

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：97114000

A61K 31/444 (2006.01)

※ 申請日期：97.04.17

※IPC 分類：~~A61K~~

A61P 25/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

4-環丙基甲氧基-N-(3,5-二氯-1-氧離子基吡啶-4-基)-5-(甲氧基)吡啶-2-
甲醯胺於治療脊髓創傷之用途

USE OF 4-CYCLOPROPYLMETHOXY-N-(3,5-DICHLORO-1-
OXIDOPYRIDIN-4-YL)-5-(METHOXY) PYRIDINE-2-
CARBOXAMIDE IN THE TREATMENT OF SPINAL CORD
TRAUMAS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

法商賽諾菲-安萬特公司

SANOFI-AVENTIS

代表人：(中文/英文)

瑪麗亞 蘇利

SOULEAU, MARIA

住居所或營業所地址：(中文/英文)

法國巴黎市法蘭西大道174號

174 AVENUE DE FRANCE, FR-75013 PARIS, FRANCE

國 籍：(中文/英文)

法國 FRANCE

三、發明人：（共 3 人）

姓 名：（中文/英文）

1. 菲力普 狄雷-高亞特
DELAY-GOYET, PHILIPPE
2. 巴迪亞 弗薩斯
FERZAZ, BADIA
3. 喬瑟琳 羅莉維爾
LOLIVIER, JOCELYNE

國 籍：（中文/英文）

1. 法國 FRANCE
2. 摩洛哥 MOROCCO
3. 法國 FRANCE

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. 法國；2007年04月19日；0702851

2.

☐ 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。

五、中文發明摘要：

本發明係關於一種以4-環丙基甲氧基-N-(3,5-二氯-1-氧離子基吡啶-4-基)-5-(甲氧基)吡啶-2-甲醯胺於製備用於治療脊髓創傷的藥物之用途。

六、英文發明摘要：

The invention relates to the use of 4-cyclopropylmethoxy-N-(3,5-dichloro-1-oxidopyridin-4-yl)-5-(methoxy)pyridine-2-carboxamide for the preparation of a medicament for use in the treatment of spinal cord traumas.

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)

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種以呈水合物、溶劑化物、鹼型或與酸的加成鹽形式的4-環丙基甲氧基-N-(3,5-二氯-1-氧離子基吡啶-4-基)-5-(甲氧基)吡啶-2-甲醯胺於製備用於治療脊髓創傷的藥物上之用途。

【先前技術】

已知4-環丙基甲氧基-N-(3,5-二氯-1-氧離子基吡啶-4-基)-5-(甲氧基)吡啶-2-甲醯胺(另稱N-(3,5-二氯-1-氧離子基-4-吡啶基)-4-環丙基甲氧基-5-甲氧基吡啶-2-甲醯胺)為用於治療多種病症，特定言之包括關節發炎、關節炎及類風濕性關節炎之藥物組合物的一部分。呈半水合物形式之該化合物說明於例如文獻WO 95/04045中(參考化合物FR)。

現在需要發掘一種可用於治療罹患脊髓創傷的病人之藥物。動物研究中已發現一種可能方法為投予能抑制磷酸二酯酶4(PDE 4)之化合物，例如洛利普南(rolipram)。但是，臨床研究顯示該化合物及其他PDE4抑制劑會引起嘔吐效果，這點使其無法應用在醫療上。

如今已發現4-環丙基甲氧基-N-(3,5-二氯-1-氧離子基吡啶-4-基)-5-(甲氧基)吡啶-2-甲醯胺可用於治療脊髓創傷，且同時在可接受治療劑量下避免了催吐效果。

