



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I446911 B

(45)公告日：中華民國 103 (2014) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：098127151

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 08 月 12 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/4965 (2006.01)* *A61K31/506 (2006.01)*
A61P9/12 (2006.01)

(30)優先權：2008/08/13 世界智慧財產權組織 PCT/IB2008/053252

(71)申請人：艾克泰聯製藥有限公司 (瑞士) ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (CH)
瑞士

(72)發明人：克羅素 馬丁 CLOZEL, MARTINE (FR)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 7094781B2

WO 2004/017993A1

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：11 項 圖式數：0 共 0 頁

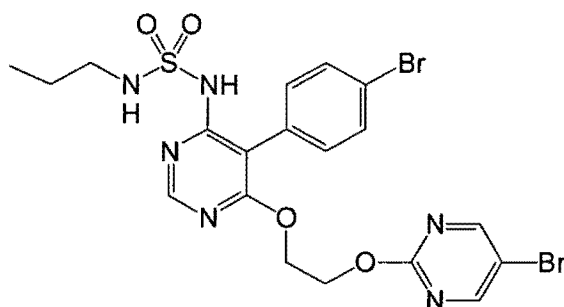
(54)名稱

含美西特田 (MACITENTAN) 之治療組合物

THERAPEUTIC COMPOSITIONS CONTAINING MACITENTAN

(57)摘要

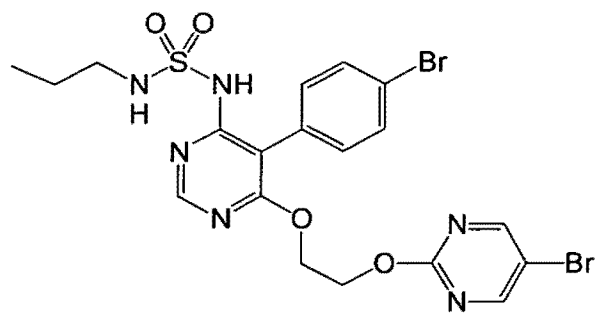
本發明係關於一種產品，其包含下式(I)之化合物



(I)

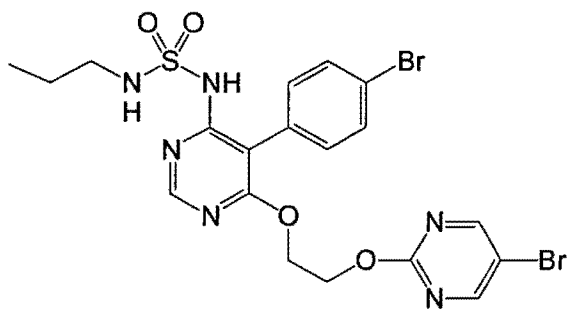
或該化合物之醫藥可接受鹽，與至少一種具有前列腺環素受體(IP)激動劑性質之化合物或其醫藥可接受鹽組合。

The invention relates to a product containing the compound of formula (I) below



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt of this compound, in combination with at least one compound having prostacyclin receptor (IP) agonist properties, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.



(I)

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： 98127151

A61K31/4965 (2006.01)

※申請日： 98. 8. 12

※IPC 分類：A61K 31/506 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P9/12

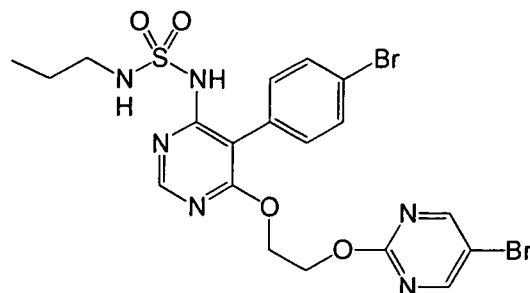
(2006.01)

含美西特田(MACITENTAN)之治療組合物

THERAPEUTIC COMPOSITIONS CONTAINING MACITENTAN

二、中文發明摘要：

本發明係關於一種產品，其包含下式(I)之化合物

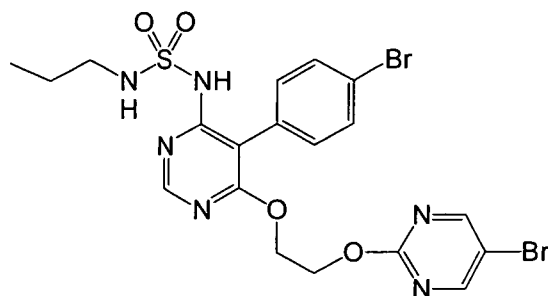


(I)

