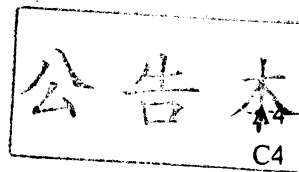


申請日期	90 年 1 月 31 日
案 號	90101938
類 別	A61K31/40



(以上各欄由本局填註)

發 明 型 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	含二胺基三氟化甲基吡啶衍生物之肝病治療劑或預防劑
	英 文	THERAPEUTIC OR PREVENTIVE AGENT FOR LIVER DISEASES CONTAINING A DIAMINOTRIFLUOROMETHYLPYRIDINE DERIVATIVE
二、發明 人	姓 名	(1) 四谷收一 (2) 酒井祈美枝
	國 籍	(1) 日本 (2) 日本 (1) 日本國滋賀縣草津市西波川二丁目三番一號 石原産業株式会社中央研究所内
	住、居所	(2) 日本國滋賀縣草津市西波川二丁目三番一號 石原産業株式会社中央研究所内
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 石原産業股份有限公司 石原産業株式会社
	國 籍	(1) 日本 (1) 日本國大阪市西區江戸堀一丁目三番一五號
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	(1) 溝井正彦

(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 ☐無主張優先權日本 2000 年 2 月 1 日 2000-24350 ☒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

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明()

本發明係有關含二胺基三氟化甲基吡啶衍生物或其鹽做為有效成份之肝病治療劑或預防劑者。

先行技術中，如日本專利第2762323號，美國專利第5,229,403號中被記載二胺基三氟化甲基吡啶衍生物或其鹽具有磷脂酶A₂阻礙作用，有效做為抗炎劑或抗胰炎劑之有效成份者。又，同公報中，被載有(1)血小板、炎症細胞中其磷脂酶A₂藉由刺激被分泌、或活化，而產生血小板活化因子(PAF)、花生烯酸之代謝產物、(2)該花生烯酸之代謝產物與各種病態，例如：類風濕性關節炎、變形性關節炎、肌腱炎、滑液胞炎、乾癬及相關類皮膚炎之炎症症狀；過敏性鼻炎、過敏性支氣管氣喘類之鼻、支氣管道障礙症狀；過敏性結膜炎類之即時過敏性反應等關係密切者、(3)另外，由胰臟所分泌之磷脂酶A，於腸內被活化後發揮消化作用，惟，一旦於胰臟內被活化後，則將被考量使胰臟發症之主要因素之1者、(4)該二胺基三氟化甲基吡啶衍生物藉由阻礙磷脂酶A₂後，可有效治療相關炎症症狀、鼻、支氣管氣道障礙症狀、即時過敏性反應、胰炎等之磷脂酶A₂之病狀者。可做為抗炎劑、支氣管氣喘治療劑、抗過敏劑、抗胰炎劑、抗腎炎劑、抗多臟器障礙劑等使用者。

又，美國專利5,492,908記載此等化合物可做為治療類風濕性關節炎之治療劑使用之，更於特開平10-298076號公報記載其中幾個化合物可有效做為具有抑制長癌效果之抗癌劑者。

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

訂

五、發明說明()

肝疾病中，公知者有報告指出與急性肝炎、劇症肝炎、慢性肝炎、肝硬化、脂肪肝、酒精性肝障礙、藥劑性肝障礙（藥物中毒肝炎）、淤血性肝炎、自體免疫性肝炎、原發性膽汁性肝硬化、肝性卟啉症、或潰瘍性大腸炎、局部性腸炎、等炎症性腸疾病之合併症呈高頻率發症之膽管周邊炎、硬化性膽管炎、肝纖維症、慢性活動性肝炎等多種疾病。其原因頗多，以肝炎病毒、藥劑、酒精、毒物、自體免疫功能異常、代謝異常、肝循環系統異常、膽管阻塞等各種因素為主之急、慢性肝障礙的單獨或複合性關連者。做為治療肝疾病之方法者，原則上以防止促進肝細胞壞死、促進肝再生、代謝異常與否、對應合併症及病毒源起之去除者。且，多數肝癌為原於肝硬化所致者已為不爭事實，因此，於急性肝炎及慢性肝炎治療中，以防止促進各劇症化及肝硬化者做為目的之早期治療被視為臨床上之重要考量者。

基於此理念，做為治療肝疾病之治療劑者，公知者有代表肝功能改善劑（保肝劑）之對症療法為取向之藥劑，與以改善肝功能與原因療法為取向之藥劑之兩種形態之藥劑被使用之。做為前例者如：特殊組成胺基酸輸液、葡萄糖液等營養補助劑、甘草酸製劑、鎂製劑（丙鎂等）、漢方藥之小柴胡湯製劑、谷胱甘酞、半胱胺酸、肝萃取液、聚烯磷脂膽鹼、二異丙胺—二氯乙酸酯、tiopronin、原卟啉、甲基—蛋胺酸—鎂—氯化物、腺苷三磷酸酯、熊去氧膽酸等。另外，做為後述之例者如：氫化潑尼松等副腎皮

（請先閱讀背面之注意事項再為本頁）

訂

五、發明說明(3)

