



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103209694 A

(43) 申请公布日 2013.07.17

(21) 申请号 201180054604.9

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2011.09.16

A61K 31/4174 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 27/06 (2006.01)

61/383,370 2010.09.16 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2013.05.13

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2011/051926 2011.09.16

(87) PCT申请的公布数据

W02012/037453 EN 2012.03.22

(71) 申请人 阿勒根公司

地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 M·I·蒂巴斯 D·W·吉尔 周健雄

王黎明 M·E·贾斯特

J·E·多纳罗

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限

公司 11285

代理人 张广育 姜建成

权利要求书4页 说明书22页

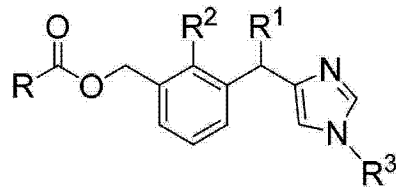
(54) 发明名称

用于治疗视网膜疾病的 [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇的酯前药

(57) 摘要

本发明涉及治疗需要这种治疗的受试者的视网膜疾病的方法,所述方法包括施用治疗有效量的组合物,所述组合物包含 [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇的酯前药;用于制备所述物质的方法;含有所述物质的药物组合物;以及所述物质作为药品的用途。

1. 一种治疗需要这种治疗的受试者的视网膜疾病的方法,所述方法包括施用治疗有效量的组合物,所述组合物包含具有式 I 的化合物、其个别对映异构体、其个别非对映异构体、其水合物、其溶剂化物、其结晶形式、其个别异构体、其个别互变异构体或其药学上可接受的盐,



式 I

其中

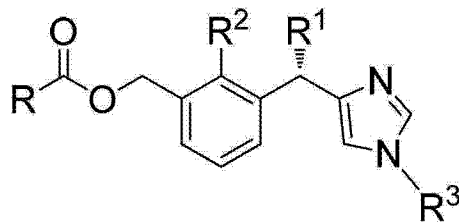
R¹ 为 H 或 C₁₋₃ 烷基;

R² 为 H 或 C₁₋₃ 烷基;

R³ 为 H、C₁₋₁₀ 烷基、杂环或芳基;并且

R 为 C₁₋₁₀ 烷基、杂环或芳基。

2. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述化合物具有式 II、其个别非对映异构体、其水合物、其溶剂化物、其结晶形式、其个别异构体、其个别互变异构体或其药学上可接受的盐,



式 II

其中

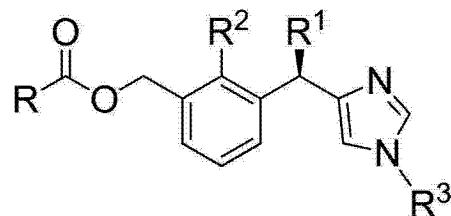
R¹ 为 H 或 C₁₋₃ 烷基;

R² 为 H 或 C₁₋₃ 烷基;

R³ 为 H、C₁₋₁₀ 烷基、杂环或芳基;并且

R 为 C₁₋₁₀ 烷基、杂环或芳基。

3. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述化合物具有式 III、其个别非对映异构体、其水合物、其溶剂化物、其结晶形式、其个别异构体、其个别互变异构体或其药学上可接受的盐,



式 III

其中

R¹ 为 H 或 C₁₋₃ 烷基;

R² 为 H 或 C₁₋₃ 烷基;

R^3 为 H、 C_{1-10} 烷基、杂环或芳基；并且

R 为 C_{1-10} 烷基、杂环或芳基。

4. 根据权利要求 2 所述的方法，其中 R^1 为 C_{1-3} 烷基， R^2 为 C_{1-3} 烷基， R^3 为 H 并且 R 为 C_{1-10} 烷基。

5. 根据权利要求 2 所述的方法，其中 R^1 为甲基， R^2 为甲基， R^3 为 H 并且 R 为 C_{1-4} 烷基。

6. 根据权利要求 2 所述的方法，其中所述化合物选自：

异丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；

2,2-二甲基-丙酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；

乙酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；

苯甲酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；

3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；

3-苄基-丙酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；

2-氨基-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；

2-(2-氨基-3-甲基-丁酰氨基)-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；

2-(2-氨基-乙酰氨基)-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；以及

2-氨基-3-苄基-丙酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯。

7. 根据权利要求 2 所述的方法，其中所述化合物选自：

异丁酸 3-[(S)-1-(1-异丁酰基-1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；

2,2-二甲基-丙酸 3-[(S)-1-[1-(2,2-二甲基-丙酰基)-1H-咪唑-4-基]-乙基]-2-甲基-苄基酯；

乙酸 3-[(S)-1-(1-乙酰基-1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；

苯甲酸 3-[(S)-1-(1-苯甲酰基-1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；

3-甲基-丁酸 2-甲基-3-[(S)-1-[1-(3-甲基-丁酰基)-1H-咪唑-4-基]-乙基]-苄基酯；

苄基-丙酸 2-甲基-3-[(S)-1-[1-(3-苄基-丙酰基)-1H-咪唑-4-基]-乙基]-苄基酯；

2-叔丁氧羰基氨基-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-[1-(2-叔丁氧羰基氨基-3-甲基-丁酰基)-1H-咪唑-4-基]-乙基]-2-甲基-苄基酯；

2-叔丁氧羰基氨基-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；

2-(2-叔丁氧羰基氨基-3-甲基-丁酰氨基)-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-[1-(2-叔丁氧羰基氨基-3-甲基-丁酰基)-1H-咪唑-4-基]-乙基]-2-甲基-苄基酯；

2-(2-叔丁氧羰基氨基-3-甲基-丁酰氨基)-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；

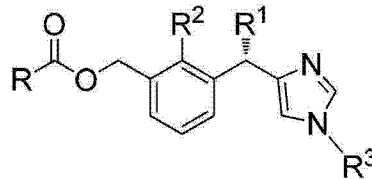
2-(2-叔丁氧羰基氨基-乙酰氨基)-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；以及

2-叔丁氧羰基氨基-3-苄基-丙酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；

基酯。

8. 根据权利要求 1 所述的视网膜疾病,所述疾病选自:年龄相关性黄斑变性、湿性黄斑变性、干性黄斑变性、地图样萎缩、糖尿病性视网膜病变、糖尿病性黄斑水肿和视网膜静脉阻塞。所关注的化合物还适用于提高因包括眼高压、青光眼、色素性视网膜炎、夜盲症、和继发于多发性硬化的神经炎在内的病状导致的视力下降患者的视力。

9. 一种制品,其包括包装材料和包含于所述包装材料中的药剂,其中所述药剂在治疗上有效地用于治疗视网膜疾病,并且其中所述包装材料包括指示所述药剂可用于治疗视网膜疾病的标签,并且其中所述药剂包含有效量的式 II 化合物、其个别非对映异构体、其水合物、其溶剂化物、其结晶形式、其个别异构体、其个别互变异构体或其药学上可接受的盐,



式 II

其中

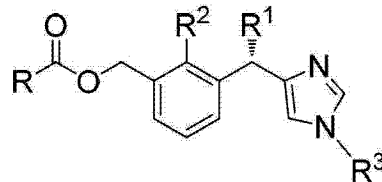
R¹ 为 H 或 C₁₋₃ 烷基;

R² 为 H 或 C₁₋₃ 烷基;

R³ 为 H、C₁₋₁₀ 烷基、杂环或芳基;并且

R 为 C₁₋₁₀ 烷基、杂环或芳基。

10. 一种用于治疗受试者的视网膜疾病的药物组合物,其包含具有以下结构的化合物



式 II

其中

R¹ 为 H 或 C₁₋₃ 烷基;

R² 为 H 或 C₁₋₃ 烷基;

R³ 为 H、C₁₋₁₀ 烷基、杂环或芳基;并且

R 为 C₁₋₁₀ 烷基、杂环或芳基。

11. 如权利要求 10 所述的药物组合物,其中所述化合物选自:

异丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯;

2,2-二甲基-丙酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯;

乙酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯;

苯甲酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯;

3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯;

3-苄基-丙酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯;

2-氨基-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯;

2-(2-氨基-3-甲基-丁酰氨基)-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙

基]-2-甲基-苄基酯；

2-(2-氨基-乙酰氨基)-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；以及

2-氨基-3-苯基-丙酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯。

用于治疗视网膜疾病的 [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇的酯前药

[0001] Mohammed I. Dibas, Daniel W. Gil, Ken Chow, Liming Wang, Michael E. Garst 以及 John E. Donello

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求 2010 年 9 月 16 日提交的美国临时专利申请号 61/383,370 的优先权, 其整个公开内容以引用方式并入本文。

[0004] 发明背景

1. 发明领域

[0005] 本发明涉及用于治疗需要这种治疗的受试者的视网膜疾病的方法, 所述方法包括施用治疗有效量的组合物, 所述组合物包含 [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇或其对映异构体的酯前药。

