

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 437 100**

51 Int. Cl.:

C07D 405/06 (2006.01)

A61K 31/443 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.06.2010** **E 10724627 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2013** **EP 2438060**

54 Título: **Metabolito activo de un antagonista de los receptores de la trombina**

30 Prioridad:

04.06.2009 US 184147 P

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

08.01.2014

73 Titular/es:

MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907, US

72 Inventor/es:

PENNER, NATALIA A. y
VORONIN, KIMBERLY NGUYEN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 437 100 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

Metabolito activo de un antagonista de los receptores de la trombina

Campo de la invención

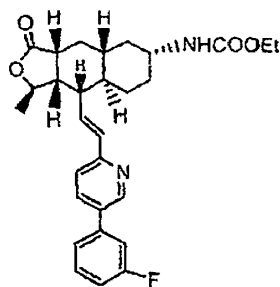
La invención se refiere a un metabolito activo de un antagonista de los receptores de trombina y a composiciones farmacéuticas y a procedimientos terapéuticos de uso cualquiera de ellos.

Antecedentes

Schering Corp. está desarrollando un antagonista de los receptores de trombina ("ART") para su uso en diversas aplicaciones cardiovasculares, incluido el tratamiento del síndrome coronario agudo ("SCA") y la prevención secundaria. El ingrediente farmacéutico activo ("IFA"), SCH 530348, ha completado los ensayos clínicos de fases I y II, y actualmente está en los ensayos de fase III. El desarrollo de un conocimiento del metabolismo de SCH 530348 es una progresión deseable en la ciencia y una etapa necesaria en la comercialización de este antagonista de los receptores de la trombina.

Se sabe que la trombina tiene diversas actividades en diferentes tipos celulares y se sabe que los receptores de trombina están presentes en dichos tipos celulares como plaquetas, células de músculo liso vascular, células endoteliales y fibroblastos humanos. Por tanto, es posible que los antagonistas de los receptores de la trombina, también conocidos como antagonistas del receptor activado por proteasa (PAR), sean útiles en el tratamiento de trastornos tromboticos, inflamatorios, ateroscleróticos y fibroproliferativos, así como de otros trastornos en los que la trombina y su receptor desempeñan un papel patológico.

La patente de EE.UU. N° 7,304,078 divulga un género de compuestos, incluidos un compuesto específico antagonista de los receptores de trombina identificado como Ejemplo 2, en el presente documento identificado como SCH 530348. SCH 530348 tiene la estructura siguiente:



SCH 530348,

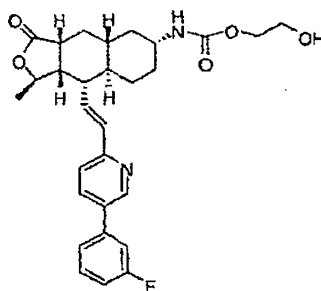
y la fórmula química siguiente: [(1R,3aR,4aR,6R,8aR,9S,9aS)-9-[(E)-2-[5-(3-fluorofenil)-2-piridinil]etenil]dodecahidro-1-metil-3-oxonaftho[2,3-c]furan-6-il]carbamato de etilo. SCH 530348 exhibe una buena actividad antagonista de los receptores de la trombina (potencia) y selectividad y actualmente está siendo desarrollado por Schering Corp. La solicitud de la patente de EE.UU. N° 10/705,282 en tramitación divulga diversas indicaciones y formulaciones de combinación para antagonistas de los receptores de trombina, incluyendo SCH 530348. Una forma cristalina preferida de la sal bisulfato de SCH 530348 se divulga en la patente de EE.UU. N° 7.235.567. Las solicitudes de patente de EE.UU. 11/771.571; 11/771.520 y 11.860.165 divulgan formulaciones en cápsula, formulaciones en comprimidos y formulaciones liofilizadas (respectivamente) de SCH 530348 y procedimientos de tratar varias afecciones administrando las mismas.

El uso de una pequeña subpoblación de antagonistas de los receptores de trombina para tratar diversas afecciones y enfermedades se divulga en la publicación de EE.UU. N° 04/0192753. La prevención de complicaciones asociadas con la cirugía de derivación cardiopulmonar mediante la administración de un antagonista de los receptores de la trombina se enseña en la solicitud de EE.UU. N° 11/613,450. Procedimientos de prevención de acontecimientos cardíacos tras una intervención percutánea ("PCI", por ejemplo angioplastia, inserción de endoprótesis vascular) se divulgan en la solicitud de EE.UU. N° 12/051,504. En las patentes de EE.UU. N° 6.063.847; 6.326.380 y 6.645.987 y las publicaciones de EE.UU. N° 03/0203927; 04/0216437A1; 04/0152736 y 03/0216437 se divulgan antagonistas sustituidos de receptores de la trombina.

Sería beneficioso identificar cualquier metabolito activo de SCH 530348 que permanezca en el organismo después de administrar la dosis. La invención busca proporcionar estos y otros beneficios que serán evidentes a medida que progrese la descripción.

Sumario de la invención

En algunas realizaciones, la presente invención está dirigida a un compuesto de fórmula siguiente:



SCH 2046273,

o a una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto SCH 2046273 está en forma de la base libre.

En algunas realizaciones, el compuesto SCH 2046273 está en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

5 En algunas realizaciones, el compuesto SCH 2046273 está en forma de un hidrato.

En algunas realizaciones, el compuesto SCH 2046273 está en forma aislada y purificada del compuesto o de una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En algunas realizaciones, la invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del compuesto SCH 2046273 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además uno o más agentes cardiovasculares.

En algunas realizaciones, el agente cardiovascular se selecciona del grupo que consiste en ácido aspirina, clopidogrel y prasugrel, y las sales e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 En algunas realizaciones, la presente invención está dirigida al compuesto SCH 2046273, o a una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una afección cardiovascular.

En algunas realizaciones, la afección cardiovascular se selecciona del grupo que consiste en síndrome coronario agudo, enfermedad arterial periférica, trombosis, aterosclerosis, restenosis, hipertensión, angina de pecho, arritmia, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, glomerulonefritis, ictus trombótico, ictus tromboembólico e isquemia cerebral.

20 En algunas realizaciones, la afección cardiovascular es síndrome coronario agudo.

En algunas realizaciones, la afección cardiovascular es enfermedad arterial periférica.

En algunas realizaciones, la presente invención está dirigida al compuesto SCH 2046273, o a una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención de una afección asociada con la cirugía de derivación de arterias coronarias.

25 En algunas realizaciones, la afección asociada con la cirugía de derivación de arterias coronarias se selecciona del grupo que consiste en: hemorragia, acontecimientos vasculares trombóticos tales como trombosis, restenosis, insuficiencia de injerto venoso, insuficiencia de injerto arterial, aterosclerosis, angina de pecho, isquemia de miocardio, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, arritmia, hipertensión, ataque isquémico transitorio, alteración de la función cerebral, ictus tromboembólico, isquemia cerebral, infarto cerebral, tromboflebitis, trombosis venosa profunda y enfermedad vascular periférica.

30 En algunas realizaciones, la presente invención está dirigida a un compuesto para su uso en la prevención de un acontecimiento cardíaco grave en un paciente que ha sufrido intervención coronaria percutánea y que necesita dicha prevención, que comprende el compuesto SCH 2046273, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

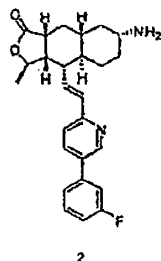
35 En algunas realizaciones, el acontecimiento cardíaco grave es un infarto de miocardio, revascularización urgente o isquemia que requiere hospitalización.

En algunas realizaciones, la presente invención está dirigida a un compuesto para su uso en el tratamiento de un paciente que necesite prevención secundaria mediante administración oral a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto SCH 2046273 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

40

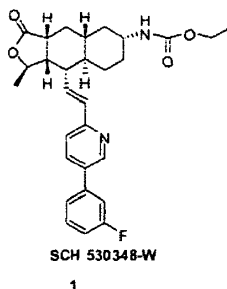
En algunas realizaciones, la presente invención está dirigida a un compuesto para su uso en la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por TRAP en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto SCH 2046273 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En algunas realizaciones, la presente invención está dirigida a un procedimiento para preparar el Compuesto 2



que comprende las etapas de:

- a) añadir a SCH 530348-W (1) una mezcla de HCl concentrado y AcOH



10

para formar una segunda mezcla;

b) calentar dicha segunda mezcla a una temperatura de entre aproximadamente 100 y aproximadamente 140°C durante un periodo de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 30 horas.

c) enfriar dicha segunda mezcla hasta la temperatura ambiente para formar un aceite bruto;

15 d) añadir una solución de NaHCO_3 saturado al aceite bruto, para formar una tercera mezcla con un pH de entre aproximadamente 6 y aproximadamente 10;

e) repartir dicha tercera mezcla con CH_2Cl_2 ;

f) extraer una capa orgánica de la tercera mezcla con CH_2Cl_2 ; y,

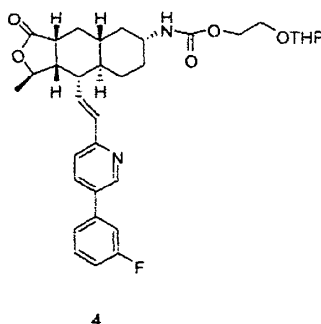
g) secar dicha capa orgánica extraída sobre Na_2SO_4 , para formar una espuma blanca (2).

20 En algunas realizaciones, la primera mezcla comprende HCl y AcOH presente en una proporción de entre aproximadamente 1,8 y aproximadamente 2,2.

En algunas realizaciones, la segunda mezcla se calienta hasta una temperatura de entre aproximadamente 115 y aproximadamente 120 °C.

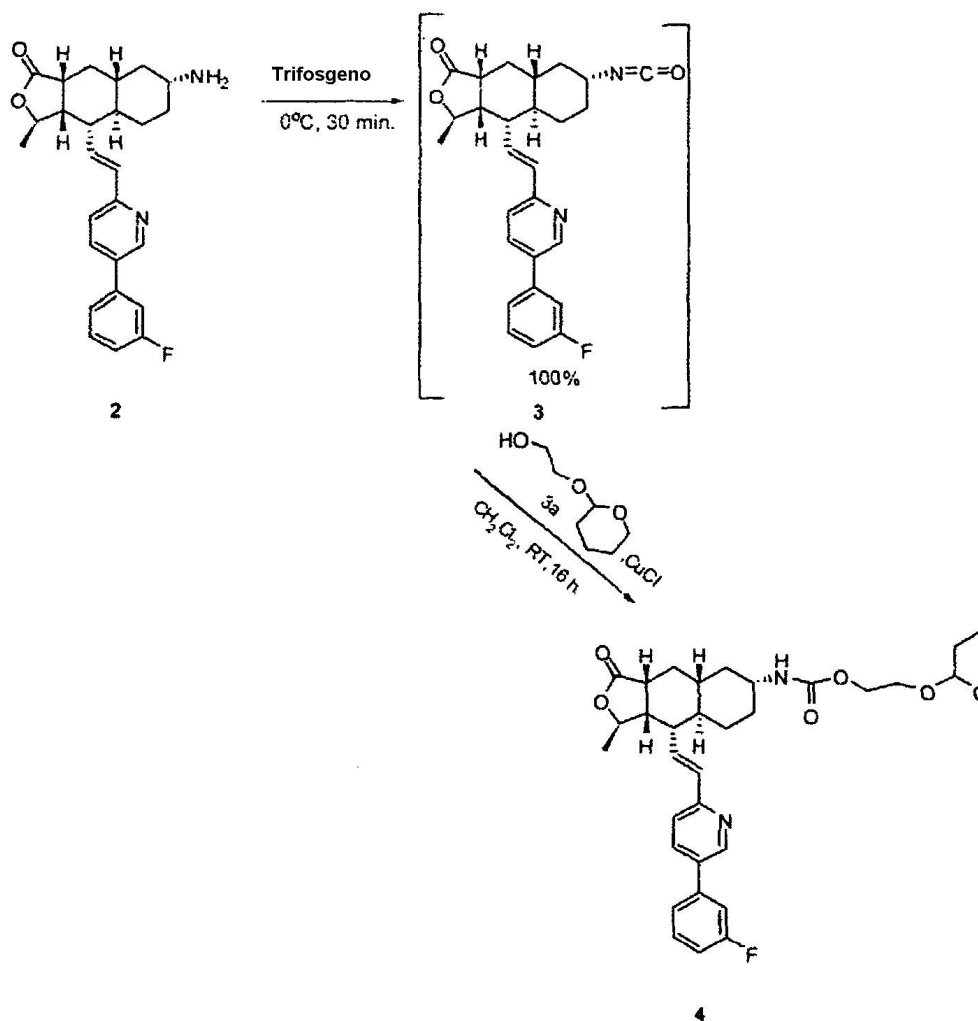
25 En algunas realizaciones, el pH de dicha tercera mezcla se lleva a un valor de entre aproximadamente 7,5 y aproximadamente 8,5.