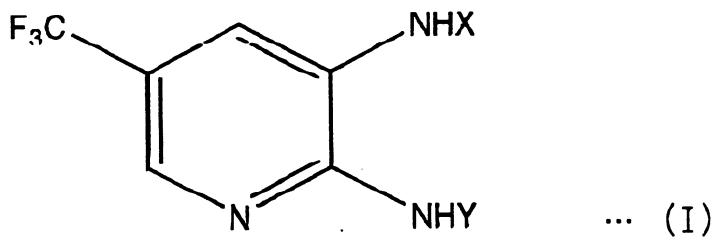
質激素、6-氫硫基嘌呤、D-青黴胺等抗炎症、免疫抑制劑、腺嘌呤阿糖(Ara-A)等抗病毒劑、干擾劑製劑等公知者。另外，與此等治療並行後，以代謝異常與否為指標，藉由血漿交換、活性碳血液(血漿)灌流、高滲透性膜血液透析等人工肝補助裝置後，進行治療者。更於近年來，亦開發針對肝疾病之新治療藥者。如公知者以組換人體肝實質細胞增殖因子(特開平5-111383公報)、1,3-苯並噁硫醇-2-連多硫衍生物(特開平6-239856公報)、膽巢烷酮衍生物(特開平7-69898公報)及3-羥基-2,3-二氫苯並呋喃衍生物(特開平11-228563公報)做為有用之肝疾病治療用有效成份者。惟，藉由既存上市藥劑之治療於各適應症中雖有一定成果，惟，由於肝疾病其病因、基礎疾病、合併症極為多樣者，因此藉由單獨投用時其有效率極為有限。且，藥劑治療後之副作用，有害因素亦頗為擔心。例如：甘草酸製劑於報告指出有伴隨偽脂醇作用產生之副作用問題病例者。具有谷胱甘酞、半胱胺酸等SH基藥劑之治療中，雖可藉由其活性SH基發揮解毒作用，反之，削減併用弛劑之藥效情況產生。又，藉由副腎皮質激素之治療中則有伴隨併發感染症、胸腺、副腎萎縮等副作用產生情況，原則上被要求於入院管理下之慎重投藥者。另外，干擾素藥劑中出現高頻率之發燒、白血球減少等副作用，且，長期投用後，出現間質製肺炎(肝纖維症)、自體免疫疾病(甲狀腺炎)、精神神經障礙、心肌症等

五、發明說明 ()

嚴重副作用。由此現況下，被期待開發一種臨床上更有效且安全之肝疾病治療藥者。

本發明者針對二胺基三氟甲基吡啶衍生物或其鹽所具有之藥理作用進行各種檢討。其結果發現此等化合物做為肝疾病之治療或預防極為有用者，進而完成本發明。

本發明係提供一種如式 (I)：



[式中除 X 代表 $-C W^1 R^1$ 基、 $-C O O R^2$ 基、 $-C W^1 N H C O R^2$ 基、 $-C (=W^1) W^2 R^3$ 基或 $-C W^1 N (R^4)$ 基者；Y 代表烷基、 $-C W^3 R^6$ 基、 $-C O C O R^7$ 基、 $-N H C O R^7$ 基、 $-C (=W^3) W^4 R^8$ 基、 $-(N H)_m S O_3 R^9$ 基、 $-(N H)_m S O_2 O R^{10}$ 基、或 $-(N H)_m S O_2 N (R^{11}) R^{12}$ 基者； R^1 、 R^6 及 R^9 分別為獨立之被取代亦可之鏈式烴基、被取代亦可之單環式烴基、被取代亦可之多環式烴基、被取代亦可之單環式複環基或被取代亦可之多環式複環基； R^2 及 R^7 分別為獨立之被取代亦可之烷基、被取代亦可之烷氧基、被取代亦可之苯基或被取代亦可之苯氧基者； R^3 、 R^8 及 R^{10} 分別為獨立之被取代亦可之烷基、被取代亦可之脂烯基、被取代亦可之炔基、被取代亦可之環烷基、被取代亦可之苯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明⁵)

基或被取代亦可之苺基者； R^4 、 R^5 、 R^{11} 及 R^{12} 分別為獨立之被取代亦可之烷基者； W^1 、 W^2 、 W^3 、及 W^4 分別為獨立之氧原子或硫黃原子者； m 為0或1者。惟， X 及 Y 任一方為 $-COCF_2X^1$ 基 CX^1 為氫原子、鹵原子、烷基或鹵烷基者，另一方為 $-COCF_2X^2$ 基（ X^2 為氫原子、鹵原子、烷基、鹵烷基或烷碳基）或 $-COOX^3$ 基（ X^3 為被取代亦可之烷基或被取代亦可之苺基者）或 $-COX^4$ 基（ X^4 為烷基、鹵烷基、脂烯基、炔基、被取代亦可之苺基、呋喃基或萘基者）之組合之外了所代表所含二胺基三氟化甲基吡啶衍生物或其鹽做為有效成份之肝疾病治療劑者。