[0006] 2. 相关技术的概述

[0007] 三种 α -1 和三种 α -2 肾上腺素受体已经通过分子和药理学方法来表征。这些 α 受体的活化引起具有有用治疗应用的生理应答。

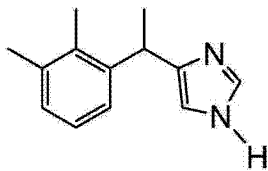
[0008] 一般被称为美托咪定 (medetomidine) 的化合物 4-[1-(2,3-二甲基苯基)乙基]-3H-咪唑是用于使动物镇静的 α 2 肾上腺素激动剂。美托咪定的 (S) 对映异构体 (S)-4-[1-(2,3-二甲基苯基)乙基]-3H-咪唑一般被称为右美托咪定 (dexmedetomidine), 这种物质的盐酸盐也被指示为可用作猫和狗的镇静剂或止痛药。

[0009] 右美托咪定的代谢物是 (S)-[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇, 连同其外消旋混合物, 即化合物 [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇, 被描述于 Hui, Y. -H 等的 *Journal of Chromatography*, (1997), 762(1+2), 281-291 的文献中。

[0010] [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇描述于 Stoilov 等的在 *Journal of Heterocyclic Chemistry*(1993), 30(6), (1645-1651) 中的“Synthesis of detomidine and medetomidine metabolites: 1,2,3-trisubstituted arenes with 4' (5')-imidazolylmethyl groups”中。

[0011] Kavanagh 等在 *Journal of Chemical Research, Synopses*(1993), (4), 152-3 中的“Synthesis of Possible Metabolites of Medetomidine {1-(2,3-dimethylphenyl)-1-[imidazol-4(5)-yl]ethane”中描述了 [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇。

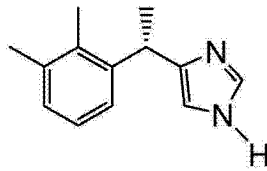
[0012]



美托咪定

4-(1-(2,3-二甲基苯基)乙基)-1H-咪唑

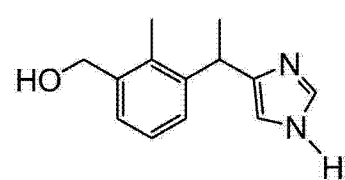
CAS 86347-14-0



右美托咪定

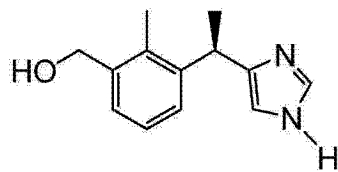
(S)-4-(1-(2,3-二甲基苯基)乙基)-1H-咪唑

CAS 189255-79-6



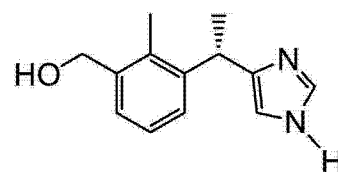
(3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基)甲醇

CAS 128366-50-7



(R)-3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基)甲醇

CAS 1240244-32-9



(S)-3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基)甲醇

CAS 189255-79-6

[0013] [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基)甲醇]由Salonen等在Xenobiotica(1990),20(5),471-80中的“Biotransformation of Medetomidine in the Rat”中加以描述。

[0014] PCT国际申请W02010093930A1公开了[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇以及其(S)和(R)对映异构体。

[0015] 发明概述

[0016] 三种 α -1和三种 α -2肾上腺素受体已经通过分子和药理学方法来表征。这些 α 2受体的活化引起生理应答并且具有有用的治疗作用。

[0017] 本发明涉及治疗需要这种治疗的受试者的视网膜疾病的方法,所述方法包括施用治疗有效量的组合物,所述组合物包含[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇的酯前药。在酯官能水解和/或酶促裂解之后,母体化合物[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇被释放以便充当 α 2肾上腺素受体的选择性调节剂。

[0018] 在另一方面,本发明涉及治疗需要这种治疗的受试者的视网膜疾病的方法,所述方法包括施用治疗有效量的组合物,所述组合物包含(S)[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇的酯前药;或含有所述物质的药物组合物。在酯官能水解和/或酶促裂解之后,母体化合物,即活性代谢物(S)[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇被释放以便充当 α 2肾上腺素受体的选择性调节剂。

[0019] 在另一方面,本发明涉及治疗需要这种治疗的受试者的视网膜疾病的方法,所述方法包括施用治疗有效量的组合物,所述组合物包含(R)[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇的酯前药;或含有所述物质的药物组合物。在酯官能水解和/或酶促裂解之后,母体化合物(R)[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇被释放以便充当 α 2肾上腺素受体的选择性调节剂。

[0020] [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇的酯前药适用于在包括人类的哺乳动物中治疗或预防通过 α 2A、2B、2C 活化来减轻的一系列病状和疾病,包括但不限于:治疗或预防青光眼、高眼压、缺血性神经病变、视神经病变、疼痛、内脏痛、角膜痛、头痛、偏头痛、癌痛、背痛、肠易激综合征疼痛、肌肉痛和与糖尿病性神经病变相关的疼痛、治疗糖尿病性视网膜病变、其它视网膜退行性病状、中风、认知障碍、神经精神病状、药物依赖和成瘾、戒断症状、强迫症、肥胖、胰岛素抵抗、压力相关病状、腹泻、多尿、鼻充血、痉挛、注意力缺乏症、精神病、焦虑、抑郁、自身免疫病、克罗恩氏病、胃炎、阿尔兹海默病、和帕金森病、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、其它神经退行性疾病、皮肤病学病状、皮肤红斑(发红)和炎症、痤疮、年龄相关性黄斑变性、湿性黄斑变性、干性黄斑变性、地图样萎缩、糖尿病性黄斑水肿、肿瘤、伤口愈合、炎症和视网膜静脉阻塞、提高因包括青光眼、色素性视网膜炎和继发于多发性硬化的神经炎在内的病状导致的视力下降患者的视力、酒渣鼻(就在皮肤下方的血管的扩张)、晒斑、慢性晒伤、不连续红斑(discreet erythemas)、银屑病、红斑痤疮、绝经期相关潮热、睾丸切除术产生的潮热、特应性皮炎、光老化、脂溢性皮炎、过敏性皮炎、皮肤发红、面部毛细血管扩张(以前存在的小血管的扩张)、肥大性酒渣鼻(伴有小囊扩张的鼻肥大)、红色球状鼻、痤疮样皮疹(可渗出或结痂)、面部烧灼或刺痛感、眼睛受刺激并充血和溢泪、皮肤红斑、伴有皮肤血管扩张的皮肤活动过度、莱尔氏综合征(Lyell's syndrome)、斯蒂文斯-约翰逊综合征(Stevens-Johnson syndrome)、轻型多形红斑、重型多形红斑和其它炎症性皮肤病。

[0021] 发明详述

[0022] 本发明涉及治疗需要这种治疗的受试者的视网膜疾病的方法,所述方法包括施用治疗有效量的组合物,所述组合物包含[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇、(S)[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇和(R)[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇的酯前药作为具有治疗效用的 α -2 激动剂。

[0023] 如本文使用,术语“受试者”是指人类患者。

[0024] 在一个优选实施方案中,本发明涉及治疗需要这种治疗的受试者的视网膜疾病的方法,所述方法包括施用治疗有效量的组合物,所述组合物包含(S)-[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇的酯前药作为具有治疗效用的 α -2 激动剂。在酯官能水解和/或酶促裂解之后,母体化合物,即活性代谢物(S)-[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇被释放以便充当 α 2 肾上腺素受体的选择性调节剂。

[0025] 在本发明的一方面,提供用于治疗有需要的患者的视网膜疾病的方法,所述方法包括以下步骤、基本上由以下步骤组成或由以下步骤组成或由以下步骤组成:施用治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含以下物质、基本上由以下物质组成或由以下物质组成:治疗有效量的[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇的酯前药,或其互变异构体,或其药学上可接受的盐。

[0026] 在本发明的另一方面,提供用于治疗有需要的患者的视网膜疾病的方法,所述方法包括以下步骤、基本上由以下步骤组成或由以下步骤组成或由以下步骤组成:施用治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含以下物质、基本上由以下物质组成或由以下物质组成:治疗有效量的(S)[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇的酯前药,或其互变异构体,或其药学上可接受的盐。

[0027] 在本发明的另一方面,提供用于治疗有需要的患者的视网膜疾病的方法,所述方法包括以下步骤、基本上由以下步骤组成或由以下步骤组成或由以下步骤组成:施用治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含以下物质、基本上由以下物质组成或由以下物质组成:治疗有效量的 (R) [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇的酯前药,或其互变异构体,或其药学上可接受的盐。

