

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7223701号

(P7223701)

(45)発行日 令和5年2月16日(2023.2.16)

(24)登録日 令和5年2月8日(2023.2.8)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K

31/506

Z M D

A 6 1 K 31/41 (2006.01)

A 6 1 K

31/41

A 6 1 K 31/4422 (2006.01)

A 6 1 K

31/4422

A 6 1 K 31/549 (2006.01)

A 6 1 K

31/549

A 6 1 P 9/04 (2006.01)

A 6 1 P

9/04

請求項の数 11 (全42頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-546291(P2019-546291)

(86)(22)出願日 平成29年11月6日(2017.11.6)

(65)公表番号 特表2020-508339(P2020-508339  
A)

(43)公表日 令和2年3月19日(2020.3.19)

(86)国際出願番号 PCT/EP2017/078371

(87)国際公開番号 WO2018/153513

(87)国際公開日 平成30年8月30日(2018.8.30)

審査請求日 令和2年11月4日(2020.11.4)

(31)優先権主張番号 PCT/EP2017/054489

(32)優先日 平成29年2月27日(2017.2.27)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
欧州特許庁(EP)

(31)優先権主張番号 PCT/EP2017/061487

(32)優先日 平成29年5月12日(2017.5.12)

最終頁に続く

(73)特許権者 517248845

イドーシア ファーマシューティカルズ  
リミテッドI D O R S I A P H A R M A C E U T  
I C A L S L T Dスイス国 4 1 2 3 アルシュビル ヘー  
ゲンハイマーマツヴェーグ 9 1H E G E N H E I M E R M A T T W E G  
9 1 , 4 1 2 3 A L L S C H W I L ,  
S W I T Z E R L A N D

(74)代理人 100090398

弁理士 大淵 美千栄

(74)代理人 100090387

弁理士 布施 行夫

(72)発明者 マルク ベレ

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 4 - ピリミジンスルファミド誘導体の、エンドセリン関連疾患治療の有効成分との合剤

## (57)【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

有効成分として、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を、

- バルサルタンであるアンジオテンシン受容体ブロッカー又はその薬学的に許容される塩；- アムロジピンであるカルシウムチャンネルブロッカー又はその薬学的に許容される塩；及び- ヒドロクロロチアジドである利尿剤又はその薬学的に許容される塩；

と組み合わせて有し、さらに少なくとも1種の薬学的に許容される賦形剤を有する、

抵抗性高血圧を含む高血圧、慢性心不全を含む心不全、拡張機能障害、又は、本態性高血圧に起因する若しくは関連するステージ3のCKDを含む慢性腎臓疾患（CKD）の治療用の医薬組成物。

## 【請求項 2】

- アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を、1日当たり2.5～100mgのアプロシテンタンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有し；

- バルサルタン又はその薬学的に許容される塩を、1日当たり100～320mgのバルサルタンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有し；

- アムロジピン又はその薬学的に許容される塩を、1日当たり2～10mgのアムロジ

ピンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有し；かつ、

- ヒドロクロロチアジド又はその薬学的に許容される塩を、1日当たり5～25mgのヒドロクロロチアジドの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有する；

請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

粉末X線回折ダイアグラムにおける以下の屈折角 $2\theta$ ：17.8°、18.6°、20.0°、23.2°及び23.5°におけるピークの存在により特徴づけられる結晶形のアプロシテンタンを有し；当該粉末X線回折ダイアグラムは、K $\alpha$ 2を除去することなく、結合Cu K $\alpha$ 1及びK $\alpha$ 2照射を用いて得られ；上記 $2\theta$ 値の精度が $2\theta \pm 0.2^\circ$ の範囲内である、請求項1又は2に記載の医薬組成物。

10

【請求項4】

抵抗性高血圧を含む高血圧、

慢性心不全を含む心不全、

拡張機能障害、若しくは、

本態性高血圧に起因する若しくは関連するステージ3のCKDを含む慢性腎臓疾患（CKD）の治療用の医薬、

又は、高血圧を含む少なくとも1つの他の心血管危険因子を伴う糖尿病を有する患者の主要心血管イベントが進行するリスクの減少において使用するための医薬、

の製造のためのアプロシテンタンの使用又はその薬学的に許容される塩の使用であって、前記医薬が、

20

- バルサルタンであるアンジオテンシン受容体ブロッカー又はその薬学的に許容される塩；

- アムロジピンであるカルシウムチャンネルブロッカー又はその薬学的に許容される塩；及び

- ヒドロクロロチアジドである利尿剤又はその薬学的に許容される塩；

と組み合わせて使用される、アプロシテンタンの使用又はその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項5】

前記医薬は、アプロシテンタンを、1日当たり2.5～100mgのアプロシテンタンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で含有し；

30

前記医薬は、

1日当たり100～320mgのバルサルタンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型である、バルサルタン又はその薬学的に許容される塩；

1日当たり2～10mgのアムロジピンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型である、アムロジピン又はその薬学的に許容される塩；及び

1日当たり5～25mgのヒドロクロロチアジドの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型である、ヒドロクロロチアジド又はその薬学的に許容される塩；

と組み合わせて使用される、

請求項4に記載のアプロシテンタンの使用又はその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項6】

40

前記医薬が高血圧の治療用である、請求項4又は5に記載のアプロシテンタンの使用又はその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項7】

前記医薬が抵抗性高血圧の治療用である、請求項4又は5に記載のアプロシテンタンの使用又はその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項8】

前記医薬が、本態性高血圧に起因する又は関連するCKDを含む慢性腎臓疾患（CKD）の治療用であり、

前記CKDがステージ1～4であり、

又は、高血圧を含む少なくとも1つの他の心血管危険因子を伴う糖尿病を有する患者の主

50

要心血管イベントが進行するリスクの減少において使用される、  
請求項 4 又は 5 に記載のアプロシテンタンの使用又はその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 9】

アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を含む降圧剤であって、  
前記降圧剤は、

- バルサルタンであるアンジオテンシン受容体ブロッカー又はその薬学的に許容される塩；
- アムロジピンであるカルシウムチャンネルブロッカー又はその薬学的に許容される塩；及び
- アムロジピンである利尿剤又はその薬学的に許容される塩；

と組み合わせて使用される、降圧剤。

10

【請求項 10】

前記降圧剤は、アプロシテンタンを、1 日当たり 2 . 5 ~ 1 0 0 m g のアプロシテンタンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で含有し；

前記降圧剤は、

1 日当たり 1 0 0 ~ 3 2 0 m g のバルサルタンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型である、バルサルタン又はその薬学的に許容される塩；

1 日当たり 2 ~ 1 0 m g のアムロジピンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型である、アムロジピン又はその薬学的に許容される塩；及び

1 日当たり 5 ~ 2 5 m g のヒドロクロロチアジドの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型である、ヒドロクロロチアジド又はその薬学的に許容される塩；

20

と組み合わせて使用される、

請求項 9 に記載の降圧剤。

【請求項 11】

前記降圧剤が抵抗性高血圧の治療用である、請求項 9 又は 10 に記載の降圧剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、特定のエンドセリン関連疾患の予防又は治療における、アンジオテンシン受容体ブロッカー（特にバルサルタン（valsartan））及び／又はカルシウムチャンネルブロッカー（特にアムロジピン（amlodipine））、そして好ましくはサイアザイド様利尿剤である利尿剤（特に、ヒドロクロロチアジド（hydrochlorothiazide））又はクロルタリドン（chlorothalidone）を含む他の有効成分又は治療剤と組み合わせた、化合物、アプロシテンタン（aprociten tan）及びエンドセリン受容体アンタゴニストとしてのその使用に関する。本発明はさらに、当該他の有効成分又は治療剤と組み合わせて、アプロシテンタンを有する医薬組成物に関する。本発明はさらに、アプロシテンタンの新規な結晶形を有するそのような医薬組成物；そのような結晶形から製造される医薬組成物、及び、当該エンドセリン関連疾患の予防又は治療における、当該他の有効成分又は治療剤と組み合わせた、そのような結晶形の使用に関する。

30

40

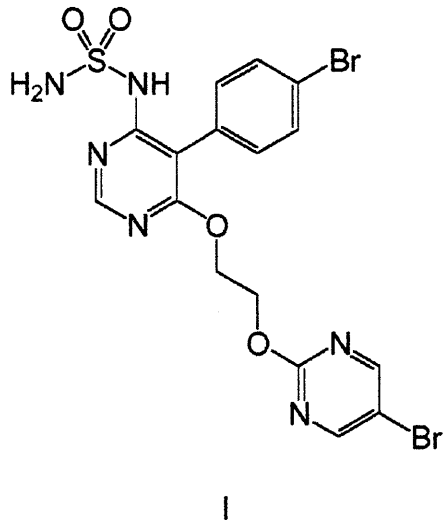
【背景技術】

【0002】

アプロシテンタン、{ 5 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - 6 - [ 2 - ( 5 - ブロモ - ピリミジン - 2 - イルオキシ ) - エトキシ ] - ピリミジン - 4 - イル } - スルファミド（以下、「化合物」とも記載する。）は、式 I で表される。

【0003】

## 【化 1】



上記の名称でも知られ、ACT-132577とも呼ばれる式Iの化合物は、エンドセリン受容体阻害剤であり、エンドセリン受容体アンタゴニストとして有用である。式Iの化合物は、以前にWO 02/053557において包括的に開示された構造ファミリーのメンバーである。特に、式Iの化合物は、エンドセリン受容体アンタゴニスト活性を示す一方、イン ヴィヴォにおいて、対応するアルキル化誘導体と比較して、はるかに長い半減期及びはるかに短いクリアランスを示す。そのため、式Iの化合物は、WO 2009/024906に開示されるように、持効性の医薬組成物として特に好適である。

## 【0004】

エンドセリンの結合を阻害するその能力により、式Iの化合物は、エンドセリンに起因する血管れん縮、増殖又は炎症の増大と関連するエンドセリン関連疾患の治療に使用することができる。そのような疾患の例は、高血圧、肺高血圧、冠動脈疾患、心不全、腎若しくは心筋虚血、腎不全、脳虚血、認知症、偏頭痛、くも膜下出血、レイノー症候群、指潰瘍及び門脈圧亢進症である。それらはまた、アテローム性動脈硬化、バルーン又はステント血管形成術後の再狭窄、炎症、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、癌、黒色腫、前立腺癌、前立腺肥大、勃起不全、聴力損失、黒内障、慢性気管支炎、喘息、肺線維症、グラム陰性敗血症、ショック、鎌状赤血球貧血、糸球体腎炎、腎疝痛、緑内障、結合組織病、糖尿病合併症の治療及び予防、血管若しくは心臓外科手術の、又は臓器移植後の合併症、シクロスポリン治療の合併症、疼痛、高脂血症、並びに現在エンドセリンに関連のあることが知られている他の疾患の治療又は予防にも使用することができる。エンドセリン関連疾患の具体例は、治療困難性/抵抗性高血圧を特に含む高血圧を包含する高血圧関連疾患；肺高血圧；慢性心不全を特に含む心不全；心血管リスクを有する患者（例えば、冠動脈疾患を有する患者、及び/又は、うっ血性心不全の臨床症状を示した患者）の主要心血管イベント（例えば、心不全、心筋梗塞、発作又は心血管に起因する死亡）が進行するリスクを減少させること；狭心症；及び拡張機能障害；勃起不全；CKD（特に、Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Guidelinesに定義されるステージ1～4のCKD（特に、ステージ3のCKD）、とりわけ、本態性高血圧、特に抵抗性高血圧に起因/関連するこれらのステージのCKD）；並びに糖尿病及び、糖尿病性動脈疾患、糖尿病性ネフローゼ、糖尿病網膜症、糖尿病性脈管障害等の糖尿病関連疾患；並びに、少なくとも1つの他の心血管危険因子（例えば、高血圧、特に抵抗性高血圧）を伴う糖尿病を有する患者の主要心血管イベント（例えば、心不全、心筋梗塞、発作又は心血管に起因する死亡）が進行するリスクを減少させることである。

## 【0005】

2014年のAmerican Society of HypertensionとInternational Society of Hypertensionの共同声明[Weberら、「Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community. A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension.」J Clin Hypertens (2014)、16(1)、14-26]、2013年のEuropean Society of HypertensionとEuropean Society of Cardiologyの共同ガイドライン[Manciaら、J. Hypertens. (2013)、31、1281-1357]並びに幾つかの国内ガイドライン[Denolleら、J Hum Hypertens. (2016)、30(11)、657-663; McCormackら、Br J Cardiol (2013)、20(suppl 1)、S1-S16]によれば、抵抗性高血圧(rHT)(又は、治療困難性高血圧)は、利尿剤を含む異なる薬理学的クラス(pharmacological classes)の3種の降圧療法を最大又は最適用量で同時投与したにもかかわらず、制御できない血圧(BP)(すなわち、BPを予め決められたスレシヨルドに下げることができない)と定義される。すなわち、抵抗性高血圧の患者は、3種を超える医薬の使用により血圧が制御される患者を包含する。すなわち、血圧は制御されるが、そのためには4種以上の医薬を必要とする患者は、治療に抵抗性であると考えられるべきである(例えば、Manciaら、J. Hypertens. (2013)を参照されたい。)

10

20

#### 【0006】

高血圧及び/又は腎臓疾患を患う患者に対して、エンドセリン受容体アンタゴニスト(ERA)が顕著な治療効果を有するかもしれないことが、臨床試験により示された。しかしながら、治療による有益性が、催奇性作用の潜在リスク等の潜在的副作用を凌駕する必要がある。加えて、選択的ETAアンタゴニスト並びにETA及びETBの両受容体のデュアルアンタゴニストは、過去に試験を行った多くのERAに関連する共通の副作用である体液貯留を引き起こすかもしれない。危険性-有益性バランスは、(例えば、デュアルアンタゴニストであるボセンタン(bosentan)及びマシテンタン(macitentan)、ETA選択的アンタゴニストであるアンブリセンタン(ambrysentan)等のERAに対する過去における連続的な承認に反映されているように)肺高血圧等の適応症については、ほとんどの場合、ERAを用いた治療に有利であるが、ERAは原発性高血圧の処置には適さず(Laffinら、Seminars in Nephrology 2015、35、168-175)、また、rHT、慢性腎臓疾患又は他の高血圧関連疾患をERAで治療する可能性を考える場合、体液貯留等の副作用の問題が残るであろう。

30

#### 【0007】

ETA選択的エンドセリン受容体アンタゴニストであるダルセンタン(darusentan)が、rHTの治療のために開発中である(Bakrisら、Hypertension 2010、56、824-830、WO2007/098390も参照されたい。)。rHTの患者における14週間の第3相試験において、ダルセンタンは、自由行動下血圧(ambulatory blood pressure)の減少に対して効果を示したが、主要エンドポイントである収縮期血圧に対する有意な治療効果を示すことができなかった。患者は、利尿剤を含む異なる薬物クラス(drug classes)の3種以上の降圧薬による最適用量における治療にもかかわらず、抵抗性高血圧(140mmHgより高い収縮期血圧)の治療を受けている場合、参加する資格を有した。1日当たり25mgの最小用量のヒドロクロロチアジド(又は、等価の他のサイアザイド利尿薬)が必要であった。たとえ、試験の間に、体液貯留を処置するために、研究者の裁量で利尿療法を強化することができたとしても、ダルセンタンに関連して最も頻発する有害イベントは体液貯留/浮腫であり、他の群のそれぞれにおいて12%であったのに対し28%であっ

40

50

た。プラセボと比べ、より多くの患者がダルセンタンの有害イベントのために試験を中止した。

【0008】

C K D及びr H Tを含む種々の適応症に対してE R Aを試験した総括的要約が、W O 2 0 1 6 / 0 7 3 8 4 6 に記載されている。ダルセンタンに対する上記の観察と同様に、E T A選択的E R Aであるa v o s e n t a nもまた、糖尿病患者のタンパク尿を減少させるためにa v o s e n t a nの使用を試みる試験において、有意な治療効果を示したが、それは、主として水分過負荷及びうっ血性心不全に関連する有害イベントによる試験投薬の中止の有意な増大を伴った。上記試験は途中で打ち切られ、著者は、「25～50mgの用量において、E T A受容体に対するa v o s e n t a nの選択性はより低く、従って、ナトリウム及び水の貯留並びに血管内から血管外空間への潜在的体液移動を伴う末梢血管拡張を引き起こすのかもしれない。a v o s e n t a nがより高い用量でE T B受容体を遮断するという仮定は、A C E Iで治療した人々における選択的E T A受容体遮断のナトリウム利尿効果を示すデータによりさらに支持される(M a n nら、J . A m . S o c . N e p h r o l . 2 0 1 0、2 1 ( 3 ) : 5 2 7 - 5 3 5。)」と結論づけた。W O 2 0 1 6 / 0 7 3 8 4 6 には、体液貯留が、E R Aであるボセンタン、t e z o s e n t a n、アンブリセンタン及びアトラセンタン(a t r a s e n t a n)の副作用の増大を引き起こした可能性があるさらなる例が記載されている。W O 2 0 1 6 / 0 7 3 8 4 6 は、結論として、体液貯留の予測装置を用いて、E R Aで、特にE T A選択的E R AであるアトラセンタンでC K Dを治療する方法を提案しており；当該方法は、E R Aを対象に投与した場合の体液貯留のリスクを決定する工程；及び、上記リスクが許容レベルである場合に、対象にE R Aを投与する工程を有する。

【0009】

前臨床及び臨床データは、E T A選択的アンタゴニストであるs i t a x e n t a n及びアンブリセンタンは、デュアルE R Aであるボセンタン及びマシテンタンよりも体液貯留のリスクが高いことを示唆している(V e r c a u t e r e nら、J P E T 2 0 1 7、3 6 1、3 2 2 - 3 3 3)。一方、前臨床データは、A C E阻害剤であるエナラプリル(e n a l a p r i l)と併用したE T A選択的E R Aの血圧に対する相乗効果は、E T B受容体の同時遮断により消失することを示した(G o d d a r dら、J . A m . S o c . N e p h r o l . 2 0 0 4、1 5、2 6 0 1 - 2 6 1 0)。

