



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201006823 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：098123638

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 07 月 13 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/14 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P1/16 (2006.01)

(30)優先權：2008/07/14 歐洲專利局 08160366.4

(71)申請人：諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：布雀登格 伊莉莎白 BUCHDUNGER, ELISABETH (DE)；曼雷 保羅 W MANLEY, PAUL W. (GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：1 共 32 頁

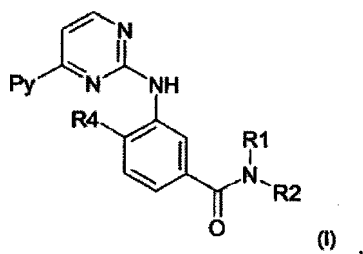
(54)名稱

嘧啶胺基苯甲醯胺衍生物供治療纖維化之用途

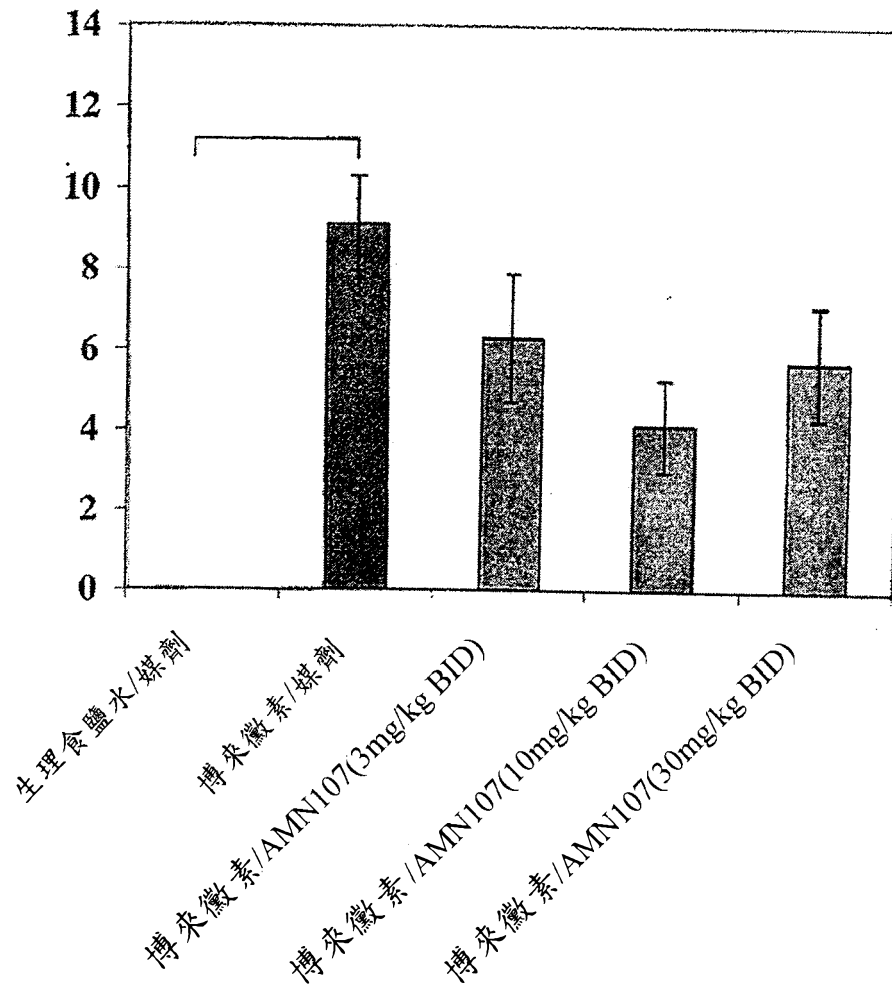
USE OF PYRIMIDYLAMINO BENZAMIDE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF FIBROSIS

(57)摘要

本發明係關於一種以式 I 之嘧啶胺基苯甲醯胺或其醫藥可接受之鹽於製備用於治療纖維化之醫藥組合物上之用途



其中基團具有文中所定義之意義；本發明係關於一種以式 I 之嘧啶胺基苯甲醯胺或其醫藥可接受之鹽於治療纖維化上之用途；本發明係關於一種治療患有纖維化之溫血動物(包括人)之方法，其係對需要如此治療之動物投與有效劑量之式 I 之嘧啶胺基苯甲醯胺或其醫藥可接受之鹽；本發明係關於一種包含(a)至少一種式 I 之嘧啶胺基苯甲醯胺及(b)選自 AT₁ 受體拮抗劑及 ACE 抑制劑之至少一種化合物之組合，及以該組合於治療纖維化(尤其肝纖維化)上之用途。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201006823 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：098123638

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 07 月 13 日

(51)Int. Cl. : C07D401/14 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P1/16 (2006.01)

(30)優先權：2008/07/14 歐洲專利局 08160366.4

(71)申請人：諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：布雀登格 伊莉莎白 BUCHDUNGER, ELISABETH (DE)；曼雷 保羅 W MANLEY, PAUL W. (GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：1 共 32 頁

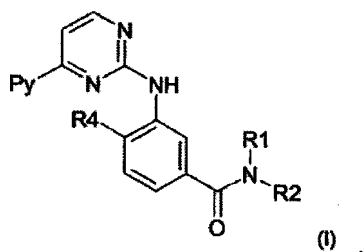
(54)名稱

嘧啶胺基苯甲醯胺衍生物供治療纖維化之用途

USE OF PYRIMIDYLAMINO BENZAMIDE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF FIBROSIS

(57)摘要

本發明係關於一種以式 I 之嘧啶胺基苯甲醯胺或其醫藥可接受之鹽於製備用於治療纖維化之醫藥組合物上之用途



其中基團具有文中所定義之意義；本發明係關於一種以式 I 之嘧啶胺基苯甲醯胺或其醫藥可接受之鹽於治療纖維化上之用途；本發明係關於一種治療患有纖維化之溫血動物(包括人)之方法，其係對需要如此治療之動物投與有效劑量之式 I 之嘧啶胺基苯甲醯胺或其醫藥可接受之鹽；本發明係關於一種包含(a)至少一種式 I 之嘧啶胺基苯甲醯胺及(b)選自 AT₁ 受體拮抗劑及 ACE 抑制劑之至少一種化合物之組合，及以該組合於治療纖維化(尤其肝纖維化)上之用途。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種以如下定義之式I之嘧啶胺基苯甲醯胺或其醫藥可接受之鹽於製備用於治療纖維化之醫藥組合物上之用途，關於一種以式I之嘧啶胺基苯甲醯胺或其醫藥可接受之鹽於治療纖維化上之用途，關於一種治療患有纖維化之溫血動物(包括人)之方法，其係對需要如此治療之動物投與有效劑量之式I之嘧啶胺基苯甲醯胺或其醫藥可接受之鹽。