[0028] 在本发明的另一个方面,提供用于治疗视网膜疾病的方法,所述视网膜疾病包括但不限于:年龄相关性黄斑变性、湿性黄斑变性、干性黄斑变性、地图样萎缩、糖尿病性视网膜病变、糖尿病性黄斑水肿和视网膜静脉阻塞。所关注的化合物还适用于提高因包括眼高压、青光眼、色素性视网膜炎、夜盲症、和继发于多发性硬化的神经炎在内的病状导致的视力下降患者的视力。

[0029] 在本发明的另一个方面,提供用于治疗视网膜疾病的方法,所述视网膜疾病包括但不限于:年龄相关性黄斑变性、湿性黄斑变性、干性黄斑变性、地图样萎缩、糖尿病性视网膜病变、糖尿病性黄斑水肿和视网膜静脉阻塞。所关注的化合物还适用于提高因包括眼高压、青光眼、色素性视网膜炎、夜盲症、和继发于多发性硬化的神经炎在内的病状导致的视力下降患者的视力,其包括以下步骤、基本上由以下步骤组成或由以下步骤组成或由以下步骤组成:施用治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含以下物质、基本上由以下物质组成或由以下物质组成:治疗有效量的 [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇的酯前药,或其互变异构体,或其药学上可接受的盐。

[0030] 在本发明的另一个方面,提供用于治疗视网膜疾病的方法,所述视网膜疾病包括但不限于:年龄相关性黄斑变性、湿性黄斑变性、干性黄斑变性、地图样萎缩、糖尿病性视网膜病变、糖尿病性黄斑水肿和视网膜静脉阻塞。所关注的化合物还适用于提高因包括眼高压、青光眼、色素性视网膜炎、夜盲症、和继发于多发性硬化的神经炎在内的病状导致的视力下降患者的视力,其包括以下步骤、基本上由以下步骤组成或由以下步骤组成或由以下步骤组成:施用治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含以下物质、基本上由以下物质组成或由以下物质组成:治疗有效量的 (S) [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇的酯前药,或其互变异构体,或其药学上可接受的盐。

[0031] 在本发明的另一个方面,提供用于治疗视网膜疾病的方法,所述视网膜疾病包括但不限于:年龄相关性黄斑变性、湿性黄斑变性、干性黄斑变性、地图样萎缩、糖尿病性视网膜病变、糖尿病性黄斑水肿和视网膜静脉阻塞。所关注的化合物还适用于提高因包括眼高压、青光眼、色素性视网膜炎、夜盲症、和继发于多发性硬化的神经炎在内的病状导致的视力下降患者的视力,其包括以下步骤、基本上由以下步骤组成或由以下步骤组成或由以下步骤组成:施用治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含以下物质、基本上由以下物质组成或由以下物质组成:治疗有效量的 (R) [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇的酯前药,或其互变异构体,或其药学上可接受的盐。

[0032] 在本发明的另一个方面,提供用于治疗视网膜疾病的方法,其中包含治疗有效量的 [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇的酯前药、基本上由所述物质组成或由所述物质组成的药物组合物选自局部眼部施用、直接注射、可进一步增强较长作用持续时间的施用和制剂,例如缓慢释放球团、混悬液、凝胶、溶液、乳膏、药膏、泡沫、乳液、微乳液、血清、气溶胶、喷雾剂、分散液、微胶囊、囊泡、微米颗粒。

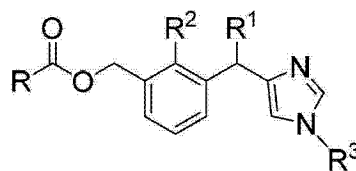
[0033] 在本发明的另一个方面,提供用于治疗视网膜疾病的方法,其中包含治疗有效量的(S) [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇的酯前药、基本上由所述物质组成或由所述物质组成的药物组合物选自局部眼部施用、直接注射、可进一步增强较长作用持续时间的施用和制剂,例如缓慢释放球团、混悬液、凝胶、溶液、乳膏、药膏、泡沫、乳液、微乳液、血清、气溶胶、喷雾剂、分散液、微胶囊、囊泡、微米颗粒。

[0034] 在本发明的另一个方面,提供用于治疗视网膜疾病的方法,其中包含治疗有效量的(R) [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基] 甲醇的酯前药、基本上由所述物质组成或由所述物质组成的药物组合物选自局部眼部施用、直接注射、可进一步增强较长作用持续时间的施用和制剂,例如缓慢释放球团、混悬液、凝胶、溶液、乳膏、药膏、泡沫、乳液、微乳液、血清、气溶胶、喷雾剂、分散液、微胶囊、囊泡、微米颗粒。

[0035] “前药”常常通过术语“代谢可裂解衍生物”来提及,它是指在体内例如通过在血液中水解而快速转化成根据本发明的母体化合物的化合物形式。因此,前药是携带以下基团的化合物:在展现其药理作用之前这些基团通过生物转化被去除。这些基团包括容易在体内从携带它的化合物上裂解的部分,所述化合物在裂解之后保持药理活性或变得具有药理活性。这些代谢可裂解基团形成本领域技术人员熟知的类别。它们包括但不限于诸如以下基团:烷酰基(即乙酰基、丙酰基、丁酰基等)、未取代和取代的碳环芳酰基(例如苯甲酰基、取代的苯甲酰基以及1-萘甲酰基和2-萘甲酰基)、烷氧基羰基(例如乙氧基羰基)、三烷基甲硅烷基(例如三甲基甲硅烷基和三乙基甲硅烷基)、与二羧酸(例如琥珀酰基)形成的单酯、磷酸酯、硫酸酯、磺酸酯、磺酰基、亚磺酰基等。携带这些代谢可裂解基团的化合物具有以下优势:由于存在代谢可裂解基团而赋予母体化合物提高的溶解性和/或吸收速率,它们可展现改进的生物利用率。(T. Higuchi 和 V. Stella 的“Pro-drugs as Novel Delivery System”, A. C. S. 讨论会专题论文集第14卷;“Bioreversible Carriers in Drug Design”Edward B. Roche 编, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987)。

[0036] 在一方面,本发明因此涉及降低需要这种治疗的受试者的眼压的方法,所述方法包括施用治疗有效量的组合物,所述组合物包含具有式 I 的化合物、其个别对映异构体、其个别非对映异构体、其个别水合物、其个别溶剂化物、其个别结晶形式、其个别异构体、其个别互变异构体或其药学上可接受的盐,

[0037]



[0038] 式 I

[0039] 其中

[0040] R^1 为 H 或 C_{1-3} 烷基;

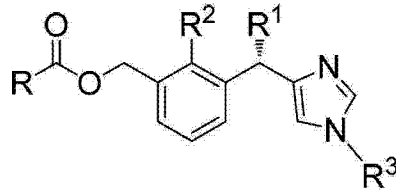
[0041] R^2 为 H 或 C_{1-3} 烷基;

[0042] R^3 为 H、 C_{1-10} 烷基、杂环或芳基;并且

[0043] R 为 C_{1-10} 烷基、杂环或芳基。

[0044] 在一个优选的方面,本发明因此涉及降低需要这种治疗的受试者的眼压的方法,所述方法包括施用治疗有效量的组合物,所述组合物包含具有式 II 的化合物、其个别非对映异构体、其个别水合物、其个别溶剂化物、其个别结晶形式、其个别异构体、其个别互变异构体或其药学上可接受的盐,

[0045]



[0046] 式 II

[0047] 其中

[0048] R^1 为 H 或 C_{1-3} 烷基;

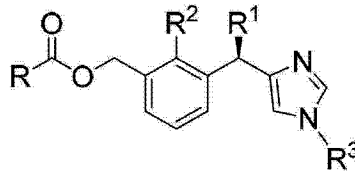
[0049] R^2 为 H 或 C_{1-3} 烷基;

[0050] R^3 为 H、 C_{1-10} 烷基、杂环或芳基;并且

[0051] R 为 C_{1-10} 烷基、杂环或芳基。

[0052] 在另一方面,本发明因此涉及降低需要这种治疗的受试者的眼压的方法,所述方法包括施用治疗有效量的组合物,所述组合物包含具有式 III 的化合物、其个别非对映异构体、其个别水合物、其个别溶剂化物、其个别结晶形式、其个别异构体、其个别互变异构体或其药学上可接受的盐,

[0053]



[0054] 式 III

[0055] 其中

[0056] R^1 为 H 或 C_{1-3} 烷基;

[0057] R^2 为 H 或 C_{1-3} 烷基;

