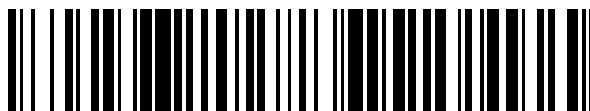


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 611 610**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.07.2011** **E 11175230 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.10.2016** **EP 2550966**

54 Título: **Ésteres de ácidos amidoxima-carboxílicos de dabigatrán como profármacos y su utilización como un medicamento**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.05.2017

73 Titular/es:

DEVELCO PHARMA SCHWEIZ AG (100.0%)
Hohenrainstr. 12D
4133 Pratteln, CH

72 Inventor/es:

CLEMENT, PROF. DR. BERND;
KOTTHAUS, DR. JOSCHA;
KOTTHAUS, JÜRKE y
SCHADE, DENNIS DR.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 611 610 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

Ésteres de ácidos amidoxima-carboxílicos de dabigatrán como profármacos y su utilización como un medicamento

5 El presente invento se refiere a unos derivados de profármacos del dabigatrán, a su utilización para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de enfermedades trombóticas, de la apoplejía, del infarto cardíaco y/o de la fibrilación auricular y de las arritmias, así como de enfermedades oncológicas de cualquier patogénesis.

10 En los últimos años, el dabigatrán etexilato (Pradaxa[®]) se ha consagrado en la profilaxis de la trombosis después de operaciones quirúrgicas de las articulaciones de la cadera y la rodilla.¹ Adicionalmente, esta sustancia activa ha sido admitida para otros sectores de indicación (la fibrilación auricular, la profilaxis de la apoplejía y la profilaxis secundaria del infarto cardíaco y del síndrome coronario agudo.^{2, 3} Además, a largo plazo son concebibles otros prometedores sectores de indicación, especialmente en el sector cardiovascular así como para la terapia del cáncer.⁴ A pesar de la exitosa introducción en el mercado, el dabigatrán etexilato posee también ciertas desventajas de sustancias, que pueden restringir su amplia utilización.

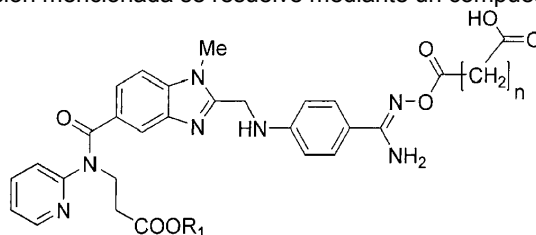
20 Así, el dabigatrán etexilato, por lo tanto un profármaco de la sustancia activa dabigatrán propiamente dicha, es por ejemplo muy malamente soluble, lo que da lugar a algunas desventajas tanto en la utilización como también en la preparación del medicamento. Con el fin de mejorar la solubilidad del compuesto, el medicamento se aplica sobre unos gránulos, que contienen ácido tartárico, lo que es muy caro debido a un considerable esfuerzo técnico para la producción de esta forma galénica.⁵⁻⁷ Además, la biodisponibilidad es influida negativamente por la mala solubilidad del compuesto, de tal manera que la medicación se compone de dos cápsulas, lo que influye a su vez negativamente sobre la compliancia (capacidad de distensión) por parte del paciente.

25 Fue un objetivo del presente invento desarrollar unos profármacos del dabigatrán, que, junto a una suficiente biodisponibilidad por vía oral, dispongan también de unas mejoradas propiedades de sustancias, tales como, por ejemplo, una solubilidad mejorada. Con esta finalidad se sintetizaron diversos derivados del dabigatrán. Mediante la N-hidroxilación de la función de amidina del dabigatrán, este dabigatrán fue transformado en la amidoxima de dabigatrán (2), con lo que resulta una reducción de la basicidad y una absorción aumentada desde el tracto gastrointestinal.⁸ Dentro de nuestros estudios hemos hecho referencia, además de ello, al principio de un profármaco "acoplamiento de amidoximas con ácidos dicarboxílicos", tal como se ha descrito en las solicitudes de patentes internacional y alemana [WO2009095499, DE102008007381].⁹ Este principio de profármaco se transfirió al dabigatrán, los compuestos obtenidos se caracterizaron detalladamente y se investigaron en lo que respecta a su biodisponibilidad.

35 En el caso de la sustancia activa dabigatrán se trata de un muy potente inhibidor de la trombina, que no está a disposición por vía oral. Por este motivo, este compuesto se utiliza actualmente en forma del profármaco de etexilato (dabigatrán etexilato, Pradaxa[®]). A pesar de que el compuesto está disponible por vía oral y tiene una buena actividad, debido al principio de profármaco utilizado, este compuesto posee unas considerables propiedades negativas. La muy mala solubilidad conduce a algunas desventajas tanto en el caso de la utilización así como también de la producción del medicamento. Con el fin de mejorar la solubilidad del compuesto, el medicamento se aplica sobre unos gránulos, que contienen ácido tartárico, lo que resulta muy caro debido al considerable esfuerzo técnico.^{5, 7, 12} Además de ello, la biodisponibilidad es influida negativamente por la mala solubilidad del compuesto, de tal manera que la medicación se compone de dos cápsulas, lo que a su vez influye negativamente sobre la compliancia.

45 Ante estos antecedentes, el invento estaba basado en la misión de poner a disposición unos profármacos del dabigatrán, que tengan unas propiedades mejoradas en comparación con las conocidas formas de administración del dabigatrán.

50 El problema planteado por la misión mencionada se resuelve mediante un compuesto de la fórmula (I)



en la que

55 R¹ representa H, una cadena de hidrocarburo ramificada o sin ramificar, saturada o insaturada, sin sustituir, que tiene una longitud de la cadena de 1 a 12 y
n representa 2.

Conforme al invento, n representa 2 en la fórmula (I).

En otra forma de realización preferida, R¹ representa etilo en la fórmula (I). En una forma especialmente preferida de realización, en el caso del compuesto conforme al invento se trata del éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán (1). En unos estudios comparativos con otros profármacos del dabigatrán, el éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán (1) se ha manifestado como un ventajoso profármaco del dabigatrán. El compuesto posee una excelente solubilidad, una apropiada estabilidad y una buena biodisponibilidad por vía oral. Además de ello, el profármaco es convertido fácilmente en la forma activa de dabigatrán. La activación transcurre a través de ciertas esterasas así como de un sistema enzimático que contiene molibdeno (mARC) y, por consiguiente, es independiente de las enzimas del citocromo P450, que presentarían un riesgo de interacciones.^{8, 10, 11}

El presente invento se refiere, además de esto, también a unas sales, unos solvatos y unos solvatos de las sales de los mencionados compuestos de la fórmula (I).

Además, el presente invento se refiere a los mencionados compuestos de la fórmula (I) para el tratamiento y/o la profilaxis de ciertas enfermedades.

En una forma de realización preferida, el presente invento se refiere a los mencionados compuestos para la utilización en el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades trombóticas.

En otra forma de realización preferida, el presente invento se refiere a los mencionados compuestos de la fórmula (I) para la utilización en el tratamiento y/o la profilaxis de sucesos trombóticos, en particular de la tromboembolia venosa (VTE).

En otra forma de realización preferida, el presente invento se refiere a los mencionados compuestos de la fórmula (I) para la utilización en el tratamiento y/o la profilaxis de la apoplejía, del infarto cardíaco y/o de la fibrilación auricular y de las arritmias.

En otra forma de realización preferida, el presente invento se refiere a los mencionados compuestos de la fórmula (I) para la utilización en el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades oncológicas de cualquier patogénesis.

El presente invento se refiere también a un medicamento que comprende por lo menos uno de los mencionados compuestos de la fórmula (I) con un efecto prolongador del tiempo de trombina, un efecto inhibidor de la trombina y/o un efecto inhibidor sobre unas serina proteasas emparentadas.

Por añadidura, el presente invento se refiere también a un medicamento que comprende por lo menos uno de los mencionados compuestos de la fórmula (I) eventualmente en combinación con una sustancia auxiliar inerte, no tóxica, farmacéuticamente apropiada.

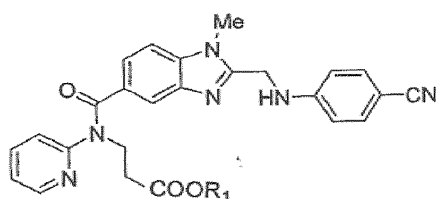
El presente invento se refiere, además de esto, también a un medicamento que comprende por lo menos uno de los mencionados compuestos de la fórmula (I) en combinación con otra sustancia activa.

El presente invento se refiere además también a un medicamento destinado a la utilización por vía oral o parenteral.

Por añadidura, el presente invento se refiere también a un medicamento tal como se ha descrito más arriba, que se ha formulado de un modo resistente a los jugos gástricos. Además de esto, el presente invento se refiere a un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de la apoplejía, del infarto cardíaco y/o de la fibrilación auricular y de las arritmias en seres humanos o animales mediante utilización de por lo menos uno de los mencionados compuestos de la fórmula (I) o de uno de los mencionados medicamentos.

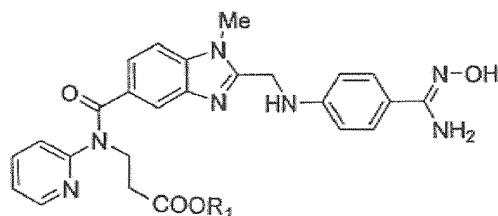
Por añadidura, el presente invento se refiere a un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades oncológicas en seres humanos o animales mediante utilización de por lo menos uno de los mencionados compuestos de la fórmula (I) o de uno de los mencionados medicamentos.

