

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷
A61K 38/05
A61P 7/02

(11) 공개번호 10-2005-0114237
(43) 공개일자 2005년12월05일

(21) 출원번호 10-2005-7017258
(22) 출원일자 2005년09월15일
 번역문 제출일자 2005년09월15일
(86) 국제출원번호 PCT/SE2004/000417
 국제출원일자 2004년03월19일

(87) 국제공개번호 WO 2004/082702
 국제공개일자 2004년09월30일

(30) 우선권주장 0306615.6 2003년03월22일 영국(GB)

(71) 출원인 아스트라제네카 아베
 스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제

(72) 발명자 그린드 마가레타
 영국 레이세스터셔, 엘이11 5알에이치, 로보로우, 베이크웰로드, 아스트
 라제네카 알앤디 첸우드

(74) 대리인 김진희
 강승욱

심사청구 : 없음

(54) 콜레스테롤-하강 치료시 저분자량 트롬빈의 용도

요약

본 발명에 따라, 콜레스테롤-하강 요법 및/또는 심혈관계 합병증의 위험이 증가하는 것과 관련된 지질 (트리글리세라이드), 지단백질, 및 아포지단백질 프로파일의 변형에 사용하기 위한 의약의 제조시, 저분자량 트롬빈 억제제, 또는 그들의 약학적 허용 유도체의 용도를 제공한다.

색인어

저분자량 트롬빈 억제제, 콜레스테롤-하강 요법

명세서

기술분야

본 발명은 저분자량 트롬빈 억제제의 신규한 용도에 관한 것이다.

배경기술

높은 수준의 콜레스테롤은 심장 질환과 관련되는 것으로 알려져 있다. 미국 시민의 반 이상은 콜레스테롤 수준이 권장되는 것보다 초과되는 것으로 알고 있으며, 그리고 다섯 중 한 명은 콜레스테롤 수준이 높은 것으로 고려된다.

콜레스테롤은 세포 멤브레인의 생성 및 유지, 뿐 아니라 성 호르몬 (프로게스테론, 테스토스테론, 에스트라디올 및 코티솔 포함), 담즙산 염 및 비타민 D의 생성에 관여한다.

우선적으로는 간에서 형성되지만, 소장과 같은 신체의 다른 부분에서도 형성된다.

건강한 개인의 경우, 전술한 기능을 수행하는데 필요한 콜레스테롤 전부를 자연적으로 생성한다. 그렇지만, 통상적인 혈액 테스트에서, 혈액 중 순환하는 콜레스테롤의 양은, 약 85%가 내인성이며, 나머지 15%는 외인성 공급으로부터 유래한다. 식이 콜레스테롤은 일반적으로 육류, 가금류, 어류, 해산물 및 식이용 제품으로부터 유래한다. 이와 관련하여, 이들 식품의 소비량이 높다는 것은 혈류 중 콜레스테롤 수준의 증가를 부여할 수 있다.

혈청 중 콜레스테롤 수준이 증가한다는 것은 죽상경화증과 관련되며, 이는 혈관 차단(협착)의 위험이 상당히 증가한 것으로 알려진 것이며, 따라서 협심증, 심근 경색 및 다른 심혈관계 합병증, 예컨대 뇌졸중의 가능성이 있는 것이다.

콜레스테롤은 수성 환경에서 불용성이며 따라서 혈류 내에서 아포지단백질 (Apo)에 의해 운반되어야 할 필요가 있다. 아포지단백질이 콜레스테롤과 결합하는 경우, 지단백질이라고 알려진 복합체를 형성한다. 이들 지단백질의 밀도는 분자 중 단백질의 양에 의해 결정되며 그리고, 이와 관련하여, 저밀도 지단백질 (LDL)은, 혈액 중 주된 콜레스테롤 담체이며, 보호성 고밀도 지단백질 (HDL)보다 본원에서 언급하는 더 부정적 영향을 가지는 것으로 알려져 있다. LDL의 수준이 높다는 것은 따라서 죽상경화증과 관련되지만, HDL의 수준이 높다는 것은, 과량의 콜레스테롤을 제거하는 방식으로 (제거하기 위해 그것을 간으로 운반) 협착 및 관상 동맥 위험에 대해 어느 정도 보호를 제공하는 것으로 이해된다.

담체 분자의 세번째 군으로서, 초저밀도 지단백질(VLDL)은 LDL로 전환되어 근육과 지방 조직으로 트리글리세라이드를 운반한다. 트리글리세라이드는 지방산과 글리세롤의 혼합물이며 그리고 글리세롤은 혈액 중 순환하는 지방의 주성분이다. 콜레스테롤과 같이, 트리글리세라이드는 혈류 중에 내인성으로 발견되며, 지방 조직에 침착될 수 있는 성분이다. 트리글리세라이드는 정상 세포 기능에 필요한 연료의 대부분을 제공하는 고-에너지 지방산을 함유한다. 그렇지만, 혈류 중 과량의 트리글리세라이드, 또는 VLDL은, 높은 콜레스테롤 및 LDL 수준, 게다가 비만 및 당뇨와 관련된 그런 유사한 문제점을 유발할 수 있다.

따라서, HDL, LDL, 총 콜레스테롤 및 트리글리세라이드의 수준은 모두, 죽상경화증 및 관련 심혈관계 이상, 예컨대 관상 동맥 질환 (예컨대 협심증, 심근 경색 등), 뇌졸중 (뇌혈관 발작 및 일과성 허혈성 발작 포함), 말초 동맥 폐색성 질환, 비만 및 당뇨의 위험을 결정하는 중요 지시인자이다. 전체 콜레스테롤 및/또는 트리글리세라이드 수준이 높은 환자는 그들이 우호적인 HDL 수준을 가지는지 여부를 불문하고 현저한 위험 중인 것이다. 정상 콜레스테롤 수준을 가지지만 HDL 수준이 낮은 환자는 또한 위험이 증가한 것이다. 최근, 아포지단백질 B (ApoB; VLDL 및 LDL 중에서 지질을 운반)의 높은 수준, 및/또는 아포지단백질 A-I (ApoA-I; HDL 중에서 지질을 운반)의 낮은 수준과 관련된 심혈관계 질환의 위험 수준이 상당히 높다는 것을 또한 주지하여야 한다.

콜레스테롤 및 트리글리세라이드 수준에 영향을 미치는 다수의 팩터는, 식이, 연령, 체중, 성별, 유전자, 질병 (예컨대 당뇨) 및 생활습관을 포함한다.

식이, 생활습관 및 운동과 관련된 긍정적 변화는 심혈관계 문제점들의 위험을 감소시키는데 있어 종종 불충분하다. 그런 경우, 콜레스테롤-및/또는 트리글리세라이드-감소 약제를 처방받을 수 있다.

혈청 중 LDL 수준을 감소시키는 약물은 동맥 차단 플라그의 생성을 예방하거나 또는 감소시킬 수 있으며, 그리고 플라그 파열 및 관련 혈전-색전 복합체의 위험을 감소시킬 수 있다. 혈중 콜레스테롤 수준을 감소시키는 것을 돕는 약물에는 몇가지 유형이 있다. 가장 일반적으로 처방되는 것은 스타틴계, HMG-CoA 리덕타제 억제제, 예컨대 로바스타틴, 프라바스타틴, 플루바스타틴, 심바스타틴, 아트로바스타틴, 피타바스타틴 및 로수바스타틴 (예컨대 로수바스타틴-칼슘)이다. 이들 약물은 직접적으로 간에서 콜레스테롤의 형성을 예방하고 따라서 심혈관계 질환의 위험을 감소시킨다. 다른 처방 약물 카테고리로는 레진류 (예컨대 콜레스티라민 및 콜레스티폴)이며, 이는 담즙산과 결합하는 작용을 하며, 따라서 간으로 하여금 그 과정 중 콜레스테롤을 사용하여 더 많은 후자를 생성하도록 유발한다. 또한, B 비타민 니아신을 상당량 투여하면 트리글리세라이드 및 LDL 수준을 낮출 뿐 아니라 HDL 수준을 증가시키는 것으로 보고되었다. 파이버레이트 (예컨대 켈피브로질 및 페노피브레이트)는 트리글리세라이드를 낮추고 HDL 수준을 증가시킬 수 있는 것으로 알려져 있다.

