



(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 I457123 B

(45) 公告日：中華民國 103 (2014) 年 10 月 21 日

(21) 申請案號：101145875

(22) 申請日：中華民國 101 (2012) 年 12 月 06 日

(51) Int. Cl. : A61K31/403 (2006.01)

A61K31/13 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

(30) 優先權：2011/12/09 法國

11/03777

2011/12/09 美國

61/568,831

(71) 申請人：施維雅藥廠 (法國) LES LABORATOIRES SERVIER (FR)

法國

(72) 發明人：索爾斯 奧羅爾 SORS, AURORE (FR)；卓安 西貝爾 卡亞恩 TROCME-

THIBIERGE, CARYN (FR)；莫蒂斯 安奈特 MERDES, ANNETTE (DE)

(74) 代理人：陳長文

(56) 參考文獻：

US 2007/0197625A1

Sonkusare SK, et al., "Dementia of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders-memantine, a new hope" Pharmacological Research 2005;51:1-17

審查人員：楊婷雅

申請專利範圍項數：11 項 圖式數：2 共 0 頁

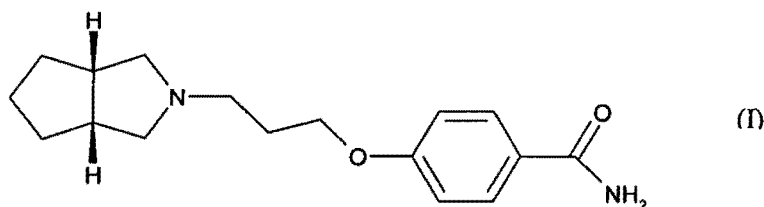
(54) 名稱

4- { 3- [ 順式-六氫環戊并 [ C ] 吡咯-2 ( 1 H ) - 基 ] 丙氧基 } 苯甲醯胺與 NMDA 受體拮抗劑之新結合及包含彼等之醫藥組合物

NEW COMBINATION BETWEEN 4-{3-[CIS-HEXAHYDROCYCLOPENTA[C]PYRROL-2(1H)-YL] PROPOXY}BENZAMIDE AND AN NMDA RECEPTOR ANTAGONIST, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING IT

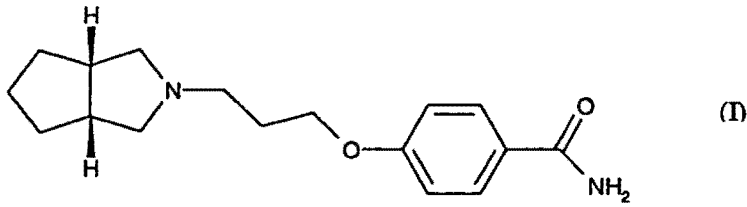
(57) 摘要

本發明係關於式(I)之 4-{3-[順式-六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基]丙氧基}苯甲醯胺：

