



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1753680 B

(45) 授权公告日 2010.12.08

(21) 申请号 200380109901.4

A61P 1/10 (2006.01)

(22) 申请日 2003.12.26

A61P 1/00 (2006.01)

(30) 优先权数据

审查员 陈卫星

60/436,463 2002.12.27 US

60/436,462 2002.12.27 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2005.08.22

(86) PCT申请的申请数据

PCT/JP2003/016857 2003.12.26

(87) PCT申请的公布数据

W02004/060377 EN 2004.07.22

(73) 专利权人 苏坎波公司

地址 瑞士楚格

(72) 发明人 上野隆司 久能祐子

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 李连涛

(51) Int. Cl.

A61K 31/5575 (2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 13 页

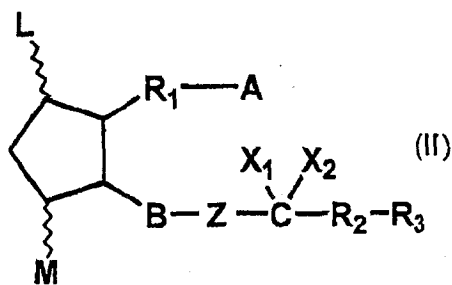
(54) 发明名称

用于治疗腹部不适的前列腺素衍生物

(57) 摘要

本发明公开了氯离子通道开放剂的新用途,特别是前列腺素化合物用于治疗腹部不适。本发明还公开了氯离子通道开放剂的新用途,特别是前列腺素化合物用于治疗功能性胃肠疾病。

1. 如下通式 (II) 所示的前列腺素化合物

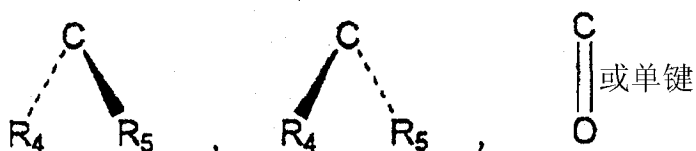


其中 L 和 M 为氢原子、羟基、卤素、低级烷酰基氧基或氧代基, 其中 L 和 M 中至少一个为氢以外的基团, 且该 5- 元环可具有至少一个双键;

A 为 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 或其官能衍生物;

B 为单键、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$;

Z 为



其中 R_4 和 R_5 为氢或羟基, 其中 R_4 和 R_5 不同时为羟基;

X_1 和 X_2 为氢或卤素;

R_1 为饱和或不饱和二价低级或中级脂族烃基;

R_2 为单键或低级亚烷基; 且

R_3 为低级烷基、低级烷氧基、低级烷酰基氧基;

在制备用于治疗哺乳动物患者功能性胃肠疾病的药用组合物中的用途, 其中所述功能性胃肠疾病为过敏性肠综合症。

2. 权利要求 1 的用途, 其中所述前列腺素化合物为 13,14- 二氢 -16- 单或二卤素 - 前列腺素化合物。

3. 权利要求 1 的用途, 其中所述前列腺素化合物为 13,14- 二氢 -15- 酮 -16- 单或二卤素 - 前列腺素化合物。

4. 权利要求 1 的用途, 其中所述前列腺素化合物为 13,14- 二氢 -16- 单或二氟 - 前列腺素化合物。

5. 权利要求 1 的用途, 其中所述前列腺素化合物为 13,14- 二氢 -15- 酮 -16- 单或二氟 - 前列腺素化合物。

6. 权利要求 1 的用途, 其中所述前列腺素化合物为 13,14- 二氢 -16- 单或二卤素 - 前列腺素 E 化合物。

7. 权利要求 1 的用途, 其中所述前列腺素化合物为 13,14- 二氢 -15- 酮 -16- 单或二卤素 - 前列腺素 E 化合物。

8. 权利要求 1 的用途, 其中所述前列腺素化合物为 13,14- 二氢 -16,16- 二氟 - 前列腺素 E_1 化合物。

9. 权利要求 1 的用途, 其中所述前列腺素化合物为 13,14- 二氢 -15- 酮 -16,16- 二氟 - 前列腺素 E_1 化合物或 13,14- 二氢 -15- 酮 -16,16- 二氟 -18- 甲基 - 前列腺素 E_1 化合物。

物。

10. 权利要求 1 的用途,所述组合物每天全身给予所述患者 1-4 次或每天以 0.01-100 μ g/kg 的量连续给予。

11. 权利要求 10 的用途,其中所述给予的量为每天 0.1-10 μ g/kg。

12. 权利要求 1 的用途,其中所述前列腺素化合物为 13,14-二氢-15-酮-16,16-二氟-前列腺素 E_1 化合物。

用于治疗腹部不适的前列腺素衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及用氯离子通道开放剂、特别是前列腺素化合物治疗腹部不适的方法和药用组合物。

[0002] 此外,本发明涉及用氯离子通道开放剂、特别是前列腺素化合物治疗功能性胃肠疾病的方法和药用组合物。

背景技术

[0003] 在我们日常生活中经常遭遇到腹部不明疾病或腹部不适,包括胃灼热、恶心、呕吐、厌食、上腹部疼痛、腹胀、慢性腹痛、腹部不适、异常肠运动(如便秘和腹泻)等。各种疾病可以引起腹部不适。也知道腹部不适也可以药物、药剂(medication)或手术操作的副作用存在。然而,仍然不知道可以安全有效地治疗腹部不适的药物。

[0004] 患有功能性胃肠疾病的患者常报导有腹部不适。功能性胃肠疾病的特征为慢性或复发性胃肠症状,这些症状不能由任何器官(即结构或生物化学)异常来解释。通常,功能性疾病应该不同于其中器官结构已异常改变的形态性疾病或器质性疾病。器质性疾病可伴有器官功能性异常,但如果有任何根本的器质性异常,确实有可能诊断出。

