

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680010835.9

[51] Int. Cl.

A61K 31/397 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 38/58 (2006.01)

[43] 公开日 2008年3月26日

[11] 公开号 CN 101151030A

[22] 申请日 2006.3.27

[21] 申请号 200680010835.9

[30] 优先权

[32] 2005.3.29 [33] EP [31] 05006711.5

[86] 国际申请 PCT/EP2006/061046 2006.3.27

[87] 国际公布 WO2006/103206 英 2006.10.5

[85] 进入国家阶段日期 2007.9.29

[71] 申请人 贝林格尔·英格海姆国际有限公司

地址 德国英格海姆

[72] 发明人 保罗·A·赖利

詹姆斯·C·吉尔伯特

托马斯·H·米勒

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 张平元 赵仁临

权利要求书4页 说明书30页

[54] 发明名称

用于治疗血栓的包括至少一种直接凝血酶抑制剂的组合物

[57] 摘要

本发明涉及治疗血栓的新颖药物组合物，其包含至少一种直接凝血酶抑制剂及至少一种其他活性化合物、任选一或多种可药用赋形剂或载体，该其他活性化合物选自：血小板抑制剂、低分子量肝素(LMWH)及类肝素以及普通肝素、X<sub>a</sub>因子抑制剂、组合的凝血酶/X<sub>a</sub>因子抑制剂、血纤蛋白原受体拮抗剂(糖蛋白 IIb/IIa 拮抗剂)及维生素 K 拮抗剂。

1. 一种药物组合物，其包含至少一种选自下列各化合物的直接凝血酶抑制剂 1：

(1.1) 3-[(2-{{4-(己氧基羰基氨基-亚胺基-甲基)-苯基氨基]-甲基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基)-吡啶基-2-基-氨基]-丙酸乙酯(达比加群)，

(1.2) 1-甲基-2-(4-甲脒基苯基氨基甲基)-苯并咪唑-5-基-羧酸-(N-2-吡啶基-N-2-羟基羰基乙基)-酰胺，

(1.3) 1-甲基-2-[4-(N-羟基甲脒基)-苯基氨基甲基]-苯并咪唑-5-基-羧酸-(N-2-吡啶基-N-2-乙氧基羰基乙基)-酰胺，

(1.4) 美拉加群(伊诺加群)，

(1.5) 希美加群，

(1.6) 水蛭素，

(1.7) 哈艾劳格，

(1.8) 阿加曲班，

所述的直接凝血酶抑制剂 1 任选呈其互变异构体、消旋体、对映异构体、非对映异构体、可药用酸加成盐、溶剂化物或水合物、前药形式，

且该组合物进一步包含一或多种选自下列各化合物的其他活性化合物 2：血小板抑制剂 2a、低分子量肝素(LMWH)及类肝素以及普通肝素 2b、X<sub>a</sub> 因子抑制剂 2c、组合的凝血酶/X<sub>a</sub> 因子抑制剂 2d、血纤蛋白原受体拮抗剂(糖蛋白 IIb/IIIa 拮抗剂)2e 及维生素 K 拮抗剂 2f，任选一或多种可药用赋形剂或载体。

2. 如权利要求 1 所述的药物组合物，其作为二元组合，其含有直接凝血酶抑制剂 1 及选自 2a、2b、2c、2d、2e 及 2f 类中之一的活性化合物 2，任选一或多种可药用赋形剂或载体。

3. 如权利要求 2 所述的药物组合物，其中该活性化合物 2 为血小板抑制剂 2a。

4. 如权利要求 2 所述的药物组合物，其中该活性化合物 2 为低分子量肝素(LMWH)或类肝素或普通肝素 2b。

5. 如权利要求 2 所述的药物组合物，其中该活性化合物 2 为 X<sub>a</sub> 因子抑制剂 2c。

6. 如权利要求 2 所述的药物组合物, 其中该活性化合物 2 为组合的凝血酶/ $X_a$  因子抑制剂 2d。

7. 如权利要求 2 所述的药物组合物, 其中该活性化合物 2 为血纤蛋白原受体拮抗剂(糖蛋白 IIb/IIa 拮抗剂)2e。

8. 如权利要求 2 所述的药物组合物, 其中该活性化合物 2 为维生素 K 拮抗剂 2f。

9. 如权利要求 1 所述的药物组合物, 其作为三元组合, 其含有一种直接凝血酶抑制剂 1 及两种选自血小板抑制剂 2a 类的活性化合物, 任选一或多种可药用赋形剂或载体。

10. 如权利要求 1 所述的药物组合物, 其作为三元组合, 其含有两种直接凝血酶抑制剂 1 及选自 2a、2b、2c、2d、2e 及 2f 类中之一的活性化合物, 任选一或多种可药用赋形剂或载体。

11. 如权利要求 1 所述的药物组合物, 其作为三元组合, 其含有两种直接凝血酶抑制剂 1 及两种选自 2a、2b、2c、2d、2e 及 2f 的一类或两个不同类的活性化合物, 任选一或多种可药用赋形剂或载体。

12. 如权利要求 1 所述的药物组合物, 其作为四元组合, 其含有两种直接凝血酶抑制剂 1 及两种选自 2a 类中的活性化合物, 任选一或多种可药用赋形剂或载体。

13. 如权利要求 1、2、3、9、10、11 及 12 中任一项所述的药物组合物, 其中该血小板抑制剂 2a 选自乙酰水杨酸 2a.1、氯吡格雷 2a.2 及噻氯匹定 2a.3, 任选呈其消旋体、对映异构体、非对映异构体形式及任选呈可药用酸加成盐及水合物形式。

14. 如权利要求 1 至 13 中任一项所述的药物组合物, 其中直接凝血酶抑制剂为化合物 1.1。

15. 如权利要求 1 至 14 中任一项所述的药物组合物, 其中直接凝血酶抑制剂为化合物 1.1 的甲磺酸盐。

16. 如权利要求 1、2、3、9、10、11、12、13、14 或者 15 中任一项所述的药物组合物, 其中该血小板抑制剂为乙酰水杨酸 2a.1。

17. 如权利要求 1、2、3、9、10、11、12、13、14 或者 15 中任一项所述的药物组合物, 其中该血小板抑制剂为氯吡格雷 2a.2。

18. 如权利要求 3 所述的二元药物组合物, 其含有化合物 1.1 的甲磺酸

盐及乙酰水杨酸 2a.1。

19. 如权利要求 3 所述的二元药物组合物，其含有化合物 1.1 的甲磺酸盐及氯吡格雷 2a.2。

20. 如权利要求 9 所述的三元药物组合物，其含有该化合物 1.1 的甲磺酸盐、乙酰水杨酸 2a.1 及氯吡格雷 2a.2。

21. 如权利要求 1 至 20 中任一项所述的药物组合物，其特征在于其呈适于吸入、口服、静脉内、局部、皮下、肌肉内、腹膜内、鼻内、经皮或直肠给药的制剂形式。

22. 如权利要求 1 至 21 中任一项所述的药物组合物，其特征在于其呈适于口服给药的制剂形式。

23. 如权利要求 1 至 21 中任一项所述的药物组合物，其特征在于其呈适于静脉内给药的制剂形式。

24. 如权利要求 1 至 21 中任一项所述的药物组合物，其特征在于其呈适于皮下给药的制剂形式。

25. 一种预防或者治疗血栓形成以及血栓栓塞性疾病的方法，所述的方法包括对需要的患者给药治疗有效量的权利要求 1~24 中任一项药物组合物。

26. 权利要求 25 的方法，其中所述的血栓形成以及血栓栓塞性疾病选自下述适应症：

深部静脉血栓形成(DVT)肺栓塞，及由于事件(矫形外科后、内科患者、癌症患者、外科患者)处于危险中的患者的其他静脉血栓事件，

心房颤动的中风预防(SPAF)、

由于事件(心脏衰竭或左心室功能障碍、患有心肌梗塞的高危险患者、患有瓣膜疾病或瓣膜移植的患者)处于高危险中的其他人群的中风预防、

患有急性心肌梗塞或急性冠状动脉综合症的患者的血栓及血栓性事件，所述的患者包括接受血栓溶解的患者或那些接受血管支架或经皮冠状动脉介入(PCI)或二者的患者，

已接受血栓溶解的患者或那些接受经皮冠状动脉介入或冠状动脉旁路手术后的患者的心肌梗塞(MI)后病症，

或其他急性动脉冠状综合征；

用于预防或治疗血栓，尤其用于治疗接受血管支架或经皮冠状动脉介

入(PCI)的患者。

27. 如权利要求 26 所述的用途, 其中该适应症选自 DVT 及 SPAF。

28. 根据权利要求 1~24 中任一项的药物组合物在制备用于治疗选自下述适应症的适应症的药物中的用途:

深部静脉血栓形成(DVT)肺栓塞, 及由于事件(矫形外科后、内科患者、癌症患者、外科患者)处于危险中的患者的其他静脉血栓事件,

心房颤动的中风预防(SPAF)、

由于事件(心脏衰竭或左心室功能障碍、患有心肌梗塞的高危险患者、患有瓣膜疾病或瓣膜移植的患者)处于高危险中的其他人群的中风预防、

患有急性心肌梗塞或急性冠状动脉综合征的患者的血栓及血栓性事件, 所述的患者包括接受血栓溶解的患者或那些接受血管支架或经皮冠状动脉介入(PCI)或二者的患者,

已接受血栓溶解的患者或那些接受经皮冠状动脉介入或冠状动脉旁路手术后的患者的心肌梗塞(MI)后病症,

或其他急性动脉冠状综合征;

