

發明專利說明書 200418491

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92136988

※申請日期：92.12.26 ※IPC 分類：A61K31/5585

壹、發明名稱：(中文/英文)

治療腹部不適之醫藥組成物

PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATING ABDOMINAL
DISCOMFORT

貳、申請人：(共1人)

姓名或名稱：(中文/英文)

蘇坎波公司

SUCAMPO AG

代表人：(中文/英文) 中田美佐子 / NAKATA, MISAKO

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士·CH-6300 茨庫·葛雷本5號

Graben 5, CH-6300 Zug, Switzerland

國籍：(中文/英文) 瑞士 / SWITZERLAND

參、發明人：(共2人)

姓名：(中文/英文)

1. 上野隆司 / UENO, RYUJI

2. 久能祐子 / KUNO, SACHIKO

住居所地址：(中文/英文)

1. 2. 地址同

美國·馬里蘭州 20854·蒙哥瑪利·波特美格·史丹莫耳路·11025 號

11025 Stanmore Drive, Potomac, Montgomery, MD 20854, USA

國籍：(中文/英文)

1. 2. 日本國 / JAPAN

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項 ☐ 第一款但書或 ☐ 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☒ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國；2002 年 12 月 27 日；60/436,462 (主張優先權)

2. 美國；2002 年 12 月 27 日；60/436,463 (主張優先權)

3.

4.

5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種治療腹部不適之醫藥組成物，其含有氯離子通道開啟劑，特別是前列腺素化合物。

此外，本發明係關於一種治療機能性胃腸道障礙之醫藥組成物，其含有氯離子通道開啟劑，特別是前列腺素化合物。

【先前技術】

腹部之不明確主訴或腹部不適在日常生活中經常遭遇，其包括胃灼熱(heartburn)、噁心、嘔吐、食欲不振、上腹部疼痛、腹脹、慢性腹部疼痛、腹部不適、異常之腸蠕動如便秘及腹瀉等。多種病症可能引發腹部不適。也已知腹部不適經常為藥物、醫療或手術之副作用。但尚不知可安全且有效地治療腹部不適之藥物。

具有機能性胃腸道障礙之病人經常報告腹部不適。機能性胃腸道障礙之特徵為慢性或復發性胃腸道症狀，其無法以任何器質性異常，亦即結構異常或生化異常加以解釋。通常，機能性障礙可與器官結構有異常改變之形態學病症或器質性病症區分。器質性病症可伴隨器官機能異常，但若有任何潛在之器質性異常，將可獲得確切診斷。

壓力可能以各種方式影響各種不同器官，此等器官之典型例為胃腸道。壓力-腦-胃腸道器官間之交互作用被稱做腦-腸軸，目前已引起業界重大興趣。於臨床醫藥領域，一群以腦-腸軸扮演關鍵病理角色之機能障礙被稱作機能

性胃腸道障礙。

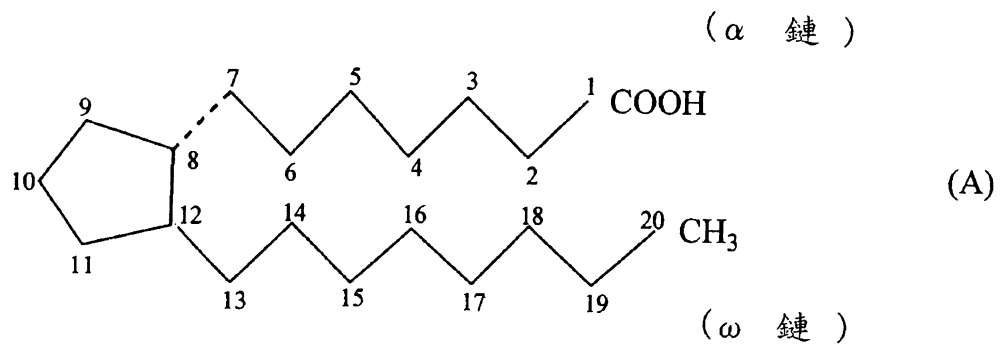
機能性胃腸道障礙之典型例包括激躁性腸症候群(IBS)及機能性消化不良(FD)。此等術語並非用於區隔不同病症的本質，而係最常用於表示上胃腸道及下胃腸道所呈現之各種重疊症狀。

IBS 是機能性胃腸道障礙的典型例子，其不具有任何潛在的器質性異常。IBS 病人主訴連續的下胃腸道症狀，例如腸蠕動異常、腹痛、腹脹及腹部不適，以及主訴上胃腸道症狀如上腹疼痛、季肋部疼痛、噁心、食欲不振、腹鳴、嘔吐、打嗝及胃灼熱感。

FD 病人不具有潛在的器質性病變(例如潰瘍)，且主訴持續上胃腸道症狀例如腹痛、噁心、食欲不振及消化減慢。「消化不良」一詞表示主要出現於上腹部的慢性或復發性疼痛或不適。高達 60%消化不良病人不具有潛在的器質性病變且被診斷為 FD。

如前文說明，機能性胃腸道障礙屬於一群胃腸道症狀連續一段長時間，或重複復發期及緩解期而無明顯的器質性異常之疾病。至今尚未建立任何系統性方法可治療此種病症。

前列腺素(後文稱作為 PG(s))屬於有機羧酸類之成員，前列腺素含於人類或其它哺乳類的組織或器官，具有寬廣的生理活性範圍。自然界出現的 PGs(原生性 PGs)通常具有前列腺酸主幹如式(A)所示：



另一方面，若干合成原生性 PGs 類似物則具有修改的主鏈。原生性 PGs 根據五員環部分結構可歸類為 PGAs、PGBs、PGCs、PGDs、PGEs、PGFs、PGGs、PGHs、PGIs 及 PGJs；彼等進一步藉碳鏈部分之不飽和鍵數目及位置而歸類為如下三類型：

下標 1：13,14-不飽和-15-OH

下標 2：5,6-及 13,14-二不飽和-15-OH

下標 3：5,6-、13、14-及 17,18-三不飽和-15-OH。

此外，PGFs 根據於 9 位置之羥基之組態而被歸類為 α 型(羥基為 α -組態)及 β 型(羥基為 β -組態)。

PGE₁ 及 PGE₂ 及 PGE₃ 已知具有血管擴張、降血壓、胃分泌減低、腸道蠕動促進、子宮收縮、利尿、支氣管擴張及抗潰瘍活性。PGF_{1 α} 、PGF_{2 α} 及 PGF_{3 α} 已知具有血壓升高、血管收縮、胃腸道蠕動增加、子宮收縮、黃體萎縮及支氣管縮窄等活性。