[0005] 紧张可以各种方式影响各种器官,这些器官的典型实例为胃肠道。紧张-脑-胃肠器官间的相互作用称为脑-肠轴,目前它引起本领域的广泛兴趣。在临床医学领域中,一组其中脑-肠轴在病理学上起着重要作用的功能性疾病称为功能性胃肠疾病。

[0006] 功能性胃肠疾病的典型实例包括过敏性肠综合征(IBS)和功能性消化不良(FD)。这些术语不仅仅用于确定独立疾病的性质,而最常用于表述上胃肠道和下胃肠道中显示的各种交叉症状。

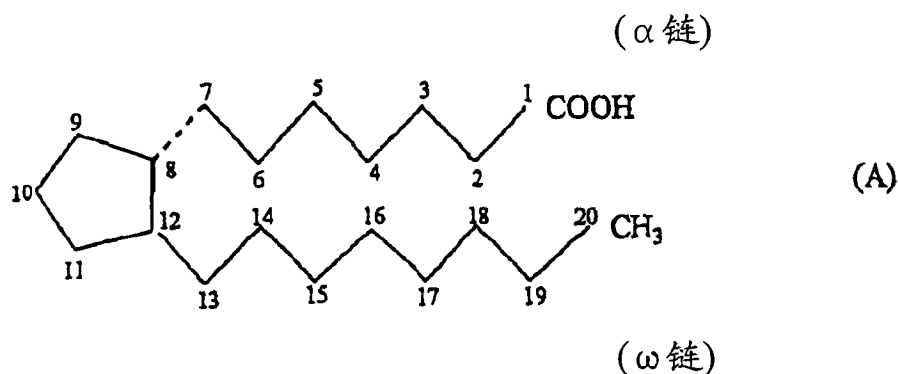
[0007] IBS为无根本器质性异常的功能性胃肠疾病的原型疾病。据报导IBS患者有连续的下胃肠道症状如异常肠运动、腹痛、腹胀和腹部不适,和上胃肠道症状如上腹部疼痛、季肋部疼痛、恶心、厌食、腹鸣、呕吐、暖气和胃灼热。

[0008] FD患者无根本器质性疾病如溃疡,据报导FD患者有连续的上胃肠道症状如腹痛、恶心、厌食和慢消化。术语“消化不良”指慢性或反复性疼痛或不适,主要发生在上腹部区域。最高可达60%的消化不良患者无根本器质性疾病,并诊断为FD。

[0009] 如上所述,功能性胃肠疾病为一组疾病,其中胃肠症状持续很长一段时间,或者复发和减轻时间反复进行,无明显的器质性异常。目前尚没有确定系统的方法来治疗这种疾病。

[0010] 前列腺素(下文称为PG(s))为有机羧酸类成员,其包含在人或其他哺乳动物的组织或器官中,具有广泛的生理活性。自然中发现的PGs(最初的PGs)通常有前列腺烷酸骨架,如下式(A)所示:

[0011]



[0012] 另一方面,最初PGs的一些合成类似物修饰了骨架。这些最初PGs根据5-元环部分的结构可分类为PGAs、PGBs、PGCs、PGDs、PGEs、PGFs、PGGs、PGHs、PGIs和PGJs,根据碳链部分不饱和键的数目和位置还可分为如下三类:

[0013] 下标1:13,14-不饱和-15-OH

[0014] 下标2:5,6-和13,14-二不饱和-15-OH

[0015] 下标3:5,6-、13,14-和17,18-三不饱和-15-OH。

[0016] 此外,根据9-位羟基的构型,PGFs可分为α类(羟基为α-构型)和β类(羟基为β-构型)。

[0017] 已知PGE₁、PGE₂和PGE₃有扩张血管、降低血压、减少胃分泌、增强肠道运动、收缩子宫、利尿、扩张支气管和抗溃疡的活性。已知PGF_{1α}、PGF_{2α}和PGF_{3α}有升高血压、收缩血管、增加肠道运动、收缩子宫、黄体素体内萎缩和收缩支气管的活性。

[0018] 本发明已发现前列腺素化合物开放氯离子通道,具体地讲是C1C通道,更具体地讲是C1C-2通道(PCT/JP02/08705,该参考文献通过引用结合到本文中)。

[0019] 然而,仍不清楚氯离子通道开放剂和/或前列腺素化合物如何对腹部不适或功能性胃肠疾病起作用。

发明内容

[0020] 本发明已经过深入研究,发现氯离子通道开放剂、特别是前列腺素化合物对腹部不适、特别是功能性胃肠疾病如IBS和FD有显著作用,这导致本发明的完成。

[0021] 即,本发明涉及一种用于治疗哺乳动物患者腹部不适的方法,该方法包括给予患者有效量的氯离子通道开放剂,具体地讲是C1C通道开放剂,更具体地讲是C1C-2通道开放剂如前列腺素化合物。

[0022] 本发明还涉及一种用于治疗哺乳动物患者腹部不适的药用组合物,该组合物包含有效量的氯离子通道开放剂,具体地讲是C1C通道开放剂,更具体地讲是C1C-2通道开放剂如前列腺素化合物。

[0023] 而且,本发明涉及氯离子通道开放剂、具体地讲是C1C通道开放剂、更具体地讲是C1C-2通道开放剂如前列腺素化合物在制备用于治疗哺乳动物患者腹部不适的药用组合物中的用途。

[0024] 本发明的另一个实施方案涉及一种用于治疗哺乳动物患者功能性胃肠疾病的方法,该方法包括给予患者有效量的氯离子通道开放剂,具体地讲是C1C通道开放剂,更具体地讲是C1C-2通道开放剂如前列腺素化合物。

[0025] 本发明还涉及一种用于治疗哺乳动物患者功能性胃肠疾病的药用组合物,该组合物包含有效量的氯离子通道开放剂,具体地讲是 C1C 通道开放剂,更具体地讲是 C1C-2 通道开放剂如前列腺素化合物。

