



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103781482 A

(43) 申请公布日 2014. 05. 07

(21) 申请号 201280030108. 4

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2012. 04. 18

A61K 31/5575 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/558 (2006. 01)

61/476, 992 2011. 04. 19 US

A61P 1/04 (2006. 01)

61/489, 516 2011. 05. 24 US

A61P 37/02 (2006. 01)

61/537, 305 2011. 09. 21 US

61/548, 458 2011. 10. 18 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 12. 19

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2012/061004 2012. 04. 18

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/144649 EN 2012. 10. 26

(71) 申请人 苏坎波公司

地址 瑞士楚格

(72) 发明人 上野隆司

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 邹雪梅 梁谋

权利要求书7页 说明书15页 附图1页

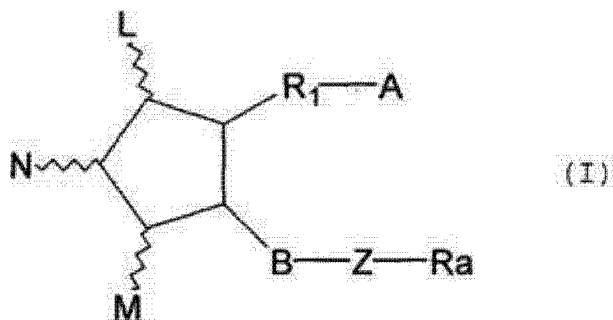
(54) 发明名称

用于调节细胞因子活性的方法

(57) 摘要

本发明涉及用于调节细胞因子活性、免疫调节或治疗食道炎的方法,其包括将脂肪酸衍生物施用于哺乳动物个体。本发明还涉及用于调节细胞因子活性、免疫调节或治疗食道炎的组合物,其包含脂肪酸衍生物。

1. 药物组合物,其用于在哺乳动物个体中调节细胞因子活性、免疫调节或治疗食道炎,其包含有效量的式(I)表示的脂肪酸衍生物:

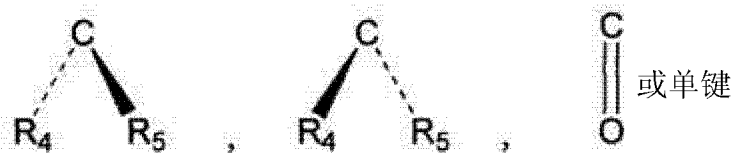


其中 L、M 和 N 是氢、羟基、卤素、低级烷基、羟基(低级)烷基、低级烷酰基氧基或氧代,其中 L 和 M 中的至少一个是非氢的基团,并且 5 元环可具有至少一个双键;

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

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

Z 是



其中 R_4 和 R_5 是氢、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 不同时是羟基和低级烷氧基;

R_1 是饱和或不饱和的二价低级或中级脂族烃残基,所述低级或中级脂族烃残基是未取代的或被卤素、低级烷基、羟基、氧代、芳基或杂环基取代,并且所述脂族烃中的至少一个碳原子任选地被氧、氮或硫替代;并且

R_a 是饱和或不饱和的低级或中级脂族烃残基,所述低级或中级脂族烃残基是未取代的或被卤素、氧代、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)烷基氧基、芳基、芳基氧基、杂环基或杂环-氧基取代;低级烷氧基;低级烷酰基氧基;环(低级)烷基;环(低级)烷基氧基;芳基;芳基氧基;杂环基;杂环-氧基,并且脂族烃中的至少一个碳原子任选地被氧、氮或硫替代。

2. 如权利要求 1 中所述的药物组合物,其中 Z 是 $\text{C}=\text{O}$ 。

3. 如权利要求 1-2 中任一项所述的药物组合物,其中 B 是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 。

4. 如权利要求 1-3 中任一项所述的药物组合物,其中 L 是羟基或氧代, M 是氢或羟基, N 是氢, B 是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 且 Z 是 $\text{C}=\text{O}$ 。

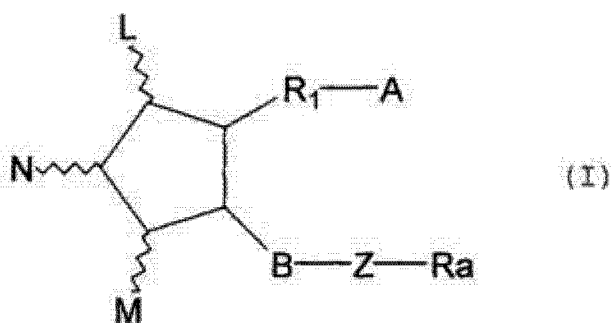
5. 如权利要求 1 中所述的药物组合物,其中 R_a 被单卤素或二卤素取代。

6. 如权利要求 1 中所述的药物组合物,其中 B 是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, R_a 被单卤素或二卤素取代。

7. 如权利要求 1 中所述的药物组合物,其中 B 是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, Z 是 $\text{C}=\text{O}$ 且 R_a 被单卤素或二卤素取代。

8. 如权利要求 1 中所述的药物组合物,其中 B 是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 且 R_a 被单氟或二氟取代。

9. 如权利要求 1 中所述的药物组合物,其中 Z 是 C=O 且 Ra 被单氟或二氟取代。
10. 如权利要求 1 中所述的药物组合物,其中 B 是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, Z 是 C=O 且 Ra 被单氟或二氟取代。
11. 如权利要求 1 中所述的药物组合物,其中 L 是氧代, M 是氢或羟基, N 是氢, B 是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 且 Ra 被单卤素或二卤素取代。
12. 如权利要求 1 中所述的药物组合物,其中 L 是氧代, M 是氢或羟基, N 是氢, Z 是 C=O, Ra 被单卤素或二卤素取代。
13. 如权利要求 1 中所述的药物组合物,其中 L 是氧代, M 是氢或羟基, N 是氢, B 是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, Z 是 C=O 且 Ra 被单卤素或二卤素取代。
14. 如权利要求 1 中所述的药物组合物,其中 L 是氧代, M 是氢或羟基, N 是氢, B 是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, R_1 是饱和的二价低级或中级脂族烃且 Ra 被单氟或二氟取代。
15. 如权利要求 1 中所述的药物组合物,其中 L 是氧代, M 是氢或羟基, N 是氢, B 是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, Z 是 C=O, R_1 是饱和的二价低级或中级脂族烃。
16. 如权利要求 1 中所述的药物组合物,其中所述脂肪酸衍生物是 (-)-7-[(2R, 4aR, 5R, 7aR)-2-(1, 1-二氟戊基)-2-羟基-6-氧代八氢环戊二烯并 [b] 吡喃-5-基] 庚酸、(-)-7-[(2R, 4aR, 5R, 7aR)-2-[(3S)-1, 1-二氟-3-甲基戊基]-2-羟基-6-氧代八氢环戊二烯并 [b] 吡喃-5-基] 庚酸或 (-)-7-[(1R, 2R)-2-(4, 4-二氟-3-氧代辛基)-5-氧代环戊基] 庚酸或其官能衍生物。
17. 如权利要求 1-16 中任一项所述的药物组合物,所述免疫调节用于治疗细胞因子介导的疾病。
18. 式 (I) 表示的脂肪酸衍生物用于制备药物的用途,所述药物用于在哺乳动物个体中调节细胞因子活性、免疫调节或治疗食道炎,

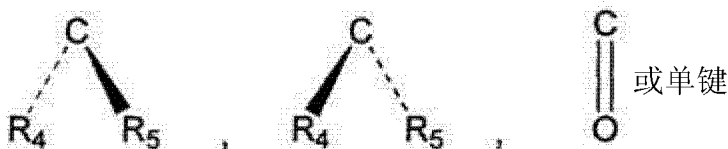


其中 L、M 和 N 是氢、羟基、卤素、低级烷基、羟基（低级）烷基、低级烷酰基氧基或氧代, 其中 L 和 M 中的至少一个是非氢的基团, 并且 5 元环可具有至少一个双键;

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

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

Z 是



其中 R_4 和 R_5 是氢、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 不同时是羟基和低级烷氧基；

R_1 是饱和或不饱和的二价低级或中级脂族烃残基，所述低级或中级脂族烃残基是未取代的或被卤素、低级烷基、羟基、氧代、芳基或杂环基取代，并且所述脂族烃中的至少一个碳原子任选地被氧、氮或硫替代；并且

R_a 是饱和或不饱和的低级或中级脂族烃残基，所述低级或中级脂族烃残基是未取代的或被卤素、氧代、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）烷基氧基、芳基、芳基氧基、杂环基或杂环-氧基取代；低级烷氧基；低级烷酰基氧基；环（低级）烷基；环（低级）烷基氧基；芳基；芳基氧基；杂环基；杂环-氧基，并且脂族烃中的至少一个碳原子任选地被氧、氮或硫替代。

19. 如权利要求 18 所述的用途，其中 Z 是 $C=O$ 。

20. 如权利要求 18-19 中任一项所述的用途，其中 B 是 $-CH_2-CH_2-$ 。

21. 如权利要求 18-20 中任一项所述的用途，其中 L 是羟基或氧代， M 是氢或羟基， N 是氢， B 是 $-CH_2-CH_2-$ 且 Z 是 $C=O$ 。

22. 如权利要求 18 所述的用途，其中 R_a 被单卤素或二卤素取代。

23. 如权利要求 18 所述的用途，其中 B 是 $-CH_2-CH_2-$ ， R_a 被单卤素或二卤素取代。

24. 如权利要求 18 所述的用途，其中 B 是 $-CH_2-CH_2-$ ， Z 是 $C=O$ 且 R_a 被单卤素或二卤素取代。

25. 如权利要求 18 所述的用途，其中 B 是 $-CH_2-CH_2-$ 且 R_a 被单氟或二氟取代。

26. 如权利要求 18 所述的用途，其中 Z 是 $C=O$ 且 R_a 被单氟或二氟取代。

27. 如权利要求 18 所述的用途，其中 B 是 $-CH_2-CH_2-$ ， Z 是 $C=O$ 且 R_a 被单氟或二氟取代。

28. 如权利要求 18 所述的用途，其中 L 是氧代， M 是氢或羟基， N 是氢， B 是 $-CH_2-CH_2-$ 且 R_a 被单卤素或二卤素取代。

29. 如权利要求 18 所述的用途，其中 L 是氧代， M 是氢或羟基， N 是氢， Z 是 $C=O$ ， R_a 被单卤素或二卤素取代。

30. 如权利要求 18 所述的用途，其中 L 是氧代， M 是氢或羟基， N 是氢， B 是 $-CH_2-CH_2-$ ， Z 是 $C=O$ 且 R_a 被单卤素或二卤素取代。

