

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/557

A61P 9/10 A61P 25/28

A61P 27/02 A61P 29/00

A61P 35/00 A61P 43/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01809737.5

[43] 公开日 2003 年 9 月 17 日

[11] 公开号 CN 1443070A

[22] 申请日 2001.3.23 [21] 申请号 01809737.5

[30] 优先权

[32] 2000. 3.24 [33] US [31] 60/191,755

[86] 国际申请 PCT/JP01/02307 2001. 3. 23

[87] 国际公布 WO01/70233 英 2001.9.27

[85] 进入国家阶段日期 2002. 11. 19

[71] 申请人 苏坎波公司

地址 瑞士楚格

[72] 发明人 上野隆司 真岛行彦

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 徐雁漪

权利要求书 7 页 说明书 15 页

[54] 发明名称 包含 15 - 酮基 - 前列腺素或其衍生
物的编程性细胞死亡抑制组合物

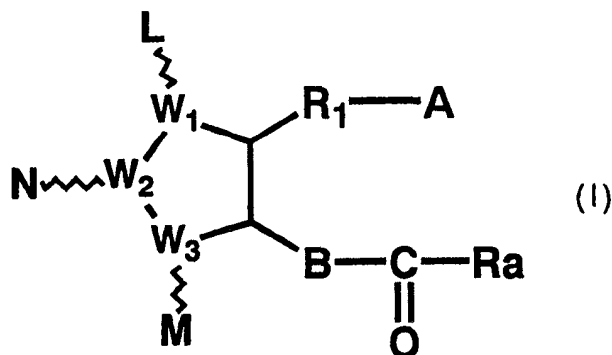
[57] 摘要

本发明公开了 15 - 酮基 - 前列腺素化合物作为
编程性细胞死亡抑制剂的新用途。 所述化合物可以
有效抑制编程性细胞死亡并用于治疗患有与编程性
细胞死亡有关的疾病或病症的患者如人类。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种编程性细胞死亡抑制组合物，它包含作为活性成分的 15-酮基-前列腺素化合物。

5 2. 权利要求 1 的组合物，其中所述 15-酮基-前列腺素化合物为通式(I)表示的化合物：



其中 W₁、W₂ 和 W₃ 是碳原子或氧原子；

10 L、M 和 N 是氢、羟基、卤素、低级烷基、低级烷氧基、羟基(低级)烷基或氧代基，其中 L 和 M 至少一个是非氢基团，并且五元环可以有一个或多个双键；

A 表示 -CH₂OH、-COCH₂OH、-COOH 或其功能衍生物；

B 表示 -CH₂-CH₂-、-CH=CH- 或 -C≡C-；

15 R₁ 表示二价的饱和或不饱和低级-中级脂族烃残基，它是非取代基团或被卤素、烷基、羟基、氧代基、芳基或杂环基取代的基团；以及

20 Ra 表示饱和或不饱和低级-中级脂族烃残基，它是非取代基团或被卤素、氧代基、羟基、低级烷基、低级烷氧基、低级烷酰氧基、环(低级)烷基、环(低级)烷氧基、芳基、芳氧基、杂环基或杂环基氧基取代的基团；环(低级)烷基；环(低级)烷氧基；芳基；芳氧基；杂环基；或杂环基氧基。

3. 权利要求 1 的组合物，其中所述 15-酮基-前列腺素化合物是 13,14-二氢-15-酮基-前列腺素化合物。

4. 权利要求1的组合物,其中所述15-酮基-前列腺素化合物是15-酮基-16-单卤素或二卤素-前列腺素化合物。

5. 权利要求1的组合物,其中所述15-酮基-前列腺素化合物是13,14-二氢-15-酮基-16-单卤素或二卤素-前列腺素化合物。

5 6. 权利要求1的组合物,其中所述15-酮基-前列腺素化合物是15-酮基-16-单氟或二氟-前列腺素化合物。

7. 权利要求1的组合物,其中所述15-酮基-前列腺素化合物是13,14-二氢-15-酮基-16-单氟或二氟-前列腺素化合物。

8. 权利要求1的组合物,其中所述15-酮基-前列腺素化合物是15-
10 酮基-20-低级烷基-前列腺素化合物。

9. 权利要求1的组合物,其中所述15-酮基-前列腺素化合物是15-酮基-20-乙基-前列腺素化合物。

10. 权利要求1的组合物,其中所述15-酮基-前列腺素化合物是2-脱羧-2-(2-羧基低级烷基)-15-酮基-前列腺素化合物。

15 11. 权利要求1的组合物,其中所述15-酮基-前列腺素化合物是2-脱羧-2-(2-羧乙基)-15-酮基-前列腺素化合物。

12. 权利要求1的组合物,其中所述15-酮基-前列腺素化合物是2-脱羧-2-(2-羧乙基)-13,14-二氢-15-酮基-16-单氟或二氟前列腺素化合物。

20 13. 权利要求1的组合物,其中所述15-酮基-前列腺素化合物是2-脱羧-2-(2-羧乙基)-13,14-二氢-15-酮基-16-单氟或二氟-20-乙基-前列腺素化合物。

14. 权利要求1的组合物,其中所述15-酮基-前列腺素化合物是2-脱羧-2-(2-羧乙基)-13,14-二氢-15-酮基-16,16-二氟-20-乙基-前列腺素
25 化合物。

