申請日期	
案　　號	
類　　別	

A4
C4

（以上各欄由本局填註）

發明 新型 專利說明書

一、發明 新型 名稱	中　文	具有保護抵抗氧化毒性而且特別是抵抗心臟毒性物質作用之藥物
	英　文	Arzneimittel mit protektiver Wirkung gegen oxidativ-toxische und insbesondere gegen kardiotoxische Substanzen
二、發明 創作 人	姓　名	三、迪爾克・托馬倫　德　國 Dirk Thormählen　GERMANY
	國　籍	德國 31039 雷登市塔爾路 3 號 Talweg 3, 31039 Rheden, GERMANY
	住、居所	四、哈拉爾德・瓦爾迪克　德　國 Harald Waldeck　GERMANY 德國 30916 伊塞恩哈根哈貝市歐克路 4d Okerweg 4d, 30916 Isernhagen HB, GERMANY
三、申請人	姓　名 （名稱）	
	國　籍	
	住、居所 （事務所）	
	代表人 姓　名	

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（由本局填寫）

承辦人代碼：	
大　　類：	
ＩＰＣ分類：	

A6
B6

本案已向：

德　國（地區）　申請專利，申請日期：　　案號：　　，☑有　□無主張優先權

1999 年 7 月 13 日　　199 32 555.3

有關微生物已寄存於：　　，寄存日期：　　，寄存號碼：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝　訂　線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 1.）

本發明係關於一種苯環氮己三烯-氮-醋酸衍生物之應用(Benzazepin-N-essigsäurederivaten)，其朝向氮原子的α位置上含有一氧代基，且其第三個位置被一 1-(羧基烷基)-環戊烷基-硫醯基-氨基所取代，並使用其鹽類以及生物性不穩定之酯類化合物，來作為特別是預防及/或醫治較大型哺乳動物以及尤其是人類因受到具有氧化毒性，特別是具有心臟毒性之藥物劑量或是化學藥品劑量，所造成的心臟受損，以及用來製造適合做為該病症之預防及/或醫治之藥物。本發明於此亦普遍地關係到使用所謂的苯環氮己三烯-氮-醋酸衍生物於具有氧化毒性，且特別是心臟毒性副作用之藥物被使用時的治療中，做為輔助性醫治之藥物。本發明偏向關於預防及醫治可能於一種抑制細胞生長之化學治療中，所出現的心臟受損且特別是心肌受損。

目前習知之惡性腫瘤之化學治療中，所使用到的細胞生長抑制劑很可能具有心臟毒性特質之不良副作用。所以，在抑制細胞生長的治療中也會使用到一些因為廣泛性毒性特質而不能夠被用來治療細菌性感染的抗生素。這些抗生素中有例如由鏈黴菌(Streptomyces)菌類所分離而得到之Anthracycline，該藥被視為細胞生長抑制劑領域裡重要之新發展。然而 Anthracycline 在臨床上之可用性往往因為其或多或少具有明顯的心臟毒性而受到侷限。在此，心臟毒性與該抗生素所使用之總劑量係彼此相關，而且毒性時常是不可逆。心臟受損有如這些抗生素抑制細胞生長之作用，可能至少有一部份是基於其對細胞膜之作用，該作用係透過抗生素

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 2.）

與細胞膜上之組成成份的結合、細胞流動性以及通透性增加。此外，還可將氧化性受損作為其他原因一同探討。

在抑制細胞生長之治療中，所使用之典型抗生素有 Anthracycline Daunorubicin，及其前驅藥物 Zorubicin、Doxorubicin (Adriamycin)與 Epirubicin，以及合成之抗生素 Mitoxantron。

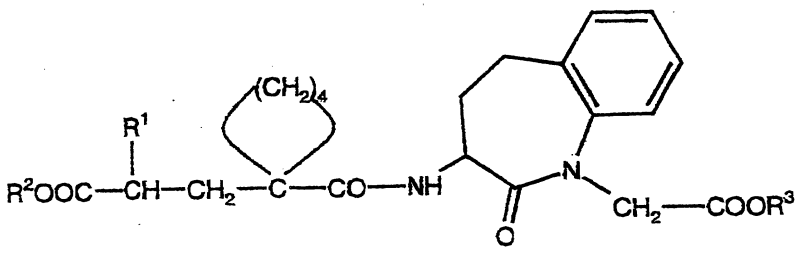
苯環氮己三烯-氮-醋酸衍生物於朝向氮原子的α位置上含有一氧代基，且其第三個位置被一 1-(羧基烷基)-環戊烷基-硫醯基-氨基所取代，以及其鹽類與生物性不穩定之酯類化合物係在德國專利申請案 DE 195 10 566 中所描述之苯環氮己三烯-(Benzazepin-)、苯並氧環氮己三烯-(Benzoxazepin-)以及苯並噻環氮己三烯-(Benzothiazepin-)氮-醋酸衍生物的保護範圍之內，這類化合物於朝向氮原子的α位置上含有一氧代基，以及其第三個位置被一 1-(羧基烷基)-環戊烷基-硫醯基-氨基所取代，且對心臟具有 NEP 之抑制作用。本發明範圍內所使用之苯環氮己三烯-氮-醋酸化合物可根據 DE 195 10 566 中所描述之方法來製造。

