

(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2009-504737

(P2009-504737A)

(43) 公表日 平成21年2月5日(2009.2.5)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/4365 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4365	4 C 0 7 1
<b>C 0 7 D 495/04 (2006.01)</b>	C 0 7 D 495/04 1 0 5 A	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 9/72 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/72	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 9/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/00	
<b>A 6 1 K 9/02 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/02	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 24 頁) 最終頁に続く

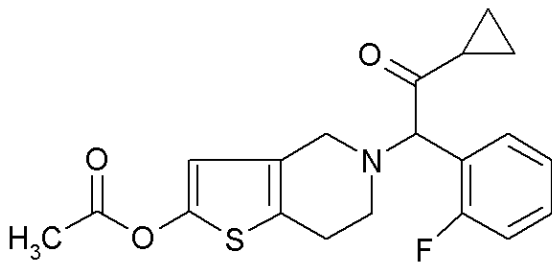
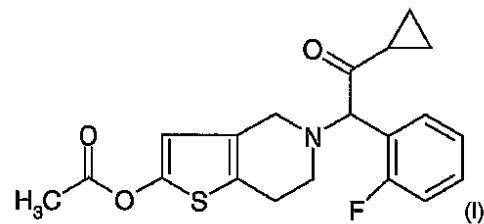
(21) 出願番号	特願2008-526989 (P2008-526989)	(71) 出願人	594197872
(86) (22) 出願日	平成18年8月8日 (2006.8.8)		イーライ リリー アンド カンパニー
(85) 翻訳文提出日	平成20年1月9日 (2008.1.9)		アメリカ合衆国 インディアナ州 4 6 2
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/030831		8 5 インディアナポリス リリー コー
(87) 国際公開番号	W02007/024472		ポレイト センター (番地なし)
(87) 国際公開日	平成19年3月1日 (2007.3.1)	(74) 代理人	100068526
(31) 優先権主張番号	60/709, 937		弁理士 田村 恭生
(32) 優先日	平成17年8月19日 (2005.8.19)	(74) 代理人	100100158
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 鮫島 睦
		(74) 代理人	100087114
			弁理士 齋藤 みの里
		(74) 代理人	100126778
			弁理士 品川 永敏

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 脈管疾患の治療又は予防のための PAR-1 / PAR-4 阻害剤の使用

## (57) 【要約】

式 I の化合物、又は、プラスゲレル代謝体、クロピドグレル、クロピドグレル代謝体、チクロピジン、チクロピジン代謝体、カングレロール、カングレロール代謝体、AZD-6140 及び AZD-6140 代謝体からなる群から選択される化合物の使用であって、患者における、血液凝固により誘発された脈管疾患及びその再発の治療及び / 又は予防のための使用。

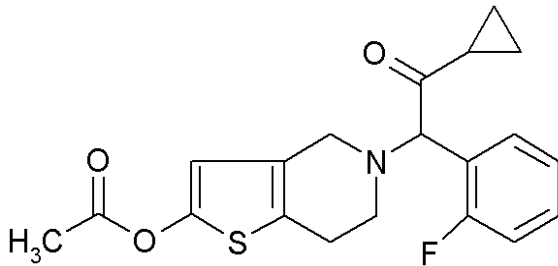


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

必要とする患者における、血液凝固誘発性脈管疾患及びその再発の治療及び / 又は予防のための、式 I :

## 【化 1】



10

で示される化合物の使用。

## 【請求項 2】

クロピドグレル、クロピドグレル代謝体、チクロピジン、チクロピジン代謝体、カングレロール、カングレロール代謝体、AZD-6140 及び AZD-6140 代謝体からなる群から選択される PAR-1 / PAR-4 阻害剤の、血液凝固誘発性脈管疾患の治療のための使用。

## 【請求項 3】

ADP 受容体阻害剤又はチエノピリジンが経口投与、静脈注射、筋肉内注射、皮下注射、非経口投与、鼻腔内投与、吸入、インプラント又は坐剤により投与される、請求項 1 記載の方法。

20

## 【請求項 4】

有効量の血小板 ADP 受容体阻害剤又はチエノピリジンを個体に投与することを含む (ここに、ADP 受容体阻害剤又はチエノピリジンは個体の血小板 PAR-1 / PAR-4 受容体の発現を阻害し、ADP 受容体阻害剤はプラスグレル、プラスグレル代謝体、クロピドグレル、クロピドグレル代謝体、チクロピジン、チクロピジン代謝体、カングレロール、カングレロール代謝体、AZD-6140 及び AZD-6140 代謝体からなる群から選択される)、血管の事象、疾患又は障害の危険性を有する個体を治療する方法。

30

## 【請求項 5】

血管の事象、疾患又は障害が心筋梗塞、アンギナ、肺塞栓症、一過性脳虚血発作、深部静脈血栓、冠動脈インターベンション法、心臓手術又は脈管手術に続く血栓症の再閉塞、末梢性脈管血栓症、真性糖尿病に伴う脈管疾患、及び / 又は X 症候群 (メタボリックシンドローム)、心不全、糖尿病の脈管合併症、及び冠状動脈の少なくとも 1 つの狭窄化が発症する障害からなる群から選択される、請求項 4 記載の方法。

## 【請求項 6】

ADP 受容体阻害剤又はチエノピリジンが経口投与、静脈注射、筋肉内注射、皮下注射、非経口投与、鼻腔内投与、吸入、インプラント又は坐剤により投与される、請求項 4 記載の方法。

40

## 【請求項 7】

担体中の少なくとも 1 つの治療上有効量の ADP 受容体阻害剤又はチエノピリジンを個体に投与することを含む (ここに、ADP 受容体阻害剤又はチエノピリジンは個体の血小板 PAR-1 / PAR-4 受容体の過剰発現を予防し、ADP 受容体阻害剤又はチエノピリジンはプラスグレル、プラスグレル代謝体、クロピドグレル、クロピドグレル代謝体、チクロピジン、チクロピジン代謝体、カングレロール、カングレロール代謝体、AZD-6140 及び AZD-6140 代謝体からなる群から選択される)、脈管疾患を有する個体を治療する方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

50

## 【 0 0 0 1 】

本発明は G 共役プロテアーゼ活性化受容体 1 / 4 ( P A R - 1 / P A R - 4 ) の発現抑制に関連する脈管疾患の、新規な治療方法に関する。

## 【 背景技術 】

## 【 0 0 0 2 】

心筋梗塞及び虚血性脳卒中などの脈管疾患は、主要な死亡及び障害の原因となる。脈管疾患を生じさせるプロセスは複雑で、完全には理解されていないが、多数の理論の基礎となる共通の病因として、アテローム硬化型病変形成に起因するアテローム性動脈硬化症、及び血栓症又は血栓塞栓症をもたらすプラーク破綻が挙げられる。

## 【 0 0 0 3 】

血小板凝集阻害剤クロピドグレル ( P l a v i x ( 登録商標 ) 及び I s c o v e r ( 登録商標 ) として市販 ) は、血小板活性化及び / 又は凝集によって発症又は悪化する心血管疾患の好ましくない効果の減少において比較的良好な結果を収めている。現在では、血小板凝集抑制及び塞栓の予防のみが脈管疾患の発症の予防若しくは最小化を可能にする唯一のものと考えられている。ゆえに、様々な血管事象につながる現象のカスケードの異なる又は幾つかの部位によって生じる又は悪化する脈管疾患の治療若しくは予防に効果的である医薬剤を見出し、開発することに対するニーズが存在する。

## 【 0 0 0 4 】

特許文献 1 は、血栓症及び血栓塞栓症の治療及び / 又は予防に有用な化合物の調製及び使用を開示する。特許文献 2 は、血栓症及び血栓塞栓症の治療及び / 又は予防に特に有用かつ有益な酸付加塩 ( 特に合成 C S - 7 4 7 · H C l ( 現在プラスゲレルとして公知 ) ) を開示する。

