

## 公告本

## 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：93/34862

※申請日期：93.11.15

※IPC 分類：

A61K 31/55 (2006.01)  
A61P 13/12 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

用以治療腎臟功能不全、疾病或病症，尤其為糖尿病患者之藥品組成物

Pharmaceutical compositions for the treatment of renal dysfunction, disease or disorder, in particular in diabetic patients

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德商索爾威製藥有限公司

SOLVAY PHARMACEUTICALS GMBH

代表人：(中文/英文)

馬汀·歌斯曼博士 Dr. Martin GOSMANN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國 30173 漢諾威市漢斯-伯克萊路 20 號

Hans-Böckler-Allee 20, 30173 Hannover, GERMANY

國籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

三、發明人：(共 3 人)

1. 姓名：(中文/英文)

迪爾克·索美倫

DIRK THORMÄHLEN

國籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

2. 姓名：(中文/英文) ID :

貝爾多德·霍赫

BERTHOLD HOCHER

國籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

3. 姓名：(中文/英文) ID :

哈拉爾德·瓦爾迪克

HARALD WALDECK

國籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

## 四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項  第一款或  第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

歐洲；2003 年 11 月 18 日；EP 03 10 4264.1

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

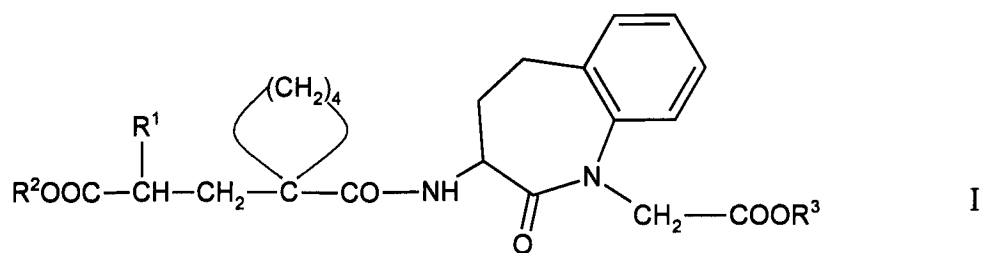
須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。



其中

R1 代表一個苯基-低碳數烷基，其可選擇性地於苯環上被低碳數烷基、低碳數烷氧基或是鹵素取代，或是代表萘基-低碳數烷基，

R2 代表氫原子或是一個形成生物不安定酯類之官能基，及

R3 代表氫原子或是一個形成生物不安定基之官能基，

及/或一種具有通式(I)結構之酸類，其於生理上可被接受之鹽類，及/或一種其等其於生理上可被接受之溶媒合物，被使用做為製造一種用以治療及/或預防較大型哺乳動物或是人類患者之藥品組成物，較偏好為罹患糖尿病患者之腎臟功能不全、疾病及/或病症。

倘若於具有通式(I)結構之化合物中之取代基為或含有低碳數之烷基或烷氧基時，則該等官能基可能呈直鏈狀或分叉狀並含有尤其是 1 至 4 個，較偏好為 1 至 2 個碳原子，且較偏好為甲基或是甲氧基。而倘若取代基含有鹵素時，則特別適合者為氟、氯或溴，較偏好者為氟或氯。

在官能基 R1 中，低碳數之烷撐鏈可含有 1 至 4 個，較偏好為 1 至 2 個碳原子。R1 尤其為一種選擇性地被取代之苯乙基，

其可選擇性地被鹵素、低碳數烷氧基或是低碳數烷基取代一次或更多次，或為一種苧乙基。

具有通式(I)結構之化合物為選擇性地被酯化之二羧基酸衍生物。端視給藥之方式，生物不安定單酯類，尤其是化合物，於其中 R2 為一種個形成生物不安定酯類之官能基，且 R3 為氫原子或較偏好者為二羧基酸類，後者尤其適合做為靜脈內給藥。

適合於做為形成生物不安定酯類之官能基 R2 以及 R3 為低碳數烷基、苧基或是苧基-低碳數烷基，其可選擇性地於苧環上被低碳數烷基或被一個連接兩個相鄰碳原子之低碳數烷撐鏈所取代，二氧雜環戊基甲基(dioxolanyl-methyl)，其可選擇性地於二氧雜環戊烷環上被低碳數烷基取代，或是含有 2 至 6 個碳原子之烷醯氧甲基可選擇性地於其在氧甲基上被低碳數之烷基所取代。倘若形成生物不安定酯類之官能基 R2 或是 R3 為低碳數之烷基時，則該官能基可以為一種較偏好為未分叉且含有 1 至 4 個，較偏好為 2 個碳原子之烷基。而倘若該形成生物不安定酯類之官能基為一種選擇性地被取代之苧基-低碳數烷基時，則其烷撐鏈可以含有 1 至 3 個，較偏好為 1 個碳原子。倘若苧環被一個低碳數之烷撐鏈所取代時，則該烷撐鏈可以含有 3 至 4 個，尤其是 3 個碳原子。苧基、苧甲基或是苧滿基特別適合做為含有苧環之取代基 R2 及/或 R3。而倘若 R2 及/或 R3 為一種選擇性地被取代之烷醯氧甲基時，則其等之烷醯氧基可以含有 2 至 6 個，較偏好為 3 至 5 個碳原子，而且較偏好呈分叉狀，而且可以例如為一種三甲基乙醯氧甲基(pivaloyloxymethyl) (= 三級-丁基碳醯基-氧甲基)。

具有通式(I)結構之二羧基酸或是單酯類其於生理上可被接受之鹽類合適者包含其等之鹼金族金屬、鹼土族金屬或是銨

鹽，例如鈉鹽或是鈣鹽或是含有於生理上可被接受，在藥理上呈中性之有機胺之鹽類，例如二乙基胺或是三級-丁基胺。

具有通式(I)結構之化合物含有兩個不對稱碳原子，亦即位於環結構上第 3 個位置並帶有醯胺支鏈之碳原子，以及帶有官能基 R1 之醯胺支鏈上之碳原子。因此，該等化合物可以以數種不同旋光性之立體異構物之形式或是以其等之消旋異構物之形式存在。根據本發明，具有通式(I)結構之消旋異構物以及純質之立體異構化合物皆可以被使用。

