亚型之间的交叉反应性。药理学研究表明，IOP 的短暂升高可能是（至少部分地）由于腺苷 A_{2B} 受体的活化 (Crosson, 1996)。因此，相比于研制基于腺苷 A_2 受体的用于治疗 IOP 的药物，研制仅仅降低 IOP 的高度选择性 A_1 受体激动剂显得更合理；因为 A_{2A} 受体激动剂可能增加、减少 IOP 或对 IOP 发挥混合作用 (Konno, 2004 ; Konno, J Pharmacol Sci., 2005 ; Konno, Eur J Pharmacol. 2005)。

[0061] 充当选择性腺苷 A_1 受体激动剂的化合物是已知的，并且已经显示出多种效用。Jagtap 等人的美国专利号 7, 423, 144 说明这类选择性腺苷 A_1 激动剂化合物用于预防或治疗快速性心律失常（升高的心率）、疼痛障碍、以及缺血 - 再灌注损伤。

[0062] 在临床研究中已经发现选择性腺苷 A_1 受体激动剂降低人的 IOP。特别是在此说明了式 I 的化合物（例如化合物 A、B、C、D、E、F、G 或 H）可以在有需要的受试者（例如人）中降低眼内压。

[0063] 以下结构的式 I 的化合物或其药学上可接受的盐：

[0064]



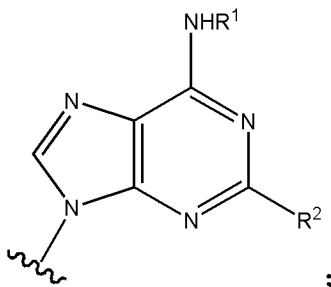
[0065] 其中

[0066] A 是 $-\text{CH}_2\text{ONO}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{H}$;

[0067] B 和 C 是 $-\text{OH}$;

[0068] D 是

[0069]



[0070] A 和 B 相对于彼此是反式的;

[0071] B 和 C 相对于彼此是顺式的;

[0072] C 和 D 相对于彼此是顺式或反式的;

[0073] R^1 是 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 烷基、-芳基、-3-7 元单环杂环、-8-12 元双环杂环、 $-\text{C}_3-\text{C}_8$ 单环环烷基、 $-\text{C}_3-\text{C}_8$ 单环环烯基、 $-\text{C}_8-\text{C}_{12}$ 双环环烷基、 $-\text{C}_8-\text{C}_{12}$ 双环环烯基、 $-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_3-\text{C}_8$ 单环环烷基)、 $-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_3-\text{C}_8$ 单环环烯基)、 $-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_8-\text{C}_{12}$ 双环环烷基)、 $-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_8-\text{C}_{12}$ 双环环烯基)、或 $-(\text{CH}_2)_n$ -芳基;

[0074] R^2 是 $-\text{H}$ 、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NHR}^4$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^4$ 、 $\text{NHNHC}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{NHNHC}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{NHNHC}(\text{O})\text{NHR}^4$ 、或 $-\text{NH}-\text{N}=\text{C}(\text{R}^6)\text{R}^7$;

[0075] R^4 是 $-\text{C}_1-\text{C}_{15}$ 烷基、-芳基、 $-(\text{CH}_2)_n$ -芳基、 $-(\text{CH}_2)_n$ -(3-7 元单环杂环)、 $-(\text{CH}_2)_n$ -(8-12 元双环杂环)、 $-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_3-\text{C}_8$ 单环环烷基)、 $-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_3-\text{C}_8$ 单环环烯基)、 $-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_8-\text{C}_{12}$ 双环环烷基)、 $-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_8-\text{C}_{12}$ 双环环烯基)、 $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 烷基) 或 $-\text{C}\equiv\text{C}$ -芳基;

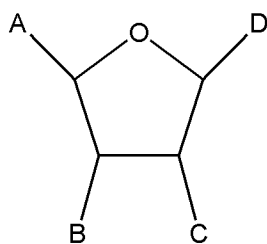
[0076] R^6 是 $-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 烷基、-芳基、 $-(\text{CH}_2)_n$ -芳基、 $-(\text{CH}_2)_n$ -(3-7 元单环杂环)、 $-(\text{CH}_2)_n$ -(8-12 元双环杂环)、 $-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_3-\text{C}_8$ 单环环烷基)、 $-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_3-\text{C}_8$ 单环环烯基)、 $-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_8-\text{C}_{12}$ 双环环烷基)、 $-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_8-\text{C}_{12}$ 双环环烯基)、 $-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_3-\text{C}_8$ 单环环烯基)、-亚苯基 $-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ 、或 -亚苯基 $-(\text{CH}_2)_n\text{COO}-(\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 烷基);

[0077] R^7 是 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 烷基、-芳基、 $-(\text{CH}_2)_n$ -芳基、 $-(\text{CH}_2)_n$ -(3-7 元单环杂环)、 $-(\text{CH}_2)_n$ -(8-12 元双环杂环)、 $-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_3-\text{C}_8$ 单环环烷基)、 $-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_3-\text{C}_8$ 单环环烯基)、 $-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_8-\text{C}_{12}$ 双环环烯基) 或 $-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_8-\text{C}_{12}$ 双环环烷基); 并且

[0078] n 各自独立地是范围从 1 至 5 的整数, 以及药学上可接受的载体。

[0079] 在一个另外的实施方案中, 适合用于本发明的这些化合物是下式的化合物或其药学上可接受的盐

[0080]



(Ia)

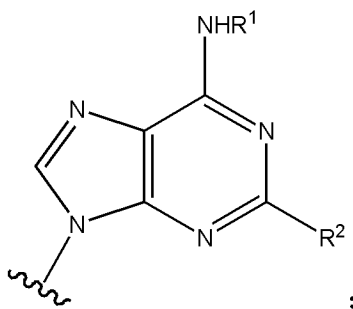
[0081] 其中

[0082] A 是 $-\text{CH}_2\text{ONO}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{H}$;

[0083] B 和 C 是 $-\text{OH}$;

[0084] D 是

[0085]



[0086] A 和 B 相对于彼此是反式的;

[0087] B 和 C 相对于彼此是顺式的;

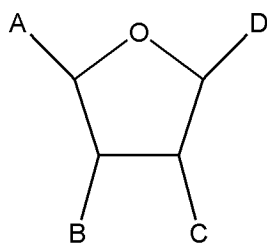
[0088] C 和 D 相对于彼此是顺式或反式的;

[0089] R^1 是 $-\text{C}_3$ - C_8 单环环烷基、-3-7 元单环杂环、或 $-\text{C}_8$ - C_{12} 双环环烷基;并且

[0090] R^2 是 $-\text{H}$ 或 - 卤素。

[0091] 在一个另外的实施方案中,适合用于本发明的这些化合物是下式的化合物或其药学上可接受的盐,

[0092]



(Ib)

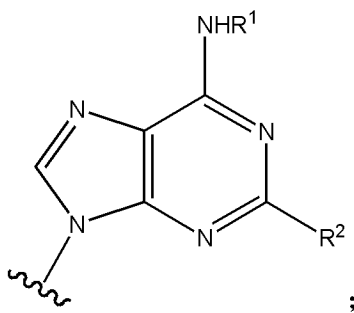
[0093] 其中

[0094] A 是 $-\text{CH}_2\text{ONO}_2$;

[0095] B 和 C 是 $-\text{OH}$;

[0096] D 是

[0097]



[0098] A 和 B 相对于彼此是反式的；

[0099] B 和 C 相对于彼此是顺式的；

[0100] C 和 D 相对于彼此是顺式或反式的；

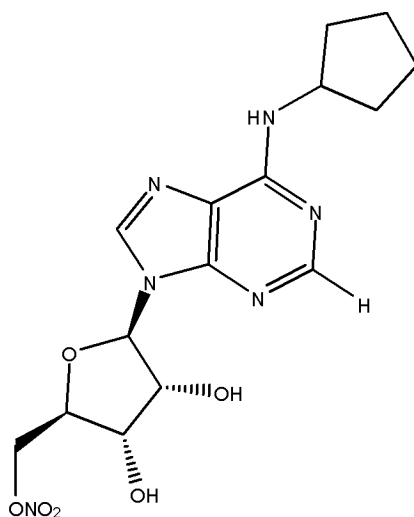
[0101] R¹ 是 -C₃-C₈ 单环环烷基、-3-7 元单环杂环、或 -C₈-C₁₂ 双环环烷基；并且

[0102] R² 是 -H 或 - 卤素。

[0103] 在另一个实施方案中，式 (I) 的化合物是以下化合物之一或其药学上可接受的盐：

[0104] 化合物 A

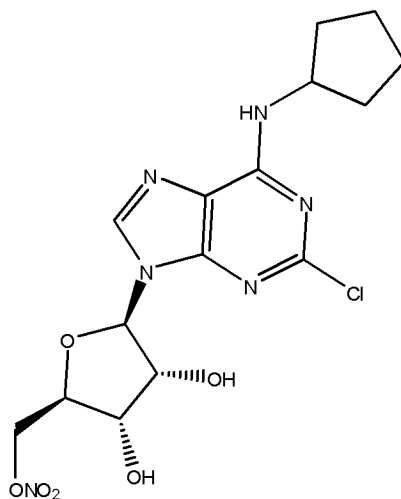
[0105]



[0106] ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲基硝酸酯，

[0107] 化合物 B

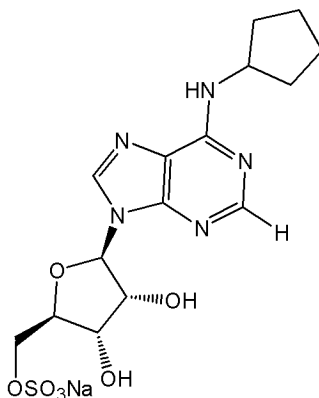
[0108]



[0109] ((2R,3S,4R,5R)-5-(2-氯-6-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢咪唑-2-基)甲基硝酸酯,

[0110] 化合物 C

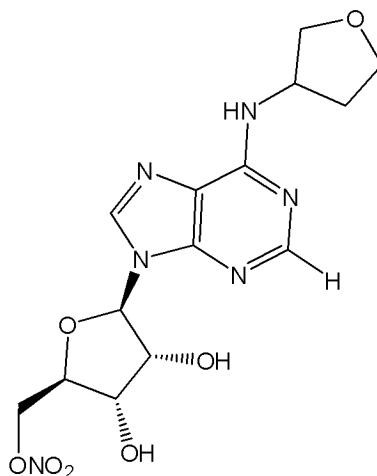
[0111]



[0112] ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢咪唑-2-基)甲基硫酸酯钠,

[0113] 化合物 D

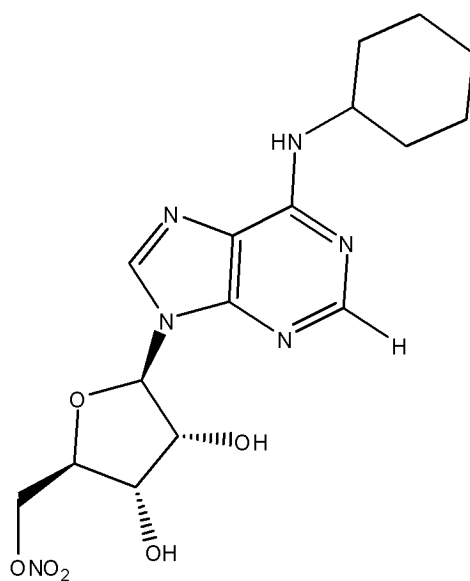
[0114]



[0115] ((2R,3S,4R,5R)-3,4-二羟基-5-(6-(四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)四氢咪唑-2-基)甲基硝酸酯

[0116] 化合物 E

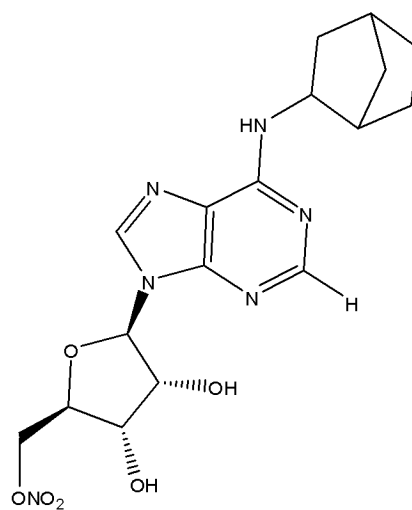
[0117]



[0118] ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲基硝酸酯,

[0119] 化合物 F

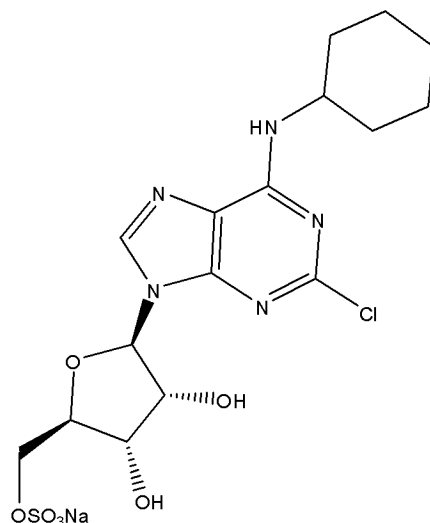
[0120]



[0121] ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(双环-[2.2.1]-庚烷-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲基硝酸酯,

[0122] 化合物 G

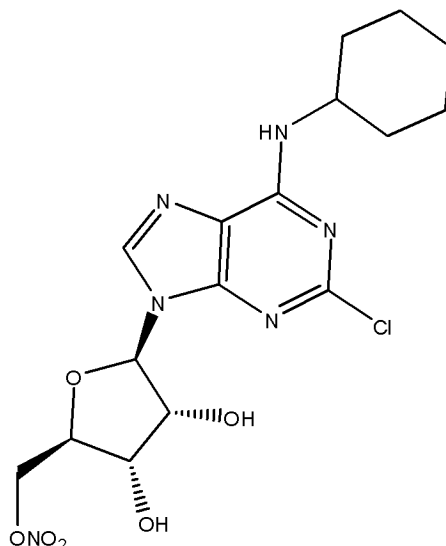
[0123]



