

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 155**

51 Int. Cl.:  
**C07D 211/76** (2006.01)  
**C07D 401/04** (2006.01)  
**C07D 413/04** (2006.01)  
**C07D 403/04** (2006.01)  
**C07D 417/04** (2006.01)  
**A61K 31/506** (2006.01)  
**A61K 31/5377** (2006.01)  
**A61K 31/45** (2006.01)  
**A61P 7/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05743594 .3**  
96 Fecha de presentación: **20.05.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1748985**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.02.2007**

54 Título: **DERIVADOS DE AMIDAS CÍCLICAS Y SU PRODUCCIÓN Y USO EN FORMA DE AGENTES ANTITROMBÓTICOS.**

30 Prioridad:  
**21.05.2004 JP 2004152000**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**14.11.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**14.11.2011**

73 Titular/es:  
**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**  
**1-1, DOSHOMACHI 4-CHOME CHUO-KU**  
**OSAKA-SHI, OSAKA 541-0045, JP**

72 Inventor/es:  
**KUBO, K. y**  
**IMAEDA, Y.**

74 Agente: **de Elizaburu Márquez, Alberto**

ES 2 368 155 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

Derivados de amidas cíclicas y su producción y uso en forma de agentes antitrombóticos.

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a un nuevo derivado de amida cíclico que inhibe el factor de coagulación sanguíneo activado X (FXa) para que muestre actividad anticoagulante y antitrombótica y, por tanto, es útil para prevenir y tratar las enfermedades obstructivas trombóticas arteriales y venosas, inflamación y cáncer; y a su procedimiento de producción y uso.

**Antecedentes de la invención**

10 Es importante suprimir la formación de trombos para prevenir y tratar el infarto de miocardio y la trombosis cerebral, y se han estudiado y desarrollado diversos agentes antitrombina e inhibidores de la agregación plaquetaria como inhibidores de la trombosis. Sin embargo, debido a que no sólo los inhibidores de la agregación plaquetaria sino también los agentes antitrombina suprimen la agregación de plaquetas además de su actividad anticoagulante, estos medicamentos tienden a producir sangrado como efecto secundario adverso. Por tanto, existe un problema en cuanto a su seguridad. Por otra parte, se considera que el inhibidor de FXa es un anticoagulante seguro para inhibir específicamente sólo el factor de coagulación. Hasta la fecha, se han descrito compuestos que poseen actividad inhibidora de FXa, por ejemplo en las siguientes publicaciones: JP 7-112970 A, JP 5-208946 A, WO 96/16940, WO 96/40679, WO 96/10022, WO 97/21437, WO 99/26919, WO 99/33805, WO 00/09480, WO 01/44172, WO 02/06234, US 2002/0045616 A, WO 2003/010160, WO 2003/039543, WO 2003/026652, WO 2004/002477, US 2004/0006062, US 2004/0077635 A y Journal of Medicinal Chemistry, 1998, Vol.41, páginas 53-62.

**Descripción detallada de la invención**

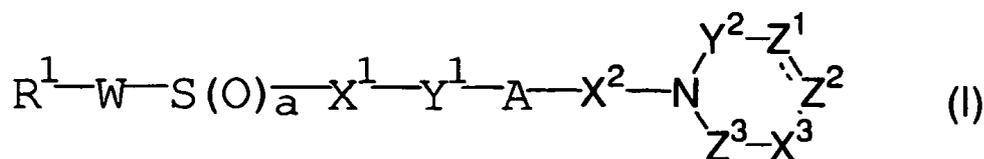
20 Se ha deseado desarrollar un nuevo compuesto útil para tratar la trombosis, que tenga una eficacia farmacológica mejorada, capacidad de absorción oral y duración de acción incrementadas y que tenga menos efectos secundarios en comparación con los inhibidores de FXa previos.

25 Los presentes inventores han estudiado intensivamente, considerando que un derivado de amida cíclico con selectividad elevada y actividad inhibidora potente para FXa, puede ejercer un efecto suficiente y duradero mediante administración oral y, por tanto, podría ser útil para prevenir y tratar la enfermedad obstructiva trombótica arterial y venosa, inflamación y cáncer.

30 Como resultado, los presentes inventores han descubierto que los nuevos derivados de amida cíclicos tienen una actividad inhibidora de FXa selectiva y potente, son muy seguros y ejercen efecto suficiente y duradero mediante administración oral. Por tanto, la presente invención se ha completado.

Es decir, la presente invención se refiere a:

(1) Un compuesto representado por la fórmula (I):



35 en la que R<sup>1</sup> representa un grupo hidrocarbonado cíclico que puede estar opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico que puede estar opcionalmente sustituido,

W representa un enlace o un grupo hidrocarbonado que puede estar opcionalmente sustituido ,

a representa 0, 1 o 2,

X<sup>1</sup> representa un alquileo inferior que puede estar opcionalmente sustituido o un alquileo inferior que puede estar opcionalmente sustituido,

40 Y<sup>1</sup> representa -C(O)-, -S(O)- o -S(O)<sub>2</sub>-,

A representa un anillo de piperazina que puede estar sustituido o un anillo de piperidina que puede estar sustituido,

X<sup>2</sup> representa un enlace o un alquileo inferior que puede estar opcionalmente sustituido,

$Y^2$  representa  $-C(O)-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$  o  $-C(=NR^7)-$  (donde  $R^7$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo que puede estar opcionalmente sustituido, un grupo alcoxicarbonilo inferior o un grupo acilo),

$X^3$  representa un alquileo  $C_{1-4}$ , que puede estar opcionalmente sustituido o un alquileo  $C_{2-4}$ , que puede estar opcionalmente sustituido,

- 5 en la que dos grupos alquilo pueden estar unidos entre sí para formar un anillo arilo, junto con átomos de carbono a los que se unen, cuando  $X^3$  representa un alquilenilo  $C_{2-4}$  sustituido con dos grupos alquilo,  $Z^3$  representa  $-N(R^4)-$ ,  $-O-$  o un enlace (en el que  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado que puede estar opcionalmente sustituido o un grupo acilo

-----

- 10 representa un enlace sencillo o doble. Cuando

-----

representa un enlace sencillo,  $Z^1$  representa  $-C(R^2)(R^{2'})-$ ,  $-N(R^2)-$  o  $-O-$ , y  $Z^2$  representa  $-C(R^3)(R^{3'})-$ ,  $-N(R^3)-$ ,  $-O-$  o un enlace (a condición de que, cuando  $Z^1$  es  $-O-$ ,  $Z^2$  es distinto de  $-O-$ ), y cuando

-----

- 15 es un enlace doble,  $Z^1$  representa  $-C(R^2)-$  o un átomo de nitrógeno, y  $Z^2$  representa  $=CR^3-$  o un átomo de nitrógeno,

- 20 cada uno de  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$  y  $R^{3'}$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado que puede estar opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico que puede estar opcionalmente sustituido, respectivamente, o cada par de  $R^2$  y  $R^3$  y  $R^{2'}$  y  $R^{3'}$  pueden estar unidos entre sí, respectivamente, para formar un anillo que puede estar opcionalmente sustituido, o una de sus sales, seleccionándose el compuesto de un grupo que consiste en:

4-(1-((2S)-3-[(6-Cloronaftalen-2-il)sulfonil]2-hidroxiopropanoíl)piperidin-4-il)morfonil-3-ona, o una de sus sales;

1-(4-((2S)-3-[(6-Cloronaftalen-2-il)sulfonil]2-hidroxiopropanoíl)piperazin-1-il)piperidin-2-ona, o una de sus sales;

1-(1-((2S)-3-[(6-Cloronaftalen-2-il)sulfonil]2-hidroxiopropanoíl)piperidin-4-il)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona, o una de sus sales;

- 25 1-(4-((2S)-3-[(6-Cloronaftalen-2-il)sulfonil]2-hidroxiopropanoíl)piperazin-1-il)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona, o una de sus sales;

1-(1-((3-[(6-Cloronaftalen-2-il)sulfonil]propanoíl)piperazin-4-il)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona, o una de sus sales;

(2S)-3-[(6-Cloronaftalen-2-il)sulfonil]-1-(2-imino-1,4'-bipiperidin-1'-il)1-oxopropan-2-ol, o una de sus sales;

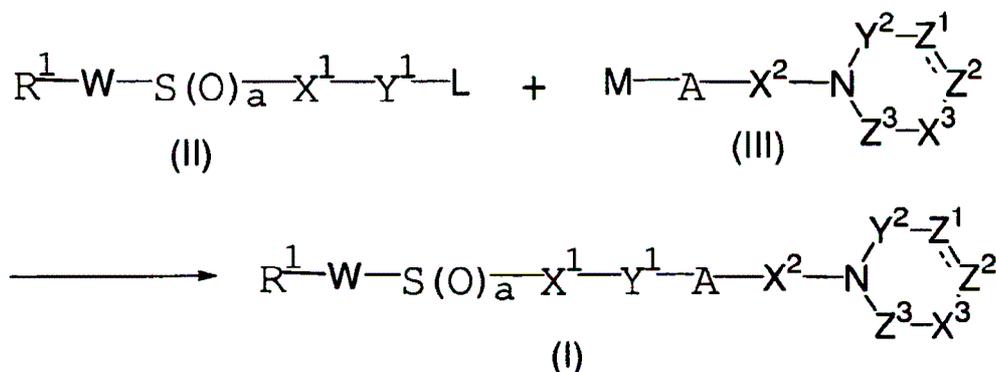
1'-((2S)-3-[(6-Cloronaftalen-2-il)sulfonil]2-hidroxiopropanoíl)-1,4'-bipiperidin-2-ona o una de sus sales; y

- 30 2-(1-((2S)-3-[(6-Cloronaftalen-2-il)sulfonil]2-hidroxiopropanoíl)piperidin-4-il)isoindolin-1-ona, o una de sus sales.

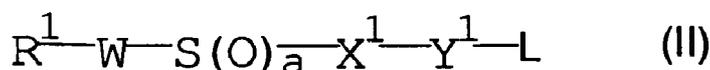
- Una sal de un compuesto según la invención (a partir de aquí, abreviado como Compuesto (I) en algunos casos), incluye sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, sales de adición con ácidos tales como ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido láctico, ácido succínico, ácido maléico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido cinámico, ácido fumárico, ácido fosfónico, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido hidrobromico, ácido hidroyódico, ácido sulfámico, y ácido sulfúrico, sales metálicas como sales de sodio, potasio, magnesio y calcio, y sales orgánicas como trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, N-metil-pirrolidina, N-metil-piperidina y N-metil-morfolina.