目前已經令人驚訝地發現到該組根據本發明所使用具有通式(I)結構之化合物—除了其等在人類以及較大型哺乳動物身上具有降血壓之作用之外—也可以用以治療及/或預防腎臟疾病、病症及/或功能不全，尤其是罹患糖尿病患者。該等病患常常顯現出腎臟方面之併發症，例如腎臟之功能不調或是受損。一種已知與糖尿病有關之非常嚴重之腎臟併發症，即所謂因糖尿病引起之腎臟病。腎臟功能受損可能造成非所願之蛋白尿增加及/或蛋白素之分泌，其為腎臟病理併發症之明顯症狀。

因此，具有通式(I)結構之化合物以及其等於生理上可被接受之酸之鹽類，以及其等生物不安定酯類或是溶媒合物皆不僅適合用於治療任何形式之高血壓，例如用於治療原發性高血壓以及可能具有許多不同肇因之某些形式之第二型高血壓，而且根據本發明之發現尤其適用於治療及/或預防罹患糖尿病患者之腎臟疾病、病症功能不全。較偏好者為具有通式(I)結構之化合物以及其等於生理上可被接受之酸之鹽類，以及其等生物不安定酯類及/或溶媒合物皆適合做為因糖尿病引起之腎臟併發症。最偏好者為具有通式(I)結構之化合物，包括其等之酸之鹽類以及其等之生物不安定酯類，皆相當適合做為治療及/或預防腎臟

病，例如治療預防因糖尿病引起之腎臟病。本發明之發現令人相當震撼，因為在下文中所呈現及評估之實驗結果得到如是之結論，即具有通式(I)結構之化合物以及其等於生理上可被接受之酸之鹽類，以及其等生物不安定酯類展現出其等保護腎臟之特性，其與已知於目前最新技術水準之調節血壓性質完全無關。此特性意味該良性作用與抗高血壓之性質無關，而是於其自有之作用機制下運作。儘管如此，具有通式(I)結構之化合物以及其等於生理上可被接受之酸之鹽類，以及其等生物不安定酯類由於其等令人驚訝之藥理特性可容許治療高血壓，同時並藉由其對於腎臟之良性作用進行腎臟之保護。

因此，於本發明一項實施例中，具有通式(I)結構之化合物以及其等於生理上可被接受之酸之鹽類，以及其等生物不安定酯類及/或溶媒合物被用以治療及/或預防一種腎臟功能不全、疾病及/或病症，其為一種腎臟病，較偏好為一種糖尿病患者之腎臟病(因糖尿病引起之腎臟病)。例如，於本發明此方面之治療及/或預防乃是針對於治療及/或預防蛋白尿，及/或尿蛋白素之排泄，及/或腎臟結疤。而此也可能與心血管之危險性之增加有關。因此，根據本發明，使用具有通式(I)結構之化合物以及其等於生理上可被接受之酸之鹽類，以及其等生物不安定酯類及/或溶媒合物於治療及/或預防在較大型哺乳動物或是人類患者中，其顯現出心血管之危險性增加，例如出現 X 症候群之患者中，所言之腎臟功能不全、疾病及/或病症也同樣具有利益。本發明較偏好可以為有利於治療及/或預防罹患腎臟功能不全、疾病及/或病症之患者，於其中該等患者還罹患高血壓、肥胖症、高血糖症及/或新陳代謝之疾病。

糖尿病(diabetes)該學術名詞通常被瞭解之含意為 diabetes

mellitus，即所謂之糖尿病(diabetic illness)。除了其他例如可以其他原發性疾病之後遺症形式而發生之數種第二型糖尿病外，可以區別出兩個主要碳水化合物新陳代謝上之病症，亦即因胰島素缺乏而造成之第一型糖尿病以及因胰島素效能降低而造成之第二型糖尿病，該疾病之過程取決於所關係到之類型，其他因素之間。再者，糖尿病是一種具有多種病理症狀之慢性病，並且伴隨例如脂肪新陳代謝、循環以及葡萄糖新陳代謝方面之病症。該疾病典型之症狀包括有血糖升高(高血糖)、糖被排泄入尿液中(尿糖)、有感染及搔癢之傾向。糖尿病傾向為一種進行性之病症，而且在許多情況下也伴隨著各種併發症。而已知之併發症包括有例如神經及血管方面之疾病。

施予具有通式(I)結構之化合物以及其等於生理上可被接受之酸之鹽類，以及其等生物不安定酯類及/或溶媒合物用以治療及/或預防腎臟功能不全、疾病及/或病症，對於病患，其除所言之腎臟功能不全、疾病及/或病症之外尚罹患有高血糖及/或一種新陳代謝上之病症，也同樣具有利益，例如該種施予亦適合於除此之外尚罹患有不同原因之葡萄糖新陳代謝上之病症之病患，其與高血糖有關，例如發生因葡萄糖釋放升高及/或新陳代謝葡萄糖利用降低所導致之血漿葡萄糖值升高，其可與血壓升高、胰島素抗拒、葡萄糖不耐症、第二型糖尿病及/或肥胖症產生關連。

施予具有通式(I)結構之化合物以及其等於生理上可被接受之酸之鹽類，以及其等生物不安定酯類及/或溶媒合物用以治療及/或預防腎臟功能不全、疾病及/或病症，對於尚顯現出 X 症候群之病患，也同樣具有利益。X 症候群尤其為一種包括多重性異常之類型，其為已知或是鮮少被假設為因果相連。就廣義而

言，罹患 X 症候群之患者通常顯現出類似功能不全、疾病或是病症之症狀，例如一種主要相同症狀之類型或是一種原因未知、模糊或是原因眾多之就醫紀錄之顯性疾病症狀。X 症候群尤其是臨床上之學術名詞，其為數種症狀之組合，包括胰島素抗拒、葡萄糖不耐症、高血胰島素、VLDL 三酸甘油酯濃度升高、HDL 膽固醇減少以及高血壓。