[0124] ((2R,3S,4R,5R)-5-(2-氯-6-(环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲基硫酸酯钠,以及

[0125] 化合物 H

[0126]



[0127] ((2R,3S,4R,5R)-5-(2-氯-6-(环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲基硝酸酯。

[0128] 在一个化合物的名称与一个化合物的结构之间存在差异之处,则以该化学结构优先。

[0129] 在一个实施方案中,在此提供了降低眼内压的方法,包括对人施用有效量的式 I 的化合物。在另一个实施方案中,在此提供了降低眼内压的方法,包括对人的受影响眼施用有效量的式 I 的化合物。在又一个实施方案中,在此提供了治疗青光眼的方法,包括对人的受影响眼施用有效量的式 I 的化合物。在另一个实施方案中,在此提供了治疗 OHT 的方法,包括对人的受影响眼施用有效量的式 I 的化合物。在另一个实施方案中,在此提供了治疗 POAG 的方法,包括对人的受影响眼施用有效量的式 I 的化合物。在另一个实施方案中,对人的受影响眼每日施用 1 至 4 次从大约 0.05mg/ml 至大约 7.0mg/ml 的式 I 的化合物。在一个实施方案中,对人的受影响眼每日施用 1 至 4 次从大约 20 μ g 至 700 μ g 的式 I 的化合

物。仍在另一个实施方案中,对人的受影响眼每日施用 1 至 4 次大约 350 μ g 的式 I 的化合物。式 I 的化合物可以按滴给药,例如 1 至 2 滴。

[0130] 在另一个实施方案中,在此提供了降低眼内压的方法,包括对人施用有效量的化合物 A。仍在另一个实施方案中,在此提供了降低眼内压的方法,包括对人的受影响眼施用有效量的化合物 A。在又一个实施方案中,在此提供了治疗青光眼的的方法,包括对人的受影响眼施用有效量的化合物 A。在另一个实施方案中,在此提供了治疗 OHT 的方法,包括对人的受影响眼施用有效量的化合物 A。仍在另一个实施方案中,在此提供了治疗 POAG 的方法,包括对人的受影响眼施用有效量的化合物 A。在一个实施方案中,对人的受影响眼每日施用 1 至 4 次从大约 0.05mg/ml 至大约 7.0mg/ml 的化合物 A。在一个实施方案中,对人的受影响眼每日施用 1 至 4 次大约 20 μ g 至 700 μ g 的化合物 A。在另一个实施方案中,对人的受影响眼每日施用 1 至 4 次大约 350 μ g 的化合物 A。该化合物 A 可以按滴给药,例如 1 至 2 滴。

[0131] 在另一个实施方案中,在此提供了一种用于降低人的眼内压的眼用制剂,包括 0.05mg/ml 至大约 7mg/ml 的化合物 A,以及在注射用盐水中的从 1mg/ml 至大约 140mg/ml 的羟丙基 β -环糊精。这种制剂可用于治疗人的青光眼、OHT、或 POAG。

[0132] 在另一个实施方案中,在此提供了式 I 的化合物用于制造在受试者中降低眼内压的药物的用途。在另一个实施方案中,在此提供了式 I 的化合物用于制造在受试者中治疗青光眼的药物的用途。在另一个实施方案中,在此提供了式 I 的化合物用于制造在受试者中治疗 OHT 的药物的用途。在另一个实施方案中,在此提供了式 I 的化合物用于制造在受试者中治疗 POAG 的药物的用途。

[0133] 在另一个实施方案中,在此提供了式 I 的化合物用于在受试者中降低眼内压的用途。在另一个实施方案中,在此提供了式 I 的化合物用于在受试者中治疗青光眼的用途。在另一个实施方案中,在此提供了式 I 的化合物用于在受试者中治疗 OHT 的用途。在另一个实施方案中,在此提供了式 I 的化合物用于在受试者中治疗 POAG 的用途。

[0134] 在另一个实施方案中,在此提供了化合物 A 用于在受试者中降低眼内压的用途。在另一个实施方案中,在此提供了化合物 A 用于在受试者中治疗青光眼的用途。在另一个实施方案中,在此提供了化合物 A 用于在受试者中治疗 OHT 的用途。在另一个实施方案中,在此提供了化合物 A 用于在受试者中治疗 POAG 的用途。

[0135] 公认的是式 I 的化合物可以包含一个或多个手性中心。本发明考虑了所有的对映异构体、非对映异构体、以及它们的式 I 的混合物。

[0136] 此外,本发明的某些实施方案包括式 I 化合物的药学上可接受的盐类。

[0137] 药学上可接受的盐类包括但不限于式 I 的化合物的可溶性或可分散的形式,它们适合于治疗疾病而没有过度的不希望的作用,如变应性反应或毒性。

[0138] 代表性的药学上可接受的盐类包括但不限于酸加成盐类,如乙酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、或磷酸盐以及碱加成盐类,如锂盐、钠盐、钾盐、或铝盐。

[0139] 定义

[0140] 如在此所使用的,术语“选择性腺苷 A_1 受体激动剂”表示一种 A_1 受体激动剂,它对 A_1 受体具有高亲合力,同时对 A_2 和 A_3 腺苷受体具有低亲合力。以上式 I 的化合物(例如化合物 A 至 H)对 A_1 受体具有的亲合力远大于它们对 A_{2A} 和 A_3 受体的各自的亲合力。对于化

合物 A 至 H 的 A₁ 选择性数据总结在以下表中。

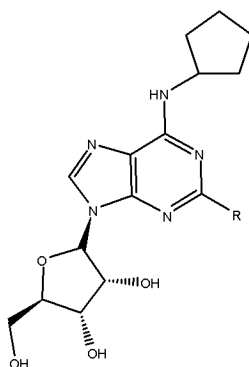
[0141]

化合物	A ₁ (Ki (nm)) 效能	A ₁ >A _{2A} 选择性 [KiA ₂ (nm)/KiA ₁ (nm)]	A ₁ >A ₃ 选择性 [KiA ₃ (nm)/KiA ₁ (nm)]
CPA	2.3	345	31.3
CCPA	0.83	2735	50
化合物 A	0.97	4837	725
化合物 B	2.63	1593	195
化合物 C	4.05	2250	251
化合物 D	10.6	> 9434	202
化合物 E	1.32	878	1098
化合物 F	1.47	3945	260
化合物 G	1.36	200	130
化合物 H	8	192	167

[0142] 在另一个实施方案中,为了本发明的目的,选择性 A₁ 受体激动剂被认为是具有相对于 A₃ 结合亲和力大于大约 130 的 A₁ 结合亲和力的选择性的化合物 (即 A₁ > A₃ [KiA₃(nm)/KiA₁(nm)])。

[0143] CPA 以及 CCPA 是已知的 A₁ 受体激动剂的实例。然而,这些化合物具有较低的 A₁ 受体 /A₃ 受体选择性比率:

[0144]



[0145] 当 R = H = 环戊基腺苷 (CPA) 时并且当 R = Cl = 2- 氯代环戊基腺苷 (CCPA) 时。

[0146] 如在此所使用的,术语“烷基”是指一个完全饱和的支链的或无支链的烃部分。优选地该烷基包括 1 至 20 个碳原子,更优选地 1 至 16 个碳原子,1 至 10 个碳原子,1 至 7 个碳原子,或 1 至 4 个碳原子。代表性的烷基的实例包括但不限于:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、3- 甲基己基、2,2- 二甲基戊基、2,3- 二甲基戊基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基等等。此外,用语“C_x-C_y- 烷基”,其中字母 x 是 1 至 5 并且 y 是 2 至 15,表示具有特定范围的碳的特定的烷基 (直链或

支链)。例如,用语 C_1-C_4 -烷基包括但不限于:甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、叔丁基以及异丁基。术语烷基包括但不限于: C_1-C_{15} 烷基、 C_1-C_{10} 烷基以及 C_1-C_6 烷基。

[0147] 在此所使用的术语“ C_1-C_{15} 烷基”是指直链或支链的具有从 1 至 15 个碳原子的饱和烃。代表性的 C_1-C_{15} 烷基包括但不限于:甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、异己基、新己基、庚基、异庚基、新庚基、辛基、异辛基、新辛基、壬基、异壬基、新壬基、癸基、异癸基、新癸基、十一烷基、十二烷基、十三烷基、十四烷基以及十五烷基。在另一个实施方案中, C_1-C_{15} 烷基被以下的一个或多个基团取代:-卤素、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-COOR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-NHC(O)R'$ 或 $-C(O)NHR'$ 基团,其中 R' 各自独立地是 $-H$ 或未被取代的 $-C_1-C_6$ 烷基。除了指出以外, C_1-C_{15} 烷基是未被取代的。

[0148] 在此所使用的术语“ C_1-C_{10} 烷基”是指具有从 1 至 10 个碳原子的直链或支链的饱和烃。代表性的 C_1-C_{10} 烷基基团包括但不限于:甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、异己基、新己基、庚基、异庚基、新庚基、辛基、异辛基、新辛基、壬基、异壬基、新壬基、癸基、异癸基以及新癸基。在另一个实施方案中, C_1-C_{10} 烷基被以下的一个或多个基团取代:-卤素、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-COOR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-NHC(O)R'$ 或 $-C(O)NHR'$ 基团,其中 R' 各自独立地是 $-H$ 或未被取代的 $-C_1-C_6$ 烷基。除了指出以外, C_1-C_{10} 烷基是未被取代的。 C_1-C_{10} 烷基包括但不限于: C_1-C_6 烷基。

[0149] 在此所使用的术语“ C_1-C_6 烷基”是指具有从 1 至 6 个碳原子的直链或支链的饱和烃。代表性的 C_1-C_6 烷基包括但不限于:甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、异己基、以及新己基。除了指出以外, C_1-C_6 烷基是未被取代的。

[0150] 在此所使用的术语“芳基”是指苯基基团或萘基基团。在一个实施方案中,该芳基基团被以下的一个或多个基团取代:-卤素、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-COOR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-NHC(O)R'$ 或 $-C(O)NHR'$ 基团,其中 R' 各自独立地是 $-H$ 或未被取代的 $-C_1-C_6$ 烷基。除了指出以外,该芳基是未被取代的。

[0151] 在此所使用的术语“ C_3-C_8 单环环烷基”是 3-、4-、5-、6-、7-、或 8-元饱和非芳香族的单环环烷基环。代表性的 C_3-C_8 单环环烷基基团包括但不限于:环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基以及环辛基。在另一个实施方案中, C_3-C_8 单环环烷基被以下的一个或多个基团取代:-卤素、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-COOR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-NHC(O)R'$ 或 $-C(O)NHR'$ 基团,其中 R' 各自独立地是 $-H$ 或未被取代的 $-C_1-C_6$ 烷基。除了指出以外, C_3-C_8 单环环烷基是未被取代的。

[0152] 在此所使用的术语“ C_3-C_8 单环环烯基”是 3-、4-、5-、6-、7-、或 8-元非芳香族的单环的碳环的环,它具有至少一个桥环双键,但其不是芳香族的。应当理解的是当任何两个基团连同它们所连接的碳原子形成 C_3-C_8 单环环烯基时,这两个基团所连接的碳原子保持是四价的。代表性的 C_3-C_8 单环环烯基基团包括但不限于:环丙烯基、环丁烯基、1,3-环丁二烯基、环戊烯基、1,3-环戊二烯基、环己烯基、1,3-环己二烯基、环庚烯基、1,3-环庚二烯基、1,4-环庚二烯基、-1,3,5-环庚三烯基、环辛烯基、1,3-环辛二烯基、1,4-环辛二烯基、-1,3,5-环辛三烯基。在另一个实施方案中, C_3-C_8 单环环烯基被以下的一个或多个基团取代:-卤素、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-COOR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-NHC(O)R'$

或 $-C(O)NHR'$ 基团, 其中 R' 各自独立地是 $-H$ 或未被取代的 $-C_1-C_6$ 烷基。除了指出以外, C_3-C_8 单环环烯基是未被取代的。

[0153] 在此所使用的术语“ C_8-C_{12} 双环环烷基”是 8-、9-、10-、11-、或 12- 元饱和非芳香族的双环环烷基环系。代表性的 C_8-C_{12} 双环环烷基包括但不限于: 十氢萘、八氢茛、十氢苯并环庚烯、以及十二氢庚搭烯。在另一个实施方案中, C_8-C_{12} 双环环烷基被以下的一个或多个基团取代: $-$ 卤素、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-COOR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-NHC(O)R'$ 或 $-C(O)NHR'$ 基团, 其中 R' 各自独立地是 $-H$ 或未被取代的 $-C_1-C_6$ 烷基。除了指出以外, C_8-C_{12} 双环环烷基是未被取代的。

[0154] 在此所使用的术语“ C_8-C_{12} 双环环烯基”是 8-、9-、10-、11-、或 12- 元非芳香族的双环环烷基环系, 具有至少一个桥环双键。应当理解的是, 当任何两个基团连同它们所连接的碳原子形成一个 C_8-C_{12} 双环环烯基基团时, 这两个基团所连接的碳原子保持是四价的。代表性的 C_8-C_{12} 双环环烯基基团包括但不限于八氢萘、六氢萘、六氢茛、四氢茛、八氢苯并环庚烯、六氢苯并环庚烯、四氢苯并环庚烯、十氢庚搭烯、八氢庚搭烯、六氢庚搭烯、以及四氢庚搭烯。在另一个实施方案中, C_8-C_{12} 双环环烯基基团被以下的一个或多个基团取代: $-$ 卤素、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-COOR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-NHC(O)R'$ 或 $-C(O)NHR'$ 基团, 其中 R' 各自独立地是 $-H$ 或未被取代的 $-C_1-C_6$ 烷基。除了指出以外, C_8-C_{12} 双环环烯基是未被取代的。

