



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110325186 A

(43)申请公布日 2019.10.11

(21)申请号 201780087445.X

(22)申请日 2017.11.06

(30)优先权数据

PCT/EP2017/054489 2017.02.27 EP

PCT/EP2017/061487 2017.05.12 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.08.27

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2017/078371 2017.11.06

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/153513 EN 2018.08.30

(71)申请人 爱杜西亚药品有限公司

地址 瑞士阿施维尔

(72)发明人 马克·贝列特 马汀·波利

马丁尼·克劳泽

马克·艾格拉尔兹 菲利普·科勒

伊凡·申德尔霍尔兹

马库斯·冯劳默尔

(74)专利代理机构 上海胜康律师事务所 31263

代理人 樊英如 张华

(51)Int.Cl.

A61K 31/41(2006.01)

A61K 31/4422(2006.01)

A61K 31/513(2006.01)

A61K 31/549(2006.01)

A61P 9/12(2006.01)

权利要求书3页 说明书27页 附图11页

(54)发明名称

用于治疗内皮素相关疾病的4-嘧啶磺酰胺
衍生物与活性成分的组合

(57)摘要

本发明涉及化合物aprocitentan, {5-(4-
溴-苯基)-6[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧
基]-嘧啶-4-基}-磺酰胺, 及其作为内皮素受体
拮抗剂与其它活性成分或治疗剂(包括血管紧张
素受体阻滞剂, 和/或钙通道阻滞剂, 以及优选利
尿剂(噻嗪类利尿剂))联合使用用于预防或治疗
一些内皮素相关疾病的用途。本发明进一步涉及
药物组合物, 其包含aprocitentan与所述其他活
性成分或治疗剂的组合。本发明还涉及这样的药
物组合物, 其包含新颖晶型的aprocitentan。

1. 一种药物组合物,其含有作为活性成分的aprocitentan或其药学上可接受的盐与以下的组合:

血管紧张素受体阻滞剂或其药学上可接受的盐;
钙通道阻滞剂或其药学上可接受的盐;和
利尿剂,其为噻嗪类利尿剂,或其药学上可接受的盐;
以及含有至少一种药学上可接受的赋形剂。

2. 根据权利要求1所述的药物组合物,其含有作为活性成分的aprocitentan或其药学上可接受的盐与以下的组合:

血管紧张素受体阻滞剂,即缬沙坦或其药学上可接受的盐;
钙通道阻滞剂,即氨氯地平或其药学上可接受的盐;和
利尿剂,其为噻嗪类利尿剂或其药学上可接受的盐;
以及含有至少一种药学上可接受的赋形剂。

3. 根据权利要求2所述的药物组合物,其中所述利尿剂是氢氯噻嗪或氯噻酮。

4. 根据权利要求3所述的药物组合物,其中

Aprocitentan被包含在适于每天口服2.5至100mg aprocitentan的药物单位剂型中;
缬沙坦或其药学上可接受的盐被包含在适于每天口服100至320mg缬沙坦的药物单位剂型中;

氨氯地平或其药学上可接受的盐被包含在适于每天口服2至10mg氨氯地平的药物单位剂型中;以及

氢氯噻嗪或其药学上可接受的盐,如果存在的话,被包含在适于每天口服5至25mg氢氯噻嗪的药物单位剂型中;以及氯噻酮或其药学上可接受的盐,如果存在的话,被包含在适于每天口服10至150mg氯噻酮的药物单位剂型中。

5. 根据权利要求3所述的药物组合物,其中所述利尿剂是氢氯噻嗪。

6. 根据权利要求5所述的药物组合物,其中

aprocitentan被包含在适于每天口服2.5至100mg aprocitentan的药物单位剂型中;
缬沙坦或其药学上可接受的盐被包含在适于每天口服100至320mg缬沙坦的药物单位剂型中;

氨氯地平或其药学上可接受的盐被包含在适于每天口服2至10mg氨氯地平的药物单位剂型中;以及

氢氯噻嗪或其药学上可接受的盐被包含在适于每天口服5至25mg氢氯噻嗪的药物单位剂型中。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的药物组合物,所述组合物包含晶型A的aprocitentan,该晶型A由在X射线粉末衍射图中在以下 2θ 衍射角处显示峰来表征: 17.8° , 20.0° 和 23.5° ;其中所述X射线粉末衍射图是通过使用Cu K α 1和K α 2辐射组合获得的,无K α 2扣除;且 2θ 值的精确度在 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 范围内。

8. 根据权利要求1至6中任一项所述的药物组合物,所述组合物包含晶型A的aprocitentan,该晶型A由在X射线粉末衍射图中在以下 2θ 衍射角处显示峰来表征: 17.8° , 18.6° , 20.0° , 23.2° 和 23.5° ;其中所述X射线粉末衍射图是通过使用Cu K α 1和K α 2辐射组合获得的,无K α 2扣除;且 2θ 值的精确度在 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 范围内。

9. 根据权利要求1至6中任一项所述的药物组合物, 所述组合物包含晶型A的aprocitentan, 该晶型A基本上显示如图1所示的X-射线粉末衍射图, 其中所述X-射线粉末衍射图是通过使用Cu K α 1和K α 2辐射组合获得的, 无K α 2扣除; 且2 θ 值的精确度在2 θ +/-0.2°范围内。

10. Aprocitentan或其药学上可接受的盐, 用于治疗以下疾病: 包括难治性高血压的高血压; 包括慢性心力衰竭的心力衰竭; 舒张功能障碍; 包括由原发性高血压引起的或与原发性高血压相关的3期慢性肾病 (CKD) 的慢性肾病; 或者用于降低患有糖尿病且伴有至少一种包括高血压的其他心血管风险因子的患者发生重大心血管事件的风险;

其中aprocitentan与以下物质组合给药:

血管紧张素受体阻滞剂或其药学上可接受的盐;

钙通道阻滞剂或其药学上可接受的盐; 和

利尿剂, 其是噻嗪类利尿剂或其药学上可接受的盐。

11. 根据权利要求10所述的供使用的Aprocitentan或其药学上可接受的盐; 其中aprocitentan与以下物质组合给药:

血管紧张素受体阻滞剂, 其是缬沙坦或其药学上可接受的盐,

钙通道阻滞剂, 其是氨氯地平或其药学上可接受的盐; 和

利尿剂, 其是噻嗪类利尿剂, 其中所述利尿剂是氢氯噻嗪或其药学上可接受的盐, 或是氯噻酮或其药学上可接受的盐。

12. 根据权利要求11所述的供使用的Aprocitentan或其药学上可接受的盐; 其中所述利尿剂是氢氯噻嗪或其药学上可接受的盐。

13. 一种用于治疗包括难治性高血压的高血压、包括慢性心力衰竭的心力衰竭、舒张功能障碍、包括由原发性高血压引起或与原发性高血压相关的3期慢性肾病 (CKD) 的慢性肾病的方法; 或者用于降低患有糖尿病且伴有至少一种包含高血压的其他心血管风险因子的患者发生重大心血管事件的风险的方法; 所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的aprocitentan或其药学上可接受的盐, 其中aprocitentan与以下物质组合给药:

药学有效量的血管紧张素受体阻滞剂, 即缬沙坦或其药学上可接受的盐;

药学有效量的钙通道阻滞剂, 即氨氯地平或其药学上可接受的盐; 和

药学有效量的利尿剂, 其是噻嗪类利尿剂, 其中所述利尿剂是氢氯噻嗪或其药学上可接受的盐, 或氯噻酮或其药学上可接受的盐。

14. 根据权利要求13所述的方法, 其中

aprocitentan或其药学上可接受的盐以适于每天口服2.5至100mg aprocitentan的药物单位剂型给药;

缬沙坦或其药学上可接受的盐以适于每天口服100至320mg缬沙坦的药物单位剂型给药;

氨氯地平或其药学上可接受的盐以适于每天口服2至10mg氨氯地平的药物单位剂型给药; 以及

氢氯噻嗪或其药学上可接受的盐, 如果存在的话, 以适于每天口服5至25mg氢氯噻嗪的药物单位剂型给药; 以及氯噻酮或其药学上可接受的盐, 如果存在的话, 以适于每天口服10至150mg氯噻酮的药物单位剂型给药。

15. 一种治疗包括难治性高血压的高血压、包括慢性心力衰竭的心力衰竭、舒张功能障碍、包括由原发性高血压引起或与原发性高血压相关的3期慢性肾病 (CKD) 的慢性肾病的方法;或者用于降低患有糖尿病且伴有至少一种包含高血压的其他心血管风险因子的患者发生重大心血管事件的风险的方法;所述方法包括向有此需要的受试者施用药学有效量的 aprocitentan或其药学上可接受的盐,其中施用如权利要求1至9中任一项所定义的药物组合物。

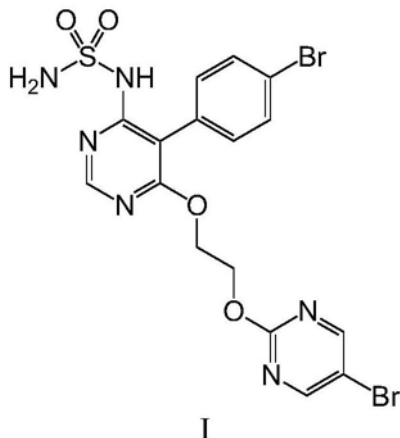
用于治疗内皮素相关疾病的4-嘧啶磺酰胺衍生物与活性成分的组合

技术领域

[0001] 本发明涉及化合物aprocitentan及其作为内皮素受体拮抗剂与其它活性成分或治疗剂(包括血管紧张素受体阻滞剂(尤其是缬沙坦),和/或钙通道阻滞剂(尤其是氨氯地平),以及优选利尿剂(其是噻嗪类利尿剂(尤其是氢氯噻嗪或氯噻酮)))联合使用用于预防或治疗一些内皮素相关疾病的用途。本发明进一步涉及包含aprocitentan与所述其他活性成分或治疗剂组合的药物组合物。本发明还涉及这样的药物组合物,其包含新颖晶型的aprocitentan;由这样的晶型制备的药物组合物,以及涉及所述晶型与所述其它活性成分或治疗剂组合用于预防或治疗所述内皮素相关疾病的用途。

背景技术

[0002] Aprocitentan, {5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺酰胺(以下也称为“COMPOUND”),具有结构式I:



式I化合物,也称为ACT-132577,是内皮素受体抑制剂,可用作内皮素受体拮抗剂。式I化合物是先前在W0 02/053557中一般性公开的结构家族成员。特别地,式I化合物虽然显示出内皮素受体拮抗剂活性,但与相应的烷基化衍生物相比,在体内表现出更长的半衰期和更短的清除率。这使得式I化合物特别适用于长效药物组合物,如W0 2009/024906中所公开的。

[0003] 由于式I化合物抑制内皮素结合的能力,其可用于治疗与内皮素引起的血管收缩、增殖或炎症增加相关的内皮素相关疾病。此类疾病的实例是高血压,肺高血压(pulmonary hypertension),冠状动脉疾病,心功能不全,肾和心肌缺血,肾衰竭,脑缺血,痴呆,偏头痛,蛛网膜下腔出血,雷诺氏综合征,指(趾)端溃疡(digital ulcers)和门静脉高压症。它们还可用于治疗或预防动脉粥样硬化,球囊血管成形术后再狭窄或支架成形术后再狭窄,炎症,胃和十二指肠溃疡,癌症,黑色素瘤,前列腺癌,前列腺肥大,勃起功能障碍,听力丧失,黑朦,慢性支气管炎,哮喘,肺纤维化,革兰氏阴性败血症,休克,镰状细胞性贫血,肾小球肾炎,肾绞痛,青光眼,结缔组织疾病,糖尿病并发症的治疗和预防,血管或心脏手术或器官移植术后并发症,环孢菌素治疗并发症,疼痛,高脂血症以及目前已知与内皮素有关的其他疾

病。内皮素相关疾病的具体实例是包括高血压的高血压相关疾病,包括特别难以治疗/难治性高血压(resistant hypertension);肺高血压;心力衰竭,尤其包括慢性心力衰竭;降低处于心血管疾病风险的患者(如患有冠状动脉疾病的患者和/或已证实充血性心力衰竭的临床症状的患者)发生重大心血管事件(如心力衰竭,心肌梗塞,中风或心血管病因死亡)的风险;心绞痛;和舒张功能障碍;勃起功能障碍;CKD(特别是由Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)指南定义的1至4期CKD(特别是3期的CKD),特别是由原发性高血压(尤其是难治性高血压)引起的/与之相关的CKD);糖尿病,和糖尿病相关疾病,如糖尿病性动脉病,糖尿病肾病,糖尿病性视网膜病,糖尿病性血管病变;以及降低患有糖尿病并伴有至少一种其他心血管风险因子(如高血压,尤其是难治性高血压)的患者发生重大心血管事件(如心力衰竭,心肌梗塞,中风或心血管病因死亡)的风险。

[0004] 根据2014年美国高血压学会和国际高血压学会联合声明[Weber等人,“Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community. A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension.”J Clin Hypertens (2014),16(1),14-26],2013年欧洲高血压学会和欧洲心脏病学会联合指南[Mancia等人,J.Hypertens.(2013),31,1281-1357],以及几个国家指南[Denolle等人,J Hum Hypertens.(2016),30(11),657-663;McCormack等人,Br J Cardiol (2013),20(suppl 1),S1-S16],难治性高血压(rHT)(或难以治疗的高血压)被定义为不受控制的血压(BP)(即,未能将BP降低到预定义的阈值),尽管同时施用最大或最佳剂量的三种不同药理学类别的抗高血压疗法(包括利尿剂)。因此,难治性高血压患者包括使用超过三种药物控制血压的患者。也就是说,血压受控但需要四种或更多种药物的患者应该被认为对治疗耐受(参见例如Mancia等人,J.Hypertens.(2013))。

[0005] 临床研究表明,内皮素受体拮抗剂(ERA)可能对患有高血压和/或肾病的患者具有显著的治疗效果。然而,需要针对潜在的副作用(例如致畸活动的潜在风险)衡量治疗益处。此外,选择性ET_A拮抗剂以及ET_A和ET_B受体的双重拮抗剂都可能引起体液潴留,这是与许多先前研究的ERA相关的常见副作用。虽然风险-收益平衡在大多数情况下支持用ERA治疗诸如肺高血压之类的适应症(如过去通过连续市场批准所反映出来的,例如对于ERA,双重拮抗剂波生坦和马西替坦,ET_A选择性拮抗剂安贝生坦),ERA在原发性高血压的治疗中没有作用(Laffin等人,Seminars in Nephrology 2015,35,168-175),并且当考虑ERA对rHT、慢性肾病或其它与高血压相关的疾病的潜在治疗时,诸如体液潴留之类的副作用可能仍然是一个问题。

[0006] ET_A选择性内皮素受体拮抗剂达卢生坦已经开发用于治疗rHT(Bakris等人,Hypertension 2010,56,824-830,也参见W02007/098390)。在rHT患者的14周3期试验中,显示出降低动态血压的功效,但未能显示对主要终点收缩压的显著治疗效果。尽管患者以最佳剂量使用三种或更多种来自不同药物类别的抗高血压药物(包括利尿剂),如果他们治疗抵抗性高血压(收缩压高于140mm Hg),则仍有资格参加。需要每天25mg的最低剂量的氢氯噻嗪(或其他噻嗪类利尿药的等效物)。即使在试验期间,研究人员可以自行决定加强利尿剂治疗以控制体液潴留,但与达卢生坦相关的最常见不良事件是体液潴留/水肿为28%,而其他各组均为12%。与安慰剂相比,更多患者因达卢生坦的不良事件而退出。

[0007] W02016/073846提供了针对包括CKD和rHT在内的各种适应症测试的ERA的综合概

述。与上述达卢生坦观察结果相似,ET_A选择性ERA阿伏生坦在一项调查使用阿伏生坦降低糖尿病患者蛋白尿的试验中显示出显著的治疗效果,伴有由不良事件导致的显著增加的试验药物停药,不良事件主要与体液过多和充血性心力衰竭有关。该试验提前终止,作者推论:“可能是在剂量为25至50mg时,阿伏生坦对ETA受体的选择性较低,从而导致钠和水滞留以及外周血管扩张,并可能流体从血管内转移到血管外空间。对于用ACEI治疗的人群中选择性ETA受体阻滞的利尿作用的数据进一步证实了使用较高剂量的阿伏生坦进行ETB受体阻断的假设(Mann等人,J Am Soc Nephrol.2010,21(3):527-535)。W02016/073846提供了进一步的实例,其中体液滞留可能导致ERA波生坦、替唑生坦、安立生坦和阿曲生坦的副作用增加。W02016/073846总结提出了一种使用体液滞留的预测因子用ERA(特别是使用ETA选择性ERA阿曲生坦)治疗CKD的方法;所述方法包括如果向受试者施用ERA,确定体液滞留的风险;以及如果所述风险处于可接受的水平,则向受试者施用ERA。

[0008] 临床前和临床数据表明,ET_A选择性拮抗剂西他生坦和安贝生坦比双重ERA波生坦和马西替坦具有更大的体液滞留风险(Vercauteren等人,JPET 2017,361,322-333)。另一方面,临床前数据显示,ET_A-选择性ERA与ACE抑制剂依那普利联合对血压的协同作用由于同时阻断ET_B受体而被消除(Goddard等人,J. Am. Soc. Nephrol. 2004,15,2601-2610)。

[0009] 在一项2期试验中已经证明aprocitentan,一种能够有效双重阻断内皮素受体的ERA,可以有效控制原发性高血压患者的血压,即无需背景治疗(Actelion Pharmaceuticals Ltd,2017年5月22日新闻稿)。不良事件的总体频率与安慰剂组中观察到的相似。因此,与W02016/073846的方法不同,当用于治疗高血压相关疾病,尤其是难治性高血压时,可不需要风险评估和/或剂量减少来减轻与体液滞留相关的副作用。

发明内容

[0010] 此外,已经在高血压大鼠模型中发现,与单独的各活性成分的作用相比,aprocitentan与缬沙坦组合可具有协同药理作用,并且与氨氯地平组合具有协同药理作用。特别是,当与三种不同药理学类别的抗高血压治疗(包括缬沙坦,氨氯地平和噻嗪类利尿剂(如市售的Exforge HCT[®]))相组合时(即缬沙坦/氨氯地平/氢氯噻嗪的固定剂量组合),aprocitentan可能导致相比于安体舒通(一种标准可用的附加治疗方法)优异的效果。此外,相比于目前在难治性高血压和其他内皮素相关疾病中测试的主要是ET_A选择性拮抗剂,aprocitentan可具有不同的药理学特征。因此,aprocitentan(一种导致有效双重阻断内皮素受体的ERA),在与一种或多种不同药理学类型的抗高血压疗法组合开处方时,特别适用于治疗难治性高血压,所述一种或多种不同药理学类型的抗高血压疗法尤其包括血管紧张素受体阻滞剂(例如特别是缬沙坦),钙通道阻滞剂(例如特别是氨氯地平),和利尿剂,尤其是噻嗪类利尿剂(噻嗪类利尿剂),例如特别是氯噻嗪,氯噻酮,氢氯噻嗪,吡达帕胺或美托拉宗。这种组合治疗与单独使用这些抗高血压疗法相比,可以导致优异的血压控制,同时即使在aprocitentan的最佳有效剂量仍保持良性副作用,而不需要例如W02016/073846的风险评估方法和/或减少剂量以减轻副作用,例如,与体液滞留有关的副作用。

