

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 611 657**

51 Int. Cl.:

C07D 401/10 (2006.01)
C07D 401/08 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 403/08 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.09.2009 PCT/US2009/056824**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.03.2010 WO10030983**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.09.2009 E 09813746 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 2326636**

54 Título: **Inhibidores de pirazol-carboxamida del factor Xa**

30 Prioridad:

15.09.2008 US 96869 P

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

09.05.2017

73 Titular/es:

**AUSPEX PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
3333 North Torrey Pine Court, Suite 400
La Jolla, CA 92037 , US**

72 Inventor/es:

**GANT, THOMAS, G. y
SHAHBAZ, MANOUCHERHR**

74 Agente/Representante:

CAMACHO PINA, Piedad

Observaciones:

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

ES 2 611 657 T3

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

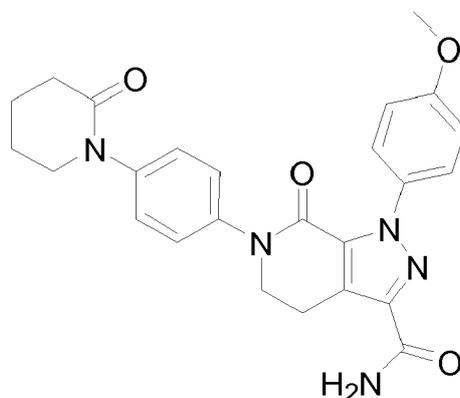
DESCRIPCIÓN

Inhibidores de pirazol-carboxamida del factor Xa

5 **Campo de la invención**

Se dan a conocer en el presente documento nuevos compuestos de carboxamida sustituidos, composiciones farmacéuticas preparadas a partir de los mismos, y también se proporcionan compuestos para su uso en métodos para inhibir la actividad del factor Xa en un sujeto, para el tratamiento de trastornos tales como trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, isquemia cerebrovascular, arteriopatía coronaria y cáncer.

El apixabán (BMS-562247), amida del ácido 1-(4-metoxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico, es un inhibidor del factor Xa dado a conocer en J. Med. Chem, 50 5339-5356. El apixabán se prescribe comúnmente para el tratamiento de trombosis y embolias (Drug Report for Apixaban, Thompson Investigational Drug Database (24 de julio de 2008); Lassen *et al.*, J Thromb Haemost 2007, 5(12), 2368-75; y Turpie *et al.*, Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007, 27(6),1238-47). El apixabán también ha mostrado ser prometedor en el tratamiento de isquemia cerebrovascular, arteriopatía coronaria y cáncer (Drug Report for Apixaban, Thompson Investigational Drug Database (24 de julio de 2008); y Verheugt *et al.*, Current Opinion in Cardiology 2008, 23(4), 315-319).



Apixabán

El apixabán está sometido a desmetilación oxidativa mediada por CYP3A4 en el grupo metoxilo (Haas, S., Journal of Thrombosis and Thrombolysis 2008, 25(1), 52-60. Los efectos secundarios con la administración de apixabán incluyen acontecimientos de hemorragia mayores y menores. El apixabán también puede estar sometido a transformaciones metabólicas adicionales que conducen a metabolitos reactivos, potencialmente carcinogénicos, tales como azaquinonas y diazaquinonas.

30 **Efecto isotópico cinético de deuterio**

En un intento por eliminar sustancias extrañas, tales como agentes terapéuticos, el cuerpo del animal expresa diversas enzimas, tales como las enzimas del citocromo P₄₅₀ (CYP), esterasas, proteasas, reductasas, deshidrogenasas y monoamina oxidasas, para que reaccionen con y conviertan estas sustancias extrañas en productos intermedios más polares o metabolitos para excreción renal. Tales reacciones metabólicas implican con frecuencia la oxidación de un enlace carbono-hidrógeno (C-H) para dar o bien un enlace π carbono-oxígeno (C-O) o uno carbono-carbono (C-C). Los metabolitos resultantes pueden ser estables o inestables en condiciones fisiológicas, y pueden tener perfiles farmacocinéticos, farmacodinámicos y de toxicidad tras una dosis única y a largo plazo sustancialmente diferentes con relación a los compuestos originales. Para la mayor parte de los fármacos, tales oxidaciones son generalmente rápidas y conducen en última instancia a la administración de dosis múltiples o altas dosis diarias.

La relación entre la energía de activación y la velocidad de reacción puede cuantificarse mediante la ecuación de Arrhenius, $k = A e^{-E_{act}/RT}$. La ecuación de Arrhenius establece que, a una temperatura dada, la energía de una reacción química depende exponencialmente de la energía de activación (E_{act}).

El estado de transición en una reacción es un estado de vida corta a lo largo de la ruta de reacción durante el cual los enlaces originales se han estirado hasta su límite. Por definición, la energía de activación E_{act} para una reacción es la energía requerida para alcanzar el estado de transición de esa reacción. Una vez que se alcanza el estado de transición, o bien las moléculas pueden revertir a los reactantes originales, o bien se forman nuevos enlaces dando lugar a los productos. Un catalizador facilita un proceso de reacción al disminuir la energía de activación, lo que conduce a un estado de transición. Las enzimas son ejemplos de catalizadores biológicos.

La fuerza de un enlace carbono-hidrógeno es directamente proporcional al valor absoluto de la energía vibratoria del estado fundamental del enlace. Esta energía vibratoria depende de la masa de los átomos que forman el enlace y aumenta a medida que aumenta la masa de uno o ambos de los átomos que componen el enlace. Puesto que el deuterio (D) tiene el doble de la masa del protio (^1H), un enlace C-D es más fuerte que el enlace C- ^1H correspondiente. Si se rompe un enlace C- ^1H durante una etapa determinante de la velocidad en una reacción química (es decir, la etapa con la mayor energía de estado de transición), entonces la sustitución de ese protio por un deuterio provocará una disminución en la velocidad de reacción. Este fenómeno se conoce como el efecto isotópico cinético de deuterio (EICD). La magnitud del EICD puede expresarse como la razón entre las velocidades de una reacción dada en la que se rompe un enlace C- ^1H , y la misma reacción en la que se sustituye protio por deuterio. El EICD puede oscilar entre aproximadamente 1 (sin efecto isotópico) y cifras muy grandes, tales como 50 o más. La sustitución de hidrógeno por tritio da como resultado un enlace aún más fuerte que el deuterio y proporciona efectos isotópicos numéricamente mayores.

El deuterio (^2H o D) es un isótopo de hidrógeno estable y no radiactivo que tiene aproximadamente el doble de la masa del protio (^1H), el isótopo de hidrógeno más común. El óxido de deuterio (D_2O o "agua pesada") tiene un aspecto y sabor similares a los de H_2O , pero tiene diferentes propiedades físicas.

Cuando se administra D_2O puro a roedores, se absorbe rápidamente. La cantidad de deuterio requerida para inducir toxicidad es extremadamente alta. Cuando se ha reemplazado aproximadamente el 0-15% del agua corporal por D_2O , los animales están sanos pero no pueden aumentar de peso tan rápido como el grupo de control (no tratado). Cuando se ha reemplazado aproximadamente el 15-20% del agua corporal por D_2O , los animales se ponen nerviosos. Cuando se ha reemplazado aproximadamente el 20-25% del agua corporal por D_2O , los animales están tan nerviosos que tienen frecuentes convulsiones cuando se estimulan. Aparecen lesiones en la piel, úlceras en las patas y bocas, y necrosis de las colas. Los animales también se vuelven muy agresivos. Cuando se ha reemplazado aproximadamente el 30% del agua corporal por D_2O , los animales se niegan a comer y entran en estado comatoso. Su peso corporal se reduce bruscamente y sus tasas metabólicas se reducen bastante por debajo de lo normal, produciéndose la muerte a un reemplazo por D_2O de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 35%. Los efectos son reversibles a menos que se haya perdido más del treinta por ciento del peso corporal previo debido a D_2O . Estudios también han mostrado que el uso de D_2O puede retrasar el crecimiento de células cancerosas y potenciar la citotoxicidad de determinados agentes antineoplásicos.

Se ha demostrado previamente la deuteración de productos farmacéuticos para mejorar la farmacocinética (PK), farmacodinámica (PD) y los perfiles de toxicidad, con algunas dases de fármacos. Por ejemplo, se usó el EICD para disminuir la hepatotoxicidad de halotano limitando presumiblemente la producción de especies reactivas tales como cloruro de trifluoroacetilo. Sin embargo, este método puede no ser aplicable a todas las clases de fármacos. Por ejemplo, la incorporación de deuterio puede conducir a un cambio de metabolismo. El cambio de metabolismo se produce cuando xenógenos, cuando se secuestran por enzimas de fase I, se unen transitoriamente y vuelven a unirse en una variedad de conformaciones antes de la reacción química (por ejemplo, oxidación). Este cambio de metabolismo lo permite el tamaño relativamente amplio de las cavidades de unión en muchas enzimas de fase I y la naturaleza promiscua de muchas reacciones metabólicas. El cambio de metabolismo puede conducir a diferentes proporciones de metabolitos conocidos, así como metabolitos totalmente nuevos. Este nuevo perfil metabólico puede conferir más o menos toxicidad. Tales dificultades no son obvias y no pueden predecirse *a priori* para ninguna clase de fármacos.

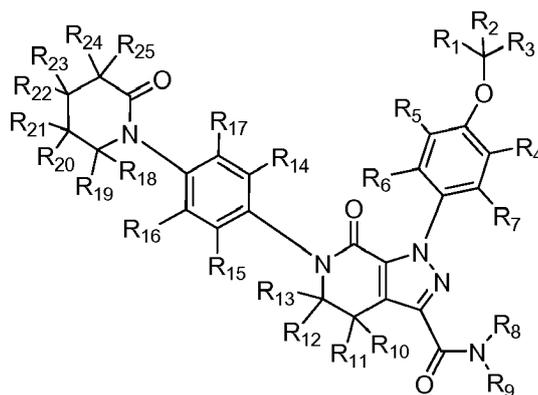
El apixabán es un inhibidor del factor Xa. Los enlaces carbono-hidrógeno de apixabán contienen una distribución que se produce de manera natural de isótopos de hidrógeno, concretamente ^1H o protio (aproximadamente el 99,9844%), ^2H o deuterio (aproximadamente el 0,0156%) y ^3H o tritio (en el intervalo entre aproximadamente 0,5 y 67 átomos de tritio por 10^{18} átomos de protio). El aumento de los niveles de incorporación de deuterio puede producir un efecto isotópico cinético de deuterio (EICD) detectable que podría afectar a los perfiles farmacocinéticos, farmacológicos y/o toxicológicos de apixabán en comparación con apixabán que tiene niveles de deuterio que se producen de manera natural.

Basándose en los descubrimientos realizados en el laboratorio, así como considerando la bibliografía, el apixabán se metaboliza en seres humanos en el grupo metoxilo. El enfoque actual tiene el potencial de impedir el metabolismo en este sitio. Otros sitios en la molécula también pueden experimentar transformaciones que conducen a metabolitos con farmacología/toxicología aún desconocida. Limitar la producción de estos metabolitos tiene el potencial de disminuir el peligro de la administración de tales fármacos e incluso puede permitir un aumento de la dosificación y/o aumento de la eficacia. Todas estas transformaciones pueden producirse a través de enzimas expresadas de manera polimórfica, agravando la variabilidad entre pacientes. Además, algunos trastornos se tratan de la mejor manera cuando se medica el sujeto las 24 horas del día o durante un periodo de tiempo prolongado. Por todos los motivos anteriores, un medicamento con una semivida más larga puede dar como resultado mayor eficacia y ahorre de costes. Pueden usarse diversos patrones de deuteración para (a) reducir o eliminar metabolitos no deseados, (b) aumentar la semivida del fármaco original, (c) disminuir el número de dosis necesaria para lograr un efecto deseado, (d) disminuir la cantidad de una dosis necesaria para lograr un efecto deseado, (e) aumentar la formación de metabolitos activos, si se forma alguno, (f) disminuir la producción de metabolitos perjudiciales en tejidos específicos

y/o (g) crear un fármaco más eficaz y/o un fármaco más seguro para politerapia, ya sea intencionada o no la politerapia. El enfoque de deuteración tiene un gran potencial para ralentizar el metabolismo de apixabán y atenuar la variabilidad entre pacientes.

5 Se han descubierto compuestos y composiciones farmacéuticas novedosos, de los que se ha encontrado que algunos inhiben el factor Xa, junto con métodos de síntesis y uso de los compuestos para su uso en métodos para el tratamiento de trastornos mediados por factor Xa en un paciente mediante la administración de los compuestos dados a conocer en el presente documento.

10 En determinadas realizaciones de la presente invención, los compuestos tienen la fórmula estructural I:



(I)

o una sal, un solvato, de los mismos, en la que:

15 R₁-R₂₅ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y deuterio; y
al menos uno de R₁-R₂₅ es deuterio; y al menos uno de R₁-R₂₅ tiene independientemente un enriquecimiento en deuterio de no menos del 10%.

20 Determinados compuestos dados a conocer en el presente documento pueden presentar actividad de inhibición del factor Xa útil, y pueden usarse en el tratamiento o la profilaxis de un trastorno en el que el factor Xa desempeña un papel activo. Por tanto, determinadas realizaciones también proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos dados a conocer en el presente documento junto con un portador farmacéuticamente aceptable, así como métodos de preparación y uso de los compuestos y las composiciones.
25 Determinadas realizaciones proporcionan compuestos para su uso en métodos para inhibir el factor Xa. Otras realizaciones proporcionan compuestos para su uso en métodos para tratar un trastorno mediado por factor Xa en un paciente que necesita tal tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición según la presente invención. También se proporciona el uso de determinados compuestos dados a conocer en el presente documento para su uso en la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de un trastorno mejorado mediante la inhibición del factor Xa.
30

Los compuestos dados a conocer en el presente documento también pueden contener isótopos menos prevalentes para otros elementos, incluyendo, pero sin limitarse a, ¹³C o ¹⁴C para carbono, ³³S, ³⁴S o ³⁶S para azufre, ¹⁵N para nitrógeno, y ¹⁷O u ¹⁸O para oxígeno.
35

En determinadas realizaciones, el compuesto dado a conocer en el presente documento puede exponer a un paciente a un máximo de aproximadamente el 0,000005% de D₂O o aproximadamente el 0,00001% de DHO, suponiendo que todos los enlaces C-D en el compuesto tal como se da a conocer en el presente documento se metabolizan y liberan como D₂O o DHO. En determinadas realizaciones, los niveles de D₂O que han mostrado provocar toxicidad en animales son mucho mayores que incluso el límite máximo de exposición provocada por la administración del compuesto enriquecido en deuterio tal como se da a conocer en el presente documento. Por tanto, en determinadas realizaciones, el compuesto enriquecido en deuterio dado a conocer en el presente documento no debe provocar ninguna toxicidad adicional debido a la formación de D₂O o DHO tras el metabolismo del fármaco.
40
45

En determinadas realizaciones, los compuestos deuterados dados a conocer en el presente documento mantienen los aspectos beneficiosos de las moléculas no enriquecidas isotópicamente correspondientes mientras que se aumenta sustancialmente la máxima dosis tolerada, se disminuye la toxicidad, se aumenta la semivida (T_{1/2}), se reduce la concentración plasmática máxima (C_{máx}) de la dosis eficaz mínima (DEM), se reduce la dosis eficaz y se disminuye por tanto la toxicidad no relacionada con mecanismos y/o se reduce la probabilidad de interacciones
50

farmacológicas.

Tal como se usan en el presente documento, los términos a continuación tienen los significados indicados.

- 5 Las formas en singular “un(o)”, “una”, y “el/la” pueden referirse a artículos en plural a menos que se establezca específicamente de otro modo.

10 El término “aproximadamente”, tal como se usa en el presente documento, pretende calificar a los valores numéricos que modifica, indicando que tal valor es variable dentro de un margen de error. Cuando no se cita un margen de error particular, tal como una desviación estándar para un valor medio proporcionado en un gráfico o tabla de datos, debe entenderse que el término “aproximadamente” significa aquel intervalo que englobaría el valor citado y el intervalo se incluiría redondeando al alza o a la baja a esa cifra también, teniendo en cuenta las cifras significativas.

15 Cuando se dan a conocer intervalos de valores, y se usa la notación “desde n_1 ... hasta n_2 ” o “ n_1 - n_2 ”, donde n_1 y n_2 son los números, entonces a menos que se establezca de otro modo, esta notación pretende incluir los propios números y el intervalo entre los mismos. Este intervalo puede ser integral o continuo entre e incluyendo los valores de extremo.

20 El término “enriquecimiento en deuterio” se refiere al porcentaje de incorporación de deuterio en una posición dada en una molécula en lugar de hidrógeno. Por ejemplo, enriquecimiento en deuterio del 1% en una posición dada significa que el 1% de moléculas en una muestra dada contienen deuterio en la posición especificada. Dado que la distribución de deuterio que se produce de manera natural es aproximadamente del 0,0156%, el enriquecimiento en deuterio en cualquier posición en un compuesto sintetizado usando materiales de partida no enriquecidos es de aproximadamente el 0,0156%. El enriquecimiento en deuterio puede determinarse usando métodos analíticos
25 convencionales conocidos por un experto habitual en la técnica, incluyendo espectrometría de masas y espectroscopía de resonancia magnética nuclear.

30 El término “es/son deuterio”, cuando se usa para describir una posición dada en una molécula tal como R_1 - R_{25} o el símbolo “D”, cuando se usa para representar una posición dada en un dibujo de una estructura molecular, significa que la posición especificada está enriquecida en deuterio por encima de la distribución de deuterio que se produce de manera natural. En una realización, el enriquecimiento en deuterio es de no menos de aproximadamente el 1%, en otra no menos de aproximadamente el 5%, en otra no menos de aproximadamente el 10%, en otra no menos de aproximadamente el 20%, en otra no menos de aproximadamente el 50%, en otra no menos de aproximadamente el 70%, en otra no menos de aproximadamente el 80%, en otra no menos de aproximadamente el 90% o en otra no
35 menos de aproximadamente el 98% de deuterio en la posición especificada.

El término “enriquecimiento en deuterio” se refiere al porcentaje de incorporación de un isótopo menos prevalente de un elemento en una posición dada en una molécula en lugar del isótopo más prevalente del elemento.

- 40 El término “no enriquecido isotópicamente” se refiere a una molécula en la que los porcentajes de los diversos isótopos son sustancialmente iguales que los porcentajes que se producen de manera natural.

45 Existen centros asimétricos en los compuestos dados a conocer en el presente documento. Estos centros se designan mediante los símbolos “R” o “S”, dependiendo de la configuración de sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Debe entenderse que la invención engloba todas las formas isoméricas estereoquímicas, incluyendo formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como isómeros D e isómeros L, y mezclas de los mismos. Pueden prepararse estereoisómeros individuales de compuestos de manera sintética a partir de materiales de partida disponibles comercialmente que contienen centros quirales o mediante la preparación de mezclas de productos enantioméricos seguido por separación tal como conversión en una mezcla de diastereómeros seguido
50 por separación o recristalización, técnicas cromatográficas, separación directa de enantiómeros en columnas cromatográficas quirales, o cualquier otro método apropiado conocido en la técnica. Compuestos de partida de estereoquímica particular o bien están disponibles comercialmente o bien pueden producirse y resolverse mediante técnicas conocidas en la técnica. Adicionalmente, los compuestos dados a conocer en el presente documento pueden existir como isómeros geométricos. La presente invención incluye todos los isómeros *cis*, *trans*, *syn*, *anti*, *entgegen* (E) y *zusammen* (Z) así como las mezclas apropiadas de los mismos. Adicionalmente, pueden existir compuestos como tautómeros; todos los isómeros tautoméricos los proporciona esta invención. Adicionalmente, los compuestos dados a conocer en el presente documento puede existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares. En general, las formas solvatadas se considerar equivalentes a las formas no solvatadas.

60 El término “enlace” se refiere a una unión covalente entre dos átomos, o dos restos cuando se considera que los átomos unidos por el enlace forman parte de una subestructura más grande. Un enlace puede ser sencillo, doble o triple a menos que se establezca de otro modo. Una línea discontinua entre dos átomos en un dibujo de una molécula indica que puede estar presente o ausente un enlace adicional en esa posición.

65 El término “trastorno” tal como se usa en el presente documento pretende ser generalmente sinónimo, y se usa

indistintamente con, los términos “enfermedad”, “síndrome”, y “estado” (como en estado médico), porque todos reflejan un estado anómalo del cuerpo humano o animal o de una de sus partes que afecta al funcionamiento normal, se manifiesta normalmente por signos y síntomas distintivos.

5 Los términos “tratar”, “que trata” y “tratamiento” pretenden incluir aliviar o suprimir un trastorno o uno o más de los síntomas asociados con un trastorno; o aliviar o erradicar la(s) causa(s) del propio trastorno. Tal como se usa en el presente documento, la referencia a “tratamiento” de un trastorno pretende incluir la prevención. Los términos “prevenir”, “que previene” y “prevención” se refieren a un método de retardar o impedir la aparición de un trastorno; y/o sus síntomas acompañantes, evitar que un sujeto adquiera un trastorno o reducir el riesgo que corre un sujeto de

10 adquirir un trastorno.

El término “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra, es suficiente para prevenir el desarrollo de, o aliviar en cierta medida, uno o más de los síntomas del trastorno que está tratándose. El término “cantidad terapéuticamente eficaz” también se refiere a la cantidad de un compuesto que es suficiente para provocar la respuesta médica o biológica de una célula, un tejido, sistema, animal o ser humano que está buscando un investigador, veterinario, doctor u médico clínico.

15

El término “sujeto” se refiere a un animal, incluyendo, pero sin limitarse a, un primate (por ejemplo, ser humano, mono, chimpancé, gorila, y similares), roedores (ratas, ratones, jerbos, hámsteres, hurones, y similares), lagomorfos, porcinos (cerdo, minicerdo), equinos, caninos, felinos, y similares. Los términos “sujeto” y “paciente” se usan indistintamente en el presente documento con referencia, por ejemplo, a un sujeto mamífero, tal como un paciente humano.

20

El término “terapia de combinación” significa la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar un trastorno terapéutico descrito en la presente divulgación. Tal administración engloba la coadministración de estos agentes terapéuticos de manera sustancialmente simultánea, tal como en una única cápsula que tiene una razón fijada de principios activos o en múltiples cápsulas independientes para cada principio activo. Además, tal administración también engloba el uso de cada tipo de agente terapéutico de manera secuencial. En cualquier caso, el régimen de tratamiento proporcionará efectos beneficiosos de la combinación farmacológica en el tratamiento de los trastornos descritos en el presente documento.

25

El término “factor Xa” se refiere a la forma activada del factor de coagulación trombocinasa. El factor Xa es una serina endopeptidasa que desempeña un papel clave en la cascada de coagulación de múltiples fases para la formación de coágulos sanguíneos. El factor Xa cataliza la escisión de protrombina para dar trombina (factor IIa activado), que además convierte fibrinógeno soluble en filamentos insolubles de fibrina, que, en combinación con las plaquetas, forma un tapón hemostático, o coágulo, sobre un sitio de una herida.

35

El término “trastorno mediado por factor Xa”, se refiere a un trastorno que se caracteriza por actividad anómala del factor Xa. Un trastorno mediado por factor Xa puede estar completa o parcialmente mediado por la inhibición del factor Xa. En particular, un trastorno mediado por factor Xa es uno en el que la inhibición del factor Xa da como resultado cierto efecto sobre el trastorno subyacente por ejemplo, la administración de un inhibidor del factor Xa da como resultado cierta mejora en al menos algunos de los pacientes que estén tratándose.

40

El término “inhibidor del factor Xa”, se refiere a la capacidad de un compuesto dado a conocer en el presente documento para alterar la función del factor Xa. Un inhibidor del factor Xa puede bloquear o reducir la actividad del factor Xa formando un enlace covalente reversible o irreversible entre el inhibidor y el factor Xa o a través de la formación de un complejo unido de manera no covalente. Tal inhibición puede manifestarse sólo en tipos celulares particulares o puede estar supeditada a un acontecimiento biológico particular, tal como activación de una ruta de transducción de señales. El término “inhibir el factor Xa” o “inhibición del factor Xa” también se refiere a alterar la función del factor Xa disminuyendo la probabilidad de que se forme un complejo entre el factor Xa y un sustrato natural. En algunas realizaciones, puede evaluarse la inhibición del factor Xa usando el método descrito en Wong *et al*, Journal of Thrombosis and Haemostasis 2008, 6(5), 820-829; Weitz *et al*, Thromb. Haemost. 2006, 96(3), 274-284; Turpie, A., Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007, 27, 1238-1247; Turpie, A., European Heart Journal 2007, 29, 155-165; y Jiang, *et al.*, Thrombosis and Haemostasis 2009, 101(4), 780-782.

45

El término “terapéuticamente aceptable” se refiere a aquellos compuestos (o sales, tautómeros, formas zwitteriónicas, etc.) que son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de pacientes sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad, son acordes a una relación riesgo/beneficio razonable, y son eficaces para su uso pretendido.

50

El término “portador farmacéuticamente aceptable”, “excipiente farmacéuticamente aceptable”, “portador fisiológicamente aceptable” o “excipiente fisiológicamente aceptable” se refiere a un material, una composición o un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga, un diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulación líquido o sólido. Cada componente debe ser “farmacéuticamente aceptable” en el sentido de ser compatible con los demás componentes de una formulación farmacéutica. También debe ser adecuado para su uso en contacto con el tejido u órgano de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica,

55

inmunogenicidad, u otros problemas o complicaciones, acorde con una relación riesgo/beneficio razonable (Remington: The Science and Practise of Pharmacy, 21ª edición; Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia, PA, 2005; Handbook of Phamaceutical Excipientes, 5ª edición; Rowe *et al.*, Eds., The Phamaceutical Press and the American Phamaceutical Association: 2005; y Handbook of Phamaceutical Additives, 3ª edición; Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; Phamaceutical Prefomulation and Fomulations, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2004).

Los términos “principio activo”, “compuesto activo” y “sustancia activa” se refieren a un compuesto, que se administra, solo o en combinación con uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables, a un sujeto para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno.

Los términos “fármaco”, “agente terapéutico”, y “agente quimioterápico” se refieren a un compuesto, o una composición farmacéutica del mismo, que se administra a un sujeto para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno.

El término “excipiente de control de liberación” se refiere a un excipiente cuya función primaria es modificar la duración o el lugar de liberación de la sustancia activa desde una forma de dosificación en comparación con una forma de dosificación de liberación inmediata convencional.

El término “excipiente sin control de liberación” se refiere a un excipiente cuya función primaria no incluye modificar la duración o el lugar de liberación de la sustancia activa desde una forma de dosificación en comparación con una forma de dosificación de liberación inmediata convencional.

El término “profármaco” se refiere a un derivado funcional de compuesto del compuesto tal como se da a conocer en el presente documento y puede convertirse fácilmente en el compuesto original *in vivo*. A menudo los profármacos son útiles debido a que, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el compuesto original. Por ejemplo, pueden estar biodisponibles para administración oral mientras que no lo está el compuesto original. El profármaco también puede tener solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas con respecto al compuesto original. Un profármaco puede convertirse en el fármaco original mediante diversos mecanismos, incluyendo procesos enzimáticos e hidrólisis metabólica. Véanse Harper, Progress in Drug Research 1962, 4, 221-294; Morozowich *et al.* en “Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs”, Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1977; “Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application”, Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1987; “Design of Prodrugs”, Bundgaard, Elsevier, 1985; Wang *et al.*, Curt. Ham. Design 1999, 5, 265-287; Pauletti *et al.*, Adv. Drug. Delivery Rev. 1997, 27, 235-256; Mizen *et al.*, Ham. Biotech. 1998, 11, 345-365; Gagnault *et al.*, Pract. Med. Chem. 1996, 671-696; Asghamejad en “Transport Processes in Pharmaceutical Systems”, Amidon *et al.*, Ed., Marcell Dekker, 185-218, 2000; Balant *et al.*, Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 1990, 15, 143-53; Balimane y Sinko, Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 183-209; Browne, Clin. Neuropharmacol. 1997, 20, 1-12; Bundgaard, Arch. Pharm. Chem. 1979, 86, 1-39; Bundgaard, Controlled Drug Delivery 1987, 17, 179-96; Bundgaard, Adv. Drug Delivery Rev.1992, 8, 1-38; Fleisher *et al.*, Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 115-130; Fleisher *et al.*, Métodos Enzymol. 1985, 112, 360-381; Farquhar *et al.*, J. Ham. Sci. 1983, 72, 324-325; Freeman *et al.*, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1991, 875-877; Friis y Bundgaard, Eur. J. Pham. Sci. 1996, 4, 49-59; Gangwar *et al.*, Des. Biopham. Prop. Prodrugs Analogs, 1977, 409-421; Nathwani y Wood, Drugs 1993, 45, 866-94; Sinhababu y Thakker, Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 241-273; Stella *et al.*, Drugs 1985, 29, 455-73; Tan *et al.*, Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 117-151; Taylor, Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 131-148; Valentino y Borchardt, Drug Discovery Today 1997, 2, 148-155; Wiebe y Knaus, Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 63-80; Waller *et al.*, Br. J. Clin. Pharmac. 1989, 28, 497-507.

Los compuestos dados a conocer en el presente documento pueden existir como sales terapéuticamente aceptables. El término “sal terapéuticamente aceptable”, tal como se usa en el presente documento, representa sales o formas zwitteriónicas de los compuestos dados a conocer en el presente documento que son terapéuticamente aceptables tal como se define en el presente documento. Las sales pueden prepararse durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos o por separado haciendo reaccionar el compuesto apropiado con un ácido o una base adecuados. Las sales terapéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido y base. Para un análisis más completo de la preparación y selección de sales, remítase a “Handbook of Phamaceutical Salts, Properties, and Use”, Stah y Wemuth, Ed.:(Wiley-VCH y VHCA, Zürich, 2002) y Berge *et al.*, J. Ham. Sci. 1977, 66, 1-19.

Los ácidos adecuados para su uso en la preparación de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, ácido acético, ácido 2,2-didoroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido bórico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido ciclohexanosulfámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido α -oxo-glutámico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido dorhídrico, ácido yodhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (\pm)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido (-)-L-

málico, ácido malónico, ácido (\pm)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pámico, ácido perclórico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido sacárico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebáico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico, ácido undecilénico y ácido valérico.

Las bases adecuadas para su uso en la preparación de sales de adición básicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo pero sin limitarse a bases inorgánicas, tales como hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, hidróxido de zinc o hidróxido de sodio; y bases orgánicas, tales como aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias, incluyendo L-arginina, benetamina, benzatina, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, dimetilamina, dipropilamina, diisopropilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilamina, etilendiamina, isopropilamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, morfolina, 4-(2-hidroxi-etil)-morfolina, metilamina, piperidina, piperazina, propilamina, pirrolidina, 1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina, piridina, quinuclidina, quinolina, isoquinolina, aminas secundarias, trietanolamina, trimetilamina, trietilamina, N-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol y trometamina.

Aunque puede ser posible administrar los compuestos de la invención objeto como materias primas químicas, también es posible presentarlos como composición farmacéutica. Por consiguiente, se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de determinados compuestos dados a conocer en el presente documento, o una o más sales farmacéuticamente aceptables, profármacos o solvatos de los mismos, junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables de los mismos y opcionalmente uno o más de otros componentes terapéuticos. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Puede usarse cualquiera de las técnicas, portadores y excipientes bien conocidos según sea adecuado y tal como se entiende en la técnica; por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences. Las composiciones farmacéuticas dadas a conocer en el presente documento pueden fabricarse de cualquier manera conocida en la técnica, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezclado, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsionamiento, encapsulación, atrapamiento o compresión. Las composiciones farmacéuticas también pueden formularse como forma de dosificación de liberación modificada, incluyendo formas de dosificación de liberación retardada, ampliada, prolongada, sostenida, pulsátil, controlada, acelerada y rápida, dirigida, programada y de retención gástrica. Estas formas de dosificación pueden prepararse según métodos y técnicas convencionales conocidos por los expertos en la técnica (véanse, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, citado anteriormente; Modified-Release Drug Delivery Technology, Rathbone *et al.*, Eds., Drugs and the Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, Inc.: Nueva York, NY, 2002; vol. 126).

Las composiciones incluyen las adecuadas para administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarticular e intramedular), intraperitoneal, transmucosa, transdérmica, rectal y tópica (incluyendo dérmica, bucal, sublingual e intraocular) aunque la vía más adecuada puede depender de, por ejemplo, el estado y trastorno del receptor. Las composiciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Normalmente, estos métodos incluyen la etapa de poner un compuesto de la invención objeto o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo ("principio activo") en asociación con el portador que constituye uno o más componentes auxiliares. En general, las composiciones se preparan poniendo de manera uniforme e íntima el principio activo en asociación con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos y luego, si es necesario, conformando el producto en la formulación deseada.