用于预防或治疗血栓, 尤其用于治疗接受血管支架或经皮冠状动脉介入(PCI)的患者。

29. 权利要求 28 的用途, 其中该适应症选自 DVT 及 SPAF。

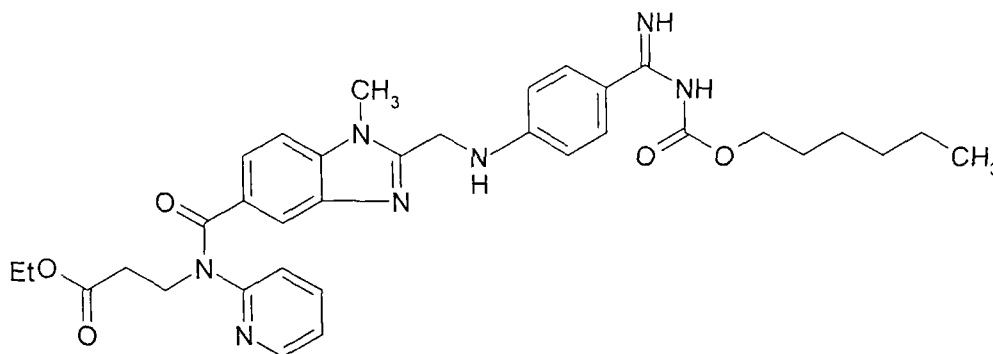
## 用于治疗血栓的包括至少一种直接凝血酶抑制剂的组合物

本发明涉及包含一或多种(优选一种)选择的直接凝血酶抑制剂(DTI)1及至少一种其他活性化合物 2 的新颖药物组合物, 其制备方法及其作为治疗血栓的药物的用途。

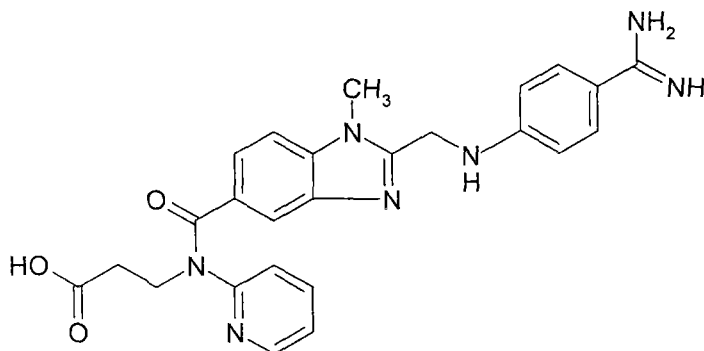
### 发明内容

在第一方面中, 本发明涉及药物组合物, 包含至少一种选自下列各物化合物的直接凝血酶抑制剂 1:

(1.1) 具有以下结构的 3-[(2-[[4-(己氧基羰基氨基-亚胺基-甲基)-苯基氨基]-甲基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基)-吡啶基-2-基-氨基]-丙酸乙酯(达比加群(dabigatran)):

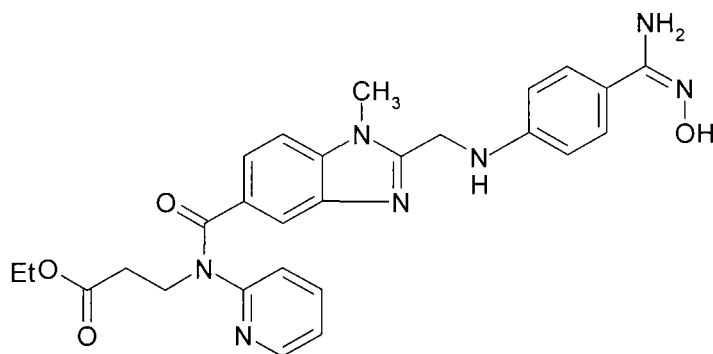


(1.2) 具有以下结构的 1-甲基-2-(4-甲脒基苯基氨基甲基)-苯并咪唑-5-基-羧酸-(N-2-吡啶基-N-2-羟基羰基乙基)-酰胺:



(1.3) 具有以下结构的 1-甲基-2-[4-(N-羟基甲脒基)-苯基氨基甲基]-苯

并咪唑-5-基-羧酸-(N-2-吡啶基-N-2-乙氧基羰基乙基)-酰胺:



(1.4) 美拉加群(伊诺加群)、

(1.5) 希美加群(ximelagatran)、

(1.6) 水蛭素(chirudin)、

(1.7) 哈艾劳格(hirolog)、

(1.8) 阿加曲班、

任选地呈其互变异构体、消旋体、对映异构体、非对映异构体、可药用酸加成盐、溶剂化物或水合物、前药形式、

且进一步包含一或多种选自如下化合物的其他活性化合物 2: 血小板抑制剂 2a、低分子量肝素(LMWH)及类肝素(heparinoids)以及普通肝素(unfractionated heparin) 2b、X<sub>a</sub> 因子抑制剂 2c、组合的凝血酶/X<sub>a</sub> 因子抑制剂 2d、血纤蛋白原受体拮抗剂(糖蛋白 IIb/IIa 拮抗剂)2e 及维生素 K 拮抗剂 2f, 任选一或多种可药用赋形剂或载体。所有活性组份均应以有效剂量存在。

活性化合物 1.1 至 1.3 公开在现有技术(例如)WO 98/37075 及 WO 04/014894 中。

上文提及的药物的前药为那些含有一或多种能够活体内裂解的基团(尤其可活体内转化为羧基的基团或/及能够自亚胺基或胺基活体内裂解的基团)的衍生物。含有两种能够活体内裂解的基团的化合物称为双前药。可活体内转化为羧基的基团及能够自亚胺基或胺基活体内裂解的基团公开在(例如)WO 98/37075(其以引用的方式并入本文中)以及上文引用的与特定抗血栓药物有关的其他 WO 公开中。

在根据本发明的药物组合物中, 只要以下各形式存在, 则可视个别化合物而定含有呈选自以下各形式的直接凝血酶抑制剂 1: 互变异构体、光学异构体、对映异构体、消旋体、非对映异构体、可药用酸加成盐、溶剂化

物或水合物。优选为包含一或多种、优选一种呈基本上绝对映异构体形式的化合物 1 的药物组合物。

直接凝血酯抑制剂 1 的可药用酸加成盐包含选自如下的盐：盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、磷酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、马来酸盐、乙酸盐、苯甲酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、乳酸盐、草酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐及对甲苯磺酸盐，优选为盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、马来酸盐、富马酸盐及甲磺酸盐。一些化合物 1 可加成一当量以上的酸，例如两当量的酸。尤其优选为盐酸盐、甲磺酸盐、马来酸盐、苯甲酸盐及乙酸盐。1 的最优选盐为甲磺酸加成盐。

包含至少一种直接凝血酶抑制剂 1 及至少一种活性化合物 2 的根据本发明的药物组合物不局限于活性物质的二元组合。包含直接凝血酶抑制剂 1 连同其他活性化合物 2 的下文所例示性公开的组合可包含第三种活性化合物或第三种活性化合物及第四种活性化合物，优选第三种活性化合物，也选自：血小板抑制剂 2a、低分子量肝素及类肝素 2b、X<sub>a</sub> 因子抑制剂 2c、组合的凝血酶/X<sub>a</sub> 因子抑制剂 2d、血纤蛋白原受体拮抗剂(糖蛋白 IIb/IIa 拮抗剂) 2e 及维生素 K 拮抗剂 2f，下文特定提及的所有组份 2a 至 2f 均描述于现有技术中。

在本发明的第一优选实施方案中，该医药组合为二元的，其包含直接凝血酶抑制剂 1 及选自 2a、2b、2c、2d、2e 及 2f 类中之一的活性化合物。优选二元组合含有化合物 1.1 及氯吡格雷(clopidogrel)或乙酰水杨酸(ASA)。

在本发明的第二优选实施方案中，该医药组合为三元的，其包含直接凝血酶抑制剂 1 及两种选自 2a、2b、2c、2d、2e 及 2f 类的活性化合物，而其他两种化合物可属于选自 2a、2b、2c、2d、2e 及 2f 的一类及相同类或两个不同类。两种其他化合物优选选自 2a 类。优选三元组合含有化合物 1.1、氯吡格雷及乙酰水杨酸。

在本发明的第三实施例中，该药物组合物为四元的，其包含两种直接凝血酶抑制剂 1 及两种选自 2a、2b、2c、2d、2e 及 2f 的一类或两个不同类、优选选自 2a、2b 及 2e 的一类或两个不同类的活性化合物。

本发明范围内对直接凝血酶抑制剂 1 的任何参考应理解为选自上文提及的化合物 1.1 至 1.8 的任何特定直接凝血酶抑制剂的参考。类似地，本发明范围内对选自 2a、2b、2c、2d、2e 及 2f 类的活性化合物的任何参考应理



解为对选自下文特定提及的这些类型的任何活性化合物的参考。

在根据本发明的医药组合中，活性物质可组合于单一制剂中，例如一起在一种制剂中作为包含这些活性成份的固定剂量组合；或可包含于两个或两个以上单独制剂中，例如作为适于同时、单独或相继给药的部分组成的试剂盒。根据本发明，优选为在单一制剂中含有活性物质 1 及 2 的药物组合物。

