

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

A61K 31/47

//C07D471/04, 401

/06, 487/04

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97199223.1

[43]公开日 1999年11月17日

[11]公开号 CN 1235546A

[22]申请日 97.8.27 [21]申请号 97199223.1

[30]优先权

[32]96.8.30 [33]JP[31]230936/96

[86]国际申请 PCT/JP97/02992 97.8.27

[87]国际公布 WO98/08514 日 98.3.5

[85]进入国家阶段日期 99.4.28

[71]申请人 吉富制药株式会社

地址 日本大阪府

共同申请人 旭硝子株式会社

[72]发明人 中村宪史 小山守 宫崎瑞夫

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 张元忠 杨丽琴

权利要求书 5 页 说明书 11 页 附图页数 1 页

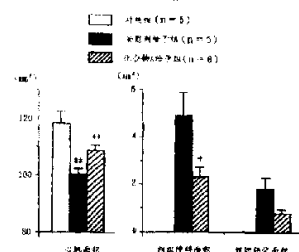
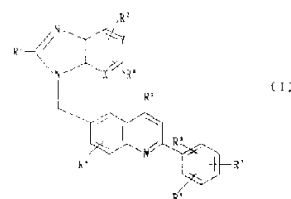
[54]发明名称 肌肉组织变性的预防或治疗剂

[57]摘要

含有通式(I)或

所表示的喹啉化合物或其医药上可接受的盐为有效成分的肌肉组织变性的预防或治疗剂。

本发明的肌肉组织变性的预防或治疗剂以通式(I)所表示的喹啉化合物或其医药上可接受的盐为有效成分,由于对于肌肉组织坏死、纤维化、钙化等变性具有显著的抑制和改善效果,具体来说对于预防和治疗心肌病、肌肉营养障碍、肺纤维症等是很有用的。

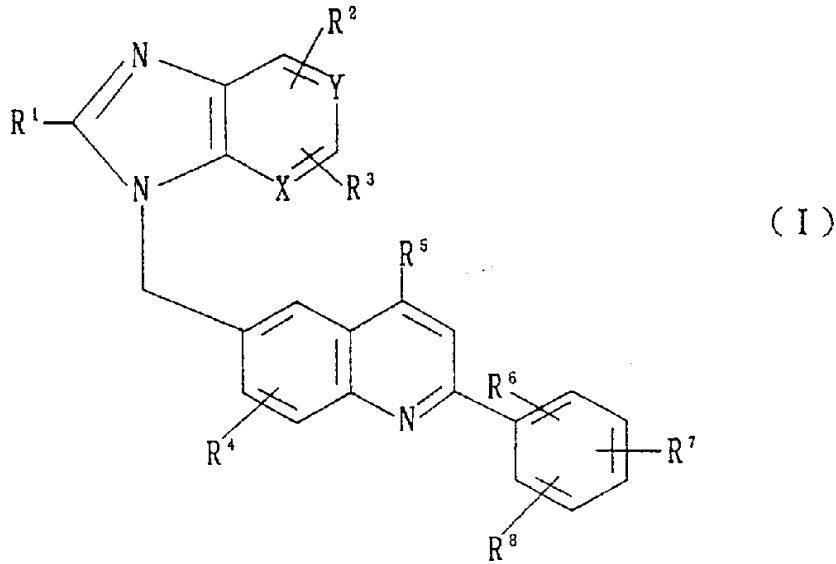


ISSN 1000-84274

权 利 要 求 书

1. 肌肉组织变性的预防或治疗剂，含有通式 (I) 所表示的喹啉化合物或其医药上可接受的盐作为有效成分，

5



10

15

通式 (I) 中 $R^1 \sim R^8$ 如下所述，

R^1 : 低级烷基、卤代低级烷基、环状低级烷基、烯基、烷氧基、烷氧基低级烷基或硫代烷基，

20

R^2, R^3 : 两者可以相同也可以不同且分别独立地表示，氢原子、卤素原子、低级烷基、卤代低级烷基、环状低级烷基、烯基、烷氧基、 $C_mF_{2m+1}-$ 、 $-(CH_2)_nR^9$ 或 $-(CH_2)_pCOR^{10}$ ，

R^4 : 氢原子、卤素原子、低级烷基、烷氧基或 $C_mF_{2m+1}-$ ，

R^5 : 氢原子、卤素原子、 $-COOH$ 、 $-COOR^{11}$ 、 $-CONH_2$ 或 $-CN$ ，

25

R^6 : $-COOH$ 、 $-COOR^{12}$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NHSO_2CF_3$ 或 C 结合四唑基，

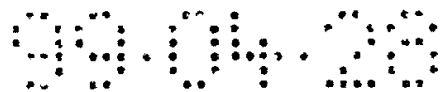
R^7, R^8 : 两者可以相同也可以不同且分别独立地表示，氢原子、卤素原子、低级烷基、烷氧基或 $C_mF_{2m+1}-$ ，

X、Y: 两者可以相同也可以不同且分别独立地表示，CH 或氮原子，其中上述 $R^9 \sim R^{12}$ 及 m、n、p 如下所述，

30

R^9 : 羟基或烷氧基，

R^{10} : 氢、羟基、低级烷基或烷氧基，



R^{11} 、 R^{12} : 两者可以相同也可以不同且分别独立地表示, 低级烷基、烯基、环状低级烷基、芳基或芳烷基,

m 为 1~6 的整数。 n 为 1~4 的整数。 p 为 0~4 的整数。

2. 如权利要求 1 所述的肌肉组织变性的预防或治疗剂, 其中通式 (I) 所表示的喹啉化合物是 N- {2- {6- [(2- 乙基- 5, 7- 二甲基- 3H- 咪唑并 [4, 5- b] 吡啶- 3- 基) 甲基] 喹啉- 2- 基} 苯基} 三氟甲烷磺酰胺。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的肌肉组织变性的预防或治疗剂, 是选自心肌病的预防和治疗剂、肌肉营养障碍的预防和治疗剂及肺纤维病的预防和治疗剂中的至少一种。

