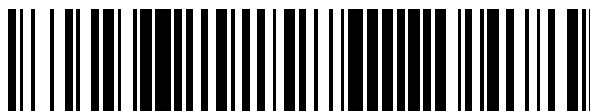


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 420 107**

51 Int. Cl.:

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/42 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.09.2006 E 06777189 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2013 EP 1928867**

54 Título: **Derivados de ácido 2-aminoetoxicético y sus uso para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas**

30 Prioridad:

23.09.2005 DE 102005045518

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

22.08.2013

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**THOMAS, CHRISTIAN, R.;
RÖHRIG, SUSANNE y
PERZBORN, ELISABETH**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 420 107 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 ácido 2-aminoetoxicético y sus uso para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas

5 La presente solicitud se refiere a nuevos derivados de ácido 2-aminoetoxicético, a procedimientos para su preparación así como a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de enfermedades tromboembólicas.

10 La coagulación sanguínea es un mecanismo de protección del organismo, con cuya ayuda pueden "aislarse" rápidamente y de manera fiable defectos en la pared de los vasos. De este modo puede evitarse o minimizarse una pérdida de sangre. La hemostasis tras una lesión vascular tiene lugar esencialmente mediante el sistema de coagulación, en el que se desencadena una cascada enzimática de reacciones complejas de proteínas plasmáticas. En este sentido están implicados numerosos factores de coagulación sanguínea, de los que cada uno, en cuanto se activa, convierte la siguiente fase previa inactiva en cada caso en su forma activa. Al final de la cascada, se encuentra la conversión del fibrinógeno soluble en la fibrina insoluble, de modo que se produce un coágulo de sangre. Tradicionalmente, en la coagulación sanguínea se diferencia entre el sistema intrínseco y el sistema extrínseco, que desembocan en una ruta de reacción común final. En este sentido, al factor Xa, que se forma por la proenzima factor X, le corresponde un papel clave, dado que une las dos rutas de coagulación. La serina proteasa activada Xa escinde protrombina dando trombina. La trombina generada, a su vez escinde por su parte el fibrinógeno dando fibrina. Mediante el posterior entrecruzamiento de los monómeros se produce la formación de coágulos de sangre y con ello la hemostasis. Además, la trombina es un desencadenante potente de la agregación de trombocitos, que produce así mismo una contribución significativa en el caso de hemostasis.

20 La hemostasis está sujeta a un mecanismo de regulación complejo. Una activación incontrolada del sistema de coagulación o una inhibición defectuosa de los procesos de activación puede provocar la formación de trombosis o embolias localizadas en vasos sanguíneos (arterias, venas, vasos linfáticos) o cavidades del corazón. Esto puede llevar a enfermedades tromboembólicas graves. Además, una hipercoagulabilidad, sistémica, durante una coagulopatía de consumo, puede llevar a una coagulación intravasal diseminada. Aparecen además complicaciones tromboembólicas en el caso de anemias hemolíticas microangiopáticas, circulaciones sanguíneas extracorpóreas, tales como hemodiálisis, así como prótesis de válvula de corazón.

Las enfermedades tromboembólicas son la causa más frecuente de morbimortalidad en la mayoría de los países industrializados [Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Eugene Braunwald, 5ª edición, 1997, W.B. Saunders Company, Filadelfia].

30 Los anticoagulantes conocidos por el estado de la técnica, es decir, sustancias para la inhibición o la evitación de la coagulación sanguínea, presentan distintas desventajas agravantes. Un método de tratamiento o profilaxis eficaz de enfermedades tromboembólicas resulta en la práctica, por este motivo, muy difícil y poco satisfactorio.

35 Para la terapia y la profilaxis de enfermedades tromboembólicas se usa, por un lado, heparina, que se administra por vía parenteral o por vía subcutánea. Si bien debido a las propiedades farmacocinéticas favorables se prefiere hoy en día cada vez más heparina de bajo peso molecular; en cambio no pueden evitarse tampoco con ello las desventajas conocidas expuestas a continuación, que existen en el caso de la terapia con heparina. De este modo, la heparina es ineficaz por vía oral y tiene tan sólo una semivida comparativamente baja. Dado que la heparina inhibe al mismo tiempo varios factores de la cascada de coagulación sanguínea, se produce un efecto no selectivo. Además existe un alto riesgo de hemorragia, en particular pueden aparecer hemorragias cerebrales y hemorragias en el tracto gastrointestinal, y pueden producirse trombocitopenia, alopecia medicamentosa u osteoporosis [Psyhyrembel, Klinisches Wörterbuch, 257ª edición, 1994, Walter de Gruyter Verlag, página 610, entrada "Heparin"; Römpf Lexikon Chemie, Versión 1.5, 1998, Georg Thieme Verlag Stuttgart, entrada "Heparin"].

45 Los antagonistas de la vitamina K representan una segunda clase de anticoagulantes. Entre ellos figuran por ejemplo 1,3-indandionas, sobre todo compuestos tales como warfarina, fenprocumón, dicumarol y otros derivados de cumarina, que inhiben de manera no selectiva la síntesis de distintos productos de determinados factores de coagulación dependientes de la vitamina K en el hígado. Debido al mecanismo de acción, se instala el efecto, pero sólo muy lentamente (tiempo de latencia hasta el inicio de la acción de 36 a 48 horas). Si bien los compuestos pueden administrarse por vía oral, debido al alto riesgo de hemorragia y del estrecho índice terapéutico, sin embargo es necesario un ajuste y una observación individuales costosos del paciente [J. Hirsh, J. Dalen, D.R. Anderson y col., "Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range" Chest 2001, 119, 8S-21S; J. Ansell, J. Hirsh, J. Dalen y col., "Managing oral anticoagulant therapy" Chest 2001, 119, 22S-38S; P.S. Wells, A.M. Holbrook, N.R. Crowther y col., "Interactions of warfarin with drugs and food" Ann. Intern. Med. 1994, 121, 676-683].

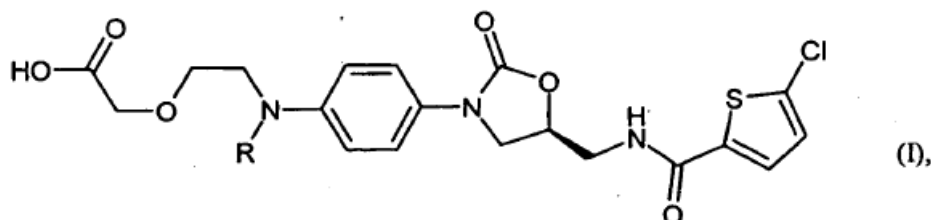
55 En los últimos tiempos se ha descrito un nuevo enfoque terapéutico para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades tromboembólicas. El objetivo de este nuevo enfoque terapéutico es la inhibición del factor Xa. De manera correspondiente al papel central que desempeña el factor Xa en la cascada de coagulación sanguínea, el factor Xa representa una de las dianas más importantes para principios activos anticoagulantes [J. Hauptmann, J. Stürzebecher, Thrombosis Research 1999, 93, 203; S.A.V. Raghavan, M. Dikshit, "Recent advances in the status

and targets of antithrombotic agents" *Drugs Fut.* 2002, 27, 669-683; H.A. Wieland, V. Laux, D. Kozian, M. Lorenz, "Approaches in anticoagulation: Rationales for target positioning" *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2003, 4, 264-271; U.J. Ries, W. Wiener, "Serine proteases as targets for antithrombotic therapy" *Drugs Fut.* 2003, 28, 355-370; L.-A. Linkins, J.I. Weitz, "New anticoagulant therapy" *Annu. Rev. Med.* 2005, 56, 63-77 (publicación online, agosto de 2004)].

