

發明專利說明書

(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：97106743

※申請日期：97.2.27

※IPC 分類：

A61K³¹/5575 2006.01,

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P 43/a (2006.01,

用於保護粒線體的組成物

COMPOSITION FOR PROTECTING MITOCHONDRIA

二、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)(簽章) 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

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 上野隆司 / UENO, RYUJI

2. 久能祐子 / KUNO, SACHIKO

3. 庫博拉提 約翰 / CUPPOLETTI, JOHN

國 籍：(中文/英文) 1. 2. 日本國/JAPAN 3. 美國/U. S. A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2007 年 02 月 27 日；60/903,525（主張優先權）

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關一種於哺乳動物個體用於保護粒線體免於損傷之方法及組成物。

本發明亦有關一種於哺乳動物個體治療粒線體功能障礙之方法及組成物。

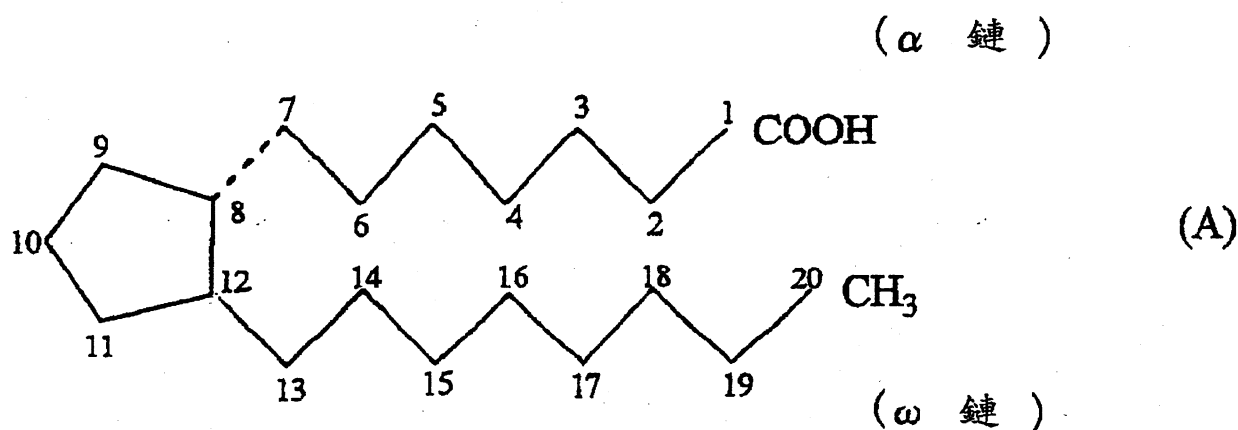
特定言之，本發明係有關一種於哺乳動物個體治療與粒線體功能障礙有關之病症之方法及組成物。

【先前技術】

粒線體為出現在所有利用氧氣之生物體之次細胞器，其以腺苷三磷酸(ATP)之型式產生能量，並將氧還原成水。所攝取氧氣之 90%係消耗在粒線體中。此 ATP 形成過程中之主要副產物為有潛在毒性之氧自由基。例如：所有已還原之氧估計約 1 至 2%形成超氧化物與過氧化氫。所形成之其他反應性氧物質(ROS)為單價氧與羥基自由基。細胞在壓力條件下，氧自由基之比例會提高至所有消耗氧之 10%。粒線體膜對此等 ROS 所引起之脂質過氧化反應及去極化反應具有敏感性。曝露在日光下亦會造成粒線體損傷，且形成如上述之 ROS。由於粒線體位於體內所有細胞中，咸信粒線體之損傷為某些疾病之原因或重要因素，如：腦、神經、肌肉、心臟、眼睛、腎臟或呼吸問題，因此需要一種保護粒線體免於此等損傷或修復此等損傷之方法。皮膚與肺部因曝露或接觸火及其他高熱來源所致燒燙傷造成之細胞損傷係由自由基損傷所媒介。此外，曝露到惡質

環境因子，包括工業空氣污染及石油與香煙燃燒產物，均造成肺部及體內其他組織之氧化性損傷。此外，各種不同醫療療程，如：用於治療增生異常疾病之化療劑與放射療法會誘發與氧化物壓力相關之嚴重副作用，如：心臟毒性。粒線體損傷之生命期可能成為老化過程之一部份。保護粒線體免於此等損傷之藥劑將極適用，且極需此等藥劑。

前列腺素(下文稱為 PG 或 PG 類(表示多種 PG))為有機羧酸類之成員，其包含在人類或其他哺乳動物之組織或器官中，且顯現極廣泛生理活性。天然界中發現之 PG 類(原生性 PG 類)通常具有如式(A)之前列腺酸架構：



另一方面，有些原生性 PG 類之合成性類似物具有經修飾之架構。原生性 PG 類依據五員環部份的結構分成 PGA 類、PGB 類、PGC 類、PGD 類、PGE 類、PGF 類、PGG 類、PGH 類、PGI 類與 PGJ 類且進一步依據碳鏈部份的不飽和鍵之數量與位置分成下列三類：

下標 1:13,14-不飽和-15-OH

下標 2:5,6-與 13,14-二不飽和-15-OH

下標 3:5,6-、13,14-與 17,18-三不飽和-15-OH

此外，PGF 類依據 9-位置之羥基組態分成 α 型(羥基呈 α -組態)與 β 型(羥基呈 β 組態)。

已知 PG 類具有多種不同藥理與生理活性，例如：血管舒張活性、誘發發炎、血小板凝集、刺激子宮肌肉、刺激腸部肌肉、抗潰瘍效應等等。

已知有些 15-酮基(亦即 15-位置之羥基改為側氧基)-PG 類與 13,14-二氫(亦即在 13 與 14-位置之間具有單鍵)-15-酮基-PG 類為原生性 PG 類之新陳代謝期間受到酵素作用所產生之天然物質。

