

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 38/06

A61K 31/5395

A61P 7/02



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03810212.9

[43] 公开日 2005 年 8 月 10 日

[11] 公开号 CN 1652811A

[22] 申请日 2003.5.5 [21] 申请号 03810212.9

[30] 优先权

[32] 2002. 5. 6 [33] SE [31] 0201373 -8

[86] 国际申请 PCT/SE2003/000720 2003.5.5

[87] 国际公布 WO2003/092721 英 2003.11.13

[85] 进入国家阶段日期 2004.11.5

[71] 申请人 阿斯特拉曾尼卡有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 E·斯韦恩哈格

[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 2 页 说明书 26 页

[54] 发明名称 含美拉加川和抗心率失常的 oxabis-
pidine 的组合产品

[57] 摘要

提供了一种组合产品，包括：(1) 美拉加川或其药学可接受的衍生物；和(1) WO01/28992 的权利要求 1 所定义的化合物或(2) WO01/28992 中权利要求 34 的化合物或(3) 化合物 A 或 B 或 C 或 D(或其药学可接受的盐)，用于治疗心律失常或其由血液凝固控制的并发症。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种组合产品, 包括:

(a) 美拉加川或其药学可接受的衍生物; 和

(b) (1) W001/28992 的权利要求 1 所定义的化合物, 或 (2)
5 W001/28992 中权利要求 34 的化合物, 或 (3) 化合物 A 或 B 或 C 或 D
(或其药学可接受的盐)

其中, 各组分 (a) 和 (b) 与药学可接受的辅剂、稀释剂或载体
混合制成制剂。

2. 权利要求 1 中所述的组合产品, 其包括含美拉加川或其药学可
10 接受的衍生物, 和 (1) W001/28992 的权利要求 1 所定义的化合物或
(2) W001/28992 中权利要求 34 的化合物或 (3) 化合物 A 或 B 或 C
或 D (或其药学可接受的盐) 或其药学可接受的衍生物, 以及混合的药学
可接受的辅剂、稀释剂或载体的药物制剂。

3. 权利要求 1 中所述的组合产品, 其包括多组分试剂盒, 该试剂
15 盒包括组分:

(a) 药物制剂, 包括美拉加川或其药学可接受的衍生物, 以及与之
相混合的药学可接受的辅剂、稀释剂或载体; 和

(b) 药物制剂, 包括 (1) W001/28992 的权利要求 1 所定义的化
合物, 或 (2) W001/28992 的权利要求 34 的化合物, 或

20 (3) 化合物 A 或 B 或 C 或 D (或其药学可接受的盐), 以及与之
相混合的药学可接受的辅剂、稀释剂或载体,

该组分 (a) 和 (b) 各自提供为适合与另一种组分结合给药的形式。

4. 权利要求 3 中所述的多组分试剂盒, 其中组分 (a) 和 (b) 适
25 合顺序、单独和/或同时用于指明需要抗凝血剂治疗的病症的治疗。

5. 权利要求 1-4 中任一项所述的组合产品, 其中美拉加川衍生物
为美拉加川前体药物。

6. 权利要求 5 中所述的组合产品, 其中前体药物为下式的物质,
 $R^1O_2C-CH_2-(R)Cgl-Aze-Pab-OH$,

30 其中 R^1 表示直链或支链 C_{1-6} 烷基, 且 OH 基团取代 Pab 中的一个脒
基氮原子。

7. 权利要求 6 中所述的组合产品, 其中 R^1 表示甲基、乙基、正丙

基、异丙基或叔丁基。

8. 权利要求 6 中所述的组合产品，其中前体药物为甘氨酸，N-[1-环己基-2-[2-[[[4-[(肟基)氨基甲基]-苯基]甲基]氨基]羰基]-1-氮杂环丁基]-2-氧代乙基]-，乙基酯，[S-(R', S')]-。

- 5 9. 权利要求 1-7 中任一项所述的组合产品，其包括化合物 A 或 B 或 C 或 D（或其药学可接受的盐）。

- 10 10. 一种制造权利要求 3-9 中任一项所定义的多组分试剂盒的方法，该方法包括使权利要求 3-9 中任一项所定义的组分（a）与权利要求 3-9 中任一项所定义的组分（b）结合，从而使两种组分适于彼此结合给药。

11. 一种多组分试剂盒，包括：

（I）权利要求 3-9 中任一项所定义的组分（a）和（b）中的一种；并结合

（II）将该组分与两种组分中的另一种结合使用的说明。

- 15 12. 一种治疗心律失常的方法，该方法包括将权利要求 1-9 中任一项所定义的组合产品或权利要求 11 中所定义的多组分试剂盒给药于患有，或易患有此病症的人。

- 20 13. 权利要求 1-9 中任一项所定义的组合产品或权利要求 11 中所定义的多组分试剂盒的用途，用于制备治疗或预防指明需要抗凝血剂治疗的病症的药物。

14. 美拉加川或其药学可接受的衍生物，和（1）W001/28992 的权利要求 1 所定义的化合物或（2）W001/28992 的权利要求 34 的化合物或（3）化合物 A 或 B 或 C 或 D（或其药学可接受的盐）的用途，用于制备治疗或预防指明需要抗凝血剂治疗的病症的药物。

25

含美拉加川和抗心率失常的 oxabispidine 的组合产品

发明领域

- 5 本发明涉及一种新的药物活性化合物的组合物。尤其涉及美拉加川 (melagatran) 或其药学可接受的衍生物与某些抗心率失常的 oxabispidine 或其药学可接受的盐的组合物。

发明背景

- 10 心房纤维性颤动 (AF) 的特征为：心房电活性总体上很紊乱，心跳速度和节律都不齐。用表面 ECG 测量患有 AF 的患者或用导管电极记录电描记图序列时，其心房电活性没有视觉可识别的定时模式。

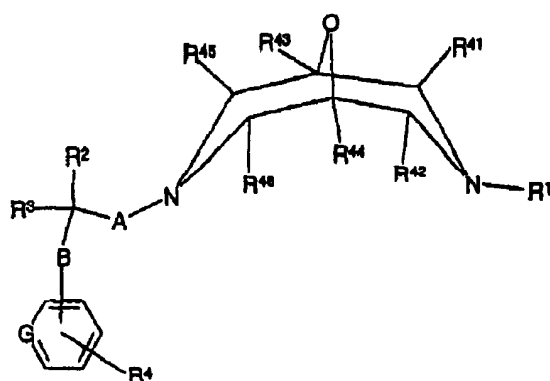
- AF 过程中，规则的心房泵作用被心房组织不规则、无组织且颤抖性痉挛取代。这些痉挛体现为不规则的心跳、心悸、不适、眩晕和/或心绞痛。而且，心脏效率很低的泵作用容易导致与血流量降低有关的明显的病态。更严重的是，心脏输出减少会导致左心房内血液沉积并
15 形成血栓。血栓最通常在左心房内先发生，其可移动并通过血流到达各器官，如脑、脾、肾等。如果血栓到达脑部，则可能导致脑中风甚至死亡。

- 仅在美国，估计 AF 就影响两百万人，而且每年诊断出的新病例约
20 160,000。据估计，在美国 AF 每年导致 70,000 以上的中风，且每年治疗这些患者的费用在 36 亿美元以上。每年全世界仅药物治疗 AF 的费用估计就超过 4000 万美元。

- AF 可概括性地分为两种：“瓣膜性”AF 和“非瓣膜性”AF (NVAF)。瓣膜性 AF 中，由于一个或多个心脏瓣膜出现病症（如，瓣膜疾病），
25 或由于使用机械（假体）心脏瓣膜而导致心率失常。相反，NVAF 是在无严重瓣膜疾病或无假体的情况下发生的 AF。

国际专利申请 W001/28992 中指出，其所公开的 oxabispidine 化合物可用于治疗心率失常。W001/28992 引入本文作为参考。W001/28992 的权利要求 1 为：

- 30 式 I 的化合物：



其中

R^1 代表 C_{1-12} 烷基 (该烷基任选被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、芳基、 Het^1 、 $-C(O)R^{5a}$ 、 $-OR^{5b}$ 、 $-N(R^6)R^{5c}$ 、 $-C(O)XR^7$ 、 $-C(O)N(R^8)R^{5d}$ 和 $-S(O)_2R^9$ 的基团取代和/或以其为端基), 或 R^1 代表 $-C(O)XR^7$ 、 $-C(O)N(R^8)R^{5d}$ 或 $-S(O)_2R^9$;

