

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480007286.0

[51] Int. Cl.

A61K 38/05 (2006.01)
A61K 8/64 (2006.01)
A61Q 1/00 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)

[43] 公开日 2006年4月19日

[11] 公开号 CN 1761479A

[22] 申请日 2004.3.19

[21] 申请号 200480007286.0

[30] 优先权

[32] 2003.3.22 [33] GB [31] 0306615.6

[86] 国际申请 PCT/SE2004/000417 2004.3.19

[87] 国际公布 WO2004/082702 英 2004.9.30

[85] 进入国家阶段日期 2005.9.19

[71] 申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 M·格林

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 刘维升 王景朝

权利要求书9页 说明书14页 附图2页

[54] 发明名称

低分子量凝血酶抑制剂在降低胆固醇治疗中的应用

[57] 摘要

本发明提供了低分子量凝血酶抑制剂或其可药用衍生物在制备药物中的应用,所述药物用于与增加的心血管并发症危险有关的降低胆固醇治疗和/或改进脂质(甘油三酯)、脂蛋白、和载脂蛋白的分布中。

1. 低分子量凝血酶抑制剂或其可药用衍生物在制备用于降低胆固醇治疗中的药物中的应用。

2. 低分子量凝血酶抑制剂或其可药用衍生物在制备用于治疗高胆固醇血症、高脂蛋白血症和/或高甘油三脂血症的药物中的应用。

3. 权利要求1或2的应用，其中治疗导致胆固醇、低密度脂蛋白、极低密度脂蛋白、甘油三酯和/或载脂蛋白B的血清水平降低；和/或高密度脂蛋白和/或载脂蛋白A-I的血清水平增加。

4. 前述权利要求中任一项的应用，其中凝血酶抑制剂为美拉加群。

5. 权利要求4的应用，其中美拉加群的衍生物为美拉加群的前药。

6. 权利要求5的应用，其中前药为下式：

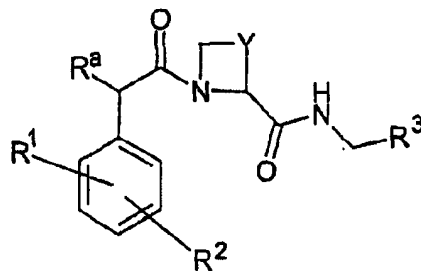


其中 R^1 表示直链或支链 C_{1-6} 烷基，并且OH基团代替Pab中的一个脒基氢。

7. 权利要求6的应用，其中 R^1 表示甲基、乙基或丙基。

8. 权利要求7的应用，其中 R^1 表示乙基。

9. 权利要求1到3中任一项的应用，其中凝血酶抑制剂如式I，



其中

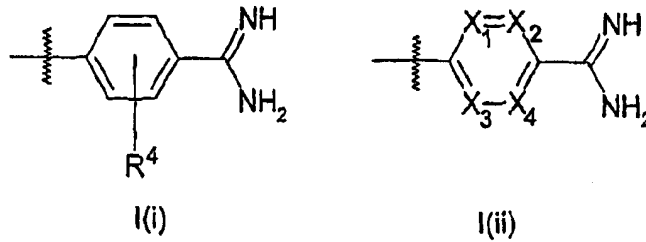
R^a 表示-OH 或- CH_2OH ;

R^1 表示至少一个任选的卤代取代基;

R^2 表示一个或两个 C_{1-3} 烷氧基取代基，该取代基的烷基部分本身被一个或多个氟代取代基取代;

Y 表示- CH_2 -或- $(CH_2)_2$ - ; 且

R^3 表示式 I(i)或 I(ii)的结构片段:



其中

- 5 R^4 表示 H 或一个或多个氟代取代基; 且
 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 中的一个或两个表示 -N-, 其余的表示 -CH-.

10. 权利要求 9 的应用, 其中凝血酶抑制剂为:

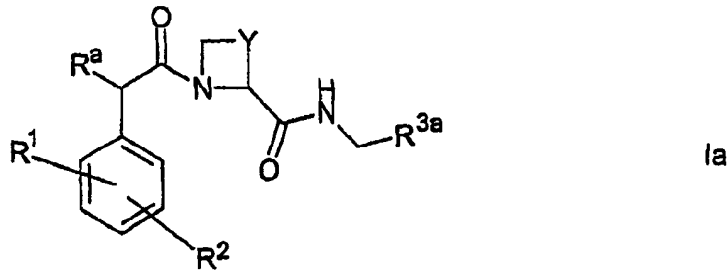
Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)-Aze-Pab;

Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(2,6-二氟); 或

10 **Ph(3-Cl)(5-OCH₂CH₂F)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab.**

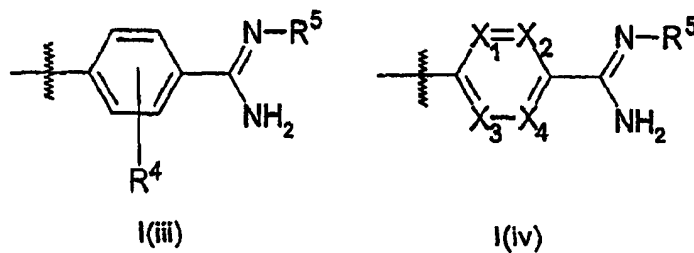
11. 权利要求 9 或 10 的应用, 其中凝血酶抑制剂的衍生物为该抑制剂的 前药。

12. 权利要求 11 的应用, 其中前药如式 Ia,



15

其中 R^{3a} 表示表示式 I(iii)或 I(iv)的结构片段:



其中 R^5 表示 OR^6 或 $C(O)OR^7$;

R^6 表示 H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-3} 烷基芳基或 C_{1-3} 烷氧基芳基 (其中所述后两个基团的烷基部分任选地被一个或多个氧原子间隔, 且其芳基部分任选地被一个或多个选自卤素、苯基、甲基或甲氧基的取代基取代, 其中所述苯基、甲基或甲氧基还任选地被一个或多个卤代取代基取代);

R^7 表示 C_{1-10} 烷基 (其中 C_{1-10} 烷基任选地被一个或多个氧原子间隔), 或 C_{1-3} 烷基芳基或 C_{1-3} 烷氧基芳基 (其中所述后两者基团的烷基部分任选地被一个或多个氧原子间隔, 且芳基部分任选地被一个或多个选自卤素、苯基、甲基或甲氧基的取代基取代, 其中所述苯基、甲基或甲氧基还任选地被一个或多个卤代取代基取代); 和

R^8 、 R^1 、 R^2 、Y、 R^4 、 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的定义同权利要求 9。

13. 权利要求 12 的应用, 其中前药为:

$Ph(3-Cl)(5-OCHF_2)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)$;

15 $Ph(3-Cl)(5-OCHF_2)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(2,6-二氟)(OMe)$; 或

$Ph(3-Cl)(5-OCH_2CH_2F)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)$ 。

14. 降低胆固醇治疗方法, 该方法包括对需要这种治疗的患者给药低分子量凝血酶抑制剂或其可药用衍生物。

20 15. 治疗高胆固醇血症、高脂蛋白血症和/或高甘油三酯血症的方法, 该方法包括对需要这种治疗的患者给药低分子量凝血酶抑制剂或其可药用衍生物。

16. 权利要求14或15的方法, 其中治疗导致胆固醇、低密度脂蛋白、极低密度脂蛋白、甘油三酯和/或载脂蛋白B的血清水平降低; 和/或高密度脂蛋白和/或载脂蛋白A-I的血清水平增加。