施予具有通式(I)結構之化合物以及其等於生理上可被接受之酸之鹽類，以及其等生物不安定酯類及/或溶媒合物用以治療及/或預防腎臟功能不全、疾病及/或病症，對於尚罹患高血壓之病患，也同樣具有利益。高血壓(high blood pressure)意指血壓之增加超過正常值，其主要之明顯者為動脈性高血壓。記住高血壓之病因，有一種差異性存在於兩種形式之間，亦即一種為原發性高血壓，另一種為數種形式之第二型高血壓。通常原發性高血壓是由血流阻力增加所引起，其導因於動脈循環初期純粹為功能性，而後期轉為器質性狹窄。相反地，第二型或是症狀性高血壓為一種與器官有關之高血壓，亦即是因一種器官之疾病而引起，其可以例如以內分泌、腎、肺或是心血管等高血壓之形式出現。於病因上造成第二型高血壓之疾病可以為各種不同之性質，例如慢性阻塞性呼吸道疾病或是慢性氣喘。血液於成人肺臟中正常之循環是以低壓及低阻抗進行。然而，先前存在之慢性動脈血氧過少症，例如可能發生於慢性阻塞性呼吸道疾病，造成肺動脈高血壓，並且造成肺小動脈重新組織(血管肌肉細胞生長增加)以及右心室重新組織(心肌細胞生長增加)。

施予具有通式(I)結構之化合物以及其等於生理上可被接受之酸之鹽類，以及其等生物不安定酯類及/或溶媒合物用以治療及/或預防腎臟功能不全、疾病及/或病症，對於罹患肥胖症之病

患也同樣具有利益。肥胖症已知為脂肪組織全面性增加，其因正性之能量平衡而引起。肥胖症尤其是一種新陳代謝之症狀。

根據本發明之治療及/或預防而言，具有通式(I)結構之化合物以及其等於生理上可被接受之酸之鹽類，以及其等生物不安定酯類可以由經口、靜脈內或是經皮之途徑施予。

具有通式(I)結構之化合物以及其等於生理上可被接受之酸之鹽類，以及其等生物不安定酯類，或是其等之溶媒合物以一種對腎臟具有保護作用之有效劑量，與傳統製藥用之佐劑及/或載體一起被包含在固體或是液體之藥品組成物中。固體製劑之範例包括口服用製品，諸如錠劑、膜衣錠劑、膠囊、粉末或是顆粒，或是也包括栓劑或是貼布(經皮治療系統)。該等固體製劑可以含有製藥用之傳統無機及/或有機載體，例如乳糖、滑石粉或是澱粉，以及製藥用之傳統佐劑，例如潤滑劑或是錠劑崩散劑。液體製劑諸如含有該主成分之溶液、懸浮液或是乳化液可以含有傳統之稀釋劑，諸如水、油及/或懸浮劑，例如聚乙二醇以及類似之物質。此外，也可以添加其他之佐劑，例如防腐劑、矯味劑以及類似之添加物。

主成分可以與製藥用之佐劑及/或載體以已知之方法相互混合並製成處方。就製備固體製藥劑型而言，主成分可以例如與佐劑及/或載體以傳統之方法相互混合，然後再以溼式或乾式法製成顆粒。該等顆粒或是粉末可以傳統方法直接被充填入膠囊中或是被壓縮製成錠劑核。然後該等錠劑核可選擇性地以習知方法加上膜衣。液體之組成物可以溶液或是懸浮液之形式製備而得，其藉由溶解或是分散主成分以及選擇性地其他之佐劑於一適當之液狀載體中。

因此，於一實施例中，本發明也關於一種藥品組成物，其

含有至少一種具有根據本發明如上定義之通式(I)結構之化合物於治療上有效之劑量，及/或至少一種具有通式(I)結構之酸之於生理上可被接受之鹽類，及/或至少一種其等於生理上可被接受之溶媒合物，其劑量對於治療及/或預防較大型哺乳動物以及人類患者，較偏好為罹患糖尿病患者之腎臟功能不全、疾病及/或病症具有治療上之效果，並且還含有至少一種製藥上可被接受之賦形劑或是載體，而且還選擇性地含有製藥用之輔助劑及/或佐劑。

所言之藥品組成物，其用於治療及/或預防較大型哺乳動物以及人類患者，較偏好為罹患糖尿病患者之腎臟功能不全、疾病及/或病症，可以根據本發明以一種方法製備，於其中至少一種具有根據本發明如上定義之通式(I)結構之化合物於治療上有效之劑量，及/或至少一種具有通式(I)結構之酸之於生理上可被接受之鹽類，及/或至少一種其等於生理上可被接受之溶媒合物，與至少一種製藥上可被接受之賦形劑或是載體，以及選擇性地還與製藥用之輔助劑及/或佐劑一同被轉換成一種被認為適合之劑型。

於另一項實施例中，本發明亦關於一種藥物商品及/或包裝，其含有之藥物為一種藥品組成物，其包括具有根據本發明如上定義之通式(I)結構之化合物於治療上有效之劑量，及/或至少一種具有通式(I)結構之酸之於生理上可被接受之酸加成鹽類，及/或至少一種其等於生理上可被接受之溶媒合物，而且還含有一份標籤、說明書及/或包裝仿單，其指明所言具有通式(I)結構之化合物、所言具有通式(I)結構之酸之於生理上可被接受之酸加成鹽類及/或所言其等於生理上可被接受之溶媒合物，可以被施予用於治療及/或預防較大型哺乳動物以及人類患者，較

偏好為罹患糖尿病患者之腎臟功能不全、疾病及/或病症。

最後，於另外又一項實施例中，本發明亦關於一種方法於治療及/或預防較大型哺乳動物以及人類患者，較偏好罹患糖尿病患者之腎臟功能不全、疾病及/或病症，其中一種藥品處方至少含有一種如根據本發明所定義之通式(I)結構之 3, 7-二氮雜二環[3, 3, 1]壬烷化合物於治療上有效之劑量，及/或至少一種於生理上可被接受之酸加成鹽類，及/或至少一種其等於生理上可被接受之溶媒合物，被施予於所言之較大型哺乳動物及人類患者。

