



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108349926 A

(43)申请公布日 2018.07.31

(21)申请号 201680045679.3

(22)申请日 2016.06.14

(30)优先权数据

14/742544 2015.06.17 US

14/742579 2015.06.17 US

14/829180 2015.08.18 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.02.02

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/037383 2016.06.14

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/205202 EN 2016.12.22

(71)申请人 康赛制药公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 X.张 M.S.文卡特拉曼 C.K.贝克

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 麦振声 周齐宏

(51)Int.Cl.

C07D 309/08(2006.01)

C07C 69/28(2006.01)

C07C 69/63(2006.01)

C07C 69/708(2006.01)

C07C 69/712(2006.01)

C07C 69/74(2006.01)

C07D 305/08(2006.01)

C07D 307/30(2006.01)

A61K 31/335(2006.01)

A61K 31/222(2006.01)

A61P 9/12(2006.01)

权利要求书11页 说明书56页

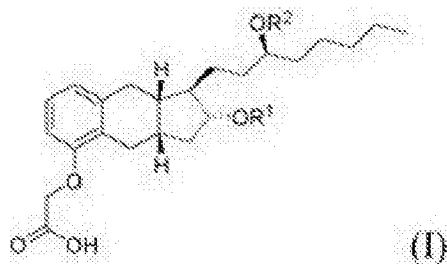
(54)发明名称

曲前列环素衍生物及其组合物和用途

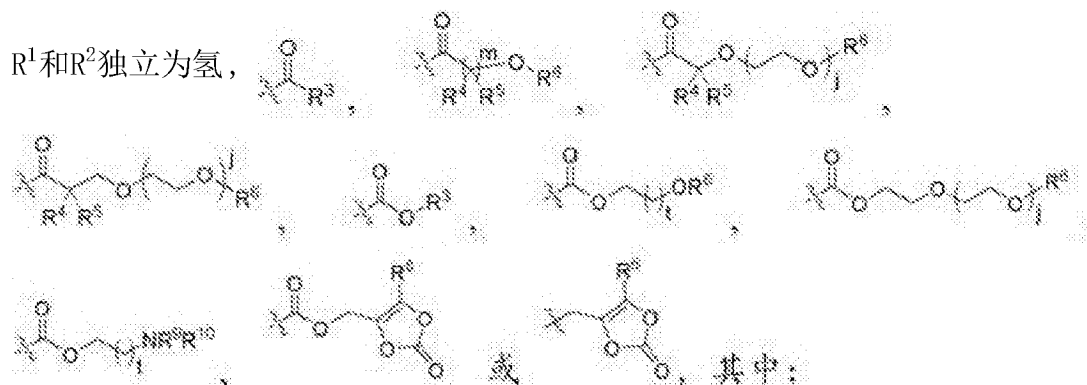
(57)摘要

本公开提供了可作为曲前列环素的前药的曲前列环素衍生物。曲前列环素衍生物可用于治疗任何对曲前列环素治疗有反应的病症,包括肺高压如肺动脉高压。

1. 式 (I) 的化合物:



其中:



R^3 在每次出现时独立地是烷基、卤代烷基、-烷基芳基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 它们中的每一个可以任选被取代;

R^4 和 R^5 在每次出现时独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 环烷基, 或者 R^4 和 R^5 与它们连接的碳原子形成 C_3 - C_6 环烷基环;

R^6 在每次出现时独立地为氢、 R^3 、 $-C(=O)R^3$ 、 $-C(=O)OR^3$ 或 $-C(=O)NR^9R^{10}$; 或

R^6 和 R^4 或 R^5 与它们所连接的原子一起形成杂环;

R^9 和 R^{10} 在每次出现时独立地为氢、烷基、-烷基芳基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基; 或

R^9 和 R^{10} 与它们所连接的氮原子形成杂环或杂芳基环;

j 在每次出现时独立地是 0 至 4 的整数;

m 在每次出现时独立地是 1 至 10 的整数; 和

t 在每次出现时独立地是 1 至 9 的整数;

或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、包合物、多晶型物或立体异构体, 条件是:

R^1 和 R^2 不都是氢;

$-OR^1$ 和 $-OR^2$ 都不形成乙酸酯;

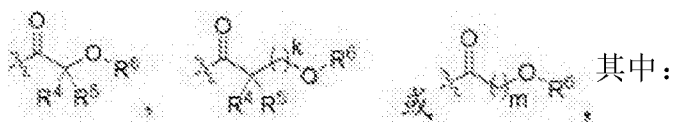
$-OR^1$ 和 $-OR^2$ 都不形成苯甲酸酯;

$-OR^1$ 和 $-OR^2$ 都不形成取代的环己烷-酯;

$-OR^1$ 和 $-OR^2$ 都不与以下物质形成酯或形成以下物质的酯: 氨基酸 (被保护的或未被保护的)、肽或蛋白质; 且

式 (I) 的化合物不是曲前列环素的均聚物或杂聚物, 或不含有多于一个曲前列环素的分子或单元。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 和 R^2 独立地为氢,



R^4 、 R^5 、 R^6 和 m 如权利要求1所定义,且

k 在每次出现时独立地为1至9的整数;

条件是 R^1 和 R^2 不都是氢。

3. 权利要求1或2的化合物,其中:

R^3 在每次出现时独立地是 C_1 - C_6 烷基;

R^4 和 R^5 在每次出现时独立地为氢或 C_1 - C_3 烷基,或者 R^4 和 R^5 与它们连接的碳原子形成环丙基环;

R^6 在每次出现时独立地为氢或 R^3 ;

R^9 和 R^{10} 在每次出现时独立地为 C_1 - C_6 烷基,或者 R^9 和 R^{10} 与它们连接的氮原子形成3-至6-元杂环;

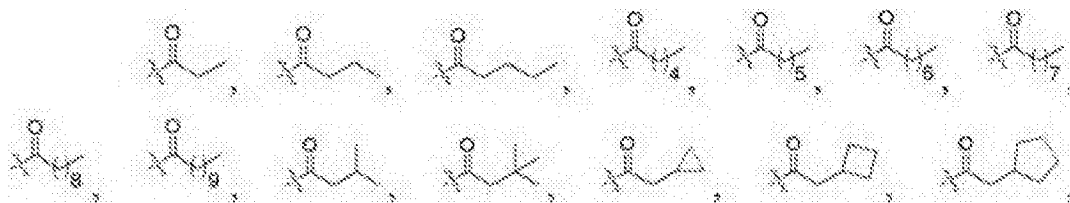
j 在每次出现时独立地为0或1;

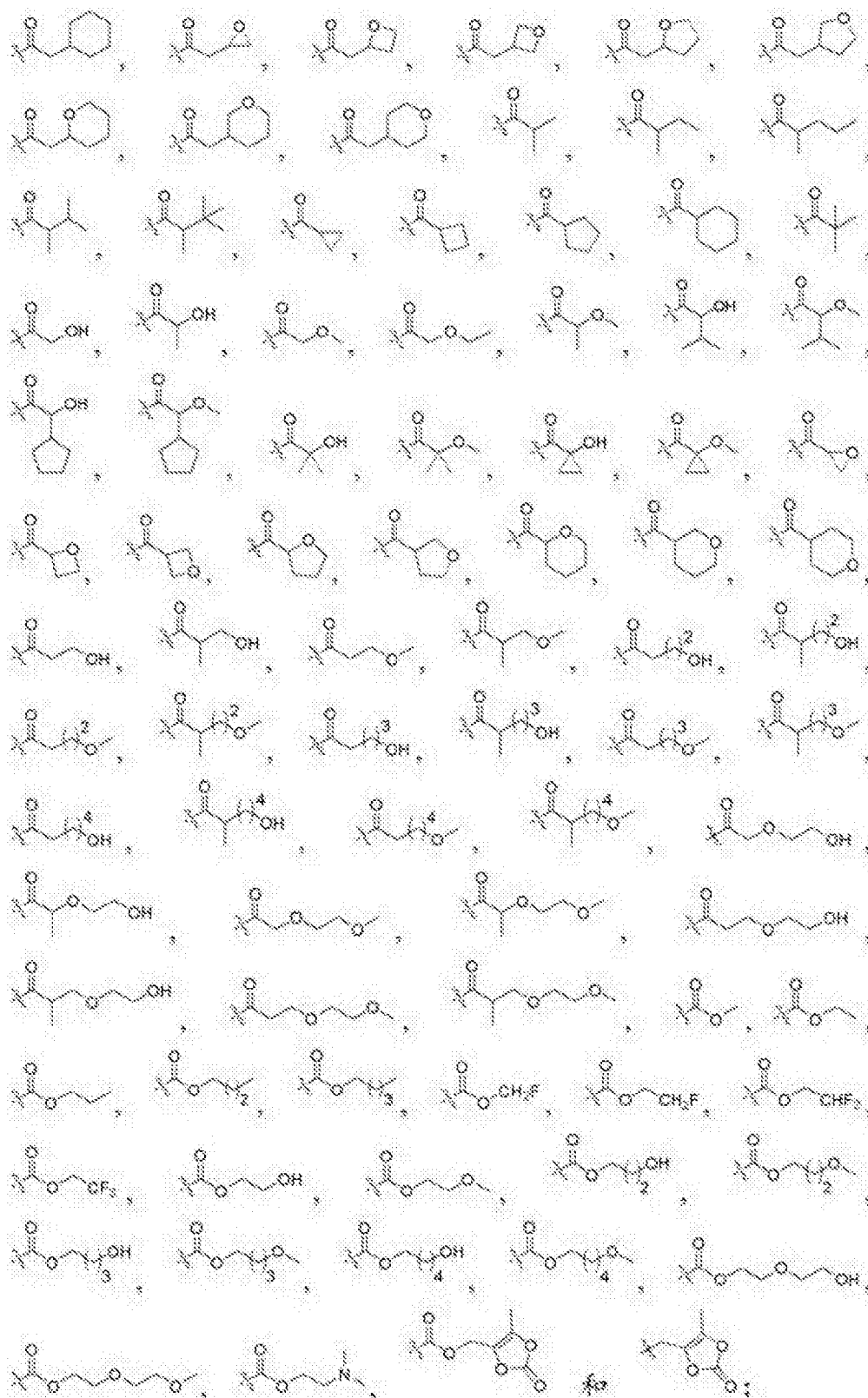
m 在每次出现时独立地为1或2;且

t 在每次出现时独立地为1或2。

4. 前述权利要求中任一项的化合物,其中 R^1 和 R^2 独立地选自以下组成的组:

氢,





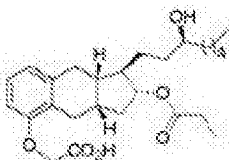
条件是R¹和R²不都是氢。

5. 权利要求1-4中任一项的化合物,其中R²是氢并且-OR¹被衍生化[式(1a)]。

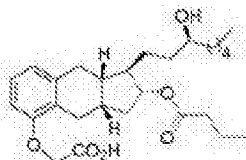
6. 权利要求1-4中任一项的化合物,其中R¹是氢并且-OR²被衍生化[式(1b)]。

7. 权利要求1-4中任一项的化合物,其中-OR¹和-OR²两者被衍生化[式(1c)],任选地用相同的基团衍生化。

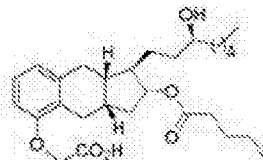
8. 前述权利要求中任一项的化合物,其选自由以下组成的组:



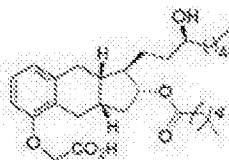
化合物 1a-1



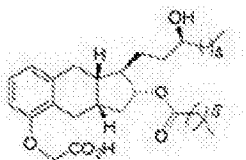
化合物 1a-2



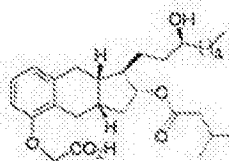
化合物 1a-3



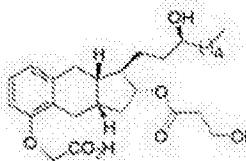
化合物 1a-16



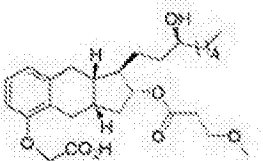
化合物 1a-17



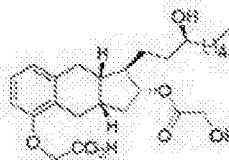
化合物 1a-4



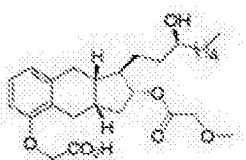
化合物 1a-5



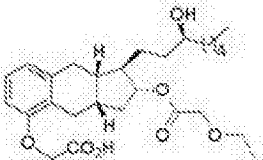
化合物 1a-6



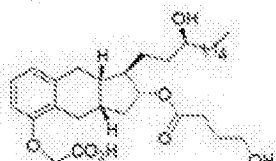
化合物 1a-7



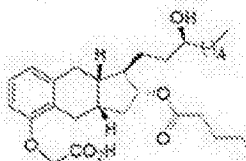
化合物 1a-8



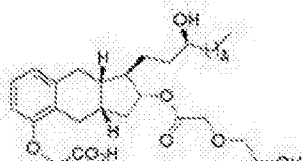
化合物 1a-9



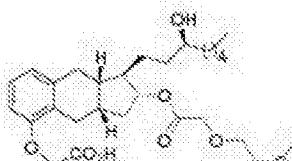
化合物 1a-18



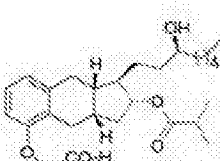
化合物 1a-19



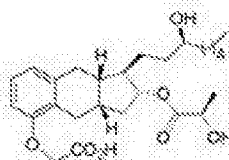
化合物 1a-20



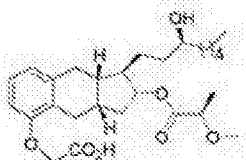
化合物 1a-21



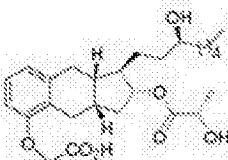
化合物 1a-22



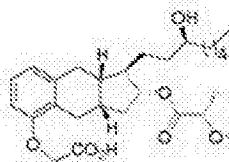
化合物 1a-23



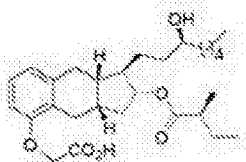
化合物 1a-24



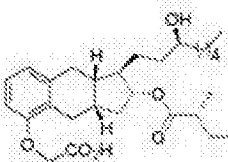
化合物 1a-25



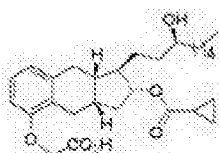
化合物 1a-26



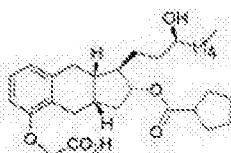
化合物 1a-27



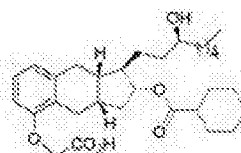
化合物 1a-28



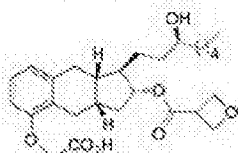
化合物 Ia-29



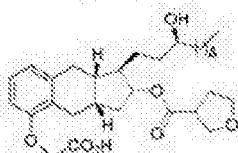
化合物 Ia-30



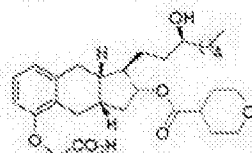
化合物 Ia-31



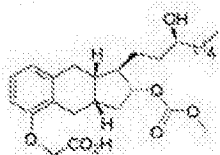
化合物 Ia-32



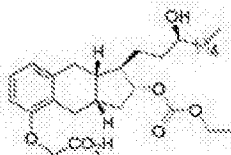
化合物 Ia-33



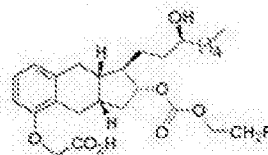
化合物 Ia-34



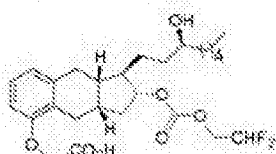
化合物 Ia-10



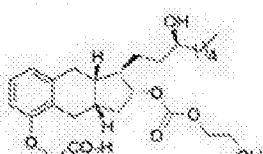
化合物 Ia-11



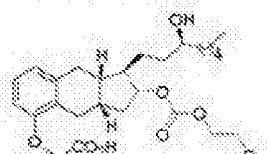
化合物 Ia-12



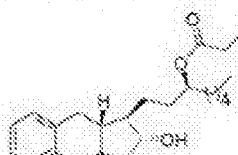
化合物 Ia-13



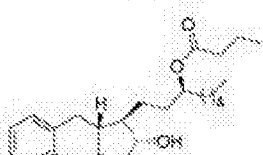
化合物 Ia-14



化合物 Ia-15



化合物 Ib-1



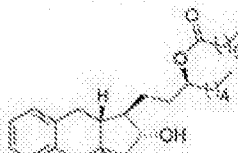
化合物 Ib-2



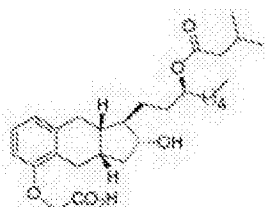
化合物 Ib-3



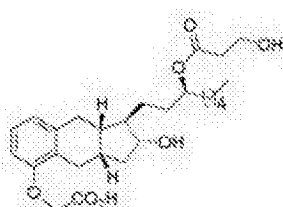
化合物 Ib-16



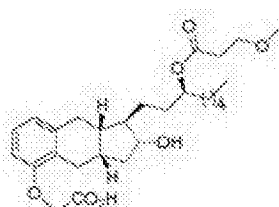
化合物 Ib-17



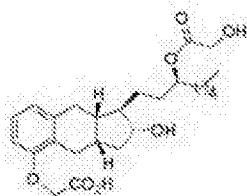
化合物 Ib-4



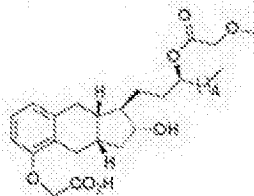
化合物 Ib-5



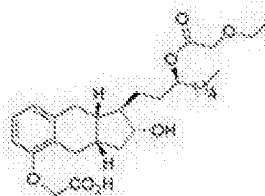
化合物 Ib-6



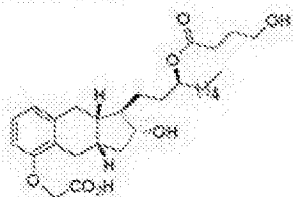
化合物 Ib-7



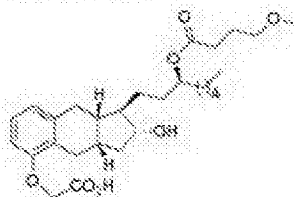
化合物 Ib-8



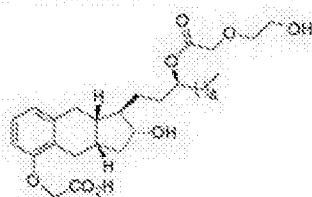
化合物 Ib-9



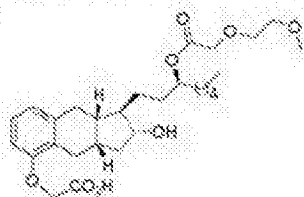
化合物 Ib-18



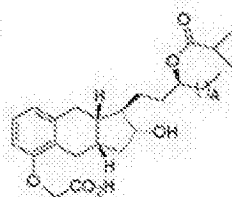
化合物 Ib-19



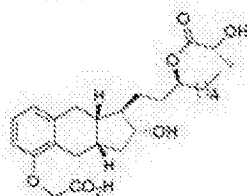
化合物 Ib-20



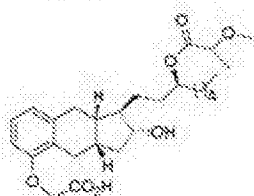
化合物 Ib-21



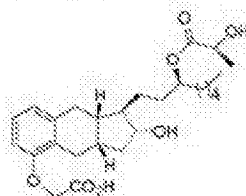
化合物 Ib-22



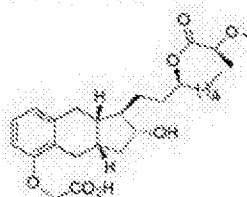
化合物 Ib-23



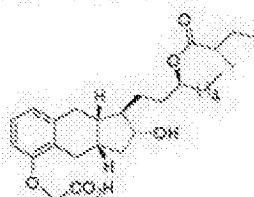
化合物 Ib-24



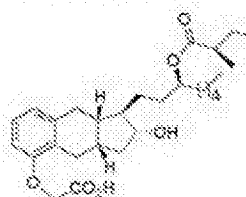
化合物 Ib-25



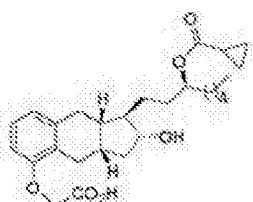
化合物 Ib-26



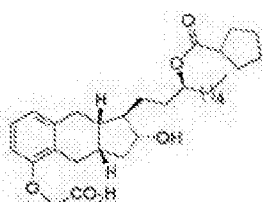
化合物 Ib-27



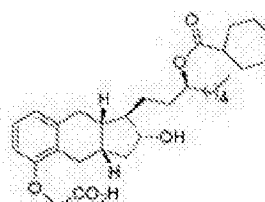
化合物 Ib-28



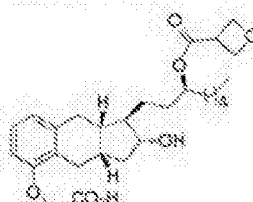
化合物 Ib-29



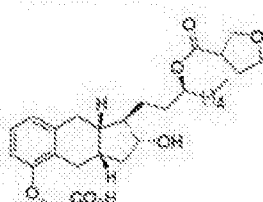
化合物 Ib-30



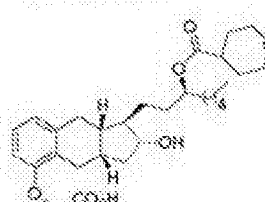
化合物 Ib-31



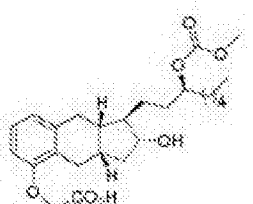
化合物 Ib-32



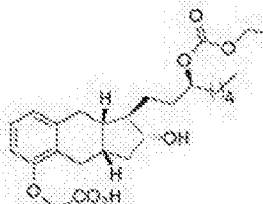
化合物 Ib-33



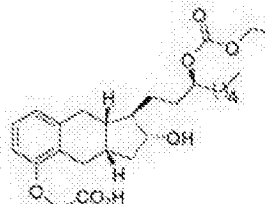
化合物 Ib-34



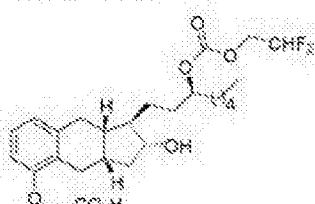
化合物 Ib-10



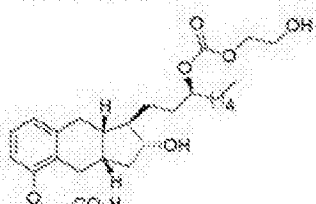
化合物 Ib-11



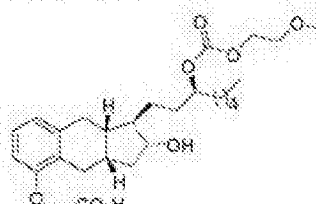
化合物 Ib-12



化合物 Ib-13



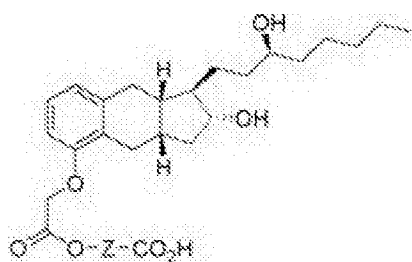
化合物 Ib-14



化合物 Ib-15

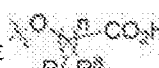
及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、包合物、多晶型物和立体异构体(包括对映异构体和外消旋混合物)。

9. 式 (II) 的化合物:



(II)

其中:

-O-Z-CO₂H 是 、-O-杂烷基-CO₂H、-O-环基-CO₂H、-O-CH₂-环基-CO₂H、-O-环基-CH₂-CO₂H 或 -O-CH₂-环基-CH₂-CO₂H, 其各自可任选被取代,

其中:

-环基-是-环烷基-、-杂环基-、-芳基-或-杂芳基-;

R⁷ 和 R⁸ 在每次出现时独立地为氢、C₁-C₆烷基或 C₃-C₆环烷基, 或者 R⁷ 和 R⁸ 与它们连接的碳原子形成 C₃-C₆环烷基环; 和

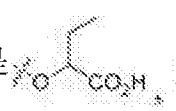
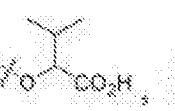
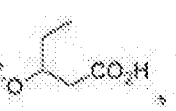
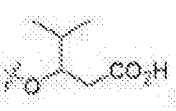
n是1至10的整数；

或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、包合物、多晶型物或立体异构体，条件是：

-O-Z-CO₂H不是 ；且

-O-Z-CO₂H不含糖部分。

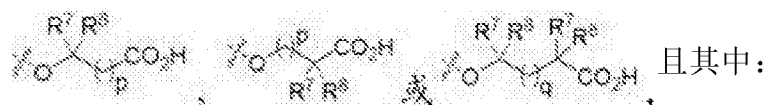
10. 权利要求9的化合物，其中：

-O-Z-CO₂H不是 ，，，，或 ，

或当n是1或2时，每次出现的R⁷和R⁸是氢。

11. 权利要求9的化合物，其中每次出现的R⁷和R⁸是氢，且n是1至10，或1至6的整数。

12. 权利要求9的化合物，其中-O-Z-CO₂H是



R⁷和R⁸如权利要求9所定义；

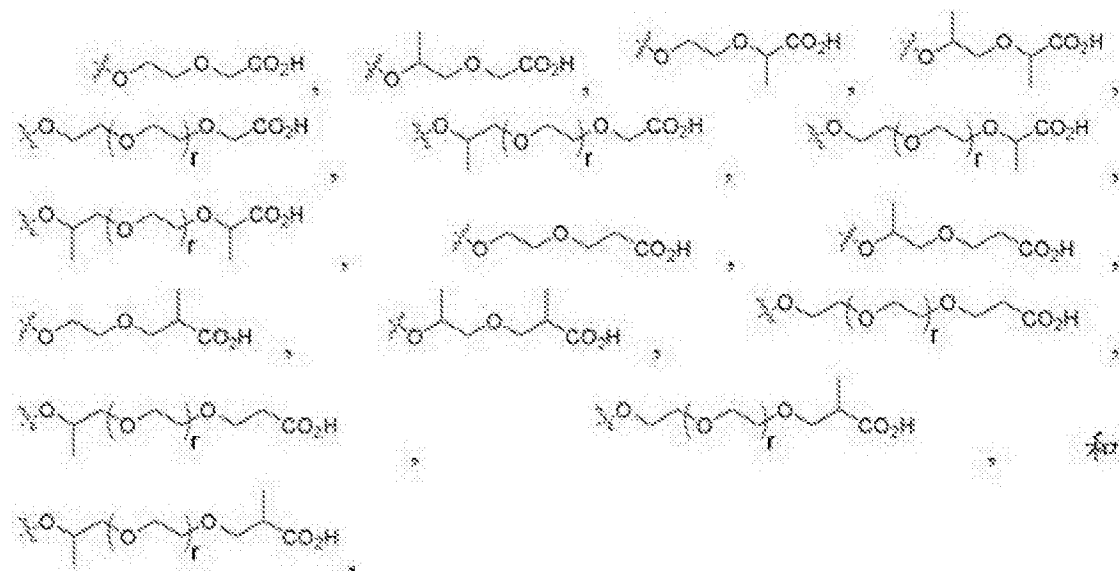
p为1至9的整数；并且

q为0至8的整数；

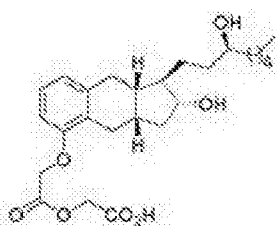
条件是-O-Z-CO₂H不是 。

13. 权利要求12的化合物，其中-O-Z-CO₂H是 ，且p是2、3、4或5。

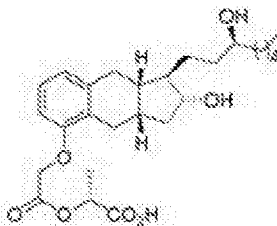
14. 权利要求9的化合物，其中-O-Z-CO₂H是-O-杂烷基-CO₂H，并且-O-杂烷基-CO₂H选自由以下组成的组：



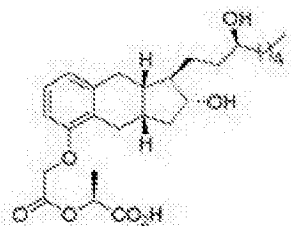
1,3-环丁基(顺式或反式)或1,2-环丁基(顺式或反式);或
 1,3-环戊基(顺式或反式)或1,2-环戊基(顺式或反式);或
 1,4-环己基(顺式或反式)、1,3-环己基(顺式或反式)或1,2-环己基(顺式或反式)。
 16. 权利要求9的化合物,其选自以下组成的组:



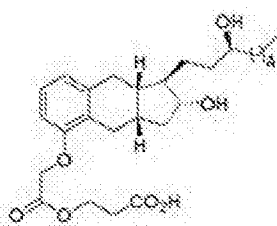
化合物 II-1



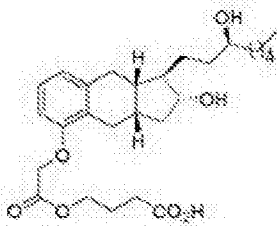
化合物 II-2



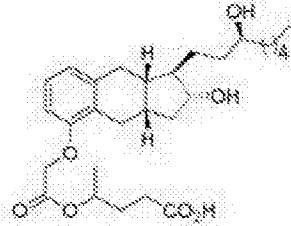
化合物 II-3



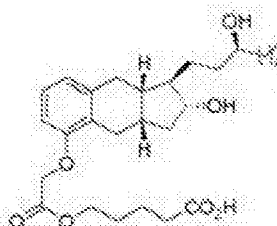
化合物 II-4



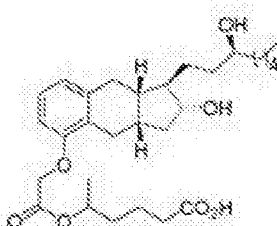
化合物 II-5



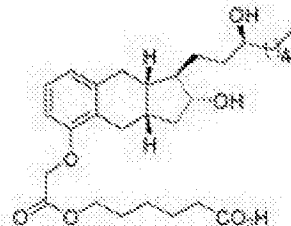
化合物 II-6



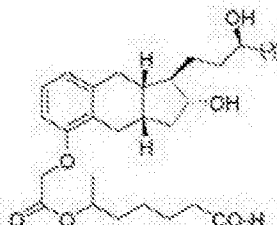
化合物 II-7



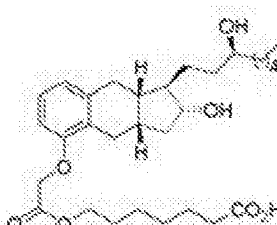
化合物 II-8



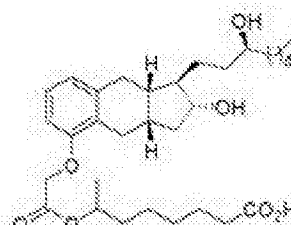
化合物 II-9



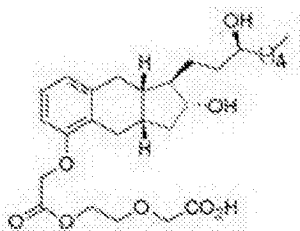
化合物 II-10



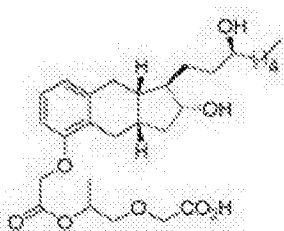
化合物 II-11



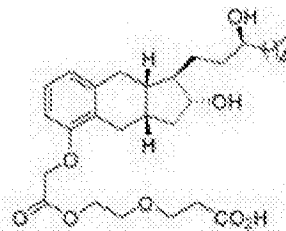
化合物 II-12



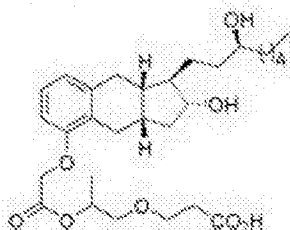
化合物 II-13



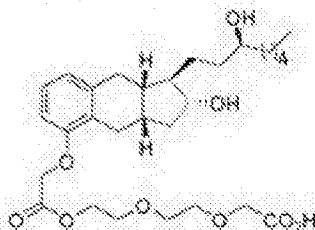
化合物 II-14



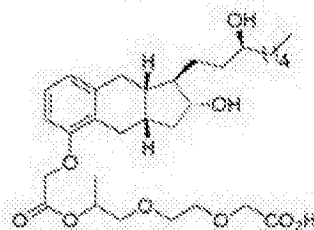
化合物 II-15



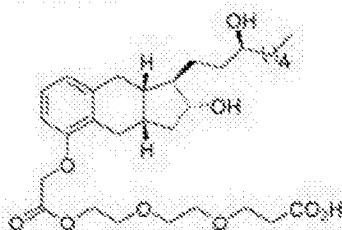
化合物 II-16



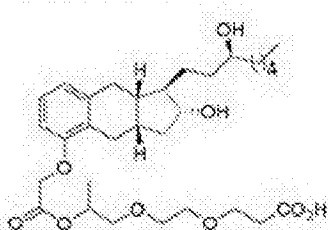
化合物 II-17



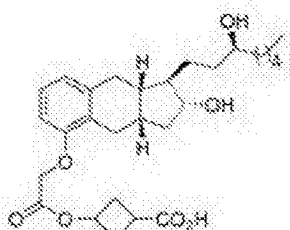
化合物 II-18



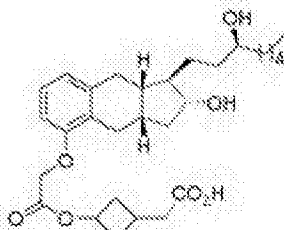
化合物 II-19



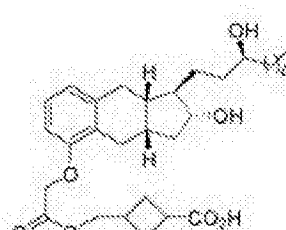
化合物 II-20



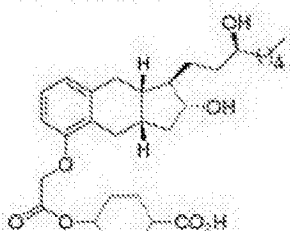
化合物 II-21



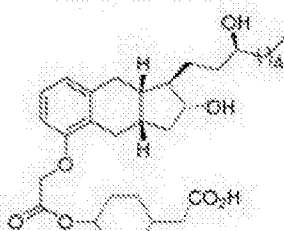
化合物 II-22



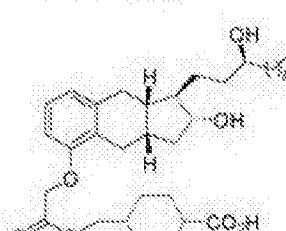
化合物 II-23



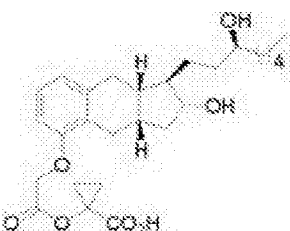
化合物 II-24



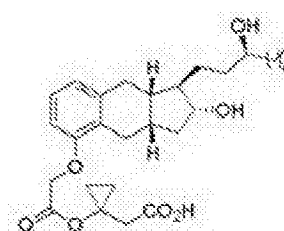
化合物 II-25



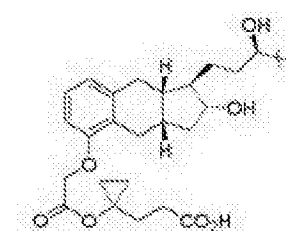
化合物 II-26



化合物 II-27



化合物 II-28



化合物 II-29

及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、包合物、多晶型物和立体异构体(包括对映

异构体和外消旋混合物)。

17. 药物组合物,其包含前述权利要求中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、包合物、多晶型物或立体异构体,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体。

18. 权利要求17的药物组合物,其中所述化合物是权利要求8或16的化合物。

19. 权利要求17或18的药物组合物,其被配置或配制成用于透皮递送化合物,例如通过透皮贴剂。

20. 权利要求1-16中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、包合物、多晶型物或立体异构体,用于治疗对曲前列环素治疗有反应的医学病症。

21. 根据权利要求20使用的化合物,其中所述医学病症选自肺高压、肺纤维化、间质性肺疾病、哮喘、充血性心力衰竭、外周血管疾病、严重间歇性跛行、动脉粥样化形成、缺血性病变、严重肢体缺血、神经性足溃疡、肾功能障碍和衰竭、免疫抑制、增殖性疾病和与前面的病症每一种相关的疼痛。

22. 根据权利要求21使用的化合物,其中所述医学病症是肺高压,例如肺动脉高压。

23. 根据权利要求20-22中任一项使用的化合物,其中所述化合物是权利要求8或16的化合物。

24. 根据权利要求20-23中任一项使用的化合物,其中所述化合物透皮给药,或配制成用于透皮给药,例如通过透皮贴剂。

曲前列环素衍生物及其组合物和用途

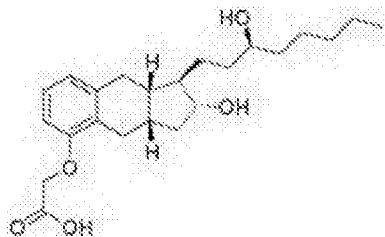
[0001] 相关申请的交叉引用

本申请要求于2015年8月18日提交的美国申请序列号14/829,180以及同为2015年6月17日提交的美国申请序列号14/742,544和14/742,579的优先权和利益,其各自的全部公开内容通过引用并入本文用于所有目的。

[0002] 公开的背景

包括肺动脉高压 (PAH) 在内的肺高压 (PH) 是可导致死亡的疾病,其特征是增加的肺动脉压和肺血管阻力。一些可用于治疗PH或PAH的药物由于各种原因不能有效地口服给药,并且通常通过皮下、静脉内或肌内途径给药。这些给药途径通常需要医疗保健专业人员的介入,并且会给患者带来相当大的不适以及潜在的局部创伤。

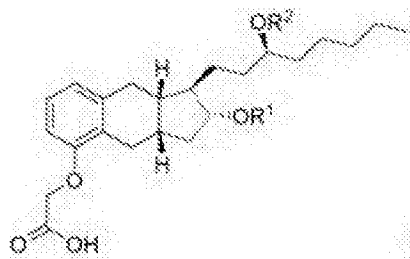
[0003] 这种药物的一个例子是曲前列环素。曲前列环素作为游离酸具有小于10%的绝对口服生物利用度,并且由于显著的代谢而具有非常短的全身半衰期。曲前列环素可以吸入形式给药,但约50%的PAH患者由于刺激不能吸入曲前列环素。曲前列环素(本文中也称为化合物A)具有以下结构:



曲前列环素可以盐的形式存在,例如钠盐或二乙醇胺盐。

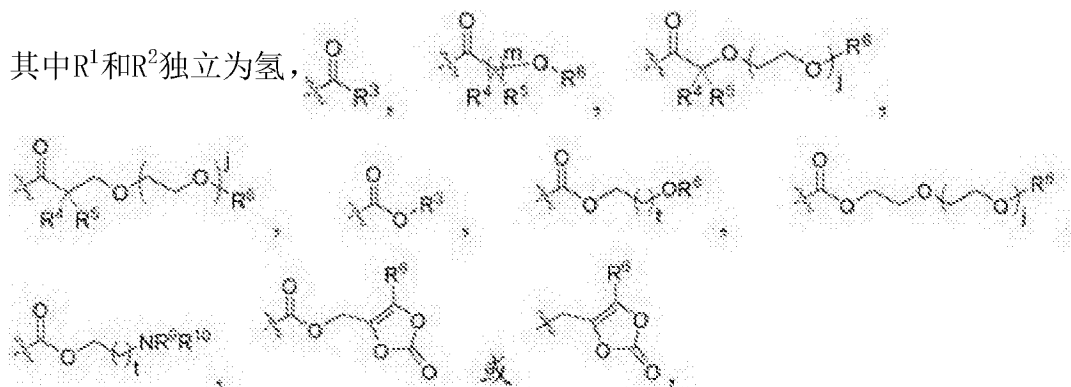
[0004] 公开的概述

本公开描述了可作为前药并提供曲前列环素的增加的全身利用度的曲前列环素衍生物。在一些实施方案中,曲前列环素衍生物具有式(I)的结构:



(I)

其中R¹和R²独立为氢,



且 $R^3, R^4, R^5, R^6, R^9, R^{10}, j, m$ 和 t 如本文所述,或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、包合物、多晶型物或立体异构体,条件是:

R^1 和 R^2 不都是氢;

$-OR^1$ 和 $-OR^2$ 都不形成乙酸酯;

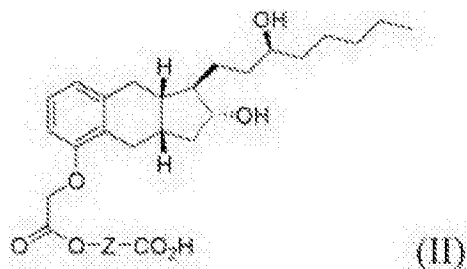
$-OR^1$ 和 $-OR^2$ 都不形成苯甲酸酯;

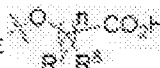
$-OR^1$ 和 $-OR^2$ 都不形成取代的环己烷-酯;

$-OR^1$ 和 $-OR^2$ 都不与以下物质形成酯或形成以下物质的酯:氨基酸(被保护的或未被保护的)、肽或蛋白质;且

式(I)的化合物不是曲前列环素的均聚物或杂聚物,或不含有多于一个曲前列环素的分子或单元。

[0005] 在其它实施方案中,曲前列环素衍生物具有式(II)的结构:



其中 $-O-Z-CO_2H$ 是 , $-O$ -杂烷基- CO_2H , $-O$ -环基- CO_2H , $-O-CH_2$ -环基- CO_2H , $-O$ -环基- CH_2-CO_2H 或 $-O-CH_2$ -环基- CH_2-CO_2H ,其各自可以任选被取代,并且-环基-, -杂烷基-, R^7, R^8 和 n 如本文所述,条件是:

$-O-Z-CO_2H$ 不是 ;且

$-O-Z-CO_2H$ 不含糖部分。

[0006] 曲前列环素衍生物可用于治疗任何对曲前列环素治疗有反应的病症,包括肺高压(例如PAH)。在一些实施方案中,曲前列环素衍生物是局部给药的,如透皮给药(例如经由透皮贴剂)。

[0007] 公开内容的详细描述

尽管在此描述了本公开的各种实施方案,但是对于本领域技术人员来说显而易见的是,这样的实施方案仅作为示例提供。在不脱离本公开的情况下,本文描述的实施方案的许多修改和改变以及变型和替换对于本领域技术人员将是显而易见的。可以理解的是,可以在实施本公开时采用这里描述的实施方案的各种替代方案。还应该理解的是,本公开的每个实施方案可以任选地与本文所述的与该实施方案一致的其它实施方案中的任何一个或多个相结合。

[0008] 在以列举方式呈现元素的情况下(例如在马库什组中),应理解的是,还公开了每个可能的元素子组,并且可以从列表或组中移除任何一个或多个元素。

[0009] 还应理解的是,除非明确地相反指示,否则在本文描述或要求保护的包括多于一个动作或步骤的任何方法中,所述方法的动作或步骤的顺序不一定限于所述方法的动作或步骤被叙述的顺序,但是本公开包括顺序如此限定的实施方案。

[0010] 还应理解的是,通常,在说明书或权利要求书中的实施方案被称为包括一个或多

个特征的情况下,本公开内容还包括由这样的特征组成或基本组成的实施方案。

[0011] 还应该理解的是,本公开的任何实施方案(例如现有技术中发现的任何实施方案)可以明确地从权利要求中排除,而无论在说明书中是否提及了该具体排除。

[0012] 标题包含在这里供参考,并有助于查找某些章节。标题不旨在限制在那些标题下的章节中描述的实施方案和概念的范围,并且那些实施方案和概念可以在整个公开的其它章节中具有适用性。

[0013] 本文引用的所有专利文献和所有非专利文献通过引用整体并入本文,其程度如同每个专利文献或非专利文献被具体地和单独地指出通过引用整体并入本文。

[0014] I. 定义

如说明书和所附权利要求书中所使用的,除非另有特别说明,否则不定冠词“一种”和“一个”以及定冠词“所述”可以包括复数指示物和单数指示物。

[0015] 术语“约”或“近似”是指由本领域普通技术人员确定的特定值的可接受误差,其部分取决于如何测量或确定该值。在某些实施方案中,术语“约”或“近似”是指在一个标准偏差内。在一些实施方案中,当没有提及具体的误差幅度(例如,在数据图表或表格中给出的平均值的标准偏差)时,术语“约”或“近似”是指以下范围,该范围将涵盖通过向上或向下舍入所述值以及考虑到有效数字而被包括的所述值和范围。在某些实施方案中,术语“约”或“近似”是指在规定值的10%或5%内。每当术语“约”或“近似”在一系列两个或更多个数值或一系列两个或更多个数值范围的第一个数值之前时,术语“约”或“近似”适用于在该系列数值中或在在该系列数值范围中的每个数值。

[0016] 每当术语“至少”或“大于”在一系列两个或更多个数值中的第一个数值之前时,术语“至少”或“大于”适用于该系列数值中的每个数值。

[0017] 每当术语“不超过”或“小于”在一系列两个或更多个数值中的第一个数值之前时,术语“不超过”或“小于”适用于该系列数值中的每个数值。

[0018] 术语“药学上可接受的”是指适用于与受试者的组织和器官接触而没有过度刺激、过敏反应、免疫原性和毒性的物质(例如活性成分或赋形剂),与合理的利益/风险比相称,且对于其预期用途是有效的。药物组合物的“药学上可接受的”赋形剂或载体也与组合物的其它成分相容。

[0019] 术语“治疗有效量”是指当给药于受试者时足以预防所治疗的医学病症或与所述病症相关的一种或多种症状的发展或者足以将其缓解至一定程度的化合物的量。术语“治疗有效量”还指足以引起研究人员、兽医、内科医生或临床医生寻求的细胞、组织、器官、系统、动物或人的生物或医学反应的化合物的量。

[0020] 术语“治疗”、“治疗”和“治疗”包括缓解或消除医学病症或与该病症相关的一种或多种症状,以及缓解或根除病症的一种或多种病因。提及病症的“治疗”旨在包括预防该病症。术语“预防”、“预防”和“预防”包括排除或延迟医学病症或与该病症相关的一种或多种症状的发作,防止受试者获得病症,以及降低受试者获得病症的风险。术语“医学病症”包括疾病和失调。

[0021] 术语“受试者”是指动物,包括但不限于哺乳动物,例如灵长类动物(例如人、黑猩猩和猴)、啮齿动物(例如大鼠、小鼠、沙鼠和仓鼠)、兔类动物(例如兔)、猪类动物(例如猪)、马科动物(例如马)、犬科动物(例如狗)和猫科动物(例如猫)。术语“受试者”和“患者”在本

文中可以互换地用于指例如哺乳动物受试者,例如人受试者。

[0022] 术语“化合物”包括该化合物的盐、溶剂合物、水合物、包合物和多晶型物。化合物的“溶剂合物”包括与化合物非共价结合的化学计量或非化学计量的量的溶剂(例如水、丙酮或醇[例如乙醇])。化合物的“水合物”包括与化合物非共价结合的化学计量或非化学计量的量的水。化合物的“包合物”包含包封在化合物的晶体结构中的物质(例如溶剂)的分子。化合物的“多晶型物”是该化合物的结晶形式。在本公开的某些情况下,关于化合物的“盐”、“溶剂合物”、“水合物”、“包合物”或“多晶型物”的具体叙述不应解释为在本公开的使用了术语“化合物”而没有叙述任何这些形式的其它情况下意图省略任何这些形式。

[0023] 术语“糖”和“糖类”在本文中可互换使用。

[0024] 术语“卤素”、“卤化物”和“卤代”是指氟化物、氯化物、溴化物和碘化物。

[0025] 术语“烷基”是指直链或支链的饱和一价烃基,其中该烷基可以任选被一个或多个如本文所述的取代基取代。在某些实施方案中,烷基是具有1至20(C₁₋₂₀),1至10(C₁₋₁₀),或1至6(C₁₋₆)个碳原子的直链饱和一价烃基,或者是具有3至20(C₃₋₂₀),3至10(C₃₋₁₀),或3至6(C₃₋₆)个碳原子的支链饱和一价烃基。例如,术语“C₁₋₆烷基”是指1至6个碳原子的直链饱和一价烃基或3至6个碳原子的支链饱和一价烃基。线性的C₁₋₆烷基和支链的C₃₋₆烷基也可以被称为“低级烷基”。烷基的非限制性实例包括甲基、乙基、丙基(包括所有异构体形式,如正丙基和异丙基)、丁基(包括所有异构体形式,如正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基)、戊基(包括所有异构体形式,如正戊基)和己基(包括所有异构体形式,如正己基)。

[0026] 术语“亚烷基”和“-烷基-”是指二价烷基,其可以任选地被一个或多个如本文所述的取代基取代。

[0027] 术语“杂烷基”是指含有一个或多个独立地选自O、N和S的杂原子的直链或支链饱和一价烃基。术语“亚杂烷基”和“-杂烷基-”是指二价杂烷基。杂烷基和-杂烷基-可以任选被一个或多个如本文所述的取代基取代。杂烷基和-杂烷基-基团的实例包括但不限于-(CH₂)₂-(O或S)-CH₂CH₃以及-(CH₂)₂-(O或S)-(CH₂)₂-。

[0028] 术语“烷氧基”是指可以任选被一个或多个如本文所述的取代基取代的-O-烷基。

[0029] 术语“卤代烷基”是指被一个或多个卤素原子取代的烷基。卤代烷基可以任选地被一个或多个如本文所述的另外的取代基取代。

[0030] 术语“-烷基芳基”是指被一个或多个芳基取代的烷基。-烷基芳基基团可以任选地被一个或多个如本文所述的另外的取代基取代。

[0031] 术语“环烷基”是指可以任选地被一个或多个如本文所述的取代基取代的环状饱和、桥接或非桥接的一价烃基。在某些实施方案中,环烷基具有3至10(C₃₋₁₀),或3至8(C₃₋₈),或3至6(C₃₋₆)个碳原子。环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、降冰片基、十氢萘基和金刚烷基。术语“-环烷基-”是指二价环烷基,其可以任选地被一个或多个如本文所述的取代基取代。

[0032] 术语“杂环基”和“杂环的”是指单环非芳族基团或含有至少一个非芳族环的多环基团,其中至少一个非芳族环含有一个或多个独立地选自O、N和S的杂原子。含有一个或多个杂原子的非芳族环可以连接或稠合到一个或多个饱和的、部分不饱和的或芳族的环。在某些实施方案中,杂环基或杂环基团具有3至15,或3至12,或3至10,或3至8,或3至6个环原子。在一些实施方案中,杂环基或杂环基团是单环、二环或三环环系统,其可以包括稠环或

桥环系统,并且其中氮或硫原子可以任选被氧化,氮原子可以任选被季铵化,且一个或多个环可以是完全或部分饱和的或芳族的。杂环基或杂环基团可以在任何杂原子或碳原子与主结构连接,导致产生稳定的化合物。杂环基或杂环基团的实例包括但不限于氮杂~~𪗇~~基、氮杂环丁烷基、吡丙啶基、苯并二氧杂环己烯基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并呋喃酮基、苯并吡喃酮基、苯并吡喃基、苯并四氢呋喃基、苯并四氢噻吩基、苯并噻喃基、 β -咔啉基、苯并二氢吡喃基、十氢异喹啉基、二氢苯并异噻嗪基、二氢苯并异噻嗪基、二氢呋喃基、二氢吡喃基、二氢吡嗪基、二氢吡啶基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢吡咯基、二氧戊环基、二噻烷基、呋喃酮基、咪唑烷基、咪唑啉基、二氢吡啶基、中氮茛基、异苯并四氢呋喃基、异苯并四氢噻吩基、异苯并二氢吡喃基、异二氢吡啶基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、吗啉基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、噻唑烷酮基、噻唑烷基、环氧乙烷基、哌嗪基、哌啶基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡咯啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢呋喃基(氧杂环戊烷基)、四氢异喹啉基、四氢吡喃基、四氢噻吩基(四氢噻吩基、硫杂环戊烷基)、硫代吗啉基(硫代吗啉基)、噻唑烷基和1,3,5-三噻烷基。术语“-杂环基-”是指二价杂环基团。杂环基或杂环基团和-杂环基-基团可任选被一个或多个如本文所述的取代基取代。

[0033] 术语“芳基”是指单环芳族烃基或含有至少一个芳族烃环的多环基团。在某些实施方案中,芳基具有6至15,或6至12,或6至10个环原子。芳基的非限制性实例包括苯基、萘基、苊基、甘菊环基、蒽基、菲基、联苯基和三联苯基。芳基的芳族烃环可以连接或稠合到一个或多个饱和的、部分不饱和的或芳族环,例如二氢萘基、茛基、茛满基和四氢萘基(四氢化萘基)。术语“-芳基-”是指二价芳基。芳基和-芳基-基团可以任选被一个或多个如本文所述的取代基取代。

[0034] 术语“杂芳基”是指单环芳族基团或含有至少一个芳族环的多环基团,其中至少一个芳族环含有一个或多个独立地选自O、N和S的杂原子。杂芳族环可以连接或稠合至可仅含有碳原子或可含有一个或多个杂原子的一个或多个饱和的、部分不饱和的或芳族环。杂芳基可以在导致产生稳定化合物的任何杂原子或碳原子与主结构连接。在某些实施方案中,杂芳基具有5至15,或5至12,或5至10个环原子。单环杂芳基的实例包括但不限于吡咯基、吡啶基、吡嗪基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、呋喃基、噻吩基(噻吩基)、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基和三嗪基。二环杂芳基的非限定性实例包括吡啶基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻吩基(苯并噻吩基)、喹啉基、四氢异喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并三唑基、吡嗪基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、色酮基、香豆素基、噌啉基、喹啉基、喹啉基、吡啶基、萘基、酞嗪基、喹啉基、嘌呤基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、噻吩并吡啶基、二氢异吡啶基和四氢喹啉基。三环杂芳基的实例包括但不限于咔唑基、苯并吡啶基、二苯并呋喃基、菲咯啉基、吡啶基、菲啶基和~~𪗇~~吨基。术语“-杂芳基-”是指二价杂芳基。杂芳基和-杂芳基-基团可任选被一个或多个如本文所述的取代基取代。

[0035] 无论作为基本基团还是作为取代基,本文所述的各个基团(包括但不限于烷基、杂烷基、卤代烷基、-烷基芳基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基)可以任选被一个或多个取代基取代。在某些实施方案中,本文所述的各个基团可以任选被1-6个独立选自以下的取代基取代:卤素、氰基、硝基、羟基、巯基(-SH)、氨基(-NH₂)、-OR¹¹、-SR¹¹、-NR¹²R¹³、-C(=O)R¹¹、-C(=O)OR¹¹、-OC(=O)R¹¹、-C(=O)NR¹²R¹³、-NR¹¹C(=O)R¹¹、烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其中:

R^{11} 在每次出现时独立地为氢、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；和

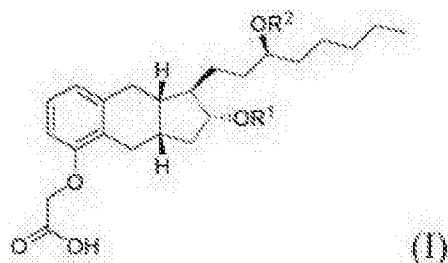
R^{12} 和 R^{13} 在每次出现时独立地为氢、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，或者 R^{12} 和 R^{13} 与它们连接的氮原子形成杂环或杂芳基环。

[0036] II. 立体异构体

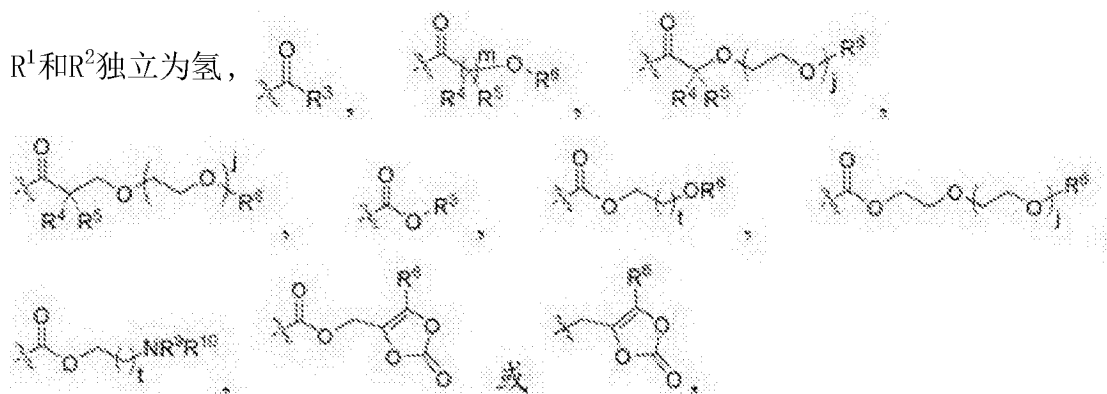
可以理解的是，本公开包括本文所述化合物的所有可能的立体异构体，包括所有可能的非对映异构体和对映异构体以及对映异构体的外消旋混合物，而不仅仅是如绘制结构或命名所示的特定立体异构体。本公开的一些实施方案涉及由绘制的结构或命名表示的特定立体异构体。在本公开的某些情况下，关于化合物的短语“或其立体异构体”等的具体叙述不应被解释为在本公开使用术语“化合物”而没有叙述短语“或其立体异构体”等的其它情况下，意图省略化合物的任何其它可能的立体异构体。

[0037] III. 曲前列环素衍生物

本公开提供了可作为曲前列环素的前药发挥功能的曲前列环素衍生物。在一些实施方案中，曲前列环素衍生物具有式(I)：



其中：



其中：

R^3 在每次出现时独立地是烷基、卤代烷基、-烷基芳基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，它们中的每一个可以任选被取代；

R^4 和 R^5 在每次出现时独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 环烷基，或者 R^4 和 R^5 与它们连接的碳原子形成 C_3 - C_6 环烷基环；

R^6 在每次出现时独立地为氢、 R^3 、 $-C(=O)R^3$ 、 $-C(=O)OR^3$ 或 $-C(=O)NR^9R^{10}$ ；或

R^6 和 R^4 或 R^5 与它们所连接的原子一起形成杂环；

R^9 和 R^{10} 在每次出现时独立地为氢、烷基、-烷基芳基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；或 R^9 和 R^{10} 与它们所连接的氮原子形成杂环或杂芳基环；

j 在每次出现时独立地是0至4的整数；

m 在每次出现时独立地是1至10的整数；和

t在每次出现时独立地是1至9的整数；

或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、包合物、多晶型物或立体异构体，条件是：

R¹和R²不都是氢；

-OR¹和-OR²都不形成乙酸酯；

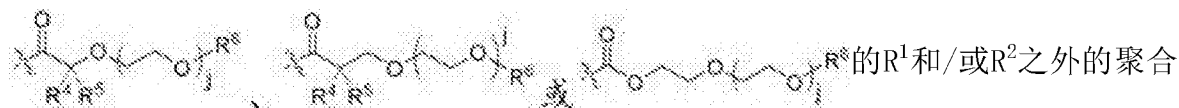
-OR¹和-OR²都不形成苯甲酸酯；

-OR¹和-OR²都不形成取代的环己烷-酯；

-OR¹和-OR²都不与以下物质形成酯或形成以下物质的酯：氨基酸(被保护的或未被保护的)、肽或蛋白质；且

式(I)的化合物不是曲前列环素的均聚物或杂聚物，或不含有多于一个曲前列环素的分子或单元。

[0038] 式(I)的曲前列环素衍生物不具有与以下物质形成酯或形成以下物质的酯的-OR¹或-OR²或二者：氨基酸(被保护的或未被保护的)、肽(例如二肽、三肽、四肽或更长的肽)或蛋白质。此外，式(I)化合物不包含连接或缀合至肽(包括多肽)或蛋白质的曲前列环素。另外，式(I)的化合物不包含连接或缀合至除了如本文所述独立为



