



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106795122 B

(45)授权公告日 2019.09.27

(21)申请号 201580046828.3

(22)申请日 2015.09.02

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106795122 A

(43)申请公布日 2017.05.31

(30)优先权数据
14183478.8 2014.09.04 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2017.03.01

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2015/070040 2015.09.02

(87)PCT国际申请的公布数据
W02016/034619 EN 2016.03.10

(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 L·斯托洛尼
E·巴斯蒂亚 S·布兰比拉
S·罗密欧

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247

代理人 安佩东 黄革生

(51)Int.Cl.
C07D 233/64(2006.01)
A61K 31/417(2006.01)
A61K 31/4172(2006.01)
A61P 27/06(2006.01)
A61P 27/02(2006.01)

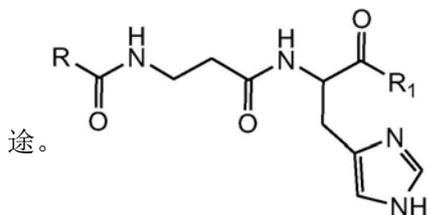
(56)对比文件
CN 1230416 C,2005.12.07,
Massimo Bertinaria等.Carnosine
analogues containing NO-donor
substructures: Synthesis, physico-
chemical characterization and preliminary
pharmacological profile.《European Journal
of Medicinal Chemistry》.2012,第54卷103-
112页.

审查员 陶鹏宇

权利要求书3页 说明书26页

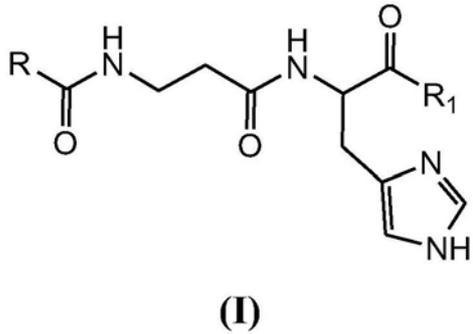
(54)发明名称
一氧化氮供体肌肽化合物

(57)摘要
本发明涉及具有很强的降低升高的眼内压效力的一氧化氮供体肌肽衍生物、其制备方法及其在治疗和/或预防青光眼和高眼压症中的用



(I)

1. 式 (I) 的肌肽类似物或其可药用盐或立体异构体:



其中R是:

- 1) - (Y) - (CH₂)_n - [CH (ONO₂)]_p - CH₂ - ONO₂
- 2) - (Y) - (CH₂)_n - X - (CH₂)_{n1} - [CH (ONO₂)]_p - CH₂ - ONO₂

其中:

Y是O、NH或共价单键;

n是1至10的整数;条件是在式2)中当Y是O或NH时,n不是1;

n₁是1至10的整数;

p是0或1;

X是O、NH或S;

R₁是OH、-OR₂、-NH₂、-NHR₂,其中R₂是(C₁-C₁₀)直链或支链烷基。

2. 权利要求1所述的式 (I) 的肌肽类似物,其中Y是共价单键并且X是O。

3. 权利要求1所述的式 (I) 的肌肽类似物,其中Y是共价单键并且R₁是OH。

4. 权利要求3所述的式 (I) 的肌肽类似物,其中R是

- 1) - (Y) - (CH₂)_n - [CH (ONO₂)]_p - CH₂ - ONO₂。

5. 权利要求3所述的式 (I) 的肌肽类似物,其中R是

- 2) - (Y) - (CH₂)_n - X - (CH₂)_{n1} - [CH (ONO₂)]_p - CH₂ - ONO₂

并且X是O。

6. 权利要求1所述的式 (I) 的肌肽类似物,其中Y是共价单键并且R₁是-OCH₃。

7. 权利要求6所述的式 (I) 的肌肽类似物,其中R是

- 1) - (Y) - (CH₂)_n - [CH (ONO₂)]_p - CH₂ - ONO₂。

8. 权利要求6所述的式 (I) 的肌肽类似物,其中R是

- 2) - (Y) - (CH₂)_n - X - (CH₂)_{n1} - [CH (ONO₂)]_p - CH₂ - ONO₂

并且X是O。

9. 权利要求2至8任意一项所述的式 (I) 的肌肽类似物,其中p是0。

10. 权利要求2至8任意一项所述的式 (I) 的肌肽类似物,其中p是1。

11. 权利要求1至8任意一项所述的式 (I) 的肌肽类似物,其中n是1至4。

12. 权利要求1至8任意一项所述的式 (I) 的肌肽类似物,其中n₁是1至4。

13. 权利要求1至8任意一项所述的肌肽类似物,其中肌肽是L-肌肽。

14. 权利要求1所述的式 (I) 的肌肽类似物或可药用盐,选自:

(S) -3-(1H-咪唑-4-基)-2-(3-(5-(硝基氧基)戊酰氨基)丙酰氨基)丙酸甲酯(化合物

(1)) ;

(S)-3-(1H-咪唑-4-基)-2-(3-(5-(硝基氧基)戊酰氨基)丙酰氨基)丙酸甲酯盐酸盐(化合物(1a)) ;

(S)-3-(1H-咪唑-4-基)-2-(3-(5-(硝基氧基)戊酰氨基)丙酰氨基)丙酸(化合物(2)) ;

(S)-3-(1H-咪唑-4-基)-2-(3-(5-(硝基氧基)戊酰氨基)丙酰氨基)丙酸2,2,2-三氟乙酸盐(化合物(2a)) ;

(S)-3-(1H-咪唑-4-基)-2-(3-(6-(硝基氧基)己酰氨基)丙酰氨基)丙酸甲酯(化合物(3)) ;

(S)-3-(1H-咪唑-4-基)-2-(3-(6-(硝基氧基)己酰氨基)丙酰氨基)丙酸甲酯2,2,2-三氟乙酸盐(化合物(3a)) ;

(S)-3-(1H-咪唑-4-基)-2-(3-(6-(硝基氧基)己酰氨基)丙酰氨基)丙酸(化合物(4)) ;

(S)-3-(1H-咪唑-4-基)-2-(3-(6-(硝基氧基)己酰氨基)丙酰氨基)丙酸2,2,2-三氟乙酸盐(化合物(4a)) ;

(S)-3-(1H-咪唑-4-基)-2-(3-(2-(2-(硝基氧基)乙氧基)乙酰氨基)丙酰氨基)丙酸甲酯(化合物(5)) ;

(S)-3-(1H-咪唑-4-基)-2-(3-(2-(2-(硝基氧基)乙氧基)乙酰氨基)丙酰氨基)丙酸甲酯2,2,2-三氟乙酸盐(化合物(5a)) ;

(S)-3-(1H-咪唑-4-基)-2-(3-(2-(2-(硝基氧基)乙氧基)乙酰氨基)丙酰氨基)丙酸(化合物(6)) ;

(S)-3-(1H-咪唑-4-基)-2-(3-(2-(2-(硝基氧基)乙氧基)乙酰氨基)丙酰氨基)丙酸2,2,2-三氟乙酸盐(化合物(6a)) ;

(S)-2-(3-((S)-5,6-二(硝基氧基)己酰氨基)丙酰氨基)-3-(1H-咪唑-4-基)丙酸甲酯(化合物(9)) ;

(S)-2-(3-((S)-5,6-二(硝基氧基)己酰氨基)丙酰氨基)-3-(1H-咪唑-4-基)丙酸甲酯2,2,2-三氟乙酸盐(化合物(9a)) ;

(S)-2-(3-((S)-5,6-二(硝基氧基)己酰氨基)丙酰氨基)-3-(1H-咪唑-4-基)丙酸(化合物(10)) ;

(S)-2-(3-((S)-5,6-二(硝基氧基)己酰氨基)丙酰氨基)-3-(1H-咪唑-4-基)丙酸2,2,2-三氟乙酸盐(化合物(10a)) ;

(S)-2-(3-((S)-5,6-二(硝基氧基)己酰氨基)丙酰氨基)-3-(1H-咪唑-4-基)丙酸乙酸盐(化合物(10b))。

15. 包含权利要求1至14任意一项所述的式(I)的肌肽类似物和至少一种选自下列的其它活性成分的组合物:α肾上腺素能受体激动剂、β受体阻滞剂、碳酸酐酶抑制剂、前列腺素类似物、非甾体抗炎药、甾体抗炎药。

16. 权利要求1至14任意一项所述的式(I)的肌肽类似物在制备药物中的用途。

17. 权利要求1至14任意一项所述的式(I)的肌肽类似物在制备用于治疗 and/或预防高眼压青光眼、正常眼压性青光眼和高眼压症的药物中的用途。

18. 权利要求14所述的肌肽类似物在制备药物中的用途。

19. 权利要求14所述的肌肽类似物在制备用于治疗 and/或预防高眼压青光眼、正常眼压

性青光眼和高眼压症的药物中的用途。

20. 包含至少一种权利要求1至14任意一项所述的式(I)的肌肽类似物和至少一种眼科可接受的成分和/或眼科可接受的载体的药物制剂。

21. 包含至少一种权利要求15所述的组合物和至少一种眼科可接受的成分和/或眼科可接受的载体的药物制剂。

一氧化氮供体肌肽化合物

[0001] 本发明涉及用于治疗和/或预防青光眼和高眼压症的式(I)的一氧化氮供体肌肽类似物。

[0002] 本发明还涉及包含式(I)的一氧化氮供体化合物和一种或多种用于治疗 and/或预防青光眼和高眼压症的其它活性成分的组合产品。

[0003] 青光眼包括正常眼压性青光眼和高眼压青光眼,它是一种特征在于由于不可逆的视神经损伤所引起的视野逐渐损失的眼疾病,如果不加治疗,可能导致完全失明。当眼睛内的液体(房水)的产生和排出失衡使眼压增加至不健康的水平时,就会出现高眼压青光眼。

[0004] 相反,尽管眼内压保持在合理的低水平,也会发生正常眼压性青光眼。

[0005] 根据其病因,高眼压青光眼分为原发性青光眼和继发性青光眼。例如,成人的原发性青光眼(先天性青光眼)可能是开角型或急性或慢性闭角型青光眼。继发性青光眼由之前存在的眼部疾病如葡萄膜炎、眼内肿瘤或白内障增大所引起。

[0006] 原发性青光眼的病因尚不清楚。眼内张力增加是由于房水流出受阻引起的。在慢性开角型青光眼中,前房及其解剖结构显示正常,但房水引流不畅。在急性或慢性闭角型青光眼中,前房变浅,滤角变窄,虹膜可能堵塞巩膜静脉窦入口处的小梁网。瞳孔的扩大可能会将虹膜根部推向角,并可产生瞳孔阻塞,从而诱发急性发作。前房角窄的眼睛易患不同严重程度的急性闭角型青光眼发作。

[0007] 继发性青光眼是由于房水从后房流入前房并随后流入巩膜静脉窦受阻引起的。继发性青光眼的常见原因是眼内肿瘤、白内障增大、视网膜中央静脉阻塞、眼外伤、手术操作和眼内出血。

[0008] 正常眼压性青光眼是一种慢性进行性视神经病变,其导致典型的视神经头变化、视网膜神经纤维层缺陷和特征性的视野缺陷。此外,前房角是开放的,并且眼内压值在统计学正常限内(低于22mmHg)(Lee等人,1998;综述参阅Hoyng和Kitazawa 2002)。

[0009] 有证据表明,通过降低眼内压治疗正常眼压性青光眼能减缓青光眼的进程。至少需要使眼内压降低30%以引起这种疾病的有利的改变。

[0010] 眼内压升高(高眼压症)是眼部手术如玻璃体切除术、玻璃体视网膜手术、视网膜脱离手术、全视网膜光凝术后常见的一种术后并发症。

[0011] 此外,导致眼内压升高的其他常见原因是眼内炎症、瞳孔阻塞和类固醇治疗。特别是玻璃体腔内注射曲安奈德与眼内压升高有关。

[0012] 已证实可有效治疗青光眼和降低眼内压的药物疗法包括可减少眼内房水产生的药物和增加液体排出的药物,如 β 受体阻滞剂、 α 受体激动剂、胆碱能剂、碳酸酐酶抑制剂或前列腺素类似物。

