



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201247615 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：101113907

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 04 月 19 日

(51)Int. Cl.：

C07C405/00 (2006.01)

C07D311/94 (2006.01)

A61K31/5575 (2006.01)

A61K31/558 (2006.01)

A61P37/02 (2006.01)

A61P1/04 (2006.01)

(30)優先權：2011/04/19 美國

61/476,992

2011/05/24 美國

61/489,516

2011/09/21 美國

61/537,305

2011/10/18 美國

61/548,458

(71)申請人：蘇坎波公司 (瑞士) SUCAMPO AG (CH)

瑞士

(72)發明人：上野隆司 UENO, RYUJI (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：1 共 43 頁

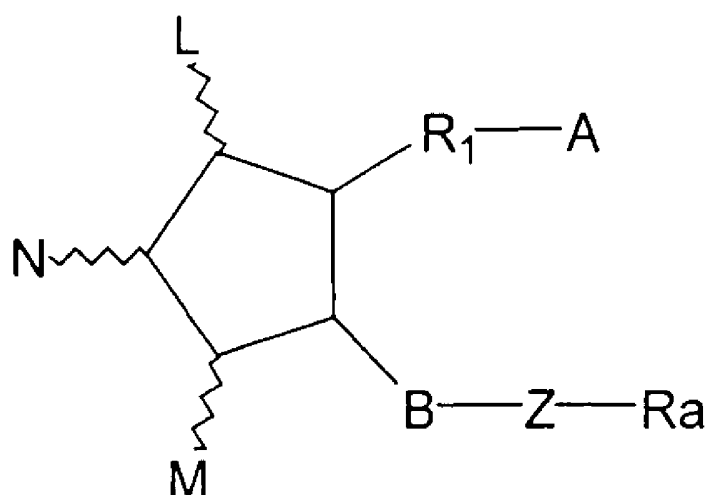
(54)名稱

細胞激素活性的調變方法

METHOD FOR MODULATING CYTOKINE ACTIVITY

(57)摘要

本發明係關於使用脂肪酸衍生物製造用於調變細胞激素活性、免疫調變或治療食道炎之藥物。本發明亦關於包括脂肪酸衍生物之組成物，其係用於調變細胞激素活性、免疫調變或治療食道炎。



(I)



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201247615 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：101113907

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 04 月 19 日

(51)Int. Cl.：

C07C405/00 (2006.01)

C07D311/94 (2006.01)

A61K31/5575 (2006.01)

A61K31/558 (2006.01)

A61P37/02 (2006.01)

A61P1/04 (2006.01)

(30)優先權：2011/04/19 美國

61/476,992

2011/05/24 美國

61/489,516

2011/09/21 美國

61/537,305

2011/10/18 美國

61/548,458

(71)申請人：蘇坎波公司 (瑞士) SUCAMPO AG (CH)

瑞士

(72)發明人：上野隆司 UENO, RYUJI (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：1 共 43 頁

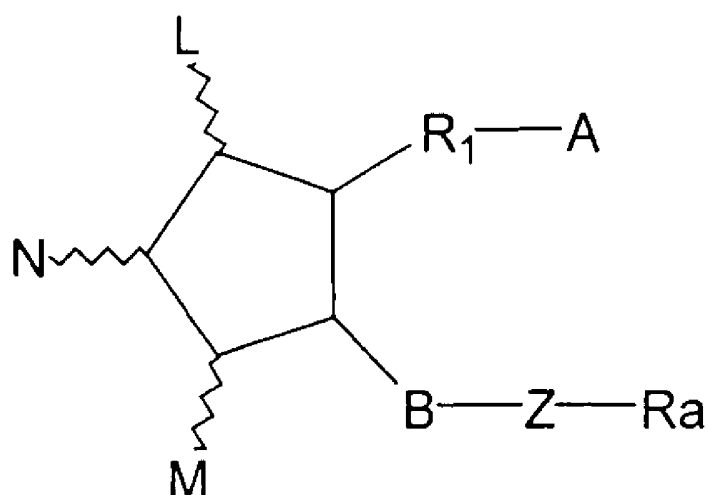
(54)名稱

細胞激素活性的調變方法

METHOD FOR MODULATING CYTOKINE ACTIVITY

(57)摘要

本發明係關於使用脂肪酸衍生物製造用於調變細胞激素活性、免疫調變或治療食道炎之藥物。本發明亦關於包括脂肪酸衍生物之組成物，其係用於調變細胞激素活性、免疫調變或治療食道炎。



(I)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於細胞激素活性的調變方法。本發明亦關於免疫調變之方法。

【先前技術】

細胞激素及趨化激素係細胞經活性化所分泌出之蛋白質，此等激素調控生物體中多種細胞之存活、增殖、分化和功能。此等在細胞通訊上及體內恆定或生物防禦性之反應的調控上具重要性。細胞激素係經由各種不同類型之細胞(諸如 T 細胞)所產生之一般種類的信號分子，此種細胞激素主導免疫反應，而趨化激素係細胞激素之特別類型，此種趨化激素主導白血球移動至受感染或受破壞之組織。細胞激素及趨化激素皆使用化學信號誘導其他細胞中的變化，但後者特定為造成細胞移動。

細胞激素包括例如包含超過 30 種類型之介白素(IL) 諸如 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-2、-3、-4、-5、-6、-7、-8、-9、-10、-11 至 -37；干擾素(IFN)諸如 IFN- α 、IFN- β 及 IFN- γ ；腫瘤壞死因子(TNF)諸如 TNF- α 及 TNF- β ；轉變生長因子 (TGF)諸如 TGF- α 及 TGF- β ；群落刺激因子(CSF) 諸如顆粒細胞群落刺激因子(G-CSF)、顆粒細胞巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF)、巨噬細胞群落刺激因子(M-CSF)、紅血球生成素(EPO)、幹細胞因子(SCF)及單核細胞趨化及活化因子(MCAF)；生長因子(GF)諸如表皮生長因子(EGF)、纖維母細胞生長因子(FGF)、類胰島素生長因子(IGF)、神

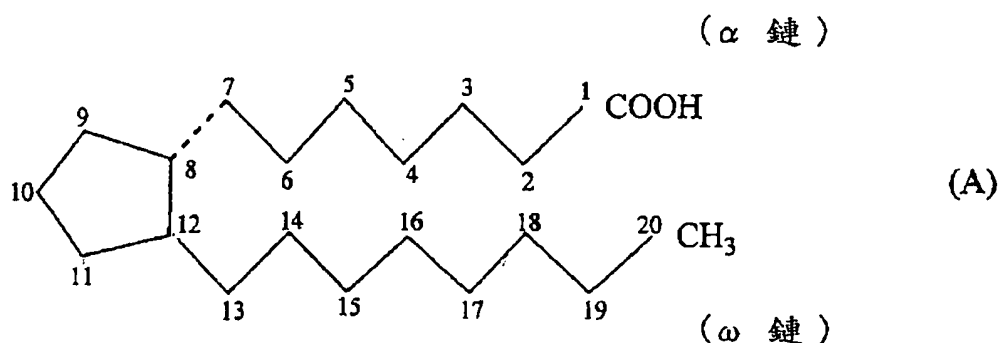
經生長因子(NGF)、腦源神經營養因子(BDNF)、血小板衍生長因子(PDGF)、血管內皮細胞生長因子(VEGF)、肝細胞生長因子(HGF)、角質細胞生長因子(KGF)、血小板生成素(TPO)及骨形成蛋白(BMP)；及其他多肽類因子包含 LIF、kit 配體(KL)、MPO(骨髓過氧化酵素)及 CRP(C-反應蛋白)；COX(環氧化酵素)諸如 COX-1、COX-2 及 COX-3、NOS(一氧化氮合成酵素)諸如 NOS-1、NOS-2 及 NOS-3；SOCS(細胞激素信號抑制因子)諸如 CIS、SOCS-1、-2、-3、-4、-5、-6 及 -7 等等。

趨化激素有兩種主要類別，CXC 及 CC。CXC 趨化激素，諸如嗜中性白血球激活蛋白-2(NAP-2)及黑色素瘤生長刺激活性蛋白(MGSA)主要趨化嗜中性球及 T 淋巴球，而 CC 趨化激素則趨化其他細胞類型中之巨噬細胞、T 淋巴球、嗜伊紅血球、嗜中性球、樹狀細胞及嗜鹼細胞，CC 趨化激素諸如 RANTES、包含 MIP-1 α 及 MIP-1 β 之巨噬細胞發炎性蛋白(MIP)、角質化細胞衍生趨化激素(KC)、單核細胞趨化蛋白(MCP-1、MCP-2、MCP-3、MCP-4 及 MCP-5)及嗜酸性顆粒細胞趨化因子(-1 及 -2)。亦存在淋巴細胞趨化因子-1、淋巴細胞趨化因子-2(皆為 C 趨化激素)及神經趨化蛋白(fractalkine)(CX3C 趨化激素)之趨化激素，其等不屬於任何一種主要趨化激素亞族。