【先前技術】

纖維化係特徵在於皮膚及內臟(包括腎、心、肺、肝、皮膚及關節)中沉積胞外基質成分之病症。

文中所用之術語「纖維化」涵蓋但不限於肺纖維化、肝纖維化、腎纖維化、心臟纖維化及硬皮病。在較佳實施例中，纖維化係經一種或多種DDR1(盤狀結構域受體1)、DDR2(盤狀結構域受體2)及PDGFR(血小板衍生之生長因子受體)激酶活性調節。

在一實施例中，本發明係關於治療肺纖維化。

肺纖維化為對非特異性炎症後局部纖維化之普通病理反應及在間質性肺炎中發生之特定過程。纖維化變化可引起功能性功能障礙並歸類為疾病(例如，間質性肺炎及支氣管擴張)。

肺纖維化可呈五種不同形式出現：支氣管、間質性、實質性、胸膜及血管纖維化。該不同形式即可大概決定功能

障礙類型，且常會一起出現。

- 支氣管纖維化將產生與彌漫阻塞性氣腫有關之功能改變。
- 間質性纖維化主要產生彌漫性障礙。
- 血管纖維化將產生肺高壓。
- 胸膜纖維化將產生某種程度之換氣功能障礙，同時產生較高程度之實質性纖維化。

肺纖維化為發病率及死亡率之主要原因。患者一般呈現咳嗽及呼吸困難的症狀；當病症進展時，通常繼而產生慢性呼吸困難。儘管一些形式之已知來源之肺纖維化具有較好預後，但特發性肺纖維化(IPF)為很少(若有)能自行消除之漸進性病症。在大系列中，患有IPF之病人5年存活率少於50%。然而，儘管開展了積極研究，治療IPF之結果依舊不佳。

【發明內容】

本發明係回應對治療肺纖維化(尤其間質性纖維化及特發性肺纖維化)之替代性療法之需求。

在一實施例中，本發明係關於治療肝纖維化。

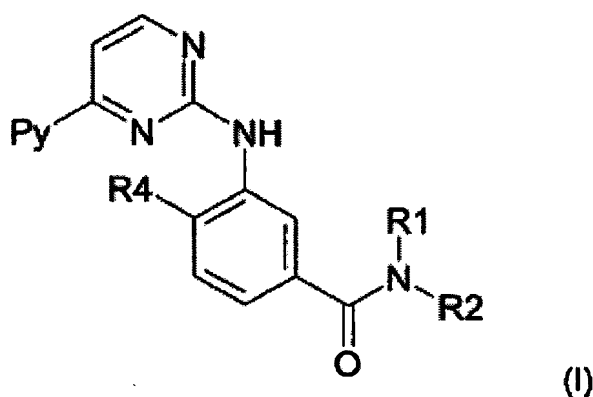
文中所引用之肝纖維化包括但不限於患有下列疾病之患者：慢性B型肝炎、C型肝炎、非酒精性脂肪肝(NASH)、酒精性肝病、代謝性肝病(Wilson氏疾病、血色素沉著症)、膽汁阻塞(先天或後天)或與未知原因之纖維化有關之肝病。

在一實施例中，本發明係關於硬皮病，其係經DDR1(盤

狀結構域受體1)或DDR2(盤狀結構域受體2)激酶活性調節。

現已發現以下定義之式I之嘧啶胺基苯甲醯胺可調節纖維化疾病，因此給患者帶來益處。

因此，本發明係關於一種以式I之嘧啶胺基苯甲醯胺或其醫藥可接受之鹽(單獨或與另一活性化合物組合)於製備用於治療纖維化之醫藥組合物上之用途



其中

(a) py表示3-吡啶基，

R_1 表示氫、低碳數烷基、低碳數烷氧基-低碳數烷基、醯氧基-低碳數烷基、羧基-低碳數烷基、低碳數烷氧羰基-低碳數烷基，或苯基-低碳數烷基；

R_2 表示氫、低碳數烷基(其視需要經一個或多個相同或不同基團 R_3 取代)、環烷基、苯并環烷基、雜環基、芳基，或包含0、1、2或3個環氮原子及0或1個氧原子及0或1個硫原子之單環或二環雜芳基，該等基團分別未經取代或經單或多取代；及

R_3 表示羥基、低碳數烷氧基、醯氧基、羧基、低碳數烷

氧羰基、胺甲醯基、N-單-或N,N-二取代胺甲醯基、胺基、單或二取代胺基、環烷基、雜環基、芳基，或包含0、1、2或3個環氮原子及0或1個氧原子及0或1個硫原子之單環或二環雜芳基，該等基團分別未經取代或經單或多取代；

或其中R₁及R₂一起表示具有4、5或6個碳原子之伸烷基，其視需要經低碳數烷基、環烷基、雜環基、苯基、羧基、低碳數烷氧基、胺基、單或二取代胺基、側氧基、吡啶基、吡嗪基或嘧啶基單或二取代；具有4或5個碳原子之苯并伸烷基；具有1個氧原子及3或4個碳原子之氧雜伸烷基；或具有1個氮原子及3或4個碳原子之氮雜伸烷基，其中氮未經取代或經低碳數烷基、苯基-低碳數烷基、低碳數烷氧羰基-低碳數烷基、羧基-低碳數烷基、胺甲醯基-低碳數烷基、N-單-或N,N-二取代胺甲醯基-低碳數烷基、環烷基、低碳數烷氧羰基、羧基、苯基、經取代之苯基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基取代；

R₄表示氫，低碳數烷基或鹵素；或

(b) py表示5-嘧啶基，R₁為氫，R₂為[[[(3S)-3-(二甲基胺基)-1-吡咯烷基]甲基]-3-(三氟甲基)苯基及R₄為甲基。

較佳係式I之嘧啶胺基苯甲醯胺，其中py為3-吡啶基，且其中彼此獨立之基團具有以下定義：

- R₁表示氫、低碳數烷基、低碳數烷氧基-低碳數烷基、醯氧基-低碳數烷基、羧基-低碳數烷基、低碳數烷氧羰基-低碳數烷基，或苯基-低碳數烷基；以氫更佳；

- R_2 表示氫、低碳數烷基(其視需要經一個或多個相同或不同基團 R_3 取代)、環烷基、苯并環烷基、雜環基、芳基，或包含 0、1、2 或 3 個環氮原子及 0 或 1 個氧原子及 0 或 1 個硫原子之單環或二環雜芳基，該等基團分別未經取代或經單或多取代；
- R_3 表示羥基、低碳數烷氧基、鹼氧基、羧基、低碳數烷氧羰基、胺甲鹼基、N-單-或 N,N-二取代胺甲鹼基、胺基、單或二取代之胺基、環烷基、雜環基、芳基，或包含 0、1、2 或 3 個環氮原子及 0 或 1 個氧原子及 0 或 1 個硫原子之單環或二環雜芳基，該等基團分別未經取代或經單或多取代；及
- R_4 表示低碳數烷基，尤指甲基。