31. 如权利要求 18 所述的用途，其中 L 是氧代， M 是氢或羟基， N 是氢， B 是 $-CH_2-CH_2-$ ， R_1 是饱和的二价低级或中级脂族烃且 R_a 被单氟或二氟取代。

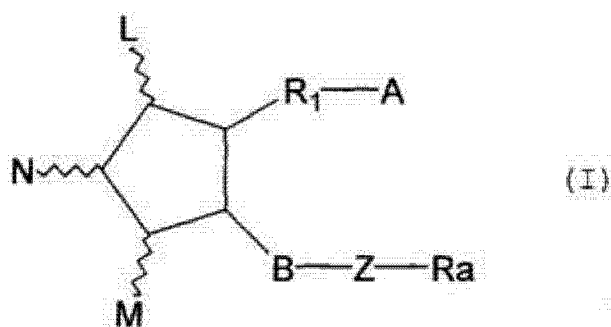
32. 如权利要求 18 所述的用途，其中 L 是氧代， M 是氢或羟基， N 是氢， B 是 $-CH_2-CH_2-$ ， Z 是 $C=O$ ， R_1 是饱和的二价低级或中级脂族烃。

33. 如权利要求 18 所述的用途，其中所述脂肪酸衍生物是 $(-)-7-[(2R, 4aR, 5R, 7aR)-2-(1, 1-二氟戊基)-2-羟基-6-氧代八氢环戊二烯并 [b] 吡$

喃-5-基]庚酸、(-)-7-[(2R, 4aR, 5R, 7aR)-2-[(3S)-1, 1-二氟-3-甲基戊基]-2-羟基-6-氧代八氢环戊二烯并[b]吡喃-5-基]庚酸或(-)-7-[(1R, 2R)-2-(4, 4-二氟-3-氧代辛基)-5-氧代环戊基]庚酸或其官能衍生物。

34. 如权利要求 18-33 中任一项所述的用途, 所述免疫调节用于治疗细胞因子介导的疾病。

35. 式 (I) 表示的脂肪酸衍生物在哺乳动物个体中调节细胞因子活性、免疫调节或治疗食道炎的用途,

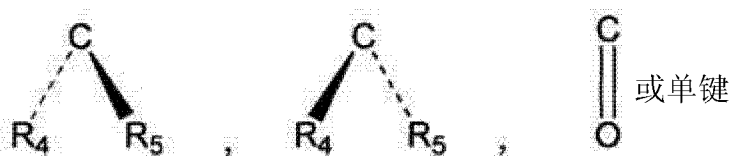


其中 L、M 和 N 是氢、羟基、卤素、低级烷基、羟基(低级)烷基、低级烷酰基氧基或氧代, 其中 L 和 M 中的至少一个是非氢的基团, 并且 5 元环可具有至少一个双键;

A 是 -CH₃、或 -CH₂OH、-COCH₂OH、-COOH 或其官能衍生物;

B 是单键、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-C≡C-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH=CH-CH₂-、-CH₂-CH=CH-、-C≡C-CH₂- 或 -CH₂-C≡C-;

Z 是



其中 R₄ 和 R₅ 是氢、羟基、卤素、低级烷基、低级烷氧基或羟基(低级)烷基, 其中 R₄ 和 R₅ 不同时是羟基和低级烷氧基;

R₁ 是饱和或不饱和的二价低级或中级脂族烃残基, 所述低级或中级脂族烃残基是未取代的或被卤素、低级烷基、羟基、氧代、芳基或杂环基取代, 并且所述脂族烃中的至少一个碳原子任选地被氧、氮或硫替代; 并且

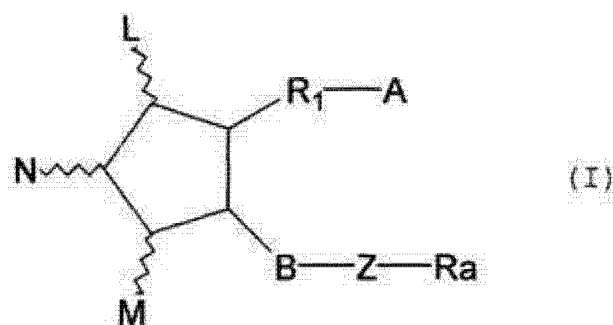
R_a 是饱和或不饱和的低级或中级脂族烃残基, 所述低级或中级脂族烃残基是未取代的或被卤素、氧代、羟基、低级烷基、低级烷氧基、低级烷酰基氧基、环(低级)烷基、环(低级)烷基氧基、芳基、芳基氧基、杂环基或杂环-氧基取代; 低级烷氧基; 低级烷酰基氧基; 环(低级)烷基; 环(低级)烷基氧基; 芳基; 芳基氧基; 杂环基; 杂环-氧基, 并且脂族烃中的至少一个碳原子任选地被氧、氮或硫替代。

36. 如权利要求 35 所述的用途, 其中 Z 是 C=O。

37. 如权利要求 35-36 中任一项所述的用途, 其中 B 是 -CH₂-CH₂-。

38. 如权利要求 35-37 中任一项所述的用途, 其中 L 是羟基或氧代, M 是氢或羟基, N 是氢, B 是 -CH₂-CH₂- 且 Z 是 C=O。

39. 如权利要求 35 所述的用途, 其中 Ra 被单卤素或二卤素取代。
40. 如权利要求 35 所述的用途, 其中 B 是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, Ra 被单卤素或二卤素取代。
41. 如权利要求 35 所述的用途, 其中 B 是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, Z 是 $\text{C}=\text{O}$ 且 Ra 被单卤素或二卤素取代。
42. 如权利要求 35 所述的用途, 其中 B 是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 且 Ra 被单氟或二氟取代。
43. 如权利要求 35 所述的用途, 其中 Z 是 $\text{C}=\text{O}$ 且 Ra 被单氟或二氟取代。
44. 如权利要求 35 所述的用途, 其中 B 是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, Z 是 $\text{C}=\text{O}$ 且 Ra 被单氟或二氟取代。
45. 如权利要求 35 所述的用途, 其中 L 是氧代, M 是氢或羟基, N 是氢, B 是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 且 Ra 被单卤素或二卤素取代。
46. 如权利要求 35 所述的用途, 其中 L 是氧代, M 是氢或羟基, N 是氢, Z 是 $\text{C}=\text{O}$, Ra 被单卤素或二卤素取代。
47. 如权利要求 35 所述的用途, 其中 L 是氧代, M 是氢或羟基, N 是氢, B 是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, Z 是 $\text{C}=\text{O}$ 且 Ra 被单卤素或二卤素取代。
48. 如权利要求 35 所述的用途, 其中 L 是氧代, M 是氢或羟基, N 是氢, B 是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, R_1 是饱和的二价低级或中级脂族烃且 Ra 被单氟或二氟取代。
49. 如权利要求 35 所述的用途, 其中 L 是氧代, M 是氢或羟基, N 是氢, B 是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, Z 是 $\text{C}=\text{O}$, R_1 是饱和的二价低级或中级脂族烃。
50. 如权利要求 35 所述的用途, 其中所述脂肪酸衍生物是 (-)-7-[(2R, 4aR, 5R, 7aR)-2-(1, 1-二氟戊基)-2-羟基-6-氧代八氢环戊二烯并 [b] 吡喃-5-基] 庚酸、(-)-7-[(2R, 4aR, 5R, 7aR)-2-[(3S)-1, 1-二氟-3-甲基戊基]-2-羟基-6-氧代八氢环戊二烯并 [b] 吡喃-5-基] 庚酸或 (-)-7-[(1R, 2R)-2-(4, 4-二氟-3-氧代辛基)-5-氧代环戊基] 庚酸或其官能衍生物。
51. 如权利要求 35-50 中任一项所述的用途, 所述免疫调节用于治疗细胞因子介导的疾病。
52. 用于在哺乳动物个体中调节细胞因子活性、免疫调节或治疗食道炎的方法, 其包括将有效量的式 (I) 表示的脂肪酸衍生物施用于需要其的个体,



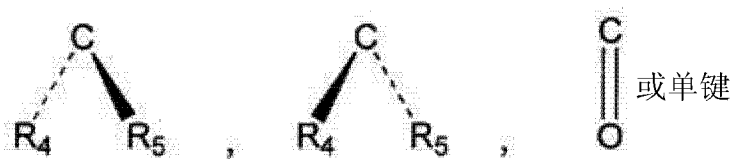
其中 L、M 和 N 是氢、羟基、卤素、低级烷基、羟基（低级）烷基、低级烷酰基氧基或氧代, 其中 L 和 M 中的至少一个是非氢的基团, 并且 5 元环可具有至少一个双键;

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

B 是单键、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}$

$\equiv \text{C}-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{C} \equiv \text{C}-$;

Z 是



其中 R_4 和 R_5 是氢、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 不同时是羟基和低级烷氧基；

R_1 是饱和或不饱和的二价低级或中级脂族烃残基，所述低级或中级脂族烃残基是未取代的或被卤素、低级烷基、羟基、氧代、芳基或杂环基取代，并且所述脂族烃中的至少一个碳原子任选地被氧、氮或硫替代；并且

Ra 是饱和或不饱和的低级或中级脂族烃残基，所述低级或中级脂族烃残基是未取代的或被卤素、氧代、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）烷基氧基、芳基、芳基氧基、杂环基或杂环-氧基取代；低级烷氧基；低级烷酰基氧基；环（低级）烷基；环（低级）烷基氧基；芳基；芳基氧基；杂环基；杂环-氧基，并且脂族烃中的至少一个碳原子任选地被氧、氮或硫替代。

53. 如权利要求 52 所述的方法，其中 Z 是 $\text{C}=\text{O}$ 。

54. 如权利要求 52-53 中任一项所述的方法，其中 B 是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 。

55. 如权利要求 52-54 中任一项所述的方法，其中 L 是羟基或氧代，M 是氢或羟基，N 是氢，B 是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 且 Z 是 $\text{C}=\text{O}$ 。

56. 如权利要求 52 所述的方法，其中 Ra 被单卤素或二卤素取代。

57. 如权利要求 52 所述的方法，其中 B 是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ， Ra 被单卤素或二卤素取代。

58. 如权利要求 52 所述的方法，其中 B 是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ，Z 是 $\text{C}=\text{O}$ 且 Ra 被单卤素或二卤素取代。

59. 如权利要求 52 所述的方法，其中 B 是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 且 Ra 被单氟或二氟取代。

