

公 告 本

申請日期	86.1.4
案 號	86100057
類 別	A61K 31/41

Int. Cl.⁶

A4
C4

461814

(以上各欄由本局填註)

~~發新~~ 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	活性氧及自由基消除劑
	英 文	ELIMINATING AGENT FOR ACTIVATED OXYGEN AND FREE RADICALS
二、發明人 創作	姓 名	(1)遠藤仁 (2)家永和治
	國 籍	日本國
	住、居所	(1)日本國神奈川縣相模原市由野台1-23-7 (2)日本國兵庫縣加東郡社町木梨字川北山422番1 日本臟器製藥株式会社 生物活性科學研究所內
三、申請人	姓 名 (名稱)	日商・日本臟器製藥股份有限公司
	國 籍	日本國
	住、居所 (事務所)	日本國大阪府中央區平野町2丁目1番2號
	代 表 人 姓 名	小西甚右衛門

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

461814

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6

B6

本案已向：

日本國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權

1995年12月20日 特願平7-349831

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

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

發明所屬的技術領域

本發明係有關含有尿囊素(hydantoin)衍生物或其藥學上許可的塩作為有效成分之新穎活性氧及自由基消除劑。

習知技術

對於由自由基或活性氧引起的生體分子、膜、組織之損傷及由而引起的各種疾病，近年來極受關注。自由基係具有不成對電子之化學物質，有不安定的高度反應性。又活性氧物質，可舉出有超氧化物、氫氧基自由基、過氧化氫、過氧化物等，其中超氧化物及氫氧基自由基為自由基物質，尤其氫氧基自由基已知係反應性極高的自由基。至於由自由基或活性氧引起障礙之生體內標的分子，有脂質、核酸、酵素、蛋白質、糖質等廣泛種類，尤其以偏處於細胞膜之脂質中的高度不飽和脂肪酸易受攻擊而氧化改質生成過氧化脂質。由而使細胞膜受損傷，不僅膜構造遭破壞，對偏處於該處而活動的蛋白質之酵素作用或受體功能方面亦會造成較大的損害。此外生成的過氧化脂質則自原存在部位流入血液中而成為以血管病變為首的二次病變之原因等事實亦為眾所周知。

自由基或活性氧與疾病之關聯報告亦所在多有，用來消除自由基、活性氧之物質之醫藥品，其有用性則深受注目。生體內超氧化物消除物質SOD(超氧化物歧化酶，superoxide dismutase)係代表性的自由基活性氧消除物質，正進行藥劑之開發，至於SOD之治療標的，可列舉計

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(2)

有：心肌梗塞、再灌流障礙、腦梗塞、自身免疫疾病（膠原病、Behcet症候病、潰瘍性大腸炎）、纖維質化症、肺病（肺浮腫、肺纖維病）、皮膚病（火傷、外傷、癰疽、日光過敏、皮膚炎）、關節炎、抗癌劑之副作用、放射線障礙、細菌性休克、炎症性疾病、白內障等多種病症（例如「自由基之病態生化學及臨床、炎症與抗炎症」，日本臨床、第46卷、第10號、93～97頁、1988年等）。

發明欲解決的課題

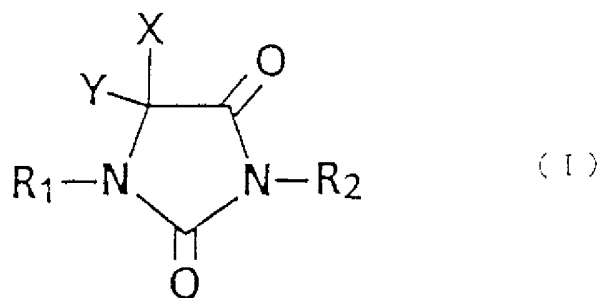
由於SOD係蛋白質製劑，有血中半衰期較短，較難被吸收到細胞內等問題點存在，目前正進行各種製劑化技術之檢討。因此，容易製劑化且副作用力少的新穎自由基及活性氧消除劑之開發深受期待。

解決課題的手段

本發明之目的，係提供此種新穎的自由基及活性氧消除劑。

發明之實施態樣

本發明活性氧及自由基消除劑之有效成分係以下述一般式(I)：



[式內，R₁及R₂示各自相同或不同的氫、烷基或環烷基、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

號

五、發明說明(3)

