

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： 96141830

A61K 31/047 (2006.01)

※ 申請日期： 96 11 6

※IPC 分類： A61K 31/366 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

治療氣喘、過敏性鼻炎及皮膚異常的方法

A61P 17/00 (2006.01)

METHOD OF TREATING ASTHMA, ALLERGIC RHINITIS, AND SKIN DISORDERS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

艾爾康製造有限公司 / ALCON MANUFACTURING, LTD.

代表人：(中文/英文)

伯朗 吉瑞格 C. / BROWN, GREGG C.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國德州福特渥斯·南自由道 6201 號

6201 South Freeway, Fort Worth, TX 76134, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 / U.S.A.

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 克林寇 彼特 G. / KLIMKO, PETER G.

2. 包勒傑特 克雷 / BEAUREGARD, CLAY

3. 塞文斯 布萊恩 S. / SEVERNS, BRYON S.

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 / U.S.A.

2. 美國 / U.S.A.

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：。

☒ 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、 2006/11/07、 60/857,339

☐ 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：

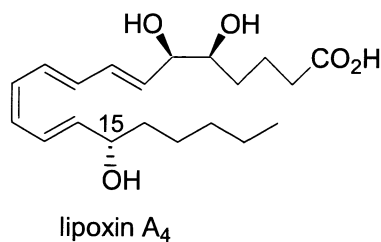
【發明所屬之技術領域】

本發明係與氣喘、過敏性鼻炎及皮膚異常的治療有關。明確地說，本發明係與使用5,6,7-三羥基庚酸以及其之
5 類似物來治療這些病況有關。

【先前技術】

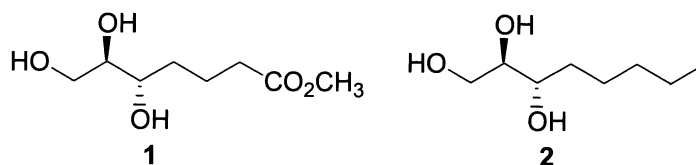
發明背景

脂氧素A4 (Lipoxin A4)係為由花生四烯酸所生物合成的抗發炎類二十酸，並且係在發炎位置中經由嗜中性白血
10 球與血小板或是其他的白血球與上皮細胞之交互作用而局部性地產生的。脂氧素A4係被認為會內生性地作用以藉著抑制嗜中性白血球流入發炎組織中並藉著誘發巨噬細胞吞噬/清除經活化的嗜中性白血球來解除發炎現象。脂氧素A4係以用毫微莫耳層級之親和力而與至少二個受器黏結。第一
15 種係為被稱為ALXR之脂氧素A4同源受器。其係與甲醯胜肽受器FPRL-1相同。第二種受器為cysLT1，其係為半胱氨酸白三烯(cysteinyl leukotrienes) LTD4之高親和力受器。脂氧素被認為可以用來作為ALXR興奮與cysLT1拮抗劑 [Fronert 等人，Am. J. Pathol. 2001, 158(1), 3-8]。



一些研究人員已經提出報告指出給予脂氧素 A4 的結

- 構類似物，可以抑制由過敏原所誘發之嗜酸性白血球的浸潤現象，減少譬如半胱氨白三烯、IL-5以及驅化激素(eotaxin)之促發炎過敏媒介(pro-inflammatory allergic mediators)，並在一些動物模型中減少組織水腫之現象，其包括有：在
- 5 過敏性氣喘的老鼠模型中[Levy等人，Nat. Med. 2002, 8(9), 1018-1023]；在老鼠和天竺鼠中以過敏原誘發之皮膚發炎[Schottelieus 等人，J. Immun. 2002, 169(12), 1029-1036]；以及在老鼠中之過敏原誘發的肋膜炎[Bandeira-Melo 等人，J. Immun. 2000, 164(5), 2267-2271]。
- 10 Lee等人已經揭示化合物1和2可以像脂氧素A4一樣有效地抑制LTB₄所誘發之嗜中性白血球驅化性現象[Lee 等人，Biochemical and Biophysical Research Communications 1991, 180(3), 1416-21]。由於作者的目的係要研究此一生物
- 15 檢驗資料分析與他們所合成的脂氧素A4類似物結構之間的關係，其之一結論可能會是化合物1、2以及脂氧素A4，可能係藉著相同的機制(也就是ALXR的活化)來抑制LTB₄所誘發之嗜中性白血球的驅化性。