發明人發現前列腺素化合物可開啟氯離子通道，特別為 ClC 通道，更特別為 ClC-2 通道(PCT/JP02/08705，該文獻以引用方式併入本文)。

但不知氯離子通道開啟劑及/或前列腺素化合物如何

作用於腹部不適或機能性機能性胃腸道障礙。

【發明內容】

發明人進行深入研究後發現氯離子通道開啟劑，特別是前列腺素化合物，對腹部不適，尤其是機能性胃腸道障礙如 IBS 及 FD 有顯著影響，藉此完成本發明。

換言之，本發明係關於一種於哺乳動物中治療腹部不適之方法，其包含對該個體投予有效量之氯離子通道開啟劑，尤其是 ClC 通道開啟劑，更尤其是 ClC-2 通道開啟劑例如前列腺素化合物。

本發明進一步係關於一種於哺乳動物中治療腹部不適之醫藥組成物，其包含有效量之氯離子通道開啟劑，尤其是 ClC 通道開啟劑，更尤其是 ClC-2 通道開啟劑例如前列腺素化合物。

此外，本發明係關於一種氯離子通道開啟劑，尤其是 ClC 通道開啟劑，更尤其是 ClC-2 通道開啟劑例如前列腺素化合物之用途，其係用於製造於哺乳動物中治療腹部不適之醫藥組成物。

本發明之另一具體實施例係有關一種治療哺乳動物之機能性胃腸道障礙之方法，其包含對該個體投予有效量之氯離子通道開啟劑，尤其是 ClC 通道開啟劑，更尤其是 ClC-2 通道開啟劑例如前列腺素化合物。

本發明進一步係關於一種於哺乳動物中治療機能性胃腸道障礙之醫藥組成物，其包含有效量之氯離子通道開啟劑，尤其是 ClC 通道開啟劑，更尤其是 ClC-2 通道開啟劑

例如前列腺素化合物。

此外，本發明係關於一種氯離子通道開啟劑，尤其是 ClC 通道開啟劑，更尤其是 ClC-2 通道開啟劑例如前列腺素化合物之用途，其係用於製造一種於哺乳動物中治療機能性胃腸道障礙之醫藥組成物。

【實施方式】

本發明使用之氯離子通道開啟劑並無特殊限制，而可為任一種化合物，只要其具有氯離子通道開啟活性即可。氯離子通道開啟活性可經由測量於細胞膜中，氯離子流經氯離子通道由細胞內側流至外側或以相反方向流動之量增加而證實。例如可經由使用已知之檢定分析例如貼片夾具，來篩選具有氯離子通道開啟活性之化合物。較佳氯離子通道開啟劑為 ClC 通道開啟劑，尤其是 ClC-2 通道開啟劑。

具有 ClC-2 通道開啟活性之化合物例如包括環氧合抑制劑、非類固醇消炎藥(例如伊布普芬(ibuprofen)及艾卜沙倫(ebselen))、蛋白質激 A、油酸、反油酸、花生四烯酸、細胞生長因子(例如 TGF α (轉形生長因子- α)及 KGF (角質細胞生長因子))、苯并咪唑衍生物及前列腺素化合物。較佳本發明化合物為前列腺素化合物。

本文所用前列腺素化合物之命名係基於上式(A)表示之前列腺酸編號系統。

式(A)顯示 C-20 碳原子之基本主鏈，但本發明非僅限於具有該種碳原子數之化合物。式(A)中，構成 PG 化合物

基本主鏈之碳原子編號始於羧酸(編號 1), α 鏈之碳原子以朝向五員環之方向依序編號為 2 至 7, 環中之碳原子編號為 8 至 12, ω 鏈之碳原子編號為 13 至 20。當 α 鏈之碳原子數減少時, 編號係從位置 2 開始循序被刪除; 而當 α 鏈之碳原子數增加時, 化合物係被命名成於位置 2 具有各個取代基之取代化合物而不再以羧基(C-1)之方式命名。同理, 當 ω 鏈之碳原子數減少時, 編號係從位置 20 開始循序刪除; 以及當 ω 鏈之碳原子數增加時, 超出位置 20 之碳原子被命名作為取代基。除非另行載明, 否則化合物之立體化學係與如上式(A)相同。

通常, PDG、PGE 及 PGF 各術語表示於位置 9 及/或 11 具有羥基之 PG 化合物; 但本說明書中, 該等術語也包括於位置 9 及/或 11 具有羥基以外之取代基之化合物。此等化合物稱作為 9-去羥基-9-經取代之 PG 化合物或 11-去羥基-11-經取代之 PG 化合物。以氫替代羥基之 PG 化合物簡稱為 9-或 11-去羥基-PG 化合物。

如前文說明, PG 化合物之命名為基於前列腺酸主鏈。但當化合物具有與前列腺素類似之部分結構時, 也可使用「PG」縮寫。如此, 其 α 鏈延長兩個碳原子之 PG 化合物, 換言之, α 鏈有 9 個碳原子之 PG 化合物被命名為 2-去羧基-2-(2-羧基乙基)-PG 化合物。同理, α 鏈有 11 個碳原子之 PG 化合物被命名為 2-去羧基-2-(4-羧基丁基)-PG 化合物。此外, 其 ω 鏈延長兩個碳原子之 PG 化合物, 換言之, ω 鏈有 10 個碳原子之 PG 化合物被命名為 20-乙基-PG 化

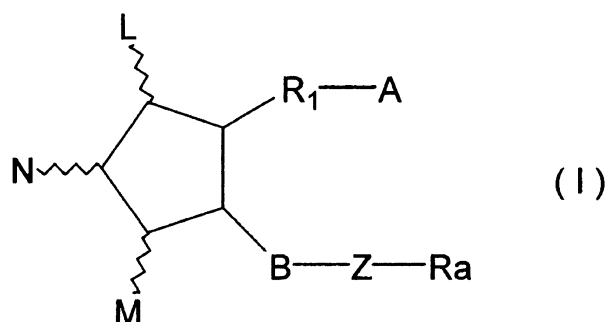
合物。但此等化合物也可根據 IUPAC 命名系統命名。

類似物(包括經取代之衍生物)或衍生物例如包括 α 鏈末端之羧基經酯化之 PG 化合物； α 鏈經延長之 PG 化合物；PG 化合物之生理上可接受之鹽；於 2-3 位置有雙鍵之化合物或 5-6 位置有參鍵之化合物、於位置 3、5、6、16、17、18、19 及/或 20 有取代基之化合物；以及於位置 9 及/或 11 以低碳烷基或羥基(低碳)烷基替代羥基之化合物。