因此，於本發明該項實施例中，具有通式(I)結構之化合物，以及其等於生理上可被接受之酸之鹽類，以及其等之生物不安定酯類及/或溶媒合物被使用於一種方法，用於治療及/或預防腎臟功能不全、疾病及/或病症，其為一種腎臟病，較偏好為一種糖尿病患者之腎臟病(因糖尿病引起之腎臟病)。例如，在此方面，本發明較偏好針對治療及/或預防蛋白尿，及/或尿蛋白素之排泄，及/或腎臟結疤。在本發明另一方面，該種腎臟功能不全、疾病及/或病症於某些患者身上可能也和心血管之危險性之增加有關。因此，根據本發明，使用具有通式(I)結構之化合物以及其等於生理上可被接受之酸之鹽類，以及其等生物不安定酯類及/或溶媒合物，於治療及/或預防在較大型哺乳動物或是人類患者中，其顯現出心血管之危險性增加，例如在出現 X 症候群之患者中，其所言之腎臟功能不全、疾病及/或病症也同樣具有利益。較偏好者為，本發明可以為有利於治療及/或預防罹患腎臟功能不全、疾病及/或病症之患者，於其中該等患者還罹患高血壓、肥胖症、高血糖症及/或新陳代謝之疾病。

具有根據本發明之通式(I)結構之化合物其保護腎臟之作用，尤其是有益於因糖尿病引起腎臟病之作用可以於活體動物

結果被觀察到施予具有如上定義之通式(I)結構之化合物改善所有腎小球之過濾比率。

於本發明下長達 18 週之治療試驗提供以下之結果，其被詳述於表 1，以及圖一及圖二中。就本發明而言，被視為最重要之數據有平均血壓值(BP；尾巴-環帶體積描記法)，尿液中蛋白質以及蛋白素之排泄量(平均值以及標準差)，其於新陳代謝籠子中被收集長達 24 小時，以及在非罹患糖尿病之對照組、罹患糖尿病且以賦形劑處理之對照組(= 安慰劑組)，以及以受試化合物處理之試驗組其每一組中動物之數目(n)。

在基準線上，於兩個罹患糖尿病之分組中其血清中之葡萄糖及血壓值相似。與使用賦形劑相比，具有通式(I)結構之受試化合物於治療期間對於該等參數不具有作用。於處理 18 週之後，測量其尿蛋白及蛋白素之排泄量。在以賦形劑處理之對照組其蛋白質之排泄量大約為 18 毫克/24 小時，而在接受具有通式(I)結構之化合物之試驗組則大約為 4.8 毫克/24 小時( $p = 0.03$  對照賦形劑)。在以賦形劑處理之對照組其蛋白素之排泄量大約為 0.5 毫克/24 小時，而在接受具有通式(I)結構之化合物之試驗組則大約為 0.1 毫克/24 小時( $p = 0.04$ )。與使用賦形劑相比，具有通式(I)結構之化合物沒有改變血漿中內皮素-1，大內皮素-1 以及血管收縮素-II 等之濃度。以具有通式(I)結構之受試化合物做處理沒有被觀察到副作用。由該等試驗可以做出如是之結論，即具有通式(I)結構之受試化合物使罹患糖尿病之大鼠降低蛋白質及蛋白素之排泄量，其與血壓無關。由該等結果可以做如是之結論，即具有通式(I)結構之化合物提供一種主要之作用針對於終端-器官之病症上。

表 1：

抑制中性內切胜肽水解酶以及內皮素轉化酶二者使罹患糖尿病之大鼠降低蛋白質及蛋白素之排泄量，其與血壓無關。處理 18 週後之試驗數據。在所有三組之中，於試驗期間沒有觀察到對於血壓之主要作用。

參數	1)對照組 非罹患糖尿病大鼠	2)對照組 罹患糖尿病且 以賦形劑處理 之大鼠	3)試驗組 罹患糖尿病 大鼠
<b>血壓(毫米汞柱)</b>			
— 平均值	111	126	129
— 動物數目(n)	10	7	8
— 標準差(SD)	23.36	14.00	12.79
<b>心跳速率(跳動次數/分鐘)</b>			
— 平均值	408	297	280
— 動物數目(n)	10	7	8
— 標準差(SD)	35.83	38.02	25.73
<b>體重(公克)</b>			
— 平均值	401.2	294	252.7
— 動物數目(n)	11	7	8
— 標準差(SD)	41.82	39.29	55.71
<b>蛋白尿(毫克/24 小時)</b>			
— 平均值	8.72382	17.98814	4.81913
— 動物數目(n)	11	7	8
— 標準差(SD)	5.81	12.36	2.77
<b>蛋白素尿(毫克/24 小時)</b>			

— 平均值	0.07204	0.49509	0.09874
— 動物數目(n)	11	7	7
— 標準差(SD)	0.11	0.41	0.08
腎小球過濾比率(毫升/分鐘)，最終			
— 平均值	2.66614	1.69559	2.01351
— 動物數目(n)	11	7	8
— 標準差(SD)	1.17	0.82	0.95
葡萄糖，最終(毫克/0.1 公升)			
— 平均值	127.18	504.71	560.33
— 動物數目(n)	11	7	6
— 標準差(SD)	7.08	155.89	63.09

試驗之數據顯示出尤其是蛋白尿以及蛋白素尿有減少之情形。該等之作用表示施予一種具有通式(I)結構之化合物可以提供腎臟重新組織之正面作用，例如對於組織間隙之基質含量具有正面之作用，其與蛋白尿以及蛋白素尿之減少呈一致性。尤其是施予根據本發明之化合物顯示出具有抗纖維組織變性之作用，例如接受處理之動物顯示出具有較少之纖維化現象。因此，除了研究腎小球之過濾比率之外，尿液蛋白素以及總蛋白質之排泄量，還有組織學上之研究，例如腎臟之形態測定檢驗，皆支持具有如根據本發明上文中所定義通式(I)結構之化合物對於腎臟保護具有令人驚訝之正面作用。因此，具有如根據本發明所定義通式(I)結構之化合物令人驚訝地顯示出具有實質上保護腎臟之作用。