本發明之任務為，發明新藥劑用來預防及/或醫治心臟受損，該受損與使用具有心臟毒性之藥物劑量或化學藥品劑量有關。

根據本發明，通式 I 之化合物

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（3.）



I

其中，

R^1 表示一苯基低烷基，其苯環上在必要時可以由低烷基、低烷氧基或是鹵素所取代，或是代表一萘低烷基，

R^2 表示氫或是一形成一生物性不穩定之酯類化合物之官能基，及

R^3 表示氫或是一形成一生物性不穩定之酯類化合物之官能基，

以及通式I之酸之生理上可忍受之鹽類，其用來做為製造預防及/或醫治較大型哺乳動物及人類的心臟受損，特別是心肌受損之藥劑，而該受損乃因受到具有心臟毒性之藥物劑量，特別是細胞生長抑制劑，主要又以具有抑制細胞生長作用之抗生素，或是受到具有心臟毒性之化學藥品劑量而誘發。

此外，前述通式I之化合物以及通式I之生理上可忍受之酸鹽化合物被用來製造藥劑，以作為較大型哺乳動物及人類於具有氧化細胞毒性，特別是具有氧化心臟毒性副作用之藥物被使用之治療中，來當作輔助性醫治之藥物。

假若通式I之化合物之取代基係表示或含有低烷基或烷

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 4.）

氧基時，則該取代基可能為直鏈型或是分叉型，而且該取代基含有特別是 1 至 4 個碳原子，主要是含有 1 至 2 個碳原子，而且該取代基比較偏向為甲烷基或是甲烷氧基。而如果該取代基含有鹵素時，則所使用之元素，特別多是氟、氯或溴，其中又以氟及氯為主。

在 R^1 的部份中，低烷撐鏈(Niederalkylenkette)可能為含有 1 至 4 個碳原子，且主要為含有 1 至 2 個碳原子之根基。特別是 R^1 表示一在必要時被取代之苯乙烷基，其在必要時可以被一或多個鹵素、低烷氧基或是低烷基所取代，或是其為一萘乙烷基(Naphthylethylgruppe)。

通式 I 之化合物在必要時可以是酯化之二碳酸衍生物(Dicarbonsäurederivate)。至於偏重於生物性不穩定之單酯類，特別是在 R^2 表示一形成一生物性不穩定之酯類化合物之官能基，而 R^3 表示氫，或是二碳酸，要視所使用之形式而定，而後者特別適合於靜脈注射之使用。

適合用來作為形成生物性不穩定之酯類化合物之官能基 R^2 及 R^3 的有，低烷基；在必要時於苯環上被低烷基或是被一由兩個相鄰之碳原子結合之低碳數烷撐鏈(Alkylenkette)所取代之苯基或是苯環低烷基；於二氧戊環(Dioxolanring)之環上在必要時被低烷基所取代的二氧戊環甲烷基，或是在必要時於氧甲烷基上被低烷基所取代的 C_2-C_6 醇氧甲基。假若該形成生物性不穩定之酯類化合物之官能基 R^2 或是 R^3 為低烷基時，則該低烷基可能為含有 1 至 4 個碳原子，且以含有 2 個碳原子為主，並且偏向於不分叉之烷基。假若該形成

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 5.）

生物性不穩定之酯類化合物之官能基為一在必要時被取代的苯低烷基時，則其烷撐鏈(Alkylenkette)可能為含有 1 至 3 個碳原子，且以含有 1 個碳原子為主的官能基。假若該苯環被一低烷撐鏈所取代時，則該烷撐鏈可能為含有 3 至 4 個碳原子，特別是含有 3 個碳原子的官能基。苯基、苯甲基或是茚滿基(Indanyl)特別適合作為含有苯基之 R^2 及/或 R^3 取代基。假若 R^2 及/或 R^3 為一在必要時被取代之醇氧甲基時，則該醇氧基可能是含有 2 至 6 個碳原子，且主要為含有 3 至 5 個碳原子，並且主要呈現分叉型之官能基，而且該醇氧基可以例如為一三甲基乙醯氧甲烷基(Pivaloyloxymethylrest)(=三級-丁烷基硫醯基氧甲烷基(tert.-Butylcarbonyloxymethylrest))。

鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、以及銨鹽，例如鈉鹽或是鈣鹽，或是能與生理相互調適，且在藥理學上中性之有機胺類，例如：二乙基胺(Diethylamin)或是三級丁胺(tert.-Butylamin)皆適合作為通式I能與生理相互調適之二羧基酸或是單酯之鹽類化合物。

通式I之化合物含有兩個不對稱之碳原子，亦即在環狀結構骨架上第三個位置具有醯胺支鏈之碳原子，以及該醯胺支鏈含有 R^1 部分之碳原子。因此，該化合物能夠以數種具有旋光性之立體異構物形式或是以消旋體存在。根據本發明，通式I之消旋體混合物以及旋光性之立體異構化合物皆可被使用。

目前意外地發現，該組根據本發明所使用之通式I之化

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS)A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明（6.）