雖然已更瞭解此等信號傳遞途徑之活化，但是對此等途徑之調控仍所知有限，包括使用負或正回饋迴路。重要的是，一旦細胞開始對刺激作出反應，關鍵性的是調控反

應的強度和反應之持續期間及關閉信號傳送。同樣較佳的是隨情況需要全身地或甚至局部地增加反應強度。

脂肪酸衍生物係有機羧酸類的成員，包含於人類或其他哺乳類之組織或器官中，且展現範圍廣泛之生理活性。一些在自然界中發現的脂肪酸衍生物一般具有式(A)所示之前列腺酸骨架：



另一方面，有些合成前列腺素(PG)類似物具有修改的骨架。初級 PG 類根據 5-員環部分之結構分類為 PGA 類、PGB 類、PGC 類、PGD 類、PGE 類、PGF 類、PGG 類、PGH 類、PGI 類及 PGJ 類，且進一步根據碳鏈部分不飽和鍵之數目及位置分成下列三類型：

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。

另外，根據 9-位置之羥基組態，將 PGF 類分類為 α 類型(羥基為 α -形態)及 β 類型(羥基為 β -形態)。

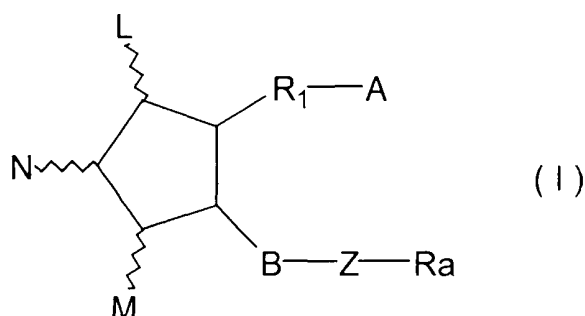
已知 PG 類具有藥理上及生理上之活性，例如，血管擴張、發炎作用、血小板凝集、刺激子宮肌肉、刺激腸道肌肉、抗潰瘍作用等。

前列酮類(Prostones)係脂肪酸衍生物其為經由初級PG 類代謝期間的酵素反應而自然產生之已知物質且具有一些治療效果，前列酮類在前列腺酸骨架之位置 15 具有一個側氧基(15-酮型)及在位置 13 與 14 間具有一個單鍵且在位置 15 具有一個側氧基(13, 14 二氫-15-酮型)。前列酮類已揭露於 USP Nos. 5, 073, 569、5, 534, 547、5, 225, 439、5, 166, 174、5, 428, 062、5, 380, 709、5, 886, 034、6, 265, 440、5, 106, 869、5, 221, 763、5, 591, 887、5, 770, 759 及 5, 739, 161，此等參考文獻之內容係以引用之方式併入本文中。

然而，並不明瞭脂肪酸衍生物如何作用於細胞激素活性及其表現。

【發明內容】

本發明係關於哺乳類個體中細胞激素活性的調變方法，其包括將有效量之式(I)表示之脂肪酸衍生物給藥予有需要之個體：

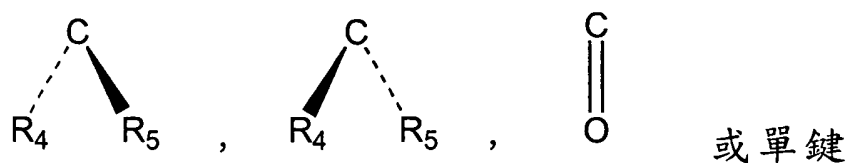


其中，L、M 及 N 為氫、羥基、鹵素、低碳數烷基、羥基(低碳數)烷基、低碳數烷醯氧基或側氧基，其中，L 與 M 中至少一個為氫以外之基團，及 5-員環可具有至少一個雙鍵；

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、低碳數烷基、低碳數烷氧基或羥基(低碳數)烷基，其中， R_4 及 R_5 不同時為羥基及低碳數烷氧基；

R_1 為飽和或不飽和之二價低碳數或中碳數脂族烴殘基，其係未經取代或經鹵素、低碳數烷基、羥基、側氧基、芳基或雜環基取代，以及脂族烴中至少一個碳原子視需要可經氧、氮或硫取代；以及

R_a 為：飽和或不飽和之低碳數或中碳數脂族烴殘基，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、低碳數烷醯氧基、環(低碳數)烷基、環(低碳數)烷氧基、芳基、芳氧基、雜環基或雜環氧基取代；低碳數烷氧基；低碳數烷醯氧基；環(低碳數)烷基；環(低碳數)烷氧基；芳基；芳氧基；雜環基；雜環氧基，且脂族烴中至少一個碳原子視需要可經氧、氮或硫取代。

本發明亦關於哺乳類個體免疫調變之方法，其包括將有效量之式(I)表示的脂肪酸衍生物給藥予有需要之個體。

本發明另外關於治療哺乳類個體食道炎之方法，其包括將有效量之式(I)表示的脂肪酸衍生物給藥予有需要之個體。

本發明另外關於用在調變細胞激素活性、免疫調變或治療食道炎之醫藥組成物或組成物，其係包括有效量之式(I)表示的脂肪酸衍生物。

本發明另外關於將式(I)表示的脂肪酸衍生物用於製造調變細胞激素活性、免疫調變或治療食道炎之藥物。

本發明另外關於將式(I)表示的脂肪酸衍生物用於調變細胞激素活性、免疫調變或治療食道炎。

於一具體例中，本發明所提供之調變細胞激素活性或免疫調變，因得自免疫調變之助益而有用於治療細胞激素介導性疾病或症狀。

【實施方式】

本文所使用之脂肪酸衍生物之命名法係根據上述式(A)表示之前列腺酸之編號系統。

式(A)顯示 C-20 脂肪酸衍生物之基本骨架，但本發明不限於該等具有相同碳原子數目者。式(A)中，構成脂肪酸衍生物基本骨架的碳原子編號自羧酸開始(編號為 1)，及 α -鏈中的碳原子向 5-員環方向編號為 2 至 7，該等在環中者為 8 至 12，及該等在 ω -鏈中者為 13 至 20。當 α -鏈中的碳原子數目減少時，號碼依序自位置 2 開始刪除；以及當 α -鏈中的碳原子數目增加時，化合物以在位置 2 具有置換羧基(C-1)之分別取代基的取代化合物命名。類似地，當

ω -鏈中的碳原子數目減少時，號碼依序自位置 20 開始刪除；以及當 ω -鏈中的碳原子數目增加時，位置 21 或較後之碳原子則命名為在位置 20 之取代基。除非另有說明否則化合物的立體構型與上述式(A)相同。

一般來說，各 PGD、PGE 及 PGF 表示在位置 9 及/或 11 具有羥基之脂肪酸衍生物，但是在本說明書中該等亦包含那些在位置 9 及/或 11 具有羥基以外之取代基者。此種化合物稱為 9-去氧-9-經取代之脂肪酸衍生物或 11-去氧-11-經取代之脂肪酸衍生物。具有替換羥基之氫的脂肪酸衍生物簡單命名為 9-或 11-去氧-脂肪酸衍生物。

如上述，脂肪酸衍生物之命名法係根據前列腺酸骨架。在化合物具有與初級 PG 相同的部分結構時，可使用"PG"之簡稱。因此， α -鏈延伸兩個碳原子之脂肪酸衍生物，亦即， α -鏈中具有 9 個碳原子者係命名為 2-去羧基-2-(2-羧基乙基)-PG 化合物。類似地， α -鏈中具有 11 個碳原子之脂肪酸衍生物係命名為 2-去羧基-2-(4-羧基丁基)-PG 化合物。另外， ω -鏈延伸兩個碳原子之脂肪酸衍生物，亦即， ω -鏈中具有 10 個碳原子者係命名為 20-乙基-PG 化合物。然而這些化合物亦可根據 IUPAC 命名法命名。

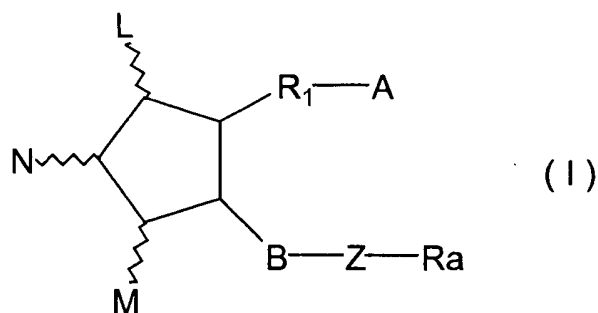
包含上述脂肪酸衍生物之取代化合物或衍生物之類似物的實例包含 α -鏈末端羧基酯化之脂肪酸衍生物； α -鏈延伸之脂肪酸衍生物、其等之生理上可接受之鹽；位置 2 與 3 間具有雙鍵或位置 5 與 6 間具有三鍵之脂肪酸衍生物；在位置 3、5、6、16、17、18、19 及/或 20 之碳原子