A este respecto se ha mostrado que distintos compuestos, tanto peptídicos como no peptídicos, en modelos animales, son eficaces como inhibidores del factor Xa. Hasta el momento se conoce un gran número de inhibidores del factor Xa directos [J.M. Walenga, W.P. Jeske, D. Hoppensteadt, J. Fareed, "Factor Xa Inhibitors: Today and beyond" *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2003, 4, 272-281; J. Ruef, H.A. Katus, "New antithrombotic drugs on the horizon" *Expert Opin. Investig. Drugs* 2003, 12, 781-797; M.L. Quan, J.M. Smallheer, "The race to an orally active Factor Xa inhibitor: Recent advances" *Curr. Opin. Drug Discovery & Development* 2004, 7, 460-469]. Inhibidores del factor Xa no peptídicos con estructura del núcleo de oxazolidinona se describen en el documento WO 01/047919 y el documento WO 02/064575.

El objetivo de la presente invención se basa en la provisión de nuevas sustancias para combatir enfermedades, en particular enfermedades tromboembólicas, que presentan una solubilidad mejorada en agua y medios fisiológicos.

Son objeto de la presente invención compuestos de fórmula general (I)



en la que

R representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), alcanóilo (C_1-C_6), alcoxicarbonilo (C_1-C_6), mono- o di-(alquilaminocarbonilo (C_1-C_6), benzoilo o heteroaróilo, pudiendo estar benzoilo y heteroaróilo sustituidos por su parte con halógeno, ciano, alquilo (C_1-C_4) o alcóxilo (C_1-C_4),

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos comprendidos por la fórmula (I) de las fórmulas mencionadas a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales así como los compuestos comprendidos por la fórmula (I) mencionados a continuación como ejemplos de realización y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, siempre que en el caso de los compuestos comprendidos por la fórmula (I) mencionados a continuación no se trate ya de sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir, en función de su estructura, en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). La invención comprende por tanto los enantiómeros o diastereómeros y sus mezclas respectivas. A partir de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros pueden aislarse de manera conocida los componentes estereoisómeros individuales.

Siempre que los compuestos de acuerdo con la invención puedan existir en formas tautoméricas, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.

Como sales en el contexto de la presente invención se prefieren sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención. Pero también están incluidas sales, que no son adecuadas en sí para aplicaciones farmacéuticas pero pueden usarse por ejemplo para el aislamiento o la purificación de los compuestos de acuerdo con la invención.

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden también sales de bases habituales, tales como a modo de ejemplo y preferentemente sales de metales alcalinos (por ejemplo sales de sodio y de potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo sales de calcio y de magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoniaco o aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de C, tales como a modo de ejemplo y preferentemente etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina,

trietanolamina, dicitohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.

5 Como solvatos en el contexto de la invención se designan aquellas formas de los compuestos de acuerdo con la invención que forman un complejo con moléculas de disolvente en estado sólido o líquido mediante coordinación. Los hidratos son una forma especial de los solvatos en los que la coordinación tiene lugar con agua. Como solvatos se prefieren los hidratos en el contexto de la presente invención.

10 Además la presente invención comprende también profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención. El término "profármacos" incluye compuestos que pueden ser en sí biológicamente activos o inactivos, pero que durante su tiempo de permanencia en el organismo se transforman en compuestos de acuerdo con la invención (por ejemplo de manera metabólica o hidrolítica).

En el contexto de la presente invención los sustituyentes tienen el siguiente significado, siempre que no se especifique lo contrario:

15 Alquilo (C₁-C₆) y alquilo (C₁-C₄) representan en el contexto de la invención un resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. Preferentemente es un resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, 1-etilpropilo, n-pentilo y n-hexilo.

20 Alcoxilo (C₁-C₆) y alcoxilo (C₁-C₄) representan en el contexto de la invención un resto alcoxilo lineal o ramificado con 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. Preferentemente es un resto alcoxilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo y terc-butoxilo.

25 (Alcanoílo (C₁-C₆) [acilo (C₁-C₆)] representa en el contexto de la invención un resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono que porta un átomo de oxígeno con doble enlace en la posición 1 y que está unido a través de la posición 1. Preferentemente es un resto alcanoílo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: formilo, acetilo, propionilo, n-butililo, iso-butililo y pivaloílo.

Alcoxicarbonilo (C₁-C₆) representa en el contexto de la invención un resto alcoxilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono que está unido a través de un grupo carbonilo. Preferentemente es un resto alcoxicarbonilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono en el grupo alcoxilo. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo.

30 Mono-alquilamino C₁-C₆ representa en el contexto de la invención un grupo amino con un sustituyente alquilo lineal o ramificado que presenta de 1 a 6 átomos de carbono. Preferentemente es un resto monoalquilamino lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, isobutilamino y terc-butilamino.

35 Di-alquilamino (C₁-C₆) representa en el contexto de la invención un grupo amino con dos sustituyentes alquilo lineales o ramificados iguales o diferentes, que presentan en cada caso de 1 a 6 átomos de carbono. Preferentemente son restos dialquilamino lineales o ramificados con en cada caso de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N-etil-N-metilamino, N-metil-N-n-propilamino, N-isopropil-N-n-propilamino, N-terc-butil-N-metilamino, N-etil-N-n-pentilamino y N-n-hexil-N-metilamino.

40 Mono-alquilaminocarbonilo (C₁-C₆) y mono-alquilaminocarbonilo (C₁-C₄) representan en el contexto de la invención un resto monoalquilamino lineal o ramificado con 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono que está unido a través de un grupo carbonilo. Preferentemente es un resto monoalquilaminocarbonilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono en el grupo alquilamino. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, n-propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, n-butilaminocarbonilo, isobutilaminocarbonilo y terc-butilaminocarbonilo.

45 Di-(alquilaminocarbonilo (C₁-C₆)) representa en el contexto de la invención un resto dialquilamino lineal o ramificado con en cada caso 1 a 6 átomos de carbono, que está unido a través de un grupo carbonilo. Preferentemente son restos dialquilaminocarbonilo lineales o ramificados con en cada caso 1 a 4 átomos de carbono en el grupo alquilamino. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: N,N-dimetilaminocarbonilo, N,N-dietilaminocarbonilo, N-etil-N-metilaminocarbonilo, N-metil-N-n-propilaminocarbonilo, N-isopropil-N-n-propilaminocarbonilo, N-terc-butil-N-metilaminocarbonilo, N-etil-N-n-pentilaminocarbonilo y N-n-hexil-N-metilaminocarbonilo.

55 Heteroaróilo (heteroarilcarbonilo) representa en el contexto de la invención un heterociclo aromático (compuesto heteroaromático) con en total 5 o 6 átomos de anillo y hasta tres heteroátomos de anillo iguales o diferentes de la serie N, O y/o S que está unido a través de un grupo carbonilo. A modo de ejemplo se mencionan: furoílo, pirroílo, tienoílo, pirazoílo, imidazoílo, tiazóilo, oxazoílo, isoxazoílo, isotiazóilo, triazoílo, oxadiazóilo, tiadiazóilo,

piridinóilo, pirimidinóilo, piridazinóilo, pirazinóilo. Preferentemente es un resto heteroaróilo de 5 o 6 miembros con hasta dos heteroátomos de la serie N, O y/o S tal como por ejemplo furoíilo, tienoíilo, tiazóilo, oxazoíilo, isoxazoíilo, isotiazóilo, piridinóilo, pirimidinóilo, piridazinóilo, pirazinóilo.

Halógeno incluye en el contexto de la invención flúor, cloro, bromo y yodo. Preferentemente son cloro o flúor.

