

【11】證書號數：I373336

【45】公告日：中華民國 101 (2012) 年 10 月 01 日

【51】Int. Cl. : A61K31/495 (2006.01) A61P9/12 (2006.01)

發明

全 15 頁

【54】名稱：具有抗高血壓療效之 7-[2-[4-(2-氯苯) 嗪基]乙基](KMUP-1)
KMUP-1 CAPABLE OF TREATING HYPERTENSION

【21】申請案號：096121950 【22】申請日：中華民國 96 (2007) 年 06 月 15 日

【11】公開編號：200848044 【43】公開日期：中華民國 97 (2008) 年 12 月 16 日

【72】發明人：陳英俊 (TW) CHEN, ING JUN

【71】申請人：高雄醫學大學 KAOHSIUNG MEDICAL UNIVERSITY
高雄市三民區十全一路 100 號

【74】代理人：蔡清福

【56】參考文獻：

Br J Pharmacol, 2005 Nov, 146 (6) :862-871

J Cardiovasc Pharmacol, 2005 Nov, 46 (5) :600-608

Mol Pharmacol, 2006 Sep, 70 (3) :977-985

J Pharmacol Exp Ther, 2006 Feb, 316 (2) :709-717

93 學年度研究論文「茶鹼衍生物抑制急性肺動脈高壓之藥理作用及機轉」

95 學年度研究論文「茶鹼衍生物對於引起心收縮相關蛋白調節之藥理研究」

91 學年度研究論文「茶鹼衍生物影響人類臍靜脈內皮細胞一氧化氮合成酶與血基質氧化酶的表現」

90 學年度研究論文「茶鹼衍生物在血管及海綿體平滑肌有關鉀離子通道及增加 cAMP / cGMP 影響人類臍靜脈內皮細胞一氧化氮合成酶與血基質氧化酶作用」

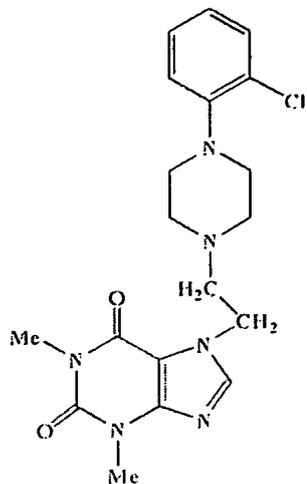
88 學年度研究論文「由茶鹼衍生物具鉀離子通道開啟、磷酸二酯酶、環化鳥糞嘌呤單磷酸增加作用」之摘要揭示：KMUP-1 具有抗高血壓療效。

審查人員：俞樹生

[57]申請專利範圍

1. 一種抗高血壓的醫藥組合物，其包含具有結構式 I 之 7-[2-[4-(2-氯苯) 嗪基]乙基]

(KMUP-1),



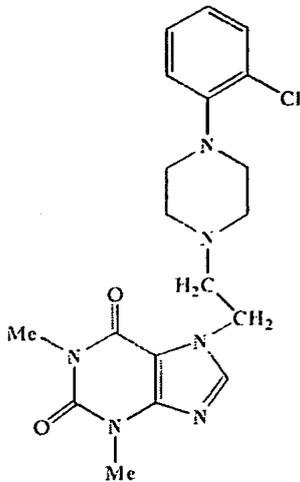
I

以及其藥學上可接受的鹽類以及其

(2)

溶劑化物其中之一，其中該化合物係藉由增加 cGMP 以抑制 Rho 激酶來達成抗高血壓之療效。

2. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其中該高血壓係為肺動脈高血壓。
3. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其中該高血壓較佳為自發性高血壓。
4. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其係利用注入一藥學上有效劑量的該化合物與其藥學上之有效載體至一哺乳動物中以治療高血壓。
5. 如申請專利範圍第 4 項之醫藥組合物，其中該注入的方式係為口服、靜脈注射與腹膜注射的其中之一。
6. 如申請專利範圍第 4 項之醫藥組合物，其中該高血壓係為肺動脈高血壓。
7. 如申請專利範圍第 4 項之醫藥組合物，其中該高血壓較佳為自發性高血壓。
8. 一種具有結構式 1 的 7-〔2-〔4-(2-氯苯) 嗪基〕乙基〕(KMUP-1) 的用途，



其用於製備一抗高血壓藥物，其中該抗高血壓藥物係藉

由增加 cGMP 以抑制 Rho 激酶達來成抗高血壓之療效。

9. 如申請專利範圍第 8 項之用途，其中該高血壓係為肺動脈高血壓。
10. 如申請專利範圍第 8 項之用途，其中該高血壓較佳為自發性高血壓。

圖式簡單說明

第一圖係為本發明之 KMUP-1 經由口服的方式對於以 U46619 誘導後之實驗鼠平均肺動脈壓(MPAP)的作用。KMUP-1 的注射劑量分別為 15、20 與 25 mg/kg。U46619 係以靜脈注射的方式每 20 分鐘注射 2.5 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{kg}$ 。數值係以平均值 \pm 標準差的方式呈現，樣本數為 6(以 Dunnett 多變域測驗方式計算，其中 * $P < 0.05$ 與 ** $P < 0.01$)。