上具有取代基之脂肪酸衍生物；在位置 9 及/或 11 具有替換羥基之低碳數烷基或羥基(低碳數)烷基之脂肪酸衍生物。

根據本發明，位置 3、17、18 及/或 19 碳原子上之較佳取代基包含具有 1 至 4 個碳原子之烷基，特別是甲基及乙基。位置 16 碳原子上之較佳取代基包含低碳數烷基諸如甲基及乙基、羥基、鹵素原子諸如氯及氟，及芳氧基諸如三氟甲基苯氧基。位置 17 碳原子上之較佳取代基包含低碳數烷基諸如甲基及乙基、羥基、鹵素原子諸如氯及氟，及芳氧基諸如三氟甲基苯氧基。位置 20 碳原子上之較佳取代基包含飽和或不飽之低碳數烷基諸如 C_{1-4} 烷基、低碳數烷氧基諸如 C_{1-4} 烷氧基，及低碳數烷氧基烷基諸如 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基。位置 5 碳原子上之較佳取代基包含鹵素原子諸如氯及氟。位置 6 碳原子上之較佳取代基包含側氧基而形成羰基。在位置 9 及 11 具有羥基、低碳數烷基或羥基(低碳數)烷基之取代基的 PG 立體構型可為 α 、 β 或其等之混合物。

另外，上述類似物或衍生物可具有短於初級 PG 之 ω -鏈及在截斷之 ω -鏈末端具有取代基諸如烷氧基、環烷基、環烷氧基、苯氧基及苯基。

本發明使用之脂肪酸衍生物係以式(I)表示：

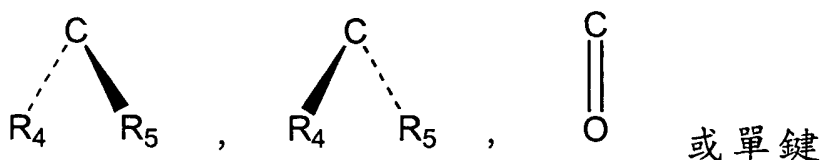


其中，L、M 及 N 為氫、羥基、鹵素、低碳數烷基、羥基(低碳數)烷基、低碳數烷酯氧基或側氧基，其中，L 與 M 中至少一個為氫以外之基團，及 5-員環可具有至少一個雙鍵；

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



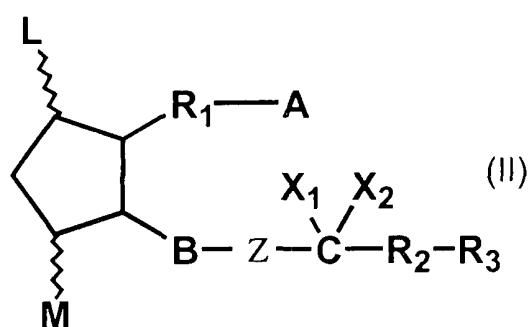
其中， R_4 及 R_5 為氫、羥基、鹵素、低碳數烷基、低碳數烷氧基或羥基(低碳數)烷基，其中 R_4 及 R_5 不同時為羥基及低碳數烷氧基；

R_1 為飽和或不飽和之二價低碳數或中碳數脂族烴殘基，其係未經取代或經鹵素、低碳數烷基、羥基、側氧基、芳基或雜環基取代，及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：飽和或不飽和之低碳數或中碳數脂族烴殘基，

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、低碳數烷醯氧基、環(低碳數)烷基、環(低碳數)烷氧基、芳基、芳氧基、雜環基或雜環氧基取代；低碳數烷氧基；低碳數烷醯氧基；環(低碳數)烷基；環(低碳數)烷氧基；芳基；芳氧基；雜環基；雜環氧基，及脂族烴中至少一個碳原子視需要可經氧、氮或硫取代。

本發明所使用之較佳化合物係以式(II)表示：

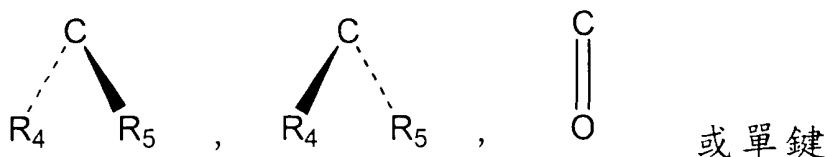


其中，L 及 M 為氫原子、羥基、鹵素、低碳數烷基、羥基(低碳數)烷基、低碳數烷醯氧基或側氧基，其中 L 與 M 中至少一個為氫以外之基團，及 5-員環可具有一個或多個雙鍵；

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、低碳數烷基、低碳數烷氧基或羥基(低碳數)烷基，其中 R_4 及 R_5 不同時為羥基及低碳數烷氧基；

X_1 及 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碳數脂族烴殘基，其係未經取代或經鹵素、低碳數烷基、羥基、側氧基、芳基或雜環基取代，及脂族烴中至少一個碳原子視需要可經氧、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、低碳數烷醯氧基、環(低碳數)烷基、環(低碳數)烷氧基、芳基、芳氧基、雜環基或雜環氧基，及脂族烴中至少一個碳原子視需要可經氧、氮或硫取代。

上述式中， R_1 及 R_a 之定義中之用語"不飽和"意指包含至少一個或多個雙鍵及/或三鍵，其等係隔離地、分別地或連續地存在於主鏈及/或側鏈之碳原子間。根據一般命名法，兩個連續位置間之不飽和鍵係由標示兩個位置之較低號碼來表示，而兩個末端位置間之不飽和鍵係由標示兩個位置來表示。

用語"低碳數或中碳數脂族烴"意指具有 1 至 14 個碳原子之直鏈或支鏈烴基(至於側鏈，1 至 3 個碳原子為較佳)及較佳為 1 至 10，特別佳為 1 至 8 個碳原子。

用語"鹵素原子"包含氟、氯、溴及碘。

用語"低碳數"在整篇說明書中除非特別說明否則意

指包含具有 1 至 6 個碳原子之基團。

用語"低碳數烷基"意指含有 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴基，以及包含例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基及己基。

用語"低碳數伸烷基"意指含有 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈二價飽和烴基，以及包含例如亞甲基、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。

用語"低碳數烷基氧基"意指低碳數烷基-O-之基團，其中低碳數烷基如上述定義。

用語"羥基(低碳數)烷基"意指如上述定義之低碳數烷基其至少經一個羥基取代諸如羥甲基、1-羥基乙基、2-羥基乙基及 1-甲基-1-羥基乙基。

用語"低碳數烷基酯氧基"意指式 RCO-O- 表示之基團，其中 RCO- 為酯基，該酯基由如上述定義之低碳數烷基氧化而形成，諸如乙酯基。

用語"環(低碳數)烷基"意指由環化如上述定義之低碳數烷基而形成之環基但含有 3 個或更多個碳原子，以及包含例如環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

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

用語"芳基"可包含未經取代或經取代之芳香烴環(較佳為單環基團)，例如苯基、甲苯基、二甲苯基。取代基之實例為鹵素原子及鹵基(低碳數)烷基，其中鹵素原子及低

碳數烷基如上述定義。

用語"芳氧基"意指式 $\text{ArO}-$ 表示之基團，其中 Ar 為如上述定義之芳基。

用語"雜環基"可包含單環至三環，較佳為單環雜環基其係 5 至 14，較佳 5 至 10 員環，且具有視需要可經取代之碳原子及 1 至 4 個，較佳 1 至 3 個為 1 或 2 種類選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子。雜環基之實例包含呋喃基、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、噻吡基、噻啶基、吡吡基、2-吡咯啉基、吡咯啶基、2-咪唑啉基、咪唑啶基、2-吡啶啉基、吡啶啶基、N-哌啶基、哌吡基、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、啡啶基、苯并咪唑基、苯并咪唑啉基、苯并噻唑基、啡噻吡基。在此情況下取代基之實例包含鹵素，及經鹵素取代之低碳數烷基，其中鹵素原子及低碳數烷基如上述定義。

用語"雜環氧基"意指式 $\text{HcO}-$ 表示之基團，其中 Hc 為如上述說明之雜環基。

用語 A 之"官能衍生物"包含鹽類(較佳為醫藥上可接受之鹽)、醚類、酯類及醯胺類。

合適之"醫藥上可接受之鹽"包含常用之無毒鹽類，例如與無機鹼所成之鹽諸如鹼金屬鹽(諸如鈉鹽及鉀鹽)、鹼土金屬鹽(諸如鈣鹽及鎂鹽)、銨鹽；或與有機鹼所成之鹽，例如胺鹽(諸如甲基胺鹽、二甲胺鹽、環己胺鹽、苯甲胺鹽、

