

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： 96125876

※ 申請日期： 96.7.16

※IPC 分類：A61K^{31/4439} (2006.01)

C07D^{401/12} (2006.01)

A61K^{31/4184} (2006.01)

A61P^{25/28} (2006.01)

A61P^{25/09} (2006.01)

A61P^{37/00} (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

直接凝血酶抑制劑之新適應症

NEW INDICATIONS FOR DIRECT THROMBIN INHIBITORS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德商百靈佳殷格翰國際股份有限公司

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

代表人：(中文/英文)

1. 漢茲 哈蒙

HAMMANN, HEINZ

2. 麥可 康特

KOMPTER, MICHAEL

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國萊茵區英格翰市賓格街173號

BINGER STRASSE 173 D-55216 INGELHEIM AM RHEIN GERMANY

國 籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 安德拉斯 克萊門
CLEMENS, ANDREAS
2. 保羅 A. 雷利
REILLY, PAUL A.

國 籍：(中文/英文)

1. 德國 GERMANY
2. 加拿大 CANADA

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： 年 月 日。

☒ 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. 歐洲專利機構；2006年07月17日；06117345.6

2. 歐洲專利機構；2007年02月15日；07102513.4

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 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：

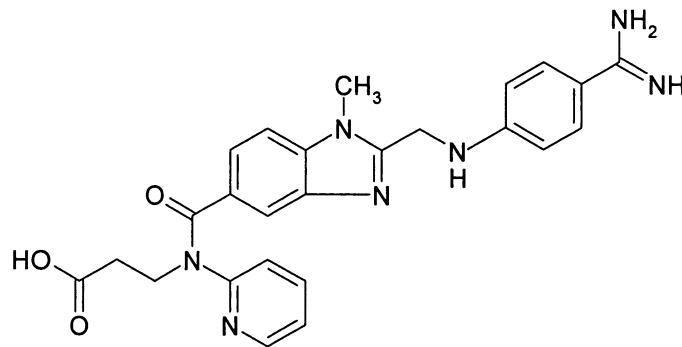
【發明所屬之技術領域】

本發明係關於直接凝血酶抑制劑(DTI)之新適應症、製備用於治療該等疾病之醫藥組合物之方法及治療該等疾病之方法。

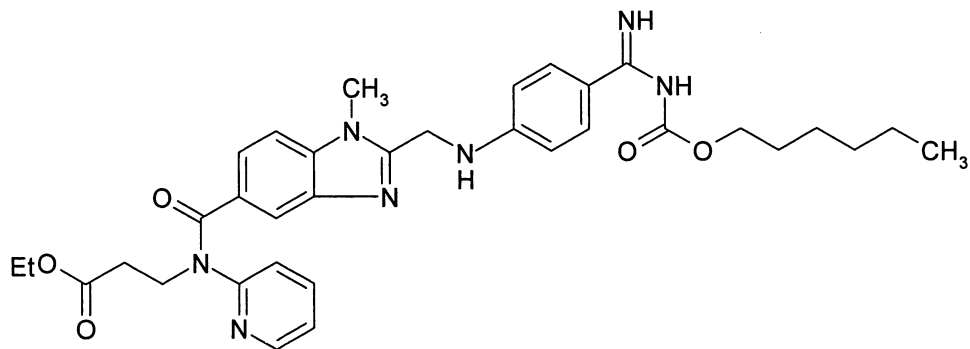
【發明內容】

本發明之直接凝血酶抑制劑包括：

- (1) 已知為達畢加群(dabigatran)之1-甲基-2-(4-甲脒基苯基胺基甲基)-苯并咪唑-5-基-甲酸-(N-2-吡啶基-N-2-羥基羰基乙基)-醯胺，其具有如下結構：

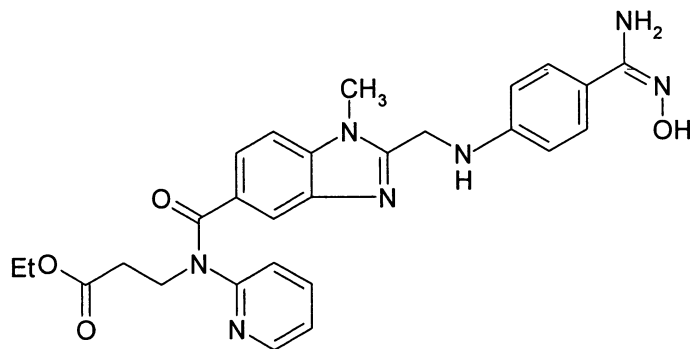


- (2) 已知為達畢曲泰(dabigatran etexilate)之3-[(2-{[4-(己基氧基羰基胺基-亞胺基-甲基)-苯基胺基]-甲基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基)-吡啶-2-基-胺基]-丙酸乙酯，其具有如下結構：