$R^{5a} - R^{5d}$ 在每种情况下独立代表 H, C_{1-6} 烷基 (后一基团任选被一个或多个选自 $-OH$ 、卤素、氰基、硝基、芳基和 Het^2 的取代基取代和/或以其为端基), 芳基或 Het^3 或 R^{5d} 与 R^8 一起代表 C_{3-6} 亚烷基 (该亚烷基中任选插入氧原子和/或任选被一个或多个 C_{1-3} 烷基基团取代);

R^6 代表 H, C_{1-6} 烷基 (任选被一个或多个选自 $-OH$ 、卤素、氰基、硝基和芳基的取代基取代和/或以其为端基), 芳基, $-C(O)R^{10a}$, $-C(O)OR^{10b}$ 或 $-C(O)N(H)R^{10c}$;

R^{10a} , R^{10b} 和 R^{10c} 独立代表 C_{1-6} 烷基 (任选被一个或多个选自 $-OH$ 、卤素、氰基、硝基和芳基的取代基取代和/或以其为端基), 芳基, 或 R^{10a} 代表 H;

R^7 代表 C_{1-12} 烷基 (任选被一个或多个选自 $-OH$ 、卤素、氰基、硝基、芳基、 C_{1-6} 烷氧基和 Het^4 的取代基取代和/或以其为端基);

R^8 代表 H, C_{1-12} 烷基, C_{1-6} 烷氧基 (后两个基团任选被一个或多个选自 $-OH$ 、卤素、氰基、硝基、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基的取代基取代和/或以其为端基), $-D$ -芳基, $-D$ -芳氧基, $-D-Het^5$, $-D-N(H)C(O)R^{11a}$, $-D-S(O)_2R^{12a}$, $-D-C(O)R^{11b}$, $-D-C(O)OR^{12b}$, $-D-C(O)N(R^{11c})R^{11d}$, 或 R^8 与 R^{5d} 一起, 代表 C_{3-6} 亚烷基 (该亚烷基基团中任选插入氧原子和/或任选被一个或多个 C_{1-3} 烷基基团取代);

$R^{11a} - R^{11d}$ 独立代表 C_{1-6} 烷基 (任选被一个或多个选自 $-OH$ 、卤素、

氰基、硝基和芳基的取代基取代和/或以其为端基), 芳基, 或 R^{11c} 与 R^{11d} 一起代表 C_{3-6} 亚烷基;

R^9 , R^{12a} 和 R^{12b} 独立代表 C_{1-6} 烷基 (任选被一个或多个选自 -OH、卤素、氰基、硝基和芳基的取代基取代和/或以其为端基) 或芳基;

5 D 代表直接键或 C_{1-6} 亚烷基;

X 代表 O 或 S;

R^2 代表 H, 卤素, C_{1-6} 烷基, $-OR^{13}$, $-E-N(R^{14})R^{15}$, 或与 R^3 一起, 代表 = O;

R^3 代表 H, C_{1-6} 烷基, 或与 R^2 一起, 代表 = O;

10 R^{13} 代表 H, C_{1-6} 烷基, $-E$ -芳基, $-E$ -Het⁶, $-C(O)R^{16a}$, $-C(O)OR^{16b}$ 或 $-C(O)N(R^{17a})R^{17b}$;

R^{14} 代表 H, C_{1-6} 烷基, $-E$ -芳基, $-E$ -Het⁶, $-C(O)R^{16a}$, $-C(O)OR^{16b}$, $-S(O)_2R^{16c}$, $-[C(O)]_2N(R^{17a})R^{17b}$ 或 $-C(NH)NH_2$;

R^{15} 代表 H, C_{1-6} 烷基, $-E$ -芳基或 $-C(O)R^{16a}$;

15 $R^{16a} - R^{16d}$ 在此处使用的每种情况下独立代表 C_{1-6} 烷基 (任选被一个或多个选自卤素、芳基和 Het⁷ 的取代基取代和/或以其为端基), 芳基, Het⁸, 或 R^{16a} 和 R^{16d} 独立代表 H;

R^{17a} 和 R^{17d} 在此处使用的每种情况下独立代表 H 或 C_{1-6} 烷基 (任选被一个或多个选自卤素、芳基和 Het⁹ 的取代基取代和/或以其为端基), 芳基, Het¹⁰, 或一起代表任选插入氧原子的 C_{3-6} 亚烷基;

E 在此处使用的每种情况下代表直接键或 C_{1-4} 亚烷基;

P 代表 1 或 2;

25 Het¹ - Het¹⁰ 独立代表含有一个或多个选自氧、氮和/或硫的杂原子的 5-12 元杂环基, 所述基团任选被一个或多个选自以下的取代基取代: -OH、氧代、卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、芳氧基、 $-N(R^{18a})R^{18b}$, $-C(O)R^{18c}$, $-C(O)OR^{18d}$, $-C(O)N(R^{18e})R^{18f}$, $-N(R^{18g})C(O)R^{18h}$ 和 $-N(R^{18i})S(O)_2R^{18j}$;

$R^{18a} - R^{18j}$ 独立代表 C_{1-6} 烷基、芳基或 $R^{18a} - R^{18i}$ 独立代表 H;

30 A 代表直接键, $-J-$, $-J-N(R^{19})-$ 或 $-J-O-$ (在后两个基团中, $N(R^{19})-$ 或 $O-$ 连接在带有 R^2 和 R^3 的碳原子上);

B 代表 $-Z-$, $-Z-N(R^{20})-$, $-N(R^{20})-Z-$, $-Z-S(O)_2-$, $-Z-O-$ (在后两个基团中, Z 连接在带有 R^2 和 R^3 的碳原子上),

$-N(R^{20})C(O)O-Z-$ (该基团中的 $-N(R^{20})$ 连接在带有 R^2 和 R^3 的碳原子上), 或 $-C(O)N(R^{20})-$ (该基团中的 $-C(O)$ 连接在带有 R^2 和 R^3 的碳原子上);

J 代表任选被一个或多个选自 $-OH$ 、卤素和氨基的取代基取代的 C_1 - $_6$ 亚烷基;

Z 代表直接键或 C_1 - $_4$ 亚烷基;

n 代表 0, 1 或 2;

R^{19} 和 R^{20} 独立代表 H 或 C_1 - $_6$ 烷基;

G 代表 CH 或 N;

10 R^4 代表一个或多个选自以下的任选取代基: $-OH$, 氨基, 卤素, 硝基, C_1 - $_6$ 烷基 (任选以 $-N(H)C(O)OR^{21a}$ 为端基), C_1 - $_6$ 烷氧基, $-N(R^{22a})R^{22b}$, $-C(O)R^{22c}$, $-C(O)OR^{22d}$, $-C(O)N(R^{22e})R^{22f}$, $-N(R^{22g})C(O)R^{22h}$, $-N(R^{22i})C(O)N(R^{22j})R^{22k}$, $-N(R^{22l})S(O)_2R^{21b}$, $-S(O)_2R^{21c}$, 和 / 或 $-OS(O)_2R^{21d}$;

15 $R^{21a} - R^{21d}$ 独立代表 C_1 - $_6$ 烷基;

R^{22a} 和 R^{22b} 独立代表 H, C_1 - $_6$ 烷基或一起代表 C_3 - $_6$ 亚烷基, 从而形成 4-7 元含氮环;

$R^{22c} - R^{22n}$ 独立代表 H 或 C_1 - $_6$ 烷基;

$R^{41} - R^{46}$ 独立代表 H 或 C_1 - $_3$ 烷基;

20 其中各芳基和芳氧基基团除另有说明外任选被取代;

条件是:

(a) 所述化合物不是:

3, 7-二苯甲酰基-9-氧杂-3, 7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷;

(b) 当 A 代表 $-J-N(R^{19})-$ 或 $-J-O-$ 时, 则:

25 (i) J 不代表 C_1 亚烷基; 且

(ii) 当 R^2 和 R^3 不一起代表 $=O$ 时, B 不代表 $-N(R^{20})-$, $-N(R^{20})-Z-$ (其中后一基团中的 $N(R^{20})$ 连接在带有 R^2 和 R^3 的碳原子上), $-S(O)_2-$, $-O-$ 或 $-N(R^{20})C(O)O-Z-$; 且

