

【11】證書號數：I368513

【45】公告日：中華民國 101 (2012) 年 07 月 21 日

【51】Int. Cl. : A61K31/522 (2006.01) C07D473/08 (2006.01)
A61P43/00 (2006.01)

發明

全 35 頁

【54】名稱：氯苯基 嗪鹽類衍生物 PULMODIL、PULMODIL-1 之合成方法及其抑制肺動脈內膜失能、中膜增厚及血管阻塞與酪激酶有關
SYNTHESIS OF PULMODIL AND PULMODIL-1, TWO
CHLOROPHENYLPIPERAZINE SALT DERIVATIVES, AND
RHOKINASE-DEPENDENT INHIBITION ACTIVITY ON PULMONARY
ARTERY ENDOTHELIUM DYSFUNCTION, MEDIAL WALL THICKNESS
AND VASCULAR OBSTRUCTION THEREOF

【21】申請案號：098114474

【22】申請日：中華民國 98 (2009) 年 04 月 30 日

【11】公開編號：201038275

【43】公開日期：中華民國 99 (2010) 年 11 月 01 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：

TW 200848044A

TW 201038273A1

US 6979687B1

審查人員：蔡明秀

[57]申請專利範圍

1. 一種抗慢性肺動脈壓之醫藥組合物，其包含：有效量之 7-〔2-〔4-(2-氯苯) 嗪基〕乙基〕-1,3-二甲基黃嘌呤鹽酸鹽。
2. 一種抗慢性肺動脈壓之醫藥組合物，其包含：有效量之 7-〔2-〔4-(2-氯苯) 嗪基〕乙基〕-1,3-二甲基黃嘌呤檸檬酸鹽。
3. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之醫藥組合物，可適用靜脈注射、口服給藥、舌下給藥。
4. 一種減少肺動脈內膜失能、中膜增厚、血管阻塞及心血管疾病之醫藥組合物，其包含：有效量之 7-〔2-〔4-(2-氯苯) 嗪基〕乙基〕-1,3-二甲基黃嘌呤鹽酸鹽。
5. 一種減少肺動脈內膜失能、中膜增厚、血管阻塞及心血管疾病之醫藥組合物，其包含：有效量之 7-〔2-〔4-(2-氯苯) 嗪基〕乙基〕-1,3-二甲基黃嘌呤檸檬酸鹽。
6. 如申請專利範圍第 4 項或第 5 項之醫藥組合物，可適用靜脈注射、口服給藥、舌下給藥。

圖式簡單說明

第一圖(A)(B)為本發明化合物之結構。

第二圖(A)(B)係為 5 ng/ml(A)及 200 ng/ml(B)的 Pulmodil 利用 HPLC 與標準樣品比較之結果。其中上圖為 Pulmodil，下圖為標準品。

第三圖係為螢光顯微鏡觀察氣管平滑肌細胞之結果。

(2)

第四圖(A)至第四圖(C)係為不同濃度之 Pulmodil、Pulmafi-1 以及其主要結構化合物 (0.001-100 μ M)，對於大鼠氣管平滑肌細胞存活率的影響。

第五圖(A)至第五圖(E)為不同濃度之藥物對於平均肺動脈壓(第五圖 A 至 D)及系統性平均動脈壓(第五圖 E)的影響，其中不同劑量之主要結構化合物、Pulmodil、sildenafil、zaprinast 以及 urapidil 係以連續靜脈注射之方式持續靜脈注射 20 分鐘後，接著以每分鐘每公斤 2.5 μ g 之劑量從靜脈注射 U46619 持續 30 分鐘。

第六圖(A)至第六圖(C)係為本發明 Pulmodil(100 μ M)對於以 phenylephrine(A)以及 U46619 (B)誘導後的大鼠肺動脈環收縮性的舒張作用，第六圖(C)顯示 Pulmodil 的舒張作用受其他藥物影響之情形。

第七圖(A)(B)係為 Pulmodil(A)及酪激酶抑制劑 Y27632(B)對於肺動脈平滑肌細胞中鉀離子通道之開啟能力之比較。

第八圖(A)至第八圖(C)係為以血管收縮素 II(ANGII)(第八圖 A)、肌質網鈣離子泵抑制劑 Cyclopiazonic(CPA) (第八圖 B)以及抗血清素 5-HT(第八圖 C)誘發鈣離子移動後，Pulmodil 及 Y27632 對於鈣離子移動性的影響。

第九圖係為 Pulmodil 對於 5-HT 導致平滑肌收縮之抑制效果。

第十圖係為 Pulmodil(100 μ M)對於以 U46619(0.5 μ M)預處理後，eNOS、sGC、PKG、PDE5A 以及 ROCKII 蛋白質表現量之影響。

第十一圖(A)至第十一圖(D)係顯示在市售 NOS 抑制藥物 L-NAME、sGC 抑制劑 ODQ 以及 PKG 抑制劑 Rp-8-CPT-cGMPS 的作用下，Pulmodil 在 U46619 存在(B)或不存在(A)時，對於 eNOS、sGC α 及 sGC β 蛋白質表現量之影響；第十一圖(C)(D)顯示在 Y27632 存在下，Pulmodil 對於 ROCK(C)與 PKG(D)蛋白質表現量之影響。

第十二圖係為 Pulmodil 對於腹腔注射 MCT(60 mg/kg)21 天後，eNOS、sGC、血清素轉運子 5-HTT 以及 ROCKII 蛋白質表現量之影響。

第十三圖(A)(B)係為組織染色圖，顯示以 MCT 誘發大鼠產生肺動脈病變之後，Pulmodil 對於肺動脈(A)及心肌組織(B)型態之影響。

第十四圖(A)至第十四圖(D)顯示缺氧模式下不同組別之大鼠的肺動脈組織切片圖，其中圖(A)為正常狀態的對照組：圖(B)為缺氧狀態的組別：圖(C)為缺氧狀態下每天每公斤口服 5mg Pulmodil 的組別以及圖(D)為缺氧狀態下每天每公斤口服 5mg Sildenafil 的組別。

第十五圖顯示 Pulmodil 與 Sildenafil 抑制缺氧造成的肺動脈壁增厚之情形。

第十六圖(A)(B)顯示缺氧模式下不同組別之大鼠的肺臟組織切片中，eNOS(第十六圖 A)與 VEGF(第十六圖 B)在肺動脈的分佈情形。

第十七圖(A)至(D)顯示缺氧模式下不同組別之大鼠的心臟組織切片圖，其中圖(A)為正常狀態的對照組：圖(B)為缺氧狀態的組別：圖(C)為缺氧狀態下每天每公斤口服 5mg Pulmodil 的組別以及圖(D)為缺氧狀態下每天每公斤口服 5mg Sildenafil 的組別，LV 代表左心室，RV 代表右心室。

第十八圖顯示缺氧模式下不同組別之大鼠右心室/左心室+中隔之比例(RV/LV+S)。

第十九圖(A)至(F)為 Pulmodil 與 Sildenafil 對於 eNOS、sGC、PKG、PDE5A、ROCKII 及 VEGF 等蛋白質在缺氧模式下表現之影響；第十九圖(G)為短期缺氧的 24 小時模式中，Pulmodil 與 Sildenafil 對於 eNOS 與 ROCKII 蛋白質表現之影響。

第二十圖為舌下治療動物模式中各組的平均肺動脈壓測量結果。

(3)

第二十一圖(A)至(D)為舌下治療模式中不同組別大鼠的末端肺動脈切片圖，其中圖(A)為對照組：圖(B)為以 MCT 誘導的組別：圖(C)為 MCT 誘導後每天每公斤以舌下途徑投予 2.5mg Pulmodil 的組別以及圖(D)為 MCT 誘導後每天每公斤以舌下途徑投予 2.5mg Sildenafil 的組別。

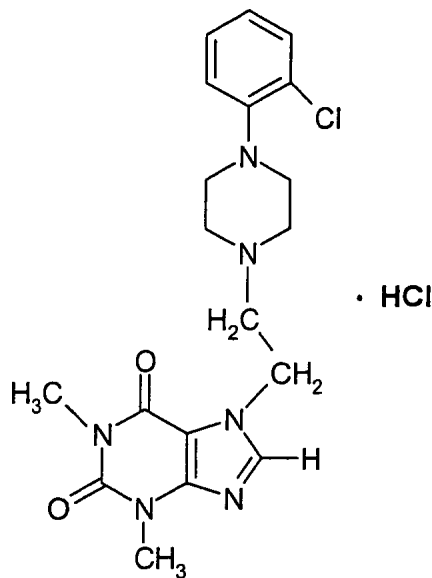
第二十二圖(A)至(E)為 Pulmodil 對於肺臟的組織切片中 eNOS 蛋白質分佈情形的影響。其中圖(A)為對照組：圖(B)為以 MCT 誘導的組別：圖(C)為負向對照組；圖(D)為 MCT 誘導後每天每公斤以舌下途徑投予 2.5mg Pulmodil 的組別以及圖(E)為 MCT 誘導後每天每公斤以舌下途徑投予 2.5mg Sildenafil 的組別。

第二十三圖(A)至(B)為舌下治療模式中不同組別之大鼠的右心比例。其中圖(A)以右心室/左心室+中隔之重量比例(RV/LV+S)來顯示右心之比例，圖(B)是以自右心室/左心室+中隔之區域比例來顯示右心之比例。

第二十四圖(A)至(D)為 Pulmodil 與 Sildenafil 對於 eNOS(圖 A)、sGC(圖 B)、PKG(圖 C)及 ROCKII(圖 D)等蛋白質在舌下治療模式中表現之影響。

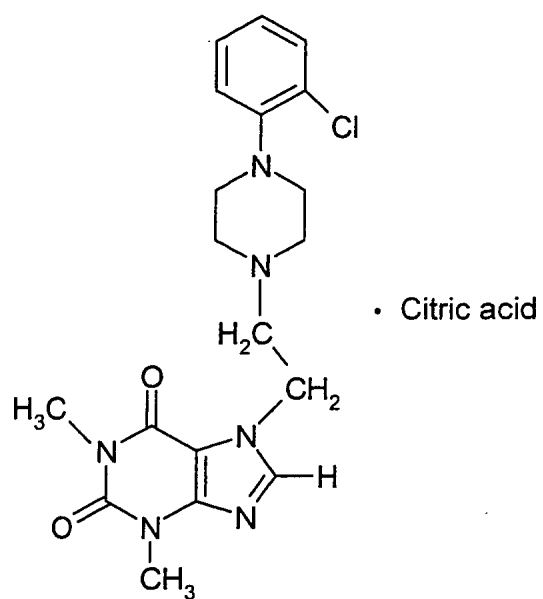
第二十五圖(A)及(B)為 Pulmodil 對於 ET-1 蛋白質表現(圖 A)及血漿中濃度(圖 B)的影響。

第二十六圖(A)及(B)為 Pulmodil 在血漿中的濃度變化曲線圖。其中圖(A)為一小時內的濃度變化，圖(B)為 24 小時內的濃度變化。



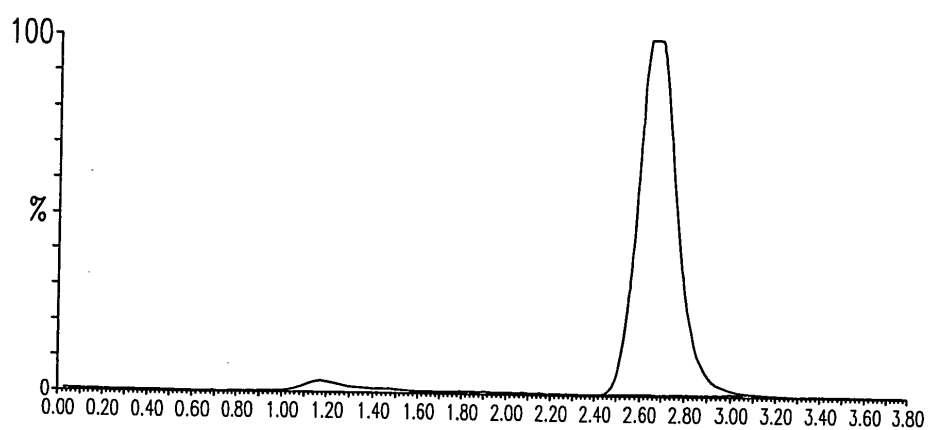
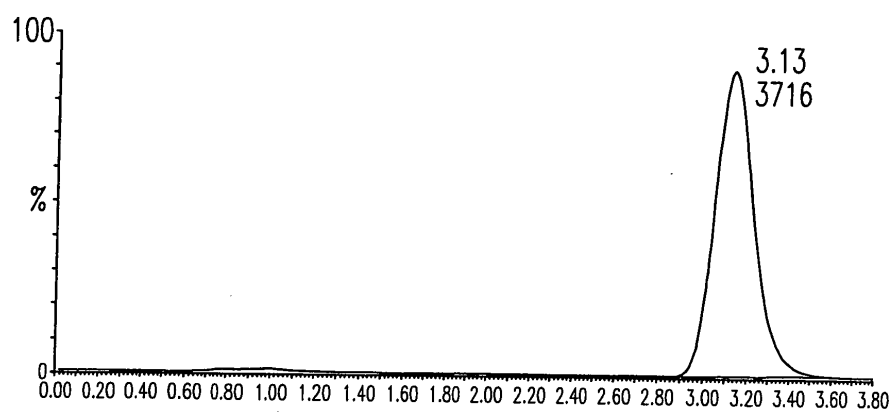
第一圖 (A)

(4)



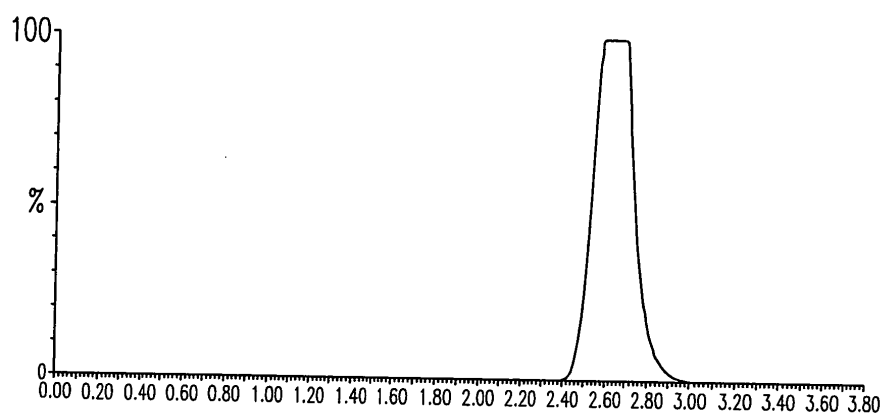
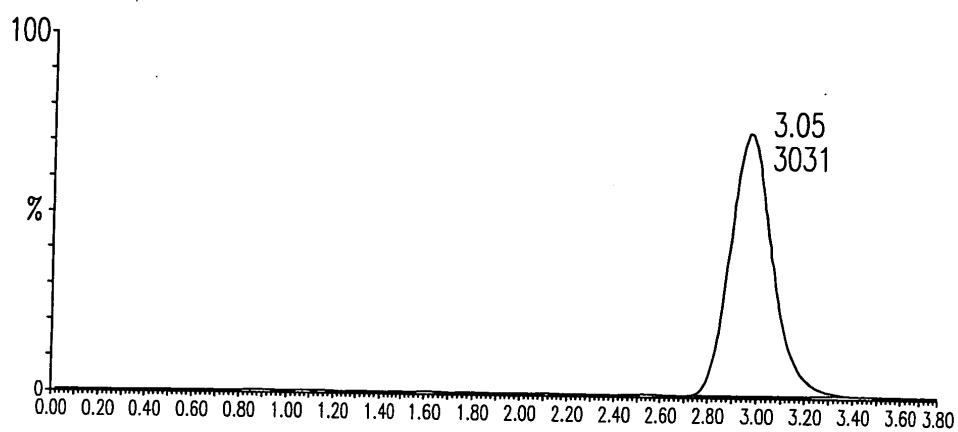
第一圖 (B)