【發明內容】

因此本發明的第一個目的係關於一種以4-環丙基甲氧

基-N-(3,5-二氯-1-氧離子基吡啶-4-基)-5-(甲氧基)吡啶-2-甲醯胺於製備用於治療脊髓創傷的藥物上之用途。

根據本發明一項具體實施例，4-環丙基甲氧基-N-(3,5-二氯-1-氧離子基吡啶-4-基)-5-(甲氧基)吡啶-2-甲醯胺係呈其鹼型或其與酸的加成鹽形式使用。

本發明全文中使用的鹽可使用醫藥學上可接受的酸製備，但是用於例如：4-環丙基甲氧基-N-(3,5-二氯-1-氧離子基吡啶-4-基)-5-(甲氧基)吡啶-2-甲醯胺之純化或分離的其他酸鹽亦為本發明的一部分。

根據本發明之4-環丙基甲氧基-N-(3,5-二氯-1-氧離子基吡啶-4-基)-5-(甲氧基)吡啶-2-甲醯胺亦可呈其水合物或溶劑化物的形式使用。術語"水合物或溶劑化物"指一個或多個4-環丙基甲氧基-N-(3,5-二氯-1-氧離子基吡啶-4-基)-5-(甲氧基)吡啶-2-甲醯胺分子與一個或多個水或溶劑分子締合或組合。

對於本發明之目的，術語"脊髓創傷"指源於外部且破壞脊髓束及/或神經元，且在例如：跌倒、碰撞、擠壓或交通事故中發生之急性或慢性症狀。

本發明的第二目的係關於一種包含作為活性成分的4-環丙基甲氧基-N-(3,5-二氯-1-氧離子基吡啶-4-基)-5-(甲氧基)吡啶-2-甲醯胺及一種或多種醫藥學上可接受的賦形劑的醫藥組合物。

【實施方式】

根據本發明使用之該組合物包含有效劑量的活性成份。

例如，根據本發明使用之活性成份的日劑量為0.001至10 mg/天。

根據慣例，適於每個病人之劑量由醫師根據給藥方法和該病人的年齡、體重及反應決定。

劑量取決於所需效果、治療的持續時間及採用的給藥路徑。

特殊情況下可能需要較高或較低劑量才適宜。該等劑量仍在脫離本發明範圍內。

賦形劑根據醫藥形式及需要的給藥方法，自習此相關技藝之人士所知之常用賦形劑中選取。

組合物可經口、非經腸式(包括鞘內)或經直腸給藥。

適宜的單位給藥形式包含口服形式，如錠劑、軟或硬膠囊、粉末、顆粒及口服液或懸浮液，舌下、口腔、氣管內、眼內及鼻內給藥形式、經吸入的給藥形式、局部、穿皮、皮下、肌內、靜脈或鞘內的給藥形式、直腸給藥形式、及植入物。局部施藥時，根據本發明之活性成份可呈乳霜、凝膠、油膏或洗劑的形式使用。

當組合物製成錠劑形式時，由活性成份與一種或多種醫藥賦形劑混合，如明膠、澱粉、乳糖、硬脂酸鎂、滑石粉、矽石、阿拉伯膠、甘露糖醇、微晶纖維素、羥丙基甲基纖維素等。

該等錠劑可包覆蔗糖、纖維素衍生物或其他合適包覆物質。錠劑可採用多種技術製備，例如直接壓片、乾式或濕式造粒法或熱熔法。

亦可混合活性成份與稀釋劑，並將得到的該混合物轉移至軟或硬膠囊中，得到呈膠囊形式之醫藥組合物。

非經腸式給藥時，係使用包含例如丙二醇或丁二醇的藥理上可相容製劑的水性懸浮液、等滲壓生理食鹽溶液或無菌注射用溶液。

舉例而言，呈錠劑形式之4-環丙基甲氧基-N-(3,5-二氯-1-氧離子基吡啶-4-基)-5-(甲氧基)吡啶-2-甲醯胺的單位給藥形式包含以下成份：

4-環丙基甲氧基-N-(3,5-二氯-1-氧離子基 吡啶-4-基)-5-(甲氧基)吡啶-2-甲醯胺	1 mg
甘露醇	224 mg
交聯羧甲基纖維素鈉	5 mg
玉米澱粉	15 mg
羥丙基甲基纖維素	2 mg
硬脂酸鎂	3 mg