(c) 当 R^2 代表 $-OR^{13}$ 或 $-N(R^{14})(R^{15})$ 时, 则:

30 (i) A 不代表 $-J-N(R^{19})-$ 或 $-J-O-$; 且

(ii) B 不代表 $-N(R^{20})-$, $-N(R^{20})-Z-$ (其中后一基团中的 $N(R^{20})$ 连接在带有 R^2 和 R^3 的碳原子上), $-S(O)_2-$, $-O-$ 或 $-N(R^{20})C(O)O-Z-$;

或其药学可接受的衍生物。

此定义在下文中指的是 W001/28992 中权利要求 1 所定义的化合物。 “其药学可接受的衍生物”为 W001/28992 中使用的定义，现在重复使用。 药学可接受的衍生物包括盐和溶剂化物。 可提及的盐包括酸
5 加成盐。 可特别提及的盐包括芳磺酸盐，例如甲苯磺酸盐，且尤其是苯磺酸盐。 可提及的溶剂化物包括水合物，如本发明化合物的单水合物。

药学可接受的衍生物还包括，在 oxabispidine 或 (G 代表 N 时) 吡啶基的氮上，季铵盐和 N-氧化物 (条件是存在 N-氧化物)：没有
10 含未氧化的硫原子的 Het (Het¹, Het², Het³, Het⁴, Het⁵, Het⁶, Het⁷, Het⁸, Het⁹, Het¹⁰) 基团；和/或

B 代表 -Z-S(O)_n- 时，n 不代表 0。

本发明的化合物可表现为互变异构体。 所有异构形式及其混合物均包括在本发明的范围内。

15 W001/28992 的权利要求 34 提供了一系列如下所示的化合物，
化合物为：

4-[2-7-(3, 3-二甲基-2-氧代丁基)-9-氧杂-3, 7-二氮杂二环
[3. 3. 1] 壬-3-基} 乙基} 苄腈；

7-[4-(4-氟基苄基)-4-(3, 4-二甲氧基苄氧基) 丁基]-N-乙基-9-
20 氧杂-3, 7-二氮杂二环 [3. 3. 1] 壬烷-3-氮甲酰；

4-{3-[7-(3, 3-二甲基-2-氧代丁基)-9-氧杂-3, 7-二氮杂二环
[3. 3. 1] 壬-3-基} 丙基} 氨基} 苄腈；

4-({3-[7-(4-氟苄基)-9-氧杂-3, 7-二氮杂二环 [3. 3. 1] 壬-3-
基]-2-羟基丙氧基} 苄腈；

25 4-(2-{7-[2-(4-甲氧基苄基)-2-氧代乙基]-9-氧杂-3, 7-二氮杂
二环 [3. 3. 1] 壬-3-基} 乙氧基} 苄腈；

4-[(2S)-2-氨基-3-{7-[2-(1H-吡咯-1-基) 乙基]-9-氧杂-3, 7-
二氮杂二环 [3. 3. 1] 壬-3-基} 丙基) 氧基] 苄腈；

2-{7-[3-(4-氟基苄氨基) 丙基]-9-氧杂-3, 7-二氮杂二环 [3. 3. 1]
30 壬-3-基} 乙基氨基甲酸叔丁酯；

2-{7-[4-(4-氟基苄氨基) 丁基]-9-氧杂-3, 7-二氮杂二环 [3. 3. 1]
壬-3-基} 乙基氨基甲酸叔丁酯；

- 2-[7-[(2S)-3-(4-氟基苯氧基)-2-羟基丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙基氨基甲酸叔丁酯;
- 4-(2-[7-[4-(4-吡啶基)丁基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙氧基)苄腈;
- 5 2-[7-[4-(4-吡啶基)丁基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙基氨基甲酸叔丁酯;
- 4-[3-[7-(3,3-二甲基-2-氧代丁基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-2-羟基丙氧基)苄腈;
- 4-[3-[7-(3,4-二甲氧基苯乙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-2-羟基丙氧基)苄腈;
- 10 4-[2-[7-(3,3-二甲基-2-氧代丁基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙氧基]苄腈;
- 4-({3-[7-(丁磺酰基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]丙基}氨基)苄腈;
- 15 4-({3-[7-(3,4-二甲氧基苯乙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]丙基}氨基)苄腈;
- 4-[4-[7-(丁磺酰基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-1-(3,4-二甲氧基苯氧基)丁基]苄腈;
- 4-[1-(3,4-二甲氧基苯氧基)-4-[7-(3,3-二甲基-2-氧代丁基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]丁基]苄腈;
- 20 4-[4-[7-(3,4-二甲氧基苯乙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-1-(3,4-二甲氧基苯氧基)丁基]苄腈;
- 7-[3-(4-氟基苯氧基)-2-羟基丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-羧酸 2-(4-乙酰基-1-噁嗪基)乙酯;
- 25 7-[3-(4-氟基苯氧基)-2-羟基丙基]-N-乙基-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-氧甲酰;
- 4-{3-[7-(丁磺酰基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-2-羟基丙氧基}苄腈;
- 7-[2-(4-氟基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-羧酸 2-(4-乙酰基-1-噁嗪基)乙酯;
- 30 7-[2-(4-氟基苯氧基)乙基]-N-乙基-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-氧甲酰;

4-[2-[7-(丁磺酰基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙氧基]苄腈;

4-[2-[7-(3,4-二甲氧基苄乙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙氧基]苄腈;

5 7-[3-(4-氟基苄氨基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-羧酸 2-(4-乙酰基-1-噁嗪基)乙酯;

7-[3-(4-氟基苄氨基)丙基]-N-乙基-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-氨甲酰;

10 7-[4-(4-氟基苄基)-4-(3,4-二甲氧基苄氧基)丁基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-羧酸 2-(4-乙酰基-1-噁嗪基)乙酯;

4-[3-[7-(环丙基甲基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-2-羟基丙氧基]苄腈;

4-(3-[7-[2-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧芑-6-基)-2-氧代乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-2-羟基丙氧基)苄腈;

15 4-(3-[7-[3-(4-乙酰基-1-噁嗪基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-2-羟基丙氧基)苄腈;

2-[7-[3-(4-氟基苄氧基)-2-羟基丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-N-异丙基乙酰胺;

20 4-(3-[7-[3-(乙磺酰基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-2-羟基丙氧基)苄腈;

4-(2-羟基-3-[7-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]丙氧基)苄腈;

4-(2-羟基-3-[7-[2-(4-甲氧基苄基)-2-氧代乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]丙氧基)苄腈;

25 4-([3-[7-(环丙基甲基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]丙基]氨基)苄腈;

4-[(3-[7-[2-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧芑-6-基)-2-氧代乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]丙基)氨基]苄腈;

30 4-[(3-[7-[2-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]丙基)氨基]苄腈;

4-[(3-[7-[3-(4-乙酰基-1-噁嗪基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]丙基)氨基]苄腈;

- 2-[7-[3-(4-氟基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-N-异丙基乙酰胺;
- 4-[(3-{7-[3-(乙磺酰基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)氨基]苄腈;
- 5 4-[(3-{7-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)氨基]苄腈;
- 4-[(3-{7-(4-氟苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)氨基]苄腈;
- 4-[(3-{7-[2-(4-甲氧基苄基)-2-氧代乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)氨基]苄腈;
- 10 4-[2-{7-(环丙基甲基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙氧基]苄腈;
- 4-(2-{7-[2-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧芑-6-基)-2-氧代乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙氧基)苄腈;
- 15 4-(2-{7-[2-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙氧基)苄腈;
- 4-(2-{7-[3-(4-乙酰基-1-噁嗪基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙氧基)苄腈;
- 2-7-[2-(4-氟基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-N-异丙基乙酰胺;
- 20 4-(2-{7-[3-(乙磺酰基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙氧基)苄腈;
- 4-(2-{7-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙氧基)苄腈;
- 25 4-[2-{7-(4-氟苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙氧基]苄腈;
- 4-[(3-{7-(3,3-二甲基-2-氧代丁基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)磺酰基]苄腈;
- 4-[(3-{7-(环丙基甲基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)磺酰基]苄腈;
- 30 4-[(3-{7-[2-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧芑-6-基)-2-氧代乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)磺酰基]苄腈;

