



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I495471 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 08 月 11 日

(21)申請案號：099126213

(22)申請日：中華民國 93 (2004) 年 08 月 11 日

(51)Int. Cl. : A61K31/5575 (2006.01)

A61P17/14 (2006.01)

(30)優先權：2003/08/12 美國

60/494,121

(71)申請人：艾德克 上野股份有限公司 (日本) R-TECH UENO, LTD. (JP)
日本

(72)發明人：上野隆司 UENO, RYUJI (JP)；波部豪 HABE, TSUYOSHI (JP)；關田隆 SEKIDA, TAKASHI (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

(56)參考文獻：

US 3962218

US 6353014B1

審查人員：張子威

申請專利範圍項數：3 項 圖式數：0 共 31 頁

(54)名稱

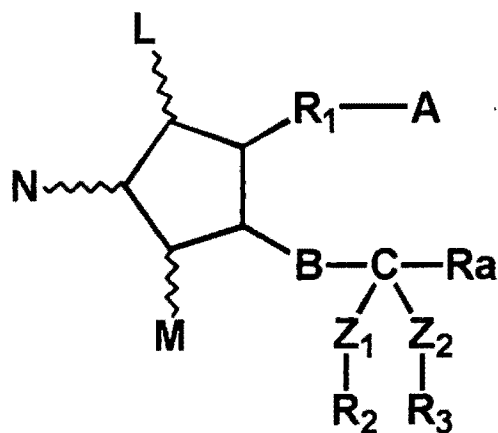
促進毛髮生長之組成物及方法

COMPOSITION AND METHOD FOR PROMOTING HAIR GROWTH

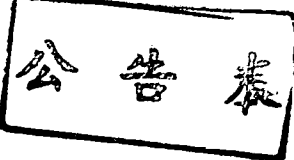
(57)摘要

本發明係提供促進哺乳動物毛髮生長之方法及組成物，該組成物包括在 15 位置處含有兩個雜原子之前列腺素化合物作為其有效成分。

The present invention provides a method and composition for promoting hair growth in a mammal which comprises a prostaglandin compound having two hetero atoms at the 15 position as an active ingredient thereof.



(I)



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：99126213

※申請日：97.8.11

※IPC 分類：

A61K 31/5575

2006.01

原申請案號：93124177

A61P 17/14

一、發明名稱：(中文/英文)

促進毛髮生長之組成物及方法

2006.01

COMPOSITION AND METHOD FOR PROMOTING HAIR GROWTH

二、中文發明摘要：

本發明係提供促進哺乳動物毛髮生長之方法及組成物，該組成物包括在 15 位置處含有兩個雜原子之前列腺素化合物作為其有效成分。

三、英文發明摘要：

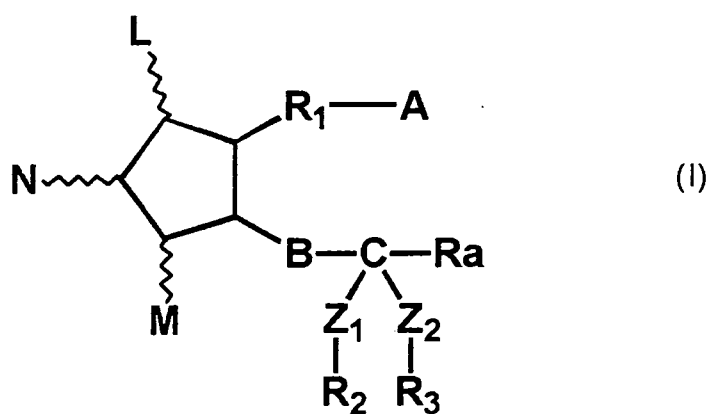
The present invention provides a method and composition for promoting hair growth in a mammal which comprises a prostaglandin compound having two hetero atoms at the 15 position as an active ingredient thereof.

四、指定代表圖：本案無圖式。

(一)本案指定代表圖為：第()圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

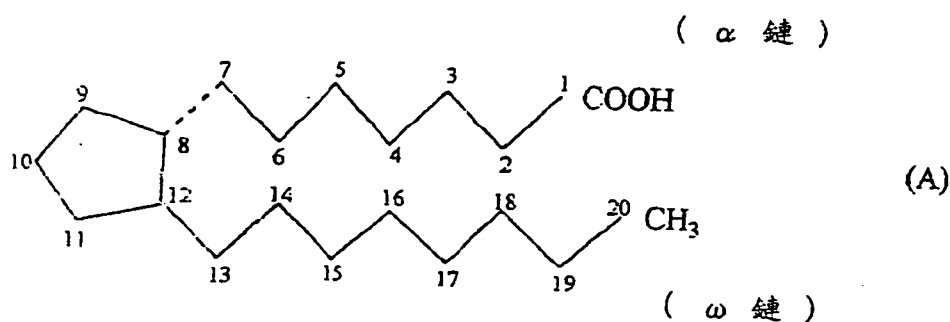
本發明係有關促進哺乳動物對象之毛髮生長的組成物及方法。

【先前技術】

毛髮脫落或禿髮可能起因於遺傳因子、老化、局部或全身性疾病或是用來緩和疾病，例如癌症的某些治療藥物。已提出能預防或減輕毛髮脫落及/或促進毛髮生長的各種製劑，例如含有能促進血液循環，強化毛根功能，使頭皮濕潤並抑制雄性激素作用的雌性激素者； 5α -還原酶抑制劑；或米諾地爾(minoxidil)，毛髮醣類(trichosaccharides)等作為主要成分。然而，該等製劑不能表現出令人滿意的毛髮生長促進效果，而部分則可能引起副作用的問題，如性功能障礙。

強烈希望能開發出具有優越效果而沒有副作用的毛髮生長促進劑。

前列腺素(後文稱為 PG(s))為有機羧酸類的成員，其包含在人類或其他哺乳動物的組織或器官中，而且展現出廣泛的生理活性。自然界所發現的 PGs(原 PGs)通常具有如式(A)所示的前列腺烷酸(prostanoic acid)骨架：



另一方面，原 PGs 的若干合成類似物具有變形骨架。原 PGs 係根據五員環部分體的結構而歸類為 PGAs、PGBs、PGCs、PGDs、PGEs、PGFs、PGGs、PGHs、PGIs 和 PGJs，並藉由位於碳鏈部分體之不飽和鍵的數目和位置而進一步歸類為下列三種：

下標 1：13, 14-不飽和-15-OH

下標 2：5, 6-和 13, 14-雙不飽和-15-OH

下標 3：5, 6-、13, 14-和 17, 18-三不飽和-15-OH。

再者，PGFs 係根據在 9-和 11-位置處的羥基組態而歸類為 α 型(羥基為 α -組態)與 β 型(羥基為 β -組態)。

在 15 位置處含有兩個雜原子的特定前列腺素化合物為該項技術已知。美國專利第 4, 088, 775 號係揭示特定 15-伸乙二氧基-前列腺烷酸。此外，美國專利第 4, 870, 104 號係揭示在 15-位置處可含有伸乙二氧亞甲基的 11 鹵代前列腺素及其作為抑制胃酸分泌劑的應用。再者，美國專利第 6, 353, 014 號係揭示 F 系列前列腺素的特定 15-縮酮類似物可用於治療高眼壓與青光眼。

