

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200480040927.2

[51] Int. Cl.

C07D 285/10 (2006.01)

A61K 31/433 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 1 月 31 日

[11] 公开号 CN 1906182A

[22] 申请日 2004.12.1

[21] 申请号 200480040927.2

[30] 优先权

[32] 2003.12.2 [33] EP [31] 03104485.2

[86] 国际申请 PCT/EP2004/013682 2004.12.1

[87] 国际公布 WO2005/054218 英 2005.6.16

[85] 进入国家阶段日期 2006.7.25

[71] 申请人 尼科克斯公司

地址 法国索菲亚安蒂波利斯

[72] 发明人 P·德尔 索尔达托 F·贝内迪尼
E·安吉尼

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 段晓玲

权利要求书 19 页 说明书 35 页

[54] 发明名称

抗高血压药物硝基氧基衍生物

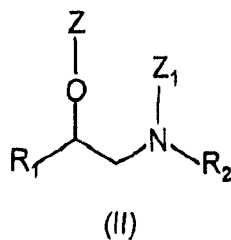
[57] 摘要

本发明涉及式(I): $A - (Y - ONO_2)_n$ 的 β -肾上腺素能阻滞剂硝基氧基衍生物及其对映异构体和非对映异构体和药学可接受盐; 包含它们的药用组合物; 及它们治疗高血压、心血管疾病、青光眼、偏头痛、血管疾病和高眼压的用途。

1. 一种具有通式(I)A-(Y-ONO₂)_s的化合物及其对映异构体、非对映异构体和药学可接受盐, 其中

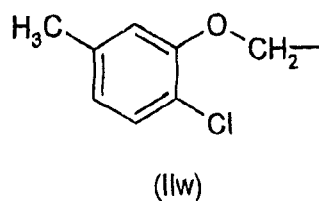
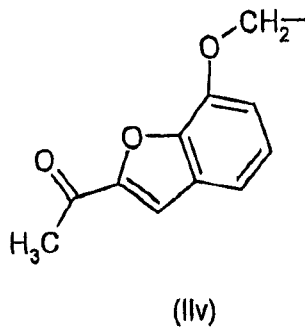
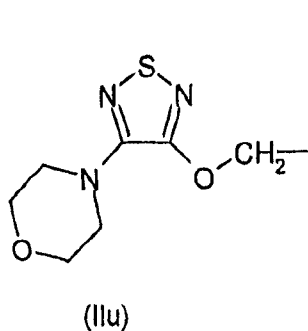
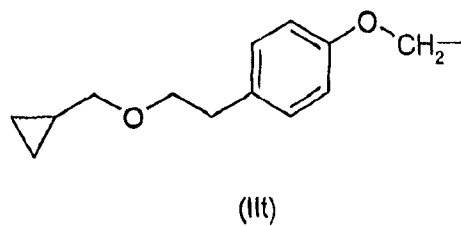
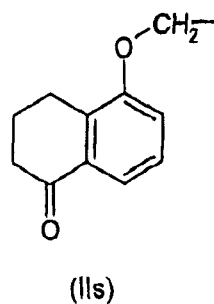
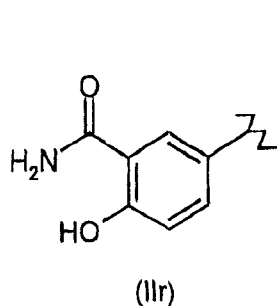
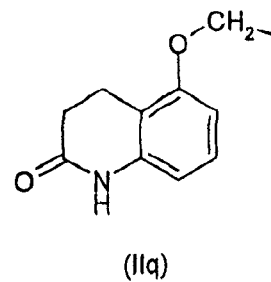
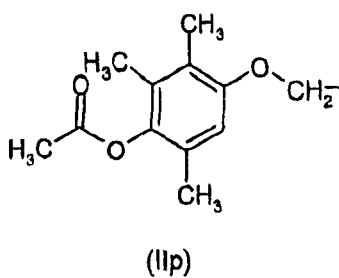
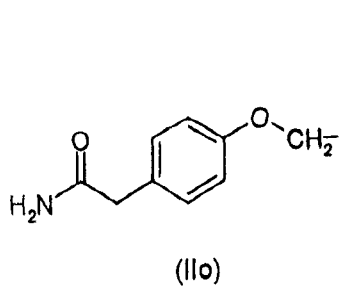
s 为等于 1 或 2 的整数;

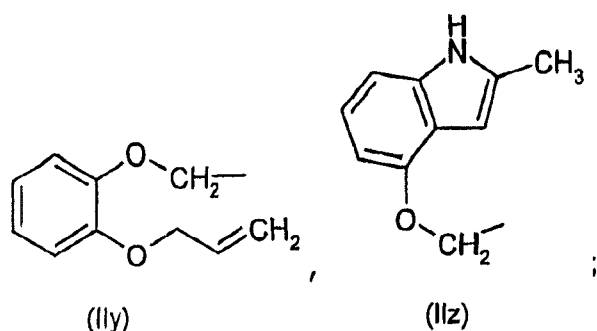
A 选自下述具式(II)的β-肾上腺素能阻滞剂残基:



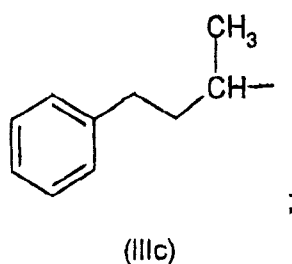
其中

R₁ 选自:





R_2 选自: $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 或

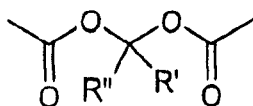


当基团 R_1 选自式(IIo)、(IIp)、(IIt)、(IIu)、(IIv)、(IIy)或(IIz)时,
 R_2 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;

当基团 R_1 选自式(IIq)、(IIs)或(IIw)时, R_2 为 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$;

当基团 R_1 为(IIr)时, R_2 为(IIlc);

Z 为 H 或为选自下述可与 Y 键合的基团: $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 或



其中 R' 和 R'' 相同或不同, 为 H 或直链或支链 C_1 - C_4 烷基;

Z_1 为 H 或为可与 Y 键合的 $-\text{C}(\text{O})-$ 基团;

条件是当式(I)的 s 为 1 时, Z 或 Z_1 为 H;

Y 为具有下述含义的二价基团:

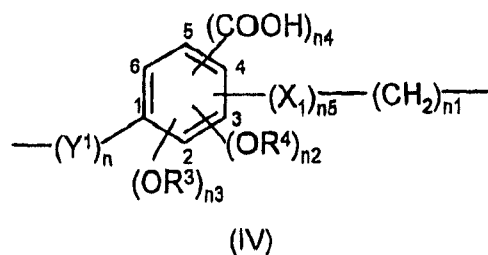
a)

-任选被一个或多个选自卤素原子、羟基、 $-\text{ONO}_2$ 或 T 的取代基取代的直链或支链 C_1 - C_{20} 亚烷基, 其中 T 为 $-\text{OC}(\text{O})(\text{C}_1$ - C_{10} 烷基)- ONO_2 、 $-\text{O}(\text{C}_1$ - C_{10} 烷基)- ONO_2 ;

b)

-亚环烷基环上具有 5-7 个碳原子的亚环烷基, 所述环任选被侧链 T_1 取代, 其中 T_1 为具有 1-10 个碳原子的直链或支链烷基;

c)



其中:

n 为 0-20 的整数, 且 n_1 为 1-20 的整数;

n_2 、 n_3 、 n_4 和 n_5 为相等或各自不同的整数, 等于 0 或 1;

R^3 和 R^4 独立选自 H 或 CH_3 ;

Y^1 为 $-CH_2-$ 或 $-(CH_2)_{n_a}-CH=CH-$, 其中 n_a 为 0-20 的整数;

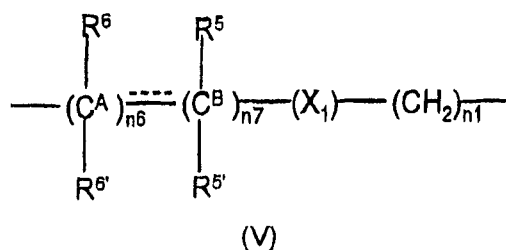
X_1 为 $-WC(O)-$ 或 $-C(O)W-$, 其中 W 为氧、硫或 NH;

条件是:

-当式(I)的 s 为 1, Z 为 $-(CO)-$, 且在二价基团 Y 的式(IV)中 n_2 、 n_3 、 n_4 、 n_5 等于 0 时, n 为 0, 且 n_1 为 1;

-当式(I)的 s 为 1, Z 为 $-(CO)-$, 且在二价基团 Y 的式(IV)中 n_2 、 n_3 、 n_5 等于 0, n_4 为 1 时, n 和 n_1 不为 1;

d)



其中:

n_1 为 1-20 的整数;

X_1 为 $-WC(O)-$ 或 $-C(O)W-$, 其中 W 为氧、硫或 NH ;

n_6 为 1-20 的整数,

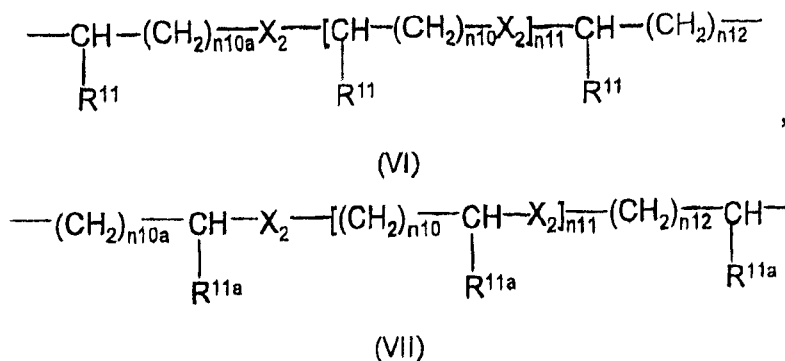
n_7 为 0-20 的整数,

R^5 和 $R^{5'}$, R^6 和 $R^{6'}$ 独立选自 H 、 CH_3 、 OH 、 NH_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $COOH$ 、 CH_2SH 和 $C(CH_3)_2SH$; 当 C^A 和 C^B 碳之间的键为双键时, R^5 和 R^6 或 $R^{6'}$ 和 $R^{5'}$ 不存在;

条件是当 Y 选自 c)-d) 中提到的二价基团时, $-ONO_2$ 基团与 $-(CH_2)_{n1}-$ 基团相连;

条件是当式(I)的 s 为 1 且 Z 为 $-(CO)-$ 时, 二价基团 Y 不具有 a)、b) 和 d) 中提到的含义;

e)



其中 X_2 为 O 或 S ,

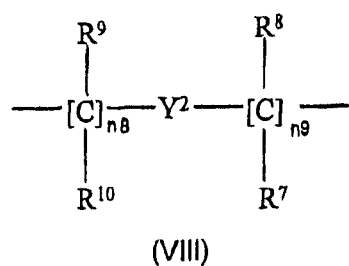
n_{10a} 、 n_{10} 和 n_{12} 为独立选自 0-20 的整数,

n_{11} 为 0-6 的整数,

R^{11} 为 H 、 CH_3 或硝基氧基基团;

条件是当式(I)中的 s 为 1, 式(II)中的 Z 为 $-(CO)-$, 二价基团 Y 的式(VI)中的 n_{10a} 、 n_{10} 、 n_{12} 等于 1 时, X 不能为氧原子;

f)



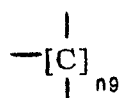
其中:

$n8$ 为 0-10 的整数;

$n9$ 为 1-10 的整数;

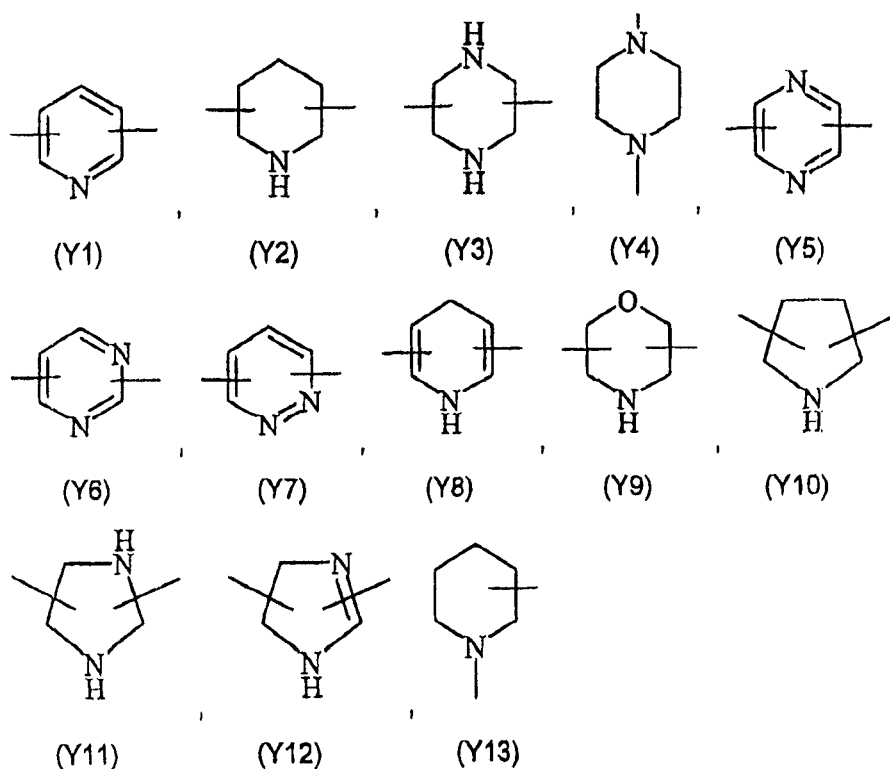
R^9 、 R^{10} 、 R^8 、 R^7 相同或不同, 为 H 或直链或支链 C_1 - C_4 烷基;

其中- ONO_2 基团与下面的基团相连



其中 $n9$ 如上述所定义;

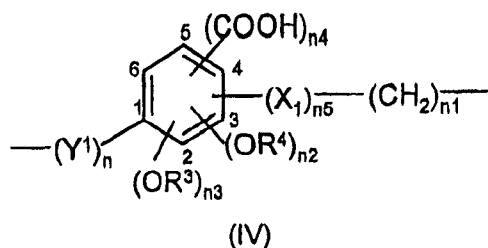
Y^2 为含有一个或多个选自氮、氧、硫的杂原子的饱和、不饱和或芳香 5-6 元杂环, 并选自下述基团:



2. 权利要求 1 的化合物及其对映异构体、非对映异构体和药学可接受盐, 其中 s 等于 1, 且 Z_1 为 H。

3. 权利要求 2 的化合物及其对映异构体、非对映异构体和药学可接受盐, 其中 Z 为 $-C(O)-$ 。

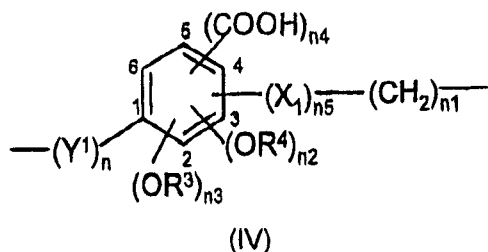
4. 权利要求 3 的化合物及其对映异构体、非对映异构体和药学可接受盐, 其中 Y 为