Las formulaciones de los compuestos dados a conocer en el presente documento adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades diferenciadas tales como cápsulas, sellos o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada del principio activo; como un polvo o gránulos; como una disolución o una suspensión en un líquido acuoso o en un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua emulsión o una emulsión líquida de agua en aceite. El principio activo también puede presentarse como un bolo, electuario o pasta.

Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen comprimidos, cápsulas duras compuestas por gelatina, así como cápsulas selladas blandas compuestas por gelatina y un plastificante, tales como glicerol o sorbitol. Pueden producirse comprimidos mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más componentes auxiliares. Pueden prepararse comprimidos obtenidos por compresión sometiendo a compresión en una máquina adecuada el principio activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con aglutinantes, diluyentes inertes, o agentes de lubricación, tensioactivos o dispersantes. Pueden producirse comprimidos moldeados mediante moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto pulverizado humectado con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden recubrirse opcionalmente o ranurarse y pueden formularse de modo que proporcionen la liberación lenta o controlada del principio activo en los mismos. Todas las formulaciones para administración oral deben ser en dosificaciones adecuadas para tal administración. Las cápsulas duras pueden contener los principios activos en mezcla con una carga tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden estar disueltos o en suspensión en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además,

pueden añadirse estabilizadores. Los núcleos de gragea están dotados de recubrimientos adecuados. Para este fin, pueden usarse disoluciones concentradas de azúcar, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, disoluciones de laca y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes adecuados. Pueden añadirse materias colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de gragea para identificar o caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

Los compuestos pueden formularse para administración parenteral mediante inyección, por ejemplo mediante inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes de múltiples dosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitaria o de múltiples dosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en forma de polvo o en un estado secado por congelación (liofilizado) que requiere sólo la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, solución salina o agua estéril libre de pirógenos, inmediatamente antes de su uso. Pueden prepararse disoluciones y suspensiones para inyección extemporáneas a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos de la clase descrita previamente.

Las formulaciones para administración parenteral incluyen disoluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas (oleosas) de los compuestos activos que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Los vehículos o disolventes lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones para inyección acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores adecuados o agentes que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de disoluciones altamente concentradas.

Además de las formulaciones descritas previamente, los compuestos también pueden formularse como preparación de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implantación (por ejemplo por vía intraocular o por vía intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Por tanto, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados moderadamente solubles, por ejemplo, como una sal moderadamente soluble.

Para administración bucal o sublingual, las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos, pastillas para chupar, pastillas o geles formulados de manera convencional. Tales composiciones pueden comprender el principio activo en una base aromatizada tal como sacarosa y goma arábiga o goma tragacanto.

Los compuestos también pueden formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao, polietilenglicol u otros glicéridos.

Determinados compuestos dados a conocer en el presente documento pueden administrarse de forma tópica, es decir mediante administración no sistémica. Esto incluye la aplicación de un compuesto dado a conocer en el presente documento de manera externa a la epidemis o la cavidad bucal y la instilación de un compuesto de este tipo en el oído, el ojo y la nariz, de tal manera que el compuesto no entra significativamente en el torrente sanguíneo. En cambio, la administración sistémica se refiere a administración oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para la penetración a través de la piel hasta el sitio de inflamación tales como geles, linimentos, lociones, cremas, pomadas o pastas, y gotas adecuadas para la administración al ojo, el oído y la nariz.

Para la administración por inhalación, los compuestos pueden suministrarse desde un insuflador, envases a presión de nebulizador u otro medio conveniente de suministro de una pulverización de aerosol. Los envases a presión pueden comprender un propelente adecuado, tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso del aerosol a presión, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Alternativamente, para la administración por inhalación o insuflación, los compuestos según la invención pueden adoptar la forma de una composición de polvo seco, por ejemplo una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón. La composición de polvo puede presentarse en forma unitaria, por ejemplo, en cápsulas, cartuchos, paquetes de tipo blíster o gelatina desde los que puede administrarse el polvo con la ayuda de un inhalador o insuflador.

Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis eficaz, tal como se cita a continuación en el presente documento o una fracción apropiada de la misma, del principio activo.

Los compuestos pueden administrarse por vía oral o mediante inyección a una dosis de desde 0,1 hasta 500 mg/kg al día. El intervalo de dosis para seres humanos adultos es generalmente de desde 5 mg hasta 2 g/día. Los comprimidos u otras formas de presentación proporcionadas en unidades diferenciadas pueden contener convenientemente una cantidad de uno o más compuestos que es eficaz a tal dosificación o como múltiplo de la misma, por ejemplo, unidades que contienen de 5 mg a 500 mg, habitualmente de aproximadamente 10 mg a 200 mg.

La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales portadores para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo del huésped tratado y del modo de administración particular.

Los compuestos pueden administrarse de diversos modos, por ejemplo por vía oral, de forma tópica o mediante inyección. La cantidad precisa de compuesto administrado a un paciente será responsabilidad del médico encargado. El nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, las dietas, el momento de administración, la vía de administración, la tasa de excreción, la combinación farmacológica, el trastorno preciso que esté tratándose y la gravedad del trastorno que esté tratándose. Además, la vía de administración puede variar dependiendo del trastorno y su gravedad.

En el caso de que no mejore el estado del paciente, a criterio del médico, los compuestos pueden administrarse a largo plazo, es decir, durante un periodo prolongado de tiempo, incluyendo en la totalidad de la duración de la vida del paciente para mejorar o controlar de otro modo o limitar los síntomas del trastorno del paciente.

En el caso de que mejore el estatus del paciente, a criterio del médico, los compuestos pueden administrarse de manera continua o suspenderse de manera temporal durante una determinada duración temporal (es decir, un "descanso farmacológico").

Una vez que se ha producido la mejora del estado del paciente, se administra una dosis de mantenimiento si es necesario. Posteriormente, pueden reducirse la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, en función de los síntomas, a un nivel en el que se conserva el trastorno mejorado. Sin embargo, los pacientes pueden requerir un tratamiento intermitente a largo plazo con cualquier recurrencia de los síntomas.

Se dan a conocer en el presente documento compuestos para su uso en métodos de tratamiento de un trastorno mediado por factor Xa que comprende administrar a un sujeto que tiene o que se sospecha que tiene tal trastorno, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto tal como se da a conocer en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o profármaco del mismo.

Los trastornos mediados por factor Xa, incluyen, pero no se limitan a, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, isquemia cerebrovascular, arteriopatía coronaria, accidente cerebrovascular, cáncer, y/o cualquier trastorno que pueda disminuirse, aliviarse o prevenirse administrando un inhibidor del factor Xa.

En determinadas realizaciones, un compuesto para su uso en un método de tratamiento de un trastorno mediado por factor Xa comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto tal como se da a conocer en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, o profármaco del mismo, de modo que se realice: (1) disminución de la variación interindividual de los niveles plasmáticos del compuesto o un metabolito del mismo; (2) aumento de los niveles plasmáticos promedio del compuesto o disminución de los niveles plasmáticos promedio de al menos un metabolito del compuesto por unidad de dosificación; (3) una disminución de la inhibición de, y/o el metabolismo mediante al menos una isoforma del citocromo P₄₅₀ o monoamina oxidasa en el sujeto; (4) disminución del metabolismo mediante al menos una isoforma del citocromo P₄₅₀ expresada de manera polimórfica en el sujeto; (5) al menos un criterio de valoración de control del trastorno y/o erradicación del trastorno mejorado de manera estadísticamente significativa; (6) un efecto clínico mejorado durante el tratamiento del trastorno, (7) prevención de la recurrencia, o retardo del deterioro o la aparición, de parámetros alimentarios o hepáticos anómalos como beneficio clínico primario, o (8) reducción o eliminación de cambios perjudiciales en cualquier criterio de valoración de la función hepatobiliar de diagnóstico, en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente correspondiente.

En determinadas realizaciones, disminuye la variación interindividual de los niveles plasmáticos de los compuestos dados a conocer en el presente documento, o metabolitos de los mismos; aumentan los niveles plasmáticos promedio del compuesto tal como se da a conocer en el presente documento; disminuyen los niveles plasmáticos promedio de un metabolito del compuesto tal como se da a conocer en el presente documento; disminuye la inhibición de una isoforma del citocromo P₄₅₀ o monoamina oxidasa mediante un compuesto tal como se da a conocer en el presente documento; o disminuye el metabolismo del compuesto tal como se da a conocer en el presente documento mediante al menos una isoforma del citocromo P₄₅₀ expresada de manera polimórfica; en más de aproximadamente el 5%, más de aproximadamente el 10%, más de aproximadamente el 20%, más de aproximadamente el 30%, más de aproximadamente el 40%, o en más de aproximadamente el 50% en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente correspondiente.

Los niveles plasmáticos del compuesto tal como se da a conocer en el presente documento, o metabolitos del mismo, pueden medirse usando los métodos descritos por Li *et al.* Rapid Communications in Mass Spectrometry 2005, 19, 1943-1950; Zhang, *et al.*, Drug Metabolism and Disposition 2009, 37(8), 1738-1748; Raghavan, *et al.*, Drug Metabolism and Disposition 2009, 37(1), 74-81.

Los ejemplos de isoformas del citocromo P₄₅₀ en un sujeto mamífero incluyen, pero no se limitan a, CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2A13, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2G1, CYP2J2, CYP2R₁, CYP2S1, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A5P1, CYP3A5P2, CYP3A7, CYP4A11, CYP4B1, CYP4F2, CYP4F3, CYP4F8, CYP4F11, CYP4F12, CYP4X1, CYP4Z1, CYP5A1, CYP7A1, CYP7B1, CYP8A1, CYP8B1, CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2, CYP 17, CYP 19, CYP21, CYP24, CYP26A 1, CYP26B 1, CYP27A1, CYP27B1, CYP39, CYP46 y CYP51.

Los ejemplos de isoformas de monoamina oxidasa en un sujeto mamífero incluyen, pero no se limitan a, MAO_A y MAO_B.

La inhibición de la isoforma del citocromo P₄₅₀ se mide mediante el método de Ko *et al.* (British Journal of Clinical Pharmacology, 2000, 49, 343-351). La inhibición de la isoforma MAO_A se mide mediante el método de Weyler *et al.* (J. Biol Chem. 1985, 260, 13199-13207). La inhibición de la isoforma MAO_B se mide mediante el método de Uebelhack *et al.* (Pharmacopsychiatry, 1998, 31, 187-192).

Los ejemplos de isoformas del citocromo P₄₅₀ expresadas de manera polimórfica en un sujeto mamífero incluyen, pero no se limitan a, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6.

Las actividades metabólicas de microsomas de hígado, isoformas del citocromo P₄₅₀ e isoformas de monoamina oxidasa se miden mediante los métodos descritos en el presente documento.

Los ejemplos de criterios de valoración de control del trastorno y/o erradicación del trastorno mejorados, o efectos clínicos mejorados incluyen, pero no se limitan a, trombosis venosa profunda asintomática y sintomática, embolia pulmonar no mortal, muerte por cualquier causa y acontecimientos de hemorragia mayores y menores. Drug Report for Apixaban, Thompson Investigational Drug Database (24 de julio de 2008).

Los ejemplos de criterios de valoración de la función hepatobiliar de diagnóstico incluyen, pero no se limitan a, alanina aminotransferasa ("ALT"), transaminasa glutámica-pirúvica sérica ("SGPT"), aspartato aminotransferasa ("AST" o "SGOT"), razones ALT/AST, aldolasa sérica, fosfatasa alcalina ("ALP"), niveles de amoniacó, bilirrubina, gamma-glutamil transpeptidasa ("GGTP", "γ-GTP", o "GGT"), leucina aminopeptidasa ("LAP"), biopsia de hígado, ecografía de hígado, gammagrafía de hígado, 5'-nucleotidasa y proteínas sanguíneas. Los criterios de valoración hepatobiliares se comparan con los niveles normales establecidos facilitados en "Diagnostic and Laboratory Test Reference", 4ª edición, Mosby, 1999. Estos ensayos se ejecutan por laboratorios acreditados según el protocolo convencional.

Además de ser útiles para el tratamiento de seres humanos, determinados compuestos y formulaciones dados a conocer en el presente documento también pueden ser útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores, y similares. Animales más preferidos incluyen caballos, gatos y perros.

Terapia de combinación

Los compuestos dados a conocer en el presente documento también pueden combinarse o usarse en combinación con otros agentes útiles en el tratamiento de trastornos mediados por factor Xa. O bien, a modo de ejemplo sólo, puede potenciarse la eficacia terapéutica de uno de los compuestos descritos en el presente documento mediante la administración de un adyuvante (es decir, por sí mismo el adyuvante puede tener sólo un beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, se potencia el beneficio terapéutico global para el paciente).

Tales otros agentes, adyuvantes o fármacos pueden administrarse, por una vía y en una cantidad usadas comúnmente para ello, de manera simultánea o secuencial con un compuesto dado a conocer en el presente documento. Cuando un compuesto dado a conocer en el presente documento se usa de manera contemporánea con uno o más de otros fármacos puede utilizarse, pero no se requiere, una composición farmacéutica que contiene tales otros fármacos además del compuesto dado a conocer en el presente documento.

En determinadas realizaciones, los compuestos dados a conocer en el presente documento pueden combinarse con uno o más agentes antiplaquetarios, anticoagulantes o inhibidores del factor Xa.

En determinadas realizaciones, los compuestos dados a conocer en el presente documento pueden combinarse con un agente antiplaquetario seleccionado del grupo que consiste en abciximab, eptifibatida, tirofiban, clopidogrel, ticlopidina, prasugrel, beraprost, prostaciclina, iloprost, treprostiniil, ácido acetilsalicílico, aloxiprina, carbasalato

cálcico, ditzol, cloricromeno, dipiridamol, indobufeno, picotamida y triflusal.

5 En determinadas realizaciones, los compuestos dados a conocer en el presente documento pueden combinarse con un anticoagulante seleccionado del grupo que consiste en acenocumarol, clorindiona, cumatetrailo, dicumarol, difenadiona, biscumacetato de etilo, fenprocumón, fenindiona, tiocloमारol, warfarina, bemiparina, certoparina, dalteparina, enoxaparina, nadroparina, pamaparina, reviparina, tinzaparina, danaparoide, sulodexida, sulfato de dermatano, argatrobán, bivalirudina, dabigatrán, desirudina, hirudina, lepirudina, melagatrán, ximelagatrán y ramatrobán.

10 En determinadas realizaciones, los compuestos dados a conocer en el presente documento pueden combinarse con un inhibidor del factor Xa seleccionado del grupo que consiste en otamixabán, rivaroxabán, fondaparinux e idraparinux.

15 Los compuestos dados a conocer en el presente documento también pueden administrarse en combinación con otras clases de compuestos, incluyendo, pero sin limitarse a, inhibidores de la recaptación de norepinefrina (IRN) tales como atomoxetina; inhibidores de la recaptación de dopamina (IRDA), tal como metilfenidato; inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), tales como milnaciprán; sedantes, tales como diazepam; inhibidor de la recaptación de norepinefrina-dopamina (IRND), tales como bupropión; inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina-dopamina (IRSND), tales como venlafaxina; inhibidores de monoamina oxidasa, tales como fosfogilina; fosfolípidos hipotalámicos; inhibidores de la enzima convertidora de endotelina (ECE), tales como fosforamidona; opioides, tales como tramadol; antagonistas del receptor de tromboxano, tales como ifetrobán; agentes de apertura de canales de potasio; inhibidores de trombina, tales como hirudina; fosfolípidos hipotalámicos; inhibidores de factores de crecimiento, tales como moduladores de la actividad PDGF; antagonistas de factor de activación de plaquetas (PAF); inhibidores del factor VIIa; inhibidores de renina; inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP); inhibidores de vasopepsidasa (inhibidores dobles de NEP-ACE), tales como omapatrilat y gemopatrilat; inhibidores de HMG CoA reductasa, tales como pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104 (también conocido como itavastatina, nisvastatina o nisbastatina), y ZD-4522 (también conocido como rosuvastatina, o atavastatina o visastatina); inhibidores de escualeno sintetasa; fibratos; secuestrantes de ácidos biliares, tales como Questran; niacina; agentes antiateroscleróticos, tales como inhibidores de ACAT; inhibidores de MTP; bloqueantes de los canales de calcio, tales como besilato de amlodipino; activadores de los canales de potasio; agentes alfa-muscarínicos; agentes beta-muscarínicos, tales como carvedilol y metoprolol; agentes antiarrítmicos; diuréticos, tales como clorotiazida, hidrodorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benzotiazida, ácido etacrínico, tricrinafeno, clortalidona, furosenilida, musolimina, bumetanida, triamtereno, amilorida y espironolactona; agentes trombolíticos, tales como activador del plasminógeno tisular (tPA), tPA recombinante, estreptocinasa, urocinasa, prourocinasa, y complejo activador de estreptocinasa-plasminógeno anisóilado (APSAC); agentes antidiabéticos, tales como biguanidas (por ejemplo, metformina), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa), insulinas, meglitinidas (por ejemplo, repaglinida), sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gliburida y glipizida), tiozolidindionas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona) y agonistas de PPAR-gamma; antagonistas de receptores de mineralocorticoides, tales como espironolactona y eplerenona; secretagogos de hormonas de crecimiento; inhibidores de aP2; inhibidores de fosfodiesterasas, tales como inhibidores de PDE III (por ejemplo, cilostazol) e inhibidores de PDE V (por ejemplo, sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo); inhibidores de proteínas tirosina cinasas; antiinflamatorios; antiproliferativos, tales como metotrexato, FK506 (tacrolimús, Prograf), micofenolato mofetilo; agentes quimioterápicos; inmunosupresores; agentes anticancerígenos y agentes citotóxicos (por ejemplo, agentes alquilantes, tales como mostazas de nitrógeno, alquilsulfonatos, nitrosoureas, etileniminas y triazenos); antimetabolitos, tales como antagonistas de folato, análogos de purinas y análogos de piridinas; antibióticos, tales como antraciclinas, bleomicinas, mitomicina, dactinomicina, y plicamicina; enzimas, tales como L-asparaginasa; inhibidores de farnesil-proteína transferasa; agentes hormonales, tales como glucocorticoides (por ejemplo, cortisona), estrógenos/antiestrógenos, andrógenos/antiandrógenos, progestágenos y antagonistas de hormona liberadora de hormona luteinizante, y acetato de octreotida; agentes disruptores de microtúbulos, tales como ecteinascidinas; agentes estabilizantes de microtúbulos, tales como paclitaxel, docetaxel, y epotilonas A-F; productos derivados de plantas, tales como alcaloides de la vinca, epipodofilotoxinas y taxanos; y inhibidores de topoisomerasa; inhibidores de prenil-proteína transferasa; y ciclosporinas; esteroides, tales como prednisona y dexametasona; fármacos citotóxicos, tales como azatiprina y ciclofosfamida; inhibidores de TNF-alfa, tales como tenidap; anticuerpos anti-TNF o receptor de TNF soluble, tales como etanercept, rapamicina y leflunimida; e inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), tales como celecoxib y rofecoxib; y agentes variados tales como, hidroxurea, procarbazona, mitotano, hexametilmelamina, compuestos de oro, complejos de coordinación de platino, tales como cisplatino, satraplatino y carboplatino.

60 Por tanto, en otro aspecto, determinadas realizaciones proporcionan compuestos para su uso en métodos para tratar trastornos mediados por factor Xa en un sujeto humano o animal que necesita tal tratamiento que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto dado a conocer en el presente documento eficaz para reducir o prevenir dicho trastorno en el sujeto, en combinación con al menos un agente adicional para el tratamiento de dicho trastorno que se conoce en la técnica. En un aspecto relacionado, determinadas realizaciones proporcionan composiciones terapéuticas que comprenden al menos un compuesto dado a conocer en el presente documento en combinación con uno o más agentes adicionales para el tratamiento de trastornos mediados por factor Xa.

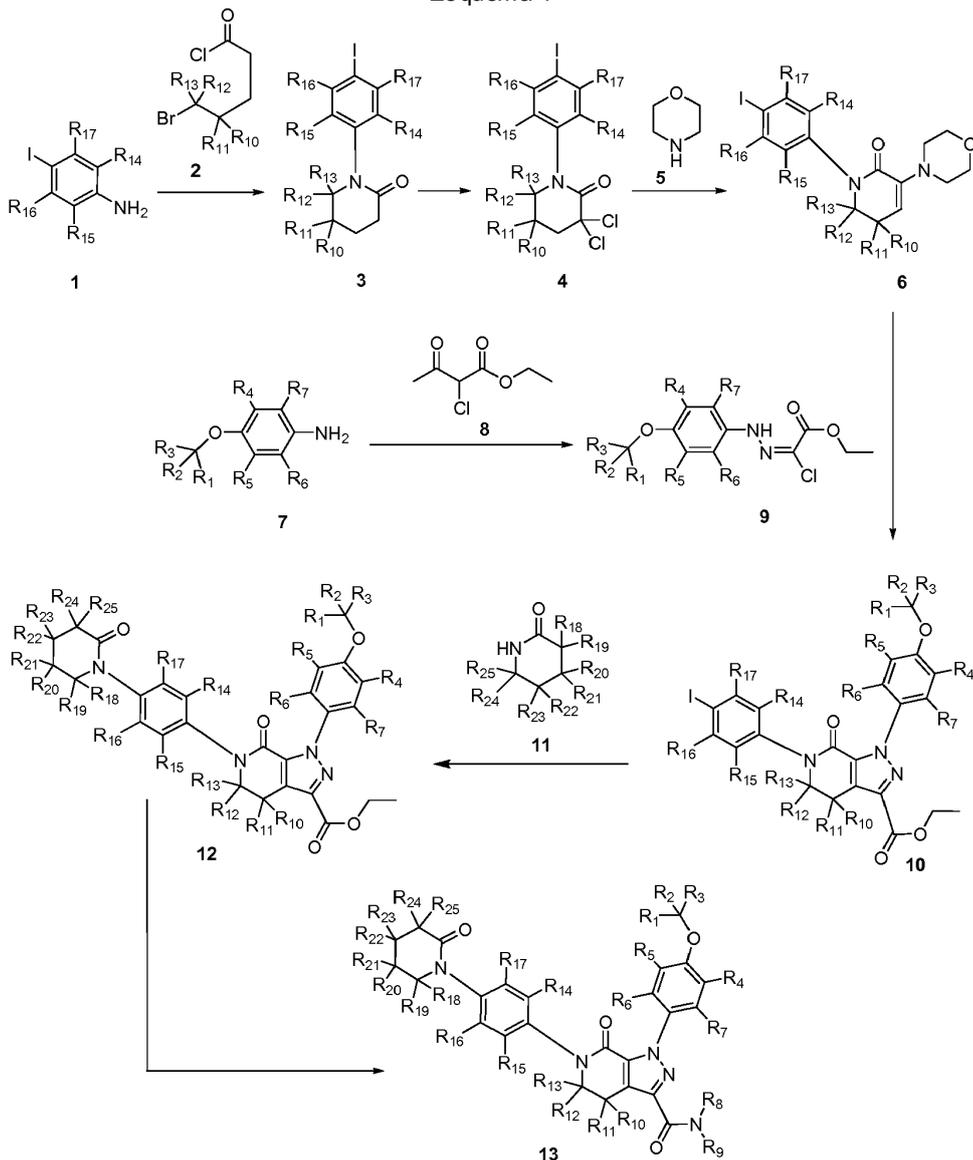
Métodos de síntesis generales para preparar compuestos

5 Puede introducirse hidrógeno isotópico en un compuesto tal como se da a conocer en el presente documento mediante técnicas de síntesis que emplean reactivos deuterados, mediante lo cual las velocidades de incorporación están predeterminadas; y/o mediante técnicas de intercambio en las que las velocidades de incorporación están determinadas por las condiciones de equilibrio, y pueden ser altamente variables dependiendo de las condiciones de reacción. Las técnicas de síntesis en las que se inserta directa y específicamente tritio o deuterio mediante reactivos tritios o deuterados de contenido isotópico conocido, pueden o producir una alta abundancia de tritio o deuterio, pero pueden estar limitadas por la química requerida. Por otro lado, las técnicas de intercambio pueden producir menor incorporación de tritio o deuterio, a menudo distribuyéndose el isótopo por muchos sitios en la molécula.

15 Pueden prepararse los compuestos tal como se da a conocer en el presente documento mediante métodos conocidos por un experto en la técnica y modificaciones de rutina de los mismos y/o siguiendo procedimientos similares a los descritos en la sección de ejemplos en el presente documento y modificaciones de rutina de los mismos, y/o procedimientos que se encuentran en Pinto *et al.*, J Med Chem 2007, 50, 5339-5356; documentos US 2006/0069258; WO 03/026652; WO 03/049681 y WO 2007/047608. Pueden prepararse compuestos tal como se da a conocer en el presente documento tal como se muestra en los siguientes esquemas y modificaciones de rutina de los mismos.

20 Pueden usarse los siguientes esquemas para poner en práctica la presente invención. Cualquier posición mostrada como hidrógeno puede sustituirse opcionalmente por deuterio.

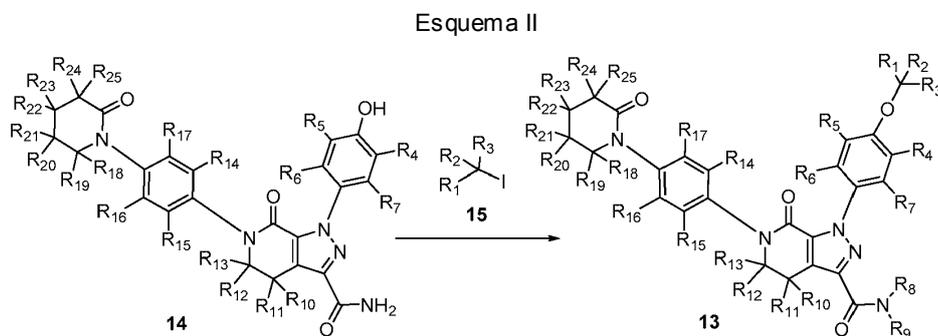
Esquema 1



En primer lugar, se trata el compuesto 1 con una base apropiada, tal como trietilamina, y luego se hace reaccionar con el compuesto 2 en un disolvente apropiado, tal como tetrahidrofurano, para formar un producto intermedio que se trata luego con una base apropiada, tal como terc-butóxido de potasio, para dar el compuesto 3. Se hace reaccionar el compuesto 3 con un reactivo de cloración, tal como pentacloruro de fósforo, en un disolvente apropiado, tal como cloroformo, a una temperatura elevada para dar el compuesto 4. Se hace reaccionar el compuesto 4 con el compuesto 5 a una temperatura elevada para proporcionar el compuesto 6. Se hace reaccionar en primer lugar el compuesto 7 con nitrito de sodio en un disolvente apropiado, tal como etanol, en presencia de un ácido apropiado, tal como ácido clorhídrico, y luego se hace reaccionar con el compuesto 8 en presencia de una base apropiada, tal como acetato de sodio, en un disolvente apropiado, tal como una mezcla de etanol y agua, para dar el compuesto 9. Se hace reaccionar el compuesto 6 con el compuesto 9 en presencia de una base apropiada, tal como trietilamina, en un disolvente apropiado, tal como tolueno, para formar un producto intermedio que se trata luego con un ácido apropiado, tal como ácido trifluoroacético, en un disolvente apropiado, tal como didorometano, para dar el compuesto 10. Se hace reaccionar el compuesto 10 con el compuesto 11 en presencia de una base apropiada, tal como carbonato de potasio, y un catalizador apropiado, tal como yoduro cuproso, o una mezcla de yoduro cuproso y 1,10-fenantrolina, en un disolvente apropiado, tal como dimetilsulfóxido, para dar el compuesto 12. Se hace reaccionar el compuesto 12 con amoníaco en un disolvente apropiado, tal como etilenglicol, a una temperatura elevada para dar un compuesto 13 de fórmula I.

Puede incorporarse deuterio en diferentes posiciones de manera sintética, según los procedimientos de síntesis mostrados en el esquema I, usando productos intermedios deuterados apropiados. Por ejemplo, para introducir deuterio en una o más posiciones de R₁-R₇, puede usarse el compuesto 7 con las sustituciones de deuterio correspondientes. Para introducir deuterio en una o más posiciones de R₁₀-R₁₃, puede usarse el compuesto 2 con las sustituciones de deuterio correspondientes. Para introducir deuterio en una o más posiciones de R₁₄-R₁₇, puede usarse el compuesto 1 con las sustituciones de deuterio correspondientes. Para introducir deuterio en una o más posiciones de R₁₈-R₂₅, puede usarse el compuesto 11 con las sustituciones de deuterio correspondientes.

Puede incorporarse deuterio en diversas posiciones que tienen un protón intercambiable, tales como la amida N-Hs, mediante intercambio en equilibrio de protón-deuterio. Por ejemplo, para introducir deuterio en una o más posiciones de R₈-R₉, estos protones pueden sustituirse por deuterio de manera selectiva o de manera no selectiva a través de un método de intercambio de protón-deuterio conocido en la técnica.



Se trata el compuesto 14 con una base apropiada, tal como carbonato de potasio, en un disolvente apropiado, tal como acetonitrilo seco, y luego se hace reaccionar con el compuesto 15 a una temperatura elevada para dar el compuesto 13 de fórmula I.

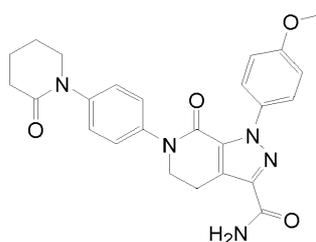
Puede incorporarse deuterio en diferentes posiciones de manera sintética, según los procedimientos de síntesis tal como se muestra en el esquema II, usando productos intermedios deuterados apropiados. Por ejemplo, para introducir deuterio en una o más posiciones de R₁-R₃, puede usarse el compuesto 15 con las sustituciones de deuterio correspondientes. Para introducir deuterio en una o más posiciones de R₄-R₇ y R₁₀-R₂₅, puede usarse el compuesto 14 con las sustituciones de deuterio correspondientes.

Puede incorporarse deuterio en diversas posiciones que tienen un protón intercambiable, tales como la amida N-Hs, mediante intercambio en equilibrio de protón-deuterio. Por ejemplo, para introducir deuterio en una o más posiciones de R₈-R₉, estos protones pueden sustituirse por deuterio de manera selectiva o de manera no selectiva a través de un método de intercambio de protón-deuterio conocido en la técnica.

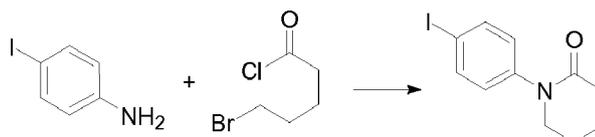
La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Todos los nombres IUPAC se generaron usando ChemDraw 10.0 de CambridgeSoft.

EJEMPLO 1

1-(4-Metoxifenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxo-1-piperidinil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazol-[3,4-c]piridin-3-carboxamida



Etapa 1

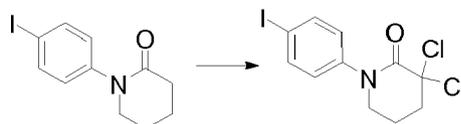


5

1-(4-Yodofenil) piperidin-2-ona: Se añadió trietilamina (31,10 g, 307,38 mmol) a una disolución de 4-yodoanilina (30,0 g, 136,98 mmol) en tetrahidrofurano (800 ml). Después de enfriar la mezcla hasta aproximadamente 0°C, se añadió lentamente una disolución de cloruro de 5-bromo-pentanoilo (32,7g, 163,90 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) a la mezcla a lo largo de un periodo de aproximadamente 30 minutos. Se agitó la mezcla a la temperatura ambiental durante aproximadamente 16 horas. Entonces se enfrió la mezcla hasta aproximadamente 0°C, y se añadió lentamente terc-butóxido de potasio (46,0 g, 410 mmol). Se agitó la mezcla a la temperatura ambiental durante aproximadamente 18 horas. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó una masa aceitosa espesa que se acidificó hasta un pH de aproximadamente 2,0 añadiendo una disolución de ácido clorhídrico 3 N. Tras un tratamiento final de extracción convencional con acetato de etilo (3 x 500 ml), se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano, 0%-100%) para dar el producto del título como un sólido blanquecino (20,0 g, rendimiento = 48,5%). p.f.: 108-110°C. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,93-1,95 (m, 4H), 2,55 (t, J=6,2 Hz, 2H), 3,62 (t, J=5,2 Hz, 2H), 7,02 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,70 (d, J=8,4 Hz, 2H); IR (KBr) ν 3256, 3049, 2936, 2864, 1634, 1576, 1482, 1434, 1164, 1000, 819, 709 cm⁻¹; EM 302 (M + 1).