5 Cuando los restos en los compuestos de acuerdo con la invención están sustituidos, los restos, siempre que no se especifique lo contrario, pueden estar mono- o polisustituidos. En el contexto de la presente invención es válido que para todos los restos que aparecen varias veces su significado es independiente uno de otro. Se prefiere una sustitución con uno, dos o tres sustituyentes iguales o diferentes. De manera muy especialmente preferente la sustitución es con un sustituyente.

10 Se prefieren compuestos de fórmula (I), en la que

R representa hidrógeno, metilo, acetilo o representa tienilcarbonilo, que puede estar sustituido con cloro, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Así mismo se prefieren compuestos de fórmula (I) en la que

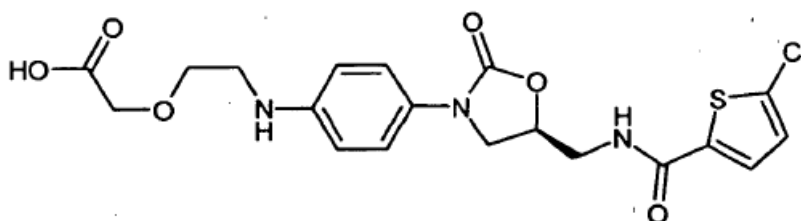
R representa mono-alquilaminocarbonilo (C₁-C₄),

15 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se prefieren especialmente compuestos de fórmula (I) en la que

R representa hidrógeno, isobutilaminocarbonilo o 5-cloro-2-tienilcarbonilo, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

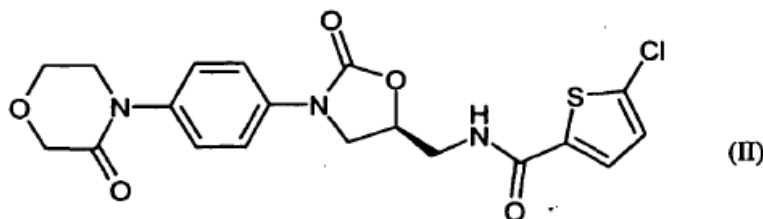
Se prefiere muy especialmente el compuesto según la fórmula (I) con la siguiente estructura:



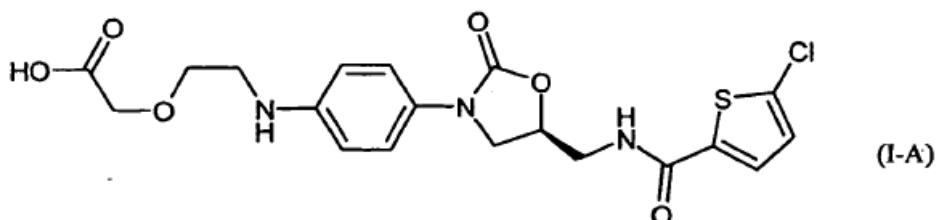
20

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (I), caracterizado porque se convierte el compuesto de fórmula (II)

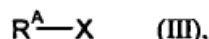


25 mediante hidrólisis selectiva en el compuesto de fórmula (I-A)



y éste se hace reaccionar entonces en un disolvente inerte, dado el caso en presencia de una base, con un

compuesto de fórmula (III)



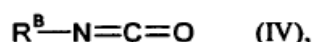
en la que

5 R^A representa alquilo (C_1-C_6), alcanóilo (C_1-C_6), alcoxicarbonilo (C_1-C_6), di-(alquilaminocarbonilo (C_1-C_6), benzoilo o heteroaróilo, pudiendo estar benzoilo y heteroaróilo sustituidos por su parte con halógeno, ciano, alquilo (C_1-C_4) o alcoxilo (C_1-C_4),

y

X representa un grupo saliente tal como por ejemplo halógeno,

o en el caso de que R signifique mono-alquilaminocarbonilo (C_1-C_6), con un compuesto de fórmula (IV)



10

en la que

R^B representa alquilo (C_1-C_6),

y los compuestos resultantes de fórmula (I) o (I-A) dado el caso con los (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos correspondientes se convierten en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

15 La hidrólisis en la etapa de procedimiento (II) \rightarrow (I-A) se realiza de manera ventajosa en condiciones ácidas. Preferentemente se usa para ello una mezcla de ácido acético y ácido clorhídrico. La reacción se realiza en un intervalo de temperatura de $+50^\circ\text{C}$ a $+100^\circ\text{C}$, preferentemente a $+70^\circ\text{C}$. La conversión puede tener lugar a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo a de 0,05 MPa a 0,5 MPa). En general se trabaja a presión normal.

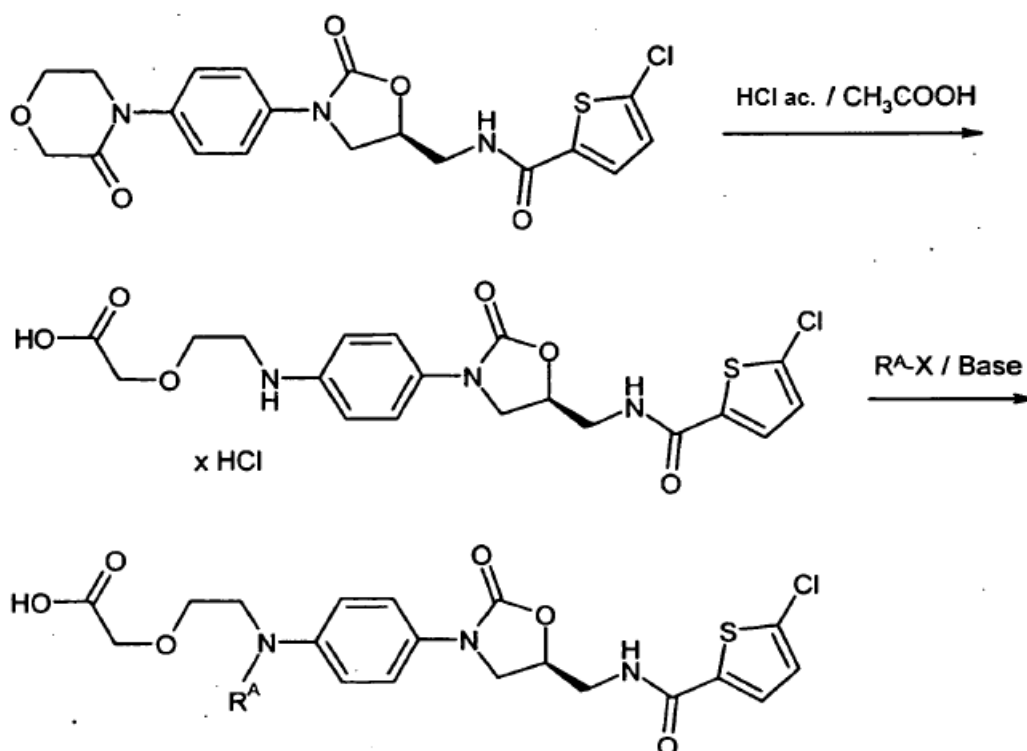
20 Disolventes inertes para la etapa de procedimiento (I-A) + (III) o (IV) \rightarrow (I) son por ejemplo éteres tales como dietil éter, terc-butilmetil éter, dioxano, tetrahidrofurano, glicol dimetil éter o dietilenglicol dimetil éter, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno, u otros disolventes tales como acetato de etilo, acetona, acetonitrilo, piridina, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU) o *N*-metilpirrolidona (NMP) o dado el caso también agua. Así mismo es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se prefieren diclorometano, tetrahidrofurano, dimetilformamida, acetona, agua o mezclas de estos disolventes.