式（I）中，做為含於 R^1 、 R^6 及 R^9 之該鏈式烴基者如：烷基、脂烯基、炔基、等例。做為該單環式烴基者如：環烷基、環脂烯基、苺基等例。做為該多環式烴基者如：萘基、四氫萘基、茛滿基類之縮合型多環式烴基或金鋼基、正金鋼基、原菠基、原菠烯基類之交聯型多環式烴基之例。做為該單環式複環基者如：吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑啉基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、硫代二氮雜基、吡咯啉基、吡咯烷基二、二氫呋喃基、四氫呋喃基、二氫噻吩基、四氫噻吩基、吡啶啉基、乙內醯脲基、噁唑啉基、異噁唑啉基、異噻唑啉基、噻唑啉基、噻唑啉基、噻唑啉基、二氧基拉尼爾基、二硫代拉尼爾基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、二氫吡啶基、四氫吡啶基、哌啶基、二氫氧基噻嗪基、四氫氧基

五、發明說明(6)

噻嗪基、二氫氧基嘧啶基、四氫氧基嘧啶基、哌嗪基、二氫呋喃基、四氫呋喃基、二氧陸園基、二氫二噻噁基、二噻噁基、嗎啉基等例。做為該多環式複環基之例如：

該多環式複環基之例如：噻吩噻噁基、二氫環戊噻噁基、吡啶基、苯並呋喃基、苯並噻噁基、苯並噁唑基、苯並異噁唑基、苯並噻唑基、苯並咪唑基、四氫苯並噻噁基、二氫苯並呋喃基、四氫苯並噁唑基、苯並二噁茂基、喹啉基、異喹啉基、苯並二苯胺羰基、喹喔啉基類之縮合型多環式複環基或喹啉環基類之交聯型多環式複環基之例。

R^1 、 R^6 及 R^9 中所含有被，取代亦可之鏈式烴基， R^2 及 R^7 中所含有之被取代亦可之烷基及被取代亦可之烷氧基、含於 R^3 、 R^8 及 R^{10} 之被取代亦可之烷基、被取代亦可之脂烯基及被取代亦可之炔基以及含於 R^4 、 R^5 、 R^{11} 及 R^{12} 中之被取代亦可之烷基以及含於 X^3 之被取代亦可之烷基取代基之例者，如：鹵原子、烷氧基、鹵烷氧基、烷硫基、環烷基、環烷氧基、環脂烯基、環脂烯氧基、烷氧基羰基、烷基羰基、烷基羰基氧基、芳基、芳氧基、芳硫基、胺基、烷基所被取代之胺基等例者。此等取代基或附屬於此等取代基之取代基數可為1個或2個以上均可，為2個以上時，此等取代基可為相同亦可為不同者。

又，含於 R^1 、 R^6 及 R^9 之被取代亦可之單環式烴基、被取代亦可之多環式烴基、被取代亦可之單環式複環基及被取代亦可之多環式複環基， R^2 及 R^7 中所含之被取代亦可之苯基及被取代亦可之苯氧基，含於 R^3 、 R^8 及 R^{10}

五、發明說明(7)

之被取代亦可之環烷基、被取代亦可之苯基及被取代亦可之苄基及含於 X^3 之被取代亦可之苯基取代基之例者如：鹵原子、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烷硫基、環烷基、環烷氧基、環脂烯基、環脂烯氧基、烷氧基羰基、烷基羰基、烷基羰氧基、芳基、芳氧基、芳硫基、胺基、烷基所取代之胺基、氰基、硝基等例者。此等取代基或附屬於此等取代基之取代基數可為 1 個亦可為 2 個以上者，為 2 個以上時此等取代基可為相同，亦可為不同者。

式 (I) 中，做為含於 X 及 Y 之烷基及烷基部份者為碳數 1 ~ 18 者，如：甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、癸基、壬癸基等例，此等亦含直鏈或分枝之脂肪鏈結構異性者。做為含於 X 及 Y 之脂烯基及脂烯基部份者為碳數 2 ~ 18 者。如：乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、癸烯基、壬癸烯基等例，又，此等亦含有直鏈或分枝之脂肪鏈結構異性者。做為含於 X 及 Y 之炔基以及、炔基部份者其碳數為 2 ~ 18 者，如：乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、癸炔基、壬癸炔基等例，又，此等亦含直鏈或分枝之脂肪鏈結構異性者，如：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環辛基等例。做為含於 X 及 Y 之環脂烯基及環脂烯基部份者其碳數為 5 ~ 8 者，如：環戊烯基、環己烯基、環辛烯基等例。更且，做為含於 X 及 Y 之鹵原子者如：氟原子、氯原子、溴原子、碘原子例者。做為含於 X 及 Y 之芳基及芳基部份者如：苯基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、萘基、苯並噻吩基、

五、發明說明 (8)

