

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880023351.7

[51] Int. Cl.

A61K 31/557 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

[43] 公开日 2010 年 3 月 31 日

[11] 公开号 CN 101686984A

[51] Int. Cl. (续)

C07C 405/00 (2006.01)

[22] 申请日 2008.7.3

[21] 申请号 200880023351.7

[30] 优先权

[32] 2007.7.3 [33] US [31] 60/929,557

[32] 2008.3.18 [33] US [31] 61/037,517

[86] 国际申请 PCT/JP2008/062437 2008.7.3

[87] 国际公布 WO2009/005172 英 2009.1.8

[85] 进入国家阶段日期 2010.1.4

[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

代理人 刘健 黄可峻

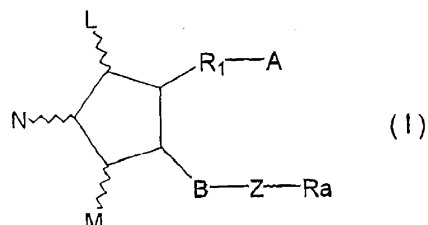
权利要求书 6 页 说明书 17 页

[54] 发明名称

NSAID 与前列腺素化合物的药物组合

[57] 摘要

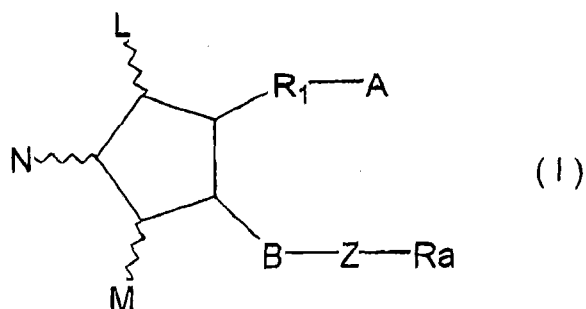
本发明提供了包含 NSAID 和式(I)的前列腺素化合物的药物组合。本发明的组合可用于 NSAID 应用的适应症例如疼痛、阿尔茨海默病和癌症。



1. 用于治疗作为 NSAID 应用的一种适应症的病症或疾病的药物组合, 所述药物组合包含

(a) NSAID, 和

(b) 式(I)代表的前列腺素(PG)化合物:

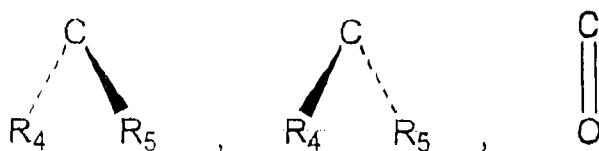


其中 L、M 和 N 是氢、羟基、卤素、低级烷基、羟基(低级)烷基、低级烷酰氧基或氧代基, 其中 L 和 M 当中至少有一个不是氢, 并且所示 5 元环可具有至少一个双键;

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



或单键

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 是饱和或不饱和二价低级或中级脂族烃残基, 所述脂族烃残基是未取代的或者被卤素、烷基、羟基、氧代基、芳基或杂环基取代, 并且该脂族烃中的至少一个碳原子任选被氧、氮或硫替代; 并且

R_a 是饱和或不饱和低级或中级脂族烃残基, 所述脂族烃残基是未取代的或者被以下基团取代: 卤素、氧代基、羟基、低级烷基、低级烷氧基

基、低级烷酰氧基、环(低级)烷基、环(低级)烷氧基、芳基、芳氧基、杂环基或杂环氧基；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；杂环氧基，条件是：Ra被卤素取代，或者Z是C=O。

2. 权利要求1的组合，其中所述组合是用于治疗疼痛。

3. 权利要求2的组合，其中所述疼痛是慢性疼痛。

4. 权利要求1的组合，其中所述组合是用于治疗阿尔茨海默病。

5. 权利要求1的组合，其中所述组合是用于治疗癌症。

6. 权利要求1-5任一项的组合，其中所述前列腺素化合物是16-单或二卤代-前列腺素化合物。

7. 权利要求1-5任一项的组合，其中所述前列腺素化合物是15-酮基-前列腺素化合物。

8. 权利要求1-5任一项的组合，其中所述前列腺素化合物是13,14-二氢-16-单或二卤代-前列腺素化合物。

9. 权利要求1-5任一项的组合，其中所述前列腺素化合物是13,14-二氢-15-酮基-前列腺素化合物。

10. 权利要求1-5任一项的组合，其中所述前列腺素化合物是13,14-二氢-15-酮基-16-单或二卤代-前列腺素化合物。

11. 权利要求1-5任一项的组合，其中所述前列腺素化合物是13,14-二氢-16-单或二氟-前列腺素化合物。

12. 权利要求1-5任一项的组合，其中所述前列腺素化合物是15-酮基-16-单或二氟-前列腺素化合物。

13. 权利要求1-5任一项的组合，其中所述前列腺素化合物是13,14-二氢-15-酮基-16-单或二氟-前列腺素化合物。

14. 权利要求1-5任一项的组合，其中所述前列腺素化合物是13,14-二氢-16-单或二卤代-前列腺素E化合物。

15. 权利要求1-5任一项的组合，其中所述前列腺素化合物是15-酮基-16-单或二卤代-前列腺素E化合物。

16. 权利要求1-5任一项的组合，其中所述前列腺素化合物是13,14-二氢-15-酮基-16-单或二卤代-前列腺素E化合物。

17. 权利要求1-5任一项的组合，其中所述前列腺素化合物是13,14-二氢-16,16-二氟-前列腺素E₁化合物。

18. 权利要求 1-5 任一项的组合,其中所述前列腺素化合物是 13,14-二氢-15-酮基-前列腺素 E₁ 化合物。

19. 权利要求 1-5 任一项的组合,其中所述前列腺素化合物是 13,14-二氢-15-酮基-16,16-二氟-前列腺素 E₁ 化合物或 13,14-二氢-15-酮基-16,16-二氟-18-甲基-前列腺素 E₁ 化合物。