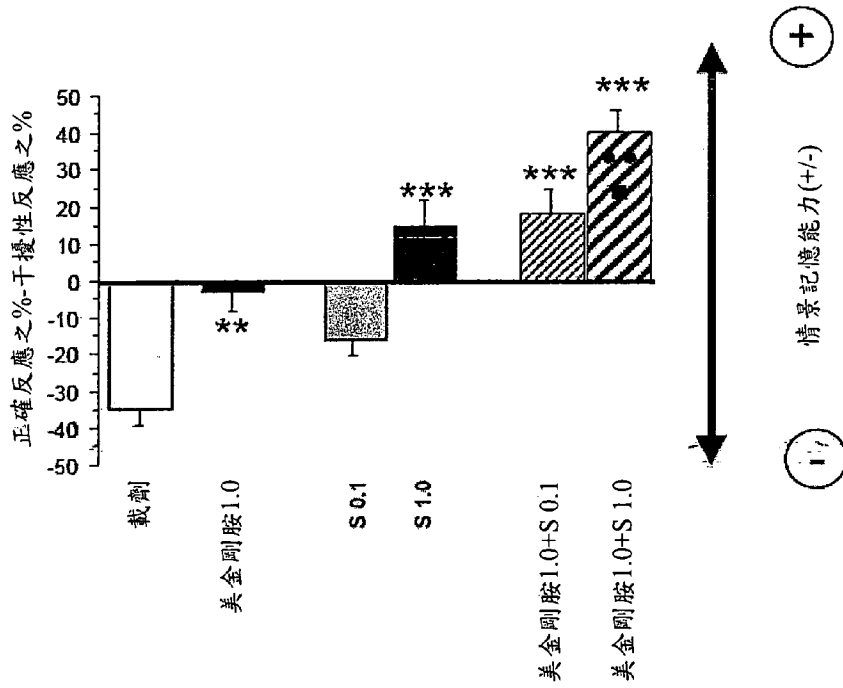


(或其與醫藥上可接受之酸或鹼之加成鹽)與 NMDA 麩胺酸激導性受體拮抗劑之結合。

Combination between 4-{3-[cis -hexahydrocyclopenta[c] pyrrol-2(1H)-yl]propoxy}-benzamide of formula (I):

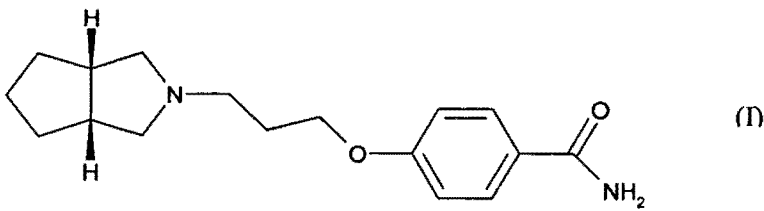


or an addition salt thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base, and an NMDA glutamatergic receptor antagonist.



\*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001 對載劑      •• p<0.01 對單獨投與美金剛胺0.1  
 ■ p<0.05 對單獨投與S 1.0

圖 2



## 發明專利說明書

中文說明書補正本(102年4月)

(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：101145875

※ 申請日：101.12.6

※IPC 分類：

A61K31/403 (2006.01)

A61K31/13 (2006.01)

A61P&gt;5/&gt;8 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

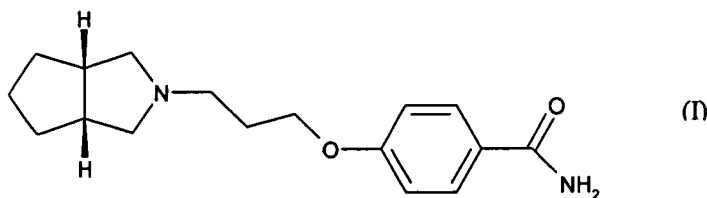
4-{3-[順式-六氫環戊并[C]吡咯-2(1H)-基]丙氧基}苯甲醯胺與NMDA受體拮抗劑之新結合及包含彼等之醫藥組合物

NEW COMBINATION BETWEEN

4-{3-[CIS-HEXAHYDROCYCLOPENTA[C]PYRROL-2(1H)-YL]PROPOXY}BENZAMIDE AND AN NMDA RECEPTOR ANTAGONIST, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING IT

二、中文發明摘要：

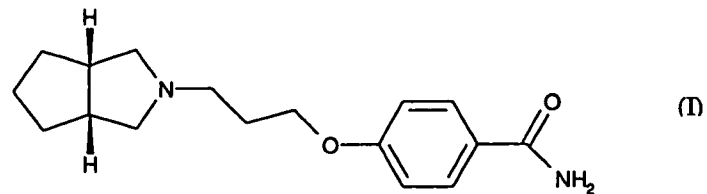
本發明係關於式(I)之4-{3-[順式-六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基]丙氧基}苯甲醯胺：



(或其與醫藥上可接受之酸或鹼之加成鹽)與NMDA麩胺酸激導性受體拮抗劑之結合。

## 三、英文發明摘要：

Combination between 4-(3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy)-benzamide of formula (I):



or an addition salt thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base, and an NMDA glutamatergic receptor antagonist.

