



〔12〕发明专利申请公开说明书

〔21〕 申请号 90106555.2

〔51〕 Int.Cl⁵

A61K 31 / 557

〔43〕 公开日 1991 年 2 月 6 日

〔22〕申请日 90.7.27

〔30〕优先权

〔32〕89.7.27 〔33〕US 〔31〕385,645

〔71〕申请人 阿勒根公司

地址 美国加利福尼亚州

〔72〕发明人 陈铭辉

戴维·弗雷德里克·伍德沃德

〔74〕专利代理机构 中国专利代理有限公司

代理人 孟八一 马崇德

C07C405 / 00

说明书页数: 10

附图页数:

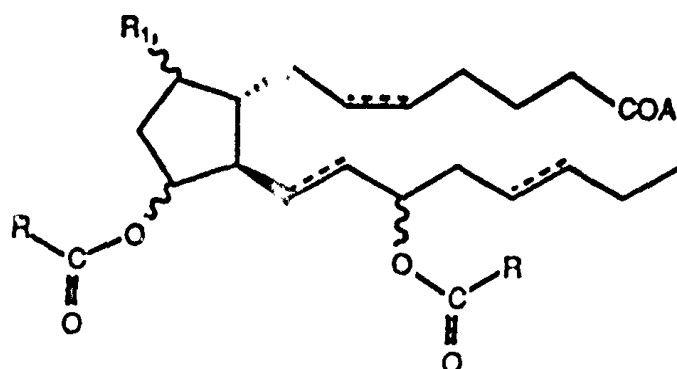
〔54〕发明名称 降低眼压的 11,15-二酰基前列腺素及其制备方法

〔57〕摘要

本文介绍了降低眼压的化合物及其制备方法和用途。

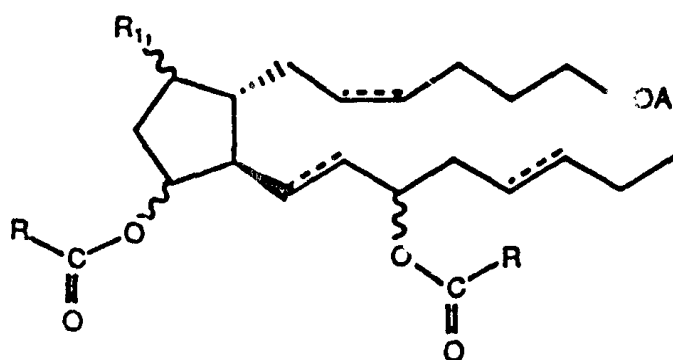
△
4
△

1. 一种降低眼压的眼可接受组合物的制备方法, 该方法包括将至少一种式 1 化合物或其药学上可接受盐与药学上可接受赋形剂配制成组合物, 所述式 1 如下:



式中虚线键表示可呈顺式或反式构型的双键, 或单键; R_1 是 $-OH$ 或 $=O$; A 是 $-OH$ 或 $-OR_1$, 其中 R_1 是低级烷基; 两个 R 基团各自为含 1 至 20 个碳原子的饱和或不饱和无环烃, 或为 $-(CH_2)_n R_2$, 其中 n 是 0-10, R_2 是脂族环或芳族环或杂芳环。

2. 一种降低眼压的眼可接受化合物的制备方法, 所述化合物结构式如下:



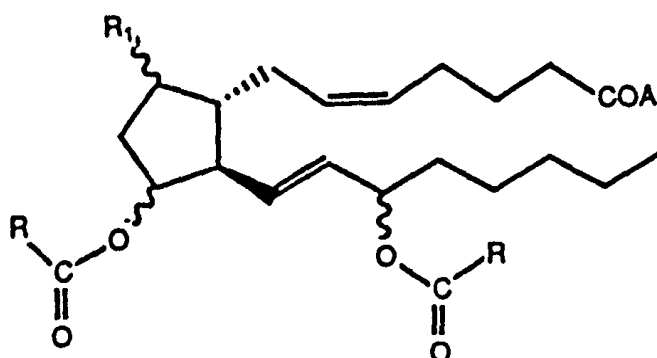
式中虚线键表示可呈顺式或反式构型的双键, 或单键; R_1 是 $-OH$ 或 $=O$; A 是 $-OH$, 或 $-OR_1$, 其中 R_1 是低级烷基; 两个 R 基团各自为含 1 至 20 个碳原子的饱和或不饱和无环烃, 或为 $-(CH_2)_n R_2$, 其中 n 是 0-10,

