

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0608656-0 A2**



* B R P I 0 6 0 8 6 5 6 A 2 *

(22) Data de Depósito: 27/03/2006
(43) Data da Publicação: 19/01/2010
(RPI 2037)

(51) Int.Cl.:
A61K 31/397 (2010.01)
A61K 31/4184 (2010.01)
A61K 31/4709 (2010.01)
A61K 38/58 (2010.01)

(54) Título: **COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS PARA TRATAMENTO DE TROMBOSE**

(30) Prioridade Unionista: 29/03/2005 EP 05 006711.5

(73) Titular(es): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

(72) Inventor(es): JAMES C. GILBERT, PAUL A. REILLY, THOMAS H. MUELLER

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006061046 de 27/03/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/103206 de 05/10/2006

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS PARA TRATAMENTO DE TROMBOSE. A presente invenção refere-se a novas composições farmacêuticas compreendendo, no mínimo, um inibidor direto da trombina e, no mínimo, um composto ativo adicional selecionado dos grupos que consistem em inibidores de plaquetas, heparinas de baixo peso molecular (LMWH) e heparinóides assim como heparina não fracionada, inibidores de fator X_a, inibidores combinados de trombina/ fator X_a, antagonistas do receptor de fibrinogênio (antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa) e antagonistas da Vitamina K, opcionalmente junto com um ou mais excipientes ou veículos farmacêuticamente aceitáveis para o tratamento de trombose.



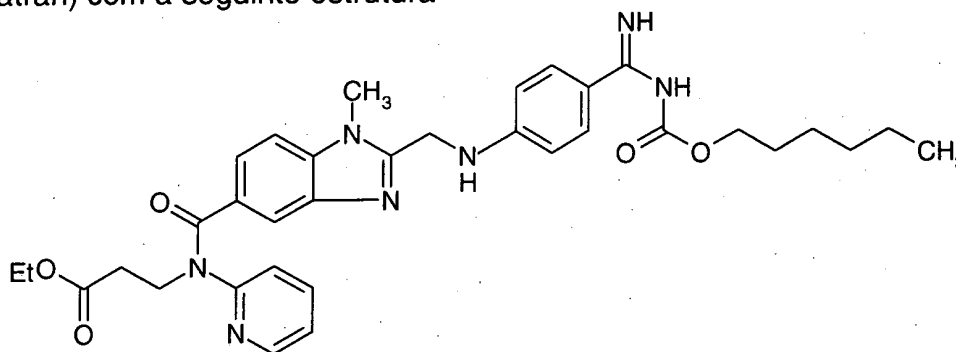
Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS PARA TRATAMENTO DE TROMBOSE**".

A presente invenção refere-se a novas composições farmacêuticas compreendendo um ou mais, preferencialmente um, dos inibidores diretos da trombina (IDT) selecionados 1 e, no mínimo, um composto ativo 2 adicional, processos para sua preparação e seu uso como medicamento no tratamento de trombose.

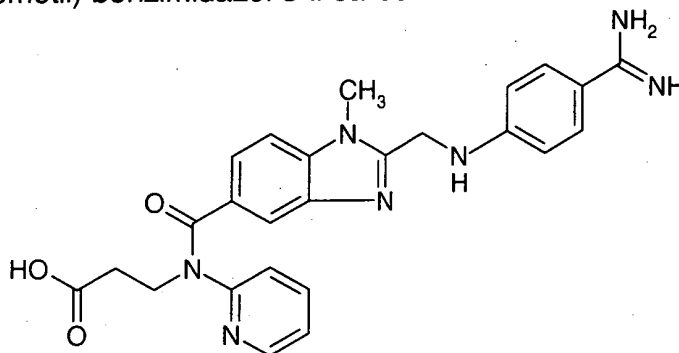
Descrição detalhada da invenção

Em um primeiro aspecto, a presente invenção se refere a composições farmacêuticas compreendendo, no mínimo, um inibidor direto da trombina 1 selecionado do grupo que consiste em

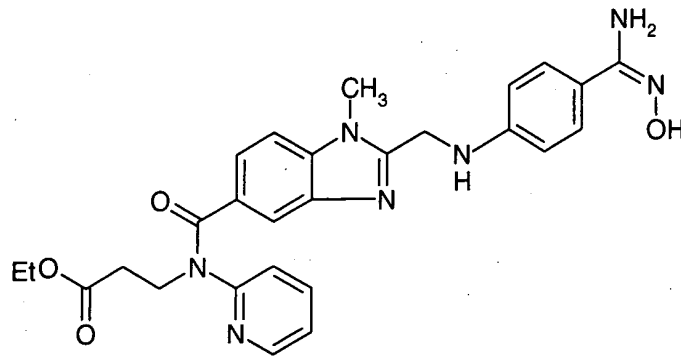
(1.1) 3-[(2-[[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionato de etila (dabigatran) com a seguinte estrutura



15 (1.2) (N-2-piridil-N-2-hidroxicarboniletíl)-amida de ácido 1-metil-2-(4-aminodifenilaminometil)-benzimidazol-5-il-carboxílico - com a estrutura



(1.3) (N-2- piridil-N-2-etoxicarboniletíl)-amida de ácido 1-metil-2-[4-(N-hidroxiamidino)-fenilaminometil]-benzimidazol-5-il- carboxílico - com a estrutura



(1.4) melagatran (inogatran),

(1.5) ximelagatran,

(1.6) hirudina,

(1.7) hirolog,

5 (1.8) argatroban,

opcionalmente na forma de tautômeros, racematos, enantiômeros, diastereômeros, sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis, solvatos ou hidratos, pró-fármacos dos mesmos,

e também compreendendo um ou mais compostos ativos **2** adicionais selecionados dos grupos que consistem em inibidores de plaquetas **2a**, heparinas de baixo peso molecular (LMWH) e heparinóides, assim como heparina não fracionada **2b**, inibidores de fator X_a **2c**, inibidores combinados de trombina/fator X_a **2d**, antagonistas do receptor de fibrinogênio (antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa) **2e** e antagonistas da Vitamina K **2f**,
 10
 15
 20
 25
 opcionalmente junto com um ou mais excipientes ou veículos farmacologicamente aceitáveis. Todos os componentes ativos devem estar presentes em quantidades eficazes.

Os compostos ativos **1.1** a **1.3** estão descritos na técnica precedente, por exemplo em WO 98/37075 e WO 04/014894.

Pró-fármacos dos fármacos acima mencionados são derivados tais que contenham um ou mais grupos capazes de serem clivados in vivo, particularmente um grupo que pode ser convertido in-vivo em um grupo carbóxi e/ ou um grupo capaz de ser clivado in vivo a partir de um grupo imino ou amino. Compostos contendo dois grupos capazes de serem clivados in vivo são os chamados pró-fármacos duplos. Grupos que possam ser convertidos in-vivo em um grupo carbóxi e grupos capazes de serem clivados in

vivo a partir de um grupo imino ou amino estão descritos, por exemplo, em WO 98/37075, aqui incorporada por referência, assim como em outras publicações WO citadas aqui, anteriormente, em conexão com antitrombóticos específicos.

5 Nas composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção, os inibidores diretos da trombina 1 podem estar contidos em uma forma selecionada de tautômeros, isômeros óticos, enantiômeros, racematos, diastereômeros, sais de adição de ácido farmacologicamente aceitável, solvatos ou hidratos, tanto quanto tais formas existam, dependendo do com-
10 posto individual. São preferenciais composições farmacêuticas compreendendo um ou mais, preferencialmente um, composto 1 na forma de um enantiômero substancialmente puro.

Sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis de inibidores diretos de trombina 1 compreendem sais selecionados do grupo que
15 consiste em cloridrato, bromidrato, iodidrato, hidrossulfato, hidrofosfato, hidrometanossulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenzoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartarato, hidrolactato, hidrooxalato, hidrossuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluolsulfonato, preferencialmente cloridrato, bromidrato, hidrossulfato, hidrofosfato, hidromaleato, hidrofumara-
20 to e hidrometanossulfonato. Alguns dos compostos 1 podem adicionar mais de um ácido equivalente, por exemplo, dois equivalentes. Os sais de ácido clorídrico, ácido metanossulfônico, ácido maléico, ácido benzóico e ácido acético são especialmente preferenciais. O sal de maior preferência de 1 é o sal de adição de ácido metanossulfônico.

25 As composições farmacêuticas de acordo com a invenção compreendendo no mínimo um inibidor direto da trombina 1 e no mínimo um composto ativo 2 adicional não se restringem a combinações binárias de ativos. As combinações descritas abaixo, como exemplo, compreendendo um inibidor direto da trombina 1 junto com composto ativo 2 adicional pode
30 compreender um terceiro ou um terceiro e um quarto, preferencialmente um terceiro composto ativo, também selecionado do grupo que consiste em inibidores de plaquetas 2a, heparinas e heparinóides de baixo peso molecular

2b, inibidores de fator X_a 2c, inibidores combinados de trombina/ fator X_a 2d, antagonistas do receptor de fibrinogênio (antagonistas de glicoproteína I-Ib/IIa) 2e e antagonistas da Vitamina K 2f. Todos os componentes 2a a 2f especificamente mencionados daqui por diante estão descritos na técnica precedente.

5 Em uma primeira concretização preferencial da invenção, a combinação farmacêutica é binária, compreendendo um inibidor direto da trombina 1 e um composto ativo selecionado de uma das classes 2a, 2b, 2c, 2d, 2e e 2f. Uma combinação binária preferencial contém composto 1.1 e clopidogrel ou ácido acetilsalicílico (AAS).

10 Em uma segunda concretização preferencial da invenção, a combinação farmacêutica é ternária, compreendendo um inibidor direto da trombina 1 e dois compostos selecionados das classes 2a, 2b, 2c, 2d, 2e e 2f, enquanto os dois compostos adicionais podem pertencer a uma mesma classe ou a duas classes diferentes selecionadas de 2a, 2b, 2c, 2d, 2e e 2f. Preferencialmente ambos os compostos adicionais são selecionados da classe 2a. Uma combinação ternária preferencial contém composto 1.1, clopidogrel e ácido acetilsalicílico.

15 Em uma terceira concretização da invenção, a combinação farmacêutica é quaternária compreendendo dois inibidores diretos da trombina 1 e dois compostos ativos selecionados de uma ou duas classes diferentes de 2a, 2b, 2c, 2d, 2e e 2f, preferencialmente selecionados de uma ou duas classes diferentes de 2a, 2b e 2e.

