



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104151303 A

(43) 申请公布日 2014. 11. 19

(21) 申请号 201310051771. 9

(22) 申请日 2013. 02. 17

(71) 申请人 韩冰

地址 130021 吉林省长春市朝阳区富锦路  
1266 号

(72) 发明人 韩冰 王澜

(51) Int. Cl.

*C07D 405/06* (2006. 01)

*C07D 309/40* (2006. 01)

*A61K 31/4433* (2006. 01)

*A61K 31/351* (2006. 01)

*A61P 27/02* (2006. 01)

权利要求书3页 说明书6页 附图1页

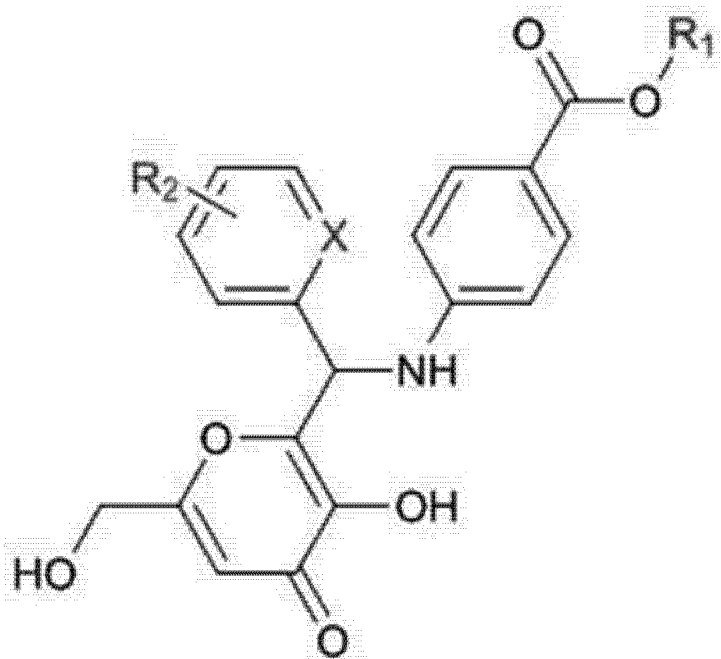
(54) 发明名称

一类降低眼压的化合物及其制备方法和用途

(57) 摘要

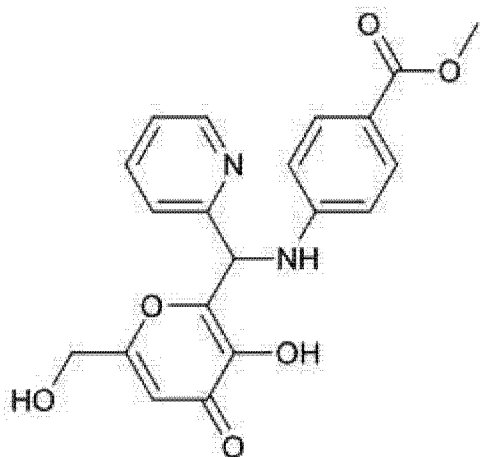
本发明公开了一类化合物及其药物组合物及其制备方法和用途,所述用途为制备降低眼内压力的药物中的用途。上述化合物降低眼压的作用效果非常显著。

1. 一类化合物或其可药用盐及其类似物,所述化合物的结构如下:

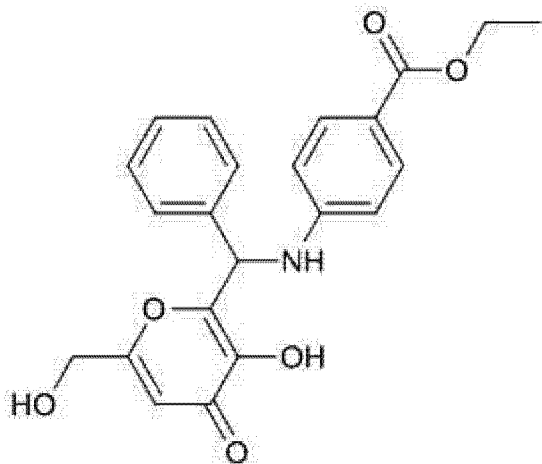


其中 R<sub>1</sub> 选自甲基,正丙基,正丁基;R<sub>2</sub> 选自甲基,正丙基,正丁基;X 选自 C 或 N 元素。

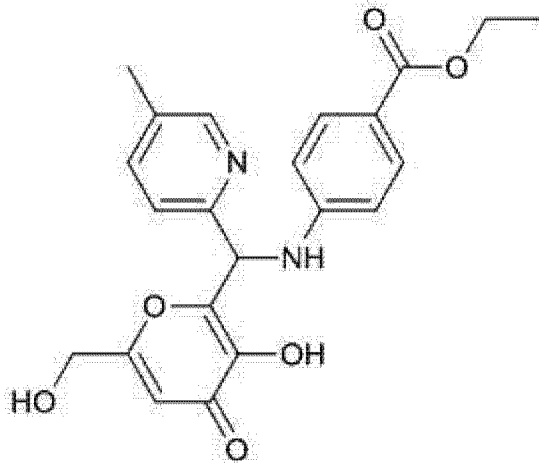
2. 权利要求 1 所述的化合物或其可药用盐及其类似物,其优选自下述化合物:



化合物(A);

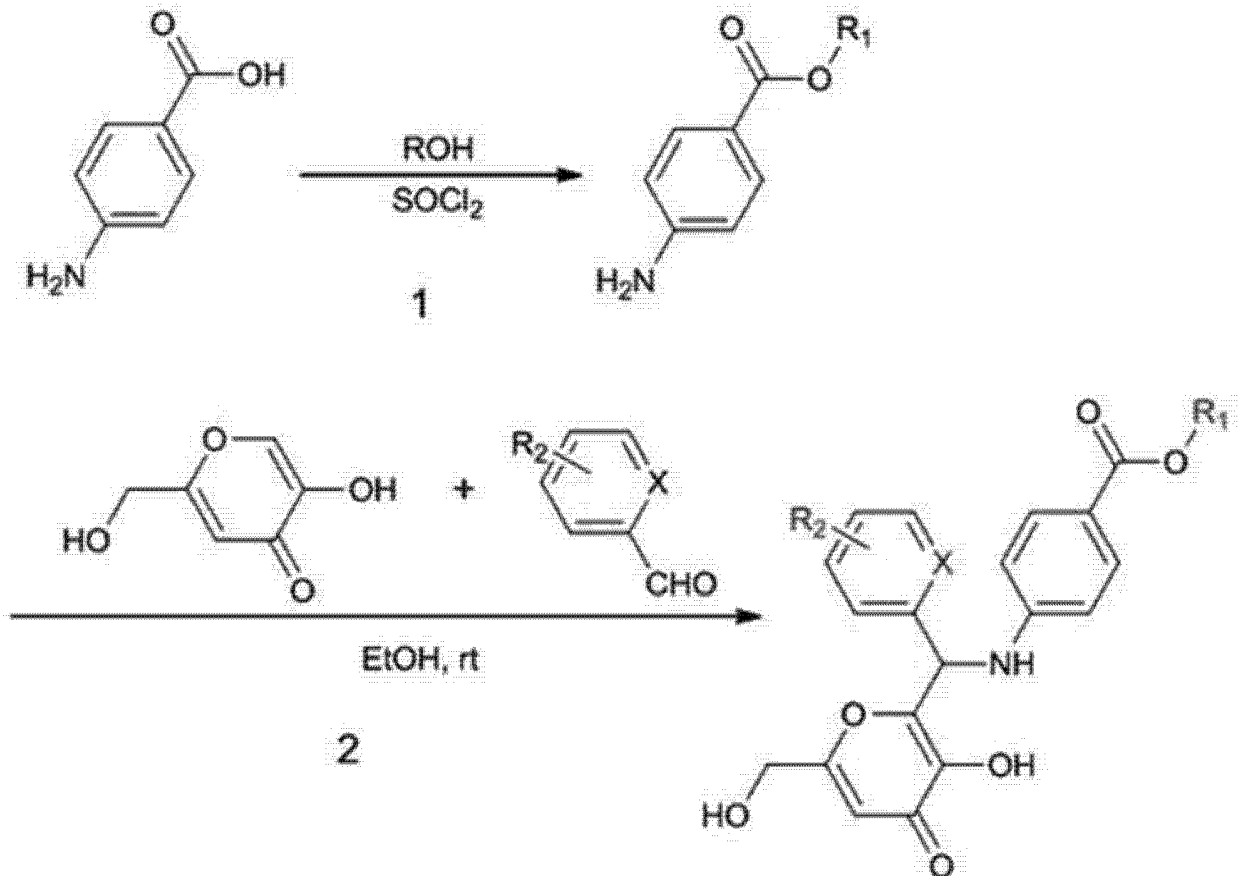


化合物(B)；



化合物(C)。

3. 权利要求 1-2 中任一项权利要求所述化合物的制备方法,其特征为按照下述的路线合成:



其中 R1 选自甲基,正丙基,正丁基;R2 选自甲基,正丙基,正丁基;X 选自 C 或 N 元素。

4. 权利要求 1-3 任一项所述化合物或其药用盐及其类似物在制备降低眼压的药物中的用途。

5. 权利要求 4 所述的用途,其特征在于所述降低眼压的作用具体为可降低由各种原因

引起的眼内压升高。

6. 包含权利要求 1 — 5 中任一项化合物或其药用盐及其类似物的药物组合物,其特征  
在于将该药物组合物制备成普通制剂、控释制剂或靶向制剂。

## 一类降低眼压的化合物及其制备方法和用途

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一类降低眼内压力的化合物及其制备方法和用途,由上述化合物及其可药用盐和其类似物制备的药物组合物,以及所述化合物或其可药用盐及其类似物在制备降低眼内压力的药物中的用途。

[0002]

### 背景技术

[0003] 眼内压力(IOP)因各种原因升高是一种危害全世界人类健康的眼部疾病,患者的主要表现为眼内压力短期或是长期增高。由于眼压升高会导致不可逆性的视觉损失,因此这是一种非常严重的致盲眼病。

[0004] 目前科学界对于降低眼压的发病原因尚无定论,公认为由多种原因造成,目前临床上在降低眼压的药物的治疗效果并不十分理想。由于患者群体很大且危害很大,亟需一种有效的药物进行治疗。

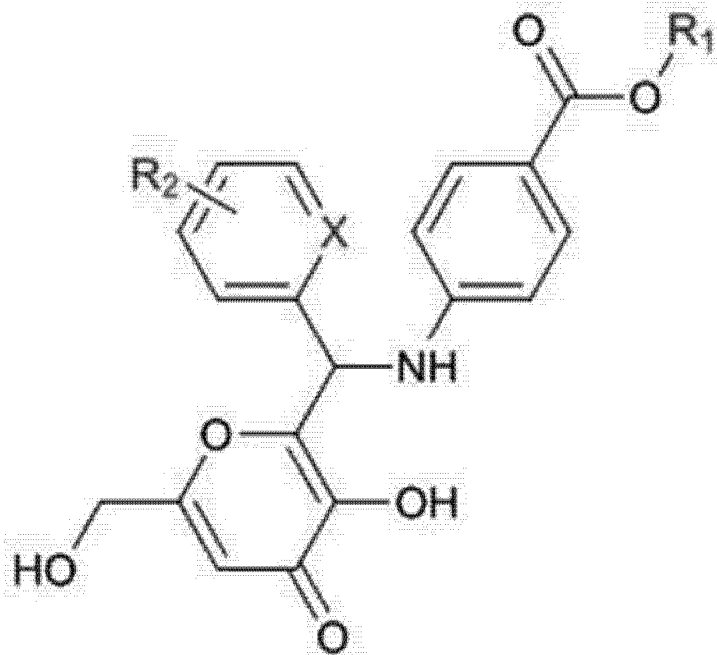
[0005] 本发明人制备了一组化合物及其类似化合物或其可药用盐,这组化合物及其类似化合物或其可药用盐在制备降低眼压的药物上有意想不到的出色效果。