[0026] 而且,本发明涉及氯离子通道开放剂、具体地讲是 C1C 通道开放剂、更具体地讲是 C1C-2 通道开放剂如前列腺素化合物在制备用于治疗哺乳动物患者功能性胃肠疾病的药用组合物中的用途。

[0027] 发明详述

[0028] 用于本发明的氯离子通道开放剂没有特别限定,可为任何化合物,只要它有氯离子通道开放活性。氯离子通道开放活性可以这样证实:测量通过细胞膜中氯离子通道从细胞内流向细胞外或朝相反方向流动时增加的氯离子流量。例如,可使用已知的试验策略如膜片钳对有氯离子通道开放活性的化合物进行筛选。优选的氯离子通道开放剂为 C1C 通道开放剂,特别优选的是 C1C-2 通道开放剂。

[0029] 有 C1C-2 通道开放活性的化合物实例包括环氧合酶抑制剂、非甾体抗炎药(如布洛芬和依布罗芬)、蛋白激酶 A、油酸、反油酸、花生四烯酸、细胞生长因子(如 TGF α (转化生长因子- α)和 KGF(角质细胞生长因子))、苯并咪唑衍生物和前列腺素化合物。优选的本发明化合物为前列腺素化合物。

[0030] 用于本文的前列腺素化合物的命名法基于上式(A)中所代表前列腺烷酸的编号系统。

[0031] 式(A)显示 C-20 碳原子的基本骨架,但是本发明并不局限于有相同编号碳原子的那些化合物。在式(A)中,组成 PG 化合物基本骨架的碳原子编号开始于羧基(编号为 1), α -链中朝向 5-元环的碳原子编号为 2 到 7,环中那些碳原子为 8 到 12, ω -链中那些碳原子为 13 到 20。当 α -链中碳原子数目减少时,从位置 2 开始按顺序删除编号;当 α -链中碳原子数目增加时,化合物命名为在位置 2 有取代羧基(C-1)的相应取代基的取代化合物。类似地,当 ω -链中碳原子数目减少时,从位置 20 开始按顺序删除编号;当 ω -链中碳原子数目增加时,超过位置 20 的碳原子命名为取代基。化合物的立体化学与上式(A)的相同,除非另外说明。

[0032] 通常,每个术语 PGD、PGE 和 PGF 表示在 9 位和 / 或 11 位有羟基的 PG 化合物,但是在本说明书中,这些术语也包括在 9 位和 / 或 11 位有除羟基外其他取代基的那些化合物。这些化合物被称为 9-去羟基-9-取代-PG 化合物或 11-去羟基-11-取代-PG 化合物。用氢代替羟基的 PG 化合物简单命名为 9-或 11-去羟基-PG 化合物。

[0033] 如上说明,PG 化合物的命名基于前列腺烷酸骨架。然而,当化合物有与前列腺素类似的部分结构时,可以使用缩写“PG”。因此,其 α -链由两个碳原子延长的 PG 化合物,即其 α -链中有 9 个碳原子时,命名为 2-脱羧基-2-(2-羧基乙基)-PG 化合物。类似地, α -链中有 11 个碳原子的 PG 化合物命名为 2-脱羧基-2-(4-羧基丁基)-PG 化合物。此外,其 ω -链由两个碳原子延长的 PG 化合物,即其 ω -链中有 10 个碳原子时,命名为 20-乙基-PG 化合物。然而,这些化合物也可以根据 IUPAC 命名法命名。

[0034] 类似物(包括取代衍生物)或衍生物的实例包括 α -链末端羧基被酯化的 PG 化合物; α -链被延长的化合物;其生理学上可接受的盐;在 2-3 位有双键或在 5-6 位有三键的化合物,在 3、5、6、16、17、18、19 和 / 或 20 位有取代基的化合物;和在 9 和 / 或 11 位有代

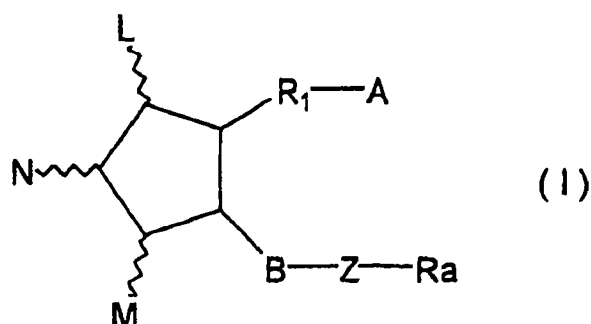
替羟基的低级烷基或羟基（低级）烷基的化合物。

[0035] 根据本发明,在 3、17、18 和 / 或 19 位的优选的取代基包括有 1-4 个碳原子的烷基,特别是甲基和乙基。在 16 位的优选的取代基包括低级烷基如甲基和乙基、羟基、卤原子如氯和氟以及芳氧基如三氟甲基苯氧基。在 17 位的优选的取代基包括低级烷基如甲基和乙基、羟基、卤原子如氯和氟、芳氧基如三氟甲基苯氧基。在 20 位的优选的取代基包括饱和或不饱和低级烷基如 C1-4 烷基、低级烷氧基如 C1-4 烷氧基和低级烷氧基烷基如 C1-4 烷氧基 -C1-4 烷基。在 5 位的优选的取代基包括卤原子,如氯和氟。在 6 位的优选的取代基包括形成羰基的氧代基。在 9 和 / 或 11 位有羟基、低级烷基或羟基（低级）烷基取代基的 PGs 的立体化学可为 α 、 β 或其混合物。

[0036] 此外,上述类似物或衍生物可为这样的化合物:它们在 ω -链的末端有烷氧基、环烷基、环烷基氧基、苯氧基或苯基,其中该链比最初 PGs 的短。

[0037] 一种用于本发明的优选化合物由式 (I) 表示:

[0038]

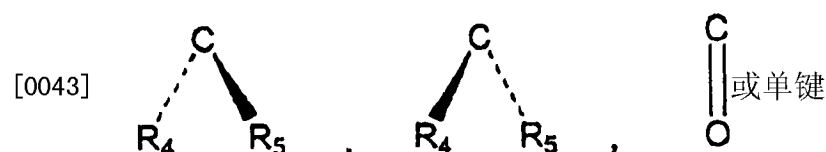


[0039] 其中 L、M 和 N 为氢、羟基、卤素、低级烷基、羟基（低级）烷基、低级烷酰基氧基或氧代基,其中 L 和 M 中至少一个为氢以外的基团,且该 5-元环可具有至少一个双键;

[0040] A 为 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 或其官能衍生物;

[0041] B 为单键、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$;

[0042] Z 为



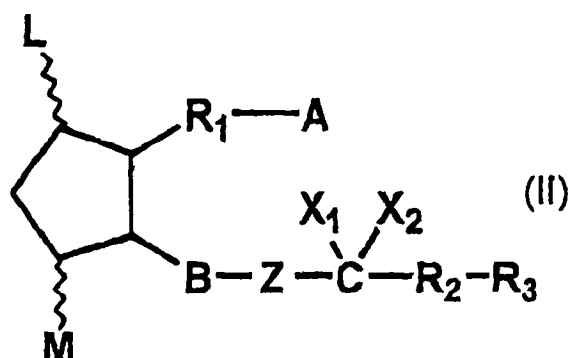
[0044] 其中 R_4 和 R_5 为氢、羟基、卤素、低级烷基、低级烷氧基或羟基（低级）烷基,其中 R_4 和 R_5 不同时为羟基和低级烷氧基;

[0045] R_1 为饱和或不饱和二价低级或中级脂族烃基,可未取代或被卤素、烷基、羟基、氧代基、芳基或杂环基取代,且该脂族烃中至少一个碳原子任选被氧、氮或硫取代;且

[0046] R_a 为未取代或被以下基团取代的饱和或不饱和低级或中级脂族烃基:卤素、氧代基、羟基、低级烷基、低级烷氧基、低级烷酰基氧基、环（低级）烷基、环（低级）烷氧基、芳基、芳氧基、杂环基或杂环-氧基;低级烷氧基;低级烷酰基氧基;环（低级）烷基;环（低级）烷氧基;芳基;芳氧基;杂环基;杂环-氧基。

[0047] 一种用于本发明的优选化合物由式 (II) 表示:

[0048]

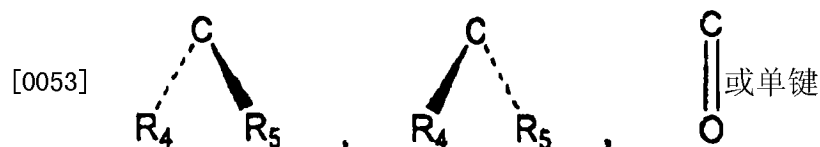


[0049] 其中 L 和 M 为氢、羟基、卤素、低级烷基、羟基（低级）烷基、低级烷酰基氧基或氧代基，其中 L 和 M 中的至少一个为氢以外的基团，且该 5-元环可有一个或多个双键；

[0050] A 为 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 或其官能衍生物；

[0051] B 为单键、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ ；

[0052] Z 为



[0054] 其中 R_4 和 R_5 为氢、羟基、卤素、低级烷基、低级烷氧基或羟基（低级）烷基，其中 R_4 和 R_5 不同时为羟基和低级烷氧基；

[0055] X_1 和 X_2 为氢、低级烷基或卤素；

[0056] R_1 为饱和或不饱和的二价低级或中级脂族烃基，可未取代或被卤素、烷基、羟基、氧代基、芳基或杂环基取代，且该脂族烃中至少一个碳原子任选被氧、氮或硫取代；

[0057] R_2 为单键或低级亚烷基；且

[0058] R_3 为低级烷基、低级烷氧基、低级烷酰基氧基、环（低级）烷基、环（低级）烷氧基、芳基、芳基氧基、杂环基或杂环-氧基。

[0059] 在上式中，定义 R_1 和 R_a 的术语“不饱和”将包括在主链和 / 或侧链的碳原子间至少有孤立存在、分开存在或连续存在的一个或多个双键和 / 或三键。根据通常的命名法，两个连续位置间的不饱和键通过标示两个位置的较低编号表示，两个末端位置间的不饱和键通过标示该两个位置表示。

[0060] 术语“低级或中级脂族烃”指有 1 到 14 个碳原子的直链或支链烃基（对于支链，1 到 3 个碳原子更好），优选 1 到 10 个碳原子，特别优选 1 到 8 个碳原子。

[0061] 术语“卤原子”包括氟、氯、溴和碘。

[0062] 贯穿在说明书的术语“低级”将包括有 1 到 6 个碳原子的基团，除非另外说明。

[0063] 术语“低级烷基”指包含 1 到 6 个碳原子的直链或支链饱和烃基，包括例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基和己基。

[0064] 术语“低级亚烷基”指包含 1 到 6 个碳原子的直链或支链二价饱和烃基，包括例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、异亚丙基、亚丁基、异亚丁基、叔亚丁基、亚戊基和亚己基。

[0065] 术语“低级烷氧基”指低级烷基 $-\text{O}-$ 的基团，其中低级烷基如上所定义。

[0066] 术语“羟基（低级）烷基”指用至少一个羟基取代如上所定义的低级烷基，如羟甲

基、1-羟基乙基、2-羟基乙基和 1-甲基-1-羟基乙基。

[0067] 术语“低级烷酰基氧基”指由式 RCO-O- 表示的基团，其中 RCO- 为由如上所定义的低级烷基氧化形成的酰基，如乙酰基。

[0068] 术语“环（低级）烷基”指由如上所定义的低级烷基环化形成的环状基团，但包含三个或更多碳原子，包括例如环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0069] 术语“环（低级）烷氧基”指环（低级）烷基 -O- 基团，其中环（低级）烷基如上所定义。