其中 n 、 n_2 、 n_3 、 n_4 和 n_5 等于 0

n_1 为等于 1 的整数。

5. 权利要求 3 的化合物及其对映异构体、非对映异构体和药学可接受盐, 其中 Y 为



其中 n 、 n_2 、 n_5 为 1,

n_3 和 n_4 等于 0,

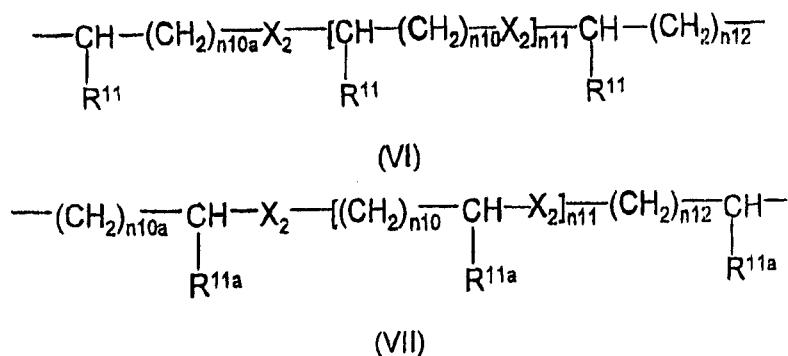
n_1 为 1-10 的整数,

Y^1 为 $-(CH_2)_{n_a}-CH=CH-$, 其中 n_a 为 0,

X_1 为 $-WC(O)-$, 其中 W 为氧且 X_1 通过 $[C]_4$ 与苯环相连,

R^4 为 CH_3 且 (OR^4) 基团通过 $[C]_3$ 与苯环相连。

6. 权利要求 3 的化合物及其对映异构体、非对映异构体和药学可接受盐, 其中 Y 为



其中 X_2 为 O 或 S,

$n10a$ 、 $n10$ 和 $n12$ 为独立选自 2-20 的整数;

$n11$ 为 0-6 的整数;

R^{11} 为 H、 CH_3 或硝基氧基基团;

R^{11a} 为 CH_3 或硝基氧基基团。

7. 权利要求 2 的化合物及其对映异构体、非对映异构体和药学可接受盐, 其中 Z 为 $-C(O)-O-$ 。

8. 权利要求 7 的化合物及其对映异构体、非对映异构体和药学可接受盐, 其中

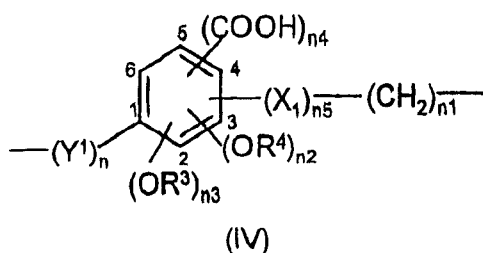
Y 为任选被一个或多个选自卤素原子、羟基、 $-ONO_2$ 或 T 的取代基取代的直链或支链 C_1-C_{20} 亚烷基, 其中 T 为 $-OC(O)(C_1-C_{10}$ 烷基) $-ONO_2$ 、 $-O(C_1-C_{10}$ 烷基) $-ONO_2$ 。

9. 权利要求 8 的化合物及其对映异构体、非对映异构体和药学可接受盐, 其中

Y 为直链或支链 C_1-C_{10} 亚烷基。

10. 权利要求 7 的化合物及其对映异构体、非对映异构体和药学可接受盐, 其中

Y 为



其中

n 为 0-20 的整数,

n_1 为 1-20 的整数;

n_2 、 n_3 、 n_4 和 n_5 为相等或各自不同的整数, 等于 0 或 1;

R^3 和 R^4 独立选自 H 或 CH_3 ;

Y^1 为 $-CH_2-$ 或 $-(CH_2)_{n_a}-CH=CH-$, 其中 n_a 为 0-20 的整数;

X^1 为 $-WC(O)-$ 或 $-C(O)W-$, 其中 W 为氧、硫或 NH。

11. 权利要求 10 的化合物及其对映异构体、非对映异构体和药
学可接受盐, 其中

n_2 、 n_3 、 n_4 、 n_5 等于 0,

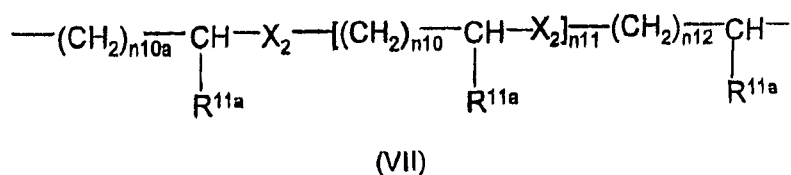
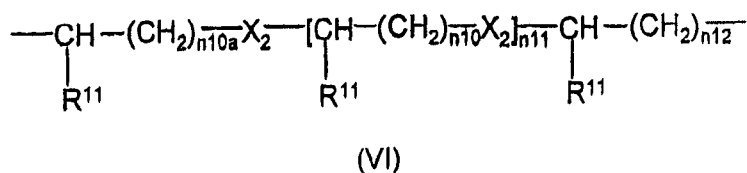
n_1 为 1,

n 为 0-10 的整数,

Y^1 为 CH_2 。

12. 权利要求 7 的化合物及其对映异构体、非对映异构体和药
学可接受盐, 其中

Y 为



其中

X_2 为 O 或 S,

n_{10a} 、 n_{10} 和 n_{12} 为独立选自 0-20 的整数;

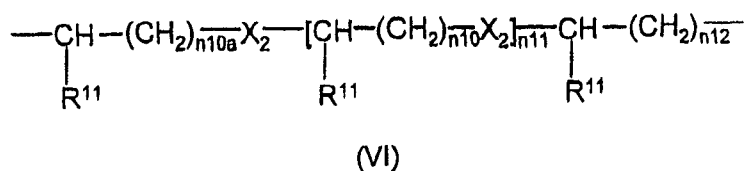
n_{11} 为 0-6 的整数;

R^{11} 为 H、 CH_3 或硝基氧基基团;

R^{11a} 为 CH_3 或硝基氧基基团。

13. 权利要求 12 的化合物及其对映异构体、非对映异构体和药
学可接受盐, 其中

Y 为



其中 X_2 为 O 或 S,

n_{10a} 和 n_{11} 为 0,

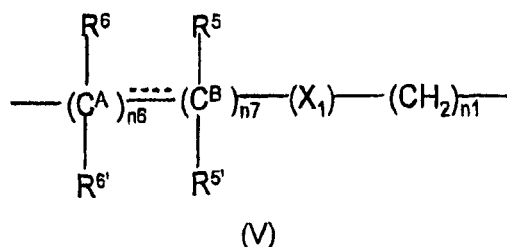
n_{12} 为 1,

R^{11} 为 H;

其中- ONO_2 基团与 $-(CH_2)_{n_{12}}$ -基团相连。

14. 权利要求 7 的化合物及其对映异构体、非对映异构体和药
学可接受盐, 其中

Y 为



其中:

n_1 为 1-20 的整数;

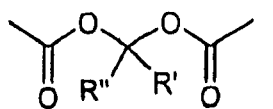
X_1 为- $WC(O)$ -或- $C(O)W$ -, 其中 W 为氧、硫或 NH,

n_6 为 1-20 的整数,

n_7 为 0-20 的整数,

R^5 和 $R^{5'}$, R^6 和 $R^{6'}$ 独立选自 H、 CH_3 、OH、 NH_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $COOH$ 、 CH_2SH 和 $C(CH_3)_2SH$; 当 C^A 和 C^B 碳之间的键为双键时, R^5 和 R^6 或 $R^{6'}$ 和 $R^{5'}$ 不存在;

15. 权利要求 2 的化合物及其对映异构体、非对映异构体和药
学可接受盐, 其中 Z 为



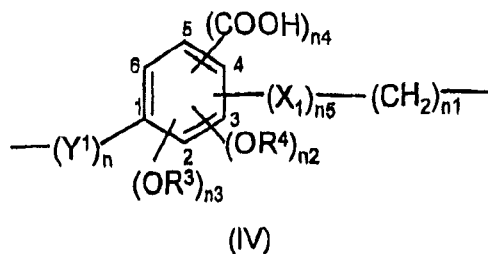
16. 权利要求 15 的化合物及其对映异构体、非对映异构体和药
学可接受盐, 其中

Y 为任选被一个或多个选自卤素原子、羟基、 $-ONO_2$ 或 T 的取代基取代的直链或支链 C_1-C_{20} 亚烷基, 其中 T 为 $-OC(O)(C_1-C_{10}$ 烷基) $-ONO_2$ 、 $-O(C_1-C_{10}$ 烷基) $-ONO_2$ 。

17. 权利要求 16 的化合物及其对映异构体、非对映异构体和药
学可接受盐, 其中 Y 为直链或支链 C_1-C_{10} 亚烷基。

18. 权利要求 15 的化合物及其对映异构体、非对映异构体和药
学可接受盐, 其中

Y 为



其中

n 为 0-20 的整数,

n_1 为 1-20 的整数,

n_2 、 n_3 、 n_4 和 n_5 为相等或各自不同的整数，等于 0 或 1；

R^3 和 R^4 独立选自 H 或 CH_3 ；

Y^1 为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-(\text{CH}_2)_{n_a}-\text{CH}=\text{CH}-$ ，其中 n_a 为 0-20 的整数；

X_1 为 $-\text{WC(O)}-$ 或 $-\text{C(O)W}-$ ，其中 W 为氧、硫或 NH。

19. 权利要求 18 的化合物及其对映异构体、非对映异构体和药
学可接受盐，其中

n_2 、 n_3 、 n_4 、 n_5 等于 0，

n_1 为 1，

n 为 0-10 的整数，

Y^1 为 CH_2 。

20. 权利要求 1 的化合物及其对映异构体、非对映异构体和药
学可接受盐，其中 Z 和 Z_1 为 $-\text{C(O)}-$ 。

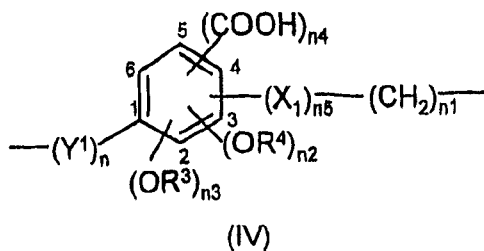
21. 权利要求 20 的化合物及其对映异构体、非对映异构体和药
学可接受盐，其中

Y 为任选被一个或多个选自卤素原子、羟基、 $-\text{ONO}_2$ 或 T 的取代基取代的直链或支链 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 亚烷基，其中 T 为 $-\text{OC(O)}(\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基) $-\text{ONO}_2$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基) $-\text{ONO}_2$ 。

22. 权利要求 21 的化合物及其对映异构体、非对映异构体和药
学可接受盐，其中 Y 为直链或支链 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 亚烷基。

23. 权利要求 20 的化合物及其对映异构体、非对映异构体和药
学可接受盐，其中

Y 为



其中

n 为 0-20 的整数,

n1 为 1-20 的整数,

n2、n3、n4 和 n5 为相等或各自不同的整数, 等于 0 或 1,

R³ 和 R⁴ 独立选自 H 或 CH₃;

Y¹ 为 -CH₂- 或 -(CH₂)_{na}-CH=CH-, 其中 na 为 0-20 的整数;

X₁ 为 -WC(O)- 或 -C(O)W-, 其中 W 为氧、硫或 NH。

24. 权利要求 23 的化合物及其对映异构体、非对映异构体和药
学可接受盐, 其中

n2、n3、n4、n5 等于 0,

n1 为 1,

n 为 0-10 的整数,

Y¹ 为 CH₂。

25. 权利要求 23 的化合物及其对映异构体、非对映异构体和药
学可接受盐, 其中

n、n2、n5 为 1,

n3 和 n4 等于 0,

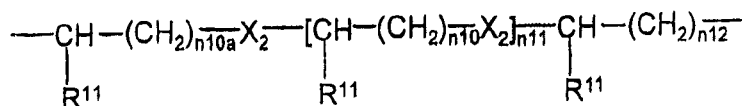
n1 为 1-10 的整数,

Y¹ 为 -(CH₂)_{na}-CH=CH-, 其中 na 为 0,

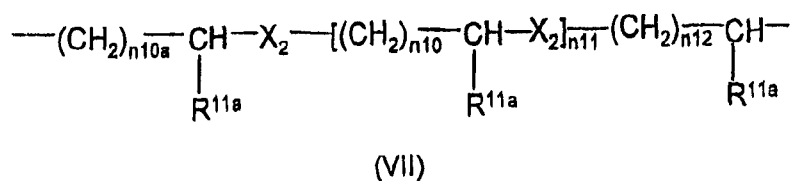
X₁ 为 -WC(O)-, 其中 W 为氧, 且 X₁ 通过 [C]₄ 与苯环相连, R⁴ 为
CH₃, 且基团 (OR⁴) 通过 [C]₃ 与苯环相连。

26. 权利要求 20 的化合物及其对映异构体、非对映异构体和药
学可接受盐, 其中

Y 为



(VI)



其中

X₂ 为 O 或 S,

n10a、n10 和 n12 为独立选自 0-20 的整数;

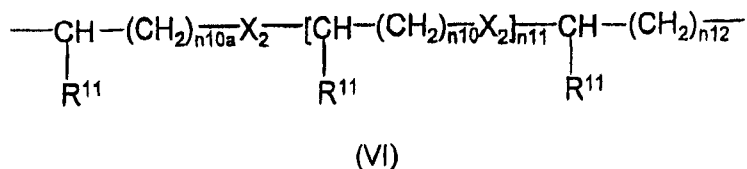
n11 为 0-6 的整数;

R¹¹ 为 H、CH₃ 或硝基氧基基团;

R^{11a} 为 CH₃ 或硝基氧基基团。

27. 权利要求 26 的化合物及其对映异构体、非对映异构体和药
学可接受盐, 其中

Y 为



其中

X₂ 为 O 或 S,

n10a 和 n11 为 0,

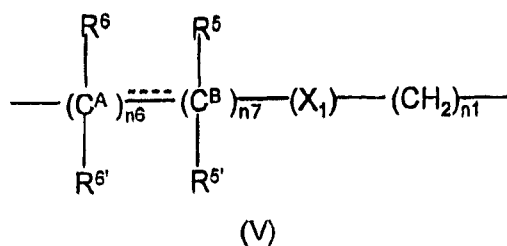
n12 为 1,

R¹¹ 为 H;

其中 -ONO₂ 基团与 -(CH₂)_{n12}-基团相连。

28. 权利要求 20 的化合物及其对映异构体、非对映异构体和药
学可接受盐, 其中

Y 为



其中:

$\text{n}1$ 为 1-20 的整数;

X_1 为 -WC(O)- 或 -C(O)W- , 其中 W 为氧、硫或 NH ;

$\text{n}6$ 为 1-20 的整数,

$\text{n}7$ 为 0-20 的整数,

R^5 和 $\text{R}^{5'}$, R^6 和 $\text{R}^{6'}$ 独立选自 H 、 CH_3 、 OH 、 NH_2 、 NHCOCH_3 、 COOH 、 CH_2SH 和 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SH}$;

当 C^{A} 和 C^{B} 碳之间的键为双键时, R^5 和 R^6 或 $\text{R}^{6'}$ 和 $\text{R}^{5'}$ 不存在;

29. 权利要求 28 的化合物及其对映异构体、非对映异构体和药
学可接受盐, 其中

$\text{n}1$ 为 1-10 的整数,

$\text{n}6$ 和 $\text{n}7$ 为 1;

X_1 为 -WC(O)- , 其中 W 为硫,

R^5 、 $\text{R}^{5'}$ 和 $\text{R}^{6'}$ 为 H ,

R^6 为 NHCOCH_3 ,

条件是 -ONO_2 基团与 $\text{-(CH}_2)_{\text{n}1}$ -基团相连。

30. 权利要求 1 的化合物及其对映异构体、非对映异构体和药
学可接受盐, 其中 s 为 1, Z 为 H 且 Z_1 为 -C(O)- 。

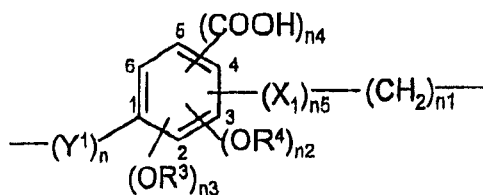
31. 权利要求 30 的化合物及其对映异构体、非对映异构体和药
学可接受盐, 其中

Y 为任选被一个或多个选自卤素原子、羟基、 -ONO_2 或 T 的取代基取代的直链或支链 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 亚烷基, 其中 T 为 $\text{-OC(O)(C}_1\text{-C}_{10}\text{ 烷基)-ONO}_2$ 、 $\text{-O(C}_1\text{-C}_{10}\text{ 烷基)-ONO}_2$ 。

