

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 927 307**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2015 E 20170445 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2022 EP 3702357**

54 Título: **Derivado de dihidroindolizinona**

30 Prioridad:

10.12.2014 JP 2014249822

25.12.2014 JP 2014263251

09.03.2015 JP 2015046150

17.08.2015 JP 2015160632

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

04.11.2022

73 Titular/es:

**ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
1-5, Doshomachi 2-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-8526, JP**

72 Inventor/es:

**TANAKA, MOTOYUKI;
KONDO, TAKASHI;
HIROOKA, YASUO;
NISHIYAMA, TAIHEI;
HIRAMATSU, ATSUSHI;
KODA, TOMOYUKI y
KOUYAMA, SHO**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 927 307 T3

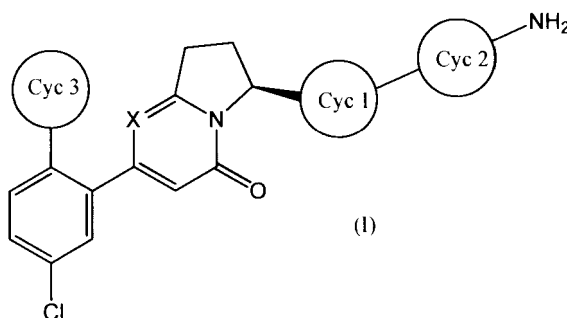
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Derivado de dihidroindolizina

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula general (I)



(en donde todos los símbolos tienen el mismo significado que se describe a continuación), una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo (abreviado en lo sucesivo ocasionalmente como el compuesto de la presente invención).

15 **Técnica anterior**

La trombosis y la tromboembolia que es una complicación de la trombosis (denominada en lo sucesivo enfermedad tromboembólica) están en lo alto de la clasificación junto con el cáncer como la causa de muerte de adultos, y se han convertido en problemas importantes en los últimos años. La enfermedad tromboembólica ocurre por la formación de un trombo en un sitio de lesión vascular. Alternativamente, la enfermedad tromboembólica ocurre cuando se desprende un trombo y es transportado por la corriente sanguínea a otro vaso sanguíneo donde el trombo obstruye un vaso sanguíneo en otro sitio. La enfermedad tromboembólica incluye, por ejemplo, tromboembolia venosa que es un término colectivo para la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar, accidente cerebrovascular cerebral, angina de pecho, infarto de miocardio, otras diversas trombosis arteriales y venosas y similares.

El factor tisular expresado en una pared vascular debido a la lesión de un vaso sanguíneo y similares llega a ser el punto de partida de la cascada de la coagulación de la sangre y forma un complejo con el factor de coagulación de la sangre VII que está presente en la sangre en una cantidad muy pequeña. Este complejo activa el factor de coagulación de la sangre IX y el factor de coagulación de la sangre X, y el factor de coagulación de la sangre X activado convierte la protrombina en trombina. La trombina convierte el fibrinógeno en fibrina y finalmente se forma fibrina insoluble (la etapa inicial). Se supone que la trombina producida en el proceso promueve la formación de un trombo en la etapa inicial y es importante para la hemostasia. Por otra parte, se ha informado que la trombina activa el factor de coagulación de la sangre XI y provoca la explosiva producción de trombina por el factor de coagulación de la sangre XI activado (en lo sucesivo también denominado FXIa) (la etapa de amplificación), que da como resultado un aumento de trombos (véase la Literatura no patente 1 a 3).

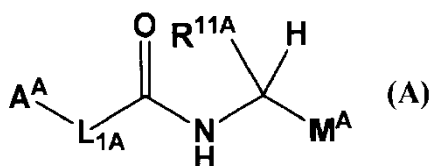
Para el tratamiento y/o la prevención de enfermedad tromboembólica se usan, en general, anticoagulantes. Aunque los anticoagulantes convencionales presentan excelentes acciones antitrombóticas, han sido problemáticas las complicaciones hemorrágicas, que son efectos secundarios graves. Alternativamente, con el fin de no provocar complicaciones hemorrágicas, se limitan las dosis de los agentes y se supone que existe una posibilidad de que los agentes no presenten acciones antitrombóticas suficientes. En dichas condiciones, se requiere un agente para tratar y/o prevenir la trombosis y la tromboembolia que tienen un novedoso mecanismo de acción, que suprime el crecimiento o el aumento en los trombos patológicos y no afecta la formación de trombos hemostáticos. Como una de las dianas del agente, el FXIa está llamando la atención en los últimos años. El factor de coagulación de la sangre XI es una de las serina proteasas plasmáticas que participan en la regulación de la coagulación de la sangre y se convierte en FXIa por el factor de coagulación activado de la sangre XII, la trombina o sí mismo. FXIa es uno de los constituyentes de la vía de coagulación de la sangre que se denomina el sistema intrínseco o el sistema de contacto en la cascada de coagulación de la sangre clásica y activa el factor de coagulación de la sangre IX escindiendo selectivamente enlaces peptídicos de Arg-Ala y Arg-Val. La seguridad de FXIa está apoyada por las observaciones de que la deficiencia del factor de coagulación de la sangre XI en los seres humanos, que se denomina hemofilia C, da como resultado hemorragia de leve a moderada caracterizada principalmente por hemorragia posoperatoria o postraumática. Además, los efectos y la alta seguridad de FXIa se demuestran por los resultados experimentales de la trombosis experimental y los modelos hemorrágicos que usaron ratones deficientes

en factor de coagulación de la sangre XI y los resultados experimentales de un anticuerpo neutralizante anti-factor de coagulación de la sangre XI o un antisentido en trombosis experimental y modelos hemorrágicos que usaron monos o conejos, además de los resultados de observaciones de la deficiencia del factor de coagulación de la sangre XI en seres humanos (véase la Literatura no patente 4 a 8).

Basándose en los resultados anteriores, se espera que FXIa sea una diana muy atractiva sin presentar el efecto secundario de la hemorragia cuando se desarrolla un agente antitrombótico para el tratamiento y/o la prevención y un inhibidor de FXIa se vuelve un antitrombótico muy potente y seguro para el tratamiento o la prevención sin tener efectos secundarios no deseables tales como hemorragia.

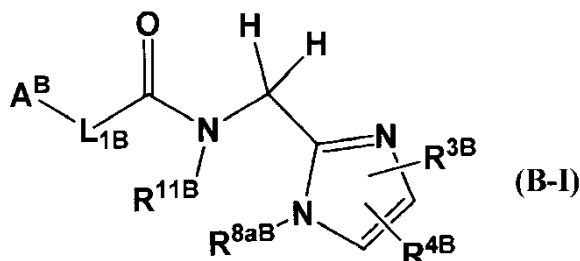
Por otra parte, como compuestos del estado de la técnica para la presente invención, se describen los siguientes compuestos:

Se ha descrito en la Literatura de patente 1 que un compuesto representado por la fórmula general (A):

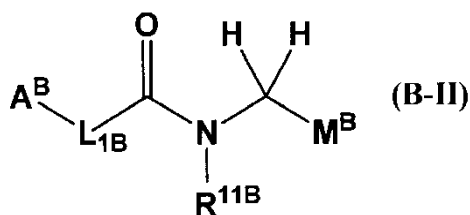


(en donde A^A representa un heterociclo de 5 a 12 miembros o similares; L_{1A} representa $-CH=CH-$ o similares; R^{11A} representa bencilo o similares; y M^A representa imidazolilo o similares) es útil como inhibidor selectivo de FXIa o un inhibidor dual de FXIa y la caliceína plasmática.

Además, se ha descrito en la Literatura de patente 2 que un compuesto representado por la fórmula general (B-I):

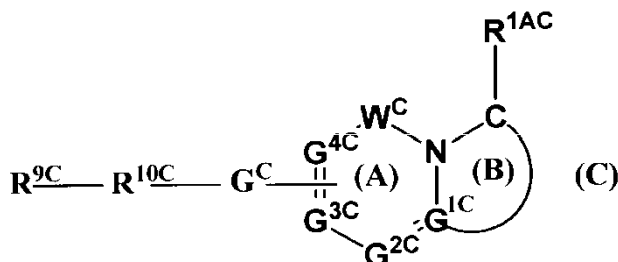


(en donde A^B representa un heterociclo de 5 a 12 miembros o similares; L_{1B} representa $-CH=CH-$ o similares; R^{11B} representa bencilo o similares; R^{3B} representa fenilo o similares; R^{4B} representa cloro o similares; R^{8aB} representa hidrógeno o similares); o la fórmula general (B-II):



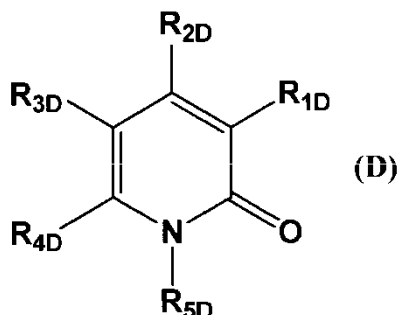
(en donde M^B representa piridilo o similares; y los otros símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente) inhibe FXIa y/o la caliceína plasmática.

Además, se ha descrito en la Literatura de patente 3 que un compuesto representado por la fórmula general (C):



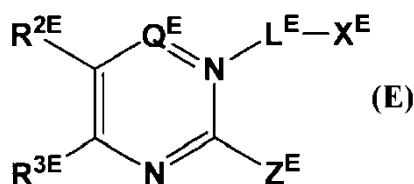
(en donde W^C representa CO o similares; G^C representa un enlace directo o similares; G^{1C} , G^{2C} , G^{3C} y G^{4C} representan cada uno independientemente C o N o similares; R^{9C} representa un arilo o similares; R^{10C} representa un heteroarilo o similares; y R^{1AC} representa un heteroarilalquilo o similares) es útil como modulador de la γ secretasa. Sin embargo, no se informa que el compuesto representado por la fórmula (C) tenga una actividad inhibidora de FXIa.

Además, se ha descrito en la Literatura de patente 4 que un compuesto representado por la fórmula general (D):



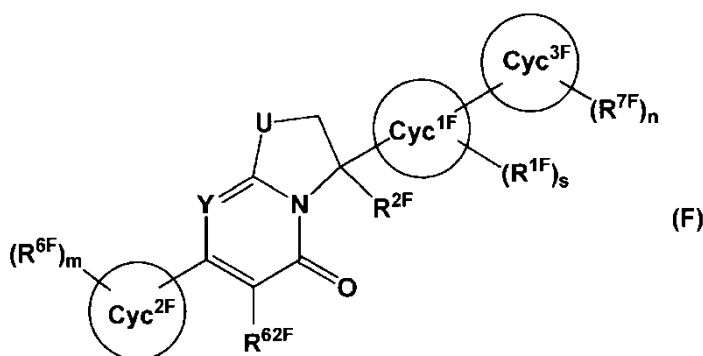
(en donde R_{1D} representa hidrógeno o similares; R_{2D} representa un arilo o similares; R_{3D} representa hidrógeno o similares; R_{4D} representa hidrógeno o similares; y R_{5D} representa un heteroarilalquilo o similares) es útil como modulador de la MAP cinasa p38.

Además, se ha descrito en la Literatura de patente 5 que un compuesto representado por la fórmula general (E):



(en donde L^E representa un conector que proporciona 0 a 6 átomos o similares; X^E representa un heteroarilo o similares; Z^E representa un halógeno o similares; Q^E representa CO o similares; y R^{2E} y R^{3E} representan cada uno independientemente hidrógeno, un arilo o similares) es útil como inhibidor de la dipeptidil peptidasa.

Además, se ha descrito en la Literatura de patente 6 que un compuesto representado por la fórmula general (F):



(en donde Cyc^{1F} representa un heteroarilo de 5 a 10 miembros o similares, Cyc^{2F} representa un arilo C5-C10 o similares, Cyc^{3F} representa un arilo C5-C10 o un heteroarilo de 5 a 10 miembros o similares, U representa CH_2 o similares, Y representa N o $C(R^{5F})$ o similares, y R^{6F} representa un heteroarilo de 5 a 10 miembros o similares) es útil como inhibidor selectivo de FXIa o un inhibidor dual de FXIa y caliceína plasmática.

Sin embargo, ninguna de la bibliografía desvela específicamente el compuesto de la presente invención.

Listas de citas

Literatura de patente

Literatura de patente 1: WO 2007070826 A

Literatura de patente 2: WO 2008076805 A
 Literatura de patente 3: WO 2009076337 A
 Literatura de patente 4: WO 2003068230 A
 Literatura de patente 5: EP 1 506 967 A1
 Literatura de patente 6: WO 2013093484 A

Literatura no patente

Literatura no patente 1: Blood Coagulation and Fibrinolysis, 2006, Vol. 17, páginas 251-257
 Literatura no patente 2: Science, 1991, Vol. 253, páginas 909-912
 Literatura no patente 3: Blood, 2003, Vol. 102, páginas 953-955
 Literatura no patente 4: Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2005, Vol. 3, páginas 695-702
 Literatura no patente 5: Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2006, Vol. 4, páginas 1982-1988
 Literatura no patente 6: Blood, 2012, Vol. 119, páginas 2401-2408
 Literatura no patente 7: Blood, 2009, Vol. 113, páginas 936-944
 Literatura no patente 8: Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2006, Vol. 4, páginas 1496-1501

Sumario de la invención

Problemas técnicos

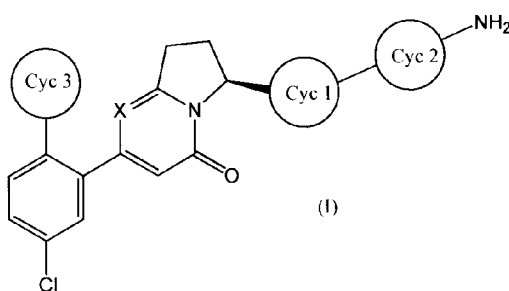
Es un objetivo de la presente invención desarrollar un compuesto que sea un potente inhibidor de FXIa, sea excelente en la absorbabilidad oral y cinética en sangre, presente una potente actividad anticoagulación durante un largo periodo de tiempo después de la administración por vía oral y tenga una discrepancia entre la actividad de anticoagulación y una actividad inhibidora de CYP.

Soluciones a los problemas

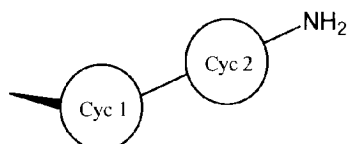
Los presentes inventores han realizado amplios estudios para lograr el objetivo anteriormente descrito. Como resultado, los presentes inventores han encontrado que el compuesto de la presente invención es capaz de lograr el objetivo anteriormente descrito, y han completado la presente invención.