- 然而，這個理論大概是有誤的。測試這個理論的基本
- 20 實驗係要確定這些三種混合物的驅化性抑制效果，是否可以被一選擇性ALXR抗體或是小分子拮抗劑所阻斷。這個時
- 驗並未被進行，因為在李等人發表研究時，尚沒有ALXR

蛋白質而其之相關序列也尚未被定序[這些係在1994年完成的：J. Exp. Med. 1994, 180(1), 253-260]。同樣被用來垢成本揭示內容之對於化合物1、2以及脂氧素A4所顯示之嗜中性白血球之驅化性的抑制作用的一種解釋，係為化合物

5 1、2係經由白三烯B4 (leukotriene B4)受器拮抗作用，而脂氧素A4則經由ALXR興奮作用及/或也許是對該白三烯D4 (leukotriene D4，LTD4)受器cysLT1的拮抗作用[Gronert等人，Am. J. Path. 2000, 158(1), 3-9]。此外，已知在位置15上出現的氫氧基，對於脂氧素A4的生物活性具有關鍵影響；將其氧化成羰基[Petasis等人，Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids 2005, 73(3-4), 301-321]或是以一個氫來取代[Jozsef等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2002, 99(20), 13266-13271]，都會大幅減低生物活性。然而化合物1和2缺乏此一羥基，其等的確缺乏在超過其等之三醇陣列之最初羥基處之任何的原子。就我們的充份瞭解，之後並沒有化合物1、2之生物活性的報告。因此，在缺乏受器相關聯之功能性數據，習於此藝者自然可以合理地質疑這些化合物係藉由ALXR的興奮作用來抑制LTB4所誘發的嗜中性白血球驅化性現象。

10
15

20 【發明內容】

發明概要

本發明係與用於治療氣喘、過敏性鼻炎及皮膚異常的方法有關。依照本發明的方法，一5,6,7-三羥基庚酸或類似物，係經由口服或吸入輸送方式而給藥至一病患以治療氣

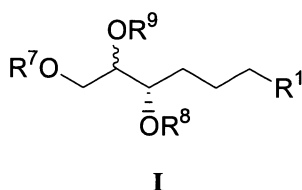
喘。在本發明的進一步具體例中，一5,6,7-三羥基庚酸或類似物，係經由口服或局部地經鼻輸送之方式而給藥至一病患以治療過敏性鼻炎。輸送方式而給藥至一病患，以治療例如過敏性皮膚炎、乾癬和紅斑痤瘡(rosacea)。

5 【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

除非有另外指明，所有的成份含量係以% (w/v)為基礎來表示。

依照本發明的方法，一包含有化學式I的化合物係被給藥至一需要其之哺乳動物：



其中

R^1 係為 C_2H_5 、 CO_2R 、 CONR^2R^3 、 CH_2OR^4 、1,3,4-噁二唑-2-基，或是 $\text{CH}_2\text{NR}_5\text{R}^6$ ，其中：

15 R 係為 H 、 C_{1-6} 直線或分枝烷基、 C_{3-6} 環烷基或苯基，或者 R^1 係為一化學式為 CO_2^-R^+ 之羧酸鹽類，其中 R^+ 係為 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ ，或是化學式為 $^+\text{NR}^{10}\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{R}^{13}$ 的銨鹽部份；

R^2 、 R^3 係獨立地為 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯甲基、苯基、 OH 、 OCH_3 或 OC_2H_5 ，只要其最多只有一個 R^2 、 R^3

