

# (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2022年3月17日 (17.03.2022)



(10) 国际公布号  
**WO 2022/052456 A1**

(51) 国际专利分类号:  
*A61K 31/4406* (2006.01) *A61P 9/04* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/085271

(22) 国际申请日: 2021年4月2日 (02.04.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
202010959983.7 2020年9月14日 (14.09.2020) CN

(71) 申请人: 长春金赛药业有限责任公司 (CHANGCHUN GENESCENCE PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国吉林省长春市高新区越达路1718号, Jilin 130012 (CN)。

(72) 发明人: 朱新法 (ZHU, Xinfu); 中国浙江省慈溪市白沙路街道商务二路38号2309室, Zhejiang 315102 (CN)。朱然 (ZHU, Ran); 中国浙江省慈溪市白沙路街道商务二路38号2309室, Zhejiang 315102 (CN)。

(74) 代理人: 宁波甬致专利代理有限公司 (NINGBO WITS IP SERVICES CO., LTD); 中国浙江省宁波市鄞州区学士路298号科技局裙楼1楼科技综合服务中心, Zhejiang 315100 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,

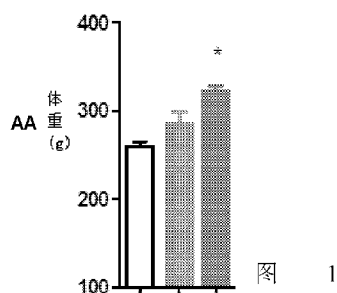
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:  
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: APPLICATION OF ESTER GROUP-CONTAINING AROMATIC PROPIONAMIDE COMPOUND AND METABOLITE THEREOF IN PREPARATION OF DRUG FOR TREATING HEART FAILURE

(54) 发明名称: 含酯基芳香丙酰胺类化合物及其代谢产物在制备治疗心衰药物中的应用



===P<0.001 vs sham, \*P<0.05 vs model, by one-way ANOVA  
Dunnnett's test.&P<0.05 vs model, by t-test.

AA Weight (g)

(57) Abstract: An application of an ester group-containing aromatic propionamide compound and a metabolite thereof in preparation of a drug for treating heart failure. The ester group-containing aromatic propionamide compound is C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. The ester group-containing aromatic propionamide compound can improve the situation of reduction in ejection fraction, fractional shortening and cardiac output of a chronic heart failure rat, and increase LVSP of a heart failure rat.

(57) 摘要: 一种含酯基芳香丙酰胺类化合物及其代谢产物在制备治疗心衰药物中的应用, 所述含酯基芳香丙酰胺类化合物为C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>。含酯基芳香丙酰胺类化合物可以改善慢性心衰大鼠的射血分数、短轴缩短率和心输出量的降低, 提高心衰大鼠的LVSP。

WO 2022/052456 A1

## 含酯基芳香丙酰胺类化合物及其代谢产物在制备治疗心衰药物中的应用 技术领域

本发明属于医药技术领域，尤其涉及一种含酯基芳香丙酰胺类化合物及其代谢产物在制备治疗心衰药物中的应用。

### 背景技术

心力衰竭简称心衰，是指由于心脏的收缩功能和（或）舒张功能发生障碍，不能将静脉回心血量充分排出心脏，导致静脉系统血液淤积，动脉系统血液灌注不足，从而引起心脏循环障碍症候群，此种障碍症候群集中表现为肺淤血、腔静脉淤血。心力衰竭的发生一般是由于心肌梗死后，随着心肌细胞的凋亡，从而导致有效收缩功能单位-心肌细胞进行性丧失，存活心肌细胞的代偿性功能增强，心肌细胞适应性肥大，细胞外基质的沉积和反应性间质纤维化，左心室壁厚度降低。随着肥厚程度的进展，心肌细胞凋亡的增加使心肌细胞数量进一步减少，心肌整体收缩力下降。同时，心肌梗死后凋亡的心肌细胞会释放大量的因子促进胶原的生成来对受伤的组织进行修复，过度表达的胶原沉积进一步表现为心肌纤维化，导致心脏收缩和舒张功能异常，同时这种修复作用会扩展到梗死区周围的区域。纤维化的增加又使左室的顺应性下降，心肌收缩力不能发挥其应有的射血效应，于是形成恶性循环，致使心肌功能失代偿，最终导致心力衰竭。

### 发明内容

鉴于现有技术存在上述缺陷，本发明的目的在于提供一种含酯基芳香丙酰胺类化合物及其代谢产物在制备治疗心衰药物中的应用。

本发明的目的，将通过以下技术方案得以实现：

含酯基芳香丙酰胺类化合物在制备治疗心衰药物中的应用。

优选地，所述含酯基芳香丙酰胺类化合物为  $C_{25}H_{17}F_3N_4O_4$ 。

优选地，所述含酯基芳香丙酰胺类化合物在制备治疗心衰药物中剂量为 2 mg/kg -5mg/kg。

优选地，所述含酯基芳香丙酰胺类化合物在制备治疗心衰药物中剂量为 3 mg/kg。

本发明突出效果为：含酯基芳香丙酰胺类化合物可以改善慢性心衰大鼠的射血分数、短轴缩短率和心输出量的降低，提高心衰大鼠的 LVSP。可以在制备治疗心衰药物的应用中有很积极的作用。