第二圖係為本發明之 KMUP-1 經由腹膜注射的方式對於以 U46619 誘導後之實驗鼠平均肺動脈壓(MPAP)的作用。KMUP-1 的注射劑量分別為 0.05、0.1 與 1.0 mg/kg。數值係以平均值 \pm 標準差的方式呈現，樣本數為 6(以 Dunnett 多變域測驗方式計算，其中 * $P < 0.05$ 與 ** $P < 0.01$)。

第三圖係為本發明之 KMUP-1 經由靜脈注射的方式對於以 U46619 誘導後之實驗鼠平均肺動脈壓(MPAP)的作用。KMUP-1 的注射劑量分別為 0.5、1.0 與 2.0 mg/kg。數值係以平均值 \pm 標準差的方式呈現，樣本數為 6(以 Dunnett 多變域測驗方式計算，其中 * $P < 0.05$ 與 ** $P < 0.01$)。

第四圖係為本發明之 KMUP-1 與市售抗血管收縮藥物 Milrinone($1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$)、Zzaprinast ($1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$)以及 Urapidil($1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$)對於以 U46619 誘導後之實驗鼠平均肺動脈壓

(3)

(MPAP)的作用比較示意圖。數值係以平均值±標準差的方式呈現，樣本數為 6(以 Dunnett 多變域測驗方式計算，其中 * P<0.05 與 ** P<0.01)。

第五圖係為本發明之 KMUP-1 與市售抗血管收縮藥物 Milrinone($1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$)、Zaprinast ($1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$)以及 Urapidil($1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$)在注入 U46619 之前，對於實驗鼠的平均肺動脈壓(MPAP)之作用比較示意圖。數值係以平均值±標準差的方式呈現，樣本數為 6(以 Dunnett 多變域測驗方式計算，其中 * P<0.05 與 ** P<0.01)。

第六圖係為本發明之 KMUP-1 與市售抗血管收縮藥物 Milrinone($1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$)、Zaprinast ($1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$)以及 Urapidil($1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$)對於大鼠之心跳速率的作用比較示意圖。數值係以平均值±標準差的方式呈現，樣本數為 6(以 Dunnett 多變域測驗方式計算，其中 * P<0.05 與 ** P<0.01)。

第七圖係為本發明之 KMUP-1 對於自發性高血壓鼠(SHR)與非基因疾病型正常血壓鼠(WKY)的抗高血壓的活性。分別以口服的方式將 10mg/kg 與 30mg/kg 的 KMUP-1 注入與八週大的 SHR(S)與 WKY(W)中。S1 為未注入 KMUP-1 的控制組。數值係以平均值±標準差的方式呈現，樣本數為 6(以 Dunnett 多變域測驗方式計算，其中 * P<0.05 與 ** P<0.01)。

第八圖係為本發明之 KMUP-1 對於以 phenylephrine 誘導之實驗鼠肺動脈環收縮的舒張作用。KMUP-1、KMUP-3、Milrinone、Sildenafil、Zaprinast 以及 Urapidil 的注射量皆為 100 μM 。數值係以平均值±標準差的方式呈現，樣本數為 6(以 Dunnett 多變域測驗方式計算，其中 * P<0.05 與 ** P<0.01)。

第九圖係為本發明之 KMUP-1 對於以 U46619 誘導之實驗鼠肺動脈環收縮的舒張作用。KMUP-1、KMUP-3、Milrinone、Sildenafil、Zaprinast 以及 Urapidil 的注射量皆為 100 μM 。數值係以平均值±標準差的方式呈現，樣本數為 6(以 Dunnett 多變域測驗方式計算，其中 * P<0.05 與 ** P<0.01)。

第十圖係為本發明之 KMUP-1 對於以 phenylephrine 誘導之實驗鼠肺動脈環收縮的舒張作用。PMA、ODQ、L-NAME 以及 SQ22536 皆在 KMUP-1(100 μM)施用前先行注射。數值係以平均值±標準差的方式呈現，樣本數為 6(以 Dunnett 多變域測驗方式計算，其中 * P<0.05 與 ** P<0.01)。

第十一圖係為本發明之 KMUP-1 對於以 U46619 誘導後之實驗鼠肺動脈環中 ROCK 與 eNOS 表現量的影響。分離後的血管係在不同濃度(0.1,1.0,10 μM)的 KMUP-1 中培養 60 分鐘，接著再加入 U46619(0.5 μM)培養 60 分鐘。數值係以平均值±標準差的方式呈現，樣本數為 6(以 Dunnett 多變域測驗方式計算，其中 * P<0.05 與 ** P<0.01)。

第十二圖係為本發明之 KMUP-1 對於以 U46619 誘導後之實驗鼠肺動脈環中 eNOS、sGC α 與 sGC β 表現量的影響。分離後的血管係在不同濃度(0.1,1.0,10 μM)的 KMUP-1 中培養 60 分鐘，接著再加入 U46619(0.5 μM)培養 60 分鐘。數值係以平均值±標準差的方式呈現，樣本數為 6(以 Dunnett 多變域測驗方式計算，其中 * P<0.05 與 ** P<0.01)。