X、Y 示各自相同或不同的氫、烷基、羥基或烷氧基、或 X 及 Y 示氧基]表示的尿囊素衍生物。

上述一般式(I)中，R₁及 R₂ 示各自相同或不同的氫、烷基、宜為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、第三戊基、己基、二甲基丁基、庚基、辛基、壬基、癸基、硬脂酸基等直鏈或支鏈狀之碳數 1 ~ 20 之烷基，或環烷基，宜為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基等碳數 3 ~ 8 之環烷基。

X、Y 示各自相同或不同的氫、烷基，宜為甲基、乙基、丙基、異丙基等直鏈或支鏈狀之碳數 1 ~ 3 之烷基、羥基或烷氧基，宜為甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、異戊氧基、新戊氧基等直鏈或支鏈狀之碳數 1 ~ 5 之烷氧基、或 X 及 Y 示氧基。

於本發明中之較宜的化合物如下所示。

- [化合物 1] 尿囊素
- [化合物 2] 1-甲基尿囊素
- [化合物 3] 3-甲基尿囊素
- [化合物 4] 1-乙基尿囊素
- [化合物 5] 1-丙基尿囊素
- [化合物 6] 1-丁基尿囊素
- [化合物 7] 1-第三丁基尿囊素
- [化合物 8] 1-己基尿囊素

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (4)

- [化合物 9] 1-(1,3-二甲基丁基)尿囊素
- [化合物 10] 1-癸基尿囊素
- [化合物 11] 1-硬脂酸基尿囊素
- [化合物 12] 1,3-二甲基尿囊素
- [化合物 13] 1,5-二甲基尿囊素
- [化合物 14] 3,5-二甲基尿囊素
- [化合物 15] 1-環戊基尿囊素
- [化合物 16] 1-環己基尿囊素
- [化合物 17] 1-環己基-3-甲基尿囊素
- [化合物 18] 3-環己基尿囊素
- [化合物 19] 1,3-二環己基尿囊素
- [化合物 20] 5-羥基尿囊素
- [化合物 21] 5-羥基-1-甲基尿囊素
- [化合物 22] 5-羥基-3-甲基尿囊素
- [化合物 23] 5-羥基-1-乙基尿囊素
- [化合物 24] 5-羥基-1-丙基尿囊素
- [化合物 25] 5-羥基-1-丁基尿囊素
- [化合物 26] 5-羥基-1-第三丁基尿囊素
- [化合物 27] 5-羥基-1-己基尿囊素
- [化合物 28] 5-羥基-1-(1,3-二甲基丁基)尿囊素
- [化合物 29] 5-羥基-1-癸基尿囊素
- [化合物 30] 5-羥基-1-硬脂酸基尿囊素
- [化合物 31] 5-羥基-1-環戊基尿囊素
- [化合物 32] 5-羥基-1-環己基尿囊素

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

結

五、發明說明(5)

[化合物 33] 5-羥基-1-環己基-3-甲基尿囊素

[化合物 34] 5-羥基-1,3-二甲基尿囊素

[化合物 35] 5-羥基-1,5-二甲基尿囊素

[化合物 36] 5-羥基-3,5-二甲基尿囊素

[化合物 37] 5-羥基-1,3-二環己基尿囊素

[化合物 38] 5-甲氧基尿囊素

[化合物 39] 5-甲氧基-1-甲基尿囊素

[化合物 40] 5-甲氧基-3-甲基尿囊素

[化合物 41] 5-甲氧基-1-乙基尿囊素

[化合物 42] 5-甲氧基-1-丙基尿囊素

[化合物 43] 5-甲氧基-1-丁基尿囊素

[化合物 44] 5-甲氧基-1-環己基尿囊素

[化合物 45] 5-甲氧基-3-環己基尿囊素

[化合物 46] 5-乙氧基尿囊素

[化合物 47] 5-乙氧基-1-甲基尿囊素

[化合物 48] 5-乙氧基-3-甲基尿囊素

[化合物 49] 5-乙氧基-1-乙基尿囊素

[化合物 50] 5-乙氧基-1-丙基尿囊素

[化合物 51] 5-乙氧基-1-丁基尿囊素

[化合物 52] 5-丙氧基尿囊素

[化合物 53] 5-丙氧基-1-甲基尿囊素

[化合物 54] 5-丙氧基-3-甲基尿囊素

[化合物 55] 5-丙氧基-1-乙基尿囊素

[化合物 56] 5-丙氧基-1-丙基尿囊素

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (6)