El compuesto (I) se puede marcar con un isótopo (p.ej.  $^3H$ ,  $^{14}C$ ,  $^{35}S$ ,  $^{125}I$ ).

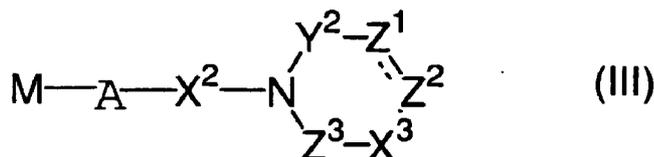
- 40 El compuesto (I) o su sal se pueden preparar, por ejemplo, mediante métodos como los mostrados a continuación. Cada compuesto en el siguiente esquema de reacción puede formar una sal, siempre que no inhiba la reacción, y la sal incluye aquéllas similares a la sal del compuesto (I).



Es decir, el compuesto (I) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto (II):



5 en la que L representa un grupo saliente [por ejemplo, un grupo que forma ácido libre, su sal (sal inorgánica, sal orgánica) o su derivado reactivo (por ejemplo haluro de ácido, éster, azida ácida, anhídrido ácido, anhídrido ácido mixto, amida activa, éster activo, tioéster activo) como un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), un grupo alquilsulfoniloxi C<sub>1-6</sub>, que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, metanosulfoniloxi, etanosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi), arilsulfoniloxi, que puede tener  
10 opcionalmente un sustituyente (por ejemplo, bencenosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi, p-bromobencenosulfoniloxi), o un grupo hidroxil], y los otros símbolos son según se definieron anteriormente (en particular el compuesto (II), en el que L es un grupo hidroxil, se denomina ácido libre (II')) con el compuesto (III), representado mediante la fórmula (III):



15 en la que M representa un átomo de hidrógeno, un metal alcalino (por ejemplo litio, sodio, potasio, cesio), un metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio, calcio) o un grupo saliente (por ejemplo, grupo trimetil-sililo) y los otros símbolos son según se definieron anteriormente.

Además, este método se realiza también haciendo reaccionar el compuesto (III) o su sal con un ácido libre (II') o su sal (sal inorgánica, sal orgánica) o su derivado reactivo (por ejemplo, haluro de ácido, éster, azida ácida, anhídrido ácido, anhídrido ácido mixto, amida activa, éster activo, tioéster activo). Ejemplos de la sal del compuesto (III) incluyen sales de adición ácidas con ácidos que se describen como aquellos que forman sales de adición ácidas del compuesto (I).

20 Como sal inorgánica usada para compuesto (II), se usan una sal de metal alcalino (por ejemplo sal de litio, sal sódica, sal de potasio o sal de cesio), una sal de metal alcalinotérreo (por ejemplo, sal de magnesio, sal de calcio), y como sal orgánica se usan, por ejemplo, sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de terc-butildimetilamina, sal de dibencilmetilamina, sal de bencildimetilamina, sal de N,N-dimetilanilina, sal de piridina, o sal de quinolina. Además, ejemplos del haluro de ácido incluyen cloruro de ácido y bromuro de ácido; ejemplos del éster incluyen ésteres con alquilo inferiores, como metilo y etilo; los anhídridos ácidos mixtos incluyen un ácido mono-alquil C<sub>1-4</sub> carbónico mezclado con anhídrido ácido (por ejemplo, el anhídrido ácido mixto del ácido libre (II') con ácido mono-metilcarbónico, mono-etilcarbónico, mono-isopropilcarbónico, mono-isobutilcarbónico, mono-terc-butilcarbónico, mono-bencilcarbónico, mono-(p-nitrobencil)carbónico, mono-alilcarbónico), un anhídrido ácido mixto de ácido alifático C<sub>1-6</sub> carboxílico (por ejemplo el anhídrido ácido mixto del ácido libre (II') con ácido acético, ácido cianoacético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido valérico, ácido isovalérico, ácido piválico, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético, ácido acetoacético), un anhídrido ácido mixto del ácido carboxílico aromático C<sub>7-11</sub> (por ejemplo, el anhídrido ácido mixto del ácido libre (II') con ácido benzoico, ácido p-toluico, o el ácido p-clorobenzoico), un anhídrido ácido mixto del ácido sulfónico orgánico (el anhídrido ácido mixto con ácido metano-sulfónico, ácido etano-sulfónico, ácido benceno-sulfónico, ácido p-tolueno-sulfónico); y la amida activa incluye amida con un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno (por ejemplo, la amida ácida del ácido libre (II') con pirazol, imidazol, benzotriazol, y estos compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno pueden estar sustituidos

opcionalmente con alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, o terc-butilo), alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, o terc-butoxi), un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro o bromo), oxo, tioxo, alquiltio C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, o butiltio)).

5 Ejemplos del éster activo incluyen éster de p-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo, cianometilo, pentaclorofenilo, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxi-ftalimida, 1-hidroxibenzotriazol, 6-cloro-1-hidroxibenzotriazol, e 1-hidroxi-1H-2-piridona, además de un fosfato orgánico (por ejemplo, dietoxi fosfato o difenoxi fosfato). Ejemplos del tioéster activo incluyen ésteres con un compuesto tiol heterocíclico aromático (por ejemplo éster de 2-piridiltiol, o éster de 2-benzotiazoliltiol)(estos anillos heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, o terc-butilo), alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, terc-butoxi), un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro o bromo), alquiltio C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, o butiltio)).

10 Esta reacción se realiza normalmente en un disolvente y, si es necesario, en presencia de una base o un agente de condensación (por ejemplo carbodiimidas (DCC, WSC, DIC), derivados del ácido fosfórico (por ejemplo, dietil-ciano-fosfato, DPPA, BOP-Cl), 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio clorado (DMTMM: Kunishima et al, Tetrahedron, 1999, vol. 55, pág. 13159).

15 Como disolvente, se selecciona apropiadamente un disolvente que no dificulte la reacción, y ejemplos del mismo incluyen alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, terc-butanol), éteres (por ejemplo, dioxano, tetrahydrofurano, dietil éter, terc-butil-metil éter, éter diisopropílico, éter dimetilico de etilenglicol), ésteres (por ejemplo, formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de n-butilo), ácidos carboxílicos (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, clorobenceno), hidrocarburos (por ejemplo, n-hexano, benceno, tolueno), amidas (por ejemplo, formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetil acetamida), cetonas (por ejemplo, acetona, metil-etil-cetona, metil-isobutil-cetona), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, propionitrilo), dimetil sulfóxido, sulfonano, hexametilfosforamida, agua. Se usan solos o como un disolvente mixto de los mismos.

20 Ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas como hidróxido de litio, hidróxido potásico, hidróxido sódico, hidróxido cálcico, carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico y bicarbonato potásico, las sales de metales alcalinos de un ácido graso inferior C<sub>1-6</sub>, como formiato sódico, acetato sódico y acetato potásico, aminas terciarias como trietilamina, tri(n-propil)amina, tri(n-butil)amina, diisopropiletilamina, ciclohexildimetilamina, piridina, lutidina, γ-colidina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina y N-metilmorfolina.

25 En esta reacción, el compuesto (III) se usa en una cantidad de 0,5 a 5 equivalentes, preferiblemente 0,8 a 2 equivalentes en relación al compuesto (II).

La temperatura de reacción es -50 a 150°C y preferiblemente -20 a 100°C.

30 El tiempo de reacción varía dependiendo del tipo del compuesto (II) o (III), el tipo de disolvente y de base, y la temperatura de reacción, pero normalmente es de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 100 horas, preferiblemente de aproximadamente 15 minutos a 48 horas.

Las materias primas e intermediarios usados en cada una de las reacciones mencionadas anteriormente se pueden preparar usando o modificando métodos conocidos, por ejemplo, los métodos descritos en los Ejemplos a continuación o equivalentes químicos de los mismos, o según los métodos de la presente invención.

35 El compuesto (I), así obtenido, se puede aislar y purificar de una mezcla de reacción mediante procedimientos conocidos, por ejemplo, extracción, concentración, neutralización, filtración, recristalización, cromatografía en columna, o cromatografía en capa fina.

La sal del compuesto (I) se puede preparar según métodos conocidos *per se*, por ejemplo, añadiendo un ácido inorgánico o un ácido orgánico al compuesto (I).

40 Cuando están presentes los isómeros ópticos del compuesto (I), cualquiera de estos isómeros ópticos individuales y una mezcla de los mismos están incluidos en el alcance de la presente invención y, si es necesario, estos isómeros ópticos se pueden resolver ópticamente según métodos conocidos *per se*, o se pueden preparar también individualmente.

Además, el compuesto (I) o su sal puede ser un hidrato, y tanto el hidrato como la forma no hidratada están incluidos en el alcance de la presente invención.

45 El compuesto (I) o su sal de la presente invención es seguro con baja toxicidad (por ejemplo, es superior a los medicamentos desde puntos de vista como la toxicidad aguda, crónica, genética, reproductiva, cardíaca, interacciones medicamentosas, carcinogenicidad), inhibe FXa, y tiene efecto anticoagulación; por tanto, es útil para evitar (incluyendo la prevención secundaria) y tratar diversas trombosis arteriales y venosas de los seres humanos y animales, en particular mamíferos (por ejemplo, ser humano, mono, gato, cerdo, caballo, ganado vacuno, ratón, rata, rata de indias, perro y conejo), por ejemplo, infarto de miocardio, infarto cerebral, trombosis venosa profunda,

tromboembolismo pulmonar o aterosclerosis ocliterante, síndrome de la clase turista, tromboembolismo durante y tras las operaciones, cáncer y las alteraciones posteriores.

5 Entre éstas, se usa preferiblemente para prevenir y tratar el infarto cerebral isquémico (p.ej. ataque tromboembólico, por ejemplo el ataque tromboembólico debido a la fibrilación atrial; y el infarto cerebral isquémico causado por la progresión de aterosclerosis o activación del sistema de coagulación sanguíneo), trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar, por ejemplo, trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar tras una operación de articulaciones, incluyendo artroplastia de cadera total (THA) o artroplastia de rodilla total (TKA); o la prevención secundaria del infarto de miocardio.