En otras palabras, la presente invención se refiere a los siguientes:

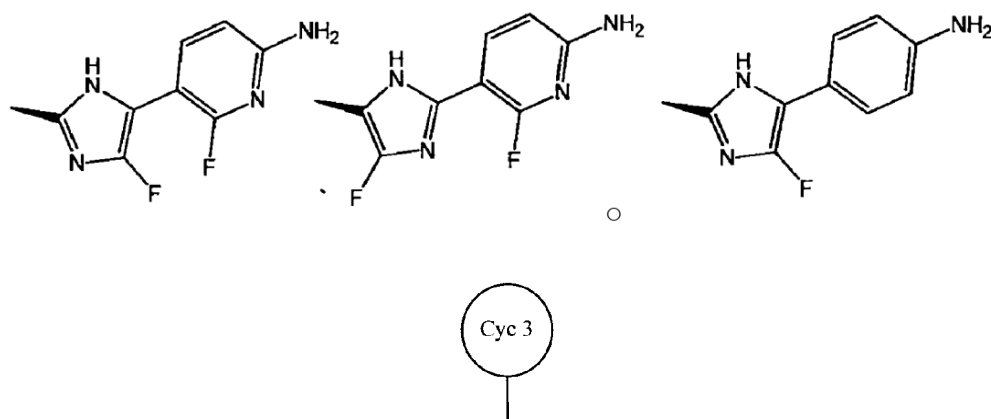
[1] Un compuesto representado por la fórmula general (I):



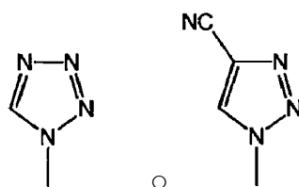
[en donde,



representa:



5 representa:



y X representa CH o N];

10 una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo;

[2] el compuesto según el punto [1] anterior, en donde el compuesto representado por la fórmula general (I) es (3S)-3-[5-(6-amino-2-fluoro-3-piridinil)-4-fluoro-1H-imidazol-5-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina, una sal de la misma, un solvato de la misma o un N-óxido de la misma;

15 [3] el compuesto según el punto [1] anterior, en donde el compuesto representado por la fórmula general (I) es (6S)-6-[2-(6-amino-2-fluoro-3-piridinil)-4-fluoro-1H-imidazol-5-il]-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-7,8-dihidropirrol[1,2-a]pirimidin-4(6H)-ona, una sal de la misma, un solvato de la misma o un N-óxido de la misma;

[4] el compuesto según el punto [1] anterior, en donde el compuesto representado por la fórmula general (I) es 1-(2-((3S)-3-[5-(4-aminofenil)-4-fluoro-1H-imidazol-2-il]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-7-indolizinil)-4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo, una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo;

20 [5] una composición farmacéutica que comprende el compuesto según uno cualquiera de los puntos [1] a [4] anteriores, una sal del mismo, un solvato del mismo, o un N-óxido del mismo como principio activo;

[6] el compuesto según uno cualquiera de los puntos [1] a [4] anteriores, una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo para su uso como un inhibidor de FXIa;

25 [7] el compuesto según uno cualquiera de los puntos [1] a [4] anteriores, una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo un agente para su uso en la prevención y/o tratamiento de la enfermedad tromboembólica;

[8] el compuesto para su uso según el punto [7] anterior, en donde la enfermedad tromboembólica es trastorno tromboembólico cardiovascular arterial, trastorno tromboembólico cardiovascular venoso, trastorno tromboembólico cerebrovascular arterial, trastorno tromboembólico cerebrovascular venoso o trastorno tromboembólico en la cavidad cardíaca o en la circulación periférica;

30 [9] el compuesto para su uso según el punto [7] u [8] anterior, en donde la enfermedad tromboembólica es la enfermedad de las arterias coronarias, angina inestable, síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular cerebral, enfermedad arterial periférica, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, tromboembolia venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis de las arterias coronarias, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, trombosis de la vena porta, embolia pulmonar, infarto pulmonar, embolia hepática, enfermedad veno-oclusiva hepática/síndrome de obstrucción sinusoidal, microangiopatía trombótica, coagulación intravascular diseminada, septicemia, síndrome disneico agudo, lesión pulmonar aguda, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, trombosis resultante de cirugía de revascularización coronaria o trombosis inducida por tratamiento en el que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la formación de trombos;

40 [10] el compuesto para su uso según uno cualquiera de los puntos [7] a [9] anteriores, en donde la enfermedad tromboembólica es tromboembolia venosa, accidente cerebrovascular isquémico, enfermedad tromboembólica inducida por tratamiento en el que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la formación de trombos, síndrome coronario agudo, enfermedad de las arterias coronarias o enfermedad arterial periférica.

Efectos ventajosos de la invención

El compuesto de la presente invención es un potente inhibidor de FXIa y, por tanto, es un agente eficaz para su uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedad tromboembólica.

5 Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra el cambio en la concentración del compuesto en el plasma del compuesto descrito en el Ejemplo 2 (10) cuando se administra por vía oral a ratas (1 mg/kg) y la relación con APTT $\times$ 2 en un ensayo *in vitro*. El eje longitudinal muestra la concentración del compuesto en el plasma y el eje horizontal muestra el tiempo después de la administración por vía oral.

La Fig. 2 muestra el cambio en la concentración del compuesto en el plasma del compuesto descrito en el Ejemplo 4 (10) cuando se administra por vía oral a ratas (1 mg/kg) y la relación con APTT $\times$ 2 en un ensayo *in vitro*. El eje longitudinal muestra la concentración del compuesto en el plasma y el eje horizontal muestra el tiempo después de la administración por vía oral.

La Fig. 3 muestra el cambio en la concentración del compuesto en el plasma del compuesto descrito en el Ejemplo comparativo 2 (3) al ser administrado por vía oral a ratas (1 mg/kg) y la relación con APTT $\times$ 2 en un ensayo *in vitro*. El eje longitudinal muestra la concentración del compuesto en el plasma y el eje horizontal muestra el tiempo después de la administración por vía oral.

Descripción de realizaciones

La presente invención se describirá en detalle a continuación.

En la presente invención, a menos que se especifique de otro modo, el símbolo:  representa que un sustituyente se une a la parte trasera sobre la superficie del papel (en otras palabras, configuración α), el símbolo:  representa que un sustituyente se une a la parte delantera sobre la superficie del papel (en otras palabras, configuración β) y el símbolo:  representa una mezcla arbitraria de la configuración α y la configuración β , como sería evidente para los expertos en la técnica.

Como se describe en la presente memoria, un grupo alquilo incluye lineales y ramificados. Además, están incluidos en la presente invención todos los isómeros debidos a la presencia de carbono(s) asimétrico(s) y similares (configuraciones R, S, α y β , enantiómero(s) y diaestereómero(s)), sustancias ópticamente activas que tienen rotación óptica (formas D, L, d y l), sustancias polares por separación cromatográfica (sustancias más polares y menos polares), compuestos en equilibrio (por ejemplo, tautómeros debido a un enlace amida y similares), isómeros de rotación, una mezcla de los mismos en cualquier proporción y una mezcla racémica.

Además, los isómeros ópticos en la presente invención pueden incluir no solo isómeros 100 % puros, sino también isómeros ópticos menos de 50 % puros.

El compuesto de la presente invención se puede convertir en una sal correspondiente por un método conocido. La sal es preferentemente una sal farmacéuticamente aceptable y es más preferentemente una sal soluble en agua. Los ejemplos de sal apropiada incluyen una sal de adición de ácido (tal como una sal de un ácido inorgánico, por ejemplo, un clorhidrato, un bromhidrato, un yodhidrato, un sulfato, un fosfato y un nitrato, además de una sal de un ácido orgánico, por ejemplo, un acetato, un lactato, un tartrato, un benzoato, un citrato, un metanosulfonato, un etanosulfonato, un benzenosulfonato, un toluenosulfonato, un isetionato, un glucuronato y un gluconato), una sal de un metal alcalino (tal como potasio y sodio), una sal de un metal alcalinotérreo (tal como calcio y magnesio), una sal de amonio o una sal de una amina orgánica farmacéuticamente aceptable (tal como tetrametilamonio, trietilamina, metilamina, dimetilamina, ciclopentilamina, bencilamina, fenetilamina, piperidina, monoetanolamina, dietanolamina, tris(hidroximetil)aminometano, lisina, arginina y N-metil-D-glucamina) y similares.

El compuesto de la presente invención o una sal del mismo también se pueden convertir en un solvato. El solvato es preferentemente un solvato de baja toxicidad y soluble en agua. Los ejemplos del solvato apropiado incluyen un solvato de agua y un solvato de un disolvente basado en alcohol (tal como un solvato de etanol).

Un N-óxido del compuesto de la presente invención representa un compuesto obtenido por oxidación de un átomo de nitrógeno en el compuesto de la presente invención. Además, el N-óxido del compuesto de la presente invención se puede convertir además en la sal de metal alcalino (alcalinotérreo) anteriormente descrita, la sal de amonio, la sal de amina orgánica o la sal de adición de ácido.

Además, el compuesto de la presente invención podría usarse para producir un profármaco del mismo. Un profármaco del compuesto de la presente invención se refiere a un compuesto que se convierte en el compuesto de la presente invención por una reacción provocada por una enzima, ácido gástrico y similares *in vivo*. Específicamente, los ejemplos del profármaco del compuesto de la presente invención incluyen un compuesto

obtenido haciendo que un grupo amino del compuesto de la presente invención sea eicosanoilado, alanilado, pentilaminocarbonilado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxycarbonilado, tetrahidrofuranilado, pirrolidilmetilado, pivaloiloximetilado, acetoximetilado, terc-butilado y similares. Estos compuestos se pueden preparar por un método conocido. Además, el profármaco del compuesto de la presente invención puede ser o un hidrato o un no hidrato.

Además, el profármaco del compuesto de la presente invención puede ser un compuesto que se convierte en el compuesto de la presente invención en una condición fisiológica como se describe en "Iyakuhi no kaiatsu (Investigación y desarrollo farmacéutico)", Vol. 7, "Bunshi sekkei (Diseño Molecular)", páginas 163-198, Hirokawa-Shoten Ltd., publicado en 1990.

Además, cada átomo que constituye el compuesto de la presente invención también se puede sustituir por un isótopo (tal como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{16}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{77}Br y ^{125}I) y similares.

El compuesto de la presente invención puede formar un cocrystal o sal cocrystalina farmacéuticamente aceptable. A este respecto, el cocrystal o la sal cocrystalina significa un material cristalino que está constituido por dos o más tipos de sólidos únicos a temperatura ambiente cada uno de los cuales tiene diferentes características físicas (por ejemplo, la estructura, el punto de fusión, el calor de fusión, la propiedad higroscópica, la solubilidad, la estabilidad y similares). El cocrystal o la sal cocrystalina se pueden preparar por un método conocido para la cocrystalización en sí.

[Procesos para la preparación del compuesto de la presente invención]

El compuesto de la presente invención se puede preparar por un método conocido. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención se puede preparar mejorando y combinando apropiadamente los métodos descritos a continuación, los métodos descritos en los ejemplos o el método descrito en Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2ª Edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999 y similares).

[Toxicidad]

La toxicidad del compuesto de la presente invención es suficientemente baja, y el compuesto de la presente invención se puede usar con seguridad como un producto farmacéutico.

[Aplicación a productos farmacéuticos]

El compuesto de la presente invención tiene una potente actividad inhibidora de FXIa. Por consiguiente, el compuesto de la presente invención es útil para la prevención y/o el tratamiento de enfermedad tromboembólica, por ejemplo, trastorno tromboembólico cardiovascular arterial, trastorno tromboembólico cardiovascular venoso, trastorno tromboembólico cerebrovascular arterial, trastorno tromboembólico cerebrovascular venoso y trastorno tromboembólico en la cavidad cardíaca o en la circulación periférica.

Los ejemplos del trastorno tromboembólico cardiovascular arterial incluyen enfermedad de las arterias coronarias, cardiomiopatía isquémica, síndrome coronario agudo, trombosis de las arterias coronarias, complicaciones isquémicas de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST y/o sin elevación del segmento ST que es con cuidado médico o implica intervención coronaria percutánea, angina de pecho tal como angina de pecho estable (inducida por el ejercicio), angina de pecho variante, angina inestable, infarto de miocardio (tal como infarto de miocardio inicial e infarto de miocardio recurrente), infarto agudo de miocardio, reoclusión y estenosis de un vaso sanguíneo después de la cirugía de revascularización coronaria, reoclusión y estenosis después de la angioplastia transluminal percutánea, implante de prótesis endovascular cardíaca/transcoronaria y después de terapia trombolítica para arteria coronaria, muerte súbita isquémica y similares.

Los ejemplos de la enfermedad tromboembólica cardiovascular venosa incluyen trombosis venosa profunda (TVP) y/o embolia pulmonar (EP) en cirugía general mayor, cirugía abdominal, artroplastia para reemplazo de cadera, artroplastia para reemplazo de rodilla, cirugía de fractura de cadera, fractura de múltiples huesos, traumatismo múltiple, lesión traumática, lesión de la médula espinal, lesión por quemadura o en el momento de entrar en la unidad de cuidados intensivos, TVP y/o EP en un paciente con enfermedad médica aguda con una actividad física significativamente limitada, TVP y/o EP en un paciente que recibe quimioterapia para el cáncer, TVP y/o EP en un paciente con accidente cerebrovascular cerebral, TVP sintomática o asintomática independientemente de la presencia/ausencia de EP y similares.

Los ejemplos del trastorno tromboembólico cerebrovascular arterial incluyen accidente cerebrovascular cerebral, accidente cerebrovascular isquémico, la fase aguda del infarto cerebral, accidente cerebrovascular cerebral en un paciente con fibrilación auricular no valvular o fibrilación auricular valvular, trombosis arterial cerebral, infarto cerebral, ataque isquémico transitorio (AIT), infarto lacunar, infarto cerebral aterotrombótico, embolia cerebral arterial, trombosis cerebral, trastorno cerebrovascular, infarto cerebral asintomático, demencia vascular y similares.

Los ejemplos del trastorno tromboembólico cerebrovascular venoso incluyen trombosis venosa intracraneal, embolia

cerebral, trombosis cerebral, trombosis en el seno venoso cerebral, trombosis en el seno venoso intracraneal, trombosis en el seno cavernoso y similares.

Los ejemplos de la enfermedad tromboembólica en la cavidad cardíaca o en la circulación periférica incluyen trombosis venosa, tromboembolia venosa sistémica, tromboembolia venosa recurrente, tromboflebitis, fibrilación auricular no valvular y valvular, embolia cardiogénica, coagulación intravascular diseminada (CID), septicemia, síndrome disneico agudo (SDA), lesión pulmonar aguda (LPA), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, embolia hepática, enfermedad veno-oclusiva hepática (EVO), embolia renal, trombosis de la vena renal, oclusión de la arteria renal, síndrome nefrótico refractario debido a nefropatía membranosa o glomerulonefritis esclerosante focal, trombosis de la vena esplénica, oclusión arterial mesentérica superior, trombosis de la vena porta, oclusión de la vena de la retina, aterosclerosis, aterotrombosis, enfermedad oclusiva arterial periférica (EOAP), enfermedad arterial periférica, embolia arterial, diabetes y síndrome metabólico, así como secuelas de la misma, trombosis inducida por el tratamiento en el que la sangre se expone a una superficie artificial (tal como un implante médico, un dispositivo médico, un catéter, una prótesis endovascular, una válvula cardíaca protésica y un hemodializador) que promueve la formación de trombos y similares.

Los ejemplos preferibles de la enfermedad tromboembólica incluyen enfermedad de las arterias coronarias, angina inestable, síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio (tal como infarto de miocardio inicial e infarto de miocardio recurrente), muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular cerebral, enfermedad arterial periférica, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, tromboembolia venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis de las arterias coronarias, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, trombosis de la vena porta, embolia pulmonar, infarto pulmonar, embolia hepática, enfermedad veno-oclusiva hepática (EVO)/síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS), microangiopatía trombótica (MAT), coagulación intravascular diseminada (CID), septicemia, síndrome disneico agudo (SDA), lesión pulmonar aguda (LPA), síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, trombosis debida a cirugía de revascularización coronaria, trombosis inducida por el tratamiento en el que la sangre se expone a una superficie artificial (tal como un implante médico, un dispositivo médico, un catéter, una prótesis endovascular, una válvula cardíaca protésica y un hemodializador) que promueve la formación de trombos y similares.

En la presente memoria descriptiva, la fibrilación auricular, la aterosclerosis o la septicemia incluye enfermedad tromboembólica inducida por fibrilación auricular, aterosclerosis o septicemia.