(5)



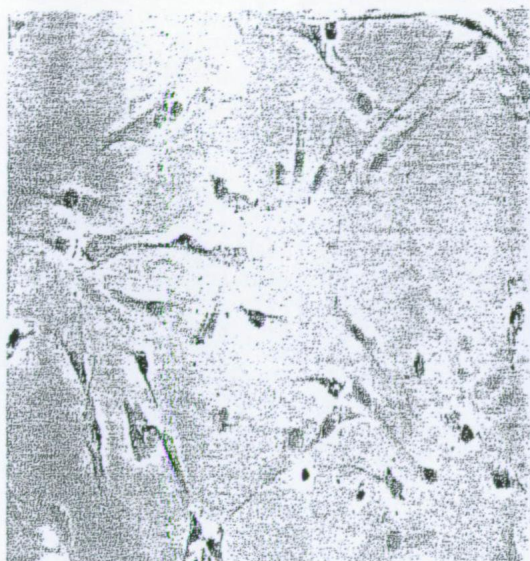
第二圖(A)

(6)



第二圖(B)

(7)

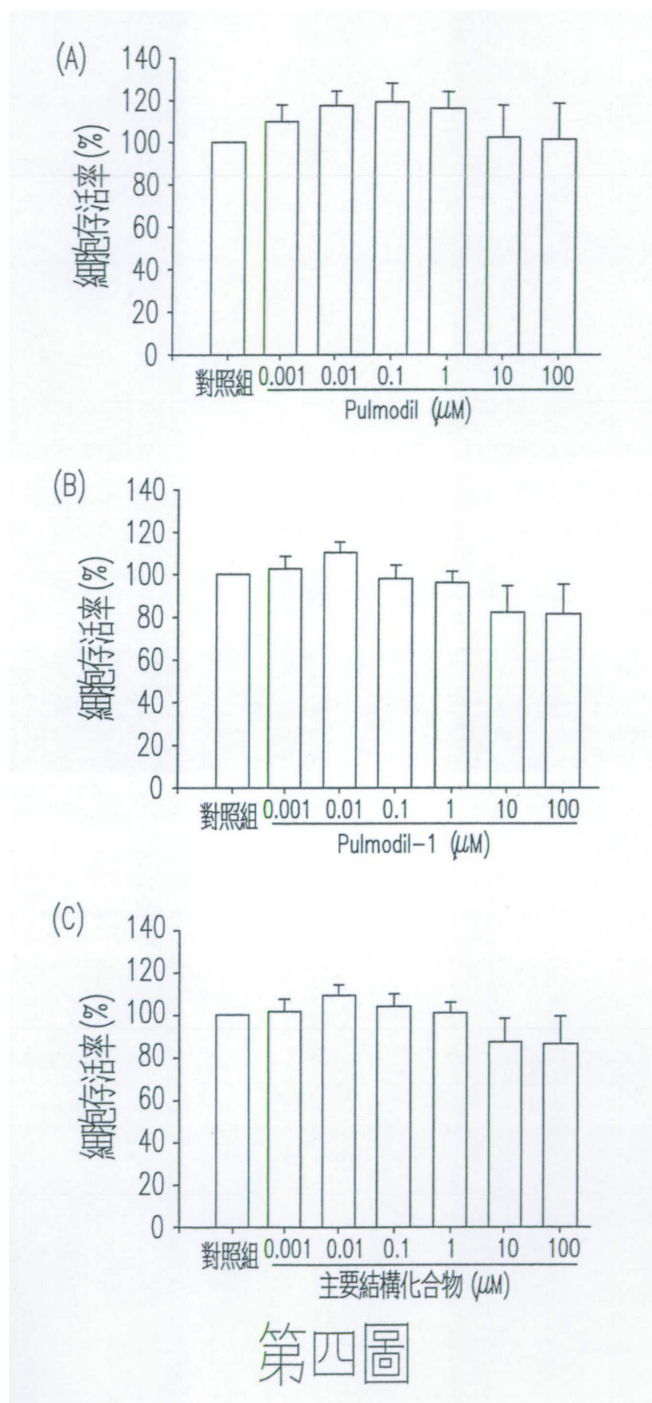


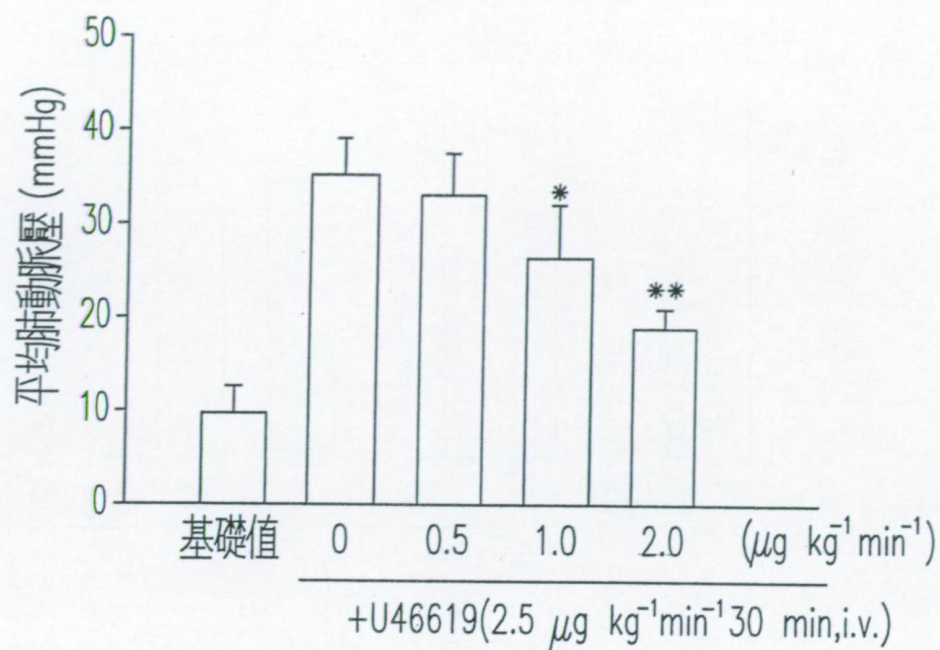
第三圖(A)



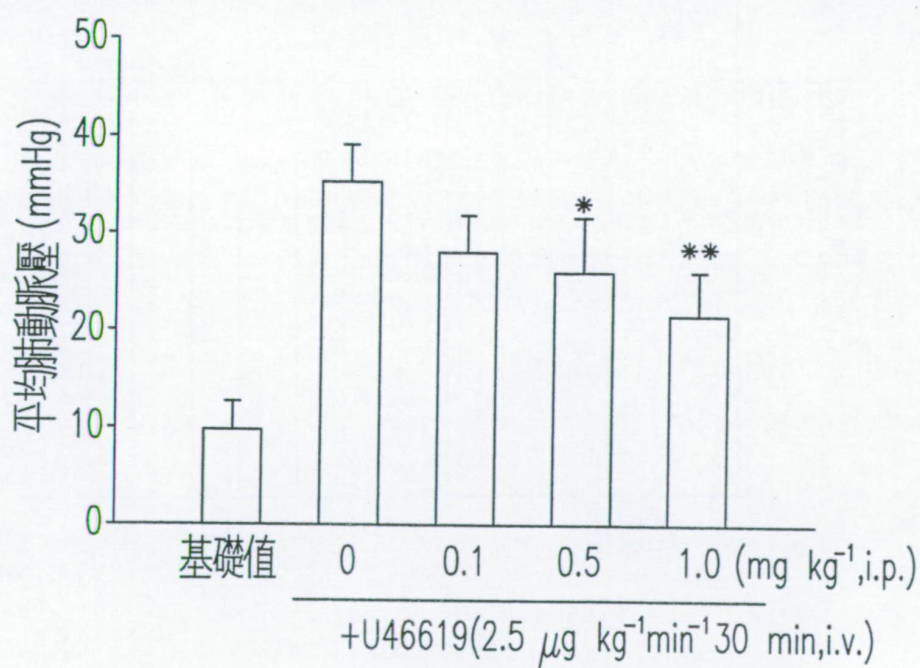
第三圖(B)

(8)

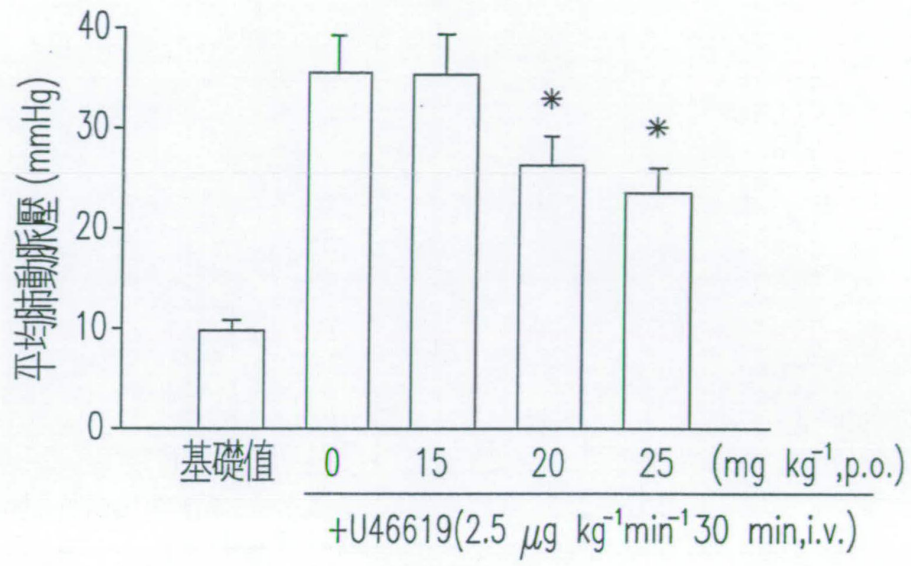




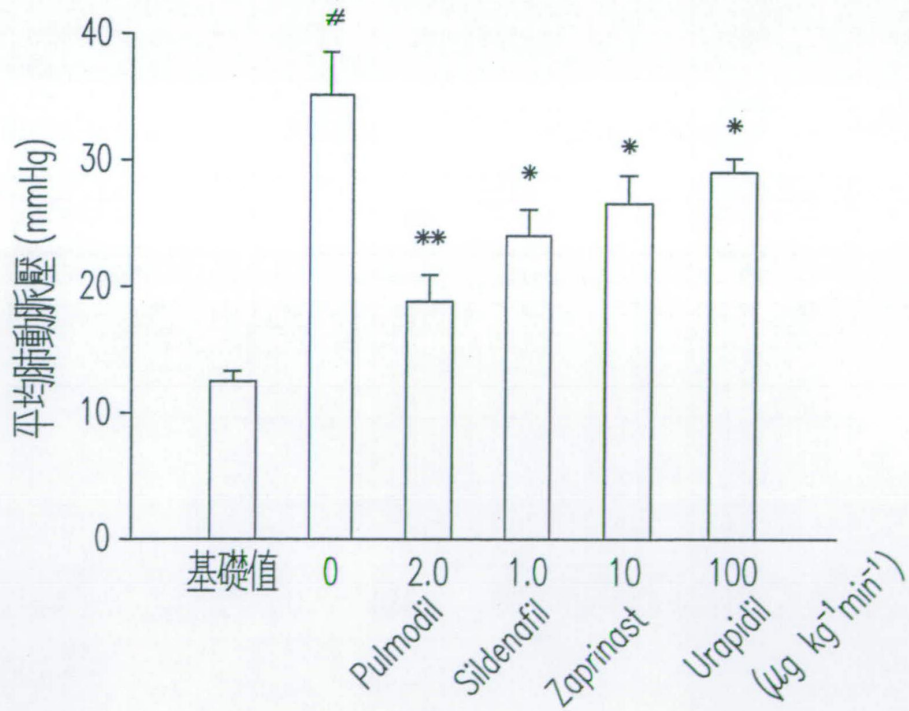
第五圖(A)



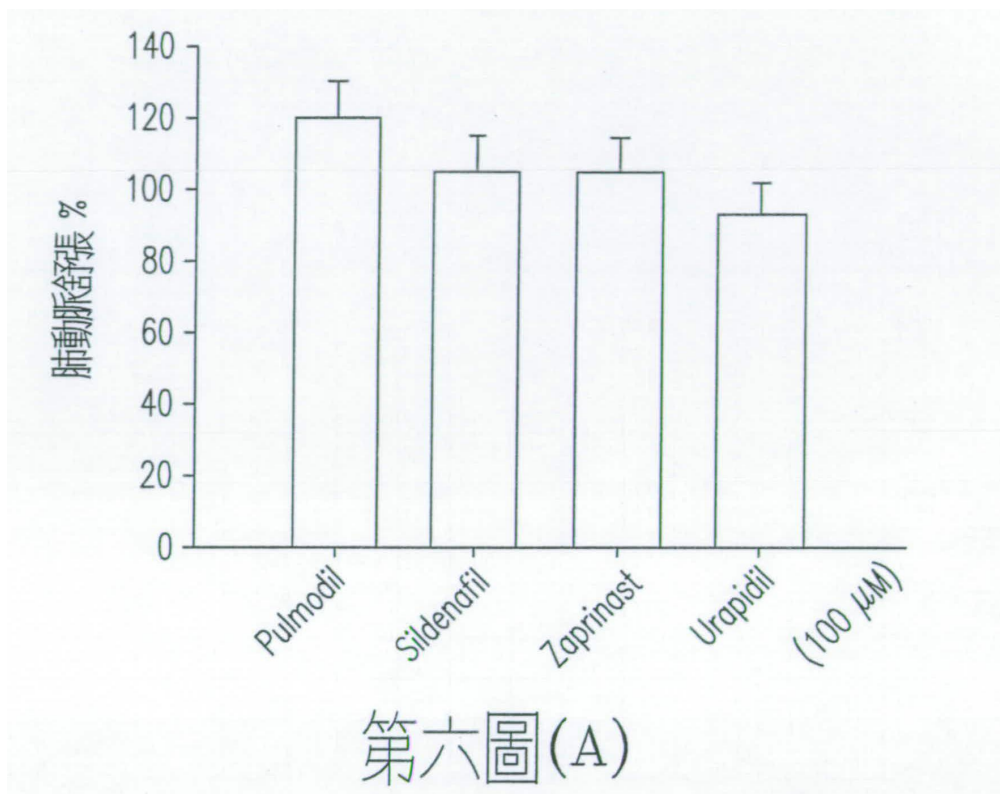
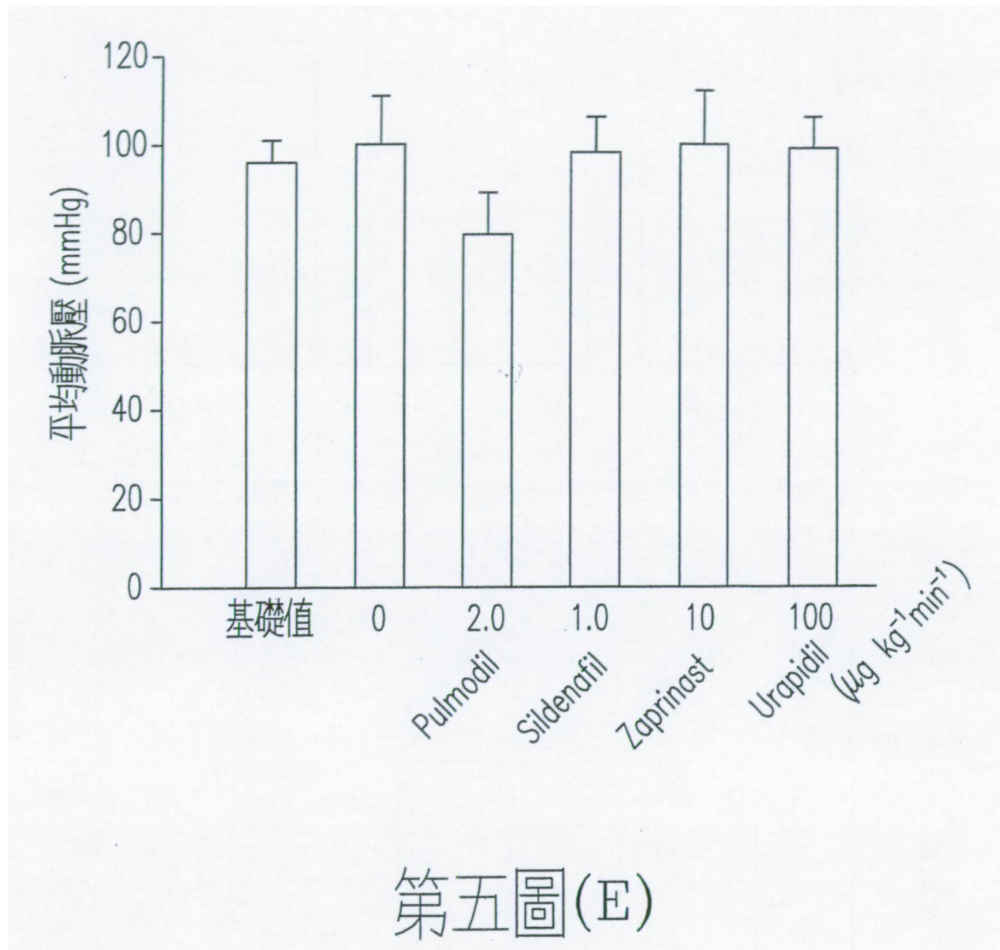
第五圖(B)