[0058] R^3 为 H、 C_{1-10} 烷基、杂环或芳基;并且

[0059] R 为 C_{1-10} 烷基、杂环或芳基。

[0060] 以下段落提供各种化学部分的定义,所述化学部分构成本发明的化合物并且除非另外明确说明,否则意图在整个说明书和权利要求中统一适用。

[0061] 如本文使用的术语“烷基”定义为包括饱和和单价烷烃部分,其具有直链或支链烷烃部分或其组合并且含有 1-10 个碳原子、优选地 1-8 个碳原子并且更优选地 1-4 个碳原子。烷基部分可任选地由,但是不限于,氨基、芳基、卤素取代。一个亚甲基 ($-CH_2-$) 可由羰基、 $-NH-$ 、羧基、酰胺、硫或氧置换。实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、丁基、仲丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、异己基、3-甲基-丁基、2-氨基-N-异丁基乙酰胺、异丁基、叔丁基、异丙基、乙基苯基、甲基苯基、2-氨基-3-甲基-丁酰胺-N-2-甲基-1-丙基、1-氨基-2-甲基-丙-1-基。

[0062] 如本文使用的术语“杂环”定义为芳香族或非芳香族 5 至 10 员单环或双环,其含有选自 O 或 N 或 S 或其组合的至少一个杂原子,所述杂原子使碳环的环结构间断。杂环可任选地由,但是不限于,以下各项取代: C_{1-6} 烷基、氨基、卤素、 $-O(C_{1-6}$ 烷基)、 $-OC(O)(C_{1-6}$ 烷基)、 $-C(O)O(C_{1-6}$ 烷基)、 $-NHC(O)(C_{1-6}$ 烷基)、 $-C(O)NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $-S(C_{1-6}$ 烷基) 基团。实例包括但不限于呋喃基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、异噻唑基、咪唑基、吡嗪基、苯并呋喃基、喹啉基、异喹啉基、苯并噻吩基、异苯并呋喃基、吡啶基、吡啶基、异吡啶基、苯并咪唑基、嘌呤基、咪唑基、噻唑基、噻唑基、异噻唑基、1,2,5-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、异噻唑基、喹啉基、吡嗪基、噻吩基、酞嗪基、喹啉基、黄嘌呤基、次黄嘌呤基、喋啶基、5-氮胞苷基、5-氮尿嘧啶基、三唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、吡咯并嘧啶基、吡啶并嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基和哌嗪基。

[0063] 如本文使用的术语“芳基”定义为包括有机部分,所述有机部分通过去除一个氢原子而从由含有 6-10 个碳原子的单环或双环组成的芳烃衍生,例如苯基或萘基。芳基可任选地由,但是不限于,以下各项取代: C_{1-6} 烷基、氨基、卤素、 $-O(C_{1-6}$ 烷基)、 $-OC(O)(C_{1-6}$ 烷基)、 $-C(O)O(C_{1-6}$ 烷基)、 $-NHC(O)(C_{1-6}$ 烷基)、 $-C(O)NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $-S(C_{1-6}$ 烷基) 基团。实例包括但不限于苯基、萘基。

[0064] 如本文使用的术语“H”是指氢原子。

[0065] 如本文使用的术语“O”是指氧原子。

[0066] 如本文使用的术语“S”是指硫原子。

[0067] 如本文使用的术语“N”是指氮原子。

[0068] 如本文使用的术语“氨基”是指式 $-NH_2$ 的基团。

[0069] 如本文使用的术语“酰胺”是指式 $-C(O)NH-$ 或 $-NHC(O)-$ 的基团。

[0070] 如本文使用的术语“卤素”是指氯、溴、碘或氟原子。

[0071] 如本文使用的术语“羰基”是指式 $-C=O$ 的基团。

[0072] 如本文使用的术语“羧基”是指式 $-C(O)O-$ 或 $-OC(O)-$ 的基团。

[0073] 通常 R^1 为 H 或 C_{1-3} 烷基。优选 R^1 为 C_{1-3} 烷基。最优选 R^1 为甲基。

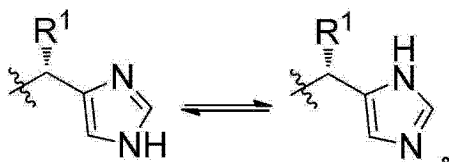
[0074] 通常 R^2 为 H 或 C_{1-3} 烷基。优选 R^2 为 C_{1-3} 烷基。最优选 R^2 为甲基。

[0075] 通常 R^3 为 H、 C_{1-10} 烷基、杂环或芳基。优选 R^3 为 H、苯基或 C_{1-10} 烷基。最优选 R^3 为 H。

[0076] 通常 R 为 C_{1-10} 烷基、杂环或芳基。优选 R 为甲基、异丁基、叔丁基、异丙基、乙基苯基、苯基、2-氨基-1-苯基乙基、2-(2-氨基-3-甲基-丁酰氨基)-2-甲基-丙-1-基、1-氨基-2-甲基-丙-1-基、2-(2-氨基-乙酰氨基)-2-甲基-丙-1-基。最优选 R 基团为叔丁基、异丙基。

[0077] 如本文使用,“互变异构体”是指在相邻单键与双键之间的质子的迁移。互变异构过程是可逆的。本文描述的化合物可经历在化合物的物理特性内的任何可能的互变异构。以下是可在本文描述的化合物中发生的互变异构实例:

[0078]



- [0079] 本发明的化合物为：
- [0080] 异丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；
- [0081] 2,2-二甲基-丙酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；
- [0082] 乙酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；
- [0083] 苯甲酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；
- [0084] 3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；
- [0085] 3-苄基-丙酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；
- [0086] 2-氨基-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；
- [0087] 2-(2-氨基-3-甲基-丁酰氨基)-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；
- [0088] 2-(2-氨基-乙酰氨基)-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；
- [0089] 2-氨基-3-苄基-丙酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯。
- [0090] 本发明的中间体为：
- [0091] 异丁酸 3-[(S)-1-(1-异丁酰基-1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；
- [0092] 2,2-二甲基-丙酸 3-[(S)-1-[1-(2,2-二甲基-丙酰基)-1H-咪唑-4-基]-乙基]-2-甲基-苄基酯；
- [0093] 乙酸 3-[(S)-1-(1-乙酰基-1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；
- [0094] 苯甲酸 3-[(S)-1-(1-苯甲酰基-1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；
- [0095] 3-甲基-丁酸 2-甲基-3-[(S)-1-[1-(3-甲基-丁酰基)-1H-咪唑-4-基]-乙基]-苄基酯；
- [0096] 苄基-丙酸 2-甲基-3-[(S)-1-[1-(3-苄基-丙酰基)-1H-咪唑-4-基]-乙基]-苄基酯；
- [0097] 2-叔丁氧羰基氨基-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-[1-(2-叔丁氧羰基氨基-3-甲基-丁酰基)-1H-咪唑-4-基]-乙基]-2-甲基-苄基酯；
- [0098] 2-叔丁氧羰基氨基-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；
- [0099] 2-(2-叔丁氧羰基氨基-3-甲基-丁酰氨基)-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-[1-(2-叔丁氧羰基氨基-3-甲基-丁酰基)-1H-咪唑-4-基]-乙基]-2-甲基-苄基酯；
- [0100] 2-(2-叔丁氧羰基氨基-3-甲基-丁酰氨基)-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；
- [0101] 2-(2-叔丁氧羰基氨基-乙酰氨基)-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯；
- [0102] 2-叔丁氧羰基氨基-3-苄基-丙酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯。
- [0103] 式 I、式 II 和式 III 的一些化合物以及一些它们的中间体在其结构中具有至少一个立体中心。此立体中心可存在于 (R) 或 (S) 构型中，所述 (R) 和 (S) 标记法与 Pure Appli. Chem. (1976), 45, 11-13 中描述的规则相一致来使用。
- [0104] 根据本发明的化合物可以呈不同的多晶型存在。虽然在以上的式中未明确指示，

但这些形式意图包括在本发明的范围内。

[0105] 式 I、式 II 或式 III 的化合物以及它们的盐可以呈溶剂化物形式,所述溶剂化物包括在本发明的范围内。这些溶剂化物包括例如水合物、乙醇化物等。

[0106] 术语“药学上可接受的盐”是指保持上述识别化合物的所需生物活性并且展现最小或没有非所要毒性效应的盐或络合物。根据本发明的“药学上可接受的盐”包括式 I、式 II 或式 III 的化合物能够形成的治疗活性、无毒碱或酸式盐形式。以碱形式在其游离形式下出现的式 I、式 II 或式 III 化合物的酸加成盐形式可通过用合适酸处理游离碱来获得,所述酸例如无机酸,例如但是不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸等;或有机酸,例如但是不限于柠檬酸、乙酸、草酸、酒石酸、丁二酸、苹果酸、延胡索酸、抗坏血酸、苯甲酸、鞣酸、棕榈酸、褐藻酸、多聚谷氨酸、萘磺酸、萘二磺酸,和多聚半乳糖醛酸,以及碱加成盐,例如与如钠、钾和钙等的碱金属和碱土金属形成的那些碱加成盐 (Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahl&Camille G. Wermuth(编), Verlag Helvetica Chemica Acta-Zürich, 2002, 329-345)。

