

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：91123309

※ 申請日期：97.6.23

※IPC 分類：C07D487/04 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

ALIK-319 (2006.01)

作為前藥之西地那非(SILDENAFIL)N-氧化物

ALIP 9/00 (2006.01)

SILDENAFIL N-OXIDE AS PRODRUG

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

索維伊製藥股份有限公司 / SOLVAY PHARMACEUTICALS B. V.

代表人：(中文/英文)

維哈吉 瑪里努斯 / VERHAGE, MARINUS

住居所或營業所地址：(中文/英文)

荷蘭威斯普·豪登拉安 36 號

C. J. van Houtenlaan 36, 1381 CP Weesp, The Netherlands

國 籍：(中文/英文)

荷蘭 / The Netherlands

三、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 土斯奇 雷秋斯洛 A. / TURSKI, LECHOSLAW A.

2. 史托特 艾克索 / STOIT, AXEL

3. 克勞斯 寇寧斯 G. / KRUSE, CORNELIS G.

4. 法德 珊德 / VADER, SANDER

5. 拓普 馬汀努斯 TH. M. / TULP, MARTINUS TH. M.

國 籍：(中文/英文)

1. 德國 / GERMANY

2.-5. 荷蘭 / The Netherlands

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為：。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. EPO、 2007/06/26、 07111030.8

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

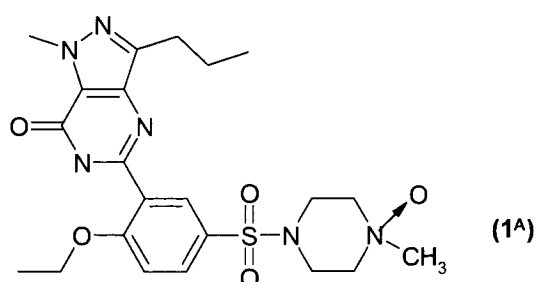
所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

發明領域

- 本發明涉及藥物和有機化學領域，並且提供西地那非N-
 5 氧化物：具有下式(1^A)的1-[[3-(6,7-二氫-1-甲基-7-氧代-3-丙基-1H-吡唑並[4,3-d]嘧啶-5-基)-4-乙氧基苯基]磺醯基]-4-甲基-4-氧橋-哌嗪

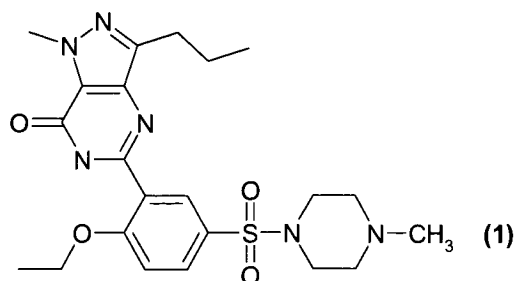


- 以及包含該化合物的藥物組合物，該化合物的製備方法，
 10 和組合物的製備方法。

【先前技術】

發明背景

西地那非是5型cGMP特異性磷酸二酯酶(PDE-V)的強烈
 和選擇性抑制劑



15

1-[4-乙氧基-3-(6,7-二氫-1-甲基-7-氧代-3-丙基-1H-吡唑並
 [4,3-d]嘧啶-5-基)苯磺醯基]-4-甲基哌嗪，西地那非(EP 0 463
 756)

體外研究已經顯示西地那非對PDE-V是選擇性的。其對PDE-V的效果比對其他已知的磷酸二酯酶更強烈(對於PDE-VI，10倍；對於PDE-I，>80倍；對於PDE-II、PDE-III、PDE-IV、PDE-VII、PDE-VIII、PDE-IX、PDE-X和PDE-XI，>700倍。相對於PDE-III，對PDE-V的大致4,000倍的選擇性是重要的，因為PDE-III與心臟收縮力的控制有關。與PDE-VI相比，西地那非對PDE-V的作用僅強大約10倍，PDE-VI是視網膜中發現的與視網膜的光轉導通道有關的酶。這種更低的選擇性被認為是與在更高劑量或血漿水平下觀察到的顏色視覺相關的異常的基礎。

西地那非主要由CYP3A4(主要途徑)和CYP2C9(次要途徑)肝微粒體同工酶清除。主要迴圈代謝物由西地那非的N-脫甲基化產生。這種代謝物亦稱為UK 103,320具有類似於西地那非的PDE選擇性性能和對PDE-V是母體藥物大致50%的體外效力。這種代謝物的血漿濃度大約為對西地那非所見到的血漿濃度的40%，以致該代謝物占西地那非藥理學效果的大約20%。

N-氧化物自1894以來就已知。現在一致公認N-氧化物是許多叔胺的代謝物，並且在大多數情況下也是叔胺和它們的N-去烷基化類似物之間的中間體。大多數，但是不是所有叔胺藥物產生N-氧化物。例如嗎啡、丙咪嗪、丙嗪、桂利嗪和煙鹼就是這種情況。發生N-氧化的多少從痕量到接近定量轉化變化。一些N-氧化物顯示比它們相應的叔胺作用更強。它們中最出名的實例是利眠寧(Librium[®])，在精神病和普通醫學中最常用的藥物之一。然而，在很多情況下，發現N-氧化物比它們相應的

叔胺作用更弱，並且N-氧化最通常被認為是代謝失活。雖然通過化學方式能容易地將N-氧化物還原成它們對應的叔胺，但是這在人體中以不同的程度發生。一些N-氧化物能經歷幾乎定量的還原轉化，成為對應的叔胺並且在其他情況下，轉化是僅僅痕量的反應，或者甚至完全不存在(Bickel, 1969)。因此，N-氧化物和它們相應的叔胺的形成是不可預知的。一旦形成，N-氧化物可能比它們相應的叔胺更具活性，活性更差或甚至完全無活性。可以將N-氧化物還原成相應的叔胺或不可以。當它們可以時，該反應可能是僅痕量或接近定量的。

10 自Paracelsus ('Sola dosis facit venenum')以來，普遍接受的是藥物的治療以及毒性作用與它們在相關目標部位的濃度有關。因為一般而言，後者是不容易獲得的，所以將血漿水平用作相關藥物濃度的近似值。在藥物開發期間，限定適合的血漿濃度的窗口，從而提供功效的下限或下界，和副作用開始變得