## 【 0 0 0 5 】

特許文献 3 から 5 は、血小板凝集の抑制による血栓症の治療に有用なクロピドグレルの化合物、医薬組成物、塩類、鏡像異性体及び / 又は多形体を開示する。

【 特許文献 1 】 米国特許第 5 2 8 8 7 2 6 号

【 特許文献 2 】 米国特許第 6 6 9 3 1 1 5 号

【 特許文献 3 】 米国特許第 4 5 2 9 5 9 6 号

【 特許文献 4 】 米国特許第 4 8 4 7 2 6 5 号

【 特許文献 5 】 米国特許第 6 4 2 9 2 1 0 B 1 号

## 【 発明の開示 】

## 【 発明が解決しようとする課題 】

## 【 0 0 0 6 】

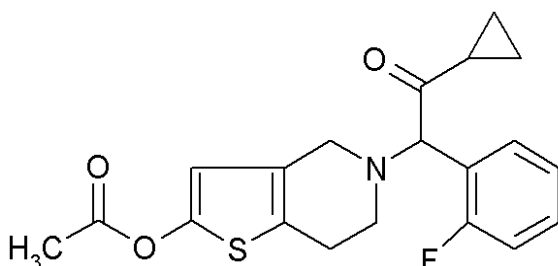
上記の開示は、血栓症及び / 又は血栓塞栓症を治療する化合物、方法及び / 又は医薬組成物の提供に関する。にもかかわらず、様々な血管事象につながる P A R - 1 / P A R - 4 トロンビン受容体活性に関連する現象のカスケードによって生じる又は悪化する脈管疾患の治療若しくは予防に効果的である医薬剤を見出し、開発することに対するニーズが依然として存在する。

## 【 課題を解決するための手段 】

## 【 0 0 0 7 】

本発明は、式 I :

## 【 化 1 】



10

20

30

40

50

で示される化合物の、血液凝固誘発性脈管疾患及びその再発を治療及び／又は予防するための P A R - 1 / P A R - 4 トロンビン受容体の阻害剤としての、患者における使用に関する。

【 0 0 0 8 】

本発明は、クロピドグレル、クロピドグレル代謝体、チクロピジン、チクロピジン代謝体、カングレロール、カングレロール代謝体、A Z D - 6 1 4 0 及び A Z D - 6 1 4 0 代謝体からなる群から選択される P A R - 1 / P A R - 4 阻害剤の、血液凝固誘発性脈管疾患の治療のための使用に関する。

【 0 0 0 9 】

本発明は、個体における血小板活性化及びトロンビン生成の状態を減少させる方法であって、個体のヒト血小板上の G 共役 P A R - 1 / P A R - 4 をブロックする少なくとも 1 つの血小板 A D P 受容体阻害剤又はチエノピリジンの有効量を個体に投与することを含んでなり、前記 A D P 受容体阻害剤又はチエノピリジンが、プラスグレル、プラスグレル代謝体、クロピドグレル、クロピドグレル代謝体、チクロピジン、チクロピジン代謝体、カングレロール、カングレロール代謝体、A Z D - 6 1 4 0 及び A Z D - 6 1 4 0 代謝体からなる群から選択される方法に関する。

10

【 0 0 1 0 】

本発明はまた、個体の血小板 P A R - 1 / P A R - 4 受容体の発現を防止することによって、血管事象、疾患又は障害の危険を有する個体を治療する方法であって、前記個体に、プラスグレル、プラスグレル代謝体、クロピドグレル、クロピドグレル代謝体、チクロピジン、チクロピジン代謝体、カングレロール、カングレロール代謝体、A Z D - 6 1 4 0 及び A Z D - 6 1 4 0 代謝体からなる群から選択される A D P 受容体阻害剤又はチエノピリジンの有効量を投与することを含んでなる方法に関する。

20

【 0 0 1 1 】

本発明は、心筋梗塞、アングINA、肺塞栓症、一過性脳虚血発作、深部静脈血栓、冠動脈インターベンション法、心臓手術又は脈管手術に続く血栓症の再閉塞、末梢性脈管血栓症、真性糖尿病に伴う脈管疾患及び／又は X 症候群（メタボリックシンドローム）、心不全、糖尿病の脈管合併症及び P A R - 1 / P A R - 4 受容体発現の活性化により生じる、悪化する若しくは関連する少なくとも 1 つの冠状動脈の狭窄化が発症する障害からなる群から選択される血管事象、疾患又は障害を治療若しくは予防する方法であって、個体に、プラスグレル、プラスグレル代謝体、クロピドグレル、クロピドグレル代謝体、チクロピジン、チクロピジン代謝体、カングレロール、カングレロール代謝体、A Z D - 6 1 4 0 及び A Z D - 6 1 4 0 代謝体からなる群から選択される A D P 受容体阻害剤又はチエノピリジンの有効量を投与することを含んでなる方法に関する。

30

【 0 0 1 2 】

脈管疾患を有する個体を治療する方法であって、前記個体に担体中に少なくとも 1 つの治療上有効量の A D P 受容体阻害剤又はチエノピリジンを投与することを含んでなり、A D P 受容体阻害剤又はチエノピリジンが個体の血小板 P A R - 1 / P A R - 4 受容体の過剰発現を予防し、A D P 受容体阻害剤又はチエノピリジンがプラスグレル、プラスグレル代謝体、クロピドグレル、クロピドグレル代謝体、チクロピジン、チクロピジン代謝体、カングレロール、カングレロール代謝体、A Z D - 6 1 4 0 及び A Z D - 6 1 4 0 代謝体からなる群から選択される方法に関する。

40

【 0 0 1 3 】

本発明は、式 I の化合物と、他の有効な抗血小板剤及び／又は抗血液凝固剤との組み合わせによる使用であって、当該抗血小板剤及び／又は抗血液凝固剤が、アスピリン、ヘパリン、ヒルジン、ピパリルジン、ジピリダモール、スタチン、及び血小板糖蛋白 I I b / I I I a 阻害剤（アンギオテンシン受容体阻害剤）又は選択的セロトニン再取り込み阻害剤からなる群から選択され、P A R - 1 / P A R - 4 受容体により誘発される血液凝固に関連する血管事象の治療若しくは予防のための使用に関する。

【 0 0 1 4 】

50

本発明は、2 - アセトキシ - 5 - ( - シクロプロピルカルボニル - 2 - フルオロベンジル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン塩酸付加塩の、単独又は他の有効な抗血液凝固剤との組み合わせによる、P A R - 1 / P A R - 4 受容体により誘発される脈管疾患の治療及び / 又は予防のための使用に関する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0015】

#### 定義

用語「脈管疾患」とは、P A R - 1 / P A R - 4 受容体活性（すなわち P A R - 1 / P A R - 4 誘発される）の阻害により治療、予防又は改善することが可能な疾患のことを指す。本発明において包含される脈管疾患の例としては、心筋梗塞、アンギナ、肺塞栓症、一過性脳虚血発作、深部静脈血栓、冠動脈インターベンション法、心臓手術又は脈管手術後の血栓症の再閉塞、末梢的な脈管血栓症、血管障害関連の真性糖尿病及び / 又は X 症候群（メタボリックシンドローム）、心不全及び少なくとも1つの冠状動脈の狭小化を生じさせる障害が挙げられる。

【0016】

本明細書で用いられる用語「投与」とは、1つ以上の本発明の化合物により、脈管疾患の発症又は再発を治療及び / 又は予防するという意図する機能を発揮させるための様々な投与経路が包含されるが、特に好ましくは経口投与である。

【0017】

本明細書で用いられる用語「治療」とは、脈管疾患の改善、発症又は再発の阻害、予防、症状の軽減若しくは脈管疾患に影響を与えることを指し、当該脈管疾患としては心筋梗塞、アンギナ、肺塞栓症、一過性脳虚血発作、深部静脈血栓、冠動脈インターベンション法、心臓手術又は脈管手術に続く血栓症の再閉塞、末梢性脈管血栓症、血管障害関連の真性糖尿病及び / 又は X 症候群（メタボリックシンドローム）、心不全、糖尿病を伴う脈管疾患及び冠状動脈の狭窄化の少なくとも1つが発症する障害が挙げられる。