[0107] 这些化合物还可以本领域技术人员已知的药学上可接受的季盐形式来施用,所述季盐尤其包括但不限于式 $-NY^+Z^-$ 的季铵盐,其中 Y 为氢、烷基或苄基,并且 Z 为平衡离子,包括但不限于氯根、溴根、碘根、 $-O-$ 烷基、甲苯磺酸根、甲基磺酸根、磺酸根、磷酸根或羧酸根(例如延胡索酸根、苯甲酸根、琥珀酸根、乙酸根、乙醇酸根、顺丁烯二酸根、苹果酸根、延胡索酸根、柠檬酸根、酒石酸根、抗坏血酸根、苯甲酸根、肉桂酸根、扁桃酸根、苄酸根 (benzyloate) 和二苯基乙酸根)。

[0108] 在本发明的另一个实施方案中,提供药物组合物,所述药物组合物包含在其药学上可接受的载体中的至少一种本发明化合物。短语“药学上可接受的”是指载体、稀释剂或赋形剂必须与制剂的其它成分相容并且对于其接受者无害。

[0109] 本发明的药物组合物可以固体、溶液、乳液、分散液、贴剂、胶粒、脂质体等形式来使用,其中所得组合物含有与适合于肠内或肠胃外施用的有机或无机载体或赋形剂掺合的一种或多种本发明化合物作为活性成分。本发明化合物可例如与用于片剂、球团、胶囊、栓剂、溶液、乳液、混悬液和适合使用的任何其它形式的常用无毒、药学上可接受的载体组合。可使用的载体包括但不限于葡萄糖、乳糖、阿拉伯胶、明胶、甘露糖醇、淀粉糊、三硅酸镁、滑石粉、玉米淀粉、角蛋白、硅胶体、马铃薯淀粉、尿素、中等链长甘油三酯、葡聚糖和适用于制造呈固体、半固体或液体形式的制剂的其它载体。另外,可使用助剂、稳定剂、增稠剂和着色剂以及芳香剂。本发明化合物以足以对于过程或疾病病状产生所需效果的量包含于药物组合物中。

[0110] 含有本发明化合物的药物组合物可呈适合于口服的形式,例如以片剂、糖锭、锭剂、水性或油性混悬液、可分散粉末或颗粒、乳液、硬质或软质胶囊或糖浆或酞剂形式。意图口服使用的组合物可根据在本领域中已知用于制造药物组合物的任何方法来制备并且这些组合物可含有选自以下组成的组中的一种或多种试剂:甜味剂,例如蔗糖、乳糖或糖精;调味剂,例如薄荷、冬青油或樱桃;着色剂和防腐剂,以便提供药学上优雅和可口的制剂。含有与无毒药学上可接受的赋形剂掺合的本发明化合物的片剂也可通过已知方法来制造。所使用的赋形剂可为例如(1)惰性稀释剂,例如碳酸钙、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;(2)粒化和崩解剂,例如玉米淀粉、马铃薯淀粉或褐藻酸;(3)粘合剂,例如黄蓍胶、玉米淀粉、明

胶或阿拉伯胶,和(4)润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。这些片剂可以是未包衣的或它们可通过已知技术包衣以便延迟在胃肠道中的崩解和吸收并且从而提供更长时间内的持续作用。举例而言,可使用例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯的时间延迟材料。在一些情况下,口服使用的制剂可呈硬质明胶胶囊形式,其中本发明化合物与例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土的惰性固体稀释剂混合。它们还可呈软质明胶胶囊形式,其中本发明化合物与水或例如花生油、液体石蜡或橄榄油的油介质混合。

[0111] 这些药物组合物可呈无菌可注射混悬液形式。这种混悬液可根据已知方法使用合适的分散或润湿剂和悬浮剂来配制。无菌可注射制剂还可为处于无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或混悬液,例如,如1,3-丁二醇中的溶液。无菌、不挥发性油通常用作溶剂或悬浮介质。为此目的,可使用任何温和的不挥发性油,包括合成甘油单酯或甘油二酯、脂肪酸(包括油酸)、天然产生的植物油如芝麻油、椰子油、花生油、棉籽油等,或合成脂肪媒介物如油酸乙酯等。可根据需要并入缓冲剂、防腐剂、抗氧化剂等。

[0112] 本发明还涉及式 I、式 II 或式 III 化合物或其药学上可接受的盐用于制造用于治疗应用的药物的用途。本发明还涉及用于制造意图用于治疗应用的药物的方法,其中使用具有通式 I、式 II 或式 III 的化合物或其药学活性衍生物或盐。

[0113] 由于个别受试者可存在症状严重程度的广泛变化并且每一种药物具有其独特治疗特性,因此用于每个受试者的确切施用方式和剂量需由从业者判断。患者将以任何可接受形式来口服施用化合物,所述形式例如片剂、液体、胶囊、粉末等,或其它途径可为合意或需要的,尤其在患者觉得恶心时。这些其它途径可包括(无例外地)经皮肤、肠胃外、皮下、鼻内、经由植入支架、鞘内、玻璃体内、局部施用于眼睛、回到眼睛、肌内、静脉内,和直肠内递送方式。在任何给定情况下施用的化合物的实际量将由医师考虑到相关情况来确定,所述相关情况例如病状严重程度、患者年龄和体重、患者的一般身体健康状况、病状原因和施用途径。另外,这些制剂可被设计成在一段给定时间内延迟释放活性化合物,或小心地控制在治疗过程期间在给定时间释放的药物的量。

[0114] [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇、(S) [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇或(R) [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇的酯前药以及它们的药学上可接受的盐可经由不同途径来施用,这些途径包括但不限于局部滴眼剂、直接注射、在眼睛后部的施用或可进一步增强较长作用持续时间的制剂,例如缓慢释放球团、混悬液、凝胶或持续递送装置,例如在本领域中已知的任何合适药物递送系统(DDS)。虽然优选局部施用,但这种化合物也可以用在如美国专利7,931,909中所述的眼内植入物中,所述专利以引用的方式并入本文。这些生物相容的眼内植入物包含[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇、(S) [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇或(R) [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇的酯前药以及聚合物,所述聚合物与[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇、(S) [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇或(R) [3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇的酯前药缔合,以便促进其释放进入眼睛中持续延长的时间。

[0115] 药物产品的眼用制剂是本领域中熟知的并且被描述于例如美国专利申请公开号20050059583;20050277584;美国专利号7,297,679;和20070015691;以及美国专利号5,474,979和6,582,718中,所述全部专利的公开内容以引用的方式并入本文。

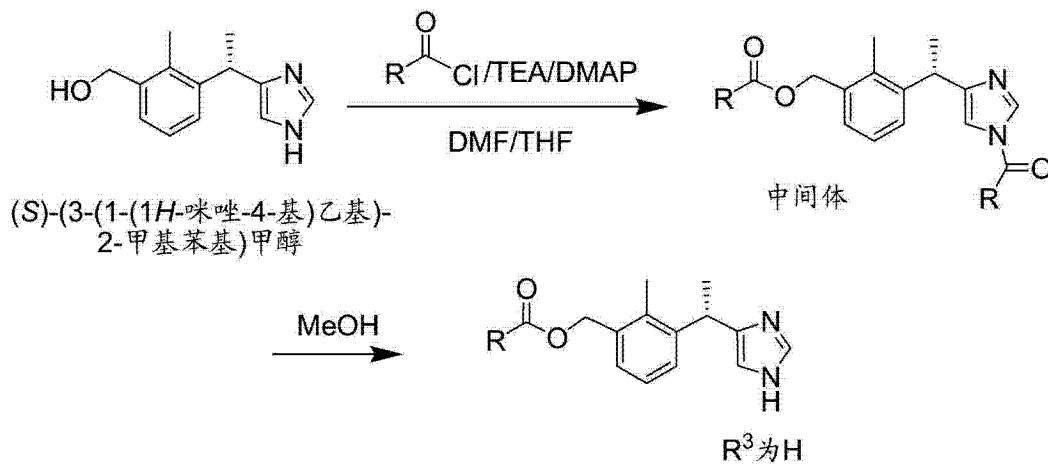
[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇、(S)[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇或(R)[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇的酯前药可与如美国专利号 7,491,383B2 中公开的疗效增强组分一起配制,所述专利全文以引用方式并入本文。

[0116] 关于本发明,除非具体提及特定异构体形式,否则提及一种化合物或多种化合物意图涵盖呈其每一种可能异构体形式的化合物及其混合物。

[0117] 本发明还涉及用于制备具有通式 I、式 II 或式 III 的化合物的方法。以下阐明的合成方案说明如何可制得根据本发明的化合物。本领域技术人员能够常规地修改和/或调适以下方案以便合成式 I、式 II 或式 III 所涵盖的任何本发明化合物。