20. 权利要求 1-5 任一项的组合,其中所述前列腺素化合物是 13,14-二氢-15-酮基-16,16-二氟-前列腺素 E₁ 或 13,14-二氢-15-酮基-16,16-二氟-18-甲基-前列腺素 E₁。

21. 权利要求 1-20 任一项的组合,其中所述 NSAID 选自水杨酸类药物、消炎痛、氟比洛芬、双氯芬酸、酮洛来克、萘普生、吡罗昔康、泰布芬隆、布洛芬、依托度酸、萘丁美酮、替尼达普、阿氯芬酸、安替比林、氨基比林、安乃近、氨基吡喃酮、保泰松、氯非宗、羟保松、prexazone、阿扎丙宗、苄达明、布可隆、辛可芬、烟甲氯灭酸、diltrazol、嘧吡唑、非诺洛芬、弗洛非宁、氟芬那酸、甘氨苯喹、吲哚布洛芬、酮基布洛芬、甲氯芬那酸、甲芬那酸、氟尼酸、非那西丁、salidifamides、舒林酸、舒洛芬、托美汀、其可药用盐及其混合物。

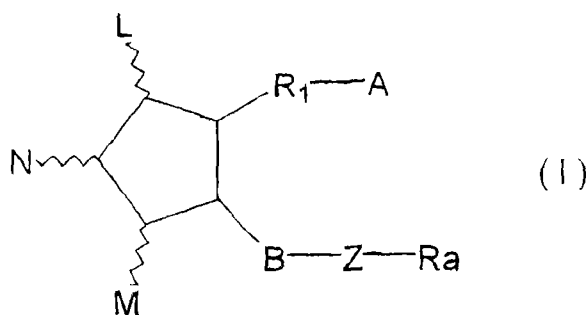
22. 权利要求 21 的组合,其中所述 NSAID 是萘普生。

23. 权利要求 1-22 任一项的组合,其中所述组合是用于同时、分开或顺序使用。

24. 药物组合,所述药物组合包含

(a) NSAID, 和

(b) 式(I)代表的前列腺素(PG)化合物:



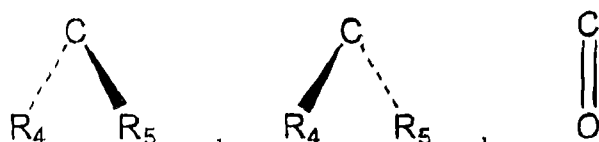
其中 L、M 和 N 是氢、羟基、卤素、低级烷基、羟基(低级)烷基、低级烷酰氧基或氧代基,其中 L 和 M 当中至少有一个不是氢,并且所

示 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



或单键

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 是饱和或不饱和二价低级或中级脂族烃残基, 所述脂族烃残基是未取代的或者被卤素、烷基、羟基、氧代基、芳基或杂环基取代, 并且该脂族烃中的至少一个碳原子任选被氧、氮或硫替代; 并且

R_a 是饱和或不饱和低级或中级脂族烃残基, 所述脂族烃残基是未取代的或者被以下基团取代: 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, 条件是: R_a 被卤素取代, 或者 Z 是 $\text{C}=\text{O}$ 。

25. 权利要求 24 的组合, 其中所述前列腺素化合物是 16-单或二卤代-前列腺素化合物。

26. 权利要求 24 的组合, 其中所述前列腺素化合物是 15-酮基-前列腺素化合物。

27. 权利要求 24 的组合, 其中所述前列腺素化合物是 13,14-二氢-16-单或二卤代-前列腺素化合物。

28. 权利要求 24 的组合, 其中所述前列腺素化合物是 13,14-二氢-15-酮基-前列腺素化合物。

29. 权利要求 24 的组合, 其中所述前列腺素化合物是 13,14-二氢-15-酮基-16-单或二卤代-前列腺素化合物。

30. 权利要求 24 的组合,其中所述前列腺素化合物是 13,14-二氢-16-单或二氟-前列腺素化合物。

31. 权利要求 24 的组合,其中所述前列腺素化合物是 15-酮基-16-单或二氟-前列腺素化合物。

32. 权利要求 24 的组合,其中所述前列腺素化合物是 13,14-二氢-15-酮基-16-单或二氟-前列腺素化合物。

33. 权利要求 24 的组合,其中所述前列腺素化合物是 13,14-二氢-16-单或二卤代-前列腺素 E 化合物。

34. 权利要求 24 的组合,其中所述前列腺素化合物是 15-酮基-16-单或二卤代-前列腺素 E 化合物。

35. 权利要求 24 的组合,其中所述前列腺素化合物是 13,14-二氢-15-酮基-16-单或二卤代-前列腺素 E 化合物。

36. 权利要求 24 的组合,其中所述前列腺素化合物是 13,14-二氢-16,16-二氟-前列腺素 E₁ 化合物。

37. 权利要求 24 的组合,其中所述前列腺素化合物是 13,14-二氢-15-酮基-前列腺素 E₁ 化合物。

38. 权利要求 24 的组合,其中所述前列腺素化合物是 13,14-二氢-15-酮基-16,16-二氟-前列腺素 E₁ 化合物或 13,14-二氢-15-酮基-16,16-二氟-18-甲基-前列腺素 E₁ 化合物。

39. 权利要求 24 的组合,其中所述前列腺素化合物是 13,14-二氢-15-酮基-16,16-二氟-前列腺素 E₁ 或 13,14-二氢-15-酮基-16,16-二氟-18-甲基-前列腺素 E₁。

40. 权利要求 24-39 任一项的组合,其中所述 NSAID 选自水杨酸类药物、消炎痛、氟比洛芬、双氯芬酸、酮洛来克、萘普生、吡罗昔康、泰布芬隆、布洛芬、依托度酸、萘丁美酮、替尼达普、阿氯芬酸、安替比林、氨基比林、安乃近、氨基吡喃酮、保泰松、氯非宗、羟保松、prexazone、阿扎丙宗、苧达明、布可隆、辛可芬、烟甲氯灭酸、ditrazol、嘧吡唑、非诺洛芬、弗洛非宁、氟芬那酸、甘氨酸、吲哚布洛芬、酮基布洛芬、甲氯芬那酸、甲芬那酸、氟尼酸、非那西丁、salidifamides、舒林酸、舒洛芬、托美汀、其可药用盐及其混合物。

