

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

國 (地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， ☐有 ☐無主張優先權
美國 1997 年 5 月 5 日 60/045,822 ☒有主張優先權

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

五、發明說明(1)

發明領域：

本發明係關於醛式糖還原酶抑制劑在治療或逆轉人類糖尿病性心肌病上的用途。

發明背景：

在所有經確認之糖尿病後遺症當中，最嚴重之生理損害可能是涉及心臟血管的併發症。例如，其可能涉及直接供應至心臟或心肌之血液或神經。和心肌不正常相關之伴生疾病是糖尿病性心肌病，罹患此病者會產生諸如，心跳功能全面降低，以減緩的不完全心臟填補（舒張期官能不良）為特徵之心室順從性降低，充血性心臟衰竭的較常發生及心肌梗塞期間內較高死亡可能性等病徵。此外，諸如組織間及肌細胞組織不正常（包括組織間的，血管周圍的及類似局部疤痕之充血性組織聚集）的第二指示物除了毛細管病（包括毛細管基膜，末梢水腫及毛細管微動脈瘤）之外亦可能存在。這些特性不正常定義了糖尿病心肌病之症候群。此一症狀之詳細討論可見於，例如，F. S. Fein, et al., "Diabetic Cardiomyopathy", Cardiovascular Drugs and Therapy, Vol. 8, 65-73, 1994 以及 D. S. H. Bell, "Diabetic Cardiomyopathy", Diabetes Care, Vol. 18, 708-714, 1995 及其中引證之相關參考資料中。

醛式糖還原酶抑制劑組成具有治療某些糖尿病併發症（諸如，眼球白內障及糖尿病性神經變性病及腎症）之實

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

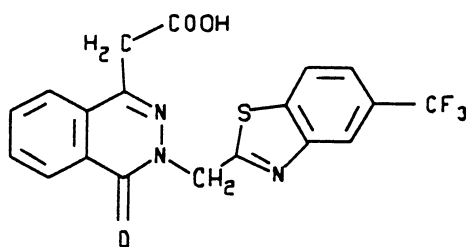
訂

象

五、發明說明 (2)

用性的已知化合物。前述化合物係為熟悉此藝之士習知的且可藉由標準生化方法鑑識出。

化合物若波瑞斯特 (Zopolrestat) , 3 , 4 - 二氫 - 4 - 含氧基 - 3 - (5 - 三氟甲基苯並噻唑 - 2 - 基甲基) 酞嗪 - 1 - 基乙酸以及具有如同醛式糖還原酶抑制劑實用性的很多相關化合物係從, 例如, 共同讓渡之美國專利 4 9 3 9 1 4 0 號中知道 (其揭示內容在此併為參考資料) 。若波瑞斯特之結構如下:



且為醛式糖還原酶抑制劑而具有治療由糖尿病產生之某些併發症的實用性。

其他醛式糖還原酶抑制劑已知具有降低哺乳類 (包括人類) 之脂質大小的用途。見於, 例如, 美國專利 4 4 9 2 7 0 6 及 E P 0 3 1 0 9 3 1 A 2 以及共同讓渡之美國專利 5 3 9 1 5 5 1 號 (其揭示內容亦併為本文參考資料) 中。

共同讓渡之美國專利 5 0 6 4 8 3 0 號 (其揭示內容併為本文參考資料) 揭示某些含氧基酞嗪基乙酸 (包括若波瑞斯特在內) 在降低血中尿酸值方面的用途。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

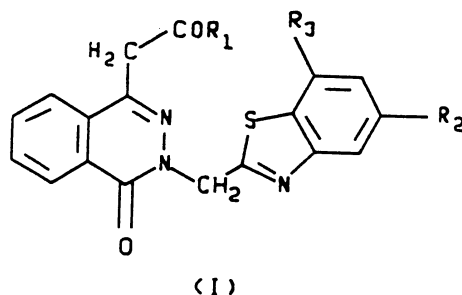
訂

五、發明說明 (3)