根據本發明使用的4-環丙基甲氧基-N-(3,5-二氯-1-氧離子基吡啶-4-基)-5-(甲氧基)吡啶-2-甲醯胺的效果係於採用平衡木實驗之小鼠脊髓創傷模式中評估(P. Barnéoud, NeuroReport 1997, 8, 2861-2865)。

實例1：4-環丙基甲氧基-N-(3,5-二氯-1-氧離子基吡啶-4-基)-5-(甲氧基)吡啶-2-甲醯胺治療脊髓創傷的有效性評估

平衡木實驗為將小鼠置於30 cm長及1.5 cm寬、高於水平面20 cm的水平木桿末端。測量該小鼠到達木桿另一端所需要的時間。12秒後停止實驗。如果該動物跌落或未完

成實驗，記錄最大時間。

在控制溫度 $22\pm 1^{\circ}\text{C}$ 下，將體重12至14 g的34星期大的雌OF1小鼠(Iffa Credo Lyon，法國)置於配有充足食物及水的實驗籠($32\times 21\times 14\text{ cm}$)中。

使用平衡木進行的實驗係為了評估4-環丙基甲氧基-N-(3,5-二氯-1-氧離子基吡啶-4-基)-5-(甲氧基)吡啶-2-甲醯胺治療脊髓創傷的有效性。

小鼠先經預學習階段，使它們熟悉評估實驗且使它們達到最佳及同等程度的表現。

然後將該等動物分為三組，在實驗階段開始前以控制方式在三組小鼠中的兩組中造成創傷。

該創傷包含損害第8根胸椎處的脊髓。使用液態氮連續凍融3次產生損害。

然後在第2、7、14及21天及第28天測量創傷處的功能性結果。

分成下列各組：

- 組1(無創傷)包含未受任何創傷的對照動物。
- 組2(僅創傷)包含每天投予一劑載體(於水中之甲基纖維素(MC)(0.6%)+吐溫(Tween)-80(0.5%))的受創傷動物。
- 組3(創傷+ 活性成份0.01 mg/kg+4 h)損害後4小時口服於載體(於水中之MC(0.6%)+吐溫-80(0.5%))中包含4-環丙基甲氧基-N-(3,5-二氯-1-氧離子基吡啶-4-基)-5-(甲氧基)吡啶-2-甲醯胺(0.01 mg/kg)之溶液，然後四星期內每日口服。

每組小鼠得到的結果見表1：

表1：組1至3的平衡木實驗結果

組	結果(秒)						
	D-4	D=0 創傷	D+2	D+7	D+14	D+21	D+28
1 (無創傷)	3.95	無	3.52	3.77	3.25	2.99	2.92
2 (僅創傷)	3.67	有	12.11	10.60	9.58	8.33	8.11
3 (創傷+ 給活 性成分+ 4h)	3.93	有	10.71	8.67	6.35	6.17	5.18

表1顯示接受治療性投予4-環丙基甲氧基-N-(3,5-二氯-1-氧離子基吡啶-4-基)-5-(甲氧基)吡啶-2-甲醯胺的受創傷動物(組3)比未接受該化合物投藥的受創傷動物(組2)更快到達平衡木末端。

總之，這些實驗顯示接受4-環丙基甲氧基-N-(3,5-二氯-1-氧離子基吡啶-4-基)-5-(甲氧基)吡啶-2-甲醯胺投藥的受創傷動物在活動功能上比未接受投藥的受創傷動物更容易恢復。當本發明進行預防性，亦即在創傷前投藥時，其結果類似。