彼等先前技術並沒有揭示也沒有啟發在 15 位置處含有兩個雜原子的前列腺素化合物可用於刺激毛髮生長。

【發明內容】

本發明之一目的係提供一種促進哺乳動物對象之毛髮生長的組成物。

本發明之另一目的係提供一種促進哺乳動物對象之毛髮生長的方法。

本發明之再一目的係提供一種對促進哺乳動物對象之毛髮生長有用的新穎化合物。

換言之，本發明係有關促進哺乳動物對象之毛髮生長的組成物，該組成物包括在 15 位置處含有兩個雜原子之前列腺素化合物作為其有效成分。

再者，本發明係有關促進哺乳動物對象之毛髮生長的方法，該方法包括對於其需要對象局部投與在 15 位置處含有兩個雜原子的前列腺素化合物。

此外，本發明係有關將 15 位置處含有兩個雜原子之前列腺素化合物用於製造促進哺乳動物對象之毛髮生長的組成物。

更進一步地說，本發明係有關在 15 位置處含有兩個雜原子的新穎前列腺素化合物。

【實施方式】

本文中所用的 PG 化合物之命名係以上式(A)所示之前列腺烷酸的編號系統為基礎。

式(A)表示 C-20 碳原子的基本骨架，但本發明不限於含有相同數目之碳原子者。在式(A)中，構成 PG 化合物之基本骨架的碳原子編號起始於羧酸(第 1 號)，將 α -鏈中的碳原子朝著五員環的方向編為 2 至 7 號，位於該環中者為 8 至 12 號，而位於 ω -鏈中者為 13 至 20 號。當 α -鏈中的碳原子數目減少時，從位置 2 開始依序刪除號碼；當 α -鏈中的碳原子數目增加時，化合物係命名為在位置 2 處含有取代羧基(C-1)之個別取代基的取代化合物。同樣地，當

ω -鏈中的碳原子數目減少時，從位置 20 開始依序刪除號碼；當 ω -鏈中的碳原子數目增加時，超出位置 20 的碳原子係命名為取代基。除另有規定外，否則化合物的立體化學與上式(A)相同。

一般而言，術語 PGD、PGE 和 PGF 每一個都代表在位置 9 及/或 11 處含有羥基的 PG 化合物，但是在本說明書中，這些術語也包括在位置 9 及/或 11 處含有羥基以外的取代基者。這類化合物係稱為 9-脫羥基-9-取代-PG 化合物或 11-脫羥基-11-取代-PG 化合物。含有氫取代羥基的 PG 化合物僅命名為 9-或 11-脫羥基-PG 化合物。

如上所述，PG 化合物的命名係以前列腺烷酸骨架為基礎。然而，在化合物具有與前列腺素相似部分結構的情況下，可使用“PG”之縮寫。因此， α -鏈由兩個碳原子所延長的 PG 化合物，即 α -鏈中含有 9 個碳原子者係命名為 2-脫羧基-2-(2-羧乙基)-PG 化合物。同樣地，在 α -鏈中含有 11 個碳原子的 PG 化合物係命名為 2-脫羧基-2-(4-羧丁基)-PG 化合物。再者， ω -鏈由兩個碳原子所延長的 PG 化合物，即 ω -鏈中含有 10 個碳原子者係命名為 20-乙基-PG 化合物。但這些化合物亦可根據 IUPAC 命名法命名。

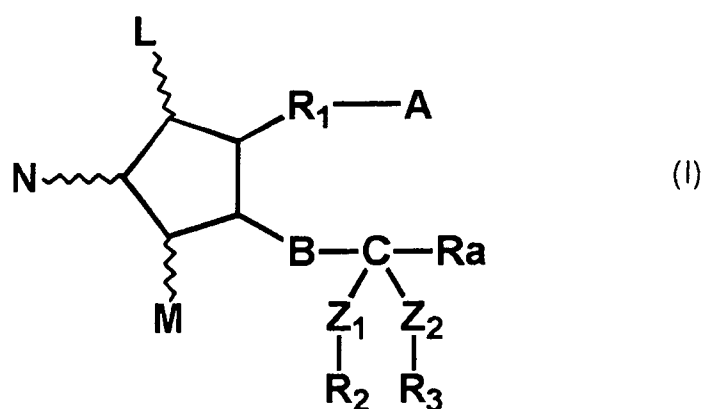
類似物(包括經取代之衍生物)或衍生物的實例包括 α -鏈末端之羧基已酯化的 PG 化合物； α -鏈已延長之化合物；其生理可容許鹽；在 2-3 位置處具有雙鍵或在位置 5-6 處具有三鍵之化合物，在位置 3、5、6、16、17、18、19 及/或 20 處含有取代基之化合物；以及在位置 9 及/或 11

處含有取代羥基之低級烷基或羥基(低級)烷基的化合物。

根據本發明，在位置 3、17、18 及/或 19 處的較佳取代基包括含有 1 至 4 個碳原子的烷基，特別是甲基和乙基。在位置 16 處的較佳取代基包括低級烷基例如甲基和乙基，羥基，鹵素原子例如氯和氟，與芳氧基例如三氟甲基苯氧基。在位置 17 處的較佳取代基包括低級烷基例如甲基和乙基，羥基，鹵素原子例如氯和氟，芳氧基例如三氟甲基苯氧基。在位置 20 處的較佳取代基包括飽和或不飽和低級烷基例如 C1-4 烷基，低級烷氧基例如 C1-4 烷氧基，與低級烷氧烷基例如 C1-4 烷氧基-C1-4 烷基。在位置 5 處的較佳取代基包括鹵素原子例如氯和氟。在位置 6 處的較佳取代基包括形成羰基的側氧基。在位置 9 及/或 11 處含有羥基、低級烷基或羥基(低級)烷基取代基的 PGs 之立體化學可為 α 、 β 或其混合物。