【0010】

両エンドセリン受容体を効果的に遮断するE R Aであるアプロシテンタンは、本態性高血圧を有する対象の血圧を効果的に、すなわち背景療法(b a c k g r o u n d t h e r a p y)なしで制御するであろうことが第2相試験において示されている(A c t e l i o n P h a r m a c e u t i c a l s L t d、2 0 1 7年5月22日のプレスリリース)。有害イベントの全体的な頻度は、プラセボ群において観察されたものと同様であった。従って、W O 2 0 1 6 / 0 7 3 8 4 6の方法とは異なり、アプロシテンタンに対しては、高血圧関連疾患、特に抵抗性高血圧の治療に使用する場合、体液貯留に関するリスク評価及び/又は副作用を軽減するための用量減少は不要であろう。

【0011】

さらに、高血圧のラットモデルにおいて、各有効成分のみの効果と比較して、アプロシテンタンは、バルサルタンと併用すると相乗的な薬理学的効果を有し、アムロジピンと併用すると相乗的な薬理学的効果を有するであろうことが見いだされた。特に、バルサルタン、アムロジピン及びサイアザイドクラスの利尿剤を含む異なる薬理学的クラスの3種の降圧療法(例えば、市販のE x f o r g e H C T(登録商標)(すなわち、バルサルタン/アムロジピン/ヒドロクロロチアジドの固定用量の合剤))と併用すると、アプロシテンタンは、使用可能な標準的追加治療であるスピロノラクトン(s p i r o n o l a c t o n e)よりも優れた効果を示すであろう。さらに、アプロシテンタンは、これまでに抵抗性高血圧及び他のエンドセリン関連疾患において試験された主としてE T A選択的なアンタゴニストとは異なる薬理学的プロファイルを有するであろう。従って、両エンドセ

リン受容体を効果的に遮断するE R Aであるアプロシテンタンは、特にバルサルタン等のアンジオテンシン受容体ブロッカー、特にアムロジピン等のカルシウムチャンネルブロッカー及び特にサイアザイドクラスの利尿剤（サイアザイド様利尿剤）、とりわけクロロチアジド（chlorothiazide）、クロルタリドン、ヒドロクロロチアジド、インダパミド（indapamide）又はメトラゾン（metolazone）等の利尿剤を特に含む、異なる薬理学的クラスの1又は2種以上の降圧療法と組み合わせて処方すると、抵抗性高血圧の治療に特に適するであろう。そのような併用治療は、そのような降圧療法単独での治療と比較して、血圧をより効果的に制御する一方、アプロシテンタンの最適効果用量においてでさえも良性の副作用プロファイルを維持し、例えば体液貯留に関する、例えばW O 2 0 1 6 / 0 7 3 8 4 6 のリスク評価法及び／又は副作用を軽減するための用量減少を必要としないであろう。

10

#### 【0012】

さらに、医薬組成物の製造に適するアプロシテンタンの特定の結晶形が特定の条件下で得られることが見いだされた。「化合物」の当該結晶形は、新規であり、薬学的有効成分としての「化合物」の使用可能性の観点から、有利な特性を有するであろう。そのような利点には、より良好な流動特性；より低い吸湿性；製造におけるより良好な再現性（例えば、より良好なる過パラメータ、より良好な形成再現性及び／又はより良好な沈降性）；及び／又は一定したモルフォロジーを含むであろう。「化合物」のそのような結晶形は、特定の医薬組成物の製造方法に特に向いているであろう。「化合物」又はその薬学的に許容される塩は、特に他の有効成分又は治療剤と併用した場合に、特定の障害の治療に特に有用であることも見いだされた。

20

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0013】

##### 図の説明

図1は、実施例1から得られた結晶形Aにおける「化合物」の粉末X線回折ダイアグラムを示す。上記X線回折ダイアグラムは、示した屈折角2シートにおける、ダイアグラムにおける最も強いピークと比較して、下記のパーセンテージの相対強度を有するピークを示す（相対的ピーク強度を括弧内に記載する。）（3 - 33°の範囲の2シートからの、10%より大きな相対強度を有する選択したピークを報告する。）：

9.8°（18%）、9.9°（18%）、11.7°（14%）、14.5°（10%）、15.4°（14%）、15.6°（29%）、16.9°（19%）、17.2°（16%）、17.8°（100%）、18.6°（50%）、19.9°（54%）、20.0°（67%）、21.5°（24%）、21.9°（10%）、22.8°（18%）、23.2°（49%）、23.5°（83%）、24.9°（32%）、25.1°（20%）、25.3°（24%）、25.6°（33%）、25.9°（16%）、27.1°（23%）、27.3°（39%）、28.5°（13%）、29.0°（23%）、29.4°（15%）、30.1°（12%）及び30.6°（10%）。

30

#### 【0014】

図2は、実施例2から得られた結晶形Bにおける「化合物」のジクロロメタン溶媒和物の粉末X線回折ダイアグラムを示す。上記X線回折ダイアグラムは、示した屈折角2シートにおける、ダイアグラムにおける最も強いピークと比較して、下記のパーセンテージの相対強度を有するピークを示す（相対的ピーク強度を括弧内に記載する。）（3 - 33°の範囲の2シートからの、10%より大きな相対強度を有する選択したピークを報告する。）：

40

11.2°（16%）、16.2°（57%）、18.0°（21%）、18.6°（71%）、18.8°（36%）、19.8°（19%）、20.3°（100%）、22.4°（45%）、22.9°（28%）、24.3°（44%）、24.8°（11%）、25.0°（41%）、25.7°（22%）、26.1°（31%）、27.4°（20%）、29.4°（16%）、29.8°（38%）及び32.4°（12%）。

#### 【0015】

50

図 3 は、実施例 3 から得られた結晶形 C における「化合物」の粉末 X 線回折ダイアグラムを示す。上記 X 線回折ダイアグラムは、示した屈折角 2 シータにおける、ダイアグラムにおける最も強いピークと比較して、下記のパーセンテージの相対強度を有するピークを示す（相対的ピーク強度を括弧内に記載する。）（3 - 33° の範囲の 2 シータからの、10% より大きな相対強度を有する選択したピークを報告する。）：

7.8° (23%)、9.7° (42%)、15.7° (37%)、17.2° (16%)、17.8° (15%)、18.8° (26%)、19.8° (71%)、20.1° (51%)、20.6° (15%)、21.6° (15%)、22.0° (100%)、23.4° (27%)、23.6° (40%)、24.1° (23%)、24.5° (16%)、25.1° (13%)、25.3° (39%)、25.7° (28%)、26.8° (19%)、27.1° (16%)、28.5° (31%)、30.8° (13%) 及び 30.8° (13%)。

#### 【0016】

図 4 は、実施例 4 から得られた結晶形 D における「化合物」の粉末 X 線回折ダイアグラムを示す。上記 X 線回折ダイアグラムは、示した屈折角 2 シータにおける、ダイアグラムにおける最も強いピークと比較して、下記のパーセンテージの相対強度を有するピークを示す（相対的ピーク強度を括弧内に記載する。）（3 - 33° の範囲の 2 シータからの、10% より大きな相対強度を有する選択したピークを報告する。）：

4.6° (27%)、8.4° (15%)、8.6° (11%)、16.4° (17%)、16.8° (26%)、17.2° (10%)、18.6° (11%)、18.9° (18%)、19.3° (40%)、19.6° (45%)、20.1° (100%)、20.6° (55%)、20.8° (26%)、22.0° (10%)、22.7° (14%)、23.0° (24%)、23.5° (32%)、23.8° (12%)、24.2° (17%)、24.7° (20%)、25.1° (55%)、25.4° (22%)、25.6° (14%)、26.2° (16%)、26.8° (17%)、27.2° (28%)、28.1° (21%) 及び 28.1° (19%)。

#### 【0017】

図 5 は、実施例 5 から得られた結晶形 E における「化合物」のアセトニトリル溶媒和物の粉末 X 線回折ダイアグラムを示す。上記 X 線回折ダイアグラムは、示した屈折角 2 シータにおける、ダイアグラムにおける最も強いピークと比較して、下記のパーセンテージの相対強度を有するピークを示す（相対的ピーク強度を括弧内に記載する。）（3 - 33° の範囲の 2 シータからの、10% より大きな相対強度を有する選択したピークを報告する。）：

9.0° (21%)、9.5° (56%)、11.3° (61%)、14.5° (41%)、14.8° (15%)、15.6° (47%)、16.0° (26%)、16.5° (100%)、18.2° (84%)、18.7° (73%)、18.9° (56%)、20.2° (20%)、20.7° (56%)、22.8° (96%)、23.9° (22%)、24.5° (70%)、25.3° (77%)、25.6° (29%)、26.0° (14%)、26.6° (66%)、27.5° (27%)、29.6° (31%)、30.2° (66%) 及び 33.0° (13%)。

#### 【0018】

図 6 は、実施例 6 から得られた結晶形 J における「化合物」の粉末 X 線回折ダイアグラムを示す。上記 X 線回折ダイアグラムは、示した屈折角 2 シータにおける、ダイアグラムにおける最も強いピークと比較して、下記のパーセンテージの相対強度を有するピークを示す（相対的ピーク強度を括弧内に記載する。）（3 - 33° の範囲の 2 シータからの、10% より大きな相対強度を有する選択したピークを報告する。）：

4.0° (44%)、4.7° (14%)、6.5° (23%)、9.0° (27%)、16.1° (40%)、17.2° (11%)、18.7° (22%)、19.0° (58%)、19.4° (28%)、19.8° (46%)、20.7° (57%)、21.2° (17%)、21.9° (100%)、22.6° (14%)、23.2° (23%)

10

20

30

40

50



)、 $24.1^{\circ}$  (37%)、 $24.8^{\circ}$  (40%)、 $25.6^{\circ}$  (42%)、 $27.0^{\circ}$  (29%)、 $28.2^{\circ}$  (27%)、 $29.0^{\circ}$  (20%)、 $30.3^{\circ}$  及び  $30.8^{\circ}$  (10%)。

#### 【0019】

図7は、実施例7から得られた結晶形Kにおける「化合物」のジメチルスルホキシド溶媒和物の粉末X線回折ダイアグラムを示す。上記X線回折ダイアグラムは、示した屈折角2シートにおける、ダイアグラムにおける最も強いピークと比較して、下記のパーセンテージの相対強度を有するピークを示す(相対的ピーク強度を括弧内に記載する。)( $3-33^{\circ}$ の範囲の2シートからの、10%より大きな相対強度を有する選択したピークを報告する。):

$10.9^{\circ}$  (16%)、 $16.9^{\circ}$  (18%)、 $18.2^{\circ}$  (26%)、 $18.4^{\circ}$  (30%)、 $18.6^{\circ}$  (29%)、 $18.7^{\circ}$  (55%)、 $19.3^{\circ}$  (100%)、 $20.8^{\circ}$  (35%)、 $21.2^{\circ}$  (47%)、 $21.9^{\circ}$  (26%)、 $24.3^{\circ}$  (21%)、 $24.8^{\circ}$  (24%)、 $25.4^{\circ}$  (29%)、 $25.8^{\circ}$  (22%)、 $26.7^{\circ}$  (34%)、 $27.7^{\circ}$  (13%)、 $27.8^{\circ}$  (14%)、 $28.6^{\circ}$  (15%)、 $29.4^{\circ}$  (18%)、 $31.5^{\circ}$  (23%) 及び  $31.8^{\circ}$  (12%)。

#### 【0020】

図8は、実施例8から得られた結晶形Lにおける「化合物」のエタノール溶媒和物の粉末X線回折ダイアグラムを示す。上記X線回折ダイアグラムは、示した屈折角2シートにおける、ダイアグラムにおける最も強いピークと比較して、下記のパーセンテージの相対強度を有するピークを示す(相対的ピーク強度を括弧内に記載する。)( $3-33^{\circ}$ の範囲の2シートからの、10%より大きな相対強度を有する選択したピークを報告する。):

$9.1^{\circ}$  (31%)、 $9.3^{\circ}$  (34%)、 $11.3^{\circ}$  (49%)、 $12.2^{\circ}$  (10%)、 $14.6^{\circ}$  (17%)、 $14.8^{\circ}$  (46%)、 $15.7^{\circ}$  (16%)、 $16.1^{\circ}$  (10%)、 $16.4^{\circ}$  (80%)、 $17.9^{\circ}$  (17%)、 $18.2^{\circ}$  (19%)、 $18.7^{\circ}$  (96%)、 $20.0^{\circ}$  (38%)、 $20.3^{\circ}$  (100%)、 $22.6^{\circ}$  (11%)、 $22.8^{\circ}$  (76%)、 $23.2^{\circ}$  (50%)、 $24.1^{\circ}$  (14%)、 $24.5^{\circ}$  (56%)、 $24.7^{\circ}$  (68%)、 $25.4^{\circ}$  (46%)、 $25.9^{\circ}$  (32%)、 $26.4^{\circ}$  (14%)、 $26.8^{\circ}$  (22%)、 $27.7^{\circ}$  (38%)、 $28.2^{\circ}$  (12%)、 $29.7^{\circ}$  (11%)、 $29.5^{\circ}$  (64%)、 $29.8^{\circ}$  (14%)、 $30.3^{\circ}$  (14%)、 $30.5^{\circ}$  (13%) 及び  $32.4^{\circ}$  (16%)。

#### 【0021】

本明細書に開示される結晶形は、遊離塩基の結晶形における(すなわち塩の形態ではない)「化合物」を含むものとする。さらに、当該結晶形は非配位及び/又は配位溶媒を有してもよい。配位溶媒は、本明細書において、結晶性溶媒和物についての用語として使用される。同様に、非配位溶媒は、本明細書において、物理吸着又は物理補足溶媒についての用語として使用される(Polymorphism in the Pharmaceutical Industry (Ed. R. Hilfiker, VCH, 2006)、Chapter 8: U. J. Griesser: The Importance of Solvatesによる定義)。結晶形A及びCは無水和物又は非溶媒和物形態であり、結晶形BはDCM溶媒和物であり、結晶形EはMeCN溶媒和物であり、結晶形KはDMSO溶媒和物である。

#### 【0022】

図9は、覚醒雄性高血圧ダール食塩感受性ラット(conscious, male hypertensive Dahl salt sensitive rats)の平均動脈圧(「MAP」)に対するACT-132577の急性効果を示す。

#### 【0023】

図10は、覚醒雄性高血圧デオキシコルチコステロンアセタート食塩ラット(conscious, male hypertensive deoxycorticosterone acetate salt rats)のMAPに対するACT-132577の

10

20

30

40

50

急性効果を示す。

【0024】

図11は、覚醒雄性高血圧自然発症ラット (conscious, male spontaneously hypertensive rats) のMAPに対するACT-132577の急性効果を示す。

【0025】

図12は、覚醒雄性高血圧自然発症ラットのMAPに対する、ACT-132577を単独で使

【0026】

用した場合又はバルサルタンと組み合わせて使用した場合の急性効果を示す。

【0027】

図14は、覚醒雄性高血圧自然発症ラットのMAPに対する、ACT-132577を単独で使

【0028】

用した場合又はアムロジピンと組み合わせて使用した場合の急性効果を示す。

【0029】

図16は、覚醒雄性高血圧デオキシコルチコステロンアセタート食塩ラットのMAPに

【0030】

対するACT-132577の長期経口投与の効果を示す。

【0031】

図18は、Wistar系ラットへの単回経口投与の24時間後のヘマトクリット (Hct) に対する、アプロシテンタン (1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg、30mg/kg) の急性用量 - 反応効果を示す。

【0032】

図19は、EXFORGE HCT (登録商標) 単独及びACT-132577と併用したEXFORGE HCT (登録商標) の雄性高血圧自然発症ラットにおける急性効果を示す。

【0033】

図20は、EXFORGE HCT (登録商標) 単独及びスピロラクソンと併用したEXFORGE HCT (登録商標) の雄性高血圧自然発症ラットにおける急性効果を示す。

【0034】

図21は、EXFORGE HCT (登録商標) 単独及びACT-132577と併用したEXFORGE HCT (登録商標) の雄性高血圧デオキシコルチコステロンアセタート食塩ラットにおける急性効果を示す。

【0035】

図22は、EXFORGE HCT (登録商標) 単独及びスピロラクソンと併用したEXFORGE HCT (登録商標) の雄性高血圧デオキシコルチコステロンアセタート食塩ラットにおける急性効果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0036】

本発明の詳細な記述

1) 第1の態様は、有効成分として、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を、特にバルサルタンであるアンジオテンシン受容体ブロッカー又はその薬学的に許容

10

20

30

40

50

される塩と組み合わせて有し、さらに少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤を有する医薬組成物に関する。

【００３７】

２） 本発明の第２の側面は、有効成分として、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を、

- 特にバルサルタンであるアンジオテンシン受容体ブロッカー又はその薬学的に許容される塩；及び／又は、

- 特にアムロジピンであるカルシウムチャンネルブロッカー又はその薬学的に許容される塩；

と組み合わせて有し、さらに少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤を有する医薬組成物に関する。

10

【００３８】

３） 本発明の第３の側面は、有効成分として、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を、

- 特にバルサルタンであるアンジオテンシン受容体ブロッカー又はその薬学的に許容される塩；

- 特にアムロジピンであるカルシウムチャンネルブロッカー又はその薬学的に許容される塩；

及び

- サイアザイド様利尿剤である利尿剤（特にヒドロクロロチアジド又はクロルタリドン、とりわけヒドロクロロチアジド）又はその薬学的に許容される塩；

20

と組み合わせて有し、さらに少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤を有する医薬組成物に関する。

【００３９】

４） さらなる態様は、前記アンジオテンシン受容体ブロッカーがバルサルタン又はその薬学的に許容される塩であり；前記カルシウムチャンネルブロッカーがアムロジピン又はその薬学的に許容される塩であり；かつ、前記利尿剤がヒドロクロロチアジド若しくはその薬学的に許容される塩又はクロルタリドン若しくはその薬学的に許容される塩である、態様３）に従う医薬組成物に関する。

【００４０】

30

５） さらなる態様は、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を、バルサルタン又はその薬学的に許容される塩及びアムロジピン又はその薬学的に許容される塩と組み合わせて有し；かつ、ヒドロクロロチアジド若しくはその薬学的に許容される塩又はクロルタリドン若しくはその薬学的に許容される塩と組み合わせて有し；

- アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を、１日当たり２．５～１００ｍｇ（特に５又は１０～５０ｍｇ、とりわけ１２．５ｍｇ、２５ｍｇ又は５０ｍｇ、特に１２．５ｍｇ又は２５ｍｇ）のアプロシテンタンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型（*pharmaceutical unit dosage form*）で有し；

- バルサルタン又はその薬学的に許容される塩を、１日当たり１００～３２０ｍｇ（特に１６０又は３２０ｍｇ、とりわけ１６０ｍｇ）のバルサルタンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有し；

40

- アムロジピン又はその薬学的に許容される塩を、１日当たり２～１０ｍｇ（特に５又は１０ｍｇ、とりわけ５ｍｇ）のアムロジピンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有し；かつ、

- ヒドロクロロチアジド又はその薬学的に許容される塩を、それを含有する場合には、１日当たり５～２５ｍｇ（特に１２．５又は２５ｍｇ）のヒドロクロロチアジドの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有し；クロルタリドン又はその薬学的に許容される塩を、それを含有する場合には、１日当たり１０～１５０ｍｇ（特に１５ｍｇ又は３０ｍｇ）のクロルタリドンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有する；

態様３）に従う医薬組成物に関する。

50

## 【 0 0 4 1 】

6) さらなる態様は、前記利尿剤がヒドロクロチアジドである、態様4)に従う医薬組成物に関する。

## 【 0 0 4 2 】

7) さらなる態様は、

- アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を、1日当たり2.5～100mg (特に5又は10～50mg、とりわけ12.5mg、25mg又は50mg、特に12.5mg又は25mg)のアプロシテンタンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有し；
- バルサルタン又はその薬学的に許容される塩を、1日当たり100～320mg (特に160又は320mg、とりわけ160mg)のバルサルタンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有し；
- アムロジピン又はその薬学的に許容される塩を、1日当たり2～10mg (特に5又は10mg、とりわけ5mg)のアムロジピンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有し；かつ、
- ヒドロクロチアジド又はその薬学的に許容される塩を、1日当たり5～25mg (特に12.5又は25mg)のヒドロクロチアジドの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有する；

態様6)に従う医薬組成物に関する。

## 【 0 0 4 3 】

副態様において、アプロシテンタンを、1日当たり12.5mg又は25mgのアプロシテンタンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有し；バルサルタン又はその薬学的に許容される塩を、1日当たり160mgのバルサルタンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有し；アムロジピン又はその薬学的に許容される塩を、1日当たり5mg又は10mgのアムロジピンの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有し；かつ、ヒドロクロチアジド又はその薬学的に許容される塩を、1日当たり12.5mg又は25mgのヒドロクロチアジドの経口投与に適切な医薬単位投薬量剤型で有し；各容量の組み合わせ、すなわち12.5mg / 160mg / 5mg / 12.5mg；12.5mg / 160mg / 10mg / 12.5mg；12.5mg / 160mg / 5mg / 25mg；12.5mg / 160mg / 10mg / 25mg；25mg / 160mg / 5mg / 12.5mg；25mg / 160mg / 10mg / 12.5mg；25mg / 160mg / 5mg / 25mg；及び25mg / 160mg / 10mg / 25mgを明示的に開示する。

## 【 0 0 4 4 】

「アンジオテンシン受容体ブロッカー」又は「ARB」は、本出願において、バルサルタン、ロサルタン(losartan)、テルミサルタン(telmisartan)、イルベサルタン(irbesartan)、カンデサルタン(candesartan)、オルメサルタン(olmesartan)、アジルサルタン(azilsartan)又はこれらの1つの薬学的に許容される塩を特に意味する。好ましいARBは、バルサルタン又はその薬学的に許容される塩である。

## 【 0 0 4 5 】

「カルシウムチャンネルブロッカー」又は「CCB」は、本出願において、アムロジピン、アラニジピン(arandipine)、アゼルニジピン(azelnidipine)、バルニジピン(barnidipine)、ベニジピン(benidipine)、シルニジピン(cilnidipine)、クレビジピン(clevindipine)、イスラジピン(isradipine)、エフォニジピン(efonidipine)、フェロジピン(felodipine)、ラシジピン(lacidipine)、レルカニジピン(lercanidipine)、マニジピン(manidipine)、ニカルジピン(nicardipine)、ニフェジピン(nifedipine)、ニルバジピン(nilvadipine)、ニモジピン(nimodipine)、ニソルジピン(nisoldipine)、ニトレンジピン(nitrendipine)、プ

ラニジピン (pranidipine)、ベラパミル (verapamil) 若しくはジルチアゼム (diltiazem) 又はこれらの１つの薬学的に許容される塩を特に意味する。好ましい CCB は、アムロジピン又はその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 4 6 】

「利尿剤」は、本出願において、特にクロルタリドン、ヒドロクロロチアジド、クロロチアジド、インダパミド又はメトラゾン等のサイアザイドクラスの利尿剤（サイアザイド様利尿剤）を特に意味する。好ましい利尿剤は、クロルタリドン又はヒドロクロロチアジドであり；従って、本発明の側面の１つは、アプロシテンタン、ARB であるバルサルタン及び CCB であるアムロジピンのクロルタリドンとの合剤に関し；本発明の別の側面は、アプロシテンタン、ARB であるバルサルタン及び CCB であるアムロジピンのヒドロクロロチアジドとの合剤に関する。

10

【 0 0 4 7 】

加えて、有効成分として、特にエナラプリル又はその薬学的に許容される塩であるアンジオテンシン変換酵素阻害剤と組み合わせてアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を有し、さらに少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤を有する医薬組成物がさらに開示される。「アンジオテンシン変換酵素阻害剤」又は「ACE 阻害剤」は、本出願において、カプトプリル (captopril)、エナラプリル、ラミプリル (ramipril)、キナプリル (quinapril)、ペリンドプリル (perindopril)、リシノプリル (lisinopril)、イミダプリル (imidapril) 若しくはシラザプリル (cilazapril) 又はこれらの１つの薬学的に許容される塩を特に意味する。好ましい ACE 阻害剤は、エナラプリル又はその薬学的に許容される塩である。

20

【 0 0 4 8 】

８）さらなる態様は、粉末 X 線回折ダイアグラムにおける以下の屈折角  $2\theta$  :  $17.8^\circ$ 、 $20.0^\circ$  及び  $23.5^\circ$  におけるピークの存在により特徴づけられる結晶形 A のアプロシテンタンを有し；当該粉末 X 線回折ダイアグラムは、 $K\alpha_2$  を除去することなく、結合 Cu  $K\alpha_1$  及び  $K\alpha_2$  照射 (combined Cu  $K\alpha_1$  and  $K\alpha_2$  radiation) を用いて得られ；上記  $2\theta$  値の精度が  $2\theta + / - 0.2^\circ$  の範囲内である、態様 １) ~ ７) のいずれか １つに従う医薬組成物に関する。

【 0 0 4 9 】

30

９）さらなる態様は、粉末 X 線回折ダイアグラムにおける以下の屈折角  $2\theta$  :  $17.8^\circ$ 、 $18.6^\circ$ 、 $20.0^\circ$ 、 $23.2^\circ$  及び  $23.5^\circ$  におけるピークの存在により特徴づけられる結晶形 A のアプロシテンタンを有し；当該粉末 X 線回折ダイアグラムは、 $K\alpha_2$  を除去することなく、結合 Cu  $K\alpha_1$  及び  $K\alpha_2$  照射を用いて得られ；上記  $2\theta$  値の精度が  $2\theta + / - 0.2^\circ$  の範囲内である、態様 １) ~ ７) のいずれか １つに従う医薬組成物に関する。

【 0 0 5 0 】

１０）さらなる態様は、粉末 X 線回折ダイアグラムにおける以下の屈折角  $2\theta$  :  $9.8^\circ$ 、 $9.9^\circ$ 、 $11.7^\circ$ 、 $17.8^\circ$ 、 $18.6^\circ$ 、 $20.0^\circ$ 、 $21.5^\circ$ 、 $22.8^\circ$ 、 $23.2^\circ$  及び  $23.5^\circ$  におけるピークの存在により特徴づけられる結晶形 A のアプロシテンタンを有し；当該粉末 X 線回折ダイアグラムは、 $K\alpha_2$  を除去することなく、結合 Cu  $K\alpha_1$  及び  $K\alpha_2$  照射を用いて得られ；上記  $2\theta$  値の精度が  $2\theta + / - 0.2^\circ$  の範囲内である、態様 １) ~ ７) のいずれか １つに従う医薬組成物に関する。

40

【 0 0 5 1 】

１１）さらなる態様は、粉末 X 線回折ダイアグラムにおける以下の屈折角  $2\theta$  :  $9.8^\circ$ 、 $9.9^\circ$ 、 $11.7^\circ$ 、 $14.5^\circ$ 、 $15.4^\circ$ 、 $15.6^\circ$ 、 $16.9^\circ$ 、 $17.2^\circ$ 、 $17.8^\circ$ 、 $18.6^\circ$ 、 $19.9^\circ$ 、 $20.0^\circ$ 、 $21.5^\circ$ 、 $21.9^\circ$ 、 $22.8^\circ$ 、 $23.2^\circ$ 、 $23.5^\circ$ 、 $24.9^\circ$ 、 $25.1^\circ$ 、 $25.3^\circ$ 、 $25.6^\circ$ 、 $25.9^\circ$ 、 $27.1^\circ$ 、 $27.3^\circ$ 、 $28.5^\circ$ 、 $29.0^\circ$ 、 $29.4^\circ$ 、 $30.1^\circ$  及び  $30.6^\circ$  におけるピークの存在により特徴づけられる結晶形 A のアプロシテ

50

ンタンを有し；当該粉末X線回折ダイアグラムは、K<sub>2</sub>を除去することなく、結合Cu K<sub>1</sub>及びK<sub>2</sub>照射を用いて得られ；上記2値の精度が2° + / - 0.2°の範囲内である、態様1) ~ 7)のいずれか1つに従う医薬組成物に関する。

【0052】

12) さらなる態様は、粉末X線回折ダイアグラムにおける以下の屈折角2θ：9.8° (18%)、9.9° (18%)、11.7° (14%)、14.5° (10%)、15.4° (14%)、15.6° (29%)、16.9° (19%)、17.2° (16%)、17.8° (100%)、18.6° (50%)、19.9° (54%)、20.0° (67%)、21.5° (24%)、21.9° (10%)、22.8° (18%)、23.2° (49%)、23.5° (83%)、24.9° (32%)、25.1° (20%)、25.3° (24%)、25.6° (33%)、25.9° (16%)、27.1° (23%)、27.3° (39%)、28.5° (13%)、29.0° (23%)、29.4° (15%)、30.1° (12%)及び30.6° (10%)におけるピークの存在により特徴づけられる結晶形Aのアプロシテンタンを有し；当該粉末X線回折ダイアグラムは、K<sub>2</sub>を除去することなく、結合Cu K<sub>1</sub>及びK<sub>2</sub>照射を用いて得られ；上記2値の精度が2° + / - 0.2°の範囲内である、態様1) ~ 7)のいずれか1つに従う医薬組成物に関する。

10

【0053】

本データは、示した屈折角2θシートにおける、ダイアグラムにおける最も強いピークと比較して、下記のパーセンテージの相対強度を有するピークを示す（相対的ピーク強度を括弧内に記載する。）（3 - 33°の範囲の2θシートからの、10%より大きな相対強度を有する選択したピークを報告する。）。

20

【0054】

13) さらなる態様は、図1に示す粉末X線回折パターンを本質的に示す結晶形Aのアプロシテンタンを有し、当該粉末X線回折ダイアグラムは、K<sub>2</sub>を除去することなく、結合Cu K<sub>1</sub>及びK<sub>2</sub>照射を用いて得られ；上記2値の精度が2° + / - 0.2°の範囲内である、態様1) ~ 7)のいずれか1つに従う医薬組成物に関する。

【0055】

この文脈において、「本質的に」という用語は、当該図に表されるダイアグラムの少なくとも主要なピーク、すなわち、ダイアグラムにおいて最も強いピークと比べ、10%を超える、特に20%を超える相対強度を有するピークが存在しなければならないことを意味する。しかしながら、粉末X線回折技術の当業者は、粉末X線回折ダイアグラムの相対強度が、好ましい配向効果に起因する強い強度変動に付され得ることを認識しているはずである。

30

【0056】

14) さらなる態様は、pH 6.2 ~ 6.8において水溶液中で「化合物」を結晶化することにより得ることができる結晶形Aのアプロシテンタンを有する、態様1) ~ 7)のいずれか1つに従う医薬組成物に関する。

【0057】

いかなる疑義をも避けるために、上記態様の1つが、「粉末X線回折ダイアグラムにおける、以下の屈折角2θにおけるピーク」に言及する場合は常に、当該粉末X線回折ダイアグラムは、K<sub>2</sub>を除去することなく、結合Cu K<sub>1</sub>及びK<sub>2</sub>照射を用いて得られるものであり；そして本明細書で提供される2θ値の精度は+ / - 0.1 ~ 0.2°の範囲内であることが理解されるべきである。特に、本発明の態様及び請求項中でピークに対する屈折角2θシート(2θ)を特定する場合、記載された当該2θ値は、当該値 - 0.2°から当該値 + 0.2° (2θ + / - 0.2°)の間；そして好ましくは当該値 - 0.1°から当該値 + 0.1° (2θ + / - 0.1°)の間と理解されるべきである。

40

【0058】

例えば、粉末X線回折ダイアグラムにおけるピークの存在を定義する場合、通常の方法は、S / N比 (S = シグナル、N = ノイズ) の点からこれを行うことである。この定義に

50

従えば、粉末X線回折ダイアグラムにピークが存在しなければならないと述べる場合、粉末X線回折ダイアグラムのピークは、 $x$  ( $x$ は1より大きい数値である。)より大きい、通常は2より大きい、特に3より大きい $S/N$ 比 ( $S$  = シグナル、 $N$  = ノイズ)を持つことにより定義されるものと理解される。

#### 【0059】

温度に関して使用されていない場合には、数値「 $X$ 」の前に置かれる「約」という用語は、本出願において、 $X - X$ の10%から $X + X$ の10%の間、好ましくは $X - X$ の5%から $X + X$ の5%の間を表す。温度の特定の場合には、温度「 $Y$ 」の前に置かれる「約」の用語は、本出願において、 $Y - 10$  から $Y + 10$  にわたる間、好ましくは $Y - 5$  から $Y + 5$  にわたる間、特に $Y - 3$  から $Y + 3$  にわたる間を表す。室温は、約25の温度を意味する。本出願において、 $n$ 当量 ( $n$ は数である。)の用語が使用される場合、本出願の範囲内において、 $n$ は約 $n$ を意味し、好ましくは $n$ は正確に $n$ を意味するものとする。

#### 【0060】

数値範囲を記述するために「間」又は「から(～)」の語が使用される場合は常に、示された範囲の末端の点は明示的にその範囲に含まれると解される。これは、例えば、温度範囲が40 から80 の間(又は40 から(～)80 )であると記述される場合、末端の点である40 と80 はその範囲に含まれることを意味し、あるいは、可変数が1から4の間(又は1から(～)4)の整数であると定義される場合、可変数は整数の1、2、3又は4であることを意味する。

#### 【0061】

15) さらに態様は、粉末X線回折ダイアグラムにおける以下の屈折角 $2\theta$  : 9.7°、15.7°及び22.0°におけるピークの存在により特徴づけられる結晶形Cのアプロシテンタンを有し；当該粉末X線回折ダイアグラムは、 $K_{2\theta}$ を除去することなく、結合Cu  $K_{1\theta}$ 及び $K_{2\theta}$ 照射を用いて得られ；上記 $2\theta$  値の精度が $2\theta \pm 0.2^\circ$ の範囲内である、態様1)～7)のいずれか1つに従う医薬組成物に関する。

#### 【0062】

16) さらに態様は、粉末X線回折ダイアグラムにおける以下の屈折角 $2\theta$  : 7.8°、9.7°、15.7°、19.8°及び22.0°におけるピークの存在により特徴づけられる結晶形Cのアプロシテンタンを有し；当該粉末X線回折ダイアグラムは、 $K_{2\theta}$ を除去することなく、結合Cu  $K_{1\theta}$ 及び $K_{2\theta}$ 照射を用いて得られ；上記 $2\theta$  値の精度が $2\theta \pm 0.2^\circ$ の範囲内である、態様1)～7)のいずれか1つに従う医薬組成物に関する。

#### 【0063】

17) さらに態様は、粉末X線回折ダイアグラムにおける以下の屈折角 $2\theta$  : 7.8°、9.7°、15.7°、17.2°、17.8°、18.8°、19.8°、22.0°、23.6°及び25.3°におけるピークの存在により特徴づけられる結晶形Cのアプロシテンタンを有し；当該粉末X線回折ダイアグラムは、 $K_{2\theta}$ を除去することなく、結合Cu  $K_{1\theta}$ 及び $K_{2\theta}$ 照射を用いて得られ；上記 $2\theta$  値の精度が $2\theta \pm 0.2^\circ$ の範囲内である、態様1)～7)のいずれか1つに従う医薬組成物に関する。

#### 【0064】

18) さらに態様は、粉末X線回折ダイアグラムにおける以下の屈折角 $2\theta$  : 7.8°、9.7°、15.7°、17.2°、17.8°、18.8°、19.8°、20.1°、20.6°、21.6°、22.0°、23.4°、23.6°、24.1°、24.5°、25.1°、25.3°、25.7°、26.8°、27.1°、28.5°、30.8°及び30.8°におけるピークの存在により特徴づけられる結晶形Cのアプロシテンタンを有し；当該粉末X線回折ダイアグラムは、 $K_{2\theta}$ を除去することなく、結合Cu  $K_{1\theta}$ 及び $K_{2\theta}$ 照射を用いて得られ；上記 $2\theta$  値の精度が $2\theta \pm 0.2^\circ$ の範囲内である、態様1)～7)のいずれか1つに従う医薬組成物に関する。