[0013] 然而,用药物抗高眼压的方法表现出各种不良副作用。例如,局部 β 受体阻滞剂显示严重的肺部副作用、抑郁、疲劳、意识模糊、阳痿、脱发、心力衰竭和心动过缓。

[0014] 局部 α 受体激动剂有相当高的过敏或毒性反应发生率;局部胆碱能剂(缩瞳剂)会引起视觉的副作用。

[0015] 与口服碳酸酐酶抑制剂相关的副作用包括疲劳、厌食、抑郁、感觉异常和血清电解

质异常(The Merck Manual of Diagnosis and Therapy,第17版,M.H.Beers和R.Berkow编,Sec.8,Ch.100)。

[0016] 最后,用于治疗青光眼的局部前列腺素类似物(比马前列素、拉坦前列素、曲伏前列素、他氟前列素和乌诺前列酮)可以产生眼部的副作用,如增加虹膜的色素沉着、眼部刺激、结膜充血、虹膜炎、葡萄膜炎和黄斑水肿(Martindale,第33版,p.1445)。

[0017] 众所周知,眼内的一氧化氮(NO)在某些生理过程如调节房水动力学、血管张力、视网膜神经传递、视网膜神经节细胞的凋亡、光传导和眼部免疫反应中起重要作用,但是,NO的过度产生与许多眼部疾病有关。Takahata K等人,Invest Ophthalmol Vis Sci.2003Apr;44(4):1760-6。Kashiwagi K等人,Curr Eye Res.2001Oct;23(4):233-9。

[0018] 美国专利4590207公开了用于治疗和/或预防眼内高压和青光眼的包含单硝酸异山梨酯作为活性成分的眼科溶液。

[0019] 美国专利申请2002/0168424公开了一氧化氮(NO)供体如硝基血管扩张药如米诺地尔、硝酸甘油、L-精氨酸、二硝酸异山梨酯或硝普盐与环鸟苷3',5'-一磷酸(cGMP)特异性5型磷酸二酯酶(PDE5)抑制剂如枸橼酸西地那非的混合物用于治疗青光眼或高眼压症的用途。所公开的组合可促进系统性血管舒张、视神经血流量的增加、小梁网、巩膜静脉窦和葡萄膜巩膜流出通道组织的扩张、房水引流的增加,从而降低哺乳动物眼睛的眼内压(IOP)。

[0020] WO 95/10294公开了N-乙酰基肌肽是L-肌肽的前药,并且提出了用于预防和/或治疗白内障的包含N-乙酰基肌肽的局部用药物。

[0021] US 2011/0245177公开了包含N-乙酰基肌肽和纤维素化合物的用于治疗眼疾病的眼科组合物。具体地讲,US 2011/0245177报告的临床研究结果显示,在局部应用包含N-乙酰基肌肽和羧甲基纤维素的制剂后,成人患者的眩光敏感度有改善的趋势。

[0022] Gasco A.等人(European Journal of Medicinal Chemistry,54(2012)103-112)公开了一类含有NO供体型结构的肌肽酰胺衍生物。该文件披露了这些化合物的抗氧化和血管舒张活性,并且提到了其作为治疗其中NO的生物利用度降低的慢性血管和神经退行性疾病的潜在工具的用途。

[0023] WO2000/061537公开了含有NO供体肌肽结构的药物的衍生物。这些化合物具有抗氧化特性,可用于治疗与氧化应激和/或内皮功能障碍有关的病症。

[0024] WO2008/095841公开了作为NO供体用于治疗各种疾病的氨基酸的硝基氧基衍生物。没有报告药理学数据。

[0025] 然而,对于青光眼和高眼压症的上述疗法在降眼压效力和作用持续时间方面远不能令人满意,目前还没有基于一氧化氮供体的药物被批准用于治疗青光眼或高眼压症。

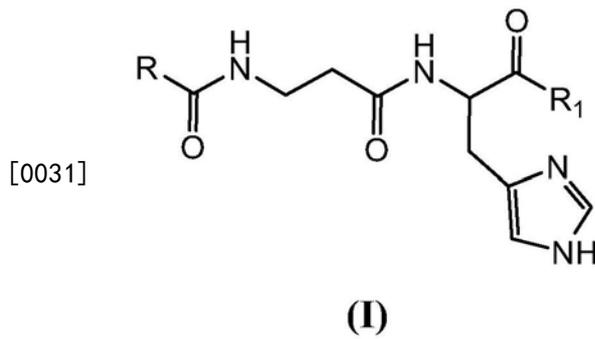
[0026] 因此,仍然需要能够有效治疗青光眼和高眼压症的化合物。

[0027] 因此,本发明所要解决的技术问题是提供用于治疗 and/或预防高眼压青光眼、正常眼压性青光眼和高眼压症的有效治疗剂。

[0028] 现已发现,本发明的一氧化氮供体肌肽类似物可高效地降低眼内压。

[0029] 本发明提供了可高效地降低眼内压并且具有比现有技术中记载的一氧化氮供体更好的药理学性质的一氧化氮供体。

[0030] 本发明涉及式(I)的肌肽类似物或其可药用盐或立体异构体:



[0032] 其中R是:

[0033] 1) - (Y) - (CH₂)_n - [CH (ONO₂)]_p - CH₂ - ONO₂

[0034] 2) - (Y) - (CH₂)_n - X - (CH₂)_{n₁} - [CH (ONO₂)]_p - CH₂ - ONO₂

[0035] 其中:

[0036] Y是O、NH或共价单键, 优选Y是共价单键;

[0037] n是1至10的整数, 优选1至4; 条件是在式2) 中当Y是O或NH

[0038] 时, n不是1;

[0039] n₁是1至10的整数, 优选1至4;

[0040] p是0或1;

[0041] X是O、NH或S, 优选O;

[0042] R₁是OH、-OR₂、-NH₂、-NHR₂, 其中R₂是 (C₁-C₁₀) 直链或支链烷基, 优选R₁是OH或-OR₂, 其中R₂是 (C₁-C₄) 直链烷基, 优选-CH₃。

[0043] 肌肽是二肽β-丙氨酸-组氨酸, 其含有光学活性的氨基酸组氨酸, 因此, 肌肽以L-肌肽 (β-丙氨酰-L-组氨酸) 和D-肌肽 (β-丙氨酰-D-组氨酸) 存在。

[0044]



[0045] 因此, 式 (I) 旨在包括L-肌肽 (β-丙氨酰-L-组氨酸) 的类似物以及D-肌肽 (β-丙氨酰-D-组氨酸) 的类似物。

[0046] 本发明所提供的优选的式 (I) 的肌肽类似物是L-肌肽衍生物及其可药用盐。

[0047] 本发明提供具有成盐基团的式 (I) 化合物的盐, 特别是具有羧基或碱性氮原子的化合物的盐。盐尤其是生理上可耐受的盐, 例如碱金属和碱土金属盐 (如钠、钾、锂、钙和镁盐)、铵盐和与适当的有机胺或氨基酸 (如精氨酸、普鲁卡因盐) 的盐, 以及与适当的有机或无机酸例如盐酸、硫酸、有机羧酸和磺酸 (如乙酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸) 形成的加成盐。

[0048] 本发明包括所有可能的立体异构体以及它们的外消旋或光学活性的混合物。

[0049] (C₁-C₁₀) 直链或支链烷基优选C₁-C₄烷基, 例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基或叔丁基, 特别是甲基或乙基。

[0050] 本发明的一个实施方案提供了如上所定义的式 (I) 化合物, 其中 R 、 n 、 n_1 、 p 和 R_1 如上所定义, Y 是共价单键并且 X 是 O 。

[0051] 本发明的另一个实施方案提供了如上所定义的式 (I) 化合物, 其中 R 、 n 、 n_1 、 p 和 X 如上所定义, Y 是共价单键并且 R_1 是 OH 。

[0052] 本发明的另一个实施方案提供了如上所定义的式 (I) 化合物, 其中 R 、 n 、 n_1 、 p 和 X 如上所定义, Y 是共价单键并且 R_1 是 $-OCH_3$ 。

[0053] 本发明的另一个实施方案提供了如上所定义的式 (I) 化合物, 其中 R 是 $-(Y)-(CH_2)_n-[CH(ONO_2)]_p-CH_2-ONO_2$, 其中

[0054] Y 是共价单键, n 、 n_1 、 p 如上所定义,

[0055] R_1 是 OH 。

[0056] 本发明的另一个实施方案提供了如上所定义的式 (I) 化合物, 其中 R 是 $-(Y)-(CH_2)_n-X-(CH_2)_{n_1}-[CH(ONO_2)]_p-CH_2-ONO_2$, 其中

[0057] Y 是共价单键, X 是 O , n 、 n_1 、 p 如上所定义,

[0058] R_1 是 OH 。

[0059] 本发明的另一个实施方案提供了如上所定义的式 (I) 化合物, 其中 R 是 $1)-(Y)-(CH_2)_n-[CH(ONO_2)]_p-CH_2-ONO_2$, 其中

[0060] Y 是共价单键, n 、 n_1 、 p 如上所定义,

[0061] R_1 是 $-OCH_3$ 。

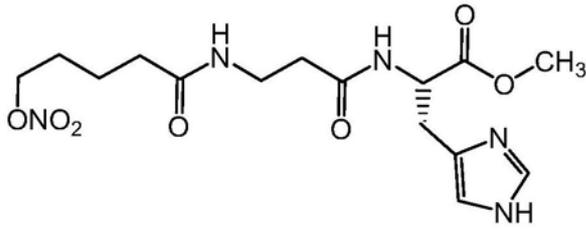
[0062] 本发明的另一个实施方案提供了如上所定义的式 (I) 化合物, 其中 R 是 $-(Y)-(CH_2)_n-X-(CH_2)_{n_1}-[CH(ONO_2)]_p-CH_2-ONO_2$, 其中

[0063] Y 是共价单键, X 是 O , n 、 n_1 、 p 如上所定义,

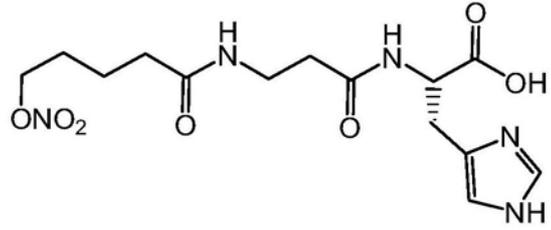
[0064] R_1 是 $-OCH_3$ 。

[0065] 优选的本发明的式 (I) 化合物选自:

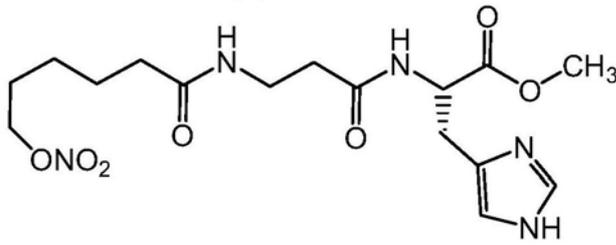
[0066]



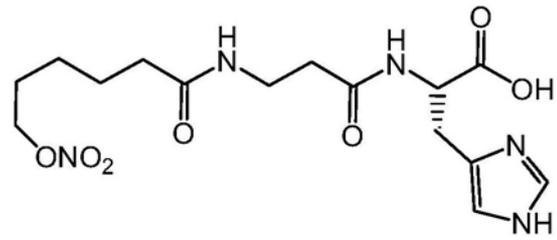
(1)



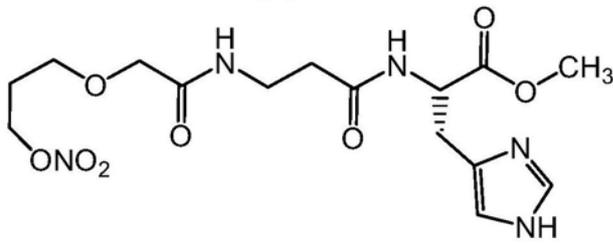
(2)