再者，上述類似物或衍生物可為在 ω -鏈末端處含有烷氧基、環烷基、環烷氧基、苯氧基或苯基的化合物，其中該鏈比原 PGs 短。

本發明中所用的較佳前列腺素化合物係由式(I)所表示：



式中 L、M 和 N 為氫、羥基、鹵素、低級烷基、羥基(低級)烷基、低級烷醯氧基或側氧基，其中 L 和 M 至少一個為氫以外的基，該五員環可具有至少一個雙鍵；

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

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

Z_1 和 Z_2 為氧、氮或硫，

R_2 和 R_3 為視需要經取代之低級烷基，該低級烷基視需要可連接在一起以形成低級伸烷基；

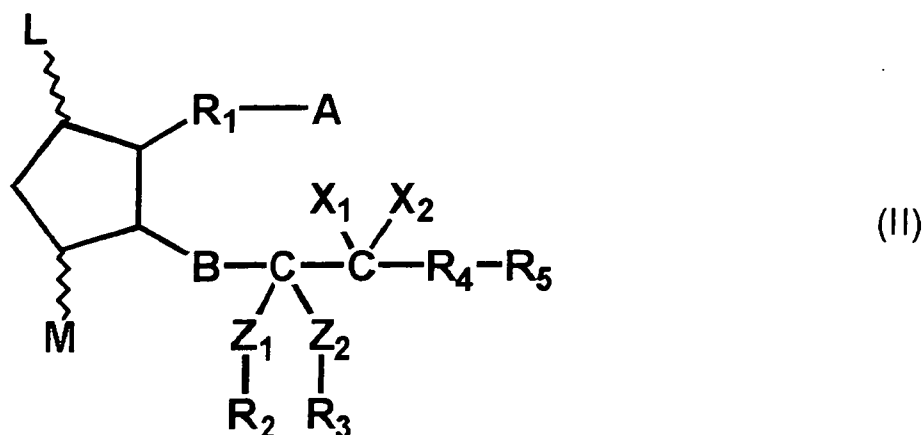
R_1 為飽和或不飽和二價低級或中級脂族烴殘基，該脂族烴殘基為未經取代或經鹵素、烷基、羥基、側氧基、芳基或雜環基取代者，而該脂族烴中至少一個碳原子視需要可經氧、氮或硫取代；及

R_a 為飽和或不飽和低級或中級脂族烴殘基，該脂族烴殘基為未經取代或經鹵素、側氧基、羥基、低級烷氧基、低級烷醯氧基、環(低級)烷基、環(低級)烷氧基、芳基、芳氧基、雜環基或雜環氧基取代者；低級烷氧基；低級烷醯氧基；環(低級)烷基；環(低級)烷氧基；芳基；芳氧基；

雜環基；雜環氧基。

本發明中所用的更佳前列腺素化合物係由式(II)所表

示：



式中 L 和 M 為氫、羥基、鹵素、低級烷基、羥基(低級)烷基、低級烷醯氧基或側氧基，其中 L 和 M 至少一個為氫以外的基，該五員環可具有一或多個雙鍵；

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

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

Z₁ 和 Z₂ 為氧、氮或硫，

R₂ 和 R₃ 為視需要經取代之低級烷基，該低級烷基視需要可連接在一起以形成低級伸烷基；

X₁ 和 X₂ 為氫、低級烷基或鹵素；

R₁ 為飽和或不飽和二價低級或中級脂族烴殘基，該脂族烴殘基為未經取代或經鹵素、烷基、羥基、側氧基、芳基或雜環基取代者，而該脂族烴中至少一個碳原子視需要可經氧、氮或硫取代；

R₄ 為單鍵或低級伸烷基；及

R_5 為低級烷基、低級烷氧基、低級烷醯氧基、環(低級)烷基、環(低級)烷氧基、芳基、芳氧基、雜環基或雜環氧基。

在上式中， R_1 和 R_a 之定義中的術語“不飽和”是意欲包括至少一或多個單獨、分離或連續存在於主鏈及/或側鏈之碳原子間的雙鍵及/或三鍵。根據常用命名法，介於兩個連續位置之間的不飽和鍵係藉由標示這兩個位置的較小數字來表示，而介於兩個末端位置之間的不飽和鍵係藉由標示該等位置之兩者來表示。

術語“低級或中級脂族烴”係指具有 1 至 14 個碳原子(對於側鏈而言，係以 1 至 3 個碳原子為較佳)及較佳為 1 至 10，特別是 1 至 8 個碳原子的直鏈或支鏈烴基。

術語“鹵素原子”包含氟、氯、溴和碘。

除另有規定外，否則本說明書全文中的術語“低級”是意欲包含具有 1 至 6 個碳原子的基團。

術語“低級烷基”係指含有 1 至 6 個碳原子的直鏈或支鏈飽和烴基，包括如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基和己基。

術語“低級伸烷基”係指含有 1 至 6 個碳原子的直鏈或支鏈二價飽和烴基，包括如亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸異丙基、伸丁基、伸異丁基、伸第三丁基、伸戊基和伸己基。

術語“低級烷氧基”係指低級烷基-O-之基團，其中低級烷基係如上述所定義者。

術語“羥基(低級)烷基”係指如上述所定義之低級烷基經至少一個羥基所取代者，例如羥甲基、1-羥乙基、2-羥乙基和1-甲基-1-羥乙基。

術語“低級烷醯氧基”係指由式 RCO-O- 所示之基團，其中 RCO- 為藉由氧化如上述所定義之低級烷基而形成的醯基，例如乙醯基。

術語“環(低級)烷基”係指藉由環化如上述所定義但是含有三個或更多個碳原子之低級烷基而形成的環狀基團，包括如環丙基、環丁基、環戊基和環己基。

術語“環(低級)烷氧基”係指環(低級)烷基-O-之基團，其中環(低級)烷基係如上述所定義者。

術語“芳基”可包括未經取代或經取代之芳族烴環(較佳為單環基團)，例如苯基、甲苯基、二甲苯基。取代基的實例為鹵素原子和鹵(低級)烷基，其中鹵素原子和低級烷基係如上述所定義者。

術語“芳氧基”係指由式 ArO- 所示之基團，其中 Ar 係如上述所定義之芳基。

術語“雜環基”可包括單至三環，較佳為單環雜環基，該雜環基為含有視需要經取代之碳原子且1至4個，較佳為1至3個選自氮原子、氧原子和硫原子之1或2種雜原子的5至14，較佳為5至10員環。雜環基的實例包括呋喃基、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、呋咕基、哌喃基、吡啶基、嗒吡基、嘧啶基、吡嗪基、2-吡咯啉基、吡咯啉基、2-咪

唑啉基、咪唑啉基、2-吡唑啉基、吡唑啉基、N-六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎福啉基、吲哚基、苯并噻吩基、喹啉基、異喹啉基、嘌呤基、喹唑啉基、呋唑基、吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并咪唑啉基、苯并噻唑基、啡噻嗪基。在此情況下的取代基實例包括鹵素與經鹵素取代之低級烷基，其中鹵素原子和低級烷基係如上所述。

術語“雜環氧基”意指由式 $\text{HcO}-$ 所示之基團，其中 Hc 係如上述之雜環基。

術語 A 的“官能衍生物”包括鹽類(較佳為醫藥可容許鹽類)、醚類、酯類和醯胺類。

適合的“醫藥可容許鹽類”包括習用非毒性鹽類，例如含無機鹼的鹽，如鹼金屬鹽(如鈉鹽和鉀鹽)，鹼土金屬鹽(如鈣鹽和鎂鹽)，銨鹽；或含有機鹼的鹽，例如胺鹽(如甲胺鹽、二甲胺鹽、環己胺鹽、苄胺鹽、六氫吡啶鹽、乙二胺鹽、乙醇胺鹽、二乙醇胺鹽、三乙醇胺鹽、參(羥甲基)胺基乙烷鹽、單甲基-單乙醇胺鹽、普魯卡因鹽和咖啡因鹽)，鹼性胺基酸鹽(如精胺酸鹽和離胺酸鹽)，四烷基銨鹽等。這些鹽類可藉由習知方法，例如由對應的酸和鹼或藉由鹽交換而製備。