但尚未知前列腺素化合物對粒線體之作用。

【發明內容】

本發明之目的在於提供一種於哺乳動物個體保護粒線體免於損傷之方法與組成物。本發明另一個目的為提供一種治療粒線體功能障礙及與粒線體功能障礙有關之病症之方法與組成物。

亦即，本發明係有關一種於哺乳動物個體保護粒線體免於損傷之方法，其包括對有此需要之個體投與有效量之前列腺素化合物。

本發明進一步提供一種於哺乳動物個體保護粒線體免於損傷之醫藥組成物，其包含有效量之前列腺素化合物。

本發明亦提供一種前列腺素化合物的用途，用於製造於哺乳動物個體保護粒線體免於損傷之醫藥組成物。

本發明亦有關一種於哺乳動物個體治療粒線體功能障

礙之方法，其包括投與有效量之前列腺素化合物。

本發明進一步提供一種於哺乳動物個體治療粒線體功能障礙之醫藥組成物，其包含有效量之前列腺素化合物。

本發明亦提供一種前列腺素化合物的用途，用於製造於哺乳動物個體治療粒線體功能障礙之醫藥組成物。

特定言之，本發明係有關一種於哺乳動物個體治療與粒線體功能障礙有關之病症之方法，其包括對有此需要之個體投與有效量之前列腺素化合物。

本發明進一步提供一種於哺乳動物個體治療與粒線體功能障礙有關之病症之醫藥組成物，其包含有效量之前列腺素化合物。

本發明亦進一步提供一種前列腺素化合物的用途，用於製造於哺乳動物個體治療與粒線體功能障礙有關之病症之醫藥組成物。

【實施方式】

本文所採用前列腺素化合物命名法係依據上式(A)所代表前列腺酸之編號系統。

式(A)顯示 C-20 碳原子之基本架構，但本發明並不限於彼等具有相同碳原子數者。式(A)中，構成 PG 化合物基本架構之碳原子編號始於羧酸(1 號)， α -鏈上碳原子向五員環方向編號 2 至 7，環上者編號為 8 至 12，及 ω -鏈上者編號為 13 至 20。當 α -鏈上碳原子數減少時，該編號即刪除，且從位置 2 開始；且當 α -鏈之碳原子數增加時，該化合物稱為經取代之化合物，其在位置 2 具有各取代基替代

· 羧基(C-1)。同樣地，當 ω -鏈上碳原子數減少時，該編號即刪除，且從位置 20 開始；且當 ω -鏈之碳原子數增加時，位置 20 以上之碳原子稱為取代基。該化合物之立體化學與上式(A)相同，除非本文中另有說明。

通常，各名詞 PGD、PGE 與 PGF 代表在位置 9 及/或 11 具有羥基之 PG 化合物，但本說明書中，此等名詞亦包括彼等於位置 9 及/或 11 具有羥基以外之其他取代基之化合物。此等化合物稱為 9-去羥基-9-經取代-PG 化合物或 11-去羥基-11-經取代-PG 化合物。具有氫替代羥基之 PG 化合物單純地稱為 9-或 11-去氧-PG 化合物。

如上述，PG 化合物係依據前列腺酸架構命名。然而，若化合物具有類似前列腺素之部份結構時，亦可使用"PG"之簡寫。因此， α -鏈延長 2 個碳原子(亦即 α -鏈具有 9 個碳原子)之 PG 化合物稱為 2-去羧基-2-(2-羧基乙基)-PG 化合物。同樣地， α -鏈具有 11 個碳原子之 PG 化合物稱為 2-去羧基-2-(4-羧基丁基)-PG 化合物。此外， ω -鏈延長 2 個碳原子(亦即 ω -鏈具有 10 個碳原子)之 PG 化合物稱為 20-乙基-PG 化合物。然而此等化合物亦可依據 IUPAC 命名法命名。

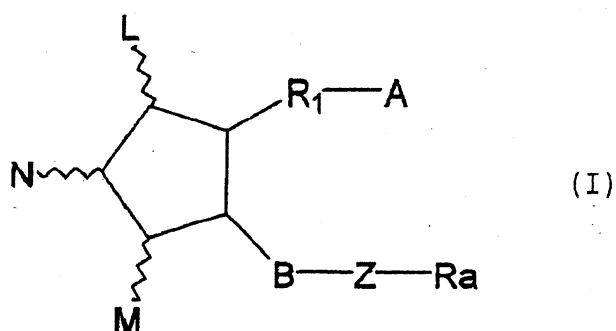
類似物(包括經取代之衍生物)或衍生物包括 α -鏈末端之羧基經酯化之 PG 化合物；已延長 α -鏈之化合物；其生理上可接受之鹽；在位置 2-3 具有雙鍵或位置 5-6 具有參鍵之化合物；在位置 3、5、6、16、17、18、19 及/或 20 具有取代基之化合物；及在位置 9 及/或 11 具有低碳數

· 烷基或羥基(低碳數)烷基取代羥基之化合物。

根據本發明，位置 3、17、18 及/或 19 之較佳取代基包括具有 1 至 4 個碳原子之烷基，尤指甲基與乙基。位置 16 之較佳取代基包括低碳數烷基(如：甲基與乙基)、羥基、鹵原子(如：氯與氟)，與芳基氧基(如：三氟甲基苯氧基)。位置 17 之較佳取代基包括低碳數烷基(如：甲基與乙基)、羥基、鹵原子(如：氯與氟)、芳基氧基(如：三氟甲基苯氧基)。位置 20 之較佳取代基包括飽和或不飽和低碳數烷基(如：C1-4 烷基)、低碳數烷氧基(如：C1-4 烷氧基)，及低碳數烷氧基烷基(如：C1-4 烷氧基-C1-4 烷基)。位置 5 之較佳取代基包括鹵原子(如：氯與氟)。位置 6 之較佳取代基包括形成羰基之側氧基。在位置 9 及/或 11 具有羥基、低碳數烷基或羥基(低碳數)烷基取代基之 PG 類之立體化學可為 α 、 β 或其混合物。

此外，上述類似物或衍生物可為在 ω -鏈末端具有烷氧基、環烷基、環烷基氧基、苯氧基或苯基之化合物，其中該鏈長比原生性 PG 類短。

本發明所採用前列腺素化合物由式(I)代表：



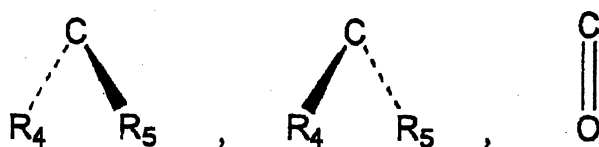
其中，L、M 與 N 為氫、羥基、鹵素、低碳數烷基、

- 羥基(低碳數)烷基、低碳數烷醯基氧或側氧基，其中 L 與 M 之至少一個者為非氫之基團，且該 5 員環可具有至少一個雙鍵；

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

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



或單鍵

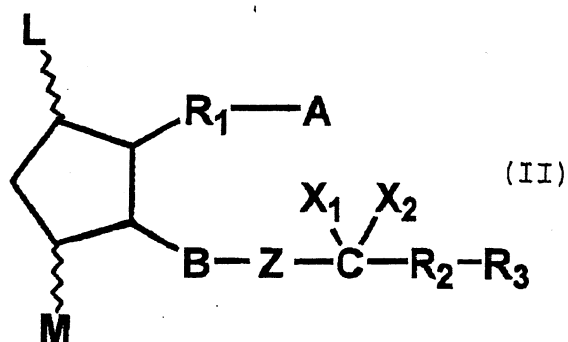
其中， R_4 與 R_5 為氫、羥基、鹵素、低碳數烷基、低碳數烷氧基或羥基(低碳數)烷基，其中 R_4 與 R_5 不同時為羥基與低碳數烷氧基；