[0070] 术语“芳基”可以包括未取代或取代的芳烃环（优选单环基），例如苯基、甲苯基、二甲苯基。取代基的实例为卤原子和卤代（低级）烷基，其中卤原子和低级烷基如上所定义。

[0071] 术语“芳氧基”指由式 ArO- 表示的基团，其中 Ar 为如上所定义的芳基。

[0072] 术语“杂环基”可以包括单环到三环，优选 5 到 14 元环的单环杂环基，更优选 5 到 10 元环的单环杂环基，具有任选取代的碳原子和 1 到 4 个、优选 1 到 3 个 1 或 2 种选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子。杂环基的实例包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、呋喃基、吡喃基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、2-吡咯啉基、吡咯烷基、2-咪唑啉基、咪唑烷基、2-吡唑啉基、吡唑烷基、哌啶子基、哌嗪基、吗啉代、吡啶基、苯并噻吩基、喹啉基、异喹啉基、嘌呤基、喹唑啉基、咪唑基、吡啶基、菲啶基、苯并咪唑基、苯并咪唑啉基、苯并噻唑基、吩噻嗪基。这个例子中取代基的实例包括卤素和卤素取代的低级烷基，其中卤原子和低级烷基如上所述。

[0073] 术语“杂环-氧基”指由式 HcO- 表示的基团，其中 Hc 为如上所述的杂环基。

[0074] 术语 A 的“官能衍生物”包括盐（优选药学上可接收的盐）、醚、酯和酰胺。

[0075] 合适的“药学上可接受的盐”包括常规使用的无毒盐，例如与无机碱形成的盐，如碱金属盐（如钠盐和钾盐）、碱土金属盐（如钙盐和镁盐）、铵盐；或与有机碱形成的盐，如胺盐（如甲胺盐、二甲胺盐、环己胺盐、苄胺盐、哌啶盐、乙二胺盐、乙醇胺盐、二乙醇胺盐、三乙醇胺盐、三（羟甲基氨基）乙烷盐、单甲基-单乙醇胺盐、普鲁卡因盐和咖啡因盐）、碱性氨基酸盐（如精氨酸盐和赖氨酸盐）、四烷基铵盐等。这些盐可以由常规方法制备，例如从相应的酸和碱制得或由盐交换制得。

[0076] 醚的实例包括烷基醚，例如低级烷基醚，如甲醚、乙醚、丙醚、异丙醚、丁醚、异丁醚、叔丁醚、戊醚和 1-环丙基乙醚；和中级或高级烷基醚，如辛醚、二乙基己基醚、十二烷基醚和十六烷基醚；不饱和醚，如油基醚和亚麻仁醚（linolenyl ether）；低级烯基醚，如乙烯醚、烯丙醚；低级炔基醚，如乙炔醚和丙炔醚；羟基（低级）烷基醚，如羟乙基醚和羟基异丙基醚；低级烷氧基（低级）烷基醚，如甲氧基甲基醚和 1-甲氧基乙基醚；任选取代的芳基醚，如苯基醚、甲苯磺酰基醚、叔丁基苯基醚、水杨基醚、3,4-二-甲氧基苯基醚和苯甲酰氨基苯基醚；和芳基（低级）烷基醚，如苄醚、三苯甲基醚和二苯甲基醚。

[0077] 酯的实例包括脂族酯，例如低级烷基酯，如甲酯、乙酯、丙酯、异丙酯、丁酯、异丁酯、叔丁酯、戊酯和 1-环丙基乙基酯；低级烯基酯，如乙烯基酯和烯丙基酯；低级炔基酯，如乙炔酯和丙炔酯；羟基（低级）烷基酯，如羟基乙基酯；低级烷氧基（低级）烷基酯，如甲氧基甲基酯和 1-甲氧基乙基酯；和任选取代的芳基酯，如苯酯、甲苯基酯、叔丁基苯基酯、水杨基酯、3,4-二-甲氧基苯基酯和苯甲酰氨基苯基酯；和芳基（低级）烷基酯，如苄酯、三

苯甲基酯和二苯甲基酯。

[0078] A 的酰胺指由式 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 表示的基团, 其中 R' 和 R'' 各自为氢、低级烷基、芳基、烷基-或芳基-磺酰基、低级烯基和低级炔基, 包括如低级烷基酰胺如甲酰胺、乙酰胺、二甲基酰胺和二乙基酰胺; 芳基酰胺如 N-酰苯胺和 N-酰基甲苯胺; 和烷基-或芳基-磺酰胺如甲基磺酰胺、乙基磺酰基-酰胺和甲苯磺酰胺。

[0079] L 和 M 的优选实例包括羟基和氧代基, 尤其是 M 为羟基和 L 为氧代基, 有称为 PGE 类型的 5-元环结构。

[0080] A 的优选实例为 $-\text{COOH}$ 、其药学上可接受的盐、其酯或酰胺。

[0081] X_1 和 X_2 的优选实例为氟, 因此称为 16, 16-二氟类型。

[0082] 优选的 R_1 为含 1-10 个碳原子的烃基, 优选 6-10 个碳原子。而且, 脂族烃中至少一个碳原子任选被氧、氮或硫取代。例如, R_1 实例包括如下基团:

[0083] $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

[0084] $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

[0085] $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$,

[0086] $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

[0087] $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$,

[0088] $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$,

[0089] $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$,

[0090] $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

[0091] $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

[0092] $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$,

[0093] $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

[0094] $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$,

[0095] $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$,

[0096] $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

[0097] $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

[0098] $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$,

[0099] $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 和

[0100] $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$.