15 明顯的上界。在理想狀況下，該兩種濃度差距是如此之大以致以有效但不產生副作用的方法施用藥物是容易的。實際上，情況幾乎不可能永遠是理想的，並且大多數藥物顯示副作用。在大多數情況下，副作用的發生可能與峰值血漿濃度有關係，該峰值血漿濃度超過與副作用發生有關的下限水平。

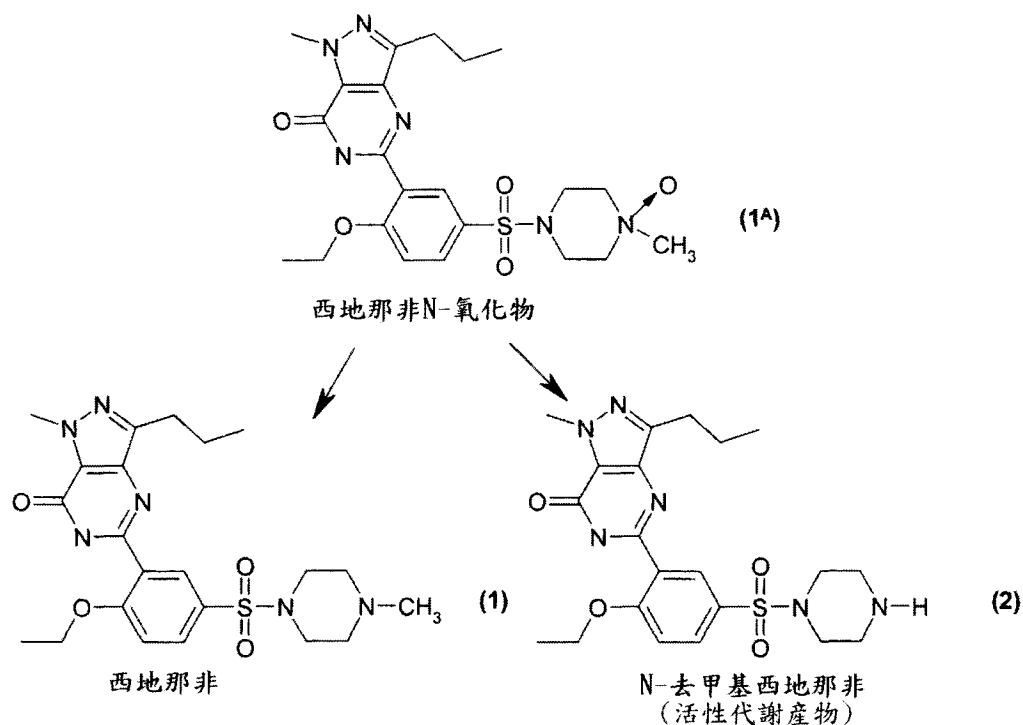
20 西地那非產生導致副作用的峰值血漿濃度。與西地那非的使用有關的最常觀察到的不良事件包括打噴嚏、頭痛、面紅、心悸、消化不良、眼內壓升高、視力模糊、畏光、嚴重血壓過低、室性心律失常、心肌梗塞、中風和陰莖異常勃起。這些不良作用可能顯著地限制藥物療法的劑量水平、頻率和持續時

間。使用特殊的製劑可以減弱不良事件，但是不同的化合物也可以解決該問題。因此找到具有西地那非的優點同時避免其缺點的化合物將是合乎需要的。前藥具有相同的藥理學性能，但是具有更有利的藥物動力學性能。

5 【發明內容】

發明概要

當口服給藥時，西地那非-N-氧化物充當前藥：它迅速地轉變成母體化合物並轉換成N-去甲基西地那非，即西地那非的活性代謝物



10

本發明還涉及西地那非N-氧化物的藥理學上可接受的鹽、水合物和溶劑合物，它們可以基本上不含西地那非或其藥理學上可接受的鹽、水合物或溶劑合物。西地那非N-氧化物可以通過用適合的氧化劑例如m-CPBA氧化西地那非來製備。制

15 藥上可接受的鹽可以使用本領域中熟知的標準程式，例如通過

將本發明的化合物與適合的酸，例如無機酸或有機酸混合而獲得。

西地那非N-氧化物和包含它們的組合物可用於治療可用西地那非有效治療(即使有副作用)的疾患或疾病：勃起功能障

5 礙(陽萎)和肺動脈高壓(PAH)

本發明還包括：

用於治療例如，可通過西地那非治療的障礙或狀況的藥物組合物，該組合物包含西地那非N-氧化物或其制藥上可接受的鹽，和制藥上可接受的載體；

10 治療可通過西地那非治療的障礙或狀況的方法，該方法包括給需要此種治療的哺乳動物施用西地那非N-氧化物或其制藥上可接受的鹽；

治療可通過西地那非治療的障礙或狀況的方法，該方法包括給需要此種治療的哺乳動物施用西地那非N-氧化物或其制
15 藥上可接受的鹽；

用於治療可通過西地那非治療的障礙或狀況的藥物組合物，該組合物包含西地那非N-氧化物或其制藥上可接受的鹽，和制藥上可接受的載體；

治療可通過西地那非治療的障礙或狀況的方法，該方法包
20 括給需要此種治療的患者施用西地那非N-氧化物或其制藥上可接受的鹽。

本發明還提供西地那非N-氧化物或其鹽用於製造藥劑的用途。

本發明進一步涉及組合療法，其中將本發明的化合物，或

其制藥上可接受的鹽，或包含本發明化合物的藥物組合物或製劑同時或依次施用或作為與另一種治療劑(或幾種治療劑)例如西地那非或N-去甲基西地那非的組合製劑施用，用於治療一種或多種所列狀況。此類其他治療劑可以在施用本發明化合物之前、同時或之後施用。

本發明還提供用於治療可以通過西地那非治療的障礙或狀況的化合物、藥物組合物、藥劑盒(kits)和方法，該方法包括給需要此種治療的患者施用西地那非N-氧化物或其制藥上可接受的鹽。