實例2：((4R)-4-[3-(環戊氧基)-4-甲氧基苯基]吡咯啉-2-酮)
治療脊髓創傷的有效性評估

類似實例1之方式，對體重12至14 g之34週OF1小鼠(Charles River,France)投予((4R)-4-[3-(環戊氧基)-4-甲氧基苯基]吡咯啉-2-酮)，治療脊髓創傷。

((4R)-4-[3-(環戊氧基)-4-甲氧基苯基]吡咯啉-2-酮)，亦稱為(R)-(-)-洛利普南(Rolipram)，特別說明於文獻美國4,193,926中。

根據與上述相同的實驗條件，在平衡木實驗中測試小鼠。

分成下列各組：

- 組A(無創傷)包含未受任何創傷的對照動物。
- 組B(僅創傷)包含每日投予一劑載體(2%PEG 200)的受創傷動物。
- 組C(創傷+給0.03 mg/kg活性成份+4小時)在損傷後4小時及6小時口服於載體(2%PEG 200)中包含(R)-(-)-洛利普南(0.03 mg/kg)之溶液，然後在4星期內每日口服。

每組小鼠得到的結果由受創傷小鼠相對於未受創傷小鼠的運動功能缺陷百分比(%)表示。

為此，測量接受(R)-(-)-洛利普南投藥之試驗小鼠組(組C)與未受創傷小鼠組(組A)之間時間差異，且以相對於每日投予一劑載體的受創傷小鼠(組B)和未受創傷小鼠(組A)之間時間差異的百分比表示。該比例即代表受創傷小鼠相對於未受創傷小鼠在行動功能缺陷百分比。

根據以下公式計算試驗小鼠之缺陷百分比：

組(C)的缺陷%=[(組C行走時間的平均值)-(組A行走時間的平均值)]/[(組B行走時間平均值)-(組A行走時間的平均值)]

其中：

組A：未受創傷動物

組 B：投予載體之受創傷動物

組 C：投予(R)-(-)-洛利普南之受創傷動物

表現的百分數越高，發現行動功能缺陷越大。因此，100%的結果相當於受創傷小鼠組中未觀察到治療效果。

大於100%的值表示所評估的小鼠組行走一定距離平均所用時間比投予賦形劑的受創傷小鼠組平均所用時間長。

每組小鼠得到的結果列於表2中：

表2：組A至C在平衡木實驗中的結果

組	行走時間(行動功能缺陷%)						
	D=0 創傷	D+2	D+7	D+14	D+21	D+28	平均值
A： (無創傷)	無	0	0	0	0	0	0
B： (僅創傷)	有	100	100	100	100	100	100
C： (創傷+(R)-(-)-洛利普南(4小時後投予0.03 mg/kg))	有	110	67	48	122	108	91

該等實驗顯示受創傷動物接受(R)-(-)-洛利普南投藥時，即使投藥劑量超過4-環丙基甲氧基-N-(3,5-二氯-1-氧離子基吡啶-4-基)-5-(甲氧基)吡啶-2-甲醯胺之3倍投藥劑量，其表現的行動功能缺陷仍大於接受4-環丙基甲氧基-N-(3,5-二氯-1-氧離子基吡啶-4-基)-5-(甲氧基)吡啶-2-甲醯胺投藥之動物。

相對地，接受4-環丙基甲氧基-N-(3,5-二氯-1-氧離子基吡啶-4-基)-5-(甲氧基)吡啶-2-甲醯胺投藥之受創傷小鼠(表1的組3)得到的行動功能缺陷百分比數值列於表3中：

表3：小鼠3及C組得到的結果對比

組	行走時間(缺陷%)						
	D=0 創傷	D+2	D+7	D+14	D+21	D+28	平均值
C： (創傷+(R)-(-)-洛利普南(4小時後投予 0.03 mg/kg +4 h))	有	110	67	48	122	108	91
3： (創傷+本發明化合物(4小時後投予 0.01 mg/kg+ 4h))	有	84	72	49	60	44	62