### 发明内容

[0006] 本发明提供了一组化合物及其类似化合物或其可药用盐的制备及其在制备降低眼压的药物中的新用途。

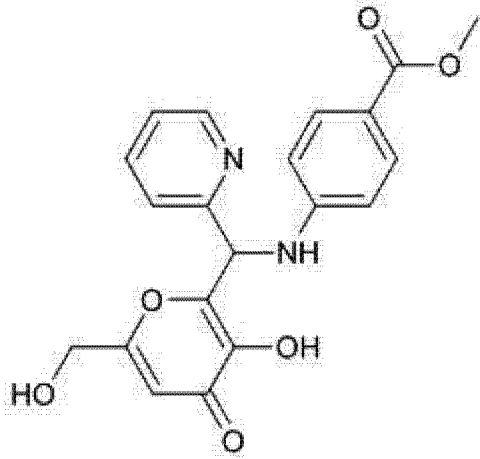
[0007] 本发明的技术方案如下:

一类化合物或其可药用盐及其类似物,所述化合物的结构如下:

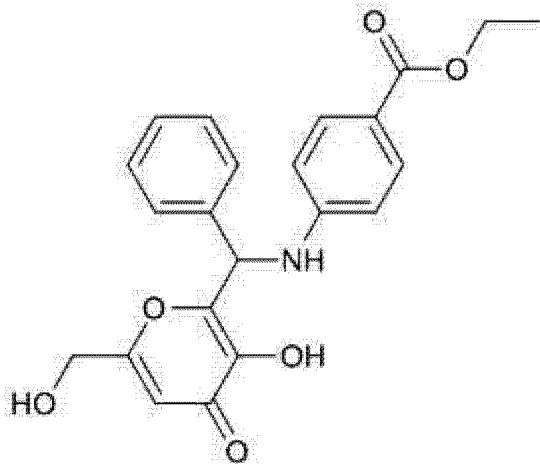


其中  $R_1$  选自甲基,正丙基,正丁基; $R_2$  选自甲基,正丙基,正丁基; $X$  选自 C 或 N 元素。

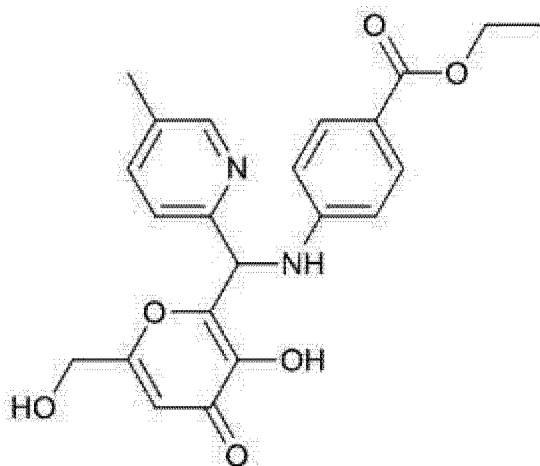
[0008] 本发明具体制备了下述 3 个化合物：



化合物(A)；

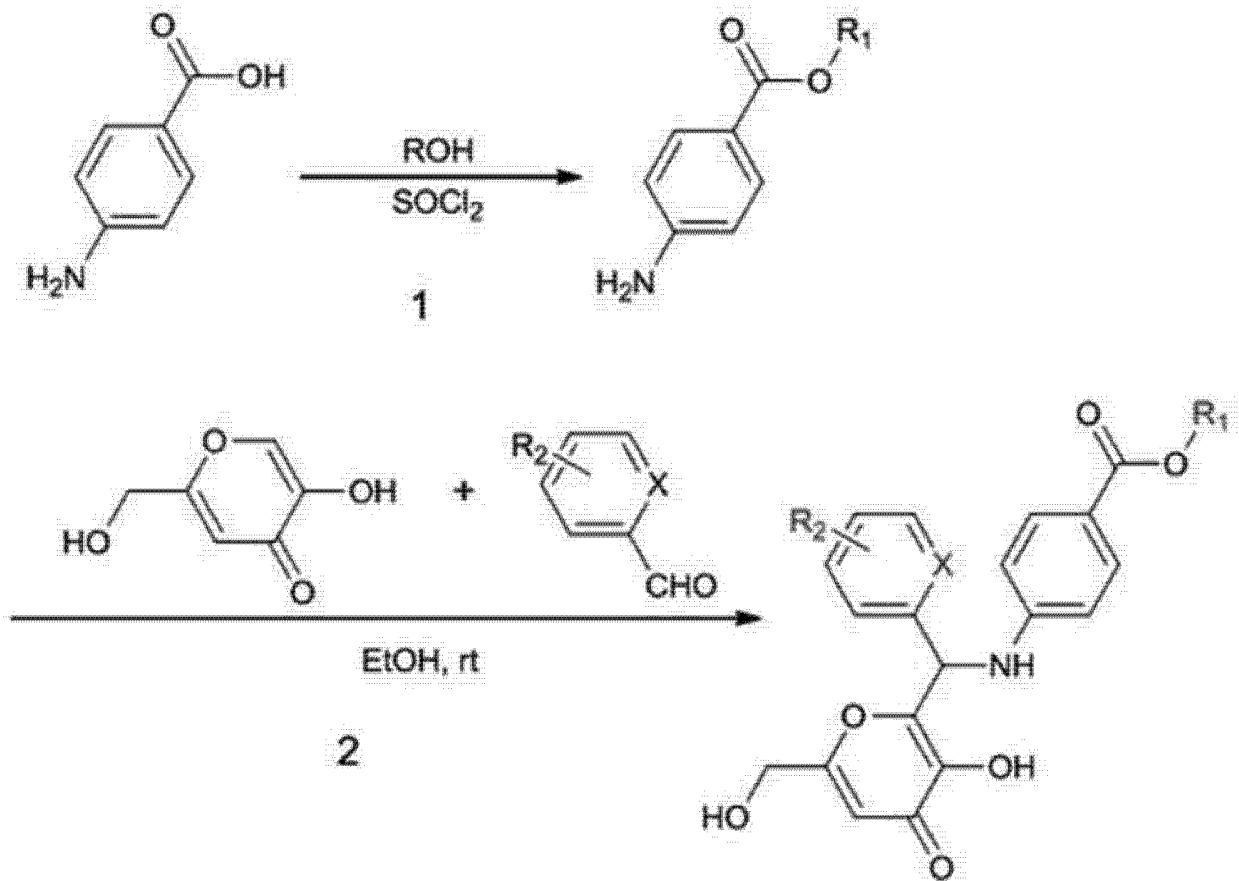


化合物(B)；



化合物(C)。

[0009] 本发明所述化合物的合成路线如下：



其中 R1 选自甲基, 正丙基, 正丁基; R2 选自甲基, 正丙基, 正丁基; X 选自 C 或 N 元素。

[0010] 本发明所述化合物或其药用盐及其类似物在制备降低眼压的药物中的用途, 具体为可降低由各种原因引起的眼内压升高。

