

# 發明專利說明書

200406199

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

92123985

※申請案號：92123985

※申請日期：92年08月29日

※IPC分類：A61K31/515

## 壹、發明名稱：

(中) 預防及／或治療心臟衰竭用劑

(外) 心不全の予防及び／又は治療劑

## 貳、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 三菱製藥股份有限公司

(英) 三菱ウェルファーマ株式会社

代表人：(中) 1. 小堀暉男

(英)

地址：(中) 日本國大阪府大阪市中心區平野町二丁目六番九號

(英)

國籍：(中英) 日本 JAPAN

## 參、發明人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 武田信彬

(英) 武田信彬

地址：(中) 日本國埼玉縣埼玉市浦和區北浦和二丁目一五番一三號

(英) 日本国埼玉県さいたま市浦和区北浦和二丁目15番13号

## 肆、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利  主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 日本 ; 2002/08/30 ; 2002-254654  有主張優先權

# 發明專利說明書

200406199

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

92123985

※申請案號：92123985

※申請日期：92年08月29日

※IPC分類：A61K31/515

## 壹、發明名稱：

(中) 預防及／或治療心臟衰竭用劑

(外) 心不全の予防及び／又は治療劑

## 貳、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 三菱製藥股份有限公司

(英) 三菱ウェルファーマ株式会社

代表人：(中) 1. 小堀暉男

(英)

地址：(中) 日本國大阪府大阪市中心區平野町二丁目六番九號

(英)

國籍：(中英) 日本

JAPAN

## 參、發明人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 武田信彬

(英) 武田信彬

地址：(中) 日本國埼玉縣埼玉市浦和區北浦和二丁目一五番一三號

(英) 日本国埼玉県さいたま市浦和区北浦和二丁目15番13号

## 肆、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利  主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 日本 ; 2002/08/30 ; 2002-254654  有主張優先權

(1)

## 玖、發明說明

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於預防及/或治療心臟衰竭用劑

### 【先前技術】

正常的心臟係於安靜時及日常活動時，擔任供給充份血液予全身各臟器及組織之唧筒的角色，但是因各種原因使心臟的唧筒機能降低，心臟不能送出充份的血液給身體時所產的異常狀態，將例如呼吸困難或坐位呼吸、水腫、胸腹積水、鬱血性肝及寡尿等之症候群，臨床上定義為心臟衰竭。

因此，心臟衰竭係複合地形成各種心臟異常，造成心室機能衰竭，如先前所示之臨床症狀者。因此，認為心臟衰竭係同時存在各種原因，以單一的預防及/或治療劑對此進行預防及/或治療係不夠的，而成為期待具有新穎機制之預防及/或治療劑之領域。

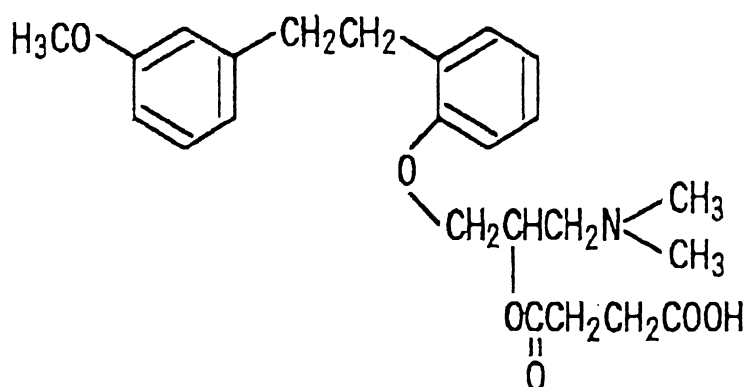
現在心臟衰竭的治療，除使用利尿劑、血管收縮素轉化酵素(ACE)抑制劑或宿根草製劑之外，亦廣泛地使用 $\alpha$ 阻斷藥等。

作為降血壓劑，於南美、東南亞及歐洲廣泛地使用之具有 $\alpha$ 阻斷作用之五羥色胺(5HT<sub>2</sub>)受體拮抗劑之Ketanserin，報告指出對於鬱血性心臟衰竭之患者具有有效性(Demoulin J.C. et al.:Lancet 11186-1188,1981)。然而，於大規模之臨床上檢討，亦指出多數使用本藥劑者中發

(2)