【0018】

本明細書で用いられる用語「有効量」とは、式 I の化合物、及び / 又は他の脈管保護に有用な薬剤の量であって、本発明の式 I の化合物及び / 又はクロピドグレル、資格のある医師によって、定められるにつれてクロピドグレル代謝体、チクロピジン、チクロピジン代謝体、カングレロール、カングレロール代謝体、A Z D - 6 1 4 0 及び A Z D - 6 1 4 0 代謝体などの他の化合物を用いた治療計画において、特定の脈管疾患を治療若しくは予防するのに必要又は十分な量のことを指す。

【0019】

有効量は、当業者に公知の要因によって変化し得、例えば化合物 I のアスピリンとの任意の組合せ、薬剤コーティングされたステントの使用、投与の方法及び計画、患者の体長、吸収又は代謝の遺伝子的要素、脈管疾患又はその重症度及び / 又はその再発へのポテンシャルに対する遺伝子若しくは行動的要素によって変化しうる。当業者であれば、これら及び関連の要因を考慮して有効量に関して適切な決定をするためにことができる。

【0020】

「薬理的に許容できる担体」という用語は、本発明の化合物と共同で投与される物質であって、本発明の化合物 1 を単独で及び / 又は他の化合物との組み合わせにより含有し、その1つ以上の化合物のその意図された機能を発揮させる物質のことを指す。かかる担体の例としては、溶液、溶媒、分散溶媒、遅延剤、エマルジョン類、併用療法のための微粒子などが挙げられる。

【0021】

本発明で用いられる用語「チエノピリジン療法」及び「チエノピリジンによる治療」は同義で、P A R - 1 / P A R - 4 受容体活性によって発症又は悪化する疾患の治療、予防及び / 又は改良のための、チエノピリジンを中心とする若しくはそれを一部に含有する承認された薬剤の使用を意味する。

【0022】

10

20

30

40

50

本発明で用いられる「複合治療」の用語は、式Iの化合物及び他の効果的なADP受容体阻害剤、チエノピリジン又は抗血液凝固剤（低分子量のヘパリン、フォンダパリヌクス、直接的なトロンビン阻害剤（ximelégatranなど）因子Xa阻害剤、クロピドグレル、クロピドグレル代謝体、チクロピジン、チクロピジン代謝体、カングレロール、カングレロール代謝体、AZD-6140及びAZD-6140代謝体からなる群から選択される）の使用であって、両方の処理が同時に、又は第1の治療の開始後、短い期間内（通常1～30日以内）に開始される治療のことを指す。上記用語にはまた、組合せ輸送方法の使用という意味も含まれ、そこでは両方の選択された治療が単一の錠剤、カプセル、吸入器材、静脈注射用の溶液又は直腸坐剤により輸送される。上記記載の併用療法の期間は、約30日～約700日、好ましくは約30日～約365日であってもよい。但し最終的には、本発明による治療の正確な期間は治療に携わる若しくは関与する主治の医師によって決定され、急性若しくは慢性かどうかの考慮も含めて、特定の患者に合わせて調整される。

10

## 【0023】

本発明の一態様は、個体又は患者のトロンビン生成を減少させる化合物の提供に関する。トロンビンは組織損傷に続く止血において中心的役割を果たす非常に有力なセリンプロテアーゼであり、可溶性プラズマフィブリノゲンを不溶性フィブリン凝血塊に変換し、血小板凝集を促進する機能を有する。これらの凝血原効果に加えて、トロンビンはまた、次の炎症性の及び組織修復プロセスにおいて、重要な役割を果たす多くの細胞内の応答に影響を与える。トロンビンは炎症細胞の漸増及び輸送に影響して、多くの細胞タイプ（内皮細胞、線維芽細胞及び平滑筋細胞）にとり主要な有糸分裂促進物質である。トロンビンはまた、細胞外マトリックスタンパク質の産生及び分泌を促進し、結合組織の理モデリングに影響を与える。トロンビンの炎症誘発及び前線維症への効果が、通常組織及び脈管の両方の修復において、並びに血液凝固カスケードの急性若しくは慢性的な活性化に関連する多くの病的症状（脈管損傷、アテローム性動脈硬化症、肺線維症及び糸球体腎炎に続いている再狭窄及び新内膜形成など）の修復において重要な役割を果たすことに関するインビボの試験結果が得られている。

20

## 【0024】

トロンビンによって引き出される大部分の細胞効果は広範囲に発現されるGタンパク質結合受容体のファミリー（Nターミナルの細胞外領域の限定的なタンパク質分解により活性化するプロテアーゼ活性化受容体（PARs）と称される）により媒介される。新しく生成されたN末端は、繋ぎ止めリガンドとして作用し、受容体の本体と分子内相互作用し、次の細胞シグナリングを開始させる（Chambers RC, Leoni P, Blanc-Brude OP, Wembridge DE, Laurent GJ. Thrombin is a potent inducer of connective tissue growth factor production via proteolytic activation of protease-activated receptor-1. *J Biol Chem.* 2000 Nov 10; 275(45): 35584-91）。

30

## 【0025】

触媒的に活性のトロンビンは血小板凝集の刺激のために必要とされることが長く認識されていたが（Phillips DR. Thrombin interaction with human platelets: potentiation of thrombin-induced aggregation and release by inactivated thrombin. *Thromb Diathesis Haemorrhag.* 1974; 32: 207-215）、トロンビンの7回膜貫通領域Gタンパク質結合受容体/基質の同定により、細胞刺激におけるトロンビンの効果に関する関心が高まった（Vu TH, Hung DT, Wheaton VI, Coughlin SR. Molecular cloning of a functional thrombin receptor reveals a novel proteol

40

50

ytic mechanism of receptor activation. Cell. 1991, 64:1057-1066)。

【0026】

この受容体 PAR - 1, 4 がタンパク分解される時、新規なアミノ末端はシグナル伝達を開始させる繋ぎ止めリガンドとして機能し、及び新規なアミノ末端に由来するペプチド、トロンビン受容体アゴニストペプチド (TRAPs) は切断されていない受容体のアゴニストとして機能する。血小板凝集及び放出に加えて、PAR - 1 は、幾つかの他の細胞反応を媒介する (Pilcher BK, Kim DW, Carnery DH, Tomasek JJ. Thrombin stimulates fibroblast-mediated collagen lattice contraction by its proteolytically activated receptor. Exp Cell Res. 1994, 211:368-373、及び Sower L E, Froelich CJ, Carney DH, Fenton JW II, Klimpel GR. Thrombin induces IL-6 production in fibroblasts and epithelial cells: evidence for the involvement of the seven-transmembrane domain (STD) receptor for thrombin. J Immunol. 1995, 155:895-901、及び Rabet M, Plantier J, Rival Y, Genoux Y, Lampugnani M, Del Mar EG. Thrombin-induced increase in endothelial permeability is associated with changes in cell-to-cell junction organization. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1996, 16:488-49)。

PAR - 1 はトロンビンの陰イオン結合外部位 I (トロンビン Quick I の突然変異の部位) と相互作用し、この変異体トロンビンの低い血小板凝集活性を説明するものである。刺激されているトロンボキサン産生におけるトロンビン Quick I の比較的より大きな活性は、その陰イオン結合外部位 I がトロンビンの第 2 の未確認の受容体 / 基質との相互作用に関係していないことを示唆するものである。PAR - 1 (TRAP - 6) の新規なアミノ末端に由来するヘキサペプチドがヒト血小板によるトロンボキサン産生を刺激できることが現在報告されている (Kinlough-Rathbone RL, Rand ML, Packham MA)。