20 係為 OH 、 OCH_3 或 OC_2H_5 ；

R^4 係為 H 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯甲基或苯基；

2

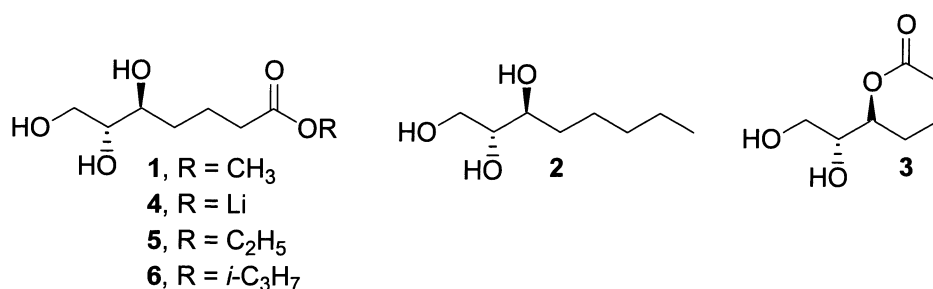
10

153

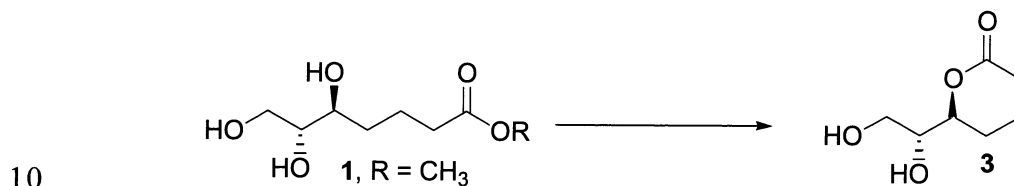
10

或者 OR^8R^1 係共同構成一環酯(一內酯)。

其中化合物1-6尤其係為較佳的。化合物1可以自 Biomol Research Laboratories公司(Plymouth Meeting, PA) 而商業上取得，而化合物2則可以藉著如李等人在
5 Biochemical and Biophysical Research Communications 1991, 180(3), 1416-21中所詳細描述的來加以製備。化合物 3-6可以如下列之範例1-4所描述的來加以製備。



範例1：化合物3的合成



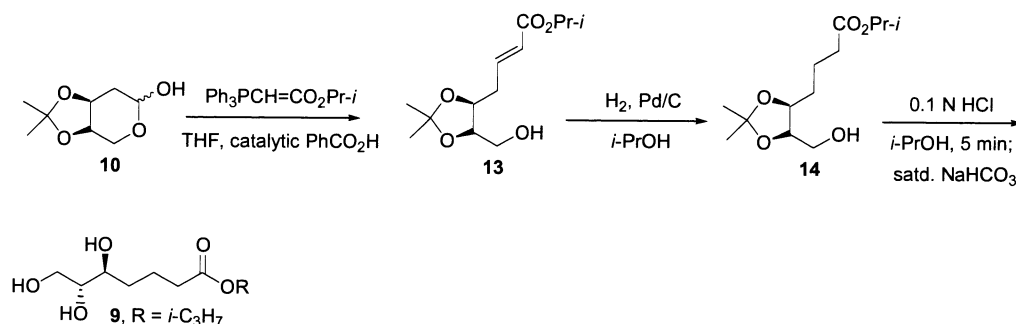
一配置於含有1M LiOH (0.5 毫升，0.5 mmol)的MeOH (2.1毫升)中之甲酯1 (20毫克，0.104 mmol)的溶液，係在微波加熱器中於120°C下加熱6分鐘。該反應物係被濃縮，而該殘留物係在直徑10公釐 x 高18cm的C18逆相矽膠管柱
15 上進行管柱層析，以7：3 v：v之0.05 M HCl：acetonitrile來加以沖提，而在濃縮之後得到粗提取的白色固體(40.9 毫克)。該固體係以熱的CH₃CN (2 x 2毫升)來沖洗，並該濾液係被濃縮而得到內酯3 (7.8毫克，47%)。¹³C NMR (150 MHz, dms_o-d₆) δ 171.12 (C), 79.86 (CH), 72.44 (CH), 62.03 (CH₂),

8

100

2-去氧-D-核糖係藉著以配置於乙酸乙酯中的2-甲氧基
 丙 烯 與 催 化 性 對 甲 苯 磺 酸 吡 啶 鹽 (pyridinium
 p-toluenesulfonate; PPTS)來處理，而轉變為以丙酮化合物
 保護之內半縮醛10。以配置於THF中之 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ 在催
 5 化性苯甲酸存在下來進行威替反應(Wittig reaction)而得到
 烯酸11，其係於配置於乙醇中之催化性Pd/C存在下，在一
 氫氣環境下還原成12。12的去保護作用係使用配置於乙醇
 中之0.1 N HCl進行5分鐘，接著以水溶液加以淬熄；而在以
 矽膠層析作用加以純化之後而得到8。