合物以及其能夠與生理相互調適之酸鹽化合物，除了它們早已為人所習知之抑制 NEP 的性質之外，還能夠抑制因受到具有心臟毒性物質(作用藥、化學藥品)之作用而造成的心臟受損，特別是分解作用以及再造作用(形態再塑造)，如心肌肥大或是心肌纖維化，因此對心臟產生抵抗這些心臟毒性物質之保護作用。有關受到心臟毒性物質之作用而造成的心臟受損，通式 I 之化合物以及其能夠與生理相互調適之酸鹽化合物對於人類以及較大型哺乳動物具有一種預防性或是減少傷害，即抵抗心臟病毒的作用。因此，通式 I 之化合物，包含其酸鹽化合物及其生物性不穩定之酯類化合物在內，適合做為預防及/或醫治因受到具有心臟毒性之藥物或化學藥品劑量而誘發的心臟受損，特別是心肌受損。在病因上引起心臟受損之物質，諸如藥物，可為多種類的，例如在惡性腫瘤的化學治療中所使用的細胞生長抑制劑，特別是具有抑制細胞生長作用之抗生素。此外，在此關聯中發現到，該組根據本發明所使用之通式 I 之化合物也相當普遍地展現出抗氧化作用的物質。由這些性質便能夠產生出具有優勢之細胞保護，且特別是心臟保護作用，所以根據本發明所使用之化合物，其適合做為較大型哺乳動物及人類於具有氧化細胞毒性，且特別是具有氧化心臟毒性副作用之藥物被使用之治療中，來當作輔助性醫治之藥物。

根據本發明所使用之通式 I 之化合物，其抵抗心臟毒性的作用，亦即對取決於心臟毒性物質之心臟受損具有預防性或是減少傷害性的作用，以及其抗氧化的作用已在分別以

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 7. ）

Adriamycin 誘發而產生心肌病變的小白兔和大白鼠之藥理學活體試驗中獲得證實。該項證實是透過測量該物質對小白兔有關於抑制或是降低 Adriamycin 誘發心臟之分解以及再造(形態再塑造)作用，以及透過測量該化合物對大白鼠的抗氧化劑活性。

試驗方法說明

A) 所有試驗皆以雌雄兩性且試驗前體重為 2.1±0.2 kg 的小白兔來進行。該試驗動物被分成三組：

1. 未被處理之動物(=對照組動物，n＝20)；
2. 用 Adriamycin 處理之動物(+安慰劑取代試驗藥物，n＝8)；
3. 用 Adriamycin 以及試驗藥物處理之動物(n＝8)。

(3S,2R')-3-{1-[2'-(乙烷氧基碳醯基)-4'-苯基-丁烷基]-環戊烷-1-碳醯基氨基}-2,3,4,5-四氫-2-氧代-1 氫-1-苯環氮己三烯-1-醋酸代表根據本發明可被使用之通式 I 之物質來作為試驗藥物。

第二組和第三組動物被施打為期 4 週、每週 2 次 1 mg/kg 之靜脈注射。隨著 Adriamycin 處理的第 1 天，第三組以 Adriamycin 誘發心肌病變之小白兔即開始被餵以長達 4 週以上且每天含一定劑量試驗藥物(30 mg/kg 體重)的飼料。經過 4 週以後，取出小白兔之心臟並且秤重。緊接

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS)A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明（ 8.）

著將取出之心臟用福馬林固定，以作為其後生物化學的實驗(心臟組織中氫氧脯氨酸含量係根據 Blankenship, D.T.等人, Aunal. Biochem. 178, 227-232, 1989 和 Schuster, R., J. Chromatogr. 431, 271-284, 1989 以HPLC氨基酸分析儀來測量)。相較於體重時，心臟重量之增加以及相較於正常值時，心臟組織中氫氧脯氨酸含量之增加皆可作為進行於心臟之分解作用以及再造作用之指標(形態再塑造)。本試驗之結果整理於下表I。

表 I：藉由試驗藥物來減低小白兔心臟內因 Adriamycin 造成的心臟再造作用

測量參數	第一組：未被處理之動物，n＝20 (X±SEM)	第二組：Adriamycin+安慰劑處理之動物，n＝8 (X±SEM)	第三組：Adriamycin+試驗藥物處理之動物，n＝8 (X±SEM)	試驗藥物作用百分比%(第三組對第二組)
心臟重量對體重比例(g)	2.01±0.08	3.39±0.13***	2.79±0.08^{+}	-17.7
心臟氫氧脯氨酸含量 (μg/ng)	6.66±0.45	10.68±0.69***	9.26±2.51	-13.3

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 9.）

SEM=平均值標準差(Standard Error of the Mean)

***p＜0.001 對未被處理之動物(第一組)

+p＜0.01 對 Adriamycin+安慰劑處理之動物(第二組)

該試驗方式，相較於 Adriamycin 處理之對照組動物，使用試驗藥物處理動物產生心臟重量/身體重量比例在統計學上有顯著意義之下降。未被處理之對照組(第一組)之心臟重量/身體重量比例(以 g/kg 測量)藉由 Adriamycin 之處理(第二組)而使統計學上有顯著意義的增加了約 69%。如果除了 Adriamycin 之外還施打試驗藥物(第三組)，則由 Adriamycin 所誘發之心臟重量/身體重量比例增加會產生統計學上有顯著意義之上升約 18%，相較於以安慰劑處理之動物(第二組)。

表示量化心臟纖維化尺度之左心室心肌氫氧脯氨酸濃度，以試驗藥物處理之動物(第三組)低於以 Adriamycin 處理之對照組動物(第二組)。藉由 Adriamycin 的處理，心臟的心肌氫氧脯氨酸含量(以 μg/ng 為測量單位)相較於未處理之對照組動物(第一組)產生了在統計學上十分顯著意義之增加，其大約為 60%。如果除了 Adriamycin 之外也施打試驗藥物(第三組)，則由 Adriamycin 所誘發之氫氧脯氨酸含量增加能夠減少大約 13%，相較於以安慰劑處理之動物(第二組)。由這些實驗結果可以得到以下結論，即心肌細胞外基質之再造作用會藉由試驗藥物之施打而明顯地減少。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（10.）