苯並呋喃基、喹啉基等例。

本發明化合物之理想形態如下述。式 (I) 中， X^3 爲 $-C W^1 R^1$ 基或 $-C (=W^1) W^2 R^3$ 基者， Y 爲 $-S O_2 R^9$ 基者宜。 R^1 及 R^6 爲被取代亦可之烷基、被取代亦可之脂烯基、被取代亦可之環烷基、被取代亦可之環脂烯基、被取代亦可之苯基、被取代亦可之四氫萘基、被取代亦可之茛滿基、被取代亦可之呋喃基或被取代亦可之噻吩基者宜。其中又以烷基、鹵烷基、烷氧基碳基烷基、脂烯基、鹵脂烯基、噻吩基所取代之脂烯基、環烷基、鹵原子所取代之環烷基、苯基、鹵原子所取代之苯基、烷基或鹵烷基所取代之苯基、烷氧基或鹵烷氧基所取代之苯基、四氫苯基、茛滿基、呋喃基或噻吩基者更理想。 R^2 及 R^7 爲被取代亦可之烷氧基或被取代亦可之苯基者宜。其中又以烷氧基、鹵烷氧基、苯基、或鹵原子所取代之苯基更爲理想者。 R^3 、 R^8 及 R^{10} 爲被取代亦可之烷基者宜。其中又以烷基或鹵烷基爲更理想者。 R^4 、 R^5 、 R^{11} 及 R^{12} 以烷基者宜。 R^9 爲被取代亦可之烷基、被取代亦可之脂烯基、被取代亦可之環烷基、被取代亦可之環脂烯基或被取代亦可之苯基者宜。其中又以烷基、鹵烷基、苯基、鹵原子所取代之苯基、烷基或鹵烷基所取代之苯基或烷氧基或鹵烷氧基所取代之苯基更爲理想者。

做爲本發明化合物中理想化物者如上式 (I) 中， X 爲烷氧基碳基烷基羰基、脂烯基羰基、噻吩基所取代之脂烯基羰基、環烷基羰基、茛滿基羰基、噻吩羰基、四氫萘

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (1)

炎、劇症肝炎、慢性肝炎、肝硬化、脂肪肝、酒精性肝障礙、藥劑性肝障礙（藥物中毒肝炎）、淤血性肝炎、自體免疫性肝炎、原發性膽汁性肝硬化、肝性卟啉症、等肝疾病（肝障礙、肝不全）之治療或預防劑的有效成份為用者。其中又特別以本發明化合物可做為捕熱息痛錠等藥物之肝障礙（藥劑性肝障礙、藥物中毒肝炎）及缺血再灌流所產生之肝障礙的治療或預防為特別有效者。又如：與漢方藥類之其他藥劑相互併用後，可為更有效者。

以本發明化合物做為肝疾病治療劑之有效成份投用時，以單獨、或與藥理學上可容許載體等之混合後，以適用於口服或非口服之製劑組成物，如以錠劑、粉末包裝劑、膠囊劑、顆粒劑、注射劑、軟膏、吸入劑、灌腸劑、栓劑等形態進行投用之。

適用於口服之製劑者如：錠劑、膠囊劑、粉末劑、顆粒劑、片錠類之固型組成物；單糖懸浮液類之液狀組成物；等例。錠劑、膠囊劑、粉末、顆粒劑、片錠類之固型組成物可含有微結晶纖維素、阿拉伯膠、西黃耆膠、明膠、聚乙烯吡咯烷酮類之粘合劑；澱粉、乳糖、羧甲基纖維素類之賦形劑；褐藻酸、玉米澱粉、羧甲基纖維素類之崩散劑；硬脂酸鎂、輕質無水矽酸、膠質二氧化矽類之潤滑劑；蔗糖類之甜味劑；薄荷、水楊酸甲酯類之芳香劑等。單糖漿、懸浮液類之液狀組成物可含有山梨糖醇、明膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素、落花生油類之植物油、卵磷脂類之乳化劑，於必要時亦含其他甜味劑、保存劑、著色劑

（請先閱讀背面之注意事項再為本頁）

訂

五、發明說明(2)

及芳香劑等，此等亦可做為乾燥製劑提供。此等製劑以 1 ~ 95 重量% 做為有效成份化合物含有者宜。

做為適用於非口服製劑者如：注射劑等例。做為注射劑者以鹽之形態溶於一般注射用水等者亦可，或懸浮液或乳劑（醫學上可容許油或液體混合物中）之注射形態者均可。此時，亦可含有抗菌劑之苯甲醇、等、抗氧化劑之抗壞血酸等、醫學上可容許之緩衝液或滲透壓調節時之試藥者。此注射劑以含有 0.1 ~ 8 重量% 做為有效成份化合物者宜。

適用於局部性或經直腸之製劑者如：吸入劑、軟膏、灌腸劑、栓劑等例。做為吸入劑者如：本發明化合物自體或醫學上可容許之不活性載體同時溶於氣溶膠或噴霧用之溶液、或做為吸入用微粉末者可於呼吸道投與之。吸入用微粉末時，其粒子以 $50\ \mu\text{m}$ 以下者宜，較佳者為 $10\ \mu\text{m}$ 以下。又，做為吸入劑使用時，必要時亦可併用其他抗氣喘劑、或支氣管擴張劑者。

軟膏加入一般所使用之基劑等後，依常法被調製之。軟膏以含 0.1 ~ 30 重量% 做為有效成份者宜。

栓劑為含有業界中所熟悉之製劑用載體，例如聚乙二醇、含水羊毛脂、可可脂、脂肪酸三甘油酯等均可。栓劑之有效成份以含有 1 ~ 95 重量% 者宜。

適於該口服、非口服、局部性或經直腸所使用之製劑組成物可藉由公知之方法，使病患投服後以急速釋放活性成份、或徐徐釋放、或延緩釋出進行製劑化者。

五、發明說明(13)