20 Qualquer referência a um inibidor direto da trombina 1 dentro do escopo da presente invenção deve ser entendida como uma referência a qualquer inibidor direto específico da trombina selecionado dos compostos 1.1 a 1.8, mencionados anteriormente aqui. De maneira análoga, qualquer referência a um composto ativo selecionado das classes 2a, 2b, 2c, 2d, 2e e 2f dentro do escopo da presente invenção deve ser entendida como uma
30 referência a qualquer composto ativo dessas classes especificamente mencionadas aqui abaixo.

Nas combinações farmacêuticas de acordo com a invenção, as

substâncias ativas podem ser combinadas em uma preparação única, por exemplo, como uma combinação de dose fixa compreendendo os ingredientes ativos juntos em uma formulação ou contidos em duas ou mais formulações separadas, por exemplo, como um kit de partes adaptadas para administração simultânea, em separado ou seqüencial. São preferenciais, de acordo com a invenção, composições farmacêuticas contendo as substâncias ativas 1 e 2 em uma preparação única.

Em todas as concretizações da invenção os inibidores diretos da trombina 1.1 são preferenciais, especialmente na forma de sal de adição de ácido com ácido metanossulfônico.

Todas as composições farmacêuticas da presente invenção podem ser utilizadas, com vantagem, nas indicações seguintes:

para a prevenção e tratamento das conseqüências de doenças trombóticas e tromboembólicas tais como

embolia pulmonar e trombose venosa profunda (DVI) e outros eventos trombóticos venosos em pacientes de risco para tais eventos (cirurgia pós-ortopédica, pacientes clínicos, pacientes com câncer, pacientes cirúrgicos),

prevenção de acidente vascular cerebral em fibrilação atrial (SPAF),

prevenção de acidente vascular cerebral em outras populações de alto risco para tais eventos (falha cardíaca ou disfunção ventricular esquerda, pacientes de alto risco com infarto do miocárdio, pacientes com doença valvular ou substituição de válvula),

trombose e eventos trombóticos em pacientes com infarto agudo do miocárdio ou síndromes coronarianas agudas, incluindo pacientes submetidos a trombólise ou aqueles com stents ou intervenção coronariana percutânea (PCI), ou ambos,

infarto pós-miocárdico (MI), em pacientes que tenham sido submetidos à trombólise ou aqueles com intervenção coronariana percutânea pós-cirurgia de bypass coronário,

ou outras síndromes coronarianas agudas

para prevenção ou tratamento de trombose, em particular para o

tratamento de pacientes com stents ou intervenção coronariana percutânea (PCI).

Doenças ou eventos tromboembólicos agudos e crônicos são campos de aplicação preferenciais.

5 Campos de aplicação particularmente preferenciais são DVT e SPAF.

Portanto, um segundo aspecto da invenção é um método de tratamento de quaisquer das indicações anteriormente mencionadas, aqui, compreendendo administrar, a um paciente com necessidade desse tratamento, uma composição farmacêutica de acordo com a invenção compreendendo, no mínimo, um dos inibidores diretos da trombina 1 selecionados em combinação com um ou mais compostos ativos 2 adicionais selecionados dos grupos que consistem em inibidores de plaquetas 2a, heparinas e heparinóides de baixo peso molecular assim como heparina não fracionada 2b, inibidores de fator X_a 2c, inibidores combinados de trombina/ fator X_a 2d, antagonistas do receptor de fibrinogênio (antagonistas de glicoproteína I-Ib/IIa) 2e e antagonistas da Vitamina K 2f, opcionalmente juntos com um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis. A expressão "paciente" é entendida por compreender o corpo do animal mamífero, preferencialmente o corpo humano. O método de tratamento é entendido por englobar administração simultânea, assim como sucessiva, dos componentes ativos.

Um terceiro aspecto da invenção é o uso de quaisquer dos inibidores diretos da trombina 1 selecionados em combinação com um ou mais compostos 2 ativos selecionados dos grupos que consistem em inibidores de plaquetas 2a, heparinas e heparinóides de baixo peso molecular assim como heparina não fracionada 2b, inibidores de fator X_a 2c, inibidores combinados de trombina/ X_a 2d, antagonistas do receptor de fibrinogênio (antagonistas de glicoproteína IIb/IIa) 2e e antagonistas da Vitamina K 2f, opcionalmente juntos com um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis, para a fabricação de uma composição farmacêutica para o tratamento de quaisquer das indicações anteriormente mencionadas aqui em um paciente com necessidade desse tratamento. Esse aspecto engloba a preparação de todas

as composições farmacêuticas de acordo com a invenção mencionadas aqui acima ou abaixo.

Concretizações preferenciais das composições farmacêuticas da invenção, assim como as indicações a serem tratadas, se aplicam, analogamente, com relação ao segundo e ao terceiro aspecto da invenção.

Composições farmacêuticas compreendendo um inibidor direto da trombina 1 e um inibidor de plaquetas 2a:

Uma concretização da invenção é uma composição farmacêutica compreendendo um inibidor direto da trombina 1 e um inibidor de plaquetas 2a. São preferenciais composições binárias contendo apenas um ativo 1 e um ativo 2a, opcionalmente junto com um ou mais excipientes ou veículos farmacologicamente aceitáveis. Nas combinações farmacêuticas de acordo com a invenção, os inibidores de plaquetas preferenciais 2a são selecionados do grupo que consiste em ácido acetilsalicílico 2a.1, clopidogrel 2a.2 e ticlopidina 2a.3, opcionalmente na forma dos racematos, enantiômeros, diastereômeros e, opcionalmente, os sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis e seus hidratos.

De acordo com a presente invenção, inibidores de plaquetas 2a de maior preferência são selecionados do grupo que consiste em ácido acetilsalicílico 2a.1, clopidogrel 2a.2 e ticlopidina 2a.3, opcionalmente na forma dos racematos, enantiômeros, diastereômeros e, opcionalmente, dos sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis e seus hidratos.

Exemplos de sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis dos inibidores de plaquetas 2a de acordo com a invenção são os sais farmacologicamente aceitáveis selecionados dentre os sais de ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanossulfônico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido 1-hidróxi-2-naftalenocarboxílico, ácido 4-fenilcinâmico, ácido 5-(2,4-difluorofenil)salicílico ou ácido maléico. Se desejado, misturas dos ácidos acima mencionados também podem ser usadas para preparar os sais de 2a.

De acordo com a invenção, são preferenciais os sais dos inibido-

res de plaquetas 2a selecionados dentre cloridrato, bromidrato, sulfato, fosfato, fumarato, metanossulfonato, 4-fenilcinamato, 5-(2,4-difluorofenil) salicilato, maleato e xinafoato.

5 Nas composições farmacêuticas de acordo com a invenção, os compostos 2a podem estar presentes na forma dos seus racematos, enantiômeros ou respectivas misturas. A separação dos enantiômeros dos racematos pode ser executada utilizando-se métodos conhecidos da técnica (por exemplo, cromatografia com fases quirais, etc.).

10 Além de quantidades terapêuticamente eficaz de 1 e 2a, as composições farmacêuticas podem conter, adicionalmente, um veículo farmacêuticamente aceitável. A presente invenção engloba composições farmacêuticas com ou sem veículos farmacêuticamente aceitáveis.

15 Composições farmacêuticas de acordo com a invenção especialmente preferenciais compreendem as seguintes combinações específicas dos inibidores diretos da trombina 1 e inibidores de plaquetas 2a, como bases livres ou como sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis:

1.1 e 2a.1, 1.1 e 2a.2, 1.1 junto com ambos 2a.1 e 2a.2,

são particularmente preferenciais as composições farmacêuticas compreendendo

20 o metanossulfonato de 1.1 e 2a.1,

o metanossulfonato de 1.1 e 2a.2,

o metanossulfonato de 1.1 junto com 2a.1 e 2a.2.

25 As proporções nas quais as substâncias ativas 1 e 2a podem ser utilizadas nas combinações de substâncias ativas de acordo com a invenção são variáveis. As substâncias ativas 1 e 2a podem estar presentes, possivelmente, na forma de sais, solvatos ou hidratos. Dependendo da escolha dos compostos 1 e 2a, as razões de peso que podem ser utilizadas dentro do escopo da presente invenção variam com base nos diferentes pesos moleculares das várias formas de sal. As combinações farmacêuticas de acordo com a invenção podem conter 1 e 2a geralmente em razões de peso variando de 10 : 1 a 1 : 15, preferencialmente de 8 : 1 a 12 : 1, por exemplo 1 : 1 a 30 1 : 10 ou 2 : 3.

Se não especificado ao contrário, os pesos e as razões de pesos especificadas aqui, acima e abaixo, são baseados nas bases livres dos ativos.

Por exemplo, composições farmacêuticas de acordo com a invenção contêm, usualmente, uma quantidade de 1.1 por dose única entre
5 cerca de 50 mg e 200 mg, por exemplo, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg ou 200 mg. Normalmente, uma composição farmacêutica contendo 1.1 é administrada uma ou duas vezes ao dia, sendo preferencial a administração duas vezes ao dia. É preferencial a administração oral de 1.1.

10 Preferencialmente, a administração de 1.3 é subcutânea. Uma vez que 1.1 e 1.3 são pró-fármacos diferentes do mesmo princípio ativo (isto é, de 1.2), a dosagem de 1.3 deve ser adaptada a diferentes vias de administração de modo que os níveis de plasma do princípio ativo serão grosseiramente os mesmos que aqueles obtidos por aplicação das quantidades de
15 1.1 acima mencionadas.

Em uma composição farmacêutica de acordo com a invenção, 2a.1 (ASA) pode estar presente em uma quantidade entre 50 mg e 500 mg; dosagens preferenciais para 2a.1 são, por exemplo, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325
20 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg e 500 mg.

Em uma composição farmacêutica de acordo com a invenção, 2a.2 (clopidogrel) pode estar presente em uma quantidade entre 75 mg e 600 mg; dosagens preferenciais para 2a.2 são, por exemplo, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg,
25 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 525 mg, 550 mg, 575 mg e 600 mg.

As dosagens acima mencionadas para os compostos 1 respectivamente 2a podem ser combinadas de qualquer modo possível para as combinações binárias e ternárias.

30 Por exemplo, a dose normalmente recomendada para o fármaco pode ser a dose descrita em Rote Liste®2005, Editio Cantor Verlag Aulendorf, Alemanha, ou para Physician's Desk Reference (Referência de Consul-

tório Médico), 58ª edição, 2004, por exemplo, exemplar para melagatran 3 mg/ 0,3ml s.c. duas vezes ao dia ou para ximelagatran 24 mg oralmente duas vezes ao dia.