R_1 為飽和或不飽和之二價低碳數或中鏈脂系烴殘基，其係未經取代或經鹵素、烷基、羥基、側氧基、芳基或雜環基取代，且脂系烴中之至少一個碳原子視需要經氧、氮或硫取代；且

R_a 為飽和或不飽和之低碳數或中鏈脂系烴基，其係未經取代或經鹵素、側氧基、羥基、低碳數烷基、低碳數烷氧基、低碳數烷醯基氧基、環(低碳數)烷基、環(低碳數)烷基氧基、芳基、芳基氧基、雜環基或雜環基-氧基取代；低碳數烷氧基；低碳數烷醯基氧基；環(低碳數)烷基；環

(低碳數)烷基氧基；芳基；芳基氧基；雜環基；雜環基-氧基。

本發明所使用之較佳化合物由式(II)代表：

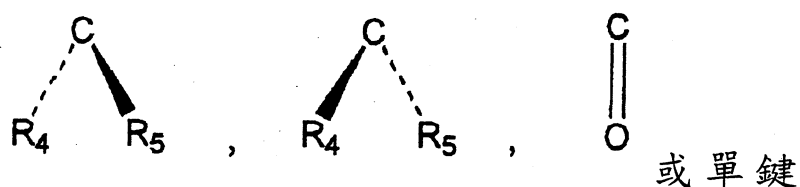


其中，L 與 M 為氫原子、羥基、鹵素、低碳數烷基、羥基(低碳數)烷基、低碳數烷醯基氧基或側氧基，其中 L 與 M 之至少一者為非氫之基團，且該 5 員環可具有一個或多個雙鍵；

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

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 與 R_5 為氫、羥基、鹵素、低碳數烷基、低碳數烷氧基或羥基(低碳數)烷基，其中 R_4 與 R_5 不同時為羥基與低碳數烷氧基；

X_1 與 X_2 為氫、低碳數烷基或鹵素；

R_1 為飽和或不飽和之二價低碳數或中鏈脂系烴殘基，其係未經取代或經鹵素、烷基、羥基、側氧基、芳基或雜環基取代，且脂系烴中至少一個碳原子視需要經氧、氮或硫取代；

R_2 為單鍵或低碳數伸烷基；及

R_3 為低碳數烷基、低碳數烷氧基、低碳數烷醯基氧基、環(低碳數)烷基、環(低碳數)烷基氧基、芳基、芳基氧基、雜環基或雜環基-氧基。

上式中， R_1 與 R_a 定義中"不飽和"一詞包括至少一個或多個單獨、分開或依序出現在主鏈與/或側鏈之碳原子之間之雙鍵及/或參鍵。依據一般命名法，兩個連續位置之間之不飽和鍵由這兩個位置之較低編號表示，且兩個末端位置之間之不飽和鍵由代表這兩個位置表示。

"低碳數或中鏈脂系烴"一詞係指具有 1 至 14 個碳原子(側鏈為 1 至 3 個碳原子較佳)，以 1 至 10 個較佳，尤指 1 至 8 個碳原子之直鏈或分支鏈烴基。

"鹵原子"一詞涵括氟、氯、溴與碘。

本說明書中"低碳數"一詞包括具有 1 至 6 個碳原子之基團，除非本文中另有說明。

"低碳數烷基"一詞係指包含 1 至 6 個碳原子之直鏈或分支鏈之飽和烴基，且包括例如：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基與己基。

"低碳數伸烷基"一詞係指包含 1 至 6 個碳原子之直鏈

或分支鏈之二價飽和烴基，且包括例如：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、伸戊基與伸己基。

"低碳數烷基氧基"一詞係指低碳數烷基-O-，其中低碳數烷基如上述定義。

"羥基(低碳數)烷基"一詞係指如上述定義之低碳數烷基經至少一個羥基取代，如：羥基甲基、1-羥基乙基、2-羥基乙基與1-甲基-1-羥基乙基。

"低碳數烷醯基氧基"一詞係指由式 RCO-O- 代表之基團，其中 RCO- 為如上述定義之低碳數烷基氧化所形成之醯基，如：乙醯基。

"環(低碳數)烷基"一詞係指由如上述定義之低碳數烷基環化所形成但包含3個或更多個碳原子之環狀基團，包括例如：環丙基、環丁基、環戊基與環己基。

"環(低碳數)烷基氧基"一詞係指環(低碳數)烷基-O-之基團，其中環(低碳數)烷基如上述定義。

"芳基"一詞可包括未經取代或經取代之芳香系烴基環(以單環系基團較佳)，例如：苯基、甲苯基、二甲苯基。取代基實例為鹵原子及鹵(低碳數)烷基，其中鹵原子與低碳數烷基如上述定義。

"芳基氧基"一詞係指由式 ArO- 代表之基團，其中 Ar 為如上述定義之芳基。

"雜環基"一詞可包括單環至三環，較佳為單環系雜環基，其係具有視需要經取代之碳原子與1至4個，較佳為

1 至 3 個之一種或二種選自氮原子、氧原子與硫原子之雜原子之 5 至 14 員，較佳為 5 至 10 員環。雜環基實例包括呋喃基、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、哌喃基、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、N-哌啶基、哌嗪基、N-嗎啉基、吡啶基、苯并噻吩基、喹啉基、異喹啉基、嘌呤基、喹啉基、呋喃基、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。此時之取代基實例包括鹵素，及經鹵素取代之低碳數烷基，其中鹵原子與低碳數烷基如上述說明。

"雜環基-氧基"一詞係指如式 HcO- 代表之基團，其中 Hc 為如上述說明之雜環基。

A 之"官能性衍生物"包括鹽類(以醫藥上可接受之鹽類較佳)、醚類、酯類與醯胺類。

合適之"醫藥上可接受之鹽類"包括常用之無毒性鹽類，例如：與無機鹼形成之鹽類，如：鹼金屬鹽(如：鈉鹽與鉀鹽)、鹼土金屬鹽(如：鈣鹽與鎂鹽)、銨鹽；或與有機鹼形成之鹽，例如：胺鹽(如：甲基胺鹽、二甲基胺鹽、環己基胺鹽、苯甲基胺鹽、哌啶鹽、乙二胺鹽、乙醇胺鹽、二乙醇胺鹽、三乙醇胺鹽、參(羥基甲基胺基)乙烷鹽、單甲基-單乙醇胺鹽、普卡因鹽與咖啡因鹽)、鹼性胺基酸鹽(如：精胺酸鹽與離胺酸鹽)、四烷基銨鹽等等。此等鹽類可依習知方法製備，例如：由相應之酸與鹼製備或採用鹽