15. 权利要求1的组合物,其中所述15-酮基-前列腺素化合物是15-酮基-前列腺素E化合物。

16. 权利要求1的组合物,其中所述15-酮基-前列腺素化合物是

2-脱羧-2-(2-羧乙基)-13,14-二氢-15-酮基-16,16-二氟-20-乙基-前列腺素
E₁ 异丙基酯。

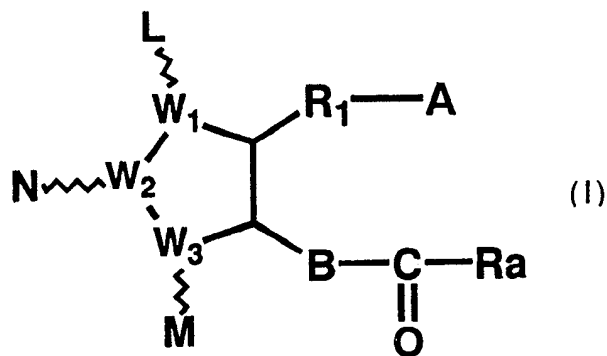
17. 权利要求 1 的组合物, 其中编程性细胞死亡是光引起的眼疾
病。

5 18. 权利要求 1 的组合物, 其中所述组合物是适合眼用药的形式。

19. 权利要求 18 的组合物, 其中所述组合物制成滴眼剂。

20. 一种用于治疗患有与编程性细胞死亡有关的疾病或病症的患
者的方法, 它包括给予所述患者有效量的 15-酮基-前列腺素化合物。

21. 权利要求 20 的方法, 其中所述 15-酮基-前列腺素化合物是以
10 下通式(I)表示的化合物:



其中 W₁、W₂ 和 W₃ 是碳原子或氧原子;

L、M 和 N 是氢、羟基、卤素、低级烷基、低级烷氧基、羟基(低
级)烷基或氧代基, 其中 L 和 M 至少一个是非氢基团, 并且五元环可
15 以有一个或多个双键;

A 表示-CH₂OH、-COCH₂OH、-COOH 或其功能衍生物;

B 表示-CH₂-CH₂-、-CH=CH-或-C≡C-;

R₁ 表示二价的饱和或不饱和低级-中级脂族烃残基, 它是非取代基
团或被卤素、烷基、羟基、氧代基、芳基或杂环基取代的基团; 以及

20 Ra 表示饱和或不饱和低级-中级脂族烃残基, 它是非取代基团或
被卤素、氧代基、羟基、低级烷基、低级烷氧基、低级烷酰氧基、环(低
级)烷基、环(低级)烷氧基、芳基、芳氧基、杂环基或杂环基氧基取代

的基团；环(低级)烷基；环(低级)烷氧基；芳基；芳氧基；杂环基；或杂环基氧基。

22. 权利要求 20 的方法，其中所述 15-酮基-前列腺素化合物是 13,14-二氢-15-酮基-前列腺素化合物。

5 23. 权利要求 20 的方法，其中所述 15-酮基-前列腺素化合物是 15-酮基-16-单卤素或二卤素-前列腺素化合物。

24. 权利要求 20 的方法，其中所述 15-酮基-前列腺素化合物是 13,14-二氢-15-酮基-16-单卤素或二卤素-前列腺素化合物。

25. 权利要求 20 的方法，其中所述 15-酮基-前列腺素化合物是
10 15-酮基-16-单氟或二氟-前列腺素化合物。

26. 权利要求 20 的方法，其中所述 15-酮基-前列腺素化合物是 13,14-二氢-15-酮基-16-单氟或二氟-前列腺素化合物。

27. 权利要求 20 的方法，其中所述 15-酮基-前列腺素化合物是 15-酮基-20-低级烷基-前列腺素化合物。

15 28. 权利要求 20 的方法，其中所述 15-酮基-前列腺素化合物是 15-酮基-20-乙基-前列腺素化合物。

29. 权利要求 20 的方法，其中所述 15-酮基-前列腺素化合物是 2-脱羧-2-(2-羧基低级烷基)-15-酮基-前列腺素化合物。

30. 权利要求 20 的方法，其中所述 15-酮基-前列腺素化合物是 2-
20 脱羧-2-(2-羧乙基)-15-酮基-前列腺素化合物。

31. 权利要求 20 的方法，其中所述 15-酮基-前列腺素化合物是 2-脱羧-2-(2-羧乙基)-13,14-二氢-15-酮基-16-单氟或二氟前列腺素化合物。

32. 权利要求 20 的方法，其中所述 15-酮基-前列腺素化合物是 2-
25 脱羧-2-(2-羧乙基)-13,14-二氢-15-酮基-16-单氟或二氟-20-乙基-前列腺素化合物。

33. 权利要求 20 的方法，其中所述 15-酮基-前列腺素化合物是 2-脱羧-2-(2-羧乙基)-13,14-二氢-15-酮基-16,16-二氟-20-乙基-前列腺素化

合物。

34. 权利要求 20 的方法, 其中所述 15-酮基-前列腺素化合物是 15-酮基-前列腺素 E 化合物。

35. 权利要求 20 的方法, 其中所述 15-酮基-前列腺素化合物是 2-
5 脱羧-2-(2-羧乙基)-13,14-二氢-15-酮基-16,16-二氟-20-乙基-前列腺素 E₁ 异丙基酯。

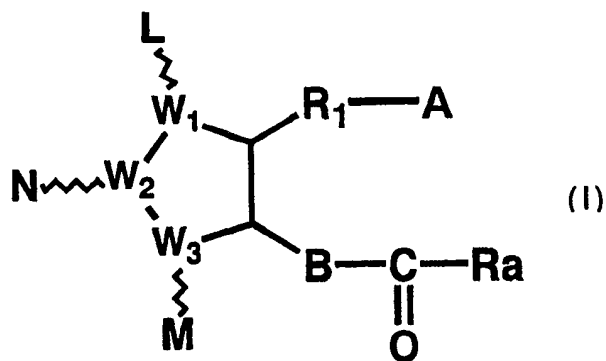
36. 权利要求 20 的方法, 其中所述与编程性细胞死亡有关的疾病或病症是光引起的眼疾病。