그렇지만, 이들 약물 중 일부는 간 손상을 포함하는 부작용을 가진다. 따라서, 콜레스테롤-하강 치료에 사용하기 위한 대체 약물 및/또는 더 효과적인 약물이 필요하다.

트롬빈의 저분자량 억제제에 대한 초기 연구는 Claesson에 의해 Blood Coagul. Fibrinol. (1994) 5, 411에 기재되어 있다. 저분자량 트롬빈 억제제 (및 그들의 프로드럭)는 더 최근에는 미국 특허 4,346,078; 국제특허출원 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 및 WO 04/014894; 및 유럽특허출원 648 780, 468 231, 559 046, 641 779, 185 390, 526 877, 542 525, 195 212, 362 002, 364 344, 530 167, 293 881, 686 642, 669 317, 601 459 및 623 596에 기재되어 있다.

구체적으로, 국제특허출원 WO 94/29336은, $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-(S)Aze-Pab-H}$ (여기서 Cgl은 사이클로헥실글리실, Aze는 아제티딘-2-카복실 그리고 Pab-H는 4-아미디노벤질아미노를 나타냄)를 포함하는 일군의 화합물을 개시하고 있으며, 이는 또한 펠라가트란으로 알려져 있다 (WO 94/29336의 실시예 1 참조). 국제특허출원 WO 97/23499는 그 중에서도 특히 펠라가트란의 프로드럭을 개시하고 있다.

더 최근에, 국제특허출원 WO 02/44145은 α -하이드록시산-계 저분자량 트롬빈 억제제 및 그들의 프로드럭을 개시하고 있다.

본 출원인들의 지식에 의하면, 전술한 문헌 중 어느것도 콜레스테롤-하강 치료 및/또는 지질 (트리글리세라이드 함유), 지단백질, 또는 아포지단백질, 프로파일의 변형에 대해 저분자량 트롬빈 억제제 또는 그들의 프로드럭을 직접 사용하는 것을 개시하거나 또는 제안하지 않았다.

발명의 상세한 설명

본 발명자들은, 놀랍게도, 저분자량 트롬빈 억제제를 투여하면 지질, 예컨대 혈류 중 전체 콜레스테롤, LDL (즉 LDL-콜레스테롤) 및 트리글리세라이드의 수준의 감소를 부여할 수 있으며, 게다가 HDL (즉 HDL-콜레스테롤) 수준을 증가시킬 수 있음을 발견하였다.

본 발명의 첫번째 태양에 따르면, 콜레스테롤-하강 치료에 사용하기 위한 약제를 제조하기 위한 저분자량 트롬빈 억제제, 또는 그들의 약학적 허용 유도체의 용도를 제공한다.

본 발명 및 명세서의 문장 중에 사용되는 경우, 용어 "콜레스테롤-하강 치료"는 전체 콜레스테롤, 지질 (트리글리세라이드 포함), 지단백질 또는 아포지단백질의 혈청 프로파일의 긍정적인 변형을 초래하는 임의의 치료를 포함하며, 따라서 용어 "지질-변형 치료" 및 "지질-(및 트리글리세라이드-) 하강 치료", 뿐 아니라, 과콜레스테롤혈증 (혈액 중 콜레스테롤의 높은 수준; 1차적 및 2차적 (복합) 과콜레스테롤혈증 포함), 과지단백질혈증 (혈장 지단백질 수준 상승) 및/또는 과트리글리세라이드혈증 (혈액 중 트리글리세라이드 수준 상승)을 포함하는 고지혈증(즉 혈류 중 지질의 상승)의 치료를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 이 용어들은 따라서 유형 I, II(IIa 및 IIb), III, IV 및/또는 V 과지단백질혈증, 뿐 아니라 2차적 과트리글리세라이드혈증 및/또는 가계 레시틴 콜레스테롤 아실트랜스퍼라제 결핍증을 포함하지만, 원칙적으로 콜레스테롤, LDL, VLDL, 트리글리세라이드 및/또는 ApoB의 혈청 수준의 하강, 및/또는 HDLs 및/또는 ApoA-I의 혈청 수준의 증가를 초래하는 임의의 환자의 치료를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

본 발명의 두번째 태양에 따르면 콜레스테롤-하강 치료 방법을 제공하며, 이는 저분자량 트롬빈 억제제, 또는 그것의 약학적 허용 유도체를 그런 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

의심을 피하기 위해, 본 명세서의 문장에서, 용어 "치료", "치료" 및 "치료 방법"은 콜레스테롤, 지질 (트리글리세라이드 포함), 지단백질 및/또는 아포지단백질 프로파일의 변형이 필요한 환자의 치료적 및/또는 예방적 처치를 포함한다.

트롬빈 억제제의 "약학적 허용 유도체"는 염 (예컨대 약학적-허용 비-독성 유기 또는 무기산 부가 염) 및 용매화물을 포함한다. 그 용어는 임의의 적절한 억제제로서 동일한 생물학적 기능 및/또는 활성을 가지거나 또는 제공하는 유도체를 더 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 본 발명의 목적상, 그 용어는 또한 트롬빈 억제제의 프로드럭을 포함한다.

용어 "저분자량 트롬빈 억제제"는 본 기술 분야에서 당업자가 이해하고 있어야 한다. 그 용어는 또한 생체내 및/또는 시험관내 시험에서 실험적으로 측정할 수 있는 정도로 트롬빈을 억제하고, 그리고 분자량 2,000 이하, 바람직히는 1,000 이하를 가지는 물질(예컨대 화학적 화합물)의 임의의 조성물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

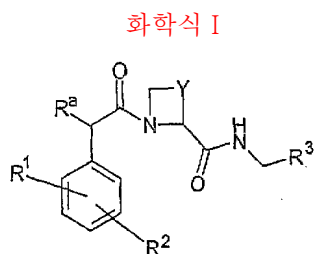
바람직한 저분자량 트롬빈 억제제는 저분자량 펩티드계, 아미노산계, 및/또는 펩티드 유사체계 트롬빈 억제제를 포함한다.

용어 "저분자량 펩티드계, 아미노산계, 및/또는 펩티드 유사체계 트롬빈 억제제"는 1 내지 4개의 펩티드 결합을 가지는 저분자량 트롬빈 억제제를 포함하는 것으로 본 기술 분야의 당업자에게 잘 알려져 있는 것이며, 그리고 Claesson에 의한 연구 논문 Blood Coagul. Fibrin. (1994) 5, 411에 기재되어 있으며, 또한 미국특허 4,346,078; 국제특허출원 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 및 WO 04/000818; 및 유럽특허출원 648 780, 468 231, 559 046, 641 779, 185 390, 526 877, 542 525, 195 212, 362 002, 364 344, 530 167, 293 881, 686 642, 669 317, 601 459 및 623 596에 개시되어 있으며, 상기 문헌 모두의 특정 및 일반 개시사항은 본원에서 참고문헌으로 인용하였다.