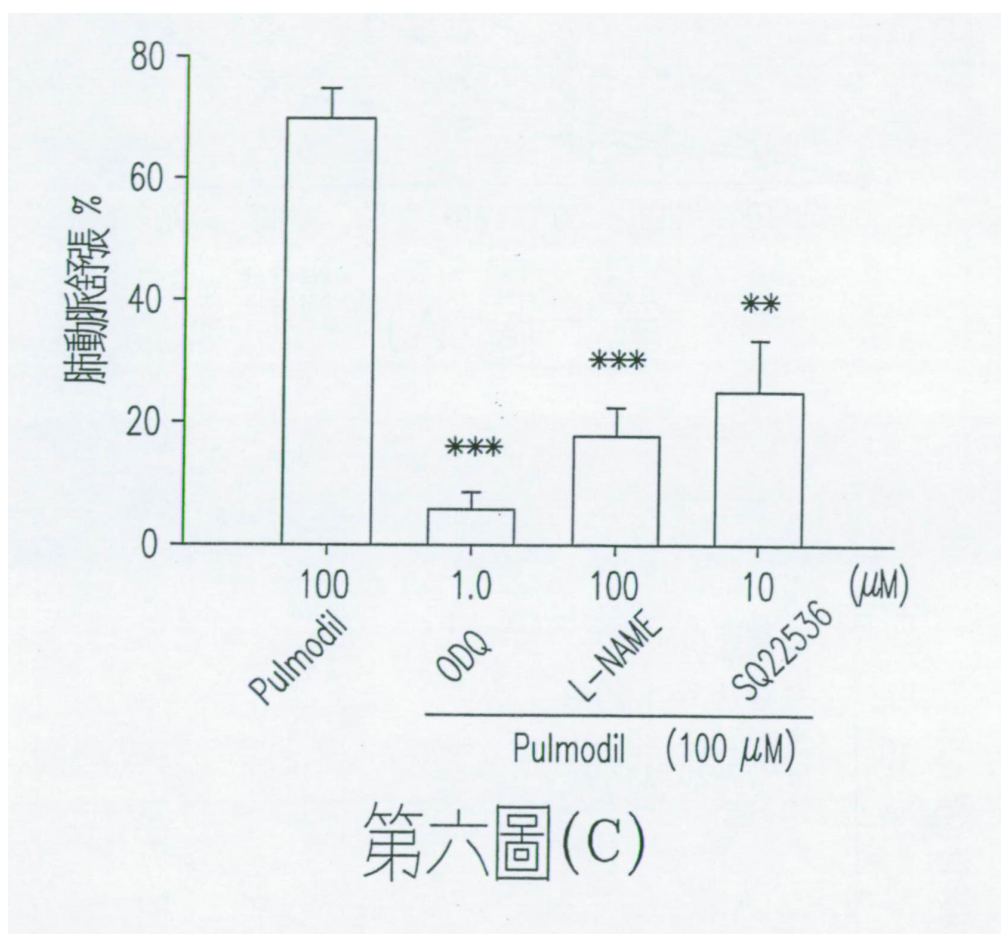
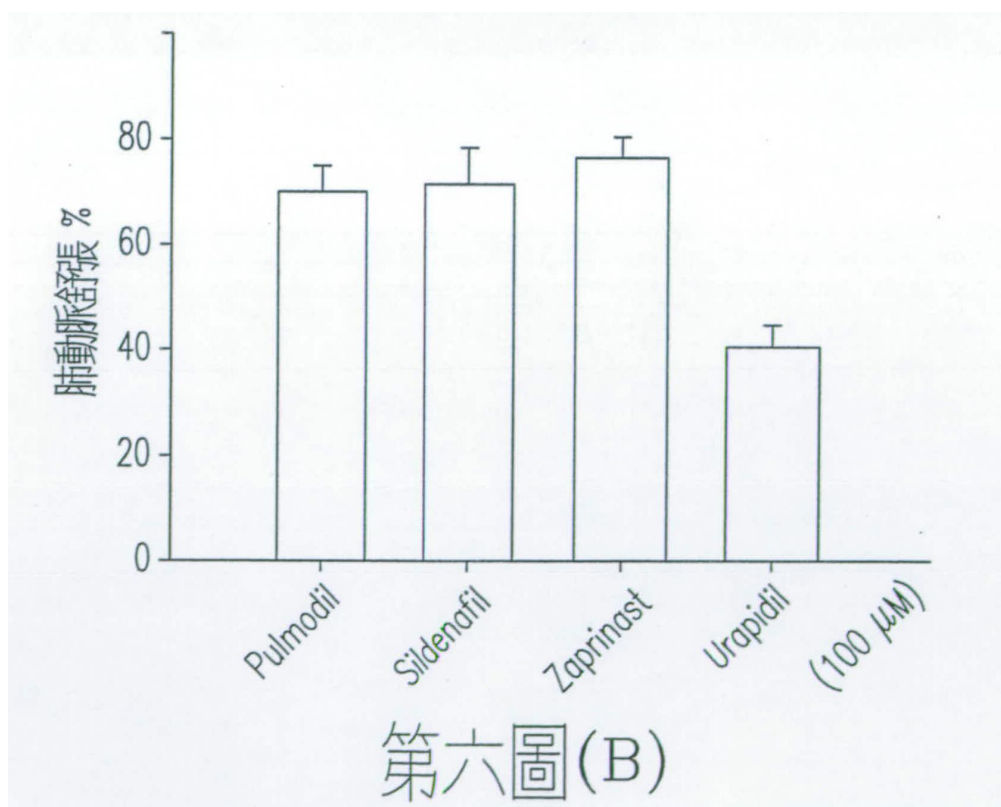


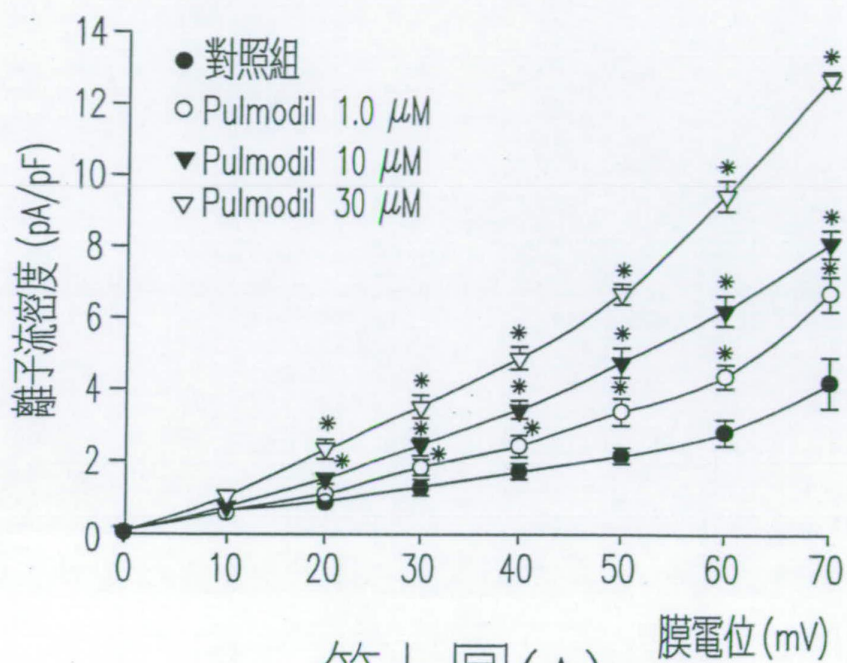
第五圖(C)



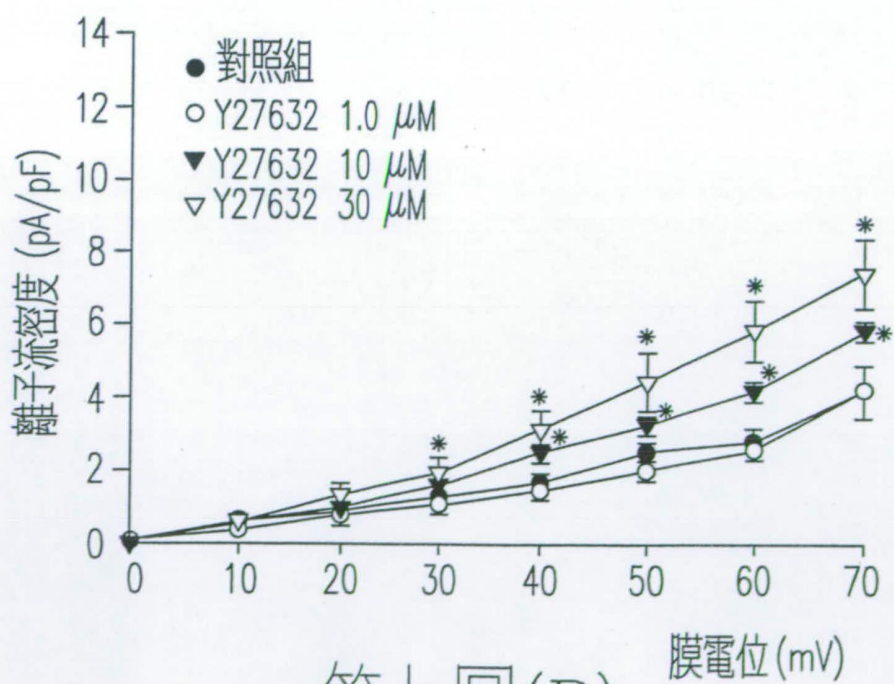
第五圖(D)



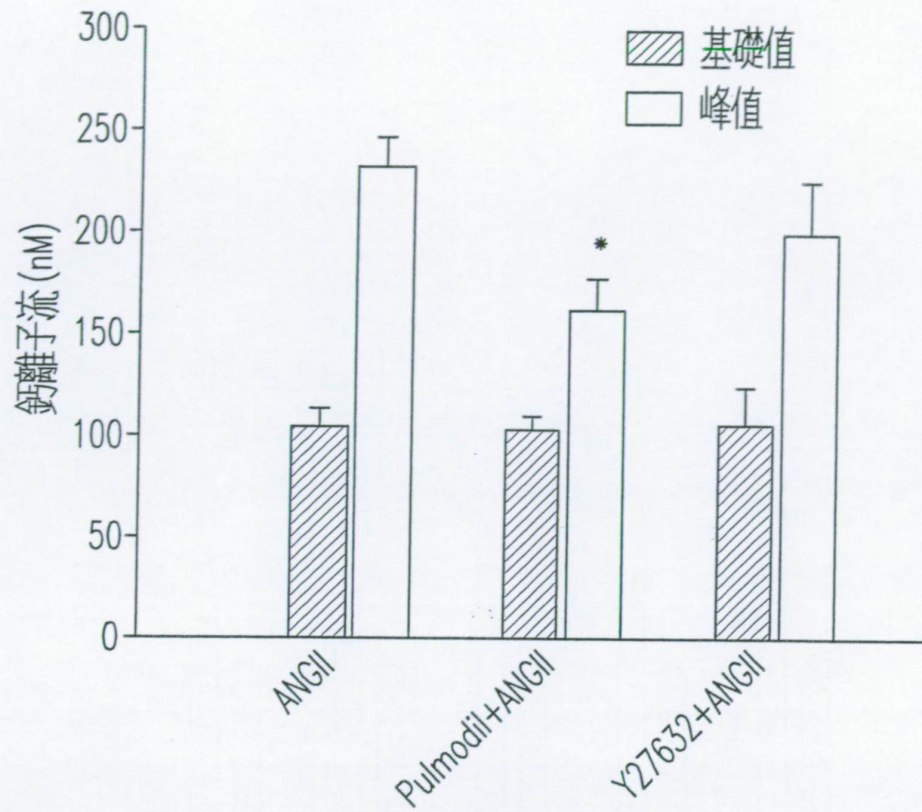




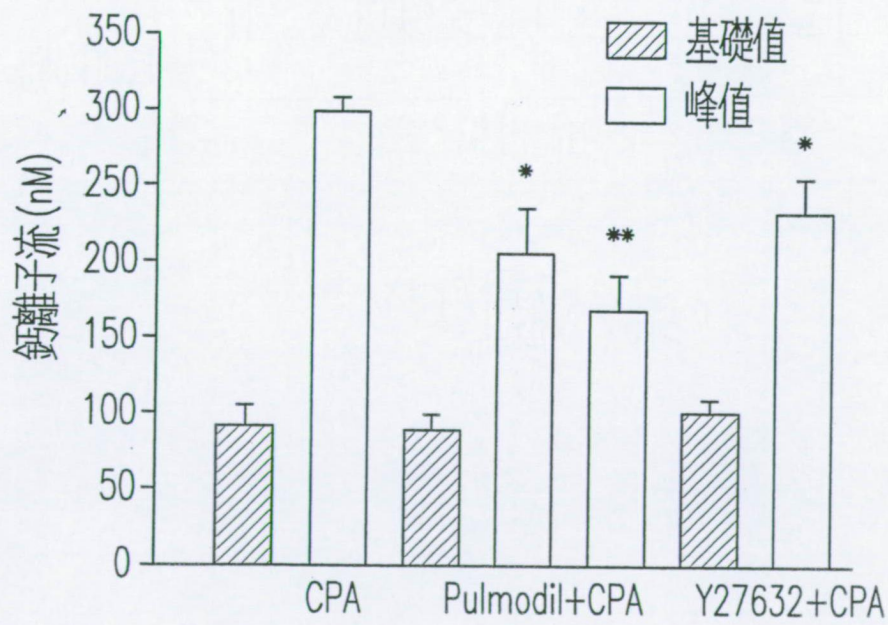
第七圖(A)



第七圖(B)

