

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 756 583**

51 Int. Cl.:

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 31/21 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2010 PCT/GB2010/052194**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.06.2011 WO11077158**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2010 E 10803388 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2019 EP 2515896**

54 Título: **Compuestos anticoagulantes y su uso**

30 Prioridad:

23.12.2009 GB 0922510

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

27.04.2020

73 Titular/es:

**HAOMAMEDICA LIMITED (100.0%)
1 Brewery House Brook Street Wivenhoe
Colchester, Essex CO7 9DS, GB**

72 Inventor/es:

**HODGES, STEPHEN y
SOPER, ROBIN**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 756 583 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

Compuestos anticoagulantes y su uso

La presente invención se refiere a compuestos anticoagulantes y sus usos.

5 Los anticoagulantes se dan para detener una coagulación inapropiada de la sangre, y trastornos que resultan de ahí, y pueden usarse, entre otros, para la prevención de flebotrombosis profunda, embolia pulmonar, infartos de miocardio e ictus, mantener la función de la válvula cardíaca mecánica después de un remplazo mecánico, xeno remplazo, homo remplazo o remplazo autólogo de la válvula cardíaca, y la prevención de formación de coágulos durante la cirugía.

La warfarina y la heparina son anticoagulantes usados comúnmente, siendo la hemorragia la complicación más común de uso terapéutico.

10 Se ha encontrado ahora sorprendentemente que ciertos compuestos de naftoquinona son capaces de actuar como anticoagulantes. De este modo, la presente invención se refiere a un anticoagulante alternativo.

La invención es como se reivindica en las reivindicaciones 1-14.

En un aspecto de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) no es la vitamina K₃.

15 Se describen en la presente memoria composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En un aspecto adicional, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como anticoagulante. La descripción se refiere también al uso de un compuesto de fórmula I, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, en la fabricación de un medicamento para su uso como anticoagulante.

20 La expresión "composición", como en composición farmacéutica, está destinada a incluir un producto que comprenda el/los ingrediente(s) activo(s), y el/los ingrediente(s) inerte(s) (excipientes farmacéuticamente aceptables) que forman el vehículo, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, formación de complejos o agregación de cualquiera dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las
25 composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen cualquier composición preparada mezclando un compuesto de fórmula I, ingrediente(s) activo(s) adicional(es) y excipientes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas adecuadas pueden encontrarse en, por ejemplo Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 19^a ed., Mack Printing Company, Easton, Pennsylvania (1995). Para una administración parenteral, puede emplearse una disolución acuosa parenteralmente aceptable, sin pirógenos y tiene el pH, isotonicidad y estabilidad necesarios. Las disoluciones adecuadas serán bien conocidas por los expertos, con numerosos métodos descritos en la bibliografía. Una breve revisión de métodos de administración de fármacos puede encontrarse también en, por ejemplo, Langer, *Science* (1990) 249, 1527.

30 Se hace referencia al compuesto de fórmula (I) de la presente memoria para incluir las referencias a todos los solvatos farmacéuticamente aceptables o, más particularmente, sales o tautómeros, a menos que sea evidente de otra manera a partir del contexto. Por consiguiente, la presente invención, en su aspecto más amplio, se refiere a compuestos de fórmula (I) o un solvato farmacéuticamente aceptable, o más particularmente, sal o tautómero de los mismos, para su uso como anticoagulantes.

35 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" hace referencia a sales preparadas a partir de bases atóxicas farmacéuticamente aceptables, que incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas (por ejemplo, dada la presencia del sustituyente $-\text{CO}_2\text{R}^a$ presente en R³), o sales preparadas a partir de ácidos atóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos (por ejemplo, en el caso en el que está presente un sustituyente básico en cualquiera de R¹ o R²).

40 Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, potasio, sodio, cinc, y similares. Las sales que provienen de bases atóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas que se producen en la naturaleza, aminas cíclicas, y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, isopropilamina, lisina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, y similares.

45 Las sales derivadas de ácidos incluyen ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, mandélico, metanosulfónico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluensulfónico, y similares.

Como se ha mencionado anteriormente, también está incluido en la fórmula I cualquier solvato de los compuestos y sus sales. Los solvatos preferidos son solvatos formados por la incorporación en la estructura de estado sólido (por

ejemplo, estructura cristalina) de los compuestos de la invención de moléculas de un disolvente atóxico farmacéuticamente aceptable (al que se hará referencia a continuación como el agente de solvatación). Los ejemplos de tales disolventes incluyen agua, alcoholes (tales como etanol, isopropanol y butanol) y dimetilsulfóxido. Los solvatos pueden prepararse mediante recristalización de los compuestos de la invención con un disolvente o mezcla de disolventes que contienen el agente de solvatación. Si se ha formado o no un solvato en cualquier ocasión dada, puede determinarse sometiendo los cristales del compuesto a análisis, usando técnicas bien conocidas y habituales tales como análisis termogravimétrico (TGE), calorimetría de barrido diferencial (DSC) y cristalografía de rayos X.

Los solvatos pueden ser solvatos estequiométricos o no estequiométricos. Los solvatos particularmente preferidos son los hidratos, y los ejemplos de hidratos incluyen hemihidratos, monohidratos y dihidratos.

Para una discusión más detallada de solvatos y los métodos usados para prepararlos y caracterizarlos, véase Bryn *et al.*, *Solid-State Chemistry of Drugs*, segunda edición, publicado por SSCI, Inc of West Lafayette, IN, EE.UU., 1999, ISBN 0-967-06710-3.

La presente invención incluye también dentro de su alcance el uso de profármacos de los compuestos de fórmula (I). En general, tales profármacos son derivados funcionales de los compuestos de fórmula (I) que son convertibles fácilmente *in vivo* en el compuesto que se necesita. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados son bien conocidos en la técnica.

La expresión "profármaco" de un compuesto relevante de fórmula I incluye cualquier compuesto que, después de administración (por ejemplo, oral o parenteral), es metabolizado *in vivo* para formar ese compuesto en una cantidad detectable experimentalmente, y dentro de un tiempo predeterminado (por ejemplo, dentro de un intervalo de administración de entre 6 y 24 horas (es decir, de una a cuatro veces diarias)).

Los profármacos de compuestos de fórmula I pueden prepararse modificando grupos funcionales presentes en el compuesto, de tal modo que las modificaciones se escindan *in vivo* cuando tal profármaco se administra a un mamífero. Las modificaciones se logran típicamente sintetizando el compuesto original con un sustituyente profármaco. Los profármacos incluyen compuestos de fórmula I en los que un grupo de hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxilo o carbonilo en un compuesto de fórmula I está unido a cualquier grupo que pueda escindirse *in vivo* para regenerar el grupo libre hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxilo o carbonilo, respectivamente.

Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no están limitados a, ésteres y carbamatos de grupos funcionales hidroxílicos, grupos de éster de grupos funcionales carboxílicos, derivados de N-acilo y bases de N-Mannich. Información general sobre profármacos puede encontrarse en, por ejemplo, Bundegaard, H. "Design of Prodrugs", págs. I-92, Elsevier, New York-Oxford (1985).

En un aspecto, el profármaco no es vitamina K. A menos que se indique de otra manera, la expresión "vitamina K", como se usa en la presente memoria, se refiere a vitamina K₁ y vitamina K₂ colectivamente y no a análogos fabricados por el hombre de la vitamina K.

Los compuestos de fórmula I contienen dobles enlaces y pueden existir de este modo como isómeros geométricos *E* (*entgegen*) y *Z* (*zusammen*) alrededor de cada doble enlace individual. Todos de tales isómeros y sus mezclas se incluyen dentro del alcance de la invención.

Los compuestos de fórmula I pueden existir como regioisómeros y pueden mostrar también tautomería. Todas las formas tautómeras y sus mezclas están incluidas dentro del alcance de la invención.

Los compuestos de fórmula I pueden contener uno o más átomos de carbono asimétrico, y por lo tanto pueden mostrar isomería óptica y/o diastereoisomería. Los diastereoisómeros pueden separarse usando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía o cristalización fraccionada. Los diversos estereoisómeros pueden aislarse mediante separación de una mezcla racémica u otra mezcla de los compuestos, usando técnicas convencionales, por ejemplo, cristalización fraccionada o HPLC. Alternativamente, los isómeros ópticos deseados pueden prepararse por reacción de los materiales de partida ópticamente activos adecuados en condiciones que no provoquen racemización o epimerización (es decir, un método de "reserva quiral"), por reacción del material de partida apropiado con un "auxiliar quiral" que puede retirarse posteriormente en una etapa adecuada, mediante derivatización (es decir, una resolución, que incluye una resolución dinámica), por ejemplo, con un ácido homoquiral seguido por separación de los derivados diastereoisómeros mediante métodos convencionales, tales como cromatografía, o por reacción con un agente quiral apropiado o catalizador quiral en condiciones conocidas por el experto. Todos los estereoisómeros y sus mezclas están incluidos dentro del alcance de la invención.

El compuesto de fórmula (I), o las composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de fórmula (I), para el uso mencionado en los aspectos mencionados anteriormente de la invención, puede utilizarse en un método de tratamiento médico. De este modo, según aspectos adicionales de la descripción, se proporciona:

- (i) el uso de un compuesto de fórmula (I), o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), para la fabricación de un medicamento para su uso como anticoagulante, y

- (ii) un método de tratamiento o prevención de un trastorno o afección que se beneficia de un tratamiento anticoagulante, método que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I), a un paciente que necesita tal tratamiento.

5 La expresión “trastorno o afección que se beneficia de un tratamiento anticoagulante” se entenderá por los expertos en la técnica que incluye: trombosis y enfermedades relacionadas con la misma. Por ejemplo, las enfermedades relacionadas con la trombosis incluyen flebotrombosis profunda (particularmente prevención de flebotrombosis profunda), embolia pulmonar, infarto de miocardio (por ejemplo, infarto de miocardio en procedimientos quirúrgicos que necesitan de anticoagulación), ictus, y mantener la función de la válvula cardíaca para corazones mecánicos o trasplantados, tales como humanos o, particularmente, corazones no humanos (por ejemplo, después de un remplazo mecánico, xeno remplazo, homo remplazo o remplazo autólogo de la válvula cardíaca y prevención de formación de coágulos durante la cirugía).