60. 如权利要求 52 所述的方法，其中 Z 是 $\text{C}=\text{O}$ 且 Ra 被单氟或二氟取代。

61. 如权利要求 52 所述的方法，其中 B 是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ，Z 是 $\text{C}=\text{O}$ 且 Ra 被单氟或二氟取代。

62. 如权利要求 52 所述的方法，其中 L 是氧代，M 是氢或羟基，N 是氢，B 是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 且 Ra 被单卤素或二卤素取代。

63. 如权利要求 52 所述的方法，其中 L 是氧代，M 是氢或羟基，N 是氢，Z 是 $\text{C}=\text{O}$ ， Ra 被单卤素或二卤素取代。

64. 如权利要求 52 所述的方法，其中 L 是氧代，M 是氢或羟基，N 是氢，B 是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ，Z 是 $\text{C}=\text{O}$ 且 Ra 被单卤素或二卤素取代。

65. 如权利要求 52 所述的方法，其中 L 是氧代，M 是氢或羟基，N 是氢，B 是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ， R_1 是饱和的二价低级或中级脂族烃且 Ra 被单氟或二氟取代。

66. 如权利要求 52 所述的方法，其中 L 是氧代，M 是氢或羟基，N 是氢，B 是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ，Z 是 $\text{C}=\text{O}$ ， R_1 是饱和的二价低级或中级脂族烃。

67. 如权利要求 52 所述的方法，其中所述脂肪酸衍生物是 $(-)-7-[(2\text{R}, 4\text{aR}, 5\text{R}, 7\text{aR})-2-(1, 1\text{-二氟戊基})-2\text{-羟基}-6\text{-氧代八氢环戊二烯并}[b]\text{吡}$

喃-5-基]庚酸、(-)-7-{(2R, 4aR, 5R, 7aR)-2-[(3S)-1, 1-二氟-3-甲基戊基]-2-羟基-6-氧代八氢环戊二烯并[b]吡喃-5-基}庚酸或(-)-7-[(1R, 2R)-2-(4, 4-二氟-3-氧代辛基)-5-氧代环戊基]庚酸或其官能衍生物。

68. 如权利要求 52-67 中任一项所述的方法,所述免疫调节用于治疗细胞因子介导的疾病。

用于调节细胞因子活性的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及用于调节细胞因子活性的方法。本发明还涉及用于免疫调节的方法。

[0002] 背景

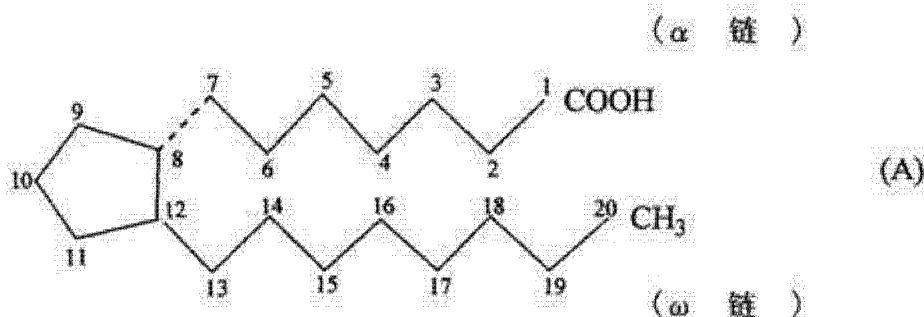
细胞因子和趋化因子是细胞活化后分泌的蛋白,其调节活体内多种细胞的存活、增殖、分化和功能。它们在细胞通讯和调节对体内稳态或生物防御性的应答中是重要的。细胞因子是由各种类型的细胞(诸如T细胞)产生的信号传递分子的一般类别,其引导免疫应答,而趋化因子是引导白血细胞向受感染或受损伤的组织迁移的特定类别的细胞因子。细胞因子和趋化因子两者都使用化学信号来诱导其他细胞中的变化,但后者专门引起细胞移动。

[0003] 细胞因子包括,例如,白介素(IL),包括超过30种类型诸如IL-1 α 、IL-1 β 、IL-2、-3、-4、-5、-6、-7、-8、-9、-10、-11至-37;干扰素(IFN)诸如IFN- α 、IFN- β 和IFN- γ ;肿瘤坏死因子(TNF)诸如TNF- α 和TNF- β ;转化生长因子(TGF)诸如TGF- α 和TGF- β ;集落刺激因子(CSF)诸如粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、红细胞生成素(EPO)、干细胞因子(SCF)和单核细胞趋化和活化因子(MCAF);生长因子(GF)诸如表皮生长因子(EGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、胰岛素样生长因子(IGF)、神经生长因子(NGF)、脑源性神经营养因子(BDNF)、血小板衍生生长因子(PDGF)、血管内皮细胞生长因子(VEGF)、肝细胞生长因子(HGF)、角质形成细胞生长因子(KGF)、血小板生成素(TPO)和骨形态发生蛋白(BMP);和其他多肽因子包括LIF、kit配体(KL)、MPO(髓过氧化物酶)和CRP(C-反应蛋白);COX(环氧化酶)诸如COX-1、COX-2和COX-3、NOS(一氧化氮合成酶)诸如NOS-1、NOS-2和NOS-3;SOCS(细胞因子信号传递抑制因子)诸如CIS、SOCS-1、-2、-3、-4、-5、-6和-7等等。

[0004] 存在两种主要类别的趋化因子,CXC和CC。CXC趋化因子,诸如嗜中性粒细胞活化蛋白-2(NAP-2)和黑色素瘤生长刺激活性蛋白(MGSA)主要趋化嗜中性粒细胞和T淋巴细胞,而CC趋化因子诸如RANTES、巨噬细胞炎性蛋白(MIP)包括MIP-1 α 和MIP-1 β 、角质形成细胞衍生趋化因子(KC)、单核细胞趋化蛋白(MCP-1、MCP-2、MCP-3、MCP-4、和MCP-5)和嗜酸性粒细胞趋化因子(-1和-2)则趋化巨噬细胞、T淋巴细胞、嗜伊红细胞、嗜中性粒细胞、树突状细胞和嗜碱细胞等其他细胞类型。还存在趋化因子淋巴细胞趋化因子-1、淋巴细胞趋化因子-2(两者都是C趋化因子)和fractalkine趋化因子(CX3C趋化因子),其不属于任一主要趋化因子亚家族。

[0005] 尽管已经更好地理解这些信号传递途径的活化,但是对这些途径的调节(包括使用负或正反馈回路)知之甚少。这是重要的,因为一旦细胞已经开始对刺激作出应答,调节应答的强度和持续时间和关闭信号传导是关键。同样期望随情况需要全身地或甚至局部地增加应答强度。

[0006] 脂肪酸衍生物,是有机羧酸类的成员,其包含在人或其他哺乳动物的组织或器官中,并且表现出宽范围的生理活性。一些自然界中发现的脂肪酸衍生物通常具有式(A)中显示的前列腺烷酸骨架:



另一方面,一些合成前列腺素(PG)类似物具有修饰的骨架。基本(primary)PG类根据5元环部分的结构分类为PGA类、PGB类、PGC类、PGD类、PGE类、PGF类、PGG类、PGH类、PGI类和PGJ类,并通过碳链部分的不饱和键的数目和位置进一步分类为下列3种类型:

下标1:13,14- 不饱和 -15-OH

下标2:5,6- 和 13,14- 二不饱和 -15-OH

下标3:5,6-、13,14- 和 17,18- 三不饱和 -15-OH。

[0007] 进一步,根据9-位的羟基的构型,PGF类分类为 α 型(羟基是 α -构型的)和 β 型(羟基是 β -构型的)。

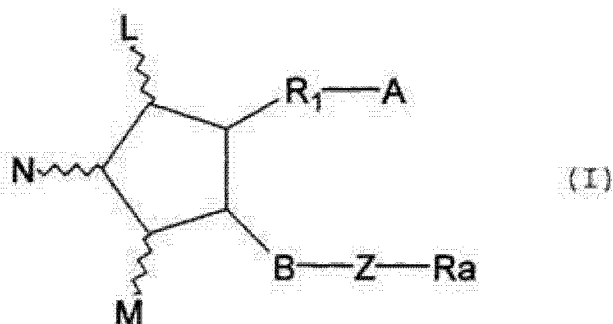
[0008] 已知PG类具有各种药理和生理学活性,例如血管舒张,诱导炎症,血小板聚集,刺激子宫肌肉,刺激肠肌肉,抗-溃疡效果等。

[0009] 前列酮类(Prostones),其在前列腺酸骨架的15位具有氧代基(15-酮型)和在13位与14位之间具有单键且在15位具有氧代基(13,14-二氢-15-酮型),是脂肪酸衍生物,其已知为由基本PG类的代谢期间的酶促作用而自然产生的物质,并且具有一些治疗效果。前列酮类已经公开于美国专利号5,073,569、5,534,547、5,225,439、5,166,174、5,428,062、5,380,709、5,886,034、6,265,440、5,106,869、5,221,763、5,591,887、5,770,759 和 5,739,161 中,这些文献的内容以参考的方式引入本文中。

[0010] 然而,并不知道脂肪酸衍生物如何作用于细胞因子活性和其表达。

[0011] 本发明公开内容

本发明涉及用于调节哺乳动物个体中细胞因子活性的方法,其包括将有效量的式(I)表示的脂肪酸衍生物施用于需要其的个体:

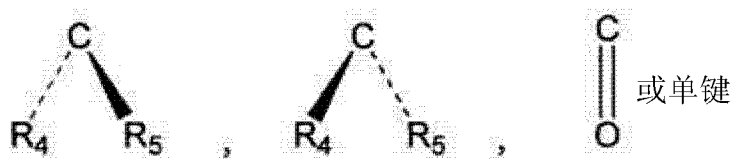


其中L、M和N是氢、羟基、卤素、低级烷基、羟基(低级)烷基、低级烷酰基氧基或氧代,其中L和M中的至少一个是非氢的基团,并且5元环可具有至少一个双键;

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

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

Z 是



其中 R_4 和 R_5 是氢、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 不同时是羟基和低级烷氧基；

R_1 是饱和或不饱和的二价低级或中级脂族烃残基，所述低级或中级脂族烃残基是未取代的或被卤素、低级烷基、羟基、氧代、芳基或杂环基取代，并且脂族烃中的至少一个碳原子任选地被氧、氮或硫替代；并且