Formulações e dosagens: ASA

5 Com respeito ao ASA, podem ser utilizadas quaisquer das formulações orais no mercado. É feita referência ao Rote Liste®2004, Editio Cantor Verlag Aulendorf, Alemanha, ou a Physician's Desk Reference, 58ª edição, 2004. Esse componente da medicação pode ser administrado oralmente em uma dosagem diária de 10 a 1000 mg, preferencialmente 25 a 10 600 mg, por exemplo, 100 a 300 mg, de maior preferência 50 a 500 mg, por exemplo, 75 mg duas vezes ao dia.

Formulações e dosagens: Clopidogrel

Formulações orais adequadas de clopidogrel estão descritas em Rote Liste®2004, Editio Cantor Verlag Aulendorf, Alemanha, ou em Physician's 15 Desk Reference, 58ª edição, 2004, e podem conter de 25 mg a 1000 mg, preferencialmente de 75 mg a 600 mg, e, de maior preferência, de 75 mg a 400 mg de clopidogrel. Por exemplo, a formulação usada pode conter 25 mg, 50 mg, 75 mg, 150 mg, 250 mg ou 500 mg de clopidogrel. A administração oral pode ser em uma dose ou em doses divididas de duas, três ou quatro 20 vezes ao dia. É preferencial uma dose única diária. Clopidogrel é encontrado no mercado com os nomes de marca Plavix® e Iscover®.

Formulações e dosagens: Ticlopidina

Formulações orais adequadas de ticlopidina estão descritas em Rote Liste®2004, Editio Cantor Verlag Aulendorf, Alemanha, ou em Physi- 25 an's Desk Reference, 58ª edição, 2004, e podem conter de 25 mg a 600 mg, preferencialmente de 100 mg a 400 mg, e, de maior preferência, de 200 mg a 300 mg de ticlopidina. Por exemplo, a formulação pode conter 25 mg, 50 mg, 75 mg, 150 mg, 250 mg ou 500 mg de ticlopidina. A administração oral pode ser em uma dose ou em doses divididas de duas, três ou quatro vezes 30 ao dia. É preferencial uma dose única diária.

É claro para qualquer um capacitado na técnica que as dosagens sugeridas por dose única especificadas acima não devem ser vistas

como limitadas aos valores numéricos reais estabelecidos. Flutuações de cerca de $\pm 2,5$ mg, particularmente na faixa decimal, também estão incluídas conforme ficarão claras para os capacitados na técnica. Nessas faixas de dosagem, as substâncias ativas 1 e 2a podem estar presentes nas razões de peso dadas acima.

Por exemplo, sem restrição do escopo da invenção para isso, as combinações nas quais o inibidor direto da trombina preferencial 1.1 é utilizado e nas quais 2a seja ASA e/ ou clopidogrel, as composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem conter, por exemplo, as seguintes quantidades para cada dose única: 150 mg de 1 e 75 mg de clopidogrel e/ou 200 mg de ASA .

A dosagem de 1.1 pode variar de 50 a 400 mg/ dia.

A dosagem de 2a.1 pode variar de 50 a 500 mg/ dia, preferencialmente de 75 a 325 mg/ dia.

A dosagem de 2a.2 pode variar de 75 a 600 mg/ dia.

Composições farmacêuticas compreendendo um inibidor direto da trombina 1 e uma heparina de baixo peso molecular 2b:

Uma concretização da invenção é uma composição farmacêutica compreendendo um inibidor direto da trombina 1 e heparinas de baixo peso molecular (LMWH) respectivamente heparinóides respectivamente heparina não fracionada 2b. São preferenciais composições binárias contendo apenas um composto ativo 1 e um composto ativo 2b, opcionalmente junto com um ou mais excipientes ou veículos farmacêuticamente aceitáveis. Nas combinações farmacêuticas de acordo com a invenção, heparinas preferenciais 2b são selecionadas do grupo que consiste em enoxaparina, reviparina, dalteparina, tinzaparina, nadroparina e danaparóide.

Faixas de dose respectivamente de doses adequadas para os compostos ativos 2b são:

enoxaparina: 40 mg qd, 30 mg bid, 1,5 mg/ kg uma vez ao dia ou
1,0 mg/ kg duas vezes ao dia
reviparina: 1750 U/dia
dalteparina: 2500-5000 IU/ dia

tinzaparina: 50-75 IU/kg ou 3500 IU/dia

nadroparina: 3075 IU/dia

danaparóide: 750 IU/dia.

5 Compostos **2b** são usualmente administrados parenteralmente, de preferência subcutaneamente. Além disso, doses e formulações adequadas para compostos **2b** estão descritas em Rote Liste[®]2005, Editio Cantor Verlag Aulendorf, Alemanha, ou em Physician's Desk Reference, 58^a edição, 2004.

As faixas de dosagem de **1** já foram dadas acima.

10 Preferencialmente, o composto **2b** é enoxaparina.

Qualquer referência aos esteróides **2b** dentro do escopo da presente invenção inclui uma referência aos sais ou derivados que podem ser formados a partir de heparinas. Exemplos de sais ou derivados possíveis incluem: sais de sódio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, 15 propionatos, dihidrogênio fosfatos, palmitatos, pivalatos ou furoatos. Em alguns casos os compostos da fórmula **2b** também podem ocorrer na forma de seus hidratos. Qualquer referência a heparinas **2b** dentro do escopo da presente invenção também inclui uma referência aos compostos **2b** na forma de seus diastereômeros, misturas de diastereômeros ou na forma dos racematos. 20

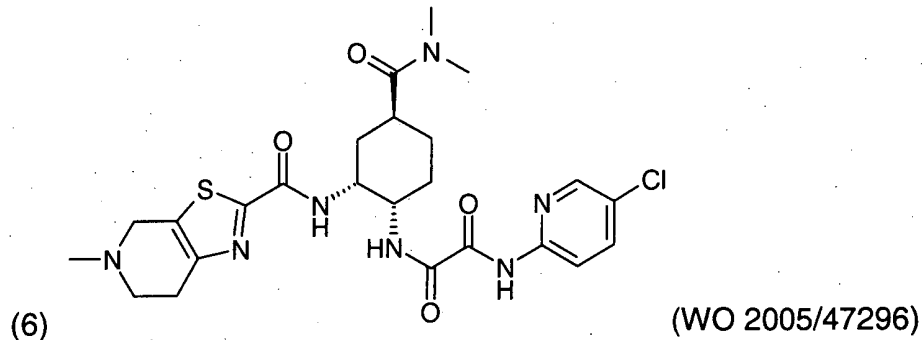
As proporções nas quais as substâncias ativas **1** e **2b** podem ser usadas nas combinações de substâncias ativas de acordo com a invenção são variáveis. As substâncias ativas **1** e **2b** podem estar presentes, possivelmente, na forma de seus solvatos ou hidratos. Dependendo da escolha 25 dos compostos **1** e **2b**, as razões de peso que podem ser utilizadas dentro do escopo da presente invenção variam na base dos diferentes pesos moleculares dos vários compostos e suas diferentes potências.

Composições farmacêuticas compreendendo um inibidor direto da trombina **1 e um inibidor de fator X_a **2c**:**

30 Uma concretização da invenção é uma composição farmacêutica compreendendo um inibidor direto da trombina **1** e um inibidor de fator X_a **2c**. São preferenciais composições binárias contendo apenas um ativo **1** e um

ativo **2c**, opcionalmente junto com um ou mais excipientes ou veículos farmacologicamente aceitáveis. Nas combinações farmacêuticas de acordo com a invenção, inibidores preferenciais de fator X_a **2c** são selecionados do grupo que consiste em

- 5 (1) fondaparinux,
 (2) idraparinux,
 (3) Razaxaban (DPC-906; Curr Hematol Rep. 2004 Sep; 3(5): 357-62),
 (4) Apixaban (BMS-562247)
 10 (5) N-(4-Bromo-2-[[[(5-cloropiridin-2-il)amino]carbonil]-6-hidroxifenil]-1-isopropilpiperidin-4-carboxamida (JP 2005179272)



- (10) 5-cloro-N-[[[(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofenocarboxamida (BAY-59-7939, WO 04/60887)
 (11) 1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-(1-metil-piperidin-4-il) piperazina (LY-517717, WO 02/100847)
 15 (12) 2-(5-carbamimidoil-2-hidróxi-fenil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-acetamida (WO 03/037220)
 (13) 2-(3-carbamimidoil-fenil)-N-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-isobutiramida (WO 02/062748)
 20 (14) 2-(5-carbamimidoil-2-hidróxi-fenil)-N-[4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-3-trifluorometil-fenil]-propionamida (WO 02/062748)
 (15) 2-(3-carbamimidoil-fenil)-N-[3-bromo-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-3-(piridin-4-il)-propionamida (WO 02/062748)
 (16) N-(5-carbamimidoil-2-hidróxi-benzil)-3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-benzamida (WO 02/062778)
 25 (17) 2-(3-carbamimidoil-fenil)-2-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-

- benzoilamino]-acetato de etila (WO 02/062778)
- (18) (1) N-(5-Amidino-2-hidróxi-benzil)-3-trifluorometil-4-(3-aminometil-1,4,5,6-tetrahydro-ciclopentapirazol-1-il)-benzamida (WO 02/072558)
- 5 (19) (6) N-[1-(5-Amidino-2-hidróxi-fenil)-etil]-3-trifluorometil-4-(4,5,6,7-tetrahydro-benzimidazol-1-il)-benzamida (WO 02/072558)
- (20) N-(5-Amidino-2-hidróxi-benzil)-3-trifluorometil-4-(3-metil-1,4,5,6-tetrahydro-ciclopentapirazol-1-il)-benzamida (WO 02/072558)
- (21) 2-(5-amidino-2-hidróxi-fenil)-N-[3-trifluorometil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil]-3-fenil-propionamida (WO 04/013115)
- 10 (22) 4-hidróxi-3-[[6-cloro-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolin-4-il]aminometil]-benzamidina (WO 2004/080970)
- (23) 4-hidróxi-3-[[7-metóxi-6-(pirrolidin-1-il-carbonil)-isoquinolin-1-il]aminometil]-benzamidina (WO 2004/080970)
- 15 (24) 4-hidróxi-3-{2-fenil-1-[7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolin-4-ilamino]-etil}-benzamidina (WO 2004/080970)
- (25) 4-hidróxi-3-[[6-metil-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolin-4-il]aminometil]-benzamidina (WO 2004/080970)
- (26) 4-hidróxi-3-[[7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolin-4-il]aminometil]-benzamidina (WO 2004/080970)
- 20 (27) 3-(3-amidino-fenil)-3-[[6-cloro-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolin-4-il]amino]-propionato de etila (WO 2004/080970)
- (28) ácido 3-(3-amidino-fenil)-3-[[6-cloro-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolin-4-il]amino]-propiônico (WO 2004/080970)
- 25 (29) N-benzoil-4-hidróxi-3-[[7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolin-4-il]aminometil]-benzamidina (WO 2004/080970)
- (30) N-hidróxi-4-hidróxi-3-[[6-metil-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolin-4-il]aminometil]-benzamidina (WO 2004/080970)
- (31) N-acetoximetoxicarbonil-4-hidróxi-3-[[6-metil-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolin-4-il]aminometil]-benzamidina (WO 2004/080970)
- 30

seus estereoisômeros tais como enantiômeros e diastereômeros, misturas de estereoisômeros tais como racematos, pró-fármacos, sais

farmacologicamente aceitáveis, solvatos, por exemplo, hidratos, e respectivas modificações físicas dos mesmos, por exemplo, polimorfos.