41. 权利要求 40 的组合,其中所述 NSAID 是萘普生。

42. 权利要求 24-41 任一项的组合,其中所述组合是用于同时、分

开或顺序使用。

43. 药物组合物，所述药物组合物包含权利要求 1-42 任一项所述的组合与可药用赋形剂。

44. 权利要求 43 的组合物，其中所述可药用赋形剂是口服可接受的。

45. 商品包装，所述包装包含权利要求 1-42 任一项所述的组合以及关于其同时、分开或顺序使用的说明书。

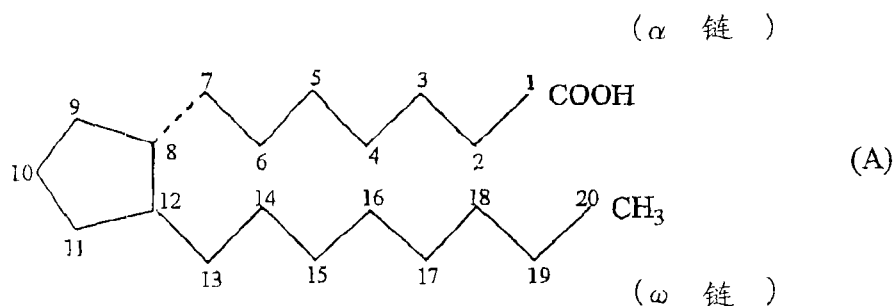
NSAID 与前列腺素化合物的药物组合

发明领域

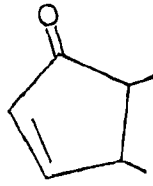
本发明涉及包含 NSAID 和特定前列腺素化合物的药物组合。

在全世界范围内，非甾类抗炎药物(NSAID)是用于治疗各种病因的疼痛的最常用的处方药物。常用的 NSAID 包括舒林酸、萘普生、消炎痛、甲芬那酸、双氯芬酸、非诺洛芬和二氟尼柳。最近，已经考虑使用 NSAID 来治疗和预防阿尔茨海默病(Trends Pharmacol Sci. 28(10), 536-543, 2007)。此外，NSAID 能够通过抑制环加氧酶-2 (COX-2)来降低癌症的风险，并且在结肠癌、直肠癌、食道癌、胃癌、胰腺癌、乳腺癌、肺癌和膀胱癌中表现出保护作用，这意味着 NSAID 在所有这些不同癌症中具有共同作用机理(BMC Cancer 2003, 3:28 和 Annals of Internal Medicine 146(5), 376-389, 2007)。尽管 NSAID 具有治疗有益作用，但是它们的应用通常由于胃肠道(GI)副作用例如胃炎和胃溃疡的风险增加而受到限制。

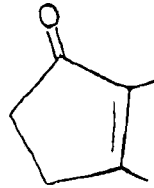
前列腺素(下文中称为 PG)是有机羧酸类化合物的成员，其包含在人或其他哺乳动物的组织或器官内，并且表现出多种生理活性。天然存在的 PG (原始 PG)一般具有如式(A)所示的前列烷酸骨架：



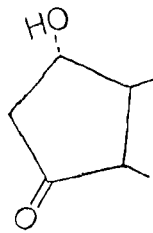
根据结构以及 5 元环上的取代基，PG 被分为几种类型，例如，A 系列前列腺素(PGA)；



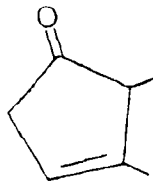
B 系列前列腺素(PGB);



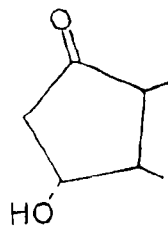
C 系列前列腺素(PGC);



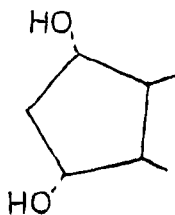
D 系列前列腺素(PGD);



E 系列前列腺素(PGE);



F 系列前列腺素(PGF);



等。此外，它们被分类为含有 13,14-双键的 PG₁；含有 5,6-和 13,14-双键的 PG₂；以及含有 5,6-、13,14-和 17,18-双键的 PG₃。已知 PG 具有多种药理和生理活性，例如血管舒张，诱导炎症，血小板聚集，刺激子宫肌肉，刺激肠肌肉活动，抗溃疡作用等。

U.S. 专利 5,225,439、5,166,174、5,284,858、5,428,062、5,380,709、5,876,034 和 6,265,440 描述了一些能有效用于治疗溃疡例如十二指肠溃疡和胃溃疡的前列腺素 E 化合物。

Ueno 等人的 U.S. 专利 5,317,032 描述了前列腺素类似物 athartics，包括二环互变异构体的存在，并且 Ueno 的 U.S. 专利 6,414,016 描述了具有作为抗便秘剂的显著活性的二环互变异构体。被一个或多个卤素原子取代的二环互变异构体可以以小剂量用于缓减便秘。尤其是在 C-16 位具有氟原子时，可以以小剂量用于缓减便秘。

Ueno 等人的 U.S. 专利 7064148 描述了前列腺素化合物打开和激活氯离子通道，尤其是 CIC 通道，更尤其是 CIC-2 通道。

Ueno 的 U.S 专利公开 2003/0166632 描述了 CIC-2 通道打开剂，其能有效用于治疗对于 CIC-2 通道打开有反应的疾病或病症。

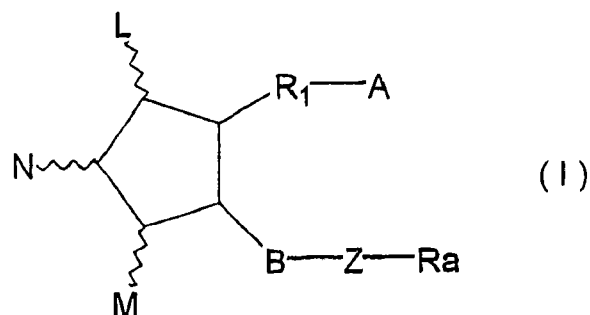
Ueno 等人的 U.S. 专利公开 2003/0119898 描述了用于治疗 and 预防便秘的卤代前列腺素类似物的特定组合物。