物的曲前列环素。

[0039] 式(I)化合物不包含直接或间接连接至另一曲前列环素的分子或单体单元的曲前列环素。在一些实施方案中，式(I)化合物不包含直接或间接连接至另一种治疗剂(例如，含有至少一个羧基和至少一个羟基的治疗剂)的曲前列环素。在某些实施方案中，式(I)化合物不包含直接或间接连接至前列环素(也称为前列腺素I₂或依前列醇)或其类似物(例如贝前列素、西卡前列素或伊洛前列素)或另一种前列腺素或其类似物的曲前列环素。在进一步的实施方案中，式(I)的化合物不包含通过含有羟基和羧基的连接基(例如，β-羟基丁酸、6-羟基己酸、羟基-聚乙二醇-羧酸、乙醇酸或乳酸)间接连接于另一种治疗剂的曲前列环素。

[0040] 在某些实施方案中，中的R³不是被含氮基团取代的烷基，或不是被含羰基基

团取代的环烷基。在另外的实施方案中，中R³的烷基和环烷基均未被取代。在另外的

实施方案中，中R³的烷基、卤代烷基、-烷基芳基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中没有

有一个被取代。

[0041] 在另外的实施方案中，中的R³不是烷基、未被取代的烷基或者取代的烷基。在

一些实施方案中，中的R³不是卤代烷基、未被取代的卤代烷基或取代的卤代烷基。在

某些实施方案中，中的R³不是-烷基芳基、未被取代的-烷基芳基或取代的-烷基芳基。

在进一步的实施方案中，中的R³不是环烷基、未被取代的环烷基或取代的环烷基。在

其它实施方案中，中的R³不是杂环基、未被取代的杂环基或取代的杂环基。在其它实施方案中，中的R³不是芳基、未被取代的芳基或取代的芳基。在其它实施方案中，中的R³不是杂芳基、未被取代的杂芳基或取代的杂芳基。

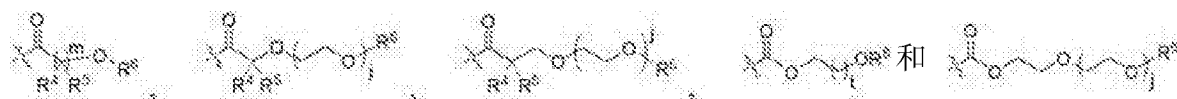
[0042] 在一些实施方案中，中的R³不是烷基、未被取代的烷基或者取代的烷基。在某些实施方案中，中的R³不是卤代烷基、未被取代的卤代烷基或取代的卤代烷基。在进一步实施方案中，中的R³不是-烷基芳基、未被取代的-烷基芳基或取代的-烷基芳基。在另外的实施方案中，中的R³不是环烷基、未被取代的环烷基或取代的环烷基。在其它实施方案中，中的R³不是杂环基、未被取代的杂环基或取代的杂环基。在其它实施方案中，中的R³不是芳基、未被取代的芳基或取代的芳基。在其它实施方案中，中的R³不是杂芳基、未被取代的杂芳基或取代的杂芳基。

[0043] 在某些实施方案中，, , , , 的任一个中的R⁶不是氢。

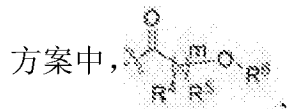
在一些实施方案中，, , , , 的任一个中的R⁶的描述中的R³不是烷基、未被取代的烷基或取代的烷基。在另外的实施方案中，

, , , , 的任一个中的R⁶的描述中的R³不是卤代烷基、未被取代的卤代烷基或取代的卤代烷基。在进一步实施方案中，

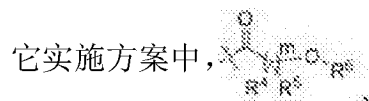
, , , 和 的任一个中的R⁶的描述中的R³不是-烷基芳基、未被取代的-烷基芳基或取代的-烷基芳基。在另外的实施方案中，



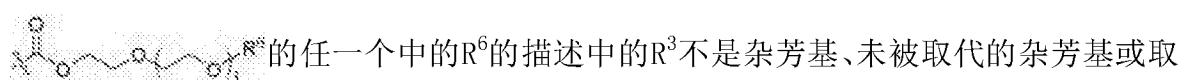
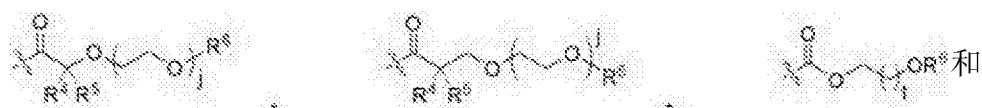
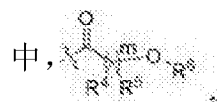
的任一个中的 R^6 的描述中的 R^3 不是环烷基、未被取代的环烷基或取代的环烷基。在其它实施



的任一个中的 R^6 的描述中的 R^3 不是杂环基、未被取代的杂环基或取代的杂环基。在其



的任一个中的 R^6 的描述中的 R^3 不是芳基、未被取代的芳基或取代的芳基。在其它实施方案



代的杂芳基。

[0044] 在一些实施方案中, j 在每次出现时独立地是0、1或2。在某些实施方案中, j 是0。在进一步的实施方案中, m 在每次出现时独立地为1至6, 或1至3的整数。在另外的实施方案中, t 在每次出现时独立地是1至5, 或1至3的整数。

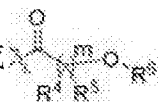
[0045] 在一些实施方案中, R^1 和 R^2 独立地为氢,

中 R^4 、 R^5 、 R^6 和 m 如上所定义, 且 k 在每次出现时独立地为1至9的整数, 条件是 R^1 和 R^2 不都是氢。在某些实施方案中, k 在每次出现时独立地为1至5, 或1至3的整数。

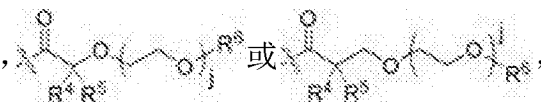
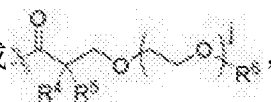
[0046] 在进一步的实施方案中, R^3 在每次出现时独立地是 C_1 - C_6 烷基; R^4 和 R^5 在每次出现时独立地为氢或 C_1 - C_3 烷基, 或者 R^4 和 R^5 与它们连接的碳原子形成环丙基环; R^6 在每次出现时独立地为氢或 R^3 ; R^9 和 R^{10} 在每次出现时独立地为 C_1 - C_6 烷基, 或者 R^9 和 R^{10} 与它们连接的氮原子形成3-至6-元杂环; j 在每次出现时独立地为0或1; m 在每次出现时独立地为1或2; t 在每次出现时独立地为1或2。在某些实施方案中, R^3 在每次出现时独立地为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基; R^4 和 R^5 在每次出现时独立地为氢、甲基、乙基、丙基或异丙基; R^6 在每次出现时独立地为氢或 R^3 ; R^9 和 R^{10} 在每次出现时独立地为 C_1 - C_3 烷基; j 是0; m 是1; 且 t 是1。

[0047] 在一些实施方案中, R^1 和 R^2 独立地为氢或

施方案中, R^3 在每次出现时独立地为 C_2 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基或3至6元杂环基。在一些实施方案中, R^3 在每次出现时独立地为 C_2 - C_6 烷基。

[0048] 在进一步的实施方案中, R^1 和 R^2 独立地为氢或, 条件是 R^1 和 R^2 不都是氢。

在一些实施方案中, R^4 和 R^5 在每次出现时为氢, α 碳原子(与羰基相邻)任选被 C_1 - C_3 烷基取代, R^6 在每次出现时独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基, 且 m 在每次出现时独立地为1至6或1至3的整数。在某些实施方案中, R^4 和 R^5 在每次出现时为氢, α 碳原子任选被甲基取代, R^6 在每次出现时独立地为氢或 C_1 - C_3 烷基(例如甲基), 并且 m 在每次出现时独立地为1至6或1至3的整数。

[0049] 在进一步实施方案中, R^1 和 R^2 独立地为氢,  或, 条件是 R^1 和 R^2 不都是氢。

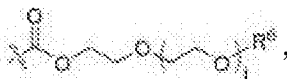
在一些实施方案中, R^4 和 R^5 在每次出现时为氢, 或者 R^4 在每次出现时为氢且 R^5 在每次出现时为 C_1 - C_3 烷基; R^6 在每次出现时独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基; 并且 j 在每次出现时独立地是0、1或2。在某些实施方案中, R^4 和 R^5 在每次出现时是氢, 或者 R^4 在每次出现时是氢并且 R^5 在每次出现时是甲基; R^6 在每次出现时独立地为氢或 C_1 - C_3 烷基(例如甲基); 并且 j 在每次出现时独立地是0或1。

[0050] 在另外的实施方案中, R^1 和 R^2 独立地为氢或, 条件是 R^1 和 R^2 不都是氢。在一些

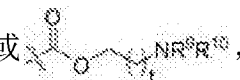
些实施方案中, R^3 在每次出现时独立地为 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基。在某些实施方案中, R^3 在每次出现时独立地为 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 卤代烷基。

[0051] 在其它实施方案中, R^1 和 R^2 独立地是氢或者, 条件是 R^1 和 R^2 不都是氢。

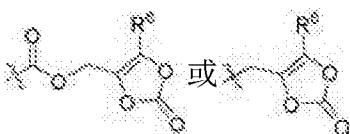
在一些实施方案中, R^6 在每次出现时独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基, 且 t 在每次出现时独立地为1至5或1至3的整数。在某些实施方案中, R^6 在每次出现时独立地为氢或 C_1 - C_3 烷基(例如甲基), 且 t 在每次出现时独立地为1至6或1至3的整数。

[0052] 在其它实施方案中, R^1 和 R^2 独立地是氢或, 条件是 R^1 和 R^2 不都是氢。

在一些实施方案中, R^6 在每次出现时独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基, 且 j 在每次出现时独立地为0、1或2。在某些实施方案中, R^6 在每次出现时独立地为氢或 C_1 - C_3 烷基(例如甲基), 并且 j 在每次出现时独立地为0或1。

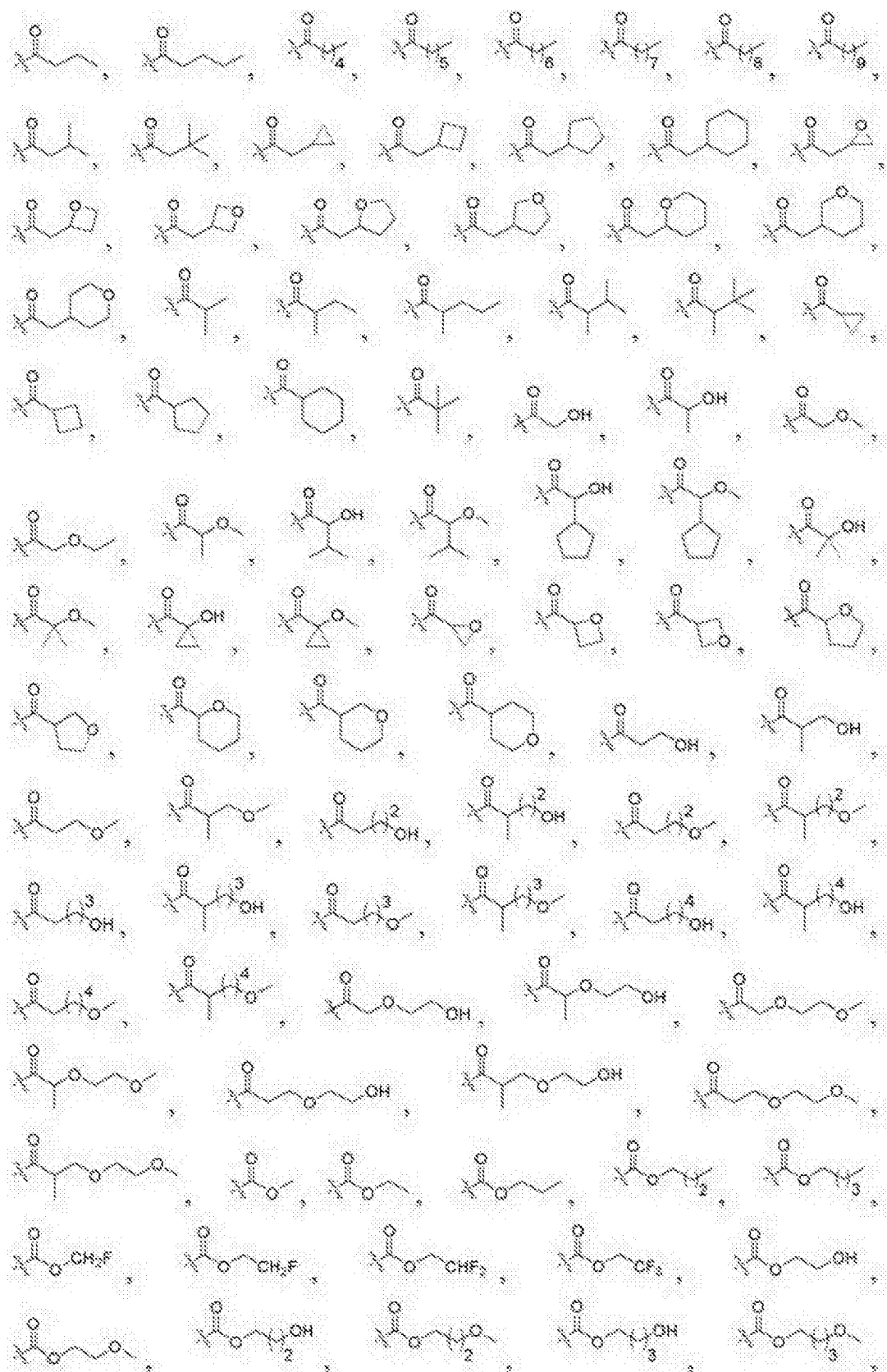
[0053] 在进一步的实施方案中, R^1 和 R^2 独立地是氢或, 条件是 R^1 和 R^2 不都是氢。

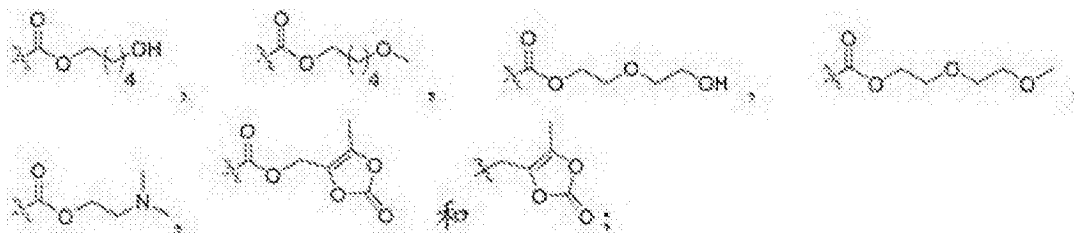
在一些实施方案中, R^9 和 R^{10} 在每次出现时独立地为 C_1 - C_6 烷基, 或者 R^9 和 R^{10} 以及它们所连接的氮原子形成3至6元杂环, 且 t 在每次出现时独立地为1至5或1至3的整数。在某些实施方案中, R^9 和 R^{10} 在每次出现时独立地为 C_1 - C_3 烷基(例如甲基), 且 t 在每次出现时独立地为1至6或1至3的整数。

[0054] 在另外的实施方案中, R^1 和 R^2 独立地为氢,  或, 条件是 R^1 和 R^2

不都是氢。在一些实施方案中，R⁶在每次出现时独立地为氢或C₁-C₆烷基。在某些实施方案中，R⁶在每次出现时独立地为C₁-C₃烷基(例如甲基)。

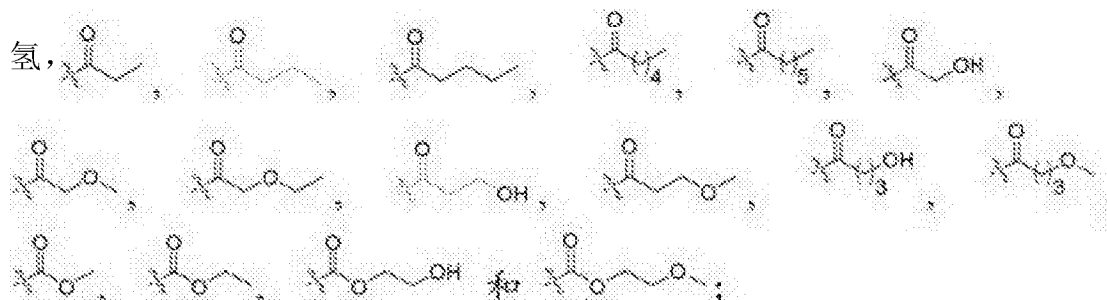
[0055] 在一些实施方案中, R^1 和 R^2 独立地选自以下组成的组: 氢, 





其中具有与羰基相邻或其它任何地方的立体中心的每个部分可以具有(R)-立体化学或(S)-立体化学,或者可以是在该立体中心处外消旋的;条件是 R^1 和 R^2 不都是氢。

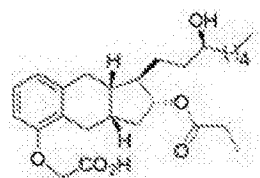
[0056] 本公开特别描述了曲前列环素衍生物,其中:(1) R^2 是氢并且 $-OR^1$ 用前面的组中的每个部分(不是氢)衍生化;(2) R^1 是氢并且 $-OR^2$ 用前面的组中的每个部分(不是氢)衍生化;和(3) $-OR^1$ 和 $-OR^2$ 两者都用相同的部分且用前面的组中的每个部分(不是氢)衍生化。在某些实施方案中, R^1 和 R^2 独立地选自以下组成的组:



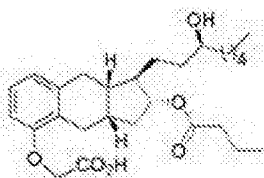
条件是 R^1 和 R^2 不都是氢。

[0057] 在一些实施方案中, $-OR^1$ 和 $-OR^2$ 两者被衍生化[式(Ic)],任选地用相同的基团衍生化。在其它实施方案中, R^2 是氢并且 $-OR^1$ 被衍生化[式(Ia)]。在其它实施方案中, R^1 是氢并且 $-OR^2$ 被衍生化[式(Ib)]。

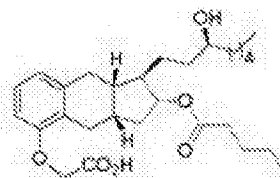
[0058] 在某些实施方案中,式(I)的曲前列环素衍生物选自以下组成的组:



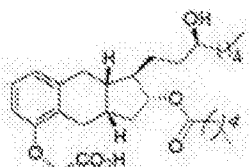
化合物 Ia-1



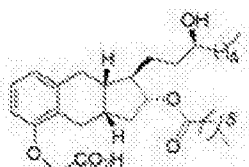
化合物 Ia-2



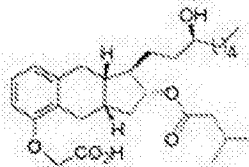
化合物 Ia-3



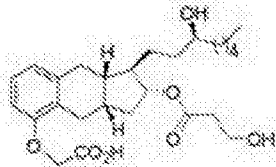
化合物 Ia-16



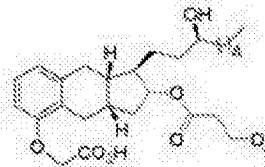
化合物 Ia-17



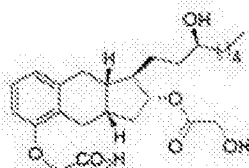
化合物 Ia-4



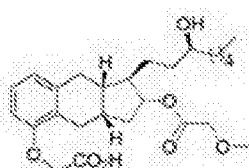
化合物 Ia-5



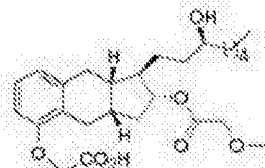
化合物 Ia-6



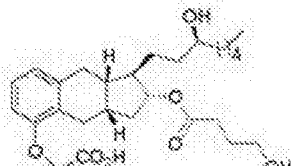
化合物 Ia-7



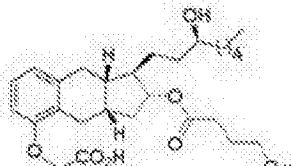
化合物 Ia-8



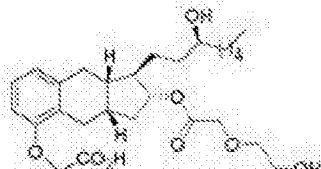
化合物 Ia-9



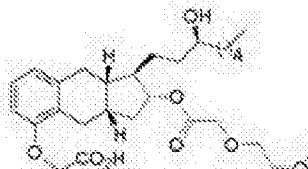
化合物 Ia-18



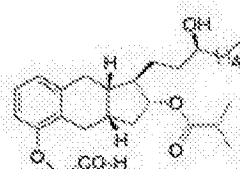
化合物 Ia-19



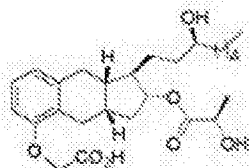
化合物 Ia-20



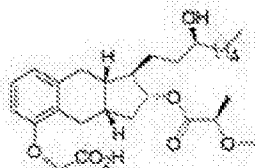
化合物 Ia-21



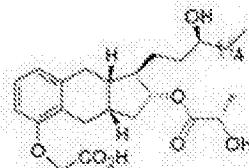
化合物 Ia-22



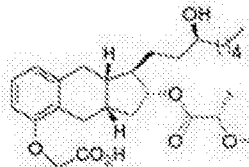
化合物 Ia-23



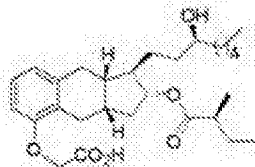
化合物 Ia-24



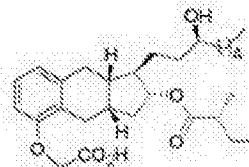
化合物 Ia-25



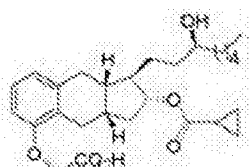
化合物 Ia-26



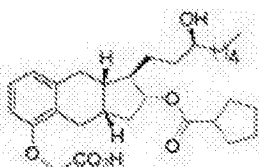
化合物 Ia-27



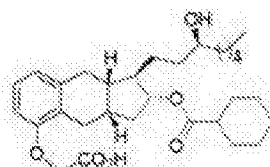
化合物 Ia-28



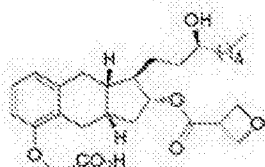
化合物 1a-29



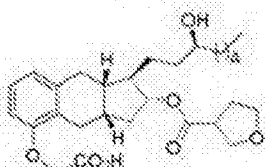
化合物 1a-30



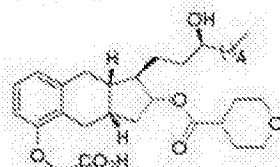
化合物 1a-31



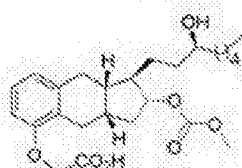
化合物 1a-32



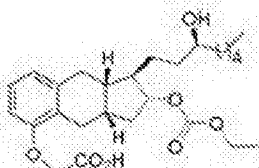
化合物 1a-33



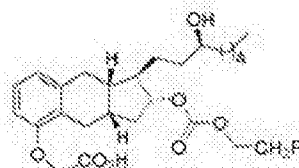
化合物 1a-34



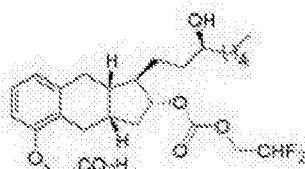
化合物 1a-10



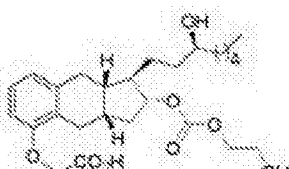
化合物 1a-11



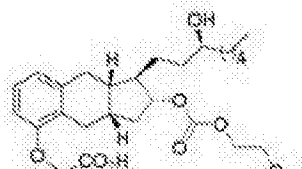
化合物 1a-12



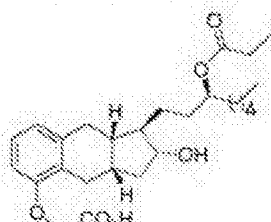
化合物 1a-13



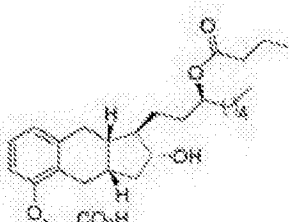
化合物 1a-14



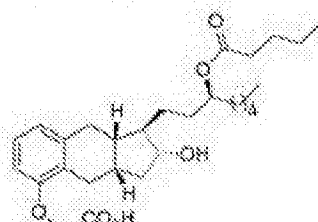
化合物 1a-15



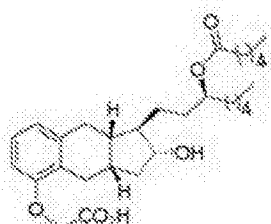
化合物 1b-1



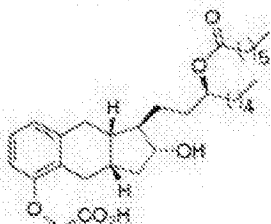
化合物 1b-2



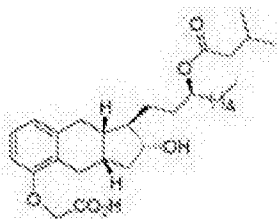
化合物 1b-3



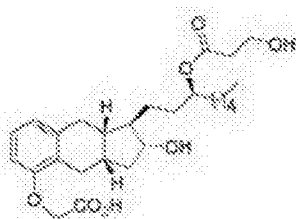
化合物 1b-16



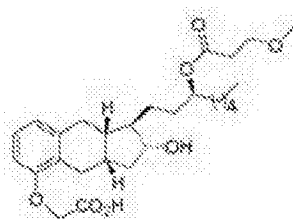
化合物 1b-17



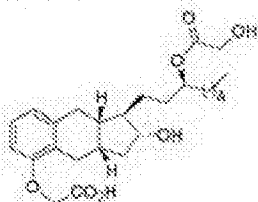
化合物 Ib-4



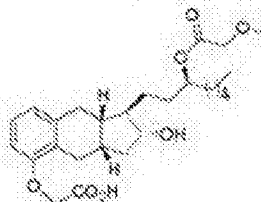
化合物 Ib-5



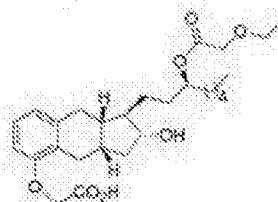
化合物 Ib-6



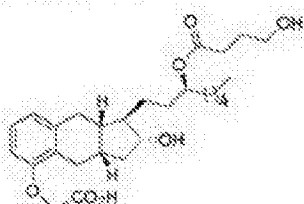
化合物 Ib-7



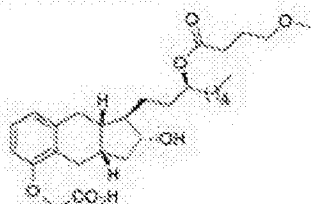
化合物 Ib-8



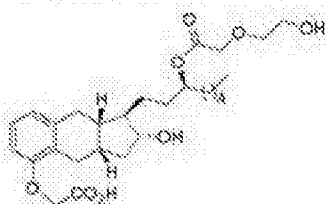
化合物 Ib-9



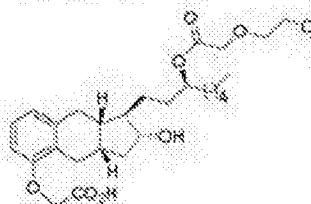
化合物 Ib-18



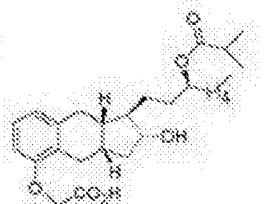
化合物 Ib-19



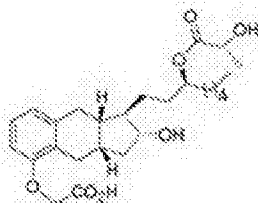
化合物 Ib-20



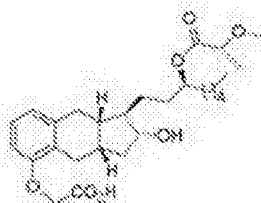
化合物 Ib-21



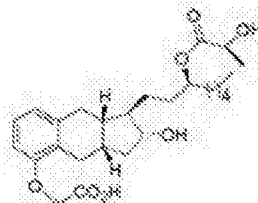
化合物 Ib-22



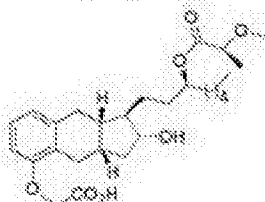
化合物 Ib-23



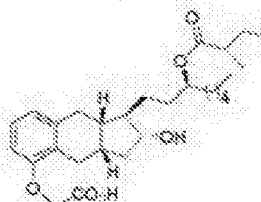
化合物 Ib-24



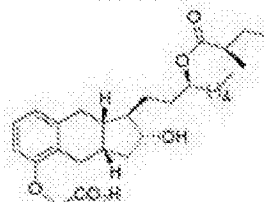
化合物 Ib-25



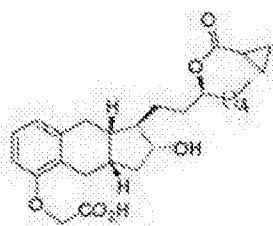
化合物 Ib-26



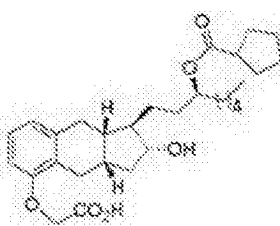
化合物 Ib-27



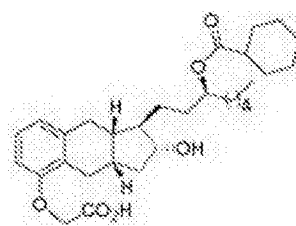
化合物 Ib-28



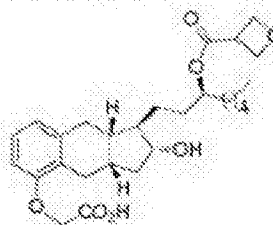
化合物 Ib-29



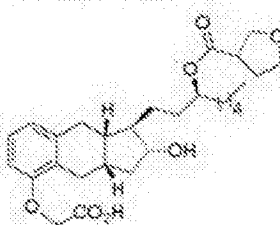
化合物 Ib-30



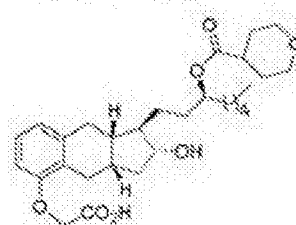
化合物 Ib-31



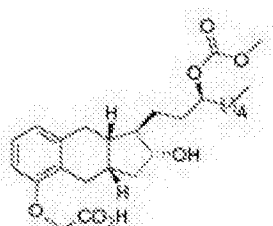
化合物 Ib-32



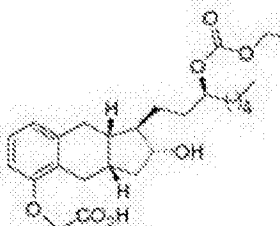
化合物 Ib-33



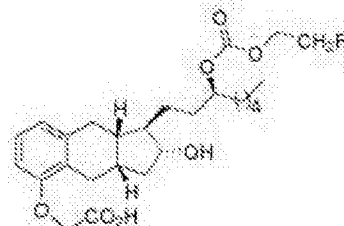
化合物 Ib-34



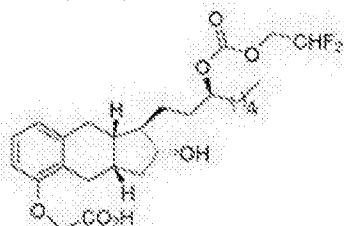
化合物 Ib-10



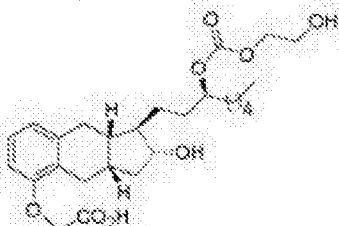
化合物 Ib-11



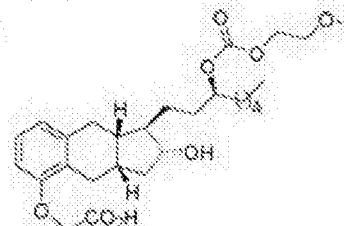
化合物 Ib-12



化合物 Ib-13



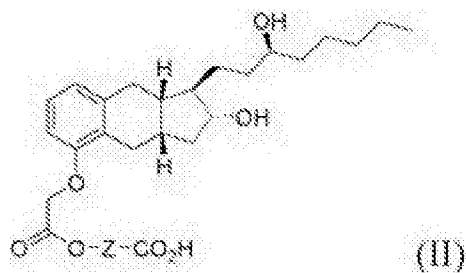
化合物 Ib-14



化合物 Ib-15

及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、包合物、多晶型物和立体异构体(包括对映异构体和外消旋混合物)。