En algunas realizaciones, la presente invención está dirigida a un procedimiento para preparar el Compuesto 4



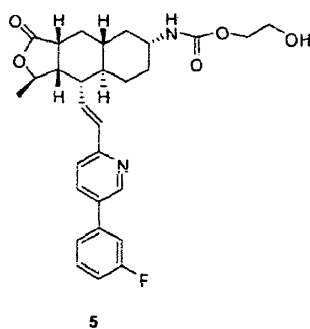
que comprende las etapas de:

- a) añadir trifosgeno a una mezcla del compuesto (2) en CH_2Cl_2 y NaHCO_3 saturado;
- b) retirar la capa orgánica;
- c) extraer la capa acuosa con CH_2Cl_2 ;
- 5 d) secar las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , para formar un intermedio de isocianato como una espuma transparente;
- e) disolver la espuma transparente en CH_2Cl_2 anhidro y añadir cloruro de cobre (I);
- f) añadir 2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etanol; y
- g) lavar con agua y secar sobre Na_2SO_4 para formar el compuesto 4.



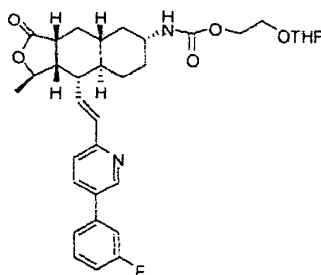
10

En algunas realizaciones, la presente invención está dirigida a un procedimiento para preparar SCH 2046273 (5)



que comprende las etapas de:

- a) disolver el compuesto (4) en EtOH absoluto;



4

- b) añadir a dicha solución *p*-toluenosulfonato de piridinio;
 c) calentar dicha solución hasta una temperatura entre aproximadamente 50 y aproximadamente 60 °C; y
 d) evaporar hasta sequedad para formar un aceite transparente bruto.

5 Un conocimiento adicional de la invención se obtendrá a partir de la siguiente descripción y reivindicaciones.

Breve descripción de las figuras

La FIG. 1 ilustra los metabolitos detectados en plasma y orina tras una única administración oral de 20 y 40 mg de SCH 530348 a sujetos humanos varones.

10 La FIG. 2 ilustra los metabolitos detectados en plasma humano que representa > 0,2% de la respuesta del fármaco parental en CL-EM tras una administración de 5 de SCH 530348 durante 28 días.

La FIG. 3 ilustra las vías sintéticas de SCH 530348 a los metabolitos M20 y M19.

La FIG. 4 ilustra el espectro de masas ("EM") y la estructura química fragmentada en EM de SCH 530348.

La FIG. 5 ilustra el espectro de masas y la estructura química fragmentada en EM del metabolito M16.

La FIG. 6 ilustra el espectro de masas y la estructura química fragmentada en EM del metabolito M17.

15 La FIG. 7 ilustra el espectro de masas y la estructura química fragmentada en EM del metabolito M19.

La FIG. 8 ilustra el espectro de masas y la estructura fragmentada en EM del metabolito M20.

La FIG. 9 ilustra el espectro de masas y la estructura fragmentada en EM del metabolito M21.

Descripción de la invención

20 Se diseñaron estudios clínicos de fase I para evaluar la farmacocinética de SCH 530348 en sujetos sanos después de elevar una y varias dosis. Los estudios incluyeron un estudio aleatorizado controlado con placebo y enmascarado para el evaluador de elevación de una sola dosis ("RSD") y un estudio de elevación de varias dosis ("RMD") de SCH 530348 en sujetos sanos. Los diseños de ambos estudios, RSD y RMD, se proporcionan en la Tabla 1.

TABLA 1

	Estudio de elevación de una sola dosis	Estudio de elevación de varias dosis
Tratamiento	0,25 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg o placebo	1 mg, 3 mg, 5 mg o placebo, una vez al día durante 28 días
Sujetos	Sujetos varones sanos, n= 6/dosis (aleatorización 2:1)	Sujetos varones y mujeres sanos, n= 8/dosis (aleatorización 2:1)
Ensayo analítico	CL-EM/EM (LLPQ= 0,1 ng/ml)	
Análisis metabólico	Cualitativo, Identificación	

25 Los estudios tuvieron como resultado la identificación de al menos 15 metabolitos distintos cuyas estructuras se dedujeron. Una descripción de los estudios y sus resultados son las siguientes.

Estudio de elevación de una sola dosis

30 En el estudio de una sola dosis se reclutó a 50 varones sanos en 6 cohortes secuenciales y se les asignó aleatoriamente a recibir una dosis ascendente de placebo (n= 2-3/grupo) o SCH 530348 oral (0,25, 1, 5, 10, 20 y 40 mg; n=5-6/grupo). El objetivo de este estudio era evaluar cualitativamente los metabolitos de SCH 530348 en muestras seleccionadas de plasma y de orina tras la administración de una única dosis oral (20 mg o 40 mg, Grupos

5 y 6, respectivamente) de SCH 530348 a sujetos humanos varones sanos. Se realizó el perfil de las muestras de plasma de sujetos tratados con 20 mg y 40 mg de SCH 530348 o placebo usando espectrometría de masas-cromatografía de líquidos ("CL-EM"). Solo se realizó el perfil de las muestras de orina del grupo tratado con una dosis de 40 mg. Los perfiles correspondientes de CL-EM de plasma y de orina de los sujetos a los que se administró la dosis de fármaco y placebo se compararon para distinguir los componentes derivados del fármaco del material endógeno. Después, los metabolitos se caracterizaron adicionalmente usando procedimientos de espectrometría de masas en tándem-cromatografía de líquidos ("CL-EM/EM"). Se propusieron vías implicadas en el metabolismo de SCH 530348 en seres humanos.

Las muestras se analizaron usando el sistema B de CL-EM comprendido por TSQ Quantum (Thermo Electron Corp., San Jose, CA) en modo de ionización por electropulverización positiva, módulo de HPLC Alliance 2695 (Waters, Corp., Milford, MA), y analizador de centelleo de flujo 500TR Series (PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Inc., Boston, MA).

La fase clínica del estudio se realizó en Pharma Bio-Research Group B.V. (Zuidlaren, Países Bajos). Las muestras de plasma y de orina seleccionadas del grupo 5 (dosis de 20 mg y placebo) y Grupo 6 (dosis de 40 mg y placebo) se enviaron congeladas y fueron recibidas por Schering-Plough Research Institute ("SPRI"). Las muestras se almacenaron a -20 ± 10 °C hasta el procesamiento y análisis de los metabolitos.

Las muestras de plasma de los sujetos a los que se han administrado dosis de SCH 530348 o de placebo, en los grupos de dosis de 20 y 40 mg, se combinaron tal como se resume en la tabla siguiente.

TABLA 2

Puntos de tiempo (Tipo de dosis)	Nº de sujeto	Volumen de plasma combinado de cada sujeto (ml)	Volumen total de plasma combinado (ml)	Volumen de plasma extraído (ml)
Dosis de 40 mg (Grupo 6)				
1 (Placebo)	601	1,3	4,0	4,0
	605	1,3		
	607	1,4		
1 (SCH 530348)	602	1,3	6,8	6,8
	603	1,2		
	604	1,4		
	606	1,5		
	608	1,2		
6 (Placebo)	601	1,3	4,1	4,1
	605	1,3		
	607	1,5		
6 (SCH 530348)	602	1,6	7,5	7,5
	603	1,7		
	604	1,2		
	606	1,6		
	608	1,4		
Dosis de 20 mg (Grupo 5)				
1 (Placebo)	502	3,05	6,3	6,3
	506	3,25		
1 (SCH 530348)	501	2,4	12,5	12,5
	503	2,7		
	504	2,4		
	505	2,5		
	507	2,5		
6 (Placebo)	502	3,2	4,8	4,8
	506	1,6		
6 (SCH 530348)	501	2,7	14,8	14,8
	503	2,9		
	504	2,9		
	505	2,9		
	507	3,4		
a: El volumen total de las muestras de plasma primarias y de reserva (solo para los sujetos en el grupo 5)				

Para determinar la eficiencia de la extracción, todo el plasma disponible previo a la dosis de sujetos a los que se administró SCH 530348 (grupo tratado con la dosis de 40 mg) también se combinó en todos los sujetos. Una alícuota de 2,0 ml de plasma se contaminó con 10 µl de una mezcla de idoneidad del sistema ("SSM") [SCH 530348 y ¹⁴C-SCH 530348 (concentración combinada de 40 ng/µl, 5000 DPM/µl), SCH 540679 (40 ng/µl) y SCH 609528 (40 ng/µl)] y se procesó mediante extracción del disolvente con precipitación de proteínas. Después de extraer una vez con tres volúmenes de acetonitrilo, el sobrenadante se concentró y se reconstituyó en dimetilsulfóxido (~ 50% de un volumen de muestra final), seguido de la adición de una mezcla 1/1 de las fases móviles A y B. Tras la centrifugación se analizó una alícuota de la muestra mediante cromatografía de líquidos-espectrometría de masas/análisis de centelleo de flujo (CL-EM/FSA). El procedimiento de extracción tuvo como resultado una recuperación del 96,4% del carbono radioactivo añadido.

Se usó un procedimiento similar para procesar todas las muestras de plasma de los sujetos a los que se administró fármaco o placebo (grupos de dosis de 20 y 40 mg) y una alícuota de cada extracto reconstituido se inyectó para análisis CL-EM. También se realizó un análisis de CL-EM/EM dirigido para confirmar la presencia de metabolitos y caracterizar sus estructuras.

Las muestras de orina recogidas durante el primer periodo de 24 horas después de la dosis de 40 mg se combinaron en todos los sujetos a los que se administró SCH 530348 (n=5) y en todos los sujetos que recibieron placebo (n= 3). De cada sujeto se combinaron cinco mililitros de orina (20% de orina disponible).

Para determinar la eficiencia de la extracción, también se combinó el 10% de la orina disponible previa a la dosis de sujetos a los que se administró SCH 530348 de todos los sujetos. Una alícuota (aprox. 3,15 ml) se contaminó con 15 µl de SSM y se extrajo mediante extracción en fase sólida. La muestra de orina se cargó en un cartucho Sep-Pak Vac tC18 (Waters Corp.) acondicionado y se lavó con agua. Después, el material derivado del fármaco eluyó con metanol. Este procedimiento de extracción alcanzó una recuperación cuantitativa (110%) del fármaco radiomarcado contaminado. La muestra extraída se concentró, se reconstituyó y se analizó mediante CL-EM/FSA como se ha descrito para las muestras de plasma. Se usó un procedimiento similar para procesar las muestras de orina de 0-24 horas de los sujetos a los que se administró fármaco o placebo en el grupo 6. Para obtener una señal de espectro de masas razonable se extrajeron aproximadamente 3 ml de orina de los sujetos a los que se administró 40 mg de SCH 530348 para análisis sencillo CL-EM. Las estructuras de los metabolitos detectados en orina mediante CL-EM se caracterizaron adicionalmente mediante análisis CL-EM/EM dirigido.