- [化合物 57] 5-丙氧基-1-丁基尿囊素
- [化合物 58] 5-丁氧基尿囊素
- [化合物 59] 5-丁氧基-1-甲基尿囊素
- [化合物 60] 5-丁氧基-3-甲基尿囊素
- [化合物 61] 5-第三丁氧基尿囊素
- [化合物 62] 5-第三丁氧基-1-甲基尿囊素
- [化合物 63] 5-第三丁氧基-3-丁基尿囊素
- [化合物 64] 咪唑烷三酮 (imidazolidine trione)
- [化合物 65] 1-甲基咪唑烷三酮
- [化合物 66] 1-乙基咪唑烷三酮
- [化合物 67] 1-丁基咪唑烷三酮
- [化合物 68] 1-異丁基咪唑烷三酮
- [化合物 69] 1-第三丁基咪唑烷三酮
- [化合物 70] 1-己基咪唑烷三酮
- [化合物 71] 1-(1,3-二甲基丁基)咪唑烷三酮
- [化合物 72] 1-癸基咪唑烷三酮
- [化合物 73] 1-環戊基咪唑烷三酮
- [化合物 74] 1-環戊基-3-乙基-咪唑烷三酮
- [化合物 75] 1-環己基咪唑烷三酮
- [化合物 76] 1,3-二甲基咪唑三酮
- [化合物 77] 1,3-二環己基咪唑烷三酮

本發明尿囊衍生物，係包含以前述一般式 (I) 表示的
 塩，可列舉例如與塩酸、硫酸、硝酸、氫溴酸、磷酸、過
 氧酸、硫代氰酸、硼酸、甲酸、醋酸、鹵醋酸、丙酸、羧

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(7)

乙酸、檸檬酸、酒石酸、丁二酸、葡萄糖酸、乳酸、丙二酸、反丁烯二酸、鄰胺苯甲酸、安息香酸、桂皮酸、對-甲苯磺酸、苯磺酸、對胺苯磺酸等酸類之加成塩，或與鈉、鉀等鹼金屬、鈣、鎂、鋇等之鹼土金屬或鋁、鋅等金屬之塩等。

此等塩類可藉由公知方法由游離的本發明尿囊素衍生物製得，或可相互轉換而得。

此外，於本發明化合物中存在有順一反式體、光學異構物、配位異構物等立體異構物之情形，或以水和物或錯化合物之狀態存在之情形，本發明亦包含其任一種立體異構物、水和物、錯化合物。上述之本發明尿囊素衍生物及其製造方法，係揭示於日本特開昭61-122275號公報，特開昭62-14號公報等。

本發明化合物與適當的醫藥用擔體或稀釋劑適宜組合可製得醫藥品，無論利用一般的任何方法均可製劑化，可製成錠劑、膠囊劑、粉末劑、液劑等經口劑、或皮下、靜脈內、筋肉內、直腸內、鼻腔內投藥用之非經口劑。

於處方之際，亦可採用本發明化合物之藥學上許可的塩類形式，可單獨或適當組合使用本發明化合物，又亦可用作其他醫藥活性成分之配合劑。

於經口投用製劑方面，可保持原狀或適當組合適當的添加劑，例如乳糖、甘露糖醇、玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、檸檬酸鈣等慣用的賦形劑；結晶纖維素、羥丙基纖維素等纖維素衍生物、阿拉伯膠、玉米澱粉、明膠等結合劑；玉

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(8)

米澱粉、馬鈴薯澱粉、羧甲基纖維素鈣等崩解劑、滑石粉、硬脂酸鎂等潤滑劑；以及其他增量劑、濕潤劑、緩衝劑、保存劑、香料等以製成錠劑、散劑、顆粒劑或膠囊劑。

至於注射劑，可製成注射用蒸餾水、生理食鹽水、葡萄糖注射液等水性溶劑或植物油、合成脂肪酸甘油酯、高級脂肪酸酯、丙二醇等非水性溶劑之溶液、懸浮液或乳化液。視必要時，亦可適當添加溶解補助劑、等張化劑、懸浮化劑、乳化劑、安定劑、保存劑等常用的添加劑。