25 La etapa de procedimiento (I-A) + (III) o (IV) \rightarrow (I) puede realizarse de manera ventajosa en presencia de una base. Para ello son adecuadas las bases inorgánicas u orgánicas habituales. A éstas pertenecen preferentemente hidróxidos alcalinos tales como por ejemplo hidróxido de litio, de sodio o de potasio, hidrogenocarbonatos alcalinos o alcalinotérreos tales como hidrogenocarbonato de sodio o hidrogenocarbonato de potasio, carbonatos alcalinos o alcalinotérreos tales como carbonato de litio, de sodio, de potasio, de calcio o de cesio, hidruros alcalinos tales como hidruro de sodio, amidas tales como bis(trimetilsilil)amida de litio o de potasio o diisopropilamida de litio, o aminas orgánicas tales como trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO®) o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Se prefieren especialmente carbonato de sodio, de potasio o de cesio, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina o piridina.

30 La reacción (I-A) + (III) o (IV) \rightarrow (I) se realiza preferentemente en un intervalo de temperatura de 0°C a $+50^\circ\text{C}$. La conversión puede tener lugar a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo a 0,05 MPa a 0,5 MPa). En general se trabaja a presión normal.

40 El compuesto de fórmula (II) y su preparación se describen en el documento WO 01/047919 (ejemplo 44). Los compuestos de fórmulas (III) y (IV) están comercialmente disponibles, se conocen de la bibliografía o pueden prepararse en analogía a procedimientos conocidos de la bibliografía.

La preparación de los compuestos de acuerdo con la invención puede ilustrarse mediante el siguiente esquema de síntesis:

Esquema

[ac. = acuoso; X = grupo saliente, por ejemplo halógeno].

Los compuestos de acuerdo con la invención muestran un espectro de acción farmacológico valioso, no previsible. Por lo tanto son adecuados para su uso como medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en seres humanos y animales.

- 5 En el caso de los compuestos de acuerdo con la invención se trata de inhibidores selectivos del factor de coagulación sanguínea Xa, que actúan en particular como anticoagulantes. Además, los compuestos de acuerdo con la invención disponen de propiedades fisicoquímicas favorables, tales como por ejemplo una buena solubilidad en agua y medios fisiológicos, lo que es ventajoso para su aplicación terapéutica.

- 10 Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, preferentemente de enfermedades tromboembólicas y/o complicaciones tromboembólicas.

- 15 Entre las "enfermedades tromboembólicas", en el sentido de la presente invención, figuran en particular enfermedades tales como infarto de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI) y sin elevación del segmento ST (non-STEMI), angina de pecho estable, angina de pecho inestable, reoclusiones y reestenosis después de intervenciones de coronarias tales como angioplastia o derivación aortocoronaria, enfermedades oclusivas arteriales periféricas, embolias pulmonares, trombosis venosas profundas y trombosis de venas renales, ataques isquémicos transitorios así como derrame cerebral trombótico y tromboembólico.

- 20 Las sustancias son adecuadas por lo tanto para la prevención y el tratamiento de tromboembolias cardiogénicas, tales como por ejemplo isquemias cerebrales, ataque de apoplejía y tromboembolias sistémicas e isquemias, en pacientes con arritmias cardiacas agudas, intermitentes o persistentes, tales como por ejemplo fibrilación auricular, y aquéllos que se someten a una cardioversión, también en pacientes con enfermedades de las válvulas del corazón o con válvulas del corazón artificiales. Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento de la coagulación intravascular diseminada (DIC).

- 25 También aparecen complicaciones tromboembólicas en anemias hemolíticas microangiopáticas, circulaciones sanguíneas extracorporales, tales como hemodiálisis, así como prótesis de válvula de corazón.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención se tienen en cuenta también para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades vasculares ateroscleróticas y enfermedades inflamatorias tales como enfermedades

reumáticas del aparato locomotor, además, igualmente, para la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Además, los compuestos de acuerdo con la invención pueden utilizarse para la inhibición del crecimiento tumoral y de la formación de metástasis, en microangiopatías, degeneración macular relacionada con el envejecimiento, retinopatía diabética, nefropatía diabética y otras enfermedades microvasculares así como para la prevención y el tratamiento de complicaciones tromboembólicas, tales como por ejemplo tromboembolias venosas, en pacientes con tumor, en particular aquéllos que se someten a intervenciones quirúrgicas mayores o a una quimioterapia o radioterapia.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden utilizarse además también para impedir la coagulación *ex vivo*, por ejemplo para la conservación de productos de la sangre y del plasma, para la limpieza/tratamiento previos de catéteres y otros aparatos y medios auxiliares médicos, para el recubrimiento de superficies artificiales de aparatos y medios auxiliares médicos que se utilizan *in vivo* o *ex vivo* o en muestras biológicas que contienen el factor Xa.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para evitar la coagulación sanguínea *in vitro*, en particular en el caso de conservas de sangre o muestras biológicas que contienen factor Xa, que se caracteriza porque se añade una cantidad efectiva anticoagulante al compuesto de acuerdo con la invención.

Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen un compuesto de acuerdo con la invención y uno o varios principios activos adicionales, en particular para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas anteriormente. Como principios activos de combinación adecuados se mencionan a modo de ejemplo y preferentemente:

- hipolipidemiantes, en particular inhibidores de la HMG-CoA-(3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A)-reductasa;
- productos terapéuticos para coronarias/vasodilatadores, en particular inhibidores de la ACE-(enzima convertidora de angiotensina); antagonistas de receptor de AII-(angiotensina II); antagonistas de receptores β -adrenérgicos; antagonistas de receptores alfa-1-adrenérgicos; agentes diuréticos; bloqueantes de los canales del calcio; sustancias que provocan un aumento de guanosín monofosfato cíclico (cGMP), tales como por ejemplo estimuladores de la guanilato ciclasa soluble;
- activadores del plasminógeno (agentes trombolíticos/fibrinolíticos) y los compuestos que aumentan la trombolisis/fibrinólisis tales como inhibidores del inhibidor de activadores del plasminógeno (inhibidores PAI) o inhibidores del inhibidor de la fibrinólisis activada por trombina (inhibidores TAFI);
- sustancias de acción anticoagulante (anticoagulantes);
- sustancias que inhiben la agregación de plaquetas (inhibidores de la agregación de plaquetas, inhibidores de la agregación de trombocitos);
- antagonistas de receptores de fibrinógeno (antagonistas de la glicoproteína-IIb/IIIa);
- así como agentes antiarrítmicos.

Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención, habitualmente junto con uno o varios excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, así como su uso para los fines mencionados anteriormente.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar de manera sistémica y/o localizada. Para este fin pueden administrarse de manera adecuada, tal como por ejemplo por vía oral, por vía parenteral, por vía pulmonar, por vía nasal, por vía sublingual, por vía lingual, por vía bucal, por vía rectal, por vía dérmica, por vía transdérmica, por vía conjuntiva, por vía ótica o como implante o endoprótesis.

Para estas vías de administración, los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse en formas de administración adecuadas.

Para la administración oral son adecuados, funcionando según el estado de la técnica, formas de administración que liberan los compuestos de acuerdo con la invención rápidamente y/o de manera modificada, que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tales como por ejemplo comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo con revestimientos resistentes a los jugos gástricos o insolubles o de disolución retardada, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos que se descomponen rápidamente en la cavidad bucal o películas/obleas, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, gránulos, microgránulos, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o disoluciones.