Los ejemplos más preferibles de la enfermedad tromboembólica incluyen tromboembolia venosa (TEV), accidente cerebrovascular isquémico, enfermedad tromboembólica inducida por el tratamiento en el que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la formación de trombos, síndrome coronario agudo, enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad arterial periférica y similares.

La tromboembolia venosa (TEV) incluye trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (EP) y embolia pulmonar que implica trombosis venosa profunda. La prevención y/o el tratamiento de la TEV incluye la inhibición de la aparición de TEV en un paciente que se somete a una cirugía ortopédica de extremidad inferior (tal como artroplastia de reemplazo de rodilla total, reemplazo de cadera total y operación de fractura de la cadera), la inhibición de la aparición de TVP y/o EP en un paciente con enfermedad médica aguda con una actividad física significativamente limitada, la inhibición intraoperatoria y/o posoperatoria de la aparición de TEV en un paciente que se somete a una cirugía abdominal y la inhibición de la aparición de TVP y/o EP en un paciente que se somete a una quimioterapia para el cáncer.

La prevención y/o el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico incluye la inhibición de la aparición de accidente cerebrovascular isquémico y embolia sistémica en un paciente con fibrilación auricular no valvular, la inhibición de la aparición de accidente cerebrovascular cerebral recurrente y embolia sistémica en un paciente con accidente cerebrovascular embólico de origen indeterminado (ESUS), la inhibición de la aparición de accidente cerebrovascular isquémico y embolia sistémica en un paciente con fibrilación auricular asociada a síndrome coronario agudo (SCA), la inhibición de la aparición de accidente cerebrovascular isquémico y embolia sistémica en un paciente con fibrilación auricular con enfermedad renal crónica (ERC) o insuficiencia renal terminal y la inhibición de la reaparición de accidente cerebrovascular isquémico (exceptuando embolia cardiogénica).

La prevención y/o el tratamiento de la enfermedad tromboembólica inducida por el tratamiento en el que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la formación de trombos incluye la prevención y/o el tratamiento de enfermedad tromboembólica en un paciente que se somete a una sustitución protésica, la prevención y/o el tratamiento de enfermedad tromboembólica en un paciente con instalación de un dispositivo de asistencia ventricular tal como un dispositivo de asistencia ventricular implantable, un dispositivo de asistencia ventricular de tipo sustitución total, un dispositivo de asistencia ventricular percutánea y un dispositivo de asistencia ventricular extracorpórea y la prevención y/o el tratamiento de enfermedad tromboembólica en un paciente con una prótesis endovascular de las arterias coronarias permanente.

La prevención y/o el tratamiento del síndrome coronario agudo (SCA), enfermedad de las arterias coronarias o enfermedad arterial periférica incluye la inhibición de un evento cardiovascular en un paciente con síndrome

coronario agudo (SCA), la inhibición de un evento cardiovascular en un paciente con enfermedad de las arterias coronarias o enfermedad arterial periférica y la inhibición de un evento cardiovascular en un paciente con diabetes con un alto riesgo cardiovascular (más preferentemente, en un paciente con diabetes de tipo 2).

- 5 Además, el compuesto de la presente invención tiene una acción inhibidora de la calicreína plasmática y, por tanto, es útil para la prevención y/o el tratamiento de enfermedad asociada a calicreína plasmática.

Los ejemplos de la enfermedad asociada a calicreína plasmática incluyen retinopatía, retinopatía diabética, retinopatía hipertensora, retinopatía proliferativa y no proliferativa, degeneración macular senil (DMS), trastorno
10 relacionado con la prevención y/o el tratamiento de hematoma o elevada permeabilidad vascular, enfermedad relacionada con edema, angioedema hereditario (AEH), edema macular diabético (EMD), edema macular clínicamente significativo (EMCS), edema macular cistoide (EMC), edema retinal, edema relacionado con la neuroglia, edema cerebral, linfedema, angioedema, lesión cerebral traumática, accidente cerebrovascular hemorrágico, hemorragia intracerebral, aneurisma cerebral, malformación arteriovenosa, lesión de la médula espinal,
15 lesión por isquemia-reperusión, isquemia, isquemia cerebral, dolor, trastorno acompañado con elementos de inflamación, encefalitis, esclerosis múltiple, prurito, artritis, enfermedad inflamatoria del intestino, gota, psoriasis, enfermedad relacionada con la activación de células estrelladas, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, epilepsia, hipertensión esencial, hipertensión relacionada con diabetes o hiperlipidemia, insuficiencia renal, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca, proteinuria, pérdida de sangre durante la cirugía y similares.

Los ejemplos preferibles de la enfermedad asociada a calicreína plasmática incluyen enfermedad relacionada con edema, angioedema hereditario, edema macular, edema cerebral, retinopatía, formación de edema relacionado con
25 lesión por isquemia-reperusión, así como pérdida de sangre durante cirugía tal como derivación cardiopulmonar y revascularización coronaria.

Cuando el compuesto de la presente invención se aplica a un fármaco, el compuesto de la presente invención se puede usar no solo como un único agente, sino también como una medicina combinada que se combina con otro(s) principio(s) activo(s), por ejemplo, agente(s) y similares que se enumeran a continuación con el fin, por ejemplo, de:

- 30 (1) complementación y/o mejora de los efectos para prevenir, tratar y/o mejorar síntomas,
(2) mejora en la cinética o absorción, y reducción de la dosis, y/o
(3) reducción de los efectos secundarios.

35 Cuando el compuesto de la presente invención se usa para la prevención y/o el tratamiento de enfermedad tromboembólica, los ejemplos de agente(s) combinado(s) que se usan en combinación con el compuesto de la presente invención incluyen un agente anticoagulante, un agente antiplaquetario, un agente trombolítico, un agente fibrinolítico, una inhibidor de la serina proteasa, un inhibidor de la elastasa, un esteroide, una combinación de los mismos y similares.

40 Los ejemplos del agente anticoagulante incluyen un inhibidor de trombina, un activador antitrombina III, un activador del cofactor II de la heparina, otros inhibidores de FXIa, un inhibidor de la calicreína plasmática y/o tisular, un inhibidor del inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1), un inhibidor del inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (TAFI), un inhibidor del factor VIIa, un inhibidor del factor VIIIa, un inhibidor del factor IXa, un inhibidor del factor Xa, un inhibidor del factor XIIa, una combinación de los mismos y similares.

Los ejemplos de antiagregante plaquetario incluyen un bloqueante de GPII/IIIa, un antagonista de receptores activados por proteasa (PAR-1), un antagonista de PAR-4, un inhibidor de la fosfodiesterasa III, otros inhibidores de la fosfodiesterasa, un antagonista de P2X1, un antagonista de receptores de P2Y1, un antagonista de P2Y12, un
50 antagonista de receptores de tromboxano, un inhibidor de la tromboxano A2 sintetasa, un inhibidor de la ciclooxigenasa-1, un inhibidor de la fosfolipasa D1, un inhibidor de la fosfolipasa D2, un inhibidor de la fosfolipasa D, un antagonista de la glucoproteína VI (GPVI), un antagonista de la glucoproteína Ib (GPIb), un antagonista de GAS6, aspirina, una combinación de los mismos y similares.

55 Preferentemente, el agente combinado es un antiagregante plaquetario.

Los ejemplos preferibles del antiagregante plaquetario incluyen clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, cangrelor, elinogrel, cilostazol, sarpogrelato, iloprost, beraprost, limaprost y/o aspirina, una combinación de los mismos y similares.

60 Preferentemente, el agente combinado es warfarina, heparina sin fraccionar, heparina de bajo peso molecular, enoxaparina, dalteparina, bemiparina, tinzaparina, semuloparina sódica (AVE-5026), danaparoides, un pentasacárido sintetizado, fondaparinux, hirudina, disulfatohirudina, lepirudina, bivalirudina, desirudina, argatrobán, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindaco, indometacina, mefenamato, droxicam, diclofenaco, sulfpirazona, piroxicam, ticlopidina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, cangrelor, elinogrel, cilostazol, sarpogrelato, iloprost, beraprost,
65 limaprost, tirofiban, eptifibatida, abciximab, melagatrán, ximelagatrán, dabigatrán, rivaroxabán, apixabán, edoxabán, darexabán, betrixabán, TAK-442, activador tisular del plasminógeno, un activador tisular del plasminógeno

modificado, anistreplasa, urocinasa, estreptocinasa, gabexato, gabexato mesilato, nafamostat, sivelestat, hidrato de sivelestat sódico, alvelestat (AZD-9668), ZD-8321/0892, ICI-200880, elafina humana (tiprelestat), elafina, α 1-antitripsina (A1AT), cortisona, betametasona, dexametasona, hidroclortisona, metilprednisolona, prednisolona, triamcinolona o una combinación de los mismos.

En otra realización, los ejemplos del agente combinado en la presente invención incluyen un abridor de los canales de potasio, un bloqueante de los canales de potasio, un bloqueante de los canales de calcio, un inhibidor del intercambiador sodio-hidrógeno, un agente antiarrítmico, un agente antiarteriosclerótico, un agente anticoagulante, un antiagregante plaquetario, un agente antitrombótico, un agente trombolítico, un antagonista de fibrinógeno, un diurético antihipertensor, un inhibidor de la ATPasa, un antagonista de receptores mineralocorticoides, un inhibidor de la fosfodiesterasa, un agente antidiabético, un inhibidor de la proteasa, un inhibidor de elastasa, un agente antiinflamatorio, un antioxidante, un agente modulador de la angiogénesis, un agente para tratar osteoporosis, terapia de reemplazo hormonal, un agente modulador de receptores hormonales, un anticonceptivo oral, un fármaco contra la obesidad, un fármaco antidepresivo, un agente ansiolítico, un agente antipsicótico, un agente antiproliferativo, un agente antitumoral, agentes antiulcerosos y de reflujo gastroesofágico, un agente de hormona de crecimiento y/o un secretagogo de la hormona de crecimiento, un mimético tiroideo, un agente antiinfeccioso, un agente antiviral, un agente antimicrobiano, un agente antifúngico, un fármaco para tratar hipercolesterolemia/dislipidemia y terapia para mejorar el perfil de los lípidos, precondicionamiento de isquemia simulada y/o un agente para miocardio aturdido, una combinación de los mismos y similares.

En otra realización, los ejemplos del agente combinado en la presente invención adicional incluyen un agente antiarrítmico, un agente antihipertensor, un agente anticoagulante, un antiagregante plaquetario, un agente trombolítico, un agente fibrinolítico, un bloqueante de los canales de calcio, un bloqueante de los canales de potasio, un agente colesterolemiante/hipolipemiante, un inhibidor de serina proteasas, un inhibidor de elastasa, un agente antiinflamatorio, una combinación de los mismos y similares.

Los ejemplos del agente antiarrítmico incluyen un inhibidor IKur, un inhibidor de elastasa, un inhibidor de serina proteasas, un esteroide y similares.

Los ejemplos del agente antihipertensor incluyen un inhibidor de ACE, un antagonista de receptores de AT-1, un antagonista de receptores β -adrenérgicos, un antagonista de receptores de ETA, un antagonista de receptores duales ETA/AT-1, un inhibidor de la vasopeptidasa y similares.

En una realización preferible, los ejemplos del agente combinado en la presente invención incluyen un antiagregante plaquetario y una combinación de los mismos.

La medicina combinada del compuesto de la presente invención con el (los) otro(s) agente(s) anteriormente descrito(s) se puede administrar en forma de un agente de combinación en el que ambos componentes se combinan en una preparación o se pueden administrar en forma de preparaciones separadas por la misma vía de administración o vías de administración diferente. Cuando las preparaciones separadas se administran, las preparaciones no se administran necesariamente concomitantemente, sino según se necesite, cada uno de las preparaciones se puede administrar con una diferencia de tiempo. Además, en el caso de las administraciones con una diferencia de tiempo, el orden de las administraciones no está particularmente limitado, pero se puede ajustar apropiadamente para lograr la eficacia deseada del fármaco.

La dosis del (de los) otro(s) agente(s) anteriormente descrito(s) que se usan en combinación con el compuesto de la presente invención puede ser apropiadamente aumentada o reducida basándose en la dosis clínicamente usada del (de los) agente(s) o un agente similar a los mismos. Además, la relación combinada entre el compuesto de la presente invención y el (los) otro(s) agente(s) se puede ajustar apropiadamente considerando la edad y el peso corporal del sujeto de administración, el método para la administración, la duración de la administración, la enfermedad objetivo, el síntoma y similares. Se pueden combinar aproximadamente 0,01 a 100 partes en peso de otro(s) agente(s) con 1 parte en peso del compuesto de la presente invención. Se pueden usar dos o más tipos de otro(s) agente(s). Además, los ejemplos del (de los) otro(s) agente(s) incluyen no solo los enumerados anteriormente, sino también el (los) fármaco(s) que tienen el mismo mecanismo que los enumerados anteriormente. El (Los) fármaco(s) que tienen el mismo mecanismo que los enumerados anteriormente incluyen no solo los que se han encontrado hasta ahora, sino también los que se encontrarán en el futuro.

El compuesto de la presente invención se administra normalmente por vía sistémica o por vía local, en forma de una preparación oral o una preparación parenteral. Los ejemplos de la preparación oral incluyen una preparación líquida oral (tal como un elixir, un jarabe, un agente líquido farmacéuticamente aceptable, una suspensión y una emulsión), una preparación sólida oral (tal como un comprimido (incluyendo un comprimido sublingual y un comprimido disgregante por vía oral), una píldora, una cápsula (incluyendo una cápsula dura, una cápsula blanda, una cápsula de gelatina y una microcápsula), un agente en polvo, un gránulo y una pastilla para chupar) y similares. Los ejemplos del preparación parenteral incluyen una preparación líquida (tal como una preparación para inyección (tal como una preparación para inyección intravítrea, una preparación para inyección subcutánea, una preparación para inyección intravenosa, una preparación para inyección intramuscular, una preparación para inyección intraperitoneal

y una preparación para infusión por goteo), un colirio (tal como un colirio acuoso (tal como una disolución oftálmica acuosa, una suspensión oftálmica acuosa, un colirio viscoso y un colirio solubilizado) y un colirio no acuoso (tal como una disolución oftálmica no acuosa y una suspensión oftálmica no acuosa))), una preparación externa (tal como una pomada (tal como una pomada oftálmica)), una gota ótica y similares. La preparación anteriormente descrita puede ser una preparación de liberación controlada tal como una preparación de liberación inmediata y una preparación de liberación sostenida. La preparación anteriormente descrita se puede preparar por un método conocido, por ejemplo, por un método descrito en la Farmacopea de Japón o similares.

La preparación líquida oral como preparación oral se prepara, por ejemplo, disolviendo, suspendiendo o emulsionando un principio activo en un diluyente generalmente usado (tal como agua purificada, etanol y un líquido mixto de la misma). Además, la preparación líquida puede contener además un agente humectante, un agente de suspensión, un agente emulsionante, un edulcorante, un aromatizante, un perfume, un conservante, un tampón y similares.

La preparación sólida oral como preparación oral se prepara, por ejemplo, mezclando un principio activo con un excipiente (tal como lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina y almidón), un agente de unión (tal como hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona y aluminometasilicato de magnesio), un agente disgregante (tal como glicolato cálcico de celulosa), un lubricante (tal como estearato de magnesio), un estabilizador, un agente solubilizante (tal como ácido glutámico y ácido aspártico) y similares por un procedimiento rutinario. Además, si fuera necesario, el principio activo se puede recubrir con un agente de recubrimiento (tal como azúcar blanda blanca, gelatina, hidroxipropilcelulosa y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa) o se puede recubrir con dos o más capas.