一種較佳嘧啶胺基苯甲鹼胺為 4-甲基-3-[〔4-(3-吡啶基)-2-嘧啶基〕胺基]-N-[5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]苯甲鹼胺，其亦稱為「尼祿替尼(nilotinib)」。

上文及下文使用之通用術語在本發明範圍內較佳地具有以下意義，除非另作說明：

字首「低碳數」表示具有至多且包括最多 7 個碳原子(尤其至多且包括最多 4 個碳原子)之基團，論述中之基團或為直鏈或具單一或多重支鏈。

當使用複數形式之化合物、鹽等等時，此亦指單一化合物、鹽等等。

低碳數烷基較佳係具有自 1 個開始且包括 1 個至包括 7 個(較佳係 1 個開始至包括 4 個)碳原子，且為直鏈或分支鏈之

烷基；較佳地，低碳數烷基為丁基，諸如正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、丙基(諸如正丙基或異丙基)、乙基或甲基。低碳數烷基較佳係甲基、丙基或第三丁基。

低碳數鹼基較佳係甲鹼基或低碳數烷基羰基，特定言之乙鹼基。

芳基為經一個位於基團之芳環碳原子上之化學鍵連接至分子之芳香基。在較佳實施例中，芳基為具有6至14個碳原子之芳香基，尤指苯基、萘基、四氫萘基、芴基或菲基，且係未經取代或經一個或多個，較佳為經至多3個，尤指1或2個特別選自下列之取代基取代：胺基、經單-或二取代之胺基、鹵素、低碳數烷基、經取代之低碳數烷基、低碳數烯基、低碳數炔基、苯基、羥基、醚化或酯化羥基、硝基、氰基、羧基、酯化羧基、烷鹼基、苯甲鹼基、胺甲鹼基、N-單-或N,N-二取代之胺甲鹼基、脒基、胍基、脲基、磺基、低碳數烷基磺基、苯基磺基、苯基-低碳數烷基磺基、低碳數烷基苯基磺基、低碳數烷基亞磺鹼基、苯基亞磺鹼基、苯基-低碳數烷基亞磺鹼基、低碳數烷基苯基亞磺鹼基、低碳數烷基磺鹼基、苯磺鹼基、苯基-低碳數烷基磺鹼基、低碳數烷基苯基磺鹼基、鹵素-低碳數烷基磺基、鹵素-低碳數烷基磺鹼基，諸如尤其三氟甲基磺鹼基、二羥基硼基 ($-B(OH)_2$)、雜環基、單或二環雜芳基及結合在環中相鄰碳原子之低碳數伸烷基二氧基，諸如亞甲二氧基。芳基更佳係苯基、萘基或四氫萘基，其分別未經取代或獨立地經選自包括如下之群之一個

或兩個取代基取代：鹵素，尤其氟、氯或溴；羥基；經低碳數烷基(例如甲基)、鹵素-低碳數烷基(例如三氟甲基)或苯基醚化的羥基；連接至兩個相鄰碳原子之低碳數伸烷基二氧基，例如亞甲二氧基，低碳數烷基，例如甲基或丙基；鹵素-低碳數烷基，例如三氟甲基；羥基-低碳數烷基，例如羥甲基或2-羥基-2-丙基；低碳數烷氧基-低碳數烷基；例如甲氧基甲基或2-甲氧基乙基；低碳數烷氧基羰基-低碳數烷基，例如，甲氧基羰基甲基；低碳數炔基，諸如1-丙炔基；酯化羰基，尤指低碳數烷氧基羰基，例如，甲氧基羰基，正丙氧基羰基或異丙氧基羰基；N-單取代之胺甲鹽基，特定言之經低碳數烷基(例如甲基、正丙基或異丙基)單取代之胺甲鹽基；胺基；低碳數烷基胺基，例如甲基胺基；二低碳數烷基胺基，例如二甲基胺基或二乙基胺基；低碳數伸烷基-胺基，例如，吡咯烷基或哌啶基；低碳數氧雜伸烷基-胺基，例如嗎啉基，低碳數氮雜伸烷基-胺基，例如哌嗪基，鹽基胺基，例如，乙鹽基胺基或苯甲鹽基胺基；低碳數烷基磺鹽基，例如，甲磺鹽基；胺磺鹽基；或苯磺鹽基。

環烷基較佳係環丙基、環戊基、環己基或環庚基，及可未經取代或經一個或多個(尤其一個或兩個)選自如上所定義芳基之取代基之群取代，最佳係經低碳數烷基(諸如甲基)、低碳數烷氧基(諸如甲氧基或乙氧基)或羥基取代，及進一步經側氧基取代或稠合成苯并環，諸如苯并環戊基或苯并環己基。

經取代烷基為如上所定義之烷基，尤其低碳數烷基，較佳係甲基；其中可出現一個或多個(尤其至多三個)取代基，其主要係選自鹵素(尤其氟)、胺基、N-低碳數烷基胺基、N,N-二-低碳數烷基胺基、N-低碳數烷醯基胺基、羥基、氰基、羧基、低碳數烷氧基羰基及苯基-低碳數烷氧基羰基之群。以三氟甲基特別佳。

單或二-取代胺基尤指經一個或兩個彼此獨立地選自如下之取代基取代之胺基：低碳數烷基，諸如甲基；羥基-低碳數烷基，諸如2-羥乙基；低碳數烷氧基-低碳數烷基，諸如甲氧基乙基；苯基-低碳數烷基，諸如苯甲基或2-苯乙基；低碳數烷醯基，諸如乙醯基；苯甲醯基；經取代之苯甲醯基，其中苯基尤其經一個或多個，較佳為1或2個選自硝基、胺基、鹵素、N-低碳數烷基胺基、N,N-二-低碳數烷基胺基、羥基、氰基、羧基、低碳數烷氧基羰基、低碳數烷醯基及胺甲醯基之取代基取代；及苯基-低碳數烷氧基羰基，其中苯基未經取代或尤其經一個或多個(較佳係一個或兩個)選自硝基、胺基、鹵素、N-低碳數烷基胺基、N,N-二-低碳數烷基胺基、羥基、氰基、羧基、低碳數烷氧基羰基、低碳數烷醯基及胺甲醯基之取代基取代；較佳係N-低碳數烷基胺基(諸如N-甲基胺基)、羥基-低碳數烷基胺基(諸如2-羥乙基胺基或2-羥丙基)、低碳數烷氧基-低碳數烷基(諸如甲氧基乙基)、苯基-低碳數烷基胺基(諸如苯甲基胺基)、N,N-二-低碳數烷基胺基、N-苯基-低碳數烷基-N-低碳數烷基胺基、N,N-二-低碳數烷基苯基

