



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 921**

51 Int. Cl.:
A61K 47/48 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
C07H 15/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05821769 .6**
96 Fecha de presentación : **21.12.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1830887**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.09.2007**

54 Título: **Inhibidores duales antitrombóticos que comprenden un residuo de biotina.**

30 Prioridad: **23.12.2004 EP 04106964**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.06.2011

73 Titular/es: **N.V. Organon**
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss, NL

72 Inventor/es: **De Kort, Martin y**
Van Boeckel, Constant A.A.

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 361 921 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

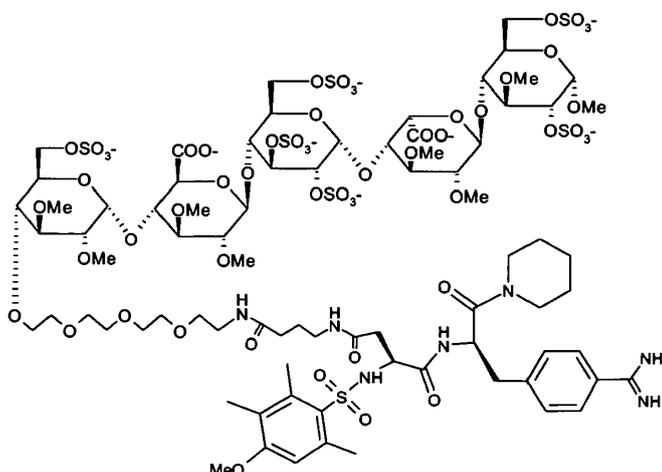
DESCRIPCIÓN

Inhibidores Duales Antitrombóticos que Comprenden un Residuo de Biotina

5 La presente invención se refiere a nuevos inhibidores duales antitrombóticos que comprenden un residuo de biotina o un derivado de biotina, a un procedimiento para su preparación, a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos como ingredientes activos, así como al uso de dichos compuestos para la fabricación de medicamentos.

10 El reciente progreso en la investigación de sustancias farmacéuticas activas sintéticas que tienen propiedades antitrombóticas similares o superiores cuando se comparan con la heparina, ha dado como resultado el diseño de nuevos inhibidores duales p. ej. como se describe en los documentos WO 99/65934 y WO 01/42262. Esos compuestos son típicamente productos conjugados de un residuo oligosacárido conectado a un inhibidor de trombina directo por medio de un espaciador esencialmente farmacológicamente inactivo. El residuo oligosacárido de la molécula presenta actividad anti-Xa mediada por anti-trombina III (AT-III). De este modo, los nuevos productos
15 conjugados tienen actividad dual, antitrombótica y anticoagulante.

Un excelente ejemplo de la nueva clase de inhibidores duales es el compuesto indicado con el nombre en clave Org 42675, en el que un pentasacárido está conectado con un inhibidor directo de trombina, que tiene la siguiente estructura:



20 Los estudios de trombosis experimental han demostrado que este compuesto, además de potentes propiedades anticoagulantes y antitrombóticas, también inhibe la actividad de la trombina unida a coágulo. Adicionalmente, Org 42675 parece que es altamente eficaz en la prevención de la reoclusión trombótica que sigue a la trombosis de trombos arteriales oclusivos. El compuesto presenta una vida media prolongada 10 veces en comparación con el inhibidor de trombina directo no conjugado correspondiente derivado de NAPAP. En comparación con el argatroban, la heparina y el fondaparinux, Org 42675 mostró una eficacia mejorada. (Journal of Thrombosis and Haemostasis, Volumen 1, Tema 9, Página 1945, 2003).

30 Se considera que el potencial clínico de los nuevos inhibidores duales es significativo y por lo tanto ya se han iniciado las pruebas clínicas.

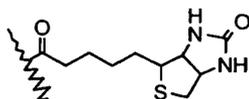
35 Como medida preventiva, dentro del campo de la terapia anticoagulante y antitrombótica, existe la necesidad de un antídoto que sea capaz de neutralizar o minimizar eficazmente la actividad del fármaco anticoagulante o antitrombótico utilizado. Esto es porque es bien conocido que se puede desencadenar una hemorragia en un paciente bajo tratamiento debido a cualquier causa accidental. Adicionalmente, puede ser necesario intervenir quirúrgicamente en un paciente bajo tratamiento antitrombótico o anticoagulante. Por añadidura, durante algunos procedimientos quirúrgicos, los anticoagulantes se pueden utilizar a una alta dosis para prevenir la coagulación sanguínea y es necesario neutralizarlos al final de la operación. Por lo tanto es ventajoso tener disponibles agentes antitrombóticos/anticoagulantes que puedan ser neutralizados con el fin de detener la actividad antitrombótica/anticoagulante en cualquier momento.

45 En el documento US 2004/0024197 se describe que, en caso de emergencia, la actividad antitrombótica de ciertos polisacáridos se puede reducir utilizando avidina, si esos polisacáridos contienen al menos un enlace covalente con biotina o un derivado de biotina.

Buijsman et al., (Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 9 (1999) 2013-2018) describen la síntesis de una molécula antitrombótica que consiste de un pentasacárido de heparina conjugado con el inhibidor de sitio activo NAPAP.

5 El documento US 2003 114361 describe un producto conjugado de pentasacárido de NAPAP.

La presente invención se refiere a inhibidores duales neutralizables novedosos derivados de los inhibidores duales descritos en el documento WO 99/65934 y el documento WO 01/42262. Se ha encontrado que cierta "marca" de biotina, refiriéndose también el grupo

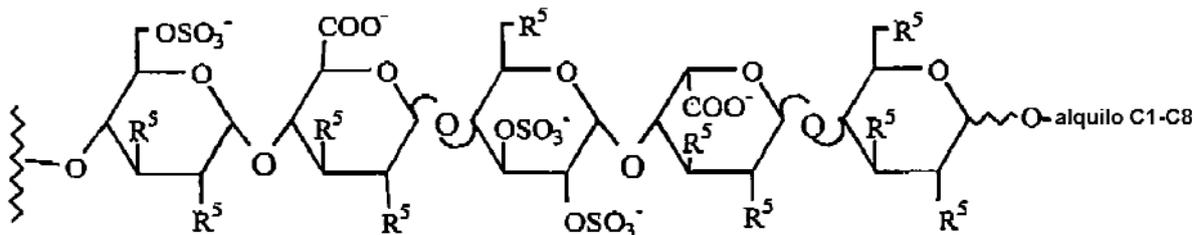


10 en este documento como "BT" (derivado de ácido hexahidro-2-oxo-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-pentanoico, preferiblemente el isómero D(+)) o uno de sus análogos, se puede anclar a, o introducir en, la estructura del compuesto descrito en el documento WO 99/65934 y el documento WO 01/42262, dando como resultado inhibidores duales neutralizables.

15 De este modo, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



20 donde el oligosacárido es un residuo de pentasacárido cargado negativamente de Fórmula (II)



donde R^5 es OSO_3^- o alcoxi C1-C8, estando compensada la carga por contraiones cargados positivamente, y donde el residuo de pentasacárido está derivado de un pentasacárido que tiene actividad anti-Xa (mediada por AT-III) *per se*;

25 el espaciador es un residuo conector flexible esencialmente farmacológicamente inactivo que tiene una longitud de la cadena de 10 a 70 átomos;

A es el residuo $-\text{CH}[\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^1][\text{CO}-\text{NR}^2-\text{CH}(4\text{-benzamidin})-\text{CO}-\text{NR}^3\text{R}^4]$,

30 donde R^1 es fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, (iso)quinolinilo, tetrahidro(iso)quinolinilo, 3,4-dihidro-1H-isoquinolinilo, cromanilo o el grupo alcanfor, cuyos grupos pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C1-C8 o alcoxi C1-C8; y donde R^2 y R^3 son independientemente H o alquilo C1-C8; R^4 es alquilo C1-C8 o cicloalquilo C3-C8; o R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno a los que están unidos son un anillo de 4 a 8 miembros no aromático que contiene opcionalmente otro heteroátomo, estando el anillo sustituido opcionalmente con alquilo C1-C8 o SO_2 -alquilo C1-C8;

35 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus derivados donde el grupo amino del radical amidino está protegido con hidroxilo o un grupo alcoxi(1-6)carbonilo; donde el espaciador del compuesto de fórmula I comprende adicionalmente al menos un enlace covalente con un residuo de biotina.