發明總論：

本發明係關於一種治療或逆轉人類糖尿病性心肌病的方法。此方法包括投服需治療或逆轉之病人以治療有效數量之醛式糖還原酶抑制劑。

實施本發明方法中最令人感興趣的是如下文所述之某些結構式 (I) 所示化合物 (包括若波瑞斯特) 及其藥學上可接受之鹽類。



本發明之詳細說明：

任何醛式糖還原酶抑制劑可用為本發明方法中用以治療或逆轉糖尿病性心肌病之活性劑。

如本文中所用地，“治療”一詞特別希望併入部份的預防或除了完成或實上完全預防之小於 100% 的預防

(雖其大於不服用任何藥物或服用安慰劑)。因此，活性化合物可用以預防性避免，遲緩或阻止高危險性病人之糖尿病性心臟病的發作。此外，“逆轉”一詞亦希望包括部份地逆轉或除了完全或實際上完全逆轉外之小於 100% 的逆轉 (雖其大於未服用任何藥物或安慰劑)。

“醛式糖還原酶抑制劑”係指具有抑制醛式糖還原酶活性之化合物，其主要是用以在體內調節醛式糖 (如，葡

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (4)

葡萄糖或半乳糖)之代謝還原成其對應之多元醇(如山梨糖醇及半乳糖醇)。在糖尿病人組織內，這些多元醇代謝物的日益增多之不正常累積是不變地伴生主要併發症，諸如，神經病，眼球白內障形成，纖維性尿腎炎，腎病，等。

多種醛式糖還原酶抑制劑揭示及討論於下文中。但是，其他醛式糖還原酶抑制亦為一般熟悉此藝之士習知的。使用時，一般U S A N命名或其他命名乃與揭示該化合物之適當專利文獻參考資料一起示於括號中。以下所列美國專利之揭示內容在此併為參考資料。

- 1 . 3 - (4 - 溴基 - 2 - 氟基苄基) - 3 , 4 - 二氫 - 4 - 合氧基 - 1 - 酞嗪乙酸 (ponalrestal, U. S. 4 2 5 1 5 2 8) ;
- 2 . N - [6 - 甲氧基硫代 - 5 - (三氟甲基) - 1 - 萘甲醯基] 肌氨酸 (tolrestal, U. S. 4 6 0 0 7 2 4) ;
- 3 . 5 - [(Z , E) - β - 甲基肉桂叉] - 4 - 合氧基 - 2 - 硫代 - 3 - 噻唑乙酸 (epalrestal, U. S. 4 4 6 4 3 8 2 , U . S . 4 7 9 1 1 2 6 及 U . S . 4 8 3 1 0 4 5) ;
- 4 . 3 - (4 - 溴基 - 2 - 氟基苄基) - 7 - 氯基 - 3 , 4 - 二氫 - 2 , 4 - 二合氧基 - 1 (2 H) - 噻唑啉乙酸 (Zenarestat, U. S. 4 7 3 4 4 1 9 及 U. S.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(5)

4 8 8 3 8 0 0) ;

5 . 2 R , 4 R - 6 , 7 - 二氯 - 6 - 氟基 - 4 - 羥基 -
2 - 甲基色滿 - 4 - 乙酸 (U . S .

4 8 8 3 4 1 0) ;

6 . 2 R , 4 R - 6 , 7 - 二氯 - 6 - 氟基 - 4 - 羥基 -
2 - 甲基色滿 - 4 - 乙酸 (U . S .

4 8 8 3 4 1 0) ;

7 . 3 , 4 - 二氯 - 2 , 8 - 二異丙基 - 3 - 合氧基 -
2 H - 1 , 4 - 苯並噁嗪 - 4 - 乙酸 (U . S .

4 7 7 1 0 5 0) ;

8 . 3 , 4 - 二氯 - 3 - 合氧基 - 4 - [(4 , 5 , 7 -
三氟 - 2 - 苯並噁嗪基) 甲基] - 2 H - 1 , 4 - 苯
並噁嗪 - 2 - 乙酸 (S P R - 2 1 0 , U . S .