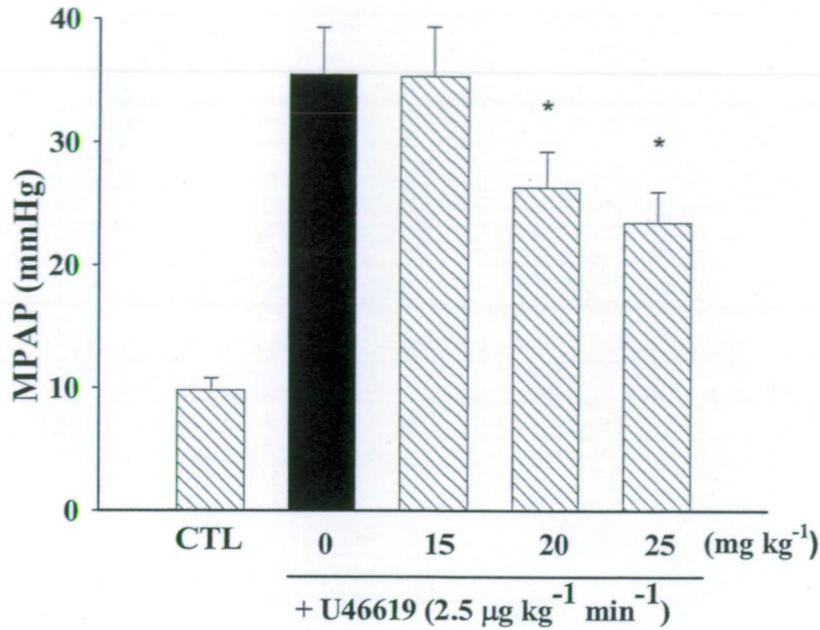
第十三圖(A)與(B)係為在以 U46619 誘導後，有無 cGMP 抑制劑(RP-8p-CPT-cGMP)的存在下，本發明之 KMUP-1 對於實驗鼠肺動脈環中 ROCK 與 PKG 表現量的影響。分離後的血管係分別以 KMUP-1(10 μM)與 Y27632 培養 60 分鐘，接著再加入 RP-8p-CPT-cGMP 培養 60 分鐘。數值係以平均值±標準差的方式呈現，樣本數為 6(以 Dunnett 多變域測驗方式計算，其中 * P<0.05 與 ** P<0.01)。

第十四圖係為本發明之 KMUP-1 對於以 U46619 誘導後之實驗鼠肺動脈環中 PKC α 轉位作用的影響。分離後的血管先以 KMUP-1(100 μM)培養 60 分鐘，接著再加入 U46619(0.5 μM)培

(4)

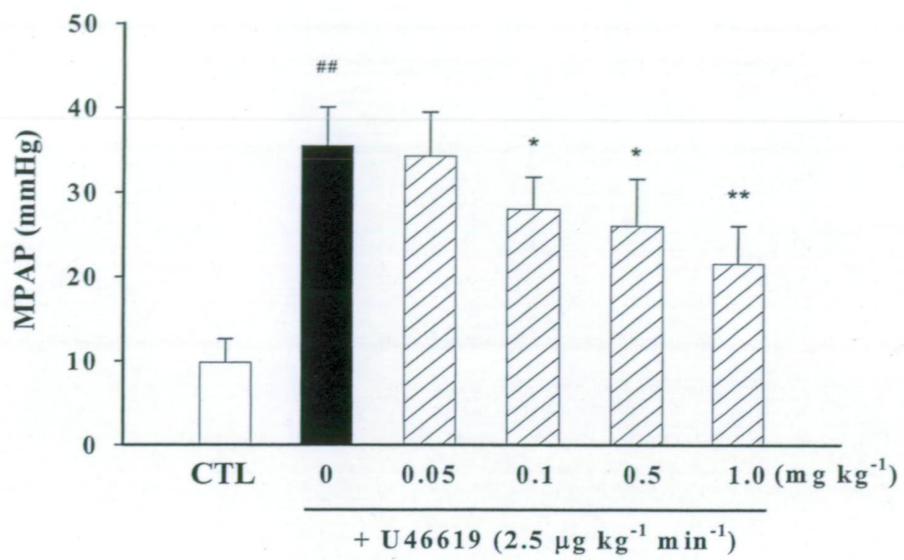
養 60 分鐘。數值係以平均值±標準差的方式呈現，樣本數為 6(以 Dunnett 多變域測驗方式計算，其中 * P<0.05 與 ** P<0.01)。

第十五圖(A)與(B)係為本發明之 KMUP-1 以不同濃度處理後，有無 U46619 的存在下對於 PKC α 在細胞質與膜上表現量的變化。數值係以平均值±標準差的方式呈現，樣本數為 6(以 Dunnett 多變域測驗方式計算，其中 * P<0.05 與 ** P<0.01)。