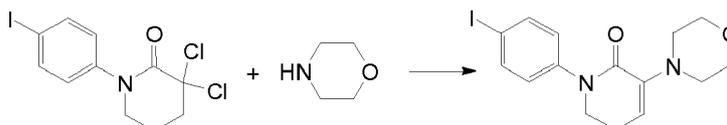
20

Etapa 2



3,3-Dicloro-1-(4-yodofenil)-piperidin-2-ona: Se añadió pentacloruro de fósforo (36,1 g, 174,40 mmol) a una disolución de 1-(4-yodofenil)piperidin-2-ona (15,0 g, 49,83 mmol) y cloroformo (750 ml). Se calentó la mezcla resultante a reflujo durante aproximadamente 3,5 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiental, y luego se vertió en agua enfriada con hielo (200 ml). El tratamiento final de extracción convencional con cloroformo (3x400 ml), dio el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (16,0 g, rendimiento = 87 %). p.f.:153-155°C. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,23-2,76 (m, 2H), 2,89-2,92 (m, 2H), 3,73 (t, J= 6 Hz, 2H), 7,04 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 7,73 (d, J= 8,4 Hz, 2H) ; IR (KBr) ν 3092, 2949, 2896, 2855, 1679, 1634, 1479, 1310, 1191, 1001, 789, 523 cm⁻¹; EM 370 (M + 1).

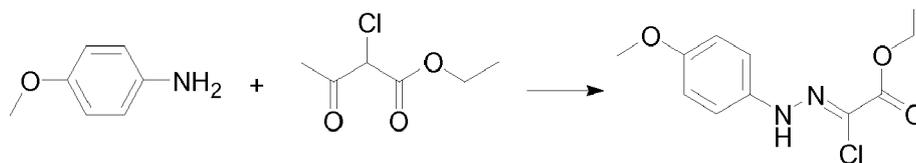
Etapa 3



1-(4-Yodofenil)-3-morfolino-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona: Se calentó una mezcla de 3,3-dicloro-1-(4-yodofenil)-piperidin-2-ona (16,0g, 43,36 mmol) y morfolina (100 ml) a reflujo durante aproximadamente 18 horas. Después de retirarse la morfolina en exceso mediante destilación, el residuo en bruto resultante que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano, 0%-100%) para dar el producto del título como un sólido de color amarillo (13 g, rendimiento = 78%). p.f.: 138-148°C. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,49-2,50 (m, 2H), 2,88-2,90 (m, 4H), 3,77 (t, 6,8 Hz, 2H), 3,82 (t, 4,6 Hz, 4H), 5,66 (t, J= 4,8 Hz, 1 H), 7,10 (d, J= 9,2 Hz, 2H) 7,68 (d, J= 8,8 Hz, 2H); IR (KBr) ν 3058, 2955, 2887, 2837, 1654, 1618, 1481, 1309, 1258, 1214, 1115, 1060, 931 cm⁻¹; EM 385 (M + 1).

45

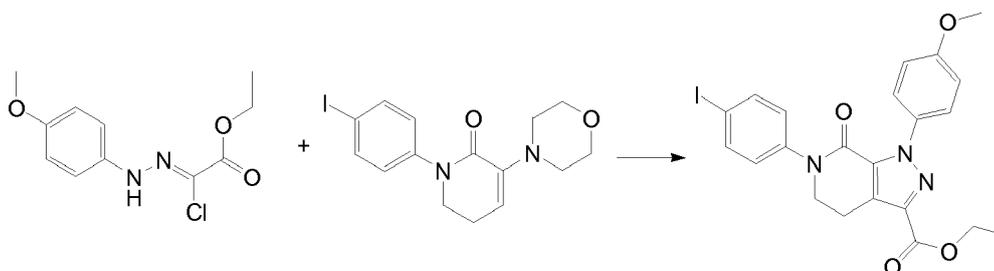
Etapa 4



5

(Z)-2-Cloro-2-(2-(4-metoxifenil)-hidrazono)acetato de etilo: Manteniendo la temperatura por debajo de -5°C , se añadió gota a gota una disolución acuosa de nitrito de sodio (12,2 g, 176,8 mmol en 60 ml de agua) a una disolución de p-anisidina (20,0 g, 162,6 mmol), ácido clorhídrico concentrado (41,4 ml) y etanol (41,4 ml). Se agitó la mezcla resultante a de -5°C a 0°C durante aproximadamente 20 minutos, y luego se añadieron secuencialmente cloroacetato de etilo (26,7 g, 162,31 mmol), etanol-agua (9:1, 450 ml) y acetato de sodio (21,95 g, 267,58 mmol). Se agitó la mezcla a la temperatura ambiental durante aproximadamente 2 horas. Se recogió mediante filtración el precipitante resultante, se lavó con exceso de agua, y se secó a vacío para dar el compuesto del título como un sólido de color verde (25,0 g, rendimiento = 60%). p.f.: $87-89^{\circ}\text{C}$. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,40 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,38 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,26 (a, intercambiable por D_2O , 1H); IR (KBr) ν 3256, 2986, 2917, 2831, 1706, 1659, 1558, 1515, 1222, 1165, 1075 cm^{-1} ; EM 255 (M + 1).

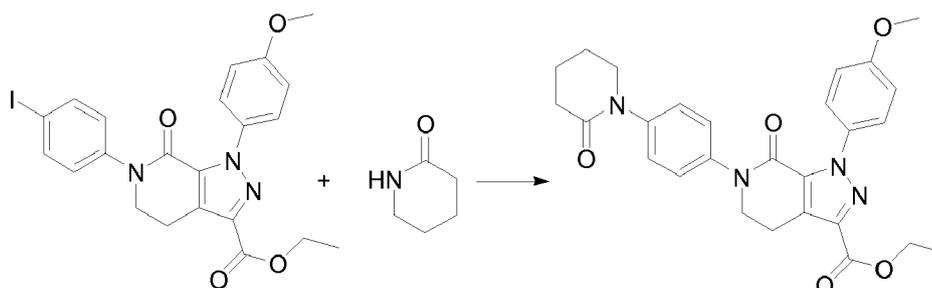
Etapa 5



20

6-(4-Yodofenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo: Se añadió trietilamina (17,77g, 175,55 mmol) a una mezcla de (Z)-2-cloro-2-(2-(4-metoxifenil)-hidrazono)acetato de etilo (10 g, 39,06 mmol), 1-(4-yodofenil)-3-morfolino-6,7-dihidropiridin-2(1H)-ona (9,89 g, 25,75 mmol) y tolueno (200 ml). Se calentó la mezcla a reflujo durante aproximadamente 24 horas, se enfrió hasta aproximadamente 0°C , y luego se añadió agua (200 ml). El tratamiento final de extracción convencional proporcionó un residuo en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 40-50% en éter de petróleo) para dar el producto intermedio de morfolina de aducto cíclico (15 g). Se trató el producto intermedio con una mezcla de ácido trifluoroacético (16,6 ml) y diclorometano (400 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 24 horas. Se concentró la mezcla a vacío, se diluyó con agua (100 ml), se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (10,0 g, rendimiento = 49%). p.f.: $173-175^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,32 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H) 4,09 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,45 (q, J = 6,1 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 9,2 Hz, 2H) 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H); IR (KBr) ν 3076, 2970, 2925, 2843, 1713, 1675, 1509, 1249, 1136, 1022, 839 cm^{-1} ; EM 518 (M + 1).

Etapa 6

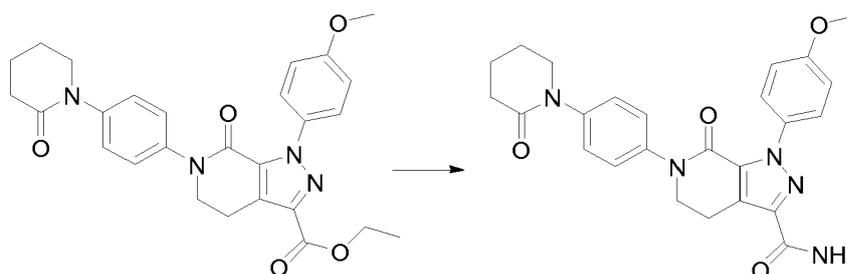


40

1-(4-Metoxifenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidin-1-il)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo: Se desgasificó una mezcla de 6-(4-yodofenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-

3-carboxilato de etilo (8,0 g, 15,47 mmol), δ -valerolactama (2,14 g, 21,61 mmol), carbonato de potasio (2,52 g, 18,23 mmol) y dimetilsulfóxido (80 ml) con nitrógeno durante aproximadamente 30 minutos. Entonces se añadieron yoduro cuproso (0,530 g, 2,78 mmol) y 1,10-fenantrolina (0,150 g, catalítica) a la mezcla. Se calentó la mezcla a aproximadamente 130°C durante aproximadamente 24 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiental, y se añadió agua (150 ml). El tratamiento final de extracción convencional con acetato de etilo proporcionó un residuo en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol al 4% en cloroformo) para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (2,2 g, rendimiento = 29%). p.f.: 150-153°C; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,92-1,94 (m, 4H), 2,50-2,60 (m, 2H), 3,31 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,58-3,59 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 4,12 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,46 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 2H); IR (KBr) ν 3454, 2982, 2934, 2876, 1711, 1676, 1645, 1513, 1254, 1146, 1024, 838 cm^{-1} ; EM: 487 (M - 1).

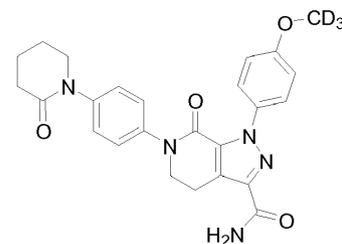
Etapa 7



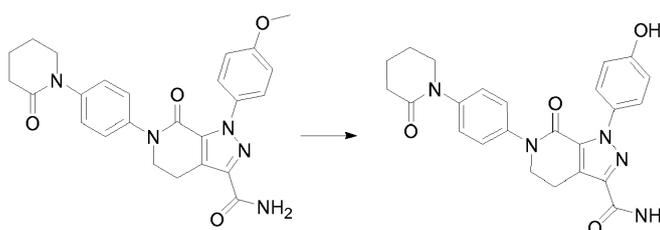
1-(4-Metoxifenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxo-1-piperidinil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazol-[3,4-c]piridin-3-carboxamida: En un tubo sellado, se calentó una mezcla de 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxo-1-piperidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazol-[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (0,50 g, 1,024 mmol), amoniaco al 5% en etilenglicol (2 ml) a aproximadamente 120°C durante aproximadamente 7 horas. Se enfrió la mezcla y se diluyó con agua (50 ml). Se recogió mediante filtración el precipitante resultante y se secó a vacío. Se purificó el residuo resultante mediante HPLC preparativa en una columna KROMASIL 100 C-18 (30x250 mm) (acetato de amonio 0,01 M / metanol (1:1); velocidad de flujo 20 ml / min; T / % de B: 0 / 30, 10 / 80, 20 / 80, 20,1 / 30; UV: 210 nm). Se purificó el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,130 g, rendimiento = 27,65%). p.f.: 145-149°C; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,92-1,94 (m, 4H), 2,55-2,56 (m, 2H), 3,37 (t, J=7,0, 2H), 3,58-3,59 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,12 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 5,47 (s a, 1H), 6,84 (s a, 1H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,4, 2H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 2H); IR (KBr) ν 3453, 3305, 3251, 3178, 3052, 2947, 2859, 1673, 1609, 1512, 1459, 1400, 1330, 1297, 1250, 1151, 1107, 1022, 986 cm^{-1} ; EM 460 (M + 1).

EJEMPLO 2

1-(4-d₃-Metoxifenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxo-1-piperidinil) fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazol-[3,4-c]piridin-3-carboxamida



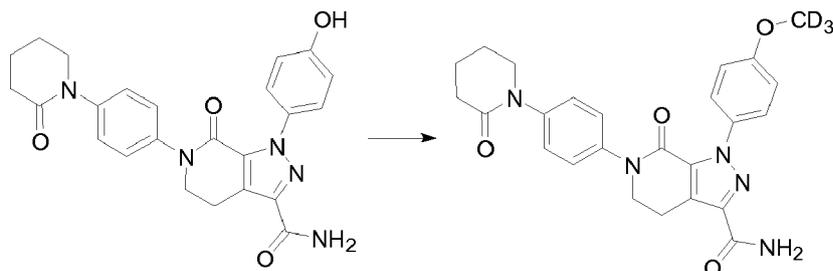
Etapa 1



1-(4-Hidroxifenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxo-1-piperidinil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazol-[3,4-c]piridin-3-carboxamida: A aproximadamente -20°C, se añadió gota a gota tribromuro de boro (2,16g, 8,62 mmol) a lo largo de un periodo de aproximadamente 30 minutos a una disolución de 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxo-1-piperidinil)fenil)-4,5,6,7-

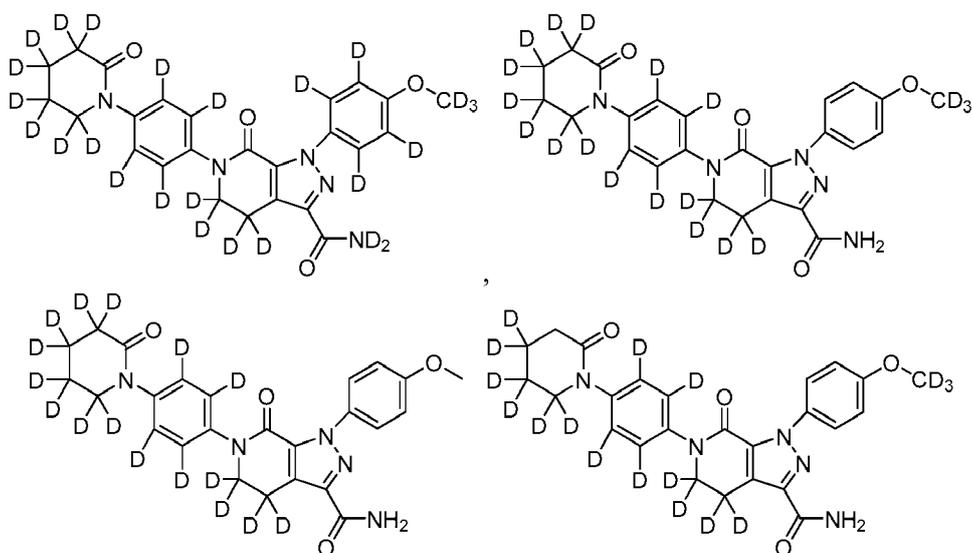
tetrahidro-1H-pirazol-[3,4-c]piridin-3-carboxamida (0,50 g, 1,09 mmol) y diclorometano seco (50 ml). Se agitó la mezcla resultante a aproximadamente -20°C durante aproximadamente 3 horas, y luego se vertió en agua enfriada con hielo. El tratamiento final de extracción convencional con diclorometano proporcionó un residuo en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol al 10% en dioxano) para dar el producto del título como un sólido blanquecino (0,130 g, rendimiento = 27%). p.f.: 160-165°C; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,82-1,85 (m, 4H), 2,38 (t, J= 6,2 Hz, 2H), 3,17-3,20 (m, 2H), 3,57-3,60 (m, 2H), 4,03 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 6,79 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 7,26-7,36 (m, 5H) 7,42 (a, intercambiable por D₂O, 1H), 7,7 (a, intercambiable por D₂O, 1H), 9,78 (a, intercambiable por D₂O, 1H); IR (KBr) ν 3469, 3162, 2925, 2857, 1673, 1601, 1512, 1296, 837, 754 cm⁻¹; EM 444 (M - 1).

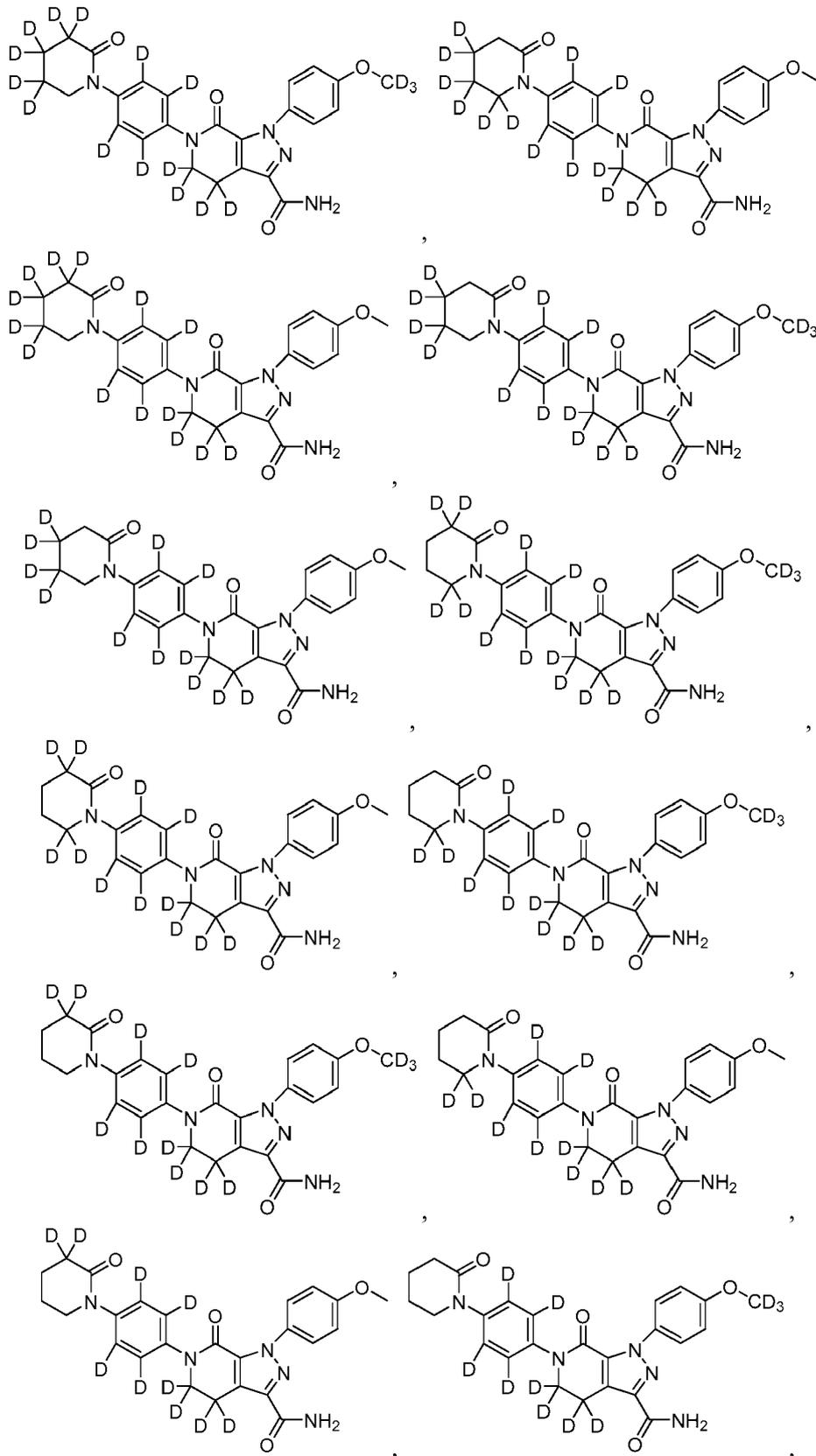
Etapa 2

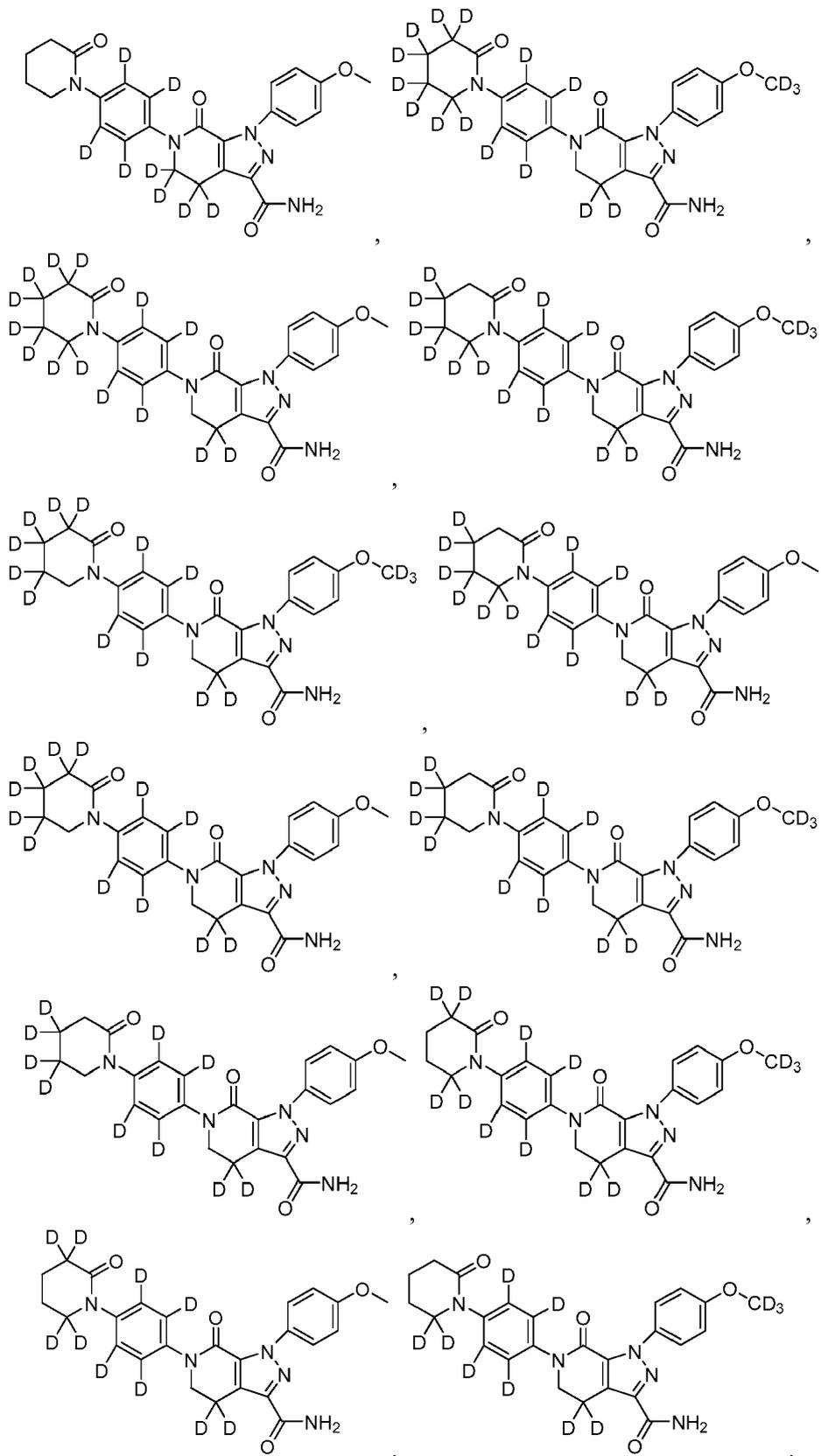


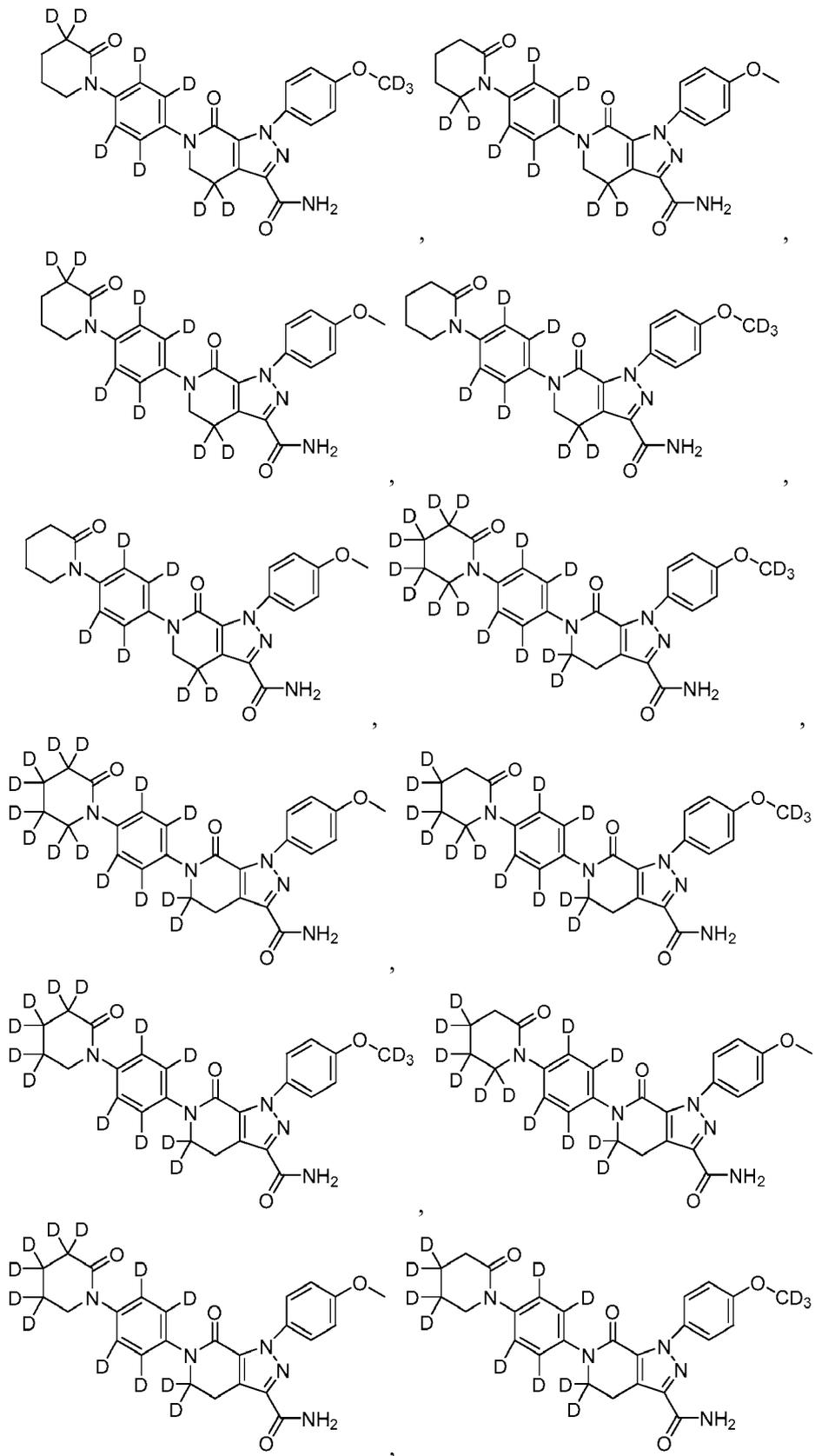
15 1-(4-d₃-Metoxifenil-7-oxo-6-(4-(2-oxo-1-piperidinil) fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazol-[3,4-c]piridin-3-carboxamida: En un tubo sellado, se agitó una mezcla de 1-(4-hidroxifenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-yl)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazo[3,4-c]piridin-3-carboxamida (0,250 g, 0,561 mmol), acetonitrilo seco y carbonato de potasio (0,154 g, 1,11 mmol) a la temperatura ambiental durante aproximadamente 10 minutos. Luego se añadió yoduro de d₃-metilo (97,15 mg, 0,67mmol). Se calentó la mezcla a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 6 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiental, y se retiraron los sólidos por filtración. Se concentró el filtrado resultante y se purificó al líquido de color amarillo pálido resultante mediante HPLC preparativa en una columna KROMASIL 100 C-18 (30 x 250 mm) de 5 μ (acetato de amonio 0,01M / metanol (1:1); velocidad de flujo 20 ml / min; T / % de B: 0 / 30, 10 / 80, 20 / 80, 20 / 1 / 30; UV: 210 nm; tiempo de ejecución = 11,212 minutos). Se purificó el compuesto del título como un sólido blanquecino (100 mg, rendimiento = 38,61%). p.f.: 236-240°C; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,92-1,94 (m, 4H), 2,53-2,55 (m, 2H), 3,37 (t, J = 7,0, 2H), 3,58-3,59 (m, 2H), 4,11 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 5,47 (s a, 1H), 6,84 (s a, 1H), 6,93 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 9,2 Hz, 2H); IR (KBr) ν 3454, 3307, 3259, 3180, 3060, 3010, 2949, 2864, 2223, 2074, 1675, 1616, 1510, 1459, 1409, 1298, 1262, 1217, 1155, 1104, 1017, 989 cm⁻¹; EM 463 (M + 1).

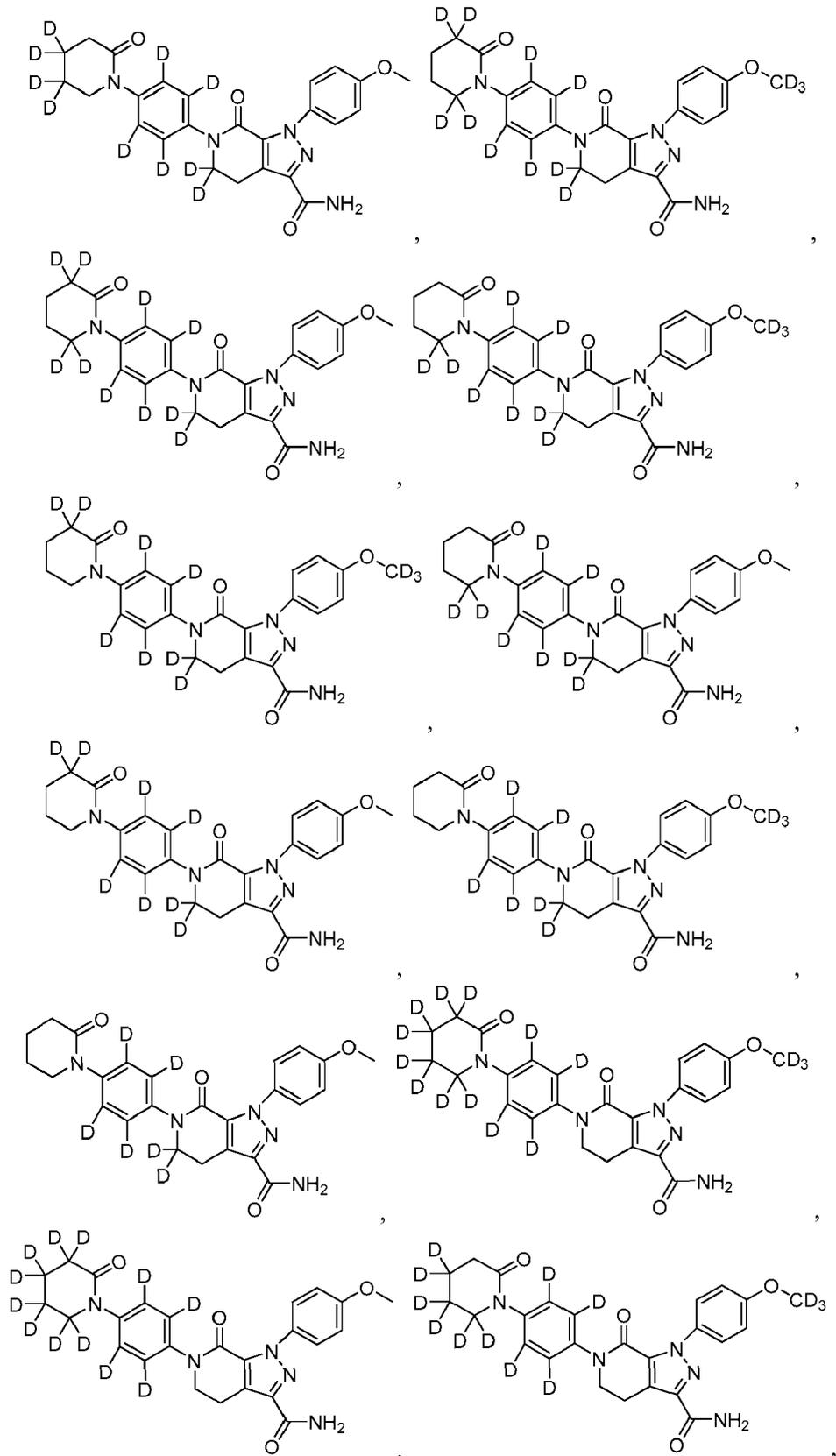
30 Pueden prepararse generalmente los siguientes compuestos usando los métodos descritos anteriormente. Se espera que estos compuestos cuando se preparen tengan actividad similar a la descrita en los ejemplos anteriores.