[0011] 进一步发现,在一些条件下可以发现适用于制备药物组合物的aprocitentan的一些晶型。所述COMPOUND晶型是新颖的,并且可具有对于COMPOUND作为活性药物成分的潜在用途有利的性质。这些优点可包括更好的流动性;较低吸湿性;良好的生产再现性(例如良

好的过滤参数,良好的形成再现性和/或良好的沉淀作用);和/或定义的形态。COMPOUND的所述晶型可特别适用于制造某些药物组合物的方法。还发现,COMPOUND或其药学上可接受的盐特别适用于治疗一些疾病,特别是在与其它活性成分或治疗剂组合使用时。

附图说明

[0012] 图1显示了从实施例1获得的COMPOUND的晶型A的X-射线粉末衍射图。该X-射线衍射图显示了在指示的 2θ 衍射角处的具有与图中最强峰相比较的以下百分比(在括号中给出的相对峰值强度)表示的相对强度的峰(报道了从 $3-33^\circ 2\theta$ 范围内选择的峰值,相对强度大于10%): 9.8° (18%), 9.9° (18%), 11.7° (14%), 14.5° (10%), 15.4° (14%), 15.6° (29%), 16.9° (19%), 17.2° (16%), 17.8° (100%), 18.6° (50%), 19.9° (54%), 20.0° (67%), 21.5° (24%), 21.9° (10%), 22.8° (18%), 23.2° (49%), 23.5° (83%), 24.9° (32%), 25.1° (20%), 25.3° (24%), 25.6° (33%), 25.9° (16%), 27.1° (23%), 27.3° (39%), 28.5° (13%), 29.0° (23%), 29.4° (15%), 30.1° (12%) 和 30.6° (10%)。

[0013] 图2显示了从实施例2获得的COMPOUND的二氯甲烷溶剂化物的晶型B的X-射线粉末衍射图。该X-射线衍射图显示了在指示的 2θ 衍射角处的具有与图中最强峰相比较的以下百分比(在括号中给出的相对峰值强度)表示的相对强度的峰(报道了从 $3-33^\circ 2\theta$ 范围内选择的峰值,相对强度大于10%): 11.2° (16%), 16.2° (57%), 18.0° (21%), 18.6° (71%), 18.8° (36%), 19.8° (19%), 20.3° (100%), 22.4° (45%), 22.9° (28%), 24.3° (44%), 24.8° (11%), 25.0° (41%), 25.7° (22%), 26.1° (31%), 27.4° (20%), 29.4° (16%), 29.8° (38%) 和 32.4° (12%)。

[0014] 图3显示了从实施例3获得的COMPOUND的晶型C的X-射线粉末衍射图。该X-射线衍射图显示了在指示的 2θ 衍射角处的具有与图中最强峰相比较的以下百分比(在括号中给出的相对峰值强度)表示的相对强度的峰(报道了从 $3-33^\circ 2\theta$ 范围内选择的峰值,相对强度大于10%): 7.8° (23%), 9.7° (42%), 15.7° (37%), 17.2° (16%), 17.8° (15%), 18.8° (26%), 19.8° (71%), 20.1° (51%), 20.6° (15%), 21.6° (15%), 22.0° (100%), 23.4° (27%), 23.6° (40%), 24.1° (23%), 24.5° (16%), 25.1° (13%), 25.3° (39%), 25.7° (28%), 26.8° (19%), 27.1° (16%), 28.5° (31%), 30.8° (13%) 和 30.8° (13%)。

[0015] 图4显示了从实施例4获得的COMPOUND的晶型D的X-射线粉末衍射图。该X-射线衍射图显示了在指示的 2θ 衍射角处的具有与图中最强峰相比较的以下百分比(在括号中给出的相对峰值强度)表示的相对强度的峰(报道了从 $3-33^\circ 2\theta$ 范围内选择的峰值,相对强度大于10%): 4.6° (27%), 8.4° (15%), 8.6° (11%), 16.4° (17%), 16.8° (26%), 17.2° (10%), 18.6° (11%), 18.9° (18%), 19.3° (40%), 19.6° (45%), 20.1° (100%), 20.6° (55%), 20.8° (26%), 22.0° (10%), 22.7° (14%), 23.0° (24%), 23.5° (32%), 23.8° (12%), 24.2° (17%), 24.7° (20%), 25.1° (55%), 25.4° (22%), 25.6° (14%), 26.2° (16%), 26.8° (17%), 27.2° (28%), 28.1° (21%) 和 28.1° (19%)。

[0016] 图5显示了从实施例5获得的COMPOUND的乙腈溶剂化物的晶型E的X-射线粉末衍射图。该X-射线衍射图显示了在指示的 2θ 衍射角处的具有与图中最强峰相比较的以下百分比(在括号中给出的相对峰值强度)表示的相对强度的峰(报道了从 $3-33^\circ 2\theta$ 范围内选择的峰值,相对强度大于10%): 9.0° (21%), 9.5° (56%), 11.3° (61%), 14.5° (41%), 14.8°

(15%), 15.6° (47%), 16.0° (26%), 16.5° (100%), 18.2° (84%), 18.7° (73%), 18.9° (56%), 20.2° (20%), 20.7° (56%), 22.8° (96%), 23.9° (22%), 24.5° (70%), 25.3° (77%), 25.6° (29%), 26.0° (14%), 26.6° (66%), 27.5° (27%), 29.6° (31%), 30.2° (66%) 和 33.0° (13%)。

[0017] 图6显示了从实施例6获得的COMPOUND的晶型J的X-射线粉末衍射图。该X-射线衍射图显示了在指示的 2θ 衍射角处的具有与图中最强峰相比较的以下百分比(在括号中给出的相对峰值强度)表示的相对强度的峰(报道了从 $3-33^\circ 2\theta$ 范围内选择的峰值,相对强度大于10%): 4.0° (44%), 4.7° (14%), 6.5° (23%), 9.0° (27%), 16.1° (40%), 17.2° (11%), 18.7° (22%), 19.0° (58%), 19.4° (28%), 19.8° (46%), 20.7° (57%), 21.2° (17%), 21.9° (100%), 22.6° (14%), 23.2° (23%), 24.1° (37%), 24.8° (40%), 25.6° (42%), 27.0° (29%), 28.2° (27%), 29.0° (20%), 30.3° 和 30.8° (10%)。

[0018] 图7显示了从实施例7获得的COMPOUND的二甲基亚砷溶剂化物的晶型K的X-射线粉末衍射图。该X-射线衍射图显示了在指示的 2θ 衍射角处的具有与图中最强峰相比较的以下百分比(在括号中给出的相对峰值强度)表示的相对强度的峰(报道了从 $3-33^\circ 2\theta$ 范围内选择的峰值,相对强度大于10%): 10.9° (16%), 16.9° (18%), 18.2° (26%), 18.4° (30%), 18.6° (29%), 18.7° (55%), 19.3° (100%), 20.8° (35%), 21.2° (47%), 21.9° (26%), 24.3° (21%), 24.8° (24%), 25.4° (29%), 25.8° (22%), 26.7° (34%), 27.7° (13%), 27.8° (14%), 28.6° (15%), 29.4° (18%), 31.5° (23%) 和 31.8° (12%)。

[0019] 图8显示了从实施例8获得的COMPOUND的乙醇溶剂化物的晶型L的X-射线粉末衍射图。该X-射线衍射图显示了在指示的 2θ 衍射角处的具有与图中最强峰相比较的以下百分比(在括号中给出的相对峰值强度)表示的相对强度的峰(报道了从 $3-33^\circ 2\theta$ 范围内选择的峰值,相对强度大于10%): 9.1° (31%), 9.3° (34%), 11.3° (49%), 12.2° (10%), 14.6° (17%), 14.8° (46%), 15.7° (16%), 16.1° (10%), 16.4° (80%), 17.9° (17%), 18.2° (19%), 18.7° (96%), 20.0° (38%), 20.3° (100%), 22.6° (11%), 22.8° (76%), 23.2° (50%), 24.1° (14%), 24.5° (56%), 24.7° (68%), 25.4° (46%), 25.9° (32%), 26.4° (14%), 26.8° (22%), 27.7° (38%), 28.2° (12%), 29.7° (11%), 29.5° (64%), 29.8° (14%), 30.3° (14%), 30.5° (13%) 和 32.4° (16%)。

[0020] 应理解,本文公开的晶型包含COMPOUND游离碱的晶型(即不是盐的形式)。此外,所述晶型可包含非配位和/或配位溶剂。本文使用配位溶剂作为结晶溶剂化物的术语。同样,非配位溶剂在本文中用作物理吸附或物理包埋溶剂的术语(根据Pharmaceutical Industry (Ed.R.Hilfiker, VCH, 2006), Chapter 8: U.J.Griesser: The Importance of Solvates中多晶性的定义)。晶型A和C是无水或非溶剂化物形式,晶型B是DCM溶剂化物,晶型E是MeCN溶剂化物,以及晶型K是DMSO溶剂化物。

[0021] 图9显示在清醒雄性高血压Dahl盐敏感大鼠中ACT-132577对平均动脉血压(“MAP”)的急性影响。

[0022] 图10显示在清醒雄性高血压醋酸去氧皮质酮盐大鼠中ACT-132577对MAP的急性影响。

[0023] 图11显示在清醒雄性自发性高血压大鼠中ACT-132577对MAP的急性影响。

[0024] 图12显示在清醒雄性自发性高血压大鼠中ACT-132577单独使用或与缬沙坦组合

对MAP的急性影响。

[0025] 图13显示在清醒雄性高血压醋酸去氧皮质酮盐大鼠中ACT-132577单独使用或与缬沙坦组合对MAP的急性影响。

[0026] 图14显示在清醒雄性自发性高血压大鼠中ACT-132577单独使用或与依那普利组合对MAP的急性影响。

[0027] 图15显示在清醒雄性高血压醋酸去氧皮质酮盐大鼠中ACT-132577单独使用或与氨氯地平组合对MAP的急性影响。

[0028] 图16显示了在清醒雄性高血压醋酸去氧皮质酮盐大鼠中长期口服ACT-132577对MAP的影响。

[0029] 图17显示了在清醒雄性高血压醋酸去氧皮质酮盐大鼠中长期口服ACT-132577对肾血管阻力的影响。

[0030] 图18显示了aprocitentan (1mg/kg, 3mg/kg, 10mg/kg, 30mg/kg) 在单次口服施用于Wistar大鼠24小时后对血细胞比容(Hct)的急性剂量-反应效应。

[0031] 图19显示了在雄性自发性高血压大鼠中EXFORGEHCT[®]单独以及EXFORGEHCT[®]与ACT-132577组合的急性影响。

[0032] 图20显示了在雄性自发性高血压大鼠中EXFORGEHCT[®]单独以及EXFORGEHCT[®]与安体舒通组合的急性影响。

[0033] 图21显示了在雄性高血压醋酸去氧皮质酮盐大鼠中EXFORGEHCT[®]单独以及EXFORGEHCT[®]与ACT-132577组合的急性影响。

[0034] 图22显示了在雄性高血压醋酸去氧皮质酮盐大鼠中EXFORGEHCT[®]单独以及EXFORGEHCT[®]与安体舒通组合的急性影响。

发明详述

[0035] 1) 第一实施方案涉及一种药物组合物,其含有作为活性成分的aprocitentan或其药学上可接受的盐与血管紧张素受体阻滞剂(尤其是缬沙坦或其药学上可接受的盐)的组合,以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0036] 2) 本发明的第二方面涉及一种药物组合物,其含有作为活性成分的aprocitentan或其药学上可接受的盐与以下的组合:

血管紧张素受体阻滞剂,尤其是缬沙坦或其药学上可接受的盐,和/或钙通道阻滞剂,尤其是氨氯地平或其药学上可接受的盐;

以及含有至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0037] 3) 本发明的第三方面涉及一种药物组合物,其含有作为活性成分的aprocitentan或其药学上可接受的盐与以下的组合:

血管紧张素受体阻滞剂,尤其是缬沙坦或其药学上可接受的盐;钙通道阻滞剂,尤其是氨氯地平或其药学上可接受的盐;和利尿剂,其是噻嗪类利尿剂(特别是氢氯噻嗪或氯噻嗪,尤其是氢氯噻嗪)或其药学上可接受的盐;

以及含有至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0038] 4) 进一步的实施方案涉及根据实施方案3)的药物组合物,其中血管紧张素受体阻滞剂是缬沙坦或其药学上可接受的盐;钙通道阻滞剂是氨氯地平或其药学上可接受的盐;

以及利尿剂是氢氯噻嗪或其药学上可接受的盐,或氯噻酮或其药学上可接受的盐。

[0039] 5) 进一步的实施方案涉及根据实施方案3) 的药物组合物,其中所述药物组合物包含aprocitentan或其药学上可接受的盐与缬沙坦或其药学上可接受的盐、和氨氯地平或其药学上可接受的盐的组合;以及与氢氯噻嗪或其药学上可接受的盐,或氯噻酮或其药学上可接受的盐的组合;其中,

aprocitentan或其药学上可接受的盐被包含在适于每天口服2.5至100mg (特别是5或10至50mg,特别是12.5mg,25mg或50mg,特别是12.5mg或25mg) aprocitentan的药物单位剂型中;

缬沙坦或其药学上可接受的盐被包含在适于每天口服100至320mg (特别是160或320mg,特别是160mg) 缬沙坦的药物单位剂型中;

氨氯地平或其药学上可接受的盐被包含在适于每天口服2至10mg (特别是5或10mg,特别是5mg) 氨氯地平的药物单位剂型中;以及

氢氯噻嗪或其药学上可接受的盐,如果存在的话,被包含在适于每天口服5至25mg (特别是12.5或25mg) 氢氯噻嗪的药物单位剂型中;以及氯噻酮或其药学上可接受的盐,如果存在的话,被包含在适于每天口服10至150mg (特别是15mg或30mg) 氯噻酮的药物单位剂型中。

[0040] 6) 另一实施方案涉及根据实施方案4) 的药物组合物,其中利尿剂是氢氯噻嗪。

[0041] 7) 进一步的实施方案涉及根据实施方案6) 的药物组合物,其中

aprocitentan或其药学上可接受的盐被包含在适于每天口服2.5至100mg (特别是5或10至50mg,特别是12.5mg,25mg或50mg,特别是12.5mg或25mg) aprocitentan的药物单位剂型中;

缬沙坦或其药学上可接受的盐被包含在适于每天口服100至320mg (特别是160或320mg,特别是160mg) 缬沙坦的药物单位剂型中;

氨氯地平或其药学上可接受的盐被包含在适于每天口服2至10mg (特别是5或10mg,特别是5mg) 氨氯地平的药物单位剂型中;以及

氢氯噻嗪或其药学上可接受的盐被包含在适于每天口服5至25mg (特别是12.5mg或25mg) 氢氯噻嗪的药物单位剂型中。

[0042] 在一子实施方案中,aprocitentan被包含在适于每天口服12.5mg或25mg aprocitentan的药物单位剂型中;缬沙坦或其药学上可接受的盐被包含在适于每天口服160mg缬沙坦的药物单位剂型中;氨氯地平或其药学上可接受的盐被包含在适于每天口服5mg或10mg氨氯地平的药物单位剂型中;以及氢氯噻嗪或其药学上可接受的盐被包含在适于每天口服12.5mg或25mg氢氯噻嗪的药物单位剂型中;其中明确公开了每种剂量组合,即12.5mg/160mg/5mg/12.5mg;12.5mg/160mg/10mg/12.5mg;12.5mg/160mg/5mg/25mg;12.5mg/160mg/10mg/25mg;25mg/160mg/5mg/12.5mg;25mg/160mg/10mg/12.5mg;25mg/160mg/5mg/25mg;和25mg/160mg/10mg/25mg。

[0043] “血管紧张素受体阻滞剂”或“ARB”在本申请中特别是指缬沙坦,氯沙坦,替米沙坦,厄贝沙坦,坎地沙坦,奥美沙坦,阿齐沙坦,或其中一种的药学上可接受的盐。优选的ARB是缬沙坦或其药学上可接受的盐。

[0044] “钙通道阻滞剂”或“CCB”在本申请中特别是指氨氯地平,阿雷地平,阿折地平,巴尼地平,贝尼地平,西尼地平,氯维地平,伊拉地平(isradipine),依福地平,非洛地平,拉西

地平,乐卡地平,马尼地平,尼卡地平,硝苯地平,尼伐地平,尼莫地平,尼索地平,尼群地平,普拉地平,维拉帕米或地尔硫草,或其中之一的药学上可接受的盐。优选的CCB是氨氯地平或其药学上可接受的盐。

[0045] “利尿剂”在本申请中特别是指噻嗪类的利尿剂(噻嗪类利尿剂),例如特别是氯噻酮,氢氯噻嗪,氯噻嗪,吲达帕胺或美托拉宗。优选的利尿剂是氯噻酮或氢氯噻嗪;因此,本发明的一个方面涉及aprocitentan、ARB缬沙坦和CCB氨氯地平与氯噻酮的组合;本发明的另一方面涉及aprocitentan、ARB缬沙坦和CCB氨氯地平与氢氯噻嗪的组合。

[0046] 此外,还公开了药物组合物,其含有作为活性成分的aprocitentan或其药学上可接受的盐与血管紧张素转化酶抑制剂(尤其是依那普利)或其药学上可接受的盐的组合,以及含有至少一种药学上可接受的赋形剂。“血管紧张素转化酶抑制剂”或“ACE抑制剂”在本申请中特别是指卡托普利,依那普利,雷米普利,喹那普利,培哌普利,赖诺普利,咪达普利或西拉普利,或其中之一的药学上可接受的盐。优选的ACE抑制剂是依那普利或其药学上可接受的盐。

[0047] 8) 另一实施方案涉及根据实施方案1)至7)中任一项的药物组合物,所述组合物包含晶型A的aprocitentan,该晶型A由在X射线粉末衍射图中在以下 2θ 衍射角处显示峰来表征: 17.8° , 20.0° 和 23.5° ;其中所述X射线粉末衍射图是通过使用Cu K α 1和K α 2辐射组合获得的,无K α 2扣除;且 2θ 值的精确度在 $2\theta\pm 0.2^\circ$ 范围内。

[0048] 9) 另一实施方案涉及根据实施方案1)至7)中任一项的药物组合物,所述组合物包含晶型A的aprocitentan,该晶型A由在X射线粉末衍射图中在以下 2θ 衍射角处显示峰来表征: 17.8° , 18.6° , 20.0° , 23.2° 和 23.5° ;其中所述X射线粉末衍射图是通过使用Cu K α 1和K α 2辐射组合获得的,无K α 2扣除;且 2θ 值的精确度在 $2\theta\pm 0.2^\circ$ 范围内。

[0049] 10) 另一实施方案涉及根据实施方案1)至7)中任一项的药物组合物,所述组合物包含晶型A的aprocitentan,该晶型A由在X射线粉末衍射图中在以下 2θ 衍射角处显示峰来表征: 9.8° , 9.9° , 11.7° , 17.8° , 18.6° , 20.0° , 21.5° , 22.8° , 23.2° 和 23.5° ;其中所述X射线粉末衍射图是通过使用Cu K α 1和K α 2辐射组合获得的,无K α 2扣除;且 2θ 值的精确度在 $2\theta\pm 0.2^\circ$ 范围内。