B) 所有試驗皆以雄性且試驗前體重為 229 至 277g 的 Wistar 大白鼠來進行。該試驗動物被分成四組：

1. 未被處理之動物(=對照組動物，n＝19)；
2. 用 Adriamycin 處理之動物(+安慰劑取代試驗藥物，n＝14)；
3. 用試驗藥物處理之動物(n＝11)；
4. 用 Adriamycin 以及試驗藥物處理之動物(n＝14)。

(3S,2R')-3-{1-[2'(乙烷氧基碳醯基)-4'-苯基-丁烷基]-環戊烷-1-碳醯基氨基}-2,3,4,5-四氫-2-氧代-1 氫-1-苯環氮己三烯-1-醋酸代表根據本發明可被使用之通式 I 之物質來作為試驗藥物。

第二組與第四組動物被施打為期 2 週 15mg/kg Adriamycin 之腹腔內注射。隨者 Adriamycin 處理的第 1 天，第四組動物即開始被餵以為期 2 週以上、每天含 30 mg/kg 試驗藥物之飼料。第三組動物同樣地被餵以為期 2 週以上、每天含 30 mg/kg 試驗藥物之飼料(但是不含 Adriamycin)。

經過 2 週的處理之後，動物先以戊巴比妥(Pentobarbital, 50 mg/kg 腹腔內注射)麻醉，並且採取靜脈血液樣本，接著由此取得血漿。血漿中脂質過氧化物之濃度以及亞鐵氧化酵素之活性係根據 Wong, S. H. Y 等人(Clin. Chem. 33, 214-220, 1987)或是 Johnson, D. A.等人(Clin. Chem. 13,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明（11.）

142-150, 1967)之方法來測量。此外，根據 Catignani, G. L. 及 Bieri, J.G. (Clin. Chem. 29, 708-712, 1983)之方法來測量血漿中α-生育酚(α-Tocopherol)之濃度。本試驗之結果整理於下表 II。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

表II：藉由試驗藥物來抑制大白鼠體內 Adriamycin 之前氧化作用

測量參數	第一組：未被處理之動物，n＝19 (X±SEM)	第二組：Adriamycin＋安慰劑處理之動物，n＝14 (X±SEM)	第三組：試驗藥物處理之動物，n＝11 (X±SEM)	第四組：Adriamycin＋試驗藥物處理之動物，n＝14 (X±SEM)	試驗藥物作用百分比%	
					第四組對第二組	第三組對第一組
α-生育酚 (維他命 E) (μg/dl)	337.0±21.0	338.2±28.0	657.8±21.0***	407.9±33.0	+20.6	+95.2

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

五、發明說明（13.）

脂類過氧化物(測量丙二醛硫巴比妥酸加成物)(μmol/l)	1.939±0.085	4.476±0.404***	2.319±0.086*	3.030±0.235^{+++}	-32.3	+19.6
亞鐵氧化酵素活性(IU/I)	0.2698±0.0107	0.3289±0.317*	0.2545±0.0104	0.2534±0.0128^{+}	-23.0	-5.7

SEM=平均值標準差(Standard Error of the Mean)

*p＜0.05 對未被處理之動物(第一組)

***p＜0.001 對未被處理之動物(第一組)

+p＜0.05 對 Adriamycin+安慰劑處理之動物(第二組)

+++p＜0.001 對 Adriamycin+安慰劑處理之動物(第二組)

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

線

訂

五、發明說明（14.）

試驗藥物展現出直接抗氧化之作用(例如相較於對照組和以 Adriamycin 處理之動物，大白鼠血漿中 α-生育酚的濃度升高)並且抑制 Adriamycin 的前氧化作用，此乃展現於脂質氧化作用以及血漿亞鐵氧化酵素活性顯著的減少，相較於以 Adriamycin 處理之大白鼠。相較於對照組(第一組)，第三組實驗動物之血漿中 α-生育酚的含量(即維生素 E，以 μg/dl 為測量單位)產生了在統計學上有十分顯著意義之增加，其大約為 95%。而相較於第二組之動物(以 Adriamycin 及安慰劑處理)，以 Adriamycin 及試驗藥物處理之動物(第四組)，其血漿中 α-生育酚的含量明顯增加了 21%。相較於對照組(第一組)，第二組以 Adriamycin 處理的大白鼠，其血漿中脂質過氧化物的濃度(測量丙二醛硫巴比妥酸加成物)產生了在統計學上有十分顯著意義之增加，其大約為 131%。而相較於以 Adriamycin 及安慰劑處理的動物，如果除了 Adriamycin 之外，同時還施打試驗藥物(第四組)，則由 Adriamycin 所誘發的血漿脂質過氧化物濃度的增加，即產生了在統計學上有十分顯著意義的降低，其大約為 32%。此外，相較於對照組(第一組)，第二組以 Adriamycin 處理的大白鼠，其血漿中亞鐵氧化酵素的總活性(以 IU/I 為測量單位)產生了在統計學上有十分顯著意義的增加，其大約為 22%。而相較於第二組以 Adriamycin 及安慰劑處理之動物，如果除了 Adriamycin 之外，同時還施打試驗藥物(第四組)，則亞鐵氧化酵素的活性即產生了在統計學上有十分顯著意義的衰退，其大約為 23%，而且該活性與對照組(第一組)所測量