· 交換法製備。

醚類實例包括烷基醚類，例如：低碳數烷基醚類，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、戊基醚與 1-環丙基乙基醚；與中鏈或高鏈烷基醚類，如：辛基醚、二乙基己基醚、月桂基醚與鯨蠟基醚；不飽和醚類，如：油基醚與亞麻油基醚；低碳數烯基醚類，如：乙烯基醚、烯丙基醚；低碳數炔基醚類，如：乙炔基醚與丙炔基醚；羥基(低碳數)烷基醚類，如：羥基乙基醚與羥基異丙基醚；低碳數烷氧基(低碳數)烷基醚類，如：甲氧甲基醚與 1-甲氧基乙基醚；視需要經取代之芳基醚類，如：苯基醚、甲苯磺基醚、第三丁基苯基醚、水楊基醚、3,4-二-甲氧基苯基醚與苯甲磺胺基苯基醚；及芳基(低碳數)烷基醚類，如：苯甲基醚、三苯甲基醚與二苯甲基醚。

酯類實例包括脂系酯類，例如：低碳數烷基酯類，如：甲酯、乙酯、丙酯、異丙酯、丁酯、異丁酯、第三丁酯、戊酯與 1-環丙基乙酯；低碳數烯基酯類，如：乙烯酯與烯丙酯；低碳數炔基酯類，如：乙炔酯與炔丙酯；羥基(低碳數)烷基酯，如：羥基乙酯；低碳數烷氧基(低碳數)烷基酯，如：甲氧甲基酯與 1-甲氧乙基酯；及視需要經取代之芳基酯類，如，例如：苯基酯、甲苯基酯、第三丁基苯基酯、水楊基酯、3,4-二-甲氧基苯基酯與苯甲磺胺基苯基酯；與芳基(低碳數)烷基酯類，如：苯甲基酯、三苯甲基酯與二苯甲基酯。

A 之醯胺指如式-CONR'R"代表之基團，其中 R'與 R"分別為氫、低碳數烷基、芳基、烷基-或芳基-磺醯基、低碳數烯基與低碳數炔基，且包括例如：低碳數烷基醯胺類，如：甲基醯胺、乙基醯胺、二甲基醯胺與二乙基醯胺；芳基醯胺類，如：苯胺化物(auidide)與甲苯胺化物(toluidide)；及烷基-或芳基-磺醯基醯胺類，如：甲基磺醯基醯胺、乙基磺醯基-醯胺與甲苯基磺醯基醯胺。

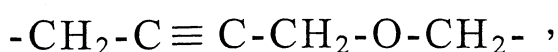
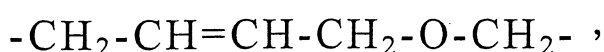
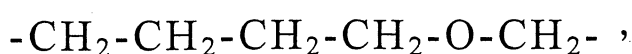
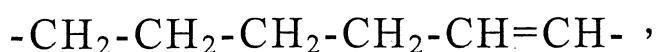
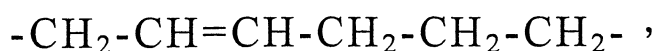
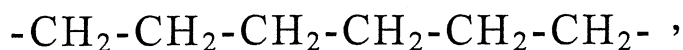
L 與 M 之較佳實例包括氫、羥基與側氧基，尤指 M 為羥基與 L 為側氧基，其具有所謂 PGE 型之 5 員環結構。