胺基、低碳數烷醯基胺基(諸如乙醯基胺基)，或為選自包括苯甲醯基胺基及苯基-低碳數烷氧基羰基胺基之群之取代基，其中苯基分別未經取代或尤其係經硝基或胺基取代，或亦經鹵素、胺基、N-低碳數烷基胺基、N,N-二-低碳數烷基胺基、羥基、氰基、羧基、低碳數烷氧基羰基、低碳數烷醯基及胺甲醯基或胺基羰基胺基取代。二取代胺基亦為低碳數伸烷基-胺基，例如，吡咯烷基、2-側氧基吡咯烷基或哌啶基；低碳數氧雜伸烷基-胺基，例如：嗎啉基，或低碳數氮雜伸烷基-胺基，例如：哌嗪基或N-經取代哌嗪基，諸如N-甲基哌嗪基或N-甲氧基羰基哌嗪基。

鹵素尤其為氟、氯、溴或碘，尤其為氟、氯或溴。

醚化羥基尤指C₈-C₂₀烷氧基，諸如正癸氧基，低碳數烷氧基(較佳)，諸如甲氧基、乙氧基、異丙氧基，或第三丁氧基，苯基-低碳數烷氧基，諸如苄氧基、苯氧基，鹵素-低碳數烷氧基，諸如三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基或1,1,2,2-四氟乙氧基，或經包含一個或兩個氮原子之單或雙環雜芳基取代之低碳數烷氧基，較佳係經下列取代基取代之低碳數烷氧基：咪唑基(諸如1H-咪唑-1-基)、吡咯基、苯并咪唑基(諸如1-苯并咪唑基)、吡啶基(尤其2-、3-或4-吡啶基)、嘧啶基(尤其2-嘧啶基)、吡嗪基、異喹啉基(尤其3-異喹啉基)、喹啉基、吲哚基或噻唑基。

酯化羥基尤指低碳數烷醯氧基、苯甲醯氧基、低碳數烷氧基羰基氧基，諸如第三丁氧基羰基氧基，或苯基-低碳數烷氧基羰基氧基，諸如苄氧基羰基氧基。

酯化羧基尤其為低碳數烷氧基羰基，諸如第三丁氧基羰基、異丙氧基羰基、甲氧基羰基或乙氧基羰基、苯基-低碳數烷氧基羰基或苯氧基羰基。

烷醯基主要為烷基羰基，尤其低碳數烷醯基，例如乙醯基。

N-單-或N,N-二取代胺甲醯基係尤其經一個或兩個分別選自如下之取代基取代：低碳數烷基、苯基-低碳數烷基及羥基-低碳數烷基，或低碳數伸烷基、氧雜-低碳數伸烷基或於末端氮原子上視需要取代之氧雜-低碳數伸烷基。

包含0、1、2或3個環氮原子及0或1個氧原子及0或1個硫原子之單或雙環雜芳基(該基團分別未經取代或經單或多取代)係指其中雜芳基結合至式I中分子其餘部分之環位置為不飽和之雜環部分，及較佳環為在結合之環中(視需要亦在任何稠合之環中)，至少一個碳原子被選自包括氮、氧及硫之群之雜原子置換；其中結合環較佳係具有5至12個、更佳係5或6個環原子；及其未經取代或可經一個或多個(尤其一個或兩個)選自如上所定義芳基之取代基之群取代，最佳係經低碳數烷基(諸如甲基)、低碳數烷氧基(諸如甲氧基或乙氧基)或羥基取代。較佳地，該單或二環雜芳基係選自：2H-吡咯基、吡咯基、咪唑基、苯并咪唑基、吡唑基、吲唑基、嘌呤基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、4H-喹嗪基、異喹啉基、喹啉基、酞嗪基、喹啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、喹諾啉基、蝶啶基、吲哚嗪基、3H-吲哚基、吲哚基、異吲哚基、噁唑基、異噁唑

基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、苯并[d]吡唑基、噻吩基及呋喃基。更佳地，該單或二環雜芳基係選自吡咯基、咪唑基(諸如1H-咪唑-1-基)、苯并咪唑基(諸如1-苯并咪唑基)、吲唑基(尤其5-吲唑基)、吡啶基(尤其2-,3-或4-吡啶基)、嘧啶基(尤其2-嘧啶基)、吡嗪基、異喹啉基(尤其3-異喹啉基)、喹啉基(尤其4-或8-喹啉基)、吲哚基(尤其3-吲哚基)、噻唑基、苯并[d]吡唑基、噻吩基、及呋喃基。在本發明之一個較佳實施例中，該吡啶基中氮原子之鄰位上經羥基取代，因此係至少部分呈吡啶-(1H)2-酮之對應互變異構體之形式存在。

在另一較佳實施例中，嘧啶基之位置2及4同時經羥基取代，及因此係呈若干互變異構物形式(如，呈嘧啶-(1H,3H)2,4-二酮)存在。

雜環基尤其為具有選自包括氮、氧及硫之群之一個或兩個雜原子之五、六或七員雜環系，其可為不飽和或完全或部分飽和，且未經取代或尤其經如下取代基取代：低碳數烷基(諸如甲基)、苯基-低碳數烷基(諸如苯甲基)、側氧基、或雜芳基(諸如2-呋喃基)；雜環基尤其為2-或3-吡咯烷基、2-側氧基-5-吡咯烷基、哌啶基、N-苯甲基-4-哌啶基、N-低碳數烷基-4-哌啶基、N-低碳數烷基-呋喃基、嗎啉基(例如2-或3-嗎啉基)、2-側氧基-1H-氮雜環庚烯-3-基、2-四氫呋喃、或2-甲基-1,3-二氧戊環-2-基。

式I範圍內之嘧啶胺基苯甲醯胺，其中py為3-吡啶基及其製備方法已揭示於2004年1月15日公告之WO 04/005281

中，其內容已透過引用之方式併入本發明。

式I之嘧啶胺基苯甲醯胺(其中py表示5-嘧啶基，R₁為氫，R₂為[[(3S)-3-(二甲基胺基)-1-吡咯烷基]甲基]-3-(三氟甲基)苯基及R₄為甲基)亦稱為INNO-406。該化合物、其製備及適合其投與之醫藥組合物在EP 1533304A中有揭示。

式I之嘧啶胺基苯甲醯胺之醫藥可接受之鹽(其中py為3-吡啶基)尤其為彼等揭示於WO 2007/015871中者。在較佳實施例中，尼祿替尼(nilotinib)係以其鹽酸鹽單水合物形式使用。WO 2007/015870揭示某些適用於本發明之尼祿替尼(nilotinib)之多晶形及其醫藥可接受之鹽。