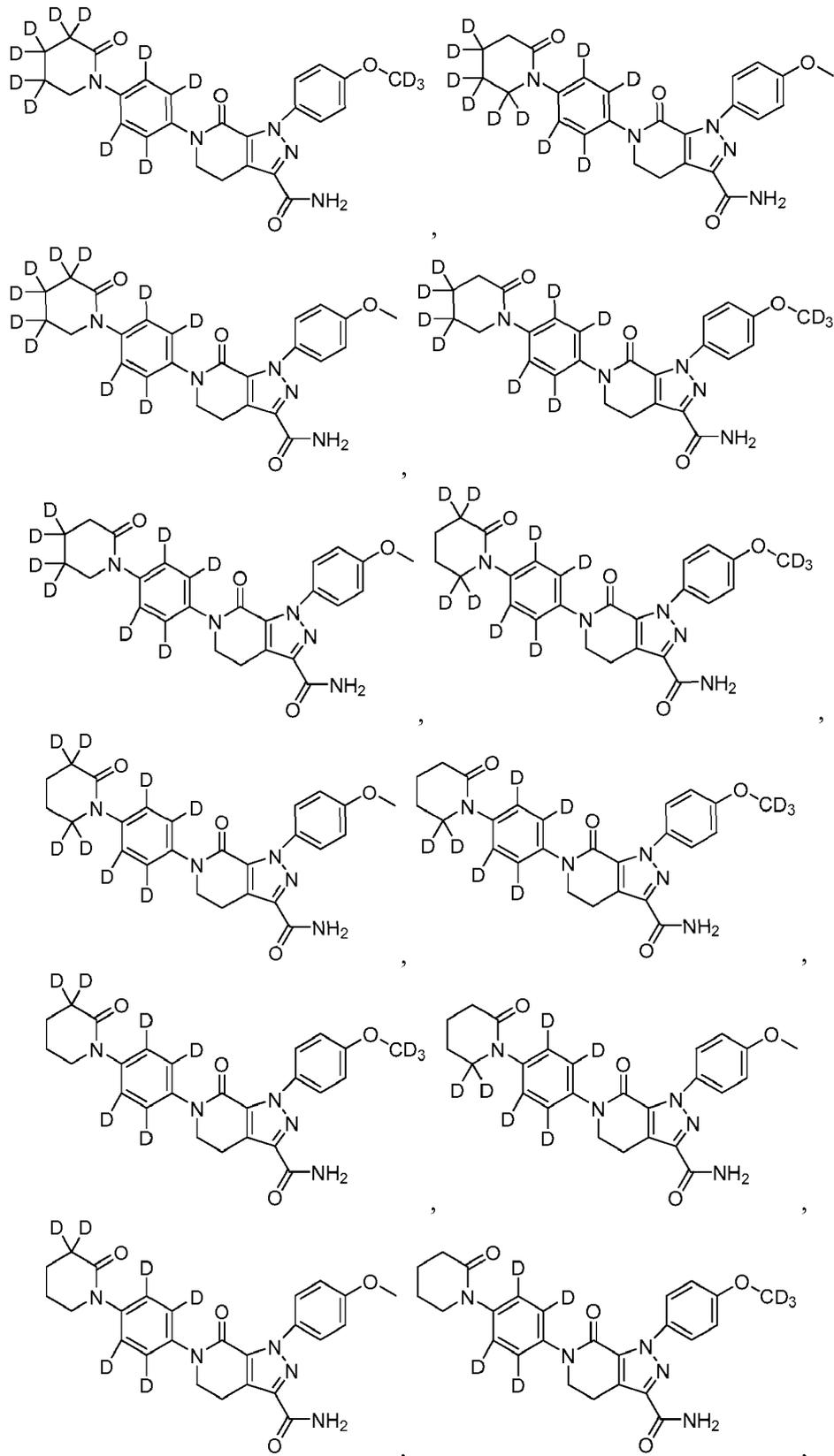


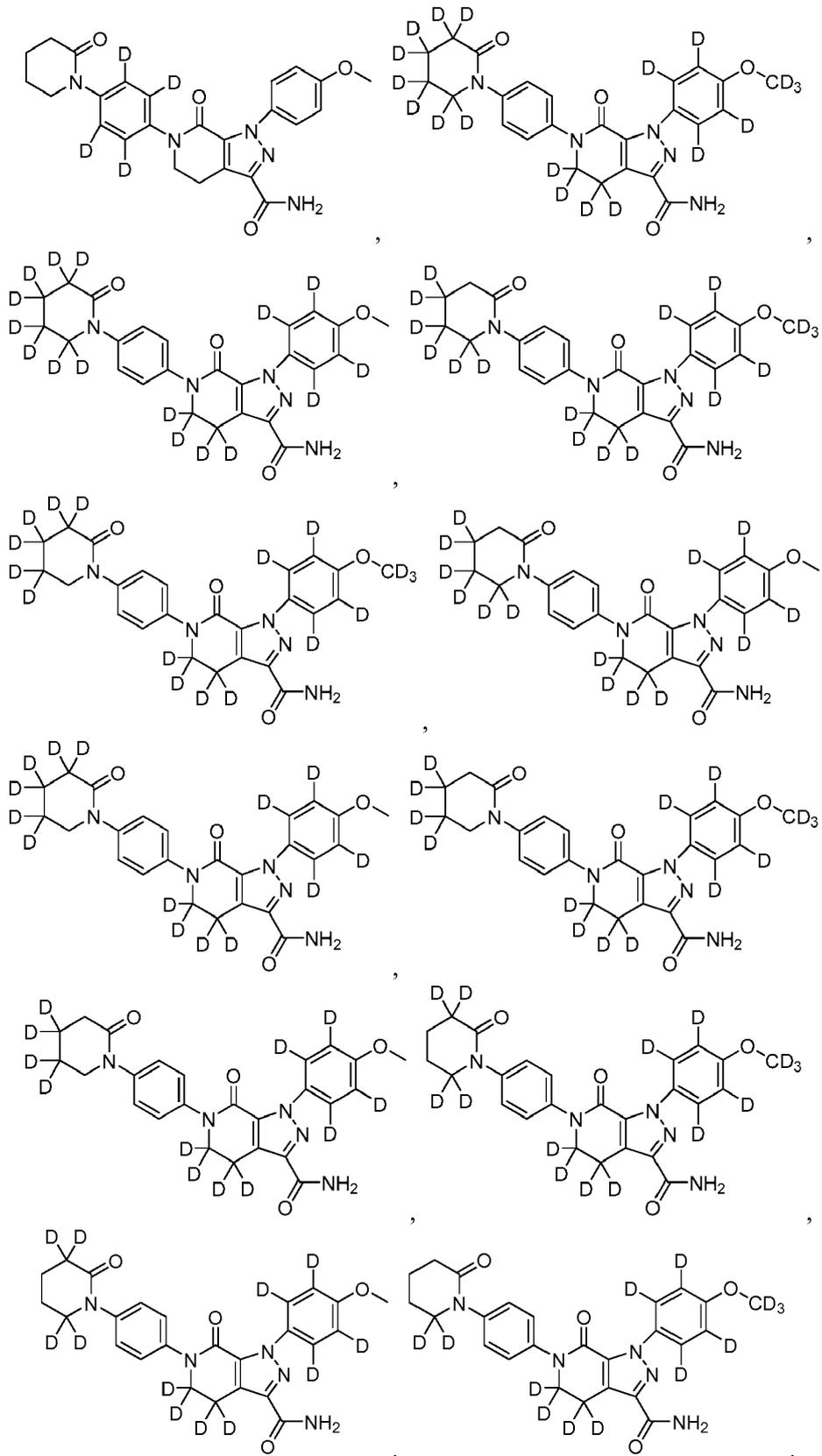


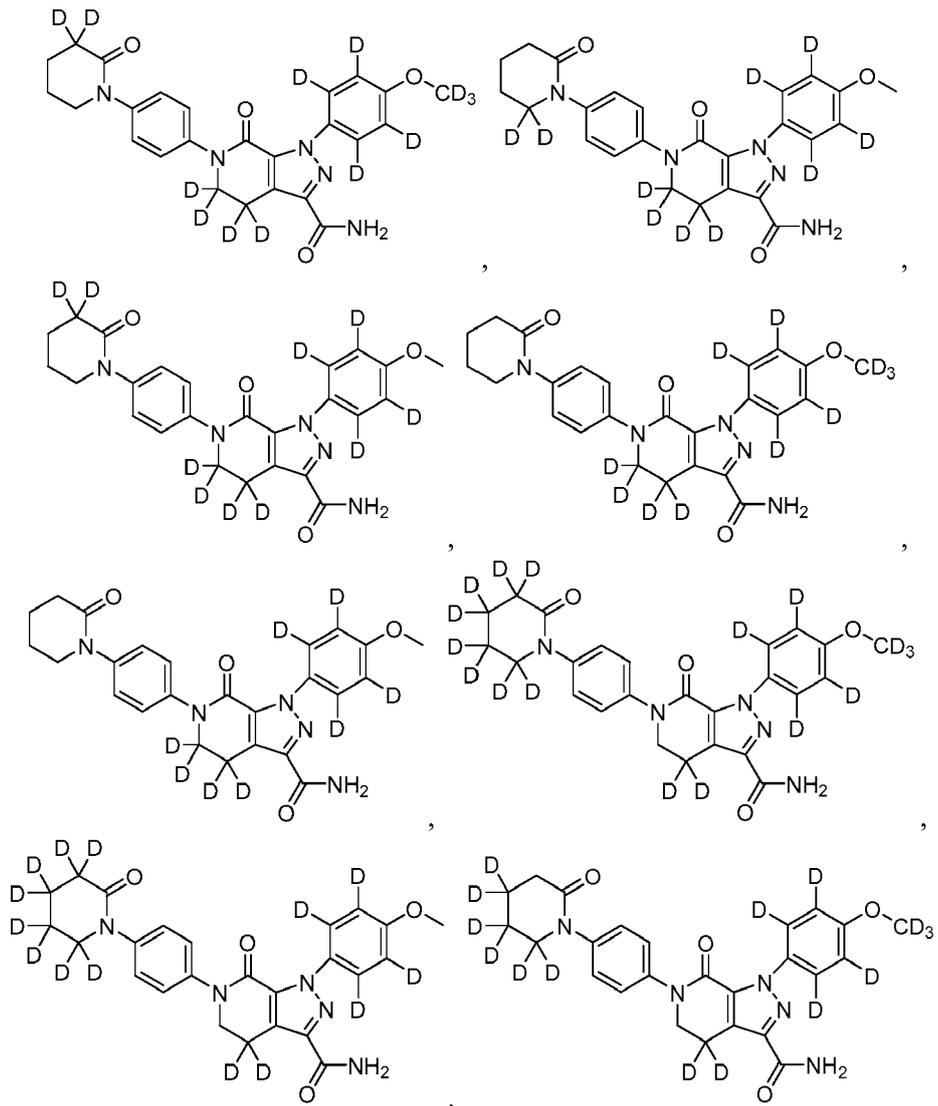


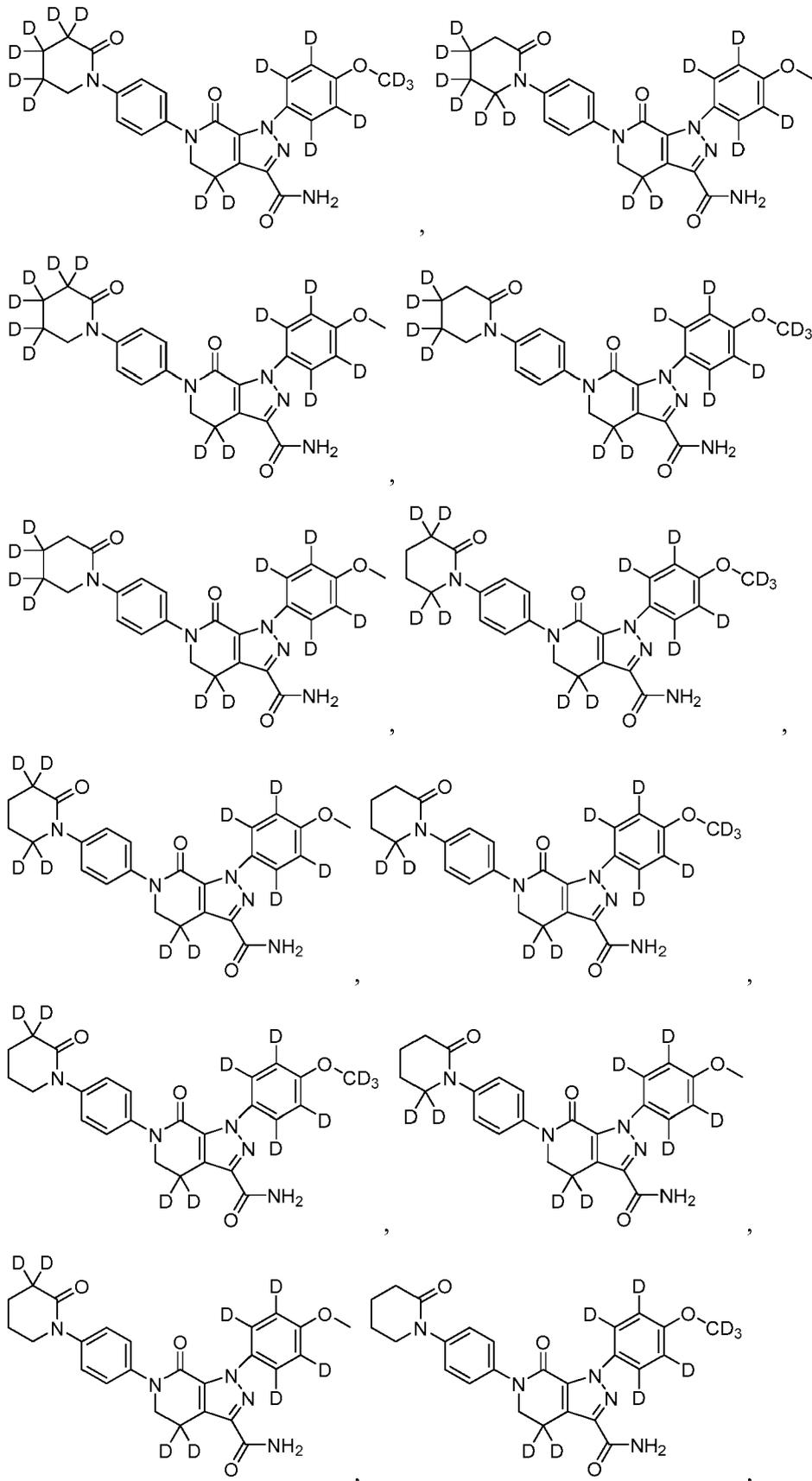


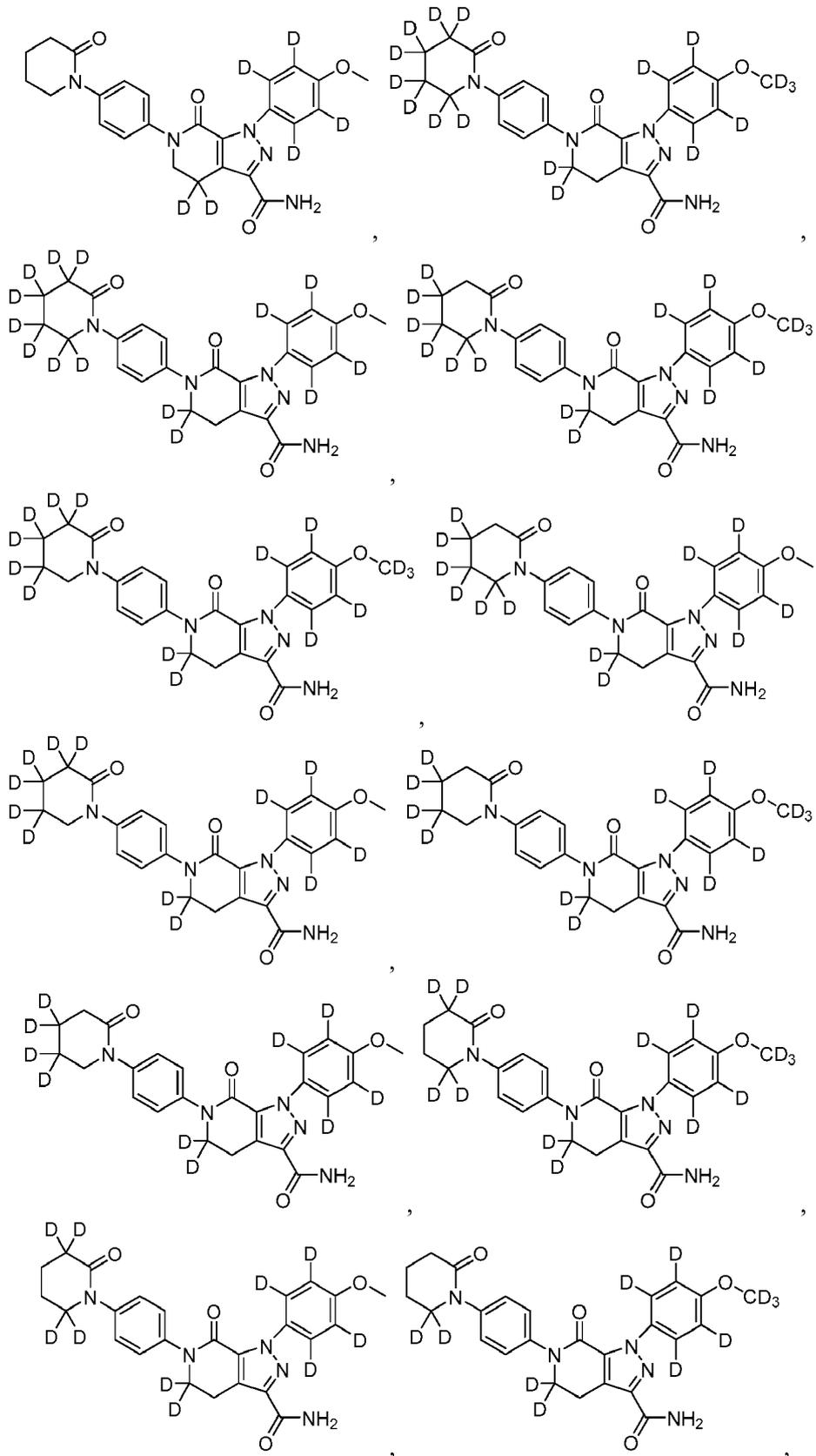


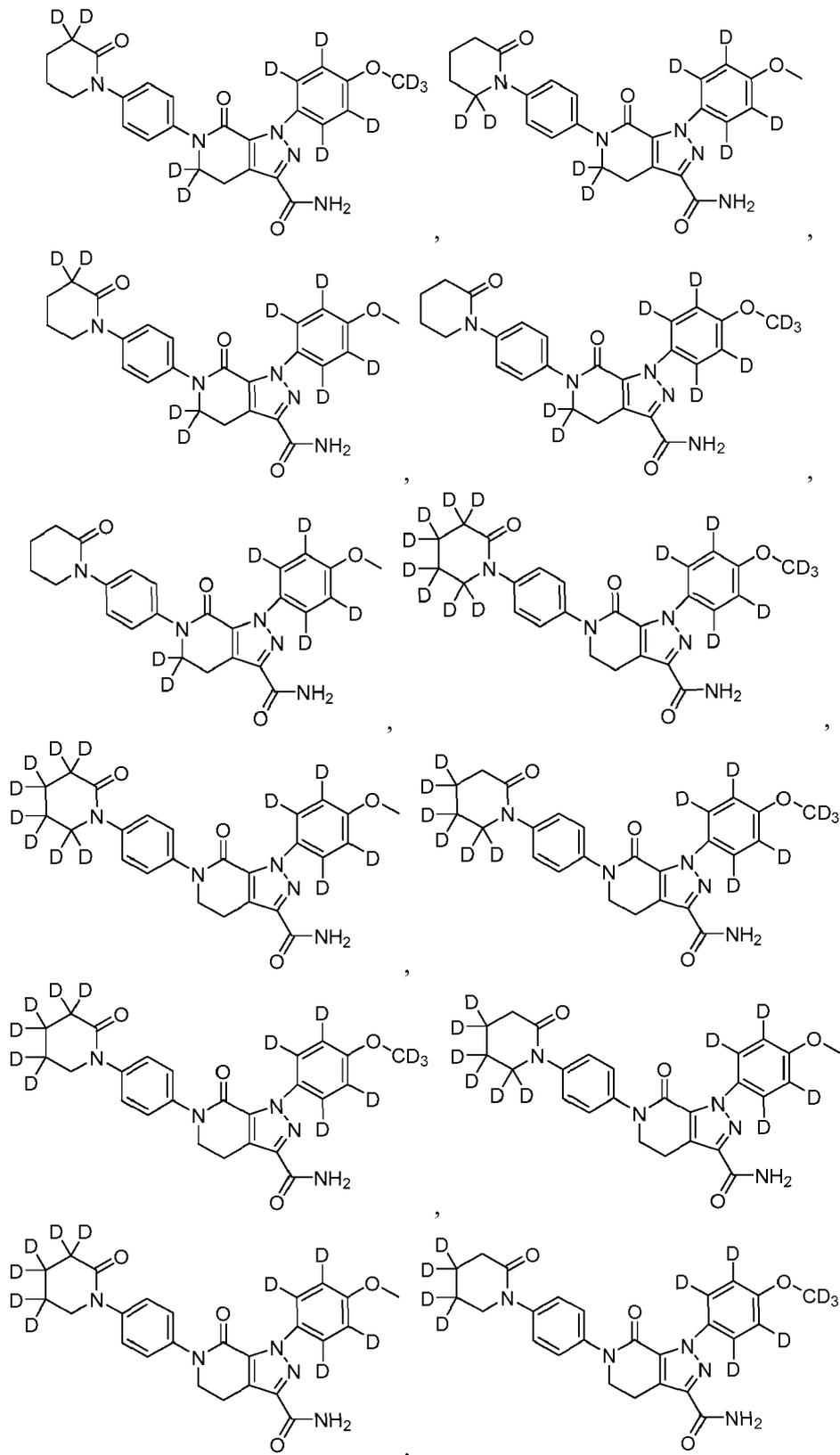


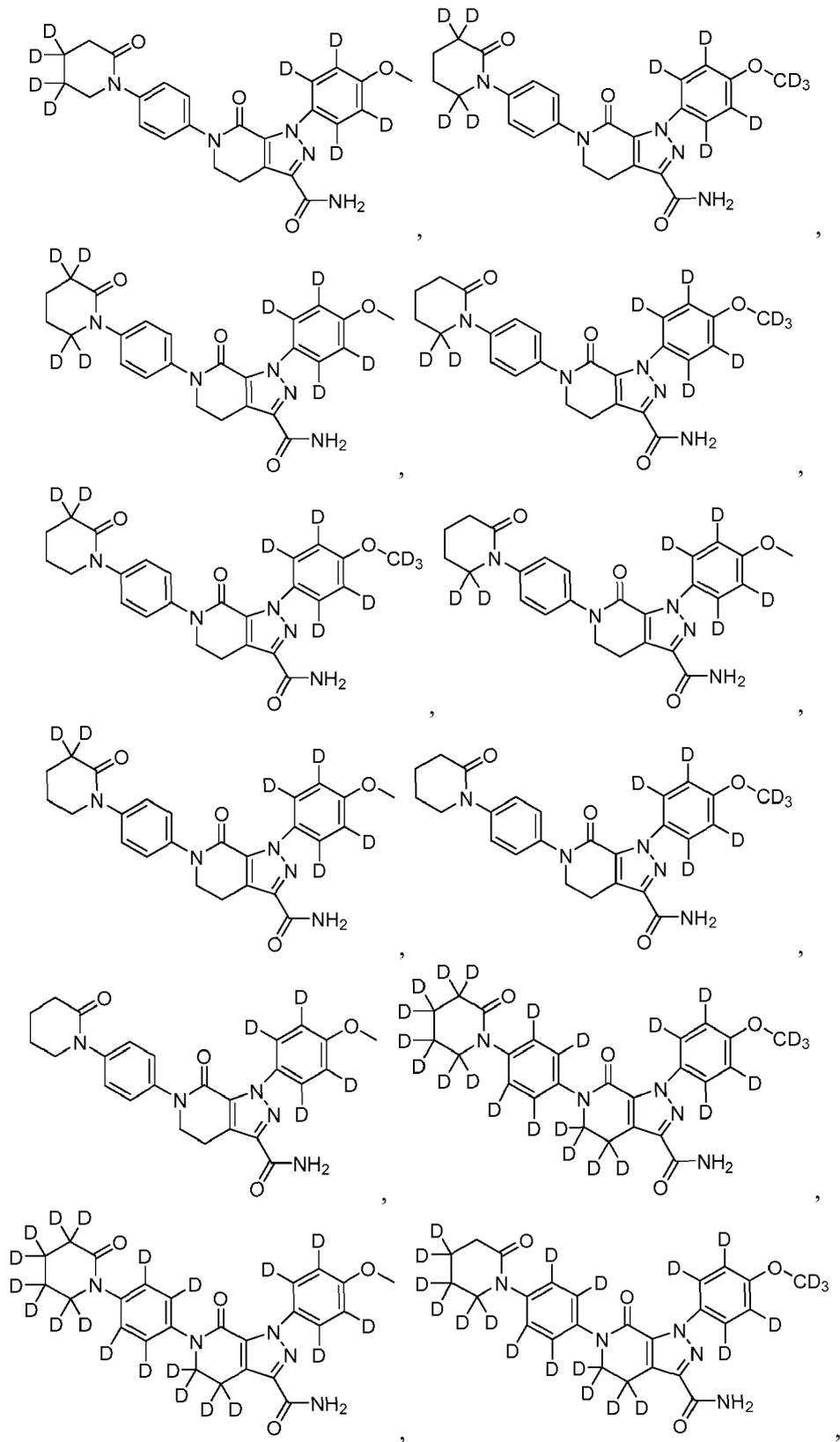


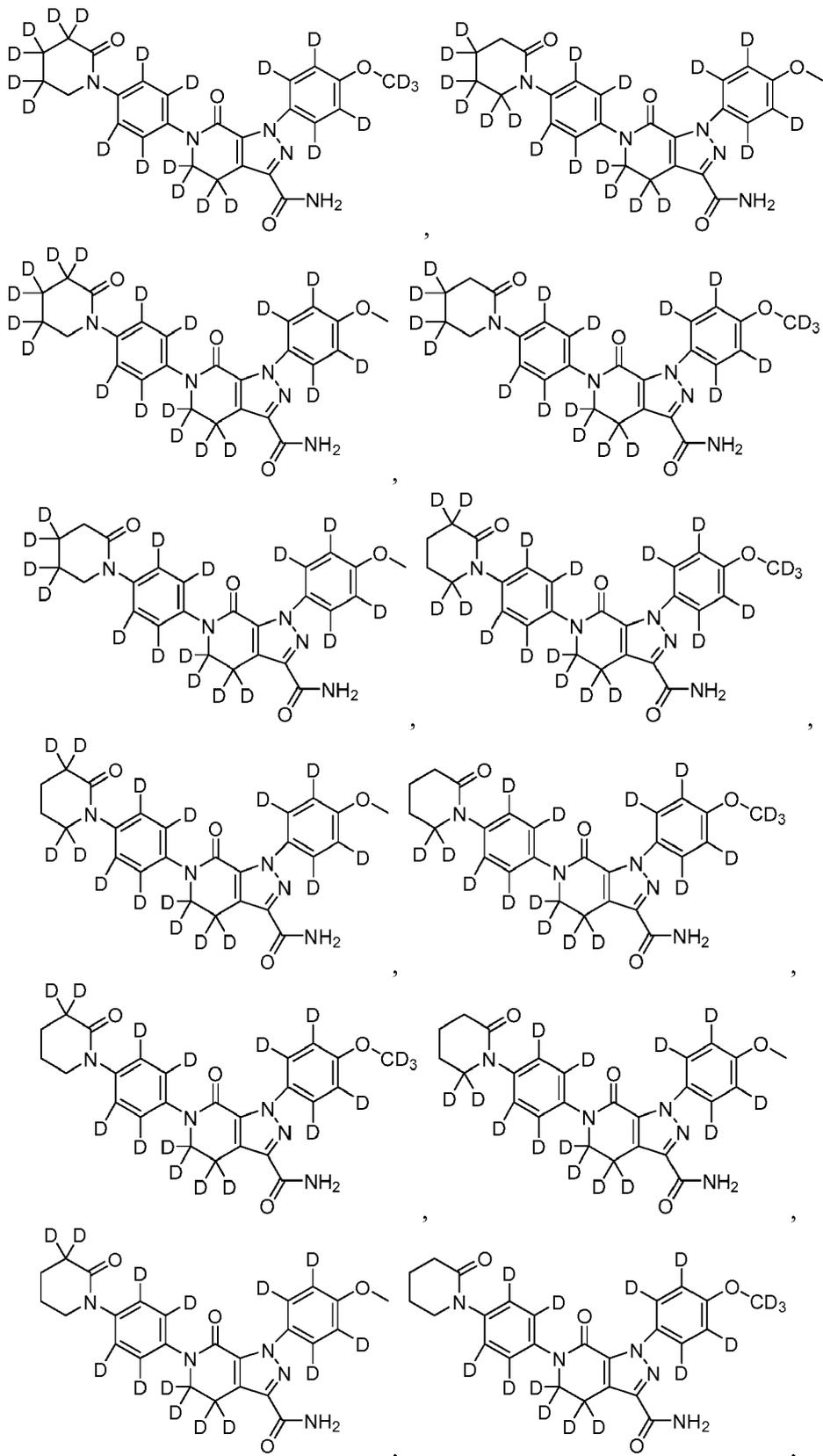


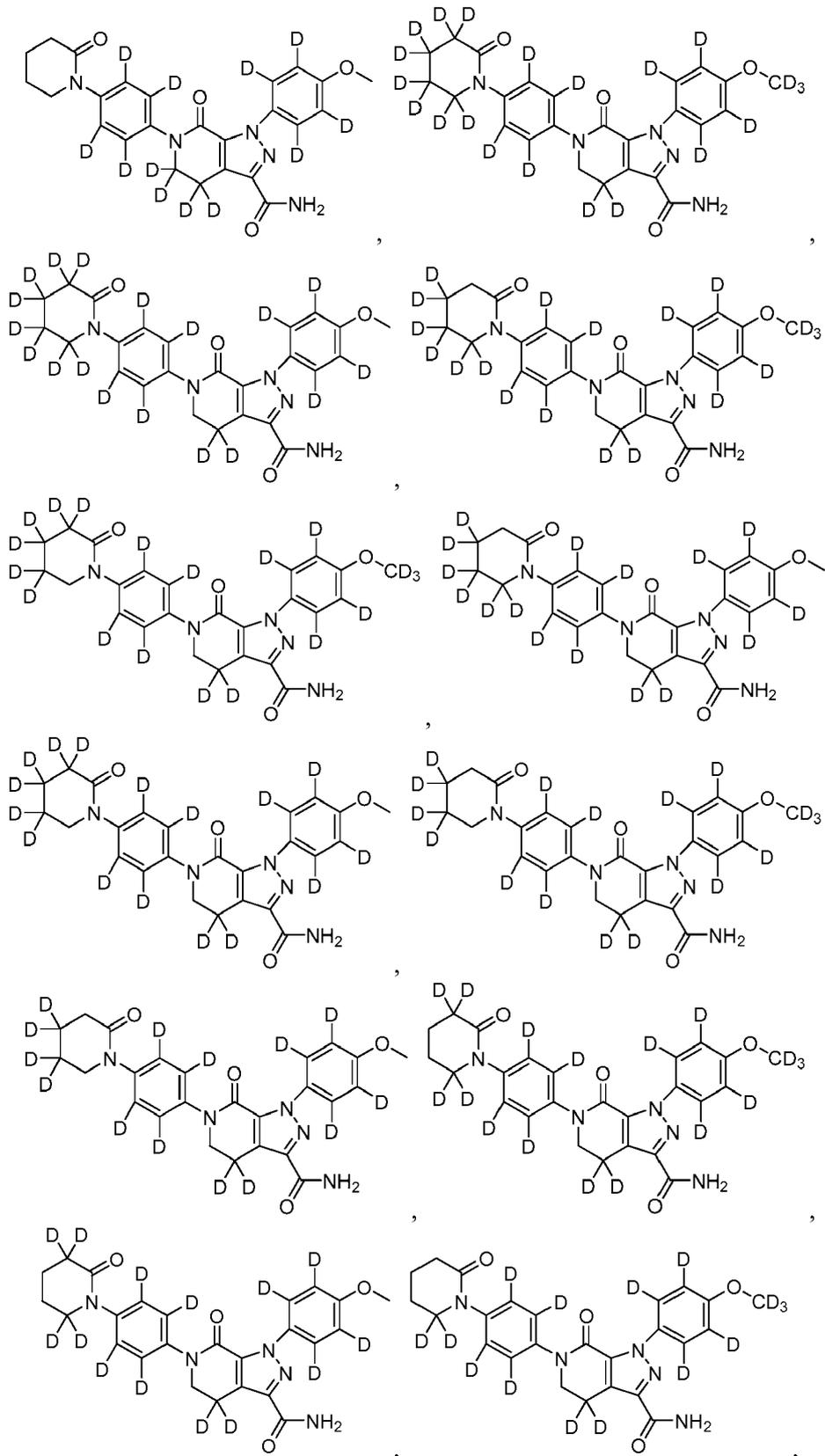


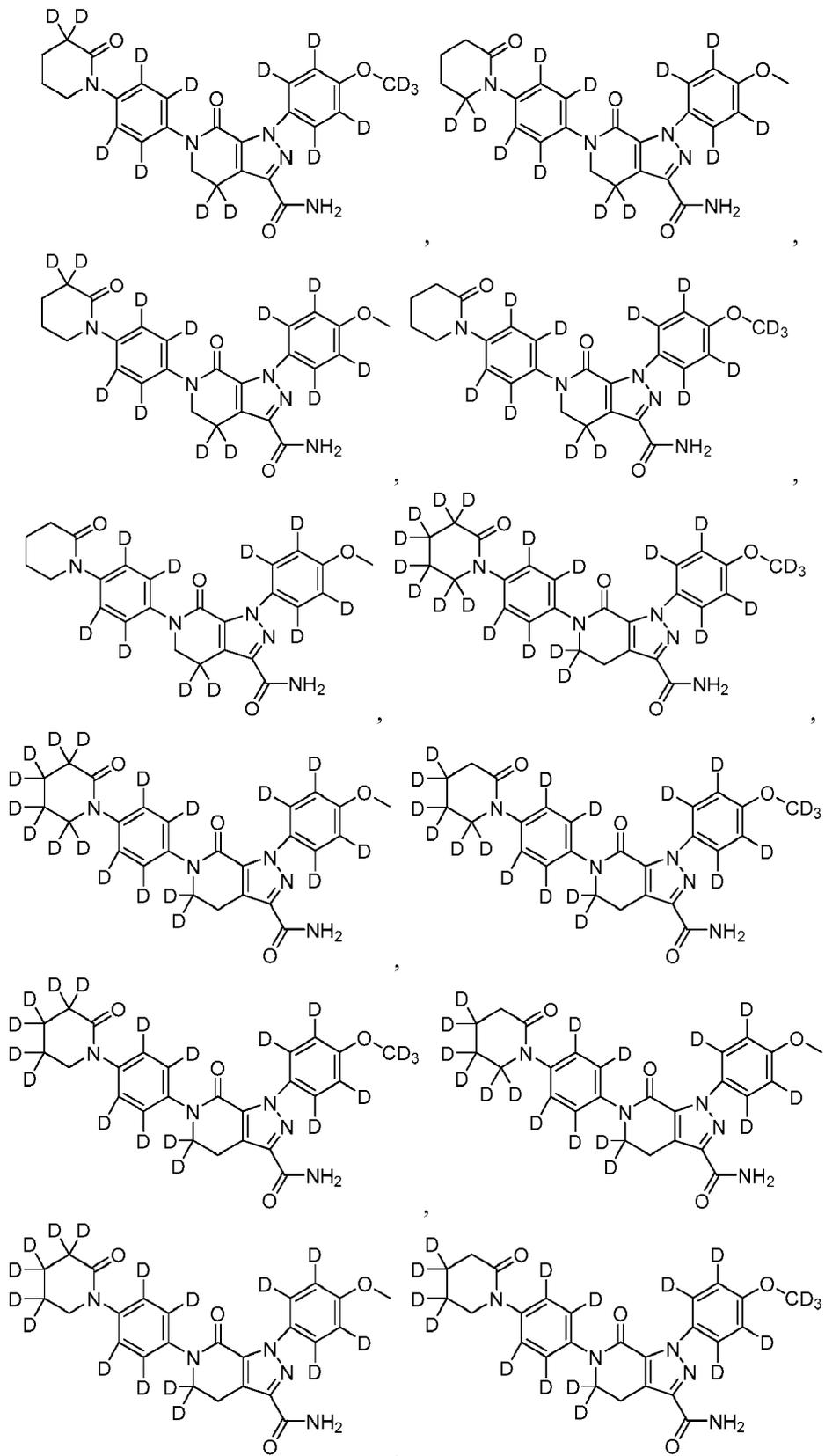


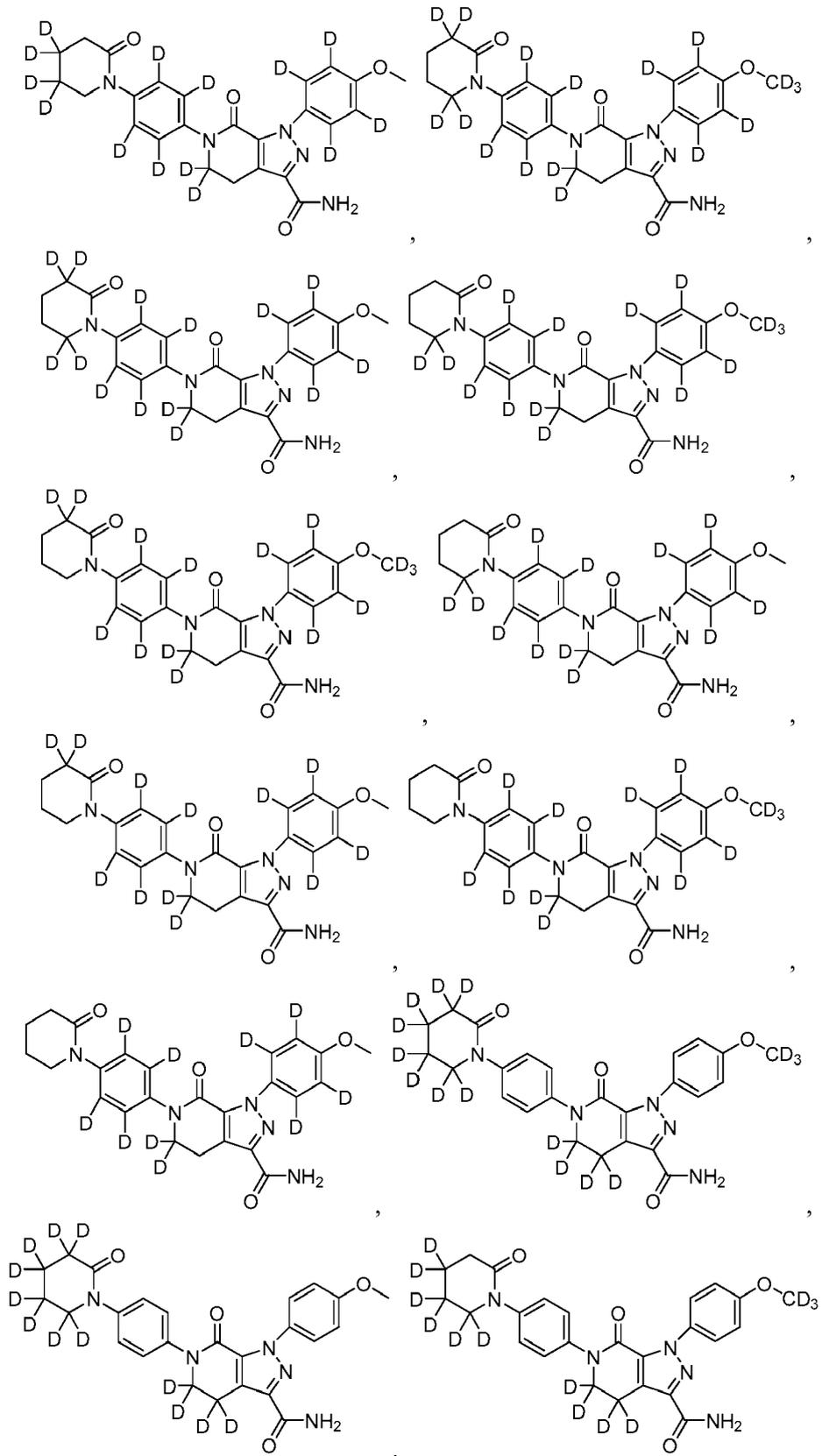


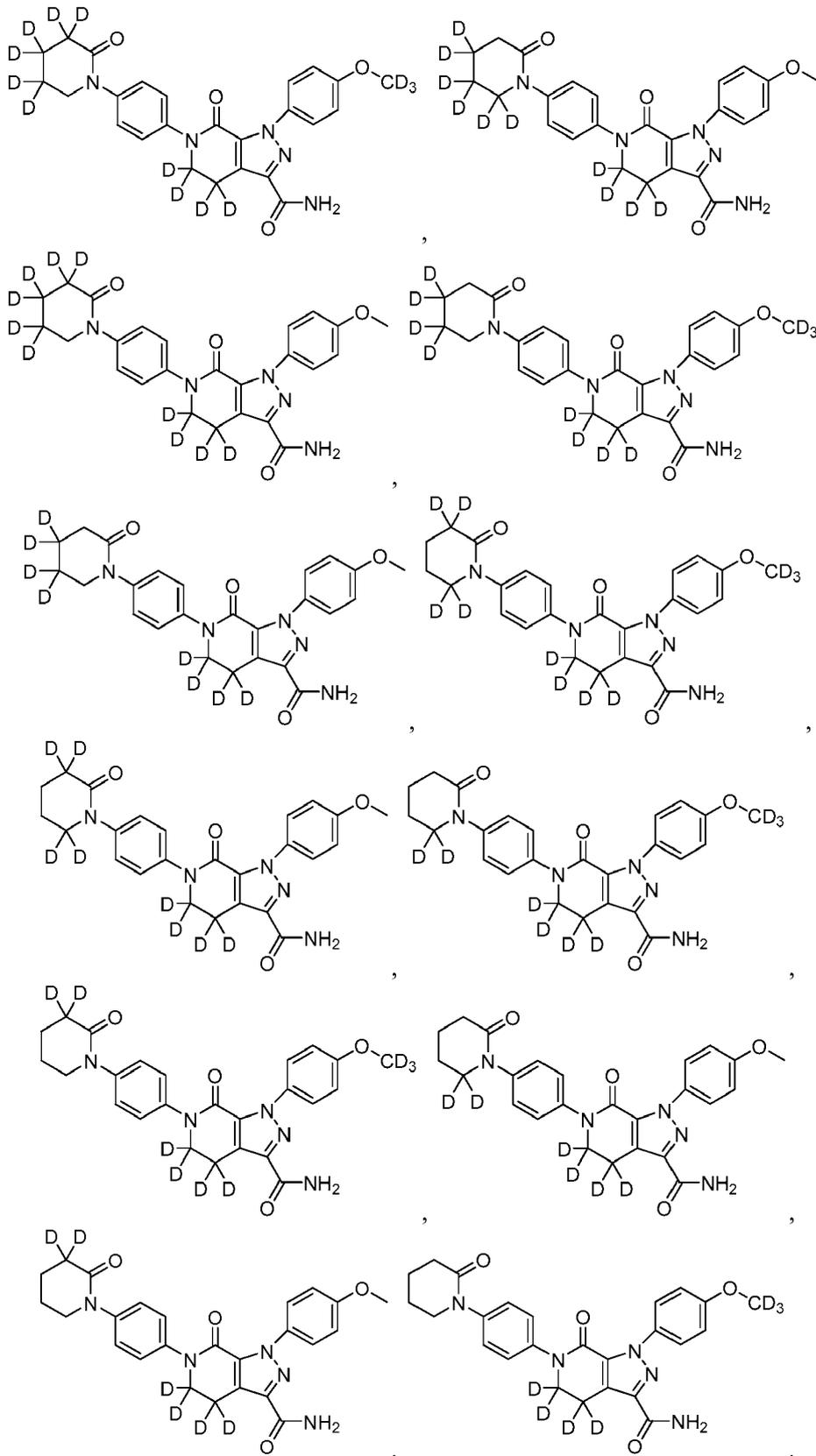


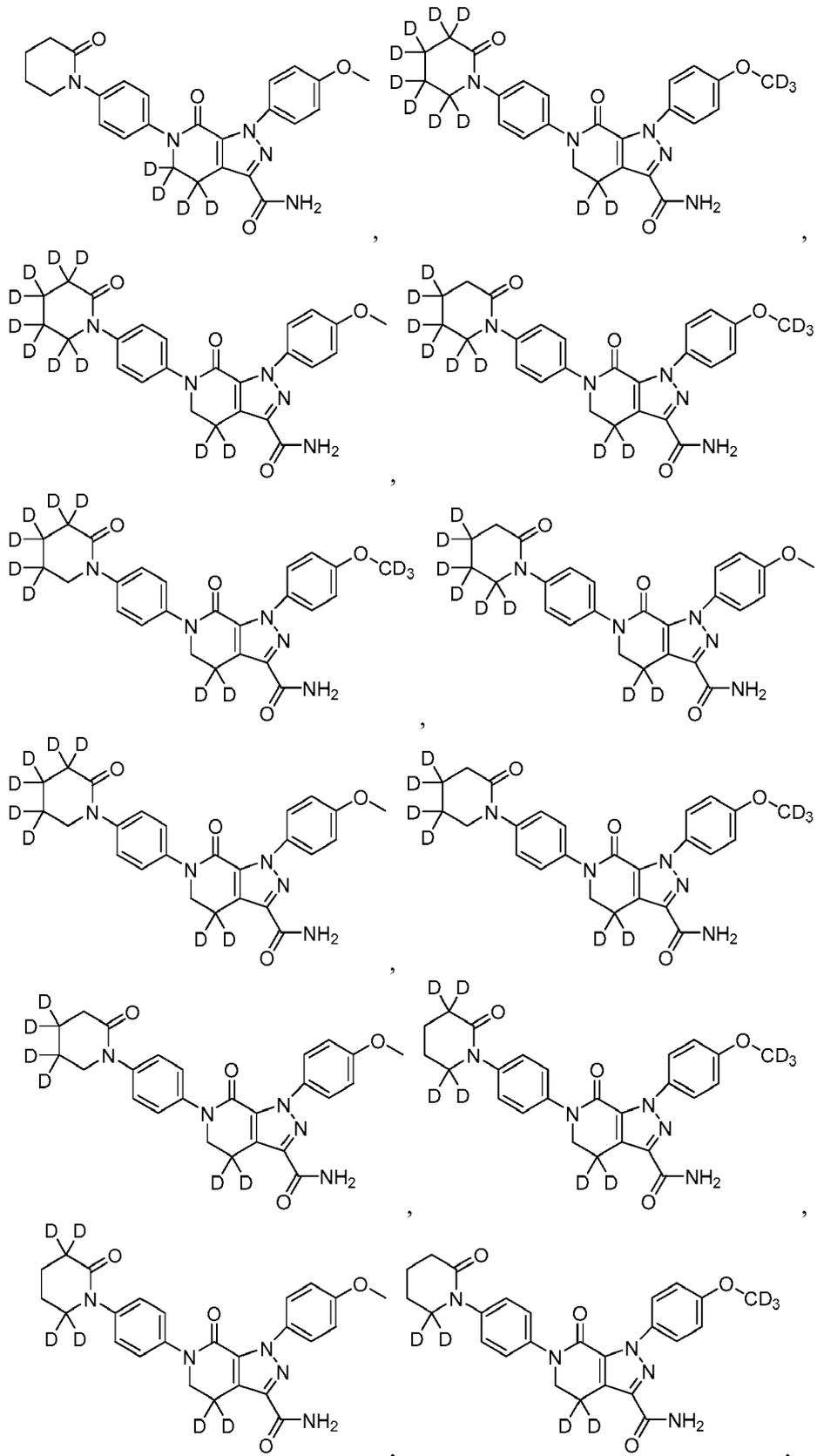


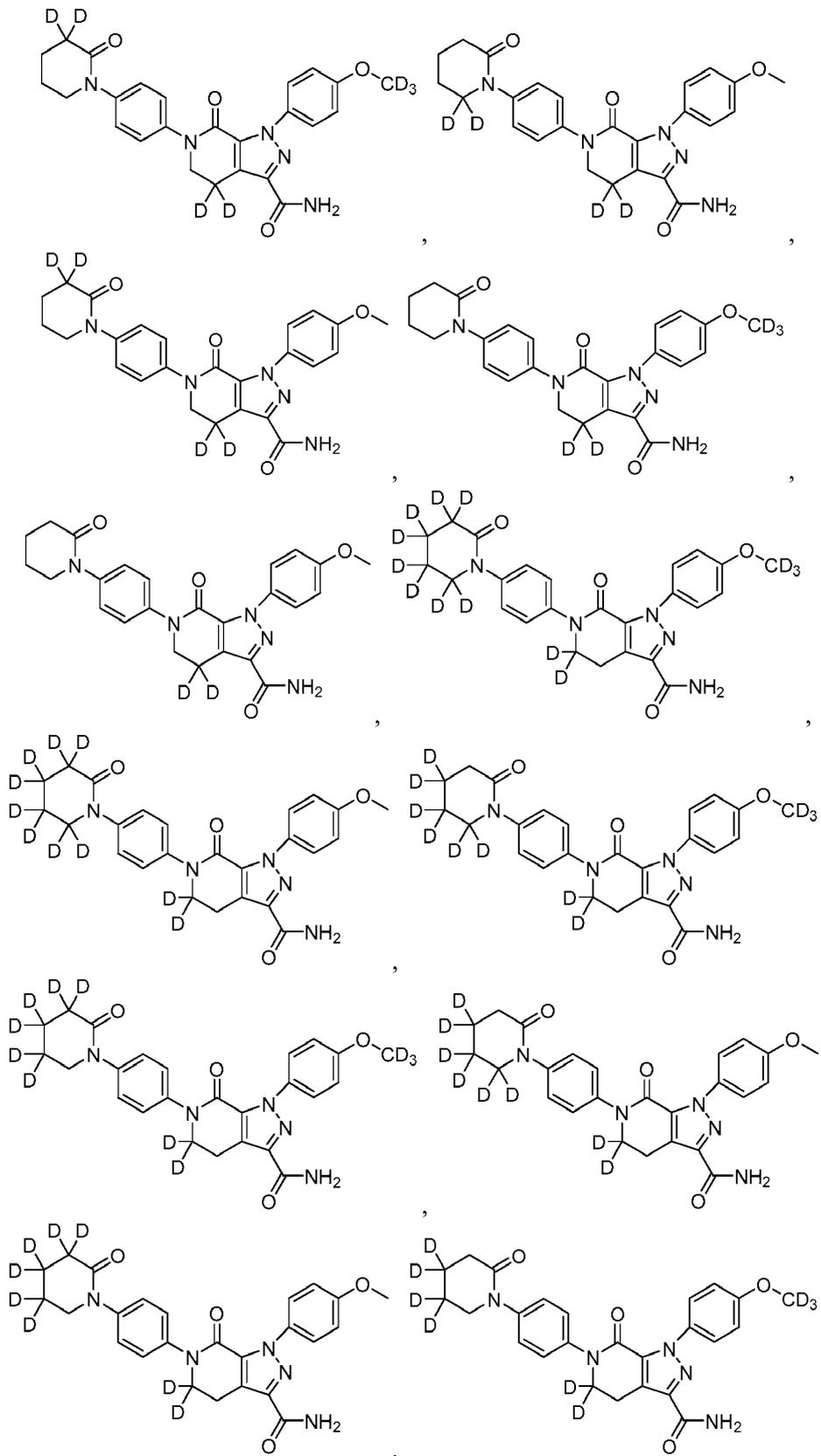


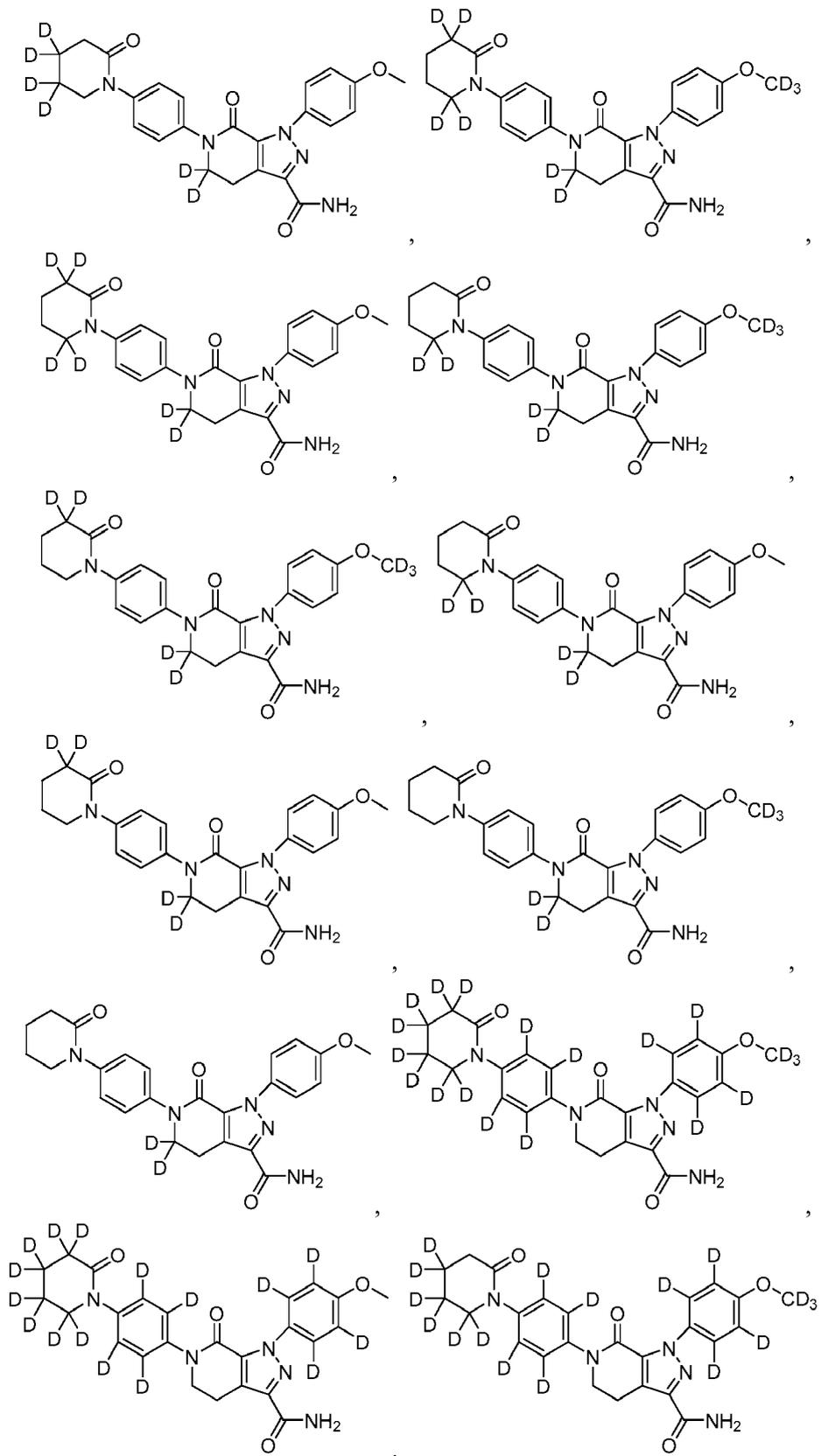