37. 权利要求 20 的方法, 它包括眼部给予包含 15-酮基-前列腺素
10 化合物的组合物, 该组合物配制成的适合眼科用药的剂型。

38. 权利要求 37 的方法, 其中所述组合物制成滴眼剂。

39. 15-酮基-前列腺素化合物用于生产治疗患有与编程性细胞死亡有关的疾病或病症的患者的药学组合物的用途。

40. 权利要求 39 的用途, 其中所述 15-酮基-前列腺素化合物为通
15 式(I)表示的化合物:



其中 W₁、W₂ 和 W₃ 是碳原子或氧原子;

L、M 和 N 是氢、羟基、卤素、低级烷基、低级烷氧基、羟基(低级)烷基或氧代基, 其中 L 和 M 至少一个是非氢基团, 并且五元环可
20 以有一个或多个双键;

A 表示-CH₂OH、-COCH₂OH、-COOH 或其功能衍生物;

B 表示-CH₂-CH₂-、-CH=CH-或-C≡C-;

R_1 表示二价的饱和或不饱和低级-中级脂族烃残基,它是非取代基团或被卤素、烷基、羟基、氧基、芳基或杂环基取代的基团;以及

R_a 表示饱和或不饱和低级-中级脂族烃残基,它是非取代的基团或被卤素、氧代基、羟基、低级烷基、低级烷氧基、低级烷酰氧基、
5 环(低级)烷基、环(低级)烷氧基、芳基、芳氧基、杂环基或杂环基氧基取代的基团;环(低级)烷基;环(低级)烷氧基;芳基;芳氧基;杂环基;或杂环基氧基。

41. 权利要求 39 的用途,其中所述 15-酮基-前列腺素化合物是 13,14-二氢-15-酮基-前列腺素化合物。

10 42. 权利要求 39 的用途,其中所述 15-酮基-前列腺素化合物是 15-酮基-16-单卤素或二卤素-前列腺素化合物。

43. 权利要求 39 的用途,其中所述 15-酮基-前列腺素化合物是 13,14-二氢-15-酮基-16-单卤素或二卤素-前列腺素化合物。

15 44. 权利要求 39 的用途,其中所述 15-酮基-前列腺素化合物是 15-酮基-16-单氟或二氟-前列腺素化合物。

45. 权利要求 39 的用途,其中所述 15-酮基-前列腺素化合物是 13,14-二氢-15-酮基-16-单氟或二氟-前列腺素化合物。

46. 权利要求 39 的用途,其中所述 15-酮基-前列腺素化合物是 15-酮基-20-低级烷基-前列腺素化合物。

20 47. 权利要求 39 的用途,其中所述 15-酮基-前列腺素化合物是 15-酮基-20-乙基-前列腺素化合物。

48. 权利要求 39 的用途,其中所述 15-酮基-前列腺素化合物是 2-脱羧-2-(2-羧基低级烷基)-15-酮基-前列腺素化合物。

25 49. 权利要求 39 的用途,其中所述 15-酮基-前列腺素化合物是 2-脱羧-2-(2-羧乙基)-15-酮基-前列腺素化合物。

50. 权利要求 39 的用途,其中所述 15-酮基-前列腺素化合物是 2-脱羧-2-(2-羧乙基)-13,14-二氢-15-酮基-16-单氟或二氟前列腺素化合物。

51. 权利要求 39 的用途, 其中所述 15-酮基-前列腺素化合物是 2-脱羧-2-(2-羧乙基)-13,14-二氢-15-酮基-16-单氟或二氟-20-乙基-前列腺素化合物。

52. 权利要求 39 的用途, 其中所述 15-酮基-前列腺素化合物是 2-脱羧-2-(2-羧乙基)-13,14-二氢-15-酮基-16,16-二氟-20-乙基-前列腺素化合物。

53. 权利要求 39 的用途, 其中所述 15-酮基-前列腺素化合物是 15-酮基-前列腺素 E 化合物。

54. 权利要求 39 的用途, 其中所述 15-酮基-前列腺素化合物是 2-脱羧-2-(2-羧乙基)-13,14-二氢-15-酮基-16,16-二氟-20-乙基-前列腺素 E₁ 异丙基酯。

55. 权利要求 39 的用途, 其中所述与编程性细胞死亡有关的疾病或病症是光引起的眼疾病。

56. 权利要求 39 的用途, 其中所述组合物适合眼科给药。

57. 权利要求 56 的用途, 其中所述组合物制成滴眼剂。

包含 15-酮基-前列腺素或其衍生物的编程性细胞死亡抑制组合物

5 发明领域

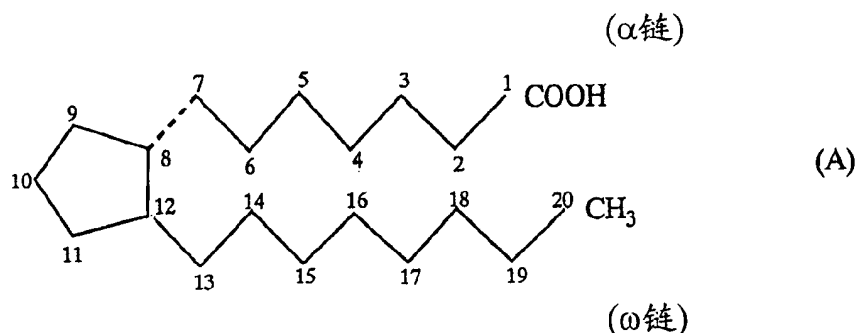
本发明涉及 15-酮基前列腺素化合物作为编程性细胞死亡抑制剂的新用途。

发明背景

10 编程性细胞死亡是一种遗传性编程性细胞死亡。形态学上，细胞的编程性细胞死亡伴随着以下过程：细胞核固缩；细胞皱缩；细胞质形成空泡以及细胞表面光滑；细胞间隙增大；细胞从细胞周围区域释放出；细胞碎片化(产生编程性细胞死亡体)以及巨噬细胞吞噬细胞碎片等等。生物化学上，用内切核酸酶将核小体 DNA 切割成
15 180-220 bp DNA 片段(Immunology Today 7:115-119,1986; Science 245:301-305,1989, 引用的参考文献参考结合到本文中。)

