



УКРАЇНА

(19) UA (11) 92603 (13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 31/397

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/4709

A61K 38/58 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТРОМБОЗУ

1

(21) a200711762

(22) 27.03.2006

(24) 25.11.2010

(86) PCT/EP2006/061046, 27.03.2006

(31) 05006711.5

(32) 29.03.2005

(33) EP

(46) 25.11.2010, Бюл.№ 22, 2010 р.

(72) РАЙЛЛІ ПОЛ А., СА/US, ГІЛБЕРТ ДЖЕЙМС
С., US, МЮЛЛЕР ТОМАС Х., DE(73) БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ
ГМБХ, DE

(56) EP0732102 A 08.09.1996

US5510330 A 23.04.1996

MORISHITA KAORU ET AL: "Synergistic
antithrombotic effects of argatroban and ticlopidine in
the rat venous thrombosis model" THROMBOSIS
RESEARCH, vol. 92, no. 6, 15 December 1998
(1998-12-15), pages 261-266, XP002383204 ISSN:
0049-3848FOR THE ESTEEM INVESTIGATORS WALLENTIN
L ET AL: "Oral ximelagatran for secondary
prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM
randomised controlled trial" LANCET THE, LANCET
LIMITED. LONDON, GB, vol. 362, no. 9386, 6
September 2003 (2003-09-06), pages 789-797,
XP004779172 ISSN: 0140-6736HONG TINGTING ET AL: "Effect of melagatran
combined with aspirin or clopidogrel on primary
carotid artery thrombosis" FASEB JOURNAL, vol. 19,
no. 5, Suppl. S, Part 2, March 2005 (2005-03), page
A1083, XP009067187 & EXPERIMENTAL BIOLOGY
2005 MEETING/35TH INTERNATIONAL
CONGRESS OF PHYSIOLOGICAL SCIENCES; SAN
DIEGO, CA, USA; MARCH 31 -APRIL 06, 2005
ISSN: 0892-6638BYLOCK ANDERS ET AL: "Comparison of the
antithrombotic effects of ximelagatran plus
acetylsalicylic acid (ASA) and clopidogrel plus ASA in
a human, ex vivo arterial thrombosis model."
CIRCULATION, vol. 108, no. 17 Supplement, 28
October 2003 (2003-10-28), pages IV-160,
XP009067185 & AMERICAN HEART ASSOCIATION

2

SCIENTIFIC SESSIONS 2003; ORLANDO, FL, USA;
NOVEMBER 09-12, 2003 ISSN: 0009-7322

EP1437137 A 14.07.2004

US2003153506 A1 14.08.2003

WO9837075 A 27.08.1998

(57) 1. Фармацевтична композиція, що містить що-
найменше один прямий інгібітор тромбіну 1, виб-
раний з групи, що включає сполуки(1.1) етил-3-[(2-([4-
(гексилоксикарбоніламіноімінометил)-феніламіно]-
метил)-1-метил-1Н-бензімідазол-5-карбоніл)-
піридин-2-іламіно]-пропіонат (дабігатран),(1.2) (N-2-піридил-N-2-гідроксикарбонілетил)-амід
1-метил-2-(4-амідинофеніламінометил)-
бензімідазол-5-ілкарбонової кислоти,(1.3) (N-2-піридил-N-2-етоксикарбонілетил)-амід 1-
метил-2-[4-(N-гідроксіамідино)-феніламінометил]-
бензімідазол-5-ілкарбонової кислоти,

(1.4) мелагатран (іногатран),

(1.5) ксिमелагатран,

(1.6) гірудин,

(1.7) гіролог і

(1.8) аргатробан,

необов'язково у формі їх таутомерів, рацематів,
енантіомерів, діастереоізомерів, фармакологічно
прийнятних солей приєднання з кислотами, соль-
ватів або гідратів, проліків,і додатково містить одну або більшу кількість до-
даткових активних сполук 2, вибраних з групи, що
включає інгібітори агрегації тромбоцитів 2a, гепа-
рини, що мають низьку молекулярну масу (НММГ),
і гепариноїди, а також нефракціонований гепарин
2b, інгібітори фактора Ха 2c, об'єднані інгібітори
тромбіну/фактора Ха 2d, антагоністи фібриноген-
ного рецептора (антагоністи глікопротеїну IIb/IIIa)
2e, і антагоністи вітаміну К 2f, необов'язково з од-
ним або більшою кількістю фармацевтично прийн-
ятних інертних наповнювачів або носіїв.2. Фармацевтична композиція за п. 1 у вигляді
двокомпонентної комбінації, що містить прямий
інгібітор тромбіну 1 і активну сполуку 2, вибрану з
одного з класів 2a, 2b, 2c, 2d, 2e і 2f, необов'язково
з одним або більшою кількістю фармацевтично
прийнятних інертних наповнювачів або носіїв.

(13) C2

(11) 92603

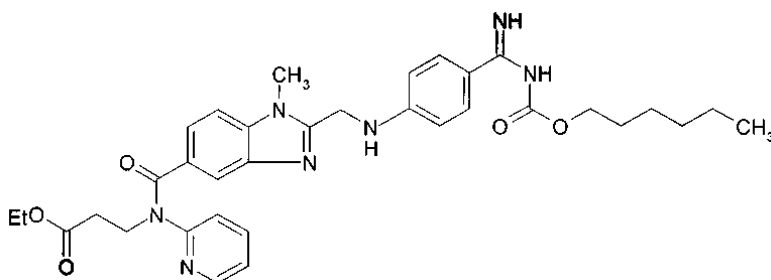
(19) UA

3. Фармацевтична композиція за п. 2, в якій активна сполука 2 є інгібітором агрегації тромбоцитів 2a.
4. Фармацевтична композиція за п. 2, в якій активна сполука 2 є гепарином, що має низьку молекулярну масу (НММГ), або гепариноідом, або нефракціонованим гепарином 2b.
5. Фармацевтична композиція за п. 2, в якій активна сполука 2 є інгібітором фактора Ха 2c.
6. Фармацевтична композиція за п. 2, в якій активна сполука 2 є об'єднаним інгібітором тромбіну/фактора Ха 2d.
7. Фармацевтична композиція за п. 2, в якій активна сполука 2 є антагоністом фібриногенного рецептора (антагоніст глікопротеїну IIb/IIIa) 2e.
8. Фармацевтична композиція за п. 2, в якій активна сполука 2 є антагоністом вітаміну К 2f.
9. Фармацевтична композиція за п. 1 у вигляді трикомпонентної комбінації, що містить один прямий інгібітор тромбіну 1 і дві активні сполуки, вибрані з класу інгібіторів агрегації тромбоцитів 2a, необов'язково з одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятних інертних наповнювачів або носіїв.
10. Фармацевтична композиція за п. 1 у вигляді трикомпонентної комбінації, що містить два прямих інгібітори тромбіну 1 і активну сполуку, вибрану з одного з класів 2a, 2b, 2c, 2d, 2e і 2f, необов'язково з одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятних інертних наповнювачів або носіїв.
11. Фармацевтична композиція за п. 1 у вигляді чотирикомпонентної комбінації, що містить два прямих інгібітори тромбіну 1 і дві активні сполуки, вибрані з одного або з двох різних класів 2a, 2b, 2c, 2d, 2e і 2f, необов'язково з одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятних інертних наповнювачів або носіїв.
12. Фармацевтична композиція за п. 1 у вигляді чотирикомпонентної комбінації, що містить два прямих інгібітори тромбіну 1 і дві активні сполуки, вибрані з класу інгібіторів агрегації тромбоцитів 2a, необов'язково з одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятних інертних наповнювачів або носіїв.
13. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-3, 9-12, в якій інгібітор агрегації тромбоцитів 2a, вибраний з групи, що включає ацетилсаліцилову кислоту 2a.1, клопідогрел 2a.2 і тиклопідин 2a.3, необов'язково у формі їх рацематів, енантіомерів, діастереоізомерів і необов'язково фармакологічно прийнятних солей приєднання з кислотами і їх гідратів.
14. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-13, в якій прямим інгібітором тромбіну є сполука 1.1.
15. Фармацевтична композиція за одним з пп. 1-14, в якій прямим інгібітором тромбіну є метансульфонат сполуки 1.1.
16. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-3, 9-15, в якій інгібітором агрегації тромбоцитів є ацетилсаліцилова кислота 2a.1.
17. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-3, 9-15, в якій інгібітором агрегації тромбоцитів є клопідогрел 2a.2.

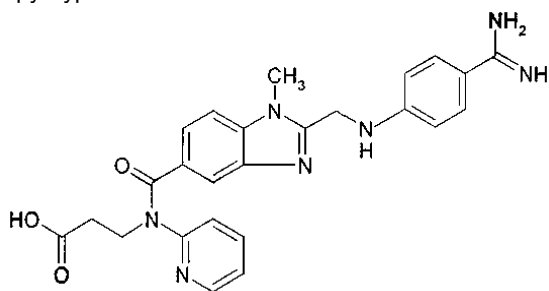
18. Двокомпонентна фармацевтична композиція за п. 3, що містить метансульфонат сполуки 1.1 і ацетилсаліцилову кислоту 2a.1.
19. Двокомпонентна фармацевтична композиція за п. 3, що містить метансульфонат сполуки 1.1 і клопідогрел 2a.2.
20. Трикомпонентна фармацевтична композиція за п. 9, що містить метансульфонат сполуки 1.1, ацетилсаліцилову кислоту 2a.1 і клопідогрел 2a.2.
21. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-20, яка **відрізняється** тим, що вона знаходиться у формі препарату, придатного для інгаляційного, перорального, внутрішньовенного, місцевого, підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньочеревного, назального, черезшкірного або ректального введення.
22. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-21, яка **відрізняється** тим, що вона знаходиться у формі препарату, придатного для перорального введення.
23. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-21, яка **відрізняється** тим, що вона знаходиться у формі препарату, придатного для внутрішньовенного введення.
24. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-21, яка **відрізняється** тим, що вона знаходиться у формі препарату, придатного для підшкірного введення.
25. Застосування фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 1-24 для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування у випадках, вибраних з наступних випадків:
тромбоз глибоких вен (ТГВ), легенева емболія і інші венозні тромботичні епізоди у пацієнтів з високим ризиком таких епізодів (пацієнти після ортопедичних операцій, терапевтичні пацієнти, пацієнти, страждаючі раком, хірургічні пацієнти), попередження удару при фібриляції передсердя (ПУФП),
попередження удару у пацієнтів інших груп з високим ризиком таких епізодів (у страждаючих серцевою недостатністю або дисфункцією лівого шлуночка, у пацієнтів з високим ризиком інфаркту міокарда, пацієнтів з ураженням клапана або яким замінений клапан),
тромбоз і тромботичні епізоди у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда або гострими коронарними синдромами, включаючи пацієнтів, яким проведений тромболізис, або пацієнтів, яким встановлені стенти або проведено черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ), або і тих, і інших, стан після інфаркту міокарда (ІМ) у пацієнтів, яким проведений тромболізис, або тих, яким проведено черезшкірне коронарне втручання, або пацієнтів після коронарного шунтування, або інші гострі коронарні синдроми,
для попередження або лікування тромбозу, зокрема для лікування пацієнтів, яким встановлені стенти або проведено черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ).
26. Застосування за п. 25, в якому лікують ТГВ або забезпечують ПУФП.

