

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：97113999

※ 申請日期：97.4.17

※IPC 分類：A61K

A61K31/444

(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-甲醯胺於製備用於治療顱部創傷的藥物之用途

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 CRANIAL 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 2 人）

姓 名：（中文/英文）

1. 菲力普 狄雷-高亞特
DELAY-GOYET, PHILIPPE
2. 柯洛琳 珀倫
PERRON, CORINNE

國 籍：（中文/英文）

1. 法國 FRANCE
2. 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；0702852

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。

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腦部創傷的藥物之用途。

【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，或另稱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)。

現在需要發掘一種用於治療遭受腦部創傷的病人之藥物。動物研究中已發現一種可能之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，這點阻止其應用在醫療中。

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-甲醯胺可用於治療腦部創傷，且同時在可接受治療劑量下避免了催吐效果。

【發明內容】

本發明的第一個目的係關於4-環丙基甲氧基-N-(3,5-二

氣-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腦部創傷的藥物之用途。

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-甲醯胺係呈鹼型或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“腦部創傷”指源於外部之創傷，例如，尤因碰撞、交通事故、跌倒或擠壓引起之顱部創傷。

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可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。

特殊的情況下可能需要較高或較低的劑量才適宜。該等劑量均在本發明範圍內。

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

組合物可經口、非經腸式或直腸給藥。

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、頰內、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。局部施用時，根據本發明之活性成份呈乳霜、凝膠、藥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適於覆層的物质。錠劑可經多種技術製備，例如直接壓片、乾法或濕法造粒或熱熔技術。

亦可將活性成份與稀釋劑混合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。

對於非經腸式給藥，可使用包含例如丙二醇或丁二醇的藥理上可相容製劑的水懸浮液、等滲壓鹽溶液或無菌及注射用溶液。

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

於顱部創傷模式中評估根據本發明使用之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-甲醯胺的效果。

實例1：本發明之化合物在顱頂部創傷後之CFR(條件冷凍反應)實驗中之慢性治療效果

大鼠(Sprague-Dawley，雄性，150-200 g，Charles River)在全身麻醉後置於立體定位架中。於頂葉皮層位置上進行顱骨切開術(前向：3.5 mm；側向：7 mm及顱蓋下方3.5 mm)。取連接HPLC泵之導管與硬腦膜接觸且施加0.073

Kpsi之壓力。

該等動物手術(D0) 4小時後，經靜脈注射0.05 mg/kg劑量之含於載體(PEG200/生理鹽水 (NaCl 0.9%))中的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-甲醯胺溶液。

術後D1至D21，該等動物口服於載體(於水中之甲基纖維素(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-甲醯胺之溶液，一天兩次，總日劑量為0.1 mg/kg。

在術後D23及D24天測量CFR中之缺陷。

在D23天，該動物置於箱中，於其中接受0.6 mA電擊1.5 s。

在D24天，該動物再置於同一箱中且測量保持不動的持續時間歷時3分鐘。

頂葉皮層創傷引起的損害會顯著縮短其保持不動的時間。

接受劑量0.1 mg/kg/天的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-甲醯胺治療得到100%抑制顱部創傷所引起缺陷(與給載體之創傷動物相比之 $P<0.001$)。

實例2：4-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，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。給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)。

當給藥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-甲醯胺未引起作嘔及嘔吐。

該等結果顯示投予治療劑量之用於治療腦部創傷之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3：(R)-(-)-洛利普南((4R)-4-[3-(環戊氧基)-4-甲氧基苯基]吡咯-2-酮)之催吐效果評估

於雪貂中評估(R)-(-)-洛利普南之催吐效果。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。給藥後連續觀察該等動物2小時，然後每小時一次直至6小時。記錄臨床現象。

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

實例3之結果顯示投與治療劑量之(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-甲醯胺之用途為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嘔效果。

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顱部創傷的藥物上之用途。

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 cranial traumas.

十、申請專利範圍：

1. 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腦部創傷的藥物上之用途。
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-甲醯胺呈鹼型形式。

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)