



(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 201249843 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：100120778

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 06 月 14 日

(51)Int. Cl. : C07D473/08 (2006.01)

A61K31/522 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

A61P3/06 (2006.01)

(71)申請人：高雄醫學大學(中華民國) KAOHSIUNG MEDICAL UNIVERSITY (TW)

高雄市三民區十全一路 100 號

(72)發明人：陳英俊 CHEN, ING JUN (TW)

(74)代理人：蔡清福

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：28 共 66 頁

(54)名稱

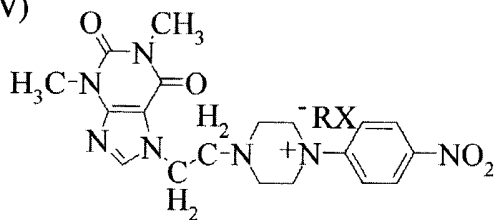
KMUP-3 複合銨鹽類之製備及醫療用途

PROCESSES FOR PREPARING AMINE SALTS OF KMUP-3 AND USE THEREOF

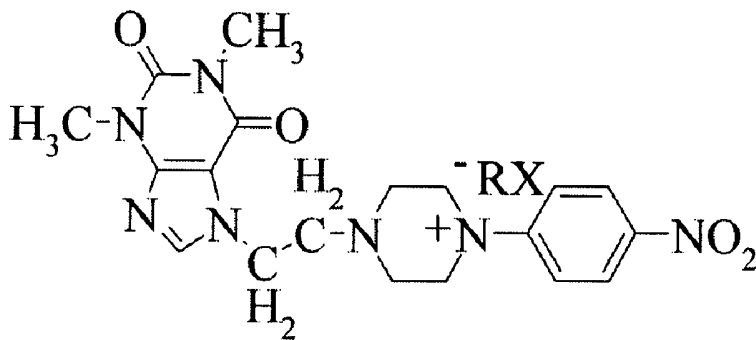
(57)摘要

本發明係提供如式(IV)之哌嗪基團複合鹽類，其中-RX如說明書中之定義。本發明揭示 KMUP-3 四級銨哌嗪之新製程，呈現前藥型以及多態樣醫療功能。

式(IV)



式(IV)



## 六、發明說明：

## 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於複合鹽類之製程及其產物之醫療用途，而所形成之 KMUP 四級銨鹽，則可呈現前藥(Pro-drug)活性以及多態樣醫療功能。

## 【先前技術】

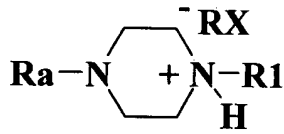
以茶鹼為骨架之黃嘌呤類衍生物 KMUP-1，已知能活化上皮以及內皮之內皮性一氧化氮合成酶 (endothelium nitric-oxide synthase, eNOS)，部分活化平滑肌可溶性鳥苷酸環化酶 (soluble guanylyl cyclase, sGC)，呈現抑制磷酸二酯酶 5A (phosphodiesterase, PDE-5A) 之作用。且業經證實 KMUP-3 比 KMUP-1 擁有更強之磷酸二酯酶抑制作用，以及加強人類臍靜脈內皮細胞 (human umbilical vein endothelial cell, HUVECs) 之內皮細胞一氧化氮合成酶 (eNOS) 能力 (Wu *et al.*, 2005; Lin *et al.*, 2006)。KMUP-3 可經 KATP 通道之開啟與增強內皮一氧化氮合成酶 (eNOS) 而誘使主動脈平滑肌之鬆弛。KATP 通道阻斷劑 glibenclamide 減弱該主動脈平滑肌之鬆弛作用力，導致細胞外  $K^+$  之含量升高 (80 mM) (Wu *et al.*, 2005; Lin *et al.*, 2006)。因而歷年以相關活性提出發明申請 099135491 號 KMUP-3 之心肌梗塞疾患用途等發明之申請案。

## 【發明內容】

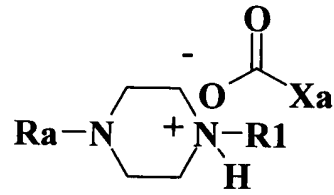
發明人曾經構思以 KMUP 類化合物或 piperazine 經由化學合成方式製備如式 (I) 或式 (II) 之四級銨哌嗪基團複合

鹽類。

式 (I)



式 (II)



進行四級銨哌嗪基團複合鹽類之合成反應，可將 KMUP 類化合物混合著 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 低醇類與水之混合溶液，與足量之礦物酸，有機酸反應形成四級銨鹽類。另外則係 KMUP 類化合物之礦物酸或其有機酸等四級銨鹽類，混合著 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 低醇類與水之混合溶液，足以將『RX』基團之反應藥物如史他汀 (Statin) 之羧酸衍生物、Statin 之酯衍生物、帶保護基團 statin 之衍生物，抗炎類藥物、抗糖尿病、前列環素，以及抗氣喘類藥物 Repaglinide 與 Nateglinide、Montelukast、Cromolyn sodium、Nedocromil、Gemfibrozil、Bezafibrate 等含羧酸基團反應物溶解，隨著水份之性質、反應溫度、Statin 酯衍生物等反應物之比重等因素，而形成 KMUP-1 四級銨哌嗪基團之複合鹽類，過濾後在室溫下進行再結晶。上述之礦物酸係包括鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸、磷酸 (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>)、磷酸二氫鈉 (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)、磷酸氫二鈉 (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>) 等。有機酸則選用包括檸檬酸、甘草酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、菸鹼酸、異菸鹼酸、酒石酸、丁二酸、己二酸、脂肪酸、甲磺酸、苯氧戊酸等。均揭示於 2010 年 1 月 29 日，案號為 099102735 號之本國專利申請案以及 12/878,451 號之美國專利申請案。

發明人經過悉心試驗與研究，並一本鍥而不捨之精神，終構思出本案「KMUP-3 複合銨鹽類之製備及醫療用途」，能夠更補充先前技術之不足，以下為本案之簡要說明。

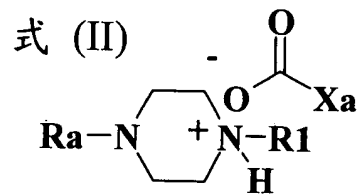
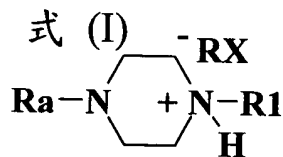
本案「KMUP-3 複合銨鹽類之製備及醫療用途」之一構想係一種經由合成作用所形成之複合鹽類化合物。



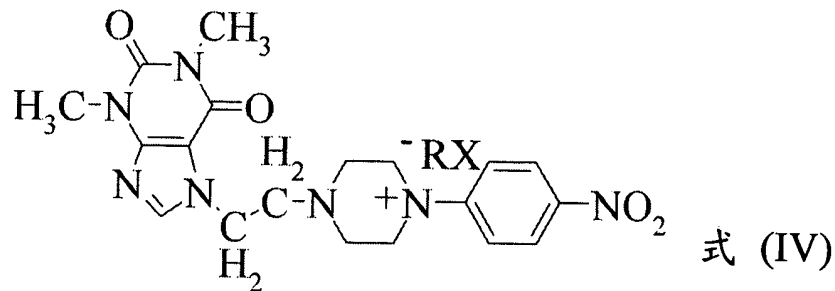
具體而言本發明係提供如式 (I) 或式 (II) 之哌嗪基團複合鹽類，其中  $R_1$  可為氫基，或帶有鹵素、胺基、硝基、或碳數 1~5 之烷基、碳數 1~5 之烷氧基等取代基之苯環。 $R_a$  可為氫基，或帶有鹵素、胺基、硝基、或碳數 1~5 之烷基、碳數 1~5 之烷氧基等取代基之黃嘌呤基團。 $RX^-$  基團可為礦物酸，有機酸、含羧酸基團衍生物之 Statin 類藥物、降血脂之纖維酸衍生物、含羧酸基團之抗炎類藥物、含羧酸基團之抗糖尿病等藥物、含羧酸基團之抗氣喘等藥物， $RX^-$  可為上述基團帶負電之陰離子。礦物酸可以  $HRX$  代表，有機酸、含羧酸基團衍生物之 Statin 類藥物、降血脂之纖維酸衍生物、含羧酸基團之抗炎類藥物、含羧酸基團之抗糖尿病等藥物、含羧酸基團之抗氣喘等藥物則以  $HOCOx_a$  代表。

如第一圖 (A) 所示之 KMUP 代表性結構式 (III)，發明人更構思  $R_2$  取代基團為氫基， $R_4$  為硝基之 KMUP-3，其化學名稱為 7-[2-[4-(4-硝基苯)哌嗪基]乙基]-1,3-二甲基黃嘌呤 (7-[2-[4-(4-nitrobenzene)piperazinyl]ethyl]-1,3-dimethyl-xanthine)。

發明人更構思該 KMUP-3 類化合物可經由化學合成方式與 Statin 類藥物、甲基纖維素鈉 (sodium CMC)、聚麩胺酸基團藥物、抗糖尿病藥物或含羧酸基團之維生素類藥物衍生物，製備成為式 (I) 或式 (II) 之四級銨哌嗪基團複合鹽類。



根據其構想，一種複合鹽類化合物，呈現如式 (IV) 所示之結構，



其中 RX 係選自以下所組成群組之一：

礦物酸、有機酸或含羧酸基團之藥物衍生物；以及

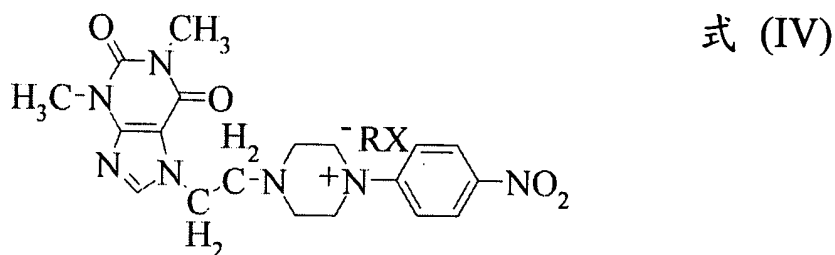
RX<sup>-</sup>可為上述基團帶負電之陰離子。

本發明上有另一構想，一種藥物組合物，包括：

藥學上可接受之載體；以及

一有效量之主成分，其係選自以下群組所組成之式(IV)

化合物：



其中 RX 係選自以下所組成群組之一：

礦物酸、有機酸或含羧酸基團之藥物衍生物；以及

RX<sup>-</sup>可為上述基團帶負電之陰離子。

上述式 (IV) 之 RX 基團選擇礦物酸係選自鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸、磷酸 (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>)、磷酸二氫鈉

( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ )、磷酸氫二鈉 ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) 等。選擇有機酸則選用檸檬酸、甘草酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、異菸鹼酸、酒石酸、丁二酸、己二酸、脂肪酸、甲磺酸、苯氧戊酸等。

發明人更構思 RX 其係選自以下所組成群組之一：Statin 類藥物、甲基纖維素鈉 (sodium CMC)、聚麩胺酸基團藥物、抗糖尿病藥物或維生素類藥物衍生物等含羧酸基團之藥物衍生物；RX 可為上述基團帶負電之陰離子。

上述式 (IV) 之 RX 基團可選擇含羧酸基團之聚麩胺酸基團藥物，必要時係指結構上包含羧酸基團之海藻酸鈉 (alginate sodium)、聚麩胺酸、聚麩胺酸鈉或是聚麩胺酸鈣交聯之海藻酸鈉。而抗糖尿病藥物，必要時係指結構上包含羧酸基團之瑞格列奈 (Repaglinide) 與那格列奈 (Nateglinide)。

RX 基團可選擇含羧酸基團之維生素類藥物，必要時係指結構上包含羧酸基團之視網酸 (Retinoic Acid)、抗壞血酸 (Ascorbic acid)、檸檬酸 (Citric acid)、葉酸 (Folic acid)、亞麻油酸 (Gamma-Linolenic Acid)、菸鹼酸 (nicotinic Acid)、泛酸 (Pantothenic acid) 等相關藥物。

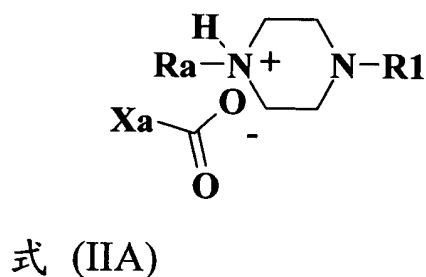
RX 基團可選擇含羧酸基團之 Statin 類藥物，必要時係指目前市售之史他汀 (Statin) 類藥物，包括阿托伐他汀 (Atorvastatin)、西立伐他汀 (Cerivastatin)、氟伐他汀 (Fluvastatin)、羅瓦斯達汀 (Lovastatin)、美伐他汀 (Mevastatin)、普伐他汀 (Pravastatin)、瑞舒伐它汀 (Rosuvastatin)、以及辛伐他汀 (Simvastatin)，Statin 類藥物之代表架構如第一圖 (B) 所示之式 (V)，其中  $X_b$  代表 statin 類藥物之其餘部分結構，其化學名稱列於表一。

表一 statin 類藥物化學名稱

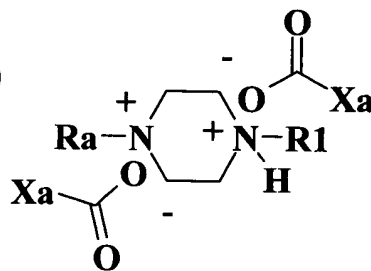
市售商品	化學名稱
Atorvastatin 中間體 L-1	tert-Butyl(4R,6R)-2-[[[6-(2-4-fluorophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)pyrrol-1-yl]ethyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]acetate (4R,6R)-6-[2-[2-(4-fluorophenyl)-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrol-1-yl]ethyl]-2,2-dimethyl-1,3-Dioxane-4-acetic acid 1,1-dimethylethyl ester
Atorvastatin 鈣鹽	[R-(R*,R*)]-2-(4-fluorophenyl)- $\beta$ , $\delta$ -dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid calcium salt
atorvastatin 內酯	2R-trans)-5-(4-fluorophenyl)-2-(1-methylethyl)-N,4-diphenyl-1-[2-tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl]ethyl]-1H-pyrrole-3-carboxamide
cerivastatin 鈉鹽	sodium (E,3R,5S)-7-[4-(4-fluorophenyl)-5-(methoxymethyl)-2,6-di(propan-2-yl)pyridin-3-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoate
Fluvastatin 鈉鹽	sodium (E,3S,5R)-7-[3-(4-fluorophenyl)-1-propan-2-ylindol-2-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoate
Lovastatin 鈉鹽	1S-[1a(bS,dS),2a,6b,8b(R),8aa]-1,2,6,7,8,8a-Hexahydro-b,d-dihydroxy-2,6-dimethyl-8-(2-methyl-1-oxobutoxy)-1-naphthaleneheptanoic acid monosodium salt







式 (IIB)



根據其構想，KMUP 類化合物選擇與 Statin 類藥物、甲基纖維素鈉 (sodium CMC)、抗糖尿病藥物及維生素類藥物之一者所合成之四級銨鹽類所合成如式 (I) 或式 (II) 之四級銨哌嗪基團複合鹽類，呈現改善心臟疾患與血管新生等醫療功能。

根據上述構想， $R_2$  取代基團為氫基， $R_4$  為硝基之 KMUP-3 本身或該化合物所合成如式 (I) 或式 (II) 之四級銨哌嗪基團複合鹽類，於添加適量賦形劑可成為一種藥物組合物，經由製劑方式處理成適宜投予哺乳類動物體內各種劑型，而呈現上述改善心臟疾患與血管新生之醫療功能。

根據上述構想，KMUP-3 類化合物本身以及所合成如式 (I) 或式 (II) 之四級銨哌嗪基團複合鹽類，其中式 (I) 係代表單量體之四級銨哌嗪基團複合鹽類而式 (II) 顯示係雙量體之四級銨哌嗪基團複合鹽類。不論單量體或雙量體之四級銨哌嗪基團複合鹽類於添加適量賦形劑均可成為一種藥物組合物，經由製劑方式處理成適宜投予哺乳類動物體內各種劑型，而呈現上述改善心臟疾患與血管新生之醫療功能。