醚的實例包括烷基醚類，例如低級烷基醚類，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、戊基醚和 1-環丙基乙基醚；與中級或高級烷基醚類，如辛基醚、二乙基己基醚、月桂基醚和鯨蠟基醚；不飽和醚類，如油基醚和亞油基醚；低級烯基醚類，如乙

烯基醚、烯丙基醚；低級炔基醚類，如乙炔基醚和丙炔基醚；羥基(低級)烷基醚類，如羥乙基醚和羥異丙基醚；低級烷氧基(低級)烷基醚類，如甲氧甲基醚和 1-甲氧乙基醚；視需要經取代之芳基醚類，如苯基醚、甲苯磺醯基醚、第三丁基苯基醚、柳基醚、3,4-二-甲氧苯基醚和苯甲醯胺基苯基醚；及芳基(低級)烷基醚類，如二苄醚、三苯甲基醚和二苯甲基醚。

酯的實例包括脂族酯，例如低級烷基酯類，如甲酯、乙酯、丙酯、異丙酯、丁酯、異丁酯、第三丁酯、戊酯和 1-環丙基乙酯；低級烯基酯類，如乙烯酯和烯丙酯；低級炔基酯類，如乙炔酯和丙炔酯；羥基(低級)烷基酯，如羥乙酯；低級烷氧基(低級)烷基酯類，如甲氧甲酯和 1-甲氧乙酯；與視需要經取代之芳基酯類，如苯酯、甲苯酯、第三丁基苯酯、柳基酯、3,4-二-甲氧苯酯和苯甲醯胺基苯酯；及芳基(低級)烷基酯，如苯甲酯、三苯甲基酯和二苯甲基酯。

A 的醯胺意指由式 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 所示之基團，式中每個 R' 和 R'' 為氫、低級烷基、芳基、烷基-或芳基-磺醯基、低級烯基和低級炔基，且包括例如低級烷基醯胺類，如甲醯胺、乙醯胺、二甲醯胺和二乙醯胺；芳基醯胺類，如醯替苯胺和醯替甲苯胺；及烷基-或芳基-磺醯胺類，如甲磺醯胺、乙磺醯胺和甲苯磺醯胺。

L 和 M 的較佳實例包括羥基和側氧基，特別是 M 和 L 為具有所謂 PGF 型之 5 員環結構的羥基。

A 的較佳實例為 $-\text{COOH}$ ，其醫藥可容許鹽、其酯或鹽胺。

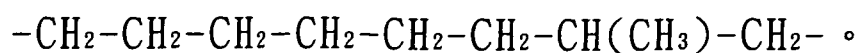
較佳的 B 為 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ，所謂的 13,14-二氫型。

X_1 和 X_2 的較佳實例為氟，所謂的 16,16-二氟型。

較佳的 R_1 為含有 1 至 10 個碳原子，較佳為 6 至 10 個碳原子的烴殘基。再者，脂族烴中的至少一個碳原子視需要可經氧、氮或硫取代。

R_1 的實例包括如下列基團：

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



較佳的 R_a 為含有 1 至 10 個碳原子，更佳為 1 至 8 個碳原子的烴。 R_a 可具有含一個碳原子的一或兩個側鏈。

較佳的 Z_1 和 Z_2 為氧。

R_2 和 R_3 較佳係連接在一起以形成 C_2 或 C_3 伸烷基。

上述式(I)和(II)中的環與 α -及/或 ω 鏈的組態可與原 PGs 者相同或相異。然而，本發明也包括具有原型組態之化合物與非原型組態之化合物的混合物。

在本發明中，任何異構物，如個別互變異構物，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用途。

根據本發明，包含如上述定義之前列腺素化合物作為有效成分的促進毛髮生長之組成物係施用至需要促進毛髮生長的哺乳動物對象。

本說明書和申請專利範圍中的術語“毛髮”包含哺乳動物對象上的任何毛髮，特別是人類對象，例如頭部上方，腋下，陰部，臉上(包括睫毛、眉毛、眼瞼、鬍、鬚鬚和鬍)，胸部，手臂和腿上的毛髮。

本說明書和申請專利範圍中的術語“促進毛髮生長”不僅包含促進毛髮生長而且還包含促進毛髮萌生及使毛髮變粗。如以下實施例所示，本發明之組成物除了促進毛髮生長之外還具有使生長中毛髮變粗的效果。

根據本發明，此組成物可以例如藥物、準藥(亦即日文中的醫藥部外品)或化粧品的形式提供。此組成物可局部施

用到希望毛髮生長處，如頭皮、臉、鬍鬚、頭、陰部、上唇、睫毛、眉毛和眼瞼的皮膚表面上以達到促進毛髮生長之目的。

本發明之組成物中前列腺素化合物的劑量可根據欲使用之化合物、對象的類型、年齡、欲施用此組成物的皮膚部位、毛髮脫落速度或期望效果、投藥量及治療期間而改變。雖然可依照需要選擇適當的濃度，但是在對於成人局部投與此組成物的典型情況下，含有 0.0000001%至 10%，較佳為 0.00001%至 5%，更佳為 0.0001%至 1%，特別是 0.001至 0.1%的有效成分之配方可以每天施用 1 至 6 次，較佳為 1 至 4 次。

本發明之組成物的劑量形式可為任何已知的局部可用形式。例如，但不限於其洗劑、補劑、乳劑、外用藥膏如擦劑和乳狀洗劑，外用半固態製劑如軟膏、糊劑、凝膠和噴霧劑。此組成物亦可配製成洗髮精或潤絲精。