現有致死之心室性心律不整 (Singh BN. et al.:Eur. Heart J. 8:667-668, 1987)。

另一方面，報告指出代表鹽酸沙格雷酯 (Sarpogrelate Hydrochloride)之以下述式 (2)



所表示之特定構造之 aminopropoxybibenzyl (胺基丙氧基二苯基) 類係對於 5HT<sub>2</sub> 受體顯示高的選擇性，對於血壓幾乎不給予任何影響，另外，亦幾乎無嚴重的副作用，顯示高安全性之藥劑。另外，已知對於至今之腦循環障礙、缺血性心臟病及末梢循環障礙等之疾病中，基於血栓生成及血管收縮之各種微小循環障礙之改善有效 (特開平 2-304022 號公報)。另外，報告亦指出使用結紮冠狀動脈之大鼠作成心肌梗塞模式之實驗中，與無治療組比較，以鹽酸沙格雷酯治療時，梗塞部位為有意義地減少 (J. Cardiovasc. Pharmacol. Therapeut. 7(1), 175-9. 2002.)。

然而，一般式 (2) 所表示之化合物對於預防及/或治療心臟衰竭有效一事，就本發明者所知，至今仍未有相關報告。

(3)

## 【發明內容】

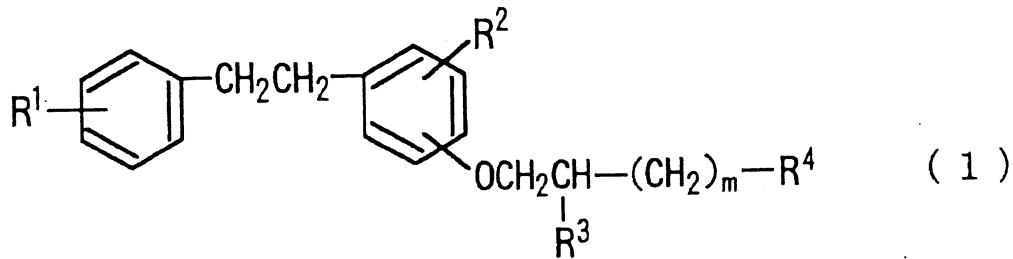
發明之揭示

本發明之課題係提供關於預防及/或治療心臟衰竭之新穎藥劑。

本發明者等發現已知作為5HT<sub>2</sub>受體拮抗劑之特定構造之胺基丙氧基二苯基類，對於預防及/或治療心臟衰竭有效，而完成本發明。

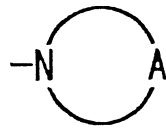
亦即，本發明之要旨如下所述。

(1) 以下述一般式(1)所表示之胺基烷氧基二苯基類、其藥學上所容許之鹽及此等之溶劑化物為有效成份之預防及/或治療心臟衰竭用劑。



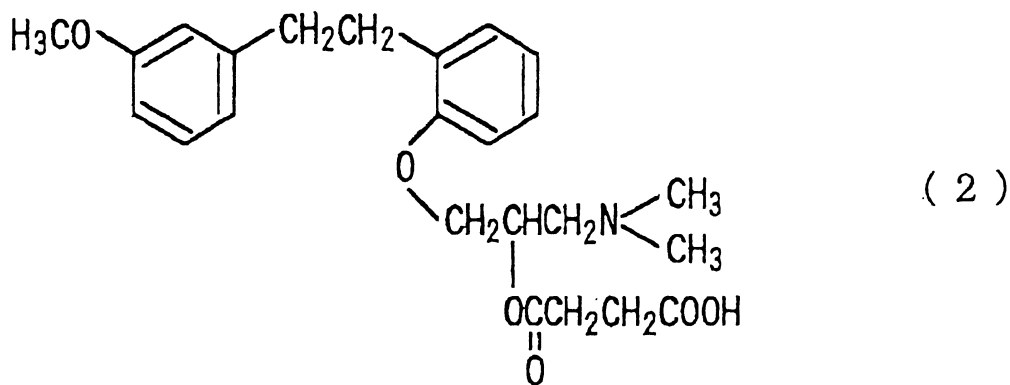
(上述式中，R1係表示氫原子、鹵素原子、C1至C5之烷氧基、或C2至C6之二烷胺基，R2係表示氫原子、鹵素原子、或C1至C5之烷氧基、R3係表示氫原子、羥基、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ (式中，n係表示1至5之整數。)、或 $\text{O}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_l-\text{COOH}$ (式中，l係表示1至3之整數。)，R4係表示 $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ (式中，R5及R6係表示分別獨立之氫原子或C1至C8之烷基。))或