4-[(3-{7-[2-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)磺酰基]苄腈;

4-[(3-{7-[3-(4-乙酰基-1-噻唑基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)磺酰基]苄腈;

5 2-(7-{3-[(4-氟基苄基)磺酰基]丙基}-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-N-异丙基乙酰胺;

4-[(3-{7-[3-(乙磺酰基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)磺酰基]苄腈;

10 4-[(3-{7-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)磺酰基]苄腈;

4-[(3-{7-(4-氟苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)磺酰基]苄腈;

4-[(3-{7-[2-(4-甲氧基苄基)-2-氧代乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)磺酰基]苄腈;

15 4-[(3-{7-[2-(4-氟苄基)-2-氧代乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)氨基]苄腈;

4-(2-{7-[2-(4-甲氧基苄基)-2-氧代乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙氧基)苄腈;

20 4-(2-[7-(四氢-2H-吡喃-2-基甲基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙氧基)苄腈;

4-(3-{7-[2-(4-氟苄基)-2-氧代乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}-2-羟基丙氧基)苄腈;

4-(2-羟基-3-[7-(四氢-2H-吡喃-2-基甲基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]丙氧基)苄腈;

25 4-[(3-{7-(2-氟-3,3-二甲基丁基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)氨基]苄腈;

4-[(3-{7-(2-羟基-3,3-二甲基丁基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)氨基]苄腈;

30 4-[(3-{7-(3,3-二甲基丁基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)氨基]苄腈;

4-[(3-{7-(2-氧代丙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)氨基]苄腈;

- 4-(2-{7-[3-(4-氟基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环
[3.3.1]壬-3-基}乙氧基)苄腈;
- 4-(2-{7-[2-(4-氟基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环
[3.3.1]壬-3-基}乙氧基)苄腈;
- 5 4-(2-{7-[2-(4-氟基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环
[3.3.1]壬-3-基}乙基)苄腈;
- 4-{4-[7-(3,3-二甲基-2-氧代丁基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环
[3.3.1]壬-3-基]丁基}苄腈;
- 4-(2-{7-(2-苯氧基乙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-
10 3-基}乙氧基)苄腈;
- 2-{7-[2-(4-氟基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]
壬-3-基}-N,N-二乙基乙酰胺;
- 4-[(3-{7-[4-(4-氟苯基)-4-氧代丁基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二
环[3.3.1]壬-3-基}丙基)氨基]苄腈;
- 15 4-({7-[3-(4-氟基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环
[3.3.1]壬-3-基}甲基)苄腈;
- 4-{2-[7-(2,4-二氟苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-
3-基}乙氧基}苄腈;
- 4-[(3-{7-[4-(二氟甲氧基)苄基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环
20 [3.3.1]壬-3-基}丙基)氨基]苄腈;
- 4-[(3-{7-[2-(1H-吡咯-1-基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环
[3.3.1]壬-3-基}丙基)氨基]苄腈;
- 4-[(3-{7-[3-(4-溴苯基)-3-氧代丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二
环[3.3.1]壬-3-基}丙基)氨基]苄腈;
- 25 4-{2-[7-(2,2-二氟乙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-
3-基}乙氧基}苄腈;
- 4-({3-[7-(2-苯氧基乙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-
3-基}丙基)氨基)苄腈;
- 4-(2-{7-[2-(1H-吡咯-1-基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环
30 [3.3.1]壬-3-基}乙氧基)苄腈;
- 4-(((2S)-3-{7-[(2S)-3-(氟基苯氧基)-2-羟丙基]-9-氧杂-
3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}-2-羟丙基)氧基)苄腈;

4-[(2S)-2-羟基-3-{7-[2-(1H-吡咯-1-基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)氧基]苄腈;

4-{2-[7-(3,3-二甲基-2-氧代丁基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙氧基}间苯二氟;

5 4-(2-{7-[2-(4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙氧基)间苯二氟;

4-(2-{7-[2-(1H-吡咯-1-基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙氧基)间苯二氟;

10 2-{7-[2-(2,4-二氟基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基氨基甲酸叔丁酯;

4-[(2S)-2-氨基-3-[7-(3,3-二甲基-2-氧代丁基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]丙基)氧基]苄腈;

4-[(2S)-2-氨基-3-{7-[2-(4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)氧基]苄腈;

15 4-{3-[7-(3,3-二甲基-2-氧代丁基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]丙氧基}苄腈;

4-(3-{7-[2-(4-氟苯基)-2-氧代乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙氧基)苄腈;

20 4-(3-{7-[2-(1H-吡咯-1-基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙氧基)苄腈;

4-(4-{7-[2-(1H-吡咯-1-基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丁基)苄腈;

4-[(2S)-3-(7-[2-[4-(叔丁氧基)苯氧基]乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-2-羟丙基)氧基]苄腈;

25 4-[(2S)-3-{7-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}-2-羟丙基)氧基]苄腈;

4-{3-[7-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]丙氧基}苄腈;

30 4-{3-[7-(2-苯氧基乙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]丙氧基}苄腈;

4-(3-{7-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙氧基)苄腈;

4-({3-[7-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)氨基)苄腈;

4-({3-[7-(2,4-二氟苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)氨基)苄腈;

5 4-({3-[7-{2-[4-(叔丁氧基)苯氧基]乙基}-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)氨基)苄腈;

4-{2-[7-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙氧基}苄腈;

10 2-{7-[2-(4-氟基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基氨基甲酸叔丁酯;

4-({3-[7-{2-[4-(叔丁氧基)苯氧基]乙基}-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)磺酰基)苄腈;

4-[(3-{7-[2-(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-1-基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)磺酰基]苄腈;

15 4-({3-[7-(2,4-二氟苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)磺酰基)苄腈;

4-{2-[7-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙氧基}间苯二氟;

20 4-[2-(7-{2-[4-(叔丁氧基)苯氧基]乙基}-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)乙氧基]间苯二氟;

4-(2-{7-[2-(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-1-基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙氧基)间苯二氟;

4-(4-{7-[2-(1*H*-咪唑-4-基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丁基)苄腈;

25 4-{4-[7-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]丁基}苄腈;

4-{4-[7-(2-苯氧基乙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]丁基}苄腈;

30 4-(4-{7-[2-(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-1-基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丁基)苄腈;

4-[3-(7-{2-氧代-2-[4-(1-吡咯烷基)苯基]乙基}-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)丙氧基]苄腈;

4-(3-{7-[2-(4-羟基苯基)-2-氧代乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二
环[3.3.1]壬-3-基}丙氧基)苄腈;

4-(3-{7-[2-(4-甲基苯基)-2-氧代乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二
环[3.3.1]壬-3-基}丙氧基)苄腈;

5 4-(3-{7-[2-(4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂
二环[3.3.1]壬-3-基}丙氧基)苄腈;

4-(3-{7-[2-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧芑-6-基)-2-氧代乙基]-
9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙氧基)苄腈;

10 4-(2-{7-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-1-甲基乙基]-9-氧杂-3,7-二
氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙氧基)苄腈;

4-(3-{7-[2-氧代-2-(3-氧代-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并二氧芑-
6-基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙氧基)苄
腈;

15 2-{7-[3-(4-氟基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]
壬-3-基}乙基氨基甲酸叔丁酯;

N-叔丁基-N'-(2-{7-[3-(4-氟基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二
氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)脲;

2-({7-[2-(4-氟基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环
[3.3.1]壬-3-基}甲基)-1-吡咯烷羧酸叔丁酯;

20 4-([3-(7-苄基-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)丙基]
氨基)苄腈;

4-[(3-{7-[3-(4-氟基苯胺基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环
[3.3.1]壬-3-基}丙基)氨基]苄腈;

25 2-{7-[2-(4-硝基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]
壬-3-基}乙基氨基甲酸叔丁酯 ($m/z = 437$);

2-{7-[2-{4-[(甲磺酰基)氨基]苯氧基}乙基]-9-氧杂-3,7-二氮
杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基氨基甲酸叔丁酯;

2-{7-[2-(4-氟基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]
壬-3-基}乙基氨基甲酸叔丁酯;

30 4-({3-[7-(苯磺酰基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]
丙基}氨基)苄腈; 或

