

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00804880.0

A61P 7/02
A61P 9/12 A61K 31/715
A61K 45/06 A61K 38/49
A61K 38/02 A61K 31/42
A61K 31/60
//(A61K38/49,31:
415)(A61K38/02,31: 415)
[11]公开号 CN 1346292A

[43]公开日 2002 年 4 月 24 日

[22]申请日 2000.3.10 [21]申请号 00804880.0
[30]优先权
[32]1999.3.11 [33]US [31]60/123815
[86]国际申请 PCT/US00/06451 2000.3.10
[87]国际公布 W000/53264 英 2000.9.14
[85]进入国家阶段日期 2001.9.11
[71]申请人 杜邦药品公司
地址 美国特拉华州
[72]发明人 P·C·王

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 周慧敏 谭明胜

权利要求书 1 页 说明书 18 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 凝血因子 Xa 抑制剂与阿司匹林、组织纤
溶酶原激活物 (TPA)、GP II b/III a 拮抗
剂、低分子量肝素或肝素联合用于治疗血
栓形成

[57]摘要

本发明提供了治疗哺乳动物血栓形成的方法,包括
施用治疗有效量的组合的(i)凝血因子 Xa 抑制剂和
(ii)选自阿司匹林、TPA、GPIIb/IIIa 拮抗剂、低分子量肝
素和肝素的化合物,其中(i)和(ii)中至少一个的给药
剂量是低于治疗剂量的。优选的是,(i)和(ii)的组合
提供了协同作用。

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 治疗哺乳动物血栓形成的方法，包括：给所述哺乳动物施用治疗有效量的组合的 (i) 凝血因子 Xa 抑制剂和 (ii) 选自阿司匹林、TPA、GPIIb/IIIa 拮抗剂、低分子量肝素和肝素的化合物，其中 (i) 和 (ii) 中至少一个的给药剂量低于治疗剂量。

2. 权利要求 1 的方法，其中 (i) 和 (ii) 的组合提供了协同作用。

3. 权利要求 2 的方法，其中 (ii) 是阿司匹林。

4. 权利要求 2 的方法，其中 (ii) 是 TPA。

5. 权利要求 2 的方法，其中 (ii) 是 GPIIb/IIIa 拮抗剂。

10 6. 权利要求 2 的方法，其中 (ii) 是低分子量肝素。

7. 权利要求 2 的方法，其中 (ii) 是肝素。

8. 组合的 (i) 凝血因子 Xa 抑制剂和 (ii) 选自阿司匹林、TPA、GPIIb/IIIa 拮抗剂、低分子量肝素和肝素的化合物在制备治疗血栓形成药物中的应用。

说明书

凝血因子 Xa 抑制剂与阿司匹林、

组织纤溶酶原激活物 (TPA)、

GPIIb/IIIa 拮抗剂、

5 低分子量肝素或肝素联合用于治疗血栓形成

发明领域

10 本发明涉及哺乳动物血栓形成的治疗，特别是通过联合施用 (i) 凝血因子 Xa (Factor Xa) 抑制剂和 (ii) 选自阿司匹林、TPA、GPIIb/IIIa 拮抗剂、低分子量肝素和肝素的化合物进行该治疗，其中 (i) 和 (ii) 中至少一个的给药剂量是低于治疗剂量的。

发明背景

15 所选择的凝血因子 Xa 抑制剂和所选择的阿司匹林、GPIIb/IIIa 拮抗剂、组织纤溶酶原激活物 (TPA)、低分子量肝素和肝素是本发明新组合物的必要组成的部分。阿司匹林和 GPIIb/IIIa 拮抗剂在本领域中已知用作抗血小板剂。组织纤溶酶原激活物 (TPA) 是已知的溶血栓药。低分子量肝素和肝素是已知的抗凝血药。

20 凝血因子 Xa 是血凝固蛋白。它在血凝固中起着主要作用，这是因为它在内源性凝血和外源性凝血途径的趋同点的中心地位所致。据信抑制凝血因子 Xa 可以通过外源或内源途径消除凝血酶的产生，而不会影响正常止血所必须的基础凝血酶活性水平 (Harke LA, Hanson SR 和 Kelly AB. 以凝血酶活性、凝血酶受体和凝血酶产生为靶向的抗血栓形成策略 "Antithrombotic strategies targeting thrombin activities, thrombin receptors and thrombin generation". 血栓形成和止血 (Thrombosis and Haemostasis) 78: 25 736-741, 1997)。

肽和非肽凝血因子 Xa 抑制剂目前均是可得的 (Kaiser B. 凝血酶与凝血因子 Xa 抑制剂 "Thrombin and factor Xa inhibitors". 未来药物 (Drugs of the Future) 23: 423-436, 1998)。肽类凝血因子 Xa 抑制剂的实例是 antistasin 和壁虱抗凝肽，非肽类凝血因子 Xa 抑制剂描述于下列文献中: WO 98/2326, Thromb Haemost 1994; 71: 314-9, Thromb Haemost 1994; 72: 393-6, 和 Thromb Haemost 1998; 79: 859-64.

这些肽和非肽类凝血因子 Xa 抑制剂的抗血栓形成作用已经通过各种动脉和静脉血栓形成实验模型完全证实 (Kaiser B. 凝血酶和凝血因子 Xa 抑制剂 "Thrombin and factor Xa inhibitors. 未来药物 (Drugs of the Future) 23: 423-436, 1998).

