200817001

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：96125875

※ 申請日期：96.7.16

※IPC 分類：~~C07D; A61K~~ A61K 31/4439 A61K 31/397 A61K 31/4709 A61P 7/02 A61P 9/10

一、發明名稱：(中文/英文)

直接凝血酶抑制劑於心血管領域之新適應症

NEW INDICATIONS FOR DIRECT THROMBIN INHIBITORS IN THE CARDIOVASCULAR FIELD

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)

漢茲 哈蒙

HAMMANN, HEINZ

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 3 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.
3. 本德　保羅曼
   PLOHMANN, BERND

國　籍：(中文/英文)

1. 德國　GERMANY
2. 加拿大　CANADA
3. 德國　GERMANY

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；06117341.5

2. 歐洲專利機構；2007年02月15日；07102512.6

☐ 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：

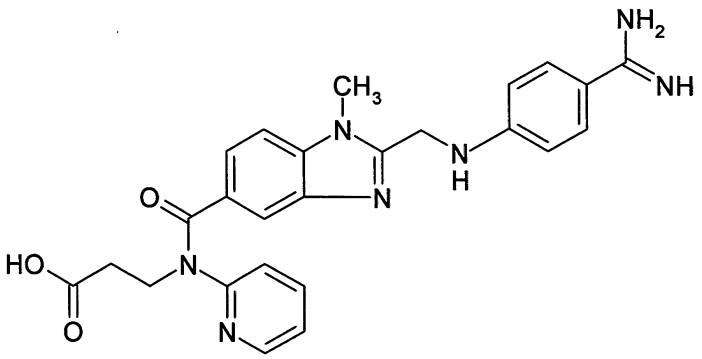
【發明所屬之技術領域】

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。

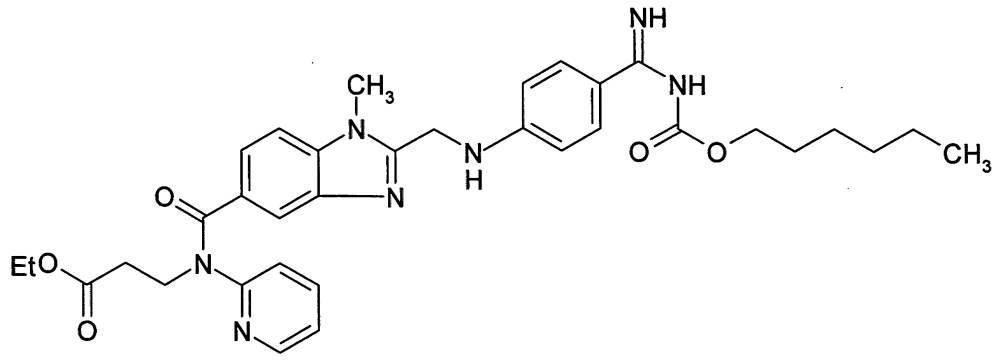
【發明內容】

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)-苯幷咪唑-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：

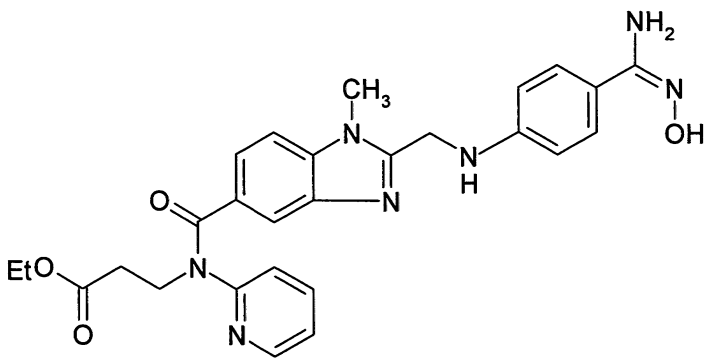


(2) 已知為達畢曲泰(dabigatran etexilate)之3-[(2-{[4-(己基氧基羰基胺基-亞胺基-甲基)-苯基胺基]-甲基}-1-甲基-1H-苯幷咪唑-5-羰基)-吡啶-2-基-胺基]-丙酸乙酯，其具有如下結構：