10 範例4：化合物9的合成



內 半 縮 醛 10 的 威 替 反 應 係 以 配 置 於 THF 中 之
 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ 在催化性甲 苯 酸 存在下進行而得到烯酸
 13，其係於配置異丙醇中之催化性Pd/C存在下，被還原成
 15 14。14的去保護作用係使用配置於異丙醇中之0.1 N HCl進
 行5分鐘，接著以水溶液加以淬熄；而在以矽膠層析作用
 加以純化之後而得到9。

依照本發明的方法，化學式I係以一藥學上可接受的載
 體來進行給藥的。該組合物係依據在此技藝中已知的方法
 20 來加以調配。此外，除了化學式I的化合物之外，該組成物

可以包含有一第二藥物。

本發明的組成物包含有一藥學上有效量之具有化學式I的化合物。如在此所使用的，“藥學上有效量”係指一足以減低或消除氣喘、過敏性鼻炎或是皮膚異常的症狀之含量充。通常，本發明的組成物將包含有0.001至5%之化學式I的化合物。較佳地，本發明的組成物將包含有0.1至5%之化學式I的化合物。

依據本發明來進行給藥之組合物也可以包含有各種不同的其他成分，其包括有但不限於，表面活性劑、張力調節劑、緩衝液、防腐劑、共溶劑以及黏性生成劑。

各種不同的張力調節劑可以被用來調整該組成物的張力。舉例來說，氯化鈉、氯化鉀、氯化鎂、氯化鈣、葡萄糖及/或甘露糖醇可以被添加至組成物以使其接近生理張力。此一張力調節劑的含量將依據欲被添加之特定藥劑而有不同。然而，大體而言，該組成物將會具有足以使得最後的組合物具有可以接受之滲透壓（通常大約為150-450 mOsm，較佳地為250-350 mOsm）的含量之張力調節劑。

該組成物可以加入一適當的緩衝液系統(舉例來說，磷酸鈉、醋酸鈉、檸檬酸鈉、硼酸鈉或是硼酸)以避免儲存病況下之酸鹼值變化。該特定的濃度將依據所使用的藥劑而改變。然而，該緩衝液係被選擇以較佳地將目標酸鹼值維持在pH 5.5 - 8的範圍裡面。

局部給藥產品係典型地被包裝成多次劑量形式。其係典型地需要具有防腐劑以在使用期間避免微生物的污染。

適當的防腐劑包含有：氯化苯二甲煙銨(benzalkonium chloride)、氯代丁醇、溴化苳烷銨(benzododecinium bromide)、羥苯甲酸甲酯、羥苯甲酸丙烷酯、苯乙醇、乙二胺四乙酸鹽二鈉、山梨酸，polyquaternium-1或是習於
 5 此藝者所知術的其他藥劑。此等防腐劑係典型地以0.001至1.0% w/v的含量來使用。本發明的單位劑量組合物將會是無菌的，但是典型地將不含有防腐劑，而且將會是無防腐劑的。

本發明的組成物可以依據所欲治療的疾病而調配成各種不同之所需的劑量形式。舉例來說，該組成物可以被調
 10 配為一種藉著使用例如一噴霧器而進行吸入輸送之配方以治療氣喘。或者，該組合物可以被調配成一局部的經鼻噴霧劑以治療過敏性鼻炎。在另一具體例中，該組合物可以被調配成一乳液、乳霜或是軟膏，以治療例如過敏性皮膚
 15 炎、接觸過敏症、蕁麻疹(風疹塊)、紅斑痤瘡或是乾癬之皮膚異常。

代表性配方係被提供在下列的範例子6-9。

範例6

一包含有本發明的化合物之經霧化的代表性藥學配方
 20 係被例示如下，其可用於依據本發明之治療氣喘的方法。

成分	濃度(%w/v)
化學式I的混合物	0.1%
乙醇	10%
經純化的水	89.9%

範例7

一包含有本發明的化合物之口服給藥的代表性藥學配方係被例示如下，其可用於依據本發明之治療氣喘的方法。

5毫克膠囊	
成分	毫克/膠囊 (總重 100 毫克)
化學式I的混合物	5
無水乳糖	55.7
羧基甲基澱粉鈉	8
微結晶纖維素	30
膠質二氧化矽	.5
硬脂酸鎂	.8