本發明化合物之投服量依其化合物種類，投用方式，病患或被處理動物狀況而變動，一般於一定條件下之適量與投用次數依專科醫師判定所決定者，而，成人1天以0.1mg~10g者宜，較佳者以1mg~1g者為一般之投服量者。又，該吸入法中本發明化合物之1次投服量以0.01mg~1g者宜。

以下例舉本發明相關之肝疾病治療劑的具體製劑例，惟，本發明製劑並不僅限於此。

製劑例1 (錠劑)

(1) 有效成分	20mg
(2) 乳糖	150mg
(3) 澱粉	30mg
(4) 硬脂酸鎂	6mg

以上(1)~(4)之成分做成1錠，進行成型呈錠劑。

製劑例2 (散劑、細粒劑、顆粒劑)

(1) 有效成分	20mg
(2) 糖酯(第一工業製藥社製,商品名:	
DK ester F-160	180mg
(3) 界面活性劑(日光 chemicals 公司製,商品名	
Decagleen 1-L	15mg
(4) 輕質無水矽酸	25mg

五、發明說明 (14)

將上記 (1) ~ (4) 混合後，藉由散劑，甚至造粒後做成細粒劑或顆粒劑。又，將此封入膠囊後，做成膠囊劑者亦可。

製劑例 3 (硬明膠膠囊劑)

(1) 有效成分	2 5 m g
(2) 澱粉	2 0 0 m g
(3) 硬脂酸鎂	1 0 m g

將以上 (1) ~ (3) 之成份做成 1 錠後，裝入硬明膠膠囊後，做成硬明膠膠囊劑。

製劑例 4 (注射劑)

(1) 有效成分	1 5 m g
(2) 葡萄糖	1 0 m g
(3) 三 (羥甲基) 胺基甲烷	2 . 1 6 m g

使含以上 (1) ~ (3) 成份之緩衝液進行凍結乾燥後，做成注射劑。

製劑例 5 (皮膚用外用軟膏劑)

(1) 有效成分	0 . 5 g
(2) 白礦脂	2 5 g
(3) 硬脂烯醇	2 2 g
(4) 丙二醇	1 2 g
(5) 月桂硫酸鈉	1 . 5 g

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (15)

(6) 對 羥 基 苯 甲 酸 乙 酯	0 . 0 2 5 g
(7) 對 羥 基 苯 甲 酸 丙 酯	0 . 0 1 5 g
(8) 精 製 水	1 0 0 g

將以上 (1) ~ (8) 之成份藉由軟膏之一般調製法進行調製後，取得皮膚用外用軟膏。

製劑例 6 (注腸製劑)

(1) 有效成分	5 0 m g
(2) macrogol 400 (聚 乙 二 醇)	2 g
(3) 磷 酸 二 鉀	1 4 1 m g
(4) 磷 酸 二 氫 鉀	4 4 m g
(5) 對 羥 基 苯 甲 酸 甲 酯	2 0 m g
(6) 精 製 水	5 0 g

於 macrogol 400 中加入有效成份及對羥基苯甲酸甲酯後，攪拌混合後，於此，徐徐加入於精製水中加有磷酸二鉀與磷酸二氫鉀者後，取得灌腸製劑。

製劑例 7 (坐劑)

(1) 有效成分	5 0 m g
(2) 高級脂肪酸甘油酯	1 6 5 0 m g

使 (1) 分散或溶解於 (2) 做成栓劑後，填入適當大小之塑膠容器中，進行密封後，使冷却固化後，取得栓劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (17)

酸醋酸轉換酶 (GOT) 及谷胺酸丙酮酸轉化酶 (GPT) 值。

其結果如第 1 表所示。

又，本實驗中，由 A P A P 投用 20 小時之前至試驗結束為止，使老鼠於絕食下進行養育之。

(第 1 表) 生化學的檢查值 (平均 $1 \pm$ 標準偏差) $N = 5$

群	GOT(IU/L)	GPT(IU/L)
非治療群(生理食鹽水)	4183 ± 2940	5649 ± 4409
治療群(化合物 1)	530 ± 212	807 ± 603

非治療群中，藉由捕熱息痛後做為肝障礙指標之生化學檢測值雖然上昇，惟，化合物 1 治療群中則抑制檢測值之提昇，針對捕熱息痛所誘發之老鼠肝障礙模型，顯現減低同肝障礙。

< 試驗例 2 > 針對老鼠肝缺血再灌流肝障礙模型之治療效果

針對使部份肝臟呈缺血再灌流所誘發之老鼠肝障礙模型之化合物 1 之治療效果進行討論。

(1) 化合物 1 做為製劑品使用之。製劑處方 (1 管瓶之含量) 為如下。

(a) 化合物 1 (無水物換算)	100 mg
(b) 甘露糖醇 (協和發酵工業製)	100 mg

五、發明說明(18)