[0155] 在此所使用的术语“卤素”是指 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ 。

[0156] 术语“3-7 元单环杂环”是指: (i) 3- 或 4- 元非芳香族单环环烷基, 其中该环的 1 个碳原子已经用 N 、 O 或 S 原子置换; 或 (ii) 5-、6-、或 7- 元芳香族或非芳香族的单环环烷基, 其中该环的 1 至 4 个碳原子已经独立地用 N 、 O 或 S 原子置换。该非芳香族的 3-7 元单环杂环可以经由环中的氮、硫、或碳原子而被连接。该非芳香族的 3-7 元单环杂环可以经由环碳原子而被连接。3-7 元单环杂环基团的代表性实例包括但不限于呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、异噻唑基、异噻唑基、吗啉基、噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、噁唑烷基、嘧啶基、菲啶基、啡啉基、哌嗪基、哌啶基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噻唑、吡啶并咪唑、吡啶并噻唑、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、噻二嗪基、噻二唑基、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并噻唑基、噻吩并咪唑基、硫代吗啉基、噻吩基、三嗪基、三唑基。在一个实施方案中, 该 3-7 元单环杂环基团是用一个或多个以下基团取代的: $-$ 卤素、 $-O-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-COOR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-NHC(O)R'$ 或 $-C(O)NHR'$ 基团, 其中 R' 各自独立地是 $-H$ 或未被取代的 $-C_1-C_6$ 烷基。除了指出以外, 该 3-7 元单环杂环是未被取代的。

[0157] 术语“8-12 元双环杂环”是指双环的 8-12 元芳香族或非芳香族的双环环烷基, 其中该双环系统的这些环之一或二者具有 1 至 4 个其环碳原子独立地用 N 、 O 或 S 原子置换。包括在这个类别中的是 3-7 元单环杂环, 它们被稠合到苯环上。8-12 元单环杂环的非芳香族的环经由环氮、硫、或碳原子而被连接。芳香族的 8-12 元单环杂环经由环碳原子而被连接。8-12 元双环杂环的实例包括但不限于: 苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噻唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、噌啉基、十氢喹啉基、1H- 吲唑基、假吲唑基、二氢吲唑基、中氮茛基、吲唑基、异苯并呋喃基、异吲唑基、异吲唑基、异二氢吲唑基、异喹啉基、萘啶基、八氢异喹啉基、酞嗪

基、蝶啶基、嘌呤基、喹啉基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、以及氧杂蒽基。在一个实施方案中，-8-12 元双环烷基的各个环可以用以下的一个或多个基团取代：- 卤素、-O-(C₁-C₆烷基)、-OH、-CN、-COOR'、-OC(O)R'、-N(R')₂、-NHC(O)R' 或 -C(O)NHR' 基团，其中 R' 各自独立地是 -H 或未被取代的 -C₁-C₆烷基。除了指出以外，8-12 元双环杂环是未被取代的。一个“亚苯基基团”的代表性的实例描述如下。

[0158] 如在此所使用的短语“药学上可接受的盐”是酸与嘌呤化合物的碱性氮原子形成的盐。说明性的盐类包括但不限于：硫酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸性磷酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸性柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、鞣酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、gentisinate、富马酸盐、葡萄糖酸盐、葡糖醛酸盐、蔗糖盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、以及扑酸盐（即，1,1'-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸盐)）盐类。药学上可接受的盐还可以是樟脑磺酸盐。术语“药学上可接受的盐”还是指嘌呤化合物的盐，该嘌呤化合物具有酸性官能团，如羧酸官能团、以及碱。适合的碱包括但不限于：碱金属（如钠、钾、以及锂）的氢氧化物；碱土金属（如钙和镁）的氢氧化物；其他金属（如铝和锌）的氢氧化物；铵和有机胺，如未被取代的或羟基取代的单-、二-、或三-烷基胺、二环己基胺；三丁胺；吡啶；N-甲基-N-乙基胺；二乙胺；三乙胺；单-、二-、或三-(2-OH-低级烷基胺)，如单-、二-、或三-(2-羟乙基)胺、2-羟基-叔丁胺、或三-(羟甲基)甲胺、N,N-二-低级烷基-N-(羟基-低级烷基)-胺类，如 N,N-二甲基-N-(2-羟乙基)胺或三-(2-羟乙基)胺；N-甲基-D-葡糖胺；以及氨基酸类，如精氨酸、赖氨酸、等等。术语“药学上可接受的盐”还包括嘌呤化合物的水合物。使用粗虚线描绘在此的一些化学结构以代表化学键。这些粗虚线描绘绝对立体化学。粗线表示取代基在它所连接的碳原子平面的上方，并且虚线表明取代基在它所连接的碳原子平面的下方。

[0159] 在此所使用的术语“有效量”是指选择性腺苷 A1 受体激动剂的量，该量有效于：(i) 治疗或预防升高的 IOP；或 (ii) 降低人的 IOP。

[0160] 术语“受试者”旨在包括生物，例如原核生物和真核生物，它们能够经受或罹患与升高的 IOP 相关的疾病、病症或病况。受试者的实例包括多种哺乳动物，例如人、狗、牛、马、猪、绵羊、山羊、猫、小鼠、兔子、大鼠、以及转基因的非人类的动物。在某些实施方案中，该受试者是人，例如正在遭受、具有风险遭受、或可能会遭受 IOP 增加的人。在另一个实施方案中，该受试者是细胞。

[0161] 术语“治疗”包括减少或减轻至少一种与被治疗的状态、病症或疾病相关的或由其引起的症状。在某些实施方案中，该治疗包括诱导升高的 IOP，然后活化本发明的化合物，它随后将减少或减轻至少一种与被治疗的状态、病症或疾病相关的或由其引起的症状。例如，治疗可以减少病症的一个或数个病症的症状或完全根除病症。

[0162] 术语“用途”对应地包括本发明以下实施方案的任何一个或多个：在治疗升高的 IOP 中的用途；用于制造药物组合物（用于治疗这些疾病）中的用途，例如制造药物；本发明的化合物在治疗这些疾病中的使用方法；用于治疗这些疾病的具有本发明的化合物的药物制剂；以及用于治疗这些疾病的本发明的化合物；除非另外规定的作为适当的和权益的措施。具体而言，有待治疗的并且由此优先使用本发明的化合物的疾病选自青光眼、POAG 或 OHT。

[0163] 术语“大约”或“大致”通常表示在给定值或范围的 20%之内、更优选在 10%之内、并且最优选还在 5%之内。可替代地，特别是在生物系统中，术语“大约”表示大约在对数（即，数量级）之内（优选在给定值的两个因数之内）。

[0164] 如在此使用的术语“滴”是指眼科可接受的流体的量，类似于液滴。在一个实施方案中，一滴是指液体的体积相当于大约 5 μ l 至大约 200 μ l，例如大约 30 μ l 至大约 80 μ l。

[0165] 以下缩写在此被使用并且具有指明的定义：CCPA 是 2-氯-N6-环戊基腺苷；CPA 是 N6-环戊基腺苷；NECA 是腺苷-5'-(N-乙基)甲酰胺基；NMR 是核磁共振；R-PIA 是 N6-(2-苯基-异丙基)腺苷，R-异构体；OHT 是高眼压或 POAG 是原发性开角型青光眼；HP β CD 是羟丙基 β -环糊精。

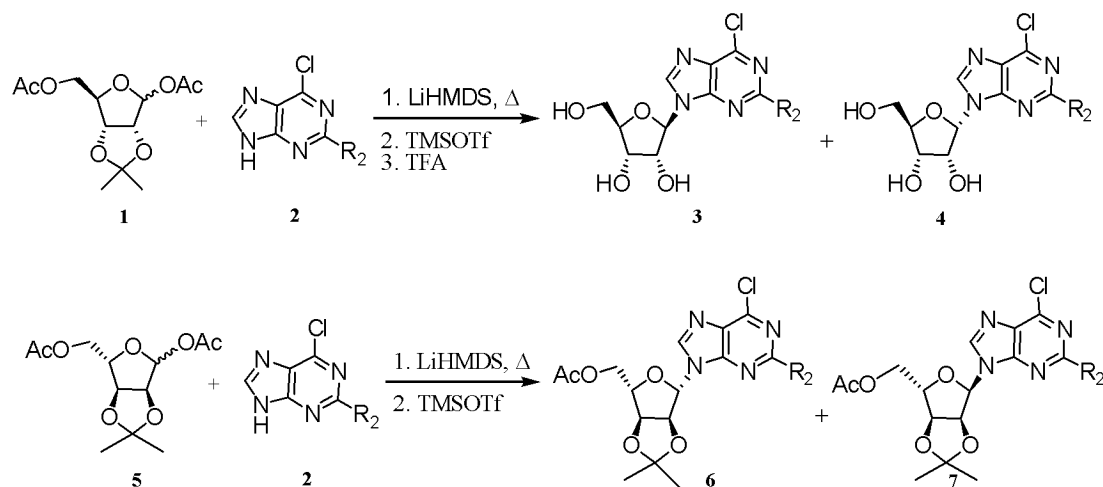
[0166] 合成方法

[0167] 式 I 的化合物可以通过使用在美国专利 7,423,144 中所说明的合成步骤来制备，将其披露全文连同其他公布的方法结合在此（参见 Cristalli et al., J. Med. Chem. 35: 2363-2369, 1992; Cristalli et al., J. Med. Chem. 37:1720-1726, 1994; Cristalli et al., J. Med. Chem. 38:1462-1472, 1995；以及 Camaioni et al., Bioorg. Med. Chem. 5: 2267-2275, 1997），或通过使用以下列出的合成步骤来制备。

[0168] 方案 1 示出了对于制造本发明的这些化合物有用的核苷中间体的制造方法。

[0169] 方案 1

[0170]



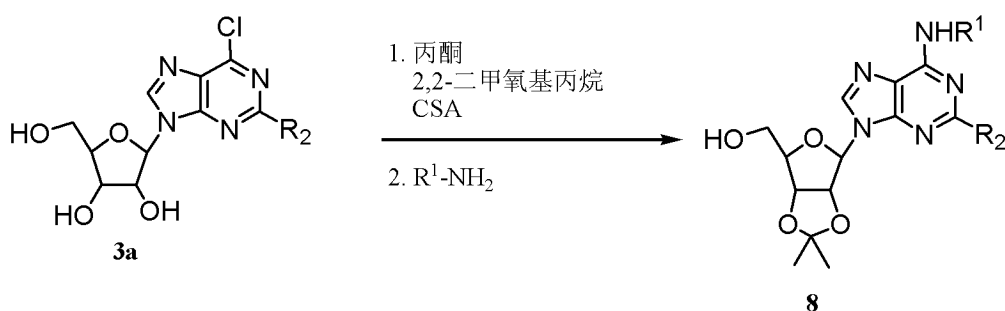
[0171] 其中 R_2 是如以上所定义的。

[0172] 使用六甲基二硅氮烷钾和三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯，式 1 的被保护的核糖化合物可以与式 2 的嘌呤化合物偶联，随后使用三氟乙酸去除丙酮化合物以提供式 3 的核苷中间体以及它们的对应的式 4 的其他的端基异构体。类似地，使用六甲基二硅氮烷钾和三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯，式 5 的核糖双乙酸酯可以与式 2 的化合物偶联，以提供式 6 的被丙酮化合物保护的核苷中间体以及它们的对应的式 7 的其他的端基异构体。

[0173] 方案 2 示出了对于制造本发明的化合物有用的式 8 的腺苷中间体的有用的制造方法。

[0174] 方案 2

[0175]



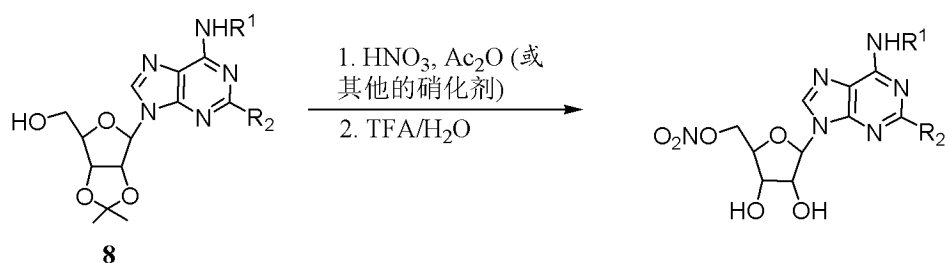
[0176] 其中 R^1 和 R^2 是如以上所定义的。

[0177] 使用丙酮和 2,2-二甲氧基丙烷在樟脑磺酸存在下将式 3a 的 6-氯腺苷衍生物转化成它的 2',3'-丙酮化合物。在碱存在下使用式 R^1-NH_2 的胺可以将该丙酮化合物进一步衍生化以提供式 8 的化合物。

[0178] 在方案 4 中说明了对制造本发明的其他化合物有用的方法。

[0179] 方案 4

[0180]