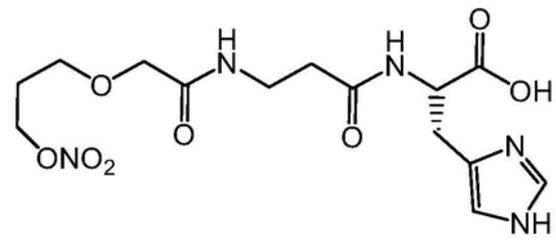
(3)



(4)

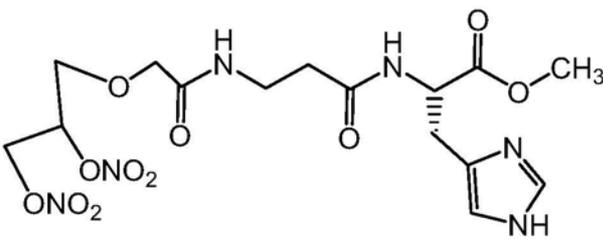


(5)

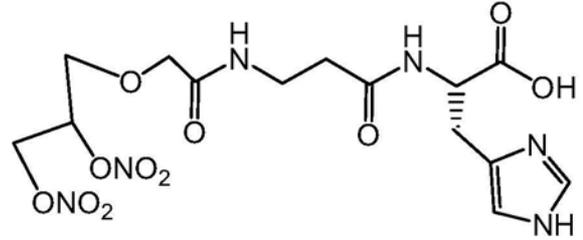


(6)

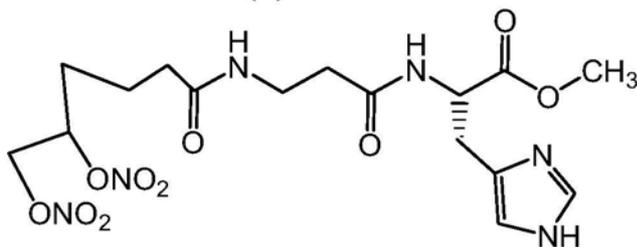
[0067]



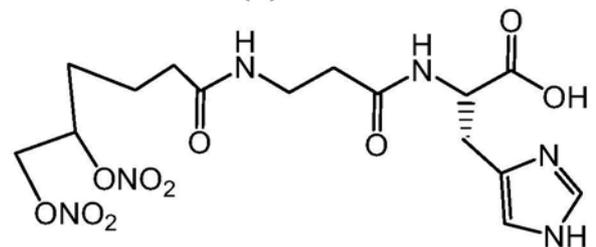
(7)



(8)



(9)



(10)

[0068] 本发明还涉及用于治疗 and/或预防高眼压青光眼、正常眼压性青光眼和高眼压症的式(I)化合物。

[0069] 高眼压症包括由眼眶水肿、眼内炎症、瞳孔阻塞和类固醇治疗以及眼部手术后并

发病所引起的高眼内压状况。

[0070] 本发明还涉及包含如上所定义的式(I)的一氧化氮供体和一种或多种选自下列的其它活性成分的组合的组合物： α 肾上腺素能受体激动剂、 β 受体阻滞剂、碳酸酐酶抑制剂、前列腺素类似物、非甾体抗炎药、甾体抗炎药。

[0071] 适当的 α 肾上腺素能受体激动剂的实例是溴莫尼定、阿可乐宁、可乐定。

[0072] 适当的 β 受体阻滞剂的实例是噻吗洛尔、卡替洛尔、倍他洛尔、左布诺洛尔。

[0073] 适当的碳酸酐酶抑制剂的实例是多佐胺、乙酰唑胺、布林佐胺、多佐胺、双氯非那胺、甲醋唑胺。

[0074] 适当的前列腺素类似物的实例是比马前列素、拉坦前列素、曲伏前列素、乌诺前列酮和他氟前列素。

[0075] 非甾体抗炎药的实例是溴芬酸、氟比洛芬、萘普生、酮洛芬。

[0076] 甾体抗炎药的实例是地塞米松、氟西奈德、氟新诺龙、曲安奈德、曲安西龙、布地奈德、泼尼松龙。

[0077] 本发明的另一个实施方案是用于治疗 and/或预防高眼压青光眼、正常眼压性青光眼和高眼压症的以上所定义的组合物。

[0078] 本发明的另一个实施方案提供了用于局部、眼周或眼内给药的包含至少一种式(I)的一氧化氮供体和至少一种眼科可接受的成分和/或眼科可接受的载体的药物制剂。

[0079] 本发明的另一个实施方案提供了用于局部、眼周或眼内给药的包含至少一种式(I)的一氧化氮供体和一种或多种选自 α 肾上腺素能受体激动剂、 β 受体阻滞剂、碳酸酐酶抑制剂、前列腺素类似物、非甾体抗炎药、甾体抗炎药的其它活性成分以及至少一种眼科可接受的成分和/或眼科可接受的载体的药物制剂。

[0080] 适用于眼部局部给药的制剂的例子包括但不限于眼药水、眼药膏和眼用凝胶。

[0081] 本发明的化合物和组合物的优选给药途径是局部给药。

[0082] “眼科可接受的”成分是指在其预期应用的浓度下和预期使用的时间内不会造成任何明显的眼损伤或眼部不适的成分。增溶剂和稳定剂应当是非反应性的。“眼科可接受的载体”是指不会与化合物发生反应并且适于对患者给药的任何物质或物质的组合。

[0083] 本发明的一氧化氮供体通常以约0.001到约10.0%重量/体积的量包含在本文所述的局部、眼周或眼内制剂中。优选的浓度范围为约0.1到约5.0%w/v。

[0084] 一般合成方法

[0085] A) 其中 R_1 是 $-OR_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_2$ 的式(I)化合物

[0086] 如上所定义的其中 R_1 是 $-OR_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_2$ ， R_2 如上所定义， R 如上所定义， Y 是共价单键， X 是O或S， n 、 n_1 和 p 如上所定义的式(I)化合物可以通过如下方式制备：

[0087] 将式(II)化合物，其中 R_1 如上所定义：

例如从相应的式 (Va、b) 的醇通过用已知的试剂例如TEMPO氧化来制备,其中n、n₁、p和X如上所定义:

[0105] (Va) HO-CH₂- (CH₂)_n- [CH (ONO₂)]_p-CH₂-ONO₂

[0106] (Vb) HO-CH₂- (CH₂)_n-X- (CH₂)_{n₁}- [CH (ONO₂)]_p-CH₂-ONO₂

[0107] 式 (IVa、b) 的化合物可以通过本领域公知的方法从式 (IIIa、b) 的化合物制备。或者,其中Z_a是式 (Z_{a1}) 或 (Z_{a2}) 的基团并且p是0的式 (IVa、b) 的化合物可以通过将相应的式 (VIa、b) 的化合物用AgNO₃在本领域公知的反应条件下硝化来制备:

[0108] (VIa) Z_a-OC- (CH₂)_n-CH₂-Ha₁

[0109] (VIb) Z_a-OC- (CH₂)_n-X- (CH₂)_{n₁}-CH₂-Ha₁

[0110] 其中Z_a是式 (Z_{a1}) 或 (Z_{a2}) 的基团,n、n₁和X如上所定义,并且Ha₁是卤原子例如Cl或Br。

[0111] 式 (VIa、b) 的化合物很容易通过酯化反应从已知的化合物制备。

[0112] 式 (Va、b) 的化合物是本领域已知的或者可以通过已知的方法从已知的化合物制备。

[0113] 如上所定义的其中R₁是-OR₂、-NH₂、-NHR₂,其中R₂如上所定义,R如上所定义,Y是共价单键,X是NH,n、n₁和p如上所定义的式 (I) 化合物可以通过如下方法制备:

[0114] 将如上所定义的式 (II) 化合物:

[0115] i) 与式 (IIIc) 的化合物

[0116] (IIIc) HOOC- (CH₂)_n- [NHBoc]- (CH₂)_{n₁}- [CH (ONO₂)]_p-CH₂-ONO₂

[0117] 其中n、n₁和p如上所定义;Boc是叔丁氧基羰基保护基;

[0118] 在偶联剂例如DCC、EDC、HBTU、HATU和催化量的DMAP或Sc (OTf)₃的存在下,在非质子/非极性溶剂例如THF、DMF或CH₂Cl₂中,在-80°C至60°C的温度下反应;或者

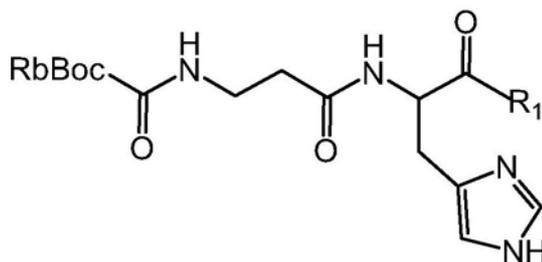
[0119] ii) 与式 (IVc) 的化合物:

[0120] (IVc) Z_a-OC- (CH₂)_n- [NHBoc]- (CH₂)_{n₁}- [CH (ONO₂)]_p-CH₂-ONO₂

[0121] 其中n、n₁、p、Z_a和Boc如上所定义;

[0122] 在碱例如DMAP、吡啶或三乙胺或K₂CO₃、Cs₂CO₃的存在下、在非质子/非极性溶剂例如THF、DMF或CH₂Cl₂中在-80°C至60°C的温度下反应;以得到式 (VIIa) 的化合物

[0123]



(VIIa)

[0124] 其中RbBoc是-(CH₂)_n- [NHBoc]- (CH₂)_{n₁}- [CH (ONO₂)]_p-CH₂-ONO₂,n、n₁、p和Boc如上所定义,并最终通过本领域已知的方法例如用酸处理除去Boc保护基。

[0125] 式 (IVc) 的化合物可以通过本领域已知的方法从式 (IIIc) 的化合物制备。化合物 (IIIc) 是本领域已知的或者可以通过已知的方法从已知的化合物制备。

[0126] 如上所定义的其中R₁是-OR₂、-NH₂、-NHR₂,其中R₂如上所定义,R如上所定义,Y是O,X

是O或S, n、n₁、p如上所定义的式(I)化合物可以通过将如上所定义的化合物(II)与式(VIIIa、b)的化合物:

[0127] (VIIIa) Z_b(OC)O-(CH₂)_n-[CH(ONO₂)]_p-CH₂-ONO₂

[0128] (VIIIb) Z_b(OC)O-(CH₂)_n-X-(CH₂)_{n₁}-[CH(ONO₂)]_p-CH₂-ONO₂

[0129] 其中n、n₁、X和p如上所定义; Z_b是C1或式(Z_{a1})或(Z_{a2})的基团,在已知的形成氨基甲酸酯的条件下、在碱例如DMAP、吡啶或三乙胺或K₂CO₃、Cs₂CO₃的存在下、在非质子/非极性溶剂例如THF、DMF或CH₂Cl₂中,在-80°C至60°C的温度下反应来制备。

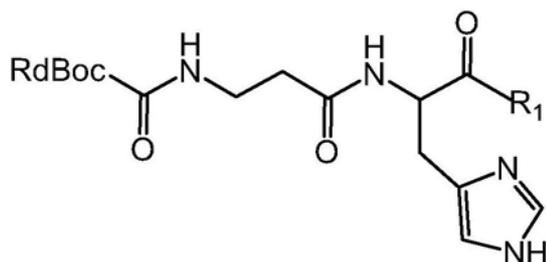
[0130] 化合物(VIIIa、b)是本领域已知的或者可以通过已知的方法从已知的化合物制备,例如通过将相应的如上所定义的式(Va、b)的醇,其中n、n₁、p和X如上所定义,与光气、三光气或对硝基苯碳酸酯或N,N'-二琥珀酰亚胺基碳酸酯反应。

[0131] 如上所定义的其中R₁是-OR₂、-NH、-NR₂,其中R₂如上所定义,R如上所定义,Y是O,X是NH,n、n₁和p如上所定义的式(I)化合物可以通过如下方法制备:

[0132] 将如上所定义的式(II)化合物与式(VIIIc)的化合物,

[0133] (VIIIc) Z_b(OC)O-(CH₂)_n-[NHBoc]-(CH₂)_{n₁}-[CH(ONO₂)]_p-CH₂-ONO₂

[0134] 其中n、Boc、n₁、p和Z_b如上所定义;在碱例如DMAP、吡啶或三乙胺或K₂CO₃、Cs₂CO₃的存在下、在非质子/非极性溶剂例如THF、DMF或CH₂Cl₂中,在-80°C至60°C的温度下,按照形成氨基甲酸酯的已知方法进行反应,最后按照本领域已知的方法从得到的式(VIIb)化合物中除去Boc保护基:



[0135]

(VIIb)

[0136] 其中R₁如上所定义并且RdBoc是

[0137] -O-(CH₂)_n-[NHBoc]-(CH₂)_{n₁}-[CH(ONO₂)]_p-CH₂-ONO₂。

[0138] 化合物(VIIIc)是本领域已知的或者可以通过已知的方法从已知的化合物制备,例如通过将相应的式(IXc)的醇:

[0139] (IXc) HO-(CH₂)_n-[NHBoc]-(CH₂)_{n₁}-[CH(ONO₂)]_p-CH₂-ONO₂

[0140] 其中n、Boc、n₁和p如上所定义,与光气、三光气或对硝基苯碳酸酯或N,N'-二琥珀酰亚胺基碳酸酯反应。

[0141] 化合物(IXc)是本领域已知的或者可以通过已知的方法从已知的化合物制备。

[0142] 如上所定义的其中R₁是-OR₂、-NH₂、-NHR₂,其中R₂如上所定义,R如上所定义,Y是NH,X是O或S的式(I)化合物可以通过如下方法制备:

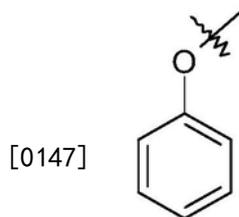
[0143] 将如上所定义的式(II)的化合物与式(Xa、b)的化合物

[0144] (Xa) Z_c(OC)NH-(CH₂)_n-[CH(ONO₂)]_p-CH₂-ONO₂

[0145] (Xb) Z_c(OC)ONH-(CH₂)_n-[X]-(CH₂)_{n₁}-[CH(ONO₂)]_p-CH₂-ONO₂

[0146] 其中n、n₁、X和p如上所定义; Z_c是C1或如上所定义的式(Z_{a1})的基团或式(Z_{a3})的基

团:



(Z_{a3})

[0148] 在碱例如DMAP、吡啶或三乙胺或K₂CO₃、Cs₂CO₃的存在下、在非质子/非极性溶剂例如THF、DMF或CH₂Cl₂中、在-80℃至60℃的温度下,按照本领域已知的形成脬的方法进行反应。

[0149] 化合物(X_{a-b})通过将相应的胺(XI_{a,b}):

[0150] (XI_a) H₂N-(CH₂)_n-[CH(ONO₂)]_p-CH₂-ONO₂

[0151] (XI_b) H₂N-(CH₂)_n-X-(CH₂)_{n1}-[CH(ONO₂)]_p-CH₂-ONO₂

[0152] 与光气、三光气或氯甲酸对硝基苯酯或氯甲酸苯酯按照本领域已知的方法反应进行制备。

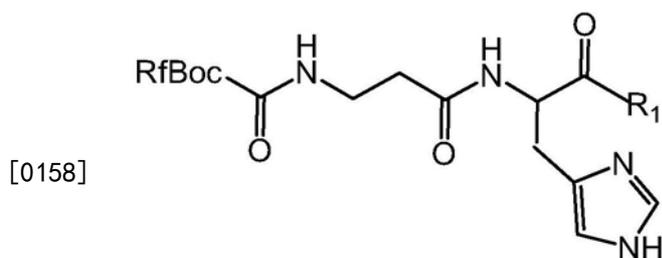
[0153] 化合物(XI_{a,b})是本领域已知的或者可以通过已知的方法从已知的产物制备。

[0154] 如上所定义的其中R₁是-OR₂、-NH₂、-NHR₂,其中R₂如上所定义,Y是NH,X是NH,n、n₁和p如上所定义的式(I)化合物可以通过如下方法制备:

[0155] 将如上所定义的化合物(II)与式(X_c)的化合物:

[0156] (X_c) Z_c(OC)ONH-(CH₂)_n-[NHBoc]-(CH₂)_{n1}-[CH(ONO₂)]_p-CH₂-ONO₂

[0157] 其中n、n₁、Boc、p和Z_c如上所定义,在碱例如DMAP、吡啶或三乙胺或K₂CO₃、Cs₂CO₃的存在下、在非质子/非极性溶剂例如THF、DMF或CH₂Cl₂中、在-80℃至60℃的温度下,按照本领域已知的形成脬的方法进行反应,最终从所得到的化合物(VII_c)中除去Boc保护基:



(VII_c)

[0159] 其中RfBoc是-NH-(CH₂)_n-[NHBoc]-(CH₂)_{n1}-[CH(ONO₂)]_p-CH₂-ONO₂。

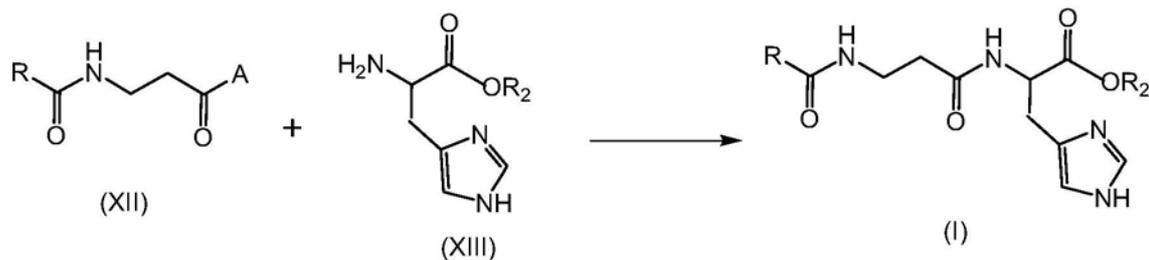
[0160] 式(X_c)的化合物可以从相应的胺(XI_c)通过与光气、三光气或氯甲酸对硝基苯酯或氯甲酸苯酯按照已知的方法反应进行制备:

[0161] (XI_c) H₂N-(CH₂)_n-[NHBoc]-(CH₂)_{n1}-[CH(ONO₂)]_p-CH₂-ONO₂。

[0162] 化合物(XI_c)是本领域已知的或者可以容易地通过已知的方法从已知的产物制备。

[0163] 或者,其中R₁是-OR₂,其中R₂如上所定义,R如上所定义,Y如上所定义,X是O或S,n、n₁和p如上所定义的式(I)化合物可以按照如下流程2制得:

[0164]

**(流程 2)**

[0165] 其中R和R₂如上所定义,A是-OH、Cl或如上所定义的Z_{a1}。

[0166] 当A是-OH时,反应在偶联试剂例如DCC、EDC、HBTU、HATU和催化量的DMAP或Sc(OTf)₃的存在下、在非质子/非极性溶剂例如THF、DMF或CH₂Cl₂中、在-80℃至60℃的温度下进行。

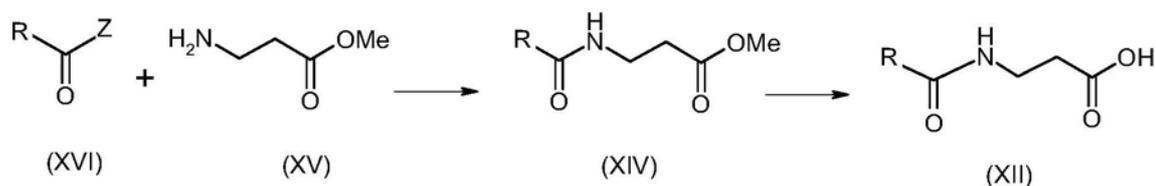
[0167] 当A是Cl或Z_{a1}时,反应在碱例如DMAP、吡啶或三乙胺或K₂CO₃、Cs₂CO₃的存在下、在非质子/非极性溶剂例如THF、DMF或CH₂Cl₂中、在-80℃至60℃的温度下进行。

[0168] 式(XIII)的化合物可以购买到或是本领域已知的。

[0169] 如上所定义的其中A是Cl或(Z_{a1})的式(XII)化合物可以通过已知的方法从如上所定义的其中A是OH的式(XII)化合物制备。

[0170] 其中A是OH且R如上所定义的式(XII)的化合物可以按照如下流程3通过碱性水解相应的式(XIV)化合物进行制备:

[0171]

**流程 3**

[0172] 所述式(XIV)化合物可以通过本领域已知的形成酰胺、氨基甲酸酯或脲的方法,通过将可购买到的式(XV)化合物与式(XVI)化合物反应进行制备,其中:

[0173] 当基团R中的Y是共价单键时,Z是如上所定义的Z_a;

[0174] 当基团R中的Y是O时,Z是如上所定义Z_b;

[0175] 当基团R中的Y是NH时,Z是如上所定义的Z_c。

[0176] 式(XVI)的化合物等同于以上所述的化合物(IVa、b)、(VIIIa、b)、(Xa、b)。

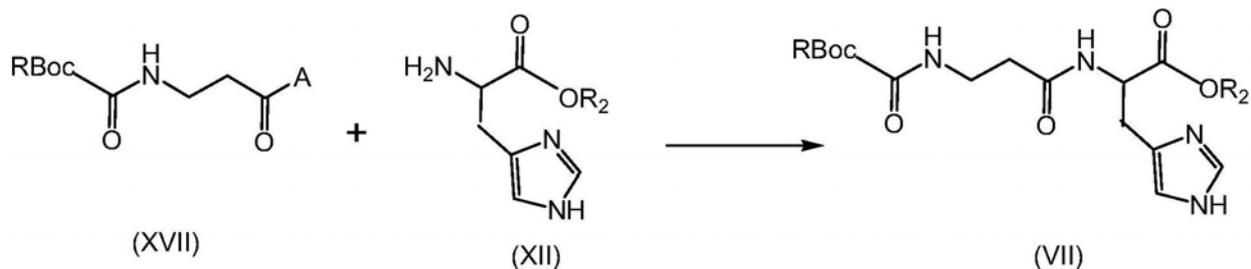
[0177] 或者,如上所定义的其中R₁是-OR₂,其中R₂如上所定义,R是:

[0178] 2) - (Y) - (CH₂)_n - X - (CH₂)_{n1} - [CH(ONO₂)]_p - CH₂ - ONO₂

[0179] 其中Y如上所定义,X是NH,n、n₁和p如上所定义的式(I)化合物可以从相应的式VII化合物(其中RBoc是如上所定义的RbBoc、RdBoc、RfBoc)通过按照以上描述除去Boc保护基进行制备。

[0180] 如上所定义的式VII化合物可以按照流程4,通过将可购买到的式(XII)化合物(其中R₂如上所定义)与式(XVII)的化合物(其中A是-OH、Cl或如上所定义的Z_{a1})反应进行制备:

[0181]

**流程 4**

[0182] 其中A是Cl或(Za₁)的化合物(XVII)可以通过已知的方法从其中A是OH的化合物(XVII)制备。

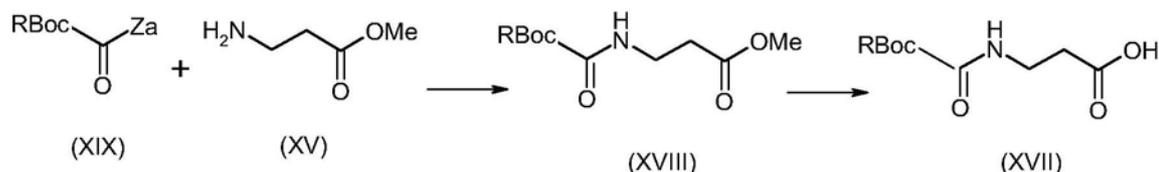
[0183] 其中A是OH的化合物(XVII)可以按照如下流程5,通过碱性水解相应的化合物(XVIII)进行制备,所述化合物(XVII)可以通过本领域已知的形成酰胺、氨基甲酸酯或脲的方法,通过将可购买到的式(XV)的化合物与式(XIX)的化合物反应进行制备,其中:

[0184] 当基团R中的Y是共价单键时,Z是如上所定义的Za;

[0185] 当基团R中的Y是O时,Z是如上所定义Zb;