- (c) 三 (羥 甲 基) 胺 基 甲 烷 (純 正 化 學 製) 2 1 . 6 m g
- (d) 鹽 酸 (三 共 化 學 製) 適 量
- (e) 氫 氧 化 鈉 (日 本 理 化 製) 適 量
- (f) 蒸 餾 水 1 0 m l
- p H 8 . 7 ± 0 . 5

(2) 於 C r j : S D (I G S) 老 鼠 、 雄 、 7 週 齡 (日 本 chalthriba 股 份 公 司) 以 乙 醚 導 入 麻 醉 後 以 海 樂 仙 笑 氣 維 持 麻 醉 狀 態 後 , 化 合 物 1 以 無 水 物 換 算 成 1 0 m g / k g / h r 之 投 用 量 , 使 該 化 合 物 1 製 劑 品 以 5 % 葡 萄 糖 (大 塚 製 藥 工 場 (股 份) L o t . 9 I 7 8 N) 進 行 稀 釋 者 進 行 單 次 皮 下 投 與 之 。 之 後 , 化 合 物 1 以 無 水 物 換 算 成 0 . 3 m g / k g / h r 之 投 用 量 , 使 該 化 合 物 1 製 劑 品 以 5 % 葡 萄 糖 (大 塚 製 藥 工 場 (股 份)

L o t . 9 I 7 8 N) 放 入 進 行 稀 釋 者 之 滲 透 壓 泵 (ALZA Corporation USA, alzet 滲 透 壓 泵 200IU) 埋 入 背 側 頸 部 皮 下 。 相 同 的 投 與 5 % 葡 萄 糖 於 非 治 療 群 中 。 再 切 開 腹 側 正 中 線 後 , 藉 由 止 血 栓 塞 後 , 使 肝 臟 方 形 葉 與 內 側 , 外 側 左 葉 之 肝 門 脈 分 枝 完 全 阻 斷 (全 肝 臟 約 7 0 % 缺 血) 。 縫 合 腹 部 後 , 蘇 醒 後 9 0 分 鐘 之 後 , 再 行 上 述 麻 醉 , 再 度 切 開 腹 部 , 鬆 開 止 血 栓 塞 後 使 再 灌 流 。 偽 誘 發 群 中 進 行 缺 血 再 灌 流 處 理 以 外 之 手 術 處 理 。 縫 合 腹 部 、 蘇 醒 後 , 由 再 灌 流 開 始 至 6 小 時 後 , 進 行 採 血 , 之 後 , 測 定 血 清 中 之 天 冬 胺 酸 胺 基 轉 化 酶 (A S T) , 及 丙 胺 酸 胺 基 轉 化 酶 (A L T)

五、發明說明(19)

、 乳 酸 脫 氫 酵 素 (L D H) 及 總 膽 紅 素 值 。 其 結 果 如 第 2 表 所 示 。

(第 2 表) 生 化 學 的 檢 查 (平 均 值 ± 標 準 偏 差) N = 1 0

群	AST(GOT) (IU/L)	ALT(GPT) (IU/L)	LDH (IU/L)	總膽紅素 (mg/d L)
偽誘發群	128 ± 23	24 ± 5	1370 ± 291	0.070 ± 0.024
非治療群 (5%葡萄糖)	12304 ± 5096	6971 ± 3194	45826 ± 25233	0.447 ± 0.302
治療群(化合物 1)	8669 ± 5854	5436 ± 4952	29601 ± 30505	0.299 ± 0.192

比較偽誘發群之非治療群中，肝臟於缺血再灌流下做為肝障礙指標之生化學檢測值雖上昇，而，化合物 1 治療群中則抑制檢測值上昇，顯示老鼠肝缺血再灌流肝障礙模型中同肝障礙出現減輕現象。

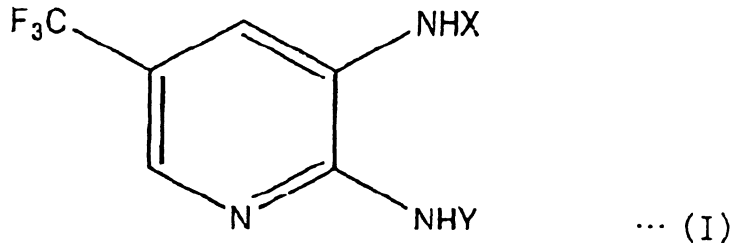
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

四、中文發明摘要（發明之名稱：含二胺基三氟化甲基吡啉衍生物之肝病治療劑或預防劑）

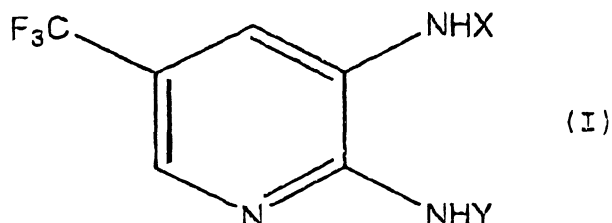
本發明係提供一種如式（I）所示之含二胺基三氟化甲基吡啉衍生物之肝病治療劑或預防劑者。