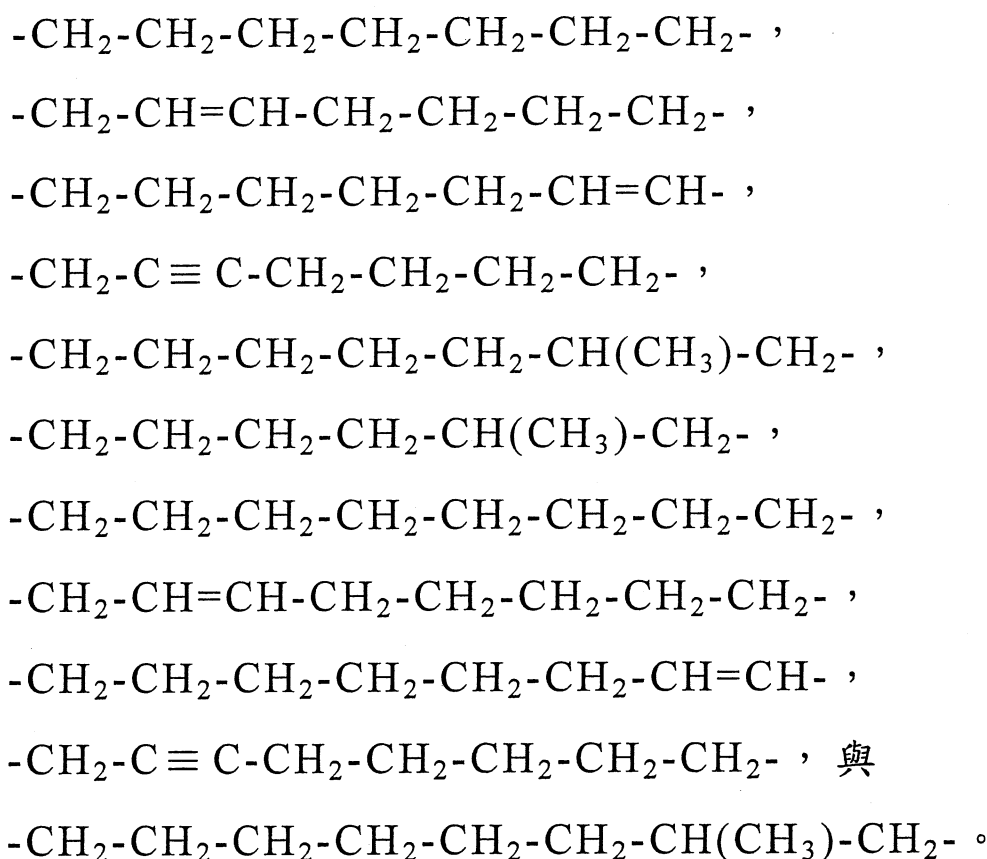
A 之較佳實例為-COOH，其醫藥上可接受之鹽、酯或醯胺。

X₁ 與 X₂ 之較佳實例為二者均為鹵原子，更佳為氟原子，即所謂之 16,16-二氟型。

較佳 R₁ 為含 1 至 10 個碳原子，較佳為 6 至 10 個碳原子之烴基。此外，脂系烴中至少一個碳原子視需要經氧、氮或硫取代。

R₁ 實例包括例如：下列基團：





較佳 Ra 為含 1 至 10 個碳原子之烴基，更佳為 1 至 8 個碳原子。Ra 可具有 1 或 2 個之具有一個碳原子之側鏈。

較佳化合物包括式(I)中 Ra 為經鹵素取代及/或 Z 為 C=O，或式(II)中 X₁ 與 X₂ 之一者為經鹵素取代及/或 Z 為 C=O。

最佳具體例為該前列腺素化合物係 11-去氧-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。

上式(I)與(II)中之環及 α-及/或 ω-鏈之組態可與原生性 PG 類相同或相異。然而，本發明亦包括具有原生型組態之化合物與非原生型組態之化合物之混合物。

本發明中，在位置 13 與 14 之間具有二氫，且在位置 15 具有酮基(=O)之 PG 化合物可藉由位置 11 之烴基與位置

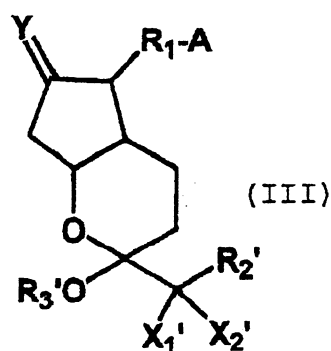
· 15 之酮基之間形成半縮醛而呈酮基-半縮醛平衡態。

例如：已發現當 X_1 與 X_2 均為鹵原子，尤指氟原子時，該化合物包含互變異構物、雙環化合物。

若如上述出現互變異構物時，兩種互變異構物之比例可隨其餘分子或所存在取代基種類之結構變化。有時候，其中一種異構物可能遠多於另一種。然而應了解，本發明包括這兩種異構物。

此外，本發明所採用 15-酮基-PG 化合物包括雙環化合物與其類似物或衍生物。

該雙環化合物係由式(III)代表：



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

X_1' 與 X_2' 為氫、低碳數烷基或鹵素；

Y 為



其中， R_4' 與 R_5' 為氫、羥基、鹵素、低碳數烷基、低碳數烷氧基或羥基(低碳數)烷基，其中， R_4' 與 R_5' 不同時為

· 羥基與低碳數烷基。

R_1 為飽和或不飽和之二價低碳數或中鏈脂系烴殘基，其係未經取代或經鹵素、烷基、羥基、側氧基、芳基或雜環基取代，且脂系烴之至少一個碳原子視需要經氧、氮或硫取代；及

R_2' 為飽和或不飽和之低碳數或中鏈脂系烴殘基，其係未經取代或經鹵素、側氧基、羥基、低碳數烷基、低碳數烷氧基、低碳數烷醯基氧基、環(低碳數)烷基、環(低碳數)烷基氧基、芳基、芳基氧、雜環基或雜環基-氧基取代；低碳數烷氧基；低碳數烷醯基氧基；環(低碳數)烷基；環(低碳數)烷基氧基；芳基；芳基氧基；雜環基；雜環基-氧基。

R_3' 為氫、低碳數烷基、環(低碳數)烷基、芳基或雜環基。

此外，雖然本發明所使用之化合物不論是否出現異構物均由酮基型代表或命名，但此等結構或名稱並未排除該化合物之半縮醛型。

本發明中，任何異構物，如：個別之互變異構物、其混合物、或光學異構物、其混合物、消旋混合物、及其他立體異構物均可用於相同目的。

本發明所使用之某些化合物可依美國專利 USP 案編號 5,073,569、5,166,174、5,221,763、5,212,324、5,739,161 與 6,242,485、7253295 及美國專利公開案號 2006-0194880 (其揭示內容已以引用方式併入本文中)所揭示之方法製備。

根據本發明，可藉由投與本發明所使用之化合物而採用本發明治療哺乳動物個體。該個體可為任何哺乳動物個體，包括人類。該化合物可經由全身或局部施用。通常，該化合物可經口投藥、經鼻內投藥、經吸入投藥、經靜脈內注射(包括輸液)、皮下注射、經直腸內投藥、陰道內投藥、穿皮式投藥等等。

劑量可隨動物種類、年齡、體重、待治療之症狀、所需醫療效果、投藥途徑、治療期等等而變化。每天依 0.00001 至 500 mg/kg(以 0.0001 至 100 mg/kg 更佳)之劑量經全身投藥 1 至 4 次或連續投藥，即可得到令人滿意之效果。

該化合物較佳係調配成適合依一般方式投藥之醫藥組成物。該組成物可為彼等適合經口投藥、經鼻內投藥、經吸入投藥、注射或輸液，且可呈外用藥劑、栓劑或陰道塞劑。

本發明組成物可進一步包含生理上可接受之添加劑。該添加劑包括可與本發明化合物併用之成份，如：賦形劑、稀釋劑、填料、溶媒、潤滑劑、輔劑、結合劑、崩解劑、包衣劑、包裹劑、油膏基質、栓劑基質、氣霧劑、乳化劑、勻散劑、懸浮劑、增稠劑、等張性劑、緩衝劑、緩解劑、防腐劑、抗氧化劑、矯味劑、香料、著色劑、功能性物質如：環糊精與生物降解性聚合物、安定劑。添加劑係相關技藝習知者，且可選自一般醫藥參考書所說明者。

上述指定化合物於本發明組成物中之含量可隨組成物之調配法而變化，且通常在 0.000001 至 10.0%，更佳為

· 0.00001 至 5.0%，最佳為 0.0001 至 1%。

經口投藥用固體組成物實例包括錠劑、片劑、舌下錠、膠囊、丸劑、粉劑、粒劑等等。固體組成物可藉由將一種或多種活性成份與至少一種無活性之稀釋劑混合而製備。該組成物可進一步包含無活性稀釋劑以外之添加劑，例如：潤滑劑、崩解劑與安定劑。若必要時，錠劑與丸劑可包覆腸溶性或胃腸溶性膜。其可包覆兩層或更多層。其亦可吸附於持續釋放材料，或進行微包裹。此外，該組成物可包裹容易降解之材料，如：明膠。其可進一步溶於適當溶劑中，如：脂肪酸或其單-、二-或三甘油酯，形成軟式膠囊。需要快速作用性質時，可使用舌下錠。