Pró-fármacos dos fármacos acima mencionados são derivados tais que contenham um ou mais grupos capazes de serem clivados in vivo, particularmente um grupo que pode ser convertido in vivo em um grupo carbóxi e/ou um grupo capaz de ser clivado in vivo a partir de um grupo imino ou amino. Compostos contendo dois grupos capazes de serem clivados in vivo são os chamados pró-fármacos duplos. Grupos que possam ser convertidos in vivo em um grupo carbóxi e grupos capazes de serem clivados in vivo a partir de um grupo imino ou amino estão descritos, por exemplo, em WO 98/37075, aqui incorporada por referência, assim como em outras publicações WO citadas aqui, anteriormente, em conexão com antitrombóticos específicos.

A dosagem de fondaparinux é de cerca de 2,5 mg/ kg/ dia. Fondaparinux e idraparinux são administrados, de preferência, subcutaneamente.

As faixas de dosagem de 1 já foram dadas acima.

Formas de sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos ativos na composição farmacêutica da presente invenção são preparados, na sua maior parte, por meios convencionais. Onde o composto componente contém um grupo ácido carboxílico, um sal adequado desse ácido pode ser formado pela reação do composto com uma base apropriada para fornecer o sal de adição da base correspondente. Exemplos de tais bases são hidróxidos de metal alcalino incluindo hidróxido de potássio, hidróxido de sódio e hidróxido de lítio; hidróxidos de metal alcalino-terroso tais como hidróxido de bário e hidróxido de cálcio; alcóxidos de metal alcalino, por exemplo, etanolato de potássio e propanolato de sódio; e várias bases orgânicas tais como piperidina, dietanolamina e N-metilglutamina. Também estão incluídos os sais de alumínio dos compostos componentes da presente invenção.

Para certos compostos componentes, podem ser formados sais de adição de ácido tratando-se os compostos citados com ácidos orgânicos e inorgânicos farmaceuticamente aceitáveis, por exemplo, hidrohaletos tais

como cloridrato, bromidrato, iodidrato, outros ácidos minerais e seus sais correspondentes tais como sulfato, nitrato, fosfato, etc., e alquil- e monoaril-sulfonatos tais como etanossulfonato, toluenossulfonato e benzenossulfonato, e outros ácidos orgânicos e seus sais correspondentes tais como acetato, tartarato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato, etc.

Conseqüentemente, os sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis dos compostos componentes da presente invenção incluem, mas não se limitam a: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, benzenossulfonato (besilato), bissulfato, bissulfito, brometo, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloreto, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogênio fosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanossulfonato, fumarato, galacterato (do ácido múcico), galacturonato, glucuheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemissuccinato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, cloridrato, bromidrato, iodidrato, 2-hidroxietanossulfonato, iodeto, isetionato, iso-butirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanossulfonato, metilbenzoato, monohidrogênio fosfato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato.

Exemplos particularmente preferenciais de sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis dos compostos 2c de acordo com a invenção são os sais farmacêuticamente aceitáveis selecionados dentre os sais de ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanossulfônico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido 1-hidróxi-2-naftalenocarboxílico ou ácido maléico. Se desejado, misturas dos ácidos acima mencionados também podem ser usadas para preparar os sais 2c.

Nas composições farmacêuticas de acordo com a invenção, os compostos 2c podem estar presentes na forma de seus racematos, enantiômeros ou respectivas misturas. A separação dos enantiômeros dos racematos pode ser executada utilizando-se métodos conhecidos da técnica (por exemplo, cromatografia com fases quirais, etc.).

As proporções nas quais as substâncias ativas **1** e **2c** podem ser utilizadas nas combinações de substâncias ativas de acordo com a invenção são variáveis. As substâncias ativas **1** e **2c** podem estar presentes, possivelmente, na forma de seus solvatos ou hidratos. Dependendo da escolha dos compostos **1** e **2c**, as razões de peso que podem ser utilizadas dentro do escopo da presente invenção variam com base nos diferentes pesos moleculares das várias formas de sal.

Composições farmacêuticas compreendendo um inibidor direto da trombina **1 e um inibidor combinado de trombina/ fator X_a **2d**:**

Uma concretização da invenção é uma composição farmacêutica compreendendo um inibidor direto da trombina **1** e um inibidor combinado de trombina/fator X_a **2d**. São preferenciais composições binárias contendo apenas um composto ativo **1** e um composto ativo **2d**, opcionalmente junto com um ou mais excipientes ou veículos farmacologicamente aceitáveis.

Inibidores combinados de trombina/ fator X_a aplicáveis dentro do escopo da invenção são conhecidos da técnica. Dentro do escopo da presente invenção, o termo inibidores combinados de trombina/ fator X_a **2d** significa compostos selecionados dos compostos:

- (32) 1-metil-2-[N-(4-amidinofenil)-aminometil]-5-[N-(hidroxicarbonilmetil)-quinolino-8-sulfonilamino]-benzimidazol (US-6121308)
- (33) (R)-2-(4-amidinofenilaminometil)-1-metil-5-[1-(carboximetilamino)-1-(pirrolidinocarbonil)-etil]-benzimidazol (WO 00/01704)
- (34) 2-(4-amidinofenilaminometil)-1-metil-5-[1-(carboximetilaminometil)-1-(pirrolidinocarbonil)-etil]-benzimidazol (WO 01/47896)
- (35) (R)-2-[4-(N-fenilcarbonilamidino)-fenilaminometil]-1-metil-5-[1-(n-propiloxycarbonilmetilamino)-1-(pirrolidinocarbonil)-etil]-benzimidazol (WO 01/47896)
- (36) 3-[[6-(N-acetil-N-ciclopentilamino)-7-metil-isoquinolin-1-il]aminometil]-4-hidróxi-benzamida (WO 2004/080970)
- (os seguintes compostos estão descritos em WO 2004/056784)
- (37) N-[1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-etil]-3-metil-4-(2,5-dihidro-pirrol-1-il-carbonil)-benzamida

- (38) N-[1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-etil]-3-etil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-benzamida
- (39) N-[1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-etil]-3-cloro-4-(2-aminometil-pirrolidin-1-il-carbonil)-benzamida
- 5 (40) 3-cloro-N-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il-metil)-4-(3-oxo-piperazin-1-il-carbonil)- benzamida
- (41) N-[1-(5-bromo-1H-benzimidazol-2-il)-etil]-3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)- benzamida
- (42) N-[(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-fenil-metil]-3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)- benzamida
- 10 (43) N-[1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-metil-butil]-3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)- benzamida
- (44) (S)-N-[1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)]etil-3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)- benzamida
- 15 (45) N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-etil]-3-cloro-4-[(2R/S)-2-aminometil-pirrolidin-1-il-carbonil)- benzamida
- (46) N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-metilsulfanil-propil]-3-cloro-4-[(2S)-2-(N-terc-butoxicarbonil-aminometil)-pirrolidin-1-il-carbonil]-benzamida
- 20 (47) N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-butil]-3-cloro-4-[(2S)-2-aminometil-pirrolidin-1-il-carbonil]-benzamida
- (48) N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-metilsulfanil-propil]-3-cloro-4-[(2S)-2-aminometil-pirrolidin-1-il-carbonil]-benzamida
- (49) N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-metilsulfinil-propil]-3-cloro-4-[(2S)-2-aminometil-pirrolidin-1-il-carbonil]-benzamida
- 25 (50) N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-metilsulfonil-propil]-3-cloro-4-[(2S)-2-aminometil-pirrolidin-1-il-carbonil]-benzamida
- (51) N-[(1S)-5-(benziloxicarbonilamino)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-pentil]-3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-benzamida
- 30 (52) N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-fenil-propil]-3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-benzamida
- (53) N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-metilsulfanil-propil]-3-

- metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-benzamida
- (54) N-[(1S)-3-benziloxicarbonil-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-propil]-3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-benzamida
- (55) N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-(pirrolidin-1-il-carbonil)-propil]-3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-benzamida
- 5 (56) N-[(1R)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-2-hidròxi-etil]-3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-benzamida
- (57) N-[1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-2-metòxi-etil]-3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-benzamida
- 10 (58) N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-metòxi-propil]-3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-benzamida
- (59) N-[(1R)-2-(C-terc-butoxicarbonil-metilòxi)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-etil]-3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-benzamida
- (60) N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-metilsulfinil-propil]-3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-benzamida
- 15 (61) N-[(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-fenil-metil]-3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-benzamida
- (62) N-[1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-fenil-metil]-4-(2,5-dihidropirrol-1-il-carbonil)-3-metil-benzamida
- 20 (63) N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-metilsulfonilamino-propil]-3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-benzamida
- (64) N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-[3-(2-cloro-etil)-ureido]-propil]-3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-benzamida
- (65) N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-butil]-3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-benzamida
- 25 (66) 3-bromo-N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-metilsulfanil-propil]-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-benzamida
- (67) 3-cloro-N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-(metilsulfanil)-propil]-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-benzamida
- 30 (68) 3-bromo-N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-(metilsulfonil)-propil]-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-benzamida
- (69) 3-bromo-N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-metilsulfinil-