[0118] 合成(S)-[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇的酯前药的一般方案

[0119]



[0120] 在第一步骤中,(S)-[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苯基]甲醇(CAS189255-79-6)可在N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、四氢呋喃(THF)、三乙胺(TEA)和4-二甲氨基吡啶(DMAP)存在下与所需酰基氯反应。在通过萃取进行典型处理之后,残余物可通过中压液相色谱(MPLC)(己烷中的0%至40%乙酸乙酯)来纯化以便产生呈固体形式的中间体化合物。

[0121] 在第二步骤中,在第一反应中获得的中间体可与甲醇(MeOH)反应。残余物可通过MPLC(己烷中的50%乙酸乙酯,然后5% 7N氨/甲醇/二氯甲烷)来纯化以便产生呈固体形式的所需化合物。

[0122] 应了解前述一般描述和以下详细描述仅为示例性和解释的并且不限制要求保护的本发明。如本文使用,除非另外具体说明,否则单数的使用包括复数。

[0123] 本发明包括所有药学上可接受的同位素富集化合物。本发明的任何化合物可含有富集或不同于天然比率的一种或多种同位素原子,例如氘²H(或D)代替氕¹H(或H)或使用¹³C富集材料代替¹²C等。类似替代可用于N、O和S。使用同位素可有助于本发明的分析以及治疗方面。举例而言,使用氘可通过改变本发明化合物的代谢(速率)来增加体内半衰期。这些化合物可根据通过使用同位素富集试剂来描述的制备方法来制备。

[0124] 以下实施例仅出于说明性目的并且不意图也不应将其理解为以任何方式限制本发明。本领域技术人员了解以下实施例可进行变化和修改而不超出本发明的精神或范围。

[0125] 实施例中提到的化合物的 IUPAC 名称用 ACD8 版来产生。

[0126] 除非在实施例中另外规定, 否则根据以下方法来执行化合物的表征:

[0127] NMR 光谱在 300MHz Varian 上记录并且在室温下获得。化学移位参考内部 TMS 或残余溶剂信号以 ppm 来给出。

[0128] 合成未予以描述的所有试剂、溶剂、催化剂购自化学供应商如 Sigma Aldrich、Fluka、Lancaster, 然而提到 CAS 登记号的一些已知反应中间体在内部遵循已知程序来制备。

[0129] 通常, 本发明的化合物通过快速柱色谱来纯化。

[0130] 以下缩写用于实施例中:

[0131]

DCM	二氯甲烷
MeOH	甲醇
CD ₃ OD	氘化甲醇
NH ₃	氨
Na ₂ SO ₄	硫酸钠
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
MgSO ₄	硫酸镁
EtOAc	乙酸乙酯

[0132]

<i>i</i> -PrOH	异丙醇
CDCl ₃	氘化氯仿
MPLC	中压液相色谱
DMF	二甲基甲酰胺
TEA	三乙胺
THF	四氢呋喃
DMAP	4-二甲氨基吡啶
RT	室温
Boc-L-缬氨酸	N-(叔丁氧羰基)-L-缬氨酸
Boc-甘氨酸	N-(叔丁氧羰基)甘氨酸
Boc-L-苯丙氨酸	N-(叔丁氧羰基)-L-苯丙氨酸
HCl	盐酸
H ₂ O	水
EDCI	1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺
NaHCO ₃	碳酸氢钠

[0133] 实施例 1

[0134] 中间体 1

[0135] 异丁酸 3-[(S)-1-(1-异丁酰基-1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯

[0136] 向 (S)-[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苄基] 甲醇 (1.34g, 6.2mmol) 于 DMF (8ml) 和 THF (50ml) 中的溶液中, 添加 TEA (3.5ml, 24.8mmol)、DMAP (780mg, 6.2mmol) 和异丁酰氯 (2.18g, 20.5mmol)。将所得混合物在 RT 下搅拌 16h, 用 H₂O 中止并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水清洗, 并且在 Na₂SO₄ 上干燥, 并且在减压下浓缩。残余物通过 MPLC (己烷中的 0% 至 40% 乙酸乙酯) 纯化以便产生呈固体形式的中间体 1。

[0137] ¹H-NMR (CD₃OD, δ ppm) : 1.15 (d, J = 7.03Hz, 6H), 1.26 (d, 6H, J = 6.74Hz), 1.56 (d,

J = 7.03Hz, 3H), 2.34(s, 3H), 2.58(七重峰, J = 7.03Hz, 1H), 3.34(七重峰, J = 7.74Hz, 1H), 4.42(q, J = 7.03Hz, 1H), 5.15(s, 2H), 7.07-7.10(m, 2H), 7.12-7.15(m, 1H), 7.31(s, 1H), 8.35(s, 1H)。

[0138] 中间体 2-6 以与实施例 1 中描述的方法类似的方式以 (S)-[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苄基]甲醇起始来制备。在每一种情况下使用的酰基氯和结果在以下表 1 中列表。

[0139] 表 1

中间体编号	IUPAC名称	酰基氯	¹ NMR(溶剂; δ ppm)
2	2,2-二甲基-丙酸 3-{(S)-1-[1-(2,2-二甲基-丙酰基)-1H-咪唑-4-基]-乙基}-2-甲基-苄基酯	特戊酰氯	(CD ₃ OD): 1.19 (s, 9H), 1.42 (s, 9H), 1.56 (d, J=7.03Hz, 3H), 2.34 (s, 3H), 4.42(q, J=7.03Hz, 1H), 5.15(s, 2H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 8.40 (s, 1H)。
3	乙酸3-[(S)-1-(1-乙酰基-1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯	乙酰氯	(CD ₃ OD): 1.55 (d, J=7.03Hz, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.39(q, J=7.03Hz, 1H), 5.15(s, 2H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 8.29 (s, 1H)。

[0140]

[0141]

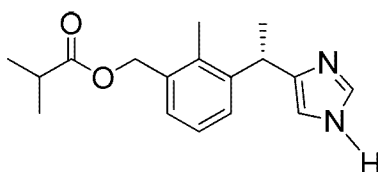
4	苯甲酸3-[(S)-1-(1-苯甲酰基-1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯:	苯甲酰氯	(CD ₃ OD): 1.58 (d, J=7.03Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 4.46(q, J=7.03Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 7.11-7.18 (m, 2H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.50-7.63 (m, 3H), 7.65-7.71 (m, 1H), 7.79 (d, J=7.33Hz, 2H), 8.00 (d, J=7.33Hz, 2H), 8/09 (s, 1H)。
5	3-甲基-丁酸2-甲基-3-[(S)-1-[1-(3-甲基-丁酰基)-1H-咪唑-4-基]-乙基]-苄基酯	甲基丁酰氯	(CD ₃ OD): 0.91 (d, J=6.44Hz, 6H), 1.01 (d, J=6.44Hz, 6H), 1.54 (d, J=7.03Hz, 3H), 2.05 (七重峰, J=6.44Hz, 1H), 2.15-2.25 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.81 (d, J=7.03Hz, 3H), 4.42(q, J=7.03Hz, 1H), 5.14(s, 2H), 7.07-7.19 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 8.32 (s, 1H)。
6	3-苯基-丙酸2-甲基-3-[(S)-1-[1-(3-苯基-丙酰基)-1H-咪唑-4-基]-乙基]-苄基酯	苯基丙酰氯	(CD ₃ OD): 1.52 (d, J=7.03Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.64 (t, J=7.61Hz, 2H), 2.90 (t, J=7.61Hz, 2H), 3.04 (t, J=7.61Hz, 2H), 3.24 (t, J=7.61Hz, 2H), 4.34 (q, J=7.03Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 7.08-7.248 (m, 14H), 8.25 (s, 1H)。

[0142] 实施例 2

[0143] 化合物 1

[0144] 异丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯

[0145]



[0146] 将中间体 1 溶解于 MeOH(50ml) 中并且将混合物在 RT 下搅拌 24h, 然后在减压下浓

缩。残余物通过 MPLC (己烷中的 50% 乙酸乙酯, 然后 5% 7N NH₃/MeOH/DCM) 纯化以便产生呈固体形式的化合物 1。

[0147] ¹H-NMR (CD₃OD; δ ppm): 1.15 (d, J = 7.03Hz, 6H), 1.54 (d, J = 7.03Hz, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.56 (七重峰, J = 7.03Hz, 1H), 4.42 (q, J = 7.03Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.55 (s, 1H)。

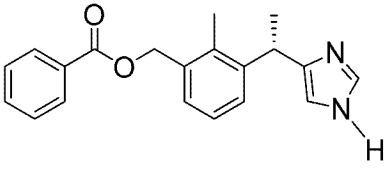
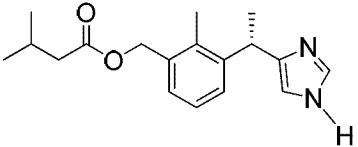
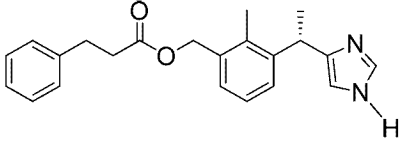
[0148] 本发明的化合物 2-6 根据实施例 2 中描述的程序, 通过使相应中间体与甲醇反应来制备。结果在以下表 2 中列表。