(4)



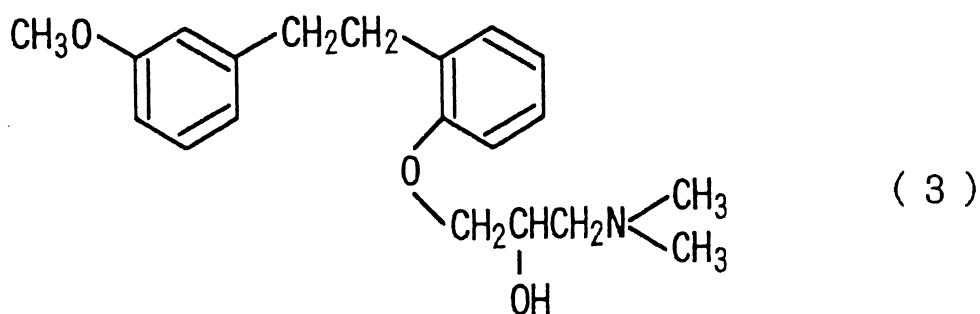
(式中，A 為羧基所取代亦可之 C3 至 C5 之烯基。)  
 , m 係表示 0 至 5 之整數。)

(2) 上述之預防及 / 或治療心臟衰竭用劑中之以一般式 (1) 所表示之化合物係以選自下述式 (2) 所表示之化合物、其鹽及此等之溶劑化物為特徵。



(3) 上述之預防及 / 或治療心臟衰竭用劑中之鹽係以鹽酸鹽為特徵。

(4) 上述之預防及 / 或治療心臟衰竭用劑中之以一般式 (1) 所表示之化合物係以選自下述式 (3) 所表示之化合物、其鹽及此等之溶劑化物為特徵。



(5)

(5) 上述之預防及/或治療心臟衰竭用劑中之心臟衰竭係以鬱血性心臟衰竭為特徵。

(6) 上述之預防及/或治療心臟衰竭用劑係以併用投予已經投予選自 ACE 抑制劑、利尿劑或宿根草製劑之藥劑之患者為特徵。

用以實施發明之最佳型態

以下，詳細地說明本發明。

有關本發明之預防及/或治療心臟衰竭用劑係以上述一般式(1)所示之胺基烷氧基二苯基類以及其藥學上所容許之鹽及此等之溶劑化物為有效成份(另外，本說明書中之鹽廣義上亦包含酯。)

上述一般式(1)所表示的化合物係已知作為五羥色胺(serotonin)拮抗劑，對於腦循環障礙、缺血性心臟病及末梢循環障礙等之疾病中，基於血栓生成及血管收縮之各種微小循環障礙之改善有效(特開平2-304022號公報)。然而，此化合物作為預防及/或治療心臟衰竭用劑有效，完全是意想不到的。

關於上述一般式(1)之化合物，更具體地說明時，式中，R1係表示氫原子；氯原子及氟原子等之鹵素原子；甲氧基、乙氧基及丁氧基等之C1至C5之烷氧基；二甲胺基、二乙胺基及甲基乙胺基等之C2至C6之二烷胺基。R2係表示氫原子；氯原子及氟原子等之鹵素原子；甲氧基、乙氧基及丁氧基等之C1至C5之烷氧基。R3係表示氫原子

(6)

；羥基； $-O-(CH_2)_2-COOH$ 、 $-O-(CH_2)_3-COOH$ 等之 $-O-(CH_2)_n-COOH$ （式中， $n$ 係表示1至5之整數。）； $-O-CO-(CH_2)_2-COOH$ 及 $-O-CO-(CH_2)_3-COOH$ 等之 $-O-CO-(CH_2)_1-COOH$ （式中， $1$ 係表示1至3之整數。）。 $R_4$ 係表示胺基或甲胺基、乙胺基、丁胺基、己胺基、庚胺基、二甲胺基、二乙胺基及甲基乙胺基等之碳原子數為1至8之烷基具有1至2個胺基，或於三亞甲基胺基、五亞甲基胺基及3-羧基五亞甲基胺基等之環上，羧基取代亦可之4至6環之多亞甲基胺基。