- propil]-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-benzamida
- (70) 3-cloro-N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-etil]-4-[(2R)-2-(metilsulfonilamino-metil)-pirrolidin-1-il-carbonil]-benzamida
- (71) (1R)-3-bromo-N-[1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-2-hidròxi-etil]-4-(2,5-dihidro-pirrol-1-il-carbonil)-benzamida
- 5 (72) (1R)-3-metil-N-[1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-2-metòxi-etil]-4-(2,5-dihidro-pirrol-1-il-carbonil)-benzamida
- (73) (1R)-3-cloro-N-[1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-2-hidròxi-etil]-4-(2,5-dihidro-pirrol-1-il-carbonil)-benzamida
- 10 (74) N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-[(3R,S)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il]-carbonil-propil]-3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-benzamida
- (75) N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-[(2R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il-carbonil]-propil]-3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-benzamida
- 15 (76) N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-[(2S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il-carbonil]-propil]-3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-benzamida
- (77) N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-(2-metil-2,6-diaza-spiro[3.4]oct-6-il-carbonil)-propil]-3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-benzamida
- 20 (78) N-[(1S)-3-[(1R)-2-(aminocarbonil)-pirrolidin-1-il-carbonil]-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-propil]-3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-benzamida
- 25 (79) N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-[(2R)-2-terc-butoxicarbonil-aminometil-pirrolidin-1-il-carbonil]-propil]-3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-benzamida
- (80) N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-[(3R,S)-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-carbonil]-propil]-3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-benzamida
- 30 (81) N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-(1,1-dioxo-1-tiomorfolina-4-il-carbonil)-propil]-3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-

- benzamida
- (82) N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-[(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il-carbonil)-propil]-3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-benzamida
- 5 (83) N-[(1R)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-2-metóxi-etil]-3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-benzamida
- (84) 3-cloro-N-[(1R)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-2-metóxi-etil]-4-(2,5-dihidro-pirrol-1-il-carbonil)-benzamida
- (85) 3-bromo-N-[(1R)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-2-metóxi-etil]-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-benzamida
- 10 (86) 3-bromo-N-[(1R)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-2-metóxi-etil]-4-(2,5-dihidro-pirrol-1-il-carbonil)-benzamida
- (87) 3-metil-N-[(1R)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-2-hidróxi-etil]-4-(2,5-dihidro-pirrol-1-il-carbonil)-benzamida
- 15 (88) N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-[(2S)-2-aminometil-pirrolidin-1-il-carbonil]-propil]-3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-benzamida
- (89) N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-[(2R)-2-aminometil-pirrolidin-1-il-carbonil]-propil]-3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-benzamida
- 20 (90) 3-cloro-N-[(1R,S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-etil]-4-[(2R)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il-carbonil]-benzamida
- (91) 3-cloro-N-[1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-etil]-4-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[2,3]-bipiridinil-1-il-carbonil)-benzamida
- 25 (92) N-[(1R)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-2-metoxi-etil]-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-3-trifluorometil-benzamida
- (93) N-[(1S)-1,3-bis-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-propil]-3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-benzamida
- (94) 3-cloro-N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-etil]-4-[(2R/S)-2-dimetilaminometil-pirrolidin-1-il-carbonil]-benzamida
- 30 (95) N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-metanossulfonilamino-propil]-4-(2,5-dihidro-pirrol-1-il-carbonil)-3-metil-benzamida

- (96) N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-butil]-4-(2,5-dihidro-pirrol-1-il-carbonil)-3-metil-benzamida
- (97) 3-cloro-N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-butil]-4-(2,5-dihidro-pirrol-1-il-carbonil)-benzamida
- 5 (98) 3-bromo-N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-butil]-4-(2,5-dihidro-pirrol-1-il-carbonil)-benzamida
- (99) 4-(N-acetil-N-ciclopentil-amino)-N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-2-metilsulfanil-etil]-3-metil-benzamida
- (100) 3-cloro-N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-etil]-4-[(2R)-2-
- 10 (pirrolidin-1-il-metil)-pirrolidin-1-il-carbonil]-benzamida
- (101) 3-bromo-N-[(1R)-1-(5-bromo-1H-benzimidazol-2-il)-2-metóxi-etil]-4-(2,5-dihidro-pirrol-1-il-carbonil)-benzamida
- (102) 3-bromo-N-[(1R)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-2-etóxi-etil]-4-(2,5-dihidro-pirrol-1-il-carbonil)-benzamida
- 15 (103) N-[(1R)-2-alilóxi-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-etil]-4-(2,5-dihidro-pirrol-1-il-carbonil)-3-metil-benzamida
- (104) 3-bromo-N-[(1R)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-2-prop-2-inilóxi-etil]-4-(2,5-dihidro-pirrol-1-il-carbonil)-benzamida
- (105) N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-propil]-3-metil-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-benzamida
- 20 (106) N-[(1R)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-2-hidróxi-etil]-4-(2,5-dihidro-pirrol-1-il-carbonil)-3-trifluorometil-benzamida
- (107) 3-cloro-N-[(1R)-1-(5-bromo-1H-benzimidazol-2-il)-2-hidróxi-etil]-4-(2,5-dihidro-pirrol-1-il-carbonil)-benzamida
- 25 (108) 3-bromo-N-[(1R)-1-(5-bromo-1H-benzimidazol-2-il)-2-hidróxi-etil]-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-benzamida
- (109) 3-metil-N-[(1R)-1-(5-bromo-1H-benzimidazol-2-il)-2-hidróxi-etil]-4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-benzamida
- (os seguintes compostos estão descritos em WO 2004-058743)
- 30 (110) 6-cloro-4-[1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-etilamino]-7-(2-aminometil-pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolina
- (111) 6-cloro-4-[1-(S)-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-etilamino]-7-(2,5-

- dihidropirrol-1-il-carbonil)-quinazolina
- (112) 6-cloro-4-[1-(S)-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-etilamino]-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolina
- (113) 4-[1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-metilsulfanil-propilamino]-6-metil-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinolina
- 5 (114) 4-[1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-etilamino]-6-metil-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinolina
- (115) 4-[1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-etilamino]-6-metil-7-(3-oxo-piperazin-1-il-carbonil)-quinolina
- 10 (116) 4-[(1R/S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-etilamino]-6-metil-7-[(2R)-2-aminometil-pirrolidin-1-il-carbonil]-quinolina
- (117) 4-[1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-metilsulfanil-propilamino]-6-metil-7-(3-oxo-piperazin-1-il-carbonil)-quinolina
- (118) 4-[1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-metanossulfonil-propilamino]-6-metil-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinolina
- 15 (119) 6-cloro-4-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-etilamino]-7-[(2R)-2-aminometil-pirrolidin-1-il-carbonil]-quinazolina
- (120) 6-cloro-4-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-2-hidróxi-etilamino]-7-(2,5-dihidropirrol-1-il-carbonil)-quinazolina
- 20 (121) 6-cloro-4-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-2-hidróxi-etilamino]-7-[(2R)-2-aminometil-pirrolidin-1-il-carbonil]-quinazolina
- (122) 6-cloro-4-[1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-hidroxicarbonilpropilamino]-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolina
- (123) 6-cloro-4-[1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-benziloxicarbonilpropil-amino]-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolina
- 25 (124) 6-cloro-4-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-metilsulfanil-amino]-7-[(2R)-2-terc-butiloxicarbonil-aminometil-pirrolidin-1-il-carbonil]-quinazolina
- (125) 6-cloro-4-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-metilsulfanil-propilamino]-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolina
- 30 (126) 6-cloro-4-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-metóxi-propilamino]-7-(2,5-dihidropirrol-1-il-carbonil)-quinazolina

- (127) 6-cloro-4-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-metanosulfonil-propilamino]-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolina
- (128) 6-cloro-4-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-metilsulfanil-propil-amino]-7-[(2R)-2-aminometil-pirrolidin-1-il-carbonil]-quinazolina
- 5 (129) 6-cloro-4-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-metanosulfonil-propilamino]-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolina
- (130) 6-cloro-4-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-benziloxicarbonilpropilamino]-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolina
- (131) 6-cloro-4-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-2-hidróxi-etilamino]-7-(piperazin-3-on-1-il-carbonil)-quinazolina
- 10 (132) 6-cloro-4-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-hidroxicarbonilpropil-amino]-7-[(2S)-2-aminometil-pirrolidin-1-il-carbonil]-quinazolina
- (133) 6-cloro-4-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-metanossulfonil-propilamino]-7-[(2R)-2-terc-butiloxicarbonil-aminometil-pirrolidin-1-il-carbonil]-quinazolina
- 15 (134) 6-cloro-4-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-metanossulfonil-propilamino]-7-[(2R)-2-aminometil-pirrolidin-1-il-carbonil]-quinazolina
- (135) 6-cloro-4-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-etilamino]-7-(tiazolidin-3-il-carbonil)-quinazolina
- 20 (136) 6-cloro-4-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-etoxicarbonil-propilamino]-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolina
- (137) 4-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-etilamino]-6-metil-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolina
- 25 (138) 4-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-etilamino]-6-metil-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolina
- (139) 6-cloro-4-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-metanossulfonil-propilamino]-7-[(2R)-2-aminometil-pirrolidin-1-il-carbonil]-quinazolina
- 30 (140) 4-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-metilsulfanil-propilamino]-6-metil-7-(2,5-dihidropirrol-1-il-carbonil)-quinazolina

- (141) 6-bromo-4-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-etilamino]-7-(2,5-dihidropirrol-1-il-carbonil)-quinazolina
- (142) 6-cloro-4-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-etoxicarbonil-propil-amino]-7-(2,5-dihidropirrol-1-il-carbonil)-quinazolina
- 5 (143) 6-cloro-4-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-metilsulfanil-propilamino]-7-(2,5-dihidropirrol-1-il-carbonil)-quinazolina
- (144) 6-cloro-4-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-butilamino]-7-(2,5-dihidropirrol-1-il-carbonil)-quinazolina
- (145) 6-cloro-4-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-metilsulfanil-propilamino]-7-(2,5-dihidropirrol-1-il-carbonil)-quinazolina
- 10 (146) 6-cloro-4-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-2-metóxi-etilamino]-7-(2,5-dihidropirrol-1-il-carbonil)-quinazolina
- (147) 6-cloro-4-[1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-dietilaminocarbonil-propil-amino]-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolina
- 15 (148) 6-cloro-4-[1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-[N-metil-N-piperidin-4-il-amino]-carbonil-propil-amino]-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolina
- (149) 6-cloro-4-[1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-[4-metil-piperazin-1-il]-carbonil-propil-amino]-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolina
- 20 (150) 6-cloro-4-[1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-(C-piperidin-4-il-metilamino)-carbonil-propil-amino]-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolina
- (151) 6-cloro-4-[1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-(N-benzil-N-metil-amino)-carbonil-propil-amino]-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolina
- 25 (152) 4-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-aliloxicarbonilpropil-amino]-6-metil-7-(2,5-dihidropirrol-1-il-carbonil)-quinazolina
- (153) 6-bromo-4-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-aliloxicarbonilpropil-amino]-7-(2,5-dihidropirrol-1-il-carbonil)-quinazolina
- 30 (154) 6-cloro-4-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-2-metóxi-etilamino]-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolina
- (155) 6-cloro-4-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-metanossul-