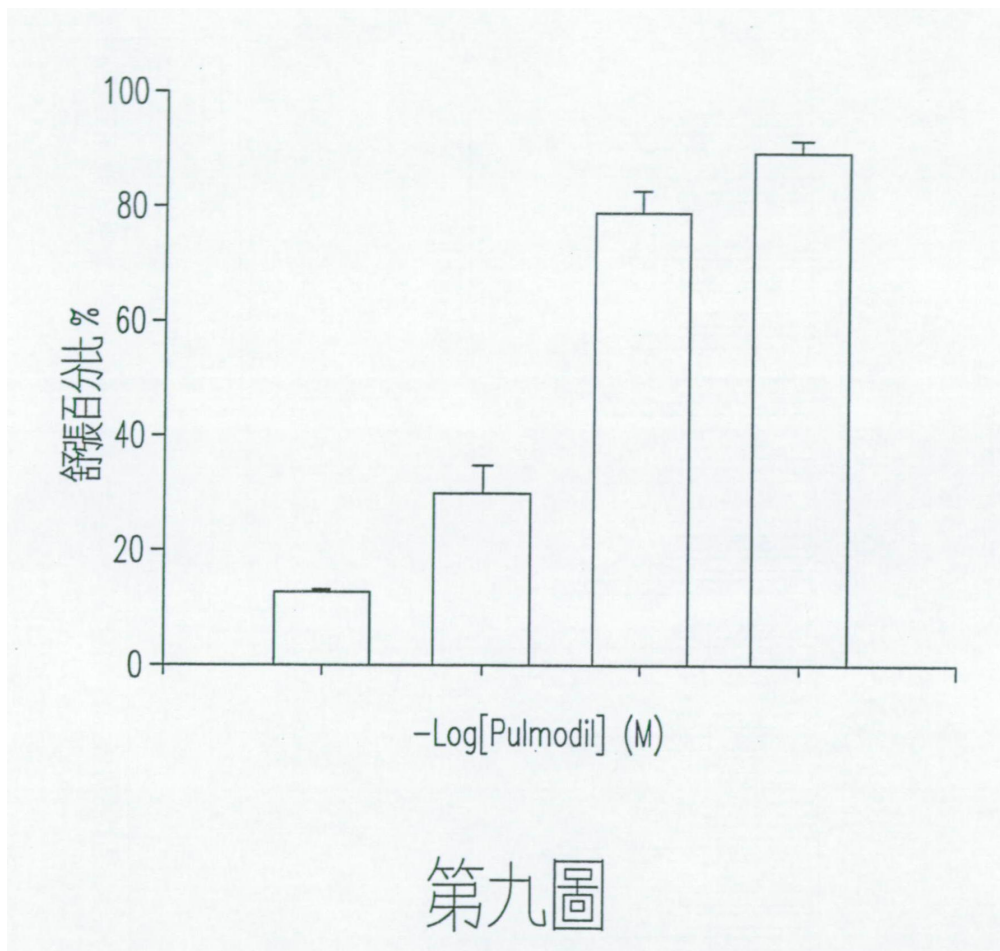
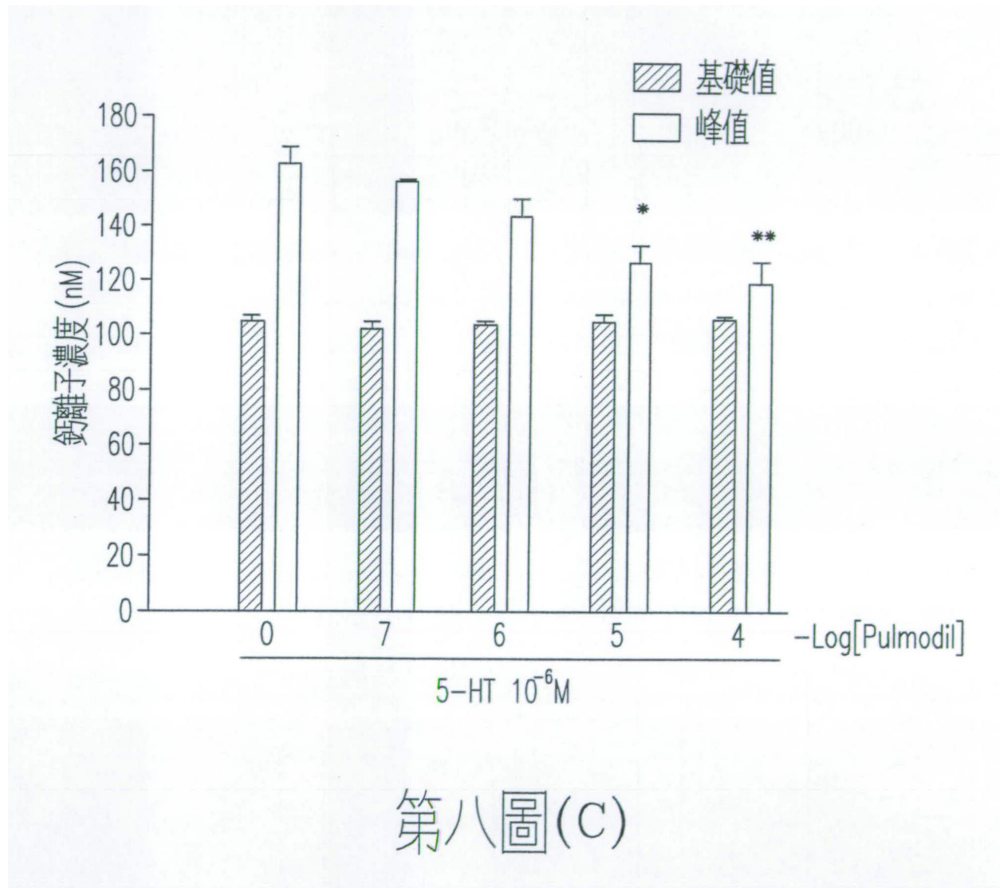


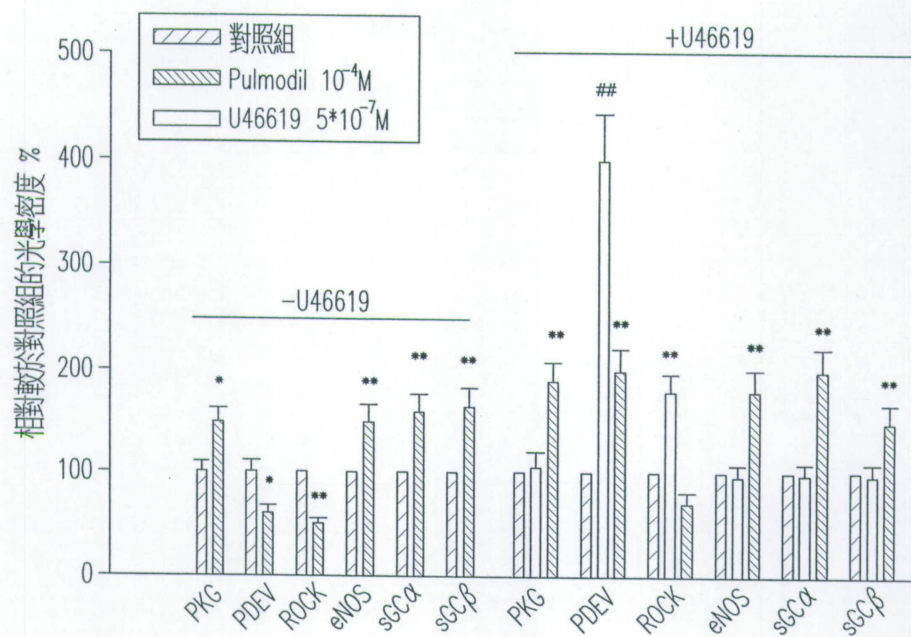
第八圖(A)



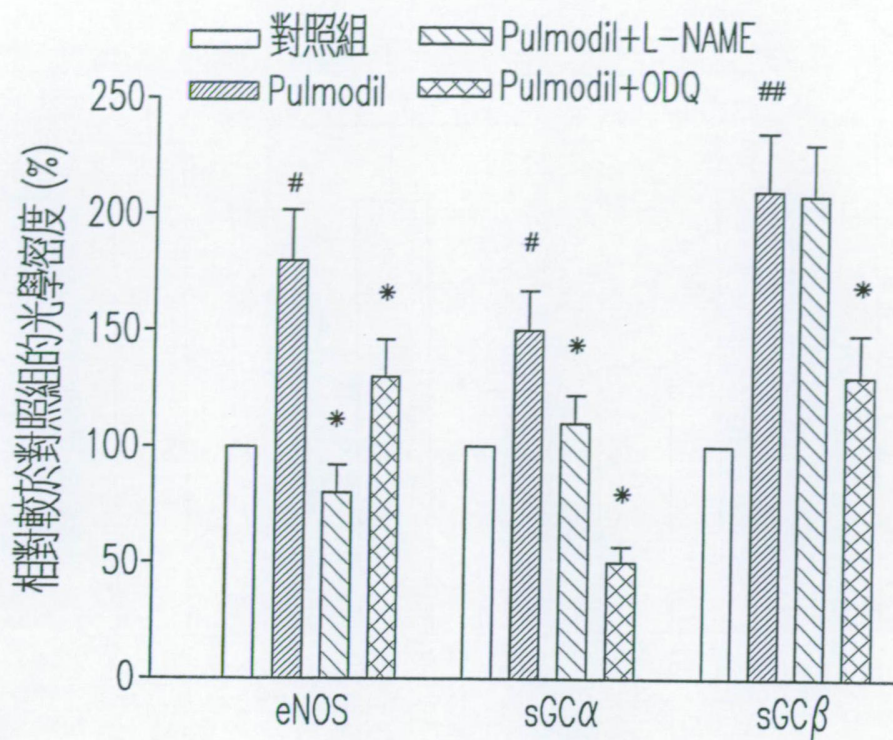
第八圖(B)

(15)

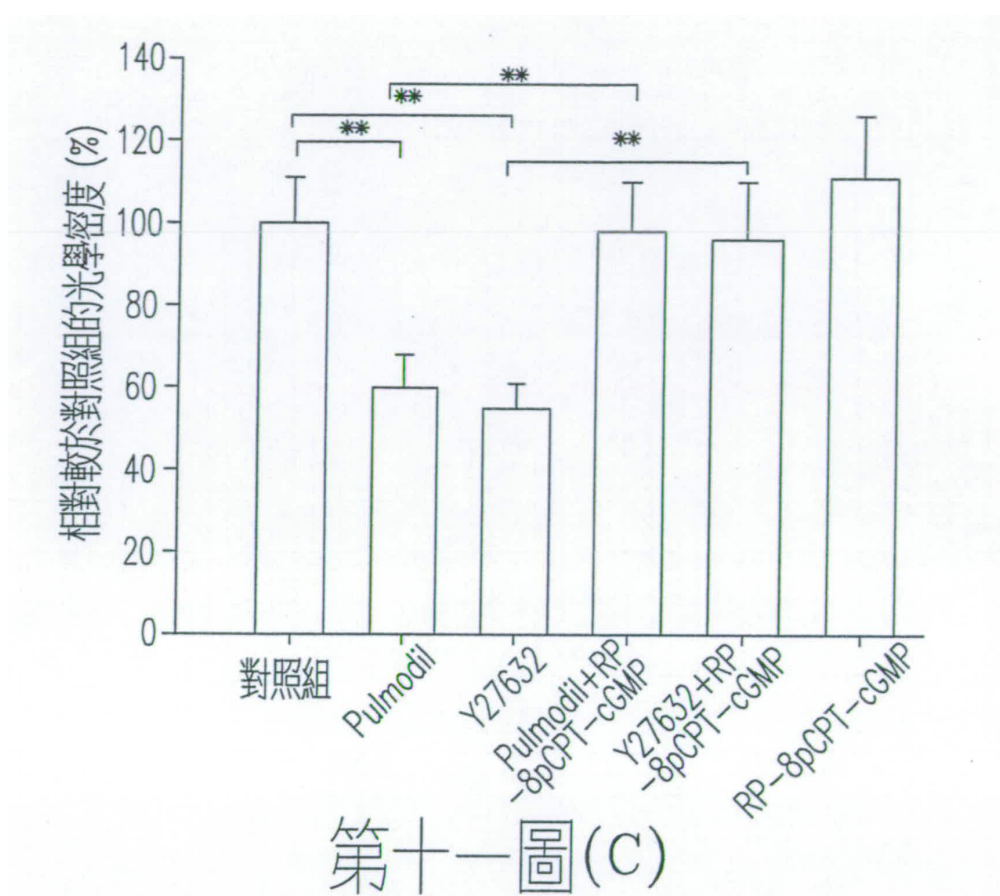
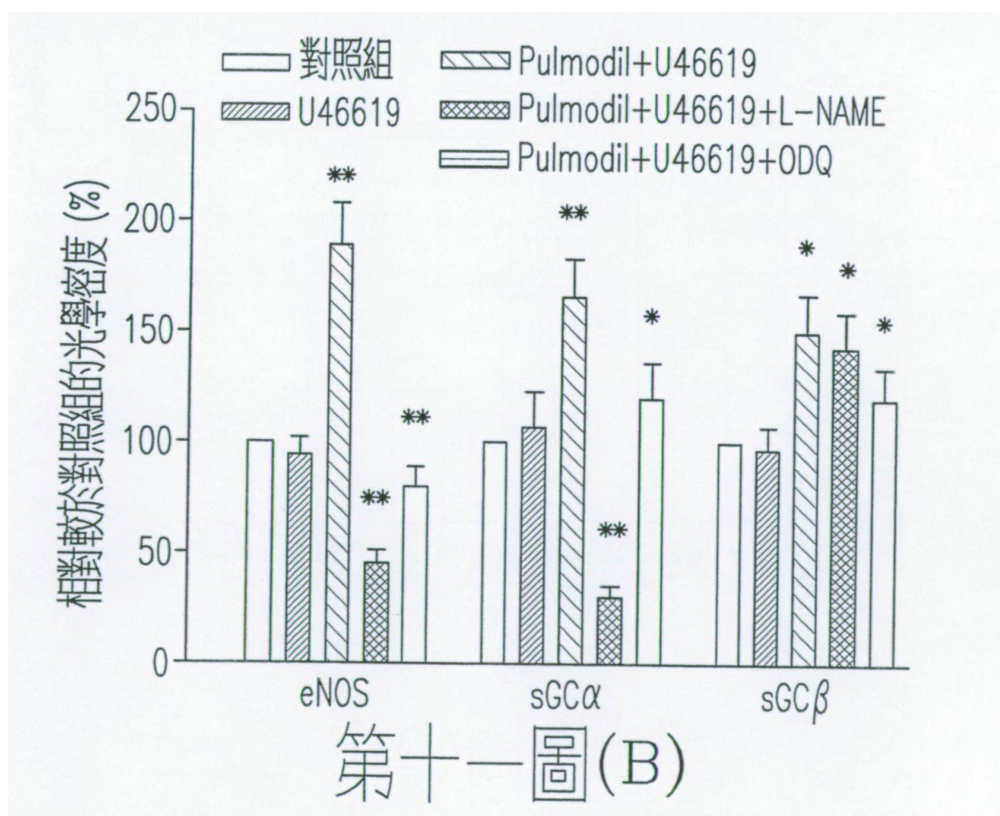


