

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-520813

(P2006-520813A)

(43) 公表日 平成18年9月14日(2006.9.14)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 6 9
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	4 C 0 8 4
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/397 (2006.01)	A 6 1 K 31/397	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 3	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 26 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-507972 (P2006-507972)	(71) 出願人	300022641
(86) (22) 出願日	平成16年3月19日 (2004. 3. 19)		アストラゼネカ アクチボラグ
(85) 翻訳文提出日	平成17年11月21日 (2005. 11. 21)		スウェーデン国 1 5 1 8 5 セーデル
(86) 国際出願番号	PCT/SE2004/000417		テルイエ (無番地)
(87) 国際公開番号	W02004/082702	(74) 代理人	100089705
(87) 国際公開日	平成16年9月30日 (2004. 9. 30)		弁理士 社本 一夫
(31) 優先権主張番号	0306615.6	(74) 代理人	100076691
(32) 優先日	平成15年3月22日 (2003. 3. 22)		弁理士 増井 忠式
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100075270
			弁理士 小林 泰
		(74) 代理人	100080137
			弁理士 千葉 昭男
		(74) 代理人	100096013
			弁理士 富田 博行
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 低分子量トロンビン阻害剤のコレステロール低下療法における使用

(57) 【要約】

本発明によれば、低分子量トロンビン阻害剤、又はその医薬的に許容される誘導体の、コレステロール低下療法、及び/又は脂質(トリグリセリド)、リポタンパク質、及びアポリポタンパク質、心臓血管系合併症の増加リスクに関連したプロフィールの改善に使用の医薬品の製造への使用が提供される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

低分子量トロンピン阻害剤又はその医薬的に許容される誘導体の、コレステロール低下療法に使用の医薬品の製造への使用。

【請求項 2】

低分子量トロンピン阻害剤又はその医薬的に許容される誘導体の、高コレステロール血症、高リポタンパク血症、及び/又は高トリグリセリド血症の治療用医薬品の製造への使用。

【請求項 3】

療法/治療が、コレステロール、低密度リポタンパク質、超低密度リポタンパク質、トリグリセリド及び/又はアポリポタンパク質 B の血清レベルの減少；及び/又は、高密度リポタンパク質及び/又はアポリポタンパク質 A - I の血清レベルの増加をもたらす、請求項 1 又は請求項 2 に記載の使用。

10

【請求項 4】

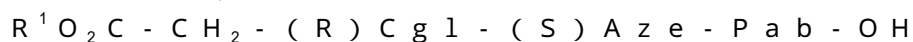
トロンピン阻害剤がメラガトランである、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 5】

メラガトランの誘導体がメラガトランのプロドラッグである、請求項 4 に記載の使用。

【請求項 6】

プロドラッグが式：



20

[式中、 R^1 は、直鎖又は分岐鎖の C_{1-6} アルキルを表し、OH 基は、P a b 中のアミジノ水素の 1 つに置き換わる] のものである、請求項 5 に記載の使用。

【請求項 7】

R^1 が、メチル、エチル又はプロピルを表す、請求項 6 に記載の使用。

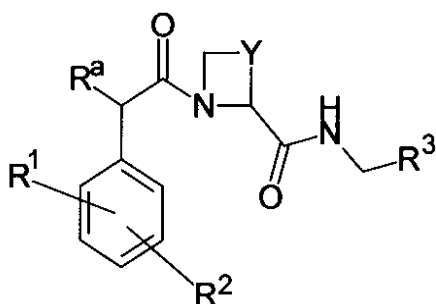
【請求項 8】

R^1 がエチルを表す、請求項 7 に記載の使用。

【請求項 9】

トロンピン阻害剤が式 I：

【化 1】



30

[式中：

R^a は、 $-OH$ 又は $-CH_2OH$ を表し；

40

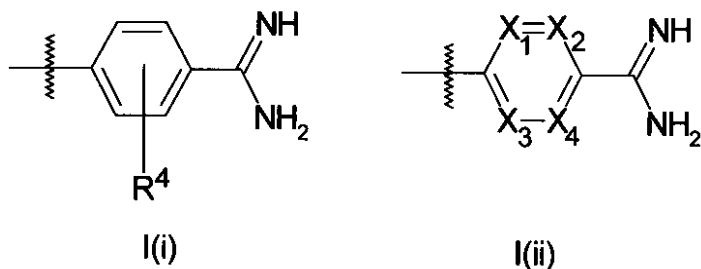
R^1 は、少なくとも 1 つの随意のハロ置換基を表し；

R^2 は、1 又は 2 の C_{1-3} アルコキシ置換基を表し、該置換基のアルキル部分は、1 以上のフルオロ置換基でそれ自身置換され；

Y は、 $-CH_2-$ 又は $-(CH_2)_2-$ を表し；そして

R^3 は、式 I (i) 又は I (ii)：

【化2】



{ 式中 :

R^4 は、H 又は 1 以上のフルオロ置換基を表し ; そして

X_1 、 X_2 、 X_3 及び X_4 の 1 又は 2 つは - N - を表し、その他は - CH - を表す } の構造断片を表す] のものである、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の使用。

10

【請求項 10】

トロンピン阻害剤が :

Ph (3 - Cl) (5 - OCH₂F₂) - (R) CH (OH) C (O) - (S) A z e - P a b ;

Ph (3 - Cl) (5 - OCH₂F₂) - (R) CH (OH) C (O) - (S) A z e - P a b (2 , 6 - ジ F) ; 又は

Ph (3 - Cl) (5 - OCH₂CH₂F) - (R) CH (OH) C (O) - (S) A z e - P a b である、請求項 9 に記載の使用。

20

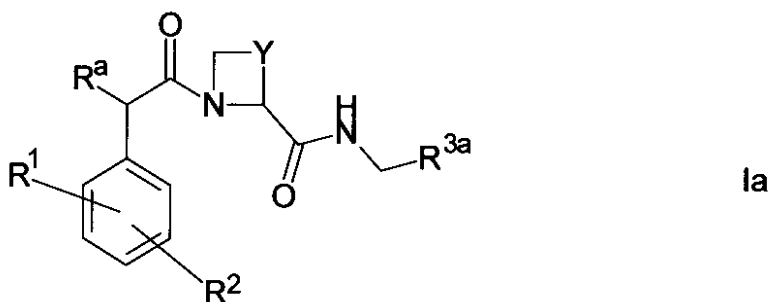
【請求項 11】

トロンピン阻害剤の誘導体がその阻害剤のプロドラッグである、請求項 9 又は請求項 10 に記載の使用。

【請求項 12】

プロドラッグが式 I a :

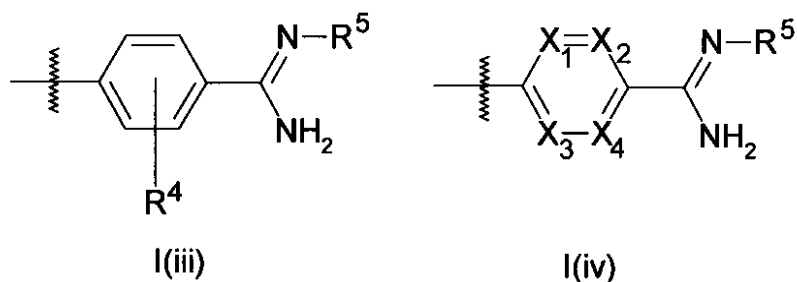
【化3】



30

[式中、 R^{3a} は、式 I (i i i) 又は I (i v) :

【化4】



40

{ 式中、 R^5 は、 OR^6 又は $C(O)OR^7$ を表し ;

R^6 は、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-3} アルキルアリール、又は C_{1-3} アルキルオキシアリールを表し (後の 2 つの基のアルキル部分は、1 以上の酸素原子により随意に中断され、そして後の 2 つの基のアリール部分は、ハロ、フェニル、メチル又はメトキシより選択さ

50

れる 1 以上の置換基により随意に置換され、ここで後の 3 つの基も、1 以上のハロ置換基により随意に置換される) ;

R^7 は、 C_{1-10} アルキル (この後者の基は、1 以上の酸素原子により随意に置換される) 、又は C_{1-3} アルキルアリール、又は C_{1-3} アルキルオキシアリールを表す (後の 2 つの基のアルキル部分は、1 以上の酸素原子により随意に中断され、後の 2 つの基のアリール部分は、ハロ、フェニル、メチル又はメトキシより選択される 1 以上の置換基により随意に置換され、ここで後の 3 つの基も、1 以上のハロ置換基により随意に置換される) } の構造断片を表し ; そして