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（15.）

得到的亞鐵氧化酵素之活性大致相若。

由這些實驗結果可得到以下結論，即 Adriamycin 所造成之心臟毒性，其前氧化作用扮演著重要角色，而且試驗藥物藉由其之抗氧化特性對心臟毒性產生良性的影響。

由於通式 I 之化合物前述之作用，因此該化合物適合用來做為較大型哺乳動物以及特別是人類之藥物，以做為預防及/或醫治取決於具有心臟毒性之藥物以及其他化學物質劑量之傷害性效應的心臟受損的狀態，例如特別是心臟的分解作用以及再造作用(形態再塑造)，如心肌肥大或是心肌纖維化。通式 I 之化合物於此也展現出其優勢之抗氧化作用。由於如此，其他如抑制細胞生長之藥物具有傷害的氧化效應便能夠被減低。所以，通式 I 之化合物能被使用於具有氧化毒性，特別是具有心臟毒性副作用藥物被給予之治療中，來當作輔助性醫治之藥物。於此，通式 I 之二羧基酸化合物以及其二羧基酸鹽，依其特性被應用在非口服型的藥劑，特別是應用於靜脈注射藥劑型，以及通式 I 之單酯及雙酯化合物，依其特性被應用於口服之藥劑型。至於所使用之劑量則可能隨個人的不同而有所不一，而且其差異要視被處理之狀況、所使用之物質以及應用型式之種類而定。例如非口服型之藥劑在一般的情況下比口服型藥劑含有較少之作用藥。在一般的情況下，所有劑型之藥物的每個單一藥劑量含有 1 至 200 mg 的作用藥是適合於較大型哺乳動物，特別是人類。

醫療用藥劑中，諸如藥片、膠囊、Suppositorien 或是溶液皆可以內含作為治療藥之通式 I 之化合物以及常見藥用輔

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明（16.）

助劑。該醫療用藥劑乃根據習知之方法來製造，亦即利用常見之固體或是液體載體物質，諸如乳糖、澱粉或是滑石粉、或是液體石蠟，及/或利用常見之藥用輔助劑，諸如藥片分裂劑、溶液媒介質或是防腐劑。

本發明亦關於一種製品，其為一種具有心臟毒性副作用，或具有氧化細胞毒性副作用，或者氧化具有心臟毒性副作用之藥物，特別是一種具有心臟毒性副作用之細胞生長抑制劑，以及一種上述通式I之化合物，或是通式I之酸之生理上可忍受之鹽類，其作為組合製劑，以便可同時使用、分開使用或是分級使用於一項含有該種心臟毒性副作用藥物之治療中。該製品特別包含一種作為細胞生長抑制劑，且具有抑制細胞生長作用之抗生素，以及一通式I之化合物或是通式I之酸之生理上可忍受之鹽類，其作為組合製劑，以便可同時使用、分開使用或是分級使用於抑制細胞生長之化學治療中。這些製品可以，以抗生素為例，包含一具有抑制細胞生長之作用，且得自於 Anthracycline、Mitoxantron 族群之抗生素，或是一同於前述抗生素之前驅藥物。在此，該抗生素可為 Anthracyclin，特別是 Daunorubicin、Doxorubicin (Adriamycin)或是 Epirubicin，或是一同於前述抗生素之前驅藥物，其主要為 Doxorubicin (Adriamycin)，或是 Doxorubicin (Adriamycin)之前驅藥物。

下列之範例係對本發明作更詳細地解說，但是其範圍絕對不會因此而受到限制。

根據本發明，下列之範例1及範例2說明含有一通式I

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（17.）

之作用藥之藥劑，及其該藥劑之製造方法。根據本發明所使用之通式 I 化合物，於此可以依據前述之德國專利申請案 DE 195 10 566 所述之方法來製造。

範例 1：

含有(3S,2'R)-3-{1-[2'-(乙烷氧基碳醯基)-4'-苯基-丁烷基]-環戊烷-1-碳醯基氨基}-2,3,4,5-四氫-2-氧代-1 氫-1-苯環氮己三烯-1-醋酸((3S, 2'R)-3-{1-[2'-(Ethoxycarbonyl)- 4'- phenyl-butyl]-cyclopentan-1-carbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-essigsäure)之藥片

每錠藥片係按照下列成份組合而成：

(3S,2'R)-3-{1-[2'-(乙烷氧基碳醯基)-4'-苯基-丁烷基]-環戊烷-1-碳醯基氨基}-2,3,4,5-四氫-2-氧代-1 氫-1-苯環氮己三烯-1-醋酸	20 mg
玉米澱粉	60 mg
乳糖	135 mg
動物明膠(製成 10%之溶液)	6 mg

用 10%之動物明膠溶液將該有效物質(Wirkstoff)、玉米澱粉以及乳糖加以均勻混合成濃稠之膠團。先將該膠團弄成小碎塊，然後將小碎塊放置在一片大小適中之金屬薄板上並且在 45℃下加以乾燥。乾燥後之小碎塊由研磨機磨碎，並與下列

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS)A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明（18.）