#### 【0065】

19) さらなる態様は、粉末X線回折ダイアグラムにおける以下の屈折角  $2\theta$  :  $7.8^\circ$  (23%)、 $9.7^\circ$  (42%)、 $15.7^\circ$  (37%)、 $17.2^\circ$  (16%)、 $17.8^\circ$  (15%)、 $18.8^\circ$  (26%)、 $19.8^\circ$  (71%)、 $20.1^\circ$  (51%)、 $20.6^\circ$  (15%)、 $21.6^\circ$  (15%)、 $22.0^\circ$  (100%)、 $23.4^\circ$  (27%)、 $23.6^\circ$  (40%)、 $24.1^\circ$  (23%)、 $24.5^\circ$  (16%)、 $25.1^\circ$  (13%)、 $25.3^\circ$  (39%)、 $25.7^\circ$  (28%)、 $26.8^\circ$  (19%)、 $27.1^\circ$  (16%)、 $28.5^\circ$  (31%)、 $30.8^\circ$  (13%) 及び  $30.8^\circ$  (13%) におけるピークの存在により特徴づけられる結晶形Cのアプロシテンタンを有し；当該粉末X線回折ダイアグラムは、 $K_{2\theta}$  を除去することなく、結合Cu  $K_{\alpha 1}$  及び  $K_{\alpha 2}$  照射を用いて得られ；上記  $2\theta$  値の精度が  $2\theta \pm 0.2^\circ$  の範囲内である、態様1)～7)のいずれか1つに従う医薬組成物に関する。

10

**【0066】**

本データは、示した屈折角  $2\theta$  シータにおける、ダイアグラムにおける最も強いピークと比較して、下記のパーセンテージの相対強度を有するピークを示す（相対的ピーク強度を括弧内に記載する。）（ $3-33^\circ$  の範囲の  $2\theta$  シータからの、10%より大きな相対強度を有する選択したピークを報告する。）。

**【0067】**

20) さらなる態様は、図3に示す粉末X線回折パターンを本質的に示す結晶形Cのアプロシテンタンを有し、当該粉末X線回折ダイアグラムは、 $K_{2\theta}$  を除去することなく、結合Cu  $K_{\alpha 1}$  及び  $K_{\alpha 2}$  照射を用いて得られ；上記  $2\theta$  値の精度が  $2\theta \pm 0.2^\circ$  の範囲内である、態様1)～7)のいずれか1つに従う医薬組成物に関する。

20

**【0068】**

この文脈において、「本質的に」という用語は、少なくとも当該図に表されるダイアグラムの主要なピーク、すなわち、ダイアグラムにおいて最も強いピークと比べ、10%を超える、特に20%を超える相対強度を有するピークが存在しなければならないことを意味する。しかしながら、粉末X線回折技術の当業者は、粉末X線回折ダイアグラムの相対強度が、好ましい配向効果に起因する強い強度変動に付され得ることを認識しているはずである。

**【0069】**

21) さらなる態様は、MeOH、EtOH又はプロパン-2-オールから「化合物」を結晶化することにより得ることができる結晶形Cのアプロシテンタンを有する、態様1)～7)のいずれか1つに従う医薬組成物に関する。

30

**【0070】**

22) さらなる態様は、非晶質形のアプロシテンタンを有する、態様1)～7)のいずれか1つに従う医薬組成物に関する。そのような非晶質形は、A形を粉砕すること（milling）により得てもよい。例えば、非晶質形はボールミル（MM200 Ret sch Ball Mill、2メノウビーズ）内で、周囲温度において30Hzで30min粉砕することにより得ることができる。

**【0071】**

医薬組成物の製造は、いずれの当業者にもよく知られた方法で（例えば、Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (2005), Part 5, 「Pharmaceutical Manufacturing」[published by Lippincott Williams & Wilkins]を参照されたい。）、本発明の結晶形を、任意にその他の治療的に有益な物質と組み合わせて、適切な無毒の不活性な薬学的に許容される固体又は液体の担体材料及び必要に応じて、通常の薬学的アジュバントと共に、製剤投与形態とすることにより遂行することができる。

40

**【0072】**

23) さらなる態様は、薬学的に許容される賦形剤として、不活性微結晶セルロース、ラクトース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム及びステ

50



アリン酸マグネシウムを有する、態様 1) ~ 22) のいずれか 1 つに従う、特に態様 8) ~ 14) のいずれか 1 つに従う、又は、態様 15) ~ 21) のいずれか 1 つに従う、(特に錠剤の形態の) 固体医薬組成物に関する。

【0073】

24) 特に、態様 23) の固体医薬組成物は、医薬組成物の全重量に対して、重量にして全量で 5 ~ 25 % のアプロシテンタン、医薬組成物の全重量に対して、重量にして全量で 20 ~ 30 % の微結晶セルロース、医薬組成物の全重量に対して、重量にして全量で 40 ~ 65 % のラクトース、医薬組成物の全重量に対して、重量にして全量で 1 ~ 3 % のヒドロキシプロピルセルロース、医薬組成物の全重量に対して、重量にして全量で 2 ~ 8 % のクロスカルメロースナトリウム及び医薬組成物の全重量に対して、重量にして全量で 0.2 ~ 2 % のステアリン酸マグネシウムを有し、固体医薬組成物の全重量パーセントは常に 100 であり；上記固体医薬組成物は特に錠剤の形態である。

10

【0074】

25) 本発明のさらなる態様は、錠剤の形態である、態様 23) ~ 24) に従う医薬組成物に関する。副態様において、薬学的に有効な成分は、当該錠剤に打錠する前の顆粒に含まれる。

【0075】

態様 25) に従う錠剤は、任意で、適切な保護薄膜 (protective pellicle) により被覆されてもよい。当該保護薄膜は、特に、医薬組成物が湿気と直接的に接触するのを防止し；また、上記医薬組成物を他と区別するために好ましく使用されるインプリントを容易にする。

20

【0076】

そのような保護薄膜を形成する被覆材は、(ポリビニルアルコール (例えば、製造元 Biogrand の Aquapoliish (登録商標) 白色 PVA) 又はジメチルアミノエチル メタクリレート (例えば、EUDRAGIT (登録商標) EPO) 等の) 低水蒸気透過性ポリマーを含んでもよい。上記被覆材はさらに、可塑剤 (例えば、プロピレングリコール、トリアセチン (triacetyn)、フタル酸ジブチル又はセバチン酸ジブチル)、界面活性剤 (例えば、ラウリル硫酸ナトリウム又は Tween (登録商標) 等のポリソルベート) 及び/又は潤滑剤/滑剤 (例えば、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム若しくはカルシウム又はタルク) を含んでもよい。さらに、被覆材は、錠剤を着色するために、色素 (例えば、酸化鉄 (II)、酸化鉄 (III) 又は酸化チタン) を含んでもよい。

30

【0077】

26) 本発明のさらなる態様は、カプセル剤の形態である、態様 23) ~ 24) のいずれか 1 つに従う医薬組成物に関する。副態様において、前記薬学的に有効な成分は、当該カプセル剤中に充填する前の顆粒中に含まれる。

【0078】

いかなる疑義をも避けるために、本発明はさらに、本明細書に開示されるアプロシテンタンの前記結晶形、特に結晶形 A に関し、そのような結晶形は、(例えば、医薬製造の純度要件に適合させるために) アプロシテンタンの最終単離工程として適し/使用されるが、(例えば、アプロシテンタンの上記元の結晶形は、製造過程の間にさらに変換され、及び/又は、医薬的に許容される担体材料中に溶解されるため；すなわち、最終医薬組成物中において、アプロシテンタンは、非結晶形、別の結晶形又は溶解形態等で存在し得るため) 態様 1) ~ 26) に従う最終医薬組成物は、当該結晶形を含んでもよく、含まなくてもよい。

40

【0079】

態様 1) ~ 26) に従うそのような合剤医薬組成物は、高血圧、肺高血圧、冠動脈疾患、心不全、腎若しくは心筋虚血、腎不全、脳虚血、認知症、偏頭痛、くも膜下出血、レイノー症候群、指潰瘍又は門脈圧亢進症を含むエンドセリン関連疾患の治療、並びに、アテローム性動脈硬化、バルーン又はステント血管形成術後の再狭窄、炎症、胃潰瘍、十二指

50

腸潰瘍、癌、黒色腫、前立腺癌、前立腺肥大、勃起不全、聴力損失、黒内障、慢性気管支炎、喘息、肺線維症、グラム陰性敗血症、ショック、鎌状赤血球貧血、糸球体腎炎、腎臓痛、緑内障、結合組織病、糖尿病合併症、血管若しくは心臓外科手術の、又は臓器移植後の合併症、シクロスポリン治療の合併症、疼痛又は高脂血症の治療又は予防のために特に有用である。

【 0 0 8 0 】

態様 1 ) ~ 2 6 ) に従う合剤医薬組成物はまた、慢性腎臓疾患 ( C K D )、特に、 K i d n e y D i s e a s e I m p r o v i n g G l o b a l O u t c o m e s ( K D I G O ) G u i d e l i n e s に定義されるステージ 1 ~ 4 の C K D ( 特に、ステージ 3 の C K D )、とりわけ、本態性高血圧に起因するこれらのステージの C K D の治療にも有用である。

10

【 0 0 8 1 】

態様 1 ) ~ 2 6 ) に従う医薬組成物は下記の治療に特に有用である：特に治療困難性 / 抵抗性高血圧を含む高血圧を包含する高血圧関連疾患；肺高血圧；特に慢性心不全を含む心不全；心血管リスクを有する患者（例えば、冠動脈疾患を有する患者、及び / 又は、うっ血性心不全の臨床症状を示した患者）の主要心血管イベント（例えば、心不全、心筋梗塞、発作又は心血管に起因する死亡）が進行するリスクを減少させること；狭心症；及び拡張機能障害；勃起不全；C K D ( 特に、K i d n e y D i s e a s e I m p r o v i n g G l o b a l O u t c o m e s ( K D I G O ) G u i d e l i n e s に定義されるステージ 1 ~ 4 の C K D ( 特に、ステージ 3 の C K D )、とりわけ、本態性高血圧、特に抵抗性高血圧に起因 / 関連するこれらのステージの C K D )；並びに糖尿病及び、糖尿病性動脈疾患、糖尿病性ネフローゼ、糖尿病網膜症、糖尿病性脈管障害等の糖尿病関連疾患；並びに、少なくとも 1 つの他の心血管危険因子（例えば、高血圧、特に抵抗性高血圧）を伴う糖尿病を有する患者の主要心血管イベント（例えば、心不全、心筋梗塞、発作又は心血管に起因する死亡）が進行するリスクを減少させること。

20

【 0 0 8 2 】

好ましくは、態様 1 ) ~ 2 6 ) に従う医薬組成物は、高血圧、肺高血圧、糖尿病性動脈疾患、心不全、勃起不全、狭心症及び C K D ( 特に、K i d n e y D i s e a s e I m p r o v i n g G l o b a l O u t c o m e s ( K D I G O ) G u i d e l i n e s に定義されるステージ 1 ~ 4 の C K D ( 特に、ステージ 3 の C K D )、とりわけ本態性高血圧に起因するこれらのステージの C K D ) からなる群より選択される疾患と定義してもよい特定のエンドセリン関連疾患の治療に有用である。

30

【 0 0 8 3 】

さらに、態様 1 ) ~ 1 9 ) に従う医薬組成物は、本態性高血圧、抵抗性高血圧、肺高血圧及び肺動脈高血圧からなる群より選択される疾患の治療に（特に、抵抗性高血圧の治療に）有用である。

【 0 0 8 4 】

（原発性高血圧又は突発性高血圧とも呼ばれる）本態性高血圧は、定義により、特定可能な原因を有さない高血圧の形態であり、血管系及び腎系病態並びに心血管死亡率に影響する世界的な公衆衛生上の大きな懸念である。2 又はそれを超える連続的な通院における複数回の収縮期血圧測定の平均が一貫して特定のスレシヨルド値  $T_{SBP}$  と同じであるか又はそれを上回る場合に、本態性高血圧と診断される。正常血圧が高い個体は、一般集団の平均を上回る血圧を維持する傾向があり、確定的な高血圧及び心血管イベントが進行するリスクが一般集団より高い。上回った場合に治療が推奨されるスレシヨルド値  $T_{SBP}$  については、臨床医の間で定期的に議論されている（例えば、M a n c i a ら、J . H y p e r t e n s . ( 2 0 1 3 )、3 1、1 2 8 1 - 1 3 5 7 を参照されたい。）；従って、患者の全般的な状況及び年齢により、 $T_{SBP}$  は 1 4 0 又は 1 3 0 m m H g、又は別の適正な値を取りえる。

40

【 0 0 8 5 】

「抵抗性高血圧」という用語 [ 「治療困難性高血圧」という用語と同義 ] は、本発明に

50

において、異なるクラスの3種の降圧剤の同時使用にもかかわらず、目標よりも高く留まったままである血圧と定義される。上記3種の薬剤の1つは利尿剤であるべきであり、すべての薬剤は最適/最大用量で処方されるべきである。定義した通り、抵抗性高血圧の患者には、血圧が3種を超える医薬の使用により制御される患者が包含される。すなわち、血圧は制御されるが、そのためには4種以上の医薬を必要とする患者は、治療に抵抗性であると考えられるべきである（例えば、Manciaら、J. Hypertens. (2013)、31、1281-1357を参照されたい。）。

【0086】

27) 従って、本発明の第4の側面は、高血圧、肺高血圧、糖尿病性動脈疾患、心不全、勃起不全、狭心症及び慢性腎臓疾患の治療において（特に、抵抗性高血圧の治療において）使用するためのアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩に関し、アプロシテンタンは、特にバルサルタン又はその薬学的に許容される塩であるアンジオテンシン受容体ブロッカーと組み合わせて投与されることが意図される。

10

【0087】

28) さらに態様は、高血圧、肺高血圧、糖尿病性動脈疾患、心不全、勃起不全、狭心症及び慢性腎臓疾患の治療において（特に、抵抗性高血圧の治療において）使用するためのアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩に関し、アプロシテンタンは、

- 特にバルサルタン又はその薬学的に許容される塩であるアンジオテンシン受容体ブロッカー；及び

- 特にアムロジピン又はその薬学的に許容される塩であるカルシウムチャンネルブロッカー；

20

と組み合わせて投与されることが意図される。

【0088】

29) さらに態様は、高血圧、肺高血圧、糖尿病性動脈疾患、心不全、勃起不全、狭心症及び慢性腎臓疾患の治療において（特に、抵抗性高血圧の治療において）使用するためのアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩に関し、アプロシテンタンは、

- 特にバルサルタン又はその薬学的に許容される塩であるアンジオテンシン受容体ブロッカー；

- 特にアムロジピン又はその薬学的に許容される塩であるカルシウムチャンネルブロッカー；及び

30

- サイアザイド様利尿剤である利尿剤（特にヒドロクロロチアジド又はクロルタリドン、とりわけヒドロクロロチアジド）又はその薬学的に許容される塩；

と組み合わせて投与されることが意図される。

【0089】

30) さらに態様は、高血圧、肺高血圧、糖尿病性動脈疾患、心不全、勃起不全、狭心症及び慢性腎臓疾患の治療において（特に、抵抗性高血圧の治療において）使用するための、態様1)～26)のいずれか1つに従う医薬組成物に関する。

【0090】

31) さらに態様は、抵抗性高血圧を含む高血圧；慢性心不全を含む心不全；拡張機能障害；本態性高血圧に起因する若しくは関連するステージ3のCKDを含むCKDの治療において使用するための；又は、高血圧を含む少なくとも1つの他の心血管危険因子を伴う糖尿病を有する患者の主要心血管イベントが進行するリスクを減少させるための、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩に関し、アプロシテンタンは、

40

- 特にバルサルタン又はその薬学的に許容される塩であるアンジオテンシン受容体ブロッカー；

- 特にアムロジピン又はその薬学的に許容される塩であるカルシウムチャンネルブロッカー；及び

- サイアザイド様利尿剤である利尿剤（特にヒドロクロロチアジド又はクロルタリドン、とりわけヒドロクロロチアジド）又はその薬学的に許容される塩；

と組み合わせて投与されることが意図される。

50

## 【 0 0 9 1 】

32) さらなる態様は、前記アンジオテンシン受容体ブロッカーが、バルサルタン又はその薬学的に許容される塩であり；前記カルシウムチャンネルブロッカーが、アムロジピン又はその薬学的に許容される塩であり；かつ、前記利尿剤が、ヒドロクロチアジド若しくはその薬学的に許容される塩又はクロルタリドン若しくはその薬学的に許容される塩である、態様29)又は31)に従う使用のためのアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩に関する。

## 【 0 0 9 2 】

33) さらなる態様は、前記利尿剤がヒドロクロチアジドである、態様32)に従う使用のためのアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩に関する。

10

## 【 0 0 9 3 】

34) さらなる態様は、必要な変更を加えて、前記薬学的に有効な成分が、態様5)又は7)に開示される用量で投与されることが意図される、態様32)又は33)に従う使用のためのアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩に関する。

## 【 0 0 9 4 】

35) 別の態様は、慢性腎臓疾患 (CKD)、糖尿病、糖尿病性ネフローゼ、糖尿病網膜症、糖尿病性脈管障害、慢性心不全及び拡張機能障害からなる群より選択される障害の治療において使用するための、態様27)～29)又は31)～34)のいずれか1つに定義する組み合わせで投与されることが意図されるアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩；又は、態様1)～26)のいずれか1つに定義する、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩を有する医薬組成物に関する。

20

## 【 0 0 9 5 】

36) 態様35)の副態様の1つは、CKD、特に、Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Guidelinesに定義されるステージ1～4のCKD (特に、ステージ3のCKD)、とりわけ本態性高血圧に起因するこれらのステージのCKDの治療において使用するための、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩に関する。

## 【 0 0 9 6 】

37) 態様35)の別の副態様は、糖尿病 (すなわち、1型又は2型糖尿病) の治療において使用するための、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩に関する。

30

## 【 0 0 9 7 】

38) 態様35)の別の副態様は、糖尿病性ネフローゼの治療において使用するための、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩に関する。

## 【 0 0 9 8 】

39) 態様35)の別の副態様は、糖尿病網膜症の治療において使用するための、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩に関する。

## 【 0 0 9 9 】

40) 態様35)の別の副態様は、糖尿病性脈管障害の治療において使用するための、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩に関する。

## 【 0 1 0 0 】

40

41) 態様35)の別の副態様は、慢性心不全の治療において使用するための、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩に関する。