[0050] 11) 另一实施方案涉及根据实施方案1)至7)中任一项的药物组合物,所述组合物包含晶型A的aprocitentan,该晶型A由在X射线粉末衍射图中在以下 2θ 衍射角处显示峰来表征: 9.8° , 9.9° , 11.7° , 14.5° , 15.4° , 15.6° , 16.9° , 17.2° , 17.8° , 18.6° , 19.9° , 20.0° , 21.5° , 21.9° , 22.8° , 23.2° , 23.5° , 24.9° , 25.1° , 25.3° , 25.6° , 25.9° , 27.1° , 27.3° , 28.5° , 29.0° , 29.4° , 30.1° 和 30.6° ;其中所述X射线粉末衍射图是通过使用Cu K α 1和K α 2辐射组合获得的,无K α 2扣除;且 2θ 值的精确度在 $2\theta\pm 0.2^\circ$ 范围内。

[0051] 12) 另一实施方案涉及根据实施方案1)至7)中任一项的药物组合物,所述组合物包含晶型A的aprocitentan,该晶型A由在X射线粉末衍射图中在以下 2θ 衍射角处显示峰来表征: 9.8° (18%), 9.9° (18%), 11.7° (14%), 14.5° (10%), 15.4° (14%), 15.6° (29%), 16.9° (19%), 17.2° (16%), 17.8° (100%), 18.6° (50%), 19.9° (54%), 20.0° (67%), 21.5° (24%), 21.9° (10%), 22.8° (18%), 23.2° (49%), 23.5° (83%), 24.9° (32%), 25.1° (20%), 25.3° (24%), 25.6° (33%), 25.9° (16%), 27.1° (23%), 27.3° (39%), 28.5° (13%), 29.0° (23%), 29.4° (15%), 30.1° (12%) 和 30.6° (10%);其中所述X射线粉末衍射

图是通过使用Cu K α 1和K α 2辐射组合获得的,无K α 2扣除;且2 θ 值的精确度在2 θ +/-0.2°范围内。

[0052] 目前的数据显示,与图中最强峰相比,在指示的2 θ 衍射角处具有以下百分比(在括号中给出的相对峰值强度)的相对强度的峰(报道了从3-33°2 θ 范围内选择的峰值,相对强度大于10%)。

[0053] 13) 另一实施方案涉及根据实施方案1)至7)中任一项的药物组合物,所述组合物包含晶型A的aprocitentan,该晶型A基本上显示如图1中所示的X射线粉末衍射图,其中所述X-射线粉末衍射图是通过使用Cu K α 1和K α 2辐射组合获得的,无K α 2扣除;且2 θ 值的精确度在2 θ +/-0.2°范围内。

[0054] 在本文中,术语“基本上”意指必须存在至少在所述附图中描绘的所述衍射图的主峰,即与最强峰相比,相对强度大于10%,特别是大于20%的那些峰。然而,X射线粉末衍射领域的技术人员将认识到,由于择优取向效应,X射线粉末衍射图中的相对强度可能发生强烈的强度变化。

[0055] 14) 另一实施方案涉及根据实施方案1)至7)中任一项的药物组合物,所述组合物包含晶型A的aprocitentan,其可通过在pH 6.2至6.8的水溶液中结晶所述COMPOUND而获得。

[0056] 为避免任何疑问,每当上述实施方案之一涉及“在以下2 θ 衍射角处的X射线粉末衍射图中的峰”时,通过使用Cu K α 1和K α 2辐射组合获得所述X射线粉末衍射图,无K α 2扣除;应当理解,本文提供的2 θ 值的精确度在+/-0.1-0.2°的范围内。值得注意的是,当在本发明实施例和权利要求中为峰值指定衍射角2 θ 时,给出的2 θ 值应理解为是从所述值减去0.2°至所述值加上0.2°的区间(2 θ +/-0.2°);优选是,从所述值减去0.1°至所述值加上0.1°的区间(2 θ +/-0.1°)。

[0057] 在定义在例如X射线粉末衍射图中峰的存在时,常见的方法是依据S/N比(S=信号,N=噪声)进行定义。根据该定义,当说明在X射线粉末衍射图中必须存在峰时,可以理解,X射线粉末衍射图中的峰通过具有的S/N比(S=信号,N=噪声)大于x(x是大于1的数值),通常大于2,特别是大于3来定义。

[0058] 除非在温度上使用,否则在数值“X”之前放置的术语“约”在当前应用中指的是从X减去X的10%至X加X的10%的区间,并且优选地从X减去X的5%至X加X的5%的区间。在温度的特定情况下,在温度“Y”之前放置的术语“约”在当前应用中指的是从温度Y减去10°C至Y加上10°C的区间,优选是从Y减去5°C至Y加5°C的区间,特别是从Y减去3°C至Y加3°C的区间。室温意味着温度为约25°C。当在当前应用中使用术语n当量(其中n是数字)时,意味着在本申请的范围内,n指的是关于数字n,优选地n指的是确切的数字n。

[0059] 每当使用“在.....之间”或“至”来描述数值范围时,应理解所指示范围的端点明确地包括在该范围内。例如:如果温度范围描述在40°C至80°C(或40°C至80°C)之间,这意味着端点40°C和80°C都包含在范围内;或者如果变量定义为1至4(或1至4)之间的整数,则表示变量是整数1、2、3或4。

[0060] 15) 另一实施方案涉及根据实施方案1)至7)中任一项的药物组合物,所述组合物包含晶型C的aprocitentan,该晶型C由在X射线粉末衍射图中在以下2 θ 衍射角处显示峰来表征:9.7°,15.7°,和22.0°;其中所述X射线粉末衍射图是通过使用Cu K α 1和K α 2辐射组合

获得的,无K α 2扣除;且2 θ 值的精确度在2 θ +/-0.2°范围内。

[0061] 16) 另一实施方案涉及根据实施方案1)至7)中任一项的药物组合物,所述组合物包含晶型C的aprocitantan,该晶型C由在X射线粉末衍射图中在以下2 θ 衍射角处显示峰来表征:7.8°,9.7°,15.7°,19.8°和22.0°;其中所述X射线粉末衍射图是通过使用Cu K α 1和K α 2辐射组合获得的,无K α 2扣除;且2 θ 值的精确度在2 θ +/-0.2°范围内。

[0062] 17) 进一步的实施方案涉及根据实施方案1)至7)中任一项的药物组合物,所述组合物包含晶型C的aprocitantan,该晶型C由在X射线粉末衍射图中在以下2 θ 衍射角处显示峰来表征:7.8°,9.7°,15.7°,17.2°,17.8°,18.8°,19.8°,22.0°,23.6°,和25.3°;其中所述X射线粉末衍射图是通过使用Cu K α 1和K α 2辐射组合获得的,无K α 2扣除;且2 θ 值的精确度在2 θ +/-0.2°范围内。

[0063] 18) 另一实施方案涉及根据实施方案1)至7)中任一项的药物组合物,所述组合物包含晶型C的aprocitantan,该晶型C由在X射线粉末衍射图中在以下2 θ 衍射角处显示峰来表征:7.8°,9.7°,15.7°,17.2°,17.8°,18.8°,19.8°,20.1°,20.6°,21.6°,22.0°,23.4°,23.6°,24.1°,24.5°,25.1°,25.3°,25.7°,26.8°,27.1°,28.5°,30.8°和30.8°;其中所述X射线粉末衍射图是通过使用Cu K α 1和K α 2辐射组合获得的,无K α 2扣除;且2 θ 值的精确度在2 θ +/-0.2°范围内。

[0064] 19) 另一实施方案涉及根据实施方案1)至7)中任一项的药物组合物,所述组合物包含晶型C的aprocitantan,该晶型C由在X射线粉末衍射图中在以下2 θ 衍射角处显示峰来表征:7.8°(23%),9.7°(42%),15.7°(37%),17.2°(16%),17.8°(15%),18.8°(26%),19.8°(71%),20.1°(51%),20.6°(15%),21.6°(15%),22.0°(100%),23.4°(27%),23.6°(40%),24.1°(23%),24.5°(16%),25.1°(13%),25.3°(39%),25.7°(28%),26.8°(19%),27.1°(16%),28.5°(31%),30.8°(13%) 和30.8°(13%);其中所述X射线粉末衍射图是通过使用Cu K α 1和K α 2辐射组合获得的,无K α 2扣除;且2 θ 值的精确度在2 θ +/-0.2°范围内。

[0065] 目前的数据显示,与图中最强峰相比,在指示的2 θ 衍射角处具有以下百分比(在括号中给出的相对峰值强度)的相对强度的峰(报道了从3-33°2 θ 范围内选择的峰值,相对强度大于10%)。

[0066] 20) 另一实施方案涉及根据实施方案1)至7)中任一项的药物组合物,所述组合物包含晶型C的aprocitantan,该晶型C基本上显示如图3中所示的X射线粉末衍射图,其中所述X-射线粉末衍射图是通过使用Cu K α 1和K α 2辐射组合获得的,无K α 2扣除;且2 θ 值的精确度在2 θ +/-0.2°范围内。

[0067] 在本文中,术语“基本上”意指必须存在至少在所述附图中描绘的所述衍射图的主峰,即与最强峰相比,相对强度大于10%,特别是大于20%的那些峰。然而,X射线粉末衍射领域的技术人员将认识到,由于择优取向效应,X射线粉末衍射图中的相对强度可能发生强烈的强度变化。

[0068] 21) 另一实施方案涉及根据实施方案1)至7)中任一项的药物组合物,所述组合物包含晶型C的aprocitantan,其可通过从MeOH、EtOH或丙-2-醇中结晶所述COMPOUND而获得。

[0069] 22) 进一步的实施方案涉及根据实施方案1)至7)中任一项的药物组合物,所述组合物包含无定形形式的aprocitantan。这种无定形形式可通过研磨晶型A获得。例如,无定

形形式可通过在球磨机 (MM200 Retsch Ball Mill, 2 玛瑙珠) 中在环境温度下以 30Hz 在 30 分钟下研磨而获得。

[0070] 药物组合物的制备可以以本领域技术人员熟悉的方式进行 (参见例如 Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (2005), Part 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [由 Lippincott Williams & Wilkins 出版]): 通过将本发明晶型, 任选地与其它治疗有用的物质的组合, 与合适的、无毒的、惰性的、药学上可接受的固体或液体载体材料和 (如果需要) 常用的药物佐剂一起制成盖仑制剂形式。

[0071] 23) 另一实施方案涉及实施方案 1) 至 22) 中任一项, 特别是根据实施方案 8) 至 14) 中任一项, 或根据实施方案 15) 至 21) 中任一项的固体药物组合物 (特别是以片剂的形式), 其包含作为药学上可接受的赋形剂的惰性微晶纤维素, 乳糖, 羟丙基纤维素, 交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁。

[0072] 24) 特别地, 实施方案 23) 的固体药物组合物包含: 总量为基于药物组合物总重量的 5-25% 重量的 aprocitentan, 总量为基于药物组合物的总重量的 20-30% 重量的微晶纤维素, 总量为基于药物组合物的总重量的 40-65% 重量的乳糖, 总量为基于药物组合物的总重量的 1 至 3% 重量的羟丙基纤维素, 总量为基于药物组合物的总重量的 2-8% 重量的交联羧甲基纤维素钠, 和总量为基于药物组合物的总重量的 0.2-2% 重量的硬脂酸镁, 由此固体药物组合物的总重量百分比总是 100; 上述固体药物组合物特别是片剂形式。

[0073] 25) 本发明的另一实施方案涉及根据实施方案 23) 至 24) 的药物组合物, 其中所述药物组合物是片剂的形式。在一子实施方案中, 药物活性成分在压制到所述片剂之前被包含在颗粒中。

[0074] 根据实施方案 25) 的片剂可任选地用合适的保护性薄膜包衣。所述保护性薄膜将显著地防止药物组合物与水分直接接触; 它还可以减轻可能希望用于区分药物组合物与其它成分的印记。

[0075] 用于制造这种保护性薄膜的包衣材料可包括低水蒸汽渗透性聚合物 (例如聚乙烯醇 (例如来自制造商 Biogrud 的 Aquapolish 白色 PVA) 或甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯 (例如 EUDRAGIT[®]E PO))。包衣材料可进一步包括增塑剂 (例如丙二醇, triacetyne, 邻苯二甲酸二丁酯或癸二酸二丁酯), 表面活性剂 (例如十二烷基硫酸钠或聚山梨醇酯, 例如 Tween[®]) 和/或润滑剂/助流剂 (例如硬脂酸, 硬脂酸镁或硬脂酸钙或滑石粉)。此外, 包衣材料还可包括色素 (例如氧化铁 (II), 氧化铁 (III) 或氧化钛), 以使片剂具有着色的外观。

[0076] 26) 本发明的另一实施方案涉及根据实施方案 23) 至 24) 中任一项的药物组合物, 其中所述药物组合物是胶囊形式。在一子实施方案中, 药物活性成分在填充到所述胶囊之前被包含在颗粒中。

[0077] 为避免任何疑问, 本发明进一步涉及本文公开的 aprocitentan 的晶型, 特别是晶型 A, 其中这种晶型适合/用作 aprocitentan 的最终分离步骤 (例如, 为了满足药物生产的纯度要求), 而根据实施方案 1 至 26) 的最终药物组合物可以含有或不含有所述晶型 (例如, 因为在制造过程中 aprocitentan 的原始晶型进一步转化了和/或 aprocitentan 的原始晶型溶解在药学上可接受的载体材料中; 因此, 在最终的药物组合物中, aprocitentan 可以以非晶型, 以另一种晶型或以溶解形式等存在)。

[0078] 根据实施方案 1) 至 26) 的这种组合药物组合物尤其可用于治疗内皮素相关疾病,

包括高血压,肺高血压,冠状动脉疾病,心功能不全,肾和心肌缺血,肾衰竭,脑缺血,痴呆,偏头痛,蛛网膜下腔出血,雷诺氏综合征,指(趾)端溃疡(digital ulcers)或门静脉高压症,以及用于治疗或预防动脉粥样硬化,血管成形术后再狭窄或支架成形术后再狭窄,炎症,胃和十二指肠溃疡,癌症,黑色素瘤,前列腺癌,前列腺肥大,勃起功能障碍,听力丧失,黑朦,慢性支气管炎,哮喘,肺纤维化,革兰氏阴性败血症,休克,镰状细胞贫血,肾小球肾炎,肾绞痛,青光眼,结缔组织病,糖尿病并发症,血管或心脏手术或器官移植术后并发症,环孢菌素治疗并发症,疼痛或高脂血症。

[0079] 根据实施方案1)至26)的组合药物组合物还可用于治疗慢性肾病(CKD),尤其是由Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)指南定义的1至4期CKD(特别是3期的CKD),特别是由原发性高血压引起的这些阶段的CKD。

[0080] 根据实施方案1)至26)的药物组合物尤其可用于治疗高血压相关疾病,包括高血压,包括特别难以治疗的/难治性高血压;肺高血压;心力衰竭,尤其包括慢性心力衰竭;降低患心血管疾病风险的患者(如患有冠心病的患者和/或已证实充血性心力衰竭的临床症状的患者)发生重大心血管事件(如心力衰竭,心肌梗塞,中风或心血管病因死亡)的风险;心绞痛;和舒张功能障碍;勃起功能障碍;CKD(特别是由Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)指南定义的1至4期CKD(特别是3期的CKD),特别是由原发性高血压(尤其是难治性高血压)引起的/与之相关的这些阶段的CKD);和糖尿病和糖尿病相关疾病,如糖尿病性动脉病,糖尿病肾病,糖尿病性视网膜病,糖尿病性血管病变;以及降低患有糖尿病并伴有至少一种其他心血管风险因子(如高血压,尤其是难治性高血压)的患者发生重大心血管事件(如心力衰竭,心肌梗塞,中风或心血管病因死亡)的风险。

[0081] 优选地,根据实施方案1)至26)的药物组合物可用于治疗一些内皮素相关疾病,其可定义为选自以下的疾病:高血压,肺动脉高血压,糖尿病性动脉病,心力衰竭,勃起功能障碍,心绞痛和CKD(尤其是由Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)指南定义的1至4期的CKD(特别是3期的CKD),特别是由原发性高血压引起的这些阶段的CKD)。

[0082] 此外,根据实施方案1)至19)的药物组合物可用于治疗选自以下的疾病:原发性高血压,难治性高血压,肺高血压和肺动脉高血压(pulmonary arterial hypertension)(尤其是治疗难治性高血压)。

[0083] 原发性高血压(也称本态性高血压或特发性高血压)是高血压的形式,根据定义,没有明确的原因。它代表了一个重大的全球公共卫生问题,导致血管和肾脏发病率和心血管死亡率。当2次或更多次随访时的多次收缩压测量值的平均值始终等于或高于特定阈值 T_{SBP} 时,进行原发性高血压的诊断。具有高的正常血压的个体倾向于维持比一般人群平均水平高的血压,并且与一般人群相比,发生明确的高血压和心血管事件的风险更大。临床医生定期讨论高于其推荐治疗的阈值 T_{SBP} (参见例如Mancia等人,J.Hypertens.(2013),31,1281-1357);因此,根据患者的一般状况和年龄, T_{SBP} 可以是140或130mm Hg,或其他合适的值。

[0084] 本发明中的术语“难治性高血压”[相当于术语“难以治疗的高血压”]被定义为尽管同时使用不同类别的3种抗高血压剂但仍高于目标的血压。3种药剂中的一种应该是利尿剂,并且所有药剂应以最佳/最大剂量开处方。根据定义,难治性高血压患者包括使用超过3种药物控制血压的患者。也就是说,血压受控但需要4种或更多种药物的患者应该被认为对

治疗有抗性(参见例如Mancia等人, J.Hypertens. (2013), 31, 1281-1357)。

[0085] 27) 因此, 本发明的第四方面涉及aprocitentan或其药学上可接受的盐用于治疗高血压, 肺高血压, 糖尿病性动脉病, 心力衰竭, 勃起功能障碍, 心绞痛和慢性肾病(特别是用于治疗难治性高血压), 其中aprocitentan与血管紧张素受体阻滞剂(特别是缬沙坦)或其药学上可接受的盐联合给药。

[0086] 28) 另一实施方案涉及aprocitentan或其药学上可接受的盐用于治疗高血压, 肺高血压, 糖尿病性动脉病, 心力衰竭, 勃起功能障碍, 心绞痛和慢性肾病(特别是用于治疗难治性高血压), 其中aprocitentan与以下物质组合给药:

血管紧张素受体阻滞剂, 尤其是缬沙坦, 或其药学上可接受的盐, 和
钙通道阻滞剂, 尤其是氨氯地平, 或其药学上可接受的盐。

[0087] 29) 另一实施方案涉及aprocitentan或其药学上可接受的盐用于治疗高血压, 肺高血压, 糖尿病性动脉病, 心力衰竭, 勃起功能障碍, 心绞痛和慢性肾病(特别是用于治疗难治性高血压), 其中aprocitentan与以下物质组合给药:

血管紧张素受体阻滞剂, 尤其是缬沙坦或其药学上可接受的盐, 钙通道阻滞剂, 尤其是氨氯地平, 或其药学上可接受的盐; 和利尿剂, 其是噻嗪类利尿剂(特别是氢氯噻嗪或氯噻酮, 尤其是氢氯噻嗪), 或其药学上可接受的盐。

[0088] 30) 另一实施方案涉及根据实施方案1) 至26) 中任一项的药物组合物, 其用于治疗高血压, 肺高血压, 糖尿病性动脉病, 心力衰竭, 勃起功能障碍, 心绞痛和慢性肾病(特别是用于治疗难治性高血压)。

[0089] 31) 进一步的实施方案涉及aprocitentan或其药学上可接受的盐用于治疗高血压(包括难治性高血压), 心力衰竭(包括慢性心力衰竭), 舒张功能障碍; CKD(包括由原发性高血压引起或与原发性高血压相关的3期CKD); 或者用于降低患有糖尿病且伴有至少一种包括高血压的其他心血管风险因子的患者发生重大心血管事件的风险, 其中aprocitentan与以下物质组合给药:

血管紧张素受体阻滞剂, 尤其是缬沙坦或其药学上可接受的盐, 钙通道阻滞剂, 尤其是氨氯地平, 或其药学上可接受的盐; 和利尿剂, 其是噻嗪类利尿剂(特别是氢氯噻嗪或氯噻酮, 尤其是氢氯噻嗪), 或其药学上可接受的盐。

[0090] 32) 进一步的实施方案涉及根据实施方案29) 或31) 供使用的aprocitentan或其药学上可接受的盐, 其中血管紧张素受体阻滞剂是缬沙坦或其药学上可接受的盐; 钙通道阻滞剂是氨氯地平或其药学上可接受的盐; 以及利尿剂是氢氯噻嗪或其药学上可接受的盐, 或氯噻酮或其药学上可接受的盐。

[0091] 33) 进一步的实施方案涉及根据实施方案32) 供使用的aprocitentan或其药学上可接受的盐, 其中利尿剂是氢氯噻嗪。

[0092] 34) 进一步的实施方案涉及根据实施方案32) 或33) 供使用的aprocitentan或其药学上可接受的盐, 其中, 经必要的变更, 药学活性成分以实施方案5) 或7) 中公开的剂量给药。

[0093] 35) 另一实施方案涉及如实施方案27) 至29)、或31) 至34) 中任一项所定义的组合施用aprocitentan或其药学上可接受的盐; 或涉及如实施方案1) 至26) 中任一项所定义的包含aprocitentan或其药学上可接受的盐的药物组合物; 涉及aprocitentan或其药学上可接受的盐用于治疗选自慢性肾病(CKD), 糖尿病, 糖尿病肾病, 糖尿病性视网膜病, 糖尿病性

血管病,慢性心力衰竭和舒张功能障碍的病症。

[0094] 36) 实施方案35) 的一子实施方案涉及aprocitentan或其药学上可接受的盐用于治疗CKD,特别是由Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 指南所定义的1至4期CKD(和特别是3期的CKD),特别是由原发性高血压引起的这些阶段的CKD。

[0095] 37) 实施方案35) 的另一子实施方案涉及aprocitentan或其药学上可接受的盐用于治疗糖尿病(即1型或2型糖尿病)。

[0096] 38) 实施方案35) 的另一子实施方案涉及aprocitentan或其药学上可接受的盐用于治疗糖尿病肾病。

[0097] 39) 实施方案35) 的另一子实施方案涉及aprocitentan或其药学上可接受的盐用于治疗糖尿病性视网膜病。

[0098] 40) 实施方案35) 的另一子实施方案涉及aprocitentan或其药学上可接受的盐用于治疗糖尿病性血管病变。

[0099] 41) 实施方案35) 的另一子实施方案涉及aprocitentan或其药学上可接受的盐用于治疗慢性心力衰竭。

[0100] 42) 根据子实施方案41) 的一个变体,子实施方案47) 的慢性心力衰竭将是具有保留的射血分数的心力衰竭。

[0101] 43) 根据子实施方案41) 的另一个变体,子实施方案47) 的慢性心力衰竭将是舒张性心力衰竭。

[0102] 44) 实施方案35) 的另一子实施方案涉及aprocitentan或其药学上可接受的盐用于治疗舒张功能障碍。

[0103] 因此,aprocitentan或其药学上可接受的盐与所述其他药物活性成分组合使用。相应的组合治疗可以同时地,分开地或在一段时间内(特别是同时)进行。

[0104] 当涉及给药类型时,“同时”在本申请中是指,所涉及的给药类型包括在大约相同的时间施用两种或更多种活性成分和/或治疗;其中应理解,同时施用将导致受试者同时暴露于两种或多种活性成分和/或治疗。当同时施用时,所述两种或更多种活性成分可以以固定剂量组合或以等同的非固定剂量组合施用(例如通过使用两种或更多种不同的药物组合物,通过相同的给药途径大约在同一时间施用),或通过使用两种或多种不同给药途径的非固定剂量组合施用;其中所述施用导致受试者基本上同时暴露于两种或多种活性成分和/或治疗。例如,当与ARB和/或CCB以及(如果存在)利尿剂组合使用时,则可以“同时”使用所述COMPOUND。

[0105] 当涉及给药类型时,“固定剂量组合”在本申请中是指所涉及的给药类型包括施用包含两种或更多种活性成分的单一药物组合物,例如特别是实施方案1)至26)的药物组合物。

[0106] 当提及给药类型时,“分开地”在本申请中是指,所涉及的给药类型包括在不同时间点施用两种或更多种活性成分和/或治疗;其中应理解,分开给药将导致治疗阶段(例如,至少1小时,特别是至少6小时,尤其是至少12小时),其中受试者同一时间暴露于两种或更多种活性成分和/或处理;但是,分开给药也可以导致治疗阶段,其中受试者仅暴露于两种或更多种活性成分和/或治疗中的一种,持续一段时间(例如至少12小时,尤其是至少一天)。分开给药尤其是指其中至少一种活性成分和/或治疗以与每日(例如每日一次或两次)给药实质上不同的频率给药的情况(例如,其中一种活性成分和/或治疗,例如每天施用一

次或者两次,而另一种例如每隔一天给药,或者每周一次或甚至更长的间隔给药)。

[0107] “在一段时间内”施用在本申请中是指随后在不同时间施用两种或更多种活性成分和/或治疗。该术语特别是指一种给药方法,根据该给药方法,所述活性成分和/或治疗之一的整个给药在另一种/其他给药开始之前完成。以这种方式,可以在施用其他活性成分和/或治疗之前施用所述活性成分和/或治疗之一种数月。

[0108] 45) 进一步的实施方案涉及根据实施方案1)至26)中任一项的药物组合物用于治疗高血压(包括难治性高血压);心力衰竭(包括慢性心力衰竭);舒张功能障碍;CKD(包括由原发性高血压引起或与原发性高血压相关的3期CKD);或者用于降低患有糖尿病并伴有至少一种其他心血管风险因子(包括高血压)的患者发生重大心血管事件的风险。

[0109] 应理解,涉及aprocitentan或其药学上可接受的盐用于治疗一些内皮素相关疾病的任何实施方案,其中aprocitentan与其他活性成分组合给药,例如:

血管紧张素受体阻滞剂,尤其是缬沙坦或其药学上可接受的盐;或血管紧张素受体阻滞剂,尤其是缬沙坦或其药学上可接受的盐;和钙通道阻滞剂,特别是氨氯地平,或其药学上可接受的盐;或血管紧张素受体阻滞剂,尤其是缬沙坦或其药学上可接受的盐;钙通道阻滞剂,特别是氨氯地平,或其药学上可接受的盐;和利尿剂,其是噻嗪类利尿剂(特别是氢氯噻嗪或氯噻酮,尤其是氢氯噻嗪),或其药学上可接受的盐;

这样的实施方案还涉及与aprocitentan或其药学上可接受的盐组合施用的其它活性成分;涉及aprocitentan用于制备包含aprocitentan和所述其他活性成分的药物组合物的用途;涉及包含aprocitentan和这些其他活性成分的药物组合物用于治疗这些疾病的用途;以及涉及治疗所述疾病的方法,包括向有需要的受试者(优选人)施用有效量的与所述其它活性成分组合施用的aprocitentan,或者包括向有需要的受试者施用有效量的包含如本文公开的aprocitentan和所述其他活性成分的药物组合物。

[0110] 46) 进一步的实施方案涉及治疗高血压,肺高血压,糖尿病性动脉病,心力衰竭,勃起功能障碍,心绞痛和慢性肾病(特别是治疗难治性高血压)的方法;

包括向有此需要的受试者施用药学有效量的aprocitentan或其药学上可接受的盐,其中aprocitentan与以下物质组合施用:

药理学有效量的血管紧张素受体阻滞剂,尤其是缬沙坦或其药学上可接受的盐,
药理学有效量的钙通道阻滞剂,尤其是氨氯地平,或其药学上可接受的盐;和
药理学有效量的利尿剂,其是噻嗪类利尿剂(特别是氢氯噻嗪或氯噻酮,尤其是氢氯噻嗪),或其药学上可接受的盐。

[0111] 47) 另一实施方案涉及治疗高血压,肺高血压,糖尿病性动脉病,心力衰竭,勃起功能障碍,心绞痛和慢性肾病(特别是治疗难治性高血压)的方法;包括施用根据实施方案1)至26)中任一项的药物组合物。

[0112] 48) 进一步的实施方案涉及一种方法,其用于治疗高血压(包括难治性高血压);心力衰竭(包括慢性心力衰竭);舒张功能障碍;CKD(包括由原发性高血压引起或与原发性高血压相关的3期CKD);或者用于降低患有糖尿病并伴有至少一种其他心血管风险因子(包括高血压)的患者发生重大心血管事件的风险;

其包括向有此需要的受试者施用药学有效量的aprocitentan或其药学上可接受的盐,其中aprocitentan与以下物质组合施用:

药学有效量的血管紧张素受体阻滞剂,尤其是缬沙坦或其药学上可接受的盐,
药学有效量的钙通道阻滞剂,尤其是氨氯地平,或其药学上可接受的盐;和
药学有效量的利尿剂,其是噻嗪类利尿剂(特别是氢氯噻嗪或氯噻酮,尤其是氢氯噻嗪),或其药学上可接受的盐;

[0113] 49) 进一步的实施方案涉及一种方法,其用于治疗高血压(包括难治性高血压);心力衰竭(包括慢性心力衰竭);舒张功能障碍;CKD(包括由原发性高血压引起或与原发性高血压相关的3期CKD);或者用于降低患有糖尿病并伴有至少一种其他心血管风险因子(包括高血压)的患者发生重大心血管事件的风险;其包括施用根据实施方案1)至26)中任一项的药物组合物。

[0114] 50) 进一步的实施方案涉及根据实施方案46)或48)的方法,其中血管紧张素受体阻滞剂是缬沙坦或其药学上可接受的盐;钙通道阻滞剂是氨氯地平或其药学上可接受的盐;利尿剂是氢氯噻嗪或其药学上可接受的盐,或氯噻酮或其药学上可接受的盐。

[0115] 51) 进一步的实施方案涉及根据实施方案50)的方法,其中利尿剂是氢氯噻嗪。

[0116] 52) 另一实施方案涉及根据实施方案50)或51)的方法,其中,经必要的变更,药学活性成分以实施方案5)或7)中公开的剂量施用。

[0117] 在以下实施例中描述了本发明的具体实施方案,其用于更详细地说明本发明而不以任何方式限制其范围。

[0118] 实验程序

[0119] 缩写:

[0120] 在整个说明书和实施例中使用以下缩写:

Ac	乙酰基
AcOH	乙酸
aq.	含水的
DCM	二氯甲烷
DMSO	二甲亚砜
EtOAc	乙酸乙酯
eq.	当量
FTIR	傅立叶变换红外光谱或光谱
HPLC	高效液相色谱
iPrOAc	乙酸异丙酯
MeOH	甲醇
MIBK	甲基异丁基酮
org.	有机的
rt	室温
THF	四氢呋喃
vol.	体积
w/w	重量/重量比
wt.	重量单位
XRPD	X射线粉末衍射

实施例

[0122] 获得XRPD图的方法

[0123] 本文所述的固体形式的所有XRPD图均如下文所述获得。在配备有Lynxeye检测器的Bruker D8 Advance X射线衍射仪上收集X射线粉末衍射图,所述Lynxeye检测器以反射模式操作CuK α 辐射(耦合两个Theta/Theta)。通常,X射线管以40kV/40mA运行。在2 θ 的扫描范围为3-50°的情况下,施加0.02°(2 θ)的步长和76.8秒的步长时间。发散狭缝设定为固定0.3。将粉末轻轻压入深度为0.5mm的硅单晶样品架中,并在测量期间将样品在它们自己的平面中旋转。使用组合的Cu K α 1和K α 2辐射报告衍射数据,无K α 12扣除。如本文所提供的2 θ 值的精确度在+/-0.1-0.2°的范围内,因为通常是常规记录的X射线粉末衍射图的情况。

[0124] 实施例1:晶型A:

[0125] 1.1.向3L双夹套反应器中加入5-(4-溴苯基)-4-(2-((5-溴嘧啶-2-基)氧基)乙氧基)-6-氟嘧啶(100g,0.213mol,1当量),磺酰胺(40.9g,0.425mol,2.0当量),K₂CO₃(147g,1.06mol,5当量)和掺有水(2mL,0.111mol,0.5当量)的DMSO(500mL,5体积)。将非均相混合物在约3小时内加热至约70°C,此后,观察到完全转化。冷却至20°C后,通过过滤除去大部分无机盐物质。将滤饼用EtOAc/iPrOAc 1:1(300mL,3体积)洗涤。将顶部有一层炭(20g,0.2wt.)的硅藻土(100g,1wt.)用EtOAc/iPrOAc 1:1(500mL,5vol.)预处理(弃去滤液)。将反应混合物经该滤饼过滤,并用EtOAc/iPrOAc 1:1(300mL,3体积)洗涤。然后加入1M NaOAc水溶液(500mL,0.5mol,2.3当量,5体积),同时保持温度在25-35°C。用EtOAc/iPrOAc 1:1(500mL,5体积)第二次洗涤水相。在25-30°C下,在1小时内向该水相中加入1M H₂SO₄(200mL,0.2mol,1当量,2体积)。在pH 8.5-8.0开始结晶。将粗产物滤出,作为XRPD图晶型K(DMSO溶剂化物)或晶型A和晶型K的混合物。将其用水洗涤两次(2×1000mL,2×10体积)。将固体在室温下在水(1000mL,10体积)中浆化3小时。滤出固体并在室温下在水(1000mL,10体积)中第二次浆化3小时。用水(1000mL,10体积)洗涤后,将纯产物在40°C下真空干燥,得到{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基)氧基]-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺酰胺,为白色至灰白色固体(75g,65%收率,XRPD图晶型A)。

[0126] 1.2.向反应器(200L Hastelloy)中加入5-(4-溴苯基)-4-(2-((5-溴嘧啶-2-基)氧基)乙氧基)-6-氟嘧啶(24.2kg,51.5mol),磺酰胺(9.7kg,100.9mol,1.96当量),碳酸钾(35.5kg,256.9mol,5.0当量),DMSO(133kg,5体积)和水(490g,27.2mol,0.53当量)。将反应器的内容物加热至70-75°C。通过HPLC监测显示在4小时内完全转化。将内容物冷却至20-25°C并离心分离固体。每个装载物用EtOAc/iPrOAc 1:1(65kg,3体积)洗涤。将滤液重新加入反应器中,加入炭(2.4kg,10%w/w)和Celite[®](硅藻土)(4.8kg,20%w/w)。将内容物在15-20°C搅拌1小时,并通过筒式过滤器过滤回到反应器中。用EtOAc/iPrOAc 1:1(43kg,2体积)冲洗过滤器。在2小时内加入NaOAc(8%水溶液)(124kg,5体积),保持温度低于25°C。相分离后,在20-25°C下用EtOAc/iPrOAc 1:1(109kg,5体积)洗涤水层。将硫酸(5%水溶液;64L,32.6mol,0.63当量)在25-30°C在2小时内加入到该水层中以达到pH6.4。然后将内容物冷却至15-20°C,保持1小时。滤出固体并用水(2×24L,2×1体积)洗涤两次。将固体在水(2×242kg,2×10体积)中在15-20°C浆化两次,每次3小时,过滤并干燥,得到5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基)氧基]-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺酰胺,为白色固体(21.6g,77%收率,XRPD图晶型A)。

[0127] 实施例2:晶型B(所述COMPOUND的DCM溶剂化物):

[0128] 5-(4-溴苯基)-4-(2-((5-溴嘧啶-2-基)氧基)乙氧基)-6-氟嘧啶(10.0g, 21.3mmol, 1.00当量), 磺酰胺(4.1g, 42.5mmol, 2.0当量)和K₂CO₃(14.7g, 106mmol, 5.0当量)悬浮在DMSO(50mL, 5体积)中并加热至70℃持续5小时。将混合物冷却至室温并加入EtOAc(40mL, 4体积), 然后加入水(100mL, 10体积)。分离各层(有机相丢弃)后, 用DCM(100mL, 10体积)萃取水相。用浓AcOH(3mL, 52mmol, 2.5当量)将DCM层从pH 11.5酸化至pH 7.0, 导致产物结晶。将悬浮液冷却至0℃持续1小时, 然后冷却至-5℃持续15分钟。过滤固体, 用冷DCM(10mL, 1体积)洗涤并干燥, 得到{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基-氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺酰胺的DCM溶剂化物, 为白色固体(9.8g, 84%收率)。

[0129] 实施例3:晶型C:

[0130] 将0.2mL溶于THF中的{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺酰胺的储备溶液50mg/mL分配到3个小瓶中。在Hettich AG (Bäich, Switzerland)的Combidancer装置中, 在35℃和200mbar下操作, 将溶剂蒸发90分钟。然后向第一个小瓶中立即加入0.015mL MeOH, 向第二个小瓶中立即加入EtOH并向第三个小瓶中立即加入iPrOH, 使这些小瓶封闭静置3天。对于这些溶剂中的每一种, 得到晶型C的{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺酰胺的固体残余物。

[0131] 实施例4:晶型D:

[0132] 4.1. 向反应器中加入磺酰胺(2.00当量), K₂CO₃(5.00当量), 5-(4-溴苯基)-4-(2-((5-溴嘧啶-2-基)氧基)乙氧基)-6-氟嘧啶(1.00当量), DMSO(5.0体积)和水(0.02体积)。将混合物加热至75℃并保持2小时。冷却至23℃后, 过滤悬浮液并用EtOAc/iPrOAc 1:1(5.5体积)通过反应器冲洗。将滤液再次通过在线过滤器过滤, 并用EtOAc/iPrOAc 1:1(1.5体积)冲洗。在27℃下加入1M NaOAc水溶液(5.0体积), 分离各层。用EtOAc/iPrOAc 1:1(5.0体积)洗涤水相。使用0.5M H₂SO₄水溶液(2.35体积)在2.5小时内将水相酸化至pH5.8, 导致结晶。在20℃搅拌1小时后, 过滤悬浮液并用水(2×10体积)洗涤。将固体在水(2×10体积)中在20℃下浆化两次, 每次3小时, 过滤, 用水(10体积)洗涤并干燥, 得到晶型D的{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺酰胺。