Дійсний винахід відноситься до нових фармацевтичних композицій, що включають один або більшу кількість, переважно - один вибраний прями інгібітор тромбіну (ПІТ) 1 і щонайменше одну додаткову активну сполуку 2, до способів їх отримання і до їх застосування як лікарських засобів для лікування тромбозу.

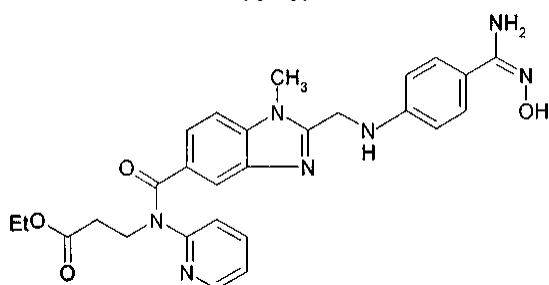
Докладний опис винаходу



(1.2) (N-2-піридил-N-2-гідроксикарбонілетил)-амід 1-метил-2-(4-амідинофеніламінометил)-бензімідазол-5-ілкарбонової кислоти, що володіє структурою



(1.3) (N-2-піридил-N-2-етоксикарбонілетил)-амід 1-метил-2-[4-(N-гідроксіамідино)-феніламінометил]-бензімідазол-5-ілкарбонової кислоти, що володіє структурою



(1.4) мелагатран (іногатран)

(1.5) ксимелагатран

(1-6) гірудин

(1.7) гіролог

(1.8) аргатробан

необов'язково у формі їх таутомерів, рацематів, енантіомерів, діастереоізомерів, фармакологічно прийнятних солей приєднання з кислотами, сольватів або гідратів, проліків

і що додатково включають одну або більшу кількість додаткових активних сполук 2, вибраних з групи, що включає інгібітори агрегації тромбоцитів 2а, гепарини, що володіють низькою молекулярною масою (НММГ), і гепариноїди, а також нефра-

Першим об'єктом дійсного винаходу є фармацевтичні композиції, що включають щонайменше один прями інгібітор тромбіну 1, вибраний з групи, що включає

(1.1) етил-3-[(2-[(4-(гексилоксикарбоніламіноінометил)-феніламіно)-метил]-1-метил-1Н-бензімідазол-5-карбоніл)-піридин-2-іламіно]-пропіонат (дабігатран), що володіє наступною структурою

кціонований гепарин 2b, інгібітори чинника Ха, 2с, об'єднані інгібітори тромбіну/чинника Ха, 2d, антагоністи фібриногенного рецептора (антагоністи глікопротеїну IIb/IIIa) 2e і антагоністи вітаміну К, 2f, необов'язково з одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятних інертних наповнювачів або носіїв. Всі активні компоненти повинні міститися в ефективних кількостях.

Активні сполуки 1.1-1.3 розкриті в попередньому рівні техніки, наприклад, в WO 98/37075 і WO 04/014894.

Проліки лікарських засобів, вказані вище, є похідними, такими, що містять одну або більшу кількість груп, здатних відщеплюватися in vivo, переважно - групу, яка in vivo може перетворитися на карбоксигрупу, і/або групу, яка in vivo може відщепитися від іміно- або аміногрупи. Сполуки, які містять дві групи, що можуть відщепитися in vivo, є так звані подвійними проліками. Групи, які in vivo можуть перетворитися на карбоксигрупу, і групи, які in vivo можуть відщепитися від іміно- або аміногрупи, розкриті, наприклад, в WO 98/37075, яка включена в дійсний винахід як посилання, а також в інших публікаціях WO, що цитуються вище в дійсному винаході у зв'язку з конкретними антитромботичними засобами.

У фармацевтичних композиціях, пропонуваніх в дійсному винаході, залежно від конкретної сполуки прями інгібітори тромбіну і можуть міститися у формі, вибраних з групи, що включає таутомери, оптичні ізомери, енантіомери, рацемати, діастереоізомери, фармакологічно прийнятні солі приєднання з кислотами, сольвати або гідрати, якщо такі форми існують. Фармацевтичні композиції, що включають одну або більшу кількість, переважно - одну сполуку і у формі в основному чистого енантіомера, є переважними.

Фармакологічно прийнятні солі приєднання з кислотами прямих інгібіторів тромбіну і включають солі, вибрані з групи, що включає гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, гідросульфат, гідрофосфат, гідрометансульфонат, гідронітрат, гідромалеат, гідроацетат, гідобензоат, гідроцитрат, гід-

рофумарат, гідротартрат, гідролактат, гідрооксалат, гідросукцинат, гідробензоат, гідро-п-толуолсульфонат, переважно гідрохлорид, гідробромід, гідросульфат, гідрофосфат, гідромалеат і гідрометансульфонат. Деякі із сполук і можуть утворювати сіль приєднання більш, ніж з одним еквівалентом кислоти, наприклад, з двома еквівалентами. Особливо переважними є солі з хлоритоводневою кислотою, метансульфоновою кислотою, малеїною кислотою, бензойною кислотою і оцтовою кислотою. Найбільш переважною сіллю і є сіль приєднання з метансульфоновою кислотою.

Фармацевтичні композиції, пропоновані в дійсному винаході, включають щонайменше один прямий інгібітор тромбіну 1 і щонайменше одну додаткову активну сполуку 2, не обмежуються двокомпонентними комбінаціями активних сполук. Типові комбінації, розкриті нижче, включають прямий інгібітор тромбіну і спільно з додатковою активною сполукою 2, можуть включати третю або третю і четверту, переважно - третя активна сполука також вибрана з групи, що включає інгібітори агрегації тромбоцитів 2a, гепарини, що володіють низькою молекулярною масою, і гепариноїди 2b, інгібітори чинника Ха, 2c, об'єднані інгібітори тромбіну/чинника Ха, 2d, антагоністи фібриногенного рецептора (антагоністи глікопротеїну IIb/IIIa) 2e і антагоністи вітаміну К, 2f. Всі компоненти 2a-2f, спеціально відмічені нижче в дійсному винаході, описані в попередньому рівні техніки.

У першому переважному варіанті здійснення дійсного винаходу фармацевтична комбінація є двокомпонентною, включає прямий інгібітор тромбіну 1 і активну сполуку, вибрану з класів 2a, 2b, 2c, 2d, 2e і 2f. Переважна двокомпонентна комбінація містить сполуку 1.1 і клопідогрел або ацетилсаліцилову кислоту (АСК).

У другому переважному варіанті здійснення дійсного винаходу фармацевтична комбінація є трикомпонентною, включає прямий інгібітор тромбіну і дві сполуки, вибрані з класів 2a, 2b, 2c, 2d, 2e і 2f, де дві додаткові сполуки можуть відноситися до одного або двох різних класів, вибраних з групи, що включає 2a, 2b, 2c, 2d, 2e і 2f. Переважно, якщо обидві додаткові сполуки вибрано з класу 2a. Переважна трикомпонентна комбінація містить сполуку 1.1, клопідогрел і ацетилсаліцилову кислоту.

У третьому варіанті здійснення дійсного винаходу фармацевтична комбінація є чотирьохкомпонентною, включає два прямих інгібітори тромбіну 1 і дві активні сполуки, вибрані з одного або з двох різних класів 2a, 2b, 2c, 2d, 2e і 2f, переважно - вибрані з одного або з двох різних класів 2a, 2b і 2e.

Будь-яку вказівку на прямий інгібітор тромбіну і в об'ємі дійсного винаходу слід розуміти, як вказівку на будь-який конкретний прямий інгібітор тромбіну, вибраний з числа сполук 1.1-1.8, відмічений вище в дійсному винаході. Аналогічним чином, будь-яку вказівку на активну сполуку, вибрану з класів 2a, 2b, 2c, 2d, 2e і 2f, в об'ємі дійсного винаходу слід розуміти, як вказівку на будь-яку активну сполуку цих класів, спеціально відмічену нижче в дійсному винаході.

У фармацевтичних комбінаціях, пропонованих в дійсному винаході, активні сполуки можна комбінувати в одному препараті, наприклад, у вигляді фіксованої дози комбінації що включає активні інгредієнти в одному засобі спільно, або що містяться в двох або більшій кількості окремих засобів, наприклад, у вигляді набору компонентів, призначених для одночасного, роздільного або послідовного введення. Фармацевтичні композиції, що містять активні сполуки 1 і 2 в одному препараті, є переважними в контексті дійсного винаходу.

У всіх варіантах здійснення дійсного винаходу переважними є прямі інгібітори тромбіну 1.1, особливо у формі їх солей приєднання з метансульфоновою кислотою.

Всі фармацевтичні композиції, пропоновані в дійсному винаході, можна з успіхом використовувати в наступних випадках:

для попередження і лікування наслідків тромботичних і тромбоемболічних захворювань, таких як тромбоз глибоких вен (ТГВ), легенева емболія та інші венозні тромботичні епізоди у пацієнтів з високим ризиком таких епізодів (пацієнти після ортопедичних операцій, терапевтичні пацієнти, пацієнти, що страждають на рак, хірургічні пацієнти)

попередження удару при фібриляції передсердя (ПУФП)

попередження удару у пацієнтів інших груп з високим ризиком таких епізодів (у страждаючих серцевою недостатністю або дисфункцією лівого шлуночку, у пацієнтів з високим ризиком інфаркту міокарду, пацієнтів з ураженням клапана або яким замінений клапан)

тромбоз і тромботичні епізоди у пацієнтів з гострим інфарктом міокарду або гострими коронарними синдромами, включаючи пацієнтів, яким проведений тромболізис або пацієнтів, яким встановлені стенти або проведено через шкірне коронарне втручання (ЧКВ), або і тих, і інших

стан після інфаркту міокарду (ІМ) у пацієнтів, яким проведений тромболізис або тих, яким проведено черезшкірне коронарне втручання, або пацієнтів після коронарного шунтування

або інші гострі коронарні синдроми

для попередження або лікування тромбозу, зокрема, для лікування пацієнтів, яким встановлені стенти або проведено черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ).

Переважними випадками застосування є хронічні або гострі тромбоемболічні захворювання або епізоди.

