



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 345 784**

51 Int. Cl.:
C07C 271/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06785134 .5**

96 Fecha de presentación : **20.06.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1919859**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.05.2008**

54 Título: **Profármacos de aciloxialquilcarbamato del ácido tranexámico y uso de los mismos.**

30 Prioridad: **20.06.2005 US 692625 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.10.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.10.2010

73 Titular/es: **XenoPort, Inc.**
3410 Central Expressway
Santa Clara, California 95051, US

72 Inventor/es: **Jandeleit, Bernd;**
Li, Yunxiao;
Zerangue, Noa y
Gallop, Mark, A.

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 345 784 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

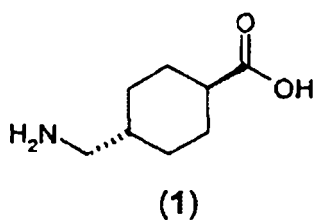
Profármacos de aciloxialquilcarbamato del ácido tranexámico y uso de los mismos.

5 **Campo técnico**

La divulgación se refiere a profármacos de aciloxialquil carbamato del ácido *trans*-4-(aminometil)-ciclohexanocarboxílico y composiciones farmacéuticas del mismo para tratar diversas enfermedades o trastornos. La divulgación también se refiere a dichos profármacos adecuados para su administración oral y tópica incluyendo para su administración oral usando formas farmacéuticas de liberación sostenida.

Antecedentes

Ácido tranexámico (1) (ácido *trans*-4-(aminometil)-ciclohexanocarboxílico, Cyklokapron®):



es un agente antifibrinolítico que bloquea de forma reversible sitios de unión a lisina en el plasminógeno y la plasmina y actúa previniendo la degradación proteolítica de coágulos de fibrina que se forman en los procesos de homeostasis fisiológicos normales. Tanto el plasminógeno como la plasmina son activadores de la fibrinólisis y agentes activos lisantes de coágulos. Por lo tanto, el ácido tranexámico ayuda a estabilizar los coágulos de fibrina, lo que a su vez mantiene la coagulación y ayuda a controlar el sangrado.

El ácido tranexámico se usa clínicamente para controlar el exceso de sangrado, por ejemplo, un sangrado intenso asociado con cirugía cardíaca, hemorragia gastrointestinal superior, pérdida de sangre en pacientes con cáncer avanzado (tanto acontecimientos hemorrágicos agudos como sangrado crónico de escaso volumen), sangrado excesivo que se produce durante procedimientos dentales en hemofílicos y para sangrado intenso durante la menstruación, es decir, menorragia (véase Wellington y Wagstaff, *Drugs*, 2003, 63, 1417-1433; Dunn y Goa, *Drugs*, 1999, 57, 1005-1032; Pereira y Phan, *The Oncologist*, 2004, 9, 561-570).

La importancia de la cascada proteolítica de plasminógeno/plasmina en la biología y la fisiopatología epidérmica también está bien valorada (Kramer y col., *Biol. Chem. Hoppe-Seyler*, 1995, 3, 131-141). La rotura del estrato córneo por lesión mecánica o química induce la actividad proteolítica epidérmica. El tratamiento tópico de piel humana o de roedor con ácido tranexámico acelera significativamente la recuperación de la barrera y disminuye enormemente la hiperplasia epidérmica, sugiriendo un papel para compuestos inhibidores de plasmina en la estimulación de la cicatrización de heridas epidérmicas (Denda y col., *J. Invest. Dermatol.*, 1997, 109, 84-90; Kitamura y col., *J. Soc. Cosmet. Chem.*, 1995, 29, 133-145). La exposición de piel humana a radiación ultravioleta causa eritema y pigmentación, siendo la pigmentación el resultado de una producción de melanina aumentada. También se ha demostrado un papel para la plasmina en la contribución a una producción aumentada de ácido araquidónico y metabolitos de prostaglandina en la piel después de exposición UV. La aplicación tópica de ácido tranexámico previene la pigmentación inducida por UV *in vivo* por medio de una reducción dependiente de la dosis de la producción de prostaglandina (Maeda y Naganuma, *J. Photochem. Photobiol. B*, 1998, 47, 136-141; Manosroi y col., *J. Cosmet. Sci.*, 2002, 53, 375-386; Suetsugu y col., Patente de Estados Unidos N° 5.690.914).

El sistema de activación de plasminógeno también es una ruta de proteasas predominante responsable de la degradación de la matriz extracelular (ECM). La diseminación del cáncer y la metástasis son sinónimos de migración celular invasiva, un proceso en el que la ECM desempeña el doble papel de sustrato en el que se mueve la célula, así como el obstáculo físico que las células tienen que superar. Para degradar el obstáculo físico que representa la ECM en la dirección de la migración, las células usan enzimas proteolíticas tales como plasminógeno y plasmina capaces de hidrolizar los componentes de la ECM (Stonelake y col., *Br. J. Cancer*, 1997, 75, 951-959; Dunbar y col., *Expert Opin. Invest. Drugs*, 2000, 9, 2085-2092; Sidenius y Blasi, *Cancer Metastasis Rev.*, 2003, 22, 205-222). Los compuestos inhibidores de plasmina tales como ácido tranexámico, por lo tanto, muestran utilidad como agentes antimetastásicos en solitario o en combinación con agentes anticancerosos citotóxicos (Tsutsumi y Konishi, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, 2002114673).

La menorragia se define como una pérdida de sangre >80 ml por ciclo menstrual y afecta a muchas mujeres y representa un problema de salud significativo. Se cree que los índices de prevalencia son similares por todo el mundo occidental, y en el Reino Unido al menos una de cada 20 mujeres de edades comprendidas entre los 34 y 49 años consultará a su médico general debido a trastornos menstruales. La menorragia representa el 60% de las consultas de

atención primaria para problemas menstruales y el 12% de todas las remisiones a ginecología (Peto y col., *Fam. Pract.*, 1993, 10, 207-211; McPherson y Andersson, eds., *Women's problems in general, practice*, Oxford: Oxford University Press, 1983, pp 21-41; Bradlow y col., *Patterns of referral*, Oxford: Oxford Health Services Research Unit, 1992). Aunque diversos mecanismos patológicos pueden contribuir a la causa de la menorragia, aproximadamente el 50% de las mujeres con pérdida de sangre menstrual intensa no tienen anomalías anatómicas o endocrinológicas subyacentes. En dichas mujeres la actividad fibrinolítica en el útero es superior que en mujeres con pérdida de sangre menstrual normal, siendo esta fibrinólisis aumentada el resultado de niveles elevados de activadores de plasminógeno y plasmina derivados del endometrio (Gleeson, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1994, 171, 178-183; Dockeray y col., *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 1987, 24, 309-318).

A pesar de la disponibilidad de agentes antifibrinolíticos clínicamente eficaces tales como ácido tranexámico (que se ha demostrado que reduce la pérdida de sangre menstrual ~50%), aproximadamente el 60% de las mujeres con menorragia se someten a histerectomía en un plazo de 5 años desde su remisión a un ginecólogo (Coulter y col., *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1991, 98, 789-796). Típicamente, las mujeres que padecen menorragia se tratan por vía oral con ácido tranexámico simultáneamente con la menstruación (4-7 días). Son típicas dosis de comprimidos de ácido tranexámico de 500-1500 mg administrados tres o cuatro veces al día. También están disponibles formulaciones de dosificación intravenosa para su uso como infusión continua en el entorno quirúrgico. La necesidad de administración oral diaria frecuente es el resultado de las propiedades farmacocinéticas subóptimas del ácido tranexámico, que incluyen una biodisponibilidad oral modesta (~30%) y una semivida de eliminación terminal rápida de ~2 horas.

Las formulaciones de dosificación oral de liberación sostenida son una solución convencional al problema del aclaramiento de fármaco sistémico rápido, como se conoce bien en la técnica (Véase, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical-Sciences", Philadelphia College of Pharmacy and Science, 19ª Edición, 1995). Los sistemas de administración osmótica también son procedimientos reconocidos para administración de fármacos sostenida (véase, por ejemplo, Verma y col., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2000, 26, 695-708). La aplicación con éxito de estas tecnologías depende del fármaco de interés que tiene un nivel eficaz de absorción desde el intestino grueso (también denominado en este documento colon), donde la forma farmacéutica pasa la mayor parte de su tiempo durante su paso a través del tracto gastrointestinal. El ácido tranexámico se absorbe muy poco después de su administración rectal en seres humanos (Almer y col., *J. Clin. Pharm.*, 1992, 32, 49-54), que concuerda con una permeabilidad limitada del fármaco a través de la mucosa del colon. El desarrollo de una formulación de liberación controlada oral para el ácido tranexámico debería mejorar considerablemente el perfil de comodidad, eficacia y efectos secundarios de la terapia con ácido tranexámico. Sin embargo, el paso rápido de las formas farmacéuticas convencionales a través de la región de absorción proximal del intestino delgado ha impedido hasta ahora la aplicación con éxito de tecnologías de liberación sostenida a este fármaco. Heasley y col. han descrito formulaciones orales de liberación retardada de ácido tranexámico basadas en el uso de recubrimientos poliméricos entéricos que están diseñados para retrasar la disolución del fármaco 1-2 horas hasta que la forma farmacéutica haya pasado desde el estómago hasta el intestino delgado (Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2005/002825). Se dice que dichas formulaciones reducen las reacciones gastrointestinales adversas que pueden acompañar a la terapia oral con ácido tranexámico (incluyendo náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia y cólicos). Sin embargo, no se esperaba que estas formulaciones alteren sustancialmente la semivida de eliminación del fármaco y, por lo tanto, superen la necesidad de una dosificación diaria frecuente.

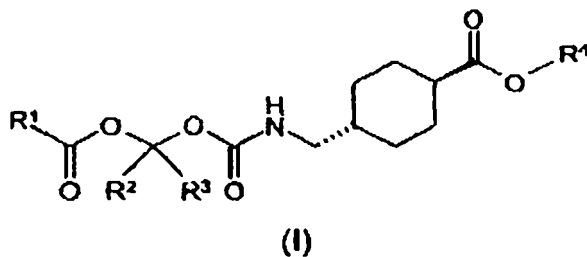
Existe una necesidad significativa de nuevos profármacos de ácido tranexámico que se absorban bien en el intestino grueso y por lo tanto sean adecuados para formulaciones orales de liberación sostenida, mejorando de este modo el perfil de comodidad, eficacia y efectos secundarios de la terapia antifibrinolítica. Además, puesto que el carácter zwitteriónico del ácido tranexámico limita la permeabilidad del compuesto a través de la barrera epidérmica, existe también la necesidad de derivados de profármacos más lipófilos del ácido tranexámico, que proporcionarían una administración tópica más eficaz en el tratamiento de trastornos cutáneos tales como cicatrización de heridas, hiperplasia epidérmica, engrosamiento de la piel, pigmentación cutánea no deseada, etc.

Una solución a la absorción gastrointestinal incompleta del ácido tranexámico es por medio del diseño de derivados de profármacos (véase Svahn y col., *J. Med. Chem.*, 1986, 29, 448-453; Svahn y col., Patente Europea N° 0 079 872 B1; Svahn y col., Patente de Estados Unidos N° 4.483.867; Jonsson, Publicación Internacional N° WO94/15904; Svahn y col., *Arzneim-Forsch.*, 1988, 38, 735-738; Edlund y col., *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1995, 102, 913-917). El profármaco 1-(etoxicarbonil)oxietil-*trans*-4-(aminometil)-ciclohexanocarboxilato (es decir, Kabi 2161) mostraba una biodisponibilidad oral notablemente mejorada del ácido tranexámico en pacientes humanos y era eficaz en la reducción de las pérdidas de sangre menstruales en mujeres que padecen menorragia idiopática.

Sumario

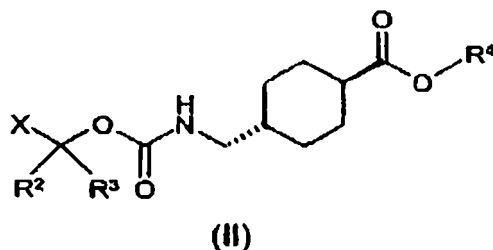
Las necesidades descritas anteriormente, entre otras necesidades, pueden satisfacerse por la divulgación del presente documento de profármacos de aciloxialquilcarbamato del ácido tranexámico, una composición farmacéutica de profármacos de aciloxialquilcarbamato del ácido tranexámico para tratar diversas patologías médicas. La divulgación también proporciona profármacos adecuados para la administración oral y tópica incluyendo, para la administración oral, el uso de formas farmacéuticas de liberación sostenida.

En un aspecto, se proporcionan compuestos de Fórmula (I),



sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y solvatos farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, en la que R¹ a R⁴ son como se definen en la reivindicación 1, preferentemente como se definen en la reivindicación 17, o más preferentemente como se definen en la reivindicación 19.

En el presente documento se desvelan compuestos de Fórmula (II),

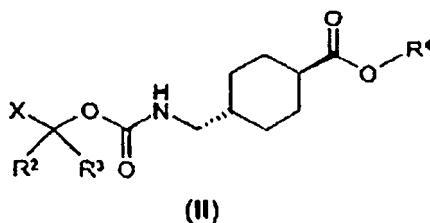
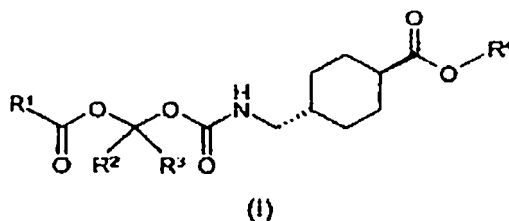


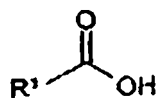
sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y solvatos farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, en la que:

X se selecciona entre flúor, cloro, bromo, yodo y R²⁰SO₃⁻ en el que R²⁰ se selecciona entre alquilo C₁-₆, arilo C₅-₇ y arilo C₅-₇ sustituido; y

R², R³ y R⁴ son como se han definido anteriormente.

En el presente documento se desvelan procedimientos de síntesis de un compuesto de Fórmula (I), que comprenden:



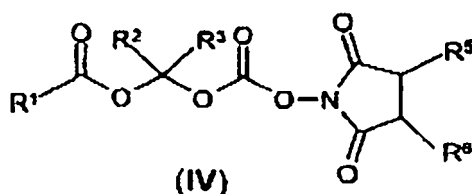


(III)

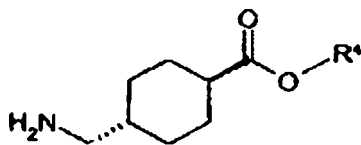
poner en contacto un compuesto de Fórmula (II), un compuesto de Fórmula (III) y al menos un equivalente de un reactivo seleccionado entre una base orgánica, una base inorgánica y combinaciones de las mismas, para proporcionar un compuesto de Fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables del mismo y solvatos farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, en la que:

X, R¹, R², R³ y R⁴ son como se han definido anteriormente.

En el presente documento se desvelan procedimientos de síntesis de un compuesto de Fórmula (I), que comprenden:



(IV)

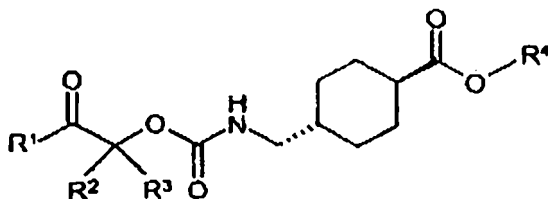


(V)

poner en contacto un compuesto de Fórmula (IV) con un compuesto de Fórmula (V) para proporcionar un compuesto de Fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en la que:

R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, acilamino, aciloxi, alcóxicarbonilamino, alcóxicarboniloxi, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, carbamoiloxi, dialquilamino, heteroarilo, heteroarilo sustituido, hidroxilo y sulfonamido, o R⁵ y R⁶ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo sustituido o arilo sustituido; y R¹, R², R³ y R⁴ son como se han definido anteriormente.

También se desvelan procedimientos de síntesis alternativos de un compuesto de Fórmula (I) que comprenden poner en contacto un compuesto de Fórmula (XV) con un oxidante, para proporcionar un compuesto de Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o solvatos farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores,



(XV)

en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se han definido anteriormente.

En otro aspecto, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

5 En otro aspecto, se proporcionan formas farmacéuticas orales, que comprenden al menos un profármaco de ácido tranexámico de Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un profármaco farmacéuticamente de cualquiera de los anteriores.

10 En otro aspecto, se proporcionan formas farmacéuticas orales de liberación sostenida, que comprenden al menos un profármaco de Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un profármaco farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

15 En otro aspecto, se proporcionan formas farmacéuticas tópicas, que comprenden al menos un compuesto de Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, formuladas en un vehículo tópico farmacéuticamente aceptable.

20 En otro aspecto, la invención se refiere al uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con dicho aspecto en la preparación de un medicamento para tratar el sangrado excesivo, incluyendo sangrado intenso asociado con cirugía cardíaca, hemorragia gastrointestinal superior, pérdida de sangre en pacientes con cáncer avanzado, sangrado excesivo que se produce durante procedimientos dentales, por ejemplo en hemofílicos, y sangrado intenso durante la menstruación, es decir, menorragia.

25 En otro aspecto, la invención se refiere al uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con dicho aspecto en la preparación de un medicamento para tratar trastornos cutáneos tales como cicatrización de heridas, hiperplasia epidérmica, aspereza de la piel y pigmentación cutánea no deseada.

30 En otro aspecto, la invención se refiere al uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con dicho aspecto en la preparación de un medicamento para tratar la metástasis tumoral en un paciente afligido de un trastorno, tal como un trastorno maligno, solo o junto con uno o más agentes citotóxicos. Las realizaciones preferidas se definen en las reivindicaciones pendientes.

Breve descripción de los dibujos

35 El experto entenderá que los dibujos, que se describen en el presente documento, sólo tienen fines ilustrativos.

La Figura 1 muestra el perfil farmacocinético del ácido tranexámico liberado (-●-) y el profármaco de ácido tranexámico restante 13 (-▼-) tras la administración intracolónica del profármaco de ácido tranexámico 13.

40 La Figura 2 muestra el perfil farmacocinético del ácido tranexámico tras la administración oral del profármaco de ácido tranexámico 13. Los niveles del profármaco 13 tras la administración por sonda oral estaban por debajo del nivel de detección.

Descripción detallada

45 Definiciones

A menos que se indique otra cosa, debe entenderse que todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción y demás usados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones están modificados en todos los casos por el término “aproximadamente”. Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en la siguiente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades particulares que se quieran obtener. En último caso, y no como un intento de limitar la solicitud de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico debe interpretarse al menos en virtud del número de dígitos significativos indicados y mediante la aplicación de técnicas de redondeo convencionales.

55 A pesar de que los intervalos y parámetros numéricos que muestran el amplio alcance de las realizaciones son aproximaciones, los valores numéricos mostrados en los ejemplos específicos se indican de la forma más precisa posible. Sin embargo, cualquier valor numérico contiene ciertos errores intrínsecos que se producen como resultado del error intrínseco en las mediciones.

60 Los títulos de las secciones usados en el presente documento sólo tienen fines de organización y no deben interpretarse como limitaciones de la materia objeto desvelada.

65 En este sentido, las definiciones de términos en las publicaciones, patentes y solicitudes de patente incorporadas en el presente documento por referencia no son las mismas que las definiciones expuestas en esta memoria descriptiva, las definiciones de estas memoria descriptiva se aplican a la memoria descriptiva entera, incluyendo las reivindicaciones. Cualquier otra definición en las publicaciones, patentes y solicitudes de patente incorporadas en el presente documento por referencia que no se proporcionan explícitamente en esta memoria descriptiva se aplican únicamente a las reivin-

dicaciones tratadas en las publicaciones, patentes y solicitudes de patente incorporadas en el presente documento por referencia.

Una raya (“-”) que no está entre dos letras o símbolos se usa para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, -CONCH₂ está unido a través del átomo de carbono.

“Acilo” por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical -C(O)R³⁰, en el que R³⁰ es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, cicloalquilalquilo, cicloheteroalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, que puede estar sustituido, como se define en el presente documento. Los ejemplos de grupos acilo incluyen formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoílo y bencilcarbonilo. En ciertas realizaciones, un grupo acilo es acilo C₁₋₃.

“Acilamino” por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical NR³¹C(O)R³², en el que R³¹ y R³² son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, que pueden estar sustituidos como se define en el presente documento. Los ejemplos de grupos acilamino incluyen formamido, acetamido y benzamido.

“1-Aciloalquilcarbamato” se refiere a un derivado de *N*-1-(aciloalco)alcoxycarbonilo de ácido tranexámico incluido por los compuestos de Fórmula (I) develados en el presente documento.

“Alquilo” por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical hidrocarbonado, monovalente, saturado o insaturado, de cadena lineal o ramificada, obtenido por la retirada de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un alcano, alqueno o alquino parental. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo; etilos tales como etanilo, etenilo y etinilo; propilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo, prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; y butilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo, 2-metilpropan-1-ilo, 2-metilpropan-2-ilo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metilprop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo y but-3-in-1-ilo.

El término “alquilo” pretende incluir específicamente grupos que tienen cualquier grado o nivel de saturación, es decir, grupos que tienen exclusivamente enlaces sencillos carbono-carbono, grupos que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono, grupos que tienen uno o más triples enlaces carbono-carbono y grupos que tienen mezclas de enlaces carbono-carbono sencillos, dobles y triples. Cuando se desea un nivel específico de saturación, se usan las expresiones “alcanilo”, “alquenilo” y “alquinilo”. En ciertas realizaciones, un grupo alquilo comprende de 1 a 20 átomos de carbono, en ciertas realizaciones, de 1 a 6 átomos de carbono y en ciertas realizaciones, de 1 a 3 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, alquilo es alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₃, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *isobut*ilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo o alilo.

“Alcanilo” por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical alquilo saturado, de cadena lineal o ramificada, obtenido por la retirada de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un alcano parental. Los ejemplos de grupos alcanilo incluyen metanilo, etanilo, propanilos tales como propan-1-ilo y propan-2-ilo (isopropilo); y butanilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo (*sec*-butilo), 2-metilpropan-1-ilo (isobutilo) y 2-metilpropan-2-ilo (*t*-butilo).

“Alquenilo” por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical alquilo insaturado, de cadena lineal o ramificada, que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono obtenido por la retirada de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un alqueno parental. El grupo puede estar en la conformación *cis* o *trans* alrededor del doble enlace o de los dobles enlaces. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo; propenilos tales como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo) y prop-2-en-2-ilo; y butenilos tales como but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metilprop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo y buta-1,3-dien-2-ilo.

“Alquinilo” por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical alquilo insaturado, de cadena lineal o ramificada, que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono obtenido por la retirada de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un alquino parental. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo; propinilos tales como prop-1-in-1-ilo y prop-2-in-1-ilo; y butinilos tales como but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo y but-3-in-1-ilo.

“Aciloxi” por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical -OC(O)R³³, en el que R³³ es alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, que puede estar sustituido, como se define en el presente documento. Los ejemplos de grupos aciloxi incluyen acetoxi, isobutiroiloxi, benzoiloxi y fenilacetoxi.

“Alcoxi” por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical -OR³⁴ en el que R³⁴ es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo o arilalquilo, que puede estar sustituido, como se define en el presente documento. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y ciclohexiloxi.

“Alcoxycarbonilo” por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical -C(O)OR³⁵ en el que R³⁵ es un grupo alquilo o alquilo sustituido, como se define en el presente documento. Los ejemplos de grupos alcoxycarbonilo

ES 2 345 784 T3

carbonilo incluyen metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo y butoxycarbonilo. En ciertas realizaciones, un grupo alcoxycarbonilo es alcoxycarbonilo C_{1-3} .

5 “Alcoxycarbonilamino” por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical $-NR^{36}C(O)-OR^{37}$ en el que R^{36} representa un grupo alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, y R^{37} es alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, que puede estar sustituido, como se define en el presente documento. Los ejemplos de grupos alcoxycarbonilamino incluyen metoxycarbonilamino, terc-butoxycarbonilamino y benciloxycarbonilamino.

10 “Alcoxycarboniloxi” por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical $-OC(O)-OR^{38}$ en el que R^{38} es un grupo arilo, alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, como se define en el presente documento. Los ejemplos de grupos alcoxycarboniloxi incluyen metoxycarboniloxi, etoxycarboniloxi y ciclohexiloxycarboniloxi.

15 “Alquilamino” por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical NHR^{39} en el que R^{39} es un grupo alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, como se define en el presente documento. En ciertas realizaciones, un grupo alquilamino es alquilamino C_{1-3} .

20 “Arilo” por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical hidrocarbonado, aromático, monovalente, obtenido por la retirada de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un sistema de anillos aromáticos parental. Arilo incluye anillos aromáticos, carbocíclicos, de 5 y 6 miembros, por ejemplo, benceno; sistemas de anillos bicíclicos en los que al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, naftaleno, indano y tetralina; y sistemas de anillos tricíclicos en los que al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, fluoreno. Arilo incluye sistemas de anillos múltiples que tienen al menos un anillo aromático carbocíclico condensado con al menos un anillo aromático carbocíclico, un anillo cicloalquilo o un anillo heterocicloalquilo. Por ejemplo, 25 arilo incluye anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros condensados con un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos elegidos entre N, O y S. Para dichos sistemas de anillos bicíclicos condensados en los que sólo uno de los anillos es un anillo aromático carbocíclico, el punto de unión puede estar en el anillo aromático carbocíclico o en el anillo heterocicloalquilo. Los ejemplos de grupos arilo incluyen grupos obtenidos a partir de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrenileno, antraceno, azuleno, benceno, crisen, coroneno, 30 fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, penta-feno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadeno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno y trinaftaleno. En ciertas realizaciones, un grupo arilo puede tener de 5 a 20 átomos de carbono, y en ciertas realizaciones, de 5 a 12 átomos de carbono. Arilo, sin embargo, no incluye o coincide de ningún modo con heteroarilo, definido por separado en el presente documento. Por lo tanto, un sistema de 35 anillos múltiple en el que uno o más anillos aromáticos carbocíclicos están condensados con un anillo heterocicloalquilo aromático, es heteroarilo, no arilo, como se define en el presente documento. En ciertas realizaciones, arilo es arilo C_{6-10} o fenilo.

40 “Arilalquilo” por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , está reemplazado por un grupo arilo. Los ejemplos de grupos arilalquilo incluyen bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo y 2-naftofeniletan-1-ilo. Cuando se desean restos alquilo específicos, se usa la nomenclatura arilalcanilo, arilalquenilo o arilalquinilo. En ciertas realizaciones, un grupo arilalquilo es arilalquilo C_{7-30} , por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo es C_{1-10} y el 45 resto arilo es C_{6-20} , y en ciertas realizaciones, un grupo arilalquilo es arilalquilo C_{7-20} , por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo es C_{1-8} y el resto arilo es C_{6-12} . En ciertas realizaciones, arilalquilo es arilalquilo C_{7-16} o bencilo.

50 “Arildialquilsililo” por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere al radical $-SiR^{40}R^{41}R^{42}$ en el que uno de R^{40} , R^{41} y R^{42} es arilo o arilo sustituido como se ha definido en el presente documento y los otros dos de R^{40} , R^{41} y R^{42} son alquilo o alquilo sustituido, como se ha definido en el presente documento. En ciertas realizaciones, un grupo arildialquilsililo es arildialquilsililo C_{7-14} .

55 “AUC” es el área bajo la curva de concentración del fármaco en plasma frente al tiempo extrapolada desde tiempo cero hasta infinito.

“ C_{max} ” es la concentración máxima de fármaco observada en plasma después de una dosis extravascular de fármaco.

60 “Carbamoiilo” por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere al radical $-C(O)NR^{43}R^{44}$ en el que R^{43} y R^{44} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, como se define en el presente documento.

65 “Carbamoiilo” por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical $-OC(O)_2NR^{45}R^{46}$ en el que R^{45} y R^{46} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, que puede estar sustituido, como se define en el presente documento, o R^{45} y R^{46} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo cicloheteroalquilo o heteroarilo.

“Escindir” se refiere a la ruptura de los enlaces químicos y no se limita a reacciones o mecanismos químicos o enzimáticos a menos que se indique claramente por el contexto.

“Compuestos” se refiere a compuestos incluidos por las Fórmulas estructurales (I) - (XIX) desveladas en el presente documento e incluye cualquier compuesto específico dentro de estas fórmulas cuya estructura se desvela en el presente documento. Los compuestos pueden identificarse por su estructura química y/o nombre químico. Cuando la estructura química y el nombre químico entran en conflicto, la estructura química es determinante de la identidad del compuesto. Los compuestos descritos en el presente documento pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por lo tanto, pueden existir en forma de estereoisómeros, tales como isómeros doblemente enlazados, es decir, isómeros geométricos, enantiómeros y diastereómeros. Por consiguiente, las estructuras químicas representadas en el presente documento incluyen todos los enantiómeros y estereoisómeros posibles de los compuestos ilustrados incluyendo la forma estereoisoméricamente pura (por ejemplo, geométricamente pura, enantioméricamente pura o diastereoméricamente pura) y mezclas enantioméricas y otras mezclas estereoisoméricas. Las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas pueden resolverse en sus enantiómeros o estereoisómeros componentes usando técnicas de separación o técnicas de síntesis estereocontrolada bien conocidas por los expertos en la materia. Los compuestos también pueden existir en diversas formas tautoméricas incluyendo la forma de enol, la forma ceto y mezclas de las mismas. Por consiguiente, las estructuras químicas representadas en el presente documento incluyen todas las formas tautoméricas posibles de los compuestos ilustrados. Los compuestos descritos también incluyen compuestos marcados con isótopos en los que uno o más átomos tienen una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra de forma natural. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos desvelados en el presente documento incluyen ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O . Los compuestos pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas y N-óxidos. En general, los compuestos pueden estar hidratados o solvatados o ser N-óxidos. Ciertos compuestos pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados en el presente documento y se desea que estén dentro del alcance de la presente divulgación. Además, debe entenderse que cuando se ilustran estructuras parciales de los compuestos, un asterisco (*) indica el punto de unión de la estructura parcial con el resto de la molécula.