El presente invento se refiere también a un procedimiento para la preparación de los compuestos conformes al invento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 4, caracterizado por que se hace reaccionar un nitrilo de la fórmula (A)



en la que R¹ representa H, una cadena de hidrocarburo ramificada o sin ramificar, saturada o insaturada, sin sustituir, con una longitud de la cadena de 2, para dar una amidoxima de la fórmula (B),

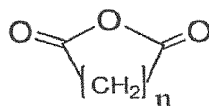
5



(B)

(B)

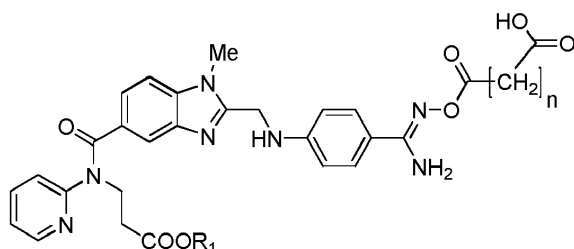
y la amidoxima así obtenida se transforma, mediante reacción con un anhídrido de ácido dicarboxílico de la fórmula (C)



(C)

10

en la que n representa 2 en un compuesto de la fórmula



15

El presente invento se ocupa del desarrollo de nuevos profármacos del dabigatrán con unas propiedades mejoradas en comparación con el dabigatrán etexilato. En el contexto de nuestro desarrollo sistemático y de la subsiguiente caracterización del nuevo profármaco, el éster de ácido amidoxima-carboxílico de dabigatrán (1) se ha acreditado como un profármaco sobresalientemente apropiado. El profármaco se distingue por unas excelentes propiedades, tales como una buena solubilidad, una rápida activación y una biodisponibilidad por vía oral comparable a la del dabigatrán etexilato. La ventaja decisiva de este profármaco se sitúa en sus mejoradas propiedades de sustancias: A causa de la solubilidad, que ha aumentado considerablemente, se puede prescindir de la costosa formulación farmacéutica, que es necesaria en el caso de Pradaxa[®], lo que puede conducir, entre otras cosas, a una considerable reducción de los costes de producción. Además de ello, en el caso de otra formulación galénica, la requerida dosis de sustancia activa del éster de ácido amidoxima-carboxílico de dabigatrán (1) se puede administrar por vía oral en una tableta o respectivamente cápsula, lo que puede conducir a un mejoramiento considerable de la compliancia del paciente. Además de ello, a causa de la buena solubilidad del profármaco, son concebibles también unas formas de aplicación por vía parenteral (inyecciones, infusiones, etc.) del compuesto, que no son posibles en el caso de la utilización del Pradaxa[®].

30

Otro aspecto, que se podría mejorar mediante el profármaco aquí descrito, es la reducción de los efectos secundarios descritos en el caso del dabigatrán etexilato, en particular la descrita aparición de hemorragias gastrointestinales.

Resumidamente, mediante la utilización del principio de profármaco general [véanse los documentos WO2009095499, DE102008007381], se pudo obtener un profármaco del dabigatrán, que constituye un considerable mejoramiento en comparación con el medicamento conocido hasta ahora dabigatrán etexilato. Mediante la utilización del éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán (1), por una parte, se pueden reducir drásticamente los costes de producción y, por otra parte, se puede optimizar decisivamente la utilización clínica.

40

Síntesis

La preparación del éster de ácido amidoxima-carboxílico de dabigatrán (1) se efectuó partiendo del nitrilo de dabigatrán (3) pasando por la amidoxima de dabigatrán (2) de acuerdo con la Figura 1. La amidoxima de dabigatrán (2) se suspende en MeCN seco y se hace reaccionar con el respectivo anhídrido de ácido (anhídrido de ácido succínico, etc.) para dar el correspondiente éster. Mediante una subsiguiente adición de dietil-éter y una directa separación por filtración se pudo aislar la sustancia.

Estabilidad

Al realizar las investigaciones de la estabilidad se pudo mostrar que el éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán (1) es bastante inestable en un medio de carácter ácido (< pH 6) (Figura 2). El enlace de éster succínico es disociado completamente, de tal manera que resulta la amidoxima de dabigatrán (2). En un intervalo de pH neutro o ligeramente alcalino, el compuesto es manifiestamente más estable. En el período de tiempo investigado de 360 min, se determinaron a un valor del pH de 9,0, un desdoblamiento del éster succínico de aproximadamente 25 %, y, a un valor del pH de 7,4, otro de aproximadamente 40 %. A partir de estos datos se deduce que el compuesto, para un posterior empleo como medicamento, debería ser formulado de un modo resistente a los jugos gástricos, para que él soporte sin detrimento el paso por el estómago y pueda ser resorbido completamente en los tramos superiores de los intestinos.

Las incubaciones en unos plasmas humanos y de múrdo mostraron, conforme a lo esperado, una pronunciada hidrólisis del enlace de éster (Figura 3). Esta hidrólisis en el plasma es deseada, puesto que ella da lugar a la activación del profármaco y por consiguiente a la liberación de la sustancia activa dabigatrán. Ella es catalizada por medio de esterasas, que están presentes ubicuamente en el plasma.

Solubilidad

El éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán (1) posee una muy buena solubilidad en el intervalo de valores del pH de 6,3 a 9,0 que se investigó (véase la Tabla 1). La solubilidad en un medio de carácter ácido (pH 2,0) no se pudo caracterizar exactamente debido a la hidrólisis anteriormente descrita en este medio. Los ensayos previos mostraron, no obstante, que también en este caso es buena la solubilidad.

La Tabla 1 muestra la solubilidad del éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán (1) en comparación con las de otros profármacos del dabigatrán. En este contexto se ha de resaltar en particular la comparación con el dabigatrán etexilato. A partir de los datos obtenidos se pone de manifiesto que la solubilidad del profármaco de dabigatrán (1) que se ha desarrollado de nuevas, fue mejorada drásticamente. Así, en comparación con el profármaco de etexilato, según sea el valor del pH, la solubilidad se ha mejorado entre 1.000 y 100.000 veces, lo que favorece su utilización en medicamentos. Adicionalmente, mediante la buena solubilidad del éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán (1) también son concebibles unas formas de aplicación por vía parenteral, tales como, por ejemplo inyecciones o infusiones.

Fijación a proteínas

Las investigaciones en cuanto a la fijación a proteínas del plasma mostraron, que el compuesto (1), con una fijación a proteínas del plasma de aproximadamente 22 %, muestra una fijación a proteínas muy poco pronunciada. Las fijaciones a proteínas se han de clasificar como críticas, en lo que se refiere a su potencial de interacción, tan sólo a partir de un valor de aproximadamente 90 %.¹³ Por consiguiente, el éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán (1) se ha de clasificar como no crítico.

Concepto de profármaco

El concepto de profármaco propiamente dicho fue descrito en la patente [WO2009095499, DE102008007381] con ayuda de otros Ejemplos de realización. El concepto fue transferido en este trabajo al dabigatrán. Este compuesto éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán (1) que se ha desarrollado de nuevas se acreditado por fin - después de una detallada caracterización en unos estudios realizados tanto in vitro como también in vivo - como un profármaco del dabigatrán muy apropiado para el desarrollo de medicamentos.

La activación del profármaco transcurre a través de unas esterasas y del sistema enzimático mARC, y es por consiguiente independiente de las enzimas del citocromo P450.^{8, 10, 11} La participación de enzimas del P450 implica siempre el riesgo de interacciones, que no se han descrito en el caso del mecanismo de activación escogido por nosotros.

Activación in vitro

Los estudios de activación in vitro llevados a cabo muestran que la activación del éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán (1) tiene lugar en una excelente medida (Tabla 2).

Ya las incubaciones en unos plasmas humano y de múrdo mostraron que el desdoblamiento del éster transcurre de un modo muy pronunciado, lo que es necesario para la activación del profármaco (Figura 3).

5 En el caso de las incubaciones con unos preparados enzimáticos subcelulares se pudo comprobar también la subsiguiente reducción para dar el dabigatrán (véase la Tabla 2). Las tasas de conversión química determinadas en el caso de las incubaciones con unas fuentes de enzimas porcinas mostraron que el éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán (1) es transformado excelentemente en la forma activa. Conforme a lo esperado, la reducción de la amidoxima para dar la amidina se efectuó en el caso de los preparados de microsomas y
10 mitocondrios más rápidamente que en el caso de las fracciones de 9.000xg.

Resumiendo, se puede constatar que en el caso del éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán (1) se trata de un muy apropiado profármaco del dabigatrán. Tanto el desdoblamiento del éster como también la reducción del mismo transcurren en una medida tal, que se pueden formar unos niveles en plasma de dabigatrán que son
15 terapéuticamente eficaces.

Biodisponibilidad por vía oral

En los estudios con animales, que se han llevado a cabo, se pudo demostrar la biodisponibilidad por vía oral del éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán (1). Después de la aplicación por vía oral del profármaco, se pudieron medir, a lo largo de un período de tiempo de 480 min, unos niveles en plasma de dabigatrán, que son comparables con los de la aplicación por vía oral del dabigatrán etexilato (Figura 7, Tabla 3). Junto a la forma activa dabigatrán, no se pudieron detectar ningunos otros metabolitos, lo que apunta a una rápida y completa activación del profármaco. La biodisponibilidad por vía oral del éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán (1) se determinó
20 como de 5,5 % ± 1,7 %. Las concentraciones máximas en plasma se situaron en el intervalo de 1,8 hasta 3,7 µM y se obtuvieron 30-60 min después de la aplicación por vía oral. La biodisponibilidad determinada del éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán (1) no se diferencia significativamente de los resultados, que se obtuvieron después de la aplicación por vía oral del dabigatrán etexilato. Con el desarrollo del éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán (1) se ha conseguido, por consiguiente, desarrollar un profármaco comparable al dabigatrán
25 etexilato en lo que respecta a la biodisponibilidad.