上述一般式（1）之化合物中之幾個適合本發明使用者，如表-1所示。



(7)

表 - 1

化合物號碼						
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	胺基烷氧基的位置	R <sup>3</sup>	m	R <sup>4</sup>
1	H	H	2 位	H	0	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
2	H	H	2 位	H	1	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
3	H	H	2 位	H	2	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
4	H	H	2 位	H	3	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
5	H	H	2 位	H	4	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
6	H	H	2 位	H	2	NHCH <sub>3</sub>
7	H	H	2 位	H	2	NH <sub>2</sub>
8	H	H	2 位	H	2	
9	H	H	2 位	H	2	
10	H	H	3 位	H	2	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
11	H	H	4 位	H	2	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
12	3-OCH <sub>3</sub>	H	2 位	H	2	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
13	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	2 位	H	1	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
14	3-OCH <sub>3</sub>	H	2 位	OCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

(8)

表-1(續)

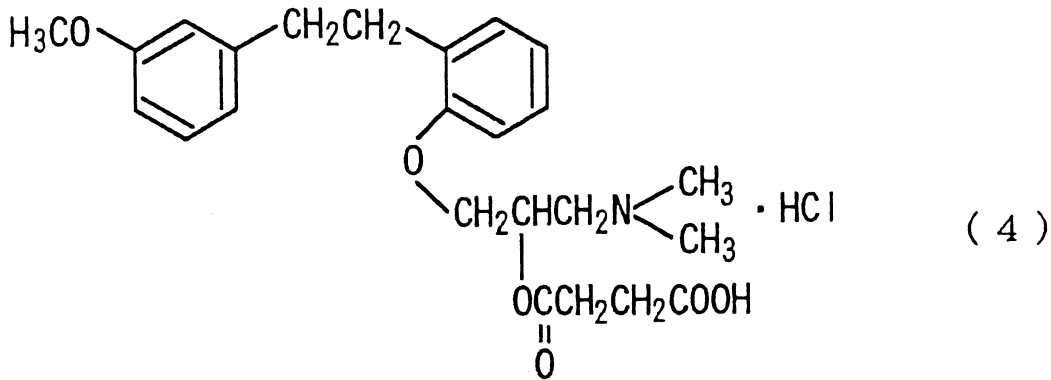
化合物 號碼	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	胺基烷氧 基的位置	R <sup>3</sup>	m	R <sup>4</sup>
15	3-OCH <sub>3</sub>	H	2位	OH	1	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
16	3-OCH <sub>3</sub>	H	2位	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
17	3-F	H	2位	OCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	1	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
18	H	H	2位	OH	1	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
19	3-Cl	H	2位	H	2	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
20	H	5-Cl	2位	H	2	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
21	H	3-OCH <sub>3</sub>	2位	H	2	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

此等中係以胺基烷氧基 - OCH<sub>2</sub>C(R<sup>3</sup>)H - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - R<sup>4</sup> 鍵結於苯基之2位者為宜。另外，R<sup>1</sup>係以氫原子、C<sub>1</sub>至C<sub>5</sub>之烷氧基或C<sub>2</sub>至C<sub>6</sub>之二烷胺基為宜，R<sup>2</sup>係以氫原子為宜，R<sup>4</sup>係至少具有1個C<sub>1</sub>至C<sub>8</sub>烷基之胺基，或具有三亞甲基胺基、五亞甲基胺基之4至6環之多亞甲基胺基為宜。尤其適合的是R<sup>1</sup>為甲氧基、R<sup>2</sup>為氫原子，R<sup>3</sup>為羥基，R<sup>4</sup>為二甲胺基之No.15之化合物（以下，將此稱為「M1」）及其琥珀酸酯之No.14之化合物。

本發明中，亦可使用一般式(1)所表示之化合物之藥劑上所容許的鹽。形成如此鹽之酸，例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、硝酸、醋酸、琥珀酸、己二酸、丙酸、酒石酸、馬來酸、草酸、檸檬酸、苯甲酸、甲苯磺酸及甲磺酸等。另外，可使用一般式(1)所表示之化合物或其鹽之溶劑化物，例如水合物。此等中尤其適宜者係下述式(

(9)

