

第 87102794 號專利申請案

中文說明書修正頁

民國 88 年 8 月呈

修正 + 8.8.18
請美

申請日期	87 年 2 月 26 日
案 號	87102794
類 別	A61K 3/045 // C07D 21/70

公告本 A4 C4

443930

(以上各欄由本局填註)

發明型專利說明書

一、發明 名稱	中 文	血栓溶解用醫藥組成物
	英 文	Pharmaceutical composition as thrombolytic agent
二、發明 創作人	姓 名	(1) 川合陽子 (2) 渡邊清明 (3) 山本浩史
	國 籍	(1) 日本 (2) 日本 (3) 日本 (1) 日本國東京都港區南青山四-二-四-七〇六
	住、居所	(2) 日本國東京都目黑區下目黑六-三-一七 (3) 日本國神奈川縣川崎市川崎區鈴木町一一一 味の素株式会社 中央研究所內
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 味之素股份有限公司 味の素株式会社
	國 籍	(1) 日本 (1) 日本國東京都中央區京橋一丁目一五番一號
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	(1) 江頭邦雄

裝

訂

線

443930
88.8.18

申請日期	87 年 2 月 26 日
案 號	87102794
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明 人	姓 名	(4) 木原秀晃 (5) 吉元良太
	國 籍	(4) 日本 (5) 日本 (4) 日本國神奈川県川崎市川崎區鈴木町一一一 味の素株式会社 中央研究所内
	住、居所	(5) 日本國神奈川県川崎市川崎區鈴木町一一一 味の素株式会社 中央研究所内
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝

訂

線

五、發明說明(1)

本發明係有關可口服之血栓溶解藥者，更詳細者係有關於血管內皮細胞中具有增加組織血纖維蛋白溶酶原活化劑(t-P A)之釋出作用，且不影響失活之t-P A 1型血纖維蛋白溶酶原活性劑抑制劑(P A I - 1)之釋出或減少釋出之血栓溶解藥者。

一般由體內血液凝固所引起之血栓症者易造成高血壓，腦栓塞，心肌梗塞等嚴重疾病。而一般對於此等病患均以抗血小板藥，抗血液凝固藥，血栓溶解藥之血液作用藥做為對策。抗血小板藥，抗凝固藥有預防血栓形成之效果，惟，對於一旦形成血栓之病患則效果極低，務必藉由血栓溶解藥做早期之線溶療法。線溶療法係投與促進線溶反應因子，以促使血栓溶解去除者，以血纖維蛋白溶酶原活化劑，尿酸酶，鏈激酶，原尿酸酶之線溶系物質之基因轉換體做為血栓溶解藥之用者。惟，此等血栓溶解藥務必直接投與直接血栓形成部位，或血管內者，因此，開發可口服之血栓溶解藥者被迫切期待著。

本發明之目的係為提供一於血管內皮細胞中具有增加組織血纖維蛋白溶酶原活性劑(t-P A)之釋出作用者，且不影響失活t-P A 1型血纖維蛋白溶酶原活性劑抑制劑(P A I - 1)之釋出者或減少釋出者之可口服血栓溶解藥者。