La estructura del fármaco administrado y de las estructuras propuestas de los metabolitos detectados en este estudio se proporcionan en la FIG. 1. Todos los metabolitos detectados y caracterizados en los extractos de plasma y orina tras una única administración oral de 20 y 40 mg de SCH 530348 a voluntarios varones sanos se enumeran en la Tabla 3.

TABLA 3

Marcador del metabolito	Nombre	m/z ^a (Th)	Rt ^b (min)	Matriz
M8	Monooxi-SCH 530348-gluc	685	18,6	Orina
M9	Dioxi-SCH 530348-gluc	701	18,9	Orina
M10	Monooxi-SCH 530348-gluc	685	19,1	Orina
M11	Dioxi-SCH 530348-gluc	701	19,7	Orina
M14	Monooxi-SCH 530348-sulfato	589	22,7	Orina
M15	Monooxi-SCH 530348	509	22,8	Orina
M16	Metabolito de ácido carboxílico ácido (SCH 609528) [(1R,3aR,4aR,6R,8aR,9S,9aS)-9-[(E)-2-[5-(3-fluorofenil)-2-piridinil]etenil]dodecahidro-1-metil-3-oxonafto[2,3-c]furan-6-il]carbonilo]oxil]acético	523	22,9	Orina
M19	Metabolito amina (SCH 540679) 3R,3aS,4S,4aR,7R,8aR,9aR)-7-amino-4-[(E)-2-[5-(3-fluorofenil)-2-piridinil]etenil]-decahidro-3-metilnafto[2,3-c]furan-1(3H)-ona	421	30,3	Plasma, orina
M20	Monooxi-SCH 530348	509	30,3	Plasma
M21	Monooxi-SCH 530348	509	31,8	Plasma
a: m/z del SCH 530348 protonado es 493 Th				
b: El tiempo de retención se obtuvo en los experimentos CL-EM/EM.				

Suponiendo la recuperación de la extracción y la respuesta CL-EM de SCH 530348 y sus metabolitos son similares, el fármaco sin modificar fue el componente circulante primario durante el primer periodo de 6 horas tras una única administración de 20 o 40 mg de SCH 530348 a seres humanos. En el plasma también se detectaron restos de

amina (M19, SCH 540679, m/z 421 Th) y dos metabolitos monooxi (M20 y M21, m/z 509 Th). Un tercer metabolito monooxi de SCH 530348 (M15, m/z 509 Th) se detectó en orina. Aunque no se detectó SCH 530348, se detectaron un conjugado sulfato de monooxi-SCH 530348 (M14, m/z 589 Th), conjugados de ácido glucurónico de mono y dioxi-SCH 530348 (M8/M10 en m/z 685 Th, M9/M11 en m/z 701 Th), un metabolito de ácido carboxílico (M16, SCH 609528, m/z 523 Th) y un metabolito de amina (M19) en la orina a niveles minoritarios o restos. Estos datos sugieren un bajo aclaramiento de los componentes relacionados con los fármacos en orina.

Como se resume en la **FIG. 1**, las vías de biotransformación para SCH 530348 en plasma y orina humanas parecen implicar la hidrólisis y la oxidación del carbamato en varias posiciones, seguidas de glucuronidación y sulfatación.

Del estudio de elevación de una dosis única se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- Primera, SCH 530348 ha sido el único componente mayoritario relacionado con el fármaco circulante detectado en plasma de 1 y 6 horas tras la administración de una sola dosis de SCH 530348 (20 y 40 mg) a voluntarios varones sanos.

En segundo lugar, la señal baja de espectro de masas observada para los metabolitos en orina y la falta de respuesta para el fármaco parental sugirió un aclaramiento limitado de SCH 530348 por vía renal.

- En tercer lugar, los metabolitos de 530348 detectados en plasma y orina humanas se formaron mediante la hidrólisis y oxidación del carbamato en varias posiciones, seguidas de glucuronidación y sulfatación.

Estudio de elevación de varias dosis

En el estudio de varias dosis se reclutó a 36 sujetos sanos en 3 cohortes secuenciales y se les asignó aleatoriamente a recibir dosis ascendentes de placebo (n=4/grupo) o SCH 530348 oral (1, 3 y 5 mg, DO por la mañana durante 28 días, n= 8/grupo). Se asignó aleatoriamente una cuarta cohorte del mismo estudio (n= 12) a recibir una única dosis de carga de SCH 530348, 10 mg (n=6) o 20 mg (n=6) el día 1, seguido de dosis de mantenimiento de 1 mg al día durante 6 días. Se usaron parámetros farmacocinéticos medidos y derivados para su uso el perfil farmacocinético. El diseño del estudio RMD se resume en la Tabla 1 anterior. El objetivo de este estudio era realizar el perfil y/o caracterizar los metabolitos en plasma humano mediante CL-EM tras administración oral una vez al día de 5 mg de SCH 530348 (grupo 3) a sujetos sanos durante 28 días. Muestras de plasma de todos los sujetos seleccionadas (Días 1, 14 y 28) de sujetos tratados con 5 mg de SCH 530348 o placebo al día se combinaron en cada tratamiento y, después, se realizó el perfil usando cromatografía de líquidos-espectrometría de masas (CL-EM). Los perfiles correspondientes de CL-EM de plasma de los sujetos a los que se administró la dosis de fármaco y placebo se compararon para distinguir los componentes derivados del fármaco del material endógeno. Después, los metabolitos se caracterizaron adicionalmente usando procedimientos de espectrometría de masas en tándem-cromatografía de líquidos (CL-EM/EM). Se propusieron vías implicadas en el metabolismo de SCH 530348 en seres humanos.

Todas las muestras se analizaron usando el sistema B de CL-EM comprendido por TSQ Quantum (Thermo Electron Corp., San Jose, CA) en modo de ionización por electropulverización positiva, módulo de HPLC Alliance 2695 (Waters, Corp., Milford, MA), y analizador de centelleo de flujo 500TR Series (PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Inc., Boston, MA). La fase clínica del estudio se realizó en Pharma Bio-Research Group B.V. (Zuidlaren, Países Bajos). Las muestras de plasma seleccionadas del grupo 3 (dosis y placebo de 5 mg) se enviaron congeladas y fueron recibidas en SPRI. Las muestras se almacenaron a $-20 \pm 10^\circ\text{C}$ hasta el procesamiento y análisis de los metabolitos.

- Todas las muestras de plasma de los sujetos a los que se han administrado dosis de SCH 530348 (n= 8) o de placebo (n= 4) se combinaron tal como se resume en la tabla siguiente.

Tabla 4

Tipo de dosis	Nº de sujeto	Volumen total de plasma combinado y extraído (ml)							
		Día 1		Día 14			Día 28		
		2	6	0	2	6	0	2	6
SCH 530348	302								
	303								
	304								
	306	16,4	18,8	21,1	19,7	21,2	20,7	22,2	22,4
	307								
	308								
	310								
	312								

(continuación)

Tipo de dosis	Nº de sujeto	Volumen total de plasma combinado y extraído (ml)							
		Día 1		Día 14			Día 28		
		2	6	0	2	6	0	2	6
Placebo	301 305 309 311	9,6	9,5	9,9	9,3	10,3	10,2	10,1	10,8

La eficiencia de la extracción del fármaco parental de plasma humano se ha determinado previamente en el estudio de elevación de una sola dosis contaminando una mezcla de idoneidad del sistema [SSM, SCH 530348 y ^{14}C -SCH 530348 (concentración combinada de 40 ng/μl, 5000 DPM/μl), SCH 540679 (40 ng/μl) y SCH 609528 (40 ng/μl)] en plasma humano previo a la dosis combinado. El procedimiento tuvo como resultado una recuperación del 96,4% del carbono radioactivo añadido.

Todo el plasma combinado disponible de los sujetos tratados con SCH 530348 y con placebo se procesó mediante extracción del disolvente mediante precipitación de proteínas como se describe en el estudio de elevación de una sola dosis. En resumen, después de extraer una vez con tres volúmenes de acetonitrilo, se concentró el sobrenadante, después se reconstituyó en dimetilsulfóxido (100-200 μl), seguido de la adición de una mezcla 1/2 de las fases móviles A y B (100-200 μl). Una alícuota de 100-μl de cada extracto reconstituido se inyectó para análisis CL-EM. También se realizó un análisis de CL-EM/EM dirigido para confirmar la presencia de metabolitos. La tabla 5 proporciona la respuesta CL-EM (mediante cromatografía de iones extraída o "XIC") detectada en extractos de plasma humano respecto a la de SCH 530348 tras una administración oral múltiple de 28 días de 5 mg de SCH 530348 a sujetos sanos.

Tabla 5

Marcador del metabolito/fármaco	Nombre	Rt ^a (min)	m/z (Th)	Respuesta CL-EM relativa (XIC) de SCH 530348 y metabolitos							
				Día 1		Día 14			Día 28		
				2 ^b	6	0	2	6	0	2	6
SCH 530348	Compuesto parental	36,4	493	100	100	100	100	100	100	100	100
M15	Monooxi-SCH 530348	22,8	509	ND ^c	ND	ND	ND	ND	ND	0,22	0,40
M16	Metabolito de ácido carboxílico (SCH 609528)	22,8	523	ND	ND	ND	ND	DUI ^d	DUI	ND	DUI
M19	Metabolito de amina (SCH 540679)	29,3	421	ND	ND	ND	DUI	DUI	DUI	DUI	DUI
M20	Monooxi-SCH 530348	30,4	509	0,44	ND	5,64	3,15	6,04	6,30	4,16	4,65
M21	Monooxi-SCH 530348	31,8	509	ND	ND	3,10	DUI	3,18	2,65	2,10	2,89
a: El tiempo de retención se obtuvo en los experimentos CL-EM/EM y de CL-EM. b: Tiempo de recolección (h) c: ND = No Detectado d: DUI = Por debajo del umbral de integración											

Suponiendo que la recuperación de la extracción y las respuestas CL-EM de SCH 530348 y sus metabolitos son similares, el compuesto parental (SCH 530348, m/z 493 Th) era el componente mayoritario relacionado con el fármaco detectado en plasma en todos los puntos de tiempo. Los días 14 y 28 se observó un incremento de la respuesta CL-EM de dos metabolitos monooxi (M20 y M21, m/z 509) y varió entre 2-6,5% de la respuesta CL-EM para el fármaco parental. Los días 14 y 28 se detectaron cantidades restos de una amina (M19, SCH 540679, m/z 421 Th) y un metabolito de ácido carboxílico (M16, SCH 609528, m/z 523 Th). El día 28 se detectó un metabolito monooxi adicional (M15, m/z 509) en cantidades bajas. Todos los metabolitos detectados en muestras de plasma después de varias dosis se habían detectado anteriormente en plasma y/u orina tras una única dosis de SCH 530348. Las estructuras del fármaco administrado y los supuestos metabolitos que representan > 0,2% de una respuesta CL-EM del fármaco parental se proporcionan en la FIG. 2.

Como se resume en la **FIG. 2**, los metabolitos SCH 530348, aunque solo se detectaron en cantidades minoritarias o estos se formaron principalmente mediante monooxidación (M+16) en posiciones todavía desconocidas.

Las conclusiones que se pueden extraer del estudio de elevación de varias dosis son las siguientes:

Primera, SCH 530348 fue el componente relacionado con el fármaco predominante en la circulación detectado los días 1, 14 y 28.

Segunda, en comparación con el día 1, se detectaron incrementos de las cantidades relativas de M20 y M21 el día 14 y no se observó acumulación de otros metabolitos.

Tercera, los metabolitos a niveles minoritarios o restos detectados en plasma humano se formaron principalmente mediante monooxidación en posiciones todavía desconocidas.