Ra 是饱和或不饱和的低级或中级脂族烃残基，所述低级或中级脂族烃残基是未取代的或被卤素、氧代、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）烷基氧基、芳基、芳基氧基、杂环基或杂环-氧基取代；低级烷氧基；低级烷酰基氧基；环（低级）烷基；环（低级）烷基氧基；芳基；芳基氧基；杂环基；杂环-氧基，并且脂族烃中的至少一个碳原子任选地被氧、氮或硫替代。

[0012] 本发明还涉及用于哺乳动物个体中免疫调节的方法，其包括将有效量的式 (I) 表示的脂肪酸衍生物施用于需要其的个体。

[0013] 本发明进一步涉及用于哺乳动物个体中治疗食道炎的方法，其包括将有效量的式 (I) 表示的脂肪酸衍生物施用于需要其的个体。

[0014] 本发明进一步涉及用于调节细胞因子活性、免疫调节或治疗食道炎的药物组合物或组合物，其包含有效量的式 (I) 表示的脂肪酸衍生物。

[0015] 本发明进一步涉及式 (I) 表示的脂肪酸衍生物用于制备药物的用途，所述药物用于调节细胞因子活性、免疫调节或治疗食道炎。

[0016] 本发明进一步涉及式 (I) 表示的脂肪酸衍生物在调节细胞因子活性、免疫调节或治疗食道炎中的用途。

[0017] 在一个实施方案中，本发明提供的细胞因子活性的调节或免疫调节可用于治疗受益于免疫调节的细胞因子介导的疾病或病况。

[0018] 附图概述

图 1 显示化合物 B 对 SOCS-1 基因表达的影响

发明详述

本文使用的脂肪酸衍生物的命名法基于上式 (A) 中表示的前列腺烷酸的编号系统。

[0019] 式 (A) 显示 C-20 脂肪酸衍生物的基本骨架，但本发明不限于具有相同数目碳原子的那些。在式 (A) 中，构成脂肪酸衍生物基本骨架的碳原子编号起始于羧酸（编号 1），并且 α -链中的碳原子朝向 5 元环编号为 2 至 7，环中的碳原子是 8 至 12，并且 ω -链中的碳原子是 13 至 20。当 α -链中碳原子数目降低时，从 2 位开始取消顺次编号；并且当 α -链中碳原子数目增加时，化合物命名为在 2 位具有代替羧基 (C-1) 的各取代基的取代化合物。

类似地,当 ω -链中碳原子数目降低时,从 20 位开始取消顺次编号;并且当 ω -链中碳原子数目增加时,将 21 位或以后的碳原子命名为 20 位的取代基。化合物的立体化学与上式 (A) 的立体化学相同,除非另外指定。

[0020] 通常,PGD、PGE 和 PGF 各自表示在 9 位和 / 或 11 位具有羟基的脂肪酸衍生物,但在本说明书中,它们也包括在 9 位和 / 或 11 位具有并非羟基的取代基的那些。将这种化合物称为 9-脱氧-9-取代的-脂肪酸衍生物或 11-脱氧-11-取代的-脂肪酸衍生物。具有氢代替羟基的脂肪酸衍生物简单地命名为 9-或 11-脱氧-脂肪酸衍生物。

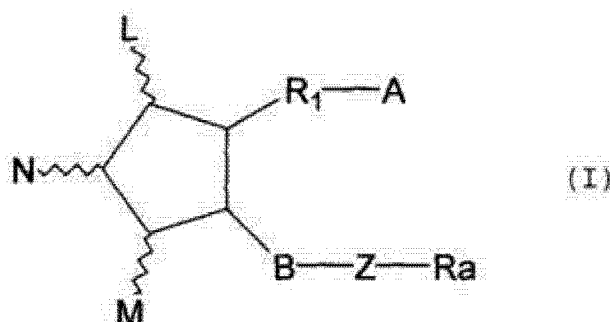
[0021] 如上所述,脂肪酸衍生物的命名法基于前列腺烷酸骨架。在化合物具有与基本 PG 类似的部分结构的情况下,可应用缩写“PG”。因此,将 α -链延长 2 个碳原子、即 α -链中具有 9 个碳原子的脂肪酸衍生物命名为 2-脱羧-2-(2-羧基乙基)-PG 化合物。类似地,将 α -链中具有 11 个碳原子的脂肪酸衍生物命名为 2-脱羧-2-(4-羧基丁基)-PG 化合物。进一步,将 ω -链延长 2 个碳原子、即 ω -链中具有 10 个碳原子的脂肪酸衍生物命名为 20-乙基-PG 化合物。但是,这些化合物可也根据 IUPAC 命名法命名。

[0022] 类似物(包括上述脂肪酸衍生物的取代化合物或衍生物)的实例包括 α -链末端羧基酯化的脂肪酸衍生物; α -链延长的脂肪酸衍生物、其生理上可接受的盐;2 位和 3 位之间具有双键或 5 位和 6 位之间具有三键的脂肪酸衍生物;在 3 位、5 位、6 位、16 位、17 位、18 位、19 位和 / 或 20 位的一个或多个碳原子上具有一个或多个取代基的脂肪酸衍生物;和在 9 位和 / 或 11 位具有低级烷基或羟基(低级)烷基代替羟基的脂肪酸衍生物。

[0023] 根据本发明,在 3 位、17 位、18 位和 / 或 19 位碳原子上的优选的取代基包括具有 1-4 个碳原子的烷基,尤其是甲基和乙基。在 16 位碳原子上的优选的取代基包括低级烷基诸如甲基和乙基、羟基、卤素原子诸如氯和氟、以及芳基氧基诸如三氟甲基苯氧基。在 17 位碳原子上的优选的取代基包括低级烷基诸如甲基和乙基、羟基、卤素原子诸如氯和氟、以及芳基氧基诸如三氟甲基苯氧基。在 20 位碳原子上的优选的取代基包括饱和或不饱和的低级烷基诸如 C_{1-4} 烷基、低级烷氧基诸如 C_{1-4} 烷氧基、以及低级烷氧基烷基诸如 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基。在 5 位碳原子上的优选的取代基包括卤素原子诸如氯和氟。在 6 位碳原子上的优选的取代基包括形成羰基的氧代基团。在 9 位和 11 位碳原子上具有羟基、低级烷基或羟基(低级)烷基取代基的 PG 类的立体化学可为 α 、 β 或其混合物。

[0024] 进一步地,上述类似物或衍生物可具有短于基本 PG 类的 ω -链的 ω -链和在截短的 ω -链末端具有取代基诸如烷氧基、环烷基、环烷基氧基、苯氧基和苯基。

[0025] 本发明中使用的脂肪酸衍生物由式 (I) 表示:



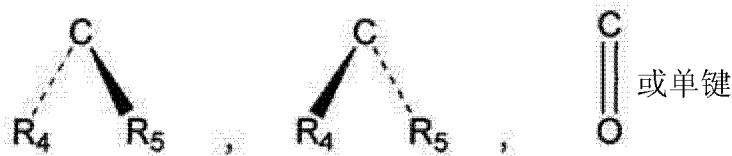
其中 L、M 和 N 是氢、羟基、卤素、低级烷基、羟基(低级)烷基、低级烷酰基氧基或氧代,

其中 L 和 M 中的至少一个是非氢的基团, 并且 5 元环可具有至少一个双键;

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

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

Z 是

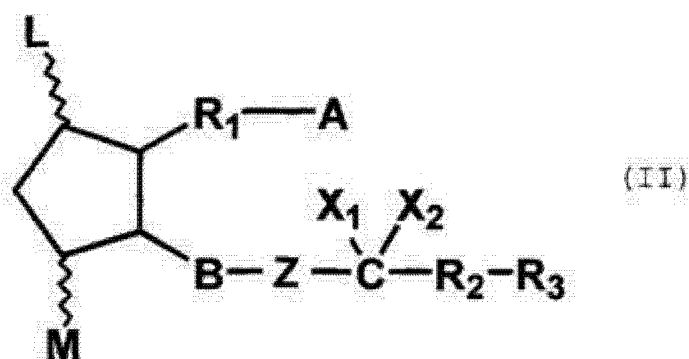


其中 R_4 和 R_5 是氢、羟基、卤素、低级烷基、低级烷氧基或羟基 (低级) 烷基, 其中 R_4 和 R_5 不同时是羟基和低级烷氧基;

R_1 是饱和或不饱和的二价低级或中级脂族烃残基, 所述低级或中级脂族烃残基是未取代的或被卤素、低级烷基、羟基、氧代、芳基或杂环基取代, 并且脂族烃中的至少一个碳原子任选地被氧、氮或硫替代; 并且

R_a 是饱和或不饱和的低级或中级脂族烃残基, 所述低级或中级脂族烃残基是未取代的或被卤素、氧代、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) 烷基氧基、芳基、芳基氧基、杂环基或杂环 - 氧基取代; 低级烷氧基; 低级烷酰基氧基; 环 (低级) 烷基; 环 (低级) 烷基氧基; 芳基; 芳基氧基; 杂环基; 杂环 - 氧基, 并且脂族烃中的至少一个碳原子任选地被氧、氮或硫替代。

[0026] 本发明中使用的优选的化合物由式 (II) 表示:

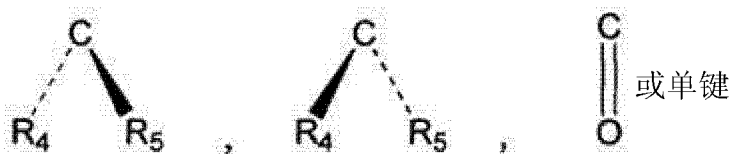


其中 L 和 M 是氢原子、羟基、卤素、低级烷基、羟基 (低级) 烷基、低级烷酰基氧基或氧代, 其中 L 和 M 中的至少一个是非氢的基团, 并且 5 元环可具有一个或多个双键;

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

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

Z 是



其中 R_4 和 R_5 是氢、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 不同时是羟基和低级烷氧基；

X_1 和 X_2 是氢、低级烷基或卤素；

R_1 是饱和或不饱和的二价低级或中级脂族烃残基，所述低级或中级脂族烃残基是未取代的或被卤素、低级烷基、羟基、氧代、芳基或杂环基取代，并且脂族烃中的至少一个碳原子任选地被氧、氮或硫替代；

R_2 是单键或低级亚烷基；并且

R_3 是低级烷基、低级烷氧基、低级烷酰基氧基、环（低级）烷基、环（低级）烷基氧基、芳基、芳基氧基、杂环基或杂环-氧基，并且脂族烃中的至少一个碳原子任选地被氧、氮或硫替代。