再者因應疾病之種類或患者之不同，可予製劑化成為治療上最適的上述以外之劑型、糖漿劑、坐劑、吸入劑、噴霧劑、點眼劑、外用劑（軟膏劑、凝膠劑、貼布劑等）等。

本發明化合物之預期投藥量，係依投藥對象、劑形、投藥方法、投藥期間等之不同而異，惟為得所期待的效果，一般對成人而言有效成分量1日以1~1000mg，宜為5~600mg經口投藥。至於非經口投藥（例如注射劑）之情形，由於一般較經口投藥更少之用量即可預期相似效果，例如可考慮使用前述經口投藥量之1/3~1/10用量即可。

以下提示含有本發明化合物為有效成分之醫藥組成物之處方例，然而本發明並非受此所限定者。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明(9)

表 1

處方例 1 (錠劑)	成分	每錠
	本發明化合物	100mg
	乳糖	35mg
	結晶纖維素	5mg
	經丙基纖維素	5mg
	硬脂酸鎂	5mg
		計 1500mg

以下列舉含有以前述一般式 (I) 表示的化合物為有效成分之本發明活性氧及自由基消除劑之較佳實施態樣。

(1) 含有以一般式 (I) 之 X 及 Y 之任一者為氫之化合物作為有效成分之活性氧及自由基消除劑。

(2) 上述 (1) 所述之化合物中，X 及 Y 之另一者為經基之活性氧及自由基消除劑。

(3) 上述 (2) 所述之化合物中，R₁ 及 R₂ 之任一者為烷基而另一者為氫之活性氧及自由基消除劑。

(4) 上述 (3) 所述之化合物中，R₁ 為烷基之活性氧及自由基消除劑。

(5) 上述 (4) 所述之化合物中，R₁ 為碳數 1~4 之烷基之活性氧及自由基消除劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (10)

- (6) 上述 (5) 所述之化合物中， R_1 為甲基之活性氧及自由基消除劑。
- (7) 含有以一般式 (I) 之 X 及 Y 均為氫之化合物為有效成分之活性氧及自由基消除劑。
- (8) 上述 (7) 所述之化合物中， R_1 及 R_2 之任一者為烷基而另一者為氫之活性氧及自由基消除劑。
- (9) 上述 (8) 所述之化合物中， R_1 為烷基之活性氧及自由基消除劑。
- (10) 上述 (9) 所述之化合物中， R_1 為碳數 1~4 之烷基之活性氧及自由基消除劑。
- (11) 上述 (10) 所述之化合物中， R_1 為甲基之活性氧及自由基消除劑。
- (12) 上述 (1) 所述之化合物中， X 及 Y 之另一者為烷氧基之活性氧及自由基消除劑。
- (13) 上述 (12) 所述之化合物中， R_1 為烷基， R_2 為氫之活性氧及自由基消除劑。
- (14) 上述 (13) 所述之化合物中， R_1 為甲基之活性氧及自由基消除劑。
- (15) 上述 (1) 所述之化合物中， X 及 Y 之另一者為烷基之活性氧及自由基消除劑。
- (16) 上述 (15) 所述之化合物中， R_1 為烷基， R_2 為氫之活性氧及自由基消除劑。
- (17) 上述 (16) 所述之化合物中， R_1 為甲基之活性氧及自由基消除劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

終

五、發明說明 (11)