10 本發明還提供本發明化合物的製備方法和那些方法中使用的中間體。

化合物的一些晶型可以作為多晶形存在：認為其本身屬於本發明。此外，一些化合物可以與水(即水合物)，或常用的有機溶劑形成溶劑合物。此類溶劑合物也屬於本發明範圍。

15 同位素標記的西地那非N-氧化物或其制藥上可接受的鹽(可通過PET或SPECT檢測)也屬於本發明範圍。上述情況也適用於用 $[^{13}\text{C}]$ -、 $[^{14}\text{C}]$ -、 $[^3\text{H}]$ -、 $[^{18}\text{F}]$ -、 $[^{125}\text{I}]$ -或適合於受體結合或代謝研究的其他同位素富集的原子標記的通式(1)的化合物。

20 發現西地那非N-氧化物可用作前藥的偶然事件提供了使用這些化合物作為備選物的可能性，具有延長作用持續時間和減弱峰值血漿濃度的臨床利益，從而得到改善的副作用性能。因此在本發明的一些實施方案中，可以提供基本上不含母體化合物1-[4-乙氧基-3-(6,7-二氫-1-甲基-7-氧代-3-丙基-1H-吡唑並

[4,3-d]嘧啶-5-基)苯磺醯基]-4-甲基哌嗪(西地那非)的本發明化合物。所謂的基本上不含是指本發明的化合物包含少於大約50%、40%、30%、20%、10%、1%、0.5%的西地那非或在檢測極限內不含西地那非作為雜質。根據本發明預期到包含西地那非N-氧化物基本上不含西地那非的藥物組合物。

定義

在體內新陳代謝而提供生物活性劑(即西地那非)的任何化合物是本申請範圍和精神內的前藥。前藥是治療劑，本身是非活性的，但是轉變成一種或多種活性代謝物。前藥是藥物分子的生物可逆衍生物，其用來克服應用母體藥物分子所遇到的一些障礙。這些障礙包括但不限於，溶解性、滲透性、穩定性、系統前代謝和靶向限制(*Bundgaard, 1985; King, 1994; Stella, 2004; Ettmayer, 2004; Järvinen, 2005*)。

術語“多晶型現象”定義為化合物以多於一種晶體形式(所謂的多晶型)存在的能力。多晶型現象是通常發生的現象。多晶型現象受若干結晶條件例如溫度、過飽和水平、雜質的存在、溶劑的極性、冷卻速率影響。多晶型可以通過數種方法例如固態NMR、溶解度試驗、DSC或熔點測定、IR或喇曼光譜學表徵。

為了提供更簡明的描述，本文給出的一些數量表述沒有用術語“大約”限制。應該理解的是，不管是否明確使用術語“大約”，本文給出的每個量意指實際給出的值，並且還意指此類給出的值的近似值，該近似值將基於本領域的普通技術被合理地推導出來，包括由此類給出值的試驗和/或測量條件導致的近

似值。在本說明書的整個描述和申請專利範圍中，單詞“包含”和該單詞的變型例如“包含(comprising)”和“包含(comprises)”沒有排除其他添加劑、組分、整數或步驟的意圖。本文所使用的術語“組合物”涵蓋包含預定量或比例的指定成分的產物，以及

5 由組合指定量的指定成分而直接或間接獲得的任何產物。至於藥物組合物，這一術語涵蓋包含一種或多種活性成分和含惰性成分的任選載體的產物，以及由結合，絡合或聚集任何兩種或更多種成分，或由解離一種或多種成分，或由一種或多種成分的其他類型的反應或相互作用直接或間接獲得的任何產物。一

10 般而言，如下製備藥物組合物：使活性成分均勻且緊密地與液體載體或細分散固體載體或兩者締合，然後如果有必要的話，將該產物成形成所需製劑。藥物組合物包括足夠的活性目標化合物以對疾病的進程或狀況產生預期效果。因此，本發明的藥物組合物涵蓋通過將本發明化合物和制藥上可接受的載體摻

15 合製備的任何組合物。

在本申請上下文內，術語‘組合製劑’既包括真實組合，即物理上組合在一種製劑例如片劑或注射液中的西地那非N-氧化物或其制藥上可接受的鹽，和其他藥劑，又包括‘成套部件盒’(kit of parts)，包括在單獨劑量形式中的西地那非N-氧化物

20 或其制藥上可接受的鹽，和西地那非或另一種藥劑，以及使用說明書，任選地還有便於順應組分化合物的施用的工具，例如標籤或圖。採用真實組合，根據定義藥物治療同時發生。‘成套部件盒’的內容物可以同時或以不同時間間隔施用。同時或順序治療將取決於所使用的其他藥劑的特徵，特徵如作用的開

始和持續時間，血漿水平，清除率等，以及取決於疾病，其階段，和個體患者的特徵。

所謂的“制藥上可接受的”意指載體、稀釋劑或賦形劑必須與製劑的其他成分相容並且對其接受者無害。

- 5 劑量：推薦的治療劑量與西地那非相同：50mg，然後酌情降低或提高劑量。藥動學、藥效學及其它考慮可以將實際施用的劑量改變到更高或更低值。被施用的化合物的劑量將取決於患者的相關指標，年齡，重量和性別並且可以通過醫生確定。該劑量將優選為0.01mg/kg-10mg/kg。活性成分的典型的日
- 10 劑量在寬範圍內改變並且將取決於各種因數例如患者的相關指標、給藥途徑、年齡、重量和性別，並且可以由醫生確定。一般而言，口服和腸胃外劑量將為0.1-1,000mg/天總活性成分。

- 本文所使用的術語“治療上有效量”是指治療劑治療或預防可通過施用本發明組合物治療的狀況的量。該量是足以在組
- 15 織系統、動物或人類中顯示可檢測的治療性、預防性或改善性回應的量。該效果可以包括例如，治療或預防本文列出的狀況。受治療者的精確的有效量將取決於該受治療者的大小和健康，被治療的狀況的性質和程度，治療醫生(研究人員、獸醫、醫療醫生或其他臨床醫生)的推薦，和為施用選擇的療法，或
- 20 療法的組合。因此，提前指定精確的有效量是沒有用處的。術語“制藥上可接受的鹽”是指在可靠醫學判斷範圍內適合於與人類和低等動物的組織接觸使用而沒有過度毒性、刺激、變態反應等並且與合理的利益/風險比例相稱的那些鹽。制藥上可接受的鹽是本領域中眾所周知的。當最終分離並純化本發明化合