以下便结合实施例附图，对本发明的具体实施方式作进一步的详述，以使本发明技术方案更易于理解、掌握。

## 附图说明

- 图 1：本发明中不同化合物对大鼠的体重增长变化柱状图。
- 图 2：本发明中不同化合物对大鼠的心脏重量指数的柱状图。
- 图 3：本发明中不同化合物对大鼠的脑心的重量指数的柱状图。
- 图 4：本发明中不同化合物对心衰大鼠 LVEF 的影响柱状图。
- 图 5：本发明中不同化合物对心衰大鼠 FS 的影响柱状图。
- 图 6：本发明中不同化合物对心衰大鼠 SV 的影响柱状图。
- 图 7：本发明中不同化合物对心衰大鼠 CO 的影响柱状图。
- 图 8：本发明中不同化合物对心衰大鼠 ESV 的影响柱状图。
- 图 9：本发明中不同化合物对心衰大鼠 EDV 的影响柱状图。
- 图 10：本发明中不同化合物对心衰大鼠 LVPWTs 的影响柱状图。
- 图 11：本发明中不同化合物对心衰大鼠 LV mass 的影响柱状图。
- 图 12：本发明中不同化合物对心衰大鼠心率的影响柱状图。
- 图 13：本发明中不同化合物对心衰大鼠动脉血压 SBP 的影响柱状图。
- 图 14：本发明中不同化合物对心衰大鼠动脉血压 DBP 的影响柱状图。
- 图 15：本发明中不同化合物对心衰大鼠动脉血压 MBP 的影响柱状图。
- 图 16：本发明中不同化合物对心衰大鼠和 LVSP 的影响柱状图。

## 具体实施方式

本发明揭示了一种含酯基芳香丙酰胺类化合物在制备治疗心衰药物中

的应用，以下采用具体实验证实本发明的应用。文中所提到的 EG017 为  $C_{25}H_{17}F_3N_4O_4$ ，所述 EG017 制备方法和结构式参考专利号为 CN201410033958.0 的专利文件记载的内容。本发明所有附图中柱状顺序由左向右依次按照 Sham、Model、和 EG017 组进行排列。

### 本发明实验所采用的仪器

小动物呼吸机，型号：V-200046；生产商：Harvard Apparatus。

Vevo 小动物超声成像系统，型号：1100，生产商：Visualsonics。

Powerlab 8/35 信号采集系统，型号：8/35，生产商：ADInstruments。

动物实验跑台，型号：DB030，生产商：北京智鼠生物科技有限公司。

分析天平，型号：SQP，生产厂商：sartorius。

电子天平，型号：FA-2204，生产商：邦西仪器科技（上海）有限公司。

电子天平，型号：MP5002，生产商：常州市天之平仪器设备有限公司。

离心机，型号：5424 R，生产商：Eppendorf。

恒温磁力搅拌器，型号：85-2 型，生产商：上海司乐仪器有限公司。

微型漩涡混合仪，型号：XW-80A，生产商：上海沪西分析仪器有限公司。

本发明实验所采用的受试化合物如下所示：

受试化合物	生产批号	供应商	储存条件
EG017	Q18-078	药源药物化学（上海）有限公司	密闭，室温保存

### 试剂：

CMC Na，生产厂商：Sigma，Lot#：SLBV9664，存储条件：室温。

异氟烷，生产厂商：江苏恒丰强生物技术有限公司，批号：20191223，  
储存条件：室温密封。

戊巴比妥钠注射液，生产厂商：AlfaMedic Ltd，批号：1709296-02，  
物理状态：粉红色液体，0.2g/ml，有效期 2020 年 09 月，存储条件：室温  
密封。

美洛昔康注射液，生产厂商：齐鲁动物保健品有限公司，批号：

1710002, 存储条件: 室温密封。

硫酸庆大霉素注射液, 生产厂商: 华中药业股份有限公司, 批号: 20180622 储存条件: 室温避光。

生理盐水, 生产厂商: 辰欣药业股份有限公司, 批号: 18101907, 存储条件: 室温密封。

### 溶媒及化合物配制

1、溶媒 (0.5% CMC Na): 配置: 称取 5g CMC Na, 定容于 1000ml 的 ddwater 中, 用搅拌器搅拌至溶解即得。

2、EG017: 配置: 称取样品适量, 加处方量的 0.5%CMCNa, 配制成 1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg, 用搅拌器搅拌至溶解即得。

**给药方案:** 在动物造模 1 周后, 将假手术/心肌梗死大鼠分组, 每日口服给药一次, 连续 28 天, 给药体积为 10ml/kg。

### 实验动物使用

Sprague Dawley rat (SD 大鼠), 由维通利华实验动物技术有限公司提供, 雌性, 120 只, 许可证编号: SCXK (京) 2016-0006, 实验动物合格证号: 1100112011006510。雌性, 50 只, 许可证编号: SCXK (浙) 2019-0001, 实验动物合格证号: 2003050021。

### 动物的饲养

以下实验中所使用的动物均为 SD 大鼠, 动物到达上海药明康德新药开发有限公司设施后, 将其饲养于严格控制环境条件的动物饲养间中, 饲养间的温度维持在 20~24℃, 湿度维持在 30~70%。通过温湿度计对饲养间的温度和湿度进行实时监控, 并且每天对温度和湿度记录两次(上午和下午各 1 次)。动物饲养间的采光由一个电子定时开灯系统来控制, 每天开灯 12 小时关灯 12 小时(6:00 AM 开, 18:00 PM 关)。动物自由采食饲料, 保证自由饮水。

### 具体实验方法

动物适应后，实验当天，动物使用戊巴比妥钠注射液（60mpk）腹腔注射麻醉，腹腔注射阿托品（0.5 mpk）祛痰，然后气管接通呼吸机辅助呼吸；在第三和第四肋骨间开胸，并用扩胸器撑开；撕开心包膜，用 5-0 丝线结扎冠状动脉左前降支，缝合肋骨和皮肤，术后放入保温毯恢复。假手术组 (Sham 组)也进行相同手术操作，只是不进行丝线结扎操作。手术结束后所有动物均肌肉注射美洛昔康（1 mpk）和盐酸庆大霉素注射液（8 mpk）进行镇痛和抗感染。给药前 1 天，大鼠吸入异氟烷麻醉（1.5%-5%v/v in oxygen）后行心脏超声检查，左心室前壁无明显收缩，左心室腔变大，与正常对照组相比左心室射血分数下降 30%表示结扎成功。选取模型成功的大鼠，进入之后的实验（备注：保证造模后入组动物每组 7 只，假手术组 7 只）。各组大鼠给予治疗药物每天 1 次，灌胃给药，连续四周。实验期间，观察动物生活状态，对异常状况进行记录；末次给药后一天进行终点指标检测和样本收集。