或該化合物之醫藥可接受鹽，與至少一種具有前列腺環素受體(IP)激動劑性質之化合物或其醫藥可接受鹽組合。

三、英文發明摘要：

The invention relates to a product containing the compound of formula (I) below



(I)

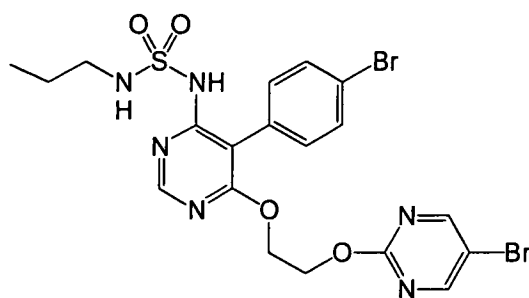
or a pharmaceutically acceptable salt of this compound, in combination with at least one compound having prostacyclin receptor (IP) agonist properties, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

四、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：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

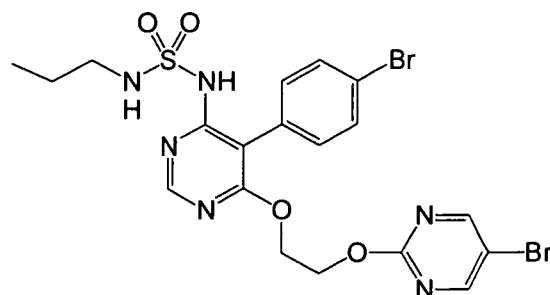


(I)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種產品，其包含美西特田(MACITENTAN)，即以下式(I)之化合物



(I)

或該化合物之醫藥可接受的鹽，並與至少一種具有前列腺環素受體(IP)激動劑性質之化合物或其醫藥可接受的鹽組合，及此產物之醫療用途，其係供同時、分別或在一段時間內用於治療涉及內皮素之疾病中。

【先前技術】

PCT公開案WO 02/053557敘述包括式(I)之化合物之內皮素受體拮抗劑，及以該內皮素受體拮抗劑於治療涉及內皮素之各種疾病(特別指心衰竭、心絞痛、肺高血壓及全身性高血壓及勃起障礙)上之用途。

具有前列腺環素受體(IP)激動劑性質之化合物在下列文獻已有特別說明：

- ❖ US 4,683,330敘述化合物曲前列環素(treprostinil)及其鹽與類似物；
- ❖ US 4,539,333敘述依前列醇鈉(epoprostenol)；
- ❖ US 4,692,464敘述化合物伊洛前列素(iloprost)及其鹽與

類似物；

- ❖ US 4,474,802敘述化合物貝前列素(beraprost)及其鹽與類似物；
- ❖ US 7,205,302敘述特定言之具有前列腺環素受體(IP)激動劑性質的5,6-二苯基吡嗪衍生物，及其鹽與類似物，以及特定言之已知代號為MRE 269及NS-304的化合物(K.Kuwano等人，J. Pharmacol. Exp. Ther.(2007)，322(3)，1181-1188)。

此外，WO 2004/017993敘述內皮素受體拮抗劑波生坦(bosentan)與前列腺環素受體激動劑依前列醇鈉(epoprostenol)一起用於治療肺動脈高血壓。

本申請者現已發現美西特田與具有前列腺環素受體(IP)激動劑性質之化合物之組合在治療涉及內皮素之疾病中可產生強力協同效應。另外，與具有前列腺環素受體(IP)激動劑性質之化合物相關之可能副作用（例如潮紅或全身性血壓過低）可望減少。

【發明內容】

因此，本發明之第一主題係有關一種產品，其包含美西特田或其醫藥可接受的鹽，及至少一種(及較佳係一種)具有前列腺環素受體(IP)激動劑性質之化合物，或其醫藥可接受的鹽。