El análisis de las muestras de órganos (de riñón e hígado) mostró, que después de la aplicación por vía oral del éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán (1), se pueden detectar unas pequeñas cantidades de dabigatrán tanto en el hígado así como también en el riñón (Figuras 8 y 9).
30

En el caso de los profármacos desarrollados de nuevas se trata de unos profármacos biodisponibles por vía oral del dabigatrán. Mediante la transformación del dabigatrán en el profármaco conforme al invento se pudieron optimizar considerablemente ciertas importantes propiedades de sustancias. En el presente contexto se ha de resaltar en especial la solubilidad drásticamente mejorada del éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán (1), que conduce a diversas ventajas al realizar la preparación y el uso del medicamento. Así, mediante la solubilidad mejorada se puede prescindir de unas formulaciones galénicas complicadas y caras. Actualmente, el dabigatrán etexilato se comercializa en forma de una cápsula con gránulos que contienen ácido tartárico (Pradaxa®).⁶ Mediante la utilización del éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán (1) se puede prescindir de tales procedimientos que son técnicamente exigentes. Además de ello, se puede optimizar la aplicación y por consiguiente la compliancia por parte de los pacientes al tenerse que tragar solamente 1 cápsula/tableta en lugar de las 2 cápsulas que son usuales ahora.
35

El compuesto posee una buena estabilidad química exceptuando el intervalo ácido de valores del pH. La hidrólisis pronunciada en el medio de carácter ácido condiciona que el profármaco debería ser administrado, en el caso de la aplicación por vía oral, como una formulación resistente a los jugos gástricos, con el fin de excluir una hidrólisis prematura en el estómago.
40

En los ensayos de bioactivación in vitro se pudo comprobar una rápida y extensa activación del profármaco para dar el dabigatrán. La activación transcurre independientemente de las enzimas del citocromo P450 y no implica por consiguiente ningún riesgo de interacciones.^{10, 11}
45

En los estudios con animales, que se han llevado a cabo finalmente, la buena biodisponibilidad por vía oral se pudo demostrar también experimentalmente. La biodisponibilidad por vía oral de 5,5 % ± 1,7 % no se diferencia en este caso significativamente de la del compuesto de referencia, el dabigatrán etexilato.
50

De un modo resumido, en el caso de los derivados de ácidos amidoxima-dicarboxílicos de dabigatrán se trata de unos excelentes profármacos, que disponen de unos excelentes parámetros físico-químicos y poseen una buena biodisponibilidad por vía oral. Comparando todas las propiedades investigadas, los profármacos de dabigatrán conformes al invento son manifiestamente superiores al dabigatrán etexilato.
55

El invento descrito se ilustra de manera todavía más detalladamente mediante las Figuras adjuntas.
60

Figura 1: Esquema de síntesis del profármaco de dabigatrán conforme al invento

Figura 2: Estabilidad del éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán (1) a diferentes valores del pH.

Figura 3: Estabilidad del éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán (1) en unos plasmas de murino y humano.

Figura 4: Nivel en plasma del dabigatrán después de la aplicación por vía oral del éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán (1) (50 mg/kg). Se representan las concentraciones en plasma en el caso de todas las ratas investigadas (n=10).

Figura 5: Nivel en plasma del dabigatrán después de la aplicación por vía oral del éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán (1) (50 mg/kg). Se representan los valores promedios de las concentraciones en plasma del dabigatrán en el caso de todas las ratas investigadas (n=10).

Figura 6: Nivel en plasma del dabigatrán después de la aplicación por vía intravenosa (10 mg/kg; n = 20) y oral del dabigatrán (50 mg/kg, n = 3), y después de la aplicación por vía oral de diferentes profármacos del dabigatrán (50 mg/kg, n = 10): Se representan los valores promedios de las concentraciones en plasma de dabigatrán en todas las ratas investigadas.

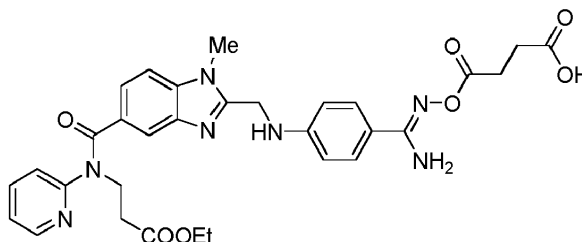
Figura 7: Recopilación del nivel en plasma de dabigatrán después de la aplicación por vía oral de diferentes profármacos del dabigatrán (50 mg/kg). Se representan los valores promedios de las concentraciones en plasma.

Figura 8: Recopilación del contenido [en ng/g] de dabigatrán en el riñón después de la aplicación por vía oral de diferentes profármacos (50 mg/kg). Se representan los contenidos de los riñones de todas las ratas investigadas.

Figura 9: Recopilación del contenido [ng/g] de dabigatrán en el hígado después de la aplicación por vía oral de diferentes profármacos (50 mg/kg). Se representan los contenidos de los hígados de todas las ratas investigadas.

Material y métodos: Ejemplos de realización

Síntesis



Propionato de etil-3-({2-[(4-(N'-(3-carboxipropanoíloxi)amidino)fenilamino)metil]-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil}piridin-2-ilo)amido)propanoato (1). Éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán (1)

La amidoxima de dabigatrán **2** (100 mg, 0,194 mmol) se suspendió en aproximadamente 8 ml de MeCN secado bajo una atmósfera de argón. Se añadió anhídrido de ácido succínico (20,38 mg, 0,204 mmol) y la mezcla se calentó a aproximadamente 70 °C durante 4 h (en un baño de aceite ajustado a 80 °C). A continuación, el matraz se enfrió con hielo y se añadieron aproximadamente 10 ml de dietil-éter (Et₂O). El material precipitado se filtró y se lavó cuidadosamente con Et₂O.

Rendimiento: 95 mg (80 %)

¹H RMN (DMSO-d₆):

δ/ppm (TMS) = 1,13 (t, ³J = 7,1 Hz, 3H), 2,53, 2,66, 2,69 (3 × t, 6H), 3,77 (s, 3H), 3,98 (q, ³J = 7,1 Hz, 2H), 4,23 (br t, 2H), 4,55 (m_c, 2H), 6,44 (br s, 2H), 6,62 (br t, 1H), 6,75 (br d, ³J = 8,5 Hz, 2H), 6,88 (m_c, 1H), 7,13 (m_c, 2H), 7,39 (br d, ³J = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (m_c, 3H), 7,54 (br t, 1H), 8,39 (m, 1H), 12,22 (br s, 1H)

¹³C-NMR (DMSO-d₆):

δ/ppm (TMS) = 13,9 (OCH₂CH₃), 28,0 (CH₂), 28,8 (CH₂), 29,8 (NCH₃), 33,0 (CH₂), 40,1, 44,3 (2 × CH₂), 60,0 (OCH₂CH₃), 109,4 (ArCH), 111,6 (2 × ArCH), 118,9 (ArC), 119,5 (ArCH), 121,2 (ArCH), 122,0 (ArCH), 122,7 (ArCH), 127,5 (2 × ArCH), 129,3 (ArC), 137,2 (ArC), 137,8 (ArCH), 140,8 (ArC), 148,6 (ArCH), 150,0 (ArC), 153,9 (ArC=N), 156,0 (ArC=N), 156,6 (C=NO), 170,3 (CON), 171,0 (2 × COOR), 173,6 (COOH)

HRMS (ESI) m/z:

Calculado C₃₁H₃₃N₇O₇ [M + H]⁺: 616,25142; encontrado 616,25193

Análisis elemental C₃₁H₃₃N₇O₇ (masa molecular 615,65):

Calculado: C 60,48, H 5,40, N 15,93; encontrado: C 60,16, H 5,24, N 15,87

5 Caracterización del profármaco de dabigatrán

Investigaciones de la estabilidad del éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán (1)

10 Para las investigaciones de la estabilidad se preparó una solución 0,2 mM del éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán (1) en un tampón de fosfato de potasio 50 mM. La investigación se efectuó en el caso de los valores del pH 2,0, 4,0, 6,3, 7,4 y 9,0. A intervalos de 30 min se sacaron muestras durante un período de tiempo de 360 min y se analizaron inmediatamente por HPLC.

15 Se llevaron a cabo otras investigaciones con un plasma humano y de murido. Se mezclaron 900 µl del plasma con 100 µl de una solución 2 mM del éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán (1). Por consiguiente, la concentración final del éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán (1) fue de 0,2 mM. Las muestras se incubaron a 37 °C en un baño agitado de agua y se sacaron muestras después de 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 y 150 minutos. Para esto, se sacaron en cada caso 100 µl y se mezclaron con 100 µl de acetonitrilo. Las muestras se agitaron, se centrifugaron durante 5 min y el material sobrenadante se midió mediante la HPLC.

20 Los resultados se representan en las Figuras 2 y 3.

Solubilidad del éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán (1)

25 Una cantidad del éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán (1) insoluble en 150 µl se disolvió en un tampón fosfato 50 mM (de pH 6,3, pH 7,4 o respectivamente pH 9,0) y se agitó durante 10 min. No se llevó a cabo ninguna determinación de la solubilidad en el caso de los valores del pH 4,0 y 2,0 debido a la rápida hidrólisis del éster succinílico a los valores de pH ácidos. Para el ajuste del valor del pH se utilizó HCl 3 N o respectivamente KOH al 10 % . Después de haber transcurrido 10 min, la parte no disuelta se separó por centrifugación (13.000 rpm, 10 min) y las muestras se midieron inmediatamente por HPLC. La evaluación de la solubilidad se efectuó por medio de una calibración del éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán (1) (Tabla 1).