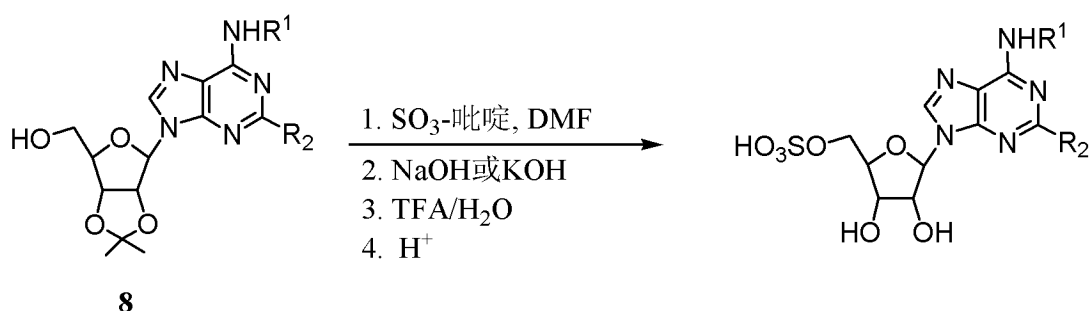
[0181] 其中 R^1 和 R^2 是如以上所定义的。

[0182] 在乙酸酐或其他硝化剂（如 $MsCl/ONO_2$ 或四氟硼酸亚硝鎓）存在下使用硝酸可以将式 8 的腺苷中间体转化成它们的 5'-硝酸酯类似物。使用三氟乙酸 / 水去除丙酮化合物以提供本发明的化合物。

[0183] 在方案 6 中概述了对制造式 (Id)（其中 R^3 是 $-CH_2OSO_3H$ ）的嘌呤衍生物有用的方法。

[0184] 方案 6

[0185]



[0186] 其中 R^1 和 R^2 是如以上所定义的。

[0187] 可以用三氧化硫-吡啶络合物处理式 8 的腺苷中间体以提供对应的 5'-磺酸吡啶盐中间体。然后可以使用 NaOH 或 KOH 中和该吡啶盐中间物，然后使用三氟乙酸 / 水去除丙酮化合物以对应地提供式 (Id)（其中 A 是 $-CH_2OSO_3H$ ）的嘌呤衍生物的相应的钠或钾盐。用强酸（如硫酸或盐酸）的水溶液处理钠盐或钾盐，提供本发明的化合物，其中 A 是 $-CH_2OSO_3H$ 。

[0188] 递送方式

[0189] 可以将式 I 的化合物结合进入不同类型的用于递送的眼用组合物或制剂中。可以使用本领域的普通技术人员所熟知的技术将式 I 的化合物直接递送到眼, (例如:局部眼用滴剂或膏剂;缓释装置如植入结膜穹窿的或植入巩膜附近或眼内的药用药物递送海绵;眼周、结膜、Tenon 囊下、前房内、玻璃体内、或小管内注射) 递送或全身递送(例如:口服、静脉内、皮下、或肌肉内注射;肠胃外、经皮或鼻递送)。进一步考虑本发明的药剂可被配制成眼内插入或植入装置。

[0190] 优选地将式 I 的这些化合物结合进入局部眼用制剂(具有大约 4-8 的 pH) 中用于递送到眼。可以将这些化合物与眼科可接受的防腐剂、表面活性剂、粘度增强剂、渗透促进剂、缓冲剂、氯化钠、以及水相结合以形成含水的无菌眼用混悬剂或溶液剂。可以通过将化合物溶解在生理学上可接受的等渗的含水缓冲液中来制备眼用溶液制剂。此外,该眼用溶液可以包括眼科可接受的表面活性剂以帮助溶解该化合物。此外,该眼用溶液可以包含试剂以增加粘度或溶解度,如羟丙基 β -环糊精(HP β CD)、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮等等,以改进该制剂在结膜囊中的滞留。还可以使用胶凝剂,包括但不限于结冷胶和黄原胶。为了制备无菌的眼膏制剂,可以使该活性成分与在适当载体中的防腐剂相结合,所述载体如矿物油、液体羊毛脂、或白凡士林。可以通过使该化合物悬浮在亲水性基质中制备无菌的眼用凝胶制剂,该亲水性基质是根据所公布的用于类似眼用制剂的制剂的组合(例如卡波姆-974 等等)制备的;可以结合防腐剂和张力剂。

[0191] 在优选的实施方案中,使化合物按足以降低正在经历升高的 IOP 的患者的 IOP 和/或在 POAG 或 OHT 患者中保持正常 IOP 水平的量而包含在组合物中。这些量在此被称为“有效控制或降低 IOP 的量”或更简单的“有效量”。通常,这些化合物将按 0.05mg/ml 至 7.0mg/ml 的量、但优选按 0.4 至 7.0mg/ml 的量而被包含在这些制剂中。因此,对于局部提供 1 至 2 滴的这些制剂将根据有经验的临床医生的判定按每日 1 至 4 次而递送至眼的表面。

[0192] 还可以将式 I 的这些化合物与其他的青光眼治疗药剂组合使用,其他的青光眼治疗药剂例如但不限于 β 受体阻断剂、前列腺素类似物、碳酸酐酶抑制剂、 α_2 受体激动剂、缩瞳剂、以及神经保护剂、A3 受体拮抗剂、A2A 受体激动剂、以及它们的组合。

[0193] 使用式 I 的化合物的临床研究设计

[0194] 在此所说明的临床研究是该研究药物(即化合物 A 或安慰剂)的单一局部眼部施用对于患有 OHT 或 POAG 的成人研究眼的多中心、随机化、双盲、安慰剂-对照的、剂量递增研究。该“研究眼”被定义为具有高于平均 IOP 的眼,在给药之前的当天(第 0 天)在上午 7:00 与 8:00 之间记录。受试者纳入标准包括:男性和没有分娩可能性的女性、年龄 18 至 75 岁(包括 18 和 75 岁)、签订了知情同意书、已被诊断为患有 OHT 或 POAG,并且在参加时他/她们的眼病具有的急性加重风险低。

[0195] 将这些成人受试者依次分配到 7 个治疗组之一中。各治疗组包括十二位受试者:在第 1 天将 8 位受试者的研究眼随机化以接受 2.5、7.5、20、60、180、350 或 700 微克的化合物 A,并且将 4 位受试者的研究眼随机化以接受匹配的安慰剂(见表 1)。

[0196] 表 1. 在该临床试验中的随机化方案

[0197]

	研究眼	非研究眼
活性剂 (每个治疗组 8 位)	活性药物 (2.5-700 µg)	无治疗
安慰剂 (每个治疗组 4 位)	匹配的安慰剂	无治疗

[0198] 用戈德曼压平眼压计 (Goldmann tonometer) 在传统的角膜麻醉之后一式二份地测定盲法的 (masked) 眼内压。在第 1 天早上测定双侧基线 (给药前) IOP 之后, 将该指定的研究药物 (化合物 A 或匹配的安慰剂) 作为单一的 50 µL 的滴仅仅滴入研究眼之一。在上午 9:00、10:00、中午 12:00、以及下午 2:00 (各自 ±5 分钟) (对应于研究药物施用之后 1、2、4、以及 6 小时) 进行随后的双侧眼外检查以及盲法 IOP 测定。除了在 700mcg 队列中以外, 在下午 6:00 (18:00) 进行了 IOP 测定, 对应于研究药物施用后 10 小时。

[0199] 剂量 / 剂型、途径、给药方案

[0200] 受试者经由点眼药器将研究药物施用到研究眼的下结膜囊中。该研究药物仅仅给予到每个受试者的一只眼 (研究眼) 中。剂量范围是每个对应的治疗组从 2.5 微克至 350 微克每 50 微升滴。由管理委员会认证的眼科医师 (或同等训练过的被指定者) 给予该研究药物。依据由三位有资格的医师 (即内科医师、心脏病专家、以及眼科医师) 组成的安全研究委员会评述和批准来自完成的治疗组的安全资料, 对随机化纳入各连续治疗组的受试者进行断定。

[0201] 制剂实例

[0202] 制剂是用 0.9% 注射用盐水 (USP) 按以下指示的浓度进行重构的对于每 20mg 的羟丙基 β-环糊精 (HP β CD) 的 1mg 的化合物 A (即 1 : 20wt/wt)。

[0203]

临床剂量 (mcg/眼)	化合物 A (mg/mL)	眼剂量体积 (µL)
2.5	0.05	50
7.5	0.15	50
20	0.40	50
60	1.2	50
180	3.6	50
350	7.0	50
700	7.0	2 x 50

[0204] 临床试验的结果

[0205] 临床试验的结果表示在图中并且进一步做如下说明。

[0206] 图 1 显示了多中心、随机化、双盲临床研究的 7 个治疗组的剂量递增方案。十二位受试者被随机分配到各治疗组中 : 8 位受试者接受化合物 A 而 4 位受试者接受安慰剂。依

据来自大多数的最近完成的队列的安全资料的安全检查委员会批准,断定各连续的治疗组的递增。

[0207] 在图 2a 和图 2b 中对应地显示了跨所有治疗组的各时间点的研究眼中的平均和中位 IOP(mmHg)。图 3a 和图 3b 显示了跨所有治疗组的各时间点的研究眼中自给药前 IOP(mmHg) 变化的平均绝对 IOP 和中位绝对 IOP。

[0208] 图 4a 显示了在这 7 个治疗组中在上午 10:00 的响应分析的一个汇总图。在用局部眼用剂量的化合物 A 治疗的人类受试者中,在给药后大致 2 小时(大致上午 10:00),在药物治疗与安慰剂治疗眼的 IOP 之间的差值的最大部分是明显的。在给药后 2 小时的临床 IOP 评定与在具有统计显著性的人青光眼/OHT 患者中的效应存在的检测是特别相关的。

[0209] 图 4b 显示了在这 7 个治疗组中使用超过 6 小时给药后观察期的平均响应速率的响应分析的汇总图。为获得该响应速率,对于各受试者在各自的 3 个给药后时间点在 IOP 方面下降的百分数进行平均。这个百分数的平均用来确定该响应速率。

[0210] 图 5 显示了自基线(BL;给药前)降低的平均数和中位数%以及 350mcg 队列经过整个给药后观察期的分类响应分析。

[0211] 在图 6 和图 8 中呈现的这些图形证明,在 350mcg 和 700mcg 队列中观察到的相对于安慰剂响应的统计显著的平均和中位 IOP 下降(根据给药前基线 IOP 测定值)。

[0212] 图 7 显示了自基线(BL;给药前)下降的平均数和中位数%以及 700mcg 队列经过给药后观察期的分类响应分析。

[0213] 化合物效能的概述

[0214] 发现化合物 A 从给药前基线的第 1 天诱导 IOP 的递减:

[0215] 1. IOP 的剂量相关性递减

[0216] a. 观察到了 IOP 的平均数和中值降低的趋势以及自基线变化的百分数,尤其是在给药后 2 小时的时间点。在 350mcg 剂量下发现了 IOP 的最大平均和中值降低。

[0217] b. 该响应分析显示出在许多受试者中对化合物 A 的剂量响应,实现了贯穿该观察期(大约 6 小时)IOP 的自基线的分类平均降低 $\geq 10\%$ 、 $\geq 15\%$ 、或 $\geq 20\%$ 。实现最大的 IOP 递减(响应分析)的受试者百分数是在 350mcg 治疗组。

[0218] 2. 相比于安慰剂的统计显著性

[0219] a. 在 350mcg 和 700mcg 治疗组中在给药后 2 小时的时间点观察到了相比于安慰剂响应的统计显著差异。

[0220] 3. 在 350mcg 治疗组中,发现 IOP 的降低持续了整个观察期(大约 6 小时)。

[0221] 合成实例

[0222] 2',3'-亚异丙基-N⁶-环戊基腺苷:将 6-氯腺苷(2.58g)与环己胺(5g)在乙醇(20ml)中的溶液回流加热 6 小时,然后冷却到室温。使该反应混合物在真空中浓缩并且用水(50ml)和乙酸乙酯(300ml)稀释所生成的残余物。将该有机层分离并且用乙酸乙酯(2x50ml)提取该水层。用水(1x30ml)洗涤合并的有机层,在硫酸钠上干燥,在真空中浓缩并且在真空下干燥以提供 N⁶-环戊基腺苷,为白色固体(2.600g)。用丙酮(30ml)稀释 N⁶-环戊基腺苷(2.6g),并且向所生成的溶液加入 2,2-二甲氧基丙烷(12ml),然后加入 D-樟脑磺酸(3.01g),并且允许在室温下将该混合物搅拌 18 小时。使该反应混合物在真空中浓缩并且用乙酸乙酯(150ml)稀释所生成的残余物,然后使用饱和 NaHCO₃水溶液中和至

pH 8.0。将该有机层分离,在硫酸钠上干燥,在真空中浓缩。在使用 MeOH-CH₂Cl₂(4 : 96) 作为洗脱液的硅胶柱将该残余物纯化两次,以提供 2',3'-亚异丙基-N⁶-环戊基腺苷(3.16g)。¹H NMR(CDCl₃): δ 1.23-1.47(m, 9H), 1.38(s, 3H), 1.64(s, 3H), 1.79-1.81(m, 1H), 2.04-2.06(m, 1H), 3.80(d, J = 12Hz, 1H), 3.96(d, J = 12Hz, 1H), 4.53(s, 1H), 5.09-5.16(m, 2H), 5.80-5.92(m, 2H), 7.79(s, 1H), 8.24(s, 1H), 8.22-8.38(m, 1H)。