[0186] 当基团R中的Y是NH时,Z是如上所定义的Zc。

[0187]

**流程 5**

[0188] 式(XIX)的化合物等同于以上所述的化合物(IVc)、(VIIIc)、(Xc)。

[0189] B) 其中R₁是-OH的式(I)化合物

[0190] 如上所定义的其中R₁是-OH,R、Y、X、n、n₁和p如上所定义的式(I)化合物可以通过将其中R₁是OR₂的相应的式(I)、(VIIa)、(VIIb)或(VIIc)的化合物与NaOH或KOH在含水介质中用本领域已知的酯水解方法进行反应并最终除去所存在的Boc保护基来制备。

实施例

[0191] 术语表

[0192] ACN 乙腈

[0193] Cy 环己烷

[0194] DCC 二环己基碳二亚胺

[0195] DCM 二氯甲烷

[0196] DMAP 4-二甲基氨基吡啶

[0197] DMF N,N-二甲基甲酰胺

[0198] DMSO 二甲基亚砷

[0199] EDC*HCl N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐

[0200] EtOAc 乙酸乙酯

[0201] iPrOH 2-丙醇

[0202] MTBE 叔丁基甲基醚

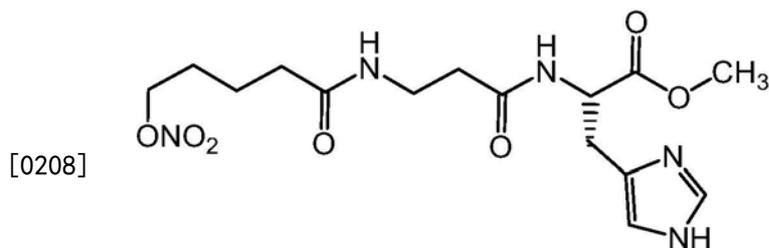
[0203] RT 室温

[0204] TEA 三乙胺

[0205] TFA 三氟乙酸

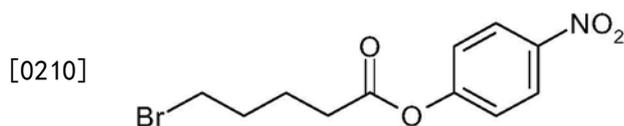
[0206] 实施例1

[0207] (S)-3-(1H-咪唑-4-基)-2-(3-(5-(硝基氧基)戊酰氨基)丙酰氨基)丙酸甲酯(化合物(1))的合成



(1)

[0209] 步骤1:4-硝基苯基5-溴戊酸酯的合成

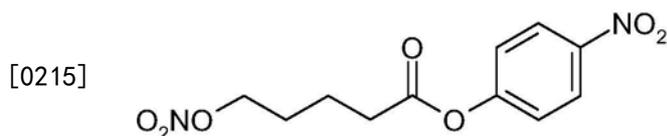


[0211] 向5-溴戊酸(5g, 27.6mmol)和DCC(5.7g, 27.6mmol)的DCM(200ml)溶液中分批加入对硝基苯酚(4, 23g, 30.4mmol)。将混合物室温搅拌过夜,然后将沉淀滤出并减压蒸除溶剂。将粗品通过快速色谱纯化(EtOAc的环己烷溶液, 5%至50%)得到7.1g所需化合物(收率: 85%)

[0212] MS:m/z=303[M+H]⁺

[0213] TLC:(Cy/EtOAc 9:1)R_f=0.40

[0214] 步骤2:4-硝基苯基5-(硝基氧基)戊酸酯的合成



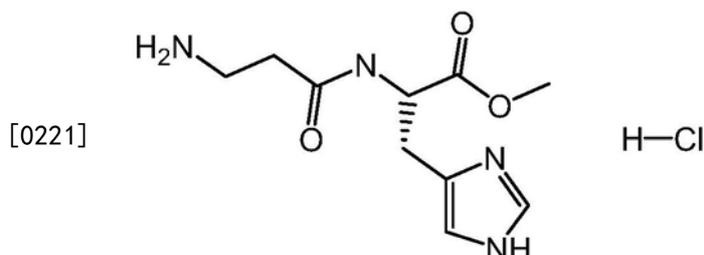
[0216] 向保持在黑暗中的4-硝基苯基5-溴戊酸酯(5g, 16.6mmol)的CH₃CN(145ml)溶液中加入AgNO₃(2g, 12mmol)。将混合物于80℃下加热。15分钟后,加入AgNO₃(1g, 6mmol),并且在1小时后加入最后一部分AgNO₃(1.25g, 7.3mmol)。将反应液搅拌2小时。

[0217] 然后,滤出盐并将溶液浓缩。向残余物中加入EtOAc并将盐再次滤出。将溶液浓缩并将残余物通过快速色谱纯化(DCM 100%)得到4.12g所需的化合物(收率:87%)。

[0218] MS:m/z=285[M+H]⁺

[0219] TLC:(DCM 100%)R_f=0.30

[0220] 步骤3:(2S)-2-[(3-氨基丙酰基)氨基]-3-(4H-咪唑-4-基)丙酸甲酯盐酸盐的合成



[0222] 向冷却至0℃的L-肌肽(3g, 13.2mmol)在干燥MeOH(100ml)中的悬浮液中滴加SOCl₂(1.13ml, 15.6mmol)并将混合物搅拌10分钟。然后将溶液回流1小时,冷却至室温后减压蒸除溶剂。将产物在DCM/MTBE 1/1中室温研磨2小时,过滤并真空干燥,以定量收率得到所需产物。

[0223] MS:m/z=241 [M+H]⁺

[0224] 步骤4: (S)-3-(1H-咪唑-4-基)-2-(3-(5-(硝基氧基)戊酰氨基)丙酰氨基)丙酸甲酯(相当于化合物(1))的合成

[0225] 向冷却至0℃的4-硝基苯基5-(硝基氧基)戊酸酯(2g, 7.04mmol)和(2S)-2-[(3-氨基丙酰基)氨基]-3-(4H-咪唑-4-基)丙酸甲酯盐酸盐(2.2g, 7.04mmol)的DMF(16ml)溶液中滴加TEA(3.2ml, 21.12mmol)。将溶液搅拌15分钟然后加入DMAP(84mg, 0.7mmol)。将溶液室温搅拌过夜,减压蒸除溶剂。将残余物通过快速色谱纯化(85:15DCM:MeOH-1%NH₄OH)得到1.8g (S)-3-(1H-咪唑-4-基)-2-(3-(5-(硝基氧基)戊酰氨基)丙酰氨基)丙酸甲酯(收率:66%)。

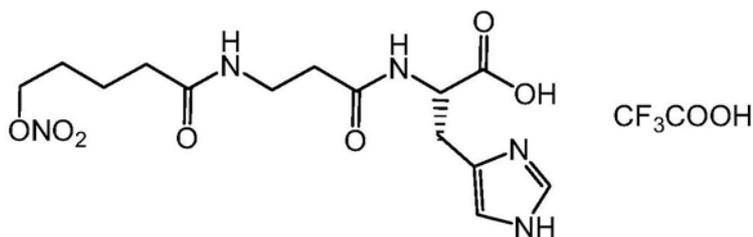
[0226] MS:m/z=386 [M+H]⁺

[0227] TLC: (DCM/MeOH/NH₄OH 79:20:1) R_f=0.55

[0228] ¹H NMR (300MHz, DMSO) δ8.96 (s, 1H), 8.41 (d, J=7.9, 1H), 7.82 (t, J=5.5, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.67-4.53 (m, 1H), 4.49 (t, J=6.2, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.22-2.90 (m, 4H), 2.31-2.18 (m, 2H), 2.06 (t, J=7.0, 2H), 1.70-1.43 (m, 4H)。

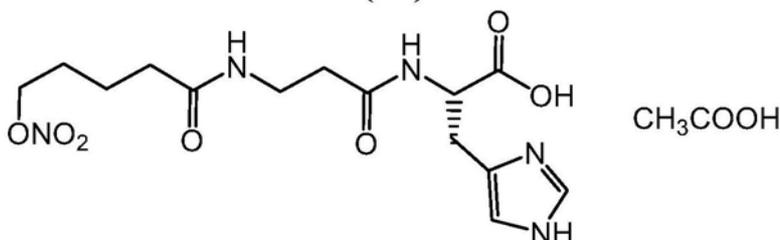
[0229] 实施例2

[0230] (S)-3-(1H-咪唑-4-基)-2-(3-(5-(硝基氧基)戊酰氨基)丙酰氨基)丙酸2,2,2-三氟乙酸盐(化合物(2a),相当于化合物(2)的2,2,2-三氟乙酸盐)和(S)-3-(1H-咪唑-4-基)-2-(3-(5-(硝基氧基)戊酰氨基)丙酰氨基)丙酸乙酸盐(化合物(2b),相当于化合物(2)的乙酸盐)的合成



(2a)

[0231]



(2b)

[0232] 向冷却至0℃的化合物(1)(实施例1中所述)(0.3g,0.78mmol)的H₂O/二恶烷(1:3)溶液中滴加KOH 2.5M溶液(0.9ml,1.44mmol)。将溶液搅拌1小时。当反应完成时减压除去溶剂。将残余物溶于DCM和iPrOH(1%)并通过快速色谱纯化(60:40DCM:iPrOH-2%乙酸)得到89mg标题化合物的乙酸盐(2b)。

[0233] MS:m/z=372[M+H]⁺

[0234] TLC:(DCM/iPrOH/乙酸60:38:2)R_f=0.20

[0235] 为了获得三氟乙酸盐衍生物(2a),向冷却至0℃的化合物(1)(实施例1中所述)(0.3g,0.78mmol)的H₂O/二恶烷(1:3)溶液中滴加KOH 2.5M溶液(0.9ml,1.44mmol)。将溶液搅拌1小时。当反应完成时减压除去溶剂。将残余物溶于DCM和iPrOH(1%)并通过制备型HPLC进行纯化:

[0236] 柱:Kinetex AXIA 21.2x250mm 5μm C18

[0237] A:H₂O 0.05%TFA

[0238] B:ACN 0.05%TFA

[0239] 流速:16ml/min

[0240] 梯度:

[0241] 10分钟内从95%A至50%A,

[0242] 2分钟内从50%A至95%A,

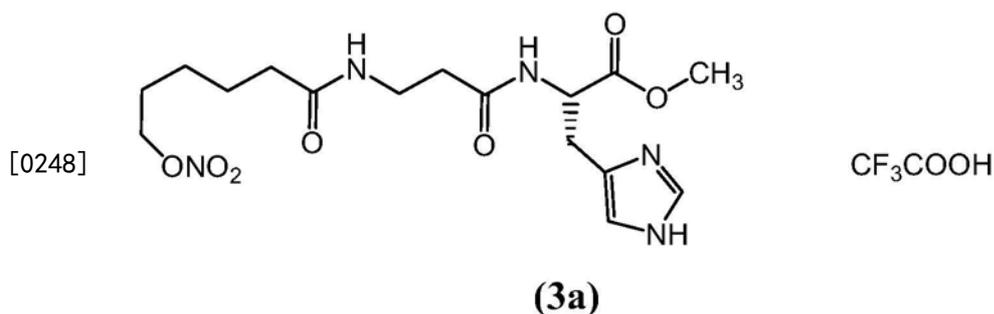
[0243] 检测:UV@210nm

[0244] 得到0.100mg标题化合物(2a)

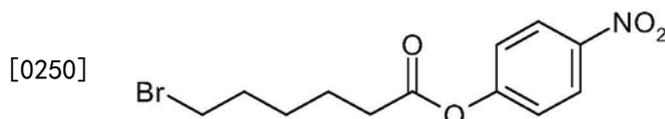
[0245] ¹H NMR(300MHz,DMSO)δ8.96(s,1H),8.26(m,1H),7.82(m,1H),7.33(s,1H),4.71-4.35(m,3H),3.32-2.81(m,4H),2.36-2.12(m,2H),2.12-1.90(m,2H),1.81-1.28(m,4H)。

[0246] 实施例3

[0247] (S)-3-(1H-咪唑-4-基)-2-(3-(6-(硝基氧基)己酰氨基)丙酰氨基)丙酸甲酯2,2,2-三氟乙酸盐(化合物(3a),相当于化合物(3)的2,2,2-三氟乙酸盐)的合成