40 Los compuestos de la invención son inhibidores duales, que tienen un perfil mixto afinable tanto de actividad anti-trombina (factor IIa) directa, no mediada como de actividad anti-Xa mediada por anti-trombina III (AT-III). Los compuestos de la invención tienen una larga vida media en plasma y, como resultado, poseen una actividad anti-trombina prolongada en comparación con NAPAP o sus derivados referidos previamente en las publicaciones especializadas. Por añadidura, los compuestos de la invención pueden escapar de la acción neutralizadora del factor plaquetario 4 (PF4). Su baja toxicidad también es un aspecto ventajoso de los compuestos de esta invención.

45 Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento y la prevención de las enfermedades mediadas con la trombina y asociadas con la trombina. Esto incluye varios estados trombóticos y protrombóticos en los que se activa la cascada de la coagulación que incluyen, pero no están limitados a, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, tromboflebitis, oclusión arterial a partir de trombosis o embolia, reclusión arterial durante o después de angioplastia o trombolisis, restenosis siguiente a lesión arterial o procedimientos cardiológicos invasivos, trombosis o embolia venosa postoperatoria, aterosclerosis aguda o crónica, ictus, infarto de miocardio, cáncer y

metástasis, y enfermedades neurodegenerativas. Los compuestos de la invención también se pueden utilizar como anticoagulantes en circuitos de sangre extracorpóreos, según sea necesario en diálisis y cirugía.

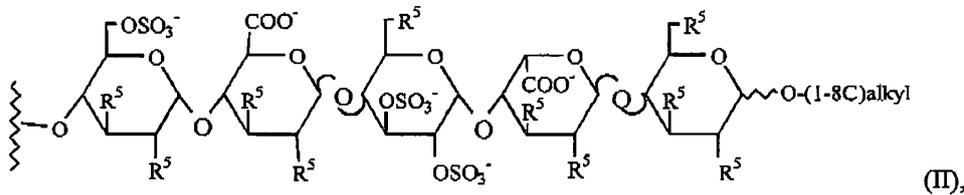
Los compuestos de la invención también se pueden utilizar como anticoagulantes *in vitro*.

La marca de biotina en el compuesto de la presente invención es rápidamente reconocida por, y unida a, un antídoto específico, que es la avidina (The Merck Index, Decimosegunda edición, 1996, M.N. 920, páginas 151-152) o estreptavidina, dos proteínas tetraméricas con sus respectivas masas iguales a aproximadamente 66.000 y 60.000 Da que tienen una afinidad muy elevada por la biotina. De este modo, en una situación de emergencia, la acción del inhibidor dual de esta invención puede ser fácilmente neutralizada utilizando avidina o estreptavidina, por ejemplo mediante inyección de una disolución farmacéutica que las contiene. Los análogos de avidina y estreptavidina que tienen elevada afinidad por la biotina se pueden utilizar de un modo similar. El complejo antídoto-inhibidor inactivo resultante es aclarado de la circulación sanguínea.

Los residuos de biotina, que se pueden utilizar como marca de acuerdo con esta invención, se pueden seleccionar entre los residuos de biotina mostrados en el catálogo Pierce, 1999-2000, páginas 62 a 81, por ejemplo 6-biotinamidohexanoato, 6-(6-biotinamidohexanamido)hexanoato, y 2-biotinamidoetanotiol, etc. En tales compuestos el residuo de biotina **BT**, como se ha definido previamente, es una parte característica de la molécula. Otros residuos son por ejemplo los residuos de biotina que están alquilados en el enlace de biotinamida (donde el alquilo es alquilo C₁-C₄, preferiblemente metilo) y que son estables frente a la escisión con biotinidasa (Bioconjugate Chem., Vol. 11, 2000, 569-583; Bioconjugate Chem., Vol. 11, 2000, 584-598) u otros residuos de biotina que comprenden por ejemplo un hidroximetileno, carboxilato, o acetato alfa hacia el enlace de la biotinamida, tal como se describe en Bioconjugate Chem., Vol. 12, No. 4, 2001, 616-623.

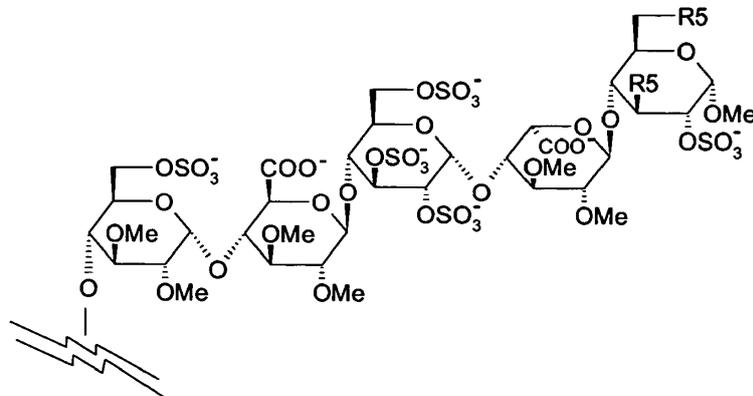
Se ha descubierto en estudios comparativos con sus correspondientes compuestos no biotinilados que la introducción de una marca de biotina en los inhibidores duales de esta invención no interfiere esencialmente en su potencia de la trombina directa ni en su actividad anti-Xa mediada por anti-trombina III (AT-III). Además la actividad antitrombótica de los compuestos de fórmula I es (esencialmente) completamente neutralizada después de la administración de avidina o estreptavidina.

El oligosacárido es un residuo de pentasacárido sulfatado de acuerdo con la reivindicación 1. Los residuos de pentasacárido tienen la fórmula (II)



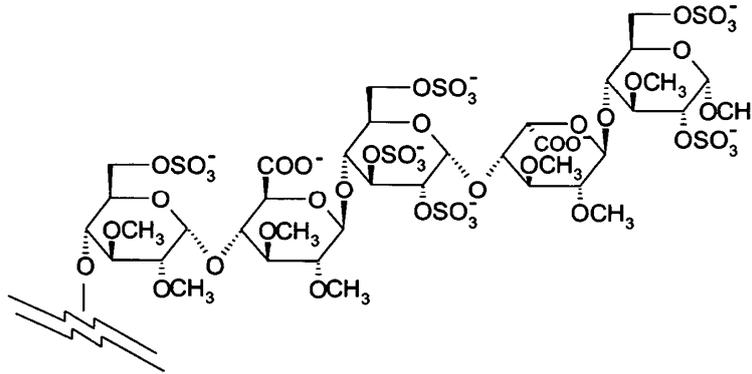
donde R⁵ es OSO₃⁻ o alcoxi C1-C8. En residuos de pentasacárido preferidos, el número total grupos sulfato es 4, 5, 6 o 7.

Los compuestos preferidos de acuerdo con la invención son los compuestos donde el residuo de pentasacárido tiene la estructura:



donde R⁵ es OCH₃ u OSO₃⁻.

Un residuo de pentasacárido preferido en particular es

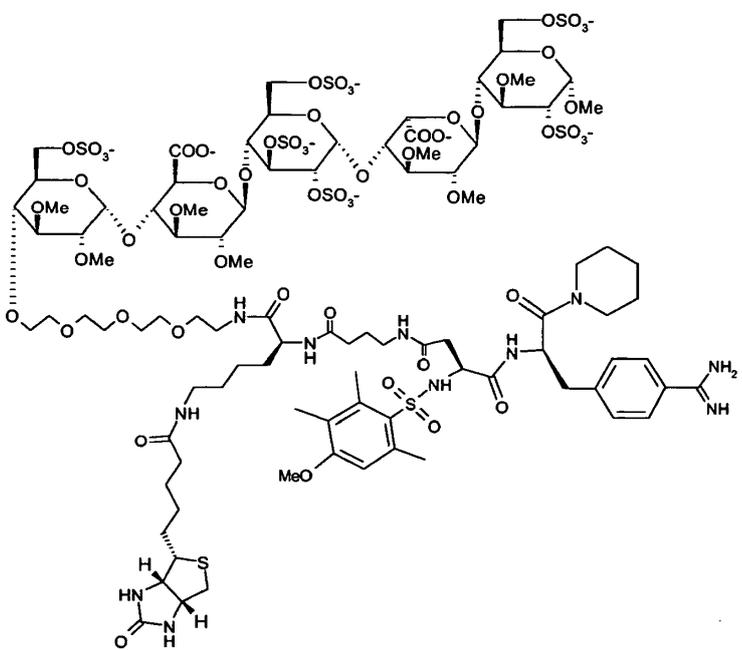


5 El espaciador es un residuo conector flexible esencialmente farmacológicamente inactivo, que tiene preferiblemente de 10 a 50 átomos contados a lo largo de la "cadena principal" del espaciador, sin incluir el oxígeno del residuo de oligosacárido. Se prefiere adicionalmente una longitud de 13 a 25 átomos, preferiblemente de 16 a 22, y muy preferiblemente de 19 átomos.