[0101] 优选的 R_a 为含 1-10 个碳原子的烃, 更优选含 1-8 个碳原子。 R_a 可以有含一个碳原子的一个或两个侧链。

[0102] 上式 (I) 和 (II) 中的环构型和 α -链和 / 或 ω -链构型可以与最初 PGs 的相同或不同。然而, 本发明也包括有最初类型构型化合物和非最初类型构型化合物的混合物。

[0103] 在本发明中, 在 13 和 14 位间有两个氢、在 15 位有酮基 ($=\text{O}$) 的 PG 化合物可以在 11 位的羟基和 15 位的酮基间形成半缩醛使其处于酮-半缩醛的平衡中。

[0104] 例如, 已表明当 X_1 和 X_2 两者均为卤原子、尤其氟原子时, 化合物包含互变异构体双环化合物。

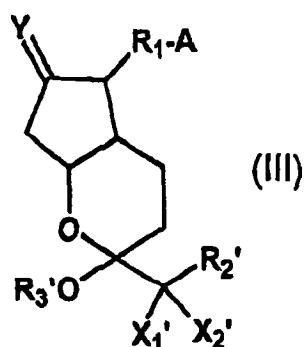
[0105] 如果存在上述这些互变异构体, 则两种互变异构体的比例随剩余分子的结构或存在取代基的类型而改变。有时一种异构体相比另一种异构体可为优势存在。然而, 需说明

的是本发明包括两种异构体。

[0106] 而且,用于本发明的 15- 酮 -PG 化合物包括双环化合物及其类似物或衍生物。

[0107] 双环化合物由式 (III) 表示

[0108]



[0109] 其中, A 为 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 或其官能衍生物 ;

[0110] X_1' 和 X_2' 为氢、低级烷基或卤素 ;

[0111] Y 为

[0112]



[0113] 其中 R_4' 和 R_5' 为氢、羟基、卤素、低级烷基、低级烷氧基或羟基 (低级) 烷基, 其中 R_4' 和 R_5' 不同时为羟基和低级烷氧基。

[0114] R_1 为饱和或不饱和二价低级或中级脂族烃基, 未取代或被卤素、烷基、羟基、氧代基、芳基或杂环基取代, 且该脂族烃中至少一个碳原子任选被氧、氮或硫取代 ; 和

[0115] R_2' 为饱和或不饱和的低级或中级脂族烃基, 未取代或被以下基团取代 : 卤素、氧代基、羟基、低级烷基、低级烷氧基、低级烷酰基氧基、环 (低级) 烷基、环 (低级) 烷氧基、芳基、芳氧基、杂环基或杂环 - 氧基 ; 低级烷氧基 ; 低级烷酰基氧基 ; 环 (低级) 烷基 ; 环 (低级) 烷氧基 ; 芳基 ; 芳氧基 ; 杂环基 ; 杂环 - 氧基。

[0116] R_3' 为氢、低级烷基、环 (低级) 烷基、芳基或杂环基。

[0117] 而且, 尽管用于本发明的化合物不管有无异构体均可以由式表示或基于酮的类型命名, 但是需说明的是这类结构或命名并不排除在半缩醛类型化合物之外。

[0118] 在本发明中, 任何异构体如个别互变异构体及其混合物或光学异构体及其混合物、外消旋混合物和其他立体异构体可以用于相同目的。

[0119] 用于本发明的一些化合物可以由 USP No. 5, 073, 569、5, 166, 174、5, 221, 763、5, 212, 324、5, 739, 161 和 6, 242, 485 公开的方法制备 (这些引用的参考文献通过引用结合到本文中)。

[0120] 用于本文的术语“氯离子通道开放剂或 C1C 通道开放剂或 C1C-2 通道开放剂”包括通过开放氯离子通道或 C1C 通道或 C1C-2 通道从而激活、促进或调节 Cl^- 电流、 Cl^- 分泌或 Cl^- 运输的化合物。

[0121] 根据本发明, 通过给予用于本发明的化合物可以治疗哺乳动物患者。所述患者可为任何哺乳动物患者, 包括人。化合物可以全身应用或局部应用。通常, 化合物可以经口服、

静脉注射（包括输液）、皮下注射、直肠内给药、阴道内给药、经皮给药等方式给药。剂量可以根据动物的种类、年龄、体重、治疗症状、理想的治疗效果、给药途径、治疗期限等而改变。全身给药每天 1-4 次可以获得满意的效果，或者每天连续给药 0.001-1000 $\mu\text{g/kg}$ ，更优选 0.01-100 $\mu\text{g/kg}$ ，最优选 0.1-10 $\mu\text{g/kg}$ 可以获得满意的效果。

[0122] 典型的治疗方案需要给予人患者包含约 18 到约 30 μg 本发明活性成分的药用组合物，每天 1 到 3 次，且优选每天两次约 24 μg 。口服给药的组合物可以与或不与食物和/或水一起服用。

[0123] 可优选化合物配制成适用于常规方式给药的药用组合物。组合物可为那些适用于经口给药、注射或输液的组合物，也可用于外用制剂、栓剂或阴道栓剂。

[0124] 本发明组合物还可以包含生理学上可接受的添加剂。所述添加剂可以包括与本发明化合物一起使用的成分，如赋形剂、稀释剂、填充剂、溶剂、润滑剂、助剂、粘合剂、崩解剂、包衣剂、封囊剂 (capsulating agent)、软膏基质、栓剂基质、雾化剂 (aerosolizing agent)、乳化剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂、张度剂、缓冲剂、缓解剂、防腐剂、抗氧化剂、矫味剂、调味剂、着色剂、功能材料如环糊精和生物降解聚合物、稳定剂。添加剂为本领域所熟知并可以选自药理学常规参考书中描述的那些添加剂。

