



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101952261 A

(43) 申请公布日 2011. 01. 19

(21) 申请号 200880122789. 0

007D 333/40 (2006. 01)

(22) 申请日 2008. 11. 05

A61K 31/381 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 27/06 (2006. 01)

60/986, 849 2007. 11. 09 US

12/265, 062 2008. 11. 05 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 06. 25

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/082469 2008. 11. 05

(87) PCT申请的公布数据

W02009/061811 EN 2009. 05. 14

(71) 申请人 阿勒根公司

地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 Y·唐德 J·H·阮 R·M·伯克

(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

(51) Int. Cl.

C07D 263/34 (2006. 01)

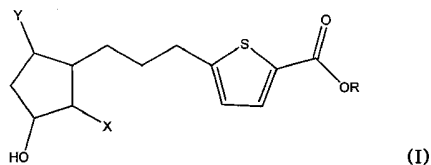
权利要求书 3 页 说明书 18 页

(54) 发明名称

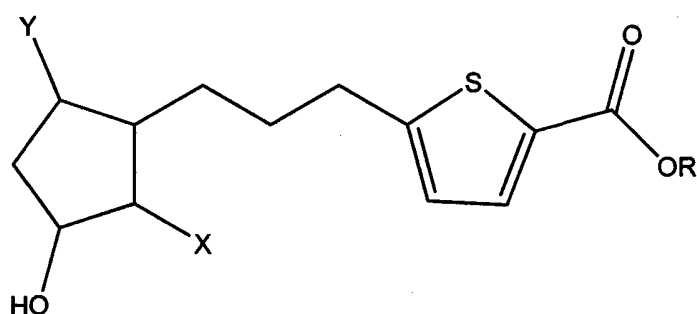
具有前列腺素活性的取代环戊烷

(57) 摘要

本文公开了具有式 (I) 的化合物, 还公开了与其相关的治疗方法、药剂和组合物。



1. 一种具有下式的化合物：



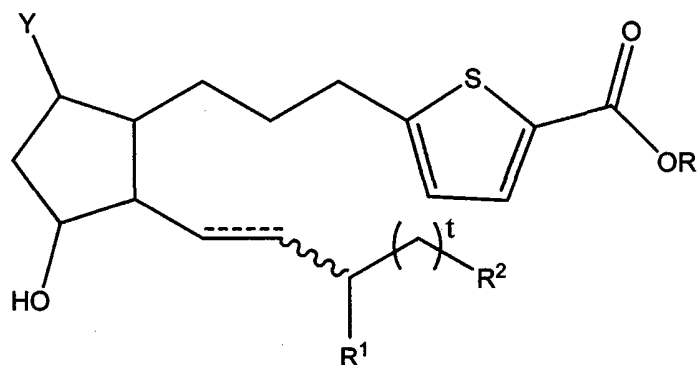
其中 R 为 H, 或者 R 由以下基团组成 :1) C_{1-6} 烷基或苯基, 以及 2) 0 至 2 个 -OH 部分 ;

Y 为 -Cl、-F、-CN 或 $-CF_3$;且

X 由以下基团组成 :1) 具有 4-10 个碳原子的直链烷基或烯基, 以及 2) 0 至 3 个 -OH 部分。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 X 由以下基团组成 :1) 4 至 10 个碳原子的直链烷基或烯基, 以及 2) 0 至 1 个 -OH 部分。

3. 权利要求 1 的化合物, 所述化合物具有下式：



其中虚线代表一个存在或不存在的键,

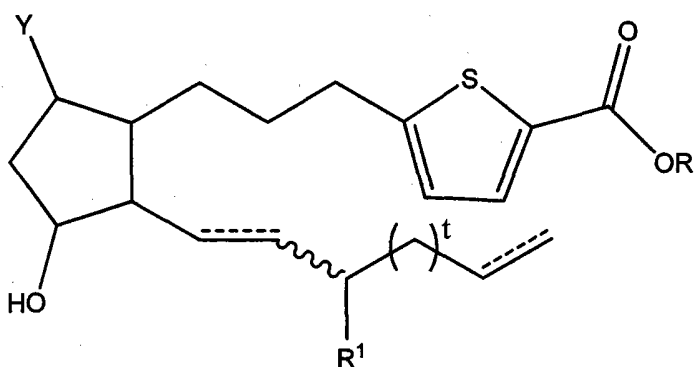
波形线代表顺式或反式构型 ;

R^1 为 -H 或 -OH ;

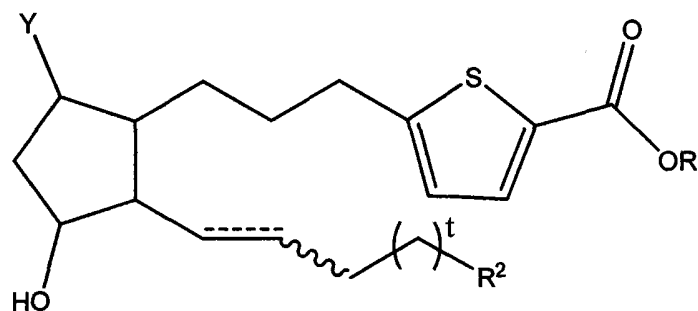
R^2 为 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 或 $-CH=CH_2$;

t 为 0、1、2、3、4 或 5。

4. 权利要求 3 的化合物, 所述化合物具有下式：



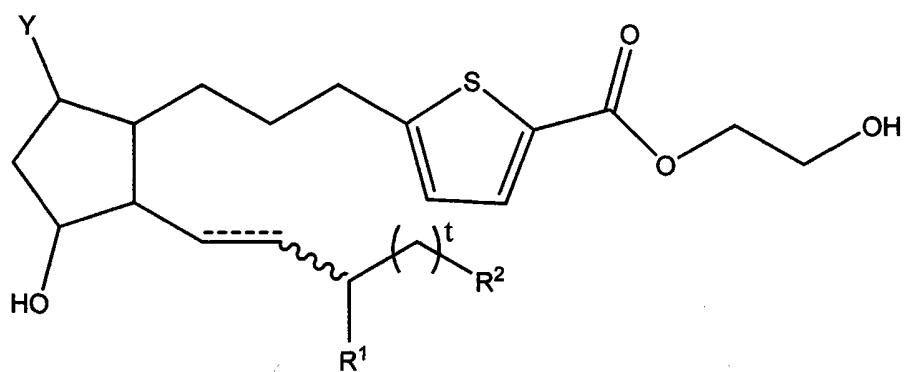
5. 权利要求 3 的化合物, 所述化合物具有下式：



6. 权利要求 3 的化合物,所述化合物选自:

- 5-[3-((1R,2R,3R,5R)-5-氯-3-羟基-2-戊基-环戊基)-丙基]-噻吩-2-甲酸;
 5-[3-((1R,2R,3R,5R)-5-氯-2-己基-3-羟基-环戊基)-丙基]-噻吩-2-甲酸;
 5-[3-((1R,2R,3R,5R)-5-氯-2-庚基-3-羟基-环戊基)-丙基]-噻吩-2-甲酸;
 5-[3-((1R,2R,3R,5R)-5-氯-3-羟基-2-辛基-环戊基)-丙基]-噻吩-2-甲酸;
 5-[3-((1R,2R,3R,5R)-5-氯-3-羟基-2-壬基-环戊基)-丙基]-噻吩-2-甲酸;
 5-{3-[(1R,2R,3R,5R)-5-氯-3-羟基-2-(8-羟基-辛-1-烯基)-环戊基]-丙基}-噻吩-2-甲酸;
 5-[3-((1R,2R,3R,5R)-5-氯-3-羟基-2-戊-1-烯基-环戊基)-丙基]-噻吩-2-甲酸;
 5-[3-((1R,2R,3R,5R)-5-氯-2-庚-1-烯基-3-羟基-环戊基)-丙基]-噻吩-2-甲酸;
 5-[3-((1R,2R,3R,5R)-5-氯-2-癸-1-烯基-3-羟基-环戊基)-丙基]-噻吩-2-甲酸;
 5-{3-[(1R,2R,3R,5R)-5-氯-3-羟基-2-(8-羟基-辛基)-环戊基]-丙基}-噻吩-2-甲酸;
 5-{3-[(1R,2R,3R,5R)-5-氯-3-羟基-2-(7-羟基-庚基)-环戊基]-丙基}-噻吩-2-甲酸;
 5-[3-((1R,2R,3R,5R)-5-氯-3-羟基-2-辛-7-烯基-环戊基)-丙基]-噻吩-2-甲酸;
 5-{3-[(1R,2R,3R,5R)-5-氯-3-羟基-2-(7-羟基-庚基-1-烯基)-环戊基]-丙基}-噻吩-2-甲酸;
 5-[3-((1R,2R,3R,5R)-5-氯-3-羟基-2-壬-1-烯基-环戊基)-丙基]-噻吩-2-甲酸;
 5-{3-[(1R,2R,3R,5R)-5-氯-3-羟基-2-((E)-(R)-3-羟基-辛-1-烯基)-环戊基]-丙基}-噻吩-2-甲酸;和
 5-{3-[(1R,2R,3R,5R)-5-氯-3-羟基-2-((E)-(S)-3-羟基-辛-1-烯基)-环戊基]-丙基}-噻吩-2-甲酸。

7. 权利要求 3 的化合物,所述化合物具有下式:



8. 一种降低眼内压的方法,所述方法包括将权利要求1的化合物给药至需要其的哺乳动物。
9. 权利要求1的化合物在制备用于治疗青光眼的药剂中的用途。
10. 一种可眼用的液剂,所述液剂包含权利要求1的化合物和可眼用的赋形剂。

具有前列腺素活性的取代环戊烷

[0001] 发明人

[0002] Y. 唐德、J. H. 阮和 R. M. 伯克

[0003] 相关申请的交叉引用

[0004] 本申请基于 2007 年 11 月 9 日提交的流水号为 60/986, 849 的美国临时申请和 2008 年 11 月 5 日提交的流水号为 12/265, 062 的美国申请, 并要求所述申请的优先权, 所述申请以引用的方式全文纳入本文。

发明内容

[0005] 降眼压剂可用于治疗多种不同的高眼压病症, 例如手术后和激光小梁切除术后的高眼压症状和青光眼, 并且可用作术前辅助药物。

[0006] 青光眼是一种眼部疾病, 其特征为眼压增高。基于青光眼的病因学, 已将其分为原发性或继发性。例如, 成人的原发性青光眼 (先天性青光眼) 可为开角型青光眼或为急性或慢性的闭角型青光眼。继发性青光眼由例如葡萄膜炎、眼内肿瘤或增大性白内障等预先存在的眼部疾病所引起。

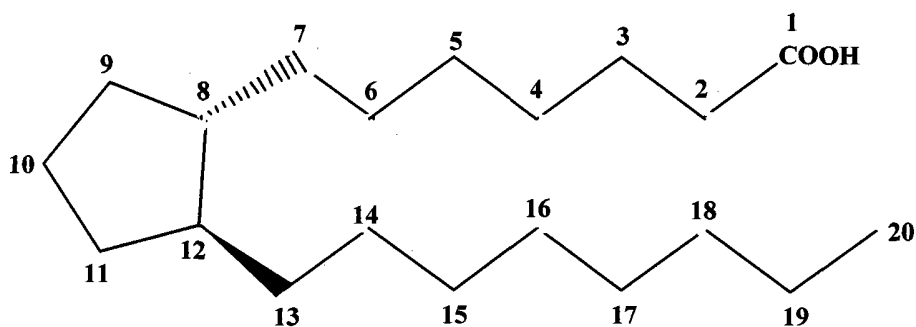
[0007] 原发性青光眼的基本原因还不清楚。增高的眼内张力是由房水外流受阻而导致的。在慢性开角型青光眼中, 前房及其解剖结构看起来均正常, 但是房水的排出受到阻碍。在急性或慢性的闭角型青光眼中, 前房变浅, 虹膜角变窄, 虹膜可在施累姆氏管 (canal of Schlemm) 的入口处堵塞小梁网。瞳孔的扩大可将虹膜根部推向远离虹膜角的一方, 并可能形成瞳孔阻滞, 由此促发急性发作。前房角狭窄的眼部容易造成不同严重程度的急性闭角型青光眼发作。

[0008] 房水由后房流向前房并随后流入施累姆氏管的过程中受到的任何妨碍都会导致继发性青光眼。眼前段的炎性疾病可能导致虹膜膨起的完全虹膜后粘连, 从而阻止液体的流出, 并且可能使渗出物栓塞流出管道。其他常见原因有眼内肿瘤、增大性白内障、视网膜中央静脉阻塞、眼创伤、手术过程和眼内出血。

[0009] 青光眼的所有类型加在一起, 所有 40 岁以上人群中的患病率大约为 2%, 它可能在逐渐发展多年后才会造成视力的快速丧失。对于不建议手术的病例, 局部给予 β -肾上腺素受体拮抗剂是治疗青光眼常规选用的药物。

[0010] 某些类花生酸类及其衍生物是目前市售用于治疗青光眼的药物。类花生酸类及衍生物包括多种有重要生物活性的化合物, 例如前列腺素及其衍生物。前列腺素可被描述为前列腺烷酸的衍生物, 前列腺烷酸具有下述结构式:

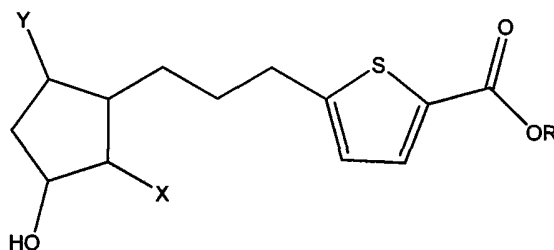
[0011]



[0012] 根据前列腺烷酸骨架的结构和其脂肪环上所带的取代基,已知有多种类型的前列腺素。根据侧链上的不饱和键的数目以及根据脂肪环上取代基的构型可以进行进一步分类,前者可通过前列腺素属类后的数字下标表示[例如前列腺素 E_1 (PGE_1),前列腺素 E_2 (PGE_2)],后者可通过 α 或 β 表示[例如前列腺素 $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\beta}$)]。

[0013] 本文公开了具有下式的化合物:

[0014]



[0015] 其中R为H,或者R由以下基团表示:1) C_{1-6} 烷基或苯基,以及2)0至2个-OH部分;

[0016] Y为-Cl、-F、-CN或 $-CF_3$;且

[0017] X由以下基团表示:1)具有4-10个碳原子的直链烷基或烯基,以及2)0至3个-OH部分。

[0018] 这些化合物可用于降低眼内压。已表明眼内压的降低可延缓或预防原发性开角型青光眼的发病,并可延缓或预防患有原发性开角型青光眼患者的进一步视力丧失。因此,所述化合物还适用于治疗青光眼。不同类型的合适的剂型和药剂都是本领域公知的,并可容易地使之适用于递送本发明所公开的化合物。例如,所述化合物可溶解或悬浮于被缓冲至合适的pH的水溶液或乳液中,并对哺乳动物的眼部局部给药。

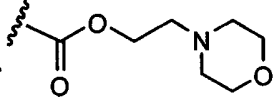
[0019] 就本发明而言,“治疗”“进行治疗”或“疗法”是指化合物、组合物、治疗性活性剂或药物在疾病或其他不良病症的诊断、治疗、缓解、处理或预防中的应用。

[0020] 除非另有说明,提及一个化合物应当宽泛地解释为包括具有所述结构或化学名称的化学个体的可药用的盐、前药、互变异构体、替代固体形式、非共价复合物,或者上述形式的组合。

[0021] 可药用盐为适于对动物或人类给药的母体化合物的任意盐。可药用盐还指由于施用酸、其他盐或可转化为酸或盐的前药而可在体内形成的任意盐。盐包括与一种或多种相应的抗衡离子关联的一种或多种所述化合物的离子形式,例如共轭酸或共轭碱。盐可由一种或多种去质子化的酸性基团(例如羧酸)、一种或多种质子化的碱性基团(例如胺)、或上述二者(例如两性离子)形成,或者包括上述基团。

[0022] 前药为一种在给药后转化为治疗性活性化合物的化合物。例如转化可通过酯基

或一些其他生物不稳定基团的水解而进行。前药的制备是本领域熟知的。例如, Richard B. Silverman, *Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, 第二版, Elsevier Academic Press; 阿姆斯特丹, 2004, 第 496-557 页中的“Prodrugs and Drug Delivery Systems”一章提供了对该主题的进一步详细描述。特别是, 可以考虑具有例如甲基、乙基、异丙基等的烷基酯。还可以考虑含有极性基团例如羟基或吗啉的前药。这种前药的实例包

括含有 $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、 等部分的化合物。

[0023] 互变异构体为彼此处于快速平衡的异构体。例如互变异构体可通过质子、氢原子和氢负离子的转移而相关联。

[0024] 除非明确地且毫无疑义地说明其立体化学, 否则一种结构意指包括纯的、或任意可能的混合物形式的所有可能的立体异构体。

[0025] 替代固体形式为除可通过实施本文所述方法所产生的固体形式之外的不同的固体形式。例如, 替代固体形式可为多晶型物、不同种类的无定形固体形式、玻璃体形式等。

[0026] 非共价复合物为在化合物和一种或多种其他化学物质之间可形成的、不需要所述化合物与所述其他化学物质之间的共价键相互作用的复合物。它们不一定具有特定的化合物和其他化学物质比例。实例可包括溶剂化物、水合物、电荷转移复合物等。

[0027] 烷基是由碳和氢组成且不含双键或三键的部分。

[0028] C_{1-6} 烷基是具有 1-6 个碳原子的烷基。

[0029] 直链烷基是不具有支链或环的烷基。

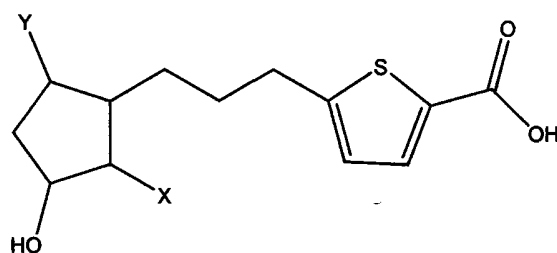
[0030] 烯基是由碳和氢组成且含至少一个双键但不含三键的部分。

[0031] 直链烯基是不具有支链或环的烯基。

[0032] R 为 H, 或者 R 由以下基团组成: 1) C_{1-6} 烷基或苯基, 以及 2) 0 至 2 个 $-\text{OH}$ 部分。

[0033] 也就是说, 如果 R 为 H, 所述化合物可具有如下的结构,

[0034]