35 Como comparación se investigaron el dabigatrán etexilato y la amidoxima de dabigatrán (2), con el fin de poder evaluar mejor la solubilidad en comparación con los derivados ya descritos. La determinación de las solubilidades se llevó a cabo análogamente al método descrito para el compuesto (1).

Tabla 1: Solubilidad del éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán (1) y de otros profármacos del dabigatrán a diferentes valores del pH

Profármaco del dabigatrán	Solubilidad [µM]		
	pH 6,3	pH 7,4	pH 9,0
Éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán (1)	630 ± 290 µM	4.620 ± 830 µM	8.160 ± 440 µM
Amidoxima de dabigatrán (2)	145 ± 16 µM	119 ± 5 µM	111 ± 8 µM
Dabigatrán etexilato	3,6 ± 2,0 µM	0,6 ± 0,4 µM	0,4 ± 0,1 µM

40

Determinación de la fijación a proteínas del éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán (1)

45 La determinación de la fijación a proteínas del plasma se llevó a cabo en tres concentraciones diferentes (10, 25 y 50 µM). Como soluciones de proteínas se utilizó una solución de albúmina al 4 %. Se pipetearon en cada caso 50 µl de una solución de la sustancia concentrada 10 veces en 450 µl de la solución de proteína. La incubación se efectuó durante 15 min en un baño agitado de agua a 37 °C. A continuación, las muestras fueron transferidas a unas unidades de ultrafiltración (Vivaspin 500, límite de exclusión 10 kDa) y se centrifugaron durante 15 min a 10.000 rpm. El material filtrado se analizó por HPLC. Adicionalmente, para cada concentración se llevó a cabo un control, que no había sido mezclado con proteínas y no había sido centrifugado. Otro control adicional sin adición de proteínas, que sin embargo había sido separado por centrifugación a través de la unidad de filtración, sirvió para la validación de la metodología.

50

55 El análisis de la muestra determinó una fijación a proteínas de 21,8 ± 5,3% para el éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán (1). Unas investigaciones análogas para la amidoxima de dabigatrán (2) proporcionaron unos valores de 31,2 ± 1,3 %.

Investigación de la bioactivación del éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán (1). Determinación de la activación del profármaco con diferentes sistemas de enzimas subcelulares

La activación del profármaco se determinó in vitro mediante unos preparados enzimáticos subcelulares. Como preparados enzimáticos se utilizaron unos materiales sobrenadantes de 9.000xg, microsomas y mitocondrios de tejidos de hígados y riñones porcinos. Las tandas de incubación se componían de un profármaco 500 µM, NaDH 1 mM, 1 U de una esterasa y 0,3 mg de un preparado enzimático, disueltos en 250 µl de tampón fosfato 100 mM de pH 6,3. La incubación se efectuó durante 30 min a 37 °C en un baño de agua agitado. La incubación se finalizó mediante la adición de 250 µl de metanol. A continuación, las muestras se agitaron durante 20 min y la proteína precipitada se separó por centrifugación a 10.000 rpm durante 15 min. El material sobrenadante se midió con ayuda de la HPLC. Las tasas de conversión química determinadas se exponen en la Tabla 2.

Tabla 2: Activación del éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán (1) en la forma activa con unos preparados enzimáticos subcelulares, SL = hígado de cerdo, SN = riñón de cerdo, 9000g = material sobrenadante de 9.000 g, MS = microsomas, Mt = mitocondrias

Fuente de la enzima	Dabigatrán [nmol*min ⁻¹ *mg ⁻¹]	
SN 9000g	7,1	± 0,9
SN Ms	13,6	± 1,1
SL 9000g	8,3	± 0,5
SL Ms	18,2	± 0,5
SL Mt	15,9	± 0,9

Analíticas por HPLC:

Se utilizaron las siguientes analíticas por HPLC para la evaluación:

Comprobación de succinil-dabigatrán:

Sistema de HPLC	Waters Autosampler 717plus, Waters 600 Controller, Waters 600 Pump, Waters 2487 Dual λ Absorbance Detector y el software de recepción y evaluación EZChrom Elite Client/Server (versión 2.8.3)	
Fase estacionaria	LiChroCart, LiChrospher 60 RP-select B (VDS Optilab, longitud 125*4 mm, tamaño de partículas 5 µm) con una columna preliminar de 4*4 mm (Merck)	
Fáse móvil	A	50 % metanol
	B	50 % agua bidestilada con 0,1 % de TFA , K ₂ HPO ₄ 20 mM, pH 6,5
Detección	293 nm	
Velocidad de flujo	1,0 ml/min	
Período de tiempo de elución	7,5 min	
Volumen de inyección	15 µl	
Período de tiempo de retención	Éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán (1): min	2,1 ± 0,1
	Amidoxima de dabigatrán (2):	3,8 ± 0,1 min

Comprobación del dabigatrán:

Sistema de HPLC	Waters Autosampler 717plus, Waters 600 Controller, Waters 600 Pump, Waters 2487 Dual λ Absorbance Detector y el software de recepción y evaluación EZChrom Elite Client/Server (versión 2.8.3)	
Fase estacionaria	LiChroCart, LiChrospher 60 RP-select B (VDS Optilab, longitud 125*4 mm, tamaño de partículas 5 µm) con una columna preliminar de 4*4 mm (Merck)	
Fase móvil	A	30 % Metanol
	B	70 % agua bidestilada con 0,1 % de TFA, K ₂ HPO ₄ 20 mM, pH 4.3
Detección	293 nm	
Velocidad de flujo	1,0 ml/min	
Período de tiempo de elución	7,5 min	
Volumen de inyección	20 µl	
Período de tiempo de retención	amidoxima de dabigatrán (2):	4,1 ± 0,1 min
	dabigatrán:	4,5 ± 0,1 min

Biodisponibilidad por vía oral (estudio con animales)

Se administró dabigatrán a 20 ratas en una concentración de 10 mg/kg por vía intravenosa. El éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán (1), la amidoxima de dabigatrán (2) y el dabigatrán etexilato se aplicaron en cada caso a 10 ratas en una concentración de 50 mg/kg en forma de una suspensión con goma arábiga (al 10 % m/V) por medio de una cánula de intubación faríngea. Para la preparación de la suspensión, en el caso del éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán (1) se utilizó un tampón de fosfato de potasio 100 mM de pH 9,0, con el fin de evitar un desdoblamiento prematuro del éster succinílico en el medio ácido del estómago. Adicionalmente, a 3 ratas se les aplicó el dabigatrán en una dosificación de 50 mg/kg por medio de una cánula de intubación, con el fin de determinar la biodisponibilidad por vía oral de la forma activa propiamente dicha.

Después de una administración por vía intravenosa, se extrajeron unas muestras de plasma después de 5, 10, 25, 50, 100, 200 y 400 min, o respectivamente después de la aplicación por vía oral después de 30, 60, 90, 120, 240, 360 y 480 min. Para esto se extrajeron 300 µl de sangre entera con una jeringa para insulina y se transfirieron a unas Microvetten CB 300 (de Sarstedt, Nümbrecht, Alemania) revestidas con EDTA. Después de cada extracción, se enjuagó con 100 µl de una solución de cloruro sódico al 0,9 % o respectivamente en un intervalo de 60 min con una solución de heparina (250 U.I./ml). La muestra de sangre se agitó brevemente y se colocó sobre hielo hasta la centrifugación (4°C; 14.000 rpm; 10 min). El almacenamiento ulterior de las muestras se efectuó a -80°C.

El sacrificio de las ratas se efectuó mediante decapitación con una guillotina a las 8 horas después de la administración de los medicamentos. A continuación, se extrajeron los órganos. Todos los órganos fueron limpiados y congelados en 2-metil-butano enfriado con hielo seco. Se extrajeron el hígado, los riñones, los pulmones, el bazo, el corazón y el cerebro.

25 Tratamiento de las muestras1. Muestras de plasma:

Las muestras de plasma se descongelaron a la temperatura ambiente. En cada caso se dispusieron previamente 5 µl de HCl 1 N y se añadieron con una pipeta 55 µl de las muestras de plasma. A continuación, las muestras se agitaron durante 45 min, con el fin de disociar los glucuronidos, que están presentes. Las proteínas de plasma se precipitaron a continuación con 55 µl de metanol y se agitaron durante otros 30 min. Las muestras se centrifugaron durante 15 min a 10.000 rpm y el material sobrenadante se transfirió a unos viales de HPLC. Para las determinaciones mediante una HPLC se utilizaron en cada caso 10 µl.

Para la evaluación cuantitativa de las muestras de plasma, se llevaron a cabo unas calibraciones y unos análisis para el hallazgo renovado del dabigatrán en un tampón de fosfato de pH 7,4, o respectivamente en un plasma de múrido.

40 2. Muestras de órganos:

Los órganos se descongelaron a la temperatura ambiente y se pesaron. En dependencia del respectivo órgano se trataron diferentes cantidades de los tejidos. En el caso de las muestras de hígado se utilizaron aproximadamente 1.000 mg; y en el caso de las muestras de riñón aproximadamente 500 mg. Se utilizaron el hígado y el riñón puesto que ambos órganos participan en la activación del profármaco y, por este motivo, pueden aparecer en ellos unas concentraciones elevadas de dabigatrán. Otros órganos no desempeñan ningún cometido para la bioactivación y, por lo tanto, no fueron investigados.