17. 权利要求14到16中任一项的方法, 其中凝血酶抑制剂为美拉加群。

18. 权利要求17的方法, 其中美拉加群的衍生物为美拉加群的前药。

30 19. 权利要求18的方法, 其中前药为下式:

$R^1O_2C-CH_2-(R)Cgl-(S)Aze-Pab-OH$,

其中 R^1 表示直链或支链 C_{1-6} 烷基, 并且 OH 基团代替 Pab 中的一个

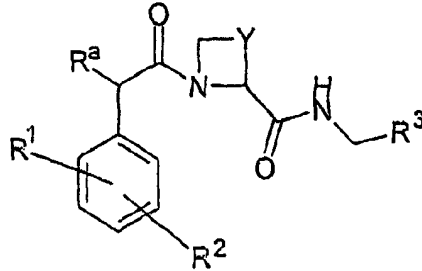
脒基氨。

20. 权利要求19的方法，其中R¹表示甲基、乙基或丙基。

21. 权利要求20的方法，其中R¹表示乙基。

22. 权利要求14到16中任一项的方法，其中凝血酶抑制剂为式I，

5



其中

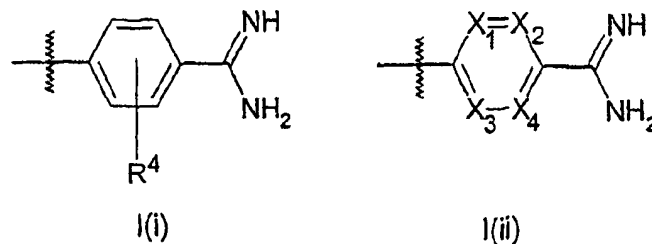
R^a 表示-OH 或-CH₂OH;

R¹ 表示至少一个任选的卤代取代基;

10 R² 表示一个或两个 C₁₋₃ 烷氧基取代基，该取代基的烷基部分本身被一个或多个氟代取代基取代;

Y 表示-CH₂-或-(CH₂)₂- ; 和

R³ 表示式 I(i)或 I(ii)的结构片段:



15

其中

R⁴ 表示 H 或一个或多个氟代取代基; 和

X₁、X₂、X₃ 和 X₄ 中的一个或两个表示-N-, 其余的表示-CH-。

23. 权利要求 22 的方法，其中凝血酶抑制剂为:

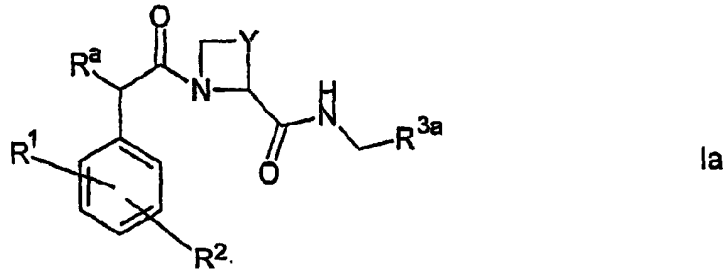
20 Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab;

Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(2,6-二氟); 或

Ph(3-Cl)(5-OCH₂CH₂F)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab。

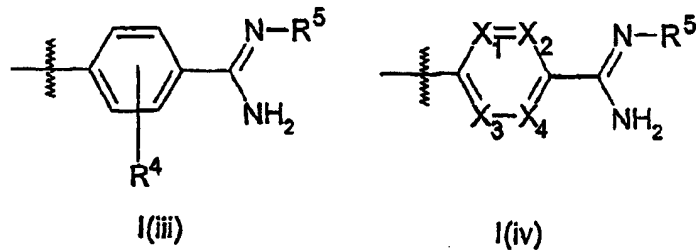
24. 权利要求22或23的方法，其中凝血酶抑制剂的衍生物为该抑制剂的前药。

25. 权利要求24的方法，其中前药为式Ia，



5

其中R^{3a}表示式I(iii)或I(iv)的结构片段：



其中R⁵表示OR⁶或C(O)OR⁷；

10 R⁶表示 H、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₃烷基芳基或 C₁₋₃烷氧基芳基（其中所述后两个基团的烷基部分任选地被一个或多个氧原子间隔，且芳基部分任选地被一个或多个选自卤素、苯基、甲基或甲氧基的取代基取代，其中所述苯基、甲基或甲氧基还任选地被一个或多个卤代取代基取代）；

15 R⁷表示 C₁₋₁₀烷基（其中 C₁₋₁₀烷基任选地被一个或多个氧原子间隔），或 C₁₋₃烷基芳基或 C₁₋₃烷氧基芳基（所述后两个基团的烷基部分任选地被一个或多个氧原子间隔，且芳基部分任选地被一个或多个选自卤素、苯基、甲基或甲氧基的取代基取代，其中所述苯基、甲基或甲氧基还任选地被一个或多个卤代取代基取代）；和

20 R^a、R¹、R²、Y、R⁴、X₁、X₂、X₃和 X₄的定义同权利要求22。

26. 权利要求25的方法，其中前药为：

Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe);

**Ph(3-Cl)(S-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(2,6-二氟)
(OMe); 或**

Ph(3-Cl)(5-OCH₂CH₂F)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe).

5 27.联合产品, 其包括:

(A)低分子量凝血酶抑制剂或其可药用衍生物; 和

(B)另一种降低胆固醇或降低/改进脂质的治疗剂,

其中每种组分(A)和(B)被配制为与可药用助剂、稀释剂或载体混
合。

10 28. 权利要求 27 的联合产品, 其包括药制剂, 该药制剂含凝
血酶抑制剂或衍生物; 其它治疗剂; 和可药用助剂、稀释剂或载体。

29. 权利要求27的联合产品, 其包括含以下组分的各部分组成的
药盒:

15 (a)包括凝血酶抑制剂或其衍生物与可药用助剂、稀释剂或载体的
混合物的药制剂; 和

(b)包括其它治疗剂与可药用助剂、稀释剂或载体的混合物的药学
制剂,

其中组分(a)和(b)各自以适合于彼此联合给药的形式提供。

20 30. 权利要求27到29中任一项的联合产品, 其中凝血酶抑制剂为
美拉加群。

31. 权利要求30的联合产品, 其中美拉加群的衍生物为美拉加群
的前药。

32. 权利要求31的联合产品, 其中前药为下式:

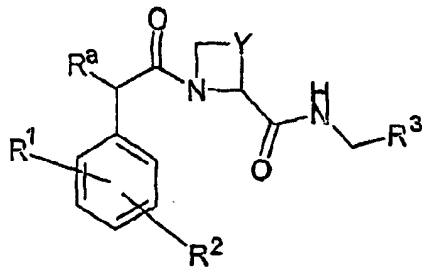
R¹O₂C-CH₂-(R)Cgl-(S)Aze-Pab-OH,

25 其中R¹表示直链或支链C₁₋₆烷基, 并且OH基团代替Pab中的一个
胺基氢。

33. 权利要求32的联合产品, 其中R¹表示甲基、乙基或丙基。

34. 权利要求33的联合产品, 其中R¹表示乙基。

30 35. 权利要求27到29中任一项的联合产品, 其中凝血酶抑制剂为
式I,



其中

R^a 表示 -OH 或 -CH₂OH;

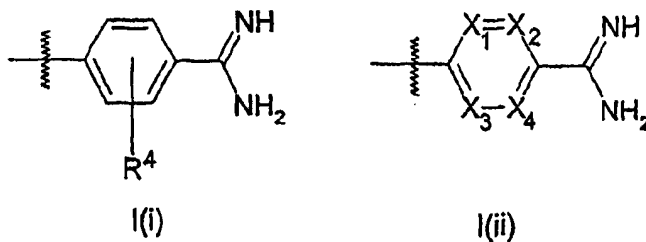
5 R^1 表示至少一个任选的卤代取代基;

R^2 表示一个或两个 C₁₋₃ 烷氧基取代基, 该取代基的烷基部分本身被一个或多个氟代取代基取代;

Y 表示 -CH₂- 或 -(CH₂)₂-; 和

R^3 表示式 I(i) 或 I(ii) 的结构片段:

10



其中

R^4 表示 H 或一个或多个氟代取代基; 和

X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 中的一个或两个表示 -N-, 其余的表示 -CH-.