R_2 是含3至7个碳原子的脂族环或芳族环或杂芳环。

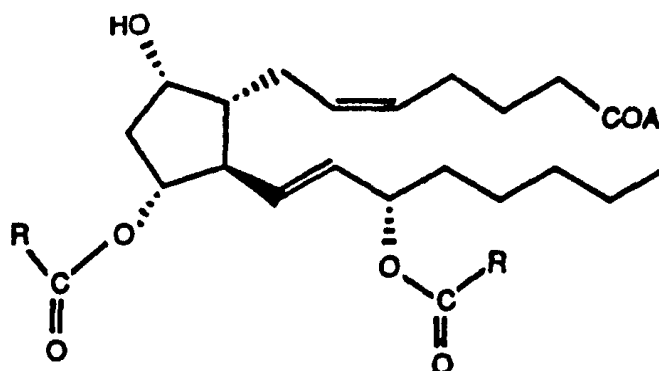
3. 按权利要求2的方法, 其中所述化合物的 R_1 是 $-OH$ 。

4. 按权利要求3的方法, 其中所述化合物的两个 R 基团是相同的, 它们是甲基, 乙基, 丙基, 丁基, 戊基, 或其异构体。

5. 按权利要求4的方法, 其中所述化合物的C-5和C-13键分别是顺式和反式双键, C-17键是单键, 化学结构式如下:



6. 按权利要求5的方法, 其中所述化合物的C-9、C-11和C-15取代基呈 α 构型, 化学结构式如下:



7. 按权利要求6的方法, 其中所述化合物是每个 R 基团为 $-CH_3$ 的二乙酰基化合物。

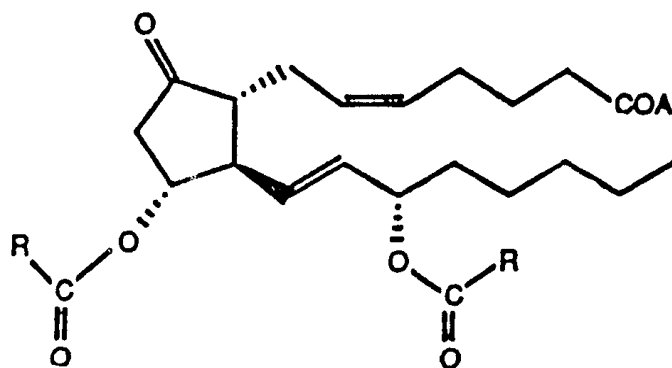
8. 按权利要求6的方法, 其中所述化合物是 R 基团为 $-CH(CH_3)_2$ 的二异丁酰化合物。

9. 按权利要求6的方法, 其中所述化合物是 R 基团为 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 的二异戊酰化合物。

10. 按权利要求 6 的方法, 其中所述化合物是 R 基团为 $-C(CH_3)_3$ 的二新戊酰化合物。

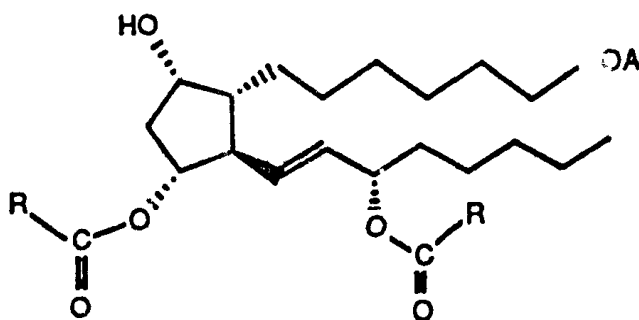
11. 按权利要求 6 的方法, 其中所述化合物的 R 基团为 $-CH_2C(CH_3)_3$ 的二(叔丁基乙酰基)化合物。