Cerebro:

10 Prevención o tratamiento del infarto de miocardio, trastorno cerebrovascular isquémico, ataque tromboembólico producido por fibrilación atrial, insuficiencia cardíaca, enfermedad valvular y reemplazo de válvulas cardíacas, apoplejía cerebral isquémica aguda, trombosis cerebral en fase aguda, contracción cerebrovascular tras hemorragia subaracnoidea, enfermedad de Alzheimer, ataque isquémico transitorio (TIA), demencia mixta, demencia cerebrovascular, infarto cerebral asintomático/múltiple, infarto lagunar, mejora de la prognosis o prevención de la aparición secundaria del infarto de miocardio, prevención o tratamiento de trombos tras operación de bypass arterial extracraneal e intracraneal, uso combinado o uso complementario con un agente trombolítico frente al infarto de miocardio (entre ellos, trastorno cerebrovascular isquémico), terapia de combinación con un fármaco antiplaquetario como aspirina en la prevención de la aparición del infarto de miocardio.

Corazón:

20 Prevención o tratamiento de la enfermedad coronaria aguda, como el infarto de miocardio agudo, infarto de miocardio, enfermedad coronaria isquémica, angina inestable, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca crónica congestiva, enfermedad valvular, mejora de la prognosis o prevención de la aparición secundaria de la enfermedad coronaria aguda como la angina, prevención o tratamiento de la formación de trombos tras reemplazo de válvula artificial o corazón artificial, prevención o tratamiento de la reoclusión vascular y la restenosis tras una intervención coronaria como stent permanente o PTCA (angioplastia coronaria transluminal percutánea) o aterectomía, prevención o tratamiento de reoclusión y restenosis vascular tras operación de bypass coronario, uso de combinación o uso complementario con un agente trombolítico frente a la enfermedad coronaria aguda, terapia de combinación con un fármaco antiplaquetario como la aspirina en la prevención de la aparición del infarto de miocardio.

30 Periferia:

Prevencción o tratamiento de la trombosis venosa profunda, trombosis arterial crónica ocliterante, aterosclerosis ocliterante, insuficiencia de la circulación periférica, como enfermedad de Buerger, insuficiencia circulatoria periférica tras congelación, aneurisma, varices, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, insuficiencia renal aguda, enfermedad renal crónica (p.ej., nefropatía diabética, nefritis glomerular crónica, nefropatía de IgA, etc.), trastorno circulatorio diabético, dolor, alteración nerviosa, complicación diabética como retinopatía diabética, mejora de la prognosis o prevención de la aparición secundaria de la trombosis venosa profunda, prevención o tratamiento de la trombosis venosa profunda o el tromboembolismo pulmonar tras una operación de articulaciones incluyendo artroplastia de cadera total (THA) o artroplastia de rodilla total (TKA), prevención o tratamiento de la trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar tras una operación quirúrgica ortopédica, plástica o general, incluyendo una operación espinal, prevención o tratamiento de trombos tras una operación de bypass vascular periférico o recipiente artificial o filtro de vena cava permanente, prevención o tratamiento de reoclusión o restenosis tras una intervención de stent permanente o PTA (angioplastia transluminal percutánea) o vascular periférica como aterectomía, prevención o tratamiento de la trombosis venosa profunda o del tromboembolismo pulmonar acompañado con enfermedad interna aguda, uso de combinación o terapia complementaria con un agente trombolítico frente a la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar, terapia de combinación con un fármaco antiplaquetario como aspirina, en la terapia de la insuficiencia circulatoria periférica como la aterosclerosis ocliterante.

Otros:

50 Prevención o tratamiento del embolismo pulmonar, embolismo pulmonar agudo, síndrome de la clase turista, trombocitopenia o activación del sistema de coagulación sanguíneo o activación del complemento causado por la diálisis, trombocitopenia en una operación grave, púrpura trombocitopénica, síndrome de coagulación intravascular diseminado (DIC) desarrollado en un paciente aquejado de progresión de arterosclerosis o metástasis cancerosa o síndrome de reacción inflamatoria sistémica (SIRS) o pancreatitis o cáncer o leucemia o una operación grave o sepsis o similares, diversas alteraciones orgánicas como alteración de la función hepática causada por oligemia o isquemia o retención de sangre, diversas insuficiencias orgánicas causadas por la progresión del ataque o DIC (p.ej., insuficiencia pulmonar, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, etc.), lupus eritematoso sistémico, enfermedad de colágeno difusa, hipertiroidismo, fiebres puerperales, inhibición de la respuesta de rechazo tras el transplante, protección orgánica o mejora de su función tras el transplante, prevención

de la coagulación de la sangre de perfusión durante la circulación extracorpórea de la sangre, uso terapéutico sustitutivo frente al desarrollo de trombocitopenia causado por la administración de heparina, mejora de las escaras o cicatrización de heridas, inhibición de la activación de la reacción de coagulación excesiva de la sangre tras terapia complementaria con diversas hormonas complementarias, uso terapéutico sustitutivo para un paciente resistente o

5    contraindicado frente a un fármaco de cumarina incluyendo warfarina, inhibición o activación de la reacción de coagulación excesiva durante la administración de una preparación sanguínea o una preparación que contenga factor de coagulación sanguínea.

El compuesto (I) de la presente invención o una de sus sales se puede administrar oral o parenteralmente como tal o en forma de composición que comprende un vehículo farmacológicamente aceptable.

10    Una forma de dosificación oral de una composición farmacéutica que contiene el compuesto (I) de la presente invención o una sal del mismo incluye un comprimido (incluyendo un comprimido recubierto de azúcar, un comprimido recubierto de película), una píldora, un gránulo, polvo, una cápsula (incluyendo una cápsula blanda, una microcápsula), jarabe, emulsión y suspensión. Una forma de dosificación parenteral de una composición farmacéutica que contiene el compuesto (I) de la presente invención o una de sus sales incluye una inyección, una

15    infusión, una perfusión y un supositorio. También es ventajoso que el compuesto (I) de la presente invención o una de sus sales en combinación con una base apropiada (p.ej. un polímero de ácido butírico, un polímero de ácido glicólico, un copolímero de ácido butírico-ácido glicólico, una mezcla de polímero de ácido butírico y un polímero de ácido glicólico, éter de ácido graso de poliglicerol, etc.) se formule en una forma de liberación prolongada.

20    El contenido del compuesto (I) o de su sal en una composición farmacéutica de la presente invención varía dependiendo de la forma de la composición, y es normalmente de 2 a 85% en peso, preferiblemente 5 a 70% en peso de la composición total.

25    El compuesto (I) o su sal se puede formular en las formas de dosificación mencionadas anteriormente mediante métodos conocidos usados generalmente en el estado de la técnica (p.ej. los métodos descritos en Japanese Pharmacopoeia, etc.). Cuando el compuesto (I) o una de sus sales se formulan en las formas de dosificación mencionadas anteriormente, si es necesario se pueden añadir cantidades apropiadas de un excipiente, un aglutinante, un desintegrador, un lubricante, un edulcorante, un tensioactivo, un agente de suspensión, un emulsionante, que se usan convencionalmente en el campo farmacéutico.

30    Por ejemplo, cuando el compuesto (I) o una de sus sales se formulan en forma de comprimido, se añaden un excipiente, un aglutinante, un desintegrador y un lubricante. Cuando el compuesto (I) o una de sus sales se formulan en forma de píldora o gránulo, se añaden un excipiente, un aglutinante, y un desintegrador. Cuando el compuesto (I) o una de sus sales se formulan en forma de polvo o cápsula, se añade un excipiente. Cuando el compuesto (I) o una de sus sales se formulan en forma de jarabe, se añade un edulcorante. Cuando el compuesto (I) o una de sus sales se formulan en forma de emulsión o suspensión, se añaden un agente de suspensión, un tensioactivo y un emulsionante.

35    Un excipiente incluye lactosa, azúcar blanca, glucosa, almidón, sacarosa, celulosa microcristalina, polvo de regaliz, manitol, hidrogenocarbonato sódico, fosfato cálcico y sulfato cálcico.

Un aglutinante incluye 5 a 10% en peso de pasta de almidón, 10 a 20% en peso de solución de goma arábica o solución de gelatina, 1 a 5% en peso de solución de tragacanto, una solución de carboximetilcelulosa, una solución de alginato sódico, y glicerina.

40    Un desintegrador incluye almidón y carbonato cálcico.

Un lubricante incluye estearato magnésico, ácido estéarico, estearato cálcico y talco purificado.

Un edulcorante incluye glucosa, fructosa, azúcar inversa, sorbitol, xilitol, glicerina, jarabe simple.

Un tensioactivo incluye sulfato de lauril-sodio, polisorbato 80, éster de monoácido graso de sorbitán, poli(estearato de oxilo) 40.

45    Un agente de suspensión incluye goma arábica, alginato sódico, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa y bentonita.

Un emulsionante incluye goma arábica, tragacanto, gelatina y polisorbato 80.

50    Adicionalmente, cuando el compuesto (I) o una de sus sales se formulan en las formas de dosificación mencionadas anteriormente, si se desea, se pueden añadir cantidades apropiadas de un colorante, un conservante, un saborizante, un correctivo, un estabilizante, un espesante, que se usan convencionalmente en el campo farmacéutico.

Una composición farmacéutica de la presente invención que contiene el compuesto (I) o una de sus sales es segura y poco tóxica y se puede usar con seguridad. La dosis diaria de una composición farmacéutica de la presente invención varía dependiendo del estado y del peso del paciente, el tipo de compuesto y la vía de administración. Por

ejemplo, cuando se administra oralmente a un paciente adulto (peso corporal aproximadamente 60 kg) con trombosis, la dosis diaria es aproximadamente 1 a 1000 mg, preferiblemente aproximadamente 3 a 500 mg, más preferiblemente aproximadamente 10 a 350 mg de un ingrediente activo (compuesto (I) o una de sus sales), que se puede administrar de una vez o dividida en dos o tres partes.