15

36. 权利要求 35 的联合产品, 其中凝血酶抑制剂为:

Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab;

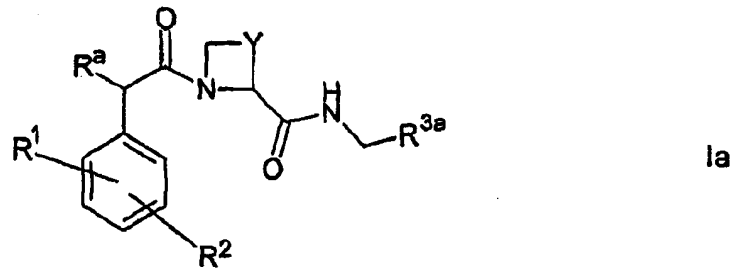
Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(2,6-二氟); 或

Ph(3-Cl)(5-OCH₂CH₂F)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab.

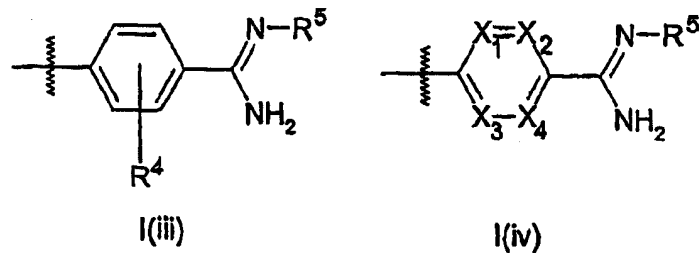
20

37. 权利要求 35 或 36 的联合产品, 其中凝血酶抑制剂的衍生物为该抑制剂的前药。

38. 权利要求 37 的联合产品, 其中前药为式 Ia,



其中 R^{3a} 表示式 I(iii)或 I(iv)的结构片段:



5

其中 R^5 表示 OR^6 或 $C(O)OR^7$;

R^6 表示 H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-3} 烷基芳基或 C_{1-3} 烷氧基芳基 (其中所述后两个基团的烷基部分任选地被一个或多个氧原子间隔, 且芳基部分任选地被一个或多个选自卤素、苯基、甲基或甲氧基的取代基取代, 其中所述苯基、甲基或甲氧基还任选地被一个或多个卤代取代基取代);

R^7 表示 C_{1-10} 烷基(其中该 C_{1-10} 烷基任选地被一个或多个氧原子间隔), 或 C_{1-3} 烷基芳基或 C_{1-3} 烷氧基芳基(所述后两个基团的烷基部分任选地被一个或多个氧原子间隔, 且芳基部分任选地被一个或多个选自卤素、苯基、甲基或甲氧基的取代基取代, 其中所述苯基、甲基或甲氧基还任选地被一个或多个卤代取代基取代); 和

R^a 、 R^1 、 R^2 、Y、 R^4 、 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的定义同权利要求 35.

39. 权利要求 38 的联合产品, 其中前药为:

Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe);

Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(2,6-二氟)(OMe); 或

Ph(3-Cl)(5-OCH₂CH₂F)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe).

40. 权利要求27到39中任一项的联合产品，其中另一种治疗剂为他汀类。

41. 权利要求40的联合产品，其中他汀类为洛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、辛伐他汀、阿伐他汀、匹伐他汀或瑞舒伐他汀。

5 42. 用于降低胆固醇治疗的药制剂，该制剂包括有效量的低分子量凝血酶抑制剂或其可药用衍生物。

43. 低分子量凝血酶抑制剂或其可药用衍生物在降低胆固醇治疗中通过对患者给药该抑制剂或其可药用衍生物的应用。

10 44. 低分子量凝血酶抑制剂或其可药用衍生物在降低胆固醇治疗中的应用。

低分子量凝血酶抑制剂 在降低胆固醇治疗中的应用

5 发明领域

本发明涉及低分子量凝血酶抑制剂的新应用。

背景技术

众所周知高的胆固醇水平与心脏病有关。在所有的美国公民中，
10 已知大半具有超过推荐水平的胆固醇水平，五分之一的胆固醇水平很高。

胆固醇涉及细胞膜的产生和维护，以及性激素(包括黄体酮、睾丸激素、雌二醇和皮质醇)、胆汁盐、和维生素 D 的产生。其主要在肝脏中形成，但也在身体的其它部位如小肠中形成。

15 在健康的个体中，执行上述功能需要的所有胆固醇自然地生成。然而，在典型的血液检查中，在血液中循环的胆固醇的量中，约 85% 为内源性的，其余 15% 来自外源。饮食中的胆固醇通常来源于肉类、禽类、鱼、海产食品和乳产品。在这方面，这些食物的高摄入水平引起血流中胆固醇水平增加。

20 血清中增加的胆固醇水平动脉粥样硬化有关，已知该病显著地增加血管阻塞(狭窄)的危险，和由此增加心绞痛、心肌梗塞和其它心血管并发症如中风的可能性。

胆固醇在水性环境中不溶，因此需要通过载脂蛋白(Apos)在血流内转运。当载脂蛋白与胆固醇结合时，形成被称为脂蛋白的复合体。
25 这些脂蛋白的密度由分子中蛋白质的量决定，在这方面，已知作为血液中主要的胆固醇载体的低密度脂蛋白(LDL)比保护性的高密度脂蛋白(HDL)具有更多的本文中提及的消极效果。因此，高的 LDL 水平与动脉粥样硬化有关，而认为更高水平的 HDL 通过除去过量胆固醇(将其输送到肝脏处置)提供某些保护作用，防止狭窄和由此的冠脉疾病风险。
30 险。

第三种载体分子，极低密度脂蛋白(VLDL)在甘油三酯被递送到肌肉和脂肪组织之后被转化为 LDL。甘油三酯为脂肪酸和甘油的混合

物，其为在血液中循环的脂质的主要组分。与胆固醇一样，甘油三酯是在血流中发现的内源性物质，并可能在脂肪组织中沉淀。甘油三酯包含高能脂肪酸，其提供正常细胞功能所需要的大部分养料。然而，血流中过量的甘油三酯或 VLDL 可以产生与高胆固醇和 LDL 水平相关的问题类似的问题，以及肥胖症和糖尿病。