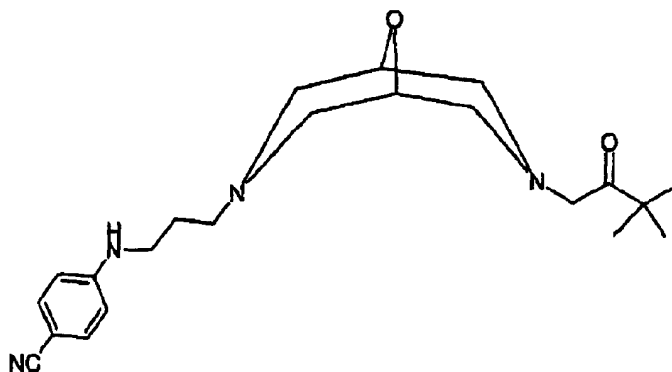
4-({3-[7-(3,3-二甲基-2-氧代丁基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环

[3.3.1] 壬-3-基]丙基}氨基)苯甲酰胺。

下文中将 W001/28992 中定义的此列化合物及包括的该化合物的药
学可接受衍生物称作 W001/28992 的权利要求 34 的化合物。

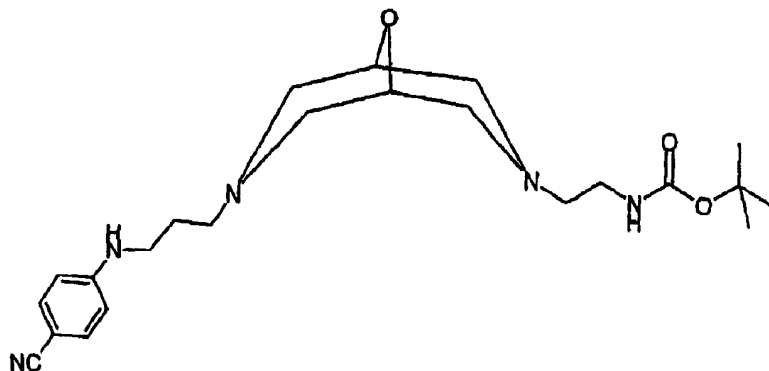
PCT/SE02/00724 公开了 W001/28992 中描述的下列化合物的改性
5 释放制剂：

(a) 4-({3-[7-(3,3-二甲基-2-氧代丁基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环
环[3.3.1]壬-3-基]丙基}氨基)苄腈：



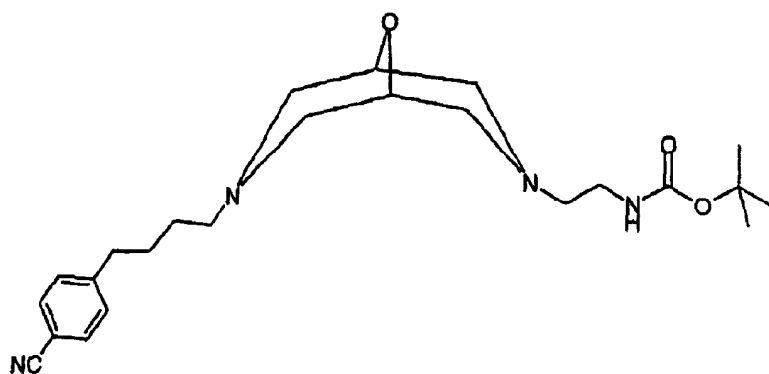
该化合物在下文中称作化合物 A。W001/28992 中具体公开了游离
10 碱形式和苯磺酸盐形式的化合物 A；

(b) 2-{7-[3-(4-氰基苯胺基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环
[3.3.1]壬-3-基}乙基氨基甲酸叔丁酯：



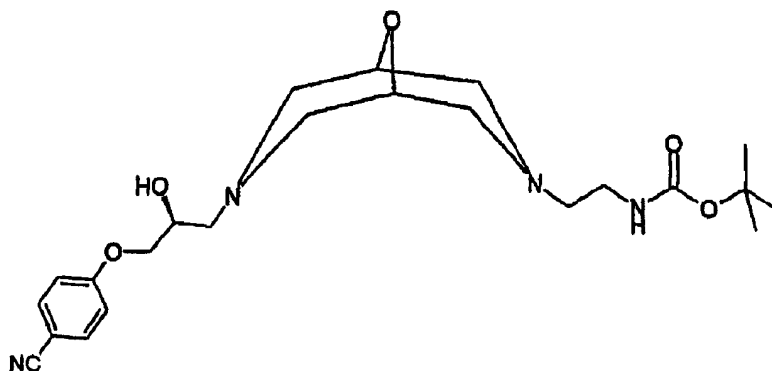
其游离碱形式化合物，该化合物在下文中称作化合物 B；

15 (c) 2-{7-[4-(4-氰基苯基)丁基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环
[3.3.1]壬-3-基}乙基氨基甲酸叔丁酯：



其游离碱形式化合物，该化合物在下文中称作化合物 C；及

(d) 2-[7-[(2S)-3-(4-氰基苯氧基)-2-羟基丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙基氨基甲酸叔丁酯：



5

其游离碱形式化合物，该化合物在下文中称作化合物 D。

AF 现在的药物治疗包括抗心率失常药物，用药目的是重新建立和维持正常心跳或控制心率，和抗凝血剂和/或溶解血栓的药物，用药目的是预防血栓栓塞和/或脑中风。

10 血凝固是一系列复杂的酶反应带来的结果。该系列反应中，最终步骤之一是凝血酶原转化为活性凝血酶。

已知凝血酶在凝结中起主要作用。其激活血小板，使血小板聚集，将纤维蛋白原转化为纤维蛋白单体，该纤维蛋白可自发聚合为纤维蛋白聚合物，并激活凝血因子 XIII，而该因子反过来交联聚合物从而形成不溶性纤维蛋白。而且，凝血酶激活凝血因子 V 和凝血因子 VIII，导致由凝血酶原产生凝血酶的“正反馈”。

15 国际专利申请 W094/29336 公开了一组凝血酶-抑制化合物，包括 $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab-H}$ (其中 Cgl 表示环己基甘氨酸，Aze 表

示 S-氮杂环丁烷-2-羧酸, Pab-H 表示 4-氨基甲基咪基苯), 其还已知为美拉加川(见 W094/29336 的实施例 1). 国际专利申请 W097/23499 公开了特别是美拉加川的前体药物。

但是, 据估计, 对于可能受益于该抗凝结疗法的 AF 患者来说, 只有 40% 进行该治疗, 因为现有治疗往往连带有危险。这还包括那些抗凝结治疗与心脏复律(电或化学)结合进行的患者。尤其, 对于现有可用的口服抗凝结剂, 华法林(维生素 K 拮抗剂)有出血危险, 因而需要频繁的检验控制。维生素 K 拮抗剂还证明具有很大风险会与其它药物和某些食物, 如富含维生素 K 的那些物质相互作用, 使用时需要监测患者血液凝结状态。含乙酰水杨酸(抗血小板试剂)的药物疗法也具有出血危险。血液凝结是止血法(即, 阻止受伤血管的血液流失)和血栓形成(即, 在血液脉管中形成血液凝块, 有时导致脉管堵塞)涉及到的关键过程。

仍需要将抗心率失常药物和抗凝血药物结合起来, 其比现存疗法副作用小, 并可鼓励更大百分比的 AF 患者使用这种组合药物。

上述文献中均未公开或暗示美拉加川或其药学可接受的衍生物与 W001/28992 中权利要求 1 所定义的化合物一起使用的给药方式。令人吃惊的是, 这种组合给药方法产生了预料不到的、有益的效果。

发明公开内容

根据本发明的第一个方面, 其提供了一种组合产品, 包括:

(1) 美拉加川或其药学可接受的衍生物;

和

(2) W001/28992 的权利要求 1 所定义的化合物。

根据本发明的第二个方面, 其提供了一种组合产品, 包括:

(1) 美拉加川或其药学可接受的衍生物;