[0059] 在其它实施方案中,曲前列环素衍生物具有式(II):



(II)

其中:

-O-Z-CO₂H 是 $\begin{matrix} \text{O} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}^7 \end{matrix} \begin{matrix} \text{O} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}^8 \end{matrix} \text{CO}_2\text{H}$ 、-O-杂烷基-CO₂H、-O-环基-CO₂H、-O-CH₂-环基-CO₂H、-O-环基-CH₂-CO₂H 或 -O-CH₂-环基-CH₂-CO₂H, 其各自可任选被取代,

其中:

-环基-是-环烷基-、-杂环基-、-芳基-或-杂芳基-;

R^7 和 R^8 在每次出现时独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 环烷基,或者 R^7 和 R^8 与它们连接的碳原子形成 C_3 - C_6 环烷基环;和

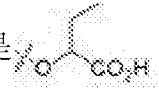
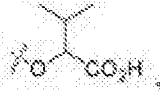
n 是1至10的整数;

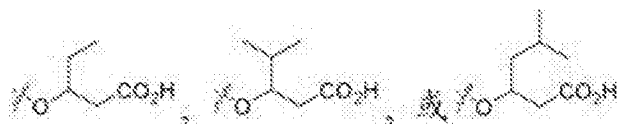
或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、包合物、多晶型物或立体异构体,条件是:

-O-Z-CO₂H不是;且

-O-Z-CO₂H不含糖部分。

[0060] 在一些实施方案中, n 是1至6,或1至3的整数。在其它实施方案中, n 是3至10,或3至6的整数。在进一步的实施方案中,每次出现的 R^7 和 R^8 是氢,且 n 是1至10,或1至6,或1至3的整数。

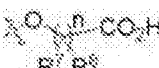
[0061] 在某些实施方案中,-O-Z-CO₂H不是,,



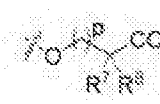
。在进一步的实施方案中,当 n 是1或2时,每次出现的 R^7 和 R^8 是氢。

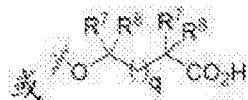
[0062] 在一些实施方案中,-O-Z-CO₂H不含-杂环基-基团或取代的-杂环基-基团。

[0063] 在另外的实施方案中,在-O-环基-CO₂H、-O-CH₂-环基-CO₂H、-O-环基-CH₂-CO₂H或-O-CH₂-环基-CH₂-CO₂H中的-环基-不是-环烷基-、未被取代的-环烷基-或取代的-环烷基-。在其它实施方案中,在-O-环基-CO₂H、-O-CH₂-环基-CO₂H、-O-环基-CH₂-CO₂H或-O-CH₂-环基-CH₂-CO₂H中的-环基-不是-杂环基-、未被取代的-杂环基-或取代的-杂环基-。在其它实施方案中,在-O-环基-CO₂H、-O-CH₂-环基-CO₂H、-O-环基-CH₂-CO₂H或-O-CH₂-环基-CH₂-CO₂H中的-环基-不是-芳基-、未被取代的-芳基-或取代的-芳基-。在其它实施方案中,在-O-环基-CO₂H、-O-CH₂-环基-CO₂H、-O-环基-CH₂-CO₂H或-O-CH₂-环基-CH₂-CO₂H中的-环基-不是-杂芳基-、未被取代的-杂芳基-或取代的-杂芳基-。

[0064] 在一些实施方案中,-O-Z-CO₂H是,条件是-O-Z-CO₂H不是。

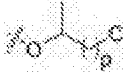
在某些实施方案中, R^7 和 R^8 在每次出现时是氢,与酯氧原子相邻的碳原子被 C_1 - C_6 烷基任选取代,并且 n 是1至6或1至3的整数。在一些实施方案中, R^7 和 R^8 在每次出现时为氢,与酯氧原子相邻的碳原子被 C_1 - C_3 烷基(例如甲基)任选取代,并且 n 是1至6或1至3的整数。

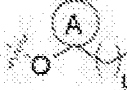
[0065] 在进一步的实施方案中,-O-Z-CO₂H是,,



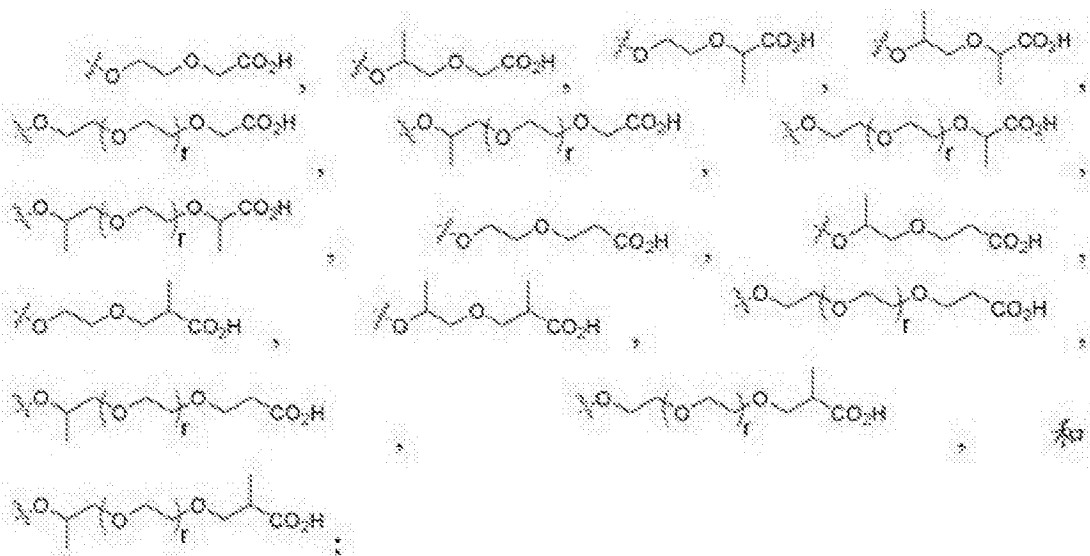
其中 R^7 和 R^8 如上所定义, p 为1至9的整数,并且 q 为0至8的整数,条件是-O-Z-CO₂H不是。在某些实施方案中, p 是1至5或1至3的整数,并且 q 是0至4或0至2的整数。

在一些实施方案中, R^7 和 R^8 都是氢,并且 p 是1至5或1至3的整数(或每次出现的 R^7 和 R^8 是氢,并且 q 是0至4或0至2的整数)。本公开特别描述了曲前列环素衍生物,其中 R^7 和 R^8

都是氢,并且p是1、2、3、4、5、6、7、8和9中的每一个。在进一步的实施方案中, $-O-Z-CO_2H$ 是 , p是2、3、4或5。本公开特别描述了曲前列环素衍生物,其中 $-O-Z-CO_2H$ 是 ,并且p是2、3、4、5、6、7、8和9中的每一个,其中与甲基连接的立体中心可以具有(R)-立体化学或(S)-立体化学或在该位置可以是外消旋的。

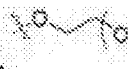
[0066] 在另外的实施方案中, $-O-Z-CO_2H$ 是 ,其中环A是环丙基、环丁基、环戊基或环己基,并且u是0-9的整数。本公开特别描述了曲前列环素衍生物,其中环A为环丙基、环丁基、环戊基和环己基中的每一个,且u为0、1、2、3、4、5、6、7、8和9中的每一个。在某些实施方案中, $-O-Z-CO_2H$ 是 ,其中u是0至9或0至5的整数。另外,本公开内容具体描述了曲前列环素衍生物,其中 $-O-Z-CO_2H$ 是 ,u是0、1、2、3、4、5、6、7、8和9中的每一个。

[0067] 在其它实施方案中, $-O-Z-CO_2H$ 是-O-杂烷基- CO_2H ,并且-O-杂烷基- CO_2H 选自由以下组成的组:



其中r为1、2和3中的每一个;和

其中具有与连接到曲前列环素的氧原子相邻的立体中心和/或与羧基相邻的立体中心的每个部分可以独立地具有(R)-立体化学或(S)-立体化学,或者在所述立体中心可以是外消旋的。本公开特别描述了曲前列环素衍生物,其中 $-O-Z-CO_2H$ 是前面的组中的每个部分。在某些实施方案中, $-O-Z-CO_2H$ 是 , ,

, ,其中r是1、2或3。

[0068] 在进一步的实施方案中, $-O-Z-CO_2H$ 是-O-环烷基- CO_2H 、-O- CH_2 -环烷基- CO_2H 、-O-环烷基- CH_2-CO_2H 或-O- CH_2 -环烷基- CH_2-CO_2H ,并且对于前面的每个部分,-环烷基-是:

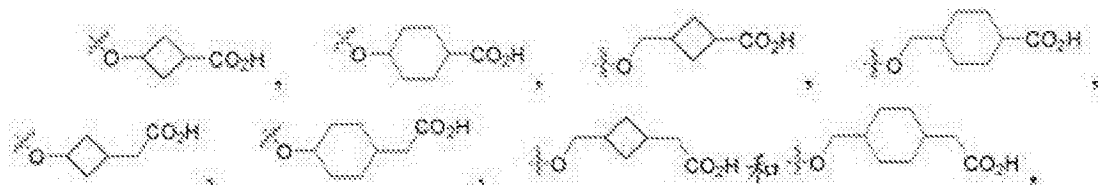
1,2-环丙基(顺式或反式);或

1,3-环丁基(顺式或反式)或1,2-环丁基(顺式或反式);或

1,3-环戊基(顺式或反式)或1,2-环戊基(顺式或反式);或

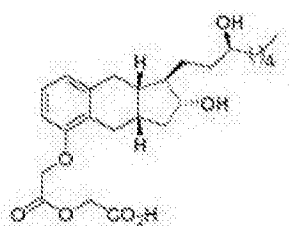
1,4-环己基(顺式或反式)、1,3-环己基(顺式或反式)或1,2-环己基(顺式或反式)。

[0069] 本公开具体描述了其中-O-Z-CO₂H是前面的组中的每个部分的64个曲前列环素衍生物。在某些实施方案中,-O-Z-CO₂H选自以下组成的组:

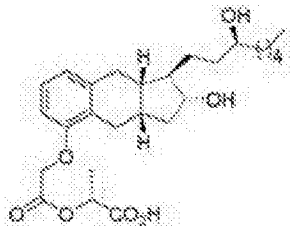


其中对于每个部分,环烷基环上的两个基团可以相对于彼此为顺式或反式。

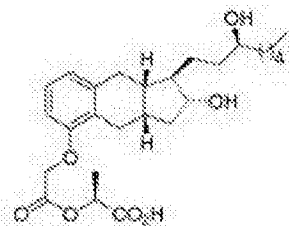
[0070] 在一些实施方案中,式(II)的曲前列环素衍生物选自由以下组成的组:



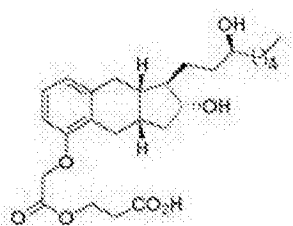
化合物 II-1



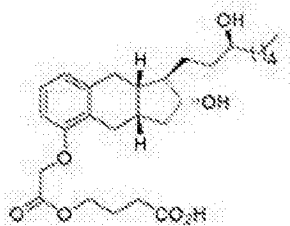
化合物 II-2



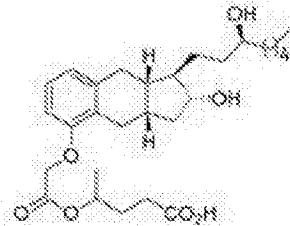
化合物 II-3



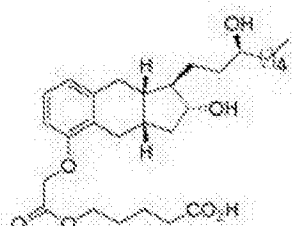
化合物 II-4



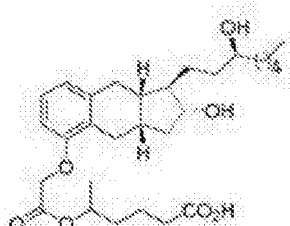
化合物 II-5



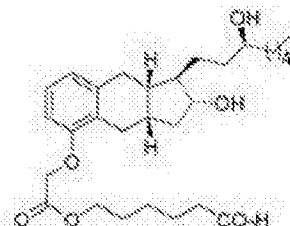
化合物 II-6



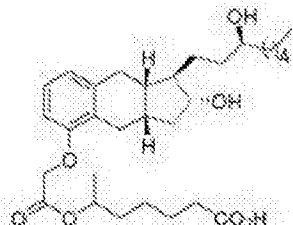
化合物 II-7



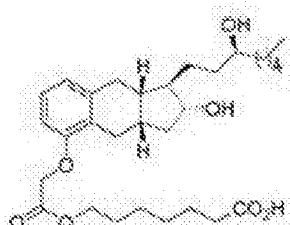
化合物 II-8



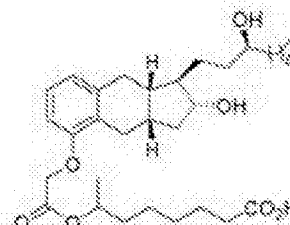
化合物 II-9



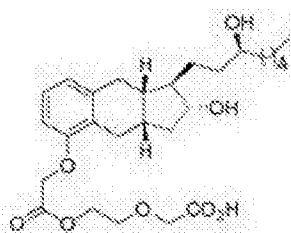
化合物 II-10



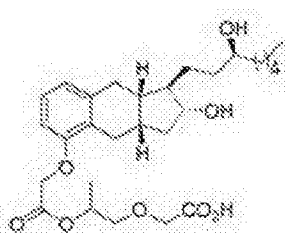
化合物 II-11



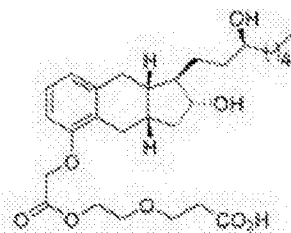
化合物 II-12



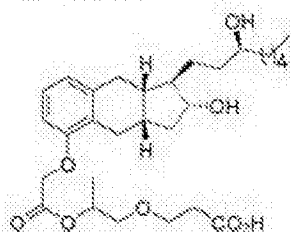
化合物 II-13



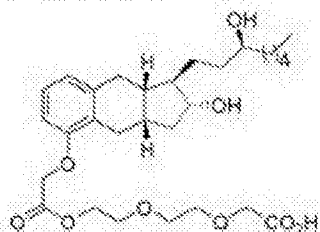
化合物 II-14



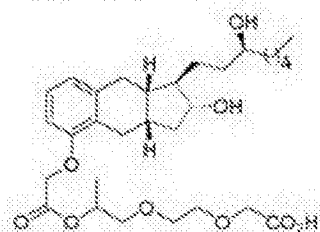
化合物 II-15



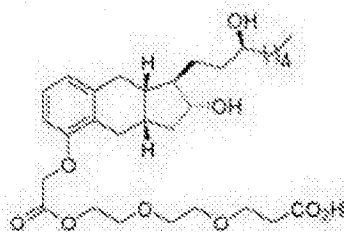
化合物 II-16



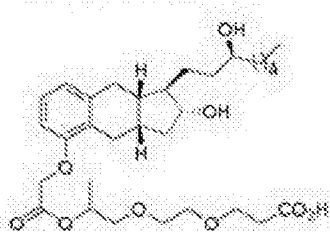
化合物 II-17



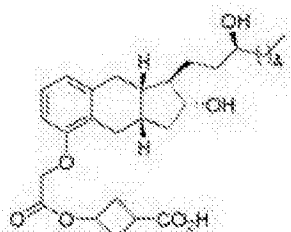
化合物 II-18



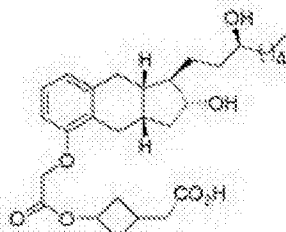
化合物 II-19



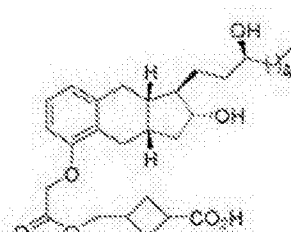
化合物 II-20



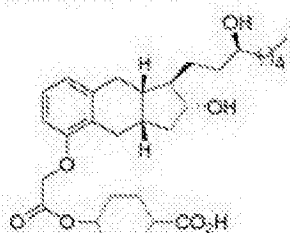
化合物 II-21



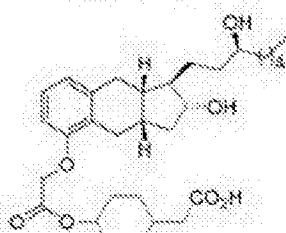
化合物 II-22



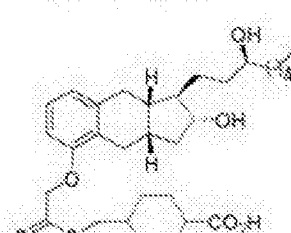
化合物 II-23



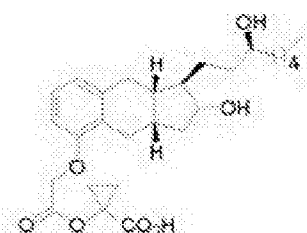
化合物 II-24



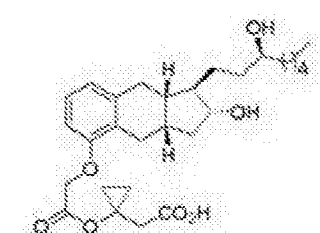
化合物 II-25



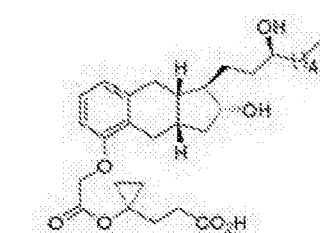
化合物 II-26



化合物 II-27



化合物 II-28



化合物 II-29

及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、包合物、多晶型物和立体异构体(包括对映

异构体和外消旋混合物)。

[0071] 本文所述的曲前列环素衍生物可以以药学上可接受的盐的形式存在或使用。曲前列环素衍生物具有羧基,因此可以与碱形成加成盐。药学上可接受的碱加成盐可以用例如金属(例如碱金属或碱土金属)或胺(例如有机胺)形成。可用作阳离子的金属的实例包括但不限于碱金属(例如锂、钠、钾和铯)、碱土金属(例如镁、钙和钡)、铝和锌。金属阳离子可以通过例如无机碱如氢氧化物、碳酸盐和碳酸氢盐来提供。用于形成碱加成盐的有机胺的非限制性例子包括氯普鲁卡因、胆碱、环己胺、二苄胺、N,N'-二苄基乙二胺、二环己胺、二乙醇胺、乙二胺、N-乙基哌啶、组氨酸、异丙胺、N-甲基葡萄糖胺、普鲁卡因、吡嗪、三乙胺、三甲胺和氨丁三醇。

[0072] 如果化合物具有碱性原子或官能团(例如碱性氮原子),则该化合物可以与酸形成加成盐。可用于形成酸加成盐的酸的非限制性实例包括无机酸(例如HCl、HBr、HI、硝酸、磷酸和硫酸)和有机酸例如羧酸(例如乙酸)和磺酸(例如乙磺酸)。Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection and Use, P. Stahl and C. Wermuth, Eds., Wiley-VCH (2011)中详细讨论了药学上可接受的盐。

[0073] IV. 氘代曲前列环素化合物

为了消除诸如药物的外来物质,动物体表达多种酶,例如细胞色素P₄₅₀酶、酯酶、蛋白酶、还原酶、脱氢酶和单胺氧化酶,其与外来物质反应并将外来物质转化为更极性的中间体或代谢物以便肾脏排泄。这样的代谢反应可以包括将碳-氢(C-H)键氧化成碳-氧(C-O)键或碳-碳(C=C)π键。所得到的代谢物在生理条件下可能是稳定的或不稳定的,并且与母体化合物相比可能具有显著不同的药理学、药代动力学和药效学性质和毒性特征。对于许多药物来说,这种代谢氧化可能是快速的并导致需要更高的剂量和/或增加的给药频率,这可能导致更大的副作用。

[0074] 本公开提供了对应于本文所述的曲前列环素衍生物的曲前列环素同位素类似物(isotopologue),其在一个或多个位置富含氘(氘代)。在一些实施方案中,曲前列环素衍生物在母体曲前列环素结构中的一个或多个位置被氘代,使得当该衍生物在体内转化成曲前列环素时,所得活性母体药物在一个或多个位置被氘代。

[0075] 曲前列环素化合物在一个或多个位置的氘代可具有以下益处中的任何一种或多种或全部:(1)较长的半衰期;(2)达到期望效果所需的剂量减少和/或给药次数减少;(3)母体药物血液或血浆水平的受试者之间的差异降低;(4)增加的效果;(5)由于母体药物给药量减少和/或有害代谢物产生减少,副作用降低;和(6)增加的最大耐受剂量。

[0076] 氘可以在曲前列环素(Trp)化合物中的任何一个或多个或全部可用位置处替代氢,包括在Trp的苯基环、Trp的环己基环、Trp的环戊基环、Trp的辛基链或Trp的羟基乙酸基或它们的任何组合中的任何一个或多个或全部可用位置处替代氢。在某些实施方案中,曲前列环素衍生物在Trp的环己基环和/或Trp的羟基乙酸基中的一个或多个或全部可用位置被氘代。在一些实施方案中,至少一个可用位置具有至少约10%,25%,50%,75%,90%,95%或98%的氘富集率。在某些实施方案中,至少一个可用位置具有至少约90%,95%或98%的氘富集率。

[0077] 在进一步的实施方案中,富含氘(或氘代)的曲前列环素衍生物中的每个位置独立地具有至少约10%,25%,50%,75%,90%,95%或98%的氘富集率。在某些实施方案中,富含氘的

每个位置独立地具有至少约90%,95%或98%的氘富集率。

[0078] 氘代曲前列环素衍生物还可以包含其它元素的较不普遍的同位素,包括但不限于碳的¹³C或¹⁴C和氧的¹⁷O或¹⁸O。

[0079] 术语“氘富集率”是指在分子的给定位置加入氘代替氢的百分比。例如,给定位置10%的氘富集率是指给定样品中10%的分子在该位置含有氘。因为氘的天然存在的分布约为0.0156%,所以使用非氘富集起始原料或试剂合成的分子中任何位置的氘富集率约为0.0156%。氘富集率可以使用本领域普通技术人员已知的常规分析方法来确定,包括质谱和核磁共振谱。

[0080] 当用于描述分子中给定位置时的术语“氘”或“氘代”,或当用于表示分子结构图中给定位置的元素时的符号“D”,是指指定的位置富含高于氘的天然存在的分布的氘。在一些实施方案中,在指定位置氘富集率为至少约10%,20%,30%,40%,50%,60%,70%,80%,90%,95%,98%或99%(例如,至少约50%)的氘。在某些实施方案中,在指定位置氘富集率为至少约90%,95%或98%的氘。

[0081] V. 药物组合物

本公开的另外的实施方案涉及药物组合物,其包含一种或多种本文所述的曲前列环素衍生物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、包合物或多晶型物,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体。该组合物可以任选地含有另外的治疗剂。

[0082] 药学上可接受的赋形剂和载体包括药学上可接受的物质、材料和媒介物。赋形剂的非限制性实例包括液体和固体填充剂、稀释剂、粘合剂、润滑剂、助流剂、表面活性剂、分散剂、崩解剂、乳化剂、润湿剂、悬浮剂、增稠剂、溶剂、等渗剂、缓冲剂、pH调节剂、吸收延迟剂、甜味剂、调味剂、着色剂、稳定剂、防腐剂、抗氧化剂、抗微生物剂、抗菌剂、抗真菌剂、佐剂、包封材料和包衣材料。在药物制剂中这种赋形剂的使用在本领域中是已知的。例如,常规的媒介物和载体包括但不限于油(例如植物油,如芝麻油)、水性溶剂(例如盐水和磷酸盐缓冲盐水[PBS])和溶剂(例如二甲基亚砷[DMSO]和醇[如乙醇和甘油])。除了任何常规赋形剂或载体与活性成分(就药物组合物的内容物而言,术语“活性成分”包括前药)不相容的情况,本公开内容包括在含有曲前列环素衍生物的制剂中使用常规赋形剂和载体。参见例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins (Philadelphia, Pennsylvania [2005]); Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th Ed., Rowe等, Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association (2005); Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd Ed., Ash和Ash, Eds., Gower Publishing Co. (2007); 和Pharmaceutical Pre-formulation and Formulation, Gibson, Ed., CRC Press LLC (Boca Raton, Florida [2004])。

[0083] 适当的制剂可以取决于各种因素,如选择的给药途径。包含曲前列环素衍生物的药物组合物的潜在给药途径包括但不限于口服、肠胃外(包括皮内、皮下、肌肉、血管内、静脉内、动脉内、髓内和鞘内)、腔内、腹膜内和局部(包括皮肤/表皮、透皮、粘膜、透粘膜、鼻内[例如通过鼻喷雾剂或滴剂]、眼内[例如通过滴眼剂]、肺[例如通过吸入]、口腔、舌下、直肠和阴道)。可以设计局部制剂以产生局部或全身的治疗效果。

[0084] 例如,适于口服给药的曲前列环素衍生物的制剂可以作为例如胶囊(包括推入配

合式胶囊和软胶囊)、扁囊剂或片剂;作为粉末或颗粒;或者作为大丸剂、药糖剂或糊剂提供。例如,推入配合式胶囊可包含与例如填充剂(例如乳糖)、粘合剂(例如淀粉)和润滑剂(例如滑石粉或硬脂酸镁)和任选的稳定剂混合的曲前列环素衍生物。对于软胶囊,可将曲前列环素衍生物溶解或悬浮于合适的液体(例如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇)中,并可加入稳定剂。

[0085] 口服给药的组合物也可以配制成水性液体和/或非水性液体中的溶液或悬浮液,或者作为水包油液体乳液或油包水液体乳液。可以将曲前列环素衍生物的可分散粉末或颗粒与水性液体、有机溶剂和/或油以及任何合适的赋形剂(例如分散剂、润湿剂、悬浮剂、乳化剂和/或防腐剂的任何组合)的任何合适的组合混合以形成溶液、悬浮液或乳液。

[0086] 曲前列环素衍生物还可以配制成通过注射或输注来肠胃外给药以避免胃肠吸收和首过代谢。示例性肠胃外途径是静脉内。静脉内给药的其它优点包括将治疗剂直接给药到全身循环中以获得快速全身作用,以及如果需要,连续和/或大量给予该药物的能力。用于注射或输注的制剂可以是例如在油性或水性媒介物中的溶液、悬浮液或乳液形式,并且可以含有赋形剂如悬浮剂、分散剂和/或稳定剂。例如,水性或非水性(例如油性)无菌注射溶液可以含有曲前列环素衍生物以及赋形剂,例如抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使制剂与受试者的血液等渗的溶质。水性或非水性无菌悬浮液可含有曲前列环素衍生物以及赋形剂如悬浮剂和增稠剂,以及任选的稳定剂和增加曲前列环素衍生物的溶解度以允许制备更浓的溶液或悬浮液的试剂。作为另一个实例,用于注射或输注(例如,皮下或静脉内)的无菌水溶液可以包含曲前列环素衍生物、氯化钠、缓冲剂(例如柠檬酸钠)、防腐剂(例如间甲酚),和任选的碱(例如NaOH)和/或酸(例如HCl)来调节pH。