及

- (3) 1-甲基-2-[4-(N-羥基甲脒基)-苯基氨基甲基]-苯并咪唑-5-基-甲酸-(N-2-吡啶基-N-2-乙氧基羰基乙基)-鹽胺，其具有如下結構：



- (4) 美拉加群(melagatran)(伊諾加群(inogatran))；
 (5) 希美加群(ximelagatran)；
 (6) 水蛭素(hirudin)；
 (7) 水蛭肽(hirolog)及
 (8) 阿加曲班(argatroban)；

該等抑制劑視需要為其互變體、外消旋體、對映體、非對映體、藥理學上可接受之酸加成鹽、溶劑合物、水合物或前藥之形式。

較佳之直接凝血酶抑制劑為達畢加群、達畢曲泰及1-甲基-2-[4-(N-羥基甲脒基)-苯基氨基甲基]-苯并咪唑-5-基-甲

酸-(N-2-吡啶基-N-2-乙氧基羰基乙基)-醯胺及其互變體、外消旋體、對映體、非對映體、藥理學上可接受之酸加成鹽、溶劑合物、水合物及前藥。

更佳為達畢加群及達畢曲泰及其互變體、外消旋體、對映體、非對映體、藥理學上可接受之酸加成鹽、溶劑合物、水合物及前藥。

最佳為達畢曲泰及其互變體、外消旋體、對映體、非對映體、藥理學上可接受之酸加成鹽、溶劑合物、水合物及前藥，尤其其與甲烷磺酸之酸加成鹽。

所有活性組分應以有效量使用。

活性化合物(1)至(3)已揭示於先前技術中，例如揭示於WO 98/37075及WO 04/014894中。達畢曲泰與甲烷磺酸之酸加成鹽已描述於WO 03/074056中。達畢曲泰之其他鹽在實驗部分中述及。達畢曲泰與甲烷磺酸之酸加成鹽之特定多晶型物及半水合物已描述於WO 2005/028468中。含有達畢曲泰之醫藥組合物之實例已揭示於WO 03/074056、WO 2005/018615及WO 2005/023249中。

上述藥物之前藥為該等含有一或多個能夠在活體內分解之基團(尤其在活體內能轉化為羧基之基團或/及在活體內能自亞胺基或胺基分解之基團)的衍生物。含有兩個能夠在活體內分解之基團的化合物稱為雙前藥。在活體內能轉化為羧基之基團及在活體內能自亞胺基或胺基分解之基團已揭示於例如WO 98/37075中(該專利以引用方式併入本文中)以及上文中所引用之與具體抗血栓藥有關之其他WO公

開案中。

應瞭解，視個別化合物而定，本發明之直接凝血酶抑制劑可以選自如下形式之形式使用：互變體、光學異構體、對映體、外消旋體、非對映體、藥理學上可接受之酸加成鹽、溶劑合物或水合物，只要該等形式存在。若存在多種對映體，則較佳為使用大體上純對映體之形式。

上文所列舉之直接凝血酶抑制劑之藥理學上可接受之酸加成鹽包含選自由以下鹽組成之群之鹽：鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸氫鹽、甲烷磺酸氫鹽、硝酸氫鹽、順丁烯二酸氫鹽、乙酸氫鹽、苯甲酸氫鹽、檸檬酸氫鹽、反丁烯二酸氫鹽、酒石酸氫鹽、乳酸氫鹽、草酸氫鹽、琥珀酸氫鹽、苯甲酸氫鹽及對甲苯磺酸氫鹽，較佳為鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸氫鹽、順丁烯二酸氫鹽、反丁烯二酸氫鹽及甲烷磺酸氫鹽。有些直接凝血酶抑制劑可與一種以上的同等酸(例如兩種同等酸)加成。鹽酸鹽、甲烷磺酸鹽、順丁烯二酸鹽、苯甲酸鹽及乙酸鹽尤其較佳。

較佳實施例為達畢曲泰與鹽酸、順丁烯二酸、酒石酸、水楊酸、檸檬酸、甲烷磺酸及丙二酸之鹽，其對映體、混合物及水合物。尤其較佳為酒石酸、水楊酸、甲烷磺酸及檸檬酸之鹽以及其對映體、混合物及水合物。最佳鹽為達畢曲泰之甲烷磺酸加成鹽。