組織學方面之研究通常在由鏈佐黴素所誘發之糖尿病大鼠身上進行，其方法為施予一種受試化合物，然後藉由使用電腦影像分析系統之定量免疫組織化學方法分析其對於組織間隙及

腎小球之第一型、第三型以及第四型膠原蛋白表現之作用以及對於纖維結合素(fibronectin)和板素(laminin)之作用。經 PAS 染色之後進行分析全部腎小球基質之沈積。B. Horcher 等人之著述 in *Nephron* 2001; 87: 161-169; (“Effects of Endothelin Receptor Antagonists on the Progression of Diabetic Nephropathy”)更詳盡之論述可以被使用在組織學研究之通則方法。

根據本發明所觀察到之作用皆為原發性，例如直接之作用，意指該等作用與具有如根據本發明上文中所定義通式(I)結構之化合物其降低血壓之作用無關。尤其是在本發明下之試驗結果顯示出施予具有根據本發明之通式(I)結構之化合物非常適合於長期之治療及/或預防。

有鑑於上述中保護腎臟之作用，該等具有通式(I)結構之化合物，以及其等之鹽類及生物不安定酯類，及/或溶媒合物適合做為較大型哺乳動物及人類之藥品組合物，用以治療腎臟功能不全、疾病及/或病症，其為一種腎臟病，較偏好為一種糖尿病患者之腎臟病(因糖尿病引起之腎臟病)，及/或如上述更詳盡敘述之病理病症。

根據本發明所使用之化合物特別適合於治療該等形式之糖尿病引起之腎臟病，其發生與心血管危險性有關，例如具 X 症候群之患者。較偏好者為根據本發明所使用之化合物可以有益於治療及/或預防罹患腎臟功能不全、疾病及/或病症之患者，於其中該等患者尚罹患高血壓、肥胖症、高血糖及/或罹患新陳代謝上之病症。根據本發明所使用之化合物於此提供一種有利且直接之方法用以治療及/或預防腎臟功能不全、疾病及/或病症，尤其是糖尿病患者之腎臟病，尤其是與全身之血壓無關。

針對此目的，具有通式(I)結構之二羧基酸以及其等之鹽類

## 五、中文發明摘要：

本發明係關於一種全新使用苯並氮雜卓-N-醋酸衍生物，其位於靠近氮原子之  $\alpha$  位置上含有一個氧代基，而且在第三個位置上被一個 1-(羧基烷基)環戊烷基碳醯氨基所取代，及/或一種全新使用其等之鹽類及生物不穩定酯類，及/或一種全新使用其等於生理上可被接受之溶媒合物於較大型之哺乳動物，尤其用於人類，較偏好為罹患糖尿病之人類患者，以及關於製造適用於該全新治療之藥品組成物及商品。本發明尤其關於治療及/或預防腎臟功能不全、疾病及/或病症，較偏好針對於罹患糖尿病患者，但以更廣義之角度而言也針對於出現 X 症候群患者，或尤其是針對出現有腎臟功能不全、疾病及/或病症之患者，於其中該等患者此外還罹患高血壓、肥胖症、高血糖症及/或罹患新陳代謝之疾病。

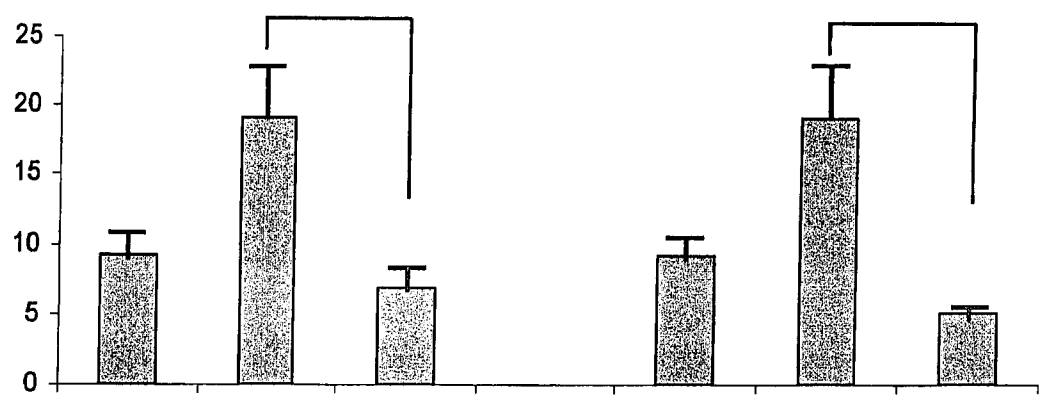
## 六、英文發明摘要：

The present invention relates to a novel use of benzazepine-N-acetic acid derivatives which contain an oxo-group in the  $\alpha$ -position to the nitrogen atom and are substituted in position 3 by a 1-(carboxyalkyl)cyclopentylcarbonylamino radical, and/or of their salts and biolabile esters, and/or of physiologically acceptable solvates thereof, in larger mammals and particularly in humans, preferably human patients having diabetes, and to the production of pharmaceutical compositions and products suitable for the novel treatment. The invention particularly relates to treatment and/or prophylaxis of renal dysfunction, disease or disorder, preferably in diabetic patients, but in a

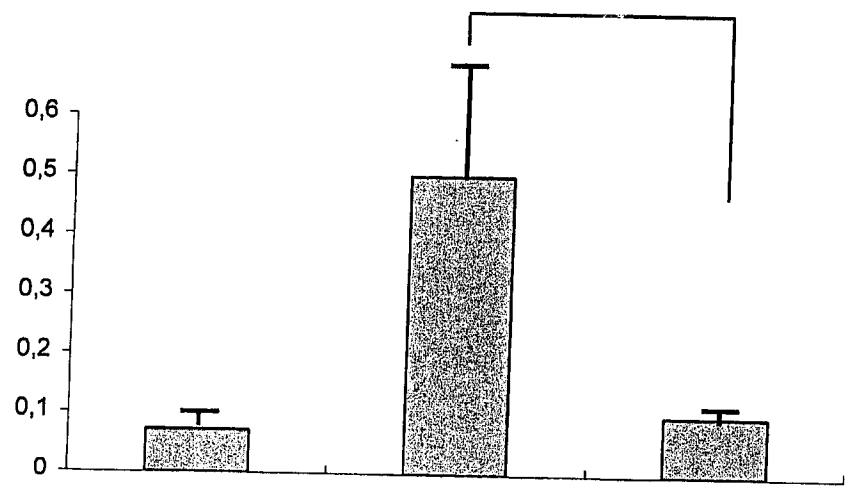
broader sense also in patients with syndrome X or in particular in patients with a renal dysfunction, disease and/or disorder, which patients are in addition hypertensive, obese, hyperglycemic and/or subject to metabolic disorder.