更有其他目的如下所載及實施例可清楚發現。

本發明者經精密研討結果發現公知的抗組織胺藥及抗血清藥之噻庚烷以及公知之血清素拮抗劑或抗血小板藥之

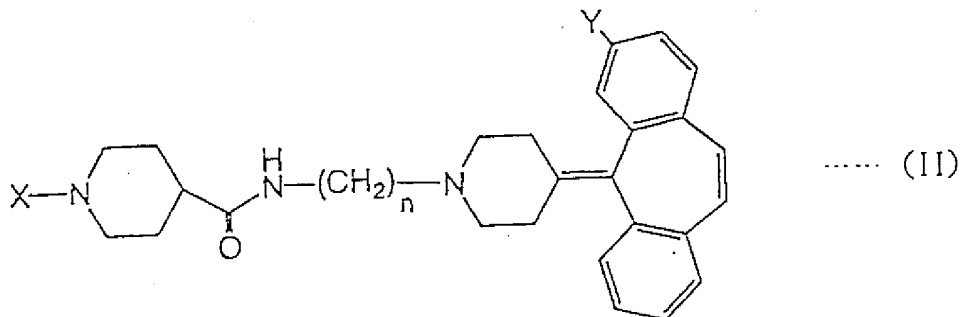
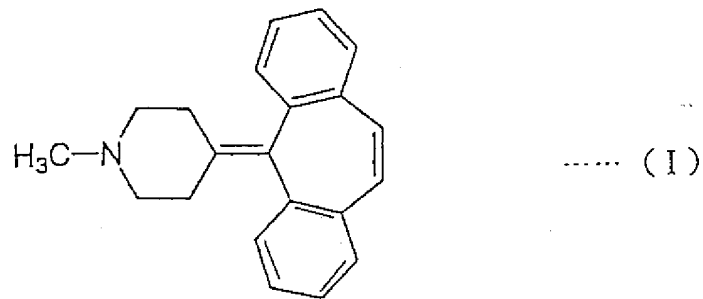
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(2)

特定之哌啶衍生物(特開平8-3135)具增加由血管內皮細胞釋出之t-PA作用,同時,抑制失活之t-PA線溶反應之1型血纖維蛋白溶酶原活化劑抑制劑之釋出之減少作用,進而完成本發明。

亦即,本發明係以下式(I)或(II)所示之化合物或其鹽做為有效成份之血栓溶解藥者。



(式(II)中, n 為 2 或 3 之整數, Y 為氫原子或鹵原子者, X 為甲醯基, 乙醯基或氫原子者。)

實施發明之最佳形態

該式(I)所示之噻庚烷係具有抗血清素作用, 抗組織胺作用, Atropine 樣作用等之公知化合物者, 日局方 C-587 亦被記載之。做為市販者如: 萬有製藥(股份)做為抗組織胺藥之 ~ Peliactin (註冊商標), Sigma 公司之

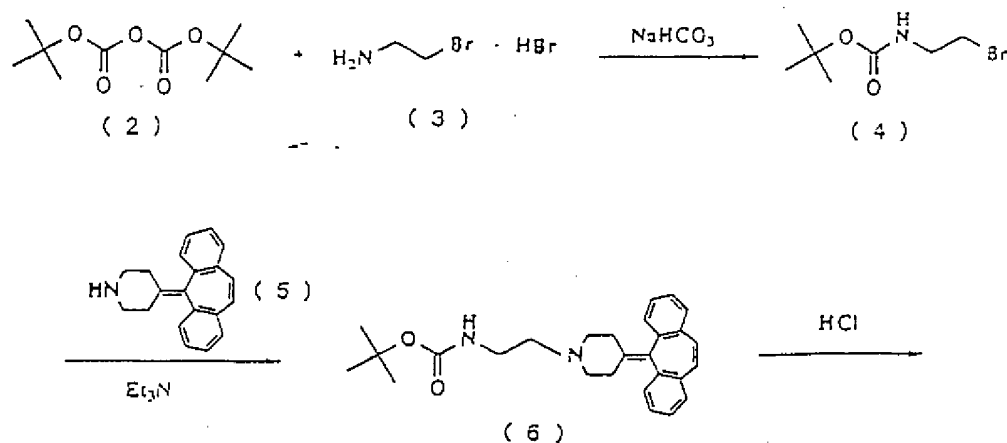
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(3)