La administración parenteral puede producirse evitando una etapa de reabsorción (por ejemplo por vía intravenosa,

por vía intraarterial, por vía intracardiaca, por vía intraespinal o por vía intralumbar) o con la intervención de una reabsorción (por ejemplo por vía intramuscular, por vía subcutánea, por vía intracutánea, por vía percutánea o por vía intraperitoneal). Para la administración parenteral son adecuadas como formas de administración, entre otras, preparaciones para inyección y para infusión en forma de disoluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

Para las otras vías de administración son adecuadas por ejemplo formas farmacéuticas de inhalación (entre otros, inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas, disoluciones o pulverizadores nasales, comprimidos de administración lingual, sublingual o bucal, películas/oblas o cápsulas, supositorios, preparaciones para los oídos o para los ojos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas agitadas), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo apósitos), leche, pastas, espumas, polvos finos, implantes o endoprótesis

Se prefieren la administración oral o parenteral, en particular la administración oral.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden transformarse en las formas de administración indicadas. Esto puede darse de manera en sí conocida mediante mezclado con excipientes inertes, no tóxicos farmacéuticamente adecuados. Entre estos excipientes figuran, entre otros, vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitán), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizadores (por ejemplo, antioxidantes como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos tales como, por ejemplo, óxido de hierro) y correctores del sabor y/u olor.

En general, se ha mostrado ventajoso en la administración parenteral administrar cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para conseguir resultados eficaces. En la administración oral, la dosificación asciende aproximadamente a 0,01 a 100 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y con muy especial preferencia de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

A pesar de ello, puede ser eventualmente necesario apartarse de las cantidades mencionadas, concretamente dependiendo del peso corporal, vía de administración, comportamiento individual frente al principio activo, tipo de preparación y momento o intervalo de tiempo en el que se realiza la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente con menos de la cantidad mínima mencionada anteriormente, mientras que en otros casos debe superarse el límite superior mencionado. En el caso de administración de mayores cantidades, puede ser recomendable repartir las mismas en varias tomas individuales a lo largo del día.

Los siguientes ejemplos de realización explican la invención. La invención no está limitada a los ejemplos:

Los datos de porcentaje en los siguientes ensayos y ejemplos son porcentajes en peso, a menos que se indique otra cosa; las partes son partes en peso. Las relaciones de disolventes, relaciones de dilución y datos de concentración de disoluciones líquido/líquido se refieren respectivamente al volumen.

A. Ejemplos

Abreviaturas y acrónimos:

| | |
|----------------|---|
| DMSO | dimetilsulfóxido |
| d. t. | del teórico (en rendimiento) |
| ESI | ionización por electropulverización (en EM) |
| h | hora(s) |
| HPLC | cromatografía líquida de alta presión, de alta resolución |
| CL-EM | espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida |
| min | minuto(s) |
| EM | espectrometría de masas |
| RMN | espectrometría de resonancia magnética |
| TA | temperatura ambiente |
| R _t | tiempo de retención |

Método de HPLC:

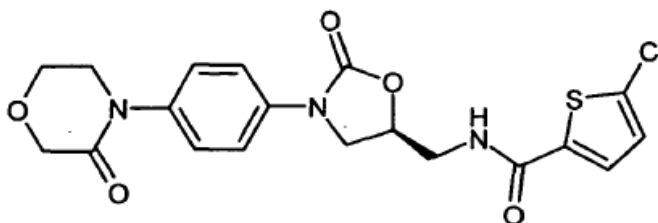
Cromatógrafo de líquidos de alta presión con horno de columna con termostato, detector UV y sistema de evaluación de datos; Columna: Cosmosil 5C18-AR-II 5 µm, 25 cm x 4,6 mm; Eluyente A: 1,36 g de dihidrogenofosfato de potasio en agua hasta rellenar 1 litro y ajustar con ácido orto-fosfórico (al 85%) a pH 2,1; Eluyente B: metanol; Gradiente: 0 min 30% de B → 35 min 90% de B → 40 min 90% de B; Velocidad de flujo: 1 ml/min; Temperatura del horno de columna: 45°C; Detección UV: 250 nm; Volumen de inyección: 5,0 µl (disolución de ensayo: 25 mg de muestra en 50 ml de acetonitrilo).

Método de CL-EM:

Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; Columna: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm; Eluyente A: 11 de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, Eluyente B: 11 de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; Gradiente: 0,0 min 90% de A → 2 min 65% de A → 4,5 min 5% de A → 6 min 5% de A; Flujo: 2 ml/min; horno: 40°C; Detección UV: 208-400 nm.

Compuestos de partida y productos intermedios:**Ejemplo 1A**

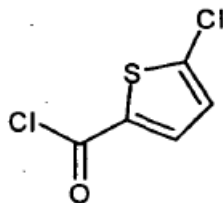
5-Cloro-*N*-((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)tiofen-2-carboxamida



10 La preparación del compuesto del título tiene lugar del modo descrito en el documento WO 01/047919 (Chem. Abstr. 2001, 135, 92625) en el ejemplo 44.

Ejemplo 2A

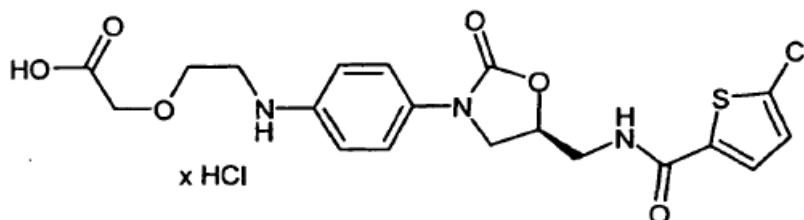
Cloruro de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico



15 La preparación del compuesto del título tiene lugar mediante reacción de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico con cloruro de tionilo, véase R. Aitken y col., Arch. Pharm. (Weinheim Ger.) 1998, 331, 405-411.

Ejemplos de realización:**Ejemplo 1**

20 Clorhidrato de ácido 2-({4-[(5*S*)-5-({[(5-cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-amino)etoxi]acético



25 50 g (115 mmol) de 5-cloro-*N*-((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-tiofen-2-carboxamida se suspenden en 100 g de ácido acético, 50 g de agua y 300 g de ácido clorhídrico al 37% y se calienta hasta 70°C. La mezcla de reacción se agita durante 5-6 h a 70°C, generándose después de aproximadamente 2 h una disolución clara. Después se enfría hasta TA y se deja reposar la suspensión que se genera durante 15 h a TA. Los cristales se succionan y se lavan con 40 ml de ácido acético. Para la limpieza adicional se suspenden los cristales dos veces en cada caso en 150 ml de isopropanol y se separan por filtración con succión, entonces se lavan dos veces en cada caso con 200 ml de isopropanol. Los cristales con humedad residual se secan durante 15 h a 35°C y a una presión de <8 kPa.

30 Rendimiento: 43 g (76% d. t.)

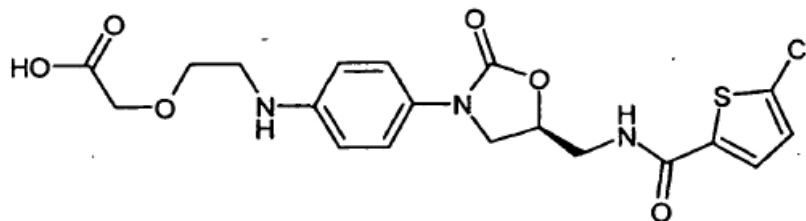
HPLC: $R_t = 12,74$ min;

EM (ESI): $m/z = 454$ $[M+H]^+$;

RMN de 1H (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,39$ (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 4,1 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,27 (m. a., 2H), 7,53 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 9,01 (m, 1H).