“Cicloalcoxycarbonilo” por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{47}$ en el que R^{47} representa un grupo cicloalquilo o cicloalquilo sustituido como se define en el presente documento. Los ejemplos de grupos cicloalcoxycarbonilo incluyen ciclobutiloxycarbonilo y ciclohexiloxycarbonilo.

“Cicloalquilo” por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical alquilo cíclico parcialmente saturado o insaturado. Cuando se desea un nivel específico de saturación, se usa la nomenclatura “cicloalcanilo” o “cicloalquenoilo”. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen grupos obtenidos a partir de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano. En ciertas realizaciones, un grupo cicloalquilo es cicloalquilo C_{3-15} y en ciertas realizaciones, cicloalquilo C_{5-12} . En ciertas realizaciones, un grupo cicloalquilo es cicloalquilo C_{3-7} o ciclohexilo.

“Cicloheteroalquilo” por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical alquilo cíclico parcialmente saturado o insaturado en el que uno o más átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) está reemplazado independientemente con el mismo heteroátomo o con un heteroátomo diferente. Los ejemplos de heteroátomos para reemplazar al átomo o átomos de carbono incluyen, pero sin limitación, N, P, O, S y Si. Cuando se desea un nivel específico de saturación, se usa la nomenclatura “cicloheteroalcanilo” o “cicloheteroalquenoilo”. Los ejemplos de grupos cicloheteroalquilo incluyen, pero sin limitación, grupos obtenidos a partir de epóxidos, aziridinas, tiranos, imidazolidina, morfolina, piperazina, piperidina, pirazolidina, pirrolidina y quinuclidina.

“Dialquilamino” por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere al radical $\text{NR}^{48}\text{R}^{49}$ en el que R^{48} y R^{49} son independientemente alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido, o R^{48} y R^{49} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido. En ciertas realizaciones, un grupo dialquilamino es dialquilamino C_{1-3} .

“1-Haloalquilcarbamato” se refiere a un derivado de *N*-1-haloalcoxycarbonilo del ácido tranexámico como se incluye por los compuestos de Fórmula (II) desvelados en el presente documento.

“Heteroalquilo” por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más de los átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) está reemplazado independientemente por el mismo grupo heteroaromático o por uno diferente. Los ejemplos de grupos heteroaromáticos incluyen $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{O}-\text{O}-$, $-\text{S}-\text{S}-$, $-\text{O}-\text{S}-$, $-\text{NR}^{50}\text{R}^{51}-$, $=\text{N}-\text{N}=$, $-\text{N}=\text{N}-$, $-\text{N}=\text{N}-\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$, $-\text{PR}^{54}-$, $-\text{P}(\text{O})_2-$, $-\text{POR}^{55}-$, $-\text{OP}(\text{O})_2-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{SnR}^{56}\text{R}^{57}-$, en los que If^1 , R^{51} , R^{52} , R^{53} , R^{54} , R^{55} , R^{56} y R^{57} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido. Cuando se desea un nivel específico de saturación, se usa la nomenclatura “heteroalcanilo”, “heteroalquenoilo” o “heteroalquinilo”.

“Heteroarilo” por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical heteroaromático monovalente obtenido por la retirada de un átomo de hidrógeno de un átomo individual de un sistema de anillos heteroaromáticos parental. Heteroarilo incluye sistemas de anillos múltiples que tienen al menos un anillo aromático condensado con al menos otro anillo, que puede ser aromático o no aromático, y en los que al menos un átomo del anillo es un

heteroátomo. Heteroarilo incluye anillos aromáticos, monocíclicos, de 5 a 7 miembros, que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o en ciertas realizaciones, de 1 a 3, heteroátomos elegidos entre N, O y S, siendo los átomos del anillo restantes carbonos; y anillos heterocicloalquilo bicíclicos que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o en ciertas realizaciones, de 1 a 3, heteroátomos elegidos entre N, O y S, siendo los átomos del anillo restantes carbonos y estando presente al menos un heteroátomo en un anillo aromático. Por ejemplo, heteroarilo incluye un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros, anillo aromático condensado con un anillo cicloalquilo de 5 a 7 miembros. Para dichos sistemas de anillos heteroarilo bicíclicos condensados, en los que sólo uno de los anillos contiene uno o más heteroátomos, el punto de unión puede estar en el anillo heteroaromático o en el anillo cicloalquilo. En ciertas realizaciones, cuando el número total de átomos de N, S y O en el grupo heteroarilo es mayor que uno, los heteroátomos no son adyacentes entre sí. En ciertas realizaciones, el número total de átomos de N, S y O en el grupo heteroarilo no es mayor que dos. En ciertas realizaciones, el número total de átomos de N, S y O en el heterociclo aromático no es mayor que uno. Heteroarilo no incluye o coincide con arilo como se define en el presente documento.

Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen grupos obtenidos a partir de acridina, arsindol, carbazol, β -carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno. En ciertas realizaciones, un grupo heteroarilo es heteroarilo de 5 a 20 miembros y en ciertas realizaciones heteroarilo de 5 a 10 miembros. En ciertas realizaciones, los grupos heteroarilo son los que se obtienen a partir de tiofeno, pirrol, benzotiofeno, benzofurano, indol, piridina, quinolina, imidazol, oxazol y pirazina.

“Heteroarilalquilo” por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , está reemplazado por un grupo heteroarilo. Cuando se desean restos alquilo específicos, se usa la nomenclatura heteroarilalcanilo, heteroarilalquenilo o heteroarilalquinilo. En ciertas realizaciones, un grupo heteroarilalquilo es un heteroarilalquilo de 6 a 30 miembros, por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del heteroarilalquilo es de 1 a 10 miembros y el resto heteroarilo es un heteroarilo de 5 a 20 miembros, y en ciertas realizaciones, heteroarilalquilo de 6 a 20 miembros, por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del heteroarilalquilo es de 1 a 8 miembros y el resto heteroarilo es un heteroarilo de 5 a 12 miembros.

“Realizaciones inmediatamente precedentes” se refiere a las realizaciones desveladas en el mismo párrafo.

“Sistema de anillos aromáticos parental” se refiere a un sistema de anillos cíclicos o policíclicos, insaturados, que tienen un sistema de electrones π conjugado. Dentro de la definición de “sistema de anillos aromáticos parental” se incluyen sistemas de anillos condensados en los que uno o más de los anillos son aromáticos y uno o más de los anillos están saturados o insaturados, tales como fluoreno, indano, indeno y fenaleno. Los ejemplos de sistemas de anillos aromáticos parentales incluyen aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naltaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiaden, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno y trinaftaleno.

“Sistema de anillos heteroaromáticos parental” se refiere a un sistema de anillos aromáticos parental en el que uno o más átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) están reemplazados independientemente por el mismo heteroátomo o por un heteroátomo distinto. Los ejemplos de heteroátomos para reemplazar a los átomos de carbono incluyen N, P, O, S y Si. Dentro de la definición de “sistemas de anillos heteroaromáticos parentales” se incluyen específicamente sistemas de anillos condensados en los que uno o más de los anillos son aromáticos y uno o más de los anillos están saturados o insaturados, tales como arsindol, benzodioxano, benzofurano, cromano, cromeno, indol, indolina y xanteno. Los ejemplos de sistemas de anillos heteroaromáticos parentales incluyen arsindol, carbazol, β -carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol y xanteno.

“Paciente” incluye mamíferos, tales como, por ejemplo, seres humanos.

“Composición farmacéutica” se refiere a al menos un compuesto y un vehículo farmacéuticamente aceptable, con el que el compuesto se administra a un paciente.

“Farmacéuticamente aceptable” se refiere a aprobado o aprobable por una agencia reguladora del Gobierno Federal o Estatal o indicado en la Farmacopea de los Estados Unidos u otra farmacopea reconocida generalmente para su uso en animales, incluyendo seres humanos.

“Sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal de un compuesto que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto parental. Dichas sales incluyen: (1) sales de adición de ácidos, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido

tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbicio[2.2.2]-oct-2-en-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto parental se reemplaza por un ión de metal, por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ión alcalinotérreo o un ión de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina o *N*-metilglucamina.

“Vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a un diluyente farmacéuticamente aceptable, un adyuvante farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable, un vehículo farmacéuticamente aceptable o una combinación de cualquiera de los anteriores con los que un compuesto de la presente divulgación puede administrarse a un paciente y que no elimina la actividad farmacológica del mismo y que no es tóxico cuando se administra en dosis suficientes para proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto.

“Prevenir” o “prevención” se refiere a una reducción en el riesgo de contraer una enfermedad o trastorno, es decir, provocar que no se desarrolle al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad en un paciente que puede estar expuesto a, o predispuesto a, la enfermedad, pero que aún no ha experimentado o mostrado síntomas de la enfermedad.

“Profármaco” se refiere a un derivado de una molécula farmacológica que requiere una transformación dentro del cuerpo para liberar el fármaco activo. Los profármacos pueden ser, aunque no necesariamente, farmacológicamente inactivos hasta que se convierten en el fármaco parental.

“Prorresto” se refiere a una forma de grupo protector que, cuando se usa para enmascarar un grupo funcional dentro de una molécula farmacológica, convierte al fármaco en un profármaco. Por ejemplo, el prorresto puede unirse al fármaco a través de enlace(s) que se escinde(n) por medios enzimáticos o no enzimáticos *in vivo*.

“Grupo protector” se refiere a una agrupación de átomos, que cuando se une a un grupo reactivo en una molécula enmascara, reduce o evita esa reactividad. Pueden encontrarse ejemplos de grupos protectores en Green y col., “Protective Groups in Organic Chemistry”, (Wiley, 2ª ed. 1991) y Harrison y col., “Compendium of Synthetic Organic Methods”, Vols. 1-8 (John Wiley y Sons, 1971-1996). Los ejemplos de grupos protectores de amino incluyen, pero sin limitación, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo (CBZ), *tert*-butoxicarbonilo (Boc), trimetilsililo (TMS), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo (SES), grupos tritilo y tritilo sustituido, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (FMOC) y nitro-veratriloxicarbonilo (NVOC). Los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo incluyen aquellos en los que el grupo hidroxilo está acilado o alquilado tales como bencil y tritilo éteres así como alquil éteres, tetrahidropiranyl éteres y trialkylsilil éteres, y alil éteres.

“Solvato” se refiere a un complejo molecular de un compuesto con una o más moléculas disolventes en una cantidad estequiométrica o no estequiométrica. Dichas moléculas disolventes son las usadas habitualmente en la técnica farmacéutica, que se sabe que son inocuas para el receptor, por ejemplo, agua y etanol. Un complejo molecular de un compuesto o resto de un compuesto y un disolvente puede estabilizarse con fuerzas intramoleculares no covalentes, tales como fuerzas electrostáticas, fuerzas de van der Waals o enlaces hidrógeno. El término “hidrato” se refiere a un complejo en el que una o más moléculas disolventes son agua, incluyendo monohidratos y hemi-hidratos.

“Sustancialmente un enantiómero” se refiere a un compuesto que contiene 1 o más centros estereogénicos de tal forma que el exceso enantiomérico (e.e.) del compuesto es de al menos aproximadamente el 90%, en ciertas realizaciones más de aproximadamente el 95%, en ciertas realizaciones más de aproximadamente el 98% y en ciertas realizaciones más de aproximadamente el 99%.

Cada sustituyente se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₃, -OH, -NH₂, -SH, alcoxi C₁₋₃, acilo C₁₋₃, tioalquilo C₁₋₃, alcocixarbonilo C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃ y dialquilamino C₁₋₃, como se define en el presente documento.

“Tioalquilo” por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical -SR⁶⁷ en el que R⁶⁷ es alquilo o alquilo sustituido, como se define en el presente documento. En ciertas realizaciones, un grupo tioalquilo es tioalquilo C₁₋₃.

“Tratar” o “tratamiento” de cualquier enfermedad o trastorno se refiere a detener o mejorar una enfermedad o trastorno o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno, reduciendo el riesgo de contraer una enfermedad o trastorno, o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno, reduciendo el desarrollo de una enfermedad o trastorno o al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad o trastorno, o reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno o al menos uno de los síntomas de una enfermedad o trastorno. “Tratar” o “tratamiento” también se refiere a inhibir la enfermedad o trastorno, físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma apreciable), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico) o ambos, y a inhibir al menos un parámetro físico que puede ser apreciable o no para el paciente.

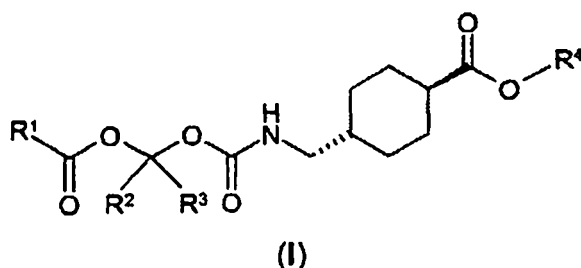
En ciertas realizaciones, “tratar” o “tratamiento” se refiere a retrasar el comienzo de la enfermedad o trastorno o al menos uno o más de sus síntomas en un paciente que puede estar expuesto a, o predispuesto a, una enfermedad o trastorno, incluso aunque el paciente no haya experimentado o mostrado síntomas de la enfermedad o trastorno.

“Cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad o trastorno, o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno, es suficiente para efectuar dicho tratamiento de la enfermedad, trastorno o síntoma. La “cantidad terapéuticamente eficaz” puede variar dependiendo, por ejemplo, del compuesto, la enfermedad, trastorno y/o síntomas de la enfermedad o trastorno, la gravedad de la enfermedad, trastorno y/o síntomas de la enfermedad o trastorno, la edad, peso y/o estado de salud general del paciente que se trate, y del juicio del médico. Una cantidad apropiada en cualquier caso dado puede determinarse fácilmente por los expertos en la materia o puede determinarse por experimentación rutinaria.

“Trialquilsililo” por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical $-\text{SiR}^{68}\text{R}^{69}\text{R}^{70}$ en el que R^{68} , R^{69} y R^{70} se seleccionan independientemente entre alquilo y alquilo sustituido, como se define en el presente documento. En ciertas realizaciones, un grupo trialquilsililo es trialquilsililo C_{3-12} .

Compuestos

Ciertas realizaciones de la presente divulgación proporcionan un compuesto de Fórmula (I)”



una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato de cualquiera de los anteriores, en la que:

En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), el compuesto, que cuando se administra en el lumen intestinal de un paciente se absorbe lo suficiente para conseguir una biodisponibilidad de ácido *trans*-4-(aminometil)-ciclohexanocarboxílico de al menos 2 veces la biodisponibilidad del ácido *trans*-4-(aminometil)-ciclohexanocarboxílico alcanzada cuando el propio ácido *trans*-4-(aminometil)-ciclohexanocarboxílico se administra en el lumen intestinal del paciente.

R^1 se selecciona entre alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, arilo C_{6-10} , arilo C_{6-10} sustituido, cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilo C_{3-7} sustituido, arilalquilo C_{7-16} y arilalquilo C_{7-16} sustituido. El grupo sustituyente de R^1 se selecciona entre al menos uno de alquilo C_{1-3} , $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, alcoxi C_{1-3} , acilo C_{1-3} , tioalquilo C_{1-3} , alcoxicarbonilo C_{1-3} , alquilamino C_{1-3} y dialquilamino C_{1-3} .

En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), R^1 se selecciona entre alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido, fenilo, fenilo sustituido, ciclohexilo y ciclohexilo sustituido. Cada grupo sustituyente de R^1 se selecciona independientemente entre al menos uno de alquilo C_{1-3} , $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, alcoxi C_{1-3} , acilo C_{1-3} , tioalquilo C_{1-3} , alcoxicarbonilo C_{1-3} , alquilamino C_{1-3} y dialquilamino C_{1-3} .

En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), R^1 se selecciona entre metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, fenilo, *o*-tolilo y ciclohexilo.

R^4 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilo C_{3-7} sustituido, arilo C_{6-10} , arilo C_{6-10} sustituido, arilalquilo C_{7-16} y arilalquilo C_{7-16} sustituido, trialquilsililo C_{3-12} y arildialquilsililo C_{7-14} . Cada grupo sustituyente de R^4 se selecciona independientemente entre al menos uno de alquilo C_{1-3} , $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, alcoxi C_{1-3} , acilo C_{1-3} , tioalquilo C_{1-3} , alcoxicarbonilo C_{1-3} , alquilamino C_{1-3} y dialquilamino C_{1-3} .

En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), R^4 se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, *terc*-butilo, alilo, bencilo, 4-metoxibencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, *terc*-butildimetilsililo y fenildimetilsililo.

En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), R^4 se selecciona entre hidrógeno, alilo, bencilo y trimetilsililo.

En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), R^4 es hidrógeno.

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, arilo C_{6-10} , arilo C_{6-10} sustituido, cicloalquilo C_{3-7} y cicloalquilo C_{3-7} sustituido. Cada grupo sustituyente de R^2 y/o R^3 se selecciona independientemente entre al menos uno de alquilo C_{1-3} , $-\text{OH}$, NH_2 , $-\text{SH}$, alcoxi C_{1-3} , acilo C_{1-3} , tioalquilo C_{1-3} , alcoxicarbonilo C_{1-3} , alquilamino C_{1-3} y dialquilamino C_{1-3} .

ES 2 345 784 T3

En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), R² y R³ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, fenilo y ciclohexilo.

5 En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), R² es hidrógeno y R³ se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, fenilo y ciclohexilo. En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), R² es hidrógeno y R³ se selecciona entre metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, fenilo y ciclohexilo.

10 En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), R¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, arilo C₆₋₁₀, arilo C₆₋₁₀ sustituido, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇ sustituido, arilalquilo C₇₋₁₆ y arilalquilo C₇₋₁₆ sustituido, y R² y R³ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, arilo C₆₋₁₀, arilo C₆₋₁₀ sustituido, cicloalquilo C₃₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇ sustituido.

15 En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), R¹ se selecciona entre metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, fenilo, *o*-tolilo y ciclohexilo, R² es hidrógeno y R³ se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, fenilo y ciclohexilo. En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), R¹ se selecciona entre metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, fenilo, *o*-tolilo y ciclohexilo, R² es hidrógeno y R³ se selecciona entre metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, fenilo y ciclohexilo.

20 En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), R⁴ es hidrógeno.

25 En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), cada uno de R² y R³ es distinto de hidrógeno. Cuando cada uno de R² y R³ es hidrógeno, un metabolito de ciertos proreestos de aciloxialquilcarbamato puede ser formaldehído. En algunas realizaciones para procedimientos de tratamiento que comprenden administrar grandes cantidades de un compuesto de Fórmula (I), puede ser deseable minimizar o eliminar la cantidad de metabolitos tóxicos del proreesto tal como formaldehído.

En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), el compuesto se selecciona entre:

30 Ácido trans-4-[(2-metilpropanoiloxi)metoxicarbonil]aminometil}-ciclohexanocarboxílico;

Ácido trans-4-[(2,2-dimetilpropanoiloxi)metoxicarbonil]-aminometil}-ciclohexanocarboxílico;

35 Ácido trans-4-[(3-metilbutanoiloxi)metoxicarbonil]aminometil}-ciclohexanocarboxílico;

Ácido trans-4-[(benzoiloxi)metoxicarbonil]aminometil}-ciclohexanocarboxílico;

40 Ácido trans-4-[1-(2-metilpropanoiloxi)etoxicarbonil]aminometil}-ciclohexanocarboxílico;

Ácido trans-4-[1-(2-metilpropanoiloxi)propoxicarbonil]aminometil}-ciclohexanocarboxílico;

Ácido trans-4-[1-(2-metilpropanoiloxi)-2-metilpropoxicarbonil]aminometil}-ciclohexanocarboxílico;

45 Ácido trans-4-[1-(benzoiloxi)-2-metilpropoxicarbonil]aminometil}-ciclohexanocarboxílico;

Ácido trans-4-[1-(ciclohexilcarboniloxi)-2-metilpropoxicarbonil]aminometil}-ciclohexanocarboxílico;

50 Ácido trans-4-[1-(pentanoiloxi)-2-metilpropoxicarbonil]aminometil}-ciclohexanocarboxílico;

Ácido trans-4-[1-(propanoiloxi)-2-metilpropoxicarbonil]aminometil}-ciclohexanocarboxílico;

55 Ácido trans-4-[1-(butanoiloxi)etoxicarbonil]aminometil}-ciclohexanocarboxílico;

Ácido trans-4-[1-(pentanoiloxi)etoxicarbonil]aminometil}-ciclohexanocarboxílico;

60 Ácido trans-4-[1-(3-metilbutanoiloxi)etoxicarbonil]aminometil}-ciclohexanocarboxílico;

Ácido trans-4-[1-(2,2-dimetilpropanoiloxi)etoxicarbonil]aminometil}-ciclohexanocarboxílico;

Ácido trans-4-trans-4-(ciclohexilcarboniloxi)etoxicarbonil]aminometil}-ciclohexanocarboxílico;

65 Ácido trans-4-(benzoiloxi)etoxicarbonil]aminometil}-ciclohexanocarboxílico;

ES 2 345 784 T3

Ácido trans-4-(2-metilbenzoi)etoxicarbonil]aminometil}-ciclohexanocarboxílico;

Ácido trans-4-(butanoil)etoxicarbonil]aminometil}-ciclohexanocarboxílico;

Ácido trans-4-(2-metilpropanoil)etoxicarbonil]aminometil}-ciclohexanocarboxílico;

Ácido trans-4-(3-metilbutanoil)etoxicarbonil]aminometil}-ciclohexanocarboxílico;

Ácido trans-4-(2,2-dimetilpropanoil)etoxicarbonil]aminometil}-ciclohexanocarboxílico;

Ácido trans-4-(benzoi)etoxicarbonil]aminometil}-ciclohexanocarboxílico;

Ácido trans-4-(propanoil)propoxycarbonil]aminometil}-ciclohexanocarboxílico;

Ácido trans-4-(butanoil)propoxycarbonil]aminometil}-ciclohexanocarboxílico;

Ácido trans-4-(2,2-dimetilpropanoil)propoxycarbonil]aminometil}-ciclohexanocarboxílico;

Ácido trans-4-(benzoi)propoxycarbonil]aminometil}-ciclohexanocarboxílico;

Ácido trans-4-(butanoil)-2-metilpropoxycarbonil]aminometil}-ciclohexanocarboxílico;

Ácido trans-4-(butanoil)-1-ciclohexilmetoxicarbonil]aminometil}-ciclohexanocarboxílico;

Ácido trans-4-(2-metilpropanoil)-1-ciclohexilmetoxicarbonil]aminometil}-ciclohexanocarboxílico;

Ácido trans-4-(acetoxi)etoxicarbonil]aminometil}-ciclohexanocarboxílico;

Ácido trans-4-(propanoil)etoxicarbonil]aminometil}-ciclohexanocarboxílico;

Ácido trans-4-(acetoxi)-2-metilpropoxycarbonil]aminometil}-ciclohexanocarboxílico;

Ácido trans-4-(3-metilbutanoil)-2-metilpropoxycarbonil]aminometil}-ciclohexanocarboxílico;

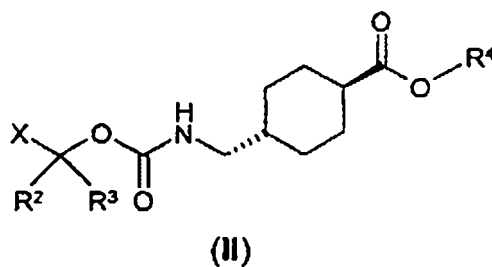
Ácido trans-4-(2,2-dimetilpropanoil)-2-metilpropoxycarbonil]aminometil}-ciclohexanocarboxílico;

Ácido trans-4-(acetoxi)etoxicarbonil]aminometil}-ciclohexanocarboxílico; y

Ácido trans-4-(propanoil)etoxicarbonil]aminometil}-ciclohexanocarboxílico;

incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y solvatos farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

Aquí se describe un compuesto de Fórmula (II):



una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de cualquiera de los anteriores, en la que:

X se selecciona entre flúor, cloro, bromo y $R^{20}SO_3^-$ en el que R^{20} se selecciona entre alquilo C_{1-6} , arilo C_{5-7} y arilo C_{5-7} sustituido. Los parámetros R_2 a R_4 son como se han definido anteriormente.

ES 2 345 784 T3

En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (II), X es cloro.

5 R^4 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilo C_{3-7} sustituido, arilo C_{6-10} , arilo C_{6-10} sustituido, arilalquilo C_{7-16} , arilalquilo C_{7-16} sustituido, trialquilsililo C_{3-12} y arildialquilsililo C_{7-14} . Cada grupo sustituyente de R^4 se selecciona independientemente entre al menos uno de alquilo C_{1-3} , -OH, NH_2 , -SH, alcoxi C_{1-3} , acilo C_{1-3} , tioalquilo C_{1-3} , alcoxicarbonilo C_{1-3} , alquilamino C_{1-3} y dialquilamino C_{1-3} .

10 En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (II), R^4 se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, *terc*-butilo, alilo, bencilo, 4-metoxibencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, *terc*-butildimetilsililo y fenildimetilsililo.

En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (II), R^4 se selecciona entre hidrógeno, alilo, bencilo y trimetilsililo,

15 En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (II), R^4 es hidrógeno.

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, arilo C_{6-10} , arilo C_{6-10} sustituido, cicloalquilo C_{3-7} y cicloalquilo C_{3-7} sustituido. Cada grupo sustituyente de R^2 y/o R^3 se selecciona independientemente entre al menos uno de alquilo C_{1-3} , -OH, NH_2 , -SH, alcoxi C_{1-3} , acilo C_{1-3} , tioalquilo C_{1-3} , alcoxicarbonilo C_{1-3} , alquilamino C_{1-3} y dialquilamino C_{1-3} .

En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (II), R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, fenilo y ciclohexilo.

25 En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (II), R^2 es hidrógeno y R^3 se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, fenilo y ciclohexilo.

En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (II), R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, arilo C_{6-10} , arilo C_{6-10} sustituido, cicloalquilo C_{3-7} y cicloalquilo C_{3-7} sustituido, y R^4 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilo C_{3-7} sustituido, arilo C_{6-10} , arilo C_{6-10} sustituido, arilalquilo C_{7-16} , arilalquilo C_{7-16} sustituido, trialquilsililo C_{3-12} y arildialquilsililo C_{7-14} . En algunas de las realizaciones inmediatamente precedentes, cada grupo sustituyente de R^2 y/o R^3 se selecciona independientemente entre al menos uno de alquilo C_{1-3} , -OH, NH_2 , -SH, alcoxi C_{1-3} , acilo C_{1-3} , tioalquilo C_{1-3} , alcoxicarbonilo C_{1-3} , alquilamino C_{1-3} y dialquilamino C_{1-3} .

35 En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (II), R^2 es hidrógeno, R^3 se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, fenilo y ciclohexilo, y R^4 es hidrógeno.

40 En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula (II), X es cloro, R^2 es hidrógeno, R^3 se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, fenilo y ciclohexilo, y R^4 es hidrógeno.

Los compuestos de Fórmula (II) son intermedios útiles en la síntesis de compuestos de Fórmula (I) como se describe a continuación.

45 Síntesis

Los compuestos de la presente divulgación pueden obtenerse por los procedimientos sintéticos ilustrados en los Esquemas 1-9. Los expertos en la materia apreciarán que una ruta sintética para los compuestos desvelados consiste en unir prorrastos al ácido tranexámico.

50 Se conocen en la técnica una diversidad de procedimientos para la síntesis de derivados de aciloxialquilcarbamato (por ejemplo, véase Alexander y col., Patente de Estados Unidos N° 4.426.391; Alexander, Patente de Estados Unidos N° 4.760.057; Lund, Patente de Estados Unidos N° 5.401.868; Saari y col., Patente Europea N° 0416689B1; Mulvihill y col., Tetrahedron Lett., 2001, 7751-7754; Sun y col., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2001, 11, 1875-1879; Sun y col., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2001, 11, 3055-3059; Chen y col., Publicación Internacional N° WO 01/05813; Mulvihill y col., Synthesis, 2002, 3, 365-370; Gallop y col., Patente de Estados Unidos N° 6.927.036; Raillard y col., Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2004/0014940; Bhat y col., Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2005/0070715; Gallop y col., Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2005/0222431).