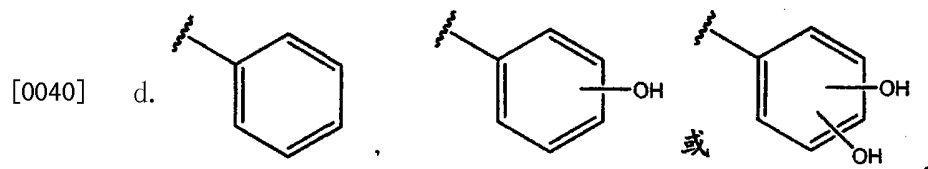
[0035] 或者, R 由以下基团组成: 1) C_{1-6} 烷基或苯基, 和 2) 0 至 2 个 $-\text{OH}$ 部分。

[0036] 也就是说, R 的实例包括:

[0037] a. $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{C}_4\text{H}_9$ 、 $-\text{C}_5\text{H}_{11}$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_{13}$ 、环状 $-\text{C}_3\text{H}_6$ 、环状 $-\text{C}_4\text{H}_8$ 、环状 $-\text{C}_5\text{H}_{10}$ 或环状 $-\text{C}_6\text{H}_{12}$, 其中“环状”是指存在一个环;

[0038] b. $-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{OH}$ 、 $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{OH}$ 、 $-\text{C}_4\text{H}_8-\text{OH}$ 、 $-\text{C}_5\text{H}_{10}-\text{OH}$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_{12}-\text{OH}$ 、环状 $-\text{C}_3\text{H}_5-\text{OH}$ 、环状 $-\text{C}_4\text{H}_7-\text{OH}$ 、环状 $-\text{C}_5\text{H}_9-\text{OH}$ 或环状 $-\text{C}_6\text{H}_{11}-\text{OH}$, 其中所述 $-\text{OH}$ 可以在所述烃部分的任意位置;

[0039] c. $-\text{C}_2\text{H}_3-(\text{OH})_2$ 、 $-\text{C}_3\text{H}_5-(\text{OH})_2$ 、 $-\text{C}_4\text{H}_7-(\text{OH})_2$ 、 $-\text{C}_5\text{H}_9-(\text{OH})_2$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_{11}-(\text{OH})_2$ 、环状 $-\text{C}_3\text{H}_4-(\text{OH})_2$ 、环状 $-\text{C}_4\text{H}_6-(\text{OH})_2$ 、环状 $-\text{C}_5\text{H}_8-(\text{OH})_2$ 或环状 $-\text{C}_6\text{H}_{10}-(\text{OH})_2$, 其中 $-(\text{OH})_2$ 代表 2 个不同的 $-\text{OH}$ 部分并且每个 $-\text{OH}$ 均可以在所述烃部分的任意位置; 或者



[0041] 碳和氢的任意排列均是可能的,只要每个碳原子有 4 个键(双键对每个形成双键的碳计数为 2 个键,三键对每个形成三键的碳计数为 3 个键)并且氢总是通过单键单独连接单个碳原子即可。每个 OH 连接一个碳原子,只要 2 个 OH 不连接至相同的碳原子上即可。因此,许多这些基团实际上代表多种同分异构体。例如, $-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{C}_4\text{H}_9$ 、 $-\text{C}_5\text{H}_{11}$ 和 $-\text{C}_6\text{H}_{13}$ 各自均代表多于一个的同分异构体。类似地,对于存在的每个 $-\text{OH}$,根据它连接于哪一碳原子,可另外引入许多同分异构体。

[0042] Y 为 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{CF}_3$ 。

[0043] 在一个实施方案中,Y 为 $-\text{Cl}$ 。

[0044] 在另一实施方案中,Y 为 $-\text{F}$ 。

[0045] 在另一实施方案中,Y 为 $-\text{CN}$ 。

[0046] 在另一实施方案中,Y 为 $-\text{CF}_3$ 。

[0047] X 由以下基团组成:1) 具有 4-10 个碳原子的直链烷基或烯基,以及 2) 0 至 3 个 $-\text{OH}$ 部分。

[0048] 也就是说,X 的实例包括:

[0049] e. $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$;

[0050] f. 含有一个双键的 $-\text{C}_4\text{H}_8$ 、 $-\text{C}_5\text{H}_{10}$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_{12}$ 、 $-\text{C}_7\text{H}_{14}$ 、 $-\text{C}_8\text{H}_{16}$ 、 $-\text{C}_8\text{H}_{18}$ 或 $-\text{C}_{10}\text{H}_{20}$ 的直链同分异构体;

[0051] g. 含有 1 个代替氢而连接至任意碳原子的 $-\text{OH}$ 的上述 a 或 b;

[0052] h. 含有 2 个各自代替氢而连接至任意碳原子的 $-\text{OH}$ 的上述 a 或 b;

[0053] i. 含有 3 个各自代替氢而连接至任意碳原子的 $-\text{OH}$ 的上述 a 或 b;只要任何给定的碳原子上不多于 1 个 $-\text{OH}$ 即可。

[0054] 在一个实施方案中,X 为 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$ 或 $-(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$ 。

[0055] 在另一实施方案中,X 为 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_n-\text{Z}$,其中 n 为 3、4、5、6、7 或 8,且 Z 为 $-\text{H}$ 或 $-\text{OH}$ 。

[0056] 在另一实施方案中,X 为 $-(\text{CH}_2)_p-\text{OH}$,其中 p 为 4、5、6、7 或 8。

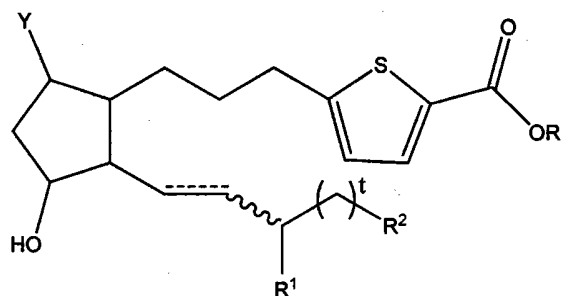
[0057] 在另一实施方案中,X 为 $-(\text{CH}_2)_q\text{CH}=\text{CH}_2$,其中 q 为 4、5、6、7 或 8。

[0058] 在另一实施方案中,X 为顺式 $-\text{CH}=\text{CHCHOH}(\text{CH}_2)_r\text{CH}_3$,其中 r 为 0、1、2、3、4、5 或 6。

[0059] 在一个实施方案中,X 由以下基团组成:1) 4-10 个碳原子的直链烷基或烯基,以及 2) 0 至 1 个 $-\text{OH}$ 部分。

[0060] 另一个实施方案为具有下式的化合物:

[0061]



[0062] 其中虚线代表一个存在或不存在的键，

[0063] 波形线代表顺式或反式构型；

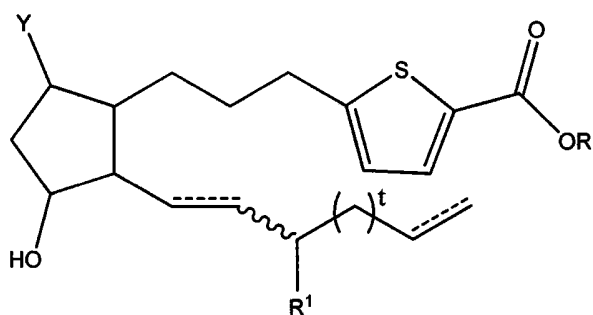
[0064] R^1 为 $-H$ 或 $-OH$ ；

[0065] R^2 为 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 或 $-CH=CH_2$ ；

[0066] t 为 0、1、2、3、4 或 5。

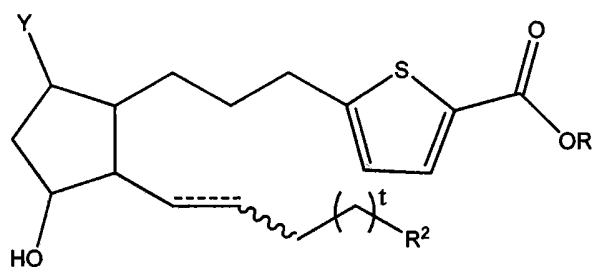
[0067] 另一个实施方案为具有下式的化合物：

[0068]



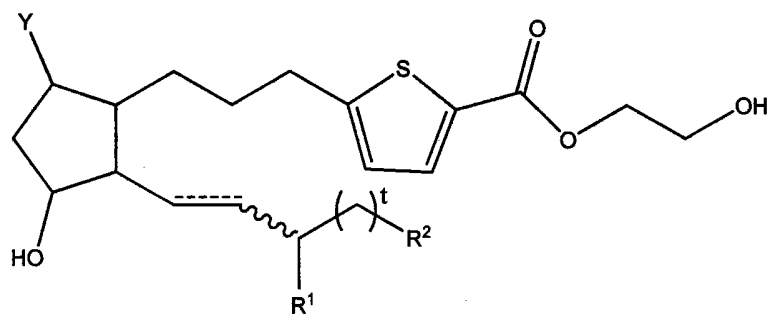
[0069] 另一个实施方案为具有下式的化合物：

[0070]



[0071] 另一个实施方案为具有下式的化合物：

[0072]



[0073] 以下为适用的化合物的实例：

[0074] 5-[3-((1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-3-羟基-2-戊基-环戊基)-丙基]-噻吩-2-甲酸

(表 1, 条目 1)

[0075] 5-[3-((1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-2-己基-3-羟基-环戊基)-丙基]-噻吩-2-甲酸
(表 1, 条目 2)