Tras el análisis, se determinó que, al contrario que los otros metabolitos detectados, la concentración del metabolito M20 en sangre fue suficiente como para considerarlo un "metabolito mayoritario". Este hallazgo desencadenó una evaluación de su actividad. Con el fin de evaluar la actividad, SCH 530348 y el metabolito M20 se sometieron a un ensayo de células de músculo liso de arteria coronaria humana midiendo los efectos sobre el péptido agonista del receptor de la trombina TFLLRNPNDK-NH₂ ("TK") sobre la salida de calcio ("ensayo transitorio de calcio"). Los valores de Cl_{50} resultantes son 4,5 y 3,4 nM, respectivamente. La conclusión de que el metabolito M20 era un metabolito mayoritario activo desencadenó investigaciones adicionales sobre su estructura y naturaleza, y se le dio la designación SCH 2046273.

Caracterización y estructuras de los metabolitos

Usando los procedimientos analíticos descritos con anterioridad se generaron espectros de masas de los metabolitos aislados. Usando información procedente de los espectros de masas se dedujeron las estructuras químicas de los metabolitos. La **FIG. 3** ilustra las vías sintéticas desde SCH 530348 a los metabolitos M20 y M19. Las **FIGS. 4-9** muestran los espectros de masas y las estructuras químicas fragmentadas en EM de SCH 530348 y los metabolitos aislados marcados M16, M17, M19, M20 y M21 respectivamente.

Los estudios con animales revelaron que se formaba M20 en conejos después de una y varias dosis. Las diversas exposiciones superaron las 10 en monos después de una única dosis a 0,5 mg/kg, 25 en ratones después de una única dosis a 75 mg/kg y 50 en conejos hembra el día 7 tras varias dosis diarias a 20 mg/kg.

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la seguridad de SCH 530348 en sujetos sometidos a intervención coronaria percutánea ("IPC") no urgente, se tomaron muestras de sangre los días 15, 31, 60, 75 y 91. Se alcanzó una concentración en sangre en equilibrio de SCH 530348 el día 31. El día 31, el metabolito M20 estaba presente en sangre a niveles de 30-40% de los del parental (SCH 530348).

Síntesis de SCH 2046273

El SCH 2046273 se sintetizó a partir de SCH 500348W con trifosgeno, etilenglicol y un catalizador de cloruro de cobre (I) de acuerdo con el procedimiento de Miller (Miller, J. A.; Hennessy, E. J.; Marshall, W. J.; Sciadone, M. A.; Nguyen, S. T., J. Org. Chem. 2003, 68, 7884-7886), dando el metabolito en un rendimiento inicial del 20% mediante una secuencia de reacción en dos etapas. El rendimiento bajo se debió a las reacciones secundarias que implican el grupo hidroxilo del etilenglicol. Se desarrolló un procedimiento mejorado para preparar una gran cantidad de SCH 2046273 usando etilenglicol protegido con tetrahidropiranosilo disponible comercialmente en la reacción en lugar de etilenglicol.

Se puede conseguir una desprotección fácil en condiciones suaves con *p*-toluenosulfonato de piridinio (PPTS). Mediante una monitorización cuidadosa de la formación del isocianato intermedio para garantizar la finalización, el rendimiento global aumentó del 20% al 60% (véase el Ejemplo 1).

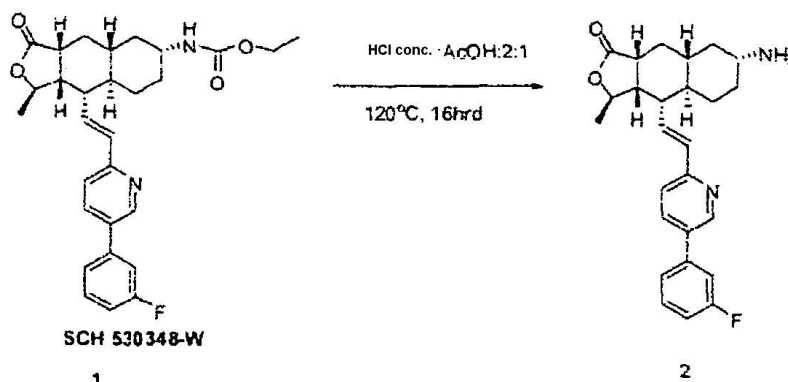
También se investigaron otros procedimientos para obviar el uso de cloruro de cobre (I) en la reacción, dado que a gran escala era difícil eliminar las sales inorgánicas durante el procesamiento. En lugar de la formación de un isocianato (véase el Ejemplo 1), se consideró un procedimiento que implica la reacción directa de SCH 500348W con cloroformiato (4a) (derivado de etilenglicol protegido con tetrahidropiranosilo) (Véase el Ejemplo 2). Adicionalmente, se intentó directamente la reacción de SCH 530348 con carbonato de etilo (5a) para generar SCH 2046273 (véase el Ejemplo 3).

Aunque los tres procedimientos funcionaron, la síntesis del Ejemplo 1 se eligió para la producción de SCH 2046273, por la facilidad de la separación cromatográfica del producto final.

Ejemplo 1

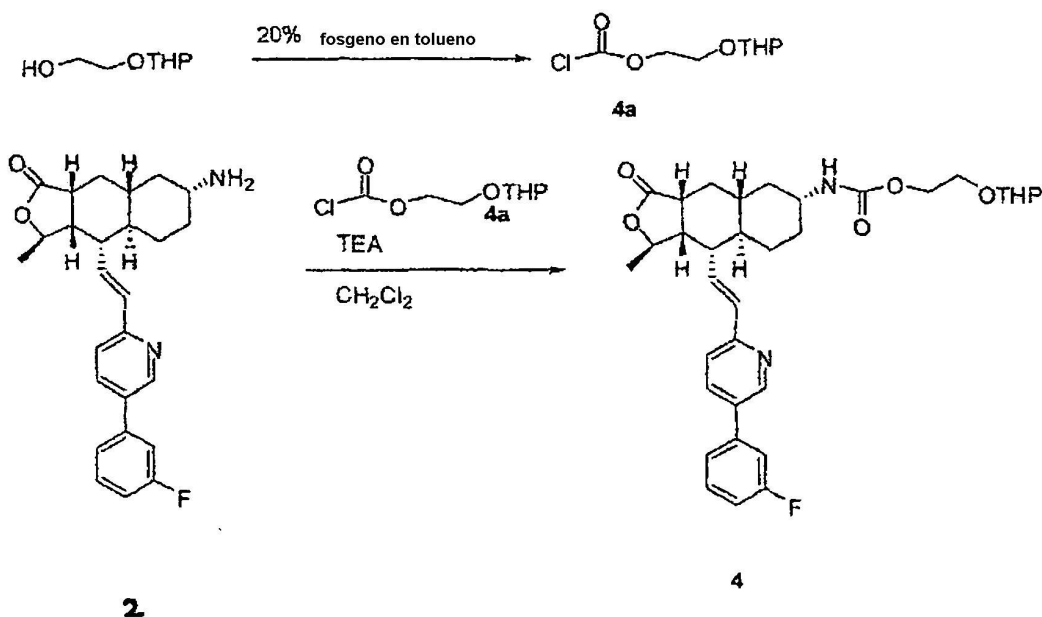
(3R,3aS,4S,4aR,7R,8aR)-7-amino-4-((E)-2-(5-(3-fluorofenil)piridin-2-il)vinil)-3metildecadhidronafto[2,3-c]furan-1(3H)-ona (2).

Al matraz de fondo redondo de 250 ml que contenía SCH 530348-W (1) (4,0 g, 8,12 mmol) se añadió una mezcla 2:1 de HCl:AcOH cone (80 ml). La solución resultante se calentó a 118°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió después hasta la temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad, dando un aceite bruto. La solución de NaHCO₃ saturado se añadió al aceite bruto hasta un pH 8. La solución se repartió después con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó y se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂ (1 x 50ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron hasta sequedad, dando (2) como una espuma blanca (3,4 g, 8,12 mmol, rendimiento cuantitativo) sin purificación adicional.

**Ejemplo 2**

(1R,3aR,4aR,6R,8aR,9S,9aS)-9-((E)-2-(5-(3-fluorofenil)piridin-2-il)vinil)-1-metil-3-oxododecadhidronafto[2,3-c]furan-6-ilcarbamato de 2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etilo

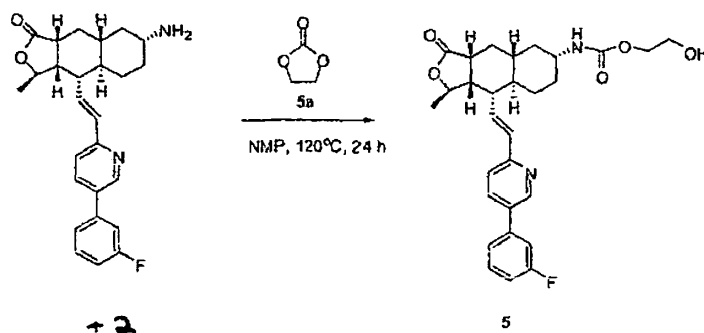
A la mezcla de la amina libre (2) (2,30 g, 5,52 mmol) en CH₂Cl₂:sat.NaHCO₃:1:1 (56 ml) a 0 °C se añadió trifosgeno (0,573 g, 1,93 mmol). La solución resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos y se eliminó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (1 x 28 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron después sobre Na₂SO₄ y se concentraron hasta sequedad, dando el intermedio de isocianato como una espuma transparente; La espuma transparente se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (70 ml) y se añadió cloruro de cobre (I) (0,27 g, 2,76 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, seguido por la adición de 2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etanol (1,0 ml, 8,28 mmol).. Después de agitar la reacción a 23°C durante 16 horas, la reacción se lavó con H₂O (1 x 50ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró hasta sequedad, dando el aceite bruto azul (4). Después, el producto se purificó en una columna Teledyne Isco 120 g Silica RediSep Rf usando un gradiente de 0-3% de MeOH en cloruro de metileno como eluyente, para obtener el compuesto diana 2,58 g, rendimiento del 80 %.



Ejemplo 3**(1R,3aR,4aR,6R,9S,9aS)-9-((E)-2(5-(3-fluorofenil)piridin-2-il)vinil)-1-metil-3-oxododecahidronafto[2,3-c]furan-6-il-carbamato de 2-hidroxietilo. (5)**

A una solución del compuesto **(4)** (2,49 g, 4,2 mmol) en EtOH absoluto 74,5 ml) se añadió piridin-6,3-il-hidracina (1,58 g, 6,3 mmol). La solución resultante se calentó a 55 °C durante 16 horas. Después de completar la reacción, la reacción se evaporó hasta sequedad, dando un aceite transparente bruto **(5)**. Después, el producto se purificó en una columna Teledyne Isco 80 g Silica RediSep Rf usando un gradiente de 0-5% de MeOH en cloruro de metileno como eluyente. Un total de 1,70 g, rendimiento del 81% de sólido blanco puro **(5)** se aisló con una pureza química del 100% determinado mediante HPLC analítica (Supelco Ascentis Express C columna de 18, 50 mm × 4,6 mm, 320 nm. Fase móvil: Acetato de trietilamina acuoso 0,05 M a pH 4:acetonitrilo (60:40), isocrático durante 5 minutos, seguido de un gradiente escalonado con acetonitrilo, 1,0 ml/min).

El compuesto **5** también se puede preparar de acuerdo con el esquema siguiente.

**Formulaciones farmacéuticas**

Las formulaciones farmacéuticas del metabolito M20 se pueden preparar usando vehículos farmacéuticamente aceptables en forma sólida o líquida. Las preparaciones de formas sólidas incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, pastillas y supositorios. Los polvos y comprimidos pueden estar compuestos por de aproximadamente 5 a aproximadamente 95 por ciento del ingrediente activo. Los vehículos sólidos se conocen en la técnica, por ejemplo carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar o lactosa. Los comprimidos, polvos, píldoras y cápsulas se pueden usar como formas de dosificación sólidas adecuadas para administración oral. Ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables y procedimientos de fabricación para varias composiciones se pueden encontrar en A. Gennaro (ed.), The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, (2000).