动物造模 1 周以后，使用异氟烷麻醉大鼠，Vevo 小动物超声成像系统检查模型大鼠左心室功能，以 LVFE%降低 30%即为模型成功。

除 Sham 组外，根据 LVEF%和体重分成 9 组，每组 7 只。各组情况如下表：

分组	动物数	给药剂量	给药方式	给药体积	给药时间
Sham	7	Vehicle	p.o, qd	10ml/kg	造模后一周开始，持续四周。
Model	7	Vehicle	p.o, qd	10ml/kg	
EG017	7	3mg/kg	p.o, qd	10ml/kg	

### 终点检测指标

A. 超声心动图检查（末次给药后一天）：动物使用异氟烷吸入麻醉

(1.5%-5%v/v in oxygen)，检测左室射血分数 (LVEF)、短轴缩短率 (FS)、左心室收缩末期容积 (ESV)、左心室舒张末期容积 (EDV)、每搏输出量 (SV)、心输出量 (CO)、左心室重量 (LV mass)、左心室后壁收缩末期厚度 (LVPWTs) 和左心室后壁舒张末期厚度 (LVPWTd)。

**B. 血流动力学** (末次给药后一天)：大鼠用戊巴比妥钠麻醉 (~60mpk,ip)，仰位固定于手术台，分离颈总动脉，插入导管经 Powerlab 系统检测大鼠颈总动脉血压 (SP/DP)，再将导管推入左心室检测左心室左心室收缩压/舒张压 (LVSP/LVDP)；左心室内压最大上升/下降速率 ( $\pm dp/dt_{max}$ ) 心率 (HR)，所有程序均于麻醉后 30min 内检测完成。

**C. 脏器重量指数**：心脏重量/100g 体重；**心脑比重**：心脏重量/脑重量。

**D. 心肌染色**：对心肌进行天狼星红染色，观察心肌纤维化水平。

### 数据统计

数据使用 Mean $\pm$ S.E.M 表示，Graphpad Prism 5.0 进行统计作图。使用单因素方差分析检验 (by one-way ANOVA Dunnett's test) 和 t-test,  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

### 初步观察

研究表明单独给予 EG017 的受试组体重增长明显，终点解剖心脏可见 Sham 组心脏红润饱满，模型大鼠心脏左心室干瘪，梗死区呈灰白色。

### 化合物对心衰大鼠心脏重量指数的影响

大鼠终点数据采集，解剖取心脏使用生理盐水洗净，吸取水分后称重并将根据体重计算心脏重量指数。取脑称重后计算脑心重量比，从图 2-图 3 和表 1 可以看出，与 Sham 组比较，Model 组心脏重量指数和脑心重量比明显升高，受试组大鼠心脏重量指数和脑心重量比与 Model 组无显著的统计学差异 ( $P > 0.05$ )

表 1 大鼠的心脏重量指数和脑心重量比 (Mean $\pm$ SEM) N=7

Group	Dose	大脑重量/心脏重量 (g/g)	心脏重量指数 (g/100g 体重)
Sham	Vehicle	58.0 ± 1.91	0.318 ± 0.012
Model	Vehicle	76.9 ± 3.99#	0.398 ± 0.018Δ
EG017	3mpk	78.3 ± 4.31	0.376 ± 0.025

ΔP<0.05 vs sham, &P<0.05 vs model, by t-test; #P<0.05 vs sham, by one-way ANOVA Dunnett's test.

### 化合物对大鼠心脏功能的影响

#### 化合物对大鼠心脏收缩功能的影响

心衰的重要表现即为左心室收缩功能降低，因此，在实验终点纵向超声心动图检查各组大鼠的心脏，分析比较左室射血分数（LVEF）、短轴缩短率（FS）、心输出量（CO）和每搏输出量（SV）的变化。从图 4-7 和表 2，可以看出，Model 组大鼠心肌梗死后出现严重左室功能障碍，LVEF、FS、CO 和 SV 分别为 36.3±3.83%、18.5±2.22%、55.7±4.90ml/min 和 159±8.62ul，显著低于 Sham 组的 84.8±2.83%、56.1±3.14%、77.2±5.10ml/min 和 187±9.46ul，统计学差异显著（P<0.001、P<0.001、P<0.05、P<0.05）。与 Model 组比较，EG017 组对心衰大鼠 LVEF 和 FS 的降低有明显的改善作用，统计学差异显著（P<0.05）。EG017 组对 CO 和 SV 的降低有明显的改善作用（P<0.05）。

表 2 化合物对心衰大鼠 LVEF、FS、CO 和 SV 的影响（Mean±SEM）N=7

Group	Dose	LVEF (%)	FS (%)	CO(ml/min)	SV(ul)
Sham	Vehicle	84.8±2.83	56.1±3.14	77.2±5.10	187±9.46
Model	Vehicle	36.3±3.83## #	18.5±2.22# ##	55.7±4.90Δ	159±8.62Δ
EG017	3mpk	52.7±5.61*	29.0±3.51*	85.6±9.55**	238±21.1**

\*\*\*#<0.001 vs sham, \*P<0.05, \*\*P<0.01 vs Model, by one-way ANOVA Dunnett's test; ΔP<0.05 vs sham, &P<0.05, &&P<0.01 vs Model by t-test.

