

【11】證書號數：I462923

【45】公告日：中華民國 103 (2014) 年 12 月 01 日

【51】Int. Cl. : C07D473/04 (2006.01) A61K31/519 (2006.01)
A61K31/52 (2006.01) A61P9/10 (2006.01)

發明

全 13 頁

【54】名稱：KMUP - 3 之心肌梗塞疾患用途

USE FOR MYOCARDIAL INFARCTION OF KMUP-3

【21】申請案號：099135491 【22】申請日：中華民國 99 (2010) 年 10 月 18 日

【11】公開編號：201217376 【43】公開日期：中華民國 101 (2012) 年 05 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：

US 2008/0064705A1

US 2008/0081816A1

Yeh JL et al, "KMUP-1 attenuates isoprenaline-induced cardiac hypertrophy in rats through NO/cGMP/PKG and ERK1/2/calcineurin A pathways", BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, MAR 2010, 159:1151-1160.

Salloum FN et al, "Sildenafil and vardenafil but not nitroglycerin limit myocardial infarction through opening of mitochondrial K-ATP channels when administered at reperfusion following ischemia in rabbits", JOURNAL OF MOLECULAR AND CELLULAR CARDIOLOGY, 2007, 42:453-458.

許銘泰, "茶鹼衍生物對大鼠氣管平滑肌細胞生長, 轉移及細胞激素引起基質金屬蛋白酶表現之影響", 高雄醫學大學藥理學研究所碩士論文, 2007 年.

審查人員：張榮興

[57]申請專利範圍

1. 一種 KMUP 類組合物之用途, 其係用於製備治療心肌梗塞疾患之藥劑, 該組合物包含一有效量之 7-[2-[4-(4-硝基苯基) 噻乙基]-1,3 二甲基黃嘌呤(KMUP-3)化合物、及其鹽類。
2. 一種 KMUP 類組合物之用途, 其係用於製備減弱心臟纖維化之藥劑, 該組合物包含一有效量之 7-[2-[4-(4-硝基苯基) 噻乙基]-1,3 二甲基黃嘌呤(KMUP-3)化合物、及其鹽類。
3. 一種 KMUP 類組合物之用途, 其係用於製備減弱與預防心室重塑之藥劑, 該組合物包含一有效量之 7-[2-[4-(4-硝基苯基) 噻乙基]-1,3 二甲基黃嘌呤(KMUP-3)化合物、及其鹽類。
4. 如申請專利範圍第 1、2 或 3 項之用途, 其係運用於心肌梗塞後之症候。
5. 如申請專利範圍第 1、2 或 3 項之用途, 其係減少基質金屬蛋白酶-9 之表達。
6. 如申請專利範圍第 1、2 或 3 項之用途, 其係增強內皮一氧化氮合酶(eNOS)之表達。
7. 如申請專利範圍第 1、2 或 3 項之用途, 其主成分係選自以下所組成群組之一; KMUP-3 鹽酸鹽、KMUP-3 檸檬酸鹽或 KMUP-3 菸鹼酸鹽。

(2)

8. 一種 KMUP 類組合物之用途，其係用於製備降低心臟炎症之藥劑，該組合物包含一有效量之 7-[2-[4-(4-硝基苯基) 噻乙基]-1,3 二甲基黃嘌呤(KMUP-3)化合物、及其鹽類。
9. 如申請專利範圍第 8 項之用途，其主成分係選自以下所組成群組之一；KMUP-3 鹽酸鹽、KMUP-3 檸檬酸鹽或 KMUP-3 菸鹼酸鹽。

圖式簡單說明

第一圖 KMUP-1 與 KMUP-3 之結構式

第二圖 KMUP-3 對於左心室重構之影響

- (1) 佯作對照組之超聲心動圖
- (2) 心肌梗塞組之超聲心動圖
- (3) 給予 KMUP-3 鹽酸鹽之超聲心動圖

第三圖 KMUP-3 對於左心室重構之縮短分數及內徑作用

- (1) 縮短分數
- (2) 舒張末期左室內徑
- (3) 左心室端之收縮內徑

A：佯作對照

B：心肌梗塞組

C：給予 KMUP-3 鹽酸鹽

* $P < 0.05$ 與對照組比較；

$P < 0.05$ 與心肌梗塞組比較

第四圖 KMUP-3 影響心肌梗塞之區域

- (1) 冠狀動脈結紮後之風險區域運用埃文斯藍染色
($n = 5$)

- (2) 梗死面積之百分率($n = 10$)