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Como ejemplo se pueden mencionar agua o soluciones de agua-propilenglicol para inyección parenteral o adición de edulcorantes y opacificantes para soluciones, suspensiones y emulsiones orales. Las preparaciones en forma líquida también pueden incluir soluciones para administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol adecuadas para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden estar en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un gas comprimido inerte, por ejemplo nitrógeno.

También se incluyen preparaciones de formas sólidas que están destinadas a convertirse, poco antes de usar, en preparaciones en forma líquida para administración oral o parenteral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden tomar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones, y se pueden incluir en un parche transdérmico de la matriz o un tipo reservorio como los convencionales en la técnica para este fin.

Las formulaciones en comprimidos de liberación inmediata de antagonistas de receptores de trombina y de SCH 530348 en particular se divulgan en la solicitud de EE.UU. N° 11/771,520. Esta solicitud divulga formulaciones farmacéuticas específicas para la dosis de carga de 40 mg y la dosis de mantenimiento de 2,5 mg, así como intervalos más amplios de formulaciones para cada uno. Las formulaciones de SCH 2046273 se pueden basar en las de SCH 530348. Por tanto, ejemplos de formulaciones específicas de SCH 2046273 incluirían los siguientes:

Formulación de dosis de carga:

Ingrediente	Cantidad (mg)
SCH 2046273	40
Lactosa monohidrato	383
Celulosa microcristalina	120
Croscarmelosa sódica	36
Povidona	18
Estearato de magnesio	3

Formulación de dosis de mantenimiento:

Ingrediente	Cantidad (mg)
SCH 2046273	2,5
Lactosa monohidrato	68
Celulosa microcristalina	20
Croscarmelosa sódica	6
Povidona	3
Estearato de magnesio	0,5

Indicaciones

5 En algunas realizaciones, la invención está dirigida a compuestos para su uso en el tratamiento del síndrome coronario agudo o la enfermedad arterial periférica o en el tratamiento de un paciente que necesite prevención secundaria que comprende y administra a un paciente que necesite dicho tratamiento la formulación farmacéutica.

10 Los antagonistas de los receptores de trombina se divulgan como agentes útiles en el tratamiento de diversas afecciones cardiovasculares en la solicitud de EE.UU. N° 10/705,282. SCH 2046273 tiene utilidades similares. Por tanto, entre las afecciones cardiovasculares para las cuales SCH 2046273 es útil se encuentran las siguientes: síndrome coronario agudo, enfermedad arterial periférica, trombosis, aterosclerosis, reestenosis, hipertensión, angina de pecho, arritmia, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, glomerulonefritis, ictus trombótico e isquemia cerebral, trombosis venosa profunda, tromboembolia venosa, enfermedad cardiovascular asociada con el tratamiento de sustitución hormonal, síndrome de coagulación intravascular diseminada, isquemia renal, ictus cerebral, infarto cerebral, migraña, homeostasis vascular renal y disfunción eréctil.

15 "Prevención secundaria" hace referencia al tratamiento de pacientes que ya han sufrido un acontecimiento cardiovascular significativo, tal como un ataque cardíaco o ictus, para prevenir otro posible acontecimiento cardiovascular o cerebrovascular potencialmente más grave, quizá letal.

20 Los antagonistas de los receptores de la trombina pueden ser útiles en la prevención de acontecimientos cardiovasculares asociados con la cirugía de derivación cardiopulmonar, como se describe en la solicitud de patente de EE.UU. N° 11/613,450. Como antagonista activo de los receptores de la trombina, SCH 2046273 puede ser un agente particularmente eficaz en dicho uso. Por tanto, la presente invención está dirigida a compuestos para su uso en la prevención de una afección asociada con la cirugía de derivación de arterias coronarias que comprende una cantidad eficaz de SCH 2046273 para un sujeto de dicha cirugía. En algunas realizaciones, la afección se selecciona del grupo que consiste en: hemorragia, acontecimientos vasculares trombóticos tales como trombosis, 25 restenosis, insuficiencia de injerto venoso, insuficiencia de injerto arterial, aterosclerosis, angina de pecho, isquemia de miocardio, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, arritmia, hipertensión, ataque isquémico transitorio, alteración de la función cerebral, ictus tromboembólico, isquemia cerebral, infarto cerebral, tromboflebitis, trombosis venosa profunda y enfermedad vascular periférica.

30 El uso de antagonistas de los receptores de la trombina para controlar el riesgo de acontecimientos hemorrágicos en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea no emergente se divulga en la patente de EE.UU. N° 12/051,504. Por tanto, dentro del alcance de la presente invención se encuentran los compuestos para su uso en la prevención de un acontecimiento cardíaco grave (p. ej., infarto de miocardio, revascularización urgente o isquemia que requiere hospitalización) en un paciente que ha sufrido una intervención coronaria que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de SCH 2046273 para el paciente. También dentro del alcance de la invención están los 35 compuestos para su uso en la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por TRAP, que puede o no estar asociada con la ICP.

Como se ha usado anteriormente y a lo largo de la presente divulgación, se entenderá que los términos siguientes, a menos que se indique lo contrario, tienen los significados siguientes:

"Paciente" incluye tanto seres humanos como animales.

“Mamífero” significa seres humanos y otros animales mamíferos.

El término “purificado”, “en forma purificada” o “en forma aislada y purificada” para un compuesto hace referencia al estado físico de dicho compuesto después de ser aislado de un procedimiento sintético (p. ej., de una mezcla de reacción) o fuente natural o combinación de los mismos. Por tanto, el término “purificado”, “en forma purificada” o “en forma aislada y purificada” para un compuesto hace referencia al estado físico de dicho compuesto después de obtenerse de un procedimiento o procedimientos de purificación descritos en el presente documento o bien conocidos para el experto en la técnica (p. ej., cromatografía, recristalización y similares) con una pureza suficiente para caracterizar mediante técnicas analíticas estándar descritas en el presente documento o bien conocidas por los expertos en la técnica. Como ejemplos, las técnicas de purificación divulgadas en el presente documento (p. ej., técnicas y CL-EM/EM) tienen como resultado formas aisladas y purificadas del metabolito sujeto. Dichas técnicas de aislamiento y purificación cabría esperar que tuvieran como resultado purezas del producto del 95% en peso o mejores.

El término “composición”, tal como se usa en el presente documento, se pretende que comprenda un producto que comprende los ingredientes especificados (y en las cantidades especificadas, si se indica), así como cualquier producto que resulte, de forma directa o indirecta, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Uno o más compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la invención abarque las formas tanto solvatadas como no solvatadas. “Solvato” quiere decir una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica varios grados de unión iónica y covalente, incluyendo los puentes de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislar, por ejemplo cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la matriz cristalina del sólido cristalino. “Solvato” abarca tanto solvatos de la fase de solución como aislables. Ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos y similares. Un “hidrato” es un solvato en el que la molécula de disolvente es H₂O. Los hidratos se pueden encontrar como múltiplos o fracciones del resto activo. Por tanto, los monohidratos, dihidratos, trihidratos y hemohidratos son ejemplos no limitantes de hidratos dentro del alcance de la presente invención.

Uno o más compuestos de la invención pueden convertirse opcionalmente en un solvato. Generalmente se conoce la preparación de solvatos. Por tanto, por ejemplo, Caira y col., J. Pharmaceutical Sci., 93(3), 601-611 (2004) describe la preparación de los solvatos del fluconazol antifúngico en acetato de etilo así como de agua. Preparaciones similares de solvatos, hemisolvatos, hidratos y similares se describen en E. C. van Tonder y col., AAPS PharmSciTech., 5(1), artículo 12 (2004); y A. L. Bingham y col., Chem. Commun., 603-604 (2001). Un procedimiento no limitante típico implica disolver el compuesto en cantidades deseadas del disolvente deseado (orgánico o agua o mezclas de los mismos) a una temperatura superior a la ambiental y enfriar la solución a una velocidad suficiente para formar cristales que después se aíslan mediante procedimientos estándar. Técnicas analíticas tales como, por ejemplo, espectroscopia de IR, muestran la presencia del disolvente (o agua) en los cristales como un solvato (o hidrato).

Con “cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz” se quiere describir una cantidad de compuesto o una composición de la presente invención eficaz en la inhibición de las enfermedades indicadas anteriormente y, por tanto, producir el efecto terapéutico, de recuperación, inhibidor o preventivo deseado.

SCH 2046273 puede formar sales que también entran dentro del alcance de la presente invención. En el presente documento, se entiende que la referencia SCH 2046273 incluye referencia a sus sales, a menos que se indique lo contrario. El término “sal(es)”, como se emplea en el presente documento, indica sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como sales básicas formadas con bases orgánicas y/o inorgánicas. Los zwitteriones (“sales internas”) están incluidos dentro del término “sal(es)” como se usa en el presente documento. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (*es decir*, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales. Se pueden formar sales de SCH 2046273 mediante, por ejemplo, reacción de SCH 2046273 con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido por liofilización.

Ejemplos de sales de adición de ácido incluyen acetatos, ascorbatos, benzoatos, bencenosulfonato,s bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforatos, alcanforsulfonatos, fumaratos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, naftalenosulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartaratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (también conocidos como tosilatos) y similares. Adicionalmente, ácidos que generalmente se consideran adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos se tratan en, por ejemplo, P. Stahl y col., Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge y col., Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217; Anderson y col., The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York; y en The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C. en su sitio web).

Sales básicas ejemplares incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalino-térreos tales como sales de calcio y de magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo aminas orgánicas), tales como diciclohexilaminas, t-butilaminas y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina, y similares. Los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (p. ej., cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (p. ej., sulfatos de dimetilo, dietilo y dibutilo), haluros de cadena larga (p. ej., cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (p. ej., bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

Todas estas sales ácidas y sales básicas están concebidas para que sean sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la invención y todas las sales ácidas y básicas se consideran equivalentes a las formas libres de los correspondientes compuestos para los fines de la invención. La base libre de SCH 2046273 también entra dentro del ámbito de la invención.

Ésteres farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos incluyen los grupos siguientes: (1) ésteres de ácido carboxílico obtenidos mediante esterificación de los grupos hidroxilo, en los que el resto no carbonilo de la porción de ácido carboxílico del grupo éster se selecciona de alquilo de cadena lineal o ramificada (por ejemplo, acetilo, n-propilo, t-butilo o n-butil), alcoxilalquilo (por ejemplo, metoximetilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo), ariloxialquilo (por ejemplo, fenoximetilo), arilo (por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido con, por ejemplo, halógeno, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄ o amino); (2) ésteres sulfonato, tales como alquil o aralquilsulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo); (3) ésteres de aminoácidos (p. ej., L-valilo o L-isoleucilo); (4) ésteres de fosfonato y (5) ésteres de mono, di o trifosfato. Los ésteres de fosfato pueden esterificarse además mediante, por ejemplo, un alcohol de C₁₋₂₀ o un derivado reactivo del mismo o mediante un 2,3-di-acil((C₆₋₂₄)glicerol.

Los compuestos de SCH 2046273 y sus sales y solvatos pueden existir en su forma tautomérica (por ejemplo, en forma de un éter de amida o de imino). Todas estas formas tautoméricas se contemplan en la presente memoria descriptiva como parte de la presente invención.

SCH 2046273 contiene centros asimétricos o quirales y, por tanto, pueden existir en formas estereoisoméricas diferentes. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de SCH 2046273, así como las mezclas de los mismos, incluidas las mezclas racémicas, forman parte de la presente invención. Tanto las formas cis como trans de SCH 2046273, así como las mezclas de los mismos, entran dentro del ámbito de la invención.