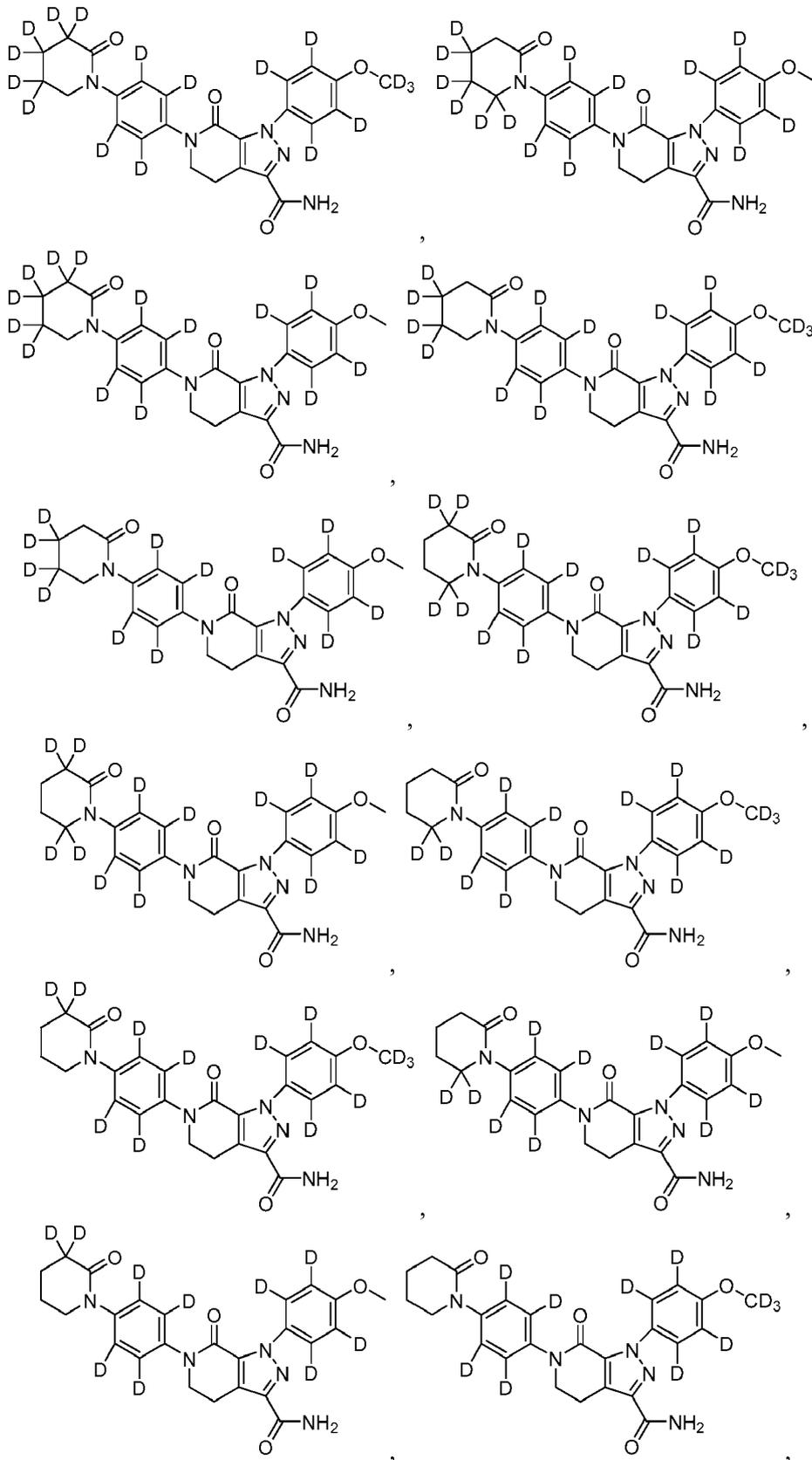


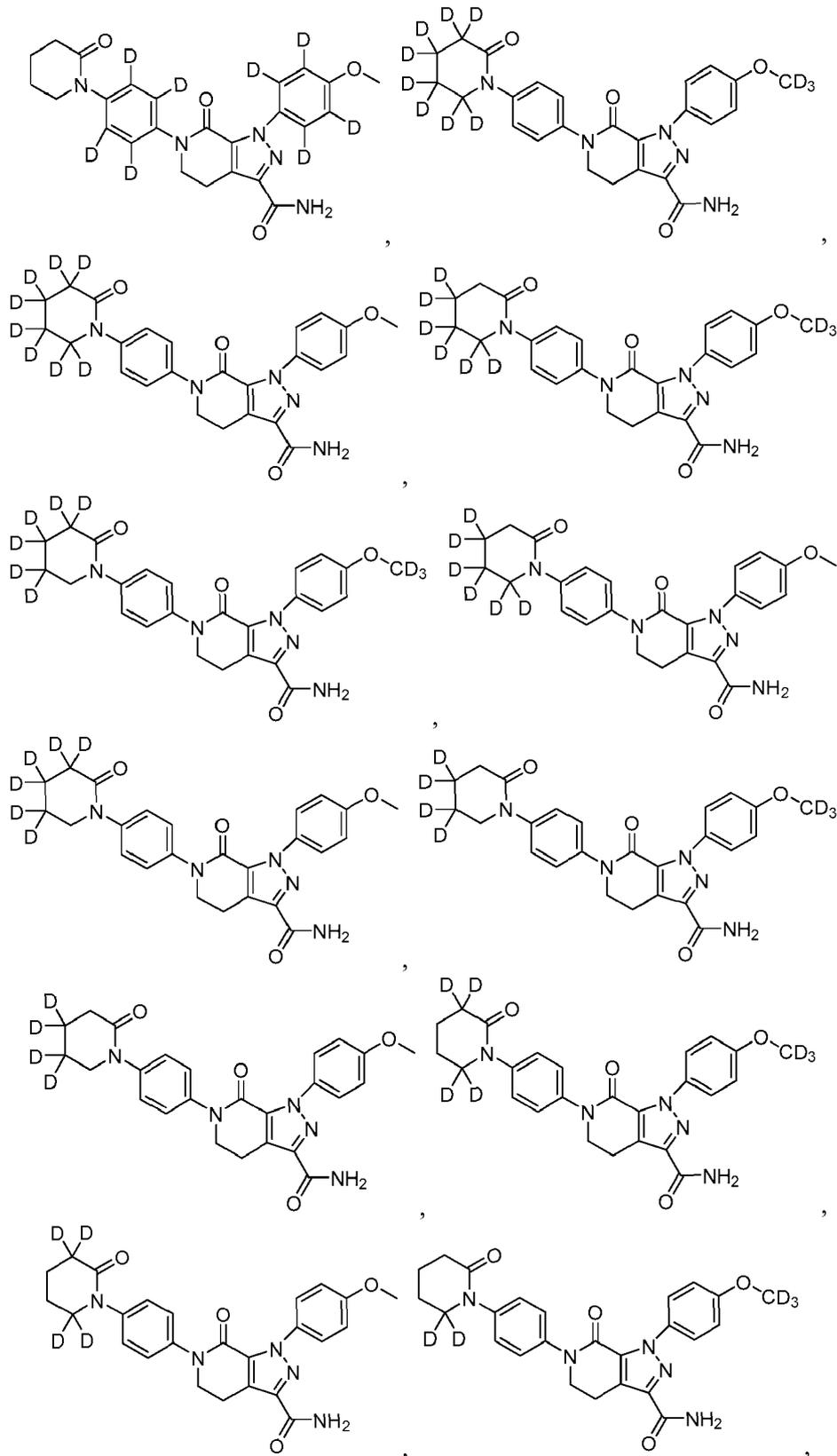


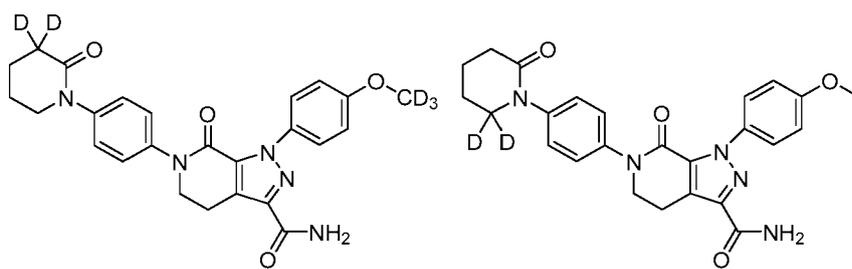




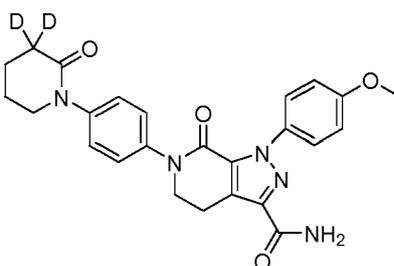








y



5 También pueden mostrarse cambios en las propiedades metabólicas de los compuestos dados a conocer en el presente documento en comparación con sus análogos no enriquecidos isotópicamente usando los siguientes ensayos. Se predice que los compuestos enumerados anteriormente que aún no se han preparado y/o sometido a ensayo tienen propiedades metabólicas alteradas tal como se muestra también mediante uno o más de estos ensayos.