[0076] 5-[3-((1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-2-庚基-3-羟基-环戊基)-丙基]-噻吩-2-甲酸
(表 1, 条目 3)

[0077] 5-[3-((1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-3-羟基-2-辛基-环戊基)-丙基]-噻吩-2-甲酸
(表 1, 条目 4)

[0078] 5-[3-((1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-3-羟基-2-壬基-环戊基)-丙基]-噻吩-2-甲酸
(表 1, 条目 5)

[0079] 5-{3-[(1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-3-羟基-2-(8-羟基-辛-1-烯基)-环戊基]-丙基}-噻吩-2-甲酸 (表 1, 条目 6)

[0080] 5-[3-((1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-3-羟基-2-戊-1-烯基-环戊基)-丙基]-噻吩-2-甲酸 (表 1, 条目 7)

[0081] 5-[3-((1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-2-庚-1-烯基-3-羟基-环戊基)-丙基]-噻吩-2-甲酸 (表 1, 条目 8)

[0082] 5-[3-((1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-2-癸-1-烯基-3-羟基-环戊基)-丙基]-噻吩-2-甲酸 (表 1, 条目 9)

[0083] 5-{3-[(1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-3-羟基-2-(8-羟基-辛基)-环戊基]-丙基}-噻吩-2-甲酸 (表 1, 条目 10)

[0084] 5-{3-[(1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-3-羟基-2-(7-羟基-庚基)-环戊基]-丙基}-噻吩-2-甲酸 (表 1, 条目 11)

[0085] 5-[3-((1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-3-羟基-2-辛-7-烯基-环戊基)-丙基]-噻吩-2-甲酸 (表 1, 条目 12)

[0086] 5-{3-[(1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-3-羟基-2-(7-羟基-庚基-1-烯基)-环戊基]-丙基}-噻吩-2-甲酸 (表 1, 条目 13)

[0087] 5-[3-((1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-3-羟基-2-壬-1-烯基-环戊基)-丙基]-噻吩-2-甲酸 (表 1, 条目 14)

[0088] 5-{3-[(1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-3-羟基-2-((E)-(R)-3-羟基-辛-1-烯基)-环戊基]-丙基}-噻吩-2-甲酸 (表 1, 条目 15/16)

[0089] 5-{3-[(1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-3-羟基-2-((E)-(S)-3-羟基-辛-1-烯基)-环戊基]-丙基}-噻吩-2-甲酸 (表 1, 条目 15/16)

[0090] 2-(2-((1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-3-羟基-2-辛基环戊基)乙硫基)噻唑-4-甲酸乙酯 (表 1, 条目 17, 6-7)

[0091] 5-(3-((1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-3-羟基-2-((E)-辛-3-烯基)环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸 (表 1, 条目 18, 7-4)

[0092] 5-(3-((1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-2-癸基-3-羟基环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸 (表 1, 条目 19)

[0093] 如下的实施例仅意欲对本发明进行说明, 而不应以任何方式解释为对本发明进行限制。

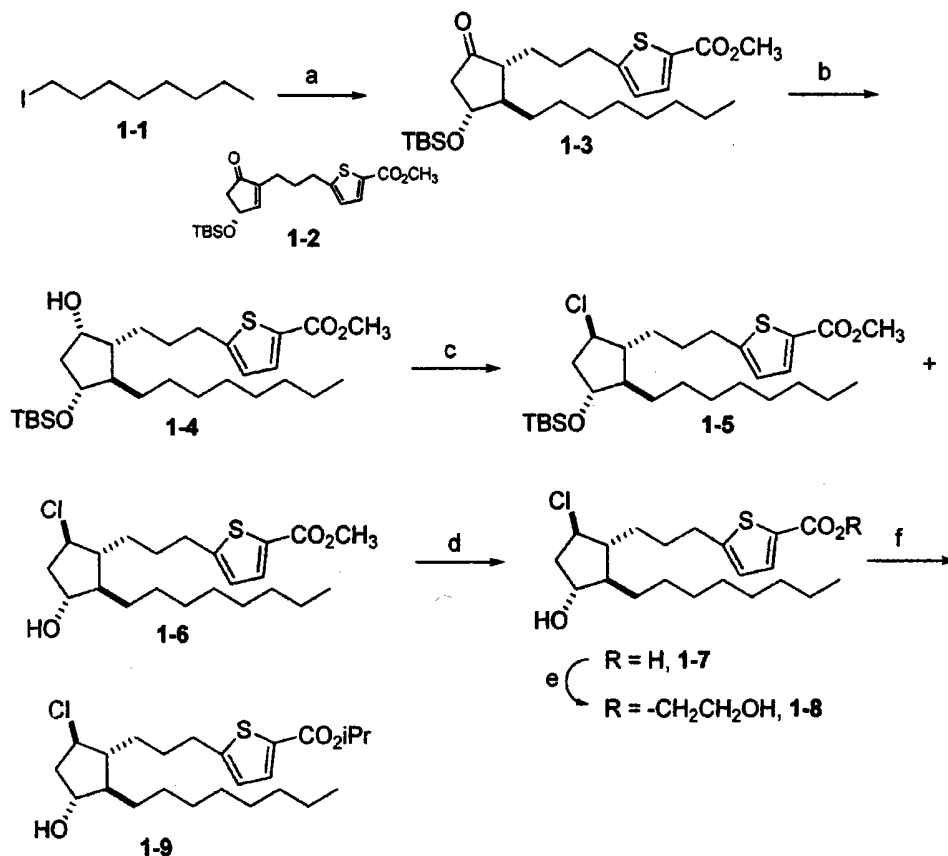
实施例

[0094] 合成方法

[0095] 虽然有多种方式可制备本文公开的化合物,但有益化合物可以通过使用或调整如下的示例性方法获得。

[0096] 方案 1

[0097]

[0098] (a) t-BuLi; 2-噻吩基氰铜酸锂; (b) 三仲丁基硼氢化锂; (c) MSOCl, TEA; TBAC 55°C; (d) 1M LiOH, THF 60°C; (e) ClCO₂Et, Et₃N; 乙二醇; (f) DBU, 2-碘丙烷, 丙酮。

[0099] 方案 1: 1,4-加成法(用于制备表 1 的条目 2,4 和 12)。

[0100] 5-{3-[(1R,2R,3R)-3-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-2-辛基-5-氧代-环戊基]-丙基}-噻吩-2-甲酸甲酯(1-3)。将叔丁基锂(2mL, 3.4mmol, 1.7M/戊烷)加入至-78°C的1-碘辛烷(310mL, 1.7mmol)的乙醚(3.4mL)溶液中。将该反应物搅拌30分钟,然后加入2-噻吩基氰铜酸锂溶液(6mL, 1.92mmol, 0.32M/THF,如之前US 7,091,231中所述制备)。将反应物在0°C下搅拌30分钟,然后冷却至-78°C。此时,通过套管逐滴加入烯酮2(510mg, 1.29mmol,如之前US 20060205800中所述制备)的乙醚(1.4mL)溶液,用0.6mL乙醚冲洗。所得混合物在-78°C下搅拌30分钟,在0°C下搅拌40分钟,然后在室温下搅拌30分钟。通过加入饱和NH₄Cl溶液(15mL)淬灭该反应物,所得混合物用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的乙酸乙酯溶液干燥(Na₂SO₄)、过滤并蒸发。通过硅胶(0%→40%乙酸乙酯/己烷)快速层析进行纯化,得到题述化合物(558mg, 85%)。

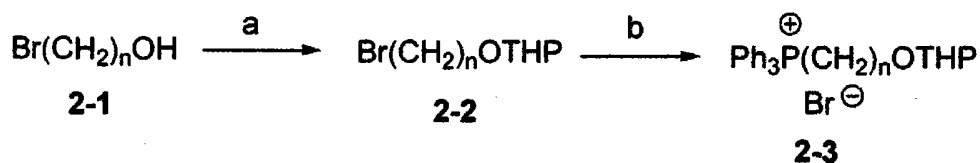
[0101] 除了1-8(步骤描述如下)之外,方案1中的其余化合物均如前述步骤制备(US

7,091,231 和 US 20060205800,其通过引用的方式纳入本文)。

[0102] 5-[3-((1R,2R,3R,5R)-5-氯-3-羟基-2-辛基-环戊基)-丙基]-噻吩-2-甲酸 2-羟基-乙酯 (1-8)。将氯甲酸乙酯的 CH_2Cl_2 (0.5mL 的 8 $\mu\text{L/mL}$ 溶液, 0.042mmol) 溶液加入至 1-7 (14mg, 0.035mmol) 中。加入三乙胺 (40 μL , 0.29mmol), 并在 1 小时后加入乙二醇 (100 μL , 1.79mmol)。反应物搅拌 3 小时, 然后加入 1M HCl (4mL)。所得混合物用 CH_2Cl_2 (3 \times 20mL) 萃取, 然后将合并的 CH_2Cl_2 溶液用盐水 (20mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并蒸发。残留物通过硅胶 (0% \rightarrow 15% 甲醇/ CH_2Cl_2) 快速层析进行纯化, 得到题述化合物 (5mg, 32%) 和 1-7 (8mg, 57%)。

[0103] 方案 2

[0104]