Las mezclas diaestereoméricas se pueden separar en sus diaestereoisómeros individuales sobre la base de sus diferencias físico-químicas mediante procedimientos bien conocidos para los expertos en la técnica, tal como, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diaestereomérica mediante la reacción con un compuesto adecuado ópticamente activo (p. ej., auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diaestereoisómeros y convirtiendo (p. ej., hidrolizando) los diaestereoisómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Los atropoisómeros (p. ej., biarilos sustituidos) de SCH 2046273 se consideran parte de la presente invención. Los enantiómeros también se pueden separar mediante el uso de una columna HPLC quiral.

Todas las formas tautoméricas de SCH 2046273 están incluidas dentro del alcance de la invención. Asimismo, por ejemplo, todas las formas ceto-enol e imina-enamina de SCH 2046273 están incluidas en la invención.

Estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, estar sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden mezclarse como, por ejemplo, racematos o con todos los demás estereoisómeros, u otros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R como se define en las Recomendaciones de la IUPAC de 1974. Se pretende que el uso de los términos "sal", "solvato", "éster" y similares se aplique de igual forma a la sal, solvato y éster de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, isómeros posicionales y racematos de SCH 2046273.

La presente invención también abarca compuestos de SCH 2046273 marcados isotópicamente, que son idénticos a los citados en la presente memoria descriptiva excepto por el hecho de que uno o más átomos pueden sustituirse con un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico más habitual en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, and ³⁶Cl, respectivamente.

Ciertos compuestos de la presente invención marcados isotópicamente de SCH 2046273 (p. ej., los marcados con ³H y ¹⁴C) son útiles en los ensayos de distribución tisular de compuestos y/o sustratos. Particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad son los isótopos tritados (es decir, ³H) y de carbono-14 (es decir, ¹⁴C). Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ²H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica (p. ej., incremento de la semivida *in vivo* o reducción de los requisitos de dosificación) y, por tanto, se puede preferir en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de SCH 2046273 generalmente se pueden preparar mediante los procedimientos siguientes análogos a los divulgados en los Esquemas y/o en los Ejemplos siguientes de la presente memoria sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente adecuado por un reactivo no marcado isotópicamente.

Las formas cristalinas de SCH 2046273, de las sales y solvatos de los compuestos de SCH 2046273 están concebidas para ser incluidas en la presente invención.

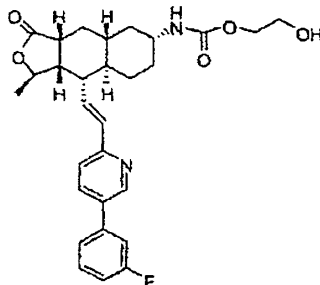
5 Los regímenes de dosis que se han considerado para la comercialización de SCH 530348 incluyen dosis de carga de 10, 20 y 40 mg, y dosis de mantenimiento de 0,5, 1, 2,5 y 5 mg en formulaciones de comprimidos de liberación inmediata para administración oral.

Regímenes similares de dosificación de SCH 2046273 están incluidos dentro del ámbito de la presente invención. Los ensayos clínicos de fase III actuales de SCH 530348 para ACS incluyen un régimen de dosificación de una dosis de carga de 40 mg, seguida de una dosis de mantenimiento una vez al día de 2,5 mg. Formas de disolución rápida, incluyendo formas de dosificación liofilizadas y efervescentes, también entran dentro del alcance de la invención.

10

REIVINDICACIONES

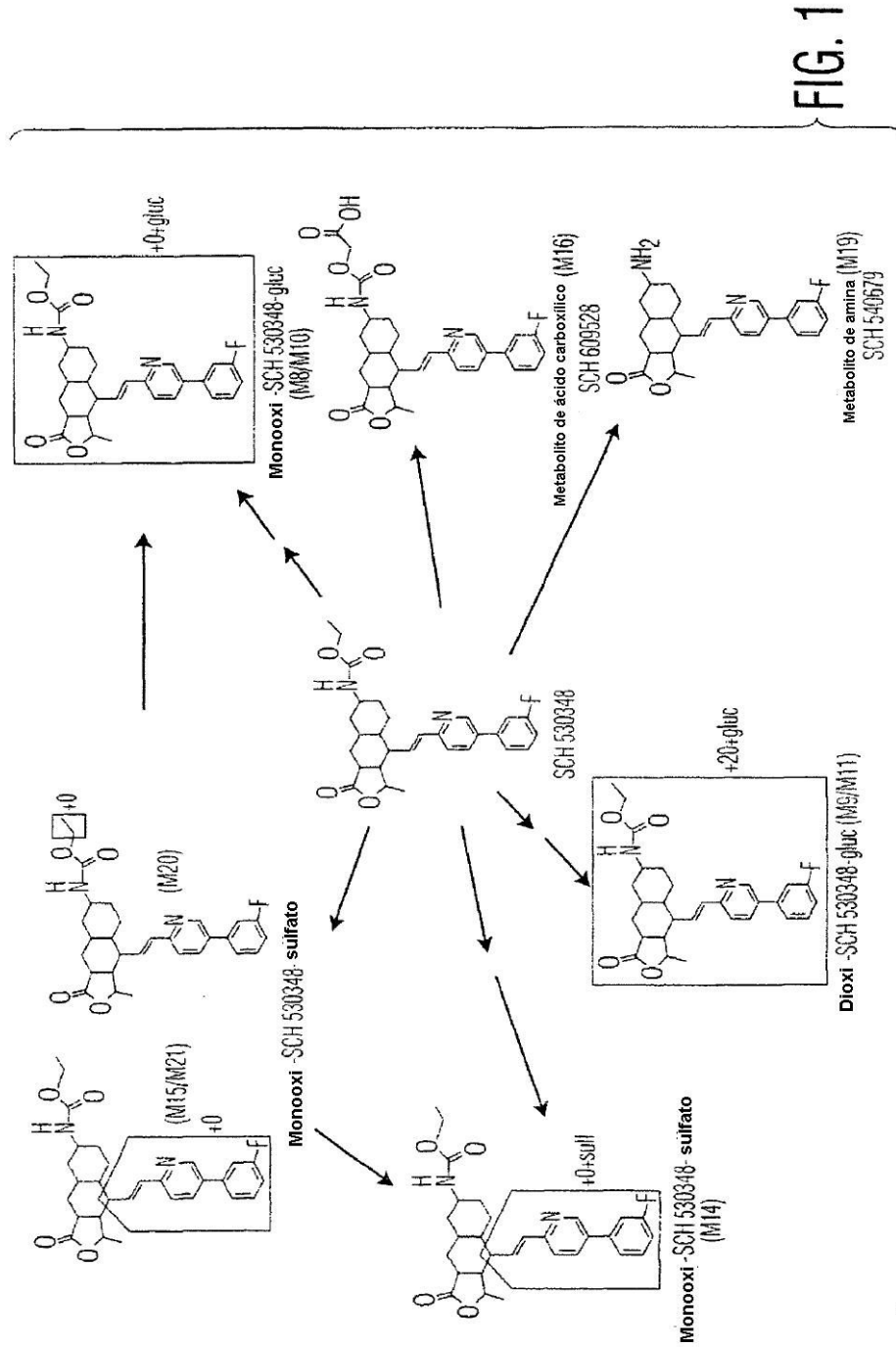
1. Un compuesto de la fórmula siguiente:



SCH 2046273,

- 5 o a una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. La base libre del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.
3. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2.
4. Una forma hidrato del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes.
5. Una forma aislada y purificada del compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente o de una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y uno o más agentes cardiovasculares.
- 15 8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en la que dicho agente cardiovascular está seleccionado del grupo que consiste en aspirina, clopidogrel y prasugrel, y las sales e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
9. Un compuesto o una sal o hidrato farmacéuticamente del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso en el tratamiento de una afección cardiovascular.
- 20 10. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que dicha afección cardiovascular está seleccionado del grupo que consiste en síndrome coronario agudo, enfermedad arterial periférica, trombosis, aterosclerosis, restenosis, hipertensión, angina de pecho, arritmia, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, glomerulonefritis, ictus trombótico, ictus tromboembólico e isquemia cerebral.
- 25 11. Un compuesto o una sal o hidrato farmacéuticamente del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en la prevención de una afección asociada con la cirugía de derivación de arterias coronarias.
12. El compuesto para uso de la reivindicación 11, en el que dicha afección está seleccionada del grupo que consiste en: hemorragia, acontecimientos vasculares trombóticos tales como trombosis, restenosis, insuficiencia de injerto venoso, insuficiencia de injerto arterial, aterosclerosis, angina de pecho, isquemia de miocardio, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, arritmia, hipertensión, ataque isquémico transitorio, alteración de la función cerebral, ictus tromboembólico, isquemia cerebral, infarto cerebral, tromboflebitis, trombosis venosa profunda y enfermedad vascular periférica.
- 30 13. Un compuesto o una sal o hidrato farmacéuticamente del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en la prevención de un acontecimiento cardíaco grave en un paciente que ha sufrido una intervención coronaria percutánea y necesita dicha prevención.
- 35 14. Un compuesto o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso en el tratamiento de un paciente que necesite una prevención secundaria, en el que dicho compuesto o sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo es para administración oral.