已经揭示，编程性细胞死亡不仅涉及增殖/分化的细胞生理性死亡以及正常组织和细胞代谢中起作用，还在一些病症或疾病中起作用，所述病症或疾病例如：大脑梗塞后局部缺血造成的神经细胞死亡、放射性同位素或抗癌制剂造成的细胞死亡、毒素或病毒感染造成的细胞死亡、由于病毒感染如 AIDS 造成的淋巴细胞减少、自身免疫性疾病、阿尔茨海默氏病以及炎症。而且，编程性细胞死亡在光诱导视网膜感光损伤中观察光感受器细胞死亡中起作用(Current Eye
20 Research, 第 10 卷, No.1:47-59,1991, 引用的参考文献参考结合到本文中)。因此，希望新的编程性细胞死亡控制药物(即编程性细胞死亡抑制剂和编程性细胞死亡诱导物)的开发提供具有可用于多种领域(例如：免疫系统、大脑神经系统、视神经系统、癌症、衰老等等)的新型作用机制的新型药物。
25

前列腺素(在下文以 PG 表示)是一种有机羧酸,它包含于人类或大多数其他动物的组织或器官中,并表现出多种生理活性。天然存在的 PG(原型 PG)普遍具有如式(A)所示的前列烷酸骨架:



另一方面,一些原型 PG 的合成结构类似物具有改变的骨架。根据五元环部分的结构将原型 PG 分为 PGA、PGB、PGC、PGD、PGE、PGF、PGG、PGH、PGI 以及 PGJ,根据碳链部分不饱和键的数目和位置又分为以下三种类型:

类型 1: 13,14-不饱和的-15-OH

类型 2: 5,6-和 13,14-二不饱和的-15-OH

类型 3: 5,6-、13,14-和 17,18-三不饱和-15-OH

此外,根据位置 9 的羟基的构型将 PGF 分为α型(所述羟基是α构型)和β型(所述羟基是β构型)。

已知 PGE_1 、 PGE_2 和 PGE_3 具有血管舒张、低血压、胃分泌减少、肠道运动增加、子宫收缩、利尿、支气管扩张以及抗溃疡活性。已知 $\text{PGF}_{1\alpha}$ 、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 和 $\text{PGF}_{3\alpha}$ 具有高血压、血管收缩、肠道运动增强、子宫收缩、黄体萎缩以及支气管收缩活性。

此外,已知一些 15-酮基前列腺素(即在位置 15 氧代基取代羟基的前列腺素)和 13,14-二氢-15-酮基前列腺素是原型 PG 体内代谢过程中通过酶的作用自然产生的物质。15-酮基前列腺素公开于美国专利号 5,073,569、5,166,174、5,221,763、5,212,324 以及 5,739,161 的说明书中。(这些引用的参考文献参考结合到本文中。)

已知白细胞介素-1 转化酶抑制剂以及碱性成纤维细胞生长因子

(bFGF)为编程性细胞死亡抑制剂。此外, isocarbacycline 衍生物抑制神经细胞的编程性细胞死亡(欧洲专利申请公开号 911314, 引用的参考文献参考结合到本文中), 前列腺素 E_1 抑制道诺霉素诱发的人类白血病细胞的编程性细胞死亡。(Japanese Journal of Inflammation 第 18 卷, No. 5:369-376, 1988; 引用的参考文献参考结合到本文中)。

发明概述

本发明的目的之一是提供一种编程性细胞死亡抑制剂, 它可用于治疗各种与编程性细胞死亡有关的病症和疾病。

10 本发明人研究了 15-酮基前列腺素化合物的生物活性, 发现 15-酮基前列腺素化合物表现出显著的编程性细胞死亡抑制活性, 并完成了本发明。

也就是说, 本发明提供一种含有 15-酮基前列腺素化合物作为活性成分的编程性细胞死亡抑制组合物。

15 此外, 本发明提供一种治疗与编程性细胞死亡有关的疾病或病症的患者的方法, 该方法包括给予所述患者有效量的 15-酮基前列腺素化合物。

而且, 本发明提供 15-酮基前列腺素化合物的用途, 所述用途是制备一种用于治疗与编程性细胞死亡有关的疾病或病症的患者的药用组合物。

20 本发明中, 所述“15-酮基前列腺素化合物”(下文用“15-酮基-PG 化合物”表示)可以包括在前列腺烷酸骨架的 15-位置具有氧代基取代羟基的化合物的任何衍生物或类似物(包括取代衍生物), 而不考虑五元环的构型、双键的数目、存在或不存在取代基、或在 α 或 ω 链中的任何其它修饰。