(18)含有以一般式(1)之X及Y為氧基之化合物為有效成分之活性氧及自由基消除劑。

(19)上述(18)所述之化合物中，R₁為烷基，R₂為氫之活性氧及自由基消除劑。

(20)上述(19)所述之化合物中，R₁為甲基之活性氧及自由基消除劑。

(21)含有以一般式(1)表示的化合物為有效成分之羟基自由基消除劑。

(22)含有以上述(1)至(20)之各項所述化合物為有效成分之羟基自由基消除劑。

實施例

(1)羟基自由基消除能力之測定

利用廣泛使用於羟基自由基之偵檢之ESR自轉截留(spin trapping)法測定被檢物質之羟基自由基消除能力。羟基自由基之發生，係利用以DEPA(二乙烯胺五醋酸(diethyleneamine-pentaacetic acid))螯合的二價鐵與過氧化氫反應而發生羟基自由基之芳頓反應(Fenton's Reaction)而進行。DMPO(二甲基吡咯啉-N-氧化物，dimethyl-pyrroline-N-oxide)與已發生的羟基自由基立即反應，其反應生成物顯示出具有特徵的1:2:2:1之強度比之4條線ESR訊號。若此反應系內共存有具有羟基自由基消除作用之被檢測物質時，上述的特徵訊號可予抑制，故以此為指標可測定羟基自由基消除能力。

亦即，事先將1mM之硫酸亞鐵及DEPA之混合溶液[溶解

五、發明說明 (12)

於 100 mM 之磷酸緩衝液 (pH 7.8) 中 175 μ l 放入試管內，加入含有被檢測物質之試料溶液 50 μ l，及 1 mM 或 2 mM 之 DMPD 20 μ l，最後加入 1 mM 之過氧化氫溶液 75 μ l 開始反應。過氧化氫溶液係於各實驗之前製備，反應在室溫下進行。本反應系之 ESR 光譜係依常用方法予以測定。由 DMPD-OH 而引起之訊號強度在被檢測物質存在下與不存在下之情形相較，可求得被抑制至 50% 之被檢測物質濃度 (IC₅₀)。

以下提示於 DMPD 1 mM 之結果之一例。以已知具有經基自由基消除作用之二甲基亞砷為比較對照試藥。

表 2

被 檢 測 物 質	IC ₅₀ (M)
二 甲 基 亞 砷	1.6×10^{-4}
化 合 物 21	1.0×10^{-3}

(2) 對由活性化白血球引起內皮細胞之障礙之抑制作用

本發明化合物對由於經基自由基引起細胞障礙之抑制作用，係採用以下的實驗系統予以測定。

將由牛之下行大動脈經酵素處理而得之血管內皮細胞，用含有 15% 牛胎兒血清之 MEM Earle 以 48 孔盤培養，於達到融合態之內皮細胞內添加 ^{51}Cr (鉻酸鈉) 3.7 kBq，進行培養 18 小時，使 ^{51}Cr 吸收入內皮細胞中。洗淨去除培養基中之鉻後，加入被檢驗藥、人白血球及 士四酸乙酸大戟二

(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)

枯醇酯 (phorbol myristate acetate)，培養 6 小時。由經予活性化的白血球而遭受障礙之內皮細胞以伽瑪計數器測定於培養基中遊離的銻之放射活性，由下列計算式求出內皮細胞之障礙比率。

(被檢驗藥存在下之活性化白血球處理檢體-未處理體)

內皮細胞之障礙比率 = $\frac{\text{被檢驗藥存在下之活性化白血球處理檢體-未處理體}}{\text{TritonX-100處理檢體-未處理檢體}}$

(TritonX-100處理檢體-未處理檢體)

以被檢驗藥不存在下之上述障礙比率為 100% (對照) 結果之一例示於第 1 圖。

發明之功效

由上述試驗結果顯示本發明物質具有經基自由基消除作用，於上述藥理試驗 (1)，若改變添加的 DMPO 濃度時，由本發明化合物之 IC₅₀ 亦示與該濃度成比例變化的事實，可暗示本發明化合物之經基自由基消除作用係與 DMPO 間之競爭拮抗作用。

因此，具有活性氧及自由基消除作用之本發明尿囊素衍生物，可有效供作治療與活性氧或自由基有關聯的疾病，例如可列舉作為 SOD 適應症之心肌梗塞、再灌注障礙、腦梗塞、自身免疫疾病 (膠原病、Behcet 症候病、潰瘍性大腸炎)、纖維質化症、肺病 (肺浮腫、肺纖維質化症)、皮膚病 (火傷、外傷、癬痕瘤、日光過敏、皮膚炎)、關節炎、抗癌劑之副作用、放射線障礙、細菌性休克、炎症性疾病、白內障等多種病症方面之藥劑。本發明化合物與具有細胞障礙作用之二甲基亞砷等不同，為毒性極低且安全