32. 权利要求 31 的化合物及其对映异构体、非对映异构体和药
学可接受盐, 其中 Y 为直链或支链 C_1 - C_{10} 亚烷基。

33. 权利要求 30 的化合物及其对映异构体、非对映异构体和药
学可接受盐, 其中

Y 为



(IV)

其中

n 为 0-20 的整数,

n1 为 1-20 的整数;

n2、n3、n4 和 n5 为相等或各自不同的整数, 等于 0 或 1;

R^3 和 R^4 独立选自 H 或 CH_3 ;

Y^1 为 $-CH_2-$ 或 $-(CH_2)_{na}-CH=CH-$, 其中 na 为 0-20 的整数;

X_1 为 $-WC(O)-$ 或 $-C(O)W-$, 其中 W 为氧、硫或 NH。

34. 权利要求 33 的化合物及其对映异构体、非对映异构体和药
学可接受盐, 其中

n2、n3、n4、n5 等于 0,

n1 为 1,

n 为 0-10 的整数

Y^1 为 CH_2 。

35. 权利要求 33 的化合物及其对映异构体、非对映异构体和药
学可接受盐, 其中

n、n2、n5 为 1,

n3 和 n4 等于 0,

n1 为 1-10 的整数

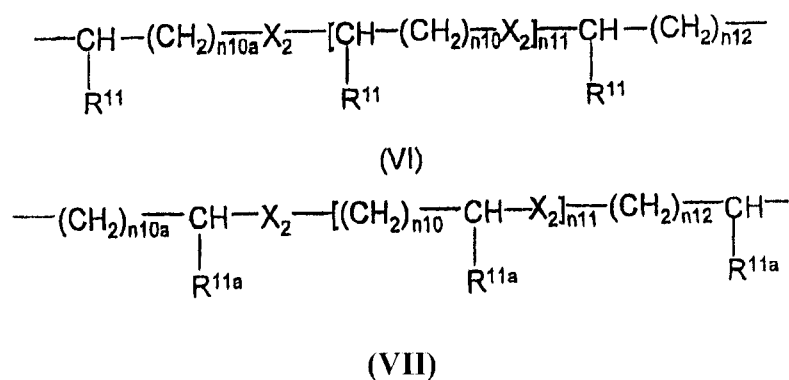
Y^1 为 $-(CH_2)_{na}-CH=CH-$, 其中 na 为 0,

X_1 为 $-WC(O)-$, 其中 W 为氧, 且 X_1 通过 $[C]_4$ 与苯环相连,

R^4 为 CH_3 , 且基团 (OR^4) 通过 $[C]_3$ 与苯环相连。

36. 权利要求 30 的化合物及其对映异构体、非对映异构体和药
学可接受盐, 其中

Y 为



其中 X_2 为 O 或 S,

$n10a$ 、 $n10$ 、和 $n12$ 为独立选自 0-20 的整数;

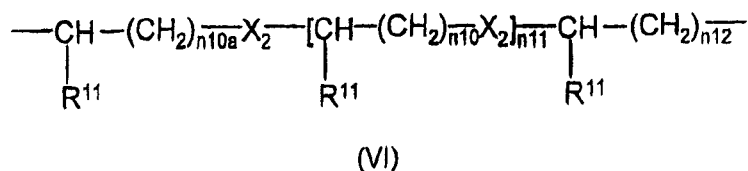
$n11$ 为 0-6 的整数;

R^{11} 为 H、 CH_3 或硝基氧基基团;

R^{11a} 为 CH_3 或硝基氧基基团。

37. 权利要求 36 的化合物及其对映异构体、非对映异构体和药
学可接受盐, 其中

Y 为



其中 X_2 为 O 或 S,

$n10a$ 和 $n11$ 为 0,

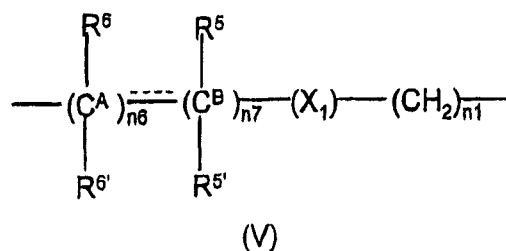
$n12$ 为 1,

R^{11} 为 H,

其中-ONO₂基团与-(CH₂)_{n12}-基团相连。

38. 权利要求 30 的化合物及其对映异构体、非对映异构体和药
学可接受盐, 其中

Y 为



其中:

n1 为 1-20 的整数;

X₁ 为-WC(O)-或-C(O)W-, 其中 W 为氧、硫或 NH;

n6 为 1-20 的整数,

n7 为 0-20 的整数,

R⁵ 和 R^{5'}, R⁶ 和 R^{6'}独立选自 H、CH₃、OH、NH₂、NHCOCH₃、
COOH、CH₂SH 和 C(CH₃)₂SH;

当 C^A和 C^B碳之间的键为双键时, R⁵和 R⁶或 R^{6'}和 R^{5'}不存在;

39. 权利要求 38 的化合物及其对映异构体、非对映异构体和药
学可接受盐, 其中

n1 为 1-10 的整数,

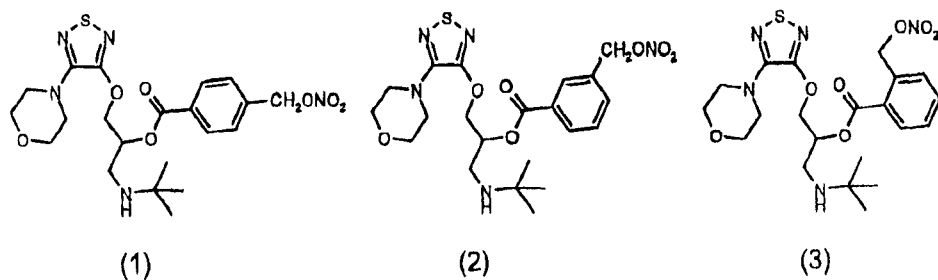
n6 和 n7 为 1;

X₁ 为-WC(O)-, 其中 W 为硫;

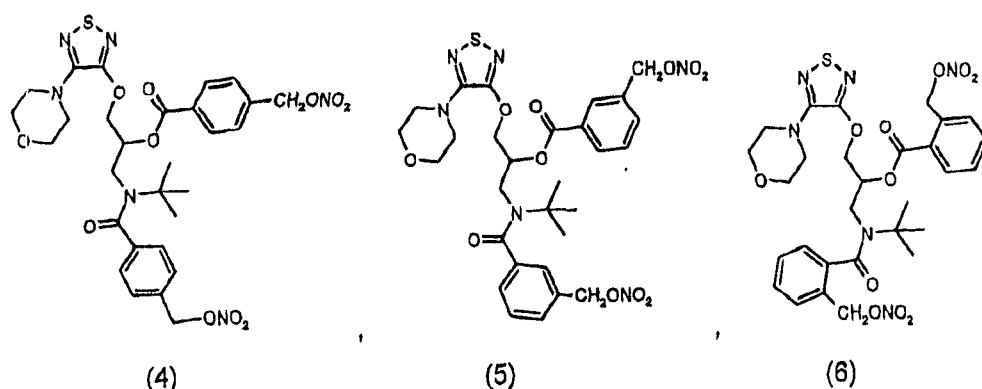
R⁵、R^{5'}和 R^{6'}为 H, R⁶为 NHCOCH₃;

条件是-ONO₂基团与-(CH₂)_{n1}-相连。

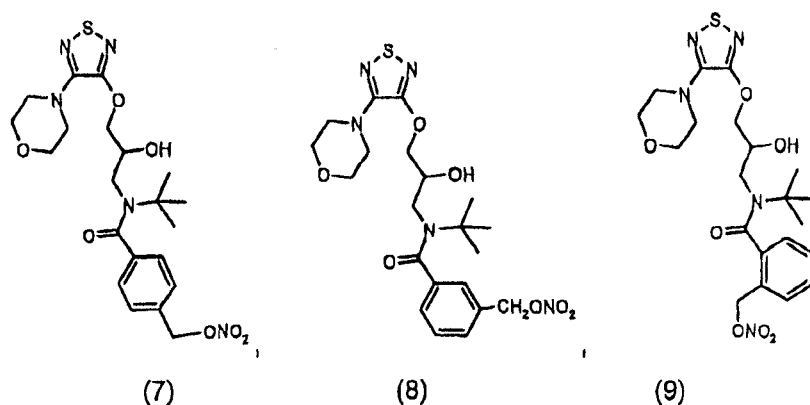
40. 权利要求 3 和 4 的化合物及其对映异构体、非对映异构体
和药可接受盐, 其中所述化合物为:



41. 权利要求 20 和 24 的化合物及其对映异构体、非对映异构体和药学可接受盐, 其中所述化合物为:



42. 权利要求 30 和 34 的化合物及其对映异构体、非对映异构体和药学可接受盐, 其中所述化合物为:



43. 权利要求 1 和 4 的化合物及其对映异构体、非对映异构体和药学可接受盐, 为 4-(硝基氧基甲基)苯甲酸(S)-1-[(1,1-二甲基乙基)氨基]-3-[[4-(4-吗啉基)-1,2,5-噻二唑-3-基]氧基]-2-丙酯马来酸盐。

44. 权利要求 1 和 24 的化合物及其对映异构体、非对映异构体和药学可接受盐, 为 4-(硝基氧基甲基)苯甲酸(S)-1-[(1,1-二甲基乙

基)](4-硝基氧基甲基)苯甲酰基]氨基]-3-[[4-(4-吗啉基)-1,2,5-噻二唑-3-基]氧基]-2-丙酯。

45. 权利要求 1 和 34 的化合物及其对映异构体、非对映异构体和药学可接受盐，为(S)-1-[(1,1-二甲基乙基)](4-硝基氧基甲基)苯甲酰基]氨基]-3-[[4-(4-吗啉基)-1,2,5-噻二唑-3-基]氧基]-2-丙醇。

46. 权利要求 1-45 任一项中定义的式(I)的化合物和/或其对映异构体、非对映异构体和药学可接受盐，用作药物。

47. 权利要求 1-45 任一项中定义的式(I)的化合物和/或其对映异构体、非对映异构体和药学可接受盐在制备可用于治疗或预防高血压、心血管和血管疾病的药物中的用途。

48. 权利要求 1-45 任一项中定义的式(I)的化合物和/或其对映异构体、非对映异构体和药学可接受盐在制备可用于治疗青光眼和高眼压的药物中的用途。

49. 一种药用组合物，所述组合物包含药学可接受载体以及权利要求 1-45 任一项中定义的式(I)的化合物和/或其对映异构体、非对映异构体和药学可接受盐。

抗高血压药物硝基氧基衍生物

本发明涉及 β -肾上腺素能阻滞剂衍生物。更详细地说,本发明涉及 β -肾上腺素能阻滞剂硝基氧基衍生物,包含它们的药用组合物及它们治疗高血压、心血管疾病、青光眼、偏头痛、血管疾病和高眼压的用途。

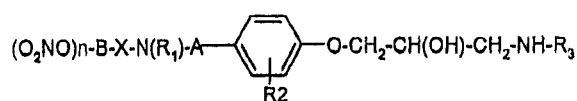
β -肾上腺素能阻滞剂(β -阻滞剂)广泛地用于治疗高血压和包括心绞痛、心律失常、急性心肌梗塞、肥大性心肌病、充血性心力衰竭的心血管疾病。它们阻滞儿茶酚胺类在心脏受体部位的作用,但它们阻滞血管和肺中受体的能力多少有所不同。选择性的 β -阻滞剂主要作用于心脏,另外一些 β -阻滞剂为 β -受体的弱刺激剂同时还阻滞儿茶酚胺类的主要作用,一些 β -阻滞剂同时阻滞心脏和血管中的 β_1 和 β_2 受体而无刺激活性,一些 β -阻滞剂阻滞可在血管上导致进一步血管作用的其它儿茶酚胺类受体。

有几种与此类药物相关的副作用,如肌肉疲劳、睡眠障碍、心率降低、低血压、四肢发冷、哮喘患者的支气管痉挛、低血糖、血脂升高。另外,需避免用 β -阻滞剂长期治疗后突然停药,因为对 β -肾上腺素能系统的敏感度不断增加。

美国专利 No. 6,242,432 公开了具有抗凝血活性的式 $A-(X_1-NO_2)_{t_0}$ 的衍生物,其中 A 为 β -肾上腺素能阻滞剂残基, X_1 为二价连接桥, t_0 为1或2。该发明限于二价连接桥 X_1 的含义。

美国专利 No 5,502,237 和美国专利 No 5,639,904 公开了用于治疗心血管疾病的式 $R_1-Ar-O-CH_2-CH(OH)-CH_2-NH-CH(CH_3)_2$ 的衍生物,其中 R_1 为具有至少一个硝基氧基基团作为取代基的链。

美国专利 No. 4,801,596 公开了下式的氨基丙醇衍生物



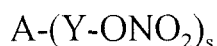
其可用于预防和/或治疗心脏和循环疾病,其中 R_3 为含有 3-8 个碳原子的烷基或硝基氧基烷基(nitroxyalkyl)。

本发明的一个目的为提供与天然 β -阻滞剂相比在药理学特性方面有显著提高的新型 β -肾上腺素能阻滞剂硝基氧基衍生物,其不但可消除或至少降低与其母体化合物相关的副作用,还具有改良的药理学活性和耐受性。

令人惊讶地发现本发明的 β -肾上腺素能阻滞剂硝基氧基衍生物具有更好的药理学活性和器官保护性质,增强的抗炎作用及在肾功能方面的作用。此外,它们在其它病变包括动脉粥样硬化、糖尿病、外周血管疾病(PVD)和高眼压在内的病变中也是有效的。

特别地,与上面提到的先有技术中的化合物不同,本发明的 β -肾上腺素能阻滞剂硝基氧基衍生物在心血管系统方面展现出改良的活性和增高的耐受性,可用于治疗或预防高血压、心血管疾病、青光眼、偏头痛、血管疾病和高眼压。

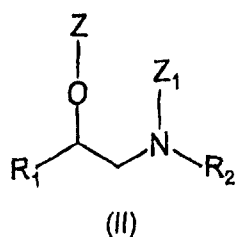
本发明的目的为具通式(I):