Особливо переважними випадками застосування є лікування ТГВ і забезпечення ПУФП.

Таким чином, другим об'єктом дійсного винаходу є спосіб лікування будь-яких із захворювань, вказаних вище в дійсному винаході, що включає введення пацієнтові, який потребує його, фармацевтичної композиції, пропонованої в дійсному винаході, яка включає щонайменше один з вибраних прямих інгібіторів тромбіну і в комбінації з одним або більшою кількістю додаткових активних сполук 2, вибраних з групи, що включає інгібітори агрегації тромбоцитів 2a, гепарини, що володіють низькою молекулярною масою, і гепариноїди, а також нефракціонований гепарин 2b, інгібітори

чинника Ха, 2с, об'єднані інгібітори тромбіну/чинника Ха, 2d, антагоністи фібриногенного рецептора (антагоністи глікопротеїну IIb/IIIa) 2e і антагоністи вітаміну К, 2f, необов'язково з одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятних інертних наповнювачів. Термін "пацієнт" позначає ссавця, переважно - людину. Спосіб лікування включає одночасне, а також послідовне введення активних компонентів.

Третім об'єктом дійсного винаходу є застосування будь-якого з вибраних прямих інгібіторів тромбіну і в комбінації з одним або більшою кількістю додаткових активних сполук 2, вибраних з групи, що включає інгібітори агрегації тромбоцитів 2a, гепарини, що володіють низькою молекулярною масою, і гепариніди, а також нефракціонований гепарин 2b, інгібітори чинника Ха, 2с, об'єднані інгібітори тромбіну/чинника Ха, 2d, антагоністи фібриногенного рецептора (антагоністи глікопротеїну IIb/IIIa) 2e і антагоністи вітаміну К, 2f, необов'язково з одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятних інертних наповнювачів, для приготування фармацевтичної композиції, призначеної для лікування будь-яких із захворювань, вказаних вище в дійсному винаході, у пацієнта, що потребує його. Цей об'єкт включає приготування всіх фармацевтичних композицій, пропонованих в дійсному винаході, вказаних вище або нижче в дійсному винаході.

Переважні варіанти здійснення фармацевтичних композицій, пропонованих в дійсному винаході, а також що піддаються лікуванню захворювання аналогічним чином відносяться до другого і третього об'єктів дійсного винаходу.

Фармацевтичні композиції, що включають прямий інгібітор тромбіну 1 та інгібітор агрегації тромбоцитів 2a:

В одному варіанті здійснення дійсний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що включає прямий інгібітор тромбіну і та інгібітор агрегації тромбоцитів 2a. Двокомпонентні композиції, що містять тільки одну активну сполуку 1 і одну активну сполуку 2a, необов'язково з одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятних інертних наповнювачів або носіїв, є переважними. У фармацевтичних комбінаціях, пропонованих в дійсному винаході, переважні інгібітори агрегації тромбоцитів 2a вибрані з групи, що включає ацетилсаліцилову кислоту 2a.1, клопідогрел 2a.2 і тіклопідин 2a.3, необов'язково у формі їх рацематів, енантіомерів, діастереоізомерів і необов'язково фармакологічно прийнятних солей приєднання з кислотами і їх гідратів.

У контексті дійсного винаходу більш переважні інгібітори агрегації тромбоцитів 2a вибрані з групи, що включає ацетилсаліцилову кислоту 2a.1, клопідогрел 2a.2 і тіклопідин 2a.3, необов'язково у формі їх рацематів, енантіомерів, діастереоізомерів і необов'язково фармакологічно прийнятних солей приєднання з кислотами і їх гідратів.

Прикладами фармакологічно прийнятних солей приєднання з кислотами інгібіторів агрегації тромбоцитів 2a, пропонованих в дійсному винаході, є фармацевтично прийнятні солі, вибрані з числа солей хлористоводневої кислоти, бромистоводневої кислоти, сірчаної кислоти, фосфорної

кислоти, метансульфонової кислоти, оцтової кислоти, фумарової кислоти, янтарної кислоти, молочної кислоти, лимонної кислоти, винної кислоти, 1-гідрокси-2-нафталінкарбонової кислоти, 4-фенілкоричної кислоти, 5-(2,4-дифторофеніл) саліцилової кислоти і малеїнової кислоти. За бажанням, для отримання солей 2a можна використовувати суміші вказаних вище кислот.

У контексті дійсного винаходу солі інгібіторів агрегації тромбоцитів 2a, вибрані з групи, що включає гідрохлорид, гідробромід, сульфат, фосфат, фумарат, метансульфонат, 4-фторофеннамаат, 5-(2,4-дифторофеніл)-саліцилат, малеат і ксинафоат, є переважними.

У фармацевтичних композиціях, пропонованих в дійсному винаході, сполуки 2a можуть міститися у формі їх рацематів, енантіомерів або їх сумішей. Виділення енантіомерів з рацематів можна проводити по методиках, відомих в даній області техніки (наприклад, за допомогою хроматографії на хіральних фазах і т.п.).

Разом з терапевтично ефективними кількостями сполук 1 і 2a фармацевтичні композиції додатково можуть містити фармацевтично прийнятний носій. Дійсний винахід включає фармацевтичні композиції, які містять і які не містять фармацевтично прийнятні носії.

Особливо переважні фармацевтичні композиції, пропоновані в дійсному винаході, включають наступні конкретні комбінації прямих інгібіторів тромбіну і та інгібіторів агрегації тромбоцитів 2a у вигляді вільних основ або фармакологічно прийнятних солей приєднання з кислотами:

1.1 і 2a.1, 1.1 і 2a.2, 1.1 спільно і з 2a.1, і з 2a.2 особливо переважними є фармацевтичні композиції, що включають метансульфонат сполуки 1.1 і 2a.1 метансульфонат сполуки 1.1 і 2a.2 метансульфонат сполуки 1.1 спільно з 2a.1 і з 2a.2.

Співвідношення, в яких активні сполуки 1 і 2a можна використовувати в комбінаціях активних сполук, пропонованих в дійсному винаході, є змінними. Активні сполуки 1 і 2a можуть міститися у формі солей, сольватів або гідратів. Залежно від вибору сполук 1 і 2a масові співвідношення, які можна використовувати в об'ємі дійсного винаходу, міняються залежно від молекулярних мас різних солей. Фармацевтичні комбінації, пропоновані в дійсному винаході, зазвичай можуть містити сполуки 1 і 2a в масових співвідношеннях, що знаходяться в діапазоні від 10:1 до 1:15, переважно - від 8:1 до 12:1, наприклад, від 1:1 до 1:10 або 2:3.

Якщо не вказане інше, то маси і масові співвідношення, приведені вище і нижче в дійсному винаході, вказані в перерахунку на вільні основи активних сполук.

Наприклад, фармацевтичні композиції, пропоновані в дійсному винаході, зазвичай містять в разовій дозі кількість сполуки 1.1, рівну приблизно від 50 до 200мг, наприклад, 50, 75, 100, 125, 150, 175 або 200мг. Зазвичай фармацевтичну композицію, що містить сполуку 1.1, вводять один раз або двічі на добу, переважним є введення двічі на добу. Переважним є пероральне введення 1.1.

Сполуку 1.3 переважно вводили підшкірно. Оскільки сполуки 1.1 і 1.3 є різними проліками однієї і тієї ж активної сполуки (тобто 1.2), дозу сполуки 1.3 залежно від шляху введення необхідно змінювати так, щоб вміст активної сполуки в плазмі був приблизно таким же, як і при введенні вказаних вище кількостей сполуки 1.1.

У фармацевтичній композиції, пропонованій в дійсному винаході, сполука 2a.1 (АСК) може міститися в кількості, що становить від 50 до 500мг; переважні дози сполуки 2a.1 складають, наприклад, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475 і 500мг.

У фармацевтичній композиції, пропонованій в дійсному винаході, 2a.2 (клопідогрел) може міститися в кількості, що становить від 75 до 600мг; переважні дози сполуки 2a.2 складають, наприклад, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575 і 600мг.

У двокомпонентних і трикомпонентних комбінаціях вказані вище дози сполук 1 і 2a можна комбінувати в будь-яких можливих поєднаннях.

Наприклад, дози лікарського засобу, що зазвичай рекомендуються, можуть бути такими, як вказані в публікаціях Rote Liste2005®, Editio Cantor Verlag Aulendorf, Germany, або Physician's Desk Reference, 58 edition, 2004, наприклад, типові дози складають для мелагатрана 3мг/0,3мл підшкірно двічі на добу і для ксимелагатрана 24мг перорально двічі на добу.

Препарати і дозування: АСК

У випадку АСК можна використовувати будь-які препарати для перорального введення, наявні у продаж). Вони вказані в публікаціях Rote Liste2004®, Editio Cantor Verlag Aulendorf, Germany, або Physician's Desk Reference, 58 edition, 2004. Цей компонент лікарського засобу можна вводити перорально в добовій дозі, рівній від 10 до 1000мг, переважно - від 25 до 600мг, наприклад, від 100 до 300мг, найпереважніше - від 50 до 500мг, наприклад, 75мг двічі на добу.

Препарати і дозування: Клопідогрел

Препарати клопідогрелу, підходящі для перорального введення, вказані в публікаціях Rote Liste2004®, Editio Cantor Verlag Aulendorf, Germany, або Physician's Desk Reference, 58 edition, 2004, і вони можуть містити від 25 до 1000мг, переважно - від 75 до 600мг і найпереважніше - від 75 до 400мг клопідогрелу. Наприклад, препарат, що використовується, може містити 25, 50, 75, 150, 250 або 500мг клопідогрелу. Пероральне введення можна проводити за допомогою однієї або розділених доз два, три або чотири рази на добу.

Переважне введення один раз на добу. Клопідогрел продається під торгівельними назвами Плавікс® та Ісковер®.

Препарати і дозування: Тіклопідин

Препарати тіклопідину, підходящі для перорального введення, вказані в публікаціях Rote Liste2004®, Editio Cantor Verlag Aulendorf, Germany, або Physician's Desk Reference, 58 edition, 2004, і вони можуть містити від 25 до 600мг, переважно - від 100 до 400мг і найпереважніше - від 200 до 300мг тіклопідину. Наприклад,

препарат може містити 25, 50, 75, 150, 250 або 500мг тіклопідину. Пероральне введення можна проводити за допомогою однієї або розділених доз два, три або чотири рази на добу. Переважне введення один раз на добу.

Фахівцям в даній області техніки зрозуміло, що запропонований вміст засобів в разовій дозованій формі не слід вважати за вказані конкретні чисельні значення, що обмежуються. Як має бути зрозуміле фахівцям в даній області техніки, в об'єм дійсного винаходу входять дози, що відрізняються від вказаних приблизно на $\pm 2,5$ мг. У цих діапазонах доз активні сполуки 1 і 2a можуть міститися у вказаних вище масових співвідношеннях.

