申請日期	89.11.7.
案號	89123506
類別	A61K31/202, A61P27/02, C07C59/42, 59/46, C07D213/04

A4
C4

（以上各欄由本局填註）

說明書修正頁

發明 [redacted] 專利說明書

修正日期 95年5月

一、發明 [redacted] 名稱	中文	羥基二十碳四烯酸類似物、其組成物和其在製備一用以治療哺乳動物乾眼症及其它需要濕潤眼部之病症的藥物之用途
	英文	HYDROXYEICOSATETRAENOIC ACID ANALOGS, THE COMPOSITION THEREOF AND USE THEREOF IN THE MANUFACTURE OF A MEDICAMENT FOR TREATING DRY EYE AND OTHER DISORDERS REQUIRING THE WETTING OF THE EYE IN MAMMALS
二、發明 [redacted] 人	姓名	(1)彼得 G. 克里姆柯 (2)馬克 R. 海爾伯格 (3)約翰 R. 法爾克 (4)雷蒙德 E. 康羅
	國籍	美國
	住、居所	(1)美國德州福特渥斯・潘布魯克道2115號 (2)美國德州阿靈頓市・歐佛里吉道5211號 (3)美國德州達拉斯・阿姆賀斯特2728號 (4)美國德州克羅里・柯里納維斯塔巷1008號
三、申請人	姓名（名稱）	瑞士商・艾爾康股份有限公司
	國籍	
	住、居所（事務所）	瑞士胡南堡・保時 69 號・郵政信箱 62 號
	代表人姓名	(1)馬汀・史高尼德爾 (2)史帝芬・巴斯勒

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（由本局填寫）

承辦人代碼：	A6
大　　類：	B6
IPC分類：	

本案已向：

美　國（地區）申請專利，申請日期：　　案號：　　，☑有　□無主張優先權

申請日期	案號
1999.11.09	60/164.369
1999.11.09	60/164.371
1999.11.09	60/164.386

有關微生物已寄存於：　　，寄存日期：　　，寄存號碼：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝　訂　線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（1）

本發明係關於含有羥廿碳四烯酸類似物之組成物及其用於治療乾眼症之用法。

發明背景

乾眼症也通稱作乾性角膜結膜炎，是一種美國每年有數百萬人罹患的常見眼科疾病(Schein等人，老年人之乾眼症普及率，美國眼科學期刊，124：723-738，(1997))。該疾病特別廣見於停經後婦女於生育力停止後因荷爾蒙的改變所引起。乾眼症影響個人的嚴重程度不等。於輕度病例，病人有燒灼感、乾燥感以及持續性刺激，例如經常有小物體卡在眼瞼與眼球表面間所引起。於嚴重病例，視力可能實質上受損。其它例如修格連氏病及瘢痕性類天疱瘡等疾病也出現乾眼併發症。

雖然顯然乾眼症可能來自於多種非相關的病源起因，但所有併發症的表現產生一共通影響為眼前淚膜破壞，造成曝露的外表面脫水以及前述多種症狀(Lemp，國立眼球研究所/產業工作坊有關乾眼症的臨床實驗報告，CLAO期刊，第21卷，第4期，221-231頁(1995年))。識別四種情況及單獨或組合導致乾眼症病情：a)淚液產量減少或淚液蒸發增加；b)結膜高腳杯形細胞密度減低；c)角膜脫屑增加；以及d)角膜-淚液交界面不安定(Gilbard，乾眼症：眼科辦法、效果及進展，CLAO期刊(22：141-145 (1996))。另一大問題為結膜細胞及/或角膜上皮細胞的黏蛋白產量減少，黏蛋白可保護及潤滑眼球表面(Gipson及Inatomi，由眼表面上皮基因表現黏蛋白，視網膜及眼睛研究的進展

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（2）

，16：81-98 (1997))。

醫生採行若干報告來治療乾眼症。一種常見辦法係使用人工淚液一天中不停滴注來補充及穩定眼球淚膜。其它 辦法包括使用眼部插塞，提供淚水替代品或刺激內生性淚液的產生。

淚液替代品例如包括使用緩衝，等張鹽水溶液，含水溶性聚合物之水溶液可使溶液更為黏稠，因此較不容易從眼睛流出。也曾經試圖經由提供一或多種淚膜成分例如磷脂類及油類等來重建淚液。此等範例揭示於美國專利第4,131,651 (Shah等人)，4,370,325 (Packman)，4,409,205 (Shively)，4,744,980及4,883,658 (Holly)，4,914,088 (Glonek)，5,075,104 (Gressel等人)及5,294,607號(Glonek等人)。

有關使用眼部插塞用於治療乾眼症之美國專利包括3,991,759號(Urquhart)。其它半固體治療包括投予鹿角菜膠類(5,403,841號，Lang)，其當接觸天然淚膜時膠凝。

另一辦法涉及提供潤滑物質替代人工淚液。美國專利第4,818,537號(Guo)揭示使用潤滑作用基於微脂粒之組成物。

除了前述努力主要係針對改善乾眼症關聯的症狀外，也曾經訴諸針對治療乾眼症病情之方法及組成物。例如美國專利第5,041,434號(Lubkin)揭示使用性類固醇例如共軛接合雌激素類治療停經後婦女的乾眼症；美國專利第5,290,572號(MacKeen)揭示使用細分鈣離子組合刺激眼前淚膜的產生；以及美國專利第4,966,773號(Gressel等人)揭

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（3）

示使用一或多種維生素A酸類之微小細粒讓眼球組織正常化。

雖然此等辦法略有成功，但雖言如此，乾眼症的治療上仍有問題。使用淚液替代品雖然暫時有效，但造成病人在醒著的時間需要重複滴用。常見病人於一天當中需要滴用人工淚液十次至二十次。此種過程不僅繁瑣耗時，同時價格也極為昂貴。

使用眼部插塞也有問題。除了成本外，經常難以處理且不適。進一步，由於將異物引進眼部，可能變成污染源而導致感染。於插塞本身不會產生與輸送淚膜的情況下，人工淚液仍須規則頻繁地滴注。

鑑於前文說明，明確需要有乾眼症的有效治療其可緩和症狀，及/或處理潛在的乾眼症之肉體及生理缺陷，及該治療投藥方便及價廉。

黏蛋白為重度糖基化且帶有基於葡萄糖胺部分的蛋白質。黏蛋白對上皮細胞，特別黏膜的上皮細胞提供保護及潤滑效果。黏蛋白係由淚囊分泌且排放於人眼結膜上皮表面(Greiner等人，隱形眼鏡配戴者之結膜上皮細胞之黏液分泌囊，眼科學檔案，第98期，1843-1846頁(1980年)；以及Dilly等人，人類麻醉結膜之表面變化，特別參照由非高腳杯狀細胞來源產生黏液，英國眼科學期刊，65期，833-842頁(1981年))。多種駐在頂及頂下角膜上皮的人類衍生黏蛋白已經被發現且被轉殖(田邊等人，人類角膜及結膜上皮產生仿黏蛋白之糖蛋白用於頂面，調查研究眼

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（4）

科學及視覺科學，第36卷，第2期，337-344頁(1995年))。晚近，田邊發現一種新的黏蛋白係由人眼的角膜頂及頂下細胞以及結膜上皮分泌(田邊等人，IOVS，第36卷，第2期，337-344頁(1995年))。此等黏蛋白提供潤滑，此外可吸濕及保濕以及吸引及保有皮脂物質用於潤滑及角膜折射光。

黏蛋白也於身體其它部分製造及分泌包括肺臟呼吸通道，特別係分散於氣管/支氣管上皮細胞的高腳杯狀細胞。某些花生四烯酸代謝產物顯示可刺激此等細胞製造黏蛋白。Yanni報告藉羥廿碳四烯酸(「HETE」)衍生物可於大鼠肺臟增加黏膜糖蛋白的分泌(Yanni等人，靜脈投予脂質氧基酶代謝產物對大鼠氣管黏液凝膠層厚度的影響，國際過敏與應用免疫學檔案，第90期，307-309頁(1989年))。同理，Marom報告人肺臟藉HETE衍生物製造黏膜糖蛋白(Marom等人，人類吸呼道一羥廿碳烯酸的生成及黏液的釋放，臨床調查研究期刊，第72期，122-127頁(1983年))。但業界未曾提議使用HETE衍生物於眼部組織刺激黏蛋白的產量作為乾眼症的治療。

如前文討論，習知乾眼症之治療包括每日數次滴注人工淚液至眼部。其它宣稱可增加眼部黏蛋白及/或其淚液產量的藥劑包括血管活性腸多肽(Dartt等人，血管活性腸肽刺激結膜高腳杯狀細胞分泌糖共軛接合物，實驗性眼研究，63期，27-34頁，(1996年))，吉法內(gefarnate)(Nakmura等人，吉法內於試管試驗刺激角膜上皮分泌仿

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 6 ）

其中：

R^1為CO_2R，$CONR^2R^3$，CH_2OR^4，$CH_2NR^5R^6$，CH_2N_3，CH_2Hal，CH_2NO_2，CH_2SR^{20}，$COSR^{21}$或2,3,4,5-四唑-1-基，其中：

R為H或醫藥可接受性陽離子，或CO_2R形成醫藥可接受性酯部分；

NR^2R^3，NR^5R^6為相同或相異，且包含自由態或官能改性胺基；

OR^4包含自由態或官能改性羥基；

Hal為F，Cl，Br或I；

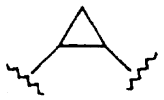
SR^{20}為H，烷基，醯基；

R^{21}為H或醫藥可接受性陽離子，或$COSR^{21}$形成醫藥可接受性硫酯部分；

A為L_1-A_1-L_2，L_1-A_2-L_2，L_3-A_2-L_4或L_5-A_2-L_3；

A_1為CH_2CH_2；

A_2為



；

L_1為CH_2-B-D；

B及D為相同或相異，且為CH_2CH_2，CH=CH或C≡C；

L_2為CH_2-K-CH_2CH_2；

K為CH_2CH_2，CH=CH或C≡C；

L_3為$CH_2CH_2CH_2$，CH_2CH=CH，CH_2C≡C，CH=$CHCH_2$

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 7 ）

，$C\equiv CCH_2$或$CH=C=CH$；

L_4為$X\text{-}CH_2CH_2$；

X為$CH_2CH_2CH=CH$，$CH_2CH_2C\equiv C$，$CH_2CH_2CH_2CH_2$，$CH_2CH=$

$CHCH_2$，$CH_2C\equiv CCH_2$，$CH=CHCH_2CH_2$，$C\equiv CCH_2CH_2$，$CH_2CH=$

$C=CH$，或$CH=C=CHCH_2$；

L_5為$CH_2CH_2\text{-}B\text{-}D$；以及

Y為C(O)(亦即羰基)或Y為

或 ；

其中R^9O組成自由態或官能改性羥基。

全部本發明化合物相信皆為新穎，化合物1除外(參考如下實例1)，其已經被識別為人類血中之花生四烯酸代謝產物[Evans及Sprecher，前列腺素，29：431 (1985)]。

式I化合物也可結合於磷脂類作為甘油酯類或神經鞘磷脂醯胺類。式I化合物之磷脂神經鞘磷脂醯胺類典型包含式I化合物經由其碳1羧酸根醯胺化至神經鞘磷脂主鏈的胺基。磷脂式I酯類包含各種磷脂類。式I化合物之磷脂酯類典型包含式I化合物經由其碳1羧酸根酯化至磷脂之甘油主鏈的sn-1或sn-2位置醇或二者。若甘油酯類之sn-1或sn-2位置不含式I化合物之酯，則此種甘油主鏈之碳位置將包含亞甲基、醚或酯部分鍵聯至取代或無取代$C_{12\text{-}30}$烷基或

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 8 ）

烯基(含一或多個雙鍵烯基)；烷基(環烷基)烷基；烷基(環烷基)；烷基(雜芳基)；烷基(雜芳基)烷基；或烷基-M-Q；其中取代基為烷基，鹵原子，羥基，或官能改性羥基；M為O或S；以及Q為H，烷基，烷基(環烷基)烷基，烷基(環烷基)，烷基(雜芳基)或烷基(雜芳基)烷基。但甘油主鏈之sn-1或sn-2位置醇中之至少一者須與式(I)化合物經由碳1羧酸根形成酯。較佳磷脂式(I)酯類屬於磷脂基乙醇胺，磷脂基膽鹼，磷脂基絲胺酸，以及磷脂基肌糖醇類型。最佳磷脂式I酯類包含式I化合物經由碳1羧酸根酯化至磷脂基膽鹼、磷脂基乙醇胺或磷脂基肌糖醇的sn-2位置醇。磷脂式I酯類以及神經鞘磷脂醯胺類可使用業界已知之多種磷脂合成方法合成；參考例如Tsai等人，生物化學，27期，4619頁(1988年)；以及Dennis等人，生物化學，32期，10185頁(1993年)。

本發明範圍包括本發明化合物之個別對映異構物及其外消旋及非外消旋混合物。個別對映異構物可利用下述手段由適當對映異構純質或豐富的起始物料以對映選擇性方式合成。另外可由外消旋/非外消旋或旋光性起始物料藉對映選擇性方式合成。(非對稱性合成；J. D. Morrison及J.W. Scott編輯；學術出版社：紐約，1983-1985，第1-5期；非對稱合成原理：R.E. Gawley及J. Aube編輯；Elsevier出版社：阿姆斯特丹，1996年)。也藉多種已知方法例如由光學活性HPLC純化試樣而由外消旋及非外消旋混合物分離(藉HPLC進行光學活性分離之實用指南；G.