[0027] 在上式中，用于 R_1 和 R_a 定义中的术语“不饱和”意图包括单独地、分开地或连续地存在于主和 / 或侧链的碳原子之间的至少一个或多个双键和 / 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表明两个位置中的较低编号表示，并且两个不连续 (distal) 位置之间的不饱和键通过同时表明两个这位置表示。

[0028] 术语“低级或中级脂族烃”指具有 1 至 14 个碳原子（对于侧链优选 1 至 3 个碳原子）和优选地 1 至 10、尤其是 1 至 8 个碳原子的直链或支链烃基。

[0029] 术语“卤素原子”涵盖氟、氯、溴和碘。

[0030] 整个说明书中的术语“低级”意图包括具有 1 至 6 个碳原子的基团，除非另外指定。

[0031] 术语“低级烷基”指含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链饱和烃基，且包括例如，甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基和己基。

[0032] 术语“低级亚烷基”指含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链二价饱和烃基，且包括例如，亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚异丙基、亚丁基、亚异丁基、亚叔丁基、亚戊基和亚己基。

[0033] 术语“低级烷氧基”指低级烷基 -O- 基团，其中低级烷基如上定义。

[0034] 术语“羟基（低级）烷基”指被至少一个羟基取代的如上定义的低级烷基，如羟基甲基、1-羟基乙基、2-羟基乙基和 1-甲基-1-羟基乙基。

[0035] 术语“低级烷酰基氧基”指由式 $RCO-O-$ 表示的基团，其中 $RCO-$ 是如上定义的低级烷基的氧化形成的酰基，诸如乙酰基。

[0036] 术语“环（低级）烷基”指通过如上定义但含有三个或更多个碳原子的低级烷基的环化形成的环基团，并且包括例如，环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0037] 术语“环（低级）烷基氧基”指环（低级）烷基 -O- 基团，其中环（低级）烷基如上定义。

[0038] 术语“芳基”可包括未取代的或取代的芳烃环（优选地单环基团），例如，苯基、甲苯基、二甲苯基。取代基的实例是卤素原子和卤代（低级）烷基，其中卤素原子和低级烷基如上定义。

[0039] 术语“芳基氧基”指由式 $ArO-$ 表示的基团，其中 Ar 是如上定义的芳基。

[0040] 术语“杂环基”可包括单环至三环，优选地单环杂环基，其为 5 至 14、优选地 5 至 10 元环，具有任选地取代的碳原子和 1 至 4、优选地 1 至 3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的 1 或 2 种杂原子。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。该情况下的取代基的实例包括卤素和卤素取代的低级烷基，其中卤素原子和低级烷基如上所述。

[0041] 术语“杂环-氧基”意味着由式 $\text{HcO}-$ 表示的基团，其中 Hc 是如上所述的杂环基。

[0042] 术语 A 的“官能衍生物”包括盐（优选地药学上可接受的盐）、醚、酯和酰胺。

[0043] 适当的“药学上可接受的盐”包括常规应用的无毒性盐，例如与无机碱的盐诸如碱金属盐（诸如钠盐和钾盐）、碱土金属盐（诸如钙盐和镁盐）、铵盐；或与有机碱的盐，例如胺盐（诸如甲胺盐，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（羟基甲基氨基）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（诸如精氨酸盐和赖氨酸盐），四烷基铵盐等。这些盐可通过常规方法，例如由对应的酸和碱或通过盐交换制备。

[0044] 醚的实例包括烷基醚，例如，低级烷基醚诸如甲醚，乙醚，丙醚，异丙醚，丁醚，异丁醚，叔丁醚，戊醚和 1-环丙基乙基醚；和中级或高级烷基醚诸如辛醚，二乙基己基醚，月桂醚和鲸蜡醚；不饱和醚如油醚和亚麻醚；低级烯基醚诸如乙烯醚，烯丙醚；低级炔基醚诸如乙炔醚和丙炔醚；羟基（低级）烷基醚诸如羟基乙基醚和羟基异丙基醚；低级烷氧基（低级）烷基醚诸如甲氧基甲基醚和 1-甲氧基乙基醚；任选地取代的芳基醚诸如苯基醚，甲苯磺酰基醚，叔丁基苯醚，水杨基醚，3,4-二甲氧基苯基醚和苯甲酰胺基苯基醚；和芳基（低级）烷基醚诸如苄醚，三苯甲醚和二苯甲醚。

[0045] 酯的实例包括脂族酯，例如，低级烷基酯诸如甲酯，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；低级烯基酯诸如乙烯酯和烯丙酯；低级炔基酯诸如乙炔酯和丙炔酯；羟基（低级）烷基酯诸如羟基乙基酯；低级烷氧基（低级）烷基酯诸如甲氧基甲基酯和 1-甲氧基乙基酯；和任选地取代的芳基酯如，例如，苯酯，甲苯酯，叔丁基苯基酯，水杨基（salicyl）酯，3,4-二甲氧基苯基酯和苯甲酰胺基苯基酯；和芳基（低级）烷基酯诸如苄酯，三苯甲基酯和二苯甲基酯。

[0046] A 的酰胺是指由式 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 表示的基团，其中 R' 和 R'' 各自是氢、低级烷基、芳基、烷基-或芳基-磺酰基、低级烯基和低级炔基，并且包括例如低级烷基酰胺诸如甲基酰胺、乙基酰胺、二甲基酰胺和二乙基酰胺；芳基酰胺诸如 N-某酰苯胺和 N-某酰基；和烷基-或芳基-磺酰基酰胺诸如甲磺酰基酰胺、乙磺酰基-酰胺和甲苯磺酰基酰胺。

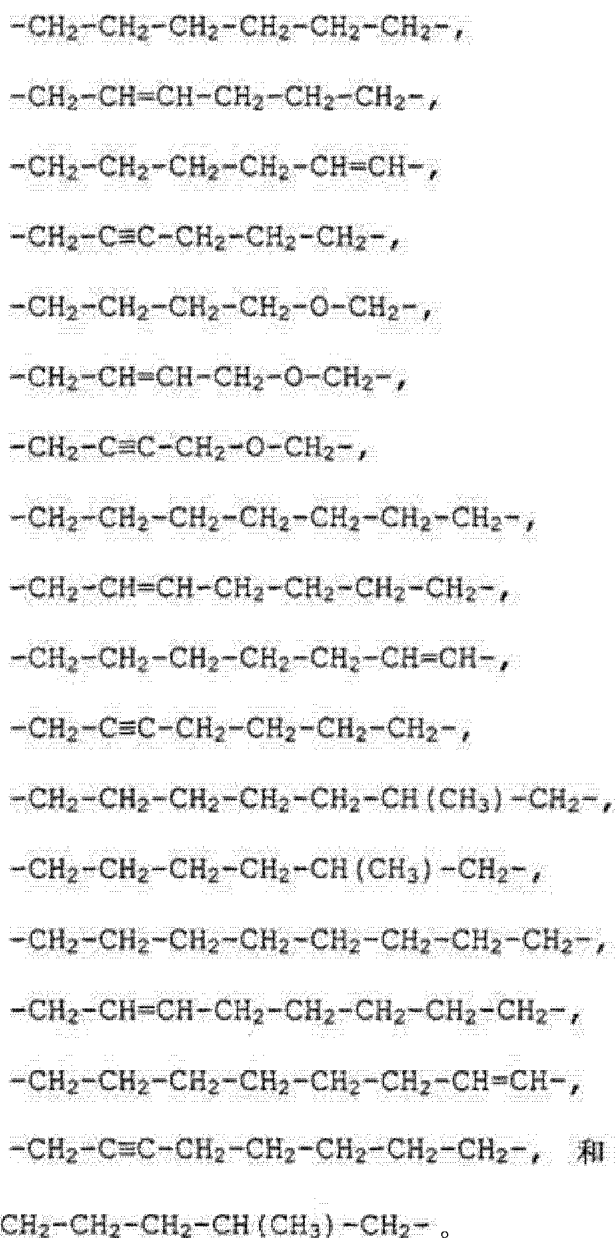
[0047] L 和 M 的优选的实例包括氢、羟基和氧代，并且尤其地，L 和 M 都是羟基或 L 是氧代且 M 是氢或羟基。

[0048] A 的优选的实例是 $-\text{COOH}$ ，其药学上可接受的盐，酯或酰胺。

[0049] X_1 和 X_2 的优选的实例都是卤素原子，并且更优选地，氟原子，即所谓的 16, 16-二氟类型。

[0050] 优选的 R_1 是含有 1-10 个碳原子、优选地 6-10 个碳原子的烃残基。进一步地，脂族烃中的至少一个碳原子任选地被氧、氮或硫替代。

[0051] R_1 的实例包括，例如，下列基团：



[0052] 优选的 Ra 是含有 1-10 个碳原子、更优选地 1-8 个碳原子的烃。Ra 可具有一个或两个具有一个碳原子的侧链。进一步, 脂族烃中至少一个碳原子任选被氧、氮或硫替代。

[0053] 式 (I) 或 (II) 的化合物的实例包括式 (I) 化合物, 其中 Ra 被卤素取代和 / 或 Z 是 C=O;

式 (II) 化合物, 其中 X_1 和 X_2 之一被卤素取代和 / 或 Z 为 C=O;

式 (II) 化合物, 其中 L 为 =O 或 -OH, M 为 H 或 OH, A 为 COOH 或其官能衍生物, B 为 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, Z 为 C=O, X_1 为卤素 (例如, X_1 为 Cl、Br、I 或 F) 或氢, X_2 为卤素 (例如, X_2 为 Cl、Br、I 或 F) 或氢, R_1 为饱和或不饱和的二价直链 C_6 脂族烃残基, R_2 为单键, 并且 R_3 为任选被氧、氮或硫替代的直链或支链低级烷基 (例如, C_{4-6} 烷基);

式 (II) 化合物, 其中 L 为 =O, M 为 OH, A 为 COOH 或其官能衍生物, B 为 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, Z 为 C=O, X_1 为卤素 (例如, X_1 为 Cl、Br、I 或 F) 或氢, X_2 为卤素 (例如, X_2 为 Cl、Br、I 或 F) 或氢, R_1 为饱和或不饱和的二价直链 C_6 脂族烃残基, R_2 为单键, 并且 R_3 为任选被氧、氮或硫替代的直链或支链低级烷基;