#### 化合物对大鼠左心室容量的影响

心衰形成后，由于代偿作用，左心室腔室变大，左心室后壁变薄。从图8-图9和表3可以看出，与Sham组比较，心衰大鼠心脏EDV、ESV均明显升高，有极显著的统计学差异（ $P < 0.001$ ）。与Model组比较，EG017组8对心衰造成的心脏的收缩容积（ESV）的升高有显著的改善作用（ $P < 0.05$ ）。

表3 化合物对心衰大鼠收缩和舒张期左心室容积的影响（Mean±SEM）

N=7

Group	dose	ESV (ul)	EDV (ul)
Sham	Vehicle	36.0±9.05	223±16.1
Model	Vehicle	294±32.6###	453±28.5###
EG017	3mpk	238±52.0	477±48.2

### $P < 0.001$  vs Sham, by one-way ANOVA Dunnett's test; & $P < 0.05$  vs model, by t-test.

**化合物对大鼠心室后壁厚度和心脏质量的影响**

从图10-图11和表4可以看出，与Sham组比较，Model组大鼠LVPWTs和LVPWTd略有降低（ $P > 0.05$ ），而心脏质量明显增加，具有显著的统计学差异（ $P < 0.05$ ）。与Model组比较，各给药组对LVPWTs、LVPWTd和LV mass的影响不明显（ $P > 0.05$ ）。

表4 化合物对心衰大鼠左心室后壁厚度和左心室质量的影响（Mean±SEM）

N=7

Group	dose	LVPWTs (mm)	LVPWTd (mm)	LV mass (mg)
Sham	Vehicle	3.03±0.12	1.75±0.06	780±30.4
Model	Vehicle	2.44±0.27	1.81±0.17	1107±113&
EG017	3mpk	2.66±0.22	2.17±0.17	1497±145

& $P < 0.05$  vs model by t-test.

**化合物对心衰大鼠血流动力学的影响**

心肌梗死后大鼠左心室心肌梗死，导致其左心室收缩功能降低，表现为

心室收缩压降低，心室内压上升/下降速度 ( $\pm dp/dt \max$ ) 降低。

从图 12-图 15，和表 5 可以看出，各实验组心率无显著影响 ( $P > 0.05$ )。Model 组动脉血压 (SBP、DBP、MBP) 与 Sham 比较明显降低，有显著的统计学差异 ( $P < 0.001$ ,  $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。与 Model 组比较，EG017 组对心衰后大鼠的动脉血压无显著影响。

表 5 化合物对心衰大鼠心率和动脉血压的影响 (Mean $\pm$ SEM) N=7

Group	dose	HR (BPM)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	MBP (mmHg)
Sham	Vehicle	343 $\pm$ 17.4	117 $\pm$ 3.33	86.6 $\pm$ 2.95	103 $\pm$ 3.09
Model	Vehicle	345 $\pm$ 15.3	90.7 $\pm$ 3.14####	70.3 $\pm$ 3.26#	81.2 $\pm$ 3.09##
EG017	3mpk	352 $\pm$ 23.3	98.7 $\pm$ 3.62	76.1 $\pm$ 3.02	88.3 $\pm$ 3.39

# $P < 0.05$ , ## $P < 0.01$ , ### $P < 0.001$  vs sham, \* $P < 0.05$  vs model, by one-way ANOVA Dunnett's test; & $P < 0.05$  vs model, by t-test.

#### 化合物对心室压及心室压变化率的影响

心室内压如图 16 和表 6 所示，与 Sham 组比较，Model 组大鼠的左心室收缩压 (LVSP) 降低比较明显，有显著的统计学差异 ( $P < 0.01$ )。与 Model 组比较，EG017 对心衰造成的 LVSP 降低有较明显的缓解作用，统计学差异显著 ( $P < 0.05$ )。

与 Sham 组比较，Model 组大鼠的+ $dp/dt \max$  为  $5164 \pm 352$  mmHg/s、- $dp/dt \max$  为  $-3789 \pm 220$  mmHg/s，显著低于 Sham 组的  $6210 \pm 429$  mmHg/s、 $5091 \pm 456$  mmHg/s，统计学差异显著 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。

表 6 化合物对心衰大鼠左心室血压的影响 (Mean $\pm$ SEM) N=7

Group	dose	LVSP (mmHg)	Dp/dt max (mmHg)	Dp/dt min (mmHg)
Sham	Vehicle	116 $\pm$ 4.87	9223 $\pm$ 574	-9052 $\pm$ 890
Model	Vehicle	88.4 $\pm$ 1.75##	5678 $\pm$ 290####	-5124 $\pm$ 498##
EG017	3mpk	98.5 $\pm$ 3.89&	6630 $\pm$ 432	-6603 $\pm$ 707

## $P < 0.01$ , ### $P < 0.001$  vs sham, \* $P < 0.05$  vs model, by one-way ANOVA

Dunnett's test;  $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$  vs model, by t-test.