以下術語以同義使用：

與鹽酸之鹽：鹽酸鹽

與順丁烯二酸之鹽：順丁烯二酸鹽

與酒石酸之鹽：酒石酸鹽

與水楊酸之鹽：水楊酸鹽

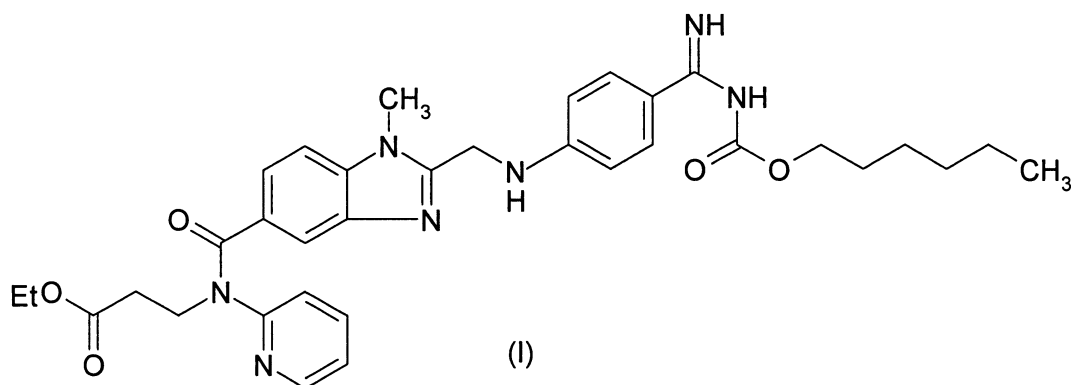
與檸檬酸之鹽：檸檬酸鹽

與丙二酸之鹽：丙二酸鹽

與甲烷磺酸之鹽：甲烷磺酸鹽。

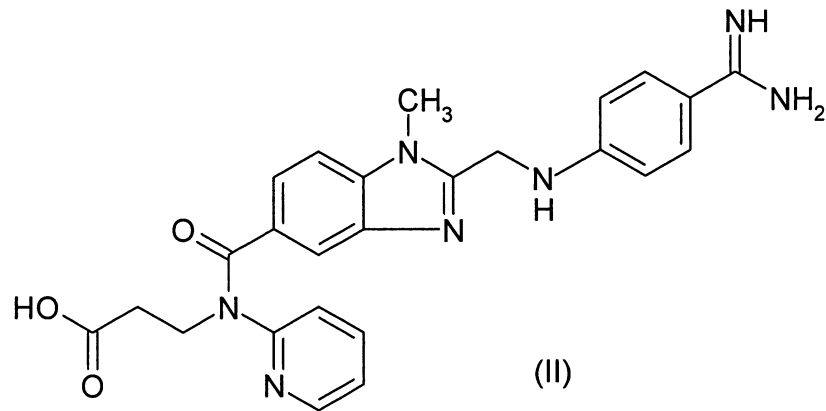
在本發明之範圍內述及任何直接凝血酶抑制劑應理解為述及選自上文中所提及之化合物(1)至(8)之任何具體的直接凝血酶抑制劑。

本發明之較佳實施例係關於活性物質3-[(2-{[4-(己基氧基羰基胺基-亞胺基-甲基)-苯基胺基]-甲基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基)-吡啶-2-基-胺基]-丙酸乙酯、其鹽、對映體、混合物及水合物之新適應症。該具有以下化學式之活性物質



已獲知於 WO 98/37075，其中揭示具有凝血酶抑制活性及凝血酶延時活性、名為1-甲基-2-[N-[4-(N-n-己基氧基羰基胺基)-苯基]-胺基-甲基]-苯并咪唑-5-基-甲酸-N-(2-吡啶基)-N-(2-乙氧基羰基乙基)-鹽胺之化合物。式I化合物為如

下化合物之雙前藥



亦即，式I化合物首先在體內轉化成實際有效化合物，亦即式II化合物。化學式I之化合物之主要適應症類型為手術後預防深度靜脈血栓症及預防中風。

驚人地，直接凝血酶抑制劑(例如達畢曲泰)不僅可有效用於手術後預防深度靜脈血栓及預防中風，而且亦適於預防及/或治療其他疾病。

因此，本發明係關於選自由以下物組成之群之化合物、視情況以其互變體、外消旋體、對映體、非對映體、藥理學上可接受之酸加成鹽、溶劑合物、水合物或前藥用於製備一種藥物之用途：達畢加群、達畢曲泰及1-甲基-2-[4-(N-羥基甲脒基)-苯基胺基甲基]-苯并咪唑-5-基-甲酸-(N-2-吡啶基-N-2-乙氧基羰基乙基)-醯胺、美拉加群(伊諾加群)、希美加群、水蛭素、水蛭肽及阿加曲班，該藥物係用於治療及/或預防選自