- 5 Cuando el compuesto (I) o una de sus sales de la presente invención se administran parenteralmente, se puede administrar normalmente en forma de solución (p.ej. una inyección). La dosis por tiempo varía dependiendo del sujeto al que se le administra, el órgano al que se dirige, los síntomas y el método de administración. Por ejemplo, convenientemente se administran aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg, preferiblemente aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg, más preferiblemente aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mg por kg de peso corporal del compuesto (I) o se administra una de sus sales, intravenosamente, en forma de dosificación de inyección. Una inyección incluye, además de una inyección intravenosa, una inyección subcutánea, inyección intradérmica, inyección intramuscular o inyección de perfusión. Una preparación de acción prolongada incluye un agente transdérmico de iontoforesis. Tal inyección se prepara mediante un método conocido *per se*, es decir, disolviendo, poniendo en suspensión o emulsionando el compuesto (I) o una de sus sales de la presente invención en un líquido acuoso u oleoso estéril. Un líquido acuoso para inyección incluye suero salino fisiológico y una solución isotónica que contenga glucosa y otro agente complementario (p.ej., D-sorbitol, D-manitol, cloruro sódico, etc. ) y se puede usar en combinación con un disolvente adecuado, por ejemplo alcohol (p.ej., etanol), polialcohol (p.ej. propileno glicol, polietileno glicol) o un tensioactivo no iónico (p.ej. polisorbato 80, HCO-50). Un líquido oleoso para inyección incluye aceite de sésamo y aceite de soja y se puede usar en combinación con un disolvente como benzoato de bencilo o alcohol bencilico. Además, se puede añadir un tampón (p.ej., tampón fosfato, tampón de acetato sódico), un calmante (p.ej., cloruro de benzalconio, hidrocloreuro de procaína, etc.), un estabilizante (p.ej., albúmina sérica humana, polietileno glicol, etc.), un conservante (p.ej. alcohol bencilico, fenol, etc.). La inyección así obtenida se rellena normalmente en una ampolla.

- La composición farmacéutica de la presente invención se puede usar apropiadamente en combinación con un fármaco (a partir de aquí, abreviado como fármaco concomitante), como un trombolítico (p.ej., TPA, uroquinasa, etc.), un fármaco para tratar la enfermedad de Alzheimer (p.ej. Avan, Calan, etc.), un fármaco para tratar el colesterol (p.ej. un inhibidor de HMG-CoA-reductasa como simvastatina, pravastatina, etc.), un fármaco reductor de TG (p.ej. clofibrato, etc.), un antagonista de AII (p.ej., cilexetilo de candesartán, losartán, etc.) un fármaco antiplaquetario (p.ej., clopidrogel, abciximab, aspirina, etc.), un antagonista del Ca (p.ej., Calslot, amlodipina, etc.), un inhibidor de ACE (p.ej., enalapril, captopril, etc., un  $\beta$  bloqueante (p.ej., metoprolol, varvedilol, etc.) o un fármaco antiarrítmico (p.ej., amida de procaína, etc.). El fármaco concomitante puede ser un compuesto de bajo peso molecular, una proteína de elevado peso molecular, un polipéptido, un anticuerpo o una vacuna. El modo de administración del compuesto de la presente invención y del fármaco concomitante no está limitado particularmente, siempre que el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se combinen tras la administración. Por ejemplo, tal modo de administración incluye (1) administración de una única preparación obtenida formulando el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante simultáneamente, (2) administración simultánea de dos tipos de preparaciones obtenidas formulando en compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante separadamente, a través de una única vía de administración, (3) administración separada por un intervalo, de dos tipos de preparaciones obtenidas formulando en compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante separadamente, a través de una única vía de administración, (4) administración simultánea de de dos tipos de preparaciones obtenidas formulando en compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante separadamente, a través de diferentes vías de administración (p.ej. administración del compuesto de la presente invención seguido del fármaco concomitante, o administración en el orden inverso). La dosis de un fármaco concomitante se puede seleccionar apropiadamente basándose en una dosis usada clínicamente. Además, una proporción de combinación del compuesto de la presente invención y de un fármaco concomitante se puede seleccionar apropiadamente dependiendo del sujeto al que se administre, la vía de administración, la enfermedad a tratar, los síntomas y una combinación de los mismos. Por ejemplo, cuando el sujeto al que se le va a administrar es un ser humano, se pueden usar 0,01 a 100 partes en peso de un fármaco concomitante, basadas en 1 parte en peso del compuesto de la presente invención.

- 50 Realización preferida de la invención

La presente invención se ilustra más mediante los siguientes ejemplos, ejemplos de formulación y ejemplos experimentales que son meramente ejemplos y no limitan la presente invención, y se pueden realizar diversos cambios sin apartarse del alcance de la presente invención.

- En los ejemplos, la elución de cromatografía en columna se confirma bajo observación con TLC (cromatografía en capa fina). Para la observación de TLC, se usaron 60F<sub>254</sub> fabricado por Merck o NH fabricado por Fuji Silysia Chemical Ltd. como placa de TLC, se usó un disolvente como disolvente de elución en la cromatografía en columna como disolvente de revelado, y un detector de UV como método de detección. Como gel de sílice para la columna, se usó Kiesel Gel 60 (70 a 230 de trama) o Kiesel Gel 60 (230 a 400 de trama) fabricados por Merck. Como gel de sílice básico para una columna se usó sílice básica NH-DM 1020 (100 a 200 de trama) fabricado por Fuji Silysia Chemical Ltd. El espectro de NMR se midió con espectrómetro de tipo Varian Gemini o de tipo Mercury 300, usando tetrametil-silano como estándar interno o externo, y la variación química se expresó como valor  $\delta$  y la constante de acoplamiento se expresó como Hz. el espectro de IR se midió con un espectrómetro Shimadzu de tipo FTZR-8200.

Un valor numérico mostrado entre ( ) para un disolvente mixto es una proporción de mezcla en volumen de cada disolvente. Además, % para una solución muestra la cantidad (gramos) de un soluto en 100 ml de una disolución. Además, los símbolos usados en los ejemplos tienen los siguientes significados:

s: singlete

5 d: doblete

t: triplete

q: cuarteto

dd: doblete doble

m: multiplete

10 br: ancho

brs: singlete ancho

J: constante de acoplamiento

THF: tetrahidrofurano

DMF: N,N'-dimetilformamida

15 DMSO: dimetilsulfóxido

CDI: N,N'-carbonildiimidazol

WSC: carbodiimidias hidrosolubles

HOBt: 1-hidroibenzotriazol

### Ejemplos

#### 20 Ejemplo de referencia 1

Ácido (2S)-3-[(6-cloronaftalen-2-il)tio]-2-hidroxiopropiónico

1a) (2S)-3-[(6-cloronaftalen-2-il)tio]-2-hidroxiopropionato de metilo

25 Bajo una atmósfera de argón, se añadió gota a gota una solución de bromuro de etil-magnesio 3M en éter dietílico a THF (25 ml) bajo enfriamiento en hielo. A esta solución se añadió gota a gota una solución de 6-cloronaftalen-2-tiol (5,0 g) en THF (50 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución resultante se añadió gota a gota una solución de (2R)-oxilano-2-carboxilato de etilo (2,3 ml) en THF (15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio (50 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml). El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se  
30 recristalizó a partir de hexano/acetato de etilo (3:1) para obtener el compuesto del epígrafe (5,9 g, 77%) en forma de cristales incoloros en forma de aguja.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.12 (1H, d, J = 6.0), 3.35 (1H, dd, J = 14.1, 5.7), 3.48 (1H, dd, J = 14.1, 4.2), 3.58 (3H, s), 4.43-4.48 (1H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.49-7.52 (1H, m), 7.66-7.69 (2H, m), 7.76-7.77 (1H, m), 7.83-7.84 (1H, m).

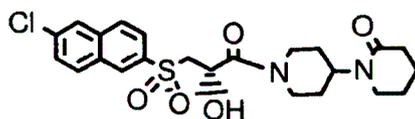
1b) Ácido (2S)-3-[(6-cloronaftalen-2-il)tio]-2-hidroxiopropiónico

35 Se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 8N (6,8 ml) a una suspensión de (2S)-3-[(6-cloronaftalen-2-il)tio]-2-hidroxiopropionato de metilo (5,4 g), obtenida en el Ejemplo de Referencia 1a) en etanol (150 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El etanol se eliminó por destilación a presión reducida y luego se obtuvo el precipitado resultante por filtración. El sólido se puso en suspensión en agua (100 ml), el pH de la suspensión se ajustó hasta aproximadamente 3 con ácido clorhídrico 1N y luego el precipitado se recogió por  
40 filtración, para obtener el compuesto del epígrafe (5,0 g, 97%) en forma de sólido blanco.

NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 3.27 (1H, dd, J = 14.1, 6.9), 3.51 (1H, dd, J = 14.1, 4.2), 4.33 (1H, dd, J = 6.9, 4.2), 7.40-7.43 (1H, m), 7.51-7.54 (1H, m), 7.71-7.77 (2H, m), 7.82 (1H, s), 7.86 (1H, s).

### Ejemplo 1

1'-[(2S)-3-[(6-Cloronaftalen-2-il)sulfonil]-2-hidroxiopropanol-1,4'-bipiperidin-2-ona



Se añadió WSC (0,19 g) a una mezcla de ácido (2S)-3-[(6-cloronaftalen-2-il)sulfonyl]-2-hidroxiopropiónico (0,31 g), 1,4'-bipiperidin-2-ona (JP 2001-524466 A) (0,18 g) y HOBT (0,15 g) en DMF (15 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se diluyó con diclorometano y una solución acuosa de bicarbonato sódico. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo frente a acetato de etilo/metanol= 10/1), para obtener el compuesto del epígrafe (0,26 g, 54%) en forma de polvo incoloro.

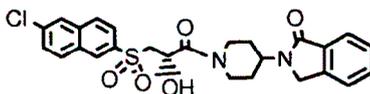
NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.62-1.79 (9H, m), 2.41-2.45 (2H, m), 2.68-2.82 (1H, m), 3.14-3.26 (3H, m), 3.40-3.48 (2H, m), 3.97-4.01 (1H, m), 4.60-4.68 (1H, m), 4.80-4.84 (1H, m), 4.96-5.04 (1H, m), 7.59(1H, dd, J = 2.1, 8.7), 7.94-7.97 (4H, m), 8.51 (1H, s).

Análisis elemental para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S·H<sub>2</sub>O·0.2CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Calcd (%):	C, 54.21;	H, 5.77;	N, 5.45
Encontrado (%):	C, 54.44;	H, 5.56;	N, 5.17

### Ejemplo 2

2-(1-((2S)-3-[(6-Cloronaftalen-2-il)sulfonyl]-2-hidroxiopropanoíl)piperidin-4-il)isoindolin-1-ona



De una manera similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del epígrafe (0,13 g, 25%) en forma de polvo incoloro, a partir de 2-(piperidin-4-il)isoindolin-1-ona (JP 06-038761 A) (0,22 g).