本發明之進一步主題為一種用於醫療之產品，其包含美西特田或其醫藥可接受的鹽，並與至少一種(及較佳係一種)具有前列腺環素受體(IP)激動劑性質之化合物，或其醫

藥可接受的鹽組合，以同時、分別或在一段時間內治療涉及內皮素之疾病。

以下段落提供用於本專利申請案中之不同術語的定義並計畫在本說明書及請求項全文中一律通用，除非另外明確陳述之定義提供更寬或更窄之定義。

美西特田為當前提議用於式(I)之化合物之INN，因此該名稱在本專利申請案中係用於代表式(I)之化合物。

「同時地」或「同時」，當指治療用途時，其在本申請案中意為：相關之治療用途包括經相同途徑及在相同時間下投與兩種或多種活性成分。

「分別地」或「分別」，當指治療用途時，在本申請案中意為：相關之治療用途包括在約相同時間經至少兩種不同途徑投與兩種或多種活性成分。

「在一段時間內」醫療性投藥在本申請案中係指在不同時間投與兩種或多種成分，特別是一種先完成全部投與其中一種活性成分然後再開始投與另一或其他活性成分之投與方法。以此方式，可能先投與其中一種活性成分幾個月，然後再投與其他活性成分。在該情況下，不發生同時投與。另一種在一段時間內之醫療性投藥包括利用不同頻率投與各活性成分而在一段時間內投與兩或多種活性成分之組合，因此在某些時間點發生同時投與所有活性成分組合，而在其他時間點僅投與該組合之一部分活性成分(例如，就美西特田與NS-304之組合而言，在一段時間內之醫療性投藥可為一天投與一次美西特田，而一天投與兩次

NS-304)。

「涉及內皮素之疾病」特別指高血壓、肺高血壓(包括肺動脈高血壓)、糖尿病性動脈病、心衰竭、勃起障礙、心絞痛或肺纖維化。

「具有前列腺環素受體(IP)激動劑性質之化合物」係指一種化合物，當進行在本專利申請案中所述之「測定前列腺環素受體(IP)激動劑EC₅₀之測試」時，具有等於或小於500 nM之EC₅₀值。

具有前列腺環素受體(IP)激動劑性質之化合物的具體實例包括曲前列環素及其醫藥可接受鹽、依前列醇及其醫藥可接受鹽、伊洛前列素及其醫藥可接受鹽、貝前列素及其醫藥可接受鹽、2-{4-[(5,6-二苯基吡嗪-2-基)(異丙基)胺基]丁氧基}-N-(甲基磺醯基)乙醯胺(NS-304)及其醫藥可接受鹽，及{4-[(5,6-二苯基吡嗪-2-基)(異丙基)胺基]丁氧基}乙酸(MRE-269)及其醫藥可接受鹽。

術語「醫藥可接受的鹽」係指無毒、無機或有機酸及/或鹼加成鹽。可參考「鹼性藥物之鹽選擇法(Salt selection for basic drugs)」，Int. J. Pharm.(1986)，33，201-217。

此外，當適當及有利時，任何提及之美西特田或具有前列腺環素受體(IP)激動劑性質之化合物亦指其醫藥可接受的鹽。

較佳之根據本發明產品係美西特田及具有前列腺環素受體(IP)激動劑性質之化合物，用於同時或在一段時間內投與，用於醫療用途。

根據本發明之一個較佳變化為由美西特田及具有前列腺環素受體(IP)激動劑性質之化合物同時投與。

根據本發明之另一較佳變化為由美西特田及具有前列腺環素受體(IP)激動劑性質之化合物在一段時間內投與。

用於根據本發明之產品之醫療用途的時間期為至少一週，及較佳係至少一個月或多個月(例如六個月)。該時間期亦可為接受該產品之病人的終生。根據本發明之特定投與模式，美西特田係與具有前列腺環素受體(IP)激動劑性質之化合物交替投與，且兩種投與之間之時間隔不超過兩或三天(及更加係不超過一天)。根據本發明另一特定投與模式，就美西特田與NS-304之組合而言，在一段時間內之醫療性投藥可為一天投與一次美西特田，而NS-304係每日投與兩次。