尤其阿茲海默氏疾病(Alzheimer disease)之神經變性疾病、

腦微血管疾病、

經由PAR 1至PAR 4受體介導之疾病及

由凝血酶引發之氧化壓力組成之群之疾病。

在另一較佳實施例中，本發明係關於上文中所述之化合物用於製備一種藥物之用途，該藥物係用於治療及/或預防血液病、

肝素誘導之血小板減少症、

彌漫性血管內凝血(DIC)。

在另一較佳實施例中，本發明係關於上文中所述之化合物用於製備一種藥物之用途，該藥物係用於治療及/或預防選自

血栓、

罹患癌症之患者之多化學治療中之血栓之疾病。

在另一較佳實施例中，本發明係關於上文中所述之化合物用於製備一種藥物之用途，該藥物係用於治療及/或預防癌症，尤其

肺癌、

胰腺癌。

在另一較佳實施例中，本發明係關於上文中所述之化合物用於製備一種藥物之用途，該藥物係用於治療及/或預防中央靜脈血栓(CVT)。

在另一較佳實施例中，本發明係關於上文中所述之化合物用於製備一種藥物之用途，該藥物係用於治療及/或預防患有人類免疫缺乏病毒(HIV)之患者之HIV腦炎。

在另一較佳實施例中，本發明係關於上文中所述之化合物用於製備一種藥物之用途，該藥物係用於治療及/或預防類風濕性病症，尤其

類風濕性關節炎及

全身性紅斑狼瘡(SLE)。

在另一較佳實施例中，本發明係關於上文中所述之化合物用於製備一種藥物之用途，該藥物係用於治療及/或預防耳鳴(Tinnitus Aurium)。

在另一較佳實施例中，本發明係關於上文中所述之化合物用於製備一種藥物之用途，該藥物係用於治療及/或預防腎病，尤其

患有慢性腎病之患者之蛋白尿(尿白蛋白排出)及

患有糖尿病及白蛋白尿之患者之蛋白尿(尿白蛋白排出)。

除治療及/或預防該等疾病之外，以上所列舉之凝血酶抑制劑適用於預防及/或治療因上述疾病所引起之事件(如VTE、PE)，使流至器官或部位之血流最優化，且/或適於直接治療該等疾病。

一較佳實施例為本發明之直接凝血酶抑制劑用於製備一種藥物之用途，該藥物係用於治療或預防與上文及下文所述之任一種疾病相關之VTE。

較佳適應症為：

1) CNS領域

a. 神經變性疾病(例如阿茲海默氏疾病)

- b. 腦微血管疾病
 - c. 經由 PAR 1 至 PAR 4 受體介導之疾病
 - d. 凝血酶所引發之氧化壓力
- 2) 血液學
- a. 肝素誘導之血小板減少症
 - b. 具有高凝聚劑參數(例如 PAI 1)之患者；
- 3) 癌症
- a. 治療及/或預防及/或次級預防癌症，尤其肺癌或胰腺癌
 - b. 在多化學療法中預防血栓
 - c. 預防癌症患者之血栓，尤其肺癌患者或胰腺癌患者之血栓
 - d. 治療癌症患者之血栓，尤其肺癌患者或胰腺癌患者之血栓
 - e. 以單一療法及與抗癌劑之組合療法降低死亡率
- 4) 眼科學
- a. 中央靜脈血栓 (CVT)
- 5) 人類免疫缺乏病毒 (HIV) 患者
- a. HIV 腦炎
- 6) 類風濕性病症
- a. 類風濕性關節炎
 - b. 全身性紅斑狼瘡 (SLE)
- 7) 經由移植術之患者
- 8) 耳鳴

9) 腎病

- a. 患有慢性腎病之患者之蛋白尿(尿白蛋白排出)
- b. 患有糖尿病及白蛋白尿之患者之蛋白尿(尿白蛋白排出)。

在另一實施例中，本發明係關於上文中所述之化合物用於製備一種藥物之用途，該藥物係用於治療及/或預防上述疾病中之一或多者，其中該疾病與VTE相關。

直接凝血酶抑制劑(視情況以其醫藥學上可接受之酸加成鹽之形式使用)可加於固體、液體或噴霧形式之習知醫藥製劑中。該組合物可以例如適於經口、局部、經舌、經直腸、非經腸投藥或鼻吸入之劑型存在：較佳劑型包括例如膠囊、錠劑、包衣錠劑、安瓿、栓劑及鼻噴霧劑型。