- fonil-propilamino]-1-óxi-7-[(2R)-2-aminometil-pirrolidin-1-il-carbonil]-quinazolina
- (156) 6-cloro-4-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-etilamino]-7-[(2S)-2-(pirrolidin-1-il-metil)-pirrolidin-1-il-carbonil]-quinazolina
- 5 (157) 6-cloro-4-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-etilamino]-7-[(2R/S)-2-aminometil-tiazolidinil-carbonil]-quinazolina
- (158) 6-cloro-4-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-metanossulfonil-propilamino]-7-[(2R)-2-(metanossulfonil-aminometil)-pirrolidin-1-il-carbonil]-quinazolina
- 10 (159) 6-cloro-4-{1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-[(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-il)-carbonil-propil-amino]}-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolina
- (160) 6-cloro-4-[1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-(benzilamino-carbonil)-propil-amino]-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolina
- 15 (161) 6-cloro-4-{1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-[(N-metil-N-fenetil-amino-carbonil)-propil-amino]}-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolina
- (162) 6-cloro-4-[1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-(hidroxietilamino-carbonil)-propil-amino]-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolina
- 20 (163) 6-cloro-4-{1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-[(C-piridin-3-il-metilamino-carbonil)-propil-amino]}-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolina
- (164) 6-cloro-4-{1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-[(1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decan-2-on-8-il)-carbonil]-propil-amino}-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolina
- 25 (165) 6-cloro-4-[1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-(morfolin-4-il-carbonil)-propil-amino]-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolina
- (166) 6-cloro-4-[1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-(C-ciclohexil-metilamino-carbonil)-propil-amino]-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolina
- 30 (167) 6-cloro-4-[1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-(metoxietilamino-carbonil)-propil-amino]-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolina

- (168) 6-cloro-4-[1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-(dimetilaminoetil-amino-carbonil)-propil-amino]-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quina-zolina
- 5 (169) 6-cloro-4-[1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-(ciclopropilamino-carbonil)-propil-amino]-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolina
- (170) 6-cloro-4-((1R/S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-[C-(2R/S)-tetrahidrofuran-2-il-metilamino-carbonil]-propil-amino)]-7-(pir-rolidin-1-il-carbonil)-quinazolina
- 10 (171) 6-cloro-4-[1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-(dimetilaminopro-pilamino-carbonil)-propil-amino]-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quina-zolina
- (172) 6-cloro-4-[1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-(aminoetilamino-carbonil)-propil-amino]-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolina
- 15 (173) 6-cloro-4-[1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-(2,2,2-trifluoro-etilamino-carbonil)-propil-amino]-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolina
- (174) 6-cloro-4-{1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-[N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino-carbonil]-propil-amino}-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolina
- 20 (175) 6-cloro-4-[1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-(N-piperidin-2-il-aminocarbonil)-propil-amino]-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quina-zolina
- (176) 6-cloro-4-{1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-[C-(tetrahidropiran-4-il)-metilamino-carbonil]-propil-amino}-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolina
- 25 (177) 6-cloro-4-[1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-(4-idroxi-piperidin-1-il-carbonil)-propil-amino]-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolina
- (178) 6-cloro-4-{1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-[C-(piridin-4-il)-metilamino-carbonil]-propil-amino}-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolina
- 30 (179) 6-cloro-4-[1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-(N-metilaminocarbo-nilmetil-N-metil-amino-carbonil)-propil-amino]-7-(pirrolidin-1-il-

- carbonil)-quinazolina
- (180) 6-cloro-4-{1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-[N-(2-(1H)-imidazol-4-il)-etil)-N-metil-amino-carbonil]-propil-amino}-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolina
- 5 (181) 6-cloro-4-[1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-(1-tiazolidin-3-il-carbonil)-propil-amino]-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolina
- (182) 6-cloro-4-[1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-(N-ciclopropil-N-metil-amino-carbonil)-propil-amino]-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolina
- 10 (183) 6-cloro-4-[1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-(N-ciclopropilmetil-N-metil-amino-carbonil)-propil-amino]-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolina
- (184) 6-cloro-4-[1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-(ciclopentilamino-carbonil)-propil-amino]-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolina
- 15 (185) 6-cloro-4-[1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-(N-piperidin-4-il-aminocarbonil)-propil-amino]-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolina
- (186) 6-cloro-4-{1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-[C-(piridin-2-il)-metilamino-carbonil]-propil-amino}-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolina
- 20 (187) 6-cloro-4-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-hidroxicarbonil-propilamino]-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolina
- (188) 6-cloro-4-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-etilamino]-7-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3a]piridin-4-il)-quinazolina
- 25 (189) 6-cloro-4-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-(1,1-dioxo-isotiazolidin-2-il)-propil-amino]-7-(2,5-dihidropirrol-1-il-carbonil)-quinazolina
- (190) 6-cloro-4-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-metanossulfonilamino-propil-amino]-7-(2,5-dihidropirrol-1-il-carbonil)-quinazolina
- 30 (191) 4-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-(metilsulfanil)-propilamino]-6-metóxi-7-(2,5-dihidropirrol-1-il-carbonil)-quinazolina

- (192) 4-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-2-metóxi-etilamino]-6-metóxi-7-(2,5-dihidropirrol-1-il-carbonil)-quinazolina
- (193) 6-cloro-4-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-2-metóxi-etilamino]-7-(tiazolidinil-carbonil)-quinazolina
- 5 (194) 4-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-2-metóxi-etilamino]-6-metil-7-(2,5-dihidropirrol-1-il-carbonil)-quinazolina
- (195) 4-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-2-metóxi-etilamino]-6-metil-7-(tiazolidinil-carbonil)-quinazolina
- (196) 6-bromo-4-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-2-metóxi-etilamino]-7-(2,5-dihidropirrol-1-il-carbonil)-quinazolina
- 10 (197) 6-bromo-4-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-2-metóxi-etilamino]-7-(tiazolidinil-carbonil)-quinazolina
- (198) 6-cloro-4-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-etilamino]-7-(6,7,8,9-tetrahidro-[1,2,4]triazol[4,3-a]piridin-4-il)-quinazolina
- 15 (199) 6-cloro-4-{1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-[2-(piridin-4-il-amino)-etilamino-carbonil]-propilamino}-7-(pirrolidin-1-il-carbonil)-quinazolina
- (200) 4-[(1S)-1-(5-bromo-1H-benzimidazol-2-il)-2-metóxi-etilamino]-6-cloro-7-(2,5-dihidropirrolil-carbonil)-quinazolina e
- 20 (201) 4-[(1S)-1-(5-bromo-1H-benzimidazol-2-il)-etilamino]-6-cloro-7-(2,5-dihidropirrolil-carbonil)-quinazolina.

ou um sal farmacologicamente aceitável desses compostos.

Qualquer referência aos compostos **2d**, acima mencionados, dentro do escopo da presente invenção inclui uma referência a quaisquer sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis que possam existir.

25 Por sais de adição de ácido fisiológico ou farmacologicamente aceitáveis que possam ser formados a partir de **2d** entende-se, de acordo com a invenção, sais farmacologicamente aceitáveis selecionados dentre os sais dos ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maléico, fosfórico,

30 co, glicólico, láctico, salicílico, succínico, tolueno-p-sulfúrico, tartárico, acético, cítrico, metanossulfônico, fórmico, benzóico, malônico, naftaleno-2-sulfúrico e benzenossulfônico. Qualquer referência aos ingredientes ativos

2d, acima mencionados, dentro do escopo da presente invenção inclui uma referência a quaisquer sais de metal alcalino e de metal alcalino-terroso que possam existir. Se os compostos **2d** estão presentes na forma de seus sais básicos, os sais de sódio ou de potássio são particularmente preferenciais.

5 As combinações farmacêuticas de **1** e **2d** de acordo com a invenção são preferencialmente administradas por via parenteral ou oral, a última sendo particularmente preferencial. Para administração oral ou parenteral, as composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem ser administradas, por exemplo, na forma de soluções e comprimidos.

10 **Composições farmacêuticas compreendendo um inibidor direto da trombina **1** e um antagonista do receptor de fibrinogênio (antagonista de glicoproteína IIb/IIIa) **2e**:**

Uma concretização da invenção é uma composição farmacêutica compreendendo um inibidor direto da trombina **1** e um antagonista do receptor de fibrinogênio (antagonista de glicoproteína IIb/IIIa) **2e**. São preferenciais composições binárias contendo apenas um ativo **1** e um ativo **2e**, opcionalmente junto com um ou mais excipientes ou veículos farmacologicamente aceitáveis. Nas combinações farmacêuticas de acordo com a invenção antagonistas do receptor de fibrinogênio (antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa) **2e**

15

20 preferenciais são selecionados do grupo que consiste em fradafiban, lefradafiban, abciximab (ReoPro), eptifibatida (Integrilin) e tirofiban (Aggrastat), opcionalmente na forma de enantiômeros, de misturas de enantiômeros ou dos racematos.

Qualquer referência aos antagonistas do receptor de fibrinogênio (antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa) **2e** dentro do escopo da presente invenção inclui uma referência aos sais, preferencialmente sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis, ou aos derivados que possam ser formados a partir dos antagonistas do receptor de fibrinogênio. Exemplos dos sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis dos antagonistas do receptor de fibrinogênio (antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa) **2e** de acordo com a invenção são os sais farmacologicamente aceitáveis selecionados dentre os sais de sais de ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, áci-

25

30

do fosfórico, ácido metanossulfônico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico e ácido maléico. Sais preferenciais são selecionados do grupo que consiste em acetato, cloridrato, bromidrato, sulfato, fosfato, maleato e metanossulfonato.

5 Qualquer referência aos antagonistas do receptor de fibrinogênio (antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa) **2e**, acima mencionados, dentro do escopo da presente invenção inclui uma referência a quaisquer sais de metal alcalino e de metal alcalino-terroso que possam existir. Se os compostos **2e** estão presentes na forma de seus sais básicos, os sais de sódio ou de potássio são particularmente preferenciais.