25 本文使用的 15-酮基-PG 化合物是根据以上式(A)所示前列腺烷酸骨架的编号系统命名的。

式(A)表示 C-20 碳原子的基本骨架, 但本发明的 15-酮基-PG 化

合物不局限于具有相同碳原子数的化合物。在式(A)中组成 PG 化合物的基本骨架的碳原子编号是从羧酸开始的(编号为 1), 在 α 链中的碳原子是朝向五元环的 2-7 号, 8-12 号为环碳原子, ω 链为 13-20 碳原子。当 α 链碳原子数目减少时, 编号从位置 2 开始依次减去; 而当 α 链碳原子数目增加时, 则以在位置 2 具有代替羧基(C-1)的相应取代基的取代化合物来命名。同样地, 当 ω 链碳原子数目减少时, 编号从位置 20 开始依次减去; 而当 ω 链碳原子数目增加时, 超过位置 20 的碳原子以取代基命名。所述化合物的立体化学与以上式(A)相同, 除非另有说明。

10 总之, PGD、PGE 和 PGF 术语都代表一种在位置 9 和/或 11 具有羟基的 PG 化合物, 但在本说明书中这些术语还包括在位置 9 和/或 11 具有羟基以外的取代基的 PG 相关化合物。所述化合物称为 9-脱羟基-9-取代基-PG 化合物或 11-脱羟基-11-取代基-PG 化合物。氢取代羟基的 PG 化合物简单地称为 9-或 11-脱羟基化合物。

15 如上所述, 15-酮基-PG 化合物是根据前列腺烷酸骨架命名的。然而, 如果所述化合物具有与前列腺素相似的部分结构, 那么可以使用“PG”缩写。因此, α 链延长两个碳原子的 PG 化合物(即 α 链具有 9 个碳原子)命名为 2-脱羧基-2-(2-羧乙基)-15-酮基 PG 化合物。同样, α 链具有 11 个碳原子的化合物命名为 2-脱羧基-2-(4-羧丁基)-15-酮基-PG 化合物。此外, ω 链延长两个碳原子的 15-酮基-PG 化合物(即 ω 链具有 10 个碳原子)命名为 15-酮基-20-乙基-PG 化合物。但是这些化合物也可以根据 IUPAC 命名系统来命名。

发明详述

25 本发明使用的 15-酮基-PG 化合物可以包括 C-15 构成羰基的情况下的任何 PG 衍生物或类似物, 还可以包括具有 13,14-双键 (15-酮基-PG 1 型化合物)、13-14 和 5-6 双键(15-酮基-PG 2 型化合物)、或 13-14、5-6 和 17-18 双键(15-酮基-PG 3 型化合物)以及 13,14-单键

(13,14-二氢-15-酮基-PG 化合物)的化合物。

本发明使用的化合物的典型实例包括 15-酮基-PG 1 型、15-酮基-PG 2 型、15-酮基-PG 3 型、13,4-二氢-15-酮基-PG 1 型、13,14-二氢-15-酮基-PG 2 型、13,14-二氢-15-酮基-PG 3 型及其衍生物。

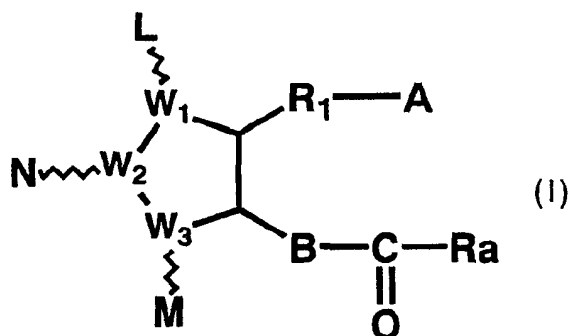
5 取代化合物或衍生物的实例包括 α 链末端羧基酯化的 15-酮基-PG 化合物； α 链延长的化合物；其生理学上可接受的盐；在 2-3 位置上具有双键或在 5-6 位置上具有三键的不饱和衍生物；在位置 3、5、6、16、17、18、19 和/或 20 上具有取代基的 PG 化合物；以及在位置 9 和/或 11 上具有低级烷基或羟基(低级)烷基的取代羟基的 PG 化合物。

10 按照本发明，在位置 3、17、18 和/或 19 的优选取代基包括具有 1-4 个碳原子的烷基，特别是甲基和乙基。在位置 16 的优选取代基包括低级烷基，例如甲基和乙基、羟基、卤素如氯和氟、以及芳氧基如三氟甲基苯氧基。位置 17 的优选取代基包括卤素如氯和氟。位置 20 的优选取代基包括饱和或不饱和的低级烷基如 C_{1-4} 烷基、低级
15 烷氧基如 C_{1-4} 烷氧基、以及低级烷氧基烷基如 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基。位置 5 的优选取代基包括卤素如氯和氟。位置 6 的优选取代基包括形成羰基的氧代基。在位置 9 和 11 上具有羟基、低级烷基或羟基(低级)烷基取代基的 PG 的立体化学可以是 α 、 β 构型或其混合物。

20 此外，以上衍生物可以是在 ω 链末端具有烷氧基、环烷基、环烷氧基、苯氧基或苯基的化合物，其中 ω 链比原型 PG 短。

25 特别优选的化合物包括在位置 13-14 上具有一个单键的 13,14-二氢-15-酮基-PG 化合物；在位置 16 上具有一个或两个卤素如氯和氟的 15-酮基-16 单卤素或二卤素 PG 化合物；其中 α 链的碳骨架延长两个碳原子的 2-脱羧-2-(2-羧乙基)-15-酮基-PG 化合物；以及在五元环的位置 9 具有一个氧代基，位置 11 具有一个羟基的 15-酮基-PGE 化合物。

本发明使用的优选化合物用下式(I)表示:



其中 W_1 、 W_2 和 W_3 是碳原子或氧原子;

L、M 和 N 是氢、羟基、卤素、低级烷基、低级烷氧基、羟基(低级)烷基或氧代基, 其中 L 和 M 至少一个是非氢基团, 并且五元环可以有一个或多个双键;