哌啶鹽、乙二胺鹽、乙醇胺鹽、二乙醇胺鹽、三乙醇胺鹽、三(羥甲基胺基)乙烷鹽、單甲基-單乙醇胺鹽、普羅卡因鹽及咖啡因鹽)、鹼性胺基酸鹽(諸如精胺酸鹽及離胺酸鹽)、四烷基銨鹽及類似者。可藉由常用之方法製備此等鹽類，例如自對應之酸及鹼或經由鹽交換而製備。

醚類之實例包含烷基醚類，例如低碳數烷基醚類諸如甲基醚、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；及中碳數或高碳數烷基醚類諸如辛基醚、二乙基己基醚、月桂基醚及十六基醚；不飽和醚類諸如油基醚及次亞麻基(linolenyl)醚；低碳數烯基醚類諸如乙烯基醚、丙烯基醚；低碳數炔基醚類諸如乙炔基醚及丙炔基醚；羥基(低碳數)烷基醚類諸如羥乙基醚及羥異丙基醚；低碳數烷氧基(低碳數)烷基醚類諸如甲氧甲基醚及 1-甲氧基乙基醚；視需要可經取代之芳基醚類諸如苯基醚、甲苯磺醯基醚、第三丁基苯基醚、柳基醚(salicyl ether)、3,4-二-甲氧基苯基醚及苯甲醯胺基苯基醚；及芳基(低碳數)烷基醚類諸如苯甲基醚、三苯甲基醚及二苯甲基醚。

酯類的實例包含脂族酯類，例如低碳數烷基酯類諸如甲基酯、乙基酯、丙基酯、異丙基酯、丁基酯、第三丁基酯、戊基酯及 1-環丙基乙基酯；低碳數烯基酯類諸如乙烯基酯及丙烯基酯；低碳數炔基酯類諸如乙炔基酯及丙炔基酯；羥基(低碳數)烷基酯類諸如羥基乙基酯；低碳數烷氧基(低碳數)烷基酯類諸如甲氧甲基酯及 1-甲氧基乙基酯；

及視需要可經取代之芳基酯類諸如，例如苯基酯、甲基基酯、第三丁基苯基酯、柳基酯、3,4-二-甲氧基苯基酯及苯甲醯胺基苯基酯；及芳基(低碳數)烷基酯類諸如苯甲基酯、三苯甲基酯及二苯甲基酯。

A 之醯胺意指式-CONR' R" 表示之基團，其中 R' 及 R" 各為氫、低碳數烷基、芳基、烷基-或芳基-磺醯基、低碳數烯基及低碳數炔基，以及包含例如低碳數烷基醯胺類諸如甲基醯胺、乙基醯胺、二甲基醯胺及二乙基醯胺；芳基醯胺類諸如醯胺苯及 醯替甲苯胺(toluidide)；及烷基-或芳基-磺醯基醯胺類諸如甲基磺醯基醯胺、乙基磺醯基醯胺及甲苯基磺醯基醯胺。

L 及 M 之較佳實例包含氫、羥基及側氧基，以及特別是 L 及 M 皆為羥基，或 L 為側氧基及 M 為氫或羥基。

A 之較佳實例為-COOH、其醫藥上可接受之鹽、其酯或醯胺。

X₁ 及 X₂ 之較佳實例為兩者同為鹵素原子，及更佳為氟原子，所謂 16,16-二氟型。

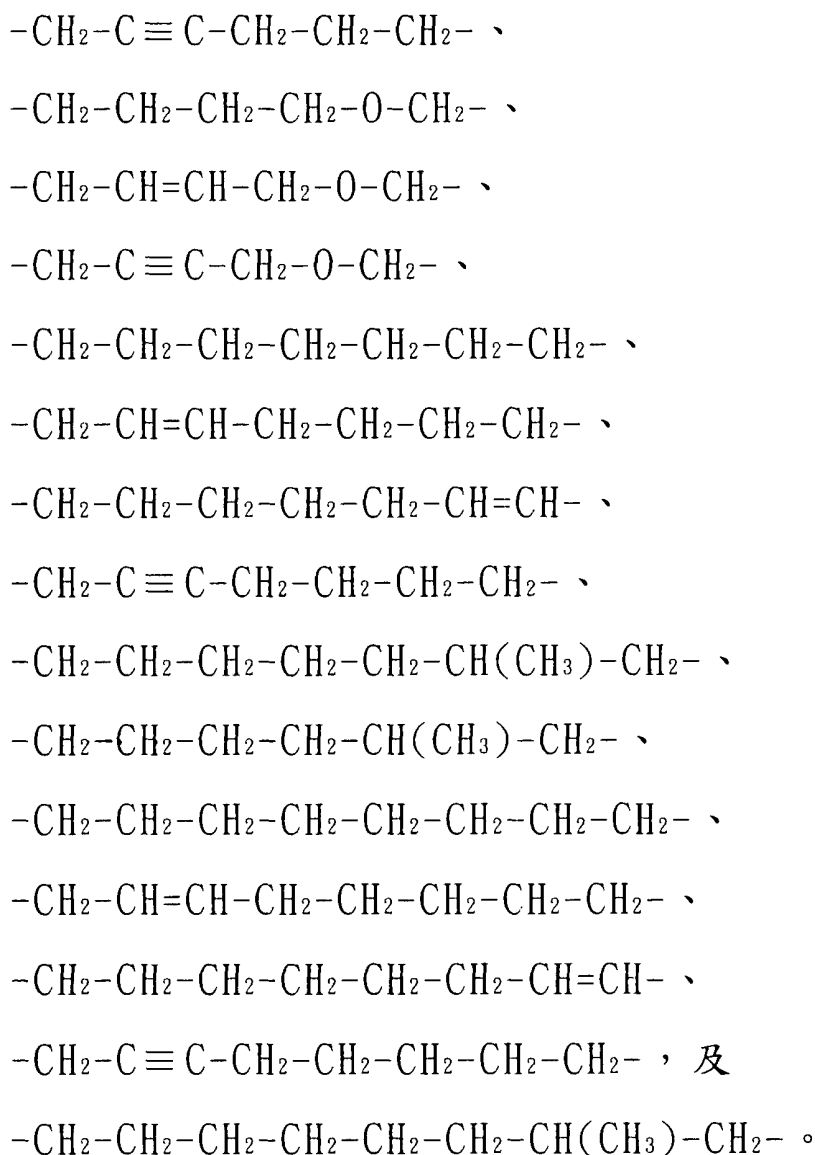
較佳之 R₁ 為含有 1 至 10 個碳原子之烴殘基，較佳 6 至 10 個碳原子。另外，脂族烴中至少一個碳原子視需要可經氧、氮或硫取代。

R₁ 之實例包含，例如，下列基團：

-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-、

-CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-、

-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH=CH-、



較佳之 Ra 為含有 1 至 10 個碳原子之烴基，更佳為 1 至 8 個碳原子。Ra 可具有一個或兩個具有一個碳原子之側鏈。另外，脂族烴中至少一個碳原子視需要可經氧、氮或硫取代。

式(I)或(II)化合物之實例包含式(I)化合物其中 Ra 經鹵素取代及/或 Z 為 C=O；

式(II)化合物其中 X_1 及 X_2 之一經鹵素取代及/或 Z 為 C=O；

式(II)化合物其中 L 為=O 或-OH，M 為 H 或 OH，A 為

COOH 或其官能衍生物，B 為 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ，Z 為 $\text{C}=\text{O}$ ， X_1 為鹵素（如， X_1 為 Cl、Br、I 或 F）或氫， X_2 為鹵素（如， X_2 為 Cl、Br、I 或 F）或氫， R_1 為飽和或不飽和之二價直鏈 C_6 脂族烴殘基， R_2 為單鍵，及 R_3 為視需要可經氧、氮或硫取代之直鏈或支鏈低碳數烷基（如， C_{4-6} 烷基）；

式(II)化合物其中 L 為 $=\text{O}$ ，M 為 OH，A 為 COOH 或其官能衍生物，B 為 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ，Z 為 $\text{C}=\text{O}$ ， X_1 為鹵素（如， X_1 為 Cl、Br、I 或 F）或氫， X_2 為鹵素（如， X_2 為 Cl、Br、I 或 F）或氫， R_1 為飽和或不飽和之二價直鏈 C_6 脂族烴殘基， R_2 為單鍵，及 R_3 為視需要可經氧、氮或硫取代之直鏈或支鏈低碳數烷基；

式(II)化合物其中 L 為 $=\text{O}$ ，M 為 OH，A 為 COOH 或其官能衍生物，B 為 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ，Z 為 $\text{C}=\text{O}$ ， X_1 及 X_2 為鹵素原子（如， X_1 及 X_2 為 Cl、Br、I 或 F）， R_1 為飽和或不飽和二價直鏈 C_6 脂族烴殘基， R_2 為單鍵，及 R_3 為直鏈或支鏈低碳數烷基（如， C_4 烷基或 C_5 烷基）；