4) 所表示之 (±) - 1 - ( O - ( 2 - ( 間甲氧基苯基 ) 乙基 ) 苯氧基 ) - 3 - ( 二甲胺基 ) 2 - 丙基氫琥珀酸之鹽酸鹽 ( 以下，亦將其稱為「鹽酸沙格雷酯」 ) 。



本發明中所使用之一般式 ( 1 ) 之胺基烷氧基二苯基類係如上述之已知化合物，依據如特開昭 58 - 32847 號公報所記載之方法或以其為基準之方法，可容易地合成。另外，上述式 ( 4 ) 所表示之化合物之鹽酸沙格雷酯為有效成份之醫藥係由三菱 Pharma 株式會社所市售之 Anplag ( 註冊商標 )，本發明中亦可直接使用 Anplag。

本發明中，將上述化合物供予預防及 / 或治療心臟衰竭。尤其適合供予預防及 / 或治療鬱血性心臟衰竭。

另外，於本發明中，對於已經投予選自 ACE 抑制劑、利尿劑或宿根草製劑之藥劑之患者，亦可併用投予本發明之藥劑。

作為上述之 ACE 抑制劑，可舉例如 quinapril hydrochloride ( Conan )、captopril ( Bristol )、enalapril maleate ( Renivace )、alacepril ( Setapril )、delapril hydrochloride ( Adecut )、cilazapril ( Inhibace )、

(10)

lisinopril ( Longes , Zestril ) 、 benazepril hydrochloride ( Cibacen ) 、 imidapril ( Tanatril , Novac ) 、 temocapril hydrochloride ( Acecol ) 、 trandolapril ( Odric , Preran ) 及 perindopril erbumine ( Coversyl ) 等 , 作為利尿劑 , 可舉例如 Bumetanide ( Lunetoron ) 、 Piretanide ( Arelax ) 、 azosemide ( Diart ) 、 torasemide ( Luprac ) 、 Spironolactone ( Aldactone-A ) 、 hydrochlorothiazide ( Dichlotride ) 、 methyclothiazide ( Enduron ) 、 trichlormethiazide ( Fluitran ) 、 cyclopenthiazide ( Navidrex ) 、 benzyhydrochlorothiazide ( Behyd ) 、 penflutizide ( Butizide ) 等。另外 , 作為宿根草製劑 , 可舉例如 digitoxin ( Digitoxin ) 、 digoxin ( Digoxin , Digosin ) 、 methyldigoxin ( Lanirapid ) 、 deslanoside ( Digilanogen C ) 、 lanatoside C ( Digilanogen C ) 、 proscillaridin ( Talusin , Caradrin ) 等。另外 , 上述括號內均為註冊商標。

有關本發明之預防及 / 或治療心臟衰竭用劑之投予方法係任意的。

亦即 , 可以皮下注射、靜脈注射、肌肉注射及腹腔內注射等之非經口投予 , 亦可經口投予。

投予量係依據患者年齡、健康狀態、體重、若有同時處理時 , 其種類、處置頻率及所需效果之性質等而決定。

一般有效成份之每日投予量為 0.5 至 50 mg/kg 體重 , 通常為 1 至 30 mg/kg 體重 , 投予 1 次或以上。

(11)

經口投予本發明化合物時，錠劑、膠囊劑、粉劑、液劑及醃劑等之型態，另外，非經口投予時係以液劑或懸濁化劑等之殺菌液狀之型態使用。以如上述之型態使用時，固體或液體之無毒性製劑之載體亦可包含於組成中。

固體載體之例，可使用通常之明膠型之膠囊。另外，有效成份與補助藥或沒有的情況下錠劑化，粉末包裝。

此等膠囊、錠劑、粉所含有的有效成份，一般為5至95%，以5至90%重量尤佳。

亦即，於此等之投予型式，每次投予所含有的有效成份為5至500mg，以25至250mg為宜。

作為液體載體，可使用水或石油、花生油、大豆油、礦物油及芝麻油等之來自於動植物的油或合成油。

另外，一般係以生理食鹽水、糊精或類似之蔗糖溶液、乙二醇、丙二醇及聚乙二醇等之甘醇類作為液狀載體為宜，尤其使用生理食鹽水之注射液時，通常含有有效成份為0.5至20%，以1至10%重量為宜。

### 【實施方式】

#### 實施例

以下，基於實施例具體地說明本發明，只要於不踰越本發明之要旨下，並不局限於下述之實施例。另外，以下所使用之 Anplag 係三菱 Pharma 株式會社市售之 Anplag (註冊商標)。