[0011] 本发明所述化合物及其类似物或其可药用盐可以制备成经局部给药, 胃肠道给药或是非胃肠道给药的各种制剂。所述制剂包括普通制剂、控释制剂、靶向制剂等。所述的局部给药制剂为经过器官给药的粉针剂、水针剂、微球制剂、纳米制剂、脂质体制剂、树枝状高分子制剂、植入体、聚乙二醇修饰制剂、水凝胶制剂等。所述的非胃肠道给药制剂为适宜静脉注射、肌肉注射、皮下注射、骨髓注射、透皮给药、粘膜给药以及吸入给药的剂型。

[0012] 本发明人研究发现: 此类化合物可极大地缓解高眼压症状, 从药效学实验的结果看, 此类化合物的降压的效果超出目前临床应用的药物。此新化合物的开发将为对未来高眼压患者的恢复起到很大的作用。对于解除病患痛苦, 提高患者的生命质量具有重大的意义。

[0013]

#### 附图说明

[0014] 图 1: 化合物(A) 的核磁图谱。

[0015] 图 2: 化合物(B) 的核磁图谱。

[0016] 图 3: 化合物(C) 的核磁图谱。

#### 具体实施方式

## [0017] 制备实施例

制备实施例 1 (化合物 A 即化合物 A3 的制备)

化合物 A1 在氯化亚砷和甲醇作用下, 常温反应 24 小时生成化合物 A2, 化合物 A2 在化合物 a1 和 a2 共同作用下, 10 体积的乙醇溶液中常温反应 24 小时生成化合物 A3。