Ueno 等人的 U.S. 专利公开 2004/0138308 描述了氯离子通道打开剂，尤其是前列腺素化合物，其可用于治疗腹部不适，以及用于治疗功能性胃肠道障碍，例如肠易激性综合征和功能性消化不良。

发明公开

本发明涉及药物组合，所述药物组合包含：

- (a) NSAID 和
- (b) 式(I)代表的前列腺素(PG)化合物：

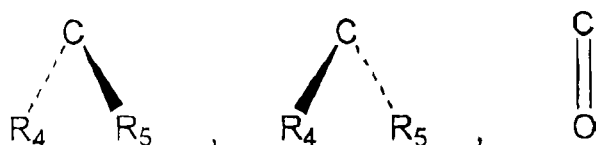


其中 L、M 和 N 是氢、羟基、卤素、低级烷基、羟基(低级)烷基、低级烷酰氧基或氧代基, 其中 L 和 M 当中至少有一个不是氢, 并且所示 5 元环可具有至少一个双键;

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



或单键

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 是饱和或不饱和二价低级或中级脂族烃残基, 所述脂族烃残基是未取代的或者被卤素、烷基、羟基、氧代基、芳基或杂环基取代, 并且该脂族烃中的至少一个碳原子任选被氧、氮或硫替代; 并且

R_a 是饱和或不饱和低级或中级脂族烃残基, 所述脂族烃残基是未取代的或者被以下基团取代: 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, 条件是: R_a 被卤素取代, 或者 Z 是 $\text{C}=\text{O}$ 。

通过将 NSAID 与式(I)的 PG 化合物组合, NSAID 的作用增强和/或 NSAID 的不利副作用例如溃疡形成被良好地抑制。

尤其是，本发明还涉及药物组合，所述药物组合包含：

- (a) 萘普生，和
- (b) 式(I)所示前列腺素(PG)化合物。

本发明的另一个方面提供了药物组合物，所述组合物包含：

- (a) 药物有效量的 NSAID 例如萘普生，和
 - (b) 药物有效量的式(I)所示前列腺素(PG)化合物
- 以及可药用赋形剂。

根据本发明，组合物可以配制成分隔的剂型，所述剂型分别包含单独的活性组分，或者配制成包含两种活性组分的单一剂型。

此外，本发明提供了治疗作为 NSAID 应用的一种适应症的病症或疾病的方法，所述方法包括给有此需要的患者施用以下成分的组合：

- (a) 药物有效量的 NSAID 例如萘普生，和
- (b) 药物有效量的式(I)所示前列腺素(PG)化合物。

根据本发明，(a)和(b)化合物可以同时、分开或顺序给药。

发明详述

(a) NSAID

NSAID 选自但不限于：水杨酸类药物、消炎痛、氟比洛芬、双氯芬酸、酮洛来克、萘普生、吡罗昔康、泰布芬隆、布洛芬、依托度酸、萘丁美酮、替尼达普、阿氯芬酸、安替比林、氨基比林、安乃近、氨基吡喃酮、保泰松、氯非宗、羟保松、prexazone、阿扎丙宗、苄达明、布可隆、辛可芬、烟甲氯灭酸、dltazol、噻吡唑、非诺洛芬、弗洛非宁、氟芬那酸、甘氨酸苯喹、吲哚布洛芬、酮基布洛芬、甲氯芬那酸、甲芬那酸、氟尼酸、非那西丁、salidifamides、舒林酸、舒洛芬、托美汀、其可药用盐及其混合物。NSAID 的优选实例是萘普生。

(b) 式(I)化合物

本文所用的前列腺素化合物的命名是基于在上面式(A)中显示的前列腺烷酸的编号系统。

式(A)显示了 C-20 碳原子的基本骨架，但是本发明不限于具有相同碳原子数目的那些化合物。在式(A)中，构成 PG 化合物的基本骨架的碳原子的编号在羧酸处开始(编为 1 位)，并且 α -链中的碳原子朝着 5 元环编为 2-7 位，该环中的原子编为 8-12 位， ω -链中的原子编为 13-20 位。

当 α -链中的碳原子数目减少时,在从 2-位开始的顺序中,该编号被删除;并且当 α -链中的碳原子数目增加时,化合物被命名为在 2-位具有各取代基以替代羧基(C-1)的取代的化合物。类似地。当 ω -链中的碳原子数目减少时,在从 20-位开始的顺序中,该编号被删除;并且当 ω -链中的碳原子数目增加时,超过 20-位的碳原子被命名为取代基。除非另有说明,化合物的立体化学与上面式(A)所示的立体化学相同。

通常,每一术语 PGD、PGE 和 PGF 代表在 9-位和/或 11-位具有羟基的 PG 化合物,但是在本说明书中,这些术语还包括在 9-位和/或 11-位具有不是羟基的取代基的化合物。这样的化合物称为 9-去羟基-9-取代的-PG 化合物或者 11-去羟基-11-取代的-PG 化合物。具有氢以替代羟基的 PG 化合物简称为 9-或 11-去氧-PG 化合物。

如上所述,PG 化合物的命名是基于前列腺烷酸骨架。然而,当化合物具有与前列腺素类似的部分结构时,可以使用“PG”的缩写。因此,其中 α -链延长了 2 个碳原子,也就是在 α -链中具有 9 个碳原子的 PG 化合物命名为 2-去羧基-2-(2-羧基乙基)-PG 化合物。类似地,在 α -链中具有 11 个碳原子的 PG 化合物命名为 2-去羧基-2-(4-羧基丁基)-PG 化合物。此外,其中 ω -链延长了 2 个碳原子,也就是在 ω -链中具有 10 个碳原子的 PG 化合物命名为 20-乙基-PG 化合物。然而,这些化合物也可以根据 IUPAC 命名法则进行命名。