[0087] 在一些实施方案中,曲前列环素衍生物的局部剂型被配制成口腔或舌下片剂或丸剂。口腔或舌下片剂或丸剂的优点包括避免胃肠吸收和首过代谢,并迅速吸收到全身循环中。可以设计口腔或舌下片剂或丸剂以提供曲前列环素衍生物的更快释放,以更迅速地将其吸收到全身循环中。除了治疗有效量的曲前列环素衍生物之外,口腔或舌下片剂或丸剂可以含有合适的赋形剂,包括但不限于填充剂和稀释剂(例如甘露醇和山梨醇)、粘合剂(例如碳酸钠)、润湿剂(例如碳酸钠)、崩解剂(例如交聚维酮和交联羧甲基纤维素钠)、润滑剂(例如二氧化硅[包括胶态二氧化硅]和硬脂酰富马酸钠)、稳定剂(例如碳酸氢钠)、调味剂(例如留兰香香料)、甜味剂(例如三氯蔗糖)和着色剂(例如黄色氧化铁)的任何组合。

[0088] 另外,可以配制曲前列环素衍生物用于鼻内给药。鼻内给药绕过胃肠吸收和首过代谢。鼻内制剂可以包含曲前列环素衍生物以及赋形剂,例如溶解度增强剂(例如丙二醇)、保湿剂(例如甘露醇或山梨醇)、缓冲剂和水,以及任选的防腐剂(例如苯扎氯铵)、粘膜粘附剂(例如羟乙基纤维素)和/或渗透促进剂。

[0089] 此外,可以将曲前列环素衍生物配制成通过口服吸入给药。通过吸入给药的优点包括避免首过代谢,以及能够调整治疗剂穿过呼吸道粘膜的快速递送,或者药物以较少的全身副作用在肺中更选择性地沉积。在某些实施方案中,用于口服吸入的无菌水溶液包含曲前列环素衍生物、氯化钠、缓冲剂(例如柠檬酸钠)、任选的防腐剂(例如间甲酚),和任选的碱(例如NaOH)和/或酸(例如HCl)来调节pH。

[0090] 为了曲前列环素衍生物的延迟或持续释放,组合物可以配制为例如可以植入或注射到受试者中的储库,例如肌内或皮下。可以设计储库制剂以在延长的时间段,例如至少约

1周,2周,3周,1个月,1.5个月,2个月或更长时间递送曲前列环素衍生物。例如,曲前列环素衍生物可以与聚合物材料(例如聚乙二醇[PEG]、聚乳酸[PLA]或聚乙醇酸[PGA]或其共聚物[例如PLGA])、疏水材料(例如作为油中的乳液)和/或离子交换树脂配制,或以微溶衍生物(例如,微溶盐)配制。作为说明性实例,可以将曲前列环素衍生物掺入或包埋在由PLGA组成的缓释微粒中,并配制为每月储库。

[0091] 曲前列环素衍生物也可以被包含或分散在基质材料中。基质材料可以包含聚合物(例如乙烯-乙酸乙烯酯),并且通过控制化合物从例如贮库的溶解和/或扩散来控制化合物的释放,并且可以增强化合物在包含在贮库中时的稳定性。这样的“释放系统”可以被配置为透皮或透粘膜贴剂并且可以包含可以加速化合物释放的赋形剂,如帮助将化合物排出贮库的水溶胀性材料(例如,水凝胶)。美国专利号4,144,317和5,797,898描述了这种释放系统的例子。

[0092] 当需要血浆水平的时间变化时,释放系统可以提供短暂调节的释放曲线(例如,脉冲式释放),或者当需要恒定的血浆水平时,释放系统可以提供更连续的或一致的释放曲线。脉冲式释放可以从单独的贮库或从多个贮库实现。例如,在每个贮库提供单个脉冲的情况下,通过短暂交错来自多个贮库中的每一个的单个脉冲释放来实现多个脉冲(“脉冲”释放)。或者,通过将几层释放系统和其它材料结合到单个贮库中,可以从单个贮库获得多个脉冲。连续释放可以通过结合释放系统来实现,该释放系统在长时间内降解、溶解或允许化合物扩散通过释放系统。另外,可以通过快速连续释放几个化合物的脉冲(“数字”释放)来近似地实现连续释放。主动释放系统可以单独使用或与被动释放系统结合使用,描述于美国专利5,797,898。

[0093] 药物组合物可以以本领域已知的任何合适的方式制备,例如通过常规的混合、溶解、悬浮、制粒、糖衣丸制作、研磨、乳化、包封、包埋或压制过程。

[0094] 组合物可以作为单剂量以单位剂型提供,其中所有活性和非活性成分在合适的系统中组合,并且组分不需要被混合以形成待给药的组合物。单位剂型可以包含曲前列环素衍生物的有效剂量或其适当部分。单位剂型的代表性实例是用于口服摄取的片剂、胶囊或丸剂。

[0095] 或者,组合物可以作为试剂盒提供,其中活性成分、赋形剂和载体(例如溶剂)在两个或更多个分开的容器(例如安瓿、小瓶、管、瓶或注射器)中提供,并且需要组合以形成待给药的组合物。试剂盒可以包含用于储存、制备和给予组合物(例如静脉内注射的溶液)的说明书。

[0096] 在一些实施方案中,试剂盒包含曲前列环素衍生物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、包合物或多晶型物以及用于给予所述化合物以治疗对曲前列环素治疗有反应的病症(例如肺高压,如肺动脉高压)的说明书。在某些实施方案中,化合物被包含或并入配置成用于透皮递送化合物的装置或系统(例如透皮贴剂)或由所述装置或系统提供。

[0097] VI. 局部组合物,包括透皮递送系统

应用于皮肤或粘膜的局部制剂可用于将治疗剂透皮或透粘膜给药到血液中以全身分布。局部给药的优点可以包括避开胃肠吸收和首过代谢,递送具有短半衰期和低口服生物利用度的治疗剂,治疗剂的更受控制的和持续的释放,治疗剂的更均匀的血浆给药或递送曲线,治疗剂的更少频率的给药,最小或无侵入性,易于自我给药和患者顺应性增加。就药

物组合物的内容物而言,术语“治疗剂”或“药物”包括前药。

[0098] 一般而言,除了本文其它地方描述的局部制剂的公开外,适用于局部给药的组合物包括但不限于液体或半液体制剂如喷雾剂、凝胶剂、擦剂、洗剂、水包油或油包水乳剂如霜剂、泡沫剂、软膏剂和糊剂,以及溶液或悬浮液如滴剂(例如滴眼剂、滴鼻剂和滴耳剂)。在一些实施方案中,局部组合物包含溶解、分散或悬浮于载体中的治疗剂。载体可以是例如溶液、悬浮液、乳液、软膏或凝胶基质的形式,并且可以含有例如凡士林、羊毛脂、蜡(例如蜂蜡)、矿物油、长链醇、聚乙二醇或聚丙二醇、稀释剂(例如水和/或醇[例如乙醇或丙二醇])、乳化剂、稳定剂或增稠剂或其任何组合。局部组合物可以包括例如透皮或透粘膜递送装置,例如透皮贴剂、微针贴剂或离子电渗装置,或局部制剂可以通过这些方式给药。局部组合物可以通过浓度梯度(使用或不使用化学渗透增强剂)或主动机制(例如离子电渗或微针)透皮或透粘膜递送药物。

[0099] 在一些实施方案中,本文所述的曲前列环素衍生物透皮给药。在某些实施方案中,局部组合物(例如透皮递送系统)包含有助于曲前列环素衍生物转运穿过皮肤进入全身循环的化学渗透增强剂(例如,表面活性剂[例如月桂醇聚醚硫酸钠],任选地与芳族化合物[例如苯基哌嗪]组合)。在进一步的实施方案中,曲前列环素衍生物通过透皮贴剂给药。在某些实施方案中,透皮贴剂包含不可渗透的背衬膜或层、药物贮库、可用作限速或控速扩散屏障的半透膜和皮肤接触粘附层。半透膜可以由例如合适的聚合物材料(例如硝酸纤维素或醋酸纤维素、聚异丁烯、聚丙烯、聚醋酸乙烯酯或聚碳酸酯)组成。可以设计透皮药物递送系统,包括贴剂,以提供药物的受控和延长释放,例如长达约1周或更长时间。WO 1993/003696和美国专利号3,598,122; 4,144,317; 4,201,211; 4,262,003和4,379,454描述了各种透皮药物递送系统,包括贴剂,其可以递送受控量的药物数小时至数天的延长时间段。这样的系统可适用于曲前列环素衍生物的透皮递送。

[0100] VII. 曲前列环素衍生物的治疗用途

本文所述的曲前列环素衍生物可以在体内转化成曲前列环素,因此可以作为曲前列环素的前药。在一些实施方案中,曲前列环素衍生物在血液或皮肤内(如果给药,例如透皮给药)缓慢地转化为曲前列环素并达到非实质程度(例如转化率小于约30%,20%,10%或5%),并且在肝中快速且基本上完全转化为曲前列环素(例如,转化率至少约70%,80%,90%或95%)。在其它实施方案中,曲前列环素衍生物在血液中被转化为曲前列环素至实质程度(例如至少约30%,40%,50%或60%转化率)或基本上完全转化(例如至少约70%,80%,90%或95%转化率)。在又一些实施方案中,曲前列环素衍生物透皮给药,在皮肤中转化成曲前列环素至一定程度(例如小于约30%,20%或10%的转化率),并且不会引起给药区域显著量的副作用,如刺激。在进一步的实施方案中,曲前列环素衍生物比曲前列环素在激动前列环素受体方面的有效性低,至少为约50分之一,100分之一,500分之一或1000分之一(例如,至少约100分之一)。

[0101] 曲前列环素(一种前列环素(前列腺素 I_2)类似物)具有多种前列环素样作用。例如,曲前列环素可以促进血管舒张,抑制血小板活化和聚集,抑制血栓形成,刺激血栓溶解,抑制动脉粥样硬化,抑制细胞增殖,抑制血管生成,促进内皮细胞膜重塑,减轻炎症和提供细胞保护。作为曲前列环素的前药,本文描述的曲前列环素衍生物可以用于治疗多种病症,包括但不限于:肺高压、门肺高压、肺纤维化、间质性肺病、缺血性疾病(例如心肌缺血、缺血

性中风、外周血管疾病[包括外周动脉疾病]、肢体缺血、雷诺氏现象[包括雷诺氏病和雷诺氏综合征]、硬皮病[包括全身性硬化症]和肾功能不全)、缺血性溃疡(例如手指溃疡)、心血管疾病(例如冠状动脉疾病)、心力衰竭(例如充血性心力衰竭)、需要抗凝的病症(例如心肌梗塞后和心脏手术后)、动脉粥样化形成(例如动脉粥样硬化)、血栓性微血管病、静脉阻塞(例如中央视网膜静脉阻塞)、高血压(例如先兆子痫)、糖尿病血管病变、体外循环、炎症性疾病(例如慢性阻塞性肺病[COPD]和牛皮癣)、生殖和分娩、不受调节的细胞生长(例如肿瘤和癌症)的病症、细胞/组织保存以及前列环素或曲前列环素治疗可能提供益处的其它治疗领域。

[0102] 在一些实施方案中,一种或多种曲前列环素衍生物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、包合物或多晶型物用于治疗选自以下的前列环素或曲前列环素反应性病症:肺高压、肺纤维化、间质性肺疾病、哮喘、充血性心力衰竭、外周血管疾病、严重间歇性跛行、动脉粥样化形成(例如动脉粥样硬化)、缺血性病变(例如皮肤上的外周缺血损伤,如由伯格氏病、雷诺氏现象、雷诺氏病、硬皮病和全身性硬化症引起的那些)、严重肢体缺血、神经性足溃疡(例如糖尿病性神经性足溃疡)、肾功能障碍和衰竭、免疫抑制、增殖性疾病(例如肿瘤和癌症,例如头和颈、脑、肺、肝脏、肾脏、胰腺、胃肠道[例如结肠]、前列腺和乳房的肿瘤和癌症)和与前面的病症每一种相关的疼痛。

[0103] 曲前列环素衍生物可以与另外的治疗剂联合使用,以治疗任何对前列环素或曲前列环素治疗有反应的病症。作为非限制性实例,为了治疗血管(例如心血管)疾病,曲前列环素衍生物可以与血管(例如心血管)治疗剂例如抗血小板剂、磷酸二酯酶抑制剂、钙通道阻断剂或内皮拮抗剂或其任何组合结合使用。

[0104] 在一些实施方案中,本文描述的曲前列环素衍生物用于治疗肺高压。可任选地给予另外的治疗剂(例如血管活性剂、利尿剂、抗凝剂或强心苷或其任何组合)以治疗肺高压。在某些实施方案中,肺高压是肺动脉高压。

[0105] 肺高压是肺血管中的血压升高,肺血管包括肺动脉、肺静脉和肺毛细血管。因此,肺高压包括肺动脉高压(PAH)和肺静脉高压(PVH)(例如充血性心力衰竭)。更广泛地说,肺高压包括:

WHO组I-肺动脉高压,包括特发性PAH、可遗传的PAH(如BMP2、ALK1和endoglin[有或没有遗传性出血性毛细血管扩张症])、药物和毒素诱导的PAH、与各种病症(如结缔组织病、HIV感染、门静脉高压、先天性心脏病、血吸虫病和慢性溶血性贫血[如镰状细胞病])相关的PAH、新生儿持续性肺高压、肺静脉阻塞性疾病(PVOD)和肺毛细血管血管瘤病(PCH);

WHO组II-由于左心脏疾病引起的肺高压,包括收缩功能障碍、舒张功能障碍和瓣膜性心脏病;

WHO组III-由于肺部疾病和/或缺氧引起的肺高压,包括慢性阻塞性肺疾病(COPD)、间质性肺病、其它具有混合的限制和阻塞模式的肺部疾病、睡眠呼吸紊乱、肺泡换气不足疾病、长期暴露于高海拔和发育异常;

WHO组IV-慢性血栓栓塞性肺高压(CTEPH);和

WHO组V-具有不清楚的多因素机制的肺高压,该机制包括血液疾病(例如骨髓增殖性疾病和脾切除)、全身性疾病(例如结节病、肺Langerhans细胞组织细胞增多症、淋巴管平滑肌瘤病、神经纤维瘤病和血管炎)、代谢紊乱(例如糖原贮积病、Gaucher病和甲状腺疾病)以及

其它原因(例如肿瘤阻塞、纤维化性纵隔炎和透析的慢性肾衰竭)。

[0106] 曲前列环素衍生物治疗例如肺高压的治疗有效量和给药频率可取决于多种因素,包括肺高压的类型、病症的严重程度、给药方式、受试者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食,以及受试者对治疗的反应,并且可由治疗医师确定。在某些实施方案中,曲前列环素衍生物每天的有效剂量为约0.1-100mg,0.1-50mg,0.5-50mg,0.5-25mg,0.5-10mg,1-10mg或1-5mg,或由主治医师认为合适的剂量,其可以以单剂量或分剂量给药。在进一步的实施方案中,曲前列环素衍生物每天的有效剂量为约0.001-2mg/kg,0.005-1mg/kg,0.01-0.5mg/kg或0.01-0.1mg/kg体重,或由主治医师认为合适的剂量。

[0107] 在一些实施方案中,曲前列环素衍生物按每天(包括每天1、2、3次或更多次)、每两天、每三天、每周、每两周、每三周、每月、每六周、每两月或每三月,或由主治医师认为合适的频率,以单剂量或多剂量给药。在某些实施方案中,曲前列环素衍生物在至少约1周,2周或3周的时间内给药。在进一步的实施方案中,曲前列环素衍生物在长期给药方案下给药。在某些实施方案中,在至少约1个月,1.5个月,2个月,3个月,4个月,5个月,6个月,1年或更长的时期内给予治疗有效量的曲前列环素衍生物。

[0108] 曲前列环素衍生物可以通过任何合适的途径给药。曲前列环素衍生物的潜在给药途径包括但不限于口服、肠胃外(包括皮内、皮下、肌内、血管内、静脉内、动脉内、髓内和鞘内)、腔内、腹膜内和局部(包括皮肤/表皮、透皮、粘膜、透粘膜、鼻内[例如通过鼻喷雾剂或滴剂]、眼内[例如通过滴眼剂]、肺部[例如通过吸入]、口腔、舌下、直肠和阴道)。在一些实施方案中,曲前列环素衍生物局部(例如皮肤、透皮、粘膜、透粘膜、鼻内、肺部[例如通过吸入]或舌下)给药。在某些实施方案中,曲前列环素衍生物透皮给药(例如经由透皮贴剂)。在其它实施方案中,曲前列环素衍生物通过吸入(例如经口吸入)给药。在进一步的实施方案中,曲前列环素衍生物口服给药。在另外的实施方案中,曲前列环素衍生物肠胃外(例如皮下或静脉内,包括通过注射或输注)给药。

[0109] 在一些实施方案中,曲前列环素衍生物用于治疗PAH。在某些实施方案中,曲前列环素衍生物例如通过透皮贴剂透皮给药。在进一步的实施方案中,另外的治疗剂与曲前列环素衍生物组合给药以治疗PAH。另外的治疗剂可以与曲前列环素衍生物的给药同时或顺序(之前或之后)给予。如果与曲前列环素衍生物同时给药,则可以将所述另外的治疗剂包含在与曲前列环素衍生物相同的组合物中或分开的组合物中。

[0110] 在某些实施方案中,用于治疗PAH的另外的治疗剂选自以下组成的组:

血管活性(例如血管舒张)剂,包括但不限于前列腺素和类前列腺素(例如前列环素[前列腺素I₂]及其类似物,例如贝前列素、西卡前列素和伊洛前列素)、其它前列环素受体激动剂(例如selexipag和ACT-333679 [MRE-269])、钙通道阻断剂(CCB)(例如二氢吡啶型CCB[例如氨氯地平和硝苯地平]和非二氢吡啶型CCB[例如地尔硫草])、内皮素受体(例如ET_A和/或ET_B)拮抗剂(例如安贝生坦、波生坦、西他生坦和爱可泰隆-1)、磷酸二酯酶型5(PDE5)抑制剂(例如阿伐那非、benzamidafenafil、dynafil、罗地那非、米罗那非、西地那非、tadalafil、乌地那非、伐地那非、双嘧达莫、淫羊藿苷、罂粟碱、丙戊茶碱、zaprinast和T-1032)、可溶性鸟苷酸环化酶活化剂(例如cinaciguat和利奥西呱)及其类似物、衍生物和盐;

利尿剂,包括但不限于噻嗪类利尿剂(例如苄氟噻嗪、氯噻嗪、氟噻嗪和氢氯噻嗪)、

噻嗪样利尿剂(例如氯噻酮、呋达帕胺和美托拉宗)及其类似物、衍生物和盐;

抗凝血剂,包括但不限于维生素K拮抗剂(例如醋硝香豆素、裂盒萘色素、香豆素、苯茚满二酮、苯丙香豆素和华法令)、直接凝血酶抑制剂(例如阿加曲班、达比加群、水蛭素、来匹卢定和比伐卢定)、直接因子Xa抑制剂(例如阿哌沙班、贝曲西班、darexaban、依杜沙班、伊利巴西班、letaxaban和利伐沙班)、肝素及其衍生物(例如,未分离肝素、低分子量肝素、磺达肝素和依达肝素)、其它(例如抗凝血酶、巴曲酶和hementin),以及其类似物、衍生物、片段和盐;和

其它类型的治疗剂,包括但不限于强心苷(例如,地高辛、乙酰地高辛和digoxigenin)和氧疗法。

[0111] VIII. 曲前列环素衍生物的合成

其中 R^2 是氢并且 $-OR^1$ 被衍生化的式(I)的曲前列环素(Trp)衍生物可以通过使在辛基羟基和羧基处被适当保护的Trp化合物(例如实施例中的化合物C)与例如羧酸在活化剂(例如EDC、DCC、DIC、BOP-Cl、BOP试剂、HATU、HBTU或CDI)的存在下反应或者与预先制备的活化的羧基化合物(例如酰氯)反应来制备。偶合反应可以任选地包括加速反应的添加剂(例如DMAP、HOSu、HOBT或HOAT),并且还可以任选地包括非亲核或亲核碱(例如,TEA、DIPEA、N-甲基吗啉、吡啶或咪唑)。偶合反应可以在合适的溶剂或溶剂混合物(例如DCM、DMF、THF、二噁烷、乙酸乙酯或乙腈或其任何组合)中进行。偶合条件和试剂(包括活化剂、添加剂和碱)讨论于例如Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups, A. Pearson and W. Roush, Eds., John Wiley and Sons (1999)。在 $-OR^1$ 处衍生的双保护的Trp化合物可以使用本领域已知的试剂和条件脱保护以提供式(I)的Trp衍生物。参见例如P. Wuts and T. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed., John Wiley and Sons (2006)。

[0112] 其中 R^1 是氢并且 $-OR^2$ 被衍生化的式(I)的Trp衍生物可通过以下步骤制备:适当地保护化合物C的环戊基羟基,将辛基羟基脱保护而不使环戊基羟基或羧基脱保护,使辛基羟基与活化的羧基化合物(预先制备或原位制备)反应,并使环戊基羟基和羧基脱保护。其中 $-OR^1$ 和 $-OR^2$ 用不同基团衍生化的式(I)的Trp衍生物可通过以下步骤制备:如本文所述衍生化化合物C的 $-OR^1$,将辛基羟基脱保护,衍生化 $-OR^2$,并使羧基脱保护。其中 $-OR^1$ 和 $-OR^2$ 用相同基团衍生化的式(I)的Trp衍生物可通过以下步骤制备:将化合物C的辛基羟基脱保护,如本文所述衍生化 $-OR^1$ 和 $-OR^2$,并使羧基脱保护。

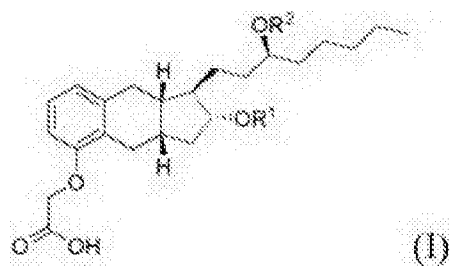
[0113] 式(II)的Trp衍生物可通过以下步骤制备:使在辛基羟基处被适当保护的Trp化合物(例如实施例中的化合物B)与其中羧基被适当保护的醇在如本文所述的活化剂的存在下反应,并且将辛基羟基和羧基脱保护。

[0114] 代表性的曲前列环素衍生物的合成在实施例中描述。

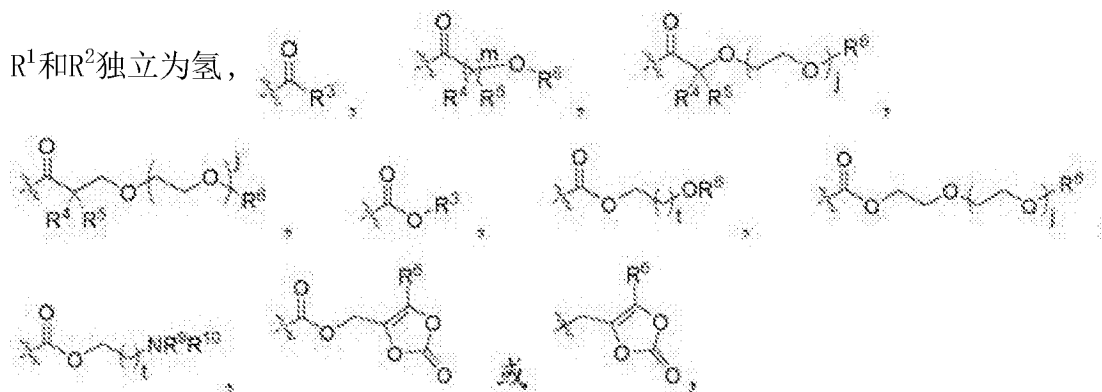
[0115] IX. 代表性实施方案

本公开的以下实施方案仅作为示例提供:

1. 式(I)的化合物:



其中：



其中：

R^3 在每次出现时独立地是烷基、卤代烷基、-烷基芳基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，它们中的每一个可以任选被取代；

R^4 和 R^5 在每次出现时独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 环烷基，或者 R^4 和 R^5 与它们连接的碳原子形成 C_3 - C_6 环烷基环；

R^6 在每次出现时独立地为氢、 R^3 、 $-C(=O)R^3$ 、 $-C(=O)OR^3$ 或 $-C(=O)NR^9R^{10}$ ；或

R^6 和 R^4 或 R^5 与它们所连接的原子一起形成杂环；

R^9 和 R^{10} 在每次出现时独立地为氢、烷基、-烷基芳基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；或 R^9 和 R^{10} 与它们所连接的氮原子形成杂环或杂芳基环；

j 在每次出现时独立地是0至4的整数；

m 在每次出现时独立地是1至10的整数；和

t 在每次出现时独立地是1至9的整数；

或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、包合物、多晶型物或立体异构体，条件是：

R^1 和 R^2 不都是氢；

$-OR^1$ 和 $-OR^2$ 都不形成乙酸酯；

$-OR^1$ 和 $-OR^2$ 都不形成苯甲酸酯；

$-OR^1$ 和 $-OR^2$ 都不形成取代的环己烷-酯；

$-OR^1$ 和 $-OR^2$ 都不与以下物质形成酯或形成以下物质的酯：氨基酸(被保护的或未被保护的)、肽或蛋白质；且

式(I)的化合物不是曲前列环素的均聚物或杂聚物，或不含有多于一个曲前列环素的分子或单元。

[0116] 2. 实施方案1的化合物，其中 中的 R^3 不是被含氮基团取代的烷基，或不是被含羰基基团取代的环烷基。

[0117] 3. 实施方案1的化合物, 其中烷基、环烷基以及  中 R^3 的烷基、卤代烷基、-烷基芳基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基都不是被取代的。

[0118] 4. 前述实施方案中任一项的化合物, 其中 j 在每次出现时独立地为0、1或2。

[0119] 5. 前述实施方案中任一项的化合物, 其中 m 在每次出现时独立地为1至6的整数, 和/或 t 在每次出现时独立地为1至5的整数。

[0120] 6. 前述实施方案中任一项的化合物, 其中 R^1 和 R^2 独立地为氢,



R^4 、 R^5 、 R^6 和 m 如上所定义, 且

k 在每次出现时独立地为1至9的整数;

条件是 R^1 和 R^2 不都是氢。

[0121] 7. 实施方案6的化合物, 其中 k 在每次出现时独立地为1至5的整数。

[0122] 8. 前述实施方案中任一项的化合物, 其中:

R^3 在每次出现时独立地是 C_1 - C_6 烷基;

R^4 和 R^5 在每次出现时独立地为氢或 C_1 - C_3 烷基, 或者 R^4 和 R^5 与它们连接的碳原子形成环丙基环;

R^6 在每次出现时独立地为氢或 R^3 ;

R^9 和 R^{10} 在每次出现时独立地为 C_1 - C_6 烷基, 或者 R^9 和 R^{10} 与它们连接的氮原子形成3-至6-元杂环;

j 在每次出现时独立地为0或1;

m 在每次出现时独立地为1或2; 且

t 在每次出现时独立地为1或2。

[0123] 9. 实施方案8的化合物, 其中:

R^3 在每次出现时独立地为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基;

R^4 和 R^5 在每次出现时独立地为氢、甲基、乙基、丙基或异丙基;

R^6 在每次出现时独立地为氢或 R^3 ;

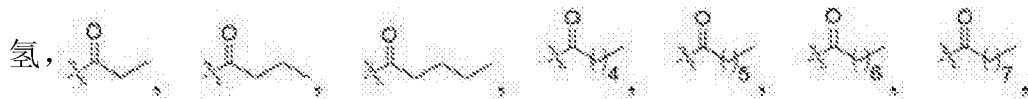
R^9 和 R^{10} 在每次出现时独立地为 C_1 - C_3 烷基;

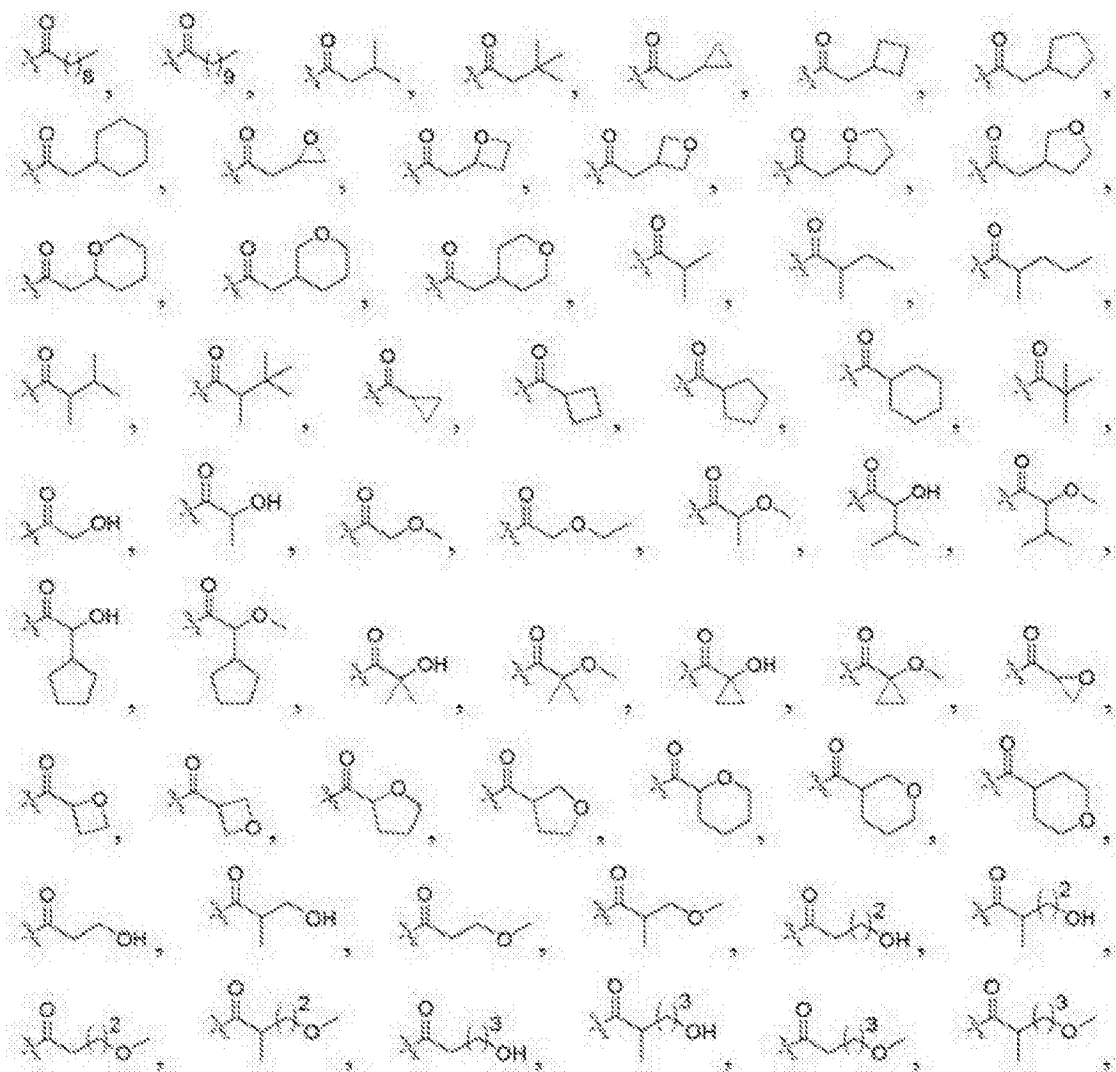
j 是0;