在本发明的所有实施方案中，优选为直接凝血酶抑制剂 1.1，尤其是其与甲磺酸形成的酸加成盐形式。

本发明的所有药物组合物可有利地用于以下适应症中：

用以预防及治疗血栓及血栓性疾病的结果，例如

深部静脉血栓形成(DVT)肺栓塞，及由于事件(矫形外科后、内科患者、癌症患者、外科患者)处于危险中的患者的其他静脉血栓事件，

心房颤动的中风预防(SPAF)、

由于事件(心脏衰竭或左心室功能障碍、患有心肌梗塞的高危险患者、患有瓣膜疾病或瓣膜移植的患者)处于高危险中的其他人群的中风预防、

患有急性心肌梗塞或急性冠状动脉综合症的患者的血栓及血栓性事件，所述的患者包括接受血栓溶解的患者或那些接受血管支架或经皮冠状动脉介入(PCI)或二者的患者，

已接受血栓溶解的患者或那些接受经皮冠状动脉介入或冠状动脉旁路手术后的患者的心肌梗塞(MI)后病症，

或其他急性动脉冠状综合征；

用于预防或治疗血栓，尤其用于治疗接受血管支架或经皮冠状动脉介入(PCI)的患者。

优选的应用领域为慢性及急性血栓栓塞性疾病或事件。

尤佳的应用领域为 DVT 及 SPAF。

因此，本发明的第二方面为一种治疗上文提及的任何适应症的方法，其包含向需要治疗的患者给药根据本发明的药物组合物，该药物组合物包含与一或多种其他活性化合物 2 组合的至少一种选择的直接凝血酶抑制剂 1，任选一或多种可药用赋形剂，一或多种其他活性化合物 2 选自：血小板抑制剂 2a、低分子量肝素及类肝素以及普通肝素 2b、X<sub>a</sub> 因子抑制剂 2c、组合的凝血酶/X<sub>a</sub> 因子抑制剂 2d、血纤蛋白原受体拮抗剂(糖蛋白 IIb/IIa 拮抗

剂)2e及维生素K拮抗剂2f。表述“患者”包含哺乳动物体，优选人体。治疗方法涵盖同时及相继给药活性组份。

因此，本发明的第三方面为利用任选一或多种可药用赋形剂的与一或多种其他活性化合物2组合的任何选择的直接凝血酶抑制剂1制造供治疗需要其的患者的上文所提及任何适应症的药物组合物中的用途，一或多种其他活性化合物2选自如下的化合物：血小板抑制剂2a、低分子量肝素及类肝素以及普通肝素2b、X<sub>a</sub>因子抑制剂2c、组合的凝血酶/X<sub>a</sub>因子抑制剂2d、血纤蛋白原受体拮抗剂(糖蛋白IIb/IIa拮抗剂)2e及维生素K拮抗剂2f。此方面涵盖上文或下文提及的根据本发明的所有的药物组合物的制备。

本发明的药物组合物以及待治疗的适应症的优选实施方案类似地适用于本发明的第二及第三方面。

#### 包含直接凝血酶抑制剂1及血小板抑制剂2a的药物组合物：

本发明的一个实施方案为包含直接凝血酶抑制剂1及血小板抑制剂2a的药物组合物。优选为仅含有一种活性物质1及一种活性物质2a，任选一或多种可药用赋形剂或载体的二元组合物。在根据本发明的医药组合中，优选血小板抑制剂2a选自由乙酰水杨酸2a.1、氯吡格雷2a.2及噻氯匹定2a.3，其任选呈其对映异构体、非对映异构体形式及任选呈可药用酸加成盐及水合物形式。

根据本发明，更优选的血小板抑制剂2a选自由乙酰水杨酸2a.1、氯吡格雷2a.2及噻氯匹定2a.3，其任选呈其对映异构体、非对映异构体形式及任选呈其可药用酸加成盐及水合物形式。

根据本发明的血小板抑制剂2a的可药用酸加成盐的实例为选自以下各种盐中的可药用盐：盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、1-羟基-2-萘甲酸盐、4-苯基肉桂酸盐、5-(2,4-二氟苯基)水杨酸盐或马来酸盐。若需要，则亦可使用上述酸的混合物来制备2a的盐。

根据本发明，优选血小板抑制剂2a的盐选自盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、富马酸盐、甲磺酸盐、4-苯基肉桂酸盐、5-(2,4-二氟苯基)水杨酸盐、马来酸盐及羟萘甲酸盐。

在根据本发明的药物组合物中，化合物2a可以其消旋体、对映异构体

或其混合物的形式存在。可使用本技术领域已知的方法(例如通过手性相层析法等)进行对映异构体自消旋体的分离。

除治疗有效量的 1 及 2a 之外, 药物组合物可另外含有可药用载体。本发明涵盖有或无可药用载体的两种药物组合物。

尤其优选的本发明的药物组合物包含呈游离碱或可药用酸加成盐形式的直接凝血酶抑制剂 1 与血小板抑制剂 2a 的以下特定组合:

1.1 与 2a.1、1.1 与 2a.2、1.1 连同 2a.1 及 2a.2,

尤其优选的者为包含以下组合的药物组合物:

1.1 的甲磺酸盐与 2a.1、

1.1 的甲磺酸盐与 2a.2、

1.1 的甲磺酸盐与 2a.1 及 2a.2。

可用于根据本发明的活性物质组合中使用的活性物质 1 与 2a 的比例为可变的。活性物质 1 与 2a 可以盐、溶剂化物或水合物形式存在。视选择的化合物 1 及 2a 而定, 在本发明的范围内可使用的重量比根据各种盐形式的不同分子量而改变。根据本发明的药物组合物通常可含有重量比为 10:1 至 1:15、优选 8:1 至 12:1、例如 1:1 至 1:10 或 2:3 的 1 与 2a。

若非另外特定说明, 则上文及下文特定的重量及重量比以活性物质的游离碱计。

举例而言, 根据本发明的药物组合物每单一剂量通常含有介于约 50mg 与 200mg 之间, 例如 50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg 或 200mg 量的 1.1。通常, 含有 1.1 的药物组合物每日给药一次或两次, 优选每日给药两次。优选口服给药 1.1。

1.3 优选经皮下给药。由于 1.1 及 1.3 为相同活性成分(意即 1.2)的不同前药, 因此根据不同给药途径调整 1.3 的剂量, 以获得基本上与通过应用 1.1 的以上提及的量所获得的活性成份的血浆水平相同的血浆水平的方式进行。

在根据本发明的药物组合物中, 2a.1(ASA)可以介于 50mg 与 500mg 之间的量存在: 2a.1 的优选剂量为(例如)50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225 mg、250 mg、275 mg、300 mg、325 mg、350 mg、375 mg、400 mg、425 mg、450 mg、475 mg 及 500 mg。

在根据本发明的药物组合物中, 2a.2(氯吡格雷)可以介于 75mg 与 600mg

之间的量存在：2a.2 的优选剂量为(例如)75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225 mg、250 mg、275 mg、300 mg、325 mg、350 mg、375 mg、400 mg、425 mg、450 mg、475 mg、500 mg、525 mg、550 mg、575 mg 及 600 mg。

对于二元及三元组合而言，以上提及的化合物 1 相对于 2a 的剂量可以任何可能方式组合。

举例而言，药物的通常推荐剂量可为公开在 Rote Liste<sup>®</sup> 2005, Editio Cantor Verlag Aulendorf, Germany 或 Physician's Desk Reference, 第 58 版, 2004 中的剂量，例如美拉加群的例示性剂量：3mg/0.3ml，经皮下，每日两次；或希美加群的例示性剂量：24mg，口服，每日两次。

#### 制剂及剂量：ASA

关于 ASA，可使用市售的任何口服制剂。参考 Rote Liste<sup>®</sup> 2004, Editio Cantor Verlag Aulendorf, Germany 或 Physician's Desk Reference, 第 58 版, 2004。药物的此组份可以 10 至 1000mg、优选 25 至 600mg(例如 100 至 300mg)、最优选 50 至 500mg 的日剂量经口给药，例如 75mg，每日两次。

#### 制剂及剂量：氯吡格雷

氯吡格雷的适当口服制剂公开在 Rote Liste<sup>®</sup> 2004, Editio Cantor Verlag Aulendorf, Germany 或 Physician's Desk Reference, 第 58 版, 2004 中，且其可含有 25 mg 至 1000 mg、优选 75 mg 至 600 mg、且最优选 75 mg 至 400 mg 氯吡格雷。举例而言，所用制剂可含有 25 mg、50 mg、75 mg、150 mg、250 mg 或 500 mg 氯吡格雷。口服给药可以每日两次、三次或四次给药单一或分开剂量。优选为单一日剂量。氯吡格雷是以商标名称 Plavix<sup>®</sup> 及 Iscover<sup>®</sup> 市售。

#### 制剂及剂量：噻氯匹定

噻氯匹定的适当口服制剂公开在 Rote Liste<sup>®</sup> 2004, Editio Cantor Verlag Aulendorf, Germany 或 Physician's Desk Reference, 第 58 版, 2004 中，且其可含有 25 mg 至 600 mg、优选 100 mg 至 400 mg、且最优选 200 mg 至 300 mg 噻氯匹定。举例而言，该制剂可含有 25 mg、50 mg、75 mg、150 mg、

250 mg 或 500 mg 噻氯匹定。口服给药可以每日两次、三次或四次给药单一或分开剂量。优选为单一日剂量。

任何熟悉本领域的普通技术人员清楚上文指定的每单一剂量的建议剂量并非限制于实际陈述的数值。熟悉本领域的普通技术人员显而易见亦包括约 $\pm 2.5\text{mg}$ 、尤其在小数范围中的波动。在这些剂量范围中，活性物质 1 及 2a 可以上文给定的重量比存在。