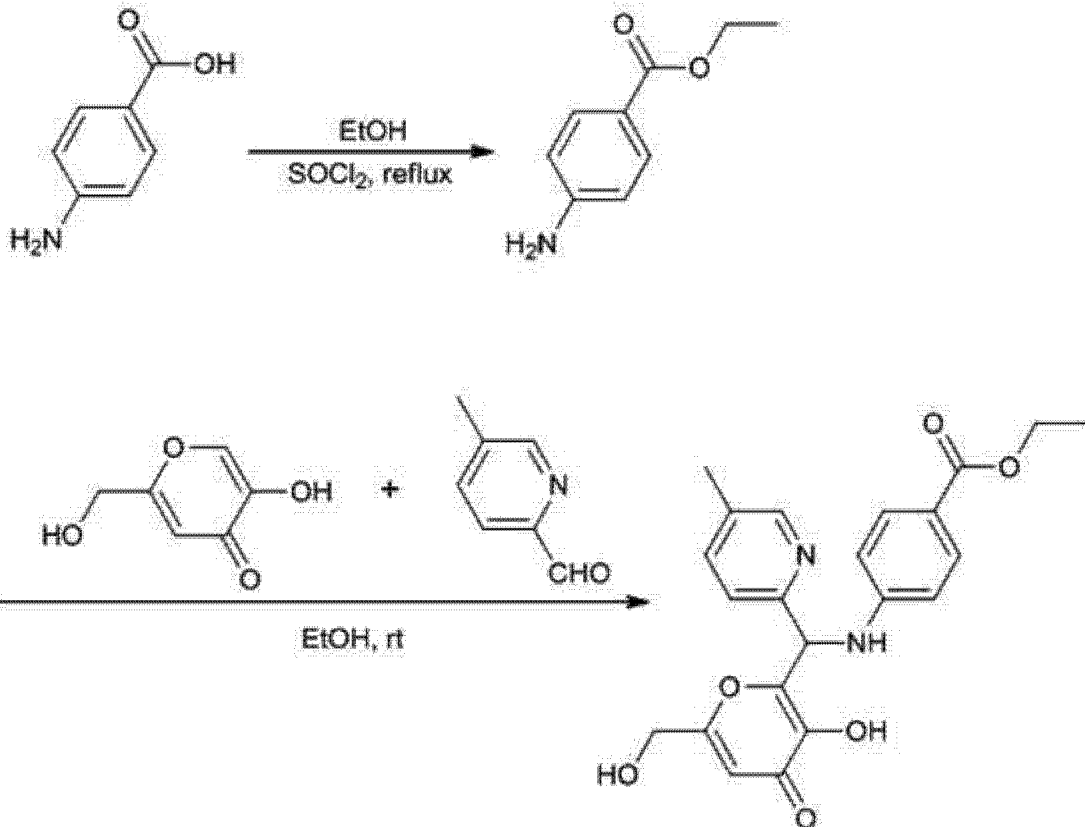
## [0018] 制备实施例 2 (化合物 B 即化合物 B3 的制备)

化合物 B1 在氯化亚砷和乙醇溶液中回流 3 小时生成 B2, 化合物 B2 在等摩尔量的化合物 b1 和 b2 共同作用下, 乙醇溶液中常温反应 24 小时得化合物 B3。

## [0019]

制备实施例 3

按照与制备实施例 2 相同的方法制备化合物 (C)。



## [0020]

药物制备例 1 (含化合物 A 的冻干针剂的制备):

- ① 取甘露醇、磷脂、甘油、环糊精衍生物、二甲基亚砷和泊洛沙姆共 50mg 和 60mg 式 (A) 化合物在注射用水中混合并使之溶解;
- ② 混匀溶解后待稳定后先用 0.45um 微孔滤膜粗滤, 再用 0.2um 微孔滤膜过滤;
- ③ 分装入小西林瓶, 加入其他冻干保护剂和辅料;
- ④ 进行程序性冻干;
- ⑤ 进行热原、无菌、可见异物、不溶性微粒等相应检查, 均符合要求后待用。

## [0021] 药物制备例 2 - 3

用化合物 (B) - 化合物 (C) 替代化合物 (A), 并按照药物制备例 1 的方法制备含化合物 (B) - 化合物 (C) 的冻干针剂。



**[0022] 效果实施例**

化合物 (A-C) 对大鼠高眼压的治疗实验

**1.1 实验动物及分组**

实验采用成年雄性 Wistar 大鼠, 体重 220g 左右。造模前, 将动物随机分组: 即空白对照组; 模型组; 化合物 (A-C) 组, 每隔 5 天玻璃体内注射给药一次, 给药量 0.1mg 针剂 /kg; 阳性药组选择毛果芸香碱滴眼液, 每天给药一次, 一次一滴。所有给药持续 15 天。