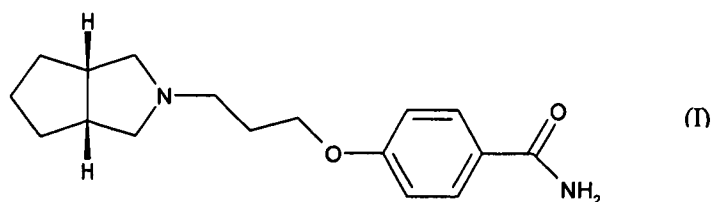
#### 四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(2)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

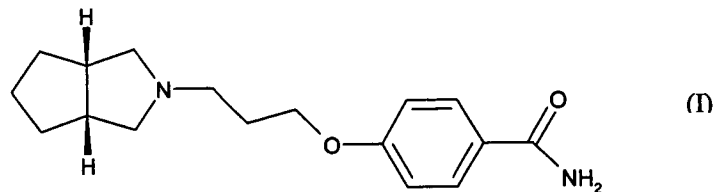
#### ● 五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於式(I)之4-{3-[順式-六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基]丙氧基}苯甲醯胺：



(或其與醫藥上可接受之酸或鹼之加成鹽)與NMDA(N-甲基-D-天冬胺酸)麩胺酸激導性受體拮抗劑之新結合，以得到用於治療與腦老化及與神經退行性疾病相關之認知障礙之醫藥組合物。

### 【先前技術】

4-{3-[順式-六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基]丙氧基}苯甲醯胺具有與活體內中樞組織胺激導性系統相互作用之特性。此等性質為其在中樞神經系統，及更尤其在治療與腦老化及與神經退行性疾病相關之認知缺陷中提供活性。

4-{3-[順式-六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基]丙氧基}苯甲醯胺之製備及其治療用途已描述於專利申請案 WO 2005/089747 中。

### 【發明內容】

申請人現已發現，式(I)之4-{3-[順式-六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基]丙氧基}苯甲醯胺(或其與醫藥上可接受之酸或鹼之加成鹽)與NMDA麩胺酸激導性受體拮抗劑結合使用

時，在治療與腦老化及與神經退行性疾病相關之認知障礙方面具有寶貴性質。

與腦老化相關之神經退行性疾病(諸如阿茲海默氏症(Alzheimer's disease))之特徵在於記憶障礙及認知功能障礙。認知障礙通常與神經元合成及釋放特定神經遞質之能力下降有關。另外發現神經突觸可塑性及神經突出過程逐漸喪失，此神經元損失會在大腦某些特定區域不斷累積。在各種神經遞質中，中樞組織胺及乙醯膽鹼在認知功能之控制中發揮關鍵作用(Witkin and Nelson, *Pharmacol. & Therap.*, 2004, 103, 1-20)，且已顯示，與健康老年人相比，其在罹患阿茲海默氏症患者大腦中之濃度大為降低(Panula等人, *Neuroscience*, 1998, 82(4), 993-997)。

在中樞神經系統中尤其豐富之H<sub>3</sub>型組織胺激導性受體為神經傳遞之主要突觸前調控器，且存在於與認知相關之各種神經元通路中(Blandina等人, *Learn Mem.*, 2004, 11(1): 1-8)。其作用在於負向調節神經遞質(諸如組織胺、乙醯膽鹼、血清素、去甲腎上腺素及多巴胺)之釋放。若阿茲海默氏症似乎保留很多組織胺激導性神經元，H<sub>3</sub>受體之拮抗劑或反激動劑之化合物即可為與腦老化相關的認知障礙開展新的治療途徑。

相反，在阿茲海默氏症過程中觀察到膽鹼激導性神經元之逐步退化及麩胺酸激導性神經傳遞之功能障礙。靶向麩胺酸激導性系統(尤其NMDA受體)提供另一種替代彼等僅靶向膽鹼激導性系統(即乙醯膽鹼酯酶抑制劑)之藥劑之治

療途徑。美金剛胺(memantine)為NMDA受體、菸鹼受體及5HT<sub>3</sub>血清素激導性受體之非競爭性拮抗劑，且亦具有多巴胺組分(Lipton, *Nat Rev Drug Discov.*, 2006, 5(2): 160-70; Aracava等人, *J Pharmacol Exp Ther.*, 2005, 312(3): 1195-205; Rammes等人, *Neurosci Lett.*, 2001, 306: 81-84)。目前將美金剛胺用於中度至嚴重型阿茲海默氏症之症狀性治療。事實上，已顯示，美金剛胺(如H<sub>3</sub>受體之拮抗劑/反激動劑)可能在各種動物模式中改善情節記憶及工作記憶之認知表現(Yuede等人, *Behav. Pharmacol.*, 2007, 18(5-6): 347-363)。因此，可基於尤其靶向組織胺或麩胺酸激導性系統之幾種策略來改善認知功能。