依照 KMUP-3 類化合物本身以及實施例所製備之複合鹽類，係該化合物選擇混合 Statin 類藥物、甲基纖維素鈉 (sodium CMC)、抗糖尿病藥物、聚麩胺酸基團藥物或維生素類，於添加適量賦形劑可成為一種藥物組合物，經由製劑方

式之處理成適宜投予哺乳類動物體內各種劑型，而呈現上述改善心臟疾患與血管新生之醫療功能。

上述改善心臟疾患之醫療功能，可包括左心室收縮壓 (LVSP) 之能量與心房收縮力之增加，提升 eNOS 之表現與活性，適用於伴隨著低灌注心肌之充血性心力衰竭患者之治療以及心臟之保護作用。而血管新生係適用於動脈粥樣硬化、糖尿病患，呈現動脈阻塞性疾病。

將 2-氯乙基茶鹼 (2-chloroethyl theophylline) 及 4-硝基苯基哌嗪 (4-nitrophenyl piperazine) 依分子量之百分比溶解於含水乙醇 (hydrous ethanol) 溶液中加熱並回流 3 小時。隔夜冷卻後倒出上清液，經減壓濃縮乾固，再加入 1 倍體積之乙醇及其 3 倍體積之 2N 鹽酸於 50 至 60°C 水浴溶解成 pH 1.2 之飽和溶液。以活性炭脫色、過濾、放置隔夜、過濾，即可獲得 KMUP-3 之黃色結晶。

心臟防護 (Cardioprotection) 與血管舒張可用於伴隨著低灌注心肌 (hypoperfused myocardium) 之充血性心力衰竭 (congestive heart failure, CHF) 患者，防止其間壓力之超載。因此以一氧化氮血管舒張劑/提升細胞內鈣離子敏感活性 ( $\text{Ca}^{2+}$  sensitization activity) 之環鳥苷酸 (cGMP) 治療充血性心力衰竭，可增加心輸出量。與 KMUP-3 同系列化合物之 KMUP-1，經由活化一氧化氮/cGMP，抑制 Rho 激酶 (ROCK) 之活性，以及抑制  $\beta$ -腎上腺素能受體激動劑 ( $\beta$ -adrenoceptor agonist) 誘發之慢性心臟肥厚 (Yeh JL et al., *Br. J. Pharmacol.*, 2010, 159:1151-1160. Chung HH et al., *Br. J. Pharmacol.*, 2010, 160: 971-986.)。此等訊息鼓勵我們評估 RhoA 調控 KMUP-3 之  $\text{Ca}^{2+}$  敏感活性，研究能否治療心力衰竭。尚且涉

及具有磷酸二酯酶 (phosphodiesterase, PDE) PDE-3/PDE-4/PDE-5 抑制活性之 KMUP-3，能否增加左心室收縮壓 (left ventricular systolic blood pressure, LVSP) 之能量與心房收縮力 (atria inotropy)，比任一種磷酸二酯酶抑制劑更適用於伴隨著低灌注心肌之充血性心力衰竭患者之治療。

以環磷酸腺苷 (Cyclic adenosine monophosphate, 3',5'-cyclic adenosine monophosphate, cAMP) /Ca<sup>2+</sup>過度刺激心肌細胞，導致心肌工作過量，增加充血性心衰竭患者之死亡。因此該 Ca<sup>2+</sup>敏感度可歸咎於包括蛋白激酶 A (protein kinases A, PKA)、蛋白激酶 C $\alpha$  (PKC $\alpha$ ) 與 RhoA/ROCK 表達之蛋白激酶 (protein kinases)，肌球蛋白輕鏈磷酸酶 (myosin light chain phosphatase, MLCP) 之上游信號，作為保護，以防止充血性心衰竭之心臟過度刺激與心肌肥厚之惡化。此係從充血性心力衰竭之藥物治療根本上轉變為心臟之保護作用。

以 levosimendan 治療充血性心衰竭，係肌鈣蛋白 (troponin) 與鈣結合獲得 Ca<sup>2+</sup>敏感度。本發明相反地，係經由激活心肌細胞膜 G 蛋白偶合受體 (G Protein Coupled Receptor, GPCRs) 激動劑而活化細胞內 RhoA/ROCK，以啟動心臟之 Ca<sup>2+</sup> 敏感度。

磷酸二酯酶-3 選擇性抑制劑已替代洋地黃 (digitalis) 用於治療心衰竭。可經由 cAMP 增強收縮力 (inotropic)/心肌舒張活性 (vasodilatory)，而改善心衰竭患者之血流動力學狀態。相反地磷酸二酯酶-3/磷酸二酯酶-5 抑制劑，則從 cAMP 阻止心衰竭。甚至於磷酸二酯酶-3/磷酸二酯酶-4 抑制劑，可經由 cAMP 增強心肌之收縮，心臟過度受刺激後容易引發收縮。因此治療充血性心力衰竭時，調整磷酸二酯酶-3/磷酸二

酯酶-4 抑制劑劑量之安全性與有效性，極為重要。以往併用  $\beta$ -腎上腺素能受體拮抗劑與磷酸二酯酶-3 抑制劑，可延長充血性心衰竭患者之存活。環鳥苷酸增強劑，可阻止  $\beta$ -腎上腺素能受體激動劑誘導之心臟肥大。

血管新生 (neovascularization)、涉及毛細血管之新生 (arteriogenesis) 以及腫瘤引發之血管生成，均係動脈粥樣硬化或動脈阻塞性疾病所誘發之重要補償性反應，事實上很少觀察到循著自然機制能夠恢復到正常或近乎正常之最大血流量。而包括 eNOS 之表達及促進 eNOS 磷酸化，轉化生長因數 1 (transforming growth factor -1, TGF1)，血管內皮生長因數 (vascular endothelium growth factor, VEGF)，低氧誘導因數 -1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF1 $\alpha$ )，均與血管新生作用有關。

根據上述構想，依照實施例所製備 KMUP 類化合物本身，亦或經由 KMUP 類化合物、哌嗪 (piperazine) 所合成如式(I)、式(II) 或式 (IV) 之四級銨哌嗪基團複合鹽類，於添加適量賦形劑均可成為一種藥物組合物，經由製劑方式處理成適宜投予哺乳類動物體內各種劑型，而呈現改善心臟疾患，提升心房之收縮力以及增進血管新生之醫療功能。

#### (一) 離體心房組織收縮頻率之變化

將天竺鼠右心房取出離體，浸置於生理食鹽液 (Krebs solution)，等待心房收縮平衡穩定後，以累積方式給予藥物 (0.1, 1.0, 10, 100  $\mu$ M) 進行實驗。

如第二圖顯示：隨著濃度上昇 (0.1, 1.0, 10, 100  $\mu$ M)，米力農 (milrinone) 造成右心房收縮速率逐步上昇，KMUP-3

則造成心房收縮速率逐步下降，此減緩心跳頻率之作用具有劑量相關性，且如第三圖所示在濃度 100  $\mu\text{M}$  時 KMUP-3 與 milrinone 產生統計上有意義之差別 ( $P < 0.05$ )。

為瞭解 KMUP-3 減緩心跳頻率之原因，實驗中加入副交感神經拮抗劑阿托品 (atropine) 與一氧化氮 (NO) 抑制劑 N-硝基-L 精氨酸甲酯 (NG-Nitro-L-arginine Methyl Ester, L-NAME) 以觀察是否可以拮抗 KMUP-3 之作用。以阿托品 (1  $\mu\text{M}$ ) 或 L-NAME (100  $\mu\text{M}$ ) 前處理 30 分鐘，待離體組織達平衡後，再以累積方式給予 KMUP-3 (0.1~100  $\mu\text{M}$ )，結果如第四圖所示 atropine 可顯著拮抗 KMUP-3 使心房收縮速率下降之作用，顯示此係透過抑制副交感神經 (parasympathetic nerve) 之作用而來。加入 100  $\mu\text{M}$  N-硝基-L 精氨酸甲酯 (L-NAME) 後，此一效應也被逆轉，顯示一氧化氮參與 KMUP-3 減緩心臟速率之效果。

(二) 週邊動脈血管疾病 (peripheral artery disease, PAD) 模式，大鼠後肢動脈血管經結紮後再灌流，有關骨格肌血流之測試，即都卜勒 (Duplex) 血流量，與內皮性一氧化氮合成酶 (eNOS)，血管內皮生長因數 (VEGF)，MMP-9 (matrix Metalloproteinases-9) 蛋白質之表現。大鼠於手術及投藥後 3 週，經麻醉取其後肢骨格肌測定再灌流後觀察大鼠後肢骨格肌蛋白質之表現及血流量。如表二所示給予藥物之都卜勒 (Duplex) 血流量狀態。

表二

組別	劑量(毫克/公斤/日)	都卜勒血流量 eNOS/VEGF/MMP-9 Protein expression
無處理正常組	0 毫克	100 % 100/100/100 %
對照組 (Sham 組)	0 毫克	45% 40/148/154 %
KMUP-3-Citric acid	2.5 毫克	60% 80/116/110 %
KMUP-3-Nicotinic acid	5.0 毫克	65% 89/115/110 %
KMUP-3-Simvastatinic acid	5.0 毫克	62% 83/118/110 %
KMUP-3-Glycyrrhizic acid (甘草酸)	2.5 毫克	67% 80/125/115 %
KMUP-3- $\gamma$ -Polyglutamic Acid	2.5 毫克	64% 86/120/110 %
KMUP-3-CMC	5.0 毫克	62% 82/120/110 %
KMUP-3-Arginine	5.0 毫克	70% 86/125/110 %
KMUP-1 HCl	2.5 毫克	70% 88/120/112%
KMUP-1-Simvastatinic acid	2.5 毫克	70% 82/115/110 %

### (三) 心房收縮力量之檢測

#### 1. KMUP-3 及米力農 (milrinone) 對右心房收縮力之影響

如第五圖顯示，給予 KMUP-3 及 milrinone 都可以使得右心房收縮力量上昇，而且是隨著劑量上昇而增加，從 0.1、1.0、10 到 100  $\mu$ M 逐步上昇。加入 KMUP-3 後之心房收縮力似乎比 milrinone 要強，而且濃度 100  $\mu$ M 時達到統計上有意義之差別 ( $P < 0.05$ )。

## 2. KMUP-3 及 milrinone 對左心房收縮力之影響

在左心房之實驗，KMUP-3 使左心房收縮力從濃度 0.1 到 30  $\mu\text{M}$  逐步上昇，最高達到 200%。如第六圖顯示，與各種不同濃度之 milrinone 相比，KMUP-3 都有較強之心房收縮力，有統計上顯著意義之差別 ( $P < 0.05$ )。

## 3. 加入可溶性鳥苷酸環化酶抑制劑或腺苷酸環化酶抑制劑後，KMUP-3 對左心房收縮力之表現

如第七圖顯示加入可溶性鳥苷酸環化酶 (soluble guanylate cyclase, sGC) 抑制劑 10  $\mu\text{M}$  3-氨基-5-羥基喹啉-2-(1H)-酮 (ODQ) 前處理 30 分鐘後，待離體左心房收縮達平衡後，再以累積方式給予 KMUP-3 (0.1~100  $\mu\text{M}$ )。結果顯示，ODQ 可以抑制 KMUP-3 提升心房收縮力之作用，但沒有統計上之顯著意義。加入腺苷酸環化酶 (adenylate cyclase) 抑制劑 9-(四氫-2-呋喃)腺嘌呤 (9-(Tetrahydro-2'-furyl)adenine, SQ22536) 前處理後，則有更為顯著之抑制 KMUP-3 提升心房收縮之效果，而且有統計上之顯著意義 ( $P < 0.05$ )。顯示 KMUP-3 提升心房之收縮力之機轉似乎有通過 cAMP 途徑之情況，而與 cGMP 途徑之關係較不顯著。

4. 加入 7-硝基吡唑 (7-nitroindazole)、普萘洛爾 (propranolol)、4-[(1R)-1-氨基乙基]-N-(吡啶-4-基)環己烷-1-甲醯胺二鹽酸鹽 ([(+)-(R)-trans-4-(1-aminoethyl)-N-(4-pyridyl)cyclo-hexanecarboxamide dihydrochloride], Y-27632) 與 C3 胞外酶 (C3 exoenzyme) 及 L-NAME 前處理後，

KMUP-3 對左心房收縮力之表現實驗中，給予不同抑制劑以觀察 KMUP-3 引發心房收縮力上昇之相關途徑。

給予一氧化氮合成酶 (nitric oxide synthase, NOS) 之非選擇性抑制劑：100  $\mu\text{M}$  7-硝基吲唑 (7-nitroindazole) 前處理 30 分鐘，如第八圖顯示則 KMUP-3 提升心房之收縮力之情況受到 7-nitroindazole 抑制，顯示 KMUP-3 提升心房之收縮力之機轉似乎與一氧化氮途徑有相關。此外 KMUP-3 提升心房之收縮力之情況會受到加入 1  $\mu\text{M}$   $\beta$ -腎上腺素受體 ( $\beta$ -adrenoceptor) 抑制劑普萘洛爾 (propranolol) 之抑制，但是沒有統計上之顯著差異；然而兩種 Rho kinase 抑制劑分別加入 1  $\mu\text{M}$  之 4-[(1R)-1-氨基乙基]-N-(吡啶-4-基)環己烷-1-甲醯胺二鹽酸鹽 (Y-27632) 與 50  $\mu\text{g/mL}$  之 C3 胞外酶 (C3 exoenzyme)，以及 100  $\mu\text{M}$  一氧化氮抑制劑 L-NAME，如第九圖顯示則 KMUP-3 提升心房之收縮力之情況都會受到顯著之抑制，顯示 KMUP-3 提升心房之收縮力之機轉與 Rho kinase 及一氧化氮途徑之相關性。

#### (四) PKA、PKG 及 eNOS 之表現

PKA 屬於 cAMP 下游最重要之表現蛋白，會調控心肌細胞之收縮力。如第十圖顯示加入 KMUP-3 後 PKA 之表現明顯上昇，特別在高劑量之時候，在加入 KMUP-3 劑量 1  $\mu\text{M}$  與 10  $\mu\text{M}$  時與對照組有統計上顯著之差別 ( $P < 0.01$ )，然而 1  $\mu\text{M}$  與 10  $\mu\text{M}$  之間則沒有顯著差異。如第十一圖顯示給予 ROCK 抑制劑：Y-27632 後，因為 KMUP-3 而上昇之 PKA 表現就被抑制下來了。

蛋白激酶 G (PKG) 蛋白屬於 cGMP 路徑，是 NO/cGMP



途徑最重要之下游作用蛋白質。為觀察 KMUP-3 於心房組織是否會影響 PKG 之表現，及 PKG 與 ROCK 之相關性。我們以 ROCK 抑制劑 Y-27632 前處理離體左心房 30 分鐘，接著給予 KMUP-3 (1  $\mu$ M) 作用 30 分鐘，觀察 Y-27632 之抑制 PKG 情形。如第十二圖顯示實驗結果，當單獨投予 KMUP-3 對 PKG 表現沒有影響之差異，而給以 ROCKII 抑制劑 Y-27632 前處理後，對於 PKG 表現也沒有顯著差異。對照組給予 L-NAME 則會把 PKG 之表現明顯抑制下來。因此推測，KMUP-3 造成心房收縮力提升與 PKG 之相關性不大。

測定 eNOS 之表現，如第十三圖顯示加入 KMUP-3 (0.1  $\mu$ M) 時 eNOS 之表現沒有明顯增加，但在加入 KMUP-3 劑量 1  $\mu$ M 與 10  $\mu$ M 時明顯上昇，而且在 KMUP-3 (10  $\mu$ M) 時對照組有統計上顯著之差別 ( $P < 0.05$ )。加入 NOS 之抑制物 L-NAME 則可以抑制 eNOS 之表現。

