



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105566192 A

(43) 申请公布日 2016. 05. 11

(21) 申请号 201510494735. 9 *A61P 15/00*(2006. 01)

(22) 申请日 2006. 10. 02 *A61P 9/12*(2006. 01)

(62) 分案原申请数据 *A61P 15/04*(2006. 01)

200680055997. 4 2006. 10. 02 *A61P 9/00*(2006. 01)

(71) 申请人 于崇曦 *A61P 7/02*(2006. 01)

地址 美国伊利诺伊州 *A61P 11/00*(2006. 01)

申请人 上海泰飞尔生化技术有限公司 *A61P 1/00*(2006. 01)

(72) 发明人 于崇曦 徐丽娜

(74) 专利代理机构 北京商专永信知识产权代理
事务所(普通合伙) 11400

代理人 郭玥 葛强

(51) Int. Cl.

C07C 405/00(2006. 01)

A61P 27/02(2006. 01)

A61P 27/06(2006. 01)

A61P 15/10(2006. 01)

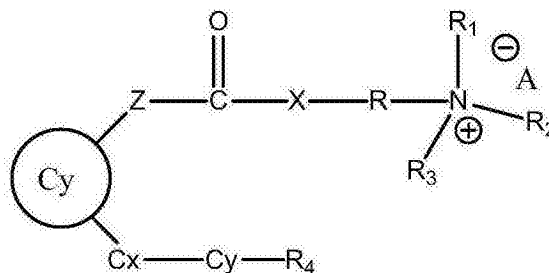
权利要求书6页 说明书15页 附图2页

(54) 发明名称

具有快速皮肤穿透速度的带正电荷的水溶性的前列腺素及相关化合物的前药

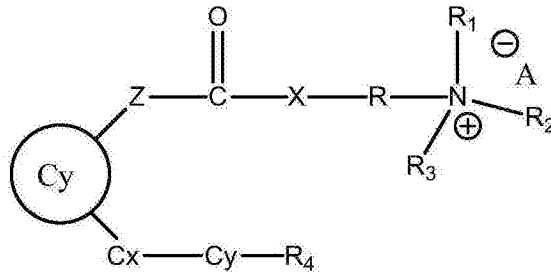
(57) 摘要

本发明涉及具有通式(2)“结构式2”的结构的带有正电荷的前列腺素、前列腺环素及相关化合物的前药的设计与合成。上述通式(2)“结构式2”所表示的化合物可以由保护的前列腺素、前列腺环素及相关化合物与适当的醇、硫醇或胺与偶合剂反应制备获得。这些前药可用于治疗人或动物的任何前列腺素、前列腺环素及相关化合物可治疗的状态。通过前药的控释透皮给药系统可以使血液中前列腺素、前列腺环素及相关化合物的浓度稳定在最佳的治疗浓度,提升疗效并减少前列腺素、前列腺环素及相关化合物产生的副作用。这些前药的透皮给药的另一大好处是给药更加方便,特别是对儿童给药。



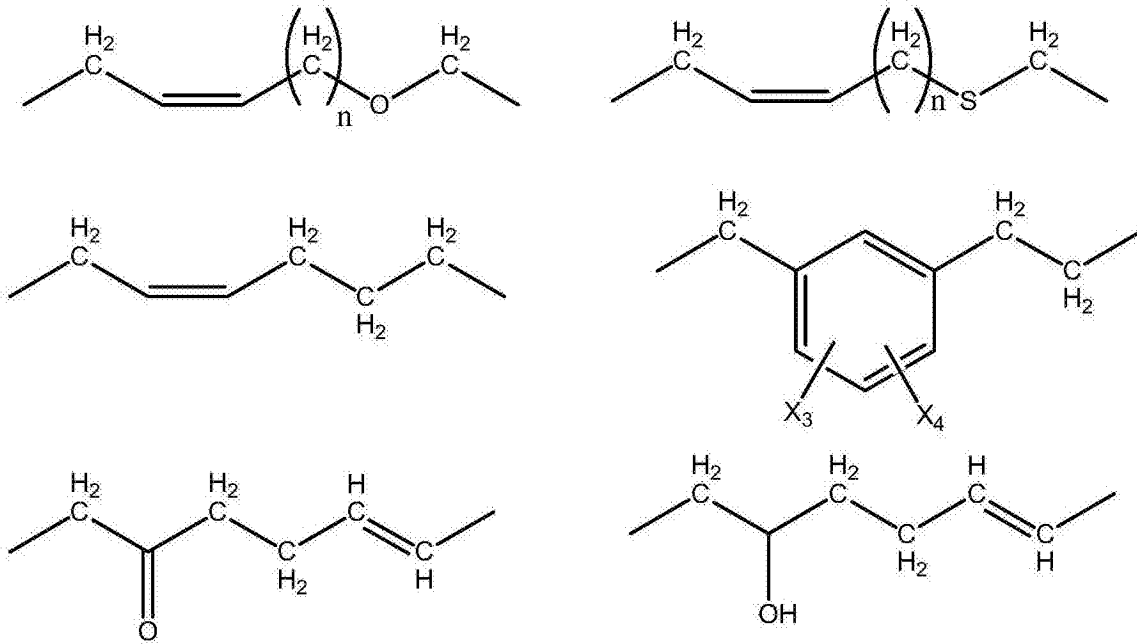
结构式 2

1.通式(2)“结构式2”所表示的化合物:

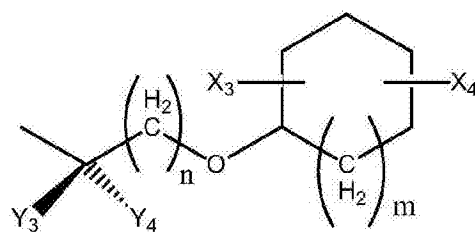
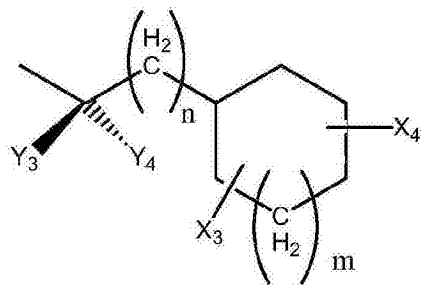
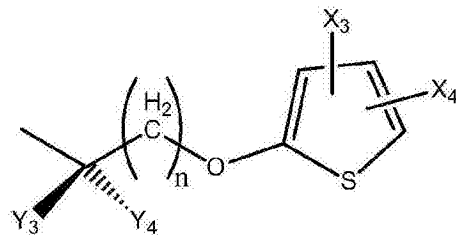
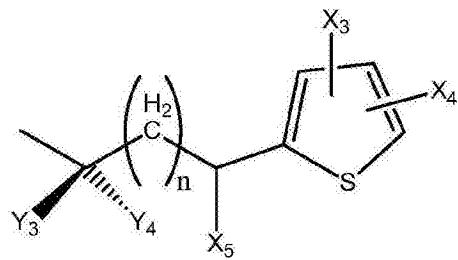
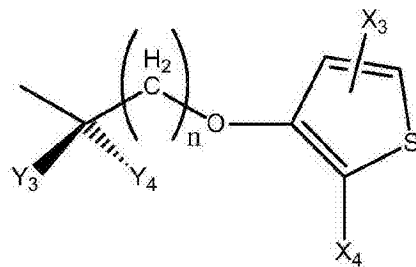
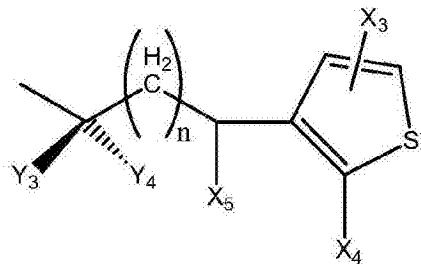
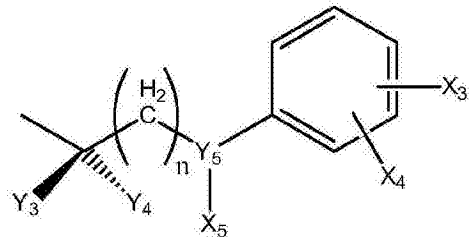
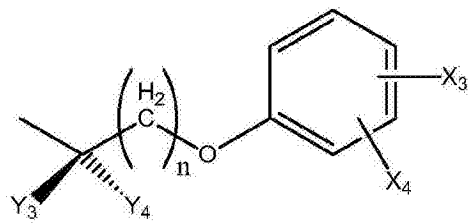
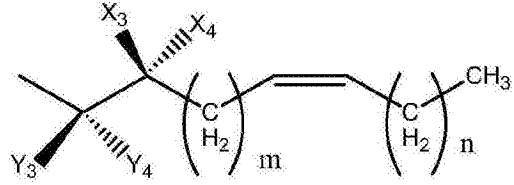
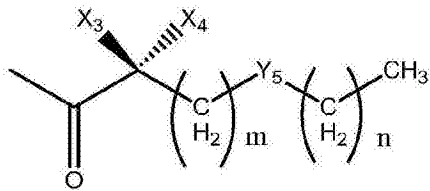
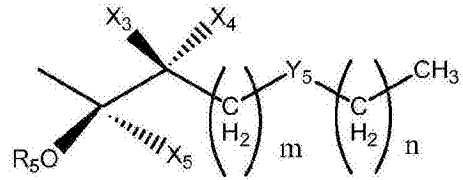
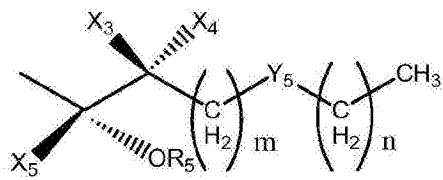