R^a 、 R^1 、 R^2 、 Y 、 R^4 、 X_1 、 X_2 、 X_3 及び X_4 は、請求項 9 に定義される通りである] のものである、請求項 11 に記載の使用。

10

【請求項 13】

プロドラッグが :

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

$Ph(3-Cl)(5-OCHF_2)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(2,6-ジF)(OMe)$; 又は

$Ph(3-Cl)(5-OCH_2CH_2F)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)$ である、請求項 12 に記載の使用。

【請求項 14】

コレステロール低下療法の方法であって、低分子量トロンビン阻害剤又はその医薬的に許容される誘導体の、そのような療法の必要な患者への投与を含む、前記方法。

20

【請求項 15】

高コレステロール血症、高リポタンパク血症、及び / 又は高トリグリセリド血症の治療の方法であって、低分子量トロンビン阻害剤又はその医薬的に許容される誘導体の、そのような治療の必要な患者への投与を含む、前記方法。

【請求項 16】

療法 / 治療が、コレステロール、低密度リポタンパク質、超低密度リポタンパク質、トリグリセリド及び / 又はアポリポタンパク質 B の血清レベルの減少 ; 及び / 又は、高密度リポタンパク質及び / 又はアポリポタンパク質 A - I の血清レベルの増加をもたらす、請求項 14 又は請求項 15 に記載の方法。

30

【請求項 17】

トロンビン阻害剤がメラガトランである、請求項 14 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 18】

メラガトランの誘導体がメラガトランのプロドラッグである、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

プロドラッグが式 :

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

[式中、 R^1 は、直鎖又は分岐鎖の C_{1-6} アルキルを表し、OH 基は、Pab 中のアミジノ水素の 1 つに置き換わる] のものである、請求項 18 に記載の方法。

40

【請求項 20】

R^1 が、メチル、エチル又はプロピルを表す、請求項 19 に記載の方法。

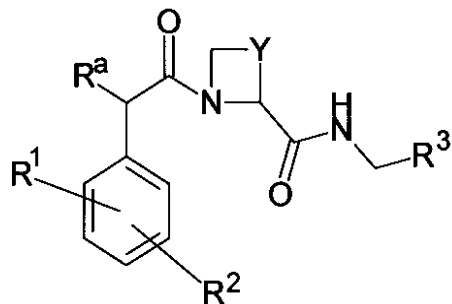
【請求項 21】

R^1 がエチルを表す、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

トロンビン阻害剤が式 I :

【化5】



10

[式中 :

R^a は、 $-OH$ 又は $-CH_2OH$ を表し ;

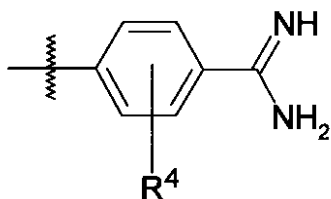
R^1 は、少なくとも 1 つの随意のハロ置換基を表し ;

R^2 は、1 又は 2 の C_{1-3} アルコキシ置換基を表し、該置換基のアルキル部分は、1 以上のフルオロ置換基でそれ自身置換され ;

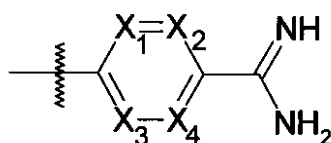
Y は、 $-CH_2-$ 又は $-(CH_2)_2-$ を表し ; そして

R^3 は、式 I (i) 又は I (ii) :

【化6】



I(i)



I(ii)

20

{ 式中 :

R^4 は、 H 又は 1 以上のフルオロ置換基を表し ; そして

X_1 、 X_2 、 X_3 及び X_4 の 1 又は 2 つは $-N-$ を表し、その他は $-CH-$ を表す } の構造断片を表す] のものである、請求項 14 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項23】

トロンピン阻害剤が :

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

$Ph(3-Cl)(5-OCHF_2)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(2,6-ジF)$; 又は

$Ph(3-Cl)(5-OCH_2CH_2F)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab$ である、請求項 22 に記載の方法。

【請求項24】

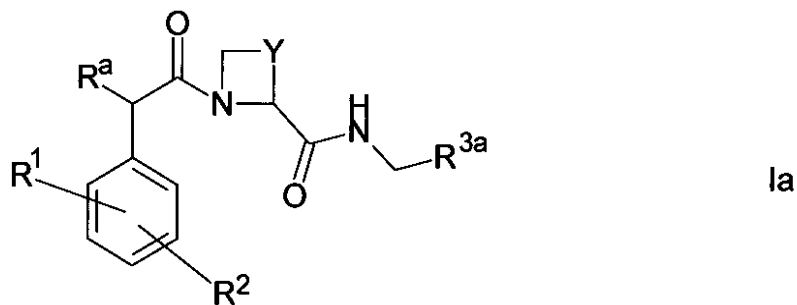
トロンピン阻害剤の誘導体はその阻害剤のプロドラッグである、請求項 22 又は請求項 23 に記載の方法。

40

【請求項25】

プロドラッグが式 Ia :

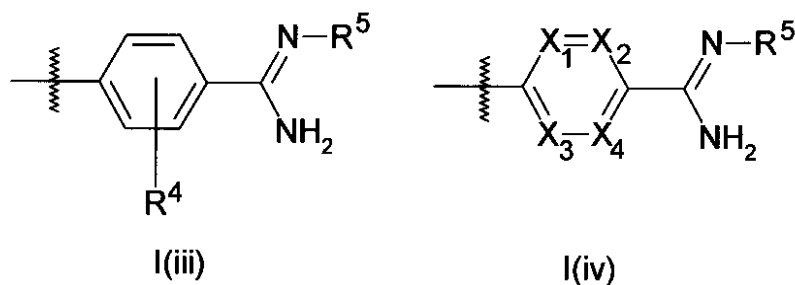
【化7】



10

[式中、 R^{3a} は、式 I (iii) 又は I (iv) :

【化8】



20

{ 式中、 R^5 は、 OR^6 又は $C(O)OR^7$ を表し；

R^6 は、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-3} アルキルアリール、又は C_{1-3} アルキルオキシアリールを表し（後の2つの基のアルキル部分は、1以上の酸素原子により随意に中断され、そして後の2つの基のアリール部分は、ハロ、フェニル、メチル又はメトキシより選択される1以上の置換基により随意に置換され、ここで後の3つの基も、1以上のハロ置換基により随意に置換される）；

R^7 は、 C_{1-10} アルキル（この後者の基は、1以上の酸素原子により随意に中断される）、又は C_{1-3} アルキルアリール、又は C_{1-3} アルキルオキシアリールを表す（後の2つの基のアルキル部分は、1以上の酸素原子により随意に中断され、後の2つの基のアリール部分は、ハロ、フェニル、メチル又はメトキシより選択される1以上の置換基により随意に置換され、ここで後の3つの基も、1以上のハロ置換基により随意に置換される）}の構造断片を表し；そして

30

R^a 、 R^1 、 R^2 、Y、 R^4 、 X_1 、 X_2 、 X_3 及び X_4 は、請求項22に定義される通りである]のものである、請求項24に記載の方法。

【請求項26】

プロドラッグが：

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-ジF)(OMe)；又は

40

Ph(3-Cl)(5-OCH₂CH₂F)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)である、請求項25に記載の方法。

【請求項27】

(A) 低分子量トロンピン阻害剤又はその医薬的に許容される誘導体；及び

(B) 別のコレステロール低下、又は脂質低下/改善性の治療剤を含んでなり、成分(A)及び(B)のそれぞれは、医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤又は担体と混合して製剤化される、組合せ製品。

【請求項28】

トロンピン阻害剤又は誘導体、他の治療剤、及び医薬的に許容されるアジュバント、希

50

釈剤又は担体が含まれる医薬製剤を含む、請求項 27 に記載の組合せ製品。

【請求項 29】

成分：

(a) トロンピン阻害剤、又は誘導体が医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤又は担体と混合して含まれる医薬製剤；及び