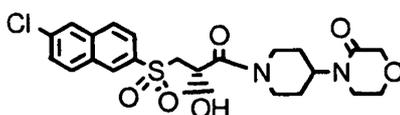
NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.68-1.87 (3H, m), 1.88-2.05 (2H, m), 2.77-2.90 (1H, m), 3.22-3.35 (1H, m), 3.44-3.51 (2H, m), 4.05-4.10 (1H, m), 4.33-4.36 (2H, m), 4.52-4.60 (1H, m), 4.68-4.76 (1H, m), 5.00-5.08 (1H, m), 7.46-7.61 (4H, m), 7.86 (1H, d, J = 7.4), 7.95-7.98 (4H, m), 8.52 (1H, s).

Análisis elemental para C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S·H<sub>2</sub>O

Calcd (%):	C, 58.81;	H, 5.12;	N, 5.28
Encontrado (%):	C, 58.74;	H, 5.17;	N, 5.24

### Ejemplo 3

4-(1-((2S)-3-[(6-Cloronaftalen-2-il)sulfonyl]-2-hidroxiopropanoíl)piperidin-4-il)morfolin-3-ona



**3a)** 4-[(2-hidroxietil)amino]piperidin-1-carboxilato de bencilo

Se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo (7,0 g), 2-aminoetanol (2,8 g) y ácido acético (2,7 g) en 1,2-dicloroetano (150 ml)-metanol (10 ml), se añadió a la misma triacetoxiborohidruro sódico (12,7 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió una solución de hidróxido sódico 1N a la mezcla de reacción, el pH de la capa acuosa se ajustó hasta aproximadamente 12, y luego se separó la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para obtener el compuesto del epígrafe (9,0 g, cuantitativo) en forma de aceite incoloro.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.21-1.33 (2H, m), 1.86-1.97 (4H, m), 2.58-2.67 (1H, m), 2.78-2.92 (4H, m), 3.63 (2H, t, J = 5.2), 4.10 (2H, br), 5.12 (2H, s), 7.29-7.36 (5H, m).

**3b)** 4-(3-oxo-4-morfolinil)piperidin-1-carboxilato de bencilo

5 Se disolvieron en THF (70 ml) el 4-[(2-hidroxi-etil)amino]piperidin-1-carboxilato de bencilo (7,5 g) obtenido en el Ejemplo 3a) y trietilamina (4,1 ml), a esto se añadió cloruro de cloroacetilo (2,2 ml) gota a gota con enfriamiento a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, el residuo se diluyó con agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico al 5% y una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF (60 ml), la solución se enfrió hasta 0°C, y  
10 luego se añadió hidruro sódico (al 60% en aceite; 1,2 g) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a 0°C durante una hora, a temperatura ambiente durante una hora, y a 80°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua a la misma, la solución se acidificó con ácido clorhídrico 1N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante  
15 cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano= 2/1 frente a acetato de etilo) para obtener el compuesto del epígrafe (3,8 g, 44%) en forma de aceite incoloro.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.56-1.69 (4H, m), 2.85-2.93 (2H, m), 3.24 (2H, t, J = 5.1), 3.87 (2H, t, J=5.1), 4.19 (2H, s), 4.31 (2H, br), 4.60-4.71 (1H, m), 5.13 (2H, s), 7.29-7.37 (5H, m).

**3c)** 4-(Piperidin-4-il)morfolin-3-ona

20 Se disolvió 4-(3-oxo-4-morfolinil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (3,8 g) obtenido en el Ejemplo 3b) en etanol (50 ml), a esto se añadió paladio al 10% sobre carbono (que contenía 50% de agua; 0,38 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas en atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del epígrafe (2,2 g, cuantitativo) en forma de aceite amarillo claro.

25 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.54-1.69 (5H, m), 2.75 (2H, dt, J = 3.0, 11.3), 3.13-3.17 (2H, m), 3.31 (2H, t, J = 5.1), 3.88 (2H, t, J = 5.1), 4.19 (2H, s), 4.52-4.63 (1H, m).

**3d)** 4-(1-((2S)-3-[(6-Cloronaftalen-2-il)sulfonil]-2-hidroxiopropanoíl)piperidin-4-il)morfolin-3-ona

30 Se disolvieron 4-(piperidin-4-il)morfolin-3-ona (0,18 g) obtenida en el Ejemplo 3c), ácido (2S)-3-[(6-cloronaftalen-2-il)sulfonil]-2-hidroxiopropiónico (0,31 g) y HOBt (0,23 g) en DMF (10 ml), a esto se añadió WSC (0,29 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con una solución de bicarbonato sódico acuoso, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con agua, una solución acuosa de ácido cítrico al 5%, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gen de sílice (de acetato de etilo a acetato de etilo/metanol = 5/1) para obtener el compuesto del epígrafe (0,20 g, 42%) en forma de polvo incoloro.

35 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.60-1.82 (4H, m), 2.69-2.83 (1H, m), 3.15-3.29 (3H, m), 3.41-3.48 (2H, m), 3.67-3.90 (3H, m), 4.02-4.05 (1H, m), 4.20 (2H, s), 4.62-4.80 (2H, m), 5.02 (1H, m), 7.58-7.61 (1H, m), 7.94-7.97 (4H, m), 8.51 (1H, s).

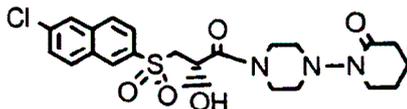
Análisis elemental para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S·0.5H<sub>2</sub>O

Calcd (%): C, 53.93; H, 5.35; N, 5.72

Found (%): C, 53.82; H, 5.22; N, 5.52

**Ejemplo 4**

1-(4-((2S)-3-[(6-Cloronaftalen-2-il)sulfonil]-2-hidroxiopropanoíl)piperazin-1-il)piperidin-2-ona



40 **4a)** 1-(4-Bencilpiperazin-1-il)piperidin-2-ona

Se añadió gota a gota cloruro de 5-bromovarenilo (3.1 g) a 0°C a una solución de 4-bencilpiperazin-1-amina (3.0 g) en DMF (70 ml) y la mezcla se agitó nuevamente a la misma temperatura durante 2 horas. Se añadió hidruro sódico (al 60% en aceite; 1.3 g) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos, a temperatura ambiente durante 30 minutos, y a 80°C durante 15 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida,

y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/hexano = 1/4) para obtener el compuesto del epígrafe (3.0g, 70%) en forma de aceite amarillo.

- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.67-1.81 (4H, m), 2.37 (2H, t, J = 6.6), 2.53 (4H, br), 2.74 (2H, t, J = 4.9), 3.18 (2H, br), 3.37 (2H, t, J = 6.0), 3.52 (2H, s), 7.23-7.35 (5H, m).

**4b)** 1-(Piperazin-1-il)piperidin-2-ona

- 10 Se añadió hidróxido de paladio sobre carbono al 20% (que contenía 50% de agua, 0.20 g) a una solución de 1-(4-bencilpiperazin-1-il)piperidin-2-ona (1.0 g) obtenida en el Ejemplo 4a) en metanol (15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas en atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del epígrafe (0.65 g, 97%) en forma de sólido amarillo.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.65-1.85 (4H, m), 2.33-2.39 (2H, m), 2.66-3.81 (10H, m).

**4c)** 1-(4-[(2S)-3-[(6-Cloronaftalen-2-il)sulfonil]-2-hidroxiopropanoil]piperazin-1-il)piperidin-2-ona

- 15 Se disolvieron en DMF (10 ml), 1-(piperazin-1-il)piperidin-2-ona (0.44 g) obtenida en el Ejemplo 4b), ácido (2S)-3-[(6-cloronaftalen-2-il)sulfonil]-2-hidroxiopropiónico (0.76 g), HOBt (0.37 g), y trietilamina (0.34 ml), se añadió WSC (0.46 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con una solución acuosa de bicarbonato sódico, y se extrajo con diclorometano. El extracto se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico y se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo frente a acetato de etilo/metanol = 10/1), y se recristalizó a partir de acetato de etilo para obtener el compuesto del epígrafe (0.32 g, 28%) en forma de polvo incoloro.

m.p. 198°C

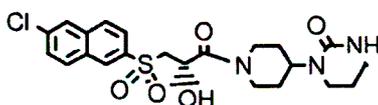
- 25 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.67-1.75 (2H, m), 1.79-2.05 (2H, m), 2.36 (2H, t, J = 6.4), 3.16-3.80 (13H, m), 4.99 (1H, m), 7.58 (1H, dd, J = 1.7, 8.7), 7.94-7.97 (4H, m), 8.51 (1H, s).

Análisis elemental para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S

Calcd (%):	C, 55.05;	H, 5.46;	N, 8.75
Encontrado (%):	C, 54.78;	H, 5.45;	N, 8.81

**Ejemplo 5**

1-(1-[(2S)-3-[(6-Cloronaftalen-2-il)sulfonil]-2-hidroxiopropanoil]piperidin-4-il)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona



- 30 Se disolvieron en DMF ácido (2S)-3-[(6-cloronaftalen-2-il)sulfonil]-2-hidroxiopropiónico, 1-(piperidin-4-il)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona (JP 2002-533451 A), y HOBt, se añadió WSC, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con una solución acuosa de bicarbonato sódico, y se extrajo con diclorometano. El extracto se lavó con una solución de ácido cítrico al 5% y una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo frente a acetato de etilo/metanol = 10/1) para obtener el compuesto del epígrafe en forma de polvo incoloro.

**Cristal A**

El material amorfo anterior se disolvió en acetato de etilo calentado y se cristalizó para obtener cristales incoloros como el Cristal A

p.f. 173°C

- 40 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.57-1.78 (4H, m), 1.90-1.93 (2H, m), 2.70-2.76 (1H, m), 3.11-3.20 (3H, m), 3.27-3.30 (2H, m), 3.40-3.48 (2H, m), 3.78-3.90 (1H, m), 3.94-3.99 (1H, m), 4.56-4.66 (3H, m), 4.97-5.03 (1H, m), 7.59(1H, dd, J = 1.8, 8.7), 7.94-7.97 (4H, m), 8.51 (1H, s).