La preparación externa como preparación parenteral se prepara por un método conocido o según una formulación normalmente usada. Por ejemplo, se prepara una pomada triturando o fundiendo un principio activo en una base. Se selecciona una base de pomada de las que se conocen y las que normalmente se usan. Por ejemplo, se usa una seleccionada de las siguientes o se usan dos o más tipos seleccionados de los siguientes mezclándose juntos: un ácido graso superior o un éster de ácido graso superior (tal como ácido adípico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, un adipato, un miristato, un palmitato, un estearato y un oleato), ceras (tales como cera de abeja, cera de ballena y ceresina), un agente tensioactivo (tal como un éster fosfórico de alquil éter de polioxietileno), un alcohol superior (tal como cetanol, alcohol estearílico y alcohol cetoestearílico), un aceite de silicona (tal como dimetilpolisiloxano), hidrocarburos (tales como vaselina hidrófila, vaselina filante, lanolina purificada y parafina líquida), glicoles (tales como etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol y macrogol), un aceite vegetal (tal como aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de sésamo y trementina), un aceite animal (tal como aceite de visón, aceite de yema de huevo, escualano y escualeno), agua, un promotor de la absorción y un agente para prevenir la erupción cutánea. Además, pueden estar contenidos un humectante, un conservante, un estabilizante, un antioxidante, un aromatizante y similares.

La preparación para inyección como preparación parenteral incluye una disolución, una suspensión, una emulsión y una preparación para inyección sólida que se usa en el momento de uso siendo disuelta o suspendida en un disolvente. La preparación para inyección se usa, por ejemplo, disolviendo, suspendiendo o emulsionando un principio activo en un disolvente. Los ejemplos del disolvente usado incluyen agua destilada para inyección, solución salina, un aceite vegetal, alcoholes tales como propilenglicol, polietilenglicol y etanol y similares, así como una mezcla de los mismos. Además, la preparación para inyección puede contener un estabilizador, un solubilizante (tal como ácido glutámico, ácido aspártico y polisorbato 80 (marca registrada)), un agente de suspensión, un emulsionante, un analgésico, un tampón, un conservante y similares. La preparación para inyección anteriormente descrita se prepara siendo esterilizada en el proceso final o por un método de manipulación aséptica. Además, la preparación para inyección anteriormente descrita también se puede usar preparando una preparación sólida estéril, por ejemplo, una preparación liofilizada, y disolviendo la preparación sólida estéril en agua destilada esterilizada o estéril para inyección u otro disolvente antes de uso de la preparación.

Para usar el compuesto de la presente invención o la medicina combinada del compuesto de la presente invención con otro(s) agente(s) para el fin anteriormente descrito, el compuesto de la presente invención o la medicina combinada del compuesto de la presente invención con otro(s) agente(s) se administra normalmente por vía sistémica o por vía local, en forma de una preparación oral o una preparación parenteral. La dosis varía dependiendo de la edad, el peso corporal, el síntoma, el efecto terapéutico, el método para administración, la duración del tratamiento y similares. Sin embargo, normalmente, la dosis por adulto está en el intervalo de desde 1 ng hasta 1.000 mg por administración, desde una hasta varias administraciones por vía oral por día o la dosis por adulto está en el intervalo de desde 0,1 ng hasta 10 mg por administración, desde una hasta varias administraciones parenterales por día. Alternativamente, la dosis se administra continuamente por vía intravenosa durante un periodo de tiempo en el intervalo de 1 a 24 horas por día. Por supuesto, la dosis varía dependiendo de diversos factores como se ha descrito anteriormente y, por tanto, existen algunos casos en los que una dosis inferior a la dosis anteriormente descrita es suficiente y existen otros casos en los que se requiere la administración de una dosis que supera el intervalo anteriormente descrito.

Ejemplos

La presente invención se describirá en detalle con referencia a los siguientes ejemplos, pero la presente invención no se limita a los ejemplos.

Referente a separación cromatográfica o CCF, un disolvente entre paréntesis corresponde a un disolvente eluyente o a un disolvente de revelado empleado y una relación se expresa en relación en volumen.

Referente a RMN, un disolvente entre paréntesis corresponde a un disolvente usado para la medición.

Un nombre de compuesto usado en la presente memoria descriptiva se da usando un programa informático ACD/Name (marca registrada) de Advanced Chemistry Development que, en general, nombra un compuesto según la nomenclatura de la IUPAC o por denominación según la nomenclatura de la IUPAC.

Se muestran a continuación el tiempo de medición, los disolventes y las condiciones de las columnas usadas para el análisis de EM/CL en los siguientes ejemplos. Mientras tanto, t_R significa tiempo de retención.

Condición a. Columna YMC-Triart C18, 2,0 mm x 30 mm, 1,9 μ m; temperatura de la columna 30 °C; fase móvil (Líquido A) 0,1 % de disolución acuosa de ácido trifluoroacético y (Líquido B) 0,1 % de disolución de ácido trifluoroacético-acetonitrilo; caudal 1,0 ml/min; tiempo de análisis 1,5 minutos; gradiente: 0 minuto (Líquido A/Líquido B = 95/5), 0,1 minutos (Líquido A/Líquido B = 95/5), 1,2 minutos (Líquido A/Líquido B = 5/95), 1,4 minutos (Líquido A/Líquido B = 5/95), 1,41 minutos (Líquido A/Líquido B = 95/5), 1,5 minutos (Líquido A/Líquido B = 95/5)

Condición b. Columna Waters ACQUITY UPLC (marca registrada) BEH C18, 2,1 mm x 30 mm, 1,7 μ m; temperatura de la columna 40 °C; fase móvil (Líquido A) 0,1 % de disolución acuosa de ácido fórmico y (Líquido B) 0,1 % de disolución de ácido fórmico-acetonitrilo; caudal 1,0 ml/min; tiempo de análisis 1,5 minutos; gradiente: 0 minuto (Líquido A/Líquido B = 95/5), 0,1 minutos (Líquido A/Líquido B = 95/5), 1,2 minutos (Líquido A/Líquido B = 5/95), 1,4 minutos (Líquido A/Líquido B = 5/95), 1,41 minutos (Líquido A/Líquido B = 95/5), 1,5 minutos (Líquido A/Líquido B = 95/5).

[Ejemplos experimentales]

Ejemplo 1 (1): (6-Fluoro-5-yodo-2-piridinil)carbamato de 2-metil-2-propanilo

A una disolución de 6-fluoro-5-yodopiridin-2-amina (17 g) en acetonitrilo (150 ml), se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (17,14 g) y 4-dimetilaminopiridina (0,87 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Además, a la mezcla se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (7,8 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas más. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo, y se eliminaron las materias insolubles. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron y, a continuación, se concentraron. El residuo se purificó mediante dos tipos de cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = de 0:100 a 25:75), (aminosílice, acetato de etilo:hexano = de 10:90 a 50:50) para dar el compuesto del título (9,2 g) que tiene la siguiente propiedad física. CCF: Rf 0,69 (acetato de etilo:hexano = 25:75).

Ejemplo 1 (2): [5-(1-Etoxivinil)-6-fluoro-2-piridinil]carbamato de 2-metil-2-propanilo

A una disolución (200 ml) del compuesto (40 g) preparado en el Ejemplo 1 (1) en N,N-dimetilformamida, se le añadió tributil(1-etoxietil)estaño (50 g). La mezcla se desaireó con argón, y a la mezcla se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (3,24 g), y la mezcla se agitó a 100°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se vertió en una disolución acuosa de fluoruro de potasio 1 M (500 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos, y después se filtró a través de Celite (marca registrada), y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución salina saturada, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (aminosílice, acetato de etilo:hexano = de 3:97 a 5:95) para dar el compuesto del título (34,4 g) que tiene las siguientes propiedades físicas. EM/CL t_R 1,15 minutos: EM (ES+) m/z 227 [M-CH₂C(CH₃)+H] (condición a).

Ejemplo 1 (3): [5-(Bromoacetil)-6-fluoro-2-piridinil]carbamato de 2-metil-2-propanilo

El compuesto (34,4 g) preparado en el Ejemplo 1 (2) se disolvió en tetrahidrofurano (150 ml) y agua (50 ml), y a la mezcla se añadió N-bromosuccinimida (21,7 g) bajo refrigeración con hielo. La mezcla se agitó durante 30 minutos con enfriamiento con hielo y, a continuación, se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con solución acuosa de bicarbonato sódico saturado. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = de 10:90 a 30:70) para dar el compuesto del título (27,58 g) que tiene la siguiente propiedad física. CCF: Rf 0,26 (acetato de etilo:hexano = 10:90).

Ejemplo 1 (4): 5-(2-((3S)-7-[5-Cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-6-fluoro-2-piridinil]carbamato de 2-metil-2-propanilo

A una disolución (200 ml) de ácido (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboxílico (descrito en el Ejemplo 9 de la Literatura de patentes 6) (27,58 g) y el compuesto (25,68 g) preparado en el Ejemplo 1 (3) en N-metilpirrolidona, se le añadió N,N-diisopropiletilamina (26,7 ml) con enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y, a continuación, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (500 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (500 ml) y solución salina saturada (500 ml), se secaron y, a continuación, se concentraron. El residuo se disolvió en tolueno (500 ml) y ácido acético glacial (50 ml), y a la mezcla se le añadió acetato de amonio (59,4 g), y la mezcla se agitó a 100°C durante 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de carbonato potásico (500 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron y, a continuación, se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = de 50:50 a 100:0) para dar el compuesto del título (33,5 g) con las siguientes propiedades físicas.

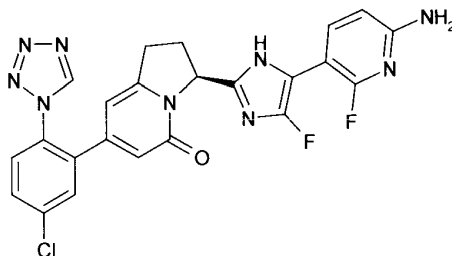
EM/CL t_R 0,84 minutos: EM (ES⁺) m/z 590 (M+H) (Condición a).

Ejemplo 1 (5): [5-(2-((3S)-7-[5-Cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinil)-4-fluoro-1H-imidazol-5-il)-6-fluoro-2-piridinil]carbamato de 2-metil-2-propanilo

El compuesto (350 mg) preparado en el Ejemplo 1 (4) se disolvió en tetrahydrofurano (1,2 ml) y acetonitrilo (3,6 ml), y a la mezcla se le añadió piridina (0,14 ml), y a la mezcla se le añadió bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano (315 mg) a -18°C, y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se añadió una disolución acuosa de sulfito de sodio, y la mezcla se agitó. Se añadió agua a la mezcla, y esta se sometió a separación de líquidos, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico, solución acuosa de bicarbonato sódico saturado y solución salina saturada, se secaron, y a continuación, se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = de 30:70 a 100:0) para dar el compuesto del título (138 mg) que tiene la siguiente propiedad física.

CCF: Rf 0,51 (acetato de etilo:hexano = 80:20).

Ejemplo 1 (6): (3S)-3-[5-(6-Amino-2-fluoro-3-piridinil)-4-fluoro-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona



A una disolución (100 ml) del compuesto (12,2 g) preparado en el Ejemplo 1 (5) en 1,4-dioxano, se le añadió ácido clorhídrico concentrado (5 ml), y la mezcla se agitó a 40°C durante 1 hora. Se añadió ácido clorhídrico concentrado adicional (5 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora y 30 minutos, y después se concentró la mezcla. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución acuosa saturada de carbonato sódico. La fase acuosa se extrajo con metanol al 17%/acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se secaron y, a continuación, se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (metanol:acetato de etilo = de 5:95 a 10:90) para dar el compuesto del título (8,27 g) con las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,48 (acetato de etilo);

RMN ¹H (CD₃OD): δ 9,34 (s, 1H), 7,76-7,62 (m, 4H), 6,45 (dd, 1H), 6,13 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,71 (d, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,42 (m, 1H).

Ejemplo 2 (1): 6-Fluoro-5-yodo-2-piridinamina

Se añadió N-yodosuccinimida (56,5 g) en múltiples porciones (3 porciones) a una disolución de 6-fluoro-2-piridinamina (25,6 g) en N,N-dimetilformamida (200 ml) con enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se añadió agua del grifo (0,5 l) al líquido de reacción. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo/hexano (1/1, 300 ml), y la fase orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de ácido sulfuroso (0,5 l), disolución acuosa saturada de carbonato sódico (0,5 l, dos veces), agua del grifo (0,5 l) y solución salina saturada (0,5 l), se secó y después se concentró. Al residuo obtenido se añadió hexano/acetato de etilo (3/1, 150 ml), y la suspensión se lavó a temperatura ambiente y se filtró. El sólido obtenido se secó dando el compuesto del título (36,7 g) que tenía la siguiente propiedad física.

CCF: Rf 0,56 (acetato de etilo:hexano = 1:2).

Ejemplo 2 (2): (6-Fluoro-5-yodo-2-piridinil)imidodicarbonato de bis(2-metil-2-propanilo)

A una disolución del compuesto (36,7 g) preparada en el Ejemplo 2 (1) y 4-dimetilaminopiridina (0,9 g) en acetonitrilo (300 ml) se añadió una disolución de dicarbonato de di-terc-butilo (74,0 g) en acetonitrilo (100 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción, y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (500 ml), y la mezcla se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (400 ml), y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas y después se concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 5:95 a 10:90) dando el compuesto del título (45,06 g) que tenía las siguientes propiedades físicas. RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,14 (t, 1H), 7,03 (dd, 1H), 1,47 (s, 18H).

Ejemplo 2 (3): (5-Ciano-6-fluoro-2-piridinil)carbamato de 2-metil-2-propanilo

Se desaireó a presión reducida una disolución del compuesto (9,1 g) preparada en el Ejemplo 2 (2), cianuro de cinc (II) (7,32 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,2 g) en 1-metil-2-pirrolidinona (60 ml). Con irradiación de microondas, la mezcla se agitó a 130 °C durante 1 hora y después se dejó enfriar. Se diluyó la disolución de reacción con acetato de etilo (100 ml) y después se filtró a través de Celite para retirar materias insolubles, y las materias insolubles se lavaron con acetato de etilo (50 ml). Se sometió el filtrado a separación líquida, y la fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo (100 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron y después se concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 5:95 a 80:20) dando el compuesto del título (2,1 g) que tenía la siguiente propiedad física. CCF: Rf 0,25 (acetato de etilo:hexano = 10:90).

Ejemplo 2 (4): [6-Fluoro-5-(N-hidroxycarbamimidoil)-2-piridinil]carbamato de 2-metil-2-propanilo

A una disolución del compuesto (1,56 g) preparada en el Ejemplo 2 (3) y clorhidrato de hidroxilamina (0,91 g) en etanol (40 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (2,84 ml), y la mezcla se agitó a 40 °C durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción, y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (50 ml). A la mezcla se añadió agua del grifo (50 ml) para lavar y después la fase orgánica se secó y después se concentró dando el compuesto en bruto del título (1,93 g) que tenía las siguientes propiedades físicas. EM/CL t_R 0,60 minutos; EM (ES+) m/z 271 (M+H) (Condición a).

Ejemplo 2 (5): (5-Carbamimidoil-6-fluoro-2-piridinil)carbamato-acetato de 2-metil-2-propanilo

A una disolución del compuesto (1,93 g) preparada en el Ejemplo 2 (4) en ácido acético (10 ml) se añadió anhídrido acético (0,75 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Al líquido de reacción se añadió hidróxido de paladio (II) (20 %, 250 mg), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. Se filtró el líquido de reacción a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida dando el compuesto en bruto del título (2,99 g) que tenía las siguientes propiedades físicas. EM/CL t_R 0,59 minutos; EM (ES+) m/z 255 (M+H) (Condición a).