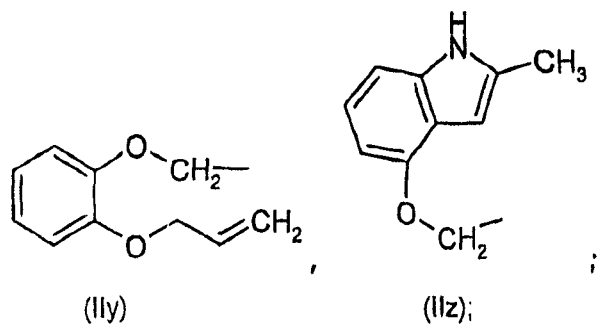
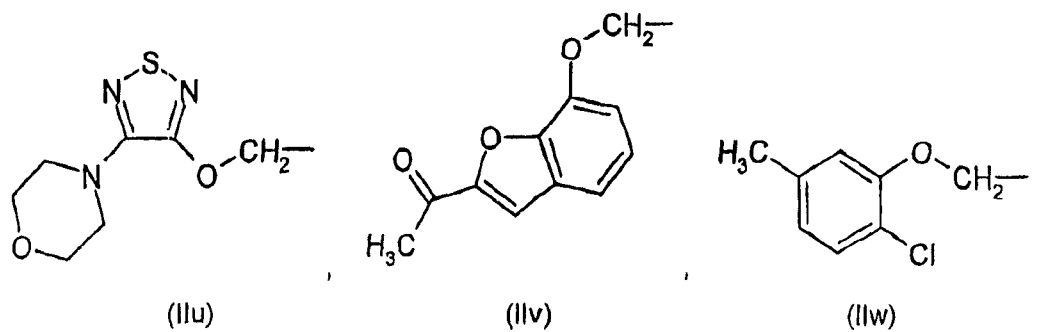
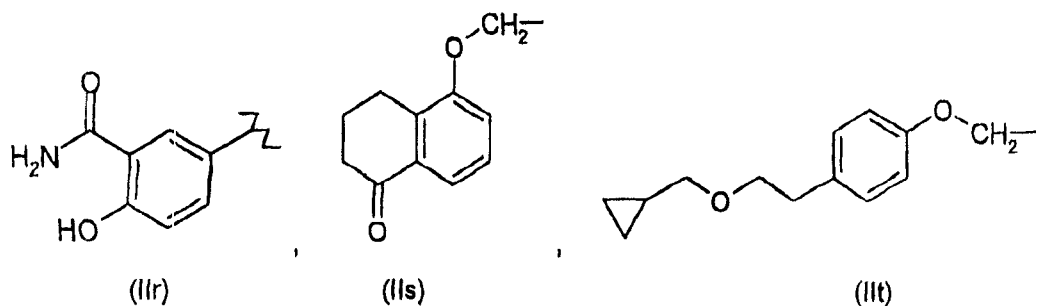
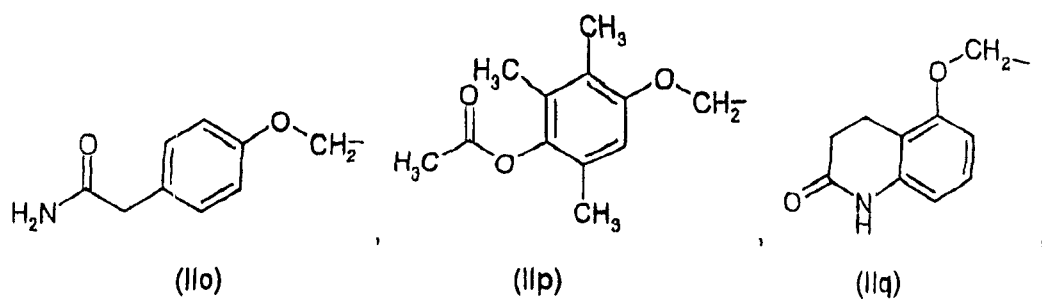
的 β -肾上腺素能阻滞剂硝基氧基衍生物及其对映异构体和非对映异构体和药学可接受盐:

其中 s 为等于 1 或 2 的整数, s 优选为 2;

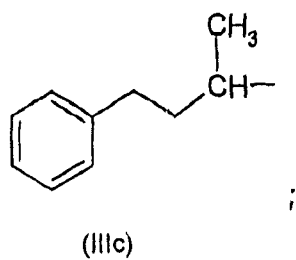
A 选自下面式(II)的 β -肾上腺素能阻滞剂:



其中 R_1 选自:



R_2 选自: $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 或



当 R_1 选自式(IIo)、(IIp)、(IIt)、(IIu)、(IIv)、(IIy)或(IIz)时, R_2

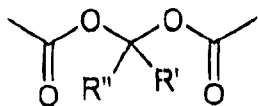
为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;

当 R_1 选自式(IIq)、(IIs)或(IIw)时, R_2 为 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$;

当 R_1 为(IIr)时, R_2 为(IIc);

Z 为 H 或为选自下述基团的可与 Y 键合的基团:

$-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 或



其中 R' 和 R'' 相同或不同, 为 H 或直链或支链 C_1 - C_4 烷基;

Z_1 为 H 或为可与 Y 键合的 $-\text{C}(\text{O})-$ 基团;

条件是当式(I)的 s 为 1 时, Z 或 Z_1 为 H;

当 s 为 2 时, Z 和 Z_1 为优选为 $-\text{C}(\text{O})-$;

Y 为具有下述含义的二价基团:

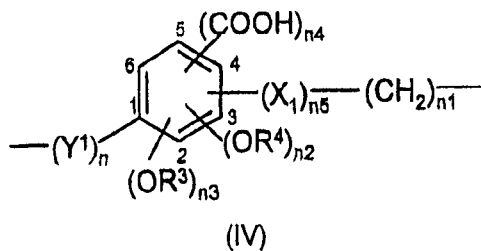
a)

-任选被一个或多个选自卤素原子、羟基、 $-\text{ONO}_2$ 或 T 的取代基取代的直链或支链 C_1 - C_{20} 亚烷基, 优选 C_1 - C_{10} , 其中 T 为 $-\text{OC}(\text{O})(\text{C}_1$ - C_{10} 烷基)- ONO_2 、 $-\text{O}(\text{C}_1$ - C_{10} 烷基)- ONO_2 ;

b)

-亚环烷基环上具有 5-7 个碳原子的亚环烷基, 所述环任选被侧链 T_1 取代, 其中 T_1 为具有 1-10 个碳原子的直链或支链烷基, T_1 优选为 CH_3 ;

c)



其中:

n 为 0-20 的整数, 优选地, n 为 0-10 的整数, 更优选地, n 为 0,

n_1 为 1-20 的整数, 优选为 1-10;

n_2 、 n_3 、 n_4 和 n_5 为相等或各自不同的整数, 等于 0 或 1;

R^3 和 R^4 独立选自 H 或 CH_3 ;

Y^1 为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-(\text{CH}_2)_{n_a}-\text{CH}=\text{CH}-$, 其中 n_a 为 0-20 的整数, 优选地, n_a 等于 0;

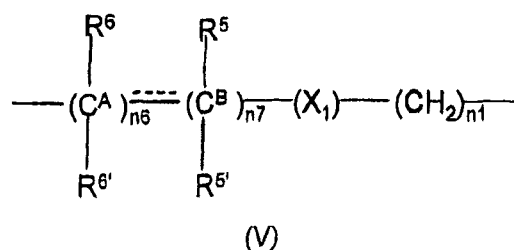
X_1 为 $-\text{WC(O)}-$ 或 $-\text{C(O)W}-$, 其中 W 为氧、硫或 NH, 优选地, W 为氧;

条件是:

-当式(I)的 s 为 1, Z 为 $-(\text{CO})-$, 且在二价基团 Y 的式(IV)中 n_2 、 n_3 、 n_4 、 n_5 等于 0 时, n 为 0, 且 n_1 为 1;

-当式(I)的 s 为 1, Z 为 $-(\text{CO})-$, 且在二价基团 Y 的式(IV)中 n_2 、 n_3 、 n_5 等于 0, n_4 为 1 时, n 和 n_1 不为 1;

d)



其中:

n_1 为 1-20 的整数, 优选为 1-10;

X_1 为 $-\text{WC(O)}-$ 或 $-\text{C(O)W}-$, 其中 W 为氧、硫或 NH, 优选地, W 为硫;

n_6 为 1-20 的整数,

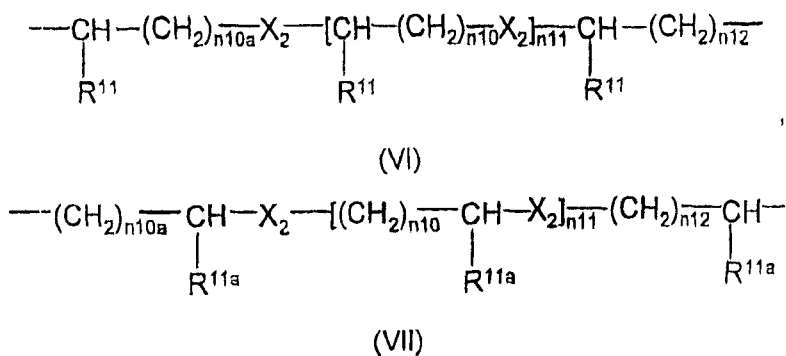
n_7 为 0-20 的整数,

R^5 和 $R^{5'}$, R^6 和 $R^{6'}$ 独立选自 H、 CH_3 、OH、 NH_2 、 NHCOCH_3 、 COOH 、 CH_2SH 和 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SH}$; 当 C^{A} 和 C^{B} 碳之间的键为双键时, R^5 和 $R^{6'}$ 或 $R^{6'}$ 和 $R^{5'}$ 不存在;

条件是当 Y 选自 c)-d)中提到的二价基团时, -ONO₂ 基团与-(CH₂)_{n1}-基团相连;

条件是当式(I)的 s 为 1 且 Z 为-(CO)-时, 二价基团 Y 不具有 a)、b)和 d)中提到的含义;

e)



其中 X₂ 为 O 或 S,

n10a、n10 和 n12 为独立选自 0-20 的整数,

n10a 优选选自 0-10,

n10 和 n12 优选选自 1-10, 且

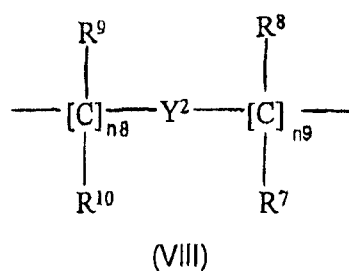
n11 为 0-6 的整数, 优选为 0-4,

R¹¹ 为 H、CH₃ 或硝基氧基基团, 优选地, R¹¹ 为 H;

R^{11a} 为 CH₃ 或硝基氧基基团;

条件是当式(I)中的 s 为 1, 式(II)中的 Z 为-(CO)-, 二价基团 Y 的式(VI)中的 n10a、n10、n12 等于 1 时, X 不能为氧原子;

f)



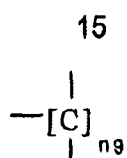
其中:

n8 为 0-10 的整数;

n_9 为 1-10 的整数;

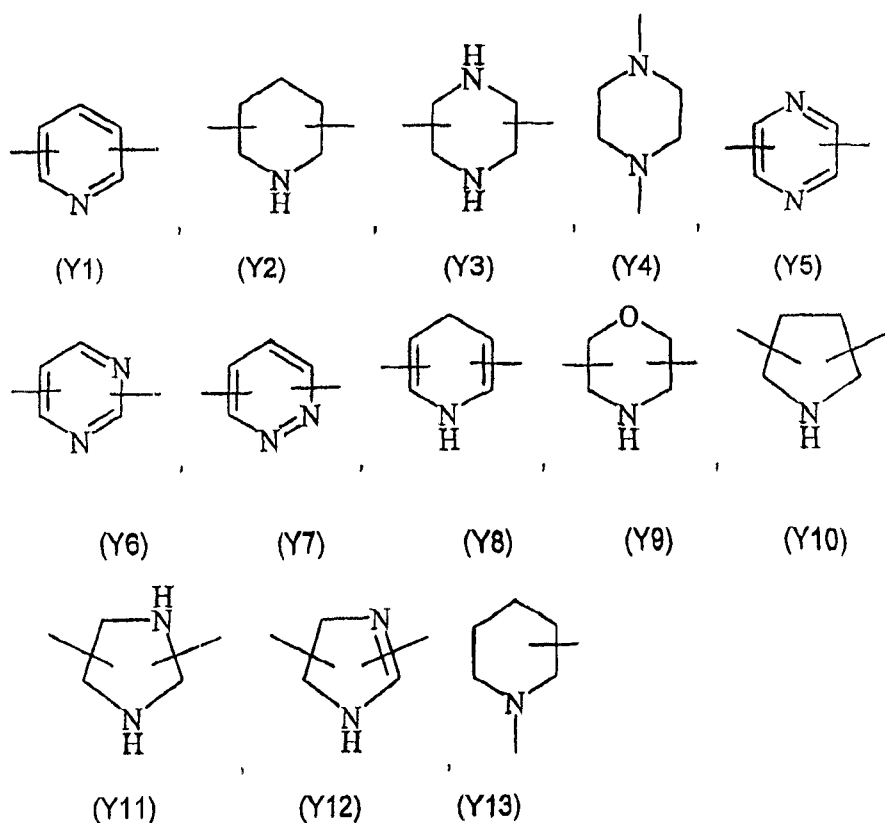
R^9 、 R^{10} 、 R^8 、 R^7 相同或不同, 为 H 或直链或支链 C_1 - C_4 烷基,
优选地, R^9 、 R^{10} 、 R^8 、 R^7 为 H;

其中 $-\text{ONO}_2$ 基团与下面的基团相连



其中 n_9 如上述所定义;

Y^2 为含有一个或多个选自氮、氧、硫的杂原子的饱和、不饱和
或芳香 5-6 元杂环, 并选自下述基团:

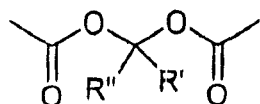


本发明的一个实施方案包含式(I)的化合物, 其中 s 为 2,

A 为上述式(II)的 β -肾上腺素能阻滞剂残基;

Z 为选自下述基团的可与 Y 键合的基团:

$-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 或



其中 R' 和 R'' 相同或不同, 为 H 或直链或支链 C₁-C₄ 烷基;

Z₁ 为 -C(O)-;

优选地, Z 和 Z₁ 为 -C(O)-;

Y 为具有下述含义的二价基团:

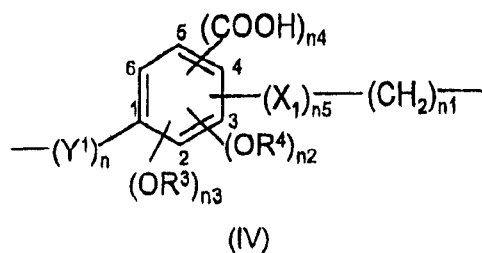
a)

-任选被一个或多个选自卤素原子、羟基、-ONO₂ 或 T 的取代基取代的直链或支链 C₁-C₂₀ 亚烷基, 优选 C₁-C₁₀, 其中 T 为 -OC(O)(C₁-C₁₀ 烷基)-ONO₂、-O(C₁-C₁₀ 烷基)-ONO₂;

b)

-亚环烷基环上具有 5-7 个碳原子的亚环烷基, 所述环任选被侧链 T₁ 取代, 其中 T₁ 为具有 1-10 个碳原子的直链或支链烷基, T₁ 优选为 CH₃;

c)



其中:

n 为 0-20 的整数, 优选地, n 为 0-10 的整数, 更优选地, n 为 0,

n₁ 为 1-20 的整数, 优选为 1-10;

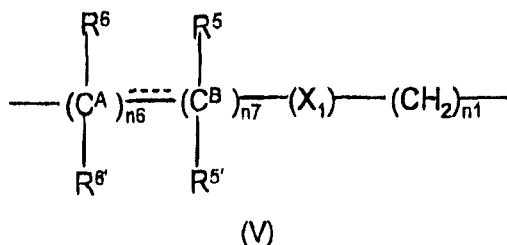
n₂、n₃、n₄ 和 n₅ 为相等或各自不同的整数, 等于 0 或 1;

R³ 和 R⁴ 独立选自 H 或 CH₃;

Y¹ 为 -CH₂- 或 -(CH₂)_{na}-CH=CH-, 其中 na 为 0-20 的整数, 优选地, na 等于 0;

X_1 为 $-WC(O)-$ 或 $-C(O)W-$, 其中 W 为氧、硫或 NH , 优选地, W 为氧;

d)



其中:

$n1$ 为 1-20 的整数, 优选为 1-10;

X_1 为 $-WC(O)-$ 或 $-C(O)W-$, 其中 W 为氧、硫或 NH , 优选地, W 为硫;

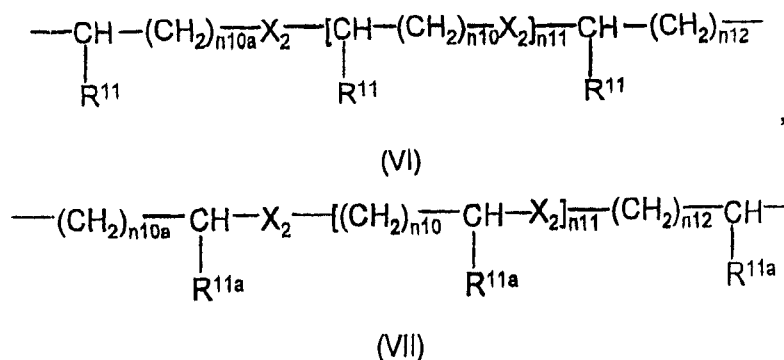
$n6$ 为 1-20 的整数, 优选地, $n6$ 为 1,

$n7$ 为 0-20 的整数, 优选地, $n7$ 为 1,

R^5 和 $R^{5'}$, R^6 和 $R^{6'}$ 独立选自 H 、 CH_3 、 OH 、 NH_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $COOH$ 、 CH_2SH 和 $C(CH_3)_2SH$; 当 C^A 和 C^B 碳之间的键为双键时, R^5 和 R^6 或 $R^{6'}$ 和 $R^{5'}$ 不存在;