測定 eNOS 之活性類型，即磷酸化的一氧化氮合酶 (phosphorylated eNOS, phospho-eNOS)，發現加入 KMUP-3 (0.1  $\mu$ M) 時 phospho-eNOS 之表現就有增加，而且在加入 KMUP-3 劑量 1  $\mu$ M 與 10  $\mu$ M 時明顯上昇，與對照組有統計上顯著之差別 ( $P < 0.05$ )。加入 NOS 之抑制物 L-NAME 則可以抑制 phospho-eNOS 之表現 (如第十四圖顯示)。因此 KMUP-3 在心房組織具有顯著提升 eNOS 之表現與活性之效果。

#### (五) RhoA 及 ROCK II 之心肌蛋白質表現

由心房萃取物以西方墨點法 (Western blotting) 進行蛋白質測定之結果，如第十五圖顯示加入 KMUP-3 後 RhoA 之

總量明顯上昇，特別在高劑量之時候，在加入 KMUP-3 劑量 10  $\mu$ M 時有統計上顯著之差別 ( $P < 0.05$ )。測量 RhoA 之活性類型：GTP RhoA 發現如第十六圖顯示，給予 KMUP-3 後 GTP RhoA 隨 KMUP-3 之濃度上昇，表現也顯著上昇 ( $P < 0.05$ )。

如第十七圖顯示，Rho kinase II (ROCK II) 同樣隨著給予 KMUP-3 之濃度，而有顯著之上昇 ( $P < 0.05$ )。如第十八圖顯示給予 ROCK 抑制劑：Y-27632 後，因為 KMUP-3 而上昇之 ROCK II 表現就被抑制，而且給予之 Y-27632 劑量越高，抑制程度越強。

#### (六) 血液動力學變化

在大鼠體內直接測量平均動脈血壓與心跳之結果顯示：給予腹腔注射 (intra-peritoneal injection, ip) KMUP-3 可以提升平均動脈壓 (mean arterial blood pressure, MABP)，而且在 0.1mg/kg 時有統計上之顯著差異 (如第十九圖、第二十圖顯示)。表三所示給予藥物之肺動脈高血壓狀態。

如第二十一圖顯示從靜脈注射 (intra-vascular injection, iv) KMUP-3 同樣可以提升平均動脈壓，而且更為顯著，同時在 0.05 mg/kg 時就有統計上之顯著差異，似乎靜脈注射比起腹腔注射更為有效果。在心跳方面，與離體心房組織相反，如第二十二圖顯示腹腔注射 KMUP-3 會造成心跳上昇，而且在 0.1 mg/kg 時有統計上之顯著差異。如第二十三圖顯示從靜脈注射 KMUP-3 同樣會使心跳上昇，而且更為顯著，在 0.05 mg/kg 時有統計上之顯著差異，與平均動脈壓力變化一致。

表三

組別	劑量(毫克/公斤/日)	肺動脈高血壓 (mmHg)
對照組	Distill water	42±5
KMUP-3-Citric acid	2.5 毫克	13±3
KMUP-3-Nicotinic acid	2.5 毫克	10±2
KMUP-3-Simvastatinic acid	2.5 毫克	15±4
KMUP-3-Glycerrhizic acid (甘草酸)	2.5 毫克	13±3
KMUP-3- $\gamma$ -Polyglutamic Acid	5.0 毫克	14±3
KMUP-3-CMC	5.0 毫克	12±2
KMUP-3-Arginine	2.5 毫克	12±3

## (七) 左心室收縮功能 (left ventricular systolic pressure) 變化

在大鼠右總頸動脈插入測量導管至左心室 (Single-Lumen 22 Ga. Catheters, Arrow Inc.)，以測量左心室功能。同時以 PE50 管插入右股動脈記錄動脈血壓 (如第二十四圖顯示)。如第二十五圖顯示加入不同濃度之 KMUP-3 可以見到，左心室收縮壓與右股動脈壓在加入 KMUP-3 後 20 秒內同步顯著提高，同時給予 KMUP-3 之濃度上昇，左心室收縮壓之上昇幅度也隨著上昇。第二十六圖顯示另一個左心室收縮功能之指標左心室內壓速率 (left ventricular pressure development,  $dP/dt$ ) 也因為給予 KMUP-3 而顯著上昇，給予 KMUP-3 濃度在 0.5 mg/kg 與 1 mg/kg 最為顯著，3 mg/kg 則與 1 mg/kg 相同，沒有繼續上昇。如第二十七圖、第二十八圖顯示加入 ROCK 之抑制劑 Y-27632 (1 mg/kg) 可以顯著地將 KMUP-3 提升之左心室收縮壓與  $dP/dt$  抑制，顯示 KMUP-3

之強心作用有透過 ROCK 途徑。

上述賦形劑或稱為『藥學上可接受之載體或賦形劑』、『生物可利用之載體或賦形劑』，係包括溶媒、分散劑、包衣、抗菌或抗真菌劑，保存或延緩吸收劑等任何習知用於製備成劑型之適當化合物。通常此類載體或賦形劑，本身不具備治療疾病之活性，且將本發明所揭示之衍生物，搭配藥學上可接受之載體或賦形劑，製備之各劑型，投予動物或人類不致於造成不良反應、過敏或其它不適當反應。因而本發明所揭示之衍生物，搭配藥學上可接受之載體或賦形劑，係適用於臨床及人類。運用本發明化合物之劑型經由靜脈、口服、吸入或經由鼻、直腸、陰道等局部或舌下等方式投藥，可達到治療效果。對於不同病症之患者，約每日投予 0.1 mg 至 1,000 mg 之活性成份。

該載體隨各劑型而不同，無菌注射之組成物可將溶液或懸浮於無毒之靜脈注射稀釋液或溶劑中，此類溶劑如 1,3-丁二醇。其間可接受之載體可為甘露醇 (mannitol) 或水。此外固定油或以合成之單或雙甘酸油酯懸浮介質，係一般習用之溶劑。脂肪酸，如油酸 (oleic acid)、橄欖油或蓖麻油等與其甘酸油酯衍生物，尤其經多氧乙基化之型態皆可作為製備注射劑並為天然醫藥可接受之油類。此等油類溶液或懸浮液可包含長鏈酒精稀釋液或分散劑、羧甲基纖維素或類似之分散劑。其他一般使用之介面活性劑如 Tween、Spans 或其他相似之乳化劑或係一般醫藥製造業所使用於醫藥可接受之固態、液態或其他可用於劑型開發之生物可利用增強劑。

用於口服投藥之組合物則係採用任何一種口服可接受之劑型，其型式包括膠囊、錠劑、片劑、乳化劑、液狀懸浮液、

分散劑、溶劑。口服劑型一般所使用之載體，以錠劑為例可為乳糖、玉米澱粉、潤滑劑，如硬脂酸鎂為基本添加物。而膠囊使用之稀釋液包括乳糖與乾燥玉米澱粉。製成液狀懸浮液或乳化劑劑型，係將活性物質懸浮或溶解於結合乳化劑或懸浮劑之油狀介面，視需要添加適度之甜味劑，風味劑或係色素。

鼻用氣化噴霧劑或吸入劑組成物，可根據已知之製劑技術進行製備。例如，將組成物溶於生理食鹽水中，添加苯甲醇或其他適合之防腐劑，或促吸收劑以增強生物可利用性。本發明化合物之組合物亦可製成栓劑，進行經直腸或陰道之投藥方式。

本發明化合物亦可運用『靜脈投藥』，其係包括經由皮下、腹腔、靜脈、肌肉，或關節腔內、顱內、關節液內、脊髓內注射，主動脈注射，胸腔注射，疾病部位內注射，或其他適合之投藥技術。

綜上所述進行四級銨哌嗪基團複合鹽類之合成反應，通常係在反應物溶於  $C_1-C_4$  低醇類與水之混合溶液，其用量需考量混合溶液內足以將『RX』基團之反應藥物如 Statin 之羧酸衍生物、Statin 之酯衍生物、帶保護基團 statin 之衍生物、海藻酸鈉(alginate sodium)、聚麩胺酸、聚麩胺酸鈉、聚麩胺酸鈣交聯海藻酸鈉等含羧酸基團反應物溶解。而  $C_1-C_4$  低醇類之選擇以及混合溶液用量之調整，則係隨著水份之性質、反應溫度、Statin 酯衍生物等反應物之比重等因素而變動、令合成反應得以進行。 $C_1-C_4$  低醇類之首選如乙醇、異丙醇則搭配 5%~30% 水分，90% 乙醇或異丙醇宜搭配 10% 水分。於鹼性催化劑水解 Statin 之酯衍生物之反應，於混合溶液添加

Statin 之酯衍生物之用量，約每公升 10 毫摩爾至 1 摩爾。為迴流混合溶液供反應物達到加速作用，應升高混合溶液之溫度至 40°C~70°C 左右。而形成 KMUP-3 四級銨哌嗪基團之複合鹽類，需經過濾後再度溶解於混合溶液，最好於室溫下進行再結晶。

因此，本發明實屬難能之創新發明，深具產業價值，援依法提出申請。

### 【實施方式】

本案所提出之「KMUP-3 複合銨鹽類之製備及醫療用途」將可由下列實施例之說明而得到充分瞭解，使得熟諳本技藝領域之人士可據以完成。然而本案之實施例係為證實，非受該實施型態所限制，熟習本技藝之人士當可依既揭露實施例之精神推演出其他實施例，則該等實施例皆當屬於本發明所附申請專利範圍之所保護範疇。

#### 實驗材料及方法：

活性實驗：

試劑

生理食鹽液 (Krebs solution)：以氯化鈉 113 (單位)、氯化鉀 4.8、氯化鈣 2.2、磷酸二氫鉀 ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) 1.2、氯化鎂 1.2、碳酸氫鈉 25、葡萄糖 (dextrose) 11.0

K3013010 之 CNM kit，可分別將位於細胞質、細胞核、細胞膜的三類蛋白質分離

(一) 心房刺激實驗

1. 實驗動物

本實驗動物經過高雄醫學大學動物實驗管理小組審查合

於其規範，並依據實驗動物準則實行。本實驗使用 300-350 克之天竺鼠 (guinea pigs)，購自財團法人國家實驗研究院國家實驗動物中心。實驗動物飼養於高雄醫學大學動物中心。其飼育室始終保持安靜，大鼠皆生活於透明壓克力飼育籠中，給予光照與熄燈各 12 小時，自由使用供應充足之食物與飲水進食。於抵達後，休養 7 天後才開始進行實驗。

## 2. 心房分離手術

天竺鼠給予 40 mg/kg 戊巴比妥鈉 (pentobarbital sodium) 後麻醉後進行實驗。剪斷頸動脈放血後，將胸骨剪開取下心臟，迅速將心臟浸置於室溫 (20-25°C) 已通有混合氣 (95% O<sub>2</sub> + 5% CO<sub>2</sub>) 之生理食鹽液 (Krebs solution)。在生理食鹽液中將左、右心房以組織剪分離，並切成條狀進行後續實驗。

## 3. 離體右心房自發性搏動實驗

將仍具自發性搏動 (spontaneously beating) 之右心房，兩端以蛙心夾夾住，一端固定於底部，一端接在壓力接受器上 (force displacement transducer, Grass, Model FT03)，收縮頻率則由連接出之轉速計 (tachometer, Coulbourn, Model S77-26) 接收，並連接到記錄器輸出 (high-speed videograph, Coulbourn, AT L19-69)。整組實驗裝置都浸在 37°C 之混合氣 (95% O<sub>2</sub> + 5% CO<sub>2</sub>) 生理食鹽液。右心房條先以 0.5 gm 拉力予以預拉 (pre-stretched) 並平衡 60 分鐘後進行實驗，紀錄右心房等長收縮張力 (isometric contractions) 及跳動頻率。

實驗中，KMUP-3 (0.1, 1.0, 10, 100 μM) 每隔 5 分鐘累積性之給予在組織液中，為了釐清一氧化氮與環磷酸鳥苷

(cyclic guanosine monophosphate, cGMP) 及環磷酸腺苷 (3',5'-cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 之參與，實驗中另加入1  $\mu\text{M}$  阿托品 (atropine) 及100  $\mu\text{M}$  N-硝基-L精氨酸甲酯 (L-NAME)。

#### 4. 離體左心房電氣刺激搏動實驗

將左心房條接在壓力接受器上 (force displacement transducer, Grass, Model FT03)，收縮頻率則由連接出之轉速計 (tachometer, Coulbourn, Model S77-26) 接收，並連接到記錄器輸出 (high-speed videograph, Coulbourn, AT L19-69)。整組實驗裝置都浸在 37°C 之混合氣 (95% O<sub>2</sub> + 5% CO<sub>2</sub>) 生理食鹽液。由於離體左心房得不到右心房刺激，不會主動跳動，所以需給予外來電氣刺激，以波寬 2 msec 略大於閾值電壓 (threshold voltage)，約 1 voltage 之方形波刺激左心房引起收縮反應，刺激頻率 1 Hz，休息時張力 (resting tension) 給予 0.5 gm 拉力，平衡 60 分鐘後開始實驗。實驗中，每隔 5 分鐘累積性地在組織液給予 KMUP-3 (0.1, 1.0, 10, 100  $\mu\text{M}$ )。

#### 5. 探討 KMUP-3 右心房心跳減緩作用與 Atropine 和 L-NAME 之相關性

離體右心房在實驗達平衡後，分別於組織槽給予抗膽鹼素藥物 1  $\mu\text{M}$  阿托品 (Atropine) 或一氧化氮合成酶 (nitric oxide synthase, NOS) 抑制劑 L-NAME (100  $\mu\text{M}$ ) 30 分鐘，接著每 5 分鐘累積投予 KMUP-3 (0.1~100  $\mu\text{M}$ )，觀察 KMUP-3 對右心房之心跳影響。



6. 探討 KMUP-3 左心房收縮力增加作用與 cAMP 和 cGMP 之相關性

3- 氨基 -5- 羥基 喹 喔 啉 -2-(1H)- 酮 (1H-[1,2,4]Oxadiazolo[4,3-a]quinoxalin-one, ODQ) 為專一性之一氧化氮敏感性鳥苷酸環化酶抑制劑 (NO-sensitive guanylyl cyclase)，可抑制 cGMP 產生，9-(四氫-2-咪喃)腺嘌呤 (SQ 22536) 則是鳥苷酸環化酶(adenylyl cyclase) 阻斷劑，可抑制 cAMP 產生。在投予 KMUP-3 前 30 分鐘於組織槽中分別加入 10  $\mu$ M ODQ 或 100  $\mu$ M SQ 22536，接著每 5 分鐘累積投予 KMUP-3 (0.1~100  $\mu$ M)，觀察 KMUP-3 對左心房之收縮作用。

7. 探討 KMUP-3 左心房收縮力增加作用與 Rho/Rho kinase 抑制劑、 $\beta$  腎上腺素受體、serotonin 受體之相關性

離體左心房在實驗達平衡後，分別於組織槽給予專一性 Rho/Rho kinase 抑制劑 10  $\mu$ M 之 4-[(1R)-1-氨基乙基]-N-(吡啶-4-基)環己烷-1-甲醯胺二鹽酸鹽 (Y-27632)，特異性三磷酸腺苷敏感性鉀離子通道阻斷劑 (specific ATP-sensitive potassium channels blocker,  $K_{ATP}$  blocker)，5-羥色胺 (5-HT) 抑制劑 1  $\mu$ M 酮色林(Ketanserin)和乙型交感神經接受體阻劑 ( $\beta$ -blocker) 1  $\mu$ M 普萘洛爾 (propranolol) 作用 30 分鐘，接著每 5 分鐘累積投予 KMUP-3 (0.1~100  $\mu$ M)，觀察 KMUP-3 對左心房之收縮作用。

8. 週邊動脈血管疾病 (PAD) 之動物實驗

3個月和18個月雌性C57Bl/6 小鼠各26隻，投予氯胺酮 (ketamine) 和苯胺噻嗪 (xylazine) 麻醉，從腹股溝韌帶到股

動脈分叉移除右股動脈之手術後，動物仍繼續餵食。檢品區分為對照組（未手術），手術後2小時，16小時，3天、7天。鐳射多普勒血流 (laser Doppler perfusion) 監測血流量之恢復狀態。收集周邊血液並儲存於RNALater (Ambion, 美國)。收集腓腸肌並快速以液態氮冷凍。收集小鼠集腓腸肌，以優化之切片溫度 (optimal cutting temperature, OCT) 固定後進行組織學評價。收集股骨和脛骨之骨髓，過濾，離心 (400 × g)，同時以TRIzol試劑 (Invitrogen, USA) 凍結。