바람직한 저분자량 펩티드계 트롬빈 억제제는 국제특허출원 WO 98/37075에 일반적으로 및 특정적으로 기재하고 있는 것을 포함하며, 공개된 그 출원의 청구범위 제8항의 대상인 화합물 (1-메틸-2-[N-(4-아미디노페닐)아미노메틸]-벤즈이미다졸-5-일-카복실산, N-(2-피리딜)-N-(2-하이드록시카보닐-에틸)아미드 및 그들의 프로드럭, 예컨대 공개된 그 출원의 청구범위 제10항의 대상인 화합물 (1-메틸-2-[N-[4-(N-*m*-헥실옥시카보닐아미디노)페닐]아미노메틸]벤즈이미다졸-5-일-카복실산, N-(2-피리딜)-N-(2-에톡시카보닐에틸)아미드) 및 국제특허출원 WO 04/014894에 기재된 것을 포함한다.

바람직한 저분자량 펩티드계 트롬빈 억제제는 또한 HOOC-CH₂-(R)Cha-Pic-Nag-H (여기서 Cha는 사이클로헥실알라닌을 나타내며, Pic은 (S)-피페콜린산을 나타내며 그리고 Nag는 이노가트란으로서 알려진 노르아그마틴을 나타낸다; 국제특허출원 WO 93/11152 참조) 및, 특히, HOOC-CH₂-(R)Cgl-(S)Aze-Pab-H (벨라가트란으로 알려짐; 전술한 국제특허출원 WO 94/29336 참조)를 포함한다.

다른 트롬빈 억제제는 화학식 I의 화합물을 포함한다:



여기서

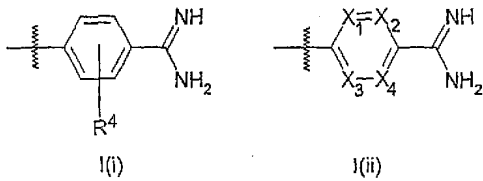
R^a는 -OH 또는 -CH₂OH를 나타내며;

R¹은 1 이상의 선택적인 할로 치환기를 나타내며;

R²는 1 또는 2개의 C₁₋₃ 알콕시 치환기를 나타내며, 이 치환기의 알킬부는 자신이 1 또는 그 이상의 플루오로 치환기로 치환되며 (즉 R²는 1 또는 2개의 플루오로알콕시(C₁₋₃) 기를 나타내며);

Y는 -CH₂- 또는 -(CH₂)₂-를 나타내며; 그리고

R³는 화학식 I(i) 또는 I(ii)의 구조 단편을 나타낸다:



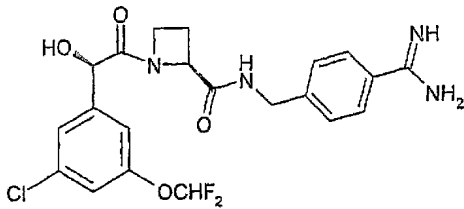
여기서

R⁴는 H 또는 1 또는 그 이상의 플루오로 치환기를 나타내며; 그리고

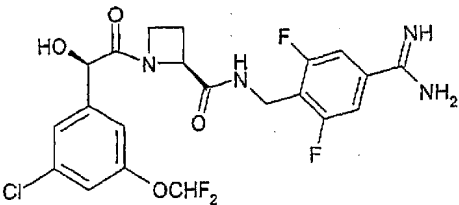
1 또는 2개의 X₁, X₂, X₃ 및 X₄는 -N-을 나타내며 그리고 나머지는 -CH-를 나타낸다.

바람직한 화학식 I의 화합물은 다음을 포함한다:

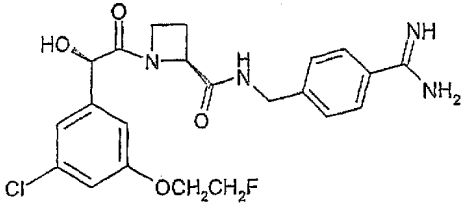
(a) Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab:



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



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

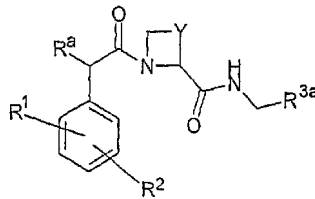


용어 저분자량 트롬빈 억제제의 "프로드럭"은, 경구 또는 비경구 투여 이후, 실험적으로 검출할 수 있는 양으로, 및 소정의 시간 (예컨대 투약 간격 6시간 내지 24시간 (즉 1일 1회 내지 4회) 사이 내에서) 내에 (본원에서 정의한) 저분자량 트롬빈 억제제의 형태로 체내에서 대사되는 임의의 화합물을 포함한다. 의심을 피하기 위해, 용어 "비경구"는 경구 투여를 제외한 모든 형태의 투여를 포함한다.

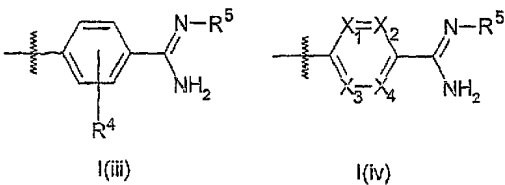
전술한 트롬빈 억제제 멜라가트란의 프로드럭은 국제특허출원 WO 97/23499에 개시된 것을 포함한다. 바람직한 프로드럭은 화학식 $R^1O_2C-CH_2-(R)Cgl-(S)Aze-Pab-OH$ (전술한 또는 WO 97/23499의 약어 목록 참조)이며, 여기서 R^1 은 C_{1-10} 알킬 또는 벤질, 예컨대 선형 또는 분지형 C_{1-6} 알킬 (예컨대 C_{1-4} 알킬, 특히 메틸, 프로필 및, 특히, 에틸)을 나타내며 그리고 OH 기는 Pab 중 아미디노 수소 중 하나를 대신한다.

전술한 화학식 I의 화합물의 바람직한 프로드럭은 화학식 Ia를 포함한다:

화학식 Ia



여기서 R^{3a} 는 화학식 I(iii) 또는 I(iv)의 구조 단편을 나타낸다:



여기서 R^5 는 OR^6 또는 $C(O)OR^7$ 을 나타내며;

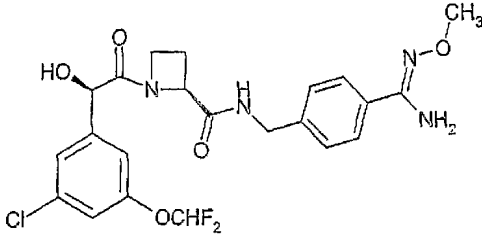
R^6 는 H, C_{1-10} 알킬, C_{1-3} 알킬아릴 또는 C_{1-3} 알킬옥시아릴을 나타내며 (후자 두 기의 알킬부는 선택적으로 1 또는 그 이상의 산소 원자가 가로막으며, 그리고 후자 두 기의 아릴부는 선택적으로 할로, 페닐, 메틸 또는 메톡시로부터 선택되는 1 또는 그 이상의 치환기로 치환되며, 후자 세 기는 또한 선택적으로 1 또는 그 이상의 할로 치환기로 치환됨);

R^7 은 C_{1-10} 알킬 (후자의 기는 선택적으로 1 또는 그 이상의 산소 원자가 가로막으며), C_{1-3} 알킬아릴 또는 C_{1-3} 알킬옥시아릴을 나타내며 (후자 두 기의 알킬부는 선택적으로 1 또는 그 이상의 산소 원자가 가로막으며, 그리고 후자 두 기의 아릴부는 선택적으로 할로, 페닐, 메틸 또는 메톡시로부터 선택되는 1 또는 그 이상의 치환기로 치환되며, 후자 세 기는 또한 선택적으로 1 또는 그 이상의 할로 치환기로 치환됨); 그리고

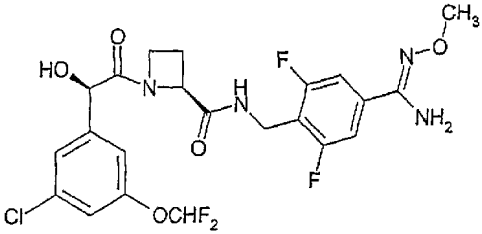
R^a , R^1 , R^2 , Y, R^4 , X_1 , X_2 , X_3 및 X_4 는 전술하였다.