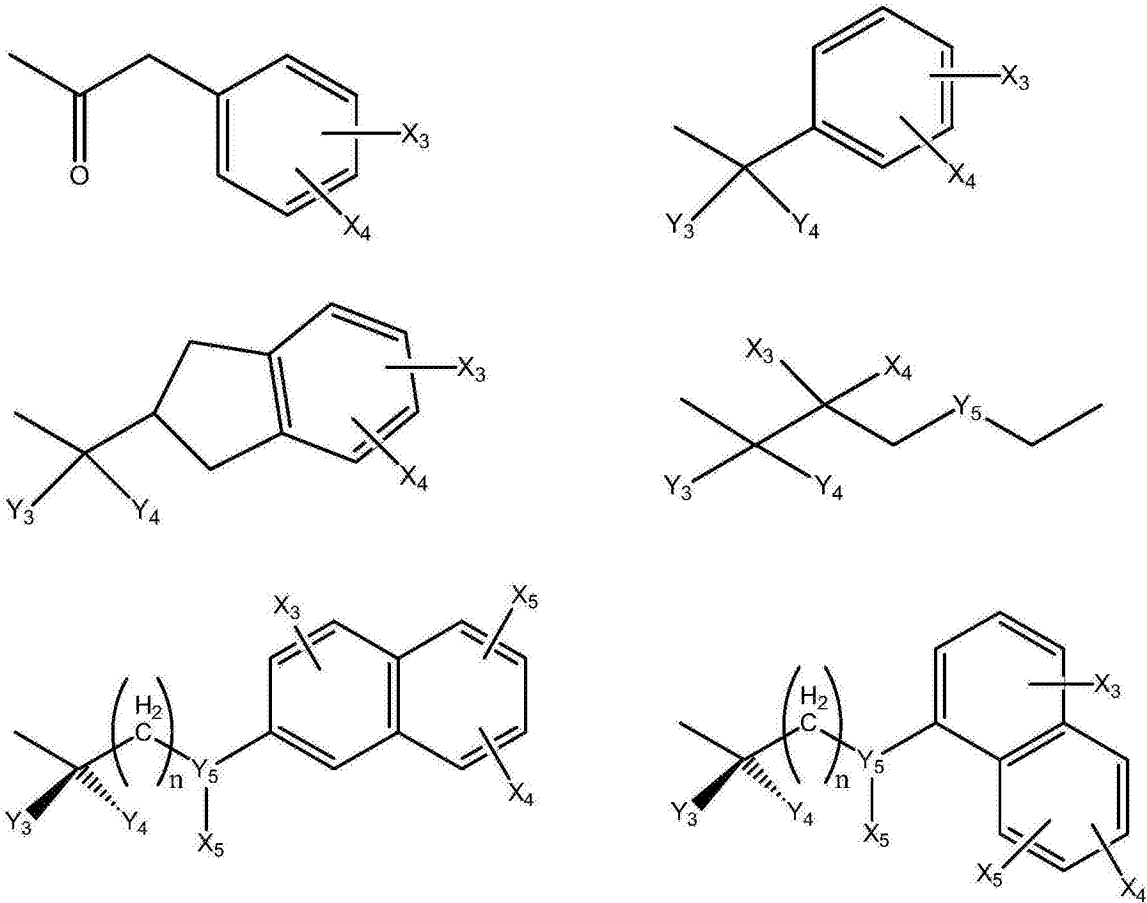
结构式 2

其中, R₁代表H,任一1-12碳原子的烷基,1-12碳原子的烷氧基,1-12碳原子的烯基,1-12碳原子的炔基,芳基或杂芳基; R₂代表H,任一1-12碳原子的烷基,1-12碳原子的烷氧基,1-12碳原子的烯基,1-12碳原子的炔基,芳基或杂芳基; R₃代表H,任一1-12碳原子的烷基,1-12碳原子的烷氧基,1-12碳原子的烯基,1-12碳原子的炔基,芳基或杂芳基; X代表O, S或NH; A⁻代表Cl⁻, Br⁻, F⁻, I⁻, AcO⁻, 柠檬酸根, 或其它任何负离子; R代表直链或支链, -(CH₂)_n, 其中n=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10……, 芳基或杂芳基; C_x-C_y是-CH₂-CH₂-, -S-CH₂-, -O-CH₂-, -C≡C-, 或-CH=CH-; Z代表-(CH₂)₆-, -(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-O-CH₂-, -(CH₂)_m-S-CH₂-, -CH₂C≡C-(CH₂)_n-, -CH₂C≡C-(CH₂)_n-O-CH₂-, -CH₂C≡C-(CH₂)_n-S-CH₂-, -CH₂-CO-(CH₂)_n-, -CH₂-CH=C=CH-(CH₂)_n-, -CH₂-CH=C=CH-O-(CH₂)_n-, -CH₂-CH=C=CH-S-(CH₂)_n-,

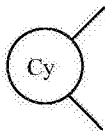


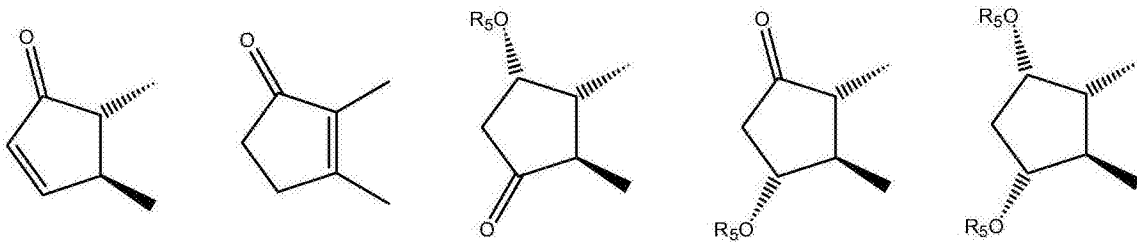
其中, m和n代表0到6之间的整数, 包括0和6; R₄代表:

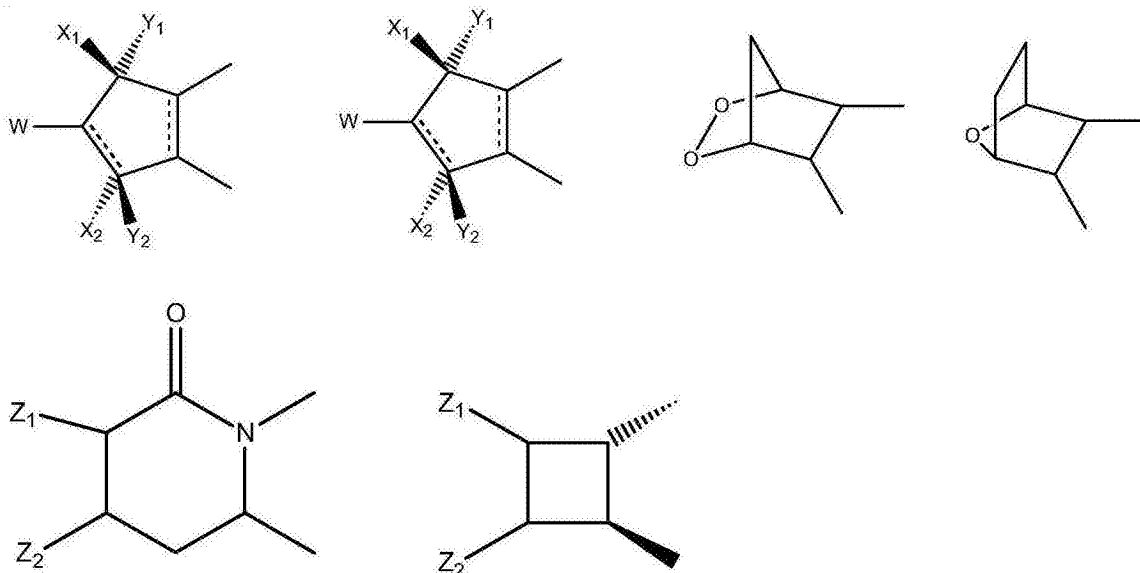




其中, R₅代表H, OH, 乙酰基, 丙酰基, 异丁酰基, 丁酰基, 特戊酰基, 戊酰基和异戊酰基; X₃, X₄和X₅代表H, OH, Cl, F, OCH₃, S-CH₃, CH₃, C₂H₅, CH=CH₂, CH₂CH=CH₂和CF₃; Y₃和Y₄分开时各自代表不同, 可代表H, OH, OR₅, OOH, OCOC₂H₅, OCOC₃H₇, OCOC₄H₉, OCOC₅H₁₁, OCOC₆H₁₃, CH₃, CH₂OH, CH₂OCOCH₃, CH₂OCOC₂H₅, CH₂OCOC₃H₇, CH₂OCOC₄H₉, Cl, F, Br, I, 或者两者结合共同代表一个O或两个H; Y₅代表CH₂, NH, S或O; m和n是0到8之间的整数, 包括0和8;

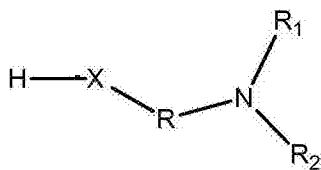
 代表:





其中, R₅代表H, OH, 乙酰基, 丙酰基, 异丁酰基, 丁酰基, 特戊酰基, 戊酰基和异戊酰基; X₁和Y₁分开时各自代表不同, 可代表H, OH, OR₅, OOH, OCOCH₃, OCOC₂H₅, OCOC₃H₇, OCOC₄H₉, OCOC₅H₁₁, OCOC₆H₁₃, CH₂-OH, Cl, F, Br, I, 或者两者结合共同代表一个O或两个H; X₂和Y₂分开时各自代表不同, 可代表H, OH, OOH, OCOCH₃, OCOC₂H₅, OCOC₃H₇, OCOC₄H₉, OCOC₅H₁₁, OCOC₆H₁₃, CH₂-OH, Cl, F, Br, I, 或无(当虚线键为双键时)或者两者结合共同代表一个O或两个H; Z₁和Z₂代表H, OH, OR₅, OOH, OCOCH₃, OCOC₂H₅, OCOC₃H₇, OCOC₄H₉, OCOC₅H₁₁, OCOC₆H₁₃, CH₂-OH或Cl。W代表H, CH₃, Cl, F, Br, I或OH; 虚线键代表单键或双键; 所有的R, -(CH₂)_n-或-(CH₂)_m-基团可以是支链或直链, 可以包含C, H, O, S或N原子, 可以有单键、双键和三键; 任何CH₂基团可以被O, S或NH取代。

2. 如权利要求1所述的通式(2)“结构式2”所表示化合物的制备方法, 其中所述化合物可由保护的前列腺素、前列腺环素及相关化合物在偶合剂的作用下, 与通式(3)“结构式3”所示的化合物反应制得, 偶合剂包括: N, N'-二环己基碳酰亚胺、N, N'-二异丙基碳酰亚胺、O-苯并三氮唑-N, N, N', N'-四甲基脲四氟硼酸酯(TBTU)、O-苯并三氮唑-N, N, N', N'-四甲基脲六氟磷酸酯(HBTU)、苯并三氮唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐(BOP)等,

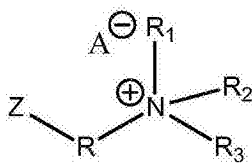


结构式 3

其中, R₁代表H, 任一1-12个碳原子的烷基、1-12个碳原子的烷氧基、1-12个碳原子的烯基, 1-12个碳原子的炔基, 芳基或杂芳基; R₂代表H, 任一1-12个碳原子的烷基、1-12个碳原子的烷氧基、1-12个碳原子的烯基, 1-12个碳原子的炔基, 芳基或者杂芳基; R代表支链或直链, -(CH₂)_n-, 其中n=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10……芳基或杂芳基, X代表O, S或NH; n=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10……

3. 如权利要求1所述的通式(2)“结构式2”所表示化合物的合成方法, 其中所述化合物可由前列腺素、前列腺环素及相关化合物的金属盐、有机碱盐或固定化碱盐与通式(4)“结

构式4”所表示的化合物反应得到，



结构式 4

其中， R_1 代表H，任一1-12个碳原子的烷基、1-12个碳原子的烷氧基、1-12个碳原子的烯基，1-12个碳原子的炔基，芳基或者杂芳基； R_2 代表H，任一1-12个碳原子的烷基、1-12个碳原子的烷氧基、1-12个碳原子的烯基，1-12个碳原子的炔基，芳基或杂芳基； R_3 代表H，任一1-12个碳原子的烷基、1-12个碳原子的烷氧基、1-12个碳原子的烯基，1-12个碳原子的炔基，芳基或杂芳基； R 代表支链或直链， $-(CH_2)_n-$ ，其中 $n=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, \dots$ ，芳基或杂芳基； Z 代表卤素，或对甲苯磺酰基， A^- 代表 Cl^- ， Br^- ， F^- ， I^- ， AcO^- ，柠檬酸根，或其它任何负离子； $n=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, \dots$

4. 如权利要求1所述的通式(2)“结构式2”表示的化合物或含有至少一种通式(2)“结构式2”表示的化合物作为活性成分的组合物，其可通过透皮给药或口服的方式用于治疗人或动物的任何可用前列腺素、前列腺环素及相关化合物治疗的状态；前列腺素、前列腺环素及相关化合物治疗的状态包括但不限于：青光眼或高眼压，男性勃起功能障碍和女性的性功能障碍，全身性高血压，人工流产，控制低血压，抑制血小板的凝聚，肺部疾病，胃肠道疾病，炎症，休克，生殖疾病，不孕等症状。