10 La naturaleza química del espaciador es de mínima importancia para la actividad antitrombótica de los compuestos de la invención. El espaciador puede comprender (algunos) elementos rígidos, tales como estructuras anulares y enlaces insaturados. Los espaciadores altamente flexibles son más adecuados que otros. Los espaciadores adecuados pueden ser diseñados fácilmente por los expertos en la técnica. Por razones sintéticas los espaciadores más largos son considerados menos adecuados, no obstante, los espaciadores más largos todavía se pueden aplicar satisfactoriamente a los compuestos de la presente invención. Los espaciadores preferidos comprenden al menos un elemento $-(CH_2CH_2O)-$.

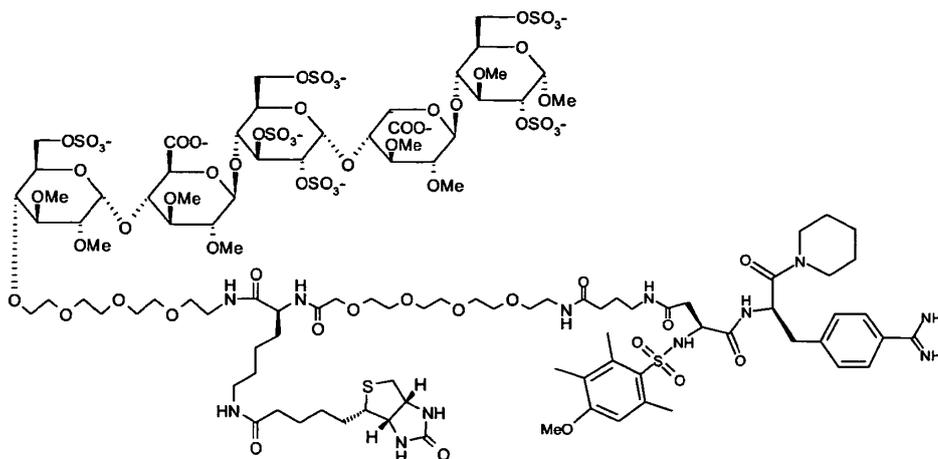
15 El espaciador del compuesto de fórmula I comprende un enlace covalente con un residuo de biotina.

Los ejemplos representativos de los inhibidores biotinilados de la presente invención son



(III),

20 y



El compuesto de fórmula III es un ejemplo preferido de esta invención.

5 En la descripción de los compuestos de fórmula (I) se utilizan las siguientes definiciones.

Los términos alquilo C1-C4 y alquilo C1-C8 significan un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene de 1 a 4 y de 1 a 8 átomos de carbono, respectivamente, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, hexilo y octilo. Metilo y etilo son grupos alquilo preferidos.

10 El término alcoxi C1-C8 significa un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, teniendo el radical alquilo los significados definidos previamente. Metoxi es un grupo alcoxi preferido.

15 El término cicloalquilo C3-C8 significa un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, que es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclo-octilo. Ciclopentilo y ciclohexilo son grupos cicloalquilo preferidos.

20 La longitud del espaciador es el número de átomos del espaciador, contado a lo largo de la cadena más corta entre el residuo de oligosacárido y la porción peptídica de la molécula, sin contar el átomo de oxígeno del residuo de oligosacárido que está conectado al espaciador.

25 Con respecto a la ruta sintética en la que el residuo de biotina se ancla a los compuestos de fórmula I, las publicaciones químicas ofrecen varias posibilidades que se pueden utilizar y por medio de las cuales se pueden emplear diferentes series de grupos protectores bien conocidos por los expertos en la técnica. El residuo de biotina, que comprende un grupo reactivo por ejemplo de tipo éster activado, maleimida, yodoacetilo o de tipo amina primaria, se hará reaccionar preferiblemente con un grupo con funcionalidad amina, o un grupo con funcionalidad tiol, o un grupo con funcionalidad ácido carboxílico, o un grupo con funcionalidad aldehído, teniendo lugar la reacción de acuerdo con las condiciones descritas en la literatura (véase Savage et al., Avidin-Biotin Chemistry: A Handbook; Pierce Chemical Company, 1992).

30 En otro aspecto más de esta invención el residuo de biotina se puede introducir por ejemplo por etapas a través de un grupo con funcionalidad amino opcionalmente *N*-alquilado C1-C4 de una parte del espaciador de fórmula I o a través de un grupo con funcionalidad amino opcionalmente *N*-alquilado C1-C4 de parte del espaciador de fórmula I.

35 En otro aspecto de la invención se pueden introducir residuos de aminoácidos opcionalmente *N*-alquilados o análogos de (beta-)aminoácidos α -*N*-sustituidos tales como los descritos en [Bioconjugate Chem., Vol. 12, Núm. 4, 2001, 616-623] por medio de un acoplamiento peptídico utilizando métodos conocidos en la técnica. El grupo azido es un grupo con funcionalidad amina latente adecuado que se puede utilizar en precursores del compuesto de fórmula I para la posterior introducción del residuo de biotina.

40 Un procedimiento preferido para la preparación del compuesto de fórmula I comprende una etapa donde el radical de benzamidina en el residuo A se encuentra en forma de un precursor, que es preferiblemente el grupo 1,2,4-oxadiazolin-5-ona, y se convierte con posterioridad en la benzamidina por medio de desprotección, en particular por medio de hidrogenación (Bolton, R.E. et al, Tetrahedron Letters, Vol 36, No 25, 1995, págs 4471-4474).

45 Los compuestos de la presente invención se preparan adicionalmente derivatizando NAPAP (o un análogo de NAPAP) en la posición de la glicina con cisteína o lisina o aspartato utilizando métodos conocidos generalmente en la técnica, cuyo compuesto se con posterioridad (a) se acopla a un residuo de oligosacárido-espaciador o (b) se

acopla a un espaciador, que después es derivatizado con un grupo con funcionalidad tiol o un grupo con funcionalidad ácido carboxílico se acopla con posterioridad al residuo de oligosacárido.

5 El acoplamiento peptídico, una etapa procedimental en el método anteriormente descrito para preparar los compuestos de la invención, se puede llevar a cabo por medio de métodos conocidos comúnmente en la técnica para el acoplamiento - o condensación - de fragmentos peptídicos por ejemplo mediante el método de la azida, el método del anhídrido mixto, el método del éster activado, el método de la carbodiimida, o, preferiblemente, bajo la influencia de sales de amonio/uronio como TBTU, especialmente con la adición de compuestos catalíticos y supresores de la racemización como la N-hidroxisuccinimida, el N-hidroxibenzotriazol y el 7-aza-N-hidroxibenzotriazol. Se proporcionan perspectivas generales en *The Peptides, Analysis, Synthesis, Biology*, Vol 3, E. Gross y J. Meienhofer, eds. (Academic Press, Nueva York, 1981) y *Peptides: Chemistry and Biology*, N. Sewald y H. D. Jakubke (Wiley-VCH, Weinheim, 2002).

15 Las funciones amina presentes en los compuestos pueden ser protegidas durante el procedimiento sintético por medio de un grupo N-protector, que representa un grupo comúnmente utilizado en la química de péptidos para la protección de un grupo α -amino, como el grupo t-butiloxicarbonilo (Boc), el grupo benciloxicarbonilo (Z), el grupo 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc) o el grupo ftaloilo (Phth), o se pueden introducir desenmascarando un radical azida. Se proporcionan perspectivas generales de los grupos protectores de amino y de los métodos para su eliminación en *The Peptides, Analysis, Synthesis, Biology*, Vol 3 y *Peptides: Chemistry and Biology*, mencionados antes.

20 Los compuestos de la invención, que pueden existir en forma de una base libre, se pueden aislar de la mezcla de reacción en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables también se pueden obtener tratando la base libre de fórmula (I) con un ácido orgánico o inorgánico tal como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido maleico, ácido malónico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido ascórbico.

30 Los compuestos de esta invención o sus intermedios poseen átomos de carbono quirales, y se pueden obtener por lo tanto en forma de un enantiómero puro, o en forma de una mezcla de enantiómeros, o en forma de una mezcla que contiene diastereómeros. Los métodos para obtener los enantiómeros puros son bien conocidos en la técnica, p. ej. cristalización de sales que se obtienen a partir de ácidos ópticamente activos y la mezcla racémica, o cromatografía utilizando columnas quirales. Para los diastereoisómeros se pueden utilizar columnas en fase directa o en fase inversa.