화학식 I의 화합물의 바람직한 프로드럭은 그들의 메톡시아미딘 프로드럭이다. 따라서 화학식 Ia의 바람직한 화합물은 다음을 포함한다:

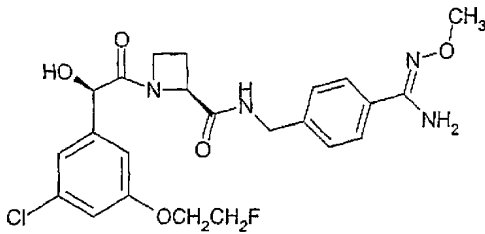
(i) Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe):



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



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



화학식 I 및 Ia의 화합물은 국제특허출원 WO 02/44145에 기재된 기술에 따라 제조할 수 있다.

본 발명에 따라, 트롬빈 억제제 및 그들의 유도체를 경구, 정맥내, 피하, 구강, 직장, 경피, 비강, 기관, 기관지, 국소, 임의의 기타 비경구 경로로, 또는 흡입을 통해, 트롬빈 억제제 또는 프로드럭을 포함하는 약학적 제형의 형태로 약학적 허용 제형으로 투여할 수 있다. 질병, 및 치료되는 환자, 뿐 아니라 투여 경로에 좌우되어, 조성물을 다양한 투약 형태로 투여할 수 있다.

바람직한 운반 모드는 전신성이다. 멜라가트란 및 그들의 유도체의 경우, 바람직한 투여 모드는 비경구이며, 더 바람직하게는 정맥내, 그리고 특히 피하이다. 멜라가트란 및 화학식 Ia의 화합물의 프로드럭의 경우, 바람직한 투여 모드는 경구이다.

포유동물, 및 특히 인간의 치료적 처치에 있어서, 트롬빈 억제제, 트롬빈 억제제의 프로드럭, 및 그들의 유도체는 일반적으로 약학적 허용 어췌반트, 희석제 또는 담체와의 혼합물의 약학적 제제로서 투여하며, 고려되는 투여 경로 및 표준 약학적 프랙티스에 따라 선택할 수 있다.

트롬빈 억제제를 투여하는데 사용하기 위한 적절한 제제는 본 기술 분야에 알려져 있으며, 미국특허 4,346,078; 국제특허출원 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 및 WO 04/000818; 그리고 유럽 특허출원 648 780, 468 231, 559 046, 641 779, 185 390, 526 877, 542 525, 195 212, 362 002, 364 344, 530 167, 293 881, 686 642, 669 317, 601 459 및 623 596으로부터 알려진 것을 포함하며, 상기 문헌 모두의 개시 사항은 본원에서 참고문헌으로 인용하였다.

멜라가트란, 유도체 및 그들의 프로드럭과 사용하기 위한 적절한 제제는 문헌들에 기재되어 있으며, 예컨대 그 중에서도 특히 국제특허출원 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 및 WO 00/13671에 기재된 것이며, 이 문헌의 개시 사항은 본원에서 참고문헌으로 인용하였다. 반면, 적절한 제제의 제조는 당업자가 평범한 기술을 사용하여 용이하게 수행할 수 있다.

제제 중 트롬빈 억제제 또는 유도체의 양은 질병의 심각성, 치료되는 환자, 뿐 아니라 사용하는 화합물(들)에 좌우되지만 당업자가 용이하게 결정할 수 있다.

포유동물, 특히 인간 환자의 치료적 및/또는 예방적 처치에 있어서 트롬빈 억제제 및 그들의 유도체의 적절한 투약량은 의학적 수련의 또는 다른 당업자가 용이하게 결정할 수 있으며, 본원에서 전술한 관련 선행 기술 문헌에 설명한 각각의 투약량을 포함하며, 관련 문헌들은 본원에서 참고문헌으로 인용한 것이다.

멜라가트란의 경우에서, 포유동물, 특히 인간 환자의 치료적 및/또는 예방적 처치에 있어서, 활성 화합물, 프로드럭 및 그드의 유도체의 적절한 투약량은, 관련 질병의 치료 과정 동안에 걸쳐 평균 혈장 농도 5 $\mu\text{mol/L}$ 이하, 예컨대 0.001 내지 5 $\mu\text{mol/L}$ 범위를 부여하는 것을 포함한다. 따라서 적절한 투약량은, 멜라가트란의 경우, 1일 1회 0.1 mg 내지 1일 3회 25 mg의 범위, 및/또는 24시간 기간에 걸쳐 100 mg 비경구 인퓨전, 그리고 멜라가트란의 프로드럭의 경우 1일 1회 0.1 mg 내지 1일 3회 100 mg의 범위일 수 있다 (또는 이하에서 후술하는 멜라가트란의 프로드럭, 자이멜라가트란에 대한 특정 투약량 참조).

화합식 I 및 Ia의 화합물의 경우에서, 인간의 치료적 처치를 위한 화합물들의 적절한 1일 투약량은 경구 투여시 약 0.001-100 mg/kg체중 및 비경구 투여시 0.001-50 mg/kg체중이다.

임의의 이벤트에서, 의사 또는 당업자는 개별 환자에 가장 적절한 실질적인 투약량을 결정할 수 있으며, 이는 치료되어야 하는 질병의 심각성, 뿐 아니라 연령, 체중, 성별 및 치료되어야 하는 특정 환자의 반응에 따라 다양할 것이다. 전술한 투약량은 평균 경우의 예시이며; 물론, 개별 상황에 따라 더 높거나 또는 더 낮은 투약량 범위가 이로울 수 있으며, 그런 경우는 본 발명의 범위 내이다.

전술한 다른 콜레스테롤-하강 약물 또는 지질-하강/변형 약물/치료, 예컨대 스타틴류 (HMG-CoA 리덕타제 억제제) 및 병행 요법에서 특정적으로 전술한 그들 스타틴류 중 특히 임의의 하나와 병행 투여하는 방식으로 본원에 기재한 병법에서 저분자량 트롬빈 억제제를 사용할 수 있다.

본 발명의 다른 태양에 따르면,

(A) 저분자량 트롬빈 억제제, 또는 그들의 약학적 허용 유도체; 및

(B) 다른 콜레스테롤-하강, 또는 지질-하강/변형 치료제

를 포함하는 조합 생성물을 제공하며,

여기서 각 성분 (A)와 (B)는 약학적 허용 어쥬반트, 희석제 또는 담체와의 혼합물로 제조한다.

그런 조합 생성물은 저분자량 트롬빈 억제제/유도체를 다른 치료제와 결합하여 투여하기 위해 제공되며, 그리고 따라서 개별 제제로서 제조할 수 있으며, 여기서 이들 제제 중 적어도 하나는 트롬빈 억제제/유도체를 포함하며, 그리고 적어도 하나는 다른 치료제를 포함하며, 또는 조합 제제로서 제조할 수 있다 (즉, 제제화할 수 있다) (즉 트롬빈억제제/유도체 및 다른 치료제를 포함하는 단일 제제로서 제조할 수 있다).