根據本發明，較佳於位置 3、17、18 及/或 19 之取代基包括含 1 至 4 個碳原子之烷基，尤其是甲基及乙基。於位置 16 之較佳取代基包括低碳烷基如甲基及乙基、羥基、鹵原子如氯及氟、以及芳氧基例如三氟甲基苯氧基。於位置 17 之較佳取代基包括低碳烷基如甲基及乙基、羥基、鹵原子如氯及氟、芳氧基如三氟甲基苯氧基。於位置 20 之較佳取代基包括飽和或不飽和低碳烷基如 C1-4 烷基、低碳烷氧基如 C1-4 烷氧基及低碳烷氧基烷基如 C1-4 烷氧基-C1-4 烷基。較佳於位置 5 之取代基包括鹵原子如氯及氟。較佳於位置 6 之取代基包括形成羧基之酮基。於位置 9 及/或 11 具有羥基、低碳烷基或羥基(低碳)烷基取代基之 PGs 之立體化學可為 α 、 β 或其混合物。

此外，前述類似物或衍生物可為於 ω 鏈末端具有烷氧基、環烷基、環烷氧基、苯氧基或苯基之化合物，此處該鏈比原生性 PGs 之鏈短。

較佳用於本發明之化合物以式(I)表示：

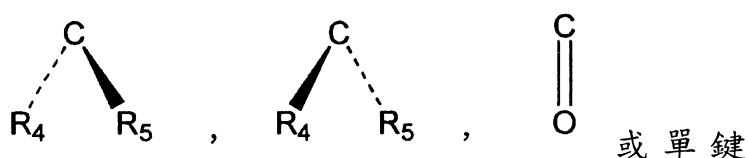


[其中 L、M 及 N 為氫、羥基、鹵素、低碳烷基、羥基(低碳)烷基、低碳烷醯氧基或酮基，其中 L 及 M 中之至少一者為氫以外之基團，五員環具有至少一個雙鍵；

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

B 為單鍵、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ ；

Z 為

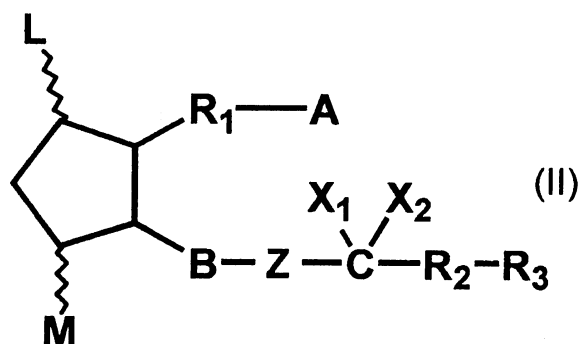


(其中 R_4 及 R_5 為氫、羥基、鹵素、低碳烷基、低碳烷醯氧基或羥基(低碳)烷基，其中 R_4 及 R_5 不可同時為羥基及低碳烷醯氧基)；

R_1 為飽和或不飽和二價低碳或中碳脂肪族烴殘基，其未經取代或經鹵素、烷基、羥基、酮基、芳基或雜環族取代，以及該脂肪族烴中之至少一個碳原子視情況可經氧、氮或硫取代；以及

Ra 為飽和或不飽和低碳或中碳脂肪族烴殘基(其未經取代，或經鹵素、酮基、羥基、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷醯氧基、環(低碳)烷基、環(低碳)烷氧基、芳基、芳氧基、雜環基或雜環氧基取代)；低碳烷氧基；低碳烷醯氧基；環(低碳)烷基；環(低碳)烷氧基；芳基；芳氧基；雜環基或雜環氧基]。

本發明使用之較佳化合物以式(II)表示：

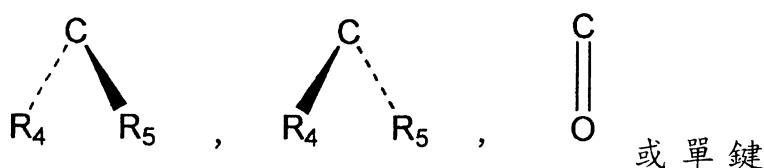


[其中 L 及 M 為氫、羥基、鹵素、低碳烷基、羥基(低碳)烷基、低碳烷醯氧基或酮基，其中 L 及 M 中之至少一者為氫以外之基團，五員環具有至少一個雙鍵；

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

B 為單鍵、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ ；

Z 為



其中 R_4 及 R_5 為氫、羥基、鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基或羥基(低碳)烷基，其中 R_4 及 R_5 不可同時為羥基及低碳烷氧基；

X_1 及 X_2 為氫、低碳烷基或鹵素；

R_1 為飽和或不飽和二價低碳或中碳脂肪族烴殘基，其未經取代或經鹵素、烷基、羥基、酮基、芳基或雜環族取代，以及該脂肪族烴中之至少一個碳原子視情況可經氧、氮或硫取代；

R_2 為單鍵或低碳伸烷基；以及

R_3 為低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷醯氧基、環(低碳)烷基、環(低碳)烷氧基、芳基、芳氧基、雜環基或雜環氧基]。

上式中， R_1 及 R_a 定義中之「不飽和」一詞意圖包括至少一個或多個雙鍵及/或參鍵，其可單獨、分開或一系列地存在於主鏈及/或支鏈之碳原子間。根據通常之命名法，二連續位置間之不飽和鍵係以兩個位置之較低編號表示，而二遠端位置間之不飽和鍵係以兩個位置表示。

「低碳或中碳脂肪族烴」一詞表示含 1 至 14 個碳原子(對支鏈而言以 1 至 3 個碳原子為佳)，較佳 1 至 10 個，特別 1 至 8 個碳原子之直鏈或分支鏈烴基。

「鹵原子」一詞涵蓋氟、氯、溴及碘。

全文說明書中「低碳」一詞除非另行載明，否則意圖包括含 1 至 6 個碳原子之基團。

「低碳烷基」一詞表示含 1 至 6 個碳原子之直鏈或分

支鏈飽和烴基，包括例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基及己基。

「低碳伸烷基」一詞表示含 1 至 6 個碳原子之直鏈或分支鏈二價飽和烴基，包括例如亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸異丙基、伸丁基、伸異丁基、伸第三丁基、伸戊基及伸己基。