活性成分可加於常用於醫藥組合物中之賦形劑或載劑中，例如滑石粉、阿拉伯膠、乳糖、明膠、硬脂酸鎂、玉米澱粉、水性或非水性媒劑、聚乙烯吡咯啶酮、半合成之脂肪酸甘油酯、氯化苯甲烴銨、磷酸鈉、EDTA、聚山梨醇酯80。該等組合物可有利地以劑量單位調配，各劑量單位經調適可提供單次劑量之活性成分。每日服用的劑量範圍介於0.1毫克/日至600毫克/日之間，較佳介於50毫克/日與300毫克/日之間。各劑量單位可適宜地含有0.1毫克至200 mg、較佳50 mg至150 mg。

適宜之錠劑可藉由將活性物質與已知賦形劑混合而獲得，已知賦形劑例如：惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣、磷酸鈣或乳糖；崩解劑，諸如玉米澱粉或褐藻酸；黏合劑，諸如

澱粉或明膠；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂或滑石粉；及/或延遲釋放劑，諸如羧甲基纖維素、鄰苯二甲酸醋酸纖維素或聚醋酸乙烯酯。錠劑亦可包含若干層。

因此包衣錠劑可藉由用常用於錠劑包衣之物質(例如可力酮(collidone)或蟲膠、阿拉伯膠、滑石粉、二氧化鈦或糖)塗覆與類似於錠劑所製成之核心來製備。為達成延遲釋放或防止不相容性，核心亦可由很多層組成。類似地，錠劑包衣可使用上述錠劑用之賦形劑，由很多層組成以達成延遲釋放。

含有本發明活性物質或其組合物之糖漿或酏劑可另外含有甜味劑，諸如糖精、環己胺基磺酸鹽、甘油或糖；及增香劑，例如芳香劑，諸如香草醛或橙提取物。其亦可含有懸浮佐劑或增稠劑，諸如羧甲基纖維素鈉；濕潤劑，諸如脂肪醇與環氧乙烷之縮合產物；或防腐劑，諸如對羥基苯甲酸鹽。

注射溶液可以常用方式製備，例如添加防腐劑(諸如對羥基苯甲酸鹽)或穩定劑(諸如乙二胺四乙酸之鹼金屬鹽)，且移入注射小瓶或安瓿中。

含有一或多種活性物質或該等活性物質之組合物的膠囊可如下製備：例如將活性物質與諸如乳糖或山梨糖醇之惰性載劑混合且將其填入明膠膠囊內。

適當栓劑可藉由例如與為此目的所提供之載劑(諸如中性脂或聚乙二醇或其衍生物)混合來製備。

【實施方式】

如下實例說明本發明而不限其範圍：

初始物質達畢曲泰(3-[(2-{[4-(胺基-己基氧基羰基亞胺基-甲基)-苯基胺基]-甲基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基)-吡啶-2-基-胺基]-丙酸乙酯)例如可如國際申請案 WO 98/37075、實例113中所述加以製備。

實例 1

3-[(2-{[4-(胺基-己基氧基羰基亞胺基-甲基)-苯基胺基]-甲基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基)-吡啶-2-基-胺基]-丙酸乙酯之鹽酸鹽。

在攪拌下將 125 mg (1.59 mmol) 乙醯氯添加至 5 ml 乙醇中。將由此所獲得之溶液在環境溫度下逐滴添加至 1.0 g (1.59 mmol) 之 3-[(2-{[4-(胺基-己基氧基羰基亞胺基-甲基)-苯基胺基]-甲基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基)-吡啶-2-基-胺基]-丙酸乙酯之溶液中且再攪拌兩小時。接著將混合物完全蒸乾，在添加約 5 ml 乙酸乙酯之後首先將殘餘物濕磨且抽濾，接著於約 10 ml 丙酮中攪拌隔夜，抽濾，用少量丙酮及乙醚洗滌，且接著在 60°C 下、在真空中乾燥。

產率：理論值之 86%

熔點：135°C

實例 2

3-[(2-{[4-(胺基-己基氧基羰基亞胺基-甲基)-苯基胺基]-甲基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基)-吡啶-2-基-胺基]-丙酸乙酯之檸檬酸鹽

在環境溫度下，在攪拌下將 210 mg (1.0 mmol) 溶於 10

ml 乙酸乙酯中之檸檬酸水合物逐滴添加至 628 mg (1.0 mmol) 之 3-[(2-{[4-(胺基-己基氧基羰基亞胺基-甲基)-苯基胺基]-甲基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基)-吡啶-2-基-胺基]-丙酸乙酯於 45 ml 乙酸乙酯中之溶液中。形成黃色沈澱物。將混合物攪拌隔夜，接著將產物抽濾，用少量乙酸乙酯及乙醚洗滌，且在真空中、在約 50°C 下乾燥。

產率：理論值之 83%

熔點：約 170°C (出現分解)