따라서, 추가로

(1) 저분자량 트롬빈 억제제, 또는 그들의 약학적 허용 유도체; 다른 콜레스테롤-하강, 또는 지질 하강/변형, 치료제; 및 약학적 허용 어쥘반트, 희석제 또는 담체를 포함하는 약학적 제제; 및

(2) 성분들:

(a) 약학적 허용 어쥘반트, 희석제 또는 담체와의 혼합물로서, 저분자량 트롬빈 억제제, 또는 그들의 약학적 허용 유도체를 포함하는 약학적 제제; 및

(b) 약학적 허용 어쥘반트, 희석제 또는 담체와의 혼합물로서, 다른 콜레스테롤-하강, 또는 지질 하강/변형, 치료제를 포함하는 약학적 제제

를 포함하는 부분의 키트를 제공하며;

여기서 성분들 (a)와 (b)는 서로 결합하여 투여하기에 적절한 형태로 각각 제공한다.

본원에 기재된 방법은 콜레스테롤-하강 치료에 있어서 장점을 가질 수 있으며, 그것은 그런 치료를 사용하기 위한 종래 기술에 알려진 유사한 방법(치료)에 비해, 의사 및/또는 환자에 대해 더 용이할 수 있으며, 더 효율적이며, 덜 독성이며, 더 넓은 활성 범위를 가지며, 더 강력하며, 더 적은 부작용을 유발하며, 또는 다른 유용한 약학적 성능을 가질 수 있다.

본 발명을 이하의 실시예에 의해 설명하지만, 어떤 방식으로든 제한하지는 않는다.

실시예

도 1은 21개월 기간에 걸친 임상 시험의 과정 동안 자이멜라가트란 (36 mg bid) 또는 와파린 (2와 3 사이의 INR 레벨)을 수여받은 환자들 사이에서 혈청 중 전체 콜레스테롤 레벨의 평균 수치 (95% 신뢰도 간격)의 차이를 도시하였다.

도 2는 21개월 기간에 걸친 임상 시험의 과정 동안 자이멜라가트란 (36 mg bid) 또는 와파린 (2와 3 사이의 INR 레벨)을 수여받은 환자들 사이에서 혈청 중 전체 트리글리세라이드 레벨의 평균 수치 (95% 신뢰도 간격)의 차이를 도시하였다.

도 3은 21개월 기간에 걸친 임상 시험의 과정 동안 자이멜라가트란 (36 mg bid) 또는 와파린 (2와 3 사이의 INR 레벨)을 수여받은 환자들 사이에서 혈청 중 LDL (즉 LDL-콜레스테롤) 레벨의 평균 수치 (95% 신뢰도 간격)의 차이를 도시하였다.

도 4는 21개월 기간에 걸친 임상 시험의 과정 동안 자이멜라가트란 (36 mg bid) 또는 와파린 (2와 3 사이의 INR 레벨)을 수여받은 환자들 사이에서 혈청 중 HDL (즉 HDL-콜레스테롤) 레벨의 평균 수치 (95% 신뢰도 간격)의 차이를 도시하였다.

실시예 1

임상 시험 중 트롬빈 억제 요법을 수행하고 있는 환자에서 지질 측정

대형 스케일 III상 임상 시험을 개시하여, 비-밸브성 심방 세동 환자에 있어서 연구 화합물 EtO₂C-CH₂-(R)Cgl-(S)Aze-Pab-OH (자이멜라가트란; 국제특허출원 WO 97/23499의 실시예 17 참조)의 뇌졸중 예방에 대한 효율을, 이런 지시에 대한 우선 치료인 와파린과 비교로서 측정하였다.

자이멜라가트란은 저분자량 트롬빈 억제제, 멜라가트란의 프로드럭이다 (국제특허출원 WO 94/29226의 실시예 1 참조).

임상 시험 프로토콜은 국제특허출원 WO 02/36157에 기재된 것과 유사하며, 다음과 같은 주된 차이점을 가진다:

(a) 연구 목적은, 만성 비-밸브성 심방 세동 환자에서 모든 뇌졸중 (치명적 및 비-치명적) 및 전신성 색전 이벤트를 예방하는데 있어, INR 2.0-3.0 (적어도 매 28±3일마다 INR 측정)을 목적으로 투약량-적응된 와파린에 비해 자이멜라가트란의 효율이 열등하지 않다는 것을 보여주는 것이다;

(b) 자이멜라가트란의 투약량은 36 mg bid로 고정하였다;

(c) 배타적 척도로서, 이전 30일 이내에 뇌졸중을 경험하거나 또는 최근 3일 이내에 일시적 허혈성 발작을 경험한 대상을 제외하였다 (WO 02/36157에 기재된 연구에서 2년과는 달리);

(d) 치료 기간은 장기이다 (12개월 내지 26개월 사이); 그리고

(e) 임상에서 전체 환자수는 3407명이었다 (WO 02/36157에 기재된 연구에서 220명과는 달리). 본 연구는 대략 25 국가에서, 대략 300 센터를 가로질러, 다중 센터, 다중 국가, IVRS-무작위화, 오픈-라벨, 병렬-군 연구로 수행하였다.

임상의 처음 21개월에 걸쳐, 시험 이전, 및, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 15, 18, 및 21개월의 간격으로 표준 방식으로 모든 환자로부터 혈액 시료를 취하였다. 혈청 중 이들 지질류를 검출하기 위한 표준 기술을 사용하여 전체 콜레스테롤, LDL (즉 LDL-콜레스테롤), HDL (즉 HDL-콜레스테롤), 및 전체 트리글리세라이드 함량에 대해 이들 시료를 일반적으로 분석하였다.

자이멜라가트란 (n = 1704) 및 와파린 (n = 1703) 환자 사이를 비교하였다. 가공하지 않은 데이터를 분석하는 경우, 자이멜라가트란 군에서 기대밖으로 통계적으로 유의한 차이를 우호적으로 관찰하였다. 치료 2개월에, 콜레스테롤, 트리글리세라이드 및 LDL 혈청 농도 (전체 21개월 기간에 걸쳐 자이멜라가트란 군에서는 일정하게 현저히 하강하였다)의 경우, 그리고 HDL 혈청 농도의 경우 (전체 21개월 기간에 걸쳐 자이멜라가트란 군에서는 일정하게 현저히 더 높았다), 각각도 1 내지 4에 도시된 바와 같이 현저한 평균 차이를 관찰하였다.

이들 데이터는, 콜레스테롤-하강 치료에 있어서 멜라가트란 및 그들의 유도체 (예컨대 자이멜라가트란과 같은 프로드럭), 게다가, 잠재적으로, 저분자량 트롬빈 억제제 및 그들의 유도체/프로드럭의 잠재적인 유용성을 명백하게 보여주고 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

콜레스테롤-하강 요법에 사용하기 위한 의약의 제조시, 저분자량 트롬빈 억제제, 또는 그것의 약학적 허용 유도체의 용도.

청구항 2.

과콜레스테롤혈증, 과지단백질혈증 및/또는 과트리글리세라이드혈증의 치료를 위한 의약의 제조시, 저분자량 트롬빈 억제제, 또는 그것의 약학적 허용 유도체의 용도.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 요법/치료가 콜레스테롤, 저밀도 지단백질, 초저밀도 지단백질, 트리글리세라이드 및/또는 아포지단백질 B의 혈청 레벨을 감소시키고; 그리고/또는 고밀도 지단백질 및/또는 아포지단백질 A-I의 혈청 레벨을 증가시키는 것인 용도.

청구항 4.

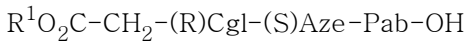
제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, 트롬빈 억제제가 멜라가트란인 용도.

청구항 5.

제4항에 있어서, 멜라가트란의 유도체가 멜라가트란의 프로드럭(prodrug)인 용도.