A：心肌梗塞組

B：給予 KMUP-3 鹽酸鹽

$P < 0.05$ 與心肌梗塞組比較

- (3) 心肌梗塞組經 2,3,5-三苯基氯化四氮唑(TTC)染色之照片

- (4) 給予 KMUP-3 鹽酸鹽治療之心肌經 2,3,5-三苯基氯化四氮唑(TTC)染色照片

第五圖 心肌梗塞區域纖維化切片之三色染色照片，放大 x200 倍

- (1) 心肌梗塞呈現藍色纖維化之中央區域
- (2) 給予 KMUP-3 鹽酸鹽治療之心肌梗塞中央區域
- (3) 心肌梗塞之周邊區域
- (4) 給予 KMUP-3 鹽酸鹽治療之心肌梗塞周邊區域
- (5) 非心肌梗塞區域
- (6) 給予 KMUP-3 鹽酸鹽治療之非心肌梗塞區域

黑線長度 100 μm .

第六圖 心肌梗塞區域纖維化之比率

- (1) 心肌梗塞中央區域之纖維化區域百分率($n = 10$)

A：心肌梗塞組

(3)

B：給予 KMUP-3 鹽酸鹽# $P < 0.05$ 與心肌梗塞組比較(2)周邊心肌梗塞區域之纖維化區域百分率($n = 10$)A：心肌梗塞組 B：給予 KMUP-3 鹽酸鹽# $P < 0.05$ 與心肌梗塞組比較(3)非心肌梗塞區域之纖維化區域百分率($n = 10$)A：佯作對照組 B：心肌梗塞組 C：給予 KMUP-3 鹽酸鹽# $P < 0.05$ 與心肌梗塞組比較

第七圖 運用西方墨點及光密度分析 KMUP-3 影響大鼠酶類於大鼠心臟之蛋白表達量($n = 6$)
(1)基質金屬蛋白酶-9 之西方墨點圖 A：佯作對照組 B：心肌梗塞組 C：給予 KMUP-3 鹽酸鹽
基質金屬蛋白酶-9(MMP-9)/甘油醛-3-磷酸脫氫酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase,GAPDH)百分率之相對密度 A：佯作對照組 B：心肌梗塞組 C：給予 KMUP-3 鹽酸鹽* $P < 0.05$ 與佯作對照組比較；

(2) 基質金屬蛋白酶組織抑制因子-1 西方墨點圖

A：佯作對照組

B：心肌梗塞組

C：給予 KMUP-3 鹽酸鹽

基質金屬蛋白酶組織抑制因子-1(TIMP-1)/甘油醛-3-磷酸脫氫酶(GAPDH)百分率之相對密度

A：佯作對照組

B：心肌梗塞組

C：給予 KMUP-3 鹽酸鹽

$P < 0.05$ 與心肌梗塞組比較.

(3) 內皮細胞一氧化氮合成酶(eNOS)之西方墨點圖

A：佯作對照組

B：心肌梗塞組

C：給予 KMUP-3 鹽酸鹽

內皮細胞一氧化氮合成酶(eNOS)/甘油醛-3-磷酸脫氫酶(GAPDH)百分率之相對密度

A：佯作對照組

B：心肌梗塞組

C：給予 KMUP-3 鹽酸鹽

$P < 0.05$ 與心肌梗塞組比較.

第八圖各種酶於人類心臟纖維化細胞(human cardiac fibroblasts,HCFs)之蛋白表達量

(1) 基質金屬蛋白酶-9 之西方墨點圖

A：佯作對照組

B：生長因數- β

C：給予 KMUP-3 鹽酸鹽

D：給予 KMUP-3 鹽酸鹽併用 N_{ω} -硝基-L-精氨酸甲酯

基質金屬蛋白酶-9(MMP-9)/甘油醛-3-磷酸脫氫酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase,GAPDH)百分率之相對密度

B：生長因數- β

C：給予 KMUP-3 鹽酸鹽

E： N_{ω} -硝基-L-精氨酸甲酯

* $P < 0.05$ 與佯作對照組比較

(4)

$P < 0.05$ 與 TGF- β 比較 versus;