5. 治疗人或动物的任何前列腺素、前列腺环素及其相关物可以治疗的状态的方法，该方法通过在身体的任何部位透皮给药的方式给予如权利要求1所述的通式(2)“结构式2”表示的化合物或含有至少一种通式(2)“结构式2”表示的化合物作为活性成分的组合物，并达到治疗有效血浆浓度，其中透皮给药方式包括溶液、喷剂、乳液、软膏、乳胶或凝胶。

6. 治疗男性勃起功能障碍或女性性功能障碍的方法，该方法通过对人或动物的生殖部位透皮给药如权利要求1所述的通式(2)“结构式2”表示的化合物或含有至少一种通式(2)“结构式2”表示的化合物作为活性成分的组合物，并达到治疗有效浓度，其中透皮给药方式包括溶液、喷剂、乳液、软膏、乳胶或凝胶。

7. 治疗青光眼或高眼压的方法，该方法通过对人或动物的眼部透皮给药如权利要求1所述的通式(2)“结构式2”表示的化合物或含有至少一种通式(2)“结构式2”表示的化合物作为活性成分的组合物，并达到治疗有效浓度，其中透皮给药方式包括溶液、喷剂、乳液、软膏、乳胶或凝胶。

8. 治疗全身性高血压的方法，该方法通过对人或动物的任何部位透皮给药如权利要求1所述的通式(2)“结构式2”表示的化合物或含有至少一种通式(2)“结构式2”表示的化合物作为活性成分的组合物，并达到治疗有效浓度，其中透皮给药方式包括溶液、喷剂、乳液、软膏、乳胶或凝胶。

9. 如权利要求1所述的通式(2)“结构式2”表示的化合物或含有至少一种通式(2)“结构式2”表示的化合物作为活性成分的组合物，其可以溶液、喷剂、乳液、软膏、乳胶或凝胶等剂型透皮给药至女性阴道用于人工流产。

10. 治疗胃肠道溃疡以及皮肤溃疡的方法,该方法通过对人或动物的任何部位透皮给药如权利要求1所述的通式(2)“结构式2”表示的化合物或含有至少一种通式(2)“结构式2”表示的化合物作为活性成分的组合物,并达到治疗有效浓度,其中透皮给药方式包括溶液、喷剂、乳液、软膏、乳胶或凝胶。

11. 治疗炎症的方法,该方法通过对人或动物的眼睛或其他身体部位透皮给药如权利要求1所述的通式(2)“结构式2”表示的化合物或含有至少一种通式(2)“结构式2”表示的化合物作为活性成分的组合物,并达到治疗有效浓度。

12. 透皮治疗应用系统,含如权利要求1所述通式(2)“结构式2”表示的化合物或含有至少一种通式(2)“结构式2”表示的化合物作为活性成分的组合物,可用于治疗人或动物的任何前列腺素、前列腺环素及相关化合物可治疗的状态;以上所述系统可以是绷带或贴片,其含有一包含活性物质的基质层和一非渗透的保护层,最优选的系统是一活性物质储库,含有一可渗透的面向皮肤的底部;通过控制释放速度,该系统可使前列腺素、前列腺环素及相关化合物稳定在最佳治疗血药浓度从而提高疗效并减少前列腺素、前列腺环素及相关化合物的副作用。

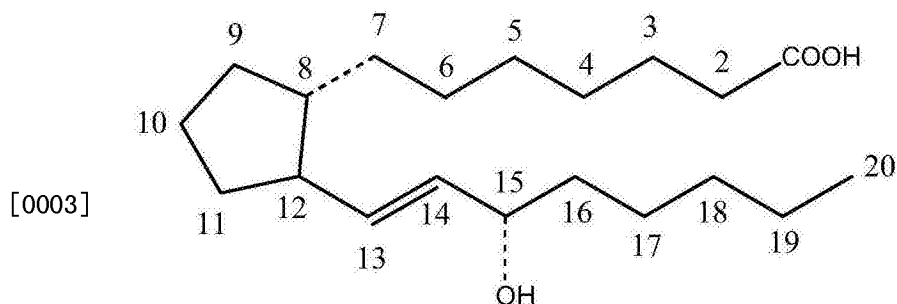
具有快速皮肤穿透速度的带正电荷的水溶性的前列腺素及相关化合物的前药

技术领域

[0001] 本发明涉及前列腺素、前列腺环素及相关化合物的带有正电荷的水溶性前药以及它们在治疗人或动物的任何前列腺素、前列腺环素及相关化合物可以治疗的状态上的应用。具体地说,本发明旨在使前列腺素、前列腺环素及相关化合物能快速穿透皮肤。

背景技术

[0002] 天然的前列腺素和前列腺环素都是类花生酸类的化合物,它们是衍生自生物膜磷脂的自身活性物质。它们几乎存在于身体的任何部位。前列腺素的基本结构如结构式1所示。



结构式 1

[0004] 所有天然的前列腺素都有一个 15α -羟基和一个C-13位的反式双键(William O.Foye, et al. Principles of Medicinal Chemistry, fourth edition, Williams & Wilkins, 1995, pg 538)。含有羧基的链称为 α -链而含有羟基的链称为 ω -链。根据在9-和11-位的氧取代基的性质及其立体构型,前列腺素(PG)可用大写字母分为A, B, C, D, E, F, G, H, 和I。不同的前列腺素所起的作用各不相同。 PGE_2 通过阴道给药时,其会刺激妊娠子宫的内膜产生收缩,其收缩方式与分娩时观察到的子宫收缩类似。因此,用于治疗 PGE_2 如地诺前列酮(prostin E_2 , Upjohn)可以用作人工流产药。 PGE_2 还是高效的胃肠道平滑肌刺激剂,可升高体温,以及在大多数管道组织中具有高效的血管舒张性质,在某些位置还具有收缩剂的活性。 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 具有前列腺素E的许多特点,而且也可以作为人工流产药(Prostin F2 alpha, Upjohn)。人工合成的 $\text{PGF}_{2\alpha}15$ -甲基衍生物,卡前列素,在治疗上也用作人工流产药(Prostin 15/M, Upjohn)。 PGD_2 可以引起血管扩张和收缩。虽然前列腺素E能使支气管和气管的平滑肌松弛,然而前列腺素F和前列腺素D却可以引起收缩。 PGE_1 如前列地尔可以帮助新生儿在做先天性心脏缺损修复手术前维持动脉导管的力量。 PGE_1 及其类似物可以用于治疗男性勃起功能障碍(Yeager, James L. 美国专利号6,693,135)和提高女性的性兴奋(Scott, Nathan Earl, 美国专利号6,291,528)。前列腺素的类似物是一类非常重要的青光眼治疗药物,在控制眼压方面被证明为安全有效。这些前列腺素类似物包括比马前列素{(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羟基-2-[(1E,3S)-3-羟基-5-苯基-1-戊烯基]环戊基]-5-

N-乙基庚烯酰胺},拉坦前列素(13,14-二氢-17-苯基-18,19,20-三失碳-PGF_{2α}异丙酯),曲伏前列素{(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羟基-2-[(1E,3R)-3-羟基-4-[(α,α,α-三氟-m-甲基)氧]-1-丁烯基]环戊基]-5-庚稀酸}和乌诺前列酮(13,14-二氢-15-酮-20-乙基PGF_{2α})。

[0005] 然而,前列腺素,前列腺环素,及相关化合物代谢的速度很快,可经多种氧化和还原的途径失活。口服前列腺素时,首过代谢即化合物在肝脏和胃肠道里的化学降解,会使它们在几秒钟内被破坏和失活。注射给药前列腺素时,会带来疼痛,而且许多情况下为治疗慢性疾病状态需要频繁地拜访医生且花费昂贵,并且大多数的前列腺素、前列腺环素及相关化合物在到达目的作用位点之前在血液和肝脏中已被破坏和失活。

[0006] 一种替代的给药方法就是局部给药。局部给药有几点优点。这种方法可以避免药物因肝脏和胃肠道的首过代谢而导致的药物失活。该方法可以在不需系统药物暴露的情况下将药物局部传递至目的作用位点并达到适当的局部浓度。Fishman(Fishman;Robert,美国专利号7,052,715)指出伴随口服用药产生的另一问题是,为了有效治疗远端位置的疼痛或炎症,血液循环中的药物浓度必须达到很高。这些浓度往往远高于假设药物能直接靶向作用于疼痛或受伤部位的实际所需。Yeager等尝试过利用渗透促进剂传递PGE₁用于治疗男性勃起功能障碍(Yeager,James L.美国专利号6,693,135)。Susan Milosovich等设计并合成了4-二甲基氨基丁酸鞣酐盐酸盐(TSBH),其具有一脂溶性的部分和一个在生理pH下能以质子化形式存在的三级胺结构。他们发现这个前药(TSBH)透过人体皮肤的速度是母药本身(TS)的近60倍[Susan Milosovich,et al.,J.Pharm.Sci.,82,227(1993)]。

发明内容

[0007] 技术问题

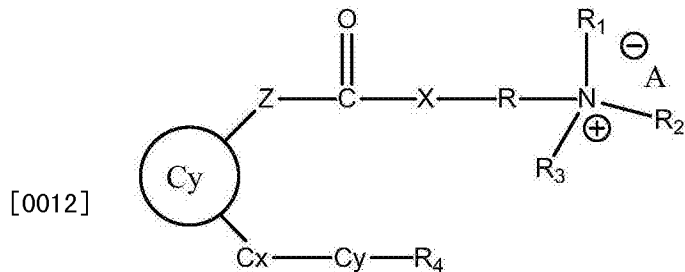
[0008] 不同前列腺素(PGs)的作用是不一样的。前列腺素(PGs)在医药上有多种用途。PGE₂和PGF_{2α}都可作为药用。人工合成的PGF_{2α}的15-甲基衍生物,卡前列素,可以作为人工流产药物(Prostin 15/M,Upjohn)。PGE₁前列地尔可以帮助婴儿在做先天性心脏缺损修复手术前维持动脉导管的力量。PGE₁及其类似物可以用于治疗男性勃起功能障碍(Yeager,James L.美国专利号6,693,135)和提高女性的性兴奋(Scott,Nathan Earl,美国专利号6,291,528)。前列腺素的类似物是一类非常重要的青光眼治疗药物,在控制眼压方面被证明为安全有效。这些前列腺素包括比马前列素{(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羟基-2-[(1E,3S)-3-羟基-5-苯基1-戊烯基]环戊基]-5-N-乙基庚烯酰胺},拉坦前列素(13,14-二氢-17-苯基-18,19,20-三失碳PGF_{2α}异丙酯),曲伏前列素{(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羟基-2-[(1E,3R)-3-羟基-4-[(α,α,α-三氟-m-甲基)氧]-1-丁烯基]环戊基]-5-庚稀酸}和乌诺前列酮(13,14-二氢-15-酮-20-乙基前列腺素F_{2α})。

[0009] 然而,前列腺素、前列腺环素及相关化合物会很快地被代谢,可经多种氧化和还原的途径失活。当口服前列腺素时,首过代谢效应,即药物因经过肝脏和胃肠道而引起的化学降解,可以使它们在几秒钟内被破坏和失活。注射给药前列腺素时,会带来疼痛,而且许多情况下为治疗慢性疾病状态需要频繁地拜访医生且花费昂贵,并且大多数的前列腺素、前列腺环素及相关化合物在到达目的作用位点之前在血液和肝脏中已被破坏和失活。当前列腺素直接局部给药于眼睛用于治疗青光眼和高眼压时,由于它们透过眼膜的速度很慢,会