式I之嘧啶胺基苯甲醯胺(其中py為3-吡啶基)可經任何途徑投與，包括經口、非經腸胃式，例如腹膜內、靜脈內、肌內、皮下、腫瘤內或直腸，或經腸內投與。較佳地，式I之嘧啶胺基苯甲醯胺(其中py為3-吡啶基)較佳係以每日劑量50至2000 mg經口投與。一種尼祿替尼(nilotinib)之較佳每日口服劑量為200至1200 mg(例如800 mg)，尼祿替尼(nilotinib)作為單一劑量或分成多劑量(諸如每日兩次劑量)投與。INNO-406可每日兩次以200至300 mg(例如240 mg)之劑量經口投與。

通常，最初投與小劑量，然後逐漸增加劑量，直至達到確定用於治療病人之最佳劑量。劑量上限係受副作用限制，且可由接受治療之病人之試驗決定。

術語「治療」或「療法」係指文中揭示疾病之預防性或較佳係治療性(包括但不限於減輕、治療、減緩症狀、減

少症狀、調節激酶及/或抑制激酶)處理。

在進一步之態樣中，本發明係關於一種組合(諸如組合製劑或醫藥組合物)，其包含(a)至少一種式I之嘧啶胺基苯甲醯胺，及(b)選自AT₁受體拮抗劑及ACE抑制劑之至少一種化合物，其中活性成分係彼此獨立地呈游離形式或呈醫藥可接受之鹽之形式存在，及包含視需要選用之至少一種醫藥可接受之載劑；用於同時、分開或依序使用。下文中稱該組合為本發明之組合。

本發明之組合特別適用於治療肝纖維化。

令人驚奇地，相較於僅使用本發明之組合中一種醫藥活性成分之單一療法，本發明之組合之活體內投藥不僅產生有益效果(尤其協同治療效果，例如在減慢、阻止或逆轉纖維化方面)，還進一步產生令人驚奇的有益效果，例如較少副作用、改進生活品質及減少死亡率及發病率。

另一個益處為本發明之組合中活性成分劑量可以降低，例如，不僅所需之劑量通常較低，而且其施用次數亦減少，或可用於消除副作用之發生。此點符合待治療患者之需要及要求。

應理解AT₁受體拮抗劑(亦為血管緊張素II受體拮抗劑)為連接至血管緊張素II受體之AT₁受體亞型，但不會造成受體活化之彼等活性成分。由於AT₁受體抑制之結果，該等拮抗劑可例如；作為抗高血壓藥物使用或用於治療充血性心力衰竭。

AT₁受體拮抗劑類包括具有不同結構特徵之化合物，基

本上較佳的為彼等非肽類。例如，可提及選自下列各物所組成群中之化合物：巹沙坦(valsartan)(如在歐洲專利申請案第0 443 983號或美國專利第5,399,578號-CAS：137862-53-4中有敘述，商品名稱：Diovan)、氣沙坦(losartan)(如在歐洲專利申請案第EP 253310號中有敘述)、坎地沙坦(candesartan)(如在歐洲專利申請案第459136號中有敘述)、依普羅沙坦(eprosartan)(如在歐洲專利申請案第403159號中有敘述)、厄貝沙坦(irbesartan)(如在歐洲專利申請案第454511號中有敘述)、奧美沙坦(olmesartan)(如在歐洲專利申請案第503785號中有敘述)、他索沙坦(tasosartan)(如在歐洲專利申請案第539086號中有敘述)、替米沙坦(telmisartan)(如在歐洲專利申請案第522314號中有敘述)或西來替昔酯(cilexetil)。

ACE抑制劑類包含具有不同結構特徵之化合物。例如，可提及選自下列各物所組成群中之化合物：阿拉普利(alacepril)、貝那普利(benazepril)、貝那普利拉(benazeprilat)、卡托普利(captopril)、西羅普利(ceronapril)、西拉普利(cilazapril)、地拉普利(delapril)、依拉普利(enalapril)、依拉普利拉(enalaprilat)、福辛普利(fosinopril)、依米普利(imidapril)、賴諾普利(lisinopril)、莫維普利(moveltopril)、培哌普利(perindopril)、喹那普利(quinapril)、雷米普利(ramipril)、螺普利(spirapril)、替莫普利(temocapril)及群多普利(trandolapril)，或其各醫藥可接受之鹽。較佳ACE抑制劑為彼等已上市之藥劑，最佳係

貝那普利(benazepril)及依拉普利(enalapril)。

應理解，所提及之組合物對象亦包括化合物之醫藥可接受之鹽。

以代碼、類別名稱或商品名稱標識之活性劑之結構可自現行版本之標準綱要「Merck指南(Merck index)」或自資料庫例如國際專利(例如IMS世界出版物)獲得。其相應內容已以引用之方式併入。

當本文中揭示之組合中所使用組合對象係以作為單一藥物上市之形式施用時，其劑量及投與方式可按照各市售藥物之藥品說明書上之資訊而進行，以產生文中敘述之有益效果，除非本文中另有說明。

在最佳實施例中，血管緊張素受體阻斷劑為巔沙坦。巔沙坦為強力之口服活性血管緊張素II受體拮抗劑，其在每日一次80及160 mg劑量下，當用於治療輕度及中度原發性高血壓時，已顯示與常用之ACE抑制劑(包括依拉普利)一樣有效，且具有更佳耐受性。根據本發明之組合之巔沙坦之較佳每日口服劑量為40至180 mg之間，較佳係80至160 mg。

因此，在另一項較佳態樣中，本發明係關於如上敘述之組合、用途或方法，其中(a)為至少一種式I之嘧啶胺基苯甲醯胺，尤其尼祿替尼(nilotinib)，及(b)為巔沙坦，且視需要為氫氯噻嗪化物。令人驚奇地，作為組合對象(b)之巔沙坦呈現有益及出人預料之效果，例如，組合對象(a)及(b)相互促進之效果，尤其協同作用，例如，超過加成效

應、額外的有益效果、較少副作用、非有效劑量下之一種或兩種組合對象(a)及(b)所產生之組合療效，及極佳係組合對象(a)及(b)之強力協同作用。

本發明進一步係關於一種以該組合於製備用於治療纖維化之藥物上之用途，一種商業包裝或產品，其包含該組合及說明書，形成組合製劑，供同時、分開或依序施用該組合，治療纖維化，並有關一種治療纖維化之方法。

文中所用之術語「組合製劑」尤其定義為「成分套組」，其定義為如上定義之組合對象(a)及(b)可獨立投與劑量，或使用各自獨立用量之組合對象(a)及(b)之不同固定組合投與劑量，亦即同時或在不同時間點投藥。成分套組之成分進而可例如同時或按時程先後交錯投與，亦即對於成分套組之成分，在不同時間點及使用相同或不同時間間隔投藥。極佳地，選擇時間間隔，以使組合施用之成分所治療疾病之效果大於僅施用組合對象(a)及(b)中任何一種可能單獨獲得之效果。組合製劑中待投與之組合對象(a)與組合對象(b)之總量比例可以變化，例如以配合待治療患者亞群之需要或單一患者之需要(其需要可能隨患者特定疾病、年齡、性別、體重等而不同)。較佳地，存在至少一種有益效果，例如組合對象(a)及(b)相互促進之效果，尤其協同作用，例如，超過加成效果、額外的有益效果、較少副作用、非有效劑量之一種或兩種組合對象(a)及(b)之組合療效，及極佳係組合對象(a)及(b)之強力協同作用。