做為化合物之 Cypro heptadine Hydrochloride 等，均極易取得。

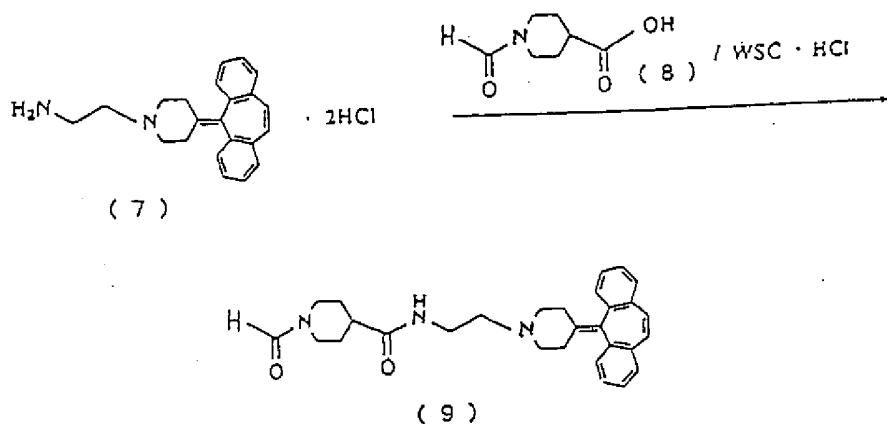
該式 (I I) 所示之哌啶衍生物為公知之化合物，可藉由如特開平 8-3135 號公報所載之方法，公知之方法輕易製造之。於反應流程圖 I 做示例。首先，將二-第三-丁二碳酸酯 (2) 與 2-胺乙基溴化物氫酸鹽 (3) 於碳酸氫鈉之存在下使反應後取得 N-第 3-丁氧羰基-2-溴化乙胺 (4)。再使化合物 (4) 與 4-(5H-二苯並 [a, b] 環庚烯-5-ylidene) 哌啶 (5) 於三乙胺等之鹽基存在下縮聚後，取得 4-(5H-二苯並 [a, b] 環庚烯-5-ylidene)-1-(2-第 3-丁氧羰基胺) 乙基) 哌啶 (6)。將化合物 (6) 藉由 4M 鹽酸 / 二氧陸圈等去除第 3-丁氧羰基之化合物 (7) 與 1-甲醯基異哌啶酸 (8) 以 1-(3-二甲胺丙基)-3-乙基碳二亞胺等之縮合劑經縮聚後取得含一般式 (1) 之 1-甲醯基-N-(2-(4-(5H-二苯並 [a, b] 環庚烯-5-ylidene)-1-哌啶烯基) 乙基異哌啶酸醯胺 (9)。



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(4)



式 (I I) 中， n 為 2 者， Y 為氫原子， x 為甲醯基之化合物者為佳。

藉由此製造方法所取得之反應生成物做為 free 體或藉由常法施與造鹽處理後以其鹽單離生成之。單離生成係可藉由萃取，濃縮，餾去，結晶化，各種色譜法等一般之操作進行之。

做為該式 (I) 及 (I I) 所示之化合物之鹽者如：鹽酸，溴化氫酸，硫酸，硝酸，磷酸，碳酸等之無機酸，蟻酸，醋酸，乳酸，水楊酸，苦杏仁酸，檸檬酸，草酸，馬來酸，延胡索酸，酒石酸，單寧酸，蘋果酸，對甲苯磺酸，甲磺酸，苯磺酸等之與有機酸之酸附加鹽之例。

式 (I) 所示之化合物或其鹽具有增加 $t - PA$ 之釋出作用，且不影響失活之 $t - PA$ 之 $PAI - 1$ 釋出，或減少其釋出之作用，於線溶療法中，做為血栓溶解藥極為有效。

又，式 (I I) 所示之化合物或其鹽幾乎不影響 $t - PA$ 失活之 $PAI - 1$ 之釋出，且具增加 $t - PA$ 之釋放

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(5)

之特異性作用，因此於線溶療法中可做為有效之血栓溶解藥者。

以式(I)或(II)所示之化合物或其鹽做為有效成份之血栓溶解藥劑形例可以錠劑，散劑，丸劑，顆粒劑，糖衣劑，乳化劑，膠囊劑，溶液劑，注射劑，栓劑等一般製劑形態者，利用一般之製劑化所使用之載體，賦形劑，其他製劑助劑依常法可製造之。

式(I)或(II)所示之化合物或其鹽做為血栓溶解藥使用時，其投與方式以口服，非口服均可，投與量依患者之年齡，體重，狀態及投與方法之不同而異，一般成人1人1日投與量以口服投與時為0.1~500mg，較理想者為1~50mg左右，非口服為0.01~100mg，較理想者為0.1~10mg者。