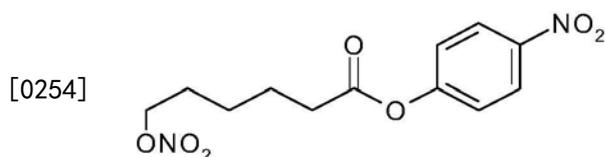
[0249] 步骤1:4-硝基苯基6-溴己酸酯的合成



[0251] 向6-溴己酸和DCC的DCM溶液中分批加入对硝基苯酚。将混合物室温搅拌过夜。通过TLC (Cy/AcOEt 5:5) 监测反应进程。反应完成后,将混合物过滤,蒸发并通过快速色谱纯化(梯度: Cy/AcOEt 5%至50%),得到4-硝基苯基6-溴己酸酯(1.301g, 80.3%)。

[0252] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.33-8.21 (m, 2H), 7.33-7.23 (m, 2H), 3.45 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.64 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 1.93 (dt, $J=14.6, 6.8\text{Hz}$, 2H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.65-1.54 (m, 2H)。

[0253] 步骤2:4-硝基苯基6-(硝基氧基)己酸酯的合成



[0255] 向保持在黑暗中的4-硝基苯基6-溴己酸酯(1.301g, 4.12mmol)的 CH_3CN (30ml)溶液中加入 AgNO_3 (840.85mg, 4.95mmol)。将混合物回流过夜。然后,将盐滤出并将溶剂浓缩。向残余物中加入EtOAc并再次将盐滤出。将溶液浓缩并将残余物通过快速色谱纯化(DCM 100%)得到1.2g 4-硝基苯基6-(硝基氧基)己酸酯(收率:97.6%)。

[0256] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.28 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 7.28 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 2H), 4.49 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 2.64 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 1.82 (q, $J=7.7\text{Hz}$, 4H), 1.56 (td, $J=8.7, 4.1\text{Hz}$, 2H)。

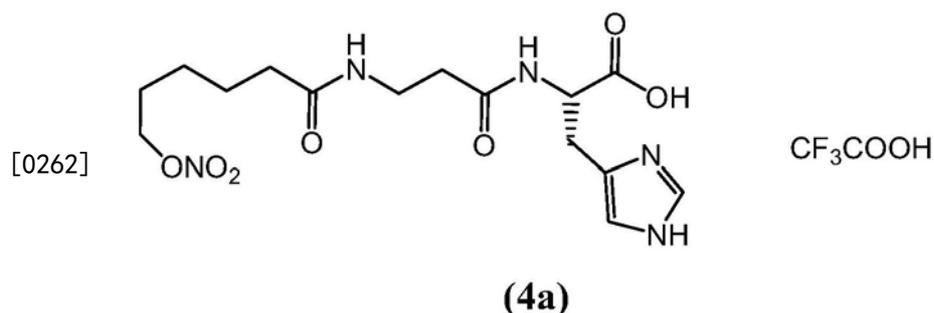
[0257] 步骤3: (S)-3-(1H-咪唑-4-基)-2-(3-(6-(硝基氧基)己酰氨基)丙酰氨基)丙酸甲酯2,2,2-三氟乙酸盐的合成

[0258] 向冷却至 0°C 的4-硝基苯基6-(硝基氧基)己酸酯(步骤2)(656.1g, 2.2mmol)和(2S)-2-[(3-氨基丙酰基)氨基]-3-(4H-咪唑-4-基)丙酸甲酯盐酸盐(在实施例1的步骤3中获得)(0.5387, 2.2mmol)的DMF(16ml)溶液中滴加TEA(0.306ml, 2.2mmol)。将溶液室温搅拌过夜,减压蒸除溶剂。然后将粗品溶于水并通过反相HPLC纯化(A相: $\text{H}_2\text{O}+\text{TFA}$ 0.1%; B相: MeOH+TFA 0.1%; 线性梯度 $t=0:A$ 95%, B 5%, $t=20'$: 100%B, $t=25'$: 100%B; 流速: 14ml/min)得到399mg标题化合物(收率:36.5%)。

[0259] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 8.98 (s, 1H), 8.42 (d, $J=7.7$, 1H), 7.80 (t, $J=5.7$, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.68-4.53 (m, 1H), 4.48 (t, $J=6.6$, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.20-2.89 (m, 6H), 2.33-2.13 (m, 2H), 2.02 (t, $J=7.3$, 2H), 1.72-1.55 (m, 2H), 1.55-1.38 (m, 2H), 1.36-1.18 (m, 2H)。

[0260] 实施例4

[0261] (S)-3-(1H-咪唑-4-基)-2-(3-(6-(硝基氧基)己酰氨基)丙酰氨基)丙酸2,2,2-三氟乙酸盐(化合物(4a),相当于化合物(4)的2,2,2-三氟乙酸盐)的合成

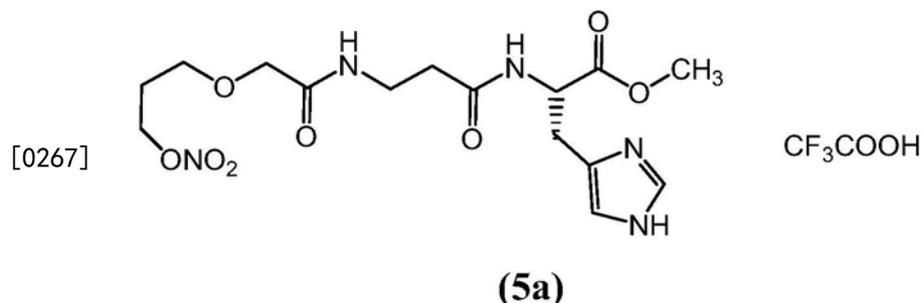


[0263] 向冷却至0℃的(S)-3-(1H-咪唑-4-基)-2-(3-(6-(硝基氧基)己酰氨基)丙酰氨基)丙酸甲酯(实施例3)(150mg,0.302mmol)的二恶烷/H₂O(3:1)溶液中滴加KOH溶液(2.5N,041ml)。使溶液在室温下反应3.5小时。然后将溶液冷却至0℃,用浓盐酸酸化至pH=2并减压蒸除二恶烷。然后将粗品用反相HPLC纯化(A相:H₂O+TFA 0.1%;B相:MeOH+TFA 0.1%;线性梯度t=0:A 95%,B 5%,t=20':100%B,t=25' 100%B;流速:14ml/min)得到标题化合物(76mg,52%)。

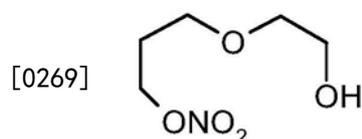
[0264] ¹H NMR(300MHz,DMSO) δ8.97(s,1H),8.29(d,J=8.1,1H),7.77(t,J=5.7,1H),7.36(s,1H),4.65-4.40(m,3H),3.26-2.83(m,4H),2.35-2.11(m,2H),2.02(t,J=7.3,2H),1.73-1.54(m,2H),1.54-1.37(m,2H),1.37-1.16(m,2H)。

[0265] 实施例5

[0266] (S)-3-(1H-咪唑-4-基)-2-(3-(2-(2-(硝基氧基)乙氧基)乙酰氨基)丙酰氨基)丙酸甲酯2,2,2-三氟乙酸盐(化合物(5a),相当于化合物(5)的2,2,2-三氟乙酸盐)的合成



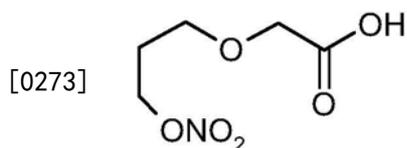
[0268] 步骤1:硝酸2-(2-羟基乙氧基)乙酯的合成



[0270] 将乙二醇(4g,37,7mmol)的DCM(200ml)溶液冷却至-30℃并在剧烈搅拌下滴加HNO₃(1.6ml,37.7mmol)在乙酸酐(10.7ml)中的混合物。使混合物在-30℃下反应2小时。将粗品倒在冰上并用AcOEt稀释。将两相分离,将有机相用NaHCO₃、H₂O和盐水洗涤。将有机相用无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩得到含有硝酸2-(2-羟基乙氧基)乙酯(2.28g,40%)的红色的油,将其不经任何进一步纯化直接用于下一步骤。

[0271] ¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ4.69-4.59(m,2H),3.85-3.66(m,4H),3.61(dd,J=5.2,3.8Hz,2H)。

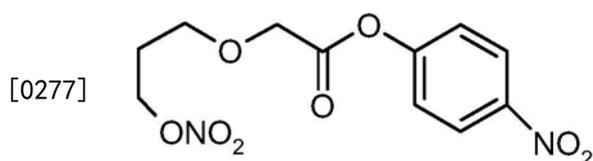
[0272] 步骤2:2-(2-(硝基氧基)乙氧基)乙酸的合成



[0274] 向冷却至0℃的硝酸2-(2-羟基乙氧基)乙酯(步骤1)(1g,6.6mmol)的丙酮(25ml)溶液中加入NaHCO₃饱和溶液(8ml)、NaBr(276.9mg,2.64mmol)和TEMPO(206mg,1.32mmol)。分批加入三氯异氰尿酸(3.1g,13.2mmol)。使反应达到室温并搅拌3小时。然后将混合物冷却至0℃并缓慢加入10ml异丙醇。将混合物在0℃搅拌30分钟,然后滤出沉淀并蒸发溶剂。将残余物用NaOH 2M碱化(pH≈12)并用EtOAc洗涤两次。向水相中加入浓HCl至pH=2-3,然后用EtOAc萃取(5次)。将合并的有机相用Na₂SO₄干燥并浓缩得到浅黄色油状标题化合物(875mg,80.3%)。

[0275] ¹H NMR(300MHz,CDC1₃) δ4.71-4.62(m,2H),4.20(s,2H),3.94-3.84(m,2H)。

[0276] 步骤3:4-硝基苯基2-(2-(硝基氧基)乙氧基)乙酸酯的合成



[0278] 向2-(2-(硝基氧基)乙氧基)乙酸(步骤2)(875mg,5.3mmol)和DCC(1.093g,5.3mmol)的DCM溶液中分批加入对-硝基苯酚(811mg,5.83mmol)。将混合物室温搅拌过夜。然后将混合物过滤、蒸发并通过快速色谱纯化(梯度: Cy/AcOEt 5%至50%)得到标题化合物(1.43g,94.3%)。

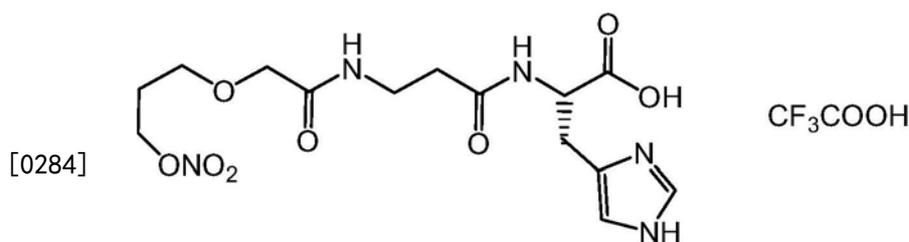
[0279] 步骤4:(S)-3-(1H-咪唑-4-基)-2-(3-(2-(2-(硝基氧基)乙氧基)乙酰氨基)丙酰氨基)丙酸甲酯2,2,2-三氟乙酸盐的合成

[0280] 将4-硝基苯基2-(2-(硝基氧基)乙氧基)乙酸酯(251.8mg,0.88mmol)(步骤3)和(2S)-2-[(3-氨基丙酰基)氨基]-3-(4H-咪唑-4-基)丙酸甲酯盐酸盐(211.42mg,0.88mmol)(按照实施例1的步骤3的描述制备)的溶液冷却至0℃并滴加N-甲基-吗啉(0.097ml,0.88mmol)直至pH 7-8。将溶液室温搅拌过夜。然后将粗品蒸发,溶于水并用反相HPLC纯化(A相:H₂O+TFA0.1%;B相:MeOH+TFA 0.1%;线性梯度t=0:A 95%,B 5%,t=20':100%B,t=25' 100%B;流速:14ml/min)得到标题化合物(186mg,43.5%)。