举例而言，不限制本发明的范围，使用优选直接凝血酶抑制剂 1.1 且 2a 表示 ASA 及/或氯吡格雷的组合的情况下，每一单一剂量的根据本发明的药物组合物可含有(例如)以下量的以下物质：150mg 的 1 及 75mg 的氯吡格雷及/或 200mg 的 ASA。

1.1 的剂量可为 50 至 400 毫克/日。

2a.1 的剂量可为 50 至 500 毫克/日，优选 75 至 325 毫克/日。

2a.2 的剂量可为 75 至 600 毫克/日。

#### 包含直接凝血酶抑制剂 1 及低分子量肝素 2b 的药物组合物：

本发明的一个实施方案为包含直接凝血酶抑制剂 1 及分别地低分子量肝素(LMWH)、类肝素、普通肝素 2b 的药物组合物。优选为仅含有一种活性化合物 1 及一种活性化合物 2b，任选一或多种可药用赋形剂或载体的二元组合物。在根据本发明的医药组合中，优选肝素 2b 选自依诺肝素、瑞维肝素、达肝素(dalteparin)、亭扎肝素(tinzaparin)、那屈肝素及达那肝素。

相对于活性化合物 2b 的剂量范围，合适剂量为：

依诺肝素：40mg 每日一次，30mg 每日两次，1.5mg/kg 每日一次或 1.0mg/kg 每日两次

瑞维肝素：1759 U/日

达肝素：2500-5000 IU/日

亭扎肝素：50-75 IU/kg 或 3500 IU/日

那屈肝素：3075 IU/日

达那肝素：750 IU/日。

化合物 2b 通常经胃肠外给药，优选经皮下给药。

另外，化合物 2b 的适当剂量及制剂描述于 Rote Liste<sup>®</sup> 2004, Editio Cantor Verlag Aulendorf, Germany 或 Physician's Desk Reference, 第 58 版，

2004 中。

1 的剂量范围已在上文给出。

化合物 2b 优选为依诺肝素。

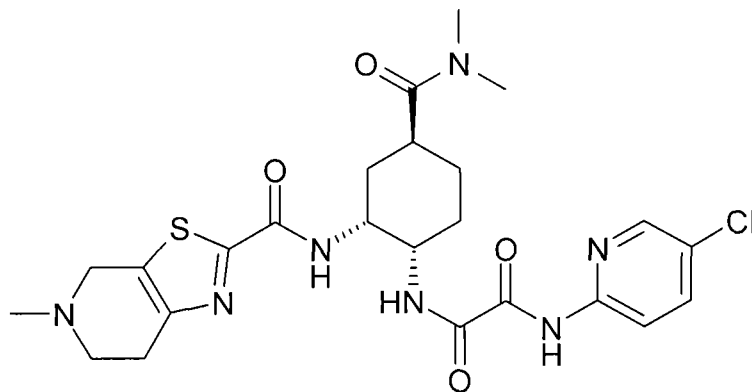
在本发明的范围内，对类固醇 2b 的任何参考包括对可由肝素形成的盐或衍生物的参考。可能的盐或衍生物的实例包括：钠盐、硫代苯甲酸盐 (sulphobenzoate)、磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、丙酸盐、磷酸二氢盐、棕榈酸盐、特戊酸盐或糠酸盐。在一些例子中，式 2b 的化合物亦可以其水合物形式存在。在本发明范围内，对肝素 2b 的任何参考亦包括对呈其非对映异构体、非对映异构体的混合物形式或呈消旋体形式的化合物 2b 的参考。

可于根据本发明的活性物质组合中使用的活性物质 1 与 2b 的比例为可变的。活性物质 1 与 2b 可以其溶剂化物或水合物形式存在。视选择的化合物 1 及 2b 而定，在本发明的范围内可使用的重量比根据各种化合物的不同分子量及其不同效能而改变。

包含直接凝血酶抑制剂 1 及  $X_a$  因子抑制剂 2c 的药物组合物：

本发明的实施方案之一为包含直接凝血酶抑制剂 1 及  $X_a$  因子抑制剂 2c 的药物组合物。优选为仅含有一种活性物质 1 及一种活性物质 2c，任选一或多种可药用赋形剂或载体的二元组合物。在根据本发明的医药组合中，优选  $X_a$  因子抑制剂 2c 选自如下的化合物：

- (1) 戊聚糖(fondaparinux)
- (2) 长效戊糖(idraparinux)
- (3) 拉扎班(Razaxaban)(DPC-906; Curr Hematol Rep. 2004 年 9 月; 3(5): 357-62)
- (4) 艾匹班(Apixaban)(BMS-562247)
- (5) N-(4-溴-2-[[[(5-氯吡啶-2-基)氨基]羰基]-6-羟基苯基]-1-异丙基哌啶-4-甲酰胺(JP 2005179272)
- (6)



(WO 2005/47296)

(10) 5-氯-N-(((5S)-2-氧代-3-[4-(3-氧代-4-吗啉基)苯基]-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)-2-噻吩甲酰胺(BAY-59-7939, WO 04/60887)

(11) 1-(吡啶-6-羰基-D-苯基甘氨酸基)-4-(1-甲基-哌啶-4-基)哌嗪(LY-517717, WO 02/100847)

(12) 2-(5-甲脒基(carbamimidoyl)-2-羟基-苯基)-N-[3-甲基-4-(吡咯烷-1-基-羰基)-苯基]-乙酰胺(WO 03/037220)

(13) 2-(2-甲脒基-苯基)-N-[3-甲基-4-(吡咯烷-1-基-羰基)-苯基]-异丁酰胺(WO 02/062748)

(14) 2-(5-甲脒基-2-羟基-苯基)-N-[4-(吡咯烷-1-基-羰基)-3-三氟甲基-苯基]-丙酰胺(WO 02/062748)

(15) 2-(3-甲脒基-苯基)-N-[3-溴-4-(吡咯烷-1-基-羰基)-苯基]-3-(吡啶-4-基)-丙酰胺(WO 02/062748)

(16) N-(5-甲脒基-2-羟基-苯基)-3-甲基-4-(吡咯烷-1-基-羰基)-苯甲酰胺(WO 02/062778)

(17) 2-(3-甲脒基-苯基)-2-[3-甲基-4-(吡咯烷-1-基-羰基)-苯甲酰胺基]-乙酸乙酯(WO 02/062778)

(18) (1)N-(5-甲脒基-2-羟基-苯基)-3-三氟甲基-4-(3-氨基甲基-1,4,5,6-四氢-环戊二烯并吡啶-1-基)-苯甲酰胺(WO 02/072558)

(19) (6)N-[1-(5-甲脒基-2-羟基-苯基)-乙基]-3-三氟甲基-4-(4,5,6,7-四氢-苯并咪唑-1-基)-苯甲酰胺(WO 02/072558)

(20) N-(5-甲脒基-2-羟基-苯基)-3-三氟甲基-4-(3-甲基-1,4,5,6-四氢-环戊二烯并吡啶-1-基)-苯甲酰胺(WO 02/072558)

(21) 2-(5-甲脒基-2-羟基-苯基)-N-[3-三氟甲基-4-(吡咯烷-1-基-羰基)-苯基]-3-苯基-丙酰胺(WO 04/013115)

(22) 4-羟基-3-{{6-氯-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹唑啉-4-基}氨基甲基}-苯甲脒(WO 2004/080970)

(23) 4-羟基-3-{{7-甲基-6-(吡咯烷-1-基-羰基)-异喹啉-1-基}氨基甲基}-苯甲脒(WO 2004/080970)

(24) 4-羟基-3-{{2-苯基-1-[7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹唑啉-4-基氨基]-乙基}-苯甲脒(WO 2004/080970)

(25) 4-羟基-3-{{6-甲基-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹唑啉-4-基}氨基甲基}-苯甲脒(WO 2004/080970)

(26) 4-羟基-3-{{7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹唑啉-4-基}氨基甲基}-苯甲脒(WO 2004/080970)

(27) 3-(3-甲脒基(amidino)-苯基)-3-{{6-氯-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹唑啉-4-基}胺基}-丙酸乙酯(WO 2004/080970)

(28) 3-(3-甲脒基-苯基)-3-{{6-氯-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹唑啉-4-基}胺基}-丙酸(WO 2004/080970)

(29) N-苯甲酰基-4-羟基-3-{{7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹唑啉-4-基}氨基甲基}-苯甲脒(WO 2004/080970)

(30) N-羟基-4-羟基-3-{{6-甲基-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹唑啉-4-基}氨基甲基}-苯甲脒(WO 2004/080970)

(31) N-乙酰氧基甲氧基羰基-4-羟基-3-{{6-甲基-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹唑啉-4-基}氨基甲基}-苯甲脒(WO 2004/080970)

其立体异构体, 例如对映异构体及非对映异构体; 立体异构体的混合物, 例如消旋体; 前药; 可药用盐; 溶剂化物, 例如水合物; 及其物理变体, 例如多晶型。

上文提及的药物的前药为含有一或多种能够活体内裂解的基团, 尤其为可活体内转化为羧基的基团或/及一能够自亚胺基或胺基活体内裂解的基团的这些衍生物。含有两种能够活体内裂解的基团的化合物称为双前药。可活体内转化为羧基的基团及能够自亚胺基或胺基活体内裂解的基团公开在(例如)WO 98/37075(该案以引用的方式并入本文中)及上文引用的与特定抗血栓药物相关的其他 WO 公开中。