4. 一种用于预防或治疗肌肉组织变性的药物组合物, 含有通式 (I) 所表示的喹啉化合物或其医药上可接受的盐以及医药上可接受的载体,

通式 (I) 中 $R^1 \sim R^8$ 如下所述,

R^1 : 低级烷基、卤代低级烷基、环状低级烷基、烯基、烷氧基、烷氧基低级烷基或硫代烷基,

R^2 、 R^3 : 两者可以相同也可以不同且分别独立地表示, 氢原子、卤素原子、低级烷基、卤代低级烷基、环状低级烷基、烯基、烷氧基、 $C_nF_{2n+1}-$ 、 $-(CH_2)_nR^9$ 或 $-(CH_2)_pCOR^{10}$,

R^4 : 氢原子、卤素原子、低级烷基、烷氧基或 $C_nF_{2n+1}-$,

R^5 : 氢原子、卤素原子、 $-COOH$ 、 $-COOR^{11}$ 、 $-CONH_2$ 或 $-CN$,

R^6 : $-COOH$ 、 $-COOR^{12}$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NHSO_2CF_3$ 或 C 结合四唑基,

R^7 、 R^8 : 两者可以相同也可以不同且分别独立地表示, 氢原子、卤素原子、低级烷基、烷氧基或 $C_nF_{2n+1}-$,

X、Y: 两者可以相同也可以不同且分别独立地表示, CH 或氮原子, 其中上述 $R^9 \sim R^{12}$ 及 m 、 n 、 p 如下所述,

R^9 : 羟基或烷氧基,

R^{10} : 氢、羟基、低级烷基或烷氧基,

R^{11} 、 R^{12} : 两者可以相同也可以不同且分别独立地表示, 低级烷基、烯基、环状低级烷基、芳基或芳烷基,

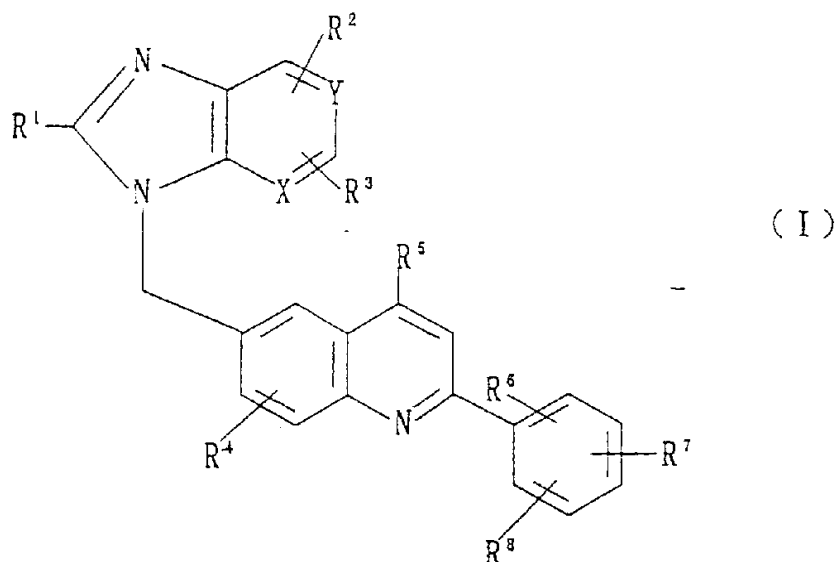
m 为 1~6 的整数, n 为 1~4 的整数, p 为 0~4 的整数。

5. 如权利要求 4 所述的用于预防或治疗肌肉组织变性的药物组合
物，其中通式 (I) 所表示的喹啉化合物是 N- {2- {6- [(2- 乙基
- 5, 7- 二甲基- 3H- 咪唑并 [4, 5- b] 吡啶- 3- 基) 甲基] 喹啉
- 2- 基} 苯基} 三氟甲烷磺酰胺。

6. 权利要求 4 或 5 所述的用于预防或治疗肌肉组织变性的药物组
合物，肌肉组织变性选自心肌病、肌肉营养障碍和肺纤维病中的至少
一种。

7. 一种预防或治疗肌肉组织变性的方法，给与患者有效量的通式
(I) 所表示的喹啉化合物或其医药上可接受的盐，

10



15

20

通式 (I) 中 $R^1 \sim R^8$ 如下所述。

R^1 : 低级烷基、卤代低级烷基、环状低级烷基、烯基、烷氧基、
烷氧基低级烷基或硫代烷基，

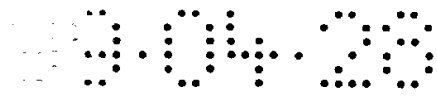
R^2, R^3 : 两者可以相同也可以不同且分别独立地表示，氢原子、
25 卤素原子、低级烷基、卤代低级烷基、环状低级烷基、烯基、烷氧基、
 $C_nF_{2n+1}-$ 、 $-(CH_2)_nR^9$ 或 $-(CH_2)_pCOR^{10}$ ，

R^4 : 氢原子、卤素原子、低级烷基、烷氧基或 $C_nF_{2n+1}-$ ，

R^5 : 氢原子、卤素原子、 $-COOH$ 、 $-COOR^{11}$ 、 $-CONH_2$ 或 $-CN$ ，

R^6 : $-COOH$ 、 $-COOR^{12}$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NHSO_2CF_3$ 或 C 结合四
30 唑基，