Ejemplo 2 (6): Clorhidrato de (5-carbamimidoil-6-fluoro-2-piridinil)carbamato de 2-metil-2-propanilo

A una disolución del compuesto (2,6 g) preparada en el Ejemplo 2 (5) en metanol (10 ml) se añadió 10 % de disolución de cloruro de hidrógeno/metanol (6,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió tolueno al líquido de reacción, y la mezcla se concentró dando el compuesto en bruto del título (2,63 g) que tenía las siguientes propiedades físicas. EM/CL t_R 0,58 minutos; EM (ES+) m/z 255 (M+H) (Condición a).

Ejemplo 2 (7): (3S)-3-(Cloroacetil)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

A una disolución de ácido (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizina-3-carboxílico (descrita en el Ejemplo 9 de la Literatura de patente 6) (3,0 g) en diclorometano (15 ml) se añadió 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propen-1-amina (1,33 ml) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 40 minutos. A la mezcla se añadió trimetilsilildiazometano (disolución 2 M de hexano, 8,4 ml) y después la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora adicional. A la mezcla se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,87 ml) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió agua del grifo (50 ml) al líquido de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con diclorometano (50 ml). Se secó la fase orgánica y después se concentró, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 40:60 a 100:0) dando el compuesto del título (2,32 g) que tenía las siguientes propiedades físicas. EM/CL t_R 0,80 minutos; EM (ES+) m/z 390 (M+H) (Condición a).

Ejemplo 2 (8): [5-(5-{7-[5-Cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizina}-1H-imidazol-2-il)-6-fluoro-2-piridinil]carbamato de 2-metil-2-propanilo

A una disolución del compuesto (1,5 g) preparado en el Ejemplo 2 (6) y el compuesto (1,0 g) preparado en el Ejemplo 2 (7) en acetonitrilo (50 ml) se añadió carbonato de potasio (0,70 g) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 17 horas. La disolución de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y después la disolución se lavó con agua del grifo (100 ml) y solución salina saturada (200 ml), se secó y después se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 50:50 a 100:0, seguido por metanol:acetato de etilo = 5:95) dando el compuesto del título (1,11 g) que tenía las siguientes propiedades físicas. EM/CL t_R 0,81 minutos; EM (ES+) m/z 590 (M+H) (Condición a).

Ejemplo 2 (9): [5-(5-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-4-fluoro-1H-imidazol-2-il)-6-fluoro-2-piridinil]carbamato de 2-metil-2-propanilo y [5-(5-((3R)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-4-fluoro-1H-imidazol-2-il)-6-fluoro-2-piridinil]carbamato de 2-metil-2-propanilo

A una suspensión del compuesto (264 mg) preparada en el Ejemplo 2 (8) y carbonato sódico (118 mg) en acetonitrilo (10 ml)/tetrahidrofurano (5 ml) se añadió bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano (selectfluor (marca registrada)) (95 mg), y la mezcla se agitó con enfriamiento en un baño de hielo/salmuera durante 3 horas. Se diluyó la disolución de reacción con acetato de etilo (20 ml) y se añadió disolución acuosa de sulfito de sodio (40 ml) a la disolución. Se extrajo dos veces la fase acuosa con acetato de etilo (50 ml), y se secaron las fases orgánicas combinadas y después se concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (aminosílice, acetato de etilo:hexano = 50:50 a 100:0, seguido por metanol:acetato de etilo = 5:95) dando la mezcla (71,2 mg) del compuesto de configuración S y el compuesto de configuración R del Ejemplo 2 (9). Se purificó la mezcla obtenida (20 mg) por la resolución óptica (DAICEL, columna CHIRALFLASH (marca registrada) IC, (tamaño de partículas: 20 μ m; longitud de columna: 100 x 30 mm de D.I.), caudal: 24 ml/min; temperatura de la columna: temperatura ambiente; fase móvil (A): acetonitrilo; fase móvil (B): metanol; isocrática (fase móvil (A):fase móvil (B) = 90:10), 20 minutos; detector: UV Yamazen UV-254W UV-Detector) dando los compuestos del título (el compuesto de configuración S del Ejemplo 2 (9): 7,9 mg, y el compuesto de configuración R del Ejemplo 2 (9): 7,7 mg). Mientras tanto, cuando la resolución óptica se realizó en las condiciones anteriormente descritas, los tiempos de retención de los compuestos del título fueron 13 minutos (el compuesto de configuración S del Ejemplo 2 (9)) y 9,5 minutos (el compuesto de configuración R del Ejemplo 2 (9)), respectivamente.

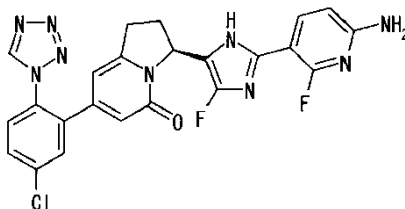
Se muestran a continuación entre paréntesis las propiedades físicas de cada uno de los compuestos del título cuando se analizan en condiciones de cromatografía de líquidos.

El compuesto de configuración S del Ejemplo 2 (9):

LC t_R 10,4 minutos (columna: DAICEL CHIRALPAK (marca registrada) IC 5 μ m 4,6 mm x 250 mm, fase móvil: acetonitrilo/metanol = 90/10, caudal: 1,0 ml/min). El compuesto de configuración R del Ejemplo 2 (9):

LC t_R 7,95 minutos (columna: DAICEL CHIRALPAK (marca registrada) IC 5 μ m 4,6 mm x 250 mm, fase móvil: acetonitrilo/metanol = 90/10, caudal: 1,0 ml/min).

Ejemplo 2 (10): (3S)-3-[2-(6-Amino-2-fluoro-3-piridinil)-4-fluoro-1H-imidazol-5-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina



A una suspensión del compuesto de configuración S (436 mg) del Ejemplo 2 (9) en acetato de etilo (6 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y el residuo obtenido se redisolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadió disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) a la disolución, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml, dos veces). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron y después se concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (aminosílice, metanol:acetato de etilo = 0:100 a 5:95) dando el compuesto del título (321 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas. Además, se determinó la configuración absoluta de este compuesto por cristalografía de rayos X que usó un monocristal del complejo del compuesto de la presente invención y FXIa.

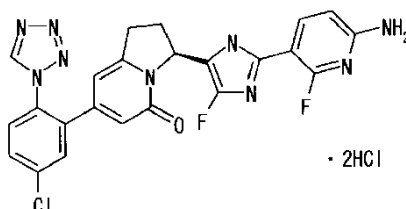
CCF: R_f 0,60 (metanol:acetato de etilo = 5:95);

RMN 1H (CD_3OD): δ 9,31 (s, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,74-7,65 (m, 3H), 6,44 (dd, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,83 (dd, 1H), 3,39-3,06 (m, 2H), 2,62-2,48 (m, 2H);

CL t_R 22,5 minutos (columna DAICEL CHIRALPAK (marca registrada) IC 5 μ m 4,6 mm x 250 mm, fase móvil:

hexano/acetato de etilo = 30/70, caudal: 1,0 ml/min);
 $[\alpha]^{25}_D = +44,1^\circ$ (CH₃OH, c = 1,00).

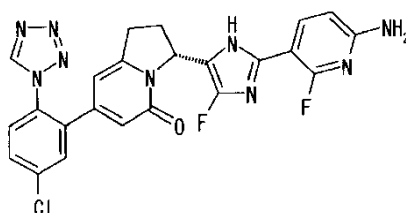
Ejemplo 2 (11): Diclorhidrato de (3S)-3-[2-(6-amino-2-fluoro-3-piridinil)-4-fluoro-1H-imidazol-5-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina



A una disolución del compuesto de configuración S (43 mg) del Ejemplo 2 (9) en diclorometano (4 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 70 minutos. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y el residuo se sometió a purificación fraccionada por cromatografía líquida de alta resolución (fase móvil B (0,1% ácido trifluoroacético/acetonitrilo): fase móvil A (0,1 % de disolución acuosa de ácido trifluoroacético) = 5:95 a 95:5). Se redisolvió el producto obtenido en acetato de etilo, y a la mezcla se añadió una cantidad en exceso de disolución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo, y la mezcla se concentró y se secó dando el compuesto del título (28 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas. EM/CL t_R 0,83 minutos; EM (ES⁺) m/z 508 (M+H) (Condición a);

RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 11,7 (s a, 1H), 9,64 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,79 (s a, 2H), 7,75 (S a, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,69 (d, 1H), 3,23-2,96 (m, 2H), 2,58-2,22 (m, 2H).

Ejemplo 2 (12): (3R)-3-[2-(6-Amino-2-fluoro-3-piridinil)-4-fluoro-1H-imidazol-5-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

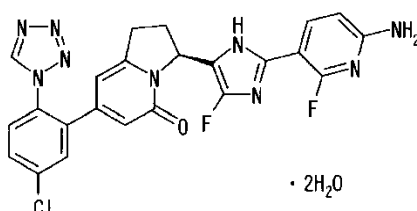


Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 2 (10) usando el compuesto de configuración R del Ejemplo 2 (9) dando el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

RMN ¹H (CD₃OD): δ 9,31 (s, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,74-7,65 (m, 3H), 6,44 (dd, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,83 (dd, 1H), 3,39-3,06 (m, 2H), 2,62-2,48 (m, 2H);

CL t_R 13,6 minutos (columna DAICEL CHIRALPAK (marca registrada) IC 5 μ m 4,6 mm $\times$ 250 mm, fase móvil: hexano/acetato de etilo = 30/70, caudal: 1,0 ml/min); $[\alpha]^{23}_D = -39,6^\circ$ (CH₃OH, c = 1,00).

Ejemplo 2 (13): Dihidrato de (3S)-3-[2-(6-amino-2-fluoro-3-piridinil)-4-fluoro-1H-imidazol-5-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

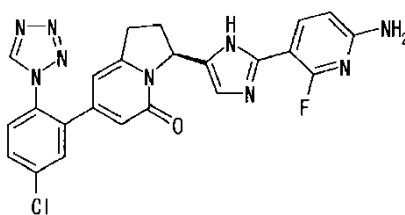


Se disolvió el compuesto (100 mg) del Ejemplo 2 (10) en acetonitrilo (1,0 ml) y agua (0,018 ml) calentando a 75 °C y después la mezcla se agitó a 40 °C durante 2 horas, y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y el precipitado producido se obtuvo por filtración, y se secó a presión reducida dando el compuesto del título (76 mg).

RMN ¹H (CD₃OD): δ 9,31 (s, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,74-7,65 (m, 3H), 6,44 (dd, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,83 (dd, 1H), 3,39-3,06 (m, 2H), 2,62-2,48 (m, 2H);

EM/CL t_R 0,82 minutos; EM (ES⁺) m/z 508 (M+H) (Condición a).

Ejemplo comparativo 2 (1): (3S)-3-[2-(6-Amino-2-fluoro-3-piridinil)-1H-imidazol-5-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

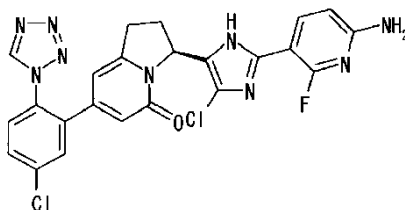


Se sometió el compuesto preparado en el Ejemplo 2 (8) a resolución óptica, y se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 2 (10) dando el compuesto del título.

Ejemplo comparativo 2 (2): [5-(4-Cloro-5-[7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil]-1H-imidazol-2-il)-6-fluoro-2-piridinil]carbamato de 2-metil-2-propanilo

Se enfrió una disolución del compuesto (1,47 g) preparada en el Ejemplo 2 (8) en THF (28 ml) hasta 0 °C, y a la disolución se añadió 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoina (491 mg), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió disolución acuosa de sulfito de sodio para degradar el reactivo, y se añadió agua a la mezcla, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica obtenida con agua, disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 70:30 a 100:0) dando el compuesto del título (1,10 g).

Ejemplo comparativo 2 (3): (3S)-3-[2-(6-Amino-2-fluoro-3-piridinil)-4-cloro-1H-imidazol-5-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona

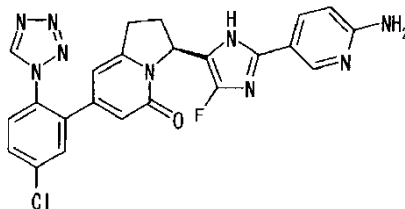


Se sometió el compuesto preparado en Ejemplo comparativo 2 (2) a la resolución óptica, y se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 2 (10) dando el compuesto del título.

Ejemplo comparativo 2 (4): Clorhidrato de (5-carbamimidol-2-piridinil)imidadicarbonato de bis(2-metil-2-propanilo)

Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 2 (2) → Ejemplo 2 (4) → Ejemplo 2 (5) → Ejemplo 2 (6) usando 6-aminonicotinonitrilo en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 2 (1) dando el compuesto del título.

Ejemplo comparativo 2 (5): (3S)-3-[2-(6-Amino-3-piridinil)-4-fluoro-1H-imidazol-5-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona



Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 2 (8) → Ejemplo 2 (9) → Ejemplo 2 (10) usando el compuesto preparado en el Ejemplo 2 (7) y el compuesto preparado en el Ejemplo comparativo 2 (4) dando el compuesto del título.

Ejemplo 3 (1): (6S)-6-(Cloroacetil)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-7,8-dihidropirrol[1,2-a]pirimidin-4(6H)-ona

Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 2 (7) utilizando el ácido (6S)-2-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4H,6H,7H,8H-pirrol[1,2-a]pirimidin-6-carboxílico (descrito en el Ejemplo 336 de la Literatura de patentes 6) para dar el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

EM/CL t_R 0,75 minutos; EM (ES⁺) m/z 391 (M+H) (Condición a).

Ejemplo 3 (2): [5-(5-[2-[5-Cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-a]pirimidin-6-il]-1H-imidazol-2-il)-6-fluoro-2-piridinil]carbamato de 2-metil-2-propanilo

Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 2 (8) utilizando el compuesto preparado en el Ejemplo 2 (6) y el compuesto del Ejemplo 3 (1) para dar el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

EM/CL t_R 0,79 minutos; EM (ES⁺) m/z 591 (M+H) (Condición a).

Ejemplo 3 (3): [5-(6S)-2-[5-Cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-a]pirimidin-6-il]-4-fluoro-1H-imidazol-2-il)-6-fluoro-2-piridinil]carbamato de 2-metil-2-propanilo y [5-(5-((6R)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4, 6,7,8-tetrahidro[1,2-a]pirimidin-6-il]-4-fluoro-1H-imidazol-2-il)-6-fluoro-2- piridinil]carbamato de 2-metil-2-propanilo

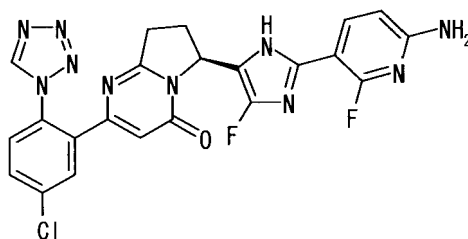
Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 2 (9) utilizando el compuesto preparado en el Ejemplo 3 (2) para dar el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. Mientras tanto, cuando la resolución óptica (DAICEL, CHIRALFLASH (marca registrada) columna IC, (tamaño de partículas: 20 μ m; longitud de columna: 100 x 30 mm de D.I.), caudal: 24 ml/min; temperatura de columna: temperatura ambiente; fase móvil: acetonitrilo; detector: UV Yamazen UV-254W Detector de UV), los tiempos de retención de los compuestos del título fueron de 13,7 minutos (el compuesto del Ejemplo 3 (3) con configuración S) y 8,1 minutos (el compuesto del ejemplo 3 (3) con de configuración R), respectivamente.