戊聚糖的剂量为约 2.5 毫克/公斤/日。戊聚糖与长效戊糖优选经皮下给药。

1 的剂量范围已在上文给出。

在本发明的药物组合物内活性化合物的可药用盐形式多半通过常规的方法制备。当组份化合物含有羧酸基团时，其合适的盐可通过使该化合物与合适碱反应以提供相应的碱加成盐而形成。这些碱的实例为包括氢氧化钾、氢氧化钠及氢氧化锂的碱金属氢氧化物；例如氢氧化钡及氢氧化钙的碱土金属氢氧化物；例如乙醇钾及丙醇钠的碱金属烷醇盐；及例如吡啶、二乙醇胺及 N-甲基谷酰胺的各种有机碱。亦包括本发明的组份化合物的铝盐。

就特定组份化合物而言，酸加成盐可通过以可药用有机酸及无机酸处理这些化合物而形成，这些有机酸及无机酸为例如，氢卤化物，例如盐酸、氢溴酸、碘酸；其他无机酸及其相应的盐，例如硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐等；及烷基磺酸盐及单芳基磺酸盐，例如乙磺酸盐、甲苯磺酸盐及苯磺酸盐；及其他有机酸及其相应的盐，例如乙酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、抗坏血酸盐等。

因此，本发明的组份化合物的可药用酸加成盐包括(但不限于)：乙酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、精胺酸盐、天冬胺酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐(苯磺酸盐(besylate))、硫酸盐、亚硫酸盐、溴化物、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、辛酸盐、氯化物、氯苯甲酸盐、柠檬酸盐、环戊丙酸盐、二葡萄糖酸盐、磷酸二氢盐、二硝基苯甲酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、半乳糖盐(来自粘液酸)、半乳糖醛酸盐、葡糖庚酸盐、葡糖酸盐、麸胺酸盐、甘油磷酸盐、半琥珀酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、马尿酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、碘化物、羟乙基磺酸盐、异丁酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、偏磷酸盐、甲磺酸盐、甲基苯磺酸盐、磷一氢盐、2-萘磺酸盐、烟碱酸盐、硝酸盐、草酸盐、油酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过氧硫酸盐、苯乙酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、膦酸盐、邻苯二甲酸盐。

根据本发明的化合物 2c 的可药用酸加成盐的尤其优选的实例为选自与以下酸形成的可药用盐：盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙酸、富马酸、琥珀酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸、1-羟基-2-萘羧酸或马来酸。若需

要, 则亦可使用上述酸的混合物来制备 2c 的盐。

在根据本发明的药物组合物中, 化合物 2c 可以其消旋体、对映异构体或其混合物的形式存在。可使用此项技术中已知的方法(例如通过手性相层析法等)进行对映异构体自消旋体的分离。

可于根据本发明的活性物质组合中使用的活性物质 1 与 2c 的比例为可变的。活性物质 1 与 2c 可以其溶剂合物或水合物形式存在。视选择的化合物 1 及 2c 而定, 在本发明的范围内可使用的重量比根据各种盐形式的不同分子量而改变。

**包含直接凝血酶抑制剂 1 及组合的凝血酶/ $X_a$  因子抑制剂 2d 的药物组合物:**

本发明的实施方案之一为包含直接凝血酶抑制剂 1 及组合的凝血酶/ $X_a$  因子抑制剂 2d 的药物组合物。优选为仅含有一种活性化合物 1 及一种活性化合物 2d, 任选一或多种可药用赋形剂或载体的二元组合物。

可用于本发明的范围内的组合的凝血酶/ $X_a$  因子抑制剂在本领域中是公知的。在本发明的范围内术语组合的凝血酶/ $X_a$  因子抑制剂 2d 表示选自以下化合物的化合物:

(32) 1-甲基-2-[N-(4-甲脒基苯基)-氨基甲基]-5-[N-(羟基羰基甲基)-喹啉-8-磺酰基氨基]-苯并咪唑(US-6121308)

(33) (R)-2-(4-甲脒基苯基氨基甲基)-1-甲基-5-[1-(羧基甲基氨基)-1-(吡咯烷羰基)-乙基]-苯并咪唑(WO 00/01704)

(34) 2-(4-甲脒基苯基氨基甲基)-1-甲基-5-[1-(羧基甲基氨基甲基)-1-(吡咯烷羰基)-乙基]-苯并咪唑(WO 01/47896)

(35) (R)-2-[4-(N-苯基羰基甲脒基)-苯基氨基甲基]-1-甲基-5-[1-(正丙氧基羰基甲基氨基)-1-(吡咯烷羰基)-乙基]-苯并咪唑(WO 01/47896)

(36) 3-{{[6-(N-乙酰基-N-环戊胺基)-7-甲基-异喹啉-1-基]氨基甲基}-4-羟基-苯甲脒(WO 2004/080970)

(以下化合物公开在 WO 2004/056784 中)

(37) N-[1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-乙基]-3-甲基-4-(2,5-二氢-吡咯-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(38) N-[1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-乙基]-3-甲基-4-(吡咯烷-1-基-羰基)-

## 苯甲酰胺

(39) N-[1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-乙基]-3-氯-4-(2-氨基甲基-吡咯烷-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(40) 3-氯-N-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基-甲基)-4-(3-氧代-哌嗪-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(41) N-[1-(5-溴-1H-苯并咪唑-2-基)-乙基]-3-甲基-4-(吡咯烷-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(42) N-[(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-苯基-甲基]-3-甲基-4-(吡咯烷-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(43) N-[(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-甲基-丁基]-3-甲基-4-(吡咯烷-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(44) (S)-N-[1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)]乙基-3-甲基-4-(吡咯烷-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(45) N-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-乙基]-3-氯-4-((2R/S)-2-氨基甲基-吡咯烷-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(46) N-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-甲硫基-丙基]-3-氯-4-((2S)-2-(N-叔丁氧基羰基-氨基甲基)-吡咯烷-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(47) N-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-丁基]-3-氯-4-[(2S)-2-氨基甲基-吡咯烷-1-基-羰基]-苯甲酰胺

(48) N-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-甲硫基-丙基]-3-氯-4-[(2S)-2-氨基甲基-吡咯烷-1-基-羰基]-苯甲酰胺

(49) N-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-甲基亚磺酰基-丙基]-3-氯-4-[(2S)-2-氨基甲基-吡咯烷-1-基-羰基]-苯甲酰胺

(50) N-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-甲基磺酰基-丙基]-3-氯-4-[(2S)-2-氨基甲基-吡咯烷-1-基-羰基]-苯甲酰胺

(51) N-[(1S)-5-(苯甲氧基羰基氨基)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-戊基]-3-甲基-4-(吡咯烷-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(52) N-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-苯基-丙基]-3-氯-4-(吡咯烷-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(53) N-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-甲硫基-丙基]-3-甲基-4-(吡咯烷-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(54) N-[(1S)-3-苯甲氧基羰基-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-丙基]-3-甲基-4-(吡咯烷-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(55) N-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-(吡咯烷-1-基-羰基)-丙基]-3-甲基-4-(吡咯烷-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(56) N-[(1R)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2-羟基-乙基]-3-甲基-4-(吡咯烷-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(57) N-[1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2-甲氧基-乙基]-3-甲基-4-(吡咯烷-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(58) N-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-甲氧基-丙基]-3-甲基-4-(吡咯烷-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(59) N-[(1R)-2-(C-叔丁氧基羰基-甲氧基)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-乙基]-3-甲基-4-(吡咯烷-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(60) N-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-甲基亚磺酰基-丙基]-3-甲基-4-(吡咯烷-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(61) N-[(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-苯基-甲基]-3-甲基-4-(吡咯烷-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(62) N-[1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-苯基-甲基]-4-(2,5-二氢-吡咯-1-基-羰基)-3-甲基-苯甲酰胺

(63) N-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-甲基磺酰基氨基-丙基]-3-甲基-4-(吡咯烷-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(64) N-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-[3-(2-氯-乙基)-脲基]-丙基]-3-甲基-4-(吡咯烷-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(65) N-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-丁基]-3-甲基-4-(吡咯烷-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(66) 3-溴-N-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-甲硫基-丙基]-4-(吡咯烷-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(67) 3-氯-N-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-(甲硫基)-丙基]-4-(吡咯烷-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(68) 3-溴-N-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-(甲基磺酰基)-丙基]-4-(吡咯烷-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(69) 3-溴-N-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-甲基亚磺酰基-丙

基]-4-(吡咯烷-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(70) 3-氯-N-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-乙基]-4-[(2R)-2-(甲基磺酰基氨基-甲基)-吡咯烷-1-基-羰基]-苯甲酰胺