35 Los compuestos de la invención se pueden administrar entéricamente o parenteralmente. La dosis exacta y el régimen de estos compuestos y de las composiciones de los mismos dependerán necesariamente de las necesidades del sujeto individual al cual se está administrando el medicamento, del grado de aflicción o la necesidad y el criterio del médico. En general, la administración parenteral requiere dosis inferiores a las de otros métodos de administración que son más dependientes de la absorción. Sin embargo, las dosificaciones diarias para seres humanos son preferiblemente de 0,001 a 100 mg por kg de peso corporal, más preferiblemente de 0,01 a 10 mg por kg de peso corporal.

45 El medicamento manufacturado con los compuestos de esta invención se puede utilizar como coadyuvante en la terapia anticoagulante (aguda). En tal caso, el medicamento se administra con otros compuestos útiles en el tratamiento de dichas dolencias.

50 Mezclados con agentes auxiliares farmacéuticamente adecuados, p. ej. como se describe en la referencia habitual, Gennaro et al., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, (18^a ed., Mack Publishing Company, 1990, véase especialmente la Parte 8: *Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture*) los compuestos pueden ser comprimidos en unidades de dosificación sólidas, tales como píldoras, comprimidos, o pueden ser elaborados en cápsulas o supositorios. Por medio de líquidos farmacéuticamente adecuados los compuestos también pueden ser aplicados en forma de disolución, suspensión, emulsión, p. ej., para su uso como preparación inyectable, o en forma de una pulverización, p. ej. para su uso en forma de una pulverización nasal.

55 Para elaborar unidades de dosificación, p. ej., comprimidos, se contempla el uso de aditivos convencionales tales como cargas, colorantes, aglutinantes poliméricos. En general se puede utilizar cualquier aditivo farmacéuticamente aceptable que no interfiera en la función de los compuestos activos. Los portadores adecuados con los cuales se pueden administrar las composiciones incluyen lactosa, almidón, derivados de celulosa, o sus mezclas, empleados en las cantidades adecuadas.

60 Leyendas de las figuras

65 **Figura 1.** Niveles medios de plasma determinados mediante la medición de la actividad anti-Xa o anti-IIa después de la administración s.c. de 10 nmol/kg del compuesto III biotinilado de esta invención ("biotina"). Además los niveles de plasma se proporcionan de Org 42675 ("original") después de la determinación de la actividad anti-Xa.

Figura 2. Muestra los niveles de plasma significativos \pm e.t.m después de la administración s.c. de 100 nmol/kg de compuesto. A $t=2$ h la avidina (10 mg/kg) se administró i.v. a las ratas tratadas con el compuesto III de esta invención ("biotina") u Org 42675 ("original"). El comportamiento farmacocinético del compuesto III de esta invención se efectúa por medio de la administración de Avidina en contraste con el comportamiento del compuesto original.

La invención se ilustra adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos.

Ejemplos

10 Abreviaturas utilizadas

Ac. = acuoso

ATIII = antitrombina III

Boc = *tert*-butiloxycarbonilo

15 DCM = diclorometano

DiPEA = *N,N*-diisopropiletilamina

DMF = *N,N*-dimetilformamida

Et = etilo

20 fmoc = 9-fluorenilmetoxycarbonilo

NMM = *N*-metil morfolina

Me = metilo

sat. = saturado

PRP = plasma rico en plaquetas

PPP = plasma pobre en plaquetas

25 RT = temperatura ambiente

TBTU = 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniumtetrafluoroborato

TFA = ácido trifluoroacético

THF = tetrahidrofurano

30 Ejemplo 1

Esquema 1

35 N^{ϵ} -(D-(+)-biotinil)-*N*-{14-[[4-[[[(1*R*)-1-[[4-(1,2,4-oxadiazol-5-onil)fenil]metil]-2-oxo-2-(1-piperidinil)etil]amino]-3-[[4-metoxi-2,3,6-trimetilfenil]sulfonil]amino]-1,4-(*S*)-dioxo-butil]amino]-butanoil]-*L*-lisina (3)

El Compuesto **2** (0,20 g, 0,27 mmoles), que se preparó como se describe en el documento WO 01/42262, se disolvió en DCM (10 mL). Se añadió DiPEA (0,14 mL, 0,81 mmoles) seguido de TBTU (86 mg, 0,27 mmoles). Al cabo de 1 h de agitación en una atmósfera de nitrógeno, el compuesto **1** (N^{ϵ} -fmoc-Lys-OH, 0,27 mmoles, Fluka) se añadió en forma de un sólido. Se añadió DMF (5 mL) para disolver el (N^{ϵ} -fmoc-Lys-OH. La mezcla se agitó durante 16 h y se vertió en una disolución 0,5 N de HCl. La disolución se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a presión reducida (850 mbar, 45 °C). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (DCM/MeOH/AcOH, 99/0/1 \rightarrow 89/10/1, v/v/v), El AcOH restante se eliminó mediante concentración repetida en tolueno. La purificación adicional se completó por medio de cromatografía HPLC (ACN/H₂O/TFA 0,1N, 20:78:3 \rightarrow 95:2:3) para proporcionar 0,15 g (53%) del compuesto puro. TLC: R_f 0,5 (DCM/MeOH/AcOH, 90/9/1, v/v/v). LC-MS: m/z 1089 [M+H]⁺.

El intermedio protegido con fmoc (0,15 g, 0,14 mmoles) se disolvió en THF (5 mL) y se añadió Et₂NH (2 mL). La mezcla se dejó agitando durante 45 minutos a 45 °C. La disolución se concentró a presión reducida y se concentró en tolueno. ESI-MS: m/z 857 [M+H]⁺. El derivado de lisina N^{ϵ} -desprotegido (0,14 mmoles) se disolvió en DMF (3 mL) y se añadió a una disolución de D-(+)-biotina (34 mg, 1 equiv.), TBTU (45 mg, 1 equiv.) y DiPEA (61 μ L, 2,5 equiv.) en DMF (4 mL) que había sido agitada en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La mezcla resultante se agitó durante 16 h. El disolvente se separó a presión reducida. Se añadió EtOAc (30 mL) y se agitó. El producto sólido **3** se recogió mediante filtración y se lavó con MeOH y EtOAc y se secó a *vacío*. Rendimiento 86 mg (57%). R_f 0,15 (DCM/MeOH, 9/1, v/v). ESI-MS: 1083,6 [M+H]⁺.

Procedimiento general para la preparación de los compuestos m y IV:

El derivado ácido carboxílico (33 μ moles) (es decir, el compuesto **3** u **11**) se secó mediante concentración repetida en DMF seca (2 x 2 mL), se disolvió en DMF (1 mL) y se agitó en presencia de TBTU (11 mg, 33 μ moles) y DiPEA (5,7 μ L, 33 μ moles), en una atmósfera de N₂. Al cabo de 1h, se añadió el pentasacárido **4** (31 μ moles). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y se analizó mediante cromatografía en intercambio iónico (Mono-Q). La mezcla de reacción se concentró (<50°C, 15 mmHg). El producto (bruto) (10 mg/mL en H₂O/*t*-BuOH, 1/1, v/v) se desprotegió mediante hidrogenación (H₂) sobre Pd/C al 10% (se añadió una cantidad igual en peso con respecto al producto bruto). Al cabo de 16h la disolución se desgasificó, se filtró sobre un filtro de HPLC de 0,45 μ m

y se concentró a presión reducida (<50°C, 15 mmHg). El producto conjugado se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico (Q-Sefarosa, tampón: H₂O → NaCl 2M), seguido de eliminación de las sales con una columna Sephadex G25 (H₂O) y liofilización.