5 2 5 2 5 7 1) ;

9 . N - [3 , 5 - 二甲基 - 4 - [(硝基甲基) 硫醯
基] 苯基] - 2 - 甲基苯乙醯胺 [ZD 5 5 2 2 ,
U . S . 5 2 7 0 3 4 2 及 U . S .

5 4 3 0 0 6 0] ;

1 0 . (S) - 6 - 氟基螺旋 [色滿 - 4 , 4 ' - 咪唑
烷] - 2 , 5 ' - 二酮 (Sorbinil, U . S .

4 1 3 0 7 1 4) ;

1 1 . d - 2 - 甲基 - 6 - 氟基 - 螺旋 (色滿 - 4 , 4 ' -
咪唑烷) - 2 , 5 ' - 二酮 (U . S .

4 5 4 0 7 0 4) ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明(6)

- 1 2 . 2 - 氟基 - 螺旋 - (9 H - 芴 - 9 , 4 ' - 咪唑烷)
- 2 ' , 5 ' - 二酮 (U . S . 4 4 3 8 2 7 2) ;
- 1 3 . 2 , 7 - 二氟基 - 螺旋 (9 H - 芴 - 9 , 4 ' - 咪唑
烷) - 2 ' , 5 ' - 二酮 (U . S . 4 4 3 6 7 4 5 及
U . S . 4 4 3 8 2 7 2) ;
- 1 4 . 2 , 7 - 二氟基 - 5 - 甲氧基 - 螺旋 (9 H - 芴 -
9 , 4 ' - 咪唑烷 - 2 ' , 5 ' - 二酮 (U . S .
4 4 3 6 7 4 5 及 U . S . 4 4 3 8 2 7 2) ;
- 1 5 . 7 - 氟基 - 螺旋 (5 H - 茚酚 [1 , 2 b] 吡啶 -
5 , 3 ' - 吡咯烷) - 2 , 5 ' - 二酮 (U . S .
4 4 3 6 7 4 5 及 U . S . 4 4 3 8 2 7 2) ;
- 1 6 . d - 順式 - 6 ' - 氯基 - 2 ' , 3 ' - 二氫 - 2 ' - 甲基
- 螺旋 - (咪唑烷 - 4 , 4 ' , 4 ' - H - 吡喃並
(2 , 3 - b) 吡啶) - 2 , 5 - 二酮 (U . S .
4 9 8 0 3 5 7) ;
- 1 7 . 螺旋 [咪唑烷 - 4 , 5 ' - (6 H) - 喹啉] - 2 ,
5 - 二酮 - 3 ' - 氯基 - 7 ' , 8 ' - 二氫 - 7 ' - 甲基
(5 ' - 順式) (U . S . 5 0 6 6 6 5 9) ;
- 1 8 . (2 S , 4 S) - 6 - 氟基 - 2 ' , 5 ' - 二合氧基螺
旋 (色滿 - 4 , 4 ' - 咪唑烷) - 2 - 甲醯胺 (U .
S . 5 4 4 7 9 6 4) 及
- 1 9 . 2 - [(4 - 溴基 - 2 - 氟基苯基) 甲基] - 6 -
氟基 - 螺旋] 異喹啉 - 4 (1 H) - 3 ' - 吡咯烷]
- 1 , 2 ' , 3 , 5 ' - (2 H) - 四酮 (W A Y -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

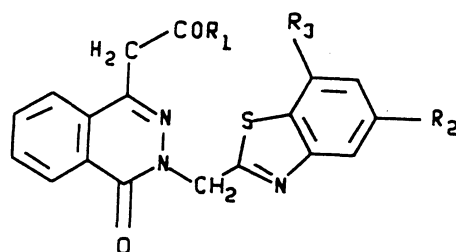
訂

錄

五、發明說明 (7)