(71) (1R)-3-溴-N-[1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2-羟基-乙基]-4-(2,5-二氢-吡咯-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(72) (1R)-3-甲基-N-[1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2-甲氧基-乙基]-4-(2,5-二氢-吡咯-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(73) (1R)-3-氯-N-[1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2-羟基-乙基]-4-(2,5-二氢-吡咯-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(74) N-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-[(3R,S)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基]-羰基-丙基]-3-甲基-4-(吡咯烷-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(75) N-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-[(2R)-2-羟基甲基-吡咯烷-1-基-羰基]-丙基]-3-甲基-4-(吡咯烷-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(76) N-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-[(2S)-2-羟基甲基-吡咯烷-1-基-羰基]-丙基]-3-甲基-4-(吡咯烷-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(77) N-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-(2-甲基-2,6-二氮杂-螺[3,4]辛-6-基-羰基)-丙基]-3-甲基-4-(吡咯烷-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(78) N-[(1S)-3-[(1R)-2-(胺基羰基)-吡咯烷-1-基-羰基]-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-丙基]-3-甲基-4-(吡咯烷-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(79) N-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-[(2R)-2-叔丁氧基羰基-氨基甲基-吡咯烷-1-基-羰基]-丙基]-3-甲基-4-(吡咯烷-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(80) N-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-[(3R,S)-2-羟基甲基-吡咯烷-1-基-羰基]-丙基]-3-甲基-4-(吡咯烷-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(81) N-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-[(1,1-二氧化-1-硫代吗啉-4-基-羰基)-丙基]-3-甲基-4-(吡咯烷-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(82) N-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-[(4-甲基-3-氧代-哌嗪-1-基-羰基)-丙基]-3-甲基-4-(吡咯烷-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(83) N-[(1R)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2-甲氧基-乙基]-3-甲基-4-(吡咯烷-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(84) 3-氯-N-[(1R)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2-甲氧基-乙基]-4-(2,5-二氢-吡咯-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(85) 3-溴-N-[(1R)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2-甲氧基-乙基]-4-(吡咯烷-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(86) 3-溴-N-[(1R)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2-甲氧基-乙基]-4-(2,5-二氢-吡咯-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(87) 3-甲基-N-[(1R)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2-羟基-乙基]-4-(2,5-二氢-吡咯-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(88) N-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-[(2S)-2-氨基甲基-吡咯烷-1-基-羰基]-丙基]-3-甲基-4-(吡咯烷-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(89) N-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-[(2R)-2-氨基甲基-吡咯烷-1-基-羰基]-丙基]-3-甲基-4-(吡咯烷-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(90) 3-氯-N-[(1R,S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-乙基]-4-(2R)-2-甲氧基甲基-吡咯烷-1-基-羰基]-苯甲酰胺

(91) 3-氯-N-[1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-乙基]-4-(3,4,5,6-四氢-2H-[2,3]-联吡啶-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(92) N-[(1R)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2-甲氧基-乙基]-4-(吡咯烷-1-基-羰基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

(93) N-[(1S)-1,3-双-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-丙基]-3-甲基-4-(吡咯烷-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(94) 3-氯-N-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-乙基]-4-[(2R/S)-2-二甲氨基甲基-吡咯烷-1-基-羰基]-苯甲酰胺

(95) N-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-甲磺酰胺基-丙基]-4-(2,5-二氢-吡咯-1-基-羰基)-3-甲基-苯甲酰胺

(96) N-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-丁基]-4-(2,5-二氢-吡咯-1-基-羰基)-3-甲基-苯甲酰胺

(97) 3-氯-N-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-丁基]-4-(2,5-二氢-吡咯-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(98) 3-溴-N-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-丁基]-4-(2,5-二氢-吡咯-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(99) 4-(N-乙酰基-N-环戊基-氨基)-N-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2-甲硫基-乙基]-3-甲基-苯甲酰胺

(100) 3-氯-N-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-乙基]-4-[(2R)-2-(吡咯烷

-1-基-甲基)-吡咯烷-1-基-羰基]-苯甲酰胺

(101) 3-溴-N-[(1R)-1-(5-溴-1H-苯并咪唑-2-基)-2-甲氧基-乙基]-4-(2,5-二氢-吡咯-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(102) 3-溴-N-[(1R)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2-乙氧基-乙基]-4-(2,5-二氢-吡咯-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(103) N-[(1R)-2-烯丙氧基-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-乙基]-4-(2,5-二氢-吡咯-1-基-羰基)-3-甲基-苯甲酰胺

(104) 3-溴-N-[(1R)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2-丙-2-炔氧基-乙基]-4-(2,5-二氢-吡咯-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(105) N-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-(1H-四唑-5-基)-丙基]-3-甲基-4-(吡咯烷-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(106) N-[(1R)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2-羟基-乙基]-4-(2,5-二氢-吡咯-1-基-羰基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

(107) 3-氯-N-[(1R)-1-(5-溴-1H-苯并咪唑-2-基)-2-羟基-乙基]-4-(2,5-二氢-吡咯-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(108) 3-溴-N-[(1R)-1-(5-溴-1H-苯并咪唑-2-基)-2-羟基-乙基]-4-(吡咯烷-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(109) 3-甲基-N-[(1R)-1-(5-溴-1H-苯并咪唑-2-基)-2-羟基-乙基]-4-(吡咯烷-1-基-羰基)-苯甲酰胺

(以下化合物公开在 WO 2004-058743 中)

(110) 6-氯-4-[1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-乙基氨基]-7-(2-氨基甲基-吡咯烷-1-基-羰基)-喹啉

(111) 6-氯-4-[1-(S)-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-乙基氨基]-7-(2,5-二氢吡咯-1-基-羰基)-喹啉

(112) 6-氯-4-[1-(S)-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-乙基氨基]-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹啉

(113) 4-[1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-甲硫基-丙基氨基]-6-甲基-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹啉

(114) 4-[1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-乙基氨基]-6-甲基-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹啉

(115) 4-[1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-乙基氨基]-6-甲基-7-(3-氧代-哌嗪

-1-基-羰基)-喹啉

(116) 4-[(1R/S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-乙基氨基]-6-氯-7-[(2R)-2-氨基甲基-吡咯烷-1-基-羰基]-喹啉

(117) 4-[1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-甲硫基-丙基氨基]-6-甲基-7-(3-氧代-哌嗪-1-基-羰基)-喹啉

(118) 4-[1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-甲磺酰基-丙基氨基]-6-甲基-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹啉

(119) 6-氯-4-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-乙基氨基]-7-[(2R)-2-氨基甲基-吡咯烷-1-基-羰基]-喹啉

(120) 6-氯-4-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2-羟基-乙基氨基]-7-[(2,5-二氢吡咯-1-基-羰基)-喹啉

(121) 6-氯-4-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2-羟基-乙基氨基]-7-[(2R)-2-氨基甲基-吡咯烷-1-基-羰基]-喹啉

(122) 6-氯-4-[1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-羟基羰基丙胺基]-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹啉

(123) 6-氯-4-[1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-苯甲氧基羰基丙基-氨基]-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹啉

(124) 6-氯-4-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-甲硫基-丙基氨基]-7-[(2R)-3-叔丁基羰基-氨基甲基-吡咯烷-1-基-羰基]-喹啉

(125) 6-氯-4-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-甲硫基-丙基氨基]-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹啉

(126) 6-氯-4-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-甲氧基-丙基氨基]-7-(2,5-二氢吡咯-1-基-羰基)-喹啉

(127) 6-氯-4-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-甲磺酰基-丙基氨基]-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹啉

(128) 6-氯-4-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-甲硫基-丙基氨基]-7-[(2R)-2-氨基甲基-吡咯烷-1-基-羰基]-喹啉

(129) 6-氯-4-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-甲基亚磺酰基-丙基氨基]-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹啉

(130) 6-氯-4-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-苯甲氧基羰基-丙基氨基]-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹啉



(131) 6-氯-4-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2-羟基-乙基氨基]-7-(哌嗪-3-酮-1-基-羰基)-喹唑啉

(132) 6-氯-4-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-羟基羰基丙基-氨基]-7-[(2S)-2-氨基甲基-吡咯烷-1-基-羰基]-喹唑啉

(133) 6-氯-4-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-甲磺酰基-丙基氨基]-7-[(2R)-2-叔丁基羰基-氨基甲基-吡咯烷-1-基-羰基]-喹唑啉

(134) 6-氯-4-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-甲磺酰基-丙基氨基]-7-[(2R)-2-氨基甲基-吡咯烷-1-基-羰基]-喹唑啉

(135) 6-氯-4-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-乙基氨基]-7-(噻唑烷-3-基-羰基)-喹唑啉

(136) 6-氯-4-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-乙氧基羰基丙胺基]-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹唑啉

(137) 4-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-乙基氨基]-6-甲基-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹唑啉

(138) 4-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-乙基氨基]-6-甲基-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹唑啉

(139) 6-氯-4-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-甲基亚磺酰基-丙基氨基]-7-[(2R)-2-氨基甲基-吡咯烷-1-基-羰基]-喹唑啉

(140) 4-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-甲硫基-丙基氨基]-6-甲基-7-(2,5-二氢吡咯-1-基-羰基)-喹唑啉

(141) 6-溴-4-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-乙基氨基]-7-(2,5-二氢吡咯-1-基-羰基)-喹唑啉

(142) 6-氯-4-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-乙氧基羰基丙基-氨基]-7-(2,5-二氢吡咯-1-基-羰基)-喹唑啉

(143) 6-氯-4-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-甲硫基-丙基氨基]-7-(2,5-二氢吡咯-1-基-羰基)-喹唑啉

(144) 6-氯-4-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-丁基氨基]-7-(2,5-二氢吡咯-1-基-羰基)-喹唑啉

(145) 6-氯-4-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-甲硫基-丙基氨基]-7-(2,5-二氢吡咯-1-基-羰基)-喹唑啉

(146) 6-氯-4-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2-甲氧基-乙基氨基]

基]-7-(2,5-二氢吡咯-1-基-羰基)-喹唑啉

(147) 6-氯-4-[1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-二乙氨基羰基-丙基-氨基]-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹唑啉

(148) 6-氯-4-[1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-[N-甲基-N-哌啶-4-基-氨基]-羰基-丙基-氨基]-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹唑啉

(149) 6-氯-4-[1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-[4-甲基-哌嗪-1-基]-羰基-丙基-氨基]-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹唑啉

(150) 6-氯-4-[1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-(C-哌啶-4-基-甲基氨基)-羰基-丙基-氨基]-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹唑啉

(151) 6-氯-4-[1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-(N-苯甲基-N-甲基-氨基)-羰基-丙基-氨基]-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹唑啉