ウサギ及びネズミ血小板は、ヒト血小板を活性化させるトロンビン受容体ペプチドには反応しない (Blood. 1993, 82:103-106)。

10

20

30

【0027】

トロンピンは、血小板面上におけるタンパク分解性に活性化する 2 つの受容体によるトロンボキサン産生を刺激する。一本の経路 (最大限のトロンボキサン産生とはならない) は PAR - 1 / 3 による TRAP により刺激され、下方制御される。第 2 の経路 (ゲニステインにより阻害される) は、明らかに少なくとも 1 つのチロシキナーゼを必要とするが、 $[Ca^{2+}]$  流動に依存しない (Henriksen RA, Samokhin GP, Tracy PB. Thrombin-induced thromboxane synthesis by human platelets. Properties of anion binding exosite I-independent receptor. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997 Dec, 17(12):3519-26)。

40

【0028】

PAR - 1 の活性化によって、トロンピンはプロスタシクリンの産生を刺激し (Weksler, B. B., C. W. Ley, 及び E. A. Jaffe. Stimulation of endothelial cell prostacyclin production by thrombin, trypsin, and the ionophore A23187. J. Clin. Invest. 62:923-930, 19

50

78)、サイトソルのCa<sup>2+</sup>信号を増加させ、細胞表面接着タンパク質、P-セレクチン及び細胞接着分子-1(ICAM-1)の発現を誘導する(Weksler, B. B., C. W. Ley, 及びE. A. Jaffe. Stimulation of endothelial cell prostacyclin production by thrombin, trypsin, and the ionophore A23187. J. Clin. Invest. 62:923-930, 1978)、

【0029】

PAR-1は、トロンビンの大部分の炎症誘発及び前線維素溶解効果を媒介する機能を有する主要な受容体である。一旦トロンビンがその受容体と相互に作用すると、直接、又は第2の調節物質(古典的成長因子、炎症誘発性サイトカイン及び血管活性ペプチド及びアミンなど)の誘導及び解放を経てその細胞内において効果を及ぼす(Sugama, Y., C. Tiruppathi, K. Janakidevi, T. T. Andersen, J. W. Fenton II, and A. B. Malik. Thrombin-induced expression of endothelial P-selectin and intercellular adhesion molecule-1: a mechanism for stabilizing neutrophil adhesion. J. Cell Biol. 119:935-944, 1992)。

【0030】

トロンピンはまた、タンパク質のロイシンリッチリピートファミリーに属する血小板糖蛋白Ib(GPIb)と高い親和性で結合する(Chambers RC, Leonip, Blanc-Brude OP, Wembridge DE, Laurent GJ. Thrombin is a potent inducer of connective tissue growth factor production via proteolytic activation of protease-activated receptor-1. J Biol Chem. 2000 Nov 10; 275(45):35584-91)。GPIbはGPIb-IX-Vシステムの一部であり、主に血小板の接着プロセスに関与する。GPIbはトロンピンと高い親和性で結合し、酵素による血小板活性化に関与する。しかしながら、GpIbに対するトロンピンのライゲーション自体が血小板活性化を誘発できるという証拠は存在しない。現在までの研究成果では、GpIbがヒト血小板のPAR-1裂開及び活性化のための補因子として機能しうることが示されている。事実、完全な血小板上のPAR-1の直接加水分解を測定することによって、PAR-1裂開におけるGpIbへのトロンピン結合の抑制効果を評価することが可能となる。(Buchanan, S. T. 及びGay, N. J., (1996) Prog. Biophys. Mol. Biol. 65, 1-44)。しかし、Vを欠くGPIb-IXのみでも、ほとんど完全な接着機能及び表面における発現能力を有し、GPVはIb-IX複合体(14)の半分にのみ存在する。GPV-/-マウスの血小板(受容体のIb-IXの形のみを有する)はほとんど通常の機能を示すが、但しトロンピンに対する反応性においては、おそらく全く予想外の適度の増加が見られた(De Candia E, Hall SW, Rutella S, Landolfi R, Andrews RK, De Cristofaro R. Binding of thrombin to glycoprotein Ib accelerates the hydrolysis of PAR-1 on intact platelets. J Biol Chem. 2001 Feb 16; 276(7):4692-8. Epub 2000 Nov 17)。この第一の洞察では、GPVが血小板のトロンピンへの反応における阻害剤として機能する(Kahn, M. L., Diacovo, T. G., Bainton, D. F., Lanza, F., Trejo, J. & Coughlin, S. R. (1999) Blood 94, 4112-4121)。プロテアーゼ不活性トロンピン(Ib-IXのみを活性化し、PARsを活性化できない)とは異なり、鍵となる物質はプロテアーゼ活性トロンピン(PARs及びIb-IXを活性化できる)であった(Ramakrishnan, V., Reeves, P. S., DeGuzma

10

20

30

40

50



n, F., Deshpande, U., Ministri-Madrid, K., DuB ridge, R. B. & Phillips, D. R. (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96, 13336-13341)。

【0031】

本発明の好ましい実施態様

本発明の一実施態様は、脈管疾患及びその再発の治療及び/又は予防における治療上有効量の式Iの化合物又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、ラセミ化合物又は鏡像異性体を含んでなる医薬組成物の使用に関する。

【0032】

好ましくは、アスピリン及び式Iの化合物又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、ラセミ化合物又は鏡像異性体と、クロピドグレル、クロピドグレル代謝体、チクロピジン、チクロピジン代謝体、カングレロール、カングレロール代謝体、AZD-6140及びAZD-6140代謝体、低分子量のヘパリン、フォンダパリヌクス、直接的なトロンビン阻害剤(ジメレガトラン(ximelégatran)など)及び因子Xa阻害剤などのうちの1つとの組合せの、脈管疾患及びその再発の治療及び/又は予防への使用に関する。

10

【0033】

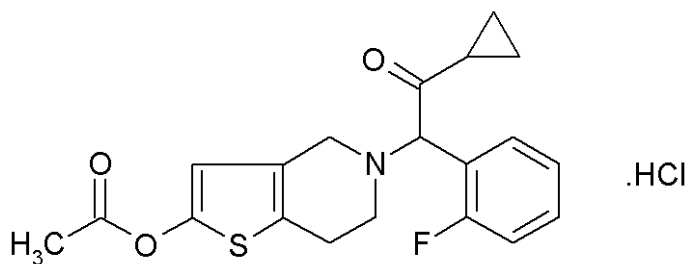
本発明はより好ましくは、式Iの化合物又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、ラセミ化合物又は鏡像異性体と、PAR-1及び/又はPAR-4受容体の活性又は活性化の阻害のためのアスピリンとの組合せの、脈管疾患の治療及び/又は予防のための使用に関する。

20

【0034】

本発明の実施のための好ましい化合物は、以下の式で表される2-アセトキシ-5-(シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン塩酸塩である。

【化2】

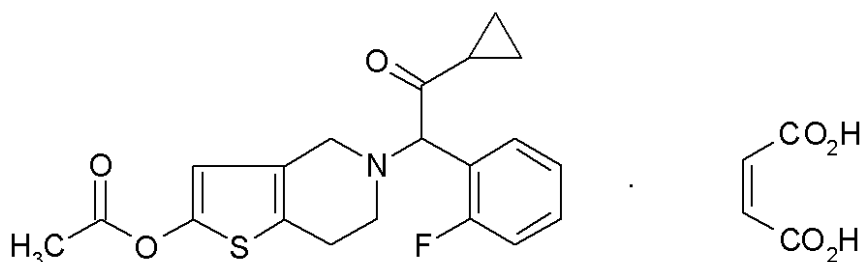


30

【0035】

本発明の実施のための好ましい化合物は、以下の式で表される2-アセトキシ-5-(シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジンマレイン酸塩である。

【化3】



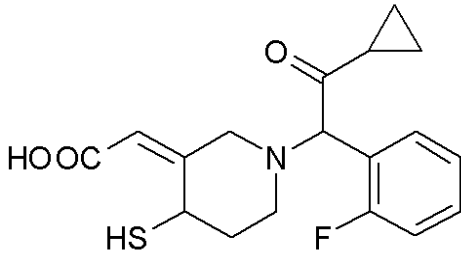
40

【0036】

また、本発明の実施に好ましい物質は、構造式IIによって表される、式Iの化合物の活性型の代謝体である。

50

## 【化 4】



( I I )