引起视力模糊,眼睛或眼睑发炎或感染,灼烧感,刺痛或不适。

[0010] 解决方案

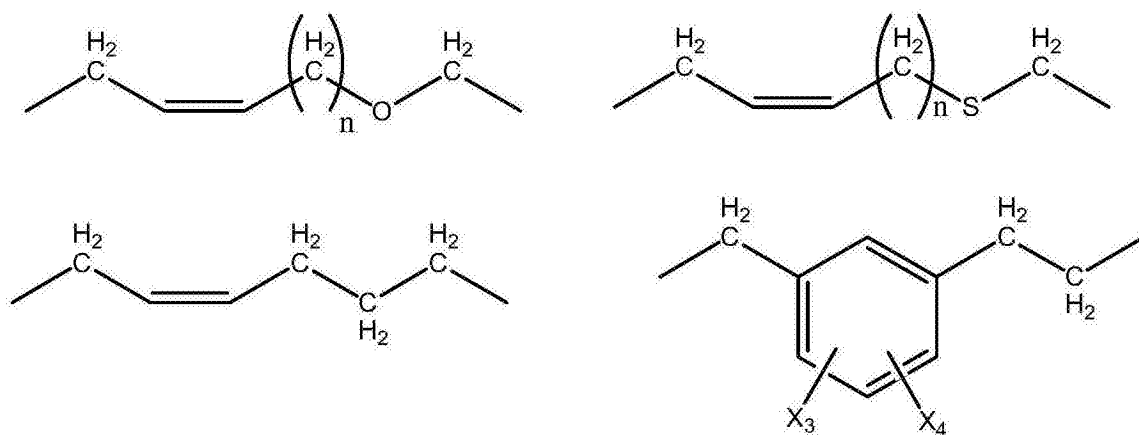
[0011] 本发明涉及前列腺素、前列腺环素及相关化合物的新型带有正电荷的前药的合成以及它们在医药学上的应用。这些前列腺素、前列腺环素及相关化合物的前药具有通式(2)“结构式2”的结构。



结构式 2

[0013] 其中, R_1 代表H,任一1-12碳原子的烷基,1-12碳原子的烷氧基,1-12碳原子的烯基,1-12碳原子的炔基,芳基或杂芳基; R_2 代表H,任一1-12碳原子的烷基,1-12碳原子的烷氧基,1-12碳原子的烯基,1-12碳原子的炔基,芳基或杂芳基; R_3 代表H,任一1-12碳原子的烷基,1-12碳原子的烷氧基,1-12碳原子的烯基,1-12碳原子的炔基,芳基或杂芳基; X 代表O, S 或NH; A^- 代表 Cl^- , Br^- , F^- , I^- , AcO^- ,柠檬酸根,或其它任何负离子; R 代表直链或支链, $-(CH_2)_n-$,其中 $n=0,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,\dots$,芳基或杂芳基, Z 代表 $-(CH_2)_6-$, $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-O-CH_2-$, $-(CH_2)_m-S-CH_2-$, $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_n-$, $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_n-O-CH_2-$, $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_n-S-CH_2-$, $-CH_2-CO-(CH_2)_n-$, $-CH_2-CH=C=CH-(CH_2)_n-$, $-CH_2-CH=C=CH-O-(CH_2)_n-$, $-CH_2-CH=C=CH-S-(CH_2)_n-$,

[0014]

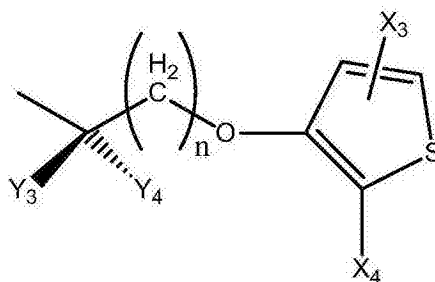
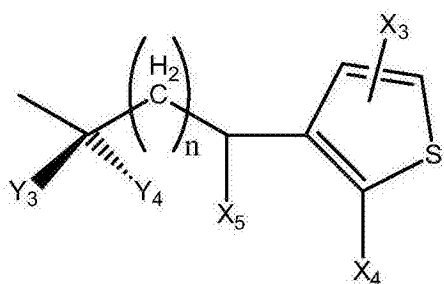
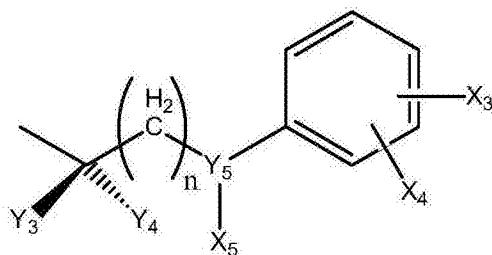
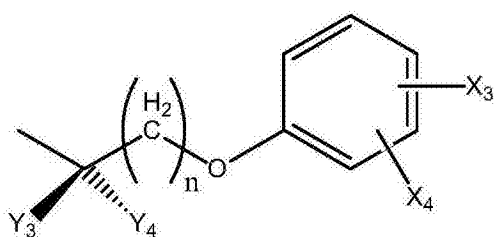
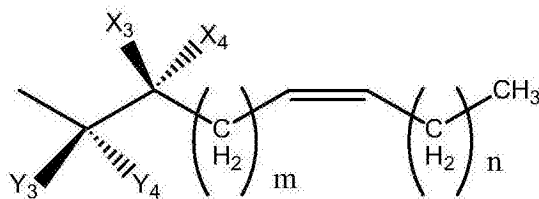
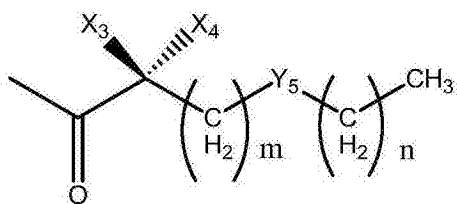
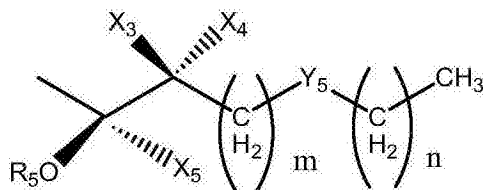
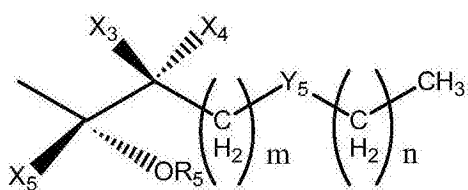


[0015]

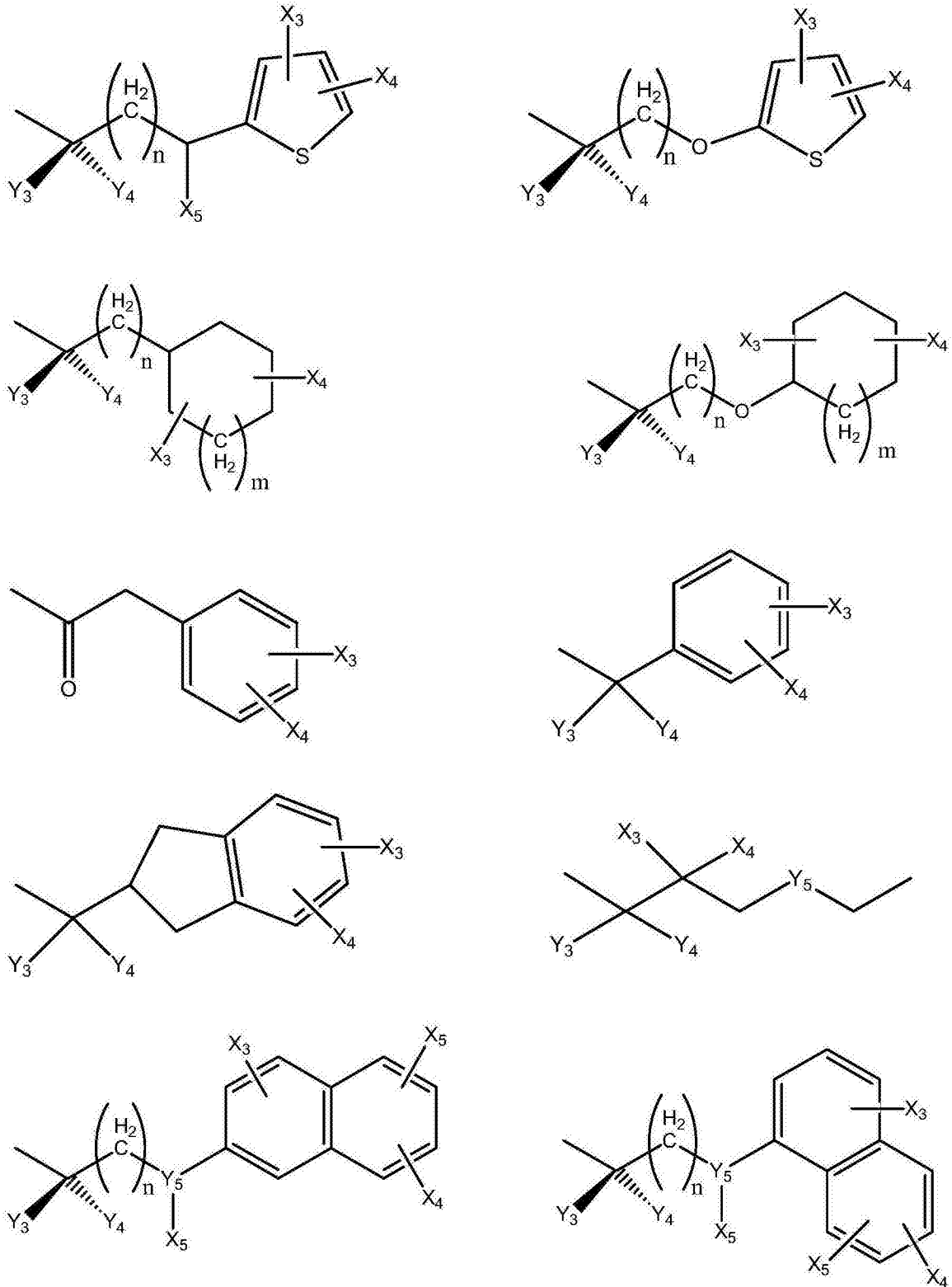


[0016] 其中, X_3 和 X_4 代表H, OH, Cl, F, OCH₃, S-CH₃, CH₃, C₂H₅, CH=CH₂, CH₂CH=CH₂, 和CF₃; m和n可以是0到8之间的整数, 包括0和8; C_x-C_y是-CH₂-CH₂-, -S-CH₂-, -O-CH₂-, -C≡C-, 或-CH=CH-; R₄代表:

[0017]

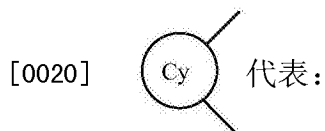


[0018]