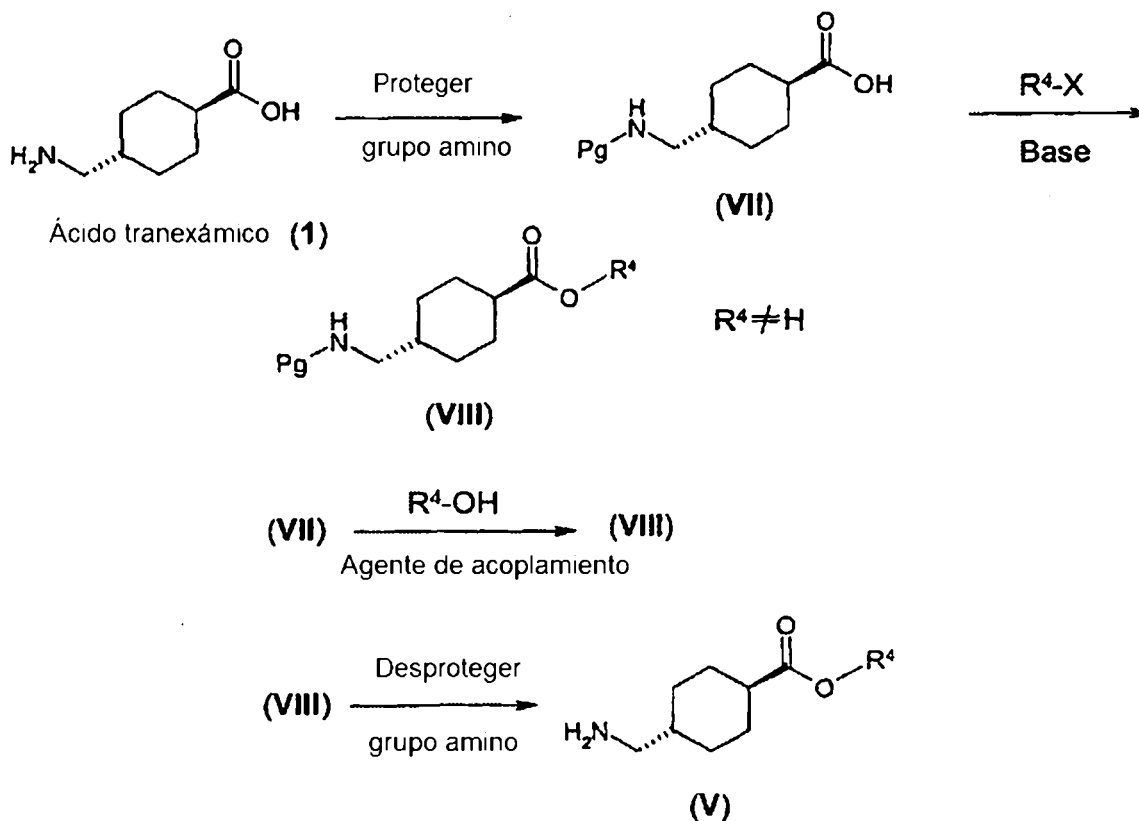
60 Los procedimientos sintéticos generales útiles en la síntesis de los compuestos descritos en el presente documento están disponibles en la técnica (por ejemplo, Green y col., "Protective Groups in Organic Chemistry", (Wiley, 2ª ed. 1991); Harrison y col., "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vols. 1-8 (John Wiley y Sons, 1971-1996; Larock, "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, 1989; y Paquette, "Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1995).

65 Por consiguiente, los materiales de partida útiles para preparar compuestos e intermedios de los mismos, y/o para practicar los procedimientos descritos en el presente documento, están disponibles en el mercado o pueden prepararse

por procedimientos sintéticos bien conocidos. Por consiguiente, los procedimientos presentados en los Esquemas del presente documento son ilustrativos.

El Intermedio (V), útil en la preparación de 1-haloalquilcarbamatos de Fórmula (II), puede generarse de acuerdo con las reacciones detalladas en el Esquema 1:

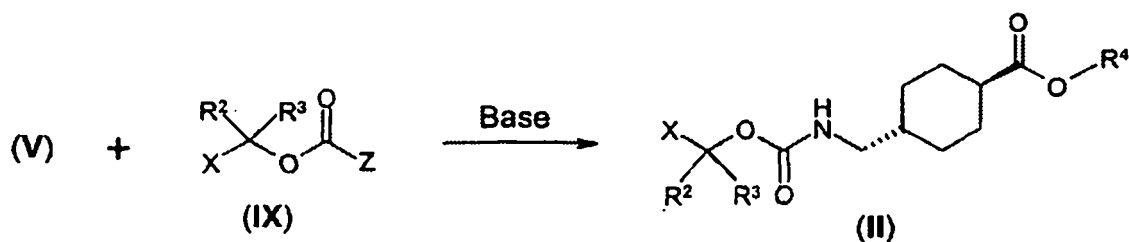
Esquema 1



El grupo amino de ácido tranexámico se protege en condiciones convencionales con un grupo protector (Pg) para proporcionar el compuesto (VII). El resto ácido carboxílico del compuesto (VII) se esterifica para producir el compuesto (VIII), por alquilación o sililación con $\text{R}^4\text{-X}$, en el que X se selecciona entre flúor, cloro, bromo, yodo y $\text{R}^{20}\text{SO}_3^-$, en el que R^{20} se selecciona entre alquilo C_{1-6} , arilo C_{5-7} y arilo C_{5-7} sustituido, o cualquier otro grupo saliente adecuado, o por condensación con el alcohol $\text{R}^4\text{-OH}$ en condiciones de acilación convencionales (por ejemplo, en presencia de un agente de acoplamiento tal como una carbodiimida, a través de un haluro de acilo, anhídrido de ácido u otro intermedio de éster activado). La retirada del grupo protector del compuesto (VIII) en condiciones de desprotección convencionales proporciona el compuesto (V).

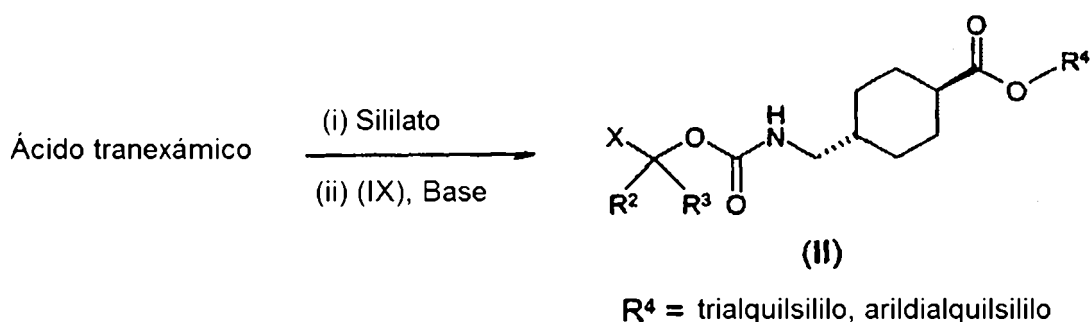
En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula (II) se prepara por acilación del compuesto (V) con el compuesto (IX) (véase el Esquema 2), en el que X es un haluro y Z es un grupo saliente (por ejemplo, haluro, *p*-nitrofenolato, imidazolilo, etc.). En ciertas realizaciones, X es F, Cl, Br o I. En algunas de estas realizaciones, Z es Cl. En ciertas realizaciones, cada uno de X y Z es Cl. La reacción de acilación puede realizarse en presencia de una base inorgánica o una base orgánica (por ejemplo, bases de amina terciaria, tales como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, dimetilisopropilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpirrolidina, *N*-metilpiperidina, piridina, 2-metilpiridina, 2,6-dimetilpiridina, 4-dimetilaminopiridina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]undec-7-eno), y combinaciones de cualquiera de los anteriores. Los disolventes adecuados para la acilación incluyen diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tolueno, dimetilformamida, dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido, piridina, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetonitrilo, acetona, 2-butanona, metil *tert*-butil éter y combinaciones de cualquiera de los anteriores. Como alternativa, pueden utilizarse mezclas de disolventes básicos que comprenden agua y que incluyen uno o más de diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tolueno, acetato de etilo, acetato de isopropilo o metil *tert*-butil éter. Las temperaturas para realizar la reacción del Esquema 2 pueden variar de aproximadamente -20°C a aproximadamente 50°C , y en ciertas realizaciones pueden variar de aproximadamente -20°C a aproximadamente 25°C .

Esquema 2



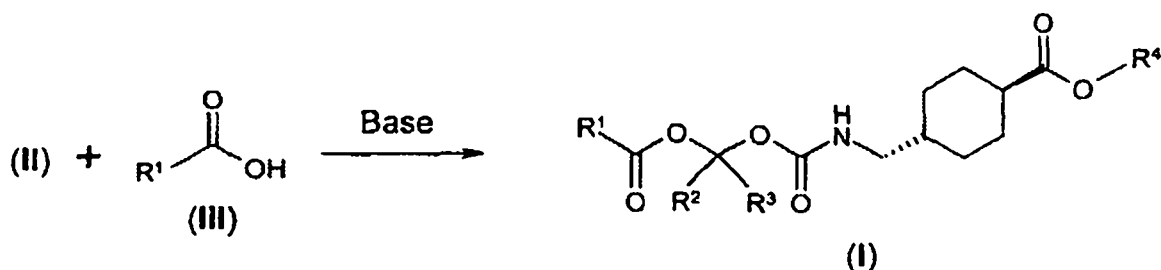
En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula (II), en la que R^4 es trialquilsililo o arildialquilsililo, puede prepararse directamente a partir de ácido tranexámico por sililación (por ejemplo, usando un haluro de sililo o reactivo de sililamida) seguido de acilación del intermedio resultante con el compuesto (IX) (véase el Esquema 3). Los disolventes adecuados para realizar esta reacción incluyen diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tolueno, piridina, acetonitrilo y combinaciones de cualquiera de los anteriores. Las bases adecuadas para realizar esta reacción incluyen trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, dimetilisopropilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpirrolidina, *N*-metilpiperidina, piridina, 2-metilpiridina, 2,6-dimetilpiridina, 4-dimetilaminopiridina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]undec-7-eno y combinaciones de cualquiera de los anteriores. Las temperaturas para realizar la reacción del Esquema 3 pueden variar de aproximadamente -78°C a aproximadamente 50°C , y en ciertas realizaciones pueden variar de aproximadamente -20°C a aproximadamente 25°C .

Esquema 3



En ciertas realizaciones, los *N*-1-aciloxilalquilcarbamatos de Fórmula (I) pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmula (II) por tratamiento con ácidos carboxílicos de Fórmula (III) en presencia de una base orgánica o inorgánica, u otra sal de metal, como se ilustra en el Esquema 4.

Esquema 4



Los parámetros R_1 a R_4 son como se han definido anteriormente.

En ciertas realizaciones de compuestos de Fórmulas (I), (II) y (III) en el procedimiento del Esquema 4, X es cloro, R^1 se selecciona entre metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, fenilo, *o*-tolilo y ciclohexilo, R^2 es hidrógeno, R^3 se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, fenilo y ciclohexilo, y R^4 es hidrógeno.

ES 2 345 784 T3

En ciertas realizaciones del procedimiento del Esquema 4, la relación de un compuesto de Fórmula (II) con respecto a un compuesto de Fórmula (III) pueden variar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:20. En ciertas realizaciones, la relación de un compuesto de Fórmula (II) con respecto a un compuesto de Fórmula (III) pueden variar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:5. En ciertas realizaciones, la relación de un compuesto de Fórmula (II) con respecto a un compuesto de Fórmula (III) es de aproximadamente 1:1.

En ciertas realizaciones del procedimiento del Esquema 4, los compuestos de Fórmulas (II) y (III) y una sal de metal se ponen en contacto con un disolvente. En ciertas realizaciones en las que un compuesto de Fórmula (I), un compuesto de Fórmula (II) y una sal de metal se ponen en contacto con un disolvente, la relación de un compuesto de Fórmula (II) con respecto a un compuesto de Fórmula (III) pueden variar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:20, en ciertas realizaciones, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:5, y en ciertas realizaciones, la relación de un compuesto de Fórmula (II) con respecto a un compuesto de Fórmula (III) es de aproximadamente 1:1. En ciertas realizaciones, el disolvente puede ser diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tolueno, dimetilformamida, dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido, piridina, acetato de etilo, acetonitrilo, acetona, 2-butanona, metil *tert*-butil éter, metanol, etanol, isopropanol, *tert*-butanol, agua, hexametilfosforamida y combinaciones de cualquiera de los anteriores. En ciertas realizaciones, la sal de metal puede ser una sal de Ag, Hg, Na, K, Li, Cs, Ca, Mg, Zn y combinaciones de cualquiera de los anteriores.

En ciertas realizaciones del procedimiento del Esquema 4, los compuestos de Fórmulas (II) y (III) y una base orgánica se ponen en contacto con un disolvente. En ciertas realizaciones en las que un compuesto de Fórmula (II), un compuesto de Fórmula (III) y una base orgánica se ponen en contacto con un disolvente, la relación de un compuesto de Fórmula (II) con respecto a un compuesto de Fórmula (III) pueden variar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:20, en ciertas realizaciones, de aproximadamente 1:15 a aproximadamente 1:20, y en ciertas realizaciones, pueden variar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:5. En ciertas realizaciones en las que un compuesto de Fórmula (II), un compuesto de Fórmula (III) y una base orgánica se ponen en contacto con un disolvente, la relación de un compuesto de Fórmula (II) con respecto a un compuesto de Fórmula (III) es de aproximadamente 1:1, y en ciertas realizaciones, es de aproximadamente 1:10. En algunas realizaciones, el disolvente puede ser diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tolueno, dimetilformamida, dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido, piridina, acetato de etilo, acetonitrilo, acetona, 2-butanona, metil *tert*-butil éter, metanol, etanol, isopropanol, *tert*-butanol, agua, hexametilfosforamida y combinaciones de cualquiera de los anteriores. En ciertas realizaciones, la base orgánica puede ser trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, dimetilisopropilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpirrolidina, *N*-metilpiperidina, piridina, 2-metilpiridina, 2,6-dimetilpiridina, 4-dimetilaminopiridina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]undec-7-eno y combinaciones de cualquiera de los anteriores.

En algunas realizaciones del procedimiento del Esquema 4, un compuesto de Fórmula (III) es un líquido en las condiciones de contacto con un compuesto de Fórmula (II), y el compuesto de Fórmula (III) sirve además como un disolvente para la reacción con un compuesto de Fórmula (II). En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula (III) puede ser ácido acético, ácido metoxiacético, ácido etoxiacético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido pivalico, ácido valérico, ácido isovalérico, ácido 2-metilbutírico, ácido ciclobutanocarboxílico, ácido ciclopentanocarboxílico o ácido ciclohexanocarboxílico.

En algunas realizaciones del procedimiento del Esquema 4, un compuesto de Fórmula (II), un compuesto de Fórmula (III) y una sal de metal pueden ponerse en contacto a una temperatura que varía de aproximadamente -25°C a aproximadamente 120°C. En ciertas realizaciones, la temperatura puede variar de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C.

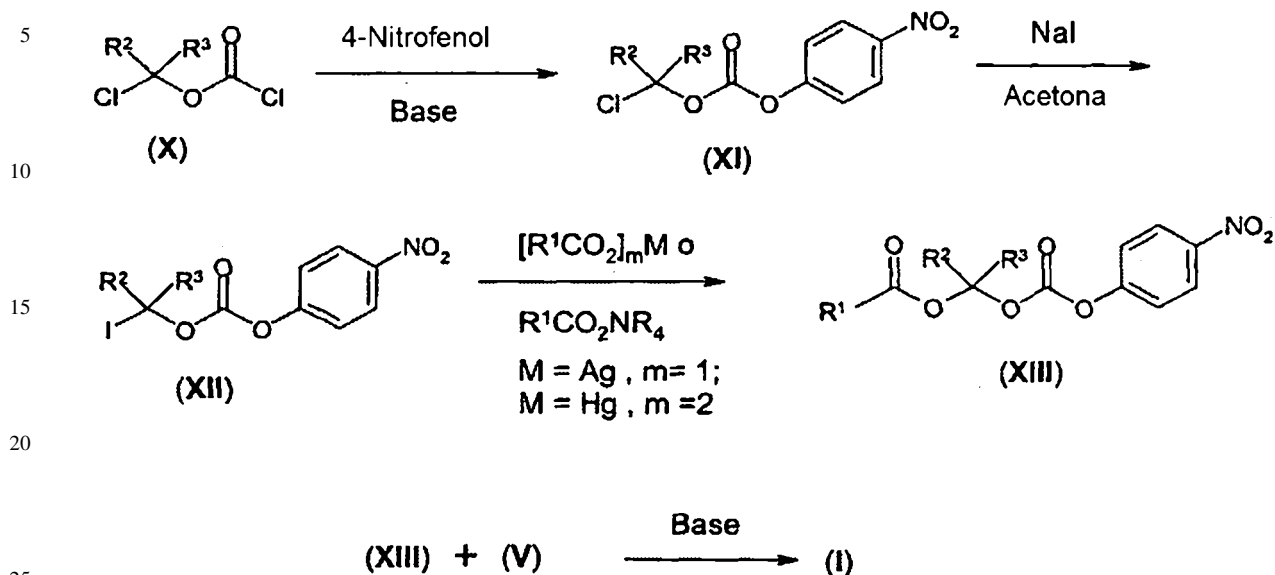
En ciertas otras realizaciones del procedimiento del Esquema 4, un compuesto de Fórmula (II), un compuesto de Fórmula (III) y una base orgánica pueden ponerse en contacto a una temperatura que varía de aproximadamente -25°C a aproximadamente 120°C. En ciertas realizaciones, la temperatura puede variar de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C.

En algunas realizaciones del procedimiento del Esquema 4, un compuesto de Fórmula (II), un compuesto de Fórmula (III) y una base orgánica pueden ponerse en contacto con una cantidad catalítica de una sal yoduro. En ciertas realizaciones, la sal yoduro puede ser yoduro sódico, yoduro potásico, yoduro de tetrametilamonio, yoduro de tetraetilamonio o yoduro de tetrabutilamonio.

En algunas realizaciones del procedimiento del Esquema 4, R⁴ puede ser un grupo protector de ácido carboxílico que puede retirarse en condiciones moderadas para proporcionar un compuesto de Fórmula (I) en la que R⁴ es hidrógeno. Pueden usarse grupos protectores de ácido carboxílico retirables por hidrólisis ácida moderada, hidrólisis promovida por ión fluoruro, hidrogenólisis catalítica, hidrogenólisis de transferencia u otras reacciones de desprotección mediadas por metales de transición. En algunas realizaciones, R⁴ puede ser trimetilsililo, alilo; o bencilo.

En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) puede prepararse como se ilustra en el Esquema 5.

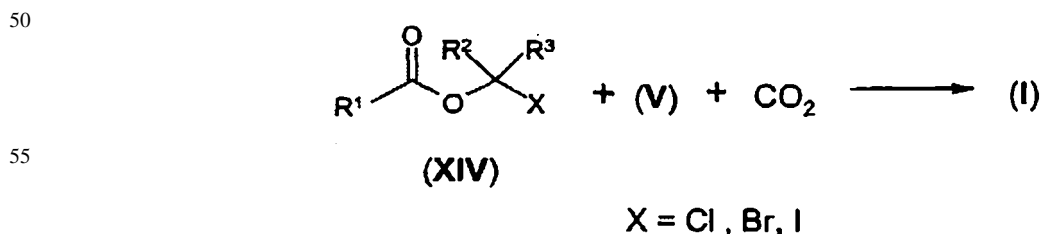
Esquema 5



El cloroformiato (X) se trata con un grupo saliente aromático tal como *p*-nitrofenol en presencia de base para proporcionar el *p*-nitrofenilcarbonato (XI). El intercambio de haluro proporciona el yoduro (XII), que se hace reaccionar con una sal de metal o de tetraalquilamonio de un ácido carboxílico para proporcionar el compuesto (XIII). El tratamiento de (XIII) con el derivado de ácido tranexámico (V), opcionalmente en presencia de cloruro de trimetilsililo, proporciona un compuesto de Fórmula (I). En la técnica se describen procedimientos para fabricar compuestos de aciloxialquilcarbamato relacionados (por ejemplo, Alexander, Patente de Estados Unidos N° 4.760.057; Alexander, Patente de Estados Unidos N° 4.916.230; Alexander, Patente de Estados Unidos N° 5.466.811; Alexander, Patente de Estados Unidos N° 5.684.018).

Otro procedimiento para la síntesis de compuestos de Fórmula (I) se realiza por carbonilación del derivado de ácido tranexámico (V) para dar una especie intermedia de ácido carbámico, que se captura por una reacción de alquilación *in situ* en una adaptación de los procedimientos desvelados en la técnica (Butcher, Synlett, 1994, 825-6; Ferres y col., Patente de Estados Unidos 4.036.829). Se burbujea gas dióxido de carbono en una solución que contiene el derivado de ácido tranexámico (V) y una base (por ejemplo, Cs_2CO_3 , Ag_2CO_3 o AgO) en un disolvente tal como DMF o NMP. Se añade un haluro activado, opcionalmente, en presencia de ión yoduro como catalizador, y la carbonilación continúa hasta que se completa la reacción. Este procedimiento se ilustra en el Esquema 6 para la preparación de un compuesto de Fórmula (I) a partir del haluro (XIV).

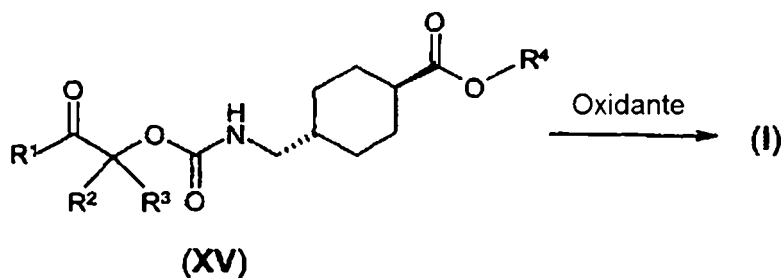
Esquema 6



Otro procedimiento más para la síntesis de un compuesto de Fórmula (I) supone la oxidación de derivados de cetocarbamato del ácido tranexámico (por ejemplo, Gallop y col., Patente de Estados Unidos N° 6.927.036; y Bhat y col., Publicación de Solicitud de Estados Unidos N° 2005/0070715). Como se ilustra en el Esquema 7, la oxidación del cetocarbamato (XV) proporciona un compuesto de Fórmula (I). En la Patente de Estados Unidos N° 6.927.036 y en la Publicación de Solicitud de Estados Unidos N° 2005/0070715 se desvelan procedimientos para la síntesis de un compuesto de Fórmula (XV). Los ejemplos de oxidantes útiles en el procedimiento del Esquema 6 incluyen los usados satisfactoriamente en oxidaciones de Baeyer-Villiger de cetonas para dar ésteres o lactonas (Strukul, Angew. Chem.

Int. Ed., 1998, 37, 1198; Renz., Eur. J. Org. Chem., 1999, 4, 737-50; Beller y col., en "Transition Metals in Organic Synthesis" Capítulo 2, Wiley VCH; Stewart, Current Organic Chemistry, 1998, 2, 195; Kayser y col., Synlett, 1999, 153). El uso de oxidantes anhidros puede ser beneficioso ya que los profármacos de Fórmula (I) pueden ser lábiles. Por lo tanto, la realización de la oxidación en condiciones de reacción anhidras puede evitar la hidrólisis de los productos reactivos.

Esquema 7



Los parámetros R_1 a R_4 son como se han definido anteriormente.

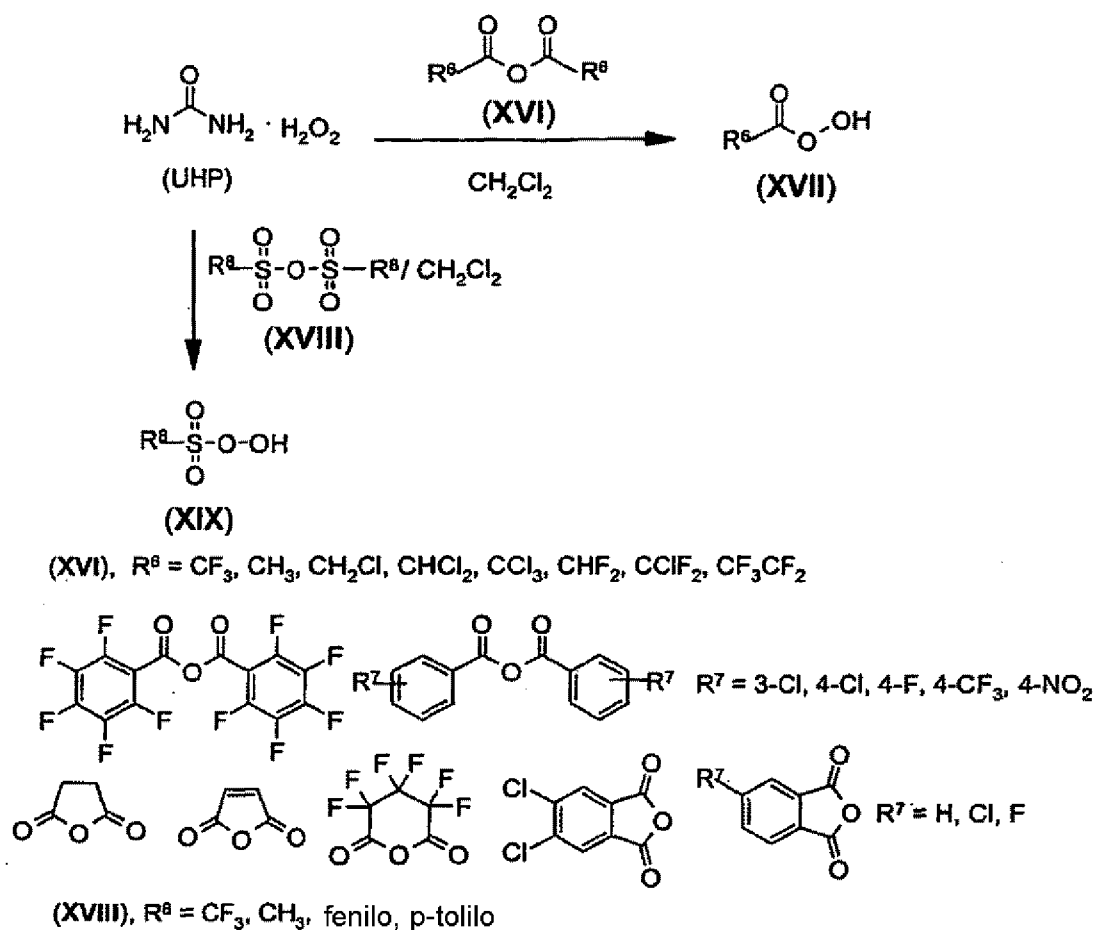
En ciertas realizaciones de compuestos de Fórmulas (I) y (XV) en el procedimiento del Esquema 7, R^1 se selecciona entre metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, fenilo, *o*-tolilo y ciclohexilo, R^2 es hidrógeno, R^3 se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, fenilo y ciclohexilo, y R^4 es hidrógeno.

En el procedimiento del Esquema 7, la oxidación puede realizarse en la fase líquida, y en ciertas realizaciones, en presencia de un disolvente. La elección de un disolvente para la oxidación de un compuesto de Fórmula (XV) está bien dentro del ámbito de un experto en la materia. En general, un disolvente útil disolverá, al menos en parte, tanto al oxidante como a un compuesto de Fórmula (XV) y será inerte a las condiciones de reacción. Los disolventes útiles pueden ser anhidros e incluyen diclorometano, dicloroetano, cloroformo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tolueno, clorobenceno, xileno, acetonitrilo, éter dietílico, metil *tert*-butil éter, ácido acético, ciclohexano y hexanos. También pueden usarse combinaciones de los disolventes anteriores en la oxidación de un compuesto de Fórmula (XV) para dar un compuesto de Fórmula (I).

En algunas realizaciones, el oxidante anhidro es un peroxiácido anhidro generado *in situ* por reacción de un complejo de urea-peróxido de hidrógeno (UPH) con un ácido carboxílico anhídrido. En ciertas realizaciones, el oxidante anhidro es un ácido peroxisulfónico anhidro generado *in situ* por reacción de un complejo de urea-peróxido de hidrógeno con un ácido sulfónico anhídrido. El complejo de UPH sirve como fuente de peróxido de hidrógeno anhidro y se ha usado en una diversidad de transformaciones oxidativas en disolventes orgánicos anhidros (Cooper y col., Synlett., 1990, 533-535; Balicki y col., Synth. Commun., 1993, 23, 3149; Astudillo y col., Heterocycles, 1993, 36, 1075-1080; Varmaet y col., Org. Lett., 1999, 1, 189-191). Sin embargo, también pueden usarse en la reacción otras fuentes de peróxido de hidrógeno anhidro en lugar del complejo de UPH (por ejemplo, el complejo de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano-peróxido de hidrógeno).

Un oxidante útil es ácido peroxitrifluoroacético anhidro, generado *in situ* haciendo reaccionar el complejo de UPH con anhídrido trifluoroacético (Cooper y col., Synlett., 1990, 533-535; Benjamin, y col., J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 827-833). Los ácidos peroxicarboxílicos anhidros (XVII) pueden prepararse por tratamiento de ácidos carboxílicos anhídridos (XVI) con peróxido de hidrógeno anhidro, y en ciertas realizaciones, con el complejo de UPH. De forma análoga, los ácidos peroxisulfónicos anhidros (XIX) pueden prepararse haciendo reaccionar ácidos sulfónicos anhídridos (XVIII) con peróxido de hidrógeno anhidro, y en ciertas realizaciones, con el complejo de UPH. La preparación de ácidos peroxicarboxílicos anhidros (XVII) y ácidos peroxisulfónicos (XIX) se ilustra en el Esquema 8.