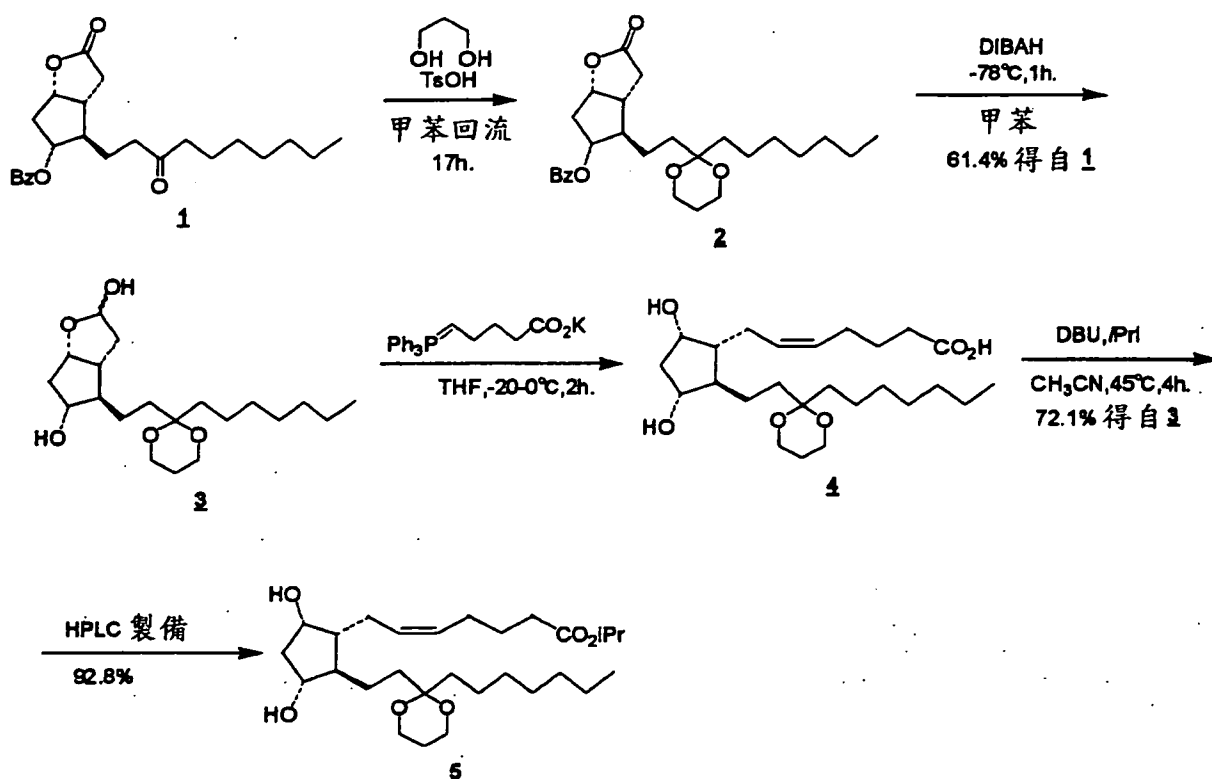
本發明之組成物可進一步包括生理可容許添加劑。該添加劑可包括與本發明之化合物一起使用的成分，如賦形劑、稀釋劑、填料、溶劑、潤滑劑、佐劑、黏合劑、崩解劑、乳化劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑、張力劑、緩衝劑、潤膚劑、防腐劑、抗氧化劑、矯正藥、調味料、著色劑，機能材料如環糊精和生物可降解聚合物，安定劑。此等添加劑可進一步溶於適當溶劑，如脂肪酸或其單、二或三甘油酯。此等添加劑為該項技術所熟知並且可選自藥劑學或化粧品之一般參考書中所述者。

本發明之組成物可進一步包含其他成分至不抵觸本發明之目的的程度。此組成物可用藉由添加如上述所定義之前列腺素化合物以製造所期望配方的習知方法製備。

本發明更深入的細節接下來參考試驗實施例，但該等實施例並不意圖用來限制本發明。

合成例 1

13, 14-二氫-15, 15-三亞甲二氧基-20-乙基-PGF_{2α}異丙酯
(5)



在化合物 1 (510.0 毫克 (mg), 1.273 毫莫耳 (mmol)) 溶於甲苯 (10.2 毫升 (ml)) 的溶液中，添加 1, 3-丙二醇 (0.92 (ml), 12.73 mmol) 及催化量的對甲苯磺酸，將此混合物在回流下加熱 17 小時。之後，使反應停止直到冷卻至室溫，用飽和碳酸氫鈉水溶液與飽和氯化鈉水溶液洗滌。有機相用硫酸鎂乾燥並且在減壓下蒸發。殘留物利用矽膠管

柱層析法(Merck 7734, 己烷: 乙酸乙酯 = 3: 2)純化得到化合物 2 (581.3mg)。

使化合物 2 (580.0mg, 1.265mmol) 溶於甲苯 (11.6ml) 的溶液冷卻至 -78°C , 將 1.5M 的 DIBAL (溶於甲苯, 2.95ml, 4.427mmol) 滴加至該溶液並將此混合物攪拌 1 小時, 接著將甲醇 (1.79ml) 滴加至所得混合物。將飽和羅雪鹽 (Rochelle salt) 水溶液 (100ml) 添加至其中並將此混合物劇烈攪拌 30 分鐘。所得混合物用乙酸乙酯萃取, 有機層用飽和鹽水洗滌, 用硫酸鎂乾燥並且在減壓下蒸發。殘留物利用矽膠管柱層析法(Merck 7734, 己烷: 乙酸乙酯 = 1: 9 至 0: 10) 純化得到化合物 3 (275.2mg, 得自 1 的產率為 61.4%)。

在溴化(4-羧丁基)三苯基磷 (1.346 克(g), 3.038mmol) 溶於 THF (6ml) 的懸浮液中, 添加在 0°C 下溶於 THF (6.07ml, 6.07mmol) 之 1M 的第三丁醇鉀。此反應在室溫下攪拌 1 小時, 然後冷卻至 -20°C 。將溶於 THF (7ml) 的化合物 3 (269.2mg, 0.7594mmol) 滴加至其中並且在 -20 至 0°C 下攪拌 2 小時。將冰冷水添加至此反應, THF 係藉由在減壓下蒸發的蒸發作用移除。在 0°C 的濃縮殘留物中, 滴加冰冷的 1N 鹽酸水溶液, 將溶液調整至 pH 4。