15. Un compuesto o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en terapia.



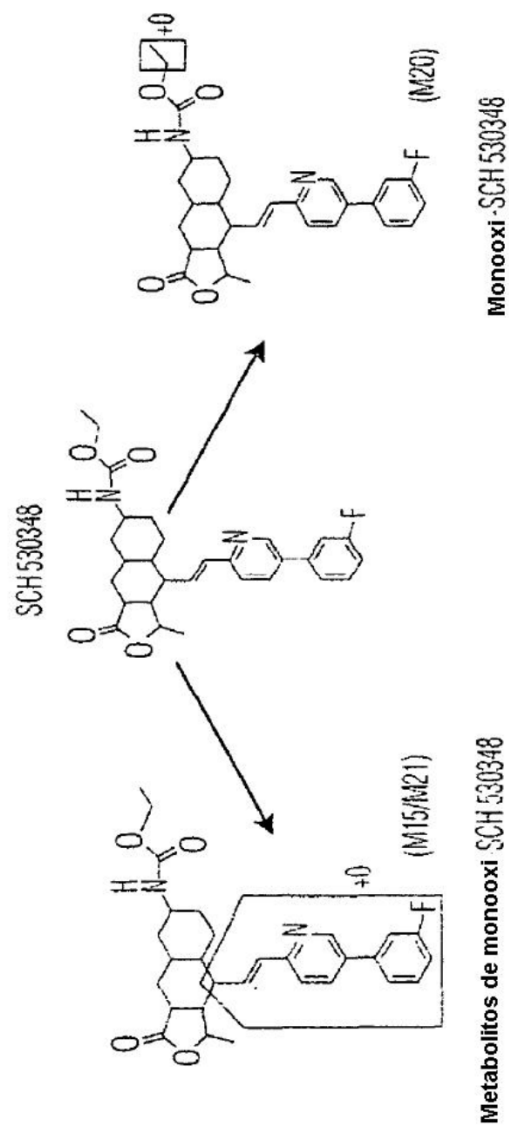
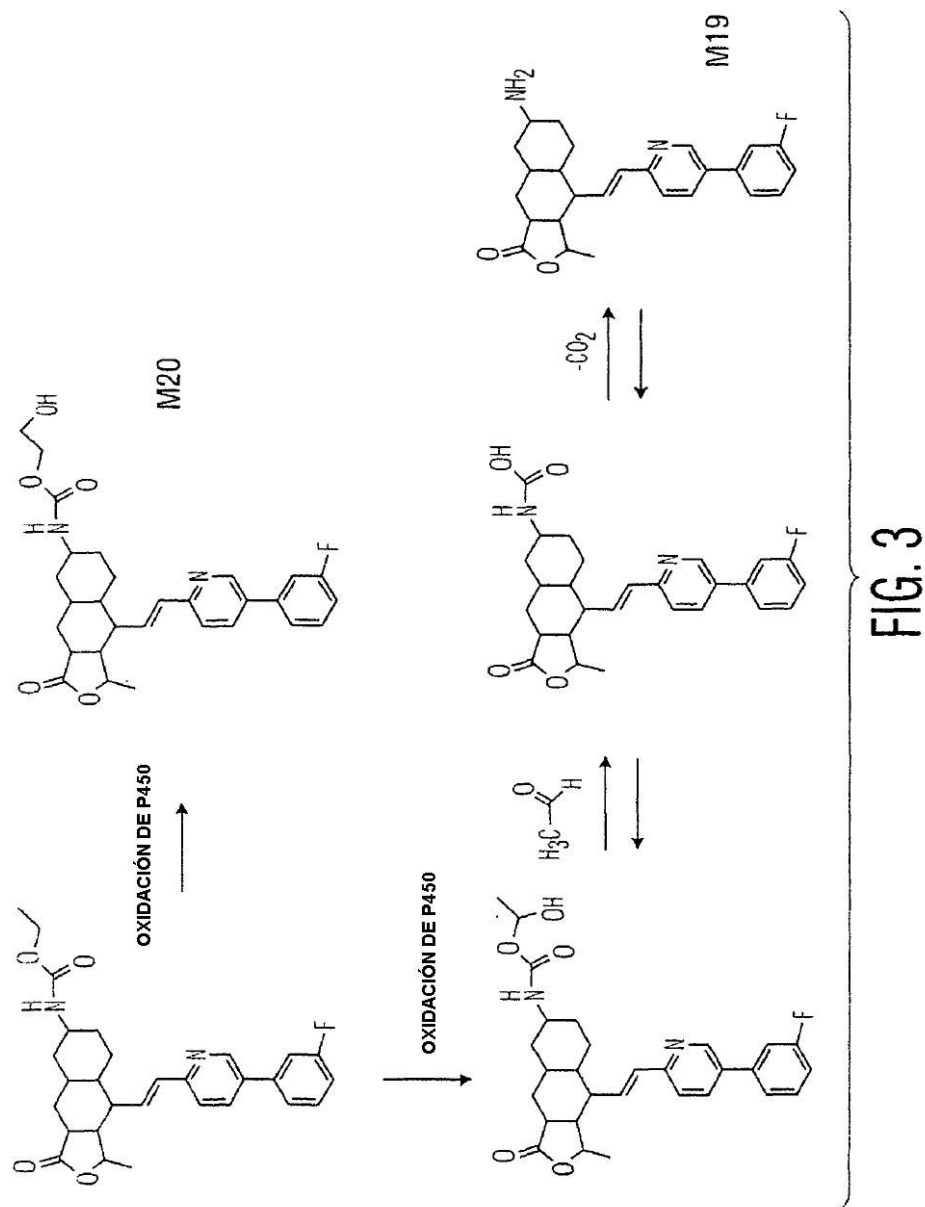