Figure 1

圖一



圖二

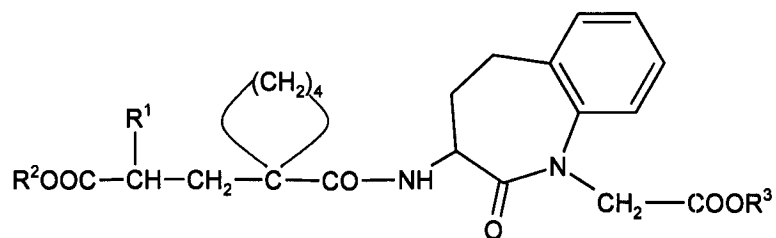


## 七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

## 八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種全新使用苯並氮雜卓-N-醋酸衍生物，其位於靠近氮原子之  $\alpha$  位置上含有一個氧代基，而且在第三個位置上被一個 1-(羧基烷基)環戊烷基碳醯氨基所取代，及/或一種全新使用其等之鹽類及生物不穩定酯類，及/或一種全新使用其等於生理上可被接受之溶媒合物於較大型之哺乳動物，尤其用於人類，較偏好為罹患糖尿病之人類患者，以及關於製造適用於該全新治療之藥品組成物及商品。

### 【先前技術】

苯並氮雜卓-N-醋酸衍生物，其位於靠近氮原子之  $\alpha$  位置上含有一個氧代基，而且在第三個位置上被一個 1-(羧基烷基)環戊烷基碳醯氨基所取代，以及其等之鹽類及生物不穩定酯類皆歸屬於苯並氮雜卓(benzazepine)、苯氧環氮己三烯(benzoxazepine)以及苯噻環氮己三烯-N-醋酸(benzothiazepine-N-acetic acid)衍生物，其位於靠近氮原子之  $\alpha$  位置上含有一個氧代基，而且在第三個位置上被一個 1-(羧基烷基)環戊烷基碳醯氨基所取代，而且對於心臟具有抑制 NEP 活性之作用，於德國專利案 DE 195 10 566 (US 5,677,297 或 EP 0 733 642)所述之保護範圍下。於本發明內容中所使用之苯並氮雜卓-N-醋酸化合物可以由 DE 195 10 566 (US 5,677,297 或 EP 0 733 642)中所述之方法製備而得。再者，有待治療之高血壓其原因可能有許多不同之源頭。除原發性高血壓之外，還有數種形式之第二型高血壓，其可能因為各種非心臟之病症而發生，也可以被前述之苯並氮雜卓-N-醋酸衍生物所治療，例如 US 6,482,820 (WO 00/48601 或 EP 1154777)中所述。美國專利案 5,783,573 之揭露也是針對於苯並氮雜卓-N-

醋酸衍生物，其位於靠近氮原子之  $\alpha$  位置上含有一個氧代基，而且在第三個位置上被一個 1-(羧基烷基)環戊烷基碳醯氨基所取代，例如其論及到使用所言之化合物於改善腸胃道之血液循環(腸繫膜之血流)。腸胃道之血流減少可能由許多不同原因造成，例如供應腸胃道部位之血管其血流阻力增加，或是血管功能發生病理上之變化，其可能與糖尿病及/或心臟病，例如高血壓性心肌病有關連。再者，於目前最新技術水準中，Tikkanen I. 等人(Journal of Hypertension 2002, 20: 707-714)描述到在實驗性糖尿病中施行合併抑制中性內切胜肽水解酶以及血管收縮素轉化酶或是內皮素轉化酶，然而在由鏈佐黴素(streptozotocin-induced)所誘發糖尿病之 Sprague-Dawley 大鼠模型中該等所述與糖尿病有關之作用對 Tikkanen I. 等人所施予化合物所造成之血壓降低似乎是次要的。

#### 【發明內容】

故本發明之目的在發展一種全新之藥品組成物做為治療患者，尤其是罹患糖尿病之患者，特別是用於治療一些糖尿病嚴重之腎臟併發症。本發明之目的關係到較偏好發展全新之藥品組成物用以治療及/或預防該等形式之糖尿病併發症，其與可能會因糖尿病而受損之腎臟功能有關。因此，本發明最受偏好之目的在於改善糖尿病患者之腎臟功能，或是提供一種關係到例如腎臟病之治療及/或預防其發生與糖尿病有關或是成為糖尿病之併發症。

根據本發明，具有通式(I)結構之化合物

試驗模型之藥理試驗中，例如藉由測量一種受試物質之作用，其與適合於該試驗目的之藥理指標有關連，例如藉由測量蛋白尿及/或蛋白素尿被加以證明。

#### 試驗方法及結果之說明

尤其是根據本發明，於動物模型中被發現到，如下文中進一步更詳盡之說明，抑制中性內切胜肽水解酶以及內皮素轉化酶使罹患糖尿病之大鼠蛋白尿及尿蛋白素之排泄減少，而此與血壓無關。因糖尿病引起之腎臟病是一種糖尿病嚴重之併發症，而且其預後不良，並會惡化至末期之腎臟病。尿液排泄蛋白質及蛋白素含量增加是糖尿病引起之腎臟病在臨床上之一種早期指標，並且使罹患心血管疾病之危險性增加。糖尿病會引起腎臟內皮素之系統被活化，其包括腎臟結疤。例如，具有通式(I)結構之化合物，其化學上之名稱為(3S, 2'R)-3-{1-[2'-(乙氧基碳醯基)-4'-苯丁基]-環戊烷-1-碳醯氨基}-2, 3, 4, 5-四氫-2-氧代-1H-1-苯並氮雜卓-1-醋酸，為一種兼具中性內切胜肽水解酶(NEP)以及內皮素轉化酶(ECE)二者之抑制劑，並且抑制內皮素(ET)之生成。在由鏈佐黴素所誘發之糖尿病之大鼠身上，研究所言具有通式(I)結構之化合物其對於蛋白尿之效果(30 毫克/公斤/天，十八週)，並與對照組做比較，例如與一以賦形劑處理且非罹患糖尿病之對照組做比較。藥物每天與食物一起由口服方式施予。