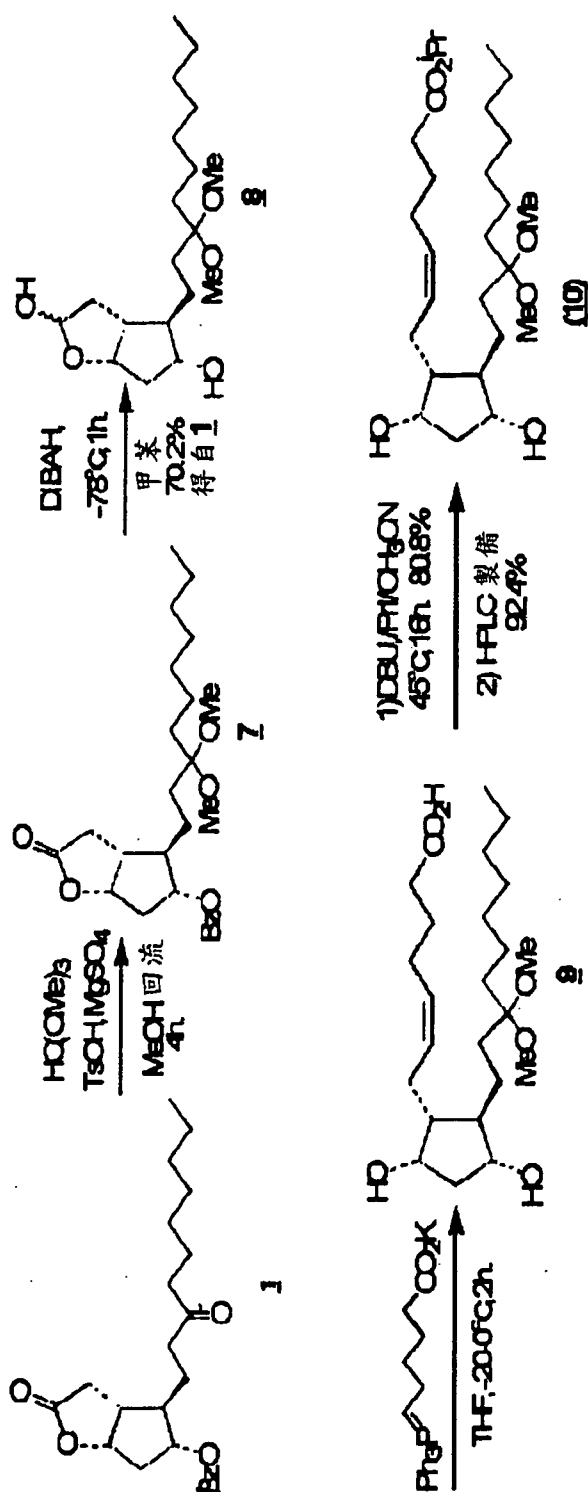
此溶液用乙酸乙酯萃取而有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌, 用硫酸鎂乾燥並且在減壓下蒸發。將醚添加至殘留物並且在室溫下攪拌 17 小時, 然後用鐵鋁酸四鈣(celite) 過濾。此過濾物在減壓下蒸發得到粗化合物 4。

將 DBU(0.45ml, 3.038mmol)、異丙基碘(0.30ml, 3.038 mmol)添加至溶於乙腈(7.6ml)的化合物 4(0.7594mmol), 並且在 45°C 下攪拌 4 小時。使反應混合物在減壓下蒸發。將水添加至殘留物並且用乙酸乙酯萃取。有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌, 用硫酸鎂乾燥並且在減壓下蒸發。殘留物利用矽膠管柱層析法(Merck 9385, 己烷: 乙酸乙酯=2:3)純化得到 727.2mg 的期望產物(得自 3 的產率為 72.1%)。以此方式所得到的化合物 4 (羧酸, 259.0mg)係藉由分離 HPLC 進一步純化得到化合物 5(異丙酯, 240.3mg, HPLC 純化產率為 92.8%)。

化合物 5 的 $^1\text{H-NMR}$ 光譜(200MHz, CDCl_3): δ 5.57-5.14(2H, m), 5.01(1H, sept, $J=6.2\text{Hz}$), 4.17(1H, bs), 3.97(1H, bs), 4.00-3.78(4H, m), 2.76(1H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 2.29(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.44-2.06(5H, m,), 1.88(2H, bt,), 1.93-1.18(22H, m), 1.23(6H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 0.89(3H, t, $J=6.8\text{Hz}$)

合成例 2

13,14-二氫-15,15-二甲氧基-20-乙基-PGF $_2\alpha$ 異丙酯(10)



在化合物 1 (797.8mg, 2.002mmol) 溶於甲醇 (2.4ml) 的溶液中，添加催化量的對甲苯硫酸、原甲酸甲酯 (2.19ml, 20.02mmol) 和無水硫酸鎂 (1.20g, 10.01mmol)，並且在回流下加熱 4 小時。使反應冷卻並添加碳酸氫鈉，用鐵鋁酸四鈣過濾。此過濾物在減壓下蒸發而殘留物利用矽膠管柱

層析法(Merck 7734g, 己烷: 乙酸乙酯 = 3: 2)純化得到化合物 7 (884.3mg, 產率為 98.9%)。

使化合物 7 (767.5mg, 1.719mmol) 溶於甲苯 (15.4ml) 的溶液冷卻至 -78°C , 將 1.5M 的 DIBALH (溶於甲苯, 4.0ml, 6.016mmol) 滴加至該溶液並將此混合物攪拌 1 小時, 接著將甲醇滴加至該反應, 使該反應加熱至室溫。將飽和羅雪鹽水溶液 (150ml) 添加至其中並將此混合物劇烈攪拌 30 分鐘。所得混合物用乙酸乙酯萃取, 有機層用飽和鹽水洗滌, 用硫酸鎂乾燥並且在減壓下蒸發。殘留物利用矽膠管柱層析法(Merck 9385, 己烷: 乙酸乙酯 = 1: 9)純化得到化合物 8 (415.8mg, 產率為 70.2%)。

在溴化(4-羧丁基)三苯基磷 (1.250g, 2.819mmol) 溶於 THF 的懸浮液中, 添加在 0°C 下溶於 THF (5.64ml, 5.64mmol) 之 1M 的第三丁醇鉀。此反應在室溫下攪拌 1 小時, 然後冷卻至 -20°C 。將溶於 THF (4ml) 的化合物 8 (242.8mg, 0.7048mmol) 滴加至其中並且在 -20 至 0°C 下攪拌 2 小時。將冰冷水添加至此反應, THF 係藉由減壓下的蒸發作用移除。在 0°C 的殘留物中, 滴加冰冷的 1N 鹽酸水溶液, 將溶液調整至 pH 5。此溶液用乙酸乙酯萃取而有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌, 用硫酸鎂乾燥並且在減壓下蒸發。將醚添加至殘留物並且在室溫下攪拌 17 小時, 然後用鐵鋁酸四鈣過濾。此過濾物在減壓下蒸發得到粗化合物 9 (羧酸)。

在化合物 9 (0.7048mmol) 溶於乙腈 (7ml) 的溶液中, 添加 DBU (0.42ml, 2.819mmol)、異丙基碘 (0.28ml, 2.819mmol)

並將此混合物在 45°C 下攪拌 16 小時。使反應混合物在減壓下蒸發。將水添加至殘留物並且用乙酸乙酯萃取。有機層用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用硫酸鎂乾燥並且在減壓下蒸發。殘留物利用矽膠管柱(Merck 9385, 己烷: 乙酸乙酯 = 1: 2)純化得到化合物 10(268.0mg, 得自 8 的產率為 80.8%)。

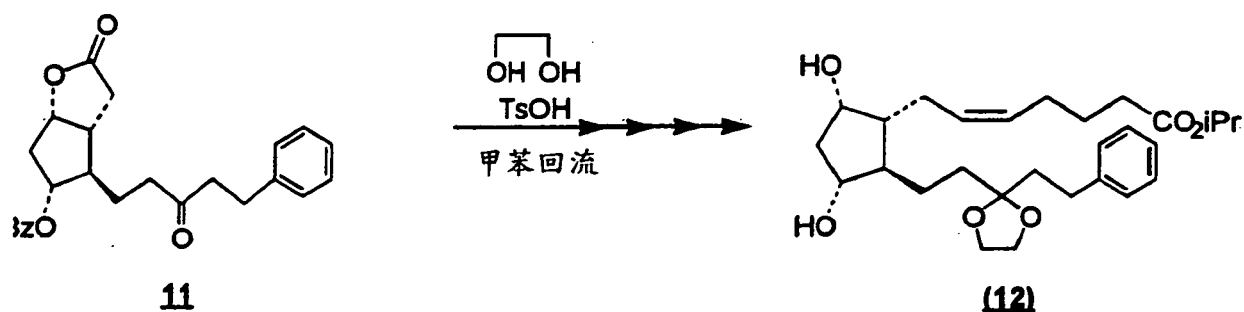
如上所得到的化合物 10(總計為 370 mg)係藉由分離 HPLC 進一步純化得到純化合物 10(341.9mg, HPLC 純化產率為 92.4%)。