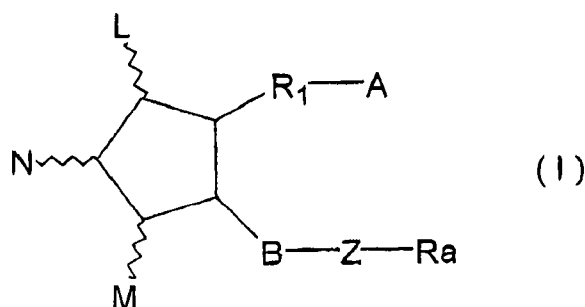
类似物(包括取代的衍生物)或衍生物的实例包括其中在 α -链末端的羧基被酯化的 PG 化合物; α -链延长的化合物;其生理可接受的盐;在 2-3 位具有双键或者在 5-6 位具有三键的化合物,在 3、5、6、16、17、18、19 和/或 20 位具有取代基的化合物,以及在 9 和/或 11 位具有低级烷基或羟基(低级)烷基以替代羟基的化合物。

根据本发明,在 3、17、18 和/或 19 位的优选取代基包括具有 1-4 个碳原子的烷基,尤其是甲基和乙基。在 16-位的优选取代基包括低级烷基例如甲基和乙基,羟基,卤素原子例如氯和氟,以及芳氧基例如三氟甲基苯氧基。在 17-位的优选取代基包括低级烷基例如甲基和乙基,羟基,卤素原子例如氯和氟,芳氧基例如三氟甲基苯氧基。在 20-位的优选取代基包括饱和或不饱和低级烷基例如 C1-4 烷基,低级烷氧基例如 C1-4 烷氧基,和低级烷氧基烷基例如 C1-4 烷氧基-C1-4 烷基。在 5-位的优选取代基包括卤素原子例如氯和氟。在 6-位的优选取代基包括形

成羰基的氧代基。在 9 和/或 11-位具有羟基、低级烷基或羟基(低级)烷基取代基的 PG 化合物可以是 α 、 β 或其混合物。

此外,上述类似物或衍生物可以是在 ω -链末端具有烷氧基、环烷基、环烷基氧基、苯氧基或苯基的化合物,其中该 ω -链短于原始 PG。

在本发明中使用的特定前列腺素化合物由式(I)代表:

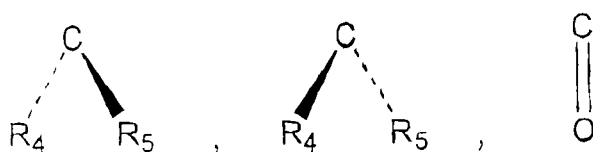


其中 L、M 和 N 是氢、羟基、卤素、低级烷基、羟基(低级)烷基、低级烷酰氧基或氧代基,其中 L 和 M 当中至少有一个不是氢,并且所示 5 元环可具有至少一个双键;

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



或单键,

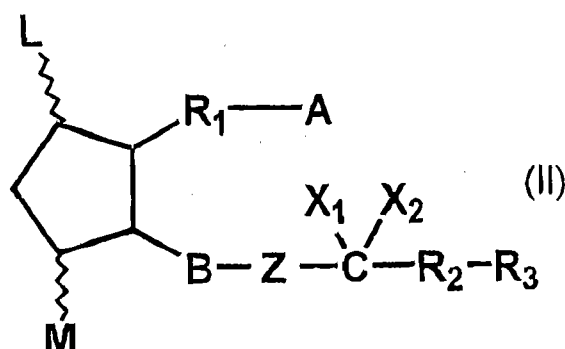
其中 R_4 和 R_5 是氢、羟基、卤素、低级烷基、低级烷氧基或羟基(低级)烷基,其中 R_4 和 R_5 不同时是羟基和低级烷氧基;

R_1 是饱和或不饱和二价低级或中级脂族烃残基,所述脂族烃残基是未取代的或者被卤素、烷基、羟基、氧代基、芳基或杂环基取代,并且该脂族烃中的至少一个碳原子任选被氧、氮或硫替代;并且

R_a 是饱和或不饱和低级或中级脂族烃残基,所述脂族烃残基是未取代的或者被以下基团取代: 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，条件是：Ra 被卤素取代，或者 Z 是 C=O。

用于本发明的优选化合物由式(II)代表：

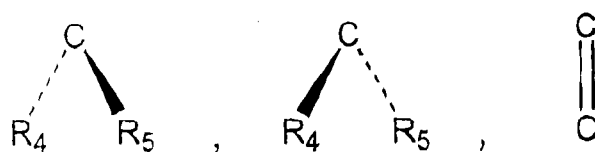


其中 L 和 M 是氢原子、羟基、卤素、低级烷基、羟基(低级)烷基、低级烷酰氧基或氧代基，其中 L 和 M 当中至少有一个不是氢，并且所述 5 元环可具有一个或多个双键；

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



或单键

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 是饱和或不饱和二价低级或中级脂族烃残基，所述脂族烃残基是未取代的或者被卤素、烷基、羟基、氧代基、芳基或杂环基取代，并且该脂族烃中的至少一个碳原子任选被氧、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，条件是： X_1 和 X_2 中的一个被卤素取代，或者 Z 是 $C=O$ 。

在上式中，在 R_1 和 R_a 的定义中，术语“不饱和”旨在包括至少一个或多个双键和/或三键，所述双键和/或三键单独地、独立地或连续存在于主链和/或侧链的碳原子之间。根据常用命名法则，在两个连续位置之间的不饱和键通过指出两个位置的较低编号来表示，在两个远端位置之间的不饱和键通过指出两个位置来表示。