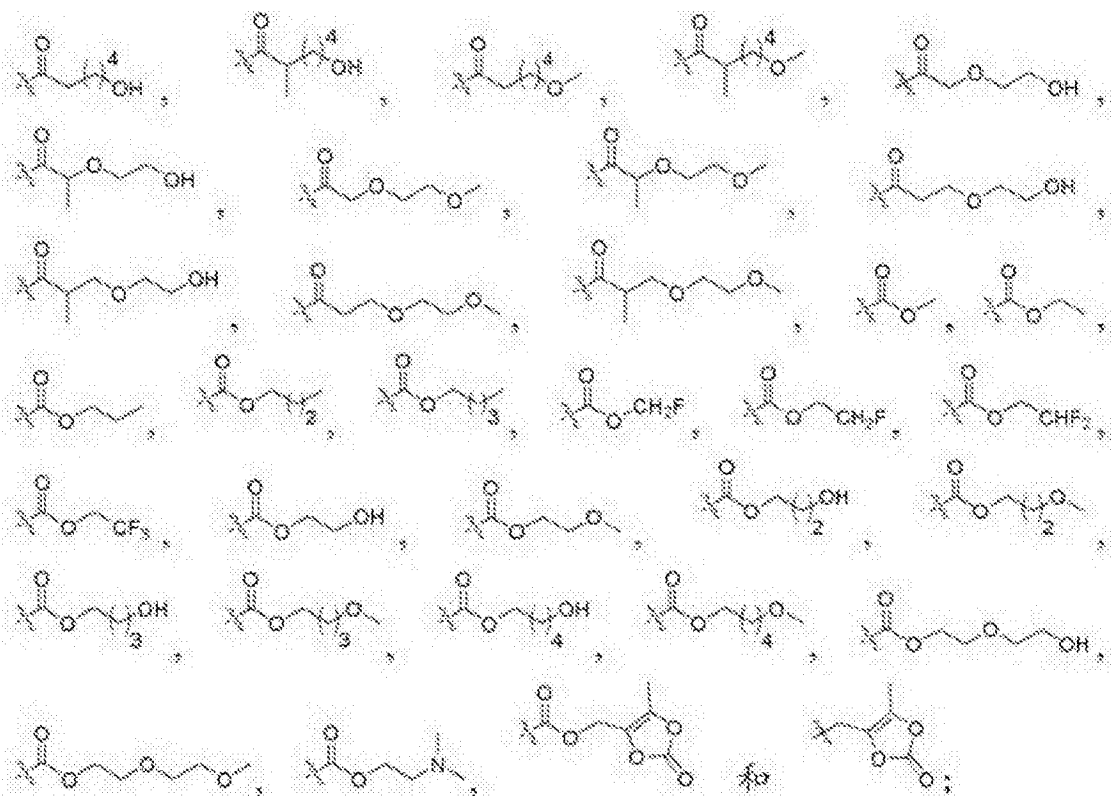
m 是1; 且

t 是1。

[0124] 10. 前述实施方案中任一项的化合物, 其中 R^1 和 R^2 独立地选自以下组成的组:

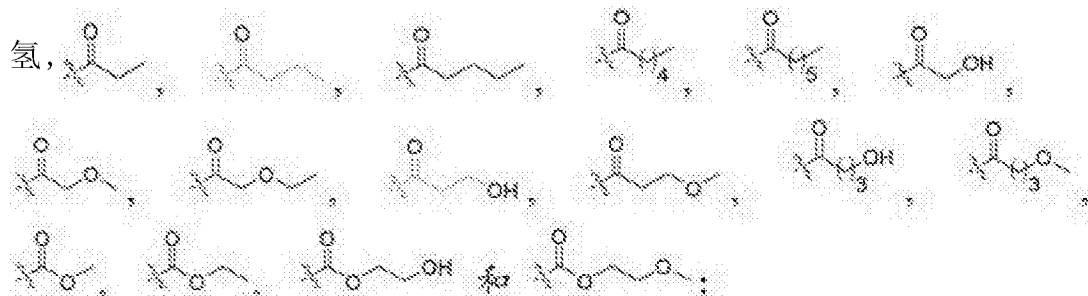






条件是 R^1 和 R^2 不都是氢。

[0125] 11. 实施方案10的化合物, 其中 R^1 和 R^2 独立地选自以下组成的组:



条件是 R^1 和 R^2 不都是氢。

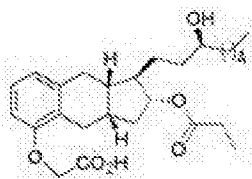
[0126] 12. 前述实施方案中任一项的化合物, 其中 $-OR^1$ 和 $-OR^2$ 两者被衍生化[式(Ic)], 任选地用相同的基团衍生化。

[0127] 13. 实施方案1至11中任一项的化合物, 其中 $-OR^1$ 和 $-OR^2$ 不都被衍生化。

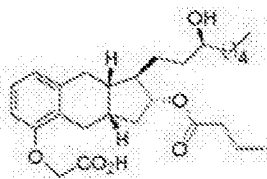
[0128] 14. 实施方案13的化合物, 其中 R^2 是氢并且 $-OR^1$ 被衍生化[式(1a)]。

[0129] 15. 实施方案13的化合物, 其中 R^1 是氢并且 $-OR^2$ 被衍生化[式(1b)]。

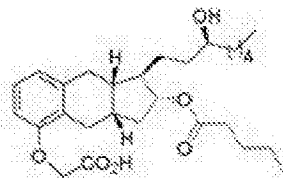
[0130] 16. 前述实施方案中任一项的化合物, 其选自由以下组成的组:



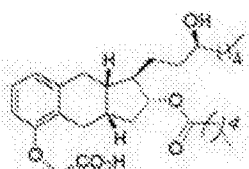
化合物 1a-1



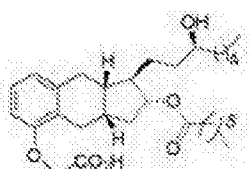
化合物 1a-2



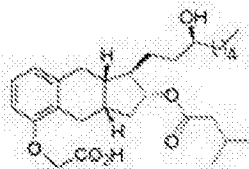
化合物 1a-3



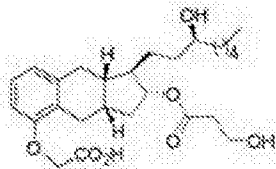
化合物 1a-16



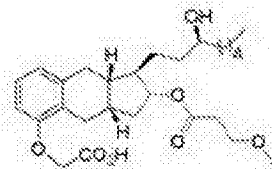
化合物 1a-17



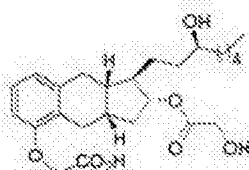
化合物 1a-4



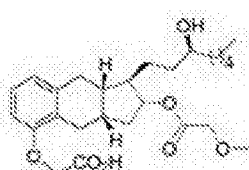
化合物 1a-5



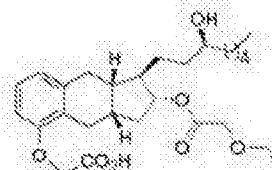
化合物 1a-6



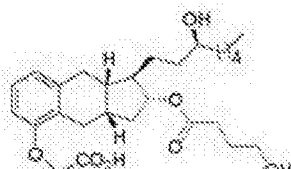
化合物 1a-7



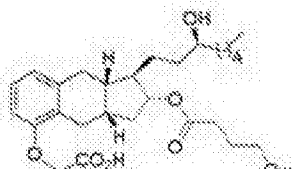
化合物 1a-8



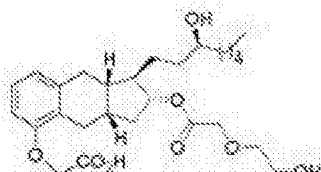
化合物 1a-9



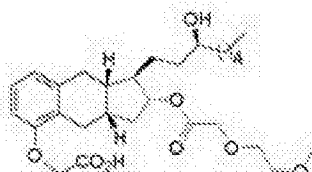
化合物 1a-18



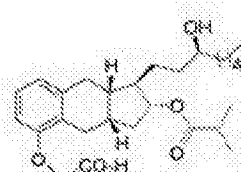
化合物 1a-19



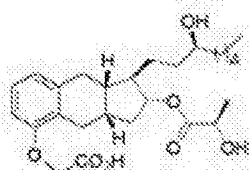
化合物 1a-20



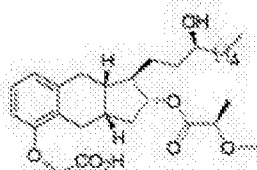
化合物 1a-21



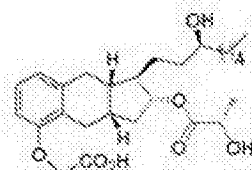
化合物 1a-22



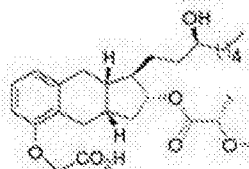
化合物 1a-23



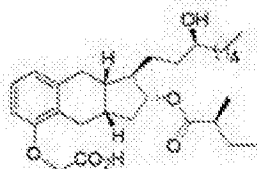
化合物 1a-24



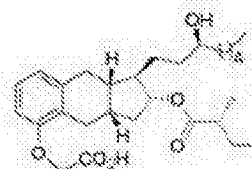
化合物 1a-25



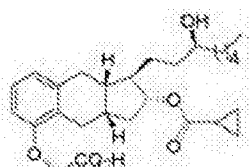
化合物 1a-26



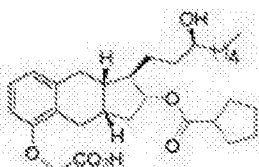
化合物 1a-27



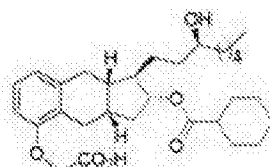
化合物 1a-28



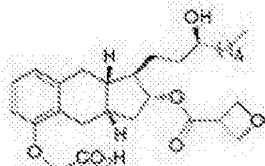
化合物 1a-29



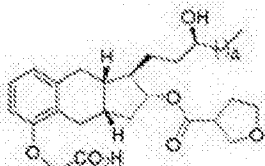
化合物 1a-30



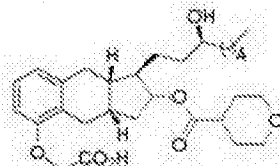
化合物 1a-31



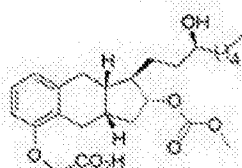
化合物 1a-32



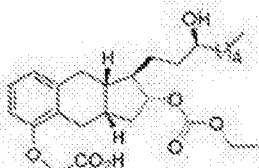
化合物 1a-33



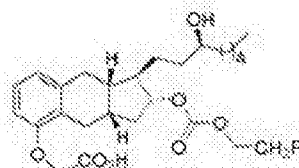
化合物 1a-34



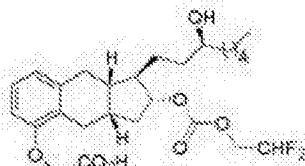
化合物 1a-10



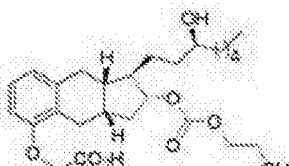
化合物 1a-11



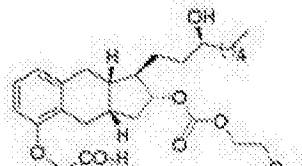
化合物 1a-12



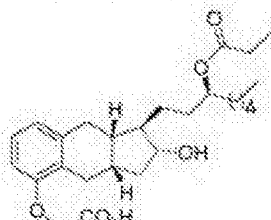
化合物 1a-13



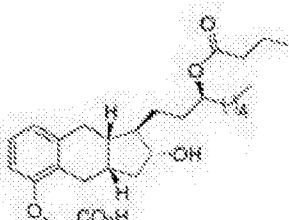
化合物 1a-14



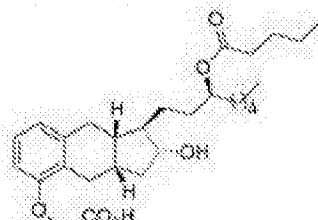
化合物 1a-15



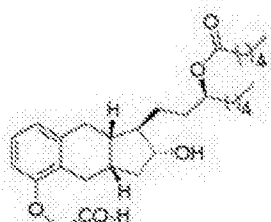
化合物 1b-1



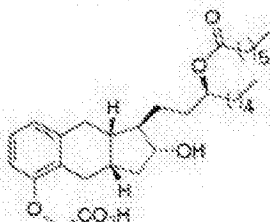
化合物 1b-2



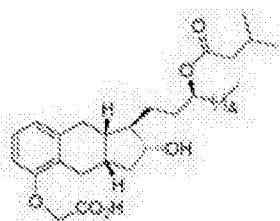
化合物 1b-3



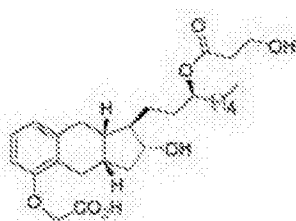
化合物 1b-16



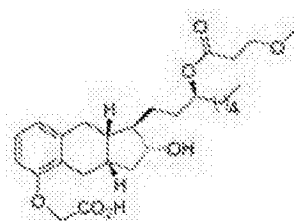
化合物 1b-17



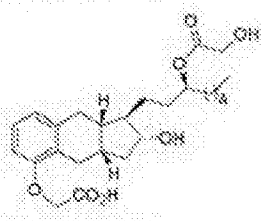
化合物 Ib-4



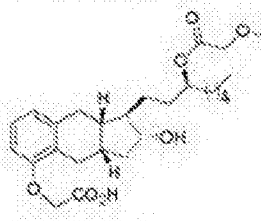
化合物 Ib-5



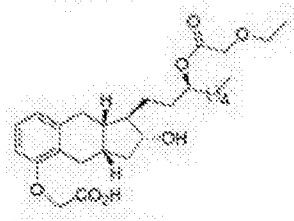
化合物 Ib-6



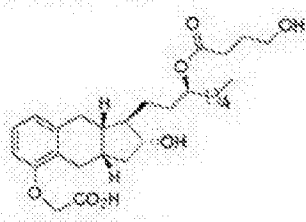
化合物 Ib-7



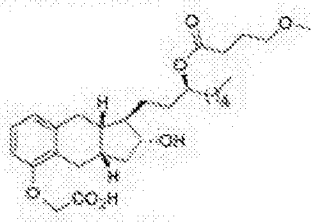
化合物 Ib-8



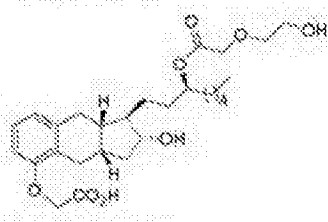
化合物 Ib-9



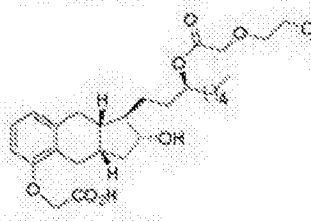
化合物 Ib-18



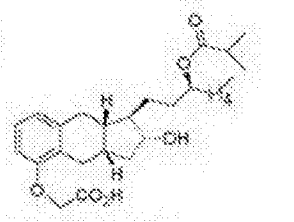
化合物 Ib-19



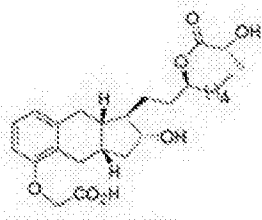
化合物 Ib-20



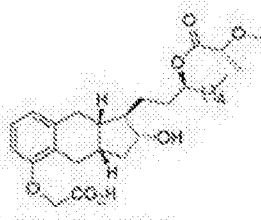
化合物 Ib-21



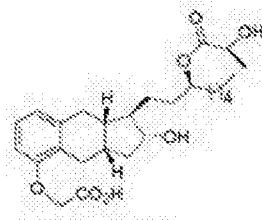
化合物 Ib-22



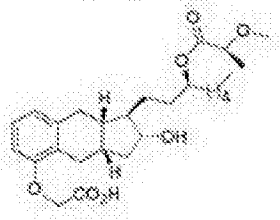
化合物 Ib-23



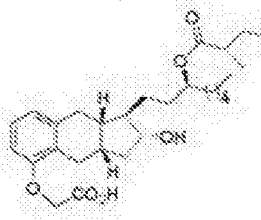
化合物 Ib-24



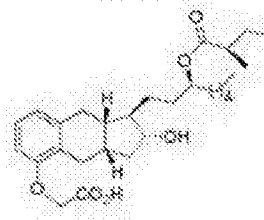
化合物 Ib-25



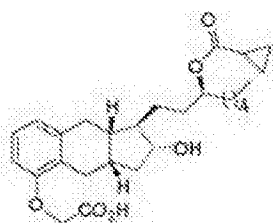
化合物 Ib-26



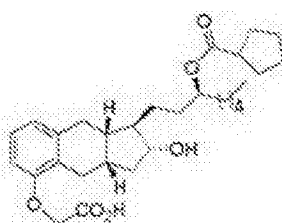
化合物 Ib-27



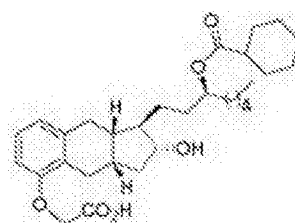
化合物 Ib-28



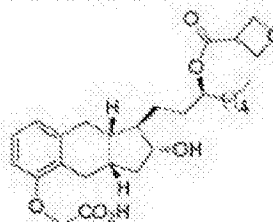
化合物 Ib-29



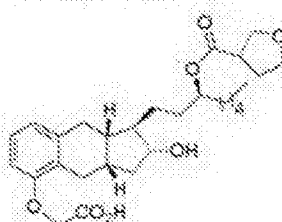
化合物 Ib-30



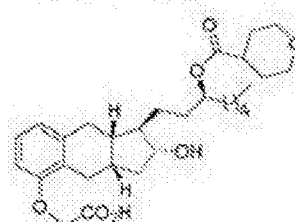
化合物 Ib-31



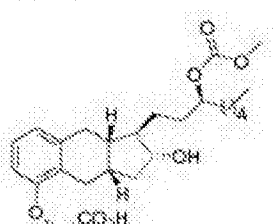
化合物 Ib-32



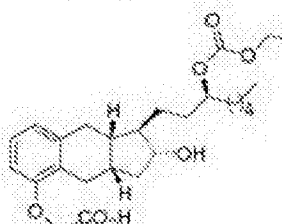
化合物 Ib-33



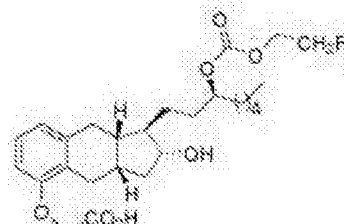
化合物 Ib-34



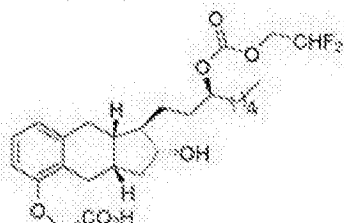
化合物 Ib-10



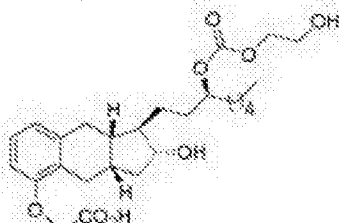
化合物 Ib-11



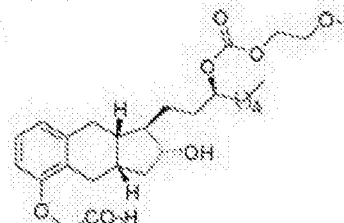
化合物 Ib-12



化合物 Ib-13



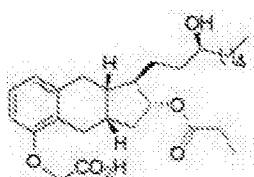
化合物 Ib-14



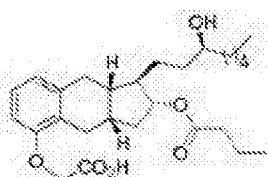
化合物 Ib-15

及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、包合物、多晶型物和立体异构体(包括对映异构体和外消旋混合物)。

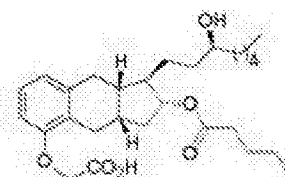
[0131] 17. 化合物, 其选自以下组成的组:



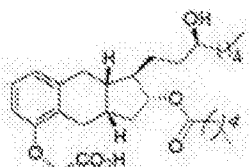
化合物 Ia-1



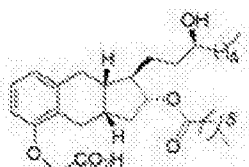
化合物 Ia-2



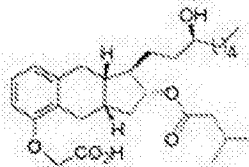
化合物 Ia-3



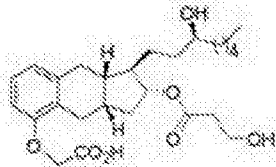
化合物 1a-16



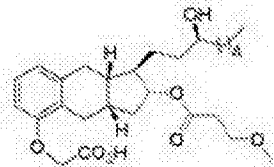
化合物 1a-17



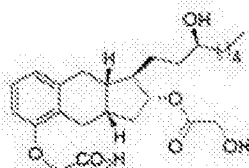
化合物 1a-4



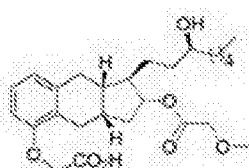
化合物 1a-5



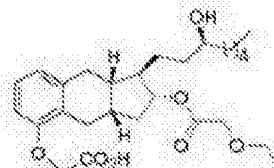
化合物 1a-6



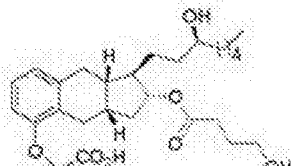
化合物 1a-7



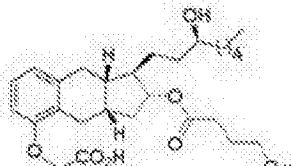
化合物 1a-8



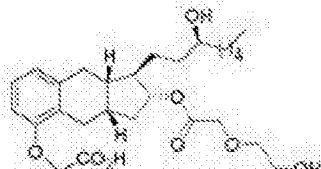
化合物 1a-9



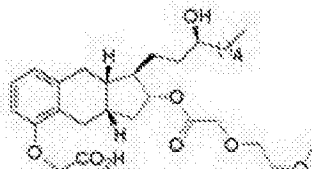
化合物 1a-18



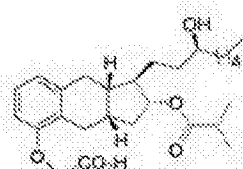
化合物 1a-19



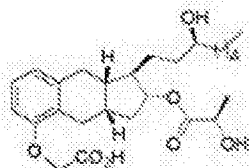
化合物 1a-20



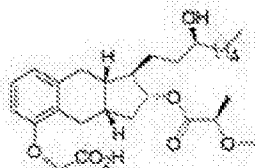
化合物 1a-21



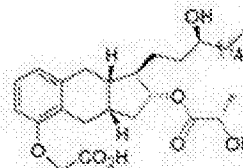
化合物 1a-22



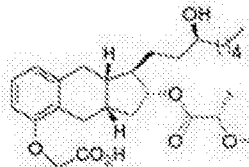
化合物 1a-23



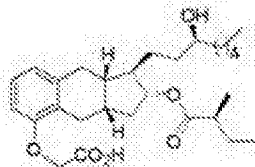
化合物 1a-24



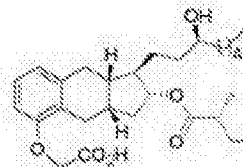
化合物 1a-25



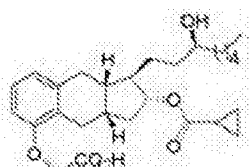
化合物 1a-26



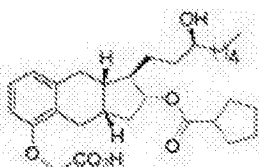
化合物 1a-27



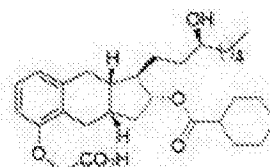
化合物 1a-28



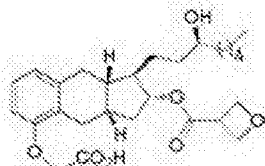
化合物 Ia-29



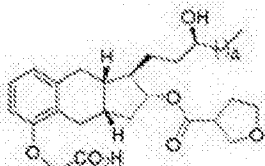
化合物 Ia-30



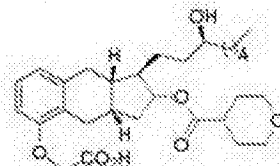
化合物 Ia-31



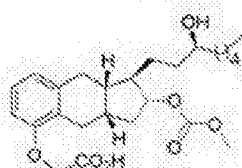
化合物 Ia-32



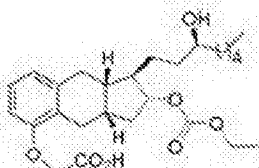
化合物 Ia-33



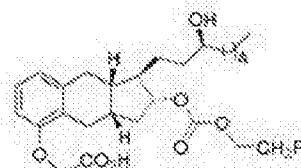
化合物 Ia-34



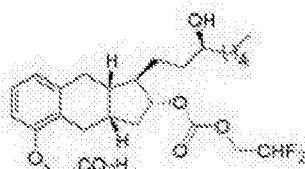
化合物 Ia-10



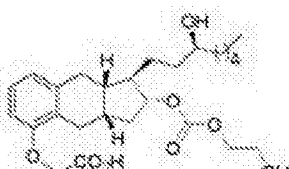
化合物 Ia-11



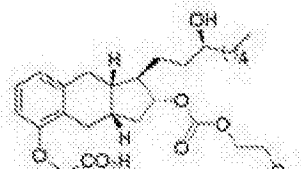
化合物 Ia-12



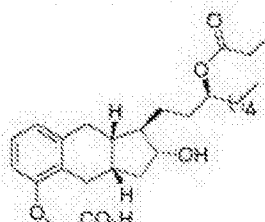
化合物 Ia-13



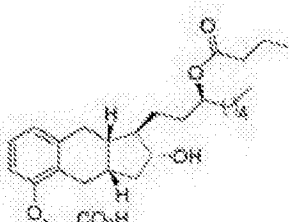
化合物 Ia-14



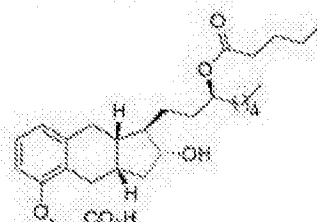
化合物 Ia-15



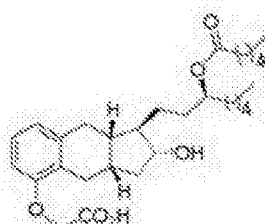
化合物 Ib-1



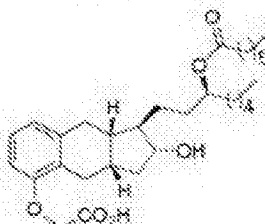
化合物 Ib-2



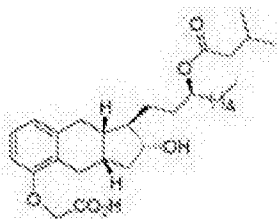
化合物 Ib-3



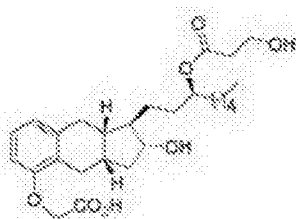
化合物 Ib-16



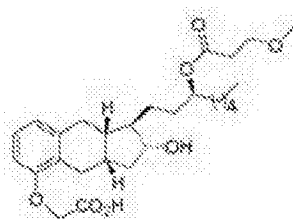
化合物 Ib-17



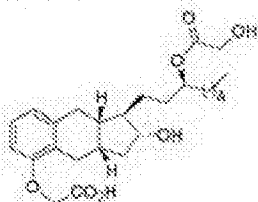
化合物 Ib-4



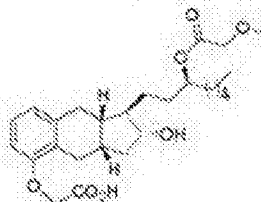
化合物 Ib-5



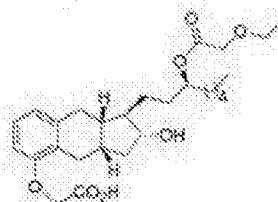
化合物 Ib-6



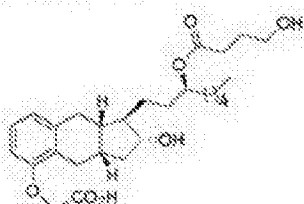
化合物 Ib-7



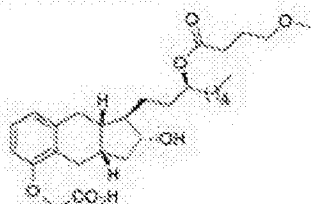
化合物 Ib-8



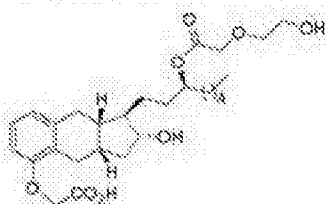
化合物 Ib-9



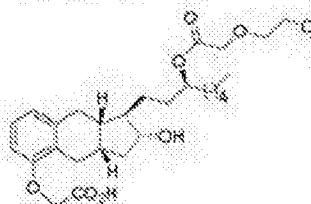
化合物 Ib-18



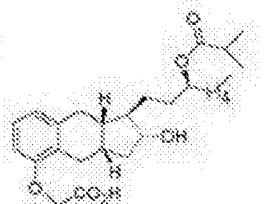
化合物 Ib-19



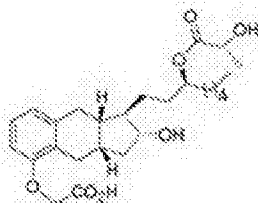
化合物 Ib-20



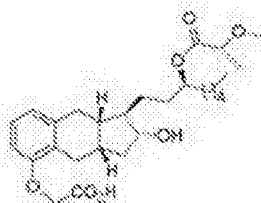
化合物 Ib-21



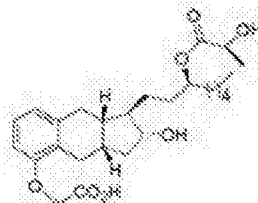
化合物 Ib-22



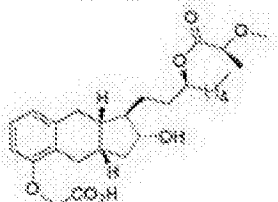
化合物 Ib-23



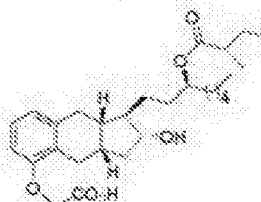
化合物 Ib-24



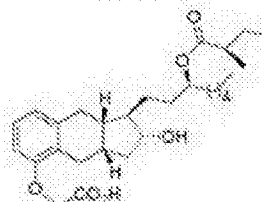
化合物 Ib-25



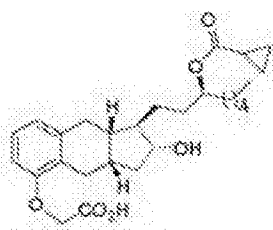
化合物 Ib-26



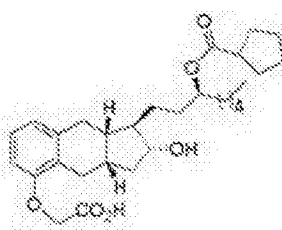
化合物 Ib-27



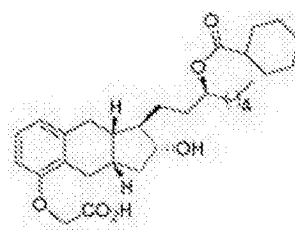
化合物 Ib-28



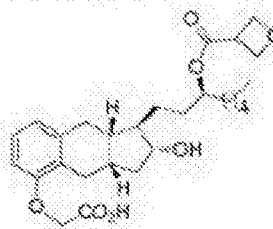
化合物 Ib-29



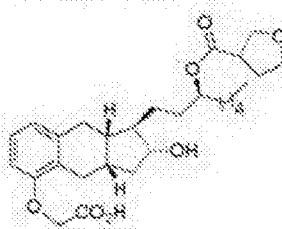
化合物 Ib-30



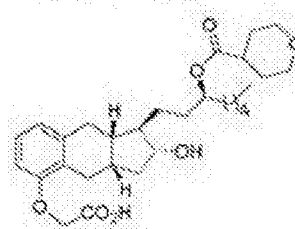
化合物 Ib-31



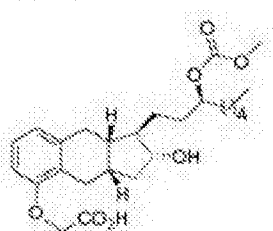
化合物 Ib-32



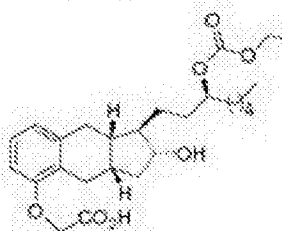
化合物 Ib-33



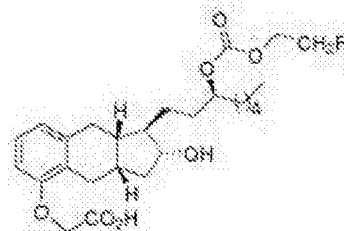
化合物 Ib-34



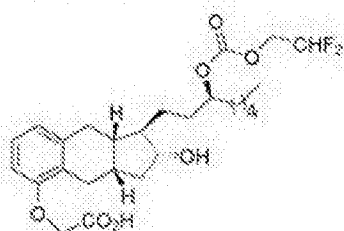
化合物 Ib-10



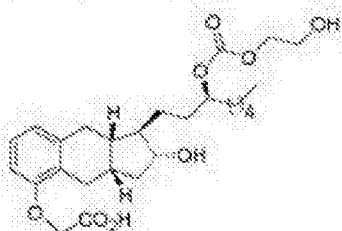
化合物 Ib-11



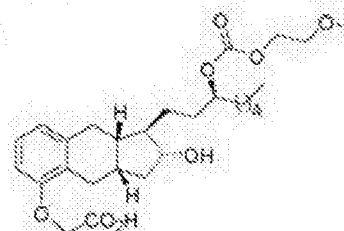
化合物 Ib-12



化合物 Ib-13



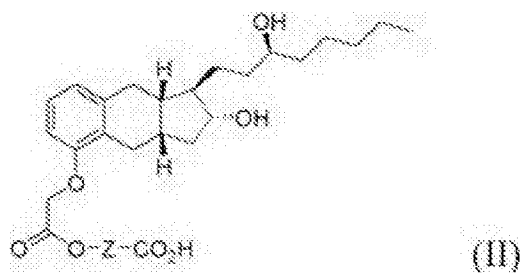
化合物 Ib-14



化合物 Ib-15

及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、包合物、多晶型物和立体异构体(包括对映异构体和外消旋混合物)。

[0132] 18. 式(II)的化合物:



其中:

-O-Z-CO₂H 是 $\begin{matrix} \text{O} \\ | \\ \text{R}^1\text{N}^+\text{R}^2\text{N}^+\text{R}^3\text{CO}_2\text{H} \end{matrix}$ 、-O-杂烷基-CO₂H、-O-环基-CO₂H、-O-CH₂-环基-CO₂H、-O-环基-CH₂-CO₂H 或 -O-CH₂-环基-CH₂-CO₂H, 其各自可任选被取代,

其中:

-环基-是-环烷基-、-杂环基-、-芳基-或-杂芳基-;

R^7 和 R^8 在每次出现时独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 环烷基,或者 R^7 和 R^8 与它们连接的碳原子形成 C_3 - C_6 环烷基环;和

n 是1至10的整数;

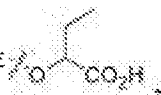
或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、包合物、多晶型物或立体异构体,条件是:

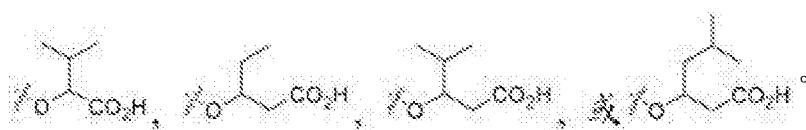
-O-Z-CO₂H不是;且

-O-Z-CO₂H不含糖部分。

[0133] 19.实施方案18的化合物,其中 n 是1至6的整数。

[0134] 20.实施方案18的化合物,其中 n 是3至10,或3至6的整数。

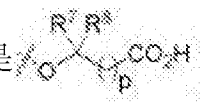
[0135] 21.实施方案18的化合物,其中-O-Z-CO₂H不是,

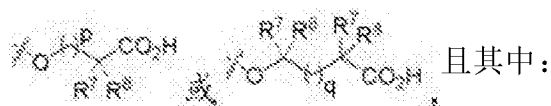


[0136] 22.实施方案18的化合物,其中当 n 是1或2时,每次出现的 R^7 和 R^8 是氢。

[0137] 23.实施方案18的化合物,其中每次出现的 R^7 和 R^8 是氢,且 n 是1至10,或1至6的整数。

[0138] 24.实施方案18的化合物,其中-O-Z-CO₂H不含-杂环基-基团或取代的-杂环基-基团。

[0139] 25.实施方案18的化合物,其中-O-Z-CO₂H是,



R^7 和 R^8 如上所定义;

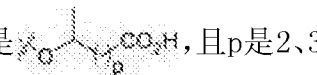
p 为1至9的整数;并且

q 为0至8的整数;

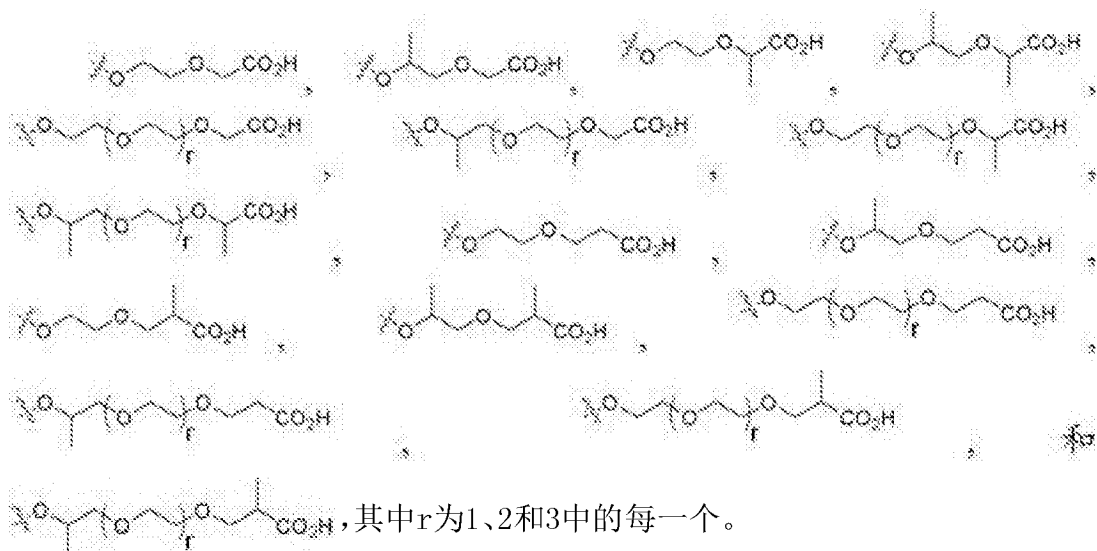
条件是-O-Z-CO₂H不是.

[0140] 26.实施方案25的化合物,其中 p 是1至5的整数,并且 q 是0至4的整数。

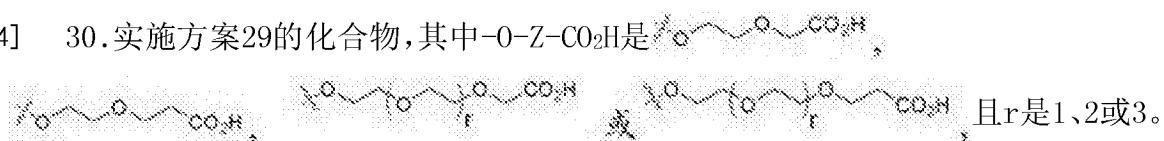
[0141] 27.实施方案25或26的化合物,其中 R^7 和 R^8 都是氢,并且 p 是1至5或1至3的整数(或每次出现的 R^7 和 R^8 是氢,并且 q 是0至4或0至2的整数)。

[0142] 28.实施方案25或26的化合物,其中-O-Z-CO₂H是,且 p 是2、3、4或5。

[0143] 29.实施方案18的化合物,其中-O-Z-CO₂H是-O-杂烷基-CO₂H,并且-O-杂烷基-CO₂H选自由以下组成的组:



[0144] 30. 实施方案29的化合物, 其中 $-O-Z-CO_2H$ 是



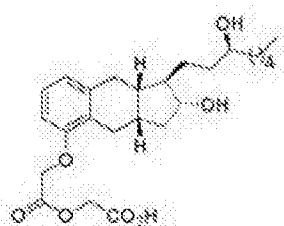
[0145] 31. 实施方案18的化合物, 其中 $-O-Z-CO_2H$ 是 $-O-$ 环烷基 $-CO_2H$ 、 $-O-CH_2-$ 环烷基 $-CO_2H$ 、 $-O-$ 环烷基 $-CH_2-CO_2H$ 或 $-O-CH_2-$ 环烷基 $-CH_2-CO_2H$, 并且对于前面的每个部分, $-$ 环烷基是:

- 1,2-环丙基 (顺式或反式); 或
- 1,3-环丁基 (顺式或反式) 或1,2-环丁基 (顺式或反式); 或
- 1,3-环戊基 (顺式或反式) 或1,2-环戊基 (顺式或反式); 或
- 1,4-环己基 (顺式或反式)、1,3-环己基 (顺式或反式) 或1,2-环己基 (顺式或反式)。

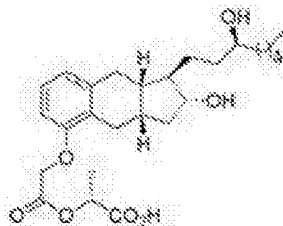
[0146] 32. 实施方案31的化合物, 其中 $-O-Z-CO_2H$ 选自以下组成的组:



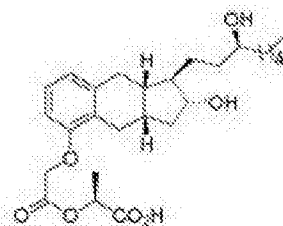
33. 实施方案18-32中任一项的化合物, 其选自以下组成的组:



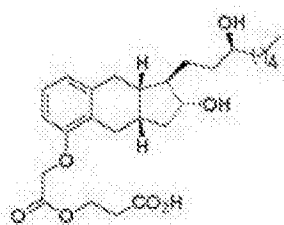
化合物 II-1



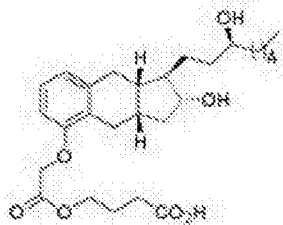
化合物 II-2



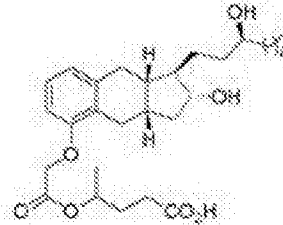
化合物 II-3



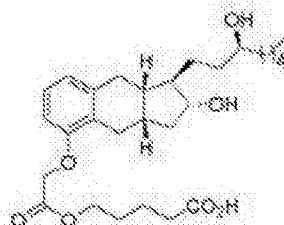
化合物 II-4



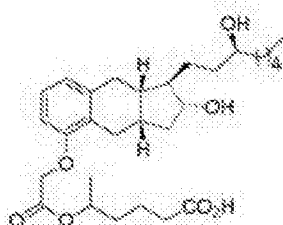
化合物 II-5



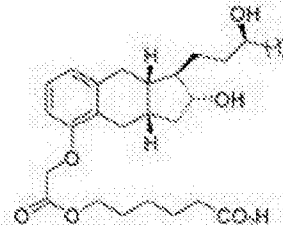
化合物 II-6



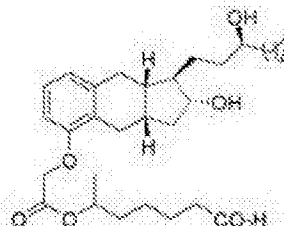
化合物 II-7



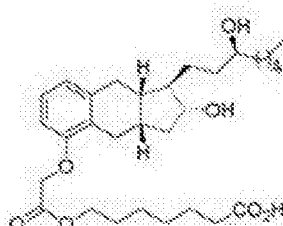
化合物 II-8



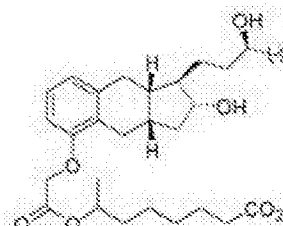
化合物 II-9



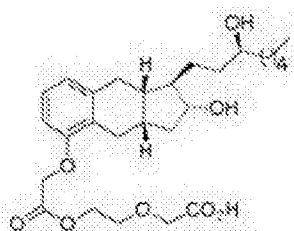
化合物 II-10



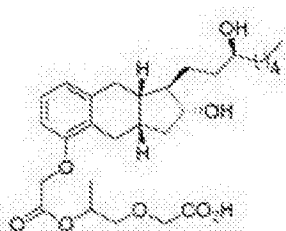
化合物 II-11



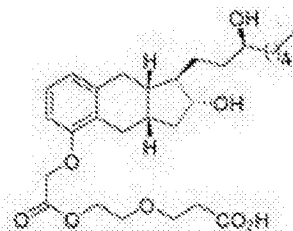
化合物 II-12



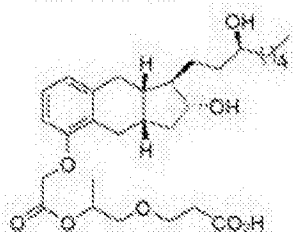
化合物 II-13



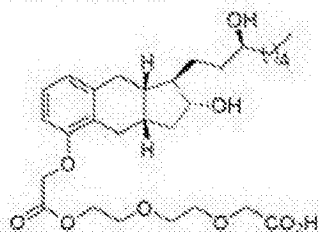
化合物 II-14



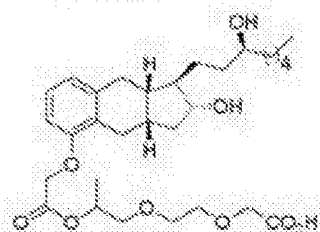
化合物 II-15



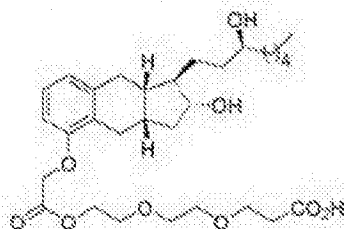
化合物 II-16



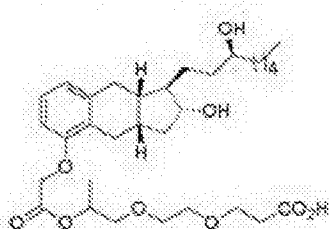
化合物 II-17



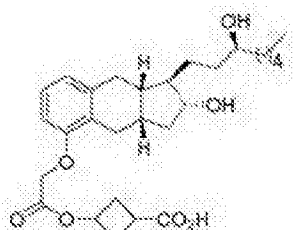
化合物 II-18



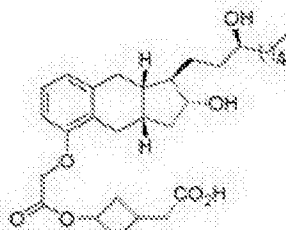
化合物 II-19



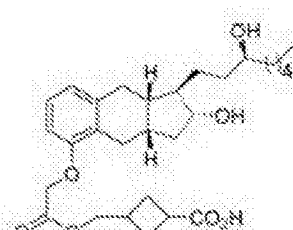
化合物 II-20



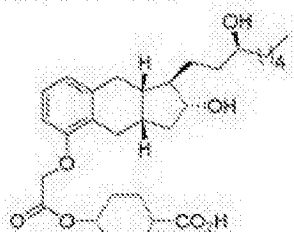
化合物 II-21



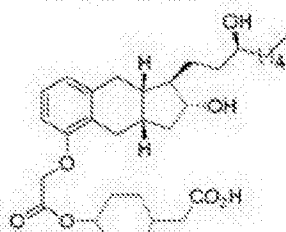
化合物 II-22



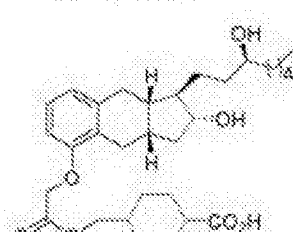
化合物 II-23



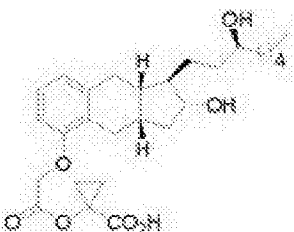
化合物 II-24



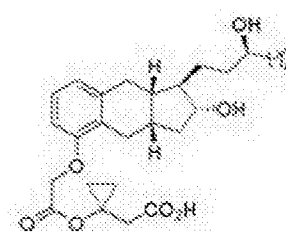
化合物 II-25



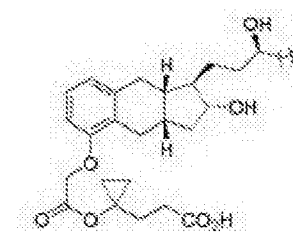
化合物 II-26



化合物 II-27



化合物 II-28

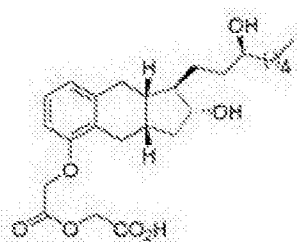


化合物 II-29

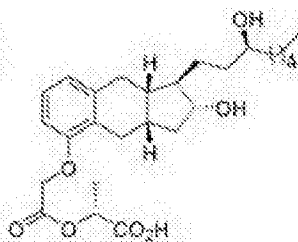
及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、包合物、多晶型物和立体异构体(包括对映

异构体和外消旋混合物)。

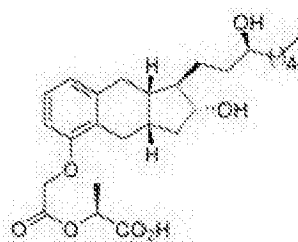
[0147] 34. 实施方案33的化合物,其选自以下组成的组:



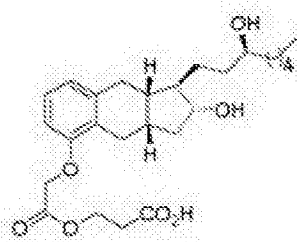
化合物 II-1



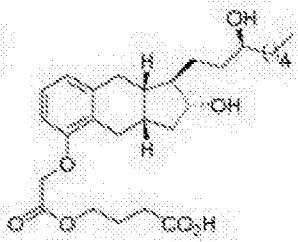
化合物 II-2



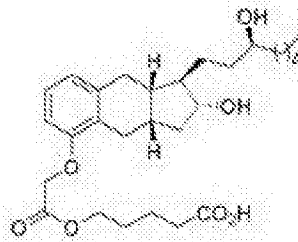
化合物 II-3



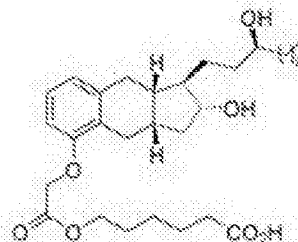
化合物 II-4



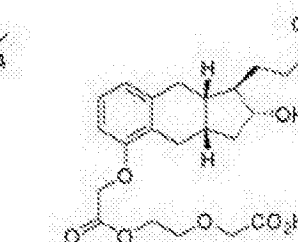
化合物 II-5



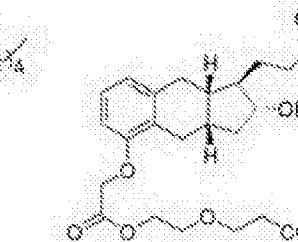
化合物 II-7



化合物 II-9



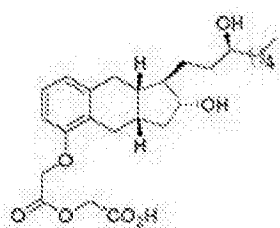
化合物 II-13



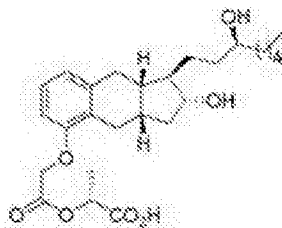
化合物 II-15

及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、包合物、多晶型物和立体异构体(包括对映异构体和外消旋混合物)。

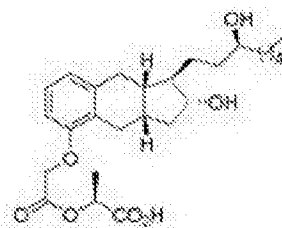
[0148] 35. 化合物,其选自以下组成的组:



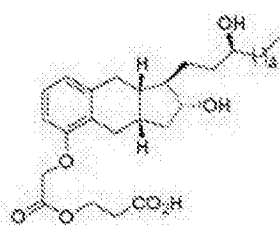
化合物 II-1



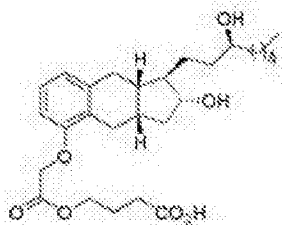
化合物 II-2



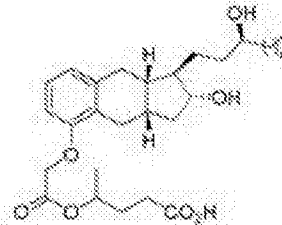
化合物 II-3



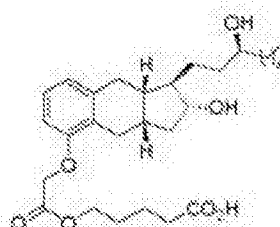
化合物 II-4



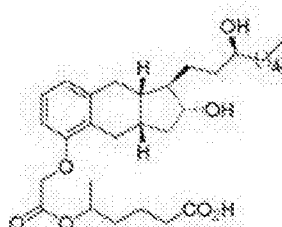
化合物 II-5



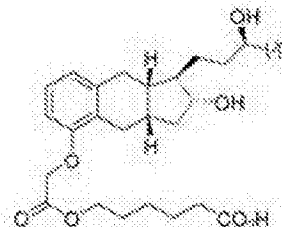
化合物 II-6



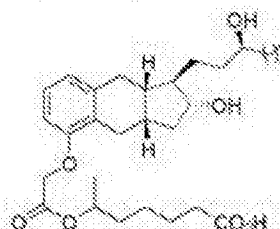
化合物 II-7



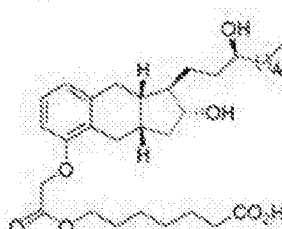
化合物 II-8



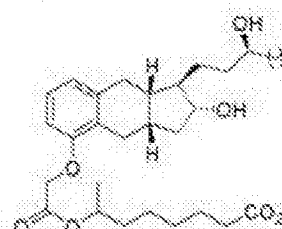
化合物 II-9



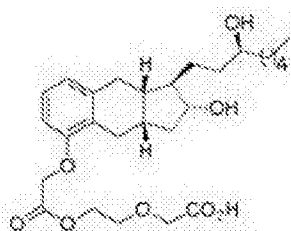
化合物 II-10



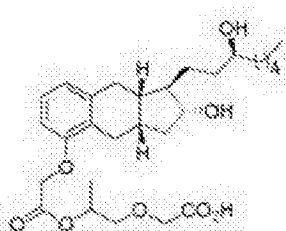
化合物 II-11



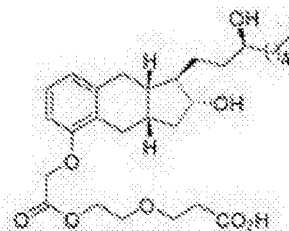
化合物 II-12



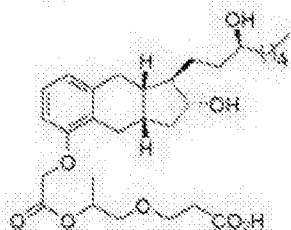
化合物 II-13



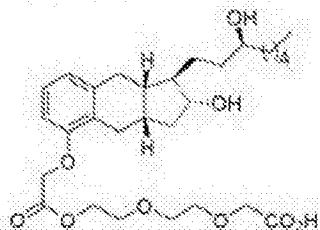
化合物 II-14



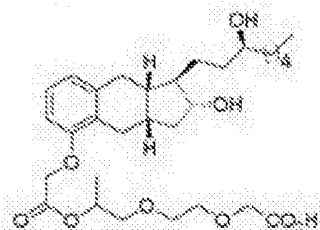
化合物 II-15



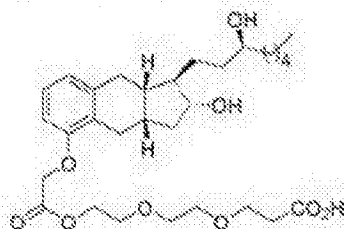
化合物 II-16



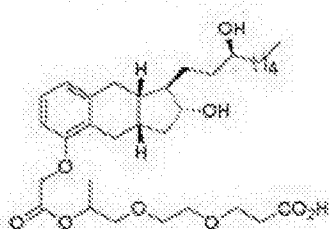
化合物 II-17



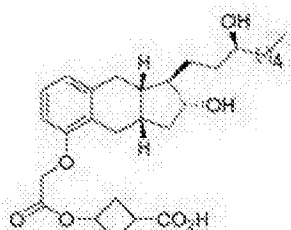
化合物 II-18



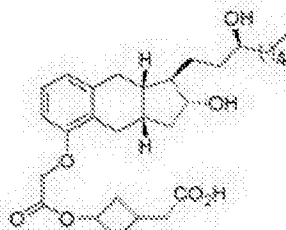
化合物 II-19



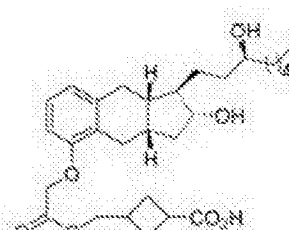
化合物 II-20



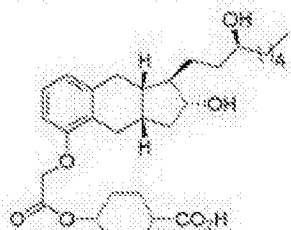
化合物 II-21



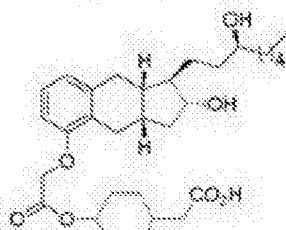
化合物 II-22



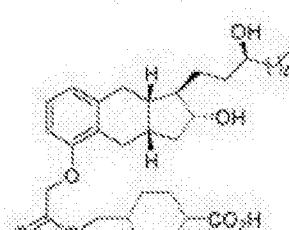
化合物 II-23



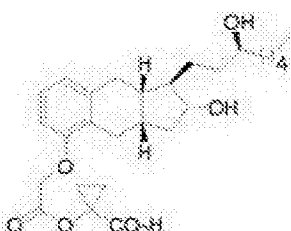
化合物 II-24



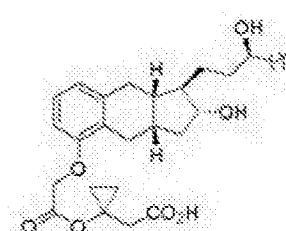
化合物 II-25



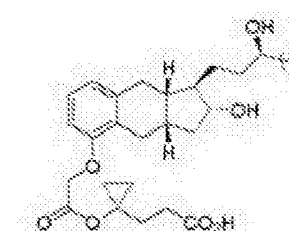
化合物 II-26



化合物 II-27



化合物 II-28

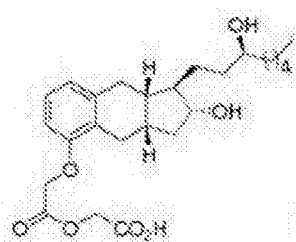


化合物 II-29

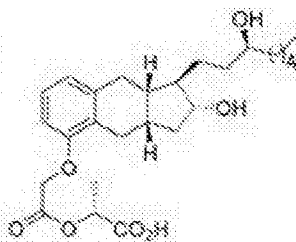
及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、包合物、多晶型物和立体异构体(包括对映