[0223] N⁶-环戊基腺苷-5'-O-硝酸酯(化合物 E):在-25℃(CCl₄-CO₂浴用于冷却)下将乙酸酐(6ml)缓慢加入搅拌的硝酸溶液(2g, 63%)中,并且将反应温度保持在-7.5℃至 0℃下持续另外的 1 小时。将 2',3'-亚异丙基-N⁶-环戊基腺苷(1.0g)在乙酸酐(3ml)中的溶液缓慢加入。允许在 0℃至-5℃下搅拌所生成的反应物 2 小时,并且将该混合物缓慢倒入水性 NaHCO₃(40ml)与乙酸乙酯(150mL)的冰冷溶液,并且允许将它搅拌 5 分钟。将该有机层分离,并且用水洗涤,在硫酸钠上干燥,在真空中浓缩。用 TFA(16mL)与水(4mL)的混合物稀释该残余物并且允许在室温下搅拌该混合物 30 分钟。将该反应混合物在真空中浓缩并且用水(10ml)稀释所生成的残余物,然后在真空中浓缩。用乙酸乙酯稀释所获得的残余物并且用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,并且使该有机层在硫酸钠上干燥,然后在真空中浓缩。使用乙酸乙酯-己烷(从 40 : 60 至 20 : 80 的梯度)在硅胶柱上纯化该残余物以提供 N⁶-环戊基腺苷-5'-O-硝酸酯(0.150 克)。¹H NMR(DMSO-D₆): δ 1.08-1.13(m, 1H), 1.27-1.41(m, 4H), 1.57-1.83(m, 6H), 4.12-4.17(m, 2H), 4.30-4.33(m, 1H), 5.48(d, J = 5.4Hz, 1H), 5.60(d, J = 5.7Hz, 1H), 5.90(d, J = 4.8Hz, 1H), 7.59(d, J = 8.1Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 8.29(s, 1H)。

[0224] N⁶-(外型-2-降冰片基)腺苷-5'-O-硝酸酯(化合物 F):遵循 2',3'-亚异丙基-N⁶-环戊基腺苷的步骤来制备 2',3'-亚异丙基-N⁶-外型-降冰片基腺苷,并且被用于随后的反应。在-25℃(CCl₄-CO₂浴用于冷却)下将乙酸酐(6ml)缓慢加入搅拌的硝酸溶液(2g, 63%)中,并且将反应温度保持在-7.5℃至 0℃下持续另外的 1 小时。将 2',3'-亚异丙基-N⁶-外型-降冰片基腺苷(1.2g)在乙酸酐(3ml)中的溶液缓慢加入。允许在 0℃至-5℃下搅拌该混合物持续 40 分钟,并且将该混合物缓慢倒入水性 NaHCO₃(40ml)的冰冷溶液中。在二氯甲烷中提取该溶液。将该有机层分离,并且用盐水洗,在硫酸钠上干燥,然后在真空中浓缩。在使用乙酸乙酯-己烷(1 : 1)的硅胶柱上将该残余物纯化,以提供所希望的产物(0.245g)以及起始化合物(1.0g)。将该硝基产物(0.245g)稀释在 TFA(15mL)与水(5mL)的混合物中,并且允许在室温下搅拌该混合物 30 分钟。在真空中浓缩它并且用水(10ml)稀释,然后在真空中浓缩。用乙酸乙酯稀释所生成的残余物并且用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。使该有机层在硫酸钠上干燥,然后在真空中浓缩。从乙酸乙酯与己烷的混合物再结晶该残余物以提供 N⁶-外型-2-降冰片基腺苷-5'-O-硝酸酯(0.123 克)。¹H NMR(DMSO-D₆): δ 1.03-1.21(m, 3H), 1.40-1.56(m, 3H), 1.58-1.64(m, 4H), 3.94(bs, 1H), 4.13-4.17(m, 1H), 4.30(bs, 1H), 4.66-4.87(m, 3H), 5.49(d, J = 5.4Hz, 1H), 5.62(d, J = 5.4Hz, 1H), 5.91(d, J = 4.8Hz, 1H), 7.60(d, J = 6.6Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 8.31(s, 1H)。

[0225] 2-氯-N⁶-环己基腺苷:将 2,6-二氯环己基腺苷(1.0g)与环己胺(0.926g)在乙醇(30ml)中的混合物回流加热 6 小时然后冷却至室温。在真空中浓缩该混合物。在使用 MeOH-CH₂Cl₂(1 : 6 至 1 : 5)的硅胶柱上将该残余物纯化。使合并部分浓缩并且在真空中干燥以提供 2-氯-N⁶-环戊基腺苷,为白色固体(2.600g)。¹H NMR(DMSO-D₆): δ 1.12-1.21(m,

2H), 1.33-1.43 (m, 3H), 1.63-1.86 (m, 6H), 3.57-3.62 (m, 1H), 3.66-3.69 (m, 1H), 3.97 (d, $J = 3\text{Hz}$, 1H), 4.16 (d, $J = 3.3\text{Hz}$, 1H), 4.54 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 5.08-5.11 (m, 1H), 5.24 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 5.51 (d, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 5.85 (d, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 8.26 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 8.41 (s, 1H)。

[0226] 2-氯-2',3'-亚异丙基-N⁶-环己基腺苷:用丙酮(30ml)稀释2-氯-N⁶-环己基腺苷(0.5g),并且向该混合物加入2,2-二甲氧基丙烷(2.04g),随后加入D-樟脑磺酸(CSA, 0.272g)。允许在室温下搅拌所生成的反应混合物持续2小时。加入另外的CSA(0.2g)并且搅拌持续2小时。将该混合物在真空中浓缩并且用乙酸乙酯稀释所生成的残余物,然后使用水性NaHCO₃中和至pH 8.0。将该有机层分离,在硫酸钠上干燥,在真空中浓缩以提供2-氯-2',3'-亚异丙基-N⁶-环己基腺苷(0.378g)。¹H NMR(CDCl₃): δ 1.23-1.30 (m, 3H), 1.36-1.44 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.68-1.79 (m, 5H), 2.04-2.08 (m, 2H), 3.81 (d, $J = 5\text{Hz}$, 1H), 3.99 (d, $J = 12.9\text{Hz}$, 1H), 4.51 (s, 1H), 5.11 (d, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 5.15-5.18 (m, 1H), 5.75 (bs, 1H), 5.78 (d, $J = 4.5\text{Hz}$, 1H), 5.96 (bs, 1H), 7.76 (s, 1H)。

[0227] 2-氯-N⁶-环己基腺苷-5'-O-硫酸钠盐(化合物G):将2-氯-2',3'-亚异丙基-N⁶-环己基腺苷(0.540g)溶解在DMF(6ml)中并将其缓慢加入到在DMF(3ml)中的三氧化硫(0.302g)的溶液中。在室温下将该混合物搅拌过夜。在旋转蒸发器上将它浓缩并且用水(8ml)稀释该残余物。用NaOH(0.1N)将该水溶液缓慢的中和至pH 7.0。在乙酸乙酯中提取它并且然后将该水层浓缩。将所获得的白色固体照原样用于下一步。用TFA-水(16:4ml)的混合物处理被保护的硫酸钠盐并且搅拌30分钟。将该反应混合物浓缩并且使该残余物从丙酮结晶以提供2-氯-N⁶-环己基腺苷-5'-O-硫酸钠盐(0.150g)。¹H NMR(DMSO-d₆): δ 1.10-1.13 (m, 1H), 1.25-1.41 (m, 4H), 1.57-1.83 (m, 6H), 3.72-4.08 (m, 4H), 4.47 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 8.43 (s, 1H)。

[0228] 2-氯-N⁶-环己基腺苷-5'-O-硝酸酯(化合物H):硝化以及TFA水脱保护反应之后,从2-氯-2',3'-亚异丙基-N⁶-环己基腺苷制备了2-氯-N⁶-环己基腺苷-5'-O-硝酸酯。¹H NMR(CDCl₃): δ 1.06-1.42 (m, 4H), 1.64-1.88 (m, 5H), 4.08 (bs, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.30 (d, $J = 4.2\text{Hz}$, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.83-4.88 (m, 2H), 5.57 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 5.70 (d, $J = 4.5\text{Hz}$, 1H), 5.90 (d, $J = 5.1\text{Hz}$, 1H), 8.26 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 8.38 (s, 1H)。

[0229] 合成化合物A

[0230] N⁶-环戊基腺苷:将6-氯腺苷(43g)与环戊胺(5当量)在乙醇(50当量)中的溶液回流加热3小时然后冷却至室温。将所生成的反应混合物在真空中浓缩并且用水(400ml)和乙酸乙酯(400ml)稀释所生成的残余物。将该有机层分离并且在乙酸乙酯(2x400ml)中提取该水层。用水(2x200ml)洗涤合并的有机层,在硫酸钠上干燥,在真空中浓缩并且在真空中干燥以提供固体,将其悬浮在MeOH(400mL)中,过滤并且干燥以提供N⁶-环戊基腺苷(43.8g)。

[0231] 2',3'-亚异丙基-N⁶-环戊基腺苷:用丙酮(75当量)稀释N⁶-环戊基腺苷(43g),并且向所生成的溶液加入2,2-二甲氧基丙烷(5当量),随后加入D-樟脑磺酸(1当量),并且允许在室温下将所生成的反应物搅拌3小时。使所生成的反应混合物在真空中浓缩并且用乙酸乙酯稀释所生成的残余物,然后使用浓NaHCO₃水溶液中和至pH 7.0。使该有机层分离,在硫酸钠上干燥,在真空中浓缩并且在真空中干燥以提供固体,将其悬浮在己烷

(250mL) 中, 过滤, 用己烷洗涤, 并且在真空下干燥以提供 2', 3' - 亚异丙基 -N⁶- 环戊基腺苷 (43g)。

[0232] 2', 3' - 亚异丙基 -N⁶- 环戊基腺苷 -5' - 硝酸酯: 在 -10℃ (乙腈 -CO₂ 浴用于冷却) 下将乙酸酐 (22 当量) 缓慢加入到搅拌的硝酸溶液 (5 当量, 63%) 中, 并且在加入期间将反应温度保持在 -5℃ 至 5℃ 下经过 4 小时的时间。将所生成的溶液冷却至 -20℃, 并且缓慢加入在乙酸酐 (37mL, 8 当量) 中的 2', 3' - 亚异丙基 -N⁶- 环戊基腺苷 (18.250 克, 0.048mol) 溶液。允许在 -15℃ 至 -5℃ 下搅拌所生成的反应物 1 小时, 并且将所生成的反应混合物缓慢倒入 NaHCO₃ 水溶液 (168 克, 在 800mL 水中) 与乙酸乙酯 (350mL) 的冰冷溶液, 并且允许将所生成的溶液搅拌 5 分钟。将有机层分离并且使用乙酸乙酯 (350mL) 提取该水层。用水洗涤合并的有机层, 并且在硫酸钠上干燥, 在真空中浓缩并且在使用 70% 乙酸乙酯 - 己烷作为洗脱液的硅胶上使用快速柱色谱进行纯化, 以提供 2', 3' - 亚异丙基 -N⁶- 环戊基腺苷 -5' - 硝酸酯 (14.9g)。

[0233] 化合物 A: 用 TFA (20mL) 与水 (5mL) 的混合物稀释 2', 3' - 亚异丙基 -N⁶- 环戊基腺苷 -5' - 硝酸酯 (4.8g), 并且允许在室温下搅拌该混合物 30 分钟。将所生成的反应混合物在真空中浓缩并且用水 (10mL) 稀释所生成的残余物, 然后在真空中浓缩。用乙酸乙酯稀释所生成的残余物并且用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 并且使该有机层在硫酸钠上干燥, 并且在真空中浓缩以提供白色固体残余物, 在真空下使其干燥并且然后从冷乙醇再结晶以提供化合物 A (3.1 克)。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.49-1.58 (m, 4H), 1.66-1.72 (m, 2H), 1.89-1.94 (m, 2H), 4.12-4.17 (m, 1H), 4.28-4.33 (m, 1H), 4.48 (bs, 1H), 4.65-4.87 (m, 3H), 5.5 (d, J = 5.1Hz, 1H), 5.63 (d, J = 5.7Hz, 1H), 5.91 (d, J = 5.1Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.5Hz, 1H), 8.17 (bs, 1H), 8.30 (s, 1H); MS (ES⁺): m/z 381.35 (M+1); 元素分析 C₁₅H₂₀N₆O₆: 计算值: C, 47.37; H, 5.30; N, 22.10; 实测值: C, 47.49; H, 5.12; N, 21.96。

[0234] 合成化合物 B

[0235] 用乙醇 (50 当量) 稀释 2- 氯 -N⁶- 环戊基腺苷 -2', 3', 5' - 三乙酰氧基 -2, 6- 二氯腺苷 (1.5g) 以及环戊胺 (8 当量), 并且将所生成的溶液回流加热大约 15 小时, 然后冷却至室温并且在真空中浓缩以提供粗制的残余物, 用乙酸乙酯与水的混合物将它稀释并且转移至一个分液漏斗。使该有机层分离, 在硫酸钠上干燥并且在真空中浓缩以提供粗制的残余物, 在硅胶 (8% 甲醇 - 二氯甲烷作为洗脱液) 上使用快速柱色谱将它纯化, 以提供 2- 氯 -N⁶- 环戊基腺苷 (0.948g)。MS m/z 370.32 [M+H]⁺。

[0236] 2', 3' - 亚异丙基 -2- 氯 -N⁶- 环戊基腺苷: 用丙酮 (15mL) 稀释 2- 氯 -N⁶- 环戊基腺苷 (900mg, 如在上述步骤制备) 以及 2, 2- 二甲氧基丙烷 (10 当量), 并且向所生成的溶液加入 D- 樟脑磺酸 (1 当量), 并且允许在室温下将所生成的反应物搅拌 2 小时。将所生成的反应混合物在真空中浓缩并且用饱和 NaHCO₃ 水溶液以及乙酸乙酯稀释, 然后转移至一个分液漏斗。使该有机层分离, 在硫酸钠上干燥并且在真空中浓缩以提供粗制的残余物, 在硅胶 (使用 5% MeOH - 二氯甲烷作为洗脱液) 上使用快速柱色谱将它纯化, 以提供 2', 3' - 亚异丙基 -2- 氯 -N⁶- 环戊基腺苷 (0.905g)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 1.36 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.66-2.16 (m, 9H), 3.78 (d, J = 12.9Hz, 1H), 3.98 (d, J = 12.9Hz, 1H), 4.51 (bs, 1H), 4.55-4.60 (m, 1H), 5.09-5.17 (m, 2H), 5.81 (bs, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.89 (s, 1H)。