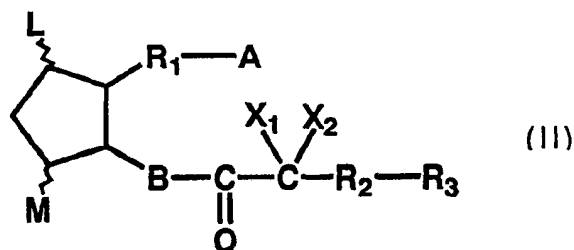
A 表示 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 或其功能衍生物;

B 表示 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

R_1 表示二价的饱和或不饱和低级-中级脂族烃残基, 它是非取代基团或被卤素、烷基、羟基、氧代基、芳基或杂环基取代的基团; 以及

Ra 表示饱和或不饱和低级-中级脂族烃残基, 它是非取代基团或被卤素、氧代基、羟基、低级烷基、低级烷氧基、低级烷酰氧基、环(低级)烷基、环(低级)烷氧基、芳基、芳氧基、杂环基或杂环基氧基取代的基团; 环(低级)烷基; 环(低级)烷氧基; 芳基; 芳氧基; 杂环基; 或杂环基氧基。

在上述化合物中特别优选的一组化合物用通式(II)表示:



其中 L 和 M 表示氢、羟基、卤素、低级烷基、低级烷氧基、羧基(低级)烷基或氧代基, 其中 L 和 M 至少一个是非氢基团, 并且五元环可以有一个或多个双键;

A 表示 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 或其功能衍生物;

5 B 表示 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

X_1 和 X_2 表示氢、低级烷基或卤素;

R_1 表示二价的饱和或不饱和低级-中级脂族烃残基, 它是非取代基团或被卤素、烷基、羟基、氧代基、芳基或杂环基取代的基团;

R_2 表示单键或低级亚烷基; 以及

10 R_3 表示低级烷基、低级烷氧基、环(低级)烷基、环(低级)烷氧基、芳基、芳氧基、杂环基或杂环基氧基。

在上式中, R_1 和 R_a 定义中的术语“不饱和”包括在主链和/或侧链的碳原子之间单独、分别或连续存在一个或多个双键和/或三键。

15 在两个连续位置之间的不饱和键用两个位置中较小位置号码表示, 在两个末端位置之间的不饱和键通过指出两个位置来表示。优选不饱和键是位置 2 上的双键和位置 5 上的双键或三键。

术语“低级-中级脂族烃”是指具有 1-14 个碳原子的直链或支链的烃, 其中侧链优选具有 1-3 个碳原子。 R_1 优选具有 1-10 个碳原子, 更优选 6-10 个碳原子, R_a 优选具有 1-10 个碳原子, 更优选 1-8 个碳原子。

20 术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

术语“低级”是指 1-6 个碳原子的基团, 除非另有说明。

术语“低级烷基”是指具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基, 例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基和己基。

术语“低级烷氧基”是指低级烷基-O-, 其中低级烷基同上定义。

术语“羧基(低级)烷基”是指被至少一个羧基取代的如上定义的烷基, 例如羧甲基、1-羧乙基、2-羧乙基和 1-甲基-1-羧乙基。

术语“低级烷酰氧基”是指式 RCO-O- 表示的基团，其中 RCO- 是如上定义的低级烷基氧化形成的酰基，例如乙酰基。

5 术语“环(低级)烷基”是指通过如上定义的但包含 3 个或多个碳原子的低级烷基环化形成的基团，例如环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

术语“环(低级)烷氧基”是指用式环(低级)烷基- O- 表示的基团，其中环(低级)烷基如上定义。

10 术语“芳基”包括任选取代的芳烃环，优选单环基团，例如苯基、萘基、甲苯基和二甲苯基。所述取代基的实例包括卤素、低级烷氧基和卤代(低级)烷基，其中卤素和低级烷基如上定义。

术语“芳氧基”是指用式 ArO- 表示的基团，其中 Ar 是如上定义的芳基。

15 术语“杂环基”包括单环到三环基团，优选 5-14 元单环杂环基，优选具有任选取代的碳原子和 1-4 个、优选 1-3 个 1 或 2 种选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子的 5-10 元环。杂环基团的实例包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、异咪唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、呋咱基、吡喃基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基(pyrazyl)、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(puryl)、喹唑啉基、卟啉基、吡啶基、菲啶基、苯并咪唑基、苯并咪唑酮基、苯并噻唑基和吩噻嗪基。这样取代基的实例包括卤素和卤素取代的低级烷基，其中卤素和低级烷基如上定义。

25 术语“杂环基氧基”是指用式 HcO- 表示的基团，其中 Hc 是如上定义的杂环基。

术语 A 的“功能衍生物”包括盐(优选药学上可接受的盐)、醚、酯和酰胺。

合适的“药学上可接受的盐”的实例包括普遍使用的无毒盐如

无机碱盐,例如碱金属盐(钠盐、钾盐等);碱土金属盐(钙盐、镁盐等);铵盐;有机碱盐,例如胺盐(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(羟甲胺)乙烷盐、一甲基-单乙醇胺盐、普鲁卡因盐和咖啡碱盐);
5 碱性氨基酸盐(如精氨酸盐和赖氨酸盐);四烷基铵盐等。这些盐可以例如由相应的酸和碱按照常规方法或盐交换方法制造。

所述醚的实例包括烷基醚,例如低级烷基醚如甲醚、乙醚、丙醚、异丙基醚、丁基醚、异丁基醚、叔丁基醚、戊基醚和 1-环丙基乙基醚;中级或高级烷基醚如辛基醚、二乙基己基醚、月桂基醚和
10 鲸蜡基醚;不饱和醚如油醚和亚油(linolenyl)醚;低级链烯基醚如乙烯醚和烯丙醚;低级炔基醚如乙炔基醚和丙炔基醚;羟基(低级)烷基醚如羟乙醚和羟基异丙基醚;低级烷氧基(低级)烷基醚如甲氧甲基醚和 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;
15 以及芳基(低级)烷基醚如苄基醚、三苯甲基醚和二苯甲基醚。