「低碳烷氧基」一詞表示低碳烷基-O-基團，其中低碳烷基定義如前。

「羥基(低碳)烷基」一詞表示至少被一個羥基取代之如上定義之低碳烷基，例如羥基甲基、1-羥基乙基、2-羥基乙基及 1-甲基-1-羥基乙基。

「低碳烷醯氧基」一詞表示以式 RCO-O- 表示之基團，其中 RCO- 為經由氧化如上定義之低碳烷基所形成的醯基，例如乙醯基。

「環(低碳)烷基」一詞表示經由環化如上定義但含有三個或三個以上之碳原子之低碳烷基所形成之環狀基團，包括例如環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

「環(低碳)烷氧基」一詞表示環(低碳)烷基-O-基，其中環(低碳)烷基定義如前。

「芳基」一詞包括未經取代或經取代之芳香族烴環(較佳為單環基)例如苯基、甲苯基及二甲苯基。取代基例如為鹵原子及鹵(低碳)烷基，其中鹵原子及低碳烷基定義如前。

「芳氧基」一詞表示式 ArO- 表示之基團，其中 Ar 為

如上定義之芳基。

「雜環基」一詞包括 5 至 14 員(以 5 至 10 員為較佳)之單環至參環(以單環雜環基為較佳)，其具有視情況可經取代之碳原子以及 1 至 4 個，(較佳 1 至 3 個)1 或 2 類型選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子。雜環族基例如包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、咪唑基、吡唑基、呋咱基、吡喃基、吡啶基、嗒吡基、嘧啶基、吡嗪基、2-吡咯啉基、吡咯啶基、2-咪唑啉基、咪唑啶基、2-吡唑啉基、吡唑啶基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、吡啶基、苯并噻吩基、喹啉基、異喹啉基、嘌呤基、喹唑啉基、吡嗪基、吡啶基、菲啶基、苯并咪唑基、苯并咪唑啉基、苯并噻唑基、吩噻嗪基。此種情況之取代基例如包括鹵素及經鹵素取代之低碳烷基，其中鹵原子及低碳烷基定義如前。

「雜環氧基」一詞表示式 HcO-表示之基團，其中 Hc 為前述雜環基。

A 之「官能衍生物」一詞包括鹽類(較佳為醫藥可接受之鹽類)、醚類、酯類及醯胺類。

適當「醫藥可接受之鹽類」包括習用之無毒鹽類例如與無機鹼生成之鹽類，例如鹼金屬鹽(如鈉鹽及鉀鹽)、鹼土金屬鹽(如鈣鹽及鎂鹽)、銨鹽；或與有機鹼生成之鹽類如胺鹽[例如甲基胺鹽、二甲基胺鹽、環己基胺鹽、苄基胺鹽、哌啶鹽、仲乙基二胺鹽、乙醇胺鹽、二乙醇胺鹽、三乙醇胺鹽、參(羥甲基胺基)乙烷鹽、一甲基-一乙醇胺鹽、

普羅卡因(procaine)鹽及咖啡因鹽]、鹼性胺基酸鹽(例如精胺酸鹽及離胺酸鹽)、四烷基銨鹽等。此等鹽類可藉習知方法製備，例如由對應酸及鹼製備或藉鹽交換製備。

醚類例如包括烷基醚類如低碳烷基醚類如甲基醚、乙基醚、丙基醚、異丙基醚、丁基醚、異丁基醚、第三丁基醚、戊基醚及1-環丙基乙基醚；及中碳或高碳烷基醚類如辛基醚、二乙基己基醚、月桂基醚及鯨蠟基醚；不飽和醚類例如油基醚及亞油基醚；低碳烯基醚類如乙烯基醚、丙烯基醚；低碳炔基醚類如乙炔基醚及丙炔基醚；羥基(低碳)烷基醚類如羥基乙基醚及羥基異丙基醚；低碳烷氧基(低碳)烷基醚類如甲氧基甲基醚及1-甲氧基乙基醚；視情況可被取代之芳基醚類如苯基醚、甲苯磺醯基醚、第三丁基苯基醚、水楊醯基醚、3,4-二甲氧基苯基醚及苄醯胺基苯基醚；以及芳基(低碳)烷基醚類如苄基醚、三苯甲基醚及二苯甲基醚。

酯類例如包括脂肪族酯類例如低碳烷基酯類如甲酯、乙酯、丙酯、異丙酯、丁酯、異丁酯、第三丁酯、戊酯及1-環丙基乙酯；低碳烯基酯類如乙烯酯及烯丙酯；低碳炔基酯類如乙炔酯及丙炔酯；羥基(低碳)烷基酯如羥乙基酯；低碳烷氧基(低碳)烷基酯類如甲氧基甲基酯及1-甲氧基乙基酯；以及視情況可被取代之芳基酯例如苯酯、甲苯酯、第三丁基苯酯、水楊醯酯、3,4-二甲氧基苯酯及苄醯胺基苯酯；以及芳基(低碳)烷基酯例如苄酯、三苯甲酯及二苯甲酯。

A 之醯胺表示以式 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 表示之基團，其中 R' 及 R'' 各自為氫、低碳烷基、芳基、烷基磺醯基或芳基磺醯基、低碳烯基及低碳炔基，且包括例如低碳烷基醯胺類例如甲基醯胺、乙基醯胺、二甲基醯胺及二乙基醯胺；芳基醯胺類例如苯胺及甲苯胺；以及烷基磺醯胺類或芳基磺醯胺類例如甲基磺醯胺、乙基磺醯胺及甲苯基磺醯胺。

L 及 M 較佳例如包括羥基及酮基，以 M 為羥基，L 為酮基且具有所謂 PGE 型之 5 員環結構式者為特佳。

較佳之 A 例如為 $-\text{COOH}$ 、其醫藥上可接受之鹽、其酯或醯胺。

X_1 及 X_2 較佳例如為氟，即所謂之 16,16-二氟型。

較佳之 R_1 為含 1 至 10 個碳原子(較佳 6 至 10 個碳原子)之烴殘基。此外，脂肪族烴之至少一個碳原子視情況可被氧、氮或硫取代。

R_1 例如包括下列基團：

- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ，
- $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ，
- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ，
- $\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ，
- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ ，
- $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ ，
- $\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ ，
- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ，
- $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ，

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$,
 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$,
 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 及
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 。

較佳 Ra 為含 1 至 10 個碳原子且更佳 1 至 8 個碳原子之烴。Ra 可具有一個或兩個含一個碳原子之支鏈。

上式(I)及式(II)之環組態以及 α 鏈及/或 ω 鏈組態可與原生性 PGs 之組態相同或相異。但本發明也包括具有原生性型組態化合物與非原生性型組態化合物之混合物。

本發明中，其於 13 與 14 間為二氫、以及於 15 位置為酮基(=O)之 PG 化合物可經由於位置 11 之羥基與位置 15 之酮基間形成半縮醛而達到酮基-半縮醛平衡狀態。