化合物 10 的 $^1\text{H-NMR}$ 光譜(200MHz, CDCl_3): δ 5.54-5.13(2H, m), 5.00(1H, sept, $J=6.2\text{Hz}$), 4.18(1H, bs), 3.95(1H, bs), 3.16(6H, s), 2.66(1H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 2.29(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.48-2.06(5H, m), 1.89(2H, bt), 1.79-1.17(20H, m), 1.23(6H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 0.89(3H, t, $J=6.8\text{Hz}$)

合成例 3

13,14-二氫-15,15-伸乙二氧基-17-苯基-18,19,20-三去甲-PGF_{2 α} 異丙酯(12)

化合物 12 係使用與合成例 1 相同的方法由化合物 11 製備。



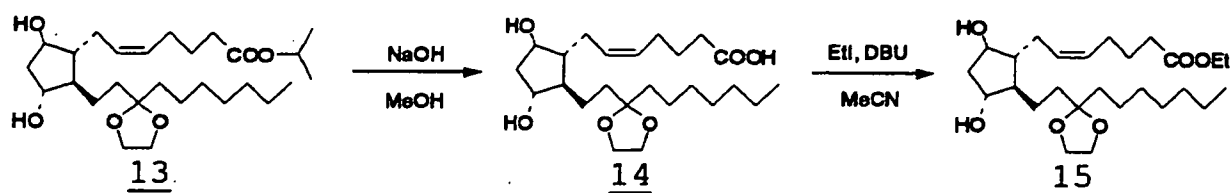
化合物 11 的 $^1\text{H-NMR}$ 光譜(200MHz, CDCl_3): δ 8.04-7.93(2H,

m), 7.63-7.38(3H, m), 7.35-7.11(5H, m), 5.21-5.03(2H, m), 2.98-2.24(11H, m), 2.12-1.98(1H, m), 1.80-1.50 (2H, m)

化合物 12 的 ^1H -NMR 光譜 (200MHz, CDCl_3): δ 7.35-7.12(5H, m), 5.56-5.35(2H, m), 5.00(1H, sept, $J=6.2\text{Hz}$), 4.15 (1H, bs), 3.96(4H, s), 3.92(1H, bs), 3.18(1H, bd), 2.86(1H, bd), 2.75-2.63(2H, m), 2.28(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.46-1.15(17H, m), 1.22(6H, d, $J=6.2\text{Hz}$)

合成例 4

13, 14-二氫-15, 15-伸乙二氧基-20-乙基-PGF $_{2\alpha}$ 乙酯 (15)



在化合物 13 (9.18 g, 19.59mmol) 溶於甲醇 (91.8 ml) 的溶液中，於 0°C 下添加 8N 的氫氧化鈉水溶液 (24.49 ml)。將此反應混合物在室溫下攪拌 3 小時，然後在 0°C 下用 6N 的鹽酸酸化。此混合物用乙酸乙酯 (100 ml+50 ml) 萃取。有機層用飽和氯化鈉水溶液 (100 ml $\times$ 2) 洗滌，經由無水硫酸鎂乾燥。將此萃取物在減壓下蒸發得到油狀粗酸 14。

在粗酸 14 和 1, 8-二吡雙環 [5.4.0] 十一-7-烯 (11.72 ml) 溶於乙腈 (60 ml) 的溶液中，於 0°C 下滴加乙基碘 (6.27 ml)。將此反應混合物在 45°C 下攪拌 17 小時，然後冷卻至室溫，並加以蒸發。在殘留物中添加水 (100 ml)。用乙酸乙酯 (100 ml $\times$ 2) 萃取混合物。有機層用 0.1N 的鹽酸、飽和

碳酸氫鈉水溶液(100 ml)及飽和氯化鈉水溶液(100 ml)洗滌。萃取物經由無水硫酸鎂乾燥並使其蒸發。殘留物係藉由矽膠管柱層析法(Merck 7734, 220g, 己烷: 乙酸乙酯=2:3->BW-300, 210g, 己烷: 2-丙醇=6:1)純化兩次得到無色油狀的乙酯 15(8.60 g, 18.92 mmol, 96.6%得自 13)。化合物 15 的 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz 於 CDCl_3 中, TMS=0ppm): δ 5.58-5.29(2H, m), 4.15(1H, brs), 4.13(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 3.97(1H, brs), 3.94(4H, s), 2.80-2.70(1H, br), 2.49-2.36(1H, m), 2.32(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.36-2.15(4H, m), 1.90-1.83(2H, m), 1.83-1.12(20H, m), 1.26(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 0.88(3H, t, $J=6.5\text{Hz}$)

實施例 1

使用八週大的雄性 C3H/HeN 小鼠。背上的毛髮係藉由電剪修剪, 以便盡量除去修剪部位中的毛髮。修剪之後三天, 選擇沒有可見傷痕的小鼠用於此研究。每組由 3 隻動物組成。在分組之後, 使這些組分別住在鋁籠裡(3 隻動物/籠, 180 mm W $\times$ 300 mm D $\times$ 130 mm H; Nippon Cage, Ltd., Japan)。

使每個試驗化合物溶於 70%(w/w)的含水酒精中。除了星期六和星期日之外, 試驗化合物的每劑配方係每天一次(每隻小鼠 100 μL)局部均勻地施用至修剪的背部皮膚部位(大約 2 $\times$ 4cm)達 30 天。對照組係以相同的方法接受等量的載劑。

在開始治療之後的 14、16、18、21、23、25、28 和

[5]

30 天進行毛髮生長的巨觀觀測。毛髮生長係根據以下等級評分：

- 觀測到沒有毛髮生長
- ± 毛髮生長 ≤ 10% 的修剪面積
- +
- ++ 毛髮生長為 40 至 80% 的修剪面積
- +++ 毛髮生長 ≥ 80% 的修剪面積

結果示於表 1。在載劑治療的對照組中，於治療期間觀測到沒有毛髮生長。在 0.01% 和 0.1% 之化合物 A 的治療組中，係注意到與劑量有關的毛髮生長，用 0.1% 之化合物 A 治療的所有動物在 28 和 30 天的治療下顯示出歸類為最高得分 (+++) 的毛髮生長。在 0.1% 之化合物 B 的治療組中，於治療期結束時，3 隻動物其中 2 隻的毛髮生長得分為 +++ 而剩下的動物為 ++。在 0.1% 之化合物 C 的治療組中，觀測到 3 隻動物其中 1 隻有毛髮生長。在 0.1% 之化合物 D 的治療組中，觀測到 3 隻動物其中 2 隻有毛髮生長。