12. 按权利要求 2 的方法, 其中所述化合物的 R_1 是 $=O$, C-15 和 C-13 键分别是顺式和反式双键, C-17 键是单键, C-9、C-11 和 C-15 取代基呈 α 构型, 化学结构式如下:



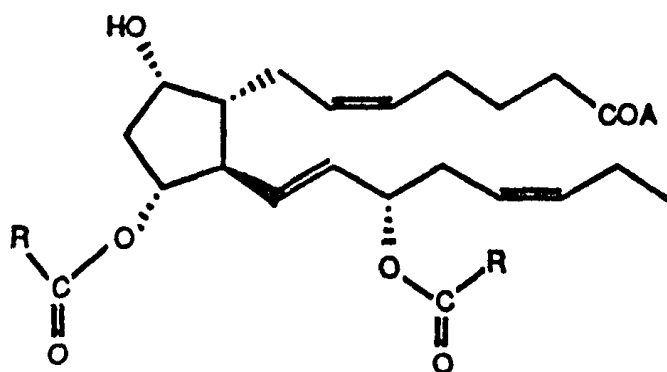
13. 按权利要求 12 的方法, 其中所述化合物的两个 R 基团是相同的, 并且是甲基、乙基、丁基、戊基或其异构体。

14. 按权利要求 2 的方法, 其中所述化合物的 C-15 和 C-17 键是单键, C-13 键是顺式双键, C-9、C-11、C-15 取代基呈 α 构型, 化学结构式如下:



15. 按权利要求 14 的方法, 其中所述化合物的两个 R 基团是甲基, 乙基, 丙基, 丁基, 戊基或其异构体。

16. 按权利要求 2 的方法，其中所述化合物的 C-5 是顺式双键，C-13 是反式双键，C-17 是顺式双键，C-9、C-11 和 C-15 取代基呈 α 构型，化学结构式如下：



17. 按权利要求 16 的方法，其中所述化合物的两个 R 基团是相同的，并且是甲基，乙基，丙基，丁基，或戊基，或其异构体。

18. 按权利要求 17 的方法，其中所述化合物的两个 R 基团是 $-\text{CH}_3$ ， $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ， $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 或 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 。

降低眼压的11, 15-二酰基
前列腺素及其制备方法

本发明涉及降低或维持眼压的组合物和方法, 及其制备方法。更具体地说, 降低或维持眼压的方法和组合物包括放用眼睛可接受载体中含有11, 15-二酰基前列腺素的组合物。

本发明的方法和组合物特别适用于治疗青光眼, 这种眼病的特点是眼压升高。根据其病因, 已把青光眼归类为原发性的或继发性的两类。例如, 成年人的原发性青光眼和先天性青光眼可以是慢性开角型或是急性或慢性闭角型。继发性青光眼起因于已有的眼疾, 例如眼色素层炎、眼肿胀或扩展性白内障。

原发性青光眼的潜在病因还不清楚, 眼球内压的升高是由于眼房水流梗阻之故。就慢性开角青光眼而言, 前房及其解剖学结构看来是正常的, 但是眼房水引流受阻。就急性和慢性闭角青光眼而言, 前房是浅的, 滤光角变狭, 虹膜可在入口处阻塞至巩膜的静脉窦, 瞳孔的扩大可使虹膜向前推靠该角, 或者可产生瞳孔阻滞, 因而促使急性发作。前房狭角的双眼易感染各种严重程度的急性闭角青光眼。

任何干涉眼房水从后房流入前房和然后再流入巩膜的静脉窦均可引起继发性青光眼, 前房部分的炎症阻止由虹膜引起综合虹膜后粘连的眼房水排泄, 并且渗出液堵塞引流系统。其它常见的病因是眼肿胀, 扩展性白内障, 中心视网膜静脉闭塞, 手术过程损伤眼睛和眼内出血。