令人驚喜的是，本發明已顯示，可藉由4-{3-[順式-六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基]丙氧基}苯甲醯胺(或其與醫學上可接受的酸或鹼之加成鹽)之作用增強NMDA麩胺酸激導性受體拮抗劑之功效。因此，相較於單純投與NMDA麩胺酸激導性受體拮抗劑，共同投與此等化合物可以改善患者之認知表現，然而，卻不會提高與利用NMDA麩胺酸激導性受體拮抗劑治療之相關副作用(尤指困倦、頭痛、感覺頭暈、高血壓、呼吸困難或便秘)。換言之，現在因此可以計畫採用結合4-{3-[順式-六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基]丙氧基}苯甲醯胺與低於彼等單方療法常用之NMDA受體拮抗劑之治療劑量之療法，其具有同等或甚至更加優異的認知表現及較少副作用。

此種未曾預見之功效使得可能計畫採用4-{3-[順式-六氫

環戊并[c]吡咯-2(1H)-基]丙氧基}苯甲醯胺(或其與醫學上可接受的酸或鹼之加成鹽)與NMDA受體拮抗劑之結合來治療與腦老化及與神經退行性疾病相關之認知障礙。尤其針對與阿茲海默氏症相關之認知障礙。

### 【實施方式】

4-{3-[順式-六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基]丙氧基}苯甲醯胺較佳在本發明範圍內係以草酸鹽或鹽酸鹽之形式使用。

在根據本發明之NMDA受體拮抗劑中，可能提及美金剛胺、L-4-氯-犬尿胺酸、1-(2,2-二苯基四氫咪喃-3-基)-N,N-二甲基甲胺(ANAVEX 2-73)及(5R,9R,11E)-5-胺基-11-亞乙基-7-甲基-5,6,9,10-四氫-5,9-亞甲基環辛烷并[b]吡啶-2(1H)-酮(石杉鹼甲(huperzine)A)。以美金剛胺尤佳。美金剛胺較佳係呈鹽酸鹽之形式使用。

因此，本發明係關於以4-{3-[順式-六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基]丙氧基}苯甲醯胺(或其與酸或鹼之加成鹽)與NMDA受體拮抗劑之結合於製得醫藥組合物上之用途，用於欲治療與腦老化及與神經退行性疾病相關之認知障礙。

更尤其將4-{3-[順式-六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基]丙氧基}苯甲醯胺與美金剛胺之結合用於治療與阿茲海默氏症相關之認知障礙。

本發明亦係關於醫藥組合物，其包含4-{3-[順式-六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基]丙氧基}苯甲醯胺(或其與酸或鹼之加成鹽)與NMDA受體拮抗劑之結合，與一種或多種藥學上可接受的賦形劑。

在根據本發明之醫藥組合物中，有效成份之重量比例(有效成份重量除以組合物總重)較佳為5至50%。

在根據本發明之醫藥組合物中，更尤其使用彼等適用於經口、非經腸及尤其經靜脈內、經皮或穿皮、經鼻腔、經直腸、經舌部、經眼部或經呼吸道途徑，更明確言之使用錠劑、糖錠、舌下錠、硬明膠囊、直腸給藥劑型(*glossettes*)、膠囊、口含錠、注射劑、氣霧劑、滴眼液或滴鼻液、栓劑、乳霜、油膏、皮膚凝膠等投與之組合物。

除4-{3-[順式-六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基]丙氧基}苯甲醯胺及NMDA受體拮抗劑化合物之外，根據本發明之醫藥組合物還包括一或多種選自由以下組成之群之賦形劑或載劑：稀釋劑、潤滑劑、黏合劑、崩解劑、穩定劑、防腐劑、吸附劑、著色劑、甜味劑、調味劑，等。

可能提及之非限定性實例：

- 作為稀釋劑：乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纖維素、甘油，
- 作為潤滑劑：二氧化矽、滑石、硬脂酸及其鎂鹽及鈣鹽、聚乙二醇，
- 作為黏合劑：矽酸鋁鎂、澱粉、明膠、黃耆膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及聚乙烯吡咯烷酮，
- 作為崩解劑：瓊脂、褐藻酸及其鈉鹽、起泡劑混合物。