R^7, R^8 : 两者可以相同也可以不同且分别独立地表示，氢原子、
卤素原子、低级烷基、烷氧基或 $C_nF_{2n+1}-$ ，



X、Y: 两者可以相同也可以不同且分别独立表示 CH 或氮原子, 其中上述 $R^9 \sim R^{12}$ 及 m、n、p 如下所述,

R^9 : 羟基或烷氧基,

R^{10} : 氢、羟基、低级烷基或烷氧基,

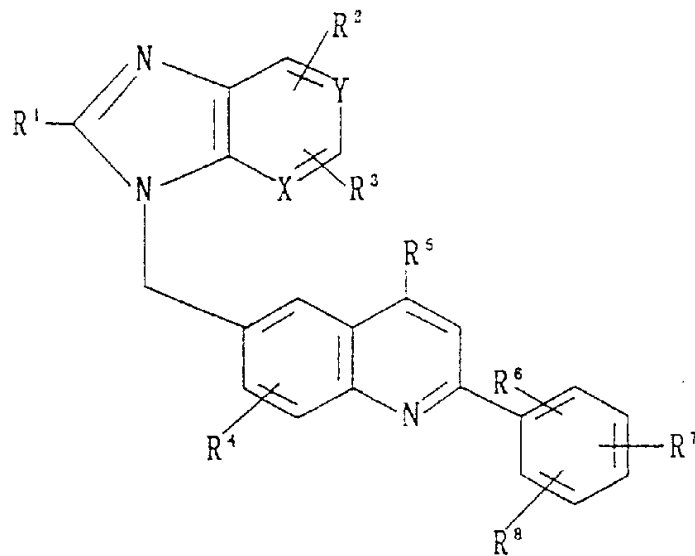
5 R^{11} 、 R^{12} : 两者可以相同也可以不同且分别独立地表示, 低级烷基、烯基、环状低级烷基、芳基或芳烷基,

m 为 1~6 的整数, n 为 1~4 的整数, p 为 0~4 的整数。

8. 如权利要求 7 所述的预防或治疗肌肉组织变性的方法, 其中通式 (I) 所表示的喹啉化合物是 N - {2 - {6 - [(2 - 乙基 - 5, 7 - 二
10 甲基 - 3H - 咪唑并 [4, 5 - b] 吡啶 - 3 - 基) 甲基] 喹啉 - 2 - 基} 苯基} 三氟甲烷磺酰胺。

9. 如权利要求 7 或 8 所述的预防或治疗肌肉组织变性的方法, 肌肉组织变性选自心肌病、肌肉营养障碍及肺纤维病中的至少一种。

10. 通式 (I) 所表示的喹啉化合物或其医药上可接受的盐在制
15 造用于预防或治疗肌肉组织变性的药剂中的应用,

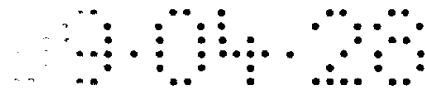


(I)

通式 (I) 中 $R^1 \sim R^8$ 如下所述,

R^1 : 低级烷基、卤代低级烷基、环状低级烷基、烯基、烷氧基、
烷氧基低级烷基或硫代烷基,

30 R^2 、 R^3 : 两者可以相同也可以不同且分别独立地表示, 氢原子、卤素原子、低级烷基、卤代低级烷基、环状低级烷基、烯基、烷氧基、 C_nF_{2n+1} - 、 - $(CH_2)_nR^9$ 或 - $(CH_2)_pCOR^{10}$,



R⁴: 氢原子、卤素原子、低级烷基、烷氧基或 C_nF_{2n+1}- ,

R⁵: 氢原子、卤素原子、-COOH、-COOR¹¹、-CONH₂或-CN,

R⁶: -COOH、-COOR¹²、-CONH₂、-CN、-NHSO₂CF₃或C结合四唑基,

5 R⁷、R⁸: 两者可以相同也可以不同且分别独立地表示, 氢原子、卤素原子、低级烷基、烷氧基或 C_nF_{2n+1}- ,

X、Y: 两者可以相同也可以不同且分别独立地表示, CH或氢原子, 其中上述 R⁹~R¹²及 m、n、p 如下所述,

R⁹: 羟基或烷氧基,

10 R¹⁰: 氢、羟基、低级烷基或烷氧基,

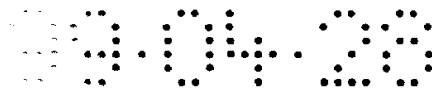
R¹¹、R¹²: 两者可以相同也可以不同且分别独立地表示, 低级烷基、烯基、环状低级烷基、芳基或芳烷基,

m 为 1~6 的整数, n 为 1~4 的整数, p 为 0~4 的整数。

11. 如权利要求 10 所述的应用, 其中通式 (I) 所表示的喹啉化
15 合物是 N- {2- {6- [(2- 乙基- 5, 7- 二甲基- 3H- 咪唑并 [4, 5- b] 吡啶- 3- 基) 甲基] 喹啉- 2- 基} 苯基} 三氟甲烷磺酰胺。

12. 如权利要求 10 或 11 所述的应用, 肌肉组织变性选自心肌病、肌肉营养障碍及肺纤维病中的至少一种。

13. 包括记载了如权利要求 4~6 中任意一项所述的用于预防或治
20 疗肌肉组织变性的药物组合物, 以及在预防或治疗肌肉组织变性时可以使用或应该使用该药物组合物的资料在内的商业包装。



说明书

肌肉组织变性的预防或治疗剂

技术领域

5 本发明涉及以特定的喹啉化合物为主要成分的肌肉组织变性的预防或治疗剂。

背景技术

10 近年来，患有由肌肉组织变性所引起的疾病例如心肌病、肌肉营养障碍、肺纤维变性等的患者不断增加，其预防或治疗日益受到瞩目。

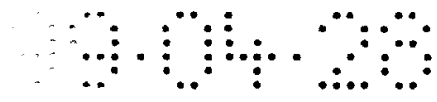
心肌病是特发性心肌疾病，分为舒张型（淤血型）心肌病、肥大型心肌病、限制型心肌病等。舒张型心肌病以心室舒张或收缩机能下降为特征，可以见到左心室或两心室的肌肉变性、萎缩或间质的纤维化，呈现出淤血性心功能不全的症状，预后不良。肥大型心肌病可以15 见到以室间隔为主的不均等的心室肥大、心肌细胞排列不规则（错综排列），其预后从无症状到心功能不全、猝死等各不相同。限制型心肌病以心内膜或心内膜下的纤维性肥厚引起的舒张障碍为主要病变，非常难以治愈。

20 对于心肌病的治疗，其中作为对舒张型心肌病的对症治疗，是给与血管扩张药（哌唑嗪、胍苯哒嗪等），血管紧张素转换酶抑制剂（巯甲丙脯酸等），作为根治的治疗心脏移植是有效的，但在我国进行手术还是有困难的。对于肥大型心肌病使用 β 阻断药（心得安等）、Ca拮抗药（异博定、硫氮革酮等）。