[0237] 2', 3' - 亚异丙基 -2- 氯 -N⁶- 环戊基腺苷 -5' - 硝酸酯: 在 -10℃ 至 10℃ (使用

乙腈- CO_2 冷却浴)下在经过 30 分钟的一段时间将硝酸溶液(2.0mL, 60%)缓慢加入到乙酸酐(16.0mL), 并且允许在 -10°C 至 10°C 下将该反应混合物搅拌 10 分钟。将所生成的反应混合物冷却至 -30°C , 然后缓慢加入在乙酸酐(8.0mL) 中的 2',3'-亚异丙基-N⁶-环戊基腺苷(655mg, 0.0016mol, 如在上述步骤制备)溶液。当添加完成时, 允许该生成的反应物加温至 -5°C 并且使用 TLC(溶剂 5% MeOH- CH_2Cl_2 或 70% EtOAc-己烷)进行监测。当反应完成时, 将该反应混合物缓慢倒入 NaHCO_3 饱和水溶液(300 当量, 在 75mL 水中)与乙酸乙酯(60mL) 的冰冷混合物中。将有机层分离并且用乙酸乙酯反提取水层。用水洗合并的有机层, 在硫酸钠上干燥, 并且在真空中浓缩以提供粗制的残余物。使用快速柱色谱(5% 甲醇-二氯甲烷作为洗脱液)纯化该粗制的残余物以提供 2',3'-亚异丙基-2-氯-N⁶-环戊基腺苷-5'-硝酸酯(0.435g)。 ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz): δ 1.38(s, 3H), 1.59(s, 3H), 1.66-2.13(m, 9H), 4.50-4.55(m, 1H), 4.71-4.83(m, 2H), 5.14-5.17(m, 1H), 5.31(d, J = 5.7Hz, 1H), 6.04(s, 1H), 7.24(s, 1H), 7.81(s, 1H). MS m/z 455.44[M+H]⁺。

[0238] 化合物 B: 用 TFA(20mL) 与水(5mL) 稀释 2',3'-亚异丙基-2-氯-N⁶-环戊基腺苷-5'-硝酸酯(0.435g, 如在上述步骤制备), 并且允许将所生成的溶液搅拌 30 分钟。将所生成的反应混合物在真空中浓缩并且用水(10mL) 稀释所生成的剩余物, 然后将所生成的溶液在真空中浓缩。用乙酸乙酯稀释所获得的粗制剩余物, 转移至一个分液漏斗中, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 在硫酸钠上干燥, 然后在真空中浓缩。在硅胶上使用快速柱色谱(使用 10% 甲醇-二氯甲烷作为洗脱液)纯化所获得的粗制的残余物以提供化合物 16(0.250g)。 ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz): δ 1.52-1.95(m, 9H), 4.13-4.24(m, 2H), 4.55-4.58(m, 1H), 4.73-4.85(m, 2H), 5.50(bs, 1H), 5.61(bs, 1H), 5.84(d, J = 5.1Hz, 1H), 8.33(bs, 2H), MS m/z 414.85[M+H]⁺。

[0239] 合成化合物 C(钠盐)

[0240] 在室温下搅拌 2',3'-亚异丙基-N⁶-环戊基腺苷(1g, 0.0026mol, 如在实例 1 中提出的制备)与在 DMF(17mL) 中的三氧化硫-吡啶络合物(0.0039mol) 的混合物持续大约 18 小时。在真空中去除 DMF 并且在真空中使所生成的残余物干燥。用水(25mL) 稀释该干燥的残余物, 使用 NaOH(1N) 中和至 pH 7.0 并且在真空中浓缩以提供粗制的残余物, 用 TFA 的溶液(80%水溶液, 50mL) 稀释。允许在 25°C 下搅拌该生成的溶液持续 30 分钟, 并且将该反应混合物在真空中浓缩以提供粗制的残余物, 用水(10mL) 稀释该粗制的残余物并且在真空中浓缩。将所获得的粗制的化合物从丙酮-水再结晶以提供化合物 C(钠盐)(805mg)。 ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz): 1.53-1.96(m, 9H), 3.78-4.10(m, 4H), 4.43-4.54(m, 2H), 5.90(d, J = 5.1Hz, 1H), 8.23(s, 1H), 8.46(s, 1H). MS m/z 416.20[M+H]⁺。

[0241] 实例-结合研究

[0242] 细胞培养和膜制备

[0243] 在 37°C 下在 5% CO_2 /95% 空气中, 使人腺苷 A_1 受体稳定转染的 CHO 细胞生长并且保持在达尔伯克氏改良伊格尔培养基中, 该培养基具有营养素混合物 F12(DMEM/F12) 而没有核苷, 含有 10% 胎牛血清、青霉素(100U/mL)、链霉素(100 μ /mL)、L-谷氨酰胺(2mM)、以及遗传霉素(G-418, 0.2mg/mL; A_{2B} , 0.5mg/mL)。然后每周按 1:5 与 1:20 之间的比率将细胞分出 2 或 3 次。

[0244] 从新鲜的或冰冻的细胞制备用于放射性配体结合实验的膜, 如在 Klotz 等人的

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 357:1-9 (1998) 中所说明。然后在冰冷的低渗缓冲液 (5mM Tris/HCl, 2mM EDTA, pH 7.4) 中使该细胞悬液均质化, 并且使该匀浆在 1,000g 下旋转 10 分钟 (4°C)。然后使这些膜从上清液在 100,000g 下沉积 30 分钟, 并且再悬浮于 50mM Tris/HCl 缓冲液 pH 7.4 (对于 A₃ 腺苷受体: 50mM Tris/HCl, 10mM MgCl₂, 1mM EDTA, pH 8.25), 以 1-3mg/mL 的蛋白质浓度冷冻在液氮中并且在 -80°C 下储存。

[0245] 腺苷受体结合研究

[0246] 可以通过在稳定转染人重组体 A₁ 腺苷受体的 CHO 细胞中测量特异性的 [³H]2-氯-N⁶-环戊基腺苷结合取代而测定所选择的嘌呤化合物对于该腺苷 A₁ 受体的亲和力, 表示为 K_i (nM)。

[0247] 在 96-孔微孔板中, 使用用于表征 A₁ 受体结合的 A₁ 受体选择性激动剂 2-氯-N⁶-[³H] 环戊基腺苷 ([³H]CCPA, 1nM) 的竞争实验来测定未标记化合物的解离常数 (K_i 值)。对应地分别在 100 μM R-PIA 和 1mM 茶碱存在下确定非特异性结合。对于细节参见 Klotz 等, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 357:1-9, 1998。通过使用程序 SCTFIT 的非线性曲线拟合 (De Lean et al. Mol. Pharm. 1982, 21:5-16) 可以计算结合数据。

[0248] 功能表征

[0249] 在从用人 A₁ 和 A₃ 腺苷受体稳定转染的 CHO 细胞制备的膜中测试了由 A₁ 和 A₃ 受体介导的对毛喉素刺激的腺苷酸环化酶活性的抑制作用。在从用人 A_{2a} 和 A₃ 腺苷受体稳定转染的 CHO 细胞制备的膜中测试了由 A_{2a} 和 A_{2b} 受体介导的对基础腺苷酸环化酶活性的刺激作用。

[0250] 经由人腺苷 A₁ 和 A₃ 受体的腺苷酸环化酶抑制作用

[0251]

	A ₁ (EC ₅₀ nM)	A ₃ (EC ₅₀ nM)
化合物 A	17	> 100,000
化合物 B	20	> 100,000
化合物 E	29	> 100,000
化合物 G	19	> 100,000

[0252] 已经详细说明了本发明及其实施方案。然而, 本发明的范围不是旨在限于在说明书中所说明的具体实施方案的任何过程、制造品、物质组合物、化合物、手段、方法、和 / 或步骤。对于所披露的物质, 可以做出不背离本发明的精神和 / 或实质特征的不同修改、取代、以及变化。因此, 在本领域的普通技术人员将容易地从本披露理解的是, 根据本发明的这类有关的实施方案可以使用与在此说明的实施方案执行基本上相同的功能或实现基本上相同的结果的随后的修改、取代、和 / 或变化。因此, 权利要求书旨在将对于在此所披露的处理过程、制造品、物质组合物、化合物、手段、方法、和 / 或步骤的修改、取代、以及变化包括它们的范围之内。