[0105] (a) 二氢吡喃, PPTs, CH_2Cl_2 ; (b) Ph_3P 120 $^\circ\text{C}$

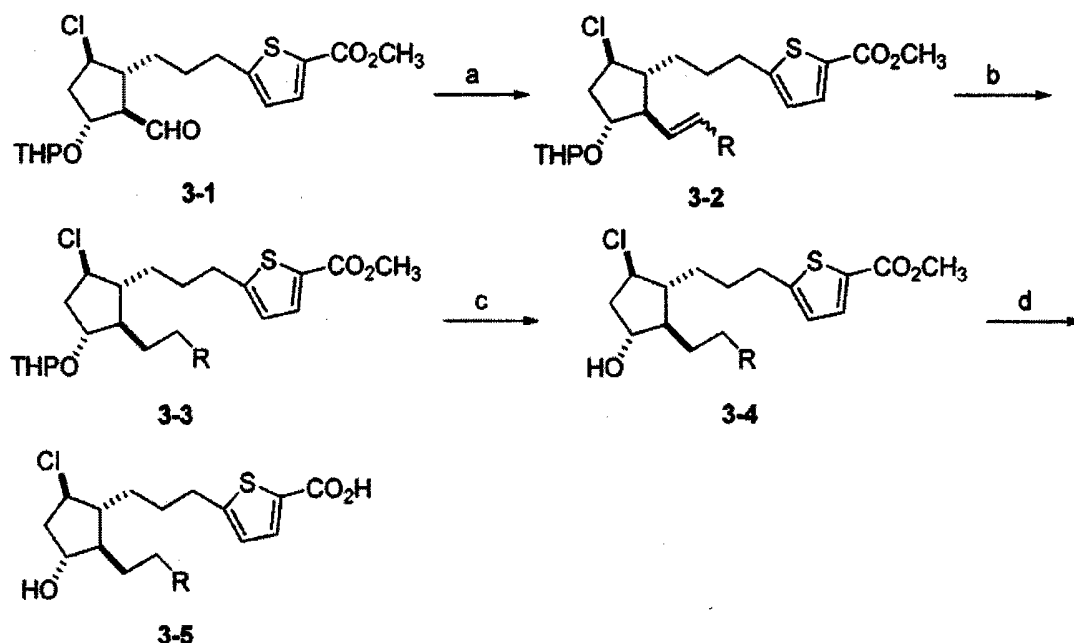
[0106] 方案 2: (用于维蒂希合成条目 6、10、11、13 的合成中使用的磷盐)。

[0107] 2-(7-溴-庚氧基)-四氢吡喃 (2-2, $n=7$)。将二氢吡喃 (1mL, 11.0mmol) 和对甲苯磺酸吡啶鎓盐 (148mg, 0.59mmol) 加入 7-溴-1-庚醇 (1.1g, 5.64mmol) 的 CH_2Cl_2 (22mL) 溶液中。在搅拌过夜后, 将所述溶液用 1M HCl (20mL)、饱和 NaHCO_3 溶液 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤。将所述溶液干燥 (Na_2SO_4)、过滤并蒸发。残留物通过硅胶 (0% \rightarrow 50% 乙酸乙酯/己烷) 快速层析进行纯化, 得到题述化合物 (1.8g, > 100%)。

[0108] 三苯基 (7-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基) 庚基) 溴化磷 (2-3, $n=7$)。将 2-2 (1.8g, < 5.64mmol) 和 Ph_3P (1.715g, 6.54mmol) 的混合物在 120 $^\circ\text{C}$ 下加热过夜。将所述混合物冷却至室温, 并且通过硅胶 (0% \rightarrow 30% 甲醇/ CH_2Cl_2) 快速层析进行纯化, 得到题述化合物 (1.174g, 2.17mmol, 38% 自 7-溴-1-庚醇)。

[0109] 方案 3

[0110]



[0111] (a) $RCH_2PPh_3^+X^-$, $KOtBu$, THF; (b) H_2 , Pd/C ; (c) PPTs, MeOH; (d) 1M $LiOH$, THF $60^\circ C$

[0112] 方案3: 维蒂希合成 (用于制备条目 1、3、5、6、7、8、9、10、11、13、14、19[表1])。

[0113] 5-[3-[(1R, 3R, R)-5-氯-2-壬-1-烯基-3-(四氢吡喃-2-基氧)-环戊基]-丙基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (3-2, $R = (CH_2)_6CH_3$)。将辛基三苯基溴化磷 (454mg, 1.0mmol, Alfa Aesar) 真空 (0.4mbar) 干燥 3 天。将所述经干燥的盐加入 3mL THF 中, 并加入叔丁醇钾溶液 (900 μL , 0.9mmol, 1M/THF)。将所得红橙色溶液搅拌 45 分钟, 然后通过套管逐滴加入醛 3-1 (111mg, 0.27mmol, 2007 年 7 月 3 日提交的美国临时专利申请 60/947, 904) 的 THF (1mL) 溶液, 用 1mL THF 冲洗。将所述反应物搅拌 1.5 小时, 然后加入 5mL 饱和 NH_4Cl 溶液淬灭。混合物用乙酸乙酯 (3x30mL) 萃取, 然后将合并的有机溶液干燥 (Na_2SO_4)、过滤并蒸发。通过硅胶 (0% \rightarrow 50% 乙酸乙酯/己烷) 快速层析进行纯化, 得到 101mg (74%) 题述化合物。

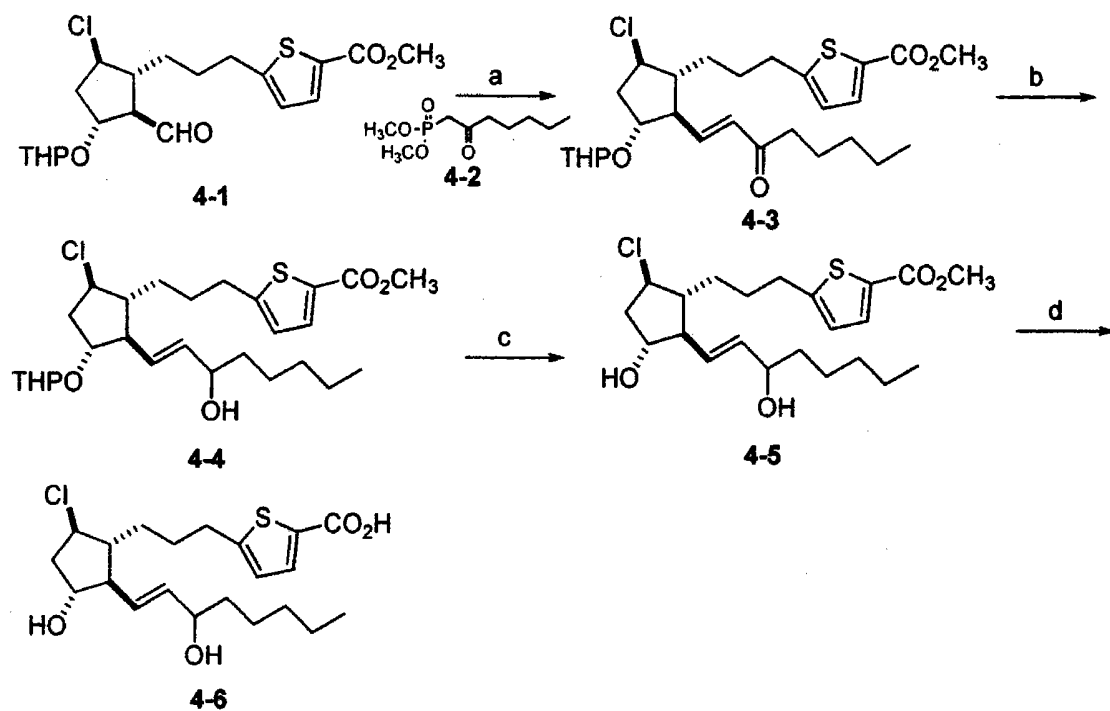
[0114] 5-[3-[(1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-2-庚基-3-(四氢吡喃-2-基氧基)-环戊基]-丙基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (3-3, $R = -(CH_2)_4CH_3$)。将 Pd/C (17mg, 10%) 加入 3-2 ($R = (CH_2)_4CH_3$, 20mg, 0.04mmol) 的甲醇 (2mL) 溶液中。将所述反应物置于 1 大气压 H_2 (气瓶) 下, 5 小时后, 通过硅藻土过滤并蒸发。未反应完全, 因此再次进入反应条件 (17mg Pd/C 和 2mL 甲醇)。搅拌过夜后, 将混合物通过硅藻土过滤并蒸发。将残留物通过硅胶 (0% \rightarrow 50% 乙酸乙酯/己烷) 快速层析进行纯化, 得到题述化合物 (25mg, > 100%)。

[0115] 5-[3-[(1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-2-庚基-3-羟基-环戊基]-丙基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (3-4, $R = -(CH_2)_4CH_3$)。将 PPTs (8mg, 0.032mmol) 加入 3-3 ($R = -(CH_2)_4CH_3$, 25mg, 0.051mmol) 的甲醇 (1mL) 溶液中。将所述溶液在 $40^\circ C$ 下搅拌过夜, 然后蒸发。将残留物通过硅胶 (0% \rightarrow 50% 乙酸乙酯/己烷) 快速层析进行纯化, 得到题述化合物 (18mg, 87%)。

[0116] 5-[3-[(1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-2-庚基-3-羟基-环戊基]-丙基]-噻吩-2-甲酸 (3-5, $R = -(CH_2)_4CH_3$)。使用前述 $LiOH$ 步骤 (US 20060205800)。

[0117] 方案 4

[0118]



[0119] (a) 4-2, NaH, THF ; (b) NaBH₄, MeOH ; (c) PPTs, MeOH ; 分离的非对映体 ; (d) 1M LiOH, THF 60°C .