## 【 0 1 0 1 】

42) 副態様41)の変形の1つに従えば、副態様47)の慢性心不全は、駆出率が保たれた心不全 (heart failure with preserved ejection fraction) である。

## 【 0 1 0 2 】

43) 副態様41)の別の変形に従えば、副態様47)の慢性心不全は、拡張期心不全 (diastolic heart failure) である。

## 【 0 1 0 3 】

50

44) 態様35)の別の副態様は、拡張機能障害の治療において使用するための、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩に関する。

【0104】

従って、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩は、当該さらなる薬学的に有効な成分と組み合わせて使用するためのものである。対応する併用療法は、同時に、別々に又はある期間に渡って（特に、同時に）行われてもよい。

【0105】

投与形態に関連する場合の、「同時に」という用語は、本出願において、該当する投与形態が、2種又はより多くの有効成分及び/又は治療のほぼ同時投与であることを意味し；同時投与により、対象は2種又はより多くの有効成分及び/又は治療に同時に暴露されることになるものと理解される。同時に投与される場合、当該2種又はより多くの有効成分は、固定用量合剤（*a fixed dose combination*）として、又は、（例えば、同じ投与経路によりほぼ同時に投与されるべき2種又はより多くの異なる薬学的組成物を使用することにより）同等の非固定用量合剤（*a non-fixed dose combination*）として、又は、2種又はより多くの異なる投与経路を用いる非固定用量合剤により投与されてもよく、当該投与により、対象は2種又はより多くの有効成分及び/又は治療に本質的に同時に暴露されることになる。例えば、A R B及び/又はC C B及び利尿剤（存在する場合）と組み合わせて使用する場合、「化合物」は場合によっては「同時に」使用されるであろう。

【0106】

「固定用量合剤」は、投与形態に関連する場合、本出願においては、該当する投与形態が、特に態様1)～26)の医薬組成物のような、2種又はより多くの有効成分を有する1種の薬学的組成物の投与であることを意味する。

【0107】

投与形態に関連する場合の、「別々に」という用語は、本出願において、該当する投与形態が、2種又はより多くの有効成分及び/又は治療の異なる時点における投与であることを意味し；別々の投与は、対象が2種又はより多くの有効成分及び/又は治療に同時に暴露される治療相（例えば、少なくとも1時間、特に少なくとも6時間、とりわけ少なくとも12時間）に導くが、別々の投与は、対象が一定の時間の間（例えば、少なくとも12時間、特に少なくとも1日）、2種又はより多くの活性成分及び/又は治療の1つにのみ暴露される治療相に導いてもよいものと理解される。別々の投与は、特に、少なくとも1種の有効成分及び/又は治療を、（1日に1回又は2回等の）連日投与とは実質的に異なる周期で与える状況（例えば、1種の有効成分及び/又は治療を1日に1回又は2回与え、別のものを、例えば、隔日、又は1週間に1回、又はより長い間隔で与える。）を意味する。

【0108】

「ある期間に渡る」投与は、本出願において、2種又はそれ以上の有効成分及び/又は治療を異なる時に続けて投与することを意味する。この用語は、特に、一の活性成分及び/又は治療の全投与が完結した後に、1又は2種以上の他方の投与を開始する投与法を意味する。この場合、有効成分及び/又は治療の1種を数カ月間投与した後に、他の活性成分及び/又は治療を投与することが可能である。

【0109】

45) さらなる態様は、抵抗性高血圧を含む高血圧；慢性心不全を含む心不全；拡張機能障害；本態性高血圧に起因する若しくは関連するステージ3のC K Dを含むC K Dの治療において使用するための；又は、高血圧を含む少なくとも1つの他の心血管危険因子を伴う糖尿病を有する患者の主要心血管イベントが進行するリスクを減少させるための、態様1)～26)のいずれか1つに従う医薬組成物に関する。

【0110】

アプロシテンタンが、  
- 特にバルサルタン又はその薬学的に許容される塩であるアンジオテンシン受容体プロ

10

20

30

40

50

ッカー；又は、

- 特にバルサルタン又はその薬学的に許容される塩であるアンジオテンシン受容体ブロッカー；及び特にアムロジピン又はその薬学的に許容される塩であるカルシウムチャンネルブロッカー；

又は、

- 特にバルサルタン又はその薬学的に許容される塩であるアンジオテンシン受容体ブロッカー；特にアムロジピン又はその薬学的に許容される塩であるカルシウムチャンネルブロッカー；及びサイアザイド様利尿剤である利尿剤（特にヒドロクロロチアジド又はクロルタリドン、とりわけヒドロクロロチアジド）又はその薬学的に許容される塩；

等のさらなる有効成分と組み合わせて投与されることが意図される、特定のエンドセリン関連疾患の治療において使用するためのアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩に関する態様はいずれも、アプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩と組み合わせて投与されることが意図されるそのようなさらなる有効成分；アプロシテンタン及び当該さらなる有効成分を有する医薬組成物の製造のためのアプロシテンタンの使用；そのような疾患の治療のための、アプロシテンタン及びそのようなさらなる有効成分を有する医薬組成物の使用に；及び、当該さらなる有効成分と組み合わせて投与されることが意図されるアプロシテンタンの効果的な量を、それを必要とする対象（好ましくはヒト）に投与する工程を有する、又は、アプロシテンタン及び本明細書に開示する当該さらなる有効成分を有する医薬組成物の効果的な量を、それを必要とする対象に投与する工程を有する、当該疾患の治療方法；にも関することが理解されるべきである。

#### 【0111】

46) さらなる態様は、アプロシテンタンを、

- 薬学的に効果的な量の、特にバルサルタン又はその薬学的に許容される塩であるアンジオテンシン受容体ブロッカー、

- 薬学的に効果的な量の、特にアムロジピン又はその薬学的に許容される塩であるカルシウムチャンネルブロッカー；及び

- 薬学的に効果的な量の、サイアザイド様利尿剤である利尿剤（特にヒドロクロロチアジド又はクロルタリドン、とりわけヒドロクロロチアジド）又はその薬学的に許容される塩；

と組み合わせて投与する；

薬学的に効果的な量のアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩をそれを必要とする対象に投与する工程を有する、高血圧、肺高血圧、糖尿病性動脈疾患、心不全、勃起不全、狭心症及び慢性腎臓疾患の治療（特に、抵抗性高血圧の治療）のための方法に関する。

#### 【0112】

47) さらなる態様は、態様1)～26)のいずれか1つに従う医薬組成物を投与する工程を有する、高血圧、肺高血圧、糖尿病性動脈疾患、心不全、勃起不全、狭心症及び慢性腎臓疾患の治療（特に、抵抗性高血圧の治療）のための方法に関する。

#### 【0113】

48) さらなる態様は、薬学的に効果的な量のアプロシテンタン又はその薬学的に許容される塩をそれを必要とする対象に投与する工程を有する、抵抗性高血圧を含む高血圧；慢性心不全を含む心不全；拡張機能障害；本態性高血圧に起因する若しくは関連するステージ3のCKDを含むCKDの治療のための；又は、高血圧を含む少なくとも1つの他の心血管危険因子を伴う糖尿病を有する患者の主要心血管イベントが進行するリスクを減少させるための方法に関し、アプロシテンタンは、

- 薬学的に効果的な量の、特にバルサルタン又はその薬学的に許容される塩であるアンジオテンシン受容体ブロッカー、

- 薬学的に効果的な量の、特にアムロジピン又はその薬学的に許容される塩であるカルシウムチャンネルブロッカー；及び

- 薬学的に効果的な量のサイアザイド様利尿剤である利尿剤（特にヒドロクロロチアジド又はクロルタリドン、とりわけヒドロクロロチアジド）又はその薬学的に許容される塩；

と組み合わせて投与される。

#### 【 0 1 1 4 】

49) さらなる態様は、態様1)～26)のいずれか1つに従う医薬組成物を投与する工程を有する、抵抗性高血圧を含む高血圧；慢性心不全を含む心不全；拡張機能障害；本態性高血圧に起因する若しくは関連するステージ3のCKDを含むCKDの治療のための；又は、高血圧を含む少なくとも1つの他の心血管危険因子を伴う糖尿病を有する患者の主要心血管イベントが進行するリスクを減少させるための方法に関する。

#### 【 0 1 1 5 】

50) さらなる態様は、前記アンジオテンシン受容体ブロッカーがバルサルタン又はその薬学的に許容される塩であり；前記カルシウムチャンネルブロッカーがアムロジピン又はその薬学的に許容される塩であり；かつ、前記利尿剤がヒドロクロロチアジド若しくはその薬学的に許容される塩又はクロルタリドン若しくはその薬学的に許容される塩である、態様46)又は48)に従う方法に関する。

#### 【 0 1 1 6 】

51) さらなる態様は、前記利尿剤がヒドロクロロチアジドである、態様50)に従う方法に関する。

#### 【 0 1 1 7 】

52) さらなる態様は、必要な変更を加えて、前記薬学的に有効な成分が態様5)又は7)に開示された用量で投与される、態様50)又は51)に従う方法に関する。

#### 【 0 1 1 8 】

本発明の特定の態様を以下の実施例に記載するが、それは、本発明をより詳細に説明するために供されるものであり、その範囲をいかなる意味においても限定するものではない。

#### 【 0 1 1 9 】

##### 実験手順

略語：

明細書及び実施例を通して以下の略語が使われる：

|             |                    |
|-------------|--------------------|
| A c         | アセチル               |
| A c O H     | 酢酸                 |
| a q .       | 水溶液                |
| D C M       | ジクロロメタン            |
| D M S O     | ジメチルスルホキシド         |
| E t O A c   | 酢酸エチル              |
| e q .       | 当量                 |
| F T I R     | フーリエ変換赤外分光法又はスペクトル |
| H P L C     | 高速液体クロマトグラフィー      |
| i P r O A c | 酢酸イソプロピル           |
| M e O H     | メタノール              |
| M I B K     | メチルイソブチルケトン        |
| o r g .     | 有機                 |
| r t         | 室温                 |
| T H F       | テトラヒドロフラン          |
| v o l .     | 体積                 |
| w / w       | 重量 / 重量比           |
| w t .       | 重量単位               |
| X R P D     | 粉末 X 線回折           |

#### 【 0 1 2 0 】

##### 実施例

##### X R P D パターンの取得方法

本明細書に記載の固体形のすべての X R P D パターンは、以下に記載の通りに取得した。粉末 X 線回折パターンは、反射モード（結合 2 シータ / シータ）において C u K - 照

10

20

30

40

50

射で作動する Lynx eye 検出器を備えた Bruker D8 Advance X 線回折計上で収集した。典型的には、X - 線チューブを 40 kV / 40 mA で走査させた。3 ~ 50 ° の 2 θ の走査範囲にわたって、0.02 ° (2 θ) のステップサイズ及び 76.8 秒のステップタイムを適用した。発散スリットは固定的に 0.3 に設定した。粉末を、0.5 mm の深さのシリコン単結晶サンプルホルダー内にわずかにプレスし、測定の間、サンプルをそれ自体のプレイン中で回転させた。回折データは、K<sub>α2</sub> を除去することなく、結合 Cu K<sub>α1</sub> 及び K<sub>α2</sub> 照射を用いてレポートされる。これまでに記録された粉末 X 線回折パターンが一般的にそうであるように、本明細書で提供される 2 θ 値の精度は、+ / - 0.1 ~ 0.2 ° の範囲内である。

#### 【0121】

実施例 1 : A 形 :

1.1. 3 L 二重ジャケットリアクター (double jacketed reactor) に、5 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - (2 - ((5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) オキシ) エトキシ) - 6 - フルオロピリミジン (100 g、0.213 mol、1 eq.)、スルファミド (40.9 g、0.425 mol、2.0 eq.)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (147 g、1.06 mol、5 eq.) 及び水 (2 mL、0.111 mol、0.5 eq.) を混ぜた DMSO (500 mL、5 vol.) を仕込んだ。不均一な混合物を 70 ° に約 3 h の間加熱した後、完全な変換が観察された。20 ° に冷却した後、無機塩の大部分をろ過により除いた。フィルターケーキを EtOAc / iPrOAc 1 : 1 (300 mL、3 vol.) で洗浄した。チャコール層 (20 g、0.2 wt.) を載せた Celite (100 g、1 wt.) を EtOAc / iPrOAc 1 : 1 (500 mL、5 vol.) で前処理した (ろ液は廃棄した)。反応混合物をこのケーキ上でろ過し、EtOAc / iPrOAc 1 : 1 (300 mL、3 vol.) でリンスした。次いで、温度を 25 ~ 35 ° に維持しながら、1 M NaOAc 水溶液 (500 mL、0.5 mol、2.3 eq、5 vol.) を添加した。水相を EtOAc / iPrOAc 1 : 1 (500 mL、5 vol.) で 2 回洗浄した。水相に、1 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (200 mL、0.2 mol、1 eq.、2 vol.) を、25 - 30 ° にて 1 h の間添加した。pH 8.5 - 8.0 で結晶化が始まった。粗生成物を、XRPD パターン K 形 (DMSO 溶媒和物) 又は A 形と K 形の混合物としてろ過した。それを水で 2 回洗浄した (2 x 1000 mL、2 x 10 vol.)。固体を、rt にて 3 h、水 (1000 mL、10 vol.) 中でスラリー化した。固体をろ過し、rt にて 3 h、水 (1000 mL、10 vol.) 中で 2 回目のスラリー化を行った。水 (1000 mL、10 vol.) で洗浄した後、純粋な生成物を 40 ° にて真空中で乾燥して、{ 5 - (4 - ブロモ - フェニル) - 6 - [ 2 - (5 - ブロモ - ピリミジン - 2 - イル オキシ) - エトキシ ] - ピリミジン - 4 - イル } - スルファミドを白色から灰白色の固体として得た (75 g、収率 65 %、XRPD パターン A 形)。

#### 【0122】

1.2. リアクター (200 L Hastelloy) に、5 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - (2 - ((5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) オキシ) エトキシ) - 6 - フルオロピリミジン (24.2 kg、51.5 mol)、スルファミド (9.7 kg、100.9 mol、1.96 eq.)、炭酸カリウム (35.5 kg、256.9 mol、5.0 eq.)、DMSO (133 kg、5 vol.) 及び水 (490 g、27.2 mol、0.53 eq.) を仕込んだ。リアクターの内容物を 70 - 75 ° に加熱した。HPLC によるモニターが 4 時間後に完全な変換を示した。内容物を 20 - 25 ° に冷却し、固体を遠心分離した。各ロードを EtOAc / iPrOAc 1 : 1 (65 kg、3 vol.) で洗浄した。ろ液をリアクター内に再度仕込み、チャコール (2.4 kg、10 % w / w) と Celite (登録商標) (4.8 kg、20 % w / w) を添加した。内容物を 15 - 20 ° にて 1 h 攪拌し、カートリッジフィルターを通してろ過し、リアクター内に戻した。フィルターを EtOAc / iPrOAc 1 : 1 (43 kg、2 vol.) でリンスした。温度を 25 ° 未満に維持しながら、NaOAc (8 % 水溶液) (124 kg、5 vol.) を 2 h にわたって添加した。相を分離した後、水層を、20 - 25 ° にて EtO

10

20

30

40

50



Ac/iPrOAc 1:1 (109 kg、5 vol.) で洗浄した。硫酸 (5% 水溶液; 64 L、32.6 mol、0.63 eq.) を、25 - 30 にて2時間にわたって水層に添加して、pHを6.4にした。次いで、内容物を15 - 20 に1h冷却した。固体をろ過し、水で2回洗浄した (2 x 24 L、2 x 1 vol.)。固体を、15 - 20 にて、水中で、それぞれ3時間2回スラリー化し (2 x 242 kg、2 x 10 vol.)、ろ過し、乾燥して、5 - (4 - ブロモ - フェニル) - 6 - [2 - (5 - ブロモ - ピリミジン - 2 - イルオキシ) - エトキシ] - ピリミジン - 4 - イル} - スルファミドを白色の固体として得た (21.6 g、収率77%、XRPDパターンA形)。

#### 【0123】

実施例2: B形 (「化合物」のDCM溶媒和物):

5 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - (2 - ((5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) オキシ) エトキシ) - 6 - フルオロピリミジン (10.0 g、21.3 mmol、1.00 eq.)、スルファミド (4.1 g、42.5 mmol、2.0 eq.) 及び  $K_2CO_3$  (14.7 g、106 mmol、5.0 eq.) を DMSO (50 mL、5 vol.) 中に懸濁し、70 に5h加熱した。混合物をrtに冷却し、EtOAc (40 mL、4 vol.)、次いで水 (100 mL、10 vol.) を添加した。層を分離した後 (有機相は廃棄した。)、水相をDCM (100 mL、10 vol.) で抽出した。DCM層をpH 11.5 からpH 7.0 に、濃AcOH (3 mL、52 mmol、2.5 eq.) で酸性化して、生成物の結晶化を行った。懸濁液を、0 に1h、次いで - 5 に15 min冷却した。固体をろ過し、冷DCMで洗浄し (10 mL、1 vol.)、乾燥して、B形の {5 - (4 - ブロモ - フェニル) - 6 - [2 - (5 - ブロモ - ピリミジン - 2 - イルオキシ) - エトキシ] - ピリミジン - 4 - イル} - スルファミドのDCM溶媒和物を白色の固体として得た (9.8 g、収率84%)。

#### 【0124】

実施例3: C形:

{5 - (4 - ブロモ - フェニル) - 6 - [2 - (5 - ブロモ - ピリミジン - 2 - イルオキシ) - エトキシ] - ピリミジン - 4 - イル} - スルファミドをTHF中に50 mg/mLにて溶解した0.2 mLの保存溶液を、3本のバイアルに分注した。溶媒を、35、200 mbarで作動させたHettich AG (Baech、スイス) 製のCombidiencer装置内で、90 min蒸発させた。その後速やかに、0.015 mLのMeOHを第1のバイアルに、EtOHを第2のバイアルに、iPrOHを第3のバイアルに添加し、蓋をして3日間放置した。C形の {5 - (4 - ブロモ - フェニル) - 6 - [2 - (5 - ブロモ - ピリミジン - 2 - イルオキシ) - エトキシ] - ピリミジン - 4 - イル} - スルファミドの固体残差を、これらの溶媒のそれぞれについて得た。