## (二) 蛋白質萃取 (Protein extraction)

將組織分別加入不同濃度之藥物作用 30 分鐘後，進行組織蛋白質萃取，以進行蛋白質濃度檢測。

1. 使用蛋白質萃取套組：K3013010 CNM kit (Biochain Institute)，將藥物反應後之組織取出，立即加入 100 μl 之緩衝劑 C (buffer C)，待作用 15 分鐘後，取出組織，放入超音波震碎機將組織均質化，離心後取上清液 (11,000 rpm, 20 分鐘, 4°C)，即為質蛋白 (cytoplasmic protein)。其離心之細胞沉澱物 (pellet) 則進入下一步驟。

2. 將步驟 (1) 之細胞沉澱物以 200 μl 冰過之緩衝劑 W (buffer W) 清洗，利用緩衝劑 W 將細胞沉澱物沖散，再放入 4°C 旋轉 5 分鐘後，以 11,000 rpm 於 4°C 離心 20 分鐘，丟棄上清液，保留細胞沉澱物 (pellet)。

3. 加入 50 μl 冰過緩衝劑 N (buffer N) 清洗步驟 (2) 中已離心之細胞沉澱物。以緩衝劑 N 將細胞沉澱物沖散，再放入 4°C 旋轉 20 分鐘後，以 11,000 rpm 於 4°C 離心 20 分鐘，保留上清液，上清液中所含有之為核蛋白 (nuclear protein)。

4. 加入冰過 buffer W (200  $\mu$ l) 清洗步驟 (3) 中之細胞沉澱物。先以緩衝劑 W 將細胞沉澱物沖散，再放入 4°C 旋轉 5 分鐘後，以 11,000 rpm 於 4°C 離心 20 分鐘，保留細胞沉澱物。

5. 加入 50  $\mu$ l 冰過緩衝劑 M (buffer M) 清洗步驟 (4) 中離心下來之細胞沉澱物。先以緩衝劑 M 將細胞沉澱物沖散，再放入 4°C 旋轉 20 分鐘後，以 11,000 rpm 於 4 °C 離心 20 分鐘。收取上清液，此時上清液中所含有之為膜蛋白 (membrane protein)，將上清液保存於 -70°C。

### (三) 蛋白質含量測定 (Protein assay)

以蛋白質測定濃縮劑 (Bio-Rad 染劑) 來測定蛋白質含量之多寡。Bio-Rad 染劑是一種含有考馬斯亮藍 (Coomassie Brilliant Blue G-250) 之酸性溶液，當此物質和蛋白質結合成複合體 (Complex) 後，其在光譜上之最大吸收波長會由 465 nm 轉移至 595 nm；藉此特性可直接使用酵素免疫分析儀 (ELISA reader) 測定波長 595 nm 下之吸光值 (absorbance)，對照由測定標準液所規劃出之標準曲線 (standard curve)，即可知待測溶液中所含之蛋白質量。

操作方法為以濃度 0.1 mg·mL<sup>-1</sup> 胎牛血清 (Bovine serum albumin, BSA) 做為蛋白質含量標準，並將其配置成各種已知蛋白質含量之標準液 (蛋白質含量為 0、2、4、8、12、16、20 和 30  $\mu$ g·mL<sup>-1</sup>)。蛋白質萃取液之濃度測定方式為取 237  $\mu$ L 之去離子水加上 3  $\mu$ L 之組織萃取液，然後各加入 60  $\mu$ L 之蛋白質測定呈色，之後置於酵素免疫分析儀測定其於波長 595 nm 下之吸光值，對照標準曲線 (standard curve) 以回推蛋白

質萃取液之濃度。

實施例一：KMUP-3 鹽酸鹽 (7-[2-[4-(4-nitrobenzene)piperazinyl] ethyl]-1,3-dimethyl xanthine HCl)

取 KMUP-3 (8.4 g) 溶於混合著乙醇 (100 mL) 與 1 N 鹽酸 (60 mL) 之溶液，於 50°C 下反應 20 分鐘，置冷獲得黃色沉澱，室溫下添加甲醇，放置過夜而進行再結晶，過濾獲得黃色 KMUP-3 鹽酸鹽 (6.4 g)。

實施例二：製備 KMUP-3 檸檬酸鹽 (KMUP-3-Citric acid)

取 KMUP-3 (8.4 g) 溶於混合著乙醇 (10 mL) 與檸檬酸 (4 g) 之溶液，於 50°C 下反應 20 分鐘，室溫下添加甲醇放置過夜進行結晶，過濾獲得 KMUP-3 檸檬酸鹽 (10.5 g)。

實施例三：製備 KMUP-3 菸鹼酸鹽 (KMUP-3-Nicotinic acid, 3)

取 KMUP-3 (8.3 g) 溶於混合著乙醇 (10 mL) 與菸鹼酸 (2.4 g) 之溶液，於 50°C 下反應 20 分鐘，室溫下添加甲醇放置過夜進行結晶，過濾獲得 KMUP-3 菸鹼酸鹽 (8.3 g)。

實施例四：製備 KMUP-3-Pravastatinic acid 複合物

取 KMUP-3 (8.4 g) 溶於混合著乙醇 (10 mL) 與 1 N 鹽酸 (60 mL) 之溶液，於 50°C 下反應 20 分鐘，放置冷卻至室溫，添加乙醇，放置過夜進行結晶，過濾獲得 KMUP-3 鹽酸鹽 (7.4 g)。秤取 KMUP-3 鹽酸鹽 (4.4 g)，再溶於乙醇 (150 mL) 備用。

將 Pravastatin sodium (4.5 g) 溶於混合著乙醇 (50 mL) 與水 50 ml 之溶液，傾入放置攪拌磁鐵之燒瓶，於室溫下添加氫氧化鈉水溶液 (4 g/60 ml)，以及上述 KMUP-3 鹽酸鹽之乙醇反應液，於 50°C 反應 20 分鐘。快速過濾後放置 1 小時結晶，獲得 KMUP-3-Pravastatinic acid 複合物。

實施例五：製備 KMUP-3-Atorvastatinic acid 複合物

比照實施例一方式，製備 KMUP-3 鹽酸鹽。

將 Atorvastatin 半鈣鹽 (13.6 g) 懸浮於乙醇 (100 mL) 與水 (30 mL) 混合之溶液後傾入放置攪拌磁鐵之燒瓶，於室溫下添加溶於乙醇 (150 mL) 之 KMUP-3 鹽酸鹽 (4.4 g) 之溶液，於 50°C 下持續攪拌 20 分鐘至反應完全，快速過濾後減壓濃縮。置冷後添加水，於室溫下持續攪拌 20 分鐘至反應完全，令沉澱過濾後，獲得白色 KMUP-3-Atorvastatinic acid 複合物。

實施例六：製備 KMUP-3-聚麩胺酸交聯海藻酸鈉複合物

2g 聚麩胺酸鈣交聯海藻酸鈉 (Calcium polyglutamate-Alginate Sodium) 溶於水中製成 5% 黏稠水溶液 (40 mL)，經加入 KMUP-3 鹽酸鹽 (2 g) 粉末。在 50°C 下經 1 小時攪拌反應，得到白色沉澱物，倒出水溶液，加入乙醇 (100 mL) 脫水，再加入乙醇 (100 mL) 洗出未反應之 KMUP-3，過夜烘乾 (50°C) 之可得到聚麩胺酸鈣交聯海藻酸鈉 (2.9 g)。

實施例七：製備 KMUP-3-抗壞血酸複合物

取 KMUP-3 (8.4 g) 溶於混合著乙醇 (10 mL) 與抗壞血酸 (3.5 g) 之溶液，於 50°C 下反應 10 分鐘，室溫下添加乙醇 (20 mL) 放置過夜進行結晶，過濾獲得 KMUP-3-抗壞血酸複合物 (10.6 g)。

#### 實施例八：KMUP-3 與 Atorvastatin intermediates

##### L-1 之錠劑配方

分別依量秤取下列各成分，混和後充填於打錠機，製備成錠劑

atorvastatin intermediates L-1	0.66 g
KMUP-3 鹽酸鹽	0.44 g
乳糖	qs

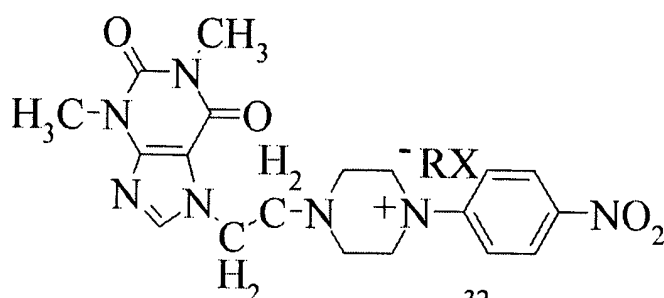
#### 實施例九：KMUP-3-聚麩胺酸複合物之錠劑配方

分別依量秤取下列各成分，混和後充填於打錠機，製備成錠劑

KMUP-3-聚麩胺酸複合物	2.8 g
乳糖	qs
玉米粉	qs

#### 實施例

1. 一種改善心臟疾患之複合鹽類化合物，具有如式 (IV) 所示之結構，



其中 RX 係選自以下所組成群組之一：

礦物酸、有機酸或含羧酸基團之藥物衍生物；以及

RX 可為上述基團帶負電之陰離子。

2. 如上述之複合鹽類化合物，其中 RX 為含羧酸基團衍生物之藥物，係選自以下所組成群組之一：

含羧酸基團衍生物之 Statin 類藥物；

含羧酸基團之維生素類藥物；

含羧酸基團之抗糖尿病藥物；

含聚麩胺酸基團藥物；以及

甲基纖維素鈉 (sodium carboxylate methycellulose, sodium CMC)。

3. 如上述之複合鹽類化合物，其中該含羧酸基團衍生物之 Statin 類藥物，係選自以下 Statin 類藥物：

阿托伐他汀 (Atorvastatin)、西立伐他汀 (Cerivastatin)、氟伐他汀 (Fluvastatin)、羅瓦斯達汀 (Lovastatin)、美伐他汀 (Mevastatin)、普伐他汀 (Pravastatin)、瑞舒伐它汀 (Rosuvastatin) 以及辛伐他汀 (Simvastatin)。

4. 如上述之複合鹽類化合物，其中該含聚麩胺酸基團藥物，係選自以下藥物：

海藻酸鈉 (alginate sodium)、聚麩胺酸、聚麩胺酸鈉、聚麩胺酸鈣交聯海藻酸鈉 (calcium polyglutamate-alginate sodium)，精氨酸 (Arginine) 以及聚麩胺酸與 Lysine、tyrosine 交聯而成之聚麩胺酸複合鹽類 (Co-polymer salt,

GLT)。

5.如上述之複合鹽類化合物，其含羧酸基團之維生素類藥物，係選自以下藥物；

視網酸 (Retinoic Acid)、抗壞血酸 (Ascorbic acid)、葉酸(Folic acid)、亞麻油酸 (Gamma-Linolenic Acid)、菸鹼酸 (nicotinic Acid)、泛酸 (Pantothenic acid)等市售商品。

6.如上述之複合鹽類化合物，其中該含羧酸基團之抗糖尿病藥物，係選自以下藥物：

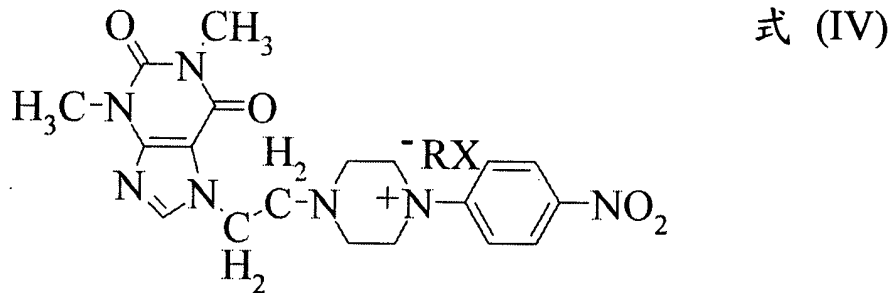
瑞格列奈 (Repaglinide) 與那格列奈 (Nateglinide)。

7.一種改善心臟疾患之藥物組合物，包括：

藥學上可接受之載體；以及

一有效量之主成分，其係選自以下群組所組成之式

(IV) 化合物：



其中 RX 係選自以下所組成群組之一：

礦物酸、有機酸或含羧酸基團之藥物衍生物；以及

RX<sup>-</sup>可為上述基團帶負電之陰離子。

8.如上述之藥物組合物，其 RX 為含羧酸基團衍生物之藥物，其係選自以下所組成群組之一：

含羧酸基團衍生物之 Statin 類藥物；

含羧酸基團維生素類藥物；



含羧酸基團之抗糖尿病藥物；

含聚麩胺酸基團藥物；以及甲基纖維素鈉 (sodium carboxylate methycellulose, sodium CMC)。

9.如上述之藥物組合物，其含羧酸基團衍生物之 Statin 類藥物，係選自以下 Statin 類藥物：

阿托伐他汀 (Atorvastatin)、西立伐他汀 (Cerivastatin)、氟伐他汀 (Fluvastatin)、羅瓦斯達汀 (Lovastatin)、美伐他汀 (Mevastatin)、普伐他汀 (Pravastatin)、瑞舒伐它汀 (Rosuvastatin) 以及辛伐他汀 (Simvastatin)。

10.如上述之藥物組合物，其中含聚麩胺酸基團藥物，係選自以下藥物：

海藻酸鈉 (alginate sodium)、聚麩胺酸、聚麩胺酸鈉、聚麩胺酸鈣交聯海藻酸鈉 (calcium polyglutamate-alginate sodium)，精氨酸 (Arginine) 以及聚麩胺酸與 Lysine、tyrosine 交聯而成之聚麩胺酸複合鹽類 (Co-polymer salt, GLT)。

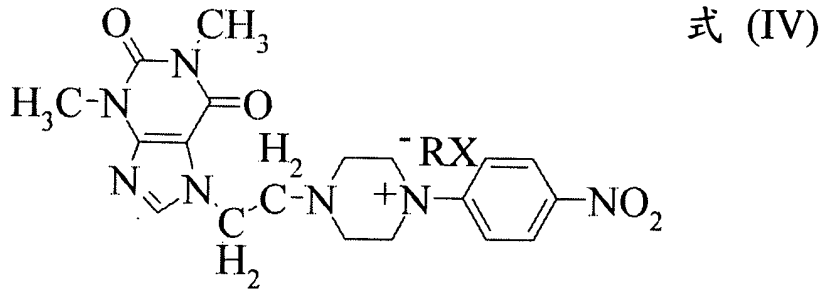
11.如上述之藥物組合物，其中含羧酸基團之維生素類藥物，係選自以下藥物；

視網酸 (Retinoic Acid)、抗壞血酸 (Ascorbic acid)、葉酸 (Folic acid)、亞麻油酸 (Gamma-Linolenic Acid)、菸鹼酸 (nicotinic Acid)、泛酸 (Pantothenic acid) 等市售商品。

12.如上述之藥物組合物，其中含羧酸基團之抗糖尿病藥物，係選自以下藥物：瑞格列奈 (Repaglinide) 與那格列奈 (Nateglinide)。

13.一種血管新生之複合鹽類化合物，具有如式 (IV) 所示之

結構，



其中 RX 係選自以下所組成群組之一：

礦物酸、有機酸或含羧酸基團之藥物衍生物；以及  
RX 可為上述基團帶負電之陰離子。

14. 如上述之複合鹽類化合物，其中 RX 為含羧酸基團衍生物之藥物，係選自以下所組成群組之一：

含羧酸基團衍生物之 Statin 類藥物；

含羧酸基團之維生素類藥物；

含羧酸基團之抗糖尿病藥物；

含聚麩胺酸基團藥物；以及

甲基纖維素鈉 (sodium carboxylate methycellulose, sodium CMC)。

15. 如上述之複合鹽類化合物，其中該含羧酸基團衍生物之 Statin 類藥物，係選自以下 Statin 類藥物：

阿托伐他汀 (Atorvastatin)、西立伐他汀 (Cerivastatin)、氟伐他汀 (Fluvastatin)、羅瓦斯達汀 (Lovastatin)、美伐他汀 (Mevastatin)、普伐他汀 (Pravastatin)、瑞舒伐它汀 (Rosuvastatin) 以及辛伐他汀 (Simvastatin)。