其他輔助劑於攪拌器中混合：

滑石粉	5 mg
硬脂酸鎂	5 mg
玉米澱粉	9 mg

然後壓縮成 240 mg 之藥片。

範例 2：

含有(3S,2'R)-3-[1-(2'-羧基-4'-苯基-丁烷基)-環戊烷-1-碳醯基氨基]-2,3,4,5-四氫-2-氧代-1 氫-1-苯環氮己三烯-1-醋酸((3S,2'R)-3-[1-(2'-Carboxy-4'-phenyl-butyl)-cyclopentan-1-carbonylamino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-essigsäure)之注射溶液

每 5 ml 注射溶液係按照下列成份組合而成：

(3S,2'R)-3-[1-(2'-羧基-4'-苯基-丁烷基)-環戊烷-1-碳醯基氨基]-2,3,4,5-四氫-2-氧代-1 氫-1-苯環氮己三烯-1-醋酸	10 mg
磷酸氫納含 7 個結晶水	43.24 mg
磷酸氫納含 2 個結晶水	7.72 mg
氯化鈉	30.0 mg
純化水	4948.0 mg

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明（19.）

首先將固體物質溶解於水中，然後再將該溶液以高溫高壓加以滅菌，最後再將該溶液以每 5 ml 之體積分裝填充至小玻璃瓶內。

範例 3：

例如，根據本發明之通式 I 之優先化合物，其用來製造藥劑，以預防及/或醫治因受到具有氧化毒性且特別是具有心臟毒性之藥物劑量所造成的心臟受損，特別是藥物治療時的輔助性醫治，例如抑制細胞生長之化學治療(包含酸鹽化合物)。

3-{1-[2'-(乙烷氧基碳醯基)-4'-苯基-丁烷基]-環戊烷-1-碳醯基氨基}-2,3,4,5-四氫-2-氧代-1 氫-1-苯環氮己三烯-1-醋酸-三級-丁酯

(3-{1-[2'-(Ethoxycarbonyl)-4'-phenyl-butyl]-cyclopentan-1-carbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-essigsäure-tert.-butylester)

3-{1-[2'-(乙烷氧基碳醯基)-4'-苯基-丁烷基]-環戊烷-1-碳醯基氨基}-2,3,4,5-四氫-2-氧代-1 氫-1-苯環氮己三烯-1-醋酸

(3-{1-[2'-(Ethoxycarbonyl)-4'-phenyl-butyl]-cyclopentan-1-carbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-essigsäure)

(3S,2'R)-3-{1-[2'-(乙烷氧基碳醯基)-4'-苯基-丁烷基]-環戊烷

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明（20.）

-1-碳醯基氨基}-2,3,4,5-四氫-2-氧代-1 氫-1-苯環氮己三烯-1-醋酸-三級-丁酯

((3S,2'R)-3-{1-[2'-(Ethoxycarbonyl)-4'-phenyl-butyl]-cyclopentan-1-carbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-essigsäure-tert.-butylester)

(3S,2'R)-3-{1-[2'-(乙烷氧基碳醯基)-4'-苯基-丁烷基]-環戊烷-1-碳醯基氨基}-2,3,4,5-四氫-2-氧代-1 氫-1-苯環氮己三烯-1-醋酸

((3S,2'R)-3-{1-[2'-(Ethoxycarbonyl)-4'-phenyl-butyl]-cyclopentan-1-carbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-essigsäure)

3-{1-[2'-(三級-丁烷氧基碳醯基) -4'-苯基-丁烷基]-環戊烷-1-碳醯基氨基}-2,3,4,5-四氫-2-氧代-1 氫-1-苯環氮己三烯-1-醋酸-三級-丁酯

(3-{1-[2'-(tert.-Butoxycarbonyl)-4'-phenyl-butyl]-cyclopentan-1-carbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-essigsäure-tert.-butylester)

3-[1-(2'-羧基-4'-苯基-丁烷基)-環戊烷-1-碳醯基氨基]-2,3,4,5-四氫-2-氧代-1 氫-1-苯環氮己三烯-1-醋酸

(3-[1-(2'-Carboxy-4'-phenyl-butyl)-cyclopentan-1-carbonylamino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明（21.）

essigsäure)

3-{1-[2'-(三級-丁烷氧基碳醯基)-4'-苯基-丁烷基]-環戊烷-1-碳醯基氨基}-2,3,4,5-四氫-2-氧代-1 氫-1-苯環氮己三烯-1-醋酸-苯甲酯

(3-{1-[2'-(tert.-Butoxycarbonyl)-4'-phenyl-butyl]-cyclopentan-1-carbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-essigsäure-benzylester)

3-[1-(2'-羧基-4'-苯基-丁烷基)-環戊烷-1-碳醯基氨基]-2,3,4,5-四氫-2-氧代-1 氫-1-苯環氮己三烯-1-醋酸-苯甲酯

(3-[1-(2'-Carboxy-4'-phenyl-butyl)-cyclopentan-1-carbonyl-amino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-essigsäure-benzylester)

3-{1-[2'-(三級-丁烷碳醯基氧基甲烷氧基碳醯基) -4'-苯基-丁烷基]-環戊烷-1-碳醯基氨基}-2,3,4,5-四氫-2-氧代-1 氫-1-苯環氮己三烯-1-醋酸-苯甲酯

(3-{1-[2'-(tert.-Butylcarbonyloxymethoxycarbonyl)-4'-phenyl-butyl]-cyclopentan-1-carbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-essigsäure-benzylester)