(152) 4-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-烯丙氧基羰基丙基-氨基]-6-甲基-7-(2,5-二氢吡咯-1-基-羰基)-喹唑啉

(153) 6-溴-4-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-烯丙氧基羰基丙基-氨基]-7-(2,5-二氢吡咯-1-基-羰基)-喹唑啉

(154) 6-氯-4-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2-甲氧基-乙基氨基]-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹唑啉

(155) 6-氯-4-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-甲磺酰基-丙基氨基]-1-氧基-7-[(2R)-2-氨基甲基-吡咯烷-1-基-羰基]-喹唑啉

(156) 6-氯-4-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-乙基氨基]-7-[(2S)-2-(吡咯烷-1-基-甲基)-吡咯烷-1-基-羰基]-喹唑啉

(157) 6-氯-4-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-乙基氨基]-7-[(2R/S)-2-氨基甲基-噻唑烷基-羰基]-喹唑啉

(158) 6-氯-4-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-甲磺酰基-丙基氨基]-7-[(2R)-2-(甲磺酰基-氨基甲基)-吡咯烷-1-基-羰基]-喹唑啉

(159) 6-氯-4-{1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-[(1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)-羰基-丙基-氨基]}-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹唑啉

(160) 6-氯-4-[1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-(苯甲基氨基-羰基)-丙基-氨基]-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹唑啉

(161) 6-氯-4-{1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-[(N-甲基-N-苯乙基-氨基-羰基)-丙基-氨基]}-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹唑啉

(162) 6-氯-4-[1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-(羟基乙胺基-羰基)-丙基-氨基]-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹唑啉

(163) 6-氯-4-{1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-[(C-吡啶基-3-基-甲基氨基-羰基)-丙基-氨基]}-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹唑啉

(164) 6-氯-4-{1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-[(1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸-2-烷-8-基)-羰基]-丙基-氨基}-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹唑啉

(165) 6-氯-4-[1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-(吗啉-4-基-羰基)-丙基-氨基]-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹唑啉

(166) 6-氯-4-[1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-(C-环己基-甲基氨基-羰基)-丙基-氨基]-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹唑啉

(167) 6-氯-4-[1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-(甲氧基乙胺基-羰基)-丙基-氨基]-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹唑啉

(168) 6-氯-4-[1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-(二甲基胺基乙基-氨基-羰基)-丙基-氨基]-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹唑啉

(169) 6-氯-4-[1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-(环丙胺基-羰基)-丙基-氨基]-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹唑啉

(170) 6-氯-4-{(1R/S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-[C-(2R/S)-四氢吡喃-2-基-甲基氨基-羰基]-丙基-氨基}-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹唑啉

(171) 6-氯-4-[1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-(二甲基氨基丙胺基-羰基)-丙基-氨基]-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹唑啉

(172) 6-氯-4-[1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-(胺基乙胺基-羰基)-丙基-氨基]-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹唑啉

(173) 6-氯-4-[1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙胺基-羰基)-丙基-氨基]-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹唑啉

(174) 6-氯-4-{1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-[N-(2-二甲基氨基-乙基)-N-甲基-氨基-羰基]-丙基-氨基}-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹唑啉

(175) 6-氯-4-[1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-(N-哌啶-2-基-氨基羰基)-丙基-氨基]-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹唑啉

(176) 6-氯-4-{1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-[C-(四氢吡喃-4-基)-甲基氨基-羰基]-丙基-氨基}-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹唑啉

(177) 6-氯-4-[1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-(4-羟基哌啶-1-基-羰基)-丙

基-氨基]-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹唑啉

(178) 6-氯-4-{1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-[C-(吡啶-4-基)-甲基氨基-羰基]-丙基-氨基}-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹唑啉

(179) 6-氯-4-[1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-(N-甲基氨基羰基甲基-N-甲基-氨基-羰基)-丙基-氨基]-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹唑啉

(180) 6-氯-4-{1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-[N-(2-(1H)-咪唑-4-基)-乙基]-N-甲基-氨基-羰基]-丙基-氨基}-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹唑啉

(181) 6-氯-4-[1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-(1-噻唑烷-1-基-羰基)-丙基-氨基]-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹唑啉

(182) 6-氯-4-[1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-(N-环丙基-N-甲基-氨基-羰基)-丙基-氨基]-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹唑啉

(183) 6-氯-4-[1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-(N-环丙基甲基-N-甲基-氨基-羰基)-丙基-氨基]-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹唑啉

(184) 6-氯-4-[1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-(环戊胺基-羰基)-丙基-氨基]-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹唑啉

(185) 6-氯-4-[1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-(N-哌啶-4-基-氨基羰基)-丙基-氨基]-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹唑啉

(186) 6-氯-4-{1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-[C-(吡啶-2-基)-甲基氨基-羰基]-丙基-氨基}-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹唑啉

(187) 6-氯-4-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-羟基羰基-丙基氨基]-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹唑啉

(188) 6-氯-4-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-乙基氨基]-7-(5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3a]吡啶-4-基)-喹唑啉

(189) 6-氯-4-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-(1,1-二氧化-异噻唑烷-2-基)-丙基-氨基]-7-(2,5-二氢吡咯-1-基-羰基)-喹唑啉

(190) 6-氯-4-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-甲磺酰基氨基-丙基-氨基]-7-(2,5-二氢吡咯-1-基-羰基)-喹唑啉

(191) 4-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-(甲硫基)-丙基氨基]-6-甲氧基-7-(2,5-二氢吡咯-1-基-羰基)-喹唑啉

(192) 4-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2-甲氧基-乙基氨基]-6-甲氧基-7-(2,5-二氢吡咯-1-基-羰基)-喹唑啉

(193) 6-氯-4-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2-甲氧基-乙基氨基]-7-(噻唑烷基-羰基)-喹唑啉

(194) 4-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2-甲氧基-乙基氨基]-6-甲基-7-(2,5-二氢吡咯-1-基-羰基)-喹唑啉

(195) 4-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2-甲氧基-乙基氨基]-6-甲基-7-(噻唑烷基-羰基)-喹唑啉

(196) 6-溴-4-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2-甲氧基-乙基氨基]-7-(2,5-二氢吡咯-1-基-羰基)-喹唑啉

(197) 6-溴-4-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2-甲氧基-乙基氨基]-7-(噻唑烷基-羰基)-喹唑啉

(198) 6-氯-4-[(1S)-1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-乙基氨基]-7-(6,7,8,9-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-4-基)-喹唑啉

(199) 6-氯-4-{1-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-3-[2-(吡啶-4-基-氨基)-乙基氨基-羰基]-丙基氨基}-7-(吡咯烷-1-基-羰基)-喹唑啉

(200) 4-[(1S)-1-(5-溴-1H-苯并咪唑-2-基)-2-甲氧基-乙基氨基]-6-氯-7-(2,5-二氢吡咯基-羰基)-喹唑啉, 及

(201) 4-[(1S)-1-(5-溴-1H-苯并咪唑-2-基)-乙基氨基]-6-氯-7-(2,5-二氢吡咯基-羰基)-喹唑啉,

或其可药用盐。

本发明范围内, 对上文提及的化合物 2d 的任何参考包括对任何可存在的其可药用酸加成盐的参考。根据本发明, 可自 2d 形成的生理学上或可药用酸加成盐指与选自以下各酸形成的盐中的可药用盐: 盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、高氯酸、富马酸、马来酸、磷酸、乙醇酸、乳酸、水杨酸、琥珀酸、对甲苯硫酸、酒石酸、乙酸、柠檬酸、甲磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-硫酸及苯磺酸。

本发明范围内, 对上文提及的活性成份 2d 的任何参考包括对任何可存在的其碱金属及碱土金属盐的参考。若化合物 2d 是以其碱性盐形式存在, 则尤其优选为钠盐或钾盐。

根据本发明的 1 与 2d 的医药组合优选经肠胃外或口服途径给药, 后者尤其优选的。就口服或非经肠胃外给药而言, 根据本发明的药物组合物可(例如)以溶液或片剂形式给药。

**包含直接凝血酶抑制剂 1 及血纤蛋白原受体拮抗剂(糖蛋白 IIb/IIa 拮抗剂)2e 的药物组合物:**

本发明的一个实施方案为包含直接凝血酶抑制剂 1 及血纤蛋白原受体拮抗剂(糖蛋白 IIb/IIa 拮抗剂)2e 的药物组合物。优选为仅含有一种活性物质 1 及一种活性物质 2e, 任选一或多种可药用赋形剂或载体的二元组合物。在根据本发明的医药组合中, 优选血纤蛋白原受体拮抗剂(糖蛋白 IIb/IIa 拮抗剂)2e 选自自由夫雷非班、勒达非班(lefradafinban)、阿昔单抗(ReoPro)、依替巴肽(Integrilin)及替罗非班(Aggrastat), 其任选呈对映异构体、对映异构体的混合物或消旋体形式。

在本发明的范围内, 对血纤蛋白原受体拮抗剂(糖蛋白 IIb/IIa 拮抗剂)2e 的任何参考包括对盐(优选可药用酸加成盐)或可由血纤蛋白原受体拮抗剂形成的衍生物的参考。根据本发明的纤维蛋白原受体拮抗剂(糖蛋白 IIb/IIa 拮抗剂)2e 的可药用酸加成盐的实例为与选自以下各酸形成的盐中的可药用盐: 盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙酸、富马酸、琥珀酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸及马来酸。优选的盐选自乙酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、马来酸盐及甲磺酸盐。