25 但是，在我国进行的上述治疗方法都是对于心肌病各种症状的对症治疗，不是改善心肌变性自身的根治治疗。也就是说，以前的治疗方法不能积极的抑制病情的发展，因此伴随心肌病患者的心功能不全、猝死等的危险性的降低是很困难的。

另外，对于肌肉营养障碍或肺纤维变性目前还没有有效的药物。

30 另一方面，近年来在高血压的治疗等方面有用的血管紧张素 II 拮抗剂受到了瞩目。血管紧张素 II 拮抗剂是一种通过作用于细胞膜上的受体拮抗血管紧张素通过该受体所产生的机能的药物，其中血管



紧张素具有很强的血管收缩作用并作用于肾上腺皮质促进醛固酮的分泌导致血压上升。

在 Nakamura 等的报告 (Am. J. Physiol. Dec. 1994, 267, H2297-2304) 中讨论了具有代表性的血管紧张素 II 拮抗剂 TCV-116 对患心肌病的仓鼠的作用, 并阐明了尽管该药物是按高用量给药, 但其作用仅停止在对心机能的改善, 根本不具有组织学上的改善作用。

从上述诸多情况来看, 需要开发一种具有抑制及改善肌肉组织坏死、纤维化、钙化等变性的作用并且通过这种作用可以预防或根治心肌病、肌肉营养障碍、肺纤维变性等的药物。

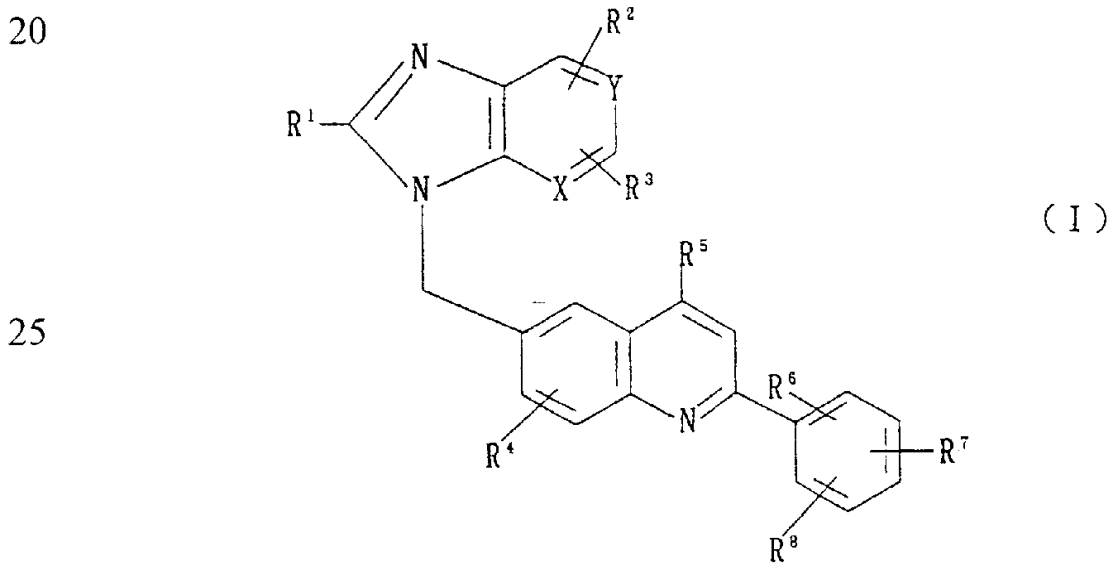
因此, 本发明的目的是提供一种可以抑制、改善肌肉组织坏死、纤维化、钙化等的肌肉组织变性的预防或治疗剂。

发明的公开

本发明者为了解决上述课题进行了种种研究讨论了心肌病等的治疗方法, 结果发现已知作为血管紧张素 II 拮抗剂对于治疗高血压等有用的特定喹啉化合物或其医药上可接受的盐具有优良的抑制或改善肌肉组织坏死、纤维化、钙化等变性的作用, 从而完成了本发明。

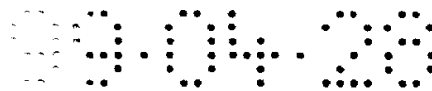
即本发明涉及:

(1) 肌肉组织变性的预防或治疗剂, 含有以通式 (I):



〔通式 (I) 中 R¹-R⁸ 如下所述。〕

R¹: 低级烷基、卤代低级烷基、环状低级烷基、烯基、烷氧基、烷氧基低级烷基或硫代烷基。



R^2 、 R^3 : 两者可以相同也可以不同且分别独立地表示, 氢原子、卤素原子、低级烷基、卤代低级烷基、环状低级烷基、烯基、烷氧基、 C_nF_{2n+1} -、 $-(CH_2)_nR^9$ 或 $-(CH_2)_pCOR^{10}$ 。

R^4 : 氢原子、卤素原子、低级烷基、烷氧基或 C_nF_{2n+1} -。

5 R^5 : 氢原子、卤素原子、 $-COOH$ 、 $-COOR^{11}$ 、 $-CONH_2$ 或 $-CN$ 。

R^6 : $-COOH$ 、 $-COOR^{12}$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NHSO_2CF_3$ 或C结合四唑基。

R^7 、 R^8 : 两者可以相同也可以不同且分别独立地表示, 氢原子、卤素原子、低级烷基、烷氧基或 C_nF_{2n+1} -。

X、Y: 两者可以相同也可以不同且分别独立地表示, CH或氮原子。

10 其中上述 $R^9 \sim R^{12}$ 及m、n、p如下所述。

R^9 : 羟基或烷氧基。

R^{10} : 氢、羟基、低级烷基或烷氧基。

R^{11} 、 R^{12} : 两者可以相同也可以不同且分别独立地表示, 低级烷基、烯基、环状低级烷基、芳基或芳烷基。

15 m为1-6的整数。n为1-4的整数。p为0-4的整数。]

所表示的喹啉化合物或其医药上可接受的盐为有效成分。

(2) 如(1)所述的肌肉组织变性的预防或治疗剂, 通式(I)所表示的喹啉化合物是N-{2-{6-[(2-乙基-5, 7-二甲基-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-3-基)甲基]喹啉-2-基}苯基}三氟甲烷磺酰胺。