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 9 ）

Subramanian編輯；VCH出版社：紐約，1994年；藉HPLC作光學活性分離；A.M. Krstulovic編輯；Ellis Horwood出版社，1989年)，或藉酶對羧酸酯試樣進行對映選擇性水解合成(Ohno, M.；Otsuka, M.有機反應，37期，第1頁(1989年))。業界人士了解外消旋及非外消旋混合物可藉若干手段獲得，包括但非限於非對映選擇性合成，部分光學分割或甚至混合具有不同的對映異構物比例的試樣獲得。可未悖離本發明之原理且未犧牲其優點於隨附之申請專利範圍內對此等細節作修改。實質上不含個別對映異構物之個別異構物也含括於本發明之範圍。

用於此處，「醫藥可接受性鹽」、「醫藥可接受性酯」以及「醫藥可接受性硫酯」等詞表示適合藉任何習知手段用於治療性投予病人，而不會造成不利的健康後果之任一種鹽、酯或硫酯；以及「眼用可接受性鹽」、「眼用可接受性酯」以及「眼用可接受性硫酯」表示適合供眼部施用，亦即無毒且無刺激性之任一種醫藥可接受性鹽、酯或硫酯。

「自由羥基」一詞表示OH。「官能改性羥基」一詞表示OH經過官能化而形成：一種醚，其中烷基、芳基、環烷基、雜環烷基、烯基、環烯基、雜環烯基、炔基或雜芳基取代氫；一種酯，其中醯基取代氫；一種胺基甲酸酯，其中胺基羰基取代氫；或一種碳酸酯，其中芳氧-、雜芳氧-、烷氧-、環烷氧-、雜環烷氧-、烯氧-、環烯氧-、雜環烯氧-、或炔氧-羰基取代氫。較佳部分包括OH，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（10）

$OCH_2C(O)CH_3$，$OCH_2C(O)C_2H_5$，OCH_3，OCH_2CH_3，$OC(O)CH_3$，及$OC(O)C_2H_5$。

「自由胺基」一詞表示NH_2。「官能改性胺基」表示NH_2已經被官能化而形成：一種芳氧-、雜芳氧-、烷氧-、環烷氧-、雜環烷氧-、烯基-、環烯基-、雜環烯基-、炔基-、或羥-胺基，其中適當基取代其中一個氫；一種芳基-、雜芳基-、烷基-、環烷基-、雜環烷基-、烯基-、環烯基-、雜環烯基-、或炔基-胺基，其中適當基取代其中一或兩個氫；一種醯胺，其中醯基取代其中一個氫；一種胺基甲酸酯，其中芳氧-、雜芳氧-、烷氧-、環烷氧-、雜環烷氧-、烯基-、環烯基-、雜環烯基-、或炔基-羰基取代其中一個氫；或一種苊，其中胺基羰基取代其中一個氫。此等取代類型的組合，例如NH_2其中一個氫由烷基置換，而另一個氫由烷氧羰基置換也屬於官能改性胺基之定義，且含括於本發明之範圍。較佳部分包括NH_2，$NHCH_3$，NHC_2H_5，$N(CH_3)_2$，$NHC(O)CH_3$，NHOH及$NH(OCH_3)$。

「自由巯基」一詞表示SH。「官能改性巯基」一詞表示SH已經被官能化而形成：一種硫醚，此處烷基、芳基、環烷基、雜環烷基、烯基、環烯基、雜環烯基、炔基、或雜芳基取代氫；或一種硫酯，其中醯基取代氫。較佳部分包括SH，$SC(O)CH_3$，SCH_3，SC_2H_5，$SCH_2C(O)C_2H_5$及$SCH_2C(O)CH_3$。

「醯基」一詞表示藉碳原子聯結之基帶有一個雙鍵聯結至氧原子，以及 一個單鍵聯結至另一個碳原子。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（11）

「烷基」一詞包括含1至15個碳原子之飽和直鏈或分支鏈脂族烴基。烷基可由一或多個雜原子例如氧、氮或硫岔斷，且可以其它基取代例如鹵原子、羥基、芳基、環烷基、芳氧基或烷氧基。較佳直鏈或分支烷基包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基及第三丁基。

「環烷基」一詞包括直鏈或分支鏈、飽和或未飽和脂族烴基聯結而形成一或多個環，此等環可稠合或單離。環可以其它基取代，例如鹵原子，羥基，芳基，芳氧基，烷氧基或低碳烷基。較佳環烷基包括環丙基，環丁基，環戊基及環己基。

「雜環烷基」一詞表示環中含有至少一個雜原子如O、S或N，且可稠合或單離之環烷基環。環可以其它基取代，例如鹵原子，羥基，芳基，芳氧基，烷氧基或低碳烷基。較佳雜環烷基包括吡咯啶基，四氫呋喃基，六氫吡呠基及四氫哌喃基。

「烯基」一詞包括含1至15個碳原子帶有至少一個碳-碳雙鍵之直鏈或分支鏈烴基，鏈可選擇性由一或多個雜原子岔斷。鏈之氫可以其它基例如鹵原子取代。較佳直鏈或分支烯基包括烯丙基，1-丁烯基，1-甲基-2-丙烯基及4-戊烯基。

「環烯基」一詞包括直鏈或分支鏈、飽和或未飽和脂族烴基其聯結而形成一或多個含有碳-碳雙鍵之非芳香環，可為稠合或單離。環可以其它基取代，例如鹵原子，羥基，烷氧基或低碳烷基。較佳環烯基包括環戊烯基及環

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（12）

己烯基。

「雜環烯基」一詞表示環中含有一或多個雜原子如O、N或S，且可稠合或單離之環烯基環。環可以其它基取代，例如鹵原子，羥基，芳氧基，烷氧基或低碳烷基。較佳雜環烯基包括吡咯啶基，二氫哌喃基及二氫呋喃基。

「羰基」一詞表示碳原子以雙鍵鍵結至氧原子，其中 碳原子含有兩個游離價鍵。

「胺基羰基」一詞表示自由態或官能改性胺基由其氮原子鍵結至羰基之碳原子，羰基本身係經由碳原子鍵結至另一個原子。

「低碳烷基」一詞表示含有1至6個碳原子(C_1-C_6)之烷基。

「鹵原子」一詞表示氟、氯、溴或碘。

「芳基」一詞表示屬於芳族之基於碳之環。環可為單離，例如苯基，或稠合環如萘基。環氫可以其它基取代，例如低碳烷基，鹵原子，自由態或官能化羥基，三鹵甲基等。較佳芳基包括苯基，3-(三氟甲基)苯基，3-氯苯基及4-氟苯基。

「雜芳基」一詞表示含有至少一個雜原子如O、S或N於環之芳族烴環。雜芳基環可為單離，含有5至6個環原子，或為稠合而含有8至10個環原子。雜芳基環之氫或具有開放價鍵的雜原子可以其它基例如低碳烷基或鹵原子取代。雜芳基例如包括咪唑，吡啶，吲哚，喹啉，呋喃，噻吩，吡咯，四氫喹啉，二氫苯并呋喃及二氫苯并吲哚。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（16）

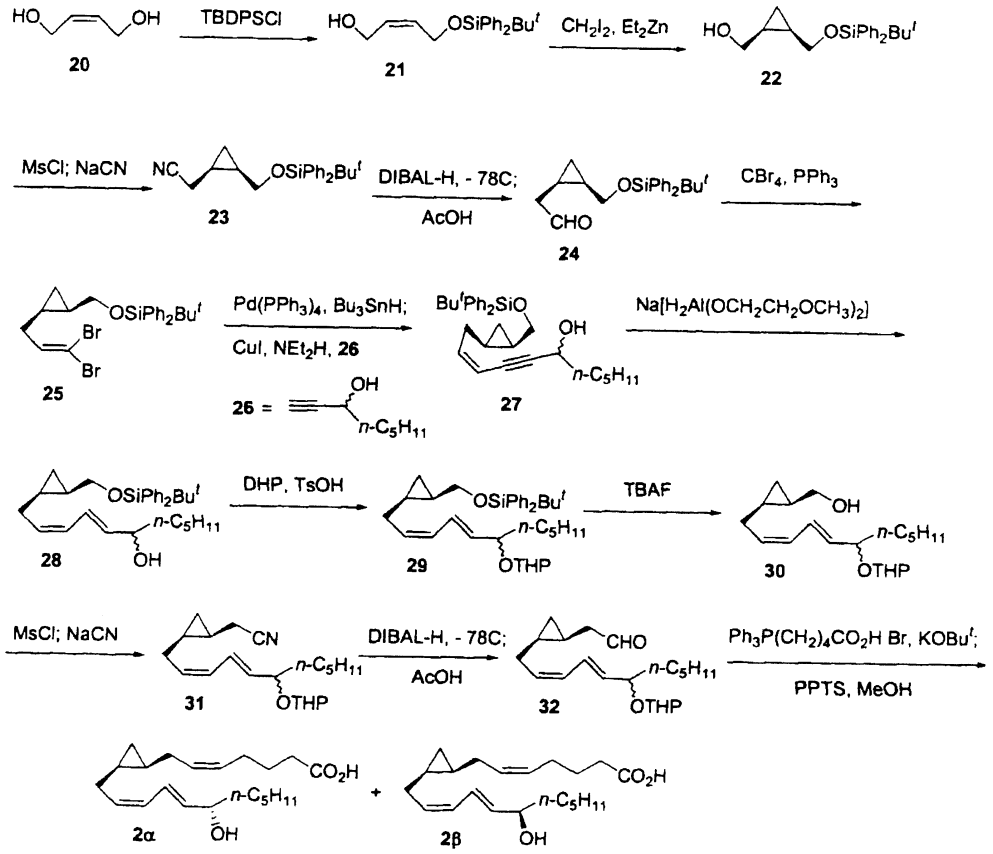
(TBDPSCl)於咪唑及4-(二甲基胺基)吡啶(DMAP)存在下於N,N-二甲基甲醯胺(DMF)處理獲得一矽烷基醚11，11使用化學計算量之N-甲基嗎啉N-氧化物(NMO)於催化量之過釕酸四正丙基銨(TPAP)存在下氧化獲得醛12。12使用四溴化碳及三苯基膦進行二溴烯化反應獲得13。13轉成烯炔醇15係以二步驟達成：首先，13使用1當量三丁基錫烷於甲苯於催化量$Pd(PPh_3)_4$存在下處理獲得對應順乙烯基溴，接著加入CuI，$HNEt_2$以及光學活性對映純質丙炔基醇14[14之製備參考：Midland等人，四面體，40：1371 (1984)]，併述於此以供參考。15使用$Na[H_2Al(OCH_2CH_2OCH_3)_2]$還原獲得二烯16，16使用3,4-二氫-2H-哌喃(DHP)及催化用量之對甲苯磺酸一水合物(TsOH)處理獲得酯17。17使用氟化四正丁基銨(TBAF)脫去矽烷化獲得醇18，18使用TPAP/NMO氧化獲得醛19。19與$Ph_3P(CH_2)_4CO_2H$ Br於第三丁氧化鉀存在下縮合，接著所得烯酸以對甲苯磺酸吡啶鎓(PPTS)於溫熱甲醇處理獲得1。