式 (II) 化合物, 其中 L 为 =O, M 为 OH, A 为 COOH 或其官能衍生物, B 为 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, Z 为 C=O, X_1 和 X_2 为卤素原子 (例如, X_1 和 X_2 为 Cl、Br、I 或 F), R_1 为饱和或不饱和的二价直链 C_6 脂族烃残基, R_2 为单键, 并且 R_3 为直链或支链低级烷基 (例如, C_4 烷基或 C_5 烷基);

式 (II) 化合物, 其中 L 为 =O, M 为 OH, A 为 COOH 或其官能衍生物, B 为 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, Z 为 C=O, X_1 和 X_2 为氟原子, R_1 为饱和或不饱和的二价直链 C_6 脂族烃残基, R_2 为单键, 并且 R_3 为直链或支链低级烷基 (例如, C_4 烷基或 C_5 烷基); 以及

式 (II) 化合物, 其中 L 为 =O, M 为 H 或 OH, A 为 COOH 或其官能衍生物, B 为 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, Z 为 C=O, X_1 和 X_2 为卤素原子 (例如, X_1 和 X_2 为 Cl、Br、I 或 F), R_1 为饱和或不饱和的二价直链 C_6 脂族烃残基, R_2 为单键, 并且 R_3 为 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 。式 (I) 或 (II) 化合物的上述实例的互变异构体也用于本发明。

[0054] 优选的实施方案的实例是 (-)-7-[(2R, 4aR, 5R, 7aR)-2-(1, 1-二氟戊基)-2-羟基-6-氧代八氢环戊二烯并 [b] 吡喃-5-基] 庚酸 (鲁比前列酮 (lubiprostone))、(-)-7-[(2R, 4aR, 5R, 7aR)-2-[(3S)-1, 1-二氟-3-甲基戊基]-2-羟基-6-氧代八氢环戊二烯并 [b] 吡喃-5-基] 庚酸 (考比前列酮 (cobiprostone))、(+)-(Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3, 5-二羟基-2-(3-氧代癸基) 环戊基] 庚-5-烯酸异丙酯 (异丙基乌诺前列酮) 和 (-)-7-[(1R, 2R)-2-(4, 4-二氟-3-氧代辛基)-5-氧代环戊基] 庚酸, 其互变异构体或其官能衍生物。

[0055] 上式 (I) 和 (II) 中的环和 α -和 / 或 ω 链的构型可与基本 PG 类相同或不同。但是, 本发明也包括具有基本型构型的化合物和非基本型构型的化合物的混合物。

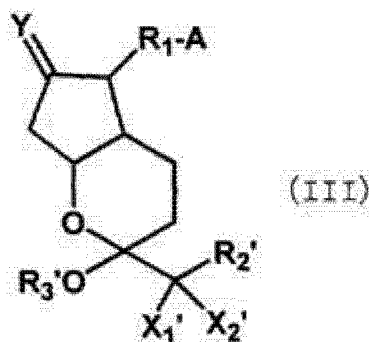
[0056] 在本发明中, 二氢位于 13 和 14 之间和酮基 (=O) 位于 15 位的脂肪酸衍生物可通过 11 位的羟基和 15 位的酮基之间形成半缩醛而处于酮基-半缩醛平衡。

[0057] 例如, 已揭示当 X_1 和 X_2 都是卤素原子、尤其是氟原子时, 化合物含有互变异构体, 为双环化合物。

[0058] 如果上文所述的这种互变异构体存在, 两种互变异构体的比例随分子其余部分的结构或存在的取代基的种类而改变。有时一种异构体可相比于另一异构体占优势地存在。但是, 应理解本发明包括这两种异构体。

[0059] 进一步地, 本发明中使用的脂肪酸衍生物包括双环化合物和其类似物或衍生物。

[0060] 双环化合物由式 (III) 表示



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

X_1' 和 X_2' 是氢、低级烷基或卤素;

Y 是



其中 R_4' 和 R_5' 是氢、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。

[0061] R_1 是饱和或不饱和的二价低级或中级脂族烃残基，所述低级或中级脂族烃残基是未取代的或被卤素、烷基、羟基、氧代、芳基或杂环基取代，并且脂族烃中的至少一个碳原子任选地被氧、氮或硫替代；并且

R_2' 是饱和或不饱和的低级或中级脂族烃残基，所述低级或中级脂族烃残基是未取代的或被卤素、氧代、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）烷基氧基、芳基、芳基氧基、杂环基或杂环-氧基取代；低级烷氧基；低级烷酰基氧基；环（低级）烷基；环（低级）烷基氧基；芳基；芳基氧基；杂环基；杂环-氧基，并且脂族烃中的至少一个碳原子任选地被氧、氮或硫替代。

[0062] R_3' 是氢、低级烷基、环（低级）烷基、芳基或杂环基。

[0063] 而且，虽然本发明中使用的化合物不论存在或不存在异构体都可通过基于酮基-类型的式或名称表示，应指出这种结构或名称并不意在排除半缩醛型化合物。

[0064] 在本发明中，任何异构体诸如各个互变异构体、其混合物、或光学异构体、其混合物、外消旋混合物和其他立体异构体都可用于相同目的。

[0065] 本发明中使用的一些化合物可通过美国专利号 5,073,569、5,166,174、5,221,763、5,212,324、5,739,161 和 6,242,485（这些引用的文献以参考的方式引入本文中）中公开的方法制备。

[0066] 哺乳动物个体可以是任何哺乳动物个体，包括人。化合物可全身性或局部应用。通常，化合物可通过口服施用、鼻内施用、吸入施用、静脉内注射（包括输注）、皮下注射、眼局部施用、直肠内施用、阴道内施用、透皮施用等施用。

[0067] 剂量可以根据动物的品系、年龄、体重、待治疗的症状、期望的治疗效果、施途径、治疗期等而变化。令人满意的效果可以通过每天 1-4 次的全身性施用，或者以 0.00001-500mg/kg/天的量，更优选 0.0001-100mg/kg 的量连续施用来获得。

[0068] 该化合物可以优选配制成适于以常规方式施用的药物组合物。该组合物可以是适于口服施用、鼻内施用、眼局部施用、吸入施用、注射或者灌注的那些，并且它可以是外用药剂、栓剂或者阴道栓剂（pessary）。

[0069] 本发明的组合物可以进一步含有生理学上可接受的添加剂。所述添加剂可以包括与本化合物一起使用的成分诸如赋形剂、稀释剂、填料、溶剂、润滑剂、辅助剂、粘合剂、崩解剂、包衣剂、胶囊化剂、软膏基剂、栓剂基剂、气溶化剂、乳化剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂、张度剂（tonicity agent）、缓冲剂、镇静剂、防腐剂、抗氧化剂、矫味剂、香料、着色剂、功能材料诸如环糊精和生物可降解的聚合物、稳定剂。添加剂是本领域众所周知的，并且可以选自药学一般文献书籍中所述的那些。

[0070] 上文定义的化合物在本发明的组合物中的量可以根据该组合物的制剂而变化，并

且通常可以是 0.000001-10.0%，更优选 0.00001-5.0%，最优选 0.0001-1%。

[0071] 用于口服施用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、粒剂等。该固体组合物可以通过将一种或多种活性成分和至少一种非活性稀释剂混合来制备。该组合物可以进一步含有除了非活性稀释剂以外的添加剂，例如润滑剂、崩解剂和稳定剂。如果需要，片剂和丸剂可以用肠膜或者胃肠膜来包衣。它们可以用两层或更多层来覆盖。它们还可以被吸附到缓释材料，或者进行微胶囊化。另外，该组合物可以借助易于降解的材料诸如明胶来胶囊化。它们可以进一步溶解于适当的溶剂诸如脂肪酸或其甘油单酯、甘油二酯或者甘油三酯中来成为软胶囊。舌下片剂可以用于需要快速作用特性的情况。

[0072] 用于口服施用的液体组合物的实例包括乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酞剂等。所述组合物可以进一步包含常规使用的非活性稀释剂例如纯化水或乙醇。该组合物可以含有除了该非活性稀释剂以外的添加剂诸如辅助剂，例如湿润剂和悬浮剂、增甜剂、香料、香味剂和防腐剂。

[0073] 本发明的组合物可以是喷雾组合物的形式，其含有一种或多种活性成分并可以根据已知的方法来制备。

[0074] 鼻内制剂的实例可以是包含一种或多种活性成分的水性或油性溶液、悬浮液或乳液。对于通过吸入施用活性成分而言，本发明的组合物可处于可以提供气溶胶的悬浮液、溶液或乳液形式，或处于适于干粉吸入的粉剂形式。用于吸入施用的组合物可进一步包括常规应用的推进剂。

[0075] 用于肠胃外施用的本发明的可注射组合物的实例包括无菌水性或非水性溶液、悬浮液和乳液。用于水性溶液或悬浮液的稀释剂可包括，例如，注射用蒸馏水、生理盐水和林格氏溶液。

[0076] 用于溶液和悬浮液的非水性稀释剂可包括，例如，丙二醇、聚乙二醇、植物油诸如橄榄油、醇如乙醇和聚山梨醇酯。所述组合物可进一步包括添加剂诸如防腐剂、湿润剂、乳化剂、分散剂等。它们可如下灭菌：通过例如细菌保留过滤器过滤，与灭菌剂配混，或借助气体或放射性同位素照射灭菌。可注射的组合物可也作为灭菌粉末组合物提供，其在使用前溶解于灭菌溶剂中待用于注射。

[0077] 本发明的外用制剂包括皮肤病学和耳鼻喉学领域中使用的所有外用制剂，其包括软膏剂、乳膏剂、洗剂和喷雾剂。

[0078] 本发明的另一种形式是栓剂或阴道栓剂，其可通过将活性成分混合入常用基剂如在体温下软化的可可脂而制备，并且具有适当软化温度的非离子型表面活性剂可用于改进吸收性。

[0079] 在本发明中，可以将脂肪酸衍生物配制成眼用组合物并且局部施用于患者眼睛。本发明的眼用组合物包括用于眼科领域的眼局部施用的任何剂型，诸如眼用溶液、滴眼剂和眼用软膏。眼用组合物可以根据相关技术领域中的已知的方式进行制备。

[0080] 根据本发明，本发明的脂肪酸衍生物可用于调节细胞因子活性。

[0081] 如本文所使用，术语“调节”的各种形式旨在包括刺激（例如，增加或上调特定应答或活性）和抑制（如，降低或下调特定应答或活性）。

[0082] 如本文所使用，术语“细胞因子”是指影响细胞功能的任何多肽或蛋白，并且是在免疫、炎性、造血、神经、应激或伤口愈合应答方面调节细胞之间相互作用的分子。细胞因子