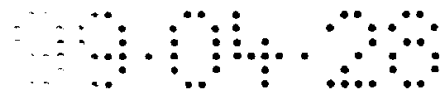
20 (3) 如(1)或(2)所述的肌肉组织变性的预防或治疗剂, 是选自心肌病的预防和治疗剂、肌肉营养障碍的预防和治疗剂及肺纤维病的预防和治疗剂中的至少一种。

(4) 一种用于预防或治疗肌肉组织变性的药物组合物, 含有通式

25 (I)所表示的喹啉化合物或其医药上可接受的盐以及医药上可接受的载体。

(5) 如(4)所述的用于预防或治疗肌肉组织变性的药物组合物, 通式(I)所表示的喹啉化合物是N-{2-{6-[(2-乙基-5, 7-二甲基-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-3-基)甲基]喹啉-2-基}苯基}三氟甲烷磺酰胺。

30



(6) 如(4)或(5)所述的用于预防或治疗肌肉组织变性的药物组合物, 肌肉组织变性选自心肌病、肌肉营养障碍和肺纤维病中的至少一种。

5 (7) 一种预防或治疗肌肉组织变性的方法, 包括给与患者有效量的通式(I)所表示的喹啉化合物或其医药上可接受的盐。

(8) 如(7)所述的预防或治疗肌肉组织变性的方法, 其中通式(I)所表示的喹啉化合物是 N- {2- {6- [(2- 乙基- 5, 7- 二甲基- 3H- 咪唑并[4, 5-b] 吡啶- 3- 基) 甲基] 喹啉- 2- 基} 苯基} 三氟甲烷磺酰胺。

10 (9) 如(7)或(8)所述的预防或治疗肌肉组织变性的方法, 肌肉组织变性选自心肌病、肌肉营养障碍及肺纤维病中的至少一种。

(10) 通式(I)所表示的喹啉化合物或其医药上可接受的盐在制造用于预防或治疗肌肉组织变性的药物中的应用。

15 (11) 如(10)所述的应用, 通式(I)所表示的喹啉化合物是 N- {2- {6- [(2- 乙基- 5, 7- 二甲基- 3H- 咪唑并[4, 5-b] 吡啶- 3- 基) 甲基] 喹啉- 2- 基} 苯基} 三氟甲烷磺酰胺。

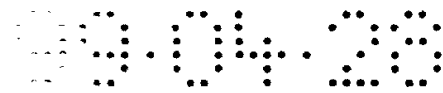
(12) 如(10)或(11)所述的应用, 肌肉组织变性选自心肌病、肌肉营养障碍及肺纤维病中的至少一种。

20 (13) 包括记载了如(4) - (6)中任意一项所述的用于预防或治疗肌肉组织变性的药物组合物, 以及在预防或治疗肌肉组织变性时可以使用或应该使用该药物组合物的资料在内的商业包装。

25 本发明所使用的通式(I)所表示的喹啉化合物或其医药上可接受的盐作为血管紧张素 II 拮抗剂对于高血压的治疗很有用, 另外, 是已知的具有低毒性、优良的吸收性、稳定性及持续性等特性的化合物(特开平 6-80664)。

30 通式(I)所表示的喹啉化合物医药上可接受的盐可以是该喹啉化合物与有机酸或无机酸衍生出来的酸加成盐。这样的盐例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、甲磺酸盐、p- 甲苯磺酸盐、草酸盐、酒石酸盐、枸橼酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、戊二酸盐、醋酸盐、三氟醋酸盐、各种氨基酸盐等。

另外, 通式(I)所表示的喹啉化合物的医药上可接受的盐可以是该喹啉化合物于碱形成的盐。这种盐例如于碱金属(如钠、钾)、



碱土金属（如钙、镁），铵或取代的铵（如二甲基铵、三乙基铵）等形成的盐。

5 在本发明上述说明及下述说明中，有机基团为“低级”是指 1~6 个碳原子。“低级烷基”可以是直链或支链的任一种，其适当的例子有甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基等。“卤代低级烷基”是卤素取代的低级烷基，其适当的例子有氯甲基、2-氯乙基、溴甲基、2-溴乙基、1,2-二氯乙基、1,2-二溴乙基、3-三氟甲基丙基等。“低级环状烷基”是指构成环的碳原子数为 3~6 的环状烷基，其适当的例子有环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

10 另外，“烯基”优选低级烯基，更优选碳原子数为 2~4 的直链或支链烯基，其适当的例子有乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、异丙烯基、1-丁烯基等。烷氧基优选低级烷氧基，更优选碳原子数为 1~4 的直链或支链烷氧基，其适当的例子有甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等。“烷氧基低级烷基”优选其烷氧基部分为低级烷氧基的基团，其适当的例子有甲氧基乙基、3-甲氧基丙基、2-乙氧基乙基等。“硫代烷基”优选低级硫代烷基，其适当的例子有硫代甲基、硫代乙基、硫代丙基、硫代丁基等。