物時可以就地製備它們，或者可以單獨地通過使它們與制藥上可接受的無毒堿或酸(包括無機或有機堿和無機或有機酸)反應來製備。本文所使用的術語“治療”是指對哺乳動物，優選人類的狀況或疾病的任何處理，並且包括：(1)預防疾病或狀況在易患該疾病但是未確診患有該疾病的受治療者中發生，(2)抑制疾病或狀況，即阻止其發展，(3)減輕疾病或狀況，即導致該狀況消退，或(4)終止疾病的症狀。本文所使用的術語“醫學治療”旨在包括對人類或其他哺乳動物在體內或離體進行的預防性、診斷性和治療性方案。本文所使用的術語“受治療者”是指動物，優選哺乳動物，最優選人類，其是治療、觀察或實驗的物件。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

實施例1：分析方法

除非另有說明，使用Bruker DRX 600 (^1H ：600 MHz， ^{13}C ：150 MHz)在300 K下在指出的溶劑中測定核磁共振波譜(^1H NMR和 ^{13}C NMR，APT)。在從Cambridge Isotope Laboratories Ltd.獲得的氘化DMSO中測定光譜。從四甲基矽烷(^1H)低磁場以ppm給出化學位移(δ)。以Hz給出偶合常數J。NMR光譜中的峰形用符號‘q’(四重峰)、『dq’(雙四重峰)、『t’(三重峰)、『dt’(雙三重峰)、『d’(雙重峰)、『dd’(雙雙重峰)、『s’(單峰)、『bs’(寬單峰)和‘m’(多重峰)表示。在將樣品與一滴 D_2O 混合之後鑒定NH和OH信號。

在Büchi B-545熔點測定器上記錄熔點。

急驟色譜法是指使用指出的洗脫劑和矽膠(Acros : 0.030-0.075 mm或Merck矽膠60 : 0.040-0.063 mm)的純化。

通過使用薄層色譜法(TLC)在二氧化矽塗覆的塑膠片材(Merck預塗矽膠60 F254)上採用指出的洗脫劑監測反應。通過UV光(254 nm)或I₂使斑點顯像。

液相色譜物-質譜法(LC-MS)

LC-MS系統由2個Perkin Elmer系列200微型泵構成。通過與Gilson 215自動採樣器連接的50μl三通混合器將泵彼此連接。該方法如下：

10	步驟	總時間	流量(μl/min)	A(%)	B(%)
	0	0	2000	95	5
	1	1.8	2000	0	100
	2	2.5	2000	0	100
	3	2.7	2000	95	5
15	4	3.0	2000	95	5

A= 100%水與0.025% HCOOH和10mmol NH₄HCOO pH= +/-3

B= 100% ACN與0.025% HCOOH

自動採樣器具有2μl注射回路。該自動採樣器與含3μm
20 顆粒的Waters Atlantis C18 30×4.6mm柱連接。該柱在40°C下的Perkin Elmer系列200柱烘箱中處於恆溫狀態。該柱與含2.7μl flowcel的Perkin Elmer系列200UV計連接。波長設置到254nm。該UV計與Sciex API 150EX質譜儀連接。該質譜

儀具有以下參數：

掃描範圍：150-900 a.m.u.；極性：正；掃描模式：曲線；解析度Q1: UNIT；步長：0.10 a.m.u.；每次掃描的時間：0.500 sec；NEB: 10；CUR: 10 IS: 5200；TEM: 325；DF: 30；
5 FP: 225和EP: 10。將光散射檢測器與Sciex API 150連接。光散射檢測器是在50°C和3巴N₂下操作的Sedere Sedex 55。通過G3 powermac控制整個系統。

使用包括蛋白質沈澱的通用生物分析方法和具有MS/MS檢測的HPLC分析小鼠血漿和腦樣品中的西地那非
10 和其N-氧化物。

樣品製備：用乙腈沈澱在100μl血漿中的蛋白質，並且分析所獲得的溶液的5μl樣品。將全腦均化和離心，並分析10μl上清液樣品。

使用Sciex API4000 LC-MS/MS進行液相色譜-串連質
15 譜法(LC-MS/MS)。使用提取的校準樣品(將其進行與研究樣品相同的處理)對於血漿和腦樣品分別在1-5000 ng/ml和5.0-5000 ng/腦的範圍內進行樣品的量化。使用化合物峰面積來量化。將校準曲線擬合到模型 $y = A + Bx + Cx^2$ (y是分析物的峰面積，x是標稱校準水平，單位為ng/ml(血漿)或
20 ng/g (腦)，A是截距，B是斜率，C是曲度的描述)。使用 $1/x^2$ 加權。使用在標準間隔注入的參比溶液監測LC-MS/MS系統性能。沒有詳細地驗證所使用的方法，因此報道的濃度是良好的估計值。對於血漿和腦樣品，量化的下限(LLOQ)分別在1.00ng/ml和5.00ng/腦建立。使用梯度洗脫通過Hypersil

BDS C18 100×4.6mm 3μm分析柱，在45℃的溫度下和1.00 ml/min的流量下進行反相HPLC：

時間(min)	溶劑			
	% A	% B	% C	% D
0.00	10.0	40.0	50.0	0.0
1.00	10.0	40.0	50.0	0.0
2.00	10.0	10.0	80.0	0.0
4.00	10.0	10.0	80.0	0.0
4.10	10.0	40.0	50.0	0.0
7.00	10.0	40.0	50.0	0.0