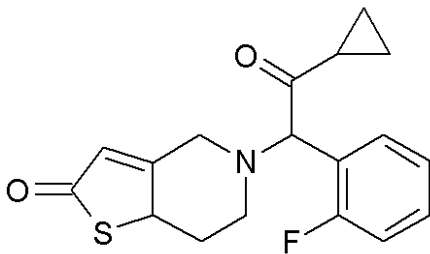
## 【 0 0 3 7 】

活性型の代謝体 I I は、4つの各々の鏡像異性体の混合物であり、投与量依存的に抗血小板凝集能力を示し、ゆえに本発明の実施において有用である。R S 鏡像異性体が最も強力であることが示され、ゆえに好ましい。

## 【 0 0 3 8 】

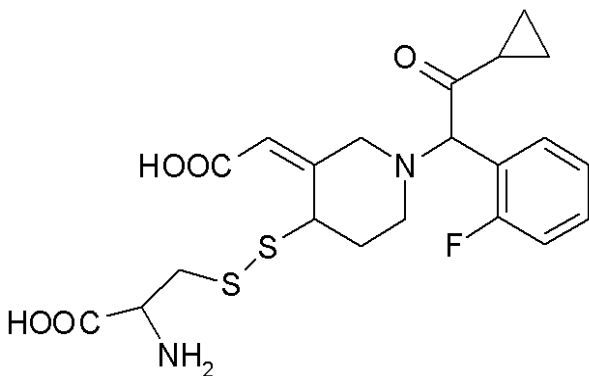
また、本発明の実施において好ましい物質は、式 I I I 及び I V で表される、式 I の化合物のプロドラッグ、それらのそれぞれの薬学的に許容できる塩、溶媒和物、ラセミ化合物又はその鏡像異性体、

## 【化 5】



( I I I )

## 【化 6】



( I V )

並びに他の化合物 I 若しくは I I のコンジュゲート、誘導体又はホモログ（容易に分解を受け活性型の代謝体 I I が形成されうる）である。本願明細書に記載のプロドラッグの調製方法は当業者に公知であるか、又は当業者に公知の方法に若干の試験又は変更を加えることにより考案できる。

## 【 0 0 3 9 】

合成クロピドグレルは以下の構造式で表される。

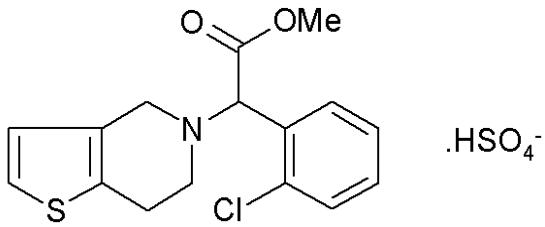
10

20

30

40

【化7】

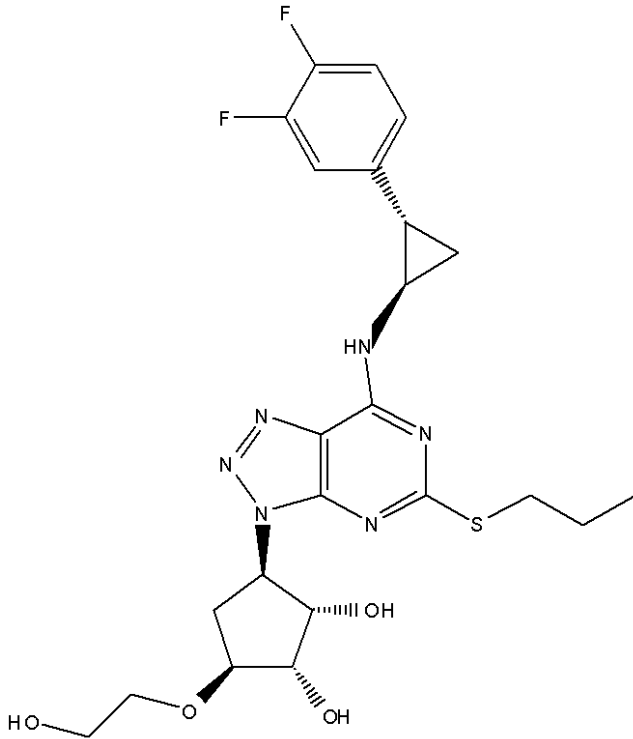


【0040】

合成AZD6140は以下の構造式で表される。

10

【化8】



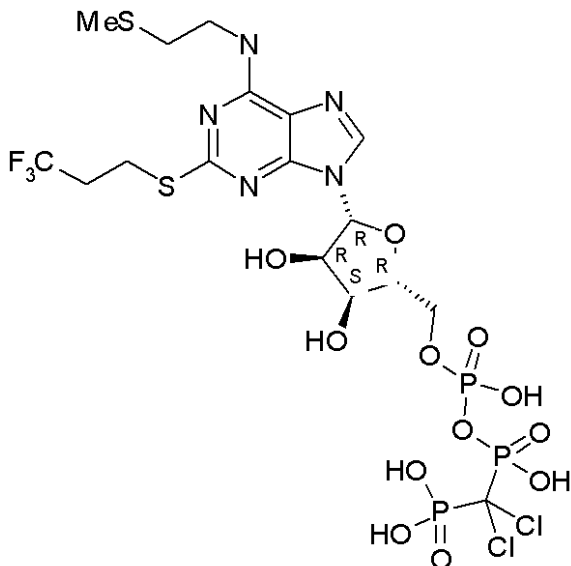
20

30

【0041】

Medicines社からの合成カングレロールは以下の構造式で表される。

【化9】



40

【0042】

50

### 本発明の化合物の調製方法

2 - アセトキシ - 5 - ( - シクロプロピルカルボニル - 2 - フルオロベンジル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン又はその酸付加塩は、その分子中に不斉炭素原子を有し、それにより R 及び S 型の立体配置を有する 2 つの異性体化合物として存在しうる。本発明には、これらの異性体の個々の異性体又は任意の比率による混合物が包含される。2 - アセトキシ - 5 - ( - シクロプロピルカルボニル - 2 - フルオロベンジル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン酸付加塩の光学活性異性体は、光学活性出発原料を使用して調製してもよく、又は従来法の光学分割を用いて、合成的に調製された 2 - アセトキシ - 5 - ( - シクロプロピルカルボニル - 2 - フルオロベンジル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン酸付加塩のラセミ混合物から単離してもよい。

10

#### 【 0 0 4 3 】

特定の条件下で ( 2 - アセトキシ - 5 - ( - シクロプロピルカルボニル - 2 - フルオロベンジル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン酸付加塩を空気と接触させるか、又は再結晶させることにより、水を吸収又は水和して水和物を形成させることもできる。本発明には、これらの水和物も包含される。

#### 【 0 0 4 4 】

式 I の化合物は、様々な方法 ( 特に米国特許第 5 2 8 8 7 2 6 号に開示のもの、本発明に全開示内容が援用される ) によって調製してもよい。式 I の化合物の酸付加塩は、国際公開第 0 2 / 0 4 4 6 1 号において開示され、2 0 0 2 年 1 月 1 7 日に米国特許第 6 6 9 3 1 1 5 号として登録されている方法に従い調製してもよい。

20

#### 【 0 0 4 5 】

本発明の他の化合物の調製方法は、例えば本願明細書に援用される刊行物 ( 本願明細書に援用される ) に基づく技術として当業者に公知である。例えば、クロピドグレルの調製方法は、米国特許第 4 5 2 9 5 9 6 号、第 4 8 4 7 2 6 5 号、第 5 5 7 6 3 2 8 号及び第 6 4 2 9 2 1 0 B 1 号 ( その全開示内容を本発明に援用する ) に開示されており、当業者であればその開示に従い利用することができる。カングレロール及び / 又は関連するアナログの調製方法は、国際公開第 9 4 / 1 8 2 1 6 号、国際公開第 9 2 / 1 7 4 8 8 号、国際公開第 9 8 / 2 8 0 0 9 号、国際公開第 9 9 / 0 2 5 4 2 号、国際公開第 0 1 / 3 9 7 8 1 号の 1 つ以上、並びにその関連刊行物及び / 又は参照において開示されている。