[0133] 4.2. 将50mg晶型A的{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺酰胺溶于在新的7mL玻璃小瓶中的3mL甲基乙基酮中。在超声浴中超声处理1分钟后, 使小瓶在室温下开口静置3天。固体残余物为晶型D的{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺酰胺。

[0134] 实施例5:晶型E(所述COMPOUND的MeCN溶剂化物):

[0135] 将晶型A的{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺酰胺在10体积MeCN中加热至回流。10分钟后, 使其在1小时内冷却至20℃(移除加热浴)。将其滤出并在减压和45℃下干燥。固体残余物是晶型E的{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺酰胺的MeCN溶剂化物。

[0136] 实施例6:晶型J

[0137] {5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺酰胺DCM溶剂化物晶型B(9.4g, 17.2mmol, 1.00当量)溶于DMSO(19mL, 2体积)中。向溶液中加入H₂O(94mL, 10体积)并在室温下搅拌5分钟。过滤所得悬浮液, 用H₂O(2×94mL, 2×10体积)洗涤

两次并干燥,得到{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺酰胺晶型J,为白色固体(6.8g,72%收率)。

[0138] 实施例7:晶型K(所述COMPOUND的DMSO溶剂化物):

[0139] 7.1. {5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺酰胺晶型A(1.00g,1.83mmol,1.00当量)溶解在DMSO(2mL,2体积)中。向该溶液中缓慢加入10% H_2O 在DMSO(10mL,10体积)溶液,然后加入纯 H_2O (2mL,2体积)。用晶型K接种引发产物结晶。过滤悬浮液,用 H_2O ($5 \times 10mL$, 5×10 体积)洗涤并干燥,得到{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺酰胺DMSO溶剂化物的晶型K,为白色固体(0.95g,95%收率)。

[0140] 7.2. 将5-(4-溴苯基)-4-(2-((5-溴嘧啶-2-基)氧基)乙氧基)-6-氟嘧啶(10.0g,21.3mmol,1.00当量),磺酰胺(4.1g,42.5mmol,2.0当量)和 K_2CO_3 (14.7g,106mmol,5.0当量)悬浮在DMSO(50mL,5体积)中并加热至50°C保持20小时。将混合物冷却至室温并加入MIBK(100mL,10体积),然后加入水(100mL,10体积)。分离各层(有机相丢弃)后,用浓AcOH(4mL,70mmol,3.3当量)将水相从pH 11.4酸化至pH 6.5,导致产物结晶。过滤固体,用水($4 \times 50mL$, 4×5 体积)洗涤并干燥,得到{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺酰胺DMSO溶剂化物的晶型K,为米色固体(10.4g,90%收率)。

[0141] 实施例8:晶型L(所述COMPOUND的EtOH溶剂化物):

[0142] 将{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺酰胺DMSO溶剂化物晶型K(100mg,0.183mmol,1.00当量)在室温下在EtOH(0.5mL,5体积)中浆化4小时。过滤悬浮液,用 H_2O ($2 \times 0.5mL$, 2×5 体积)洗涤两次并干燥,得到{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺酰胺EtOH溶剂化物晶型L,为白色固体(40mg,40%收率)。

[0143] 实施例9:ACT-132577片剂:

[0144] 可以使用湿法制粒方法制备每片含有50mg ACT-132577的片剂。片剂组成如下:

ACT-132577 片剂 (250 mg)			
材料 (化学名称)		mg/片	重量%/片
颗粒内部 (Intra-granular)	ACT-132577 (无定形, 固体晶型 A 或固体晶型 C, 如本文所描述的)	50.00	20.00
	微晶纤维素	61.50	24.60
	乳糖 (200M)	122.25	48.90
	羟丙基纤维素	5.50	2.20
	交联羧甲基纤维素钠	4.50	1.80
	水	qs	qs
颗粒外部	交联羧甲基纤维素钠	5.00	2.00
	硬脂酸镁	1.25	0.50
总计		250.00	100.00

qs=足量

[0145] 优选地,ACT-132577晶型A(如本文所述)将用于制备片剂。

[0146] 实施例10:ACT-132577片剂:

[0147] 实施例9的片剂可以包覆有一层 Aquapolish[®] 白色MS (Aquapolish[®] white MS) 或 Aquapolish[®] 白色PVA (Aquapolish[®] white PVA) (包衣材料制造商:Biogrund)。

[0148] 实施例11:ACT-132577片剂:

[0149] 可以使用湿法制粒方法制备每片含有50mg ACT-132577的片剂。片剂组成如下:

ACT-132577 片剂(250 mg)			
材料(化学名称)	mg/片	重量%/片	
颗粒内部	ACT-132577 (无定形, 固体晶型 A 或固体晶型 C, 如本文所描述)	50.00	20.00
	微晶纤维素	61.25	24.50
	乳糖 (200M)	122.50	49.00
	羟丙基纤维素	5.00	2.00
	交联羧甲基纤维素钠	5.00	2.00
	水	qs	qs
颗粒外部	交联羧甲基纤维素钠	5.00	2.00
	硬脂酸镁	1.25	0.50
总计	250.00	100.00	

qs=足量

[0150] 优选地,ACT-132577晶型A(如本文所述)将用于制备片剂。

[0151] 实施例12

[0152] 实施例11的片剂可以包覆有一层 Aquapolish[®] 白色MS或 Aquapolish[®] 白色PVA (包衣材料制造商:Biogrund)。

[0153] 实施例13:ACT-132577片剂:

[0154] 可以使用湿法制粒方法制备每片含有12.5mg ACT-132577的片剂。片剂组成如下:

ACT-132577 片剂(100 mg)			
材料(化学名称)	mg/片	重量%/片	
颗粒内部	ACT-132577 (无定形, 固体晶型 A 或固体晶型 C, 如本文所描述)	12.50	12.50
	微晶纤维素	27.00	27.00
	乳糖 (200M)	54.00	54.00
	羟丙基纤维素	2.00	2.00
	交联羧甲基纤维素钠	2.00	2.00
	水	qs	qs
颗粒外部	交联羧甲基纤维素钠	2.00	2.00
	硬脂酸镁	0.50	0.50
总计		100.00	100.00

qs=足量

[0155] 优选地, ACT-132577晶型A(如本文所述)将用于制备片剂。

[0156] 实施例14: ACT-132577片剂:

[0157] 实施例13的片剂可以包覆有一层 Aquapolish[®] 白色MS或 Aquapolish[®] 白色PVA (包衣材料制造商: Biogrund)。

[0158] 实施例15: ACT-132577片剂:

[0159] 可以使用湿法制粒方法制备每片含有12.5mg ACT-132577的片剂。片剂组成如下:

ACT-132577 片剂(100 mg)			
材料 (化学名称)	mg/片	重量%/片	
颗粒内部	ACT-132577 (无定形, 固体晶型 A 或固体晶型 C, 如本文所描述)	12.50	12.50
	微晶纤维素	27.50	27.50
	乳糖 (200M)	53.50	53.50
	羟丙基纤维素	2.20	2.20
	交联羧甲基纤维素钠	1.80	1.80
	水	qs	qs
颗粒外部	交联羧甲基纤维素钠	2.00	2.00
	硬脂酸镁	0.50	0.50
总计		100.00	100.00

qs=足量

[0160] 优选地, ACT-132577晶型A(如本文所述)将用于制备片剂。

[0161] 实施例16: ACT-132577片剂:

[0162] 实施例15的片剂可以包覆有一层 Aquapolish[®] 白色MS或 Aquapolish[®] 白色PVA (包衣材料制造商: Biogrund)。

[0163] 晶形的性质

[0164] 实施例17: 在室温下储存

[0165] 将所述COMPOUND的晶型A晶体样品(根据上述实施例1获得)在20-25°C的温度和92%相对湿度下储存2个月。在2个月结束时对该样品进行的X射线粉末衍射显示样品仍然仅由所述COMPOUND的晶型A晶体组成。在上述条件下储存8周后获得相同的结果。储存8周后样品的HPLC控制显示峰面积%没有显著变化, 即, 在这样的条件下没有观察到显著的降解。

[0166] 将所述COMPOUND的二氯甲烷溶剂化物的晶型B晶体样品(根据上述实施例2获得)储存在封闭的小瓶中(20mg晶型B晶体置于封闭的4mL小瓶中), 在20°C-25°C下保持约3周。在3周结束时对该样品进行的X射线粉末衍射显示晶型B晶体转化为所述COMPOUND的晶型A晶体。

[0167] 将所述COMPOUND的二甲亚砷溶剂化物的晶型K晶体样品(根据上述实施例7获得)储存在封闭的小瓶中(20mg晶型K晶体置于封闭的4mL小瓶中), 在20°C-25°C下保持约3周。在3周结束时对该样品进行的X射线粉末衍射显示, 晶型K晶体转化为所述COMPOUND的晶型A晶体。

[0168] 实施例18:吸湿性

[0169] 通过重量蒸汽吸附 (GVS) 测定,晶型A被认为是略微吸湿的。在第一个循环中根据实施例1获得的样品质量从40% r.h. 增加到80% r.h., 相当于0.4%。在95% r.h., 以可逆的方式吸收2.2%的水分,干燥时没有滞后现象。

[0170] ACT-132577的治疗用途的实施例

[0171] 实施例A:ACT-132577在Dahl盐敏感大鼠中的急性影响:

[0172] ACT-132577对血压,特别是平均动脉血压(以下称为“MAP”)和心率(以下称“HR”)的急性影响通过遥测技术在清醒雄性高血压Dahl盐敏感大鼠(下文“Dahl-S大鼠”-参见Rapp, Hypertension (1982), 4, 753-763中关于该模型的详细说明)中进行评估。

[0173] 通过在饮用水中提供1%氯化钠,在Dahl-S大鼠中诱导升高的血压。将6-7只Dahl S大鼠的组用于载体(7.5%明胶水溶液)和测试的各剂量的ACT 132577(0.3, 1, 3, 10, 30, 100和300mg/kg)。相对于给药前24小时,计算ACT-132577对个体动物的HR和MAP的影响。关于MAP(在连续6小时内观察到的最大MAP降低)获得的结果总结在图9中(数据表示为平均值±平均值的标准误差)。总之,在Dahl-S大鼠中,10mg/kg ACT 132577的剂量使MAP降低 19 ± 4 mm Hg。与MAP相比,HR没有受到影响。

[0174] 实施例B:ACT-132577在醋酸去氧皮质酮盐大鼠中的急性影响:

[0175] ACT-132577对血压,特别是对平均动脉血压(以下称“MAP”)和心率(以下简称“HR”)的急性影响,通过遥测技术在清醒雄性醋酸去氧皮质酮盐高血压大鼠(下文“DOCA盐大鼠”-参见Gavras等人, Circ. Res. (1975), 36, 300-309中关于该模型的详细说明)中进行评估。

[0176] 在DOCA盐大鼠中,通过单侧肾切除术,植入盐皮质激素类似物DOCA微丸和在饮用水中提供1%氯化钠的组合诱导高血压。将6-11只DOCA盐大鼠的组用于载体(7.5%明胶水溶液)和测试的各剂量的ACT 132577(0.3, 1, 3, 10, 30, 100和300mg/kg)。相对于给药前24小时,计算ACT-132577对个体动物的HR和MAP的影响。关于MAP(在连续6小时内观察到的最大MAP降低)获得的结果总结在图10中(数据表示为平均值±平均值的标准误差)。总之,在DOCA盐大鼠中,10mg/kg ACT 132577的剂量使MAP降低 29 ± 6 mm Hg。与MAP相比,HR没有受到影响。

[0177] 实施例C:ACT-132577在自发性高血压大鼠中的急性影响:

[0178] ACT-132577对血压,特别是对平均动脉血压(以下称为“MAP”)和心率(以下称“HR”)的急性影响,通过遥测技术在清醒雄性自发性高血压大鼠(以下简称“SHR”-参见Atanur等人, Genome Res. (2010), 20, 791-803中关于该模型的详细描述)中进行评估。

[0179] 将4-6只SHR的组用于载体(7.5%明胶水溶液)和测试的各剂量的ACT 132577(1, 3, 10, 30, 100和300mg/kg)。相对于给药前24小时,计算ACT 132577对个体动物的HR和MAP的影响。关于MAP(在连续6小时内观察到的最大MAP降低)获得的结果总结在图11中(数据表示为平均值±平均值的标准误差)。总之,在SHR中,100mg/kg ACT 132577的剂量使MAP降低 18 ± 4 mm Hg。与MAP相比,HR没有受到影响。

[0180] 实施例D:ACT-132577单独或与缬沙坦的组合在自发性高血压大鼠中的急性影响:

[0181] 以单剂量100mg/kg口服的ACT-132577在单独施用ACT-132577或ACT-132577与以单剂量10mg/kg口服的缬沙坦联合施用情况下,对血压,特别是平均动脉血压(以下称为

“MAP”)和心率(以下称“HR”)的急性影响,通过遥测技术在清醒雄性自发性高血压大鼠(下文称“SHR”-参见Atanur等人,Genome Res. (2010), 20, 791-803中有关该模型的详细信息)中进行评估。

[0182] 每个处理组6只SHR用于该测试。关于MAP获得的结果总结在图12中,其中每个数据点表示为6小时平均值(NB:称为“预测累加效应”的两种药物组合所预期的累加效应通过将分别施用各化合物后获得的血压值降低相加来计算);载体(7.5%明胶水溶液)处理对MAP或HR没有影响,因此得到的结果未在图中表示。简而言之,ACT 132577和缬沙坦的共同施用使MAP降低超过预测的(计算的)值,证明了两种分子之间的协同作用。与MAP相反,HR在任何治疗组中均未受影响。

[0183] 实施例E:ACT-132577单独或与缬沙坦的组合在醋酸脱氧皮质酮盐大鼠中的急性影响:

[0184] 以单剂量10mg/kg口服的ACT-132577在单独施用ACT-132577或ACT-132577与以单剂量30mg/kg口服的缬沙坦联合施用情况下,对血压,特别是平均动脉血压(以下称“MAP”)和心率(以下称“HR”)的急性影响,通过遥测技术在清醒雄性高血压醋酸去氧皮质酮盐大鼠(以下简称“DOCA盐大鼠”-详见Gavras等人,Circ.Res. (1975), 36, 300-309中关于该模型的详细信息)中进行评估。

[0185] 在DOCA盐大鼠中,通过单侧肾切除术、植入盐皮质激素类似物DOCA微丸和在饮用水中提供1%氯化钠的组合诱导高血压。每个处理组7-8只DOCA盐大鼠用于该试验。关于MAP获得的结果总结在图13中,其中每个数据点表示为6小时平均值(NB:称为“预测累加效应”的两种药物组合所预期的累加效应通过将分别施用各化合物后获得的血压值降低相加来计算);载体(4%明胶水溶液)处理对MAP或HR没有影响,因此得到的结果未在图中表示。简而言之,ACT 132577和缬沙坦的共同施用使MAP降低超过预测的(计算的)值,证明了两种分子之间的协同作用。与MAP相反,HR在任何治疗组中均未受影响。

[0186] 实施例F:ACT-132577单独或与依那普利的组合在自发性高血压大鼠中的急性影响:

[0187] 以单剂量100mg/kg口服的ACT-132577在单独施用ACT-132577或ACT-132577与以单剂量3mg/kg口服的依那普利联合施用情况下,对血压,特别是平均动脉血压(以下称为“MAP”)和心率(以下称“HR”)的急性影响,通过遥测技术在清醒雄性自发性高血压大鼠(以下简称“SHR”-参见Atanur等人,Genome Res. (2010), 20, 791-803中关于该模型的详细信息)中进行评估。

[0188] 每个处理组7只SHR用于该测试。关于MAP获得的结果总结在图14中,其中每个数据点表示为6小时平均值(NB:称为“预测累加效应”的两种药物组合所预期的累加效应通过将分别施用各化合物后获得的血压值降低相加来计算);载体(4%明胶水溶液)处理对MAP或HR没有影响,因此得到的结果未在图中表示。简而言之,ACT 132577和依那普利的共同施用使MAP降低超过预测的(计算的)值,证明了两种分子之间的协同作用。与MAP相反,HR在任何治疗组中均未受影响。

[0189] 实施例G:ACT-132577单独或与氨氯地平的组合在醋酸去氧皮质酮盐大鼠中的急性影响:

[0190] 以单剂量10mg/kg口服的ACT-132577在单独施用ACT-132577或ACT-132577与以单

剂量1mg/kg口服的氨氯地平联合施用情况下,对血压,特别是平均动脉血压(以下称“MAP”)和心率(以下称“HR”)的急性影响,通过遥测技术在清醒雄性高血压醋酸去氧皮质酮盐大鼠(以下称“DOCA盐大鼠”-参见Gavras等人,Circ.Res.(1975),36,300-309中关于该模型的详细信息)中进行评估。

[0191] 在DOCA盐大鼠中,通过单侧肾切除术、植入盐皮质激素类似物DOCA微丸和在饮用水中提供1%氯化钠的组合诱导高血压。每个处理组6-8只DOCA盐大鼠用于该试验。关于MAP获得的结果总结在图15中,其中每个数据点表示为6小时平均值(NB:称为“预测累加效应”的两种药物组合所预期的累加效应通过将分别施用各化合物后获得的血压值降低相加来计算);载体(4%明胶水溶液)处理对MAP或HR没有影响,因此得到的结果未在图中表示。简而言之,ACT 132577和氨氯地平的共同施用使MAP降低超过预测的(计算的)值,证明了两种分子之间的协同作用。与MAP相反,HR在任何治疗组中均未受影响。

[0192] 实施例H:ACT-132577在醋酸去氧皮质酮盐大鼠中的慢性作用:

[0193] 重复施用剂量为1,10和100mg/kg/天的ACT 132577对于特别是平均动脉血压(以下称“MAP”)和心率(以下称“HR”)的慢性影响,在清醒雄性高血压性醋酸去氧皮质酮盐大鼠(以下称“DOCA盐大鼠”-参见Gavras等人,Circ.Res.(1975),36,300-309中关于该模型的细节)中进行评估。在DOCA盐大鼠中,通过单侧肾切除术、植入盐皮质激素类似物DOCA微丸和在饮用水中提供1%氯化钠的组合诱导高血压。将用ACT-132577处理的DOCA盐大鼠的结果与仅接受载体(4%明胶水溶液)的Wistar大鼠或DOCA盐大鼠获得的结果进行比较。

[0194] a) 关于MAP获得的结果总结在图16中,其中每个数据点表示为24小时平均值。5个试验组(Wistar对照大鼠(图16中的底线),DOCA盐对照大鼠(图16中的顶线)和接受重复给药剂量为1、10和100mg/kg/天的ACT132577的DOCA盐大鼠(图16中分别从顶部的第二到第三条线))中的每一组使用6只大鼠。简而言之,ACT 132577口服给药4周剂量依赖性地减弱DOCA盐诱导的MAP增加而不改变HR。

[0195] b) 关于肾血管阻力获得的结果总结在图17中,其中:

DOCA \emptyset 2w代表就在用ACT-132577治疗开始之前处死的DOCA盐大鼠;以及

当使用单因素方差分析,然后进行Newmal-Keuls多重比较事后检验时,“*”符号表示统计显著性因子 $p < 0.05$ 。

[0196] 总之,基于这些测试,对DOCA盐大鼠长期口服施用ACT-132577,剂量依赖性地增加肾血流量和降低肾血管阻力。ACT-132577也倾向于减少左心室肥大,正如N端脑钠肽前体(NTproBNP)的血浆浓度的剂量依赖性降低所示。