5 Ejemplo 2

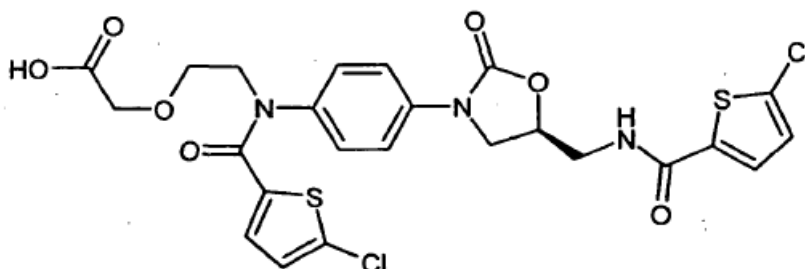
Ácido 2-((4-((5S)-5-(((5-cloro-2-tienil)carbonil)amino)metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil)-amino)etoxi]acético



10 El compuesto neutro para el ejemplo 1 puede prepararse ajustando la disolución acuosa de producto bruto obtenida en el mismo con trietilamina a pH 7-8, extrayendo repetidamente con diclorometano y precipitando el producto mediante la adición de poco ácido acético. Después de concentrar se cristaliza el residuo en metanol/*terc*-butilmetil éter, se lava con *terc*-butilmetil éter y se seca.

Ejemplo 3

Ácido [2-(((5-cloro-2-tienil)carbonil)[4-((5S)-5-(((5-cloro-2-tienil)carbonil)amino)metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil)-amino)etoxi]acético



15 Una suspensión de 147 mg (0,30 mmol) de clorhidrato de ácido 2-((4-((5S)-5-(((5-cloro-2-tienil)carbonil)amino)metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil)amino)etoxi]acético en 1,5 ml de agua se mezcla a temperatura ambiente con 87 mg (0,63 mmol, 2,1 eq.) de carbonato de potasio, formándose una disolución. La mezcla de reacción se mezcla a continuación a temperatura ambiente gota a gota con una disolución de 60 mg (0,33 mmol, 1,1 eq.) de cloruro de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico en 1,5 ml de acetona y se agita durante 1 h. La acetona se elimina después a vacío y se ajusta el residuo acuoso con ácido clorhídrico concentrado a pH 1. El precipitado generado se separa por filtración, se lava con agua y se seca a vacío.

Rendimiento: 145 mg (81% d. t.)

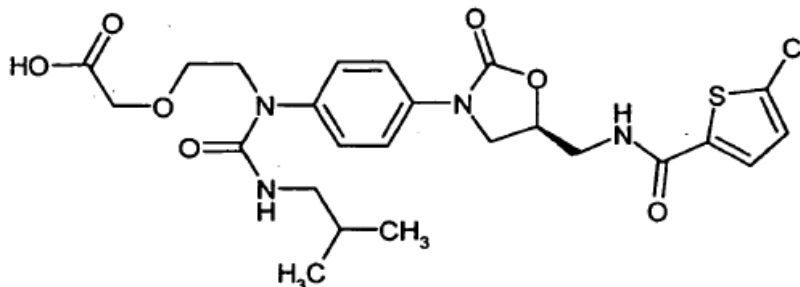
HPLC: $R_t = 25,93$ min;

25 EM (ESI): $m/z = 598$ $[M+H]^+$;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,99$ (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,19 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 4,91-4,80 (m, 1H), 4,22 (t, 1H), 3,98 (s, -2H), 3,92-3,84 (m, 3H), 3,67-3,59 (m, 4H).

Ejemplo 4

Ácido {2-[[4-[(5S)-5-[[[(5-cloro-2-tienil)carbonil]amino]metil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil]-(isobutilcarbamoil)amino]etoxi}acético



- 5 Una suspensión de **98 mg** (0,20 mmol) de cloruro de ácido 2-([4-[(5S)-5-[[[(5-cloro-2-tienil)carbonil]amino]metil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil]amino)etoxi]acético en 4 ml de tetrahidrofurano se mezcla a temperatura ambiente con 38 μ l (0,22 mmol, 1,1 eq.) de *N,N*-diisopropiletilamina, formándose una disolución. La mezcla de reacción se mezcla a continuación a temperatura ambiente gota a gota con 22 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de 1-isocianato-2-metilpropano y se agita durante la noche. Tras la adición de agua y acetato de etilo así como la separación de fases se extrae posteriormente la fase acuosa varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a vacío. El compuesto del título se aísla por medio de RP-HPLC preparativa (CromSil C18, gradiente de acetonitrilo/agua).

Rendimiento: 19 mg (17% d. t.)

CL-EM: $R_t = 3,06$ min;

- 15 EM (ESI): $m/z = 553$ $[M+H]^+$;

RMN de 1H (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 12,59$ (s. a., 1H), 8,99 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 5,55 (t, 1H), 4,89-4,80 (m, 1H), 4,20 (t, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,85 (dd, 1H), 3,69 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,50 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 1,69-1,59 (m, 1H), 0,76 (d, 6H).

B. Evaluación de la eficacia farmacológica

- 20 Los compuestos de acuerdo con la invención actúan en particular como inhibidores selectivos del factor de coagulación sanguínea Xa y no inhiben, o sólo a concentraciones claramente más altas, también otras serina proteasas tales como plasmina o tripsina.

Se designan "selectivos" aquellos inhibidores del factor de coagulación sanguínea Xa con los que los valores de CI_{50} para la inhibición del factor Xa con respecto a los valores de CI_{50} para la inhibición de otras serina proteasas, en particular plasmina y tripsina, son al menos 10 veces más pequeños, remitiéndose con respecto a los métodos de ensayo para determinar la selectividad a los métodos de ensayo que se describen a continuación de los ejemplos B.a.1) y B.a.2).

Las propiedades farmacológicas ventajosas de los compuestos de acuerdo con la invención pueden determinarse mediante los siguientes métodos:

- 30 **a) Descripciones de ensayos (*in vitro*)**

a.1) *Medición de la inhibición del factor Xa:*

La actividad enzimática del factor Xa humano (FXa) se mide mediante la conversión de un sustrato cromogénico específico para el FXa. En este caso el factor Xa desprende p-nitroanilina del sustrato cromogénico. Las determinaciones se realizan tal como sigue en placas de microtitulación:

- 35 Las sustancias de prueba se disuelven en diferentes concentraciones en DMSO y se incuban durante 10 minutos con FXa humano (0,5 nmol/l disueltos en 50 mmol/l de tampón Tris [C,C,C-tris(hidroximetil)aminometano], 150 μ mol/l de NaCl, 0,1% de BSA [albúmina de suero bovino], pH = 8,3) a 25°C. Como control sirve DMSO puro. A continuación se agrega el sustrato cromogénico (150 mmol/l de Pefachrome® FXa de la empresa Pentapharm). Después de 20 minutos de duración de la incubación a 25°C se determina la extinción a 405 nm. Las extinciones de las mezclas básicas de ensayo con sustancia de prueba se comparan con las mezclas básicas de control sin sustancia de prueba y a partir de ello se calculan los valores de CI_{50} .

40

Datos de efecto de este ensayo se exponen en la siguiente tabla 1:

Tabla 1

| Nº de ejemplo | CI ₅₀ [nM] |
|---------------|-----------------------|
| 1 | 32 |
| 3 | 66 |
| 4 | 59 |

a.2) *Determinación de la selectividad:*

- 5 Para la detección de la inhibición selectiva de FXa se examinan las sustancias de prueba con respecto a su inhibición de otras serina proteasas humanas tales como tripsina y plasmina. Para la determinación de la actividad enzimática de tripsina (500 mU/ml) y plasmina (3,2 nmol/l) se disuelven estas enzimas en tampón Tris (100 mmol/l, 20 mmol/l de CaCl₂, pH = 8,0) y se incuban durante 10 minutos con sustancia de prueba o disolvente. A continuación se inicia la reacción enzimática mediante la adición de los sustratos cromogénicos específicos correspondientes (Chromozym Trypsin® y Chromozym Plasmin®; empresa Roche Diagnostics) y se determina la extinción después de 20 minutos a 405 nm. Todas las determinaciones se realizan a 37°C. Las extinciones de las mezclas básicas de ensayo con sustancia de prueba se comparan con las muestras de control sin sustancia de prueba y a partir de ello se calculan los valores de CI₅₀.

a.3) *Determinación del efecto anticoagulante:*

- 15 El efecto anticoagulante de las sustancias de prueba se determina *in vitro* en plasma de ser humano y de conejo. Para ello se extrae sangre con el uso de una disolución de citrato de sodio 0,11 molar como patrón en una relación de mezcla de citrato de sodio/sangre 1:9. La sangre se mezcla adecuadamente tras la extracción y se centrifuga durante 10 minutos a aproximadamente 2500 g. El sobrenadante se retira mediante pipeta. El tiempo de protrombina (PT, sinónimo: tiempo de tromboplastina, Quick-Test) se determina en presencia de concentraciones variables de sustancia de prueba o el disolvente correspondiente con un kit de ensayo comercialmente disponible (Hemoliance® RecombiPlastin, empresa Instrumentation Laboratory). Los compuestos de ensayo se incuban durante 3 minutos a 37°C con el plasma. A continuación, mediante la adición de tromboplastina, se desencadena la coagulación y se determina el momento del inicio de la coagulación. Se determina la concentración de sustancia de prueba que provoca una duplicación del tiempo de protrombina.