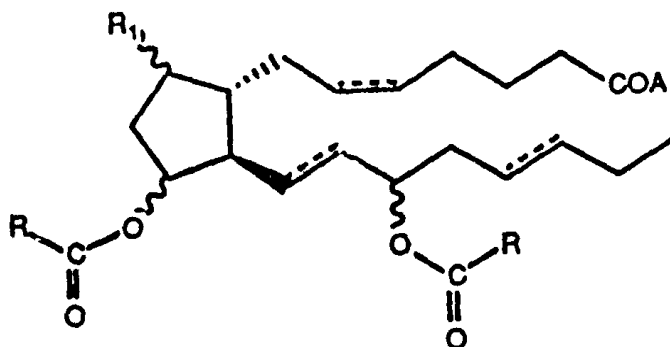
综合考虑各种类型, 在40岁以上的患者中青光眼发病率约2%, 在视力进一步迅速衰减之前, 可维持几年无症状状态, 在这些情况下并不需要手术, 通常治疗青光眼所选择的药是局部用 β -肾上腺素能

受体拮抗剂。

已知某些二十酸酯，特别是前列腺素C-1酯具有降低眼压的作用，然而，降低眼压的前列腺素一般具有下述缺点：诱发各种严重和持久的结膜充血，刺痛，异物感觉，以及存在对某些有利眼睛载体的可溶性问题。

本发明涉及公知的用药学上可接受赋形剂配制的前列腺素以及那些前列腺素对眼的用途。本发明具有许多优于现有技术的优点，包括延长活性持续时间和减少上述不希望的副作用。

本发明的一个方面是提供治疗高眼压的方法，该方法包括将治疗高眼压的有效量式I化合物II，15-二酰基前列腺素或其药学上可接受盐施用于眼睛，所述式I如下：



式中虚线键表示可呈顺式或反式构型的双键，或单键； R_1 是OH或=O；A是OH或 OR_1 ，其中 R_1 是低级烷基；两个R基团各自为含1至20个碳原子的饱和或不饱和无环烃，或为 $-(CH_2)_n R_2$ ，其中n是0-10， R_2 是脂族环或芳族环或杂芳环。

本发明的另一方面是提供降低眼压的眼睛可接受的组合物，它包括至少一种上述II，15-二酰基前列腺素，配制在眼睛可接受的赋形剂中，局部用于眼睛表面。当按正常治疗程序给药时，这样一种赋形剂对眼睛没有有害的或不适当的作用。

下文结合实例和权利要求详细介绍最佳实施例，将使本发明的进一步特征和优点更显而易见。

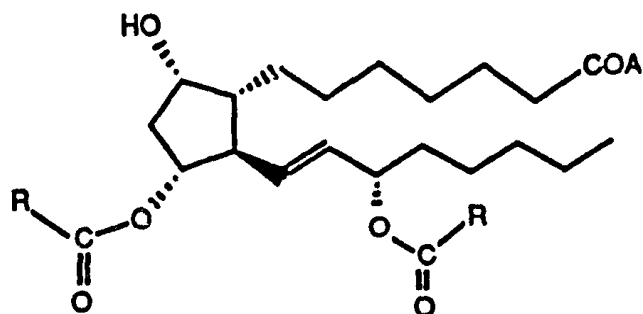
业已发现当某些前列腺素局部用于人和其它哺乳动物的眼睛时，会使眼压降低，虽然精确的机理尚不清楚，看来前列原素能加速眼房水的流出，使眼睛恢复到正常眼压或低压状态。但是，前列腺素的局部应用一般会产生副作用，例如结膜充血，刺痛和异物感，这些从令人讨厌到不能接受的程度取决于具体的病人和产生足够的压力调节作用的必需剂量。本发明的一个方面是提供治疗高眼压的方法，该方法包括将式 1 化合物施用于眼睛。业已进一步发现这些 11, 15- 二酰基 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 衍生物在活性程度和持续时间方面均比 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 更有效。此外，用包括这些 11, 15- 二酰基化合物的制剂治疗的去物显著地减轻了这些不利的副作用，值得注意的是减轻眼表面充血。