1 2 1 5 0 9 , U . S . 5 0 3 7 8 3 1) 。

可用於本發明方法中之其他化合物是通式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽類，式中， R_1 示羥基或可於體內移除以形成通式 (I) 化合物 (式中， R_1 示羥基) 之前驅藥基團；而 R_2 與 R_3 係相同或不同地選自氫基，三氟甲基，氟基，氯基，及溴基。



(I)

最有用於本發明所提供方法中之特定通式 (I) 化合物包括 (參照通式 (I) 中，括號內所示之值)：3，4-二氫-4-合氧基-3-(5-三氟甲基苯並噻唑-2-基甲基)酞嗪-1-基乙酸 (R_1 示 OH； R_2 示 CF_3 且 R_3 示 H)；3，4-二氫-4-合氧基-3-(5-氟基苯並噻唑-2-基甲基)酞嗪-1-基乙酸 (R_1 示 OH； R_2 示 F 而 R_3 示 H)；3，4-二氫-4-合氧基-3-(5-氯基苯並噻唑-2-基甲基)酞嗪-1-基乙酸 (R_1 示 OH； R_2 示 Cl 而 R_3 示 H)；3，4-二氫-4-合氧基-3-(5-溴基苯並噻唑-2-基甲基)-3，4-二氫-4-合氧基酞嗪-1-基乙酸 (R_1 示 OH； R_2 和 R_3 均示 F)；3-(5，7-二氯基苯並

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(8)

噻唑 - 2 - 基甲基) - 3 , 4 - 二氫 - 4 - 合氧基酞嗪 - 1 - 基乙酸 (R_1 示 OH ; R_2 和 R_3 均示 C_1) 3 - (5 , 7 - 雙三氟甲基苯並噻唑 - 2 - 基甲基) - 3 , 4 - 二氫 - 4 - 合氧基酞嗪 - 1 - 基乙酸 (R_1 示 OH ; R_2 和 R_3 均示 CF_3) 。若波瑞斯特 (3 , 4 - 二氫 - 4 - 合氧基 - 3 - (5 - 三氟甲基苯並噻唑 - 2 - 基甲基) 酞嗪 - 1 - 基乙酸 (R_1 示 OH ; R_2 示 CF_3 ; R_3 示 H) 為最理想。

可於體外移除以產生通式 (I) 化合物 (式中 , R_1 示 OH) 之前驅基團是一般熟悉此藝之士習知的且可包括 , 例如 , 酯形成基團 , 諸如 , 苄氧基 , 二 ($C_1 - C_4$) 烷基基乙氧基 , 乙醯氧基甲氧基 , 戊醯氧基甲氧基 , 酞氧基 , 乙氧羰基連氧基乙氧基 , 5 - 甲基 - 2 - 合氧基 - 1 , 3 - 二合氧基 - 4 - 基甲氧基 , ($C_1 - C_4$) 烷氧基任意經嗎啉基取代以及醯胺形成基團 , 諸如二 ($C_1 - C_4$) 烷基胺基。

合成通式 (1) 化合物之製備方法 (其包括諸如 , 溶劑 , 溫度 , 催化劑及製備過程和 / 或前驅化合物來源) 可從前述美國專利 4 9 3 9 1 4 0 號以及共同讓渡之美國專利 4 8 6 8 3 0 1 號 (其揭示內容亦併為本文參考資料) 之教示內容獲得。

可用於本發明方法中之某些化合物具有不對稱碳原子 , 因此 , 可以對掌異構體或非對映立體異構組態存在。非對映立體異構混合物若必要可利用已知方法 (例如 , 色

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(9)