Ensayos de actividad biológica

Ensayo de estabilidad de microsomas de hígado *in vitro*

15 Se llevaron a cabo ensayos de estabilidad de microsomas de hígado a 1 mg por ml de proteína de microsomas de hígado con un sistema de generación de NADPH en bicarbonato de sodio al 2% (NADPH 2,2 mM, glucosa-6-fosfato 25,6 mM, 6 unidades por ml de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y cloruro de magnesio 3,3 mM). Se prepararon los compuestos de prueba como disoluciones en acetonitrilo al 20%-agua y se añadieron a la mezcla de ensayo
20 (concentración de ensayo final de 5 microgramos por ml) y se incubaron a 37°C. La concentración final de acetonitrilo en el ensayo fue <1%. Se tomaron alícuotas (50 µl) a los tiempos de 0, 15, 30, 45 y 60 minutos, y se diluyeron con acetonitrilo enfriado con hielo (200 µl) para detener las reacciones. Se centrifugaron las muestras a 12.000 rpm durante 10 minutos para precipitar las proteínas. Se transfirieron los sobrenadantes a tubos de microcentrifuga y se almacenaron para análisis mediante CL/EM/EM de la semivida de degradación de los
25 compuestos de prueba.

Metabolismo *in vitro* usando enzimas del citocromo P₄₅₀ humanas

30 Las enzimas del citocromo P₄₅₀ se expresan a partir del ADNc correspondiente usando un sistema de expresión en baculovirus (BD Biosciences, San Jose, CA). Se incubó una mezcla de reacción de 0,25 mililitros que contiene 0,8 miligramos por mililitro de proteína, NADP⁺ 1,3 milimolar, glucosa-6-fosfato 3,3 milimolar, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa 0,4 U/ml, cloruro de magnesio 3,3 milimolar y 0,2 milimolar de un compuesto de fórmula I, el compuesto no enriquecido isotópicamente correspondiente o patrón o control en fosfato de potasio 100 milimolar (pH 7,4) a 37°C durante 20 min. Después de la incubación, se detiene la reacción mediante la adición de un disolvente apropiado (por ejemplo, acetonitrilo, ácido tricloroacético al 20%, 94% de acetonitrilo/6% de ácido acético glacial, ácido perclórico al 70%, 94% de acetonitrilo/6% de ácido acético glacial) y se centrifuga (10.000 g) durante 3
35 minutos. Se analiza el sobrenadante mediante HPLC/EM/EM.

Citocromo P ₄₅₀	Patrón
CYP1A2	Fenacetina
CYP2A6	Cumarina
CYP2B6	[¹³ C]-(<i>S</i>)-mefenitoína
CYP2C8	Paclitaxel
CYP2C9	Diclofenaco
CYP2C19	[¹³ C]-(<i>S</i>)-mefenitoína
CYP2D6	(+/-)-Bufuralol
CYP2E1	Clorzoxazona

CYP3A4	Testosterona
CYP4A	Acido [¹⁴ C]-láurico

Inhibición de monoamina oxidasa A y recambio oxidativo

5 Se lleva a cabo el procedimiento usando los métodos descritos por Weyler, Journal of Biological Chemistry 1985, 260, 13199-13207. Se mide la actividad monoamina oxidasa A de manera espectrofotométrica monitorizando el aumento de la absorbancia a 314 nm con la oxidación de quinuramina con formación de 4-hidroxiquinolina. Se llevan a cabo las mediciones, a 30°C, en tampón fosfato de sodio 50 mM, pH 7,2, que contenía Triton X-100 al 0,2% (tampón de ensayo de monoamina oxidasa), más quinuramina 1 mM, y la cantidad deseada de enzima en un volumen total de 1 ml.

10

Inhibición de monoamina oxidasa B y recambio oxidativo

Se lleva a cabo el procedimiento tal como se describió en Uebelhack, Pharmacopsychiatry 1998, 31, 187-192.

15 Ensayo *in vitro* que mide el efecto de apixabán sobre la actividad de FXa libre y unido a coágulo humano.

Se lleva a cabo el procedimiento tal como se describió en Jiang, *et al.*, Thromboses and Haemostasis 2009, 101(4), 780-782.

20 Detección del metabolismo y la farmacocinética de apixabán después de la administración oral a seres humanos

Se lleva a cabo el procedimiento tal como se describió en Raghavan, *et al.*, Drug Metabolism and Disposition 2009, 37(1), 74-81.

25 Ensayo metabólico de apixabán marcado con ¹⁴C en ratones, ratas, conejos, perros y seres humanos.

Se lleva a cabo el procedimiento tal como se describió en Zhang, *et al.*, Drug Metabolism and Disposition 2009, 37(8), 1738-1748.

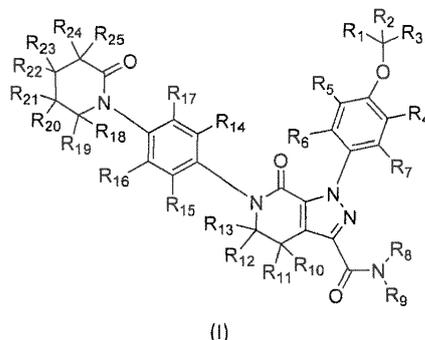
30 Ensayo cromogénico de FXa

Se lleva a cabo el procedimiento tal como se describió en Lee *et al.*, Pharmaceutical Research 2000, 17(10), 1259-1264.

35

REVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula estructural I



5

o una sal del mismo, en la que:

10

R₁-R₂₅ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y deuterio; al menos uno de R₁-R₂₅ es deuterio; y al menos uno de R₁-R₂₅ tiene independientemente un enriquecimiento en deuterio de no menos del 10%.

15

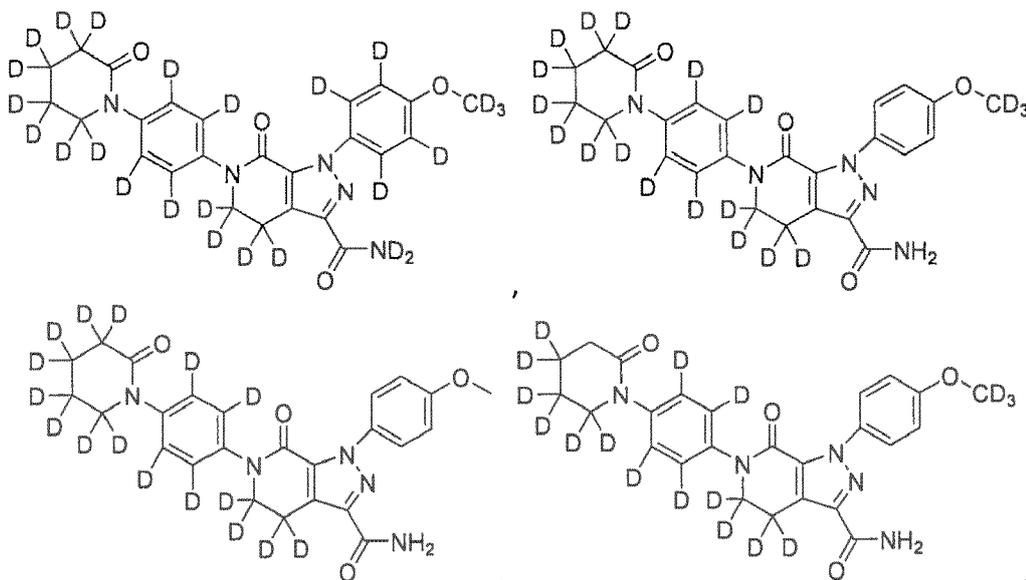
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que al menos uno de R₁-R₂₅ tiene independientemente un enriquecimiento en deuterio de no menos del 50%.

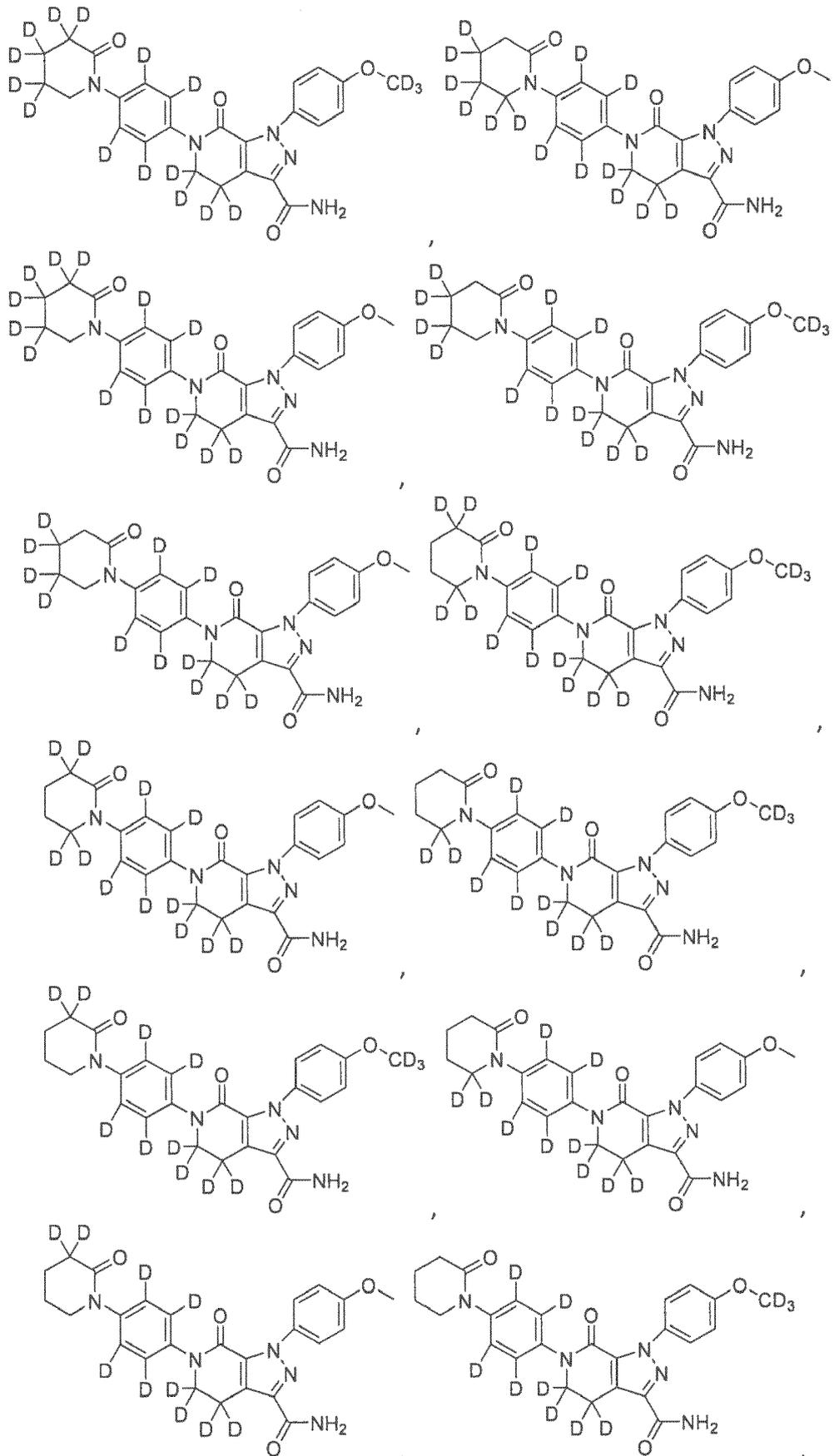
20

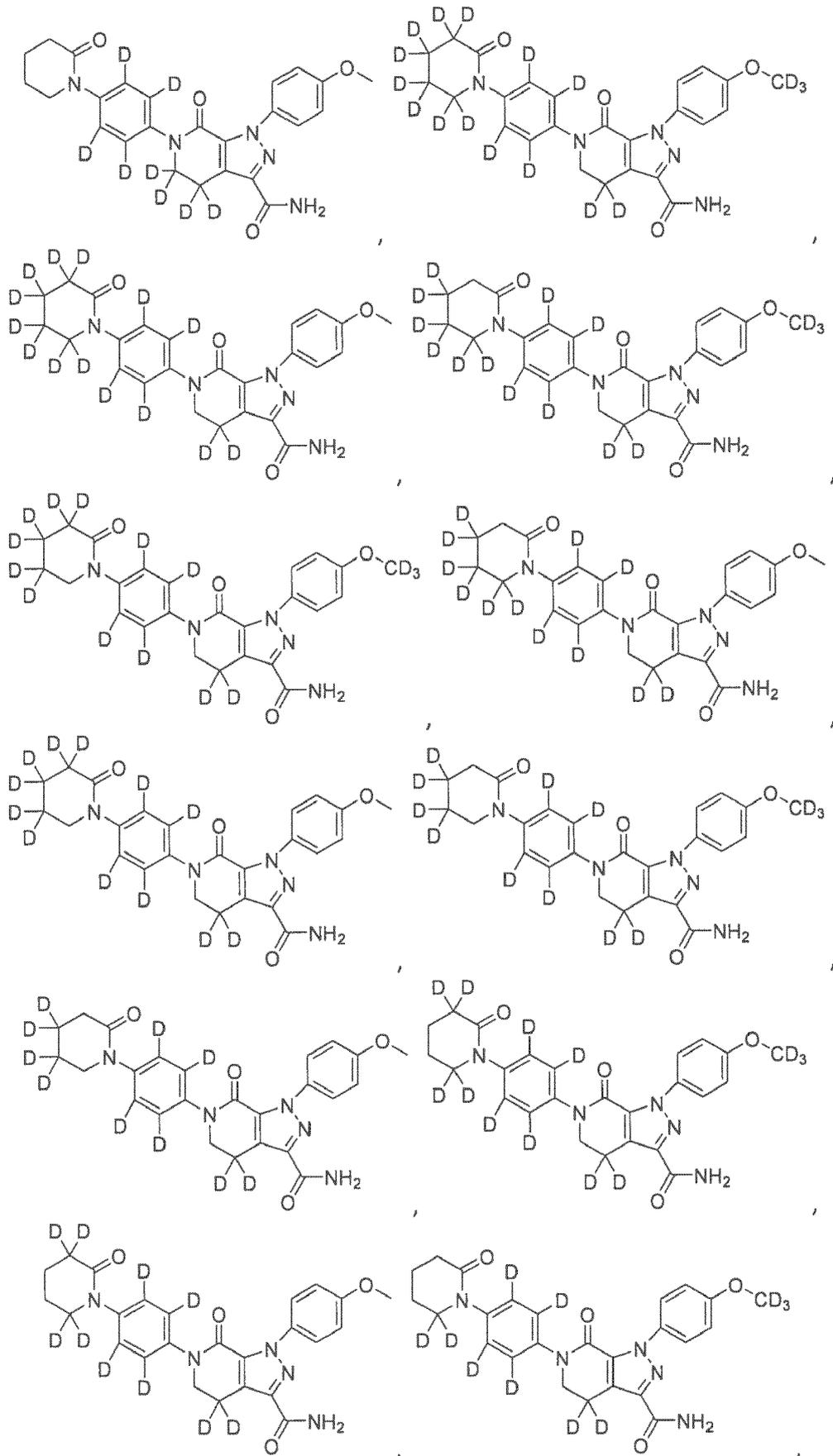
3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que al menos uno de R₁-R₂₅ tiene independientemente un enriquecimiento en deuterio de no menos del 90%.

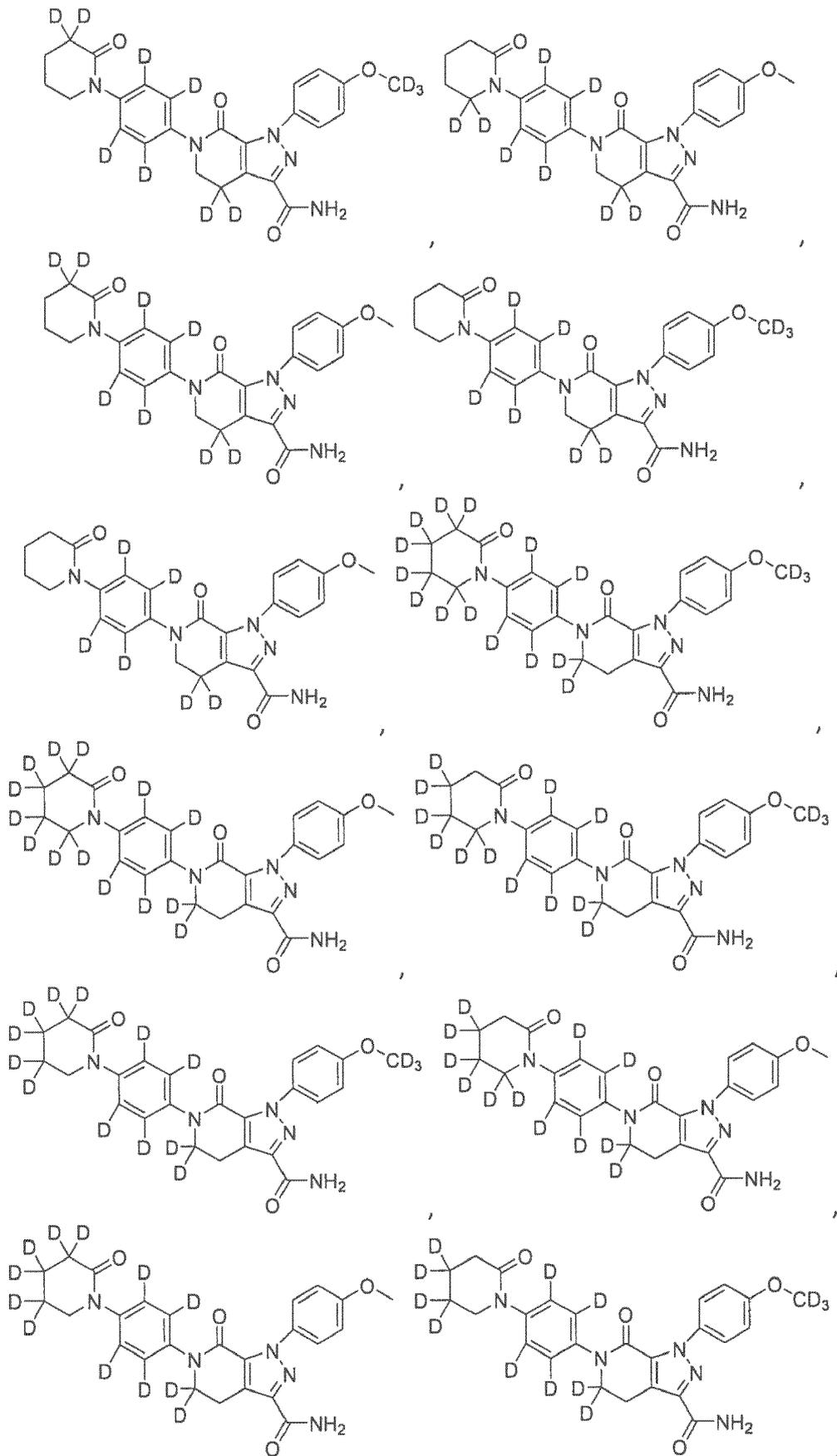
4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que al menos uno de R₁-R₂₅ tiene independientemente un enriquecimiento en deuterio de no menos del 98%.

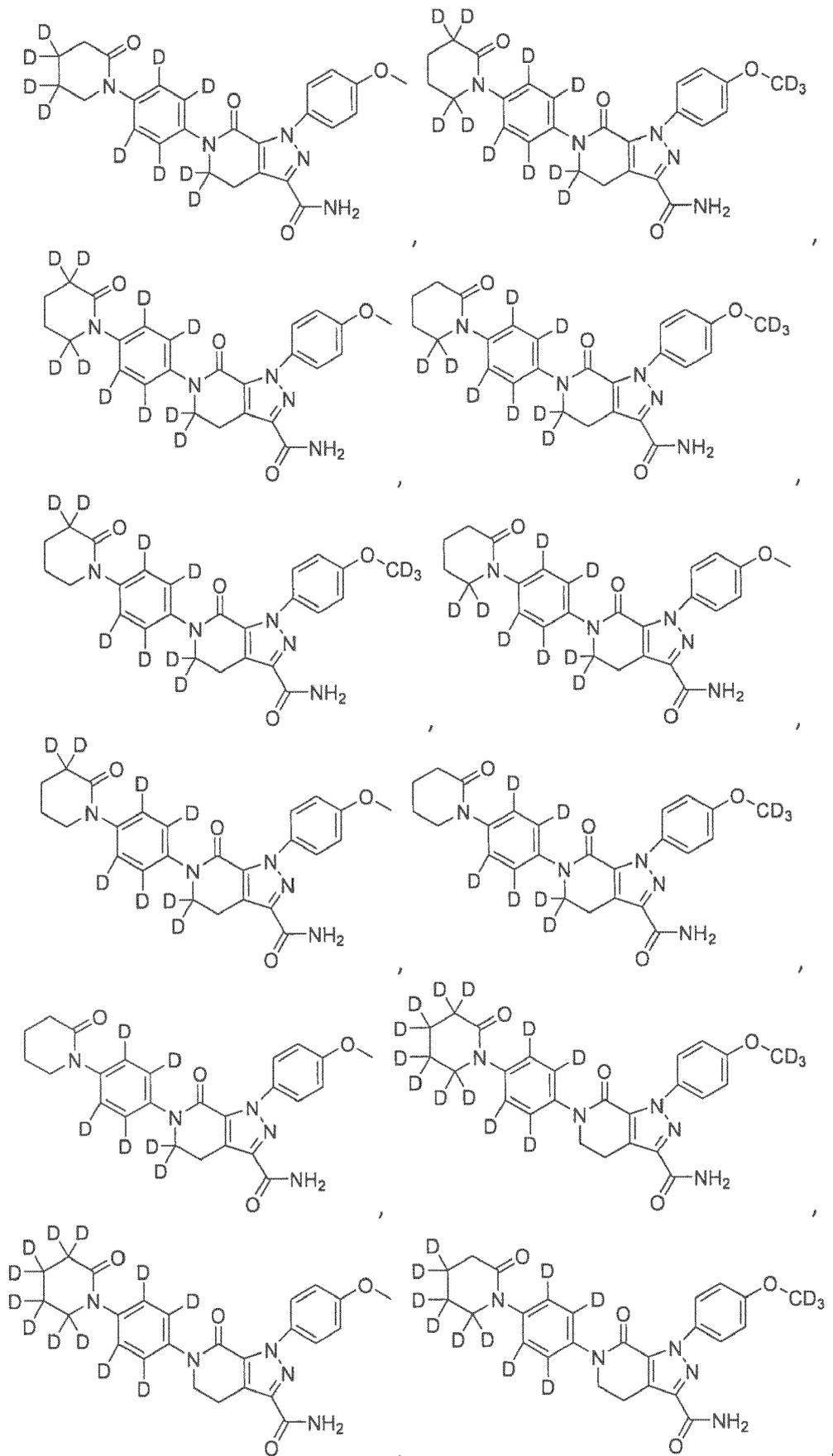
5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en