式(I)或(II)所示之化合物或其鹽直接作用於血管內皮細胞，具血栓溶解作用之組織血纖維蛋白溶酶原活性劑之釋出特異性之增加，因此，對於血栓形成時之血栓溶解療法有效者。

以下藉由實施例做本發明更詳細說明，惟，本發明並非僅限於此。

實施例1

由人體內皮細胞之t-P A釋出評定試驗

人體血管內皮細胞之培養依Jaffe等之變法為基準進行之。首先，將臍帶靜脈以膠原蛋白酶（新田明膠製）處理

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明(6)

後，剝離人體血管內皮細胞。塗佈明膠後置於培養燒瓶中，以含10%非動化牛胎兒血清(Seromex Vilshofen製)，30 μ g/ml之Endothelial Cell Growth Supplement (Collaborative Res. Inc., 製)以及6 U/ml之含肝素之M199培養基(Gibco Laboratories製)，使該人體血管內皮細胞於CO₂之恆溫箱內37℃下培養之。利用胰蛋白酶/EDTA(Gibco Laboratories製)使人體血管內皮細胞由培養燒瓶中剝離，更於塗佈300 μ g/ml之膠原蛋白酶type IV(岩城硝子製)之35 mm 陪替氏培養皿中培養之，做成第二繼代之confluent之細胞用以評定試驗。於此陪替氏培養皿上之細胞加入試驗化合物，24小時置恆溫箱後於培養上清液中所釋出之t-PA之抗原量利用Imulyse TMtPA kit(Biopool AB製)以二抗體法之Enzyme immunoassay測定之。釋出量以試驗化合物非存在下之釋出量做為100%計算之。結果示於表-1。

實施例2

由人體內皮細胞之PAI-1釋出評定試驗

人體血管內皮細胞之培養液依Jaffe等之變法為基準進行之。首先，將臍帶靜脈以膠原蛋白酶(新田明膠製)處理後使人體血管內皮細胞剝離。再使塗佈明膠後於培養燒瓶中使用含10%非動化牛胎兒血清(Seromex Vilshofen製)，30 μ g/ml之Endothelial Cell Growth Supplement(Collaborative Res. Inc., 製)以及6 U/ml之含肝素之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

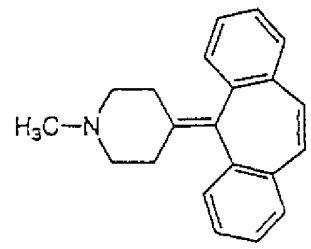
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(7)

M 1 9 9 培養基 (Gibco Laboratories 製) , 將該人體血管內皮細胞於 C O ₂ 之恆溫箱內 3 7 ° C 下培養之。以胰蛋白酶 / E D T A (Gibco Laboratories 製) 由培養燒瓶將人體血管內皮細胞剝離 , 更於塗佈 3 0 0 μ g / ml 之膠原蛋白酶 type IV (炭城玻璃製) 3 5 m m 陪替氏培養皿中培養後 , 做成第二繼代之 confluent 細胞做為評定試驗之用。於此陪替氏培養皿上之細胞中加入試驗化合物 , 置 2 4 小時恆溫箱後 , 培養上清液中所釋放之 P A I - 1 之抗原量經 Tint Elize PAI-1 kit (Biopool AB 製) 以二抗體法之 Enzyme immunoassay 測定之。釋出量以試驗化合物非存在下之釋出量做為 1 0 0 % 計算之。結果示於表 - 1 。

表 - 1

化 合 物	化 合 物 濃 度 [μ M]	t-PA 釋 出 量 [%]	PAI-1 釋 出 量 [%]
	100	171	92

表中 , t - P A 及 P A I - 1 之釋出量數值為 3 次實

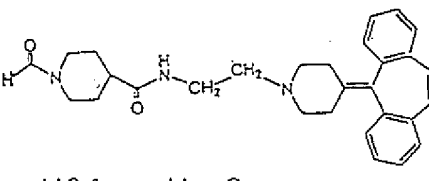
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(8)