3-{1-[2'-(三甲基乙醯氧基甲烷氧基碳醯基)-4'-苯基-丁烷基]-環戊烷-1-碳醯基氨基}-2,3,4,5-四氫-2-氧代-1 氫-1-苯環氮己

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

A7

B7

五、發明說明（22.）

三烯-1-醋酸

3-{1-[2'-(Pivaloyloxymethoxycarbonyl)-4'-phenyl-butyl]-cyclopentan-1-carbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-essigsäure)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

A5
B5

四、中文發明摘要（發明之名稱：具有保護抵抗氧化毒性而且特別是抵抗心臟毒性物質作用之藥物）

本發明係關於一種使用苯環氮己三烯-氮-醋酸衍生物，該衍生物於朝向氮原子的α位置上含有一氧代基，同時其之第三個位置被一 1-(羧基烷基)-環戊烷基-硫醯基-氨基所取代，以及使用該衍生物之鹽類及生物性不穩定之酯類，作為預防及/或醫治較大型哺乳動物，且特別是人類，因受到具有心臟毒性之藥物劑量或是化學藥品劑量而造成的心臟受損。本發明係特別關於可能會出現在抑制細胞生長的化學治療中的心臟受損，尤其是心肌受損之預防及/或醫治。此外，本發明也說明使用前述之苯環氮己三烯-氮-醋酸衍生物，作為在具有氧化毒性副作用之藥物中被用來治療的輔助性醫治。本發明同樣地也說明製造適合用來做為預防及/或

英文發明摘要（發明之名稱：Arzneimittel mit protektiver Wirkung gegen oxidativ-toxische und insbesondere gegen kardiotoxische Substanzen）

Beschrieben wird die Verwendung von Benzazepin-N-essigsäurederivaten, welche in α-Stellung zu dem Stickstoffatom eine Oxogruppe enthalten und in 3-Stellung durch einen 1-(Carboxyalkyl)-cyclopentyl-carbonyl-amino-Rest substituiert sind, und von deren Salzen und biolabilen Estern zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Schädigungen des Herzens welche durch kardiotoxische Dosen von Arzneimitteln oder Chemikalien verursacht werden, in größeren Säugetieren und insbesondere Menschen. Insbesondere betrifft die Erfindung die Prophylaxe und/oder Behandlung von Schädigungen des Herzens, insbesondere des Myokards, welche im Rahmen einer zytostatischen Chemotherapie auftreten können. Weiterhin wird die Verwendung der genannten Benzazepin-N-essigsäurederivate zur

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

A5
B5

四、中文發明摘要（發明之名稱：具有保護抵抗氧化毒性而且特別是抵抗心臟毒性物質作用之藥物）

醫治，或是輔助性醫治之藥物。

英文發明摘要（發明之名稱：Arzneimittel mit protektiver Wirkung gegen oxidativ-toxische und insbesondere gegen kardiotoxische Substanzen）

adjuvanten Behandlung im Rahmen von Therapien beschrieben, bei denen Arzneimittel mit oxidativ-toxischen Nebenwirkungen eingesetzt werden. Die Herstellung von für diese Prophylaxe und/oder Behandlung bzw. adjuvante Behandlung geeigneten Arzneimitteln wird ebenfalls beschrieben.

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

第 89113263 號專利申請案修正本

申請日期	89、7、5
案號	89113263
類別	A61K 31/55、45/06、31/70

（以上各欄由本局填註）

A4
C4

發明 新型 專利說明書

一、發明新型名稱	中文	具有保護抵抗氧化毒性而且特別是抵抗心臟毒性物質作用之藥物
	英文	Arzneimittel mit protektiver Wirkung gegen oxidativ-toxische und insbesondere gegen kardiotoxische Substanzen
二、發明創作人	姓名	一、蘇珊娜・蘿茲紗 匈牙利 Susanna Rózsa HUNGARY
	國籍	匈牙利 6722 司根德市貝克西庫陸特路 37-39 號 Bécsi Körút 37-39, 6722 SZEGED, HUNGARY
	住、居所	二、吉力亞斯・吉・哈普 匈牙利 Julius Gy. Papp HUNGARY 匈牙利 6722 司根德市那門斯塔卡斯街 10 號 Nemes Takács u. 10, 6722 SZEGED, HUNGARY
三、申請人	姓名（名稱）	德商索爾威製藥有限公司 Solvay Pharmaceuticals GmbH
	國籍	德國 GERMANY
	住、居所（事務所）	德國 30173 漢諾威市漢斯-伯克萊路 20 號 Hans-Böckler-Allee 20, D-30173 Hannover, GERMANY
	代表人姓名	狄特・勞爾博士 Dr. Dieter Lauer

裝 訂 線

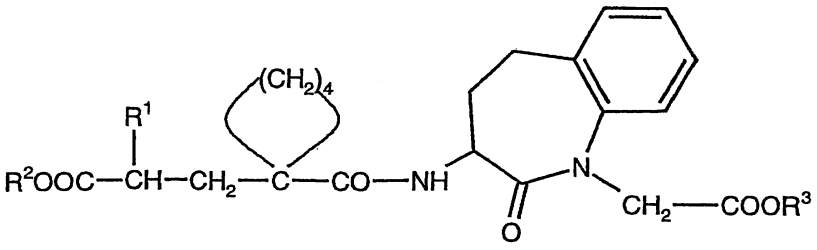
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