實例2：

2α及2β之製備

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（17）



化合物2α及2β

(2Z)-2-丁烯-1,4-二醇(20)使用TBDPSCl進行一矽烷化反應獲得矽烷基醚21，21與二碘甲烷及二乙基鋅反應獲得環丙烷22。循序與甲烷磺醯氯及NaCN反應獲得腈23。23使用氫化二異丁基鋁(DIBAL-H)於低溫還原，以及中間物亞胺使用水性乙酸水解獲得醛24。24與四溴化碳以及三苯基膦縮合獲得二溴烯烴25。25使用化學計算量之BuSnH以及催化量之$Pd(PPh_3)_4$單一還原獲得中間物Z-乙烯基溴，於同一反應容器內與1-辛炔-3-醇(市面上得自亞利西(Aldrich)化學公司，威斯康辛州，密瓦基)於CuI及二乙基胺存在下

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

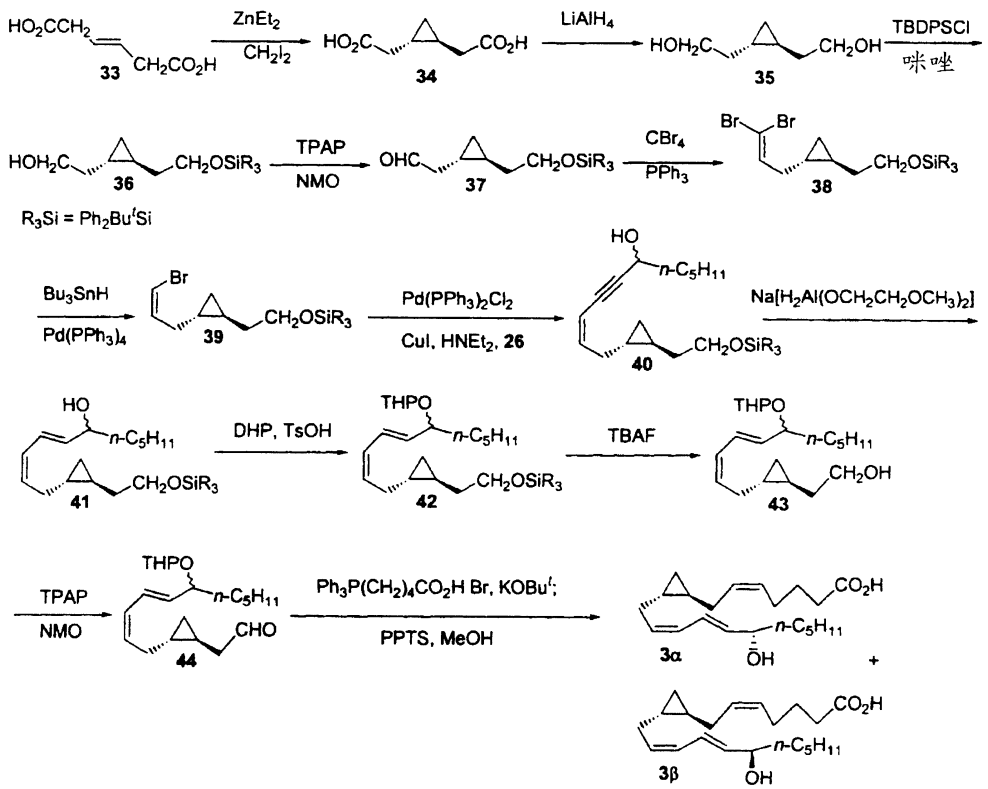
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（18）

反應獲得烯炔27。27使用貳(2-甲氧乙氧)鋁氫化鈉還原獲得Z,E-二烯基醇28，28使用DHP及TsOH轉成THP醚29。29使用TBAF脫去矽烷化獲得醇30，醇經由循序使用甲烷磺醯氯及NaCN處理延伸至氰化物31。31轉成醛32係經由使用DIBAL-H於-78℃還原，接著將所得金屬茂烯胺使用乙酸水溶液於0℃水解進行轉化。32與$Ph_3P(CH_2)_4CO_2H$ Br於第三丁氧化鉀存在下進行威提氏縮合反應，接著使用PPTS於甲醇將所得烯酸脫去保護，於使用矽膠層析術分離兩種C-15非對映異構物後獲得2α及2β。

實例3：

3α及3β之合成



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

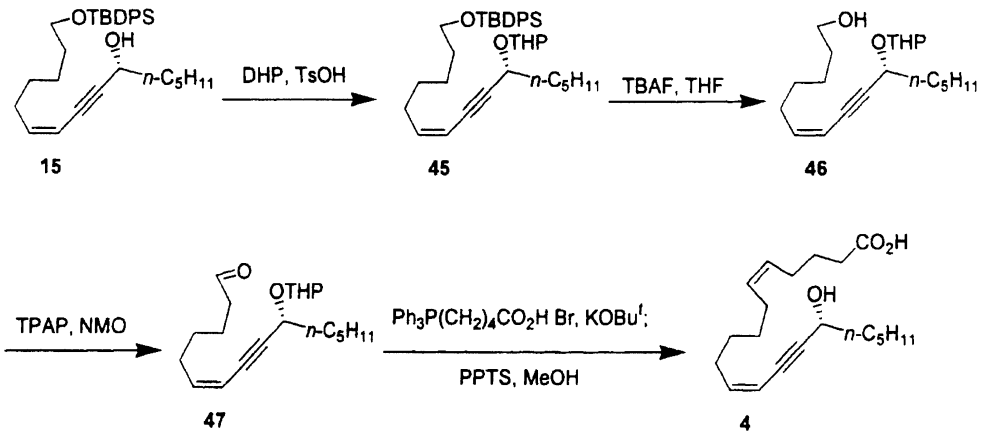
五、發明說明（19）

化合物3α及3β

反-β-氨黏液酸(33)使用二乙基鋅及二碘甲烷處理獲得環丙烷34，34使用鋁氫化鋰還原成為二醇35。35使用TBDPSCl單一矽烷化獲得矽烷基醚36，36使用TPAP/NMO氧化成為醛37。37與四溴化碳及三苯基膦反應獲得二溴烯烴38，38使用化學計算量之Bu_3SnH於催化量之$Pd(PPh_3)_4$存在下轉成Z乙烯基溴39。39與1-辛炔-3-醇於CuI，$Pd(PPh_3)_4Cl_2$及$HNET_2$存在下進行索諾西拉(Sonogishira)偶合反應獲得烯炔40，40使用$Na[H_2Al(CH_2CH_2OCH_3)_2]$還原成為對應E-烯丙基醇41。41使用DHP及TsOH處理獲得THP醚42，42使用TBAF於THF脫去矽烷化成為醇43。43氧化成為醛44係使用TPAP/NMO達成。此種醛與$Ph_3P(CH_2)_4CO_2H$ Br於第三丁氧化鉀存在下反應，中間物烯酸使用PPTS於甲醇脫去保護，於使用矽膠層析術分離兩種C-15非對映異構物後獲得目標化合物3α及3β。

實例4：

4之合成



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

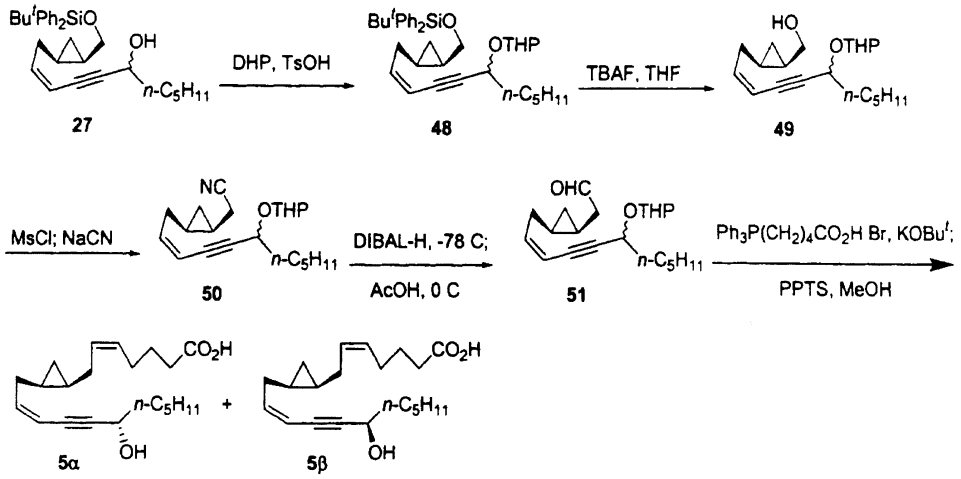
五、發明說明（20）

化合物4

醇15經由使用DHP及TsOH處理而被保護成為其THP醚45。45使用TBAF於THF脫去矽烷化獲得醇46，46使用TPAP及NMO氧化成為醛47。醛47與$Ph_3P(CH_2)_4CO_2H$ Br於第三丁氧化鉀存在下進行威提氏反應獲得中間物烯酸，烯酸使用PPTS轉成脫去保護成為4。

實例5：

5α及5β之製備



化合物5α及5β

烯炔醇27使用DHP及TsOH處理獲得THP醚48，48使用TBAF於THF脫去矽烷化獲得醇49。49使用甲烷磺醯氯然後使用NaCN循序處理獲得腈50，腈經由與DIBAL-H於-78℃以及與乙酸於0℃反應而被還原成為醛51。51與$Ph_3P(CH_2)_4CO_2H$ Br於第三丁氧化鉀存在下進行威提氏縮

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

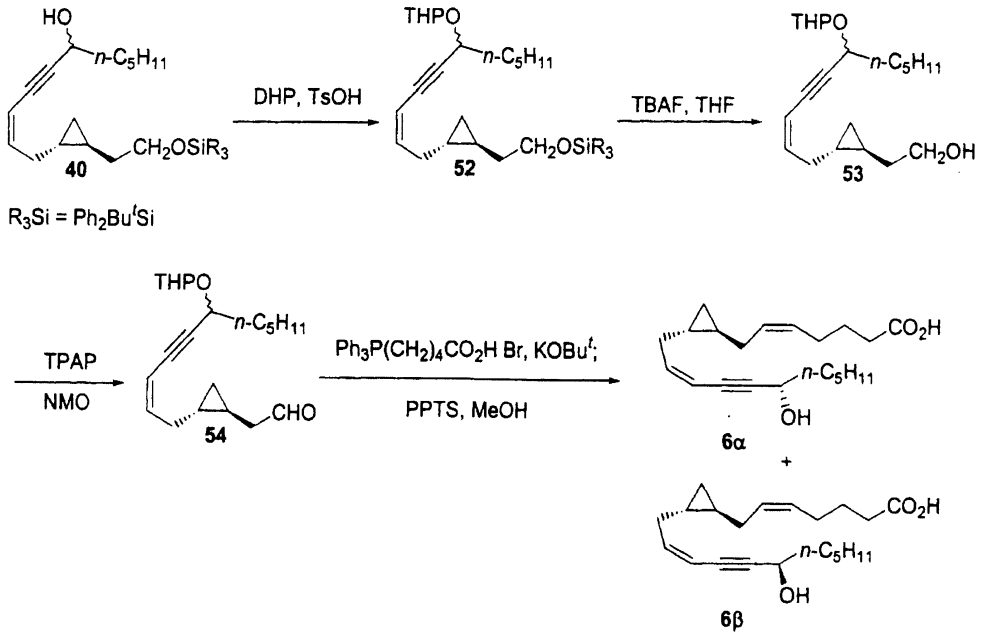
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（21）

合反應，接著使用PPTS於甲醇處理中間物烯酸，於使用矽膠層析術分離兩種C-15非對映異構物後獲得5α及5β。

實例6：

6之合成



化合物6α及6β

烯炔醇40與DHP及TsOH反應獲得THP醚52，醚使用TBAF於THF脫去矽烷化獲得醇53。53使用TPAT及NMO氧化獲得醛54，醛$Ph_3P(CH_2)_4CO_2H$ Br/第三丁氧化鉀進行威提氏縮合反應，以及使用PPTS於甲醇脫去保護而於使用矽膠層析術分離兩種C-15非對映異構物後獲得化合物6α及6β。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