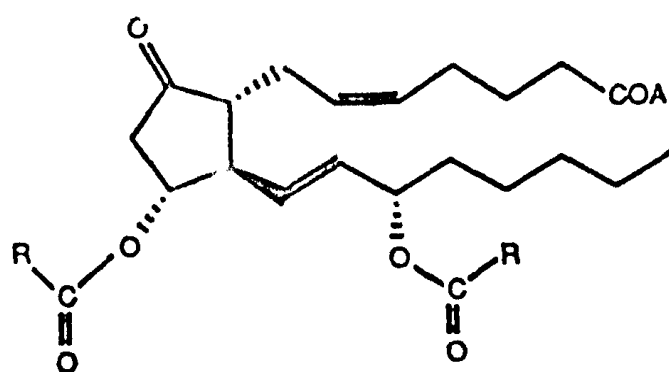
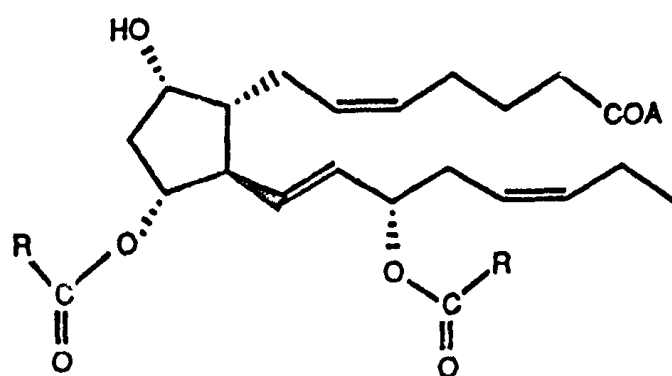
就上述说明及下文所提供的，波纹线连接表示 α 构型或 β 构型，在碳原子 5 和 6 (C-5) 之间、碳原子 13 和 14 (C-13) 之间及碳原子 17 和 18 (C-17) 之间键上的虚线表示可以呈顺式或反式构型的单键或双键。如果在 C-5、C-13 或 C-17 处采用两条实线，即表示具体的相对于双键的构型。位于 C-9 和 C-11 和 C-15 采用的阴影线表示 α 构型。如果表示 β 构型，则在这三个位置中的两处采用三角实线。

天然 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 的立体化学结构包括 α 构型的 C-9、C-11 和 C-15 的羟基。但是在本发明的组合物中，还设想具有 β 构型的 C-9 或 C-13 或 C-15 位羟基的二酰基前列腺素衍生物。

适用于本发明的 11, 15- 二酰基前列腺素可包括在 11 和 15 位上的所有类型的酰基取代基。如式 1 中两个 R 基团可以是具有 1 至 20 个碳原子的脂族无环烃，优选的是每个 R 基团具有 1 至 10 个碳原子，最好是每个 R 基团都相同并且是甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或其异构体。优选的异构体是异丁酰、异戊酰和新戊酰异构体。

在本文提供的所有结构式中，与环戊烷环连接的断裂线表示 α 构型的取代基，与环戊烷环连接的粗实线表示 β 构型的取代基。例如， 9β -PGF化合物除C-9位羟基呈 β 构型之外，其结构与上述PGF α 化合物相同，而且，羟基与C-15碳原子的断裂线连接表示 α 构型，因此，在C-15羟基具有 ϵ pi构型的化合物被称为 15β ，如果不表示 β 构型，则假定该构型为 α 构型。





这组优选化合物中最优选的化合物是式中两个 R 基团相同并且是 $-\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 或 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 的化合物。

当 A 是 $-\text{OH}$ 时, 该酸可转化为盐 O^-X^+ , 式中 X^+ 是任一种药学上可接受盐的阳离子成分。用本文公开的任一种具有能形成这类盐的化合物均可以制备药学上可接受的盐, 特别是本文公开的在 C1 有羧酸基团的前列腺烷酸类似物。药学上可接受的盐是任意一种能保持本发明化合物活性的盐, 而且对给药对象以及给药部位不会产生有害的或不希望的作用。