+ $P < 0.05$ 與 KMUP-3、生長因數- β -N_ω-硝基-L-精氨酸甲酯比較

(2) 基質金屬蛋白酶組織抑制因子-1(TIMP-1)/甘油醛-3-磷酸脫氫酶(GAPDH)百分率之相對密度

基質金屬蛋白酶組織抑制因子-1 之西方墨點圖

A : 佯作對照組

B : 生長因數- β

C : 給予 KMUP-3 鹽酸鹽

D : 給予 KMUP-3 鹽酸鹽併用 N_ω-硝基-L-精氨酸甲酯

基質金屬蛋白酶組織抑制因子-1(TIMP-1)/甘油醛-3-磷酸脫氫酶(GAPDH)百分率之相對密度

B : 生長因數- β

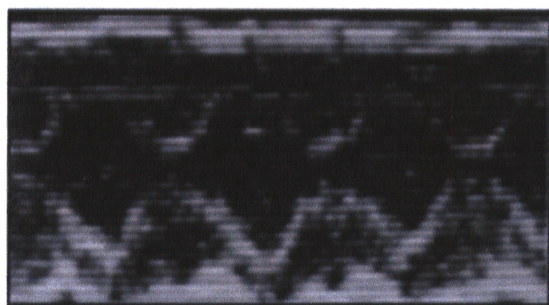
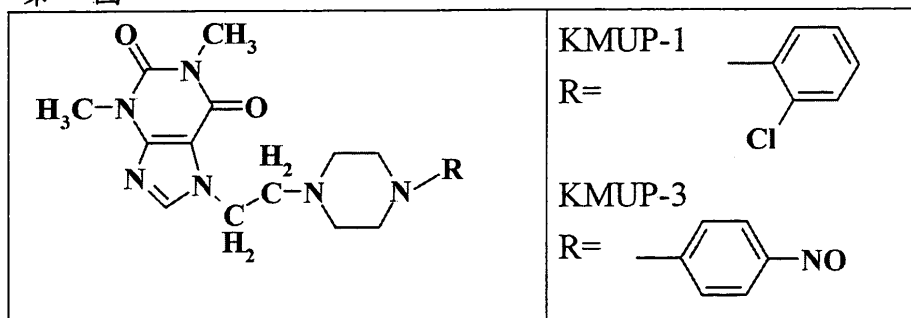
C : 給予 KMUP-3 鹽酸鹽

E : N_ω-硝基-L-精氨酸甲酯

$P < 0.05$ 與 TGF- β 比較 versus;

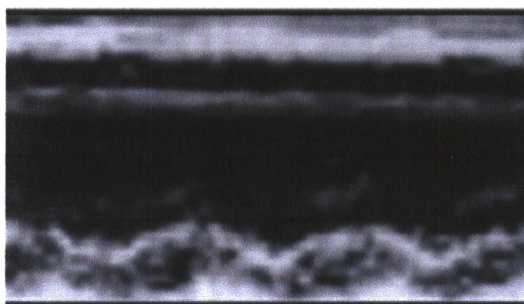
+ $P < 0.05$ 與 KMUP-3、生長因數- β 、N_ω-硝基-L-精氨酸甲酯比較

第一圖

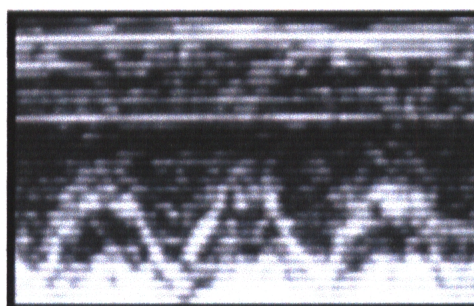


第二圖(1)

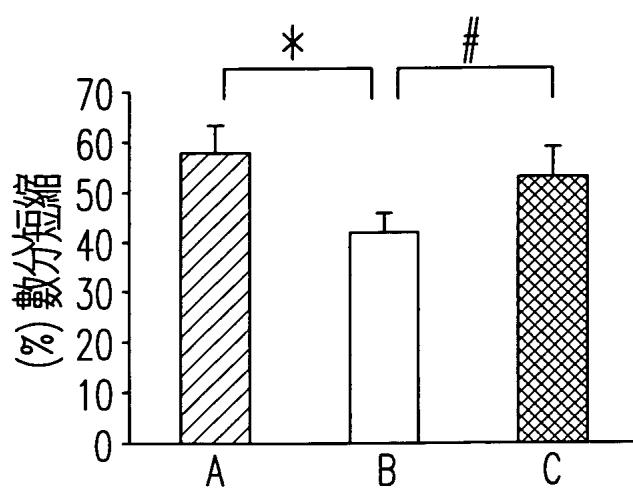
(5)



第二圖(2)