的实例包括,但不限于,白介素 (IL),包括超过 30 种类型诸如 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-2、-3、-4、-5、-6、-7、-8、-9、-10、-11 至 -37;干扰素 (IFN) 诸如 IFN- α 、IFN- β 和 IFN- γ ;肿瘤坏死因子 (TNF) 诸如 TNF- α 和 TNF- β ;转化生长因子 (TGF) 诸如 TGF- α 和 TGF- β ;集落刺激因子 (CSF) 诸如粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)、巨噬细胞集落刺激因子 (M-CSF)、红细胞生成素 (EPO)、干细胞因子 (SCF) 和单核细胞趋化和活化因子 (MCAF);生长因子 (GF) 诸如表皮生长因子 (EGF)、成纤维细胞生长因子 (FGF)、胰岛素样生长因子 (IGF)、神经生长因子 (NGF)、脑源性神经营养因子 (BDNF)、血小板衍生生长因子 (PDGF)、血管内皮细胞生长因子 (VEGF)、肝细胞生长因子 (HGF)、角质形成细胞生长因子 (KGF)、血小板生成素 (TPO) 和骨形态发生蛋白 (BMP);和其他多肽因子包括 LIF、kit 配体 (KL)、MPO(髓过氧化物酶) 和 CRP(C-反应蛋白);COX(环氧酶) 诸如 COX-1、COX-2 和 COX-3、NOS(一氧化氮合成酶) 诸如 NOS-1、NOS-2 和 NOS-3;SOCS(细胞因子信号传递抑制因子) 诸如 CIS、SOCS-1、-2、-3、-4、-5、-6 和 -7 等等。

[0083] 细胞因子还包括趋化因子,其为诱导趋化性的细胞因子。存在两种主要类别的趋化因子,CXC 和 CC。CXC 趋化因子,诸如嗜中性粒细胞活化蛋白-2(NAP-2) 和黑色素瘤生长刺激活性蛋白(MGSA) 主要趋化嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞,而 CC 趋化因子诸如 RANTES、巨噬细胞炎性蛋白(MIP) 包括 MIP-1 α 和 MIP-1 β 、角质形成细胞衍生趋化因子(KC)、单核细胞趋化蛋白(MCP-1、MCP-2、MCP-3、MCP-4、和 MCP-5) 和嗜酸性粒细胞趋化因子(-1 和 -2) 则趋化巨噬细胞、T 淋巴细胞、嗜伊红细胞、嗜中性粒细胞、树突状细胞和嗜碱细胞等其他细胞类型。还存在趋化因子淋巴细胞趋化因子-1、淋巴细胞趋化因子-2(两者都是 C 趋化因子) 和 fractalkine 趋化因子(CX3C 趋化因子),其不属于任一主要趋化因子亚家族。

[0084] 本发明的脂肪酸衍生物尤其可用于调节 IL-1 β 、IL-6、IL-12、TNF- α 、IFN- γ 、COX2、MPO、KC 和 SOCS-1。

[0085] 如本文所使用,“细胞因子活性”包括细胞因子介导的信号传递和细胞因子表达。分子的“活性”可以描述或指该分子与配体或与受体的结合、催化活性;刺激基因表达或细胞信号传递、分化或成熟的能力;抗原活性、对其他分子活性的调节等。分子的“活性”也可以指调节或维持细胞与细胞相互作用(例如粘附)的活性,或维持细胞结构(例如细胞膜或细胞骨架)的活性。“活性”还可以指比活性,例如[催化活性]/[mg 蛋白]或[免疫活性]/[mg 蛋白]、生物区室(biological compartment)中的浓度等。“增殖活性”包括促进以下、对以下是必要的、或特别与以下相关的活性:例如正常细胞分裂、以及癌症、肿瘤、发育不良、细胞转化、转移和血管生成。

[0086] 在一个实施方案中,本发明的脂肪酸衍生物可用于抑制肠或结肠中细胞因子的表达(例如 IL-12、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的基因或蛋白表达)。

[0087] 在一个实施方案中,本发明的脂肪酸衍生物可用于调节肠或结肠中细胞因子信号传递的抑制因子的表达(如,SOCS 的基因或蛋白表达)。

[0088] 根据本发明,本发明的脂肪酸衍生物可用于免疫调节。所述免疫调节尤其用于治疗细胞因子介导的疾病诸如自身免疫性疾病、神经疾病、炎性疾病、血管生成相关疾病包括肿瘤。

[0089] 如本文所使用,受益于免疫调节的病况包括,例如,但不限于,流产(Abortus habitus)、胃酸缺乏症、自身免疫活性慢性肝炎、急性播散性脑脊髓炎(ADEM)、急性坏死

性出血性白质脑炎、急性和慢性肾功能衰竭、阿狄森氏病、肾上腺功能不全、无丙球蛋白血症、过敏性鼻炎、过敏性血管炎和肉芽肿、斑秃、淀粉样变性病、阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化症 (ALS, Lou Gehrig 氏病)、血管生成、强直性脊柱炎、抗 GBM 肾炎或抗 TBM 肾炎、抗磷脂综合症 (APS)、再生障碍性贫血、关节炎、哮喘、特应性过敏症、特应性皮炎、动脉粥样硬化、再生障碍性贫血、大疱性类天疱疮、心肌症、慢性疲劳综合症、皮炎、自主神经障碍、癫痫、肾小球肾炎、溶血性贫血、肝炎、高血脂症、免疫缺陷、自身免疫性内耳症 (AIED)、自身免疫性淋巴增生综合症 (ALPS)、心肌炎、卵巢炎、胰腺炎、自体免疫嗜中性粒细胞减少 (Autoimmune neutrogenera)、天疱疮 (Pemphigus)/ 类天疱疮 (Pemphigoid)、恶性贫血、结节性多动脉炎 (Polyarteritis nodosa)、多发性肌炎、原发性胆汁性肝硬化 (Primary biliary cirrhosis)、视网膜病变、肉状瘤病、自体免疫血小板减少性紫癜 (ATP)、甲状腺疾病、溃疡性结肠炎、葡萄膜炎、白癜风、轴变和神经元神经病、Balo 病、Berger 氏病、Behcet 氏病、大疱性类天疱疮、心肌症、Castleman 病、Celiac 病 (Coeliac 病)、小脑退化、Chagas 病、慢性哮喘性支气管炎、慢性支气管炎、慢性疲劳免疫功能障碍综合症 (CFIDS)、慢性疲劳综合症、慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病 (CIDP)、慢性阻塞性肺病 (COPD)、具有单克隆丙球蛋白病的慢性神经病变 (Chronic neuropathy with monoclonal gammopathy)、慢性复发性多灶性骨髓炎 (Chronic recurrent multifocal osteomyelitis) (CRMO)、许尔-斯特劳斯综合症、瘢痕性类天疱疮 / 良性粘膜性类天疱疮、典型结节性多发性动脉炎、Cogans 综合症、冷凝集素病、结肠炎、先天性肾上腺增生症、先天性心肌梗死、柯萨奇病毒性心肌炎、颅动脉炎、CREST 综合症、低温导致的疾病 (Cryopathies)、Crohn 氏病、Cushing 氏综合症、Dego 氏病、脱髓鞘性神经病、皮炎、疱疹样皮炎、皮炎、德维克氏病 (视神经脊髓炎)、1 型糖尿病、2 型糖尿病、盘状红斑狼疮、Dressler 氏综合症、伊顿-兰伯特肌无力综合症 (Eaton-Lambert myasthenic syndrome)、湿疹、肺气肿、子宫内膜异位、脑脊髓炎、嗜酸性筋膜炎、获得性大疱性表皮松解症 (Epidermolysis Bullosa Acquisita)、结节性红斑、食道炎或食道损伤包括食道溃疡、原发性混合冷沉球蛋白血症 (Essential mixed cryoglobulinemia)、Evans 综合症、实验性过敏性脑脊髓炎、纤维性肌痛、纤维性肌炎、纤维性肺泡炎、胃炎、巨细胞动脉炎 (颞动脉炎)、肾小球性肾炎、谷蛋白敏感性肠病 (Gluten-sensitive enteropathy)、Goodpasture 氏综合症、格雷夫氏病、格林巴利综合症、Hashimoto 氏病 (桥本氏甲状腺炎)、丙型肝炎病毒、溶血性贫血、过敏性紫癜、肝炎、妊娠疱疹、化脓性汗腺炎、Hughes 综合症、HIV 脑病变、甲状腺功能亢进、低丙种球蛋白血症、特发性肾上腺萎缩、特发性血色素沉着症、特发性膜性肾小球肾炎、特发性肺纤维化、特发性血小板减少性紫癜 (ITP)、IgA 肾病 (IgA 肾炎)、IgG4 相关的硬化病、免疫调节性脂蛋白、包涵体肌炎、炎症性脱髓鞘多发性神经病变、间质性膀胱炎、肠易激综合症、分离的中枢神经系统血管炎、Issacs 氏综合症、青少年关节炎、青少年糖尿病、川崎病、Lambert-Eaton 综合症、白细胞破裂性脉管炎、扁平苔藓、硬化性苔藓 (lichen sclerosus)、木样结膜炎、线性 IgA 病 (LAD)、Lou Gehrig 氏病、类狼疮性肝炎、红斑狼疮、全身性红斑狼疮 (SLE)、狼疮性肾炎、莱姆病、慢性莱姆病、膜性增生性肾小球肾炎 (Membranoproliferative glomerulonephritis)、Meniere 氏病、显微性多血管炎、微小变化肾病、其他血管炎 (Miscellaneous vasculitides)、混合结缔组织病 (MCTD)、Mooren 氏溃疡、局部硬皮症、Mucha-Habermann 病、具有传导阻滞的多灶性运