条件是当 Y 选自 c)-d) 中提到的二价基团时, $-ONO_2$ 基团与 $-(CH_2)_{n1}$ -基团相连;

e)



其中 X_2 为 O 或 S ,

$n10a$ 、 $n10$ 和 $n12$ 为独立选自 0-20 的整数,

n10a 优选选自 0-10,

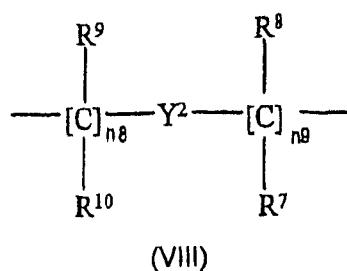
n10 和 n12 优选选自 1-10, 且

n11 为 0-6 的整数, 优选为 0-4,

R¹¹ 为 H、CH₃ 或硝基氧基基团, 优选地, R¹¹ 为 H;

R^{11a} 为 CH₃ 或硝基氧基基团;

f)

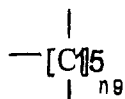


n8 为 0-10 的整数;

n9 为 1-10 的整数;

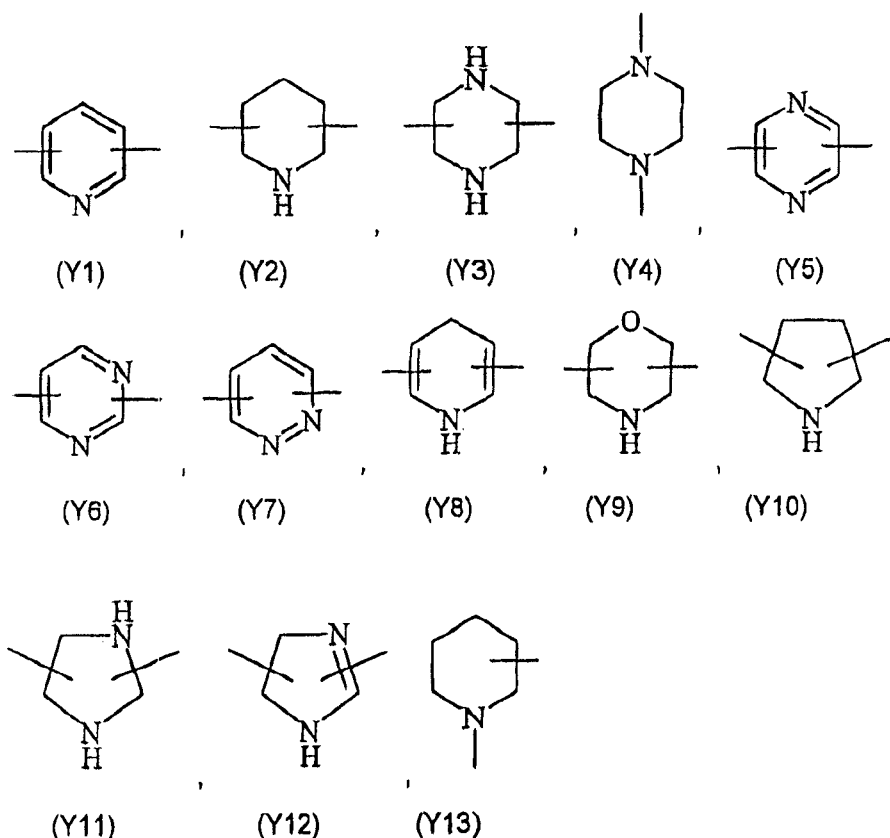
R⁹、R¹⁰、R⁸、R⁷ 相同或不同, 为 H 或直链或支链 C₁-C₄ 烷基, 优选地, R⁹、R¹⁰、R⁸、R⁷ 为 H;

其中-ONO₂基团与下面的基团相连



其中 n9 如上述所定义;

Y² 为含有一个或多个选自氮、氧、硫的杂原子的饱和、不饱和或芳香 5-6 元杂环, 并选自下述基团:



本发明的另一个实施方案包含式(I)的化合物, 其中

s 为 1,

A 为上述式(II)的 β -肾上腺素能阻滞剂残基;

Z 为 H,

Z₁ 为 -C(O)-;

Y 为具有下述含义的二价基团:

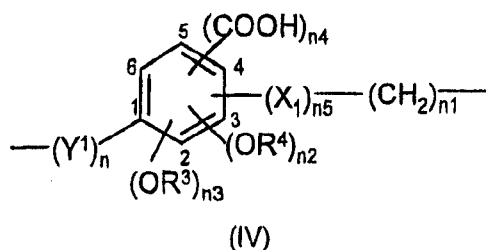
a)

-任选被一个或多个选自卤素原子、羟基、-ONO₂ 或 T 的取代基取代的直链或支链 C₁-C₂₀ 亚烷基, 优选 C₁-C₁₀, 更优选 C₃-C₆, 其中 T 为 -OC(O)(C₁-C₁₀ 烷基)-ONO₂、-O(C₁-C₁₀ 烷基)-ONO₂;

b)

-亚环烷基环上具有 5-7 个碳原子的亚环烷基, 所述环任选被侧链 T₁ 取代, 其中 T₁ 为具有 1-10 个碳原子的直链或支链烷基, T₁ 优选为 CH₃;

c)



其中:

n 为 0-20 的整数, 优选地, n 为 0-10 的整数, 更优选地, n 为 0,

n1 为 1-20 的整数, 优选为 1-10;

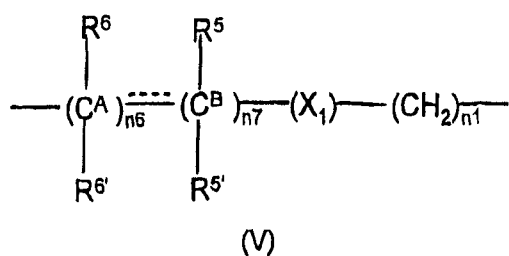
n2、n3、n4 和 n5 为相等或各自不同的整数, 等于 0 或 1;

R³ 和 R⁴ 独立选自 H 或 CH₃;

Y¹ 为 -CH₂- 或 -(CH₂)ₙₐ-CH=CH-, 其中 nₐ 为 0-20 的整数, 优选地, nₐ 等于 0;

X₁ 为 -WC(O)- 或 -C(O)W-, 其中 W 为氧、硫或 NH, 优选地, W 为氧;

d)



其中:

n1 为 1-20 的整数, 优选为 1-10;

X₁ 为 -WC(O)- 或 -C(O)W-, 其中 W 为氧、硫或 NH, 优选地, W 为硫;

n6 为 1-20 的整数,

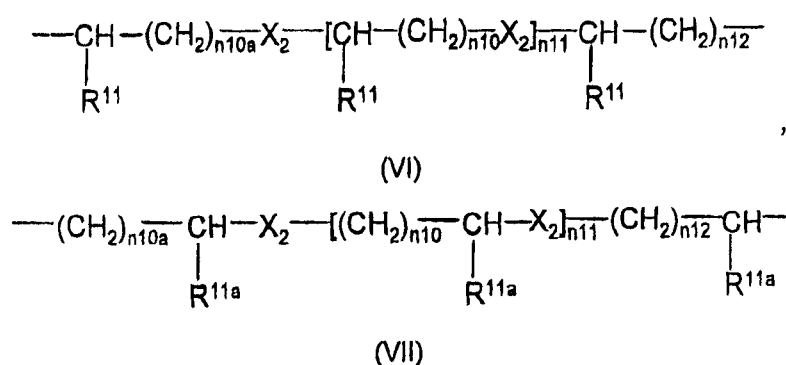
n7 为 0-20 的整数,

R⁵ 和 R⁵', R⁶ 和 R⁶' 独立选自 H、CH₃、OH、NH₂、NHCOCH₃、

COOH、CH₂SH 和 C(CH₃)₂SH; 当 C^A和 C^B 碳之间的键为双键时, R⁵和 R⁶或 R⁶和 R^{5'}不存在;

条件是当 Y 选自 c)-d)中提到的二价基团时, -ONO₂ 基团与-(CH₂)_{n1}-基团相连;

e)



其中 X₂ 为 O 或 S,

n10a、n10 和 n12 为独立选自 0-20 的整数,

n10a 优选选自 0-10,

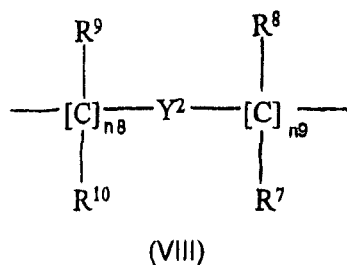
n10 和 n12 优选选自 1-10, 且

n11 为 0-6 的整数, 优选为 0-4,

R¹¹ 为 H、CH₃ 或硝基氧基基团(nitrooxy), 优选地, R¹¹ 为 H;

R^{11a} 为 CH₃ 或硝基氧基基团;

f)



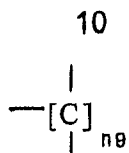
n8 为 0-10 的整数;

n9 为 1-10 的整数;

R⁹、R¹⁰、R⁸、R⁷ 相同或不同, 为 H 或直链或支链 C₁-C₄ 烷基,

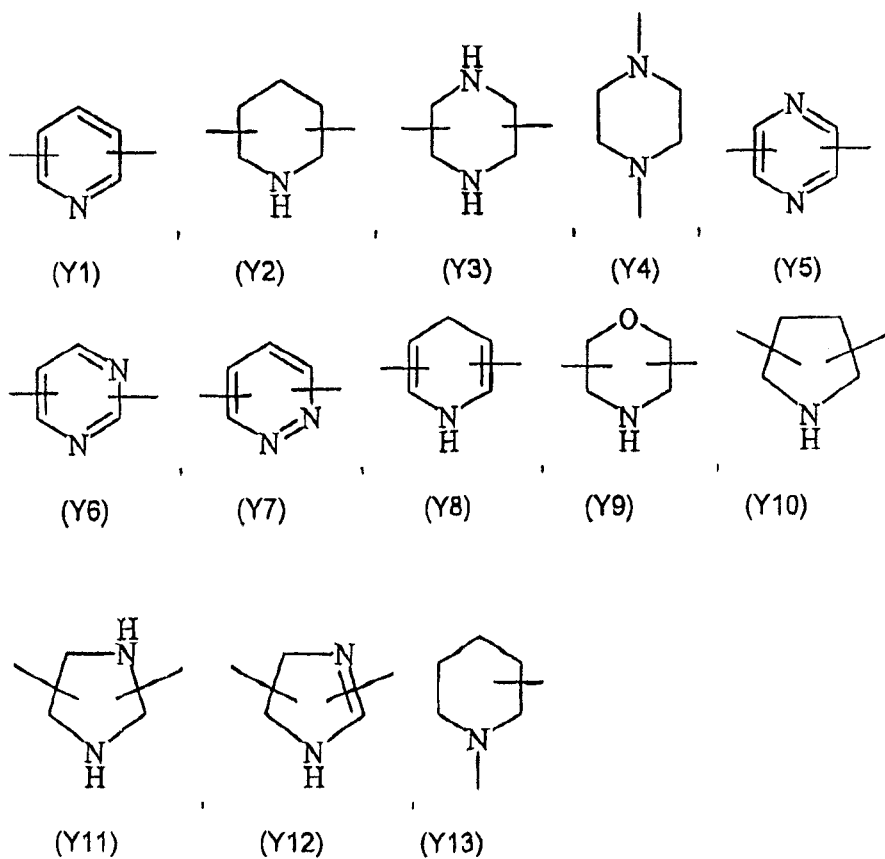
优选地, R^9 、 R^{10} 、 R^8 、 R^7 为 H;

其中 $-\text{ONO}_2$ 基团与下面的基团相连



其中 $n9$ 如上述所定义;

Y^2 为含有一个或多个选自氮、氧、硫的杂原子的饱和、不饱和或芳香 5-6 元杂环, 并选自下述基团:



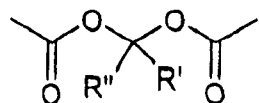
另一个实施方案包含式(I)的化合物, 其中 s 为 1,

A 为上述式(II)的 β -肾上腺素能阻滞剂残基;

Z_1 为 H,

Z 为选自下述基团的可与 Y 键合的基团:

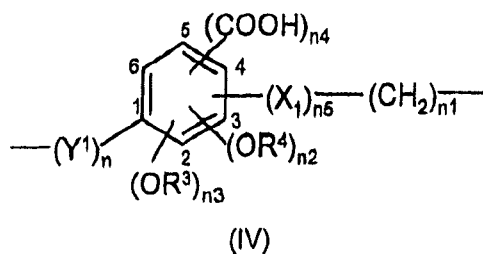
-C(O)-、-C(O)O-或



其中 R'和 R''相同或不同, 为 H 或直链或支链 C₁-C₄ 烷基; 优选地, Z 为-C(O)-;

Y 为具有下述含义的二价基团:

c)



其中:

n 为 0-20 的整数, 优选地, n 为 0-10 的整数, 更优选地, n 为 0,

n₁ 为 1-20 的整数, 优选为 1-10;

n₂、n₃、n₄ 和 n₅ 为相等或各自不同的整数, 等于 0 或 1;

R³ 和 R⁴ 独立选自 H 或 CH₃;

Y¹ 为-CH₂-或-(CH₂)_{na}-CH=CH-, 其中 na 为 0-20 的整数, 优选地, na 等于 0;

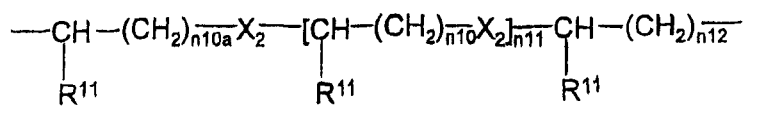
X₁ 为-WC(O)-或-C(O)W-, 其中 W 为氧、硫或 NH, 优选地, W 为氧;

条件是当 Z 为 C(O)-时:

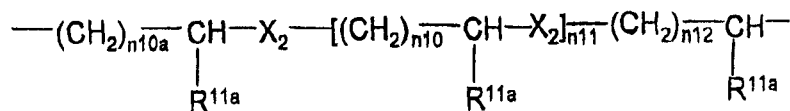
-在式(IV)的二价 Y 基团中的 n₂、n₃、n₄、n₅ 等于 0 时, n 为 0, 且 n₁ 为 1;

-在式(IV)的二价 Y 基团中的 n₂、n₃、n₅ 等于 0, n₄ 为 1 时, n 和 n₁ 不为 1;

e)



(VI)



(VII)

其中 X_2 为 O 或 S,

n_{10a} 、 n_{10} 和 n_{12} 为独立选自 0-20 的整数,

n_{10a} 优选选自 0-10,

n_{10} 和 n_{12} 优选选自 1-10, 且

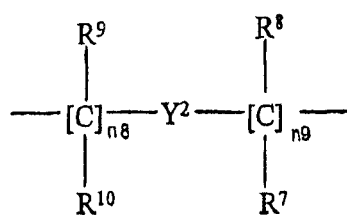
n_{11} 为 0-6 的整数, 优选为 0-4,

R^{11} 为 H、 CH_3 或硝基氧基基团, 优选地, R^{11} 为 H;

R^{11a} 为 CH_3 或硝基氧基基团;

条件是当 Z 为 $-\text{C}(\text{O})-$ 且式 (IV) 的二价 Y 基团中的 n_{10a} 、 n_{10} 、 n_{12} 等于 1 时, X 不能为氧原子;

f)



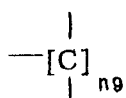
(VIII)

n_8 为 0-10 的整数;

n_9 为 1-10 的整数;