Наприклад і без обмеження об'єму дійсного винаходу комбінації, в яких використовують переважний прямий інгібітор тромбіну 1.1 і в яких 2a є АСК і/або клопідогрел, фармацевтичні композиції, пропоновані в дійсному винаході, в разовій дозі можуть містити, наприклад, наступні кількості: 150мг сполуки 1 і 75мг клопідогрелу і/або 200мг сполуки АСК.

Доза сполуки 1.1 може знаходитися в діапазоні від 50 до 400мг/добу.

Доза сполуки 2a.1 може знаходитися в діапазоні від 50 до 500мг/добу, переважно - від 75 до 325мг/добу.

Доза сполуки 2a.2 може знаходитися в діапазоні від 75 до 600мг/добу.

Фармацевтичні композиції, що включають прямий інгібітор тромбіну 1 і володіючий низькою молекулярною масою гепарин 2b:

В одному варіанті здійснення дійсного винаходу відноситься до фармацевтичної композиції, що включає прямий інгібітор тромбіну 1 і гепарини, що володіють низькою молекулярною масою (НММГ), або гепариноїди, або нефракціонований гепарин 2b. Двокомпонентні композиції, що містять тільки одну активну сполуку 1 і одну активну сполуку 2b, необов'язково з одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятних інертних наповнювачів або носіїв, є переважними. У фармацевтичних комбінаціях, пропонованих в дійсному винаході, переважні гепарини 2b вибрані з групи, що включає еноксапарин, ревіпарин, далтепарин, тинзапарин, надропарин і данапароїд.

Відповідні дози або діапазони доз активних сполук 2b складають: еноксапарин: 40мг чотири рази на добу, 30мг двічі на добу, 1,5 мг/кг один раз на добу або 1,0мг/кг двічі на добу

ревіпарин: 1750Од/добу

далтепарин: 2500-5000МО/добу

тинзапарин: 50-75МО/КГ або 3500МО/добу

надропарин: 3075МО/добу

данапароїд: 750МО/добу.

Сполуки 2b зазвичай вводять парентерально, переважно - підшкірно.

Крім того, відповідні дози і препарати сполук 2b вказані в публікаціях Rote Liste2005®, Editio Cantor Verlag Aulendorf, Germany, або Physician's Desk Reference, 58 edition, 2004.

Діапазони доз для сполуки і приведені вище.

Переважно, якщо сполука 2b є еноксапарин.

Будь-яка вказівка на стероїди 2b в об'ємі дійсного винаходу включає вказівку на солі або похідні, які можна отримати з гепаринів. Приклади мож-

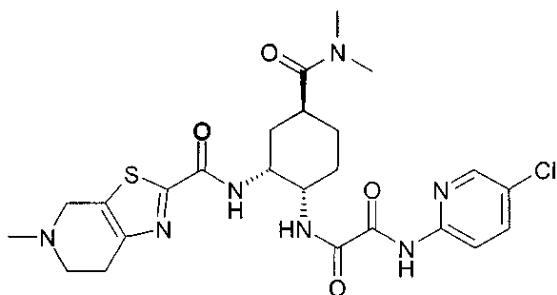
ливих солей або похідних включають: солі натрію, сульфобензоати, фосфати, ізонікотинати, ацетати, пропіонати, дигідрофосфати, пальмітати, півалати або фууроати. В деяких випадках сполуки формули 2b також можуть знаходитися у формі гідратів. Будь-яка вказівка на гепарини 2b в об'ємі дійсного винаходу також включає вказівку на сполуки 2b у формі їх діастереоізомерів, сумішей діастереоізомерів або у формі рацематів.

Співвідношення, в яких активні сполуки 1 і 2b можна використовувати в комбінаціях активних сполук, пропонує в дійсному винаході, є змінними. Активні сполуки 1 і 2b можуть міститися у формі їх сольватів або гідратів. Залежно від вибору сполук 1 і 2b масові співвідношення, які можна використовувати в об'ємі дійсного винаходу, міняються залежно від молекулярних мас різних сполук і їх активності.

Фармацевтичні композиції, що включають прямий інгібітор тромбіну 1 та інгібітор чинника Ха, 2с:

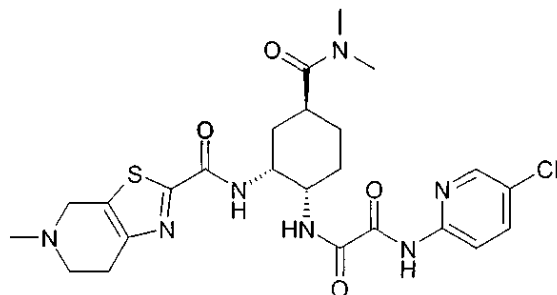
В одному варіанті здійснення дійсний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що включає прямий інгібітор тромбіну і та інгібітор чинника Ха, 2с. Двокомпонентні композиції, що містять тільки одну активну сполуку 1 і одну активну сполуку 2с, необов'язково з одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятних інертних наповнювачів або носіїв, є переважними. У фармацевтичних комбінаціях, пропонує в дійсному винаході, переважні інгібітори чинника Ха, 2с вибрані з групи, що включає

- (1) фондапаринукс
- (2) ідрапаринукс
- (3) разаксабан (DPC-906; Curr Hematol Rep. 2004 Sep; 3(5): 357-62)
- (4) апіксабан (BMS-562247)
- (5) N-(4-бромо-2-[(5-хлоропіридин-2-іл)аміно]карбоніл)-6-гідроксифеніл)-1-ізопропілпіперидин-4-карбоксамід (JP 2005179272)



(6)

(WO



2005/47296)

(10) 5-хлоро-N-(((5S)-2-оксо-3-[4-(3-оксо-4-морфолініл)фенілу]-1,3-оксазолідин-5-іл)метил)-2-тіофенкарбоксамід (BAY-59-7939, WO 04/60887)

(11) 1-(індол-6-карбоніл-D-фенілгліциніл)-4-(1-метилпіперидин-4-іл)піперазин (LY-517717, WO 02/100847)

(12) 2-(5-карбамімідоіл-2-гідроксифеніл)-N-[3-метил-4-(піролідін-1-ілкарбоніл)-феніл]-ацетамід (WO 03/037220)

(13) 2-(3-карбамімідоілфеніл)-N-[3-метил-4-(піролідін-1-ілкарбоніл)-феніл]-ізобутирамід (WO 02/062748)

(14) 2-(5-карбамімідоіл-2-гідроксифеніл)-N-[4-(піролідін-1-ілкарбоніл)-3-трифторометилфеніл]-пропіонамід (WO 02/062748)

(15) 2-(3-карбамімідоілфеніл)-N-[3-бромо-4-(піролідін-1-ілкарбоніл)-феніл]-3-(піридин-4-іл)-пропіонамід (WO 02/062748)

(16) N-(5-карбамімідоіл-2-гідроксифеніл)-3-метил-4-(піролідін-1-ілкарбоніл)-бензамід (WO 02/062778)

(17) етил 2-(3-карбамімідоілфеніл)-2-[3-метил-4-(піролідін-1-ілкарбоніл)-бензоіламіно]-ацетат (WO 02/062778)

(18) N-(5-амідино-2-гідроксифеніл)-3-трифторометил-4-(3-амінометил-1,4,5,6-тетрагідроциклопентапіразол-1-іл)-бензамід (WO 02/072558)

(19) N-[1-(5-амідино-2-гідроксифеніл)-етил]-3-трифторометил-4-(4,5,6,7-тетрагідробензімідазол-1-іл)-бензамід (WO 02/072558)

(20) N-(5-амідино-2-гідроксифеніл)-3-трифторометил-4-(3-метил-1,4,5,6-тетрагідроциклопентапіразол-1-іл)-бензамід (WO 02/072558)

(21) 2-(5-амідино-2-гідроксифеніл)-N-[3-трифторометил-4-(піролідін-1-ілкарбоніл)-феніл]-3-фенілпропіонамід (WO 04/013115)

(22) 4-гідрокси-3-[[6-хлоро-7-(піролідин-1-ілкарбоніл)-хіназолін-4-іл]амінометил]-бензамідин (WO 2004/080970)

(23) 4-гідрокси-3-[[7-метокси-6-(піролідин-1-ілкарбоніл)-ізохінолін-1-іл]амінометил]-бензамідин (WO 2004/080970)

(24) 4-гідрокси-3-{2-феніл-1-[7-(піролідин-1-ілкарбоніл)-хіназолін-4-іламіно]-етил}-бензамідин (WO 2004/080970)

(25) 4-гідрокси-3-[[6-метил-7-(піролідин-1-ілкарбоніл)-хіназолін-4-іл]амінометил]-бензамідин (WO 2004/080970)

(26) 4-гідрокси-3-[[7-(піролідин-1-ілкарбоніл)-хіназолін-4-іл]амінометил]-бензамідин (WO 2004/080970)

(27) етил-3-(3-амідинофеніл)-3-[[6-хлоро-7-(піролідин-1-ілкарбоніл)-хіназолін-4-іл]аміно]-пропіонат (WO 2004/080970)

(28) 3-(3-амідинофеніл)-3-[[6-хлоро-7-(піролідин-1-ілкарбоніл)-хіназолін-4-іл]аміно]-пропіонову кислоту (WO 2004/080970)

(29) N-бензоїл-4-гідрокси-3-[[7-(піролідин-1-ілкарбоніл)-хіназолін-4-іл]амінометил]-бензамідин (WO 2004/080970)

(30) N-гідрокси-4-гідрокси-3-[[6-метил-7-(піролідин-1-ілкарбоніл)-хіназолін-4-іл]амінометил]-бензамідин (WO 2004/080970)

(31) N-ацетоксиметоксикарбоніл-4-гідрокси-3-[[6-метил-7-(піролідин-1-ілкарбоніл)-хіназолін-4-іл]амінометил]-бензамідин (WO 2004/080970)

їх стереоізомери, такі як енантіомери і діастереоізомери, суміші стереоізомерів, такі як рацемати, проліки, фармакологічно прийнятні солі, сольвати, наприклад, гідрати, і їх фізичні модифікації, наприклад, поліморфні форми.

Проліки лікарських засобів, вказані вище, є похідними, такими, що містять одну або більшу кількість груп, здатних відщеплюватися *in vivo*, переважно - групу, яка *in vivo* може перетворитися на карбоксигрупу, і/або групу, яка *in vivo* може відщепитися від іміно- або аміногрупи. Сполуки, що містять дві групи, які можуть відщепитися *in vivo*, є так званими подвійними проліками. Групи, які *in vivo* можуть перетворитися на карбоксигрупу, і групи, які *in vivo* можуть відщепитися від іміно- або аміногрупи, розкриті, наприклад, в WO 98/37075, яка включена в дійсний винахід як посилання, а також в інших публікаціях WO, що цитуються вище в дійсному винаході у зв'язку з конкретними антитромботичними засобами.