及

(3) 1-甲基-2-[4-(N-羥基甲脒基)-苯基胺基甲基]-苯幷咪唑-5-基-甲酸-(N-2-吡啶基-N-2-乙氧基羰基乙基)-醯胺，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異構物、外消旋體、對映異構物、非對映異構物、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)-苯基胺基甲基]-苯幷咪唑-5-基-甲酸-(N-2-吡啶基-N-2-乙氧基羰基乙基)-醯胺及其互變異構物、外消旋體、對映異構物、非對映異構物、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異構物、外消旋體、對映異構物、非對映異構物、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異構物、外消旋體、對映異構物、非對映異構物、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：互變異構物、光學異構體、對映異構物、外消旋體、非對映異構物、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。若存在多種對映異構物，則較佳為使用大體上純對映異構物之形式。

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，其對映異構物、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異構物、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：灑石酸鹽

與水楊酸之鹽：水楊酸鹽

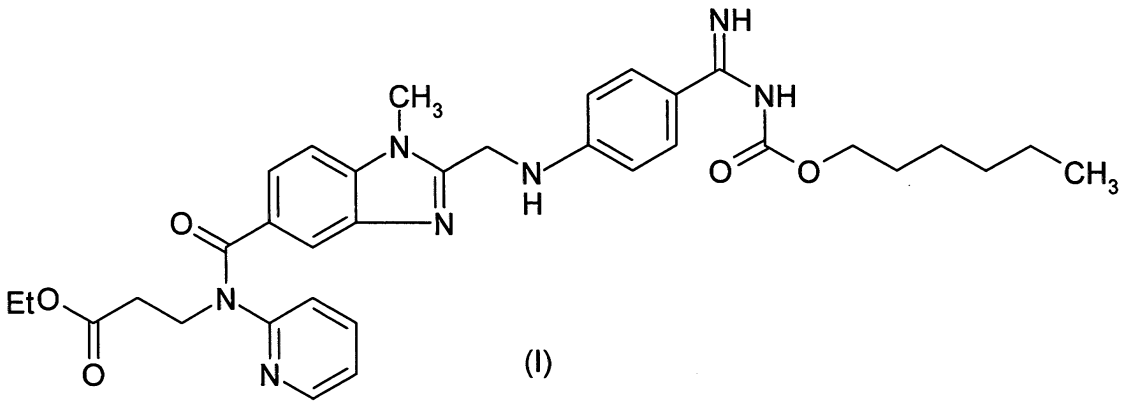
與檸檬酸之鹽：檸檬酸鹽

與丙二酸之鹽：丙二酸鹽

與甲烷磺酸之鹽：甲烷磺酸鹽

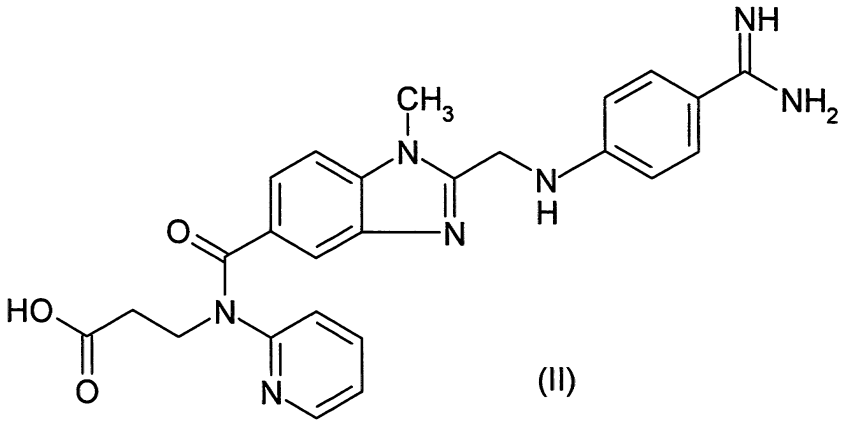
在本發明之範圍內述及任何直接凝血酶抑制劑應理解為述及選自上文中所述之化合物(1)至(8)之任何具體的直接凝血酶抑制劑。

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-苯幷咪唑-5-羰基)-吡啶-2-基-胺基]-丙酸乙酯、其鹽、對映異構物、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



(I)

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-己基氧基羰基甲脒基)苯基]-胺基-甲基]-苯幷咪唑-5-基-甲酸-N-(2-吡啶基)-N-(2-乙氧基羰基乙基)-醯胺之化合物。式I化合物為如下化合物之雙前藥



(II)

，

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，而且適於預防及/或治療心血管及呼吸性領域中之其他疾病。