[0125] 本发明组合物中以上所定义化合物的量可以根据组合物的制剂而改变，通常可为 0.00001-10.0% 重量，更优选为 0.0001-1.0% 重量，最优选为 0.001-0.1%。

[0126] 用于经口给药的固体组合物的实例包括片剂、锭剂、舌下片、胶囊剂、丸剂、散剂、颗粒剂等。固体组合物可以通过将一种或多种活性成分与至少一种非活性稀释剂混合而制备。组合物还可以包含除非活性稀释剂外的添加剂，例如润滑剂、崩解剂和稳定剂。如有必要，片剂和丸剂可以包肠溶薄膜衣或胃 (gastroenteric) 溶薄膜衣。它们可以包两层或多层。它们也可以吸附至缓释材料中或微囊化。另外，组合物可以用容易降解的材料如明胶装胶囊。它们还可以溶解在合适溶剂如脂肪酸或其甘油单酸酯、甘油二酸酯或甘油三酸酯中制成软胶囊。需要快速起效的特性时可以使用舌下片。

[0127] 用于经口给药的液体组合物实例包括乳剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂等。所述组合物还可包含常规使用的非活性稀释剂，如纯水或乙醇。组合物可以包含除非活性稀释剂外的添加剂，如助剂（如湿润剂和悬浮剂）、甜味剂、调味剂、芳香剂和防腐剂。

[0128] 本发明组合物可为喷雾组合物的形式，其中包含一种或多种活性成分，可以根据已知方法制备。

[0129] 用于肠胃外给药的本发明注射用组合物实例包括无菌水性溶液剂或非水溶液剂、混悬剂和乳剂。用于水性溶液剂或混悬剂的稀释剂可以包括例如注射用蒸馏水、生理盐水和 Ringer 氏溶液。

[0130] 用于溶液剂和混悬剂的非水稀释剂可以包括例如丙二醇、聚乙二醇、植物油如橄榄油、醇如乙醇和聚山梨醇酯。组合物还可以包含添加剂，如防腐剂、润湿剂、乳化剂、分散剂等。它们可以通过以下方式灭菌：通过如滤除细菌的过滤器过滤，用灭菌器混合或者通过气体或放射性同位素照射灭菌。注射用组合物也可以灭菌粉末组合物提供，在使用前溶解在灭菌溶剂中供注射用。

[0131] 本发明外用制剂包括用于皮肤病和耳鼻喉科领域的所有外用制剂，包括软膏剂、乳膏剂、洗剂和喷雾剂。

[0132] 本发明的另一种剂型为栓剂或阴道栓剂,可以通过将活性成分混合到常规基质中制备,如在体温软化的可可油脂和有合适软化温度的非离子表面活性剂,它们可用于改善吸收。

[0133] 用于本文的术语“治疗”包括任何形式的控制,如病症的预防、保健、缓解、病症的减轻和阻止病情发展。

[0134] 用于本文的术语“腹部不适”包括涉及任何类型病症和 / 或疾病的任何腹部不适,或与任何类型病症和 / 或疾病相关的任何腹部不适,或由药物、药剂或手术操作引起的任何腹部不适。

[0135] 在本说明书和权利要求书中,“腹部不适的治疗”或“治疗腹部不适”包括减轻或消除腹部不适。另外,“功能性胃肠疾病的治疗”或“治疗功能性胃肠疾病”包括减轻或消除与功能性胃肠疾病相关的腹部不适。

[0136] 腹部不适伴随的一种典型疾病包括功能性胃肠疾病。功能性胃肠疾病的实例包括过敏性肠综合征和功能性消化不良。

[0137] 本发明的药用组合物还包含其他药用成分,只要它们与本发明目的不抵触。

[0138] 本发明的更多细节将参照试验实施例,然而,这些实施例无意限定本发明。

[0139] 实施例 1

[0140] (方法)

[0141] 将患有过敏性肠综合征 (IBS) 的患者随机分配到以下两个治疗组。

[0142] 组 1:供试物质 (13,14- 二氢 -15- 酮 -16,16- 二氟 -PGE₁) 共 48 μ g (24 μ g/ 早餐 +24 μ g/ 晚餐)

[0143] 组 2:配对安慰剂 (安慰剂 / 早餐 + 安慰剂 / 晚餐)

[0144] 各组经两周的间歇期后,开始每天经口给予供试物质 (胶囊) 或安慰剂 (胶囊),持续 4 周。供试物质或安慰剂每日服两次 (b. i. d),早餐与食物和至少 8 盎司水一起服用,晚餐与食物和至少 8 盎司水一起服用。开始治疗后,在第 4 周当患者早晨醒来询问情况以评价腹部不适,使用 5- 分等级 (分数:0 = 无,1 = 轻微,2 = 中等,3 = 严重,4 = 非常严重)。

[0145] (结果)

[0146] 如表 1 所示,本发明的供试物质显著改善了患有 IBS 患者的腹部不适。

[0147] 表 1

[0148] 供试物质对患有 IBS 患者腹部不适的作用

周	腹部不适分数, 平均值 $\pm$ SD(N)	
	安慰剂	供试物质
基础	2.31 $\pm$ 0.788 (26)	2.25 $\pm$ 0.803 (32)
第 4 周	2.19 $\pm$ 0.895 (26)	1.48 $\pm$ 1.029** (31)

[0150] 供试物质:13,14- 二氢 -15- 酮 -16,16- 二氟 -PGE₁

[0151] **p < 0.01 (由中心分层的 van Elteren 检验)

[0152] 实施例 2

[0153] (方法)

[0154] 将偶尔便秘的患者随机分配到以下两个治疗组。

[0155] 组 1:供试物质 (13,14- 二氢 -15- 酮 -6,16- 二氟 -PGE₁) 共 48 μg (24 μg/ 早餐 +24 μg/ 晚餐)