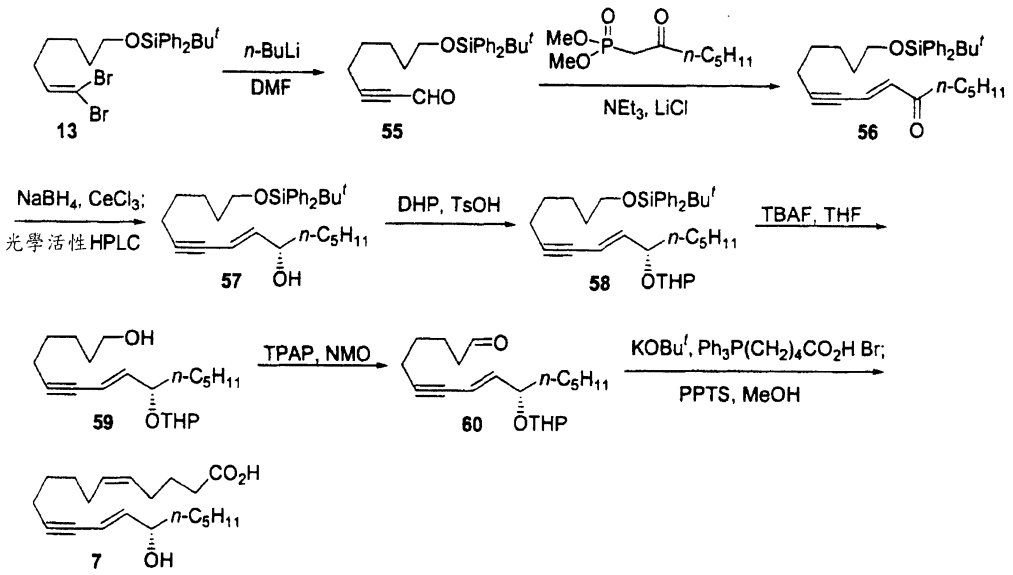
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（22）

實例7：

7之合成



化合物7

二溴烯烴13使用正丁基鋰及N,N-二甲基甲醯胺處理獲得炔醛55，炔醛與(2-氧基庚基)膦酸二甲酯於三乙基胺以及氯化鋰存在下縮合獲得烯酮56。56使用$NaBH_4$及$CeCl_3$處理還原成為15S-醇57，接著使用帶有光學活性固定相的HPLC分離所得外消旋混合物。57使用DHP及TsOH處理獲得THP醚58，58使用TBAF於THF脫去矽烷化獲得醇59。59使用TPAP及NMO氧化獲得醛60。60使用$Ph_3P(CH_2)_4CO_2H$ Br於第三丁氧化鉀存在下處理，接著使用PPTS於甲醇處理獲得7。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

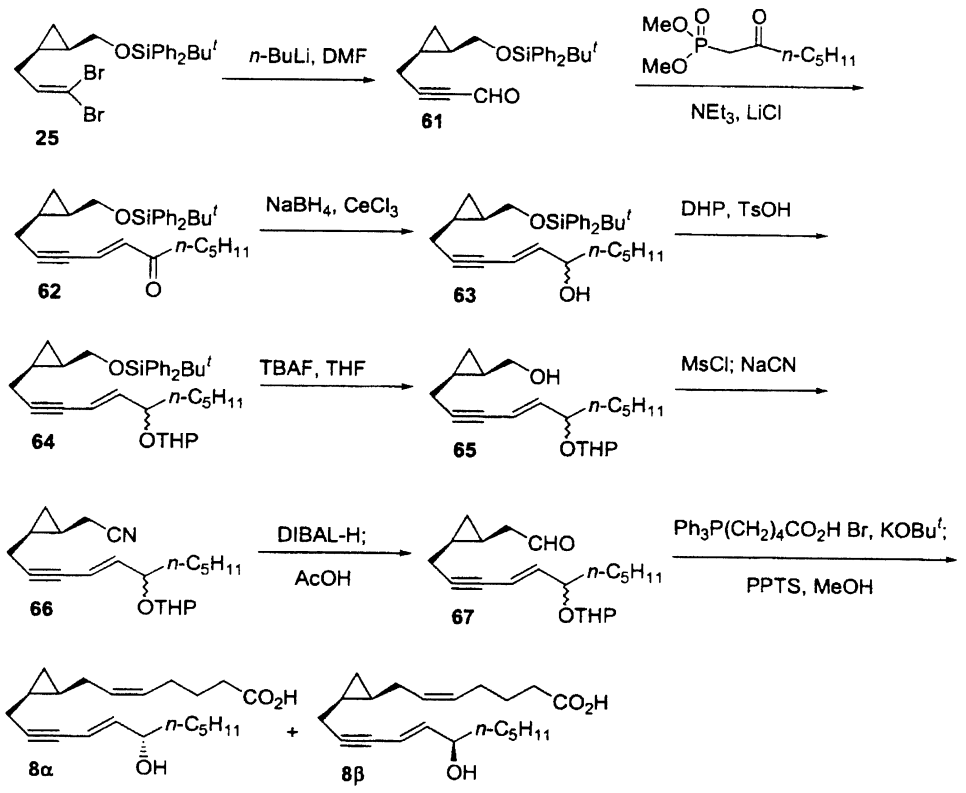
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（23）

實例8：

8α及8β之製備



化合物8α及8β

二溴烯烴25使用正丁基鋰及N,N-二甲基甲醯胺處理獲得炔醛61，炔醛與(2-氧基庚基)膦酸二甲酯於三乙基胺及氯化鋰存在下縮合獲得烯酮62。62使用$NaBH_4$及$CeCl_3$處理還原成為15R,S-醇63。63使用DHP及TsOH處理獲得THP醚64，64使用TBAF於THF脫去矽烷化獲得醇65。65循序使用甲烷磺醯氯然後使用NaCH處理獲得腈66。66經由使用DIBAL-H於-78℃還原，接著藉乙酸於0℃水解轉成醛67。67使用$Ph_3P(CH_2)_4CO_2H$ Br於第三丁氧化鉀存在下

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

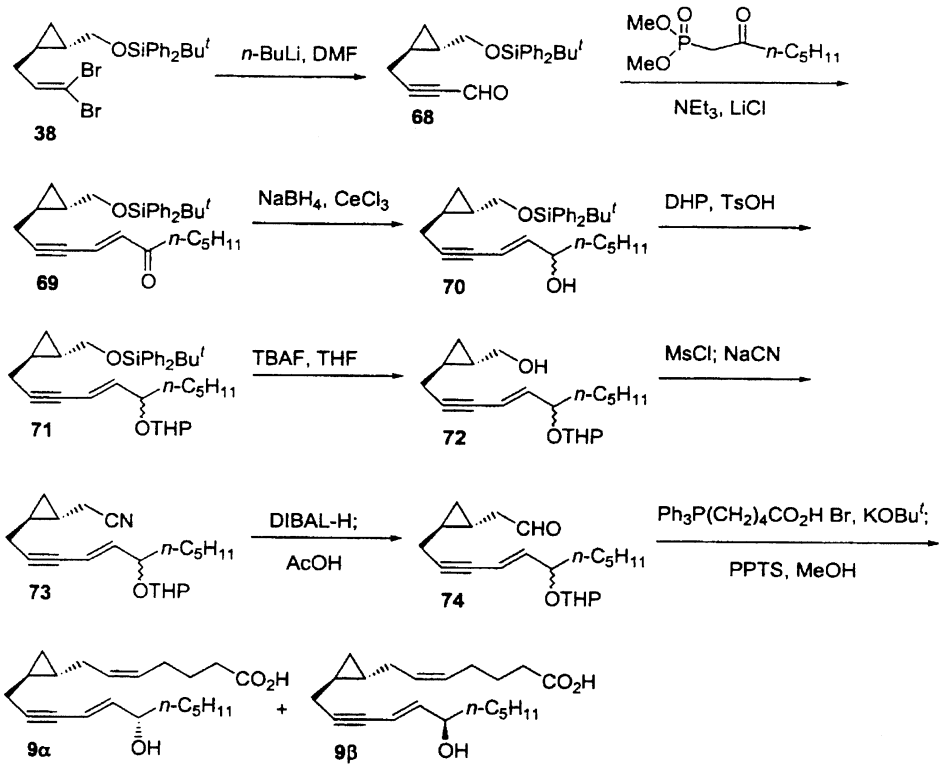
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（24）

處理，接著使用PPTS於甲醇處理，而於使用矽膠層析術分離兩種C-15非對映異構物後獲得目標化合物8α及8β。

實例9：

9α及9β之製備



化合物9α及9β

二溴烯烴38使用正丁基鋰及N,N-二甲基甲醯胺處理獲得炔醛68，炔醛與(2-氧基庚基)膦酸二甲酯於三乙基胺及氯化鋰存在下縮合獲得烯酮69。69使用$NaBH_4$及$CeCl_3$處理還原成為15R,S-醇70。70使用DHP及TsOH處理獲得THP醚71，71使用TBAF於THF脫去矽烷化獲得醇72。72循序使用甲烷磺醯氯然後使用NaCH處理獲得腈73。73經

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

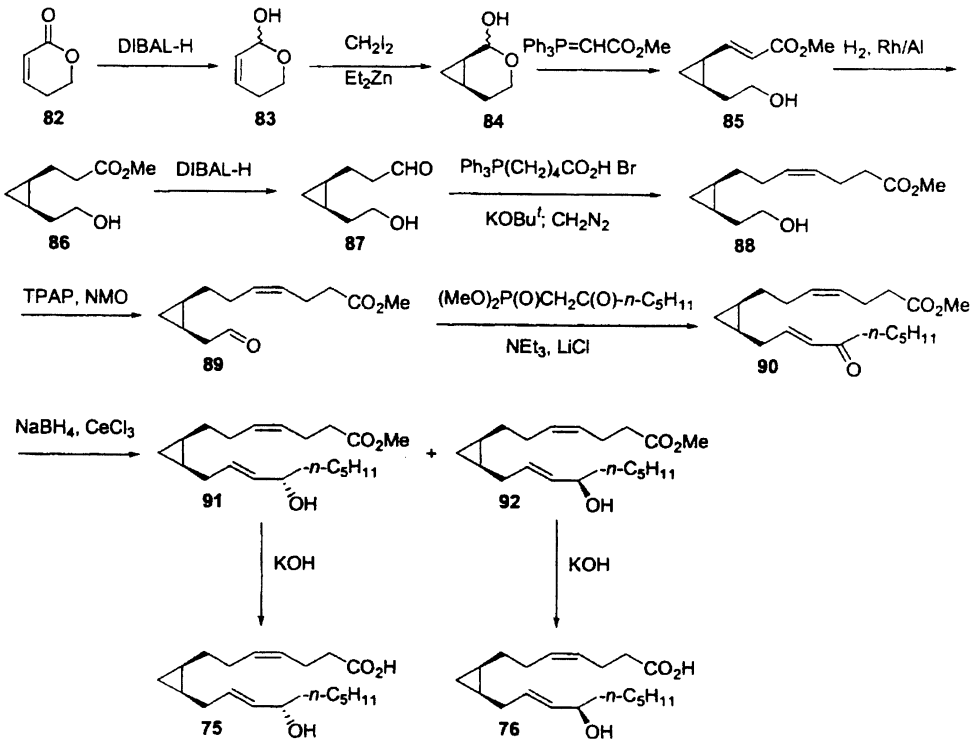
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（25）

由使用DIBAL-H於-78℃還原，接著藉乙酸於0℃水解轉成醛74。74使用$Ph_3P(CH_2)_4CO_2H$ Br於第三丁氧化鉀存在下處理，接著使用PPTS於甲醇處理，而於使用矽膠層析術分離兩種C-15非對映異構物後獲得目標化合物9α及9β。

實例10：

75及76之製備



化合物75及76

市售二氫哌喃酮82使用氫化二異丁基鋁(DIBAL-H)還原獲得乳醇83，83使用二碘甲烷/二乙基鋅環丙烷化獲得84。84與$Ph_3P=CHCO_2CH_3$縮合獲得烯酸酯85，85於1大氣壓氫氣下使用鈀/氧化鋁催化劑還原獲得86。86經由使用DIBAL-H還原轉成醛87。87與$Ph_3P(CH_2)_4CO_2H$ Br於第三丁氧化鉀($KOBu^t$)存在下縮合，接著中間物酸使用重氮甲