5

发明概述

本发明的一个目的是提供治疗哺乳动物血栓形成的方法, 包括给所述哺乳动物施用治疗有效量的组合的 (i) 凝血因子 Xa 抑制剂和 (ii) 选自阿司匹林、TPA、GPIIb/IIIa 拮抗剂、低分子量肝素和肝素的化合物, 其中 (i) 和 (ii) 中至少一个的给药剂量是低于治疗剂量的。

10

本发明的另一目的是提供治疗哺乳动物血栓形成的方法, 其中上述 (i) 和 (ii) 的组合物以产生协同作用的量施用。

15

在下面的详细描述中将会变得显而易见的这些以及其他目的已经通过如下发现而如愿以偿, 即将凝血因子 Xa 抑制剂 (i) 与 (ii) 阿司匹林、组织纤溶酶原激活物 (TPA)、GPIIb/IIIa 拮抗剂、低分子量肝素或肝素之一联合施用, 其中 (i) 和 (ii) 中至少一个、优选两者的施用剂量低于独自施用时的治疗剂量。

附图的简要说明

20

图 1 是在盐水赋形剂、仅用阿司匹林、仅用凝血因子 Xa 抑制剂和阿司匹林与同样的凝血因子 Xa 抑制剂联合施用情况下, 颈动脉血流量对时间的曲线图;

图 2 是在盐水赋形剂、仅用 GPIIb/IIIa 拮抗剂、仅用凝血因子 Xa 抑制剂和同样的 GPIIb/IIIa 拮抗剂与凝血因子 Xa 抑制剂联合施用情况下, 颈动脉血流量对时间的曲线图;

25

图 3 是在盐水赋形剂、片段化蛋白、凝血因子 Xa 抑制剂和片段化蛋白与同样的凝血因子 Xa 抑制剂联合施用情况下, 颈动脉血流量对时间的曲线图;

图 4 是说明在盐水赋形剂、仅用凝血因子 Xa 抑制剂、仅用 TPA、和同样的 TPA 与凝血因子 Xa 抑制剂联合施用情况下, 开放持续时间的棒形图; 以及

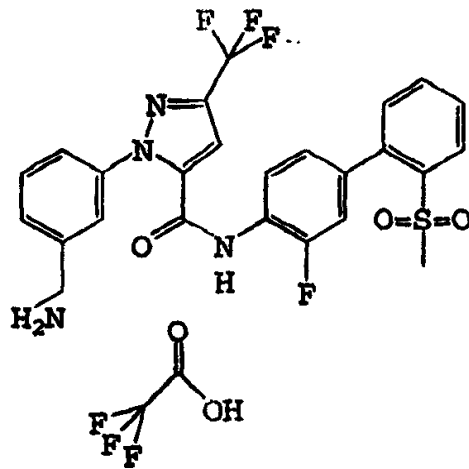
30

图 5 是说明盐水赋形剂、仅用肝素和肝素与 3 种不同剂量的凝血因子 Xa 抑制剂联合施用情况下, 抗血栓形成作用的棒形图。

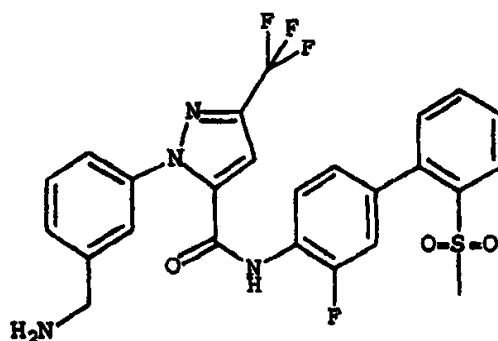
发明详述

本发明活性化合物 (i) 和 (ii) 的组合适用于治疗下述疾病：血栓形成疾病包括动脉粥样硬化性动脉疾病、瓣膜性心脏病、心力衰竭、脑血管疾病例如中风、心房纤维性颤动、冠状动脉疾病例如心肌梗塞和不稳定型心绞痛、冠状动脉旁路移植、外周血管疾病、假体心血管装置如心脏瓣膜和血管移植物的血栓栓塞并发症以及大整形手术、严重骨折和/或腹部手术后的深静脉血栓形成。这些组合还预期可以用于与血管内移植片固定模方法例如经皮腔内冠状动脉成形术结合以预防随后的动脉血栓形成和再闭合。

适用于本发明的凝血因子 Xa 抑制剂化合物 (i) 是本领域公知的。
 10 优选的凝血因子 Xa 抑制剂描述在下列文献中：1997 年 12 月 15 日提交的 PCT 专利申请 US97/22895；1998 年 7 月 2 日公开的 W098/28269，其公开的内容结合在本文中作为参考。在 W098/28269 中特别优选的化合物是
 化合物 (1)：

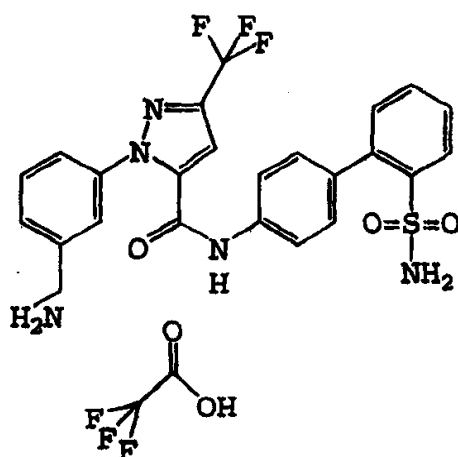


化合物 (2):



HCl 盐

5 化合物 (3):

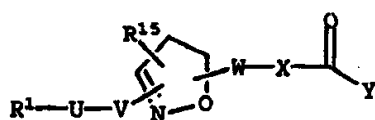


另一个凝血因子 Xa 抑制剂化合物是描述于下列文献中的 DX-9065a: Thromb Haemost 1994; 71: 314-9; 和 Thromb Haemost 1994; 72: 393-6. DX-9065a 是 (+)-2S-2 [4-[[(3S)-1-亚氨代乙酰基-3-吡咯烷基]氧]苯基]-3-[7-咪基-2-萘基]丙酸盐酸盐五水合物. 再一个凝血因子 Xa 抑制剂化合物是描述在下列文献中的 YM-60828: Thromb Haemost 1998; 79: 859-64. YM-60828 是 [N-[4-[(1-亚氨代乙酰基-4-哌啶基)氧]苯基]-N-[(7-咪基-2-萘基)甲基]氨磺酰]乙酸二盐酸盐. 其他凝血因子 Xa 抑制剂化合物是本领域专业人员易于得知的.