層分析和／或部份結晶)，根據其物化差異而分離成其各別非對映立體異構物。

熟悉此藝之士了解很多醛式糖還原酶抑制劑，尤其是通式(I) (式中，R₁示OH)所示化合物，可形成鹼加成鹽類，且認為前述藥學上可接受之鹼加成鹽在本發明範圍內。通式(I)化合物之藥學上可接受鹼加成鹽可與藥學上可接受陽離子利用傳統方法形成。例如，前述化合物易由使用所要藥學上可接受陽離子之氫氧化物水溶液處理通式(I)化合物，然後，蒸發所得溶液至乾(宜在減壓下)而製成。或者，通式(I)化合物之低烷醇溶液可與所要金屬陽離子之烷氧化物混合且隨之蒸發溶液至乾。適供此一目的藥學上可接受陽離子可包括，但不限於，鹼金屬陽離子(諸如，鉀及鈉離子)，銨離子或水溶性胺加成鹽(諸如，N-甲基葡萄糖胺(meglumine)，低烷醇銨及其他有機胺類之鹼鹽(其係為藥學上可接受的)，以及鹼土金屬陽離子(諸如，鈣及鎂離子)。通常，以鈉及N-甲基葡萄糖胺為宜。

吾人亦了解藥學上可接受之酸加成鹽類可與本發明之某些醛式糖還原酶抑制劑形成且前述酸加成鹽亦期望涵括在本發明之範圍內。這些藥學上可接受之酸加成鹽類可利用傳統技術，使用約一化學當量之藥學上可接受酸處理化合物之解離鹼溶液或懸浮液而形成。此一方式製成之酸加成鹽的分離最利於藉由傳統濃縮及再結晶技術完成。前述藥學上可接受酸加成鹽之代表性實例包括乙酸，乳酸，琥

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (10)

珀酸，馬來酸，酒石酸，檸檬酸，葡萄糖酸，抗壞血酸，苯酸，肉桂酸，富馬酸，硫酸，磷酸，氫氯酸，氫溴酸，氫碘酸，磺胺酸，磺酸，諸如，甲烷磺酸，苯磺酸，及其他相關酸類。

某些前述化合物（包括結構式（I）所示者）在適當條件下可形成溶劑化物或水合物且前述化合物亦希望涵括在本發明範圍內。

根據本發明之標的，採用已知醛式糖還原酶抑制劑（包括通式（I）所示醛式糖還原酶抑制劑）之方法包括投服治療有效數量之前述化合物至人類。前述投服包括任何治療性提供活性化合物至人類（其包括諸如，口服，經皮，經十二指腸，或非經腸投服之傳統途徑）的已知方法。對本發明之方法而言，通常以口服為宜。在實施本發明之標的中，使用數量足以有效治療或逆轉糖尿病性心肌病的醛式糖還原酶抑制劑。通常，本發明之醛式糖還原酶抑制劑的有效劑量是在每天約 0.1 mg 至約 1000 mg（每天一次或多次劑量）範圍內。通式（I）化合物（包括若波瑞斯特（Zopolrestat））之較理想劑量範圍是為每天約 250 mg 至約 1000 mg（單一口服劑量）。但是，依所治療病人之情況而定，劑量必需有所變化。在任何情況下，開處方者將決定需要治療之個體的適當劑量大小。

在本發明之方法中，至少一種活性化合物是與其他醛式糖還原酶抑制劑結合一起各別使用或者綜合藥學上可接

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (11)

受載體一起使用。適當載體包括固態稀釋劑或填料，無菌水溶液及各種生理上可相容之有機溶劑。由綜合活性化合物與藥學上可接受載體而形成之藥學組成物再輕易地藉由多種劑型（諸如，片劑，粉末，錠劑，糖漿，注射溶液，等）投服。這些藥學組成物（若必要）可包含某些其他成份，諸如，香料，結合劑，賦形劑，等。為供較理想之口服途徑，包含不同賦形劑（諸如，檸檬酸鈉，碳酸鈉及磷酸）鈣之片劑可與多種崩散劑（諸如，澱粉，藻朊酸及某些複合矽酸鹽）以及結合劑（諸如，聚乙烷基吡咯烷酮，蔗糖，明膠，及阿拉伯膠）一起使用。此外，潤滑劑（諸如，硬脂酸鎂，月桂基硫酸鈉，及滑石粉）經常可供製片劑用。類似形態之固態組成物（如在軟式及硬式填充明膠膠囊中之填料）亦可使用。宜供此一用途之材料包括乳糖或牛奶糖以及高分子量聚乙二醇。當希望水性懸浮液或酏劑供口服使用時，其中之基本活性成份可結多種甜味劑或香料，色料或染料以及，若必要的話，乳化劑或懸浮劑，以及稀釋劑（諸如，水，乙醇，丙二醇，丙三醇及其各種組合體）。