〔式中，X代表 $-CW^1R^1$ 基、 $COCOR^2$ 基、 CW^1NHCOR^2 基、 $-C(=W^1)W^2R^3$ 基或 $-CW^1N(R^4)R^5$ 基者；Y代表烷基、 $-CW^3R^6$ 基、 $COCOR^7$ 基、 $-NHCOR^7$ 基、 $-C(=W^3)W^4R^8$ 基、 $-(NH)_mSO_2R^9$ 基、 $-(NH)_mSO_2OR^{10}$ 基、或 $-(NH)_mSO_2N(R^{11})R^{12}$ 基者； R^1 、 R^6 及 R^9 為鏈式烴基、單環式烴基、多環式烴基、單環式複環基或

英文發明摘要（發明之名稱：THERAPEUTIC OR PREVENTIVE AGENT FOR LIVER DISEASES CONTAINING A DIAMINOTRIFLUOROMETHYLPYRIDINE DERIVATIVE）

A therapeutic or preventive agent for liver diseases, containing as an active ingredient a diaminotrifluoromethylpyridine derivative represented by the formula (I) or its salt:



wherein X is a $-CW^1R^1$ group, a $-COCOR^2$ group, a $-CW^1NHCOR^2$ group, a $-C(=W^1)W^2R^3$ group or a $-CW^1N(R^4)R^5$ group; Y is an alkyl group, a $-CW^3R^6$ group, a $-COCOR^7$ group, a $-NHCOR^7$ group, a $-C(=W^3)W^4R^8$ group, a $-(NH)_mSO_2R^9$ group,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱：)
 多環式複環基者； R^2 及 R^7 為烷基、烷氧基、苯基、或苯氧基者； R^3 、 R^8 及 R^{10} 為烷基、脂烯基、炔基、環烷基、苯基或苄基者； R^4 、 R^5 、 R^{11} 及 R^{12} 為烷基者； W^1 、 W^2 、 W^3 、及 W^4 為氧原子或硫黃原子者； m 為 0 或 1 者]。

英文發明摘要 (發明之名稱：)

a $-(NH)_mSO_2OR^{10}$ group or a $-(NH)_mSO_2N(R^{11})R^{12}$ group; each of R^1 , R^6 and R^9 is a chain hydrocarbon group, a monocyclic hydrocarbon group, a polycyclic hydrocarbon group, a monocyclic heterocycle group or a polycyclic heterocycle group; each of R^2 and R^7 is an alkyl group, an alkoxy group, a phenyl group or a phenoxy group; each of R^3 , R^8 and R^{10} is an alkyl group, an alkenyl group, an alkynyl group, a cycloalkyl group, a phenyl group or a benzyl group; each of R^4 , R^5 , R^{11} and R^{12} is an alkyl group; each of W^1 , W^2 , W^3 and W^4 is an oxygen atom or a sulfur atom; and m is 0 or 1, is provided.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

修正

92年5月7日

補充

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(9)

基羰基或鹵原子或鹵烷基所取代亦可之苯甲醯基者，Y 為烷磺醯基之化合物例者。具體例如：N-（2-甲磺醯胺基-5-三氟甲基-3-吡啶基）丙烯醯胺、N-（2-乙磺醯胺基-5-三氟甲基-3-吡啶基）巴豆醯胺、N-（2-乙磺醯胺基-5-三氟甲基-3-吡啶基）環己烷羧醯胺基、N-（2-甲磺醯胺基-5-三氟甲基-3-吡啶基）環戊烷羧醯胺、N-（2-N-丙磺醯胺基-5-三氟甲基-3-吡啶基）-6-（1，2，3，4-四氫萘）羧醯胺、N-（2-甲磺醯胺基-5-三氟甲基-3-吡啶基）-5-茚滿基羧醯胺、N-（2-甲磺醯胺基-5-三氟甲基-3-吡啶基）乙醯氧基乙醯胺、N-（2-甲磺醯胺基-5-三氟甲基-3-吡啶基）巴豆醯胺、N-（2-甲磺醯胺基-5-三氟甲基-3-吡啶基）-2-噻吩羧醯胺、N-（2-甲磺醯胺基-5-三氟甲基-3-吡啶基）-3-三氟甲苄醯胺、N-（2-乙磺醯胺基-5-三氟甲基-3-吡啶基）-3-氟苄醯胺、N-（2-甲磺醯胺基-5-三氟甲基-3-吡啶基）-6-（1，2，3，4-四氫萘）羧醯胺、N-（2-甲磺醯胺基-5-三氟甲基-3-吡啶基）-3-（2-噻嗪基）丙烯醯胺或此等鹽之例。

更理想之化合物者例如：於該式（I）中，X 為環烷基羰基、脂烯基羰基或四氫萘羰基者，Y 為烷磺醯基之化合物例者。具體例如：N-（2-乙磺醯胺基-5-三氟甲基-3-吡啶基）環己烷羧醯胺、N-（2-甲磺醯胺基-5-

五、發明說明 (10)

三氟甲基 - 3 - 吡啶基) 丙烯醯胺、N - (2 - 甲磺醯胺 - 5 - 三氟甲基 - 3 - 吡啶基) 環己烷羧醯胺、N - (2 - 甲磺醯胺 - 5 - 三氟甲基 - 3 - 吡啶基) 環戊烷羧醯胺、N - (2 - N - 丙磺醯胺 - 5 - 三氟甲基 - 3 - 吡啶基) - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - 四氫萘) 羧醯胺或此等鹽之例。