适用于本发明组合的化合物 (ii) 是市售的和/或本领域公知的. 阿司匹林、片段化蛋白 (Pharmacia AB, Stockholm, Sweden)、肝素 (Upjohn, Kalamazoo, Michigan) 和 TPA (Genentech, San Francisco,

California)是市售的。片段化蛋白是低分子量肝素。它是从标准肝素中分离的,具有 4.5 kDa 的平均分子量,而标准肝素的分子量为 750-1000 kDa。低分子量肝素如片段化蛋白在药物动力学性质和作用机理两方面均不同于肝素。片段化蛋白的效力以抗凝血因子 Xa 活性单位表示。每毫克片段化蛋白具有约 150 U 抗-凝血因子 Xa 活性。

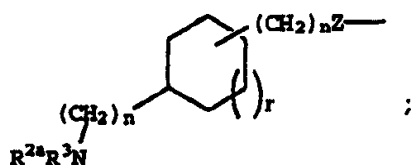
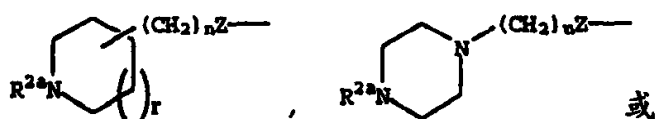
优选的适于用作本发明组合中组分(ii)的 GPIIb/IIIa 拮抗剂化合物描述于公开的 PCT 申请 W095/14683 (1995 年 6 月 1 日公开)中,为第二个具体实施方案。其中所述的优选化合物具有下式:



(Ia)

或其可药用盐, 其中:

R^1 选自 $R^{2a} (R^3) N-$ 、 $R^2 (R^3) N (R^2N=) C-$ 、 $R^{2a} (R^3) N (CH_2)_p Z-$ 、 $R^2 (R^3) N (R^2N=) C (CH_2)_p Z-$ 、 $R^2 (R^3) N (R^2N=) CN (R^2)-$ 、 $R^2 (R^3) NC (O)-$ 、 $R^2 (R^5O) N (R^2N=) C-$ 、 $R^2 (R^3) N (R^5ON=) C-$;



Z 选自一个键、O 或 S;

R^2 和 R^3 彼此独立地选自: H; C_1-C_6 烷基; 任选地被 0-3 个选自羟基、卤素、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基、 CF_3 、 $S(O)_mCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 C_1-C_4 卤代烷基、亚甲基二氧基、亚乙基二氧基的基团取代的 C_7-C_{11} 芳基烷基; $(C_1-C_{10}$ 烷氧基)羰基; 芳基 (C_1-C_{10} 烷氧基)羰基, 其中芳基任选地被 0

- 3 个选自羟基、卤素、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基、 CF_3 、 $S(O)_nCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 C_1-C_4 卤代烷基、亚甲基二氧基、亚乙基二氧基的基团取代；或者杂芳基 (C_1-C_5) 烷基，其中杂芳基任选地被 0-2 个选自羟基、卤素、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基、 CF_3 、 $S(O)_nCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 C_1-C_4 卤代烷基、亚甲基二氧基、亚乙基二氧基的基团取代；

R^{2a} 是 R^2 或 $R^2 (R^3) N (R^2N=) C$;

U 是一个单键，

V 选自：

一个单键；

- 10 - (C_1-C_7 烷基)-，被 0-3 个独立地选自 R^6 或 R^7 的基团取代；
 - (C_2-C_7 链烯基)-，被 0-3 个独立地选自 R^6 或 R^7 的基团取代；
 - (C_2-C_7 链炔基)-，被 0-3 个独立地选自 R^6 或 R^7 的基团取代；
 - (苯基)-Q-，所述苯基被 0-2 个独立地选自 R^6 或 R^7 的基团取代；
 - (吡啶基)-Q-，所述吡啶基被 0-2 个独立地选自 R^6 或 R^7 的基团取代；或
 15 - (哒嗪基)-Q-，所述哒嗪基被 0-2 个独立地选自 R^6 或 R^7 的基团取代，

Q 选自

一个单键，

- 20 -O-、 $-S(O)_n-$ 、 $-N(R^{12})-$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-N(R^{5a})C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R^{5a})-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2N(R^{12})-$ 、 $-N(R^{12})CH_2-$ 、 $-CH_2C(=O)-$ 、 $-C(=O)CH_2-$ 、 $-CH_2S(O)_n-$ 、或 $-S(O)_nCH_2-$ ，
 条件是：当 b 是一个单键并且 R^1-U-V- 是在式 Ic 中心 5-元环 C5 上的取代基时，Q 不是 -O-、 $-S(O)_n-$ 、 $-N(R^{12})-$ 、 $-C(=O)N(R^{5a})-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2N(R^{12})-$ 或 $-CH_2S(O)_n-$ ；
 25 - $CH_2S(O)_n-$ ；

W 选自：

- ($C(R^4)_2$)- $C(=O)-N(R^{5a})-$ ，或
 $-C(=O)-N(R^{5a})-(C(R^4)_2)-$ ；

X 是 $-C(R^4)(R^8)-CHR^{4a}-$ ；

- 30 R^4 选自 H、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 烷基羰基、芳基、芳烷基、环烷基或环烷基烷基；

R^{4a} 选自羟基、 C_1-C_{10} 烷氧基、硝基、 $-N(R^5)R^{5a}$ 、 $-N(R^{12})R^{13}$ 或 $-N(R^{16})R^{17}$ 、

被 0-3 个 R^6 取代的芳基、或者 (C_1-C_{10} 烷基) 羧基;