驗平均值者。

如表-1所示，噻庚烷使 t - P A 之釋出增加，減低失活之 t - P A 之 P A I - 1 之釋出。

表-2

化合物	化合物濃度 [μ M]	t-PA 釋出量 [ng/ml]	PAI-1 釋出量 [ng/ml]
 $\cdot \text{HCl} \quad \cdot \text{H}_2\text{O}$	0	9(100%)	1950(100%)
	20	11(122%)	2010(103%)
	100	12(133%)	1940(99%)
	500	25(277%)	1980(102%)

表中，t - P A 及 P A I - 1 之釋出量之數值為 3 次實驗之平均值者。表中之值為實測值，括弧內代表將試驗化合物無添加時之釋出量為 100% 時之值者。

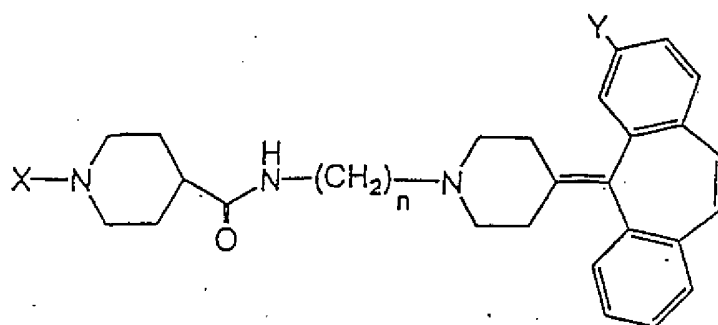
如表 2 所示，式 (I I) 之化合物具有增加 t - P A 釋放之作用，對失活之 t - P A 之 P A I - 1 之釋放幾乎不受影響。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 血栓溶解用醫藥組成物)

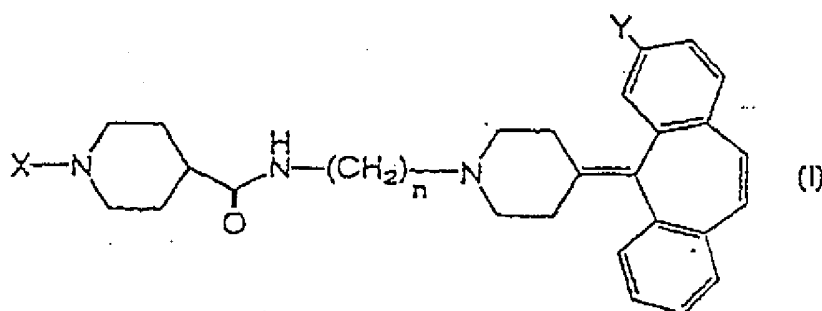
提供以噻庚烷，或下式化合物，抑或此等鹽類做為有效成份之血栓溶解藥者。此血栓溶解藥係具有增加組織血纖維蛋白溶酶原活性劑 (t - P A) 之釋出，而不影響失活之 t - P A 之 1 型血纖維蛋白溶酶原活性劑之抑制劑 (P A I - 1) 釋出或減少釋出之作用。



(式中，n 為 2 或 3 之整數，Y 為氫原子或鹵原子，X 為甲醯基，乙醯基或氫原子者。)

英文發明摘要 (發明之名稱： PHARMACEUTICAL COMPOSITION AS THROMBOLYTIC AGENT

A thrombolytic agent comprising as the active ingredient cyproheptadine, a compound represented by general formula (I), or a salt thereof. The drug can increase the release of tissue plasminogen activator (t-PA) and has no influence on or reduces the release of type 1 plasminogen activator inhibitor (PAI-1) which deactivates t-PA. In said formula, n is an integer of 2 or 3; Y represents a hydrogen atom or a halogen atom; and X represents a formyl group, an acetyl group, or a hydrogen atom.