#### 【0125】

実施例4: D形:

4.1. リアクターに、スルファミド (2.00 eq.)、 $K_2CO_3$  (5.00 eq.)、5 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - (2 - ((5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) オキシ) エトキシ) - 6 - フルオロピリミジン (1.00 eq.)、DMSO (5.0 vol.) 及び水 (0.02 vol.) を仕込んだ。混合物を75 に2h加熱した。23 に冷却した後、懸濁液をろ過し、リアクター内をEtOAc/iPrOAc 1:1 (5.5 vol.) でリンスした。ろ液をインラインフィルターを通して再びろ過し、EtOAc/iPrOAc 1:1 (1.5 vol.) でリンスした。1M NaOAc水溶液 (5.0 vol.) を27 にて添加し、層を分離した。水相をEtOAc/iPrOAc 1:1 (5.0 vol.) で洗浄した。水相を、0.5M  $H_2SO_4$  水溶液 (2.35 vol.) を用いて2.5hにわたってpH 5.8に酸性化し、結晶化させた。20 にて1h攪拌した後、懸濁液をろ過し、水 (2 x 10 vol.) で洗浄した。固体を、20 にて、水中で、それぞれ3時間2回スラリー化し (2 x 10 vol.)、ろ過し、水 (10 vol.) で洗浄し、乾燥して、D形の {5 - (4 - ブロモ - フェニル) - 6 - [2 - (5 - ブロモ - ピリミジン - 2 - イルオキシ) - エトキシ] - ピリミジン - 4 - イル} -

スルファミドを得た。

【 0 1 2 6 】

4 . 2 . A形の{ 5 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - 6 - [ 2 - ( 5 - ブロモ - ピリミジン - 2 - イルオキシ ) - エトキシ ] - ピリミジン - 4 - イル } - スルファミド、5 0 m gを、新しい7 m L ガラスバイアル内で3 m L のメチル - エチルケトン中に溶解した。超音波浴内で1 m i n超音波処理した後、バイアルを開口したまま、r tにて3日間放置した。固体残差は、D形の{ 5 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - 6 - [ 2 - ( 5 - ブロモ - ピリミジン - 2 - イルオキシ ) - エトキシ ] - ピリミジン - 4 - イル } - スルファミドであった。

【 0 1 2 7 】

実施例 5 : E形(「化合物」のM e C N溶媒和物) :

A形の{ 5 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - 6 - [ 2 - ( 5 - ブロモ - ピリミジン - 2 - イルオキシ ) - エトキシ ] - ピリミジン - 4 - イル } - スルファミドを、1 0 体積のM e C N中で加熱還流した。1 0 m i n後、(加熱浴を除いて)それを1 h以内に2 0 に冷却した。ろ過し、減圧下、4 5 で乾燥した。固体残差は、E形の{ 5 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - 6 - [ 2 - ( 5 - ブロモ - ピリミジン - 2 - イルオキシ ) - エトキシ ] - ピリミジン - 4 - イル } - スルファミドのM e C N溶媒和物であった。

【 0 1 2 8 】

実施例 6 : J形 :

{ 5 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - 6 - [ 2 - ( 5 - ブロモ - ピリミジン - 2 - イルオキシ ) - エトキシ ] - ピリミジン - 4 - イル } - スルファミドのD C M溶媒和物、B形( 9 . 4 g、1 7 . 2 m m o l、1 . 0 0 e q . )を、D M S O ( 1 9 m L、2 v o l . )中に溶解した。溶液をH<sub>2</sub>O ( 9 4 m L、1 0 v o l . )中に添加し、r tにて5 m i n 攪拌した。得られた懸濁液をろ過し、H<sub>2</sub>Oで2回洗浄し( 2 x 9 4 m L、2 x 1 0 v o l . . )、乾燥して、J形の{ 5 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - 6 - [ 2 - ( 5 - ブロモ - ピリミジン - 2 - イルオキシ ) - エトキシ ] - ピリミジン - 4 - イル } - スルファミドを白色の固体として得た( 6 . 8 g、収率7 2 % )。

【 0 1 2 9 】

実施例 7 : K形(「化合物」のD M S O溶媒和物) :

7 . 1 . { 5 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - 6 - [ 2 - ( 5 - ブロモ - ピリミジン - 2 - イルオキシ ) - エトキシ ] - ピリミジン - 4 - イル } - スルファミド、A形( 1 . 0 0 g、1 . 8 3 m m o l、1 . 0 0 e q . )をD M S O ( 2 m L、2 v o l . )中に溶解した。この溶液に、D M S O中の1 0 % H<sub>2</sub>O ( 1 0 m L、1 0 v o l . )をゆっくりと添加し、次いで純粋なH<sub>2</sub>O ( 2 m L、2 v o l . )を添加した。K形でシードすることにより、化合物の結晶化が始まった。懸濁液をろ過し、H<sub>2</sub>O ( 5 x 1 0 m L、5 x 1 0 v o l . )で洗浄し、乾燥して、K形の{ 5 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - 6 - [ 2 - ( 5 - ブロモ - ピリミジン - 2 - イルオキシ ) - エトキシ ] - ピリミジン - 4 - イル } - スルファミド、D M S O溶媒和物を白色の固体として得た( 0 . 9 5 g、収率9 5 % )。

【 0 1 3 0 】

7 . 2 . 5 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 4 - ( 2 - ( ( 5 - ブロモピリミジン - 2 - イル ) オキシ ) エトキシ ) - 6 - フルオロピリミジン ( 1 0 . 0 g、2 1 . 3 m m o l、1 . 0 0 e q . )、スルファミド ( 4 . 1 g、4 2 . 5 m m o l、2 . 0 e q . ) 及びK<sub>2</sub>C O<sub>3</sub> ( 1 4 . 7 g、1 0 6 m m o l、5 . 0 e q . )を、D M S O ( 5 0 m L、5 v o l . )中に懸濁し、5 0 に2 0 h加熱した。混合物をr tに冷却し、M I B K ( 1 0 0 m L、1 0 v o l . )、次いで水 ( 1 0 0 m L、1 0 v o l . )を添加した。層を分離した後(有機相は廃棄した。)、水相を濃A c O H ( 4 m L、7 0 m m o l、3 . 3 e q . )でp H 1 1 . 4 からp H 6 . 5に酸性化すると、生成物が結晶化した。固体をろ過し、水で洗浄し( 4 x 5 0 m L、4 x 5 v o l . )、乾燥して、K形の{ 5 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - 6 - [ 2 - ( 5 - ブロモ - ピリミジン - 2 - イルオキシ ) - エトキシ ] - ピリミジン - 4 - イル } - スルファミドのD M S O溶媒和物をベージュ色の固体として得

10

20

30

40

50

た ( 10 . 4 g、収率 90 % )。

【 0131】

実施例 8： L 形 (「化合物」の EtOH 溶媒和物)：

K 形の { 5 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - 6 - [ 2 - ( 5 - ブロモ - ピリミジン - 2 - イルオキシ ) - エトキシ ] - ピリミジン - 4 - イル } - スルファミドの DMSO 溶媒和物 ( 100 mg、0 . 183 mmol、1 . 00 eq . ) を、EtOH ( 0 . 5 mL、5 vol . ) 中で、rt にて 4 h スラリー化した。懸濁液をろ過し、H<sub>2</sub>O で 2 回洗浄し ( 2 × 0 . 5 mL、2 × 5 vol . )、乾燥して、L 形の { 5 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - 6 - [ 2 - ( 5 - ブロモ - ピリミジン - 2 - イルオキシ ) - エトキシ ] - ピリミジン - 4 - イル } - スルファミドの EtOH 溶媒和物を白色の固体として得た ( 40 mg、収率 40 % )。

10

【 0132】

実施例 9： ACT - 132577 の錠剤：

それぞれが 50 mg の ACT - 132577 を含有する錠剤は、湿式造粒法を用いて製造することができる。錠剤の組成は下記の通りである：

【 0133】

【表 1】

| ACT-132577 の錠剤 ( 250 mg ) |  |          |           |
|---------------------------|--|----------|-----------|
| 原料 ( 化学名 )                |  | mg / 錠剤  | 重量 % / 錠剤 |
| 固形薬                       | ACT-132577 ( 非晶質、本明細書に記載の固体形 A 又は固体形 C ) | 50 . 00  | 20 . 00   |
|                           | 微結晶セルロース                                 | 61 . 50  | 24 . 60   |
|                           | ラクトース ( 200M )                           | 122 . 25 | 48 . 90   |
|                           | ヒドロキシプロピルセルロース                           | 5 . 50   | 2 . 20    |
|                           | クロスカルメロースナトリウム                           | 4 . 50   | 1 . 80    |
|                           | 水  | qs       | qs        |
| 衣料薬                       | クロスカルメロースナトリウム                           | 5 . 00   | 2 . 00    |
|                           | ステアリン酸マグネシウム                             | 1 . 25   | 0 . 50    |
| 合計                        |  | 250 . 00 | 100 . 00  |

20

30

qs = 十分量 ( quantity sufficient )

好ましくは、ACT - 132577 の ( 本明細書に記載の ) A 形を錠剤の製造に使用する。

40

【 0134】

実施例 10： ACT - 132577 の錠剤：

実施例 9 の錠剤は、Aquapoli sh ( 登録商標 )、白色 MS 又は Aquapoli sh ( 登録商標 )、白色 PVA ( 被覆材製造元：Biogrund ) の層で被覆することができる。

【 0135】

実施例 11： ACT - 132577 の錠剤：

それぞれが 50 mg の ACT - 132577 を含有する錠剤は、湿式造粒法を用いて製造することができる。錠剤の組成は下記の通りである：

50

【 0 1 3 6 】

【 表 2 】

| ACT-132577の錠剤 (250mg) |                                     |        |        |
|-----------------------|-------------------------------------|--------|--------|
| 原料 (化学名)              |                                     | mg/錠剤  | 重量%/錠剤 |
| 内<br>包<br>材           | ACT-132577 (非晶質、本明細書に記載の固体形A又は固体形C) | 50.00  | 20.00  |
|                       | 微結晶セルロース                            | 61.25  | 24.50  |
|                       | ラクトース (200M)                        | 122.50 | 49.00  |
|                       | ヒドロキシプロピルセルロース                      | 5.00   | 2.00   |
|                       | クロスカルメロースナトリウム                      | 5.00   | 2.00   |
|                       | 水                                   | qs     | qs     |
| 外<br>包<br>材           | クロスカルメロースナトリウム                      | 5.00   | 2.00   |
|                       | ステアリン酸マグネシウム                        | 1.25   | 0.50   |
| 合計                    |                                     | 250.00 | 100.00 |

qs = 十分量

好ましくは、ACT-132577の(本明細書に記載の)A形を錠剤の製造に使用する。

【 0 1 3 7 】

実施例 12

実施例 11 の錠剤は、Aquapolish (登録商標)、白色MS又はAquapolish (登録商標)、白色PVA (被覆材製造元: Biogrand) の層で被覆することができる。

【 0 1 3 8 】

実施例 13 : ACT-132577の錠剤:

それぞれが12.5mgのACT-132577を含有する錠剤は、湿式造粒法を用いて製造することができる。錠剤の組成は下記の通りである:

【 0 1 3 9 】

10

20

30

40

50

【表 3】

| ACT-132577の錠剤(100mg) |                                    |        |        |
|----------------------|------------------------------------|--------|--------|
| 原料(化学名)              |                                    | mg/錠剤  | 重量%/錠剤 |
| 大粒錠                  | ACT-132577(非晶質、本明細書に記載の固体形A又は固体形C) | 12.50  | 12.50  |
|                      | 微結晶セルロース                           | 27.00  | 27.00  |
|                      | ラクトース(200M)                        | 54.00  | 54.00  |
|                      | ヒドロキシプロピルセルロース                     | 2.00   | 2.00   |
|                      | クロスカルメロースナトリウム                     | 2.00   | 2.00   |
|                      | 水                                  | qs     | qs     |
| 小粒錠                  | クロスカルメロースナトリウム                     | 2.00   | 2.00   |
|                      | ステアリン酸マグネシウム                       | 0.50   | 0.50   |
| 合計                   |                                    | 100.00 | 100.00 |

qs=十分量

好ましくは、ACT-132577の(本明細書に記載の)A形を錠剤の製造に使用する。

## 【0140】

実施例14: ACT-132577の錠剤:

実施例13の錠剤は、Aquapolish(登録商標)、白色MS又はAquapolish(登録商標)、白色PVA(被覆材製造元: Biogrund)の層で被覆することができる。

## 【0141】

実施例15: ACT-132577の錠剤:

それぞれが12.5mgのACT-132577を含有する錠剤は、湿式造粒法を用いて製造することができる。錠剤の組成は下記の通りである:

## 【0142】

10

20

30

40

50

【表 4】

| ACT-132577の錠剤(100mg) |                                    |        |        |
|----------------------|------------------------------------|--------|--------|
| 原料(化学名)              |                                    | mg/錠剤  | 重量%/錠剤 |
| 区<br>別               | ACT-132577(非晶質、本明細書に記載の固体形A又は固体形C) | 12.50  | 12.50  |
|                      | 微結晶セルロース                           | 27.50  | 27.50  |
|                      | ラクトース(200M)                        | 53.50  | 53.50  |
|                      | ヒドロキシプロピルセルロース                     | 2.20   | 2.20   |
|                      | クロスカルメロースナトリウム                     | 1.80   | 1.80   |
|                      | 水                                  | qs     | qs     |
| 区<br>別               | クロスカルメロースナトリウム                     | 2.00   | 2.00   |
|                      | ステアリン酸マグネシウム                       | 0.50   | 0.50   |
| 合計                   |                                    | 100.00 | 100.00 |

qs=十分量

好ましくは、ACT-132577の(本明細書に記載の)A形を錠剤の製造に使用する。

【0143】

実施例16: ACT-132577の錠剤:

実施例15の錠剤は、Aquapolish(登録商標)、白色MS又はAquapolish(登録商標)、白色PVA(被覆材製造元: Bioground)の層で被覆することができる。

【0144】

結晶形の特性

実施例17: 室温での貯蔵

(上記実施例1に従って得られた)「化合物」のA形結晶のサンプルを、20~25の温度、92%の相対湿度で2か月間貯蔵した。2か月の終了時にサンプルに対して行った粉末X線回折により、サンプルはなお「化合物」のA形結晶のみからなることがわかった。上記の条件下で8週間貯蔵した後においても同じ結果が得られた。8週間貯蔵した後のサンプルのHPLCコントロールにより、ピーク面積%の有意な変化は観られず、すなわち、そのような条件下において有意な劣化は観察されなかった。

【0145】

(上記実施例2に従って得られた)「化合物」のジクロロメタン溶媒和物のB形結晶のサンプルを、蓋をしたバイアル内に、20~25の温度で約3週間貯蔵した(20mgのB形結晶を蓋をした4mLバイアルに入れた)。3週間の終了時にサンプルに対して行った粉末X線回折により、B形結晶は「化合物」のA形結晶に変換したことが示された。

【0146】

(上記実施例7に従って得られた)「化合物」のジメチルスルホキシド溶媒和物のK形結晶のサンプルを、蓋をしたバイアル内に、20~25の温度で約3週間貯蔵した(20mgのK形結晶を蓋をした4mLバイアルに入れた)。3週間の終了時にサンプルに対して行った粉末X線回折により、K形結晶は「化合物」のA形結晶に変換したことが示された。

【0147】

**実施例 18 : 吸湿性**

A 形は、重量測定蒸気吸着 (GVS) による測定から、わずかに吸湿性であると考えられる。実施例 1 に従って得られたサンプルの質量増加は、40%の r.h. から 80%の r.h. の第 1 サイクルにおいて、0.4%に相当する。95%の r.h. では、2.2%の水分が、乾燥時にヒステリシスを起こすことなく可逆的に吸着された。

【0148】

ACT - 132577 の治療における使用の実施例

実施例 A : ダール食塩感受性ラットにおける ACT - 132577 の急性効果

血圧、特に平均動脈圧 (以下、「MAP」と記載する。)、及び心拍数 (以下、「HR」と記載する。) に対する ACT - 132577 の急性効果を、覚醒雄性高血圧ダール食塩感受性ラット (以下、「Dahl - S ラット」と記載する。このモデルの詳細については、Rapp、Hypertension (1982)、4、753 - 763 を参照されたい。) 内における遠隔測定 (telemetry) により評価した。

10

【0149】

飲料水中に 1% の塩化ナトリウムを供給することにより、Dahl - S ラットに血圧上昇を誘発する。ベヒクル (7.5%ゼラチン水溶液) 及び ACT - 132577 の試験用量 (0.3、1、3、10、30、100 及び 300 mg/kg) のそれぞれについて、6~7 匹の Dahl - S ラットの群を用いた。ACT - 132577 の HR 及び MAP に対する効果は、投与前の 24 h の間に対して、個々の動物について算出した。MAP に関して得られた結果 (連続する 6 時間にわたって観察された最大 MAP 減少) を図 9 に要約する (データは平均 ± 平均の標準誤差として示す。)。要約すると、10 mg/kg の用量で、ACT - 132577 は、Dahl - S ラットにおいて MAP を  $19 \pm 4$  mmHg 減少させた。MAP とは対照的に、HR は影響を受けなかった。

20

【0150】

実施例 B : デオキシコルチコステロンアセタート食塩ラットにおける ACT - 132577 の急性効果 :

血圧、特に平均動脈圧 (以下、「MAP」と記載する。)、及び心拍数 (以下、「HR」と記載する。) に対する ACT - 132577 の急性効果を、覚醒雄性高血圧デオキシコルチコステロンアセタート食塩ラット (以下、「DOCA 塩ラット」と記載する。このモデルの詳細については、Gavrasら、Circ. Res. (1975)、36、300 - 309 を参照されたい。) 内における遠隔測定により評価した。