Análisis elemental para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S

Calcd (%):	C, 55.05;	H, 5.46;	N, 8.75
Encontrado (%):	C, 54.96;	H, 5.57;	N, 8.80 Cristal B

El material amorfo incoloro anterior se disolvió en metanol calentado, se concentró para eliminar aproximadamente la mitad del disolvente, y se cristalizó para obtener cristales incoloros como el cristal B.

p.f. 185°C

**Ejemplo 6**

5 1-(4-((2S)-3-[(6-Cloronaftalen-2-il)sulfonil]-2-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona

**6a) 1-(4-Bencilpiperazin-1-il)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona**

Se calentó a reflujo durante 3 horas una solución de (3-oxopropil)carbamato de terc-butilo (4.2 g) y 4-bencilpiperazin-1-amina (4.6 g) en metanol (60 ml), y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Después de disolver el residuo en metanol (60 ml), se añadieron ácido acético (4.1 ml) y triacetoxiborohidruro sódico (3.2 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se alcalinizó con hidróxido sódico 1N y carbonato potásico, y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (10 ml), y luego se añadió lentamente una solución de ácido clorhídrico 4N-acetato de etilo (100 ml) a 0°C, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. El precipitado se recogió mediante filtración, se secó, y luego se puso en suspensión en acetonitrilo (200 ml). Se añadieron DBU (14.6 g) y CDI (7.8 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con una solución acuosa de bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo), y se recristalizó a partir de éter dietílico para obtener el compuesto del epígrafe (3.1 g, 46%) en forma de cristales blancos.

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.92-1.98 (2H, m), 2.55 (4 H, br), 3.10-3.20 (6 H, m), 3.40 (2 H, t, J = 6.1), 3.52 (2H, s), 4.48 (1H, br), 7.22-7.34 (5H, m).

**6b) 1-(Piperazin-1-il)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona**

Se añadió hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (que contenía el 50% agua; 0.20 g) a una solución de 1-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona obtenida en el Ejemplo 25a) (0.82 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del epígrafe (0.56 g, cuantitativo) en forma de cristales incoloros.

25 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.65 (2H, br), 1.91-1.99 (2H, m), 2.92-3.22 (9H, m), 3.41 (2H, t, J = 5.8), 4.51 (1H, br).

30 **6c) 1-(4-((2S)-3-[(6-Cloronaftalen-2-il)sulfonil]-2-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona**

Se disolvieron en DMF (20 ml) 1-(piperazin-1-il)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona obtenida en el Ejemplo 6b) (0.55 g), ácido (2S)-3-[(6-cloronaftalen-2-il)sulfonil]-2-hidroxiopropiónico (0.94 g) y HOBt (0.46 g), se añadió WSC, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico, y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo frente a acetato de etilo/metanol = 5/1), y se recristalizó a partir de acetato de etilo-metanol para obtener el compuesto del epígrafe (0.88 g, 61%) en forma de polvo incoloro.

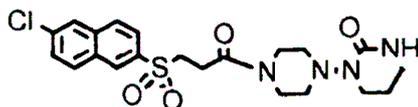
35 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.93-2.01 (2H, m), 3.18-3.23 (4H, m), 3.41-3.49 (10H, m), 3.91 (1H, d, J = 6.8), 4.55 (1H, br), 4.96-5.02 (1H, m), 7.58 (1H, dd, J = 8.7, 1.9), 7.93-7.97 (4H, m), 8.51 (1H, s).

Análisis elemental para C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S

Calcd (%):	C, 52.44;	H, 5.24;	N, 11.65
Encontrado (%):	C, 52.31;	H, 5.30;	N, 11.40

**Ejemplo 7**

1-(1-{3-[(6-Cloronaftalen-2-il)sulfonyl]propanoil}piperazin-4-il)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona



5 Se disolvieron ácido 1-(piperazin-4-il)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona (0.37 g), ácido 3-((6-clorohaphtalen-2-il)sulfonyl)propiónico (0.60 g), HOBt (0.46 g) y trietilamina (0.61 ml) en DMF (10 ml), a esto se añadió WSC (0.58 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con una solución acuosa de bicarbonato sódico, y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice básica (a partir de acetato de etilo frente a acetato de etilo/metanol = 10/1), y se recrystalizó a partir de acetato de etilo-metanol para obtener el compuesto del epígrafe (0.83 g, 89%) en forma de polvo marrón claro.

10

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.88-2.01 (2H, m), 2.75-3.64 (16H, m), 4.46 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 8.7, 2.1), 7.84-8.01 (4H, m), 8.47 (1H, d, J = 0.9).

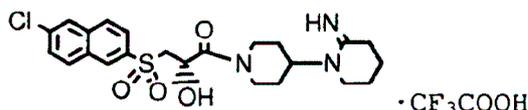
Análisis elemental para C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S·0.5H<sub>2</sub>O

Calcd (%): C, 53.21; H, 5.53; N, 11.82

Encontrado (%): C, 53.52; H, 5.78; N, 11.52

**Ejemplo 8**

15 Trifluoroacetato de (2S)-3-[(6-cloronaftalen-2-il)sulfonyl]-1-(2-imino-1,4'-bipiperidin-1'-il)-1-oxopropan-2-ol

**8a) 2-tioxo-1,4'-bipiperidin-1'-carboxilato de terc-butilo**

20 Se sometió a reflujo durante una hora una solución de 2-oxo-1,4'-bipiperidin-1'-carboxilato de terc-butilo (2.8 g) y reactivo de Lawesson (2.0 g) en tolueno (30 ml). El tolueno se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se diluyó con diclorometano, y se lavó con una solución acuosa de hidróxido sódico 1N y solución salina saturada. Esta solución de diclorometano se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2/1 to 1/2) para obtener el compuesto del epígrafe (1.9 g, 64%) en forma de polvo blanco.

25 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.49(9H, s), 1.52-1.65 (2H, m), 1.68-1.88 (6H, m), 2.84 (2H, t, J = 12.6), 3.04 (2H, t, J = 6.6), 3.29 (2H, t, J = 6.0), 4.14-4.30 (2H, m), 5.70-5.81 (1H, m).

**8b) 2-imino-1,4'-bipiperidin-1'-carboxilato de terc-butilo**

30 Una solución de 2-tioxo-1,4'-bipiperidin-1'-carboxilato de terc-butilo (0.70 g) obtenida en el Ejemplo 8a) y yoduro de metilo (0.4 g) en acetona (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Una solución del residuo resultante y acetato de amonio (0.22 g) en etanol (10 ml) se sometió a reflujo durante 3 horas. El etanol se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del epígrafe (0.66 g, cuantitativo) en forma de polvo blanco.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.45 (9H, s), 1.55-1.70 (2H, m), 1.75-1.80 (6H, m), 2.87 (2H, t, J = 6.3), 3.20-3.40 (4H, m), 4.08-4.28 (2H, m), 4.64-4.75 (1H, m).

35 **8c) Trifluoroacetato de (2S)-3-[(6-cloronaftalen-2-il)sulfonyl]-1-(2-imino-1,4'-bipiperidin-1'-il)-1-oxopropan-2-ol**

Se añadió una solución de ácido clorhídrico 4N en acetato de etilo (10 ml) a 2-imino-1,4'-bipiperidin-1'-carboxilato de terc-butilo (0.66 g) obtenida en el Ejemplo 8b), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió WSC (0.47 g) a una solución del residuo resultante,

ácido (2S)- 3-[(6-cloronaftalen-2-il)sulfonyl]-2-hidroxiopropiónico (0.82 g), HOBt (0.40 g) y trietilamina (0.76 ml) en DMF (40 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El DMF se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se diluyó con cloroformo, y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y solución salina saturada. Esta solución de cloroformo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (cloroformo frente a cloroformo/metanol = 95/5) y se purificó nuevamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/metanol = 9/1 a 7/3). El producto bruto obtenido se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para obtener el compuesto del epígrafe (28 mg, 2%) en forma de polvo blanco.

5  
10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.50-1.96 (8H, m), 2.54 (2H, t, J = 6.2), 2.70-2.90 (1H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 3.18-3.46 (3H, m), 3.90-3.97 (2H, m), 4.50-4.84 (3H, m), 4.91-5.01 (1H, m), 7.54 (1H, dd, J = 8.8, 2.0), 7.89 (3H, s), 7.90 (1H, d, J = 8.8), 8.46 (1H, s).

Análisis elemental para C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>SCl·CF<sub>3</sub>COOH·1.5H<sub>2</sub>O

Calcd (%):	C, 48.50;	H, 5.21;	N, 6.79
Encontrado (%):	C, 48.42;	H, 5.01;	N, 6.92

**Ejemplo de Formulación 1**

15 Se puede producir un inhibidor de FXa (por ejemplo, una composición farmacéutica para tratar la trombosis venosa profunda o el infarto cerebral cardiogénico) que contiene como ingrediente activo el compuesto representado por la fórmula (I) o una de sus sales, de la presente invención, por ejemplo mediante las siguientes formulaciones.

Adicionalmente, en las siguientes formulaciones, los ingredientes (aditivos) distintos del ingrediente activo, pueden ser aquéllos descritos en Japanese Pharmacopoeia, Pharmaceutical Specification extraída de la Japanese Pharmacopoeia, o Pharmaceutical Additive Specification.

1.-Cápsulas

(1)	Compuesto obtenido en el Ejemplo 11	120 mg
(2)	Lactosa	210 mg
(3)	Celulosa microcristalina	27 mg
(4)	Estearato de magnesio	3 mg
	Una cápsula	360 mg

(1), (2), (3) y la mitad de (4) se mezclan y luego se granulan. El resto de (4) se añade a los gránulos y el conjunto se encapsula en una cápsula de gelatina.

20 2. Cápsulas

(1)	Compuesto obtenido en el Ejemplo 25	120 mg
(2)	Lactosa	210 mg
(3)	Celulosa microcristalina	27 mg
(4)	Estearato de magnesio	3 mg
	Una cápsula	360 mg

(1), (2), (3) y la mitad de (4) se mezclan y luego se granulan. El resto de (4) se añade a los gránulos y el conjunto se encapsula en una cápsula de gelatina.

3. Comprimidos

(1)	Compuesto obtenido en el Ejemplo 11	120 mg
(2)	Lactosa	174 mg
(3)	Almidón de maíz	54 mg
(4)	Celulosa microcristalina	10.5 mg
(5)	Estearato de magnesio	1.5 mg
	Un comprimido	360 mg

(1), (2), (3), 2/3 of (4) y la mitad de (5) se mezclan y luego se granulan. El resto de (4) y (5) se añaden a los gránulos, seguido por compresión en forma de comprimido.