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

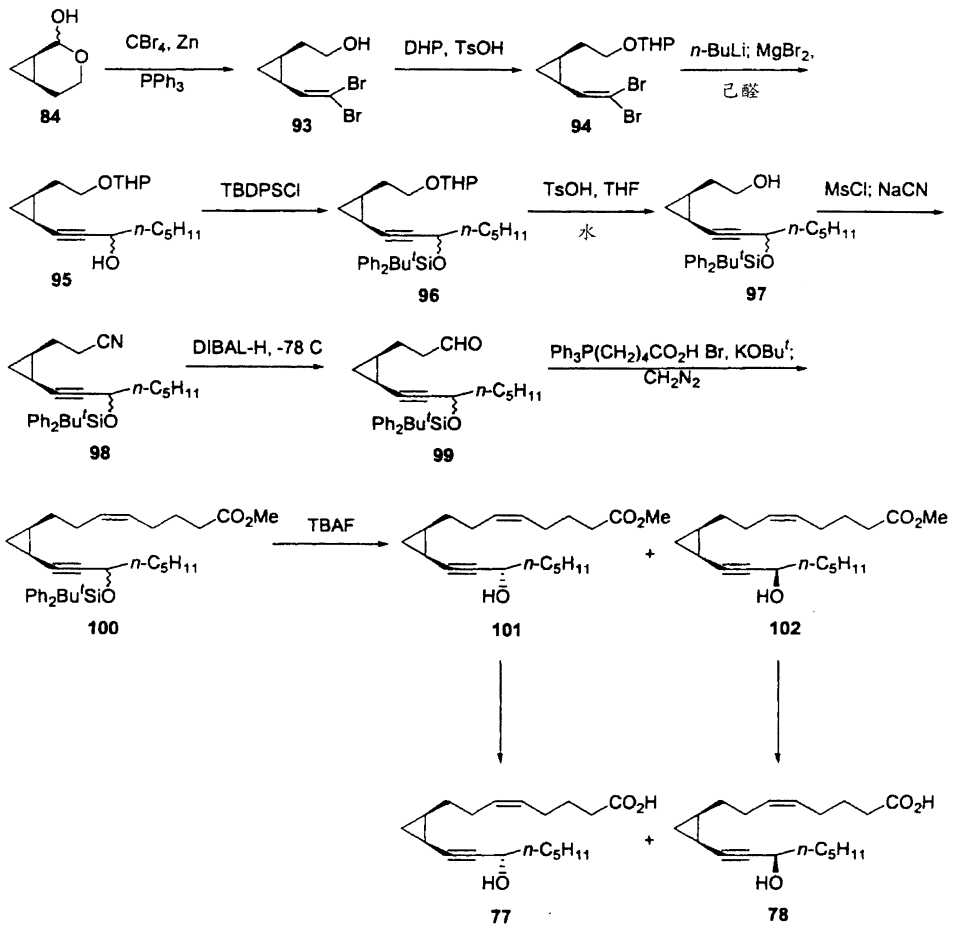
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（26）

烷處理獲得烯烴88。88使用催化量之過釕酸四正丙基銨(TPAP)及化學計算量之N-甲基嗎啉N-氧化物(NMO)氧化獲得醛89，89與(2-氧基庚基)膦酸二甲酯於三乙基胺及氯化鋰存在下縮合獲得烯酮90。90使用$NaBH_4$於$CeCl_3$存在下處理獲得兩種立體異構醇91及92之混合物，其使用矽膠層析術分離。如此分離的91及92試樣使用氫氧化鉀於甲醇/水處理獲得對應酸75及76。

實例11：

77及78之製備



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（27）

化合物77及78

乳醇84與四溴化碳、三苯基膦及鋅反應獲得二溴烯烴93，93使用3,4-二氫-2H-哌喃(DHP)於催化用量之對甲苯磺酸一水合物(TsOH)存在下處理被保護成為其THP醚94。94使用正丁基鋰金屬化，藉加入溴化鎂轉移金屬化成為乙炔化鎂，以及加入己醛獲得炔醇95，炔醇經由使用第三丁基氯二苯基矽烷(TBDPSCl)及咪唑於催化量之4-(二甲基胺基)吡啶(DMAP)存在下處理被保護成為其第三丁基二苯基矽烷基醚。由95去除THP保護基係經由使用TsOH於熱THF/水處理達成獲得醇96。96與甲烷磺醯氯(MsCl)於二氯甲烷，然後與NaCN於DMSO循序反應獲得腈97，97經由與DIBAL-H於-78℃反應，接著使用乙酸水溶液於0℃進行酸水解而轉成醛98。98與$Ph_3P(CH_2)_4CO_2H$ Br於第三丁氧化鉀存在下進行威提氏縮合，接著使用重氮甲烷酯化中間物酸獲得烯烴99。99使用氟化四正丙基銨(TBAF)於THF處理，接著藉層析純化獲得個別非對映異構物100及101。100及101經由使用氫氧化鉀於甲醇/水處理而轉成其個別自由態酸77及78。

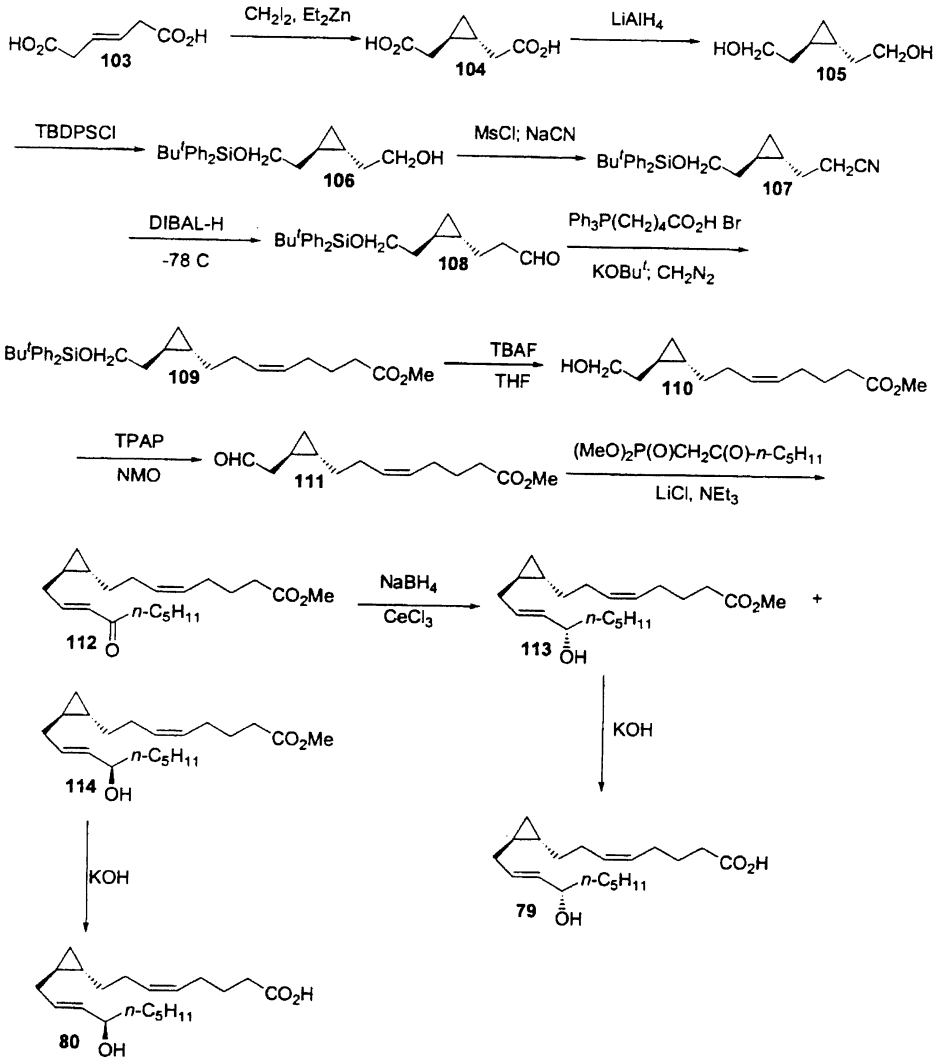
實例12：

79及80之製備

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（28）



化合物79及80

反-β-氫黏液酸(103)使用二碘甲烷/二乙基鋅處理獲得環丙烷104，環丙烷使用鋁氫化鋰還原成為二醇105。105使用TBDPSCl於咪唑及DMAP存在下進行一矽烷化反應獲得矽烷基醚106，106循序使用MsCl於二氯甲烷，然後使用NaCN於DMSO處理獲得腈107。107經由使用DIBAL-H於-78℃，接著使用水性乙酸於0℃處理被轉成醛108。108

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

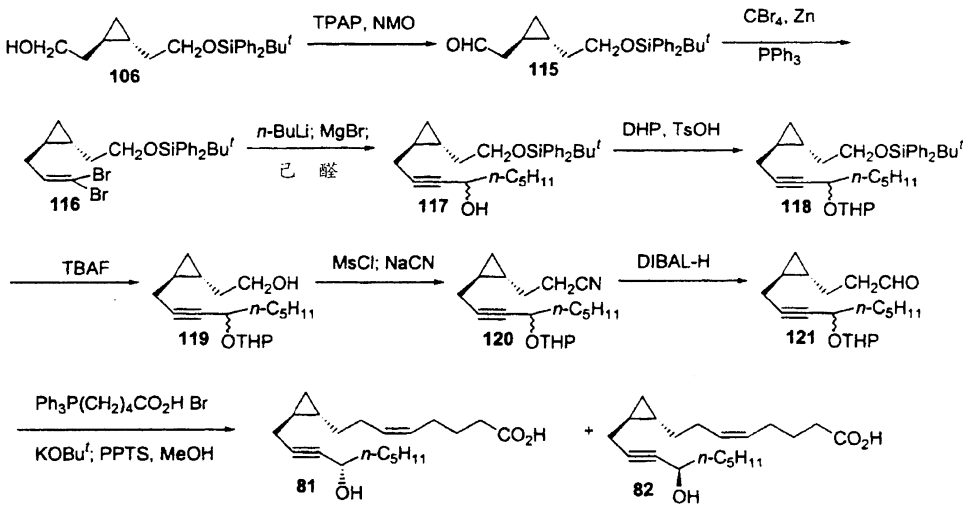
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（29）

與$Ph_3P(CH_2)_4CO_2H$ Br於第三丁氧化鉀存在下縮合，接著使用重氮甲烷酯化中間物酸獲得烯烴109。109使用TBAF於THF脫去保護獲得醇110，醇使用TPAP/NMO氧化獲得醛111。111與(2-氧基庚基)膦酸二甲酯於氯化鋰及三乙基胺存在下縮合獲得烯酮112，烯酮使用$NaBH_4/CeCl_3$還原，而於層析純化後獲得α及β烯丙基醇非對映異構物113及114。各酯使用氫氧化鉀於甲醇水溶液皂化分別獲得酸79及80。

實例13：

81及82之製備



化合物81及82

醇160使用TPAP/NMO氧化獲得醛115，醛與四溴化碳於三苯基膦及鋅存在下縮合獲得二溴烯烴116。116循序使用正丁基鋰，然後二溴化鎂及最終己醛處理獲得炔醇117。117使用DHP及TsOH處理保護成為其THP醚而獲得118。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