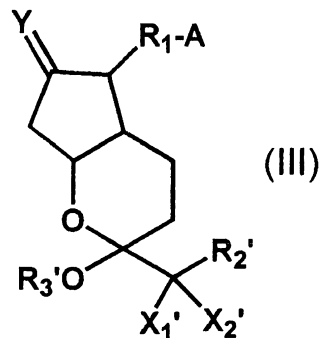
例如曾顯示當 X_1 及 X_2 皆為鹵素原子，特別為氟原子時，化合物含有互變異構物及雙環化合物。

若存在有如上述之互變異構物，則互變異構物之比例隨分子其餘部分結構或存在的取代基種類而改變。偶而一種異構物比另一種異構物之存在量大。但須了解本發明包括兩種異構物。

此外，本發明使用之 15-酮基-PG 化合物包括雙環化合

物及其類似物或其衍生物。

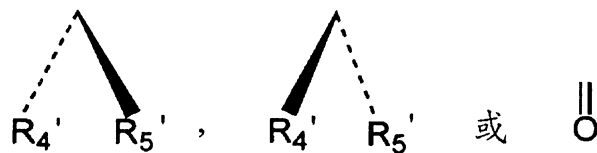
雙環化合物係以式(III)表示



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

X_1' 及 X_2' 為氫、低碳烷基或鹵素；

Y 為



(其中 R_4' 及 R_5' 為氫、羥基、鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基或羥基(低碳)烷基，其中 R_4' 與 R_5' 不可同時為羥基及低碳烷氧基)；

R_1 為飽和或不飽和二價低碳或中碳脂肪族烴殘基，其未經取代或經鹵素、烷基、羥基、酮基、芳基或雜環基取代，且該脂肪族烴中之至少一個碳原子視情況可經氧、氮或硫取代；以及

R_2' 為飽和或不飽和低碳或中碳脂肪族烴殘基(其未經取代或經鹵素、酮基、羥基、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷醯氧基、環(低碳)烷基、環(低碳)烷氧基、芳基、芳氧

基、雜環基或雜環氧基取代)；低碳烷氧基；低碳烷醯氧基；環(低碳)烷基；環(低碳)烷氧基；芳基；芳氧基；雜環基或雜環氧基。

R_3' 為氫、低碳烷基、環(低碳)烷基、芳基或雜環基]。

此外，雖然本發明使用之化合物無論是否存在有異構物，皆可以基於酮基型之化學式或名字表示，但須注意此種結構式或名字絕非意圖排除半縮醛型化合物。

本發明中，任一種異構物例如個別之互變異構物及其混合物、或光學異構物及其混合物、外消旋混合物及其它立體異構物皆可用於相同目的。

若干本發明使用之化合物可藉 USP 第 5,073,569、5,166,174、5,221,763、5,212,324、5,739,161 及 6,242、485 號(該等參考案皆以引用方式併入本文)揭示之方法製備。

在本文中「氯離子或 ClC 或 ClC-2 通道開啟劑」一詞包括藉由開啟氯離子或 ClC 或 ClC-2 通道而活化、促進或調節 Cl^- 流、 Cl^- 分泌或 Cl^- 運送之化合物。

根據本發明，哺乳動物體可依據本發明經由投予本發明使用之化合物治療。投與對象可為任一種哺乳動物體，包括人體。化合物可全身性或局部性施用。通常化合物係藉口服、靜脈注射(包括輸注)、皮下注射、直腸內投藥、陰道內投藥、經皮投藥等投與。劑量可依據動物種類、年齡、體重、欲治療之症狀、期望之療效、投藥途徑、治療期長短等而改變。經由每日以 0.001 至 1000 微克/公斤體重(更佳 0.01 至 100 微克/公斤體重，最佳 0.1 至 10 微克/

公斤體重)之量，全身性地投與 1 至 4 次或連續投藥，可獲得令人滿意的效果。

典型治療方案包含將含有約 18 至約 30 微克活性成分之本發明組成物每日投與人類病人 1 至 3 次，以每日投與約 24 微克活性成分 2 次為佳。口服組成物可連同或不連同食物及/或飲食一起投予。

化合物較佳係調配成適合以習知方式投藥之醫藥組成物。醫藥組成物可為供適合經口投藥、注射或輸注之劑型，以及醫藥組成物可為外用製劑、栓劑或子宮托。

本發明組成物尚含有生理可接受之添加劑。該等添加劑包括可與本發明化合物合用之成分，例如賦形劑、稀釋劑、填充劑、助溶劑、潤滑劑、輔劑、黏結劑、崩散劑、塗覆劑、包囊劑、軟膏基劑、栓劑基劑、氣霧劑、乳化劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑、等張劑、緩衝劑、緩和劑、保藏劑、抗氧化劑、矯味劑、調味劑、著色劑、功能性物質例如環糊精及可生物分解之聚合物及安定劑。添加劑為業界眾所周知，可選自一般醫藥參考書所述之添加劑。

上文定義之化合物於本發明組成物中之用量可視組成物之配方而改變，通常為 0.00001 至 10.0 wt%，更佳為 0.0001 至 1.0 wt%，及最佳為 0.001 至 0.1 wt%。

口服投藥用固體組成物例如包括錠劑、口含錠、舌下錠、膠囊劑、丸劑、散劑及粒劑等。固體組成物經由混合一或多種活性成分與至少一種無活性稀釋劑而製備。組成物另可含有無活性稀釋劑以外之添加劑，例如潤滑劑、崩

散劑及安定劑。錠劑及丸劑若有所需可以腸衣或胃腸衣包覆。錠劑及丸劑可用兩層或兩層以上包衣包覆。也可將本發明之固體組成物吸附於持續釋放物質上、或包覆微囊。此外，可利用易分解物質例如明膠將該組成物包囊。再者，可將該組成物溶解於適當溶劑如脂肪酸或脂肪酸之一酸甘油酯、二酸甘油酯或三酸甘油酯以製成軟膠囊。舌下錠可於需要快速作用時使用。

供口服之液體組成物例如包括乳液劑、溶液劑、懸浮液劑、糖漿劑及酏劑等。該組成物另可含有習用惰性稀釋劑例如純水或乙醇。該組成物亦可含有無活性稀釋劑以外之添加劑例如輔劑，例如濕潤劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑、香料及保藏劑。