R^{4b} 选自 H、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 链烯基、 C_2-C_6 链炔基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基、 C_1-C_6 烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 烷基磺酰基、硝基、
(C_1-C_6 烷基) 羧基、 C_6-C_{10} 芳基、 $-N(R^{12})R^{13}$ 、卤素、 CF_3 、CN、(C_1-C_6 烷氧基) 羧基、羧基、吡啶基、吗啉基或吡啶基;

R^5 选自 H 或者被 0-6 个 R^{4b} 取代的 C_1-C_{10} 烷基;

R^{5a} 选自氢、羟基、 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_6 链烯基、 C_3-C_{11} 环烷基、 C_4-C_{11} 环烷基甲基、 C_1-C_6 烷氧基、苄氧基、 C_6-C_{10} 芳基、杂芳基、杂芳基烷基、 C_7-C_{11} 芳基烷基或金刚烷基甲基、被 0-2 个 R^{4b} 取代的 C_1-C_{10} 烷基;

或者, R^5 和 R^{5a} 可以一起为 3-氮杂双环壬基、1,2,3,4-四氢-1-喹啉基、1,2,3,4-四氢-2-异喹啉基、1-吡啶基、1-吗啉基、1-吡咯烷基、硫吗啉基、噻唑烷基或 1-噻吩基, 上述每个基团可以任选地被 C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、杂芳基、 C_7-C_{11} 芳基烷基、(C_1-C_6 烷基) 羧基、(C_3-C_7 环烷基) 羧基、(C_1-C_6 烷氧基) 羧基或 (C_7-C_{11} 芳基烷氧基) 羧基取代;

R^{5b} 选自 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_6 链烯基、 C_3-C_{11} 环烷基、 C_4-C_{11} 环烷基甲基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_7-C_{11} 芳基烷基或者被 0-2 个 R^{4b} 取代的 C_1-C_{10} 烷基,

Y 选自羟基、 C_1-C_{10} 烷氧基、 C_3-C_{11} 环烷氧基、 C_6-C_{10} 芳氧基、 C_7-C_{11} 芳烷氧基、 C_3-C_{10} 烷基羧基氧烷氧基、 C_3-C_{10} 烷氧基羧基氧烷氧基、 C_2-C_{10} 烷氧基羧基烷氧基、 C_5-C_{10} 环烷基羧基氧烷氧基、 C_5-C_{10} 环烷氧基羧基氧烷氧基、 C_5-C_{10} 环烷氧基羧基烷氧基、 C_7-C_{11} 芳氧基羧基烷氧基、 C_8-C_{12} 芳氧基羧基氧烷氧基、 C_8-C_{12} 芳基羧基氧烷氧基、 C_5-C_{10} 烷氧基烷基羧基氧烷氧基、 C_5-C_{10} (5-烷基-1,3-二氧杂-环戊烯-2-酮-基) 甲氧基或 $C_{10}-C_{14}$ (5-芳基-1,3-二氧杂-环戊烯-2-酮-基) 甲氧基;

R^6 和 R^7 彼此独立地选自 H、 C_1-C_{10} 烷基、羟基、 C_1-C_{10} 烷氧基、硝基、(C_1-C_{10} 烷基) 羧基、 $-N(R^{12})R^{13}$ 、氰基或卤素;

R^{12} 和 R^{13} 彼此独立地选自氢、 C_1-C_{10} 烷基、(C_1-C_{10} 烷氧基) 羧基、(C_1-C_{10} 烷基) 羧基、 C_1-C_{10} 烷基磺酰基、芳基 (C_1-C_{10} 烷基) 磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、杂芳基羧基、杂芳基烷基羧基或芳基, 其中所述芳基任选地被 0-3 个选自 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、卤素、 CF_3

和 NO_2 的基团取代;

R^{15} 选自 H 、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 链烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 链炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷氧基、芳基、杂芳基或 $(\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷氧基)羰基、 CO_2R^5 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^5)\text{R}^{5a}$;

R^{16} 选自:

- 5 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^{18a}$ 、
 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{18b}$ 、
 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{18b})_2$ 、
 $-\text{SO}_2-\text{R}^{18a}$ 、或
 $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^{18b})_2$;

10 R^{17} 选自: 氢或 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基;

R^{18a} 选自:

- 被 0-2 个 R^{19} 取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基,
 被 0-2 个 R^{19} 取代的 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 链烯基,
 被 0-2 个 R^{19} 取代的 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 链炔基,
 15 被 0-2 个 R^{19} 取代的 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基,
 被 0-4 个 R^{19} 取代的芳基,
 被 0-4 个 R^{19} 取代的芳基($\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)-,
 选自下列的杂环系: 吡啶基、呋喃基、噻唑基、噻吩基、吡咯基、
 吡嗪基、三唑基、咪唑基、苯并呋喃基、吲哚基、二氢吲哚基、
 20 喹啉基、异喹啉基、异噁唑基、异噁唑啉基、苯并咪唑基、哌啶基、
 四氢呋喃基、吡喃基、嘧啶基、3H-吲哚基、吡咯烷基、哌啶基、
 二氢吲哚基或吗啉基、所述杂环被 0-4 个 R^{19} 取代;
 被选自下列的杂环系取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基: 吡啶基、呋喃基、噻唑基、
 噻吩基、吡咯基、吡嗪基、咪唑基、异噁唑基、异噁唑啉基、苯并
 25 呋喃基、吲哚基、吲哚啉基(indolenyl)、喹啉基、异喹啉基、苯
 并咪唑基、哌啶基、四氢呋喃基、吡喃基、吡啶基、3H-吲哚基、
 吲哚基、吡咯烷基、哌啶基、二氢吲哚基或吗啉基、所述杂环被 0-4
 个 R^{19} 取代;

R^{18b} 选自 R^{18a} 或 H ;