因此，在另一實施例中，本發明提供一種治療已罹患或

可能罹患纖維化疾病之溫血動物(尤其人)(尤其治療肝纖維化)之方法，其包括對該動物投與一種組合，其包含本發明之組合及視需要選用之至少一種醫藥可接受之載劑之組合(諸如組合製劑或醫藥組合物)。

本發明之一個目標為提供一種醫藥組合物，其包含針對纖維化疾病(尤其肝纖維化)為組合治療有效量之本發明之組合。在該組合物中，組合對象(a)及(b)可呈一個合併之單位劑量形式或兩個分開之單位劑量形式共同、接連或分開投藥。單位劑量形式亦可為固定組合。

用於分別投與組合對象(a)及(b)及用於以固定組合(亦即包含至少兩種組合對象(a)及(b)之單一蓋倫製劑組合物)投與之醫藥組合物可根據本發明本身已知之方式製備，且為彼等適合經腸(諸如經口、直腸)及非經腸式投與包括人之哺乳動物(溫血動物)，其包含單獨或與一種或多種醫藥可接受之載劑組合之治療有效量之至少一種藥理活性組合對象，尤其適合經腸或非經腸式施用。

新穎醫藥組合物包含例如：約10%至100%(較佳係自約20%至60%)之活性成分。用於經腸或非經腸式投與醫藥製劑之組合療法為例如彼等呈單位劑型(諸如糖衣錠劑、錠劑、膠囊或栓劑及安瓿)者。若未說明，彼等係依本身已知之方式製備，例如：常用之混合、製粒、包糖衣、溶解或凍乾法。應理解：由於可由投與多個劑量單元達到必要之有效量，因此每一劑型之單一劑量中所包含組合對象之單位含量本身不一定構成有效量。

特定言之，本發明組合中各組合對象之治療有效量可同時或依序及依任何順序投與，且成分可分開或形成固定組合投與。本發明之組合之單獨組合對象可於治療過程期間，在不同時間分開投與，或呈分開或單一組合形式同時投與。而且，術語「投與」亦涵蓋施用可在活體內轉換成該組合對象之前體藥物。因此，本發明應理解其包括所有該等同時或交替性治療法，且術語「投與」亦可作相應解釋。

應用於本發明之組合之每一組合對象之有效劑量可依施用之特定化合物或醫藥組合物、投與方式、待治療病症、待治療病症之嚴重性而變化。因此，本發明之組合之劑量療法係根據包括投與途徑及患者腎及肝功能之諸多因素而選擇。習此相關技藝之醫生、臨床人員或獸醫很容易即可決定並開立用於預防、對抗或阻止病症進展所需有效量之單一活性成分處方。需要以活性成分在標靶位置之可利用性動力學為主之療程才可在沒有毒性下產生功效之活性成分濃度範圍內達到最佳精確性。

此外，本發明提供包含作為活性成分之本發明之組合之商業包裝，其連同說明，供同時、分開或依序用於治療纖維化疾病或延遲其進展。

【實施方式】

熟悉相關技術者完全能夠選擇有關測試模型，以證明上文及下文所闡明之治療適應症及有益效果。藥理學活性係在例如已確立的活體外及活體內測試法中或在下文中主要

敘述之臨床研究中證實。例如，如根據以下敘述之方法或由 Driscoll KE 等人於 *Toxicol Appl. Pharmacol.* (1992) 116: 30-7 中敘述之方法，於活體內測試顯示，式 I 之嘧啶胺基苯甲醯胺或其醫藥可接受之鹽可抑制小鼠經石棉所誘發肺部疤痕之形成或顯著減少小鼠經鈇所誘發之肺纖維化(亦即抑制纖維母細胞增殖，減少羥脯胺酸累積)。用於肺纖維化之另一已確立的模式為由 E.White 等人公開於 *Am J Respir Crit Care Med.* 2006,173:112-121 之大鼠博來黴素模式。

實例

實例 1-大鼠博來黴素模式中之尼祿替尼(nilotinib) (AMN107)

僅使用博來黴素及使用博來黴素與若干其他化合物(包括 AMN107)之組合，藉由天狼猩紅染色法，進行測定肺部間質中膠原沉積濃度之組織學分析。其結果示於圖 1。如圖 1 所示，由天狼猩紅染色組織學所測定肺部組織中間質性膠原濃度(統計分析：曼-懷氏(Man-Whitney)分級總和試驗法)顯示，共同投與 AMN107 可減少博來黴素之效應超過 50%。

【圖式簡單說明】

圖 1 顯示利用天狼猩紅染色測定之肺間質性膠原之相對面積及強度(人工記分)(統計分析：曼-懷氏(Man-Whitney)分級總和試驗法)。

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： 981 23 638

※申請日： 98.7.13

※IPC 分類：~~C07D~~ A61K^{3/506} (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

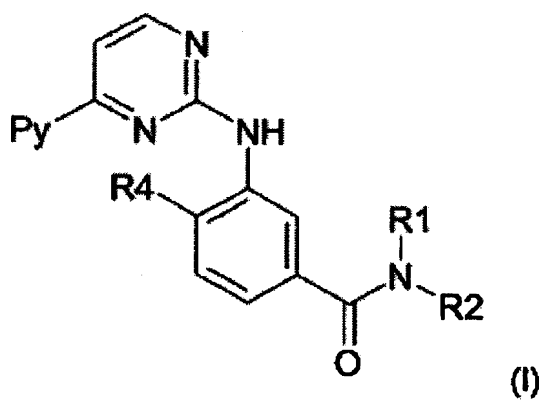
A61P^{1/16} (2006.01)

嘧啶胺基苯甲醯胺衍生物供治療纖維化之用途

USE OF PYRIMIDYLAMINO BENZAMIDE DERIVATIVES FOR THE
TREATMENT OF FIBROSIS

二、中文發明摘要：

本發明係關於一種以式I之嘧啶胺基苯甲醯胺或其醫藥可接受之鹽於製備用於治療纖維化之醫藥組合物上之用途

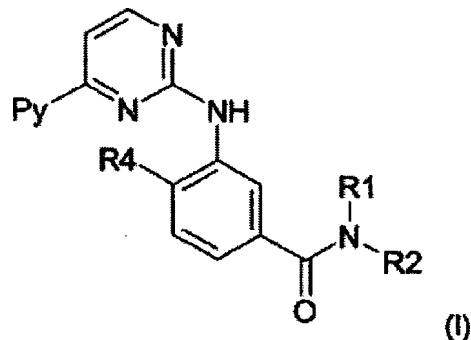


其中基團具有文中所定義之意義；本發明係關於一種以式I之嘧啶胺基苯甲醯胺或其醫藥可接受之鹽於治療纖維化上之用途；本發明係關於一種治療患有纖維化之溫血動物(包括人)之方法，其係對需要如此治療之動物投與有效劑量之式I之嘧啶胺基苯甲醯胺或其醫藥可接受之鹽；本發明係關於一種包含(a)至少一種式I之嘧啶胺基苯甲醯胺及(b)選自AT₁受體拮抗劑及ACE抑制劑之至少一種化合物