药学上可接受的酸成盐可从有机或无机碱衍生得到, 这种盐可以是一价或多价离子, 特别有意义的无机离子是钠、钾、钙、镁和锌。有机铵盐可用例如一、二和三烷基胺或乙醇胺的胺类制备, 这类盐还可使用咖啡碱、三甲醇氨基甲烷和同类分子制备。

前列腺素衍生物的最佳浓度随各种因素而改变, 例如所要求的应用次数、持续作用的时间、不利的副作用的程度和涉及载体化学性质的条件。一般来说, 该浓度约为 0.0001% 至 1%, 优选为 0.001% 至 0.1% (重量), 其余的则是药物上可以接受的载体。

下述实施例说明产生上述 11, 15-二酰基化合物的酰化反应, 或者这些方法在有机化学合成领域中是公知的。

通过下述实施例的描述可更充分理解本发明。所有温度以 $^\circ\text{C}$ 表示。

实施例 I

11, 15-二新戊酰 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 的制备

将新戊酰氨($37\mu\text{l}$, 0.3mmol) 在搅拌下加到 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 甲酯(38.8mg , 0.105mmol) 的吡啶冷(0°C) 溶液中, 该无色混合物(分离出一些固体) 于 0°C 搅拌20分钟, 然后在 0°C 下保存过夜(18小时) , 减压蒸发溶剂和挥发物, 残余物分配在10%柠檬酸和乙酸乙酯之间, 分离出水层, 用乙酸乙酯提取($3\times 7\text{ml}$) , 合并有机层, 用盐水洗涤一次, 用硫酸镁干燥, 除去溶剂, 得到 60.7mg 无色油, 用碱胶层析(用15-20%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱) , 得到11, 15-二新戊酰 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 甲酯(R_f 0.33, 用25%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱) 。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 5.35-5.55 (4H, m), 5.19 (1H, br q, $J=6\text{ Hz}$), 4.75-4.81 (1H, m), 4.13-4.20 (1H, m), 3.68 (3H, s), 1.2-2.65 (20H, m), 1.17 and 1.18 (9H each, s) and 0.87 (3H 变形 t, $J=6\text{ Hz}$).

将上述实施例得到的产物置于 0.83M 氢氧化锂(0.2ml , 0.166mmol) 和四氢呋喃(0.3ml) 的两相混合物中, 于 25°C 强烈搅拌22小时, 该混合物冷却至 0°C , 用10%柠檬酸酸化, 用乙酸乙酯提取($4\times 6\text{ml}$) , 该有机提取液用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 减压浓缩, 得到 45mg 粗产物, 经闪层析(硅胶, 用30-40%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱) 得到11, 15-二新戊酰 $\text{PGF}_{2\alpha}$, 无色油, R_f 0.43, 用40%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 5.3-5.6 (4H, m), 5.20 (1H, br q, $J=6\text{ Hz}$), 4.79 (1H, m), 4.18 (1H, t, $J=5\text{ Hz}$), 2.0-2.6 (12H, m), 2.3 (2H, t, $J=7\text{ Hz}$), 1.2-1.8 (6H, m), 1.18 (18H, 2 X s) and 0.86 ppm (3H, 变形 t, $J=6\text{ Hz}$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 178.6, 178.2, 132.5, 131.5, 130.0, 128.9, 78.3, 73.6, 71.7, 50.7, 48.9, 40.5, 38.6, 38.4, 34.2, 33.0, 31.3, 26.9, 26.8, 26.2, 24.8, 24.5, 24.2, 22.2 and 13.7 ppm.

IR (neat): 2500-3600, 2930, 2860, 1700, 1470, 1455, 1390, 1280, 1160, 1030 and 965 cm^{-1}

MS (CI, NH_3): m/z 540 ($M + \text{NH}_4$, 6.3%), 438 (19), 421 (10) 336 (13), 319 (100), 301 (55), 275 (8) and 191 (6).