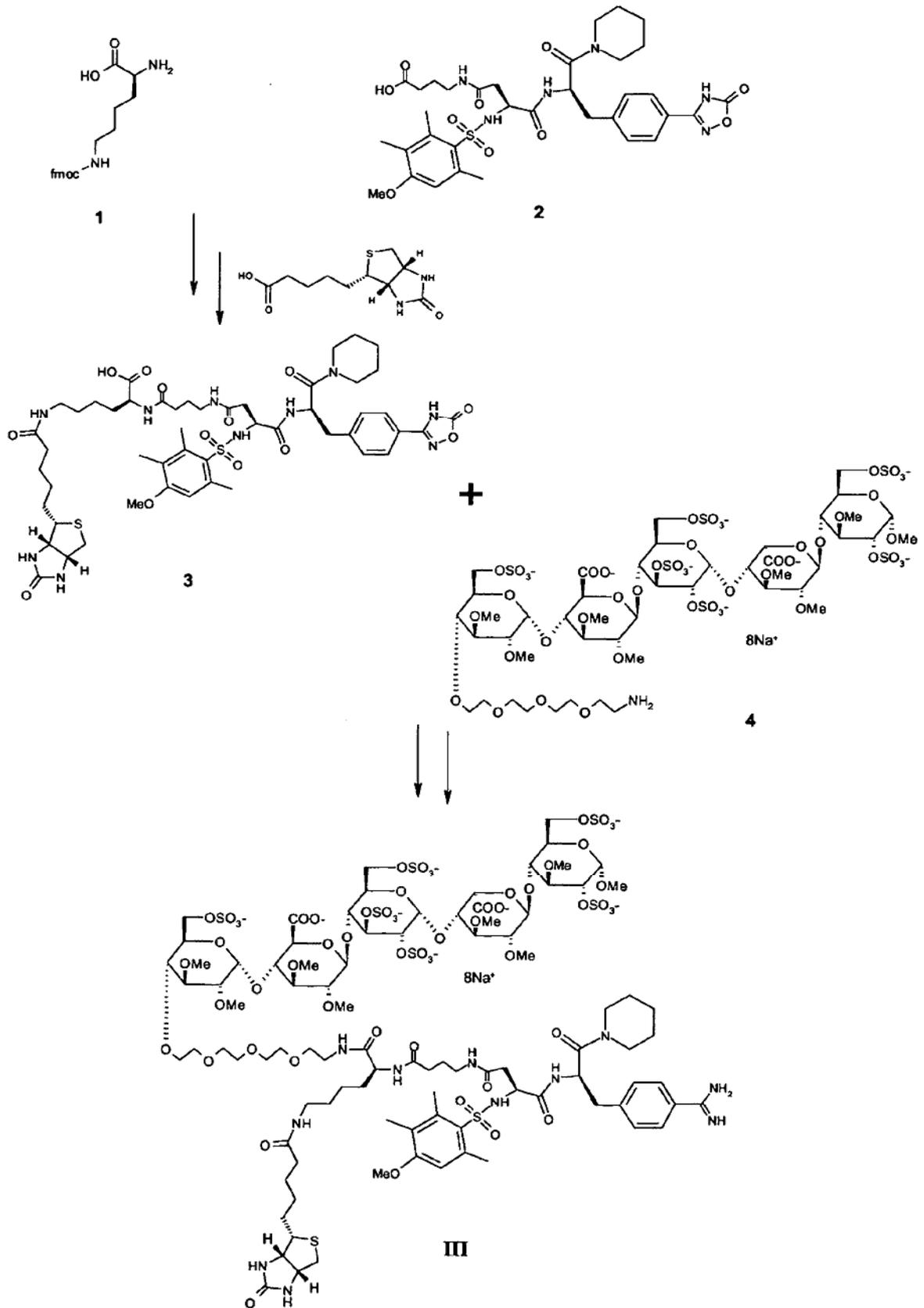
5 **Sal octasódica de Metil O-2,3-di-O-metil-4-O-12-N-((D(+)-biotinil)-N-)-{4-[[4-[[1R)-1-[[4-(aminoiminometil)fenil]metil]-2-oxo-2-(1-piperidinil)etil]amino]-3-[[4-metoxi-2,3,6-trimetilfenil]sulfonil]amino]-1,4-(S)-dioxo-butyl]amino]-butanoil}-L-lisil-12-aza-3,6,9-trioxa-dodecil-6-O-sulfo-alfa-D-glucopiranosil-(1->4)-O-2,3-di-O-metil-beta-D-glucopiranosil-(1->4)-O-2,3,6-tri-O-sulfo-alfa-D-glucopiranosil-(1->4)-O-2,3-di-O-metil-alfa-L-idopiranosil-(1->4)-3-O-metil-2,6-di-O-sulfo-alfa-D-glucopiranosido (III)**

10 El Compuesto III se preparó y purificó por medio de la conjugación del compuesto 3 (86 mg, 81 μmoles) con el compuesto 4 (0,14 g, 80 μmoles), que se preparó como se describe en el documento WO 01/42262, de acuerdo con el procedimiento general. Rendimiento 0,14 g (60%). ESI/TOF-MS: 880,91 [M-3H]³⁻, 888,57 [M-3H+Na]³⁻, 660,43 [M-4H]⁴⁻.

15 RMN H¹ (D₂O, 600 MHz); la señal de agua de referencia a 4,71 ppm impide la integración fiable de las señales entre 4,80-4,50 ppm, δ 7,66 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 6,74 (m, 1H), 5,36 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,46 (m, 2H), 4,31 (m, 1H), 4,27-4,13 (5H), 4,13-3,99 (5H), 3,92 (m, 1H), 3,88-3,70 (8H), 3,70-3,07 (49H ± 5), 3,07-2,92 (4H), 2,85 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,36-2,22 (m, 2H), 2,21-2,11 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 2,06-1,91 (4H), 1,83-1,03 (20H±2).

20

Esquema 1



Ejemplo 2**Esquema 2****5 15-N-(9-Fluorenilmetiloxicarbonil)-15-aza-3,6,9,12-tetroxa-pentadecanoato de terc-butilo (6)**

El 15-amino-3,6,9,12-tetroxa-pentadecanoato de *terc*-butilo (**5**) (0,50 g, 1,45 mmoles) se disolvió en THF (7,5 mL) y H₂O (5 mL). Se añadió una disolución 4 N de NaOH hasta que el pH fue aproximadamente 9. Se añadió en porciones carbamato de *N*-9-fluorenilmetilo - succinimida (FmocOSu, 0,54 g, 1,60 mmoles, 1,1 eq). Al cabo de 10 min. se añadió disolución 4 N de NaOH adicional para ajustar el pH a aproximadamente 9. Al cabo de 3 h la mezcla de reacción se aciduló con una disolución 1 N de HCl a un pH de 6 a 7. Se añadió H₂O a la mezcla de reacción que después se extrajo 3 veces con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. Después de filtrar el disolvente se separó a presión reducida (50 mbar, 50°C). El aceite bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (DCM/MeOH, 1/0→95/5, v/v), para dar el compuesto **6** en forma de un aceite amarillento (0,61 g, 79%). Rf 0,64 (DCM/MeOH, 95/5, v/v).

15-N-(9-Fluorenilmetiloxicarbonil)-15-aza-3,6,9,12-tetroxa-pentadecanoato (7)

El compuesto **6** se disolvió en DCM (3,5 mL) y se añadió TFA (3,5 mL) en una atmósfera de nitrógeno. Al cabo de 1,5 h de agitación la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. A continuación el TFA en exceso se eliminó mediante concentración repetida en tolueno. Se añadió DCM/Et₂O (100 mL, 1/2, v/v) y se lavó con HCl 1 N. La capa acuosa se extrajo con DCM/Et₂O (100 mL, 1/2, v/v). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. Después de filtrar el disolvente se separó a presión atmosférica (50°C). El aceite bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (DCM/MeOH/AcOH, 99/0/1 → 89/10/1, v/v/v), para dar el compuesto **7**. El AcOH restante se eliminó disolviendo el producto oleoso bruto en DCM/Et₂O (1/2, v/v) y se lavó con H₂O (3 veces) y salmuera seguido de secado sobre MgSO₄. Después de filtrar el disolvente se separó a presión atmosférica (50°C) para dar el compuesto **7** en forma de un aceite amarillento (0,37 g, 67%). Rf 0,32 (DCM/MeOH, 89/10/1, v/v).