所述酯的实例包括脂肪族酯,例如低级烷基酯如甲基酯、乙基酯、丙基酯、异丙基酯、丁基酯、异丁基酯、叔丁基酯、戊基酯和 1-环丙基乙基酯;低级链烯基酯如乙烯基酯和烯丙基酯;低级炔基酯如乙炔基酯和丙炔基酯;羟基(低级)烷基酯如羟乙基酯;以及低级烷
20 氧基(低级)烷基酯如甲氧基甲基酯和 1-甲氧基乙基酯,以及例如任选取代的芳基酯如苯基酯、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胺苯基酯;以及芳基(低级)烷基酯如苄基酯、三苯甲基酯和二苯甲基酯。酰胺的实例包括单-或二-低级烷基酰胺如甲基酰胺、乙基酰胺和二甲基酰胺;芳基酰胺如 N-酰基苯胺和
25 N-酰基甲苯胺;以及烷基或芳基磺酰胺如甲磺酰胺、乙磺酰胺和甲磺酰胺。

L 和 M 的优选实例包括羟基和氧代基,并且 M 特别优选羟基而 L 特别优选氧代基,获得所谓 PGE 型 5 元环结构。

A-基团的优选实例包括-COOH 及其药学上可接受的盐、酯和酰胺。

B 的优选实例是-CH₂-CH₂-, 它提供所谓 13,14-二氢型结构。

5 X₁ 和 X₂ 的优选实例是它们中至少一个是卤素, 更优选它们两个都是卤素, 特别优选两者均为氟, 获得所谓 16,16-二氟型结构。

R₁ 优选为包含 1-10 个、优选 6-10 个、更优选 8 个碳原子的烃。

R₁ 的实例包括例如以下残基:

-CH₂-CH₂-

-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-

-CH₂-CH=CH-CH₂-,

-CH₂-C≡C-CH₂-,

-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,

-CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-,

-CH₂-C≡C-CH₂-CH-

-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,

-CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-,

-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH=CH-,

-CH₂-C≡C-CH₂-CH₂-CH₂-,

-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-

-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,

-CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,

-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH=CH-,

-CH₂-C≡C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,

-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-,

R_a 优选为包含 1-10 个碳原子、更优选 1-8 个碳原子的烃。R_a 可

以具有一个或两个含有一个碳原子的侧链。

R_2 优选为单键或饱和或不饱和二价低级-中级脂族烃残基，它可以优选具有 1-10 个碳原子、更优选 1-8 个碳原子、特别优选 1-6 个碳原子的亚烷基。

5 R_3 优选为氢原子、芳基或芳氧基。

上式(I)和(II)中的所述环以及 α -和/或 ω 链的构型可以与原型 PG 相同或不同。但是本发明也包括具有原型构型的化合物和非原型构型化合物的混合物。

10 本发明应用的化合物的典型实例包括 2-脱羧基-2-(羧基低级烷基)-15-酮基-PG 化合物，特别是 2-脱羧基-2-(2-羧乙基)-15-酮基-PG 化合物和 2-脱羧基-2-(4-羧丁基)-15-酮基 PG 化合物以及其 5-氟、6-酮基、11-脱羟基、16-氟、16-甲基、17-氟、17-甲基、18-甲基、19-甲基、20-甲基、20-乙基、20-丙基和 18,19,20-三去甲基(trinor)-17-苯基衍生物。

15 例如当本发明的 15-酮基-PG 化合物在 13 和 14 碳原子之间具有一个单键时，所述化合物可以通过位置 11 的羟基和位置 15 的氧代基之间形成半缩醛处于酮-半缩醛平衡。

20 如果以上所述互变异构体存在，那么两种互变异构体的比例随着剩余的分子结构或存在的取代基种类而变化。有时一种异构体相对于另一种占优势。但是值得一提的是本发明应用的化合物包含两种异构体。此外，不论所述异构体存在与否，当本发明应用的化合物用结构式表示或根据酮-型命名时，值得注意的是，这样的结构或命名并不排除半缩醛型化合物。

25 本发明包括任何异构体，例如单个的互变异构体、其混合物、或旋光异构体、其混合物、外消旋混合物和其它用于同样目的的异构体如立体异构体。

本发明可应用的其它种类化合物公开于美国专利 5,073,569、5,166,174、5,221,763、5,212,324 和 5,739,161 以及美国专利申请序号

09/011218(这些引用的参考文献参考结合到本文中)。

5 本发明应用的活性化合物可以用于治疗动物和人类与编程性细胞死亡有关的病症。所述化合物通常通过如眼滴注法、口服给药、静脉内注射(包括输注)、皮下注射、直肠内给药、阴道内给药等方法系统或局部应用。特别优选眼滴注法。剂量可以根据患者情况而变化,即具体的动物或病人、年龄、体重、要治疗的症状、需要的治疗效果、给药途径、治疗时间等。所述化合物通过以 0.01-100 $\mu\text{g}/\text{眼}$ 的剂量局部给药、或以每天 2-4 次系统给药或以每天 0.001-500 mg/kg 的剂量连续给药可以获得满意的效果。

10 本发明眼用组合物的实例包括眼溶液和软膏。所述眼溶液可以通过将活性成分溶解于灭菌水溶液如盐水或缓冲液中来制备。对于眼溶液也可以使用在使用前溶解的粉末组合物。眼软膏可以通过将活性成分与软膏基质混合来制备。