範例8

一可以局部地經鼻給藥而用於依據本發明之治療過敏性鼻炎的方法之溶液係被例示如下。

成分	濃度(%w/v)
化學式I的混合物	0.1%
氯化苯二甲煙銨	0.02%
磷酸氫二鈉(無水)	0.5%
氯化鈉	0.3%
乙二胺四乙酸鹽二鈉	0.01%
NaOH/HCl	調整至酸鹼質為6-8
經純化的水	調整至100%

範例9

用於依據本發明的方法來治療例如過敏性皮膚炎、接觸過敏症、蕁麻疹(風疹塊)、紅斑痤瘡或是乾癬之皮膚異常的局部給藥軟膏係被例示如下。

成分	濃度(%w/v)
化學式I的混合物	0.1%
膽固醇	3%
硬脂醇	3%
白蠟	7.9%
白凡士林油	86%

用於經鼻給藥的產品之較佳容器，係為一具有鼻噴霧幫浦的高密度聚乙烯容器。

這發明雖已參考特定的較佳具體例來描述；然而，應該要了解的是其可以被具體化為其他特定之形式或是其等之變體，而不會偏離其之特別的或是基本的特性。上述之具體例因此在所有的方面都應被視為僅係為例示說明而非限制，本發明的範圍應由隨附的申請專利範圍來指出而非由前面的描述來指明。

【圖式簡單說明】

10 (無)

【主要元件符號說明】

(無)

五、中文發明摘要：

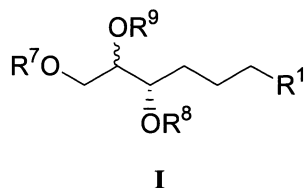
本發明揭示將5,6,7-三羥基庚酸與其之類似物，用於治療氣喘、過敏性鼻炎以及例如過敏性皮膚炎、接觸過敏症、蕁麻疹(風疹塊)、紅斑痤瘡或乾癬之皮膚異常的治療。

六、英文發明摘要：

The use of 5,6,7-trihydroxyheptanoic acid and analogs is disclosed for the treatment of asthma, allergic rhinitis, and skin disorders such as allergic dermatitis, contact hypersensitivity, urticaria (hives), rosacea, or psoriasis.

十、申請專利範圍：

1. 一種用於治療在哺乳動物中之氣喘、過敏性鼻炎或是皮膚異常之方法，其包含有對該哺乳動物投以一組成物，該組成物包含有一藥學上可接受的載體以及一藥學上有效量之係為化學式I之化合物：



其中

R^1 係為 C_2H_5 、 CO_2R 、 CONR^2R^3 、 CH_2OR^4 、1,3,4-噁二唑-2-基，或是 $\text{CH}_2\text{NR}_5\text{R}^6$ ，其中：

R 係為 H 、 C_{1-6} 直線或分枝烷基、 C_{3-6} 環烷基或苯基，或者 R^1 係為一化學式為 CO_2^-R^+ 之羧酸鹽類，其中 R^+ 係為 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ ，或是化學式為 $^+\text{NR}^{10}\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{R}^{13}$ 的銨鹽部份；

R^2 、 R^3 係獨立地為 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯甲基、苯基、 OH 、 OCH_3 或 OC_2H_5 ，只要其最多只有一個 R^2 、 R^3 係為 OH 、 OCH_3 或 OC_2H_5 ；

R^4 係為 H 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯甲基或苯基；

R^5 、 R^6 係獨立地為 H 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯甲基、苯基、 OH 、 OCH_3 或 OC_2H_5 ，只要其最多只有一個 R^2 、 R^3 係為 OH 、 OCH_3 或 OC_2H_5 ；

R^7 、 R^8 和 R^9 係獨立地為 H 、 CH_3 、 C_2H_5 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 或

CO_2R^{15} ；或者 R^7 與 R^8 或 R^8 與 R^9 會共同構成一碳醯基 ($\text{C}=\text{O}$)，因而形成一環狀碳酸酯；

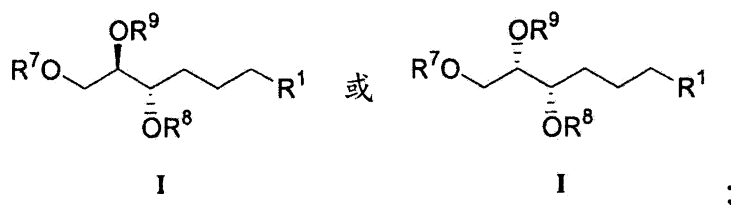
或者 OR^8R^1 係共同構成一環酯(一內酯)；

$\text{R}^{10}-\text{R}^{13}$ 係獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基，每個烷基係可選擇地具有一 OH 或 OCH_3 取代基；