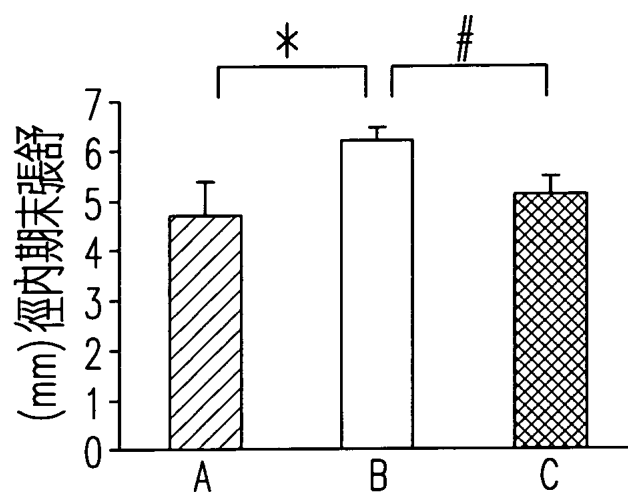


第二圖(3)

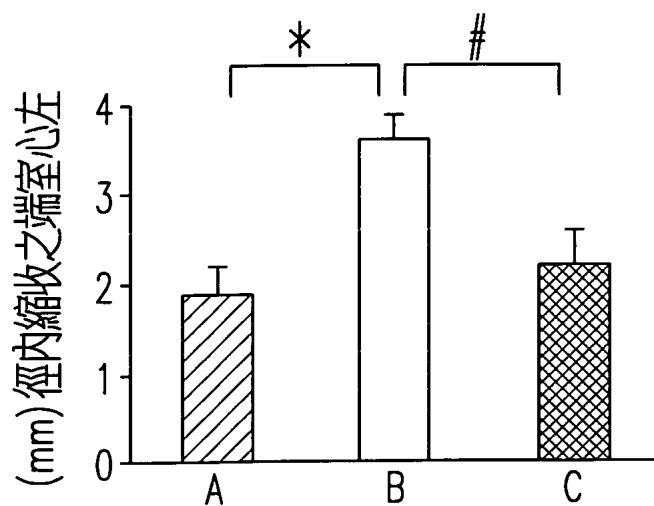


第三圖(1)

(6)

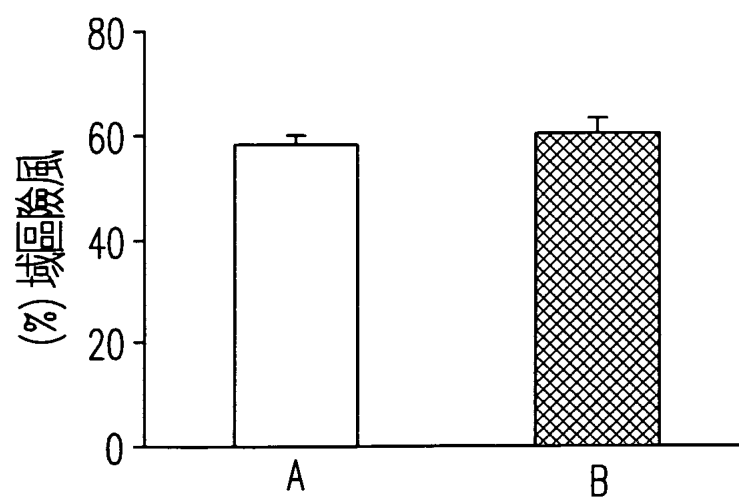


第三圖(2)

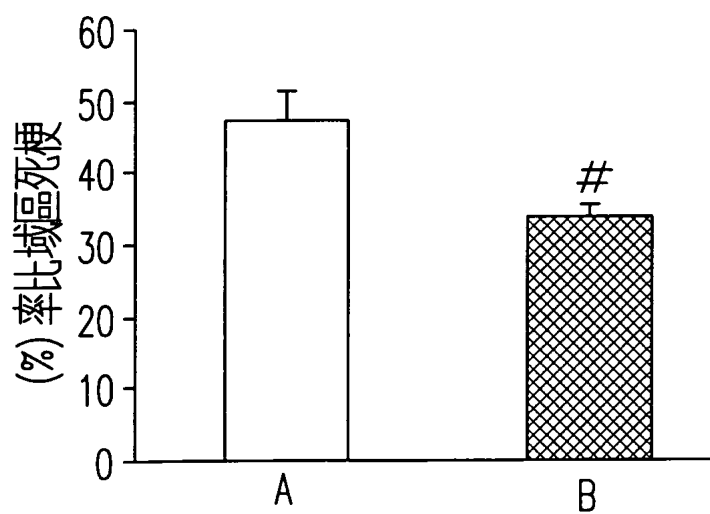


第三圖(3)

(7)