特定言之，本發明係關於選自由以下物組成之群之化合物、視情況以其互變異構物、外消旋體、對映異構物、非對映異構物、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]-苯幷咪唑-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/或預防選自血栓症及/或靜脈血栓性情形(VTE)之疾病，較佳為選自

初次VTE預防、

二次VTE預防及

VTE治療之VTE。

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/或預防中風，較佳用於治療非出血性中風或中風預防，中風預防選自患有心房纖顫之患者之初次及二次中風預防及

處於中風高危險之患者(例如老年人、瞬間缺血發作(TIA)或中風之後之患者及心肌梗塞後之患者，或急性冠狀動脈症候群之患者、心臟噴血比例極低之患者)之初次及二次中風預防。

在又一實施例中，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/或預防心肌梗塞(通常亦名為急性冠狀動脈症候群[ACS])，

較佳發生於血管內支架植入時/血管內支架植入後之患者、

沒有植入血管內支架但進行經皮式冠狀動脈治療干預(PCI)之患者及

不進行PCI之患者之ACS及心肌梗塞。

治療及/或預防心肌梗塞及ACS可事後立即開始(急性治療)或事後某一時間開始(例如心肌梗塞後(MI後))(慢性治療、二次預防)。

在又一實施例中，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/或預防心肌梗塞、尤其具有主動脈冠狀動脈靜脈繞道(ACVB)之患者以及血栓溶解後之患者之心肌梗塞。

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/或預防經歷不停跳冠狀動脈繞道移植手術之患者之血栓或血栓性情形。

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/或預防移植體血栓，尤其ACVB患者以及血栓溶解後之患者之移植體血栓。

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/或預防血管內支架血栓，尤其PCI患者以及血栓溶解後之患者之血管內支架血栓。

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/或預防高心血管危險，較佳為治療正在使用抗高血壓藥及/或降脂藥治療之患者、具有高炎性狀況之患者、具有高凝血參數(例如PAI 1)之患者或患有之糖尿病患者之高心血管危險。

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/或預防先天性心臟病，特定言之，開放性卵圓孔、先天性心臟衰竭、血管之先天傾向及血管異常(例如主動脈峽狹窄)。

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/或預防選自如下病症之疾病：起因於人造心臟瓣膜、心律不整、心臟衰竭、肥厚型梗阻性心肌病(HOCM)及糖尿病之病症。

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/或預防外周動脈疾病(PAD)，尤其罹患

糖尿病之患者、

外周血管中有或無植入式血管內支架之患者及經歷外周繞道手術之患者之外周動脈疾病。

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/或預防選自腦微血管疾病及肺梗塞之疾病。

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，該藥物係用於預防及/或治療分流器血栓、導管血栓(包括中心靜脈導管[CVL])及血栓性情形，尤其用於預防及/或治療正經由分流器或不經由分流器透析之患者及以透析機透析之患者之分流器血栓、導管血栓(包括中心靜脈導管)及血栓性情形。

在另一實施例中，本發明係關於上文中所述之化合物用於治療及/或預防肺栓塞(PE)之用途，尤其用於治療及/或預防具有較高PE危險之患者(例如先天性凝血病患者、多發性肺栓塞患者)及患有深度靜脈血栓栓塞(DVT)及/或其他任何類型之VTE之患者之PE之用途。

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/或預防醫療護理患者(無法行動之患者)及暫時無法行動之者之血栓、靜脈血栓性情形(VTE)、肺栓塞(PE)及深度靜脈血栓

栓塞(DVT)，尤其

任何類型之手術之後無法行動之患者、

任何類型之事故或創傷之後無法行動之患者、

具有VTE之其他危險因素之無法行動之患者、

癌症患者、

心臟衰竭患者、

多發性硬化症(MS)患者、

經由另外診斷(導致患者無法行動)之患者或長途飛行乘客之血栓、

靜脈血栓性情形(VTE)、

肺栓塞(PE)及深度靜脈血栓栓塞(DVT)。

上述i.a.包括健康者或心血管疾病危險者(當因長途飛行而無法行動之時)之短期預防。長途飛行乘客之較佳亞群涉及婦女，尤其孕婦。長途飛行乘客之其他較佳亞群為50歲以上者或具有其他危險因素之人。對於長途飛行乘客之較佳劑量範圍介於50 mg至300 mg之間(僅在飛行日當天服用一次)。視情況，第二次劑量可在隨後24小時服用，此視飛行持續時間而定。該用藥進程係依據飛行乘客之所要短期預防。