因此，HDL、LDL、总胆固醇和甘油三酯的水平都是决定动脉粥样硬化和相关的心血管病症如冠状动脉疾病(如心绞痛、心肌梗塞等)、中风(包括脑血管事件和暂时性局部缺血发作)、外周动脉阻塞性疾病、肥胖症和糖尿病风险的关键指示剂。总胆固醇和/或甘油三酯水平高的患者处于显著的风险之中，不管是否它们也具有良好的 HDL 水平。具有正常的胆固醇水平但是具有低的 HDL 水平的患者也处于增加的风险中。近来还指出，与高的载脂蛋白 B(ApoB，其在 VLDL 和 LDL 中携带脂质)水平和/或低的载脂蛋白 A-I(ApoA-I，其在 HDL 中携带脂质)水平有关的心血管疾病风险的水平非常高。

有许多因素影响胆固醇和甘油三酯水平，包括饮食、年龄、体重、性别、遗传、疾病(如糖尿病)和生活方式。

与饮食、生活方式和锻炼有关的积极变化经常不足以降低心血管疾病的风险。在这种情况下，可以服用降低胆固醇和/或甘油三酯的处方药物。

降低血清中 LDL 水平的药物可预防或减少阻塞动脉的斑块的形成，并可以降低斑块破裂和相关的血栓并发症的危险。有几类可以帮助降低血胆固醇水平的药物。最通常的处方药物为他汀类(其为 HMG-CoA 还原酶抑制剂)，如洛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、辛伐他汀、阿伐他汀、匹伐他汀 (pitavastatin) 和瑞舒伐他汀 (rosuvastatin) (如瑞舒伐他汀钙)。这些药物直接防止肝脏中胆固醇的形成并从而降低心血管疾病的危险。其它种类的处方药物包括树脂(如考来烯胺和考来替泊)，其通过与胆汁酸结合起作用，因此引起肝脏产生更多的胆汁酸，并在该过程中消耗胆固醇。此外，已经报告 B 族维生素烟酸在高剂量下除了增加 HDL 水平之外还降低甘油三酯和 LDL 水平。已知贝特类(如吉非贝齐和非诺贝特)降低甘油三酯并可以增加 HDL 水平。

然而，已知这些药物中的一些具有副作用，包括肝脏损伤。因此，

需要选择性的和/或更有效的药物用于降低胆固醇治疗。

早期开发的低分子量凝血酶抑制剂已经由 Claesson 在 Blood Coagul. Fibrinol(1994) 5,411 中描述。近年来,低分子量的凝血抑制因子(及其前药)已经在美国专利 4,346,078; 国际专利申请 WO 93/11152、WO 93/18060、WO 93/05069、WO 94/20467、WO 94/29336、WO 95/35309、WO 95/23609、WO 96/03374、WO 96/06832、WO 96/06849、WO 96/17860、WO 96/24609、WO 96/25426、WO 96/32110、WO 97/01338、WO 97/02284、WO 97/15190、WO 97/23499、WO 97/30708、WO 97/40024、WO 97/46577、WO 98/06740、WO 97/49404、WO 97/11693、WO 97/24135、WO 97/47299、WO 98/01422、WO 98/57932、WO 99/29664、WO 98/06741、WO 99/37668、WO 99/37611、WO 98/37075、WO 99/00371、WO 99/28297、WO 99/29670、WO 99/40072、WO 99/54313、WO 96/31504、WO 00/01704、WO 00/08014、WO 00/35859、WO 00/35869、WO 00/42059、WO 00/61577、WO 00/61608、WO 00/61609、WO 01/87879、WO 02/14270、WO 02/44145、WO 03/000653、WO 04/000818 和 WO 04/014894; 和欧洲专利申请 648780、468231、559046,641779、185390、526877、542525,195212、362002、364344,530167,293881、686642、669317,601459 和 623596 中有所描述。

具体地,国际专利申请 WO 94/29336 公开了一类化合物,包括 $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-(S)Aze-Pab-H}$ (其中 Cgl 表示环己基甘氨酸基,Aze 表示氮杂环丁烷-2-羧基,Pab-H 表示 4-脒基苄基氨基),其又名美拉加群(melagatran)(参见 WO 94/29336 的实施例 1)。国际专利申请 WO 97/23499 公开了美拉加群的前药。

更近一些,国际专利申请 WO 02/44145 公开了 α -羧基酸系的低分子量凝血酶抑制剂及其前药。

据本申请人所知,上述文献中没有一个公开或暗示了在降低胆固醇治疗和/或对脂质(包括甘油三酯)、脂蛋白、或载脂蛋白分布的改变中直接使用低分子量凝血酶抑制剂或其前药。

发明公开

令人惊讶地,我们发现给予低分子量凝血酶抑制剂除了增加

HDL(即 HDL-胆固醇)水平之外, 还引起血流中脂质如总胆固醇、LDL(即 LDL -胆固醇)和甘油三酯的水平降低。

根据本发明的第一方面, 提供了低分子量凝血酶抑制剂或其可药用衍生物在制备降低胆固醇治疗中所用的药物中的应用。

5 当用于本发明和本公开的范围时, 术语“降低胆固醇治疗”包括对总胆固醇、脂质(包括甘油三酯)、脂蛋白或载脂蛋白的血清分布产生有益的改进的任何治疗, 因此可理解为包括术语“调节脂质的治疗”和“降低脂质(和降低甘油三酯)的治疗”, 以及对高脂血症(即, 血流中脂质水平升高), 包括高胆固醇血症(血液中高胆固醇水平, 包括原发性/继发性(并发性)高胆固醇血症)、高脂蛋白血症(血浆脂蛋白水平升高)和/或高甘油三酯血症(血液中的高甘油三酯水平)的治疗。因此, 应理解为该术语包括I、II(IIa和IIb)、III、IV或V型高脂蛋白血症, 以及继发性高甘油三酯血症和/或家族性卵磷脂-胆固醇酰基转移酶不足, 但基本上包括使患者的胆固醇、LDLs、VLDLs、甘油三酯和/或 ApoB的血清水平降低、和/或HDLs和/或ApoA-I的血清水平增加的任何治疗。

根据本发明的第二方面, 提供降低胆固醇的治疗方法, 该方法包括对需要这种治疗的患者给药低分子量凝血酶抑制剂或其可药用衍生物。

20 为了避免引起疑惑, 在本公开的范围, 术语“治疗(treatment)”、“治疗(therapy)”和治疗方法(therapy method)包括对需要改变胆固醇、脂质(包括甘油三酯)、脂蛋白和/或载脂蛋白分布的患者的治疗性和/或预防性治疗。

凝血酶抑制剂的“可药用衍生物”包括盐(如可药用、无毒性的有机酸或无机酸加成盐)和溶剂合物。应该理解, 该术语另外包括具有或提供与任何相关抑制剂具有相同的生物学功能和/或活性的衍生物。因此, 对于本发明的目的, 该术语还包括凝血酶抑制剂的前药。

术语“低分子量凝血酶抑制剂”可得到本领域技术人员的理解。也可理解为该术语包括在体内和/或体外试验中抑制凝血酶达到以实验方法可测定的程度、并具有低于2,000的分子量、优选低于1,000的物质(如化合物)的任何组合。