以下实施例用以证明 EG017 的代谢产物在制备治疗心衰药物中应用具有积极推动作用。

## 2.1. 供试品和溶媒

### 2.1.1. 供试品

名称：EG017；物理状态：类白色粉末；

主要成分：(S)-1-((4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)氨基)-3-(4-氰基苯氧基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基烟酸酯；含量：99.3%；

### 2.1.2. 溶媒

#### 2.1.2.1. CMC-Na

名称 / 代号：羧甲基纤维素钠 /CMC-Na；性状：白色或微黄色纤维状粉末；

#### 2.1.2.2. DMA

名称/代号：N,N-二甲基乙酰胺/DMA

性状：无色或近似无色澄清液体；

#### 2.1.2.3. solutol

名称/代号：15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯/solutol；性状：在室温下是微黄浆糊状，在约 30℃时变成液体状。溶解于

水或乙醇形成澄清的溶液；

保存条件： 2 ~ 8℃；

#### 2.1.2.4. 氯化钠注射液

名称：氯化钠注射液；

批号：1804172726；性状：无色透明液体；

供试品配制

供试品混悬液

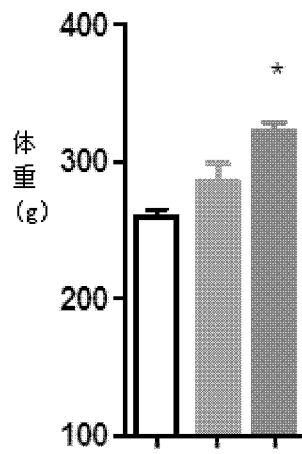
取一定量的 CMC-Na（允许称量误差 $\pm 1\%$ ），加入纯水溶解，配制成 0.5% CMC- Na。供试品混悬液的配制方法：按下表称取一定量 EG017，置于研钵中，加入少量 0.5% CMC-Na 充分研磨，转移至容器中，再洗涤研钵 4 次，洗涤液转移至容器，并加 0.5% CMC-Na 稀释至所需体积，配制成所需浓度的供试品混悬液。分析取样及给药前用磁力搅拌器以 1200 rpm 的转速搅拌至少 15 min。

实验采用 32 只 Beagle 犬，随机分为 4 组，每组 8 只，雌雄各半，分别设为静脉注射组（1mg/kg）和灌胃给药的动力学低（1mg/kg）、中（3mg/kg）、高（10mg/kg）剂量组，给药后分别在相应时间点采集血样，EDTA-K2 抗凝，中剂量组动物完成样本采集后用于连续 7 天灌胃给药并在相应时间点采集血样。LC-MS/MS 法检测血浆中 EG017 和主要代谢物 EG-2 的浓度，并用 WinNonlin 6.4 软件进行药代动力学参数计算。

本发明尚有多种实施方式，凡采用等同变换或者等效变换而形成的所有技术方案，均落在本发明的保护范围之内。

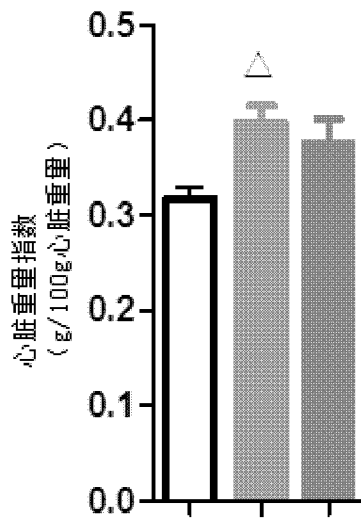
## 权 利 要 求 书

- 1、含酯基芳香丙酰胺类化合物在制备治疗心衰药物中的应用。
2. 如权利要求 1 所述的应用，其特征在于：所述含酯基芳香丙酰胺类化合物为  $C_{25}H_{17}F_3N_4O_4$ 。
- 3.如权利要求 2 所述的应用，其特征在于：所述含酯基芳香丙酰胺类化合物在制备治疗心衰药物中剂量为 1mg/kg -10mg/kg。
- 4.如权利要求 3 所述的应用，其特征在于：所述含酯基芳香丙酰胺类化合物在制备治疗心衰药物中剂量为 3mg/kg。
- 5.含酯基芳香丙酰胺类化合物的代谢产物在制备治疗心衰药物中的应用。
- 6.如权利要求 5 所述的应用，其特征在于：所述代谢产物为 EG-2。



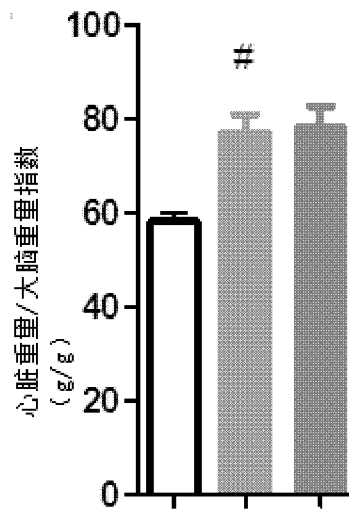
###P<0.001 vs sham, \*P<0.05 vs model, by one-way ANOVA  
Dunnett's test.&P<0.05 vs model, by t-test.

图 1



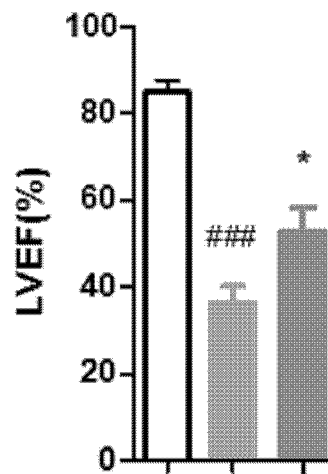
△P<0.05 vs sham, &P<0.05 vs model, by t-test.

图 2



#P<0.05 vs sham, by one-way ANOVA Dunnett's test.

图 3



###P<0.001 vs sham, \*P<0.05, by one-way ANOVA Dunnett's test. &P<0.05 vs model, by t-test.