該結合之化合物可同時或依次投與。投與途徑較佳為經口途徑，且相應醫藥組合物可即時或延遲釋放有效成份。此外，該結合之化合物可呈兩種單獨醫藥組合物之形式投

與，其各自含有其中一種有效成份，或呈單一醫藥組合物形式投與，其中有效成份為混合物。

較佳醫藥組合物為錠劑。

適用之治療劑量療程會隨患者之性別、年齡及體重、投與途徑、病症本質及任何相關治療方案而不同，每24小時投與0.5 mg至100 mg之4-{3-[順式-六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基]丙氧基}苯甲醯胺之範圍，每日2 mg、5 mg或20 mg (以鹼當量表示)更佳。NMDA受體拮抗劑之劑量將與單獨投與時所用劑量相同或更少。若使用美金剛胺時，劑量療程為每日1 mg至20 mg，美金剛胺鹽酸鹽之較佳日劑量為10與20 mg。

在本發明之較佳實施例中，4-{3-[順式-六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基]丙氧基}苯甲醯胺(化合物S)與美金剛胺之結合係依以下劑量投與：

	組合物1	組合物2	組合物3
化合物S之鹽酸鹽	2.25 mg (或2 mg鹼當量)	5.63 mg (或5 mg鹼當量)	22.52 mg (或20 mg鹼當量)
美金剛胺鹽酸鹽	10 mg	10 mg	10 mg

	組合物4	組合物5	組合物6
化合物S之鹽酸鹽	2.25 mg (或2 mg鹼當量)	5.63 mg (或5 mg 鹼當量)	22.52 mg (或20 mg鹼當量)
美金剛胺鹽酸鹽	20 mg	20 mg	20 mg

醫藥組合物：

配製1000片錠劑之配方，每片含5.63 mg 4-{3-[順式-六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基]丙氧基}苯甲醯胺鹽酸鹽(相當

於 5 mg 鹼當量)及 10 mg 美金剛胺鹽酸鹽：

4-{3-[順式-六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基]丙氧基}苯甲醯胺 鹽酸鹽 .....	5.63 g
美金剛胺鹽酸鹽 .....	10 g
玉米澱粉 .....	20 g
麥芽糊精 .....	7.5 g
膠體二氧化矽 .....	0.2 g
澱粉乙醇酸鈉 .....	3 g
硬脂酸鎂 .....	1 g
乳糖 .....	55 g

#### 實例 A：

在情節記憶模式中之實驗，情景系列辨別測試法：

利用情景系列辨別測試法研究對中年(14至15個月大)C57B16小鼠(n=12隻/組)中單獨投與或結合投與4-{3-[順式-六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基]丙氧基}苯甲醯胺及多美金剛胺(二者均為鹽酸鹽形式)之功效(Célérier等人, *Learn Mem.*, 2004, 11(2), 196-204; Tronche等人, *Behav. Brain Res.*, 2010, 215(2): 255-60)。在此模式中，相對於沒有空間記憶缺陷之年輕小鼠，中年小鼠具有特定情景記憶障礙。此模式與評估產品對阿茲海默氏症之功效相關，因為患有該種癡呆形式之患者亦出現情景情節記憶障礙，此為極早期之狀況(Gold and Budson, *Expert Rev Neurother.*, 2008, 8(12): 1879-1891)。

將小鼠置於帶有突起邊緣之盒子中，在有四個洞的地板

上學習辨別兩種連續空間(D1:白地板，然後D2:黑地板)，其中僅一個洞帶誘餌，D1及D2中之誘餌裝置在相反處。地板之顏色(黑色或白色)構成針對每次辨別測試之特定內部情景。在學習步驟24小時後，將小鼠送回白色情景地板，並測定以下內容：

-正確反應百分比(亦即在白色地板上學習活動期間將頭低下進入帶誘餌的洞中之%)，

-干擾性反應百分比(亦即在黑色地板上學習活動期間將頭低下進入帶誘餌的洞中之%，此為呈現給小鼠之最後情景)