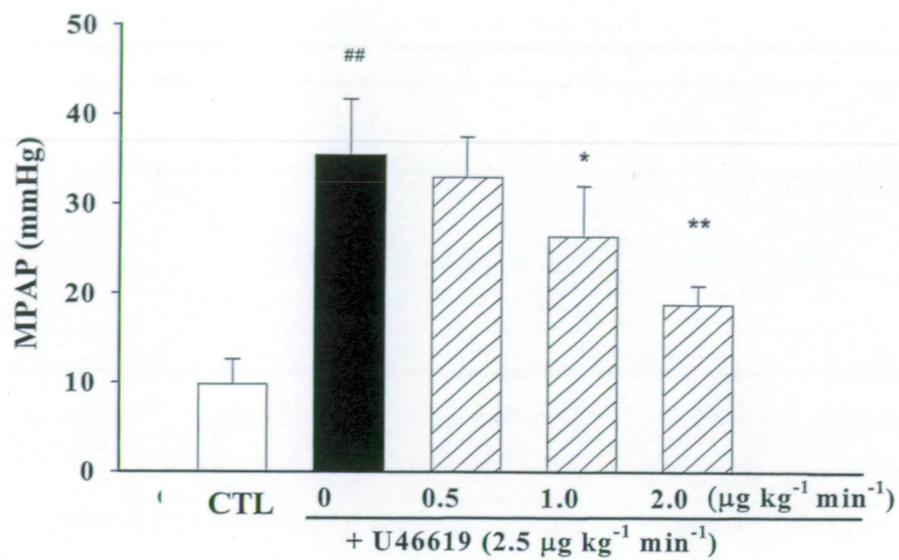
第一圖

(5)



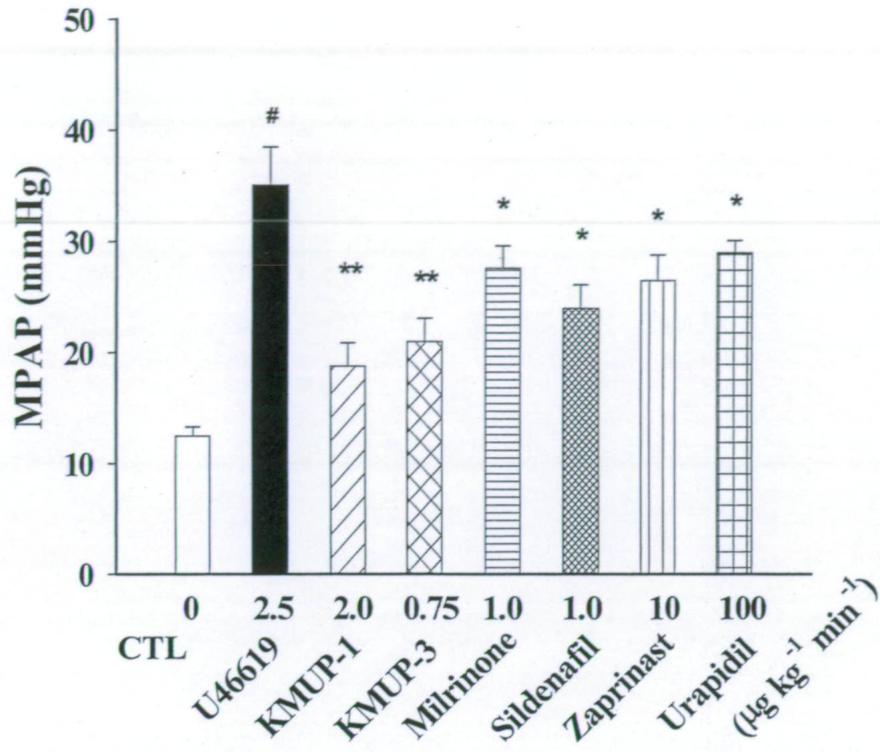
第二圖

(6)



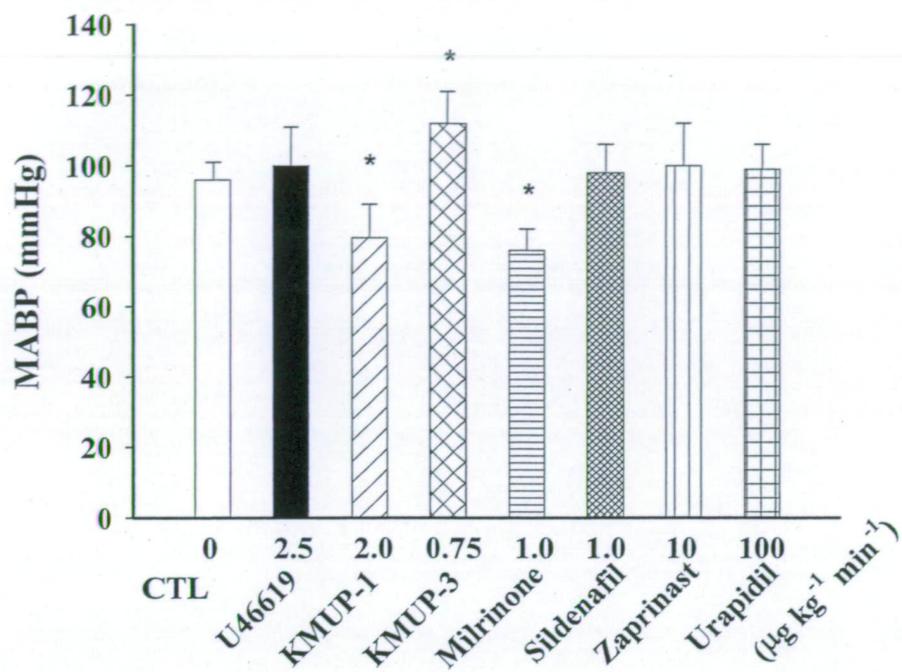
第三圖

(7)