溶劑A	100mM NH ₄ FA/1% FA
溶劑B	Milli-Q水
溶劑C	甲醇
溶劑D	乙腈

使用正MRM電離進行在MS/MS上的檢測。測量以下離

5 子：

	西地那非	N-氧化物西地那非
Q1	475.3	491.4
Q3	100.1	99.2

10 實施例2：特定化合物的合成

1-[[3-(6,7-二氫-1-甲基-7-氧代-3-丙基-1H-吡唑並[4,3-d]嘧啶-5-基)-4-乙氧基-苯基]磺醯基]-4-甲基哌嗪(西地那非)，和

如EP 0 463 756中那樣合成1-[[3-(6,7-二氫-1-甲基-7-氧代-3-丙基-1H-吡唑並[4,3-d]嘧啶-5-基)-4-乙氧基-苯基]磺醯基]-哌嗪(N-去甲基西地那非)。

1-[[3-(6,7-二氫-1-甲基-7-氧代-3-丙基-1H-吡唑並
5 [4,3-d]嘧啶-5-基)-4-乙氧基苯基]磺醯基]-4-甲基-4-氧橋-哌嗪(西地那非N-氧化物)：

將西地那非的游離碱(1.42g, 3mmol)溶於75 ml二氯甲烷並冷卻到-10°C。將間氯代過苯甲酸(m-CPBA, 0.74 g, 3 mmol, 70%, 在H₂O中)以小份添加到該混合物中，並在-10
10 °C下攪拌該溶液2.5小時。添加固體K₂CO₃ (2 g)並在0°C下再攪拌所得的混合物30分鐘。過濾(玻璃漏斗)該反應混合物，並用DCM洗滌沈澱。濃縮所得的溶液，產生為固體的標題化合物(1.36 g, 92%)。M.p.: > 200°C (分解)。LCMS; R_t: 1.21 min, ([M+H]⁺ = 491)。¹H-NMR (600 MHz, D₆DMSO): δ
15 7.89-7.85 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.18 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.51-3.43 (m, 4H), 3.04 (s, 3H), 3.02-2.96 (m, 2H), 2.93-2.88 (m, 2H), 2.78 (t, J = 7 Hz, 2H), 1.77-1.70 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實施例3：藥理學方法

20 使用廣泛記載的程式在CEREP(128, rue Danton, 92500 Rueil-Malmaison, 法國)測量磷酸二酯酶的體外抑制：得自牛腦的PDE-I (Nicholson, 1989), 得自人U-937細胞的PDE-II (Torphy, 1992), 得自人血小板的PDE-III (Weishaar, 1986), 得自人U937單核細胞的pDE-IV (Torphy, 1992), 得自人血

小板的PDE-V (Weishaar, 1986)和得自牛視網膜的PDE-VI (Ballard, 1998)。

人結腸模型TIM2(TNO腸模型2)是類比體內條件的人大腸的動態模型。它是已經被許多研究(Minekus, 1999)證

5 實的人造消化系統。

西地那非N-氧化物，及其藥理學上可接受的鹽是前藥。它們可用於治療可用西地那非有效治療(即使有副作用)的疾病：勃起功能障礙(陽萎)和肺動脈高壓。

實施例4：藥物動力學和藥理學試驗結果

- 10 將西地那非和其N-氧化物分別施用(靜脈內(i.v.)或口服(p.o.))到雄性NMRI小鼠(每個時間點3個動物)，此後通過LC-MS(參見上面的方法)分析它們的血漿和腦中的兩種化合物。將資料平均($n = 3$)，並收集在表1中。

表1：西地那非和其N-氧化物的血漿和腦濃度

表1：西地那非和其N-氧化物的血漿和腦濃度					
		西地那非		西地那非-N-氧化物	
		血漿	腦	血漿	腦
施用	時間(h)	[ng/ml]	[ng/g]	[ng/ml]	[ng/g]
西地那非 1.0mg/kg i.v.	0.17	343	125	3.0	0
	0.5	143	40	2.1	0
	1	52	20	0.67	0
	3	2.4	1.2	0.61	0
	7	0.34	0	0	0
	24	0	0	0	0
西地那非 10mg/kg p.o.	0.17	533	155	8.0	0
	0.5	457	129	5.3	0
	1	260	93	4.0	0
	3	32	13	0.48	0
	7	5.6	3.1	0.15	0
	24	0	0	0	0
西地那非-N-氧化物 1.0mg/kg i.v.	0.17	14	8.6	225	125
	0.5	6.1	3.3	49	28
	1	8.8	1.8	17	1.8
	3	3.9	1.6	0.81	2.7
	7	0.31	0	0	0
	24	0	0	0	0
西地那非-N-氧化物 10mg/kg p.o.	0.17	7.3	5.5	1.6	92
	0.5	52	20	1.9	21
	1	126	38	2.7	5.5
	3	109	37	1.4	2.7
	7	47	20	1.1	0.9
	24	0	0	0	0

當施用到小鼠(i.v.或p.o.)，西地那非最低限度地被新陳代謝成其N-氧化物：其在血漿中的濃度從不超過母體化合物的1-2%，並且在腦中完全不能找到蹤迹。當施用西地那非-N-氧化物本身時，它被還原成母體化合物。在西地那非-N-氧化物i.v.施用之後一小時，血漿和腦中的西地那非濃度超過N-氧化物的濃度。效果在口服之後更顯著：在N-氧化物的施用後半小時內血漿和腦中的西地那非濃度比N-氧化物的濃度高10-100倍。

將懸浮在1%甲纖維素中的西地那非-N-氧化物(1 mg)插入TIM2模型(參見上面，Minekus, 1999)的所述腔(120 ml)中。在各種時間間隔從所述腔和透析液(後者是用於腸的血管床的模型)中取得樣品，並且分析西地那非-N-氧化物和西地那非：表2：

表2 西地那非N-氧化物在人類結腸模型TIM2中的還原				
	西地那非-N-氧化物		西地那非	
	所述腔	透析液	所述腔	透析液
時間(h)	[ng/ml]	[ng/ml]	[ng/ml]	[ng/ml]
0	< 1.0	< 1.0	< 1.0	< 1.0
2	6.6	33	11,000	130
4	4.7	< 1.0	7,800	320
6	4.9	< 1.0	6,400	310
8	6.7	< 1.0	5,500	280
24	2.7	< 1.0	3,300	160