异构体和外消旋混合物)。

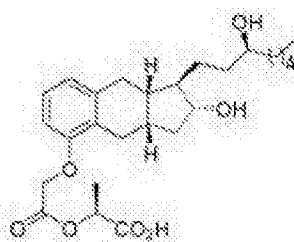
[0149] 36. 实施方案35的化合物,其选自以下组成的组:



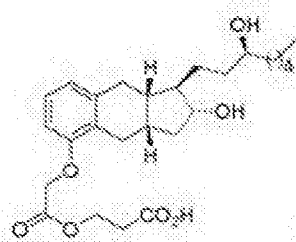
化合物 II-1



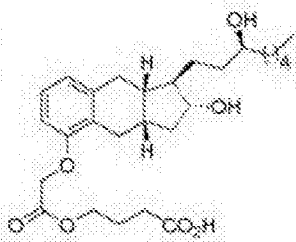
化合物 II-2



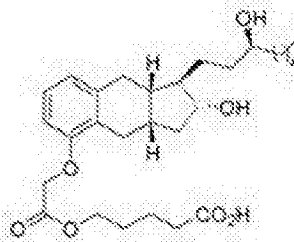
化合物 II-3



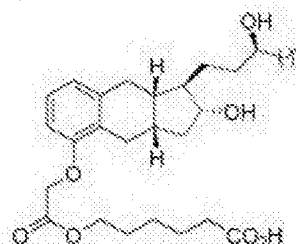
化合物 II-4



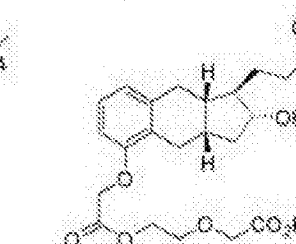
化合物 II-5



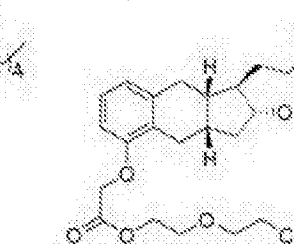
化合物 II-7



化合物 II-9



化合物 II-13



化合物 II-15

及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、包合物、多晶型物和立体异构体 (包括对映异构体和外消旋混合物)。

[0150] 37. 药物组合物,其包含实施方案1-36中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、包合物、多晶型物或立体异构体,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体。

[0151] 38. 实施方案37的组合物,其中所述化合物是实施方案17或35的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、包合物、多晶型物或立体异构体。

[0152] 39. 实施方案38的组合物,其中所述化合物是实施方案17或36的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、包合物、多晶型物或立体异构体。

[0153] 40. 实施方案37至39中任一项的组合物,其被配置或配制用于透皮递送化合物。

[0154] 41. 实施方案40的组合物,其被配置或配制成为透皮贴剂。

[0155] 42. 治疗对曲前列环素治疗有反应的医学病症的方法,包括向需要治疗的受试者给予治疗有效量的实施方案1-36中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、包合物、多晶型物或立体异构体。

[0156] 43. 实施方案42的方法,其中所述医学病症选自肺高压、肺纤维化、间质性肺疾病、哮喘、充血性心力衰竭、外周血管疾病、严重间歇性跛行、动脉粥样硬化形成 (例如动脉粥样硬

化)、缺血性病变(例如皮肤上的外周缺血损伤,如由伯格氏病、雷诺氏现象、雷诺氏病、硬皮病和全身性硬化症引起的那些)、严重肢体缺血、神经性足溃疡(例如糖尿病性神经性足溃疡)、肾功能障碍和衰竭、免疫抑制、增殖性疾病(例如肿瘤和癌症,例如头和颈、脑、肺、肝脏、肾脏、胰腺、胃肠道[例如结肠]、前列腺和乳房的肿瘤和癌症)和与前面的病症每一种相关的疼痛。

[0157] 44.实施方案43的方法,其中所述医学病症是肺高压。

[0158] 45.实施方案44的方法,其中所述医学病症是肺动脉高压。

[0159] 46.实施方案42-45中任一项的方法,其中所述化合物是实施方案17或35的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、包合物、多晶型物或立体异构体。

[0160] 47.实施方案46的方法,其中所述化合物是实施方案17或36的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、包合物、多晶型物或立体异构体。

[0161] 48.实施方案42至47中任一项的方法,其中所述化合物的给药途径包括口服、肠胃外(例如皮内、皮下、肌内、血管内、静脉内、动脉内、髓内和鞘内)、腔内、腹膜内或局部(例如皮肤/表皮、透皮、粘膜、透粘膜、鼻内[例如通过鼻喷雾剂或滴剂]、眼内[例如通过滴眼剂]、肺部[例如通过吸入]、口腔、舌下、直肠或阴道)或其任何组合。

[0162] 49.实施方案48的方法,其中所述化合物透皮给药(例如通过透皮贴剂)。

[0163] 50.实施方案42至49中任一项的方法,其中:

该医学病症是肺动脉高压;

该化合物是实施方案17或35的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、包合物、多晶型物或立体异构体;和

该化合物透皮给药(例如通过透皮贴剂)。

[0164] 51.实施方案42至50中任一项的方法,其还包括给予另外的治疗剂。

[0165] 52.实施方案51的方法,其中所述另外的治疗剂包含血管活性剂、利尿剂、抗凝血剂或强心苷或其任何组合。

[0166] 53.一种试剂盒,包括:

实施方案1-36中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、包合物、多晶型物或立体异构体;和

给予所述化合物以治疗对曲前列环素治疗有反应的医学病症的说明书。

[0167] 54.实施方案53的试剂盒,其中所述化合物被包含或并入被配置用于透皮递送的装置或系统(例如透皮贴剂)中。

[0168] 55.实施方案53或54的试剂盒,其中所述医学病症是肺高压(例如肺动脉高压)。

[0169] X.实施例

以下实施例仅旨在说明本公开。其它程序、方法学、测定法、条件和试剂可以供选地适当使用。

[0170] 曲前列环素衍生物的生物学测定

实施例1.曲前列环素衍生物的稳定性测定

对曲前列环素衍生物进行以下三种稳定性测定,结果如表1所示。

[0171] (测试1)通过将0.5 μ M测试化合物在37 $^{\circ}$ C下在50mM磷酸钾缓冲液(pH7.4)中保温长达45分钟来进行人肝微粒体稳定性测定,所述磷酸钾缓冲液含有0.5mg微粒体蛋白质和50 μ

L产生NADPH的系统(在2%w/v的碳酸氢钠中每毫升7.8mg的葡萄糖6-磷酸、1.7mg的NADPH和6U的葡萄糖6-磷酸脱氢酶)。在0、5、15、30和45分钟时,取出等分试样并用含内标的终止溶液猝灭。制备45分钟时没有辅助因子的对照。保温后,通过LC-MS/MS分析样品。使用分析物与内标的峰面积比来计算固有清除率。固有清除率(CL_{int})由一阶消除常数通过非线性回归确定。通过LC-MS/MS分析监测活性药物曲前列环素(化合物A)在时间过程中的形成。

[0172] (测试2)通过在肝素化的人血浆中在37℃保温0.5μM测试化合物至多120分钟来进行人血浆稳定性测定。在0、5、15、30、60、120和240分钟时,取出等分试样并用含内标的终止溶液猝灭。保温后,通过LC-MS/MS分析样品。分析物与内标的峰面积比被用来计算半衰期。通过LC-MS/MS分析监测活性药物化合物A在时间过程中的形成。

[0173] (测试3)以与人肝微粒体稳定性测定相似的方式进行人皮肤匀浆稳定性测定,将0.5μM测试化合物在37℃下在50mM磷酸钾缓冲液(pH7.4)中保温长达45分钟,所述磷酸钾缓冲液含有0.5mg的人皮肤匀浆蛋白和50μL产生NADPH的系统(在2%w/v的碳酸氢钠中每毫升7.8mg的葡萄糖6-磷酸、1.7mg的NADPH和6U的葡萄糖6-磷酸脱氢酶)。在0、5、15、30和45分钟时,取出等分试样并用含内标的终止溶液猝灭。制备45分钟时没有辅助因子的对照。保温后,通过LC-MS/MS分析样品。使用分析物与内标的峰面积比来计算固有清除率。固有清除率(CL_{int})由一阶消除常数通过非线性回归确定。通过LC-MS/MS分析监测活性药物化合物A在时间过程中的形成。

[0174] 上述三种稳定性测定的结果(半衰期)显示在表1中。对于表1,测定中测试化合物半衰期的代码是:

A=<15分钟

B=15-30分钟

C=31-60分钟

D=>60分钟

表1

化合物号	MW	m/z	测试 1	测试 2	测试 3	测试 4
	(g/mol)	[M+Na] ⁺	T _{1/2}	T _{1/2}	T _{1/2}	
A	390	413				+++
						+++
Ia-1	446	469	A	D	D	+
						+
						+
Ia-3	474	497	A	D	D	+++
						+++
Ia-7	448	471	A	D	D	++
Ia-8	462	485	A	D	D	+++
						+++
						++
Ia-9	476	499	A	D	D	+
Ia-10	448	471	A	D	D	++
						++
Ia-11	462	485	A	D	D	++
						++
						++
Ia-14	478	501	C	D	D	+++
						+++
						+++
Ib-8	462	485	A	D	D	+
Ib-10	448	471	A	D	D	
II-1	448	471	C	D	D	+++
						++
II-2	462	485	C	D	D	++++
						++++
						++++
II-4	462	485	B	D	D	+++
						+++

实施例2. 曲前列环素衍生物的皮肤渗透性测定

(测试4) 使用扩散面积为0.64cm², 体积为7.5mL的垂直Franz扩散池进行皮肤渗透性测定。测定在32℃连续搅拌下进行。测定中使用热分离的人尸体表皮, 在热剥离程序后将表皮储存在-20℃。人表皮在安装在扩散池上之前解冻。将测试化合物施用在皮肤上, 用螺帽将扩散池封闭。在不同的时间间隔, 全部介质或受体介质被新鲜介质替代。部分收集的介质用于在72小时计算测试化合物的累积皮肤渗透性。使用来自不同供体的人表皮评估各种测试化合物的皮肤渗透性。对来自特定供体的人表皮上测试的每种测试化合物进行N=4次重复测试。

[0175] 上表1中显示了皮肤渗透性测定的结果。对于表1,来自特定供体的人表皮上测试的测试化合物在72小时的累积皮肤渗透性的代码是:

+ = 低至中等皮肤渗透性

++ = 中等皮肤渗透性

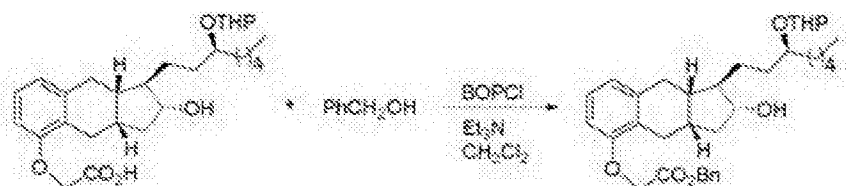
+++ = 高皮肤渗透性

++++ = 非常高的皮肤渗透性

曲前列环素衍生物的合成

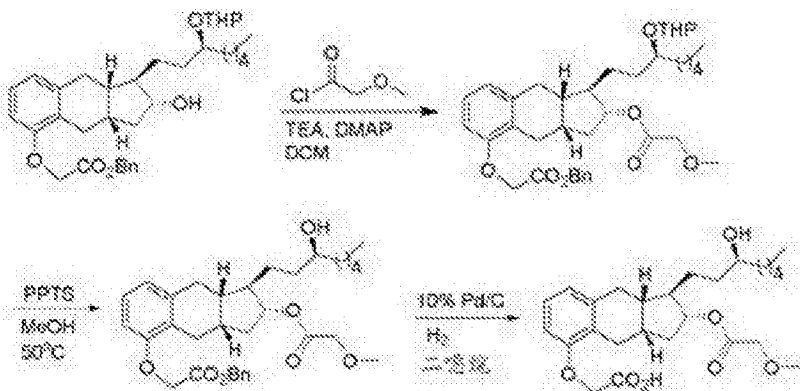
式(I)和(II)化合物的代表性合成如下所示。

[0176] {2-羟基-1-[3-(四氢吡喃-2-基氧基)辛基]-2,3,3a,4,9,9a-六氢-1H-环戊二烯并[b]萘-5-基氧基}乙酸苄酯(化合物C)的合成



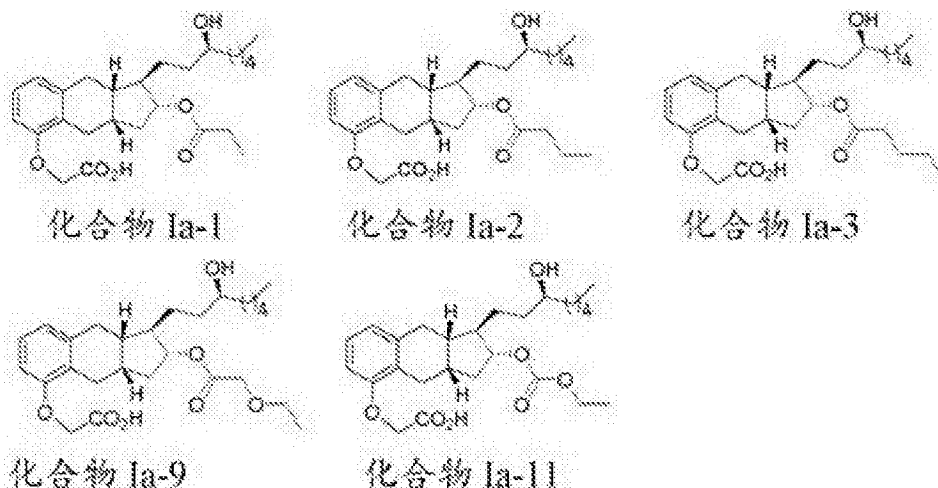
将{2-羟基-1-[3-(四氢吡喃-2-基氧基)辛基]-2,3,3a,4,9,9a-六氢-1H-环戊二烯并[b]萘-5-基氧基}乙酸(化合物B)(2g, 4.21mmol)、苄醇(2.47g, 22.9mmol)和三乙胺(7.2g, 71.3mmol)在二氯甲烷(DCM)(20 mL)中的溶液用双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酰氯(BOP-Cl)(7.8 g, 30.7 mmol)在0℃处理,并在室温(RT)下搅拌2小时。反应混合物用甲基-叔丁基醚(MTBE)稀释,先后用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱纯化,得到化合物C。MS: m/z 587 $[M+Na]^+$ 。

[0177] 实施例3. [1-(3-羟基辛基)-2-(2-甲氧基乙酰氧基)-2,3,3a,4,9,9a-六氢-1H-环戊二烯并[b]萘-5-基氧基]乙酸(化合物Ia-8)的合成

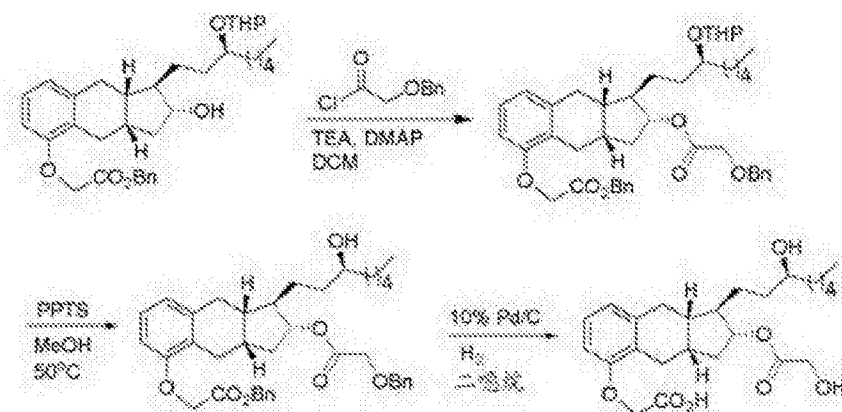


化合物C(90mg, 0.15mmol)、 NEt_3 (70 μ L, 0.5mmol)和4-二甲基氨基吡啶(DMAP)(1晶体)在DCM(2mL)中的溶液用甲氧基乙酰氯(21 μ L, 0.22mmol)处理,并在氮气下在RT下搅拌12小时。反应混合物用MTBE稀释,依次用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥并真空浓缩。残余物通过硅胶色谱纯化。将THP-保护的甲氧基乙酸酯溶解于MeOH(4mL)中,用吡啶鎓对甲苯磺酸盐(PPTS)(催化的)处理并在50℃下搅拌2小时。将反应混合物浓缩,并将残余物溶于MTBE(20mL)中,先后用水和盐水洗涤,得到粗品THP-脱保护的甲氧基乙酸酯。将粗产物与10%Pd/C(18mg)一起置于二噁烷(5mL)中,在氢气氛下氢化,得到油状的粗品化合物Ia-8(64mg)。MS: m/z 485 $[M+Na]^+$ 。

[0178] 使用上述类似的程序合成以下化合物：

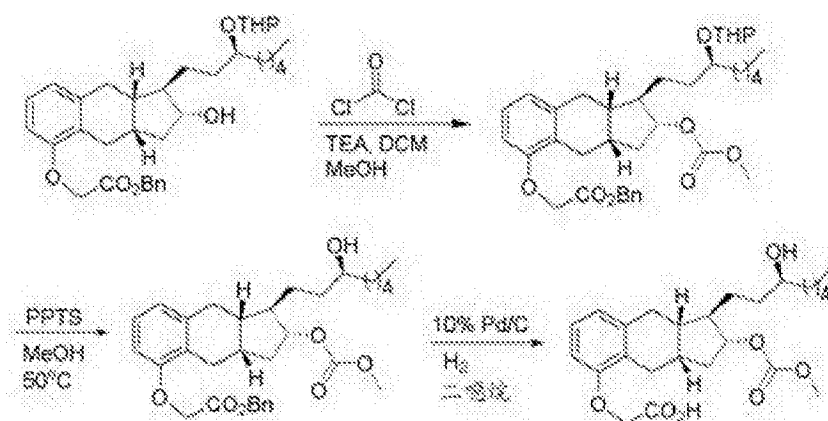


实施例4. [2-(2-羟基乙酰氧基)-1-(3-羟基辛基)-2,3,3a,4,9,9a-六氢-1H-环戊二烯并[b]萘-5-基氧基]乙酸(化合物Ia-7)的合成



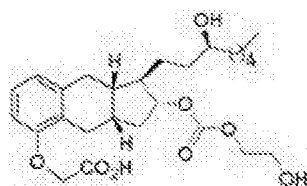
化合物C(100mg, 0.177mmol)、 NEt_3 (77 μL , 0.55mmol) 和 DMAP (1晶体) 在 DCM (2mL) 中的溶液用苄氧基乙酰氯 (65mg, 0.22mmol) 处理, 并在 RT 下在氮气下搅拌 12 小时。反应混合物用 MTBE 稀释, 依次用水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并真空浓缩。残余物通过硅胶色谱纯化。将 THP-保护的苄氧基乙酸酯溶于 MeOH (4mL) 中, 用 PPTS (催化的) 处理, 并在 50 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 2 小时。将反应混合物浓缩, 将残余物溶于 MTBE (20mL) 中, 先后用水和盐水洗涤, 得到粗品 THP-脱保护的苄氧基乙酸酯。将粗产物与 10% Pd/C (24mg) 一起置于二噁烷 (5mL) 中, 并在氢气氛下氢化, 得到油状的粗品化合物 Ia-7 (56mg)。MS: m/z 471 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

[0179] 实施例5. [1-(3-羟基辛基)-2-甲氧基羰基氧基-2,3,3a,4,9,9a-六氢-1H-环戊二烯并[b]萘-5-基氧基]乙酸(化合物Ia-10)的合成



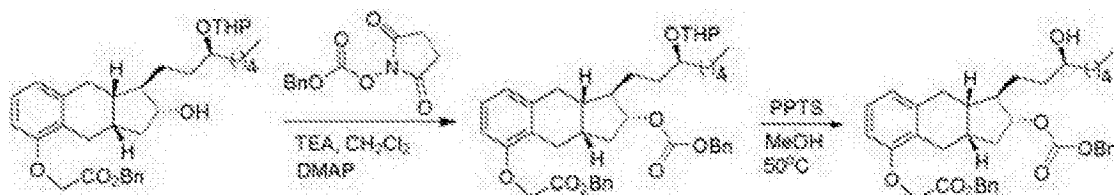
化合物C (160mg, 0.28mmol) 和 NEt_3 (798 μL , 2.8mmol) 在DCM (2mL) 中的溶液用光气溶液 (906 μL , 1.4mmol, 0.5M/甲苯) 在0℃下处理, 将得到的混合物在0℃下在氮气下搅拌0.5小时。然后将反应混合物在0℃加入MeOH (2mL) 中并再搅拌1小时。除去溶剂, 残余物用硅胶色谱纯化。将THP-保护的甲基碳酸酯溶于MeOH (4mL) 中, 用PPTS (催化的) 处理并在50℃下搅拌2小时。将反应混合物浓缩, 将残余物溶于MTBE (20mL) 中, 先后用水和盐水洗涤, 得到粗品THP-脱保护的甲基碳酸酯。将粗产物与10%Pd/C (28mg) 一起置于二噁烷 (5mL) 中, 并在氢气氛下氢化, 得到油状的粗品化合物Ia-10 (83mg)。MS: m/z 471 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

[0180] 使用与上述类似的程序合成以下化合物:



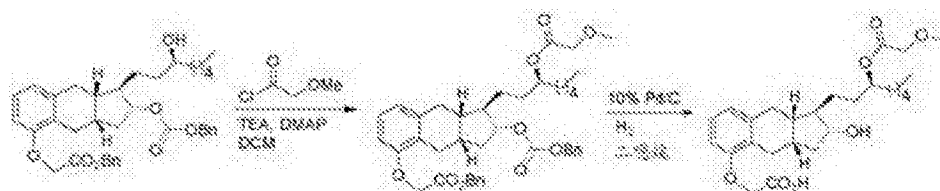
化合物 Ia-14

[2-苄氧基羰基氧基-1-(3-羟基辛基)-2,3,3a,4,9,9a-六氢-1H-环戊二烯并[b]萘-5-基氧基]乙酸苄酯(化合物D)的合成



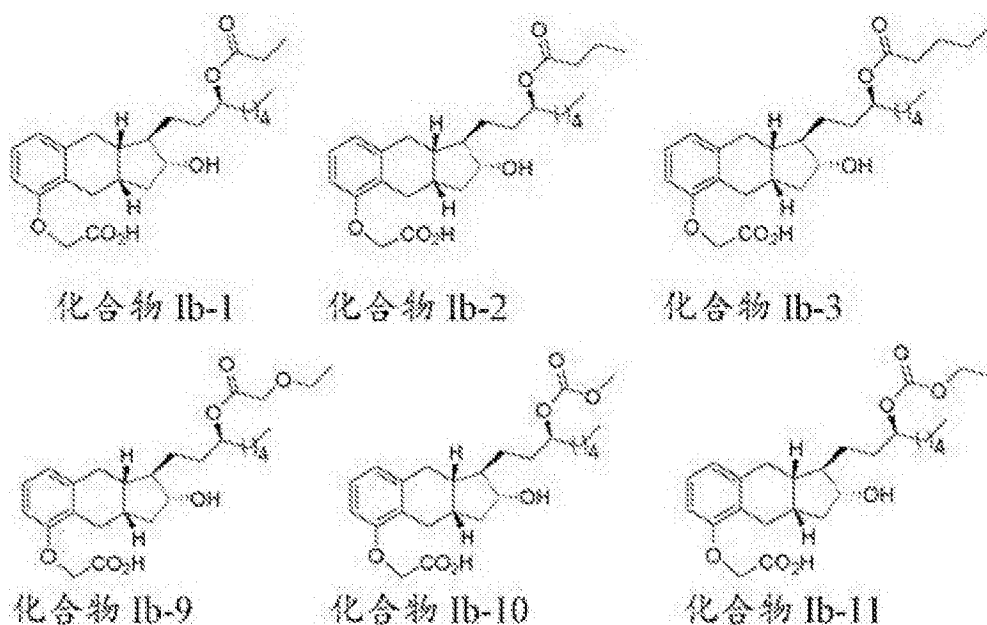
化合物C (100mg, 0.177mmol)、 NEt_3 (77 μL , 0.55mmol) 和DMAP (1晶体) 在DCM (2 mL) 中的溶液用N-(苄氧基羰基氧基)琥珀酰亚胺 (84mg, 0.34mmol) 处理, 在RT下氮气下搅拌24小时。反应混合物用MTBE稀释, 先后用水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并真空浓缩。残余物通过硅胶色谱纯化。将苄基碳酸酯溶于MeOH (4mL) 中, 用PPTS (催化的) 处理并在50℃下搅拌2小时。将反应混合物浓缩, 并将残余物溶于MTBE (20mL) 中, 先后用水和盐水洗涤, 得到油状粗品化合物D (110mg)。

[0181] 实施例6. {2-羟基-1-[3-(2-甲氧基乙酰氧基)辛基]-2,3,3a,4,9,9a-六氢-1H-环戊二烯并[b]萘-5-基氧基}乙酸(化合物 Ib-8)的合成

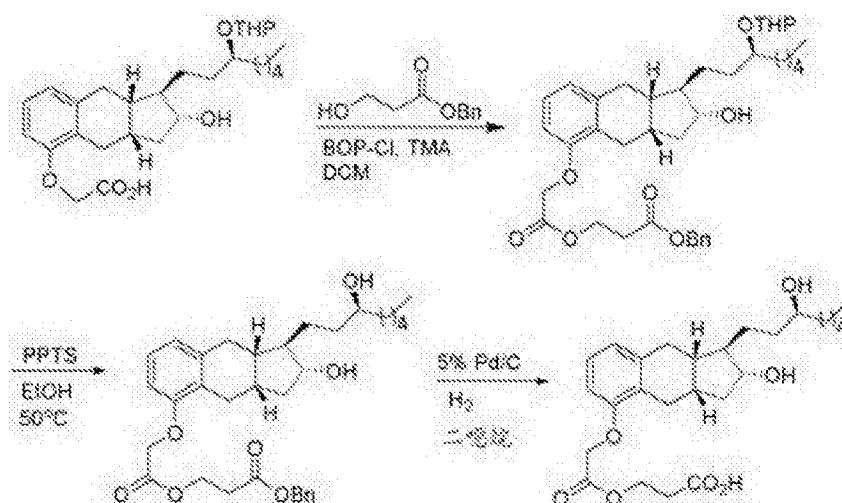


化合物D (70mg, 0.11mmol)、NEt₃ (75μL, 0.52mmol) 和DMAP (1晶体) 在DCM (2mL) 中的溶液用甲氧基乙酰氯 (21μL, 0.22mmol) 处理, 并在0℃在氮气下搅拌1小时。反应混合物用MTBE稀释, 先后用水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并真空浓缩。残余物通过硅胶色谱纯化。将甲氧基乙酸酯与10%Pd/C (16mg) 一起置于二噁烷 (5mL) 中, 并在氢气氛下氢化, 得到油状的粗品化合物Ib-8 (43mg)。MS: m/z 485 [M+Na]⁺。

[0182] 使用与上述类似的程序合成以下化合物:



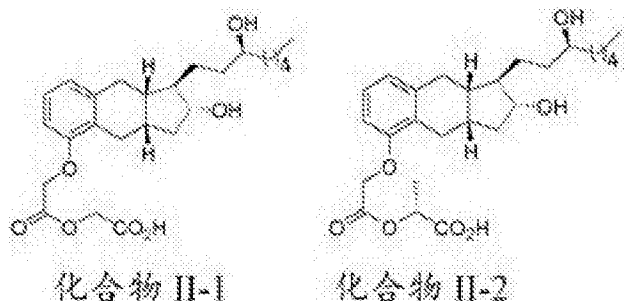
实施例7. 3-{2-[2-羟基-1-(3-羟基辛基)-2,3,3a,4,9,9a-六氢-1H-环戊二烯并[b]萘-5-基氧基]乙酰氧基}丙酸(化合物II-4)的合成



向化合物B (120mg, 0.25mmol)、3-羟基丙酸苄酯 (54mg, 0.30mmol) 和三甲胺 (140μL, 1.0mmol) 的DCM (4mL) 溶液中加入BOP-Cl (95mg, 0.38 mmol)。将反应混合物在氮气下RT下搅拌16小时, 用MTBE稀释, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩成油, 通过硅胶色谱纯化。THP-保

护的二酯在乙醇 (4mL) 中的溶液用PPTS (50mg) 处理, 在50℃下搅拌4小时, 浓缩成油, 通过硅胶色谱纯化。将THP-脱保护的二酯在二噁烷 (5mL) 中的溶液用湿的5%Pd/C (20mg) 处理并在氢气球下搅拌24小时。将反应混合物过滤并浓缩, 得到粗品化合物II-4。MS: m/z 485 $[M+Na]^+$ 。

[0183] 使用与上述类似的程序合成以下化合物:



应该理解, 虽然已经说明和描述了特定实施方案, 但是可以对其进行各种修改并且在本文中包含该修改。还应该理解, 本公开不受在此提供的具体实施例的限制。本文公开内容的实施方案和实施例的描述和说明不意图被解释为限制意义。还应理解的是, 本公开的所有方面不限于在此阐述的具体描述、配置或相对比例, 其可取决于各种条件和变量。对于本领域技术人员来说, 本公开的实施方案和实施例的形式和细节的各种修改和变化将是显而易见的。因此预期本公开还涵盖任何和所有这样的修改、变化和等同物。