本发明范围内, 对上文提及的纤维蛋白原受体拮抗剂(糖蛋白 IIb/IIa 拮抗剂)2e 的任何参考包括对任何可存在的其碱金属及碱土金属盐的参考。若化合物 2e 以其碱性盐形式存在, 则尤其优选为钠盐或钾盐。

根据本发明的 1 与 2e 的医药组合优选经非经肠或口服途径给药, 后者尤其优选的。就口服或非肠胃外给药而言, 根据本发明的药物组合物可(例如)以溶液或片剂形式给药。

化合物 2e 的适当剂量为:

阿昔单抗: 0.25mg/kg 静脉注射+10mcg/kg/h 静脉输注

依替巴肽: 80-135mcg/kg 静脉注射+0.5-1.0mcg/kg/min 静脉输注

替罗非班: 0.15mcg/kg/min

化合物 1 的适当剂量已在上文给出。

**包含直接凝血酶抑制剂 1 及维生素 K 拮抗剂 2f 的药物组合物:**

本发明的一个实施方案为包含直接凝血酶抑制剂 1 及维生素 K 拮抗剂

2f的药物组合物。优选为仅含有一种活性物质 1 及一种活性物质 2f，任选一或多种可药用赋形剂或载体的二元组合物。在根据本发明的医药组合中，优选维生素 K 拮抗剂 2f 选自由华法林及苯丙香豆素，其任选呈对映异构体、对映异构体的混合物或消旋体形式。

在本发明的范围内，对维生素 K 拮抗剂 2f 的任何参考包括对盐(优选可药用酸加成盐)或可由维生素 K 拮抗剂形成的衍生物的参考。根据本发明的维生素 K 拮抗剂 2f 的可药用盐的实例为钠盐。

本发明范围内，对上文提及的维生素 K 拮抗剂 2f 的任何参考包括对任何可存在的其碱金属及碱土金属盐的参考。若化合物 2f 是以其碱性盐形式存在，则尤其优选为钠盐或钾盐。

根据本发明的 1 与 2f 的医药组合优选经肠胃外或口服途径给药，后者尤其优选的。就口服或非经肠给药而言，根据本发明的药物组合物可(例如)以溶液或片剂形式给药。

化合物 2f 的适当剂量为：

华法林(钠盐)：5mg 片剂

苯丙香豆素：3mg 片剂

化合物 1 的适当剂量已在上文给出。

根据本发明的组合的活性物质可同时、单独或相继给药。优选给药途径视待治疗的适应症而定。组份 1 与 2 任选惰性及非毒性可药用赋形剂或溶剂可使用本技术领域已知的适当制剂经口、静脉内、皮下、局部或直肠给药，这些制剂为例如片剂、包衣片、药丸、颗粒剂或粒状粉剂、糖浆剂、乳液、悬浮液、溶液、软膏、经皮贴片或栓剂。

根据本发明的组合物任选惰性及非毒性可药用赋形剂或溶剂可使用本领域中已知的适当制剂经口、静脉内、皮下、经肌肉注射、腹膜内、鼻内或经皮来提供，这些制剂为例如片剂、包衣片、药丸、颗粒剂或粒状粉剂、气溶胶、糖浆剂、乳液、悬浮液、粉剂、溶液或经皮贴片。在本发明的范围内，可任选使用术语载体替代术语赋形剂。

根据本发明的制剂可在一种制剂中一起含有活性物质 1 与 2 的组合或在两单独制剂中含有活性物质 1 及 2。这些可在本发明的范围内使用的制剂更详细地描述于本说明书的下一部分中。

应理解可用于根据本发明的组合的任何前述的可能剂量是指每单一施用的剂量。然而，应理解这些实例并非排除多次给药根据本发明的组合的可能性。视医学需要而定，患者亦可接受多次施用。举例而言，患者可在每一治疗日的早晨接受根据本发明的组合物(例如)两次或三次。应理解前述剂量实例仅为每单一施用的剂量实例，根据本发明的组合的多次施用导致前述实例的多次剂量。例如，根据本发明的组合物可一日施用一次，或视药剂作用的持续时间而定一次两次，或每日 2 或 3 日一次。

### 实施方式

在不局限本发明的范围于作为实例的以下实施例的情况下，以下实例用来更详细地描述本发明。

### 制剂例

可类似于本领域中已知方法获得的制剂的以下实例用来在不局限本发明于这些实例内容的情况下更详细地说明本发明。包含选自化合物 1.1 至 1.8 的直接凝血酶抑制剂 1 作为唯一活性成份的制剂的实例公开在现有技术例如 WO 98/37075 及 WO 04/014894 中。另外，药物的合适制剂可为公开在 Rote Liste<sup>®</sup> 2005, Editio Cantor Verlag Aulendorf, Germany 或 Physician's Desk Reference, 第 58 版, 2004 中的制剂。

**实施例 1:** 每 10ml 含有 75mg 活性物质的干燥安瓿

组份:

活性物质	75.0mg
甘露醇	50.0mg
用于注射的水	达 10.0ml

制备:

将活性物质及甘露醇溶解于水中。在封装之后使溶液冻干。为制得即用型溶液，将产物溶解于用于注射的水中。

**实施例 2:** 每 2ml 含有 35mg 活性物质的干燥安瓿



组份:

活性物质	35.0mg
甘露醇	100.0mg
用于注射的水	达 2.0ml

制备:

将活性物质及甘露醇溶解于水中。在封装之后，使溶液冻干。  
为制得即用型溶液，将产物溶解于用于注射的水中。

**实施例 3:** 含有 50mg 活性物质的片剂

组份:

(1) 活性物质	50.0mg
(2) 乳糖	98.0mg
(3) 玉米淀粉	50.0mg
(4) 聚乙烯吡咯烷酮	15.0mg
(5) 硬脂酸镁	<u>2.0mg</u>
	215.0mg

制备:

将(1)、(2)及(3)混合在一起且用(4)的水溶液使其成粒状。将(5)添加至干燥粒状物质中。自此混合物压制双平面、两侧有刻面且一侧有分开凹口的片剂。

片剂直径: 9mm。

**实施例 4:** 含有 350mg 活性物质的片剂

组份:

(1) 活性物质	350.0mg
(2) 乳糖	136.0mg
(3) 玉米淀粉	80.0mg
(4) 聚乙烯吡咯烷酮	30.0mg
(5) 硬脂酸镁	<u>4.0mg</u>
	600.0mg

制备:

将(1)、(2)及(3)混合在一起且用(4)的水溶液使其成粒状。将(5)添加至干燥粒状物质中。自此混合物压制双平面、两侧有刻面且一侧有分开凹口的片剂。

片剂直径: 12mm。

**实施例 5:** 含有 50mg 活性物质的胶囊

组份:

(1) 活性物质	50.0mg
(2) 干燥玉米淀粉	58.0mg
(3) 粉末状乳糖	50.0mg
(4) 硬脂酸镁	<u>2.0mg</u>
	160.0mg

制备:

用(3)湿磨(1)。在剧烈混合下将此湿磨物添加至(2)与(4)的混合物中。在胶囊充填机中将此粉末混合物封装至 3 号硬明胶胶囊中。

**实施例 6:** 含有 350mg 活性物质的胶囊

组份:

(1) 活性物质	350.0mg
(2) 干燥玉米淀粉	46.0mg
(3) 粉末状乳糖	30.0mg
(4) 硬脂酸镁	<u>4.0mg</u>
	430.0mg

制备:

用(3)湿磨(1)。在剧烈混合下将此湿磨物添加至(2)与(4)的混合物中。在胶囊充填机中将此粉末混合物封装至 0 号硬明胶胶囊中。

**实施例 7:** 含有 100mg 活性物质的栓剂

1 栓剂含有:

活性物质	100.0mg
------	---------

聚乙二醇(分子量 1500)	600.0mg
聚乙二醇(分子量 6000)	460.0mg
聚乙烯去水山梨糖醇单硬脂酸酯	<u>840.0mg</u>
	2,000.0mg

实施例 8 及 9 为尤其适于化合物 1.1 的甲磺酸盐的制剂。其制备的详细说明在 WO 03/074056 中给出，这里引入作为参考。

#### 实施例 8: 用于胶囊的小球

	组份百分数				每胶囊 [mg]	每胶囊 [mg]
	核心物质	隔离层	活性物质层	总计		
酒石酸	61.3	-	-	61.3	176.7	353.4
阿拉伯胶	3.1	2.8		5.9	17.0	34.0
滑石粉	-	5.6	3.2	8.8	25.4	50.7
羟丙基纤维素	-	-	4.0	4.0	11.5	23.1
活性物质	-	-	20.0	20.0	57.7*	115.3**
总计				100.0	288.3	576.5

\*) 相当于 50mg 的碱性活性物质的化合物

\*\*\*) 相当于 100mg 的碱性活性物质的化合物

#### 实施例 9: 用于胶囊的小球

	组份百分数				每胶囊 [mg]	每胶囊 [mg]
	核心物质	隔离层	活性物质层	总计		
酒石酸	38.5	-	-	38.5	55.5	166.5
阿拉伯胶	1.9	1.7		3.6	<u>5.2</u>	15.6
滑石粉	-	3.5	6.4	9.9	<u>14.3</u>	42.8
羟丙基纤维素	-	-	8.0	8.0	<u>11.5</u>	34.6
活性物质	-	-	40.0	40.0	57.7*	173.0**
总计				100.0	<u>144.2</u>	432.5

\*) 相当于 50mg 的碱性活性物质的化合物

\*\*\*) 相当于 150mg 的碱性活性物质的化合物