30 *terc*-Butil 15-N-(9-Fluorenilmetiloxicarbonil)-15-aza-3,6,9,12-tetroxa-pentadecanoil-ε-N-(z)-L-lisina (8)

El Compuesto **7** (0,37 mg, 0,77 mmoles) se disolvió en DCM (18 mL). Con posterioridad se añadieron DIPEA (0,40 μL, 2,31 mmoles, 3 eq) y TBTU (0,25 g, 0,77 mmoles) en una atmósfera de N₂ y la disolución se dejó agitando durante 10 min. A continuación se añadió ε-(Z)-L-Lys-OtBu·HCl (0,29 g, 0,77 mmoles) y la mezcla se agitó durante 1,5 h adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se enjuagó con H₂O HCl 0,1 N, una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a presión atmosférica. La purificación se efectuó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 1/0 → 9/1, v/v), para dar el compuesto **8** en forma de un aceite amarillento (0,51 g, 83%). → f 0,85 (DCM/MeOH, 9/1, v/v). ESI-MS: 792,6 [M+H]⁺, 814,6 [M+Na]⁺, 736,4 [M-tBu+H]⁺

40 *terc*-Butil 15-N-*terc*-butiloxicarbonil-15-aza-3,6,9,12-tetroxa-pentadecanoil-ε-N-(Z)-L-lisina (9)

El Compuesto **8** (0,26 g, 0,32 mmoles) se disolvió en THF (5 mL). Se añadió Et₂N (1 mL) y la disolución se dejó agitando durante 24 h. El Et₂N en exceso y el disolvente se eliminaron a presión reducida (50°C). Se añadió tolueno y se eliminó a presión reducida (50°C, 65 mbar) para proporcionar el producto intermedio N-desprotegido (0,21 g, 0,32 mmoles), Rf 0,23 (DCM/MeOH, 9/1, v/v) ESI-MS: 570,4 [M+H]⁺, 514,4 [M-tBu+H]⁺. El producto bruto se disolvió en DCM (3 mL). Se añadió Et₃N (0,11 mL) seguido de dicarbonato de di-*terc*-butilo (73 mg, 0,34 mmoles, 1,1 eq) en una atmósfera de N₂. Después de agitar durante 5 h la mezcla se añadió a una disolución fría (5 °C) de HCl 0,1 N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó (MgSO₄). Después de filtrar los disolventes se eliminaron a presión reducida (180 mbar, 50 °C). La purificación se efectuó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 1/0 → 95/5, v/v), para proporcionar **9** en forma de un aceite incoloro (0,17 g, 82%). Rf 0,5 (DCM/MeOH, 9/1, v/v). ESI-MS: 670,6 [M+H]⁺, 692,4 [M+Na]⁺, 570,4 [M-Boc+H]⁺, 514,1 [M-Boc-tBu+H]⁺.

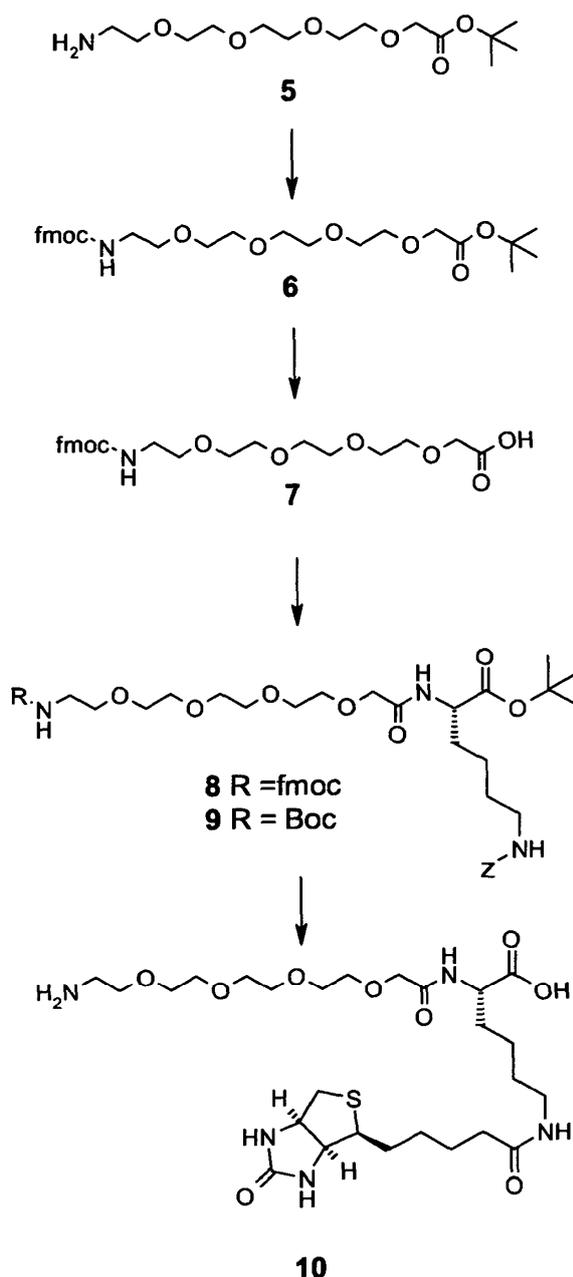
55 15-aza-3,6,9,12-tetroxa-pentadecanoil-ε-[D-(+)-biotinil]-L-lisina (10)

El Compuesto **9** (0,23 g, 0,34 mmoles) se disolvió en EtOH (8 mL) y H₂O (1,2 mL). Después de lavar la disolución con un chorro de nitrógeno durante 5 minutos, se añadió Pd/C al 10% (0,11 g). Se hizo pasar hidrógeno a través de la disolución durante 4 h. Se hizo pasar un chorro de nitrógeno a través de la disolución durante 10 minutos para eliminar todo el hidrógeno. La mezcla se filtró sobre decalita y se concentró a presión reducida (170 mbar, 50 °C) para proporcionar el intermedio desprotegido de *N*-L-lisina en forma de un aceite incoloro (0,15 g, 81 %). Rf 0,02 (DCM/EtOAc, 9/1, v/v).

Se suspendió D-(+)-Biotina (75 mg, 0,31 mmoles) en DCM (7 mL). Con posterioridad se añadieron DIPEA (0,11 mL, 0,62 mmoles, 2 eq) y TBTU (0,10 g, 0,31 mmoles) en una atmósfera de N₂ y la disolución se dejó agitando durante 1h. Se añadió una disolución del intermedio de *N*-L-lisina desprotegido anteriormente descrito en DCM (3 mL) a la

mezcla de reacción. La mezcla se dejó agitando a lo largo de 16 h. Se añadió H₂O y se extrajo con DCM (3x). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida (850 mbar, 50 °C). La purificación se efectuó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH, 1/0 → 9/1 v/v), para dar un aceite (0,13 g, 60%). R_f 0,48 (DCM/MeOH, 9/1, v/v). ESI-MS: 762,6 [M+H]⁺, 784,6 [M+Na]⁺, 662,4 [M-Boc+H]⁺, 606,4 [M-Boc-tBu+H]⁺. El aceite se disolvió en una disolución 4 N de HCl seca en dioxano (4 mL) y se agitó. Al cabo de 1 h apareció un aceite insoluble después de lo cual el disolvente se separó a presión reducida (100 mbar, 50 °C) para dar el compuesto **10** con un rendimiento cuantitativo. ESI-MS: 606,4 [M+H]⁺, 628,4 [M+Na]⁺.

Esquema 2



10

Esquema 3

15 *N*^F-(D-(+)-biotinil)-*N*-{4-[[4-[[[(1R)-1-[[4-(1,2,4-oxadiazol-5-onil)fenil]metil]-2-oxo-2-(1-piperidinil)etil]amino]-3-[[[(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenil)sulfonyl]amino]-1,4-(S)-dioxo-butil]amino]-butanoil]-15-*N*-(15-aza-1-oxo-3,6,9,12-tetroxa-pentadecil)]-*L*-lisina (**11**)

El Compuesto **10** (0,12 g, 0,21 mmoles) se acopló al compuesto **2** (0,15 g, 0,21 mmoles) como se ha descrito para la preparación del compuesto **3**. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (C18, ACN/H₂O, TFA0,01%) para dar el compuesto **11** en forma pura. Rendimiento 60 mg (22%). ESI-MS: 1316,8 [M+H]⁺

5 **Sal octasódica de Metil O-2,3-di-O-metil-4-O-(((12-N-((D-(+)-biotinil)-N-([15-N-(15-aza-1-oxo-3,6,9,12-tetroxa-pentadecil)]-4-[[4-[[[(1R)-1-[[4-(aminoiminometil)fenil]metil]-2-oxo-2-(1-piperidinil)etil]amino]-3-[[4-metoxi-2,3,6-trimetilfenil]sulfonil]amino]-1,4-(S)-dioxo-butil]amino]-butanoil}>-L-lisil>>-12-aza-3,6,9-trioxa-dodecil>>>-6-O-sulfo-alfa-D-glucopiranosil-(1->4)-O-2,3-di-O-metil-beta-D-glucopiranuronosil-(1->4)-O-2,3,6-tri-O-sulfo-alfa-D-glucopiranosil-(1->4)-O-2,3-di-O-metil-alfa-L-idopiranuronosil-(1->4)-3-O-metil-2,6-di-O-sulfo-alfa-D-glucopiranosido (IV)**

10 El Compuesto **11** se acopló al compuesto **4** y el producto conjugado intermedio se desprotegió de acuerdo con el procedimiento general para dar el compuesto **IV**.