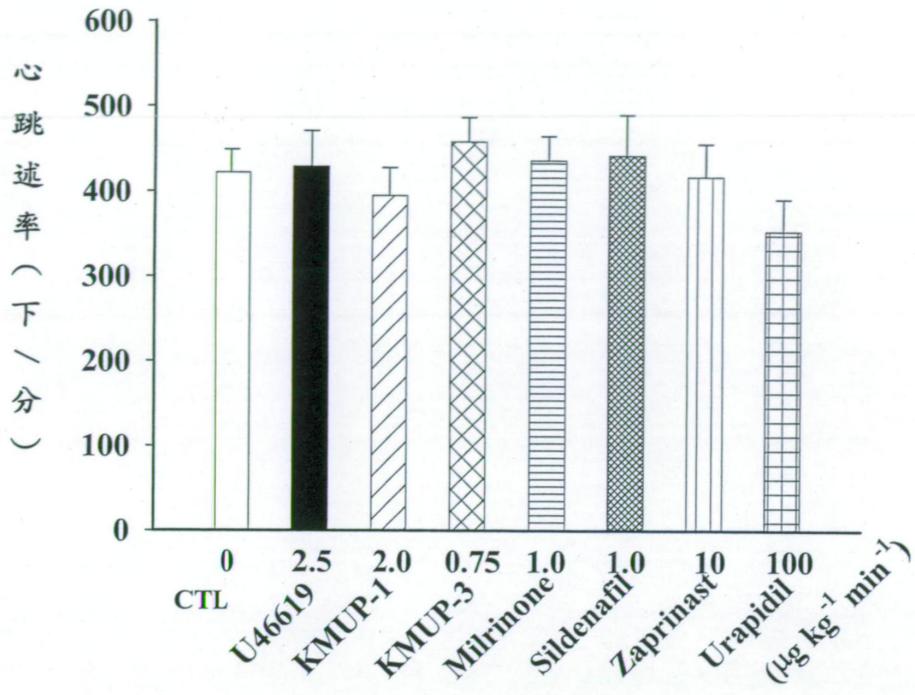
第四圖

(8)

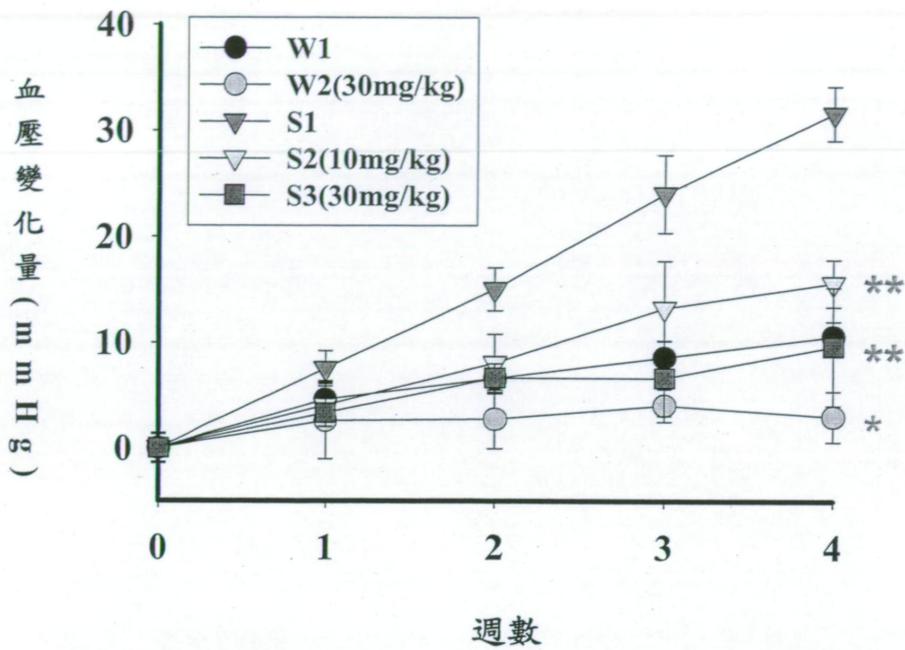


第五圖

(9)