De este modo, en un aspecto, el compuesto de fórmula (I) se usa como anticoagulante para prevenir la trombosis y enfermedades relacionadas con la trombosis. Los trastornos o afecciones particulares que pueden mencionarse en relación con los aspectos de la invención descritos anteriormente en la presente memoria incluyen trombosis.

Los compuestos y composiciones con actividad anticoagulante pueden usarse para la prevención o tratamiento de trombosis, y enfermedades relacionadas con ella, por ejemplo en la prevención de flebotrombosis profunda, embolia pulmonar, infartos de miocardio en procedimientos quirúrgicos que necesitan de anticoagulación, ictus, y mantener la función de la válvula cardíaca para corazones mecánicos o trasplantados, tales como humanos o, particularmente, corazones no humanos (por ejemplo, después de un remplazo mecánico, xeno remplazo, homo remplazo o remplazo autólogo de la válvula cardíaca y prevención de formación de coágulos durante la cirugía).

De este modo, aspectos adicionales de la descripción se refieren a lo siguiente.

(a) Un compuesto de fórmula I, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), como se ha descrito anteriormente en la presente memoria, para su uso en el tratamiento o prevención de una afección o trastorno seleccionado de trombosis, flebotrombosis profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio en procedimientos quirúrgicos que necesitan de anticoagulación, ictus, y mantener la función de la válvula cardíaca para corazones mecánicos o trasplantados (por ejemplo, trombosis).

(b) Uso de un compuesto de fórmula I, o composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), como se ha definido anteriormente en la presente memoria, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una afección o trastorno seleccionado de trombosis, flebotrombosis profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio en procedimientos quirúrgicos que necesitan de anticoagulación, ictus, y mantener la función de la válvula cardíaca para corazones mecánicos o trasplantados (por ejemplo, trombosis).

(c) Un método de tratamiento o prevención de un trastorno o afección seleccionado de trombosis, flebotrombosis profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio en procedimientos quirúrgicos que necesitan de anticoagulación, ictus, y mantener la función de la válvula cardíaca para corazones mecánicos o trasplantados (por ejemplo, trombosis), método que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I), a un paciente que necesita tal tratamiento.

Para evitar dudas, en el contexto de la presente invención, la expresión “tratamiento” incluye referencia a tratamiento terapéutico o paliativo de pacientes que necesitan tal tratamiento, así como al tratamiento profiláctico y/o diagnóstico de pacientes que son propensos a los estados relevantes de enfermedad.

Las expresiones “paciente” y “pacientes” incluyen referencias a pacientes mamíferos (por ejemplo, seres humanos).

La expresión “cantidad eficaz” hace referencia a una cantidad de un compuesto, que confiere un efecto terapéutico sobre el paciente tratado (por ejemplo, suficiente para tratar o prevenir la enfermedad). El efecto puede ser objetivo (es decir, medible mediante algún ensayo o marcador) o subjetivo (es decir, el sujeto da una indicación o siente un efecto).

La expresión “halógeno”, como se usa en la presente memoria, incluye flúor, cloro, bromo y yodo (por ejemplo, bromo, o más particularmente, cloro o flúor).

La expresión “hidrocarburo”, como se usa en la presente memoria con referencia a cualquiera de R¹, R², R³, R^a y R^b incluye alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alquilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo y arilalquinilo.

Los grupos alquílicos adecuados incluyen grupos alquílicos de cadena lineal o ramificada que contienen de 1 a 18 átomos de carbono, o más preferiblemente de 1 a 9 átomos de carbono. Por ejemplo, ejemplos típicos pueden incluir metilo o etilo, o propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo o similares de cadena lineal o ramificada.

Los grupos de alqueno adecuados incluyen grupos de alqueno de cadena lineal o ramificada que contienen de 2 a 18 átomos de carbono, y pueden incluir restos de vinilo, alilo o isopreno, 2-,3- o 4-pentenilo, o 2-, 3-, o 4-hexenilo o similares, y sus formas isómeras. Los grupos de alqueno presentes en los compuestos de la invención pueden incluir uno o más grados de insaturación.

- 5 Los grupos de alqueno adecuados incluyen grupos de alqueno de cadena lineal o ramificada que contienen de 2 a 18 átomos de carbono. Por ejemplo, los ejemplos típicos pueden incluir grupos de etinilo o propinilo.

Los grupos de cicloalquilo adecuados incluyen grupos que contienen de 3 a 7 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo o ciclohexilo.

- 10 Los grupos de arilo adecuados pueden incluir sistemas hidrocarbonados aromáticos con un anillo o dos o tres anillos fusionados, tales como fenilo o naftilo. Un grupo de arilo particularmente adecuado puede ser fenilo.

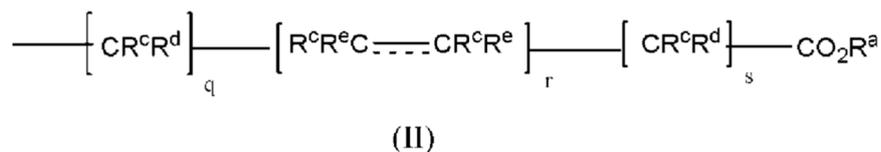
Los grupos heterocíclicos adecuados pueden incluir sistemas de anillos con 5 o 6 átomos de carbono de los cuales al menos un átomo del anillo es oxígeno, azufre o nitrógeno. Los sistemas de anillos pueden ser aromáticos o no aromáticos. Los ejemplos pueden incluir piperazinilo, morfolinilo, pirrolilo, imidazolilo, tienilo, furanilo u otros sistemas de anillos heterocíclicos conocidos.

- 15 Según una realización preferida de la presente invención, R¹ representa un grupo hidrocarbonado que comprende un grupo de cadena lineal, ramificada o cíclico, que contiene cada uno hasta 18 átomos de carbono. Más preferiblemente, R¹ representa un grupo alquílico que incluye grupos alquílicos de cadena lineal o ramificada que contienen de 1 a 18 átomos de carbono, o más preferiblemente de 1 a 9 átomos de carbono (por ejemplo, de 1 a 6 átomos de carbono, tal como de 1 a 5 átomos de carbono). Es particularmente preferido que R¹ represente metilo.

- 20 Según una realización preferida adicional de la presente invención, n representa 0 o, alternativamente, n es 4 y R², cuando aparece, es hidrógeno (por ejemplo, R² representa hidrógeno y n es 4).

- 25 Descrito en la presente memoria, R³ representa un grupo hidrocarbonado que comprende un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 18 átomos de carbono, preferiblemente un grupo alquilo o alqueno apropiado, sustituido con al menos un resto que incluye un sustituyente -CO₂R^a. Más preferiblemente, R³ representa alquilo C₁₋₉ o alqueno C₂₋₉, que puede ser de cadena lineal o ramificada, sustituido con al menos un resto que incluye un s sustituyente -CO₂R^a, en el que R^a es sustancialmente como se ha definido anteriormente. Preferiblemente, en el contexto de R³, R^a representa hidrógeno, o un grupo hidrocarbonado que comprende un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 18 átomos de carbono, preferiblemente hasta 9 átomos de carbono, y aún más preferiblemente hasta 6 átomos de carbono. Preferiblemente, R^a representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada, en particular metilo.
- 30

Preferiblemente, descrito en la presente memoria, R³ puede representarse mediante la fórmula siguiente (II):



en la que el enlace sin unir representa el punto de unión del fragmento estructural de fórmula (II) al resto del compuesto de fórmula (I);

- 35 R^a es como se ha definido anteriormente en la presente memoria;

R^c, R^d y R^e se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ (que puede ser de cadena lineal o ramificada);

q es 1, 2, 3 o 4;

r y s se seleccionan independientemente de 0, 1, 2, 3 o 4;

- 40 --- representa un enlace sencillo o doble, y cuando es un doble enlace, R^e no está presente en la fórmula anterior (II).

Preferiblemente, la fórmula (II) representa un grupo alquílico C₄₋₈ de cadena lineal o ramificada, o un grupo de alqueno C₄₋₈ de cadena lineal o ramificada, sustituido con -CO₂R^a, en el que R^a preferiblemente representa hidrógeno o un grupo de alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada, en particular metilo (por ejemplo, R^a, cuando está unido a R³, representa H o CH₃).

45

Descritos en la presente memoria, los grupos especialmente preferidos representados por la fórmula (II) incluyen:

$-(\text{CH}_2)_7\text{CO}_2\text{H}$, y

$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$.

Según la invención, el grupo representado por la fórmula (II) es $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$.

Específicamente, la presente descripción proporciona uno o más de los compuestos siguientes:

- 5 (i) 2,3-dimetoxi-1,4-naftoquinona (XVI);
 (ii) menadiona (III);
 (iii) KCAT-5C-Me (XIX);
 (iv) NaQuinate-Me (VII);
 (v) ácido (4E)-6-(1,4-dihidro-2-metil-1,4-dioxonaftalen-3-il)-4-metil-hex-4-enoico (VIII);
 10 (vi) ácido (2E)-4-(1,4-dihidro-2-metil-1,4-dioxonaftalen-3-il)-2-metil-but-2-enoico (XIV); y
 (vii) ácido 8-(1,4-dihidro-2-metil-1,4-dioxonaftalen-3-il)octanoico (XV),

para su uso como anticoagulante.

Para evitar dudas, si hay un conflicto entre el nombre químico dado y la estructura química, la estructura química prevalece.

- 15 Especialmente preferido es el ácido (4E)-6-(1,4-dihidro-2-metil-1,4-dioxonaftalen-3-il)-4-metil-hex-4-enoico (VIII), para su uso en terapia según la presente invención, sustancialmente como se ha descrito anteriormente en la presente memoria.

- La presente descripción proporciona también nuevos compuestos para su uso en terapia según la presente invención, sustancialmente como se ha descrito anteriormente en la presente memoria. Específicamente, estos nuevos compuestos son el ácido (2E)-4-(1,4-dihidro-2-metil-1,4-dioxonaftalen-3-il)-2-metil-but-2-enoico (XIV) y el ácido 8-(1,4-dihidro-2-metil-1,4-dioxonaftalen-3-il)octanoico (XV).

En una realización particular, el compuesto de fórmula (I) no es menadiona.

La descripción también se refiere al uso de un compuesto de fórmula I, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, en la fabricación de un medicamento para su uso como anticoagulante.