表 1. 局部施用化合物 A、B、C 和 D 對於 C3H/HeN 小鼠之毛髮生長的影响

組別	動物編號	毛髮生長得分							
		治療天數							
		14	16	18	21	23	25	28	30
對照組 (載劑)	0101	-	-	-	-	-	-	-	-
	0102	-	-	-	-	-	-	-	-
	0103	-	-	-	-	-	-	-	-
化合物 A 0.1%	0301	-	±	±	+	++	+++	+++	+++
	0302	-	-	±	±	++	++	+++	+++
	0303	-	±	±	±	++	++	+++	+++
化合物 A 0.01%	0201	-	-	-	-	-	-	±	±
	0202	-	-	-	-	-	+	+	+
	0203	-	-	±	±	±	+	++	++
化合物 B 0.1%	0501	-	-	±	±	+	++	++	++
	0502	-	-	-	±	+	+	++	+++
	0503	-	-	-	±	+	++	++	+++
化合物 C 0.1%	0701	-	-	-	-	-	-	-	-
	0702	-	-	±	±	±	+	+	+
	0703	-	-	-	-	-	-	-	-
化合物 D 0.1%	0901	-	-	-	-	-	-	-	-
	0902	-	±	±	+	+	+	++	++
	0903	-	-	-	-	-	-	±	±

化合物 A：13,14-二氫-15,15-伸乙二氧基-20-乙基-PGF_{2α}異丙酯

化合物 B：13,14-二氫-15,15-伸乙二氧基-17-苯基-18,19,20-trinor-PGF_{2α}異丙酯

化合物 C：13,14-二氫-15,15-三亞甲二氧基-20-乙基-PGF_{2α}異丙

[S]

酯

化合物 D：13, 14-二氫-15, 15-二甲氧基-20-乙基-PGF_{2α} 異丙酯

實施例 2

使用八週大的雄性 C3H/HeN 小鼠。背上的毛髮係藉由電剪修剪，以便盡量除去修剪部位中的毛髮。修剪之後三天，選擇沒有可見傷痕的小鼠用於此研究。每組由 3 隻動物組成。在分組之後，使這些組分別住在鋁籠裡(3 隻動物/籠，180 mm W×300 mm D x 130 mm H；Nippon Cage, Ltd., Japan)。

使試驗化合物溶於 75%的含水酒精中。除了星期六和星期日之外，試驗化合物(化合物 E)的配方係每天一次(每隻小鼠 100 微升(μ L))局部均勻地施用至修剪的背部皮膚部位(大約 2×4cm)達 23 天。對照組係以相同的方法接受等量的載劑。

在開始治療之後的 14、16、18、21 和 23 天進行毛髮生長的巨觀觀測。毛髮生長係根據如上所示的等級評分。結果示於表 2。在 0.1%之化合物 E 的治療組中，觀測到 3 隻動物中的 3 隻有毛髮生長。

表 2. 局部施用化合物 E 對於 C3H/HeN 小鼠之毛髮生長的影響

組別	動物編號	毛髮生長得分				
		治療天數				
		14	16	18	21	23
對照組 (載劑)	0101	-	-	-	-	-
	0102	-	-	-	-	-
	0103	-	-	-	-	-
化合物 E 0.1%	0201	-	-	±	±	+
	0202	-	-	±	++	++
	0203	-	-	-	+	++

化合物 E：13,14-二氫-15,15-伸乙二氧基-20-乙基-PGF_{2α} 乙酯

實施例 3

在實施例 1 所進行的治療開始之後的 31 天，個別收集治療部位中已生長的毛髮與未治療部位(亦即未修剪部位)中的毛髮。拍攝所收集毛髮的放大顯微照片。測量隨機選取之每十根毛髮的粗細並計算平均值。

結果示於表 3。此結果顯示用本發明之特定前列腺素治療所生長的毛髮比未治療部位的粗。

表 3. 局部施用化合物 A 和 B 對於 C3H/HeN 小鼠之已生長毛髮粗細的影響

毛髮組別	n	毛髮粗細，微米(μm) 平均值 $\pm$ SE
對照部位	3	27.8 $\pm$ 2.6
0.1%之化合物 A 的治療部位	3	34.1 $\pm$ 1.6
對照部位	3	29.3 $\pm$ 1.0
0.1%之化合物 B 的治療部位	3	33.3 $\pm$ 0.7

● 【圖式簡單說明】

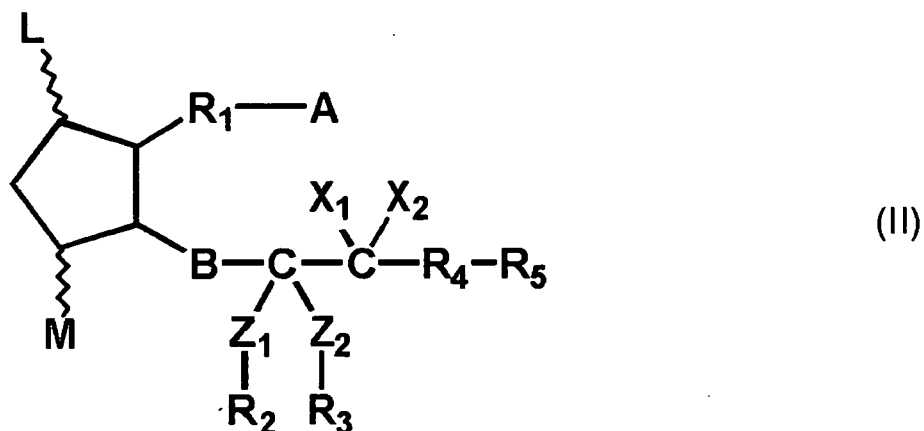
無。

● 【主要元件符號說明】

無。

七、申請專利範圍：

1. 一種式(II)所示之化合物：



式中 L 和 M 為羥基；

A 為 -COOH 或其鹽、或其 C₁₋₆ 烷基酯；

B 為 -CH₂-CH₂-；

Z₁ 和 Z₂ 為氧；

R₂ 和 R₃ 為 C₁₋₆ 烷基，該 C₁₋₆ 烷基視需要連接在一起以形成 C₃₋₆ 伸烷基；

R₁ 為飽和或不飽和二價 C₆ 脂族烴殘基；及

X₁ 和 X₂ 為氫、C₁₋₆ 烷基或鹵素；

R₄ 為單鍵；及

R₅ 為 C₆ 烷基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中，該化合物為 13,14-二氫-15,15-三亞甲二氧基-20-乙基-PGF_{2α} 異丙酯。
3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中，該化合物為 13,14-二氫-15,15-二甲氧基-20-乙基-PGF_{2α} 異丙酯。