25 **b) Determinación del efecto antitrombótico (*in vivo*)**

b.1) Modelo de derivación arteriovenosa (conejos):

- Se anestesian conejos en ayunas (raza: Esd: NZW) mediante administración intramuscular de una disolución de rompun/ketavet (5 mg/kg o 40 mg/kg). La formación de trombos se desencadena en una derivación arteriovenosa apoyándose en el método descrito por C.N. Berry y col. [Semin. Thromb. Hemost. 1996, 22, 233-241]. Para ello se disecciona la vena yugular izquierda y la arteria carótida derecha. Una derivación extracorpórea se coloca por medio de un catéter venoso de 10 cm de longitud entre los dos vasos sanguíneos. Este catéter está unido en el centro en un tubo flexible de polietileno adicional, de 4 cm de longitud (PE 160, Becton Dickenson), que, para la generación de una superficie trombogénica, contiene un hilo de nailon rugoso y colocado en un nudo. La circulación extracorpórea se mantiene durante 15 minutos. Entonces se retira la derivación y se pesa inmediatamente el hilo de nailon con el trombo. La tara del hilo de nailon se ha determinado antes del inicio del ensayo. Las sustancias de prueba se administran antes de la aplicación de la circulación extracorpórea o bien por vía intravenosa a través de una vena de la oreja o por vía oral por medio de sonda gástrica.

c) Determinación de la solubilidad

Reactivos necesarios:

- 40 • Tampón PBS pH 7,4: 90,00 g de NaCl p.a. (por ejemplo empresa Merck, N° de art. 1.06404.1000), 13,61 g de KH₂PO₄ p.a. (por ejemplo empresa Merck, N° de art. 1.04873.1000) y 83,35 g de NaOH 1 N (por ejemplo empresa Bernd Kraft GmbH, N° de art. 01030.4000) se pesan en un matraz de medición de 1 litro, se rellena con agua y se agita durante aproximadamente 1 hora;
- 45 • Tampón acetato pH 4,6: 5,4 g de acetato de sodio x 3 H₂O p.a. (por ejemplo empresa Merck, N° de art. 1.06267.0500) se pesan en un matraz de medición de 100 ml, se disuelven en 50 ml de agua, se mezclan con 2,4 g de ácido acético glacial, se rellena hasta 100 ml con agua, se examina el valor de pH y, si es necesario, se ajusta a pH 4,6;
- Dimetilsulfóxido (por ejemplo empresa Baker, N° de art. 7157.2500);
 - Agua destilada.

Preparación de las disoluciones de calibración:

5 *Preparación de la disolución de partida para disoluciones de calibración (disolución madre):* en un tubo Eppendorf Safe-Lock de 2 ml (empresa Eppendorf, N° de art. 0030 120.094) se pesan con precisión aproximadamente 0,5 mg de la sustancia de ensayo, se mezclan con DMSO hasta una concentración de 600 µg/ml (por ejemplo 0,5 mg de sustancia + 833 µl de DMSO) y se agita en un vórtex hasta la disolución completa.

Disolución de calibración 1 (20 µg/ml): se mezclan 34,4 µl de la disolución madre con 1000 µl de DMSO y se homogeneizan.

Disolución de calibración 2 (2,5 µg/ml): se mezclan 100 µl de la disolución de calibración 1 con 700 µl de DMSO y se homogeneizan.

10 Preparación de las disoluciones de muestra:

Disolución de muestra para solubilidad hasta 10 g/l en tampón PBS pH 7,4: en un tubo Eppendorf Safe-Lock de 2 ml (empresa Eppendorf, N° de art. 0030 120.094) se pesan con precisión aproximadamente 5 mg de la sustancia de ensayo y se mezclan con tampón PBS pH 7,4 hasta una concentración de 5 g/l (por ejemplo 5 mg de sustancia + 500 µl de tampón PBS pH 7,4).

15 *Disolución de muestra para la solubilidad hasta 10 g/l en tampón acetato pH 4,6:* en un tubo Eppendorf Safe-Lock de 2 ml (empresa Eppendorf, N° de art. 0030 120.094) se pesan con precisión aproximadamente 5 mg de la sustancia de ensayo y se mezclan con tampón acetato pH 4,6 hasta una concentración de 5 g/l (por ejemplo 5 mg de sustancia + 500 µl de tampón acetato pH 4,6).

20 *Disolución de muestra para la solubilidad hasta 10 g/l en agua:* en un tubo Eppendorf Safe-Lock de 2 ml (empresa Eppendorf, N° de art. 0030 120.094) se pesan con precisión aproximadamente 5 mg de la sustancia de ensayo y se mezclan con agua hasta una concentración de 5 g/l (por ejemplo 5 mg de sustancia + 500 µl de agua).

Realización:

25 Las disoluciones de muestra así preparadas se agitan durante 24 horas a 1400 rpm por medio de un agitador con regulación de temperatura (por ejemplo empresa Eppendorf Thermomixer comfort N° de art. 5355 000.011 con bloque intercambiable N° de art. 5362.000.019) a 20°C. De estas disoluciones se extraen en cada caso 180 µl y se transfieren a tubos de centrifuga Beckman Polyallomer (N° de art. 343621). Estas disoluciones se centrifugan durante 1 hora con aproximadamente 223.000 x g (por ejemplo empresa Beckman Optima L-90K Ultracentrifuge con rotor tipo 42.2 Ti a 42.000 rpm). De cada disolución de muestra se extraen 100 µl del sobrenadante y se diluye a 1:5, 1:100 y 1:1000 con el disolvente usado en cada caso (agua, tampón PBS 7,4 o tampón acetato pH 4,6). De cada dilución se efectúa un trasvase a un recipiente adecuado para el análisis de HPLC.

Análisis:

35 Las muestras se analizan por medio de RP-HPLC. Se cuantifica a través de una curva de calibración de dos puntos del compuesto de prueba en DMSO. La solubilidad se expresa en mg/l. Secuencia de análisis: 1) disolución de calibración 2,5 mg/ml; 2) disolución de calibración 20 µg/ml; 3) disolución de muestra 1:5; 4) disolución de muestra 1:100; 5) disolución de muestra 1:1000. -

Método de HPLC para ácidos:

40 Agilent 1100 con DAD (G1315A), bomba cuat. (G 1311 A), inyector automático de muestras CTC HTS PAL, desgasificador (G1322A) y termostado de columna (G1316A); Columna: Phenomenex Gemini C18, 50 mm x 2 mm, 5 µ; temperatura: 40°C; Eluyente A: agua/ácido fosfórico pH 2; Eluyente B: acetonitrilo; velocidad de flujo: 0,7 ml/min; Gradiente: 0-0,5 min 85% de A, 15% de B; rampa: 0,5-3 min 10% de A, 90% de B; 3-3,5 min 10% de A, 90% de B; rampa: 3,5-4 min 85% de A, 15% de B; 4-5 min 85% de A, 15% de B.