(b) 他の治療剤が医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤又は担体と混合して含まれる医薬製剤を含んでなるパーツのキットを含み、成分 (a) 及び (b) は、他と一緒に投与に適している形態でそれぞれ提供される、請求項 27 に記載の組合せ製品。

【請求項 30】

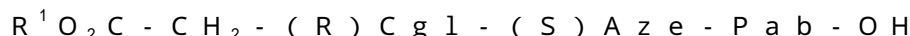
トロンピン阻害剤がメラガトランである、請求項 27 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の組合せ製品。 10

【請求項 31】

メラガトランの誘導体がメラガトランのプロドラッグである、請求項 30 に記載の組合せ製品。

【請求項 32】

プロドラッグが式：



[式中、 R^1 は、直鎖又は分岐鎖の C_{1-6} アルキルを表し、OH 基は、P a b 中のアミジノ水素の 1 つに置き換わる] のものである、請求項 31 に記載の組合せ製品。

【請求項 33】

R^1 が、メチル、エチル又はプロピルを表す、請求項 32 に記載の組合せ製品。 20

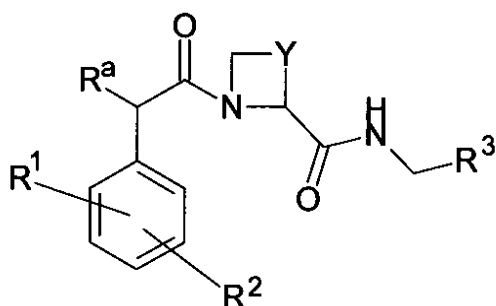
【請求項 34】

R^1 がエチルを表す、請求項 33 に記載の組合せ製品。

【請求項 35】

トロンピン阻害剤が式 I：

【化 9】



30

[式中：

R^a は、 $-OH$ 又は $-CH_2OH$ を表し；

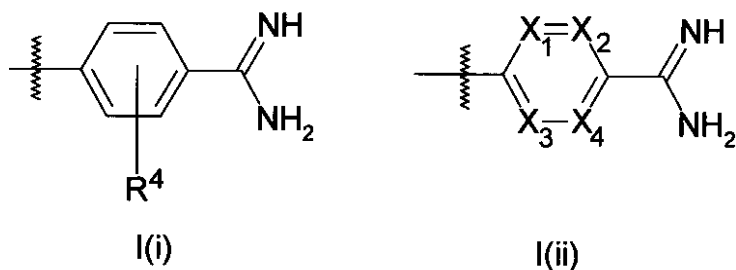
R^1 は、少なくとも 1 つの随意の八口置換基を表し；

R^2 は、1 又は 2 の C_{1-3} アルコキシ置換基を表し、該置換基のアルキル部分は、1 以上のフルオロ置換基でそれ自身置換され； 40

Y は、 $-CH_2-$ 又は $-(CH_2)_2-$ を表し；そして

R^3 は、式 I (i) 又は I (ii)：

【化10】



{ 式中 :

10

R⁴は、H又は1以上のフルオロ置換基を表し；そしてX₁、X₂、X₃及びX₄の1又は2つは - N - を表し、その他は - CH - を表す } の構造断片を表す] のものである、請求項27~29のいずれか1項に記載の組合せ製品。

【請求項36】

トロンピン阻害剤が：

Ph (3 - Cl) (5 - OCH F₂) - (R) CH (OH) C (O) - (S) A z e - P a b ；Ph (3 - Cl) (5 - OCH F₂) - (R) CH (OH) C (O) - (S) A z e - P a b (2 , 6 - ジ F) ；又はPh (3 - Cl) (5 - OCH₂CH₂F) - (R) CH (OH) C (O) - (S) A z e - P a b である、請求項35に記載の組合せ製品。 20

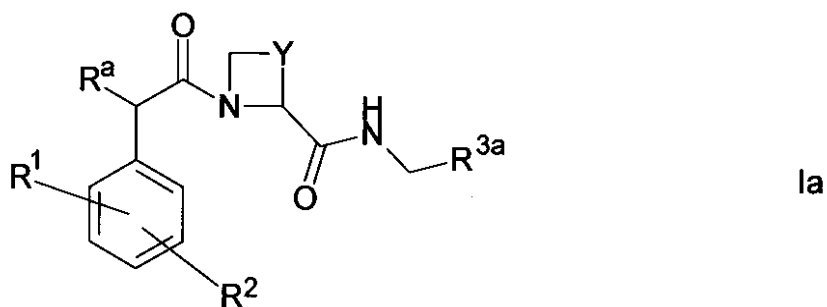
【請求項37】

トロンピン阻害剤の誘導体がその阻害剤のプロドラッグである、請求項35又は請求項36に記載の組合せ製品。

【請求項38】

プロドラッグが式Ia：

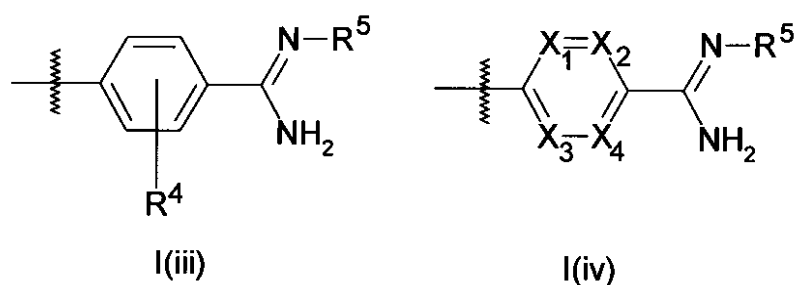
【化11】



30

[式中、R^{3a}は、式I(iii)又はI(iv)：

【化12】



40

{ 式中、R⁵は、OR⁶又はC(O)OR⁷を表し；R⁶は、H、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₃アルキルアリール、又はC₁₋₃アルキルオキシアリールを表し(後の2つの基のアルキル部分は、1以上の酸素原子により随意に中断され、

50

そして後の2つの基のアリール部分は、ハロ、フェニル、メチル又はメトキシより選択される1以上の置換基により随意に置換され、ここで後の3つの基も、1以上のハロ置換基により随意に置換される)；

R^7 は、 C_{1-10} アルキル(この後者の基は、1以上の酸素原子により随意に中断される)、又は C_{1-3} アルキルアリール、又は C_{1-3} アルキルオキシアリールを表す(後の2つの基のアルキル部分は、1以上の酸素原子により随意に中断され、後の2つの基のアリール部分は、ハロ、フェニル、メチル又はメトキシより選択される1以上の置換基により随意に置換され、ここで後の3つの基も、1以上のハロ置換基により随意に置換される)の構造断片を表し；そして

R^a 、 R^1 、 R^2 、 Y 、 R^4 、 X_1 、 X_2 、 X_3 及び X_4 は、請求項35に定義される通りである]のものである、請求項37に記載の組合せ製品。 10

【請求項39】

プロドラッグが：

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

$Ph(3-Cl)(5-OCHF_2)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(2,6-ジF)(OMe)$ ；又は

$Ph(3-Cl)(5-OCH_2CH_2F)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)$ である、請求項38に記載の組合せ製品。

【請求項40】

他の治療剤がスタチンである、請求項27～39のいずれか1項に記載の組合せ製品。 20

【請求項41】

スタチンが、ロバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、又はロスバスタチンである、請求項40に記載の組合せ製品。

【請求項42】

有効量の低分子量トロンビン阻害剤又はその医薬的に許容される誘導体を含む、コレステロール低下療法に使用の医薬製剤。

【請求項43】

低分子量トロンビン阻害剤又はその医薬的に許容される誘導体の、その阻害剤又は医薬的に許容される誘導体を患者へ投与することによる、コレステロール低下療法における使用。 30

【請求項44】

低分子量トロンビン阻害剤又はその医薬的に許容される誘導体の、コレステロール低下療法における使用。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の分野

本発明は、低分子量トロンビン阻害剤の新規使用に関する。 40

背景技術

高レベルのコレステロールが心臓疾患と関連があることはよく知られている。すべての米国市民の半数より多くは推奨されるレベルを超えるコレステロールレベルを有すると理解されていて、5人に1人は高いとみなされるコレステロールレベルを有する。

【0002】

コレステロールは、細胞膜の産生及び維持、並びに、性ホルモン(プロゲステロン、テストステロン、エストラジオール、及びコルチゾールが含まれる)、胆汁酸塩、及びピタミンDの産生に参与している。それは、主に肝臓で形成されるが、小腸のような身体の他の部分でも形成される。