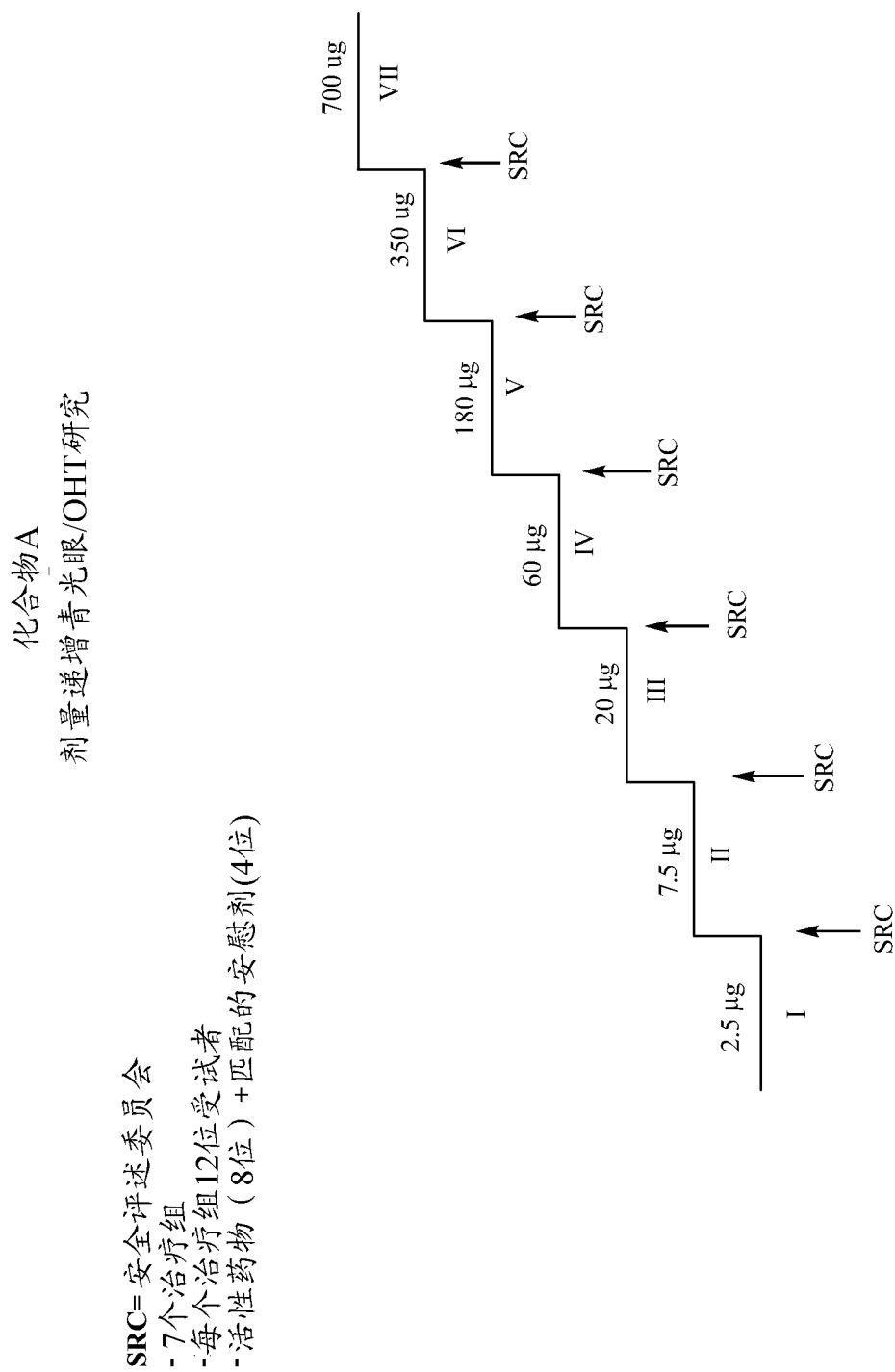


图 1

Inotek 化合物A
平均IOP - 研究眼
队列 1-7; OHT/POAG 临床研究

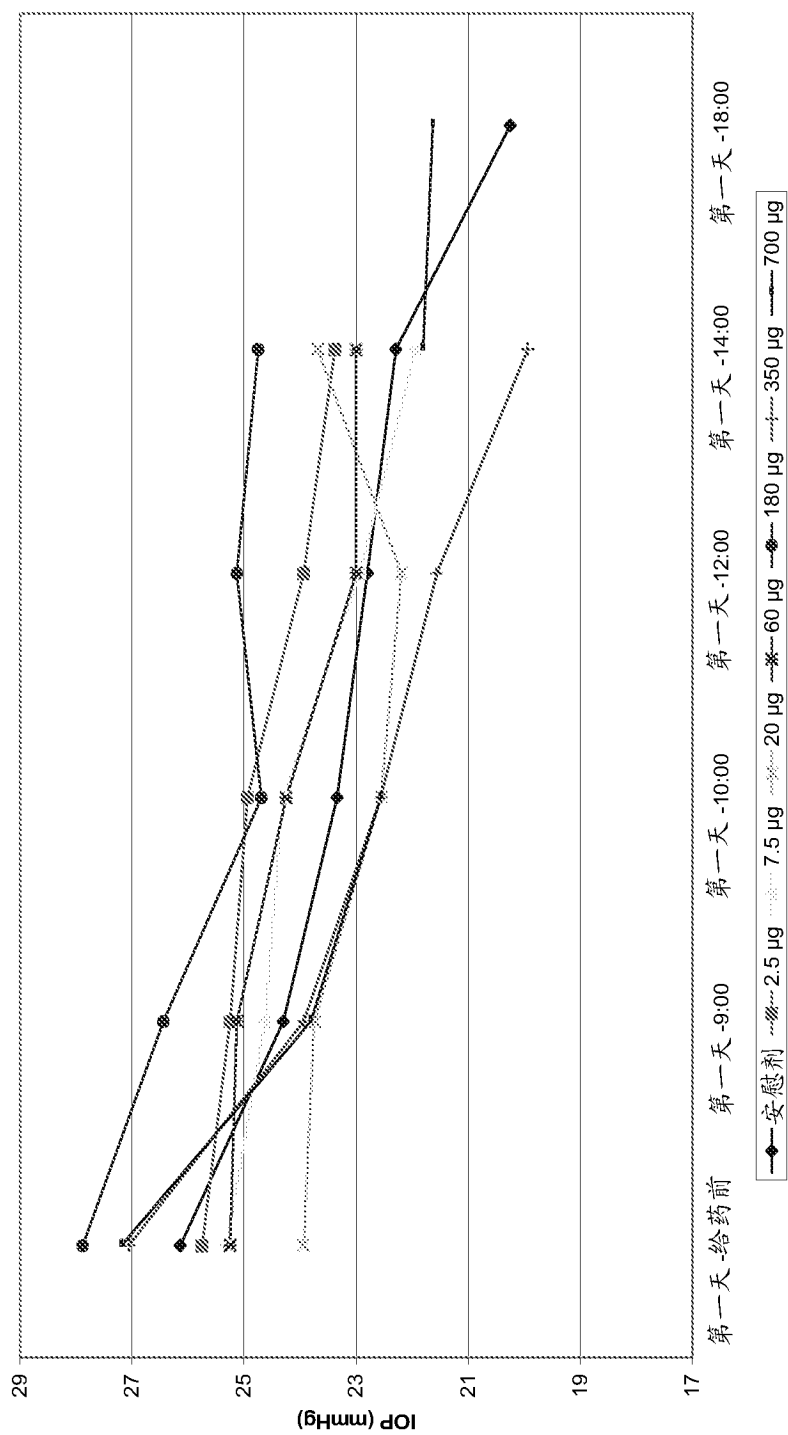


图 2a

Inotek 化合物A
平均IOP - 研究眼
队列 1-7; OHT/POAG 临床研究

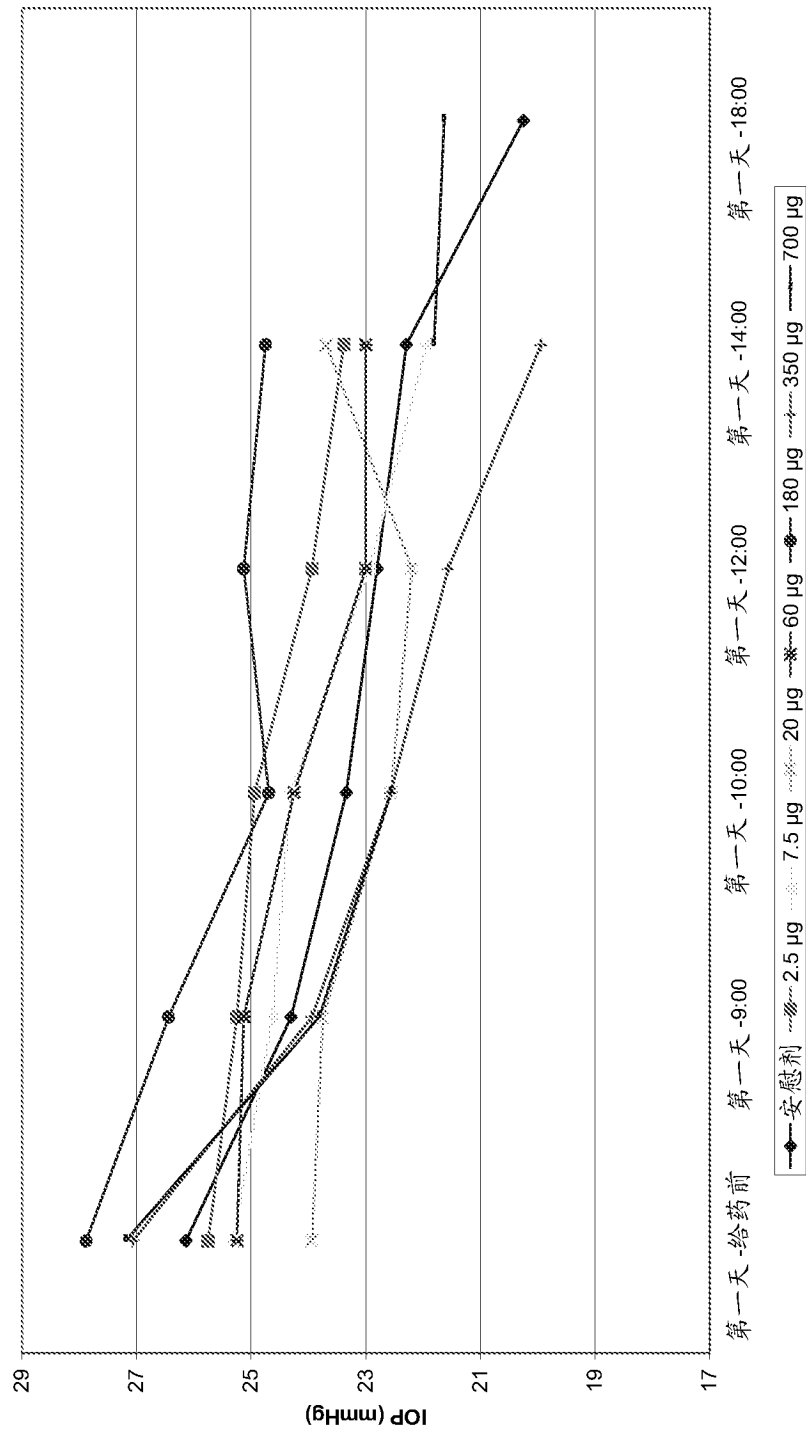


图 2b

Inotek 化合物A
自给药前研究眼IOP的平均绝对变化
队列 1-7; OHT/POAG 临床研究

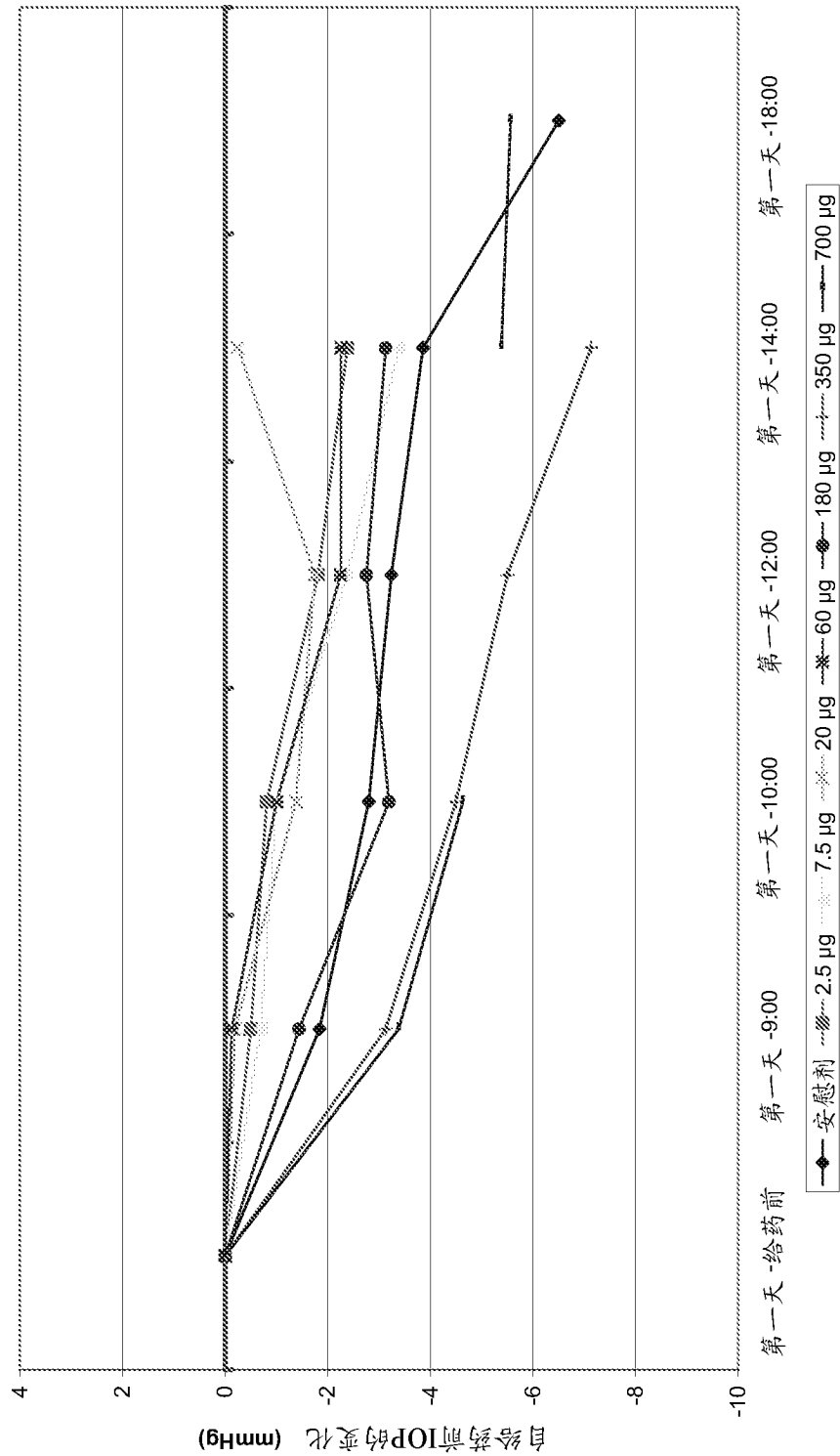


图 3a

Inotek 化合物A
自给药前研究眼IOP的中位数绝对变化
队列 1-7; OHT/POAG 临床研究

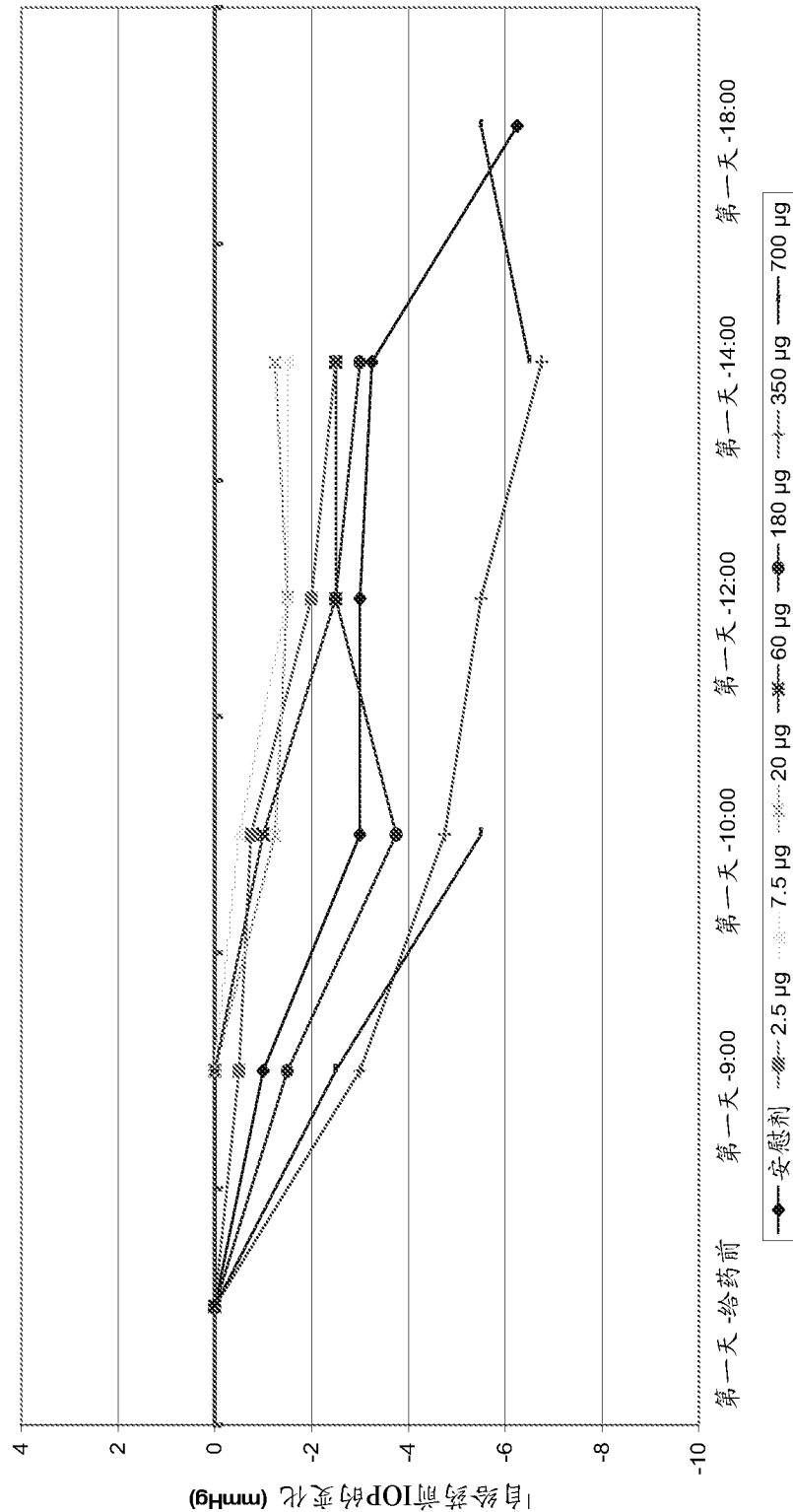


图 3b

响应分析

Inotek 化合物A
响应分析概述; 在上午10:00的响应的平均值%
队列 1-7; OHT/POAG 临床研究

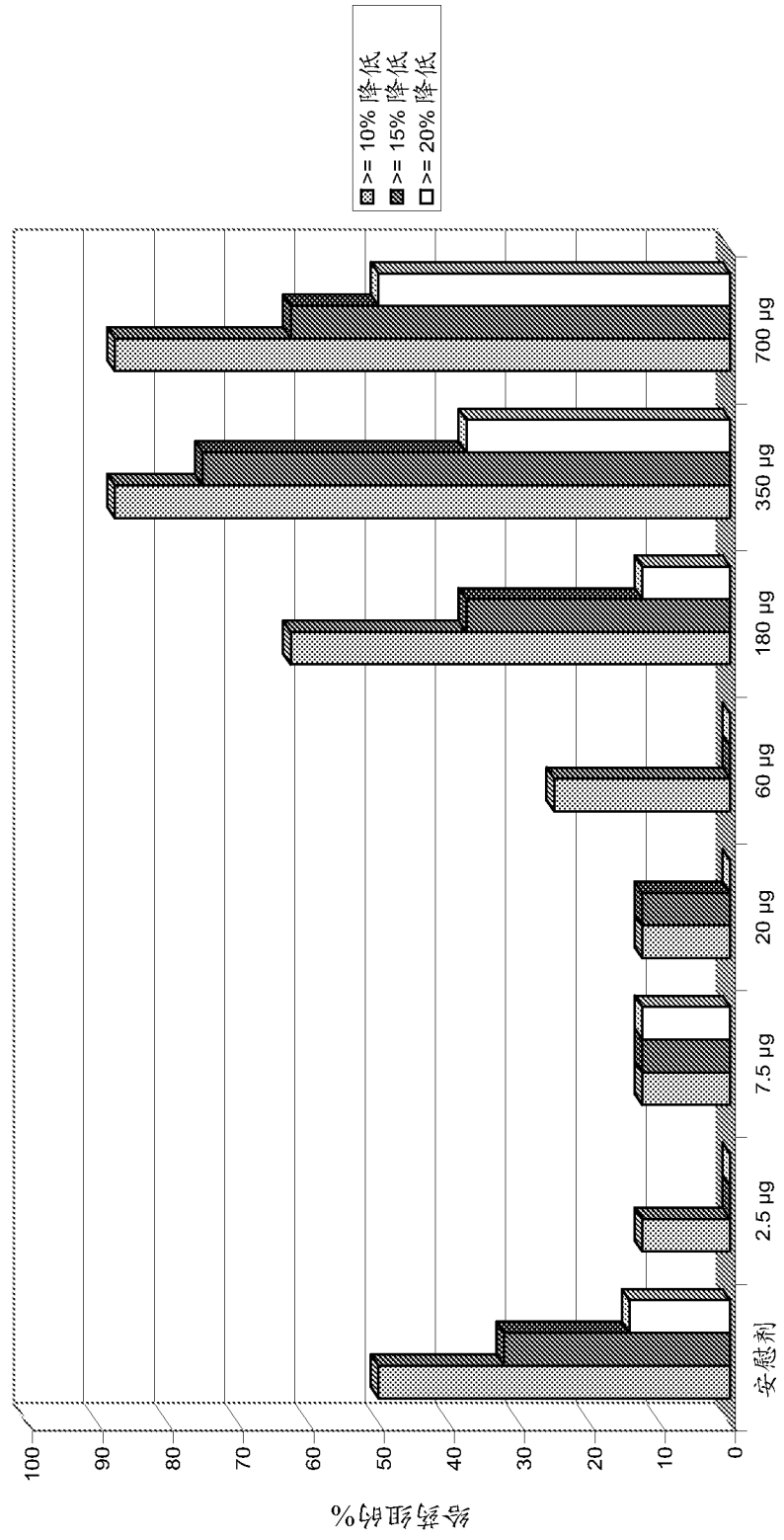


图 4a

在经过给药后观察期使用平均响应速率的响应分析

Inotek 化合物A
响应分析概述; 经过9、10、12、14:00点的响应的平均值%
队列 1-6; OHT/POAG 临床研究

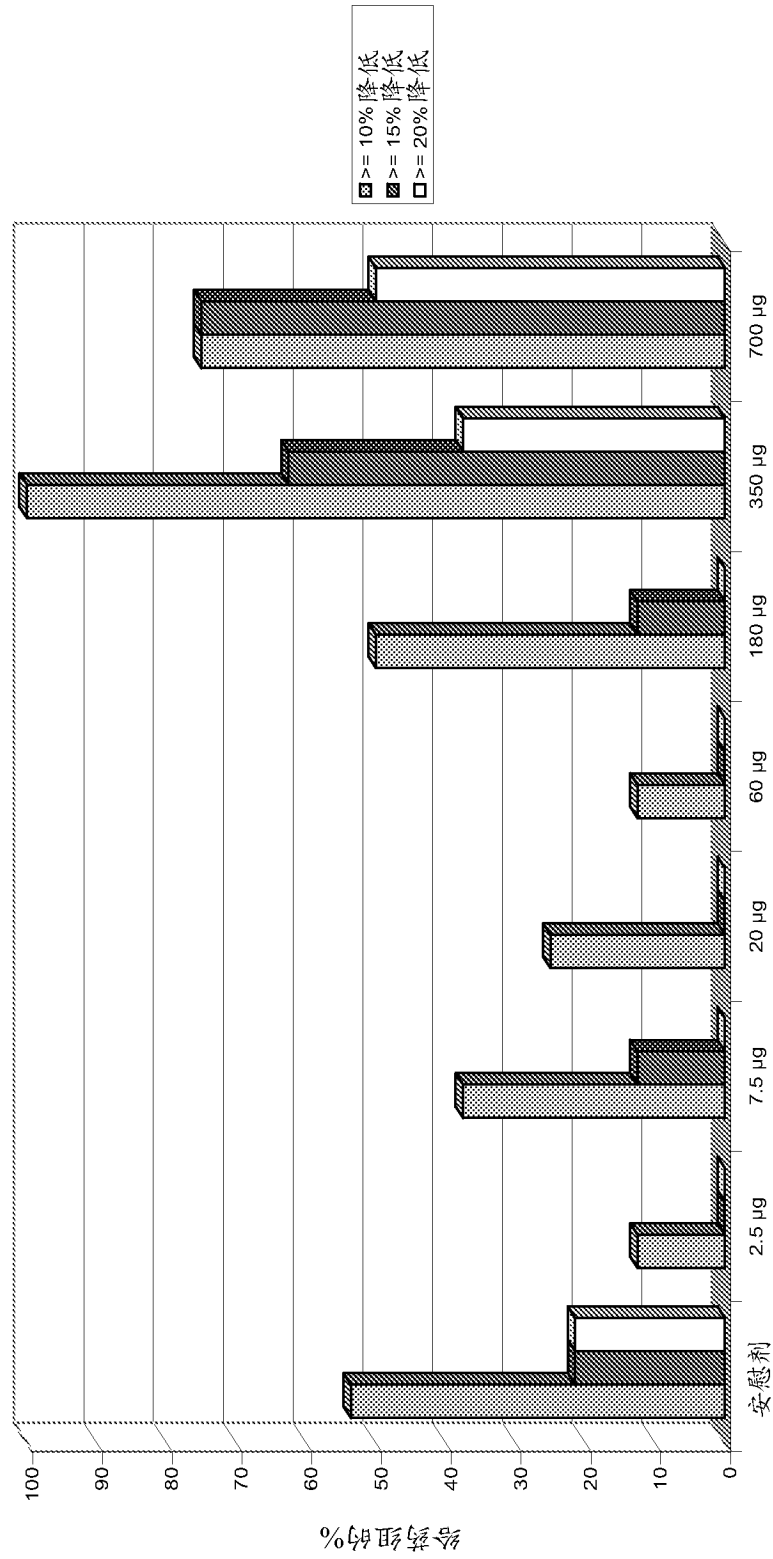


图 4b

化合物A
响应分析概述；在9、10、12、14:00点的响应的平均值%
队列 6; OHT/POAG 临床研究

用于计算自BL变化的平均值%的时间点	自BL降低的平均值%		从BL降低的中位数%		具有IOP降低≥10%的受试者的%(n)		具有IOP降低≥15%的受试者的%(n)		具有IOP降低≥20%的受试者的%(n)	
	安慰剂(N=24)	350 mcg(N=8)	安慰剂(N=24)	350 mcg(N=8)	安慰剂(N=24)	350 mcg(N=8)	安慰剂(N=24)	350 mcg(N=8)	安慰剂(N=24)	350 mcg(N=8)
9AM, 10AM, 12AM, 2PM	-10.6	-18.5	-9	-17.2	41.7% (10)	100% (8)	29.2% (7)	62.5% (5)	20.8% (5)	37.5% (3)