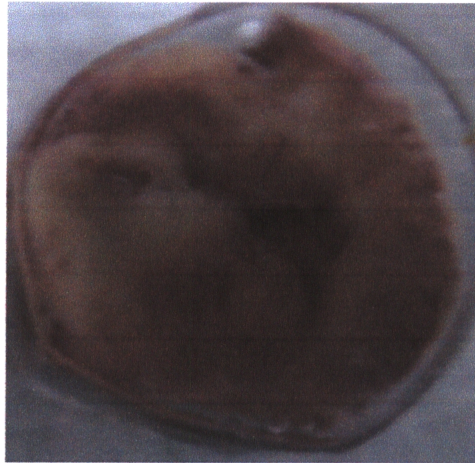


第四圖(1)

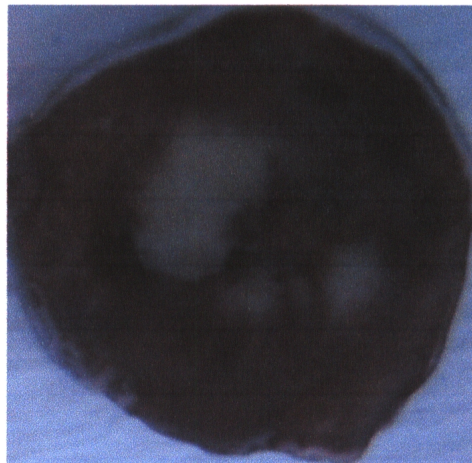


第四圖(2)

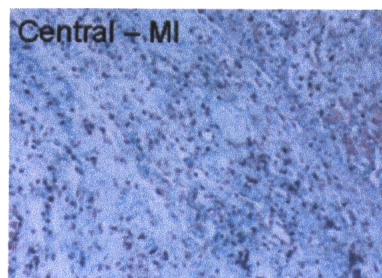
(8)



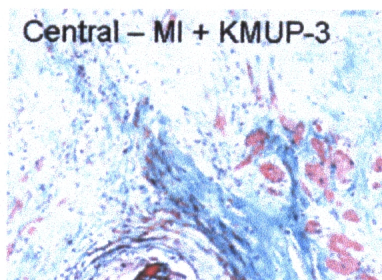
第四圖(3)



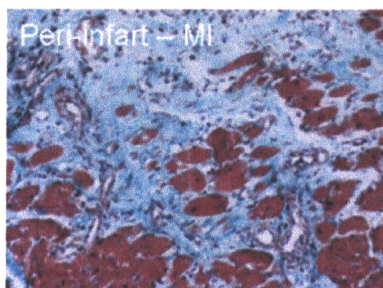
第四圖(4)



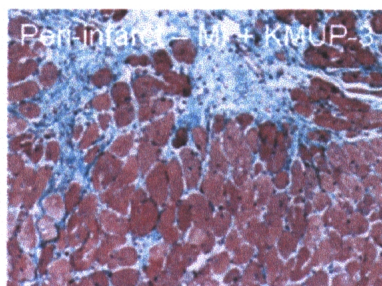
第五圖(1)



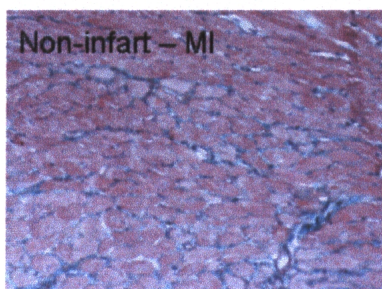
第五圖(2)



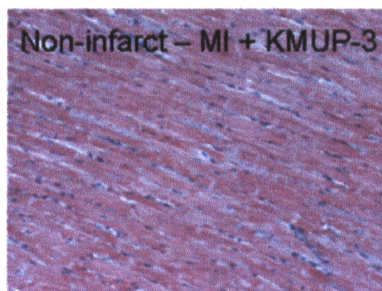
第五圖(3)



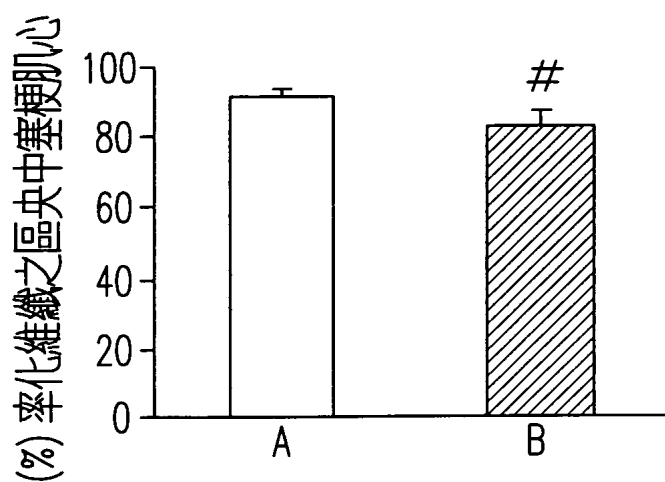
第五圖(4)