Método de HPLC para bases:

45 Agilent 1100 con DAD (G1315A), bomba cuat. (G1311A), inyector automático de muestras CTC HTS PAL, desgasificador (G1322A) y termostato de columna (G1316A); Columna: VDSoptilab Kromasil 100 C18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 µ; temperatura: 30°C; Eluyente A: agua + 5 ml de ácido perclórico/l; Eluyente B: acetonitrilo; velocidad de flujo: 0,75 ml/min; Gradiente: 0-0,5 min 98% de A, 2% de B; rampa: 0,5-4,5 min 10% de A, 90% de B; 4,5-6 min 10% de A, 90% de B; rampa: 6,5-6,7 min 98% de A, 2% de B; 6,7-7,5 min 98% de A, 2% de B.

C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

50 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden convertirse del modo siguiente en preparaciones farmacéuticas:

Comprimido:

Composición:

5 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (empresa BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso del comprimido 212 mg, diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

Preparación:

10 Se granula la mezcla de compuesto de acuerdo con la invención, lactosa y almidón con una disolución al 5% (m/m) de PVP en agua. Se mezcla el granulado con el estearato de magnesio durante 5 min después de secar. Se comprime esta mezcla con una prensa de comprimidos habitual (para el formato del comprimido, véase anteriormente). Se usa como valor de referencia para la compresión una fuerza de compresión de 15 kN.

Suspensión de administración oral:

Composición:

15 1000 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 1000 mg de etanol (al 96%), 400 mg de Rhodigel® (goma xantana de la empresa FMC, Pensilvania, EE.UU.) y 99 g de agua.

A una monodosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención le corresponden 10 ml de suspensión oral.

Preparación:

Se suspende el Rhodigel en etanol, se añade el compuesto de acuerdo con la invención a la suspensión. Se realiza la adición de agua con agitación. Se agita durante aprox. 6 h hasta la terminación del hinchamiento del Rhodigel.

20 **Disolución de administración oral:**

Composición:

500 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. A una monodosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención le corresponden 20 g de disolución oral.

Preparación:

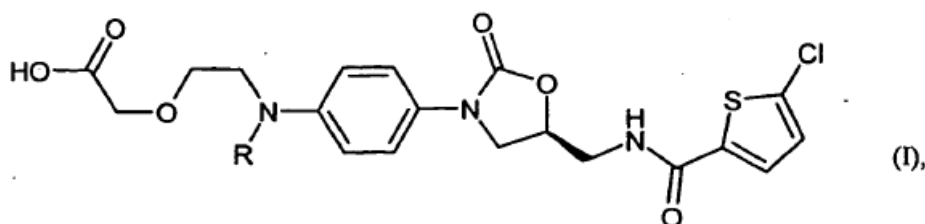
25 Se suspende el compuesto de acuerdo con la invención en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. Se continúa el proceso de agitación hasta la disolución completa del compuesto de acuerdo con la invención.

Disolución i.v.:

30 Se disuelve el compuesto de acuerdo con la invención a una concentración inferior a la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente compatible (por ejemplo, disolución isotónica de cloruro de sodio, disolución de glucosa al 5% y/o disolución de PEG 400 al 30%). Se esteriliza por filtración la disolución y se rellenan recipientes de disolución inyectable estériles y exentos de pirógenos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



en la que

5 R representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alcanoilo (C₁-C₆), alcoxicarbonilo (C₁-C₆), mono o di-alquilaminocarbonilo (C₁-C₆), benzoilo o heteroaróilo, pudiendo estar benzoilo y heteroaróilo sustituidos por su parte con halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄) o alcoxilo (C₁-C₄),

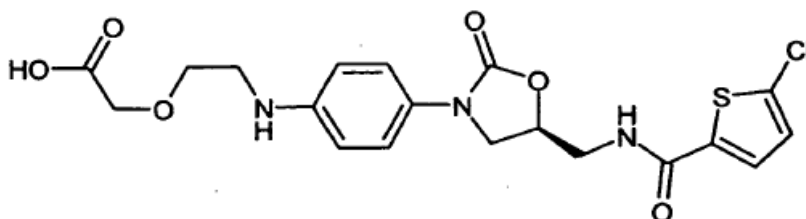
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

2. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

10 R representa hidrógeno, isobutilaminocarbonilo o 5-cloro-2-tienilcarbonilo,

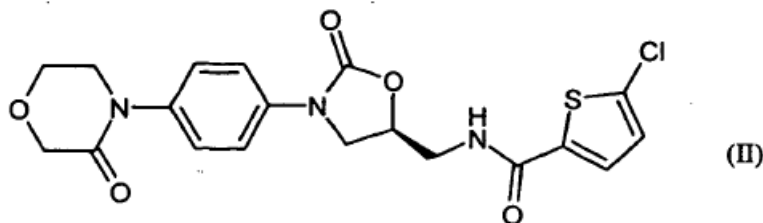
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

3. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 con la siguiente estructura:

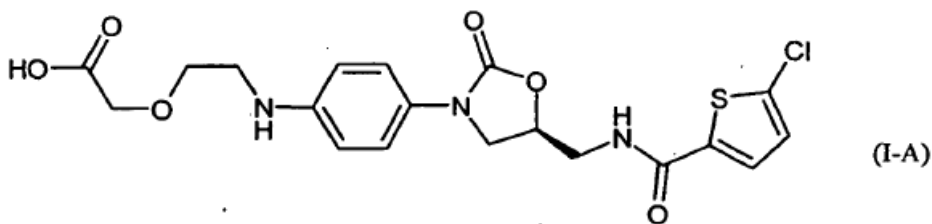


así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

15 4. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), tal como se define en la reivindicación 1, **caracterizado porque** el compuesto de fórmula (II)



se convierte mediante hidrólisis en el compuesto de fórmula (I-A)



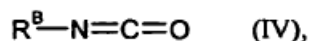
20 y éste se hace reaccionar entonces en un disolvente inerte, dado el caso en presencia de una base, con un compuesto de fórmula (III)



en la que

5 R^A representa alquilo (C_1-C_6), alcanóilo (C_1-C_6), alcoxicarbonilo (C_1-C_6), di-alquil (C_1-C_6)-aminocarbonilo, benzoilo o heteroaróilo, pudiendo estar benzoilo y heteroaróilo sustituidos por su parte con halógeno, ciano, alquilo (C_1-C_4) o alcoxilo (C_1-C_4), y X representa un grupo saliente tal como por ejemplo halógeno,

o en el caso de que R signifique mono-alquilaminocarbonilo (C_1-C_6), con un compuesto de fórmula (IV)



en la que

10 R^B representa alquilo (C_1-C_6),

y los compuestos resultantes de fórmula (I) o (I-A) dado el caso con los (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos correspondientes se convierten en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

5. Compuesto de fórmula (I), tal como se define en la reivindicación 1, para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

15 6. Uso de un compuesto de fórmula (I), tal como se define en la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades tromboembólicas.

7. Uso de un compuesto de fórmula (I), tal como se define en la reivindicación 1, para evitar la coagulación sanguínea *in vitro*.

20 8. Medicamento que contiene un compuesto de fórmula (I), tal como se define en la reivindicación 1, en combinación con un coadyuvante inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.

9. Medicamento que contiene un compuesto de fórmula (I), tal como se define en la reivindicación 1, en combinación con un principio activo adicional.

10. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 8 o 9 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades tromboembólicas.