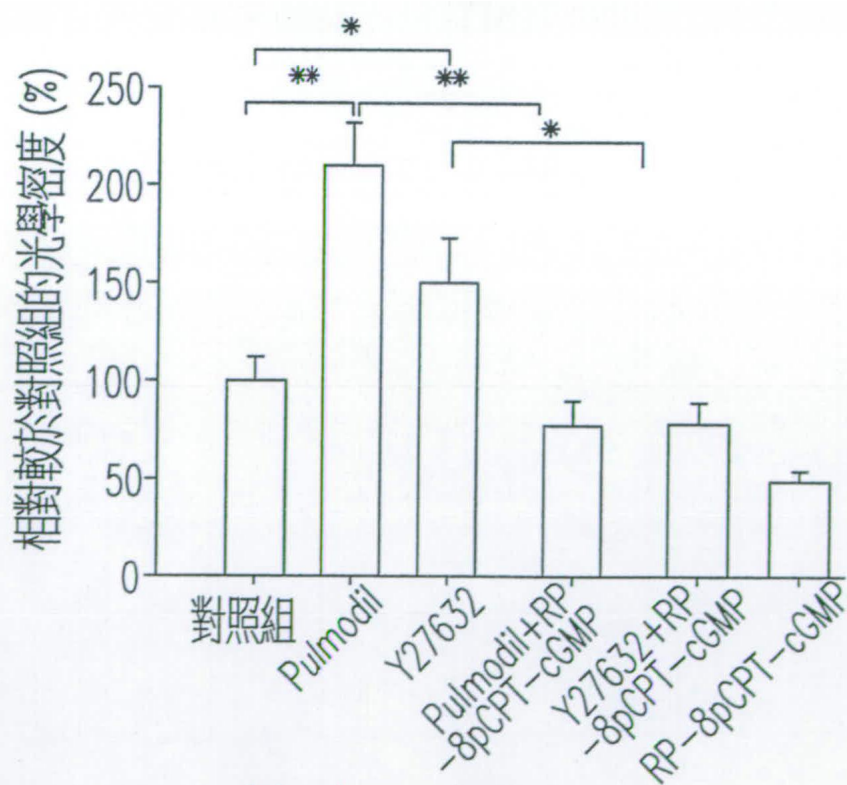


第十圖

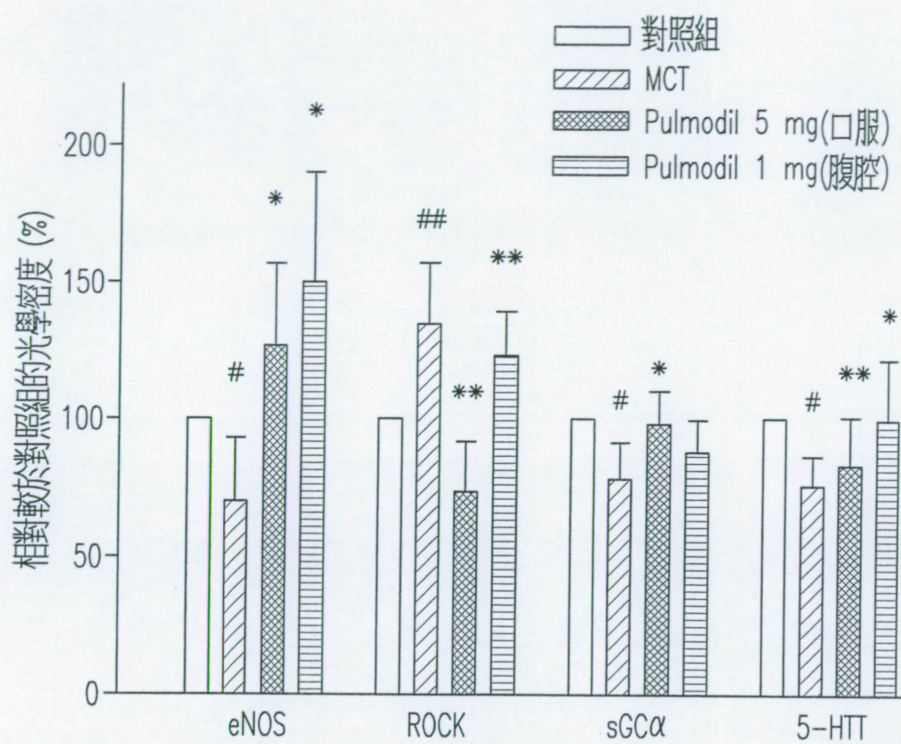


第十一圖(A)

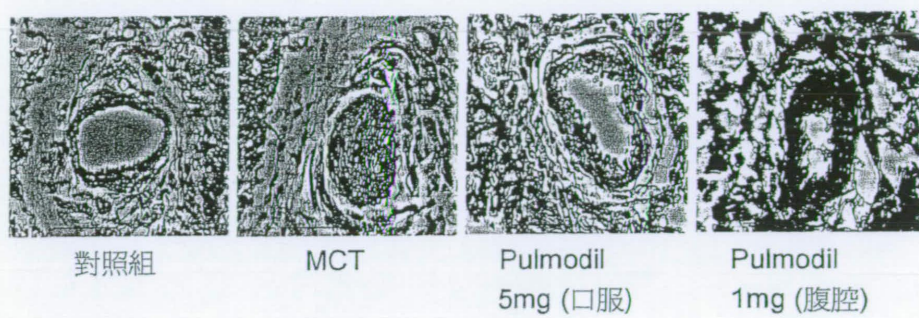




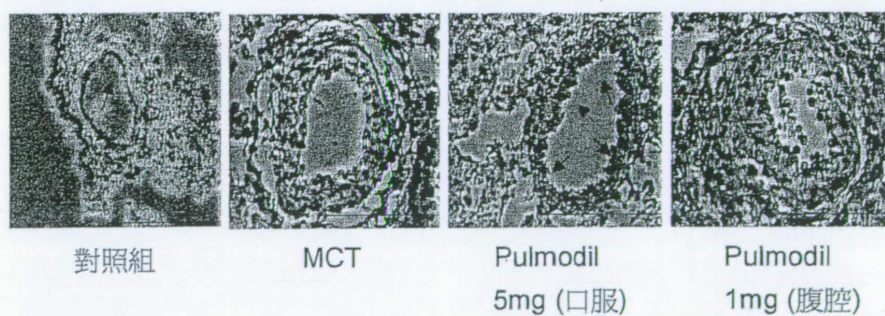
第十一圖(D)



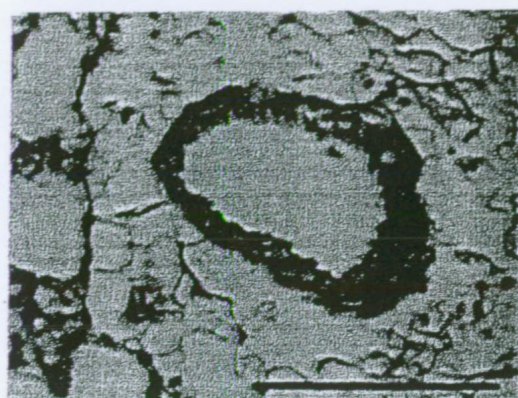
第十二圖



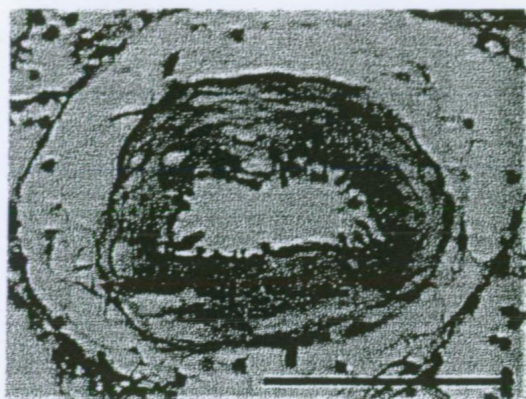
第十三圖(A)



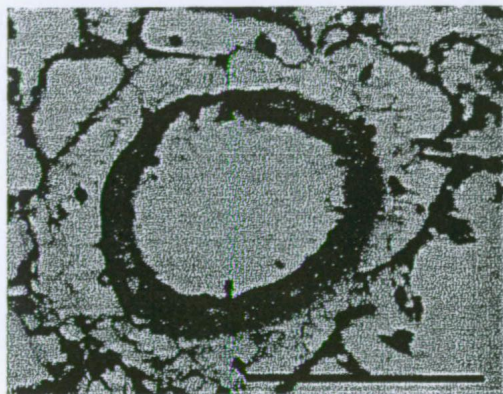
第十三圖(B)



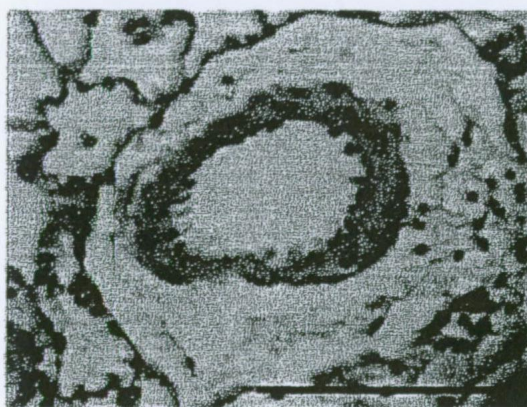
第十四圖(A)



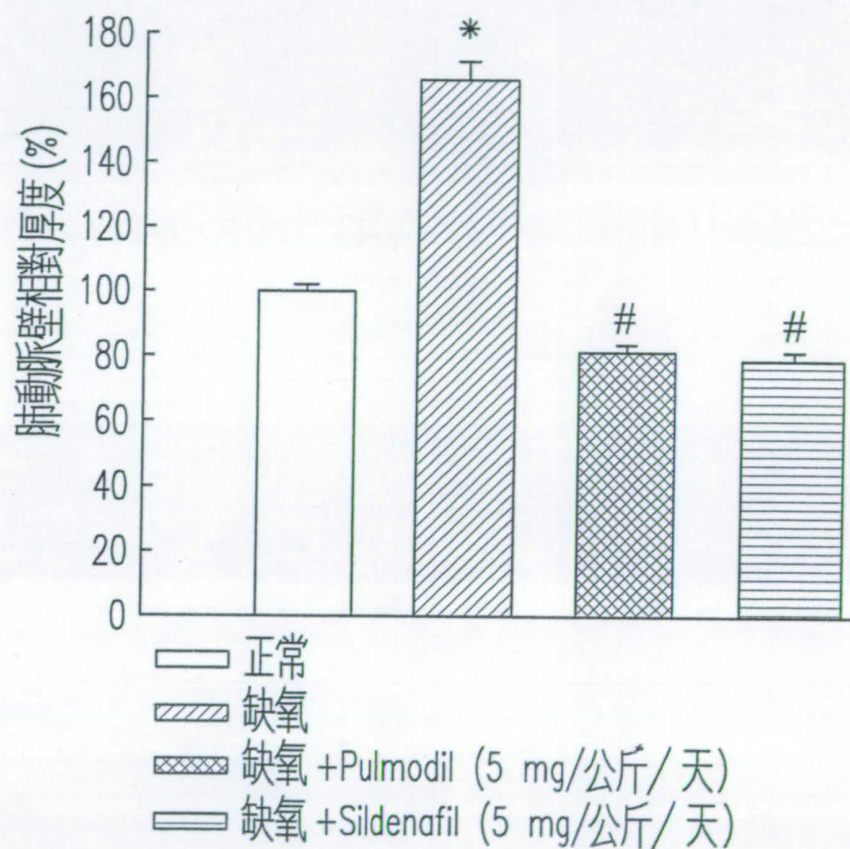
第十四圖(B)



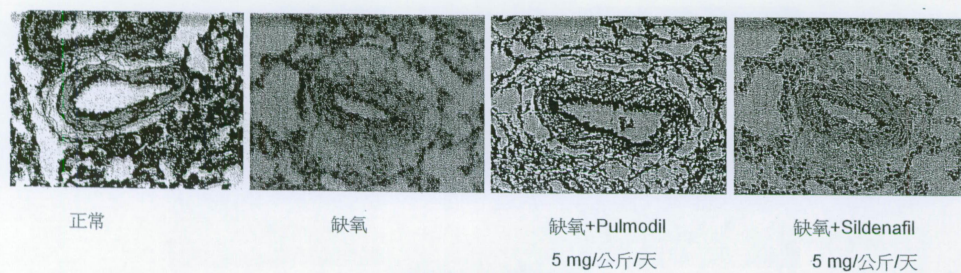
第十四圖(C)



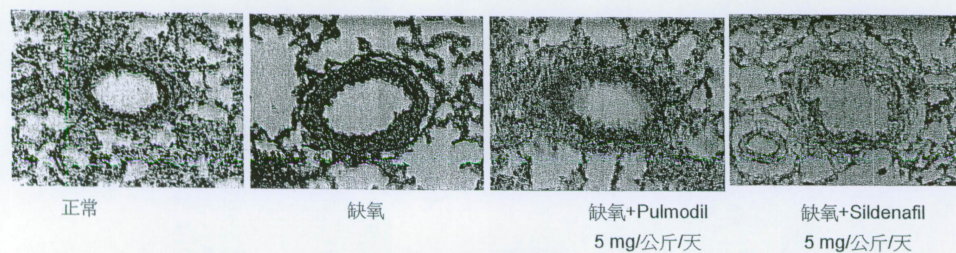
第十四圖(D)



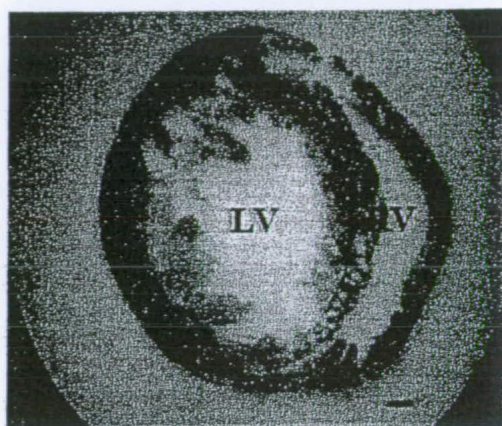
第十五圖



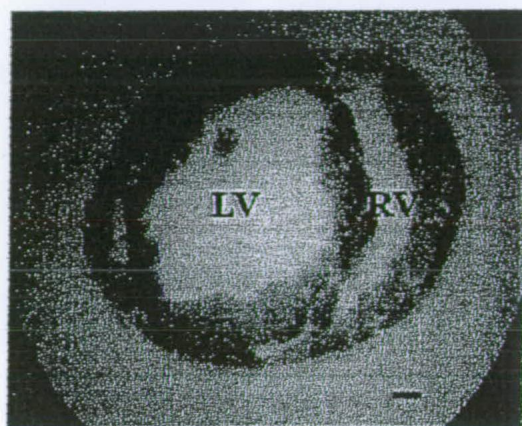
第十六圖(A)



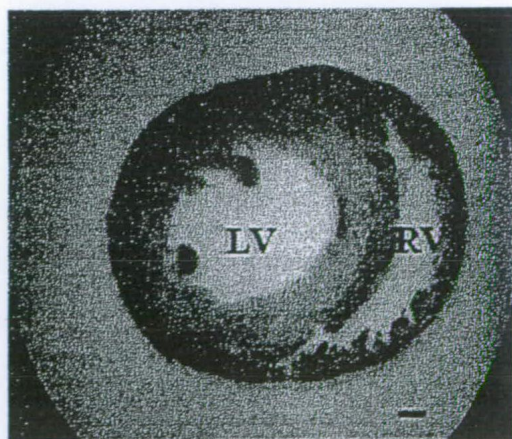
第十六圖(B)



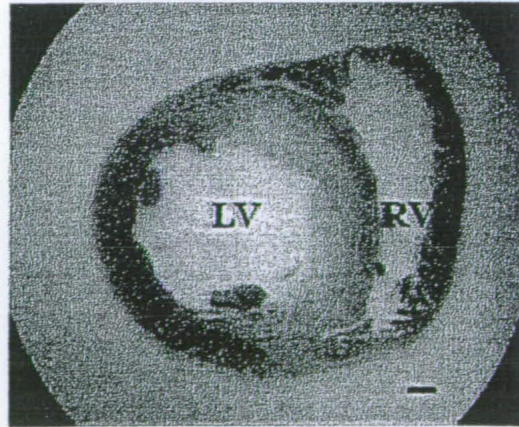
第十七圖(A)