청구항 6.

제5항에 있어서, 프로드럭이 이하의 화학식인 용도로서,



여기서 R¹이 선형 또는 분지형 C₁₋₆ 알킬이고 그리고 OH 기가 Pab에서 아미디노 수소 중 하나를 대신하는 것인 용도.

청구항 7.

제6항에 있어서, R¹이 메틸, 에틸 또는 프로필을 나타내는 것인 용도.

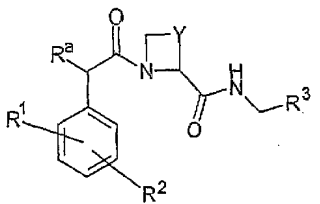
청구항 8.

제7항에 있어서, R¹이 에틸을 나타내는 것인 용도.

청구항 9.

제1항 내지 제3항에 있어서, 트롬빈 억제제가 화학식 I인 용도:

[화학식 I]



여기서

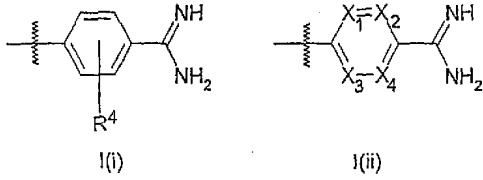
R^a는 -OH 또는 -CH₂OH를 나타내며;

R¹은 1 이상의 선택적인 할로 치환기를 나타내며;

R²는 1 또는 2개의 C₁₋₃ 알콕시 치환기를 나타내며, 이 치환기의 알킬부는 자신이 1 또는 그 이상의 플루오로 치환기로 치환되며;

Y는 $-\text{CH}_2-$ 또는 $-(\text{CH}_2)_2-$ 를 나타내며; 그리고

R^3 는 화학식 I(i) 또는 I(ii)의 구조 단편을 나타낸다:



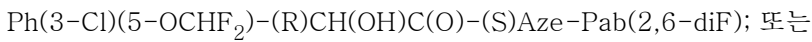
여기서

R^4 는 H 또는 1 또는 그 이상의 플루오로 치환기를 나타내며; 그리고

1 또는 2개의 $\text{X}_1, \text{X}_2, \text{X}_3$ 및 X_4 는 $-\text{N}-$ 을 나타내며 그리고 나머지는 $-\text{CH}-$ 를 나타낸다.

청구항 10.

제9항에 있어서, 트롬빈 억제제가



인 용도.

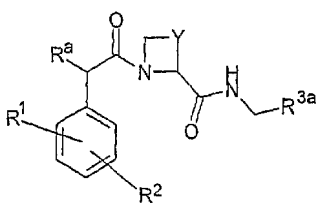
청구항 11.

제9항 또는 제10항에 있어서, 트롬빈 억제제의 유도체가 그 억제제의 프로드럭인 용도.

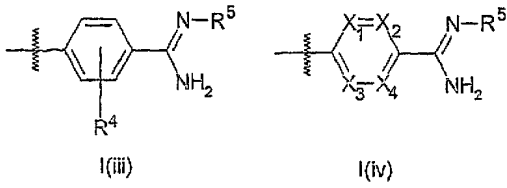
청구항 12.

제11항에 있어서, 프로드럭이 화학식 Ia인 용도:

[화학식 Ia]



여기서 R^{3a}는 화학식 I(iii) 또는 I(iv)의 구조 단편을 나타낸다:



여기서 R⁵는 OR⁶ 또는 C(O)OR⁷을 나타내며;

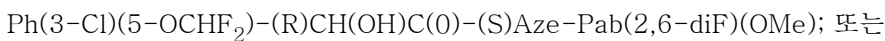
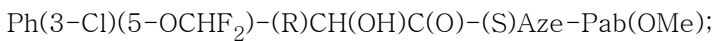
R⁶는 H, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₃ 알킬아릴 또는 C₁₋₃ 알킬옥시아릴을 나타내며 (후자 두 기의 알킬부는 선택적으로 1 또는 그 이상의 산소 원자가 가로막으며, 그리고 후자 두 기의 아릴부는 선택적으로 할로, 페닐, 메틸 또는 메톡시로부터 선택되는 1 또는 그 이상의 치환기로 치환되며, 후자 세 기는 또한 선택적으로 1 또는 그 이상의 할로 치환기로 치환됨);

R⁷은 C₁₋₁₀ 알킬 (후자의 기는 선택적으로 1 또는 그 이상의 산소 원자가 가로막으며), C₁₋₃ 알킬아릴 또는 C₁₋₃ 알킬옥시아릴을 나타내며 (후자 두 기의 알킬부는 선택적으로 1 또는 그 이상의 산소 원자가 가로막으며, 그리고 후자 두 기의 아릴부는 선택적으로 할로, 페닐, 메틸 또는 메톡시로부터 선택되는 1 또는 그 이상의 치환기로 치환되며, 후자 세 기는 또한 선택적으로 1 또는 그 이상의 할로 치환기로 치환됨); 그리고

R^a, R¹, R², Y, R⁴, X₁, X₂, X₃ 및 X₄는 제9항에서 정의한 것이다.

청구항 13.

제12항에 있어서, 프로드럭이



인 용도.

청구항 14.

콜레스테롤-하강 치료 방법으로서, 저분자량 트롬빈 억제제, 또는 그것의 약학적 허용 유도체를 그런 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 15.

과콜레스테롤혈증, 과지단백질혈증 및/또는 과트리글리세라이드혈증의 치료방법으로서, 저분자량 트롬빈 억제제, 또는 그것의 약학적 허용 유도체를 그런 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 16.

제14항 또는 제15항에 있어서, 상기 치료가 콜레스테롤, 저밀도 지단백질, 초저밀도 지단백질, 트리글리세라이드 및/또는 아포지단백질 B의 혈청 레벨을 감소시키고; 그리고/또는 고밀도 지단백질 및/또는 아포지단백질 A-I의 혈청 레벨을 증가시키는 것인 방법.

청구항 17.

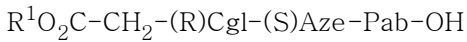
제14항 내지 제16항 중 어느 하나의 항에 있어서, 트롬빈 억제제가 멜라가트란인 방법.

청구항 18.

제17항에 있어서, 멜라가트란의 유도체가 멜라가트란의 프로드럭인 방법.

청구항 19.

제18항에 있어서, 프로드럭이 이하의 화학식인 방법으로서,



여기서 R¹이 선형 또는 분지형 C₁₋₆ 알킬이고 그리고 OH 기가 Pab에서 아미디노 수소 중 하나를 대신하는 것인 방법.

청구항 20.

제19항에 있어서, R¹이 메틸, 에틸 또는 프로필을 나타내는 것인 방법.

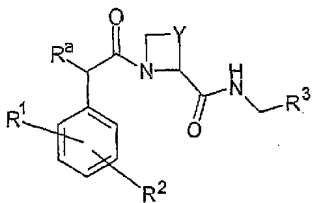
청구항 21.

제20항에 있어서, R¹이 에틸을 나타내는 것인 방법.

청구항 22.