Las muestras de órganos (de hígado y riñón) se desmenuzaron con ayuda de un mortero Potter. Para ello, los tejidos que se habían pesado, se desmenuzaron con en cada caso 1 ml de agua bidestilada durante 5 min. A continuación, el recipiente del mortero Potter se enjuagó con en cada caso 1 ml de agua bidestilada. Las muestras se transfirieron a unos recipientes de reacción y se añadió el mismo volumen de acetonitrilo, para precipitar las proteínas. Las muestras se agitaron durante 45 min y a continuación se centrifugaron durante 15 min a 12.000 rpm. El material sobrenadante se transfirió a unas botellas de vidrio y se concentró por evaporación bajo aire a presión. El residuo se lavó con 500 µl de acetonitrilo, se centrifugó de nuevo y el material sobrenadante se añadió a las muestras restantes. El residuo se desechó. Después de haber concentrado por evaporación bajo aire a presión, las muestras se liofilizaron durante una noche.

La disolución incipiente de las muestras se efectúa con 400 µl de una mezcla de metanol y agua bidestilada (50/50). Las muestras se agitaron durante 1,5 horas a la temperatura ambiente y a continuación el residuo se separó por centrifugación (a 15.000 rpm, durante 15 min). La concentración del dabigatrán se determinó a partir del material sobrenadante mediante una HPLC.

Se prescindió de un tratamiento de las muestras de órganos después de la aplicación por vía oral de la forma activa, puesto que la aplicación de la forma activa dabigatrán sirve solamente para la determinación de la biodisponibilidad.

Resultados del estudio con animales

El análisis de las muestras de plasma después de la aplicación por vía oral del éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán (1) proporcionó un nivel en plasma detectable a lo largo del período de tiempo global investigado de 480 min. Los niveles en plasma obtenidos se representan en las Figuras 4 y 5.

En el caso del análisis de las muestras de plasma sólo se pudo detectar la forma activa, el dabigatrán. El profármaco propiamente dicho no era detectable en el plasma, lo que indica una muy buena activación del profármaco. Después de la aplicación por vía oral del éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán (1) se pudieron determinar unas concentraciones en plasma máximas situadas entre 1,8 y 3,7 μM , que se alcanzaron a los 30-60 min después de la aplicación por vía oral.

El análisis de las muestras de plasma después de la aplicación por vía intravenosa del dabigatrán proporcionó un nivel en plasma detectable a lo largo de un período de tiempo de 400 min (Figura 6) y se utiliza para el cálculo de la biodisponibilidad por vía oral.

Después de la aplicación de los dos profármacos de referencia (la amidoxima de dabigatrán (2) y el dabigatrán etexilato), éstos pudieron ser detectados a lo largo del período de tiempo investigado de 480 min. Los niveles en plasma obtenidos se representan en la Figura 6. En el caso del análisis de las muestras de plasma se pudo detectar en cada caso solamente la forma activa, el dabigatrán. Los profármacos propiamente dichos no eran detectables en el plasma. Después de la aplicación por vía oral del dabigatrán etexilato se pudieron determinar unas concentraciones en plasma máximas situadas entre 2,3 y 4,5 μM , que se alcanzaron a los 30-90 min después de la aplicación por vía oral. Después de la aplicación por vía oral de la amidoxima de dabigatrán (2), se determinaron unas concentraciones en plasma máximas situadas entre 1,7 y 5,5 μM , que se alcanzaron a los 30-60 min después de la aplicación por vía oral.

Recopilación y comparación de los tres profármacos del dabigatrán (Figura 7):

Una comparación de los resultados de los estudios llevados a cabo in vivo con diferentes profármacos (la amidoxima de dabigatrán (2), el dabigatrán etexilato y el éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán (1) muestra que las más altas concentraciones en plasma se pudieron determinar después de la aplicación del dabigatrán etexilato (7,2 % \pm 2,0 %), seguidas por las del éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán (1) y de la amidoxima de dabigatrán (2). La biodisponibilidad determinada en el estudio in vivo llevado a cabo por nosotros para el dabigatrán etexilato coincide, por consiguiente, con los datos descritos en la bibliografía (de 5-8 %) para el etexilato.⁶ La biodisponibilidad del éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán (1) se determinó con 5,5 % \pm 1,7 % (véase la Tabla 3) y no se diferencia significativamente de los resultados, que se obtuvieron después de la aplicación por vía oral del dabigatrán etexilato. Con el desarrollo del éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán (1) se ha conseguido, por consiguiente, desarrollar un profármaco comparable al dabigatrán etexilato en lo que respecta a la biodisponibilidad.

Biodisponibilidad de los derivados de dabigatrán:

La biodisponibilidad de los diferentes profármacos de dabigatrán se calculó a través de las concentraciones en plasma con ayuda del programa PK Solutions 2.0TM. Por lo demás, se calcularon el período de tiempo de semidesintegración en plasma $t_{1/2}$, el momento del máximo nivel en plasma t_{max} , así como la máxima concentración en plasma C_{max} . Los datos obtenidos se representan en la Tabla 3.

Tabla 3: Parámetros farmacocinéticos de los derivados de dabigatrán

	t_{max} [min]	C_{max} [μM]	$t_{1/2}$ [min]	Biodisponibilidad [%]
Éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán	48,0 \pm 15,5 *	2,77 \pm 0,55 *	69,3 \pm 30,4 ⁺	5,5 \pm 1,7 ^{*,#}
Amidoxima de dabigatrán (2)	36,0 \pm 12,6 *	2,76 \pm 1,06 *	108,1 \pm 56,2 ⁺	4,1 \pm 1,4 *
Dabigatrán etexilato	57,0 \pm 22,1	3,48 \pm 0,64	87,7 \pm 27,5	7,2 \pm 2,0
Dabigatrán	105,0 \pm 21,2 *	0,24 \pm 0,13 *	58,0 \pm 31,1 ⁺	0,3 \pm 0,2 *

* $p < 0,05$ (en comparación con el dabigatrán etexilato), significativo

⁺ $p > 0,05$ (en comparación con el dabigatrán etexilato), no significativo

[#] $p < 0,05$ (en comparación con el *N*-OH-dabigatrán), significativo

n.d. = no determinado (debido a unas fluctuaciones muy fuertes en los niveles en plasma terminales)

Evaluación de las muestras de órganos:

El análisis de las muestras tratadas de órganos proporcionó unos contenidos detectables de dabigatrán tanto en el hígado como también en los riñones investigados. En los tejidos de hígado se determinaron unas concentraciones

comparables de dabigatrán después de la aplicación por vía oral del etexilato, de la amidoxima (2) y del éster succinílico (1). El contenido después de la aplicación del éster succinílico era manifiestamente más pequeño en todas las muestras de hígado investigadas (véase la Figura 9). Las cantidades globales detectadas en el hígado fueron en promedio de aproximadamente 13 µg en los casos de todos los profármacos investigados. En comparación con las concentraciones determinadas en los hígados, los contenidos en los riñones son manifiestamente más pequeños (véase la Figura 8). Los contenidos de dabigatrán detectados en los tejidos son, no obstante, insignificantes para la determinación de la biodisponibilidad, puesto que la biodisponibilidad se calcula solamente a partir de las concentraciones en plasma analizadas. Las concentraciones de dabigatrán en el hígado y en los riñones sirven solamente como unas informaciones adicionales para poder caracterizar bien los profármacos desarrollados de nuevas.

Analíticas por HPLC

Para realizar el análisis de las muestras de órganos y plasma después de la aplicación por vía intravenosa del dabigatrán, se utilizó la siguiente analítica por HPLC:

Sistema de HPLC	Waters Alliance™ HPLC-System con el Waters e2695 XC Separations Modul, Waters 2998 Photodiode Array Detector y el software de recepción y evaluación Empower™ 2
Fase estacionaria	LiChroCart, LiChrospher 60 RP-select B (Merck, longitud 125*3 mm, tamaño de partículas 5 µm) con una columna preliminar de 4*4 mm (Merck)
Fase móvil	23% de metanol 77% de K ₂ HPO ₄ 20 mM, de pH 6,5, con 0,1% de TFA
Detección	210-300 nm (293 nm)
Temperatura de la columna	30°C
Velocidad de flujo	0,7 ml/min
Período de tiempo de elución	9 min.
Volumen de inyección	10 µl
Período de tiempo de retención	dabigatrán: 5,5 ± 0,2 min

Para el análisis de las muestras de órganos y plasma después de la aplicación por vía oral del dabigatrán etexilato, de la amidoxima de dabigatrán (2), así como del éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán (1) se utilizó la siguiente analítica por HPLC:

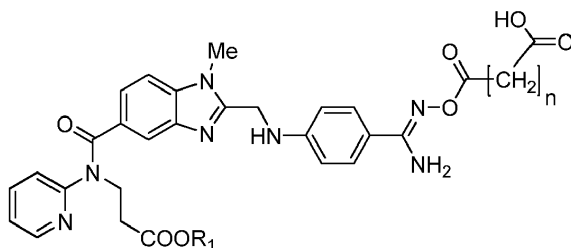
Sistema de HPLC	Waters Alliance™ HPLC-System con el Waters e2695 XC Separations Modul, Waters 2998 Photodiode Array Detector y el software de recepción y evaluación Empower™ 2		
Fase estacionaria	LiChroCart, LiChrospher 60 RP-select B (Merck, longitud 125*3 mm, tamaño de partículas 5 µm) con una columna preliminar de 4*4 mm (Merck)		
Fase móvil	A	Metanol	
	B	K ₂ HPO ₄ 20 mM, de pH 6,5, con 0,1% de TFA	
Perfil de gradientes	Tiempo	A [%]	B [%]
	0	77	23
	6	77	23
	9	50	50
	18	50	50
	20	77	23
	25	77	23
Detección	210-300 nm (293 nm)		
Temperatura de la columna	30°C		
Velocidad de flujo	0,7 ml/min		
Período de tiempo de elución	25 min		
Volumen de inyección	10 µl		
Período de tiempo de retención	dabigatrán: 5,5 ± 0,2 min		

Lista de referencias:

1. Holmes, M.; Carroll, C.; Papaioannou, D. Dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing elective hip and knee surgery: a single technology appraisal. *Health Technol Assess* 2009, 13 Suppl 2, 55-62.
- 5 2. Schirmer, S. H.; Baumhakel, M.; Neuberger, H. R.; Hohnloser, S. H.; van Gelder, I. C.; Lip, G. Y.; Bohm, M. Novel anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: current clinical evidence and future developments. *J Am Coll Cardiol* 2010, 56, 2.067-76.
3. Weber, R.; Diener, H. C.; Weimar, C. Prevention of cardioembolic stroke in patients with atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010, 8, 1.405-15.
- 10 4. Weitz, J. I. Potential of new anticoagulants in patients with cancer. *Thromb Res* 2010, 125 Suppl 2, S30-5.
5. Plumb, J. M.; Clemens, A.; Monz, B. U. Cost effectiveness of venous thromboembolism pharmacological prophylaxis in total hip and knee replacement: a systematic review. *Pharmacoeconomics* 2010, 28, 781-2; author reply
- 15 782-4, 784-5.
6. Ingelheim, B. Fachinformation Pradaxa 110 mg Hartkapseln. 2011.
7. Ingelheim, B. Oral zu applizierende Darreichungsform für 3-(2-(4-(hexyloxycarbonylamidino)phenylaminomethyl)-1-methyl-1H-benzimidazole-5-carbonyl)-2-pyridylamino)propionsäure-ethylester und dessen Salze. 2004.
8. Clement, B. Reduction of N-hydroxylated compounds: amidoximes (N-hydroxyamidines) as pro-drugs of amidines. *Drug Metab Rev* 2002, 34, 565-79.
- 20 9. Clement, B. R., C.; Hungeling, H. Use of amidoxime carboxylic acid esters and N-hydroxyguanidine carboxylic acid esters for producing prodrugs. 2009.
10. Gruenewald, S.; Wahl, B.; Bittner, F.; Hungeling, H.; Kanzow, S.; Kotthaus, J.; Schwering, U.; Mendel, R. R.; Clement, B. The fourth molybdenum containing enzyme mARC: cloning and involvement in the activation of N-hydroxylated prodrugs. *J Med Chem* 2008, 51, 8.173-7.
- 25 11. Havemeyer, A.; Bittner, F.; Wollers, S.; Mendel, R.; Kunze, T.; Clement, B. Identification of the missing component in the mitochondrial benzamidoxime prodrug-converting system as a novel molybdenum enzyme. *J Biol Chem* 2006, 281, 34.796-802.
12. Stangier, J.; Rathgen, K.; Stahle, H.; Gansser, D.; Roth, W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007, 64, 292-303.
- 30 13. Rolan, P. E. Plasma protein binding displacement interactions--why are they still regarded as clinically important? *Br J Clin Pharmacol* 1994, 37, 125-8.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



5 en la que

R¹ representa H, una cadena de hidrocarburo ramificada o sin ramificar, saturada o insaturada, sin sustituir, que tiene una longitud de la cadena de 1 a 12 y

n representa 2.

10

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ representa etilo.

3. Unas sales, unos solvatos y unos solvatos de las sales de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 hasta 2.

15

4. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 3 para la utilización en el tratamiento y/o la profilaxis de ciertas enfermedades.

20

5. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 3 para la utilización en el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades trombóticas.

25

6. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 3 para la utilización en el tratamiento y/o la profilaxis de sucesos trombóticos, en particular de la tromboembolia venosa (VTE).

30

7. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 3 para la utilización en el tratamiento y/o la profilaxis de la apoplejía, del infarto cardíaco y/o de la fibrilación auricular y de las arritmias.

35

8. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 3 para la utilización en el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades oncológicas de cualquier patogénesis.

40

9. Un medicamento que comprende por lo menos un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 3 con un efecto prolongador del tiempo de trombina, un efecto inhibidor de la trombina y/o un efecto inhibidor sobre serina proteasas emparentadas.

45

10. Unos medicamentos que comprenden por lo menos un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 3 eventualmente en combinación con una o varias sustancias auxiliares inertes, no tóxicas, que son farmacéuticamente apropiadas.

50

11. Unos medicamentos que comprenden por lo menos un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 3 en combinación con una o varias otras sustancias activas adicionales.

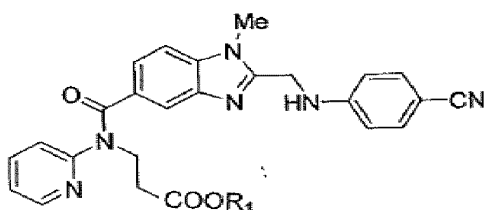
12. Unos medicamentos que comprenden por lo menos un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 3 para la aplicación por vía oral o parenteral.

55

13. Unos medicamentos de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 hasta 11, **caracterizados por que** el medicamento se formula de un modo resistente a los jugos gástricos.

14. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 3, **caracterizado por que** se hace reaccionar un nitrilo de la fórmula (A)

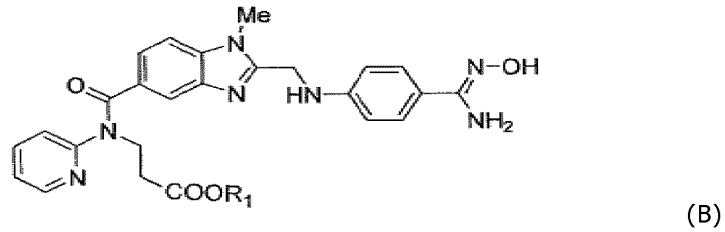
60



(A)

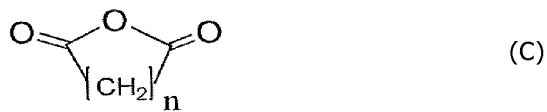
en la que R¹ representa H, una cadena de hidrocarburo ramificada o sin ramificar, saturada o insaturada, sin sustituir, con una longitud de la cadena de 1 a 12, para dar una amidoxima de la fórmula (B),

5



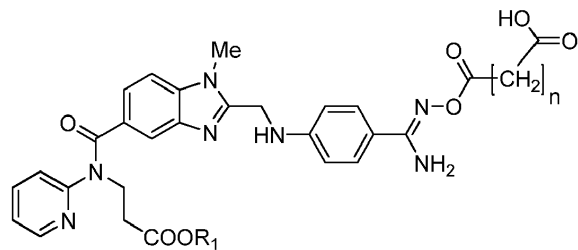
y la amidoxima así obtenida se transforma, mediante reacción con un anhídrido de ácido dicarboxílico de la fórmula (C)