FIG. 2



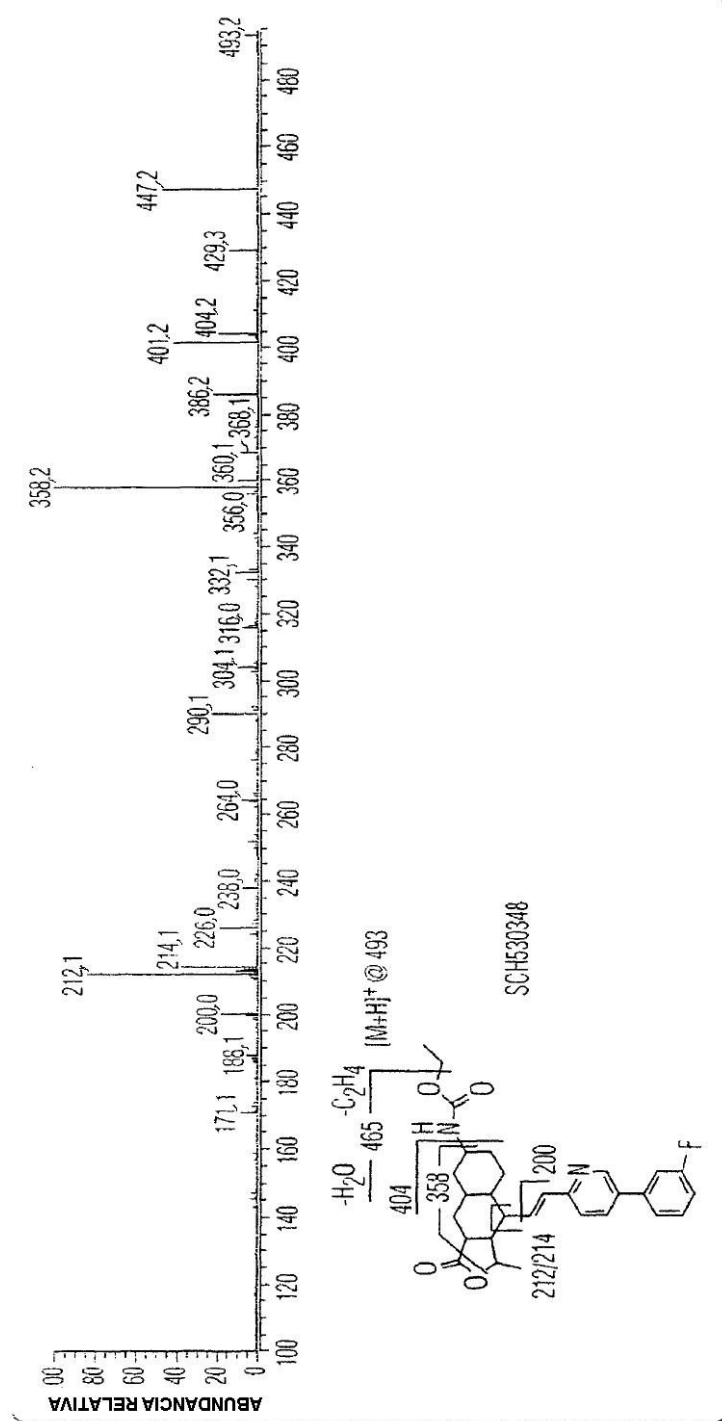


FIG. 4

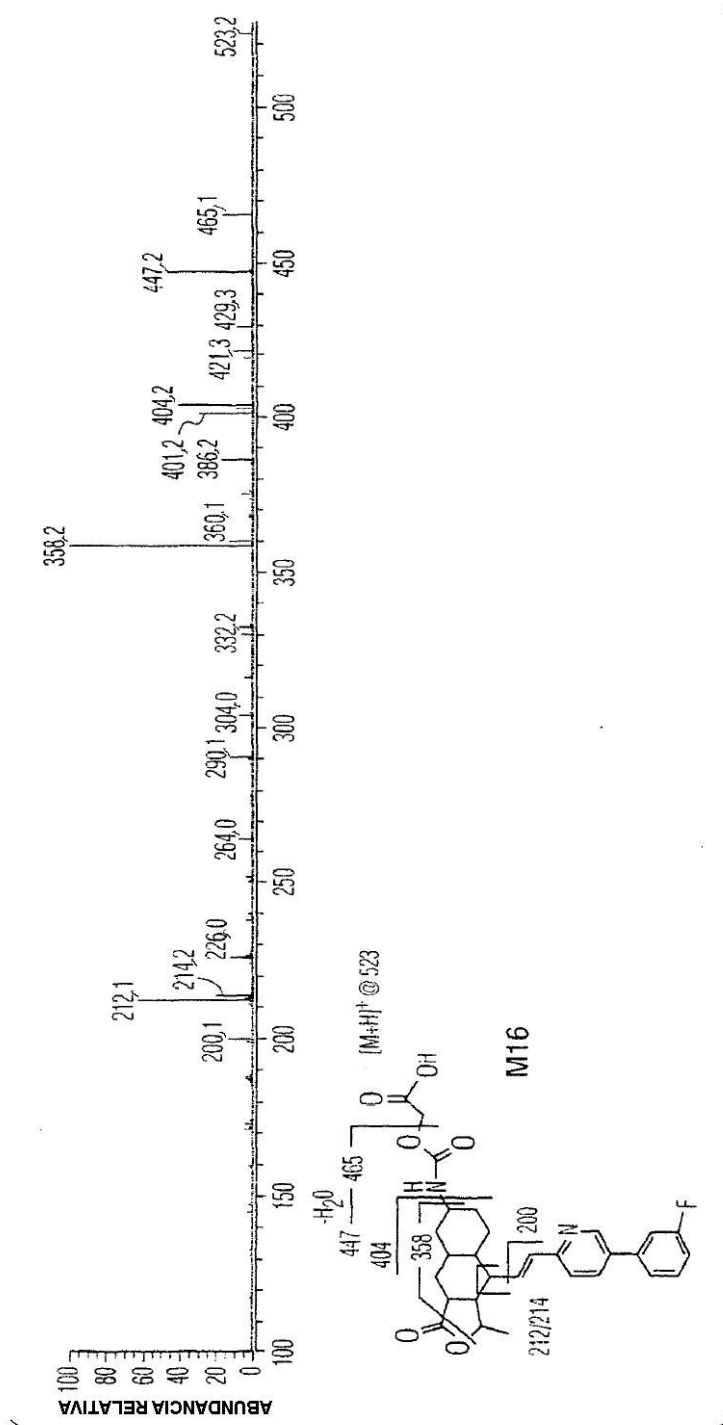


FIG. 5

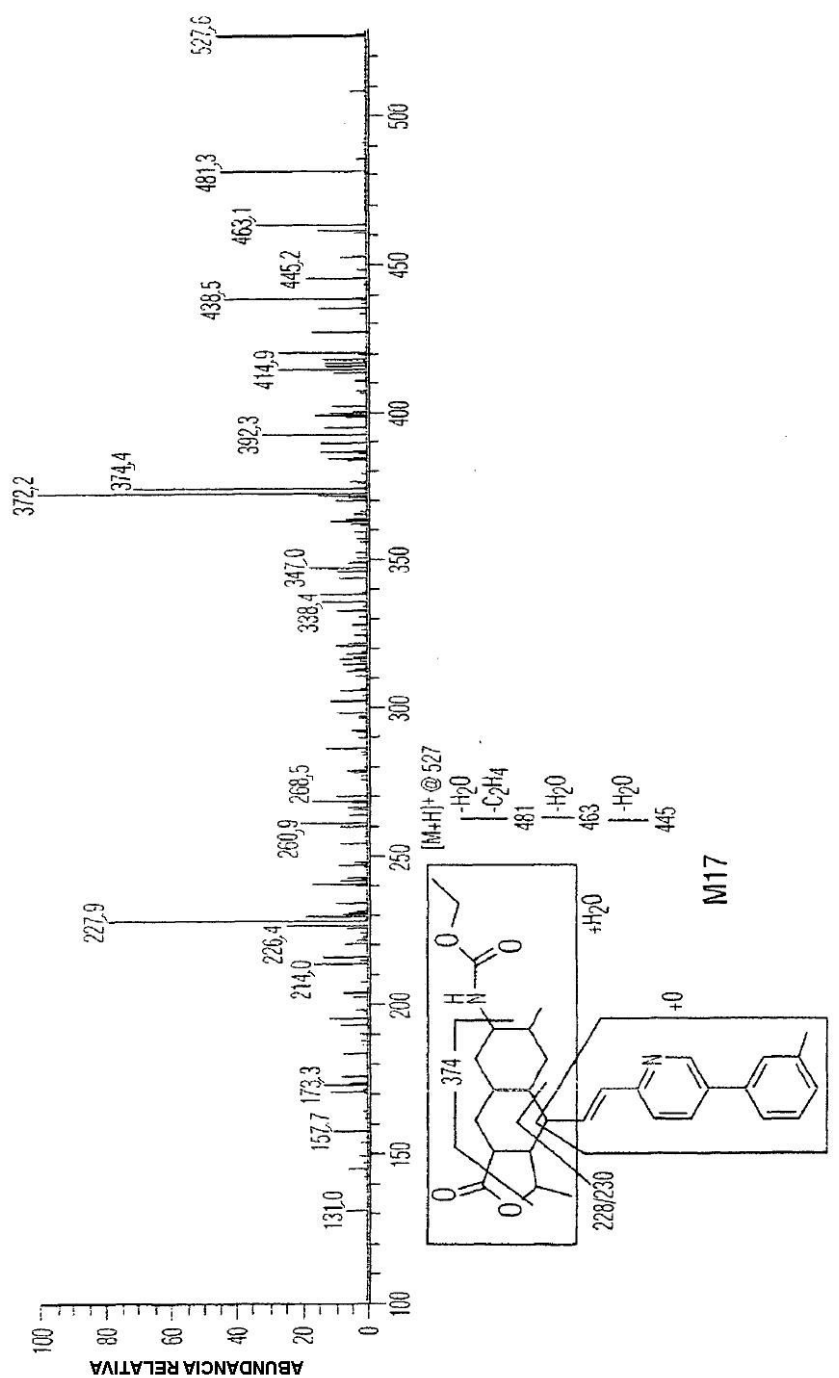


FIG. 6

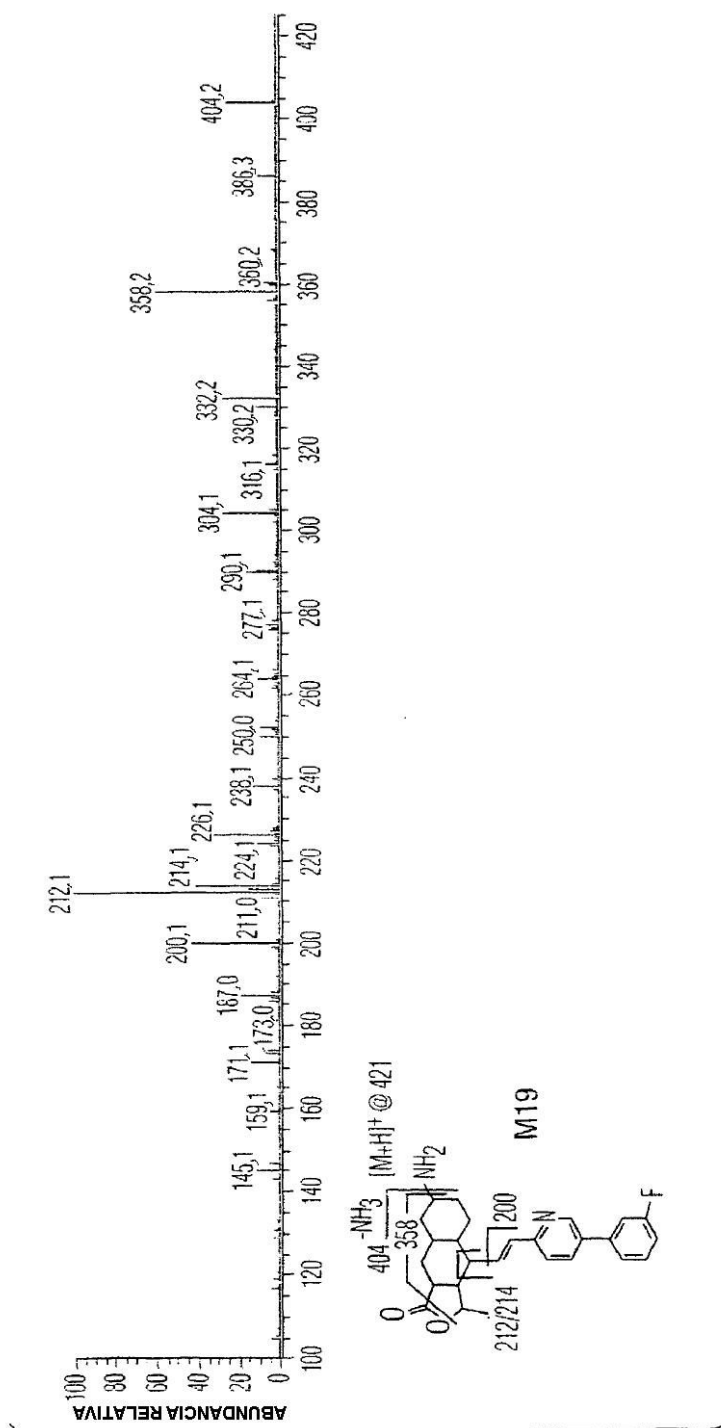


FIG. 7

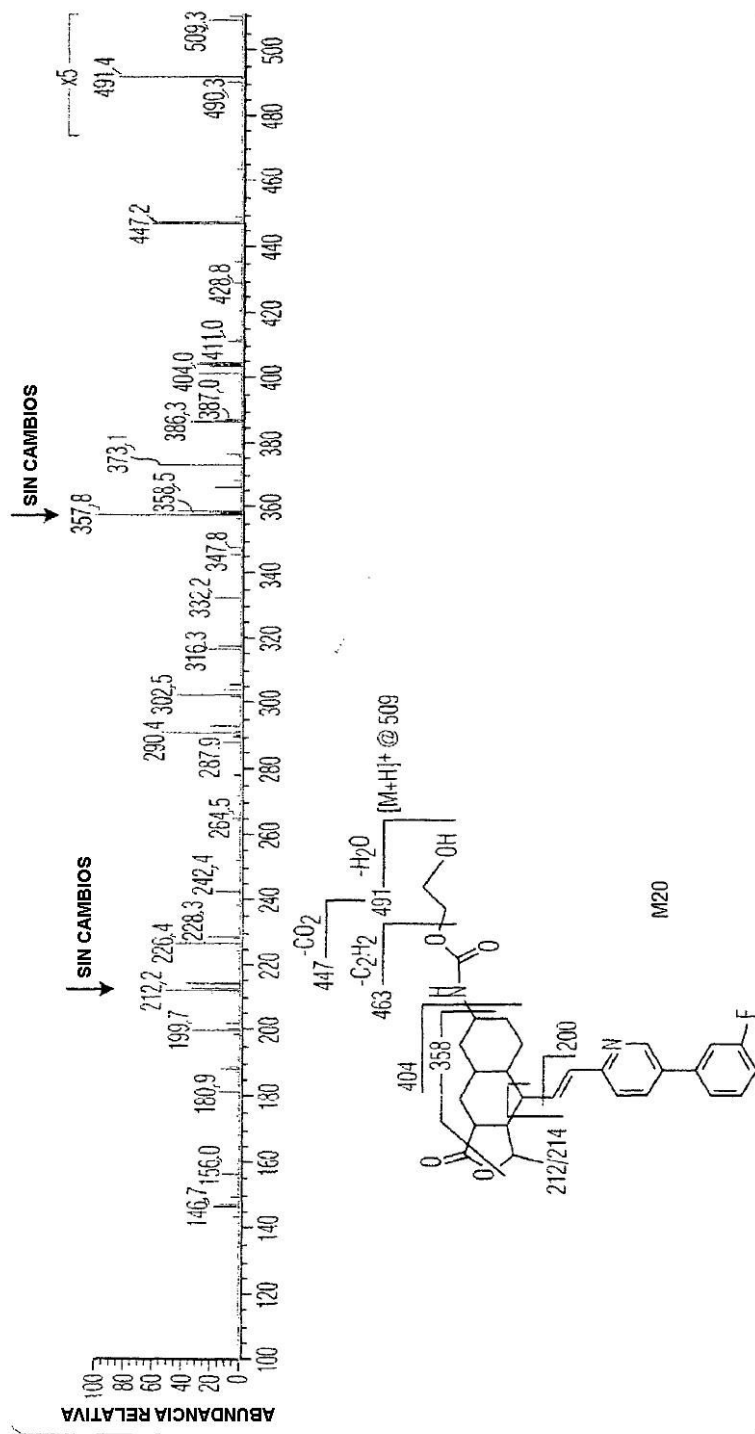


FIG. 8

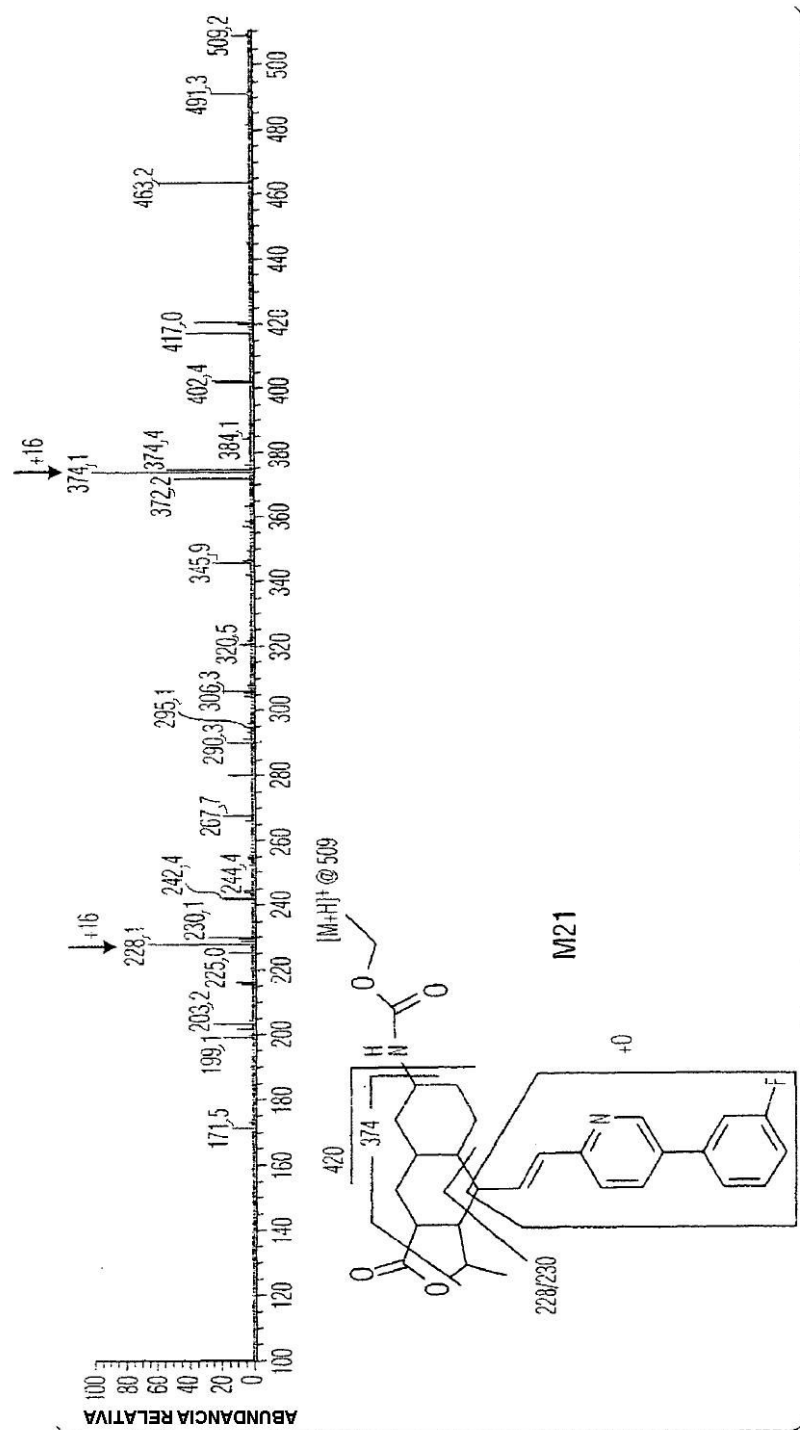


FIG. 9