16. 如上述之複合鹽類化合物，其中含聚麩胺酸基團藥物，係選自以下藥物：

海藻酸鈉 (alginate sodium)、聚麩胺酸、聚麩胺酸鈉、聚麩胺酸鈣交聯海藻酸鈉 (calcium polyglutamate-alginate sodium)，精氨酸 (Arginine) 以及聚麩胺酸與 Lysine、tyrosine 交聯而成之聚麩胺酸複合鹽類 (Co-polymer salt, GLT)。

17. 如上述之複合鹽類化合物，其中含羧酸基團之維生素類藥物，係選自以下藥物：

視網酸 (Retinoic Acid)、抗壞血酸 (Ascorbic acid)、葉酸 (Folic acid)、亞麻油酸 (Gamma-Linolenic Acid)、菸鹼酸 (nicotinic Acid)、泛酸 (Pantothenic acid) 等市售商品。

18. 如上述之複合鹽類化合物，其中含羧酸基團之抗糖尿病藥物，係選自以下藥物：

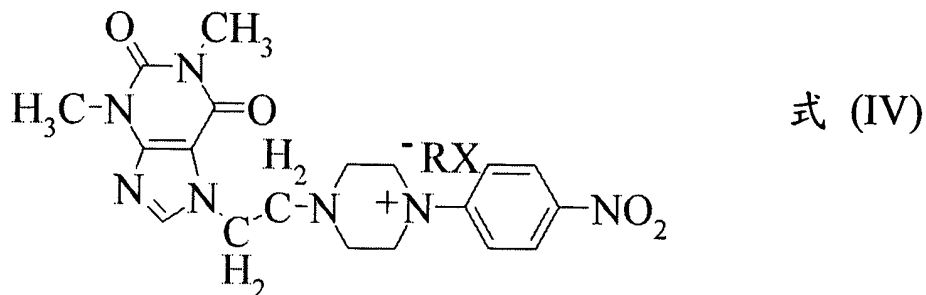
瑞格列奈 (Repaglinide) 與那格列奈 (Nateglinide)。

19. 一種血管新生之藥物組合物，包括：

藥學上可接受之載體；以及

一有效量之主成分，其係選自以下群組所組成之式

(IV) 化合物：



其中 RX 係選自以下所組成群組之一：

礦物酸、有機酸或含羧酸基團之藥物衍生物；以及 RX<sup>-</sup> 可為上述基團帶負電之陰離子。

20.如上述之藥物組合物，其中RX為含羧酸基團衍生物之藥物，其係選自以下所組成群組之一：

含羧酸基團衍生物之 Statin 類藥物；

含羧酸基團維生素類藥物；

含羧酸基團之抗糖尿病藥物；

含聚麩胺酸基團藥物；以及

甲基纖維素鈉 (sodium carboxylate methycellulose, sodium CMC)。

21.如上述之藥物組合物，其中含羧酸基團衍生物之 Statin 類藥物，係選自以下 Statin 類藥物：

阿托伐他汀 (Atorvastatin)、西立伐他汀 (Cerivastatin)、氟伐他汀 (Fluvastatin)、羅瓦斯達汀 (Lovastatin)、美伐他汀 (Mevastatin)、普伐他汀 (Pravastatin)、瑞舒伐它汀 (Rosuvastatin) 以及辛伐他汀 (Simvastatin)。

22.如上述之藥物組合物，其中含聚麩胺酸基團藥物，係選自以下藥物：

海藻酸鈉 (alginate sodium)、聚麩胺酸、聚麩胺酸鈉、聚麩胺酸鈣交聯海藻酸鈉 (calcium polyglutamate-alginate sodium)、精氨酸 (Arginine) 以及聚麩胺酸與 Lysine、tyrosine 交聯而成之聚麩胺酸複合鹽類 (Co-polymer salt, GLT)。

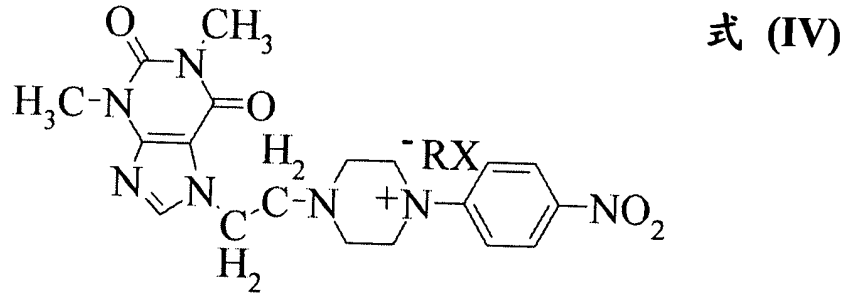
23.如上述之藥物組合物，其中含羧酸基團之維生素類藥物，係選自以下藥物：

視網酸 (Retinoic Acid)、抗壞血酸 (Ascorbic acid)、葉酸 (Folic acid)、亞麻油酸 (Gamma-Linolenic Acid)、菸鹼酸

(nicotinic Acid)、泛酸 (Pantothenic acid) 等市售商品。

24. 如上述之藥物組合物，其中含羧酸基團之抗糖尿病藥物，係選自以下藥物：瑞格列奈 (Repaglinide) 與那格列奈 (Nateglinide)。

25. 一種複合鹽類化合物，具有如式 (IV) 所示之結構，



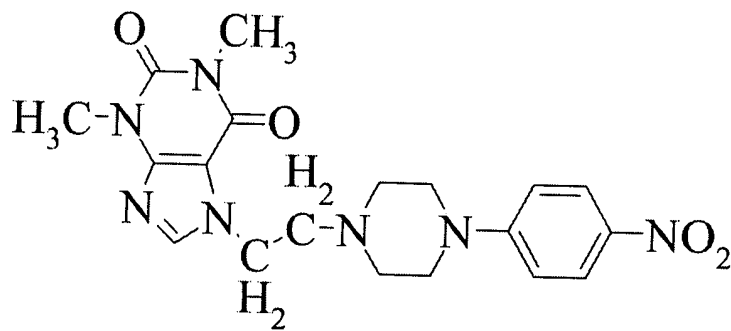
其中 RX 係選自以下所組成群組之一：

含羧酸基團維生素類藥物；

甲基纖維素鈉 (sodium carboxylate methylcellulose, sodium CMC)；以及

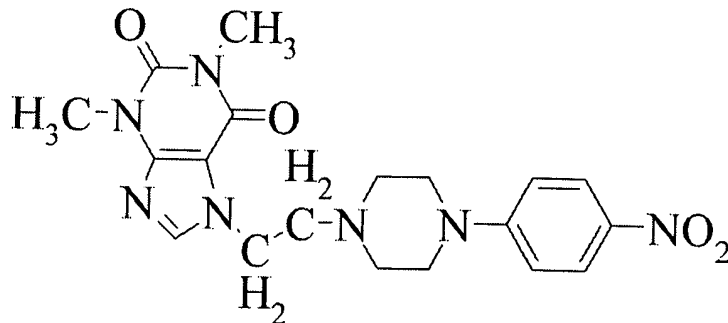
RX<sup>-</sup>可為上述基團帶負電之陰離子。

26. 一種改善心臟疾患之化合物，具有如下式所示之結構，

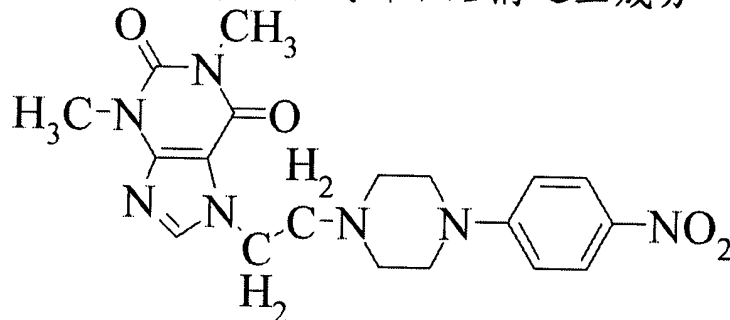


其中 R<sub>2</sub> 為氫基，R<sub>4</sub> 為硝基。

27. 一種改善心臟疾患之藥物組合物，包括：  
藥學上可接受之載體；以及  
一有效量具有如下式所示結構之主成分。



28. 一種血管新生之藥物組合物，包括：  
藥學上可接受之載體；以及  
一有效量具有如下式所示結構之主成分。



雖然本發明已以較佳實施例揭露如上，然其並非用以限定本發明之範圍，任何熟習此技藝者，在不脫離本發明之精神和範圍內，當可作各種更動與潤飾，因此本發明之保護範圍當視後附之申請專利範圍所界定者為準。

### 【圖式簡單說明】

第一圖 結構式

A：KMUP 代表性結構

B；式 (V) Statin 類藥物之代表架構

第二圖 KMUP-3 與 milrinone 離體右心房收縮

A : KMUP-3 (1  $\mu$ M)

B ; milrinone (1  $\mu$ M)

第三圖 KMUP-3 與 milrinone 影響右心房之收縮頻率

A : KMUP-3

B : milrinone

第四圖 觀察 atropine 與 L-NAME 能否拮抗 KMUP-3 之作用

A : KMUP-3

B : 投予阿托品(atropine, 1  $\mu$ M)後

C : 投予 N-硝基-L 精氨酸甲酯(L-NAME, 100  $\mu$ M)後

\*P < 0.05 ; 與對照組比較

第五圖 KMUP-3 與 milrinone 影響右心房之收縮力

A : KMUP-3

B : milrinone

\*P < 0.05 ; 與對照組比較

第六圖 KMUP-3 與 milrinone 影響左心房之收縮力

A : KMUP-3

B : milrinone

\*P < 0.05 ; \*\*P < 0.01 , 與對照組比較

第七圖 ODQ 與 SQ22536 影響 KMUP-3 對左心房收縮力之表現

A : KMUP-3

B : 投予 SQ22536 (100  $\mu$ M)後

C : 投予 ODQ (10  $\mu$ M)後

\*P < 0.05 ; \*\*P < 0.01 , 與對照組比較

第八圖 7-nitroindazole 影響 KMUP-3 對左心房收縮力之表

現

A : 7-Nitroindazole (100  $\mu$ M)

B : KMUP-3 (10  $\mu$ M)

C : KMUP-3 (10  $\mu$ M) + 7-Nitroindazole (100  $\mu$ M)

#P < 0.05 ; KMUP-3 與 KMUP-3 + 7-Nitroindazole 比較

第九圖 對左心房收縮力之表現

A : KMUP-3

B : 投予 Y-27632 (1  $\mu$ M)後

C : 投予 C3 胞外酶後

D : 投予 propranolol (1  $\mu$ M)後

E : 投予 L-NAME (100  $\mu$ M)後

\*P < 0.05 ; 與對照組比較

第十圖 KMUP-3 影響 PKA 之表現

C : KMUP-3 ( $\mu$ M)

\*P < 0.01 ; 與對照組比較

第十一圖 Y-27632 影響 KMUP-3 對 PKA 之表現

C : KMUP-3 (1  $\mu$ M)

D : Y-27632 (1  $\mu$ M)

\*\*P < 0.01 , KMUP-3 與對照組比較 ;

##P < 0.01 , KMUP-3 與 KMUP-3 + Y27632 比較

第十二圖 Y-27632 與 L-NAME 影響 KMUP-3 對 PKG 之表

現

C : KMUP-3 (1  $\mu$ M)

D : Y-27632 (1  $\mu$ M)

E : Y-27632 (10  $\mu$ M)



F : Y-27632 (100  $\mu$ M)

G : L-NAME (10  $\mu$ M)

\*\*P < 0.01 , 與對照組比較

第十三圖 KMUP-3 對 eNOS 之表現

C : KMUP-3 ( $\mu$ M)

D : KMUP-3 (10  $\mu$ M) +L-NAME Y-27632

第十四圖 KMUP-3 影響磷酸化之一氧化氮合酶

C : KMUP-3 ( $\mu$ M)

D : L-NAME ( $\mu$ M)

\*P < 0.05 與對照組比較

第十五圖 KMUP-3 影響 RhoA 蛋白質表現

C : KMUP-3 ( $\mu$ M)

\*P < 0.05 與對照組比較

第十六圖 KMUP-3 影響 GTP-RhoA 蛋白質表現

C : KMUP-3 ( $\mu$ M)

\*P < 0.05 與對照組比較

第十七圖 KMUP-3 影響 ROCK II 蛋白質表現

C : KMUP-3 ( $\mu$ M)

\*P < 0.05 與對照組比較

第十八圖 MUP-3 與 Y-27632 影響 ROCK II 之表現

C : KMUP-3 (1  $\mu$ M)

D : Y-27632 (1  $\mu$ M)

E : Y-27632 (10  $\mu$ M)

\*\*P < 0.01 , 與對照組比較

##P < 0.01 , 與 Y-27632 (1  $\mu$ M)比較

第十九圖 KMUP-3 影響動脈血壓

A : KMUP-3 (0.03 mk/kg)

B : KMUP-3 (0.05 mk/kg)

C : KMUP-3 (0.1 mk/kg)

第二十圖 腹腔注射 KMUP-3 影響平均動脈血壓

A : 腹腔注射 KMUP-3 (mk/kg)

\*P < 0.05 ; 與對照組比較

第二十一圖 靜脈注射 KMUP-3 影響平均動脈血壓

A : 靜脈注射 KMUP-3 (mk/kg/30 分鐘)

\*P < 0.05 ; \*\*P < 0.01 , 與對照組比較

第二十二圖 腹腔注射 KMUP-3 影響心跳

A : 腹腔注射 KMUP-3 (mk/kg/30 分鐘)

\*P < 0.05 與對照組比較

第二十三圖 靜脈注射 KMUP-3 影響心跳

A : 靜脈注射 KMUP-3 (mk/kg/30 分鐘)

\*P < 0.05 ; \*\*P < 0.01 , 與對照組比較

第二十四圖 KMUP-3 影響左心室收縮壓

A : KMUP-3 (3 mk/kg)

B : KMUP-3 (1 mk/kg)

C : KMUP-3 (0.5 mk/kg)

第二十五圖 KMUP-3 影響左心室收縮壓

\*P < 0.05 ; \*\*P < 0.01 , 與對照組比較

第二十六圖 KMUP-3 影響左心室內壓速率

\*P < 0.05 ; \*\*P < 0.01 , 與對照組比較

第二十七圖 KMUP-3 與 Y-27632 影響左心室收縮壓

A : KMUP-3

B : KMUP-3 (1 mk/kg) + Y-27632 (1 mk/kg)

\*P < 0.05 ; \*\*P < 0.01 , KMUP-3 與對照組比較 ;

##P < 0.05 , KMUP-3 + Y-27632 與 KMUP-3 比較

第二十八圖 KMUP-3 與 Y-27632 影響左心室內壓速率

A : KMUP-3

B : KMUP-3 (1 mk/kg) + Y-27632 (1 mk/kg)

\*P < 0.05 ; \*\*P < 0.01 , KMUP-3 與對照組比較 ;

#P < 0.05 , KMUP-3 + Y-27632 與 KMUP-3 比較

【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： C07D 473/08 (2006.01)

※申請日： 100. 6. 14

※IPC 分類： A61K 31/522 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P 3/10 (2006.01)

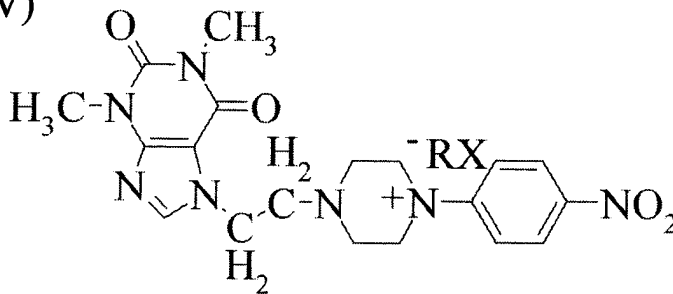
A61P 3/06 (2006.01)