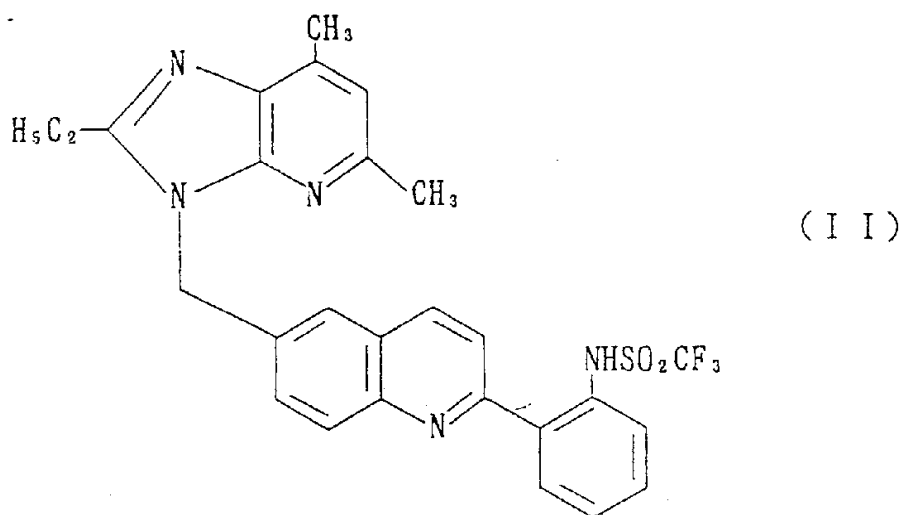
20 此外，在本发明上述说明及下述说明中，“卤素原子”是指氟原子、氯原子、溴原子、碘原子。“芳基”是指 1 价的芳香族烃基，也可以有取代基（例如低级烷基、卤素原子、低级烷氧基、低级烷氨基等），优选苯基或其衍生物，例如苯基、甲苯基、p-卤代苯基（如 p-氯苯基、p-溴苯基等）、烷氧基苯基（如甲氧基苯基、乙氧基苯基等）、二烷基氨基苯基（如二甲氨基苯基、二乙氨基苯基等）等。另外，“芳烷基”是指芳基取代的烷基，作为取代基的芳基如上所述，此外，烷基的碳原子数优选 1~4。其适当的例子有苯甲基、二苯甲基、三苯甲基、苯乙基等。

25 通式 (I) 所表示的喹啉化合物中优选 R^1 为低级烷基或烯基， R^2 和 R^3 两者可以相同或不同且分别独立地表示，为氢原子、卤素原子、低级烷基、 $-(CH_2)_nR^9$ 或 $-(CH_2)_pCOR^{10}$ （其中 R^9 为羟基或烷氧基， R^{10} 为氢原子、羟基或烷氧基， n 为 1~4 的整数， p 为 0~4 的整数）， R^4 为氢原子， R^5 为氢原子、 $-COOH$ 或 $-COOR^{11}$ （ R^{11} 为低级烷基、烯基、

环状低级烷基、芳基或芳烷基), R^6 为 $-COOH$ 、 $-COOR^{12}$ (R^{12} 为低级烷基、烯基、环状低级烷基、芳基或芳烷基)、 $-NHSO_2CF_3$ 或 C 结合四唑基, R^7 和 R^8 两者可以相同或不同且分别独立地表示, 氢原子、氟原子、氯原子、低级烷基或烷氧基, X 为氮原子, Y 为 CH 的化合物。

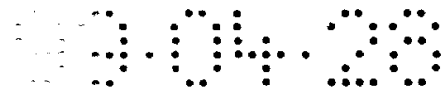
5 通式 (I) 所表示的喹啉化合物中更优选 R^1 为低级烷基, R^2 和 R^3 两者可以相同或不同且分别独立地表示, 氢原子、低级烷基、 $-(CH_2)_nR^9$ 或 $-(CH_2)_pCOR^{10}$ (其中 R^9 为羟基, R^{10} 为氢原子、羟基或烷氧基, n 为 1, p 为 0-1), R^4 为氢原子, R^5 为氢原子或氯原子, R^6 为 $-COOH$ 、 $-COOR^{12}$ (R^{12} 为低级烷基、烯基、环状低级烷基、芳基或芳烷基)、 $-NHSO_2CF_3$ 或 C 结合四唑基, R^7 和 R^8 两者可以相同或不同且分别独立地表示, 氢原子、氟原子、氯原子或低级烷基, X 为氮原子, Y 为 CH 的化合物。

15 从肌肉组织变性的预防和治疗效果方面考虑最优选的喹啉化合物为下式 (II) 所表示的化合物, 即 N- {2- {6- [(2- 乙基 - 5, 7- 二甲基 - 3H- 咪唑并 [4, 5- b] 吡啶 - 3- 基) 甲基] 喹啉 - 2- 基} 苯基} 三氟甲烷磺酰胺及其医药上可接受的盐。



本发明中使用的通式 (I) 所表示的喹啉化合物是公知的化合物, 可以按照其已知的方法如特开平 6-80664 号公报记载的方法制备。

30 本发明的肌肉组织变性的预防或治疗剂以通式 (I) 所表示的喹啉化合物或其医药上可接受的盐为有效成分, 对人、猿、狗、猫、马、牛等哺乳动物的肌肉组织坏死、纤维化、钙化等变性有显著的抑制和



改善效果。此外由于该化合物 (I) 毒性低并且具有良好的吸收性、稳定性和持续性等特性，具体的来说可以有效的用于预防和治疗心肌病、肌肉营养障碍、肺纤维病。

5 给予本发明的肌肉组织变性的预防或治疗剂用于预防或治疗时，以通式 (I) 所表示的喹啉化合物或其医药上可接受的盐为有效成分，使用医药上可接受的载体等，制成片剂、颗粒剂、胶囊剂、散剂
10 剂等固态的或溶液剂、悬浊剂、糖浆、乳剂、柠檬水剂等液态的适于经口给药、非经口给药或外用的剂型，作为药物制剂使用。必要时也可以在上述制剂中加入辅助剂、稳定剂、润湿剂、其它常用的添加剂，例如乳糖、枸橼酸、酒石酸、硬脂酸、硬脂酸镁、石膏粉、蔗糖、玉米淀粉、滑石粉、明胶、琼脂、果胶、花生油、橄榄油、可可油、乙二醇等。

在上述制剂中，加入有效量的通式 (I) 所表示的喹啉化合物或其医药上可接受的盐。其容量根据给药途径、疾病的种类、患者的症状、
15 体重或年龄等而有所不同，一般每个患者每日给药 0.01mg 至约 500mg 或以上。平均每次的量约为 0.05mg、0.1mg、0.25mg、0.5mg、1mg、20mg、50mg、100mg、200mg 或 300mg 时用于预防或治疗肌肉组织变性较好。

附图的简单说明

20 图 1 表示对照仓鼠、给予了安慰剂的心肌病仓鼠和给予了化合物 A 的心肌病仓鼠的心肌总面积、组织的机能障碍面积和钙化面积。各值为平均±标准偏差 (n=5-6), **: P<0.01 (相对于对照组的 t 检验), +: P<0.05, ++: P<0.01 (相对于给予安慰剂组的 t 检验)。