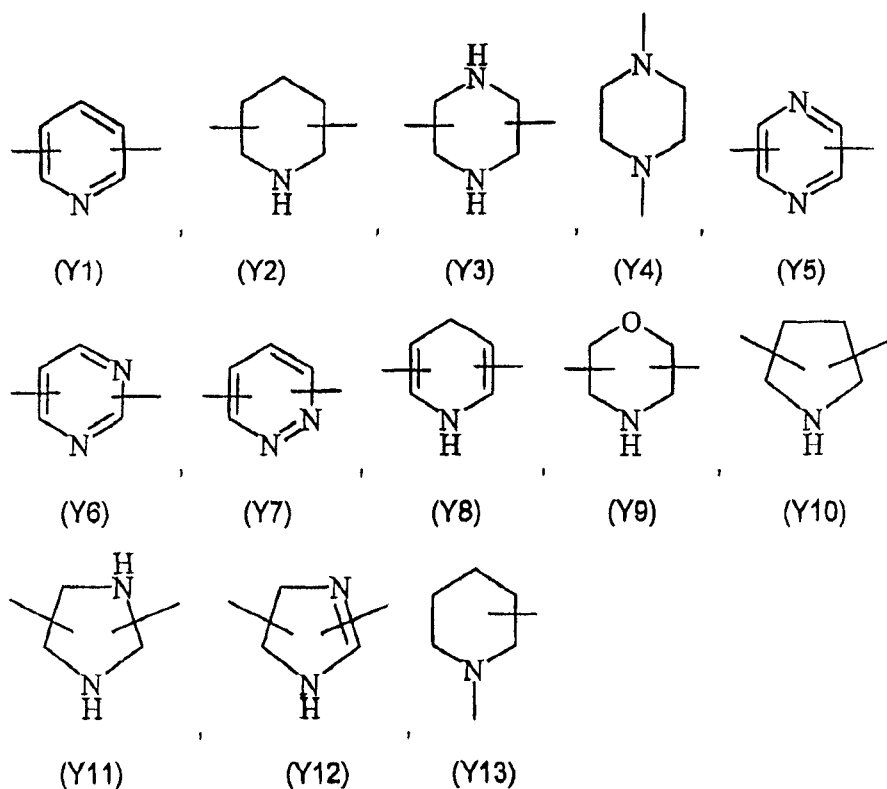
R^9 、 R^{10} 、 R^8 、 R^7 相同或不同, 为 H 或直链或支链 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基, 优选地, R^9 、 R^{10} 、 R^8 、 R^7 为 H;

其中 $-\text{ONO}_2$ 基团与下面的基团相连



其中 $n9$ 如上述所定义;

Y^2 为含有一个或多个选自氮、氧、硫的杂原子的饱和、不饱和或芳香 5-6 元杂环, 并选自下述基团:



优选的化合物为式(I)的化合物, 其中

s 为 1,

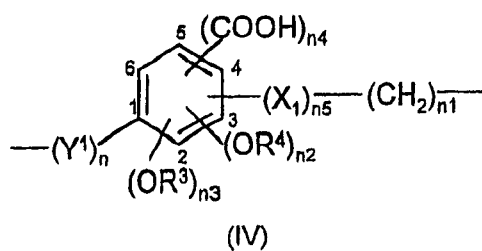
A 为上述式(II)的 β -肾上腺素能阻滞剂残基;

Z 为 H 且 Z_1 为 $-C(O)-$,

二价基团 Y 具有下述含义:

a) 直链 C_1-C_{10} 亚烷基, 优选 C_3-C_6 亚烷基;

c)



其中-ONO₂基团与(CH₂)_{n1}相连:

n、n₂、n₃、n₄、n₅ 等于 0,

n₁ 为 1 且-(CH₂)_{n1}-基团通过[C]₂或[C]₃或[C]₄与苯环相连; 或

n、n₂、n₅ 为 1,

n₃ 和 n₄ 等于 0, 且

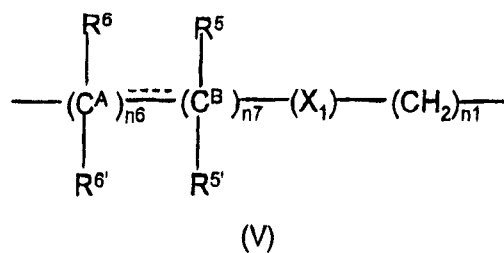
n₁ 为 1-10 的整数,

Y¹ 为-(CH₂)_{na}-CH=CH-, 其中 na 为 0,

X₁ 为-WC(O)-, 其中 W 为氧, 且 WC(O)基团通过[C]₄与苯环相连,

R⁴ 为 CH₃ 且(OR⁴)基团通过[C]₃与苯环相连;

d)



其中

-ONO₂与-(CH₂)_{n1}-基团相连;

n₁ 为 1-10 的整数, n₆ 和 n₇ 为 1, X₁ 为-WC(O)-, 其中 W 为硫,

R⁵、R^{5'}和 R^{6'}为 H,

R⁶ 为 NHCOCH₃。

另外一组优选的化合物为式(I)的化合物, 其中

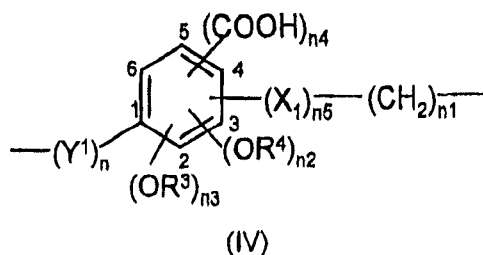
s 为 1,

A 为上述式(II)的 β -肾上腺素能阻滞剂残基;

Z_1 为 H 且 Z 为 $-C(O)-$, 且

二价基团 Y 具有下述含义:

c)



其中 $-ONO_2$ 与 $(CH_2)_{n1}$ 基团相连;

n 、 n_2 、 n_3 、 n_4 、 n_5 等于 0,

n_1 为 1 且 $-(CH_2)_{n1}$ -基团通过 $[C]_2$ 或 $[C]_3$ 或 $[C]_4$ 与苯环相连; 或

n 、 n_2 、 n_5 为 1,

n_3 和 n_4 等于 0, 且

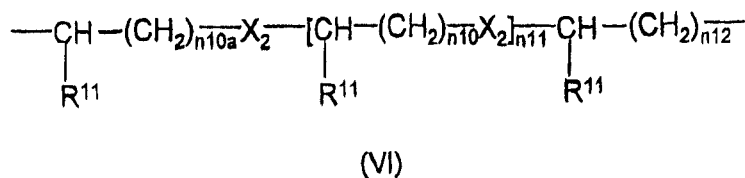
n_1 为 1-10 的整数,

Y^1 为 $-(CH_2)_{na}-CH=CH-$, 其中 na 为 0,

X_1 为 $-WC(O)-$, 其中 W 为氧, 且 $WC(O)$ 基团通过 $[C]_4$ 与苯环相连,

R^4 为 CH_3 且 (OR^4) 基团通过 $[C]_3$ 与苯环相连;

d)



其中

X_2 为 O 或 S, 且 n_{10a} 和 n_{11} 为 0, n_{12} 为 1 且 R^{11} 为 H, $-ONO_2$ 基团与 $(CH_2)_{n_{12}}$ 相连。

另一组优选的化合物为式(I)的化合物, 其中

s 为 2,

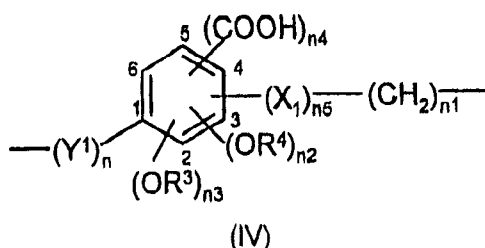
A 为上述式(II)的 β -肾上腺素能阻滞剂残基;

Z_1 和 Z 为 $-\text{C}(\text{O})-$, 且

二价基团 Y 具有下述含义:

a) 直链 C_1 - C_{10} 亚烷基, 优选 C_3 - C_6 亚烷基;

c)



其中 $-\text{ONO}_2$ 基团与 $(\text{CH}_2)_{n1}$ 相连;

n、n2、n3、n4、n5 等于 0,

n1 为 1 且 $-(\text{CH}_2)_{n1}-$ 基团通过 $[\text{C}]_2$ 或 $[\text{C}]_3$ 或 $[\text{C}]_4$ 与苯环相连;

或 n、n2、n5 为 1,

n3 和 n4 等于 0, 且

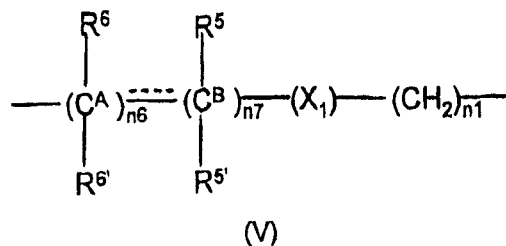
n1 为 1-10 的整数,

Y^1 为 $-(\text{CH}_2)_{n_a}-\text{CH}=\text{CH}-$, 其中 n_a 为 0,

X_1 为 $-\text{WC}(\text{O})-$, 其中 W 为氧, 且 $\text{WC}(\text{O})$ 基团通过 $[\text{C}]_4$ 与苯环相连,

R^4 为 CH_3 且 (OR^4) 基团通过 $[\text{C}]_3$ 与苯环相连;

d)



其中 $-\text{ONO}_2$ 与 $-(\text{CH}_2)_{n1}$ 基团相连;

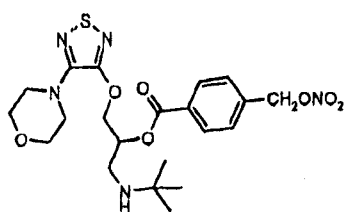
$n1$ 为 1-10 的整数,

$n6$ 和 $n7$ 为 1,

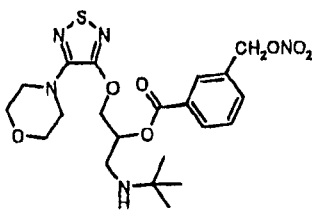
X_1 为 $-WC(O)-$, 其中 W 为硫,

R^5 、 R^5 和 $R^{6'}$ 为 H, R^6 为 $NHCOCH_3$ 。

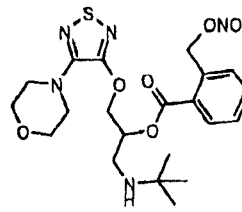
根据本发明, 优选的式(I)化合物为下列化合物:



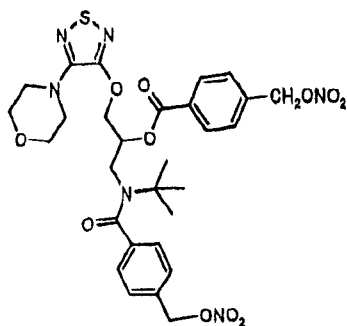
(1)



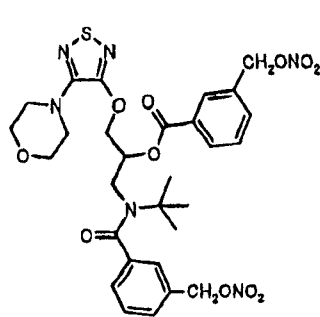
(2)



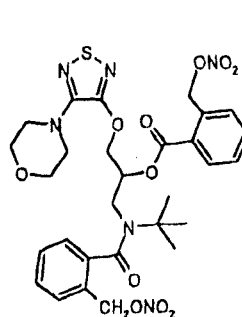
(3)



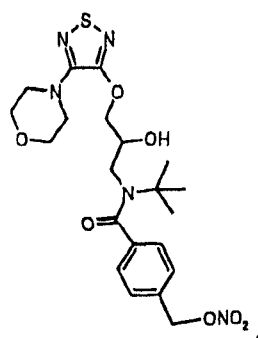
(4)



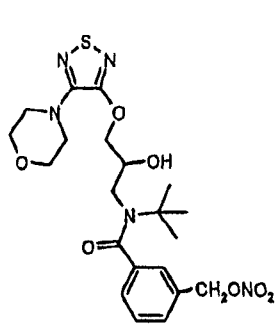
(5)



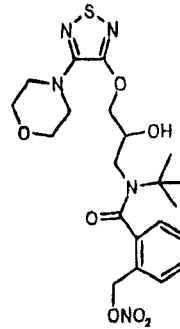
(6)



(7)



(8)



(9)

"直链或支链 C_1 - C_{20} 亚烷基"的实例包括但不限于亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚异丙基、亚正丁基、亚戊基、亚正己基等。

如上所述, 本发明还包括式(I)化合物及其对映异构体的药学可接受盐。

药学可接受盐的实例为无机碱的盐, 如氢氧化钠、钾、钙和铝,

或有机碱的盐，如赖氨酸、精氨酸、三乙基胺、二苄基胺、哌啶和其它可接受的有机胺的盐。

依照本发明，当本发明的化合物分子中含有一个可成盐的氮原子时，可通过与相应的有机或无机酸在有机溶剂如乙腈、四氢呋喃中反应转化为相应的盐。

药学可接受有机酸的实例为：草酸、酒石酸、马来酸、琥珀酸、柠檬酸。药学可接受无机酸的实例为：硝酸、盐酸、硫酸、磷酸。优选硝酸盐。

具有一个或多个不对称碳原子的本发明的化合物可为光学纯对映异构体、纯非对映异构体、对映异构体混合物、非对映异构体混合物、对映异构体外消旋混合物、消旋体或消旋体混合物。在本发明的目标内还有式(I)化合物的所有可能的异构体、立体异构体和它们的混合物。

本发明的化合物和组合物可以通过任何可用的和有效的递药系统包括但不限于口服、含服(bucally)、胃肠外给药、通过吸入喷雾器、通过局部敷贴、通过注射、经皮给药或直肠给药(如通过使用栓剂)，以包含常规无毒可接受载体、辅剂和赋形剂的单位剂量制剂给药。胃肠外给药包括皮下注射、静脉注射、肌肉注射、胸骨内注射或输注技术。

口服的固体剂型可包括，例如，胶囊、片剂、丸剂、散剂、颗粒剂和凝胶剂。在这些固体剂型中，活性化合物可与至少一种惰性稀释剂如蔗糖、乳糖或淀粉混合。作为正常惯例，这种剂型还可包含除惰性稀释剂之外的其它物质，例如润滑剂，如硬脂酸镁。

注射剂，如无菌注射水或油混悬剂，可根据已知技术用合适的分散剂、湿润剂和/或悬浮剂制备。

本发明的组合物还可包含常规赋形剂，如不与活性化合物发生有害反应的药学可接受有机或无机物质。

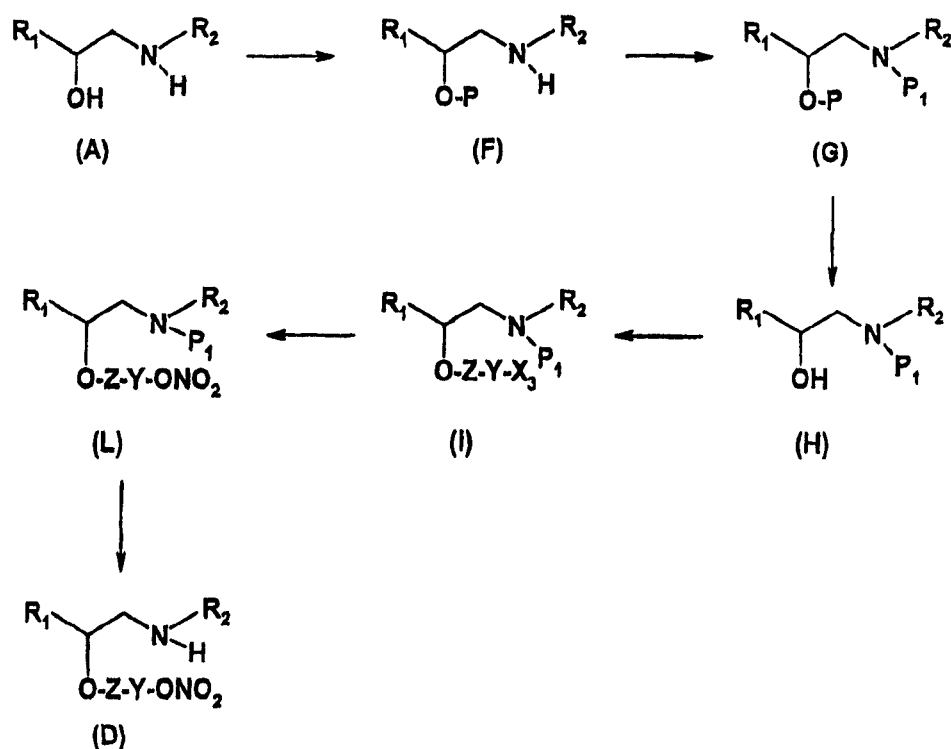
β -肾上腺素能阻滞剂硝基氧基衍生物的剂量可通过标准临床技

术确定, 与下述文献中报道的可购买的化合物的剂量在同样的范围内或较低: Physician's Desk Reference, Medical Economics Company, N. J., 58th Ed. 2004; The pharmacological basis of therapeutics, Goodman and Gilman, J. G. Hardman, L. e. Limbird, 20th Ed.