[0197] 实施例I:ACT-132577单独或与ACE抑制剂或ARB组合在糖尿病动物模型中的作用:

[0198] 可以在糖尿病啮齿动物模型(在这方面,参见以下参考文献中描述的模型:Sen等人,Life Sci.(2012),91(13-14),658-668;Janiak等人,Eur.J.Pharmacol.(2006),534,271-279;和Iglarz等人,J.Pharmacol.Exp.Ther.(2008),327(3),736-745)。特别地,可以研究ACT 132577单独或其组合对葡萄糖耐量,胰岛素血症和终末器官损伤的影响。终末器官损伤包括:血管功能,肾功能(例如蛋白尿),心脏功能和重塑以及受糖尿病影响的任何其他靶器官(例如眼睛)。

[0199] 实施例J:评价ACT-132577对体液潴留的影响

[0200] 血细胞比容(Hct)或血红蛋白的降低继发于血浆体积的增加,并且可以用作体液

滞留的标志物。通过管饲法向雄性Wistar大鼠施用单一口服剂量的aprocitantan (1-30mg/kg) 或载体(明胶)。给药后24小时,在异氟烷诱导的麻醉下对舌下血液取样。使用血液分析仪测量血细胞比容。ACT-132577对血细胞比容(Hct)没有影响,表明对体液滞留的影响低(图18)。

[0201] 比较实施例1:安体舒通与缬沙坦联合施用对自发性高血压大鼠的急性影响:

[0202] 安体舒通(300mg/kg)与缬沙坦(各自以单剂量口服)的联合施用,对血压,特别是平均动脉血压(以下简称“MAP”)和心率(以下简称“HR”)的急性影响,也使用与实施例D中描述的方案类似的方案通过遥测技术在清醒雄性自发性高血压大鼠(下文称为“SHR”-参见Atanur等人,Genome Res. (2010), 20, 791-803中关于该模型的细节)中进行评估。

[0203] 与ACT-132577不同,对于安体舒通治疗与缬沙坦治疗的组合,没有观察到对MAP减少的协同效应。

[0204] 比较实施例2:安体舒通与缬沙坦联合施用对醋酸脱氧皮质酮盐大鼠的急性影响:

[0205] 安体舒通(300mg/kg)与缬沙坦(各自以单剂量口服)的联合施用,对血压,特别是平均动脉血压(以下简称“MAP”)和心率(以下简称“HR”)的急性影响,也使用与实施例E中描述的方案类似的方案通过遥测技术在清醒雄性高血压醋酸去氧皮质酮盐大鼠(下文称为“DOCA盐大鼠”-参见Gavras等人,Circ.Res. (1975), 36, 300-309中关于该模型的详细信息)中进行评估。

[0206] 与ACT-132577不同,对于安体舒通治疗与缬沙坦治疗的组合,没有观察到对MAP减少的协同效应。

[0207] 比较实施例3:安体舒通与依那普利联合施用对自发性高血压大鼠的急性影响:

[0208] 安体舒通(300mg/kg)与缬沙坦(各自以单剂量口服)的联合施用,对血压,特别是平均动脉血压(以下简称“MAP”)和心率(以下简称“HR”)的急性影响,也使用与实施例F中描述的方案类似的方案通过遥测技术在清醒雄性自发性高血压大鼠(下文称为“SHR”-参见Atanur等人,Genome Res. (2010), 20, 791-803中关于该模型的详细信息)中进行评估。

[0209] 与ACT-132577不同,对于安体舒通治疗与依那普利治疗的组合,没有观察到对MAP减少的协同效应。

[0210] 实施例K:单独使用EXFORGE HCT[®]单独和EXFORGE HCT[®]与ACT-132577或安体舒通联合施用对自发性高血压大鼠的急性影响

[0211] Exforge HCT[®](即缬沙坦/氢氯地平/氢氯噻嗪的固定剂量组合;剂量分别适用于缬沙坦/氢氯地平/氢氯噻嗪1.6mg/kg/0.1mg/kg/0.25mg/kg)与ACT-132577或安体舒通的联合施用,对血压,特别是平均动脉血压(以下简称“MAP”)和心率(以下简称“HR”)的急性影响,也通过遥测技术在清醒雄性自发性高血压大鼠(以下简称“SHR”-参见Atanur等人,Genome Res. (2010), 20, 791-803中关于该模型的详细信息)中进行评估。

[0212] 每个处理组9只SHR用于该测试。为了匹配该模型中共同给药药物对血压的最大影响,在口服施用Exforge HCT[®]mg/kg 3天后在第3天口服100mg/kg aprocitantan,以及安体舒通300mg/kg在第1天与Exforge HCT[®]共同口服,然后施用2天Exforge HCT[®]。关于MAP获得的结果总结在图19和20中,其中每个数据点表示为6小时平均值。

[0213] 当紧接着Exforge HCT[®]加入时,aprocitantan或安体舒通可进一步降低血压。然

而,aprocitentan比安体舒通诱导更大的血压降低。与MAP相反,HR在任何治疗组中均未受影响。

[0214] 实施例L:EXFORGE HCT[®]单独和EXFORGE HCT[®]与ACT-132577或安体舒通联合施用对醋酸脱氧皮质酮盐大鼠的急性影响

[0215] EXFORGE HCT[®] (剂量分别适用于缬沙坦/氨氯地平/氢氯噻嗪3.2mg/kg/0.2mg/kg/0.5mg/kg) 与ACT-132577 (10mg/kg) 或安体舒通 (300mg/kg) (各自作为单剂量口服) 的联合施用,对血压,特别是平均动脉血压(以下简称“MAP”)和心率(以下称“HR”)的急性影响,也通过遥测技术在清醒雄性高血压性醋酸去氧皮质酮盐大鼠(下文称为“DOCA盐大鼠”-参见Gavras等人,Circ.Res. (1975),36,300-309中关于该模型的详细信息)中进行评估。

[0216] 在DOCA盐大鼠中,通过单侧肾切除术、植入盐皮质激素类似物DOCA微丸和在饮用水中提供1%氯化钠的组合诱导高血压。每个处理组7-9只DOCA盐大鼠用于该测试。关于MAP获得的结果总结在图21和22中,其中每个数据点表示为6小时平均值。

[0217] 当紧接着Exforge HCT[®]加入时,10mg/kg的aprocitentan或300mg/kg的安体舒通可进一步降低血压。然而,aprocitentan比安体舒通诱导更大的血压降低。与MAP相反,HR在任何治疗组中均未受影响。