為供非經腸道投服，可採用於本發明方法中可使用化合物（包括通式（I）所示者）之在芝麻油或花生油，含水丙二醇中的溶液或水溶液。前述水溶液若必要必需適當予以緩衝且液態稀釋劑先用充分食鹽水或葡萄糖製成等張性。這些特定水溶液特別適供靜脈內，肌內，皮下及腹膜內投服。在此方面，所採用之惰性水性介質均是熟悉此藝

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (12)

之士易於取得的。

依本發明，在治療人類糖尿病性心臟病中所用之醛式糖還原酶抑制劑的體內實用性可利用以若波瑞斯特 (Zopolrestat) 為活性成份之隨機，雙重一盲目的安慰劑一控制之臨床實驗獲諸證實。

在此一研究中，罹患如 World Health Organization 標準 (W. H. O. 1 9 8 0 / 8 5 Technical Report Series N o . 6 4 6 / 7 2 7) 所定義之糖尿病的 1 8 - 6 5 歲男性與女性病人先經評估其糖尿病性心肌病表徵之受損心跳性能。

因此，在 4 週期間內，對每一病人進行安慰劑一控制單一盲目基線評估 (利用控制呼吸期間內之心跳速率變化之測定)，再於 Valsalva 測試期間內，使用多聞獲得 (M C G A) 方法 (B. L. Holman, " Heart Disease "，第 3 版，1 1 章) 之放射性核腦室檢影術測定。

放射性腦室檢影術 (R V G) 測定係在休息時以及使用適供腦室檢影術期間使用之腳踏車系統的經選擇運動階段時進行。最大重要性之指示物是涉及血液由左心室發射之速率，左心室之收縮期與末舒張期體積，計算出之心動容量，注入部份與心排出量。左心室體積之評估增加了收縮期與舒張期功能測量之重要訊息。絕對心室體積係依照 Massardo, et al., J. Nucl. Med., V o l . 3 1 , 4 5 0 - 4 5 6 , 1 9 9 0 之方法計算。為了進入雙重盲目期，病人必需具有小於 3 E D V (末舒張期體積) / 秒之填充速

(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)

率峰，低於 E D V 之 50 % 的靜止收縮期發射部份 (E F)，或在靜止與最大運動程度間，左心室發射部份之次於正常的提高。

心臟自主性活性之受損程度可由 E K G R - R 期間，最明顯的呼吸期間的正常變化減低顯示出。在安靜呼吸期間內，5 分鐘間隔內之平均 R - R 期間的標準偏差是測定 R - R 變化的常用方法，其主要係為消交感的神經系統活性的測定值。見於，例如，T. Roy, et al., Am. J. Med., Vol. 87, 382 - 388 頁，1989。Valsalva 測試 (Gorlin, et al., Am. J. Med., Vol. 22, 197 - 203 頁 1957 年) 是一種有賴於在胸內壓力標準升高期間和之後，評估心跳反應的測試方法 (Valsalva maneuver)。不正常低之 Valsalva 比值 (Valsalva maneuver 期間之最快心跳速率除以 Valsalva maneuver 後之最慢心跳速率) 可導因於減低之心跳消交感張力或減低之心跳或血管交感張力。因此，它係充作一般自主性測試。研究具有及不具有受損心跳自主性活性的個體。