糖尿病之誘發及試驗之設計：所有之試驗皆遵循實驗室動物之照護與使用之原則進行。大鼠糖尿病之誘發乃是由尾靜脈單一注射鏈佐黴素(60 毫克/公斤體重)，沒有胰島素之處理，如 Horcher 等人最近之論述("Renal endothelin system in diabetes: inhibition and endothelin-A antagonism.", J. Cardiovasc. Pharmacol. 1998; 31:

492-495)。在以鏈佐黴素處理之大鼠身上確認糖尿病之方法為測定其血清中葡萄糖之濃度。唯有該等大鼠之血漿葡萄糖之濃度值高於 15 毫莫耳/公升(高血糖大鼠，糖尿病大鼠)。有三組大鼠被進行研究，每組有 7 至 11 隻大鼠：

- 1) 非罹患糖尿病大鼠對照組；
- 2) 罹患糖尿病大鼠對照組，以賦形劑處理；
- 3) 罹患糖尿病大鼠之治療組：以具有通式(I)結構之受試化合物 ( (3S, 2'R)- 3-{1-[2'-(乙氧基碳醯基)-4'-苯丁基]-環戊烷-1-碳醯氨基}-2, 3, 4, 5-四氫-2-氧代-1H-1-苯並氮雜卓-1-醋酸) 30 毫克/公斤/天，十八週。

尿液中之尿蛋白濃度用一種焦棓酚紅(pyrogallol red)鉬酸鹽錯合物試劑(分析試劑)於一自動化之分析儀(例如 Hitachi 717；請參閱：Watanabe N, Kamei, S, Ohkubo A, Yamanaka M, Ohsawa S, Makino K, Tokuda K: "Urinary protein as measured with a pyrogallol red-molybdate complex reagent (analytic test kit) in an Hitachi 726 automated analyzer.", Clin. Chem. 1986, 32: 1551-1554)上進行測量。

尿蛋白素之排泄其測定之方法為一種酵素結合免疫吸附法。白兔抗大鼠蛋白素之血清分別被稀釋 10000 倍及 600 倍。以加熱處理去活性之正常大鼠血清被使用做為阻斷劑(blocker)。標準曲線於每槽介於 0.3 ng 至 40 ng 蛋白素之間呈線性關係。加入已知標準量之蛋白素至尿液中造成 97%所添加之蛋白素被回收(請參閱：Horcher 等人, Nephron 2001; 87: 161-169; "Effects of Endothelin Receptor Antagonists on the Progression of Diabetic Nephropathy")。

腎小球之過濾比率乃由內生性肌胺酸酞之清除率來計算。

被適當地使用於做為不經過腸胃道，尤其是靜脈內給藥之藥品劑型，而且具有通式(I)結構之單酯類或雙酯類被適當地使用於口服藥品劑型上。所使用之一次用量可於個體間有所不同，並且可以依照被治療病症之性質、所使用之物質以及給藥之劑型來做改變。例如，不經過腸胃道之方式通常含有比口服藥劑較少之主成分。然而，每單一用量含有 1 至 200 毫克主成分含量之藥品劑型普遍適合於施予較大型哺乳動物，尤其是人類。具有通式(I)結構之化合物，包括其等酸之鹽類以及其等生物不安定酯類，可以針對此目的以立即釋放與延遲釋放及/或控制釋放主成分之藥品組成物被施予。

### 【實施方式】

以下之範例目的在更詳盡說明本發明，而絕無限制其範圍。

以下之範例 1 及範例 2 說明根據本發明之藥品組成物，其含有一種具有通式(I)結構之主成分，以及該種藥品組成物之製造。根據本發明所使用具有通式(I)結構之化合物可以對此目的用前述之德國專利案 DE 195 10 566 中所述之方法加以製備。範例 3 舉出受偏好之實施例做為根據本發明之應用。

#### 範例 1：

錠劑，其含有(3S, 2'R)-3-{1-[2'-(乙氧基碳醯基)-4'-苯丁基]環戊烷-1-碳醯氨基}-2, 3, 4, 5-四氫-2-氧代-1H-1-苯並氮雜卓-1-醋酸

製造錠劑，其每錠含有以下之組成：

(3S, 2'R)-3-{1-[2'-(乙氧基碳醯基)-4'-苯丁基]環戊烷-1-碳醯氨基}-2, 3, 4, 5-四氫-2-氧代-1H-1-苯並氮雜卓-1-醋酸	20 毫克
玉米澱粉	60 毫克

100.	1.	修正
年	月	日
補充		

乳糖

135 毫克

明膠 (為 10% 溶液)

6 毫克

將主成分、玉米澱粉以及乳糖以 10% 之明膠溶液做成濃稠之團狀物。將此團狀物磨碎，並將所生成之顆粒置於一適當之盤子上，並於 45°C 下乾燥。乾燥後之顆粒通過一磨碎機，然後再與以下其他之佐劑混合：

滑石粉 5 毫克

硬脂酸鎂 5 毫克

玉米澱粉 9 毫克

然後將其壓製成 240 毫克之錠劑。

**範例 2：**

注射溶液，其含有 (3S, 2'R)-3-[1-[2'-(羧基)-4'-苯丁基]-環戊烷-1-碳醯氨基]-2, 3, 4, 5-四氫-2-氧代-1H-1-苯並氮雜卓-1-醋酸