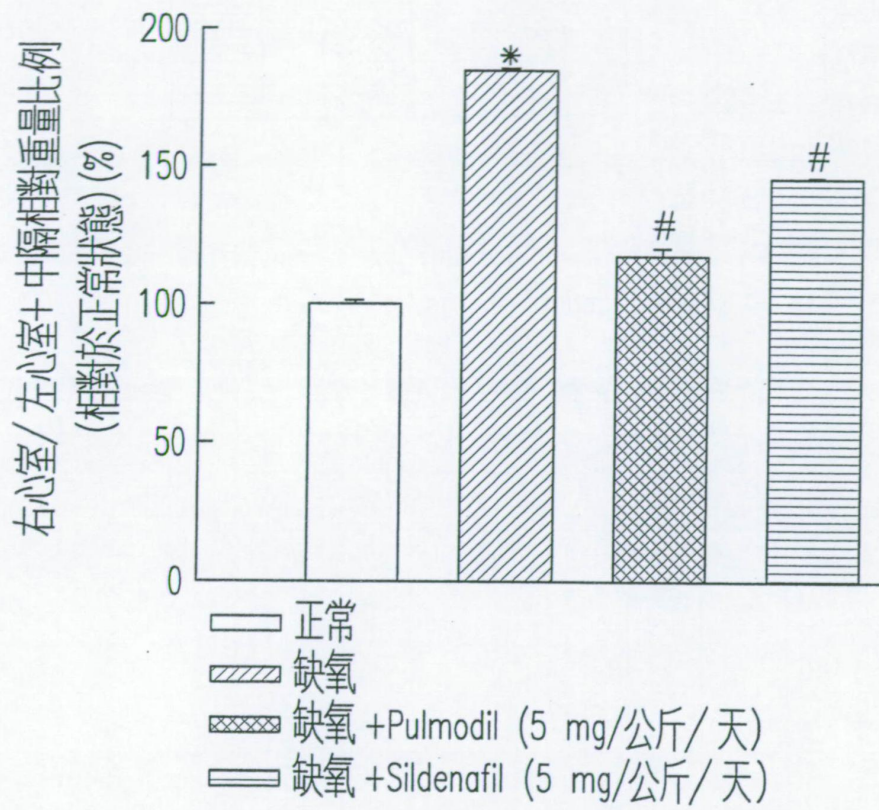
第十七圖(B)



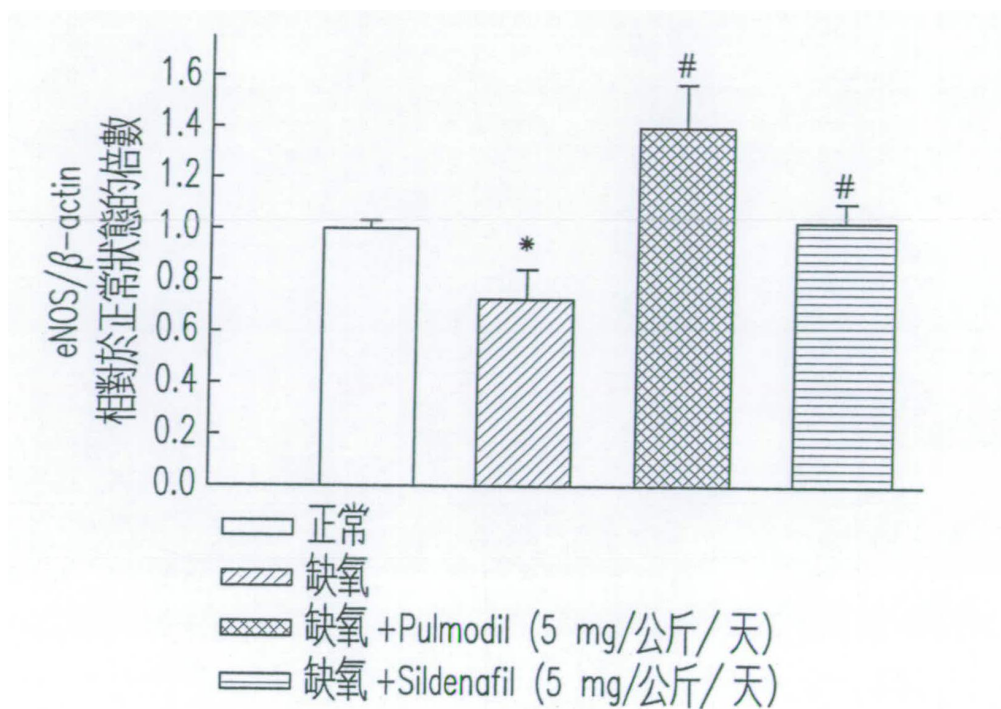
第十七圖(C)



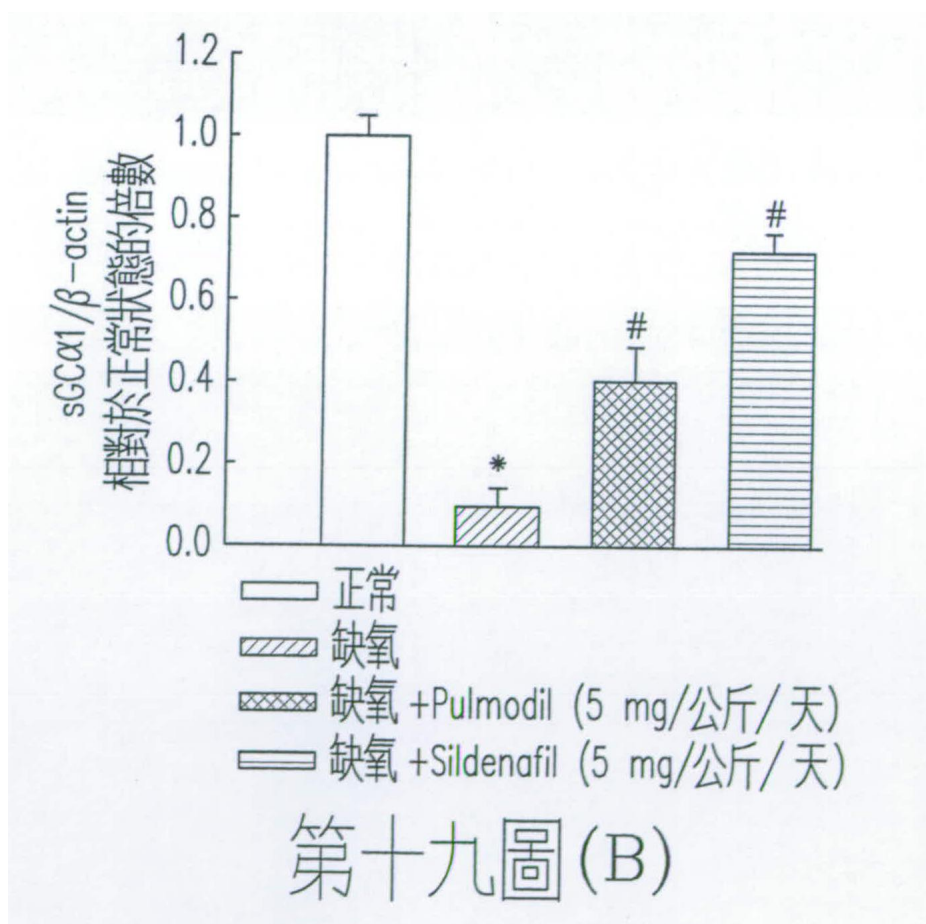
第十七圖(D)



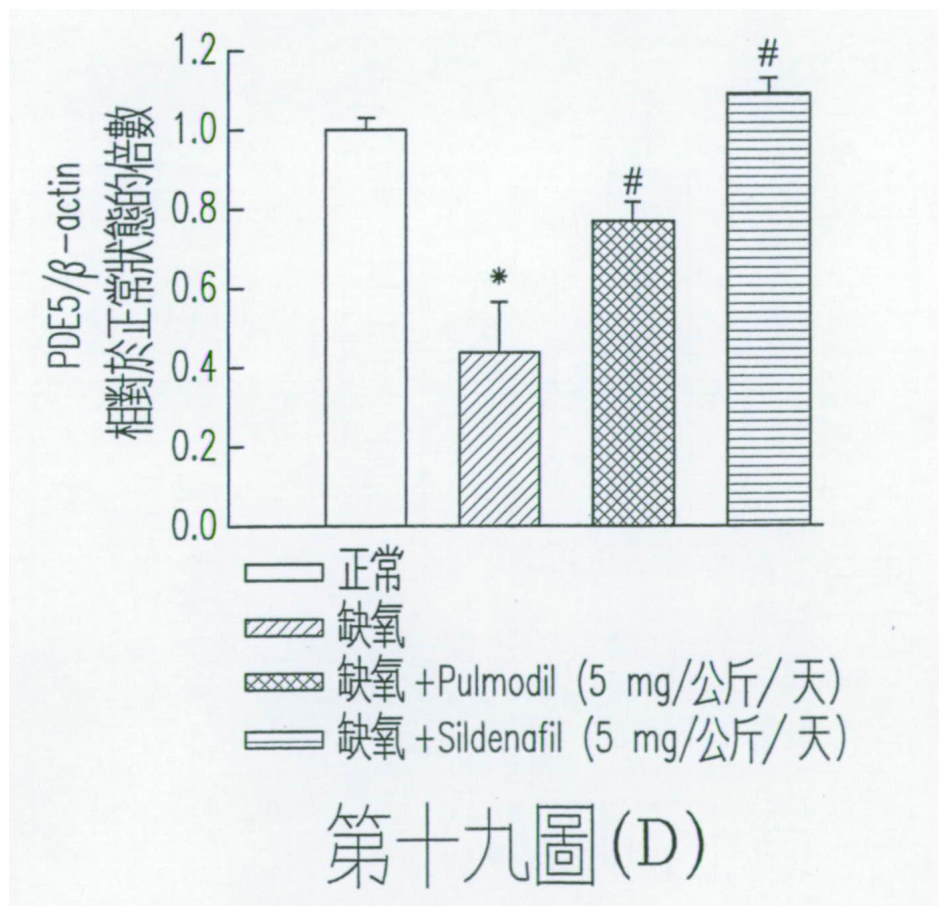
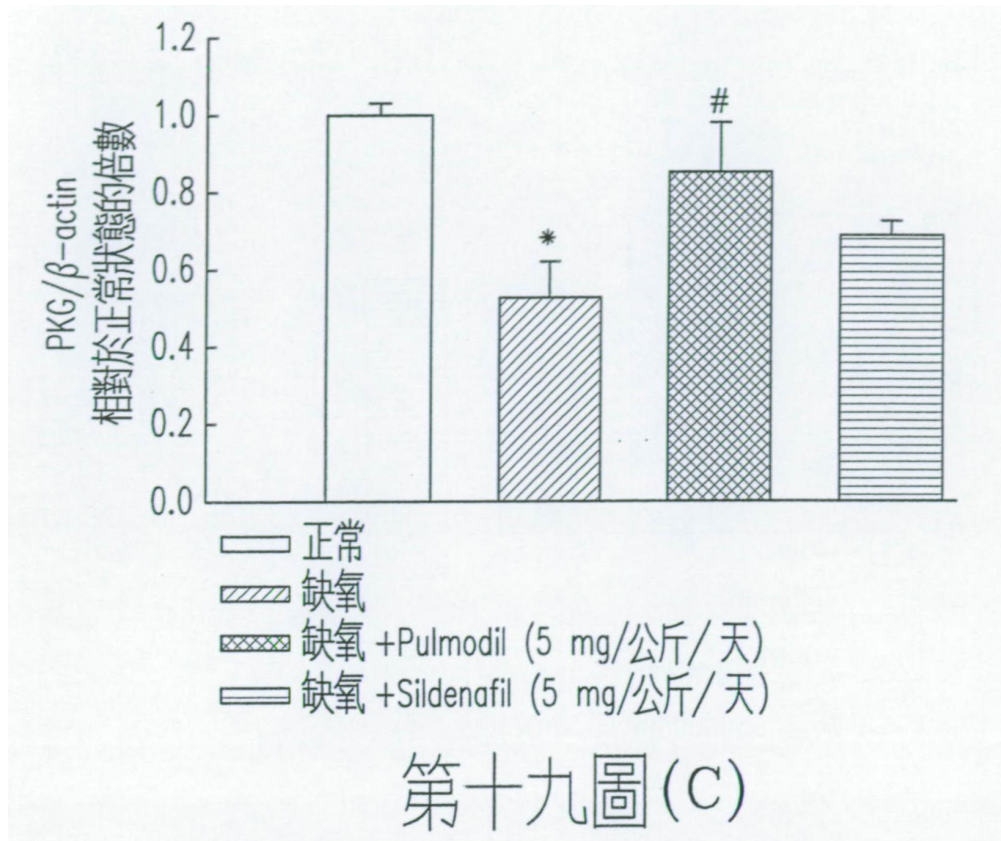
第十八圖

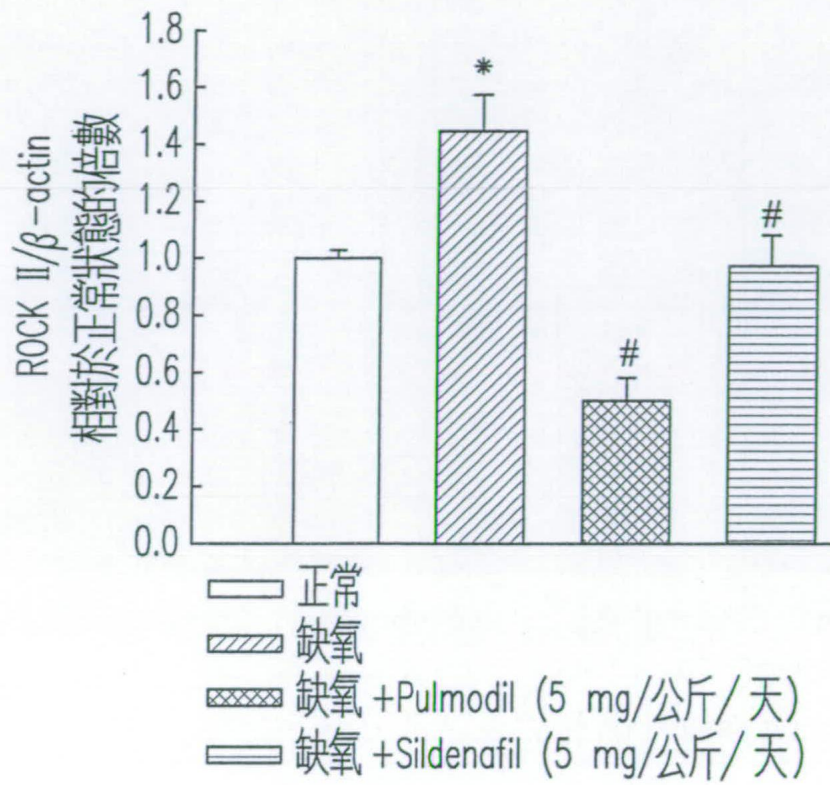


第十九圖 (A)