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/或預防孕婦發生本申請案中所述之疾病、尤其治療及/或預防孕婦之中風、心臟衰竭(高危險孕婦)、先天性高凝血疾病及溶血症，以及治療及/或預防(孕婦)高肝酶及低血小板

(HELLP)症候群。

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/或預防兒童之急性或慢性動脈血栓栓塞(例如起因於心導管介入、中心靜脈導管(CVL)等)。

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/或預防兒童之先天性心臟病、尤其兒童之手術後先天性心臟病及兒童之VTE。

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/或預防患有癌症之兒童之靜脈血栓栓塞及/或VTE。

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/或預防勃起功能障礙。

以上所列舉之凝血酶抑制劑適用於預防及/或治療上述疾病所引發之情形(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：

治療非出血性中風

心臟噴血比例極低之患者之初次及二次中風預防；

治療及/或預防心肌梗塞及急性冠狀動脈症候群(ACS)，較佳發生於

血管內支架植入時/血管內支架植入後之患者、

沒有植入血管內支架但進行經皮式冠狀動脈治療干預(PCI)、

不進行PCI之患者之ACS及心肌梗塞；

治療及/或預防醫療護理患者(無法行動之患者)及暫時無法行動之者之血栓、靜脈血栓性情形(VTE)、肺栓塞(PE)及深度靜脈血栓栓塞(DVT)，尤其以下患者之血栓、靜脈血栓性情形(VTE)、肺栓塞(PE)及深度靜脈血栓栓塞(DVT)：

任何類型之手術之後無法行動之患者

任何類型之事故或創傷之後無法行動之患者

具有VTE之其他危險因素之患者

患有癌症之患者

患有心臟衰竭之患者

患有多發性硬化症(MS)之患者

經由另外診斷(導致患者無法行動)之患者

或長途飛行乘客；

治療及/或預防高心血管危險，較佳

正在使用抗高血壓藥及/或降脂藥治療之患者、

具有高炎性狀況之患者、

具有高凝血參數(例如PAI 1)之患者或患有糖尿病之患者之高心血管危險；

治療及/或預防先天性心臟病，尤其開放性卵圓孔、

先天性心臟衰竭、

血管之先天傾向及

血管異常；

治療及/或預防起因於

人造心臟瓣膜、

心律不整、

心臟衰竭、

肥厚型梗阻性心肌病(HOCM)或

糖尿病之心血管病症；

治療及/或預防外周動脈疾病(PAD)，尤其

患有糖尿病之患者、

外周血管內有或無植入式血管內支架之患者及

經歷外周繞道手術之患者之PAD；

治療及/或預防腦微血管疾病；

治療及/或預防肺梗塞；

治療及/或預防分流器血栓，尤其正進行透析之患者之分流器血栓；

治療及/或預防導管血栓，尤其正進行透析之患者之導管血栓；

治療及/或預防透析機之血栓性情形；

治療及/或預防肺栓塞(PE)，尤其具有PE高危險性之患者(例如先天性凝血病患者、多發性肺栓塞後之患者)之PE；

治療及/或預防孕婦之中風、孕婦(高危險孕婦)之心臟衰

竭、孕婦之先天性高凝血疾病、孕婦之溶血症及孕婦之高肝酶及低血小板(HELLP)症候群；

治療及/或預防勃起功能障礙。

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)可併入為固體、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、經體表、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。

活性成分可併入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。各劑量單位可方便地含有0.1毫克至200 mg、較佳50 mg至150 mg。

適當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，錠劑可使用上述賦形劑，從而錠劑包衣可由很多層組成以達成延遲釋放。

含有本發明之活性物質或其組合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制其範圍：

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-苯幷咪唑-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-苯幷咪唑-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)之乙醯氯添加至5 ml乙醇中。接著在環境溫度下，將由此所獲得之溶液逐滴添加至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-苯幷咪唑-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，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℃下、在真空中乾燥。

產率：理論值之86%

熔點：135℃

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-苯幷咪唑-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-苯幷咪唑-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，且在約50℃下、在真空中乾燥。

產率：理論值之83%

熔點：約170℃(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-苯幷咪唑-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-苯幷咪唑-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℃下、在真空中乾燥。

產率：理論值之72%

熔點：約160℃(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-苯幷咪唑-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-苯幷咪唑-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-苯幷咪唑-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-苯幷咪唑-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-苯幷咪唑-5-羰基)-吡啶-2-基-胺基]-丙酸乙酯之水楊酸鹽