- 30 R^{19} 选自氢, 卤素、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 链烯基、
 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 链炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_3\text{-C}_{11}$ 环烷基、 $\text{C}_4\text{-C}_{11}$ 环烷基烷基、芳
 基、杂芳基、芳基($\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)-、($\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基)磺酰基、芳基磺酰

基或 C_1-C_4 烷氧羰基;

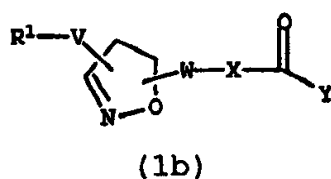
n 是 0-4;

p' 是 1-7;

p'' 是 1-7;

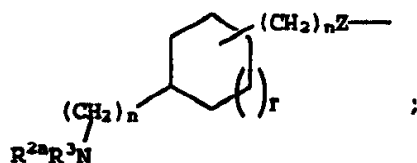
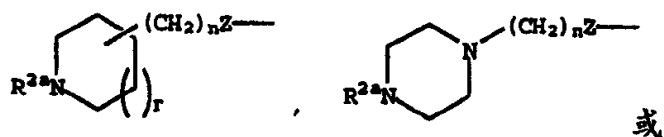
5 r 是 0-3.

更优选的化合物具有下式:



或其可药用盐, 其中:

10 R^{1-} 选自: $R^{2a}(R^3)N-$ 、 $R^2NH(R^2N=)C-$ 、 $R^2NH(R^2N=)CNH-$ 、 $R^{2a}(R^3)N(CH_2)_pZ-$ 、 $R^2NH(R^2N=)C(CH_2)_pZ-$ 、 $R^2(R^3)NC(O)-$ 、 $R^2(R^5O)N(R^2N=)C-$ 、 $R^2(R^3)N(R^5ON=)C-$;



15 n 是 0-1;

p' 是 4-6;

p'' 是 2-4;

Z 选自一个键或 O ;

V 是一个单键、-(苯基)-或-(吡啶基)-;

20 W 选自:

$-(C(R^4)_2)-C(=O)-N(R^{5a})-$,

$-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^{5a})-\text{CH}_2-$;

X 选自:

$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{N}(\text{R}^{16})\text{R}^{17})-$, 或者

$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NR}^5\text{R}^{5a})-$;

5 Y 选自:

羟基;

C_1-C_{10} 烷基;

甲基羰基氧甲氧基-;

乙基羰基氧甲氧基-;

10 叔丁基羰基氧甲氧基-;

环己基羰基氧甲氧基-;

1-(甲基羰基氧)乙氧基-;

1-(乙基羰基氧)乙氧基-;

1-(叔丁基羰基氧)乙氧基-;

15 1-(环己基羰基氧)乙氧基-;

异丙氧基羰基氧甲氧基-;

叔丁氧基羰基氧甲氧基-;

1-(异丙氧基羰基氧)乙氧基-;

1-(环己氧基羰基氧)乙氧基-;

20 1-(叔丁氧基羰基氧)乙氧基-;

二甲基氨基乙氧基-;

二乙基氨基乙氧基-;

(5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯-2-酮-4-基)甲氧基-;

(5-(叔丁基)-1,3-二氧杂环戊烯-2-酮-4-基)甲氧基-;

25 (1,3-二氧杂-5-苯基-环戊烯-2-酮-4-基)甲氧基-;

1-(2-(2-甲氧基丙基)羰基氧)乙氧基-;

R^{16} 选自:

$-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^{18a}$;

$-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{18b}$;

30 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{18a}$ 或

$-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^{18b})_2$;

R^{17} 选自 H 或 C_1-C_5 烷基;

R^{18a} 选自:

被 0-2 个 R¹⁹ 取代的 C₁-C₈ 烷基,

被 0-2 个 R¹⁹ 取代的 C₂-C₈ 链烯基,

被 0-2 个 R¹⁹ 取代的 C₂-C₈ 链炔基,

5 被 0-2 个 R¹⁹ 取代的 C₃-C₈ 环烷基,

被 0-4 个 R¹⁹ 取代的芳基,

被 0-4 个 R¹⁹ 取代的芳基 (C₁-C₆ 烷基),

选自下列的杂环系: 吡啶基、呋喃基、噻唑基、噻吩基、吡咯基、

吡唑基、三唑基、咪唑基、苯并呋喃基、吲哚基、二氢吲哚基、

10 喹啉基、异喹啉基、异噁唑基、异噁唑啉基、苯并咪唑基、哌啶基、

四氢呋喃基、吡喃基、噻啶基、3H-吲哚基、吡咯烷基、哌啶基、

二氢吲哚基或吗啉基、所述杂环被 0-4 个 R¹⁹ 取代;

被选自下列的杂环系取代的 C₁-C₆ 烷基: 吡啶基、呋喃基、噻唑基、

噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、异噁唑基、异噁唑啉基、苯并呋

15 喃基、吲哚基、吲哚啉基(indolenyl)、喹啉基、异喹啉基、苯并咪

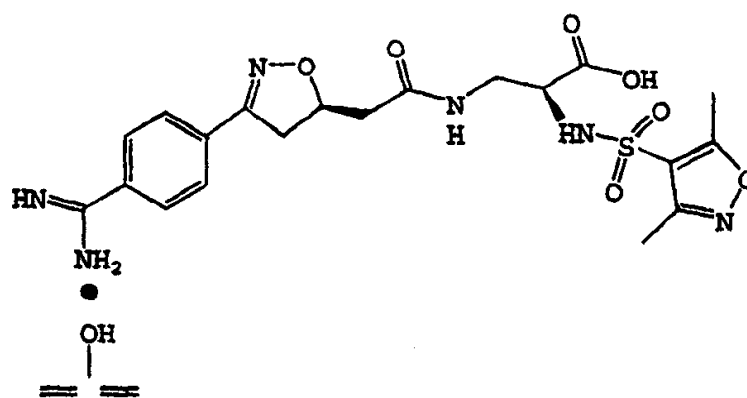
唑基、哌啶基、四氢呋喃基、吡喃基、吡啶基、3H-吲哚基、吲哚基、

吡咯烷基、哌啶基、二氢吲哚基或吗啉基、所述杂环被 0-4 个 R¹⁹ 取代。

特别优选的化合物具有下式:

化合物 (4):

20



该化合物的其他盐也是特别优选的。

其他 GPIIb/IIIa 拮抗剂化合物的具体实例是在 Graul 等和
Scarborough 的文章 (Graul A, Martel AM 和 Castaner J. Xemilifiban;

25 Drugs of the Future 22: 508-517, 1997; Scarborough RM; Eptifibatide.

Drugs of the Future 23: 585-590, 1998) 中描述的阿昔单抗 (abciximab), eptifibatide, tirofiban, lamifiban, lefradafiban, sibrafiban (Ro-48-3657) orbofiban 和 xemilofiban. 其他的对于本领域专业人员来说是显而易见的。

5 “治疗有效量”是指包括有效治疗哺乳动物血栓形成的所要求保护化合物的组合的量。化合物的组合优选为协同组合。当化合物以组合方式施用的效果（在这里是指抗血栓形成作用）大于化合物以单一药物形式施用的加合效果时，出现如 Chou 和 Talalay (Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55 (1984)) 所述的协同作用。通常，在化合物的次最优浓度下
10 可以最清楚地证明协同作用。协同作用可以是组合与单个组分相比的抗高血压作用、抗血栓形成作用或某些其他非附加的有益作用。

当用于本发明的组分 (i) 和组分 (ii) 时，术语“联合施用”、“组合”或“联合”是指各组分同时对接受治疗的哺乳动物施用。当联合施用时，各组分可以在相同的时间施用或者以任何顺序依次施用或者在
15 不同的时间点施用。因此，组分 (i) 和组分 (ii) 可以单独、但是在足够接近的时间内施用，以提供所需的疗效。

当用于本发明的组分 (i) 和组分 (ii) 时，术语“低于治疗剂量”是指当各组分单独对哺乳动物施用时，对于所治疗的疾病不能产生所需的疗效。

20 通过下列实施例可以进一步理解本发明，其中化合物 (1)-(4) 如上所示。在所有实施例中，用盐水 (0.9 重量% NaCl) 作为赋形剂。

实施例 1

阿司匹林和凝血因子 Xa 抑制剂的组合

25 用氯胺酮 (50 mg/kg i. m.) 和赛拉嗪 (10 mg/kg i. m.) 使兔子麻醉，然后手术进行动脉和静脉插管。将电磁流探针置于隔离的颈动脉上以监测血流量。使用外部不锈钢双极电极，以 4mA 的电流电刺激颈动脉 3 分钟，导致血栓形成。连续测量颈动脉血流量 90 分钟以监测血栓闭合。在颈动脉电刺激之前 1 小时静脉内输注实验药物，并在该 90 分钟期间持续。

30 如图 1 所示，在电刺激之后血栓形成，并且在盐水赋形剂治疗的动物中颈动脉血流量逐渐下降。在刺激后约 40 分钟，动脉完全闭合，并且血流量为 0。以 1mg/kg/hr 静脉内输注阿司匹林 (在盐水中的浓度为

0.167 mg/ml)或以 0.1mg/kg/hr 静脉内输注化合物(1) (凝血因子 Xa 抑制剂) (在盐水中的浓度为 0.017 mg/ml)不能防止动脉闭合; 并且在这些动物中, 在与赋形剂治疗动物大约相同的时间, 血流量下降至 0。出人意料的是, 将以 0.1 mg/kg/hr 静脉内输注化合物(1)与以 1mg/kg/hr 静脉内输注阿司匹林联合应用, 在至少 90 分钟内预防了动脉闭合并且保持了血流量。这些结果表明, 低于其治疗剂量的化合物(1)和阿司匹林的组合, 在动脉血栓形成兔子模型中, 出乎意料地产生了显著的抗血栓形成作用。

实施例 2

10 化合物(4) (GP-IIb/IIIa 拮抗剂)和凝血因子 Xa 抑制剂的组合

实验方案如上对实施例 1 所述。如图 2 所示, 以 0.03 mg/kg/hr 静脉内输注化合物(4) (GP-IIb/IIIa 拮抗剂)和以 0.1 mg/kg/hr 静脉内输注化合物(3) (凝血因子 Xa 抑制剂)不能预防动脉闭合; 并且在这些动物中, 在与赋形剂治疗动物大约相同的时间, 血流量下降至 0。出人意料的是, 将以 0.1 mg/kg/hr 静脉内输注化合物(3) (在盐水中的浓度为 0.017 mg/ml)与以 0.03 mg/kg/hr 静脉内输注化合物(4) (在盐水中的浓度为 0.005 mg/ml)联合应用, 在至少 90 分钟内预防了动脉闭合并且保持了血流量。这些结果表明, 低于其治疗剂量的化合物(3)和化合物(4)的组合, 在动脉血栓形成兔子模型中, 出乎意料地产生了显著的抗血栓形成作用。

实施例 3

片段化蛋白(低分子量肝素)和凝血因子 Xa 抑制剂的组合

实验方案如上对实施例 1 所述。如图 3 所示, 以 60 U/kg/hr 静脉内输注片段化蛋白(低分子量肝素)具有适度的活性。以 0.1 mg/kg/hr 静脉内输注化合物(3) (凝血因子 Xa 抑制剂)不能预防动脉闭合; 并且在这些动物中, 与赋形剂治疗动物相似, 血流量下降至 0。出人意料的是, 将以 0.1 mg/kg/hr 静脉内输注化合物(3) (在盐水中的浓度为 0.017 mg/ml)与以 60 U/kg/hr 静脉内输注片段化蛋白(在盐水中的浓度为 0.067 mg/ml 或 10 U/ml)联合应用, 在至少 90 分钟内预防了动脉闭合并且保持了血流量。这些结果表明, 低于其治疗剂量的化合物(3)和中等剂量片段化蛋白的组合, 在动脉血栓形成兔子模型中, 出乎意料地产生了显著的抗血栓形成作用。