式(II)化合物其中 L 為 $=\text{O}$ ，M 為 OH，A 為 COOH 或其官能衍生物，B 為 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ，Z 為 $\text{C}=\text{O}$ ， X_1 及 X_2 為氟原子， R_1 為飽和或不飽和二價直鏈 C_6 脂族烴殘基， R_2 為單鍵，及 R_3 為直鏈或支鏈低碳數烷基（如， C_4 烷基或 C_5 烷基）；以及

式(II)化合物其中 L 為 $=\text{O}$ ，M 為 H 或 OH，A 為 COOH 或其官能衍生物，B 為 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ，Z 為 $\text{C}=\text{O}$ ， X_1 及 X_2 為鹵素原子（如， X_1 及 X_2 為 Cl、Br、I 或 F）， R_1 為飽和或不飽和之二價直鏈 C_6 脂族烴殘基， R_2 為單鍵，及 R_3 為 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$

或 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 。本發明亦可使用上文說明之式(I)或(II)化合物之實例的互變異構物。

較佳具體例之實例為 $(-)-7-[(2R, 4aR, 5R, 7aR)-2-(1, 1\text{-二氟苯基})-2\text{-羥基}-6\text{-側氧基八氫環戊烷并}[b]\text{呷喃}-5\text{-基}]庚酸$ (魯比前列酮(lubiprostone))、 $(-)-7-\{(2R, 4aR, 5R, 7aR)-2-[(3S)-1, 1\text{-二氟}-3\text{-甲基戊基}]-2\text{-羥基}-6\text{-側氧基八氫環戊烷并}[b]\text{呷喃}-5\text{-基}\}庚酸$ (考前列酮, cobiprostone)、 $(+)-(Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3, 5\text{-二羥基}-2-(3\text{-側氧基癸基})環戊烷基]庚-5 烯酸異丙酯$ (異丙基烏諾前列酮(isopropyl unoprostone))及 $(-)-7-[(1R, 2R)-2-(4, 4\text{-二氟}-3\text{-側氧基辛基})-5\text{-側氧基環戊烷基}]庚酸$ 、其等之互變異構物或其官能衍生物。

上述式(I)及(II)中之環及 α -及/或 ω 鏈之組態可與初級PG類之形態相同或不同。然而，本發明亦包含具有初級型形態之化合物及具有非初級型形態之化合物的混合物。

本發明中，位置13與14間為二氫，及位置15為酮基($=O$)之脂肪酸衍生物可藉由位置11之羥基及位置15之酮基間形成半縮醛而保持酮-半縮醛平衡。

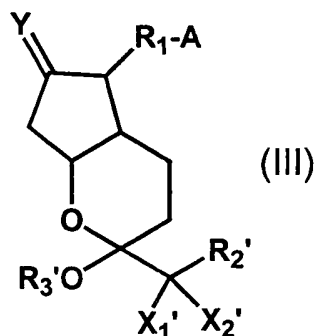
例如，已揭露當 X_1 及 X_2 皆為鹵素原子時，特別是氟原子，該化合物含有互變異構物、雙環化合物。

如果有如上述之此種互變異構物存在，兩互變異構物之比例隨著其餘分子之結構或存在之取代基種類而變化。有時一種異構物可相較於另一種異構物顯著地存在。但是，

應瞭解本發明係包含兩者異構物。

另外，本發明使用之脂肪酸衍生物包含雙環化合物及其類似物或衍生物。

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、低碳數烷基或鹵素；

Y 為



其中， R_4' 及 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' 及 R_5' 不同時為羥基及 低碳數烷氧基。

R_1 為飽和或不飽和二價低碳數或中碳數脂族烴殘基，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，及脂族烴中至少一個碳原子視需要可經氧、氮或硫取代；及

R_2' 為飽和或不飽和低碳數或中碳數脂族烴殘基，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、低碳數烷酯氧基、環(低碳數)烷基、環(低碳數)烷氧基、芳基、芳氧基、雜環基或雜環氧基取代；低碳數烷氧基；低碳數烷酯氧基；環(低碳數)烷基；環(低碳數)烷氧基；芳基；芳氧基；雜環基；雜環氧基，及脂族烴中至少一個碳原子視需要可經氧、氮或硫取代。

R₃' 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管異構物存在與否可經由基於酮基型之式或名稱表示，但是應注意的是此種結構或名稱並非意指排除半縮醛型化合物。

本發明中，任何一種異構物諸如單獨的互變異構物、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於相同目的使用。

本發明所使用之一些化合物可藉由 USP No. 5, 073, 569、5, 166, 174、5, 221, 763、5, 212, 324、5, 739, 161 及 6, 242, 485(此等舉出之參考文獻係以引用之方式併入本文中)揭露之方法製備。

哺乳類個體可為任何一種包含人類之哺乳類個體。該化合物可全身性地或局部性地施用。通常，該化合物可經口服給藥、鼻腔給藥、吸入給藥、靜脈注射(包含輸注)、皮下注射、眼局部給藥、直腸內給藥、陰道給藥及經皮給藥等。

劑量可隨動物品系、年齡、體重、欲治療之症狀、所

需之治療效果、給藥途徑及治療期限等而變更。以每天 0.00001 至 500mg/kg 劑量全身性每天 1 至 4 次給藥或連續給藥可得到滿意的療效，更佳為 0.0001 至 100mg/kg。

較佳為將化合物調配在適合於常用方法給藥之醫藥組成物中。該組成物可為適用於口服給藥、鼻腔給藥、眼局部給藥、吸入給藥、注射或灌注者以及可為外用藥劑、栓劑或陰道栓劑者。

本發明組成物可復含有生理上可接受之添加物。上述添加物可包含本化合物使用之組分諸如賦形劑、稀釋劑、填料、溶劑、潤滑劑、佐劑、結合劑、碎解劑、塗層劑、膠囊封裝劑、軟膏基質、栓劑基質、氣霧劑、乳化劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑、張力調整劑、緩衝劑、舒緩劑、防腐劑、抗氧化劑、矯味劑、調味料、著色劑、功能材料諸如環糊精及生物降解聚合物、穩定劑。該等添加物為所屬領域所熟知且可自一般藥學參考書籍中選擇。

本發明組成物中上述定義之化合物的含量可隨組成物之調配而變化，可一般為 0.000001 至 10.0%，更佳為 0.00001 至 5.0%，最佳為 0.0001 至 1%。

用於口服給藥之固體組成物的實例包含錠劑、口含錠、舌下錠、膠囊、丸劑、粉劑、顆粒劑等。可藉由混合一種或多種活性成分與至少一種不活性稀釋劑而製備固體組成物。除不活性稀釋劑外該組成物可另外含有添加物，例如，潤滑劑、碎解劑及穩定劑。需要時，可用腸溶或胃腸溶膜衣塗佈錠劑及丸劑。可用兩層或更多層覆蓋。此等亦可吸

附於緩釋材料，或以微膠囊封裝。此外，該組成物可用易分解材料如明膠封裝。彼等可另外溶於適當之溶劑諸如脂肪酸或其單、二或三甘油脂而成軟膠囊。需要速效性時可使用舌下錠。

用於口服給藥之液體組成物的實例包含乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑等。上述組成物可復含有常用之不活性稀釋劑，如，純化水或乙醇。該組成物可含有不活性稀釋劑以外之添加物諸如佐劑，如，潤濕劑及懸浮劑、甜味劑、調味料、香料及防腐劑。

本發明組成物可為噴霧組成物之形態，其包含一種或多種活性成分且可根據已知方法製備。

鼻腔製劑的實例可為包括一種或多種活性成分之水性或油性溶液、懸浮液或乳液。經吸入給藥活性成分時，本發明組成物可為可提供噴霧之懸浮液、溶液或乳液之形式或適用於乾粉吸入之粉末形式。用於吸入給藥之組成物可復包括常用之推進劑。

本發明用於腸外給藥之可注射組成物的實例包含無菌水性或非水性溶液、懸浮液及乳液。水性溶液或懸浮液之稀釋劑可包含例如注射用蒸餾水、生理食鹽水及林格氏液。

用於溶液及懸浮液之非水性稀釋劑可包含例如丙二醇、聚乙二醇、植物油諸如橄欖油、醇類諸如乙醇及聚山梨醇酯。該組成物可另外包括添加物諸如防腐劑、潤濕劑、乳化劑、及分散劑等。此等可經由下列方法滅菌：過濾，如經細菌濾器過濾，在滅菌器中合成，或以氣體或放射性

同位素輻射滅菌。亦可以無菌粉末組成物之形態提供注射組成物，可在使用前溶於無菌溶劑而用於注射。

本文之外用藥劑包含所有皮膚科及耳鼻喉科領域中所使用之外用製劑，包含軟膏、乳膏、乳液及噴霧劑。

本發明之另一種形式為栓劑或陰道栓劑，可經由將活性成分混入常用之基質諸如在體溫可軟化之可可脂中而製備，及可使用具有適當軟化溫度之非離子性表面活性劑而改善吸收性。

本發明中，可將脂肪酸衍生物調配成眼用組成物且可對患者眼睛局部給藥。本發明眼用組成物包含使用於眼科領域之眼局部給藥之任何劑型，諸如點眼液劑、眼用滴劑及眼用軟膏。眼用組成物可根據有關之技術領域所習知之方法而製備。