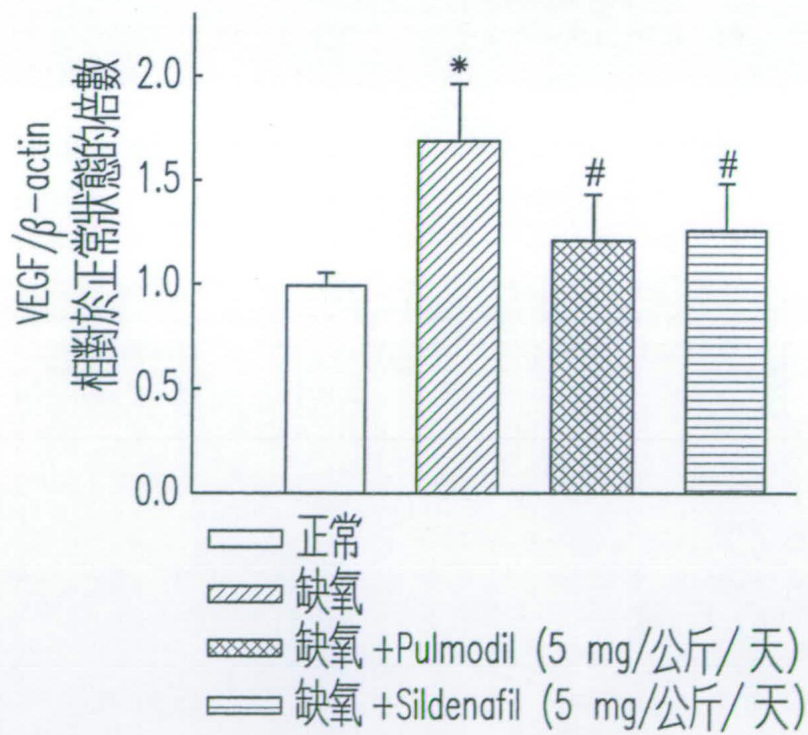


第十九圖 (B)

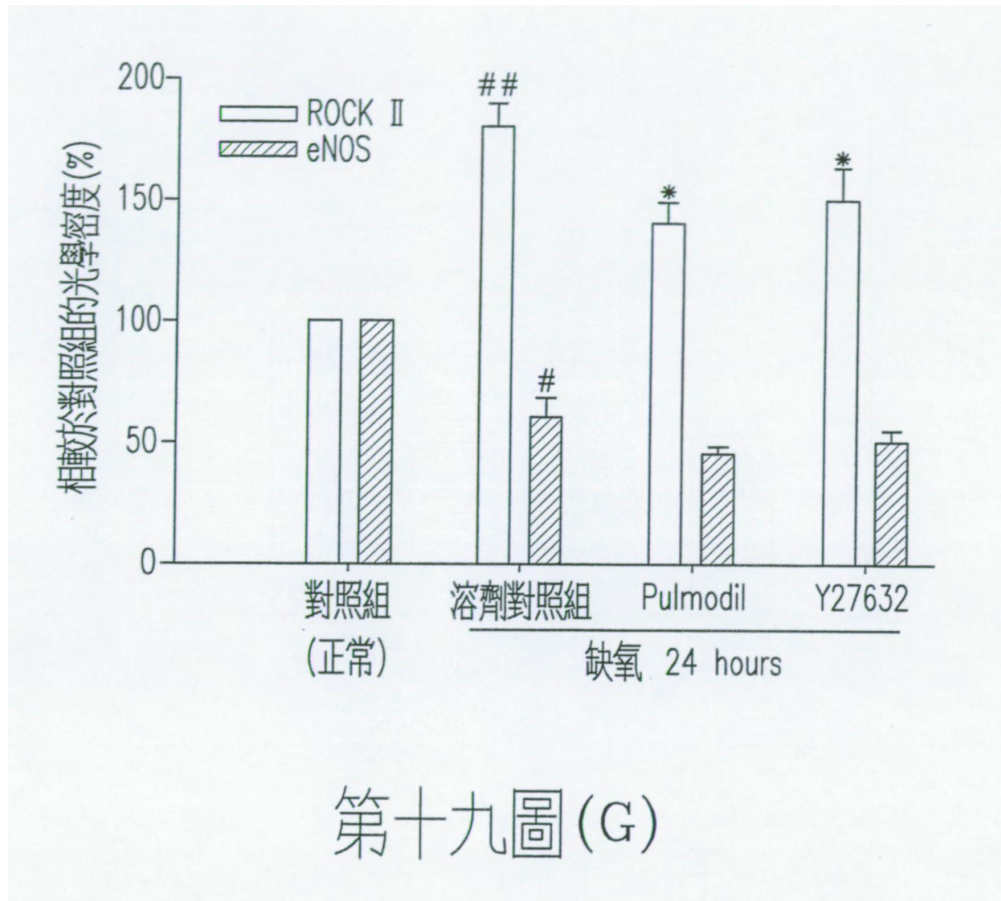


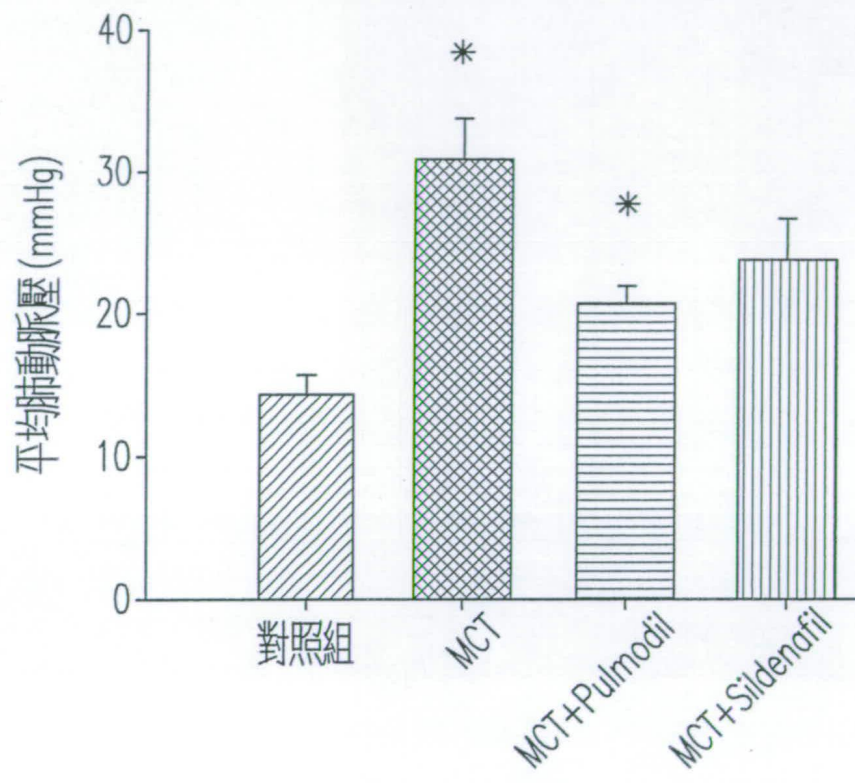


第十九圖 (E)

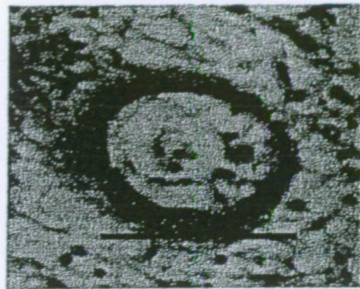


第十九圖 (F)

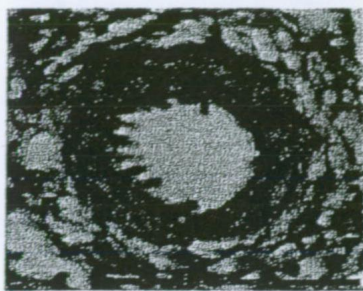




第二十圖



第二十一圖(A)



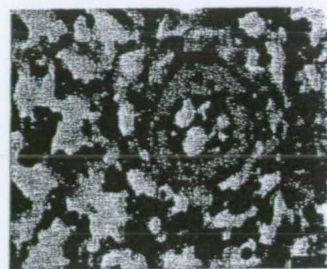
第二十一圖(B)



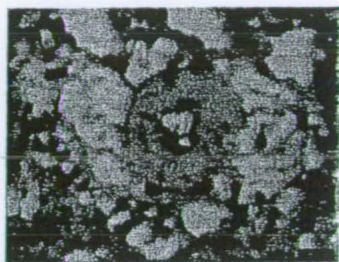
第二十一圖(C)



第二十一圖(D)



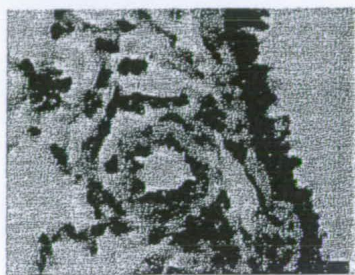
第二十二圖(A)



第二十二圖(B)



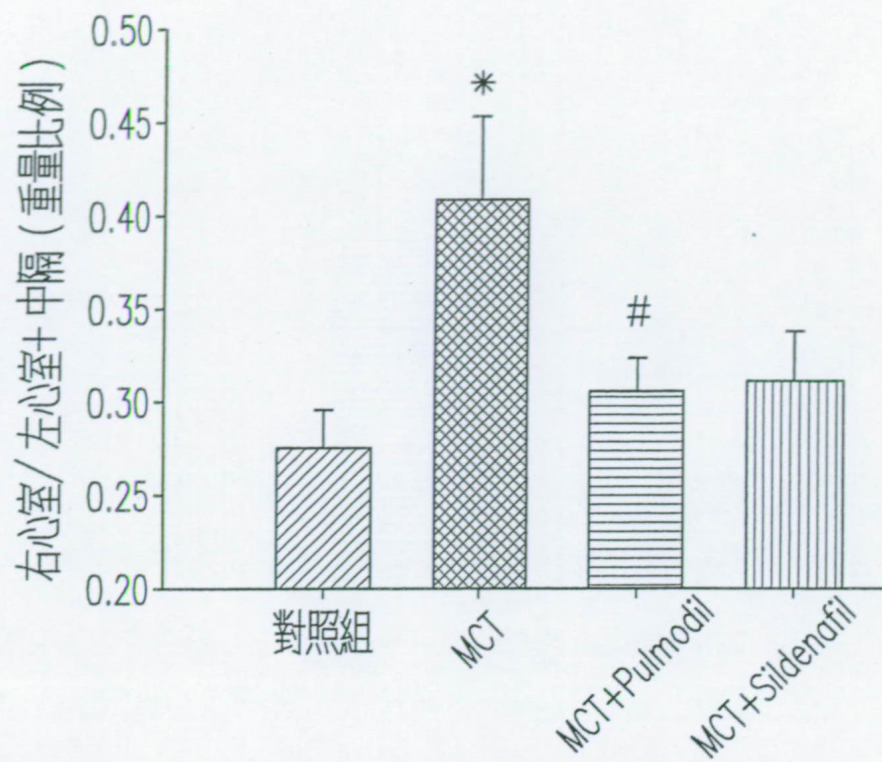
第二十二圖(C)



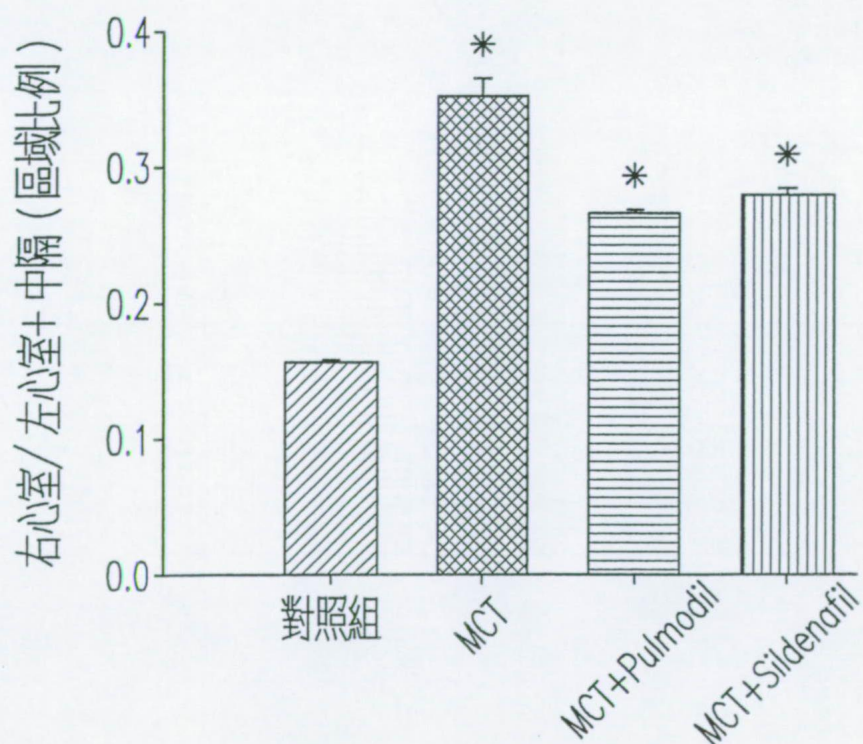
第二十二圖(D)