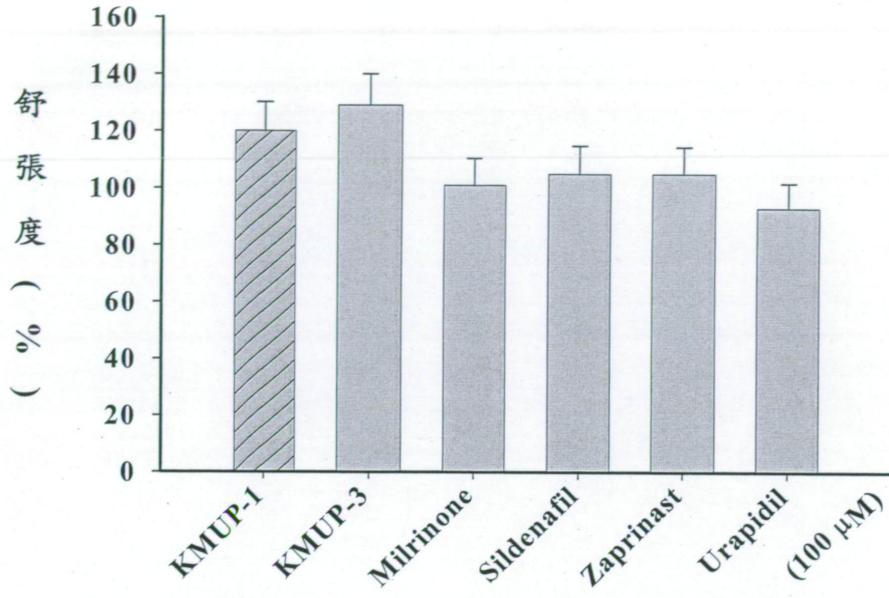


第六圖

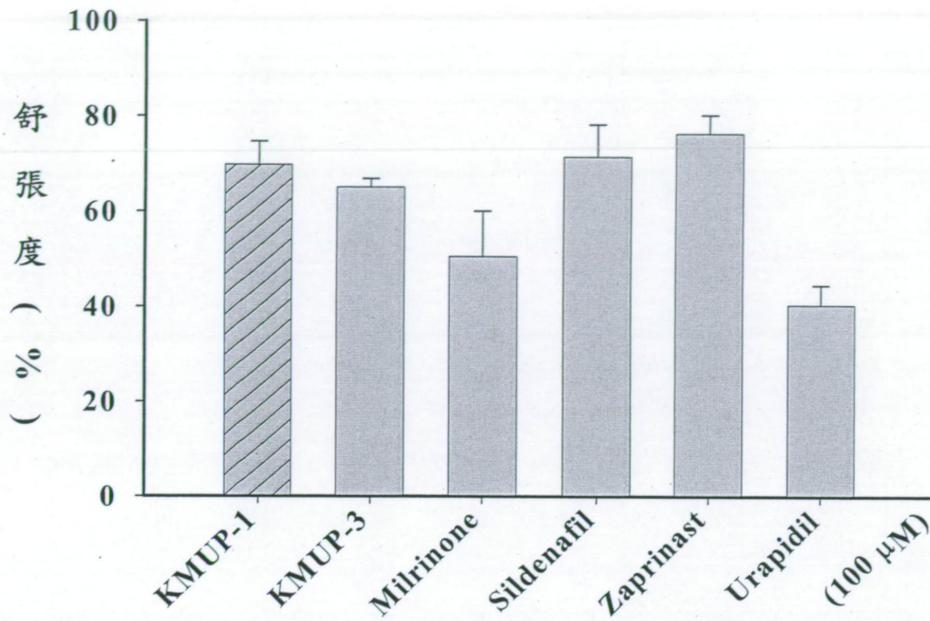


第七圖

(10)