- 25 La descripción se refiere también al uso del compuesto de fórmula (I), o composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de fórmula (I), en la preparación de un medicamento para la prevención de trombosis, o enfermedades causadas por ella, en un paciente que va a tener un procedimiento quirúrgico. De este modo, la invención se refiere también a un compuesto de fórmula (I), o composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de fórmula (I), para su uso en la prevención de trombosis, o enfermedades causadas por ella, en un paciente que va a tener un procedimiento quirúrgico y, descrito en la presente memoria, a un método para prevenir trombosis, o enfermedades causadas por ella, en un paciente que va a tener un procedimiento quirúrgico, mediante administración de una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I), o composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de fórmula (I), al paciente (por ejemplo, antes de la cirugía o después de la cirugía).

- 35 En un aspecto, el uso del compuesto de la invención puede ser parte de un tratamiento combinado junto con otro agente terapéutico.

La descripción se refiere también a una combinación de un compuesto de fórmula (I) con un coagulante, tal como vitamina K. En un aspecto, el compuesto de fórmula (I) es para modular el efecto de coagulación del coagulante (por ejemplo, el compuesto de fórmula (I) modula el efecto de coagulación del coagulante). En otro aspecto, se proporciona el coagulante para modular el efecto de anticoagulación del compuesto de fórmula (I).

- 40 La descripción se refiere también al uso de vitamina K en la preparación de un medicamento para la inversión de los efectos anticoagulantes del compuesto de fórmula (I).

- En otro aspecto de la descripción, se proporciona un método para el tratamiento o prevención de enfermedades causadas por la coagulación de la sangre, que comprende administrar a un paciente que necesita tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición de la invención (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I)). De este modo, también se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I), para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades causadas por la coagulación de la sangre, y el uso de un compuesto de fórmula (I), o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I), para la

preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades causadas por la coagulación de la sangre.

En otro aspecto de la presente descripción, se proporciona un método para la gestión de la capacidad de coagulación de la sangre de un paciente, el método comprende administrar a un paciente que necesita tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición de la invención (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I)), para ejercer un efecto anticoagulante, y luego la administración de un coagulante para modular o revertir el efecto anticoagulante. De este modo, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I), para su uso en un método para la gestión de la capacidad de coagulación de la sangre de un paciente, el método comprende administrar a un paciente que necesita tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición de la invención (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I)), para ejercer un efecto anticoagulante, y luego la administración de un coagulante para modular o revertir el efecto anticoagulante.

A modo de ejemplo, un paciente que necesita cirugía y que tiene necesidades anticoagulantes que han de tratarse con un anticoagulante para prevenir un sangrado excesivo después de la cirugía. El uso del compuesto de fórmula (I), y composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de fórmula (I), como anticoagulantes, permite una inversión eficaz y rápida del efecto anticoagulante mediante el uso de vitamina K (por ejemplo, vitamina K₁ o K₂) y su rápida eliminación del cuerpo. En otras palabras, el uso de un compuesto de fórmula (I), y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I), como anticoagulante, permite revertir rápida y eficazmente el efecto anticoagulante mediante:

(a) la adición de vitamina K (por ejemplo, vitamina K₁ o K₂), y/o

(b) la detención de la administración del compuesto de fórmula (I), mientras el compuesto de fórmula (I) se elimina rápidamente del cuerpo.

Por el contrario, la inversión del efecto de la warfarina, otro anticoagulante, consume más tiempo y lleva más tiempo lograrlo, ya que la warfarina tiene una semivida biológica relativamente larga (2,5 días).

De este modo, en un aspecto, la descripción se refiere a un régimen de tratamiento que comprende el tratamiento de un paciente con el compuesto de fórmula (I), o composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de fórmula (I), y luego tratamiento del mismo paciente con vitamina K, u otro coagulante, después de la cirugía, para permitir que se produzca la coagulación de la sangre. Opcionalmente, el paciente puede ser tratado con el compuesto de fórmula (I), o composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de fórmula (I), después de haber completado la cirugía. La invención se refiere al uso del compuesto de fórmula (I), o composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de fórmula (I), en tal régimen, y, descritos aquí, en la preparación de un medicamento para su uso en tal régimen.

En un aspecto, la descripción se refiere a una combinación de un compuesto de fórmula I con otro componente activo, por ejemplo otro anticoagulante.

Los compuestos pueden usarse juntos como una preparación combinada para un uso simultáneo, separado o secuencial.

De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse solos (es decir, como monoterapia, tal como una monoterapia para la prevención o tratamiento de trombosis, etc.). En realizaciones alternativas de la invención, sin embargo, los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse en combinación con otro agente terapéutico (por ejemplo, otro agente terapéutico para la prevención o tratamiento de trombosis o, alternativamente, con un compuesto coagulante (por ejemplo, vitamina K)).

De este modo, aspectos adicionales de la descripción se refieren a un producto de combinación que comprende:

(A) un compuesto de fórmula (I), como se ha definido anteriormente en la presente memoria, y

(B) otro agente terapéutico (por ejemplo, un coagulante (por ejemplo, vitamina K) o un anticoagulante),

en el que cada uno de los componentes (A) y (B) es formulado mezclado con un auxiliar, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Cuando se usa en la presente memoria, la expresión “otro agente terapéutico” incluye referencias a uno o más (por ejemplo, uno) agentes terapéuticos (por ejemplo, un agente terapéutico) seleccionados de coagulantes o anticoagulantes.

5 Otros agentes terapéuticos particulares que pueden mencionarse incluyen, por ejemplo, los coagulantes vitamina K₁ y vitamina K₂ y el anticoagulante warfarina.

Cuando se usa en la presente memoria, la expresión “administrados secuencial, simultánea o concurrentemente” incluye referencias a:

administración de formulaciones farmacéuticas separadas (una que contiene el compuesto de fórmula I y una u otras más que contienen uno o más de otros agentes terapéuticos), y

10 administración de una única formulación farmacéutica que contiene el compuesto de fórmula I y el/los otro(s) agente(s) terapéutico(s).

15 El producto de combinación descrito anteriormente proporciona la administración del componente (A) junto con el componente (B), y puede presentarse de este modo o como formulaciones separadas, en las que al menos una de estas formulaciones comprende el componente (A) y al menos una comprende el componente (B), o puede estar presente (es decir, formulado) como una preparación combinada (es decir, presentada como una formulación única que incluye el componente (A) y el componente (B)).

De este modo, se proporciona además:

20 (I) una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula I, como se ha definido anteriormente en la presente memoria, y otro agente terapéutico, mezclados con un auxiliar, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable (a cuya formulación se hace referencia de aquí en adelante como una “preparación combinada”), y

(II) un kit de partes que comprende componentes:

25 (i) una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula I, como se ha definido anteriormente en la presente memoria, mezclado con un auxiliar, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, y

(ii) una formulación farmacéutica que incluye otro agente terapéutico, mezclado con un auxiliar, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable,

30 componentes (i) y (ii) que se proporcionan cada uno en una forma que sea adecuada para administración junto con el otro.

El componente (i) del kit de partes es de este modo el componente (A) mezclado con un auxiliar, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. De manera similar, el componente (ii) es el componente (B) mezclado con un auxiliar, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 En un aspecto, la descripción se refiere a un método para preparar una medicina combinada, método que comprende combinar un coagulante, por ejemplo, vitamina K, con el compuesto de fórmula (I).

Opcionalmente, la medicina combinada puede combinarse luego con cualquier excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, para formar una composición farmacéutica.

Opcionalmente, la medicina combinada o composición farmacéutica puede formularse en un comprimido para administración por vía oral.

40 La magnitud de la dosis profiláctica o terapéutica de un compuesto de fórmula (I) variará, desde luego, con la naturaleza y gravedad de la afección que ha de tratarse, y con el compuesto particular de fórmula I y su vía de administración. También variará según una variedad de factores que incluyen la edad, peso, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos y respuesta del paciente individual. En general, la dosis diaria es de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1000 mg (por ejemplo, de 0,001 mg a aproximadamente 100 mg) por kg de peso corporal de un mamífero, preferiblemente de 0,01 mg a aproximadamente 10 mg por kg. Por otra parte, puede ser necesario usar dosis fuera de estos límites en algunos casos. En cualquier caso, el médico, u otro experto, será capaz de determinar rutinariamente la dosis real, que será la más adecuada para un paciente individual.

50 La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los materiales de vehículo para producir una forma farmacéutica única variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación destinada para la administración por vía oral de seres humanos puede contener de 0,05 mg a 5 g de

agente activo compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de material de vehículo, que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 99,95 por ciento de la composición total. Las formas farmacéuticas unitarias contendrán generalmente entre desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 0,4 g de un ingrediente activo, típicamente 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, o 400 mg.

- 5 Las dosis preferidas son de compuestos de fórmula (I), de dosis superiores a 40 mg diarios, más preferiblemente al menos 45 mg diarios.

La dosis diaria total puede administrarse en una o más dosis separadas durante el curso del día, solas o en combinación con otros tratamientos.

- 10 Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse a través de cualquier medio adecuado, por ejemplo por vía oral, mediante pulverizador para inhalación, por vía tópica, por vía parenteral, por vía rectal, en formas farmacéuticas unitarias que contienen vehículos, auxiliares y excipientes farmacéuticamente aceptables atóxicos convencionales. La expresión "parenteral", como se usa en la presente memoria, incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intrastemal, o técnicas de infusión.

- 15 Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en una forma adecuada para su uso por vía oral, por ejemplo, como comprimidos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso por vía oral pueden prepararse según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, para proporcionar preparaciones agradables y farmacéuticamente elegantes. Los comprimidos contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables atóxicos, que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes de granulación o disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato magnésico, ácido esteárico o talco.

- 20 Los comprimidos pueden estar sin revestir o pueden estar revestidos mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tubo gastrointestinal, y proporcionar de este modo una acción mantenida durante un largo periodo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo en el tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Pueden estar también revestidos para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para una liberación controlada.

- 30 Las formulaciones para su uso por vía oral pueden presentarse también como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en las que el ingrediente activo se mezcla con disolventes miscibles en agua, tales como propilenglicol, PEG y etanol, o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, vaselina líquida, o aceite de oliva.