实施例 4

重组组织型纤溶酶原激活物 (TPA) 和凝血因子 Xa 抑制剂的组合

用大鼠进行该实验。这与上述实施例 1 所述的兔子方案相似，不同的是在预先形成血凝块后 5 分钟施用化合物 (2) 和/或 TPA。测量的参数是其开放的持续时间。如图 4 所示，在引起闭合的血栓形成后 5 分钟，无论是以 5.6 mg/kg 和 1.4 mg/kg/hr 静脉内输注 (在盐水中的浓度为 0.23 mg/ml) 化合物 (2)，还是以 1 mg/kg 静脉内输注 TPA (在盐水中的浓度为 1 mg/ml)，对开放持续时间均不能产生治疗作用。然而，将以 5.6 mg/kg 和 1.4 mg/kg/hr 静脉内输注化合物 (2) 和以 1 mg/kg 静脉内输注 TPA 组合，使开放持续时间增加 70%。该结果表明，凝血因子 Xa 抑制剂如化合物 (2) 是有希望的可用辅助药物，它能加速由 TPA 或其他溶栓剂引起的血栓溶解。化合物 (2) 加强了由低于治疗剂量的 TPA 引起的血栓溶解。

实施例 5

肝素和凝血因子 Xa 抑制剂的组合

使用氯胺酮 (90 mg/kg i. m.) 和赛拉嗪 (12 mg/kg i. m.) 混合物麻醉的雄性豚鼠进行该实验。在颈动脉和颈静脉之间连接动脉-静脉的分流器。使流动的血与丝线接触引起明显的血栓形成。30 分钟后，断开分流器，并对血栓覆盖了的丝线称重。从血液在分流器中循环前 1 小时开始，连续静脉内输注化合物或盐水赋形剂，并持续贯穿于实验的始终 (即 90 分钟)。如图 5 所示，以 4 U/kg/hr 静脉内输注肝素 (在盐水中的浓度为 0.667 U/ml) 不会产生抗血栓形成作用。然而，以 4 U/kg/hr 静脉内输注肝素加强了以 0.3、1 或 3 mg/kg/hr 静脉内输注化合物 (3) (凝血因子 Xa 抑制剂) (对于 0.3 的剂量，在盐水中的浓度为 0.05 mg/ml) 产生的抗血栓形成作用。该结果说明低于治疗剂量的肝素在静脉血栓形成豚鼠模型中加强了化合物 (3) 的抗血栓形成作用。

目前的结果表明包括凝血因子 Xa 抑制剂和阿司匹林、TPA、GPIIb/IIIa 拮抗剂、低分子量肝素或肝素中的一种的联合治疗可以有效地治疗患者的血栓形成。本发明的方法提供了超出当前可采用的血栓形成治疗的重要的优点。

剂量和制剂

本发明的凝血因子 Xa 抑制剂 (i) 和化合物 (ii) 在治疗血栓形成时，

可以以任何使活性物质在哺乳动物体内与其作用部位、即凝血因子 Xa 接触的方式施用。它们可以以任何适用于与药物联合应用的常规方式施用，或者作为单独的治疗剂、或者以治疗剂的组合形式施用。它们可以单独施用，但优选与所选择的药物载体一起施用，药物载体是根据所选择的给药途径和标准药物实践选择的。

当然，施用剂量将根据已知因素变化，这些因素是例如具体药物的药效特征及其施用方式和途径；受治疗者的年龄、健康状况和体重；症状的性质和程度；同时治疗的类型；治疗的频率；和所期望的效果。可以预期，活性成分的日剂量是约 0.001 至约 1000 毫克/千克体重，优选的日剂量是约 0.01 至约 30 毫克/千克。

适于给药的组合物剂型包含约 1 毫克至约 100 毫克活性成分/单位。在这些药物组合物中，活性成分通常的含量是占组合物总重量的约 0.5-95%重量。活性成分可以以固体剂型例如胶囊、片剂和粉末的形式口服施用，或者以液体剂型例如酏剂、糖浆和悬浮液的形式口服施用。还可以经非肠道、以无菌液体剂型施用。

明胶胶囊含有活性成分和粉末载体，例如乳糖、淀粉、纤维素衍生物、硬脂酸镁和硬脂酸等。类似地，可以使用稀释剂制备压缩片。可以将片剂和胶囊制成持续释放产品，以持续数小时连续释放药物。压缩片可以用糖包衣或膜包衣，以掩盖令人不快的味道和使片剂与空气隔离，或者进行肠溶包衣以在胃肠道中选择性崩解。口服液体剂型可以含有着色剂和矫味剂以增加患者的接受性。

通常，水、合适的油、盐水、葡萄糖水溶液和有关的糖溶液和二元醇如丙二醇或聚乙二醇是非肠道溶液的适宜载体。非肠道给药溶液优选含有活性成分的水溶性盐、合适的稳定剂，以及如果需要含有缓冲物质。抗氧化剂如亚硫酸氢钠、亚硫酸钠或抗坏血酸单独或组合可以作为适合的稳定剂。还可以使用柠檬酸及其盐和 EDTA 钠。此外，非肠道溶液可以含有防腐剂如氯苄烷铵、对羟基苯甲酸甲酯或丙酯和三氯叔丁醇。合适的药物载体描述在 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 17 版, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985 中，这是一本该领域的标准参考书，其公开内容结合在本文中作为参考。

可用于施用本发明化合物的药物剂型可举例说明如下：

胶囊

通过填充标准的两部分(two-piece)硬明胶胶囊可以制备大量单位胶囊，每粒胶囊含有 0.1-100 mg 活性成分的粉末、150 mg 乳糖、50 mg 纤维素和 6 mg 硬脂酸镁。