Доза фондапаринукса рівна приблизно 2,5 мг/кг/добу. І фондапаринукс, і ідрапаринукс переважно вводять підшкірно.

Діапазони доз для сполуки і приведені вище.

Фармацевтично прийнятні солі активних сполук у фармацевтичній композиції, пропонованій в дійсному винаході, в основному отримують за звичайними методиками. Якщо сполука-компонент містить карбоксигрупу, то його відповідну сіль можна отримати за реакцією сполуки з відповідною основою і отримати відповідну сіль приєднання основи. Прикладами таких основ є гідроксиди лужних металів, включаючи гідроксид калію, гідроксид натрію і гідроксид літію; гідроксиди лужноземельних металів, такі як гідроксид барію і гідроксид кальцію; алкоксиди лужних металів, на-

приклад, етанолат калію і пропанолат натрію; і різні органічні основи, такі як піперидин, діетаноламін і N-метилглутамін. У об'єм дійсного винаходу також входять алюмінієві солі сполук-компонентів, пропонованих в дійсному винаході.

Для деяких сполук-компонентів шляхом обробки вказаних сполук фармацевтично прийнятними органічними або неорганічними кислотами можна отримати солі приєднання з кислотами, наприклад, гідрогалогеніди, такі як гідрохлорид, гідробромід, гідройодид; шляхом обробки іншими неорганічними кислотами отримати відповідні солі, такі як сульфат, нітрат, фосфат і т.п.; і алкіл- і моноарилсульфонати, такі як етансульфонат, толуолсульфонат і бензолсульфонат; шляхом обробки іншими органічними кислотами отримати відповідні солі, такі як ацетат, тартрат, малеат, сукцинат, цитрат, бензоат, саліцилат, аскорбат і т.п.

Відповідно до цього фармацевтично прийнятні солі приєднання з кислотами сполук-компонентів, пропонованих в дійсному винаході, включають, але не обмежуються тільки ними: ацетат, адіпат, альгінат, аргинат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат (безилат), бісульфат, бісульфіт, бромід, бутират, камфорат, камфорсульфонат, каприлат, хлорид, хлоробензоат, цитрат, циклопентанпропіонат, диглюконат, дигідрофосфат, динітробензоат, додецилсульфат, етансульфонат, фумарат, галактерат (сіль слизової кислоти), галактуронат, глюкогептаноат, глюконат, глутамат, гліцерофосфат, гемісукцинат, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, гіпурат, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, 2-гідроксietансульфонат, йодид, ізотіонат, ізобутират, лактат, лактобіонат, малат, малеат, малонат, манделат, метафосфат, метансульфонат, метилбензоат, моногідрофосфат, 2-нафталінсульфонат, нікотинат, нітрат, оксалат, олеат, памоат, пектинат, персульфат, фенілацетат, 3-фенілпропіонат, фосфат, фосфонат, фталат.

Особливо переваленими прикладами фармакологічно прийнятних солей приєднання з кислотами сполук 2с, пропонованих в дійсному винаході, є фармацевтично прийнятні солі, вибрані з числа солей хлористоводневої кислоти, бромистоводневої кислоти, сірчаної кислоти, фосфорної кислоти, метансульфонової кислоти, оцтової кислоти, фумарової кислоти, янтарної кислоти, молочної кислоти, лимонної кислоти, винної кислоти, 1-гідрокси-2-нафталінкарбонової кислоти, 4-фенілкоричної кислоти, 5-(2,4-дифторофеніл)-саліцилової кислоти або малеїнової кислоти. За бажанням для отримання солей 2с. можна використовувати суміші вказаних вище кислот.

У фармацевтичних композиціях, пропонованих в дійсному винаході, сполуки 2с можуть міститися у формі їх рацематів, енантіомерів або їх сумішей. Виділення енантіомерів з рацематів можна проводити згідно методик, відомих в даній області техніки (наприклад, за допомогою хроматографії на хіральних фазах і т.п.).

Співвідношення, в яких активні сполуки 1 і 2с можна використовувати в комбінаціях активних сполук, пропонованих в дійсному винаході, є змінними.

Активні сполуки 1 і 2с. можуть міститися у формі своїх сольватів або гідратів. Залежно від вибо-

ру сполук 1 і 2с масові співвідношення, які можна використовувати в об'ємі дійсного винаходу, міняються залежно від молекулярних мас різних солей.

Фармацевтичні композиції, що включають прямий інгібітор тромбіну 1 і об'єднаний інгібітор тромбіну/чинника Ха, 2d:

В одному варіанті здійснення дійсний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що включає прямий інгібітор тромбіну 1 і об'єднаний інгібітор тромбіну/чинника Ха, 2d. Двокомпонентні композиції, що містять тільки одну активну сполуку і одну активну сполуку 2d, необов'язково з одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятних інертних наповнювачів або носіїв, є переважними.

Об'єднані інгібітори тромбіну/чинника Ха, застосовні в об'ємі дійсного винаходу, відомі в даній області техніки. У об'ємі дійсного винаходу термін "об'єднані інгібітори тромбіну/чинника Ха", 2d означає сполуки, вибрані з групи, що включає сполуки:

(32) 1-метил-2-[N-(4-амідинофеніл)-амінометил]-5-[N-(гідроксикарбонілметил)-хінолін-8-сульфоніламіно]-бензімідазол (US-6121308)

(33) (R)-2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(карбоксиметиламіно)-1-(піролідинокарбоніл)-етил]-бензімідазол (WO 00/01704)

(34) 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(карбоксиметиламінометил)-1-(піролідинокарбоніл)-етил]-бензімідазол (WO 01/47896)

(35) (R)-2-[4-(N-фенілкарбоніламіно)-феніламінометил]-1-метил-5-[1-(н-пропілоксикарбонілметиламіно)-1-(піролідинокарбоніл)-етил]-бензімідазол (WO 01/47896)

(36) 3-[[6-(N-ацетил-N-циклопентиламіно)-7-метилізохінолін-1-іл]амінометил]-4-гідрокси-бензамідин (WO 2004/080970)

(приведені нижче сполуки розкриті в WO 2004/056784)

(37) N-[1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-етил]-3-метил-4-(2,5-дигідропірол-1-ілкарбоніл)-бензамід

(38) N-[1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-етил]-3-етил-4-(піролідін-1-ілкарбоніл)-бензамід

(39) N-[1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-етил]-3-хлоро-4-(2-амінометилпіролідін-1-ілкарбоніл)-бензамід

(40) 3-хлоро-N-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-ілметил)-4-(3-оксопіперазин-1-ілкарбоніл)-бензамід

(41) N-[1-(5-бромо-1H-бензімідазол-2-іл)-етил]-3-метил-4-(піролідін-1-ілкарбоніл)-бензамід

(42) N-[(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-фенілметил]-3-метил-4-(піролідін-1-ілкарбоніл)-бензамід

(43) N-[1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-3-метилбутил]-3-метил-4-(піролідін-1-ілкарбоніл)-бензамід

(44) (S)-N-[1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)]Етил-3-метил-4-(піролідін-1-ілкарбоніл)-бензамід

(45) N-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-етил]-3-хлоро-4-[(2R/S)-2-амінометилпіролідін-1-ілкарбоніл]-бензамід

(46) N-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-3-метилсульфанілпропіл]-3-хлоро-4-[(2S)-2-(N-трет-бутоксикарбоніламінометил)-піролідін-1-ілкарбоніл]-бензамід

(47) N-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-бутил]-3-хлоро-4-[(2S)-2-амінометилпіролідін-1-ілкарбоніл]-бензамід

(48) N-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-3-метилсульфанілпропіл]-3-хлоро-4-[(2S)-2-амінометилпіролідін-1-ілкарбоніл]-бензамід

(49) N-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-3-метилсульфінілпропіл]-3-хлоро-4-[(2S)-2-амінометилпіролідін-1-ілкарбоніл]-бензамід

(50) N-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-3-метилсульфонілпропіл]-3-хлоро-4-[(2S)-2-амінометилпіролідін-1-ілкарбоніл]-бензамід

(51) N-[(1S)-5-(бензилоксикарбоніламіно)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-пентил]-3-метил-4-(піролідін-1-ілкарбоніл)-бензамід

(52) N-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-3-феілпропіл]-3-метил-4-(піролідін-1-ілкарбоніл)-бензамід

(53) N-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-3-метилсульфанілпропіл]-3-метил-4-(піролідін-1-ілкарбоніл)-бензамід

(54) N-[(1S)-3-бензилоксикарбоніл-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-пропіл]-3-метил-4-(піролідін-1-ілкарбоніл)-бензамід

(55) N-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-3-(піролідін-1-ілкарбоніл)-пропіл]-3-метил-4-(піролідін-1-ілкарбоніл)-бензамід

(56) N-[(1R)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-2-гідроксіетил]-3-метил-4-(піролідін-1-ілкарбоніл)-бензамід

(57) N-[1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-2-метоксіетил]-3-метил-4-(піролідін-1-ілкарбоніл)-бензамід

(58) N-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-3-метоксіпропіл]-3-метил-4-(піролідін-1-ілкарбоніл)-бензамід

(59) N-[(1R)-2-(С-трет-бутоксикарбонілметилокси)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-етил]-3-метил-4-(піролідін-1-ілкарбоніл)-бензамід

(60) N-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-3-метилсульфінілпропіл]-3-метил-4-(піролідін-1-ілкарбоніл)-бензамід

(61) N-[(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-фенілметил]-3-метил-4-(піролідін-1-ілкарбоніл)-бензамід

(62) N-[1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-фенілметил]-4-(2,5-дигідропірол-1-ілкарбоніл)-3-метил бензамід

(63) N-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-3-метилсульфоніламінопропіл]-3-метил-4-(піролідін-1-ілкарбоніл)-бензамід

(64) N-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-3-[3-(2-хлороетил)-уреїдо]-пропіл]-3-метил-4-(піролідін-1-ілкарбоніл)-бензамід

(65) N-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-бутил]-3-метил-4-(піролідін-1-ілкарбоніл)-бензамід

(66) 3-бромо-N-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-3-метилсульфанілпропіл]-4-(піролідін-1-ілкарбоніл)-бензамід