Esquema 8



El complejo de UPH y un ácido carboxílico anhídrido (XVI) o un ácido sulfónico anhídrido (XVIII) pueden hacerse reaccionar en diclorometano u otro disolvente adecuado a temperaturas que varían de aproximadamente -25°C a aproximadamente 100°C para generar el oxidante de peroxiácido anhidro correspondiente. El oxidante de peroxiácido puede generarse primer y posteriormente hacerse reaccionar con un cetocarbamato (XV). En algunas realizaciones, se añade un ácido carboxílico anhídrido (XVI) a una suspensión o solución agitada que contiene el complejo de UPH y un cetocarbamato (XV) para generar el ácido peroxycarboxílico, que reacciona *in situ* con el cetocarbamato (XV) para dar el compuesto (I). En ciertas realizaciones, la relación molar del complejo de UPH y el ácido carboxílico anhídrido (XVI) es de aproximadamente 6:1. En ciertas realizaciones, la relación molar del complejo de UPH y el ácido carboxílico anhídrido (XVI) puede variar de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:1. En ciertas realizaciones, la relación molar del complejo de UPH y el ácido anhídrido (XVI) puede variar de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:1.

En algunas realizaciones del procedimiento del Esquema 8, la relación molar del oxidante de peroxiácido con respecto a un compuesto de Fórmula (XV) puede variar de aproximadamente 8:1 a aproximadamente 1:1. En ciertas realizaciones, la relación molar del oxidante de peroxiácido con respecto a un compuesto de Fórmula (XV) puede variar de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:1. En ciertas realizaciones, la relación molar del oxidante de peroxiácido con respecto a un compuesto de Fórmula (XV) puede variar de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:1. En ciertas realizaciones, cuando el oxidante es ácido peroxitrifluoroacético u otro ácido peroxiacético sustituido, la relación molar del oxidante de peroxiácido con respecto a un compuesto de Fórmula (XV) es de aproximadamente 2:1.

Además, en el procedimiento del Esquema 8, también se contempla el uso de aditivos en la oxidación de un compuesto de Fórmula (XV) para dar un compuesto de Fórmula (I). Por ejemplo, los aditivos pueden catalizar la reacción o estabilizar el producto final o ambas cosas. En algunas realizaciones, puede usarse un ácido de Lewis o un ácido prótico o cualquier combinación de ácido de Lewis o ácido prótico en la oxidación de un compuesto de Fórmula (XV), y en ciertas realizaciones, en presencia de un disolvente. Los ejemplos de ácidos de Lewis incluyen, pero sin limitación, BF_3 , SeO_2 , MeReO_3 , MnO_2 , SnCl_4 , $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, $\text{Ti}(\text{O-iPr})_4$, Al_2O_3 y Fe_2O_3 . Los ejemplos de ácidos próticos incluyen, pero sin limitación, ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido clorhídrico y ácido sulfúrico. En ciertas realizaciones, el ácido de Lewis y/o el ácido prótico pueden catalizar la oxidación aumentando la electrofilia del grupo carbonilo en la Fórmula (XV).

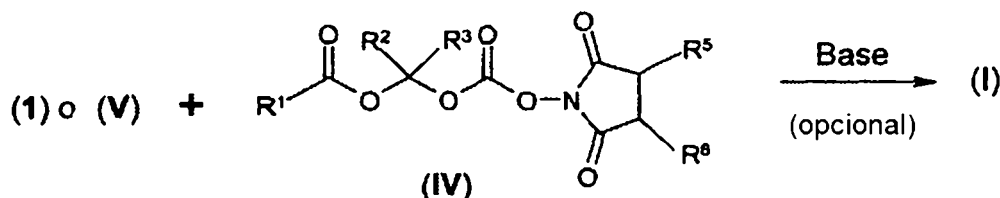
En ciertas realizaciones del procedimiento del Esquema 8, la oxidación puede realizarse en presencia de una base anhidra. En ciertas realizaciones, la base puede estabilizar productos sensibles a ácido por reacción con subproductos ácidos formados durante la oxidación.

En general, en el procedimiento del Esquema 8, la temperatura de la reacción puede optimizarse por procedimientos conocidos por los expertos en la materia. En ciertas realizaciones, la oxidación de un compuesto de Fórmula (XV) puede realizarse a una temperatura que varía de aproximadamente -25°C a aproximadamente 100°C, y en ciertas realizaciones, de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C.

Una característica de este procedimiento de síntesis de un compuesto de Fórmula (I) es que la oxidación de un derivado de cetocarbamato (XV) se realiza estereoespecíficamente, con retención de la configuración en el átomo de carbono inicialmente adyacente al grupo carbonilo en el derivado de cetocarbamato (XV). Esta estereoespecificidad puede aprovecharse en una síntesis estereoselectiva de derivados de profármacos de Fórmula (I).

Otro procedimiento para la síntesis de un compuesto de Fórmula (I), ilustrado en el Esquema 9, supone la reacción de ácido tranexámico, o un compuesto de Fórmula (V), con un compuesto de 1-(aciloxi)-alquil-*N*-hidroxisuccinimidil-carbonato de Fórmula (IV), como se describe en la solicitud pendiente junto con la presente de Gallop y col., Publicación de Solicitud de Estados Unidos N° 2005/0222431:

Esquema 9



en el que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen en el presente documento, y R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, acilamino, aciloxi, alcocarbonilamino, alcocarboniloxi, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, carbamoiloxi, dialquilamino, heteroarilo, heteroarilo sustituido, hidroxí y sulfonamido, o R⁵ y R⁶ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo sustituido o arilo sustituido. En algunas de las realizaciones inmediatamente precedentes, el grupo sustituyente de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y/o R⁶ se selecciona entre al menos uno de alquilo C₁₋₃, -OH, -NH₂, -SH, alcoxi C₁₋₃, acilo C₁₋₃, tioalquilo C₁₋₃, alcocarbonilo C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃ y dialquilamino C₁₋₃.

En ciertas realizaciones de compuestos de Fórmula (I), (IV) y (V) del procedimiento del Esquema 9, R¹ se selecciona entre metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, fenilo, *o*-tolilo y ciclohexilo, R² es hidrógeno, R³ se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, fenilo y ciclohexilo, R⁴ es hidrógeno, y cada uno de R⁵ y R⁶ es hidrógeno.

En algunas realizaciones, el procedimiento del Esquema 9 puede realizarse en un disolvente. Los disolventes útiles incluyen acetona, acetonitrilo, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tolueno, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido, piridina, acetato de etilo, metil *terc*-butil éter, metanol, etanol, isopropanol, *terc*-butanol, agua y combinaciones de cualquiera de los anteriores. En ciertas realizaciones, el disolvente puede ser acetona, acetonitrilo, diclorometano, tolueno, tetrahidrofurano, piridina, metil *terc*-butil éter, metanol, etanol, isopropanol, agua y combinaciones de cualquiera de los anteriores. En ciertas realizaciones, el disolvente puede ser una combinación de acetonitrilo y agua. En ciertas realizaciones, el disolvente puede ser una combinación de acetonitrilo y agua, con una relación en volumen de acetonitrilo con respecto a agua que varía de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 5:1. En ciertas realizaciones, el disolvente puede ser una combinación de metil *terc*-butil éter y agua. En ciertas realizaciones, el disolvente puede ser una combinación de metil *terc*-butil éter y agua, con una relación en volumen de metil *terc*-butil éter con respecto a agua que varía de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 20:1. En ciertas realizaciones, el disolvente puede ser una combinación de metil *terc*-butil éter y agua, conteniendo el metil *terc*-butil éter de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 50% de acetona en volumen. En ciertas realizaciones, el disolvente puede ser diclorometano, agua o una combinación de los mismos. En ciertas realizaciones, el disolvente es una combinación bifásica de diclorometano y agua. En ciertas realizaciones, el disolvente puede ser una combinación bifásica de diclorometano y agua que contiene de aproximadamente 0,001 equivalentes a aproximadamente 0,1 equivalentes de un catalizador de transferencia de fase. En ciertas realizaciones, el catalizador de transferencia de fase es una sal tetraalquilamonio, y en ciertas realizaciones, el catalizador de transferencia de fase es una sal tetrabutilamonio.

El procedimiento del Esquema 9 puede realizarse a una temperatura que varía de aproximadamente -20°C a aproximadamente 40°C. En ciertas realizaciones, la temperatura puede variar de aproximadamente -20°C a aproximadamente 25°C. En ciertas realizaciones, la temperatura pueden variar de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C. En ciertas realizaciones, la temperatura puede variar de aproximadamente 25°C a aproximadamente 40°C.

En ciertas realizaciones del procedimiento del Esquema 9, la reacción puede realizarse en ausencia de una base.

En ciertas realizaciones del procedimiento del Esquema 9, la reacción puede realizarse en presencia de una base inorgánica. En algunas realizaciones, la reacción puede realizarse en presencia de una sal bicarbonato de metal alcalino o carbonato de metal alcalino. En ciertas realizaciones, la reacción puede realizarse en presencia de bicarbonato sódico.

En ciertas realizaciones del procedimiento del Esquema 9, la reacción puede realizarse en presencia de una base orgánica. En ciertas realizaciones, la reacción puede realizarse en presencia de trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, dimetilisopropilamina, *N*-metilmorfolina; *N*-metilpirrolidina, *N*-metilpiperidina, piridina, 2-metilpiridina, 2,6-dimetilpiridina, 4-dimetilaminopiridina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]undec-7-eno o una combinación de cualquiera de los anteriores. En ciertas realizaciones, la reacción puede realizarse en presencia de trietilamina, diisopropiletilamina, *N*-metilmorfolina o piridina.

Composiciones Farmacéuticas

En el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de profármaco del ácido tranexámico de Fórmula (I), opcionalmente en forma purificada, junto con una cantidad adecuada de un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como para proporcionar una forma para la administración apropiada a un paciente. Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen excipientes tales como almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, creta, gel de sílice, estearato sódico, monoestearato de glicerol, talco, cloruro sódico, leche desnatada secada, glicerol, propilenglicol, agua, etanol. Las composiciones de la presente divulgación, si se desea, pueden contener también cantidades minoritarias de agentes humectantes, agentes emulsionantes o agentes tamponantes del pH. Además, pueden incluirse agentes auxiliares, estabilizadores, espesantes, lubricantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas pueden fabricarse, por ejemplo, mediante procedimientos convencionales de mezcla, disolución, granulado, preparación de grageas, levigado, emulsión, encapsulado, atrapado y liofilizado. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de una manera convencional usando uno o más vehículos, diluyentes, excipientes y auxiliares fisiológicamente aceptables, que facilitan el procesamiento de los compuestos desvelados en el presente documento en preparaciones, que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación apropiada puede depender de la vía de administración elegida.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, suspensiones, emulsión, comprimidos, píldoras, gránulos, cápsulas, cápsulas que contienen líquidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, supositorios, emulsiones, aerosoles, pulverizadores, suspensiones o cualquier otra forma adecuada para su uso. En algunas realizaciones, un vehículo farmacéuticamente aceptable puede ser una cápsula (véase por ejemplo, Grosswald y col., Patente de Estados Unidos N° 5.698.155). Otros ejemplos de vehículos farmacéuticos adecuados se han descrito en la técnica (véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Philadelphia College of Pharmacy and Science, 19ª Edición, 1995). En algunas realizaciones, pueden formularse composiciones para administración oral, por ejemplo administración oral de liberación sostenida. En ciertas realizaciones, las composiciones pueden formularse para administración tópica y, en ciertas realizaciones, para administración tópica de liberación sostenida.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden estar en forma de, por ejemplo, comprimidos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, gránulos, polvos, emulsiones, cápsulas, jarabes o elixires, por ejemplo. Las composiciones administradas por vía oral pueden contener uno o más agentes opcionales, agentes edulcorantes tales como fructosa, aspartamo o sacarina, agentes aromatizantes tales como menta, aceite de gaulteria, agentes colorantes de cereza y agentes conservantes, para proporcionar una preparación sabrosa. Además, cuando están en forma de comprimido o píldora, las composiciones pueden revestirse para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal, proporcionando de esta manera una acción sostenida durante un periodo de tiempo prolongado. Las composiciones orales pueden incluir vehículos convencionales tales como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio. Dichos vehículos pueden ser de calidad farmacéutica.

Para preparaciones líquidas orales, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos, excipientes o diluyentes adecuados incluyen agua, solución salina, alquilenglicoles (por ejemplo, propilenglicol), polialquilenglicoles (por ejemplo, polietilenglicol), aceites, alcoholes, tampones ligeramente ácidos entre aproximadamente pH 4 y aproximadamente pH 6 (por ejemplo, acetato, citrato, ascorbato a entre aproximadamente 5 mM y aproximadamente 50 mM). Adicionalmente, pueden añadirse agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes, sales biliares, acilcarnitinas y similares.

Para las formulaciones tópicas de compuestos de profármaco de ácido tranexámico de Fórmula (I) pueden usarse formas de cremas, geles, lociones viscosas, parches transdérmicos y/o pulverizadores como formas de administración apropiadas. Dichas formulaciones pueden comprender uno o más compuestos de profármaco de ácido tranexámico

de Fórmula (I), opcionalmente en forma purificada, junto con una cantidad adecuada de cualquier excipiente tópico farmacéuticamente aceptable incluyendo, aunque sin limitación, geles, parches, lociones, cremas, pomadas y líquidos.

Las composiciones para administración tópica incluyen aquellas para administración a través de la boca (bucal), nariz (nasal), el recto (rectal), la vagina (vaginal) y a través de la piel (dérmica). Los sistemas de administración tópica incluyen también parches transdérmicos que contienen al menos un compuesto de Fórmula (I) a administrar. El suministro a través de la piel puede conseguirse por difusión o mediante fuentes de energía más activas tales como iontoforesis o electrotransporte.

Las composiciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen grageas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) opcionalmente en una base aromatizada tal como sacarosa y goma arábiga o tragacanto, pastillas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga; y enjuagues bucales que comprenden un compuesto de Fórmula (I) administrado en un vehículo líquido adecuado.

Las composiciones adecuadas para administración tópica a la piel incluyen pomadas, cremas, geles, parches, pastas y pulverizadores que comprenden un compuesto de Fórmula (I) a administrar en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones de un compuesto de Fórmula (I) para uso tópico, tal como en cremas, pomadas y geles puede incluir una base de pomada oleaginosa o soluble en agua. Por ejemplo, las composiciones tópicas pueden incluir aceites vegetales, grasas animales y, en ciertas realizaciones, hidrocarburos semisólidos obtenidos a partir de petróleo.

Las composiciones tópicas pueden incluir adicionalmente pomada blanca, pomada amarilla, cera de ésteres cetílicos, ácido oleico, aceite de oliva, parafina, vaselina, vaselina blanca, espermaceti, glicerito de almidón, cera blanca, cera amarilla, lanolina, lanolina anhidra y monoestearato de glicerilo. Pueden usarse también diversas bases de pomada solubles en agua, incluyendo glicol éteres y derivados, polietilenglicoles, estearato de polioxilo 40 y polisorbatos.

Las composiciones para administración rectal pueden estar en forma de un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato. Las composiciones adecuadas para administración vaginal pueden proporcionarse en forma de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverizador que contienen, además de un compuesto de Fórmula (I), vehículos que se sabe en la técnica que son apropiados. Las composiciones para administración nasal pueden estar en forma de, por ejemplo, soluciones nasales, pulverizadores, aerosoles o inhaladores y pueden incluir, además de al menos un compuesto de Fórmula (I), vehículos adecuados para administración nasal.

Cuando un compuesto de Fórmula (I) es ácido, puede incluirse en cualquiera de las formulaciones descritas anteriormente en forma de ácido libre, una sal, un solvato, o un hidrato farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden retener sustancialmente la actividad del ácido libre, pueden prepararse por reacción con bases y pueden ser más solubles en disolventes acuosos y otros disolventes próticos que la forma de ácido libre correspondiente. En algunas realizaciones, pueden usarse las sales sódicas de un compuesto de Fórmula (I) en las formulaciones descritas anteriormente.

40 *Formas Farmacéuticas Orales de Liberación Sostenida*

Los compuestos desvelados pueden usarse con un número de formas farmacéuticas diferentes, que pueden adaptarse para proporcionar liberación sostenida de un compuesto de Fórmula (I) tras la administración oral.

En algunas realizaciones, una forma farmacéutica puede comprender perlas que tras la disolución o difusión liberan un compuesto desvelado en el presente documento durante un periodo prolongado de horas, en ciertas realizaciones, durante un periodo de al menos 4 horas, en ciertas realizaciones, durante un periodo de al menos 8 horas y en ciertas realizaciones, durante un periodo de al menos 12 horas. Las perlas pueden tener una composición central o núcleo que comprende un compuesto desvelado en el presente documento y vehículos farmacéuticamente aceptables, incluyendo un lubricante, un antioxidante y un tampón opcionales. Las perlas pueden ser preparaciones médicas con un diámetro que varía de aproximadamente 0,05 mm a aproximadamente 2 mm. Las perlas individuales pueden comprender dosis de un compuesto desvelado en el presente documento, por ejemplo dosis de hasta aproximadamente 40 mg del compuesto. Las perlas, en algunas realizaciones, pueden formarse de materiales no reticulados para potenciar su descarga desde el tracto gastrointestinal. Las perlas pueden revestirse con un polímero para controlar la velocidad de liberación que da un perfil de liberación temporalizada.

Las perlas de liberación temporalizada pueden fabricarse en un comprimido para una administración terapéuticamente eficaz. Las perlas pueden prepararse en comprimidos matriciales mediante la compresión directa de una pluralidad de perlas revestidas con, por ejemplo, una resina acrílica y mezcladas con excipientes tales como hidroxipropilmetil celulosa. La fabricación de perlas se ha desvelado en la técnica (Lu, Int. J. Pharm., 1994, 112, 117-124; "Pharmaceutical Sciences" de Remington, 14ª Ed, pág. 1626-1628 (1970); Fincher, J. Pharm. Sci., 1968, 57, 1825-1835; y Patente de Estados Unidos N° 4.083.949) así como la fabricación de comprimidos ("Pharmaceutical Sciences", de Remington, 17ª Ed, Ch. 90, pág. 1603-1625 (1985)).

Un tipo de formulación farmacéutica oral de liberación sostenida que puede usarse con los compuestos desvelados comprende un núcleo interno, tal como una esfera de azúcar, revestida con una capa interna que contiene fármaco y una capa de membrana externa que controla la liberación del fármaco desde la capa interna. Puede proporcionarse un "revestimiento de sellado" entre el núcleo interno y la capa que contiene el ingrediente activo. Cuando el núcleo

es de un material inerte soluble en agua o hinchable con agua, el revestimiento de sellado puede estar en forma de una capa relativamente gruesa de un polímero insoluble en agua. Dicha perla de liberación controlada comprende, por tanto: (i) una unidad de núcleo de un material inerte sustancialmente soluble en agua o hinchable con agua; (ii) una primera capa de una unidad de núcleo de un polímero sustancialmente insoluble en agua; (iii) una segunda capa que cubre la primera capa y que contiene un ingrediente activo; y (iv) una tercera capa sobre la segunda capa de polímero eficaz para la liberación controlada del ingrediente activo, en el que la primera capa está adaptada para controlar la penetración de agua en el núcleo.

En ciertas realizaciones, la primera capa (ii) anterior puede constituir más de aproximadamente el 2% (p/p) de la composición final de la perla y, en ciertas realizaciones, más de aproximadamente el 3% (p/p), por ejemplo, de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 80% (p/p). La cantidad de la segunda capa (ii) anterior puede constituir de aproximadamente el 0,05% a aproximadamente el 60% (p/p) y, en ciertas realizaciones, de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 30% (p/p) de la composición final de la perla. La cantidad de la tercera capa (iv) anterior puede constituir de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 50% (p/p), en ciertas realizaciones, de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 25% (p/p) de la composición final de la perla. La unidad de núcleo puede tener un tamaño que varía de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2 mm. Las perlas de liberación controlada pueden proporcionarse en una formulación unitaria múltiple, tal como una cápsula o un comprimido.

Los núcleos pueden comprender un material soluble o hinchable con agua y pueden ser cualquier material que se use convencionalmente como núcleos o cualquier otro material soluble en agua o hinchable con agua farmacéuticamente aceptable preparado en perlas o gránulos. Los núcleos pueden ser esferas de materiales tales como sacarosa/almidón (Sugar Spheres NF), cristales de sacarosa o esferas extruidas y secadas compuestas típicamente por excipientes tales como celulosa microcristalina y lactosa. El material sustancialmente insoluble en agua en la primera capa, o capa de revestimiento de sellado, puede ser un polímero formador de película "insoluble en el IG" o "parcialmente insoluble en el IG" (dispersado o disuelto en un disolvente). Los ejemplos incluyen etil celulosa, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, polimetacrilatos tales como copolímero de acrilato de etilo/metacrilato de metilo (Eudragit NE-30-D) y copolímero de metacrilato de amonio, tipos A y B (Eudragit RL30D y RS30D), y elastómeros de silicona. En ciertas realizaciones, puede usarse un plastificante junto con el polímero. Los ejemplos de plastificantes incluyen dibutylsebacato, propilenglicol, citrato de trietilo, citrato de tributilo, aceite de ricino, monoglicéridos acetilados, trietilcitrate de acetilo, butilcitrate de acetilo, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo, triacetina y aceite de coco fraccionado (glicéridos de cadena media). La segunda capa que contiene el ingrediente activo puede comprender un ingrediente activo con o sin un polímero como un aglutinante. El aglutinante, cuando se usa, puede ser hidrófilo y, en ciertas realizaciones, puede ser soluble en agua o insoluble en agua. Los ejemplos de polímeros que pueden usarse en la segunda capa que contiene el fármaco activo incluyen polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona (PVP), polialquilenglicol tales como polietilenglicol, gelatina, alcohol polivinílico, almidón y derivados de los mismos, derivados de celulosa tales como hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), hidroxipropil celulosa, carboximetil celulosa, metil celulosa, etil celulosa, hidroxietil celulosa, carboxietil celulosa, carboximetilhidroxietil celulosa, polímeros de ácido acrílico, polimetacrilatos o cualquier otro polímero farmacéuticamente aceptable. La proporción de fármaco a polímero hidrófilo en la segunda capa puede variar de aproximadamente 1:100 a aproximadamente 100:1 (p/p). Los polímeros adecuados para su uso en la tercera capa, o membrana, para controlar la liberación de fármaco pueden seleccionarse entre polímeros insolubles en agua o polímeros con solubilidad dependiente del pH tales como etil celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa; acetato ftalato de celulosa, acetato trimelitato de celulosa, polimetacrilatos o mezclas de los mismos, opcionalmente combinados con plastificantes tales como aquellos mencionados anteriormente. Opcionalmente, la capa de liberación controlada comprende, además de los polímeros anteriores, otras sustancias con diferentes características de solubilidad, para ajustar la permeabilidad y, de esta manera, la velocidad de liberación de la capa de liberación controlada. Los ejemplos de polímeros que pueden usarse como modificador junto con, por ejemplo, etil celulosa, incluyen HPMC, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, polivinilpirrolidona (PVP), alcohol polivinílico, polímeros con solubilidad dependiente del pH tales como acetato ftalato de celulosa o copolímero de metacrilato de amonio, copolímero de ácido metacrílico y combinaciones de cualquiera de los anteriores. También pueden incluirse aditivos tales como sacarosa, lactosa y tensioactivos de calidad farmacéutica en la capa de liberación controlada, si se desea.

La preparación de la formulación unitaria múltiple puede comprender la etapa adicional de transformar las perlas preparadas en una formulación farmacéutica, tal como cargando una cantidad predeterminada de las perlas en una cápsula o comprimiendo las perlas en comprimidos. Los ejemplos de formas farmacéuticas orales de liberación sostenida multiparticuladas se describen, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos N° 6.627.223 y 5.229.135.

En ciertas realizaciones, pueden usarse materiales poliméricos (Véase "Medical Applications of Controlled Release", Langer and Wise (eds.), CRC Press, Boca Raton, Florida (1974); "Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance", Smolen and Ball (eds.), Wiley, Nueva York (1984); Langer y col., J Macromol. Sci. Rev. Macromol Chem., 1983, 23, 61; véase también Levy y col., Science, 1985, 228, 190; Duping y col., Am. Neurol., 1989, 25, 351; Howard y col., J. Neurosurg., 1989, 71, 105). En algunas realizaciones, pueden usarse materiales poliméricos para la administración oral de liberación sostenida. Los polímeros incluyen, aunque sin limitación, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxietilcelulosa (especialmente, hidroxipropilmetilcelulosa). Se han descrito otros éteres de celulosa (Alderman, Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr., 1984, 5(3), 1-9). Los factores que afectan a la liberación del fármaco los conocen bien los expertos en la materia y se han descrito en la técnica (Bamba y col., Int. J. Pharm., 1979, 2, 307).

En ciertas realizaciones, pueden usarse preparaciones con revestimiento entérico para administración oral de liberación sostenida. Los ejemplos de materiales de revestimiento útiles incluyen polímeros con una solubilidad dependiente del pH (es decir, liberación controlada por pH), polímeros con una velocidad de hinchamiento, disolución o erosión lenta o dependiente del pH (es decir, liberación controlada con el tiempo), polímeros que se degradan mediante enzimas (es decir, liberación controlada por enzimas) y polímeros que forman capas firmes que se destruyen mediante un aumento de presión (es decir, liberación controlada por presión).

En ciertas realizaciones, las matrices lipídicas de liberación de fármaco pueden usarse para administración oral de liberación sostenida. Un ejemplo es cuando las micropartículas sólidas de un compuesto desvelado en el presente documento se revisten con una capa de liberación controlada fina de un lípido (por ejemplo, behenato de glicerilo y/o palmitoestearato de glicerilo) como se desvela en Farah y col., Patente de Estados Unidos N° 6.375.987 y Joachim y col., Patente de Estados Unidos N° 6.379.700. Las partículas revestidas con lípido pueden comprimirse opcionalmente para formar un comprimido. Otro material para matriz basado en lípidos de liberación controlada que es adecuado para la administración oral de liberación sostenida comprende glicéridos poliglicolizados como se desvela en Roussin y col., Patente de Estados Unidos N° 6.171.615.

En ciertas realizaciones, pueden usarse ceras para administración oral de liberación sostenida. Los ejemplos de ceras de liberación sostenida del compuesto adecuadas se desvelan en Cain y col., Patente de Estados Unidos N° 3.402.240 (cera de carnauba, cera candelilla, cera de esparto y cera de ouricury); Shtohryn y col., Patente de Estados Unidos N° 4.820.523 (aceite vegetal hidrogenado, cera de abejas, cera de carnauba, parafina, candelilla, ozoquerita y combinaciones de cualquiera de los anteriores; y Walters, Patente de Estados Unidos N° 4.421.736 (mezcla de parafina y cera de ricino).

En ciertas realizaciones, pueden usarse sistemas de administración osmóticos para la administración oral de liberación sostenida (Verma y col., Drug Dev. Ind. Pharm., 2000, 26, 695-708). En algunas realizaciones pueden usarse sistemas OROS® fabricados por Alza Corporation, Mountain View, CA para dispositivos de administración oral de liberación sostenida (Theeuwes y col., Patente de Estados Unidos N° 3.845.770; Theeuwes y col., Patente de Estados Unidos N° 3.916.899).

En ciertas realizaciones, puede situarse un sistema de liberación controlada en las proximidades de la diana de un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, dentro de la médula espinal), requiriendo de esta manera sólo una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, en "Medical Applications of Controlled Release", *supra*, vol. 2, pág. 115-138 (1984)). Pueden usarse también otros sistemas de liberación controlada, que se analizan en Langer, Science, 1990, 249, 1527-1533.

En ciertas realizaciones, una forma farmacéutica puede comprender un compuesto desvelado en el presente documento revestido sobre un sustrato polimérico. El polímero puede ser un polímero erosionable o no erosionable. El sustrato revestido puede doblarse sobre sí mismo para proporcionar una forma farmacéutica de fármaco de polímero bicapa. Por ejemplo, un compuesto desvelado en el presente documento puede revestirse sobre un polímero tal como un polipéptido, colágeno, gelatina, alcohol polivinílico, poliortoéster, poliacetilo o un poliortocarbonato y el polímero revestido plegado sobre sí mismo para proporcionar una forma farmacéutica bilaminada. Durante el funcionamiento, una forma farmacéutica bioerosionable se erosiona a una velocidad controlada para dosificar un compuesto desvelado en el presente documento durante un periodo de liberación sostenida. Los polímeros biodegradables representativos incluyen poli(amidas) biodegradables, poli(aminoácidos), poli(ésteres), poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), poli(carbohidrato), poli(ortoéster), poli(ortocarbonato), poli(acetilo), poli(anhídridos), poli(dihidropiranos) biodegradables y poli(dioxinonas) que se conocen en la técnica (Rosoff, Controlled Release of Drugs, Cap. 2, pág. 53-95 (1989); y en las Patentes de Estados Unidos N° 3.811.444; 3.962.414; 4.066.747, 4.070.347; 4.079.038; y 4.093.709).