5 软明胶胶囊

制备活性成分在可食用油如大豆油、棉籽油或橄榄油中的混合物，并借助正置换泵(positive displacement pump)将其注入明胶中，以形成含有 0.1-100 mg 活性成分的软明胶胶囊。然后洗涤并干燥该胶囊。

片剂

10 通过常规方法可以制备大量片剂，每一剂量单位含有 0.1-100 mg 活性成分、0.2 mg 胶态二氧化硅、5 mg 硬脂酸镁、275 mg 微晶纤维素、11 mg 淀粉和 98.8 mg 乳糖。可以适当包衣以增加可口性或延迟其吸收。

悬浮液

15 可以制备口服水悬浮液，使其每 5 ml 中含有 0.1-100 mg 细分散的活性成分、200 mg 羧甲基纤维素钠、5 mg 苯甲酸钠、1.0 g 山梨醇溶液(U. S. P.)和 0.025 mg 香草醛。

注射剂

通过将 0.1-100 mg 重量的活性成分在 10%体积丙二醇和水中搅拌，可以制备适用于非肠道给药的组合物。该溶液通常采用常规技术灭菌。

20 组分(i)和(ii)的组合

本发明的各种治疗剂组分可独立地是任何剂型，例如上述的那些形式，也可以如上所述以各种途径施用。在下面的说明中，组分(ii)应理解为表示一种或多种如上所述的药物。因此，如果组分(i)和(ii)可以同样或分别处理，则组分(ii)的各药物也可以同样或分别处理。

25 本发明的组分(i)和(ii)可以以组合产品的形式一起配制在同一个剂量单位(即，一起组合于胶囊、片剂、粉末或液体等)中。当组分(i)和(ii)没有一起配制在同一个剂量单位中时，组分(i)和(ii)可同时或以任何顺序施用；例如首先可施用本发明的组分(i)，然后再施用组分(ii)，或者它们可以以相反的顺序施用。如果组分(ii)包含一种以上的药物，例如阿司匹林和肝素，这些药物可以一起施用或顺序施用。

30 当不同时施用时，组分(i)和(ii)的施用间隔优选不超过约一小时。组分(i)和(ii)优选静脉施用(i. v.)。本文采用的术语口服药物、口服抑

制剂、口服化合物等是指可以口服给药的化合物。虽然组分(i)和组分(ii)优选通过相同的途径(即,例如都通过口服)或剂型施用,如果需要,它们各自可通过不同的途径(即,例如组合产品的一种组分可经口服给药,另一种组分可静脉给药)或者剂型施用。

- 5 本领域的医学从业者都清楚,本发明联合治疗的剂量可以取决于多种因素,例如特定药物的药效学特性、其给药方式和途径、接受者的年龄、健康状况和体重、病症的性质和程度、同时治疗的类型、治疗频率和期望的效果(如上所述)。

10 本领域医学从业者根据本发明的公开很容易确定本发明组分(i)和(ii)的合适剂量。原则上,各组分的日剂量一般可以为约0.01毫克-约1克。如果组分(ii)表示一种化合物以上,则组分(ii)的各药物日剂量一般为约0.01毫克-约0.1克。基于联合给药的协同作用,当组分(i)和组分(ii)的化合物联合施用时,原则上,各组分的剂量可减至当它们单独施用用于治疗血栓形成时常规剂量的约70-80%。

- 15 虽然活性成分可组合在同一个剂量单位中,但本发明组合产品的配制应使活性成分之间的物理接触减至最少。为减少接触,例如当产品口服给药时,可对一种活性成分包覆肠溶衣。通过对一种活性成分包覆肠溶衣,不仅可使组合的活性成分之间的接触降到最低,还可以控制这些组分之一在胃肠道的释放,这样这些组分之一不在胃中释放,
- 20 而是在肠道释放。当期望口服给药时,本发明另一个方案提供了一种组合产品,其中活性成分之一用缓释材料包衣,该产品通过胃肠道产生缓释,另外也使组合的活性成分之间的接触降到最低。此外,还可对缓释组分包覆肠溶衣,这一组分仅在肠道进行释放。另一种方案涉及组合产品的制剂,其中将一种组分用缓释和/或肠溶释放聚合物包
- 25 覆,而另一种组分也用聚合物例如低粘度级的羟丙基甲基纤维素或本领域已知的其它适合材料进行包衣,以进一步隔离活性组分。用聚合物包衣以形成与其它组分的相互作用的另一屏障。在通过包衣或某些其它材料避免了组分(i)和(ii)之间的接触的各种制剂中,还可以避免组分(ii)的各种药物之间的接触。

- 30 其中一种活性成分为肠溶包衣的本发明组合产物的剂型可以是片剂,即,将肠溶包衣的成分与其他活性成分混合在一起,然后压制成片,或者将肠溶包衣的成分压制成一个片层,并将其他活性成分压制

成另一个片层。任选地，为了进一步隔离这两层，可以存在一个或多个安慰剂层，即安慰剂层位于两个活性成分层之间。此外，本发明的剂型可以是其中将一种活性成分压成片的胶囊形式，或是多种的微片、颗粒、细粒或 non-perils 形式，然后进行肠溶包衣。然后将这些肠溶包衣的微片、颗粒、细粒或 non-perils 置于胶囊中或者与其他活性成分的颗粒一起制成胶囊。

根据本发明公开的内容，这些以及其他减少本发明组合产品中各组分接触的方法，无论是以单一剂量形式施用或以隔离方式施用，只要同时或以同样的方式并行施用，对于本领域专业人员来说是显而易见的。

显而易见地，按照上述教导可以对本发明进行很多改进和改变。因此，可以理解，在所附的权利要求书范围内，可以以不同于本文具体描述的方式实施本发明。