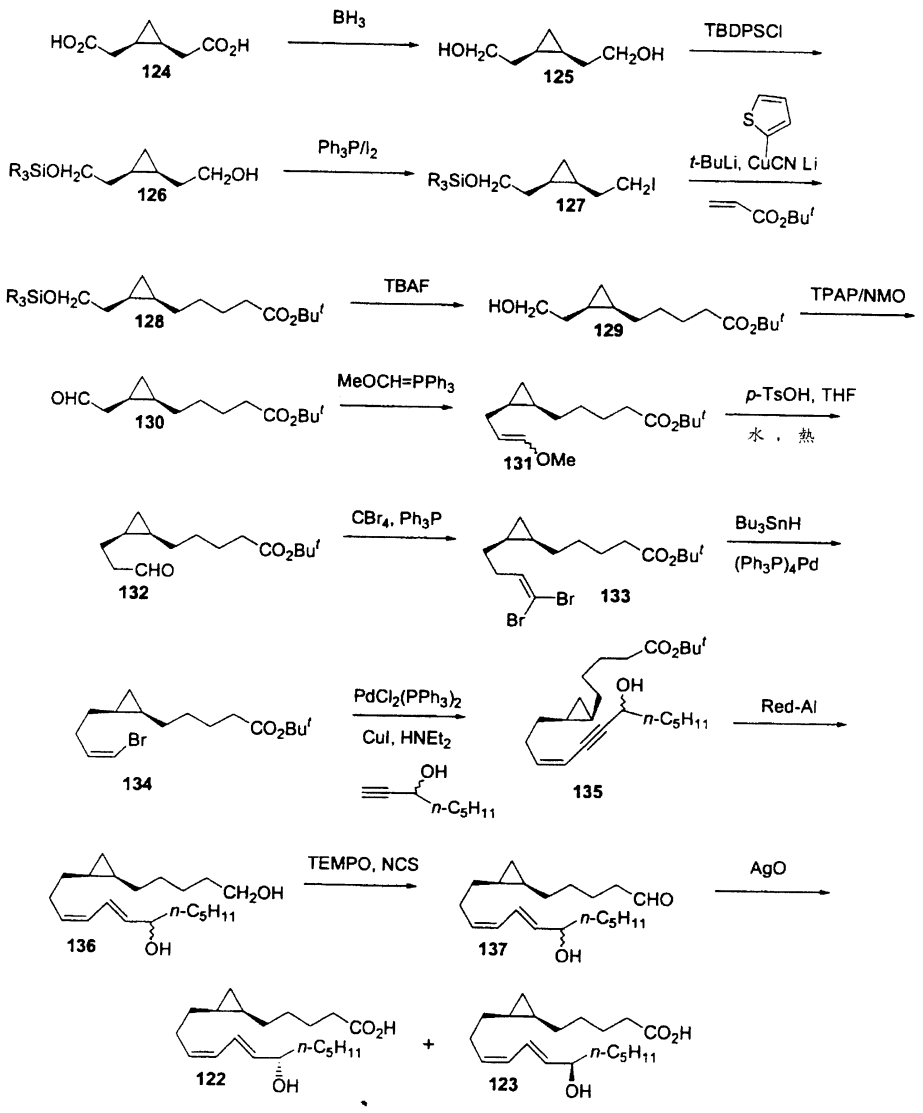
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（30）

MsCl於二氯甲烷然後使用NaCN/DMSO處理獲得腈120。120使用DIBAL-H於-78℃還原，接著使用水性乙酸於0℃水解獲得醛121。121與$Ph_3P(CH_2)_4CO_2H$ Br於第三丁氧化鉀存在下縮合，接著使用對甲苯磺酸吡啶鎓(PPTS)於溫熱甲醇處理中間物THP醚酸，於層析純化後獲得個別α及β丙炔醇非對映異構物酸81及82。

實例14：

122及123之合成



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（31）

化合物122及123

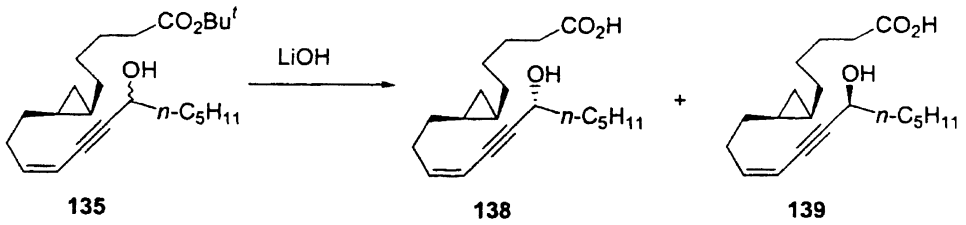
二酸124(有關13之製備參考Neset等人，四面體1997，53，10459，併述於此以供參考)使用硼烷還原獲得二醇125，二醇以第三丁基二苯基矽烷基氯(TBDPSCl)於4-(二甲基胺基)吡啶(DMAP)及咪唑存在下矽烷化獲得矽烷基醚126。126使用碘及三苯基膦於甲苯於咪唑存在下處理獲得碘化物127。127循序使用第三丁基鋰於-78℃、(2-噻吩基)氰基銅酸鋰、及丙烯酸第三丁酯處理而於使用酸水溶液淬熄後獲得麥可氏(Michael)加合物128。128使用氟化四正丁基銨(TBAF)於THF脫去矽烷化成為醇129。129使用催化量之過釕酸四正丙基銨(TPAP)以及化學計算量之N-甲基嗎啉-N-氧化物(NMO)氧化獲得醛130。130經由與$MeOCH=PPh_3$進行威提氏反應轉成烯醇醚131。131使用催化量之對-甲苯磺酸一水合物(TsOH)於THF/水藉加熱水解獲得同系化醛132，132經由與四溴化碳於三苯基膦存在下縮合而被轉成二溴烯烴133。133使用Bu_3SnH於催化量之$Pd(PPh_3)_4$存在下進行選擇性單一還原獲得Z-溴烯134，134當使用1-辛炔-3-醇，CuI及催化量之$PdCl_2(PPh_3)_2$於$HNEt_2$處理時獲得烯炔醇135。135使用$Na[H_2Al(OCH_2CH_2OCH_3)_2]$(Red-Al)於甲苯還原獲得二烯二醇136，136使用催化量之2,2,6,6-四甲基六氫吡啶基氧基自由基(TEMPO)以及化學計算量之N-氯丁二醯亞胺(NCS)選擇性氧化成為羥醛137。137使用氧化銀(II)氧化，接著層析分離烯丙基醇非對映異構物，獲得α異構物122及β異構物123。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（32）

實例15：

138及139之合成

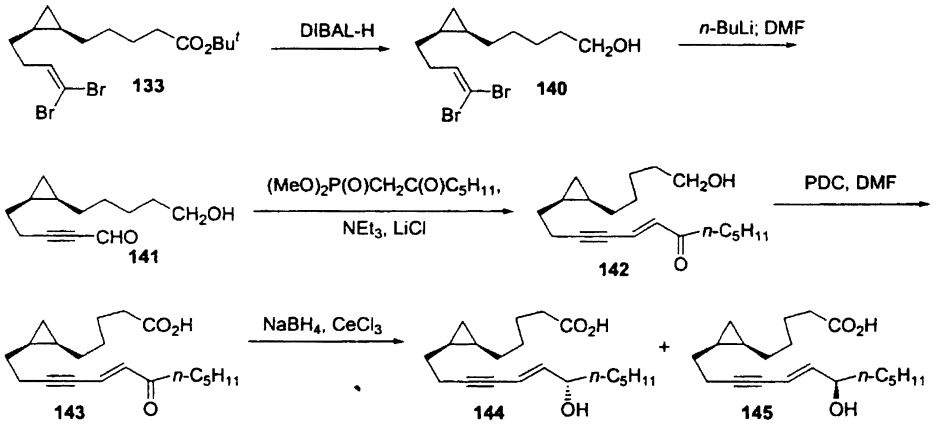


化合物138及139

酯135使用氫氧化鋰於甲醇/水皂化，接著層析分離丙炔醇非對映異構物獲得目標化合物138及139。

實例16：

144及145之合成



化合物144及145

酯133使用氫化二異丁基鋁(DIBAL-H)還原獲得醇140，140使用3當量正丁基鋰於-78℃處理，及然後使用N,N-二甲基甲醯胺(DMF)處理獲得炔醛141。141與(2-氧基庚基)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

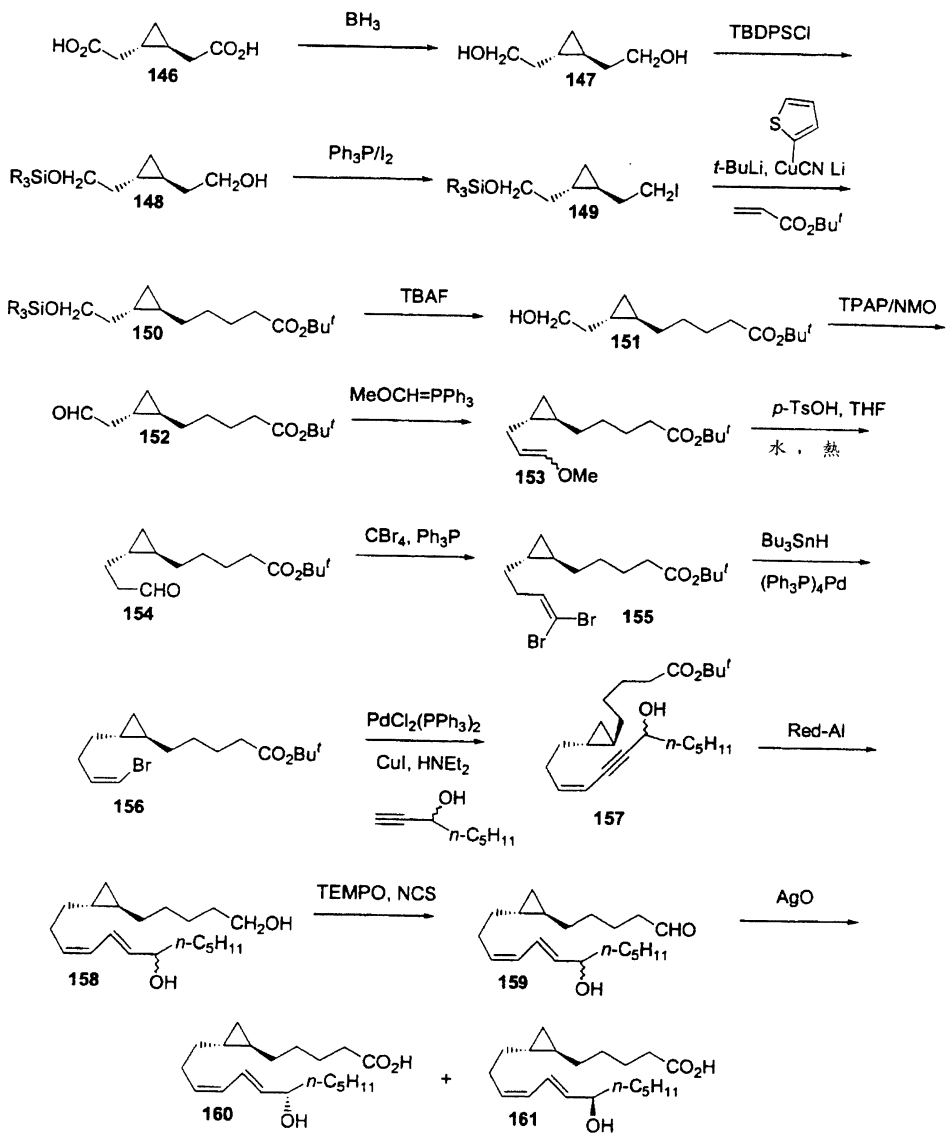
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（33）

膦酸二甲酯於氯化鋰及三乙基胺存在下進行厚能-伊蒙氏(Horner-Emmons)縮合反應獲得炔烯酮142，142使用二鉻酸吡啶鎓(PDC)於DMF氧化成為酸143。143使用$NaBH_4$於$CeCl_3$存在下還原，接著層析分離兩種非對映異構物獲得化合物144及145。