30

【0151】

片側腎摘出、鉍質コルチコイドアナログである DOCA のペレットの移植及び飲料水中への 1% の塩化ナトリウムの供給を併用することにより、DOCA 塩ラットに高血圧を誘発する。ベヒクル (7.5%ゼラチン水溶液) 及び ACT - 132577 の試験用量 (0.3、1、3、10、30、100 及び 300 mg/kg) のそれぞれについて、6~11 匹の DOCA 塩ラットの群を用いた。ACT - 132577 の HR 及び MAP に対する効果は、投与前の 24 h の間に対して、個々の動物について算出した。MAP に関して得られた結果 (連続する 6 時間にわたって観察された最大 MAP 減少) を図 10 に要約する (データは平均 ± 平均の標準誤差として示す。)。要約すると、10 mg/kg の用量で、ACT - 132577 は、DOCA 塩ラットにおいて MAP を  $29 \pm 6$  mmHg 減少させた。MAP とは対照的に、HR は影響を受けなかった。

40

【0152】

実施例 C : 高血圧自然発症ラットにおける ACT - 132577 の急性効果 :

血圧、特に平均動脈圧 (以下、「MAP」と記載する。)、及び心拍数 (以下、「HR」と記載する。) に対する ACT - 132577 の急性効果を、覚醒雄性高血圧自然発症ラット (以下、「SHR」と記載する。このモデルの詳細については、Atanurら、Genome Res. (2010)、20、791 - 803 を参照されたい。) 内における遠隔測定により評価した。

【0153】

50

ベヒクル（7.5%ゼラチン水溶液）及びACT-132577の試験用量（1、3、10、30、100及び300mg/kg）のそれぞれについて、4～6匹のSHRの群を用いた。ACT-132577のHR及びMAPに対する効果は、投与前の24hの間に対して、個々の動物について算出した。MAPに関して得られた結果（連続する6時間にわたって観察された最大MAP減少）を図11に要約する（データは平均±平均の標準誤差として示す。）。要約すると、100mg/kgの用量で、ACT-132577は、SHRにおいてMAPを $18 \pm 4$  mmHg減少させた。MAPとは対照的に、HRは影響を受けなかった。

#### 【0154】

実施例D： 高血圧自然発症ラットにおけるACT-132577単独又はバルサルタンとの併用の急性効果

10

100mg/kgの用量で単回経口投与した場合の、血圧、特に平均動脈圧（以下、「MAP」と記載する。）、及び心拍数（以下、「HR」と記載する。）に対するACT-132577の急性効果を、ACT-132577を単独で使用した場合、又は、10mg/kgの用量で単回経口投与したバルサルタンと組み合わせて使用した場合について、覚醒雄性高血圧自然発症ラット（以下、「SHR」と記載する。このモデルの詳細については、Atanurら、Genome Res.（2010）、20、791-803を参照されたい。）内における遠隔測定により評価した。

#### 【0155】

各処置群当たり6匹のSHRをこの試験に使用した。MAPに関して得られた結果を図12に要約する。データの各点は6時間の平均である（注記：2種の薬剤の併用について期待される相加効果は、「予想相加効果」と記載し、各化合物を別々に投与した後に得られる血圧値の減少を加算することにより算出した）；ベヒクル（7.5%ゼラチン水溶液）による処置は、MAP又はHRに対して効果を示さなかったため、得られた結果を図中に表示していない。簡単に述べると、ACT-132577とバルサルタンの同時投与は、予想（算出）値を超えてMAPを減少させており、2種の分子間の相乗作用を示す。MAPとは対照的に、処置群のいずれにおいても、HRは影響を受けなかった。

20

#### 【0156】

実施例E： デオキシコルチコステロンアセタート食塩ラットにおけるACT-132577単独又はバルサルタンとの併用の急性効果

30

10mg/kgの用量で単回経口投与した場合の、血圧、特に平均動脈圧（以下、「MAP」と記載する。）、及び心拍数（以下、「HR」と記載する。）に対するACT-132577の急性効果を、ACT-132577を単独で使用した場合、又は、30mg/kgの用量で単回経口投与したバルサルタンと組み合わせて使用した場合について、覚醒雄性高血圧デオキシコルチコステロンアセタート食塩ラット（以下、「DOCA塩ラット」と記載する。このモデルの詳細については、Gavrasら、Circ. Res.（1975）、36、300-309を参照されたい。）内における遠隔測定により評価した。

#### 【0157】

片側腎摘出、鉍質コルチコイドアナログであるDOCAのペレットの移植及び飲料水中への1%の塩化ナトリウムの供給を併用することにより、DOCA塩ラットに高血圧を誘発する。各処置群当たり7～8匹のDOCA塩ラットをこの試験に使用した。MAPに関して得られた結果を図13に要約する。データの各点は6時間の平均である（注記：2種の薬剤の併用について期待される相加効果は、「予想相加効果」と記載し、各化合物を別々に投与した後に得られる血圧値の減少を加算することにより算出した）；ベヒクル（4%ゼラチン水溶液）による処置は、MAP又はHRに対して効果を示さなかったため、得られた結果を図中に表示していない。簡単に述べると、ACT-132577とバルサルタンの同時投与は、予想（算出）値を超えてMAPを減少させており、2種の分子間の相乗作用を示す。MAPとは対照的に、処置群のいずれにおいても、HRは影響を受けなかった。

40

#### 【0158】

50



実施例 F：高血圧自然発症ラットにおける A C T - 1 3 2 5 7 7 単独又はエナラプリルとの併用の急性効果：

1 0 0 m g / k g の用量で単回経口投与した場合の、血圧、特に平均動脈圧（以下、「M A P」と記載する。）、及び心拍数（以下、「H R」と記載する。）に対する A C T - 1 3 2 5 7 7 の急性効果を、A C T - 1 3 2 5 7 7 を単独で使用した場合、又は、3 m g / k g の用量で単回経口投与したエナラプリルと組み合わせて使用した場合について、覚醒雄性高血圧自然発症ラット（以下、「S H R」と記載する。このモデルの詳細については、A t a n u r ら、G e n o m e R e s . ( 2 0 1 0 )、2 0、7 9 1 - 8 0 3 を参照されたい。）内における遠隔測定により評価した。

【 0 1 5 9 】

各処置群当たり 7 匹の S H R をこの試験に使用した。M A P に関して得られた結果を図 1 4 に要約する。データの各点は 6 時間の平均である（注記：2 種の薬剤の併用について期待される相加効果は、「予想相加効果」と記載し、各化合物を別々に投与した後に得られる血圧値の減少を加算することにより算出した）；ベヒクル（4 %ゼラチン水溶液）による処置は、M A P 又は H R に対して効果を示さなかったため、得られた結果を図中に表示していない。簡単に述べると、A C T - 1 3 2 5 7 7 とエナラプリルの同時投与は、予想（算出）値を超えて M A P を減少させており、2 種の分子間の相乗作用を示す。M A P とは対照的に、処置群のいずれにおいても、H R は影響を受けなかった。

【 0 1 6 0 】

実施例 G：デオキシコルチコステロンアセタート食塩ラットにおける A C T - 1 3 2 5 7 7 単独又はアムロジピンとの併用の急性効果：

1 0 m g / k g の用量で単回経口投与した場合の、血圧、特に平均動脈圧（以下、「M A P」と記載する。）、及び心拍数（以下、「H R」と記載する。）に対する A C T - 1 3 2 5 7 7 の急性効果を、A C T - 1 3 2 5 7 7 を単独で使用した場合、又は、1 m g / k g の用量で単回経口投与したアムロジピンと組み合わせて使用した場合について、覚醒雄性高血圧デオキシコルチコステロンアセタート食塩ラット（以下、「D O C A 塩ラット」と記載する。このモデルの詳細については、G a v r a s ら、C i r c . R e s . ( 1 9 7 5 )、3 6、3 0 0 - 3 0 9 を参照されたい。）内における遠隔測定により評価した。

【 0 1 6 1 】

片側腎摘出、鉍質コルチコイドアナログである D O C A のペレットの移植及び飲料水中への 1 % の塩化ナトリウムの供給を併用することにより、D O C A 塩ラットに高血圧を誘発する。各処置群当たり 6 ~ 8 匹の D O C A 塩ラットをこの試験に使用した。M A P に関して得られた結果を図 1 5 に要約する。データの各点は 6 時間の平均である（注記：2 種の薬剤の併用について期待される相加効果は、「予想相加効果」と記載し、各化合物を別々に投与した後に得られる血圧値の減少を加算することにより算出した）；ベヒクル（4 %ゼラチン水溶液）による処置は、M A P 又は H R に対して効果を示さなかったため、得られた結果を図中に表示していない。簡単に述べると、A C T - 1 3 2 5 7 7 とアムロジピンの同時投与は、予想（算出）値を超えて M A P を減少させており、2 種の分子間の相乗作用を示す。M A P とは対照的に、処置群のいずれにおいても、H R は影響を受けなかった。

【 0 1 6 2 】

実施例 H：デオキシコルチコステロンアセタート食塩ラットにおける A C T - 1 3 2 5 7 7 の慢性効果：

A C T - 1 3 2 5 7 7 を 1、1 0 及び 1 0 0 m g / k g / 日の用量で繰り返し投与した場合の慢性効果、特に平均動脈圧（以下、「M A P」と記載する。）及び心拍数（以下、「H R」と記載する。）を、覚醒雄性高血圧デオキシコルチコステロンアセタート食塩ラット（以下、「D O C A 塩ラット」と記載する。このモデルの詳細については、G a v r a s ら、C i r c . R e s . ( 1 9 7 5 )、3 6、3 0 0 - 3 0 9 を参照されたい。）において評価した。片側腎摘出、鉍質コルチコイドアナログである D O C A のペレットの移植及び飲料水中への 1 % の塩化ナトリウムの供給を併用することにより、D O C A 塩ラット

10

20

30

40

50

に高血圧を誘発する。ACT-132577で処置したDOCA塩ラットの結果を、ベヒクル（4%ゼラチン水溶液）のみを与えられたWistar系ラット又はDOCA塩ラットについて得られた結果と比較した。

【0163】

a) MAPに関して得られた結果を図16に要約する。データの各点は24時間の平均である。5つの試験群のそれぞれに6匹のラットを使用した（Wistar系対照ラット（図16の最下部のライン）、DOCA塩対照ラット（図16の一番上のライン）並びに1、10及び100mg/kg/日の用量のACT-132577を繰り返し投与されたDOCA塩ラット（図16の一番上からそれぞれ2番目から3番目のライン）。簡単に述べると、ACT-132577を4週間経口投与すると、HRを変えることなく、MAPのDOCA塩誘発上昇が用量依存的に緩和された。

10

【0164】

b) 腎血管抵抗について得られた結果を図17に要約する。

【0165】

- DOCA O 2wは、ACT-132577による処置を開始する直前に犠牲に供されたDOCA塩ラットを示し；

- 「\*」は、一元配置分散分析（one way ANOVA）、次いでNewman-Keuls多重比較事後検定（Newman-Keuls multiple comparisons post-hoc test）を用いた場合の、統計的有意性因子（statistical significance factor）、 $p < 0.05$ を示す。

20

【0166】

要約すると、これらの試験に基づいて、DOCA塩ラットにACT-132577を慢性的に経口投与すると、用量依存的に、腎血流が増大し、腎血管抵抗が減少した。N末端プロ脳ナトリウム利尿ペプチド（NTproBNP）の血漿濃度の用量依存的減少から示唆されるように、ACT-132577はまた、左室肥大を減少させる傾向もあった。

【0167】

実施例I： ACT-132577単独又はACE阻害剤若しくはARBとの併用の、糖尿病の動物モデルにおける効果：

ACT-132577の効果は糖尿病のげっ歯類モデルで評価することができる（これに関しては、下記の参考文献に記載のモデルを参照されたい：Senら、Life Sci. (2012)、91(13-14)、658-668；Janiakら、Eur. J. Pharmacol. (2006)、534、271-279；及びIglarzら、J. Pharmacol. Exp. Ther. (2008)、327(3)、736-745）。特に、ACT-132577を単独又は組み合わせて使用した場合の、耐糖能、インスリン血症及び終末器官損傷に対する効果を調べることができる。終末器官損傷は：血管機能、腎機能（例えば、タンパク尿）、心機能及びリモデリング並びに糖尿病により影響を受けるいかなる他の標的器官（例えば、眼）をも包含する。

30

【0168】

実施例J： 体液貯留に対するACT-132577の効果の評価

ヘマトクリット（Hct）又はヘモグロビンの減少が、血漿体積の増大に続いて2次的に起こり、体液貯留のマーカーとして使用することができる。アプロシテンタン（1-30mg/kg）又はベヒクル（ゼラチン）を、雄性Wistar系ラットに、胃管（gavage）により単回経口投与した。投与から24時間後に、イソフルラン誘発麻酔下で、舌下血を採取した。ヘマトクリットを血液分析器を用いて測定した。ACT-132577はヘマトクリット（Hct）に影響を与えなかったため、体液貯留を引き起こす傾向が低いことが示唆される（図18）。

40

【0169】

比較実施例1： バルサルタンと組み合わせて使用した場合の、高血圧自然発症ラットにおけるスピロラクトンの急性効果：

血圧、特に平均動脈圧（以下、「MAP」と記載する。）、及び心拍数（以下、「HR」

50

と記載する。)に対する、バルサルタンと組み合わせた場合のスピロノラクトン(300 mg/kg)の急性効果も、それぞれを単回経口投与した場合について、覚醒雄性高血圧自然発症ラット(以下、「SHR」と記載する。このモデルの詳細については、Atanurら、Genome Res.(2010)、20、791-803を参照されたい。)内における遠隔測定により、実施例Dに記載したものと同様のプロトコルを用いて評価した。

【0170】

ACT-132577と異なり、スピロノラクトン処置のバルサルタン処置との併用については、MAP減少に関して相乗効果は見られなかった。

【0171】

比較実施例2：バルサルタンと組み合わせて使用した場合の、デオキシコルチコステロンアセタート食塩ラットにおけるスピロノラクトンの急性効果：  
血圧、特に平均動脈圧(以下、「MAP」と記載する。)、及び心拍数(以下、「HR」と記載する。)に対する、バルサルタンと組み合わせた場合のスピロノラクトン(300 mg/kg)の急性効果も、それぞれを単回経口投与した場合について、覚醒雄性高血圧デオキシコルチコステロンアセタート食塩ラット(以下、「DOCA塩ラット」と記載する。このモデルの詳細については、Gavrasら、Circ.Res.(1975)、36、300-309を参照されたい。)内における遠隔測定により、実施例Eに記載したものと同様のプロトコルを用いて評価した。

【0172】

ACT-132577と異なり、スピロノラクトン処置のバルサルタン処置との併用については、MAP減少に関して相乗効果は見られなかった。

【0173】

比較実施例3：エナラプリルと組み合わせて使用した場合の、高血圧自然発症ラットにおけるスピロノラクトンの急性効果：  
血圧、特に平均動脈圧(以下、「MAP」と記載する。)、及び心拍数(以下、「HR」と記載する。)に対する、バルサルタンと組み合わせた場合のスピロノラクトン(300 mg/kg)の急性効果も、それぞれを単回経口投与した場合について、覚醒雄性高血圧自然発症ラット(以下、「SHR」と記載する。このモデルの詳細については、Atanurら、Genome Res.(2010)、20、791-803を参照されたい。)内における遠隔測定により、実施例Fに記載したものと同様のプロトコルを用いて評価した。

【0174】

ACT-132577と異なり、スピロノラクトン処置のエナラプリル処置との併用については、MAP減少に関して相乗効果は見られなかった。

【0175】

実施例K：高血圧自然発症ラットにおける、EXFORGE HCT(登録商標)単独及びEXFORGE HCT(登録商標)のACT-132577又はスピロノラクトンとの併用の急性効果：

EXFORGE HCT(登録商標)(すなわち、バルサルタン/アムロジピン/ヒドロクロロチアジドの固定用量合剤；バルサルタン/アムロジピン/ヒドロクロロチアジドを、それぞれ1.6 mg/kg/0.1 mg/kg/0.25 mg/kgの用量に調整)をACT-132577又はスピロノラクトンと併用した場合の、血圧、特に平均動脈圧(以下、「MAP」と記載する。)、及び心拍数(以下、「HR」と記載する。)に対する急性効果も、覚醒雄性高血圧自然発症ラット(以下、「SHR」と記載する。このモデルの詳細については、Atanurら、Genome Res.(2010)、20、791-803を参照されたい。)内における遠隔測定により評価した。

【0176】

各処置群当たり9匹のSHRをこの試験に使用した。このモデルにおいて同時投与される薬剤の血圧に対する最大効果に適合させるために、EXFORGE HCT(登録商標) mg/kgの3日間の経口投与に続いて、アプロシテンタン100 mg/kgを第3日

10

20

30

40

50

に経口投与し、また、第1日にスピロノラクトン300mg/kgをEXFORGE HCT（登録商標）と同時経口投与した後、EXFORGE HCT（登録商標）を2日間投与した。MAPに関して得られた結果を図19及び20に要約する。データの各点は6時間の平均である。

【0177】

EXFORGE HCT（登録商標）に上乗せすると、アプロシテンタン又はスピロノラクトンは血圧をさらに減少させた。しかしながら、アプロシテンタンはスピロノラクトンを超える血圧減少を誘発した。MAPとは対照的に、処置群のいずれにおいても、HRは影響を受けなかった。

【0178】

実施例L：デオキシコルチコステロンアセタート食塩ラットにおける、EXFORGE HCT（登録商標）単独及びEXFORGE HCT（登録商標）のACT-132577又はスピロノラクトンとの併用の急性効果：

血圧、特に平均動脈圧（以下、「MAP」と記載する。）及び心拍数（以下、「HR」と記載する。）に対する、ACT-132577（10mg/kg）又はスピロノラクトン（300mg/kg）と組み合わせた場合の、EXFORGE HCT（登録商標）（バルサルタン/アムロジピン/ヒドロクロチアジドを、それぞれ3.2mg/kg/0.2mg/kg/0.5mg/kgの用量に調整）の急性効果も、それぞれを単回経口投与した場合について、覚醒雄性高血圧デオキシコルチコステロンアセタート食塩ラット（以下、「DOCA塩ラット」と記載する。このモデルの詳細については、Gavrasら、Circ. Res.（1975）、36、300-309を参照されたい。）内における遠隔測定により評価した。

【0179】

片側腎摘出、鉍質コルチコイドアナログであるDOCAのペレットの移植及び飲料水中への1%の塩化ナトリウムの供給を併用することにより、DOCA塩ラットに高血圧を誘発する。各処置群当たり7～9匹のSHRをこの試験に使用した。MAPに関して得られた結果を図21及び22に要約する。データの各点は6時間の平均である。