30

#### 【 0 0 4 6 】

A Z D 6 1 4 0 及び / 又は関連するアナログの調製方法は、国際公開第 0 0 / 0 3 4 2 8 3 号、国際公開第 0 1 / 0 9 2 2 6 2 号、国際公開第 0 1 / 0 9 2 2 6 3 号の 1 つ以上、並びにその関連刊行物及び / 又は参照において開示されている。

#### 【 0 0 4 7 】

##### 本発明の使用方法

冠動脈ステント留置を受けている患者において、式 I の化合物 ( プラスグレル ) とクロピドグレルを比較した、血小板阻害試験のサンプルを予備検討している間、発明者は特にプラスグレル及びクロピドグレルなどの A D P 阻害剤が、P A R - 1 及び P A R - 4 受容体活性に有益な影響を及ぼすことを観察した。試験では、フェーズ 2 のランダム試験の枠における、プラスグレルとクロピドグレルの抗血小板特性の比較を行った。

40

#### 【 0 0 4 8 】

具体的には、冠動脈ステントを受けている 9 人の患者を、ランダムに 3 分の 1 の割合で、プラスグレル ( 4 0 - 6 0 - 6 0 m g の初回投与、及び 7 . 5 - 1 0 - 1 5 m g の連日の維持投与 )、又はクロピドグレル ( 3 0 0 m g / 7 5 m g ) を投与した。アスピリン及び G P I I b / I I I a 阻害剤を用いた。4 及び 2 4 時間目において、血小板活性はベアスラインであると評価され、ステント留置後 3 0 日において、サンプルを脈管疾患の様々なマーカー ( P A R 1 / P a r - 4 抑制など ) に関して分析した。結果を表 1 に示す。

#### 【 0 0 4 9 】

表 1 : 結果 ( フローサイトメトリのデータ )

50

【表 1】

パラメータ	試験群	ベースライン	4時間	24時間	30日
CD31 (PECAM-1)	プラスグレル	69.9±19.3	52.5±29.3	52.8±28.7	24.6±24.4
	クロピドグレル	62.9±12.2	41.6±17.3	38.0±18.9	58.6±8.4
CD42 (GP-Ib)	プラスグレル	145.9±35.5	138.7±38.3	154.0±39.6	110.0±47.7
	クロピドグレル	135.2±35.1	134.2±37.3	129.8±37.6	168.0±48.0
CD62p (P-セレクチン)	プラスグレル	10.8±4.1	8.9±3.3	7.9±1.4	5.2±2.3
	クロピドグレル	10.4±3.4	10.0±3.5	9.8±3.6	9.6±1.4

10

CD151+CD14	プラスグレル	73.0±11.1	60.1±18.9	62.7±29.2	61.8±23.0
	クロピドグレル	67.1±14.5	62.6±14.4	69.5±22.4	66.0±9.5
CD40リガンド	プラスグレル	6.9±0.8	4.8±1.4	4.6±1.1	3.7±1.3
	クロピドグレル	5.5±1.3	4.1±1.3	4.2±1.3	6.5±1.6
CD165 (GP37)	プラスグレル	24.7±2.8	17.8±5.6	15.8±5.7	12.2±2.8
	クロピドグレル	23.9±5.2	17.8±5.8	18.3±4.2	19.7±3.0
WEDE15 (PAR-1/PAR-4)	プラスグレル	37.0±9.8	17.0±6.2	19.6±8.4	15.3±5.9
	クロピドグレル	30.2±10.9	20.9±9.3	25.7±9.6	16.5±3.2

20

30

SPAN12 (PAR-1/PAR-4)	プラスグレル	19.5±5.4	13.3±2.5	12.0±2.7	6.6±1.7
	クロピドグレル	18.0±4.8	16.2±5.0	17.1±5.3	6.2±0.9
トロンボスポンジン	プラスグレル	7.3±2.2	6.4±1.1	6.7±1.7	4.0±0.7
	クロピドグレル	7.1±2.0	6.7±2.0	7.8±2.8	8.1±1.3

40

## 【0050】

投与計画とは無関係に、プラスグレルで処置された患者では、クロピドグレルで処置した場合と比較し、より強力な血小板抑制が観察（ADP及びコラーゲン誘導による凝集、Ultegra（登録商標）Analyzer、及びPECAM-1、GPIIb/III

50

I a 抗原及び P A C - 1 抗体、 G P I b、 P - セレクチン、 C D 4 0 - リガンド、 G P 3 7 及び トロンボスポンジン受容体の表面発現により測定される)され、すなわち本発明の実施においてはプラスゲレルの使用が好適であることが示された。出願人は、上記の結果は重要で、 C S - 7 4 7 ( プラスゲレル ) の使用と、 P A R - 1 及び / 又は P A R - 4 受容体の活性又は活性化抑制との間の相関を示すものとする。より小さい度合であるが、同様の相関が、クロピドゲレル ( P l a v i x / I s c o v e r の活性成分 ) の使用と P A R - 1 / P A R - 4 発現との間で観察された。表 1 に示される相関又はトレンドは、ベースラインとしての一部の患者によるアスピリン又は G b - 1 1 b 阻害剤の使用とは無関係である。ベースラインとしてのアスピリン又は G B - I I b / I I I A 使用による混乱効果は、 3 0 日においても見られない。

10

**【 0 0 5 1 】**

式 I の化合物、他の 1 つ以上の本発明の化合物又は本発明の化合物の組合せを用いて得られる効果としては、 P A R - 1 / P A R - 4 受容体発現と血小板凝集の同時抑制が挙げられる。すなわち、本発明は、本発明の式 I の化合物 ( プラスゲレル ) 及び本願明細書に開示する他の化合物単独、又は強力な二重抗血液凝固剤及び抗血栓症剤としての他の A D P 阻害剤との組合せの提供に関する。更に、プラスゲレルを抗血小板剤又は抗血液凝固剤として経口的に輸送することによって付加的な効果が得られ、その際、抗血小板剤及び抗血液凝固剤として患者に示される。

**【 0 0 5 2 】**

本発明の実施における、式 I の化合物若しくは本発明の他の化合物、並びにアスピリンとの組合せは、式 I の化合物若しくは本発明の他の化合物、並びにアスピリンを個々又は単位投与形態で提供すること、又は式 I の化合物若しくは本発明の他の化合物、並びにアスピリンをプレパック若しくは事前調合された形態で提供することにより得られる。

20

**【 0 0 5 3 】**

治療的若しくは予防的効果を得るために投与される本発明の化合物の具体的な投与量は当然ながら、例えば、投与経路及び処置を受けている具体的な脈管疾患などの、患者の具体的な状況により決定される。本発明の化合物の典型的投与量としては、約 0 . 0 1 m g / k g 体重 ~ 約 5 0 m g / k g 体重までの非毒性投与量レベルが挙げられる。 1 つ以上の本発明の化合物のより好ましい投与量 ( 単独又は組合せ ) ( 錠剤又はカプセルとして ) は、平均体重を有する患者では 5 m g ~ 1 0 0 m g / 投与の有効成分であり、あるいは患者の体重及び健康状態に応じて適宜調製してもよい。投与頻度及び投与期間の決定は、具体的な患者及び状況を踏まえ、最大の治療効率を得るべく、担当医師によってなされる。

30

**【 0 0 5 4 】**

治療的若しくは予防的効果を得るために、 1 つ以上の本発明の化合物とアスピリンを組合せ若しくは混合して共同投与することは、当然ながら患者の具体的な状況を踏まえて決定される。一般に、本発明におけるアスピリンの量は特定の患者集団に承認されている量であってもよく、例えば 1 日 1 ~ 3 回で、約 7 5 m g ~ 約 3 0 0 m g のアスピリン量である。