- (67) 3-хлоро-N-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-3-(метилсульфаніл)-пропіл]-4-(піролідин-1-ілкарбоніл)-бензамід
- (68) 3-бромо-N-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-3-(метилсульфоніл)-пропіл]-4-(піролідин-1-ілкарбоніл)-бензамід
- (69) 3-бромо-N-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-3-метилсульфінілпропіл]-4-(піролідин-1-ілкарбоніл)-бензамід
- (70) 3-хлоро-N-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-етил]-4-[(2R)-2-(метилсульфоніламінометил)-піролідин-1-ілкарбоніл]-бензамід
- (71) (1R)-3-бромо-N-[1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-2-гідроксіетил]-4-(2,5-дигідропірол-1-ілкарбоніл)-бензамід
- (72) (1R)-3-метил-N-[1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-2-метоксіетил]-4-(2,5-дигідропірол-1-ілкарбоніл)-бензамід
- (73) (1R)-3-хлоро-N-[1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-2-гідроксіетил]-4-(2,5-дигідропірол-1-ілкарбоніл)-бензамід
- (74) N-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-3-[(3R,S)-3-диметиламінопіролідин-1-іл]-карбонілпропіл]-3-метил-4-(піролідин-1-ілкарбоніл)-бензамід
- (75) N-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-3-[(2R)-2-гідроксиметилпіролідин-1-ілкарбоніл]-пропіл]-3-метил-4-(піролідин-1-ілкарбоніл)-бензамід
- (76) N-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-3-[(2S)-2-гідроксиметилпіролідин-1-ілкарбоніл]-пропіл]-3-метил-4-(піролідин-1-ілкарбоніл)-бензамід
- (77) N-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-3-(2-метил-2,6-діазаспіро[3.4]окт-6-ілкарбоніл)-пропіл]-3-метил-4-(піролідин-1-ілкарбоніл)-бензамід
- (78) N-[(1S)-3-[(1R)-2-(амінокарбоніл)-піролідин-1-ілкарбоніл]-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-пропіл]-3-метил-4-(піролідин-1-ілкарбоніл)-бензамід
- (79) N-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-3-[(2R)-2-трет-бутоксикарбоніламінометилпіролідин-1-ілкарбоніл]-пропіл]-3-метил-4-(піролідин-1-ілкарбоніл)-бензамід
- (80) N-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-3-[(3R,S)-гідроксиметилпіролідин-1-іл]-карбоніл]-пропіл]-3-метил-4-(піролідин-1-ілкарбоніл)-бензамід
- (81) N-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-3-(1,1-діоксо-1-тіоморфолін-4-ілкарбоніл)-пропіл]-3-метил-4-(піролідин-1-ілкарбоніл)-бензамід
- (82) N-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-3-[(4-метил-3-оксопіперазин-1-ілкарбоніл)-пропіл]-3-метил-4-(піролідин-1-ілкарбоніл)-бензамід
- (83) N-[(1R)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-2-метоксіетил]-3-метил-4-(піролідин-1-ілкарбоніл)-бензамід
- (84) 3-хлоро-N-[(1R)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-2-метоксіетил]-4-(2,5-дигідропірол-1-ілкарбоніл)-бензамід
- (85) 3-бромо-N-[(1R)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-2-метоксіетил]-4-(піролідин-1-ілкарбоніл)-бензамід

- (86) 3-бромо-N-[(1R)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-2-метоксіетил]-4-(2,5-дигідропірол-1-ілкарбоніл)-бензамід
- (87) 3-метил-N-[(1R)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-2-гідроксіетил]-4-(2,5-дигідропірол-1-ілкарбоніл)-бензамід
- (88) N-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-3-[(2S)-2-амінометилпіролідин-1-ілкарбоніл]-пропіл]-3-метил-4-(піролідин-1-ілкарбоніл)-бензамід
- (89) N-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-3-[(2R)-2-амінометилпіролідин-1-ілкарбоніл]-пропіл]-3-метил-4-(піролідин-1-ілкарбоніл)-бензамід
- (90) 3-хлоро-N-[(1R,S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-етил]-4-[(2R)-2-метоксиметилпіролідин-1-ілкарбоніл]-бензамід
- (91) 3-хлоро-N-[1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-етил]-4-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[2,3]-бипіридиніл-1-ілкарбоніл)-бензамід
- (92) N-[(1R)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-2-метоксіетил]-4-(піролідин-1-ілкарбоніл)-3-трифторометилбензамід
- (93) N-[(1S)-1,3-бис-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-пропіл]-3-метил-4-(піролідин-1-ілкарбоніл)-бензамід
- (94) 3-хлоро-N-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-етил]-4-[(2R/S)-2-диметиламінометилпіролідин-1-ілкарбоніл]-бензамід
- (95) N-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-3-метансульфоніламінопропіл]-4-(2,5-дигідропірол-1-ілкарбоніл)-3-метилбензамід
- (96) N-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-бутил]-4-(2,5-дигідропірол-1-ілкарбоніл)-3-метилбензамід
- (97) 3-хлоро-N-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-бутил]-4-(2,5-дигідропірол-1-ілкарбоніл)-бензамід
- (98) 3-бромо-N-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-бутил]-4-(2,5-дигідропірол-1-ілкарбоніл)-бензамід
- (99) 4-(N-ацетил-N-циклопентиламіно)-N-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-2-метилсульфаніл-етил]-3-метилбензамід
- (100) 3-хлоро-N-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-етил]-4-[(2R)-2-(піролідин-1-ілметил)-піролідин-1-ілкарбоніл]-бензамід
- (101) 3-бромо-N-[(1R)-1-(5-бромо-1H-бензімідазол-2-іл)-2-метоксіетил]-4-(2,5-дигідропірол-1-ілкарбоніл)-бензамід
- (102) 3-бромо-N-[(1R)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-2-етоксіетил]-4-(2,5-дигідропірол-1-ілкарбоніл)-бензамід
- (103) N-[(1R)-2-аллілокси-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-етил]-4-(2,5-дигідропірол-1-ілкарбоніл)-3-метилбензамід
- (104) 3-бромо-N-[(1R)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-2-проп-2-інілоксиетил]-4-(2,5-дигідропірол-1-ілкарбоніл)-бензамід
- (105) N-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-3-(1H-тетразол-5-іл)-пропіл]-3-метил-4-(піролідин-1-ілкарбоніл)-бензамід
- (106) N-[(1R)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-2-гідроксіетил]-4-(2,5-дигідропірол-1-ілкарбоніл)-3-трифторометилбензамід

- (127) 6-хлоро-4-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-3-метансульфонілпропіламіно]-7-(піролідін-1-ілкарбоніл)-хіназолін
- (128) 6-хлоро-4-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-3-метилсульфанілпропіламіно]-7-[(2R)-2-амінометилпіролідін-1-ілкарбоніл]-хіназолін
- (129) 6-хлоро-4-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-3-метансульфінілпропіламіно]-7-(піролідін-1-ілкарбоніл)-хіназолін
- (130) 6-хлоро-4-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-3-бензилоксикарбонілпропіламіно]-7-(піролідін-1-ілкарбоніл)-хіназолін
- (131) 6-хлоро-4-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-2-гідроксietiламіно]-7-(піперазин-3-он-1-ілкарбоніл)-хіназолін
- (132) 6-хлоро-4-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-3-гідроксикарбонілпропіламіно]-7-[(2S)-2-амінометилпіролідін-1-ілкарбоніл]-хіназолін
- (133) 6-хлоро-4-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-3-метансульфонілпропіламіно]-7-[(2R)-2-трет-бутилоксикарбоніламінометилпіролідін-1-ілкарбоніл]-хіназолін
- (134) 6-хлоро-4-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-3-етоксикарбонілпропіламіно]-7-[(2R)-2-амінометилпіролідін-1-ілкарбоніл]-хіназолін
- (135) 6-хлоро-4-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-етиламіно]-7-(тіазолідін-3-ілкарбоніл)-хіназолін
- (136) 6-хлоро-4-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-3-етоксикарбонілпропіламіно]-7-(піролідін-1-ілкарбоніл)-хіназолін
- (137) 4-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-етиламіно]-6-метил-7-(піролідін-1-ілкарбоніл)-хіназолін
- (138) 4-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-етиламіно]-6-метил-7-(піролідін-1-ілкарбоніл)-хіназолін
- (139) 6-хлоро-4-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-3-метансульфінілпропіламіно]-7-[(2R)-2-амінометилпіролідін-1-ілкарбоніл]-хіназолін
- (140) 4-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-3-метилсульфанілпропіламіно]-6-метил-7-(2,5-дигідропірол-1-ілкарбоніл)-хіназолін
- (141) 6-бромо-4-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-етиламіно]-7-(2,5-дигідропірол-1-ілкарбоніл)-хіназолін
- (142) 6-хлоро-4-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-3-етоксикарбонілпропіламіно]-7-(2,5-дигідропірол-1-ілкарбоніл)-хіназолін
- (143) 6-хлоро-4-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-3-метилсульфанілпропіламіно]-7-(2,5-дигідропірол-1-ілкарбоніл)-хіназолін
- (144) 6-хлоро-4-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-бутиламіно]-7-(2,5-дигідропірол-1-ілкарбоніл)-хіназолін
- (145) 6-хлоро-4-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-3-метилсульфанілпропіламіно]-7-(2,5-дигідропірол-1-ілкарбоніл)-хіназолін