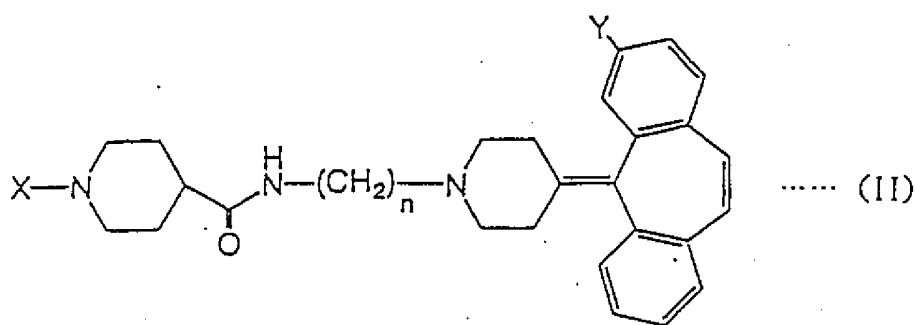
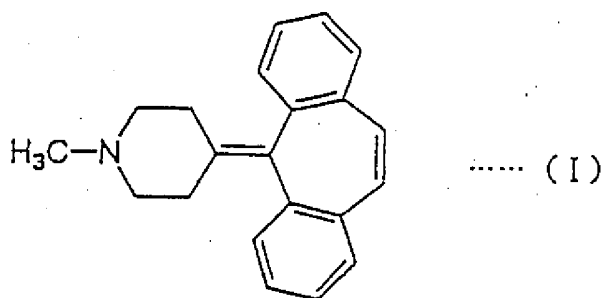
六、申請專利範圍

第 87102794 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國 88 年 8 月修正

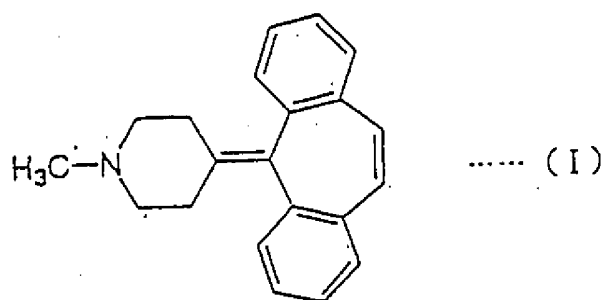
1. 一種血栓溶解用醫藥組成物，其特徵係以含下式 (I) 或 (II) 所代表之化合物或其鹽做為有效成份者



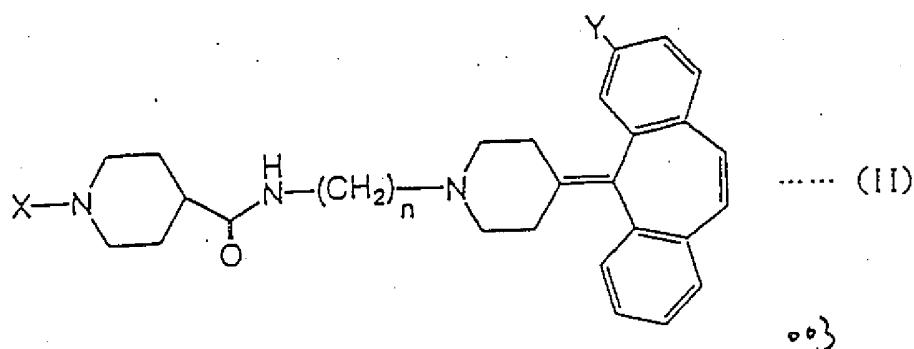
(式中，n 為 2 或 3 之整數，Y 為氫原子或鹵原子，X 為甲醯基，乙醯基或氫原子者。)