[0281] ¹H NMR(300MHz,DMSO) δ8.95(s,1H),8.44(d,J=7.8,1H),7.73(t,J=5.7,1H),7.38(s,1H),4.82-4.49(m,3H),3.86(s,2H),3.81-3.69(m,2H),3.58(s,J=21.8,3H),3.30-3.17(m,2H),3.17-2.90(m,2H),2.39-2.16(m,2H)。

[0282] 实施例6

[0283] (S)-3-(1H-咪唑-4-基)-2-(3-(2-(2-(硝基氧基)乙氧基)乙酰氨基)丙酰氨基)丙酸2,2,2-三氟乙酸盐(化合物(6a),相当于化合物(6)的2,2,2-三氟乙酸盐)的合成



(6a)

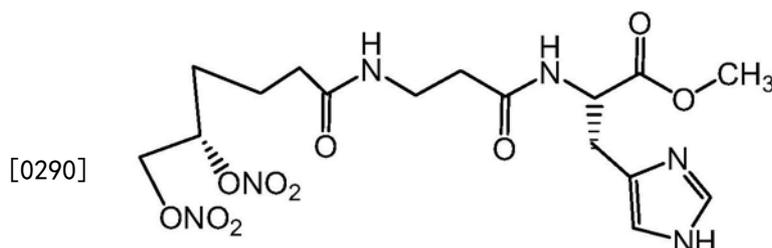
[0285] 标题化合物从(S)-3-(1H-咪唑-4-基)-2-(3-(2-(2-(硝基氧基)乙氧基)乙酰氨基)丙酰氨基)丙酸甲酯(实施例5)按照与实施例2和4所述相同的方法制得。

[0286] 将粗品用反相HPLC纯化(A相:H₂O+TFA 0.1%;B相:MeOH+TFA 0.1%;线性梯度t=0:A 95%,B 5%,t=20':100%B,t=25' 100%B;流速:14ml/min)得到标题化合物(70mg, 47.6%)。

[0287] ¹H NMR(300MHz, DMSO) δ8.95(s, 1H), 8.34-8.31(m, 1H), 7.76-7.72(s, 1H), 7.38(s, 1H), 4.67(m, 2H), 4.53(m, 1H), 3.86(s, 2H), 3.73(m, 2H), 3.23(m, 2H), 3.12(m, 1H), 2.95(m, 1H), 2.27(m, 2H)。

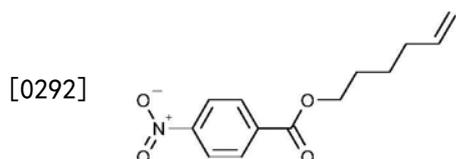
[0288] 实施例7

[0289] (S)-2-(3-((S)-5,6-二(硝基氧基)己酰氨基)丙酰氨基)-3-(1H-咪唑-4-基)丙酸甲酯(相当于化合物(9), (S)异构体)的合成



(9)

[0291] 步骤1:己-5-烯基4-硝基苯甲酸酯的合成

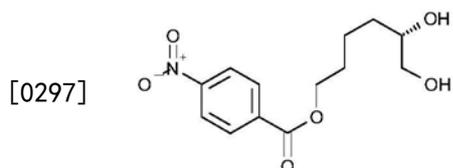


[0293] 在0℃下,向搅拌着的己-5-烯醇(21.25g, 200mmol)和4-硝基苯甲酰氯(37.11g, 200mmol)的二氯甲烷(300mL)溶液中加入三乙胺(28mL, 200mmol)。将反应液室温搅拌4小时并用水、HCl 1M、水和盐水洗涤。减压除去溶剂得到粗品油,将其用己烷处理并滤出形成的固体。将母液蒸发得到黄色油状标题化合物(41g, 82%)。

[0294] MS:m/z=250[M+H]⁺

[0295] TLC:DCM 100%R_f=0.4

[0296] 步骤2:(5S)-5,6-二羟基己基4-硝基苯甲酸酯的合成



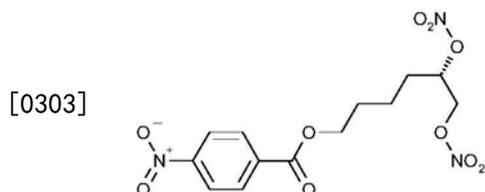
[0298] 将搅拌着的AD-Mix α (50g) 在tBuOH/H₂O混合物(各227mL)中的溶液在室温下搅拌10分钟然后冷却至4℃。15分钟后,加入己-5-烯基4-硝基苯甲酸酯(步骤1) (8.8g, 35.5mmol) 并将反应液于4℃搅拌过夜。然后加入乙酸乙酯(200mL),随后小心地加入焦亚硫酸钠(12g)。将反应液于4℃放置30分钟,然后用水(200mL)处理。将有机层萃取并将水相用乙酸乙酯萃取两次(2x 100mL)。将合并的有机相用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥,蒸发得到白色固体(9.7g, 97%)。

[0299] 将残余物溶于乙醚(100mL)并搅拌过夜得到白色固体状标题化合物(8.1g, 84%)。

[0300] MS: 284 [M+H]⁺

[0301] TLC: (DCM/MeOH-0, 5%) R_f=0.36

[0302] 步骤3: (5S)-5,6-二(硝基氧基)己基4-硝基苯甲酸酯的合成

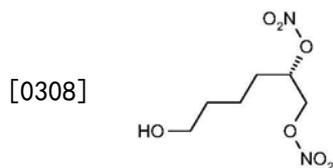


[0304] 在0℃下,向搅拌着的发烟硝酸(3.6mL, 88mmol, 5eq)的二氯甲烷(3mL)溶液中加入乙酸酐(13.7mL),在搅拌10分钟后加入(5S)-5,6-二羟基己基4-硝基苯甲酸酯(步骤2) (5g, 17.6mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液并将反应液在该温度下搅拌60分钟。然后将粗品混合物倒在冰上并将有机层萃取,用水、盐水洗涤,用硫酸钠干燥,蒸发得到浅黄色油状标题化合物(6.4g, 99%)。得到的残余物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0305] MS: 374 [M+H]⁺

[0306] TLC: (DCM 100%) R_f=0.37

[0307] 步骤4: 硝酸(2S)-6-羟基-2-(硝基氧基)己酯的合成



[0309] 向搅拌着的(5S)-5,6-二(硝基氧基)己基4-硝基苯甲酸酯(步骤3) (7.4g, 19.82mmol) 在1/1乙醇/THF混合物(各33mL)中的溶液在0℃下加入2M氢氧化钠溶液(19.8mL, 2eq) 并将反应液搅拌2小时。将反应液用乙酸乙酯和水(各100mL)稀释和萃取。将有机层依次用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥并蒸发。将油状残余物通过柱色谱纯化(梯度系统:4/6乙酸乙酯/Cy至60/40乙酸乙酯/Cy)得到无色油状标题化合物(4.1g, 92%)。

[0310] TLC: (EtOAc/Cy-50%) R_f=0.31

[0311] 步骤5: (5S)-5,6-二(硝基氧基)己酸的合成

[0312] 向硝酸(2S)-6-羟基-2-(硝基氧基)己酯(步骤4) (3g, 13.4mmol) 和高碘酸钠(8.4g, 40.2mmol) 在CHCl₃、ACN和H₂O(1:1:1)中的溶液中加入氧化钪(IV) (180mg,

1.34mmol)。将混合物室温搅拌过夜,滤出沉淀并减压蒸除溶剂。将残余物溶于DCM,用水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤并减压浓缩。将粗品通过快速色谱纯化(5%至50%EtOAc的环己烷溶液)得到2.4g (5S)-5,6-二(硝基氧基)己酸(收率:75%)

[0313] TLC: (DCM/MeOH-0,5%) R_f=0.34

[0314] 步骤6: (S)-2-(3-((S)-5,6-二(硝基氧基)己酰氨基)丙酰氨基)-3-(1H-咪唑-4-基)丙酸甲酯(相当于化合物(9), (S)异构体)的合成

[0315] 向冷却至0℃的(5S)-5,6-二(硝基氧基)己酸(2.4g, 10mmol)和(2S)-2-[(3-氨基丙酰基)氨基]-3-(4H-咪唑-4-基)-丙酸甲酯(实施例1, 步骤3)(3.1g, 10mmol)的DMF(40ml)溶液中滴加TEA(5.5ml, 40mmol)。将溶液搅拌15分钟,加入EDC·HCl(1.91g, 10mmol)和DMAP(1.22g, 10mmol)。将溶液室温搅拌过夜,减压蒸除溶剂。将残余物通过快速色谱纯化(80:20DCM:MeOH-1%NH₄OH)得到1.9g (S)-2-(3-((S)-5,6-二(硝基氧基)己酰氨基)丙酰氨基)-3-(1H-咪唑-4-基)丙酸甲酯(收率:41%)。

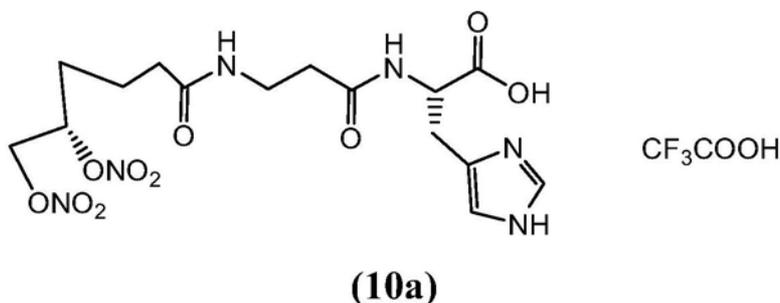
[0316] MS:m/z=461 [M+H]⁺

[0317] TLC: (DCM/MeOH/NH₄OH 79:20:1) R_f=0.40

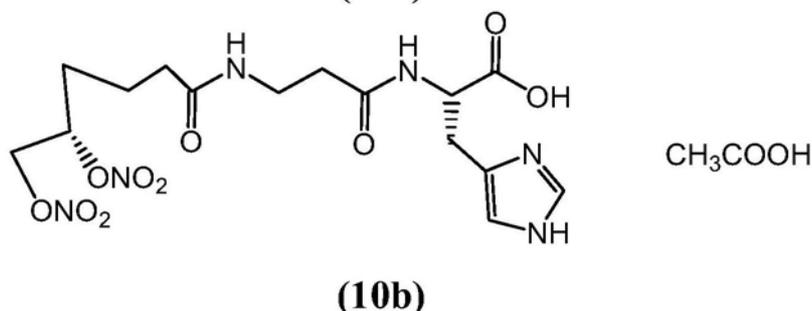
[0318] ¹H NMR (600MHz, cd3od) δ7.61 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.42 (m, 1H), 4.94-4.85 (m, 1H), 4.72-4.64 (m, 1H), 4.64-4.54 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.49-3.35 (m, 2H), 3.16-3.07 (m, 1H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.50-2.35 (m, 2H), 2.30-2.19 (m, 2H), 1.82-1.66 (m, 4H)。

[0319] 实施例8

[0320] (S)-2-(3-((S)-5,6-二(硝基氧基)己酰氨基)丙酰氨基)-3-(1H-咪唑-4-基)丙酸2,2,2-三氟乙酸盐(化合物(10a), 相当于化合物(10)的(S)异构体的2,2,2-三氟乙酸盐)和(S)-2-(3-((S)-5,6-二(硝基氧基)己酰氨基)丙酰氨基)-3-(1H-咪唑-4-基)丙酸乙酸盐(化合物(10b), 相当于化合物(10)的(S)异构体的乙酸盐)的合成



[0321]



[0322] 向冷却至0℃的(S)-2-(3-((S)-5,6-二(硝基氧基)己酰氨基)丙酰氨基)-3-(1H-咪唑-4-基)丙酸甲酯(实施例7)(0.6g, 1.3mmol)的H₂O/二恶烷(1:3)溶液中滴加KOH 2.5M溶液(1.5ml, 3.9mmol)。将溶液搅拌1小时并减压蒸除溶剂。将粗品溶于DCM/水,然后加入HCl直至pH达到1-2,然后减压蒸除溶剂。将残余物溶于DCM和iPrOH(1%)并通过快速色谱纯

化(50:40DCM:iPrOH-2%乙酸)得到400mg(S)-2-(3-((S)-5,6-二(硝基氧基)己酰氨基)丙酰氨基)-3-(1H-咪唑-4-基)丙酸乙酸盐(10b)(收率:69%)。

[0323] 通过制备型HPLC按照如下条件从150mg(10b)得到110mg(10a):

[0324] 柱:Kinetex AXIA 21.2x250mm 5 μ m C18

[0325] A:H₂O 0.05%TFA

[0326] B:ACN 0.05%TFA

[0327] 流速:16ml/min.