(12)

## 實施例 1

58歲、女性。具有基礎疾病之本態性高血壓症、糖尿病、高脂血症及慢性動脈阻塞症。

病人訴說爬樓梯等之勞動時之呼吸困難以及腳部麻痺感，測定血中腦利鈉性胜肽（brain natriuretic peptide:BNP）濃度時，因為顯示75.6pg/dl之高值（正常為20pg/dl未滿），而判定因高血壓及糖尿病之鬱血性心臟衰竭之狀態，開始對於心臟衰竭進行治療。

開始治療時，服用 Tanatril（田邊製藥社）5mg/日、Maintate（田邊製藥社）5mg/日、Basen（武田藥品工業社）0.2mg×3次/回及 Mevalotin（三共社）10mg/日。

開始治療5個月後，為治療慢性動脈阻塞症，追加 Anplag 錠100mg×3次/日。

追加併用 Anplag 1個月後，改善了追加併用前顯示高值之血中BNP濃度為42.1pg/dl，於15個月後，認為胸部不適及勞動時之呼吸困難有所改善。另外，認為安靜時之心電圖並無缺血性變化。

另外，於NYHA（New York Heart Association，紐約心臟協會）II級之輕度心臟衰竭狀態，依據長期投予Anplag，預測可改善至NYHA I級之無症候性心臟衰竭。

## 實施例 2

78歲，男性。具有基礎疾病之本態性高血壓症、糖尿病及狹心症。

(13)

以治療基礎疾病為目的時，服用 Blopress（武田藥品工業社）8 mg/日、Perdipin（山之內製藥社）60mg/日、Seloken（AstraZeneca 社）60mg/日、Sigmart（中外製藥社）15mg/日及 NitrodermTTS（Novartis Pharma 社）1枚/日，並同時進行飲食療法。

約於平成14年3月起，病人訴說有時勞動時會發生心悸。於胸部 X 光片，雖未發現心臟陰影的擴大，但是血中 BNP 值上升至 81.8pg/dl，認為係 NYHA II 級程度之鬱血性心臟衰竭。之後，訴說下肢有麻痺感。另外，因為由所見之容積脈波認為亦合併輕度的慢性動脈阻塞症，於平成14年5月起追加 Anplag 錠 100mg×3次/日。

追加併用 Anplag 2個月後，認為勞動時之心悸變輕，改善成為 NYHA I 級之狀態。另外，追加併用前顯示高值之血中 BNP 濃度顯示 55.1pg/dl 之降低傾向。

進而，追加併用 Anplag 4個月後，血中 BNP 濃度降低為 45.0pg/dl，之後維持同樣的狀態。

依據此等結果，顯示對於預防及/或治療心臟衰竭，Anplag 係有效的。

產業上利用性

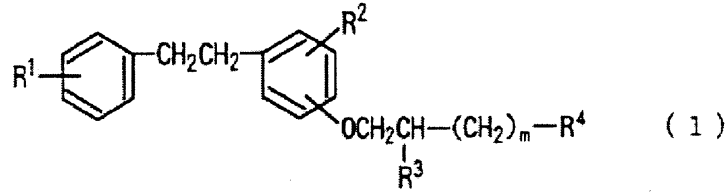
本發明可提供對於心臟衰竭有效的預防及/或治療用劑。

另外，本申請書係主張日本特許出願 特願 2002 - 254654 號具有優先權而申請者。

## 伍、中文發明摘要

發明之名稱：預防及/或治療心臟衰竭用劑

以下述一般式(1)所表示之胺基烷氧基二苯基類、其藥學上所容許之鹽及此等之溶劑化物為有效成份之預防及/或治療心臟衰竭用劑。



## 陸、英文發明摘要

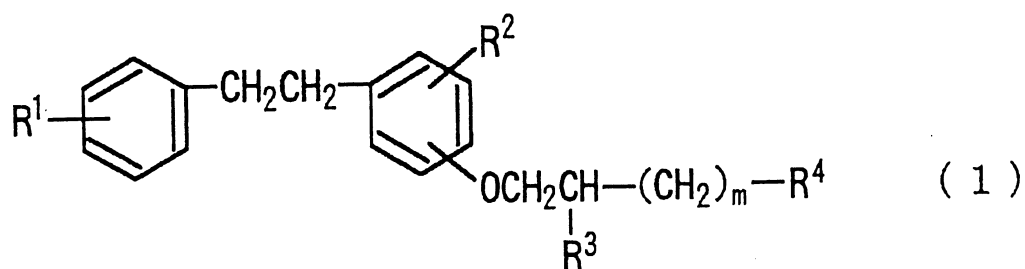
發明之名稱：



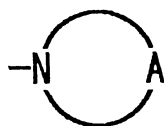
(1)