9AM, 10AM, 12AM	-9.5	-16	-7.9	-14.9	37.5% (9)	87.5% (5)	20.8% (5)	50.4% (4)	12.5% (3)	37.5% (3)
9AM, 10AM	-8.3	-13.5	-5.5	-13	33.3% (8)	75% (6)	16.7% (4)	25% (2)	8.3% (2)	12.5% (1)
10AM	-10	-16.6	-8.8	-17.6	45.8% (11)	87.5% (7)	25% (6)	75% (6)	12.5% (3)	37.5% (3)
9AM	-6.6	-10.3	-4	-9.4	33.3% (8)	50% (4)	20.8% (5)	25% (2)	8.3% (2)	12.5% (1)

图 5

37

在350 mcg 队列 和安慰剂 中自给药前IOP变化的平均值和中位数%

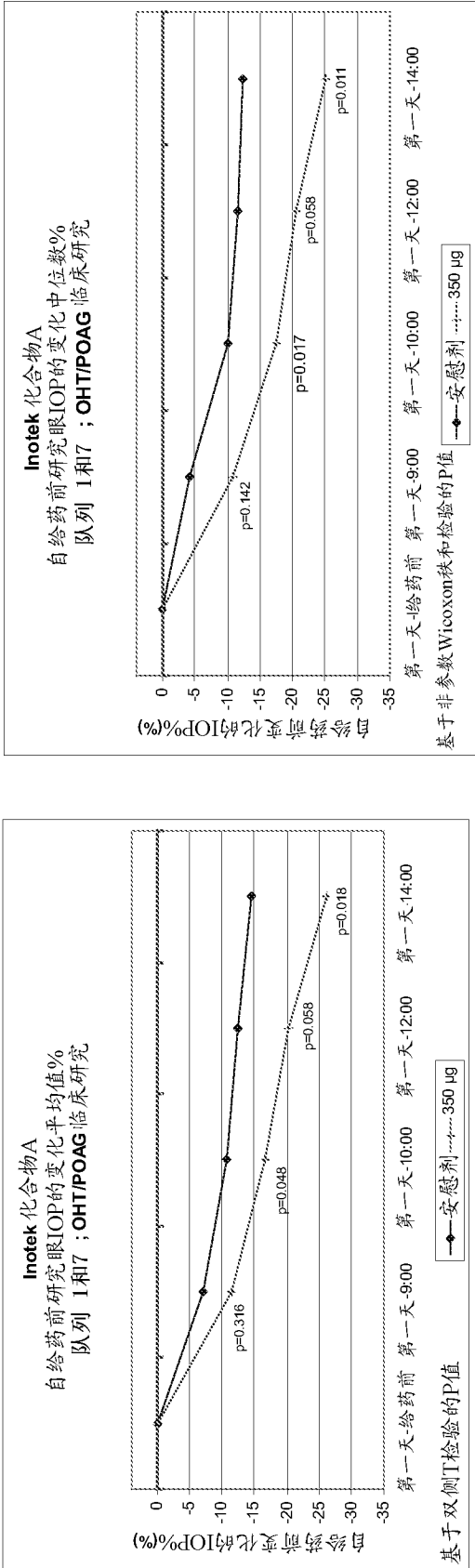


图 6

化合物A
响应分析概述；在9、10、12、14以及18:00点响应的平均值%
700 mcg 队列 7; OHT/POAG 临床研究

用于计算自BL变化的平均值%的时间点	自BL降低的平均值%		从BL降低的中位数%		具有IOP降低≥10%的受试者的%(n)		具有IOP降低≥15%的受试者的%(n)		具有IOP降低≥20%的受试者的%(n)	
	安慰剂(N=28)	700 mcg(N=8)	安慰剂(N=28)	700 mcg(N=8)	安慰剂(N=28)	700 mcg(N=8)	安慰剂(N=28)	700 mcg(N=8)	安慰剂(N=28)	700 mcg(N=8)
9AM, 10AM, 14PM, 18PM	-11.1	-17.4	-10.8	-18.4	53.6% (15)	75% (6)	25% (7)	75% (6)	21.4% (6)	37.5% (3)
9AM, 10AM, 14PM	-10.8	-16.6	-10.5	-19.5	53.6% (15)	75% (6)	21.4% (6)	75% (6)	21.4% (6)	50% (4)
9AM, 10AM	-8.9	-14.8	-6.7	-16	39.3% (11)	75% (6)	21.4% (6)	62.5% (5)	7.1% (2)	25% (2)
10AM	-10.7	-17.3	-10.2	-20.4	50% (14)	87.5% (7)	32.1% (8)	62.5% (5)	14.3% (4)	50% (4)
9AM	-7.1	-12.4	-4.1	-9.6	39.3% (11)	50% (4)	21.4% (6)	25% (2)	7.1% (2)	12.5% (1)