組C：投予(R)-(-)-洛利普南之受創傷動物

組3：投予4-環丙基甲氧基-N-(3,5-二氯-1-氧離子基吡啶-4-基)-5-(甲氧基)吡啶-2-甲醯胺之受創傷動物

投予4-環丙基甲氧基-N-(3,5-二氯-1-氧離子基吡啶-4-基)-5-(甲氧基)吡啶-2-甲醯胺之該等動物表現的行動功能缺陷程度小於投予(R)-(-)-洛利普南之動物。

實例3：4-環丙基甲氧基-N-(3,5-二氯-1-氧離子基吡啶-4-基)-5-(甲氧基)吡啶-2-甲醯胺之催吐效果評估

於雪貂中評估4-環丙基甲氧基-N-(3,5-二氯-1-氧離子基吡啶-4-基)-5-(甲氧基)吡啶-2-甲醯胺之催吐能力。採用兩組雪貂，經口管飼法，分別以0.05 mg/kg及0.1 mg/kg之劑

量，第一組投予載體(PEG200)，第二組投予在載體(PEG200)中之4-環丙基甲氧基-N-(3,5-二氯-1-氧離子基吡啶-4-基)-5-(甲氧基)吡啶-2-甲醯胺溶液。投藥後連續觀察該等動物2小時，然後每隔1小時觀察直至6個小時。記錄臨床現象(特別為作嘔及嘔吐)。

當投予0.1 mg/kg時，在治療的5隻雪貂中，4-環丙基甲氧基-N-(3,5-二氯-1-氧離子基吡啶-4-基)-5-(甲氧基)吡啶-2-甲醯胺未引起作嘔或嘔吐。

該等結果顯示投予用於治療脊髓創傷的治療劑量之4-環丙基甲氧基-N-(3,5-二氯-1-氧離子基吡啶-4-基)-5-(甲氧基)吡啶-2-甲醯胺未引起任何催吐效果。

實例4：(R)-(-)-洛利普南((4R)-4-[3-(環戊氧基)-4-甲氧基苯基]吡咯啶-2-酮)之催吐效果評估

於雪貂中評估(R)-(-)-洛利普南之催吐能力。採用兩組雪貂，經口管飼法，分別以0.05 mg/kg及0.1 mg/kg之劑量，第一組接受載體(PEG200)及第二組接受在載體(PEG200)中之4-環丙基甲氧基-N-(3,5-二氯-1-氧離子基吡啶-4-基)-5-(甲氧基)吡啶-2-甲醯胺溶液。投藥後連續觀察該等動物2小時，然後每隔1小時觀察直至6個小時。記錄臨床現象。

當投藥0.05 mg/kg及0.1 mg/kg，治療的雪貂中，(R)-(-)-洛利普南會引起嘔吐。

實例3及4之結果顯示投予治療劑量之(R)-(-)-洛利普南會引起催吐效果。

因此，4-環丙基甲氧基-N-(3,5-二氯-1-氧離子基吡啶-4-

基)-5-(甲氧基)吡啶-2-甲醯胺可用於製備用於治療腦部創傷之藥物，例如，跌倒、蹣撞或交通事故中發生的創傷，且同時在可接受治療劑量下避免可能的催吐效果。

APR 30 2013 修正
年 月 日 補充

第097114000號專利申請案

中文申請專利範圍替換本(102年4月)

十、申請專利範圍

公告本

1. 一種呈鹼型或與酸的加成鹽形式的4-環丙基甲氧基-N-(3,5-二氯-1-氧離子基吡啶-4-基)-5-(甲氧基)吡啶-2-甲醯胺於製備用於治療脊髓創傷的藥物之用途。
2. 如請求項1之用途，其特徵在於該4-環丙基甲氧基-N-(3,5-二氯-1-氧離子基吡啶-4-基)-5-(甲氧基)吡啶-2-甲醯胺係呈鹼型。