10



en la que n representa 2 en un compuesto de la fórmula

15



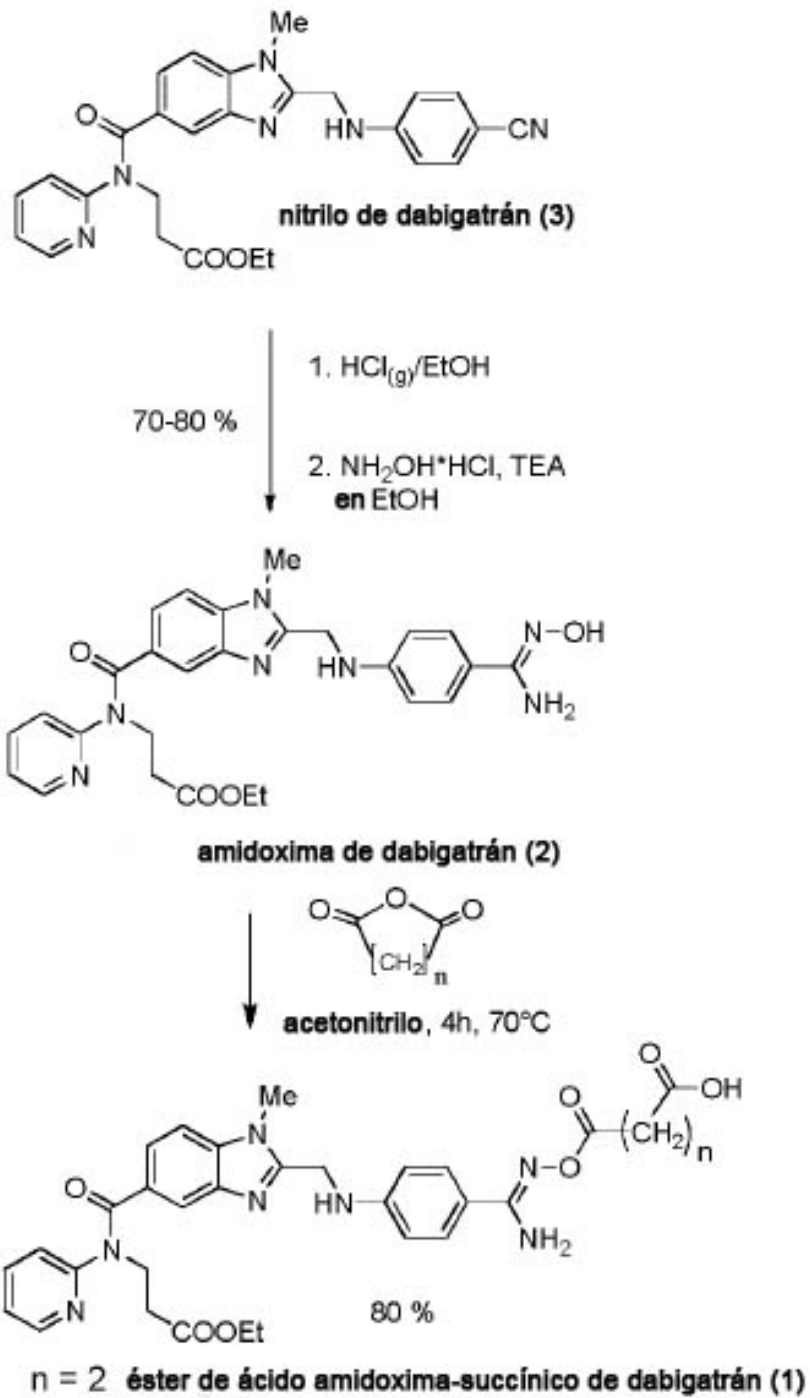


Figura 1

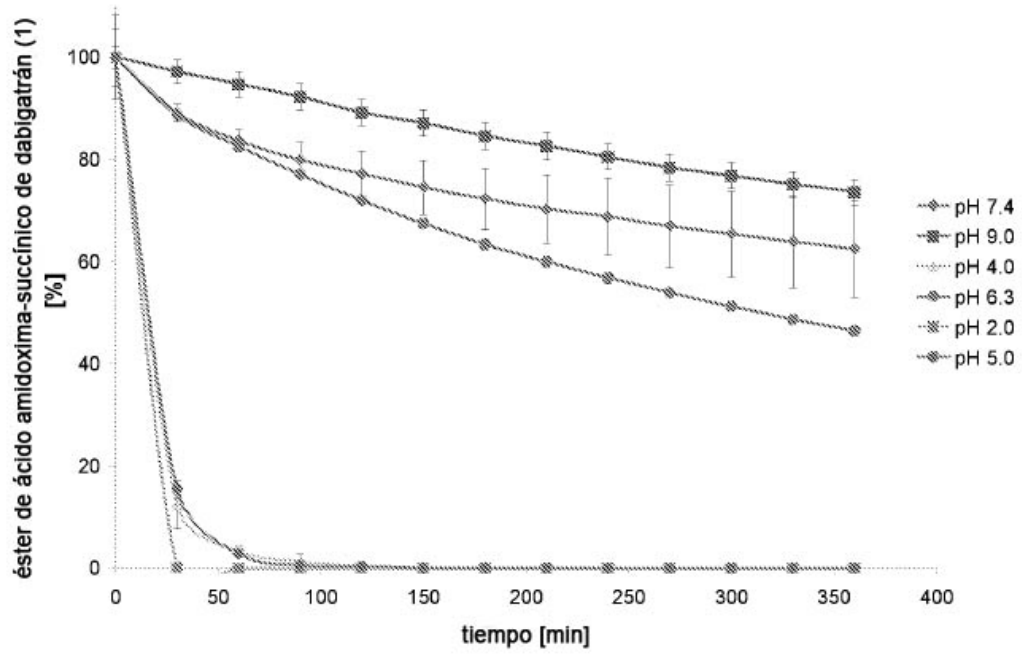


Figura 2

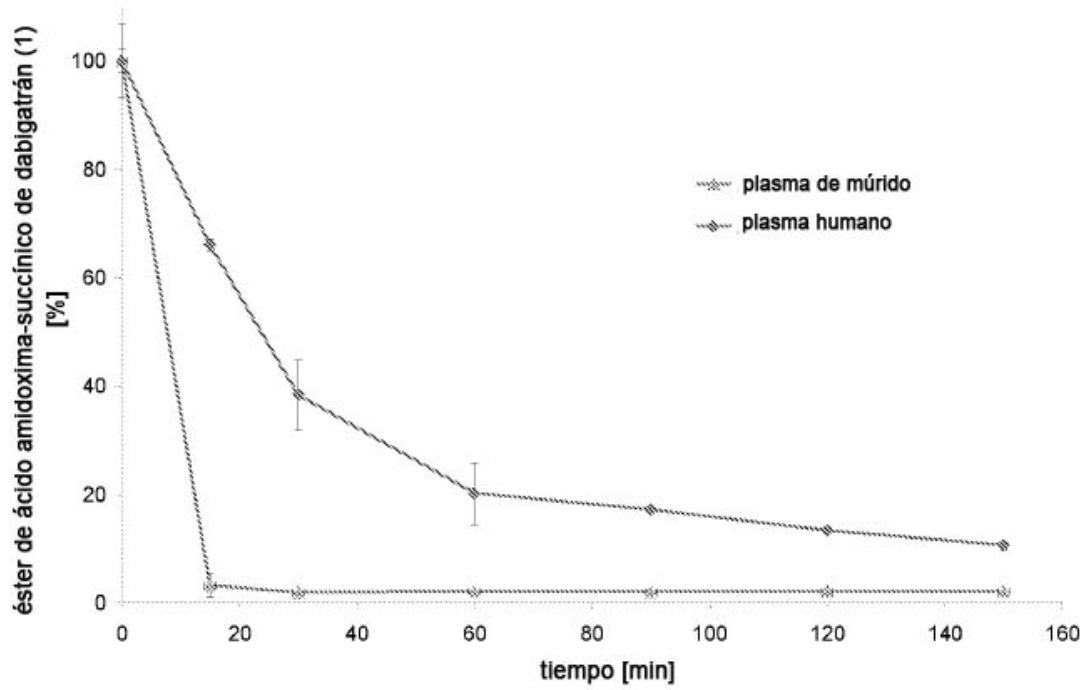


Figura 3

Niveles en plasma de dabigatrán después de la aplicación del éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán

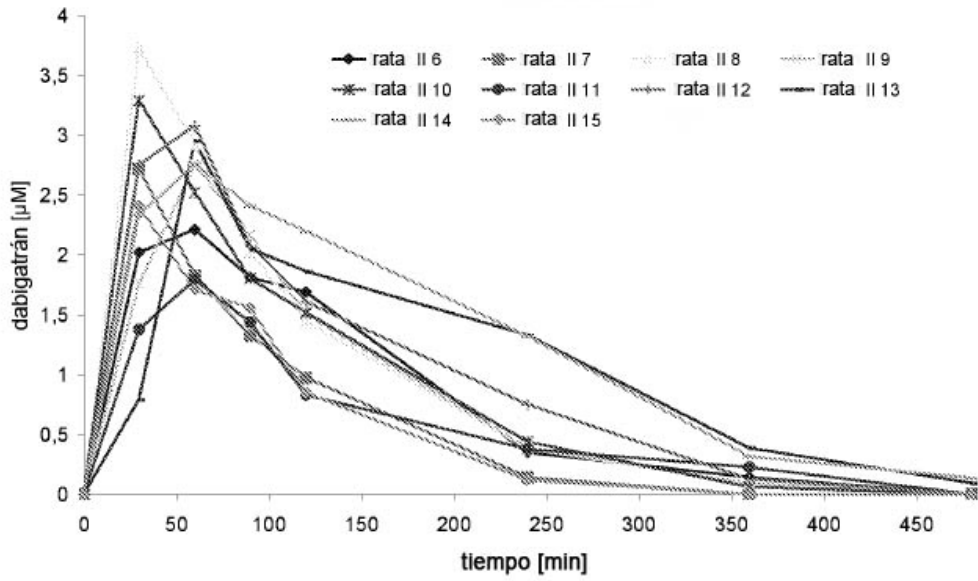


Figura 4

Nivel en plasma después de la aplicación por vía oral del éster de ácido amidoxima-succínico de dabigatrán

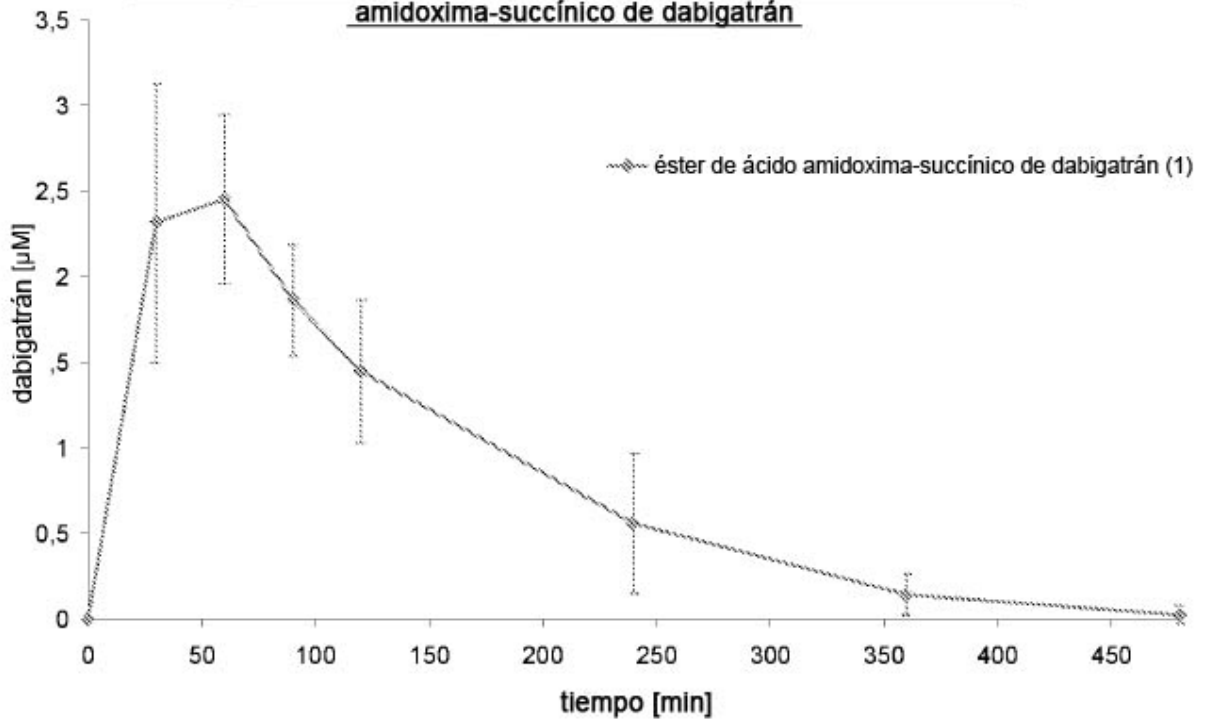
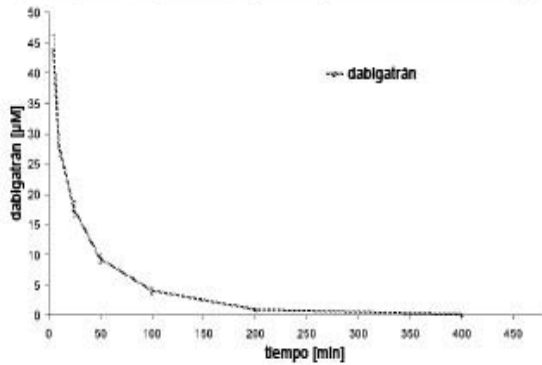
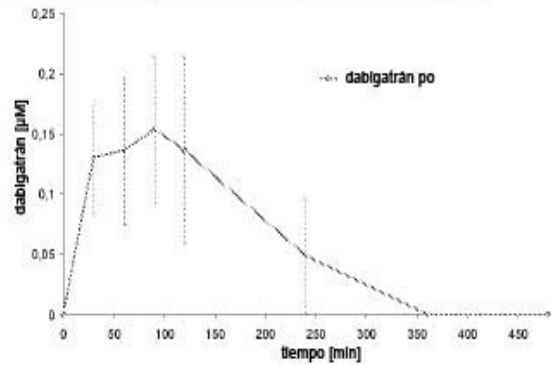