實例 3

3-[(2-{[4-(胺基-己基氧基羰基亞胺基-甲基)-苯基胺基]-甲基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基)-吡啶-2-基-胺基]-丙酸乙酯之酒石酸鹽

在環境溫度下，在攪拌下將 150 mg (1.0 mmol) 溶於 5 ml 無水乙醇中之 L(+)-酒石酸逐滴添加至 628 mg (1.0 mmol) 之 3-[(2-{[4-(胺基-己基氧基羰基亞胺基-甲基)-苯基胺基]-甲基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基)-吡啶-2-基-胺基]-丙酸乙酯於 50 ml 乙酸乙酯中之溶液中。形成微細沈澱物。將懸浮液再攪拌兩小時，接著將產物抽濾，用少量冷乙酸乙酯及乙醚洗滌，且在約 50°C 下、在真空中乾燥。

產率：理論值之 72%

熔點：約 160°C (出現分解)

實例 4

3-[(2-{[4-(胺基-己基氧基羰基亞胺基-甲基)-苯基胺基]-甲基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基)-吡啶-2-基-胺基]-丙酸乙

酯之丙二酸鹽

在環境溫度下，在攪拌下將104 mg (1.0 mmol)溶於10 ml乙酸乙酯中之丙二酸逐滴添加至628 mg (1.0 mmol)之3-[(2-{[4-(胺基-己基氧基羰基亞胺基-甲基)-苯基胺基]-甲基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基)-吡啶-2-基-胺基]-丙酸乙酯於50 ml乙酸乙酯中之溶液中。約一小時後，形成微細沈澱物。將懸浮液再攪拌三小時，接著將產物抽濾，用少量冷乙酸乙酯及乙醚洗滌，且在約50℃下、在真空中乾燥。

產率：理論值之79%

熔點：100℃

實例5

3-[(2-{[4-(胺基-己基氧基羰基亞胺基-甲基)-苯基胺基]-甲基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基)-吡啶-2-基-胺基]-丙酸乙酯之順丁烯二酸鹽

在環境溫度下，在攪拌下將116 mg (1.0 mmol)溶於10 ml乙酸乙酯中之順丁烯二酸逐滴添加至628 mg (1.0 mmol)之3-[(2-{[4-(胺基-己基氧基羰基亞胺基-甲基)-苯基胺基]-甲基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基)-吡啶-2-基-胺基]-丙酸乙酯於50 ml乙酸乙酯中之溶液中。形成沈澱物。將懸浮液再攪拌三小時，接著將產物抽濾，用少量冷乙酸乙酯及乙醚洗滌，且在約50℃下、在真空中乾燥。

產率：理論值之93%

熔點：120℃

實例6

3-[(2-{[4-(己基氧基羰基胺基-亞胺基-甲基)-苯基胺基]-甲基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基)-吡啶-2-基-胺基]-丙酸乙酯之水楊酸鹽

在 35-40°C 下，在攪拌下將 1.38 g (10.0 mmol) 之水楊酸於 20 ml 丙酮中之溶液逐滴添加至 6.28 g (10.0 mmol) 之 3-[(2-{[4-(己基氧基羰基胺基-亞胺基-甲基)-苯基胺基]-甲基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基)-吡啶-2-基-胺基]-丙酸乙酯鹼(如 WO 98/37075 中所述製備)於 45 ml 丙酮中之溶液中。幾分鐘後，產物開始結晶析出，且將其用 65 ml 丙酮稀釋。在 30 分鐘內將混合物冷卻至環境溫度，接著將沈澱物抽濾，用約 40 ml 丙酮洗滌且於循環空氣乾燥器中、在 40°C 下乾燥。

產率：理論值之 94%

熔點：155°C

實例 7

每 10 ml 含有 75 mg 活性物質之無水安瓿

組成：

活性物質	75.0 mg
甘露糖醇	50.0 mg
注射用水	ad 10.0 ml

製備：

將活性物質及甘露糖醇溶於水中。封裝後，將溶液凍乾。為製備注射即用溶液，將產物溶於水中。

實例 8

每 2 ml 含有 35 mg 活性物質之無水安瓿

組成：

活性物質	35.0 mg
甘露糖醇	100.0 mg
注射用水	ad 2.0 ml

製備：

將活性物質及甘露糖醇溶於水中。封裝後，將溶液凍乾。

為製備注射即用溶液，將產物溶於水中。

實例 9

含有 50 mg 活性物質之錠劑

組成：

(1) 活性物質	50.0 mg
(2) 乳糖	98.0 mg
(3) 玉米澱粉	50.0 mg
(4) 聚乙烯吡咯啉酮	15.0 mg
(5) 硬脂酸鎂	<u>2.0 mg</u>
	215.0 mg