2. 如申請專利範圍第 1 項之血栓溶解用醫藥組成物，其中有效成份係如式 (I) 所示之化合物或其鹽者，

六、申請專利範圍



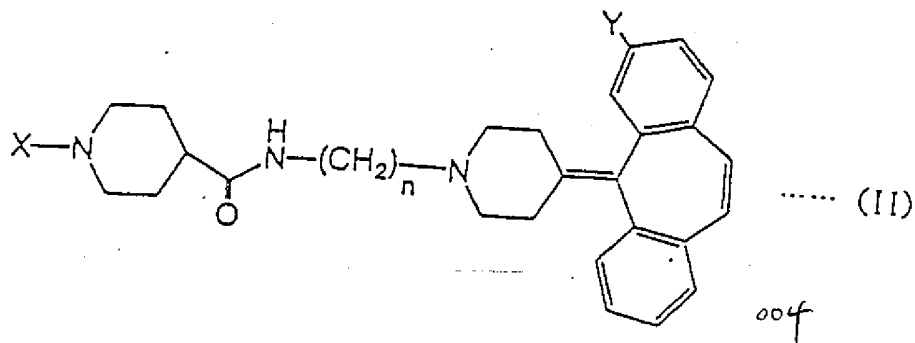
3. 如申請專利範圍第 1 項之血栓溶解用醫藥組成物，其中有效成份係如式 (I I) 所示之化合物或其鹽者，



(式中，n 為 2 或 3 之整數，Y 為氫原子或鹵原子，X 為甲醯基，乙醯基或氫原子者。)

4. 如申請專利範圍第 3 項之血栓溶解用醫藥組成物，其中式 (I I) 中之 n 為 2 者，Y 為氫原子，X 為甲醯基者，

六、申請專利範圍



(式中， n 為 2 或 3 之整數， Y 為氫原子或鹵原子， X 為甲醯基，乙醯基或氫原子者。)

5. 如申請專利範圍第 1 項之血栓溶解用醫藥組成物，其為含載體及／或賦形劑者。

6. 如申請專利範圍第 1 項之血栓溶解用醫藥組成物，其為可經口服用之製劑者。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

第 87102794 號專利申請案

中文說明書修正頁

民國 88 年 8 月呈

修正 + 8.8.18日
請美

申請日期	87 年 2 月 26 日
案 號	87102794
類 別	A61K 3/045 // C07D 21/70

公告本

A4
C4

443930

(以上各欄由本局填註)

發 明 型 專 利 說 明 書

一、發明 新型名稱	中 文	血栓溶解用醫藥組成物
	英 文	Pharmaceutical composition as thrombolytic agent
二、發明 創作人	姓 名	(1) 川合陽子 (2) 渡邊清明 (3) 山本浩史
	國 籍	(1) 日本 (2) 日本 (3) 日本 (1) 日本國東京都港區南青山四-二-四-七〇六
	住、居所	(2) 日本國東京都目黑區下目黑六-三-一七 (3) 日本國神奈川縣川崎市川崎區鈴木町一一一 味の素株式会社 中央研究所內
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 味之素股份有限公司 味の素株式会社
	國 籍	(1) 日本 (1) 日本國東京都中央區京橋一丁目一五番一號
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	(1) 江頭邦雄

裝

訂

線

443930
88.8.18

申請日期	87 年 2 月 26 日
案 號	87102794
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明 人	姓 名	(4) 木原秀晃 (5) 吉元良太
	國 籍	(4) 日本 (5) 日本 (4) 日本國神奈川県川崎市川崎區鈴木町一一一 味の素株式会社 中央研究所内
	住、居所	(5) 日本國神奈川県川崎市川崎區鈴木町一一一 味の素株式会社 中央研究所内
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

裝

訂

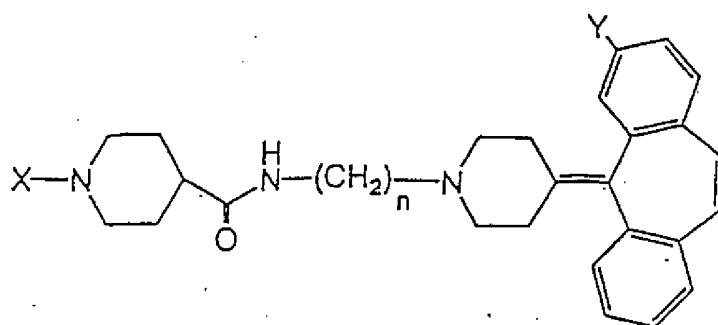
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS) A4規格 (210×297公釐)

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 血栓溶解用醫藥組成物)