[0120] 5-{3-[(1R,2R,3R,5R)-5-氯-2-((E)-3-氧代-辛-1-烯基)-3-(四氢吡喃-2-基氧)-环戊基]-丙基}-噻吩-2-甲酸甲酯 (4-3)。将磷酸酯 4-2 (40 μL, 0.19mmol) 的 THF (2.2mL) 溶液通过套管加入至冰冷却的 NaH (9mg, 0.23mmol, 60% / 油) 和 1.6mL THF 的混合物中。使所述混合物升温至室温, 并在 1 小时后, 再次冷却至 0°C。此时, 通过套管加入醛 3-1 (80mg, 0.19mmol) 的 THF (0.6mL) 溶液, 用 0.6mL THF 冲洗。使所述反应物升温至室温, 并且在搅拌过夜后通过加入 10mL 饱和 NH₄Cl 溶液淬灭。所得混合物用乙酸乙酯 (3x30mL) 萃取, 并将合并的乙酸乙酯溶液干燥 (Na₂SO₄)、过滤并蒸发。通过硅胶 (0% → 100% 乙酸乙酯 / 己烷) 快速层析纯化, 得到题述化合物 (59mg, 60%)。

[0121] 5-{3-[(1R,2R,3R,5R)-5-氯-2-((E)-3-羟基-辛-1-烯基)-3-(四氢吡喃-2-基氧基)-环戊基]-丙基}-噻吩-2-甲酸甲酯 (4-4)。将 NaBH₄ (9.2mg, 0.24mmol) 加入至酮 4-3 (59mg, 0.12mmol) 的甲醇 (1mL) 溶液中。将所述反应物室温搅拌 2 小时, 然后通过加入 5mL 1M HCl 淬灭。所得混合物用 CH₂Cl₂ 萃取, 并将合并的 CH₂Cl₂ 溶液干燥 (Na₂SO₄)、过滤并蒸发。通过硅胶 (乙酸乙酯 / 己烷) 快速层析进行纯化, 得到题述化合物 (48mg, 80%)。

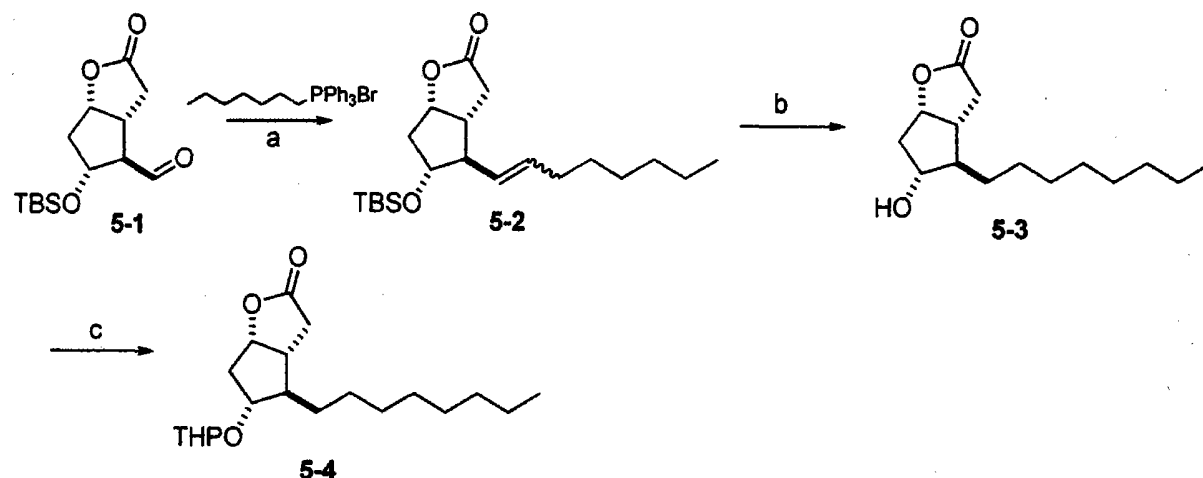
[0122] 5-{3-[(1R,2R,3R,5R)-5-氯-3-羟基-2-((E)-(S)-3-羟基-辛-1-烯基)-环戊基]-丙基}-噻吩-2-甲酸甲酯和 5-{3-[(1R,2R,3R,5R)-5-氯-3-羟基-2-((E)-(R)-3-羟基-辛-1-烯基)-环戊基]-丙基}-噻吩-2-甲酸甲酯 (4-5)。使用方案 3 描述的 PPTs / 甲醇步骤。粗产物通过硅胶 (0% → 100% 乙酸乙酯 / 己烷) 快速层析进行纯化, 得到各个非对映体: (较高 R_f, 17mg, 41%) 和 (较低 R_f, 17mg, 41%)。

[0123] 5-{3-[(1R,2R,3R,5R)-5-氯-3-羟基-2-((E)-(S)-3-羟基-辛-1-烯基)-环戊基]-丙基}-噻吩-2-甲酸和 5-{3-[(1R,2R,3R,5R)-5-氯-3-羟基-2-((E)-(R)-3-羟基-辛-1-烯基)-环戊基]-丙基}-噻吩-2-甲酸 (4-6)。使用前述 LiOH 步骤 (US 20060205800) 将各个非对映体水解成相应的酸 (较高 R_f 非对映体为 61%, 较低 R_f 非对映

体为 81%)。

[0124] 方案 5

[0125]



[0126] (a) 叔-BuOK, THF; (b) H_2 , Pd/C, MeOH; (c) 二氢吡喃, PPTS, CH_2Cl_2

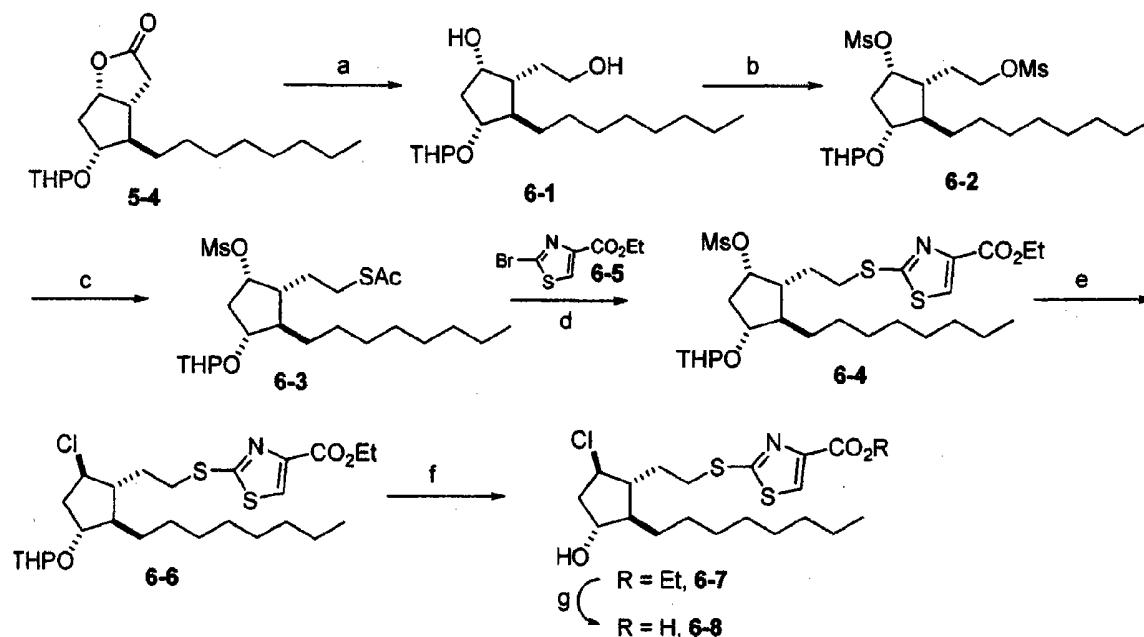
[0127] (3aR, 4R, 5R, 6aS)-5-(叔丁基二甲基硅氧基)-4-(辛-1-烯基)六氢-2H-环戊[b]呋喃-2-酮 (5-2)。将正庚基溴化磷 (3.185g, 7.22mmol) 真空干燥 3 天, 然后加入干燥 THF (22mL)。加入叔丁醇钾 (7.2mL, 7.2mmol, 1M/THF), 将所得橙红色溶液室温搅拌 45 分钟。通过套管加入 (3aR, 4R, 5R, 6aS)-5-(叔丁基二甲基硅氧基)-2-氧代六氢-2H-环戊[b]呋喃-4-甲醛 (5-1, 502mg, 1.78mmol, Cayman) 的 THF (7mL) 溶液, 用 3mL THF 冲洗。1.5 小时后, 通过加入饱和 NH_4Cl 溶液淬灭所述反应物。所得混合物用乙酸乙酯 (3×) 萃取, 并将合并的乙酸乙酯溶液干燥 (Na_2SO_4)、过滤并蒸发。通过硅胶 (Isco Combiflash unit) 快速层析进行纯化, 得到题述化合物 (595mg, 91%)。