- 35 Por ejemplo, una composición sólida por vía oral, tal como un comprimido o cápsula, puede contener de 1 a 99% (p/p) de ingrediente activo, de 0 a 99% (p/p) de diluyente o carga, de 0 a 20% (p/p) de un disgregante, de 0 a 5% (p/p) de un lubricante, de 0 a 5% (p/p) de un auxiliar de flujo, de 0 a 50% (p/p) de un agente de granulación o aglutinante, de 0 a 5% (p/p) de un antioxidante, y de 0 a 5% (p/p) de un pigmento. Un comprimido de liberación controlada puede contener además de 0 a 90% (p/p) de un polímero que controla la liberación.

- 40 Las suspensiones acuosas contienen el material activo mezclado con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser fosfolípidos que se producen en la naturaleza, por ejemplo lecitina. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes.

- 45 Una formulación parenteral (tal como una disolución o suspensión para inyección o una disolución para infusión) puede contener de 1 a 50% (p/p) de ingrediente activo; y de 50% (p/p) a 99% (p/p) de un vehículo o excipiente líquido o semisólido (por ejemplo, un disolvente tal como agua); y 0-20% (p/p) de uno o más de otros excipientes tales como agentes tamponantes, antioxidantes, estabilizadores de suspensiones, agentes de ajuste de la tonicidad y conservantes.

- 50 Pueden formularse suspensiones oleosas suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en aceite mineral tal como vaselina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abeja, parafina sólida o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes y aromatizantes para proporcionar una preparación oral agradable. Estas composiciones pueden conservarse por adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico, vitamina E o alguno de tal agente equivalente.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua, proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y de suspensión adecuados se ilustran por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar también en forma de una emulsión de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo vaselina líquida, o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser fosfolípidos que se producen en la naturaleza, por ejemplo soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitano, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de sorbitano polioxitileno. Las emulsiones pueden contener también agentes edulcorantes y aromatizantes.

Pueden formularse jarabes y elixires con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones pueden contener también un conservante, y agentes aromatizantes y colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida, usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser también una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable atóxico, por ejemplo, como una disolución de 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, disolución de Ringer y una disolución isotónica de cloruro sódico. También pueden usarse codisolventes tales como etanol, propilenglicol o polietilenglicoles. Además, se emplean convencionalmente aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Con este fin, puede emplearse cualquier aceite no volátil de poco cuerpo, que incluye mono o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico pueden usarse en la preparación de inyectables.

Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse también en forma de supositorios para una administración por vía rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado, que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal, y se fundirá por lo tanto en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

Para un uso tópico, se emplean cremas, pomadas, geles, disoluciones o suspensiones, etc., que contienen el compuesto de fórmula (I). (Para los fines de esta solicitud, la aplicación tópica incluirá enjuagues bucales y gárgaras). Las formulaciones tópicas pueden estar comprendidas generalmente de un vehículo, codisolvente, emulsionante, mejorador de la penetración, sistema conservante y emoliente farmacéutico.

Lista de figuras

La invención y descripciones se describirán ahora, a modo de ejemplo solamente, con referencia a las figuras que acompañan, en las que:

La figura 1 es un ejemplo de una ruta sintética para un compuesto VIII (también denominado NaQuinate en la presente memoria);

La figura 2A es un ejemplo de una ruta sintética para un compuesto V usado en la ruta mostrada en la figura 1;

La figura 2B es un ejemplo de una vía sintética para un compuesto V usado en la ruta mostrada en la figura 1;

La figura 3 muestra la inhibición de g-carboxilasa mediante KCAT-5C (XIV), en presencia de vitamina K₁ hidroquinona 220 mM (n = 1);

La figura 4 muestra la inhibición de g-carboxilasa mediante KCAT-5C-Me (XIX), en presencia de vitamina K₁ hidroquinona 220 mM (n = 1);

La figura 5 muestra la inhibición de g-carboxilasa mediante NaQuinate (VIII), en presencia de vitamina K₁ hidroquinona 220 mM (n = 1);

La figura 6 muestra la inhibición de g-carboxilasa mediante NaQuinate-Me (VII), en presencia de vitamina K₁ hidroquinona 220 mM (n = 1);

La figura 7 muestra la inhibición de g-carboxilasa mediante QCAT-Me (XVIII), en presencia de vitamina K₁ hidroquinona 220 mM (n = 1);

La figura 8 muestra la inhibición de g-carboxilasa mediante DMK (XVI), en presencia de vitamina K₁ hidroquinona 220 mM (n = 1); y

La figura 9 muestra la inhibición de g-carboxilasa mediante vitamina K₃ (III), en presencia de vitamina K₁ hidroquinona 220 mM (n = 1).

Un compuesto según la presente invención puede sintetizarse mediante cualquier método adecuado. Se describe un método adecuado a continuación con referencia a Ruttimann *et al.* "Chimica" (1986) 40 (9) 290-306, y Gerorkzan *et al.* "Chem. Hetrocyclic Compd" (Engl. Trans.) (1989) 2, 269 y las figuras 8 y 9. Además, los compuestos de la invención pueden prepararse por analogía con los métodos descritos en el documento de patente GB 2.314.773. Como se apreciará, los compuestos de la presente invención pueden prepararse por analogía con los métodos descritos en las referencias mencionadas anteriormente, o pueden comprarse comercialmente (donde se indica).

Como se muestra en la figura 1 de la presente memoria, el material de partida menadiona (Aldrich Chemical Company, III) se empleó y se hizo reaccionar con ciclopentadieno a 25°C, para generar su derivado fusionado (IV). El tratamiento con base, O⁻K⁺ (por ejemplo, terc-butóxido potásico) y tratamiento posterior con 4-metil-6-bromo-hex-4-enoato de metilo (V), introdujo el sustituyente en 3 (VI). El producto intermedio se hizo reaccionar adicionalmente por aplicación de calor en el intervalo de 70°C a 110°C, provocando la eliminación de ciclopentadieno con el aislamiento resultante del producto éster metílico de NaQuinate (VII). La caracterización de este compuesto la da Ruttimann *et al.*, como se ha hecho referencia anteriormente en la presente memoria.

El compuesto (VII) se convierte en el ácido carboxílico correspondiente por medio de hidrólisis alcalina, por ejemplo, usando KOH, y tratamiento ácido posterior, por ejemplo usando H₃O⁺ (por ejemplo, ácido clorhídrico acuoso), o equivalente, de un modo conocido, generando de este modo NaQuinate (VIII). La caracterización de este compuesto la da Ruttimann *et al.*, como se ha hecho referencia anteriormente en la presente memoria.

La preparación de producto intermedio (V) usado anteriormente se lleva a cabo como se muestra en la figura 2A. El bromuro de prenilo (Aldrich Chemical Company) (IX en el que L = Br) se convirtió en el epóxido usando mCPBA, que se calentó posteriormente para proporcionar el derivado intermedio (X), en el que L = Br. El tratamiento con Ac₂O-DMAP generó el éster (XII), en el que L = Br, que luego se sometió a la transposición de Claisen (por ejemplo, Ireland-Claisen) usando reactivos habituales, tales como LDA y TMSCI (al que se hace referencia en la figura 2A como TMSU). Su producto transpuesto (XIII), en el que L = Br, se convirtió en el éster metílico (V) por reacción con CH₂N₂ para su uso en la preparación de NaQuinate, como se ha definido anteriormente. Su caracterización es proporcionada por Gerorkzan *et al.* como se ha hecho referencia anteriormente en la presente memoria.

Alternativamente, se lleva a cabo una preparación más particular del producto intermedio (V) usado anteriormente, como se muestra en la figura 2B. El alcohol prenilico (17) se protegió con cloruro de terc-butildimetilsililo (TBDMSCl) para formar el éter de TBDMS 18. La reacción de 18 con ácido meta-cloroperoxibenzoico formó el epóxido 19, que experimentó una transposición posterior para formar el alcohol 20 en reflujo a alta temperatura. La reacción de 20 con ortoacetato de trimetilo en presencia de ácido propiónico produjo el éster 21, que fue desprotegido para proporcionar el alcohol libre 22 (usando fluoruro de tetrabutilamonio). Se logró la interconversión posterior de grupo funcional de 22 al bromuro 23 (al que también se hace referencia en la presente memoria como compuesto (V)) usando tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina.

Pueden usarse métodos equivalentes para preparar otros compuestos dentro del alcance de la presente invención.

Determinación de la actividad biológica: los diversos compuestos de fórmula I pueden ensayarse usando cualquiera de los siguientes análisis, para determinar su actividad como anticoagulantes: ensayo del tiempo parcial de tromboplastina activado (aPTT), ensayo de tiempo de protrombina (PT), y derivaciones de la razón de protrombina PT (PR) y razón internacional normalizada (INR), ensayos de fibrinógeno (a menudo mediante el método de Clauss), número de trombocitos, ensayo de la función de trombocitos (a menudo mediante PFA-100), TCT y tiempo de hemorragia.

El tiempo de protrombina es lo más comúnmente determinado usando plasma sanguíneo. La sangre se saca a un tubo de ensayo que contiene citrato líquido, que actúa como anticoagulante por unión del calcio en una muestra. La sangre se mezcla, y luego se centrifuga para separar las células sanguíneas del plasma. El plasma se analiza en un instrumento automatizado a 37°C, que toma una muestra del plasma. Se añade un exceso de calcio (revirtiendo de este modo los efectos del citrato), lo que permite que la sangre se coagule de nuevo. Se añade tromboplastina hística (también conocida como factor III), y se determina ópticamente el tiempo que tarda la muestra en coagular. El tiempo de protrombina es el tiempo que tarda el plasma en coagular después de la adición de tromboplastina hística (obtenido de animales). Esto determina la calidad de la vía extrínseca (así como la vía común) de coagulación.

La INR se concibió para estandarizar los resultados. La INR es la razón entre el tiempo de protrombina de un paciente y una muestra normal (control), elevado a la potencia del valor ISI para el sistema analítico usado. Cada fabricante asigna un valor ISI (índice internacional de sensibilidad) para cualquier tromboplastina hística que fabrica. El valor de ISI indica cómo se compara un lote particular de tromboplastina hística con una muestra estandarizada internacionalmente. El intervalo normal para una persona sana es de 0,9-1,3, y para personas con tratamiento de warfarina, de 2,0-3,0, aunque el objetivo de INR puede ser superior en situaciones particulares, tales como para aquellas con una válvula cardíaca mecánica.