HRMS: calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{54}\text{O}_7\text{N}$: 540.3908; found: 540.3900.

按同样方法制备11, 15-二异丁酰基, 11, 15-二异戊酰基和11, 15-二(叔丁基乙酰基) $\text{PGF}_{2\alpha}$ 化合物。11, 15-二异丁酰基 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 5.3-5.6 (4H, m), 5.22 (1H, 变形 q, $J=6$ Hz), 4.8-4.9 (1H, m), 4.17 (1H, t, $J=4.5$ Hz), 2.0-2.6 (8H, m), 1.2-1.8 (14H, m), 1.1-1.16 (12H, 重叠双峰) and 0.86 ppm (3H, 变形 t, $J=6$ Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 178.0, 177.2, 177.0, 132.7, 131.4, 130.0, 128.9, 78.3, 73.8, 71.8, 50.9, 49.1, 40.7, 34.3, 34.1, 33.8, 32.8, 31.3, 26.2, 24.8, 24.6, 22.3, 18.8, 18.7, 18.6, 18.5 and 13.7 ppm.

实施例2

降低兔子眼压的疗效

按实施例 1 或 2 的方法制备了试验量的几种 11, 15-二酰基 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 化合物, 把所得到的 11, 15-二酰基 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 化合物以多种量加到多山梨酸载体中, 产生 0.01-0.1% 各种酯的溶液。受试兔每 8 个一组, 取每种溶液约 1 滴滴入兔子眼表面, 在刚给药时及给药后 2、3、4、6、8、10 小时时, 用扁平呼吸气量测定器(由 Digilab 制造的 Model 30 RT) 测量眼压。试验结果列于下表。

表 1

前列腺素给药后按预定时间测量眼压降低(HR)

化合物	前列腺素剂量%	时间(小时)					
		眼压降低(mm Hg)					
		<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>6</u>	<u>8</u>	<u>10</u>
PGF _{2α} -1-异丙基 酯	0.01%	-	-	1.3	5.8 ²	3.5 ²	2.9 ²
	0.1%	-	-	3.2 ¹	9.7 ²	10.1 ²	10.0 ²
11,15- 二异丁酰 PGF _{2α}	0.01%	2.1	6.9 ²	6.9 ²	4.1 ²	-	-
	0.1%	-	-	3.2	12.9 ²	12.2 ²	10.7 ¹
	1.0%	-	-	-	11.0 ²	11.4 ²	14.2 ²
11,15- 二异戊酰 PGF _{2α}	0.01%	-	-	2.6	5.4 ²	3.6 ²	3.1 ²
	0.1%	-	-	1.2	13.9 ²	12.0 ²	13.0 ²
11,15- 二新戊酰 PGF _{2α}	0.01%	-	-	1.8	6.1 ²	6.9 ²	5.0 ²
	0.1%	-	-	-	6.7 ²	10.5 ²	10.0 ²

出现眼表面充血的动物的百分数

		<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>6</u>	<u>8</u>	<u>10</u>
PGF _{2α} -1-异丙基 ester	0.01%	100	100	100	100	100	100
	0.1%	100	100	100	100	100	87.5
11,15- 二异丁酰 PGF _{2α}	0.01%	12	0	0	0	-	-
	0.1%	100	-	100	100	100	87.5
	1.0%	100	-	100	100	100	67

11,15-二异戊酰	0.01%	100	-	100	100	75	0
PGF _{2α}	0.1%	37	-	67	67	0	0
11,15-二异新戊酰	0.01%	100	100	100	100	37.5	62.5
PGF _{2α}	0.1%	100	100	100	100	100	100

1- $p < 0.05$; 2 - $p < 0.01$.

虽然已根据几个优选实施例公开了本发明，但这些实施例是用来说明本发明而非限制本发明的。对本领域普通技术人员来说是显而易见的其它实施例也属于本发明范围内。当然，本发明范围仅适于限定权利要求书。