實例17：

160及161之合成



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（34）

化合物160及161

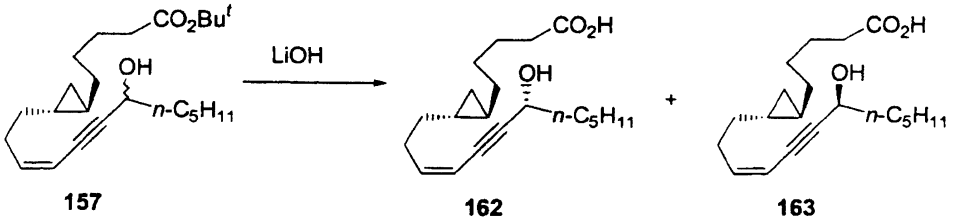
二酸146(Neset等人，四面體1997，53，10459)使用$BH_3 \cdot SMe_2$還原獲得二醇147，147使用TBDPSCl於DMAP及咪唑存在下矽烷化獲得矽烷基醚148。148使用碘及三苯基膦於甲苯於咪唑存在下處理獲得碘化物149。149循序使用第三丁基鋰於-78℃，然後使用(2-噻吩基)氰基銅酸鋰，然後丙烯酸第三丁酯處理，而於使用水性酸淬熄後獲得麥可氏加合物150。150使用TBAF於THF脫去矽烷化成為醇151。151使用催化量之TPAP及化學計算量之NMO氧化獲得醛152，152經由與$MeOCH=PPh_3$進行威提氏反應轉成烯醇醚153。153使用TsOH於THF/水藉加熱水解獲得同系化醛154，154經由與四溴化碳於三苯基膦存在下縮合而被轉成二溴烯烴155。155使用Bu_3SnH於催化量之$Pd(PPh_3)_4$存在下進行選擇性單一還原獲得Z-溴烯156，156使用1-辛炔-3-醇，CuI及催化量之$PdCl_2(PPh_3)_2$於$HNEt_2$處理時獲得烯炔醇157。157使用Red-Al於甲苯還原獲得二烯二醇158，158使用TEMPO及化學計算量之NCS經選擇性氧化成為羥醛159。159使用氧化銀(II)氧化，接著層析分離烯丙基醇非對映異構物，獲得α異構物160及β異構物161。

實例18：

162及163之合成

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（35）

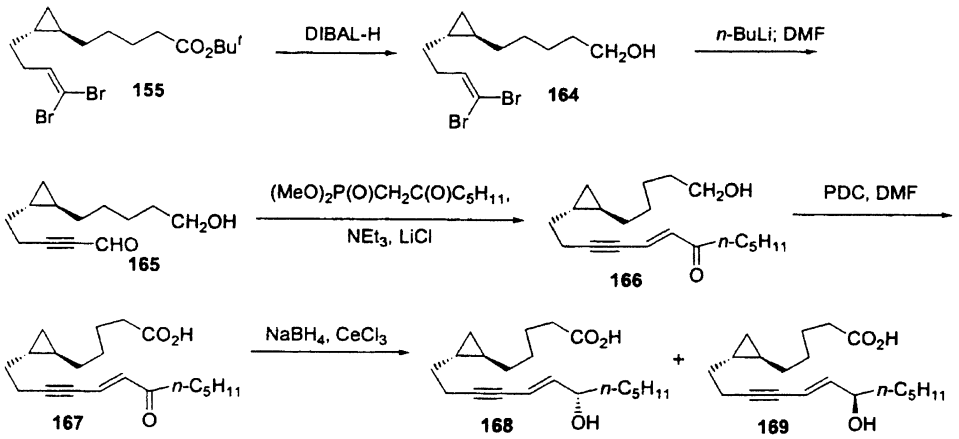


化合物162及163

酯157使用氫氧化鉀於甲醇/水處理，接著層析分離丙炔醇非對映異構物獲得目標化合物162及163。

實例19：

168及169之合成



化合物168及169

酯155使用氫化二異丁基鋁(DIBAL-H)還原獲得醇164，164使用3當量正丁基鋰於-78℃處理，及然後使用N,N-二甲基甲醯胺(DMF)處理獲得炔醛165。165與(2-氧基庚基)膦酸二甲酯於氯化鋰及三乙基胺存在下進行厚能-伊蒙氏

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（36）

縮合反應獲得炔烯酮166，166使用二鉻酸吡啶鎓(PDC)於DMF氧化成為酸167。167使用$NaBH_4$於$CeCl_3$存在下還原，接著層析分離兩種烯丙基醇非對映異構物獲得化合物168及169。

本發明化合物根據業界人士已知之配方技術可含於各種類型之藥學組成物。較佳此等化合物係配方於局部眼部投藥用之溶液劑。用於製備本發明之醫藥調配劑之HETE衍生物原料中之過氧基化合物含量可對HETE衍生物的生物活性有影響。雖然尚未界定精確關係，但較佳使用HETE衍生物原料供應含有過氧基化合物濃度不高於約0.3 ppm。決定過氧基濃度之方法業界已知(例如歐洲藥典1997年，第3版，方法2.2.5-過氧化物值)。

本發明之眼用組成物包括一或多種本發明之化合物與一種醫藥可接受性媒劑。可使用多種類型媒劑。通常以水溶液為較佳，原因在於其容易調配，生物相容性，以及病人容易藉滴注一或二滴溶液劑於患眼而投予此種組成物。但本發明化合物也方便攙混於其它類型的組成物例如懸浮液劑，黏稠或半黏稠膠漿劑，或其它類型固體或半固體組成物。懸浮液劑可用於較不溶於水之本發明化合物。本發明之眼用組成物也包括多種其它成分例如緩衝劑、保藏劑、助溶劑及黏度組成劑。

適當緩衝系統(例如磷酸鈉，乙酸鈉或硼酸鈉)可於儲存條件下添加以防止pH漂移。

抗氧化劑可添加至本發明組成物以保護活性成分於

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（37）

儲存過程中不致於被氧化。此等抗氧化劑例如包括維生素E及其類似物、抗壞血酸及丁基化羥甲苯(BHT)。

眼用產物典型係包裝成多劑劑型。如此需要保藏劑來防止使用過程的微生物污染。適當保藏劑包括氯化苄烷鎓，柳硫汞，氯丁醇，對羥苯甲酸甲酯，對羥苯甲酸丙酯，苯乙醇，EDTA二鈉，山梨酸，玻玻利夸南(polyquaternium)-1或其它業界已知之保藏劑。此等保藏劑典型之用量係由0.001至1.0%重量/容積(% w/v)。

通常用於前述目的之劑量可改變，但須為可有效增加眼部黏蛋白產量，如此消除或改良乾眼病情的有效量。用於此處，「醫藥有效量」一詞表示於病人可改良乾眼症病情之用量。當組成物係局部投藥時，通常係於0.001至約1.0% w/v濃度之範圍，每日滴注1-4次，每次1-2滴。

用於此處，「醫藥可接受性載劑」一詞表示任何媒劑其當配方係安全，可提供適當輸送用於預定途徑投予有效量之至少一種本發明化合物。

於具體實施例中，本發明之眼用組成物除式(I)化合物外含有乙醇。用於此處，「有效濃度之乙醇」表示可提升式(I)組成物於活體內之生物效果之濃度。通常，提升式(I)化合物需要的乙醇濃度相信略為與式(I)化合物之投藥濃度成比例。若投予相對高濃度式(I)化合物，例如高於0.01% w/v，則此種組成物之乙醇濃度可成比例地低於含較低濃度式(I)化合物之類似組成物。但通常，本發明之眼用組成物含有之乙醇濃度係於約0.001-2% w/v之範圍

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（38）

。含有式(I)濃度約0.00001-0.02%之組成物較佳含有乙醇濃度約0.005-0.2% w/v，及最佳約0.02-0.10% w/v。根據本發明之具體實施例可局部投藥之眼用調配劑實例列舉如後。

實例20

成分	數量(% w/v)
化合物1	0.00001-0.01
乙醇	0.0505
聚氧伸乙基40硬脂酸酯	0.1
硼酸	0.25
氯化鈉	0.75
EDTA二鈉	0.01
玻利夸南-1	0.001
氫氧化鈉/鹽酸	適量加至pH=7.5
純水	適量加至100%

前述組成物係藉下述方法製備。批次量之聚氧伸乙基40硬脂酸酯、硼酸、氯化鈉、EDTA二鈉、及玻利夸南-1經稱重且藉攪拌溶解於90%批次量的純水。PH以氫氧化鈉及/或鹽酸調整至7.5±0.1。於黃光或低度照明下，測量及添加批次量化合物1呈於乙醇之備用溶液，以及額外需要量乙醇。適量添加純水至100%。混合物攪拌5分鐘而均化，及然後通過滅菌濾膜過濾入無菌接收容器內。

較佳前述製程係使用玻璃、塑膠或其它非金屬容器或內襯有此等材料的容器進行。

已經參照某些較佳具體實施例說明本發明；但須了

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（39）

解可未悖離本發明之精髓或必要特徵，以其它特定形式或變化具體實施。因此前述具體實施例就各方面而言，須視為舉例說明而非限制性，本發明之範圍係由隨附之申請專利範圍而非由前文說明指示。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

A5
B5

四、中文發明摘要（發明之名稱：羥基二十碳四烯酸類似物、其組成物和其在製備一用以治療哺乳動物乾眼症及其它需要濕潤眼部之病症的藥物之用途）

揭示羥廿碳四烯酸類似物及其用於治療乾眼症之用法。

英文發明摘要（發明之名稱：HYDROXYEICOSATETRAENOIC ACID ANALOGS, THE COMPOSITION THEREOF AND USE THEREOF IN THE MANUFACTURE OF A MEDICAMENT FOR TREATING DRY EYE AND OTHER DISORDERS REQUIRING THE WETTING OF THE EYE IN MAMMALS）

Hydroxyeicosatetraenoic acid analogs and methods of their use in treating dry eye disorders are disclosed.

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝

訂

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（5）

90.12.31

黏蛋白之糖蛋白以及於活體試驗保護角膜上皮不致於乾燥，實驗性眼研究，65期，569-574頁(1997年))，微脂粒(美國專利第4,818,537號)，雄性素(美國專利第5,620,921號)，黑素細胞刺激激素(美國專利第4,868,154號)，磷酸二酯酶抑制劑(美國專利第4,753,945號)，以及維生素A酸(美國專利第5,455,265號)。但此等化合物中大半有缺乏特異性、效果及強度的缺點，且至目前為止尚無任一種藥劑上市作為治療乾眼症及相關眼表的疾病的治療性產物。本發明特別係有關請求使用羥廿碳四烯酸衍生物用於治療乾眼症(美國專利第5,696,166號)。如此，需要有一種有效治療乾眼症及相關疾病之療法。

發明概述

本發明係關於治療乾眼症及其它需要濕潤眼部之病症之組成物及方法。特別，本發明揭示(5Z,8Z,11Z,13E)-15-羥廿碳-5,8,11,14-四烯酸(15-HETE)之類似物，及其用於治療乾眼型病症之用法。組成物局部投予眼部用於治療乾眼症。

發明之詳細說明

今日發現某些15-HETE類似物可用於治療乾眼症或其它需要濕潤眼部的病症。相信此種類似物可刺激人結膜上皮產生黏蛋白。此等化合物具有式I：

$$n\text{-}C_5H_{11}\text{-}Y\text{-}A\text{-}CH_2\text{-}R^1$$

I

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明（13）

「芳氧基」、「雜芳氧基」、「烷氧基」、「環烷氧基」、「雜環烷氧基」、「烯氧基」、「環烯氧基」、「雜環烯氧基」以及「炔氧基」等詞分別表示經由氧鍵聯附著的芳基、雜芳基、烷基、環烷基、雜環烷基、烯基、環烯基、雜環烯基或炔基。

「烷氧羰基」、「芳氧羰基」、「雜芳氧羰基」、「環烷氧羰基」、「雜環烷氧羰基」、「烯氧羰基」、「環烯氧羰基」、「雜環烯氧羰基」以及「炔氧羰基」等詞表示由氧原子鍵結至羰基之碳，而羰基本身經由其碳原子鍵結至另一個原子之烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、環烷氧基、雜環烷氧基、烯氧基、環烯氧基、雜環烯氧基或炔氧基。

本發明之較佳化合物包括式I化合物，其中：

R^1為CO_2R，其中R為H或眼用可接受性陽離子鹽，或CO_2R形成眼用可接受性酯部分；

A為L_1-A_1-L_2或L_1-A_2-L_2；

A_1為CH_2CH_2；

A_2為

；

L_1為CH_2-B-D；

L_2為CH_2-K-CH_2CH_2；

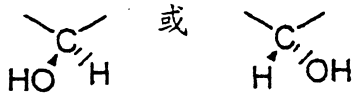
B為C≡C或順-CH=CH，及D為C≡C或反-CH=CH；K為順-CH=CH；以及