10 As combinações farmacêuticas de **1** e **2e** de acordo com a invenção são preferencialmente administradas por via parenteral ou oral, a última sendo particularmente preferencial. Para administração oral ou parenteral, as composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem ser administradas, por exemplo, na forma de soluções e comprimidos.

São doses adequadas para os compostos **2e** :

abciximab: 0,25 mg/ kg iv em bolus + 10 mcg/ kg/ h em infusão

eptifibatida: 80 -135 mcg/ kg iv em bolus + de 0,5 -1,0 mcg/ kg/ min em infusão

20 tirofibano: 0,15 mcg/ kg/ min

Dosagens adequadas para os compostos **1** já foram dadas acima.

Composições farmacêuticas compreendendo um inibidor direto da trombina **1** e um antagonista da Vitamina K **2f**:

25 Uma concretização da invenção é uma composição farmacêutica compreendendo um inibidor direto da trombina **1** e um antagonista da Vitamina K **2f**. São preferenciais composições binárias contendo apenas um ativo **1** e um ativo **2f**, opcionalmente junto com um ou mais excipientes ou veículos farmacêuticamente aceitáveis. Nas combinações farmacêuticas de acordo com a invenção antagonistas da Vitamina K **2f** preferenciais são selecionados do grupo que consiste em Warfarin e Fenprocoumon, opcionalmente na forma de enantiômeros, misturas de enantiômeros ou dos race-

matos.

Qualquer referência a antagonistas da Vitamina K 2f dentro do escopo da presente invenção inclui uma referência aos sais, preferencialmente sais farmacologicamente aceitáveis, ou aos derivados que possam ser formados a partir dos antagonistas da Vitamina K. Exemplo de sal farmacologicamente aceitável dos antagonistas da Vitamina K 2f de acordo com a invenção é o sal de sódio.

Qualquer referência aos antagonistas da Vitamina K 2f, acima mencionados, dentro do escopo da presente invenção inclui uma referência a quaisquer sais de metal alcalino e de metal alcalino-terroso que possam existir. Se os compostos 2f estão presentes na forma de seus sais básicos, os sais de sódio ou de potássio são particularmente preferenciais.

As combinações farmacêuticas de 1 e 2f de acordo com a invenção são preferencialmente administradas por via parenteral ou oral, a última sendo particularmente preferencial. Para administração oral ou parenteral, as composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem ser administradas, por exemplo, na forma de soluções e comprimidos.

São doses adequadas para os compostos 2f :

Warfarin (sal de sódio): comprimidos de 5 mg

Fenprocoumon: comprimidos de 3 mg

Dosagens adequadas para compostos 1 já foram dadas acima.

Os ativos das combinações de acordo com a invenção podem ser administrados simultânea, separada ou seqüencialmente. A via de administração preferencial depende da indicação a ser tratada. Ambos os componentes 1 e 2 podem ser administrados oralmente, intravenosamente, subcutaneamente, topicamente ou por via retal, utilizando-se formulações adequadas conhecidas da técnica, tais como comprimidos, comprimidos revestidos, pílulas, grãos ou pó granular, xaropes, emulsões, suspensões, soluções, pomadas, curativos transdérmicos ou supositórios, opcionalmente junto com excipientes ou solventes inertes e não-tóxicos farmacologicamente aceitáveis.

As composições de acordo com a invenção podem ser adminis-

tradas, por exemplo, oralmente, intravenosamente, subcutaneamente, por injeção intramuscular, intraperitonealmente, por via intranasal ou transdérmica, utilizando-se formulações adequadas conhecidas da técnica, tais como comprimidos, comprimidos revestidos, pílulas, cápsulas, grãos ou pó granular, aerossóis, xaropes, emulsões, suspensões, pós, soluções ou curativos transdérmicos, opcionalmente junto com excipientes ou solventes inertes e não-tóxicos farmacologicamente aceitáveis. Dentro do escopo da presente invenção, o termo veículo pode, opcionalmente, ser utilizado ao invés do termo excipiente.

10 As preparações de acordo com a invenção podem conter a combinação das substâncias ativas 1 e 2 juntas em uma formulação ou em duas formulações separadas. Essas formulações que podem ser utilizadas dentro do escopo da presente invenção estão descritas em maiores detalhes na próxima parte da especificação.

15 Quaisquer doses possíveis acima mencionadas aplicáveis às combinações de acordo com a invenção devem ser entendidas como referentes a dosagens por aplicação única. Entretanto, esses exemplos não são para ser entendidos como excludentes da possibilidade de administrar as combinações de acordo com a invenção múltiplas vezes. Dependendo da
20 necessidade dos pacientes clínicos, os pacientes também podem receber aplicações múltiplas. Como um exemplo, os pacientes podem receber as combinações de acordo com a invenção, por exemplo, duas ou três vezes pela manhã em cada dia de tratamento. Como os exemplos de doses acima mencionadas são para ser entendidos apenas como exemplos de doses por
25 aplicação única, aplicações múltiplas das combinações de acordo com a invenção levam a doses múltiplas dos exemplos acima mencionados. A aplicação das composições de acordo com a invenção pode ser, por exemplo, uma vez ao dia ou, dependendo da duração da ação dos agentes, duas vezes ao dia ou uma vez a cada 2 ou 3 dias.

30 Os Exemplos que se seguem servem para ilustrar a presente invenção em maiores detalhes sem restringir o escopo da invenção para as seguintes concretizações a título de exemplo.

Exemplos de Formulações

Os seguintes exemplos de formulações, os quais podem ser obtidos de maneira análoga a métodos conhecidos da técnica, servem para ilustrar a presente invenção mais completamente sem restringi-la aos conteúdos desses exemplos. Os exemplos de formulações compreendendo um inibidor direto da trombina 1 selecionado dos compostos 1.1 a 1.8 como o único ingrediente ativo estão descritos na técnica precedente, por exemplo, em WO 98/37075 e WO 04/014894. Adicionalmente, formulações adequadas para um fármaco podem ser as formulações descritas em Rote Liste®2005, Editio Cantor Verlag Aulendorf, Alemanha, ou em Physician's Desk Reference, 58ª edição, 2004.

Exemplo 1: Ampola seca contendo 75 mg de substância ativa por 10 ml

Composição:

15	Substância ativa	75,0 mg
	Manitol	50,0 mg
	água para injeções	ad 10,0 ml

Preparação:

Substância ativa e manitol são dissolvidos em água. Após embalagem, a solução é seca por congelamento. Para produzir a solução pronta para o uso, o produto é dissolvido em água para injeções.

Exemplo 2: Ampola seca contendo 35 mg de substância ativa por 2 ml

Composição:

25	Substância ativa	35,0 mg
	Manitol	100,0 mg
	água para injeções	ad 2,0 ml

Preparação:

Substância ativa e manitol são dissolvidos em água. Após embalagem, a solução é seca por congelamento. Para produzir a solução pronta para o uso, o produto é dissolvido em água para injeções.

Exemplo 3: Comprimido contendo 50 mg de substância ativa

Composição:

	(1) Substância ativa	50,0 mg
	(2) Lactose	98,0 mg
	(3) Amido de milho	50,0 mg
5	(4) Polivinilpirrolidona	15,0 mg
	(5) Estearato de magnésio	<u>2,0 mg</u>
		215,0 mg

Preparação:

(1), (2) e (3) são misturados juntos e granulados com uma solução aquosa de (4). (5) é adicionado ao material seco granulado. Dessa mistura são prensados comprimidos, biplanares, facetados em ambos os lados e com um entalhe divisor em um lado. Diâmetro dos comprimidos: 9 mm.

Exemplo 4: Comprimido contendo 350 mg de substância ativa**Preparação:**

15	(1) Substância ativa	350,0 mg
	(2) Lactose	136,0 mg
	(3) Amido de milho	80,0 mg
	(4) Polivinilpirrolidona	30,0 mg
	(5) Estearato de magnésio	<u>4,0 mg</u>
20		600,0 mg

(1), (2) e (3) são misturados juntos e granulados com uma solução aquosa de (4). (5) é adicionado ao material seco granulado. Dessa mistura são prensados comprimidos, biplanares, facetados em ambos os lados e com um entalhe divisor em um lado. Diâmetro dos comprimidos: 12 mm.

Exemplo 5: Cápsulas contendo 50 mg de substância ativa**Composição:**

	(1) Substância ativa	50,0 mg
	(2) Amido de milho seco	58,0 mg
	(3) Lactose em pó	50,0 mg
30	(4) Estearato de magnésio	<u>2,0 mg</u>
		160,0 mg

Preparação:

(1) é triturado com (3). O produto dessa trituração é adicionado à mistura de (2) e (4) com agitação vigorosa.

Essa mistura em pó é embalada em cápsulas de gelatina dura tamanho 3 em uma máquina de preencher cápsulas.

5 Exemplo 6: Cápsulas contendo 350 mg de substância ativa

Composição:

	(1) Substância ativa	350,0 mg
	(2) Amido de milho seco	46,0 mg
	(3) Lactose em pó	30,0 mg
10	(4) Estearato de magnésio	<u>4,0 mg</u>
		430,0 mg

Preparação:

(1) é triturado com (3). O produto dessa trituração é adicionado à mistura de (2) e (4) com agitação vigorosa.

15 Essa mistura em pó é embalada em cápsulas de gelatina dura tamanho 0 em uma máquina de preencher cápsulas.

Exemplo 7: Supositórios contendo 100 mg de substância ativa

1 supositório contém:

	Substância ativa	100,0 mg
20	Polietilenoglicol (PM 1500)	600,0 mg
	Polietilenoglicol (PM 6000)	460,0 mg
	Monoestearato de Polietilenossorbitano	<u>840,0 mg</u>
		2.000,0 mg

25 Os exemplos 8 e 9 são formulações particularmente adaptadas para o metanossulfonato do composto 1.1. Uma descrição detalhada da preparação desse composto é dada em WO 03/074056, a qual está incorporada aqui como referência.