KMUP-3 複合銨鹽類之製備及醫療用途/Processes For Preparing Amine Salts of KMUP-3 and Use Thereof

## 二、中文發明摘要：

本發明係提供如式 (IV) 之哌嗪基團複合鹽類，其中 RX 如說明書中之定義。本發明揭示 KMUP-3 四級銨哌嗪之新製程，呈現前藥型以及多態樣醫療功能。

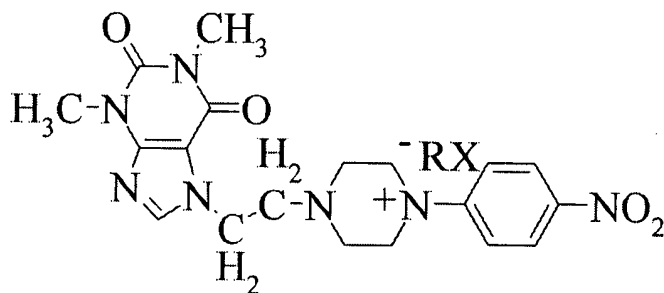
式(IV)



## 三、英文發明摘要：

A series of monoquarternary piperazium salts including a structure of a formula IV have provided. In formula IV,  $\text{RX}$  has defined in the specification. The monoquarternary piperazium salt of KMUP-3 disclosed in the present invention is characterized by being presented in a pro-drug form and having various pharmaceutical functions.

formula (IV)

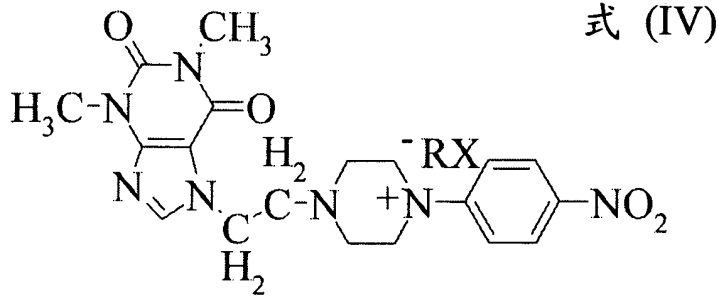


## 七、申請專利範圍：

## 1. 一種血管新生之藥物組合物，包括：

藥學上可接受之載體；以及

一有效量之主成分，其係選自以下群組所組成之式 (IV) 化合物：



其中 RX 係選自以下所組成群組之一：

礦物酸、有機酸或含羧酸基團之藥物衍生物；以及

RX 可為上述基團帶負電之陰離子。

## 2. 如申請專利範圍第 1 項之藥物組合物，其中 RX 為含羧酸基團衍生物之藥物，係選自以下所組成群組之一：

含羧酸基團衍生物之 Statin 類藥物；

含羧酸基團之維生素類藥物；

含羧酸基團之抗糖尿病藥物；

含聚麩胺酸基團藥物；以及

甲基纖維素鈉 (sodium carboxylate methycellulose, sodium CMC)。

## 3. 如申請專利範圍第 2 項之藥物組合物，其中該含羧酸基團衍生物之 Statin 類藥物，係選自以下 Statin 類藥物：

阿托伐他汀 (Atorvastatin)、西立伐他汀 (Cerivastatin)、氟伐他汀 (Fluvastatin)、羅瓦斯達汀 (Lovastatin)、美伐他汀 (Mevastatin)、普伐他汀 (Pravastatin)、瑞舒伐它汀

(Rosuvastatin) 以及辛伐他汀 (Simvastatin)。

4.如申請專利範圍第 2 項之藥物組合物，其中該含聚麩胺酸基團藥物，係選自以下藥物：

海藻酸鈉 (alginate sodium)、聚麩胺酸、聚麩胺酸鈉、聚麩胺酸鈣交聯海藻酸鈉 (calcium polyglutamate-alginate sodium)、精氨酸 (Arginine) 以及聚麩胺酸與 Lysine、tyrosine 交聯而成之聚麩胺酸複合鹽類 (Co-polymer salt, GLT)。

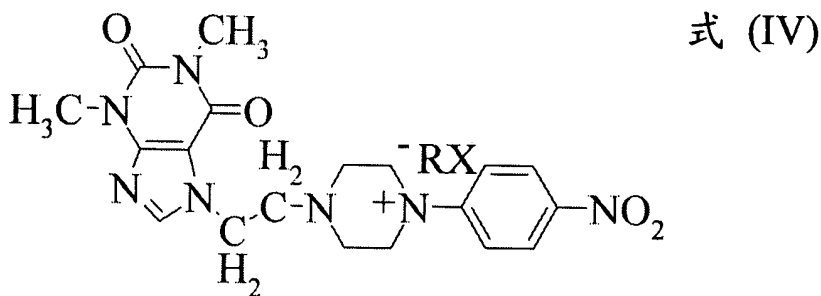
5.如申請專利範圍第 2 項之藥物組合物，其中該含羧酸基團之維生素類藥物，係選自以下藥物：

視網酸 (Retinoic Acid)、抗壞血酸 (Ascorbic acid)、葉酸(Folic acid)、亞麻油酸 (Gamma-Linolenic Acid)、菸鹼酸 (nicotinic Acid) 以及泛酸 (Pantothenic acid)。

6.一種改善心臟疾患之藥物組合物，包括：

藥學上可接受之載體；以及

一有效量之主成分，其係選自以下群組所組成之式 (IV) 化合物：



其中 RX 係選自以下所組成群組之一：

礦物酸、有機酸或含羧酸基團之藥物衍生物；以及

RX<sup>-</sup>可為上述基團帶負電之陰離子。

7.如申請專利範圍第 6 項之藥物組合物，其中 RX 為含羧酸基團衍生物之藥物，其係選自以下所組成群組之一：

含羧酸基團衍生物之 Statin 類藥物；

含羧酸基團之維生素類藥物；

含羧酸基團之抗糖尿病藥物；

含聚麩胺酸基團藥物；以及

甲基纖維素鈉 (sodium carboxylate methycellulose, sodium CMC)。

8.如申請專利範圍第 7 項之藥物組合物，其中該含羧酸基團衍生物之 Statin 類藥物，係選自以下 Statin 類藥物：

阿托伐他汀 (Atorvastatin)、西立伐他汀 (Cerivastatin)、氟伐他汀 (Fluvastatin)、羅瓦斯達汀 (Lovastatin)、美伐他汀 (Mevastatin)、普伐他汀 (Pravastatin)、瑞舒伐它汀 (Rosuvastatin) 以及辛伐他汀 (Simvastatin)。

9.如申請專利範圍第 7 項之藥物組合物，其中該含聚麩胺酸基團藥物，係選自以下藥物：

海藻酸鈉 (alginate sodium)、聚麩胺酸、聚麩胺酸鈉、聚麩胺酸鈣交聯海藻酸鈉 (calcium polyglutamate-alginate sodium)、精氨酸 (Arginine) 以及聚麩胺酸與 Lysine、tyrosine' 交聯而成之聚麩胺酸複合鹽類 (Co-polymer salt, GLT)。

10.如申請專利範圍第 7 項之藥物組合物，其中該含羧酸基團之維生素類藥物，係選自以下藥物：

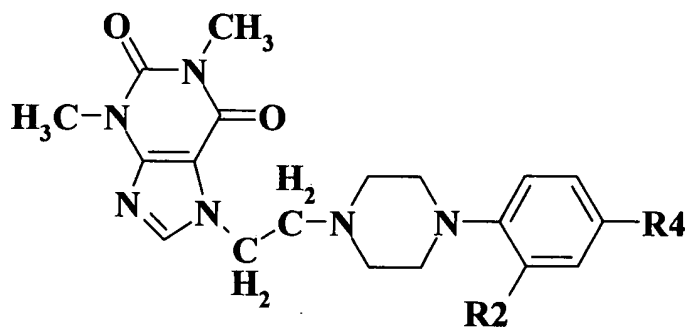
視網酸 (Retinoic Acid)、抗壞血酸 (Ascorbic acid)、葉酸 (Folic acid)、亞麻油酸 (Gamma-Linolenic Acid)、菸鹼酸 (nicotinic Acid) 以及泛酸 (Pantothenic acid)。



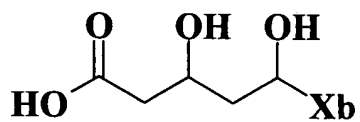
八、圖式：

第一圖

(A)

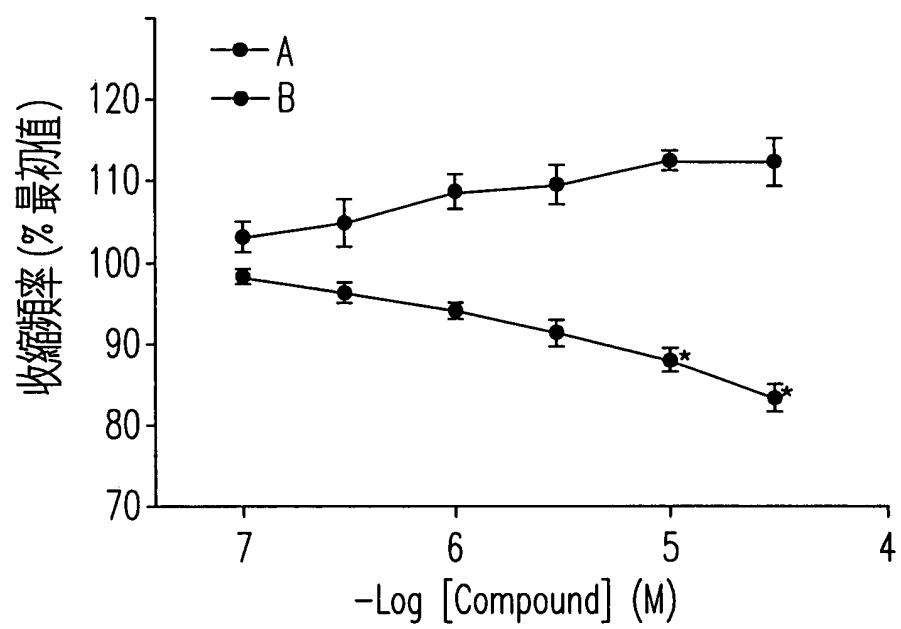


(B)