Se muestran a continuación entre paréntesis las propiedades físicas de cada uno de los compuestos del título cuando se analizan en condiciones de cromatografía de líquidos.

El compuesto del Ejemplo 3 (3) con configuración S: CL t_R 4,15 minutos (columna DAICEL CHIRALPAK (marca registrada) IC 3 μ m 4,6 mm x 250 mm, fase móvil: metanol, caudal: 1,0 ml/min).

El compuesto del Ejemplo 3 (3) con configuración R: CL t_R 3,75 minutos (columna DAICEL CHIRALPAK (marca registrada) IC 3 μ m 4,6 mm x 250 mm, fase móvil: metanol, caudal: 1,0 ml/min).

Ejemplo 3 (4): (6S)-6-[2-(6-Amino-2-fluoro-3-piridinil)-4-fluoro-1H-imidazol-5-il]-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1- il)fenil]-7,8-dihidropirrol[1,2-a]pirimidin-4(6H)-ona



Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 2 (10) utilizando el compuesto del Ejemplo 3 (3) con configuración S para dar el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

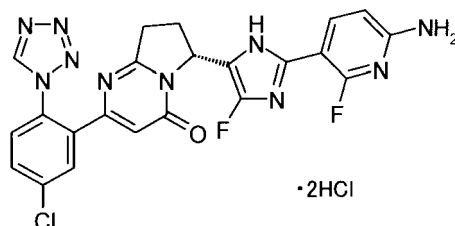
CCF: R_f 0,65 (metanol:acetato de etilo = 5:95);

RMN ¹H (CD₃OD): δ 9,40 (s, 1H), 7,95 - 7,86 (m, 2H), 7,76 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 6,44 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,78 (dd, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,62 (m, 1H) 2,41 (m, 1H);

CL t_R 4,23 minutos (columna DAICEL CHIRALPAK (marca registrada) IC 3 μ m 4,6 mm x 250 mm, fase móvil: metanol, flujo: 1,0 ml/min);

$[\alpha]^{25}_D = +74,6^\circ$ (CH₃OH, c = 1,00).

Ejemplo 3 (5): Diclorhidrato de (6R)-6-[2-(6-amino-2-fluoro-3-piridinil)-4-fluoro-1H-imidazol-5-il]-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-7,8-dihidropirrol[1,2-a]pirimidin-4(6H)-ona

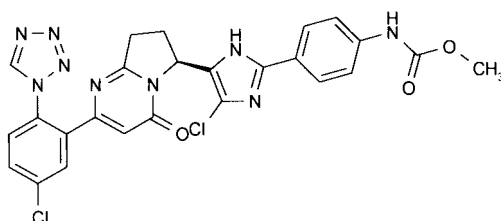


Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 2 (11) utilizando el compuesto del Ejemplo 3 (3) con configuración R para dar el compuesto del título con las siguientes propiedades físicas.

RMN ¹H (CD₃OD): δ 9,44 (s, 1H), 7,95 - 7,85 (m, 2H), 7,78 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 6,50 (dd, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,80 (dd, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,43 (m, 1H);

CL t_R 4,63 minutos (columna DAICEL CHIRALPAK (marca registrada) IC 3 μm 4,6 mm × 250 mm, fase móvil: metanol, flujo: 1,0 ml/min).

Ejemplo comparativo 3 (1): [4-(4-Cloro-5-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8- tetrahidropirrol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-2-il)fenil]carbamato de metilo



Un compuesto obtenido llevando a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 2 (8) al Ejemplo comparativo 2 (2) usando el compuesto sintetizado en el Ejemplo 3 (1) y el compuesto descrito en el Ejemplo 237 de la Literatura de patentes 6 se sometió a resolución óptica dando el compuesto del título.

Ejemplo 4 (1): (3S)-7-(2-Azido-5-clorofenil)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinecarboxilato de etilo

A una disolución (15 ml) de (3S)-7-(2-amino-5-clorofenil)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-carboxilato de etilo (descrita en el Ejemplo 7 de la Literatura de patentes 6) (2,0 g) en acetonitrilo, se le añadieron trimetilsilil azida (1,39 g) y nitrito de amilo (1,41 g) con enfriamiento (0°C). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y, a continuación, se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 10:90 a 100:0) para dar el compuesto del título (1,89 g) que tenía la siguiente propiedad física.

CCF: R_f 0,75 (metanol:acetato de etilo = 5:95).

Ejemplo 4 (2): (3S)-7-[2-(4-Carbamoil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-clorofenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinecarboxilato de etilo

A una disolución (45 ml) del compuesto (15,0 g) preparado en el Ejemplo 4 (1) en N,N-dimetilformamida, se le añadió propiolamida (3,18 g), (R)-3,4-dihidroxi-5-((S)-1,2-dihidroxietil)furan-2(5H)-ona (1,47 g) y sulfato de cobre (II) (0,33 g). La mezcla se agitó a 50°C durante 10 minutos y, a continuación, se añadió agua a la mezcla. El precipitado se obtuvo por filtración, se lavó con agua y, a continuación, se secó para dar el compuesto del título (17,5 g) con las siguientes propiedades físicas.

EM/CL t_R 0,69 minutos: EM (ES⁺) m/z 428 (M+H) (Condición b).

Ejemplo 4 (3): Ácido (3S)-7-[2-(4-carbamoil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-clorofenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinecarboxílico

A una disolución (10 ml) del compuesto (100 mg) preparado en el Ejemplo 4 (2) en 1,4-dioxano, se le añadió ácido clorhídrico 5 M (5 ml). La mezcla se agitó a 60°C durante 5 horas y, a continuación, se añadió a la mezcla una disolución acuosa de hidróxido de sodio 5 M (5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y, a continuación, se concentró para dar el compuesto del título (61,7 mg) con las siguientes propiedades físicas.

EM/CL t_R 0,60 minutos: EM (ES⁺) m/z 400 (M+H) (Condición b).

Ejemplo 4 (4): 2-[4-({ [(2-Metil-2-propanil)oxi]carbonil}amino)fenil]-2-oxoetil (3S)-7-[2- (4-carbamoil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-clorofenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizincarboxilato

A una disolución (61 ml) del compuesto (6,10 g) preparado en el Ejemplo 4 (3) en N,N-dimetilformamida, se le añadieron N-[4-(2-bromoacetil)fenil]carbamato de terc-butilo (7,19 g) y N,N-diisopropiletilamina (5,3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y, a continuación, se añadieron a la mezcla agua y acetato de etilo. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y después se secó para dar el compuesto del título (3,93 g) con las siguientes propiedades físicas.

EM/CL t_R 0,90 minutos: EM (ES⁺) m/z 633 (M+H) (Condición b).

Ejemplo 4 (5): [4-(2-((3S)-7-[2-(4-Carbamoil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-clorofenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de 2-metil-2-propanilo

El compuesto (3,93 g) preparado en el Ejemplo 4 (4) se disolvió en tolueno (79 ml) y ácido acético glacial (3,9 ml), y a la mezcla se le añadió acetato de amonio (9,57 g). La mezcla se agitó a reflujo calentando durante 4 horas, y después, a la mezcla, se le añadió agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y, a continuación, se secó para dar el compuesto del título (3,98 g) con las siguientes propiedades físicas.

EM/CL t_R 0,73 minutos: EM (ES⁺) m/z 613 (M+H) (Condición b).

Ejemplo 4 (6): [4-(2-((3S)-7-[5-Cloro-2-(4-ciano-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de 2-metilo

A una disolución (76 ml) del compuesto (3,81 g) preparado en el Ejemplo 4 (5) en piridina, se le añadió anhídrido trifluoroacético (4,3 ml) con enfriamiento (0°C). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas, y después, a la mezcla, se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, y después se secó y se concentró, y el residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano, y a la mezcla se añadió amoníaco acuoso, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice diol, acetato de etilo:hexano = de 50:50 a 80:20) (gel de aminosílice, acetato de etilo:hexano = de 50:50 a 80:20) para dar el compuesto del título (2,39 g) con las siguientes propiedades físicas.

EM/CL t_R 0,83 minutos: EM (ES⁺) m/z 595 (M+H) (Condición b).

Ejemplo 4 (7): [4-(2-((3S)-7-[5-Cloro-2-(4-ciano-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-imidazol-4-il)fenil]carbamato de 2-metil-2-propanilo

A una disolución (20 ml) del compuesto (2,00 g) preparado en el Ejemplo 4 (6) en N,N-dimetilformamida, se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,87 ml) y cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (0,66 ml) con enfriamiento (0°C). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas y, a continuación, se añadió a la mezcla una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y, a continuación, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice diol, acetato de etilo:hexano = de 30:70 a 50:50) para dar el compuesto del título (2,27 g) con las siguientes propiedades físicas.

EM/CL t_R 1,17 minutos: EM (ES⁺) m/z 725 (M+H) (Condición b).

Ejemplo 4 (8): [4-(2-((3S)-7-[5-Cloro-2-(4-ciano-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-5-fluoro-1-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-imidazol-4-il)fenil]carbamato de 2-metil-2-propanilo

El compuesto (560 mg) preparado en el Ejemplo 4 (7) se disolvió en tetrahidrofurano (5,6 ml) y acetonitrilo (2,8 ml), y a la mezcla se le añadieron carbonato sódico (205 mg) y bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano (219 mg) a -10°C, y la mezcla se agitó durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y a la mezcla se le añadió agua, y la mezcla se sometió a separación de líquidos, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada, se secaron y, a continuación, se concentraron.

El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = de 30:70 a 50:50) para dar el compuesto del título (277 mg) con las siguientes propiedades físicas.

EM/CL t_R 1,30 minutos: EM (ES⁺) m/z 743 (M+H) (Condición a).

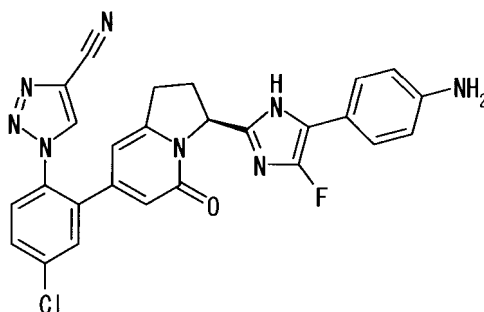
Ejemplo 4 (9): [4-(2S)-7-[5-Cloro-2-(4-ciano-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini]-4-fluoro-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de 2-metil-2-propanilo

A una disolución (4,3 ml) del compuesto (427 mg) preparado en el Ejemplo 4 (8) en 1,4-dioxano, se le añadió una disolución acuosa de ácido clorhídrico 5 M (0,43 ml).

La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y, a continuación, se añadió a la mezcla una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y, a continuación, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice diol, acetato de etilo:hexano = de 35:65 a 50:50) para dar el compuesto del título (320 mg) con las siguientes propiedades físicas.

EM/CL t_R 1,11 minutos: EM (ES⁺) m/z 613 (M+H) (Condición a).

Ejemplo 4 (10): 1-(2-[(3S)-3-[5-(4-Aminofenil)-4-fluoro-1H-imidazol-2-il]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-7-indolizini]-4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo



A una disolución (6,4 ml) del compuesto (320 mg) preparado en el Ejemplo 4 (9) en diclorometano se le añadió ácido trifluoroacético (0,96 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos y, a continuación, a la mezcla se le añadió tolueno y la mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de aminosílice, acetato de etilo:hexano = de 65:35 a 100:0) para dar el compuesto del título (232 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

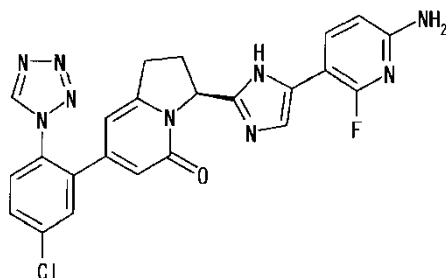
EM/CL t_R 0,79 minutos: EM (ES⁺) m/z 513 (M+H) (Condición a);

RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄); δ 8,88 (s, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 3H), 7,30 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 6,11 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,70 (d, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,39 (m, 1H).

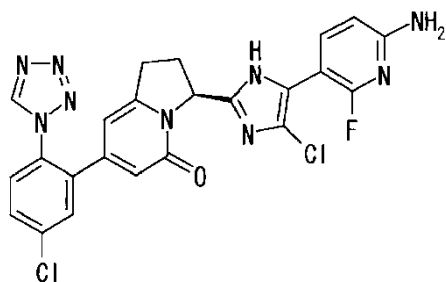
Los ejemplos experimentales biológicos se describirán a continuación, y se confirmaron los efectos del compuesto de la presente invención basándose en los métodos experimentales.

Mientras tanto, como compuestos comparativos se usaron los siguientes compuestos descritos en la Literatura de patente 6. Con respecto a los siguientes ejemplos experimentales biológicos, se evaluaron los compuestos comparativos del mismo modo que el compuesto de la presente invención.

(3S)-3-[5-(6-amino-2-fluoro-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina (denominado Ejemplo comparativo 1 (1)):

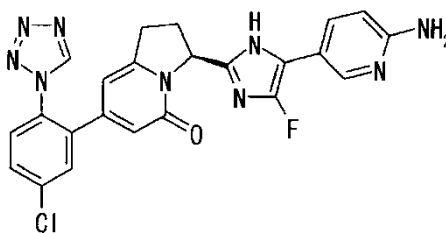


(3S)-3-[5-(6-amino-2-fluoro-3-piridinil)-4-cloro-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina (denominado Ejemplo comparativo 1 (2)):



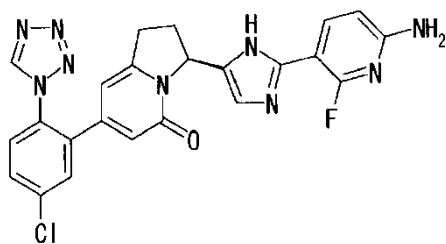
(3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4-fluoro-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-chloro-2-(1H-tetrazol-1-yl)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona (denominado Ejemplo comparativo 1 (3)):

5



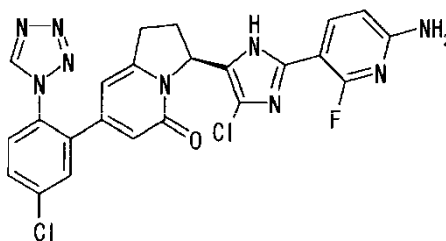
(3S)-3-[2-(6-amino-2-fluoro-3-pyridinyl)-1H-imidazol-5-yl]-7-[5-chloro-2-(1H-tetrazol-1-yl)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona (Ejemplo comparativo 2 (1)):

10



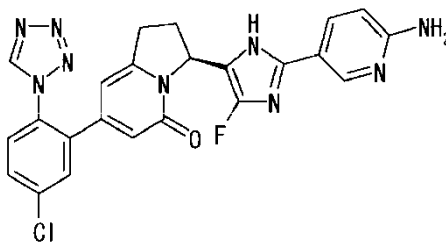
(3S)-3-[2-(6-amino-2-fluoro-3-pyridinyl)-4-chloro-1H-imidazol-5-yl]-7-[5-chloro-2-(1H-tetrazol-1-yl)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona (Ejemplo comparativo 2 (3)):