实验: 合成步骤

本发明的化合物可根据方案 1-6 合成。具通式(I)A-(Y-ONO₂)_s 的化合物在方案 1-3 中定义为式 D 化合物, 其中 s 为 1, Y 如上述定义, A 为式(II)的β-肾上腺素能阻滞剂残基, 其中 Z 为-C(O)-, Z₁ 为 H, 及其对映异构体, 非对映异构体和药学可接受盐可由方案 1-3 描述的方案制备。

方案 1



将式(i)的化合物, 其中 R₁、R₂、Z 和 Y 如上述定义, P₁ 为胺保护基团如叔丁氧基羰基酯(t-Boc), X₃ 为卤素原子, 优选为 Cl、Br 和 I, 与 AgNO₃ 在合适的有机溶剂如乙腈、四氢呋喃中, 优选使用摩尔过量的硝酸银在黑暗中在室温至溶剂沸腾温度下进行反应, 转化为其中 R₁、R₂、P₁、Z 和 Y 如上述定义的式(L)的化合物。式(L)的

化合物通过胺基团的脱保护(用强酸, 如 HCl 的二氧六环溶液或三氟乙酸除去叔丁基氨基甲酸酯)转化为式(D)的化合物。在 T. W. Greene "Protective groups in organic synthesis", Harvard University Press, 1980. 中描述了其它除去胺保护基团的优选的方法。

其中 R_1 、 R_2 、 Z 、 P_1 和 Y 如上述定义的式(H)化合物通过与其中 Y 和 X_3 如上述定义的具式 $X_3-Y-COOH$ 的适当的酸(Q_1)反应, 转化为其中 R_1 、 R_2 、 Y 、 Z 、 X_3 和 P_1 如上述定义的式(i)的酯。该反应通常在惰性有机溶剂如 N,N' -二甲基甲酰胺、四氢呋喃、苯、甲苯、二氧六环、多卤化的脂肪烃中, 在 0°C - 50°C 的温度下, 在脱水剂如二环己基碳二亚胺 DCC 或 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDAC HCl)和催化剂如 4- N,N' -二甲基氨基吡啶(DMAP) 存在下进行。

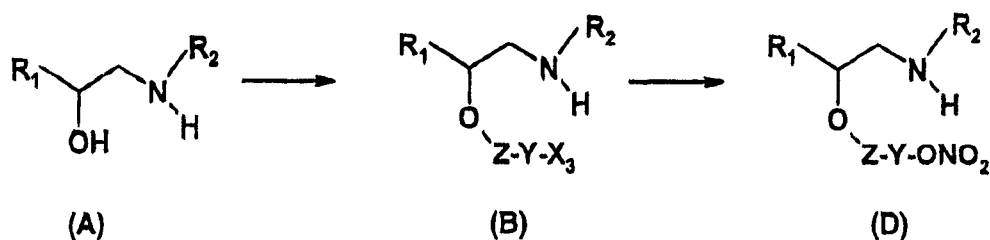
其中 R_1 、 R_2 和 P_1 如上述定义的式(H)化合物可通过的式(G)化合物的羟基的基团脱保护得到, 式(G)化合物中 R_1 、 R_2 如上述定义, P 为羟基保护基团如甲硅烷基醚, 如三甲基甲硅烷基或叔丁基-二甲基甲硅烷基和 T. W. Greene "Protective groups in organic synthesis", Harvard University Press, 1980. 中描述的基团。氟化物离子(Fluoride ion)为除去甲硅烷基醚保护基团优选的方法。

其中 R_1 、 R_2 、 P 和 P_1 如上述定义的式(G)化合物可通过将其中 R_1 、 R_2 和 P 如上述定义的式(F)化合物与合适的如上所述的胺保护基团(P_1)反应得到。

将其中 R_1 、 R_2 如上述定义的式(A)的化合物的醇类基团保护, 得到其中 R_1 、 R_2 如上述定义的式(F)的化合物。优选的醇类部分的保护基团为甲硅烷基醚, 如三甲基硅烷基或叔丁基-二甲基硅烷基。

其中 R_1 、 R_2 如上述定义的化合物(A)和其中 X_3 如上述定义的式 $X_3-Y-COOH$ 的酸可购买得到。

方案 2



式(B)的化合物, 其中 R_1 、 R_2 、Z、Y 如上述定义, X_3 为卤素原子, 如 Cl、Br 和 I, 与 AgNO_3 在合适的有机溶剂如乙腈、四氢呋喃中, 优选使用摩尔过量的硝酸银在黑暗中在室温至溶剂沸腾温度下进行反应, 转化为其中 R_1 、 R_2 、Z 和 Y 如上述定义的式(D)的化合物。

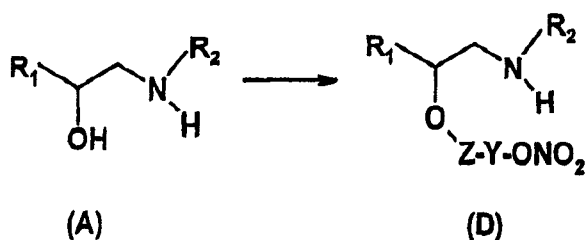
其中 R_1 、 R_2 、Z、Y 和 X_3 如上述定义的式(B)的化合物, 可通过式(A)化合物与具式 $X_3\text{-Y-C(O)Cl}$ 的适当的酰氯(Q)反应得到, 其中 X_3 选自氯、溴, Y 如上所述。该酯形成反应在惰性有机溶剂如 N,N'-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、苯、甲苯、氯仿中, 在碱如三乙基胺、吡啶存在下, 在室温至 50°C 的温度下进行。该反应在 30 分钟至 24 小时的时间范围内完成。

可选择地, 式(B)的化合物可通过式(A)的化合物与具式 $X_3\text{-Y-C(O)OH}$ 的酸(Q₁) 在脱水剂如二环己基碳二亚胺(DCC)或 N'-(3-二甲基氨基丙基)-N-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDAC)和催化剂如 N,N-二甲基氨基吡啶存在下反应得到。该反应在惰性有机溶剂如 N,N'-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、苯、甲苯、二氧六环、多卤化的脂肪烃中, 在 0°C - 50°C 的温度下进行。该反应在 30 分钟至 36 小时的时间范围内完成。

其中 X_3 为卤素原子的式(Q₁)化合物可购买得到或可从相应的可购买得到的羧基酸通过众所周知的反应得到, 如与亚硫酸酐或乙二酐、 P^{III} 或 P^{V} 的卤化物在惰性溶剂如甲苯、氯仿、DMF 等中反应。

其中 R_1 、 R_2 如上所述的化合物(A)可购买得到。

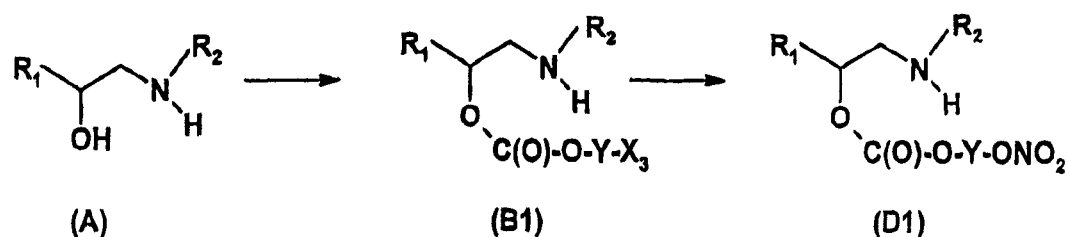
方案 3



可选择地, 式(D)的化合物可通过下述方法得到。通过醇类基团与式 Cl(O)C-Y-ONO_2 的包含活性酰化基团的硝基氧基衍生物反应, 将式 A 的化合物转化为酯(D)。所述硝基氧基化合物可从相应的式 Cl(O)C-Y-OH 的醇与硝酸和乙酸酐在 -50°C - 0°C 的温度范围内反应得到或从相应的式 Cl(O)C-Y-Hal 的卤素衍生物与硝酸银在惰性有机溶剂如乙腈、四氢呋喃的存在下反应得到。优选使用摩尔过量的硝酸银, 该反应在黑暗中, 在室温至溶剂沸腾温度下进行。该反应在 30 分钟至 3 天的时间范围内完成。

具通式(I) $\text{A-(Y-ONO}_2\text{)}_s$ 的化合物, 在方案 4 中定义为式(D1)的化合物, 其中 s 为 1, Y 如上述定义, A 为式(II)的 β -肾上腺素能阻滞剂残基, 其中 Z 为 $-\text{C(O)O}-$, Z_1 为 H , 及其对映异构体、非对映异构体和药学可接受盐可由方案 4 中描述的方案制备。

方案 4



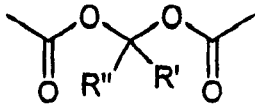
式(B1)的化合物, 其中 R_1 、 R_2 、 Y 如上述定义, X_3 为卤素原子, 如 Cl 、 Br 和 I , 与 AgNO_3 在合适的有机溶剂如乙腈、四氢呋喃中, 优选使用摩尔过量的硝酸银, 在黑暗中在室温至溶剂沸腾温度下进行反应, 转化为其中 R_1 、 R_2 和 Y 如上述定义的式(D1)的化合物。

其中 R_1 和 R_2 如上述定义的式(A)的化合物, 通过与适当的具式

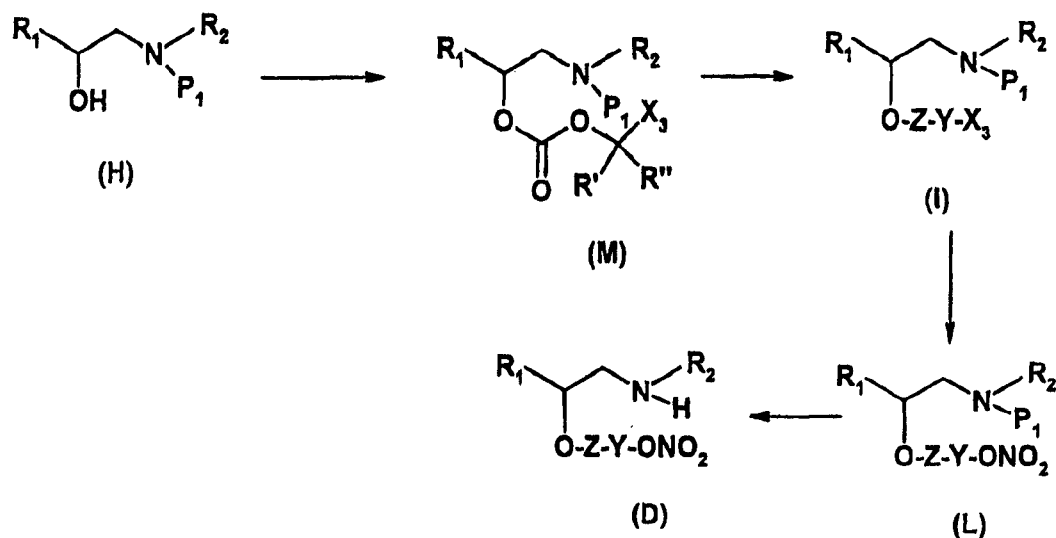
X_3 -Y-OC(O)Cl 的化合物(Q2)反应, 其中 X_3 为 Cl、Br 或 I, Y 如上述定义, 转化为化合物(B1)。该反应通常在碱存在下, 在非质子极性或非极性溶剂如 THF 或 CH_2Cl_2 中, 在 $0^\circ C$ - $65^\circ C$ 的温度范围内, 或在双相系统 H_2O/Et_2O 中, 在 $20^\circ C$ - $40^\circ C$ 的温度范围内进行。

式(Q2)的化合物可购买得到, 或可从相应的醇与三光气在有机碱存在下反应得到。

具通式(I)A-(Y-ONO₂)_s 的化合物, 在方案 5 中定义为化合物(D), 其中 s 为 1, Y 如上述定义, A 为式(II)的 β -肾上腺素能阻滞剂残基,

其中 Z 为 , 其中 R'和 R''如上述定义, Z₁ 为 H, 及其对映异构体、非对映异构体和药学可接受盐可由方案 5 中描述的方案制备。

方案 5



式(i)的化合物, 其中 R_1 、 R_2 、Z 和 Y 如上述定义, P_1 为胺保护基团如叔丁氧基羰基酯(t-Boc), X_3 为卤素原子, 如 Cl、Br 和 I, 与 $AgNO_3$ 在合适的有机溶剂如乙腈、四氢呋喃中, 优选使用摩尔过量的硝酸银, 在黑暗中对在室温至溶剂沸腾温度下进行反应, 转化为其中 R_1 、 R_2 、 P_1 、Z 和 Y 如上述定义的式(L)的化合物。式(L)的化合

物通过胺基团脱保护(用强酸如 HCl 的二氧六环溶液或三氟乙酸除去叔丁基氨基甲酸酯)转化为式(D)的化合物。T. W. Greene "Protective groups in organic synthesis", Harvard University Press, 1980.中描述了除去胺保护基团的其它优选的方法。

其中 R_1 、 R_2 、 Y 、 X_3 、 Z 和 P_1 如上述定义的式(i)化合物可通过其中 R_1 、 R_2 、 P_1 、 R' 、 R'' 和 X_3 如上述定义的式(M)的化合物与具式 X_3 -Y-COOH 的酸(Q1)反应得到, 其中 X_3 为卤素原子, Y 如上述定义。该反应在惰性有机溶剂如 N,N'-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、苯、甲苯、二氧六环、多卤化的脂肪烃中, 在 0℃-50℃ 的温度下, 在脱水剂如二环己基碳二亚胺 DCC 或 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDAC HCl)和催化剂如 4-N,N-二甲基氨基吡啶(DMAP)存在下进行。

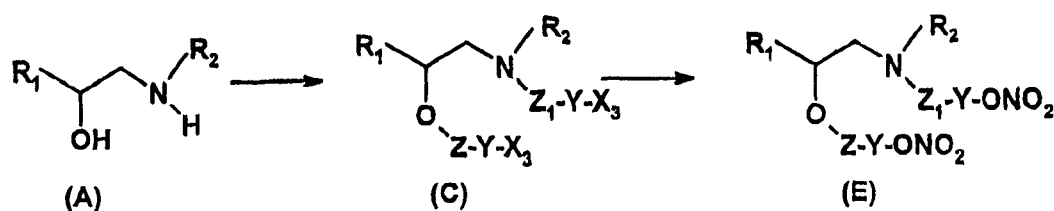
该反应在 30 分钟-24 小时的时间范围内完成。

其中 R_1 、 R_2 、 P_1 、 R' 、 R'' 和 X_3 如上述定义的式(M)的化合物可通过式(H)的化合物与其中 X_3 为卤素原子的式 X_3 -C(R')(R'')-OC(O) X_3 的酰基化合物(S)反应得到。该反应根据文献中众所周知的方法, 在有机或无机碱存在下, 在极性溶剂如 DMF、THF、乙腈中, 在 -5℃-60℃ 的温度下, 在双相系统中进行。