從上面的結果可以看出，在給藥之後2小時內西地那非N-氧化物已經幾乎定量還原成西地那非。因為許多研究證實TIM2為對活人中的胃腸條件具有高預測價值的體外模型，所以可以預料在人中在口服之後西地那非N-氧化物也

5 將還原成西地那非：它將是前藥。

表3：西地那非和其N-氧化物的血漿藥物動力學				
	西地那非		西地那非-N-氧化物	
給藥途徑：	i.v.	p.o.	i.v.	p.o.
劑量(mg/kg)	1	10	1	10
C_{max} (ng/ml)	538.5 (C_0)*	533.3	495.1 (C_0)*	2.7
T_{max} (hr)	0.0	0.2	0.0	1.0
$t_{1/2}$ (hr)	1.4	1.1	0.4	5.1
$AUC_{0 \rightarrow end}$ (ng/ml x hr)	231.6	661.1	124.9	10.8
→ 注釋	$T_{end} = 7 \text{ hrs}$	$T_{end} = 7 \text{ hrs}$	$T_{end} = 3 \text{ hrs}$	$T_{end} = 24 \text{ hrs}$
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (ng/ml x hr)	232.3	670.2	125.4	18.8
→ 注釋	$T_{end} = \infty$	$T_{end} = \infty$	$T_{end} = \infty$	$T_{end} = \infty$
清除率(ml/min/kg)	71.8	-	132.9	-
V_D (ml/kg)	8900.0	-	5000.0	-
生物利用度(%)	28.9	-	1.5	-
腦/血漿比	0.4	0.3	0.5	2.5

*對於i.v.給藥，將 C_{max} 值外推到 T_0 (時間零點)

從這些資料可以看出該兩種化合物具有不同的藥物動力學性能。

在小規模中試中，將西地那非和其N-氧化物分別施用(靜脈內(i.v.)或口服(p.o.))到雄性NMRI小鼠(每個時間點3個動物)，此後通過LC-MS(參見上面的方法)分析它們的血漿和腦中的N-去甲基西地那非的存在。將資料平均(n = 5 3)，並收集在表4中。

表4：N-去甲基西地那非的血漿和腦濃度			
		N-去甲基西地那非	
		血漿	大腦
施用	時間(h)	[ng/ml]	[ng/g]
西地那非 1.0mg/kg i.v.	0.17	6.0	< 1.0
	0.5	8.0	< 1.0
西地那非 10mg/kg p.o.	1	92	15
	3	25	4.2
	7	30	0
西地那非-N-氧化物 1.0mg/kg i.v.	0.17	< 1.0	< 1.0
	0.5	< 1.0	< 1.0
西地那非-N-氧化物 10mg/kg p.o.	1	28	< 1.0
	3	25	5.1
	7	24	8.2

不出所料，當施用到小鼠(i.v.或p.o.)時，西地那非被代謝成其N-去甲基類似物，即也穿透血腦屏障的代謝物，原因在於它在腦組織中被發現。當施用西地那非-N-氧化物

時，它也被發現新陳代謝成N-去甲基西地那非(僅在口服給藥之後觀察到)的觀察結果是新的。

爲了研究西地那非-N-氧化物作爲不同磷酸二酯酶的抑制劑的活性，緊跟在西地那非本身之後試驗該化合物。

5 所獲得的結果收集在表5中。

表5：磷酸二酯酶的體外抑制			
		西地那非	西地那非-N-氧化物
		pIC ₅₀	pIC ₅₀
酶	源		
PDE-I	牛腦	5.0	5.8
PDE-II	人U-937細胞	< 5.0	< 5.0
PDE-III	人血小板	4.5	< 5.0
PDE-IV	人U-937單核細胞	4.8	< 5.0
PDE-V	人血小板	7.7	6.7
PDE-VI	牛視網膜	7.2	6.0

對於西地那非，表5中收集的資料證實了從科學文獻獲知的那些：該化合物是PDE-V的強烈抑制劑，並且對這一特定亞型是高度選擇性的，PDE-VI例外，其也被強烈抑制。

10 發現西地那非-N-氧化物作用強度比西地那非本身低10倍，並且顯示相當的選擇性。

總之：當口服給藥時，西地那非-N-氧化物充當前藥：

它迅速地轉變成母體化合物並轉換成N-去甲基西地那非，即被報道具有西地那非的大約一半效力的西地那非代謝物。還發現西地那非-N-氧化物本身不是完全無活性的：它具有母體化合物的大約十分之一活性。

5 實施例5：藥物製劑

爲了臨床應用，將西地那非N-氧化物配製到藥物組合物中，該藥物組合物是本發明的重要和新穎的實施方案，因爲它們包含本文公開的化合物，更具體地說，特定化合物。可以使用的藥物組合物的類型包括：片劑、咀嚼片、
10 膠囊(包括微囊)、溶液、腸胃外溶液、軟膏(乳膏和凝膠)、栓劑、懸浮液及本文公開的，或對本領域中的技術人員來說從本說明書和本領域中的公知常識是顯而易見的其他類型。例如，活性成分還可以呈在環糊精、它們的醚或它們的酯中的包合絡合物形式。所述組合物用於口服、靜脈內、
15 皮下、氣管、支氣管、鼻內、肺部、透皮、頰粘膜、直腸、腸胃外或其他途徑給藥。藥物製劑至少包含與至少一種制藥上可接受的助劑、稀釋劑和/或載體摻合的西地那非N-氧化物。活性成分的總量適合地爲製劑的大約0.1%(w/w)-大約95%(w/w)，適合地爲0.5%-50%(w/w)，優選1%-25%
20 (w/w)。在一些實施方案中，活性成分的量大於大約95%(w/w)或小於大約0.1%(w/w)。