之組合，及以該組合於治療纖維化(尤其肝纖維化)上之用途。

三、英文發明摘要：

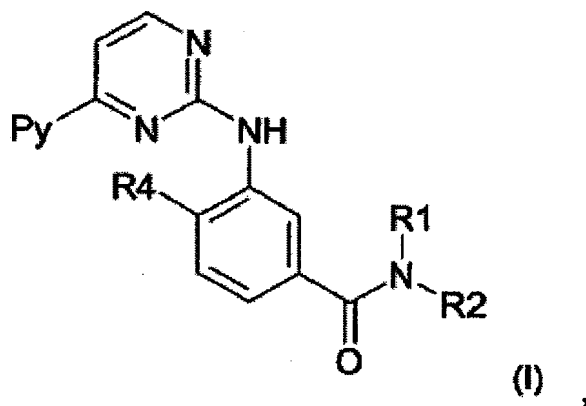
The invention relates to the use of a pyrimidylaminobenzamides of formula I



wherein the radicals have the meanings as defined herein, or of a pharmaceutically acceptable salt thereof for the manufacture of pharmaceutical compositions for use in the treatment of fibrosis, to the use of a pyrimidylaminobenzamides of formula I or pharmaceutically acceptable salt thereof in the treatment of fibrosis, to a method of treating warm-blooded animals including humans suffering from fibrosis by administering to a said animal in need of such treatment an effective dose of a pyrimidylaminobenzamide of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and to combinations comprising (a) at least one pyrimidylaminobenzamides of formula I as and (b) at least one compound selected from AT_1 -receptor antagonists and ACE inhibitors and the use of such combinations in the treatment of fibrosis, in particular hepatic fibrosis.

七、申請專利範圍：

1. 一種式 I 之嘧啶胺基苯甲醯胺或其醫藥可接受之鹽之用途，



其中

(a) py 表示 3-吡啶基，

R_1 表示氫、低碳數烷基、低碳數烷氧基-低碳數烷基、醯氧基-低碳數烷基、羧基-低碳數烷基、低碳數烷氧羰基-低碳數烷基，或苯基-低碳數烷基；

R_2 表示氫、低碳數烷基(其視需要經一個或多個相同或不同基團 R_3 取代)、環烷基、苯并環烷基、雜環基、芳基，或包含 0、1、2 或 3 個環氮原子及 0 或 1 個氧原子及 0 或 1 個硫原子之單環或二環雜芳基，該等基團分別未經取代或經單或多取代；且

R_3 表示羥基、低碳數烷氧基、醯氧基、羧基、低碳數烷氧羰基、胺甲醯基、N-單-或 N,N-二取代胺甲醯基、胺基、單或二取代胺基、環烷基、雜環基、芳基，或包含 0、1、2 或 3 個環氮原子及 0 或 1 個氧原子及 0 或 1 個硫原子之單環或二環雜芳基，

該等基團分別未經取代或經單或多取代；

或其中 R_1 及 R_2 一起表示具有 4、5 或 6 個碳原子之伸烷基，其視需要經低碳數烷基、環烷基、雜環基、苯基、羥基、低碳數烷氧基、胺基、單或二取代胺基、側氧基、吡啶基、吡嗪基或嘧啶基單或二取代；具有 4 或 5 個碳原子之苯并伸烷基；具有 1 個氧原子及 3 或 4 個碳原子之氧雜伸烷基；或具有 1 個氮原子及 3 或 4 個碳原子之氮雜伸烷基，其中氮未經取代或經低碳數烷基、苯基-低碳數烷基、低碳數烷氧羰基-低碳數烷基、羧基-低碳數烷基、胺甲鹽基-低碳數烷基、N-單-或 N,N-二取代胺甲鹽基-低碳數烷基、環烷基、低碳數烷氧羰基、羧基、苯基、經取代之苯基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基取代；

R_4 表示氫，低碳數烷基或鹵素；或

(b) py 表示 5-嘧啶基， R_1 為氫， R_2 為 [[(3S)-3-(二甲基胺基)-1-吡咯烷基] 甲基]-3-(三氟甲基) 苯基及 R_4 為甲基；

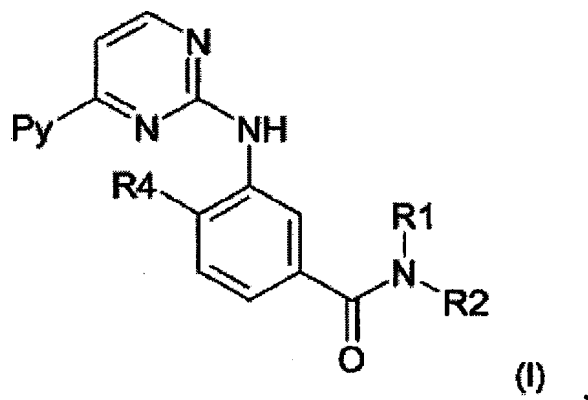
其中字首「低碳數」表示具有至多 7 個且包括最多 7 個碳原子之基團，

其係用於製備供治療纖維化之醫藥組合物，其中纖維化係選自肺纖維化及肝纖維化。

2. 如請求項 1 之用途，其中式 I 之嘧啶胺基苯甲鹽胺為 4-甲基-3-[[4-(3-吡啶基)-2-嘧啶基] 胺基-N-[5-(4-甲基-1H-咪

唑-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺。

3. 如請求項2之用途，其中該嘧啶胺基苯甲醯胺係呈其鹽酸鹽單水合物之形式使用。
4. 一種治療或預防肺纖維化或肝纖維化之方法，其包括投與式I之嘧啶胺基苯甲醯胺



其中

(a) py表示3-吡啶基，

R_1 表示氫、低碳數烷基、低碳數烷氧基-低碳數烷基、醯氧基-低碳數烷基、羧基-低碳數烷基、低碳數烷氧羰基-低碳數烷基，或苯基-低碳數烷基；

R_2 表示氫、低碳數烷基(其視需要經一個或多個相同或不同基團 R_3 取代)、環烷基、苯并環烷基、雜環基、芳基，或包含0、1、2或3個環氮原子及0或1個氧原子及0或1個硫原子之單環或二環雜芳基，該等基團分別未經取代或經單或多取代；且