保护化合物(A)的胺基团得到式(H)的化合物, 其中 P_1 为合适的胺保护基团, 如叔丁氧基羰基酯(t-Boc)。化合物(S)可购买得到。

具通式(I)A-(Y-ONO₂)_s 的化合物, 在方案 6 中定义为式(E)的化合物, 其中 s 为 2, Y 如上述定义, A 为式(II)的β-肾上腺素能阻滞剂残基, 其中 Z_1 和 Z 为 -C(O)-, 及其对映异构体、非对映异构体和药学可接受盐可由方案 6 中展示的方案合成。

方案 6



式(C)的化合物, 其中 R_1 、 R_2 、 Z 、 Z_1 和 Y 如上述定义, X_3 为卤素原子, 如 Cl、Br 和 I, 与 AgNO_3 在合适的有机溶剂如乙腈、四氢呋喃中, 优选使用摩尔过量的硝酸银, 在黑暗中在室温至溶剂沸腾温度下进行反应, 转化为其中 R_1 、 R_2 、 Z 和 Y 如上述定义的式(E)的化合物。

其中 R_1 、 R_2 、 Z 、 Z_1 、 Y 和 X_3 如上述定义的式(C)的化合物, 可通过式(A)的化合物与适当的具式 $X_3\text{-Y-C(O)Cl}$ 的酰氯(Q)反应得到, 其中 X_3 选自氯、溴, Y 如上述定义。该反应在惰性有机溶剂如 N,N' -二甲基甲酰胺、四氢呋喃、苯、甲苯、氯仿中, 在碱如三乙基胺、吡啶存在下, 在室温至 50°C 的温度下进行。该反应在 30 分钟至 24 小时的时间范围内完成。

可选择地, 式(C)的化合物可通过式(A)的化合物与具式 $X_3\text{-Y-COOH}$ 的酸(Q1) 在脱水剂如二环己基碳二亚胺(DCC)或 N' -(3-二甲基氨基丙基)- N -乙基碳二亚胺盐酸盐(EDAC)和催化量的 N,N -二甲基氨基吡啶存在下反应得到。该反应在惰性有机溶剂如 N,N' -二甲基甲酰胺、四氢呋喃、苯、甲苯、二氧六环、多卤化的脂肪烃中, 在 0°C - 50°C 的温度下进行。该反应在 30 分钟至 36 小时的时间范围内完成。

其中 X_3 为卤素原子的式(Q1)的化合物可购买得到或可从相应的可购买得到的羧基酸通过众所周知的反应得到, 如与亚硫酸酐或乙二酐酐、 P^{III} 或 P^{V} 的卤化物在惰性溶剂如甲苯、氯仿、DMF 等中反应。

其中 R_1 、 R_2 如上述定义的化合物(A)可购买得到。

化合物(D)也可通过下述方法得到。式 A 的化合物与包含活性酰

化基团的具式 Cl(O)C-Y-ONO_2 的硝基氧基衍生物反应, 转化为化合物(E)。

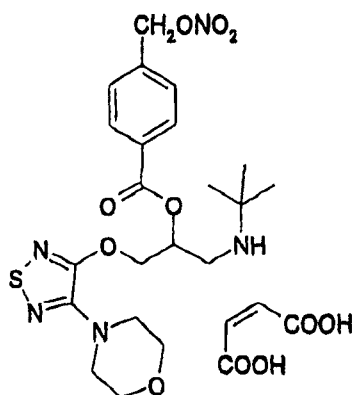
硝基氧基化合物可从相应的具式 Cl(O)C-Y-OH 的醇与硝酸和乙酸酐在 -50°C - 0°C 的温度范围内, 或从相应的具式 Cl(O)C-Y-Hal 的卤素衍生物与硝酸银在惰性溶剂如乙腈、四氢呋喃存在下反应得到。该反应优选使用摩尔过量的硝酸银, 在黑暗中, 在室温至沸腾温度下进行。该反应在 30 分钟至 3 天的时间范围内完成。

实施例

下面的非限制性的实施例进一步描述了本发明, 并使本领域中普通技术人员可实施和使用本发明。

实施例 1

4-(硝基氧基甲基)苯甲酸(S)-1-[(1,1-二甲基乙基)氨基]-3-[[4-(4-吗啉基)-1,2,5-噻二唑-3-基]氧基]-2-丙酯马来酸盐



1a. 4-(氯甲基)-苯甲酸(S)-1-[(1,1-二甲基乙基)氨基]-3-[[4-(4-吗啉基)-1,2,5-噻二唑-3-基]氧基]-2-丙酯

向噻吗洛尔(3.5g, 11mmol)的氯仿(200ml)溶液中加入 4-氯甲基苯甲酸(1.9g, 11mmol), EDAC(3.16g, 16.5mmol)和 N,N-二甲基氨基吡啶(催化量)。在室温下搅拌反应物 12 小时。用水洗涤反应所得溶液, 用硫酸钠干燥, 减压浓缩。残留物用快速色谱法提纯, 用氯仿/异丙醇 10/0.5 洗脱, 得到 3g 白色粉末标题化合物。

1b. 4-(硝基氧基甲基)苯甲酸(S)-1-[(1,1-二甲基乙基)氨基]-3-[[4-

(4-吗啉基)-1,2,5-噻二唑-3-基]氧基]-2-丙酯

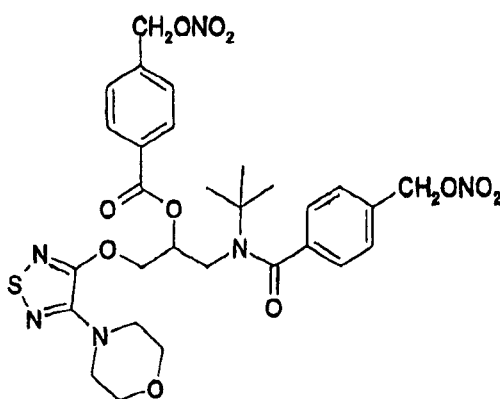
将实施例 1a 的产物(1g, 2.1mmol)和硝酸银(0.71g, 4.21mmol)的乙腈(50ml)溶液在黑暗中对在 60℃ 搅拌 36 小时。过滤除去沉淀物(银盐), 减压蒸除溶剂。残留物用氯仿和水处理。有机层用硫酸钠干燥, 蒸除溶剂。残留物用快速色谱法提纯, 用氯仿/异丙醇 10/0.5 洗脱, 得到 0.6g 白色粉末标题化合物。

1c. 4-(硝基氧基甲基)苯甲酸(S)-1-[(1,1-二甲基乙基)氨基]-3-[[4-(4-吗啉基)-1,2,5-噻二唑-3-基]氧基]-2-丙酯马来酸盐

向实施例 1b 产物(0.6g, 1.2mmol)的丙酮(100ml)溶液中加入马来酸(0.14g, 1.2mmol)。室温下搅拌反应物 1 小时。过滤沉淀物, 用丙酮洗涤, 真空干燥, 得到 0.6g 白色粉末标题化合物。

M.p.= 160°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 7.99 (2H,d); 7.42 (2H,d); 5.93 (2H,s); 5.87 (1H,m); 5.46 (2H,s); 4.82 (1H,dd); 4.71 (1H,dd); 3.73 (4H,m); 3.44 (4H,m); 1.49 (9H,s).

实施例 2**4-(硝基氧基甲基)苯甲酸(S)-1-[(1,1-二甲基乙基)[(4-硝基氧基甲基)苯甲酰基]氨基]-3-[[4-(4-吗啉基)-1,2,5-噻二唑-3-基]氧基]-2-丙酯****2a.4-(氯甲基)苯甲酸(S)-1-[(1,1-二甲基乙基)[(4-氯甲基)苯甲酰基]氨基]-3-[[4-(4-吗啉基)-1,2,5-噻二唑-3-基]氧基]-2-丙酯**

向噻吗洛尔盐酸盐(8g, 22.66mmol)的氯仿(130ml)的溶液中滴加 4-氯甲基苯甲酰氯(4.28g, 22.66mmol)和三乙基胺(6.2ml, 44.66mmol)

混合物的氯仿(70ml)溶液。室温下搅拌反应 24 小时。所得溶液用水和乙醚处理，有机层用硫酸钠干燥，减压浓缩。所得残留物用快速色谱法提纯，用氯仿/异丙醇 10/0.3 洗脱，得到 3g 粉末标题化合物。

2b. 4-(硝基氧基甲基)苯甲酸(S)-1-[(1,1-二甲基乙基)[(4-硝基氧基甲基)苯甲酰基]氨基]-3-[[4-(4-吗啉基)-1,2,5-噻二唑-3-基]氧基]-2-丙酯

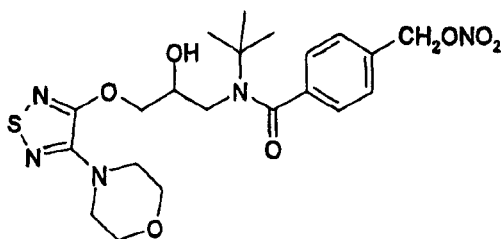
将实施例 2a 的产物(1.5g, 2.4mmol)和硝酸银(1.23g, 7.2mmol)的乙腈(100ml)溶液在 60℃在黑暗中搅拌 36 小时。过滤除去沉淀物(银盐), 滤液浓缩。所得残留物用氯仿和水处理, 有机层用硫酸钠干燥, 减压浓缩。所得残留物用快速色谱法提纯, 用氯仿/异丙醇 10/0.2 洗脱, 得到 0.95g 黄色粉末标题化合物。

M.p. = 44-46°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 7.95 (2H,d); 7.50 (2H,d); 7.38(4H,s); 5.79 (1H,m); 5.75(2H,s), 5.74 (2H,s); 4.50 (1H,dd); 4.30 (1H,dd); 3.95 (1H,dd); 3.85 (1H,dd); 3.59 (4H,m); 3.34 (4H,m); 1.60 (9H,s).

实施例 3

(S)-1-[(1,1-二甲基乙基)[(4-硝基氧基甲基)苯甲酰基]氨基]-3-[[4-(4-吗啉基)-1,2,5-噻二唑-3-基]氧基]-2-丙醇



3a.(S)-1-[(1,1-二甲基乙基)氨基]-3-[[4-(4-吗啉基)-1,2,5-噁二唑-3-基]氧基]-2-丙烷-1-叔丁基二甲基甲硅烷基醚

向噻吗洛尔(2g, 6.32mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(10ml)溶液中加入叔丁基二甲基甲硅烷基氯化物(*tert*-butyldimethylsilylchloride)(1.15g, 7.58mmol)和咪唑(1g, 15.8mmol)。室温下搅拌反应 2 小时。所得溶液减压浓缩, 残留物用快速色谱法提纯, 用氯仿/异丙醇 10/0.3 洗脱, 得到 1.5g 标题化合物。

3b.(S)-1-[(1,1-二甲基乙基)[(4-氯甲基)苯甲酰基]氨基]-3-[[4-(4-吗啉基)-1,2,5-噻二唑-3-基]氧基]-2-丙烷-1-叔丁基二甲基甲硅烷基醚

向实施例 3a 的产物(0.7g, 1.62mmol)的氯仿(50ml)溶液中加入 4-氯甲基苯甲酰氯(0.46g, 2.44mmol)和三乙基胺(0.39ml, 2.44mmol)。室温下搅拌反应 24 小时。所得溶液用水和乙醚处理, 有机层用硫酸钠干燥, 减压浓缩。残留物用快速色谱法提纯, 用正己烷/乙酸乙酯 7/3 洗脱, 得到标题化合物 (0.7g)。

3c. (S)-1-[(1,1-二甲基乙基)[(4-氯甲基)苯甲酰基]氨基]-3-[[4-(4-吗啉基)-1,2,5-噻二唑-3-基]氧基]-2-丙醇

向冷至 0℃的实施例 3b 产物(0.6g, 1.03mmol)的四氢呋喃(50ml)溶液中加入四丁基氟化铵(tetrabutylammonium fluoride)的四氢呋喃 1M(0.54ml, 2.05mmol)溶液。室温下搅拌反应 30 分钟。所得溶液减压浓缩, 残留物用快速色谱法提纯, 用正己烷/乙酸乙酯 1/1 洗脱, 得到标题化合物 0.2g。

3d. (S)-1-[(1,1-二甲基乙基)[(4-硝基氧基甲基)苯甲酰基]氨基]-3-[[4-(4-吗啉基)-1,2,5-噻二唑-3-基]氧基]-2-丙醇

将实施例 3c 的产物(0.15g, 0.32mmol)和硝酸银(0.11g, 0.64mmol)的乙腈(50ml)溶液在 65℃, 在黑暗中搅拌 32 小时。过滤除去沉淀物(银盐), 滤液浓缩。所得残留物用二氯甲烷和水处理, 有机层用硫酸钠干燥, 减压浓缩。残留物用快速色谱法提纯, 用正己烷/乙酸乙酯 45/65 洗脱, 得到 0.65g 白色粉末标题化合物。

M.p.= 50-54°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 7.40 (4H,s); 5.44 (2H,s); 4.33-4.18(3H,m), 3.79 (4H,dd); 3.64-3.50 (2H,m); 4.46 (4H,dd); 3.00 (1H,s); 1.53 (9H,s).

实施例 4

大鼠 PC12 细胞系中 cGMP 的检测

cGMP 有助于几种血管细胞类型的功能和相互作用, 其功能障碍涉及主要的心血管疾病如高血压、糖尿病并发症、动脉粥样硬化

和组织梗塞。因此评价了由本发明化合物引起的大鼠嗜铬细胞瘤(PC12)细胞系中的 cGMP 形成的程度。

待测化合物

1) 塞吗洛尔(母体化合物)

2) 4-(硝基氧基甲基)苯甲酸(S)-1-[(1,1-二甲基乙基)][(4-(硝基氧基甲基)苯甲酰基]氨基]-3-[[4-(4-吗啉基)-1,2,5-噻二唑-3-基]氧基]-2-丙酯(实施例 1 的化合物)

3) 4-(硝基氧基甲基)苯甲酸(S)-1-[(1,1-二甲基乙基)][(4-(硝基氧基甲基)苯甲酰基]氨基]-3-[[4-(4-吗啉基)-1,2,5-噻二唑-3-基]氧基]-2-丙酯(实施例 2 的化合物)

4)(S)-1-[(1,1-二甲基乙基)][(4-(硝基氧基甲基)苯甲酰基]氨基]-3-[[4-(4-吗啉基)-1,2,5-噻二唑-3-基]氧基]-2-丙醇(实施例 3 的化合物)

方法

在 5%CO₂ 气体中, 细胞在富集有 10%马血清和 5%胎牛血清的 DMEM 培养基中保持 37℃。实验时, 将细胞用补充有 0.05%的抗坏血酸的 Hank's 平衡盐溶液 (HBSS)洗涤一次, 在流动水浴中在同样的缓冲液中预孵育 10 分钟。该预孵育步骤之后, 在磷酸二酯酶抑制剂、IBMX(100μM)和可溶性鸟苷酸环化酶的 NO-不依赖性活化剂、YC-1(20μM)存在下, 将细胞再暴露于对照条件或从 0.1-25μM 递增浓度的待测化合物 45 分钟。通过除去孵育缓冲液并连续加入另外 100μl 的无水乙醇终止反应。然后将有机提取液蒸发至干, 将所得残留物溶于缓冲水溶液, 用 cGMP 酶免疫测定试剂盒定量测定细胞内的 cGMP 水平。

表 1 中记录的所得结果用 EC₅₀(μM)和有效 E_{max}(%溶媒)表示。如表中所示, 塞吗洛尔硝基衍生物(nitroderivatives)引起 PC12 细胞系中胞内 cGMP 形成持续增加。相反地, 母体化合物没有此效果。

表 1. 塞吗洛尔硝基氧基衍生物(nitroxyl derivatives)和塞吗洛尔(ann)在 PC12 细胞系中胞内 cGMP 形成中的作用

化合物	EC ₅₀ (μ M)	E _{max} (%溶媒)
塞吗洛尔	无效	无效
实施例 2 的化合物	1.3	480
实施例 1 的化合物	12.6	796
实施例 3 的化合物	18.5	866