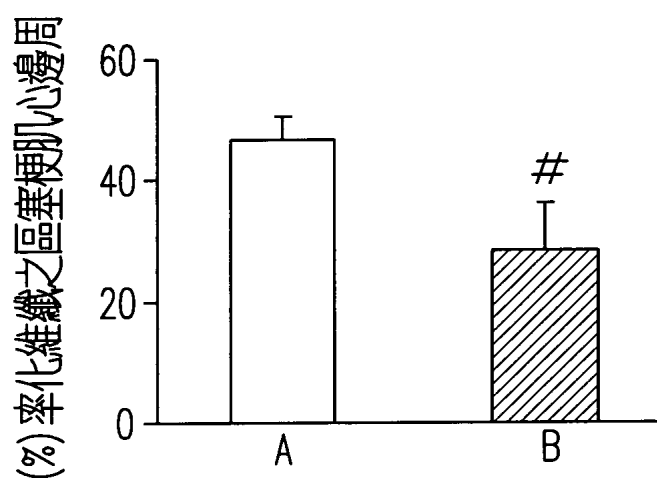
第五圖(5)



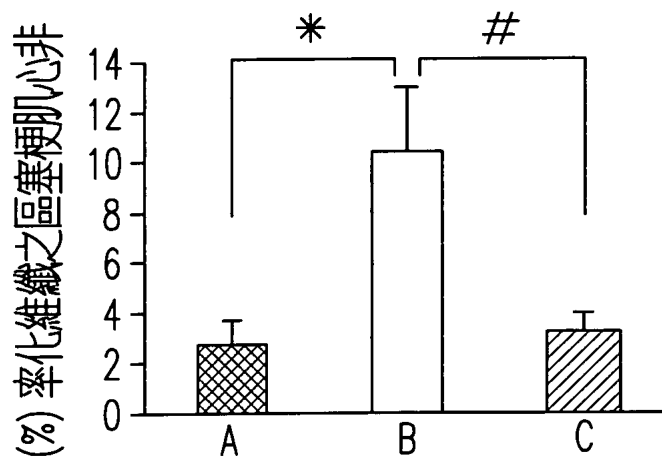
第五圖(6)



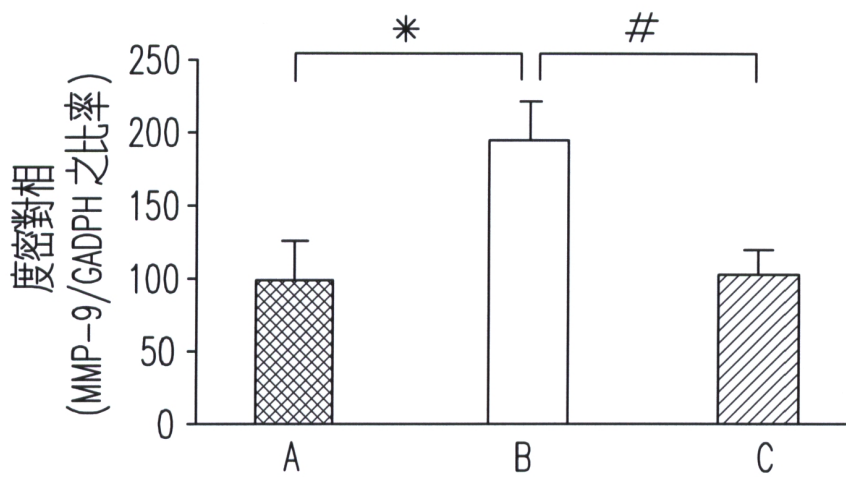
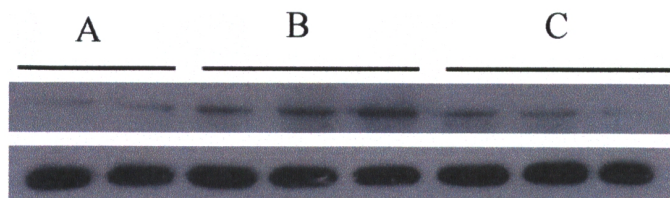
第六圖(1)



第六圖(2)