具有前列腺環素受體(IP)激動劑性質之化合物較佳選自2-{4-[(5,6-二苯基吡嗪-2-基)(異丙基)胺基]丁氧基}-N-(甲基磺醯基)乙醯胺(NS-304)及其醫藥可接受鹽，及{4-[(5,6-二苯基吡嗪-2-基)(異丙基)胺基]丁氧基}乙酸(MRE-269)及其醫藥可接受鹽。根據本發明特佳之變異，具有前列腺環素受體(IP)激動劑性質之化合物為2-{4-[(5,6-二苯基吡嗪-2-基)(異丙基)胺基]丁氧基}-N-(甲基磺醯基)乙醯胺(NS-304)或其醫藥可接受鹽。

美西特田及具有前列腺環素受體(IP)激動劑性質之化合物的投與途徑較佳相同。特定言之，美西特田及具有前列腺環素受體(IP)激動劑性質之化合物的常用投與途徑係經

口。

儘管根據本發明之產品的正確投與劑量必須由主治醫師決定，然預期每kg病人體重及每日0.05至2 mg(較佳0.1至1 mg)劑量之美西特田為適宜。同樣，預期每kg病人體重0.5至30 μg (較佳1.5至15 μg)劑量之具有前列腺環素受體(IP)激動劑性質之化合物以每日兩次投與為適宜。

欲由根據本發明之產品治療之疾病較佳選自高血壓、肺高血壓、糖尿病性動脈病、心衰竭、勃起障礙、心絞痛及肺纖維化。欲由根據本發明之產品治療之疾病更佳選自高血壓及肺高血壓。欲由根據本發明之產品治療之疾病特別為肺高血壓(尤其為肺動脈高血壓)。

本發明亦關於一種醫藥組合物，其包含作為活性成分之美西特田或該化合物之醫藥可接受鹽，與至少一種(較佳係一種)具有前列腺環素受體(IP)激動劑性質之化合物或其醫藥可接受鹽，及至少一種賦形劑組合。

本發明進一步係關於一種以美西特田或該化合物之醫藥可接受的鹽，並與至少一種(及較佳係一種)具有前列腺環素受體(IP)激動劑性質之化合物或其醫藥可接受的鹽組合，於製造供治療涉及內皮素之疾病的藥劑上之用途。

此外，根據本發明之產品所指示之優勢經必要的變更後，當然亦適用於本發明之醫藥組合物及用途中。

【實施方式】

本發明之特定實施例係在下列實例中敘述，此等實例更詳細地說明本發明，而不以任何方式限制其範圍。

實例

為說明本發明之適用性，以每日10 mg/kg劑量經口投與之美西特田與每日兩次以1 mg/kg劑量經口投與之NS-304組合，在兩個不同的高血壓模式(即肺高血壓野百合鹼大鼠模式及自發性高血壓大鼠模式)中進行研究。當然可同樣測試其他組合。可使用之程序係在下文中名為「本發明化合物之藥理學性質」之部分中有詳述。

本發明化合物之藥理學性質

試驗法

下文敘述之試驗法可用於說明本發明化合物之藥理學性質。

肺高血壓野百合鹼大鼠模式

雄性Wistar大鼠係購自Harlan(荷蘭)，並按照當地指南(Basel-Landschaft cantonal veterinary office)保持在指定條件下。所有大鼠係安置於光照：黑暗週期比為12:12小時的環境控制條件下，並自由攝取食物及水。在經吸入2.5%異氟烷(於70% O₂+30% N₂O)而麻醉下植入遙測系統。在無菌條件下，將感壓式無線電波發射器植入腹膜腔，並將感測導管插入肺動脈中。該發射器係縫合至腹部肌肉系統，封閉皮膚。接收器平臺可將無線電信號轉換成數位化輸入，發送至專用個人電腦(Compaq, Deskpro)。藉由來自環境壓力參考值之輸入，校準肺動脈血壓測量值。遙測裝置係從Data Sciences(St. Paul, MN, USA)獲得。野百合鹼(MCT; Sigma Chemicals, St Louis, MO, USA)係經單一皮下

(sc)注射(60 mg/kg)投與3 ml/kg之體積，及讓年齡相當之對照組大鼠接受等體積的生理食鹽水。

變化1：慢性效應評定

動物隨機分配至實驗組，並在注射MCT後24 h內開始處理，持續4週。美西特田及具有前列腺環素受體(IP)激動劑性質之化合物係經口投與。美西特田、具有前列腺環素受體(IP)激動劑性質之化合物及其組合對肺動脈血壓之效果係每間隔5分鐘收集資料而測量。計算每一大鼠之每小時平均肺動脈壓。在記錄結束時，處死大鼠。移出心臟並稱重，並計算器官重量與體重之比(BW)。分離右心室(RV)及左心室加上隔膜，並稱重；RV/BW之比係用作右心室肥大之指標。RV/BW之比越小，測試右心室肥大程度減輕之項目(群)之效果越強。