30 优选的低分子量凝血酶抑制剂包括低分子量肽基、氨基酸基、和/

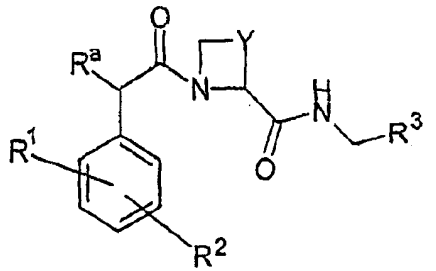
或肽类似物基的凝血酶抑制剂。

术语“低分子量肽基、氨基酸基和/或肽类似物基的凝血酶抑制剂”可由本领域技术人员理解为包括具有一到四个肽键的低分子量凝血酶抑制剂，并且包括在 Claesson 的 Blood Coagul. Fibrin. (1994) 5,411 中的综述文章中描述的那些，以及在美国专利 4,346,078；国际专利申请 WO 93/11152、WO 93/18060、WO 93/05069、WO 94/20467、WO 94/29336、WO 95/35309、WO 95/23609、WO 96/03374、WO 96/06832、WO 96/06849、WO 96/17860、WO 96/24609、WO 96/25426、WO 96/32110、WO 97/01338、WO 97/02284、WO 97/15190、WO 97/30708、WO 97/40024、WO 97/46577、WO 98/06740、WO 97/49404、WO 97/11693、WO 97/24135、WO 97/47299、WO 98/01422、WO 98/57932、WO 99/29664、WO 98/06741、WO 99/37668、WO 99/37611、WO 98/37075、WO 99/00371、WO 99/28297、WO 99/29670、WO 99/40072、WO 99/54313、WO 96/31504、WO 00/01704、WO 00/08014、WO 00/35859、WO 00/35869、WO 00/42059、WO 00/61577、WO 00/61608、WO 00/61609、WO 01/87879、WO 02/14270、WO 02/44145、WO 03/000653 和 WO 04/000818；和欧洲专利申请 648780、468231、559046、641779、185390、526877、542525、195212、362002、364344、530167、293881、686642、669317、601459 和 623596 中公开的那些，所有所述文献的具体和一般的公开都被并入本文作为参考。

优选的低分子量肽基凝血酶抑制剂包括在国际专利申请 WO 98/37075 中一般地和具体地描述的那些，包括该申请权利要求 8 公开的主题化合物(1-甲基-2-[N-(4-咪基苯基)氨基甲基]苯并咪唑-5-基羧酸、N-(2-吡啶基)-N-(2-羟基羰基乙基)酰胺)及其前药，如该申请的权利要求 10 公开的主题化合物(1-甲基-2-[N-[4-(N-正己基氧羰基咪基)苯基]氨基甲基]苯并咪唑-5-基羧酸、N-(2-吡啶基)-N-(2-乙氧羰基乙基)酰胺)和在国际专利申请 WO 04/014894 中描述的那些。

优选的低分子量肽系凝血酶抑制剂还包括 $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pic-Nag-H}$ (其中 Cha 表示环己基丙氨酸，Pic 表示(S)-哌可酸，Nag 表示去甲基胍丁胺；已知为伊诺加群(inogatran)，参见国际专利申请 WO 93/11152)，和特别的包括 $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-(S)Aze-Pab-H}$ (已知为美拉加群；参见上述申请和国际专利申请 WO 94/29336)。

其它的凝血酶抑制剂包括式 I 的那些:



I

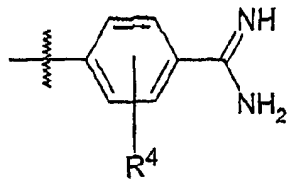
其中 R^a 表示 -OH 或 $-CH_2OH$;

5 R^1 表示至少一个任选的卤代取代基;

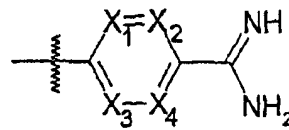
R^2 表示一个或两个 C_{1-3} 烷氧基取代基, 该取代基的烷基部分本身被一个或多个氟取代基取代(即, R^2 表示一个或两个氟代烷氧基(C_{1-3})基团);

Y 表示 $-CH_2-$ 或 $-(CH_2)_2-$; 和

10 R^3 表示式 I(i) 或 I(ii) 的结构片段:



I(i)



I(ii)

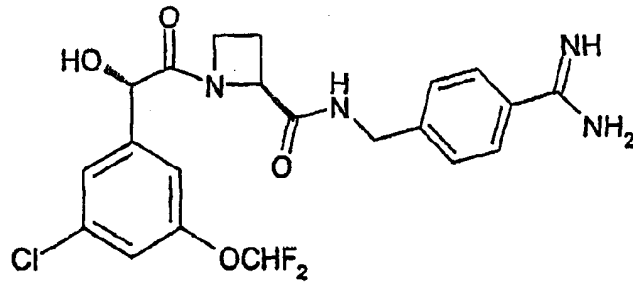
其中

R^4 表示 H 或一个或多个氟取代基; 和

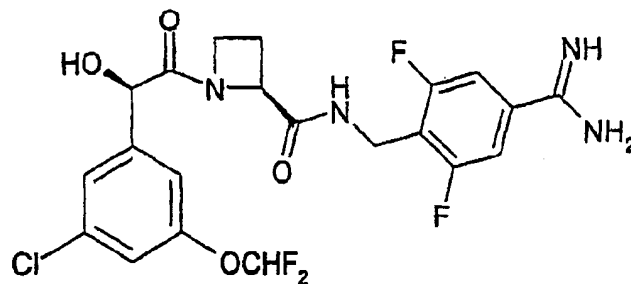
15 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 中的一个或两个表示 -N-, 其余的表示 -CH-。

优选的式 I 的化合物包括:

(a) Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab:

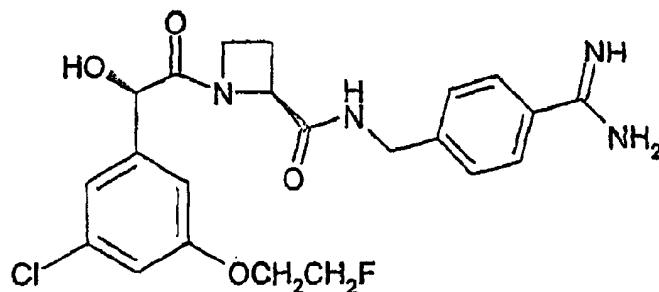


(b)Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(2,6-二氯):



5

(c)Ph(3-Cl)(5-OCH₂CH₂F)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab:

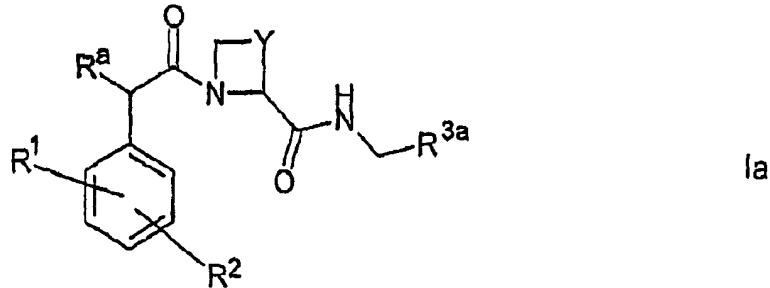


10 术语低分子量凝血酶抑制剂的“前药”包括在口服或肠胃外给药之后在预定时间(如在6到24小时的剂量给药间隔内(即每日一次到四次))内体内代谢形成以实验方法可检测量的低分子量凝血酶抑制剂(如本文中定义的)的任何化合物。为了避免引起疑惑,术语“肠胃外”给药包括不同于口服给药的所有形式。