En ciertas realizaciones, una forma farmacéutica puede comprender un compuesto de Fórmula (I) cargado en un polímero que libera el compuesto por difusión a través de un polímero o mediante un flujo a través de poros o por rotura de una matriz polimérica. La forma farmacéutica polimérica de administración de fármaco puede comprender de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg del compuesto contenido homogéneamente en o sobre un polímero. La forma farmacéutica puede comprender al menos una superficie expuesta al comienzo del suministro de la dosis. La superficie no expuesta, cuando está presente, puede estar revestida con un material farmacéuticamente aceptable impermeable al paso del compuesto. La forma farmacéutica puede fabricarse mediante procedimientos conocidos en la técnica. Un ejemplo para proporcionar una forma farmacéutica comprende mezclar un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como polietilenglicol con una dosis conocida de un compuesto a una temperatura elevada, (por ejemplo, 37°C) y añadir la composición mezclada a un elastómero silástico de calidad médica con un agente de reticulación, por ejemplo octanoato, seguido de colada en un molde. La etapa puede repetirse para cada capa sucesiva opcional. Puede permitirse que el sistema sedimente durante aproximadamente 1 hora, para proporcionar la forma farmacéutica. Los polímeros representativos para fabricar la dosificación incluyen polímeros olefínicos, polímeros de vinilo, polímeros de adición, polímeros de condensación, polímeros de carbohidrato y polímeros de silicona, representados por polietileno, polipropileno, acetato de polivinilo, polimetilacrilato, poliisobutilmetacrilato, polialginato, poliamida y polisilicona. Los polímeros y procedimientos de fabricación de polímeros se han descrito en la técnica (Coleman y col., Polymers, 1990, 31, 1187-1231; Roerdink y col., Drug Carrier Systems, 1989, 9, 57-10; Leong y col., Adv. Drug Delivery Rev., 1987, 1, 199-233; Roff y col., Handbook of Common Polymers, 1971, CRC Press; y Patente de Estados Unidos N° 3.992.518).

En ciertas realizaciones, una forma farmacéutica puede comprender una pluralidad de píldoras. Las píldoras de liberación temporalizada pueden proporcionar numerosas dosis individuales para proporcionar diversas dosis temporales para conseguir un perfil de administración de profármaco de liberación sostenida durante un periodo de tiempo prolongado de hasta aproximadamente 24 horas. La matriz puede comprender un polímero hidrófilo tal como un polisacárido, agar, agarosa, goma natural, alginato alcalino incluyendo alginato sódico, carragenano, flucoidadno, furcellarano, laminarano, hipnea, goma arábica, goma ghatti, goma karaya, goma de tragacanto, goma de algarrobilla, pectina, amilopectina, gelatina o un coloide hidrófilo. La matriz hidrófila puede comprender una pluralidad de 4 a 50 píldoras de liberación temporalizada, comprendiendo cada píldora de liberación temporalizada una cantidad de dosis de aproximadamente 10 ng, aproximadamente 0,5 mg, 1 mg, aproximadamente 1,2 mg, aproximadamente 1,4 mg, aproximadamente 1,6 mg, aproximadamente 5,0 mg, etc. Las píldoras pueden comprender una pared para controlar la velocidad de liberación que varía de aproximadamente 0,001 mm a aproximadamente 10 mm de espesor para proporcionar la liberación temporalizada de un compuesto de Fórmula (I). Los materiales formadores de pared representativos incluyen un éster triglicérido tal como triestearato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, dipalmitato de glicerilo, laureato de glicerilo, didecenoato de glicerilo y tridenoato de glicerilo. Otros materiales formadores de pared incluyen acetato ftalato de polivinilo, ftalato de metilcelulosa y olefinas microporosas. Los procedimientos para fabricar píldoras se describen en las Patentes de Estados Unidos N° 4.434.153; 4.721.613; 4.853.229; 2.996.431; 3.139.383; y 4.752.470.

En ciertas realizaciones, una forma farmacéutica puede comprender una forma farmacéutica osmótica que comprende una pared semipermeable que rodea una composición terapéutica que comprende el compuesto. Durante el uso en un paciente, una forma farmacéutica osmótica que comprende una composición homogénea, embebe el fluido a través de la pared semipermeable hacia la forma farmacéutica en respuesta al gradiente de concentración a través de la pared semipermeable. La composición terapéutica en la forma farmacéutica desarrolla un diferencial de presión osmótica que provoca que la composición terapéutica se administre a través de una salida desde la forma farmacéutica durante un periodo prolongado de tiempo de hasta aproximadamente 24 horas (incluso en algunos casos hasta aproximadamente 30 horas) para proporcionar liberación controlada y sostenida del compuesto. Estas plataformas de administración pueden proporcionar un perfil de administración de orden esencialmente cero opuesto a los perfiles puntiagudos de las formulaciones de liberación inmediata.

En ciertas realizaciones, la forma farmacéutica puede comprender otra forma farmacéutica osmótica que comprende una pared que rodea un compartimento, comprendiendo la pared una composición polimérica semipermeable permeable al paso de fluido y sustancialmente impermeable al paso del compuesto presente en el compartimento, una composición de capa que contiene compuesto en el compartimento, una composición de capa para empujar el hidrogel en el compartimento que comprende una formulación osmótica para embeber y absorber fluido para expandirse de tamaño para empujar la capa de composición de compuesto desde la forma farmacéutica y, al menos, un pasaje en la pared para liberar la composición de profármaco. El procedimiento suministra el compuesto embebiendo fluido a través de la pared semipermeable a una velocidad de embebido de fluido determinada por la permeabilidad de la pared semipermeable y la presión osmótica a través de la pared semipermeable, provocando que la capa de empuje se expanda, suministrando de esta manera el compuesto desde la forma farmacéutica a través del pasaje de salida a un paciente durante un periodo de tiempo prolongado (hasta aproximadamente 24 horas o incluso aproximadamente 30 horas). La composición de la capa de hidrogel puede comprender de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg de un hidrogel tal como un miembro seleccionado entre el grupo constituido por un óxido de polialquileño de aproximadamente 1.000.000 a aproximadamente 8.000.000 de peso molecular promedio en peso, que se seleccionan entre el grupo constituido por un óxido de polietileno de aproximadamente 1.000.000 de peso molecular promedio en peso, un óxido de polietileno de aproximadamente 2.000.000 de peso molecular, un óxido de polietileno de aproximadamente 4.000.000 de peso molecular, un óxido de polietileno de aproximadamente 5.000.000 de peso molecular, un óxido de polietileno de aproximadamente 7.000.000 de peso molecular y un óxido de polipropileno de aproximadamente 1.000.000 a aproximadamente 8.000.000 de peso molecular promedio en peso o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg de una carboximetilcelulosa alcalina de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 6.000.000 de peso molecular promedio en peso, tal como carboximetilcelulosa sódica o carboximetilcelulosa potásica. La capa de expansión de hidrogel comprende de aproximadamente 0 mg a aproximadamente 350 mg, en la presente fabricación; de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 250 mg de una hidroxialquilcelulosa de aproximadamente 7.500 a aproximadamente 4.500.000 de peso molecular promedio en peso (hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxibutilcelulosa o hidroxipentilcelulosa) en la presente fabricación; de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg de un agente seleccionado entre el grupo constituido por cloruro sódico, cloruro potásico, hidrogenofosfato potásico, ácido tartárico, ácido cítrico, rafinosa, sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, urea, inositol, sacarosa, glucosa y sorbitol; de 0 a aproximadamente 5 mg de un colorante, tal como óxido férrico; de aproximadamente 0 mg a aproximadamente 30 mg, en una fabricación actual, de 0,1 mg a 30 mg de una hidroxipropilalquilcelulosa de aproximadamente 9.000 a aproximadamente 225.000 de peso molecular promedio en número, seleccionado entre el grupo constituido por hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilpentilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilbutilcelulosa; de aproximadamente 0,00 a aproximadamente 1,5 mg de un antioxidante seleccionado entre el grupo constituido por ácido ascórbico, hidroxianisol butilado, hidroxiquinoina butilada, butihidroxianisol, hidroxicumarina, hidroxitolueno butilado, cefalm, galato de etilo, galato de propilo, galato de octilo, galato de laurilo, propilhidroxibenzoato, trihidroxibutilfenona, dimetilfenol, dibutilfenol, vitamina E, lecitina y etanolamina; y de aproximadamente 0,0 mg a aproximadamente 7 mg de un lubricante seleccionado entre el grupo constituido por estearato cálcico, estearato de magnesio, estearato de cinc, oleato de magnesio, palmitato de calcio, suberato sódico, laurato potásico, sales de ácidos grasos, sales de ácidos alicíclicos sales de ácidos aromáticos, ácido esteárico, ácido palmítico, una mezcla de una sal de un ácido graso alicíclico o aromático y un ácido graso alicíclico o aromático.

En las formas farmacéuticas osmóticas, la pared semipermeable puede comprender una composición que es permeable al paso de fluido e impermeable al paso del profármaco. La pared no es tóxica y comprende un polímero seleccionado entre el grupo constituido por acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa y triacetato de celulosa. La pared comprende de aproximadamente el 75% en peso (porcentaje en peso) a aproximadamente el 100% en peso del polímero formador de pared celulósico o, la pared puede comprender adicionalmente de aproximadamente el 0,01% en peso a aproximadamente 80% en peso de polietilenglicol o de aproximadamente el 1% en peso a aproximadamente el 25% en peso de un éter de celulosa seleccionado entre el grupo constituido por hidroxipropilcelulosa y una hidroxipropilalquilcelulosa tal como hidroxipropilmetilcelulosa. El porcentaje en peso total de todos los componentes que comprenden la pared es igual a aproximadamente el 100% en peso. El compartimento interno comprende la composición que contiene compuestos sola o en una posición estratificada con una composición de hidrogel expandible. La composición de hidrogel expandible en el compartimento aumenta de dimensión embebiendo el fluido a través de la pared semipermeable, provocando que el hidrogel se expanda y ocupando espacio en el compartimento, con lo que la composición de fármaco se empuja desde la forma farmacéutica. La capa terapéutica y la capa expandible actúan juntas durante el funcionamiento de la forma farmacéutica para la liberación de profármaco a un paciente con el tiempo. La forma farmacéutica comprende un pasaje en la pared que conecta el exterior de la forma farmacéutica con el compartimento interno. La forma farmacéutica osmótica puede prepararse para suministrar el profármaco desde la forma farmacéutica al paciente a una velocidad de liberación de orden cero durante un periodo de hasta aproximadamente 24 horas.

La expresión “pasaje” como se usa en el presente documento comprende medios y procedimientos adecuados para la liberación medida del compuesto desde el compartimento de la forma farmacéutica. El medio de salida comprende al menos un pasaje, incluyendo un orificio, perforación, abertura, poro, elemento poroso, fibra hueca, tubo capilar, canal, recubrimiento poroso o elemento poroso que proporcione la liberación controlada osmótica del compuesto. El pasaje incluye un material que se erosiona o se lixivia de la pared en un entorno fluido de uso para producir al menos un pasaje dimensionado de liberación controlada. Los materiales representativos adecuados para formar un pasaje o una multiplicidad de pasajes comprenden un polímero de ácido poli(glicólico) o ácido poli(láctico) lixiviable en la pared, un filamento gelatinoso, poli(alcohol vinílico), polisacáridos lixiviables, sales y óxidos. Un pasaje de poros o más de un pasaje de poros, puede formarse lixivando un compuesto lixiviable tal como sorbitol desde la pared. El pasaje posee dimensiones de liberación controlada tales como redonda, triangular, cuadrada o elíptica para la liberación medida de profármaco desde la forma farmacéutica. La forma farmacéutica puede construirse con uno o más pasajes en relación espaciada sobre una sola superficie o más de una superficie de la pared. La expresión “entorno fluido” denota un fluido acuoso o biológico como en un paciente humano, incluyendo el tracto gastrointestinal. Los pasajes y el equipo para formar los pasajes se desvelan en las Patentes de Estados Unidos N° 3.845.770; 3.916.899; 4.063.064; 4.088.864; y 4.816.263. Los pasajes formados por lixivado se desvelan en las Patentes de Estados Unidos N° 4.200.098 y 4.285.987.

Independientemente de la forma específica de la forma farmacéutica oral de liberación sostenida usada, los compuestos de Fórmula (I) pueden liberarse de la forma farmacéutica durante un periodo de al menos aproximadamente 4 horas, por ejemplo durante un periodo de al menos aproximadamente 8 horas o al menos aproximadamente 12 horas. Adicionalmente, en ciertas realizaciones, la forma farmacéutica puede liberarse desde aproximadamente el 0% a aproximadamente el 30% del profármaco en de 0 a aproximadamente 2 horas, de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 50% del profármaco en de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 horas, de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 85% del profármaco en de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 horas y más de aproximadamente el 75% del profármaco en de aproximadamente 5 a aproximadamente 18 horas. En ciertas realizaciones, una forma farmacéutica oral de liberación sostenida puede proporcionar una concentración de ácido tranexámico en el plasma sanguíneo de un paciente con el tiempo, curva que tiene un área bajo la curva ($C_{\text{máx}}$) que es proporcional a la dosis del profármaco de ácido tranexámico administrado, y una concentración máxima $C_{\text{máx}}$. En ciertas realizaciones, las formas farmacéuticas se administran una vez o dos al día y, en ciertas realizaciones, una vez al día.

Usos Terapéuticos de los Compuestos, Composiciones y Formas Farmacéuticas

En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I) puede administrarse a un paciente, tal como un ser humano, que padece sangrado excesivo, incluyendo sangrado intenso asociado con cirugía cardíaca, hemorragia gastrointestinal superior, pérdida de sangre en pacientes con cáncer avanzado, exceso de sangrado que ocurre durante procedimientos dentales en hemofílicos y sangrado intenso durante la menstruación, es decir, menorragia. En ciertas realizaciones, el sangrado asociado con estas y otras indicaciones, puede considerarse intenso o excesivo cuando el sangrado es mayor de lo normal y dependerá, al menos en parte, de la patología particular y del juicio del médico que lo trata.

En ciertas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I) puede administrarse a un paciente, tal como un ser humano, que padece enfermedades o trastornos cutáneos tales como cicatrización de heridas, hiperplasia epidérmica, engrosamiento de la piel y pigmentación cutánea no deseada. En ciertas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I) puede administrarse a un paciente, tal como un ser humano, que padece cáncer, para tratar o evitar la metástasis tumoral. En algunas de las realizaciones anteriores, las formas farmacéuticas orales de liberación sostenida pueden administrarse al paciente. En ciertas realizaciones, las formulaciones tópicas de uno o más compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse al paciente.

Adicionalmente, en ciertas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I) puede administrarse a un paciente, tal como un ser humano, como una medida preventiva contra diversas enfermedades o trastornos. De esta manera, la cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I) puede administrarse como una medida preventiva a un paciente que tiene una predisposición a un sangrado excesivo incluyendo, aunque sin limitación, un sangrado excesivo asociado con cirugía cardíaca, hemorragia gastrointestinal superior, pérdida de sangre en pacientes con cáncer avanzado, sangrado excesivo que ocurre durante procedimientos dentales, por ejemplo en hemofílicos y sangrado excesivo durante la menstruación, es decir, menorragia. En ciertas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I) puede administrarse como una medida preventiva para un paciente que tiene una predisposición para una enfermedad o trastorno cutáneo incluyendo, aunque sin limitación, cicatrización de heridas, hiperplasia epidérmica, engrosamiento de la piel y pigmentación cutánea no deseada. En ciertas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I) puede administrarse como una medida preventiva para un paciente que tiene una predisposición a metástasis tumoral.

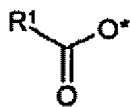
Cuando se usa para tratar o prevenir las enfermedades o trastornos anteriores, una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I) puede administrarse o aplicarse individualmente, o en combinación con otros agentes. La cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I) puede administrarse también a un compuesto de Fórmula (I) en combinación con otro agente farmacéuticamente activo, incluyendo otro compuesto de Fórmula (I). Por ejemplo, en el tratamiento de un paciente que padece cáncer, una forma farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) puede administrarse junto con un agente anticanceroso, tal como adriamicina, Alkeran, Aredia, Arimidex, Avastina, BiCNU, Bleomicina, Blenoxano, Camptosar, carboplatino, Casodex, Celestone, Cerubidina, cisplatino, Cosmegen, Cytosar U, Citoxano, daunorrubicina, DaunoXome, Didronel, dietilestilbestrol, Diflucan, Doxil, doxorubicina, Elspar, Emcyt, Epogen, ergamisol, Etiol, Etopophos, Etopósido, Eulexina, Femara, Fludara, Fluorouracilo, Gemzar, Gleevec, Gliade, Herceptina, Hexalen, Hicantina, Hydrea, hidroxiurea, idamicina, Iflex, Intron A, Kitril, Leucovorina cálcica, Leuceran, Leucina, Leustatina, Lupron, Lisodren, Marinol, Matulano, Mesnex, metotrexato, Mithracin, Mitoxantosc, Mustargen, Mutamicina, Mileran, Navelbina, Neupogeno, Nilandron, Nipent, Nolvadex, Novantrona, Oncaspar, Oncovina, oxaliplatino, Paraplatino, Photofrin, Platinol, Procrit, Proleucina, Purinetol, Rituxan, Roferon A, Rubex, Salagen, Sandostatina, escualamina, Tarcvea, Taxol, Taxotere, tioguanina, Tioplex, Tice BCG, TNP 470, Velban, Vesanoid, VePesid, Vitaxina, Vumon, Zanosar, Zinecard, Zofran, Zoladex, y Zylloprim.

En ciertas realizaciones, en el tratamiento de un paciente que padece sangrado excesivo, tal como por ejemplo menorragia, una forma farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) puede administrarse junto con un agente conocido o que se cree que es eficaz para tratar el sangrado excesivo, incluyendo progestinas sintéticas orales, tales como medroxiprogesterona, acetato de noretindrona y norgestrel; progestinas naturales tales como progesterona; inhibidores de gonadotropina tales como danazol; o un agente antiinflamatorio no esteroideo tal como aspirina, salsalato, diflunisal, ibuprofeno, detaprofeno, nabumetona, piroxicam, ácido mefenámico, naproxeno, diclofenaco, indometacina, sulindac, tolmetina, etodolac, ceterolac, oxaprozina e inhibidores de COX-2 tales como celecoxib, meloxicam y rofecoxib.

En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) puede administrarse a un paciente en combinación con otro agente antifibrinolítico tal como desmopresina, aprotinina, ácido ϵ -aminocaproico, un inhibidor de plasmina u otro compuesto usado para tratar pacientes que tienen un sangrado excesivo, tal como hidróxido de aluminio, ranitidina o goserelina.

En ciertas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) son profármacos tanto de ácido tranexámico como de un segundo agente terapéutico.

El resto que tiene la estructura:



puede comprender un segundo agente terapéutico que tiene un grupo -COOH. En ciertas realizaciones, el segundo agente terapéutico puede ser un compuesto eficaz para tratar un síntoma asociado con un sangrado excesivo. Por ejemplo, en ciertas realizaciones tales como para tratar la menorragia, el segundo agente terapéutico puede ser un agente antiinflamatorio no esteroideo que tenga un grupo -COOH tal como aspirina, salsalato, diflunisal, ibuprofeno, cetaprofeno, ácido mefenámico, naproxeno, diclofenaco, indometacina, sulindac, tolmetina, etodolac, ceterolac u oxaprozina. En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) es un profármaco de ácido tranexámico y un agente antiinflamatorio no esteroideo tal como ibuprofeno o naproxeno.

Las formas farmacéuticas, tras la liberación de un profármaco de ácido tranexámico de Fórmula (I) pueden proporcionar ácido tranexámico tras la administración *in vivo* a un paciente. El pro-resto o pro-restos del profármaco de Fórmula (I) pueden escindirse química y/o enzimáticamente. Una o más enzimas presentes en el estómago, lumen

intestinal, tejido intestinal, sangre, hígado, cerebro o cualquier otro tejido adecuado de un mamífero pueden escindir enzimáticamente el pro-resto o pro-restos del profármaco. Si el pro-resto o pro-restos se escinden después de la absorción en el tracto gastrointestinal, los profármacos de ácido tranexámico de Fórmula (I) pueden absorberse en la circulación sistémica desde el intestino grueso. En ciertas realizaciones, el pro-resto o pro-restos se escinden después de la absorción en el tracto gastrointestinal. En ciertas realizaciones, el pro-resto o pro-restos se escinden en el tracto gastrointestinal y el ácido tranexámico se absorbe en la circulación sistémica desde el intestino grueso. En ciertas realizaciones, el profármaco de ácido tranexámico se absorbe en la circulación sistémica desde el tracto gastrointestinal y el pro-resto o pro-restos se escinden en la circulación sistémica, después de la absorción del profármaco de ácido tranexámico desde el tracto gastrointestinal.

En ciertas realizaciones, un profármaco tranexámico de Fórmula (I) puede proporcionarse a un paciente mediante administración tópica. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de Fórmula (I) y al menos un vehículo tópico farmacéuticamente aceptable puede formularse en forma de una crema, loción, pomada, solución, aerosol pulverizador y similares. La formulación tópica puede aplicarse a un área superficial de un paciente a tratar, por ejemplo por dispersión o pulverización. El área superficial de un paciente a tratar puede ser un área que presenta un sangrado excesivo o intenso tal como una herida, mucosa oral, mucosa bucal, mucosa rectal, mucosa vaginal, mucosa nasal, superficies expuestas durante la cirugía o un área de la piel que presenta una enfermedad o trastorno cutáneo. En aplicaciones profilácticas, el área superficial de un paciente a tratar puede ser, por ejemplo, un área de una mucosa o la piel que tiene una predisposición para una enfermedad o trastornos cutáneos incluyendo, aunque sin limitación, sangrado, hiperplasia epidérmica, engrosamiento de la piel y pigmentación cutánea no deseada.

Dosis

La cantidad de profármaco de ácido tranexámico que será eficaz en el tratamiento de un trastorno o afección particular desvelado en el presente documento puede depender de la naturaleza del trastorno o afección y puede determinarse por técnicas clínicas convencionales conocidas en la técnica. Además, pueden emplearse opcionalmente ensayos *in vitro* o *in vivo* para ayudar a identificar los intervalos de dosificación óptimos. La cantidad de un compuesto administrado puede depender, entre otros factores, del sujeto a tratar, del peso del sujeto, de la gravedad de la afección, de la forma de administración y del juicio del médico que prescribe.

En ciertas realizaciones, una forma farmacéutica está adaptada para administrarla a un paciente no más de dos veces al día y, en ciertas realizaciones, sólo una vez al día. La dosificación puede proporcionarse sola o en combinación con otros fármacos y puede continuar siempre y cuando se requiera para el tratamiento eficaz del estado de enfermedad o trastorno. Cuando se usa para tratar o evitar menorragia, una cantidad terapéuticamente de uno o más compuestos de Fórmula (I) puede administrarse simultáneamente con la menstruación (típicamente durante 4 a 7 días).

Los intervalos de dosificación diaria adecuados para administración oral pueden variar de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 50 mg de equivalentes de ácido tranexámico por kg de peso corporal. Las concentraciones de fármaco adecuadas en las formulaciones para administración tópica pueden variar de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 10% (en una base en peso). Los intervalos de dosificación apropiados pueden determinarse fácilmente por procedimientos conocidos por un experto en la materia.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos describen con detalle la preparación de compuestos y composiciones desveladas en el presente documento y ensayos para usar los compuestos desvelados en el presente documento.

En los ejemplos que se muestran a continuación, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si no se define una abreviatura, tiene su significado aceptado generalmente.

DMSO = dimetilsulfóxido

g = gramo

h = hora

HPLC = cromatografía líquida a alta presión

CL/EM = cromatografía líquida/espectroscopía de masas

M = molar

mg = miligramo

min = minuto

ml = mililitro

mmol = milimoles

MTBE = metil *tert*-butil éter

NMM = *N*-metilmorfolina

nM = nanomolar

μ l = microlitro

μ m = micrómetro

μ M = micromolar

v/v = volumen a volumen

p/v = peso a volumen

Protocolos Experimentales Generales

Se adquirió ácido *trans*-4-(aminometil)-ciclohexanocarboxílico (ácido tranexámico) en Sigma-Aldrich, Inc. y se usó sin manipulación adicional. Se sintetizaron previamente O-(1-aciloxialquil)-S-alquiltiocarbonatos de acuerdo con los procedimientos desvelados en Gallop y col., Publicación de Solicitud de Estados Unidos N° 2005/0222431 y se convirtieron en los ésteres del ácido aciloxialquil-*N*-hidroxisuccinimida-carbónico correspondientes como se describe en ese documento, o de acuerdo con el procedimiento general que se da a continuación. Todos los demás reactivos y disolventes se adquirieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación ni manipulación adicional.

Los espectros de RMN de protones (400 MHz) se registraron en un espectrómetro de RMN Varian AS 400 equipado con un automuestreador y computación de procesamiento de datos. Se usaron DMSO- d_6 (99,9% de D) o $CDCl_3$ (99,8% de D) como disolventes a menos que se indique otra cosa. La señal de disolvente de DMSO o cloroformo se usó para el calibrado de los espectros individuales (H. E. Gottlieb y col., J. Org. Chem., 1997, 62, 7512). La CL/EM analítica se realizó en un módulo de separación Waters 2790 equipado con un espectrómetro de masas Waters Micromass QZ, un detector de fotodiodos Waters 996 y una columna analítica Merck Chromolith UM2072-027 o Phenomenex Luna C-18. La purificación preparativa por HPLC guiada a masas de los compuestos finales se realizó en un instrumento equipado con un controlador Waters 600, un espectrómetro ZMD Micromass, un detector de series de fotodiodos Waters 2996 y un Manipulador de Muestras Waters 2700. Se usaron gradientes de acetonitrilo/agua que contenían ácido fórmico al 0,05% como eluyentes en los experimentos de HPLC analítica y preparativa.

Procedimiento General para la Síntesis de Ésteres del Ácido Aciloxialquil-*N*-hidroxisuccinimida-Carbónico

Un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con una barra de agitación magnética y un embudo de goteo equilibrador de presión se cargó con el alquiltiocarbonato de 1-aciloxialquilo (10 mmol) y *N*-hidroxisuccinimida (20-40 mmol). Se añadió diclorometano (20-40 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a aprox. 0°C en un baño de hielo. A la solución enfriada se le añadió gota a gota ácido peracético (32% en peso) en una solución acuosa al 40-45% de ácido acético (30 mmol) con agitación durante un periodo de aprox. una hora. Después de que se completara la adición, la agitación se continuó durante tres a cinco horas más a esta temperatura, controlando la reacción por espectroscopía de RMN 1H . Después de que se completara el consumo del material de partidas, la mezcla de reacción se diluyó con más cantidad de diclorometano y la solución orgánica se lavó sucesivamente con agua (tres veces) y una vez con una solución acuosa al 10% de metabisulfito sódico o tiosulfato sódico para inactivar cualquier oxidante restante. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida en un evaporador rotatorio. La identidad, integridad y pureza del compuesto se comprobaron por espectroscopía de RMN 1H . El material en bruto se usó directamente en la siguiente etapa o puede purificarse adicionalmente por técnicas empleadas habitualmente bien conocidas por los expertos en la materia.

Ejemplo 1

2-Metilpropanoato de 1-[(2,5-dioxopirrolidinil)oxicarbonilo]-propilo (2)

Siguiendo el procedimiento general anterior, se hicieron reaccionar 2-metilpropanoato de 1-(etil-tiocarbonilo)-propilo (2,3 g, 9,82 mmol) y *N*-hidroxisuccinimida (4,6 g, 40 mmol) en diclorometano (20 ml) con ácido peracético (32% en peso, 6,13 ml). Después del tratamiento acuoso, el aislamiento y la retirada de los disolventes residuales al vacío, se obtuvo el producto en bruto 2 (1,76 g, 61%) en forma de un aceite de color amarillo. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,02 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,88-2,00 (m, 2H), 2,61 (sept., J = 7,2 Hz, 1H), 2,84 (s, 4H), 6,71 (t, J = 5,2 Hz, 1H).

ES 2 345 784 T3

Ejemplo 2

2-Metilpropionato de 1-[(2,5-dioxopirrolidinil)oxicarbonilo]-2-metilpropilo (3)

5 Siguiendo el procedimiento general anterior, se hicieron reaccionar 2-metilpropanoato de 2-metil-1-(metiltiocarbonilo)-propilo (2,34 g, 10,0 mmol) y *N*-hidroxisuccinimida (5,76 g, 50 mmol) en diclorometano (30 ml) con ácido peracético (32% en peso, 8,17 ml). Después del tratamiento acuoso, el aislamiento y la retirada de los disolventes residuales al vacío, se obtuvo el producto en bruto 3 (2,12 g, 70%) en forma de un aceite de color amarillo pálido. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,04 (d, J = 7,2 Hz, 6H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,15-2,21 (m, 1H), 2,63 (sept., J = 7,2 Hz, 1H), 2,84 (s, 4H), 6,59 (d, J = 5,2 Hz, 1H). EM (IEN) *m/z* 324,10 (M+Na)⁺.

Procedimiento de Carbamoylación Nucleófila General para la Síntesis de Aciloxialquilcarbamatos del Ácido Tranexámico

15 Un vial de vidrio de 40 ml tapado a rosca equipado con una barra de agitación magnética se cargó con ácido *trans*-4-(aminometil)ciclohexanocarboxílico (tranexámico) (472 mg, 3,0 mmol). Se añadió el éster del ácido aciloxialquil-*N*-hidroxisuccinimida-carbónico apropiado (2,0 mmol) en forma de un sólido o disuelto en un pequeño volumen de disolvente (para materiales oleosos). Se añadió una mezcla de metil *tert*-butil éter (MTBE), acetona y agua (v/v/v = 4:3:1) (15-20 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante aprox. 12 horas a temperatura ambiente. Después de que se completara la reacción, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se añadió ácido clorhídrico acuoso 1 N (aprox. 10 ml). Después del mezclado vigoroso seguido de separación de las fases, la fase acuosa se extrajo una vez más con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera. Los disolventes se evaporaron a presión reducida, el residuo seco se disolvió en una mezcla al 60% (v/v) de acetonitrilo/agua y la solución se filtró a través de un filtro de jeringa de nylon de 0,2 μm. La purificación final se realizó por HPLC preparativa guiada a masas. Después de la liofilización de los disolventes, se obtuvieron los compuestos puros en forma de polvos de color blanco.