15



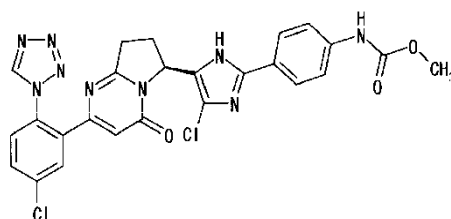
(3S)-3-[2-(6-amino-3-pyridinyl)-4-fluoro-1H-imidazol-5-yl]-7-[5-chloro-2-(1H-tetrazol-1-yl)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona (Ejemplo comparativo 2 (5)):

20

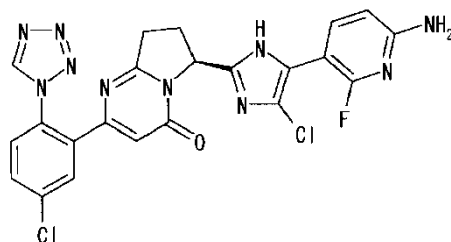


metil[4-(4-cloro-5-((6S)-2-[5-chloro-2-(1H-tetrazol-1-yl)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-2-yl)fenil]carbamato (Ejemplo comparativo 3 (1)):

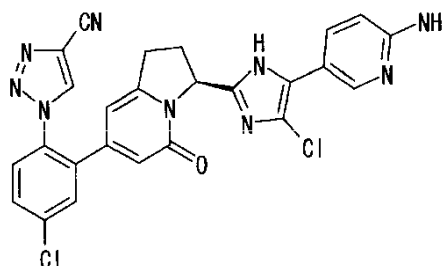
25



(6S)-6-[5-(6-amino-2-fluoro-3-piridinil)-4-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-7,8-dihidropirrol[1,2-a]pirimidin-4(6H)-ona (Ejemplo comparativo 3 (2)):



1-(2-((3S)-3-[5-(6-amino-3-piridinil)-4-cloro-1H-imidazol-2-il]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-7-indolizinil)-4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (denominado Ejemplo comparativo 4):



Ejemplo biológico 1:

(1) Ensayo *in vitro*

Se evaluaron las actividades inhibitoras del compuesto de la presente invención sobre el factor de coagulación de la sangre humano XIa, factor VIIa, factor IXa, factor Xa, factor XIIa, calicreína plasmática y trombina. Se añadió una disolución de sustrato cromogénico a cada una de las disoluciones de enzima, se midió continuamente la absorbancia a 405 nm a 37 °C durante 5 minutos a intervalos de 15 segundos, y se calculó la tasa de descomposición de cada uno de los sustratos (mDO/min). Se calculó la concentración inhibitora al 50 % (CI50) del compuesto de la presente invención en cada una de las enzimas por regresión lineal usando el método de los mínimos cuadrados a partir de la concentración del compuesto de la presente invención que se convirtió en términos de logaritmo natural y se calculó la tasa de inhibición enzimática según la siguiente ecuación.

La tasa de inhibición enzimática (%) del compuesto de la presente invención se calculó usando la siguiente ecuación:

$$\text{Tasa de inhibición enzimática (\%)} = 100 \times \{ \text{Cont(e)} - \text{BL(e)} - (\text{Comp(e)} - \text{BL(e)}) / (\text{Cont(e)} - \text{BL(e)}) \}$$

Cont (e): Tasa de descomposición de sustrato (mDO/min) cuando la disolución de enzima y la disolución de sustrato se añadieron a solución salina fisiológica que contenía 5 % de sulfóxido de dimetilo

BL (e): Tasa de descomposición de sustrato (mDO/min) cuando la disolución de tampón que no contuvo enzima y la disolución de sustrato se añadieron a solución salina fisiológica que contenía 5 % de sulfóxido de dimetilo

Comp (e): Tasa de descomposición de sustrato (mDO/min) cuando la disolución de enzima y la disolución de sustrato se añadieron a solución salina fisiológica que contenía 5 % de sulfóxido de dimetilo y el compuesto de la presente invención

(1-1) Medición de la actividad inhibitora sobre el factor de coagulación de la sangre XIa humano:

Se midió la actividad inhibitora sobre el factor de coagulación de la sangre XIa humano (Haematologic Technologies Inc.) usando la disolución de enzima ajustada a 0,1 U/ml por una disolución de tampón que contenía 300 mM de

NaCl, 10 mM de KCl, 2 mg/ml de PEG 6000 y 100 mM de HEPES-NaOH (pH 7,4), así como S-2366 (piroglu-Pro-Arg-pNA, CHROMOGENIX) ajustado a 1 mM por agua destilada.

(1-2) Medición de la actividad inhibidora sobre calicreína humana plasmática:

Se midió la actividad inhibidora sobre calicreína humana plasmática (Enzyme Research Laboratories Ltd.) usando la disolución de enzima ajustada a 20 mU/ml por una disolución de tampón que contenía 400 mM de NaCl, 10 mg/ml de PEG 6000 y 200 mM de disolución de tampón fosfato (pH 7,4), así como S-2302 (H-D-Pro-Phe-Arg-pNA, CHROMOGENIX) ajustado a 500 μ M por agua destilada.

(1-3) Medición de actividades inhibidoras sobre el factor de coagulación de la sangre Xa humano y trombina humana:

Se midieron la actividad inhibidora sobre el factor de coagulación de la sangre Xa humano (Sekisui Diagnostics LLC.) y la actividad inhibidora sobre trombina humana (Sigma) usando cada una de las disoluciones de enzima ajustada a 0,5 U/ml o 0,25 U/ml, respectivamente, por una disolución de tampón que contenía 300 mM de NaCl, 4 mg/ml de PEG 6000 y 100 mM de Tris-HCl (pH 7,4), así como S-2222 [Bz-Ile-Glu(γ -OR)-Gly-Arg-pNA-HCl, R = H (50 %) y R = CH₃ (50 %), CHROMOGENIX] o S-2366 cada uno ajustado a 1 mM por agua destilada.

(1-4) Medición de la actividad inhibidora sobre el factor de coagulación de la sangre XIIa humano:

Se midió la actividad inhibidora sobre el factor de coagulación de la sangre XIIa humano (Enzyme Research Laboratories Ltd.) usando la disolución de enzima ajustada a 0,78 U/ml por una disolución de tampón que contenía 300 mM de NaCl y 100 mM de Tris-HCl (pH 7,4), así como S-2302 ajustado a 1 mM por agua destilada.

(1-5) Actividad inhibidora sobre el factor de coagulación de la sangre IXa humano:

Se midió la actividad inhibidora sobre el factor de coagulación de la sangre IXa humano (Sekisui Diagnostics LLC.) usando la disolución de enzima ajustada a 30 U/ml por una disolución de tampón que contenía 200 mM de NaCl, 10 mM de CaCl₂, 60 % de etilenglicol y 100 mM de Tris-HCl (pH 7,4), así como Spectrozyme FIXa (H-D-Leu-Ph'Gly-Arg-pNA-2AcOH, Sekisui Diagnostics LLC.) ajustado a 10 mM por agua destilada.

(1-6) Actividad inhibidora sobre el factor de coagulación de la sangre VIIa humano:

Se midió la actividad inhibidora sobre el factor de coagulación de la sangre VIIa humano (Sekisui Diagnostics LLC.) usando la disolución de enzima ajustada a 200 U/ml por una disolución de tampón que contenía 300 mM de NaCl, 10 mM de CaCl₂, 10 mg/ml de PEG 6000, 100 mM de HEPES-NaOH (pH 7,4) y factor de tejido humano recombinante (preparado según el método de Alireza R. Rezaie et al., (Protein expression and purification, 1992, Vol. 3, N° 6, páginas 453-460)), así como S-2288 (H-D-Ile-Pro-Arg-pNA, CHROMOGENIX) ajustado a 10 mM por agua destilada.

(2) Medición del tiempo activado de tromboplastina parcial y el tiempo de protrombina

Se midieron el tiempo activado de tromboplastina parcial (APTT) y el tiempo de protrombina (PT) usando un dispositivo completamente automático para medir la coagulación de la sangre (CA-1500, Sysmex Corporation). En la medición de APTT o PT, se mezcló plasma humano estándar para las pruebas de coagulación de la sangre (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH) con una disolución diluida del compuesto de la presente invención y después se añadieron automáticamente reactivo de APTT (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH) y 0,02 M de cloruro de calcio o reactivo de PT (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH) a la mezcla para iniciar la formación de coágulo. Se expresó la actividad de anticoagulación (APTT $\times$ 2 o PT $\times$ 2) del compuesto de la presente invención como una concentración requerida para doblar el tiempo de coagulación en el grupo de vehículo (1 % de DMSO). Se determinó APTT $\times$ 2 o PT $\times$ 2 representando la concentración del compuesto de la presente invención frente a un aumento doble en el tiempo de coagulación.

[Tabla 1]

	Actividad inhibidora de FXIa CI50 (μ M)	APTT $\times$ 2 (μ M)
Ejemplo 2 (10)	0,0017	0,49
Ejemplo comparativo 1 (1)	0,0038	1,2
Ejemplo comparativo 1 (2)	0,0048	1,8
Ejemplo comparativo 1 (3)	0,0014	0,55
Ejemplo comparativo 2 (1)	0,019	4,0
Ejemplo comparativo 2 (3)	0,0044	2,1
Ejemplo comparativo 2 (5)	0,0016	0,21

(continuación)

	Actividad inhibidora de FXIa CI50 (μM)	APTT $\times$ 2 (μM)
Ejemplo comparativo 3 (1)	0,0016	0,64
Ejemplo comparativo 3 (2)	0,011	3,7
Ejemplo comparativo 4	0,0027	2,0

Como resultado de las pruebas anteriormente descritas, se confirmó que el compuesto de la presente invención tenía una potente actividad inhibidora de FXIa y una actividad de anticoagulación. Mientras tanto, las actividades inhibidoras del compuesto de la presente invención sobre el factor de coagulación de la sangre humano Xa, factor XIIa, factor IXa, factor VIIa y trombina humana fueron suficientemente bajas.

Ejemplo experimental biológico 2: Pruebas farmacocinéticas (FC) en ratas

Se administró el compuesto de la presente invención a ratas Crj:CD(SD) macho en ayunas por inyección intravenosa como una única dosis intravenosa de 0,1 mg/kg (vehículo: 20 % de disolución de HP- β -CD) y por administración oral forzada como una dosis de 1 mg/kg por vía oral (vehículo: 0,5 % de disolución de metilcelulosa). Se recogieron muestras de sangre de la vena cervical en jeringas heparinizadas a las 0,08, 0,25, 0,5, 1, 3 o 7 horas después de la administración por inyección intravenosa o 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 o 24 horas después de la administración por vía oral. Se obtuvo plasma por centrifugación, y el plasma se almacenó a -20 °C hasta la medición de la concentración plasmática.

Para medir la concentración plasmática del compuesto de la presente invención, la muestra de plasma se sometió a desproteinización usando acetonitrilo, se filtró usando un filtro y después se diluyó con agua purificada, y luego se analizó por CL/EM/EM. Se usaron una columna para el análisis (Shim-pack XR-ODSII, 2,0 mm $\times$ 75 mm, 2,2 μm) y fases móviles (0,1 % de ácido fórmico en agua y 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo, caudal: 0,5 ml/min). El sistema se usó por detección de cationes en el modo de monitorización de reacciones múltiples (MRM).

Se calcularon el área bajo la curva de la concentración en sangre frente al tiempo (ABC) y la biodisponibilidad (BA) del compuesto de la presente invención. Además, como índices del tiempo de mantenimiento de la actividad de anticoagulación en el caso de administración por vía oral, se calcularon ABC/APTT $\times$ 2, que se obtiene dividiendo ABC entre APTT $\times$ 2, y C8h/APTT $\times$ 2, que se obtiene dividiendo C8h (la concentración plasmática a las 8 horas después de la administración) por APTT $\times$ 2.

[Tabla 2]

	ABC ($\mu\text{M}\cdot\text{h}$)	Concentración plasmática C8h (μM)	ABC/APTT $\times$ 2	C8h/APTT $\times$ 2
Ejemplo 2 (10)	15	1,0	30	2,1
Ejemplo comparativo 1 (1)	4,7	0,17	4,0	0,15
Ejemplo comparativo 1 (2)	0,69	0,026	0,39	0,014
Ejemplo comparativo 1 (3)	1,7	0,081	3,0	0,15
Ejemplo comparativo 2 (1)	0,056	BLQ*	0,014	-
Ejemplo comparativo 2 (3)	23	1,1	11	0,52
Ejemplo comparativo 2 (5)	1,6	0,073	7,5	0,34
Ejemplo comparativo 3 (1)	4,2	0,18	6,5	0,29
Ejemplo comparativo 3 (2)	1,4	0,027	0,39	0,0073
Ejemplo comparativo 4	8,4	0,35	4,2	0,18
* BLQ: Por debajo del límite de cuantificación (0,0024 μM)				

Además, se calculó el periodo de tiempo cuando la concentración de compuesto en plasma del compuesto de la presente invención superó APTT $\times$ 2 (tiempo de mantenimiento APTT $\times$ 2) a partir del cambio en la concentración de compuesto en plasma en el caso cuando el compuesto de la presente invención se administró por vía oral a una dosis de 1 mg/kg. Cuanto más largo sea el tiempo de mantenimiento APTT $\times$ 2, más largo será el periodo de tiempo cuando la actividad de anticoagulación se mantiene después de la administración por vía oral. Por consiguiente, se sugiere que un compuesto que presenta un tiempo de mantenimiento APTT $\times$ 2 largo pueden ser un excelente agente para la prevención y/o el tratamiento de enfermedad tromboembólica que requiere un pequeño número de administraciones.

[Tabla 3]

	Tiempo de mantenimiento APTT $\times$ 2 (h)
Ejemplo 2 (10)	> 8

(continuación)

	Tiempo de mantenimiento APTT × 2 (h)
Ejemplo comparativo 1 (1)	0*
Ejemplo comparativo 1 (2)	0*
Ejemplo comparativo 1 (3)	< 1
Ejemplo comparativo 2 (1)	0*
Ejemplo comparativo 2 (3)	< 2
Ejemplo comparativo 2 (5)	< 2
Ejemplo comparativo 3 (1)	< 2
Ejemplo comparativo 3 (2)	0*
Ejemplo comparativo 4	0*
* La concentración plasmática en cualquier momento de tiempo de la extracción de la sangre no superó APTT × 2 (μM).	

Además, las relaciones de los cambios en las concentraciones de compuesto en plasma de los compuestos descritos en el Ejemplo 2 (10) y Ejemplo comparativo 2 (3) con APTT × 2 se muestran en Fig. 1 y Fig. 3.

Como resultado de las pruebas anteriormente descritas, se confirmó que el compuesto de la presente invención presentó buena cinética en la sangre. Además, cuando el compuesto de la presente invención se administró por vía oral a una dosis de 1 mg/kg, el compuesto de la presente invención mostró una C_{8h}/APTT × 2 igual o superior a 1. Además, mientras que el compuesto de la presente invención mantuvo una concentración plasmática igual o superior a APTT × 2 durante 8 horas o más, el tiempo de mantenimiento APTT × 2 de cada uno de los compuestos comparativos fue más corto que 2 horas.

A partir de los resultados descritos anteriormente, se confirmó que el compuesto de la presente invención presentó tanto buena cinética en la sangre como una potente actividad de anticoagulación y es capaz de prolongar la actividad de anticoagulación durante un largo periodo de tiempo después de la administración por vía oral.

Ejemplo experimental biológico 3: Interacción de fármacos

(1) Actividad inhibidora de CYP

Actividad inhibidora competitiva

Se añadieron midazolam y el compuesto de la presente invención a una suspensión de microsomas de hígado humano y la mezcla se agitó a 37 °C durante 3 minutos y después se analizó la concentración de 1'-hidroximidazolam en la muestra por CL/EM/EM.