晶型 A

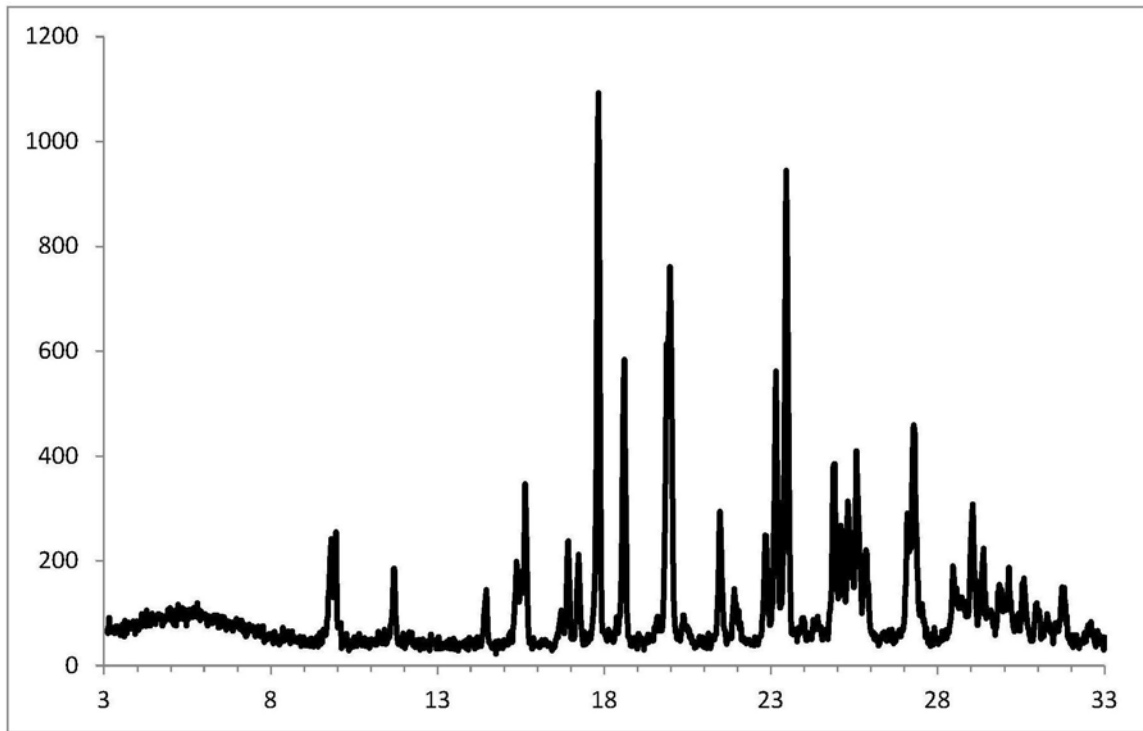


图1

晶型 B

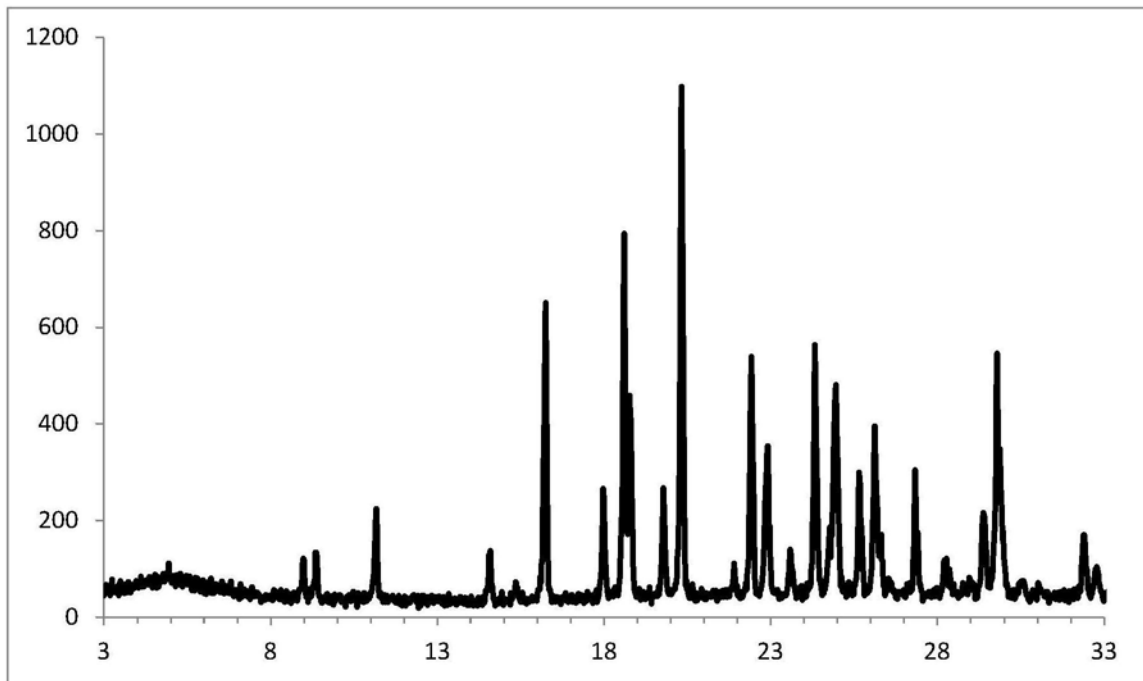


图2

晶型 C

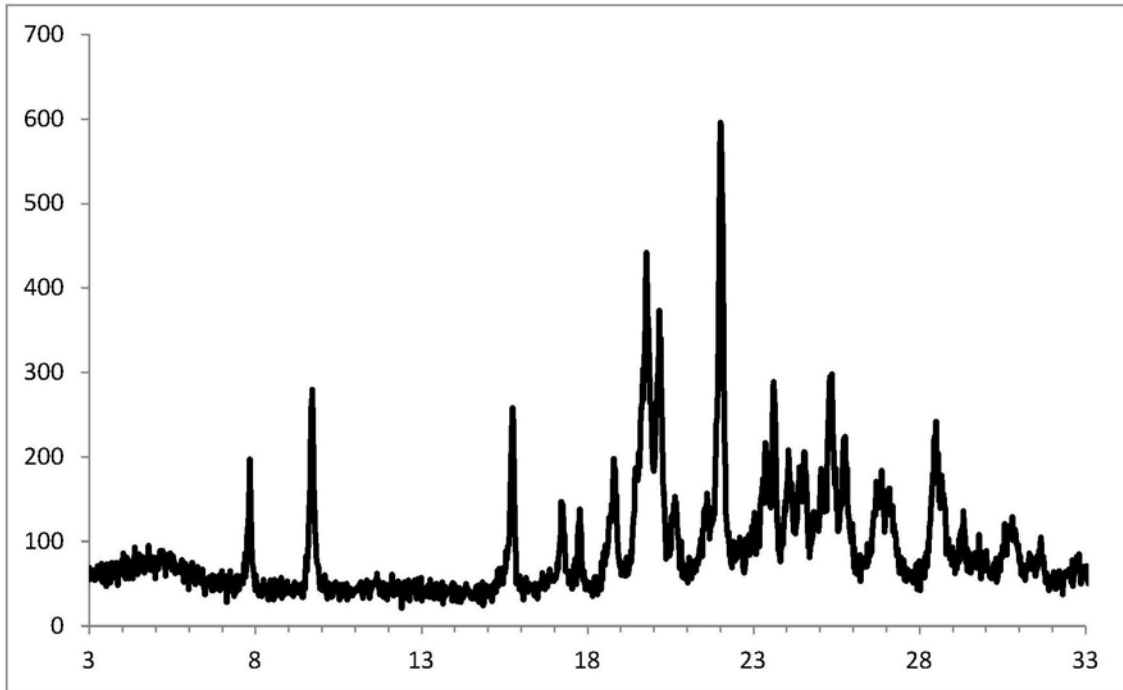


图3

晶型 D

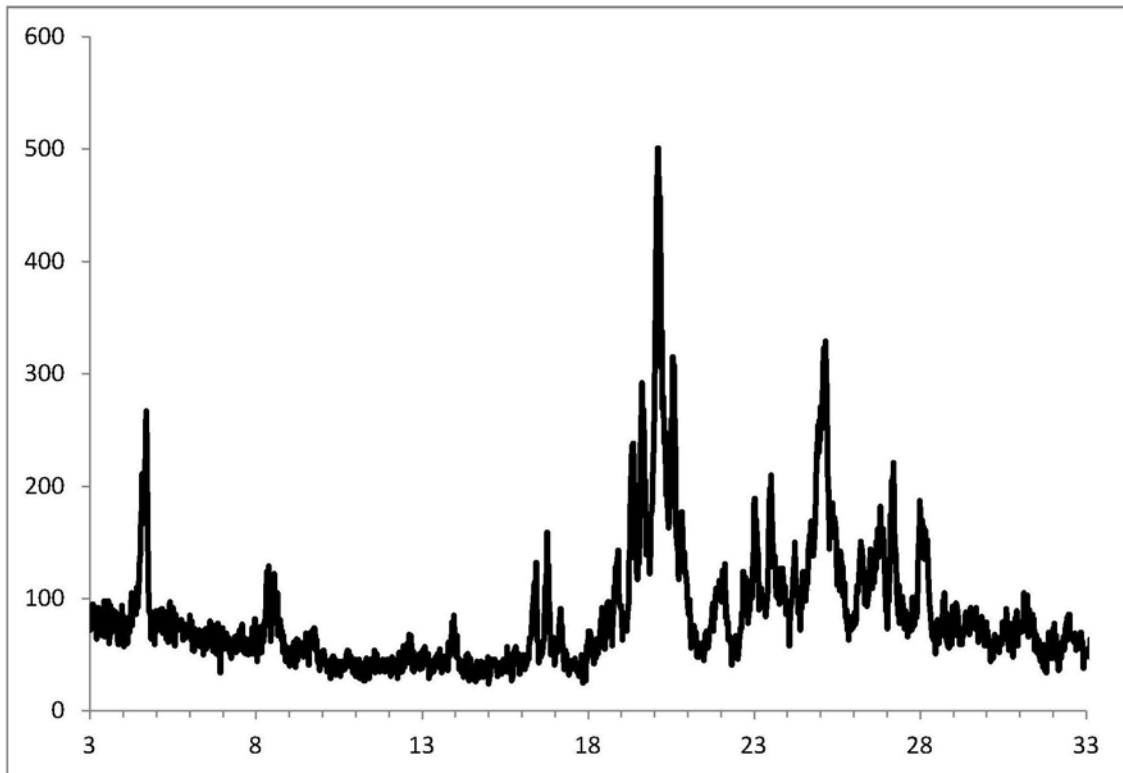


图4

晶型 E

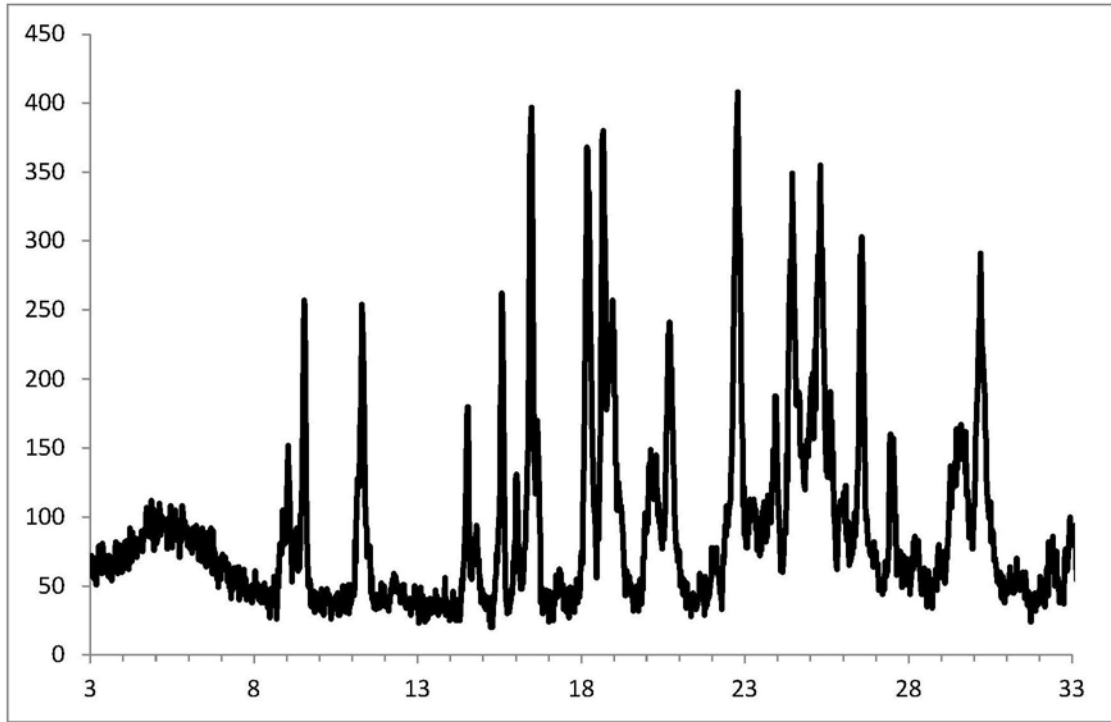


图5

晶型 J

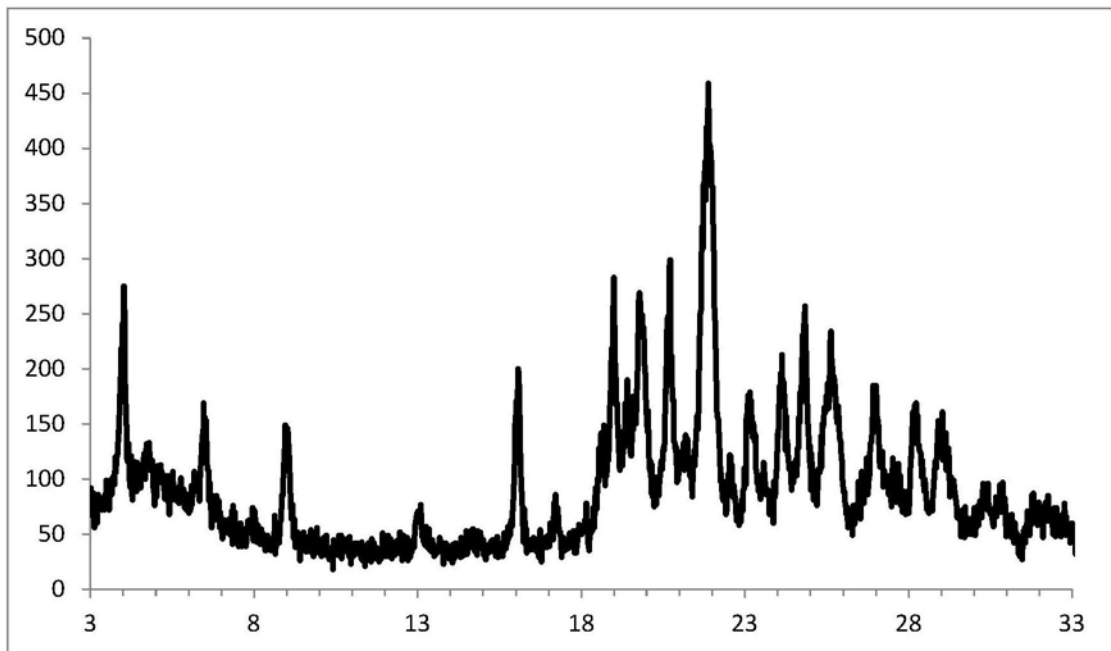


图6

晶型 K

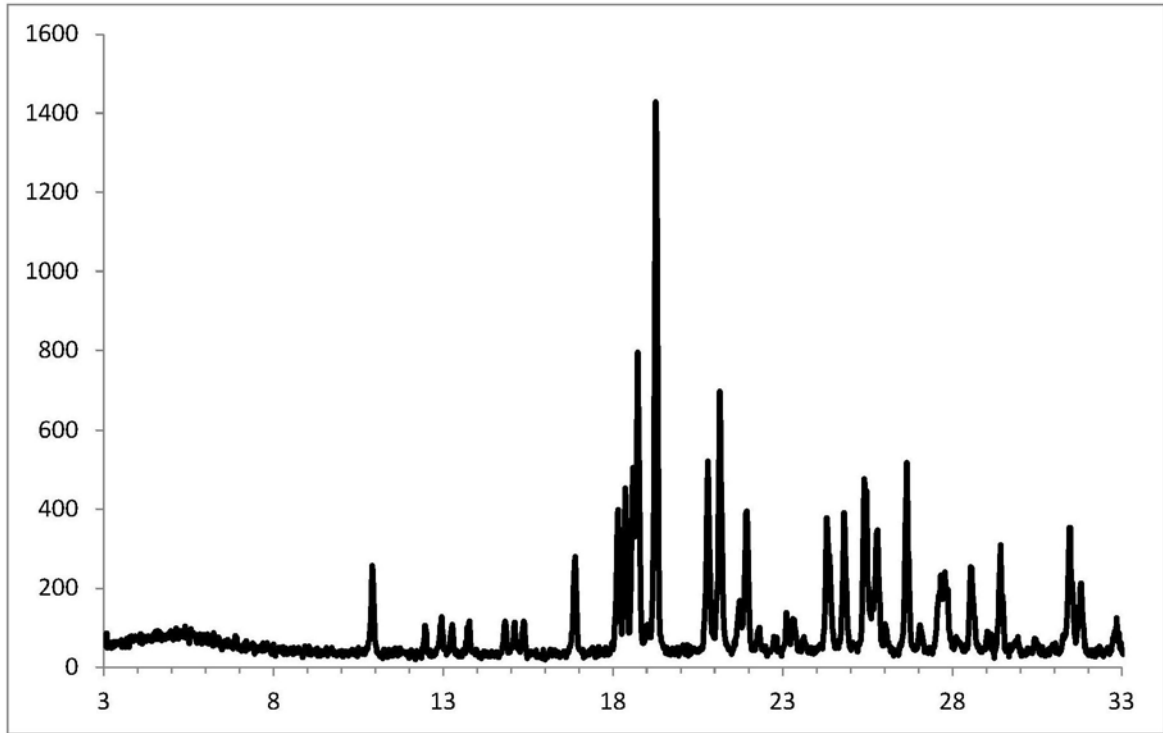


图7

晶型 L

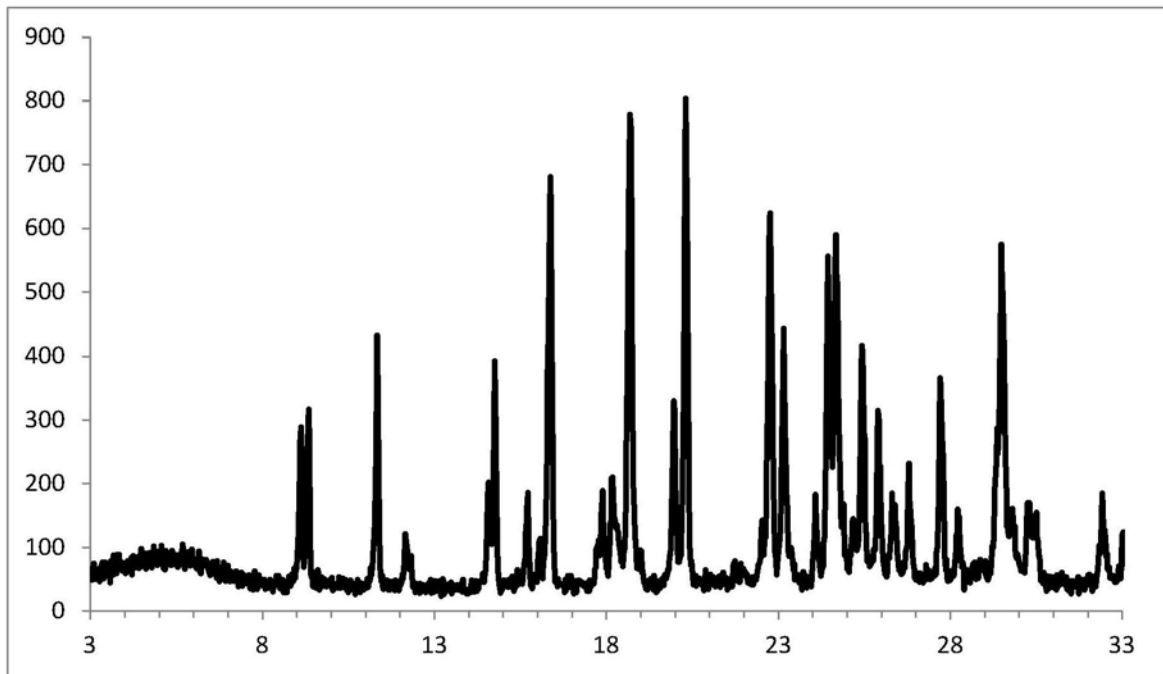


图8

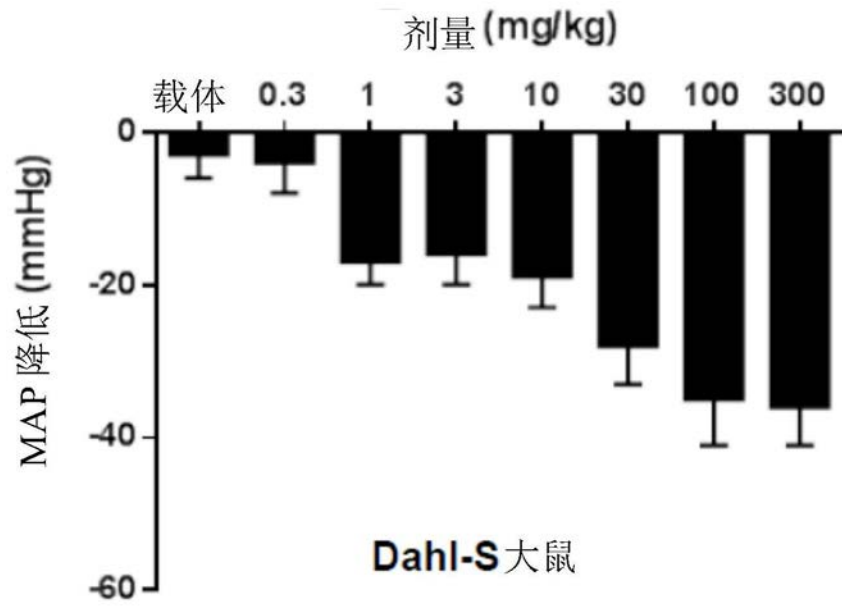


图9

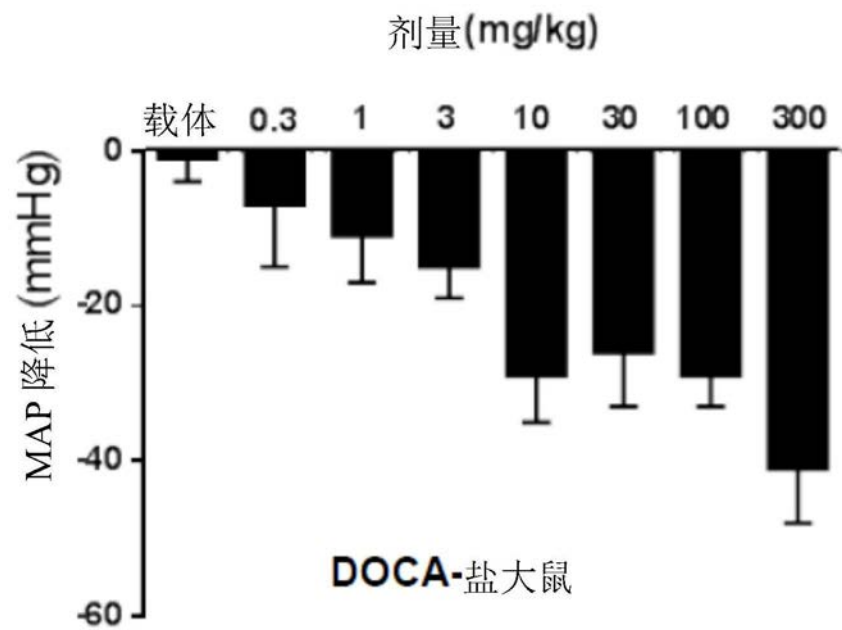


图10

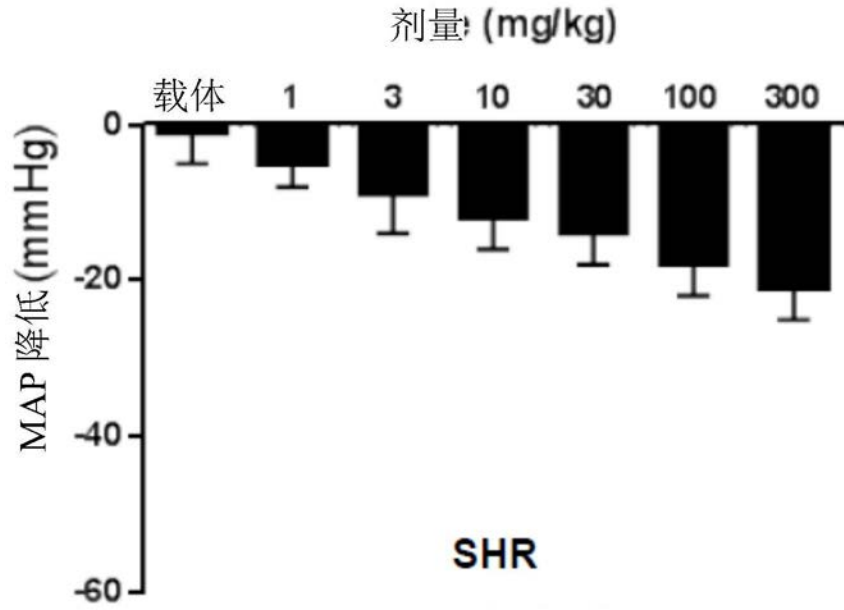