15 Rendimiento 9,2 mg (7,6 %)

20 RMN H¹ (D₂O, 600 MHz), la señal de agua de referencia a 4,70 ppm impide la integración fiable de las señales entre 4,80-4,54 ppm, δ 7,59 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,32 (m, 1H), 5,19 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,76 (m), 4,53-4,31 (3H), 4,30-4,05 (9H), 4,04-3,90 (7H), 3,89-3,62 (7H), 3,61-3,42 (42H ± 4), 3,42-3,31 (18H ± 2), 3,31-3,14 (12H), 3,14-3,05 (5H), 3,03-2,94 (3H), 2,93-2,84 (2H), 2,81 (dd, 1H), 2,70 (dd, 1H), 2,59 (d, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,22-2,08 (4H), 2,06 (t, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,72-1,01 (18H ± 2)

ESI/TOF-MS: m/z 574,72 [M-5H]⁵⁻, a m/z 718,66 [M-4H]⁴⁻, a m/z 958,56 [M-3H]³⁻

Tabla 1. Resumen de las actividades antitrombóticas

Compuesto	ORG 42675	Compuesto III de esta invención
Anti-IIa <i>Human plasma pH 7,4 CI50 (M)</i>	1,78E-08	1,62E-08
Anti-Xa <i>Human plasma pH 7,4 CI-50 (M)</i>	7,67E-10	8,43E-10

3.1 Farmacocinéticas

5 Las propiedades farmacocinéticas de Org 42675 y del compuesto III de esta invención se estudiaron en ratas Wistar macho de 300 - 400 gr. Las ratas se anestesiaron mediante inhalación de una mezcla de O₂/N₂O/isoflurano, después de lo cual se canuló la vena yugular derecha. Al día siguiente las ratas se trataron s.c. con dosis de 100 nmol/kg. Después de la administración s.c., se tomaron muestras de sangre a varios intervalos de tiempo. A continuación la sangre se centrifugó, después de lo cual el plasma se transvasó y se almacenó a -20°C hasta su uso. La concentración del compuesto sometido a ensayo se midió amidolíticamente utilizando S2222 (Chromogenix, Chromogenics Ltd, Molndal, Suecia) por medio de la determinación de la actividad anti-Xa o anti-IIa respectivamente. Ambos procedimientos estuvieron basados en el método de Teien y Lie (Teien AN, Lie M. Evaluation of an amidolytic heparin analysis method increased sensitivity by adding purified antithrombin III. Thromb. Res. 1977, 10: 399-410). Las concentraciones en las muestras de plasma se determinaron frente a una curva de calibración que se elaboró a partir de la disolución de partida del propio compuesto sometido a ensayo. La concentración de las muestras se expresó en nmol/mL y los parámetros cinéticos se calcularon con el modelo no compartimentado de WinNonlin. (véase la Figura 1)

20 Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos después de la administración s.c. del compuesto III de esta invención u Org 42675 (100 nmol/kg) en rata. Experimento realizado con n = 3/tratamiento.

	Compuesto III de esta invención	Compuesto III de esta invención	Org 42675
	Media ± e.t.m anti_Xa	Media ± e.t.m anti-IIa	Media ± e.t.m anti_Xa
Tmax (h)	1,2 ± 0,4,	1,5 ± 0,5	2,3 ± 0,2
Cmax (nmol/mL)	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,3	1,0 ± 0,02
T1/2 eli (h)	3,9 ± 0,3	2,7 ± 0,5	2,7 ± 0,2
ABCinf (h.nmol/mL)	7,2 ± 0,2	5,0 ± 0,6	5,3 ± 0,3
Vz (mL/kg)	78 ± 4,6	78 ± 4,2	74 ± 4,5
Cl (mL/h/kg)	13,9 ± 0,4	20,6 ± 2,4	19,1 ± 1,1
MRT (h)	5,9 ± 0,5	4,3 ± 0,3	4,6 ± 0,2

25 Se concluye que dentro de la variabilidad de experimento el compuesto III de esta invención y Org 42675 muestran el mismo comportamiento farmacocinético en ratas.

3.2 Farmacocinéticas – Experimento de Neutralización:

30 Las ratas se trataron con el compuesto III de esta invención, u Org 42675 a una dosis de 100 nmol/kg s.c. A t = 2h, se recogió una muestra de sangre y se administraron i.v. 10 mg/kg de Avidina (de clara de huevo, Sigma) a las ratas tratadas con el compuesto III de esta invención u Org 42675. Se tomaron muestras de sangre con posterioridad a las 0,17, 0,5, 1, 2, 3, y 7 horas. La sangre se trató como se describe en el experimento farmacocinético y la concentración de las muestras se determinó midiendo la actividad anti-Xa o anti-IIa (residual). (véase la Figura 2)

Tabla 3: Las áreas bajo la curva (ABC) calculadas después de la administración s.c. de 100 nmol/kg del compuesto III de esta invención u Org 42675 y avidina (10 mg/kg) a t= 2h. Datos calculados a partir de T = 2h. Experimento realizado con n = 3/tratamiento.

	Compuesto III de esta invención	Compuesto III de esta invención	Compuesto Org 42675
	Media ± e.t.m anti_Xa	Media ± e.t.m anti-IIa	Media ± e.t.m anti_Xa
ABC inf (h.nmol/mL)	1,2 ± 0.1	0,8 ± 0.1	4,8 ± 0.6

5 Se concluye que después de la administración s.c. del compuesto III de esta invención (100 nmol/kg), la actividad antitrombótica determinada midiendo la actividad anti-Xa y anti-IIa (residual) se puede neutralizar mediante la administración de 10 mg/kg i.v. de avidina. La neutralización del compuesto III de esta invención por la avidina se refleja por la rápida reducción de su concentración en plasma y de la acusada reducción del ABCinf. del compuesto III de esta invención después de la administración de Avidina en comparación con el compuesto Org 42675. Además, el comportamiento farmacocinético de compuesto Org 42675 no biotinilado equivalente no resulta afectado por la adición de avidina. Lo último confirma que la neutralización está asociada con la presencia de la marca de biotina y que ésta no afecta al comportamiento farmacocinético del inhibidor dual.

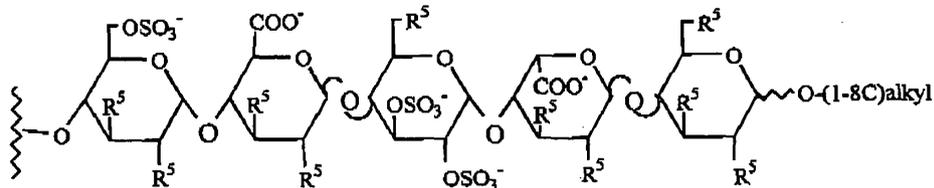
10
15

REIVINDICACIONES

1. un compuesto antitrombótico de fórmula (I)

5 oligosacárido-espaciador-A (I),

donde el oligosacárido es un residuo de pentasacárido cargado negativamente de Fórmula (II)



(II),

10 donde R⁵ es OSO₃⁻ o alcoxi C1-C8, estando compensada la carga por contraiones cargados positivamente, y donde el residuo de pentasacárido está derivado de un pentasacárido que tiene una actividad anti-Xa (mediada por AT-III) *per se*;

el espaciador es un residuo conector flexible esencialmente farmacológicamente inactivo que tiene una longitud de la cadena de 10 a 70 átomos;