製造一種注射溶液，其每 5 毫升含有以下之組成：

(3S, 2'R)-3-[1-(2'-羧基-4'-苯丁基)-環戊烷-1-碳醯氨基]-2, 3, 4, 5-四氫-2-氧代-1H-1-苯並氮雜卓-1-醋酸	10 毫克
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> · 7H <sub>2</sub> O	43.24 毫克
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> · 2H <sub>2</sub> O	7.72 毫克
氯化鈉	30.0 毫克
純水	4948.0 毫克

將固體物質溶解於水中，然後將該溶液滅菌，並以 5 毫升為份量充填入針劑用之小玻璃瓶中。

**範例 3：**

具有根據本發明之通式(I)結構化合物之受偏好實施例，於製造藥品組成物用以治療高血壓，尤其是用以治療第二形式高



血壓，諸如肺高血壓，例如有(包括酸之鹽類)：

3-{1-[2'-(乙氧基碳醯基)-4'-苯丁基]環戊烷-1-碳醯氨基}-2,  
3, 4, 5-四氫-2-氧代-1H-1-苯並氮雜卓-1-醋酸-三級-丁基酯

3-{1-[2'-(乙氧基碳醯基)-4'-苯丁基]環戊烷-1-碳醯氨基}-2,  
3, 4, 5-四氫-2-氧代-1H-1-苯並氮雜卓-1-醋酸

(3S, 2'R)-3-{1-[2'-(乙氧基碳醯基)-4'-苯丁基]環戊烷-1-碳  
醯氨基}-2, 3, 4, 5-四氫-2-氧代-1H-1-苯並氮雜卓-1-醋酸-三級-  
丁基酯

(3S, 2'R)-3-{1-[2'-(乙氧基碳醯基)-4'-苯丁基]環戊烷-1-碳  
醯氨基}-2, 3, 4, 5-四氫-2-氧代-1H-1-苯並氮雜卓-1-醋酸

(3S, 2'R)-3-{1-[2'-(羧基-4'-苯丁基]環戊烷-1-碳醯氨基}-2,  
3, 4, 5-四氫-2-氧代-1H-1-苯並氮雜卓-1-醋酸

3-{1-[2'-(三級-丁氧基碳醯基)-4'-苯丁基]環戊烷-1-碳醯氨基  
基}-2, 3, 4, 5-四氫-2-氧代-1H-1-苯並氮雜卓-1-醋酸-三級-丁基  
酯

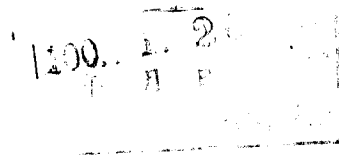
3-[1-(2'-羧基-4'-苯丁基)環戊烷-1-碳醯氨基]-2, 3, 4, 5-四氫  
-2-氧代-1H-1-苯並氮雜卓-1-醋酸

3-{1-[2'-(三級-丁氧基碳醯基)-4'-苯丁基]環戊烷-1-碳醯氨基  
基}-2, 3, 4, 5-四氫-2-氧代-1H-1-苯並氮雜卓-1-醋酸-苯甲基酯

3-[1-(2'-羧基-4'-苯丁基)環戊烷-1-碳醯氨基]-2, 3, 4, 5-四氫  
-2-氧代-1H-1-苯並氮雜卓-1-醋酸-苯甲基酯

3-{1-[2'-(三級-丁基碳醯氧基甲氧基碳醯基)-4'-苯丁基]環  
戊烷-1-碳醯氨基}-2, 3, 4, 5-四氫-2-氧代-1H-1-苯並氮雜卓-1-醋  
酸-苯甲基酯

3-{1-[2'-(三甲基乙醯氧基甲氧基碳醯基)-4'-苯丁基]環戊烷-1-  
碳醯氨基}-2, 3, 4, 5-四氫-2-氧代-1H-1-苯並氮雜卓-1-醋酸

**【圖式簡單說明】**

圖一 於 12 週之後(圖一 A)以及 18 週後(圖一 B)之蛋白質排泄量。

罹患糖尿病大鼠以受試化合物 30 毫克/公斤/天以經口方式處理 12 及 18 週後之蛋白質排泄量;其數值為平均值  $\pm$  平均值標準差(S.E.M), n 為 7 至 11 隻動物。

圖二 於 18 週後之蛋白素排泄量。

罹患糖尿病大鼠以受試化合物 30 毫克/公斤/天以經口方式處理 18 週後之蛋白素排泄量;其數值為平均值  $\pm$  平均值標準差(S.E.M), n 為 7 至 11 隻動物。

**【主要元件符號說明】**

100. 3. 23

公告本

## 十、申請專利範圍：

1. 一種(3S, 2'R)-3-{1-[2'-(乙氧基碳醯基)-4'-苯丁基]-環戊烷-1-碳醯氨基}-2,3,4,5-四氫-2-氧代-1H-1-苯並氮雜卓-1-醋酸或其生理上可被接受之鹽類之使用，  
做為製造一種藥品組成物，用以治療及/或預防人類患者之腎臟功能不全、疾病及/或病症，較佳為罹患糖尿病患者。
2. 根據申請專利範圍第1項所述之化合物之使用，其特徵為，該種腎臟功能不全、疾病及/或病症為一種腎臟病，較佳為一種糖尿病患者之腎臟病(因糖尿病引起之腎臟病)。
3. 根據申請專利範圍第1項或第2項所述之化合物之使用，其特徵為，該種腎臟功能不全、疾病及/或病症為一蛋白尿及/或尿蛋白素排泄及/或腎臟結疤。
4. 根據申請專利範圍第1項所述之化合物之使用，其特徵為，該種腎臟功能不全、疾病及/或病症之治療及/或預防，乃是針對於人類患者中，其顯現出心血管之危險性增加，尤其是出現於X症候群之患者中，且較佳於出現腎臟功能不全、疾病及/或病症之患者中，於其中該等患者尚罹患高血壓、肥胖症、高血糖症及/或新陳代謝之疾病。