- (165) 6-хлоро-4-[1-(5-хлоро-1Н-бензімідазол-2-іл)-3-(морфолін-4-ілкарбоніл)-пропіламіно]-7-(піролідін-1-ілкарбоніл)-хіназолін
- (166) 6-хлоро-4-[1-(5-хлоро-1Н-бензімідазол-2-іл)-3-(С-циклогексилметиламінокарбоніл)-пропіламіно]-7-(піролідін-1-ілкарбоніл)-хіназолін
- (167) 6-хлоро-4-[1-(5-хлоро-1Н-бензімідазол-2-іл)-3-(метоксіетиламінокарбоніл)-пропіламіно]-7-(піролідін-1-ілкарбоніл)-хіназолін
- (168) 6-хлоро-4-[1-(5-хлоро-1Н-бензімідазол-2-іл)-3-(диметиламіноетиламінокарбоніл)-пропіламіно]-7-(піролідін-1-ілкарбоніл)-хіназолін
- (169) 6-хлоро-4-[1-(5-хлоро-1Н-бензімідазол-2-іл)-3-(циклопропіламінокарбоніл)-пропіламіно]-7-(піролідін-1-ілкарбоніл)-хіназолін
- (170) 6-хлоро-4-((1R/S)-1-(5-хлоро-1Н-бензімідазол-2-іл)-3-[C-(2R/S)-тетрагідрофуран-2-ілметиламінокарбоніл]-пропіламіно)]-7-(піролідін-1-ілкарбоніл)-хіназолін
- (171) 6-хлоро-4-[1-(5-хлоро-1Н-бензімідазол-2-іл)-3-(диметиламинопропіламінокарбоніл)-пропіламіно]-7-(піролідін-1-ілкарбоніл)-хіназолін
- (172) 6-хлоро-4-[1-(5-хлоро-1Н-бензімідазол-2-іл)-3-(аміноетиламінокарбоніл)-пропіламіно]-7-(піролідін-1-ілкарбоніл)-хіназолін
- (173) 6-хлоро-4-[1-(5-хлоро-1Н-бензімідазол-2-іл)-3-(2,2,2-трифтороетиламінокарбоніл)-пропіламіно]-7-(піролідін-1-ілкарбоніл)-хіназолін
- (174) 6-хлоро-4-[1-(5-хлоро-1Н-бензімідазол-2-іл)-3-[N-(2-диметиламіно-етил)-N-метиламінокарбоніл]-пропіламіно]-7-(піролідін-1-ілкарбоніл)-хіназолін
- (175) 6-хлоро-4-[1-(5-хлоро-1Н-бензімідазол-2-іл)-3-(N-піперидин-2-іламінокарбоніл)-пропіламіно]-7-(піролідін-1-ілкарбоніл)-хіназолін
- (176) 6-хлоро-4-[1-(5-хлоро-1Н-бензімідазол-2-іл)-3-[C-(тетрагідропіран-4-іл)-метиламінокарбоніл]-пропіламіно]-7-(піролідін-1-ілкарбоніл)-хіназолін
- (177) 6-хлоро-4-[1-(5-хлоро-1Н-бензімідазол-2-іл)-3-(4-гідроксипіперидин-1-ілкарбоніл)-пропіламіно]-7-(піролідін-1-ілкарбоніл)-хіназолін
- (178) 6-хлоро-4-[1-(5-хлоро-1Н-бензімідазол-2-іл)-3-[C-(піридин-4-іл)-метиламінокарбоніл]-пропіламіно]-7-(піролідін-1-ілкарбоніл)-хіназолін
- (179) 6-хлоро-4-[1-(5-хлоро-1Н-бензімідазол-2-іл)-3-(N-метиламінокарбонілметил-N-метиламінокарбоніл)-пропіламіно]-7-(піролідін-1-ілкарбоніл)-хіназолін
- (180) 6-хлоро-4-[1-(5-хлоро-1Н-бензімідазол-2-іл)-3-[N-(2-(1H)-імідазол-4-іл)-етил)-N-метиламінокарбоніл]-пропіламіно]-7-(піролідін-1-ілкарбоніл)-хіназолін
- (181) 6-хлоро-4-[1-(5-хлоро-1Н-бензімідазол-2-іл)-3-(1-тіазолідін-3-ілкарбоніл)-пропіламіно]-7-(піролідін-1-ілкарбоніл)-хіназолін
- (182) 6-хлоро-4-[1-(5-хлоро-1Н-бензімідазол-2-іл)-3-(N-циклопропіл-N-метиламінокарбоніл)-пропіламіно]-7-(піролідін-1-ілкарбоніл)-хіназолін
- (183) 6-хлоро-4-[1-(5-хлоро-1Н-бензімідазол-2-іл)-3-(N-циклопропілметил-N-метиламінокарбоніл)-пропіламіно]-7-(піролідін-1-ілкарбоніл)-хіназолін
- (184) 6-хлоро-4-[1-(5-хлоро-1Н-бензімідазол-2-іл)-3-(циклопентиламінокарбоніл)-пропіламіно]-7-(піролідін-1-ілкарбоніл)-хіназолін

(185) 6-хлоро-4-[1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-3-(N-піперидин-4-іламінокарбоніл)-пропіламіно]-7-(піролідин-1-ілкарбоніл)-хіназолін

(186) 6-хлоро-4-{1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-3-[C-(піридин-2-іл)-метиламінокарбоніл]-пропіламіно}-7-(піролідин-1-ілкарбоніл)-хіназолін

(187) 6-хлоро-4-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-3-гідроксикарбонілпропіламіно]-7-(піролідин-1-ілкарбоніл)-хіназолін

(188) 6-хлоро-4-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-етиламіно]-7-(5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3a]піридин-4-іл)-хіназолін

(189) 6-хлоро-4-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-3-(1,1-діоксоізотіазолідин-2-іл)-пропіламіно]-7-(2,5-дигідропірол-1-ілкарбоніл)-хіназолін

(190) 6-хлоро-4-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-3-метансульфоніламінопропіламіно]-7-(2,5-дигідропірол-1-ілкарбоніл)-хіназолін

(191) 4-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-3-(метилсульфаніл)-пропіламіно]-6-метокси-7-(2,5-дигідропірол-1-ілкарбоніл)-хіназолін

(192) 4-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-2-метоксietiламіно]-6-метокси-7-(2,5-дигідропірол-1-ілкарбоніл)-хіназолін

(193) 6-хлоро-4-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-2-метоксietiламіно]-7-(тіазолідинілкарбоніл)-хіназолін

(194) 4-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-2-метоксietiламіно]-6-метил-7-(2,5-дигідропірол-1-ілкарбоніл)-хіназолін

(195) 4-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-2-метоксietiламіно]-6-метил-7-(тіазолідинілкарбоніл)-хіназолін

(196) 6-бромо-4-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-2-метоксietiламіно]-7-(2,5-дигідропірол-1-ілкарбоніл)-хіназолін

(197) 6-бромо-4-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-2-метоксietiламіно]-7-(тіазолідинілкарбоніл)-хіназолін

(198) 6-хлоро-4-[(1S)-1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-етиламіно]-7-(6,7,8,9-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-4-іл)-хіназолін

(199) 6-хлоро-4-{1-(5-хлоро-1H-бензімідазол-2-іл)-3-[2-(піридин-4-іламіно)-етиламінокарбоніл]-пропіламіно}-7-(піролідин-1-ілкарбоніл)-хіназолін

(200) 4-[(1S)-1-(5-бромо-1H-бензімідазол-2-іл)-2-метоксietiламіно]-6-хлоро-7-(2,5-дигідропірол-1-ілкарбоніл)-хіназолін

(201) 4-[(1S)-1-(5-бромо-1H-бензімідазол-2-іл)-етиламіно]-6-хлоро-7-(2,5-дигідропірол-1-ілкарбоніл)-хіназолін

або їх фармацевтично прийнятні солі.

Будь-яка вказівка на відмічені вище сполуки 2d в об'ємі дійсного винаходу включає вказівку на їх будь-які фармацевтично прийнятні солі приєднання з кислотами, які можуть існувати. Фізіологічно або фармацевтично прийнятні солі приєднання з кислотами, які можна отримати з 2d, в контексті дійсного винаходу означають фармацевтично прийнятні солі, вибрані з числа солей хлористоводневої, бромистоводневої, сірчаної, азотної, хлорної, фумарової, малеїнової, фосфорної, гліколевої, молочної, саліцилової, янтарної, п-толуолсульфонової, винної, оцтової, лимонної,

метансульфонової, мурашиної, бензойної, малонової, 2-нафталінсульфонової і бензолсульфонові кислот.

Будь-яка вказівка на відмічені вище активні інгредієнти 2d в об'ємі дійсного винаходу включає вказівку на будь-які їх солі лужних металів і лужно-земельних металів, які можуть існувати. Якщо сполуки 2d містяться у формі солей з основами, то особливо переважними є натрієві або калієві солі.

Фармацевтичні комбінації сполук 1 і 2d, пропоновані в дійсному винаході, переважно вводити парентеральним або пероральним шляхом, останній є особливо переважним. При пероральному або парентеральному введенні фармацевтичні композиції, пропоновані в дійсному винаході, можна вводити наприклад, у формі розчинів або пігулок.

Фармацевтичні композиції, що включають прямий інгібітор тромбіну 1 і антагоністи фібриногенного рецептора (антагоністи глікопротеїну IIb/IIa) 2e:

В одному варіанті здійснення дійсний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що включає прямий інгібітор тромбіну 1 і антагоністи фібриногенного рецептора (антагоністи глікопротеїну IIb/IIa) 2e. Двокомпонентні композиції, що містять тільки одну активну сполуку 1 і одну активну сполуку 2e, необов'язково з одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятих інертних наповнювачів або носіїв, є переважними. У фармацевтичних комбінаціях, пропонованих в дійсному винаході, переважні антагоністи фібриногенного рецептора (антагоністи глікопротеїну IIb/IIa) 2e вибрані з групи, що включає фрадафібан, лефрадафібан, абциксимаб (реопро), ептіфібатид (інтегрілін) і тирофібан (аггратат), необов'язково у формі енантіомерів, сумішей енантіомерів або рацематів.

Будь-яка вказівка на антагоністи фібриногенного рецептора (антагоністи глікопротеїну IIb/IIa) 2e в об'ємі дійсного винаходу включає вказівку на солі, переважно - фармакологічно прийнятні солі приєднання з кислотами або похідні, які можна отримати з антагоністів фібриногенного рецептора. Прикладами фармакологічно прийнятих солей приєднання з кислотами антагоністів фібриногенного рецептора (антагоністів глікопротеїну IIb/IIa) 2e, пропонованих в дійсному винаході, є фармацевтично прийнятні солі, вибрані з числа солей хлористоводневої кислоти, бромистоводневої кислоти, сірчаної кислоти, фосфорної кислоти, метансульфонової кислоти, оцтової кислоти, фумарової кислоти, янтарної кислоти, молочної кислоти, лимонної кислоти, винної кислоти і малеїнової кислоти. Переважні солі вибрані з групи, що включає ацетат, гідрохлорид, гідробромід, сульфат, фосфат, малеат і метансульфонат.

Будь-яка вказівка на відмічені вище антагоністи фібриногенного рецептора (антагоністи глікопротеїну IIb/IIa) 2e в об'ємі дійсного винаходу включає вказівку на будь-які їх солі лужних металів і лужноземельних металів, які можуть існувати. Якщо сполуки 2e містяться у формі солей з основами, то особливо переважними є натрієві або калієві солі.

Фармацевтичні комбінації сполук 1 і 2e, пропонувані в дійсному винаході, переважно вводити парентеральним або пероральним шляхом, останній є особливо переважним. При пероральному або парентеральному введенні фармацевтичні композиції, пропонувані в дійсному винаході, можна вводити наприклад, у формі розчинів або пігулок.

Відповідні дози для сполуку 2e складають:

абциксимаб: 0,25мг/кг внутрішньовенно болюсно + 10мг/кг/ч шляхом внутрішньовенного вливання

ептифібатид: 80-135мг/кг внутрішньовенно болюсно + 0,5-1,0мг/кг/хв шляхом внутрішньовенного вливання

тирофібан: 0,15мг/кг/хв.

Відповідні діапазони доз для сполуку 1 приведені вище.