R_3 表示羥基、低碳數烷氧基、醯氧基、羧基、低碳數烷氧羰基、胺甲醯基、N-單或N,N-二取代胺甲

鹽基、胺基、單或二取代胺基、環烷基、雜環基、芳基，或包含0、1、2或3個環氮原子及0或1個氧原子及0或1個硫原子之單環或二環雜芳基，該等基團分別未經取代或經單或多取代；或

R_1 及 R_2 一起表示具有4、5或6個碳原子之伸烷基，其視需要經低碳數烷基、環烷基、雜環基、苯基、羥基、低碳數烷氧基、胺基、單或二取代胺基、側氧基、吡啶基、吡嗪基或嘧啶基單或二取代；具有4或5個碳原子之苯并伸烷基；具有1個氧原子及3或4個碳原子之氧雜伸烷基；或具有1個氮原子及3或4個碳原子之氮雜伸烷基，其中氮未經取代或經低碳數烷基、苯基-低碳數烷基、低碳數烷氧羰基-低碳數烷基、羧基-低碳數烷基、胺甲鹽基-低碳數烷基、N-單或N,N-二基取代胺甲鹽基-低碳數烷基、環烷基、低碳數烷氧羰基、羧基、苯基、經取代之苯基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基取代；

R_4 表示氫，低碳數烷基或鹵素；或

(b) py表示5-嘧啶基， R_1 為氫， R_2 為[[(3S)-3-(二甲基胺基)-1-吡咯烷基]甲基]-3-(三氟甲基)苯基及 R_4 為甲基；

或該化合物之醫藥可接受之鹽。

5. 如請求項4之用途，其中該嘧啶胺基苯甲鹽胺為4-甲基-3-[[4-(3-吡啶基)-2-嘧啶基]胺基]-N-[5-(4-甲基-1H-咪唑-

1-基)-3-(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺。

6. 如請求項5之用途，其中該嘧啶胺基苯甲醯胺係呈其鹽酸鹽單水合物之形式使用。
7. 如請求項1至3中任一項之用途或如請求項4至6中任一項之方法，其中該纖維化係經至少一種DDR1(盤狀結構域受體1)、DDR2(盤狀結構域受體1)及PDGFR(血小板衍生之生長因子受體)激酶活性調節。
8. 一種組合，其包含(a)至少一種如請求項1定義之式I之嘧啶胺基苯甲醯胺及(b)選自AT₁受體拮抗劑及ACE抑制劑之至少一種化合物，其中活性成分係分別獨立呈游離形式或呈醫藥可接受之鹽之形式存在，及包含視需要選用之至少一種醫藥可接受之載劑；用於同時、分開或依序施用。
9. 如請求項8之組合，其中該AT₁受體拮抗劑係選自巔沙坦(valsartan)、氯沙坦(losartan)、坎地沙坦(candesartan)、依普羅沙坦(eprosartan)、厄貝沙坦(irbesartan)、奧美沙坦(olmesartan)、他索沙坦(tasosartan)、替米沙坦(telmisartan)或西來替昔酯(cilexetil)。
10. 如請求項9之組合，其中該AT₁受體拮抗劑為巔沙坦。
11. 如請求項8至10中任一項之組合，其中該嘧啶胺基苯甲醯胺為4-甲基-3-[[4-(3-吡啶基)-2-嘧啶基]胺基-N-[5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺。
12. 一種治療已罹患或可能罹患肺纖維化或肝纖維化之溫血動物(尤其人)之方法，其包括對該動物投與如請求項8至

11中任一項之組合，及視需要選用之至少一種醫藥可接受之載劑。

13. 一種以如請求項8至11中任一項之組合於治療肝纖維化上之用途。

14. 如請求項1至3或13中任一項之用途，其用於為患有慢性B型肝炎、C型肝炎、非酒精性脂肪肝、酒精性肝病、代謝性肝病、膽汁阻塞或與未知原因之纖維化有關之肝病之病人治療肝纖維化。

八、圖式：

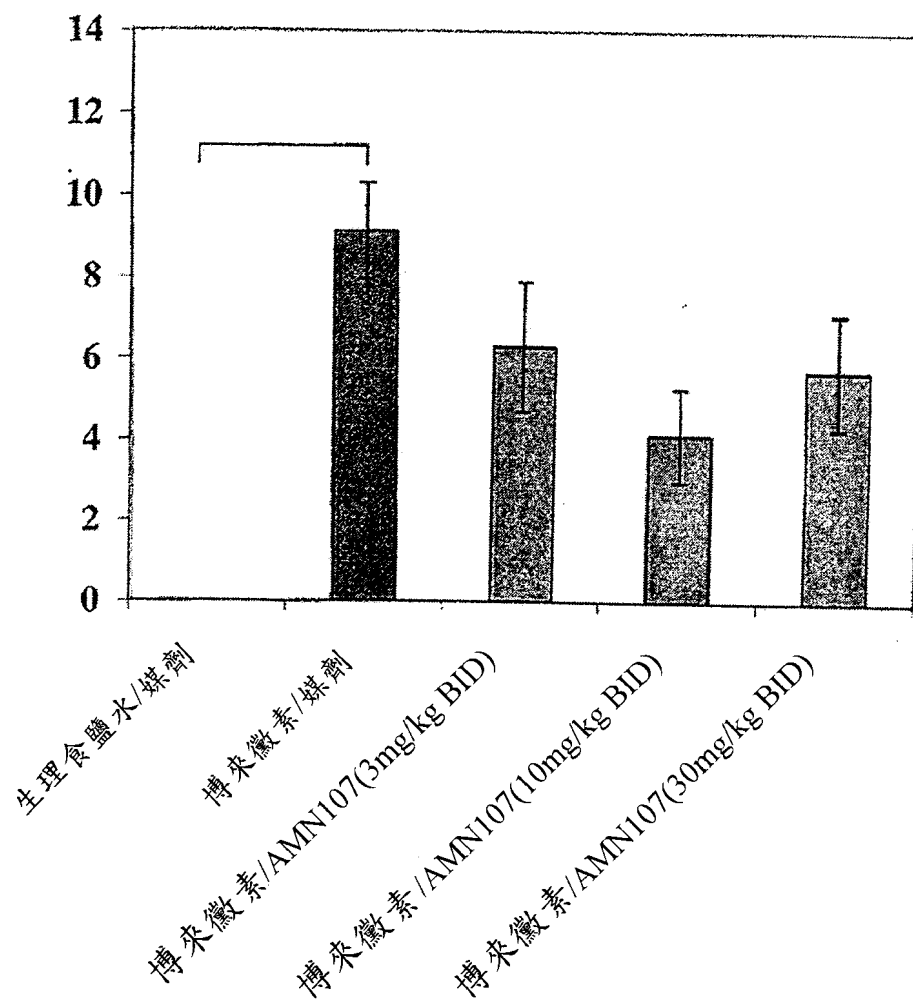


圖 1

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