## 拾、申請專利範圍

1. 一種預防及 / 或治療心臟衰竭用劑，其特徵為，以一般式 (1) 所表示之胺基烷氧基二苯基類、其藥學上所容許之鹽及此等之溶劑化物為有效成份。



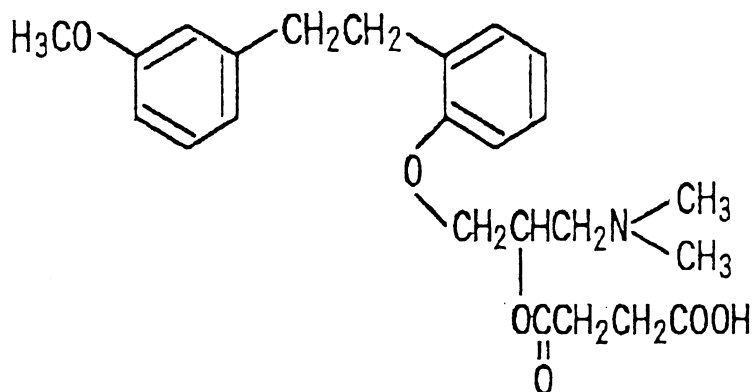
〔該式中，R1係表示氫原子、鹵素原子、C1至C5之烷氧基、或C2至C6之二烷胺基，R2係表示氫原子、鹵素原子、或C1至C5之烷氧基、R3係表示氫原子、羥基、 $\text{O} - (\text{CH}_2)_n - \text{COOH}$  (式中，n係表示1至5之整數)、或 $\text{O} - \text{CO} - (\text{CH}_2)_1 - \text{COOH}$  (式中，1係表示1至3之整數)，R4係表示 $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$  (式中，R5及R6係表示分別獨立之氫原子或C1至C8之烷基) 或



(式中，A為羧基所取代亦可之C3至C5之烯基)，m係表示0至5之整數)。

2. 如申請專利範圍第1項之預防及 / 或治療心臟衰竭用劑，其中一般式 (1) 所表示之化合物係選自式 (2) 所表示之化合物、其鹽及此等之溶劑化物

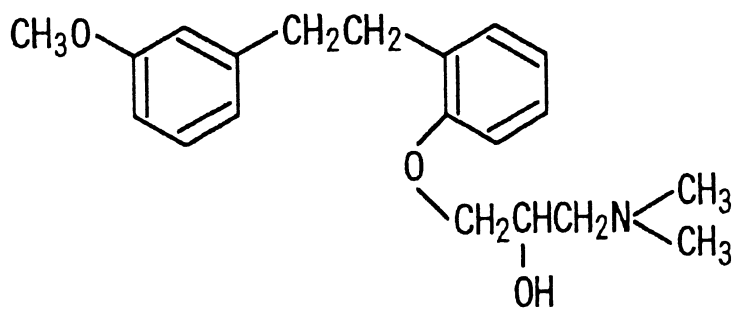
(2)



(2)

3. 如申請專利範圍第2項之預防及/或治療心臟衰竭用劑，其中鹽為鹽酸鹽。

4. 如申請專利範圍第1項至第3項中任一項之預防及/或治療心臟衰竭用劑，其中一般式(1)所表示之化合物係選自式(3)所表示之化合物、其鹽及此等之溶劑化物



(3)

5. 如申請專利範圍第1項至第4項中任一項之預防及/或治療心臟衰竭用劑，其中心臟衰竭為鬱血性心臟衰竭。

6. 如申請專利範圍第1項至第5項中任一項之預防及/或治療心臟衰竭用劑，其併用投予已經投予選自ACE抑制劑、利尿劑或宿根草製劑之藥劑之患者。

- 柒、(一)、本案指定代表圖為：無  
 (二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

- 捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

一般式(1)