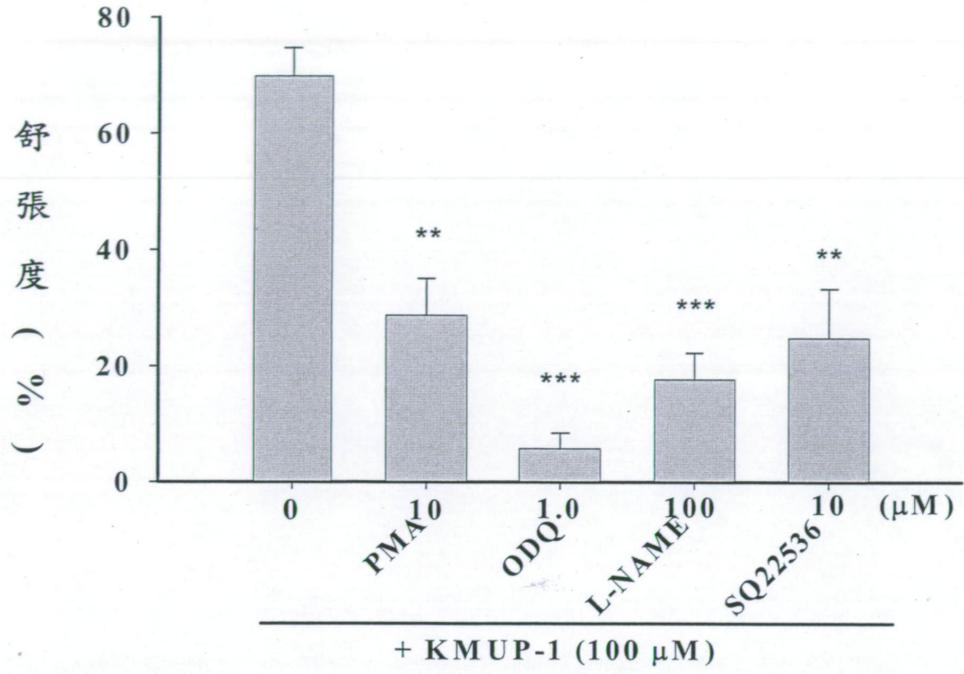


第八圖

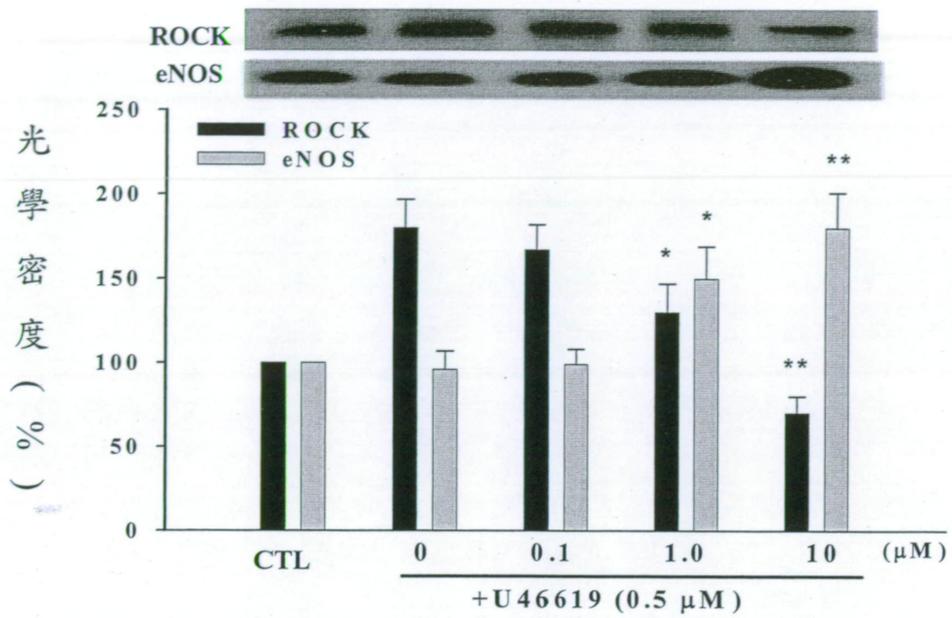


第九圖

(11)

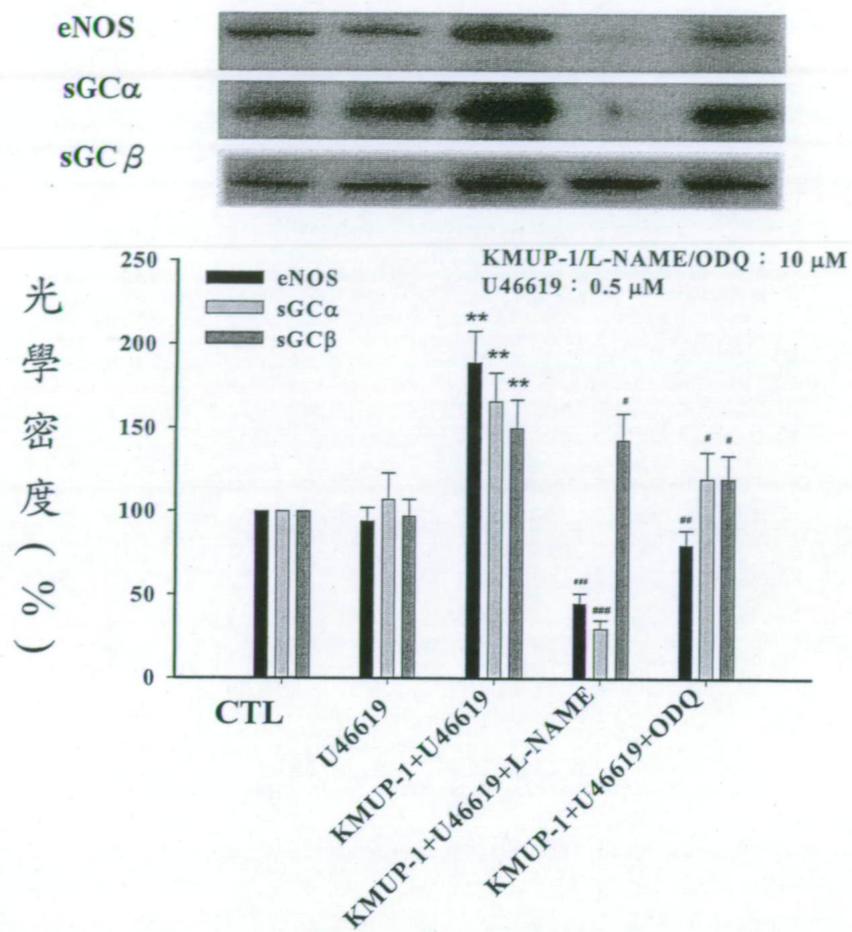


第十圖



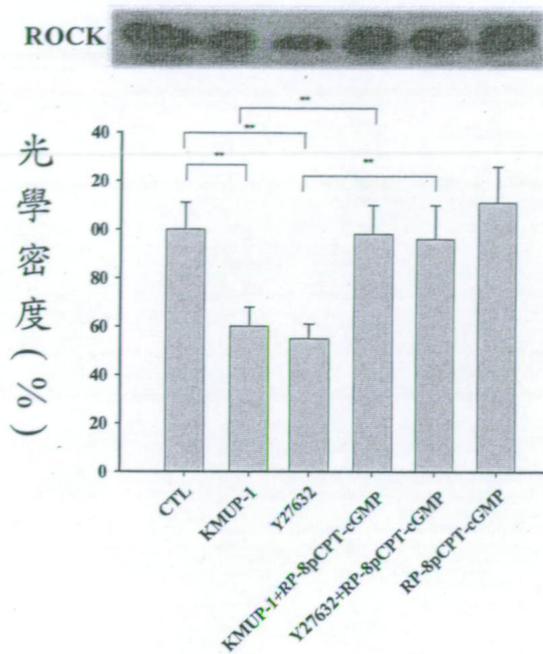
第十一圖

(12)