和

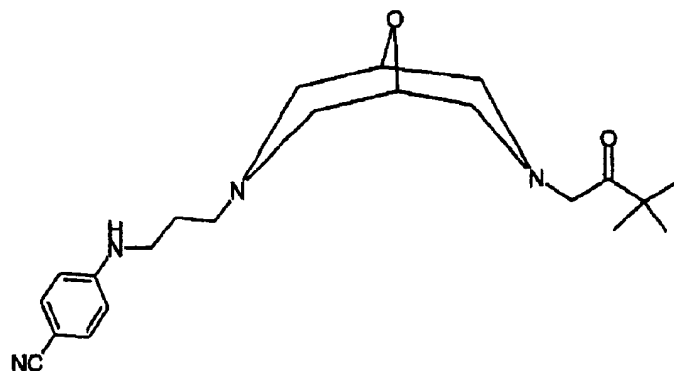
(2) W001/28992 的权利要求 34 的化合物。

根据本发明的第三个方面, 其提供了一种组合产品, 包括:

(1) 美拉加川或其药学可接受的衍生物;

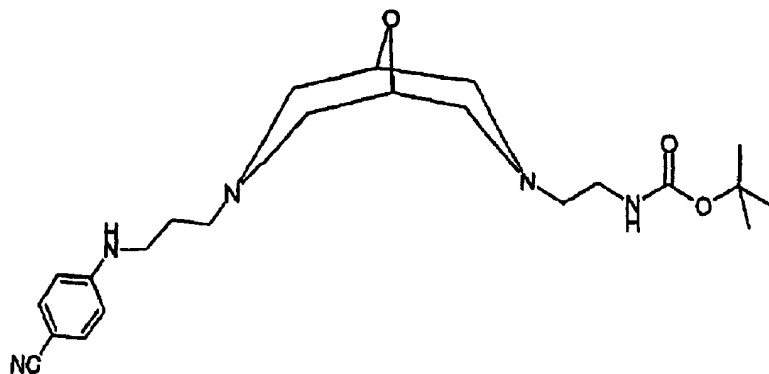
和

(2) (a) 4-({3-[7-(3, 3-二甲基-2-氧代丁基)-9-氮杂-3, 7-二氮杂二环[3. 3. 1]壬-3-基]丙基}氨基)苄腈;



该化合物在下文中称作化合物 A，或其药学可接受的盐；或

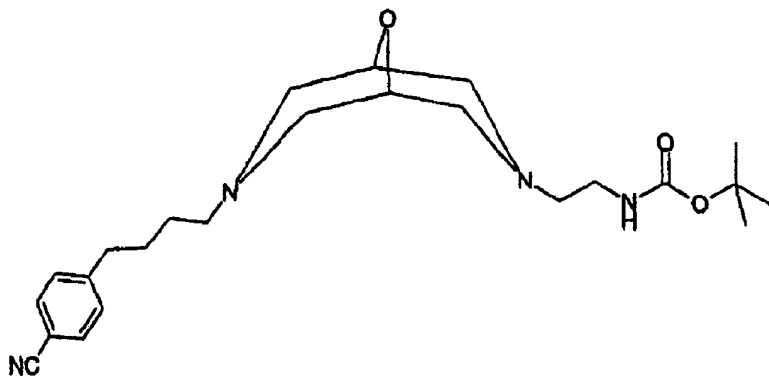
(b) 2-{7-[3-(4-氰基苯胺基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基氨基甲酸叔丁酯:



5

其游离碱形式化合物，该化合物在下文中称作化合物 B，或其药学可接受的盐；或

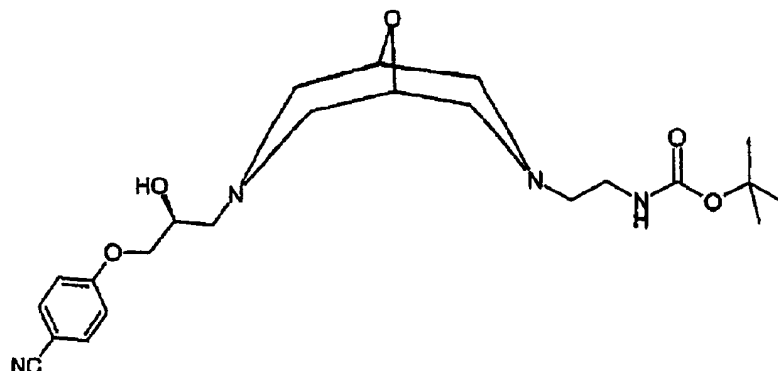
(c) 2-{7-[4-(4-氰基苯基)丁基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基氨基甲酸叔丁酯:



10

其游离碱形式化合物，该化合物在下文中称作化合物 C，或其药学可接受的盐；或

(d) 2-[7-[(2S)-3-(4-氰基苯氧基)-2-羟基丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙基氨基甲酸叔丁酯:



其游离碱形式化合物, 该化合物在下文中称作化合物 D, 或其药学可接受的盐;

其中, 各组分 (1) 和 (2) 与药学可接受的辅药、稀释剂或载体混合制剂。

根据本发明的组合产品提供了美拉加川 (或其衍生物) 与 (1) W001/28992 的权利要求 1 所定义的化合物, 或 (2) W001/28992 中权利要求 34 的化合物, 或 (3) 化合物 A 或 B 或 C 或 D (或其药学可接受的盐) 相结合的给药方式, 这样, 该组合产品可作为分开的制剂存在, 其中至少该制剂之一包括美拉加川, 且至少该制剂之一包括 (1) W001/28992 的权利要求 1 所定义的化合物, 或 (2) W001/28992 的权利要求 34 的化合物, 或化合物 A 或 B 或 C 或 D (或其药学可接受的盐), 或可提供为 (即, 制成制剂) 组合制剂 (即, 制为包括美拉加川和 (1) W001/28992 的权利要求 1 所定义的化合物, 或 (2) W001/28992 的权利要求 34 的化合物, 或 (3) 化合物 A 或 B 或 C 或 D (或其药学可接受的盐))。

这样, 还进一步提供了:

(1) 一种药物制剂, 包括美拉加川或其药学可接受的盐, 和 (1) W001/28992 的权利要求 1 所定义的化合物或 (2) W001/28992 的权利要求 34 的化合物或 (3) 化合物 A 或 B 或 C 或 D (或其药学可接受的盐), 以及药学可接受的辅剂、稀释剂或载体 (该制剂在下文中称作“组合制剂”); 和

(2) 一种多组分试剂盒, 包括组分:

(a) 药物制剂, 其包括美拉加川或其药学可接受的衍生物, 以及与之相混合的药学可接受的辅剂、稀释剂或载体; 和

(b) 药物制剂, 其包括 (1) W001/28992 的权利要求 1 所定义的化合物, 或 (2) W001/28992 的权利要求 34 的化合物, 或 (3) 化合物 A 或 B 或 C 或 D (或其药学可接受的盐), 以及与之相混合的药学可接受的辅剂、稀释剂或载体,

该组分 (a) 和 (b) 各自提供为适合与另一种组分结合给药的形式。

根据本发明的又一个方面, 其提供了一种制备上述多组分试剂盒的方法, 该方法包括: 使如上定义的组分 (a) 与如上定义的组分 (b) 结合, 从而使两种组分适于彼此结合给药。

通过两种组分彼此“结合”, 包括使得多组分试剂盒的组分 (a) 和 (b) 可为:

(i) 独立的制剂 (即, 彼此独立), 在组合治疗中随后混合在一起彼此结合使用; 或

(ii) 作为“组合包装”的独立组分包装在一起, 或一起给出, 在组合治疗中彼此结合使用。

因此, 还进一步提供了一种多组分试剂盒, 包括:

(I) 此处定义的组分 (a) 和 (b) 中的一种; 并结合

(II) 将该组分与两种组分中的另一种结合使用的说明。

此处描述的多组分试剂盒可包括一种以上的含适当量/剂量的美拉加川或其衍生物的制剂, 和/或一种以上的含适当量/剂量的 (1) W001/28992 的权利要求 1 所定义的化合物, 或 (2) W001/28992 的权利要求 34 的化合物, 或 (3) 化合物 A 或 B 或 C 或 D (或其药学可接受的盐) 的制剂, 从而利于反复定量给药。如果具有一种以上制剂 (包括任一种活性化合物), 则该制剂的美拉加川 (或其衍生物) 剂量, 或 (1) W001/28992 的权利要求 1 所定义的化合物, 或 (2) W001/28992 的权利要求 34 的化合物, 或 (3) 化合物 A 或 B 或 C 或 D (或其药学可接受的盐) 的剂量、化学组成和/或物理形式可相同或不同。