Procedimiento General Para la Síntesis de Un Solo Paso de Aciloxialquilcarbamatos del Ácido Tranexámico

30 En una atmósfera de nitrógeno, un matraz de fondo redondo seco de 100 ml equipado con una barra de agitación magnética y un tapón de goma se cargó con ácido *trans*-4-(aminometil)ciclohexanocarboxílico (tranexámico) (786,1 mg, 5,0 mmol). Se añadió diclorometano anhidro (10-15 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a aprox. 0°C con un baño de hielo. Se añadió clorotrimetilsilano puro (1,396 ml, 1,195 g, 11,0 mmol) a esta temperatura, seguido de la adición lenta de *N*-metilmorfolina (1,374 ml, 1,264 g, 12,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante aprox. 30 min, cuando se añadió gota a gota y en forma pura un cloroformiato de cloroalquilo apropiadamente sustituido (7,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min más, cuando se añadió una mezcla premezclada de NMM (2,75 ml, 2,53 g, 25 mmol) y un ácido carboxílico apropiadamente sustituido (50 mmol) a aprox. 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante una noche con calentamiento a temperatura ambiente. El diclorometano se retiró al vacío de la mezcla de reacción de color parduzco oscuro usando un evaporador rotatorio. El producto de reacción en bruto se diluyó con metil *tert*-butil éter (MTBE) y la solución se lavó tres veces con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y el filtrado se evaporó al vacío usando un evaporador rotatorio. El residuo seco en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de una mezcla al 60% (v/v) de acetonitrilo/agua (aprox. 5 ml) y la solución se filtró a través de un filtro de jeringa de nylon de 0,2 μm. La purificación final se realizó por HPLC preparativa guiada a masas. Después de la liofilización de los disolventes, los compuestos puros se obtuvieron generalmente en forma de polvos de color blanco.

Procedimiento General para la Síntesis de Sales Sódicas de Aciloxialquilcarbamatos del Ácido Tranexámico

50 Un vial de 40 ml tapado a rosca equipado con una barra de agitación magnética se cargó con un aciloxialquilcarbamato del ácido tranexámico apropiadamente sustituido (5,0 mmol). El material se disolvió en aprox. 10 ml de acetonitrilo. Se añadió una solución de bicarbonato sódico (NaHCO₃) (420,1 mg, 5,0 mmol) en aprox. 20 ml de agua a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una hora después de que disminuyera el desprendimiento de dióxido de carbono. La solución transparente se congeló a -78°C y los disolventes se liofilizaron. Después de la liofilización de los disolventes, los compuestos puros se obtuvieron en forma de polvos de color blanco.

Ejemplo 3

Ácido *trans*-4-[(2-metilpropanoilo)metoxycarbonil]aminometil-ciclohexanocarboxílico (4)

65 Siguiendo el procedimiento de carbamoylación nucleófila general, se hicieron reaccionar ácido tranexámico (472 mg, 3,0 mmol) y 2-metilpropanoato de 1-[(2,5-dioxopirrolidinil)oxicarbonilo]metilo (518 mg, 2,0 mmol) en la mezcla de MTBE/acetona/agua (16 ml), produciendo el compuesto del título 4 (397 mg, 66% de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco después del tratamiento y la purificación por HPLC preparativa guiada a masas. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*⁶): δ = 0,82-0,95 (m a, 2H), 1,08 (d, J = 7,2 Hz, 6H), 1,17-1,39 (m a, 3H), 1,64-1,73 (m a, 2H), 1,82-1,91 (m a, 2H), 2,10 (tt, J = 11,8, 3,8 Hz, 1H), 2,55 (sept., J = 7,2 Hz, 1H), 2,78-2,88 (m a, 2H), 5,61 (s, 2H), 7,55 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 11,98 (s a, 1H). EM (IEN) *m/z* 302,09 (M+H)⁺; 299,99 (M-H)⁻.

ES 2 345 784 T3

Ejemplo 4

Ácido *trans*-4-[[*(3-metilbutanoiloxi)metoxycarbonil*]aminometil]-ciclohexanocarboxílico (5)

- 5 Siguiendo el procedimiento de carbamiloilación nucleófila general, se hicieron reaccionar ácido tranexámico (472 mg, 3,0 mmol) y 3-metilbutanoato de 1-[(2,5-dioxipirrolidinil)oxycarbonilo]metilo (547 mg, 2,0 mmol) en la mezcla de MTBE/acetona/agua (16 ml), produciendo el compuesto del título 5 (310 mg, 49% de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco después del tratamiento y la purificación por HPLC preparativa guiada a masas. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0,86-0,94 (m a, 8H), 1,17-1,38 (m a, 3H), 1,64-1,72 (m a, 2H), 1,83-1,91 (m a, 2H), 1,96 (sept., J = 7,2 Hz, 1H), 2,09 (tt, J = 12,4, 3,6 Hz, 1H), 2,21 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,78-2,86 (m a, 2H), 5,61 (s, 2H), 7,55 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 11,99 (s a, 1H). EM (IEN) *m/z* 316,11 (M+H)⁺; 314,07 (M-H)⁻.

Ejemplo 5

- 15 Ácido *trans*-4-[[*(2,2-dimetilpropanoiloxi)metoxycarbonil*]-aminometil]-ciclohexanocarboxílico (6)

- 20 Siguiendo el procedimiento de carbamiloilación nucleófila general, se hicieron reaccionar ácido tranexámico (472 mg, 3,0 mmol) y 2,2-dimetilpropanoato de 1-[(2,5-dioxipirrolidinil)oxycarbonilo]metilo (547 mg, 2,0 mmol) en la mezcla de MTBE/acetona/agua (16 ml), produciendo el compuesto del título 6 (476 mg, 76% de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco después del tratamiento y la purificación por HPLC preparativa guiada a masas. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0,82-0,94 (m a, 2H), 1,13 (s, 9H), 1,17-1,38 (m a, 3H), 1,64-1,72 (m a, 2H), 1,82-1,91 (m a, 2H), 2,09 (tt, J = 12,0, 3,6 Hz, 1H), 2,78-2,87 (m a, 2H), 5,61 (s, 2H), 7,54 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 11,98 (s a, 1H). EM (IEN) *m/z* 316,11 (M+H)⁺; 314,01 (M-H)⁻.

Ejemplo 6

- 30 Ácido *trans*-4-[[*(benzoiloxi)metoxycarbonil*]aminometil]-ciclohexanocarboxílico (7)

- 35 Siguiendo el procedimiento de carbamiloilación nucleófila general, se hicieron reaccionar ácido tranexámico (472 mg, 3,0 mmol) y benzoato de 1-[(2,5-dioxipirrolidinil)oxycarbonilo]metilo (587 mg, 2,0 mmol) en la mezcla de MTBE/acetona/agua (16 ml), produciendo el compuesto del título 7 (445 mg, 66% de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco después del tratamiento y la purificación por HPLC preparativa guiada a masas. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0,83-0,95 (m a, 2H), 1,16-1,39 (m a, 3H), 1,65-1,72 (m a, 2H), 1,82-1,91 (m a, 2H), 2,09 (tt, J = 12,4, 3,6 Hz, 1H), 2,81-2,88 (m a, 2H), 5,88 (s, 2H), 7,50-7,57 (m, 2H), 7,61 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,65-7,70 (m, 1H), 7,93-7,97 (m, 2H), 11,96 (s a, 1H). EM (IEN) *m/z* 336,01 (M+H)⁺; 333,98 (M-H)⁻.

Ejemplo 7

Ácido *trans*-4-[[*1-(acetoxi)etoxycarbonil*]aminometil]-ciclohexanocarboxílico (8)

- 45 Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de un solo paso, se hizo reaccionar ácido tranexámico (786 mg, 5,0 mmol) con clorotrimetilsilano (1,396 ml, 1,195 g, 11,0 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml) y en presencia de *N*-metilmorfolina (1,374 ml, 1,264 g, 12,5 mmol). La reacción posterior del intermedio con cloroformiato de 1-cloroetilo (0,82 ml, 1,07 g, 7,5 mmol) seguido de una mezcla de NMM (2,75 ml, 2,53 g, 25 mmol) y ácido acético (2,86 ml, 3,00 g, 50 mmol) produjo el compuesto del título 8 (320 mg, 22% de rendimiento) en forma de un aceite de color muy ligeramente naranja después del tratamiento acuoso y la purificación por HPLC preparativa guiada a masas. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0,82-0,94 (m a, 2H), 1,17-1,35 (m a, 3H), 1,38 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 1,66-1,73 (m a, 2H), 1,84-1,91 (m a, 2H), 1,99 (s, 3H), 2,10 (tt, J = 12,0, 3,6 Hz, 1H), 2,74-2,88 (m, 2H), 6,62 (c, J = 5,2 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,97 (s a, 1H). EM (IEN) *m/z* 310,12 (M+Na)⁺; 286,08 (M-H)⁻.

Ejemplo 8

Ácido *trans*-4-[[*1-(propanoiloxi)etoxycarbonil*]aminometil]-ciclohexanocarboxílico (9)

- 60 Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de un solo paso, se hizo reaccionar ácido tranexámico (786 mg, 5,0 mmol) con clorotrimetilsilano (1,396 ml, 1,195 g, 11,0 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml) y en presencia de *N*-metilmorfolina (1,374 ml, 1,264 g, 12,5 mmol). La reacción posterior del intermedio con cloroformiato de cloroetilo (0,82 ml, 1,07 g, 7,5 mmol) seguido de una mezcla de NMM (2,75 ml, 2,53 g, 25 mmol) y ácido propiónico (3,73 ml, 3,70 g, 50 mmol) produjo el compuesto del título 9 (103 mg, 7% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro muy viscoso después del tratamiento acuoso y dos purificaciones por HPLC preparativa guiada a masas. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0,82-0,94 (m a, 2H), 1,03 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,17-1,35 (m a, 3H), 1,38 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 1,65-1,73 (m a, 2H), 1,83-1,91 (m a, 2H), 2,09 (tt, J = 12,4, 3,6 Hz, 1H), 2,26-2,33 (m, 2H), 2,74-2,90 (m, 2H), 6,64 (c, J = 5,6 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 11,99 (s a, 1H). EM (IEN) *m/z* 324,14 (M+Na)⁺; 300,10 (M-H)⁻.

ES 2 345 784 T3

Ejemplo 9

Ácido *trans*-4-[[1-(butanoiloxi)etoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico (10)

5 Siguiendo el procedimiento de carbamoylación nucleófila general, se hicieron reaccionar ácido tranexámico (800 mg, 5 mmol) y butanoato de 1-[(2,5-dioxopirrolidinil)oxicarboniloxi]etilo (700 mg, 2,6 mmol) en la mezcla de MT-BE/acetona/agua (16 ml), produciendo el compuesto del título 10 (200 mg, 28% de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco después del tratamiento y la purificación por HPLC preparativa guiada a masas. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0,89-0,97 (m, 5H), 1,22-1,36 (m a, 3H), 1,42 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 1,51-1,60 (m, 2H), 1,72-1,73 (m a, 2H), 1,90-1,93 (m, 2H), 2,13 (tt, J = 12, 3,6 Hz, 1H), 2,29 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,69 (c, J = 5,6 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 12,03 (s a, 1H). EM (IEN) *m/z* 338,15 (M+Na)⁺; 314,12 (M-H)⁻.

Ejemplo 10

trans-4-[[1-(Butanoiloxi)etoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxilato sódico (11)

15 Siguiendo el procedimiento general para la formación de los carboxilatos sódicos correspondientes de aciloxialquilcarbamatos de ácido tranexámico, se hicieron reaccionar 946 mg (3,0 mmol) del ácido *trans*-4-[[1-(butanoiloxi)etoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico 10 con 252 mg (3,0 mmol) de bicarbonato sódico (NaHCO₃) en 20 ml de una mezcla de acetonitrilo y agua (1:1), produciendo 1,02 g (cuant.) del compuesto del título 11 en forma de un polvo incoloro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0,73-0,84 (m, 2H), 0,87 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,08-1,20 (m, 2H), 1,20-1,32 (m, 1H), 1,38 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 1,46-1,56 (m, 2H), 1,60-1,74 (m a, 3H), 1,76-1,83 (m a, 2H), 2,25 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 6,65 (c, J = 5,2 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 5,6 Hz, 1H). EM (IEN) *m/z* 338,16 (M+Na)⁺; 314,18 (M-H)⁻.

Ejemplo 11

Ácido *trans*-4-[[1-(pentanoiloxi)etoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico (12)

30 Siguiendo el procedimiento de carbamoylación nucleófila general, se hicieron reaccionar ácido tranexámico (1,1 g, 7,0 mmol) y pentanoato de 1-[(2,5-dioxopirrolidinil)oxicarboniloxi]etilo (800 mg, 2,8 mmol) en la mezcla de MT-BE/acetona/agua (16 ml), produciendo el compuesto del título 12 (150 mg, 16% de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco después del tratamiento y la purificación por HPLC preparativa guiada a masas. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0,88-0,97 (m, 5H), 1,22-1,38 (m a, 5H), 1,42 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 1,44-1,56 (m, 2H), 1,72-1,74 (m, 2H), 1,90-1,93 (m, 2H), 2,13 (tt, J = 12, 3,6 Hz, 1H), 2,30 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,68 (c, J = 5,6 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 12,01 (s a, 1H). EM (IEN) *m/z* 352,18 (M+Na)⁺; 328,14 (M-H)⁻.

Ejemplo 12

Ácido *trans*-4-[[1-(2-Metilpropanoiloxi)etoxicarbonil]-aminometil]-ciclohexanocarboxílico (13)

45 Siguiendo el procedimiento de carbamoylación nucleófila general, se hicieron reaccionar ácido tranexámico (472 mg, 3,0 mmol) y 2-metilpropanoato de 1-[(2,5-dioxopirrolidinil)oxicarboniloxi]etilo (518 mg, 2,0 mmol) en la mezcla de MTBE/acetona/agua (16 ml), produciendo el compuesto del título 13 (333 mg, 53% de rendimiento) en forma de un polvo incoloro después del tratamiento y la purificación por HPLC preparativa guiada a masas. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0,82-0,94 (m a, 2H), 1,058 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,062 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,17-1,36 (m a, 3H), 1,38 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 1,65-1,73 (m a, 2H), 1,83-1,91 (m a, 2H), 2,10 (tt, J = 12,0, 3,6 Hz, 1H), 2,49 (sept., J = 6,8 Hz, 1H), 2,77-2,85 (m a, 2H), 6,62 (c, J = 5,2 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,97 (s a, 1H). EM (IEN) *m/z* 338,08 (M+Na)⁺; 314,01 (M-H)⁻.

Ejemplo 13

trans-4-[[1-(2-Metilpropanoiloxi)etoxicarbonil]-aminometil]-ciclohexanocarboxilato sódico (14)

50 Siguiendo el procedimiento general para la formación de los carboxilatos sódicos correspondientes de aciloxialquilcarbamatos de ácido tranexámico, se hicieron reaccionar 5,03 g (15,94 mmol) del ácido *trans*-4-[[1-(2-metilpropanoiloxi)etoxicarbonil]-aminometil]-ciclohexanocarboxílico 13 con 1,34 g (15,94 mmol) de bicarbonato sódico (NaHCO₃) en 40 ml de una mezcla de acetonitrilo y agua (1:1), produciendo 5,38 g (cuant.) del compuesto del título 14 en forma de un polvo incoloro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0,72-0,84 (m a, 2H), 1,057 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,059 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,20-1,32 (m a, 3H), 1,38 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 1,59-1,73 (m a, 3H), 1,75-1,83 (m, 2H), 2,43-2,53 (m, 1H), 2,72-2,84 (m a, 2H), 6,62 (c, J = 5,6 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 5,6 Hz, 1H). EM (IEN) *m/z* 338,16 (M+Na)⁺; 314,12 (M-H)⁻.

Ejemplo 14

Ácido (+)-trans-4-([[(1S)-1-(2-metilpropanoiloxi)etoxi]carbonilamino]metil)-ciclohexanocarboxílico (15)

- 5 Los enantiómeros del ácido *trans-4-([1-(2-metilpropanoiloxi)etoxicarbonil]-aminometil)-ciclohexanocarboxílico* 13 se resolvieron por medio de una HPLC preparativa guiada a masas Waters usando una columna ChiralPak AD-RH de 250 x 20 mm, un eluyente isocrático de acetonitrilo al 30%/agua al 70%/ácido fórmico al 0,05% y un caudal de 15 ml/min. Los excesos enantioméricos se determinaron con un aparato de CL/EM analítica Waters 2690/ZQ usando una columna ChiralPak AD-RH, un eluyente isocrático constituido por acetonitrilo al 30%/agua al 70%/ácido fórmico al 0,05% y un caudal de 60 μ l/min. Se obtuvieron 529 mg del compuesto del título 15 en forma de un polvo incoloro después de la liofilización [F_r = 12,2 min; *e.e.* = 98,3%; $[\alpha]_D^{25,8}$ = +18,64, *c* (19,97, MeOH)]. La asignación de la configuración absoluta se realizó por comparación con material obtenido de una síntesis independiente. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0,82-0,94 (m a, 2H), 1,057 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,061 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,17-1,36 (m a, 3H), 1,38 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H), 1,65-1,73 (m a, 2H), 1,83-1,91 (m a, 2H), 2,10 (tt, *J* = 12,0, 3,6 Hz, 1H), 2,49 (sept., *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,77-2,85 (m a, 2H), 6,62 (c, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 11,97 (s a, 1H). EM (IEN) *m/z* 338,16 (M+Na) $^+$; 314,12 (M-H) $^-$.

Ejemplo 15

- 20 *trans-4-([[(1S)-1-(2-Metilpropanoiloxi)etoxi]carbonilamino]metil)-ciclohexanocarboxilato sódico (16)*

- 25 Siguiendo el procedimiento general para la formación de los carboxilatos sódicos correspondientes de aciloxialquilcarbamatos de ácido tranexámico, se hicieron reaccionar 90,0 mg (0,2854 mmol) del ácido (+)-*trans-4-([[(1S)-1-(2-metilpropanoiloxi)etoxi]carbonilamino]metil)-ciclohexanocarboxílico* 15 con 24,0 mg (0,2854 mmol) de bicarbonato sódico (NaHCO₃) en 4 ml de una mezcla de acetonitrilo y agua (1:1), produciendo 96,3 mg (cuant.) del compuesto del título 16 en forma de un polvo incoloro. Los excesos enantioméricos se determinaron con un aparato de CL/EM analítica Waters 2690/ZQ usando una columna ChiralPak AD-RH, un eluyente isocrático constituido por acetonitrilo al 30%/agua al 70%/ácido fórmico al 0,05% y un caudal de 60 μ l/min (F_r = 12,1 min; *e.e.* = 98,5%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0,72-0,84 (m a, 2H), 1,057 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,059 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,20-1,32 (m a, 3H), 1,38 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H), 1,59-1,73 (m a, 3H), 1,75-1,83 (m, 2H), 2,43-2,53 (m, 1H), 2,72-2,84 (m a, 2H), 6,62 (c, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H). EM (IEN) *m/z* 338,16 (M+Na) $^+$; 314,12 (M-H) $^-$.

Ejemplo 16

Ácido (-)-trans-4-([[(1R)-1-(2-metilpropanoiloxi)etoxi]carbonilamino]metil)-ciclohexanocarboxílico (17)

- 40 Los enantiómeros del ácido *trans-4-([1-(2-metilpropanoiloxi)etoxicarbonil]-aminometil)-ciclohexanocarboxílico* 13 se resolvieron por medio de una HPLC Waters preparativa guiada a masas usando una columna ChiralPak AD-RH de 250 x 20 mm, un eluyente isocrático de acetonitrilo al 30%/agua al 70%/ácido fórmico al 0,05% y un caudal de 15 ml/min. Los excesos enantioméricos se determinaron con un aparato de CL/EM analítica Waters 2690/ZQ usando una columna ChiralPak AD-RH, un eluyente isocrático constituido por acetonitrilo al 30%/agua al 70%/ácido fórmico al 0,05% y un caudal de 60 μ l/min. Se obtuvieron 310 mg del compuesto del título 17 en forma de un polvo incoloro después de la liofilización [F_r = 15,1 min; *e.e.* = 97,6%; $[\alpha]_D^{25,5}$ = -14,94, *c* (24,30, MeOH)]. La asignación de la configuración absoluta se realizó por comparación con material obtenido de una síntesis independiente. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0,82-0,94 (m a, 2H), 1,057 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,061 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,17-1,36 (m a, 3H), 1,38 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H), 1,65-1,73 (m a, 2H), 1,83-1,91 (m a, 2H), 2,10 (tt, *J* = 12,0, 3,6 Hz, 1H), 2,49 (sept., *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,77-2,85 (m a, 2H), 6,62 (c, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 11,97 (s a, 1H). EM (IEN) *m/z* 338,16 (M+Na) $^+$; 314,12 (M-H) $^-$.

Ejemplo 17

- 55 *trans-4-([[(1R)-1-(2-Metilpropanoiloxi)etoxi]carbonilamino]metil)-ciclohexanocarboxilato sódico (18)*

- 60 Siguiendo el procedimiento general para la formación de los carboxilatos sódicos correspondientes de aciloxialquilcarbamatos de ácido tranexámico, se hicieron reaccionar 90,0 mg (0,2854 mmol) del ácido (-)-*trans-4-([[(1R)-1-(2-metilpropanoiloxi)etoxi]carbonilamino]metil)-ciclohexanocarboxílico* 17 con 24,0 mg (0,2854 mmol) de bicarbonato sódico (NaHCO₃) en 4 ml de una mezcla de acetonitrilo y agua (1:1), produciendo 96,3 mg (cuant.) del compuesto del título 18 en forma de un polvo incoloro. Los excesos enantioméricos se determinaron con un aparato de CL/EM analítica Waters 2690/ZQ usando una columna ChiralPak AD-RH, un eluyente isocrático constituido por acetonitrilo al 30%/agua al 70%/ácido fórmico al 0,05% y un caudal de 60 μ l/min (F_r = 15,0 min; *e.e.* = 97,7%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0,72-0,84 (m a, 2H), 1,057 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,059 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,20-1,32 (m a, 3H), 1,38 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H), 1,59-1,73 (m a, 3H), 1,75-1,83 (m, 2H), 2,43-2,53 (m, 1H), 2,72-2,84 (m a, 2H), 6,62 (c, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H). EM (IEN) *m/z* 338,16 (M+Na) $^+$; 314,12 (M-H) $^-$.

ES 2 345 784 T3

Ejemplo 18

Ácido *trans*-4-[[1-(3-metilbutanoiloxi)etoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico (19)

5 Siguiendo el procedimiento de carbamoylación nucleófila general, se hicieron reaccionar ácido tranexámico (900 mg, 6 mmol) y 3-metilbutanoato de 1-[(2,5-dioxopirrolidinil)oxicarbonilo]etilo (800 mg, 2,8 mmol) en la mezcla de MTBE/acetona/agua (16 ml), produciendo el compuesto del título 19 (200 mg, 21% de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco después del tratamiento y la purificación por HPLC preparativa guiada a masas. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0,88-0,97 (m, 8H), 1,22-1,38 (m a, 3H), 1,42 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 1,71-1,74 (m, 2H), 1,90-2,02 (m a, 3H), 2,1-2,2 (m a, 3H), 2,85 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,69 (c, J = 5,6 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 12,01 (s a, 1H). EM (IEN) m/z 352,15 (M+Na)⁺; 328,14 (M-H)⁻.

Ejemplo 19

trans-4-[[1-(3-Metilbutanoiloxi)etoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxilato sódico (20)

15 Siguiendo el procedimiento general para la formación de los carboxilatos sódicos correspondientes de aciloxialquilcarbamatos de ácido tranexámico, se hicieron reaccionar 1,976 g (6,0 mmol) del ácido *trans*-4-[[1-(3-metilbutanoiloxi)etoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico 19 con 504,1 mg (6,0 mmol) de bicarbonato sódico (NaHCO₃) en 20 ml de una mezcla de acetonitrilo y agua (1:1), produciendo 2,11 g (cuant.) del compuesto del título 20 en forma de un polvo incoloro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0,72-0,84 (m, 2H), 0,89 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,07-1,21 (m, 2H), 1,22-1,32 (m, 1H), 1,38 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 1,58-1,74 (m a, 3H), 1,76-1,84 (m a, 2H), 1,88-2,01 (m, 1H), 2,08-2,20 (m, 2H), 2,74-2,85 (m, 2H), 6,66 (c, J = 5,6 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 6,4 Hz, 1H). EM (IEN) m/z 352,18 (M+Na)⁺; 328,14 (M-H)⁻.

Ejemplo 20

Ácido *trans*-4-[[1-(2,2-dimetilpropanoiloxi)-etoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico (21)

30 Siguiendo el procedimiento de carbamoylación nucleófila general; se hicieron reaccionar ácido tranexámico (1,1 g, 7 mmol) y 2,2-dimetilpropanoato de 1-[(2,5-dioxopirrolidinil)oxicarbonilo]etilo (1,1 g, 3,8 mmol) en la mezcla de MTBE/acetona/agua (16 ml), produciendo el compuesto del título 21 (200 mg, 16% de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco después del tratamiento y la purificación por HPLC preparativa guiada a masas. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0,86-0,99 (m, 2H), 1,14 (s, 9H), 1,21-1,39 (m a, 3H), 1,42 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 1,71-1,74 (m, 2H), 1,89-1,91 (m, 2H), 2,13 (tt, J = 12, 3,6 Hz, 1H), 2,81-2,89 (m, 2H), 6,64 (c, J = 5,6 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 12,01 (s a, 1H). EM (IEN) m/z 352,16 (M+Na)⁺; 328,14 (M-H)⁻.

Ejemplo 21

Ácido *trans*-4-[[1-(ciclohexilcarboniloxi)etoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico (22)

45 Siguiendo el procedimiento de carbamoylación nucleófila general, se hicieron reaccionar ácido tranexámico (780 mg, 5,0 mmol) y ciclohexanocarboxilato de 1-[(2,5-dioxopirrolidinil)oxicarbonilo]etilo (700 mg, 2,2 mmol) en la mezcla de MTBE/acetona/agua (16 ml), produciendo el compuesto del título 22 (200 mg, 26% de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco después del tratamiento y la purificación por HPLC preparativa guiada a masas. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0,87-0,99 (m, 2H), 1,20-1,44 (m a, 11H), 1,58-1,81 (m, 7H), 1,89-1,92 (m, 2H), 2,13 (tt, J = 12, 3,6 Hz, 1H), 2,27-2,35 (m, 1H), 2,79-2,90 (m, 2H), 6,66 (c, J = 5,6 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 12,05 (s a, 1H). EM (IEN) m/z 378,13 (M+Na)⁺; 354,15 (M-H)⁻.

Ejemplo 22

Ácido *trans*-4-[[1-(benzoiloxi)etoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico (23)

55 Siguiendo el procedimiento de carbamoylación nucleófila general, se hicieron reaccionar ácido tranexámico (1,1 g, 7,0 mmol) y benzoato de 1-[(2,5-dioxopirrolidinil)oxicarbonilo]etilo (800 mg, 2,6 mmol) en la mezcla de MTBE/acetona/agua (16 ml), produciendo el compuesto del título 23 (160 mg, 18% de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco después del tratamiento y la purificación por HPLC preparativa guiada a masas. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0,87-0,96 (m, 2H), 1,21-1,38 (m a, 3H), 1,57 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 1,71-1,74 (m, 2H), 1,88-1,91 (m, 2H), 2,1-2,2 (m, 1H), 2,84-2,88 (m, 2H), 6,92 (c, J = 5,6 Hz, 1H), 7,54-7,58 (m, 3H), 7,70 (m, 1H), 7,94-7,96 (m, 2H), 12,05 (s a, 1H). EM (IEN) m/z 372,10 (M+Na)⁺; 348,05 (M-H)⁻.

Ejemplo 23

trans-4-[[1-(Benzoiloxi)etoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxilato sódico (24)

- 5 Siguiendo el procedimiento de carbamiloilación nucleófila general para la formación de los carboxilatos sódicos correspondientes de aciloxialquilcarbamatos de ácido tranexámico, se hicieron reaccionar 2,096 g (6,0 mmol) del ácido *trans-4-[[1-(benzoiloxi)etoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico* 23 con 504,1 mg (6,0 mmol) de bicarbonato sódico (NaHCO₃) en 20 ml de una mezcla de acetonitrilo y agua (1:1), produciendo 2,23 g (cuant.) del compuesto del título 24 en forma de un polvo incoloro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0,72-0,86 (m, 2H), 1,08-1,21 (m, 2H), 1,22-1,32 (m, 1H), 1,53 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 1,59-1,84 (m a, 5H), 2,73-2,86 (m, 2H), 6,88 (c, J = 5,6 Hz, 1H), 7,47-7,56 (m, 3H), 7,64-7,70 (m, 1H), 7,89-7,94 (m, 2H). EM (IEN) *m/z* 372,10 (M+Na)⁺; 348,12 (M-H)⁻.