[0149] 表 2

[0150]

化合物编号	IUPAC名称	中间体编号	¹ NMR (溶剂, δ ppm)
2	2,2-二甲基-丙酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯	2	(CD ₃ OD): 1.19 (s, 9H), 1.54 (d, J=7.03Hz, 3H), 2.33 (s, 3H), 4.42 (q, J=7.03Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.55 (s, 1H)。
3	乙酸3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯	3	(CD ₃ OD): 1.54 (d, J=7.03Hz, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 4.42 (q, J=7.03Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.55 (s, 1H)。

[0151]

4	<p>苯甲酸3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯</p> 	4	(CD ₃ OD): 1.54 (d, J=7.03Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 4.42(q, J=7.03Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.07-7.15 (m, 2H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.54-7.47 (m, 2H), 7.55-7.60 (m, 2H), 8.0 (d, J=7.33Hz, 2H).
5	<p>3-甲基-丁酸3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯</p> 	5	(CD ₃ OD): 0.93 (d, J=7.03Hz, 6H), 1.54 (d, J=7.03Hz, 3H), 2.07 (七重峰, J=7.03Hz, 1H), 2.21 (d, J=7.03Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 4.42(q, J=7.03Hz, 1H), 5.15(s, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.55 (s, 1H).
6	<p>3-苯基-丙酸3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯</p> 	6	(CD ₃ OD): 1.54 (d, J=7.03Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.65 (t, J=7.61Hz, 2H), 2.91 (t, J=7.61Hz, 2H), 4.40 (q, J=7.03Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.08-7.24 (m, 8H), 7.55 (s, 1H).

[0152] 实施例 3

[0153] 中间体 7

[0154] 2-叔丁氧羰基氨基-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-[1-(2-叔丁氧羰基氨基-3-甲基-丁酰基)-1H-咪唑-4-基]-乙基]-2-甲基-苄基酯

[0155] 向 (S)-[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苄基] 甲醇 (216mg, 1.0mmol) 于 DMF (2ml) 和 THF (12ml) 中的溶液中, 添加 EDCI (671mg, 3.5mmol)、DMAP (427mg, 3.5mmol) 和 Boc-L-缬氨酸 (651mg, 3.0mmol)。将混合物在 RT 下搅拌 16h, 用 H₂O 中止并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用 H₂O、盐水清洗, 并且在 Na₂SO₄ 上干燥, 并且在减压下浓缩。残余物通过柱色谱 (己烷中的 30% 乙酸乙酯) 纯化以便产生呈白色固体形式的中间体 7。

[0156] ¹H-NMR (CD₃OD; δ ppm): 0.85-1.01 (m, 12H), 1.20-1.48 (m, 18H), 1.56 (d, J = 7.03Hz, 3H), 2.01-2.20 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 4.03 (m, 1H), 4.42 (q, J = 7.03Hz, 1H), 4.60-4.65 (m, 1H), 5.15-5.29 (m, 2H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.33 (s, 1H),

8.44 (s, 1H)。

[0157] 实施例 4

[0158] 中间体 8

[0159] 2-叔丁氧羰基氨基-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯

[0160] 标题化合物从 30ml MeOH 中的中间体 7 (600mg, 0.98mmol) 根据实施例 2 中描述的程序来制备。

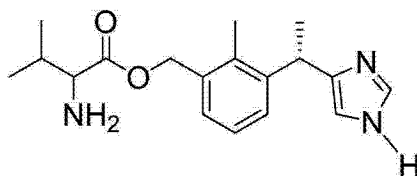
[0161] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD ; δ ppm): 0.85-0.95 (m, 6H), 1.42 (m, 9H), 1.54 (d, $J = 7.03\text{Hz}$, 3H), 2.05 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 4.00 (d, $J = 6.15\text{Hz}$, 1H), 4.40 (q, $J = 7.03\text{Hz}$, 1H), 5.15-5.28 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.55 (s, 1H)。

[0162] 实施例 5

[0163] 化合物 7

[0164] 2-氨基-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯

[0165]



[0166] 向中间体 8 (390mg, 0.94mmol) 添加二噁烷 (8ml) 中的 4N HCl。所得溶液在 RT 搅拌下 4 小时, 然后用 H_2O 中止, 用饱和 NaHCO_3 水溶液中和并且用氯仿中的 25% 异丙醇萃取。将合并的有机层在 Na_2SO_4 上干燥, 并且在减压下浓缩。残余物通过柱色谱 (DCM 中的 5% 7N NH_3/MeOH) 纯化以便产生呈白色固体形式的化合物 7。

[0167] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD ; δ ppm): 0.85 (d, $J = 6.74\text{Hz}$, 3H), 0.91 (d, $J = 6.74\text{Hz}$, 3H), 1.54 (d, $J = 7.03\text{Hz}$, 3H), 1.96 (七重峰, $J = 6.74\text{Hz}$, 1H), 2.33 (s, 3H), 3.28 (d, $J = 6.74\text{Hz}$, 2H), 4.42 (q, $J = 7.03\text{Hz}$, 1H), 5.20-5.25 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 7.10-7.12 (m, 2H), 7.13-7.20 (m, 1H), 7.55 (s, 1H)。

[0168] 实施例 6

[0169] 中间体 9

[0170] 2-(2-叔丁氧羰基氨基-3-甲基-丁酰氨基)-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-[1-(2-叔丁氧羰基氨基-3-甲基-丁酰基)-1H-咪唑-4-基]-乙基]-2-甲基-苄基酯

[0171] 标题化合物从化合物 7 (490mg, 1.55mmol)、Boc-L-缬氨酸 (1.01g, 4.67mmol)、EDCI (1.04g, 5.42mmol) 和 DMAP (671mg, 5.5mmol) 根据实施例 3 中描述的程序来制备。

[0172] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD ; δ ppm): 0.85-0.92 (m, 12H), 1.43 (s, 9H), 1.55 (d, $J = 7.03\text{Hz}$, 3H), 1.97 (m, 1H), 2.14 (七重峰, $J = 6.60\text{Hz}$, 1H), 2.35 (s, 3H), 3.88 (d, $J = 7.30\text{Hz}$, 1H), 4.35 (d, $J = 6.90\text{Hz}$, 1H), 4.42 (d, $J = 7.03\text{Hz}$, 1H), 5.18-5.25 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.17-7.20 (m, 1H), 7.55 (s, 1H)。

[0173] 实施例 7

[0174] 中间体 10

[0175] 2-(2-叔丁氧羰基氨基-3-甲基-丁酰氨基)-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪

唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯

[0176] 标题化合物从 30ml MeOH 中的中间体 9 (750mg, 1.05mmol) 根据实施例 2 中描述的程序来制备。

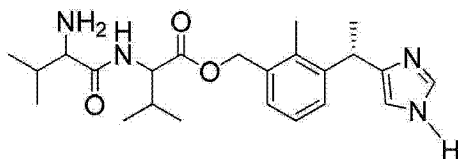
[0177] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD ; δ ppm): 0.89 (d, d, $J = 7.03\text{Hz}$, 6H), 1.44 (s, 9H), 1.54 (d, $J = 7.33\text{Hz}$, 3H), 2.14 (七重峰, $J = 6.74\text{Hz}$, 1H), 2.33 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 4.35-4.55 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 7.10-7.17 (m, 2H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.56 (s, 1H)。

[0178] 实施例 8

[0179] 化合物 8

[0180] 2-(2-氨基-3-甲基-丁酰氨基)-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯

[0181]



[0182] 标题化合物从 8ml 4N HCl/二噁烷中的中间体 10 (450mg, 0.87mmol) 根据实施例 5 中描述的程序来制备。

[0183] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD ; δ ppm): 0.85 (d, $J = 7.03\text{Hz}$, 3H), 0.91 (d, $J = 6.74\text{Hz}$, 3H), 0.92 (d, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 1.14 (d, $J = 6.2\text{Hz}$, 3H), 1.54 (d, $J = 7.03\text{Hz}$, 3H), 1.94 (七重峰, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 2.14 (七重峰, $J = 6.2\text{Hz}$, 1H), 2.33 (s, 3H), 3.18 (d, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 4.34 (d, $J = 6.2\text{Hz}$, 1H), 4.42 (q, $J = 7.03\text{Hz}$, 1H), 5.21-5.26 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.18-7.20 (m, 1H), 7.55 (s, 1H)。