在35-40℃下、在攪拌下將1.38 g(10.0 mmol)溶於20 ml丙酮中之水楊酸逐滴添加至6.28 g(10.0 mmol)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-苯幷咪唑-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℃下乾燥。

產率：理論值之94%

熔點：155℃

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)聚乙烯吡咯啶酮	15.0 mg
(5)硬脂酸鎂	2.0 mg
	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)聚乙烯吡咯啶酮	30.0 mg
(5)硬脂酸鎂	4.0 mg
	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	2.0 mg
	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	4.0 mg
	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
聚乙烯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 [mg]	每膠囊 [mg]
	核心材料	分離層	活性物質層	總計		
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 [mg]	每膠囊 [mg]
	核心材料	分離層	活性物質層	總計		
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

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心血管領域之新適應症。

六、英文發明摘要：

The invention relates to new indications for direct thrombin inhibitors such as dabigatran etexilate in the cardiovascular field.

十、申請專利範圍：

1. 一種選自由以下各物組成之群之化合物、視情況以其互變異構物、外消旋體、對映異構物、非對映異構物、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用於製備一種藥物之用途：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]-苯幷咪唑-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(hirolog)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：

非出血性中風；

心臟噴血比例極低之患者之一次及二次中風；

心肌梗塞及急性冠狀動脈症候群(ACS)；

醫療護理患者(無法行動之患者)之血栓、靜脈血栓性情形(VTE)、肺栓塞(PE)及深度靜脈血栓栓塞(DVT)；

高心血管危險；

先天性心臟病；

心血管病症；

外周動脈疾病(PAD)；

腦微血管疾病；

肺梗塞；

分流器血栓；

導管血栓；

透析機之血栓性情形；

肺栓塞(PE)；

孕婦之中風；

孕婦(高危險孕婦)之心臟衰竭；

孕婦之先天性高凝血疾病；

孕婦之溶血症及孕婦之高肝酶及低血小板(HELLP)症候群；及

勃起功能障礙。

2. 如請求項1之用途，其特徵在於，該心肌梗塞及急性冠狀動脈症候群(ACS)為發生於以下患者中之ACS及心肌梗塞(MI)：

血管內支架植入時/血管內支架植入後之患者；

沒有植入血管內支架但進行經皮式冠狀動脈治療干預(PCI)之患者；

未進行PCI之患者。

3. 如請求項1之用途，其特徵在於，該等醫療護理患者(無法行動之患者)及暫時無法行動之者為：

任何類型之手術之後無法行動之患者；

任何類型之事故或創傷之後無法行動之患者；

具有VTE之其他危險因素之患者；

患有癌症之患者；

患有心臟衰竭之患者；

患有多發性硬化症(MS)之患者；

經由另外診斷導致無法行動之患者；或

長途飛行乘客。

4. 如請求項1之用途，其特徵在於，該高心血管危險為以下患者之高心血管危險：

正在使用抗高血壓藥及/或降脂藥治療之患者；

具有高炎性狀況之患者；

具有高凝血參數(例如PAI 1)之患者；或

患有糖尿病之患者。

5. 如請求項1之用途，其特徵在於，該先天性心臟病選自：

開放性卵圓孔；

先天性心臟衰竭；

血管之先天傾向，及

血管異常。

6. 如請求項1之用途，其特徵在於，該心血管病症起因於：

人造心臟瓣膜；

心律不整；

心臟衰竭；

肥厚型梗阻性心肌病(HOCM)或

糖尿病。

7. 如請求項1之用途，其特徵在於，該外周動脈疾病(PAD)為如下患者之PAD：

患有糖尿病之患者；

外周血管中有或無植入式血管內支架之患者；或經歷外周繞道手術之患者。

8. 如請求項1之用途，其特徵在於，該分流器血栓或導管血栓發生於正進行透析之患者。

9. 如請求項1之用途，其特徵在於，該肺栓塞(PE)為具有PE高危險性之患者之PE。

10. 如請求項9之用途，其特徵在於，該等具有PE高危險性之患者為罹患先天性凝血病變之患者及/或已經歷多發性肺栓塞之患者。

11. 如請求項1至10中任一項之用途，其中該疾病與VTE相關。

12. 如請求項1至10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]-苯幷咪唑-5-基-甲酸-(N-2-吡啶基-N-2-乙氧基羰基乙基)-醯胺。