**[0023] 1.2 动物模型的建立**

实验前腹腔注射大鼠 4% 水合氯醛 (200mg. kg<sup>-1</sup>), 然后用 1% 的利多卡因局部麻醉大鼠角膜。制备高眼内压模型期间, 保持每隔半小时腹腔注射 4% 水合氯醛 0.2 毫升使动物持续麻醉的状态。采用滑轮 - 缝线系统使大鼠右眼眼内压升高, 同时左侧眼球做对照。将外科缝线两端各系一相同重的砝码, 缝线中间系住一个圆圈用于环绕大鼠眼角巩膜缘后 2 毫米, 两端的砝码通过滑轮对大鼠眼睛持续稳定施压。砝码施压为 20 克, 持续压力 6 小时, 造成大鼠高眼压模型。给药后饲养 15 天测定鼠眼压并记录。

**[0024] 1.3 实验结果**

实验结果见表 1

表 1 各组给药治疗下的大鼠的眼压结果 (mmHg, n=10)

组别	药前值	15 天
正常对照组	14.2±1.8	14.3±1.6
模型组	28.2±1.3	29.0±1.6
药物 A 组	28.0±1.3	16.1±1.4**
药物 B 组	28.0±1.4	16.2±1.4**
药物 C 组	28.1±1.4	15.8±1.3**
阳性药滴眼液组	28.0±1.4	21.7±1.3*

与模型组比较 \*P<0.05\*\*P<0.01

化合物 A-C 对兔高眼压的治疗实验

**2.1 实验动物及分组**

健康普通级青紫兰兔, 雌雄各半, 体重 2.3kg 左右, 裂隙灯显微镜检查无眼前节病变。未造模前, 随机选取实验兔 20 只, 分别于每日多时间点测量兔双眼眼压并记录。连续观察一周后, 以确定本组实验兔正常眼压范围。造模 1 周后, 将模型动物随机分组: 将动物随机分组: 即空白对照组; 模型组; 化合物 (A-C) 组, 每隔 5 天玻璃体内注射给药一次, 每只兔眼内针剂给药 0.5mg 针剂; 阳性药组选择选择三甲醋心安滴眼液, 每天给药一次。所有给药持续 15 天。

**[0025] 2.2 动物模型的建立**

每组 10 只兔右眼角膜缘 12 点位前房穿刺, 抽出房水 0.2 毫升。0.3% 卡波姆和 0.025% 地塞米松 0.2 毫升经穿刺口注射至前房, 左眼为对照眼, 造模一周后开始给药。

**[0026] 2.3 测量眼压**

动物给药后, 用眼压计测量给药后第 15 天眼内压并记录。

**[0027] 2.4 实验结果**

兔造模后眼压升高, 各个药物治疗组的眼压均升高, 显示造模型成功。给药后, 各个药物组对眼内压升高均有抑制作用, 其中化合物 (A-C) 组效果最为明显, 且药物 (A-C) 组治疗

效果均强于阳性药物组。

[0028]

表 2 各组给药治疗下的兔眼压结果(n=10)

组别	药前值	15 天
模型组	36.0±5.0	28.0±5.1
药物 A 组	36.1±5.1	16.1±4.2**
药物 B 组	35.7±5.2	16.2±4.2**
药物 C 组	36.0±5.1	16.2±4.2**
阳性药滴眼液组	36.2±5.4	20.0±4.3*

与模型组比较 \*P<0.05\*\*P<0.01

综合上述实验结果得出结论：化合物(A)，(B)，(C)制备的药物均起到较好的降低眼压的作用。

[0029]