实施例

25 下面结合实施例和试验例对本发明作具体的说明，但本发明并不局限于此。

〔参考例〕N- {2- {6- [(2- 乙基- 5, 7- 二甲基- 3H- 咪唑并 [4, 5- b] 吡啶- 3- 基) 甲基] 喹啉- 2- 基} 苯基} 三氟甲烷磺酰胺的制造

30 将按照特开平 6-80664 号公报中记载的方法制得的 2- {6- [(2- 乙基- 5, 7- 二甲基- 3H- 咪唑并 [4, 5- b] 吡啶- 3- 基) 甲基] 喹啉- 2- 基} 苯胺 (8.73g, 21.4mmol)、三甲胺 (6.0ml, 42.8mmol)、

氯仿 (87ml) 混合并搅拌, 在冰浴中冷却, 同时用 50 分钟滴加三氟甲磺酸酐 (3.6ml, 21.4mmol) 的氯仿 (36ml) 溶液。搅拌 10 分钟后, 在冰浴条件下, 滴加 2M 醋酸 (123ml)。分液, 将有机层用离子交换水 (123ml) 洗涤 2 次, 用 2% 小苏打水 (123ml) 洗涤 1 次, 用离子
 5 交换水 (123ml) 洗涤 1 次, 得到粗制的 N- {2- {6- [(2- 乙基- 5, 7- 二甲基- 3H- 咪唑并 [4, 5- b] 吡啶- 3- 基) 甲基] 喹啉- 2- 基} 苯基} 三氟甲烷磺酰胺的氯仿溶液。在该溶液中加入乙醇 60ml, 将浴温加热到 90~115℃, 蒸馏出 176ml。在 0℃ 条件下静置一夜, 过滤得到析出的晶体。用乙醇 (10ml) 洗涤 3 次后减压干燥。从得到的晶
 10 体 8.48g 中取出 8.36g, 加入醋酸乙酯 (425ml)、乙醇 (175ml), 加热, 蒸馏出 325ml。在室温下静置, 过滤得到析出的晶体。用乙醇 (10ml) 洗涤 3 次后减压干燥得到晶体 6.36g。再进行一次重结晶操作, 得到 N- {2- {6- [(2- 乙基- 5, 7- 二甲基- 3H- 咪唑并 [4, 5- b] 吡啶- 3- 基) 甲基] 喹啉- 2- 基} 苯基} 三氟甲磺胺的黄色晶
 15 体 5.52g。熔点 252.0℃。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 8.22 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H) ; 7.99-8.05 (m, 3H) ; 7.84 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H) ; 7.69 (dd, $J=8.6, 1.4\text{Hz}$, 1H) ; 7.48 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H) ; 7.43 (s, 1H) ; 7.29 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H) ; 6.94 (s, 1H) ; 5.67 (s, 2H) ; 2.82 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H) ; 2.67 (s, 3H) ; 2.60 (s, 3H) ; 1.34 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H) .

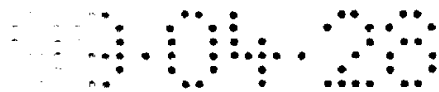
$^{19}\text{F-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : -77.18

25 3

[试验例]

抑制心肌病作用的试验

将心肌病仓鼠 (Bio14.6 : 雄、四周龄) 分成两组, 一组 (六只) 给予 N- {2- {6- [(2- 乙基- 5, 7- 二甲基- 3H- 咪唑并 [4, 5- b] 吡啶- 3- 基) 甲基] 喹啉- 2- 基} 苯基} 三氟甲磺酰胺 (以下
 30 简称为化合物 A) (3mg/kg), 另一组 (五只) 给予安慰剂 (3mg/kg),



1 次；口服给药 9 周。作为对照仓鼠，BioF1B（雄、4 周龄）在上述相同的条件下饲养 9 周（五只）。9 周后进行以下的评价。

1. 通过心脏组织学的分析进行评价

〔标本制作方法〕

5 将动物屠宰后，摘出心脏，用 10% 中性缓冲福尔马林使之固定。将心脏分成 5 份，相同的面朝上，用石蜡包埋每个薄片，每 1 只大鼠制作出 4 个位置的心肌病理标本。

10 将上述标本用 Azan 染色〔日本病理学会编：病理技术手册 3. 病理组织标本制作技术（下）染色法. 46~51, 医齿药出版, 1981〕及 Ca 染色〔日本病理学会编：病理技术手册 3. 病理组织标本制作技术（下）染色法. 143~147, 医齿药出版, 1981〕, 使用图像分析装置〔(株) NIRECO 社制, LUZEX-F〕测量心肌总面积、组织障碍面积及钙化面积。

〔评价方法 1〕

15 用化合物 A 给予组和安慰剂给予组所有标本（前者：24 个标本，后者：20 个标本）的面积平均值评价组织障碍面积及钙化面积，。结果如表 1 及表 2 所示。

表 1

	组织障碍面积 (mm ²)
化合物 A 给予组 (n=24)	0.58±0.1
安慰剂给予组 (n=20)	1.22±0.2

20 p<0.01

表 2

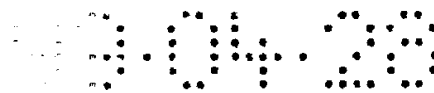
	组织钙化面积 (mm ²)
化合物 A 给予组 (n=24)	0.19±0.01
安慰剂给予组 (n=20)	0.45±0.09

p<0.01

〔评价方法 2〕

25 以从每只仓鼠得到的 4 个标本面积的和作为该仓鼠检体的面积，分别用化合物 A 给予组、安慰剂给予组、对照组的所有仓鼠的面积平均值评价心肌面积、组织障碍面积、组织钙化面积。结果如图 1 所示。

〔结果〕



心肌病仓鼠（安慰剂给予组）心脏的心肌萎缩显著，确认心肌坏死、纤维化、钙化，而化合物 A 给予组有效的抑制了心肌萎缩、障碍部位的面积。说明通过给予化合物 A 可以显著改善心肌病仓鼠心脏的病理学组织病变。