R^{14} 係為 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯甲基或苯基；

R^{15} 係為 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯甲基或苯基；並且

OR^9 係代表該 OR^9 可以被架構以得到 R 或 S 之絕對立體組態：



其中該皮膚異常係選自於由過敏性皮膚炎；接觸過敏症；蕁麻疹；紅斑痤瘡以及乾癬所構成的群組。

2. 如申請專利範圍第1項的方法，其中在化學式I化合物中：

R^1 係為 C_2H_5 、 CO_2R 、 CH_2OR^4 、1,3,4-噁二唑-2-基，或是一具有化學式 CO_2^-R^+ 之羧酸鹽類；

R^+ 係為 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 或 NH_4^+ ；

R 係為 H 、 CH_3 、 C_2H_5 、 $n\text{-C}_3\text{H}_7$ 或 $i\text{-C}_3\text{H}_7$ ；

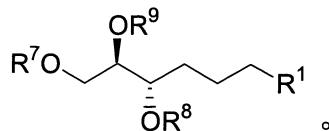
R^4 係為 H 、 COCH_3 或 CH_3 ；並且

R^7 、 R^8 和 R^9 係獨立地為 H 、 CH_3 或 CH_3CO ；

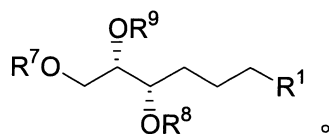
或者 R^7 與 R^8 或 R^8 與 R^9 會共同構成一羰基 ($\text{C}=\text{O}$)，因而形成一環狀碳酸酯；

或者 OR^8R^1 係共同構成一環酯(一內酯)。

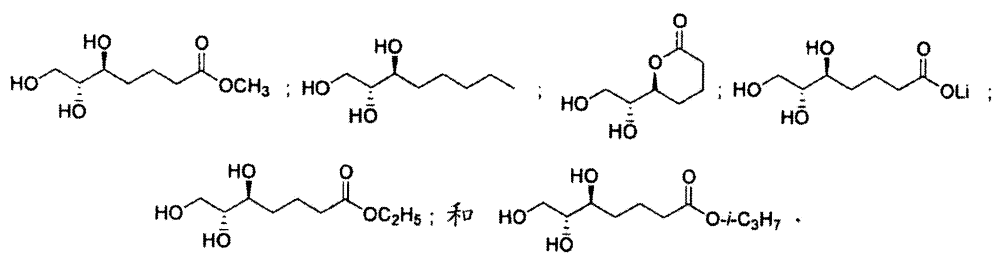
3. 如申請專利範圍第2項的方法，其中該係為化學式I之化合物係具有以下結構：



4. 如申請專利範圍第2項的方法，其中該係為化學式I之化合物係具有以下結構：



5. 如申請專利範圍第3項的方法，其中該係為化學式I之化合物係被用來治療氣喘。
6. 如申請專利範圍第3項的方法，其中該係為化學式I之化合物係被用來治療過敏性鼻炎。
7. 如申請專利範圍第3項的方法，其中該化學式I的化合物係選自於以下的群組，該群組包含有：



8. 如申請專利範圍第7項的方法，其中該化合物之藥學上有效量係為0.001至5% (w/v)。
9. 如申請專利範圍第8項的方法，其中該藥學上有效量係為0.1至5% (w/v)。
10. 如申請專利範圍第1項的方法，其中該藥學可接受的載

體包含有一或更多種的成分，該等成分係選自於包含有表面活性劑；張力調節劑；緩衝液；防腐劑；共溶劑以及黏性生成劑所構成的群組。

11. 如申請專利範圍第1項的方法，其中該方法係為治療氣喘的一種方法。
12. 如申請專利範圍第1項的方法，其中該方法係為治療過敏性鼻炎的一種方法。
13. 如申請專利範圍第1項的方法，其中該方法係為治療選自於由過敏性皮膚炎，接觸過敏症、蕁麻疹(風疹塊)、紅斑痤瘡或乾癬所構成的群組之皮膚異常的一種方法。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)