**【 0 0 5 5 】**

式 I の化合物を含んでなる医薬組成物では、アスピリン若しくは他の本発明の化合物の有無にかかわらず、当業者に公知のいかなる適切な担体を使用してもよい。かかる製剤において、担体は固体、液体又は固体と液体の混合物であってもよい。例えば、適切な溶媒 ( 4 % デキストロース / 0 . 5 % クエン酸 N a 塩水溶液など ) 中に、約 2 ~ 2 0 0 m g / m L の濃度となるように有効成分を溶解してもよい。ステントへの充填用の固体状製剤は、粉体及びペーストを含んでなる。 1 つ以上の固体担体を用いてもよく、それは潤滑剤、可溶化剤、懸濁剤及び薬学的に許容できる結合剤として機能することもある。

40

**【 0 0 5 6 】**

粉末を使用する場合、当該担体は適切な比率において必要最低限の結合特性を発揮する、微粉末化された固体であり、微粉末化された有効成分と混合される。当該粉末は通常噴霧乾燥され、任意にその後でアニーリング剤又は封止剤の噴霧乾燥を行う。当該粉末は好

50

ましくは約 1 ~ 約 99 重量%で有効成分を含んでなる。適切な固体担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖ラクトース、ペクチン、デキストリン、澱粉、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、薬学的に許容できる低溶融ワックス及び薬学的に許容できる粘着剤である。

【0057】

有効成分を、薬学的に許容できる担体（例えば無菌水、無菌有機溶剤又はそれらの混合物）中に溶解又は懸濁させてもよい。有効成分を、適切な有機溶剤（例えばプロピレングリコール水溶液）中に溶解させてもよい。微粉末化した有効成分を澱粉水溶液又はカルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液、又は薬学的に許容できる結合剤若しくは接着剤に分散させ、他の組成物として調製してもよい。ステント上に活性成分の混合物をコーティングしてステントに溶液又は懸濁液を充填し、実質的に全ての溶媒又は液体が蒸発するまで溶媒を真空下で徐々に蒸発させてもよい。

10

【0058】

以下に医薬組成物を例示するが、それらはいささかも本発明の範囲を限定するものではない。「活性成分」とは、式(I)の化合物及び/又は他の本発明の化合物のことを指し、任意にアスピリンを含有させ、それを必要とする患者に投与してもよい。

【実施例】

【0059】

徐放性製剤 1 :

以下の成分を使用して硬いゼラチンパウダーを調製した。

20

【表 2】

	量 (mg/カプセル)
有効成分	20
澱粉 (乾燥)	200
ステアリン酸マグネシウム	<u>10</u>
合計	230 mg

【0060】

30

製剤 2 :

固体状の式 I の組成物を、下記の成分を使用して調製した。

【表 3】

	量 (mg/錠)
有効成分	5
微結晶セルロース	400
いぶしシリカ	10
ステアリン酸	<u>5</u>
合計	420 mg

40

【0061】

成分を混合し、圧縮し、各々 425 mg の重量の固体を形成し、更にそれをタブレット若しくはカプセル錠として加工し、又は薬学的に許容できる結合剤と混合した。

【0062】

製剤 3 :

固体状の式 I の組成物を、下記の成分を使用して調製した。

【表 4】

	量 (mg/錠)
有効成分	10
微結晶セルロース	400
いぶしシリカ	10
ステアリン酸	<u>5</u>
合計	425 mg

10

## 【0063】

成分を混合し、圧縮し、各々425mgの重量の固体を形成し、更にそれをタブレット若しくはカプセル錠として加工し、又は薬学的に許容できる結合剤と混合した。

## 【0064】

製剤 4 :

固体状の式 I の組成物を、下記の成分を使用して調製した。

【表 5】

	量 (mg/錠)
有効成分	20
微結晶セルロース	400
いぶしシリカ	10
ステアリン酸	<u>5</u>
合計	435 mg

20

## 【0065】

成分を混合し、圧縮し、各々425mgの重量の固体を形成した。更にその固体状物質をタブレット若しくはカプセル錠として加工し、又は薬学的に許容できる結合剤と混合した。

30



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International application No PCT/US2006/030831
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/4365 A61K31/452 A61K31/519 A61K31/7076 A61P7/00 A61P9/10 A61P9/04 A61P3/00		
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) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, SCISEARCH, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/098713 A2 (LILLY CO ELI [US]; BRANDT JOHN THOMAS [US]; FARID NAGY ALPHONSE [US];) 18 November 2004 (2004-11-18) page 2, paragraph 3 - page 3, last paragraph page 5, paragraphs 3,4 page 7, paragraph 2-4 page 8, paragraph 3 - page 9, last paragraph page 13, paragraph 2 - page 14, paragraph 3 page 15, paragraph 2 claims 1-3,6,9 ----- -/--	1,3-7
<input checked="" 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 document 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 21 December 2006		Date of mailing of the international search report 26-02-2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Cielen, Elsie

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No  
 PCT/US2006/030831

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 350 511 A1 (SANKYO CO [JP]; UBE INDUSTRIES [JP]) 8 October 2003 (2003-10-08) page 2, paragraphs 1,2 page 3, paragraphs 6,11,12 pages 3-4, paragraph 14 example 1 claims -----	1,3-7
X	US 6 693 115 B2 (ASAI FUMITOSHI [JP] ET AL) 17 February 2004 (2004-02-17) cited in the application column 1, lines 14-21 column 2, lines 11-37 column 4, lines 23-46 column 10, line 33 - column 12, line 33 claims -----	1,3-7
X	DATABASE WPI 31 December 1997 (1997-12-31), Derwent Publications Ltd., London, GB; Class 980, page 7, AN 1998-076898 XP002412658 ASAI F. ET AL.: "Novel medicinal compositions of hydroxyridines" & WO 97/49397 A (SANKYO CO LTD; UBE IND LTD) 31 December 1997 (1997-12-31) abstract -& WO 97/49397 A (SANKYO CO [JP]; UBE INDUSTRIES [JP]; ASAI FUMITOSHI [JP]; OGAWA TAKETO) 31 December 1997 (1997-12-31) page 12; compound 4 -----	1,4,5,7
X	EP 0 934 928 A1 (SANKYO CO [JP]; UBE INDUSTRIES [JP]) 11 August 1999 (1999-08-11) page 2, paragraph 1 table 1; compound 464 page 53, lines 7-16 page 81, paragraphs 181,182 claims 22-28 -----	4-7

-/--

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2006/030831
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>NIITSU YOICHI ET AL: "Pharmacology of CS-747 (Prasugrel, LY640315), a novel, potent antiplatelet agent with in vivo P2Y(12) receptor antagonist activity" SEMINARS IN THROMBOSIS AND HEMOSTASIS, vol. 31, no. 2, April 2005 (2005-04), pages 184-194, XP008072432 ISSN: 0094-6176 abstract page 185, column 1, paragraph 3 - column 2, paragraph 1 page 186, column 2, paragraph 2 - page 187, column 2, paragraph 1 page 189, column 1, paragraph 1 page 192, column 2, paragraph 2 - page 193, column 1, paragraph 1 -----</p>	1,3-7
P,X	<p>SEREBRUANY V L ET AL: "Platelet inhibition with prasugrel (CS-747) compared with clopidogrel in patients undergoing coronary stenting: the subset from the JUMBO study." POSTGRADUATE MEDICAL JOURNAL, JUN 2006, vol. 82, no. 968, June 2006 (2006-06), pages 404-410, XP008072434 ISSN: 1469-0756 abstract page 404, column 1, paragraph 2 page 406, column 2, paragraph 2 - page 408, column 1, paragraph 2 page 409, column 1, paragraphs 2,3,5 page 409, column 2, paragraphs 2,3 -----</p>	1,3-7
P,X	<p>DATABASE WPI 23 February 2006 (2006-02-23), Derwent Publications Ltd., London, GB; Class 061, page 8, AN 2006-169196 XP002412659 MORISHIMA Y, WATANABE K.: "Prophylactic and therapeutic agent of thrombus/embolus by oral administration" &amp; JP 2006 052208 A (DAIICHI SEIYAKU CO) 23 February 2006 (2006-02-23) abstract -----</p>	1,3-7
P,A	<p>US 2005/215618 A1 (SEREBRUANY VICTOR L [US]) 29 September 2005 (2005-09-29) page 1, paragraph 11 page 2, paragraph 13 pages 2-3, paragraph 21 page 4, paragraphs 31,32 claims 1,5,7 -----</p>	1,3-7