通過通常的方法，使用輔助物質例如液體或固體，粉狀成分例如藥物常用的液體或固體填料和擴充劑、溶劑、乳化劑、潤滑劑、香料、著色劑和/或緩衝物質，可以將本

發明的化合物製成適於給藥的劑型。通常使用的輔助物質包括碳酸鎂、二氧化鈦、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇和其他糖或糖醇、滑石、乳蛋白、明膠、澱粉、支鏈澱粉、纖維素及其衍生物、動物和植物油例如魚肝油、葵花油、花生油或芝麻油、聚乙二醇和溶劑例如無菌水和一元醇或多元醇例如甘油，以及崩解劑和潤滑劑例如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、十八烷基富馬酸鈉和聚乙二醇蠟。然後可以將混合物加工成顆粒或壓成片劑。使用以下成分製備片劑：

10	<u>成分</u>	<u>量(mg/片)</u>
	西地那非N-氧化物	10
	微晶纖維素	200
	熱解(fumed)二氧化矽	10
	<u>硬脂酸</u>	<u>10</u>
15	總計	230

將上述組分摻合併壓制而形成每片重230 mg的片劑。

在混合形成製劑之前，可以單獨地將活性成分與其他非活性成分預混合。在與非活性成分混合形成製劑之前，還可以將活性成分互相混合。

軟明膠膠囊可以採用含本發明的活性成分、植物油、脂肪或其他適合於軟明膠膠囊的載體的混合物的膠囊製備。硬明膠膠囊可以包含活性成分的顆粒。硬明膠膠囊還

可以包含活性成分以及固體粉狀成分例如乳糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、馬鈴薯澱粉、玉米澱粉、支鏈澱粉、纖維素衍生物或明膠。

- 用於直腸給藥的劑量單元可以製備為(i)呈栓劑形式，
- 5 該栓劑包含與中性脂肪基料混合的活性物質；(ii)呈明膠直腸膠囊形式，該膠囊包含與植物油、石蠟油或適合於明膠直腸膠囊的其他載體混合的活性物質；(iii)呈製備好的微灌腸劑形式；或(iv)呈幹微灌腸製劑形式，該製劑在即將給藥之前在適合的溶劑中重新構成。
- 10 液體藥劑可以製備成含活性成分和其餘部分的糖漿、酏劑、濃縮滴液或懸浮液，例如溶液或懸浮液，該其餘部分例如由糖或糖醇和乙醇、水、甘油、丙二醇和聚乙二醇的混合物構成。如果需要的話，此類液體製劑可以包含著色劑、增香劑、防腐劑、糖精和羧甲基纖維素或其他增稠
- 15 劑。液體製劑還可以呈乾粉形式製備，其在使用之前用適合的溶劑重構。用於腸胃外給藥的溶液可以製備為本發明製劑在制藥上可接受的溶劑中的溶液。這些溶液還可以包含穩定性成分、防腐劑和/或緩衝成分。用於腸胃外給藥的溶液還可以製備為幹製劑，其在使用之前用適合的溶劑重
- 20 構。

根據本發明還提供了製劑或‘成套部件盒’，其包含一個或多個裝有本發明藥物組合物一種或多種成分容器，用於醫學治療。這樣的容器可以伴有各種書面材料，例如使用說明書，或管理藥物產品的生產、使用或銷售的政府部門

規定的形式的通知書，該通知書能反映所述部門對於人或獸醫給藥的生產、應用或銷售的批准。本發明的製劑在藥劑製造中的用途，該藥劑用於治療其中要求或想要抑制磷酸二酯酶的狀況，以及醫學治療的方法，包括將治療上有
5 效總量的西地那非N-氧化物施用到遭受其中要求或想要抑制磷酸二酯酶的狀況或對該狀況敏感的患者。

舉例來說且沒有限制，給出了數種藥物組合物，其包含用於全身應用或局部施用的優選的活性化合物。本發明的其他化合物或其組合可以用來代替所述化合物(或與所
10 述化合物相加)。活性成分的濃度可以在本文討論的寬範圍內改變。可以包括的成分的量和類型是本領域中熟知的。

參考資料

爲了達到以下參考文獻對本領域技術人員有用的程度，或爲了更完全地描述本發明，通過參與將它們並入本
15 文。這些文獻，或本文引用的任何其他文獻或引證，或任何參考文獻的引文中沒有一篇被承認是現有技術文獻或引文。

Ballard et al (1998) J. Urol. 159: 2164.

Bickel, M.H.,: "*The pharmacology and Biochemistry of*
20 *N-oxides*", Pharmacol. Reviews, 21(4), 325-355, 1969.

Bundgaard, H. (editor), "*Design of Prodrugs*", Elsevier, 1985.

EP 0 463 756.

Ettmayer, P. *et al.*, "*Lessons learned from marketed and*

investigational prodrugs", J.Med.Chem., 47, 2393-2404, 2004.

Järvinen, T. *et al.*, "*Design and Pharmaceutical applications of prodrugs*", pages 733-796 in: S.C. Gad (editor): "*Drug Discovery Handbook*", John Wiley & Sons Inc., New Jersey, U.S.A., 2005.

King, F.D., (editor), page 215 in: "*Medicinal Chemistry: Principles and Practice*", 1994, ISBN 0-85186-494-5.

Minekus, M., M. Smeets-Peter, A. Bernalier, S. Marol-Bonnin, R. Havenaar, P. Marteau, M. Alric, G. Fonty, and J. H. J. Huis in't Veld. '*A computer-controlled system to simulate conditions of the large intestine with peristaltic mixing, water absorption and absorption of fermentation products*'. Appl. Microbiol. Biotechnol. 53:108-114, 1999.

Nicholson et al. (1989) Brit. J. Pharmacol. 97: 889-897

Stella, J., "*Prodrugs as therapeutics*", Expert Opin. Ther. Patents, 14(3), 277-280, 2004.

Torphy et al. (1992) J Pharmacol Exp Ther 263: 1195-1205.

Weishaar et al. (1986) Biochem. Pharmacol. 35: 787-800.