【0003】

健常個体において、上記の機能を達成するために必要とされるコレステロールのすべては、自然に産生される。しかしながら、典型的な血液検査において、血中に循環しているコレステロールの量のうち、約85%が内因性であり、他の15%は、外部の供給源より生じる。食事コレステロールは、通常、肉、鶏肉、魚、シーフード、及び酪農製品を起源とする。この点で、これら食料の消費レベルが高いと、血流中に増加コレステロールレベルを生じる可能性がある。

【0004】

血清中の増加コレステロールレベルは、血管遮断（狭窄）のリスクを有意に高めることが知られているアテローム性動脈硬化症、ひいては、狭心症、心筋梗塞、及び卒中のような他の心臓血管系合併症の可能性と関連づけられてきた。

10

【0005】

コレステロールは、水系環境では不溶性であるので、血流内では、アポリポタンパク質（ApoB）により輸送される必要がある。アポリポタンパク質がコレステロールと会合するとき、リポタンパク質として知られる複合体が形成される。これらリポタンパク質の密度は、分子中のタンパク質の量によって決定され、この点で、血中の主要なコレステロール担体である低密度リポタンパク質（LDL）は、本明細書に言及するネガティブ効果を保護的な高密度リポタンパク質（HDL）より多く有することが知られている。従って、高レベルのLDLがアテローム性動脈硬化症と関連するのに対し、より高いレベルのHDLは、過剰コレステロールの除去（それを処理のために肝臓へ輸送すること）により、狭窄、ひいては冠血管リスクに対する何らかの保護を提供すると理解されている。

20

【0006】

第三群の担体分子、超低密度リポタンパク質（VLDL）は、トリグリセリドの筋肉及び脂肪組織への送達に続いてLDLへ変換される。トリグリセリドは、脂肪酸及びグリセロールの混合物であり、血液中に循環する脂質の主要成分である。コレステロールと同じように、トリグリセリドは、血流において内因的に見出される物質であり、脂肪組織において処理することができる。トリグリセリドは、正常な細胞機能に必要なとされる燃料の多くを提供する高エネルギー脂肪酸を含有する。しかしながら、血流中の過剰量のトリグリセリド又はVLDLは、高コレステロール及びLDLレベル、並びに肥満及び糖尿病と関連した問題に類似した問題を生じる場合がある。

【0007】

このように、HDL、LDL、総コレステロール、及びトリグリセリドのレベルは、いずれも、アテローム性動脈硬化症と、冠動脈疾患（例、狭心症、心筋梗塞、等）、卒中（脳血管発作及び一過性虚血発作が含まれる）、末梢動脈閉塞性疾患、肥満、及び糖尿病のような関連した心臓血管系障害のリスクを決定する上で重要な指標である。総コレステロール及び/又はトリグリセリドレベルが高い患者は、好ましいHDLレベルも有するかどうかにかかわらず、重大なリスク状態にある。コレステロールレベルは正常であるがHDLレベルが低い患者も、高まったリスク状態にある。最近、高レベルのアポリポタンパクB（ApoB；VLDL及びLDL中の脂質を担う）、及び/又は低レベルのアポリポタンパクA-I（ApoA-I；HDL中の脂質を担う）と関連した心臓血管系疾患のリスクのレベルがきわめて高いことも注目されている。

30

40

【0008】

コレステロール及びトリグリセリドのレベルに影響を及ぼす数多くの因子があり、食事、年齢、体重、性、遺伝、疾患（糖尿病のような）、及び生活様式が含まれる。

食事、生活様式、及び運動に関連したポジティブ変化は、心臓血管系の問題のリスクを減少させるのにしばしば不十分である。そのような事例では、コレステロール及び/又はトリグリセリド低下医薬品が処方される場合がある。

【0009】

血清中のLDLレベルを低下させる薬物は、動脈遮断プラークの構築を予防又は抑制することができて、プラーク破裂と関連した血栓・塞栓合併症のリスクを低下させることができる。血液コレステロールレベルを低下させることを促進し得るいくつかの種類の薬物

50

がある。最も一般的に処方されているのは、ロバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、及びロスバスタチン（例、ロスバスタチン - カルシウム）のようなスタチン、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤である。これらの薬物は、肝臓中でのコレステロールの形成を直接予防して、それにより心臓血管系疾患のリスクを低下させる。他の処方される薬物カテゴリーには、樹脂（コレステラミン及びコレステポールのような）が含まれ、これは、胆汁酸へ結合することによって作用して、肝臓がそれをさらに多くを産生することを引き起こし、このプロセスにおいてコレステロールを消費させる。さらに、ビタミンBのナイアシンは、高用量で、HDLレベルを高めることに加えて、トリグリセリド及びLDLのレベルを低下させることが報告されている。フィブラート（ジェムフィプロジル及びフェノフィブラートのような）は、トリグリセリドを低下させることが知られていて、HDLレベルを高めることができる。

【0010】

しかしながら、これらの薬物のなかには、肝障害が含まれる副作用を有することが知られているものがある。従って、コレステロール低下療法における使用への代替的、及び/又はより有効な薬物へのニーズがある。

【0011】

低分子量トロンピン阻害剤の初期の開発については、Claesson によって Blood Coagul. Fibrinol. (1994) 5, 411 に記載されている。低分子量トロンピン阻害剤（とそのプロドラッグ）は、より最近、米国特許第4,346,078号；国際特許出願WO93/11152、WO93/18060、WO93/05069、WO94/20467、WO94/29336、WO95/35309、WO95/23609、WO96/03374、WO96/06832、WO96/06849、WO96/17860、WO96/24609、WO96/25426、WO96/32110、WO97/01338、WO97/02284、WO97/15190、WO97/23499、WO97/30708、WO97/40024、WO97/46577、WO98/06740、WO97/49404、WO97/11693、WO97/24135、WO97/47299、WO98/01422、WO98/57932、WO99/29664、WO98/06741、WO99/37668、WO99/37611、WO98/37075、WO99/00371、WO99/28297、WO99/29670、WO99/40072、WO99/54313、WO96/31504、WO00/01704、WO00/08014、WO00/35859、WO00/35869、WO00/42059、WO00/61577、WO00/61608、WO00/61609、WO01/87879、WO02/14270、WO02/44145、WO03/000653、WO04/000818、及びWO04/014894；並びに、ヨーロッパ特許出願648780、468231、559046、641779、185390、526877、542525、195212、362002、364344、530167、293881、686642、669317、601459、及び623596に記載されている。

【0012】

特に、国際特許出願、WO94/29336は、メラガトランとしても知られる、HOOC-CH₂-(R)Cgl-(S)Aze-Pab-H（ここで、Cglは、シクロヘキシルグリシルを表し、Azeは、アゼチジン-2-カルボキシルを表し、そしてPab-Hは、4-アミジノベンジルアミノを表す）が含まれる化合物の群を開示する（WO94/29336の実施例1を参照のこと）。国際特許出願WO97/23499は、特に、メラガトランのプロドラッグを開示する。

【0013】

より最近、国際特許出願WO02/44145は、-ヒドロキシ酸をベースとする低分子量トロンピン阻害剤とそのプロドラッグを開示する。

出願人の知識によれば、上記の文献のなかで、コレステロール低下療法及び/又は脂質

(トリグリセリドが含まれる)、リポタンパク質、又はアポリポタンパク質プロファイルの改善における低分子量トロンピン阻害剤又はそのプロドラッグの直接使用を開示又は示唆するものは1つもない。

【0014】

発明の開示

我々は、驚くべきことに、低分子量トロンピン阻害剤の投与が、血流中の総コレステロール、LDL（即ち、LDL-コレステロール）、及びトリグリセリドのような脂質の低下レベルを生じて、さらにHDL（即ち、HDL-コレステロール）レベルを高める可能性があることを見出した。