Ejemplo 24

- 15 *Ácido trans-4-[[1-(2-metilbenzoiloxi)etoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico (25)*

- 20 Siguiendo el procedimiento de carbamiloilación nucleófila general, se hicieron reaccionar ácido tranexámico (780 mg, 5,0 mmol) y 2-metilbenzoato de 1-[(2,5-dioxopirrolidinil)oxicarbonilo]etilo (700 mg, 2,2 mmol) en la mezcla de MTBE/acetona/agua (16 ml), produciendo el compuesto del título 25 (290 mg, 36% de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco después del tratamiento y la purificación por HPLC preparativa guiada a masas. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0,88-0,97 (m, 2H), 1,22-1,38 (m a, 3H), 1,57 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 1,72-1,76 (m, 2H), 1,89-1,92 (m, 2H), 2,13 (tt, J = 12, 3,6 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,87 (t, J = 2,8 Hz, 2H), 6,89 (c, J = 5,6 Hz, 1H), 7,32-7,37 (m, 2H), 7,50-7,59 (m, 2H), 7,77 (dd, J = 7,2, 1,2 Hz, 1H), 12,00 (s, 1H). EM (IEN) *m/z* 386,12 (M+Na)⁺; 362,07 (M-H)⁻.

Ejemplo 25

- 30 *Ácido trans-4-[[[(2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanoilo]etoxi)carbonilamino]metil]ciclohexanocarboxílico (26)*

- 35 Siguiendo el procedimiento de carbamiloilación nucleófila general, se hicieron reaccionar ácido tranexámico (629 mg, 4,0 mmol) y 2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanoato de 1-[(2,5-dioxopirrolidinil)oxicarbonilo]etilo (665 mg, 1,7 mmol) en la mezcla de MTBE/acetona/agua (32 ml), produciendo el compuesto del título 26 (344 mg, 47% de rendimiento) en forma de un polvo incoloro después del tratamiento y la purificación por HPLC preparativa guiada a masas. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0,79-0,95 (m, 8H), 1,16-1,39 (m, 9H), 1,60-1,92 (m, 5H), 2,02-2,15 (m, 1H), 2,38-2,44 (m, 2H), 2,70-2,86 (m, 2H), 3,68-3,76 (m, 1H), 6,62-6,72 (m, 1H), 7,04-7,18 (m, 4H), 7,32-7,50 (m, 1H), 11,98 (s a, 1H). EM (IEN) *m/z* 456,24 (M+Na)⁺; 432,19 (M-H)⁻.

- 40 *Ejemplo 26*

Ácido trans-4-[[[(2S)-2-(6-metoxi(2-naftil))propanoilo]etoxi]carbonilamino]metil]ciclohexanocarboxílico (27)

- 45 Siguiendo el procedimiento de carbamiloilación nucleófila general, se hicieron reaccionar ácido tranexámico (6,9 g, 43,9 mmol) y (2S)-2-[6-metoxi(2-naftil)]propanoato de 1-[(2,5-dioxopirrolidinil)oxicarbonilo]etilo (aprox. 6,2 g, 14,9 mmol) en la mezcla de MTBE/acetona/agua (160 ml), produciendo el compuesto del título 27 (579 mg, 9% de rendimiento) en forma de un polvo incoloro después del tratamiento y la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando mezclas de 2:1 a 4:1 de acetato de etilo/hexano como eluyente y posteriormente por HPLC preparativa guiada a masas. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0,76-0,94 (m, 2H), 1,10-1,92 (m, 13H), 1,98-2,14 (m, 1H), 2,66-2,86 (m, 2H), 3,82-3,95 (m, 4H), 6,64-6,76 (m, 1H), 7,10-7,17 (m, 1H), 7,24-7,50 (m, 3H), 7,63-7,80 (m, 3H), 11,99 (s a, 1H). EM (IEN) *m/z* 480,16 (M+Na)⁺; 456,18 (M-H)⁻.

- 55 *Ejemplo 27*

Ácido trans-4-[[1-(propanoilo)propoxycarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico (28)

- 60 Siguiendo el procedimiento de carbamiloilación nucleófila general, se hicieron reaccionar ácido tranexámico (472 mg, 3,0 mmol) y propanoato de 1-[(2,5-dioxopirrolidinil)oxicarbonilo]propilo (281 mg, 1,03 mmol) en la mezcla de MTBE/acetona/agua (16 ml), produciendo el compuesto del título 28 (173 mg, 53% de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco después del tratamiento y la purificación por HPLC preparativa guiada a masas. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0,82-0,94 (m a, 5H), 1,01 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,17-1,37 (m a, 3H), 1,64-1,75 (m, 4H), 1,83-1,91 (m a, 2H), 2,10 (tt, J = 12,0, 3,6 Hz, 1H), 2,23-2,38 (m, 2H), 2,76-2,87 (m a, 2H), 6,54 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,97 (s a, 1H). EM (IEN) *m/z* 338,16 (M+Na)⁺; 314,12 (M-H)⁻.

Ejemplo 28

Ácido trans-4-[[1-(butanoiloxi)propoxycarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico (29)

5 Siguiendo el procedimiento de carbamoylación nucleófila general, se hicieron reaccionar ácido tranexámico (472 mg, 3,0 mmol) y butanoato de 1-[(2,5-dioxopirrolidinil)oxycarbonilo]propilo (575 mg, 2,0 mmol) en la mezcla de MTBE/acetona/agua (16 ml), produciendo el compuesto del título 29 (408 mg, 62% de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco después del tratamiento y la purificación por HPLC preparativa guiada a masas. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,81-0,94 (m a, 8H), 1,17-1,38 (m a, 3H), 1,47-1,58 (m, 2H), 1,64-1,75 (m, 4H), 1,83-1,92 (m a, 2H), 2,10 (tt, J = 12,0, 3,6 Hz, 1H), 2,26 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,75-2,88 (m, 2H), 6,55 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 11,97 (s a, 1H). EM (IEN) m/z 352,18 (M+Na)⁺; 328,14 (M-H)⁻.

Ejemplo 29

15 *Ácido trans-4-[[1-(2-metilpropanoiloxi)propoxycarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico (30)*

20 Siguiendo el procedimiento de carbamoylación nucleófila general, se hicieron reaccionar ácido tranexámico (472 mg, 3,0 mmol) y 2-metilpropanoato de 1-[(2,5-dioxopirrolidinil)oxycarbonilo]propilo (575 mg, 2,0 mmol) en la mezcla de MTBE/acetona/agua (16 ml), produciendo el compuesto del título 30 (651 mg, 99% de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco después del tratamiento y la purificación por HPLC preparativa guiada a masas. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,82-0,94 (m a, 5H), 1,06 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,17-1,39 (m a, 3H), 1,64-1,76 (m a, 4H), 1,83-1,91 (m a, 2H), 2,09 (tt, J = 12,4, 3,6 Hz, 1H), 2,50 (sept., J = 6,8 Hz, 1H), 2,77-2,84 (m a, 2H), 6,52 (l, J = 5,6 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,98 (s a, 1H). EM (IEN) m/z 352,06 (M+Na)⁺; 328,02 (M-H)⁻.

Ejemplo 30

30 *Ácido trans-4-[[1-(2,2-dimetilpropanoiloxi)propoxycarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico (31)*

35 Siguiendo el procedimiento de carbamoylación nucleófila general, se hicieron reaccionar ácido tranexámico (472 mg, 3,0 mmol) y 2,2-dimetilpropanoato de 1-[(2,5-dioxopirrolidinil)oxycarbonilo]propilo (290 mg, 0,96 mmol) en la mezcla de MTBE/acetona/agua (16 ml), produciendo el compuesto del título 31 (147 mg, 45% de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco después del tratamiento y la purificación por HPLC preparativa guiada a masas. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,82-0,94 (m a, 5H), 1,12 (s, 9H), 1,16-1,38 (m, 3H), 1,64-1,76 (m, 4H), 1,82-1,91 (m a, 2H), 2,09 (tt, J = 12,0, 3,2 Hz, 1H), 2,72-2,90 (m, 2H), 6,51 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,97 (s a, 1H). EM (IEN) m/z 366,21 (M+Na)⁺; 342,16 (M-H)⁻.

40 Ejemplo 31

Ácido trans-4-[[1-(benzoiloxi)propoxycarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico (32)

45 Siguiendo el procedimiento de carbamoylación nucleófila general, se hicieron reaccionar ácido tranexámico (472 mg, 3,0 mmol) y benzoato de 1-[(2,5-dioxopirrolidinil)oxycarbonilo]propilo (602 mg, 2,0 mmol) en la mezcla de MTBE/acetona/agua (16 ml), produciendo el compuesto del título 32 (679 mg, 93% de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco después del tratamiento y la purificación por HPLC preparativa guiada a masas. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,80-0,95 (m a, 2H), 0,96 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,15-1,38 (m a, 3H), 1,60-1,74 (m, 2H), 1,82-1,91 (m, 4H), 2,08 (tt, J = 12,0, 3,2 Hz, 1H), 2,76-2,87 (m a, 2H), 6,78 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,48-7,56 (m a, 3H), 7,67 (tt, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,90-7,95 (m, 2H), 11,96 (s a, 1H). EM (IEN) m/z 386,12 (M+Na)⁺; 362,14 (M-H)⁻.

Ejemplo 32

55 *Ácido trans-4-[[1-(acetoxi)butoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico (33)*

60 Siguiendo el procedimiento de carbamoylación nucleófila general, se hicieron reaccionar ácido tranexámico (472 mg, 3,0 mmol) y acetato de 1-[(2,5-dioxopirrolidinil)oxycarbonilo]butilo (620 mg, 2,27 mmol) en la mezcla de MTBE/acetona/agua (16 ml), produciendo el compuesto del título 33 (174 mg, 24% de rendimiento) en forma de un sólido ceroso de color blanco después del tratamiento y la purificación por HPLC preparativa guiada a masas. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,82-0,94 (m a, 5H), 1,17-1,38 (m a, 5H), 1,63-1,73 (m a, 4H), 1,83-1,91 (m a, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,10 (tt, J = 11,6, 3,6 Hz, 1H), 2,74-2,88 (m, 2H), 6,58 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,97 (s a, 1H). EM (IEN) m/z 338,16 (M+Na)⁺; 314,12 (M-H)⁻.

65

ES 2 345 784 T3

Ejemplo 33

Ácido *trans*-4-[[1-(propanoiloxi)butoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico (34)

- 5 Siguiendo el procedimiento de carbamiloilación nucleófila general, se hicieron reaccionar ácido tranexámico (472 mg, 3,0 mmol) y propanoato de 1-[(2,5-dioxopirrolidinil)oxycarbonilo]butilo (686 mg, 2,38 mmol) en la mezcla de MTBE/acetona/agua (16 ml), produciendo el compuesto del título 34 (144 mg, 18% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino quebradizo después del tratamiento y la purificación por HPLC preparativa guiada a masas. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0,82-0,94 (m a, 5H), 1,01 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,17-1,38 (m a, 5H), 1,63-1,73 (m a, 4H), 1,84-1,92 (m a, 2H), 2,10 (tt, J = 12,0, 3,6 Hz, 1H), 2,22-2,38 (m, 2H), 2,75-2,87 (m, 2H), 6,60 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,97 (s a, 1H). EM (IEN) m/z 352,18 (M+Na)⁺; 328,14 (M-H)⁻.

Ejemplo 34

- 15 Ácido *trans*-4-[[1-(butanoiloxi)butoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico (35)

- 20 Siguiendo el procedimiento de carbamiloilación nucleófila general, se hicieron reaccionar ácido tranexámico (800 mg, 5 mmol) y butanoato de 1-[(2,5-dioxopirrolidinil)oxycarbonilo]butilo (700 mg, 2,3 mmol) en la mezcla de MTBE/acetona/agua (16 ml), produciendo el compuesto del título 35 (210 mg, 27% de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco después del tratamiento y la purificación por HPLC preparativa guiada a masas. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0,87-0,95 (m, 8H), 1,22-1,41 (m a, 5H), 1,56 (m, 2H), 1,68-1,73 (m, 4H), 1,89-1,92 (m, 2H), 2,13 (tt, J = 12, 3,2 Hz, 1H), 2,30 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 6,65 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 12,04 (s, 1H). EM (IEN) m/z 366,21 (M+Na)⁺; 342,16 (M-H)⁻.

Ejemplo 35

- 30 Ácido *trans*-4-[[1-(2-metilpropanoiloxi)butoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico (36)

- 35 Siguiendo el procedimiento de carbamiloilación nucleófila general, se hicieron reaccionar ácido tranexámico (800 mg, 5 mmol) y 2-metilpropanoato de 1-[(2,5-dioxopirrolidinil)oxycarbonilo]butilo (700 mg, 2,3 mmol) en la mezcla de MTBE/acetona/agua (16 ml), produciendo el compuesto del título 36 (100 mg, 13% de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco después del tratamiento y la purificación por HPLC preparativa guiada a masas. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0,87-0,95 (m, 8H), 1,08 (d, J = 4,0 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 4,0 Hz, 3H), 1,21-1,41 (m a, 5H), 1,68-1,73 (m, 4H), 1,89-1,91 (m, 2H), 2,13 (tt, J = 12, 3,2 Hz, 1H), 2,79-2,88 (m, 3H), 6,65 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 12,04 (s, 1H). EM (IEN) m/z 366,21 (M+Na)⁺; 342,16 (M-H)⁻.

Ejemplo 36

Ácido *trans*-4-[[1-(3-metilbutanoiloxi)butoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico (37)

- 45 Siguiendo el procedimiento de carbamiloilación nucleófila general, se hicieron reaccionar ácido tranexámico (800 mg, 5,0 mmol) y 3-metilbutanoato de 1-[(2,5-dioxopirrolidinil)oxycarbonilo]butilo (700 mg, 2,2 mmol) en la mezcla de MTBE/acetona/agua (16 ml), produciendo el compuesto del título 37 (120 mg, 15% de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco después del tratamiento y la purificación por HPLC preparativa guiada a masas. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0,87-0,95 (m, 11H), 1,21-1,41 (m a, 5H), 1,68-1,73 (m, 4H), 1,89-2,02 (m, 3H), 2,10-2,22 (m, 3H), 2,80-2,89 (m, 2H), 6,65 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 12,04 (s, 1H). EM (IEN) m/z 380,23 (M+Na)⁺; 356,18 (M-H)⁻.

Ejemplo 37

- 55 Ácido *trans*-4-[[1-(2,2-dimetilpropanoiloxi)butoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico (38)

- 60 Siguiendo el procedimiento de carbamiloilación nucleófila general, se hicieron reaccionar ácido tranexámico (800 mg, 5,0 mmol) y 2,2-dimetilpropanoato de 1-[(2,5-dioxopirrolidinil)oxycarbonilo]butilo (700 mg, 2,2 mmol) en la mezcla de MTBE/acetona/agua (16 ml), produciendo el compuesto del título 38 (90 mg, 12% de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco después del tratamiento y la purificación por HPLC preparativa guiada a masas. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0,87-0,99 (m, 5H), 1,12-1,38 (m a, 14H), 1,69-1,74 (m, 4H), 1,89-1,92 (m, 2H), 2,13 (tt, J = 12,3,2 Hz, 1H), 2,78-2,91 (m, 2H), 6,61 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 12,04 (s, 1H). EM (IEN) m/z 380,22 (M+Na)⁺; 356,18 (M-H)⁻.

ES 2 345 784 T3

Ejemplo 38

Ácido *trans*-4-[[1-(benzoiloxi)butoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico (39)

5 Siguiendo el procedimiento de carbamiloilación nucleófila general, se hicieron reaccionar ácido tranexámico (800 mg, 5 mmol) y benzoato de 1-[(2,5-dioxopirrolidinil)oxycarbonilo]butilo (700 mg, 2,1 mmol) en la mezcla de MTBE/acetona/agua (16 ml), produciendo el compuesto del título 39 (150 mg, 19% de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco después del tratamiento y la purificación por HPLC preparativa guiada a masas. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0,84-0,99 (m, 5H), 1,20-1,38 (m a, 3H), 1,41-1,51 (m, 2H), 1,70-1,73 (m, 2H), 1,84-1,89 (m, 4H),
10 2,11 (tt, J = 12,3,2 Hz, 1H), 2,82-2,91 (m, 2H), 6,61 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,52-7,58 (m, 3H), 7,47 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,95-7,97 (m, 2H), 12,04 (s, 1H). EM (IEN) m/z 400,15 (M+Na)⁺; 376,16 (M-H)⁻.

Ejemplo 39

Ácido *trans*-4-[[1-(acetoxi)-2-metilpropoxycarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico (40)

15 Siguiendo el procedimiento de carbamiloilación nucleófila general, se hicieron reaccionar ácido tranexámico (472 mg, 3,0 mmol) y acetato de 1-[(2,5-dioxopirrolidinil)oxycarbonilo]-2-metilpropilo (306 mg, 1,12 mmol) en la mezcla de MTBE/acetona/agua (16 ml), produciendo el compuesto del título 40 (89 mg, 28% de rendimiento) en forma de un sólido oleoso después del tratamiento y la purificación por HPLC preparativa guiada a masas. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0,83-0,95 (m a, 8H), 1,18-1,37 (m, 3H), 1,65-1,73 (m a, 2H), 1,84-1,97 (m a, 3H), 2,02 (s, 3H), 2,10 (tt, J = 12,0, 3,6 Hz, 1H), 2,78-2,84 (m, 2H), 6,41 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,97 (s a, 1H). EM (IEN) m/z 338,16 (M+Na)⁺; 314,12 (M-H)⁻.

Ejemplo 40

Ácido *trans*-4-[[1-(propanoiloxi)-2-metilpropoxycarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico (41)

30 Siguiendo el procedimiento de carbamiloilación nucleófila general, se hicieron reaccionar ácido tranexámico (250 mg, 1,6 mmol) y propanoato de 1-[(2,5-dioxopirrolidinil)oxycarbonilo]-2-metilpropilo (230 mg, 0,80 mmol) en la mezcla de MTBE/acetona/agua (16 ml), produciendo el compuesto del título 41 (70 mg, 21% de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco después del tratamiento y la purificación por HPLC preparativa guiada a masas. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0,85-0,92 (m, 8H), 1,08 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,17-1,32 (m a, 3H), 1,68 (d, J = 12 Hz, 2H), 1,85-1,96 (m a, 3H), 2,05-2,12 (m, 1H), 2,25-2,36 (m a, 2H), 2,80 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,97 (s a, 1H). EM (IEN) m/z 352,12 (M+Na)⁺; 328,14 (M-H)⁻.

Ejemplo 41

Ácido *trans*-4-[[1-(pentanoiloxi)-2-metilpropoxycarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico (42)

45 Siguiendo el procedimiento de carbamiloilación nucleófila general, se hicieron reaccionar ácido tranexámico (700 mg, 4,5 mmol) y pentanoato de 1-[(2,5-dioxopirrolidinil)oxycarbonilo]-2-metilpropilo (500 mg, 1,6 mmol) en la mezcla de MTBE/acetona/agua (16 ml), produciendo el compuesto del título 42 (150 mg, 27% de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco después del tratamiento y la purificación por HPLC preparativa guiada a masas. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0,83-0,92 (m a, 11H), 1,17-1,32 (m a, 5H), 1,45-1,52 (m, 2H), 1,68 (d, J = 12 Hz, 2H), 1,85-1,94 (m a, 3H), 2,04-2,12 (m, 1H), 2,27-2,32 (m a, 1H), 2,83 (td, J = 7,2, 1,6 Hz, 2H), 2,78-2,82 (m, 2H), 6,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,97 (s a, 1H). EM (IEN) m/z 380,16 (M+Na)⁺; 356,17 (M-H)⁻.

Ejemplo 42

Ácido *trans*-4-[[1-(butanoiloxi)-2-metilpropoxycarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico (43)

55 Siguiendo el procedimiento de carbamiloilación nucleófila general, se hicieron reaccionar ácido tranexámico (472 mg, 3,0 mmol) y butanoato de 1-[(2,5-dioxopirrolidinil)oxycarbonilo]-2-metilpropilo (602 mg, 2,0 mmol) en la mezcla de MTBE/acetona/agua (16 ml), produciendo el compuesto del título 43 (513 mg, 75% de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco después del tratamiento y la purificación por HPLC preparativa guiada a masas. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0,83-0,95 (m a, 11H), 1,17-1,38 (m a, 3H), 1,48-1,58 (m, 2H), 1,65-1,73 (m a, 2H), 1,83-1,98 (m a, 3H), 2,10 (tt, J = 12,0, 3,2 Hz, 1H), 2,21-2,32 (m a, 2H), 2,75-2,87 (m a, 2H), 6,44 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 6,0 Hz), 11,97 (s a, 1H). EM (IEN) m/z 366,21 (M+Na)⁺; 342,16 (M-H)⁻.

ES 2 345 784 T3

Ejemplo 43

Ácido trans-4-[[1-(2-metilpropanoiloxi)-2-metilpropoxycarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico (44)

- 5 Siguiendo el procedimiento de carbamoylación nucleófila general, se hicieron reaccionar ácido tranexámico (472 mg, 3,0 mmol) y 2-metilpropanoato de 1-[(2,5-dioxopirrolidinil)oxycarbonilo]xi]-2-metilpropilo (603 mg, 2,0 mmol) en la mezcla de MTBE/acetona/agua (16 ml), produciendo el compuesto del título 44 (486 mg, 71% de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco después del tratamiento y la purificación por HPLC preparativa guiada a masas. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,82-0,94 (m a, 8H), 1,06 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,08 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,16-1,38 (m a, 3H), 1,64-1,73 (m a, 2H), 1,82-1,92 (m a, 3H), 2,10 (tt, J = 12,0, 3,6 Hz, 1H), 2,52 (sept., J = 6,8 Hz, 1H), 2,74-2,87 (m a, 2H), 6,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,97 (s a, 1H). EM (IEN) m/z 366,08 (M+Na)⁺; 342,04 (M-H)⁻.

15 Ejemplo 44

trans-4-[[1-(2-Metilpropanoiloxi)-2-metilpropoxycarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxilato sódico (45)

- 20 Siguiendo el procedimiento de carbamoylación nucleófila general para la formación de los carboxilatos sódicos correspondientes de aciloxialquilcarbamatos de ácido tranexámico, se hicieron reaccionar 3,434 g (10,0 mmol) del ácido *trans-4-[[1-(2-metilpropanoiloxi)-2-metilpropoxycarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico* 44 con 840,1 mg (10,0 mmol) de bicarbonato sódico (NaHCO₃) en 60 ml de una mezcla de acetonitrilo y agua (1:2), produciendo 3,654 g (cuant.) del compuesto del título 45 en forma de un polvo incoloro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,72-0,84 (m, 2H), 0,87-0,92 (m, 6H), 1,04-1,20 (m, 8H), 1,20-1,32 (m, 1H), 1,59-1,73 (m, 3H), 1,74-1,83 (m, 2H), 1,88-1,98 (m, 1H), 2,46-2,56 (m, 1H), 2,72-2,84 (m a, 2H), 6,42 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 5,6 Hz, 1H). EM (IEN) m/z 366,14 (M+Na)⁺; 342,16 (M-H)⁻.

Ejemplo 45

- 30 *Ácido trans-4-[[1-(3-metilbutanoiloxi)-2-metilpropoxycarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico (46)*

- 35 Siguiendo el procedimiento de carbamoylación nucleófila general, se hicieron reaccionar ácido tranexámico (472 mg, 3,0 mmol) y 3-metilbutanoato de 1-[(2,5-dioxopirrolidinil)oxycarbonilo]xi]-2-metilpropilo (558 mg, 1,77 mmol) en la mezcla de MTBE/acetona/agua (16 ml), produciendo el compuesto del título 46 (75 mg, 12% de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco después del tratamiento y la purificación por HPLC preparativa guiada a masas. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,82-0,94 (m a, 14H), 1,17-1,37 (m, 3H), 1,65-1,73 (m a, 2H), 1,83-2,01 (m a, 4H), 2,09 (tt, J = 12,4, 3,6 Hz, 1H), 2,17 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,74-2,87 (m a, 2H), 6,45 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,97 (s a, 1H). EM (IEN) m/z 380,23 (M+Na)⁺; 356,18 (M-H)⁻.

Ejemplo 46

- 45 *Ácido trans-4-[[1-(2,2-dimetilpropanoiloxi)-2-metilpropoxycarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico (47)*

- 50 Siguiendo el procedimiento de carbamoylación nucleófila general, se hicieron reaccionar ácido tranexámico (472 mg, 3,0 mmol) y 2,2-dimetilpropanoato de 1-[(2,5-dioxopirrolidinil)oxycarbonilo]xi]-2-metilpropilo (631 mg, 2,0 mmol) en la mezcla de MTBE/acetona/agua (16 ml), produciendo el compuesto del título 47 (23 mg, 3% de rendimiento) en forma de un polvo blanquecino después del tratamiento y la purificación por HPLC preparativa guiada a masas. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,81-0,94 (m a, 8H), 1,12 (s, 9H), 1,17-1,38 (m, 3H), 1,64-1,72 (m a, 2H), 1,82-2,00 (m a, 3H), 2,09 (tt, J = 12,4, 3,2 Hz, 1H), 2,72-2,89 (m a, 2H), 6,40 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 11,98 (s a, 1H). EM (IEN) m/z 380,23 (M+Na)⁺; 356,18 (M-H)⁻.

55 Ejemplo 47

Ácido trans-4-[[1-(ciclohexilcarbonilo)xi]-2-metilpropoxycarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico (48)

- 60 Siguiendo el procedimiento de carbamoylación nucleófila general, se hicieron reaccionar ácido tranexámico (1,4 g, 8,0 mmol) y ciclohexanocarboxilato de 1-[(2,5-dioxopirrolidinil)oxycarbonilo]xi]-2-metilpropilo (1,0 g, 2,9 mmol) en la mezcla de MTBE/acetona/agua (16 ml), produciendo el compuesto del título 48 (300 mg, 27% de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco después del tratamiento y la purificación por HPLC preparativa guiada a masas. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,83-0,92 (m a, 8H), 1,15-1,35 (m a, 8H), 1,54-1,95 (m a, 10H), 2,08 (tt, J = 12,0, 3,6 Hz, 1H), 2,27-2,32 (m a, 1H), 2,74-2,83 (m a, 2H), 6,41 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,97 (s a, 1H). EM (IEN) m/z 406,14 (M+Na)⁺; 382,17 (M-H)⁻.

Ejemplo 48

Ácido trans-4-[[1-(benzoiloxi)-2-metilpropoxycarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico 49

5 Siguiendo el procedimiento de carbamoylación nucleófila general, se hicieron reaccionar ácido tranexámico (630 mg, 4,0 mmol) y benzoato de 1-[(2,5-dioxopirrolidinil)oxycarbonilo]xi]-2-metilpropilo (500 mg, 1,5 mmol) en la mezcla de MTBE/acetona/agua (16 ml), produciendo el compuesto del título 49 (200 mg, 35% de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco después del tratamiento y la purificación por HPLC preparativa guiada a masas. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,84-0,91 (m a, 2H), 0,99 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,16-1,31 (m a, 3H), 1,66-1,68 (m a, 2H),
 10 1,82-1,85 (m, 2H), 2,03-2,12 (m a, 2H), 2,80 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,11 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 7,71 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 2H), 11,97 (s a, 1H). EM (IEN) m/z 400,08 (M+Na)⁺; 376,10 (M-H)⁻.

15 Ejemplo 49

Ácido trans-4-[[1-(butanoiloxi)-1-ciclohexilmetoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico 50

20 Siguiendo el procedimiento de carbamoylación nucleófila general, se hicieron reaccionar ácido tranexámico (472 mg, 3,0 mmol) y butanoato de 1-[(2,5-dioxopirrolidinil)oxycarbonilo]xi]ciclohexilmetilo (683 mg, 2,0 mmol) en la mezcla de MTBE/acetona/agua (16 ml), produciendo el compuesto del título 50 (329 mg, 43% de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco después del tratamiento y la purificación por HPLC preparativa guiada a masas. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,83-0,95 (m a, 5H), 0,96-1,37 (m a, 8H), 1,47-1,57 (m, 2H), 1,58-1,74 (m a, 8H), 1,83-1,92 (m a, 2H), 2,09 (tt, J = 12,0, 3,6 Hz, 1H), 2,26 (td, J = 7,6,0,8 Hz, 2H), 2,74-2,86 (m, 2H), 6,44 (d, J =
 25 5,6 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,97 (s a, 1H). EM (IEN) m/z 406,24 (M+Na)⁺; 382,23 (M-H)⁻.

Ejemplo 50

30 *Ácido trans-4-[[1-(2-metilpropanoiloxi)-1-ciclohexilmetoxicarbonil]aminometil]-ciclohexano-carboxílico (51)*

35 Siguiendo el procedimiento de carbamoylación nucleófila general, se hicieron reaccionar ácido tranexámico (472 mg, 3,0 mmol) y 2-metilpropanoato de 1-[(2,5-dioxopirrolidinil)oxycarbonilo]xi]ciclohexilmetilo (683 mg, 2,0 mmol) en la mezcla de MTBE/acetona/agua (16 ml), produciendo el compuesto del título 51 (327 mg, 43% de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco después del tratamiento y la purificación por HPLC preparativa guiada a masas. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,81-0,94 (m a, 2H), 1,00-1,36 (m a, 14H), 1,58-1,74 (m a, 8H), 1,83-1,91 (m a, 2H), 2,09 (tt, J = 12,0,3,6 Hz, 1H), 2,51 (sept., J = 6,8 Hz, 1H), 2,74-2,86 (m, 2H), 6,41 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,40 (t a, J = 5,6 Hz, 1H), 11,97 (s a, 1H). EM (IEN) m/z 406,18 (M+Na)⁺; 382,19 (M-H)⁻.