經口投藥之液體組成物實例包括乳液、溶液、懸浮液、糖漿與酏劑等等。該組成物可進一步包含常用之無活性稀釋劑，例如：純水或乙醇。該組成物可包含無活性稀釋劑以外之添加劑，如：輔劑，例如：濕化劑與懸浮劑、甜味劑、調味劑、香料與防腐劑。。

本發明組成物可呈噴液組成物形式，其中包含一種或多種活性成份，且可依據已知方法製備。

經鼻內投藥製劑實例可為包含一種或多種活性成份之水性或油性溶液、懸浮液或乳液。供吸入投與活性成份時，本發明組成物可呈可提供氣霧之懸浮液、溶液或乳液形式，或呈適合乾粉吸入之粉劑形式。吸入投藥用組成物可進一步包含常用之推進劑。

本發明非經腸式投藥之注射用組成物實例包括無菌之

· 水溶液或非水溶液、懸浮液與乳液。水性溶液或懸浮液之稀釋劑可包括例如：注射用蒸餾水、生理食鹽水溶液與林格氏溶液。

用於溶液與懸浮液之非水稀釋劑包括例如：丙二醇、聚乙二醇、植物油如：橄欖油、醇類如：乙醇與聚山梨酸酯。該組成物可進一步包含添加劑如：防腐劑、濕化劑、乳化劑、勻散劑等等。其可經例如：除菌濾器過濾、與消毒劑化合或利用氣體或放射性同位素照射進行殺菌。注射用組成物亦可呈無菌粉末組成物，臨用前方溶於供注射用之無菌溶劑中。

本發明外用藥劑包括皮膚科與耳鼻喉科所有常用之外用藥劑，包括油膏、乳霜、洗液與噴液。

本發明另一種型式為栓劑或陰道塞劑，其製法為混合活性成份至常用之基質內，如：在體溫下會軟化之可可奶油，且可採用具有合適軟化溫度之非離子性界面活性劑來改善吸收性。

本文所採用"治療"或"處理"一詞包括任何控制方式，如：預防、照護、舒緩病症、減輕病症及遏止發展。

根據本發明，前列腺素化合物保護粒線體免於多種不同損傷，因此前列腺素化合物適用於治療粒線體功能障礙/粒線體疾病及與粒線體功能障礙有關之病症或疾病，尤指老化。

本說明書與申請專利範圍中，"與粒線體功能障礙有關之病症或疾病"包括由粒線體功能障礙直接或間接引起之

- 病症或病症，且可包括腦、神經、肌肉、心臟、眼睛、腎臟、呼吸問題之疾病。本發明醫藥組成物可進一步包含其他醫藥成份，只要其不與本發明目的牴觸即可。

本發明將參考試驗實例進一步詳細說明，然而其無意限制本發明。

實例 1

方法

使人類肺動脈平滑肌細胞(PASMC)於 10x22 mm 玻片 (cover slips)上，於 Clonetics 平滑肌基礎培養基(補充生長激素與胎牛血清)中生長至匯合生長為止。取玻片上之細胞置於 3 ml 漢氏平衡鹽溶液(Hank's Balanced Salt Solution)(HBSS)(補充 12 mM 粒線體染料 JC-1)中，於 37°C 下培養 30 分鐘。然後以 3 ml HBSS 洗滌玻片上之細胞，與 3 ml HBSS 置於螢光光度計之測光管中。在 490 nm 激發光下，測定 520 nm 至 620 nm 範圍內之發射光(150 秒)。在每次實驗結束時，添加 250nM(0.1%丙酮溶液)FCCP，其會導致粒線體膜電位完全去極化。以其光譜數值除以 570 nm 下測得之螢光，進行標準化。FCCP 處理後所得數值定為 0 mV，自每一個比例點扣除各 FCCP 比例。對照組(JC-1)螢光比例則定為 +224 mV，再據此計算各實驗點之膜電位 [DmH(mV)]。

實例 1-1

探討化合物 1(11-去氧-13,14-二氫-15-酮基-16,16-二氟-PGE₁)對內皮肽-1(ET-1)所誘發之人類肺動脈平滑肌細

- 胞之粒線體膜電位損失程度之影響(第 1 圖)。

以 0.1% DMSO(化合物 1 之媒劑)、1 nM 內皮肽-1(ET-1) 或 1 nM ET-1 與 100nM 化合物 1 處理細胞，並在培養 10、30 與 60 分鐘後進行掃描。在結束及培養 60 分鐘後先添加 FCCP，再掃描。所有條件下之 N=5 個玻片。

結果

對照組之粒線體膜電位(JC-1)定為 224mV。當以 1nM ET-1 處理細胞 10、30 與 60 分鐘時，粒線體膜電位分別下降至 54.5 ± 4.3 mV、 28.0 ± 2.8 mV 及 13.1 ± 1.0 mV。該等變化均達高度顯著性(相對於對照組與 DMSO 之 $p < 0.001$)。化合物 1 在所有試驗時間點均可保護對抗 ET-1 所誘發之膜電位損失。當以 1nM ET-1 與 100 nM 化合物 1 處理細胞 10、30 與 60 分鐘時，該粒線體膜電位分別為 114.2 ± 2.6 mV、 104.02 ± 5.0 mV 與 73.1 ± 2.4 mV。此等數值相對於僅用 ET-1 處理得到之數值均具有顯著之保護作用， $p < 0.001$ 。

實例 1-2

探討化合物 1 對 ET-1 所誘發之人類肺動脈平滑肌細胞(PASMC)之粒線體膜電位之不可逆損失現象之影響(第 2 圖)。

以 0.1%DMSO 或 1nM 內皮肽-1(ET-1)處理細胞，且在培養 30 分鐘後進行掃描。以新鮮 HBSS 洗滌細胞，以排除培養基，並在 30 分鐘後掃描。在結束及培養 60 分鐘後先添加 FCCP 至培養皿中，再掃描。N=5 個玻片。在另一組

- 5 個玻片，添加 1 nM 內皮肽-1(ET-1)與 100 nM 化合物 1，培養 30 分鐘後掃描。以新鮮 HBSS 洗滌細胞，以排除培養基，自上方添加 100nM 化合物 1。30 分鐘後掃描。在結束及培養 60 分鐘後先添加 FCCP，再掃描。N=3 個玻片。
- 結果

以 0.1% DMSO 處理 30 分鐘後產生輕度效應至 217.8 ± 1.0 mV，當排除 DMSO 後會再進一步下降(176 ± 2.8 mV)。以 1nM ET-1 處理 30 分鐘後，使粒線體膜電位損失至 50.3 ± 5.6 mV，即使隨後排除 ET-1，仍保持此電位(49.3 ± 2.2 mV)。因此，ET-1 可使粒線體膜電位產生不可逆性之損失。1 nM ET-1 與 100nM 化合物 1 可共同降低粒線體膜電位至 137.1 ± 4.7 mV，當隨後排除 ET-1 且持續使用化合物 1 處理時，電位為 115.3 ± 2.3 mV。化合物 1 顯然具有對抗 ET-1 所導致膜電位損失之保護作用(第 2 圖)。