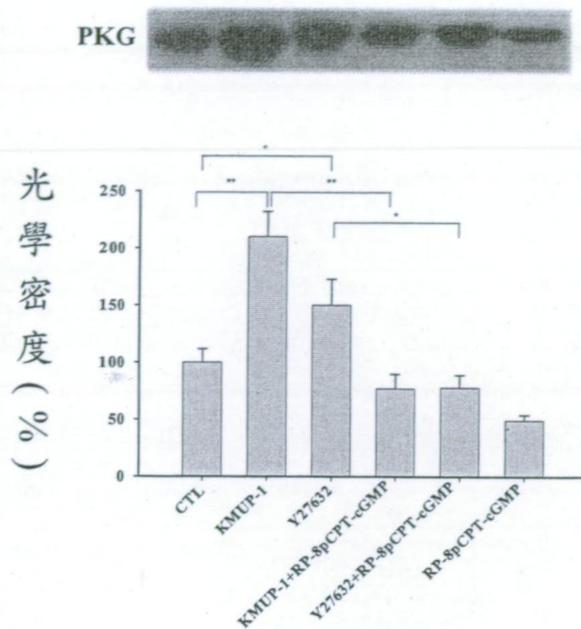
第十二圖

(A)



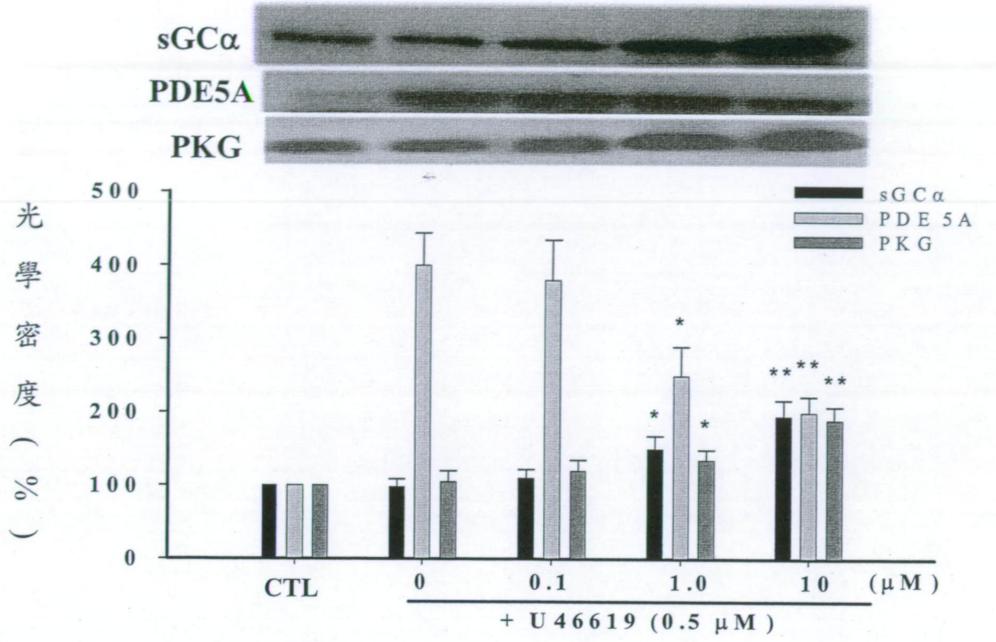
第十三圖(A)

(B)

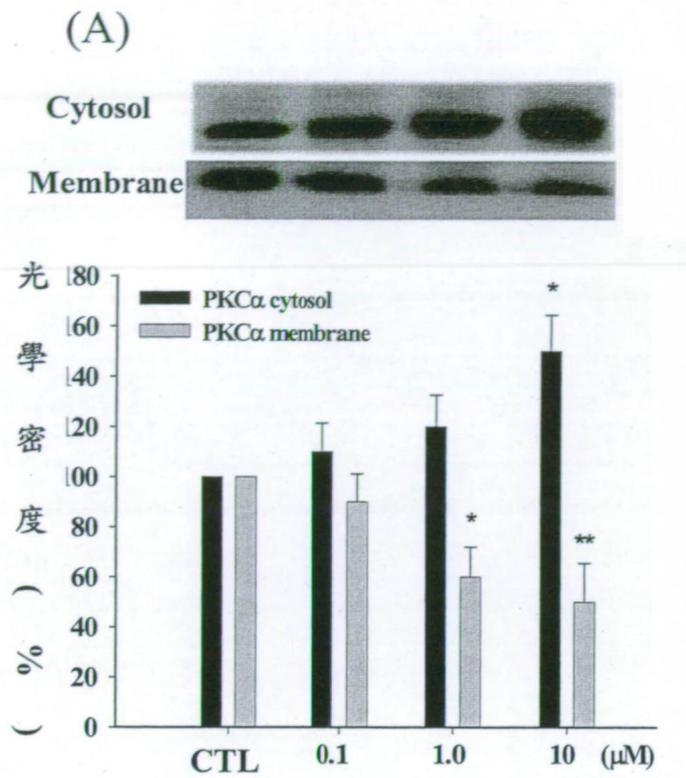


第十三圖(B)

(14)



第十四圖



第十五圖(A)