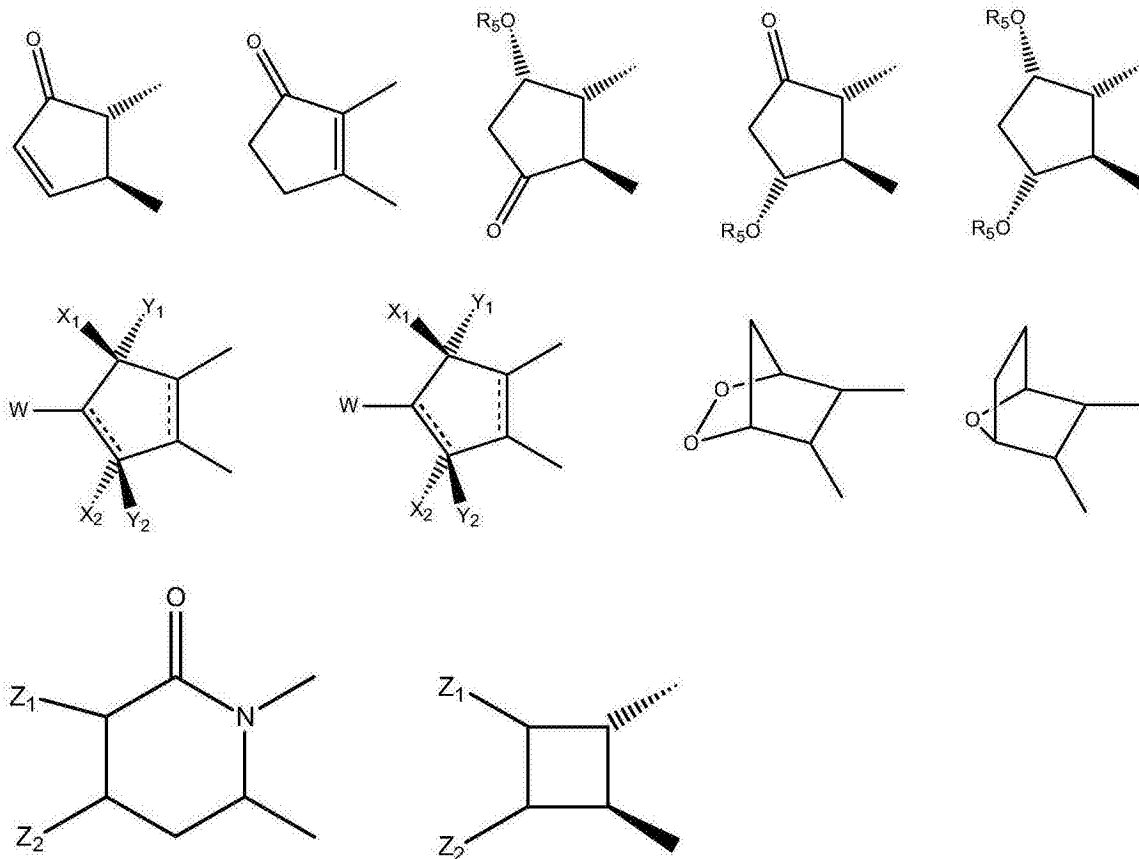


[0019] 其中, R₅代表H, OH, 乙酰基, 丙酰基, 异丁酰基, 丁酰基, 特戊酰基, 戊酰基和异戊酰基; X₃, X₄和X₅代表H, OH, Cl, F, OCH₃, S-CH₃, CH₃, C₂H₅, CH=CH₂, CH₂CH=CH₂和CF₃; Y₃和Y₄分开时各自代表不同, 可分别代表H, OH, OR₅, OOH, OCOC₂H₅, OCOC₃H₇, OCOC₄H₉, OCOC₅H₁₁, OCOC₆H₁₃, CH₃, CH₂OH, CH₂OCOC₂H₅, CH₂OCOC₃H₇, CH₂OCOC₄H₉, Cl, F, Br, I, 或者两者结合起来一起代表一个O或两个H; Y₅代表CH₂, NH, S或O; m和n可以是0到6之间的整数, 包括0和

6。



[0021]



[0022] 其中, R_5 代表H, OH, 乙酰基, 丙酰基, 异丁酰基, 丁酰基, 特戊酰基, 戊酰基和异戊酰基; X_1 和 Y_1 分开时各自代表不同, 可分别代表H, OH, OR_5 , OOH , $OCOCH_3$, $OCOC_2H_5$, $OCOC_3H_7$, $OCOC_4H_9$, $OCOC_5H_{11}$, $OCOC_6H_{13}$, CH_2-OH , Cl, F, Br, I, 或者两者结合起来一起代表一个O或两个H; X_2 和 Y_2 分开时各自代表不同, 可分别代表H, OH, OOH , $OCOCH_3$, $OCOC_2H_5$, $OCOC_3H_7$, $OCOC_4H_9$, $OCOC_5H_{11}$, $OCOC_6H_{13}$, CH_2-OH , Cl, F, Br, I, 无(当虚线键为双键时)或者两者结合起来一起代表一个O或两个H; Z_1 和 Z_2 代表H, OH, OR_5 , OOH , $OCOCH_3$, $OCOC_2H_5$, $OCOC_3H_7$, $OCOC_4H_9$, $OCOC_5H_{11}$, $OCOC_6H_{13}$, CH_2-OH 或Cl。W代表H, CH_3 , Cl, F, Br, I或OH; 虚线键代表单键或双键; 所有的R, $-(CH_2)_n-$ 或 $-(CH_2)_m-$ 基团可以是支链或直链, 可以包含C, H, O, S或N原子, 可以有单键、双键和三键; 任何 CH_2 基团可以被O, S或NH取代。

[0023] 药物无论是经过肠胃道吸收还是其他途径吸收, 都需要以单个分子的形式穿过屏障膜。药物需首先溶解, 且如果药物具有理想的生物药学特性, 它会通过高浓度的区域到低浓度的区域, 跨过细胞膜进入血液或全身循环系统。所有的生物膜都含有脂类作为主要成份。生物膜结构中起主要作用的分子都具有含有磷酸盐的高极性的头部结构和, 在大多数情况下, 两条高度疏水的碳氢尾链。生物膜具有双层结构, 亲水的头部结构面向两侧的水相区域。非常亲水性的药物不能穿过生物膜的脂质层, 而非常疏水性的药物则因相似相容的

原因会作为生物膜的一部分而停留在膜中,从而不能有效进入内部的细胞质。

[0024] 本发明的目的是通过提高前列腺素、前列腺环素及相关化合物在皮肤表面水分中的溶解度和提高其透过生物膜和皮肤屏障的速度,使其可透皮给药(局部给药)。这些前列腺素、前列腺环素及相关化合物的新型前药有两个共同的结构特点:它们都有一个亲脂性的部分(油溶性部分)和一个在生理pH条件下以质子化形式存在的一级,二级,或三级胺基团(水溶性部分)。这样的水溶-油溶的平衡是药物能有效穿过生物膜所必需的[Susan Milosovich, et al., J. Pharm. Sci., 82, 227(1993)]。带有正电荷的氨基大大增加了药物在水里的溶解度。这些前列腺素、前列腺环素及相关化合物的前药在水里的溶解度为 $>100\text{mg/ml}$,而前列腺素、前列腺环素及相关化合物在水里的溶解度则 $<0.01\text{mg/ml}$ 。在多数情况下,药物的溶解是系列过程中最慢的或限制速度的步骤。前列腺素、前列腺环素及相关化合物在皮肤表面的水分中的溶解度非常低,它们不能以单个分子的形式穿过皮肤屏障。它们长时间停留在眼膜或皮肤外面,从而会引起眼睛或皮肤疼痛、瘙痒或肿胀。当这些新型的前药按一定剂型如溶液、喷剂、乳液、软膏、乳胶或凝胶等透皮给药时,它们能迅速地溶解在眼睛或皮肤表面的水分中。前药分子的氨基上的正电荷会与细胞膜的磷酸盐端基的负电荷键合。因此,生物膜外面的药物局部浓度很高,从而有助于前药分子通过高浓度区域到低浓度的区域。当这些前药进入细胞膜后,前药分子中的亲水性部分推动前药进入细胞质,一种半液态的水溶液或悬浮液。由于前药在眼睛或皮肤外面停留的时间很短,这些前药不会引起眼睛或皮肤的灼烧感、疼痛、瘙痒或肿胀。这些前药在人体皮肤中的穿透速度在体外通过改进的Franz池进行测量。其中人体皮肤分离自大腿部位前面或后面的人体皮肤组织(360-400 μm 厚)。接受溶液由2ml 2%的牛血清蛋白的生理盐水组成,并以600转/分的速度搅拌。这些前药及其母药穿过皮肤的累积总量对时间的关系用特定的高效液相色谱法来测定。以0.2ml溶于pH 7.4的磷酸盐缓冲溶液(0.2M)的含有10%某些前药的溶液,或0.2ml溶于pH 7.4的磷酸盐缓冲溶液(0.2M)的含有10%某些前列腺素、前列腺环素及相关化合物的混悬液作为供体溶液,结果如图1、图2和图3所示。计算得到,11,15-二羟基-9-酮-13-前列腺酸N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐,11,15-二羟基-9-酮-5,13-前列腺二烯酸N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐,9,11,15-三羟基-13-前列腺二烯酸N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐,9,11,15-三羟基-5,13-前列腺二烯酸N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐,9,11,15-三羟基-15-甲基-5,13-前列腺二烯酸N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐,9,11,15-三羟基-15-甲基-4,5,13-前列腺三烯酸N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐,9,11-二羟基-15-酮-20-乙基-5,13-前列腺二烯酸N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐(9,11-二羟基-15-酮-20-乙基前列腺素F_{2a}N,N-二乙氨基乙酯),11,16-二羟基-9-酮-16-甲基-13-前列腺二烯酸N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐,(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羟基-2-[(1E,3R)-3-羟基-4-[(α,α,α -三氟-m-甲苯基)氧]-1-丁烯基]环戊基]-5-庚烯酸N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐,(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羟基-2-[(3R)-3-羟基-5-苯基戊基]环戊基]-5-庚烯酸N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐,(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羟基-2-[(1E,3S)-3-羟基-5-苯基-1-戊烯基]环戊基]-5-庚烯酸N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐,11,15-二羟基-16,16-二甲基-9-酮-2,13-前列腺二烯酸N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐,7-[3-羟基-2-(3-羟基-4-苯氧基-1-丁烯基)-5-氧代环戊基]-5-庚烯酸N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐,6,9-环氧-11,15-二羟基-5,13-前列腺二烯酸N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐,7-[3,5-二羟基-2-(3-羟基-4-(3-三氟甲基苯氧基)-1-丁烯基)环戊基]-5-庚烯酸N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐,7-[2-[4-

(3-氯苯氧基)-3-羟基-1-丁烯基]-3,5-二羟基环戊基-5-庚烯酸N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐,7-[3,5-二羟基-2-(3-羟基-4-苯氧基-1-丁烯基)环戊基]-4,5-庚二烯酸N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐,前列腺素E₁,前列腺素E₂,前列腺素F_{1α},前列腺素F_{2α},卡前列素,前列他林,乌诺前列酮,米索前列醇,曲伏前列素,拉坦前列素,比马前列素,吉美前列素,硫前列酮,前列腺素I₂,氟前列醇,氯前列醇和芬前列林透过人体皮肤的表现穿透值分别为:1.01mg,1.10mg,0.85mg,0.94mg,0.80mg,0.90mg,1.05mg,1.09mg,0.91mg,0.95mg,0.85mg,0.88mg,1.01mg,1.11mg,0.86mg,0.92mg,0.81mg,0.001mg和0.001mg/cm²/h。实验结果说明前药在人体皮肤中的扩散速度比前列腺素、前列腺环素及相关化合物快了近1000倍。结果证明二烷基氨基乙基上的正电荷对药物穿过生物膜和皮肤屏障非常重要。通式(2)“结构式2”所表示的其它前药具有极快的渗透速度,与11,15-二羟基-9-酮-13-前列烯酸N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐的透皮速度接近。