公告本

第 89113263 號專利案申請專利範圍修正本

修正補充

1. 一種用於治療心臟疾病之醫藥組成物，其包含式 I 之化合物，



I

其中，

R^1 表示苯基-含有 1 至 4 個碳原子之烷基，其苯環上在必要時可以由含有 1 至 4 個碳原子之烷基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基或是鹵素所取代，或是代表一萘基-含有 1 至 4 個碳原子之烷基，

R^2 及/或 R^3 係表示氫或一形成一生物性不穩定之酯類化合物之官能基，及/或式 I 之酸之生理上可忍受之鹽。

2. 根據申請專利範圍第 1 項所述之醫藥組成物，包含式 I 之化合物以及式 I 之酸之生理上可忍受之鹽類，其用來作為較大型哺乳動物及人類在使用具有氧化毒性，特別是氧化心臟毒性副作用之抑制細胞生長作用之抗生素治療時之輔助性治療。

3. 根據申請專利範圍第 1 項所述之醫藥組成物，其中，

R^2 表示氫或是一形成一生物性不穩定之酯類化合物

之官能基，其係選自由含有 1 至 4 個碳原子之烷基所組成之官能基；其表示在必要時，其苯環上被含有 1 至 4 個碳原子之烷基或是被一和由兩個相鄰之碳原子鍵結之含有 3 至 4 個碳原子之烷撐鏈所取代之苯基或是苯基-含有 1 至 3 個碳原子之烷基，特別是苯基、苯甲基或是茚滿基(Indanyl)；其表示一在必要時其二氧戊環上被含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之二氧戊環甲烷基，特別是(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基，或是表示一在必要時其氧甲烷基上被含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之含有 2 至 6 個碳原子之醇氧甲基；及

R^3 表示氫或是一形成一生物性不穩定之酯類化合物之官能基，其係選自由含有 1 至 4 個碳原子之烷基所組成之官能基；其表示在必要時，其苯環上被含有 1 至 4 個碳原子之烷基或是被一和由兩個相鄰之碳原子鍵結之含有 3 至 4 個碳原子之烷撐鏈所取代之苯基或是苯基-含有 1 至 3 個碳原子之烷基，特別是苯基、苯甲基或是茚滿基(Indanyl)；其表示一在必要時其二氧戊環上被含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之二氧戊環甲烷基，特別是(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基，或是表示一在必要時其氧甲烷基上被含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之含有 2 至 6 個碳原子之醇氧甲基；

及/或式 I 之酸之生理上可忍受之鹽。

4. 根據申請專利範圍第 1 項所述之醫藥組成物，其特徵為，R^2係表示一形成一生物性不穩定之酯類化合物之官能基，以及R^3係表示氫。

5. 根據申請專利範圍第 1 項所述之醫藥組成物，其特徵為，其使用(3S, 2'R)-3-{1-[2'-(乙烷氧基碳醯基)-4'-苯基-丁基]-環戊烷-1-碳醯基氨基}-2,3,4,5-四氫-2-氧代-1 氫-1-苯環氮己三烯-1-醋酸或是其之生理上可忍受之鹽類。

6. 一種製備治療有關心臟疾病之醫藥組成物之方法，該藥劑係作為較大型哺乳動物及人類於具有氧化細胞毒性，特別是具有氧化心臟毒性副作用之抑制細胞生長作用之抗生素中被用來治療之輔助性治療，其特徵為，其為對細胞保護，特別是心臟保護之有效劑量，其係以根據申請專利範圍第 1 項所述之式 I 之化合物或是式 I 之生理上可忍受之酸鹽化合物與常見之藥用輔助劑混合製成一合適之藥用劑型。

7 根據申請專利範圍第 6 項所述之製備方法，其特徵為，其為一對預防心臟受損或是降低心臟受損之有效劑量，其係以根據申請專利範圍第 1 項所述之式 I 之化合物或是式 I 之酸之生理上可忍受之鹽類與常見之藥用輔助劑混合製成一合適之藥用劑型。

8. 根據申請專利範圍第 1 項所述之醫藥組成物，含有具有一種心臟毒性，或一種氧化細胞毒性，或是一種氧化心臟毒性副作用之抑制細胞生長作用之抗生素，特別是一種具有心臟毒性副作用之細胞生長抑制劑，以及一種根

據申請專利範圍第 1 項所述之式 I 之化合物或是一式 I 之酸之生理上可忍受之鹽類，其做為組合製劑，以便可用於一具有該心臟毒性，或氧化細胞毒性，或是氧化心臟毒性副作用抑制細胞生長作用之抗生素之治療中。

9. 根據申請專利範圍第 8 項所述之醫藥組成物，其包含一作為細胞生長抑制劑且具有抑制細胞生長作用之抗生素，及一根據申請專利範圍第 1 項所述之式 I 之化合物，或是一式 I 之酸之生理上可忍受之鹽類，其作為組合製劑，用於抑制細胞生長之化學治療中。

10. 根據申請專利範圍第 9 項所述之醫藥組成物，其特徵為，其包含一具有抑制細胞生長作用，且得自於 Anthracycline 或 Mitoxantron 族群之抗生素。

11. 根據申請專利範圍第 10 項所述之醫藥組成物，其特徵為，該抗生素為 Anthracyclin Daunorubicin、Doxorubicin (Adriamycin)、Epirubicin，或是 Zorubicin，其主要為 Doxorubicin (Adriamycin)。