【0180】

EXFORGE HCT（登録商標）に上乗せすると、アプロシテンタン10mg/kg又はスピロノラクトン300mg/kgは血圧をさらに減少させた。しかしながら、アプロシテンタンはスピロノラクトンを超える血圧減少を誘発した。MAPとは対照的に、処置群のいずれにおいても、HRは影響を受けなかった。

10

20

30

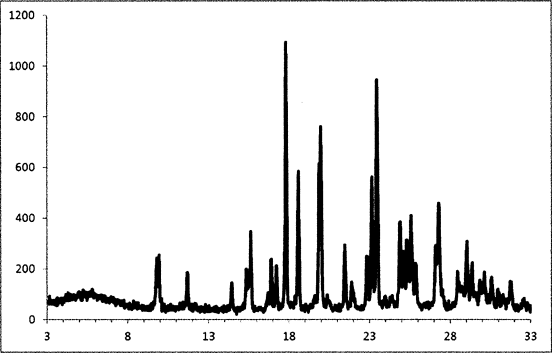
40

50

【図面】

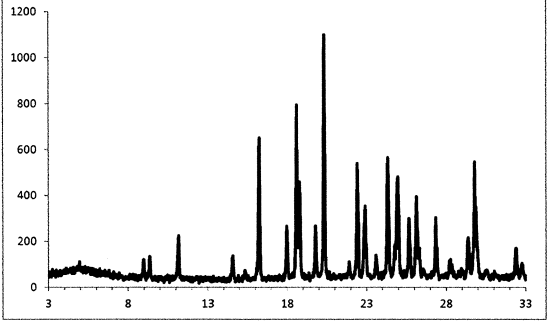
【図 1】

図 1、A 形



【図 2】

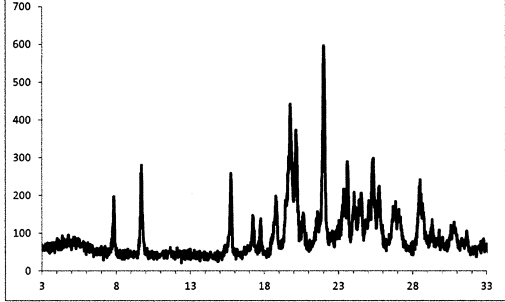
図 2、B 形



10

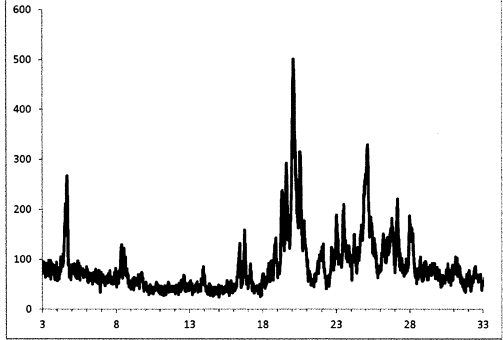
【図 3】

図 3、C 形



【図 4】

図 4、D 形



20

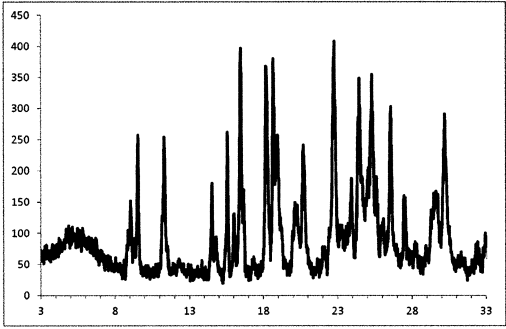
30

40

50

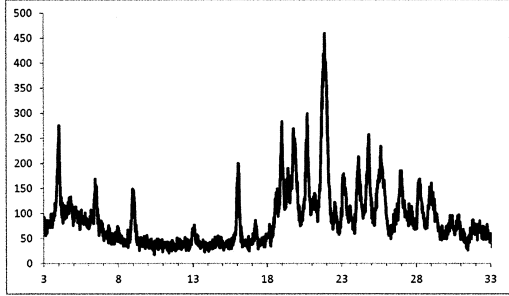
【図 5】

図 5、E 形



【図 6】

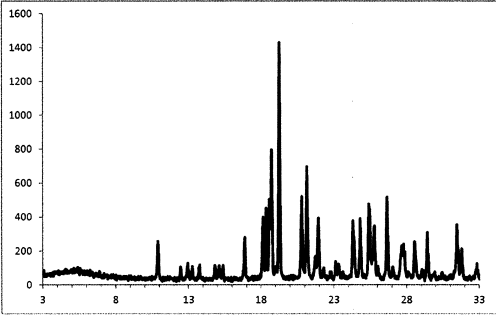
図 6、J 形



10

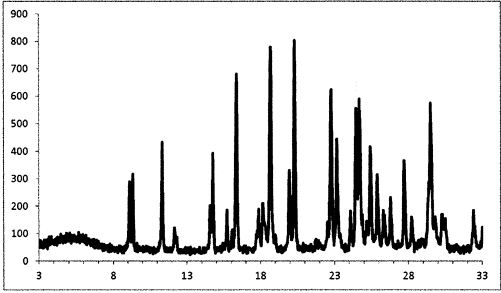
【図 7】

図 7、K 形



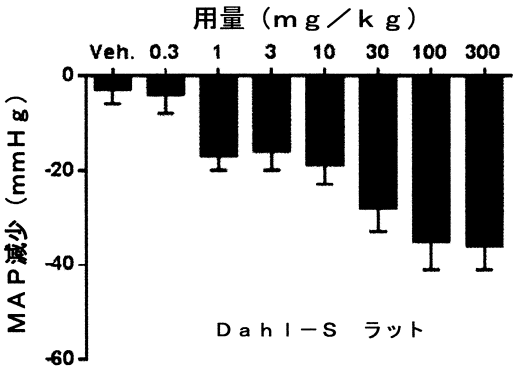
【図 8】

図 8、L 形

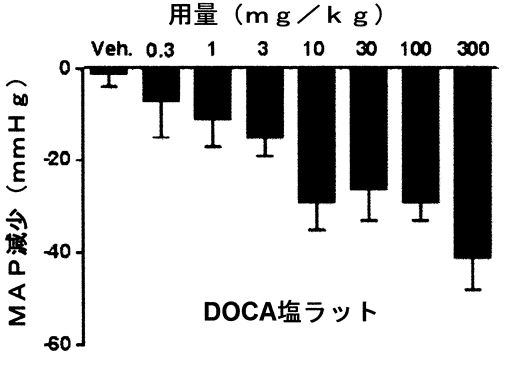


20

【図 9】



【図 10】

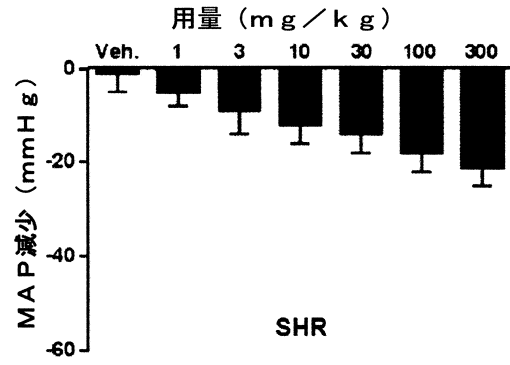


30

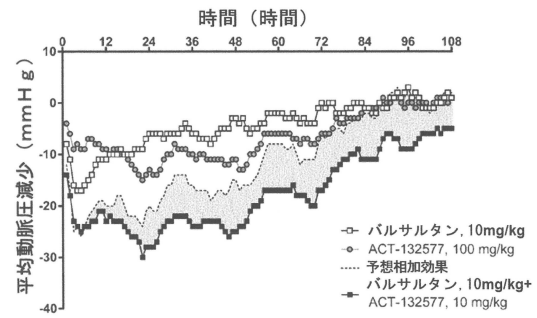
40

50

【図 1 1】

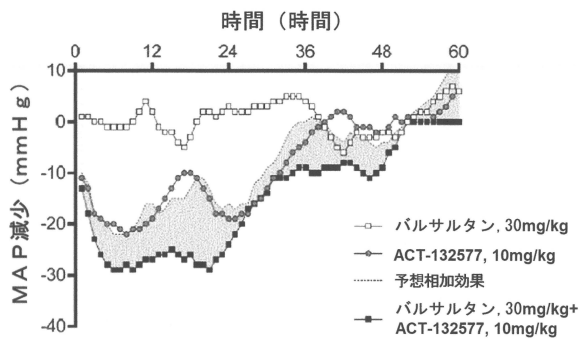


【図 1 2】

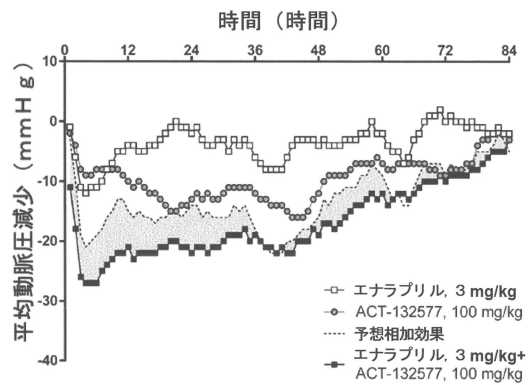


10

【図 1 3】

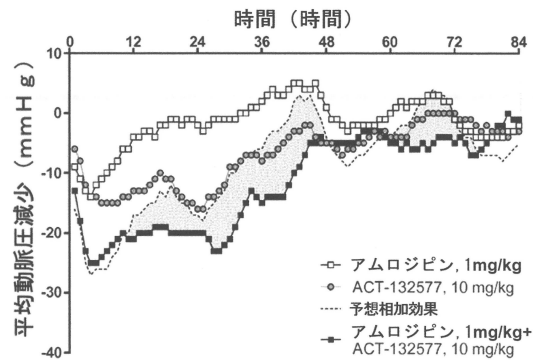


【図 1 4】

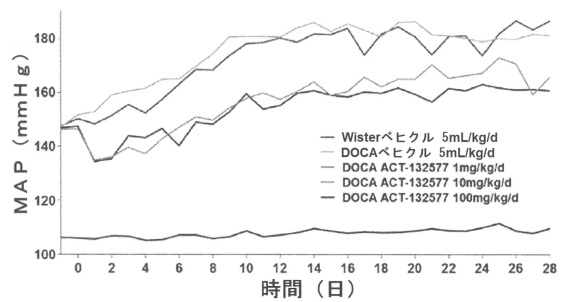


20

【図 1 5】



【図 1 6】

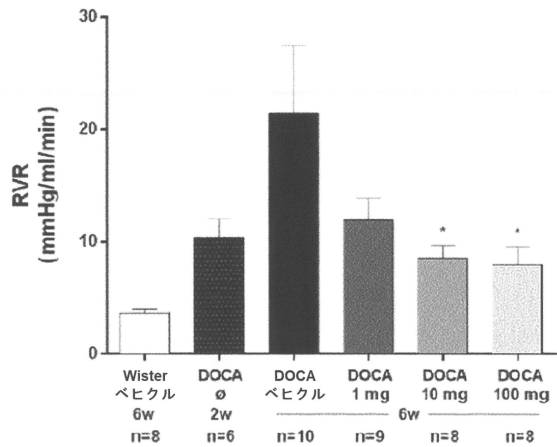


30

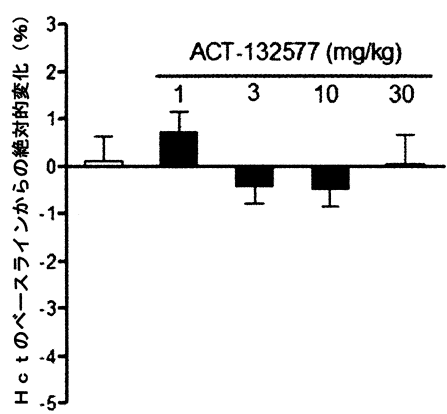
40

50

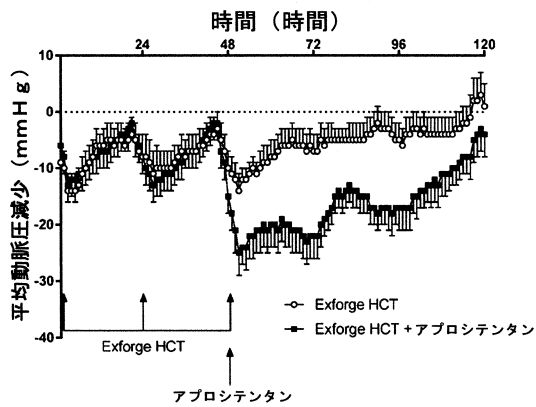
【図 17】



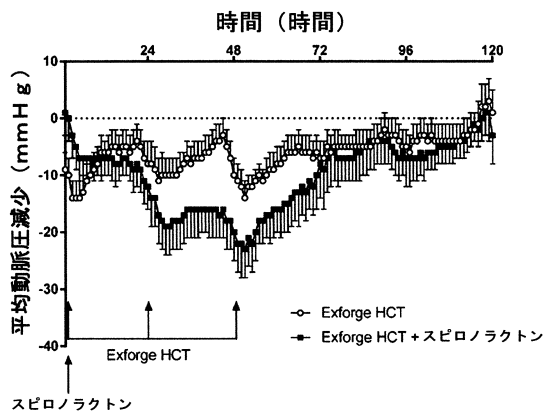
【図 18】



【図 19】



【図 20】



10

20

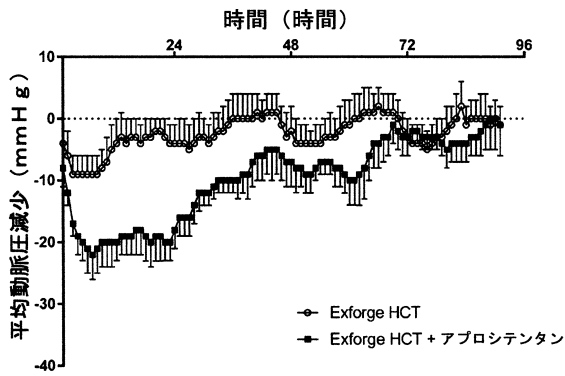
30

40

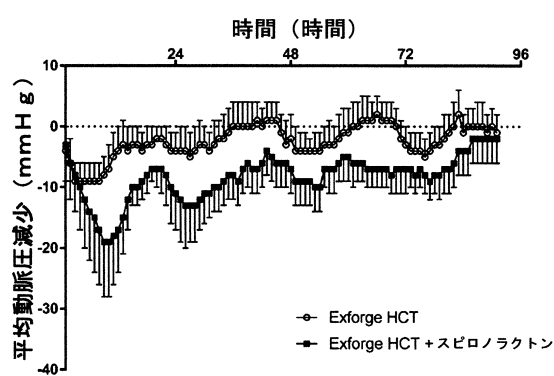
50



【図 2 1】



【図 2 2】



10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

F I

|         |                  |         |         |       |
|---------|------------------|---------|---------|-------|
| A 6 1 P | 9/12 (2006.01)   | A 6 1 P | 9/12    |       |
| A 6 1 P | 13/12 (2006.01)  | A 6 1 P | 13/12   |       |
| A 6 1 P | 43/00 (2006.01)  | A 6 1 P | 43/00   | 1 2 1 |
| A 6 1 K | 9/20 (2006.01)   | A 6 1 K | 9/20    |       |
| A 6 1 K | 31/4035(2006.01) | A 6 1 K | 31/4035 |       |
| A 6 1 K | 47/12 (2006.01)  | A 6 1 K | 47/12   |       |
| A 6 1 K | 47/36 (2006.01)  | A 6 1 K | 47/36   |       |
| A 6 1 K | 47/38 (2006.01)  | A 6 1 K | 47/38   |       |

## (33)優先権主張国・地域又は機関

欧州特許庁(EP)

特許法第30条第2項適用 ウェブサイトで発表、掲載年月日：平成29年5月22日、掲載アドレス：<https://www.actelion.com>、[https://www.actelion.com/media-releases](https://www.actelion.com/media/media-releases)

特許法第30条第2項適用 刊行物名：「第15回国際エンドセリン学会」2017年ブラハ、チェコ共和国の予稿集、第70頁、開催日：平成29年10月4日～7日

特許法第30条第2項適用 集会名：第15回国際エンドセリン学会、公開日：平成29年10月5日（開催日：平成29年10月4日～7日）

スイス国 4 1 2 3 アルシュビル ヘーゲンハイマーマツヴェーグ 9 1 イドーシア ファーマシューティカルズ リミテッド内

## (72)発明者 マーティン ボリ

スイス国 4 1 2 3 アルシュビル ヘーゲンハイマーマツヴェーグ 9 1 イドーシア ファーマシューティカルズ リミテッド内

## (72)発明者 マルティーヌ クローゼル

スイス国 4 1 2 3 アルシュビル ヘーゲンハイマーマツヴェーグ 9 1 イドーシア ファーマシューティカルズ リミテッド内

## (72)発明者 マルク イグラルツ

スイス国 4 1 2 3 アルシュビル ヘーゲンハイマーマツヴェーグ 9 1 イドーシア ファーマシューティカルズ リミテッド内

## (72)発明者 フィリップ コーラー

スイス国 4 1 2 3 アルシュビル ヘーゲンハイマーマツヴェーグ 9 1 イドーシア ファーマシューティカルズ リミテッド内

## (72)発明者 イヴァン シンデルホルツ

スイス国 4 1 2 3 アルシュビル ヘーゲンハイマーマツヴェーグ 9 1 イドーシア ファーマシューティカルズ リミテッド内

## (72)発明者 マルクス フォン ラウマー

スイス国 4 1 2 3 アルシュビル ヘーゲンハイマーマツヴェーグ 9 1 イドーシア ファーマシューティカルズ リミテッド内

審査官 深草 亜子

## (56)参考文献 特表2010-536880(JP, A)

特表2010-536742(JP, A)

特表2017-505801(JP, A)

Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease, 2014年, Vol.8, pp.45-55

Hypertension, 2009年, Vol.54, pp.32-39

THE LANCET, 2009年, VOL:374, NR:9699, PAGE(S):1423 - 1431

## (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0

A 6 1 K 4 5 / 0 0

CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)