15 A es el residuo -CH[NH-SO₂-R¹][CO-NR²-CH(4-benzamidina)-CO-NR³R⁴],

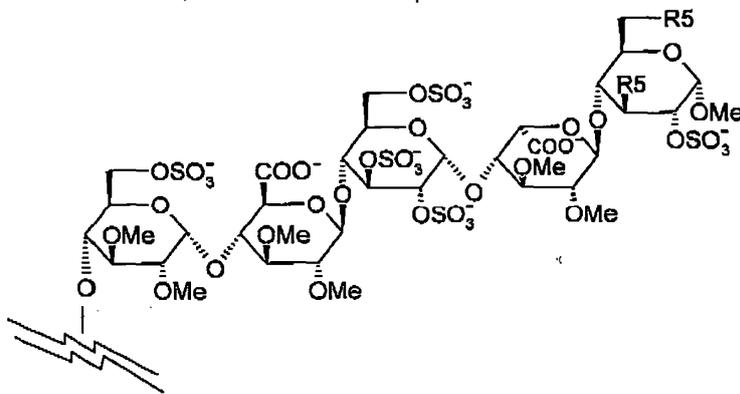
donde R¹ es fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, (iso)quinolinilo, tetrahidro(iso)quinolinilo, 3,4-dihidro-1H-isoquinolinilo, cromanilo o el grupo alcanfor, cuyos grupos pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C1-C8 o alcoxi C1-C8; y donde R² y R³ son independientemente H o alquilo C1-C8; R⁴ es alquilo C1-C8 o cicloalquilo C3-C8; o R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno a los que están unidos son un anillo de 4 a 8 miembros no aromático que contiene opcionalmente otro heteroátomo, estando el anillo sustituido opcionalmente con alquilo C1-C8 o SO₂-alquilo C1-C8;

20 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus derivados donde el grupo amino del radical amidino está protegido con hidroxilo o un grupo alcoxi(C1-C6)carbonilo;

donde el espaciador del compuesto de fórmula I comprende adicionalmente al menos un enlace covalente con un residuo de biotina.

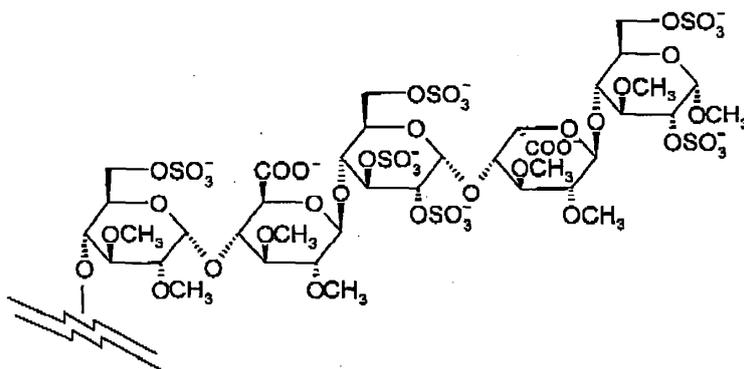
25

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde el residuo de pentasacárido tiene la estructura

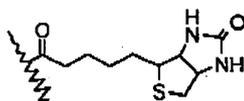


donde R⁵ es OCH₃ o OSO₃⁻.

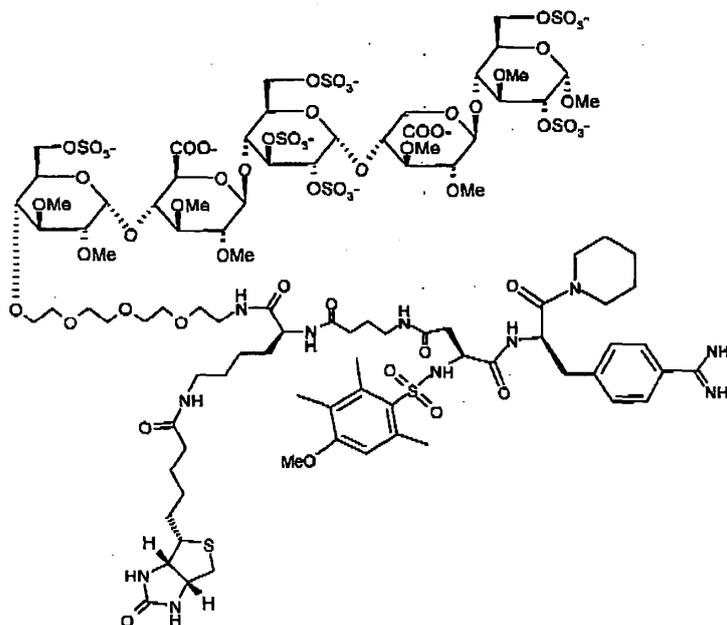
30 3. El compuesto de la reivindicación 2, donde el residuo de pentasacárido tiene la estructura



- 5 **4.** El compuesto una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el espaciador tiene una longitud de 10 a 50 átomos, preferiblemente de 16 a 22, y muy preferiblemente de 19 átomos.
- 5.** El compuesto de la reivindicación 4, donde el espaciador tiene una longitud de 16 a 22 átomos.
- 10 **6.** El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el espaciador comprende al menos un elemento $-(CH_2CH_2O)-$.
- 7.** El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones s 1 a 6, donde R¹ es fenilo o naftilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre metilo o metoxi.
- 15 **8.** El compuesto de la reivindicación 7, donde R¹ es 4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilo.
- 9.** El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde NR³R⁴ representa el grupo piperidinil.
- 10.** El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde R² es H.
- 20 **11.** El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde el espaciador del compuesto de fórmula I comprende un enlace covalente con un residuo de un análogo de biotina de fórmula $-(CH_2)_4-NR-BT$, donde R es H o alquilo C1-C4 y BT es el residuo



- 25 **12.** El compuesto de la reivindicación 11, que es



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus derivados donde el grupo amino del radical amidino está protegido con hidroxilo o un grupo alcoxi(C1-C6)carbonilo.

- 5 **13.** El compuesto de la reivindicación 12, que está en forma de su sal de sodio.
- 14.** Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y agentes auxiliares farmacéuticamente adecuados.
- 10 **15.** Un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula I de la reivindicación 1 que comprende una etapa en la que el radical de benzamidina en el residuo **A** está en forma de un precursor, que es el grupo 1,2,4-oxadiazolin-5-ona, y se convierte con posterioridad en la benzamidina mediante desprotección.
- 15 **16.** El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso en terapia,
- 17.** El uso del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la trombosis u otras enfermedades relacionadas con la trombina.

20

25

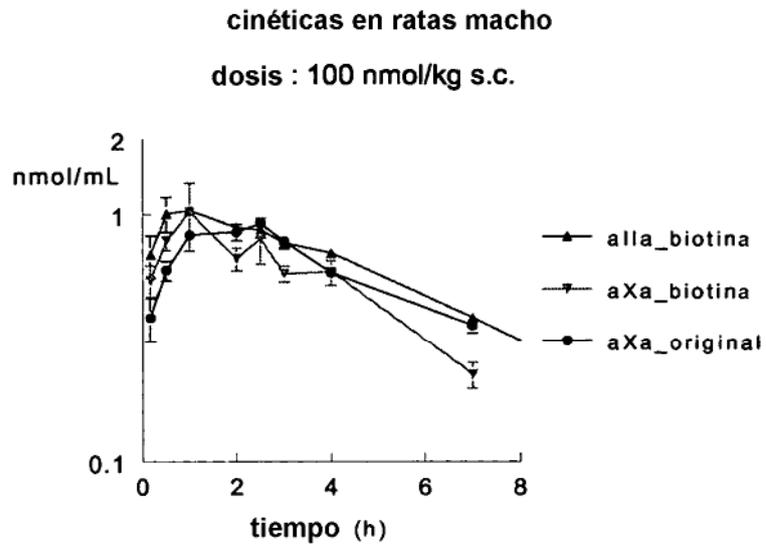


Figura 1

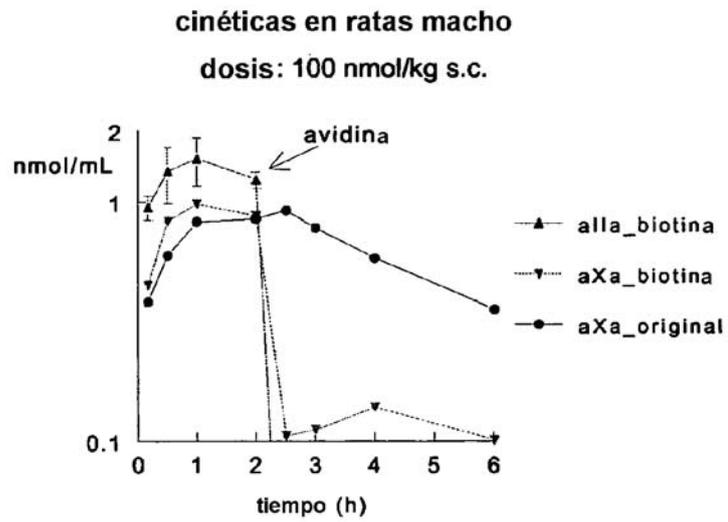


Figura 2