本發明組成物可呈噴霧組成物形式，其含有一或多種活性成分，可根據已知方法製備。

本發明之供腸道外投藥之注射組成物例如包括無菌水性或非水性溶液劑、懸浮液劑及乳液劑。水性溶液或懸浮液之稀釋劑包括例如注射用蒸餾水、生理食鹽水及林格氏溶液。

供溶液劑及懸浮液劑用之非水性稀釋劑包括例如丙二醇、聚乙二醇、植物油例如橄欖油、醇類如乙醇及聚山梨酸酯(polysorbate)。組成物另含有添加劑例如保藏劑、濕潤劑、乳化劑及分散劑等。組成物例如可藉通過留菌濾器過濾而滅菌、藉由與滅菌劑混合而滅菌、或利用氣體或放射性同位素照射而滅菌。注射用組成物也可以無菌粉狀組

成物之形態提供，而於使用前溶解於無菌注射溶劑。

本外用製劑包括全部於皮膚科及耳鼻喉科領域使用之全部外用製劑，包括軟膏劑、乳膏劑、洗劑及噴霧劑。

另一種本發明之劑型為栓劑或子宮托，其係經由將活性成分混合入習知基劑例如可於體溫軟化之可可脂而製備，具有適當軟化溫度之非離子性界面活性劑可用來改良吸收性。

在本文中「治療」一詞用於表示任一種控制手段，例如預防、照顧、緩解病情、減弱病情及停止病情的進行。

在本文中「腹部不適」一詞包括任一種與任一型病症及/或疾病牽連或相關之腹部不適，或由於藥物、醫療或手術所引起之腹部不適。

本說明書及申請專利範圍，「治療腹部不適」或「處理腹部不適」表示緩解或消除腹部不適。此外，「治療機能性胃腸道障礙」或「處理機能性胃腸道障礙」涵蓋緩解或消除因機能性胃腸道障礙所引起的腹部不適。

伴隨腹部不適之一類典型病症包括機能性胃腸道障礙。機能性胃腸道障礙包括激躁性腸症候群及機能性消化不良。

本發明之醫藥組成物另含有其它藥理成分，只要其不抵觸本發明之目的即可。

將參照試驗例說明本發明之進一步細節，但該等例子絕非意圖圍限本發明。

實施例 1

(方法)

患有激躁性腸症候群(IBS)之病人隨機分組為以下二治療組。

組 1：試驗物質(13,14-二氫-15-酮基-16,16-二氟-PGE₁)共 48 微克(24 微克/早餐+24 微克/晚餐)

組 2：匹配安慰劑(安慰劑/早餐+安慰劑/晚餐)

各組接受為期 2 週之停藥滌清時間，然後開始投予口服試驗物質(膠囊劑)或安慰劑(膠囊劑)，每日投藥為期 4 週。試驗物質或安慰劑係以每日 2 次(b.i.d.)於早餐連同食物以及至少 8 盎司水服用，以及於晚餐連同食物以及至少 8 盎司水服用。於開始治療後 4 週，於早晨起床時詢問病人的情況來評比腹部不適，使用 5 分評等(分數：0=不存在，1=輕度，2=中度，3=重度，4=極嚴重)。

(結果)

如表 1 所示，本發明試驗物質可顯著改良患有 IBS 病人之腹部不適。

表 1

試驗物質用於患有 IBS 病人之腹部不適之效果

週數	腹部不適分數，平均±標準差(N)	
	安慰劑	試驗物質
基準線	2.31 ± 0.788 (26)	2.25± 0.803 (32)
第 4 週	2.19 ± 0.895 (26)	1.48± 1.029** (31)

試驗物質：13,14-二氫-15-酮基-16,16-二氟-PGE₁

** p < 0.01(以中心分級之凡艾特倫(van Elteren)試驗)

實施例 2

(方法)

患有偶發性便秘病人隨機分組為以下二治療組。

組 1：試驗物質(13,14-二氫-15-酮基-16,16-二氟-PGE₁)
共 48 微克(24 微克/早餐+24 微克/晚餐)

組 2：匹配安慰劑(安慰劑/早餐+安慰劑/晚餐)

各組接受為期 2 週之停藥滌清時間，然後開始投予口服試驗物質(膠囊劑)或安慰劑(膠囊劑)，每日投藥為期 4 週。於停藥滌清期期間，記錄病人的排便習慣來證明便秘的存在。便秘定義為每週平均少於 3 次自發性腸蠕動。於滌清期開始全面性停止原來使用的瀉藥，指示病人於研究期不要改變其飲食或生活習慣。

試驗物質或安慰劑係經口投藥共計治療 4 週；每日 2 次(b.i.d.)，於早餐與食物及至少 8 盎司水服用，以及於晚餐與食物及至少 8 盎司水服用。

於開始治療後 4 週，於早晨起床時詢問病人的情況來評比腹部不適，使用 5 分評等(分數：0=不存在，1=輕度，2=中度，3=重度，4=極嚴重)。

(結果)

如表 2 所示，本發明試驗物質可顯著改良患有便秘病人之腹部不適。

表 2

試驗物質用於患有便秘病人之腹部不適之效果

週數	腹部不適分數，平均±標準差(N)	
	安慰劑	試驗物質
第 2 週	1.41± 1.035 (122)	1.09± 1.047* (116)
第 3 週	1.64± 1.114 (122)	1.27± 1.057* (117)
第 4 週	1.52± 1.038 (122)	1.22± 1.060* (117)

試驗物質：13,14-二氫-15-酮基-16,16-二氟-PGE₁

* p < 0.01(以中心分級之凡艾特倫試驗)

實施例 3

(方法)

患有激躁性腸症候群(IBS)之病人隨機分組為以下二治療組。

組 1：試驗物質(13,14-二氫-15-酮基-16,16-二氟-PGE₁)
共 48 微克(24 微克/早餐+24 微克/晚餐)

組 2：匹配安慰劑(安慰劑/早餐+安慰劑/晚餐)

各組接受為期 2 週之停藥滌清時間，然後開始投予口服試驗物質(膠囊劑)或安慰劑(膠囊劑)，每日投藥為期 4 週。試驗物質或安慰劑係以每日 2 次(b.i.d.)於早餐連同食物以及至少 8 盎司水服用，以及於晚餐連同食物以及至少 8 盎司水服用。於開始治療後 4 週，於早晨起床時詢問病人的情況來評比腹脹，使用 5 分評等(分數：0=不存在，1=輕度，2=中度，3=重度，4=極嚴重)。

(結果)

如表 3 所示，本發明試驗物質可顯著改良患有 IBS 病人之腹脹。

表 3

試驗物質用於患有 IBS 病人之腹脹之效果

週數	腹脹分數，平均±標準差(N)	
	安慰劑	試驗物質
基準線	2.46± 0.859 (26)	2.50± 0.916 (32)
第 4 週	2.42± 0.945 (26)	1.74± 0.999** (31)