Y為

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明（14）



其它較佳本發明化合物包括式I化合物，其中：

R^1為CO_2R，此處R為H或眼用可接受性陽離子鹽，或CO_2R形成眼用可接受性酯部分；

A為L_3-A_2-L_4；

A_2為

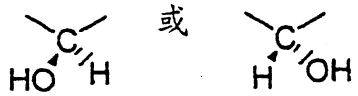
；

L_3為反-$CH_2CH=CH$，反-$CH=CHCH_2$或$CH_2C\equiv C$；

L_4為X-CH_2CH_2；

X為順-$CH_2CH_2CH=CH$，$CH_2CH_2C\equiv C$，順-$CH_2CH=CHCH_2$，或順-$CH=CHCH_2CH_2$；以及

Y為



其它較佳本發明化合物包括式I化合物，其中：

R^1為CO_2R，此處R為H或眼用可接受性陽離子鹽，或CO_2R形成眼用可接受性酯部分；

A為L_5-A_2-L_3；

A_2為

；

L_5為CH_2CH_2-B-D；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

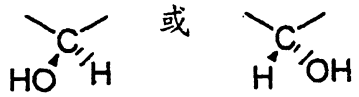
五、發明說明（15）

L_3為順-$CH_2CH=CH$，順-$CH=CHCH_2$， $CH_2C\equiv C$，或$CH_2CH_2CH_2$；

B為順-CH=CH或C≡C；

D為反-CH=CH或C≡C；以及

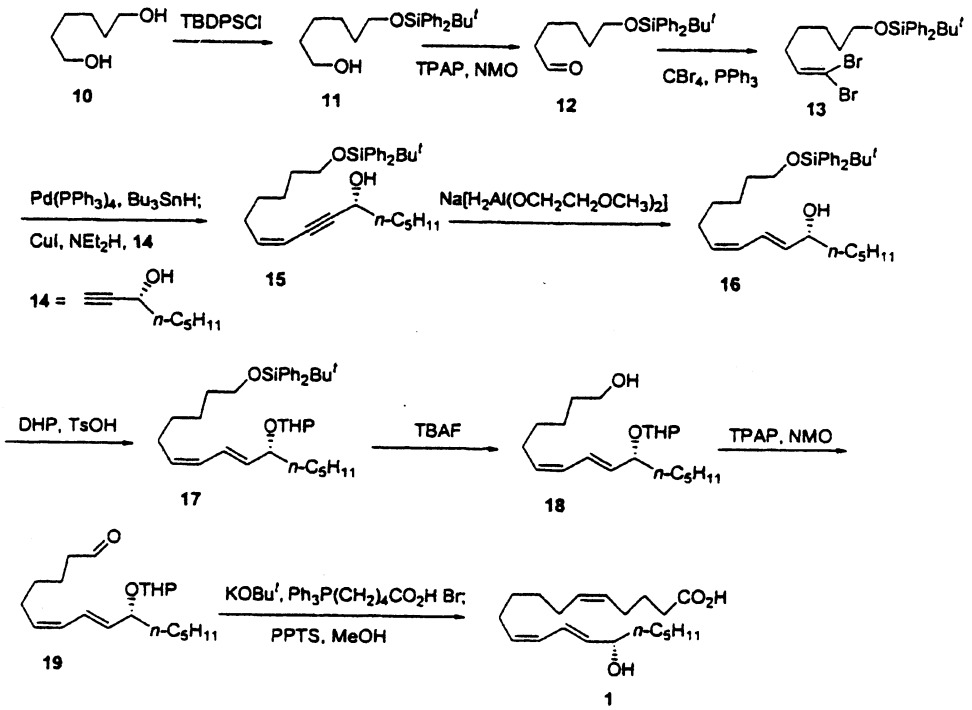
Y為



特佳前述化合物為其製備詳細說明於如下實例1-19之化合物。

實例1：

1之合成



化合物1

1,6-己二醇(10)使用0.9當量第三丁基氯二苯基矽烷

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂

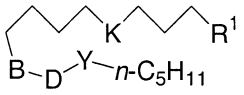
公告本

六、申請專利範圍

第089123506號專利再審查案申請專利範圍修正本

修正日期：95年5月

1. 一種用於治療乾眼症及其它需要濕潤眼部之病症的組成物，其包含一藥學上可接受性載劑以及醫藥有效量之一或多種下列式I化合物：



I

其中：

R^1為CO_2R、$CONR^2R^3$、CH_2OR^4、$CH_2NR^5R^6$、CH_2N_3、CH_2Hal、CH_2NO_2、CH_2SR^{20}、$COSR^{21}$或2,3,4,5-四唑-1-基，其中：

R為H、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、苯基或苯甲基，或CO_2R形成$CO_2^-M^+$形式之鹽類，其中M^+係為Li^+、Na^+、Na^+或NH_4^+；

R^2及R^3為相同或相異，且係為H、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、苯基或苯甲基；

R^5及R^6為相同或相異，且係為H、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、苯基或苯甲基，或為$C(O)R^{22}$，其中R^{22}係為H、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、苯基或苯甲基；

R^4為H、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、苯基或苯甲基，或為$C(O)R^{22}$，其中R^{22}係為H、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、苯基或苯甲基；

Hal為F、Cl、Br或I；

R^{20}為H、烷基或醯基；

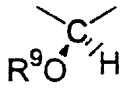
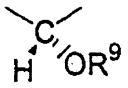
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

R^{21}為H、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、苯基或苯甲基；

K為CH_2CH_2、CH=CH或C≡C；B及D為相同或相異，且為CH_2CH_2、CH=CH或C≡C；及

Y為C(O)(亦即羰基)或Y為


或

；

其中R^9為H、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、苯基或苯甲基，或為$C(O)R^{22}$，其中R^{22}係為H、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、苯基或苯甲基。

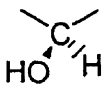
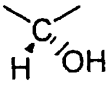
2. 如申請專利範圍第1項之組成物，其中對於式I化合物：

R^1為CO_2R，其中R為H、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、苯基或苯甲基，或CO_2R形成$CO_2^-M^+$形式之鹽類，其中M^+係為Li^+、Na^+、Na^+或NH_4^+；

K為順-CH=CH；

B為C≡C或順-CH=CH，及D為C≡C或反-CH=CH；以及

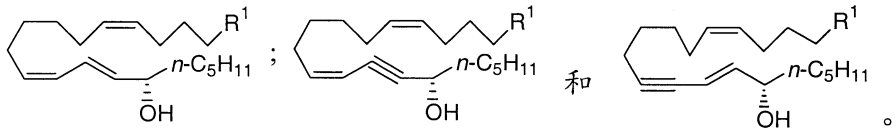
Y為


或

。

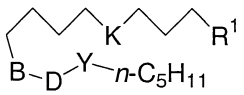
3. 如申請專利範圍第2項之組成物，其中該化合物係選自於由下列所構成之群組中：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍



4. 一種如式I化合物在製備一用以治療哺乳動物乾眼症及其它需要濕潤眼部之病症的藥物之用途，其中該藥物係被製成適於投予至患眼的形式，



I

其中：

R^1為CO_2R、$CONR^2R^3$、CH_2OR^4、$CH_2NR^5R^6$、CH_2N_3、CH_2Hal、CH_2NO_2、CH_2SR^{20}、$COSR^{21}$或2,3,4,5-四唑-1-基，其中：

R為H、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、苯基或苯甲基，或CO_2R形成$CO_2^-M^+$形式之鹽類，其中M^+係為Li^+、Na^+、Na^+或NH_4^+；

R^2及R^3為相同或相異，且係為H、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、苯基或苯甲基；

R^5及R^6為相同或相異，且係為H、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、苯基或苯甲基，或為$C(O)R^{22}$，其中R^{22}係為H、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、苯基或苯甲基；

R^4為H、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、苯基或苯甲基，或為$C(O)R^{22}$，其中R^{22}係為H、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、苯基或苯甲基；

Hal為F、Cl、Br或I；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

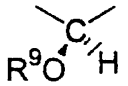
R^{20}為H、烷基或醯基；

R^{21}為H、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、苯基或苯甲基；

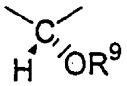
K為CH_2CH_2、CH=CH或C≡C；

B及D為相同或相異，且為CH_2CH_2、CH=CH或C≡C；及

Y為C(O)(亦即羰基)或Y為



或



；

其中R^9為H、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、苯基或苯甲基；或為$C(O)R^{22}$，其中R^{22}係為H、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、苯基或苯甲基。

5. 如申請專利範圍第4項之用途，其中該哺乳動物係為人類且該藥物係被製成適於局部性投予的形式。

6. 如申請專利範圍第5項之用途，其中對於式I化合物：

R^1為CO_2R，其中R為H、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、苯基或苯甲基，或CO_2R形成$CO_2^-M^+$形式之鹽類，其中M^+係為Li^+、Na^+、Na^+或NH_4^+；；

K為順-CH=CH；

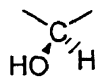
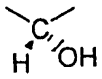
B為C≡C或順-CH=CH，及D為C≡C或反-CH=CH；以及

Y為

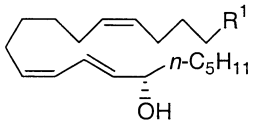
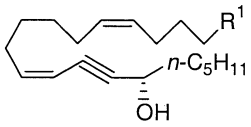
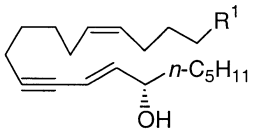
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

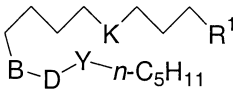
六、申請專利範圍


或

。

7. 如申請專利範圍第6項之用途，其中該化合物係選自於由下列所構成之組群中：


；

和

。

8. 一種式I化合物：



I

其中：

R^1為CO_2R、$CONR^2R^3$、CH_2OR^4、$CH_2NR^5R^6$、CH_2N_3、CH_2Hal、CH_2NO_2、CH_2SR^{20}、$COSR^{21}$或2,3,4,5-四唑-1-基，其中：

R為H、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、苯基或苯甲基，或CO_2R形成$CO_2^-M^+$形式之鹽類，其中M^+係為Li^+、Na^+、Na^+或NH_4^+；

R^2及R^3為相同或相異，且係為H、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、苯基或苯甲基；

R^5及R^6為相同或相異，且係為H、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、苯基或苯甲基；或為$C(O)R^{22}$，其中R^{22}係為H、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、苯基或苯甲基；

R^4為H、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、苯基或苯甲基；或為$C(O)R^{22}$，其中R^{22}係為H、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、苯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

基或苯甲基；

Hal為F、Cl、Br或I；

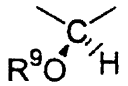
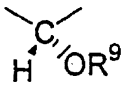
R^{20}為H、烷基或醯基；

R^{21}為H、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、苯基或苯甲基；

K為CH_2CH_2、CH=CH或C≡C；

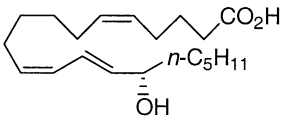
B及D為相同或相異，且為CH_2CH_2、CH=CH或C≡C；及

Y為C(O)(亦即羰基)或Y為


或

；

其中R^9為H、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、苯基或苯甲基，或為$C(O)R^{22}$，其中R^{22}係為H、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、苯基或苯甲基；

但有條件是下列化合物被排除：



。

9. 如申請專利範圍第8項之化合物，其中：

R^1為CO_2R，其中R為H、C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、苯基或苯甲基，或CO_2R形成$CO_2^-M^+$形式之鹽類，其中M^+係為Li^+、Na^+、Na^+或NH_4^+；

K為順-CH=CH；

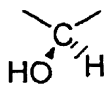
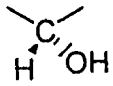
B為C≡C或順-CH=CH及D為C≡C或反-CH=CH；及

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線

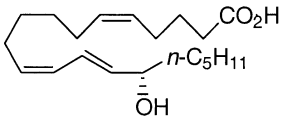
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

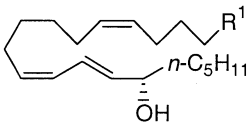
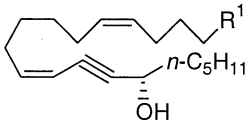
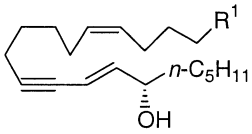
Y為


或

;

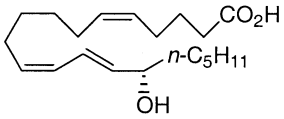
但有條件是下列化合物被排除：


。

10. 如申請專利範圍第9項之化合物，其係選自於由下列所構成之組群中：


;

和

;

但有條件是下列化合物被排除：


。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製