【0015】

本発明の第一の側面によれば、低分子量トロンピン阻害剤又はその医薬的に許容される誘導体の、コレステロール低下療法に使用の医薬品の製造への使用が提供される。

本発明及び開示の文脈に利用されるとき、用語「コレステロール低下療法」には、総コレステロール、脂質（トリグリセリドが含まれる）、リポタンパク質又はアポリポタンパク質の血清プロファイルの有益な改善をもたらすあらゆる療法が含まれるので、用語「脂質改善療法」及び「脂質（及びトリグリセリド）低下療法」、並びに、高コレステロール血症（血液中の高コレステロールレベル；一次性及び二次性（複合型）高コレステロール血症が含まれる）、高リポタンパク血症（上昇した血漿リポタンパク質レベル）及び/又は高トリグリセリド血症（血液中の高トリグリセリドレベル）が含まれる、高脂血症（即ち、血流中の脂質の上昇）の治療が含まれると理解されよう。従って、この用語には、I

10

20

【0016】

本発明の第二の側面によれば、コレステロール低下療法の方法が提供され、該方法は、低分子量トロンピン阻害剤又はその医薬的に許容される誘導体の、そのような療法の必要な患者への投与を含む。

【0017】

疑念の回避のために言えば、本開示の文脈において、用語「治療」、「療法」及び「療法の方法」には、コレステロール、脂質（トリグリセリドが含まれる）、リポタンパク質及び/又はアポリポタンパク質のプロファイルの改善の必要な患者の療法的及び/又は予防的治療が含まれる。

30

【0018】

トロンピン阻害剤の「医薬的に許容される誘導体」には、塩（例えば、医薬的に許容される無毒の有機又は無機酸付加塩）と溶媒和物が含まれる。この用語には、関連の阻害剤と同じ生物学的機能及び/又は活性を有するか又はもたらす誘導体がさらに含まれると理解されよう。従って、本発明の目的では、この用語には、トロンピン阻害剤のプロドラッグも含まれる。

40

【0019】

用語「低分子量トロンピン阻害剤」は、当業者により理解される。また、この用語には、*in vivo* 及び/又は *in vitro* 試験において実験的に決定可能な度合いまでトロンピンを阻害し、2,000未満、好ましくは1,000未満の分子量を保有する物質（例えば、化学化合物）のあらゆる組成物が含まれると理解してよい。

【0020】

好ましい低分子量トロンピン阻害剤には、低分子量のペプチドベース、アミノ酸ベース、及び/又はペプチド類似体ベースのトロンピン阻害剤が含まれる。

用語「低分子量のペプチドベース、アミノ酸ベース、及び/又はペプチド類似体ベースのトロンピン阻害剤」は、1~4のペプチド連結のある低分子量トロンピン阻害剤が含ま

50

れ、Claesson, Blood Coagul. Fibrin. (1994) 5, 411 による概説論文に記載されるもの、並びに、米国特許第 4, 346, 078 号；国際特許出願 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、及び WO 04 / 000818；並びに、ヨーロッパ特許出願 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、及び 623 596 に開示されるものが含まれると当業者により十分理解され、この文献のすべてにある具体的及び一般的な開示は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0021】

好ましい低分子量ペプチドベースのトロンピン阻害剤には、国際特許出願 WO 98 / 37075 に一般的及び具体的に記載されるものが含まれ、(1-メチル-2-[N-(4-アミジノフェニル)アミノメチル]-ベンゾイミダゾール-5-イル-カルボン酸、N-(2-ピリジル)-N-(2-ヒドロキシカルボニル-エチル)アミド)と公開されたその出願の特許請求項 8 の主題である化合物と、(1-メチル-2-[N-[4-(N-n-ヘキシルオキシカルボニルアミジノ)フェニル]アミノメチル]ベンゾイミダゾール-5-イル-カルボン酸、N-(2-ピリジル)-N-(2-エトキシカルボニルエチル)アミド)と公開された、その出願の特許請求項 10 の主題である化合物のような、そのプロドラッグ、並びに国際特許出願 WO 04 / 014894 に記載されるものが含まれる。

【0022】

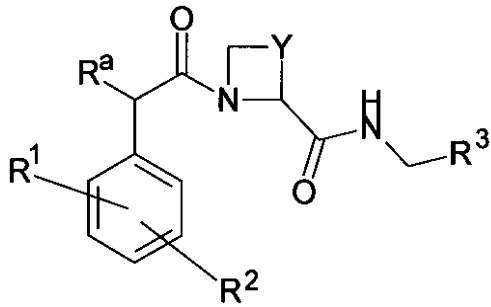
好ましい低分子量ペプチドベースのトロンピン阻害剤にはまた、HOOC-CH₂-(R)Cha-Pic-Nag-H (式中、Cha は、シクロヘキシルアラニンを表し、Pic は、(S)-ピペコリン酸を表し、Nag は、ノルアグマチンを表す；イノガトランとして知られる；国際特許出願 WO 93 / 11152 を参照のこと)と、特に、HOOC-CH₂-(R)Cgl-(S)Azepab-H (メラガトランとして知られる；上記と国際特許出願 WO 94 / 29336 を参照のこと)が含まれる。

【0023】

さらなるトロンピン阻害剤には、式 I :

【0024】

【化1】



I

10

【0025】

[式中:]

R^a は、 $-OH$ 又は $-CH_2OH$ を表し；

R^1 は、少なくとも1つの随意のハロ置換基を表し；

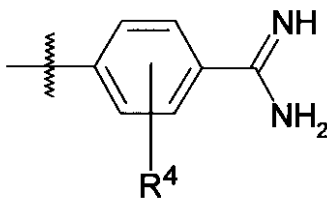
R^2 は、1又は2の C_{1-3} アルコキシ置換基を表し、該置換基のアルキル部分は、1以上のフルオロ置換基でそれ自身置換され（即ち、 R^2 は、1又は2のフルオロアルコキシ（ C_{1-3} ）基を表す）；

Y は、 $-CH_2-$ 又は $-(CH_2)_2-$ を表し；そして

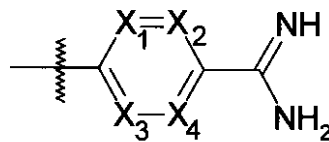
R^3 は、式I(i)又はI(ii)：

【0026】

【化2】



I(i)



I(ii)

20

【0027】

{式中:]

R^4 は、 H 又は1以上のフルオロ置換基を表し；そして

X_1 、 X_2 、 X_3 及び X_4 の1又は2つは $-N-$ を表し、その他は $-CH-$ を表す}の構造断片を表す]のものが含まれる。

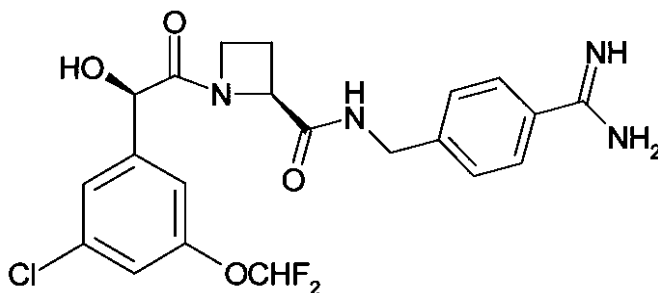
【0028】

式Iの好ましい化合物には：

(a) $Ph(3-Cl)(5-OCHF_2)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Azepab$ ：

【0029】

【化3】



40

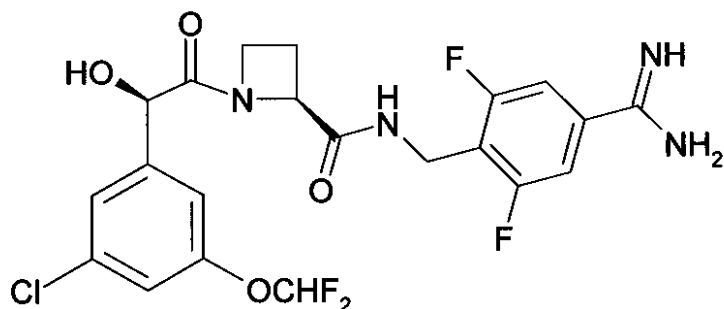
【0030】

50

(b) Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Az e-P a b(2,6-ジF):

【0031】

【化4】



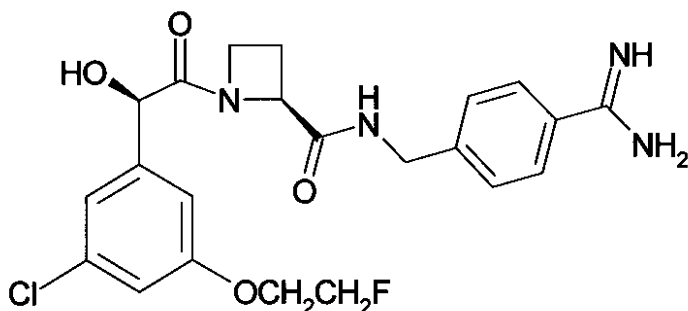
10

【0032】

(c) Ph(3-Cl)(5-OCH₂CH₂F)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Az e-P a b:

【0033】

【化5】



20

【0034】

が含まれる。

低分子量トロンピン阻害剤の「プロドラッグ」という用語には、経口又は非経口投与に続き、in vivo で代謝されて、低分子量トロンピン阻害剤（本明細書に定義されるような）を実験的に検出可能な量で、そして予め決定された時間内に（例えば、6時間と24時間の間（即ち、1日1回～4回）の投薬間隔内に）形成する、あらゆる化合物が含まれる。疑念の回避のために言えば、用語「非経口」投与には、経口投与以外のすべての投与形態が含まれる。

30

【0035】

言及され得るトロンピン阻害剤、メラガトランのプロドラッグには、国際特許出願WO 97/23499に開示されるものが含まれる。好ましいプロドラッグは、式： $R^1O_2C-CH_2-(R)Cgl-(S)Az e-P a b-OH$ （上記又はWO 97/23499中の略語のリストを参照のこと）（式中、 R^1 は、直鎖又は分岐鎖 C_{1-6} アルキル（例、 C_{1-4} アルキル、特に、メチル、プロピル、及び、特別には、エチル）のような C_{1-10} アルキル又はベンジルを表し、OH基は、P a b中のアミジノ水素の1つに置き換わる）のものである。

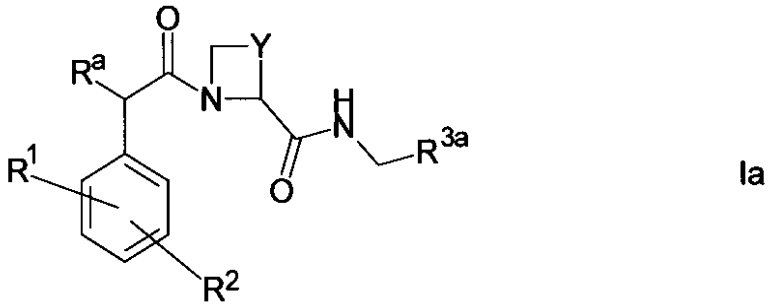
40

【0036】

言及し得る、式Iの化合物の好ましいプロドラッグには、式I a:

【0037】

【化6】



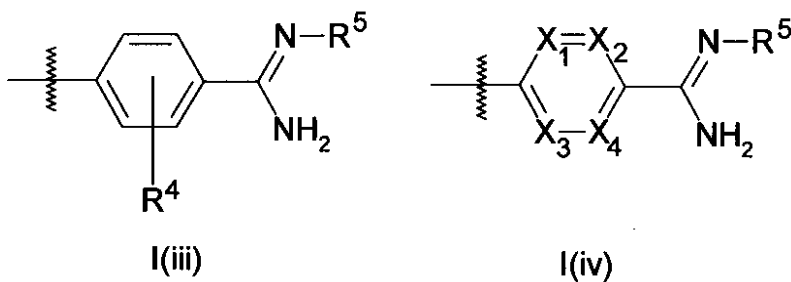
10

【0038】

[式中、R^{3a}は、式I(iii)又はI(iv)：

【0039】

【化7】



20

【0040】

〔式中、R⁵は、OR⁶又はC(O)OR⁷を表し；

R⁶は、H、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₃アルキルアリール、又はC₁₋₃アルキルオキシアリールを表し（後の2つの基のアルキル部分は、1以上の酸素原子により随意に中断され、そして後の2つの基のアリール部分は、ハロ、フェニル、メチル又はメトキシより選択される1以上の置換基により随意に置換され、ここで後の3つの基も、1以上のハロ置換基により随意に置換される）；

R⁷は、C₁₋₁₀アルキル（この後者の基は、1以上の酸素原子により随意に中断される）、又はC₁₋₃アルキルアリール、又はC₁₋₃アルキルオキシアリールを表す（後の2つの基のアルキル部分は、1以上の酸素原子により随意に中断され、後の2つの基のアリール部分は、ハロ、フェニル、メチル又はメトキシより選択される1以上の置換基により随意に置換され、ここで後の3つの基も、1以上のハロ置換基により随意に置換される）}の構造断片を表し；そして

R^a、R¹、R²、Y、R⁴、X₁、X₂、X₃及びX₄は、上記に定義される通りである]のものが含まれる。

30

【0041】

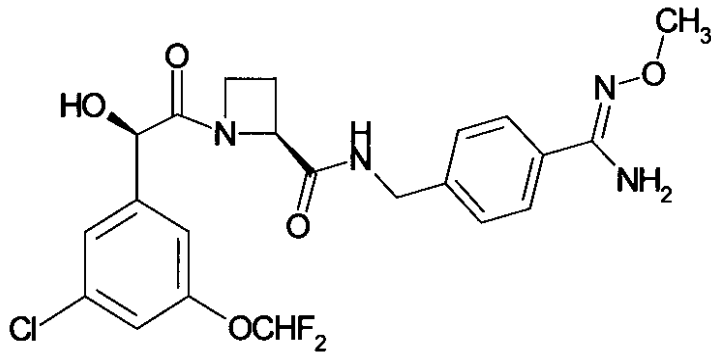
式Iの化合物の好ましいプロドラッグは、そのメトキシアミジンプロドラッグである。従って、式Iaの好ましい化合物には：

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

40

【0042】

【化8】



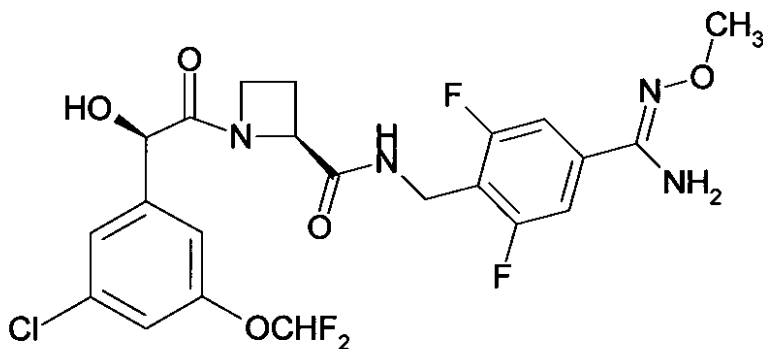
10

【0043】

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

【0044】

【化9】



20

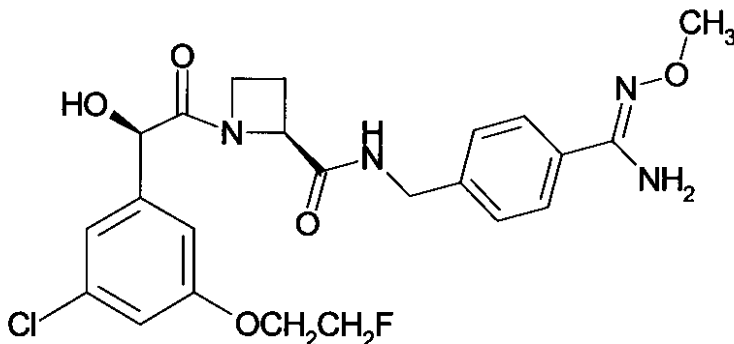
【0045】

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

30

【0046】

【化10】



40

【0047】

が含まれる。

式I及びIaの化合物は、国際特許出願WO02/44145に記載される技術に従って作製することができる。

【0048】

本発明によれば、トロンビン阻害剤とその誘導体は、トロンビン阻害剤又はプロドラッグを医薬的に許容される剤形において含んでなる医薬調製物の形態で、経口、静脈内、皮

50

下、頬内、直腸、皮内、経鼻、気管、気管支より、局所的に、あらゆる他の非経口経路により、又は吸入により投与してよい。治療すべき障害及び患者、並びに投与の経路に依存して、本組成物は、様々な用量で投与してよい。

【0049】

好ましい送達の形式は全身性である。メラガトランとその誘導体では、好ましい投与の形式は、非経口であり、より好ましくは静脈内、そして特に皮下である。メラガトランのプロドラッグと式I aの化合物では、好ましい投与の形式は、経口である。