Para evitar dudas, las expresiones "que comprende", "comprenden" y "comprende", en la presente memoria, están planeadas por los inventores para ser sustituidas opcionalmente con los términos "que consiste en", "consisten en" y "consiste en", respectivamente, en cada caso. La expresión "aproximadamente" (o "alrededor de"), cuando se usan en

todos los valores numéricos, permite una variación de 5%, es decir, un valor de aproximadamente 1,25% significaría desde entre 1,19%-1,31%.

- 5 Se entenderá que las realizaciones particulares descritas en la presente memoria se muestran a modo de ilustración, y no como limitaciones de la invención. Se pueden emplear las características principales de esta invención en diversas realizaciones sin apartarse del alcance de la invención. Los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de determinar usando no más que un estudio rutinario, numerosos equivalentes a los procedimientos específicos descritos en la presente memoria. Tales equivalentes se considera que están dentro del alcance de esta invención y están cubiertos por las reivindicaciones. Todas las publicaciones y solicitudes de patente mencionadas en la memoria descriptiva son indicativas del nivel de habilidad de los expertos en la técnica a la cual pertenece esta invención.
- 10 El uso de la palabra “un” o “uno”, cuando se usa junto con la expresión “que comprende” en las reivindicaciones y/o la memoria descriptiva, puede significar “uno”, pero también es congruente con el significado de “uno o más”, “al menos uno” y “uno o más de uno”. El uso de la expresión “o” en las reivindicaciones se usa para significar “y/o” a menos que se indique explícitamente para hacer referencia sólo a las alternativas o las alternativas son mutuamente exclusivas, aunque la descripción apoya una definición que hace referencia a sólo alternativas y “y/o”. A través de esta solicitud,
- 15 la expresión “aproximadamente” se usa para indicar que un valor incluye la variación intrínseca de error de la medida, empleándose el método para determinar el valor, o la variación que existe entre los sujetos de estudio.

La expresión “o sus combinaciones”, como se usa en la presente memoria, hace referencia a todas las permutaciones y combinaciones de los artículos listados que preceden la expresión.

- 20 Todas las composiciones y/o métodos descritos y reivindicados en la presente memoria, pueden hacerse y ejecutarse sin una experimentación excesiva teniendo en cuenta la presente descripción. Aunque las composiciones de esta invención se han descrito en términos de realizaciones preferidas, será evidente para los expertos en la técnica que pueden aplicarse variaciones a las composiciones descritas en la presente memoria.

Cualquier aspecto individual de la invención puede combinarse con cualquier otro aspecto, excepto cuando sea evidente a partir del contexto.

- 25 La invención se describirá adicionalmente mediante referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

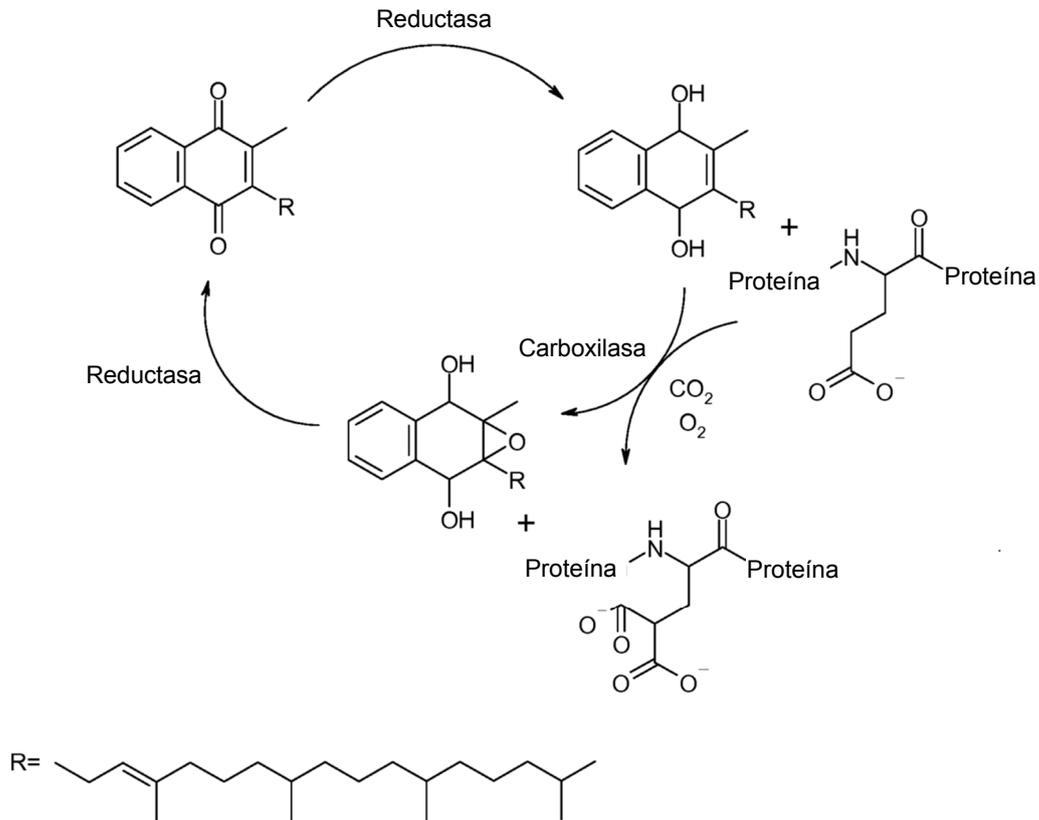
Ejemplo 1. Actividad anticoagulante observada

- 30 Se trataron ratones con un compuesto de la presente invención, ácido (4E)-6-(1,4-dihidro-2-metil-1,4-dioxonaftalen-3-il)-4-metil-hex-4-enoico (VIII) [también denominado NaQuinate en la presente memoria], en forma de una única inyección (15 µg/ratón/día) administrada en etanol al 10% en inyecciones salinas por vía intraperitoneal. Los ratones de referencia recibieron el vehículo, pero no el componente activo NaQuinate.

Se observó que los ratones tratados con NaQuinate sangraron mucho más profusamente que los ratones que no fueron tratados con NaQuinate, lo que indica que el NaQuinate ejerció un efecto anticoagulante.

Ejemplo 2. El NaQuinate inhibe la reacción de γ -carboxilación con enzima dependiente de vitamina K

- 35 Se examinó la actividad de NaQuinate y compuestos relacionados en el ciclo de la vitamina K.



El ciclo de la vitamina K para la vitamina K₁

1. Ensayo de carboxilasa

Se usó el método de Houben *et al.* (1997) [Houben, R. J. *et al.* (1997). "Assay of Vitamin K-Dependent Carboxylase Activity in Hepatic and Extrahepatic Tissues". *Methods in Enzymology* 282: 358-368].

5 Todos los tubos experimentales se prepararon por adición de 25 ml de preparación de microsomas bovinos, 5 ml de ácido 3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]-2-hidroxi-1-propanosulfónico (CHAPS) al 10%, 25 ml de disolución de sulfato amónico saturada y 5 ml de ditioneitol (DTT) 0,1 M (Sigma), 25 ml de disolución de sulfato de amonio saturada (Sigma) y 5 ml de osteocalcina descarboxilada (d-Oc) 500 mM. Ya que los compuestos se disolvieron en 10 ml de dimetilsulfóxido (DMSO), se añadieron 10 ml de DMSO a los tubos de control positivo y negativo. Se añadió tampón D (NaCl 500 mM y Tris-HCl 25 mM (pH 7,5)) a cada tubo para proporcionar un volumen uniforme de mezcla de reacción (125 ml). Se añadieron los compuestos (KCAT-5C (XIV), KCAT-5C-Me (XIX), NaQuinate (VIII), NaQuinate-Me (VII), QCAT-Me (XVIII), DMK (XVI) y vitamina K3 (III) o vitamina K1 (a una concentración de 889 mM) (Konakion®, micelas mixtas de Hoffmann-La Roche) a los tubos respectivos aparte del control negativo. La reacción se inició inmediatamente mediante la adición de 5 ml de disolución de NaH¹⁴CO₃ (New England Nuclear) (para proporcionar una radiactividad final de 5 mCi por tubo) a cada tubo. Los tubos se mezclaron con un vórtex y se colocaron en un baño de agua (20°C) durante 30 minutos. Se pipetearon 100 ml de cada mezcla en un vial que contenía 800 ml de ácido tricloroacético (TCA) al 5% (p/v), para precipitar la proteína y detener la reacción. Se retiró el ¹⁴CO₂ no incorporado, por ebullición durante 3 minutos. Después de enfriar, se añadieron 5 ml de Optifluor, y se determinó el nivel de incorporación de ¹⁴CO₂ en un contador de centelleo líquido Wallac 1414 con WindSpectral.

20 Inhibición de la gamma-carboxilasa humana recombinante

Preparación de compuestos

Los compuestos que han de ensayarse se redujeron a sus formas de hidroquinona mediante la adición de DTT 0,2 M a una disolución de los compuestos en DMSO (proporcionando una relación v/v final de 1:3 DTT:DMSO) e incubación durante la noche en un baño de agua (37°C).

25

Ensayo de carboxilasa

5 En este ensayo, se usó una preparación de microsomas diferente a la descrita anteriormente. La preparación de microsomas consiste en microsomas preparados a partir de células High Five de *Trichoplusia hi*, que tenía el ADNc para la g-carboxilasa humana incorporado en su ADN. Estos microsomas se tomaron de almacenes que se prepararon como se describe por Houben, R. J., D. Jin, *et al.*, (1999). "Osteocalcin binds tightly to the gamma-glutamylcarboxylase at a site distinct from that of the other known vitamin K-dependent proteins". *Biochem J* 341 (Pt 2): 265-9.

10 Las mezclas de reacción estándar contenían 5 ml de preparación de microsomas, 5 ml osteocalcina descarboxilada (d-Oc) 500 mM (excepto para el tubo de control negativo), 25 ml de disolución saturada de sulfato de amonio, 5 ml de PC/CHAPS al 5%. Además de esto, se añadió 1:3 (v/v) DMSO:DTT 0,2 M a los tubos (para tener en cuenta el hecho de que los compuestos se disolvieron en 1:3 (v/v) DMSO:DTT 0,2 M), para dar un volumen total de 40 µl de DMSO:DTT 0,2 M por tubo. Se añadió una disolución de tampón D, para proporcionar en todos los tubos finales un volumen uniforme de 125 ml. El experimento se inició por adición de 10 ml de una mezcla 1:1 (v/v) de vitamina K hidroquinona (concentración final de 220 mM) y $\text{NaH}^{14}\text{CO}_3$ (radiactividad final de 5 mCi) a cada tubo, seguido por un intervalo de concentraciones de los compuestos.