應力鉍測試 (Seress thallium test) 亦以同時測定 E K G 變化進行以排除任何罹患冠狀動脈疾病的病人。罹患前述疾病之預期病人是排除在此研究之外的。單一盲目安慰劑基線評估係隨之 52 週之雙重一盲日期，在此期間內，病人任意地被指定為包括安慰劑，若波瑞斯特 (500 mg / 天)，或若波瑞斯特 1000 mg / 天，每天一次) 之治療組。

(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)

由放射性核腦室檢影術測定之尖峰發射部份終點之評估係在雙重－盲目期之第 4，16 及 52 週進行。

如以下表 1 中所示地，使用若波瑞斯特 500 mg（若波瑞斯特 B）及 1000 mg（若波瑞斯特 C）劑量治療病人與安慰劑組相較之下，可於運動期間內顯著改善心室尖峰發射部份。詳而言之，基準安慰劑組在 52 週研究期間內壞掉而二若波瑞斯特組則具有較安慰劑組高的心室尖峰發射部份。此乃證明了若波瑞斯特在預防心跳功能破壞以及逆轉已存在不正常的實用性。

表 1

來自放射性核腦室檢影術之平均反應

終點	治療	N	觀察 52 週	基準
發射部份	安慰劑	18	6.36(8.04)	10.44(7.11)
之最大差異	Zopolrestat B	18	9.27(6.19)	6.14(8.27)
(%)	Zopolrestat C	20	7.97(6.89)	4.05(9.61)
運動時之最	安慰劑	18	64.50(10.19)	67.55(8.02)
大發射部份	Zopolrestat B	18	71.22(5.59)	65.89(7.60)
(%)	Zopolrestat C	20	68.65(8.30)	66.10(8.68)

如以下表 2 中所示，運動時，發射部份之最大差異的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

A7
B7

五、發明說明 (15)

此一改善是極其顯著的。

表 2
在放射性核腦室檢影術中之治療比較

若波瑞斯特						
終 點	週	N	安 慰 劑 對 若 波 瑞 斯 特	安 慰 劑 對 若 波 瑞 斯 特 B	安 慰 劑 對 若 波 瑞 斯 特 C	若 波 瑞 斯 特 B 對 若 波 瑞 斯 特 C
發 射 部 份	52	56	0.0078	0.0153	0.0223	NS
之 最 大 差 異	16	63	NS	NS	NS	NS
(%)	4	75	NS	NS	NS	NS
運 動 時 之 最	52	56	0.0011	0.0007	0.0194	0.2032
大 發 射 部 份	16	63	0.0943	0.0698	NS	NS
(%)	4	75	0.0924	0.0570	NS	NS

所有統計重要性已測定係源自以基準反應作為共同變化及治療項目的共同變化 (ANCOVA) 模式的分析。前述統計方法是熟悉此藝之士習知的。見於，例如，A. A. Afifi, et al., Statistical Analy-A Computer Oriented Approach 第 2 版，262 - 274 頁 (1979)。

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

四、中文發明摘要（發明之名稱： 用於預防或逆轉糖尿病性心肌病之）
藥學組成物

本發明係關於用於治療，預防或逆轉人類糖尿病性心肌病之含有醛式糖還原酶抑制劑的藥學組成物。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝

訂

線

英文發明摘要（發明之名稱： Pharmaceutical composition for preventing or
reversing diabetic cardiomyopathy

This invention relates to a pharmaceutical composition comprising an aldose reductase inhibitors for the treatment, prevention or reversal of diabetic cardiomyopathy in a human subject.