[0328] 梯度:

[0329] 在10分钟内从95%A至50%A,

[0330] 在2分钟内从50%A至95%A,

[0331] 95%A恒溶剂3分钟

[0332] 检测UV@210nm

[0333] MS:m/z=447[M+H]⁺

[0334] ¹H NMR(600MHz, d₂o) δ 8.49(s, 1H), 7.18(s, 1H), 5.42-5.21(m, 2H), 4.82-4.72(m, 1H), 4.68-4.58(m, 1H), 4.57-4.47(m, 1H), 3.34-3.14(m, 2H), 3.12-2.96(m, 1H), 2.43-2.27(m, 2H), 2.18-2.08(m, 2H), 1.68-1.51(m, 4H)。

[0335] 实施例9

[0336] 在高渗盐水诱导的兔子眼内压(IOP)增加中降低眼内压的活性

[0337] 本研究评估了单次应用相同浓度的两种本发明化合物(化合物(1a)和化合物(4a))和两种参照化合物在具有诱导的眼内压增加的兔子中降低眼内压的效果。

[0338] 试验化合物

[0339] 化合物(1a)是(S)-3-(1H-咪唑-4-基)-2-(3-(5-(硝基氧基)戊酰氨基)丙酰氨基)丙酸甲酯盐酸盐,该化合物从实施例1中得到的化合物(1)和盐酸通过已知的方法制备。化合物(4a):按照(实施例4)中的描述制备。

[0340] 噻吗洛尔和5-ISMN作为参照化合物进行测试。

[0341] 噻吗洛尔是治疗青光眼和高眼压症的常用药物。单硝酸异山梨酯(5-ISMN)是常用的一氧化氮供体药物。

[0342] 实验中使用体重为1.8-2.0Kg的成年雄性新西兰大白兔。

[0343] 通过向玻璃体两边注射0.1ml高渗盐水溶液(5%)诱导短暂性眼内压增加(Krauss等人,2011,Orihashi等人,2005)。

[0344] 在注射高渗盐水前(基础值)和注射30、60、120和240分钟后用Tono-Pen XL测量眼内压。在注射高渗盐水后,立即以滴眼液的形式滴注载体(5% Cremophor-EL;0.3%DMSO,0.2mg/ml苯扎氯铵的PBS溶液,pH 6.0)或化合物(1.0%)。眼睛被随机分配到不同的治疗组。载体和化合物以所需剂量直接滴注到结膜袋中。在每组的压力测量临进行前,在每只眼中滴注一滴0.4%盐酸奥布卡因(Novesine,Sandoz)。

[0345] 结果如表1所报道,并且用相对于载体和相对于注射高渗盐水前的基础眼内压而言(局部给药后60、120和240分钟时)眼内压的变化来表示。与ISMN和噻吗洛尔相比,单次应用化合物(1a)和化合物(4a)导致明显的眼内压降低。

[0346] 实验结果表明,在滴注4小时后,本发明化合物仍保持其降低眼压的活性,并且用

本发明化合物治疗的组中眼内压降低的效果要高于用噻吗洛尔和5-ISMN治疗的组,这表明本发明化合物与参照化合物相比具有延长的降低眼内压的效果。

[0347] 实验结果表明,使用本发明的化合物获得了强的降低眼压的效果以及长时间的作用。

[0348]

表 1: 在高渗盐水诱导的兔子眼内压(IOP)增加中降低眼内压的活性

试验化合物(浓度 1%)	眼内压变化(mmHg)		
	60 分钟	120 分钟	240 分钟
化合物(1a)	-11.4 ± 0.8	-12.9 ± 0.4	-7.4 ± 0.5
化合物(4a)	-7.6 ± 1.6	-9.0 ± 1.2	-5.3 ± 0.6
ISMN	-0.7 ± 2.9	-6.6 ± 1.8	-1.2 ± 1.3
噻吗洛尔	-5.7 ± 1.4	-8.4 ± 1.2	0.2 ± 1.2

[0349] 实施例10

[0350] 在正常眼压的新西兰大白兔中降低眼内压(IOP)的活性

[0351] 本研究评估了单次应用相同浓度的两种本发明化合物(化合物(1a)和化合物(4a))与现有技术的化合物相比在正常眼压的动物模型(兔子)中长效的降低眼内压的效果。

[0352] 试验化合物

[0353] 化合物(1a)是(S)-3-(1H-咪唑-4-基)-2-(3-(5-(硝基氧基)戊酰氨基)丙酰氨基)丙酸甲酯盐酸盐,该化合物从实施例1中得到的化合物(1)和盐酸通过已知的方法制备。

[0354] 化合物(4a):按照(实施例4)中的描述制备。

[0355] 现有技术的化合物是(R)-3-((S)-2-(3-氨基丙酰氨基)-3-(1H-咪唑-4-基)丙酰氨基)丙-1,2-二基二硝酸酯2,2,2-三氟乙酸盐(参照化合物),其公开于M.Bertinaria等人,European Journal of Medicinal Chemistry,54(2012)103-112。

[0356] 实验中使用体重为1.8-2.0Kg的成年雄性新西兰大白兔。

[0357] 在局部应用前(基础值)和应用后的不同时间点(30、60、120、240和300分钟)用眼压计30CLASSIC™测量眼内压。以滴眼液的形式将载体(5% Cremophor-EL; 0.3% DMSO, 0.2mg/ml 苯扎氯铵的PBS溶液, pH 6.0)或本发明的化合物滴注到结膜袋中。眼睛被随机分配到不同的治疗组。在每组的压力测量临进行前,在每只眼中滴注一滴0.4% 盐酸奥布卡因(Novesine, Sandoz)。结果如表2所示,并且用相对于载体和相对于基础眼内压而言(局部给药后60、120、180和240分钟时)眼内压的变化来表示。

[0358] 与参照化合物相比,单次应用化合物(1a)和化合物(4a)导致了明显更长时间的眼内压降低。

[0359] 实验结果表明,本发明化合物与参照化合物相比显示更高的和更长时间的降低眼内压的效果。

[0360]

表 2: 在正常眼压的兔子中降低眼内压的活性				
	眼内压变化(mmHg)			
试验化合物(1%)	60 分钟	120 分钟	180 分钟	240 分钟
化合物(1a)	-1.2 ± 1.0	-1.5 ± 0.9	-1.9 ± 0.9	-1.7 ± 1.2
化合物(4a)	-1.6 ± 0.4	-1.5 ± 0.6	-1.4 ± 0.6	-0.9 ± 0.6
参照化合物	-0.8 ± 0.6	-0.3 ± 0.4	-0.2 ± 0.4	-0.05 ± 0.6

[0361] 实施例11

[0362] 降低眼内压(IOP)的活性

[0363] 分别在短暂性眼高压兔子模型和正常眼压兔子模型中评估单次应用化合物(9)的降低眼内压的效果和效果的持续时间。

[0364] 试验化合物

[0365] 化合物(9): (S)-2-(3-((S)-5,6-二(硝基氧基)己酰氨基)丙酰氨基)-3-(1H-咪唑-4-基)丙酸甲酯;该化合物按照实施例7中的描述制备。

[0366] 高渗盐水诱导的眼内压增加兔子模型

[0367] 实验中使用体重为1.8-2.0Kg的成年雄性新西兰大白兔。

[0368] 通过向玻璃体两边注射0.1ml高渗盐水溶液(5%)诱导短暂性眼内压增加(Krauss等人,2011,Orihashi等人,2005)。

[0369] 在注射高渗盐水前(基础值)和注射30、60、120和240分钟后用Tono-Pen XL测量眼内压。在注射高渗盐水后,立即以滴眼液的形式滴注载体(5% Cremophor-EL; 0.3% DMSO, 0.2mg/ml 苯扎氯铵的PBS溶液, pH 6.0)或化合物(9)(1.0%)。眼睛被随机分配到不同的治疗组。载体和化合物(9)以所需剂量直接滴注到结膜袋中。在每组的压力测量临进行前,在每只眼中滴注一滴0.4% 盐酸奥布卡因(Novesine, Sandoz)。

[0370] 实验数据如表3所报道,并且用相对于载体和相对于注射高渗盐水前的基础眼内压而言(局部给药后60、120和240分钟时)眼内压的变化来表示。

[0371] 正常眼压兔子模型

[0372] 实验中使用体重为1.8-2.0Kg的成年雄性新西兰大白兔。

[0373] 在局部应用前(基础值)和应用后的不同时间点(30、60、120、240和300分钟)用眼压计30CLASSIC™测量眼内压。以滴眼液的形式将载体(5% Cremophor-EL; 0.3% DMSO, 0.2mg/ml 苯扎氯铵的PBS溶液, pH 6.0)或化合物(9)(1%)滴注到结膜袋中。眼睛被随机分配到不同的治疗组。在每组的压力测量临进行前,在每只眼中滴注一滴0.4% 盐酸奥布卡因(Novesine, Sandoz)。

[0374] 实验数据如表4所报道,并且用相对于载体和相对于基础眼内压而言(局部给药后60、120、180和240分钟时)眼内压的变化来表示。

[0375] 结果

[0376] 表3的结果表明,单次应用化合物(9)导致明显的眼内压降低。将化合物(9)的降低眼内压的效果与参照化合物ISMN和噻吗洛尔相比,在局部应用化合物(9)后,观察到了比参照化合物ISMN和噻吗洛尔所引起的眼内压降低更大的眼内压降低。

[0377] 用相同的短暂性眼高压兔子模型(参见实施例9)在不同的高眼压兔子组中评估化合物(9)以及ISMN和噻吗洛尔的降压效果。

[0378] 表4中报道的正常眼压兔子模型的实验结果表明化合物(9)显示长效的降低眼内压的效果。将局部应用化合物(9)和现有技术化合物(R)-3-((S)-2-(3-氨基丙酰氨基)-3-(1H-咪唑-4-基)丙酰氨基)丙-1,2-二基二硝酸酯2,2,2-三氟乙酸盐(参照化合物)所引起的眼内压降低效果持续时间相比,用化合物(9)观察到了比参照化合物更高和更长时间的降低眼内压的效果。

[0379] 用相同的正常眼压兔子模型(参见实施例10)但使用不同的高眼压兔子组来评估化合物(9)和参照化合物的降低眼内压的效果。

[0380]

表 3: 化合物(9)在高渗盐水诱导的兔子眼内压(IOP)增加中降低眼内压的活性			
试验化合物 (浓度 1%)	眼内压变化(mmHg)		
	60 分钟	120 分钟	240 分钟
化合物(9)	-7.2 ± 1.0	-6.4 ± 1.0	-3.9 ± 0.9
ISMN	-0.7 ± 2.9	-6.6 ± 1.8	-1.2 ± 1.3
噻吗洛尔	-5.7 ± 1.4	-8.4 ± 1.2	0.2 ± 1.2

[0381]

表 4: 化合物(9)在正常眼压的兔子中降低眼内压的活性						
试验 化合 物 (1%)	眼内压变化(mmHg)					
	30 分钟	60 分钟	120 分钟	180 分钟	240 分钟	300 分钟
化合物(9)	-1.6 ± 0.2	-1.0 ± 0.4	-1.3 ± 0.2	-1.3 ± 0.3	-1.5 ± 0.4	-1.5 ± 0.4
参照化合物	-1.0 ± 0.5	-0.8 ± 0.6	-0.3 ± 0.4	-0.2 ± 0.4	-0.05 ± 0.6	-0.7 ± 0.4