图 4

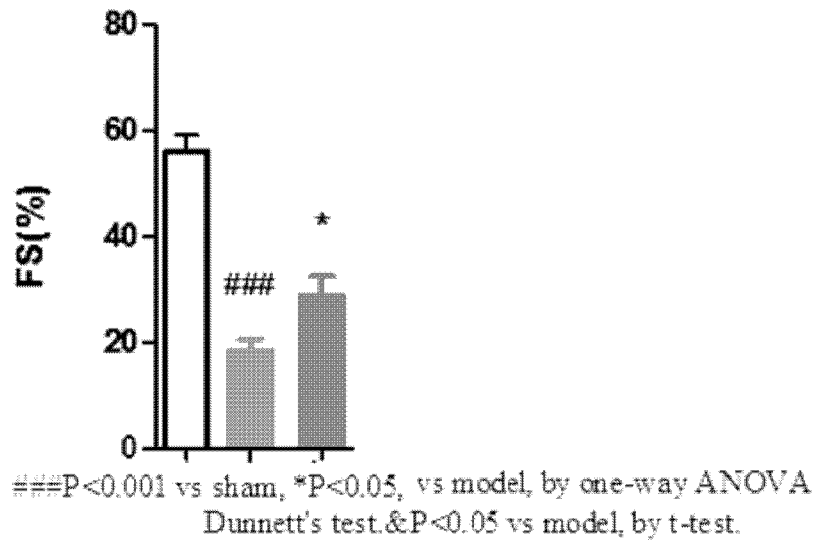


图 5

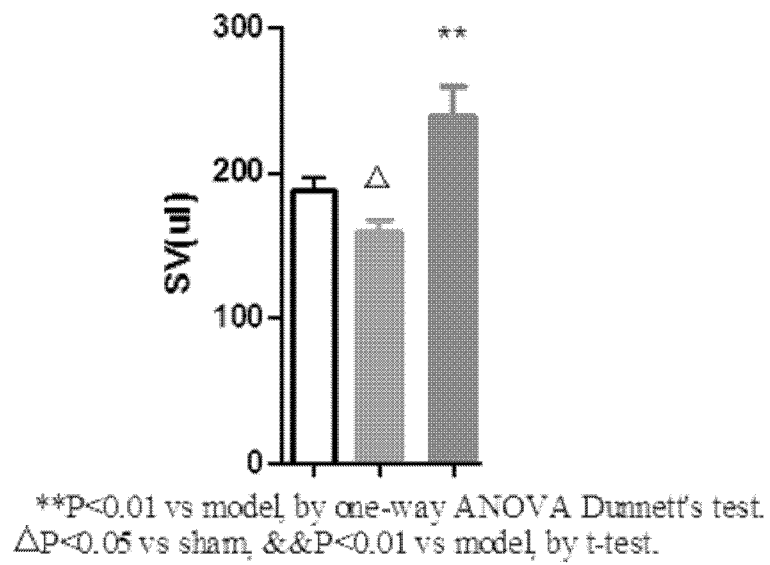
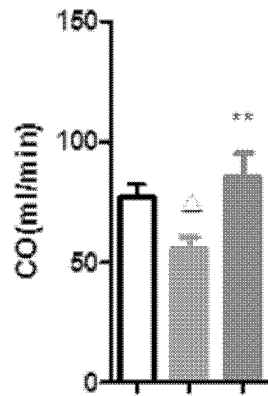
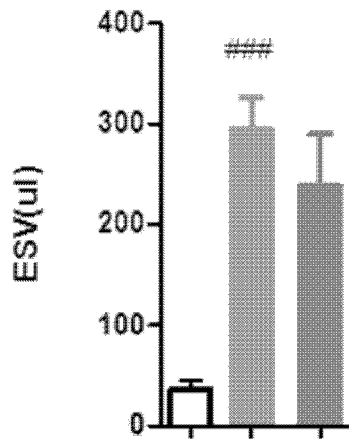


图 6



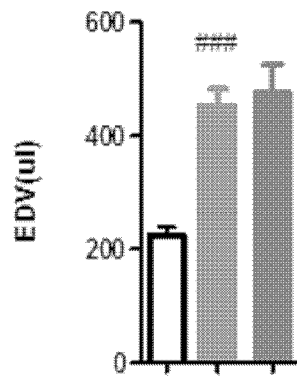
<sup>\*\*</sup>P<0.01 vs model, by one-way ANOVA Dunnett's test.  
<sup>△</sup>P<0.05 vs sham, &P<0.05 vs model, by t-test.

图 7



<sup>###</sup>P<0.001 vs sham, by one-way ANOVA Dunnett's test.&P<0.05 vs model, by t-test.

图 8



<sup>###</sup>P<0.001 vs sham, by one-way ANOVA Dunnett's test.&P<0.05 vs model, by t-test.