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (14)

性高，並可經口投藥，亦可使用於需長期投藥之慢性病患，用作醫藥之有用性甚高。

圖式之簡單說明

第 1 圖為表示本發明化合物對由經基自由基引起的細胞障礙之抑制作用之結果之一例。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

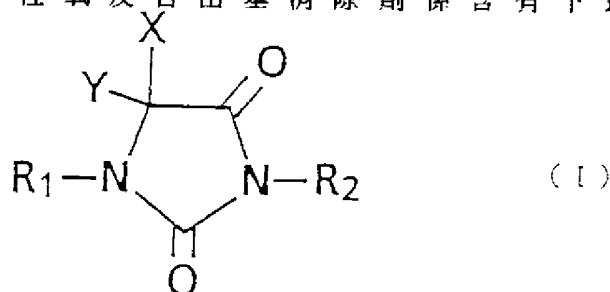
訂

結

四、中文發明摘要(發明之名稱: 活性氧及自由基消除劑)

本發明之目的係提供容易製劑化、副作用少且可經口投藥的新穎活性氧及自由基消除劑。

本發明活性氧及自由基消除劑係含有下述一般式(I)



[式內，R₁及R₂示各自相同或不同的氫、烷基或環烷基、X、Y示各自相同或不同的氫、烷基、羥基或烷氧基、或X及Y示氧基]表示的尿囊素衍生物為有效成分而成者。

上述尿囊素衍生物，由於具有消除活性氧及自由基之作用，可供作有效治療與活性氧或自由基有關的疾病，例如心肌梗塞，再灌流阻礙、腦梗塞、自體免疫疾病、纖維化症、肺病、皮膚病、關節炎、抗癌劑之副作用、放射線障礙、細菌性休克、炎症性疾病、白內障等多種疾病之藥劑。

英文發明摘要(發明之名稱:)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

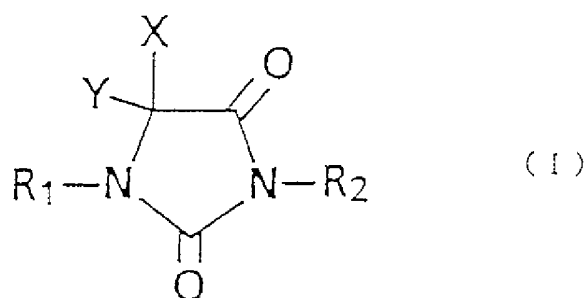
線

89.1第86100051號專利申請案

申請專利範圍修正本

(89年11月6日)

1. 一種活性氧及自由基消除劑，係含有以下述一般式(I)



[式內， R_1 及 R_2 示各自相同或不同的氫、 C_{1-6} 烷基或
 C_{3-8} 環烷基， X 、 Y 示各自相同或不同的氫、 C_{1-3} 烷基
 、羥基或 C_{1-5} 烷氧基、或 X 及 Y 示氧基]表示的尿囊素
 衍生物或其藥學上容許之鹽類作為有效成分而成者。

公 告 本

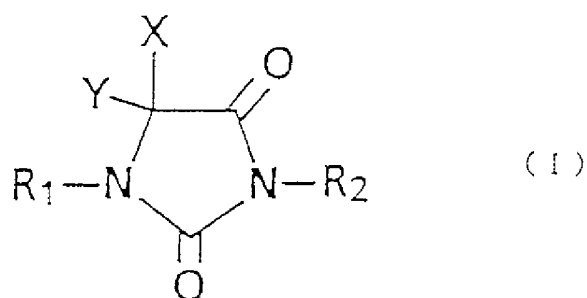


89.1第86100051號專利申請案

申請專利範圍修正本

(89年11月6日)

1. 一種活性氧及自由基消除劑，係含有以下述一般式(I)



[式內， R_1 及 R_2 示各自相同或不同的氫、 $\text{C}_1\text{--}6$ 烷基或 $\text{C}_3\text{--}8$ 環烷基， X 、 Y 示各自相同或不同的氫、 $\text{C}_1\text{--}3$ 烷基、羥基或 $\text{C}_1\text{--}5$ 烷氧基、或 X 及 Y 示氧基]表示的尿囊素衍生物或其藥學上容許之塩類作為有效成分而成者。