-及出錯百分比(亦即不論在白色地板或黑色地板上(見圖1)，在學習期間將頭低下進入兩個不帶誘餌的洞中之%)。

將情景記憶之能力定義為正確反應百分比與干擾性反應百分比之差。

在此模式中，已顯示，與年輕小鼠相比，中年小鼠具有情景記憶缺陷，因為在最後情景中，其等學習帶誘餌洞之位置(即黑色地板)實質上干擾了第一情景學習期間所呈現之帶誘餌洞(即白色地板)之記憶。由於此事實，年長小鼠之情景記憶能力呈現負值，因為干擾性反應百分比高於正確反應百分比。相反，年輕小鼠之情景記憶能力呈現正值(Tronche等人，*Behav. Brain Res.*, 2010, 215(2): 255-60)。

研究結果證實中年小鼠之情景記憶缺陷，經本實驗之載劑處理之小鼠之情景記憶之能力顯示-34%之負值。相較於用載劑處理的結果，用4-{3-[順式-六氫環戊并[c]吡咯-

2(1H)-基]丙氧基}苯甲醯胺鹽酸鹽(經口投與 0.1 mg/kg 之鹼型, 圖 2 中稱為「S」之化合物)進行長期處理 9 天後, 發現情景記憶之能力無明顯提升(-15%對-34%), 干擾性反應%仍然大於正確反應%。另外, 相較於用載劑處理的結果, 用美金剛胺鹽酸鹽(經口投與 1 mg/kg 之鹼型劑量)進行長期處理 9 天後, 情景記憶之能力略微提升(-2%對-34%), 但仍為負值(干擾性反應之%>正確反應之%), 從而得出美金剛胺鹽酸鹽之 1 mg/kg 劑量可能為次活性劑量。相反, 與單獨投與載劑本身所獲得之數值相比, 投與 4-{3-[順式-六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基]丙氧基}苯甲醯胺(經口投與 0.1 mg/kg 之鹼型)與美金剛胺(經口投與 1 mg/kg 之鹼型之次活性劑量)之結合導致情景記憶之能力有實質上且明顯的提升, 情景記憶之能力為正值(正確反應%>干擾性反應%)。此等結果顯示次活性劑量之美金剛胺在 4-{3-[順式-六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基]丙氧基}苯甲醯胺之非活性劑量存在下之顯著增效作用。

當美金剛胺(經口投與 1 mg/kg 之鹼型)與活性劑量之 4-{3-[順式-六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基]丙氧基}苯甲醯胺(經口投與 1 mg/kg 之鹼型)組合時, 同樣證實此增效作用: 與美金剛胺本身相比, 發現經處理的小鼠之記憶表現有實質上的提升, 其在統計學上為顯著(情景記憶之能力為 +40%: 相對於美金剛胺本身之 -2% 之負性反應, 該結合提供極正性反應)。與 4-{3-[順式-六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基]丙氧基}苯甲醯胺本身(經口投與 1 mg/kg 之鹼型)(情景

記憶之能力：該結合之+40%對4-{3-[順式-六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基]丙氧基}苯甲醯胺之+14%)相比，同樣證實經該結合處理之小鼠之記憶表現之提升，此在統計學上亦為顯著。兩種結合所觀察到之情景記憶能力之提高無法藉由單獨投與各該化合物時之功效簡單相加來解釋，且在同時投與時，顯示兩種化合物之增效活性。

結果清楚證實，結合投與這兩種化合物時，完全出乎意料地可能獲得實質增效作用。此外，藥物動力學分析已顯示，這兩種處理之間沒有可能證明或干擾上述增效作用之藥物動力學型相互作用。

總之，上述結果證明4-{3-[順式-六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基]丙氧基}苯甲醯胺及美金剛胺之間對認知力表現之增效活性，其中沒有任何藥物動力學型相互作用。

#### 【圖式簡單說明】

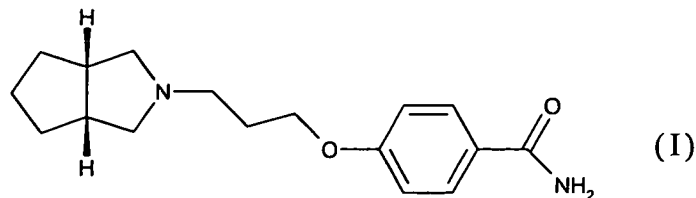
圖1顯示情景系列辨別測試法之實驗步驟（根據Tronche等人修改，2010）。

圖2顯示採情景系列辨別測試法分析之情景記憶能力。

## 七、申請專利範圍：

103. 8. 14

1. 一種包含式 (I) 之 4-{3-[順式-六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基]丙氧基}苯甲醯胺