Exemplo 8: Péletes para cápsulas

	composição em percentagem				por cápsula [mg]	por cápsula [mg]
	material do núcleo	camada de isolamento	camada de substância ativa	total		
ácido tartárico	61,3	-	-	61,3	176,7	353,4
goma arábica	3,1	2,8		5,9	17,0	34,0
talco	-	5,6	3,2	8,8	25,4	50,7
hidroxipropilcelulose	-	-	4,0	4,0	11,5	23,1
substância ativa	-	-	20,0	20,0	57,7*	115,3**
total				100,0	288,3	576,5

*) corresponde a 50 mg do composto da base de substância ativa

***) corresponde to 100 mg do composto da base de substância ativa

Exemplo 9: Péletes para cápsulas

	composição em percentagem				por cápsula [mg]	por cápsula [mg]
	material do núcleo	camada de isolamento	camada de substância ativa	total		
ácido tartárico	38,5	-	-	38,5	55,5	166,5
goma arábica	1,9	1,7		3,6	5,2	15,6
talco	-	3,5	6,4	9,9	14,3	42,8
hidroxipropilcelulose	-	-	8,0	8,0	11,5	34,6
substância ativa	-	-	40,0	40,0	57,7*	173,0**
total				100,0	144,2	432,5

*) corresponde a 50 mg do composto da base de substância ativa

***) corresponde a 150 mg do composto da base de substância ativa

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica compreendendo no mínimo um inibidor direto da trombina **1** selecionado do grupo que consiste em compostos

(**1.1**) 3-[(2-[[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionato de etila (da-
5 bigatran),

(**1.2**) (N-2-piridil-N-2-hidroxicarboniletil)-amida de ácido 1-metil-2-(4-aminofenilaminometil)-benzimidazol-5-il-carboxílico,

(**1.3**) (N-2-piridil-N-2-etoxicarboniletil)-amida de ácido 1-metil-2-[4-(N-hi-
10 droxiamidino)-fenil-aminometil]-benzimidazol-5-il-carboxílico

(**1.4**) melagatran (inogatran),

(**1.5**) ximelagatran,

(**1.6**) hirudina,

(**1.7**) hirolog e

15 (**1.8**) argatroban,

opcionalmente na forma de tautômeros, racematos, enantiômeros, diastereômeros, sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis, solvatos ou hidratos, e pró-fármacos dos mesmos,

e também compreendendo um ou mais compostos ativos **2** adicionais selecionados dos grupos que consistem em inibidores de plaquetas
20 **2a**, heparinas de baixo peso molecular (MWH) e heparinóides assim como heparina não fracionada **2b**, inibidores de fator X_a **2c**, inibidores combinados de trombina/ fator X_a **2d**, antagonistas do receptor de fibrinogênio (antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa) **2e** e antagonistas da Vitamina K **2f**, opcional-
25 mente junto com ou mais excipientes ou veículos farmacologicamente aceitáveis.

2. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 como uma combinação binária contendo um inibidor direto da trombina **1** e um composto ativo **2** selecionado de uma das classes **2a**, **2b**, **2c**, **2d**, **2e** e
30 **2f**, opcionalmente junto com um ou mais excipientes ou veículos farmacologicamente aceitáveis.

3. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 2

em que composto ativo 2 é um inibidor de plaquetas 2a.

4. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 2 em que o composto ativo 2 é uma heparina de baixo peso molecular (LM-WH) ou um heparinóide ou uma heparina não fracionada 2b.

5 5. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 2 em que o composto ativo 2 ser um inibidor de fator X_a 2c.

6. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 2 em que composto ativo 2 é um inibidor combinado de trombina/ fator X_a 2d.

10 7. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 2 caracterizada pelo composto ativo 2 ser um antagonista do receptor de fibrinogênio (antagonista de glicoproteína IIb/IIIa) 2e.

8. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 2 caracterizada pelo composto ativo 2 ser um antagonista da Vitamina K 2f.

15 9. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 como uma combinação ternária contendo um inibidor direto da trombina 1 e dois compostos ativos selecionados da classe de inibidores de plaquetas 2a, opcionalmente junto com um ou mais excipientes ou veículos farmacêuticamente aceitáveis.

20 10. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 como uma combinação ternária contendo dois inibidores diretos da trombina 1 e um composto ativo selecionado de uma das classes 2a, 2b, 2c, 2d, 2e e 2f, opcionalmente junto com um ou mais excipientes ou veículos farmacêuticamente aceitáveis.

25 11. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 como uma combinação quaternária contendo dois inibidores diretos da trombina 1 e dois compostos ativos selecionados de uma ou de duas classes diferentes 2a, 2b, 2c, 2d, 2e e 2f, opcionalmente junto com um ou mais excipientes ou veículos farmacêuticamente aceitáveis.

30 12. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 como uma combinação quaternária contendo dois inibidores diretos da trombina 1 e dois compostos ativos selecionados da classe de inibidores de plaquetas 2a, opcionalmente junto com um ou mais excipientes ou veículos

farmaceuticamente aceitáveis.

13. Composição farmacêutica de acordo com uma das reivindicações 1, 2, 3, 9, 10, 11 e 12, em que pelo inibidor de plaquetas **2a** ser selecionado do grupo que consiste em ácido acetilsalicílico **2a.1**, clopidogrel **2a.2** e ticlopidina **2a.3**, opcionalmente na forma dos racematos, enantiômeros, diastereômeros e, opcionalmente, os sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis e respectivos hidratos.

14. Composição farmacêutica de acordo com uma das reivindicações 1 a 13, em que o inibidor direto da trombina é o composto **1.1**.

15. Composição farmacêutica de uma das reivindicações 1 a 14 em que o inibidor direto da trombina é o composto de metanossulfonato **1.1**.

16. Composição farmacêutica de uma das reivindicações 1, 2, 3, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 em que o inibidor de plaquetas é ácido acetilsalicílico **2a.1**.

17. Composição farmacêutica de acordo com uma das reivindicações 1, 2, 3, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 em que o inibidor de plaquetas é clopidogrel **2a.2**.

18. Composição farmacêutica binária de acordo com a reivindicação 3, contendo o composto de metanossulfonato **1.1** e ácido acetilsalicílico **2a.1**.

19. Composição farmacêutica binária de acordo com a reivindicação 3, contendo o composto de metanossulfonato **1.1** e clopidogrel **2a.2**.

20. Composição farmacêutica ternária de acordo com a reivindicação 9 contendo o composto de metanossulfonato **1.1**, ácido acetilsalicílico **2a.1** e clopidogrel **2a.2**.

21. Composição farmacêutica de acordo com uma das reivindicações 1 a 20 caracterizada pelo fato de que está na forma de uma preparação adequada para administração por inalação, por via oral, intravenosa, tópica, subcutânea, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, transdérmica ou retal.

22. Composição farmacêutica de acordo com uma das reivindicações 1 a 21 caracterizada pelo fato de que está na forma de uma prepara-

ção adequada para administração oral.

23. Composição farmacêutica de acordo com uma das reivindicações 1 a 21 caracterizada pelo fato de que está na forma de uma preparação adequada para administração intravenosa.

5 24. Composição farmacêutica de acordo com uma das reivindicações 1 a 21 caracterizada pelo fato de que está na forma de uma preparação adequada para administração subcutânea.

25. Método para prevenção ou tratamento das conseqüências de doenças trombóticas e tromboembólicas compreendendo administrar uma
10 quantidade terapeuticamente eficaz de composição farmacêutica como definida em quaisquer das reivindicações 1 a 24 a um paciente com necessidade do mesmo.

26. Método de acordo com a reivindicação 25 em que a doença trombótica ou tromboembólica é selecionado das seguintes indicações:

15 embolia pulmonar e trombose venosa profunda (DVT) e outros eventos trombóticos venosos em pacientes de risco para tais eventos (cirurgia pós-ortopédica, pacientes clínicos, pacientes com câncer, pacientes cirúrgicos),

20 prevenção de acidente vascular cerebral em fibrilação atrial (SPAF),

prevenção de acidente vascular cerebral em outras populações de alto risco para tais eventos (falha cardíaca ou disfunção ventricular esquerda, pacientes de alto risco com infarto do miocárdio, pacientes com doença valvular ou substituição de válvula),

25 trombose e eventos trombóticos em pacientes com infarto agudo do miocárdio ou síndromes coronarianas agudas, incluindo pacientes submetidos à trombólise ou aqueles com stents ou intervenção coronariana percutânea (PCI), ou ambos,

30 infarto pós-miocárdico (MI), em pacientes que tenham sido submetidos à trombólise ou aqueles com intervenção coronariana percutânea ou pós-cirurgia de bypass coronário,

ou outras síndromes coronarianas agudas

para prevenção ou tratamento de trombose, em particular para o tratamento de pacientes com stents ou intervenção coronariana percutânea (PCI).

27. Método de acordo com a reivindicação 26, em que a indicação é selecionada de DVT e SPAF.

28. Uso de uma composição farmacêutica como definida em uma das reivindicações 1 a 24 para a fabricação de um medicamento para tratamento de uma indicação selecionada das indicações:

embolia pulmonar e trombose venosa profunda (DVT) e outros eventos trombóticos venosos em pacientes de risco para tais eventos (cirurgia pós-ortopédica, pacientes clínicos, pacientes com câncer, pacientes cirúrgicos),

prevenção de acidente vascular cerebral em fibrilação atrial (SPAF),

prevenção de acidente vascular cerebral em outras populações de alto risco para tais eventos (falha cardíaca ou disfunção ventricular esquerda, pacientes de alto risco com infarto do miocárdio, pacientes com doença de válvula ou substituição de válvula),

trombose e eventos trombóticos em pacientes com infarto agudo do miocárdio ou síndromes coronarianas agudas, incluindo pacientes submetidos à trombólise ou aqueles com stents ou intervenção coronariana percutânea (PCI), ou ambos,

infarto pós-miocárdico (MI), em pacientes que tenham sido submetidos a trombólise ou aqueles com intervenção coronariana percutânea ou pós cirurgia de bypass coronário,

ou outras síndromes coronarianas agudas para prevenção ou tratamento de trombose, em particular para o tratamento de pacientes com stents ou intervenção coronariana percutânea (PCI).

29. Uso de acordo com a reivindicação 28, em que a indicação ser selecionada de DVP e SPAF.

RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS PARA TRATAMENTO DE TROMBOSE**".

A presente invenção refere-se a novas composições farmacêuticas compreendendo, no mínimo, um inibidor direto da trombina e, no mínimo, um composto ativo adicional selecionado dos grupos que consistem em inibidores de plaquetas, heparinas de baixo peso molecular (LMWH) e heparinóides assim como heparina não fracionada, inibidores de fator X_a , inibidores combinados de trombina/ fator X_a , antagonistas do receptor de fibrinogênio (antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa) e antagonistas da Vitamina K, op-
10 cionalmente junto com um ou mais excipientes ou veículos farmacêutica-
mente aceitáveis para o tratamento de trombose.