제14항 내지 제16항 중 어느 하나의 항에 있어서, 트롬빈 억제제가 화학식 I인 방법:

[화학식 I]



여기서

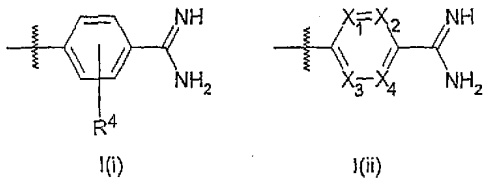
R^a는 -OH 또는 -CH₂OH를 나타내며;

R¹은 1 이상의 선택적인 할로 치환기를 나타내며;

R²는 1 또는 2개의 C₁₋₃ 알콕시 치환기를 나타내며, 이 치환기의 알킬부는 자신이 1 또는 그 이상의 플루오로 치환기로 치환되며;

Y는 -CH₂- 또는 -(CH₂)₂-를 나타내며; 그리고

R³는 화학식 I(i) 또는 I(ii)의 구조 단편을 나타낸다:



여기서

R⁴는 H 또는 1 또는 그 이상의 플루오로 치환기를 나타내며; 그리고

1 또는 2개의 X₁, X₂, X₃ 및 X₄는 -N-을 나타내며 그리고 나머지는 -CH-를 나타낸다.

청구항 23.

제22항에 있어서, 트롬빈 억제제가



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



인 방법.

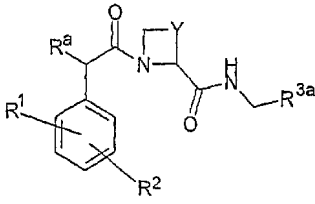
청구항 24.

제22항 또는 제23항에 있어서, 트롬빈 억제제의 유도체가 그 억제제의 프로드럭인 방법.

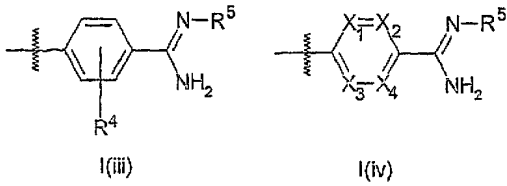
청구항 25.

제24항에 있어서, 프로드럭이 화학식 Ia인 방법:

[화학식 Ia]



여기서 R^{3a}는 화학식 I(iii) 또는 I(iv)의 구조 단편을 나타낸다:



여기서 R⁵는 OR⁶ 또는 C(O)OR⁷을 나타내며;

R⁶는 H, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₃ 알킬아릴 또는 C₁₋₃ 알킬옥시아릴을 나타내며 (후자 두 기의 알킬부는 선택적으로 1 또는 그 이상의 산소 원자가 가로막으며, 그리고 후자 두 기의 아릴부는 선택적으로 할로, 페닐, 메틸 또는 메톡시로부터 선택되는 1 또는 그 이상의 치환기로 치환되며, 후자 세 기는 또한 선택적으로 1 또는 그 이상의 할로 치환기로 치환됨);

R⁷은 C₁₋₁₀ 알킬 (후자의 기는 선택적으로 1 또는 그 이상의 산소 원자가 가로막으며), C₁₋₃ 알킬아릴 또는 C₁₋₃ 알킬옥시아릴을 나타내며 (후자 두 기의 알킬부는 선택적으로 1 또는 그 이상의 산소 원자가 가로막으며, 그리고 후자 두 기의 아릴부는 선택적으로 할로, 페닐, 메틸 또는 메톡시로부터 선택되는 1 또는 그 이상의 치환기로 치환되며, 후자 세 기는 또한 선택적으로 1 또는 그 이상의 할로 치환기로 치환됨); 그리고

R^a, R¹, R², Y, R⁴, X₁, X₂, X₃ 및 X₄는 제22항에서 정의한 것이다.

청구항 26.

제25항에 있어서, 프로드럭이

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-diF)(OMe); 또는

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

인 방법.

청구항 27.

(A) 저분자량 트롬빈 억제제, 또는 그들의 약학적 허용 유도체; 및

(B) 다른 콜레스테롤-하강, 또는 지질-하강/변형 치료제

를 포함하는 조합 생성물로서,

각 성분 (A) 및 (B)가 약학적-허용 어쥘반트, 희석제 또는 담체와의 혼합물로 제제화되는 것인 조합 생성물.

청구항 28.

제27항에 있어서, 트롬빈 억제제 또는 유도체, 다른 치료제 및 약학적 허용 어쥘반트, 희석제 또는 담체를 포함하는 약학적 제제를 포함하는 조합 생성물.

청구항 29.

제27항에 있어서, 성분들

(a) 약학적 허용 어쥘반트, 희석제 또는 담체와의 혼합물로서, 트롬빈 억제제 또는 유도체를 포함하는 약학적 제제; 및

(b) 약학적 허용 어쥘반트, 희석제 또는 담체와의 혼합물로서, 다른 치료제를 포함하는 약학적 제제

를 포함하는 부분의 키트를 포함하는 조합 생성물로서,

성분들 (a)와 (b)가 서로 결합하여 투여하기에 적절한 형태로 각각 제공되는 것인 조합 생성물.

청구항 30.

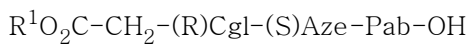
제27항 내지 제29항 중 어느 하나의 항에 있어서, 트롬빈 억제제가 멜라가트란인 조합 생성물.

청구항 31.

제30항에 있어서, 멜라가트란의 유도체가 멜라가트란의 프로드럭인 조합 생성물.

청구항 32.

제31항에 있어서, 프로드럭이 이하의 화학식인 조합 생성물로서,



여기서 R¹이 선형 또는 분지형 C₁₋₆ 알킬이고 그리고 OH 기가 Pab에서 아미디노 수소 중 하나를 대신하는 것인 조합 생성물.

청구항 33.

제32항에 있어서, R¹이 메틸, 에틸 또는 프로필을 나타내는 것인 조합 생성물.

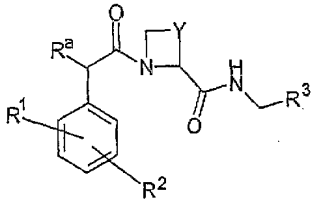
청구항 34.

제33항에 있어서, R¹이 에틸을 나타내는 것인 조합 생성물.

청구항 35.

제27항 내지 제29항 중 어느 하나의 항에 있어서, 트롬빈 억제제가 화학식 I인 조합 생성물:

[화학식 I]



여기서

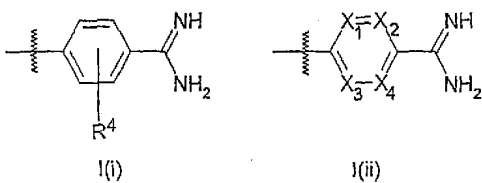
R^a는 -OH 또는 -CH₂OH를 나타내며;

R¹은 1 이상의 선택적인 할로 치환기를 나타내며;

R²는 1 또는 2개의 C₁₋₃ 알콕시 치환기를 나타내며, 이 치환기의 알킬부는 자신이 1 또는 그 이상의 플루오로 치환기로 치환되며;

Y는 -CH₂- 또는 -(CH₂)₂-를 나타내며; 그리고

R³는 화학식 I(i) 또는 I(ii)의 구조 단편을 나타낸다:



여기서

R⁴는 H 또는 1 또는 그 이상의 플루오로 치환기를 나타내며; 그리고

1 또는 2개의 X₁, X₂, X₃ 및 X₄는 -N-을 나타내며 그리고 나머지는 -CH-를 나타낸다.

청구항 36.

제35항에 있어서, 트롬빈 억제제가

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-diF); 또는

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

인 조합 생성물.

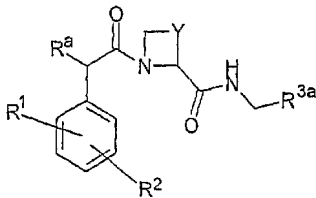
청구항 37.

제35항 또는 제36항에 있어서, 트롬빈 억제제의 유도체가 그 억제제의 프로드럭인 조합 생성물.

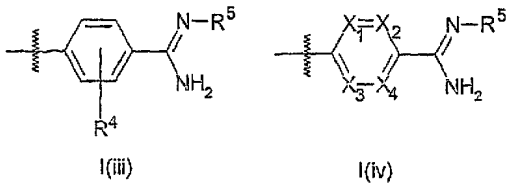
청구항 38.