【0050】

哺乳動物、具体的にはヒトの療法的治療において、トロンピン阻害剤、トロンピン阻害剤のプロドラッグ、そのいずれかの誘導体は、一般に、企図される投与の経路と標準的な製剤実践を十分に考慮して選択され得る、医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤、又は担体と混合した医薬組成物として投与される。

10

【0051】

トロンピン阻害剤を投与するときの使用に適した製剤は、当該技術分野で知られていて、米国特許第4,346,078号；国際特許出願WO93/11152、WO93/18060、WO93/05069、WO94/20467、WO94/29336、WO95/35309、WO95/23609、WO96/03374、WO96/06832、WO96/06849、WO96/17860、WO96/24609、WO96/25426、WO96/32110、WO97/01338、WO97/02284、WO97/15190、WO97/30708、WO97/40024、WO97/46577、WO98/06740、WO97/49404、WO97/11693、WO97/24135、WO97/47299、WO98/01422、WO98/57932、WO99/29664、WO98/06741、WO99/37668、WO99/37611、WO98/37075、WO99/00371、WO99/28297、WO99/29670、WO99/40072、WO99/54313、WO96/31504、WO00/01704、WO00/08014、WO00/35859、WO00/35869、WO00/42059、WO00/61577、WO00/61608、WO00/61609、WO01/87879、WO02/14270、WO02/44145、WO03/000653、及びWO04/000818；並びに、ヨーロッパ特許出願648780、468231、559046、641779、185390、526877、542525、195212、362002、364344、530167、293881、686642、669317、601459、及び623596より知られるものが含まれ、この文献のすべての開示は、参照により本明細書に組み込まれる。

20

30

【0052】

メラガトラン、その誘導体及びプロドラッグを用いた使用に適した製剤は、例えば、特に、国際特許出願WO94/29336、WO96/14084、WO96/16671、WO97/23499、WO97/39770、WO97/45138、WO98/16252、WO99/27912、WO99/27913、WO00/12043、及びWO00/13671に記載されるような文献に記載され、これら文献の開示は、参照により本明細書に組み込まれる。あるいは、好適な製剤の調製は、定型的な技術を使用して、当業者が非創造的に達成してよい。

40

【0053】

製剤中のトロンピン阻害剤又は誘導体の量は、治療する状態の重症度と患者、並びに、利用する化合物に依存するが、当業者が非創造的に決定してもよい。

哺乳動物、具体的にはヒト患者の療法的及び/又は予防的治療におけるトロンピン阻害剤及びその誘導体の好適な用量は、医療従事者や他の熟練者が定型的に決定してよく、上記に言及される先行技術の参考文献（その関連の開示は、参照により本明細書に組み込まれる）において考察されるそれぞれの用量が含まれる。

【0054】

50

メラガトランの場合、哺乳動物、具体的にはヒト患者の療法的及び／又は予防的治療における活性化化合物、そのプロドラッグ及び誘導体の好適な用量には、関連する状態の治療クールにわたり5 μ モル/Lまで、例えば0.001~5 μ モル/Lの範囲の平均血漿濃度を与えるものが含まれる。従って、好適な用量は、メラガトランでは1日1回0.1mg~1日3回25mgまでの範囲、及び／又は24時間の間にわたり非経口的に100mg注入、そしてメラガトランのプロドラッグでは1日1回0.1mg~1日3回100mgまでの範囲であり得る（メラガトランのプロドラッグ、キシメラガトランについては、下記に言及する具体的な用量も参照のこと）。

【0055】

式I及びIaの化合物の場合、ヒトの療法的治療における化合物の好適な1日用量は、経口投与で約0.001~100mg/kg（体重）、そして非経口投与で0.001~50mg/kg（体重）である。

10

【0056】

どんな場合でも、個々の患者に最も適している実際の投与量を決定することができるのは医師、又は熟練者であり、それは、治療すべき状態の重症度、並びに治療すべき特別な患者の年齢、体重、性別、及び応答に応じて変動する可能性がある。上記の投与量は平均的な症例の例示であるので、当然ながら、より高いか又はより低い投与量範囲が有利である個別の症例もあり得て、それも本発明の範囲内にある。

【0057】

低分子量トロンビン阻害剤は、本明細書に記載の方法において、スタチン（HMG-CoAレダクターゼ阻害剤）、特に上記に具体的に言及されるスタチンのいずれか1つのように上記に言及される、他のコレステロール低下、又は脂質低下/改善性の薬物/療法とともに組合せ療法において同時投与により利用してよい。

20

【0058】

本発明のさらなる側面によれば：

(A) 低分子量トロンビン阻害剤又はその医薬的に許容される誘導体；及び

(B) 別のコレステロール低下、又は脂質低下/改善性の治療剤を含んでなり、成分(A)及び(B)のそれぞれは、医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤又は担体と混合して製剤化される、組合せ製品が提供される。

【0059】

このような組合せ製品は、低分子量トロンビン阻害剤/誘導体の他の治療剤と一緒に投与を提供するので、別々の製剤として提示しても（ここでは、これら製剤の少なくとも1つはトロンビン阻害剤/誘導体を含み、そして少なくとも1つは他の治療剤を含む）、組合せ調製物（即ち、製剤化された）として提示してもよい（即ち、トロンビン阻害剤/誘導体と他の治療剤が含まれる単一の製剤として提示する）。

30

【0060】

従って：

(1) 低分子量トロンビン阻害剤、又はその医薬的に許容される誘導体；別のコレステロール低下、又は脂質低下/改善性の治療剤；及び、医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤又は担体が含まれる医薬製剤；及び

40

(2) 成分：

(a) 低分子量トロンビン阻害剤、又はその医薬的に許容される誘導体が医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤、又は担体と混合して含まれる医薬製剤；及び

(b) 別のコレステロール低下、又は脂質低下/改善性の治療剤が医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤又は担体と混合して含まれる医薬製剤を含んでなるパーツのキット（ここで、成分(a)及び(b)は、他と一緒に投与に適している形態でそれぞれ提供される）が提供される。

【0061】

本明細書に記載の方法は、コレステロール低下療法において、そのような療法における使用について先行技術で知られている同様の方法（治療法）より、それが医師及び／又は

50

患者にとってより簡便である、より有効である、より毒性が少ない、より広範囲の活性を有する、より強力である、より副作用を生じない、又は他の有用な薬理学的特性を有し得るといふ利点を有する可能性がある。

【0062】

本発明を以下の実施例において例示するが、本発明はそれによって決して限定されない。

実施例 1

臨床試験においてトロンビン阻害療法を受けた患者の脂質測定

化合物、 $\text{EtO}_2\text{C}-\text{CH}_2-(\text{R})\text{Cgl}-(\text{S})\text{Az e}-\text{P a b}-\text{OH}$ (キシメラガトラン; 国際特許出願 W O 9 7 / 2 3 4 9 9 の実施例 17 を参照のこと) の、非弁性心房細動の患者の卒中の予防における効果を本適応症の現行の標準治療薬であるワルファリンとの比較により立証するために、大規模第 I I I 相臨床試験を設定した。 10

【0063】

キシメラガトランは、低分子量トロンビン阻害剤、メラガトランのプロドラッグである (国際特許出願 W O 9 4 / 2 9 2 2 6 の実施例 1 を参照のこと)。

臨床試験プロトコールは、国際特許出願 W O 0 2 / 3 6 1 5 7 に記載のものと同様であったが、以下の重要な違いがあった:

(a) 本試験の目的は、慢性の非弁性心房細動患者のすべての卒中 (致死性及び非致死性) 及び全身性塞栓イベントの予防において、キシメラガトランの効果が、 $\text{I N R } 2.0 \sim 3.0$ (I N R 測定は、少なくとも 28 ± 3 日ごとに行う) を目標とする、用量補正したワルファリンのそれに劣らないことを示すことであった; 20

(b) キシメラガトランの投与量は、 36 mg bid に固定した;

(c) 除外基準において、直近 30 日以内の卒中、又は直近 3 日以内の一過性虚血発作を体験した患者は、除外した (これに対し、W O 0 2 / 3 6 1 5 7 に記載の試験では 2 年間);