[0025] 前列腺素是非常有效的治疗高眼压的药物,是长期治疗青光眼的理想药物(Woodward,D.F.et al.,美国专利号5,688,819)。有报道称前列腺素如PGA,PGB,PGD,PGF_{2α},PGF_{1α},PGE₂,PGE₁及它们的烷基酯有降低眼压的活性,但是通常会引起炎症,以及以结膜充血和水肿为特征的皮肤刺痛。欧洲专利申请0364417中公开了某些苯基和苯氧基取代单、三和四失碳前列腺素以及它们的酯可用于治疗青光眼或高眼压。Buchman等人(Buchmann.Et al.,美国专利号5,756,818)提出某些环戊基庚酸、2-环烷基或芳香基烷基的化合物可降低眼内压。Woodward等人(Woodward,D.F.et al.,美国专利号5,688,819)提出环戊基庚酸、2-环烷基或芳香基烷基的化合物可以用于治疗青光眼和高眼压。近来,乌诺前列酮、曲伏前列素、拉坦前列素和比马前列素成为治疗青光眼主要药物。由于渗透速度很慢,这些药物都有副作用。这些副作用包括视力模糊、眼睛发红、眼睛有异物感、虹膜变色、发痒、灼烧感、刺痛、眼睛干涩、流泪、眼睛疼痛和其它眼睛不适。

[0026] 对猫进行激光小梁成形术引发高眼压症,通过这些高眼压症的猫来评价本发明涉及的某些化合物降低眼内压方面的作用。用稀释的丙美卡因进行轻微的角膜麻醉后,用气压式眼压计测量眼内压。在使用受试化合物的水溶液前测定基础眼压(以mmHg计)。在三天的实验期间,分别给药六次(每12个小时给一次药)。初次给药24小时后测量眼内压,然后每12个小时测定一次眼压。有效治疗浓度一般为0.001%到0.01%的药物溶于pH7.2的磷酸盐缓冲溶液(0.1M)。每次治疗使用一滴组合物(大约30微升)。11,15-二羟基-9-酮-13-前列烯酸N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐(A)、11,15-二羟基-9-酮-5,13-前列腺二烯酸N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐(B)、9,11,15-三羟基-5,13-前列腺二烯酸N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐(C)、9,11-二羟基-15-酮-20-乙基-5,13-前列腺二烯酸N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐(9,11-二羟基-15-酮-20-乙基前列腺素F_{2α}N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐)(D)、(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羟基-2-[(1E,3R)-3-羟基-4-[(α,α,α-三氟-m-甲苯基)氧]-1-丁烯基]环戊基]-5-庚烯酸N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐(E)、(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羟基-2-[(3R)-3-羟基-5-苯基戊基]环戊基]-5-庚烯酸N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐(F),和(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羟基-2-[(1E,3S)-3-羟基-5-苯基-1-戊烯基]环戊基]庚烯酸N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐(G)的测定结果见表1所示。

[0027] 表1.天然前列腺素及其修饰类似物的前药降低猫眼内压的作用。

[0028]

化合物	基础眼压	剂量%	用药后时间 (h)				
			24	36	48	60	72
A	22.1±0.7	0.001	15.3±0.4	15.1±0.5	15.0±0.4	15.1±0.5	15.4±0.4
B	22.3±0.6	0.001	15.7±0.5	15.8±0.5	15.9±0.4	15.7±0.4	15.9±0.5
C	22.5±0.7	0.001	15.5±0.5	15.6±0.6	15.7±0.5	15.6±0.7	15.5±0.6
D	22.0±0.6	0.01	16.5±0.6	16.7±0.4	16.8±0.6	17.1±0.5	16.8±0.5
E	22.1±0.4	0.001	15.1±0.4	15.0±0.5	15.0±0.4	14.9±0.3	15.1±0.4
F	22.5±0.5	0.001	15.6±0.5	15.7±0.5	15.6±0.5	15.5±0.4	15.6±0.6
G	22.4±0.6	0.001	15.2±0.6	15.4±0.5	15.5±0.4	15.4±0.6	15.4±0.5

[0029] 局部给药天然存在的和修饰后的前列腺素及其新型前药后,在最初的几个小时中评价相应测试药物对猫眼睛的刺激作用或眼部不适。眼部不适从0到4的标准打分评价,0表示完全没有任何不适的迹象,4表示最大刺激明显导致眼睑完全闭起。结果如表2所示。

[0030] 表2.局部给药天然存在的和修饰后的前列腺素及其新型前药后在最初的两个小时中相应测试药物的刺激作用

[0031]

化合物	剂量%	受刺激程度
PGE ₁	0.001	4
A	0.001	1
PGE ₂	0.001	3.5
B	0.001	1
PGF _{2α}	0.001	3.5
C	0.001	1
乌诺前列酮	0.01	2.5
D	0.01	1
曲伏前列素	0.001	2.5
E	0.001	1
拉坦前列素	0.001	2.5
F	0.001	1
比马前列素	0.001	2.5
G	0.001	1

[0032] 局部给药天然存在的和修饰后的前列腺素及其新型前药后,在最初的2个小时中评价相应测试药物对兔子眼睛的结膜充血作用。结膜充血程度从0到4的标准打分评价,0表示为完全没有任何充血的迹象,4表示有显著的充血并伴有结膜水肿。结果如表3所示。

[0033] 表3.局部给药天然存在的和修饰后的前列腺素及其新型前药后在最初的两个小时中相应测试药物对兔子眼睛的结膜充血作用

[0034]

化合物	剂量%	刺激程度
PGE ₁	0.001	4
A	0.001	1

PGE ₂	0.001	4
B	0.001	1
PGF _{2α}	0.001	4
C	0.001	1
乌诺前列酮	0.01	2.5
D	0.01	1
曲伏前列素	0.001	2.5
E	0.001	1
拉坦前列素	0.001	2.5
F	0.001	1
比马前列素	0.001	2.5
G	0.001	1

[0035] 实验结果显示这些前药治疗高眼压和青光眼的效果要优于它们的母药。它们减低眼内压的疗效非常显著,而且不会引起副作用或副作用很小。前列腺素及相关化合物是非常脂溶性的物质。当前列腺素局部给药于眼睛时,它们不溶于眼睛的水状体。它们长时间停留在眼膜外侧,因此可能会引起眼睛疼痛、瘙痒或肿胀。而前列腺素进入眼膜后,因为相似相容的原因它们会成为疏水膜的一部分停留在膜内,从而不能有效地进入细胞质。当前列腺素的前药局部用于眼睛时,它们能迅速溶解于眼睛的水状体中。这些前药分子中氨基上的正电荷可与眼膜的磷酸盐端基的负电荷键合。因此药物在生物膜外面的局部浓度很高,有利于这些前药通过高浓度区域到低浓度的区域。当前药分子进入生物膜后,亲水性部分会推动前药进入细胞质。由于前药在眼膜或皮肤外停留的时间很短,它们不会引起眼睛灼烧感、疼痛、瘙痒或肿胀。

[0036] 前列腺素可治疗男性勃起功能障碍(Yeager;J.L.,et al.美国专利号6,693,135)和提高女性的性兴奋(Scott,N.E.美国专利号6291528)。但是,前列腺素制剂如单独使用不能有效地渗透进入皮肤而达到药物治疗浓度。一个商品化的前列腺素产品前列地尔(前列腺素E₁)(MUSE.RTM,Vivus,Menlo Park Calif.),通过长3.2厘米直径3.5毫米的空心管(Padma-Nathan,H.,et al.,N.Engl.J.Med.,336:1-7(1997))将药粒放置在尿道中治疗阳痿。这种治疗方式的副作用是阴茎疼痛和轻微尿道外伤。通过尿道给药前列腺素E₁或前列腺素E₂是治疗阳痿非常有效的途径,但是会引起尿道灼烧感或疼痛感以及生殖器的海绵窦疼痛等副作用。通过尿道给药前列腺素产生的另外一个问题是如何除去组合物以停止给药,这个问题可能导致给药过量,以及将过量的前列腺素留在伴侣的阴道中。

[0037] 一个已经商品化了的前列腺素E₁产品是通过海绵体注射给药。前列地尔(前列腺素E₁)的海绵体注射给药的主要副作用是疼痛,可能发生纤维化以及注射部位会留下伤疤。

[0038] 本发明涉及的新型前药能以极快的速度($\sim 1\text{mg/h/cm}^2$)透过皮肤,为治疗勃起功能障碍或提高女性性兴奋提供了一种几乎没有副作用的治疗方法。将约0.01ml含0.0005% [$\sim 0.05\mu\text{g}$ (微克)]11,15-二羟基-9-酮-13-前列烯酸N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐的pH7.0磷酸盐缓冲溶液(0.1M)用药于雄性大鼠(30只)的生殖部位,每天一次,持续5天。结果显示同没有用药的大鼠比,接受用药的大鼠性冲动增加了6倍,性交配次数增加了4倍。

[0039] 然后将相等量的11,15-二羟基-9-酮-13-前列烯酸N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐的

pH7.0磷酸盐缓冲溶液(0.1M)用药于雄性大鼠(30只)和雌性大鼠(30只)的生殖部位,每天一次,持续5天。结果显示同没有用药的大鼠比,接受用药的大鼠性冲动增强了6倍,性交配增加了6倍。最重要的是用药后大鼠没有表现出任何不适的迹象。

[0040] 天然前列腺素E、前列腺素A和前列腺素F或它们的合成类似物可用于降低全身血压(动脉收缩压)。将溶于0.3ml pH7.0的磷酸盐缓冲溶液(0.1M)的0.02mg 11,15-二羟基-9-酮-5,13-前列腺二烯酸N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐(A)和11,16-二羟基-9-酮16-乙烯基-5,13-前列腺二烯酸N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐(B),给药于自发性高血压大鼠的背部(由富钨食物引发高血压)。用多通道生理记录仪持续记录大鼠的血压。结果如表4所示。

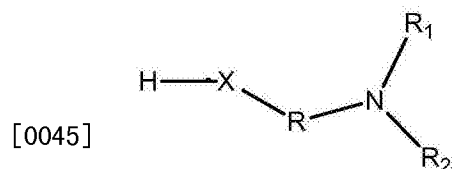
[0041] 表4. 前列腺素前药对自发性高血压大鼠的平均动脉血压的影响。所有数据都是平均值±SD

[0042]

化合物	基础血压	给药后的时间 (小时)				
		1	2	3	4	5
A	181.4±7.5	148.2±7.4	143.2±7.6	142.2±6.4	143.2±7.8	145.2±7.0
B	183.5±8.6	155.2±8.2	153.2±6.8	150.2±7.8	153.2±7.0	155.2±6.4

[0043] 前列腺素前药透皮给药于自发性高血压大鼠后,大鼠的平均动脉血压显著降低,而且给药的大鼠没有表现出任何不适。

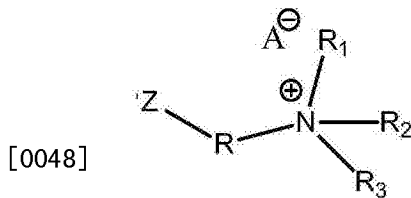
[0044] 上述通式(2)“结构式2”所表示的化合物可以由前列腺素、前列腺环素及相关化合物与通式(3)“结构式3”所表示的化合物通过偶合剂反应来制备,偶合剂包括:N,N'-二环己基碳酰亚胺、N,N'-二异丙基碳酰亚胺、O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸酯(TBTU)、O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(HBTU)、苯并三氮唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐(BOP)等。



结构式 3

[0046] 其中,R₁代表H,任一1-12个碳原子的烷基、1-12个碳原子的烷氧基、1-12个碳原子的烯基,1-12个碳原子的炔基,芳基或杂芳基;R₂代表H,任何1-12个碳原子的烷基、1-12个碳原子的烷氧基、1-12个碳原子的烯基,1-12个碳原子的炔基,芳基或者杂芳基;R代表支链或直链,-(CH₂)_n,其中,n=0,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10……,芳基或杂芳基;X代表O,S或NH;n=0,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10……