动神经病变 (Multifocal moter neuropathy with conduction block)、多发性骨髓瘤、多发性硬化症、重症肌无力、肌炎、嗜睡症、肾病综合症、视神经脊髓炎 (Devic 氏病)、神经性肌强直 (Neuromytonia)、嗜中性白血球减少症、眼瘢痕性类天疱疮、视神经炎、眼球阵挛-肌阵挛综合症 (Opsoclonus-myoclonus syndrome)、骨质疏松症、复发性风湿病、PANDAS (链球菌相关的儿童自身免疫性神经精神障碍)、副肿瘤性小脑退化、阵发性夜间血红蛋白尿 (PNH)、帕金森氏病、Parry Romberg 综合症、扁平部睫状体炎 (外周葡萄膜炎)、Parsonnage-Turner 综合症、小儿自身免疫性神经精神障碍、类天疱疮、天疱疮、寻常型天疱疮、外周神经病、静脉周围性脑脊髓炎、恶性贫血、POEMS 综合症、结节性多动脉炎、多腺体自身免疫综合症、风湿性多肌痛 (PMR)、多肌炎、感染后关节炎、心肌梗死后综合症、心包切开后综合症、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、孕酮皮炎、牛皮癣、牛皮癣性关节炎、纯红细胞再生障碍、坏疽性脓皮症、雷诺氏现象、反应性关节炎、反射性交感神经营养不良、Reiter 综合症、复发性多软骨炎、不宁腿综合症、视网膜病变、腹膜后纤维化、风湿热、类风湿关节炎、肉状瘤病、Schmidt 综合症、硬化性胆管炎、巩膜炎、硬皮症、Sjogren 氏综合症、精子与睾丸自身免疫、粘血综合症、僵体综合症、Still 氏病、亚急性甲状腺炎、亚急性细菌性心内膜炎 (SBE)、Susac 氏综合症、Sydenham 舞蹈症、交感性眼炎、并咽喉炎性肾小球肾炎 (Synpharyngitic glomerulonephritis)、全身性红斑狼疮 (SLE)、全身坏死性血管炎、全身性硬化症、高安氏动脉炎、血栓闭塞性脉管炎、血小板减少性紫癜 (TTP)、Tolosa-Hunt 综合症、横贯性脊髓炎、I、II 和 III 型自身免疫性多腺体综合症、溃疡性结肠炎、未分化结缔组织病 (UCTD)、葡萄膜炎、血管炎、水疱性皮炎、白癜风、Wegener 氏肉芽肿、Wilson 氏病、食道癌、胃癌、十二指肠癌、小肠癌、阑尾癌、大肠癌、结肠癌、直肠癌、肛门癌、胰腺癌、肝癌、胆囊癌、脾脏癌、肾癌、膀胱癌、前列腺癌、睾丸癌、子宫癌、卵巢癌、乳腺癌、肺癌和甲状腺癌。

[0090] 本发明的另一个实施方案提供了食道炎或食道损伤的治疗。

[0091] 本文使用的术语“治疗 (treating)”或“治疗 (treatment)”包括预防性和治疗性治疗,以及任何方式的控制诸如预防、护理、状况缓解、状况减轻和进展停滞等。

[0092] 本发明的药物组合物可以含有单一活性成分或两种或更多种活性成分的组合,只要它们不与本发明的目的相悖。例如,可以使用细胞因子包括趋化因子、细胞因子抗体诸如抗 TNF 抗体 (例如,英夫利昔单抗 (infliximab)、阿达木单抗 (adalimumab))、抗-VEGF 抗体 (例如,贝伐单抗 (bevacizumab) 和雷珠单抗 (ranibizumab))、细胞因子受体拮抗剂诸如抗 HER2 抗体 (例如,曲妥珠单抗 (Trastuzumab))、抗 EGF 受体抗体 (例如,西妥昔单抗 (Cetuximab))、抗 VEGF 适配体 (例如,派加他尼 (Pegaptanib)) 和免疫调节剂诸如环孢素、他克莫司 (tacrolimus)、乌苯美司 (ubenimex) 用于联合治疗。

[0093] 在多种活性成分组合时,它们各自的含量可以考虑其治疗效果和安全性适当增加或减少。

[0094] 本文使用的术语“组合”是指将两种或更多种活性成分以单一实体或剂量形式同时地施用于患者,或是将两者作为单独实体同时地或相继地施用给患者而无特定的时间限制,其中这种施用在体内优选同时提供两种组分的治疗有效水平。

[0095] 本发明将参照以下实施例作详细描述,但是这些实施例并非旨在限制本发明的范围。

[0096] 实施例 1

给予雄性 LEW/SsN 大鼠自由获得饮用水中 3% 葡聚糖硫酸钠 (DSS) 以诱导溃疡性结肠炎。将 (-)-7-[(2R, 4aR, 5R, 7aR)-2-[(3S)-1, 1-二氟-3-甲基戊基]-2-羟基-6-氧代八氢环戊二烯并 [b] 吡喃-5-基] 庚酸 (化合物 A) 口服施用于动物, 一天两次, 持续 10 天。将相同量的媒介物施用于对照动物。开始饮用 3% DSS 后 10 天, 处死动物并且切下肠道组织。通过实时聚合酶链式反应技术测量肠道组织中 IL-12、IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的 mRNA 表达。

[0097] 在对照动物中, 饮用 DSS 增加了 IL-12、IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的表达。化合物 A 降低了 DSS- 诱导的溃疡性结肠炎模型动物中增加的 IL-12、IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的表达。

[0098] 表 1 化合物 A 对细胞因子表达的影响

组	IL-12	IL-1 β	IL-6	TNF- α
对照	1.69	90.49	93.88	7.57
化合物A	0.99	54.83	49.25	4.68

[0099] 各值相对于参考基因 (GAPDH) 水平。数据表示为 3 至 4 只动物的平均值 (任意单位)。

[0100] 结果表明本发明化合物调节细胞因子的表达。

[0101] 实施例 2

将服用 NSAID 类的患者随机分配到四个治疗组之一。所有患者接受 500 mg 萘普生 (naproxen), 一天两次。一组接受安慰剂而其他三组分别接受 18、36 或 54 mcg 的化合物 A, 持续 12 周。对于分别接受 18、36 或 54 mcg 化合物 A 的组, 食道炎的发病率分别为 10.0%、6.5% 或 6.5%, 而对于接受安慰剂的组则为 20.0%。

[0102] 结果表明本发明化合物抑制食道炎的发病率。

[0103] 实施例 3

化合物 B 对 DSS- 诱导的结肠炎模型小鼠中的 SOCS-1 表达的影响

方法

实验模型使用 C57/B6J 小鼠 (7-8 周大)。通过持续 7 天施用在饮用水中的 2% 葡聚糖硫酸钠 (DSS) 而诱导结肠炎。从开始 DSS 处理当天开始, 每天一次口服施用十 (10) μ M 的化合物 B ((-)-7-[(2R, 4aR, 5R, 7aR)-2-(1, 1-二氟戊基)-2-羟基-6-氧代八氢环戊二烯并 [b] 吡喃-5-基] 庚酸) 的溶液, 持续 7 天。

[0104] 最后施用后一天, 处死动物并且切除结肠。从结肠组织提取 mRNA 后, 用管家基因 GAPDH 作为参考进行 SOCS-1 的实时 PCR 分析。

[0105] 结果

在 2% DSS 治疗的动物中, 与正常动物相比, 观察到 SOCS-1 基因的过表达。化合物 B 治疗降低了该过表达 (参见图 1)。

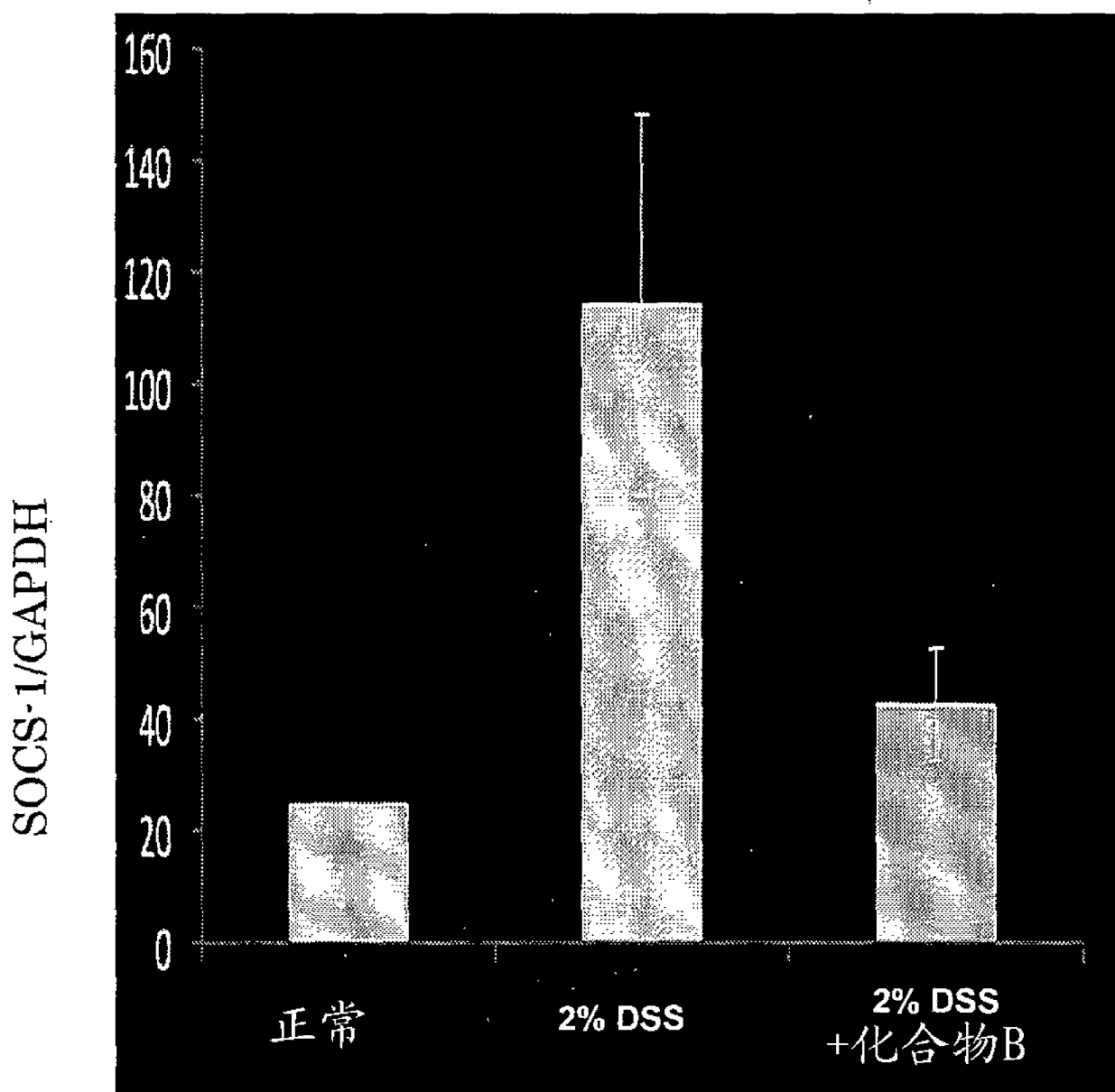


图 1