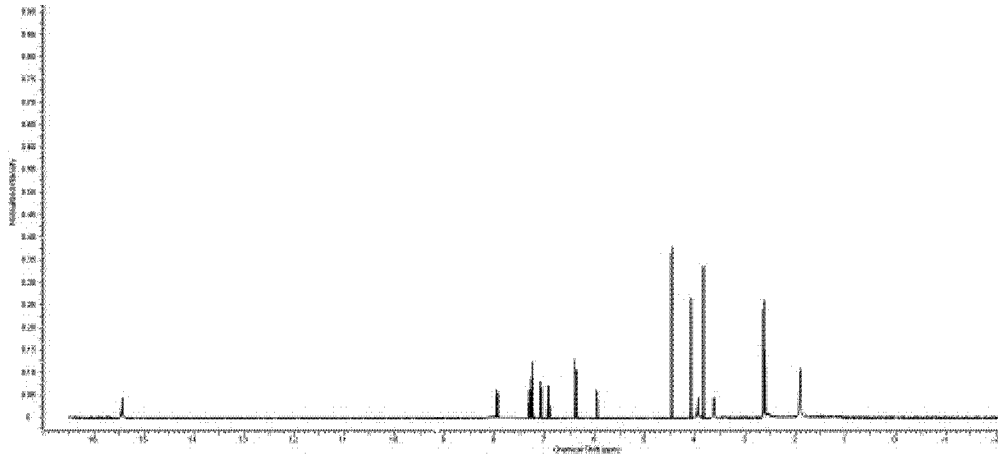


图 1

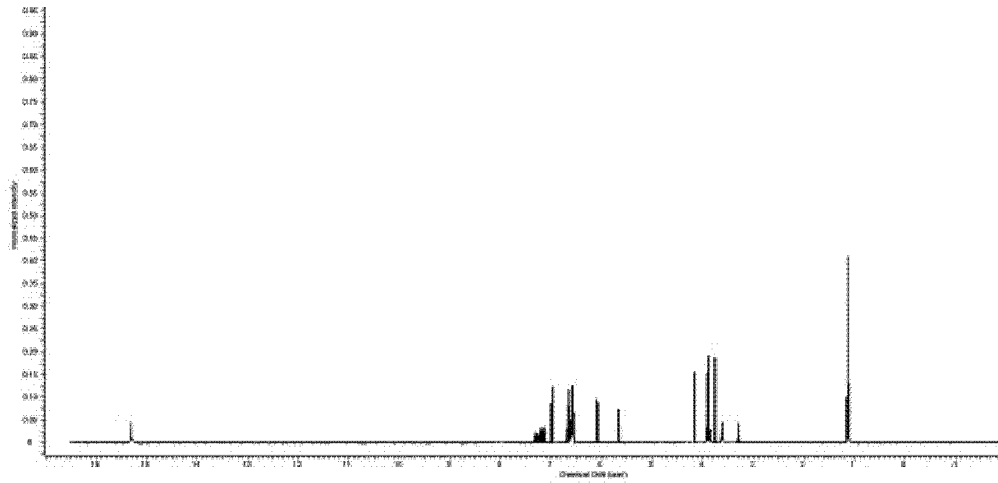


图 2

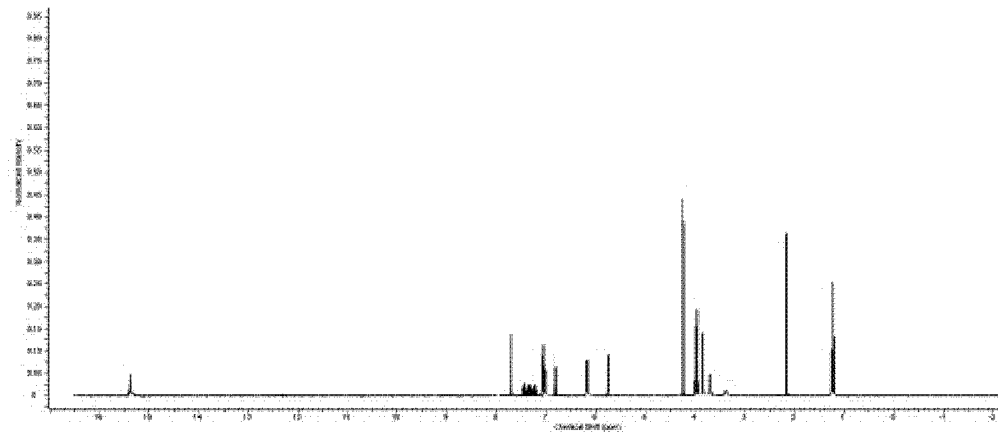


图 3