제37항에 있어서, 프로드럭이 화학식 Ia의 프로드럭인 조합 생성물:

[화학식 Ia]



여기서 R^{3a}는 화학식 I(iii) 또는 I(iv)의 구조 단편을 나타낸다:



여기서 R⁵는 OR⁶ 또는 C(O)OR⁷을 나타내며;

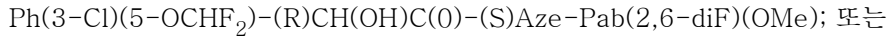
R⁶는 H, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₃ 알킬아릴 또는 C₁₋₃ 알킬옥시아릴을 나타내며 (후자 두 기의 알킬부는 선택적으로 1 또는 그 이상의 산소 원자가 가로막으며, 그리고 후자 두 기의 아릴부는 선택적으로 할로, 페닐, 메틸 또는 메톡시로부터 선택되는 1 또는 그 이상의 치환기로 치환되며, 후자 세 기는 또한 선택적으로 1 또는 그 이상의 할로 치환기로 치환됨);

R⁷은 C₁₋₁₀ 알킬 (후자의 기는 선택적으로 1 또는 그 이상의 산소 원자가 가로막으며), C₁₋₃ 알킬아릴 또는 C₁₋₃ 알킬옥시아릴을 나타내며 (후자 두 기의 알킬부는 선택적으로 1 또는 그 이상의 산소 원자가 가로막으며, 그리고 후자 두 기의 아릴부는 선택적으로 할로, 페닐, 메틸 또는 메톡시로부터 선택되는 1 또는 그 이상의 치환기로 치환되며, 후자 세 기는 또한 선택적으로 1 또는 그 이상의 할로 치환기로 치환됨); 그리고

R^a, R¹, R², Y, R⁴, X₁, X₂, X₃ 및 X₄는 제35항에서 정의한 것이다.

청구항 39.

제38항에 있어서, 프로드럭이



인 조합 생성물.

청구항 40.

제27항 내지 제39항 중 어느 하나의 항에 있어서, 다른 치료제가 스타틴인 조합 생성물.

청구항 41.

제40항에 있어서, 스타틴이 로바스타틴, 프라바스타틴, 플루바스타틴, 심바스타틴, 아토르바스타틴, 피타바스타틴 또는 로수바스타틴인 조합 생성물.

청구항 42.

저분자량 트롬빈 억제제, 또는 그것의 약학적 허용 유도체의 유효량을 포함하는, 콜레스테롤-하강 치료에 사용하기 위한 약학적 제제.

청구항 43.

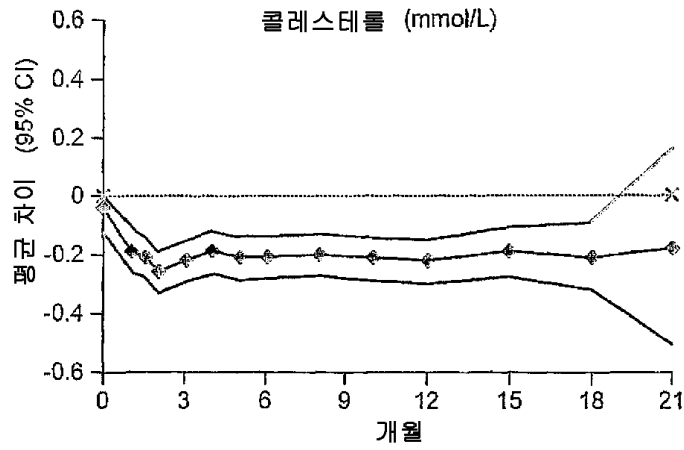
억제제, 또는 약학적 허용 유도체를 환자에게 투여하는 것에 의한 콜레스테롤-하강 치료시, 저분자량 트롬빈 억제제, 또는 그것의 약학적 허용 유도체의 용도.

청구항 44.

콜레스테롤-하강 치료시, 저분자량 트롬빈 억제제, 또는 그것의 약학적-허용 유도체의 용도.

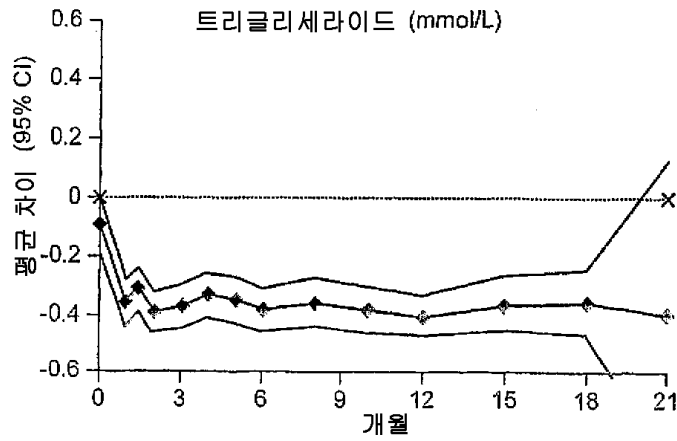
도면

도면1



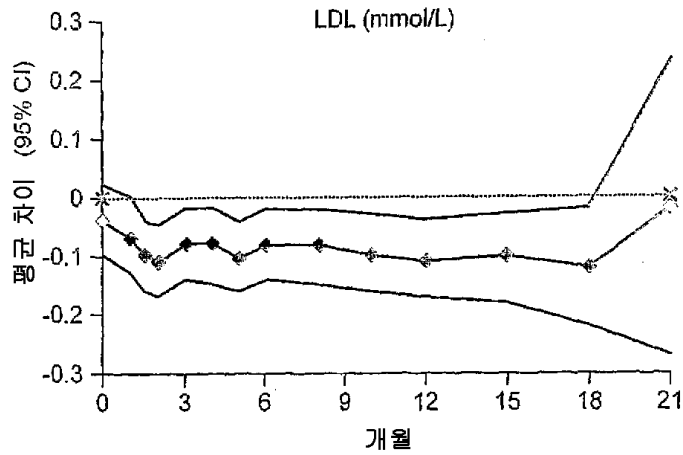
베이스라인에서의 평균 : 자이 멜라가트란 5.27, 와파린 5.32

도면2



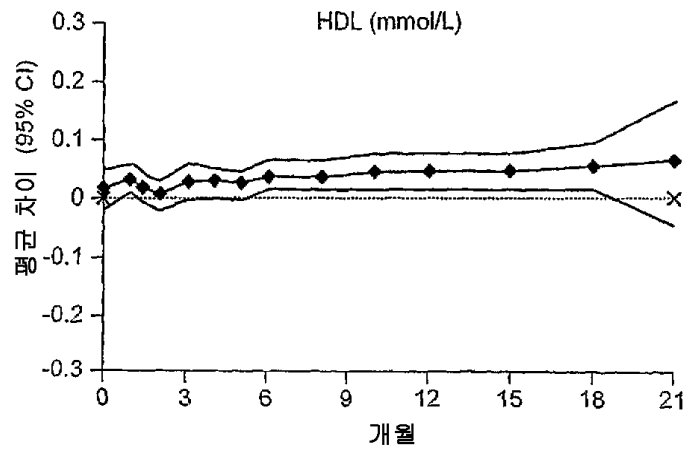
베이스라인에서의 평균 : 자이 멜라가트란 1.86, 와파린 1.95

도면3



베이스라인에서의 평균 : 자이멜라가트란 3.14, 와파린 3.18

도면4



베이스라인에서의 평균 : 자이멜라가트란 1.31, 와파린 1.28