15 Resultados

Activación de gamma-carboxilasa de hígado bovina

Ninguno de los compuestos ensayados aumentó la incorporación de $^{14}\text{CO}_2$ en osteocalcina a un nivel superior al control negativo. Puede concluirse por lo tanto que ninguno de los compuestos tuvo ninguna actividad como cofactor para la g-carboxilasa.

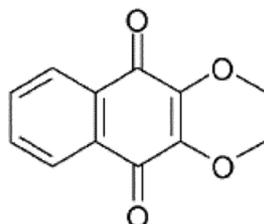
20 Inhibición de gamma-carboxilasa humana recombinante

Se encontró que todos los compuestos ensayados inhibieron la enzima g-carboxilasa en presencia de vitamina K1 reducida. Las curvas de concentración-respuesta se muestran a continuación. Los resultados se expresan como la incorporación de $^{14}\text{CO}_2$ frente a la concentración del compuesto en ensayo.

Los resultados se resumen como sigue:

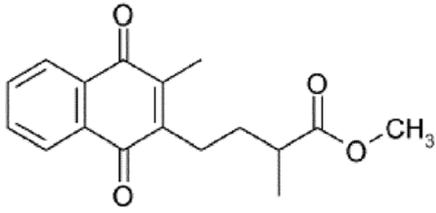
25 La actividad inhibitoria de los compuestos de ensayo se clasificó según la actividad inhibitoria

Compuesto	CI ₅₀ frente a vitamina K1 200 mM (mM)
DMK (XVI)	82,5
NaQuinate (VIII)	152
KCAT-5C (XIV)	340
NaQuinate-Me (VII)	358
Vitamina K3 (III)	460
KCAT-5C-Me (XIX)	514
QCAT-Me (XVIII)	534

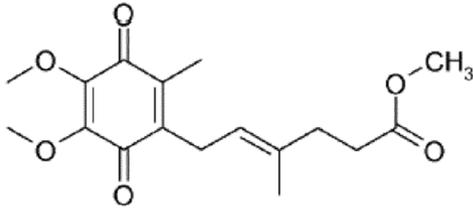


2,3-dimetoxi-1,4-naftoquinona (DMK, XVI)

Vitamina K3 = menadiona (III)



KCAT-5C-Me (XIX)

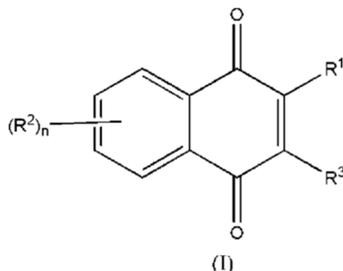


QCAT-Me (XVIII)

Sin querer estar ligado por la teoría, se cree que el efecto anticoagulante observado en el ejemplo 1 se debe a la inhibición (por ejemplo, la inhibición por NaQuinate) de la enzima carboxilasa en el complejo de enzima ciclo de vitamina K.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5 en donde:

R^1 representa hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, nitro, $-OR^a$, SR^a , SOR^a , $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCO_2R^b$, $-COR^a$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, o un grupo hidrocarbonado que comprende un grupo de cadena lineal, ramificada o cíclico que contiene cada uno hasta 18 átomos de carbono, o un grupo heterocíclico que contiene hasta 18 átomos de carbono y al menos un heteroátomo;

10 R^2 representa, independientemente cada vez que aparece, hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, nitro, $-OR^a$, SR^a , SOR^a , $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCO_2R^b$, $-COR^a$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, o un grupo hidrocarbonado que comprende un grupo de cadena lineal, ramificada o cíclico que contiene cada uno hasta 18 átomos de carbono, o un grupo heterocíclico que contiene hasta 18 átomos de carbono y al menos un heteroátomo;

15 R^3 es $-CH_2CH=C(CH_3)(CH_2)_2CO_2H$, en donde R^a y R^b representan independientemente, cada vez que aparecen, hidrógeno, o un grupo hidrocarbonado que comprende un grupo de cadena lineal, ramificada o cíclico que contiene cada uno hasta 18 átomos de carbono, o un grupo heterocíclico que contiene hasta 18 átomos de carbono y al menos un heteroátomo, y

$n = 0, 1, 2, 3$ o 4 ;

o un solvato farmacéuticamente aceptable o, más particularmente, sal o profármaco del mismo;

20 para su uso como anticoagulante.

2. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, en donde R^1 representa un grupo alquilo que incluye grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que contienen desde 1 hasta 9 átomos de carbono.

3. El compuesto para su uso según la reivindicación 1 o 2, en donde:

25 R^1 representa un grupo hidrocarbonado que comprende un grupo de cadena lineal, ramificada o cíclico que contiene cada uno hasta 18 átomos de carbono, opcionalmente en donde R^1 representa metilo.

4. El compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde n representa 0.

5. El compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 2 o 3, en donde n representa 4 y R^2 , cada vez que aparece, es hidrógeno.

30 6. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, en donde el compuesto es ácido (4E)-6-(1,4-dihidro-2-metil-1,4-dioxonaftalen-3-il)-4-metil-hex-4-enoico (VIII).

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para la misma, para su uso como anticoagulante.

35 8. Un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 7,

para su uso en la modulación del efecto de coagulación de un coagulante, o

para su uso en un método para la gestión de la capacidad de coagulación de la sangre de un paciente, comprendiendo el método administrar a un paciente que necesita tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o composición para ejercer un efecto anticoagulante, y luego la administración de un coagulante para modular o revertir el efecto anticoagulante, o

40

para su uso en un régimen de tratamiento que comprende el tratamiento de un paciente con la composición de compuesto (I), y luego el tratamiento del mismo paciente con vitamina K u otro coagulante después de cirugía, para permitir que se produzca la coagulación de la sangre.

9. Un kit de partes que comprende o bien:
- 5 componentes:
- (i) una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (I), como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, mezclado con un auxiliar, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable; y
- 10 (ii) una formulación farmacéutica que incluye otro agente terapéutico, mezclado con un auxiliar, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable,
- componentes (i) y (ii) que se proporcionan cada uno en una forma que sea adecuada para administración junto con el otro;
- en donde el otro agente terapéutico se selecciona de coagulantes, que es opcionalmente vitamina K (por ejemplo, vitamina K1 o vitamina K2);
- 15 o bien que comprende
- un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o composición de la reivindicación 9 y un coagulante.
10. Una combinación de un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o la composición de la reivindicación 7 con un coagulante, opcionalmente en donde el coagulante es vitamina K (por ejemplo, vitamina K1 o K2).
- 20 11. Un coagulante para su uso en la modulación del efecto de un compuesto de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones 1-6, o una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 7.