或其與醫學上可接受的酸之加成鹽與 NMDA 麩胺酸激導性受體拮抗劑之組合，該 NMDA 麩胺酸激導性受體拮抗劑為美金剛胺(memantine)或其醫學上可接受之鹽。

2. 如請求項 1 之組合，其中 4-{3-[順式-六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基]丙氧基}苯甲醯胺係呈草酸鹽或鹽酸鹽之形式使用。
3. 如請求項 1 或 2 之組合，其中美金剛胺係以鹽酸鹽之形式使用。
4. 如請求項 1 或 2 之組合，其係作為藥劑，其中：

(i) 4-{3-[順式-六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基]丙氧基}苯甲醯胺係以由鹼當量表示為 2 mg、5 mg 或 20 mg 之日劑量並以鹽酸鹽之形式投與，及 (ii) NMDA 麩胺酸激導性受體拮抗劑為美金剛胺鹽酸鹽，其係以 10 mg 或 20 mg 之日劑量投與。

5. 一種醫藥組合物，其包含作為有效成份之如請求項 1 至 4 中任一項之 4-{3-[順式-六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基]丙氧基}苯甲醯胺或其與醫學上可接受的酸之加成鹽與

NMDA 麩胺酸激導性受體拮抗劑之組合，及一或多種醫學上可接受之賦形劑。

6. 如請求項 5 之醫藥組合物，其係用於治療與腦老化及與神經退行性疾病相關之認知障礙。
7. 如請求項 6 之醫藥組合物，其係用於治療與阿茲海默氏症相關之認知障礙。
8. 如請求項 5 之醫藥組合物，其包含以鹼當量表示為 2 mg、5 mg 或 20 mg 之呈鹽酸鹽形式之 4-{3-[順式-六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基]丙氧基}苯甲醯胺，及 10 mg 或 20 mg 作為 NMDA 麩胺酸激導性受體拮抗劑之美金剛胺鹽酸鹽。
9. 一種如請求項 1 至 4 中任一項之組合用於製造藥劑之用途，該藥劑係欲用於治療與腦老化及與神經退行性疾病相關之認知障礙。
10. 一種如請求項 1 至 4 中任一項之組合用於製造藥劑之用途，該藥劑係欲用於治療與阿茲海默氏症相關之認知障礙。
11. 如請求項 1 或 2 之 4-{3-[順式-六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基]丙氧基}苯甲醯胺或其與醫學上可接受的酸之加成鹽與美金剛胺之組合，其係用於治療與阿茲海默氏症相關之認知障礙。