[0047] 当X代表O时,上述通式(2)“结构式2”所表示的化合物可以由前列腺素、前列腺环素及相关化合物的金属盐、有机碱盐或固定化碱盐与通式(4)“结构式4”所表示的化合物反应合成。



结构式 4

[0049] 其中, R_1 代表H,任一1-12个碳原子的烷基、1-12个碳原子的烷氧基、1-12个碳原子的烯基,1-12个碳原子的炔基,芳基或者杂芳基; R_2 代表H,任一1-12个碳原子的烷基、1-12个碳原子的烷氧基、1-12个碳原子的烯基,1-12个碳原子的炔基,芳基或杂芳基; R_3 代表H,任一1-12个碳原子的烷基、1-12个碳原子的烷氧基、1-12个碳原子的烯基,1-12个碳原子的炔基,芳基或杂芳基; R 代表支链或直链, $-(CH_2)_n-$,其中 $n=0,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10\cdots$,芳基或杂芳基; Z 代表卤素,或对甲苯磺酰基, A^- 代表 Cl^- , Br^- , F^- , I^- , AcO^- , 柠檬酸根,或其它任何负离子。

[0050] 优点

[0051] 本发明中的前列腺素、前列腺环素及相关化合物的前药结构中都有一个脂溶性部分和一个水溶性部分(在生理PH值时以质子化形式存在的胺基)。这些前药结构中带正电荷的氨基有两大好处。首先,它大大提高了这些药物在水中的溶解度;当这些前药以溶液、喷剂、乳液、软膏、乳胶或凝胶等剂型透皮给药时,它们能很快地与皮肤、眼睛、生殖部位、嘴巴、鼻子或身体其他部位表面的水分结合。第二,这些前药氨基上的正电荷可与生物膜的磷酸盐端基负电荷键合。因此膜外的局部浓度会很高,从而促进药物从高浓度区域传到低浓度区域。当这些前药分子进入生物膜以后,亲水性的部分推动药物进入细胞质,一种半液态浓缩的水溶液或悬浮液。由于这些前药在皮肤、眼睛、生殖部位、嘴巴、鼻子或身体其他部位的停留时间很短,因此不会引起瘙痒、灼烧感或疼痛。实验结果表明超过90%的前药能在几分钟内回到母药的结构。这些前药的吸收率更好,而且通过透皮给药避免了药物的首过代谢,所以相同剂量时前药的疗效比前列腺素、前列腺环素及相关化合物更强。这些前药的透皮给药的另一大好处是给药更加方便,特别是对儿童给药。

附图说明

[0052] 图1:通过Franz池($n=5$)中分离的人体皮肤组织的11,15-二羟基-9-酮-13-前列腺烯酸N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐溶液(A,10%溶液),11,15-二羟基-9-酮-5,13-前列腺二烯酸N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐溶液(B,10%溶液),9,11,15-三羟基-13-前列腺烯酸N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐溶液(C,10%溶液),9,11,15-三羟基-5,13-前列腺二烯酸N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐溶液(D,10%溶液);9,11,15-三羟基-15-甲基-5,13-前列腺二烯酸N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐溶液(E,10%溶液),9,11,15-三羟基-15-甲基-4,5,13-前列腺三烯酸N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐溶液(F,10%溶液),前列腺素 E_1 混悬液(G,10%混悬液),前列腺素 E_2 混悬液(H,10%混悬液),前列腺素 $F_{1\alpha}$ 混悬液(I,10%混悬液),前列腺素 $F_{2\alpha}$ 混悬液(J,10%混悬液),卡前列素混悬液(K,10%混悬液),前列他林混悬液(L,10%混悬液)的累积总量。在每个例子中,载体溶液是pH 7.4的磷酸盐缓冲溶液(0.2M)。

[0053] 图2:通过Franz池(n=5)中分离的人体皮肤组织的9,11-二羟基-15-酮-20-乙基-5,13-前列腺二烯酸N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐溶液(A,10%溶液),11,16-二羟基-9-酮-16-甲基-13-前列烯酸N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐溶液(B,10%溶液);(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羟基-2-[(1E,3R)-3-羟基-4-[(α,α,α -三氟-m-甲苯基)氧]-1-丁烯基]环戊基]-5-庚烯酸N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐溶液(C,10%溶液)(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羟基-2-[(3R)-3-羟基-5-苯基戊基]环戊基]-5-庚烯酸N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐溶液(D,10%溶液),(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羟基-2-[(1E,3S)-3-羟基-5-苯基-1-戊烯基]环戊基]-5-庚烯酸N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐溶液(E,10%溶液),11,15-二羟基-16,16-二甲基-9-酮-2,13-前列腺二烯酸N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐溶液(F,10%溶液),乌诺前列酮混悬液(G,10%混悬液),米索前列醇混悬液(H,10%混悬液),曲伏前列素混悬液(I,10%混悬液),拉坦前列素混悬液(J,10%混悬液),比马前列素混悬液(K,10%混悬液),吉美前列素混悬液(L,10%混悬液)的累积总量。在每种情形下,载体溶液是pH 7.4磷酸盐缓冲溶液(0.2M)。

[0054] 图3:通过Franz池(n=5)中分离的人体皮肤组织的7-[3-羟基-2-(3-羟基-4-苯氧基-1-丁烯基)-5-氧代环戊基]-5-庚烯酸N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐溶液(A,10%溶液),6,9-环氧-11,15-二羟基-5,13-前列腺二烯酸N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐溶液(B,10%溶液),7-[3,5-二羟基-2-[3-羟基-4-[3-(三氟甲基)苯氧基]-1-丁烯基]环戊基]-5-庚烯酸N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐溶液(C,10%溶液),7-[2-[4-(3-氯苯氧基)-3-羟基-1-丁烯基]-3,5-二羟基环戊基]-5-庚烯酸N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐(D,10%溶液),7-[3,5-二羟基-2-(3-羟基-4-苯氧基-1-丁烯基)环戊基]4,5-庚二烯酸N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐溶液(E,10%溶液),硫前列酮混悬液(F,10%混悬液),前列腺素 I_2 混悬液(G,10%混悬液),氟前列醇混悬液(H,10%混悬液),氯前列醇混悬液(I,10%混悬液),芬前列林混悬液(J,10%混悬液)的累积总量。在上述各例中,载体溶液是pH 7.4磷酸盐缓冲溶液(0.2M)。

[0055] 图4:其中, R_1 代表H,任一1-12个碳原子的烷基、1-12个碳原子的烷氧基、1-12个碳原子的烯基、1-12个碳原子的炔基,芳基或杂芳基; R_2 代表H,任一1-12个碳原子的烷基、1-12个碳原子的烷氧基、1-12个碳原子的烯基、1-12个碳原子的炔基,芳基或杂芳基; R_3 代表H,任一1-12个碳原子的烷基、1-12个碳原子的烷氧基、1-12个碳原子的烯基、1-12个碳原子的炔基,芳基或杂芳基; X 代表O,S,或NH; A^- 代表 Cl^- , Br^- , F^- , I^- , AcO^- ,柠檬酸根,或其它任何负离子; R 代表支链或直链, $-(CH_2)_n-$,其中 $n=0,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,\dots$,芳基或杂芳基; Z 代表 α (alpha)-链和 $C_x-C_y-R_4$ 代表 Ω (omega)-链; C_y 代表前列腺素的环戊基系统。

[0056] 最佳实施方式

[0057] 11,15-二羟基-9-酮-13-前列烯酸N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐的制备

[0058] 将37.7g(0.1mol)11,15-二羟基-9-酮-13-前列烯酸钠溶解在100ml乙腈中。反应混合液中加入26.1g(0.1mol)2-溴-N,N-二乙基乙胺溴化氢盐和8.6g碳酸氢钠。反应混合溶液在室温下搅拌过夜。蒸干溶剂。反应混合物中加入250ml乙酸乙酯,并用水洗三次,每次100ml。有机溶液用无水硫酸钠干燥。过滤除去硫酸钠。将6g醋酸搅拌加入反应混合液。加入200ml己烷。过滤收集固体产品。干燥后得到42g易吸湿的目标产品,产率为81.8%。水中溶解度:100mg/ml;元素分析: $C_{28}H_{51}NO_7$;分子量:513.37。理论值(%)C:65.47;H:10.01;N:2.73;O:21.80;实测值(%)C:65.42;H:10.03;N:2.70;O:21.85。 $^1H-NMR(400MHz,D_2O)$: δ :0.96(t,3H),1.25-1.33(m,12H),1.48-1.53(m,4H)1.55(t,6H),1.68(m,2H),2.08(m,1H),

2.18(s,3H),2.21(m,2H),2.25(t,2H),2.77(m,1H),3.22(m,4H),3.50(m,2H),3.76(m,1H),3.90(m,1H),4.52(m,2H),5.65-5.69(m,2H)。

[0059] 实施方案

[0060] N,N-二乙氨基乙基11,15-二乙酰氧基-9-酮-5,13-前列腺二烯酸-1-酰胺醋酸盐的制备方法

[0061] 将43.7g(0.1mol)11,15-二乙酰氧基-9-酮-5,13-前列腺二烯酸溶解在300ml氯仿中。反应混合物中加入20.6g N,N'-二环己基碳酰亚胺。反应混合物中加入11.7g N,N-二乙氨基乙胺氯化氢盐。混合物在室温下搅拌3小时。过滤除去固体。氯仿溶液用5%的碳酸氢钠水溶液洗两次,每次100ml,并用水洗三次,每次100ml。有机层用无水硫酸钠干燥。过滤除去硫酸钠。反应混合物在搅拌下加入6g醋酸。加入200ml己烷。过滤收集固体产品。干燥后得到45g易吸湿的目标产品,产率为85.8%。水中溶解度:100mg/ml。元素分析:C₃₄H₅₉N₉S;分子量:657.90。理论值(%):C:62.07;H:9.04;N:2.13;O:21.89;S:4.87;实测值(%):C:62.02;H:9.06;N:2.11;O:21.95;S:4.86。¹H-NMR(400MHz,D₂O): δ :0.95(t,3H),1.25-1.33(m,14H),1.54(m,2H)1.56(t,6H),1.62(m,2H),1.99(m,2H),2.01(s,3H),2.02(s,3H),2.05(s,3H),2.10(m,1H),2.18(s,3H),2.35(t,2H),2.77(m,1H),3.22(m,4H),3.35(m,2H),3.89(m,2H),3.97(m,1H),4.02(m,1H),4.60(m,1H),5.45-5.69(m,2H)。

[0062] 9,11,15-三乙酰氧基-13前列腺二烯酸N,N-二甲氨基乙硫醇酯醋酸盐的制备

[0063] 将49.9g(0.1mol)9,11,15-三乙酰氧基-13前列腺二烯酸溶解在300ml氯仿中。反应混合液中加入20.6gN,N'-二环己基碳酰亚胺。反应混合液中加入13.1g二甲氨基乙硫醇。混合液在室温搅拌3小时。过滤除去固体。氯仿溶液用5%的碳酸氢钠水溶液洗两次,每次100ml,以及用水洗三次,每次100ml。有机溶液用无水硫酸钠干燥。过滤除去硫酸钠。将6g醋酸搅拌加入至反应混合液中。加入200ml己烷。过滤收集固体产品。干燥后得到45g易吸湿的产品,产率为85.8%。水中溶解度:100mg/ml。元素分析:C₃₂H₅₃N₉O₉;分子量:657.9。理论值(%):C:64.51;H:8.97;N:2.35;O:24.17;实测值(%):C:64.47;H:8.99;N:2.34;O:24.20。¹H-NMR(400MHz,D₂O): δ :0.95(t,3H),1.25-1.31(m,6H),1.54(m,2H)1.56(t,6H),1.72(m,2H),1.95(m,2H),2.01(s,3H),2.02(s,3H),2.10(m,1H),2.18(s,3H),2.20(m,2H),2.25(t,2H),2.30(m,2H),3.18(m,1H),3.22(m,4H),3.50(m,2H),4.50(m,1H),4.52(m,2H),4.58(m,1H),5.45-5.69(m,4H)。