Figura 1

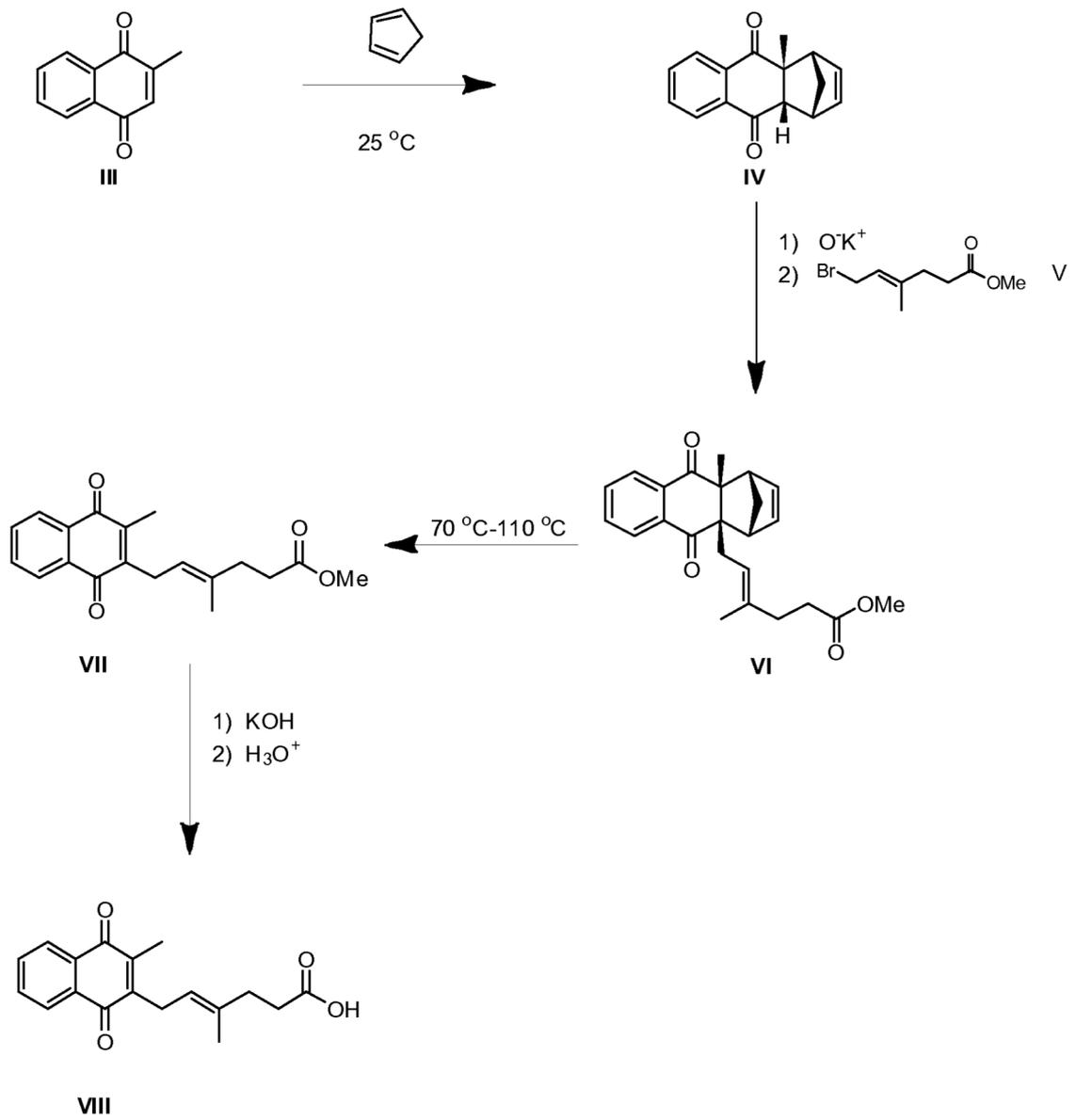


Figura 2A

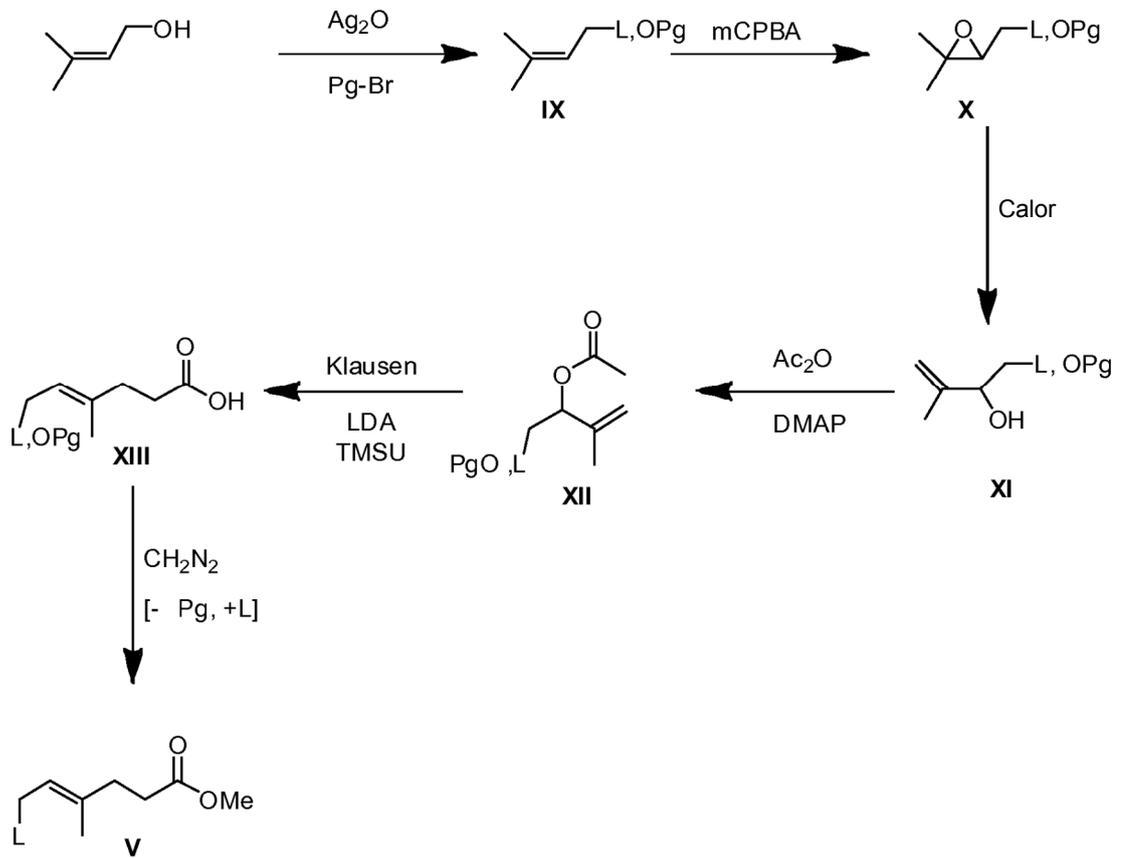
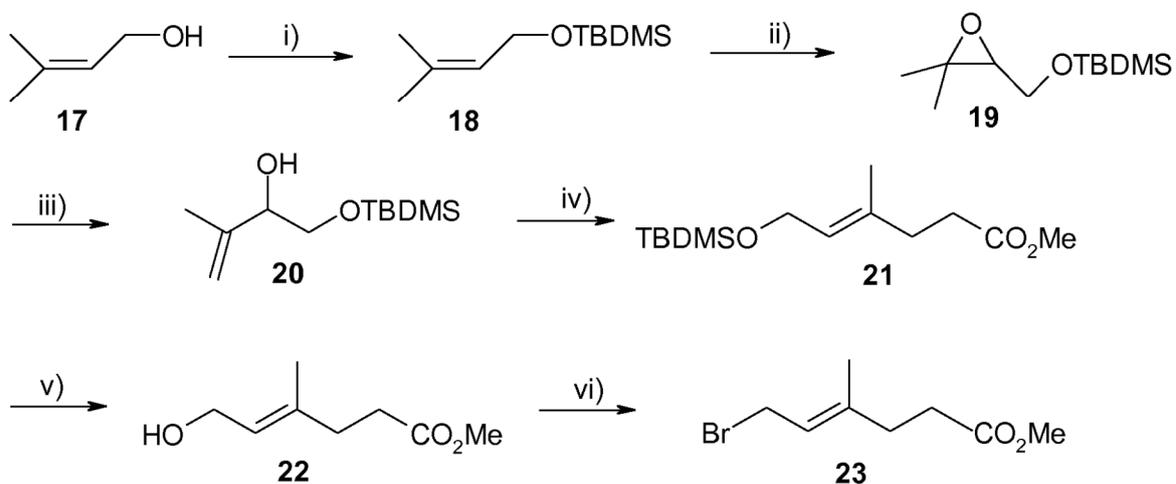


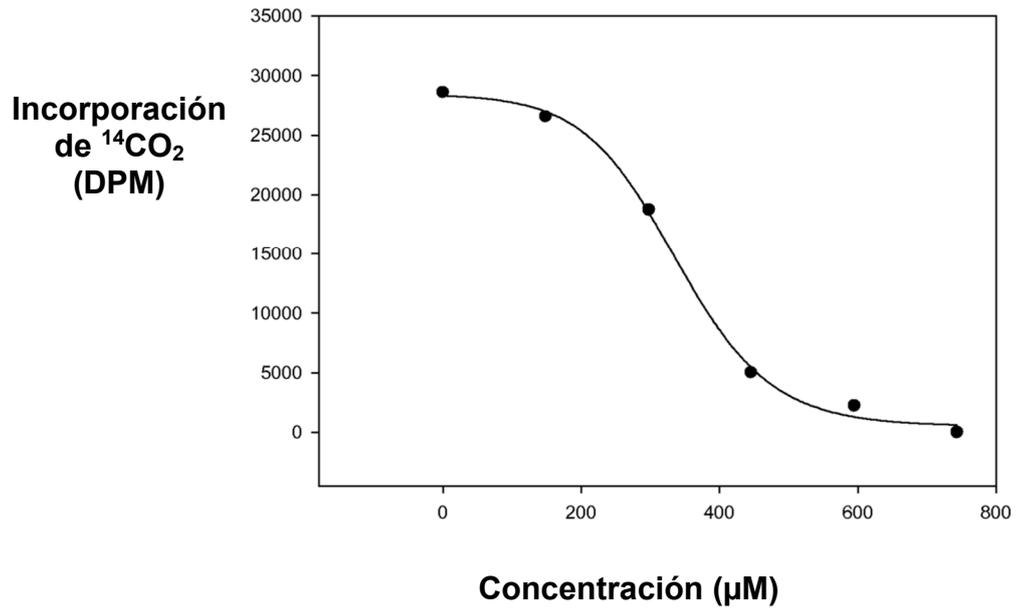
Figura 2B



i) Cloruro de *tert*-butildimetilsililo (TBDMSCl), imidazol (Im), dimetilformamida (DMF); ii) ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (mCPBA), diclorometano (CH₂Cl₂); iii) reflujo a alta temperatura; iv) ortoacetato de trimetilo (CH₃C(OCH₃)₃), ácido propiónico; v) fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF), tetrahidrofurano (THF); vi) tetrabromuro de carbono (CBr₄), trifenilfosfina (PPh₃), acetonitrilo (CH₃CN)