變化2：急性效應評定

在注射MCT後四週，大鼠出現肺高血壓，並由平均肺動脈壓評估單一口服美西特田、具有前列腺環素受體(IP)激動劑性質之化合物及其組合後之各自效果。

自發性高血壓大鼠模式

採用如肺高血壓野百合鹼大鼠模式般之相同程序，但改用自發性高血壓大鼠(SHR)代替經野百合鹼處理之大鼠。SHR大鼠係購自Harlan(荷蘭)。

測定前列腺環素受體(IP)激動劑EC₅₀之測試法

在37°C，95%空氣及5% CO₂之濕潤氛圍下，將穩定表現人類IP受體之CHO細胞於包含10%胎牛血清之Ham's F-12

培養基中培養。依 1×10^5 細胞/孔在24孔平板中接種細胞，並培養達48 h。洗滌並在37°C下用試驗緩衝劑培養1 h後，在IBMX(500 μ M)存在下，以不同濃度之測試化合物處理細胞。在除去上清液後，藉由添加0.2 M過氯酸而停止反應。在-80°C下，將黏附細胞冷凍2 h，並解凍以提取細胞內cAMP。上清液係收集於試管內，用2 M KHCO_3 溶液中中和，然後在4°C下以14,000 g離心10 min，獲得樣本，藉由EIA系統測量cAMP濃度。在1 N NaOH溶液中溶解後，測量附著於培養板之細胞碎片之蛋白質含量。cAMP濃度係以pmol cAMP/mg蛋白質表示。EC₅₀值係自非線性回歸分析濃度-效應曲線而決定，並定義為引起50%觀察最大效應反應的測試化合物濃度的負對數值。

試驗結果

實例1：美西特田、NS-304及其組合在野百合鹼處理組大鼠中對平均肺動脈壓之急性效應

根據標題為「試驗法」部分之「肺高血壓野百合鹼大鼠模式」章節中說明之野百合鹼模式，使用野百合鹼處理肺高血壓雄性Wistar大鼠，進行試驗。在野百合鹼處理後25至30天，分成四個組(6隻大鼠/組)並進行研究：

- 第一組既不用美西特田亦不用NS-304處理(對照組)；
- 第二組僅用美西特田(10 mg/kg，經口)處理；
- 第三組僅用NS-304(30 mg/kg，經口)處理；
- 第四組用美西特田(10 mg/kg，經口)及NS-304(30 mg/kg，經口)之組合處理。

隨時間測量平均肺動脈壓。由平均肺動脈壓與時間之關係繪成圖。在口服不同處理物後，計算每組大鼠之曲線下面積(AUC) (若平均肺動脈血壓增加，則可見正區；若平均肺動脈血壓減少，則可見負區)。因此獲得之結果概括於下表1中。

大鼠組[處理組]	AUC
組1 [對照組：不加處理]	106 ± 134
組2 [用美西特田(10 mg/kg，經口)處理]	-381 ± 147
組3 [用NS-304(30 mg/kg，經口)處理]	-99 ± 128
組4 [用美西特田(10 mg/kg，經口)及NS-304(30 mg/kg，經口)處理]	-758 ± 164