[0128] (3aR, 4R, 5R, 6aS)-5-羟基-4-辛基六氢-2H-环戊[b]呋喃-2-酮 (5-3)。将 5-2 (595mg, 1.62mmol) 和 5% Pd/C (556mg, 0.17mmol) 的混合物的甲醇 (80mL) 溶液在 1 大气压 H_2 (气球) 下搅拌过夜。然后将所述混合物通过硅藻土过滤并将蒸发滤液。将残留物通过硅胶 (Isco Combiflash unit) 快速层析进行纯化, 得到题述化合物 (396mg, 96%)。

[0129] (3aR, 4R, 5R, 6aS)-4-辛基-5-(四氢-2H-吡喃-2-基氧)六氢-2H-环戊[b]呋喃-2-酮 (5-4)。将二氢吡喃 (60 μ L, 0.66mmol) 和 PPTS (11mg, 0.045mmol) 加入至 5-3 (81mg, 0.32mmol) 的二氯甲烷 (1.2mL) 溶液中。搅拌过夜后, 将所述反应物用 1M HCl、饱和 $NaHCO_3$ 溶液和盐水洗涤。将所述有机层干燥 (Na_2SO_4)、过滤并蒸发。将残留物通过硅胶 (Isco Combiflash unit) 快速层析进行纯化, 得到题述化合物 (100mg, 93%)。

[0130] 方案 6

[0131]



[0132] (a) LiAlH_4 , THF 0°C ; (b) MsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 ; (c) KSAc , DMF; (d) PBU_3 , K_2CO_3 , EtOH 40°C ;

[0133] (e) Bu_4NCI , 甲苯 55°C ; (f) PPTs , MeOH 40°C ; (g) 1M LiOH , THF.

[0134] (1S, 2R, 3R, 4R)-2-(2-羟乙基)-3-辛基-4-(四氢-2H-吡喃-2-基氧)环戊醇 (6-1)。将 LiAlH_4 溶液 (1.5mL, 1.5mmol, 1M/THF) 加入 0°C 的 5-4 (453mg, 1.34mmol) 的 THF (5mL) 溶液中。3 小时后, 逐滴加入 H_2O (5mL), 然后逐滴加入二氯甲烷和 15% NaOH (10mL)。使所述反应物升温至室温, 并且继续搅拌 30 分钟。所得混合物用二氯甲烷 (3 \times) 萃取, 并将合并的二氯甲烷溶液干燥 (Na_2SO_4)、过滤并蒸发。通过硅胶 (Isco Combiflash unit) 快速层析进行纯化, 得到题述化合物 (447mg, 97%)。

[0135] 2-((1R, 2R, 3R, 5S)-5-(甲基磺酰氧基)-2-辛基-3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧)环戊基)乙基甲磺酸酯 (6-2)。将 MsCl (0.60mL, 7.72mmol) 加入至冰冷却的 6-1 (447mg, 1.31mmol) 和 Et_3N (1.3mL, 9.33mmol) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液中。使所述反应物升温至室温, 并且 3 小时后, 加入饱和 NaHCO_3 溶液。所得混合物用二氯甲烷 (3 \times) 萃取, 并将合并的二氯甲烷溶液干燥 (Na_2SO_4)、过滤并蒸发。通过硅胶 (Isco 的 Combiflash unit) 快速层析进行纯化, 得到题述化合物 (326mg, 50%)。

[0136] S-2-((1R, 2R, 3R, 5S)-5-(甲基磺酰氧基)-2-辛基-3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧)环戊基)乙硫基乙酸酯 (6-3)。将 KSAc (115mg, 1.01mmol) 加入 6-2 (326mg, 0.65mmol) 的 DMF (8mL) 溶液中。将所述反应物搅拌过夜, 然后加入 20mL H_2O 。所得混合物用乙酸乙酯 (3 \times 20mL) 萃取, 并将合并的乙酸乙酯溶液用 H_2O (3 \times 60mL) 和盐水 (50mL) 洗涤。然后将所述溶液干燥 (Na_2SO_4)、过滤并蒸发。通过硅胶 (Isco 的 Combiflash unit) 快速层析进行纯化, 得到题述化合物 (183mg, 58%)。

[0137] 2-(2-((1R, 2R, 3R, 5S)-5-(甲基磺酰氧基)-2-辛基-3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧)环戊基)乙硫基)噻唑-4-甲酸乙酯 (6-4)。将 PBU_3 (20 μL , 0.08mmol)、2-溴代噻唑-4-甲酸乙酯 (6-5, 119mg, 0.50mmol) 和 K_2CO_3 (107mg, 0.77mmol) 加入 6-3 (183mg, 0.38mmol) 的乙醇 (1.6mL) 溶液中。将所述混合物在 40°C 下搅拌过夜, 然后加入 20mL H_2O 。

所得混合物用乙酸乙酯 (30mL) 萃取, 并将乙酸乙酯溶液用盐水 (20mL) 洗涤。然后将所述溶液干燥 (Na_2SO_4)、过滤并蒸发。通过硅胶 (Isco 的 Combiflash unit) 快速层析进行纯化, 得到题述化合物 (41mg, 18%)。

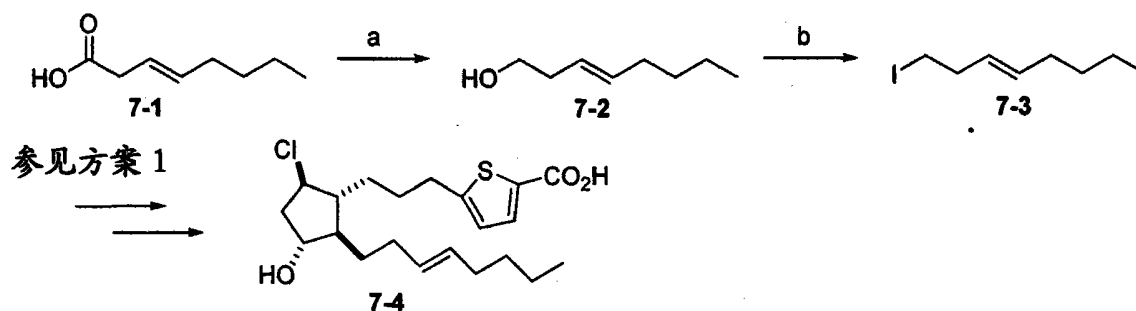
[0138] 2-(2-((1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-2-辛基-3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)环戊基)乙硫基)噻唑-4-甲酸乙酯 (6-6)。将 6-4 (41mg, 0.069mmol) 和正四丁基氯化铵 (200mg, 0.72mmol) 的甲苯 (1mL) 溶液在 55℃ 下搅拌过夜。然后将所述混合物冷却至室温, 并通过硅藻土过滤, 用乙酸乙酯洗涤。将滤液蒸发, 并且残留物通过硅胶 (Isco Combiflash unit) 快速层析进行纯化, 得到题述化合物 (24mg, 65%)。

[0139] 2-(2-((1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-3-羟基-2-辛基环戊基)乙硫基)噻唑-4-甲酸乙酯 (6-7)。使用类似于化合物 3-4 中描述的步骤, 以 24mg 6-6 为起始物, 得到 6-7 (13mg, 67%)。

[0140] 2-(2-((1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-3-羟基-2-辛基环戊基)乙硫基)噻唑-4-甲酸 (6-8)。使用前述 LiOH 步骤 (US 7, 091, 231), 以 13mg 6-7 为起始物, 得到 6-8 (13mg, 100%)。

[0141] 方案 7

[0142]



[0143] (a) LiAlH_4 , THF; (b) Ph_3P , I_2 , 咪唑, CH_2Cl_2 .

[0144] (E)-辛-3-烯-1-醇 (7-2)。将 LiAlH_4 (13.5mL, 13.5mmol, 1M/THF) 加入冰冷却的 (E)-辛-3-烯酸 (7-1, 1.86g, 13.1mmol) 的 THF (48mL) 溶液中。将该反应物升温至室温, 并且 2 小时后, 在冰浴中冷却并缓慢加入 50mL H_2O 。加入 NaOH (3M, 50mL) 和 H_2O (50mL), 并将所得混合物用二氯甲烷 ($3 \times 100\text{mL}$) 萃取。将合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 然后干燥 (Na_2SO_4)、过滤并蒸发。将残留物通过硅胶 (Isco Combiflash unit) 快速层析进行纯化, 得到题述化合物 (1.283g, 76%)。

[0145] (E)-1-碘代辛-3-烯 (7-3)。将 Ph_3P (3.205g, 12.2mmol)、咪唑 (1.221g, 17.9mmol) 和 I_2 (3.024g, 11.9mmol) 的 CH_2Cl_2 (38mL) 溶液在室温下搅拌。15 分钟后, 通过套管加入 7-2 (1.283g, 10.0mmol) 的 CH_2Cl_2 (4.8mL) 溶液, 用 4mL CH_2Cl_2 冲洗。3 小时后, 将所述混合物通过碱性氧化铝过滤, 用 10% 乙酸乙酯/己烷洗涤。蒸发滤液, 并将残留物通过硅胶 (Isco Combiflash unit) 快速层析进行纯化, 得到题述化合物 (2.323g, 98%)。

[0146] 5-(3-((1R, 2R, 3R, 5R)-5-氯-3-羟基-2-((E)-辛-3-烯基)环戊基)丙基)噻吩-2-甲酸 (7-4)。按照方案 1 中 1-7 所述制备题述化合物。