15 可提及的凝血酶抑制剂美拉加群的前药包括国际专利申请 WO 97/23499 中公开的那些。优选的前药为式 R¹O₂C-CH₂-(R)Cgl-(S)Aze-Pab-OH (参见上述或 WO 97/23499 中的缩写列表), 其中 R¹表示 C₁₋₁₀

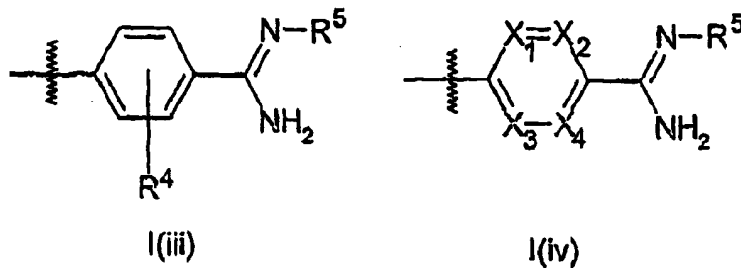
烷基或苄基，如直链或支链的 C_{1-6} 烷基(如 C_{1-4} 烷基，特别是甲基、丙基，特别是乙基)，和 OH 基团代替 Pab 中的一个脒基氢。

可提及的式 I 化合物的优选的前药包括式 Ia 的那些，



5

其中 R^{3a} 表示式 I(iii)或 I(iv)的结构片段:



其中 R^5 表示 OR^6 或 $C(O)OR^7$;

10 R^6 表示 H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-3} 烷基芳基或 C_{1-3} 烷氧基芳基 (其中后两个基团中的烷基部分任选地被一个或多个氧原子间隔，后两个基团中的芳基部分可任选地被一个或多个选自卤素、苄基、甲基或甲氧基的取代基取代，其中后三个基团还可任选地被一个或多个卤代取代基取代);

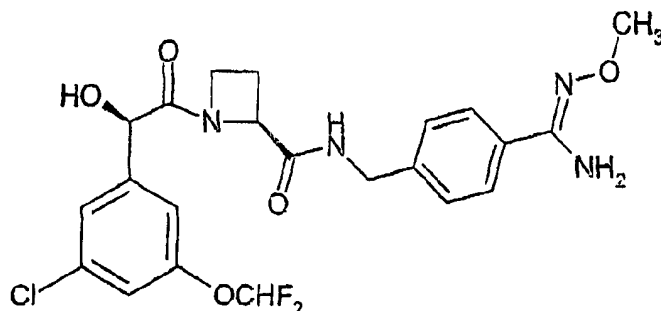
15 R^7 表示 C_{1-10} 烷基(其中 C_{1-10} 烷基任选地被一个或多个氧原子间隔)，或 C_{1-3} 烷基芳基或 C_{1-3} 烷氧基芳基(这两个基团中的烷基部分任选地被一个或多个氧原子间隔，芳基部分可任选地被一个或多个选自卤素、苄基、甲基或甲氧基的取代基取代，其中所述苄基、甲基或甲氧基还任选地被一个或多个卤代取代基取代); 和

20 R^a 、 R^1 、 R^2 、Y、 R^4 、 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的定义同前。

式 I 化合物的优选的前药为其甲氧基脒前药。因此, 优选的式 Ia 的化合物包括:

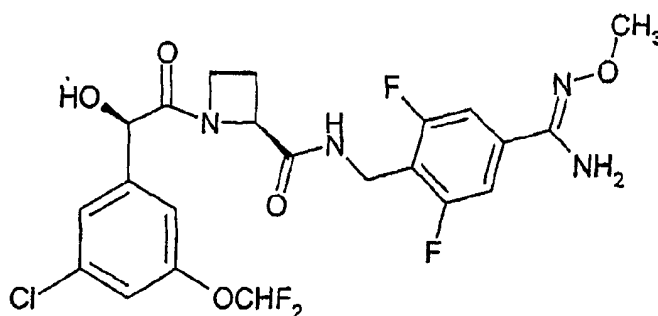
(i) **Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe):**

5

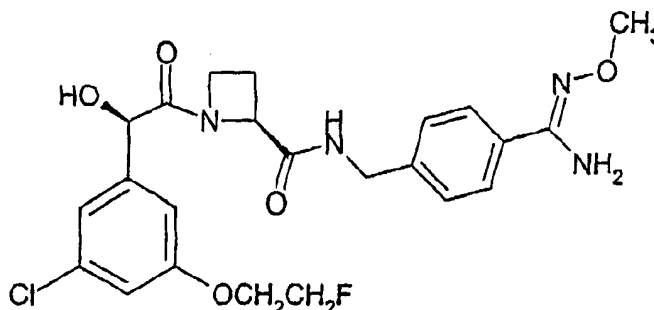


(ii) **Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(2,6-二氟)(OMe):**

10



(iii) **Ph(3-Cl)(5-OCH₂CH₂F)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe):**



可根据国际专利申请 WO 02/44145 中所述的方法制备式 I 和 Ia

的化合物。

根据本发明，凝血酶抑制剂及其衍生物可以以包括可药用剂型形式的凝血酶抑制剂或其前药的药物制剂形式通过口服给药、静脉内给药、皮下给药、口颊给药、直肠给药、经皮给药、经鼻给药、气管给药、支气管给药、局部给药、任何其它肠胃外途径给药，或通过吸入给药。根据要治疗的病症和患者、以及给药途径，可以给予不同剂量的组合物。

优选的给药方式为系统给药。对于美拉加群及其衍生物，优选的给药方式为肠胃外给药，更优选静脉内给药，特别是皮下给药。对于美拉加群的前药和式 Ia 的化合物，优选的给药方式为口服给药。

在治疗哺乳动物特别是人时，通常将凝血酶抑制剂、凝血酶抑制剂的前药、以及任一种的衍生物作为与可药用助剂、稀释剂或载体混合的药学制剂给药，所述助剂、稀释剂或载体可根据预定的给药途径和标准药学实践 (standard pharmaceutical practice) 选择。

用于凝血酶抑制剂给药的适合的制剂为本领域中已知的，其包括从美国专利 4,346,078; 国际专利申请 WO 93/11152、WO 93/18060、WO 93/05069、WO 94/20467、WO 94/29336、WO 95/35309、WO 95/23609、WO 96/03374、WO 96/06832、WO 96/06849、WO 96/17860、WO 96/24609、WO 96/25426、WO 96/32110、WO 97/01338、WO 97/02284、WO 97/15190、WO 97/30708、WO 97/40024、WO 97/46577、WO 98/06740、WO 97/49404、WO 97/11693、WO 97/24135、WO 97/47299、WO 98/01422、WO 98/57932、WO 99/29664、WO 98/06741、WO 99/37668、WO 99/37611、WO 98/37075、WO 99/00371、WO 99/28297、WO 99/29670、WO 99/40072、WO 99/54313、WO 96/31504、WO 00/01704、WO 00/08014、WO 00/35859、WO 00/35869、WO 00/42059、WO 00/61577、WO 00/61608、WO 00/61609、WO 01/87879、WO 02/14270、WO 02/44145、WO 03/000653 和 WO04/000818; 和欧洲专利申请 648780,468231,559046,641779、185390、526877、542525、195212、362002、364344、530167、293881、686642、669317、601459 和 623596 已知的那些，所有所述文献的公开都被并入本文作为参考。