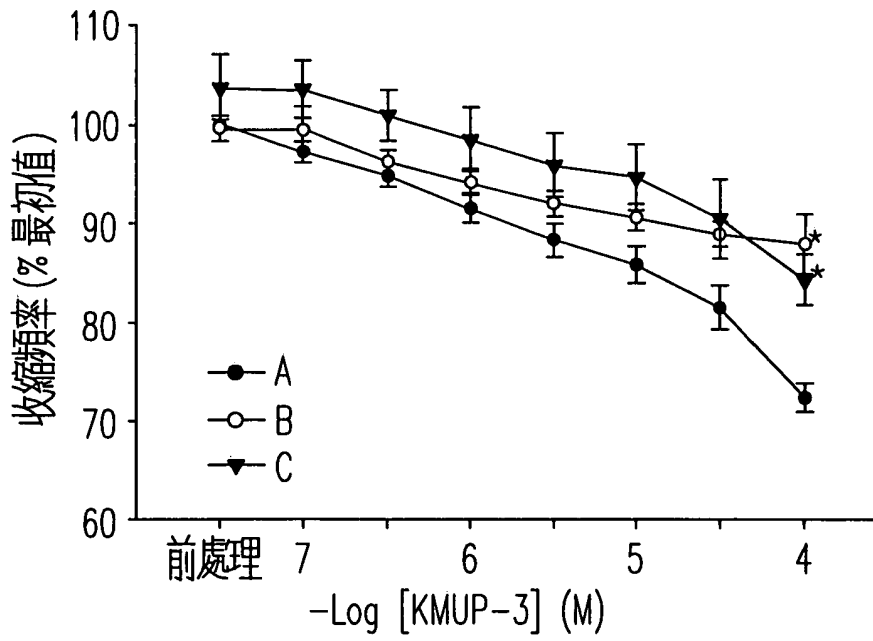




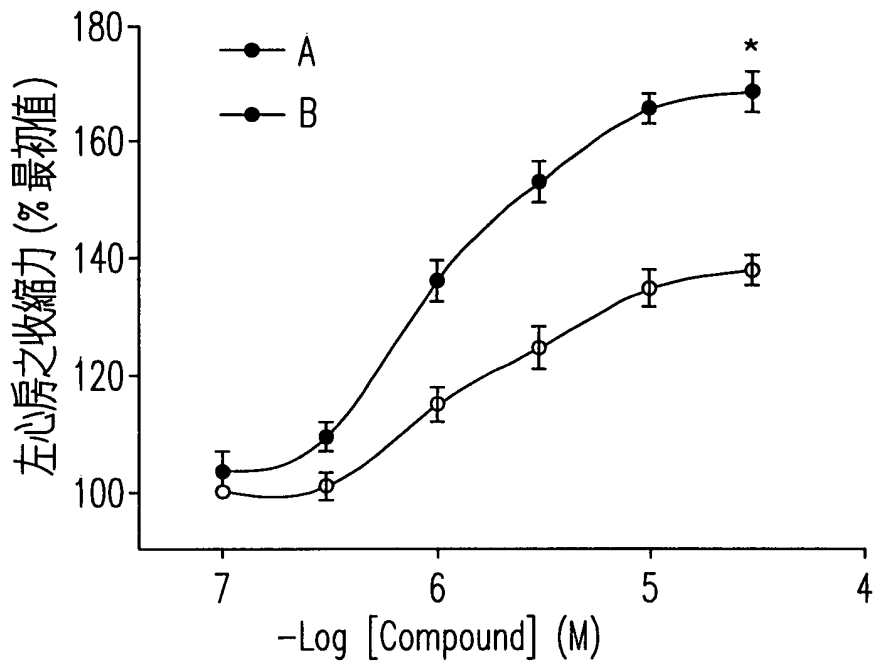
第二圖



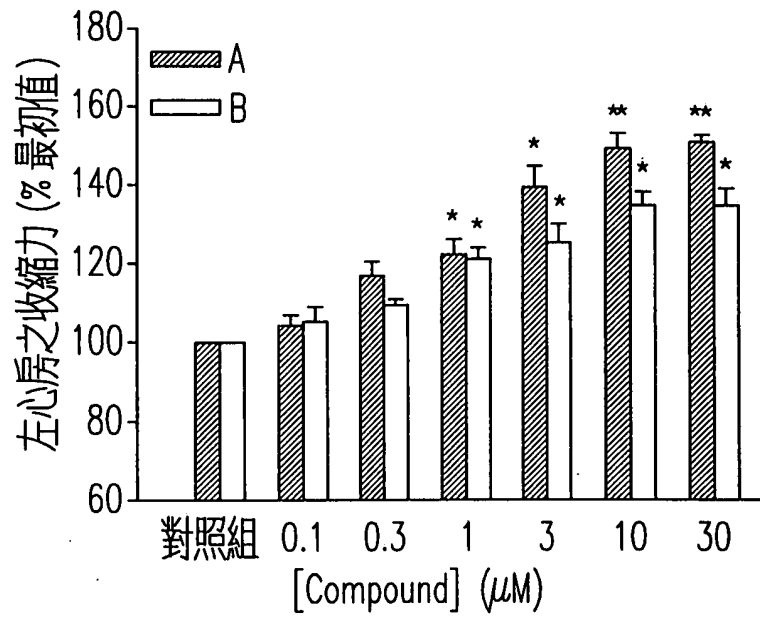
第三圖



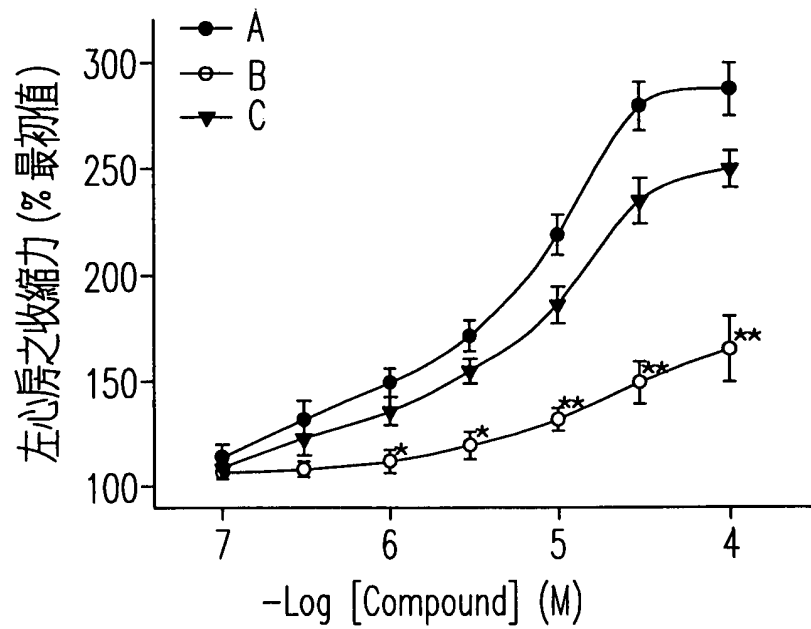
第四圖



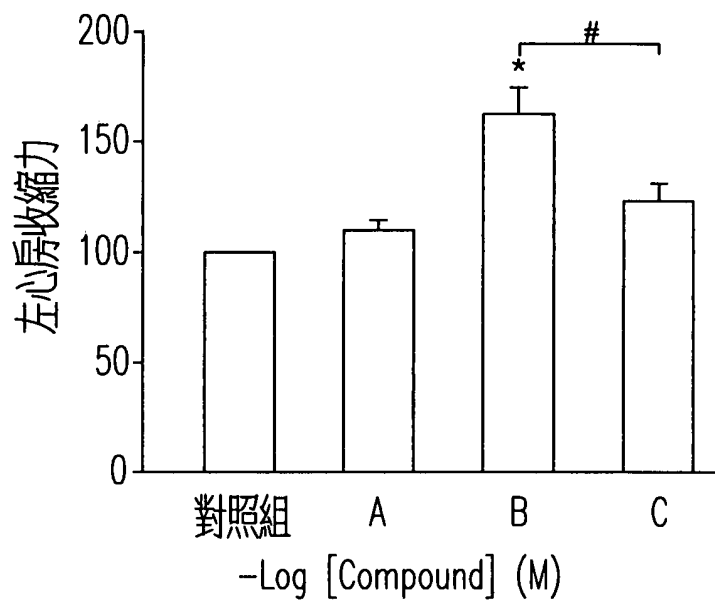
第五圖



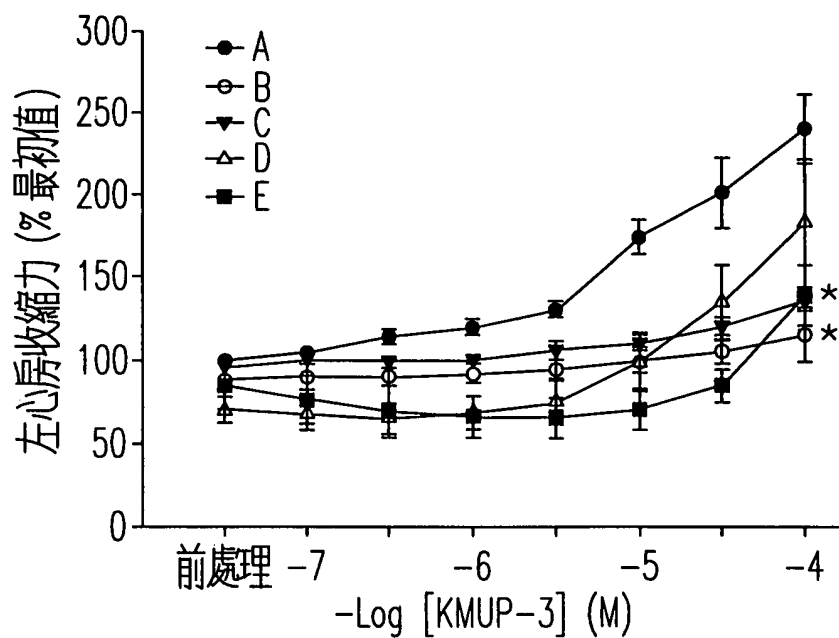
第六圖



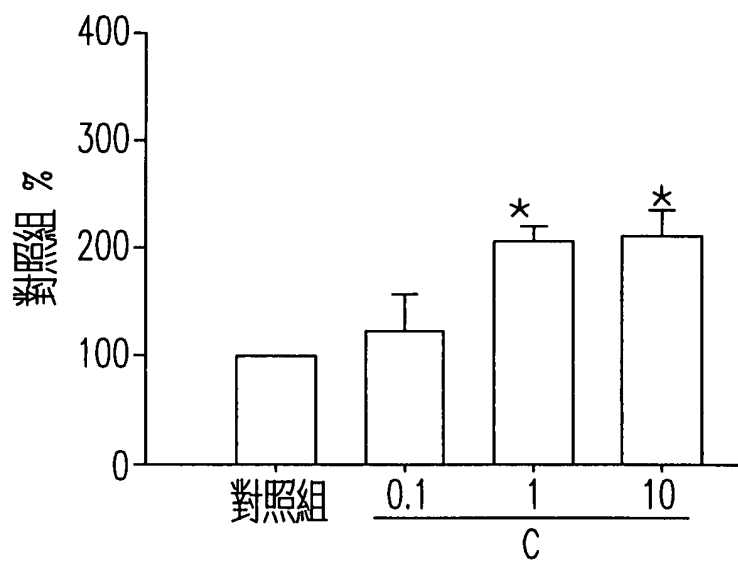
第七圖



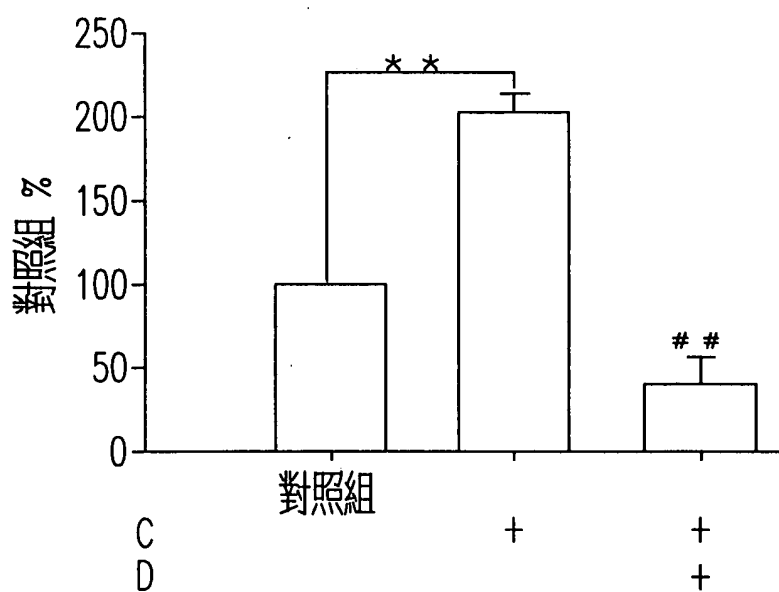
第八圖



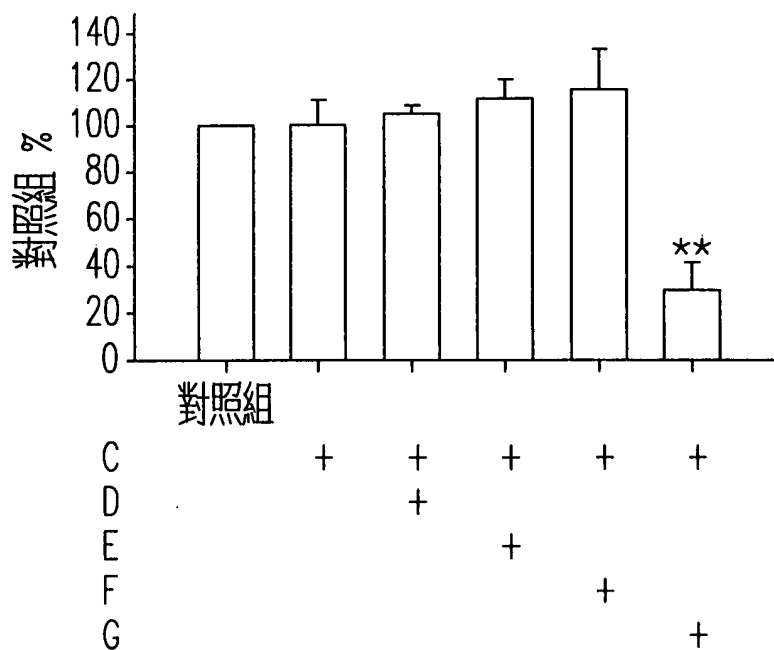
第九圖



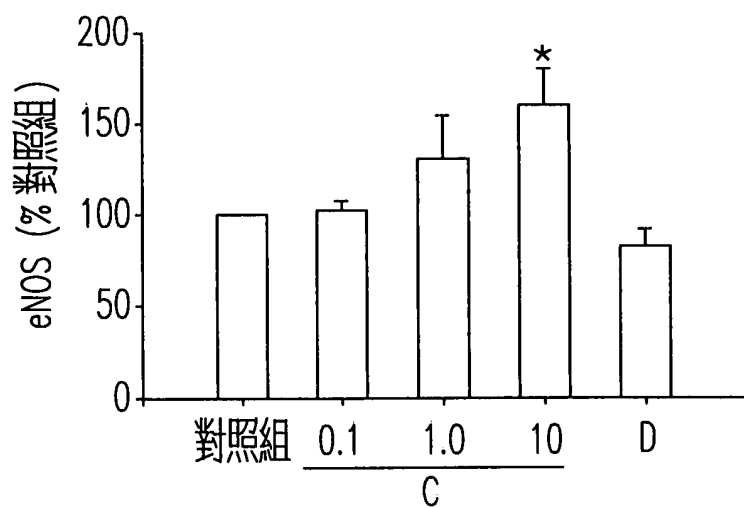
第十圖



第十一圖

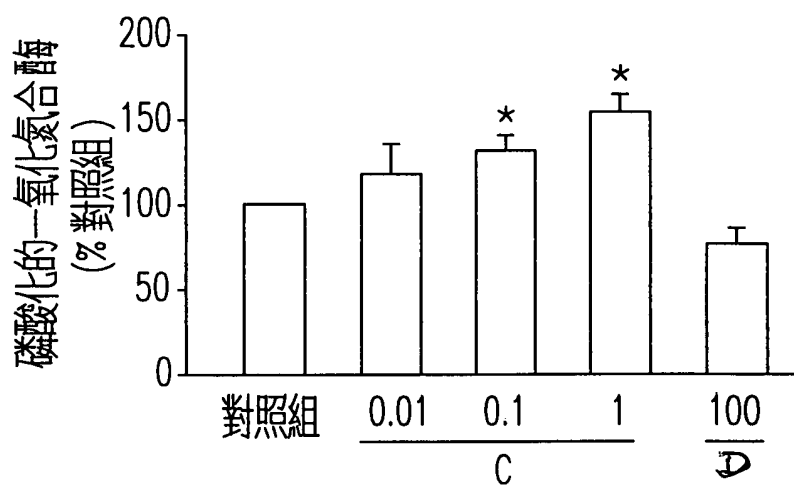


第十二圖

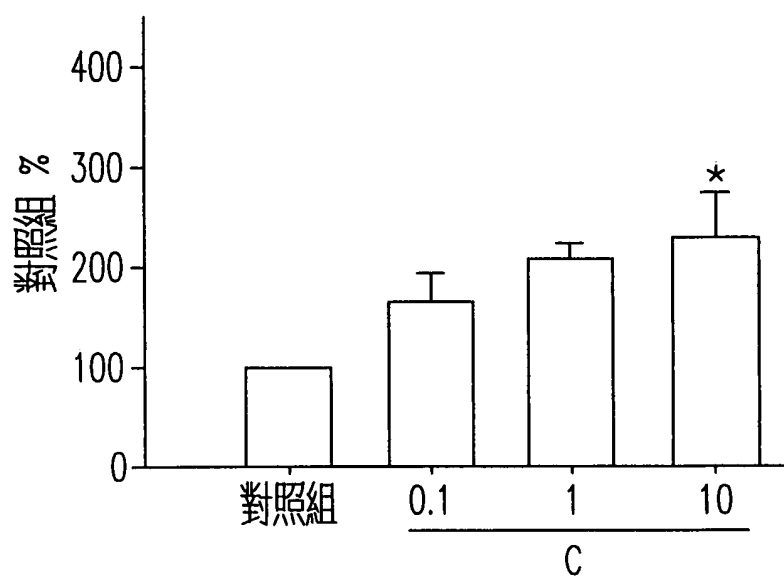


第十三圖

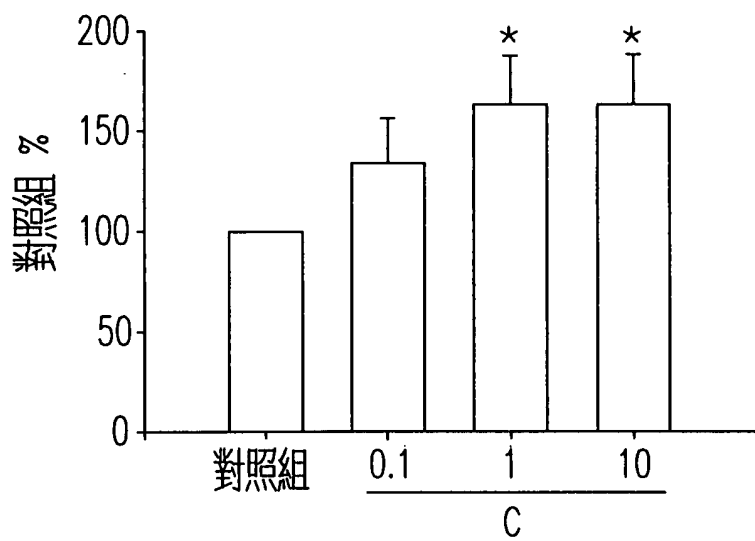




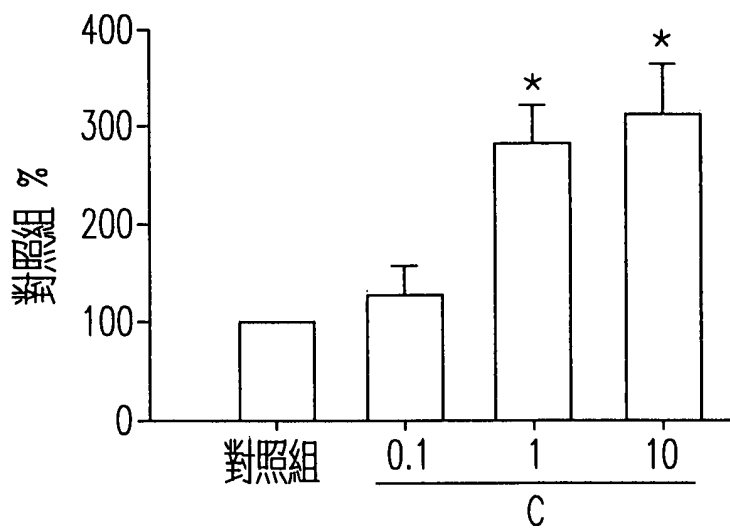
第十四圖