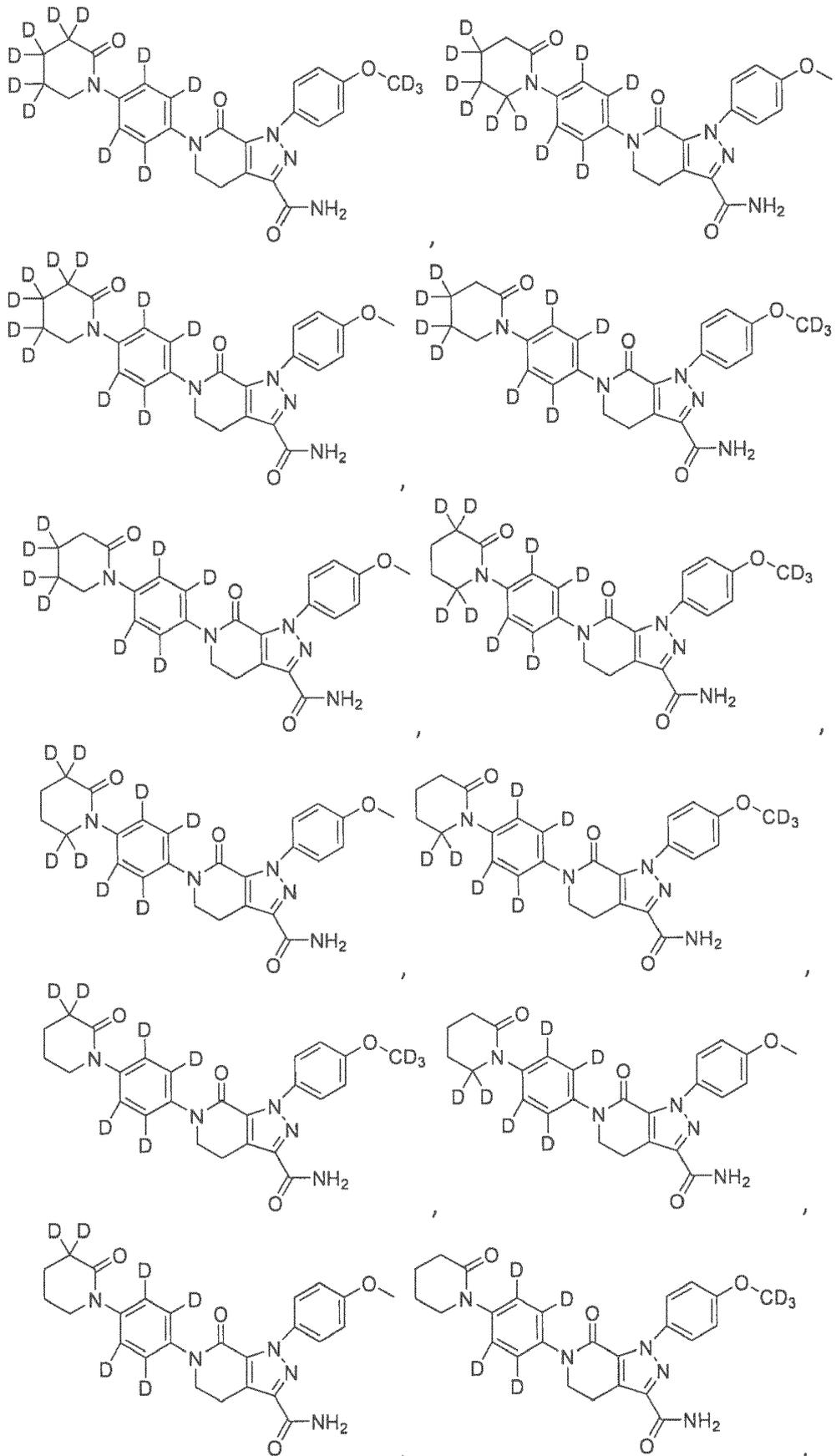


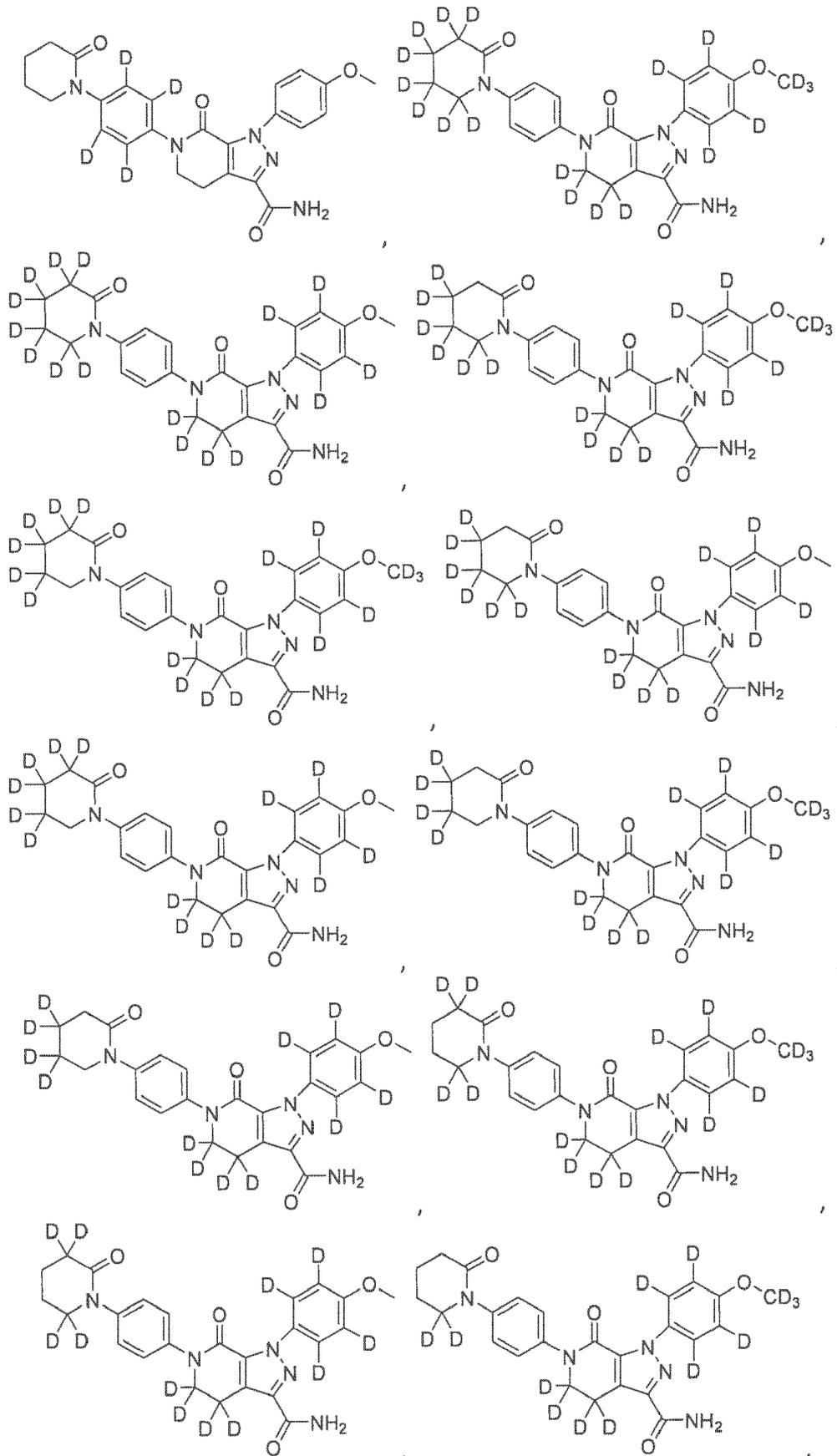


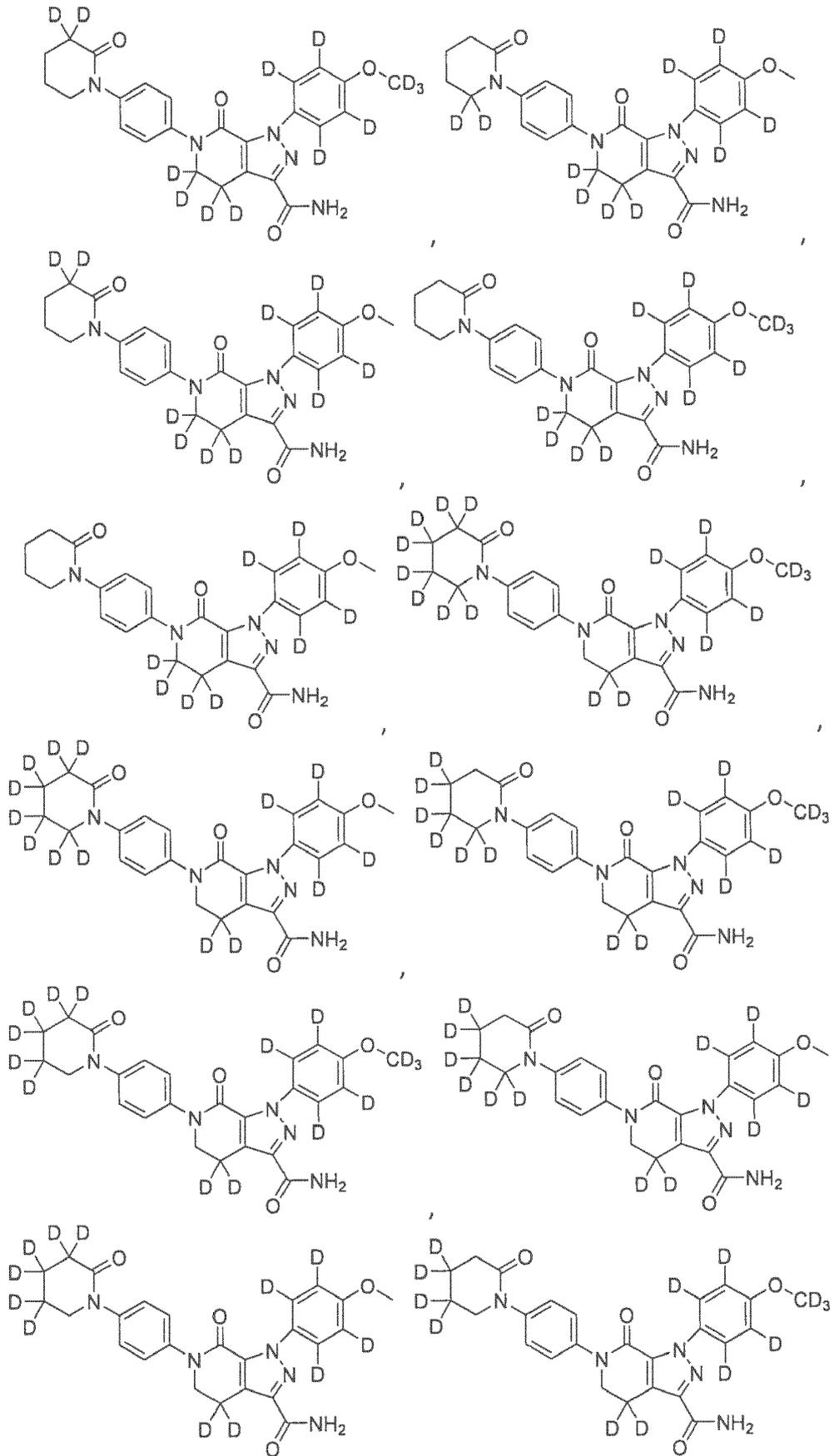


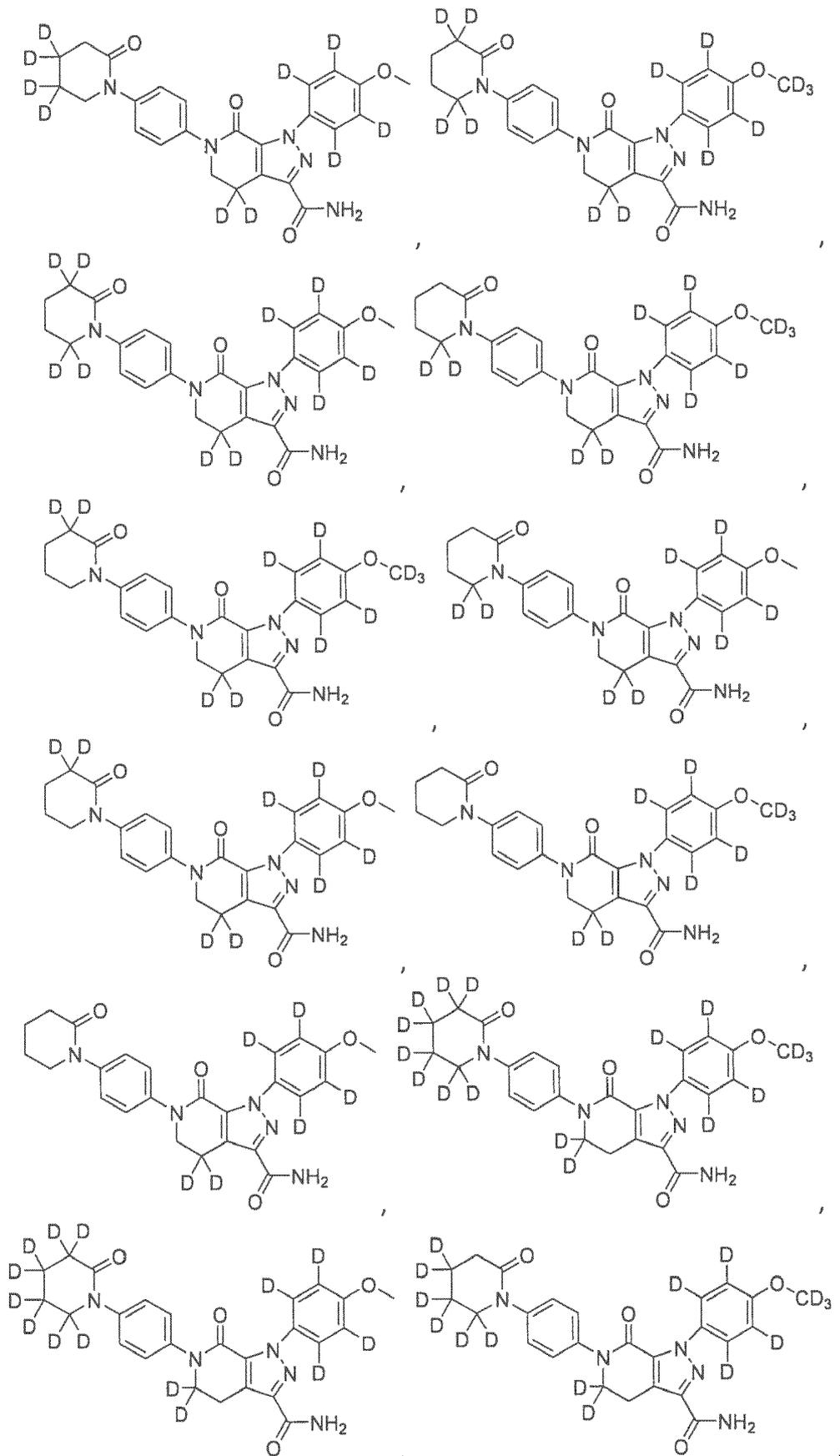


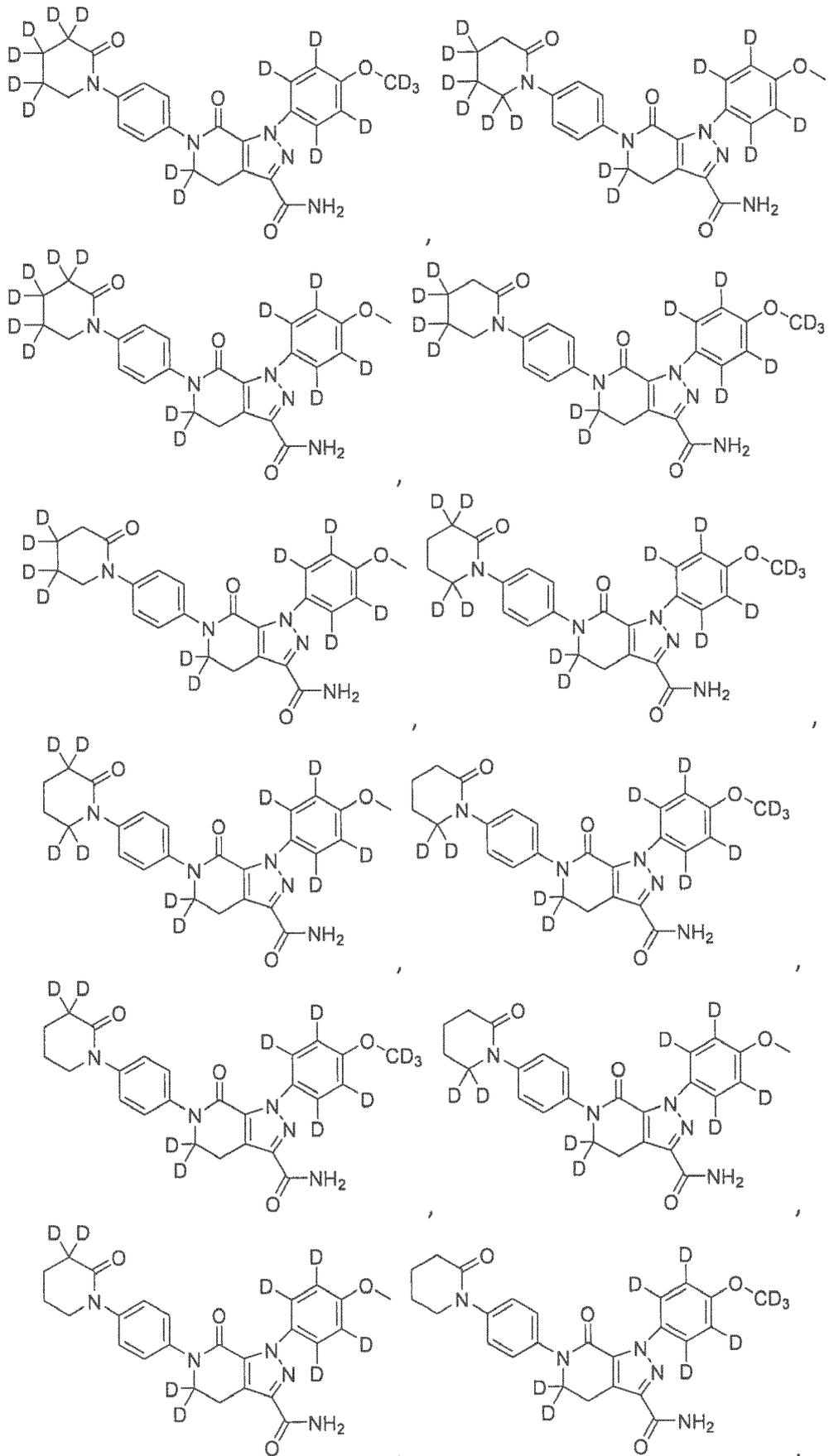


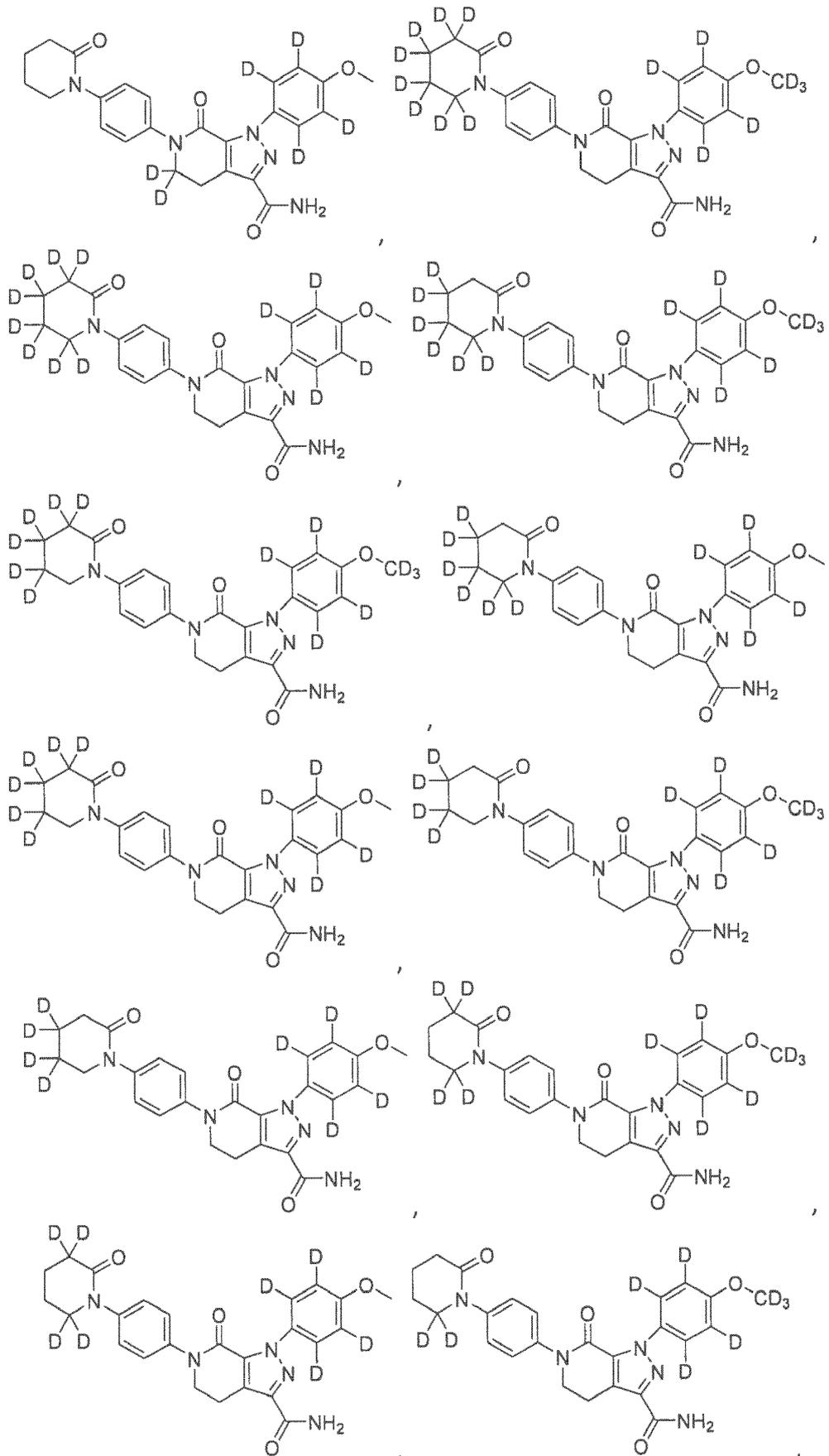


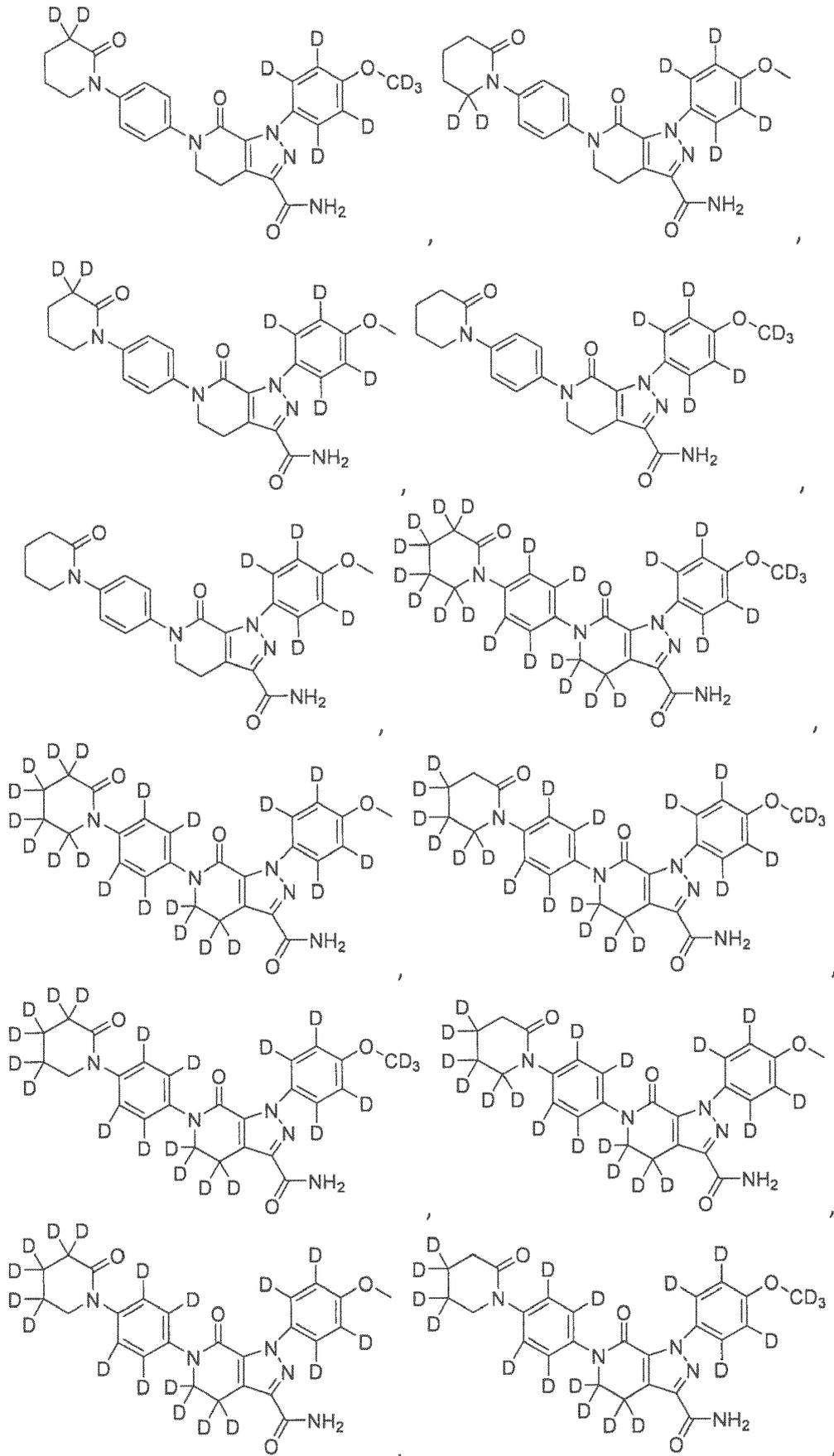


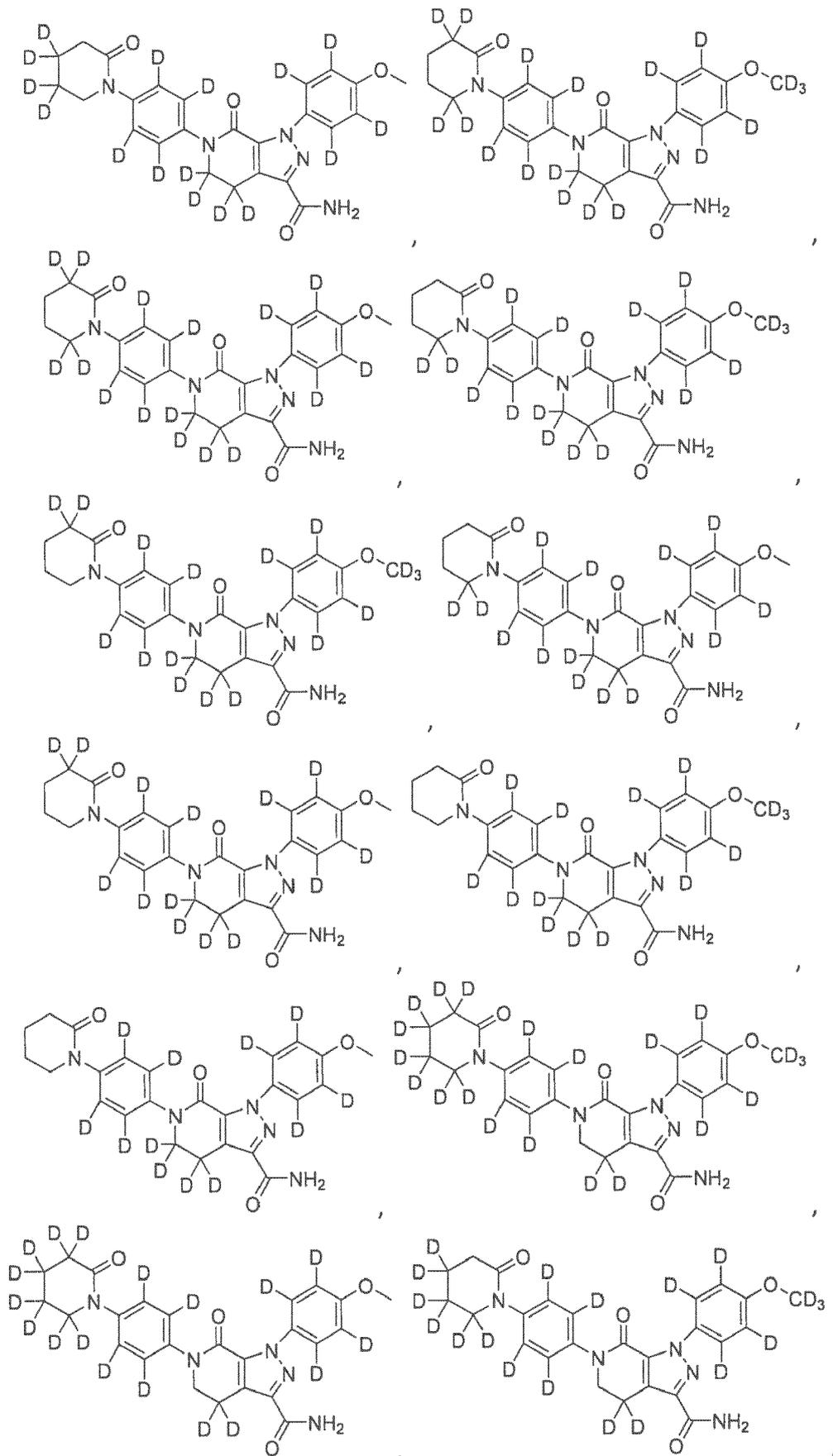


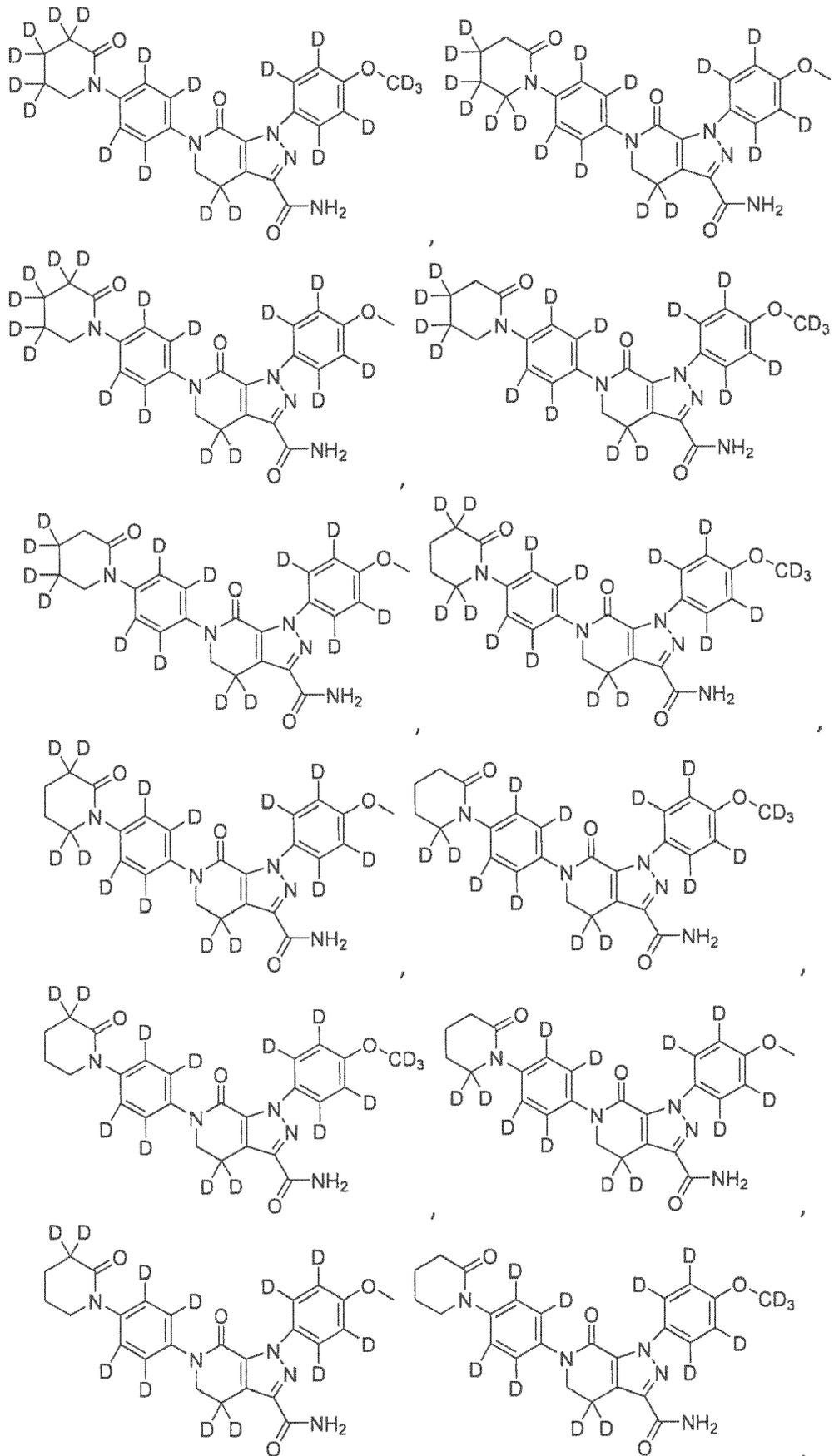


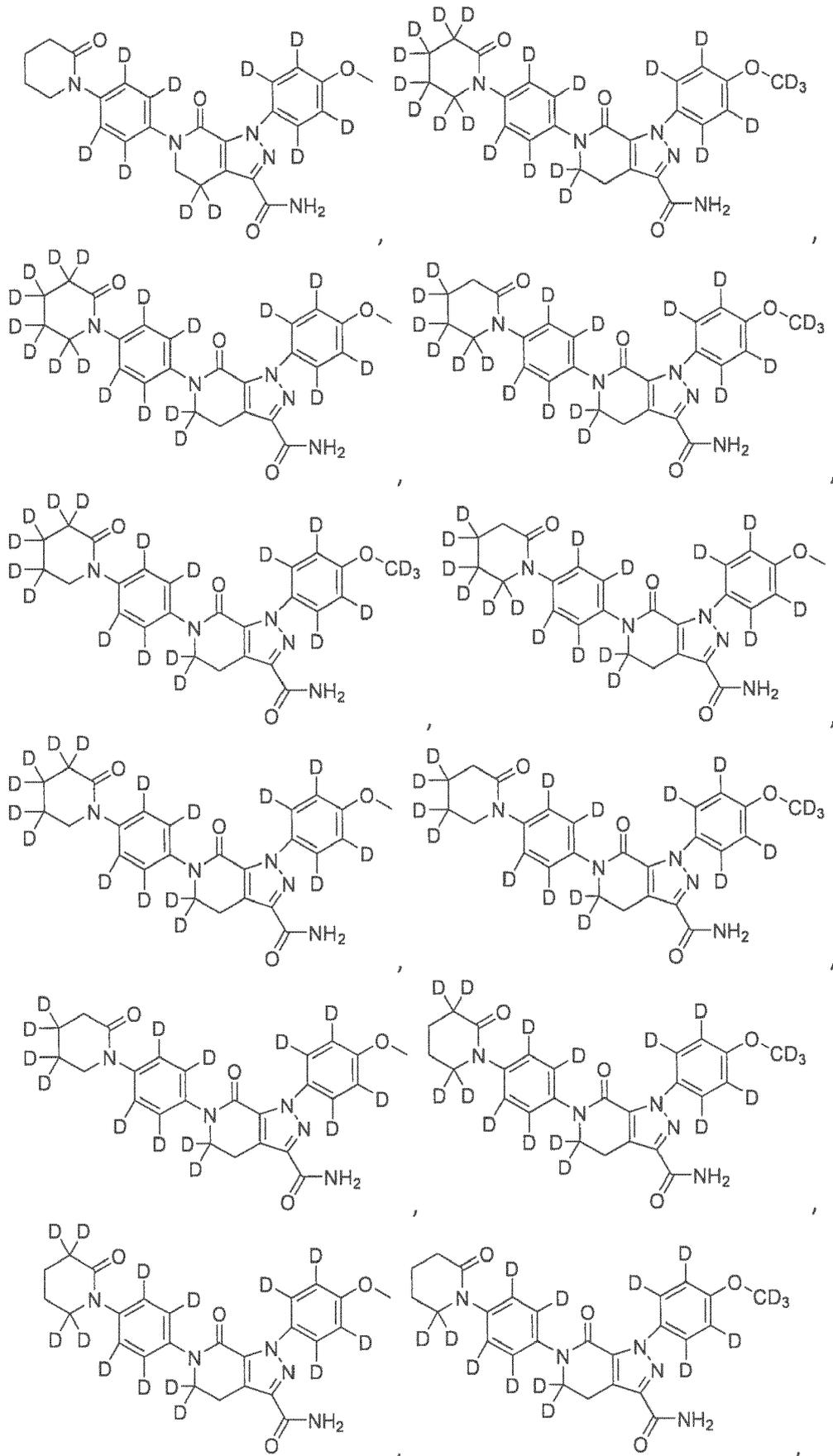


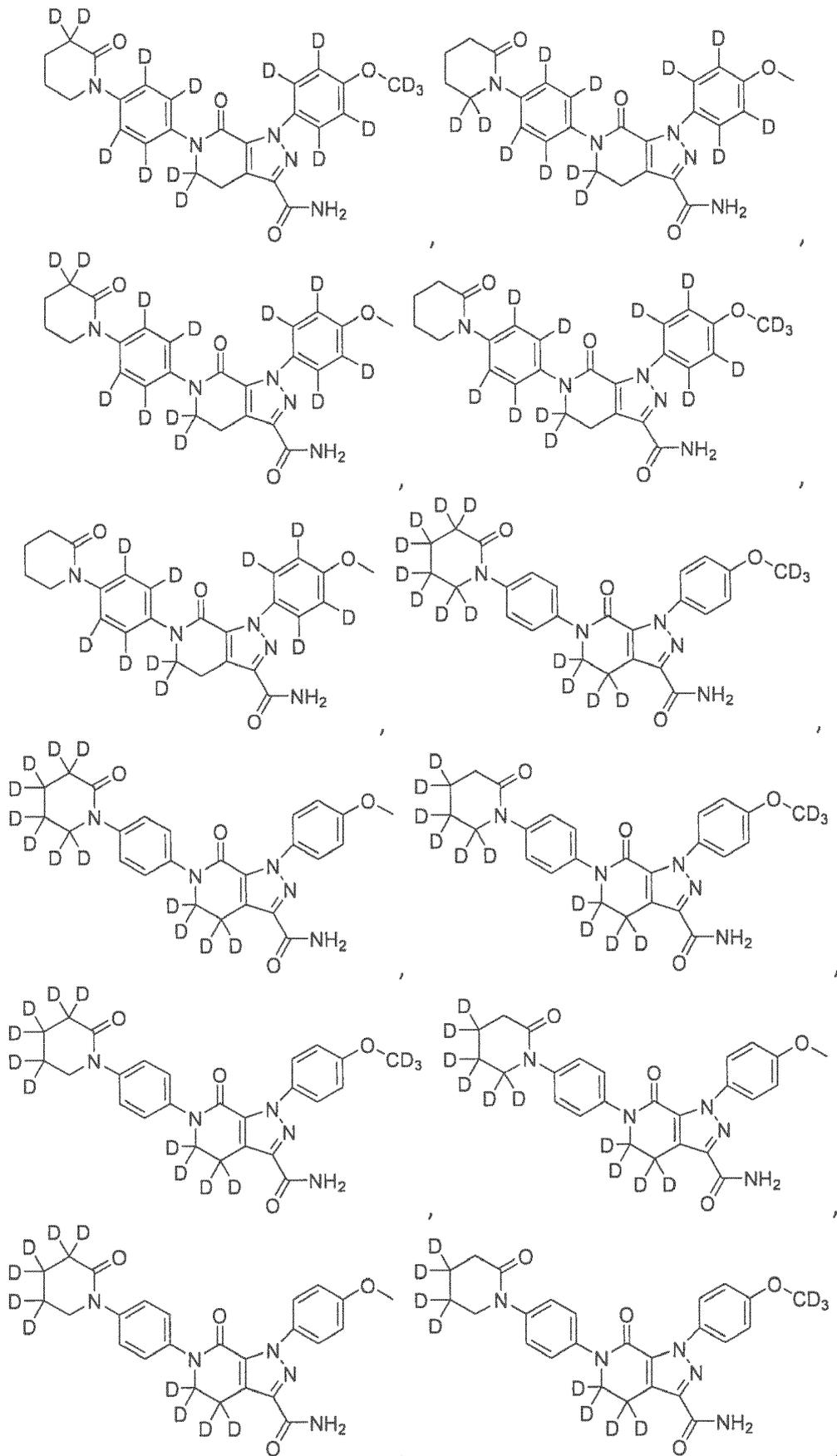


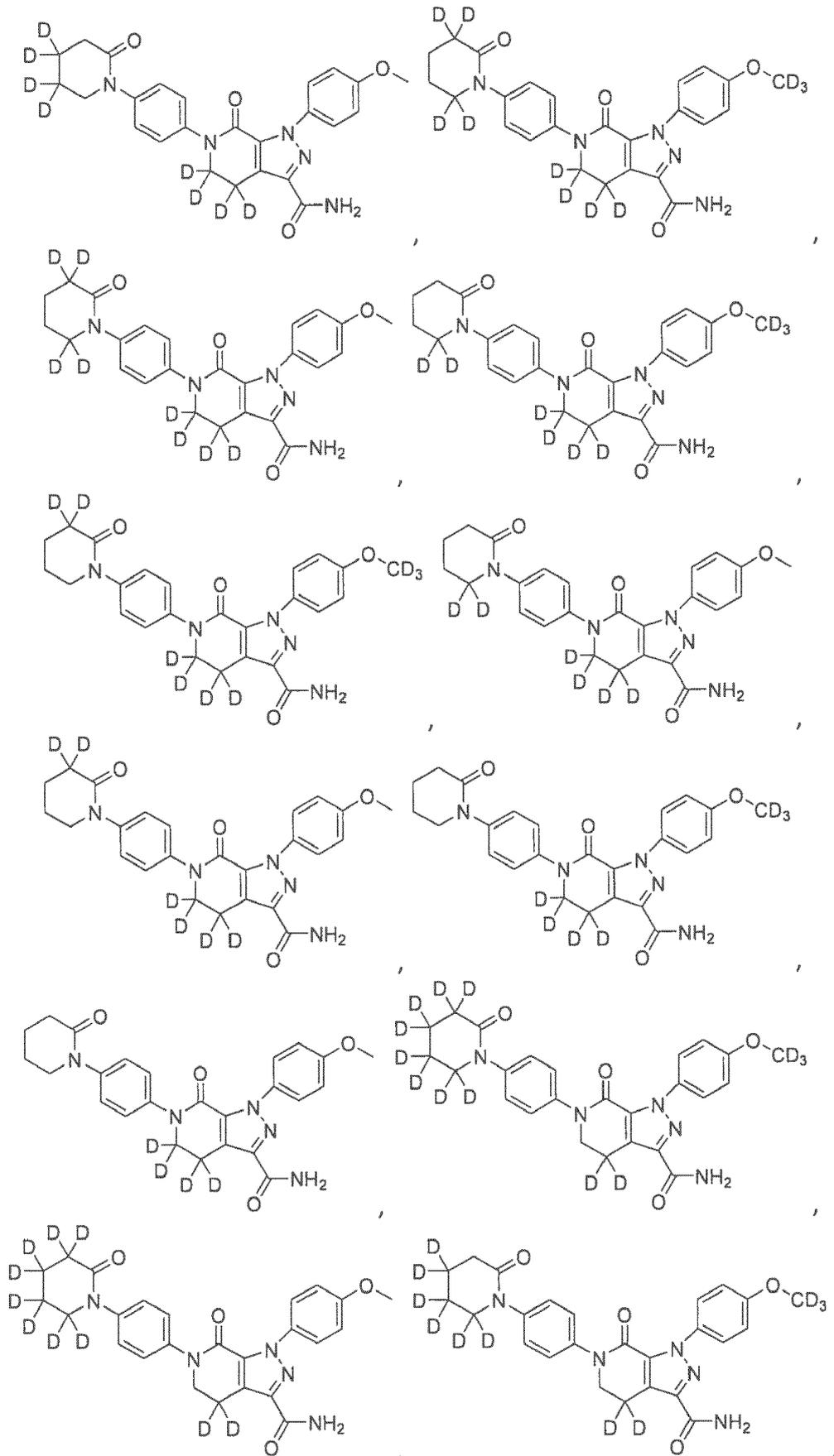


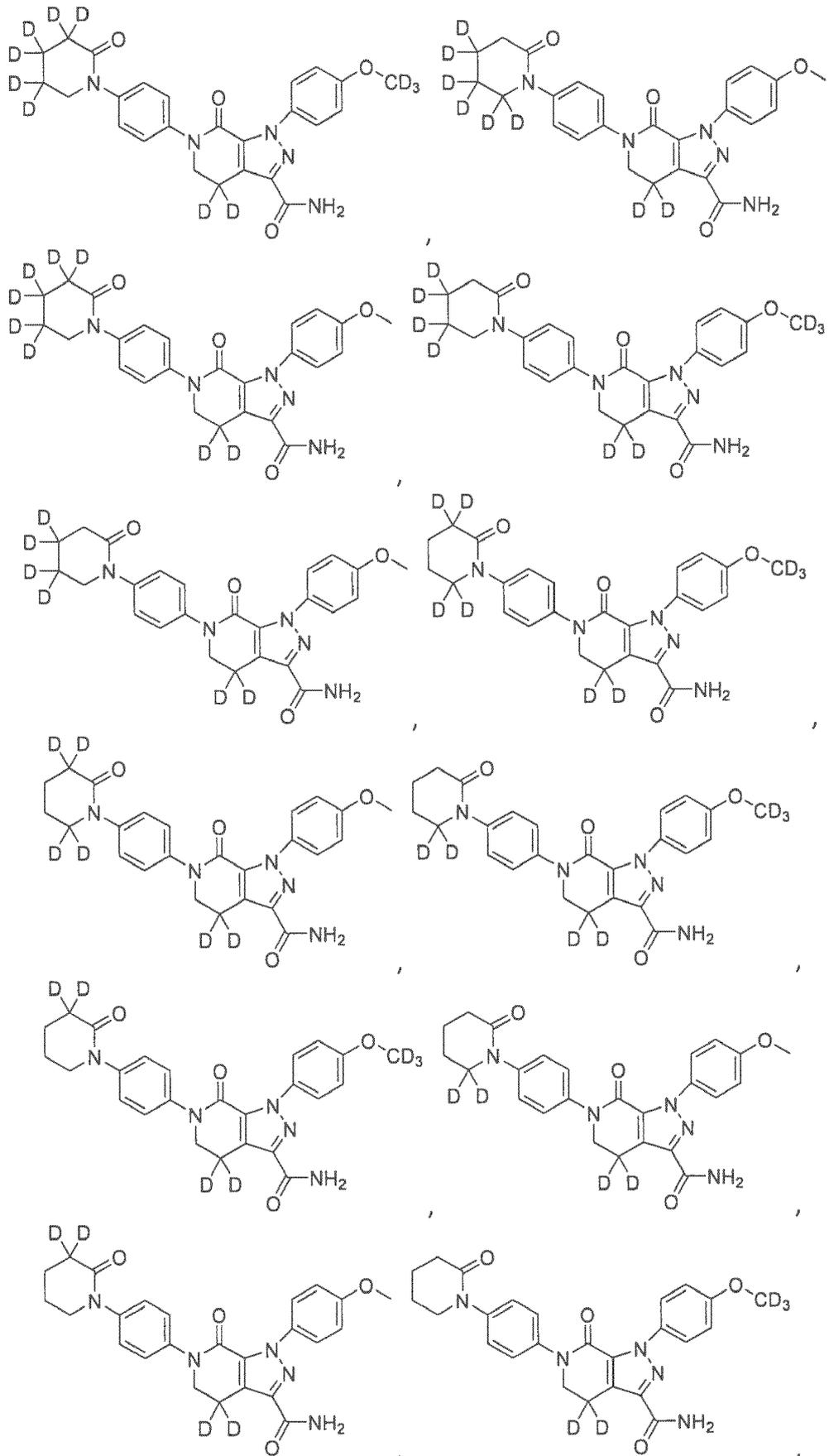


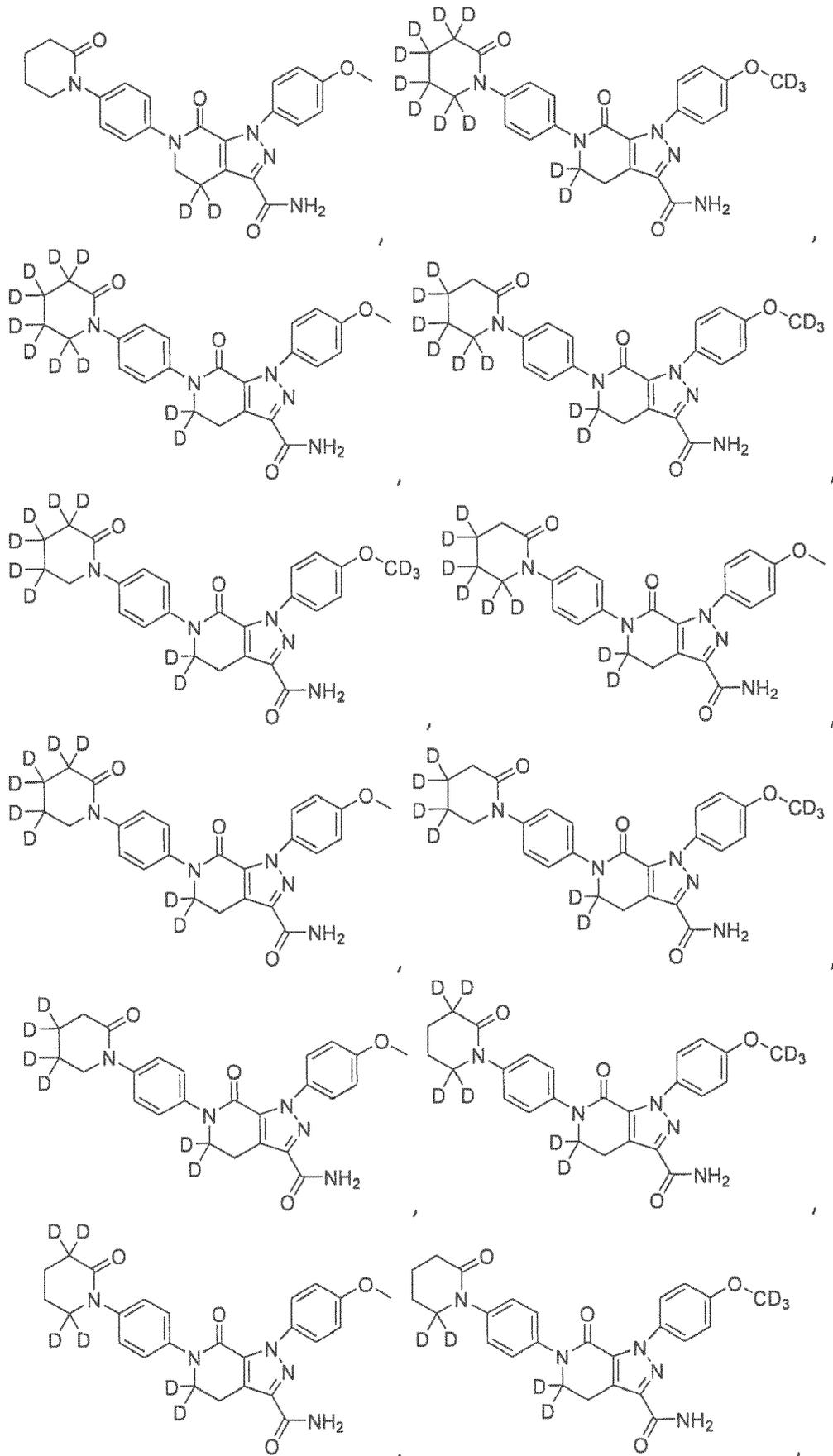


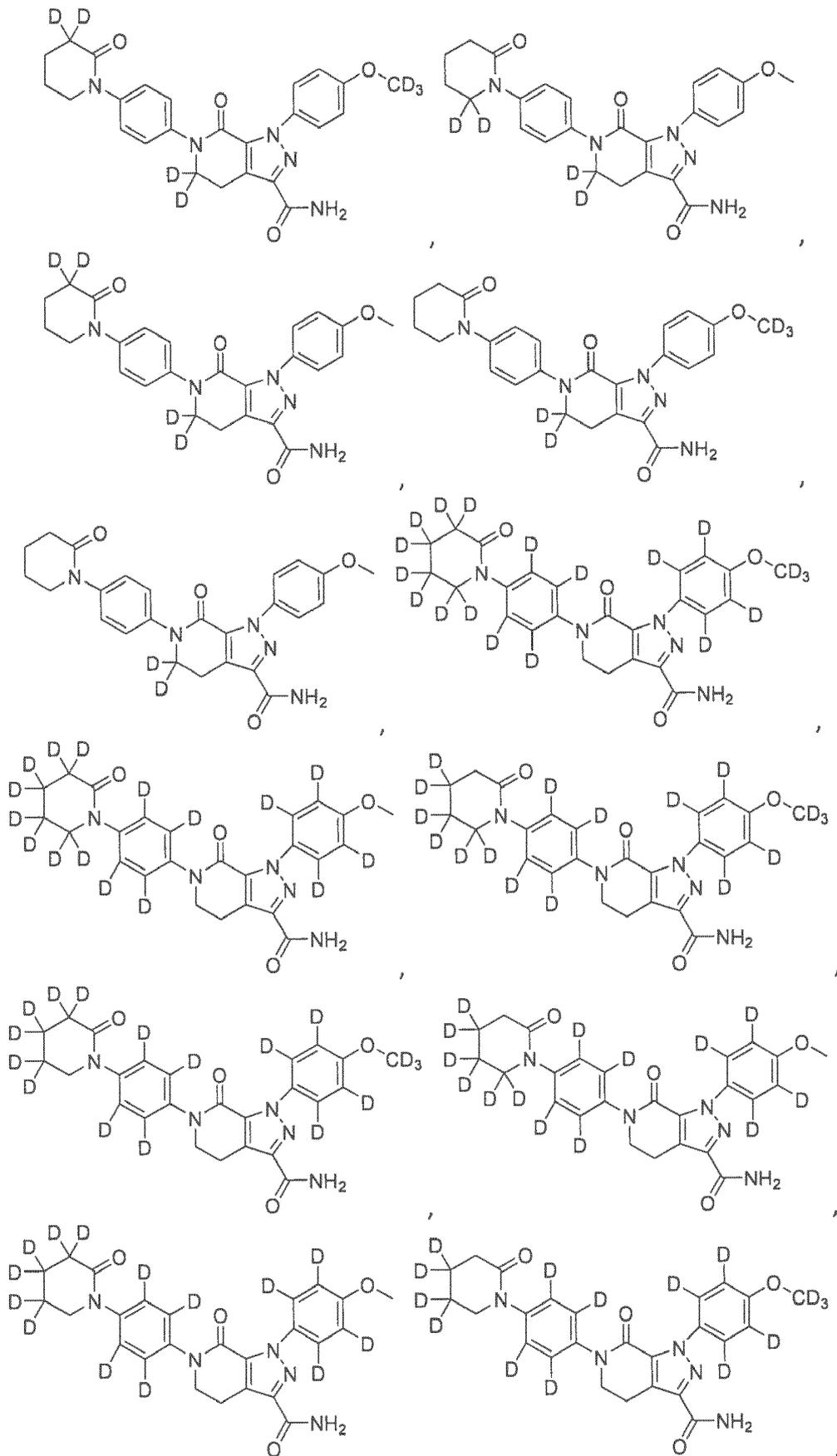


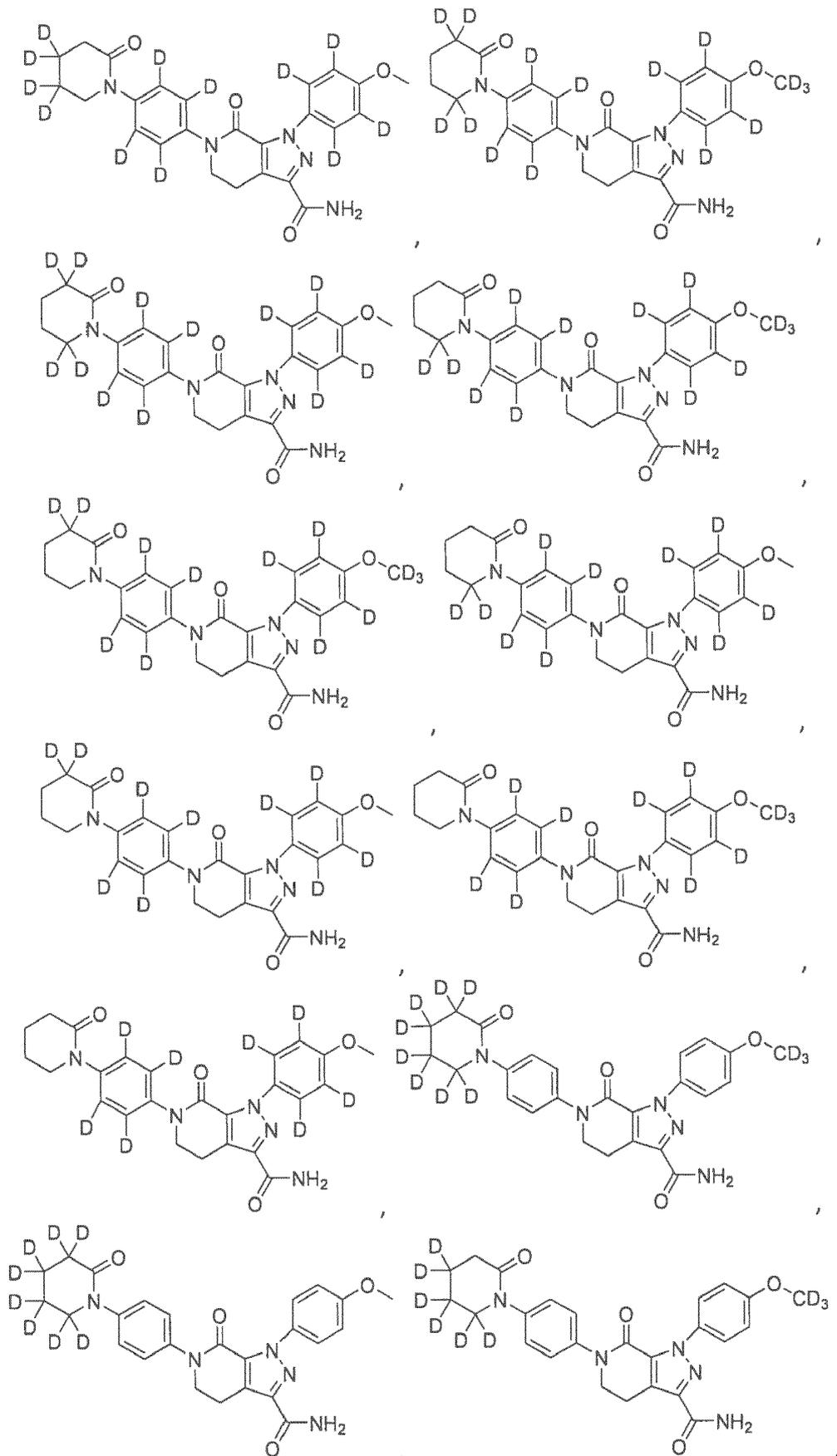


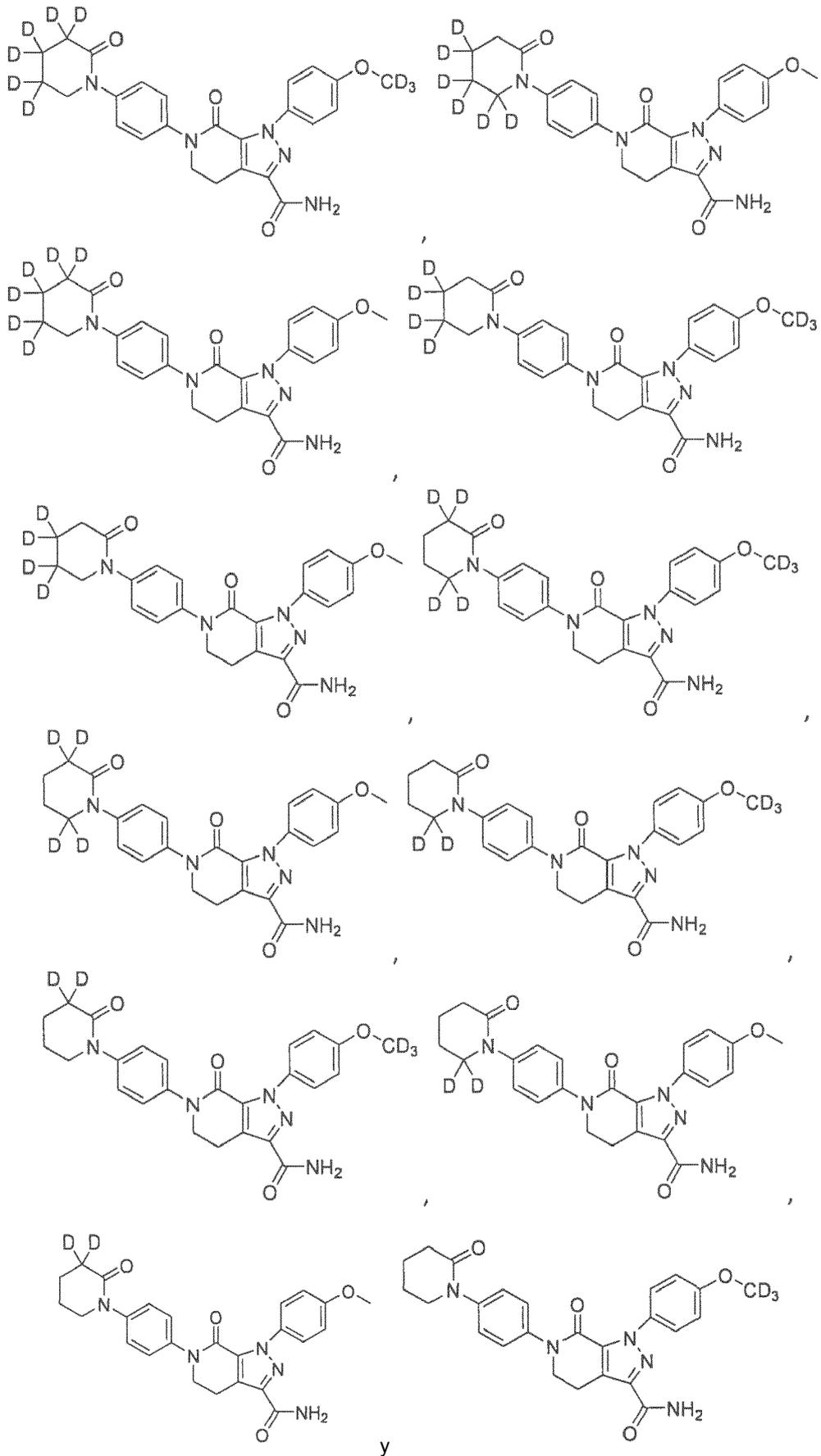


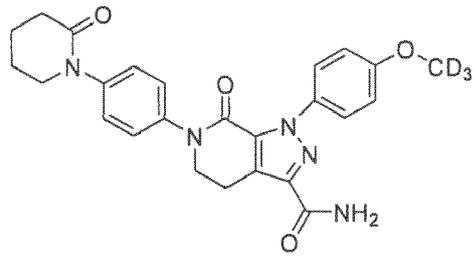






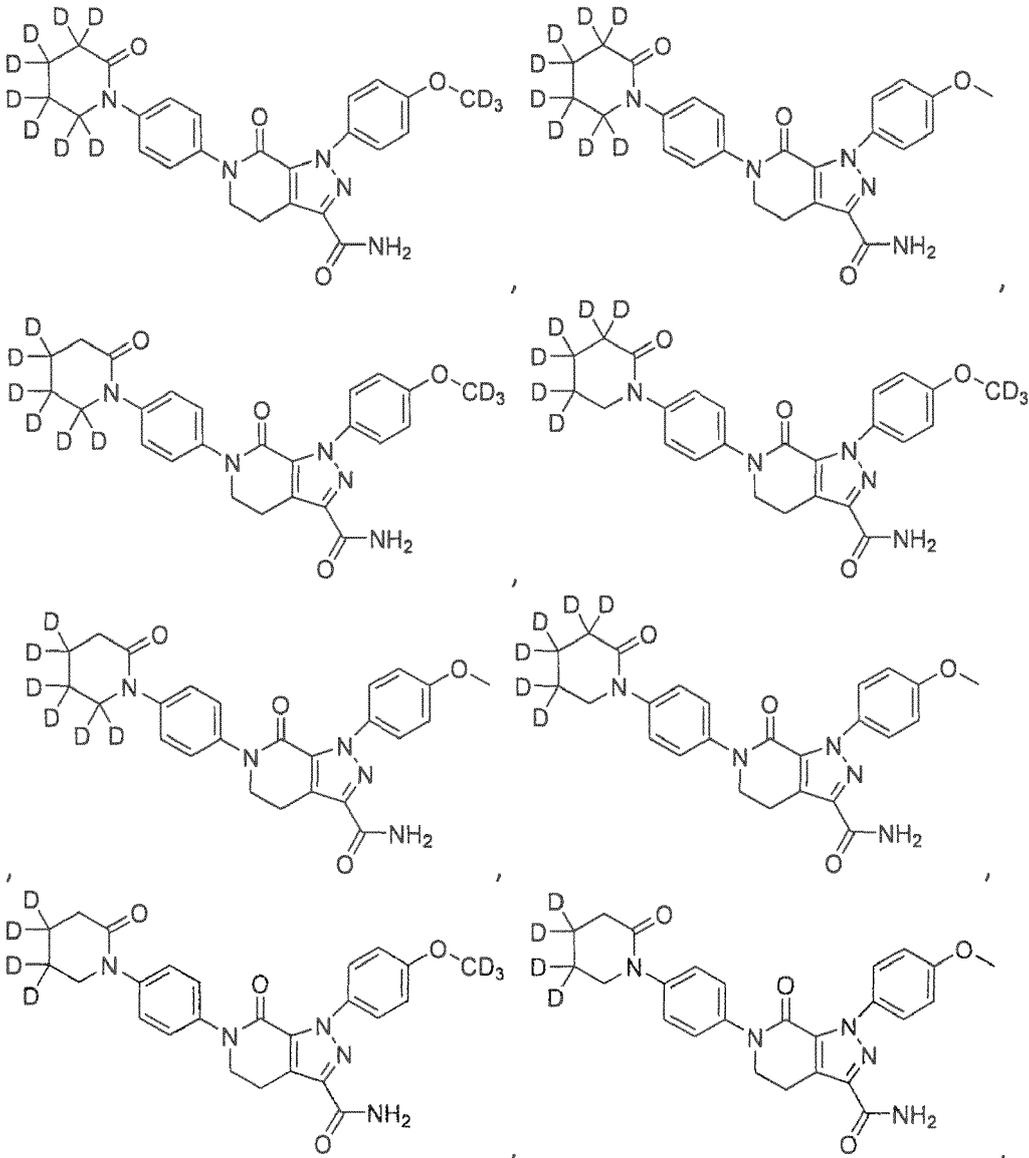




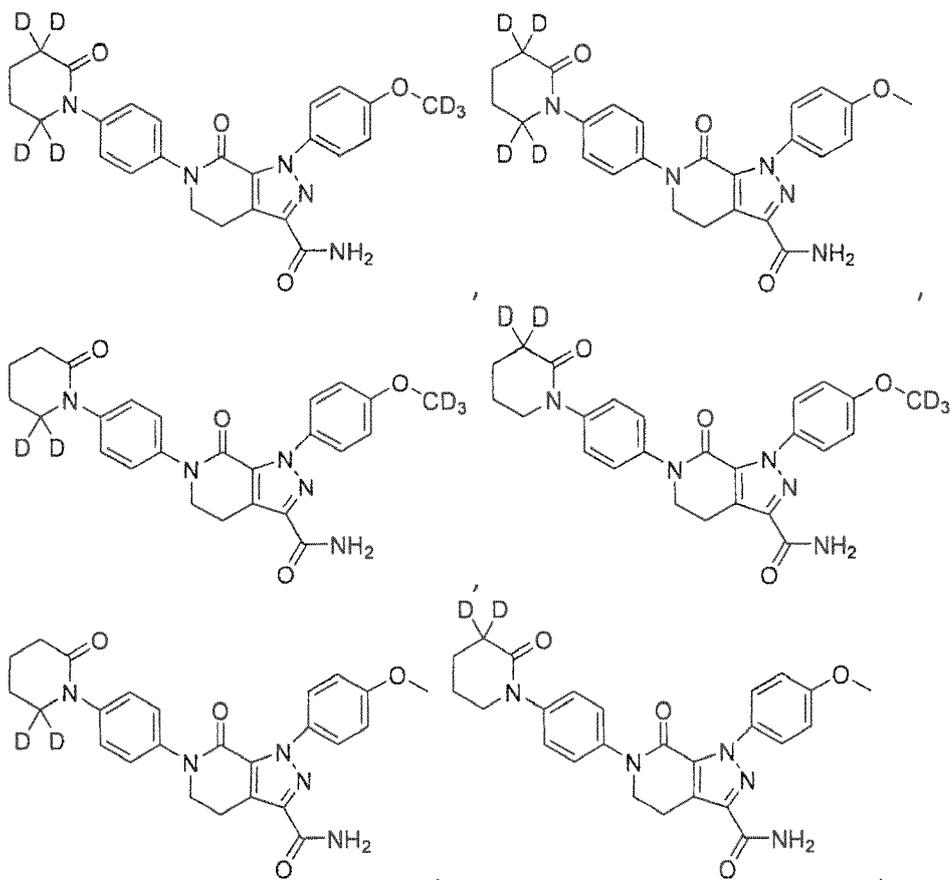


en la que cada posición representada como D tiene un enriquecimiento en deuterio de no menos del 10%.

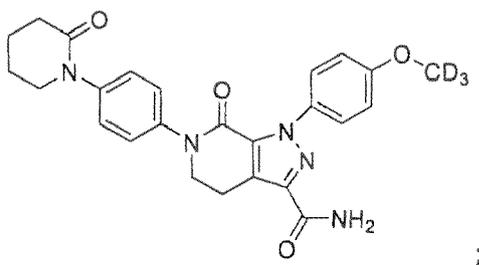
- 5 6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en



10

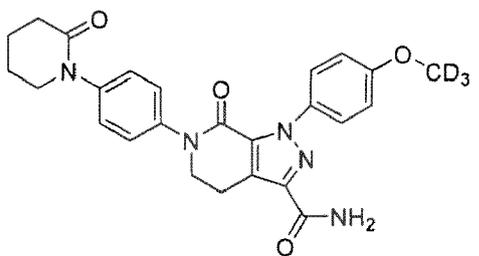


5 y



10 en la que cada posición representada como D tiene un enriquecimiento en deuterio de no menos del 10%.

7. Compuesto según la reivindicación 6, en el que dicho compuesto tiene la fórmula estructural:



15 8. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

9. Compuesto según la reivindicación 1, para su uso en la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de un trastorno mejorado mediante la inhibición del factor Xa, en el que dicho trastorno se selecciona del grupo que consiste en trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, isquemia

20

cerebrovascular, arteriopatía coronaria y cáncer.

- 5
10. Compuesto para su uso según la reivindicación 9, en combinación con un agente terapéutico adicional que se selecciona del grupo que consiste en agentes antiplaquetarios, anticoagulantes e inhibidores del factor Xa.
11. Compuesto para su uso según la reivindicación 9, que da como resultado además al menos un efecto seleccionado del grupo que consiste en:
- 10
- a. disminución de la variación interindividual de los niveles plasmáticos de dicho compuesto o un metabolito del mismo en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente;
- 15
- b. aumento de los niveles plasmáticos promedio de dicho compuesto por unidad de dosificación del mismo en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente;
- 20
- c. disminución de los niveles plasmáticos promedio de al menos un metabolito de dicho compuesto por unidad de dosificación del mismo en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente;