[0184] 实施例 9

[0185] 中间体 11

[0186] 2-(2-叔丁氧羰基氨基-乙酰氨基)-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯

[0187] 标题化合物从化合物 8 (405mg, 1.28mmol)、Boc-甘氨酸 (675mg, 3.86mmol)、EDCI (859mg, 4.48mmol) 和 DMAP (547mg, 4.48mmol) 根据实施例 3 中描述的程序来制备。标题化合物通过柱色谱使用 DCM 中的 5% 7N NH_3/MeOH 来纯化。

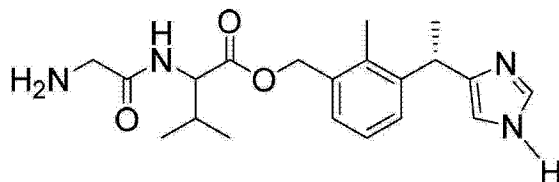
[0188] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD ; δ ppm): 0.89 (d, $J = 6.74\text{Hz}$, 3H), 0.91 (d, $J = 6.74\text{Hz}$, 3H), 1.55 (d, $J = 7.30\text{Hz}$, 3H), 2.14 (七重峰, $J = 6.74\text{Hz}$, 1H), 2.33 (s, 3H), 4.37 (d, $J = 5.90\text{Hz}$, 1H), 4.42 (q, $J = 7.03\text{Hz}$, 1H), 5.20-5.25 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 7.10-7.12 (m, 2H), 7.13-7.20 (m, 1H), 7.55 (s, 1H)。

[0189] 实施例 10

[0190] 化合物 9

[0191] 2-(2-氨基-乙酰氨基)-3-甲基-丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯

[0192]



[0193] 标题化合物从具有 10m14N HCl/二噁烷的中间体 11 (320mg, 0.68mmol) 根据实施例 5 中描述的程序来制备。

[0194] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD ; δ ppm): 0.89 (d, $J = 6.74\text{Hz}$, 3H), 0.91 (d, $J = 6.74\text{Hz}$, 3H), 2.14 (七重峰, $J = 6.74\text{Hz}$, 1H), 2.33 (s, 3H), 4.37 (d, $J = 5.90\text{Hz}$, 1H), 4.42 (q, $J = 7.03\text{Hz}$, 1H), 5.20-5.25 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 7.10-7.12 (m, 2H), 7.13-7.20 (m, 1H), 7.55 (s, 1H)。

[0195] 实施例 11

[0196] 中间体 12

[0197] 2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基-丙酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯

[0198] 标题化合物从 (S)-[3-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-甲基苄基] 甲醇 (216mg, 1.0mmol)、Boc-L-苯丙氨酸 (795mg, 3.0mmol)、EDCI (671mg, 3.5mmol) 和 DMAP (427mg, 3.5mmol) 根据实施例 3 中描述的程序来制备。中间体 12 通过柱色谱使用己烷中的 35-100% 乙酸乙酯来纯化。

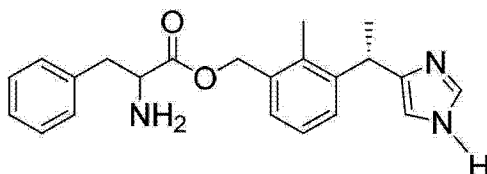
[0199] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD ; δ ppm): 1.36 (s, 9H), 1.55 (d, $J = 7.03\text{Hz}$, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.85-2.95 (m, 1H), 3.05-3.11 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.40 (q, $J = 7.03\text{Hz}$, 1H), 5.17 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 7.08-7.24 (m, 8H), 7.55 (s, 1H)。

[0200] 实施例 12

[0201] 化合物 10

[0202] 2-氨基-3-苯基-丙酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯

[0203]



[0204] 标题化合物从具有 8m14N HCl/二噁烷的中间体 12 (240mg, 0.52mmol) 根据实施例 5 中描述的程序来制备。

[0205] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD ; δ ppm): 1.54 (d, $J = 7.03\text{Hz}$, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.73 (t, $J = 6.40\text{Hz}$, 1H), 4.40 (q, $J = 7.03\text{Hz}$, 1H), 5.13-5.18 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 7.08-7.12 (m, 5H), 7.13-7.22 (m, 3H), 7.55 (s, 1H)。

[0206] 使用以下测定来证明根据本发明的化合物的效力和选择性。

[0207] 实施例 13

[0208] 视力提高模型

[0209] 使用重量为 2-3kg 的十六只色素 (Dutch-Belted) 兔子来评估前药异丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯的神经增强 (neuroenhancement) 作用。通过静脉途径给予兔子前药异丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄

基酯。使用 PowerDiva 软件 1.8 版评定空间扫描视觉诱发电位 (spatial sweep visual evoked potential ;sVEP) 视敏度。在清醒动物中双侧进行记录。结果证明前药异丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯在正常 DB 兔子中给药后第 10-30 分钟提高视敏度。

[0210] 实施例 14

[0211] 神经挤压模型

[0212] 本实施例描述在大鼠神经挤压模型中前药异丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯水平的神经保护作用。将重量为 300-350g 的 Sprague Dawley 大鼠用氯胺酮 (50mg/kg) 和塞拉嗪 (0.5mg/kg) 的混合物麻醉。在右眼中进行侧毗切开术 (lateral canthotomy) 并且在直肌相邻的上部结膜 (superior conjunctiva) 中造一个切口。在这之后进行钝性分离直到暴露出视神经。使用经过标定的交叉作用的镊子, 从眼球以下 2 至 3mm 处, 向视神经施加局部压迫 30 秒。小心不要妨碍视网膜血液供应。在神经损伤前两小时以皮下方式 (SC) 给予 0.03、0.1、0.3、1mg/kg 的前药异丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯, 以皮下方式 (SC) 给予媒介物 PBS 作为阴性对照, 而通过腹膜内 (IP) 注射给予 0.1mg/kg 溴莫尼定作为阳性对照。对照动物接受磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 媒介物。12-15 天后终止实验。

[0213] 实施例 15

[0214] 慢性眼高压模型

[0215] 在使用以蓝绿氩激光器 (Coherent, Palo Alto, CA) 进行的激光光凝法的重量为 350-450g 的雄性 Wistar 大鼠中眼压 (IOP) 是升高的。将大鼠用氯胺酮 (15mg/kg)、乙酰丙嗪 (1.5mg/kg) 以及塞拉嗪 (0.3mg/kg) 的混合物麻醉。在角膜缘和巩膜外静脉上分两个部分 (1 周的间隔) 进行激光治疗。使用的能量的量是 1w 持续 0.2 秒, 传递了总共 150 个光点 (50-100 μ M)。使用眼压计测量眼压 (TONO-PEN ;mentor, Norwell, MA)。在 IOP 测量期间使用 3.0mg/kg 肌肉 (IM) 乙酰丙嗪使大鼠镇静。在眼睛上局部施用丙美卡因 0.5% 来麻醉角膜。在激光治疗前进行初始 IOP 测量以确定基线 IOP 并且随后的测量一周进行一次。

[0216] 在第一次激光治疗前两小时 (预防模式) 或在第二次激光治疗后 (治疗模式), 使用经皮下插入在背部上的渗透泵 (Alzet Osmotic Pumps, Duret Corp., Cupertino, CA), 以皮下方式 (SC) 恒定地给予 0.03、0.1、0.3、1mg/kg/ 天的前药异丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯。通过 SC 渗透泵给予媒介物 PBS 作为阴性对照, 而在第一次激光治疗前两小时通过 IP 注射给予 0.1mg/kg 溴莫尼定作为阳性对照。对照动物接受磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 媒介物。15-25 天后终止实验。

[0217] 实施例 16

[0218] 蓝光模型

[0219] 在大鼠视网膜变性的蓝光模型中评估前药异丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯。在蓝光暴露前的两天开始, 使用皮下输注泵连续地给予 1mg/kg/ 天剂量的药物。在此研究中使用二十只 4 月龄的雄性 Sprague Dawley 大鼠 (体重 470-550g)。在实验前将动物暴露于 12 小时亮 /12 小时暗循环的室内灯。在蓝光前使所有动物暗适应过夜 (16-20 小时)。使用 6100-6500 勒克斯 (lux) 的强度, 将大鼠暴露于蓝光 4 小时。在蓝光后, 在返回正常的 12 小时亮 /12 小时暗之前, 将大鼠置于暗中另外 3 天。在蓝光暴露后第 7

天进行眼部相干断层扫描 (Ocular Coherence Tomography ;OCT) 测量。结果证明仅采用盐水治疗的蓝光暴露导致通过 OCT 测量的、特别是在上部视网膜 (superior retina) 中的视网膜厚度的大幅减少。组织学研究已显示视网膜厚度的减少可归因于光感受器的损失。溴莫尼定治疗未预防视网膜厚度的变化,而使用前药异丁酸 3-[(S)-1-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-2-甲基-苄基酯的治疗显著减少了由蓝光引起的损害。