(d) 治療の期間は、長期であった (12 ~ 26 ヶ月); 及び

(e) 試験の患者の総数は、3407 であった (これに対し、W O 0 2 / 3 6 1 5 7 に記載の試験では 220)。本試験は、多施設、多国籍、I V R S 無作為化、オープンラベル、パラレル群試験であり、約 25 ヶ国の約 300 施設にわたって行った。

【0064】

試験の最初の 21 ヶ月にわたり、すべての患者より、標準的なやり方で、以下の間隔で血液試料を採取した: 投与前、1、1.5、2、3、4、5、6、8、10、12、15、18、及び 21 ヶ月。これらの試料について、総コレステロール、LDL (即ち、LDL-コレステロール)、HDL (即ち、HDL-コレステロール)、及び総トリグリセリドの含量を、これらの脂質の血清中の検出用の標準技術を使用して、定型的に分析した。 30

【0065】

キシメラガトラン ($n = 1704$) とワルファリン ($n = 1703$) の患者間で比較を行った。生データを解析したとき、キシメラガトラン群に有利な不測の統計学的有意差を観測した。治療の第二月の時点で、コレステロール、トリグリセリド、及び LDL 血清濃度 (キシメラガトラン群において、全 21 ヶ月にわたり一貫して有意に低い)、そして HDL 血清濃度 (キシメラガトラン群において、全 21 ヶ月にわたり一貫して有意に高い) について、それぞれ図 1 ~ 4 に例示するように、顕著な平均の差を観測した。 40

【0066】

上記のデータは、メラガトランとその誘導体 (例えば、キシメラガトランのようなプロドラッグ)、並びに、潜在的には、低分子量トロンビン阻害剤とその誘導体 / プロドラッグのコレステロール低下療法における潜在的な有用性を明瞭に証明する。

【図面の簡単な説明】

【0067】

【図 1】 図 1 は、21 ヶ月間にわたる臨床試験クールの間キシメラガトラン (36 mg bid) 又はワルファリン (2 と 3 の間の I N R レベル) を服用した患者間の血清中総コ 50

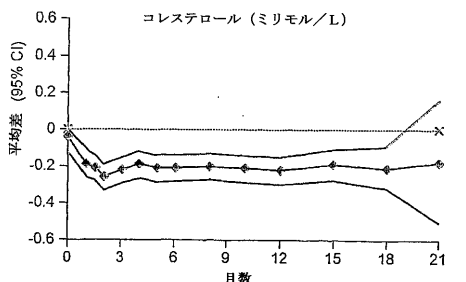
レステロールレベルの平均値 (+ 95 % 信頼区間) の差異を例示する。

【図2】図2は、21ヶ月間にわたる臨床試験クールの間キシメラガトラン (36 mg bid) 又はワルファリン (2と3の間のINRレベル) を服用した患者間の血清中総トリグリセリドのレベルの平均値 (+ 95 % 信頼区間) の差異を例示する。

【図3】図3は、21ヶ月間にわたる臨床試験クールの間キシメラガトラン (36 mg bid) 又はワルファリン (2と3の間のINRレベル) を服用した患者間の血清中LDL (即ち、LDL - コレステロール) レベルの平均値 (+ 95 % 信頼区間) の差異を例示する。

【図4】図4は、21ヶ月間にわたる臨床試験クールの間キシメラガトラン (36 mg bid) 又はワルファリン (2と3の間のINRレベル) を服用した患者間の血清中HDL (即ち、HDL - コレステロール) レベルの平均値 (+ 95 % 信頼区間) の差異を例示する。

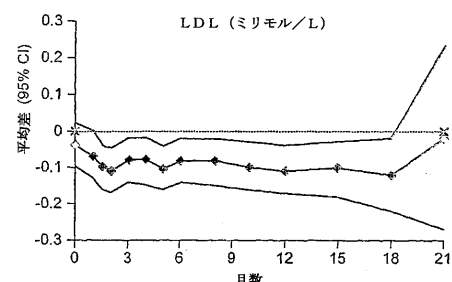
【図1】



ベースラインでの平均: キシメラガトラン 5.27, ワルファリン 5.32

図1

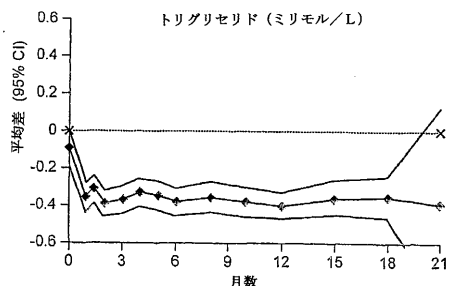
【図3】



ベースラインでの平均: キシメラガトラン 3.14, ワルファリン 3.18

図3

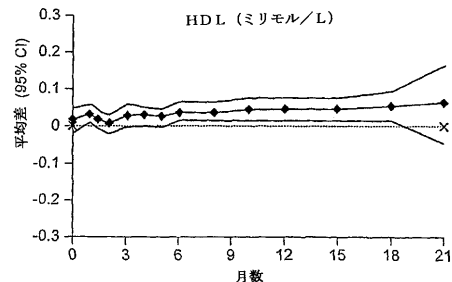
【図2】



ベースラインでの平均: キシメラガトラン 1.86, ワルファリン 1.95

図2

【図4】



ベースラインでの平均: キシメラガトラン 1.31, ワルファリン 1.28

図4

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SE 2004/000417
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC7: A61K 38/05, A61P 7/02, A61P 3/06, A61P 3/10 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC7: A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
SE,DK,FI,NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
CHEM. ABS DATA, WPI DATA, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0432537 A2 (IKETON FARMACEUTICI S.R.L.), 19 June 1991 (19.06.1991), see page 2, lines 29-32 and page 4, lines 25-26 --	1-26, 42-44
X	WO 9811896 A1 (MERCK & CO., INC.), 26 March 1998 (26.03.1998), see the claims and page 22, lines 27-29 -- -----	27-41
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 30 June 2004 13 -09- 2004		Date of mailing of the international search report 16 -09- 2004
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Authorized officer Carolina Gómez Lagerlöf/EÖ Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2004/000417

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: **15-26, 43**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see next sheet*
2. Claims Nos.: **1-2, 27**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see next sheet**
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2004/000417

*

Claims 15-26, 43 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy or diagnostic methods practised on the human or animal body (PCT Rule 39.1(iv)). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds or compositions.

**

Present claims 1-2 and 27 relate to compounds defined by reference to a desirable characteristic or property, namely low molecular weight thrombin inhibitor, cholesterol-lowering or lipid-lowering therapeutic agents. The claims cover the use of all compounds having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the compound by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible.

Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to compounds defined in claims 4-13. A search for the general wording "low molecular weight thrombin inhibitor" have also been made.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 2004/000417

EP	0432537	A2	19/06/1991	SE	0432537	T3	
				AT	117697	T	15/02/1995
				DE	69016383	D,T	13/07/1995
				ES	2068969	T	01/05/1995
				IE	904225	A	05/06/1991
				IT	1237518	B	08/06/1993
				IT	8922504	D	00/00/0000
				JP	3210302	A	13/09/1991
				PT	95961	A,B	13/09/1991
				US	5164378	A	17/11/1992

WO	9811896	A1	26/03/1998	AU	723315	B	24/08/2000
				AU	4350897	A	14/04/1998
				CA	2265827	A	26/03/1998
				EP	0946178	A	06/10/1999
				GB	9621970	D	00/00/0000
				JP	2001500875	T	23/01/2001
				US	6235706	B	22/05/2001
				US	6251852	B	26/06/2001
				US	6403571	B	11/06/2002
				US	2001036913	A	01/11/2001

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/401 (2006.01)	A 6 1 K 31/401	
C 0 7 D 205/04 (2006.01)	C 0 7 D 205/04	
C 0 7 D 207/16 (2006.01)	C 0 7 D 207/16	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100122644

弁理士 寺地 拓己

(72) 発明者 グラインド, マーガレサ

イギリス国レスターシャー エルイー 1 1・5 アールエイチ, ローボロ, バイクウェル・ロード,
アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・チャーンウッド

F ターム(参考) 4C069 AA17 BB02 BB08 BB15 BB16 BC01

4C084 AA17 MA66 ZC20 ZC21 ZC33

4C086 AA01 AA02 BC02 BC07 MA01 MA04 NA14 NA15 ZC20 ZC21

ZC33