13. 如請求項1至10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。

14. 如請求項1至10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。

15. 如請求項1至10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。

16. 如請求項1至10中任一項之用途，其特徵在於，該化合物之服用劑量範圍介於0.1毫克/日至600毫克/日之間。

17. 一種用於治療及/或預防選自由以下疾病組成之群之疾病的醫藥組合物：

非出血性中風；

心臟噴血比例極低之患者之一次及二次中風；

心肌梗塞及急性冠狀動脈症候群(ACS)；

醫療護理患者(無法行動之患者)之血栓、靜脈血栓性情形(VTE)、肺栓塞(PE)及深度靜脈血栓栓塞(DVT)；

高心血管危險；

先天性心臟病；

心血管病症；

外周動脈疾病(PAD)；

腦微血管疾病；

肺梗塞；

分流器血栓；

導管血栓；

透析機之血栓性情形；

肺栓塞(PE)；

孕婦之中風；

孕婦(高危險孕婦)之心臟衰竭；

孕婦之先天性高凝血疾病；

孕婦之溶血症及孕婦之高肝酶及低血小板(HELLP)症候群；及

勃起功能障礙；

該組合物包含一種選自由以下各物組成之群、視情況

為其互變異構物、外消旋體、對映異構物、非對映異構物、藥理學上可接受之酸加成鹽、溶劑合物、水合物或前藥形式之治療有效量之化合物：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]-苯幷咪唑- 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。

18. 如請求項17之醫藥組合物，其特徵在於，該心肌梗塞及急性冠狀動脈症候群(ACS)為發生於以下患者中之ACS及心肌梗塞(MI)：

血管內支架植入時/血管內支架植入後之患者；

沒有植入血管內支架但進行經皮式冠狀動脈治療干預(PCI)之患者；

未進行PCI之患者。

19. 如請求項17之醫藥組合物，其特徵在於，該等醫療護理患者(無法行動之患者)及暫時無法行動之者為：

任何類型之手術之後無法行動之患者；

任何類型之事故或創傷之後無法行動之患者；

具有VTE之其他危險因素之患者；

患有癌症之患者；

患有心臟衰竭之患者；

患有多發性硬化症(MS)之患者；

經由另外診斷導致無法行動之患者；或

長途飛行乘客。

20. 如請求項17之醫藥組合物，其特徵在於，該高心血管危險為以下患者之高心血管危險：

正在使用抗高血壓藥及/或降脂藥治療之患者；

具有高炎性狀況之患者；

具有高凝血參數(例如PAI 1)之患者；或

患有糖尿病之患者。

21. 如請求項17之醫藥組合物，其特徵在於，該先天性心臟病選自：

開放性卵圓孔；

先天性心臟衰竭；

血管之先天傾向，及

血管異常。

22. 如請求項17之醫藥組合物，其特徵在於，該心血管病症起因於：

人造心臟瓣膜；

心律不整；

心臟衰竭；

肥厚型梗阻性心肌病(HOCM)或

糖尿病。

23. 如請求項17之醫藥組合物，其特徵在於，該外周動脈疾病(PAD)為以下患者之PAD：

患有糖尿病之患者；

外周血管中有或無植入式血管內支架之患者；或

經歷外周繞道手術之患者。

24. 如請求項17之醫藥組合物，其特徵在於，該分流器血栓或導管血栓發生於正進行透析之患者。

25. 如請求項17之醫藥組合物，其特徵在於，該肺栓塞(PE)為具有PE高危險性之患者之PE。

26. 如請求項25之醫藥組合物，其特徵在於，該等具有PE高危險性之患者為罹患先天性凝血病之患者及/或已經歷多發性肺栓塞之患者。

27. 如請求項17至26中任一項之醫藥組合物，其中該疾病與VTE相關。

28. 如請求項17至26中任一項之醫藥組合物，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]-苯幷咪唑-5-基-甲酸-(N-2-吡啶基-N-2-乙氧基羰基乙基)-醯胺。

29. 如請求項17至26中任一項之醫藥組合物，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。

30. 如請求項17至26中任一項之醫藥組合物，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。

31. 如請求項17至26中任一項之醫藥組合物，其特徵在於，該化合物為達畢曲泰與甲烷磺酸之酸加成鹽。

32. 如請求項17至26中任一項之醫藥組合物，其特徵在於，該化合物之服用劑量範圍介於0.1毫克/日至600毫克/日之間。

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)