根據本發明，本發明脂肪酸衍生物適用於調變細胞激素活性。

如本文所用，用語"調變"之各種不同形式意指包含刺激(如，增加或上調特別之反應或活性)及抑制(如，降低或下調特別之反應或活性)。

如本文所用，用語"細胞激素"意指任何影響細胞功能之多肽或蛋白質且為調變細胞間免疫、發炎、造血、神經、壓力或傷口癒合反應之相互作用之分子。細胞激素的實例包含但不限於包括超過 30 種類型之介白素(IL)諸如 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-2、-3、-4、-5、-6、-7、-8、-9、-10、-11 至-37；干擾素(IFN)諸如 IFN- α 、IFN- β 及

IFN- γ ；腫瘤壞死因子(TNF)諸如 TNF- α 及 TNF- β ；轉變生長因子(TGF)諸如 TGF- α 及 TGF- β ；群落刺激因子(CSF)諸如顆粒細胞群落刺激因子(G-CSF)、顆粒細胞巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF)、巨噬細胞群落刺激因子(M-CSF)、紅血球生成素(EPO)、幹細胞因子(SCF)及單核細胞趨化及活化因子(MCAF)；生長因子(GF)諸如表皮生長因子(EGF)、纖維母細胞生長因子(FGF)、類胰島素生長因子(IGF)、神經生長因子(NGF)、腦源神經營養因子(BDNF)、血小板衍生長因子(PDGF)、血管內皮細胞生長因子(VEGF)、肝細胞生長因子(HGF)、角質細胞生長因子(KGF)、血小板生成素(TPO)及骨形成蛋白(BMP)；及其他多肽類因子包含 LIF、kit 配體(KL)、MPO(骨髓過氧化酵素)及 CRP(C-反應蛋白)；COX(環氧化酵素)諸如 COX-1、COX-2 及 COX-3、NOS(一氧化氮合成酵素)諸如 NOS-1、NOS-2 及 NOS-3；SOCS(細胞激素信號抑制因子)諸如 CIS、SOCS-1、-2、-3、-4、-5、-6 及 -7 等等。

細胞激素亦包含趨化激素，其為誘發趨化性之細胞激素。趨化激素有兩種主要類別 CXC 及 CC。CXC 趨化激素，諸如嗜中性白血球激活蛋白-2(NAP-2)及黑色素瘤生長刺激活性蛋白(MGSA)主要趨化嗜中性球及 T 淋巴球，而 CC 趨化激素，諸如 RANTES、包含 MIP-1 α 及 MIP-1 β 之巨噬細胞發炎性蛋白(MIP)、角質化細胞衍生趨化激素(KC)、單核細胞趨化蛋白(MCP-1、MCP-2、MCP-3、MCP-4 及 MCP-5)及嗜酸性粒細胞趨化因子(-1 及 -2)，其係趨化其他細胞類

型中之巨噬細胞、T 淋巴球、嗜伊紅血球、嗜中性球、樹狀細胞及嗜鹼細胞。亦有不屬於任何一種主要趨化激素亞族之趨化激素淋巴細胞趨化因子-1、淋巴細胞趨化因子-2(皆為 C 趨化激素)及神經趨化蛋白(CX3C 趨化激素)。

本發明脂肪酸衍生物特別適用於調變 IL-1 β 、IL-6、IL-12、TNF- α 、IFN- γ 、COX2、MPO、KC 及 SOCS-1。

本文所用"細胞激素活性"包含細胞激素媒介信號及細胞激素表現。分子之"活性"可描敘或意指該分子與配位基或受體之連結、催化活性；刺激基因表現或細胞信號、分化或成熟之能力；抗原活性、對其他分子活性之調變等。分子之"活性"亦可意指調變或維持細胞對細胞相互作用之活性，如附著、或維持細胞構造之活性，如細胞膜或細胞構架。"活性"亦可指比活性，如[催化活性]/[mg 蛋白質]或[免疫活性]/[mg 蛋白質]、生物分室(biological compartment)中的濃度等。"增殖活性"包括促進下列者、對下列者是必要的、或特別有關聯於下列者之活性：如正常細胞分裂，以及癌症、腫瘤、發育不全、細胞轉化、轉移及血管生成。

在一具體例中，本發明脂肪酸衍生物適用於抑制腸或結腸中細胞激素之表現(如 IL-12、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 之基因或蛋白質表現)。

在一具體例中，本發明脂肪酸衍生物適用於調變腸或結腸中細胞激素信號抑制因子之表現(如，SOCS 之基因或蛋白質表現)。

根據本發明，本發明脂肪酸衍生物亦適用於免疫調變。特別是該免疫調變係用於治療細胞激素媒介疾病諸如自體免疫性疾病、神經性疾病、發炎、包含腫瘤之血管生成有關疾病。

如本文所用，得益於免疫調變之症狀包含例如但不限於流產、胃酸缺乏症自體免疫性活性慢性肝炎(Achlorhydra autoimmune active chronic hepatitis)、急性播散性腦脊髓炎(ADEM)(Acute disseminated encephalomyelitis)、急性壞死性出血性白質腦炎(Acute necrotizing hemorrhagic leukoencephalitis)、急慢性腎功能衰竭、Addison 氏病、腎上腺皮質功能不全、丙種球蛋白血症、過敏性鼻炎、過敏性血管炎和肉芽腫、斑禿、類澱粉變性病(Amyloidosis)、阿滋海默症、肌萎縮性側索硬化症(ALS, Lou Gehrig 氏症)、血管生成、僵直性脊椎炎、抗腎絲球基底膜腎炎(Anti-GBM Nephritis)或抗腎小管基底膜腎炎(anti-TBM Nephritis)、抗磷脂症候群(APS)、再生不良性貧血、關節炎、氣喘、異位性過敏症、異位性皮膚炎、動脈粥狀硬化症、再生不良性貧血、大水疱性天疱瘡樣病(Bullous pemphigoid)、心肌症、慢性疲勞症候群、皮膚炎、自主神經障礙、癲癇症、腎絲球腎炎、溶血性貧血、肝炎、高血脂症、免疫不全、自體免疫性內耳症(AIED)、自體免疫淋巴增生症候群(ALPS)、心肌炎、卵巢炎、胰臟炎、自體免疫嗜中性白血球減少、天疱瘡(Pemphigus)/類天疱瘡(Pemphigoid)、惡性貧血、結節性多發性動脈炎(Polyarteritis nodosa)、多發性肌

炎、原發性膽汁性肝硬化(Primary biliary cirrhosis)、
 視網膜病變、類肉瘤病、自體免疫性血小板減少性紫斑
 (ATP)(Autoimmune thrombocytopenic purpura)、甲狀腺
 疾病、潰瘍性結腸炎、眼色素層炎、白斑症、軸索及神經
 元神經病變(Axonal & neuronal neuropathies)、巴洛病
 (Balo disease)、伯格氏症(Berger' s disease)、貝西氏
 症(Behcet' s disease)、大水皰性類天皰瘡(Bullous
 Pemphigoid)、心肌症、卡斯特曼症(Castleman disease)、
 乳糜瀉(Celiac disease)、小腦退化、查加斯症(Chagas
 disease)、慢性氣喘性支氣管炎、慢性支氣管炎、慢性疲
 勞免疫功能紊亂症候群(CFIDS)(Chronic fatigue immune
 dysfunction syndrome)、慢性疲勞症候群、慢性脫髓鞘多
 發性神經炎(CIDP)(Chronic inflammatory demyelinating
 polyneuropathy)、慢性阻塞性肺病(COPD)、單株免疫球蛋
 白有關慢性神經病變(Chronic neuropathy with
 monoclonal gammopathy)、慢性復發性多病灶性骨髓炎
 (CRMO)(Chronic recurrent multifocal osteomyelitis)、
 過敏性肉芽腫、瘢痕性類天皰瘡(Cicatricial pemphigoid)
 /良性黏膜類天皰瘡(Benign mucosal pemphigoid)、典型
 結節性多發性動脈炎、柯剛氏症候群、冷凝集素症(Cold
 agglutinin disease)、結腸炎、先天性腎上腺增生症、先
 天性心臟傳導異常、克沙奇(Coxsackie)心肌炎、顱動脈
 炎、CREST 症候群、低溫導致之疾病(Cryopathies)、克隆
 氏症、庫欣氏症候群、地高氏症、脫髓鞘性神經炎