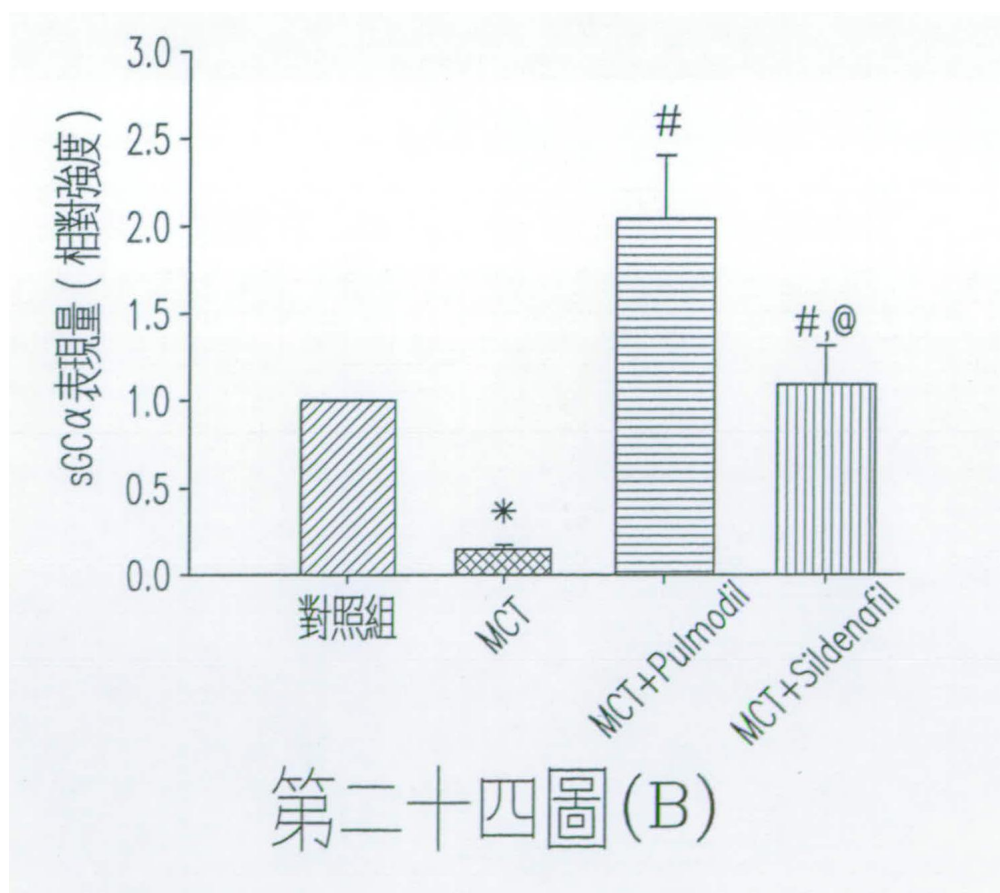
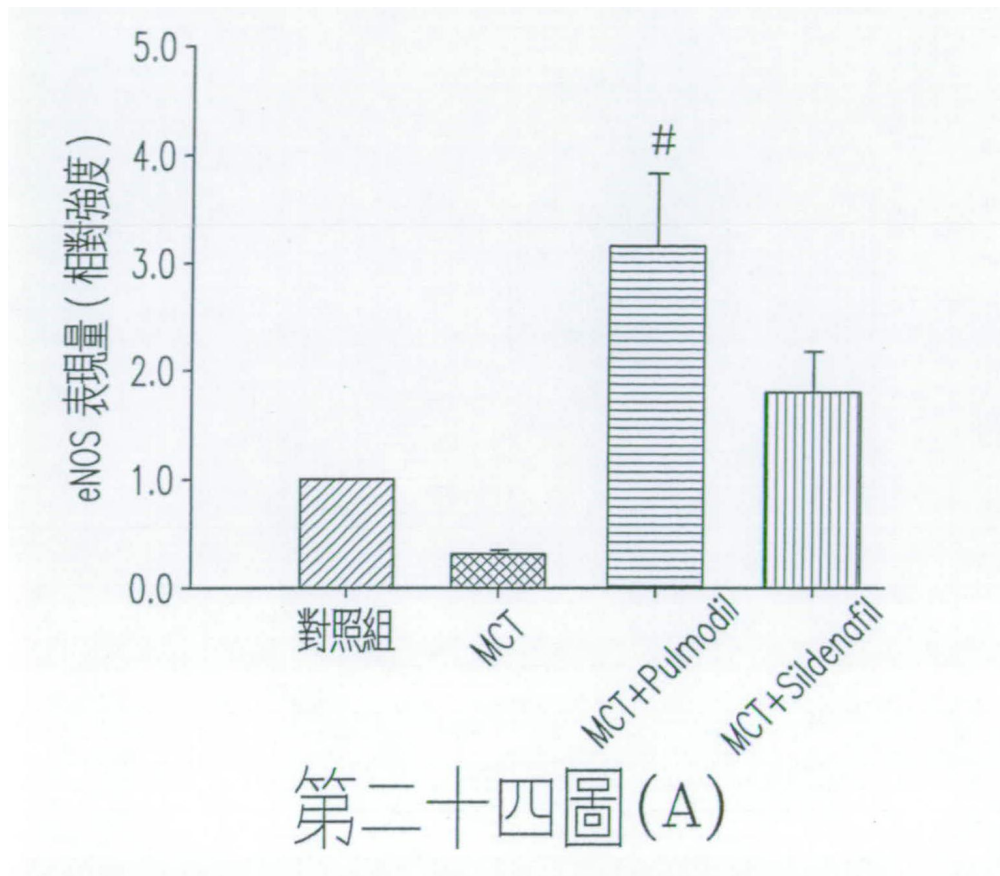
第二十二圖(E)

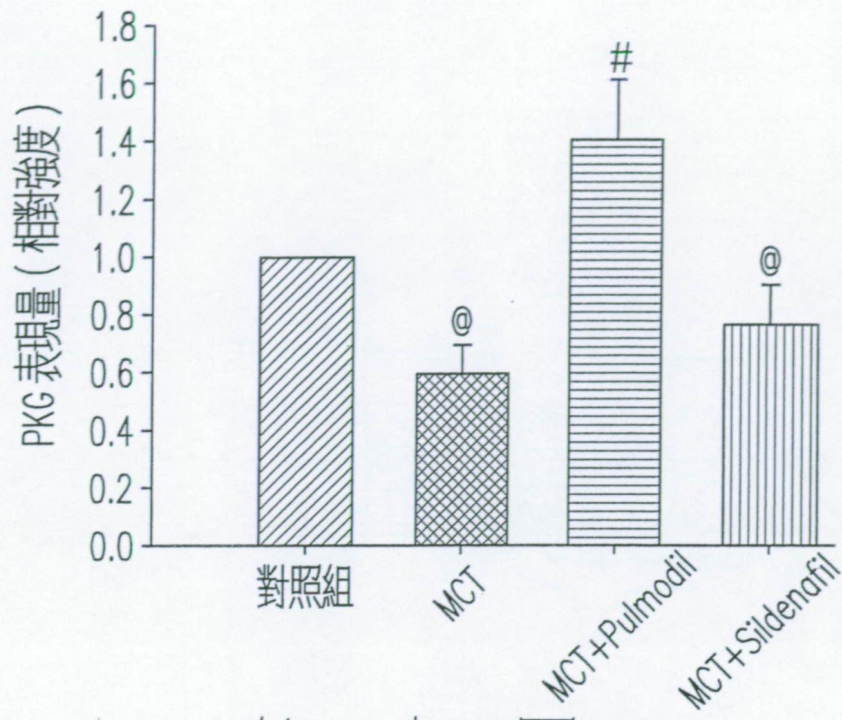


第二十三圖(A)

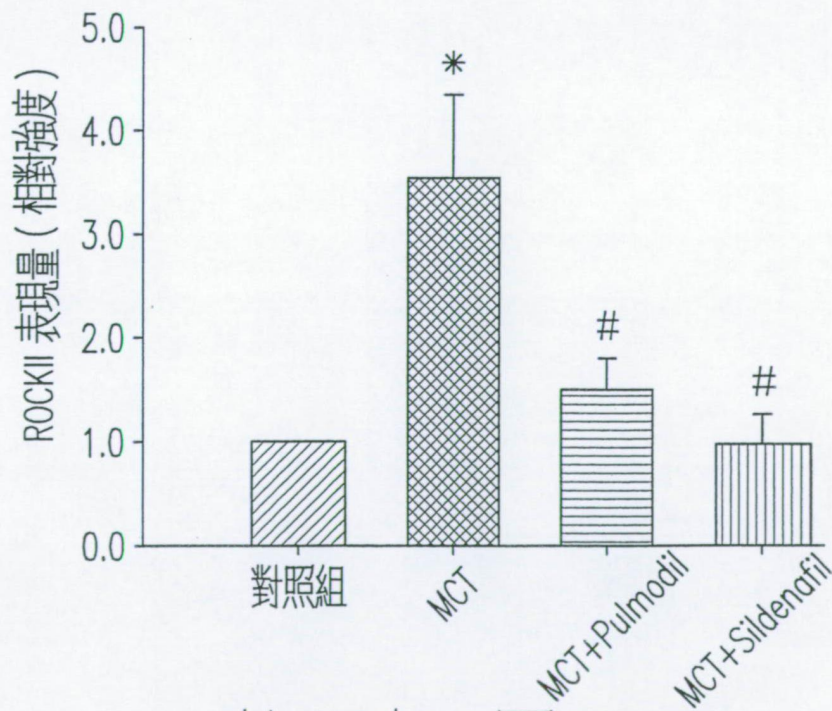


第二十三圖(B)

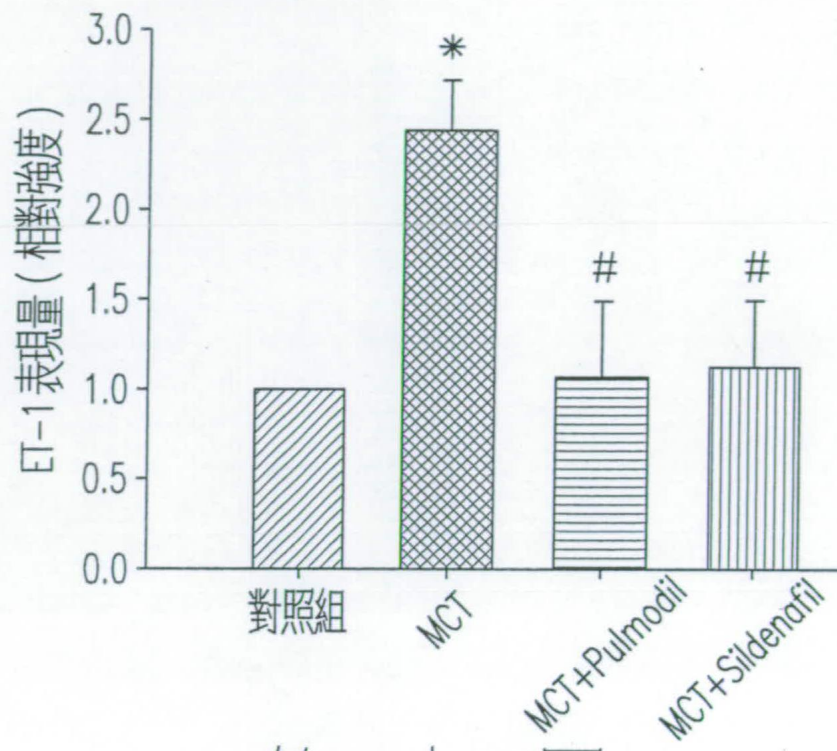




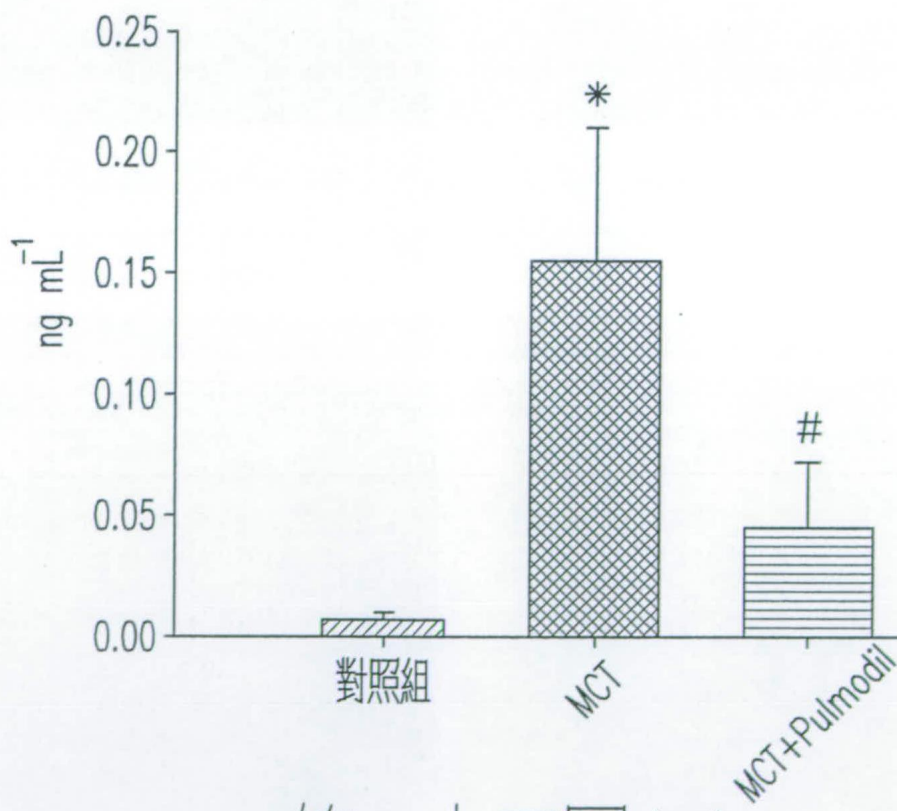
第二十四圖(C)



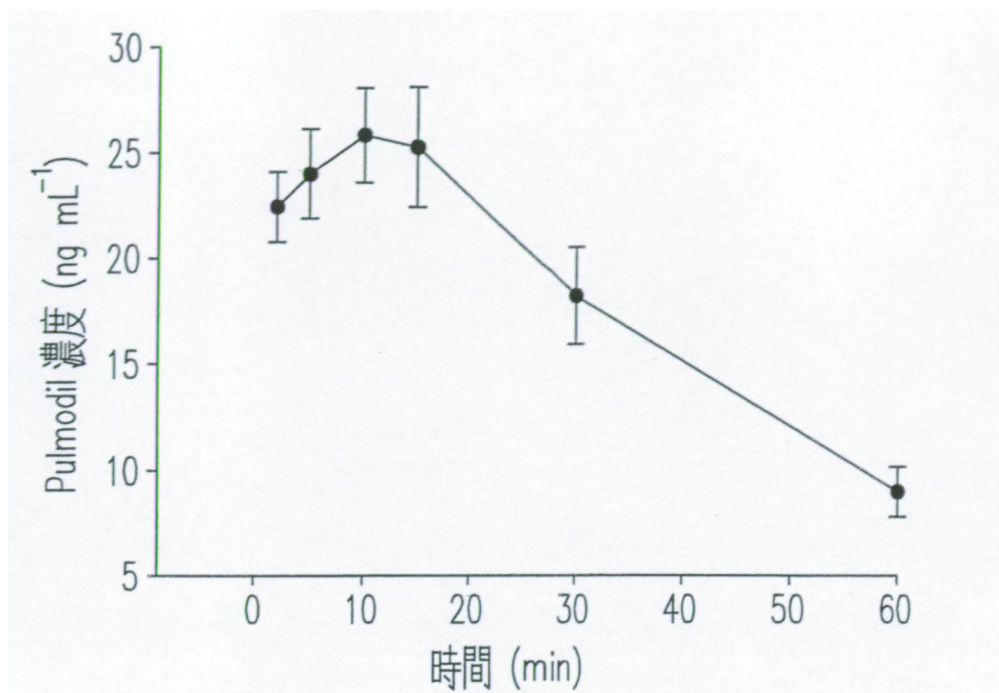
第二十四圖(D)



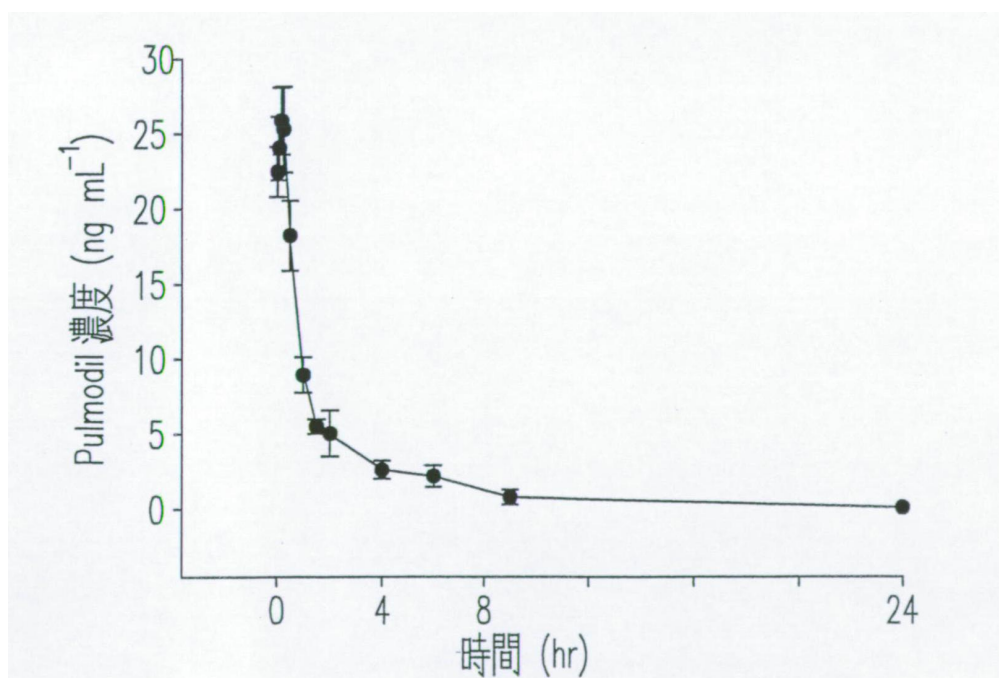
第二十五圖(A)



第二十五圖(B)



第二十六圖(A)



第二十六圖(B)