[0156] 组 2:配对安慰剂 (安慰剂 / 早餐 + 安慰剂 / 晚餐)

[0157] 各组经两周的间歇期后,开始每天经口给予供试物质 (胶囊) 或安慰剂 (胶囊),持续 4 周。在间歇期,记录患者的肠习性以确定存在便秘。便秘为这样定义:平均每周少于三次自发性肠运动。在间歇期开始时停掉所有已有的倾泻药物治疗,指示患者在研究期间不要改变他们的饮食或生活方式。

[0158] 在整个 4 周的治疗期间,采用口服供试物质或安慰剂;每天服两次 (b. i. d),早餐与食物和至少 8 盎司水一起服用,晚餐与食物和至少 8 盎司水一起服用。

[0159] 在开始治疗后的第 2 和第 4 周,当患者早晨醒来询问情况以评价腹部不适,使用 5- 分等级 (分数:0 = 无,1 = 轻微,2 = 中等,3 = 严重,4 = 非常严重)。

[0160] (结果)

[0161] 如表 2 所示,本发明的供试物质显著地改善了便秘患者的腹部不适。

[0162] 表 2

[0163] 供试物质对便秘患者腹部不适的作用

	腹部不适分数, 平均值 ± SD(N)	
	安慰剂	供试物质
[0164] 第 2 周	1.41 ± 1.035 (122)	1.09 ± 1.047* (116)
第 3 周	1.64 ± 1.114 (122)	1.27 ± 1.057* (117)
第 4 周	1.52 ± 1.038 (122)	1.22 ± 1.060* (117)

[0165] 供试物质:13,14- 二氢 -15- 酮 -16,16- 二氟 -PGE₁

[0166] *p < 0.05 (由中心分层的 van Elteren 检验)

[0167] 实施例 3

[0168] (方法)

[0169] 将患有过敏性肠综合征 (IBS) 的患者随机分配到以下两个治疗组。

[0170] 组 1:供试物质 (13,14- 二氢 -15- 酮 -16,16- 二氟 -PGE₁) 共 48 μg (24 μg/ 早餐 +24 μg/ 晚餐)

[0171] 组 2:配对安慰剂 (安慰剂 / 早餐 + 安慰剂 / 晚餐)

[0172] 各组经两周的间歇期后,开始每天经口给予供试物质 (胶囊) 或安慰剂 (胶囊),持续 4 周。供试物质或安慰剂每日服两次 (b. i. d),早餐与食物和至少 8 盎司水一起服用,晚餐与食物和至少 8 盎司水一起服用。开始治疗后,在第 4 周当患者早晨醒来询问情况以评价腹胀,使用 5- 分等级 (分数:0 = 无,1 = 轻微,2 = 中等,3 = 严重,4 = 非常严重)。

[0173] (结果)

[0174] 如表 3 所示,本发明的供试物质显著地改善了患有 IBS 患者的腹胀。

[0175] 表 3

[0176] 供试物质对患有 IBS 患者腹胀的作用

周	腹胀分数, 平均值 $\pm$ SD(N)	
	安慰剂	供试物质
基础	2.46 $\pm$ 0.859 (26)	2.50 $\pm$ 0.916 (32)
第 4 周	2.42 $\pm$ 0.945 (26)	1.74 $\pm$ 0.999** (31)

[0178] 供试物质: 13,14-二氢-15-酮-16,16-二氟-PGE₁

[0179] **p < 0.01 (由中心分层的 van Elteren 检验)

[0180] 实施例 4

[0181] (方法)

[0182] 将患有过敏性肠综合征 (IBS)、表现为大便困难的患者随机分配到以下两个治疗组。

[0183] 组 1: 供试物质 (13,14-二氢-15-酮-16,16-二氟-PGE₁) 共 48 μ g (24 μ g/ 早餐 + 24 μ g/ 晚餐)

[0184] 组 2: 配对安慰剂 (安慰剂 / 早餐 + 安慰剂 / 晚餐)

[0185] 各组经两周的间歇期后, 开始每天经口给予供试物质 (胶囊) 或安慰剂 (胶囊), 持续 4 周。供试物质或安慰剂每日服两次 (b. i. d), 早餐与食物和至少 8 盎司水一起服用, 晚餐与食物和至少 8 盎司水一起服用。连续 3 天没有自发性肠运动后, 调查者可开处方给患者 10mg 比沙可啶栓剂作为救济药。如果无效, 可以使用 **Fleet®** 灌肠剂。在研究期间, 记录每个患者的肠活动。自发性肠运动定义为除了救济药治疗后 24 小时内发生的肠运动外的任何肠运动。分析在基础、第 1、2、3 和 4 周的自发性肠运动频率。

[0186] (结果)

[0187] 如表 4 所示, 本发明的供试物质显著地改善了患有 IBS、表现为大便困难的患者的自发性肠运动频率。

[0188] 表 4

[0189] 供试物质对患有 IBS、表现为大便困难的患者的自发性肠运动频率的影响

周	自发性肠运动频率, 平均值 $\pm$ SD(N)	
	安慰剂	供试物质
基础	1.85 $\pm$ 2.310 (26)	1.43 $\pm$ 0.773 (32)
第 1 周	3.58 $\pm$ 2.887 (26)	6.50 $\pm$ 4.108** (32)
第 2 周	2.84 $\pm$ 2.481 (26)	5.58 $\pm$ 4.003** (32)
第 3 周	2.30 $\pm$ 2.170 (26)	5.93 $\pm$ 4.775** (32)
第 4 周	2.21 $\pm$ 2.399 (26)	5.17 $\pm$ 4.333* (32)

[0191] 供试物质 :13,14- 二氢 -15- 酮 -16,16- 二氟 -PGE₁

[0192] * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (由中心分层的 van Elteren 检验)