[0064] 9,11,15-三羟基-5,13-前列腺二烯酸二乙氨基乙酯醋酸盐的合成方法

[0065] 将37.7g(0.1mol)9,11,15-三羟基-5,13-前列腺二烯酸钠二乙氨基乙酯溶解在100ml乙腈中。反应混合液中加入39g(0.15mol)2-溴-N,N-二乙基乙胺氯化氢盐。反应溶液在室温搅拌反应3小时。将8g碳酸氢钠加入至反应混合液。混合液室温下继续搅拌2小时。蒸去溶剂。反应混合物中加入250ml乙酸乙酯,混合物用水洗三次,每次100ml。有机溶液用无水硫酸钠干燥。过滤除去硫酸钠。反应混合物中搅拌加入6g醋酸。加入200ml己烷。过滤收集固体产品。干燥后得到45g易吸湿的目标产品,产率为87.6%。水中溶解度:100mg/ml;元素分析:C₂₈H₅₁N₇O₇;分子量:513.71。理论值(%):C:65.47;H:10.01;N:2.73;O:21.80;实测值(%):C:65.42;H:10.03;N:2.70;O:21.85。¹H-NMR(400MHz,D₂O): δ :0.96(t,3H),1.25-1.33(m,6H),1.48(m,2H),1.55(t,6H),1.65(m,1H),1.72(m,2H),1.81(m,2H),1.92(m,2H),1.96(m,2H),2.26(m,1H),2.18(s,3H),2.25(t,2H),3.21(m,1H),3.23(m,1H),3.25(m,4H),3.52

(m,2H),3.86(m,1H),4.52(m,2H),5.65-5.69(m,4H)。

[0066] 9,11,15-三羟基-15-甲基-5,13-前列腺二烯酸N,N-二乙氨基乙酯醋酸盐

[0067] 将60g聚合物固定化的三乙胺(3mol/g,100-200目)悬浮在180ml氯仿中。将29.6g(0.1mol)9,11,15-三羟基-15-甲基-5,13-前列腺二烯酸N,N-二乙氨基乙酯搅拌加入混合液中。43g(0.15mol)N,N-二乙氨基乙基溴化物溴化氢加入混合物中,混合物在室温下搅拌5小时。过滤去除高分子聚合物,用四氢呋喃洗三次,每次50ml。在混合液中搅拌加入8.2g(0.1mol)乙酸钠。而后继续搅拌2小时。过滤去除固体,用氯仿洗三次,每次50ml。将溶液真空浓缩至100ml。然后在溶液中加入300ml己烷。过滤收集固体产品,并用己烷洗三次,每次100ml。干燥后得到47g易吸湿的目标产品,产率为87.8%。水中溶解度:100mg/ml;元素分析:C₂₈H₅₁N₇O₇;分子量:527.73;理论值(%):C:66.00;H:10.12;N:2.65;O:21.22;实测值(%)C:65.96;H:10.15;N:2.64;O:21.24。¹H-NMR(400MHz,D₂O): δ :0.95(t,3H),1.24-1.34(m,6H),1.41(s,3H),1.47(m,2H),1.56(t,6H),1.65(m,1H),1.72(m,2H),1.82(m,2H),1.92(m,2H),1.97(m,2H),2.26(m,1H),2.18(s,3H),2.25(t,2H),3.21(m,1H),3.23(m,1H),3.25(m,4H),3.52(m,2H),4.52(m,2H),5.64-5.68(m,4H)。

[0068] 工业实用性

[0069] 通式(2)“结构式2”所示的前药要优于前列腺素、前列腺环素及相关化合物。它们可以用于治疗人或动物的任何前列腺素、前列腺环素及相关化合物能够治疗的状态。它们可以用于治疗青光眼或高眼压,可以治疗男性勃起障碍和提高女性性兴奋,降低全身血压,用于人工流产,低血压控制,抑制血小板聚集,治疗肺疾病、肠胃疾病、休克、生殖疾病、不育症等症状。

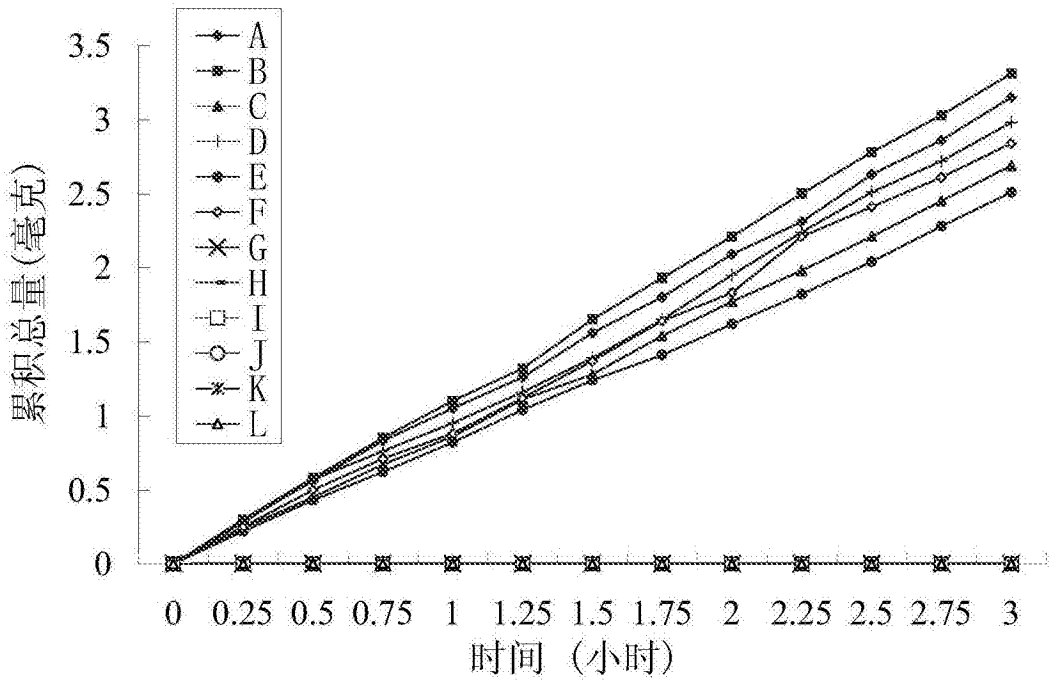


图1

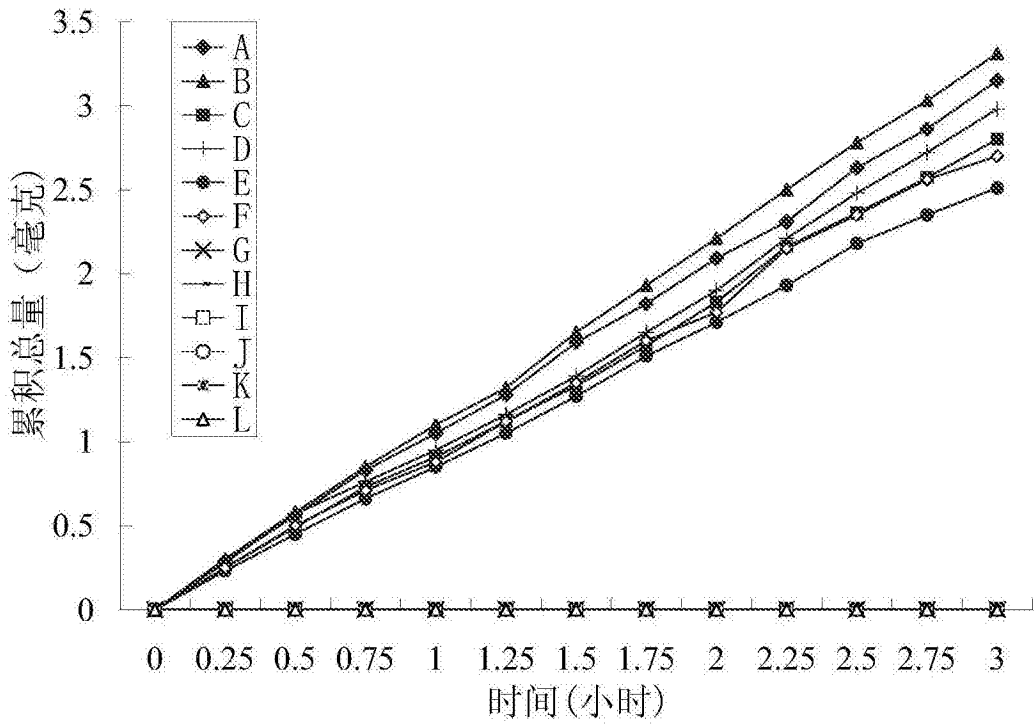


图2

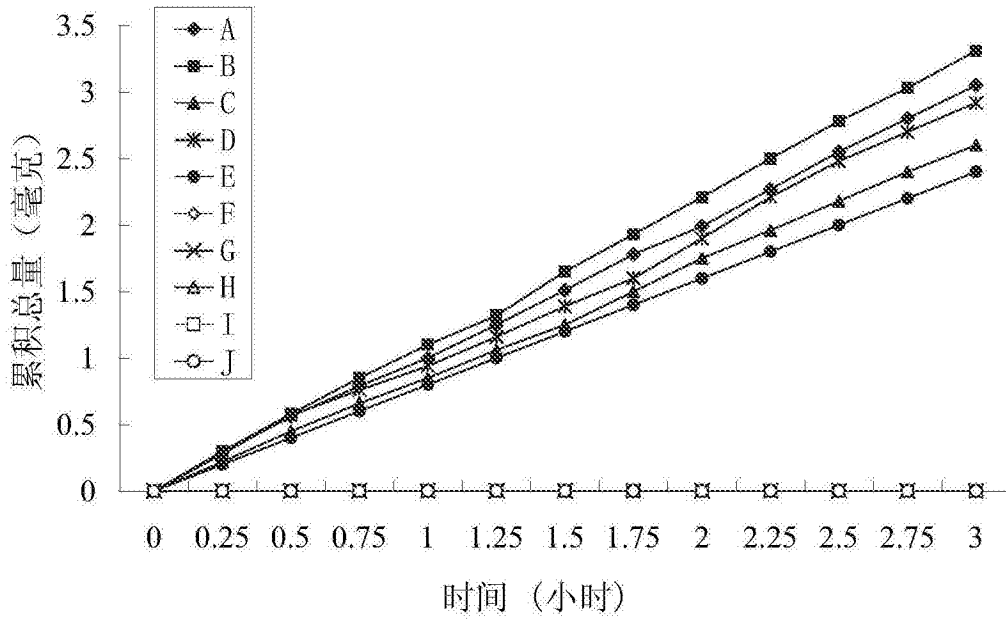
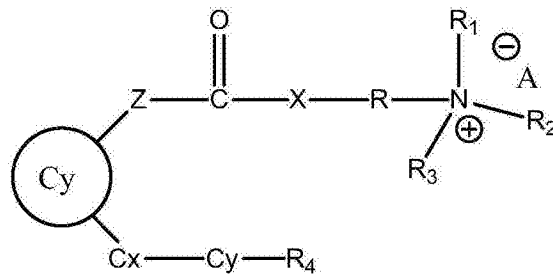


图3



结构式 2

图4