附件二：第 8 7 1 0 6 6 8 4 號專利申請案
公告 中文說明書無劃線替換頁
 民國 93 年 4 月 1 日修正

申請日期	87 年 4 月 30 日
案 號	87106684
類 別	A61K 31/50

修正 補充	A4 C4 本 93 年 4 月 1 日
----------	----------------------------

589184

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書	
一、發明 名稱	中 文 用於預防或逆轉糖尿病性心肌病之藥學組合物
	英 文 Pharmaceutical composition for preventing or reversing diabetic cardiomyopathy
二、發明 創作人	姓 名 (1) 布萊安 強生 Johnson, Brian F.
	國 籍 (1) 美國康乃狄格州伊斯特林威洛路二十一號 21 Willow Lane, East Lyme, CT 06333, U.S.A.
三、申請人	住、居所
	姓 名 (1) 輝瑞股份有限公司 (名稱) Pfizer Inc.
	國 籍 (1) 美國
	住、居所 (1) 美國紐約州·紐約·東四二街二三五號 (事務所) 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, U.S.A.
	代 表 人 姓 名 (1) 艾倫 史匹戈爾 Spiegel, Allen J.

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝

訂

線

六、申請專利範圍

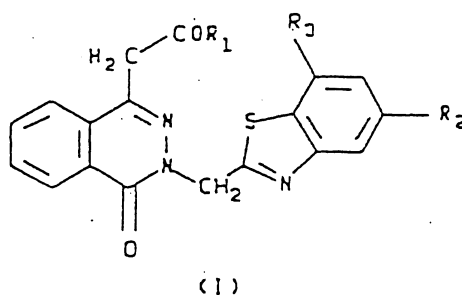
修正
補充

本93年4月1日

附件四：第 8 7 1 0 6 6 8 4 號專利申請案
中文申請專利範圍無劃線替換本
民國 93 年 4 月 1 日修正

1. 一種治療需治療人類之糖尿病性心肌病用的藥學組成物，其包括治療有效量之醛式糖還原酶抑制劑，

其中，前述醛式糖還原酶抑制劑是結構式 I 所示化合物：



或其藥學上可接受之鹽類，式中， R_1 示 OH；而 R_2 和 R_3 係相同或不同地各別選自氫原子，三氟甲基，氟基，氨基與溴基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中，前述化合物係選自下列：

3, 4-二氫-4-合氧基-3-(5-三氟甲基苯並噻唑-2-基甲基)酞嗪-1-基乙酸，3, 4-二氫-4-合氧基-3-(5-氟基苯並噻唑-2-基甲基)酞嗪-1-基乙酸，3, 4-二氫-4-合氧基-3-(5-氨基苯並噻唑-2-基甲基)酞嗪-1-基乙酸，3, 4-二氫-4-合氧基-3-(5-溴基苯並噻唑-2-基

六、申請專利範圍

甲基) 酞嗪 - 1 - 基乙酸, 3 - (5 , 7 - 二氟基苯並噻唑 - 2 - 基甲基) - 3 , 4 - 二氫 - 4 - 合氧基酞嗪 - 1 - 基乙酸, 3 - (5 , 7 - 二氯基苯並噻唑 - 2 - 基甲基) - 3 , 4 - 二氫 - 4 - 合氧基酞嗪 - 1 - 基乙酸, 以及 3 - (5 , 7 - 雙三氟甲基苯並噻唑 - 2 - 基甲基) - 3 , 4 - 二氫 - 4 - 合氧基酞嗪 - 1 - 基乙酸。

3 . 如申請專利範圍第 2 項之藥學組成物, 其中, 前述化合物 I 是為 3 , 4 - 二氫 - 4 - 合氧基 - 3 - (5 - 三氟甲基苯並噻唑 - 2 - 基甲基) 酞嗪 - 1 - 基乙酸, 若波瑞斯特 (Zopolrestat) 。

4 . 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物, 其係供口服。

5 . 如申請專利範圍第 2 項之藥學組成物, 其係供口服。

6 . 如申請專利範圍第 3 項之藥學組成物, 其係供口服。

7 . 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物, 其中, 所述治療包括預防或逆轉所述糖尿病性心肌病。

8 . 如申請專利範圍第 2 項之藥學組成物, 其中, 所述治療包括預防或逆轉所述糖尿病性心肌病。

9 . 如申請專利範圍第 3 項之藥學組成物, 其中, 所述治療包括預防或逆轉所述糖尿病心肌病。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線