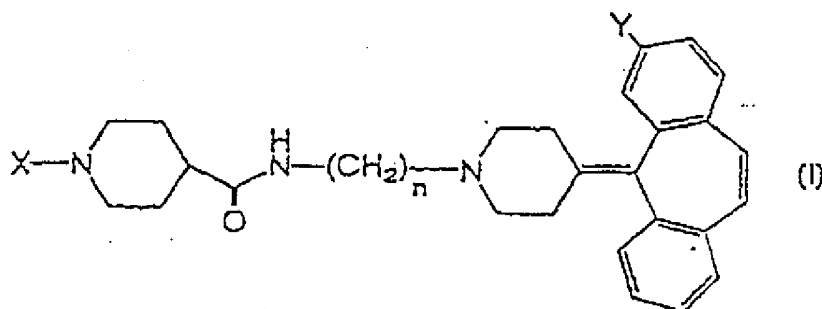
提供以噻庚烷，或下式化合物，抑或此等鹽類做為有效成份之血栓溶解藥者。此血栓溶解藥係具有增加組織血纖維蛋白溶酶原活性劑 (t - P A) 之釋出，而不影響失活之 t - P A 之 1 型血纖維蛋白溶酶原活性劑之抑制劑 (P A I - 1) 釋出或減少釋出之作用。



(式中，n 為 2 或 3 之整數，Y 為氫原子或鹵原子，X 為甲醯基，乙醯基或氫原子者。)

英文發明摘要 (發明之名稱： PHARMACEUTICAL COMPOSITION AS THROMBOLYTIC AGENT

A thrombolytic agent comprising as the active ingredient cyproheptadine, a compound represented by general formula (I), or a salt thereof. The drug can increase the release of tissue plasminogen activator (t-PA) and has no influence on or reduces the release of type 1 plasminogen activator inhibitor (PAI-1) which deactivates t-PA. In said formula, n is an integer of 2 or 3; Y represents a hydrogen atom or a halogen atom; and X represents a formyl group, an acetyl group, or a hydrogen atom.



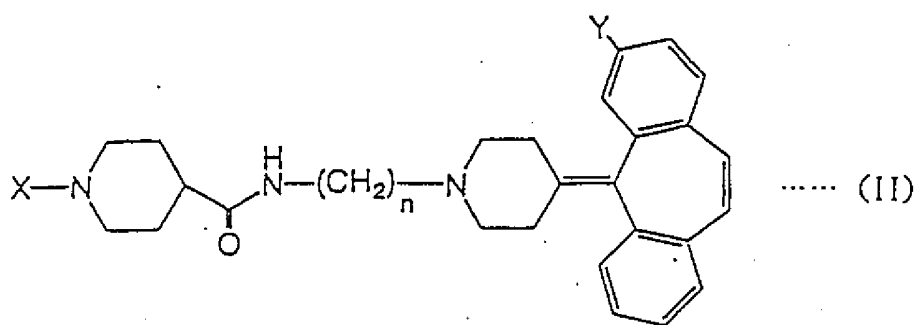
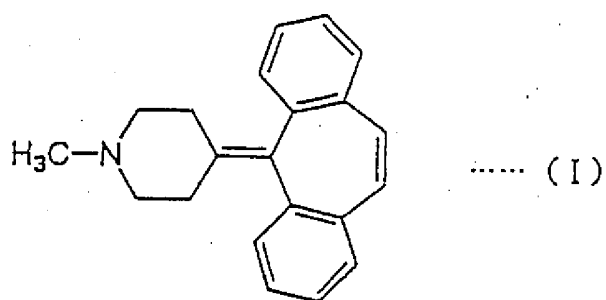
六、申請專利範圍

第 87102794 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國 88 年 8 月修正

1. 一種血栓溶解用醫藥組成物，其特徵係以含下式 (I) 或 (II) 所代表之化合物或其鹽做為有效成份者



(式中，n 為 2 或 3 之整數，Y 為氫原子或鹵原子，X 為甲醯基，乙醯基或氫原子者。)

2. 如申請專利範圍第 1 項之血栓溶解用醫藥組成物，其中有效成份係如式 (I) 所示之化合物或其鹽者，