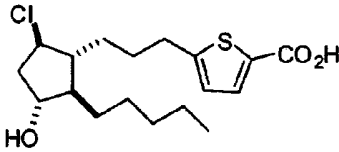
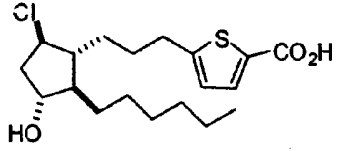
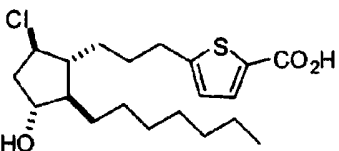
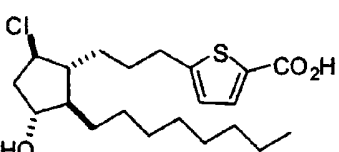
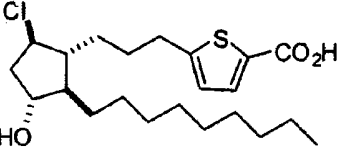
[0147] 体外实施例

[0148] 2006 年 10 月 26 日提交的流水号为 11/553, 143 的美国专利申请记载了获得下表

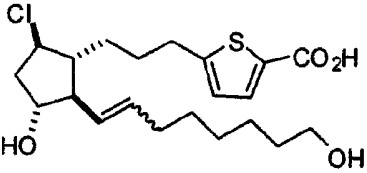
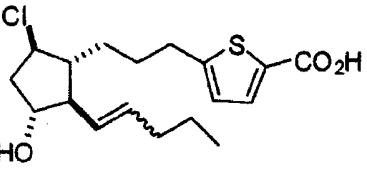
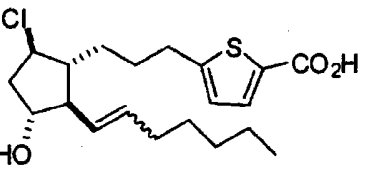
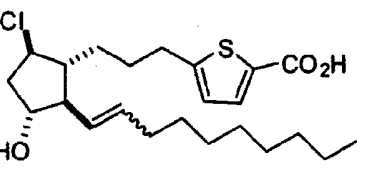
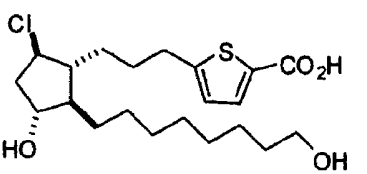
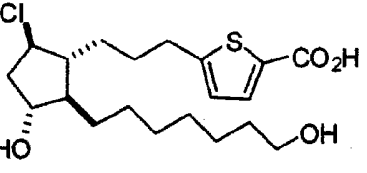
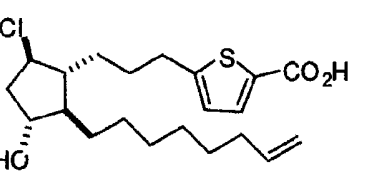
1 中体外数据的方法,所述文献通过引用的方式纳入本文。

[0149] 表 1

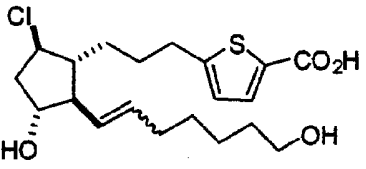
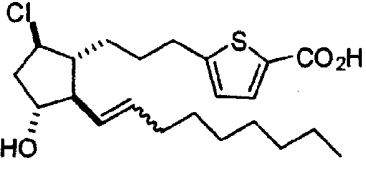
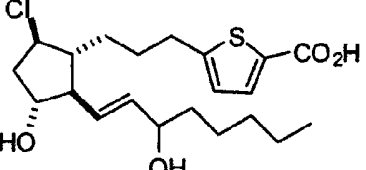
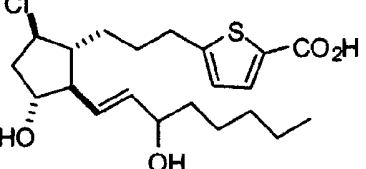
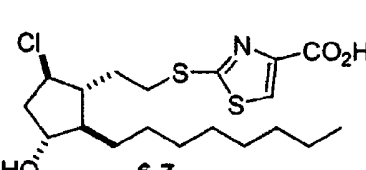
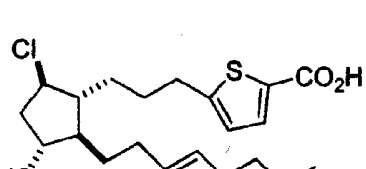
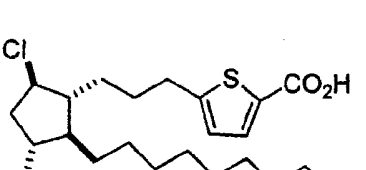
[0150]

条目	结构	EP2		EP4		其他受体	
		cAMP EC50 (nM)	Ki (nM)	Ca2+ EC50 (nM)	Ca2+ EC50 (nM)	Ki (nM)	Ca2+ EC50 (nM)
1		1	6	74	9099	NA	DP(2084),EP3 (1742), TP(187) NA: EP1,FP,IP
2		0.7	4	405	9380	754	EP3(5994),DP (1781), TP(2986) NA: EP1,FP,IP
3		2	3	67	7508	330	DP(2246),EP1 (3391), EP3(6658),FP (10K), IP(>10K)TP(1 0K)
4		0.4	0.5	11	11,437	395	EP1(18,214),E P3(9526), DP(6768) NA: FP,IP,TP
5		3	1.5	21	>10K	1225	EP3(6661) NA: EP1,DP,FP,IP, TP

[0151]

6		14	37	531		NA	EP1(>10K), DP (1003) NA: EP3,FP,IP,TP
7		55	60	303	14,784	NA	DP(573),EP3(1158),TP(249) NA: EP1,FP,IP
8		8	14	112	9,100	186	EP3(544),DP(337),TP(230), NA: EP1,FP,IP
9		15	18	512	34,171	695	DP(10,544) NA: EP1,EP3,FP,IP,TP
10		<1	5	69	<10K		DP(6133) NA: EP1,EP3,FP,IP,TP
11		0.3	9	10	23,665	1518	DP(1946) NA: EP1,EP3,FP,IP,TP
12		0.2	3	7	6466	351	DP(3208),EP1(883), EP3(4990),FP(7570), TP(10,297) NA: IP

[0152]

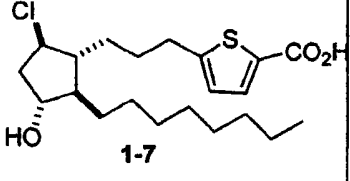
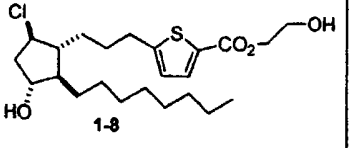
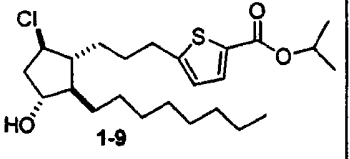
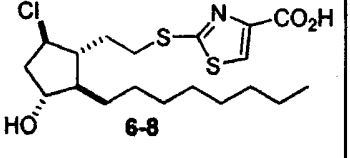
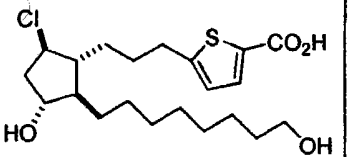
13		3.6	60	46	31,351	2389	DP(253),EP3(11,335) NA: EP1,EP3,FP,IP,TP
14		4	6	15	>10K	1112	DP(11,738),EP3(2996) NA: EP1,FP,IP,TP
15		0.4	7	0.8	0.2	4	DP(10),EP1(1.3),EP3(6),TP(178) NA:FP,IP
16		5	202	26	42	577	DP(7732),EP1(86),EP3(421) NA:FP,IP,TP
17		0.09	0.2	34	641	1421	DP(842),EP1(456),EP3(329),IP(9655),TP(1067)
18		2	18	51	713	<10K	DP(2800),EP1(4934),EP3(593) NA: FP, IP, TP
19		2	6	1158	>>10K	7103	NA: EP1,EP3,DP,FP,IP,TP

[0153] 体内实施例

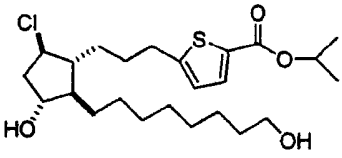
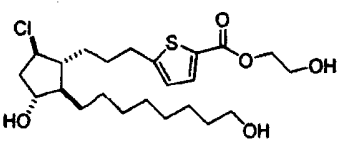
[0154] 美国专利 7,091,231 记载了获得下表 2 中所示体内试验结果的方法,所述文献通过引用的方式纳入本文。

[0155] 表 2

[0156]

条目	结构	浓度 (g/100 mL)	狗		猴
			最大 Δ IOP (%)	最大充血	最大 Δ IOP (%)
1	 1-7	0.01%	40	1.3	31
2	 1-8	0.01%	35	2.0	53
3	 1-9	0.01	22	0.9	
4	 6-8	.005%	44	2.4	56
5		0.01	22	1.3	22

[0157]

条目	结构	浓度 (g/100 mL)	狗		猴
			最大 Δ IOP (%)	最大浓度	最大 Δ IOP (%)
6		0.01	21	0.9	21
7		0.01	33	1.8	22

[0158] 虽然已就这些具体实施例描述了本发明,但应理解只要不偏离本发明的主旨,其他的改进方案和变化方案也是可能的。