- d. aumento de los niveles plasmáticos promedio de al menos un metabolito de dicho compuesto por unidad de dosificación del mismo en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente; y
- e. un efecto clínico mejorado durante el tratamiento en dicho sujeto por unidad de dosificación del mismo en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente.
- 25
12. Compuesto para su uso según la reivindicación 9, en el que el compuesto realiza un metabolismo reducido del compuesto por unidad de dosificación del mismo mediante al menos una isoforma del citocromo P₄₅₀ expresada de manera polimórfica en el sujeto, en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente correspondiente.
- 30
13. Compuesto para su uso según la reivindicación 12, en el que la isoforma del citocromo P₄₅₀ se selecciona del grupo que consiste en CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6.
- 35
14. Compuesto para su uso según la reivindicación 9, en el que dicho compuesto se caracteriza por una disminución de la inhibición de al menos una isoforma del citocromo P₄₅₀ o monoamina oxidasa en dicho sujeto por unidad de dosificación del mismo en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente.
- 40
15. Compuesto para su uso según la reivindicación 14, en el que dicha isoforma del citocromo P₄₅₀ o monoamina oxidasa se selecciona del grupo que consiste en CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2A13, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2G1, CYP2J2, CYP2R1, CYP2S1, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A5P1, CYP3A5P2, CYP3A7, CYP4A11, CYP4B1, CYP4F2, CYP4F3, CYP4F8, CYP4F11, CYP4F12, CYP4X1, CYP4Z1, CYP5A1, CYP7A1, CYP7B1, CYP8A1, CYP8B1, CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2, CYP17, CYP19, CYP21, CYP24, CYP26A1, CYP26B1, CYP27A1, CYP27B1, CYP39, CYP46, CYP51, MAOA y MAOB.
- 45
16. Compuesto para su uso según la reivindicación 9, en el que el compuesto reduce un cambio perjudicial en un criterio de valoración de la función hepatobiliar, en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente correspondiente.
- 50
17. Compuesto para su uso según la reivindicación 16, en el que el criterio de valoración de la función hepatobiliar se selecciona del grupo que consiste en alanina aminotransferasa ("ALT"), transaminasa glutámica-pirúvica sérica ("SGPT"), aspartato aminotransferasa ("AST", "SGOT"), razones ALT/AST, aldolasa sérica, fosfatasa alcalina ("ALP"), niveles de amoníaco, bilirrubina, gamma-glutamil transpeptidasa ("GGTP", "γ-GTP", "GGT"), leucina aminopeptidasa ("LAP"), biopsia de hígado, ecografía de hígado, gammagrafía de hígado, 5'-nucleotidasa y proteínas sanguíneas.
- 55
18. Compuesto según la reivindicación 1, para su uso como medicamento.
- 60