表 1

在肺動脈高血壓之野百合鹼模式中獲得之此等資料證實，美西特田及NS-304之組合在處理先前曾接受野百合鹼投與之大鼠時具有協同效應。

七、申請專利範圍：

公告本

(104)年3月3日修正本

1. 一種產品，其包含美西特田(MACITENTAN)或該化合物之醫藥可接受鹽，與至少一種具有前列腺環素受體(IP)激動劑性質之化合物或其醫藥可接受鹽組合，其中該具有前列腺環素受體(IP)激動劑性質之化合物係選自伊洛前列素(iloprost)及其醫藥可接受鹽、貝前列素(beraprost)及其醫藥可接受鹽、2-{4-[(5,6-二苯基吡嗪-2-基)(異丙基)胺基]丁氧基}-N-(甲基磺醯基)乙醯胺及其醫藥可接受鹽，及{4-[(5,6-二苯基吡嗪-2-基)(異丙基)胺基]丁氧基}乙酸及其醫藥可接受鹽。
2. 如請求項1之產品，其中該具有前列腺環素受體(IP)激動劑性質之化合物係選自2-{4-[(5,6-二苯基吡嗪-2-基)(異丙基)胺基]丁氧基}-N-(甲基磺醯基)乙醯胺及其醫藥可接受鹽，及{4-[(5,6-二苯基吡嗪-2-基)(異丙基)胺基]丁氧基}乙酸及其醫藥可接受鹽。
3. 如請求項2之產品，其中該具有前列腺環素受體(IP)激動劑性質之化合物為2-{4-[(5,6-二苯基吡嗪-2-基)(異丙基)胺基]丁氧基}-N-(甲基磺醯基)乙醯胺或其醫藥可接受鹽。
4. 一種產品，其包含美西特田或該化合物之醫藥可接受鹽，與至少一種具有前列腺環素受體(IP)激動劑性質之化合物或其醫藥可接受鹽組合，用於醫療用途，同時、分別或在一段時間內治療高血壓或肺高血壓，其中該具有前列腺環素受體(IP)激動劑性質之化合物係選自伊洛

前列素及其醫藥可接受鹽、貝前列素及其醫藥可接受鹽、2-{4-[(5,6-二苯基吡嗪-2-基)(異丙基)胺基]丁氧基}-N-(甲基磺醯基)乙醯胺及其醫藥可接受鹽，及{4-[(5,6-二苯基吡嗪-2-基)(異丙基)胺基]丁氧基}乙酸及其醫藥可接受鹽。

5. 如請求項4之產品，其中該具有前列腺環素受體(IP)激動劑性質之化合物係選自2-{4-[(5,6-二苯基吡嗪-2-基)(異丙基)胺基]丁氧基}-N-(甲基磺醯基)乙醯胺及其醫藥可接受鹽，及{4-[(5,6-二苯基吡嗪-2-基)(異丙基)胺基]丁氧基}乙酸及其醫藥可接受鹽。
6. 如請求項5之產品，其中該具有前列腺環素受體(IP)激動劑性質之化合物為2-{4-[(5,6-二苯基吡嗪-2-基)(異丙基)胺基]丁氧基}-N-(甲基磺醯基)乙醯胺或其醫藥可接受鹽。
7. 如請求項4至6中任一項之產品，其中之疾病為肺高血壓。
8. 一種醫藥組合物，其包含作為活性成分之美西特田或其醫藥可接受鹽，與至少一種具有前列腺環素受體(IP)激動劑性質之化合物或其醫藥可接受鹽，及至少一種醫藥可接受的賦形劑組合，其中該具有前列腺環素受體(IP)激動劑性質之化合物或其醫藥可接受鹽為2-{4-[(5,6-二苯基吡嗪-2-基)(異丙基)胺基]丁氧基}-N-(甲基磺醯基)乙醯胺或其醫藥可接受鹽。
9. 一種美西特田或其醫藥可接受鹽與至少一種具有前列腺

環素受體(IP)激動劑性質之化合物或其醫藥可接受鹽組合之用途，其係用於製造供治療高血壓或肺高血壓的藥劑，其中該具有前列腺環素受體(IP)激動劑性質之化合物係選自伊洛前列素及其醫藥可接受鹽、貝前列素及其醫藥可接受鹽、2-{4-[(5,6-二苯基吡嗪-2-基)(異丙基)胺基]丁氧基}-N-(甲基磺醯基)乙醯胺及其醫藥可接受鹽，及{4-[(5,6-二苯基吡嗪-2-基)(異丙基)胺基]丁氧基}乙酸及其醫藥可接受鹽。

10. 如請求項9之用途，其中該具有前列腺環素受體(IP)激動劑性質之化合物或其醫藥可接受鹽為2-{4-[(5,6-二苯基吡嗪-2-基)(異丙基)胺基]丁氧基}-N-(甲基磺醯基)乙醯胺或其醫藥可接受鹽。
11. 如請求項9或10之用途，其中該藥劑係用於治療肺高血壓。