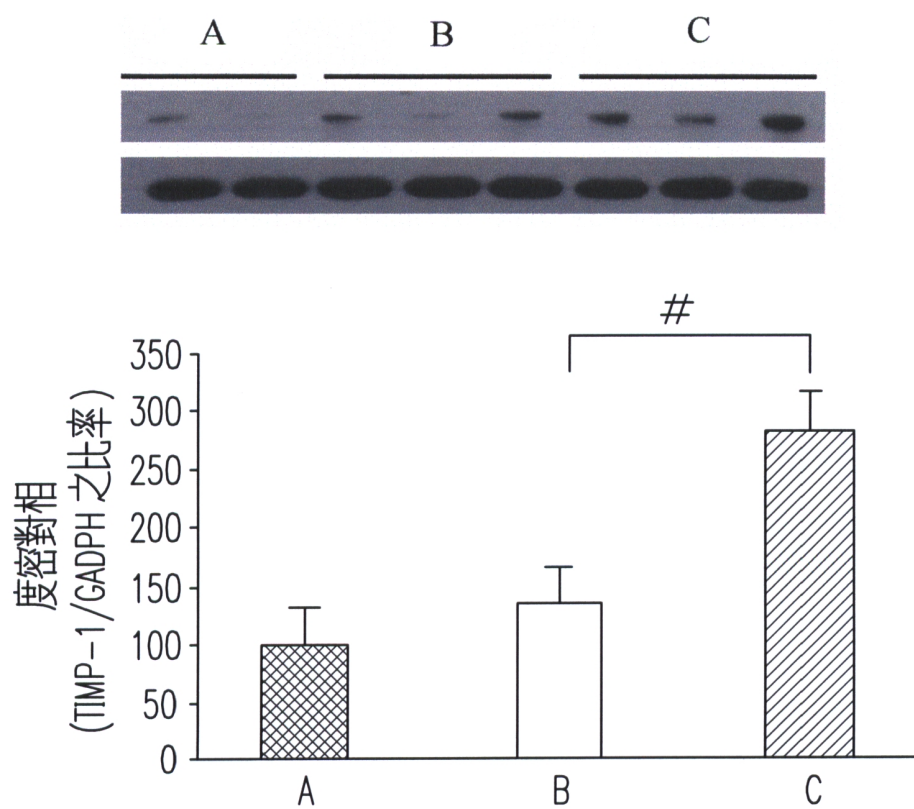


第六圖(3)

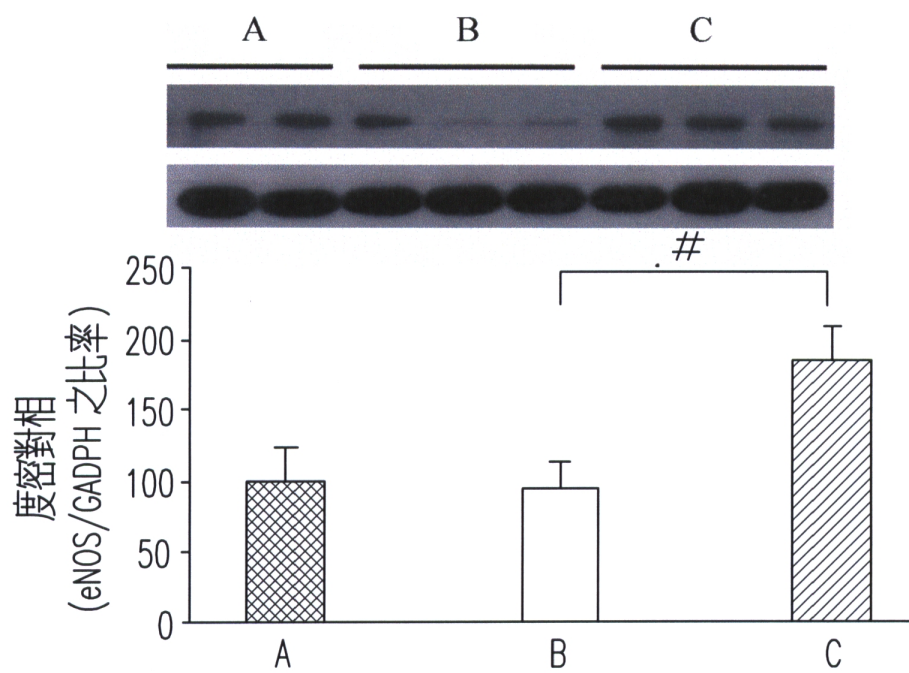


第七圖(1)