(Demyelinating neuropathies)、皮膚炎、疱疹樣皮炎、皮肌炎、德維克氏症(視神經脊髓炎(neuromyelitis optica))、第 1 型糖尿病、第 2 型糖尿病、盤狀狼瘡(Discoid lupus)、德雷斯勒症候群、伊頓-藍伯肌無力症候群、濕疹、肺氣腫、子宮內膜異位、腦脊髓炎、嗜伊紅性筋膜炎、後天性表皮鬆解性水疱症(Epidermolysis Bullosa Acquisita)、結節性紅斑、食道炎或包含食道潰瘍之食道受損、原發性混合冷凝球蛋白血症(Essential mixed cryoglobulinemia)、伊凡斯症候群、實驗性過敏性腦脊髓炎(Experimental allergic encephalomyelitis)、纖維肌痛、纖維肌炎、纖維性肺泡炎、胃炎、巨細胞動脈炎(顱動脈炎)、腎絲球腎炎、麩質敏感性腸病(Gluten-sensitive enteropathy)、古德帕斯丘氏症候群、格雷夫斯氏症、格林-巴利症候群、橋本氏症(Hashimoto 氏甲狀腺炎)、C 型肝炎病毒、溶血性貧血、過敏性紫斑症、肝炎、妊娠皰疹、化膿性汗腺炎、休斯症候群、愛滋病腦病變、甲狀腺亢進、低丙種球蛋白血症(Hypogammaglobulinemia)、自發性腎上腺萎縮(Idiopathic Adrenal Atrophy)、自發性血鐵質沉積症(Idiopathic hemochromatosis)、自發性膜狀腎絲球腎炎(Idiopathic membranous glomerulonephritis)、自發性肺纖維化、自發性血小板減少性紫斑(ITP)(Idiopathic thrombocytopenic purpura)、IgA 腎病(IgA 腎炎)、IgG4 相關之硬化症、免疫調節脂蛋白、包涵體肌炎、脫髓鞘多發性神經炎(Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy)、

間質性膀胱炎、大腸躁鬱症、獨立的中樞神經系統血管炎 (Isolated vasculitis of the central nervous system)、艾薩克氏症候群、幼年型關節炎、青少年糖尿病、川崎氏症、藍伯-伊頓症候群、白血球破碎性血管炎 (Leukocytoclastic vasculitis)、扁平苔蘚、硬化苔癬、木樣性結膜炎、線狀 IgA 病 (LAD)、葛雷克氏症、類狼瘡性肝炎、斑性狼瘡、全身性紅斑性狼瘡 (SLE)、狼瘡性腎炎、萊姆病、慢性萊姆病、膜性增生性腎絲球腎炎 (Membranoproliferative glomerulonephriti)、梅尼爾氏症、顯微性多發血管炎、微小變化腎病、其他血管病變 (Miscellaneous vasculitides)、混合性結締組織疾病 (MCTD)、穆倫氏潰瘍、局部硬皮症、穆哈-赫伯曼氏症、多源性運動神經病變合併傳導阻滯 (Multifocal moter neuropathy with conduction block)、多發性骨髓瘤、多發性硬化症、重症肌無力症、肌炎、猝睡症、腎病症候群、視神經脊髓炎 (Devic 氏症)、神經性肌強直、嗜中性白血球缺乏症、眼部瘢痕性類天皰瘡 (Ocular cicatricial pemphigoid)、視神經炎、眼陣攣-肌陣攣症候群 (Opsoclonus-myoclonus syndrome)、骨質疏鬆症、復發性風濕症、PANDAS (合併鏈球菌感染的兒童自體免疫神經精神異常) (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders, Associated with Streptococcus)、附腫瘤性小腦變性 (Paraneoplastic cerebellar degeneration)、陣發性夜間血尿症 (PNH) (Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria)、

帕金森氏症、派瑞羅姆伯格氏症候群、睫狀體平坦部炎(周邊葡萄膜炎)、神經痛性肌萎縮(Parsonnage-Turner syndrome)、兒童自體免疫神經精神異常(Pediatrics autoimmune neuropsychiatry disorders)、類天疱瘡、天疱瘡、尋常型天疱瘡、周邊神經病變、靜脈周圍腦脊髓炎、惡性貧血、POEMS 症候群、結節性多發性動脈炎、自體免疫多腺體症候群、風濕性多肌痛症(PMR)、多發性肌炎、感染後關節炎(Post infective arthritides)、心肌梗塞後症候群、心包膜切開術後症候群、原發性膽汁性肝硬化、原發性硬化性膽管炎、孕酮性皮炎、乾癬、乾癬性關節炎、單純紅血球再生不良、壞疽性膿皮症、雷諾氏現象、反應性關節炎、反射性交感神經失養症、雷德氏症候群、復發性多軟骨炎、不寧腿症候群、視網膜病變、後腹腔纖維化、風濕熱、類風濕性關節炎、類肉瘤病、施密特氏症候群、硬化性膽管炎、鞏膜炎、硬皮症、師格連氏症候群、精子與睪丸自體免疫(Sperm & testicular autoimmunity)、黏血症候群(Sticky Blood Syndrome)、僵體症候群、史底爾氏症、亞急性甲狀腺炎、亞急性細菌性心內膜炎(SBE)、蘇薩克氏症候群、錫德納氏舞蹈症、交感性眼炎、併咽喉炎性腎絲球腎炎(Synpharyngitic glomerulonephritis)、全身性紅斑性狼瘡(SLE)、全身壞死性血管炎、全身性硬化症、高安氏動脈炎、血栓閉塞性脈管炎、血小板減少性紫斑(TTP)、托洛薩-杭特症候群、橫貫性脊髓炎、第 I、II 及 III 型自體免疫多腺體症候群、潰瘍性大腸炎、未分化

結締組織疾病(UCTD)、葡萄膜炎、血管炎、囊泡形皮膚炎、白斑症、華格納氏肉芽腫、威爾森氏症、食道癌、胃癌、十二指腸癌、小腸癌、闌尾癌、大腸癌、結腸癌、直腸癌、肛門癌、胰腺癌、肝癌、膽囊癌、脾臟癌、腎癌、膀胱癌、前列腺癌、睪丸癌、子宮內膜癌、卵巢癌、乳癌、肺癌及甲狀腺癌。

本發明之另一個具體例提供食道炎或食道受損之治療。

本文所使用之用語"治療(treating)"或"治療法(treatment)"包含預防性和治療性治療法，及任何控制的方法諸如預防、照護、緩解症狀、減弱症狀、防止症狀加深等。

本發明醫藥組成物可含有單一活性成分或兩種或更多種活性成分之組合，只要該等不違背本發明之宗旨。例如，包含趨化激素之細胞激素、細胞激素抗體諸如抗 TNF 抗體(如，英夫利昔單抗(infliximab)、阿達木單抗(adalimumab))、抗-VEGF 抗體(如，貝伐單抗(bevacizumab)及雷珠單抗(ranibizumab))、細胞激素受體拮抗劑諸如抗 HER2 抗體(如，曲妥珠單抗(Trastuzumab))、抗 EGF 受體抗體(如，西妥昔單抗(Cetuximab))、抗 VEGF 適體(如，哌加他尼(Pegaptanib))及免疫調變劑諸如環孢素、他克莫司(tacrolimus)、烏苯美司(ubenimex)，可以組合療法方式使用。

在複數個活性成分之組合中，該等之分別含量可考慮

該等之療效及安全性而適當地增加或減少。

本文所用之用語"組合"意指將兩種或更多種活性成分同時以單一實體或劑量之形式給藥患者，或將兩者以分離實體同時或接續地在無具體時間限制下給藥患者，此種給藥較佳地在同一時間提供兩種成分之療效濃度於身體中。

將參考下列實施例詳細說明本發明，而此等實施例非用以限制本發明之範圍。

實施例 1

給予雄性 LEW/SsN 大鼠由飲用水中自由取得 3%葡聚糖硫酸鈉 (DSS) 而誘導潰瘍性大腸炎。將 (-)-7-[(2R, 4aR, 5R, 7aR)-2-[(3S)-1, 1-二氟-3-甲基戊基]-2-羥基-6-側氧基八氫環戊烷并[b]呋喃-5-基]庚酸(化合物 A)口服給藥動物一天兩次共 10 天。並以同量之賦形劑給藥對照組動物。開始喝 3% DSS 飲水之 10 天後，處死動物並切下腸道組織。以即時聚合酶連鎖反應技術測量腸道組織中 IL-12、IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 之 mRNA 表現。

對照組動物中，IL-12、IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 之表現經喝 DSS 飲水而增加。化合物 A 減少 DSS-誘導之潰瘍性大腸炎模型動物之 IL-12、IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 表現之增加。

表 1 化合物 A 對細胞激素表現之影響

組別	IL-12	IL-1 β	IL-6	TNF- α
控制組	1.69	90.49	93.88	7.57
化合物 A	0.99	54.83	49.25	4.68

各數值係相對於參考基因(GAPDH)之表現水平。數據以 3

至 4 隻動物之平均值(任意單位)表示。

結果顯示本發明化合物調變細胞激素之表現。

實施例 2

將服用 NSAID 類之患者隨機分配到四個治療組。所有患者一天兩次接受 500 mg 拿百疼(naproxen)。一組接受安慰劑而其他三組分別接受 18、36 或 54 mcg 之化合物 A 共 12 星期。接受 18、36 或 54 mcg 化合物 A 之各組之食道炎的發病率分別為 10.0%、6.5%或 6.5%，而接受安慰劑組則為 20.0%。