實例 1-3

探討化合物 1 對 ET-1 所誘發之粒線體膜電位損失之補救效應(第 3 圖)。

以 1nM 內皮肽-1(ET-1)處理細胞，且在培養 30 分鐘後掃描。以新鮮 HBSS 洗滌細胞，以排除培養基，然後添加補充 100nM 化合物 1 之 HBSS 至細胞中。30 分鐘後進行掃描。結束及培養 60 分鐘後先添加 FCCP，再掃描。所有實驗之 N=5 個玻片。

結果

如第 3 圖所示，以 1nM ET-1 處理 30 分鐘所導致粒線

- 體膜電位顯著下降至 50.3 ± 5.6 mV($p < 0.001$)之現象已因隨後排除 ET-1 及使用 100nM 化合物 1 而逆轉，且上升至 77.2 ± 2.7 mV。因此，當在 ET-1 處理期間同時使用化合物 1 時，化合物 1 不僅具有防止粒線體膜電位損失之保護作用(第 1 圖與第 2 圖)，而且可逆轉於 ET-1 所觀察到之損失。

其結果顯示化合物 1 可保護粒線體。

實例 2

方法

使來自 8 支香菸之煙霧緩慢通過 100 ml 無血清之培養基，所得懸浮液通過 $0.20\mu\text{m}$ 濾器過濾。該溶液定為 100% 香菸煙霧抽出物(CSE)。取人類肺泡 II 型細胞(A549)依每孔 1.5×10^5 個細胞接種至 96 孔板中，培養 48 小時。以 100 nM 化合物 A(13,14-二氫-15-酮基-16, 16-二氟-18(S)-甲基-PGE₁)或 1%、2.5%與 5%CSE 分別處理細胞。另一組試驗係取 100nM 化合物 A 與 1%、2.5%或 5%CSE 一起添加。所有培養過程均於 37°C 進行 24 小時。處理 24 小時後，以 0 至 4°C PBS 洗滌細胞 3 次。採用細胞色素 c ELISA 分析套組，依據套組所提供之說明書測定移位至胞液中之細胞色素 c，其係細胞損傷之標記物。

結果

其結果總結示於第 4 圖。測定細胞色素 c 之移位。CSE 隨劑量之變化顯著提高細胞色素 c 之移位。不論 0.1% DMSO(B)(化合物 A 之媒劑)或化合物 A(C)均不會顯著影響胞液細胞色素 c。CSE、100 nM 化合物 A(E、G、I)之所有

- 劑量均具有對抗 CSE 所致細胞色素 c 移位之保護作用。數據以平均值 $\pm$ SEM pg/孔表示，每條形圖上標示每個點之孔數 n。數據以 pg/孔細胞色素 c 表示。

其結果證實化合物 A 對肺泡細胞之粒線體具有保護作用。

雖然已利用明確具體實施例詳細說明本發明，但習此相關技藝之人士咸了解，可在不偏離其本質與範圍內進行各種不同變化與修飾。

【圖式簡單說明】

第 1 圖為化合物 1 對 ET-1 所誘發之人類肺動脈平滑肌細胞(PASMC)之粒線體膜電位損失之保護效應。

第 2 圖為化合物 1 對抗內皮肽-1(ET-1)所誘發之人類肺動脈平滑肌細胞(PASMC)粒線體膜電位損失之保護作用。

第 3 圖為化合物 1 對 ET-1 所誘發之粒線體膜電位損失之補救作用。

第 4 圖為 A549 粒線體於 CSE 及/或 100 nM 化合物 A 之存在下培養 24 小時之細胞色素 c 移位。

【主要元件符號說明】

無

五、中文發明摘要：

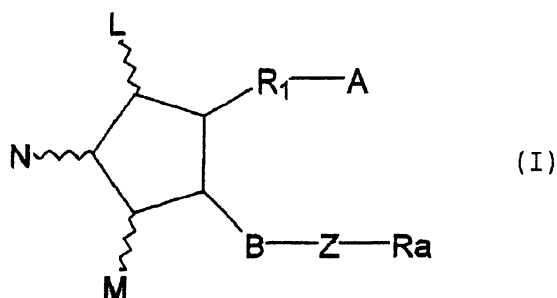
本發明係有關一種於哺乳動物個體用於保護粒線體免於損傷之組成物，其包含特定之前列腺素化合物。本發明亦有關一種用於治療哺乳動物個體之粒線體功能障礙及與粒線體功能障礙有關之病症之醫藥組成物，其包含前列腺素化合物。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to a composition for protecting mitochondria from damage in a mammalian subject which comprises a specific prostaglandin compound. The present invention also relates to a pharmaceutical composition for treating mitochondrial dysfunction as well as a condition associated with mitochondrial dysfunction in a mammalian subject which comprises a prostaglandin compound.

十、申請專利範圍：

1. 一種於哺乳動物個體保護粒線體免於損傷之醫藥組成物，其包含如下通式(I)代表之前列腺素化合物

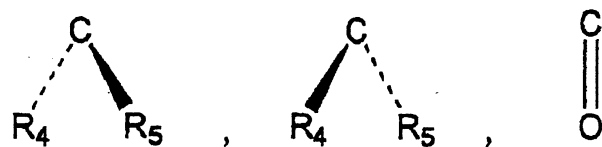


其中，L、M 與 N 為氫原子、羥基、鹵原子、低碳數烷基、羥基(低碳數)烷基、低碳數烷醯基氧基或側氧基，其中 L 與 M 之至少一者為非氫之基團，且該 5 員環可具有至少一個雙鍵；

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

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



或單鍵

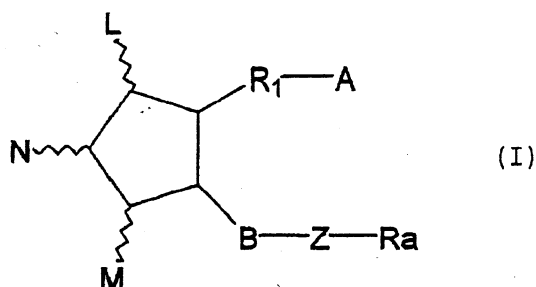
其中， R_4 與 R_5 為氫、羥基、鹵素、低碳數烷基、低碳數烷氧基或羥基(低碳數)烷基，其中， R_4 與 R_5 不同時為羥基與低碳數烷氧基；