用于美拉加群及其衍生物和前药的适当制剂在文献中有描述，例

如特别在国际专利申请 WO 94/29336、WO 96/14084、WO 96/16671、
WO 97/23499、WO 97/39770、WO 97/45138、WO 98/16252、WO
99/27912、WO 99/27913、WO 00/12043 和 WO 00/13671 中描述，所
述文献的公开被并入本文作为参考。另外，适当制剂的制备可由本领域
5 技术人员使用常规技术无需付出创造性的劳动而实现。

制剂中凝血酶抑制剂或其衍生物的量取决于疾病的严重程度、和
要治疗的患者、以及使用的一种或多种化合物，但是可由本领域技术
人员无需付出创造性的劳动而决定。

治疗和/或预防性治疗哺乳动物患者特别是人类患者的凝血酶抑制
10 剂及其衍生物的适合剂量可由开业医生或其它本领域技术人员按照惯
例决定，并且包括上述提及的相关现有技术文献中讨论的各种剂量，
相关公开被并入本文作为参考。

对于美拉加群，治疗性和/或预防性治疗哺乳动物患者特别是人类
患者的活性化合物、前药及其衍生物的适合剂量包括在相关疾病状况
15 的治疗过程中给出最大为 $5 \mu\text{mol/L}$ 例如为 0.001 到 $5 \mu\text{mol/L}$ 的平均
血浆浓度的那些。因此，适合的剂量可为每日一次 0.1 mg 到每日三次
 25 mg ，和/或对于美拉加群，在 24 小时时间内胃肠外输注最大为 100
 mg ；对于美拉加群的前药，适合的剂量可为每日一次 0.1 mg 到每日
三次 100 mg (参见以下提及的美拉加群的前药希美加群(ximelagatran)
20 的具体剂量)。

在式 I 和 Ia 的化合物的情况中，在治疗人时，化合物的适合的每日
剂量为口服给药时约 $0.001\text{-}100 \text{ mg/kg}$ 体重，肠胃外给药时为 0.001-
 50 mg/kg 体重。

在任何情况下，医生或本领域技术人员能够决定适合于个体患者
25 的实际剂量，其可能随要治疗的病症的严重程度、以及要治疗的患者的
年龄、体重、性别和具体患者对治疗的反应而变化。上述剂量为对
平均情况的示例性说明，当然，可以有其中需要更高或更低剂量范围
的个体情况，这些都在本发明的范围内。

可在本文所述方法中或在联合治疗中与以上提及的其它降低胆固醇、
30 或降低/改进脂质的药物/治疗共同给药的方式使用低分子量凝血酶
抑制剂，例如与他汀类(HMG-CoA 还原酶抑制剂)并且特别是以上
具体提及的那些他汀类中的具体的任一种。

根据本发明的另一个方面，提供联合产品，其包括：

(A)低分子量凝血酶抑制剂或其可药用衍生物；和

(B)另一种降低胆固醇、或降低/改进脂质的治疗剂，

其中各组分(A)(B)配制为与可药用助剂、稀释剂或载体混合。

5 这种联合产品提供低分子量凝血酶抑制剂/衍生物和其它治疗剂联合给药，因此可以作为单独的制剂存在，其中制剂中的至少一种包括凝血酶抑制剂/衍生物，并且至少一种包括其它治疗剂；或者可以作为组合制剂存在(即配制在一起)(即，作为包括凝血酶抑制剂/衍生物和其它治疗剂的单一制剂存在)。

10 因此，本发明进一步提供：

(1)包括低分子量凝血酶抑制剂或其可药用衍生物；和另一种降低胆固醇或降低/改进脂质的治疗剂；和可药用助剂、稀释剂或载体的药

学制剂；和

(2)包括以下组分的药盒：

15 (a)包括低分子量凝血酶抑制剂或其可药用衍生物与可药用助剂、稀释剂或载体的混合物的药学制剂；和

(b)包括另一种降低胆固醇、或降低/改进脂质的治疗剂与可药用助剂、稀释剂或载体的混合物的药学制剂，

其中组分(a)和(b)各自以适合于彼此联合给药的形式提供。

20 本文所述的方法可能具有的优点在于在降低胆固醇治疗中，其与用于这种治疗的现有技术中已知的类似方法(治疗)相比，对医生或患者更方便，更有效、更低毒性、具有更广泛活性、更有效、产生更少副作用，或在于与比用于这种治疗的现有技术中已知的类似方法(治疗)相比其具有其它有用的药理学性质。

25 通过以下实施例说明本发明，但本发明不限于此，其中：

图1说明在21个月的临床试验过程中接受希美加群(36 mg，每日两次)或华法林(INR水平为2到3)的患者之间的血清总胆固醇水平的平均数(95%置信区间)的差异。

30 图2说明在21个月的临床试验过程中接受希美加群(36 mg，每日两次)或华法林(INR水平为2到3)的患者之间的血清总甘油三酯水平的平均数(95%置信区间)的差异。

图3说明在21个月的临床试验过程中接受希美加群(36 mg，每日

两次)或华法林(INR水平为2到3)的患者之间的血清LDL(即LDL-胆固醇)水平的平均数(95%置信区间)的差异。

图4说明在21个月的临床试验过程中接受希美加群(36 mg, 每日两次)或华法林(INR水平为2到3)的患者之间的血清HDL(即HDL-胆固醇)水平的平均数(95%置信区间)的差异。

实施例1

在临床试验中经历凝血酶抑制治疗的患者的脂质测量

建立大规模的三期临床试验以确定研究化合物 EtO₂C-CH₂-(R)Cgl-(S)Aze-Pab-OH(希美加群, 参见国际专利申请 WO 97/23499 的实施例 17)与当前用于这种适应症的一线治疗剂华法林相比较在患有非瓣膜性心房纤维性颤动的患者中预防中风的效果。

希美加群为低分子量凝血酶抑制剂美拉加群的前药(参见国际专利申请 WO 94/29226 的实施例 1)。

15 临床试验方案类似于国际专利申请WO 02/36157中所述的, 主要有以下不同:

(a)研究目的是表明希美加群在患有慢性非瓣膜性心房纤维性颤动患者中预防所有的中风(致命的和非致命的)和系统阻塞事件的效果不比剂量调节后的华法林差, 控制INR为2.0-3.0(最少28 ± 3天进行INR测量);

(b)希美加群的剂量固定为36 mg, 每日两次;

(c)在排除标准中, 排除在先前的30天以内经历中风或在先前的3天内经历暂时性局部缺血的受试者(与WO 02/36157所述研究中的2年相对比);

25 (d)治疗的持续时间为长期的(12到26个月); 和

(e)试验中患者的总数为 3407 (与 WO 02/36157 中的 220 相对比)。研究为在约 25 个国家中在约 300 个中心进行的多中心的、跨国的、IVRS 随机的、公开标记的、平行组研究。

30 在第一个 21 月的试验中, 以标准方式在以下间隔从所有患者采取血样: 预先在第 1、1.5、2、3、4、5、6、8、10、12、15、18、和 21 月。按惯例使用血清中脂质的检测标准技术分析这些样品的总胆固醇、LDL (即 LDL-胆固醇)、HDL (即 HDL-胆固醇)和总甘油三酯含

量。

在接受希美加群(n = 1704)和华法林(n = 1703)的患者之间进行比较。当分析原始数据时，观察到出乎意料的有利于希美加群组的统计学显著差异。从治疗的第二个月开始，观察到如图 1 到 4 中所示的胆固醇、甘油三酯、和 LDL 血清浓度(在希美加群组中在整个 21 个月时间过程中一直显著更低)、和 HDL 血清浓度(在希美加群组中在整个 21 个月时间过程中一直显著更高)的显著平均差异。