术语“低级或中级脂族烃”是指具有 1-14 个碳原子(对于侧链，1-3 个碳原子是优选的)，优选 1-10 个碳原子，尤其是 1-8 个碳原子的直链或支链烃基。

术语“卤素原子”包括氟、氯、溴和碘。

除非另有说明，否则在本说明书中，术语“低级”旨在包括具有 1-6 个碳原子的基团。

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

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

术语“低级烷氧基”是指低级烷基-O-，其中低级烷基如上所定义。

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

术语“低级烷酰氧基”是指由式 $RCO-O-$ 代表的基团，其中 $RCO-$ 是通过将如上所定义的低级烷基氧化而形成的酰基，例如乙酰基。

术语“环(低级)烷基”是指通过如上所定义的，但是含有 3 个或更多个碳原子的如上所定义的低级烷基的环合而形成的环状基团，并且包括例如环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

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

术语“芳基”可包括未取代或取代的芳族烃环(优选单环基团),例如苯基、甲苯基、二甲苯基。取代基的实例卤素原子和卤代(低级)烷基,其中卤素原子和低级烷基如上所定义。

术语“芳氧基”是指由式 ArO- 代表的基团,其中 Ar 是如上所定义的芳基。

术语“杂环基”可包括单环至三环,优选单环杂环基,所述杂环基是 5-14 元,优选 5-10 元环,所述环具有任选取代的碳原子和 1-4 个,优选 1-3 个一种或两种选自氮原子、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、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、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、吲哚基、苯并噻吩基、喹啉基、异喹啉基、嘌呤基、喹唑啉基、咔唑基、吡啶基、菲啶基、苯并咪唑基、苯并咪唑啉基、苯并噻唑基、苯并噻嗪基。对于杂环基,取代基的实例包括卤素原子以及卤素取代的低级烷基,其中其中卤素原子和低级烷基如上所述。

术语“杂环氧基”是指由式 HcO- 代表的基团,其中 Hc 是如上所述的杂环基。

术语 A 的“官能衍生物”包括盐(优选可药用盐)、醚、酯和酰胺。

合适的“可药用盐”包括常用的无毒盐,例如与无机碱形成的盐,例如碱金属盐(例如钠盐和钾盐),碱土金属盐(例如钙盐和镁盐),铵盐;或与有机碱形成的盐,例如胺盐(例如甲基胺盐、二甲基胺盐、环己基胺盐、苄基胺盐、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(例如精氨酸盐和赖氨酸盐),四烷基铵盐等。这些盐可以通过常规方法制得,例如通过盐交换而由相应的酸和碱制得。

醚的实例包括烷基醚,例如低级烷基醚例如甲基醚、乙基醚、丙基醚、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;和中级或高级烷基醚例如辛基醚、二乙基己基醚、月桂基醚和鲸蜡基醚;不饱和醚例如油基醚和亚麻基醚;低级链烯基醚例如乙烯基醚、烯丙基醚;低级炔基醚例如乙炔基醚和丙炔基醚;羟基(低级)烷基醚例如羟基乙基醚和羟基异丙基醚;低级烷氧基(低级)烷基醚例如甲氧基甲

基醚和 1-甲氧基乙基醚；任选取代的芳基醚例如苯基醚、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)烷基醚例如苄基醚、三苯甲基醚和二苯甲基醚。

酯的实例包括脂族酯，例如低级烷基酯例如甲基酯、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；低级链烯基酯例如乙烯基酯和烯丙基酯；低级炔基酯例如乙炔基酯和丙炔基酯；羟基(低级)烷基酯例如羟基乙基酯；低级烷氧基(低级)烷基酯例如甲氧基甲基酯和 1-甲氧基乙基酯；和任选取代的芳基酯例如苯基酯、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基苯基酯；和芳基(低级)烷基酯例如苄基酯、三苯甲基酯和二苯甲基酯。

A 的酰胺是指由式-CONR'R"表示的基团，其中 R'和 R"分别是氢、低级烷基、芳基、烷基-或芳基-磺酰基、低级链烯基和低级炔基，并且包括例如低级烷基酰胺例如甲基酰胺、乙基酰胺、二甲基酰胺和二乙基酰胺；芳基酰胺例如 N-酰基苯胺和 N-酰基甲苯胺；和烷基-或芳基-磺酰基酰胺例如甲基磺酰基酰胺、乙基磺酰基-酰胺和甲苯基磺酰基酰胺。

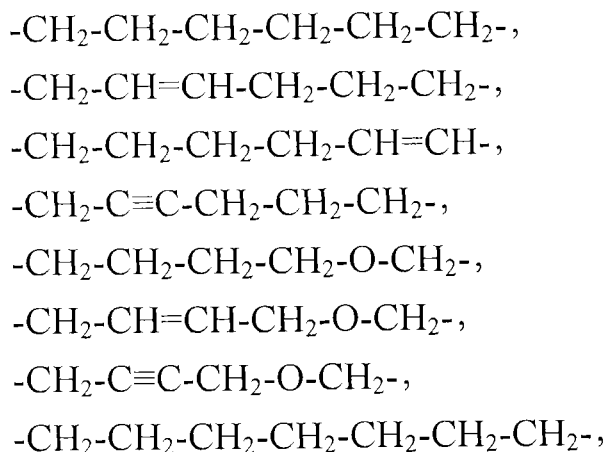
L 和 M 的优选实例包括氢、羟基和氧代基，尤其是，M 是羟基，并且 L 是氧代基，其具有所谓的 PGE 型 5-元环结构。

A 的优选实例是-COOH、其可药用盐、酯或酰胺。

X₁ 和 X₂ 的优选实例都是卤素原子，更优选氟原子，所谓的 16,16-二氟型。

优选的 R₁ 是含有 1-10 个碳原子，优选 6-10 个碳原子的烃残基。此外，脂族烃中的至少一个碳原子任选被氧、氮或硫替代。

R₁ 的实例包括例如下列：



-CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-，
-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH=CH-，
-CH₂-C≡C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-，
-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-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-， 和
-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-。

优选的 Ra 是含有 1-10 个碳原子，更优选 1-8 个碳原子的烃。Ra 可具有一个或两个含有一个碳原子的侧链。

前列腺素化合物的最优选的实施方案是 13,14-二氢-15-酮基-16,16-二氟-前列腺素 E₁ 化合物或 13,14-二氢-15-酮基-16,16-二氟-18-甲基-前列腺素 E₁ 化合物。