八、圖式：

公告本

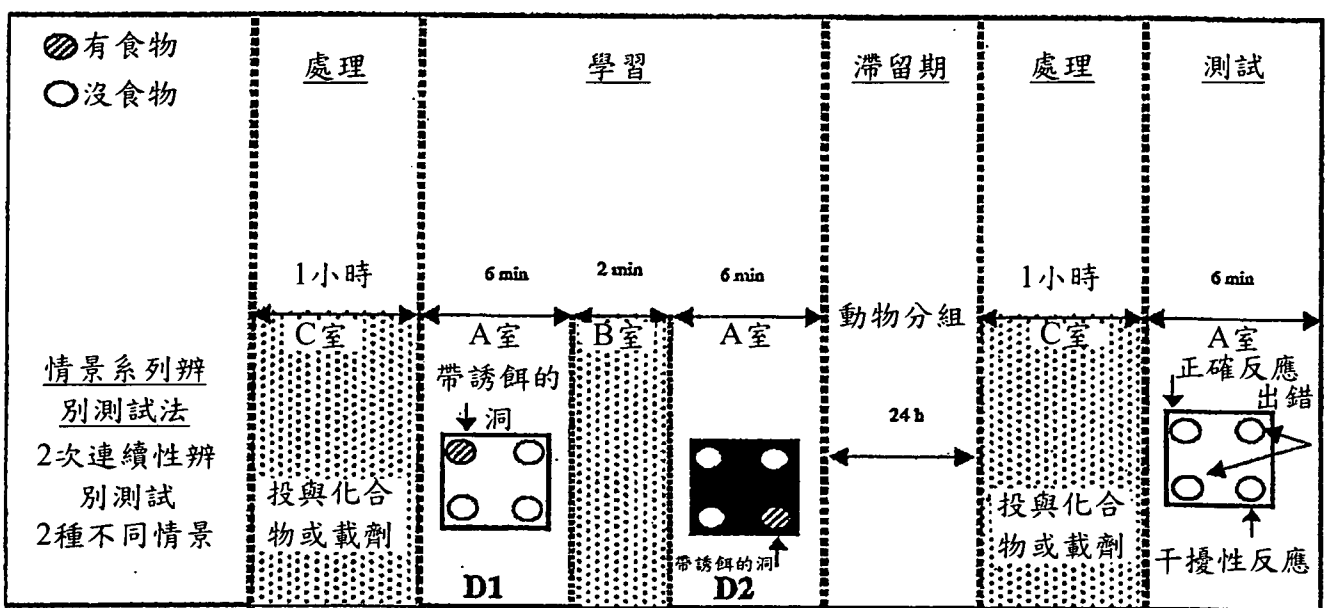
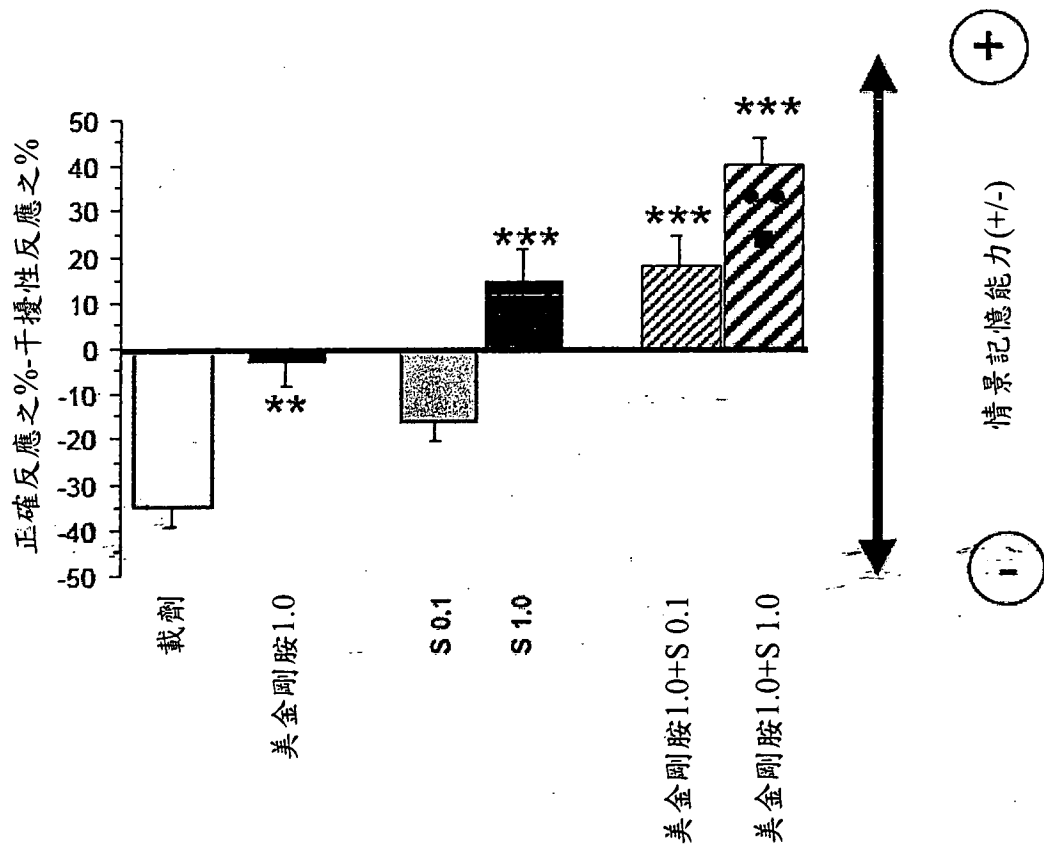


圖 1



\*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001 對載劑      •• p<0.01 對單獨投與美金剛胺0.1  
■ p<0.05 對單獨投與S 1.0

圖 2