图11

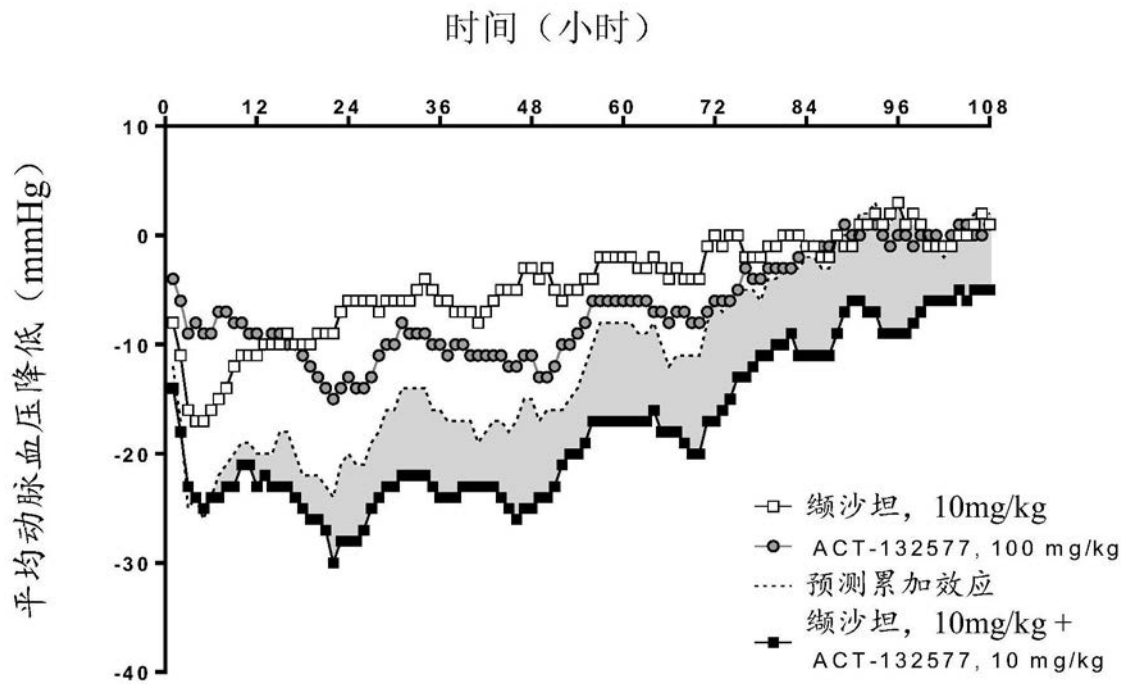


图12

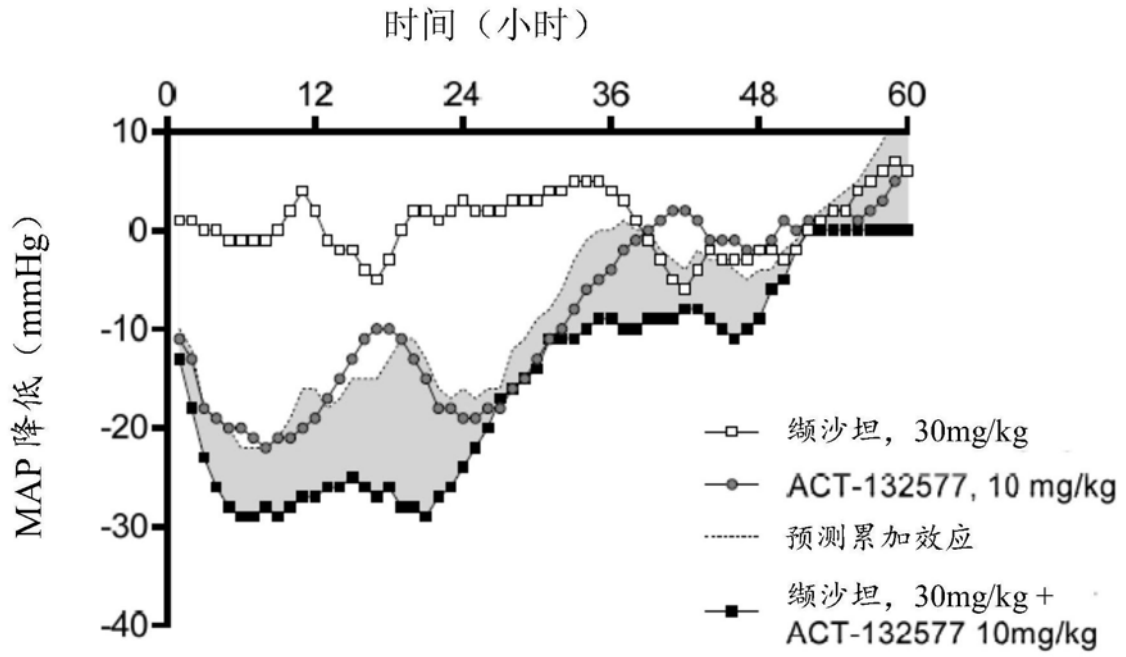


图13

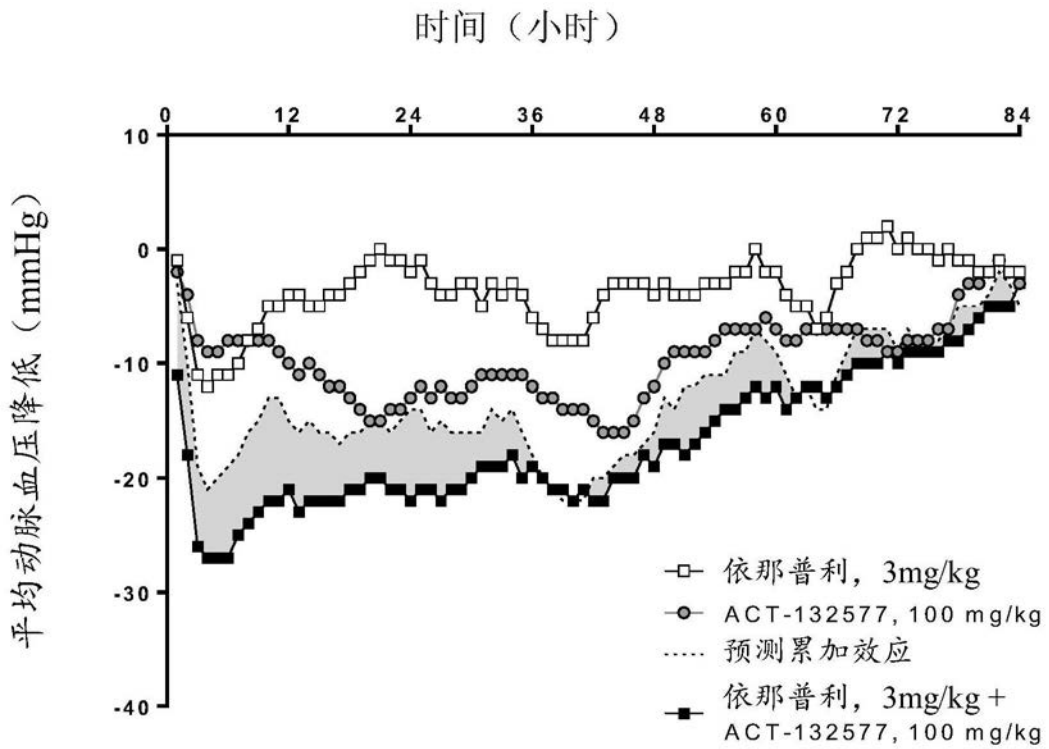


图14

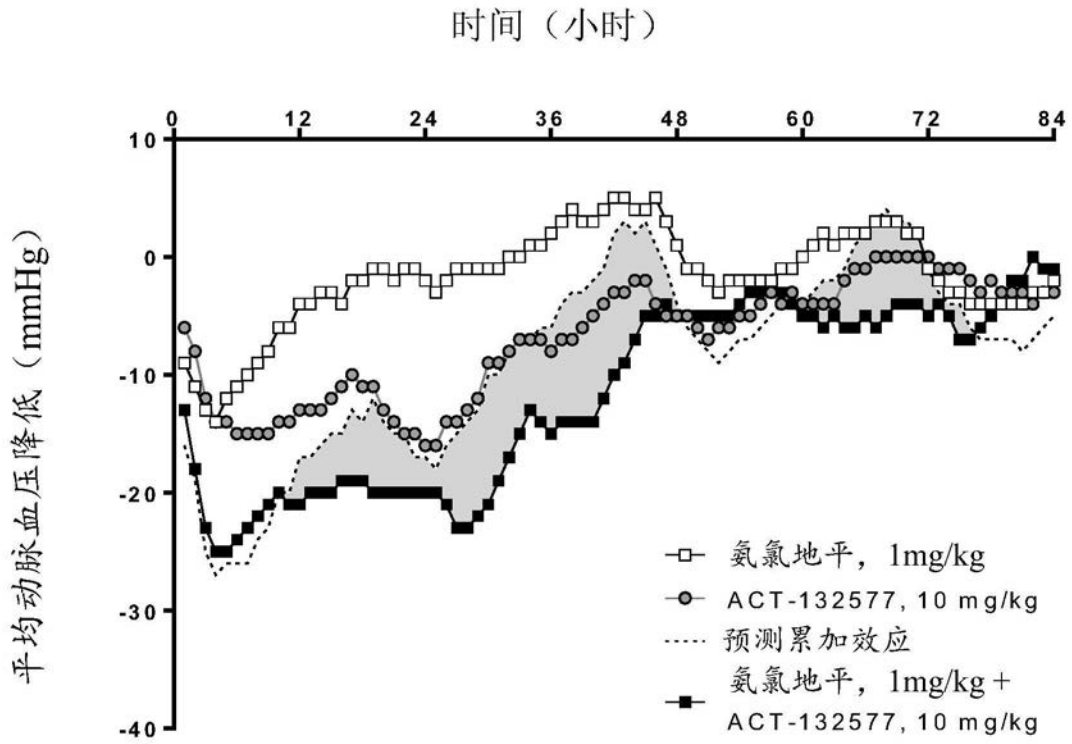


图15

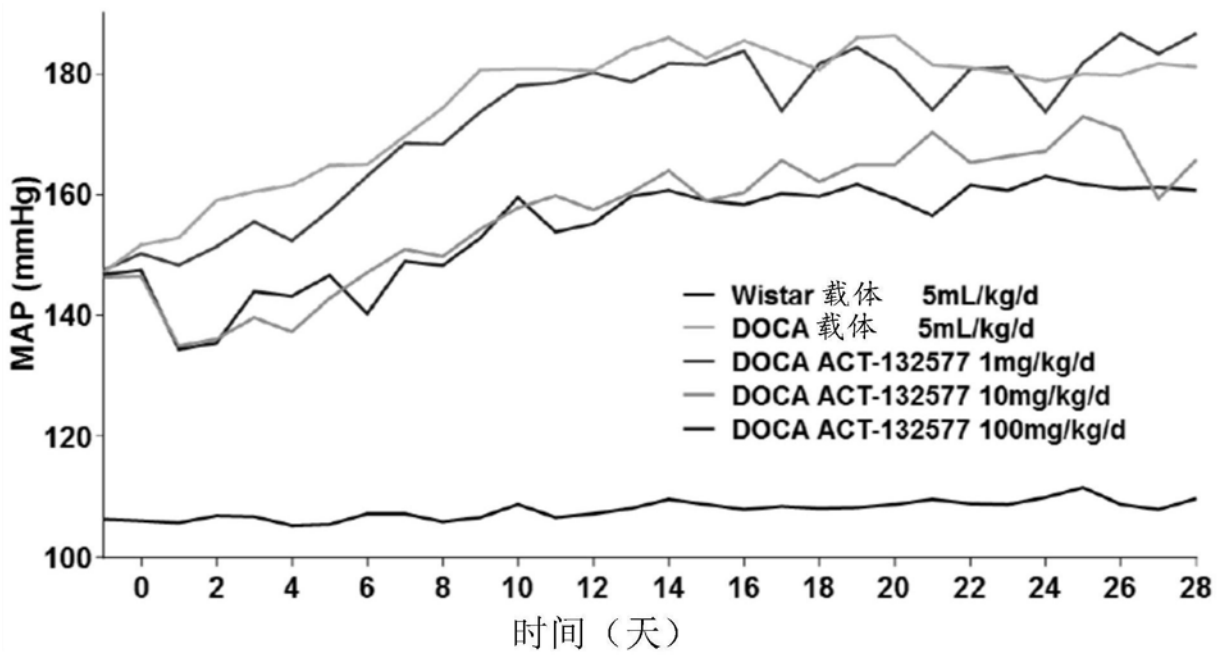


图16

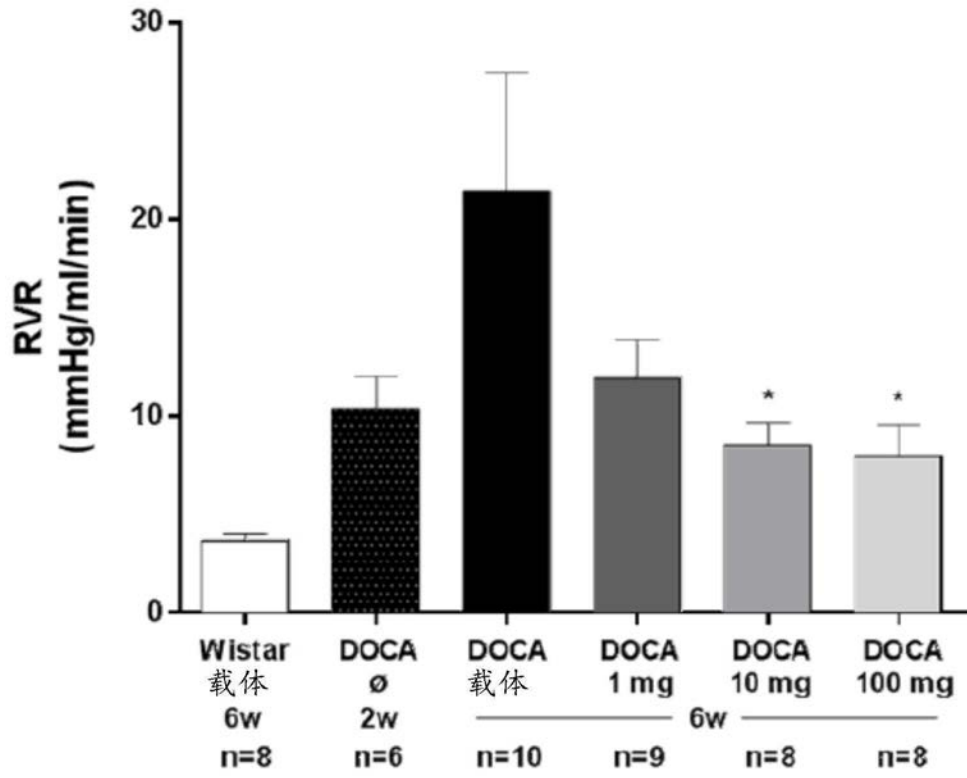


图17

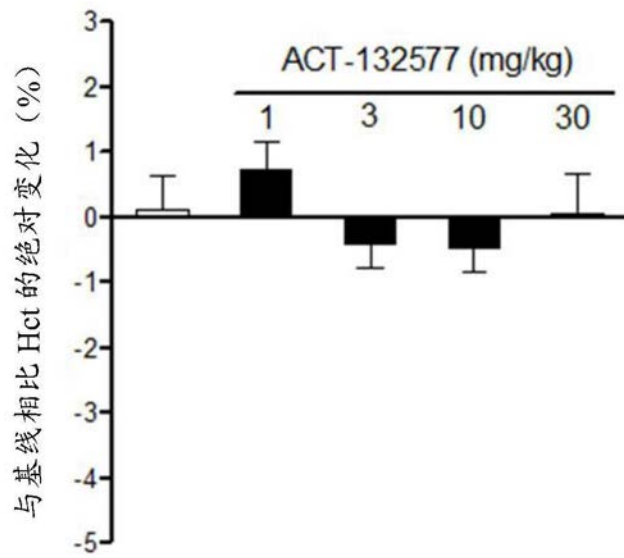


图18

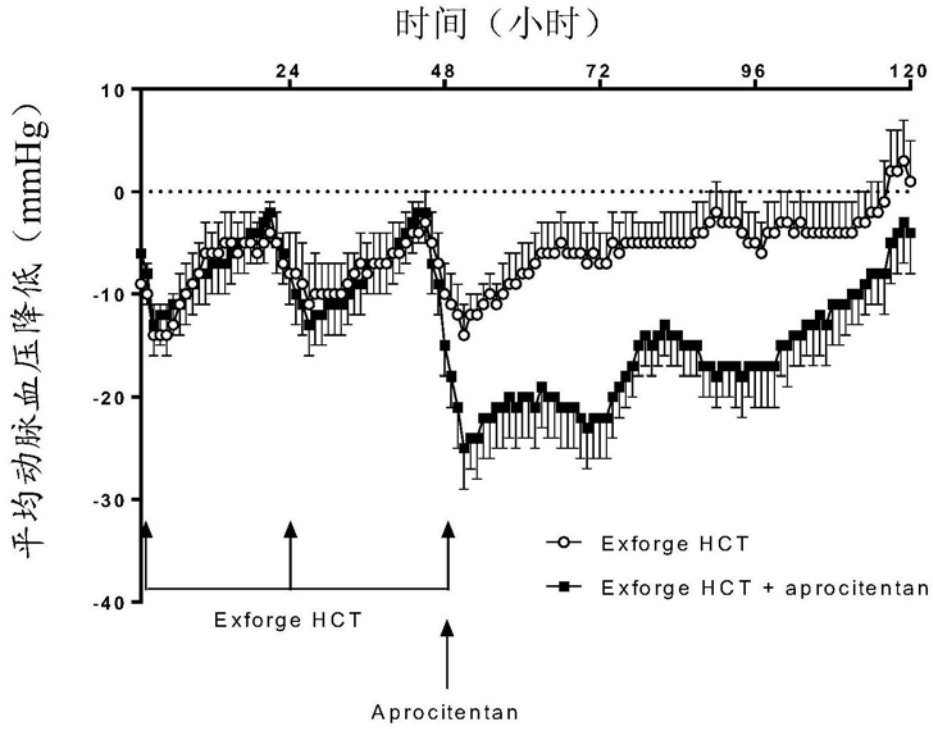


图19

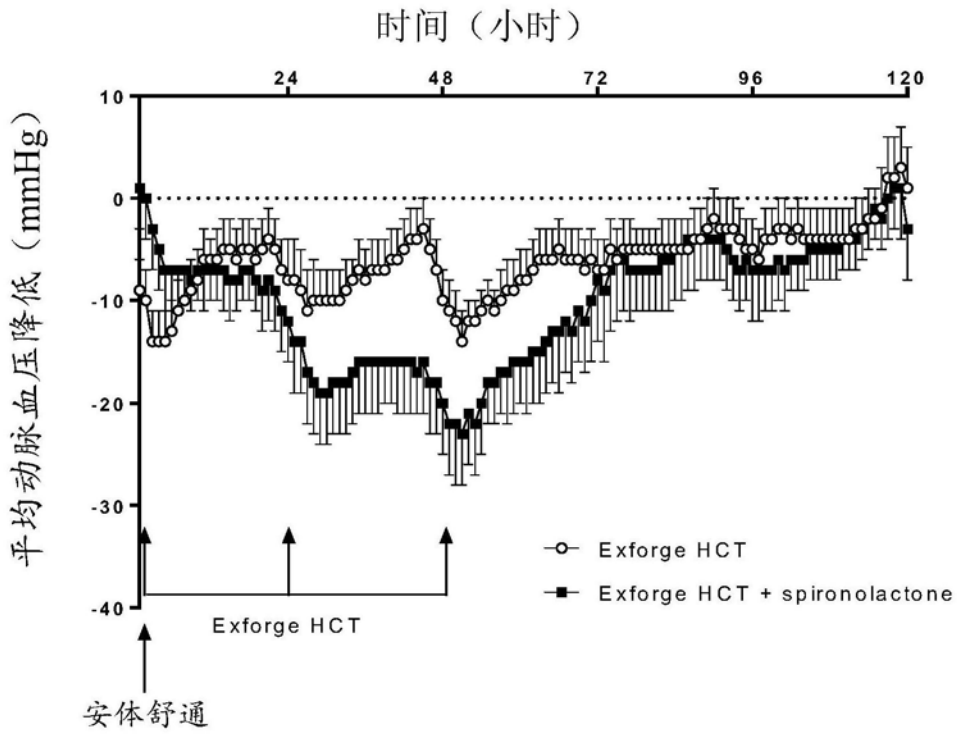


图20

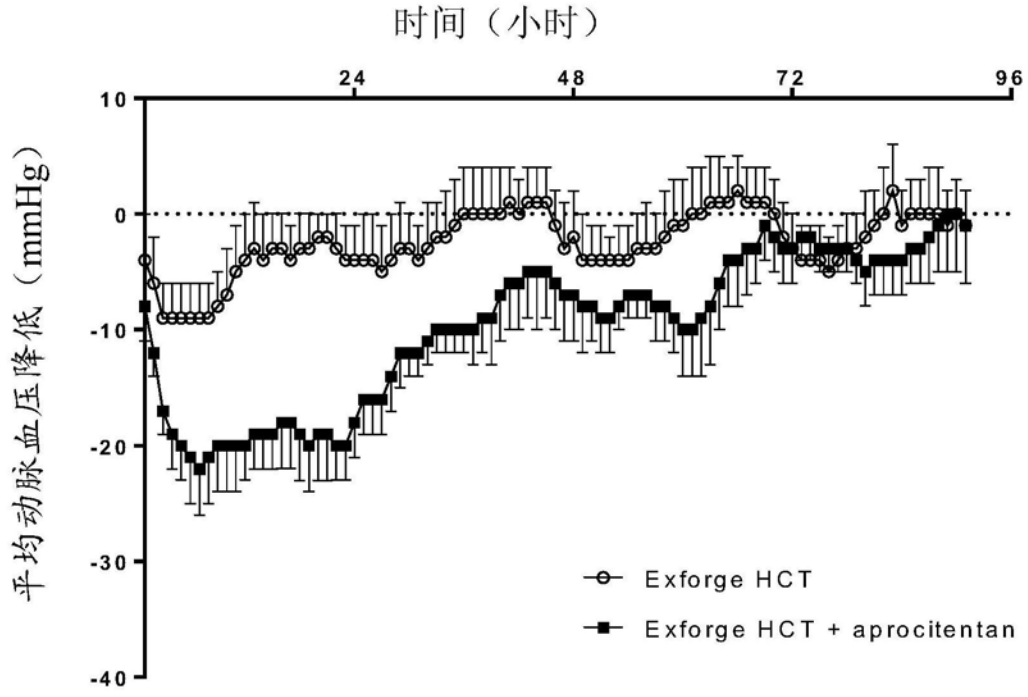


图21

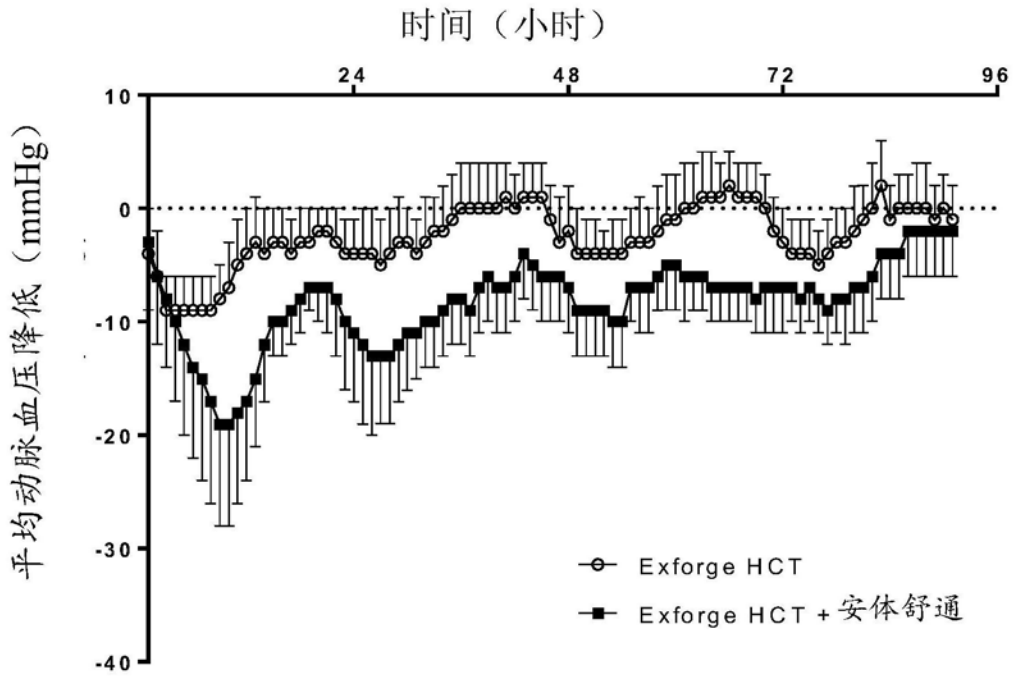


图22