15 用于口服给药的固体组合物的实例包括片剂、锭剂、舌下片剂、胶囊、丸剂、粉剂、颗粒剂等。所述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(例如乳糖、甘露醇、葡萄糖、羟基丙基纤维素、细结晶纤维素、淀粉、聚乙烯吡咯烷酮和硅酸铝镁)混合来制备。除了所述非活性稀释剂外所述组合物还可以包括添加剂,例如润滑剂如硬脂酸镁,崩解剂如葡萄糖酸钙纤维素,稳定剂如 α -、 β -、或 γ -环糊精,环糊精醚如二甲基- α -、二甲基- β -、三甲基- β -或羟基丙基- β -环糊精,支链型环糊精如葡糖基-或麦芽糖基-环糊精,甲酰环糊精,含硫环糊精, misoprotol 或磷脂。当使用环糊精作稳定剂时,所述活性成分可以用环糊精形成内包含化合物从而提高稳定性。也可以通过将所述成分包含于由磷脂制成的脂质体中来提高其稳定性。如果需要,那么片剂和丸剂可以用肠型或胃肠型薄膜包衣,例如白糖、明胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基邻苯二甲酸纤维素等。它们可以包两层或多层。此外,所述组合物可以是由容易降解的材料如明胶制成的胶囊形式。当需要立即见效时,优选舌

20

25

下片剂。

所述组合物的基质可以是甘油、乳糖等。口服给药的液体组合物实例包括乳浊液、溶液、悬浮液、糖浆、酏剂等。所述组合物还可以包含常用的非活性稀释剂例如纯水或乙醇。所述组合物可以包含除所述非活性稀释剂外的添加剂如辅助剂，例如湿润剂和悬浮剂、增甜剂、调味剂、香料以及防腐剂。

本发明的组合物可以是包含一种或多种活性成分的喷雾剂形式并且可以根据已知方法制备。

本发明用于胃肠外给药的注射组合物实例包括无菌水溶液或非水溶液、悬浮液和乳浊液。水溶液或悬浮液的稀释剂包括例如注射用蒸馏水、生理盐水和 Ringer 氏溶液。

溶液和悬浮液的非水性稀释剂包括例如丙二醇、聚乙二醇、植物油如橄榄油、醇类如乙醇和多乙氧基醚。所述组合物还可以包含添加剂如防腐剂、湿润剂、乳化剂、分散剂等。它们通过以下方法灭菌：例如过滤灭菌(例如细菌滞留滤器)，用灭菌装置配制，或通过气体或放射性同位素照射灭菌。所述可注射的组合物也可以以无菌粉末组合物提供，注射使用前用注射用灭菌溶剂溶解。

按照本发明的另一种组合物剂型可以是直肠或阴道栓剂。所述栓剂可以通过至少一种本发明的活性化合物与栓剂基质如可可脂混合制成并且可以任选与非离子型表面活性剂混合以提高吸收。

本文使用的术语“治疗”是指控制与编程性细胞死亡有关的病症的任何方法，包括预防、治疗、减轻所述病症以及阻止或减缓所述疾病的发生。

本发明的编程性细胞死亡抑制组合物可以用于治疗各种与编程性细胞死亡有关的疾病和病症。例如，所述组合物可以用于治疗大脑梗塞等后局部缺血造成的神经细胞死亡、恶性肿瘤、自身免疫性疾病如病毒感染(如 AIDS)引起的淋巴细胞减少、阿尔茨海默氏病、炎症和由于光照射造成的眼疾病如光照性视网膜炎。

少说明编程性细胞死亡抑制作用越强。

表1 TUNEL-阳性细胞的比例

	n	TUNEL-阳性细胞的比例(%) (Ave±SE)
对照组	5	9.3±0.8
受试组	5	1.5±0.2**

**p<0.01 (Mann-Whitney U 检验)

5

以上结果说明本发明的前列腺素化合物具有编程性细胞死亡抑制活性。

工业实用性

10

本发明应用的化合物可用作编程性细胞死亡抑制剂。因此预期所述化合物可用于治疗或预防与编程性细胞死亡有关的各种病症和疾病。

本发明的组合物还可以与任何药理学活性药物混合，只要所述药物与本发明的目的一致。

实施例

- 5 本发明将通过以下实施例更详细地加以阐明。不应该将这些实施例用作对本发明的任何限制。

试验实施例

(1)饲养条件和给药方法

- 10 SD 品系大鼠(雄性, 11 周龄)连续暴露于 1000 lux 光照 4 天。在光照期间, 受试组动物皮下给予包含下式(IV)的 2-脱羧-2-(2-羧乙基)-13,14-二氢-15-酮基-16,16-二氟-20-乙基-PGE₁ 异丙基酯活性成分的组合物, 每次剂量为 10 μg/kg, 每天 3 次, 连续 4 天。对照组动物皮下给予相同量的赋形剂。

15

(2)制备标本和染色

- 连续光照完成后, 受试动物和对照组动物用过量乙醚麻醉处死并摘除每只动物的双眼。立即将所述眼固定在溶解于磷酸盐缓冲液的 2%多聚甲醛和 2.5%戊二醛中, 用乙醇脱水, 然后包埋在石蜡中。
- 20 将如此固定的眼平行于眼球子午线切片从而提供每个都包含视神经盘的薄的视网膜标本。将获得的切片进行隧道式(tunnel)染色(Apoptag[®] Intergen Company)。

(3)评价

- 25 计数每 200 μm 视网膜总细胞数和隧道-阳性细胞数并测定 TUNEL-阳性细胞与总细胞数的比例。

(4)结果

TUNEL-阳性细胞与总细胞数的比例如表 1 所示。阳性细胞数越