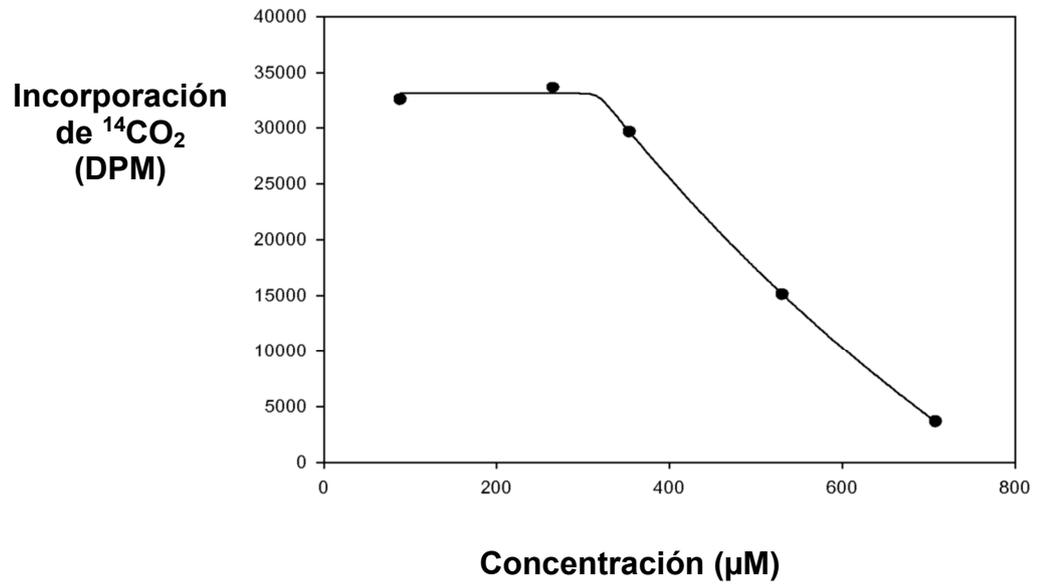
5

Figura 3

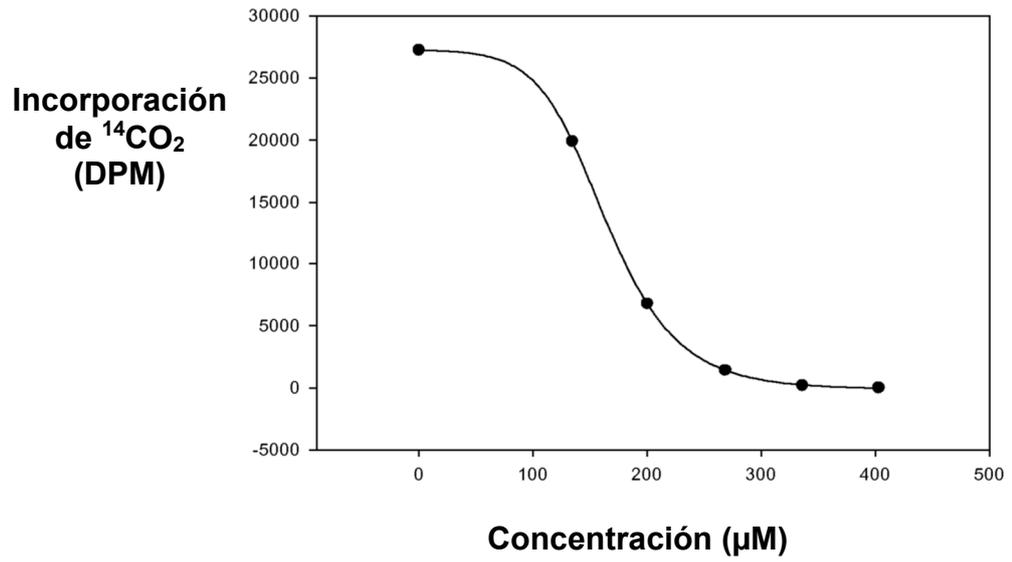


Inhibición de γ -carboxilasa por KCAT-5C (XIV) en presencia de vitamina K₁ hidroquinona 220 μM (n=1)

Figura 4

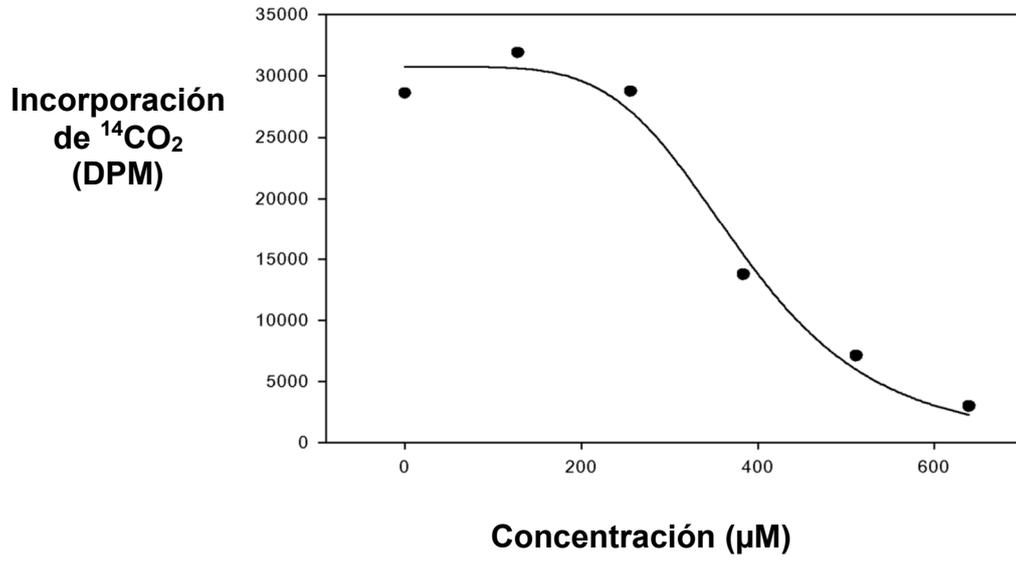


Inhibición de γ -carboxilasa por KCAT-5C-Me (XIX) en presencia de vitamina K₁ hidroquinona 220 μM (n=1)

Figura 5

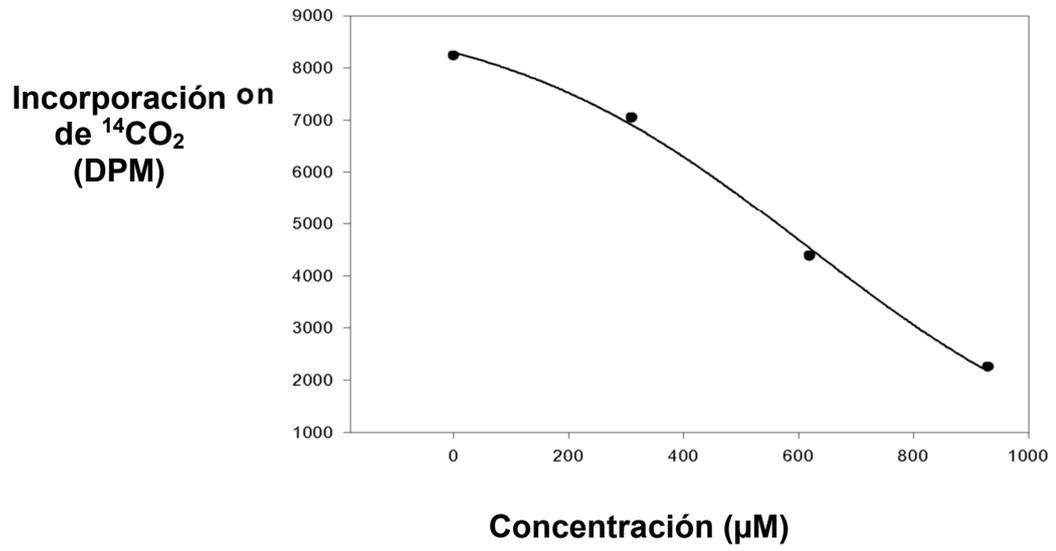
Inhibición de γ -carboxilasa por NaQuinate (VIII) en presencia de vitamina K₁ hidroquinona 220 μM (n=1)

Figura 6

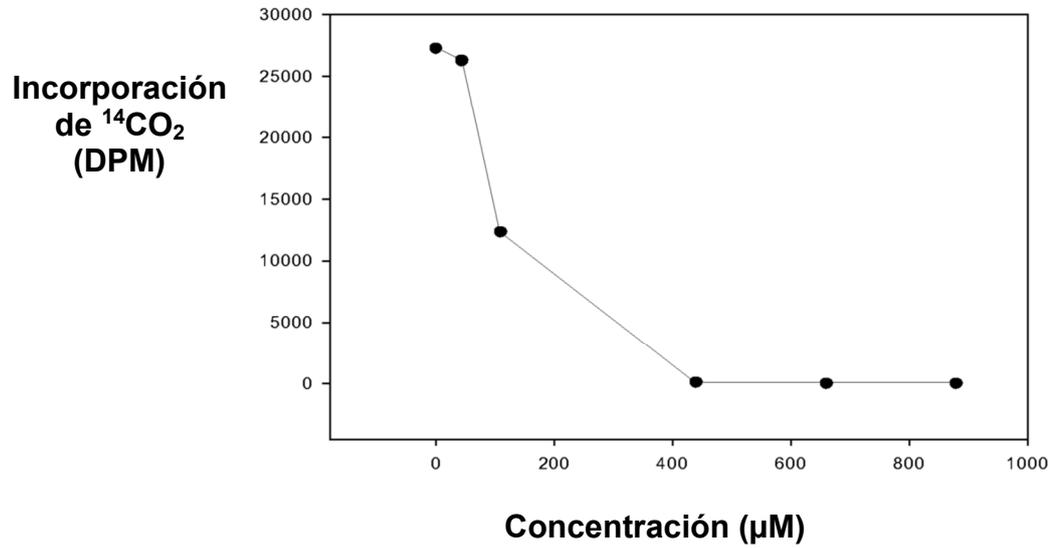


Inhibición de γ -carboxilasa por NaQuinate-Me (VII) en presencia de vitamina K₁ hidroquinona 220 μM (n=1)

Figura 7

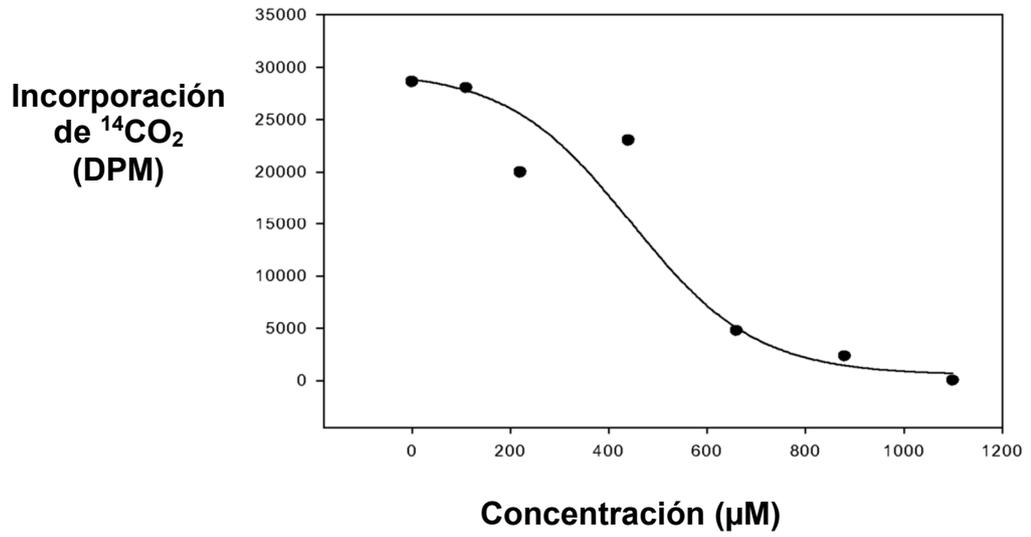


Inhibición de γ -carboxilasa por QCAT-Me (XVIII) en presencia de vitamina K₁ hidroquinona 220 μM (n=1)

Figura 8

Inhibición de γ -carboxilasa por DMK (XVI) en presencia de vitamina K₁ hidroquinona 220 μM (n=1)

Figura 9



Inhibición de γ -carboxilasa por vitamina K₃ en presencia de vitamina K₁ hidroquinona 220 μM (n=1)