40 Ejemplo 51

Procedimientos Convencionales para la Determinación de la Escisión Enzimática de Profármacos In Vitro

45 Las estabildades de profármacos se evaluaron en uno o más sistemas *in vitro* usando una diversidad de preparaciones tisulares siguiendo procedimientos conocidos en la técnica. También se midió la estabilidad química de profármacos en tampones acuosos a un pH de 2,0, 7,4 y 8,0. Se obtuvieron tejidos de fuentes comerciales (por ejemplo, Pel-Freez Biologicals, Rogers, AR o GenTest Corporation, Woburn, MA). Las condiciones experimentales usadas para los estudios *in vitro* se describen en la Tabla 1. Cada preparación se incubó con compuesto de ensayo a 37°C durante una
 50 hora. Se retiraron alícuotas (50 µl) a 0, 30 y 60 min y se inactivaron con ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo. Después, las muestras se centrifugaron y se analizaron mediante CL/EM/EM. La estabilidad de profármacos hacia enzimas específicas (por ejemplo, peptidasas, etc.) también se evaluó *in vitro* por incubación con la enzima purificada.

55 *Estabilidad a Pancreatina:* Se realizaron estudios de estabilidad por incubación de un profármaco (5 µM) con pancreatina al 1% (p/v) (Sigma, P-1625, de páncreas porcino) en tampón Tris 0,025 M que contenía NaCl 0,5 M (pH 7,5) a 37°C durante 60 min. La reacción se detuvo por adición de 2 volúmenes de metanol. Después de la centrifugación a 14.000 rpm durante 10 min, el sobrenadante se retiró y se analizó mediante CL/EM/EM.

60 *Estabilidad de Homogeneizado de Caco-2 S9:* Se cultivaron células Caco-2 durante 21 días antes de su recogida. Se retiró el medio de cultivo y las monocapas de células se aclararon y se retiraron por raspado en fosfato sódico 10 mM/cloruro potásico 0,15 M enfriado en hielo, pH 7,4. Se lisaron las células por sonicación a 4°C usando un sonicador de sonda. Después las células lisadas se transfirieron a viales de centrifuga de 1,5 ml y se centrifugaron a 9.000 g durante 20 min a 4°C. Los sobrenadantes resultantes (fracción S9 de homogeneizado de células Caco-2) se dividió en alícuotas en viales de 0,5 ml y se almacenó a -80°C hasta su uso.

65

TABLA 1

Condiciones Convencionales para Estudios de Metabolismo In Vitro de Profármacos

Preparación	Concentración de Sustrato	Cofactores
Plasma de Rata	2,0 pM	Ninguno
Plasma Humano	2,0 µM	Ninguno
Hígado de Rata S9 (0,5 mg/ml)	2,0 µM	NADPH*
Hígado Humano S9	2,0 µM (0,5 mg/ml)	NADPH*
Intestino Humano S9 (0,5 mg/ml)	2,0 µM	NADPH*
CarboxipeptidasaA (10 unidades/ml)	2,0 µM	Ninguno
Homogeneizado de Caco-2	5,0 µM	Ninguno
Pancreatina	5,0 µM	Ninguno
* sistema generador de NADPH, por ejemplo, NADP ⁺ 1,3 mM, glucosa-6-fosfato 3,3 mM, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa 0,4 U/ml, cloruro de magnesio 3,3 mM magnesio y fosfato de potasio 0,95 mg/ml, pH 7,4.		

Para estudios de estabilidad, se incubó un profármaco (5 µM) en fracción S9 de homogeneizado Caco-2 (0,5 mg de proteína por ml) durante 60 min a 37°C. Se determinaron las concentraciones de profármaco intacto y ácido tranexámico liberado a tiempo cero y 60 min usando CL/EM/EM.

Estabilidad Dependiente de pH: Se midió la estabilidad dependiente de pH a largo plazo de profármaco de ácido tranexámico a 37°C medido mediante CL/EM/EM a cinco valores de pH representativos diferentes de pH 2,0 a pH 8,0. La concentración de ensayo era de 5 µM. La cantidad de profármaco restante y la cantidad de ácido tranexámico liberado del profármaco se determinó a 0 horas y después de 24 horas.

Los compuestos 13, 15-19, 32-34, 44, 46, 48-49 y 51, por ejemplo, mostraban una buena estabilidad de pH 2 a pH 8, son estables en presencia de pancreatina y lavado de colon (>40% de profármaco intacto restante después de una incubación de 60 min) y se hidrolizan ampliamente para liberar ácido tranexámico en presencia de hígado humano S9 (< 15% profármaco restante después de una incubación de 60 min).

Ejemplo 52

Determinación In Vitro de Permeabilidad Celular Caco-2 de Profármacos

La permeabilidad pasiva de los profármacos de la presente divulgación puede evaluarse *in vitro* usando procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica (Véase, por ejemplo, Stewart, y col., *Pharm. Res.*, 1995, 12, 693). Por ejemplo, puede evaluarse la permeabilidad pasiva por examen del flujo de un profármaco a través de una monocapa polarizada de células cultivadas (por ejemplo, células Caco-2).

Se sembraron células Caco-2 obtenidas de cultivo continuo (pase inferior a 28) a alta densidad en filtros de polycarbonato Transwell. Las células se mantuvieron con DMEM/suero bovino fetal al 10%, aminoácidos no esenciales 1 mM y L-Gln 6 mM, CO₂ al 5%/O₂ al 95%, a 37°C hasta el día del experimento. Se realizaron estudios de permeabilidad a pH 6,5 apicalmente (en tampón MES 50 mM que contiene CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 1 mM, NaCl 150 mM, KCl 3 mM, NaH₂PO₄ 1 mM, glucosa 5 mM) y pH 7,4 basolateralmente (en solución salina equilibrada de Hanks que contiene HEPES 10 mM) en presencia de inhibidores de bombas de salida (MK-571 250 µM y Verapamilo 250 µM). Se pusieron insertos en placas de 12 ó 24 pocillos que contenían tampón y se incubaron durante 30 min a 37°C. Se añadió profármaco (200 µM) al compartimento apical o basolateral (donador) y se determinaron las concentraciones de profármaco y/o fármaco precursor liberado en el compartimento opuesto (receptor) a intervalos superiores a 1 hora usando CL/EM/EM. Los valores de permeabilidad aparente (P_{ap}) se calcularon usando la ecuación:

$$P_{ap} = V_r (dC/dt) / (A c_0)$$

ES 2 345 784 T3

donde V_r es el volumen del compartimento receptor en ml; dC/dt es el flujo total de profármaco y fármaco precursor ($\mu M/s$), determinado a partir de la pendiente de la representación de concentración en el compartimento receptor frente al tiempo; C_0 es la concentración inicial de profármaco en μM ; y A es el área de superficie de la membrana en cm^2 . Profármacos con una permeabilidad transcelular significativa pueden demostrar un valor de P_{ap} de $\geq 1 \times 10^{-6} cm/s$, por ejemplo, un valor de P_{ap} de $\geq 1 \times 10^{-5} cm/s$, o incluso un valor de P_{ap} de $\geq 5 \times 10^{-5} cm/s$. Los valores típicos de P_{ap} obtenidos para profármacos de la presente divulgación se muestran en la Tabla 2.

TABLA 2

Permeabilidad celular Caco-2 de profármacos de aciloxialquilcarbamato del ácido tranexámico

Compuesto	P_{ap} (apical a basolateral) ($\times 10^{-5} cm/s$)	P_{ap} (basolateral a apical) ($\times 10^{-5} cm/s$)	Relación A-B/B-A
1	0,04	0,03	1,3
4	4,74	0,62	7,7
7	4,06	0,97	4,2
10	6,04	1,22	4,9
13	5,09	1,07	4,8
14	4,49	1,34	3,4
15	7,32	1,20	6,1
17	4,87	1,22	4,0
19	7,24	1,39	5,2
23	7,90	1,77	4,5
36	3,77	0,84	4,5
42	4,68	1,59	2,9
44	6,05	2,70	2,2
48	5,58	1,79	3,1
49	4,50	1,54	2,9

Los datos de la Tabla 2 muestran que los profármacos desvelados en el presente documento tienen una alta permeabilidad celular y deberían absorberse bien desde el intestino. Las permeabilidades apical a basolateral de estos profármacos superan sus permeabilidades basolateral a apical. Esto sugiere que estos compuestos son sustratos para mecanismos de transporte activo presentes en la membrana apical de células Caco-2 (aunque algún componente de esta permeabilidad transcelular también puede estar mediado por difusión pasiva).

Ejemplo 53

Farmacocinética del Ácido Tranexámico Después de la Administración de Ácido Tranexámico o Profármaco de Ácido Tranexámico a Ratas

Se administró ácido tranexámico o un profármaco de ácido tranexámico de la presente divulgación como una inyección en embolada intravenosa (i.v.), mediante sonda oral (p.o.) o mediante administración intracolónica (i.c) por medio de un catéter permanente en el colon ascendente a grupos de cuatro a seis ratas Sprague-Dawley macho adultas (de un peso de aproximadamente 250 g). Los animales se mantuvieron en ayunas durante una noche antes del estudio y durante 4 horas después de la dosificación y estaban conscientes en el momento del experimento. Cuando se administró por vía intravenosa, el ácido tranexámico se administró como una solución en agua a una dosis equivalente a 16 mg (0,1 mmol) de ácido tranexámico por kg de peso corporal. Los profármacos se administraron por vía oral o por vía intracolónica como una suspensión en metilcelulosa al 0,5% en Tween 80 al 0,1% a una dosis equivalente a 16 mg (0,1 mmol) de ácido tranexámico por kg de peso corporal. Se obtuvieron muestras de sangre (300 μl) por medio de una cánula en la vena yugular a intervalos superiores a 8 horas después de la dosificación oral. La sangre se inactivó inmediatamente usando metanol y después se congeló a $-80^\circ C$ hasta su análisis.

ES 2 345 784 T3

El procedimiento siguiente se usó para preparar muestras de sangre para su análisis:

1. Se recogió sangre de rata (100 μ l) a tiempos diferentes en tubos K2EDTA, 300 μ l de metanol y la mezcla se agitó vorticialmente para mezclar los ingredientes.

2. Se inactivó sangre de rata de control (90 μ l) con 300 μ l de metanol. Después, se añadieron diez μ l de una solución madre patrón (0,04, 0,2, 1, 5, 25 y 100 μ g/ml) al tubo individualmente. Después, se añadieron 20 μ l de p-clorofenilalanina (5 μ g/ml en metanol al 50%) a cada tubo para preparar un patrón de calibración final (0,004, 0,02, 0,1, 0,5, 2,5 y 10 μ g/ml). Las muestras se agitaron vorticialmente y se centrifugaron a 14.000 rpm durante 20 min.

3. A las muestras de sangre inactivadas se les añadieron 20 μ l de p-clorofenilalanina (5 μ g/ml en metanol al 50%), las muestras se agitaron vorticialmente y se centrifugaron a 14.000 rpm durante 20 min.

4. El sobrenadante se analizó por CL/EM/EM.

El procedimiento siguiente se usó para análisis de CL/EM/EM de las muestras de sangre preparadas. Se usó un espectrómetro de CL/EM/EM API 4000 o 2000 equipado con bombas binarias Agilent 1100 y un aparato de muestreo automático CTC HTS-PAL en el análisis. Se usó una columna de 5 μ m, 100 x 4,6 mm, ThermoHypersil-BetaSil C18, durante el análisis. La fase móvil para el análisis de ácido tranexámico y profármaco era (A) ácido fórmico al 0,1% en agua y (B) ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo. Las condiciones del gradiente eran: de eluyente B al 2% a eluyente B al 95% durante 2,5 min, después a eluyente B al 98% hasta 4,0 min. A los 4,1 min, se volvió a eluyente B al 2% y se mantuvo a eluyente B al 2% hasta el 6,0 min. El caudal era de 1 ml/min. Se usó una fuente de IEN en el API 4000. El análisis de ácido tranexámico se realizó en modo ión positivo y se usó el modo ión negativo para el análisis de profármacos de ácido tranexámico.

La transición de MRM para cada analito se optimizó usando soluciones patrón. Se inyectaron 20 μ l de la muestra. Se realizó un análisis no compartimental usando WinNonlin (v.3.1 Professional Version, Pharsight Corporation, Mountain View, California) en perfiles animales individuales. Se realizó un resumen de índices estadísticos sobre estimaciones de parámetros principales para $C_{\text{máx}}$ (concentración máxima observada después de la dosificación), $T_{\text{máx}}$ (el tiempo hasta la concentración máxima es el tiempo al que se observa la concentración máxima), $AUC_{(0-1)}$ (área bajo la curva de concentración sérica-tiempo desde el tiempo cero hasta el tiempo de la última recogida, estimada usando el procedimiento trapezoidal lineal logarítmico), $AUC_{(0-\infty)}$ (área bajo la curva de concentración sérica-tiempo desde el tiempo cero hasta el infinito, estimada usando el procedimiento trapezoidal lineal logarítmico hasta el último tiempo de recogida con extrapolación a infinito) y $t_{1/2}$ (semivida terminal).

La biodisponibilidad oral o intracolónica (F) del ácido tranexámico se determinó por comparación del área bajo la curva de la concentración de ácido tranexámico frente al tiempo (AUC) después de la administración oral o intracolónica de ácido tranexámico o profármaco con la AUC de la curva de la concentración de ácido tranexámico frente al tiempo después de la administración intravenosa de ácido tranexámico en una base normalizada por dosis. Una AUC_{inf} de 22,2 h μ g/ml para el ácido tranexámico administrado por vía intravenosa (dosificado a 16 mg/kg) se usó para los cálculos de la biodisponibilidad de ácido tranexámico liberado de profármacos después de la absorción. Los resultados para el ácido tranexámico y el profármaco de tranexámico 13 se muestran en la Tabla 3, Figura 1 y Figura 2. En la Tabla 3, los valores representan la media $\pm$ 1DT. Cuando se administraban por vía intracolónica, cada uno de los compuestos 13-20, 23-24 y 44-45, por ejemplo, mostraban una biodisponibilidad de ácido tranexámico superior a ocho veces mayor en comparación con la biodisponibilidad del ácido tranexámico cuando el propio ácido tranexámico se administraba por vía intracolónica.

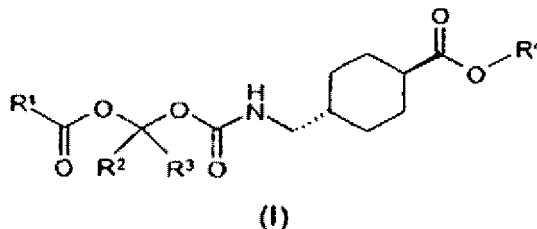
TABLA 3

Parámetros farmacocinéticos de ácido tranexámico y un profármaco de ácido tranexámico

	Ácido Tranexámico	Ácido Tranexámico	Compuesto 13	Compuesto 13
Vía de Administración	p.o	i.c.	p.o	i.c.
$C_{\text{máx}}$ (μ g/ml)	2,06 (0,45)	0,22 (0,22)	5,64 (0,58)	7,82(5,2)
$T_{\text{máx}}$ (h)	1,1 (0,5)	3,1 (2,4)	0,8 (0,3)	0,5 (0,1)
$T_{1/2-\lambda}$ (h)	1,9 (0,1)	1,7 (1,6)	2,2 (0,2)	4,2 (0,8)
AUCt (h· μ g/ml)	7,3 (1,8)	0,6 (0,7)	15,7 (2,0)	15,7 (2,0)
AUC_{inf} (h· μ g/ml)	7,8 (1,9)	0,8 (0,8)	17,1 (2,0)	21,5 (2,3)
F^* (%)	37 (7)	5 (4)	73 (9)	98 (10)

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en la que:

R^1 se selecciona entre alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, arilo C_{6-10} , arilo C_{6-10} sustituido, cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilo C_{3-7} sustituido, arilalquilo C_{7-16} y arilalquilo C_{7-16} sustituido;

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, arilo C_{6-10} , arilo C_{6-10} sustituido, cicloalquilo C_{3-7} y cicloalquilo C_{3-7} sustituido;

R^4 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilo C_{3-7} sustituido, arilo C_{6-10} , arilo C_{6-10} sustituido, arilalquilo C_{7-16} , arilalquilo C_{7-16} sustituido, trialquilsililo C_{3-12} y arildialquilsililo C_{7-14} ;

y

en la que cada grupo sustituyente se selecciona independientemente entre al menos uno de alquilo C_{1-3} , -OH, -NH₂, -SH, alcoxi C_{1-3} , acilo C_{1-3} , tioalquilo C_{1-3} , alcoxicarbonilo C_{1-3} , alquilamino C_{1-3} y dialquilamino C_{1-3} .

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 se selecciona entre alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido, fenilo, fenilo sustituido, ciclohexilo y ciclohexilo sustituido.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 se selecciona entre metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, fenilo, *o*-tolilo y ciclohexilo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^4 se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, *terc*-butilo, alilo, bencilo, 4-metoxi-bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, *terc*-butildimetilsililo y fenildimetilsililo.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^4 se selecciona entre hidrógeno, alilo, bencilo y trimetilsililo.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^4 es hidrógeno.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, fenilo y ciclohexilo.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^2 es hidrógeno y R^3 se selecciona entre metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, fenilo y ciclohexilo.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 se selecciona entre metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, fenilo, *o*-tolilo y ciclohexilo, R^2 es hidrógeno, y R^3 se selecciona entre metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, fenilo y ciclohexilo.

10. El compuesto de la reivindicación 9, en el que R^4 es hidrógeno.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre:

ácido *trans*-4-{[(2-metilpropanoiloxi)metoxycarbonil]aminometil}-ciclohexanocarboxílico;

ácido *trans*-4-{[(2,2-dimetilpropanoiloxi)metoxycarbonil]-aminometil}-ciclohexanocarboxílico;

ES 2 345 784 T3

ácido *trans*-4-[[1-(3-metilbutanoiloxi)metoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico;

ácido *trans*-4-[[1-(benzoiloxi)metoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico;

5 ácido *trans*-4-[[1-(2-metilpropanoiloxi)etoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico;

ácido *trans*-4-[[1-(2-metilpropanoiloxi)propoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico;

10 ácido *trans*-4-[[1-(2-metilpropanoiloxi)-2-metilpropoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico;

ácido *trans*-4-[[1-(benzoiloxi)-2-metilpropoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico;

ácido *trans*-4-[[1-(ciclohexilcarboniloxi)-2-metilpropoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico;

15 ácido *trans*-4-[[1-(pentanoiloxi)-2-metilpropoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico;

ácido *trans*-4-[[1-(propanoiloxi)-2-metilpropoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico;

ácido *trans*-4-[[1-(butanoiloxi)etoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico;

20 ácido *trans*-4-[[1-(pentanoiloxi)etoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico;

ácido *trans*-4-[[1-(3-metilbutanoiloxi)etoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico;

25 ácido *trans*-4-[[1-(2,2-dimetilpropanoiloxi)etoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico;

ácido *trans*-4-[[1-(ciclohexilcarboniloxi)etoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico;

ácido *trans*-4-[[1-(benzoiloxi)etoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico;

30 ácido *trans*-4-[[1-(2-metilbenzoiloxi)etoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico;

ácido *trans*-4-[[1-(butanoiloxi)butoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico;

35 ácido *trans*-4-[[1-(2-metilpropanoiloxi)butoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico;

ácido *trans*-4-[[1-(3-metilbutanoiloxi)butoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico;

ácido *trans*-4-[[1-(2,2-dimetilpropanoiloxi)butoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico;

40 ácido *trans*-4-[[1-(benzoiloxi)butoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico;

ácido *trans*-4-[[1-(propanoiloxi)propoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico;

45 ácido *trans*-4-[[1-(butanoiloxi)propoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico;

ácido *trans*-4-[[1-(2,2-dimetilpropanoiloxi)propoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico;

ácido *trans*-4-[[1-(benzoiloxi)propoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico;

50 ácido *trans*-4-[[1-(butanoiloxi)-2-metilpropoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico;

ácido *trans*-4-[[1-(butanoiloxi)-1-ciclohexilmetoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico;

55 ácido *trans*-4-[[1-(2-metilpropanoiloxi)-1-ciclohexilmetoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico;

ácido *trans*-4-[[1-(acetoxi)butoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico;

ácido *trans*-4-[[1-(propanoiloxi)butoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico;

60 ácido *trans*-4-[[1-(acetoxi)-2-metilpropoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico;

ácido *trans*-4-[[1-(3-metilbutanoiloxi)-2-metilpropoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico;

65 ácido *trans*-4-[[1-(2,2-dimetilpropanoiloxi)-2-metilpropoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico;

ácido *trans*-4-[[1-(acetoxi)etoxicarbonil]aminometil]-ciclohexanocarboxílico; y

ácido *trans*-4-{[1-(propanoiloxi)etoxicarbonil]aminometil}-ciclohexanocarboxílico;

sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

12. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre:

Ácido *trans*-4-{[1-(2-metilpropanoiloxi)etoxicarbonil]-aminometil}-ciclohexanocarboxílico;

trans-4-{[1-(2-Metilpropanoiloxi)etoxicarbonil]-aminometil}-ciclohexanocarboxilato sódico;

Ácido (+)-*trans*-4-({[(1*S*)-1-(2-metilpropanoiloxi)etoxi]carbonilamino}metil)-ciclohexanocarboxílico;

trans-4-({[(1*S*)-1-(2-Metilpropanoiloxi)etoxi]carbonilamino}metil)-ciclohexanocarboxilato sódico;

Ácido (-)-*trans*-4-({[(1*R*)-1-(2-metilpropanoiloxi)etoxi]carbonilamino}metil)-ciclohexanocarboxílico;

trans-4-({[(1*R*)-1-(2-Metilpropanoiloxi)etoxi]carbonilamino}metil)-ciclohexanocarboxilato sódico;

Ácido *trans*-4-{[1-(3-metilbutanoiloxi)etoxicarbonil]aminometil}-ciclohexanocarboxílico;

trans-4-{[1-(3-Metilbutanoiloxi)etoxicarbonil]aminometil}-ciclohexanocarboxilato sódico;

Ácido *trans*-4-{[1-(benzoiloxi)etoxicarbonil]aminometil}-ciclohexanocarboxílico;

trans-4-{[1-(Benzoiloxi)etoxicarbonil]aminometil}-ciclohexanocarboxilato sódico;

Ácido *trans*-4-{[1-(2-metilpropanoiloxi)-2-metilpropoxycarbonil]aminometil}-ciclohexanocarboxílico; y

trans-4-{[1-(2-Metilpropanoiloxi)-2-metilpropoxycarbonil]aminometil}-ciclohexanocarboxilato sódico.

13. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre:

ácido (+)-*trans*-4-({[(1*S*)-1-(2-metilpropanoiloxi)etoxi]carbonilamino}metil)-ciclohexanocarboxílico; y

ácido (-)-*trans*-4-({[(1*R*)-1-(2-metilpropanoiloxi)etoxi]carbonilaminometil)-ciclohexanocarboxílico.

14. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre:

trans-4-{[1-(2-metilpropanoiloxi)etoxicarbonil]-aminometil}-ciclohexanocarboxilato sódico;

trans-4-({[(1*S*)-1-(2-metilpropanoiloxi)etoxi]carbonilamino}metil)-ciclohexanocarboxilato sódico; y

trans-4-({[(1*R*)-1-(2-metilpropanoiloxi)etoxi]carbonilamino}metil)-ciclohexanocarboxilato sódico.

15. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

16. La composición farmacéutica de la reivindicación 15, en la que la composición farmacéutica es una formulación oral.

17. La composición farmacéutica de la reivindicación 15, en la que la composición farmacéutica es una formulación tópica.

18. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en la que la composición farmacéutica es una formulación de liberación sostenida.

19. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, para tratar una patología seleccionada entre sangrado excesivo, una enfermedad o trastorno cutáneo y metástasis tumoral en un paciente.

20. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, para tratar el sangrado excesivo en un paciente.

ES 2 345 784 T3

21. La composición farmacéutica de la reivindicación 20, para tratar el sangrado menstrual excesivo en un paciente.

22. La composición farmacéutica de la reivindicación 20, para tratar el sangrado excesivo asociado con cirugía cardíaca, hemorragia gastrointestinal superior, pérdida de sangre en pacientes con cáncer avanzado o sangrado que se produce durante procedimientos dentales en hemofílicos.

23. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, para tratar una enfermedad o trastorno cutáneo seleccionado entre cicatrización de heridas, hiperplasia epidérmica, aspereza de la piel y pigmentación cutánea no deseada en un paciente.

24. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, para tratar la metástasis tumoral en un paciente.

25. La composición farmacéutica de la reivindicación 24, que comprende adicionalmente al menos un agente citotóxico.

26. Uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del sangrado excesivo en un paciente.

27. El uso de la reivindicación 26, en el que el sangrado excesivo es sangrado menstrual excesivo.

28. El uso de la reivindicación 26, en la que el sangrado excesivo está asociado con cirugía cardíaca, hemorragia gastrointestinal alta, pérdida de sangre en pacientes con cáncer avanzado o sangrado que se produce durante procedimientos dentales en hemofílicos.

29. Uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno cutáneo en un paciente.

30. El uso de la reivindicación 29, en el que la enfermedad o trastorno cutáneo se selecciona entre cicatrización de heridas, hiperplasia epidérmica, engrosamiento de la piel y pigmentación cutánea no deseada.

31. Uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la metástasis tumoral en un paciente.

32. El uso de la reivindicación 31, en el que el medicamento comprende al menos un agente citotóxico.

33. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 26-32, en el que el medicamento es una formulación oral.

34. El uso de la reivindicación 33, en el que la formulación oral es una formulación oral de liberación sostenida.

35. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 26-32, en el que el medicamento es una formulación tópica.

36. El uso de la reivindicación 35, en el que la formulación tópica es una formulación tópica de liberación sostenida.

FIGURA 1

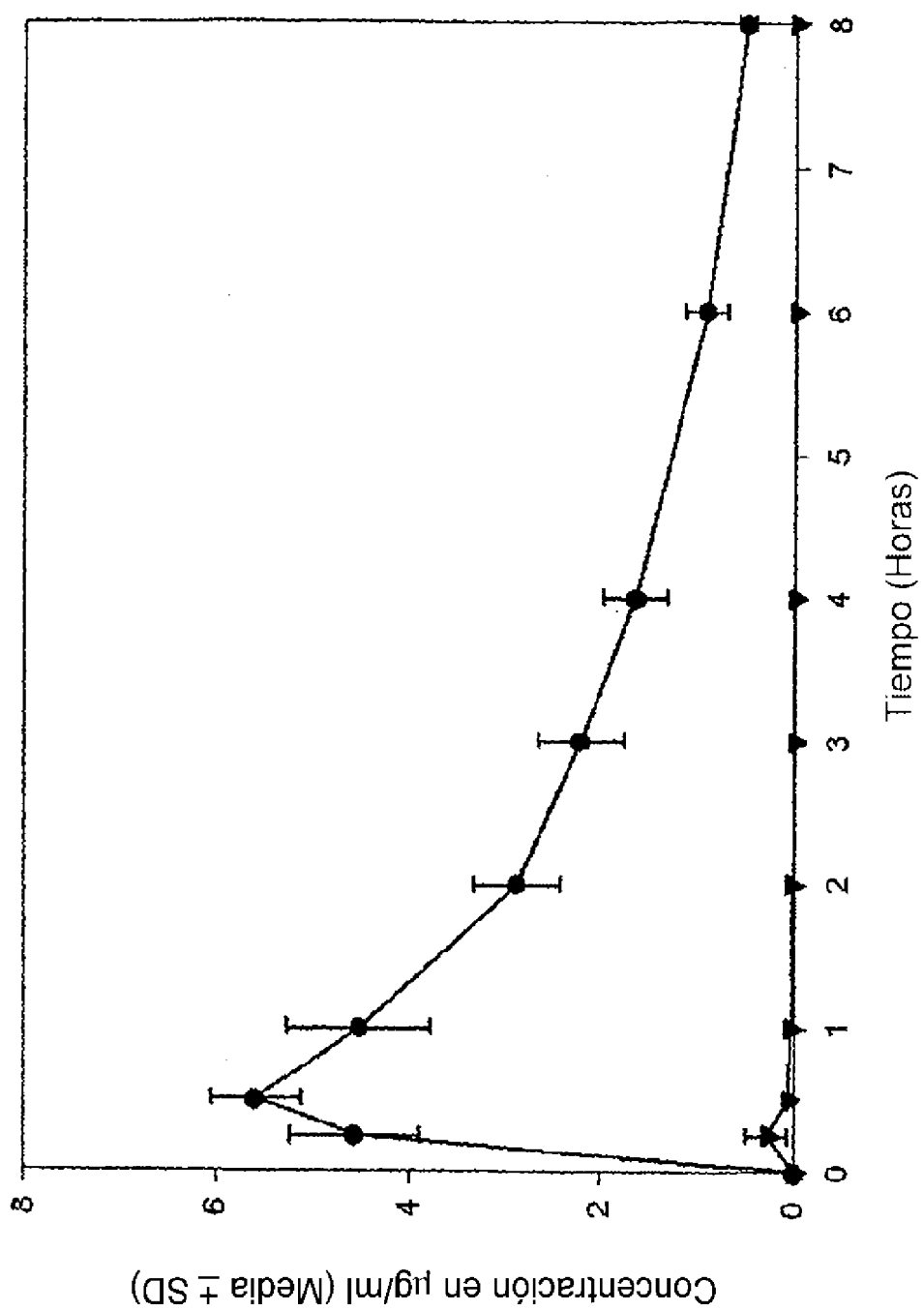


FIGURA 2