R_1 為飽和或不飽和之二價低碳數或中鏈脂系烴殘

基，其係未經取代或經鹵素、烷基、羥基、側氧基、芳基或雜環基取代，且脂系烴中至少一個碳原子視需要經氧、氮或硫取代；且

Ra 為飽和或不飽和之低碳數或中鏈脂系烴殘基，其係未經取代或經鹵素、側氧基、羥基、低碳數烷基、低碳數烷氧基、低碳數烷醯基氧基、環(低碳數)烷基、環(低碳數)烷基氧基、芳基、芳基氧基、雜環基或雜環基-氧基取代；低碳數烷氧基；低碳數烷醯基氧基；環(低碳數)烷基；環(低碳數)烷基氧基；芳基；芳基氧基；雜環基；雜環基-氧基。

2. 一種於哺乳動物個體治療粒線體功能障礙之醫藥組合物，其包含如下通式(I)代表之前列腺素化合物



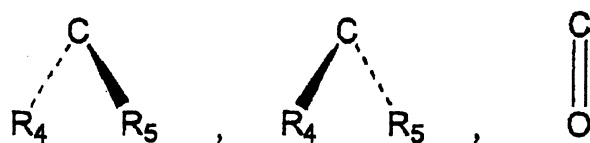
其中，L、M 與 N 為氫原子、羥基、鹵原子、低碳數烷基、羥基(低碳數)烷基、低碳數烷醯基氧基或側氧基，其中 L 與 M 之至少一者為非氫之基團，且該 5 員環可具有至少一個雙鍵；

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

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

C-CH₂- 或 -CH₂-C≡C- ;

Z 為



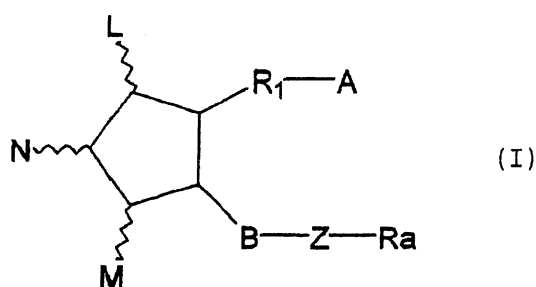
或單鍵

其中，R₄ 與 R₅ 為氫、羥基、鹵素、低碳數烷基、低碳數烷氧基或羥基(低碳數)烷基，其中，R₄ 與 R₅ 不同時為羥基與低碳數烷氧基；

R₁ 為飽和或不飽和之二價低碳數或中鏈脂系烴殘基，其係未經取代或經鹵素、烷基、羥基、側氧基、芳基或雜環基取代，且脂系烴中至少一個碳原子視需要經氧、氮或硫取代；且

R_a 為飽和或不飽和之低碳數或中鏈脂系烴殘基，其係未經取代或經鹵素、側氧基、羥基、低碳數烷基、低碳數烷氧基、低碳數烷酯基氧基、環(低碳數)烷基、環(低碳數)烷基氧基、芳基、芳基氧基、雜環基或雜環基-氧基取代；低碳數烷氧基；低碳數烷酯基氧基；環(低碳數)烷基；環(低碳數)烷基氧基；芳基；芳基氧基；雜環基；雜環基-氧基。

3. 一種於哺乳動物個體治療與粒線體功能障礙有關之病症之醫藥組成物，其包含如下通式(I)代表之前列腺素化合物

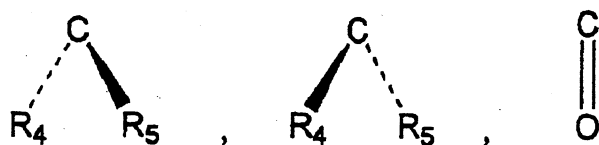


其中，L、M 與 N 為氫原子、羥基、鹵原子、低碳數烷基、羥基(低碳數)烷基、低碳數烷醯基氧基或側氧基，其中，L 與 M 中至少一者為非氫之基團，且該 5 員環可具有至少一個雙鍵；

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

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



或單鍵

其中， R_4 與 R_5 為氫、羥基、鹵素、低碳數烷基、低碳數烷氧基或羥基(低碳數)烷基，其中， R_4 與 R_5 不同時為羥基與低碳數烷氧基；

R_1 為飽和或不飽和之二價低碳數或中鏈脂系烴殘基，其係未經取代或經鹵素、烷基、羥基、側氧基、芳基或雜環基取代，且脂系烴中至少一個碳原子視需要經氧、氮或硫取代；且

Ra 為飽和或不飽和之低碳數或中鏈脂系烴殘基，其係未經取代或經鹵素、側氧基、羥基、低碳數烷基、低碳數烷氧基、低碳數烷醯基氧基、環(低碳數)烷基、環(低碳數)烷基氧基、芳基、芳基氧基、雜環基或雜環基-氧基取代；低碳數烷氧基；低碳數烷醯基氧基；環(低碳數)烷基；環(低碳數)烷基氧基；芳基；芳基氧基；雜環基；雜環基-氧基。

4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之組成物，其中，該前列腺素化合物為 16-單-或二鹵-前列腺素化合物。
5. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之組成物，其中，該前列腺素化合物為 15-酮基-前列腺素化合物。
6. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之組成物，其中，該前列腺素化合物為 13,14-二氫-16-單-或二鹵-前列腺素化合物。
7. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之組成物，其中，該前列腺素化合物為 13,14-二氫-15-酮基-前列腺素化合物。
8. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之組成物，其中，該前列腺素化合物為 13,14-二氫-15-酮基-16-單-或二鹵-前列腺素化合物。
9. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之組成物，其中，該前列腺素化合物為 13,14-二氫-16-單-或二氟-前列腺素化合物。
10. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之組成物，其中，

該前列腺素化合物為 15-酮基-16-單-或二氟-前列腺素化合物。

11.如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之組成物，其中，該前列腺素化合物為 13,14-二氫-15-酮基-16-單-或二氟-前列腺素化合物。

12.如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之組成物，其中，該前列腺素化合物為 13,14-二氫-16-單-或二鹵-前列腺素 E 化合物。

13.如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之組成物，其中，該前列腺素化合物為 15-酮基-16-單-或二鹵-前列腺素 E 化合物。

14.如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之組成物，其中，該前列腺素化合物為 13,14-二氫-15-酮基-16-單-或二鹵-前列腺素 E 化合物。

15.如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之組成物，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。

16.如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之組成物，其中，該前列腺素化合物為 13,14-二氫-15-酮基-前列腺素 E₁ 化合物。

17.如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之組成物，其中，該前列腺素化合物為 11-去氧-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。