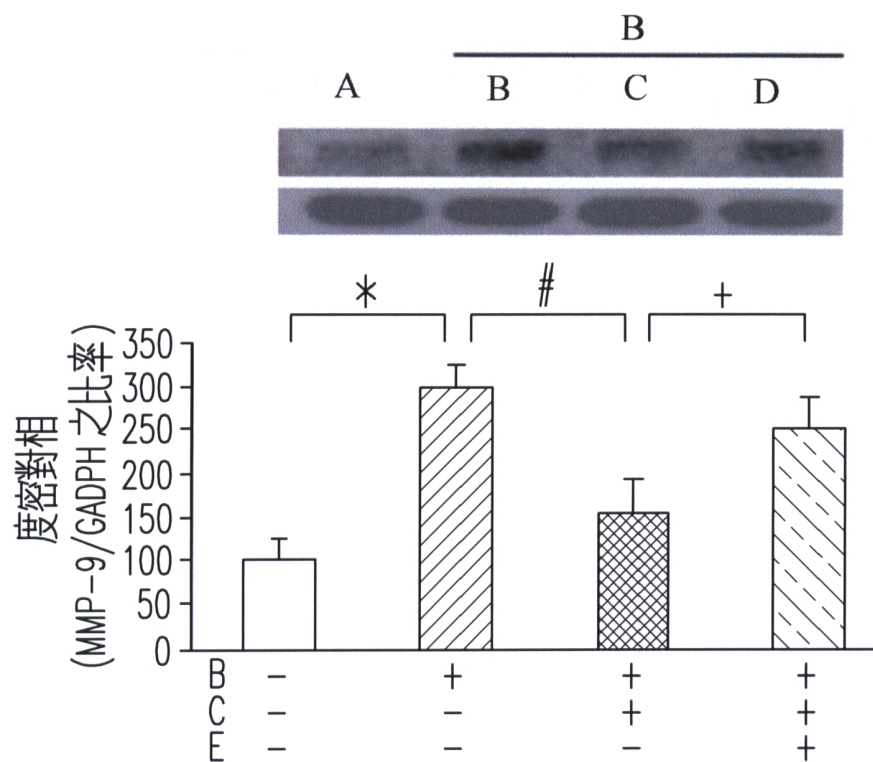
(12)



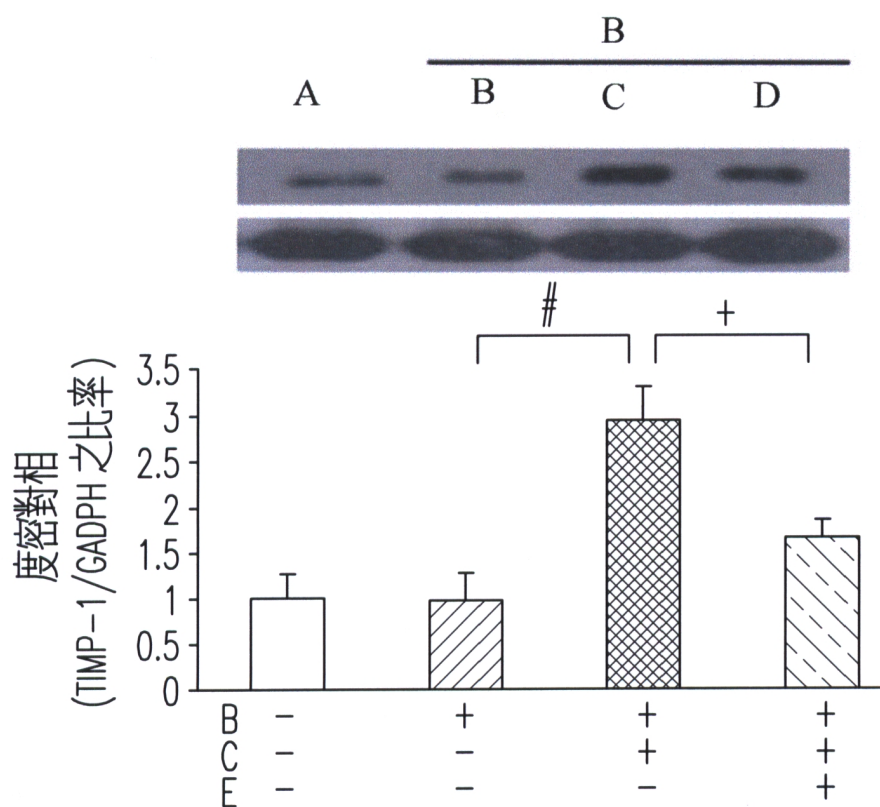
第七圖(2)



第七圖(3)



第八圖(1)



第八圖(2)