在上式(I)和(II)中，环以及 α-和/或 ω 链的构型可以与原始 PG 的构型相同或不同。然而，本发明还包括具有原始类型构型的化合物与非原始类型构型的化合物的混合物。

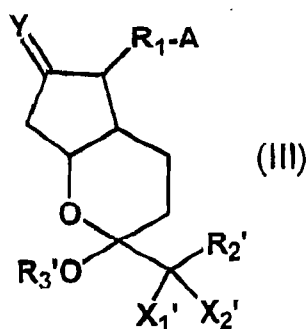
在本发明中，在 13-位与 14-位之间是二氢，并且在 15-位是酮基(=O)的 PG 化合物可以通过在 11-位的羟基与 15-位的酮基之间形成半缩醛而处于酮基-半缩醛平衡。

例如，已经揭示了，当 X₁ 和 X₂ 都是卤素原子时，尤其是氟原子时，化合物含有互变异构体，二环化合物。

如果存在这样的互变异构体，两种互变异构体的比例根据分子其余部分的结构或所存在取代基的类型而改变。有时，相对于另一种异构体，一种异构体可以占主要。然而，应当理解，本发明包括两种异构体。

此外，用于本发明的 15-酮基-PG 化合物包括二环化合物及其类似物或衍生物。

该二环化合物由式(III)代表：



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；



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 是饱和或不饱和二价低级或中级脂族烃残基，所述脂族烃残基是未取代的或者被卤素、烷基、羟基、氧代基、芳基或杂环基取代，并且该脂族烃中的至少一个碳原子任选被氧、氮或硫替代；并且

R_2' 是饱和或不饱和低级或中级脂族烃残基所述脂族烃残基是未取代的或者被以下基团取代：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。

R_3' 是氢、低级烷基、环(低级)烷基、芳基或杂环基。

此外，虽然用于本发明的化合物可以通过基于酮基型的式或者名称代表，无论是否存在异构体，但是应当注意，这样的结构或名称不是旨在排除半缩醛型化合物。

在本发明中，任何异构体，例如单独的互变异构体，其混合物，或旋光异构体，其混合物，外消旋混合物，以及其他立体异构体可以用于相同目的。

可药用赋形剂

根据本发明，所述组合可以配制成药物组合物。组合物可以配制成

分别包含单独活性组分与可药用赋形剂的分隔剂型，或者配制成包含两种活性组分与可药用赋形剂的单一剂型。因此，可以根据所需的组合物形式来选择可药用赋形剂。根据本发明，“可药用赋形剂”是指惰性物质，所述惰性物质适于与本发明活性组分组合形成剂型。

例如，用于口服施用的本发明固体组合物可以包括片剂、制剂。粒剂等。在这样的固体组合物中，可以将一种或多种活性组分与至少一种非活性稀释剂混合，所述稀释剂是例如乳糖、甘露醇、葡萄糖、羟丙基纤维素、微晶纤维素、淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、铝酸偏硅酸镁等。根据常规后处理，组合物可含有除了非活性稀释剂以外的添加剂，例如纤维性葡糖酸钙，稳定剂例如环糊精，例如 α 、 β -或 γ -环糊精；醚化环糊精例如二甲基- α -、二甲基- β -、三甲基- β -或羟丙基- β -环糊精；支链环糊精例如葡萄糖基-、麦芽糖基-环糊精；甲酰基化环糊精，含有硫的环糊精；磷脂等。当使用上述环糊精时，有时可以形成化合物与环糊精的包涵物以提高稳定性。或者，有时可以使用磷脂以形成脂质体，带来提高的稳定性。

可以按照需要，用溶于胃或肠的膜，例如糖、明胶、羟丙基纤维素或邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素将片剂或丸剂包衣。此外，它们可以形成具有可吸收物质例如明胶的胶囊。优选地，将组合物配制成软明胶胶囊，所述胶囊具有特定前列腺素化合物与中链脂肪酸甘油三酯的液体内容物。用于本发明的中链脂肪酸甘油三酯的实例包括可具有支链的包含6-14个碳原子的饱和或不饱和脂肪酸的甘油三酯。优选的脂肪酸是直链饱和脂肪酸，例如己酸(C6)、辛酸(C8)、癸酸(C10)、月桂酸(C12)和肉豆蔻酸(C14)。此外，可以组合使用两种或更多种中链脂肪酸甘油三酯。其他合适的赋形剂公开于出版的PCT申请WO 01/27099中。

用于口服的液体组合物可以是可药用的乳剂、溶液、悬浮液、糖浆剂或酏剂，以及常用的非活性稀释剂。除了非活性稀释剂以外，这样的组合物可以含有辅助剂例如乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂、防腐剂、助溶剂、抗氧化剂等。添加剂的详细描述可以选自在药物领域任何普通教科书中描述的那些。这样的液体组合物可以直接封装在软胶囊中。根据本发明用于胃肠外给药的溶液，例如栓剂、灌肠剂等包括灭菌水或非水溶液、悬浮液、乳剂、洗涤剂等。水溶液和悬浮液包括例如蒸馏水、生理盐水和林格溶液。

非水溶液和悬浮液包括例如丙二醇，聚乙二醇，脂肪酸甘油三酯，和植物油例如橄榄油，醇例如乙醇，聚山梨醇酯等。这样的组合物可含有辅助剂例如防腐剂、润湿剂、乳化剂、分散剂、抗氧化剂等。

用于胃肠外给药的本发明可注射组合物的实例包括，灭菌水或非水溶液、悬浮液和乳剂。用于水溶液或悬浮液的稀释剂包括例如注射用蒸馏水、生理盐水和林格溶液。

用于溶液和悬浮液的非水稀释剂可以包括例如丙二醇，聚乙二醇，植物油例如橄榄油，醇例如乙醇和聚山梨醇酯等。组合物还可以包含添加剂例如防腐剂、润湿剂、分散剂等。它们可以通过经由例如细菌截留过滤器过滤，与稳定剂混合，或通过气体或放射性同位素放射灭菌来稳定。可注射组合物可以作为灭菌的粉末组合物来提供，所述粉末组合物在使用之前溶解在注射用灭菌溶剂中。