10 这些数据清楚地表明美拉加群及其衍生物(如前药，如希美加群)、以及潜在的低分子量凝血酶抑制剂及其衍生物/前药在降低胆固醇治疗中的潜在效用。

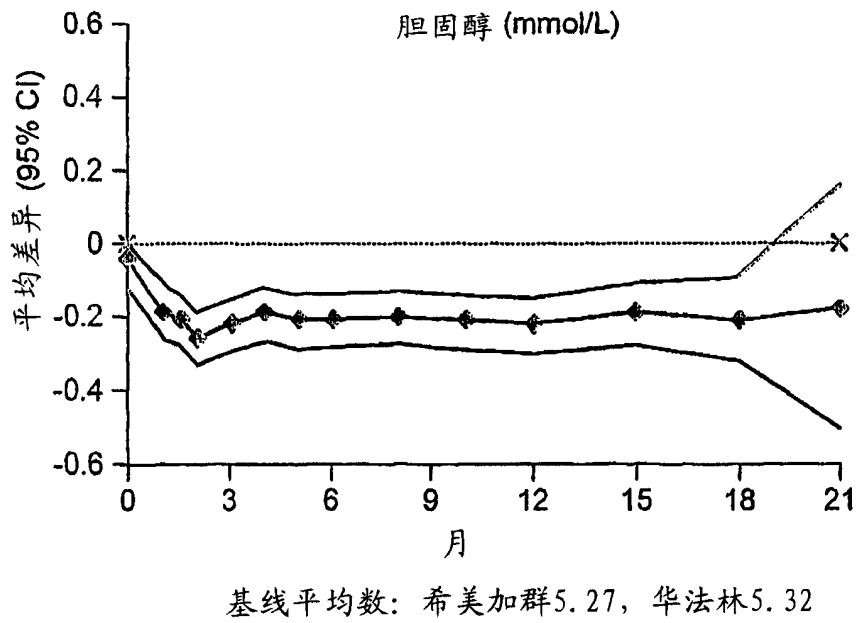


图 1

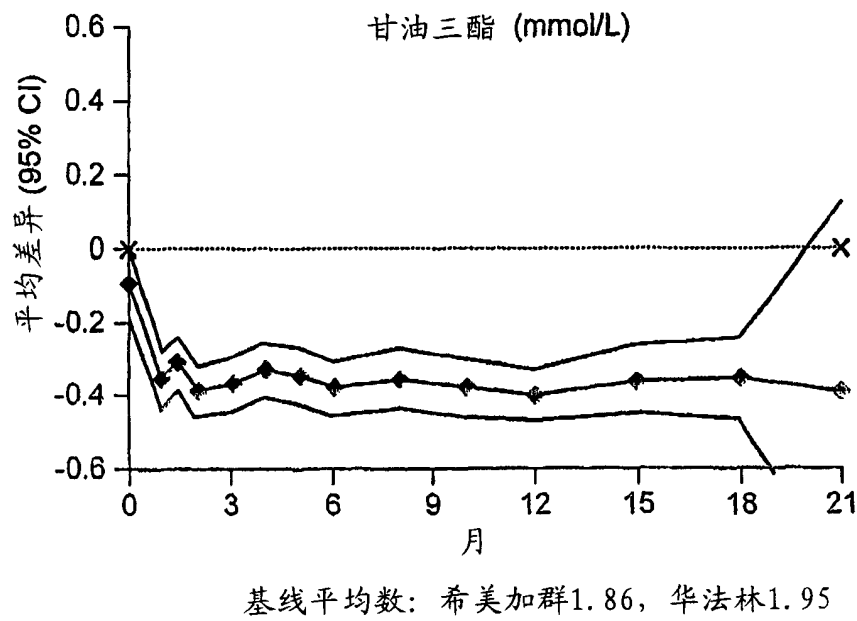
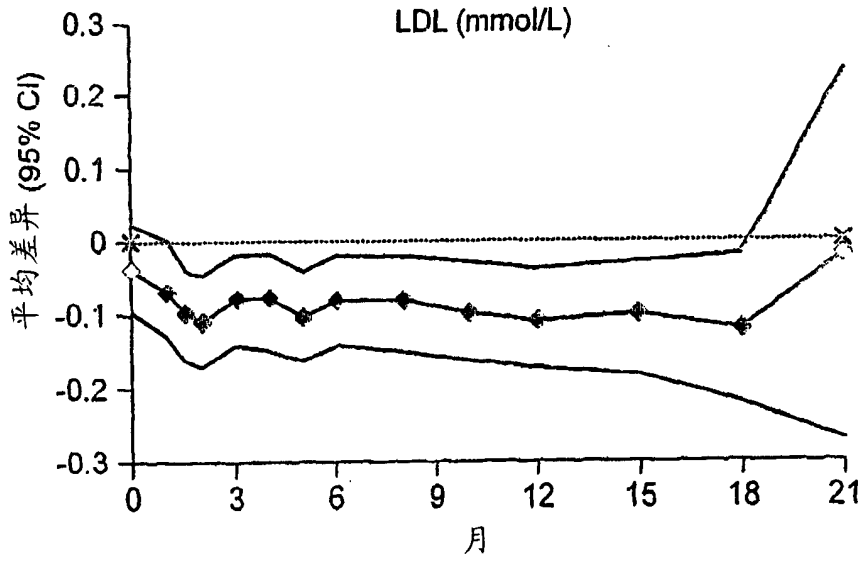
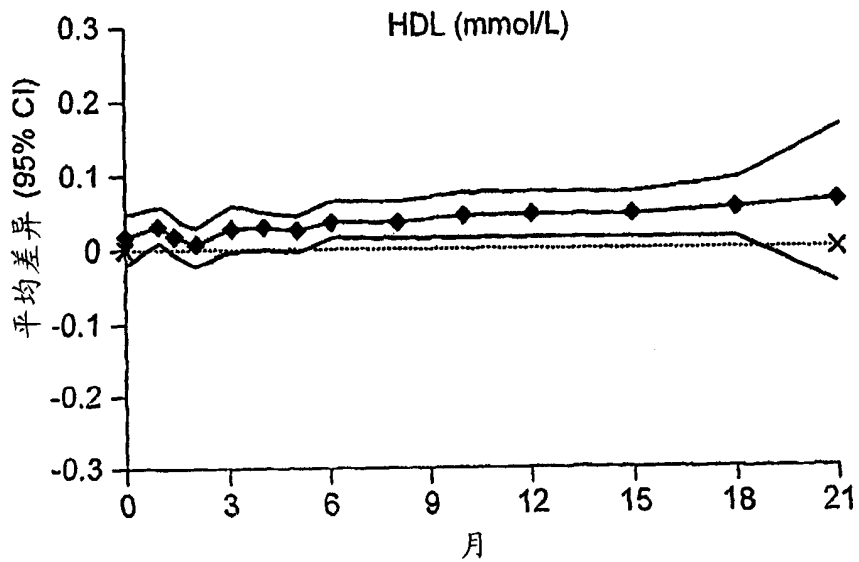


图 2



基线平均数: 希美加群3.14, 华法林3.18

图 3



基线平均数: 希美加群1.31, 华法林1.28

图 4