5 2. 其它评价

血清的生化学分析表明心肌病仓鼠的血清 LDH、GOT、GPT 和 CPK 值显著上升，而通过给予化合物 A 可以显著抑制其上升。另外化合物 A 的给予没有引起体重、心重量及血压的显著变化。

以下给出制剂实施例。

10 制剂实施例 1

片剂

1) 化合物 A	10.0mg
2) 直接压片用的细小颗粒 No. 209 (富士化学社制)	46.6mg
硅酸铝酸钠	20wt%
玉米淀粉	30wt%
乳糖	50wt%
3) 结晶纤维素	24.0mg
4) 羧甲基纤维素钙	4.0mg
5) 硬脂酸镁	0.4mg

1) 、 3) 和 4) 均预先通过 100 目筛。该 1) 、 3) 、 4) 和 2) 分别干燥下降到一定的含水量后，用混合机按上述重量比混合。在混合粉末均质后中加入 5) 短时间 (30 秒) 混合，将混合粉末压片 (杵: 6.3mmφ、6.0mmR) 得到每片 8.5mg 的片剂。

需要时该片剂也可以制成通常使用的胃溶性膜包衣剂 (例如聚乙烯乙缩醛二乙基氨基醋酸酯) 或用食用性着色剂包衣。

制剂实施例 2

胶囊剂

1) 化合物 A	50g
2) 乳糖	935g
3) 硬脂酸镁	15g

20 上述成分分别称量后，均一混合，混合粉末按每硬明胶胶囊填充 200mg。

制剂实施例 3

注射剂

1) 化合物 A	5mg
2) 蔗糖	100mg
3) 生理盐水	10ml

用薄膜滤器将上述混合液过滤后，再进行除菌过滤，将其滤液分装到安瓶中，充填氮气后密封，制成静脉注射液。

5 产业上利用可能性

本发明的肌肉组织变性预防或治疗剂对于肌肉组织坏死、纤维化、钙化等组织病变具有优良的改善作用，另外由于毒性低，具体来说对于预防和治疗心肌病、肌肉营养障碍、肺纤维病等是很有用的。

10 本申请以在日本申请的平成 8 年申请第 230936 号为基础，其内容全部包含在本发明书中。

说明书附图

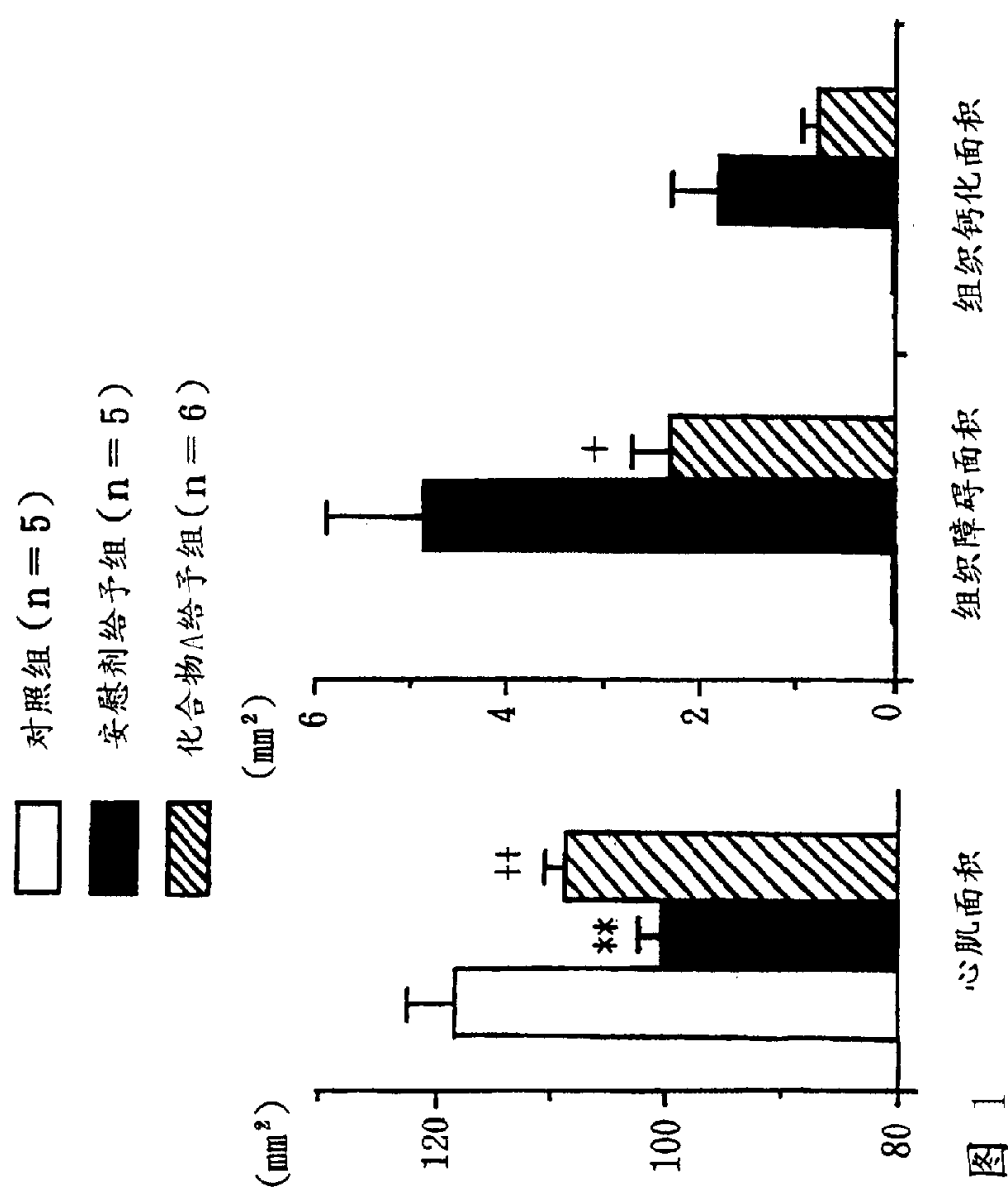


图 1