本发明的另一种剂型是栓剂或子宫托，其可以通过将活性组分混合到常规基质例如在体温下会软化的可可脂内来制得，并且可以使用具有适当软化温度的非离子性表面活性剂来提高吸收性。

根据本发明方法，本发明的组合可以通过口服或胃肠外给药，包括栓剂、灌肠剂等来全身或局部给药。可以施用单个或多个组合物来达到所需剂量。根据所述方法，组合使用的单独化合物可以同时、分开或顺序给药。

根据本发明，哺乳动物个体可以通过施用在本发明中使用的化合物来通过本发明治疗。哺乳动物个体可以是包括人在内的任何个体。化合物可以全身或局部施用。通常，可以通过以下方式来施用化合物：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，经皮给药等。剂量可以根据动物的种类、年龄、体重、欲治疗的症状、所需疗效、给药途径、治疗期限等而改变。通过以下述日剂量每天全身组合给药 1-4 次或连续组合给药可以获得令人满意的效果：0.001-100000 μg ，更优选 0.01-10000 μg ，尤其是 0.1-1000 μg 特定前列腺素化合物与 0.01-100000mg，更优选 0.1-10000mg NSAID。

本文使用的术语“组合”是指将 NSAID 和特定前列腺素化合物以单一实体或剂量形式对患者同时给药，或者作为分开的实体对患者同时或没有任何特定时间限制的顺序给药，其中这样的给药在体内提供了两种组分的治疗有效水平，优选同时提供。

本发明的组合可用于治疗是 NSAID 应用的一种适应症的疾病或病症。例如，本发明的组合可用于治疗关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、脊椎炎、强直性脊椎炎、青少年关节炎、青少年类风湿性关节炎、腱炎、粘液囊炎、痛风、疼痛和痛经。

本文所用术语“治疗”包括病症的任何控制例如预防、养护或缓解，减轻病症和抑制进展。

本发明的组合可用于治疗各种病因的疼痛。

术语“各种病因的疼痛”包括但不限于炎性疼痛、痛觉过敏以及特别是慢性疼痛，并且是指创伤后继发的疼痛，例如与烧伤、扭伤、骨折等有关的疼痛，手术介入后发生的疼痛，例如用作手术后镇痛剂，化疗诱导的疼痛，以及各种起源的炎性疼痛，例如骨和关节疼痛(骨关节炎)，肌筋膜疼痛(肌肉损伤、纤维肌痛)，下背痛，慢性炎性疼痛，慢性神经病性疼痛，例如糖尿病性神经病，幻肢疼痛和手术期疼痛(普通手术、妇科手术)，以及与例如绞痛、月经或癌症有关的疼痛。

本发明的组合还可用于治疗阿尔茨海默病或癌症。

术语“癌症”包括食道癌、胃癌、十二指肠癌、小肠癌、阑尾癌、大肠癌、结肠癌、直肠癌、结肠直肠癌、肛门癌、胰腺癌、肝癌、膀胱癌、脾癌、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。

通过下面的试验实施例来进一步详细描述本发明，然而，所述实施例不是限制本发明。

实施例 1

给雄性 Crl: CD (SD)大鼠组合口服施用 00 mg/kg 的萘普生与化合物 A (13,14-二氢-15-酮基-16,16-二氟-18(S)-甲基-PGE₁ 或载体。施用上述剂量的制剂后 5 小时，通过颈椎脱臼法将动物安乐死，并且取出胃。给胃填充 10 mL 盐水，并且在 1%福尔马林中固定。然后将胃沿着较大曲率切开，并且用盐水轻微洗涤。用数字式游标卡尺测定每一胃溃疡的主坐标轴的长度，并且获得所有胃溃疡的主坐标轴的总长度(溃疡指数)。

如表 1 所示，由 200 mg/kg 萘普生诱导的溃疡形成被组合施用的 1、10 和 100 μ g/kg 的化合物 A 与萘普生(200 mg/kg)以剂量依赖性方式减轻。观察到与“载体+萘普生(200 mg/kg)组”相比，在“化合物 A (10 μ g/kg)+萘普生(200 mg/kg)组”和“化合物 A (100 μ g/kg)+萘普生(200 mg/kg)

组”中有显著的溃疡形成减轻。组合施用 1000 $\mu\text{g/kg}$ 达克普隆——一种在临床上用于治疗胃溃疡的质子泵抑制剂与萘普生，对于萘普生诱导的胃溃疡没有显著效果。

这些结果表明，化合物 A 在与非甾类抗炎药物(NSAID)组合施用时具有抗溃疡形成的有效保护作用。

表 1. 与萘普生组合施用的化合物 A 对于大鼠中萘普生诱导的胃溃疡的影响

组	n	溃疡指数 (平均值 $\pm$ S.E.)	%抑制 ^a
载体(0.01% Tween 80) + 萘普生(200 mg/kg)	10	81.48 $\pm$ 15.05	-
化合物 A (1 $\mu\text{g/kg}$) + 萘普生(200 mg/kg)	10	63.47 $\pm$ 10.87	22%
化合物 A (10 $\mu\text{g/kg}$) + 萘普生(200 mg/kg)	10	12.15 $\pm$ 3.45*	85%
化合物 A (100 $\mu\text{g/kg}$) + 萘普生(200 mg/kg)	10	0.50 $\pm$ 0.40**	99.4%
达克普隆(1000 $\mu\text{g/kg}$) + 萘普生(200 mg/kg)	10	68.09 $\pm$ 7.61	16%

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, 与“载体+萘普生组”相比(Dunnett-型检验)

a 计算为: %抑制=(1-测试组中的平均溃疡指数/对照组中的平均溃疡指数) $\times$ 100