图 9

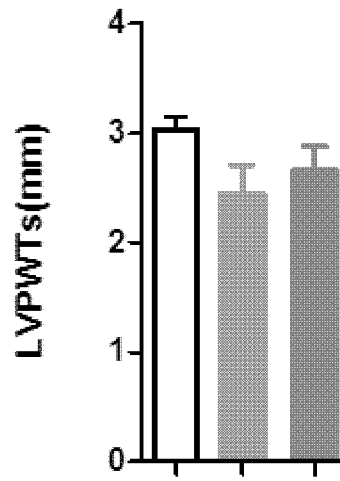


图 10

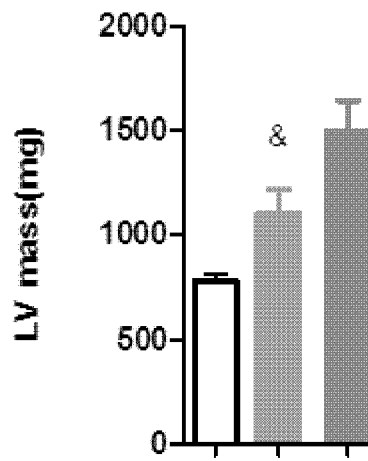


图 11

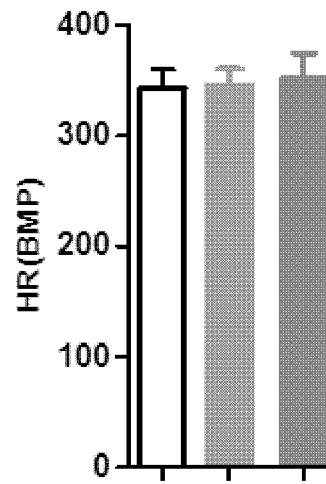


图 12

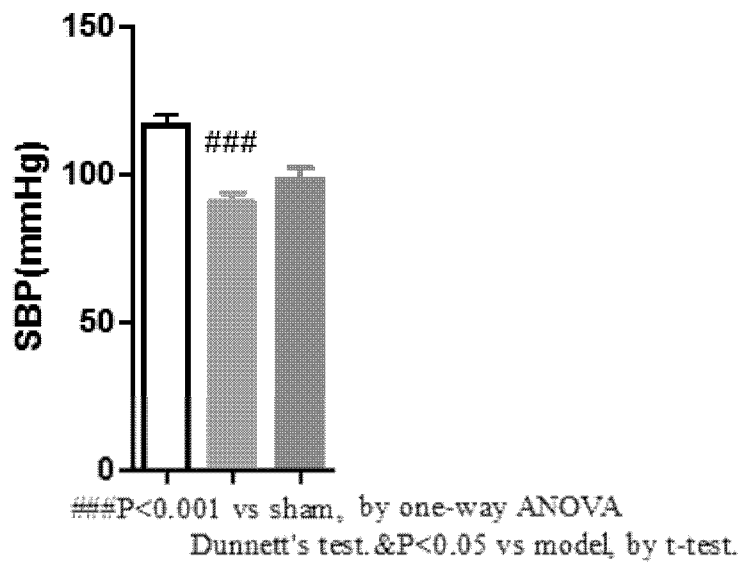
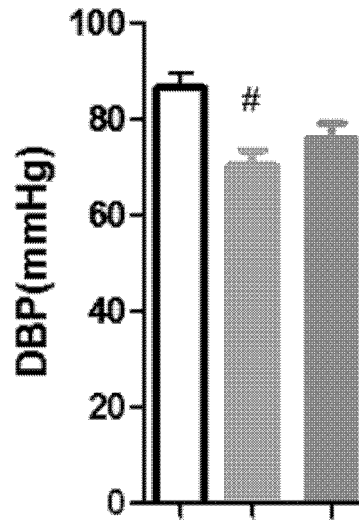


图 13



#P<0.05 vs sham, by one-way ANOVA Dunnett's test.  
&P<0.05 vs model, by t-test.