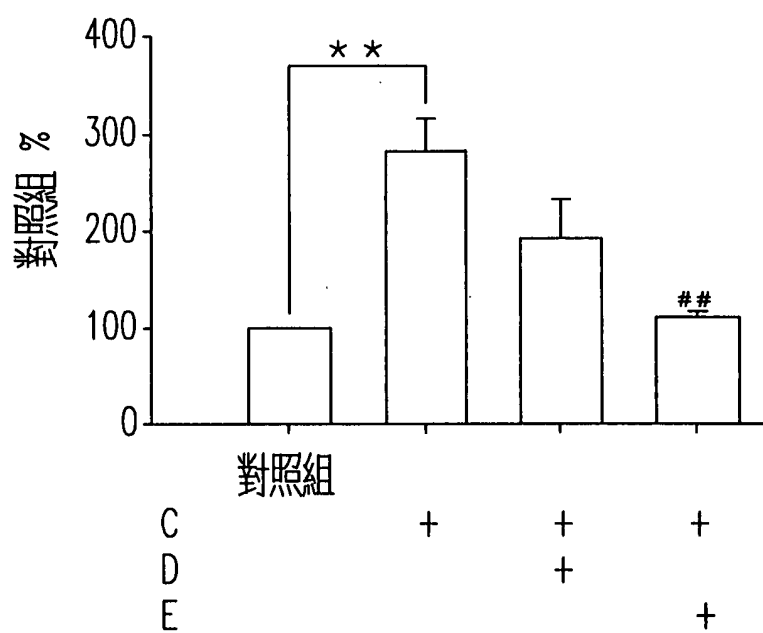
第十五圖



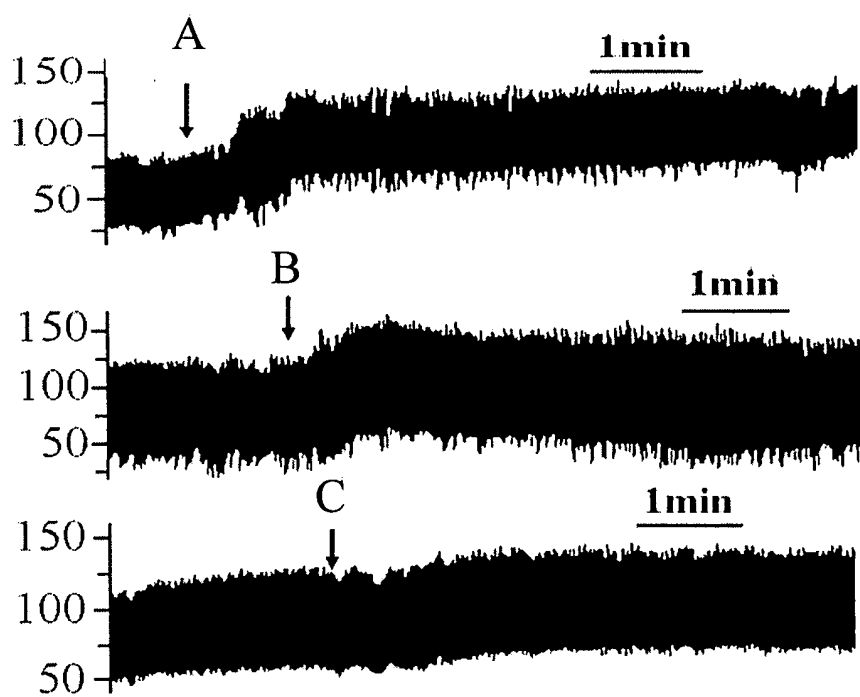
第十六圖



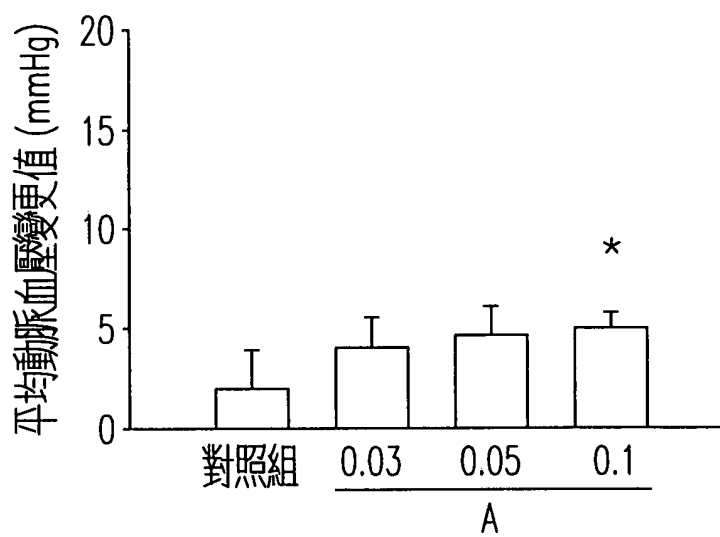
第十七圖



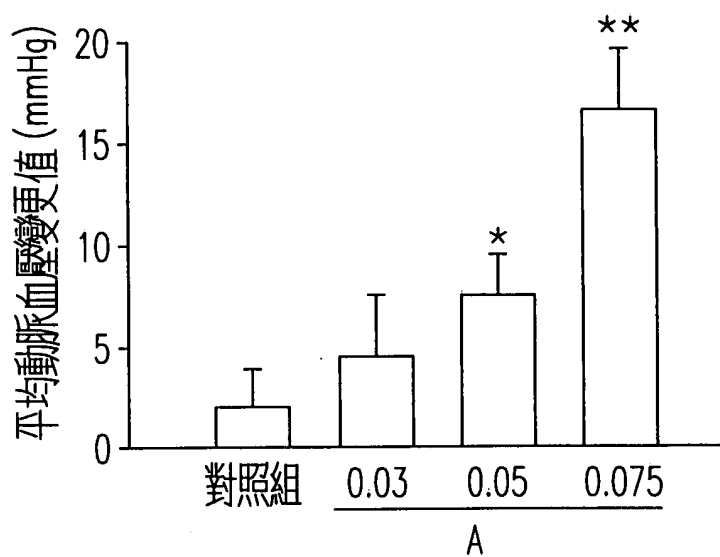
第十八圖



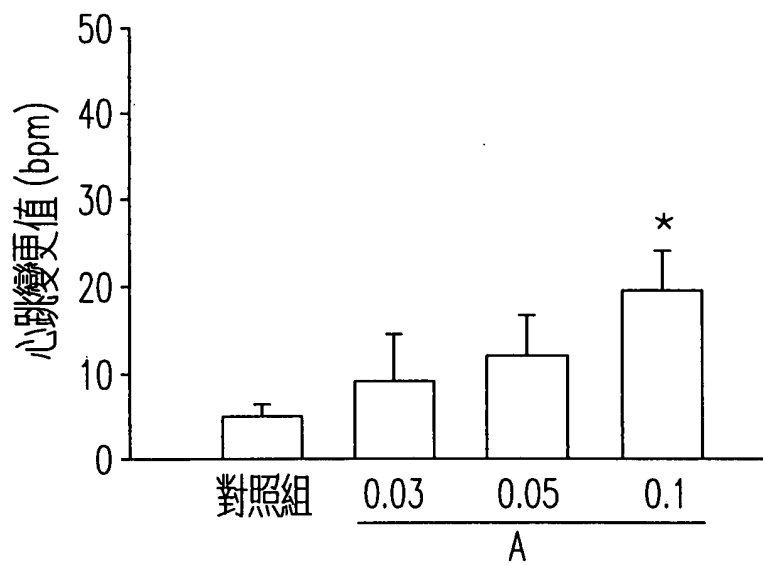
第十九圖



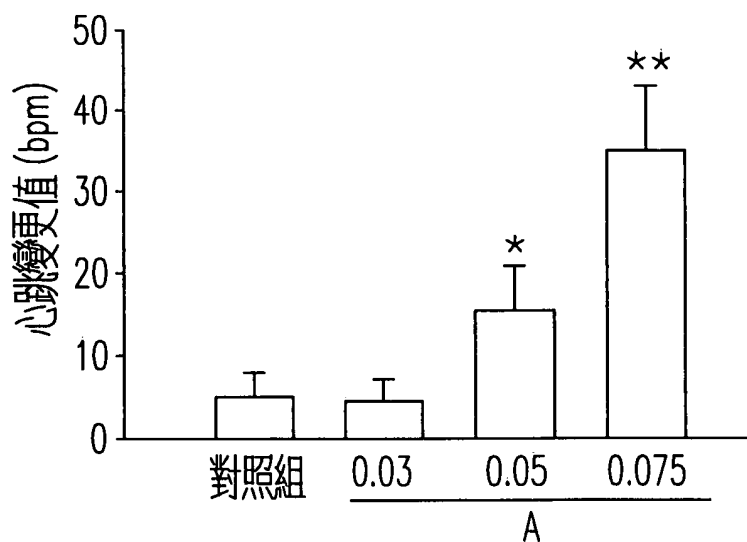
第二十圖



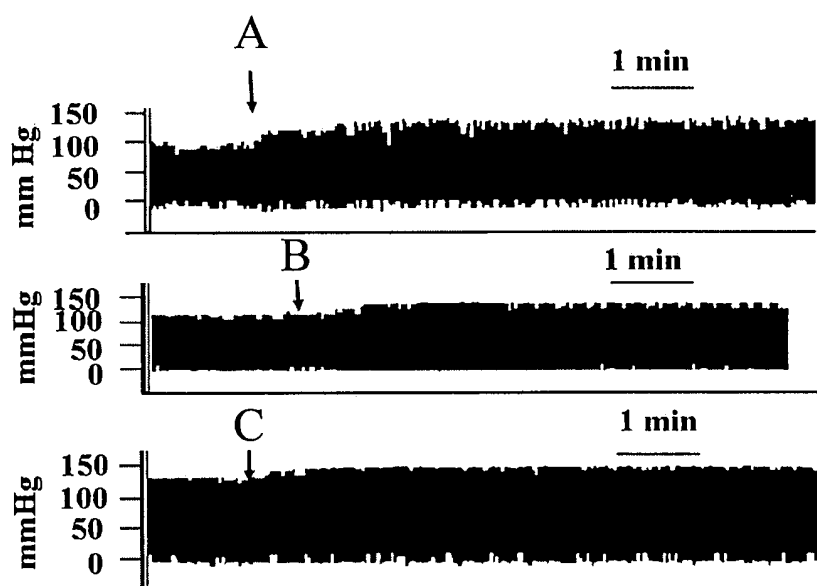
第二十一圖



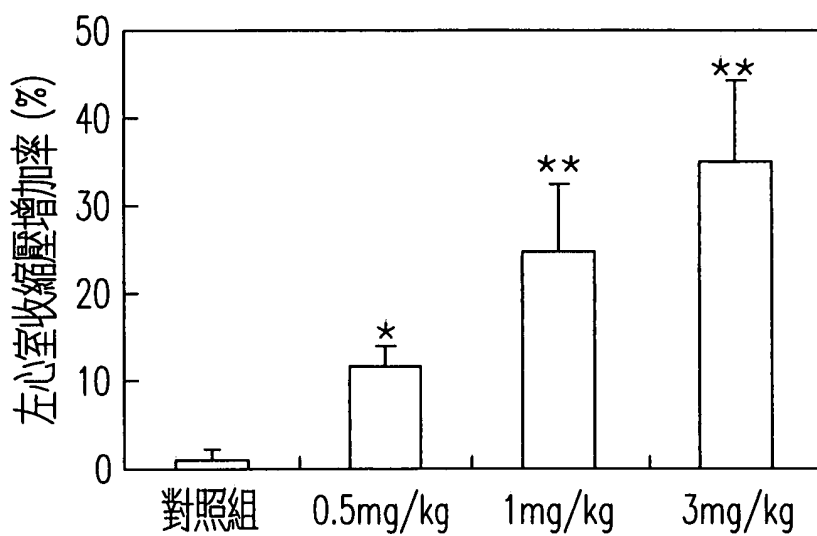
第二十二圖



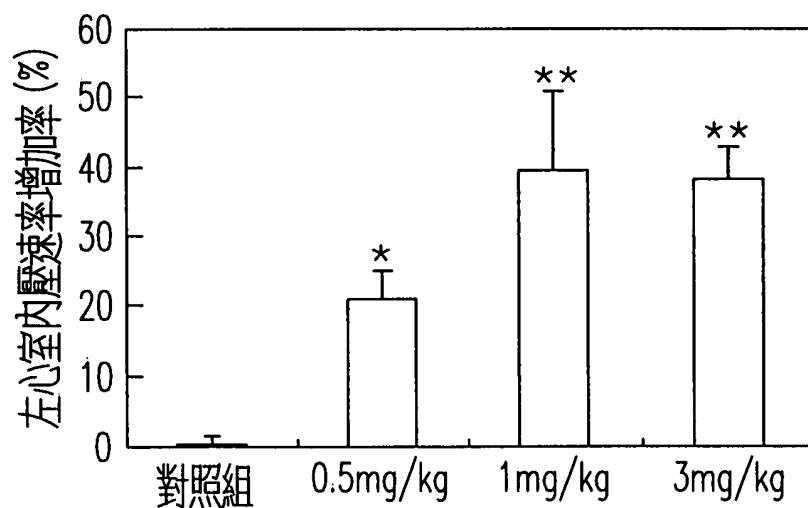
第二十三圖



第二十四圖

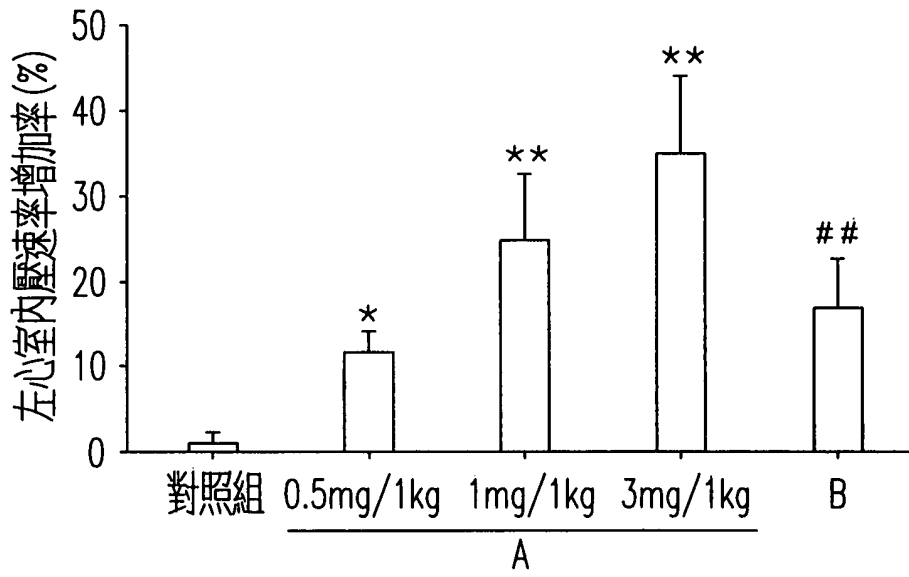


第二十五圖

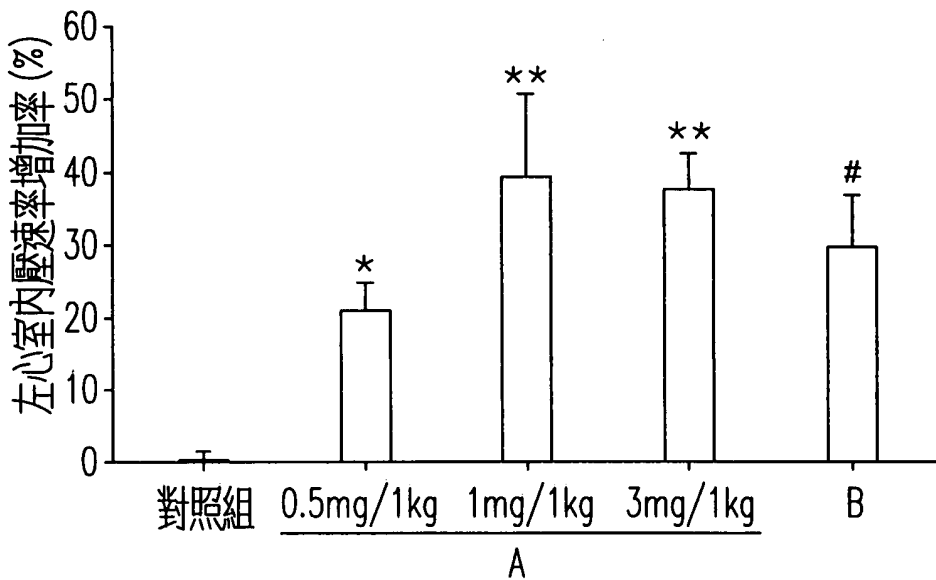


第二十六圖





第二十七圖



第二十八圖

## 四、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：無

## 五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵之化學式：