式 (I) 所代表之化合物其 Y 為 - S O₃ R⁹ 基 (R⁹ 如上述) 時，亦可形成鹽者。做為此鹽者只要是醫藥學上可容許者即可，例如：鉀鹽、鈉鹽類之鹼金屬鹽、鈣鹽類之鹼土類金屬鹽、三乙醇胺鹽、三 (羥甲基) 胺基甲烷鹽類之有機胺鹽等例。另外，此等鹽中具結晶水者亦可。

式 (I) 所代表化合物，可藉由如載於日本專利第 2 7 6 2 3 2 3 號之方法製造之。更於此等化合物中依不同取代基種類有在幾何異構物，而，本發明中含有各異構物 (cis、trans) 及異構物混合物。

該式 (I) 所代表之本發明化合物可有效做為肝疾病之治療劑或預防劑之有效成份。對於做為各種肝疾病中、急性肝炎、劇症肝炎、慢性肝炎、肝硬化、脂肪肝、酒精性肝障礙、藥劑性肝障礙 (藥物中毒肝炎)、淤血性肝炎、自體免疫性肝炎、原發性膽汁性肝硬化、肝性卟啉症、等肝疾病 (肝障礙、肝不全)、或潰瘍性大腸炎、局部性腸炎等炎病性腸疾病之合併症、高頻率發症所報告之膽管周邊炎、硬化性膽管炎、肝纖維症、慢性活動性肝炎等之治療或預防劑之有效成份亦為有用者。其中以做為急性肝

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

92年5月7日 修正
補充

五、發明說明 (16)

製劑例 8 (直腸滯留型坐劑、放出制御型坐劑)

(1) 有效成分 1 g

(2) Witepsol W35 19 g

將 (1) 混入預先加熱溶解之 (2) 中，進行混合後，以栓劑填入適當尺寸之塑膠容器中，密封後，使冷却固化後，取得栓劑。

[實施例]

< 試驗例 1 > 針對老鼠捕熱息痛對肝障礙模型之治療效果

針對於捕熱息痛 (A P A P) 所誘發之老鼠肝障礙模型其 N - (2 - 乙磺醯胺基 - 5 - 三氟甲基 - 3 - 吡啶基) - 環己烷羧醯胺、一鈉鹽、一水和物 (以下稱化合物 1) 之治療效果進行討論。

於 Crj : C D - 1 (I C R) 老鼠、雄、6 週齡 (日本 chalthr 股份公司)

i b a 股份公司) 使溶於生理食鹽水 (扶桑藥品工業製 ; L o t N o . 8 0 9 0 9 D) 之 A P A P (Σ 公司製 ; L o t . N o . 1 0 7 H 0 3 3 2) 以有效成份量 3 0 0 m g / k g 之用量進行腹腔內投與，使肝障礙誘發。投與 A P A P 3 小時後，使溶於生理食鹽水之化合物 1 以有效成份量 1 0 m g / k g 之用量於背部皮下進行單次投與之。非治療群中，使生理食鹽水進行相同投與之。於 A P A P 投用 6 小時後進行採血後，測定血清中谷胺酸草

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

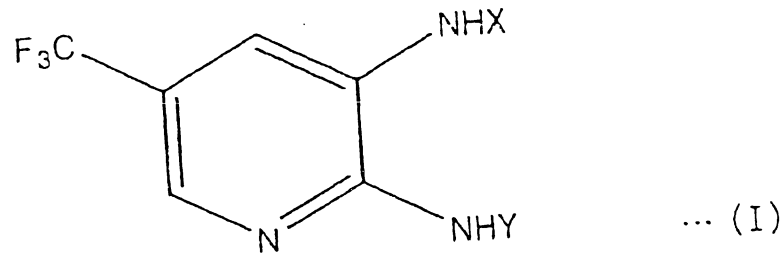
附件 2

第 90101938 號 專 利 申 請 案

中文申請專利範圍修正本

民國 92 年 10 月 16 日 修正

- 1 . 一種肝病之治療劑或預防劑，其特徵係含有如式
(I)



[式中，X 為環烷基羰基，Y 為烷磺醯基] 所代表之二胺基三氟甲基吡啶衍生物或其鹽做為有效成份者。

2 . 如申請專利範圍第 1 項之肝病治療劑或預防劑，其中該二胺基三氟甲基吡啶衍生物為 N - (2 - 乙磺醯胺基 - 5 - 三氟甲基 - 3 - 吡啶基) 環己烷羧醯胺、N - (2 - 甲磺醯胺基 - 5 - 三氟甲基 - 3 - 吡啶基) 環己烷羧醯胺、或 N - (2 - 甲磺醯胺基 - 5 - 三氟甲基 - 3 - 吡啶基) 環戊烷羧醯胺者。

3 . 如申請專利範圍第 1 項之肝病治療劑或預防劑，其中該二胺基三氟甲基吡啶衍生物為 N - (2 - 乙磺醯胺基 - 5 - 三氟甲基 - 3 吡啶基) 環己烷羧醯胺者。

煩請委員明示，本案修正後是否變更原實質內容

經濟部智慧財產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)

裝

訂

線