Figura 5

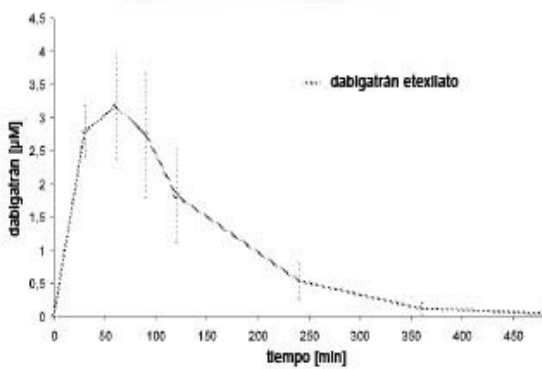
Nivel en plasma después de la aplicación por vía intravenosa de dabigatrán



Nivel en plasma después de la aplicación por vía oral de dabigatrán



Nivel en plasma después de la aplicación por vía oral de dabigatrán etexilato



Nivel en plasma de dabigatrán después de la aplicación de amidoxima de dabigatrán

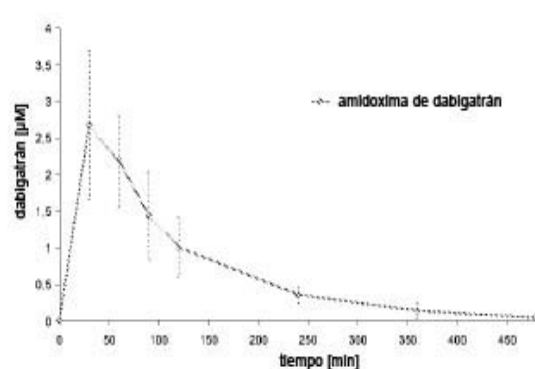


Figura 6

Niveles en plasma - valores promedios

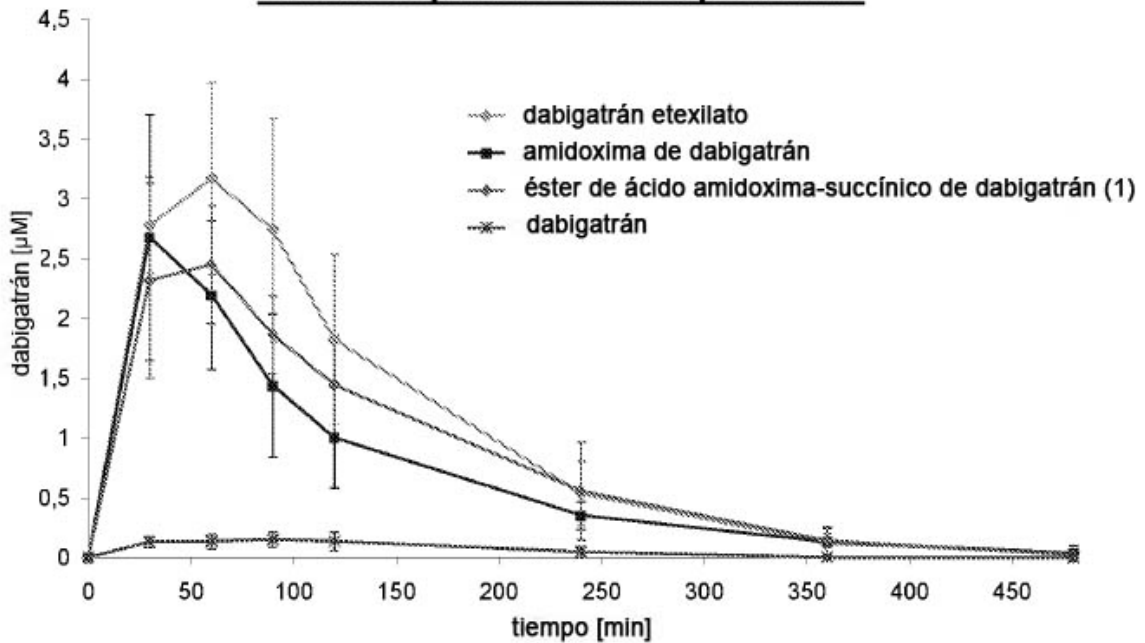


Figura 7

Contenido de dabigatrán en el riñón

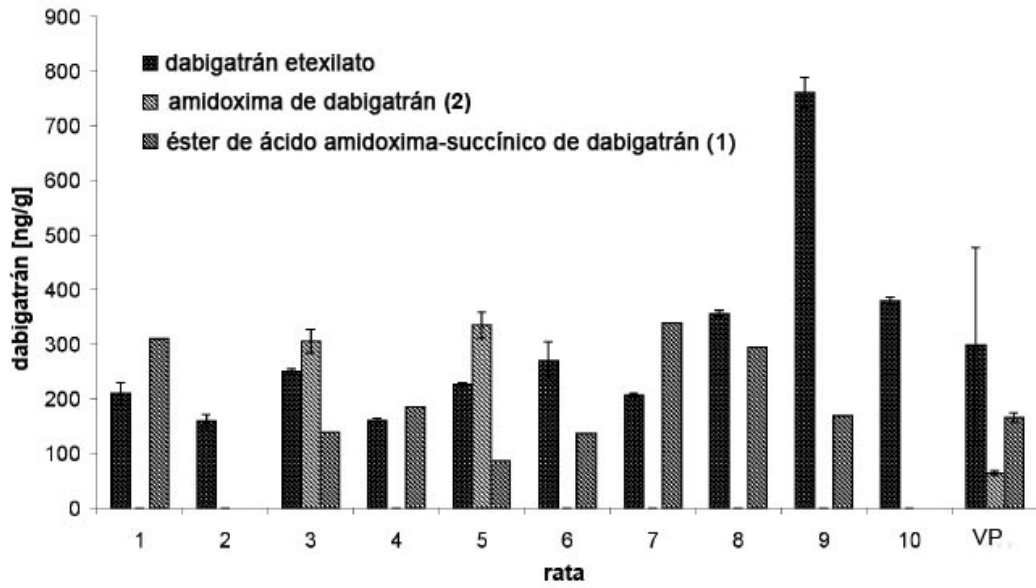


Figura 8

Contenido de dabigatrán en el hígado

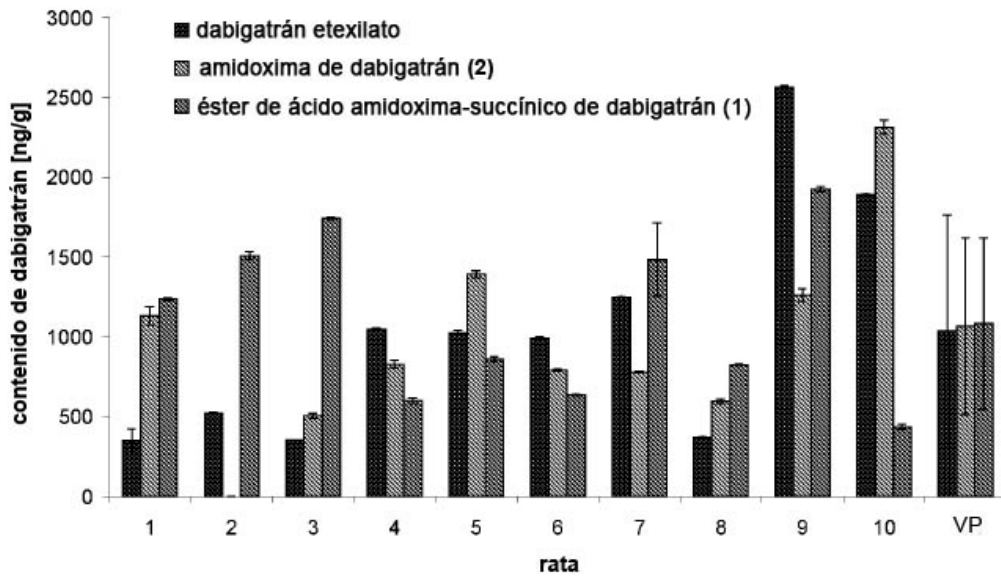


Figura 9