本发明的又一方面进一步提供了一种表明必须用抗凝血剂疗法的病症的治疗方法, 其包括: 将包含美拉加川 (或其药学可接受的衍生物), 和 (1) W001/28992 的权利要求 1 所定义的化合物或 (2) W001/28992

的权利要求 34 的化合物或 (3) 化合物 A 或 B 或 C 或 D (或其药学可接受的盐), 以及混合有药学可接受的辅剂、稀释剂或载体的药物制剂给药。

5 本发明的又一方面还进一步提供了一种表明必须用抗凝血剂疗法 (对此, 我们指的是必须使用抗凝血剂) 的病症的治疗方法, 其包括向患有, 或易患有该病症的患者给药:

(a) 含美拉加川或其药学可接受的衍生物, 以及药学可接受的辅剂、稀释剂或载体的药物制剂; 并结合

10 (b) 含 (1) W001/28992 的权利要求 1 所定义的化合物, 或 (2) W001/28992 的权利要求 34 的化合物, 或 (3) 化合物 A 或 B 或 C 或 D (或其药学可接受的盐), 与药学可接受的辅剂、稀释剂或载体相混合的药物制剂。

为避免疑惑, 此处所用的术语“治疗”包括治疗性和/或预防性的治疗。

15 对于此处所说的多组分试剂盒, 就“结合给药”, 我们指的是包括, 在治疗相关病症 (该病症可为急性或慢性) 的过程中, 将各个包括美拉加川 (或其衍生物) 和 (1) W001/28992 的权利要求 1 所定义的化合物或 (2) W001/28992 的权利要求 34 的化合物或 (3) 化合物 A 或 B 或 C 或 D (或其药学可接受的盐) 的制剂顺序、分别和/或同时给
20 药。

因此, 就本发明的组合产品而言, 术语“结合给药”包括将组合产品 (美拉加川/衍生物, 和 (1) W001/28992 的权利要求 1 所定义的化合物或 (2) W001/28992 的权利要求 34 的化合物或 (3) 化合物 A 或 B 或 C 或 D (或其药学可接受的盐)) (对于组合制剂情况) 一起给
25 药, 或 (多组分试剂盒的情况) 时间上足够紧密地给药, 从而使患者可以得到有益的治疗效果, 在治疗相关病症的过程中, 该效果好于同样治疗过程但将包括美拉加川/衍生物的制剂, 或将包括 (1) W001/28992 的权利要求 1 所定义的化合物或 (2) W001/28992 的权利要求 34 的化合物或 (3) 化合物 A 或 B 或 C 或 D (或其药学可接受的盐)
30 的制剂单独给药, 而不提供另一组分的情况。确定一种组合产品对于特定病症和治疗过程是否带来更有益的效果要取决于所要治疗或预防的病症, 但熟练技术人员可通过常规方式获得。

此外, 在本发明的多组分试剂盒范围内, 术语“结合”包括: 可使两种制剂中一种或另一种的给药先于、后于和/或同时与另一种组分给药(任选反复给药)。在此范围内使用时, 术语“同时给药”和“于同时给药”包括: 单独的美拉加川药剂(或其衍生物)和(1)W001/28992 5 的权利要求 1 所定义的化合物或(2)W001/28992 的权利要求 34 的化合物或(3)化合物 A 或 B 或 C 或 D(或其药学可接受的盐)彼此应在 48 小时内(如, 24 小时)给药。

美拉加川的“药学可接受的衍生物”包括盐(如, 药学可接受的无毒有机或无机酸加成盐)和溶剂化物。应理解的是, 该术语还进一步 10 包括与美拉加川具有相同生物学功能和/或活性的衍生物, 如果适合的话。

而且, 对本发明来说, 术语还包括美拉加川前体药物。美拉加川“前体药物”包括, 口服或肠道外给药后, 在体内代谢形成任一种美拉加川的任意组合物, 适当的是在预定时间(如, 在 6-24 小时的定 15 量间隔内(即, 每日 1-4 次))内、形成的物质具有试验可检测的量。为避免疑惑, 此处所用的术语“肠道外”给药包括口服给药外的所有形式的给药。

可提及的美拉加川前体药物包括国际专利申请 W097/23499 中公开的那些物质。优选的前体药物为式 $R^1O_2C-CH_2-(R)Cg1-Aze-Pab-OH$ 20 (见上述缩略序列或 W097/23499 中)的那些物质, 其中 R^1 表示 C_{1-10} 烷基或苄基, 如直链或支链 C_{1-6} 烷基(如, C_{1-4} 烷基, 特别是甲基、正丙基、异丙基、叔丁基和, 尤其是, 乙基), 和 OH 基团取代 Pab 中的一个咪基氢原子。特别优选的前体药物是 $EtO_2C-CH_2-RCg1-Aze-Pab-OH$; W097/23499 的实施例 17; 甘氨酸, N-[1-环己基-2-[2-[[[4-[(脞基)氨基甲基]-苄基]甲基]氨基]羧基]-1-氮杂环丁基]-2-氧代乙 25 基]-, 乙基酯, $[S-(R^*, S^*)]-$ 。

对哺乳动物, 尤其是人类患者的治疗和/或预防中, 医师或其它熟练技术人员可通过常规方法确定美拉加川和其药学可接受的衍生物,

(1)W001/28992 的权利要求 1 所定义的化合物或(2)W001/28992 30 的权利要求 34 的化合物或(3)化合物 A 或 B 或 C 或 D(或其药学可接受的盐)的适当的剂量, 且包括涉及美拉加川(或其衍生物(包括前体药物))和前面提及的抗心率失常的 oxabispidine 的现有技术文献

中所讨论的各个剂量，这些文献所公开的内容在此引为参考。

在哺乳动物，尤其是人类患者的治疗和/或预防中，美拉加川的活性化合物、前体药物及其衍生物的适当剂量包括：在相关病症的治疗过程中平均血浆浓度可高达 5Tmol/L ，例如， $0.001 - 5\text{Tmol/L}$ 的量。

- 5 因此，美拉加川的适当剂量可为每日一次 0.1mg ，至每日三次 25mg ，和/或 24 小时期间内肠道外注射达 100mg ，而美拉加川前体药物（包括上文特别提及的那些物质）的适当剂量为每日一次 0.1mg 至每日三次 100mg 。对于前体药物为 $\text{EtO}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{RCgl}-\text{Aze}-\text{Pab}-\text{OH}$ 的情况，则优选剂量选自 12mg 、 24mg 、 36mg 、 48mg 、 60mg 或 72mg 。

- 10 对于抗心率失常的 oxabispidine 来说，(1) W001/28992 的权利要求 1 所定义的化合物，或 (2) W001/28992 的权利要求 34 的化合物，或 (3) 化合物 A 或 B 或 C 或 D（或其药学可接受的盐）的每日常用剂量为 $10 - 2000\text{mg}$ ，如 25 ，例如， $30 - 1200\text{mg}$ 的游离碱（即，只相对于盐来说，而不包括任何抗衡离子所带来的重量），但不考虑那一天
15 期间给药的组分（如，片剂）的数量。优选的每日剂量为 $50 - 1000\text{mg}$ ，如 $100 - 500\text{mg}$ ，例如， 150mg ， 200mg ， 250mg ， 300mg ， 350mg ， 400mg 或 450mg 。因此，本发明的单个组成（如，片剂）的常用量为 $15 - 500\text{mg}$ ，例如 $40 - 400\text{mg}$ ，例如， 150mg 、 200mg 、 250mg 、 300mg 、 350mg 或 400mg 。

- 20 此处明确要求的是特别的固定剂量组合，其为任意所述剂量的美拉加川，并结合任意所述剂量的抗心率失常的 oxabispidine，包括所述剂量范围的极限剂量。

- 无论如何，医生或熟练技术人员能确定最适合个体患者的实际剂量，该剂量可根据所治疗的病症以及年龄、体重、性别和治疗的个别患者的反应而变化。上述剂量为示范性的平均情况；当然，会有个别
25 情况，其应使用更高或更低剂量范围，这种情况也在本发明范围内。

- 以独立的制剂给药时，医生或熟练技术人员可确定给药顺序，按照该给药次序可将包括美拉加川（或其衍生物），和抗心率失常的 oxabispidine（或其衍生物）的药剂给药（即，是否，和在哪点进行顺序、独立和/或同时给药）。例如，给药顺序可取决于对熟练技术人员
30 明显的许多因素，如治疗过程或期间是否给药，何时给药，由于实际原因（如，患者昏迷，因此不能服用包括美拉加川或抗心率失常的 oxabispidine 的口服制剂）不能将一种或其它种制剂向患者给药。