製備：

將 (1)、(2) 及 (3) 混合在一起且經由 (4) 之水溶液製粒。將 (5) 添加至經乾燥之粒狀材料中。將此混合物壓製成雙平面錠劑，兩面磨光且一面有分割凹口。

錠劑直徑：9 mm。

實例 10

含有 350 mg 活性物質之錠劑

組成：

(1) 活性物質	350.0 mg
(2) 乳糖	136.0 mg

(3) 玉米澱粉	80.0 mg
(4) 聚乙烯吡咯啉酮	30.0 mg
(5) 硬脂酸鎂	<u>4.0 mg</u>
	600.0 mg

製備：

將(1)、(2)及(3)混合在一起且經由(4)之水溶液製粒。將(5)添加至經乾燥之粒狀材料中。將此混合物壓製成雙平面錠劑，兩面磨光且一面有分割凹口。

錠劑直徑：12 mm。

實例 11

含有 50 mg 活性物質之膠囊

組成：

(1) 活性物質	50.0 mg
(2) 經乾燥之玉米澱粉	58.0 mg
(3) 粉化乳糖	50.0 mg
(4) 硬脂酸鎂	<u>2.0 mg</u>
	160.0 mg

製備：

將(1)用(3)濕磨。在強力混合下將此濕磨物添加至(2)與(4)之混合物中。

將此粉末混合物用膠囊填料機填入3號硬膠囊中。

實例 12

含有 350 mg 活性物質之膠囊

組成：

(1) 活性物質	350.0 mg
(2) 經乾燥之玉米澱粉	46.0 mg
(3) 粉化乳糖	30.0 mg
(4) 硬脂酸鎂	<u>4.0 mg</u>
	430.0 mg

製備：

將(1)用(3)濕磨。在強力混合下將此濕磨物添加至(2)與(4)之混合物中。

將此粉末混合物用膠囊填料機填入0號硬膠囊中。

實例 13

含有 100 mg 活性物質之栓劑

1個栓劑含有：

活性物質	100.0 mg
聚乙二醇 (M.W. 1500)	600.0 mg
聚乙二醇 (M.W. 6000)	460.0 mg
聚乙稀脫水山梨糖醇單硬脂酸酯	840.0 mg
	2,000.0 mg

實例 14

	百分比組成				每膠囊	每膠囊
	核心材料	分離層	活性物質層	總計	[mg]	[mg]
酒石酸	61.3	-	-	61.3	176.7	353.4
阿拉伯膠	3.1	2.8		5.9	17.0	34.0
滑石粉	-	5.6	3.2	8.8	25.4	50.7
羥基羥基丙基纖維素	-	-	4.0	4.0	11.5	23.1
活性物質(以基質計)	-	-	20.0	20.0	50.0	100.0
總計				100.0	288.3	576.5

實例 15

	百分比組成				每膠囊	每膠囊
	核心材料	分離層	活性物質層	總計	[mg]	[mg]
酒石酸	38.5	-	-	38.5	55.5	166.5
阿拉伯膠	1.9	1.7		3.6	5.2	15.6
滑石粉	-	3.5	6.4	9.9	14.3	42.8
羥基羥基丙基纖維素	-	-	8.0	8.0	11.5	34.6
活性物質(以基質計)	-	-	40.0	40.0	50.0	150.0
總計				100.0	144.2	432.5

200813012

實例 14 及 15 之丸粒之製備及結構已詳述於 WO 03/074056
中。

五、中文發明摘要：

本發明係關於諸如達畢曲泰(dabigatran etexilate)之直接凝血酶抑制劑於CNS及其他領域之新適應症。

六、英文發明摘要：

The invention relates to new indications for direct thrombin inhibitors such as dabigatran etexilate in the CNS and other fields.

十、申請專利範圍：

1. 一種化合物用於製備藥物之用途，該化合物視情況為其互變體、外消旋體、對映體、非對映體、藥理學上可接受之酸加成鹽、溶劑合物、水合物或前藥之形式且選自由以下各物組成之群：達畢加群(dabigatran)、達畢曲泰(dabigatran etexilate)、1-甲基-2-[4-(N-羥基甲脒基)-苯基胺基甲基]-苯并咪唑-5-基-甲酸-(N-2-吡啶基-N-2-乙氧基羰基乙基)-醯胺、美拉加群(melagatran)(伊諾加群(inogatran))、希美加群(ximelagatran)、水蛭素(hirudin)、水蛭肽(hiralog)及阿加曲班(argatroban)，該藥物係用於治療及/或預防選自由以下疾病組成之群之疾病：