4. Comprimidos

(1)	Compuesto obtenido en el Ejemplo 25	120 mg
(2)	Lactosa	174 mg
(3)	Almidón de maíz	54 mg
(4)	Celulosa microcristalina	10.5 mg
(5)	Estearato de magnesio	1.5 mg
	Un comprimido	360 mg

(1), (2), (3), 2/3 of (4) y la mitad de (5) se mezclan y luego se granulan. El resto de (4) y (5) se añaden a los gránulos, seguido por compresión en forma de comprimido.

**Ejemplo de Formulación 2**

- 5 Una vez disueltos 50 mg del compuesto obtenido en el Ejemplo 11 en 50 ml de agua destilada de Japanese Pharmacopoeia para inyección, se añade posteriormente agua destilada de Japanese Pharmacopoeia para inyección, de forma que el volumen total es 100 ml. Esta solución se filtra bajo condiciones esterilizantes. Una alícuota de un mililitro de esta solución se introduce en un vial para inyección, se liofiliza y se sella.

**Ejemplo de Formulación 3**

- 10 Una vez disueltos 50 mg del compuesto obtenido en el Ejemplo 43 en 50 ml de agua destilada de Japanese Pharmacopoeia para inyección, se añade posteriormente agua destilada de Japanese Pharmacopoeia para inyección, de forma que el volumen total es 100 ml. Esta solución se filtra bajo condiciones esterilizantes. Una alícuota de un mililitro de esta solución se introduce en un vial para inyección, se liofiliza y se sella.

**Ejemplo Experimental 1**

(1) Acción inhibitoria del factor X de coagulación sanguínea activado humano (FXa)

- 15 Método de ensayo: Se añadió una solución (225 µl) de tampón de ácido tris-clorhídrico 0,05M (pH = 8,3) que contenía cloruro sódico 0,145 M y cloruro cálcico 2 mM, un compuesto de ensayo (5 µl) disuelto en dimetil-sulfóxido) y FXa humano (10 µl, 0,3 unidades/ml), a una microplaca de 96 pocillos y se hizo reaccionar a 37°C durante aproximadamente 10 minutos y luego se añadió un sustrato (10 µl, 3 mM, S-2765) para hacerlo reaccionar a 37°C durante 10 minutos. Luego, tras añadir ácido acético al 50% (25 µl) para detener la reacción, se midió el cambio de absorbancia a 405 nm mediante un lector de microplaca y se calculó una concentración inhibitoria de la actividad de FXa al 50% (IC50).
- 20

**(2) ensayo de tiempo de coagulación *in vitro*****(2-1) Ensayo de tiempo de protrombina (PT):**

Esta variable se midió mediante un aparato medidor automático del tiempo de coagulación (STA compacto, DIAGNOSTICA STAGO), usando un reactivo de PT (Roche Diagnostics). Se añadió un compuesto de ensayo (3 µl) a plasma humano normal (97 µl, plasma humano fresco FFP, Sekisui Chemical co., Ltd.), y se calentó previamente a 37°C durante 4 minutos. Tras añadir una solución de tromboplastina (100 µl) de factor tisular procedente de cerebro de conejo al plasma anteriormente mencionado (50 µl), se midió el tiempo hasta la coagulación. El compuesto de ensayo se usó disolviéndolo en dimetil sulfóxido (DMSO). Se calculó la concentración a la cual se prolongaba el tiempo de coagulación 2 veces, basándose en el tiempo de coagulación, cuando se añadía DMSO en lugar del fármaco de ensayo.

**(2-2) Ensayo del tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT)**

Este parámetro se midió mediante un aparato medidor automático del tiempo de coagulación usando STA-APTT (Roche Diagnostics). Se añadió un compuesto de ensayo (3 µl) a plasma humano normal (97 µl). Se añadió una solución de tromboplastina parcial activada (50 µl) al plasma (50 µl) y calentada previamente a 37°C durante 4 minutos. Después de añadir una solución de CaCl<sub>2</sub> de 25 mmol/l (50 µl), se midió el tiempo hasta la coagulación. El compuesto de ensayo se usó disolviéndolo en dimetil sulfóxido (DMSO). Se calculó la concentración a la cual se prolongaba el tiempo de coagulación 2 veces, de forma similar a (2-1).

**(2-3) Ensayo del tiempo de trombina (TT)**

Este parámetro se midió mediante un aparato medidor automático del tiempo de coagulación usando un reactivo de fibrinógeno (Roche Diagnostics). Tras disolver el reactivo de fibrinógeno (que contenía trombina) con agua destilada (5 ml), se ajustó diluyéndolo 20 veces con solución salina fisiológica a la que se añadió albúmina de suero bovino al 0,5%. Se añadió un compuesto de ensayo (3 µl) a plasma humano normal (97 µl, plasma humano fresco FFP, Sekisui Chemical co., Ltd.), y se calentó previamente a 37°C durante 4 minutos. Tras añadir la solución de tromboplastina (100 µl) al plasma anteriormente mencionado (50 µl), se midió el tiempo hasta la coagulación. El compuesto de ensayo se usó disolviéndolo en dimetil sulfóxido (DMSO). Se calculó la concentración a la cual se prolongaba el tiempo de coagulación 2 veces, de forma similar a (2-1).

**(3) Métodos sobre el efecto anti-FXa *ex vivo* y los efectos prolongados antitrombótico y de tiempo de sangrado *in vivo*.****(3-1) Actividad anti-factor Xa (FXa) *ex vivo* en monos**

Se usaron monos *Cynomolgus* macho (3,6-5,5 kg, Kearsy Co., Japan). Los compuestos de ensayo se pusieron en suspensión en metil celulosa al 0,5% y se administraron oralmente bajo condición de ayuno o de alimentación. Las muestras de sangre se tomaron antes de la administración y 1, 2, 4, 8 y 24 horas después. Se prepararon muestras de plasma mediante centrifugación (20.600 x g) durante 10 min. a 4°C. Se midió la actividad anti-FXa con un kit de ensayo clínico (Testzym Heparin S) usando microplacas de 96 pocillos. Se mezcló una solución tampón (80 µl) y plasma (10 µl) con 1 U/ml de antitrombina III (10 µl) a 37°C durante 5 min. Tras la adición de una solución de FXa de 7,7 nkat/ml (50 µl), la reacción se inició con adición de 0,75 mg/ml de sustrato cromogénico (100 µl). Tres minutos después del inicio de la reacción, se añadió una solución de ácido acético al 50% (50 µl), y luego se midió la densidad óptica (D.O) a 405 nm con un lector de microplaca (Multiskan Ascent, Dainippon pharmaceuticals Co., Japan). La actividad anti-FXa (% inhibición) se calculó como sigue: % inhibición = 1-D.O de la muestra de plasma/D.O. del plasma de mono normal) x 100.

**(3-2) Modelo de trombosis venosa en ratas.**

Se anestesiaron ratas Sprague-Dawley macho (7 semanas de edad, CLEA, Japan Inc., Japan) con pentobarbital sódico. Luego se aisló una longitud de diez milímetros de la vena cava inferior de la región distal mirando a la vena renal izquierda y se ligaron todas las ramificaciones laterales. Se introdujo un catéter de balón desde la vena femoral izquierda hasta la vena cava inferior para dañar el endotelio. La degradación del endotelio se realizó mediante tres pases del catéter de balón inflado (200 µl). A fin de activar la formación del trombo en la región dañada, se ató una hebra de seda alrededor de la vena caudal hasta la vena renal izquierda con una aguja roma (26G, Terumo), seguido por la eliminación de la aguja. Treinta minutos después del inicio de la estasis parcial, se eliminó el trombo formado en la vena cava y se midió su peso húmedo y luego se recogieron las muestras de sangre en una jeringa de plástico que contenía citrato (1:9 citrato/sangre, v/v) para la medición del tiempo de protrombina (PT) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT). Los compuestos de ensayo se pusieron en suspensión en metil celulosa al 0,5% y se administraron oralmente 30 min. antes de inducir la formación del trombo.

**(3-3) Modelo de transección de la cola en ratas**

Se anestesiaron ratas Sprague-Dawley macho (7 semanas de edad, CLEA, Japan Inc., Japan) con pentobarbital sódico. La cola se transeccionó en un sitio 2-3 mm proximal al extremo. La sangre se coaguló cada 30 segundos con

papel de filtro hasta que se detuvo el sangrado o hasta que transcurrieron 1800 segundos. Si el sangrado no paraba durante la medición, el BT se expresó como 1800 segundos. Los compuestos ensayados se pusieron en suspensión en metil celulosa al 0,5% y se administraron oralmente 30 min. antes del inicio de la medición del tiempo de sangrado.

#### 5 (3-4) Modelo de trombosis venosa en conejos

Se anestesiaron conejos Japan White macho (2,3-3,0 kg, KITAYAMA LABES Ltd., Japan) con ketamina y xilazina. Se aisló una longitud de quince milímetros de la vena yugular derecha de la región proximal mirando a la vena maxilar, y se ligaron todas las ramificaciones laterales que drenaban en la vena yugular aislada. La vena femoral izquierda se canuló para el muestreo de la sangre. Se introdujo un catéter de balón (3F, Edwards Lifesciences) desde la vena yugular externa derecha hasta la vena yugular derecha, para dañar el endotelio. La degradación del endotelio se realizó mediante cinco pases del catéter de balón inflado. A fin de activar la formación del trombo en la región dañada, se ató una hebra de seda alrededor de la vena yugular a 15 mm de distancia desde la región proximal mirando a la vena maxilar con una aguja roma (24G, Terumo), seguido de eliminación de la aguja. Treinta minutos después del inicio de la estasis parcial, se eliminó el trombo formado en la vena yugular y se midió su peso húmedo. Antes del inicio de la trombosis, los compuestos ensayados se proporcionaron en forma de bolo (1ml/kg) seguido por una infusión intravenosa constante (1 ml/kg/h) durante 1 h. Treinta minutos después del inicio de la administración, se indujo la formación del trombo mediante la combinación de daño endotelial y estancamiento de la sangre, según se describió anteriormente. Se recogieron muestras sanguíneas en una jeringa de plástico que contenía citrato sódico al 3,8% (1:9, citrato/sangre, v/v) antes del tratamiento para la medición de los parámetros de coagulación sanguínea y 5, 30 y 60 min. después.