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2006/030831**Box 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.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 1 and 3-7 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2.  Claims Nos.:  
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:
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 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:

see additional sheet

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.:

see annex

Remark on Protest

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

International Application No. PCT/ US2006/ 030831

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1 (entirely), 3 (entirely), 4-7 (partially)

Use of a compound of formula I for the treatment of and/or prevention of coagulation induced vascular diseases and recurrence thereof, in a patient in need thereof.  
A method of treating an individual at risk for a vascular event, disease or disorder or an individual with vascular disease, comprising administering to the individual an effective amount of a platelet ADP-receptor inhibitor, or thienopyridine, optionally in a carrier, wherein the ADP-receptor inhibitor or thienopyridine inhibits the expression or prevents the over-expression of platelet PAR-1/PAR-4 receptor of the individual and the ADP-receptor inhibitor or thienopyridine is selected from the group consisting of prasugrel or a prasugrel metabolite.

---

2. claims: 2, 4-7 (all partially)

Use of PAR-1/PAR-4 inhibitors selected from the group consisting of clopidogrel or a clopidogrel metabolite for the treatment of coagulation induced vascular diseases.  
A method of treating an individual at risk for a vascular event, disease or disorder or an individual with vascular disease, comprising administering to the individual an effective amount of a platelet ADP-receptor inhibitor, or thienopyridine, optionally in a carrier, wherein the ADP-receptor inhibitor or thienopyridine inhibits the expression or prevents the over-expression of platelet PAR-1/PAR-4 receptor of the individual and the ADP-receptor inhibitor or thienopyridine is selected from the group consisting of clopidogrel or a clopidogrel metabolite.

---

3. claims: 2, 4-7 (all partially)

Use of PAR-1/PAR-4 inhibitors selected from the group consisting of ticlopidine or a ticlopidine metabolite for the treatment of coagulation induced vascular diseases.  
A method of treating an individual at risk for a vascular event, disease or disorder or an individual with vascular disease, comprising administering to the individual an effective amount of a platelet ADP-receptor inhibitor, or thienopyridine, optionally in a carrier, wherein the ADP-receptor inhibitor or thienopyridine inhibits the expression or prevents the over-expression of platelet PAR-1/PAR-4 receptor of the individual and the ADP-receptor inhibitor or thienopyridine is selected from the group consisting of ticlopidine or a ticlopidine metabolite.

---

4. claims: 2, 4-7 (all partially)

International Application No. PCT/US2006/030831

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Use of PAR-1/PAR-4 inhibitors selected from the group consisting of cangrelor or a cangrelor metabolite for the treatment of coagulation induced vascular diseases. A method of treating an individual at risk for a vascular event, disease or disorder or an individual with vascular disease, comprising administering to the individual an effective amount of a platelet ADP-receptor inhibitor, or thienopyridine, optionally in a carrier, wherein the ADP-receptor inhibitor or thienopyridine inhibits the expression or prevents the over-expression of platelet PAR-1/PAR-4 receptor of the individual and the ADP-receptor inhibitor or thienopyridine is selected from the group consisting of cangrelor or a cangrelor metabolite.

---

5. claims: 2, 4-7 (all partially)

Use of PAR-1/PAR-4 inhibitors selected from the group consisting of AZD-6140 or a AZD-6140 metabolite for the treatment of coagulation induced vascular diseases. A method of treating an individual at risk for a vascular event, disease or disorder or an individual with vascular disease, comprising administering to the individual an effective amount of a platelet ADP-receptor inhibitor, or thienopyridine, optionally in a carrier, wherein the ADP-receptor inhibitor or thienopyridine inhibits the expression or prevents the over-expression of platelet PAR-1/PAR-4 receptor of the individual and the ADP-receptor inhibitor or thienopyridine is selected from the group consisting of AZD-6140 or a AZD-6140 metabolite.

---

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/030831

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004098713	A2	18-11-2004	EP 1660183 A2	31-05-2006
			JP 2006525328 T	09-11-2006
EP 1350511	A1	08-10-2003	BR 0116531 A	25-02-2004
			CA 2432644 A1	04-07-2002
			CN 1491109 A	21-04-2004
			CZ 20031660 A3	17-12-2003
			HU 0400644 A2	28-06-2004
			WO 02051412 A1	04-07-2002
			MX PA03005770 A	10-09-2003
			NO 20032902 A	24-06-2003
			NZ 526540 A	26-11-2004
			PL 363183 A1	15-11-2004
			SK 7542003 A3	02-12-2003
			US 2007010499 A1	11-01-2007
			US 2004024013 A1	05-02-2004
			ZA 200304878 A	10-08-2004
US 6693115	B2	17-02-2004	AT 346071 T	15-12-2006
			AU 6791601 A	21-01-2002
			BR 0112168 A	02-09-2003
			CA 2415558 A1	17-01-2002
			CN 1452624 A	29-10-2003
			CZ 20030018 A3	14-05-2003
			EP 1298132 A1	02-04-2003
			HU 0301645 A2	29-09-2003
			WO 0204461 A1	17-01-2002
			MX PA03000031 A	15-10-2003
			NO 20030022 A	05-03-2003
			NZ 523416 A	29-10-2004
			PL 359393 A1	23-08-2004
			RU 2238275 C1	20-10-2004
			US 2003134872 A1	17-07-2003
WO 9749397	A	31-12-1997	AU 3191597 A	14-01-1998
EP 0934928	A1	11-08-1999	AT 279389 T	15-10-2004
			AU 715531 B2	03-02-2000
			AU 4031297 A	19-03-1998
			CA 2263983 A1	05-03-1998
			CN 1235596 A	17-11-1999
			CZ 9900630 A3	14-07-1999
			DE 69731218 D1	18-11-2004
			DE 69731218 T2	30-06-2005
			ES 2229382 T3	16-04-2005
			IL 128690 A	12-03-2003
			WO 9808811 A1	05-03-1998
			KR 20000035839 A	26-06-2000
			NO 990951 A	27-04-1999
			NZ 334389 A	25-05-2001
			PT 934928 T	31-12-2004
			RU 2163596 C2	27-02-2001
JP 2006052208	A	23-02-2006	NONE	
US 2005215618	A1	29-09-2005	NONE	

## 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 P	7/02 (2006.01)	A 6 1 P	7/02
A 6 1 K	31/519 (2006.01)	A 6 1 K	31/519
A 6 1 K	31/675 (2006.01)	A 6 1 K	31/675
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P	9/04
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, 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, IS, IT, LT, LU, LV, 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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ジョン・トーマス・ブラント  
アメリカ合衆国 4 6 2 3 6 インディアナ州インディアナポリス、ロイヤル・オークランド・ドライブ 7 3 3 0 番

(72) 発明者 ビクター・レオニド・セレブルアニー  
アメリカ合衆国 2 1 7 9 4 メリーランド州ウエスト・フレンドシップ、ローバー・ミル・ロード 1 4 1 1 0 番

(72) 発明者 ケネス・ジョン・ウィンターズ  
アメリカ合衆国 3 8 1 2 0 テネシー州メンフィス、シェルブール・レイン 1 1 9 3 番

F ターム (参考) 4C071 AA01 BB01 CC01 CC21 DD14 EE13 FF06 GG03 HH05 JJ01  
4C076 AA93 BB01 BB13 BB15 BB16 BB25 BB27 BB29 CC11 CC15  
4C086 AA01 CB26 DA38 MA01 MA04 MA52 MA56 MA59 MA60 MA66  
MA67 NA14 ZA36 ZA54 ZA59