神經變性疾病；

腦微血管疾病；

經由PAR 1至PAR 4受體介導之疾病；

凝血酶所引發之氧化壓力；

血液疾病；

肝素誘導之血小板減少症；

癌症疾病；

多化學療法中之血栓；

中央靜脈血栓(CVT)；

HIV腦炎；

類風濕性病徵及

耳鳴；

腎病。

2. 如請求項1之用途，其特徵在於該神經變性疾病為阿茲海默氏疾病(Alzheimer disease)。
3. 如請求項1之用途，其特徵在於該癌症疾病為肺癌及胰腺癌。
4. 如請求項1之用途，其特徵在於該類風濕性病選自由類風濕性關節炎及全身性紅斑狼瘡(SLE)組成之群。
5. 如請求項1之用途，其特徵在於該腎病為患有慢性腎病之患者之蛋白尿(尿白蛋白排出)或患有糖尿病及白蛋白尿之患者之蛋白尿(尿白蛋白排出)。
6. 如請求項1至5中任一項之用途，其中該疾病與VTE相關。
7. 如請求項1至5中任一項之用途，其特徵在於該化合物選自由以下各物組成之群：達畢加群、達畢曲泰及1-甲基-2-[4-(N-羥基甲脒基)-苯基胺基甲基]-苯并咪唑-5-基-甲酸-(N-2-吡啶基-N-2-乙氧基羰基乙基)-鹽胺。
8. 如請求項1至5中任一項之用途，其特徵在於該化合物選自由達畢加群及達畢曲泰或其藥理學上可接受之酸加成鹽組成之群。
9. 如請求項1至5中任一項之用途，其特徵在於該化合物為達畢曲泰或其藥理學上可接受之酸加成鹽。
10. 如請求項1至5中任一項之用途，其特徵在於該化合物為達畢曲泰與甲烷磺酸之酸加成鹽。
11. 如請求項1至5中任一項之用途，其特徵在於該化合物之

服用劑量範圍在每日0.1毫克至600毫克之間。

12. 一種醫藥組合物，係用於治療及/或預防選自由以下疾病

組成之群之疾病：

神經變性疾病；

腦微血管疾病；

經由PAR 1至PAR 4受體介導之疾病；

凝血酶所引發之氧化壓力；

血液疾病；

肝素誘導之血小板減少症；

癌症疾病；

多化學療法中之血栓；

中央靜脈血栓(CVT)；

HIV腦炎；

類風濕性病；

耳鳴及

腎病；

該組合物包含治療有效量之視情況為其互變體、外消旋體、對映體、非對映體、藥理學上可接受之酸加成鹽、溶劑合物、水合物或前藥形式且選自由以下各物組成之之化合物：達畢加群、達畢曲泰、1-甲基-2-[4-(N-羥基甲脒基)-苯基胺基甲基]-苯并咪唑-5-基-甲酸-(N-2-吡啶基-N-2-乙氧基羰基乙基)-醯胺、美拉加群(伊諾加群)、希美加群、水蛭素、水蛭肽及阿加曲班。

13. 如請求項12之組合物，其特徵在於該神經變性疾病為阿

茲海默氏疾病。

14. 如請求項12之組合物，其特徵在於該類風濕性病選自由類風濕性關節炎及全身性紅斑狼瘡(SLE)組成之群。
15. 如請求項12之組合物，其特徵在於該癌症疾病選自由肺癌及胰腺癌組成之群。
16. 如請求項12之組合物，其特徵在於該腎病為患有慢性腎病之患者之蛋白尿(尿白蛋白排出)或患有糖尿病及白蛋白尿之患者之蛋白尿(尿白蛋白排出)。
17. 如請求項12至16中任一項之組合物，其中該疾病與VTE相關。
18. 如請求項12至16中任一項之組合物，其特徵在於該化合物選自由以下各物組成之群：達畢加群、達畢曲泰及1-甲基-2-[4-(N-羥基甲脒基)-苯基胺基甲基]-苯并咪唑-5-基-甲酸-(N-2-吡啶基-N-2-乙氧基羰基乙基)-醯胺。
19. 如請求項12至16中任一項之組合物，其特徵在於該化合物選自由達畢加群及達畢曲泰或其藥理學上可接受之酸加成鹽組成之群。
20. 如請求項12至16中任一項之組合物，其特徵在於該化合物為達畢曲泰或其藥理學上可接受之酸加成鹽。
21. 如請求項12至16中任一項之組合物，其特徵在於該化合物為達畢曲泰與甲烷磺酸之酸加成鹽。
22. 如請求項12至16中任一項之組合物，其特徵在於該組合物之服用劑量範圍，以該化合物計，在每日0.1毫克至600毫克間。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(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：

(無)