图 14

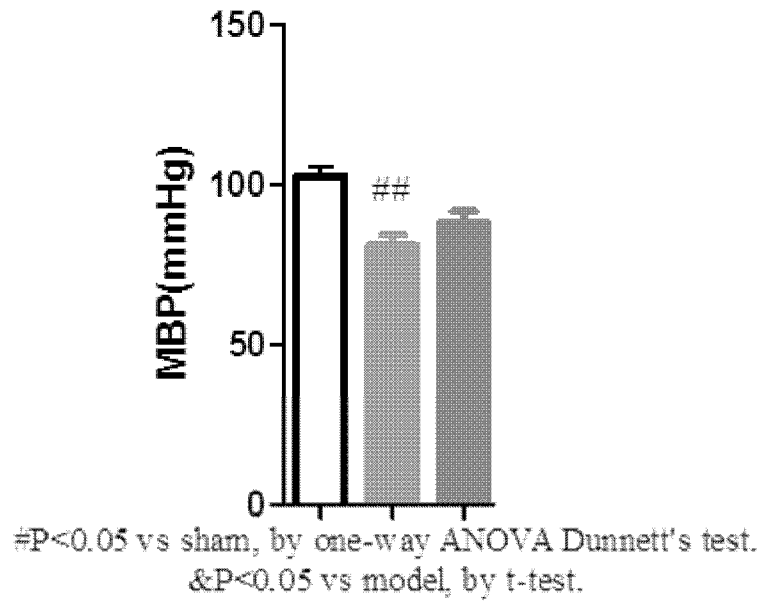


图 15

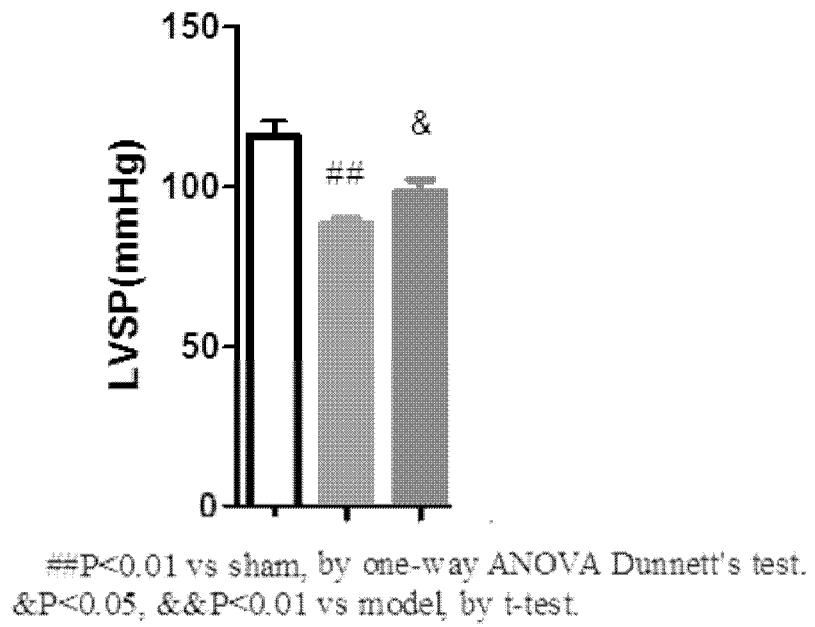


图 16

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/085271

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
A61K 31/4406(2006.01)i; A61P 9/04(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
A61K, A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
DWPI, SIPOABS, CNABS, CNMED, CNTXT, CNKI, REGISTRY, CAPLUS, MEDLINE, VEN, ISI-WEB OF SCIENCE, PubMed, structural formula search, 酯基芳香丙酰胺, 丙酰胺, propionamide, congestive heart failure, 烟酸酯, 尼可丁酸酯		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 112007027 A (NINGBO XIJIAN PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 01 December 2020 (2020-12-01) entire document	1-6
X	CN 1069727 A (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC.) 10 March 1993 (1993-03-10) claim 1, and description, page 1	1, 5
A	CN 101516835 A (OSURF OHIO STATE UNIVERSITY RE et al.) 26 August 2009 (2009-08-26) description page 71 paragraph 3, compound XLIII	1-6
A	CN 103772238 A (SUZHOU ELITE DRUGS RESEARCH DEVELOPMENT CO., LTD.) 07 May 2014 (2014-05-07) description, page 8, embodiment 6	1-6
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
20 June 2021		06 July 2021
Name and mailing address of the ISA/CN		Authorized officer
China National Intellectual Property Administration (ISA/ CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088 China		
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2021/085271**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)	
CN	112007027	A	01 December 2020	None		
CN	1069727	A	10 March 1993	CN	1038413 B	20 May 1998
CN	101516835	A	27 August 2009	AU	2007275736 A1	05 February 2009
				JP	2009543871 A	10 December 2009
				EP	2041077 A2	01 April 2009
				IN	200900542 P2	15 May 2009
				BR	200713198 A2	16 October 2012
				KR	20090035707 A	10 April 2009
				MX	2009000715 A	31 July 2009
				CA	2658096 A1	24 January 2008
				WO	2008011072 A2	24 January 2008
				WO	2008011072 A3	05 June 2008
CN	103772238	A	07 May 2014	WO	2015109666 A1	30 July 2015
				CN	103772238 B	22 March 2017

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/085271

<p><b>A. 主题的分类</b></p> <p>A61K 31/4406(2006.01)i; A61P 9/04(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																	
<p><b>B. 检索领域</b></p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>A61K, A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>DWPI, SIPOABS, CNABS, CNMED, CNTXT, CNKI, REGISTRY, CAPLUS, MEDLINE, VEN, ISI-WEB OF SCIENCE, PubMed, 结构式检索, 酯基芳香丙酰胺, 丙酰胺, propionamide, congestive heart failure, 烟酸酯, 尼可丁酸酯</p>																	
<p><b>C. 相关文件</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>CN 112007027 A (宁波熙健医药科技有限公司) 2020年 12月 1日 (2020 - 12 - 01) 全文</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 1069727 A (帝国化学工业公司) 1993年 3月 10日 (1993 - 03 - 10) 权利要求1, 说明书第1页</td> <td>1, 5</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 101516835 A (俄亥俄州立大学研究基金会 等) 2009年 8月 26日 (2009 - 08 - 26) 说明书第71页第3段, 化合物XLIII</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 103772238 A (苏州伊莱特新药研发有限公司) 2014年 5月 7日 (2014 - 05 - 07) 说明书第8页, 实施例6</td> <td>1-6</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	CN 112007027 A (宁波熙健医药科技有限公司) 2020年 12月 1日 (2020 - 12 - 01) 全文	1-6	X	CN 1069727 A (帝国化学工业公司) 1993年 3月 10日 (1993 - 03 - 10) 权利要求1, 说明书第1页	1, 5	A	CN 101516835 A (俄亥俄州立大学研究基金会 等) 2009年 8月 26日 (2009 - 08 - 26) 说明书第71页第3段, 化合物XLIII	1-6	A	CN 103772238 A (苏州伊莱特新药研发有限公司) 2014年 5月 7日 (2014 - 05 - 07) 说明书第8页, 实施例6	1-6
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
PX	CN 112007027 A (宁波熙健医药科技有限公司) 2020年 12月 1日 (2020 - 12 - 01) 全文	1-6															
X	CN 1069727 A (帝国化学工业公司) 1993年 3月 10日 (1993 - 03 - 10) 权利要求1, 说明书第1页	1, 5															
A	CN 101516835 A (俄亥俄州立大学研究基金会 等) 2009年 8月 26日 (2009 - 08 - 26) 说明书第71页第3段, 化合物XLIII	1-6															
A	CN 103772238 A (苏州伊莱特新药研发有限公司) 2014年 5月 7日 (2014 - 05 - 07) 说明书第8页, 实施例6	1-6															
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																	
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&amp;” 同族专利的文件</p>																	
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2021年 6月 20日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2021年 7月 6日</p>															
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>李钢</p> <p>电话号码 62411207</p>															

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/085271

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	112007027	A	2020年 12月 1日	无			
CN	1069727	A	1993年 3月 10日	CN	1038413	B	1998年 5月 20日
CN	101516835	A	2009年 8月 27日	AU	2007275736	A1	2009年 2月 5日
				JP	2009543871	A	2009年 12月 10日
				EP	2041077	A2	2009年 4月 1日
				IN	200900542	P2	2009年 5月 15日
				BR	200713198	A2	2012年 10月 16日
				KR	20090035707	A	2009年 4月 10日
				MX	2009000715	A	2009年 7月 31日
				CA	2658096	A1	2008年 1月 24日
				WO	2008011072	A2	2008年 1月 24日
				WO	2008011072	A3	2008年 6月 5日
CN	103772238	A	2014年 5月 7日	WO	2015109666	A1	2015年 7月 30日
				CN	103772238	B	2017年 3月 22日