【圖式簡單說明】

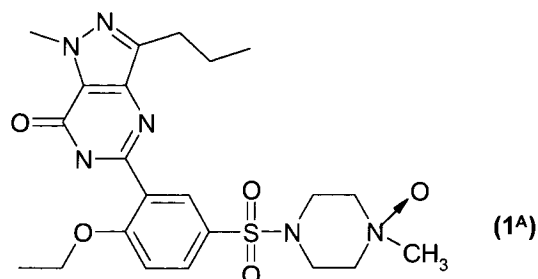
(無)

【主要元件符號說明】

(無)

五、中文發明摘要：

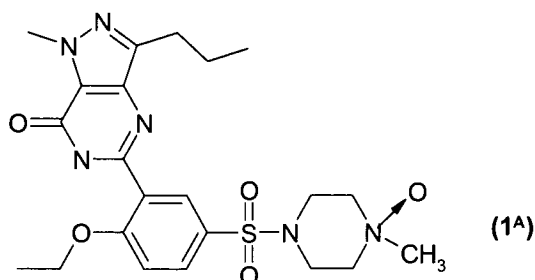
本發明涉及作為前藥的西地那非N-氧化物、包含該化合物的藥物組合物、它的製備方法和組合物的製備方法。本發明涉及具有式(1^A)的1-[[3-(6,7-二氫-1-甲基-7-氧代-3-丙基-1H-吡唑並[4,3-d]嘧啶-5-基)-4-乙氧基苯基]磺醯基]-4-甲基-4-氧橋-哌嗪(1^A)：



及其藥理學上可接受的鹽、水合物和溶劑合物。本發明還涉及該化合物和包含它的組合物的用途，尤其是用於製造藥劑的用途，該藥劑可用於治療可用西地那非有效治療(即使有副作用)的疾患或疾病。

六、英文發明摘要：

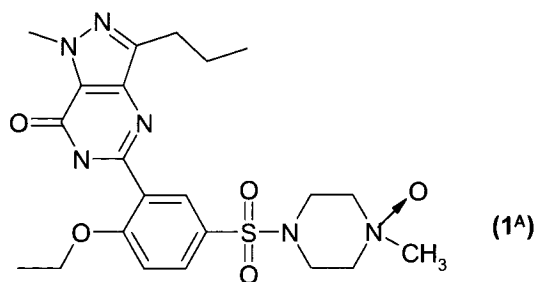
The invention concerns sildenafil N-oxide as prodrug, to pharmaceutical compositions containing this compound, to methods for preparing it, and methods for preparing compositions. The invention relates to 1-[[3-(6,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl]sulfonyl]-4-methyl-4-oxopiperazine having formula (1^A)



and pharmacologically acceptable salts, hydrates and solvates thereof. The invention also relates to uses of the compound, and compositions containing it, particularly for the manufacture of medicaments useful in the treatment of affections or diseases effectively treatable—albeit with side effects—with sildenafil.

十、申請專利範圍：

1. 一種1-[[3-(6,7-二氫-1-甲基-7-氧代-3-丙基-1H-吡唑並[4,3-d]嘧啶-5-基)-4-乙氧基-苯基]磺醯基]-4-甲基-4-氧橋-哌嗪化合物：



5

其藥理學上可接受的鹽、水合物和溶劑合物。

2. 如申請專利範圍第1項的化合物，其基本上不含 1-[4-乙氧基-3-(6,7-二氫-1-甲基-7-氧代-3-丙基-1H-吡唑並[4,3-d]嘧啶-5-基)苯磺醯基]-4-甲基-哌嗪，或其藥理學上可接受的鹽、水合物或溶劑合物。
3. 一種藥劑，其包含根據申請專利範圍第1-2項中任一項的化合物，或其藥理學上可接受的鹽、水合物或溶劑合物。
4. 如申請專利範圍第1-2項中任一項的化合物，其用於治療勃起功能障礙或肺動脈高壓。
5. 一種藥物組合物，其除了包含制藥上可接受的載體和/或至少一種制藥上可接受的輔助物質之外，還包含藥理學上活性量的申請專利範圍第1-2項中任一項的至少一種化合物，或其藥理學上可接受的鹽、水合物或溶劑合物作為活性成分。
6. 一種組合藥物製劑，它包含(i)西地那非N-氧化物或其藥

10

15

20

理學上可接受的鹽、水合物或溶劑合物，以及(ii)另一種治療劑，用於同時、獨立或順序治療勃起功能障礙或肺動脈高壓。

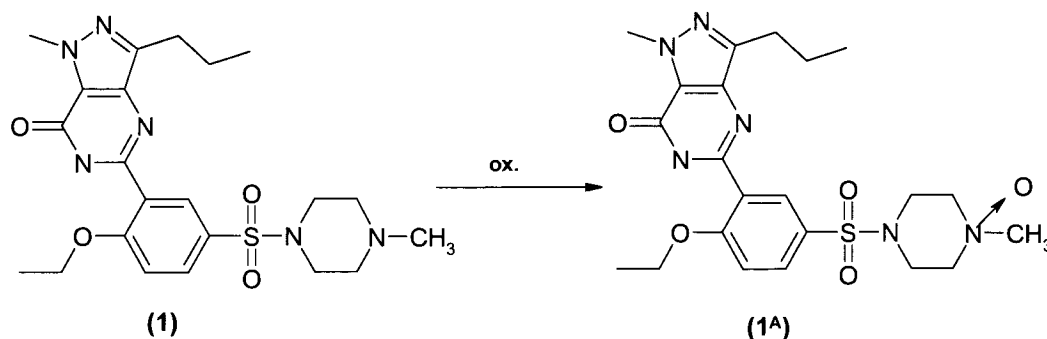
7. 如申請專利範圍第6項的組合藥物製劑，其中所述其他治療劑是西地那非。

8. 一種申請專利範圍第1-2項中任一項的化合物用於製備藥物組合物的用途，該藥物組合物用於治療勃起功能障礙或肺動脈高壓。

9. 一種西地那非N-氧化物於製造一藥物的用途，該藥物用於在一人類或動物患者中治療勃起功能障礙或肺動脈高壓。

10. 一種申請專利範圍第6項的組合製劑用於製備藥物組合物的用途，該藥物組合物用於治療勃起功能障礙或肺動脈高壓。

11. 一種西地那非N-氧化物的製備方法，其中用氧化劑氧化具有式(1)的西地那非而產生具有式(1^A)的西地那非N-氧化物



12. 如申請專利範圍第11項的方法，其中所述氧化劑是間-

200918533

氯代過苯甲酸。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