Фармацевтичні композиції, що включають прямий інгібітор тромбіну 1 і антагоніст вітаміну K, 2f:

В одному варіанті здійснення дійсний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що включає прямий інгібітор тромбіну 1 і антагоніст вітаміну K, 2f. Двокомпонентні композиції, що містять тільки одну активну сполуку 1 і одну активну сполуку 2f, необов'язково з одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятних інертних наповнювачів або носіїв, є переважними. У фармацевтичних комбінаціях, пропонуваних в дійсному винаході, переважні антагоністи вітаміну K, 2f вибрані з групи, що включає варфарин і фенпрокумон, необов'язково у формі енантіомерів, сумішей енантіомерів або рацематів.

Будь-яка вказівка на антагоніст вітаміну K, 2f в об'ємі дійсного винаходу включає вказівку на солі, переважно - фармакологічно прийнятні солі, або похідні, які можна отримати з антагоністів вітаміну K. Прикладом фармакологічно прийнятних солей антагоністів вітаміну K, 2f, пропонуваних в дійсному винаході, є натрієва сіль.

Будь-яка вказівка на відмічені вище антагоністи вітаміну K, 2f в об'ємі дійсного винаходу включає вказівку на будь-які їх солі лужних металів і лужноземельних металів, які можуть існувати. Якщо сполуки 2f містяться у формі солей з основами, то особливо переважними є натрієві або калієві солі.

Фармацевтичні комбінації сполук 1 і 2f, пропонувані в дійсному винаході, переважно вводити парентеральним або пероральним шляхом, останній є особливо переважним. При пероральному або парентеральному введенні фармацевтичні композиції, пропонувані в дійсному винаході, можна вводити наприклад, у формі розчинів або пігулок.

Відповідні дози сполуку 2f складають:

варфарин (натрієва сіль): 5мг/пігулка

фенпрокумон: 3мг/пігулка.

Відповідні діапазони доз для сполуку 1 приведені вище.

Активні сполуки комбінацій, пропонуваних в дійсному винаході, можна вводити одночасно, окремо або послідовно. Переважний шлях введення залежить від захворювання, що піддається лікуванню. Обидва компоненти 1 і 2 можна вводи-

ти перорально, внутрішньовенно, підшкірно, місцево або ректально з використанням відповідних препаративних форм, відомих в даній області техніки, таких як пігулки, пігулки з покриттям, пілюлі, гранули або гранульовані порошки, сиропи, емульсії, суспензії, розчини, мазі, черезшкірні пластири або супозиторії, необов'язково спільно з інертними і нетоксичними фармацевтично прийнятними інертними наповнювачами або розчинниками.

Композиції, пропонувані в дійсному винаході, можна вводити, наприклад, перорально, внутрішньовенно, підшкірно, шляхом внутрішньом'язової ін'єкції, внутрішньочеревно, назально або черезшкірно з використанням відповідних препаративних форм, відомих в даній області техніки, таких як пігулки, пігулки з покриттям, пілюлі, капсули, гранули або гранульовані порошки, аерозолі, сиропи, емульсії, суспензії, порошки, розчини або черезшкірні пластири або супозиторії, необов'язково спільно з інертними і нетоксичними фармацевтично прийнятними інертними наповнювачами або розчинниками.

У об'ємі дійсного винаходу, термін "носій" необов'язково можна використовувати замість терміну "інертного наповнювача".

Препарати, пропонувані в дійсному винаході, можуть містити комбінацію активних сполук 1 і 2 спільно в одному засобі або в двох окремих засобах. Ці засоби, які можна використовувати в об'ємі дійсного винаходу, детальніше описані в наступному розділі заявки.

Будь-які вказані вище можливі дози, застосовні в комбінаціях, пропонуваних в дійсному винаході, слід розуміти, як дози, що застосовуються при однократному введенні. Проте ці приклади не слід розуміти як такі, що виключають можливість багатократного введення комбінацій, пропонуваних в дійсному винаході. Залежно від того, що необхідно за медичними показаннями, пацієнтам можуть вводити декілька доз. Наприклад, пацієнтам можуть вводити комбінації, пропонувані в дійсному винаході, наприклад, два або три рази вранці на кожен день лікування. Оскільки вказані вище приклади доз слід розуміти тільки, як приклади доз для однократного введення, багатократне введення комбінацій, пропонуваних в дійсному винаході, приводить до введення декількох доз, вказаних в наведених вище прикладах. Введення композицій, пропонуваних в дійсному винаході, можна, наприклад, проводити один раз на добу або, залежно від тривалості дії засобів, двічі на добу, або один раз в 2 або 3 дні.

Наведені нижче приклади призначені для докладнішої ілюстрації дійсного винаходу без обмеження його об'єму представленими нижче варіантами здійснення винаходу приведеними як приклади.

Приклади препаратів

Наведені нижче приклади препаратів, які можна отримати згідно методик, аналогічних відомим в даній області техніки, призначені для повнішої ілюстрації дійсного винаходу без обмеження його об'єму змістом цих прикладів. Приклади композицій, що включають прямий інгібітор тромбіну і, вибраний з числа сполук 1.1-1.8, як єдиний активний

інгредієнт, розкриті в попередньому рівні техніки, наприклад, в WO 98/37075 і WO 04/014894.

Крім того, підходящими препаратами лікарського засобу можуть бути вказані в публікаціях Rote Liste2005®, Editio Cantor Verlag Aulendorf, Germany, або Physician's Desk Reference, 58 edition, 2004.

Приклад 1

Ампула з сухою речовиною, що містить 75мг активної сполуки в 10мл

Склад:

Активна сполука	75,0мг
Маніт	50,0мг
Вода для ін'єкцій	до 10,0мл.

Приготування:

Активну сполуку і Маніт розчиняють у воді. Після розфасовки розчин сушать виморожуванням. Для отримання готового для застосування розчину продукт розчиняють у воді для ін'єкцій.

Приклад 2

Ампула з сухою речовиною, що містить 35мг активної сполуки в 2мл

Склад:

Активна сполука	35,0мг
Маніт	100,0мг
Вода для ін'єкцій	до 2,0мл.

Приготування:

Активну сполуку і Маніт розчиняють у воді. Після розфасовки розчин сушать виморожуванням. Для отримання готового для застосування розчину продукт розчиняють у воді для ін'єкцій.

Приклад 3

Пігулка, що містить 50мг активної сполуки

Склад:

(1) Активна сполука	50,0мг
(2) Лактоза	98,0мг
(3) Кукурудзяний крохмаль	50,0мг
(4) Полівінілпіролідон	15,0мг
(5) Стеарат магнію	2,0мг
	<hr/> 215,0мг.

Приготування:

Компоненти (1), (2) і (3) змішують і гранулюють з використанням водного розчину компоненту (4). До висушеної гранульованої речовини додають компонент (5). З цієї суміші пресуванням готують плоскі пігулки, фасетні з обох боків, з розділовою канавкою з одного боку.

Діаметр пігулок: 9мм.

Приклад 4

Пігулка, що містить 350мг активної сполуки

Склад:

(1) Активна сполука	350,0мг
(2) Лактоза	136,0мг
(3) Кукурудзяний крохмаль	80,0мг
(4) Полівінілпіролідон	30,0мг
(5) Стеарат магнію	4,0мг
	<hr/> 600,0мг.

Приготування:

Компоненти (1), (2) і (3) змішують і гранулюють з використанням водного розчину компоненту (4). До висушеної гранульованої речовини додають компонент (5). З цієї суміші пресуванням готують плоскі пігулки, фасетні з обох боків, з розділовою канавкою з одного боку.

Діаметр пігулок: 12мм.

Приклад 5

Капсули, що містять 50мг активної сполуки

Склад:

(1) Активна сполука	50,0мг
(2) Сухий кукурудзяний крохмаль	58,0мг
(3) Порошкоподібна лактоза	50,0мг
(4) Стеарат магнію	2,0мг
	<hr/> 160,0мг.

Приготування:

Компонент (1) розтирають з компонентом (3). Цю розтерту суміш при енергійному перемішуванні додають до суміші компонентів (2) і (4).

На машині для заповнення капсул цю порошкоподібну суміш розфасовують в капсули з твердого желатину розміру 3.

Приклад 6

Капсули, що містять 350мг активної сполуки

Склад:

(1) Активна сполука	350,0мг
(2) Сухий кукурудзяний крохмаль	46,0мг
(3) Порошкоподібна лактоза	30,0мг
(4) Стеарат магнію	4,0мг
	<hr/> 430,0мг.

Приготування:

Компонент (1) розтирають з компонентом (3). Цю розтерту суміш при енергійному перемішуванні додають до суміші компонентів (2) і (4).

На машині для заповнення капсул цю порошкоподібну суміш розфасовують в капсули з твердого желатину розміру 0.

Приклад 7

Супозиторії, що містять 100мг активної сполуки

Супозиторій містить:

Активна сполука	100,0мг
Поліетиленгліколь (ММ* 1500)	600,0мг
Поліетиленгліколь (ММ 6000)	460,0мг
Поліетиленсорбітанмоностеарат	840,0мг
	<hr/> 2000,0мг.

*ММ - молекулярна маса

У прикладах 8 і 9 описані композиції, особливо відповідні для етансульфонату сполуки 1.1. Докладний опис їх приготування описаний в WO 03/074056, яка включена в дійсний винахід як посилення.

Приклад 8

Пеллети для капсул

	Зміст в %				У 1 капсулі [мг]	У 1 капсулі [мг]
	Речовина ядра	Ізолюючий шар	Шар активної сполуки	Всього		
винна кислота	61,3	-	-	61,3	176,7	353,4
гуміарабік	3,1	2,8		5,9	17,0	34,0
тальк	-	5,6	3,2	8,8	25,4	50,7
гідроксипропіл-целюлоза			4,0	4,0	11,5	23,1
активна сполука	-	-	20,0	20,0	57,7*	115,3**
всього				100,0	288,3	576,5

*) Відповідає 50мг сполуки в перерахунку на вільну основу активної сполуки

**) Відповідає 100мг сполуки в перерахунку на вільну основу активної сполуки

Приклад 9

Пеллети для капсул

	Зміст в %				У 1 капсулі [мг]	У 1 капсулі [мг]
	Речовина ядра	Ізолюючий шар	Шар активної сполуки	Всього		
винна кислота	38,5	-	-	38,5	55,5	166,5
гуміарабік	1,9	1,7		3,6	5,2	15,6
тальк	-	3,5	6,4	9,9	14,3	42,8
гідроксипропіл-целюлоза			8,0	8,0	11,5	34,6
активна сполука	-	-	40,0	40,0	57,7*	173,0**
всього				100,0	144,2	432,5

*) Відповідає 50мг сполуки в перерахунку на вільну основу активної сполуки

**) Відповідає 150мг сполуки в перерахунку на вільну основу активної сполуки