此处描述的方法可具有此种优点：在指明需要抗凝血剂治疗的病症的治疗过程中，其与现有技术中用于治疗该病症的类似方法相比，对医生和/或患者来说更方便、效力更大、毒性更小、活性范围更宽、更有效、副作用更小，或其还可能具有其它有用的药理学性质。

- 5 可使用熟练技术人员已知的适当给药方式进行美拉加川及其衍生物的全身给药。

因此，根据本发明，美拉加川及其衍生物可口服给药、静脉内给药、皮下给药、口腔给药、直肠给药、皮肤给药、鼻给药、气管给药、
10 支气管给药、局部给药，以任意的其它肠道外途径给药，或吸入给药，药物为药物制剂形式，其包括以药学可接受的药剂形式存在的活性成分。取决于所要治疗的病和患者，以及给药途径，组合物可以各种剂量给药。

优选方式为全身给药。对于美拉加川，优选的给药方式为肠道外给药，更优选为静脉给药，尤其是皮下给药。对于美拉加川前体药物，
15 优选的给药方式为口服给药。

在哺乳动物，尤其是人的治疗中，美拉加川及其衍生物可单独给药，但通常作为药物制剂，与药学可接受的辅剂、稀释剂或载体混合给药，可根据所需的给药途径和标准药物准则对辅剂、稀释剂或载体进行选择。

20 文献中对美拉加川及其衍生物（包括前体药物）用于给药的适合剂型进行了描述，例如，在国际专利申请 W094/29336、W096/14084、W096/16671、W097/23499、W097/39770、W097/45138、W098/16252、W099/27912、W099/27913、W000/12043 和 W000/13671 中有所描述，该文献中公开的内容在此引为参考。另外，本领域熟练技术人员使用
25 常规技术，无需创造性就可获得适宜剂型的制剂。

本发明的组合物在心律失常的预防和治疗中都有用，尤其对于房性和室性心律失常（例如心房纤维性颤动（如，心房扑动））和 NVAF。

因此表明本发明的组合物可治疗或预防心脏疾病，或主治相关的心脏疾病，其中心率失常被认为是主要的，包括缺血性心脏病、突发性心脏病、心肌梗死、心力衰竭、心脏手术和血栓栓塞。
30 术语“缺血性心脏病”应被本领域熟练技术人员理解为包括任何病症，只要该病症的后果包括限制在身体某部分的血流。在此意义内，

该术语还应理解为包括在血液和/或器官、组织等中的血栓形成和过高血液凝固性。

术语“血栓形成”应被本领域熟练技术人员理解为包括血栓在动物，包括人体内的形成、发展或存在，且其可导致栓塞和/或局部缺血。

- 5 因此，该术语可包括如衰弱性血栓形成、动脉血栓症、心内血栓形成、冠状动脉血栓形成、匍行性血栓形成、感染性血栓形成、肠系膜血栓形成、胎盘血栓形成、蔓延性血栓形成、外伤性血栓形成和静脉血栓形成。

- 10 术语“过高血液凝固性”包括任何状态，只要其中血液比往常更易于凝结。

- 术语“NVAF”应被本领域熟练技术人员理解为意指心房电活性总体很紊乱，其在速度和节律方面都不齐，导致过高的血液凝固状态，而且由左心室，尤其是左心房引起血栓的危险也增大。因此，该术语应被理解为包括，无心脏瓣膜性疾病（主要指风湿性心脏瓣膜性疾病，
15 如二尖瓣狭窄）或假体情况下的AF（慢性、持久、永久和/或间歇性（突发性）），且排除患风湿性二尖瓣狭窄的患者。

- 对于患有NVAF，或具有患上NVAF危险性的患者来说，可提及的特殊的疾病情况包括预防/治疗缺血性心脏病、心肌梗死、全身栓子现象，如肾内、脾内等，且更尤其是预防/治疗脑缺血，包括脑血栓形成、
20 脑栓塞和/或与非脑血栓或栓塞相关的脑缺血（换句话说，血栓性的或缺血性的中风和暂时性缺血性发作（TIA）的治疗/预防）。熟练技术人员应理解，具有患中风危险的患有NVAF的患者通常包括老年患者（如，年龄在75岁以上的人）；具有并发致病因素的患者，如高血压、左心室机能障碍（如，左心室射血分数（LVEF）小于40%）、有症状的
25 充血性心力衰竭、糖尿病（特别是那些65岁或年龄更大的患者）和/或冠心病或动脉疾病（特别是那些65岁或年龄更大的患者）；和/或具有中风病史、TIA患病史和/或全身栓塞患病史的患者，其中所有因素都可使这种患者易于中风和/或血栓栓塞。

- 30 根据本发明的又一个方面，其提供了一种治疗心律失常的方法，该方法包括将本发明的组合物给药于患有，或疑患有此病症的人。

根据本发明的又一个方面，其提供了一种治疗心房纤维性颤动的方法，该方法包括将本发明的组合物给药于患有，或疑患有此病症的

人。

根据本发明的又一个方面，其提供了一种治疗心房扑动的方法，该方法包括将本发明的组合物给药于患有，或疑患有此病症的人。

5 为避免疑惑，对于“治疗”，我们意指包括该病症在治疗学上的治疗，以及预防。

可预计，本发明的组合物可提供一种或多种下列优点。组分之间的协同作用是就下列因素而言的：

-响应速率

-患者生存率

10 -疾病进展的时间

-使剂量更低而疗效相同的剂量/响应效果，

换句话说，可预计，本发明的组合物可提供一种或多种下列优点：

毒性更低/副作用减小，而具有相似/改进的疗效；

改善的物理性质，如贮存稳定性，流动性等；

15 易于制剂，例如，药物/药物配伍禁忌问题减少；

给药时，药物/药物相互作用问题减少，例如一种药物受另一种药物影响可能产生的新陈代谢变化问题减少；

改善的患者顺应性；

改善的生活质量；

20 方便的定量给药疗法；

或

不会由于另一种药物的存在而导致一种药物的效果降低。

可以预计，根据本发明的组合物通过对心房纤维性颤动的治疗和预防，会使易患有中风的患者的中风发生率降低。

25 通过本领域熟练技术人员已知的方法可证实其具有改善的患者顺应性，例如通过向患者提供含有本发明组合物的发泡药包装，并记录药物由发泡药包装中除去的日期和时间。

又一方面，本发明提供了一种制备前述组合产品的方法，包括将
(1) 如前所述剂量的美拉加川或其药学可接受的衍生物与药学可接受
30 的稀释剂或载体一起制剂；之后再如前所述剂量的(1) W001/28992
的权利要求 1 所定义的化合物，或(2) W001/28992 的权利要求 34 的
化合物，或(3) 化合物 A 或 B 或 C 或 D (或其药学可接受的盐) 与药

学可接受的稀释剂或载体一起制剂；之后再将这些制剂结合起来以提供如前所述的组合产品。

本发明的组合产品既可用于将 AF 转变为正常窦性节律，又可用于维持所述窦性节律。

- 5 本发明的组合产品可用于治疗有症状和无症状的心房纤维性颤动。

本发明的组合产品可用于治疗突发性 AF、持续性 AF 和永久性 AF。

本发明的组合产品中，活性化合物的比例可为 100: 1、50: 1、20: 1、10: 1、5: 1、2: 1、1: 1、1: 2、1: 5、1: 10、1: 50 或 1: 100。

- 10 因此，本发明还提供了该附加优点：其治疗进行了修整，使该治疗满足了特定患者群体的需要。这种特定患者群体的例子为：1) 老人，尤其是年龄大于 60 的老人，优选年龄大于 70，更优选年龄大于 80；2) 女性患者；3) 患有下列任一种病症的患者：高血压、心衰和糖尿病。

- 15 本发明的组合产品对治疗 AF 具有额外或协同效果，尤其是对特定患者群体的突发性 AF、持续性 AF 和永久性 AF。这种特定患者群体的例子为：1) 老人，尤其是年龄大于 60 的老人，优选年龄大于 70，更优选年龄大于 80；2) 女性患者；3) 患有下列任一种病症的患者：高血压、心衰和糖尿病。

20