#### (3-5) Método de medición del tiempo de coagulación ex vivo (ratón)

##### (1) Administración intravenosa:

Se usó un ratón ICR macho (25-35 g, CLEA Japan Inc.). Se administraron 5 ml/kg de un fármaco de una vez a través de una vena de la cola a un ratón anestesiado con pentobarbital (50 mg/kg, i.p.). 5 minutos después de la administración, se extrajeron 0,8 ml de sangre de la aorta abdominal o del corazón, usando 1/10 volumen de citrato sódico al 3,8% (Citril, Yamanouchi Seiyaku) y luego se centrifugó a 3000 rpm durante 15 minutos para obtener el plasma. A 50 µl de ese plasma se añadieron 100 µl de una solución de tromboplastina derivada de tejido cerebral de conejo, y se midió el tiempo requerido para la coagulación. El tiempo de coagulación se midió con un aparato automático de medición del tiempo de coagulación (STA compacto) usando un reactivo de PT (DIAGNOSTICA ATAGO). Se usó un fármaco disuelto en una solución mixta de dimetil-acetamida y ácido clorhídrico 1/10 N. A un grupo de control se le administró una solución mixta de dimetil-acetamida y ácido clorhídrico 1/10 N en lugar del fármaco. La actividad del fármaco se expresó como la proporción (%) del tiempo de coagulación del grupo al que se había administrado el fármaco, frente al tiempo de coagulación del grupo de control.

##### (2) Administración oral:

Se usó un ratón ICR macho (25-35 g, Nippon Crea). A un ratón que había ayunado durante 12 horas o más se le forzó la administración oral de 5 ml/kg de fármaco. Una hora después de la administración, se extrajo sangre de la aorta abdominal bajo anestesia de pentobarbital (50 mg/kg, i.p.). Se usó un fármaco en suspensión en metil-celulosa al 0,5%, y se administró metil-celulosa al 0,5% en vez del fármaco a un grupo de control. El resto fue como se describe en (1).

#### 40 (3-6) Método de medición de la actividad antitrombótica *in vivo*

##### (1) Método de shunt arteriovenoso en rata

El método empleado fue según el método de Umetsu et al. (Thromb. Haemostas., 39, 74-73, (1978)). Se usó una rata SD macho (200-350 g, Nippon Crea). Se colocó una vía de circulación extracorpórea hecha de un tubo de polietileno provisto de una hebra de seda, entre las venas yugular izquierda y derecha de un ratón anestesiado con pentobarbital (50 mg/kg, i.p.). A fin de evitar la coagulación sanguínea, el tubo se rellena previamente con solución salina fisiológica que contenía heparina (50 U/ml). La sangre se hizo circular durante 15 minutos, durante los cuales se midió el peso húmedo de un trombo unido a la hebra de seda. El fármaco se administró oral o intravenosamente. En caso de administración oral, se administró un fármaco (2 ml/kg) en suspensión en metilcelulosa al 0,5% en ayunas, y se administró metilcelulosa al 0,5% a un grupo de control en lugar del fármaco. En caso de administración intravenosa, se administró un fármaco (1 ml/kg) disuelto en solución salina fisiológica, a través de una vena de la cola, y se administró metilcelulosa al 0,5% a un grupo de control en lugar del fármaco. La actividad del fármaco se calculó como la proporción (%) del peso húmedo de un trombo del grupo al que se había administrado el fármaco, frente al peso húmedo de un trombo del grupo de control.

##### (2) Modelo de ligamiento parcial de vena cava abdominal de rata

Se usó una rata SD macho (200-350 g, Nippon Crea). Después de pelar cuidadosamente la vena cava abdominal de una rata anestesiada con pentobarbital (50 mg/kg, i.p.), se pusieron dos ligaduras alrededor de la parte ramificada

de la vena renal de la vena cava abdominal y en un sitio 1 cm aguas abajo desde este punto, respectivamente, de forma que todas las ramificaciones entre ellos estaban ligadas. Se insertó un catéter de balón (Fogarty 2F, Baxter) vía la vena femoral izquierda y el balón se dilató a continuación con 200-300 ml de aire para dañar tres veces entre las dos ligaduras. Se extrajo el catéter de balón. La ligadura situada alrededor de la parte ramificada de la vena renal se ató con una aguja de 26G y a continuación se extrajo la aguja, con lo que se realizó el ligamiento parcial. Tras 30 minutos se ató la otra ligadura, y se aisló cuidadosamente el trombo formado entre las dos ligaduras. El peso húmedo del trombo se midió usando una balanza de análisis equipada con un parabrisas (BP110S, Satorius). Se administró el fármaco oral o intravenosamente según se describió en (1). Se calculó la actividad del fármaco según se describió en (1).

5

10 (3) Modelo de trombosis venosa profunda (DVT) en rata

Se usó una rata SD macho (200-350 g. Nippon Crea). Se insertó un tubo de polietileno en la vena femoral izquierda de una rata anestesiada con pentobarbital (50 mg/kg, i.p.). Se insertó una hebra de seda (longitud 5 cm) conectada a un alambre guía-hilo, en el tubo de polietileno y el tubo se relleno con solución salina fisiológica que contenía heparina (50 U/ml) a fin de evitar la coagulación sanguínea. Una vez insertado el tubo de polietileno para alcanzar la vena cava abdominal, la hebra de seda se mantuvo en posición en la vena cava abdominal usando el guía-hilo. Después de 30 minutos, se administro heparina (200 U/kg) intravenosamente a través de la vena de la cola. Tras exanguinaciones mediante corte de una arteria del brazo superior, se abrió la parte abdominal para extraer la hebra de seda y se midió el peso húmedo del trombo atado a la misma (incluyendo el peso de la hebra de seda). Se administró el fármaco oral o intravenosamente según se describió en (1). Se calculó el peso húmedo sólo del trombo usando la ecuación: (peso húmedo del trombo atado a la hebra de seda) – (peso húmedo medido de la hebra de seda sumergida en una muestra de sangre venosa recogida usando heparina). La actividad del fármaco se calculó según se describió en (1).

15

20

El IC<sub>50</sub> determinado en el Ejemplo de ensayo 1 (1) se muestra en la Tabla 1. Esta claro que el compuesto de la presente invención ejerce un efecto inhibitor de FXa excelente.

25

Tabla 1

Nº de ejemplo	IC <sub>50</sub> (nM)	Nº de ejemplo	IC <sub>50</sub> (nM)
1	8.9	2	2.3
3	3.7	4	6.6
5	3.6	6	4.2
7	9.9	8	4.8

Aplicabilidad Industrial

El compuesto (I) o su sal de la presente invención tiene una excelente actividad inhibitora de FXa y elevada seguridad en forma de medicamento, es útil como anticoagulante que se puede absorber oralmente, y se usa ventajosamente para prevenir y tratar diversos trastornos basados en trombos e infarto.

30

## REIVINDICACIONES

- 1.- Un compuesto seleccionado de los siguientes:
- 4-(1-{{(2S)-3-[(6-cloronaftalen-2-il)sulfonil]-2-hidroxiopropanoíl}piperidin-4-il)morfolin-3-ona, o una de sus sales;
- 1-(4-{{(2S)-3-[(6-cloronaftalen-2-il)sulfonil]-2-hidroxiopropanoíl}piperazin-1-il)piperidin-2-ona, o una de sus sales;
- 5 1-(1-{{(2S)-3-[(6-cloronaftalen-2-il)sulfonil]-2-hidroxiopropanoíl}piperidin-4-il)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona, o una de sus sales;
- 1-(4-{{(2S)-3-[(6-cloronaftalen-2-il)sulfonil]-2-hidroxiopropanoíl}piperazin-1-il)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona, o una de sus sales;
- 1-(1-{{3-[(6-cloronaftalen-2-il)sulfonil]propanoíl}piperazin-4-il)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona, o una de sus sales;
- 10 (2S)-3-[(6-cloronaftalen-2-il)sulfonil]-1-(2-imino-1,4'-bipiperidin-1'-il)-1-oxopropan-2-ol, o una de sus sales;
- 1'-{{(2S)-3-[(6-cloronaftalen-2-il)sulfonil]-2-hidroxiopropanoíl}-1,4'-bipiperidin-2-ona, o una de sus sales; y
- 2-(1-{{(2S)-3-[(6-cloronaftalen-2-il)sulfonil]-2-hidroxiopropanoíl}piperidin-4-il)isoindolin-1-ona, o una de sus sales.
- 2.- Un compuesto según la reivindicación 1, en la que el compuesto es 4-(1-{{(2S)-3-[(6-cloronaftalen-2-il)sulfonil]-2-hidroxiopropanoíl}piperidin-4-il)morfolin-3-ona, o una de sus sales.
- 15 3.- Un compuesto según la reivindicación 1, en la que el compuesto es 1-(4-{{(2S)-3-[(6-cloronaftalen-2-il)sulfonil]-2-hidroxiopropanoíl}piperazin-1-il)piperidin-2-ona, o una de sus sales.
- 4.- Un compuesto según la reivindicación 1, en la que el compuesto es 1-(1-{{(2S)-3-[(6-cloronaftalen-2-il)sulfonil]-2-hidroxiopropanoíl}piperidin-4-il)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona, o una de sus sales.
- 20 5.- Un compuesto según la reivindicación 1, en la que el compuesto es 1-(4-{{(2S)-3-[(6-cloronaftalen-2-il)sulfonil]-2-hidroxiopropanoíl}piperazin-1-il)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona, o una de sus sales.
- 6.- Un compuesto según la reivindicación 1, en la que el compuesto es 1-(1-{{3-[(6-cloronaftalen-2-il)sulfonil]propanoíl}piperazin-4-il)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona, o una de sus sales.
- 7.- Un compuesto según la reivindicación 1, en la que el compuesto es (2S)-3-[(6-cloronaftalen-2-il)sulfonil]-1-(2-imino-1,4'-bipiperidin-1'-il)-1-oxopropan-2-ol, o una de sus sales.
- 25 8.- Un compuesto según la reivindicación 1, en la que el compuesto es 1'-{{(2S)-3-[(6-cloronaftalen-2-il)sulfonil]-2-hidroxiopropanoíl}-1,4'-bipiperidin-2-ona, o una de sus sales.
- 9.- Un compuesto según la reivindicación 1, en la que el compuesto es 2-(1-{{(2S)-3-[(6-cloronaftalen-2-il)sulfonil]-2-hidroxiopropanoíl}piperidin-4-il)isoindolin-1-ona, o una de sus sales.