試驗物質：13,14-二氫-15-酮基-16,16-二氟-PGE₁

** p < 0.01 (以中心分級之凡艾特倫試驗)

實施例 4

(方法)

呈現排便困難之患有激躁性腸症候群 (IBS) 病人隨機分組為以下二治療組。

組 1：試驗物質 (13,14-二氫-15-酮基-16,16-二氟-PGE₁) 共 48 微克 (24 微克/早餐+24 微克/晚餐)

組 2：匹配安慰劑 (安慰劑/早餐+安慰劑/晚餐)

各組接受為期 2 週之停藥滌清時間，然後開始投予口服試驗物質 (膠囊劑) 或安慰劑 (膠囊劑)，每日投藥為期 4 週。試驗物質或安慰劑係以每日 2 次 (b.i.d.) 於早餐連同食物以及至少 8 盎司水服用，以及於晚餐連同食物以及至少 8 盎司水服用。經連續 3 日無自發性腸蠕動後，研究人員必須對病人處方 10 毫克必沙可迪 (bisacodyl) 栓劑作為救援用藥。若此種救援用藥無效，則將使用福利特 (Fleet) 浣腸

劑。研究期間，記錄個別病人的腸道活動情況。自發性腸蠕動定義為任何腸蠕動，但於救援用藥後的 24 小時內發生的腸蠕動除外。分析於基準線、第 1、2、3 及 4 週之自發性腸蠕動頻率。

(結果)

如表 4 所示，本發明之試驗物質可顯著改良具有排便困難之 IBS 病人之自發性腸蠕動頻率。

表 4

試驗物質用於具有排便困難之 IBS 病人對於自發性腸蠕動頻率之影響

週數	自發性腸蠕動頻率，平均±標準差(N)	
	安慰劑	試驗物質
基準線	1.85± 2.310 (26)	1.43± 0.773 (32)
第 1 週	3.58± 2.887 (26)	6.50± 4.108** (32)
第 2 週	2.84± 2.481 (26)	5.58± 4.003** (32)
第 3 週	2.30± 2.170 (26)	5.93± 4.775** (32)
第 4 週	2.21± 2.399 (26)	5.17± 4.333* (32)

試驗物質：13,14-二氫-15-酮基-16,16-二氟-PGE₁

* p<0.05，** p<0.01(以中心分級之凡艾特倫試驗)

伍、中文發明摘要：

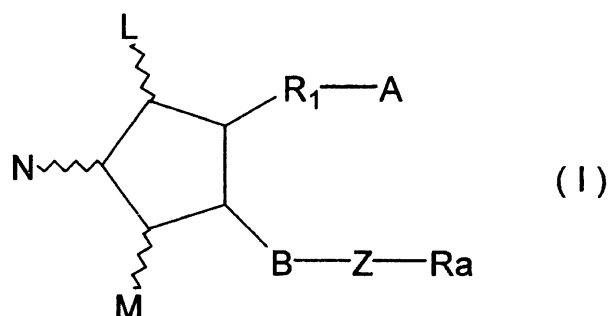
本發明係揭示氯離子通道開啟劑，特別是前列腺素化合物，在治療腹部不適上之新穎用途。本發明進一步揭示，氯離子通道開啟劑，特別是前列腺素化合物，在治療功能性胃腸道障礙上之新穎用途。

陸、英文發明摘要：

Disclosed is a novel use of a chloride channel opener, especially a prostaglandin compound for the treatment of abdominal discomfort. Further disclosed is a novel use of a chloride channel opener, especially a prostaglandin compound for the treatment of functional gastrointestinal disorders.

拾、申請專利範圍：

1. 一種於哺乳動物中治療腹部不適之醫藥組成物，其包含有效量之前列腺素化合物。
2. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該前列腺素化合物為如下通式 (I) 所示之化合物，

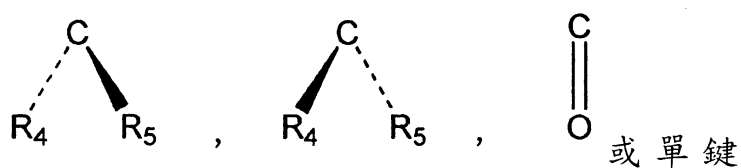


[其中 L、M 及 N 為氫原子、羥基、鹵素原子、低碳烷基、羥基(低碳)烷基、低碳烷醯氧基或酮基，其中 L 及 M 中之至少一者為氫原子以外之基團，五員環具有至少一個雙鍵；

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

B 為單鍵、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ ；

Z 為



(其中 R_4 及 R_5 為氫、羥基、鹵素、低碳烷基、低

碳烷氧基或羥基(低碳)烷基，其中 R_4 及 R_5 不可同時為羥基及低碳烷氧基)；

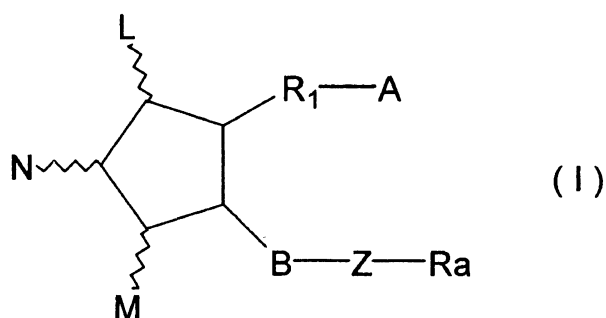
R_1 為飽和或不飽和二價低碳或中碳脂肪族烴殘基，其未經取代或經鹵素、烷基、羥基、酮基、芳基或雜環族取代，以及該脂肪族烴中之至少一個碳原子視情況可經氧、氮或硫取代；以及

R_a 為飽和或不飽和低碳或中碳脂肪族烴殘基(其為未經取代，或經鹵素、酮基、羥基、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷醯氧基、環(低碳)烷基、環(低碳)烷氧基、芳基、芳氧基、雜環基或雜環氧基取代)；低碳烷氧基；低碳烷醯氧基；環(低碳)烷基；環(低碳)烷氧基；芳基；芳氧基；雜環基或雜環氧基]。

3. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該前列腺素化合物為 16-一鹵-或二鹵-前列腺素化合物。
4. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該前列腺素化合物為 13,14-二氫-16-一鹵-或二鹵-前列腺素化合物。
5. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該前列腺素化合物為 13,14-二氫-15-酮基-16-一鹵-或二鹵-前列腺素化合物。
6. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該前列腺素化合物為 13,14-二氫-16-一氟-或二氟-前列腺素化合物。
7. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該前列腺素化合物為 13,14-二氫-15-酮基-16-一氟-或二氟-前列腺素化合物。

8. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該前列腺素化合物為 13,14-二氫-16-一鹵-或二鹵-前列腺素 E 化合物。
9. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該前列腺素化合物為 13,14-二氫-15-酮基-16-一鹵-或二鹵-前列腺素 E 化合物。
10. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該前列腺素化合物為 13,14-二氫-16,16-二氟-前列腺素 E₁ 化合物。
11. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該前列腺素化合物為 13,14-二氫-15-酮基-16,16-二氟-前列腺素 E₁ 化合物或 13,14-二氫-15-酮基-16,16-二氟-18-甲基-前列腺素 E₁ 化合物。
12. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該腹部不適係與胃腸道障礙有關。
13. 如申請專利範圍第 12 項之組成物，其中該胃腸道障礙為激躁性腸症候群、機能性消化不良及/或便秘。
14. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該腹部不適係由於藥物、醫療或手術所引起。
15. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其係以每日 0.01 至 100 微克/公斤體重之用量並以每日投與 1 至 4 次或連續投與之方式全身性地投與至個體。
16. 如申請專利範圍第 15 項之組成物，其係以每日 0.1 至 10 微克/公斤體重之量投與。
17. 一種治療腹部不適之醫藥組成物，其包含有效量之氯離子通道開啟劑。

- 18.如申請專利範圍第 17 項之組成物，其中該氯離子通道開啟劑為 ClC 通道開啟劑。
- 19.如申請專利範圍第 18 項之組成物，其中該 ClC 通道開啟劑為 ClC-2 通道開啟劑。
- 20.如申請專利範圍第 17 項之組成物，其中該腹部不適係與胃腸道障礙有關。
- 21.如申請專利範圍第 20 項之組成物，其中該胃腸道障礙為激躁性腸症候群、機能性消化不良及/或便秘。
- 22.如申請專利範圍第 17 項之組成物，其中該腹部不適係由於藥物、醫療或手術所引起。
- 23.一種於哺乳動物中治療機能性胃腸道障礙之醫藥組成物，其包含有效量之前列腺素化合物。
- 24.如申請專利範圍第 23 項之組成物，其中該前列腺素化合物為如下通式(I)所示之化合物：



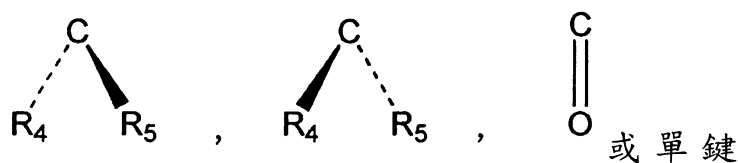
[其中 L、M 及 N 為氫原子、羥基、鹵素原子、低碳烷基、羥基(低碳)烷基、低碳烷醯氧基或酮基，其中 L 及 M 中之至少一者為氫以外之基團，五員環具有至少一個雙鍵；

A 為 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 或其官

能衍生物；

B 為單鍵、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ ；

Z 為



(其中 R_4 及 R_5 為氫、羥基、鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基或羥基(低碳)烷基，其中 R_4 及 R_5 不可同時為羥基及低碳烷氧基)；

R_1 為飽和或不飽和二價低碳或中碳脂肪族烴殘基，其未經取代或經鹵素、烷基、羥基、酮基、芳基或雜環族取代，以及該脂肪族烴中之至少一個碳原子視情況可被氧、氮或硫取代；以及

Ra 為飽和或不飽和低碳或中碳脂肪族烴殘基(其為未經取代，或經鹵素、酮基、羥基、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷醯氧基、環(低碳)烷基、環(低碳)烷氧基、芳基、芳氧基、雜環基或雜環氧基取代)；低碳烷氧基；低碳烷醯氧基；環(低碳)烷基；環(低碳)烷氧基；芳基；芳氧基；雜環基或雜環氧基]。

25. 如申請專利範圍第 23 項之組成物，其中該前列腺素化合物為 16-一鹵-或二鹵-前列腺素化合物。

26. 如申請專利範圍第 23 項之組成物，其中該前列腺素化

- 合物為 13,14-二氫-16-一鹵-或二鹵-前列腺素化合物。
- 27.如申請專利範圍第 23 項之組成物，其中該前列腺素化合物為 13,14-二氫-15-酮基-16-一鹵-或二鹵-前列腺素化合物。
- 28.如申請專利範圍第 23 項之組成物，其中該前列腺素化合物為 13,14-二氫-16-一氟-或二氟-前列腺素化合物。
- 29.如申請專利範圍第 23 項之組成物，其中該前列腺素化合物為 13,14-二氫-15-酮基-16-一氟-或二氟-前列腺素化合物。
- 30.如申請專利範圍第 23 項之組成物，其中該前列腺素化合物為 13,14-二氫-16-一鹵-或二鹵-前列腺素 E 化合物。
- 31.如申請專利範圍第 23 項之組成物，其中該前列腺素化合物為 13,14-二氫-15-酮基-16-一鹵-或二鹵-前列腺素 E 化合物。
- 32.如申請專利範圍第 23 項之組成物，其中該前列腺素化合物為 13,14-二氫-16,16-二氟-前列腺素 E₁ 化合物。
- 33.如申請專利範圍第 23 項之組成物，其中該前列腺素化合物為 13,14-二氫-15-酮基-16,16-二氟-前列腺素 E₁ 化合物或 13,14-二氫-15-酮基-16,16-二氟-18-甲基-前列腺素 E₁ 化合物。
- 34.如申請專利範圍第 23 項之組成物，其中該機能性胃腸道障礙為激躁性腸症候群及/或機能性消化不良。
- 35.如申請專利範圍第 23 項之組成物，其係以每日 0.01 至

100 微克/公斤體重之用量並以每日投與 1 至 4 次或連續投與之方式全身性地投與至個體。

36. 如申請專利範圍第 35 項之組成物，其係以每日 0.1 至 10 微克/公斤體重之量投與。

37. 一種於哺乳動物中治療機能性胃腸道障礙之醫藥組成物，其包含有效量之氯離子通道開啟劑。

38. 如申請專利範圍第 37 項之組成物，其中該氯離子通道開啟劑為 ClC 通道開啟劑。

39. 如申請專利範圍第 38 項之組成物，其中該 ClC 通道開啟劑為 ClC-2 通道開啟劑。

40. 如申請專利範圍第 39 項之組成物，其中該機能性胃腸道障礙為激躁性腸症候群及/或機能性消化不良。

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第()圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

本案無圖式。

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：