結果顯示本發明化合物抑制食道炎的發病率。

實施例 3

化合物 B 對 DSS-誘導結腸炎模型小鼠之 SOCS-1 表現之影響

方法

實驗模型使用 C57/B6J 小鼠(7-8 星期大)。經由 7 天給藥在飲用水中之 2%葡聚糖硫酸鈉(DSS)而誘導結腸炎。自 DSS 處理當天開始,每天一次口服給藥 10 μ M 溶液之化合物 B((-)-7-[(2R, 4aR, 5R, 7aR)-2-(1, 1-二氟戊基)-2-羥基-6-側氧基八氫環戊烷并[b]哌喃-5-基]庚酸), 共 7 天。

末次給藥後一天,處死動物並切除結腸。自結腸組織萃取 mRNA 後,用管家基因 GAPDH 作為參考基因進行 SOCS-1 之即時 PCR 分析。

結果

2% DSS 治療之動物中,與正常動物比較觀察到 SOCS-1

基因之過度表現。此種過度表現經由化合物 B 治療法而降低(參照第 1 圖)。

【圖式簡單說明】

第 1 圖顯示化合物 B 對 SOCS-1 基因表現之影響。

【主要元件符號說明】

無

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：101113907

※申請日：101.4.19

※IPC 分類：
C07C 405/00 (2006.01)
C07D 311/94 (2006.01)
A61K 31/5575 (2006.01)
A61K 31/558 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

細胞激素活性的調變方法

METHOD FOR MODULATING CYTOKINE ACTIVITY

二、中文發明摘要：

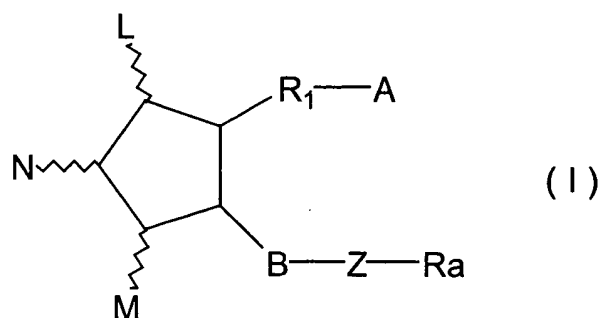
本發明係關於使用脂肪酸衍生物製造用於調變細胞激素活性、免疫調變或治療食道炎之藥物。本發明亦關於包括脂肪酸衍生物之組成物，其係用於調變細胞激素活性、免疫調變或治療食道炎。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to use of a fatty acid derivative for the manufacture of a medicament for modulating cytokine activity, immunomodulation or treating esophagitis. The present invention also relates to a composition for modulating cytokine activity, immunomodulation or treating esophagitis comprising a fatty acid derivative.

七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)表示之脂肪酸衍生物之用途，其係用以製造用於哺乳類個體之調變細胞激素活性、免疫調變或治療食道炎之藥物

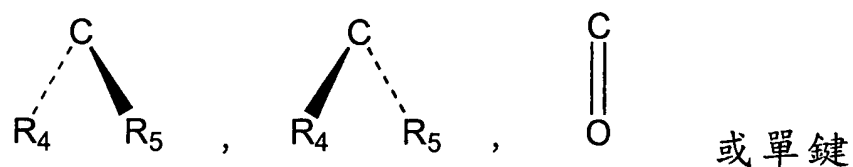


其中，L、M 及 N 為氫、羥基、鹵素、低碳數烷基、羥基(低碳數)烷基、低碳數烷酯氧基或側氧基，其中，L 與 M 中至少一個為氫以外之基團，及 5-員環可具有至少一個雙鍵；

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、低碳數烷基、低碳數烷氧基或羥基(低碳數)烷基，其中 R_4 及 R_5 不同時為羥基及低碳數烷氧基；

R_1 為飽和或不飽和二價低碳數或中碳數脂族烴殘基，其係未經取代或經鹵素、低碳數烷基、羥基、側氧基、芳基或雜環基取代，以及脂族烴中至少一個碳原子視需要經氧、氮或硫取代；以及

R_a 為：飽和或不飽和低碳數或中碳數脂族烴殘基，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、低碳數烷醯氧基、環(低碳數)烷基、環(低碳數)烷氧基、芳基、芳氧基、雜環基或雜環氧基取代；低碳數烷氧基；低碳數烷醯氧基；環(低碳數)烷基；環(低碳數)烷氧基；芳基；芳氧基；雜環基；雜環氧基，且脂族烴中至少一個碳原子視需要經氧、氮或硫取代。

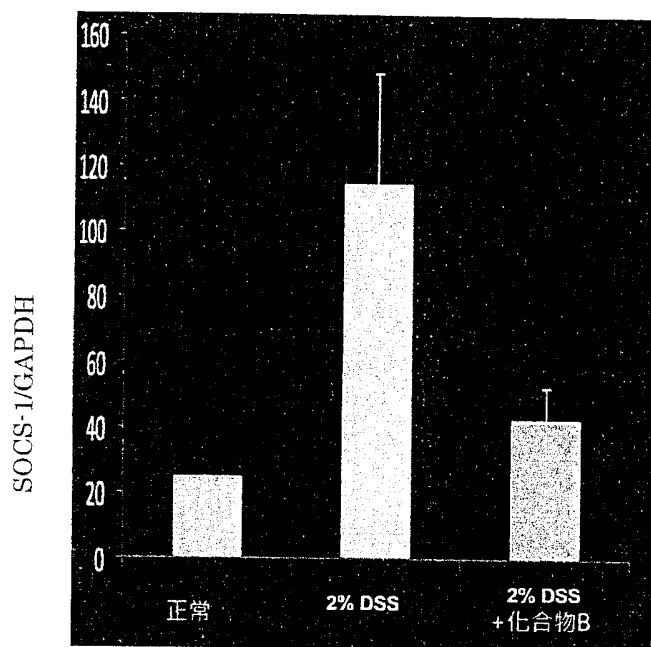
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中， Z 為 $C=O$ 。
3. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中， B 為 $-CH_2-CH_2-$ 。
4. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中， Z 為 $C=O$ 及 B 為 $-CH_2-CH_2-$ 。
5. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中， L 為羥基或側氧基， M 為氫或羥基， N 為氫， B 為 $-CH_2-CH_2-$ 及 Z 為 $C=O$ 。
6. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中， R_a 經單鹵素或二鹵素取代。
7. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中， B 為 $-CH_2-CH_2-$ ， R_a 經單鹵素或二鹵素取代。
8. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中， B 為

- CH₂-CH₂-, Z 為 C=O 及 Ra 經單或二鹵素取代。
9. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中，B 為 -CH₂-CH₂- 及 Ra 經單氟或二氟取代。
 10. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中，Z 為 C=O 及 Ra 經單氟或二氟取代。
 11. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中，B 為 -CH₂-CH₂-, Z 為 C=O 及 Ra 經單氟或二氟取代。
 12. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中，L 為側氧基，M 為氫或羥基，N 為氫，B 為 -CH₂-CH₂- 及 Ra 經單鹵素或二鹵素取代。
 13. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中，L 為側氧基，M 為氫或羥基，N 為氫，Z 為 C=O，Ra 經單鹵素或二鹵素取代。
 14. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中，L 為側氧基，M 為氫或羥基，N 為氫，B 為 -CH₂-CH₂-, Z 為 C=O 及 Ra 經單鹵素或二鹵素取代。
 15. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中，L 為側氧基，M 為氫或羥基，N 為氫，B 為 -CH₂-CH₂-, R₁ 為飽和二價低碳數或中碳數脂族烴及 Ra 經單氟或二氟取代。
 16. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中，L 為側氧基，M 為氫或羥基，N 為氫，B 為 -CH₂-CH₂-, Z 為 C=O，R₁ 為飽和二價低碳數或中碳數脂族烴。
 17. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中，該脂肪酸衍生物為 (-)-7-[(2R, 4aR, 5R, 7aR)-2-(1, 1-二氟戊基)-

2-羥基-6-側氧基八氫環戊烷并[b]呔喃-5-基]庚酸、
(-)-7-{(2R, 4aR, 5R, 7aR)-2-[(3S)-1, 1-二氟-3-甲基
戊基]-2-羥基-6-側氧基八氫環戊烷并[b]呔喃-5-基}
庚酸或(-)-7-[(1R, 2R)-2-(4, 4-二氟-3-側氧基辛基)
-5-側氧基環戊基]庚酸或其官能衍生物。

18. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，該免疫調變係用於
治療細胞激素介導之疾病。

八、圖式：



第1圖

四、指定代表圖：無

(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：

由於本案的圖為實驗數據，並非本案的代表圖。

故本案無指定代表圖。

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