Actividad inhibidora dependiente del tiempo (TDI)

Se añadió el compuesto de la presente invención a una suspensión de microsomas de hígado humano y la mezcla se agitó a 37 °C durante 30 minutos y después se añadió midazolam a la mezcla, y la mezcla se agitó adicionalmente durante 3 minutos. La concentración de 1'-hidroximidazolam en la muestra después de la agitación se analizó por CL/EM/EM.

Con respecto a tanto la actividad inhibidora competitiva como la actividad TDI, se usaron una columna para el análisis (Shim-pack XR-ODSII, 2,0 mm × 75 mm, 2,2 μm) y las fases móviles (0,1 % de ácido fórmico en agua y 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo, caudal: 0,5 ml/min). El sistema se usó por detección de cationes en el modo de monitorización de reacciones múltiples (MRM). Como índice de la actividad inhibidora de CYP de la inhibición competitiva y TDI, se calculó el valor de CI₅₀ según las siguientes ecuaciones usando una pluralidad de las concentraciones del compuesto de la presente invención en la muestra seleccionada de 1, 3, 10, 15, 30 y 50 μmol/l. Sin embargo, cuando la tasa de inhibición fue igual o superior a 50 % en el caso en el que cada uno de los compuestos se evaluara a la concentración mínima de 1 o 5 μmol/l, el valor de CI₅₀ se evaluó como < 1 o < 5 μmol/l, y cuando la tasa de inhibición fue igual o inferior a 50 % en el caso en el que cada uno de los compuestos se evaluara a la máxima concentración de 10, 30 o 50 μmol/l, el valor de CI₅₀ se evaluó como > 10, > 30 o > 50 μmol/l, respectivamente.

$$CI_{50} = (50 - a)/b$$

$$a = (B \times C - D \times A) / (B - D)$$

$$b = (A - C) / (B - D)$$

Tasa de inhibición (%) = $100 - \left(\frac{\text{la concentración de 1'-hidroximidazolam en el momento cuando se añadió el compuesto de la presente invención}}{\text{la concentración de 1'-hidroximidazolam en el momento cuando no se añadió el compuesto de la presente invención}} \right) \times 100$

Se consideró que la tasa de inhibición más baja que superó la tasa de inhibición del 50 % fue A (%), y se consideró que la concentración del compuesto de la presente invención en ese momento fue B (μmol/l). Por otra parte, se consideró que la tasa de inhibición más alta que fue inferior a la tasa de inhibición del 50 % fue C (%), y se consideró que la concentración del compuesto de la presente invención en ese momento fue D (μmol/l).

Además, se calculó el valor de CI50 de CYP (TDI)/APTT × 2 como un índice de la discrepancia entre la concentración a la que la actividad de anticoagulación se puede presentar y la actividad inhibidora de CYP.

[Tabla 4]

	CI50 de CYP (μM)	CI50 de CYP (TDI) (μM)	CI50 de CYP (TDI)/ APTT × 2
Ejemplo 1 (6)	28	3,8	4,8
Ejemplo 2 (10)	> 50	31	64
Ejemplo 3 (4)	18	14	31
Ejemplo 4 (10)	9,1	5,0	2,8

Como resultado de las pruebas anteriormente descritas, se confirmó que la actividad inhibidora de CYP del compuesto de la presente invención era baja. Además, se confirmó que hubo una discrepancia entre la actividad de anticoagulación y la actividad inhibidora de CYP.

A partir de los resultados anteriormente descritos, se confirmó que el compuesto de la presente invención es un compuesto que es un potente inhibidor de FXIa, es excelente en la absorción oral y la cinética en sangre, presenta una potente actividad de anticoagulación durante un largo periodo de tiempo después de la administración por vía oral y presenta una discrepancia entre la actividad de anticoagulación y la actividad inhibidora de CYP.

(2) Evaluación de la inhibición de CYP3A4 usando células hepáticas suspensas en suero

Se añadió el compuesto de la presente invención a una suspensión de células hepáticas humanas suspensas en suero humano y la mezcla se agitó a 37 °C durante 10 minutos. A partir de aquí, se añadió midazolam a la mezcla y la mezcla se agitó adicionalmente durante 90 minutos. Se analizó por CL/EM/EM la concentración de 1'-hidroximidazolam en la muestra después de agitar. Se usaron una columna para el análisis (Shim-pack XR-ODSII, 2,0 mm × 75 mm, 2,2 μm) y fases móviles (0,1 % de ácido fórmico en agua y 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo, caudal: 0,5 ml/min). El sistema se usó por detección de cationes en el modo de monitorización de reacciones múltiples (MRM). Se preparó la concentración del compuesto de la presente invención en la muestra para que fuera 10 μmol/l, 30 μmol/l o 100 μmol/l.

Ejemplo experimental biológico 4: Toxicidad

(1) Acción inhibidora de hERG

Se midió la actividad inhibidora de hERG del compuesto de la presente invención por el siguiente procedimiento.

Se midió la corriente de los canales de hERG (IKr) inducida por impulsos de estimulación usando células CHO-K1 transfectadas con el gen hERG y usando un sistema de pinzamiento zonal de membrana completamente automático según la técnica de pinzamiento zonal de membrana perforada con anfotericina. Se establecieron los impulsos de estimulación del siguiente modo: potencial de mantenimiento: -80 mV, potencial de despolarización: +40 mV (2 segundos) y potencial de repolarización: -50 mV (2 segundos). Se midió la corriente de cola máxima inducida después de aplicar el potencial de repolarización. Se aplicaron impulsos de estimulación dos veces, es decir, antes de añadir el compuesto de la presente invención y 5 minutos después de añadir el compuesto de la presente invención. Se calculó la tasa de cambio de la corriente de cola máxima a la corriente antes de añadir el compuesto de la presente invención. Se usó el compuesto de la presente invención como una disolución en sulfóxido de dimetilo (DMSO) y se añadió a la concentración de 1 % al líquido extracelular. Se calculó la tasa de inhibición (%) del canal de hERG corrigiendo la tasa de cambio en la corriente de cola máxima antes y después de la adición del compuesto de la presente invención por la tasa de cambio en un grupo tratado con vehículo.

Tasa de inhibición (%) = $[1 - \left(\frac{\text{la tasa de cambio en la corriente antes y después de la adición del compuesto de la presente invención}}{\text{la tasa de cambio en la corriente antes y después de la adición del vehículo}} \right)] \times 100$

Como resultado, cuando el compuesto de la presente invención se añadió a células a la concentración de 10 μM, la tasa de inhibición de hERG fue inferior a 51 %. A partir del resultado anteriormente descrito, se podría confirmar que

el compuesto de la presente invención tiene una baja actividad inhibidora de hERG y, por tanto, es un compuesto de excelente seguridad.

(2) Evaluación de esteatosis

5 Se midió el efecto inductor de la esteatosis del compuesto de la presente invención por el siguiente procedimiento.

10 A un medio de una línea celular hepática inmortalizada humana Fa2N-4 se añadió 1 % de una disolución del compuesto de la presente invención en DMSO a una concentración de 6,25, 12,5, 25, 50 o 100 μ M, y las células se expusieron durante 72 horas. A partir de aquí, se añadió rojo Nilo al medio, y se midió la intensidad de fluorescencia de las células a una longitud de onda de excitación de 485 nm y una longitud de onda fluorescente de 570 nm. Cuando el valor de fluorescencia medido fue igual o superior al 160 % del valor obtenido por un tratamiento con vehículo, se determinó que el compuesto presentaba un efecto inductor de la esteatosis.

15 Como resultado, cuando la concentración del compuesto de la presente invención en el medio fue 25 μ M, el valor de fluorescencia medida media fue inferior al 160 % del valor de fluorescencia medida en el caso del tratamiento del vehículo. A partir del resultado anteriormente descrito, se podría confirmar que el compuesto de la presente invención presenta un bajo efecto inductor de la esteatosis y es un compuesto de excelente seguridad.

20 [Ejemplos de preparación]

Ejemplo de preparación 1

25 Se mezclan los siguientes ingredientes de un modo convencional y se comprimen dando 10.000 comprimidos que contiene cada uno 10 mg del principio activo.

• (3S)-3-[5-(6-amino-2-fluoro-3-piridinil)-4-fluoro-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina	... 100 g
• Carboximetilcelulosa cálcica	... 20 g
• Estearato de magnesio	... 10 g
• Celulosa microcristalina	... 870 g

Ejemplo de preparación 2.

30 Se mezclan los siguientes ingredientes de un modo convencional. A partir de aquí, la mezcla se filtra a través de un filtro de polvo y se carga en ampollas de 5 ml. Las ampollas se esterilizan térmicamente por un autoclave dando 10.000 ampollas que contiene cada una 20 mg del principio activo.

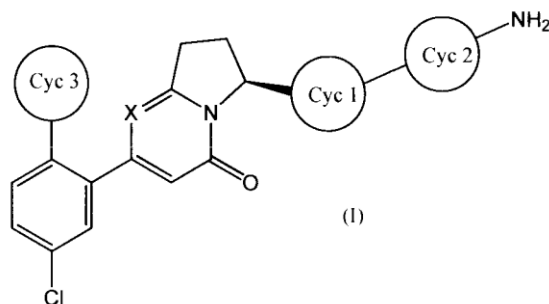
• (3S)-3-[5-(6-amino-2-fluoro-3-piridinil)-4-fluoro-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina	... 200 g
• Manitol	... 20 g
• Agua destilada	... 50 l

35 Aplicabilidad industrial

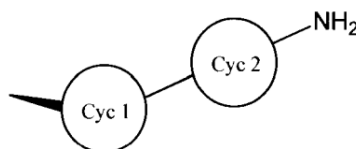
El compuesto de la presente invención tiene una potente actividad inhibidora de FXIa y, por tanto, es útil para la prevención y/o el tratamiento de enfermedad tromboembólica.

REIVINDICACIONES

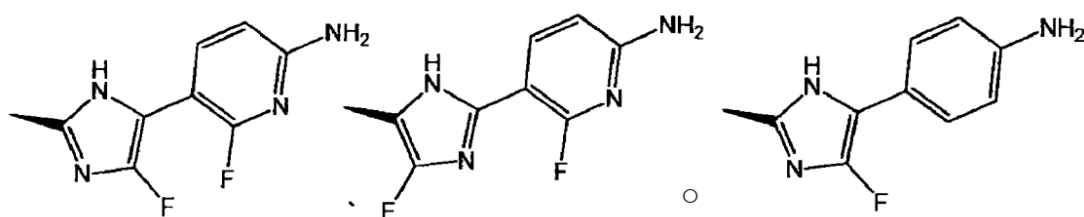
1. Un compuesto representado por la fórmula general (I):



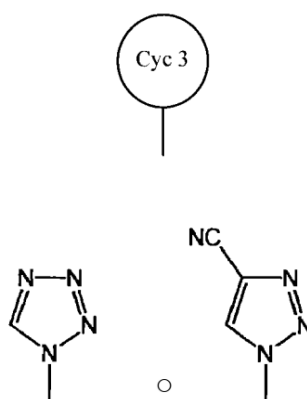
en la que,



representa:



representa:



y X representa CH o N];
una sal del mismo, un solvato del mismo, o un N-óxido del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto representado por la fórmula general (I) es (3S)-3-[5-(6-amino-2-fluoro-3-piridinil)-4-fluoro-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona, una sal de la misma, un solvato de la misma o un N-óxido de la misma.

3. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto representado por la fórmula general (I) es (6S)-6-[2-(6-amino-2-fluoro-3-piridinil)-4-fluoro-1H-imidazol-5-il]-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-7,8-dihidropirrol[1,2-a]pirimidin-4(6H)-ona, una sal de la misma, un solvato de la misma o un N-óxido de la misma.

4. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto representado por la fórmula general (I) es 1-(2-
{(3S)-3-[5-(4-aminofenil)-4-fluoro-1H-imidazol-2-il]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-7-indolizini]-4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-
4-carbonitrilo, una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo.
5. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,
una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo como principio activo.
6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, una sal del mismo, un solvato del mismo, o un
N-óxido del mismo, para su uso como inhibidor de FXIa.
7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, una sal del mismo, un solvato del mismo, o un
N-óxido del mismo, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad tromboembólica.
8. El compuesto para su uso según la reivindicación 7, en donde la enfermedad tromboembólica es trastorno
tromboembólico cardiovascular arterial, trastorno tromboembólico cardiovascular venoso, trastorno tromboembólico
cerebrovascular arterial, trastorno tromboembólico cerebrovascular venoso o trastorno tromboembólico en la cavidad
cardíaca o en la circulación periférica.
9. El compuesto para su uso según las reivindicaciones 7 u 8, en donde la enfermedad tromboembólica es
enfermedad de las arterias coronarias, angina inestable, síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de
miocardio, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular cerebral, enfermedad
arterial periférica, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, tromboembolia venosa,
trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis de las arterias coronarias, trombosis arterial
cerebral, embolia cerebral, embolia renal, trombosis de la vena porta, embolia pulmonar, infarto pulmonar, embolia
hepática, enfermedad veno-oclusiva hepática/síndrome de obstrucción sinusoidal, microangiopatía trombótica,
coagulación intravascular diseminada, septicemia, síndrome diséico agudo, lesión pulmonar aguda, síndrome de
anticuerpos antifosfolípidos, trombosis resultante de cirugía de revascularización coronaria o trombosis inducida por
tratamiento en donde la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la formación de trombos.
10. El compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde la enfermedad
tromboembólica es tromboembolia venosa, accidente cerebrovascular isquémico, enfermedad tromboembólica
inducida por tratamiento en donde la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la formación de
trombos, síndrome coronario agudo, enfermedad de las arterias coronarias o enfermedad arterial periférica.

FIG. 1

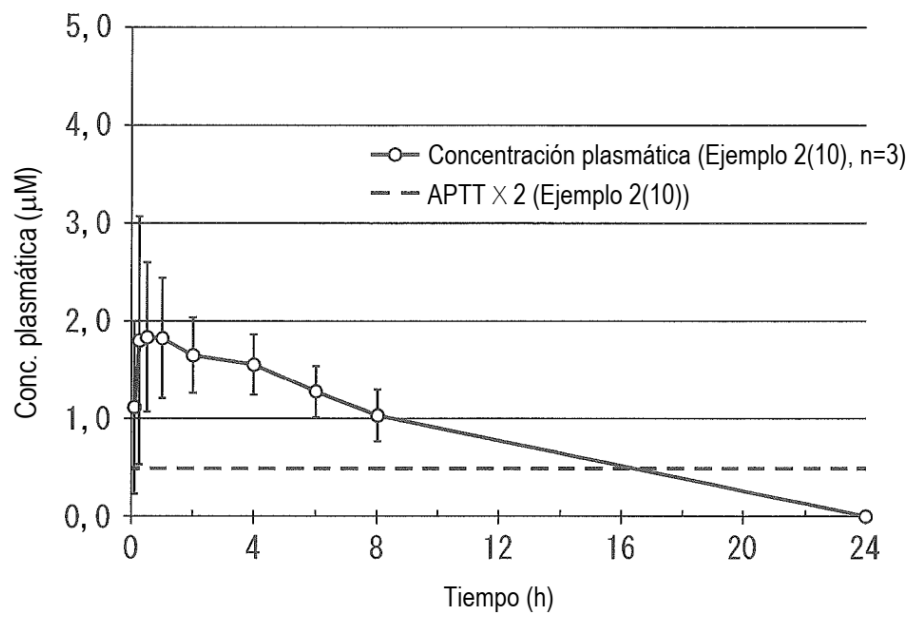


FIG. 2

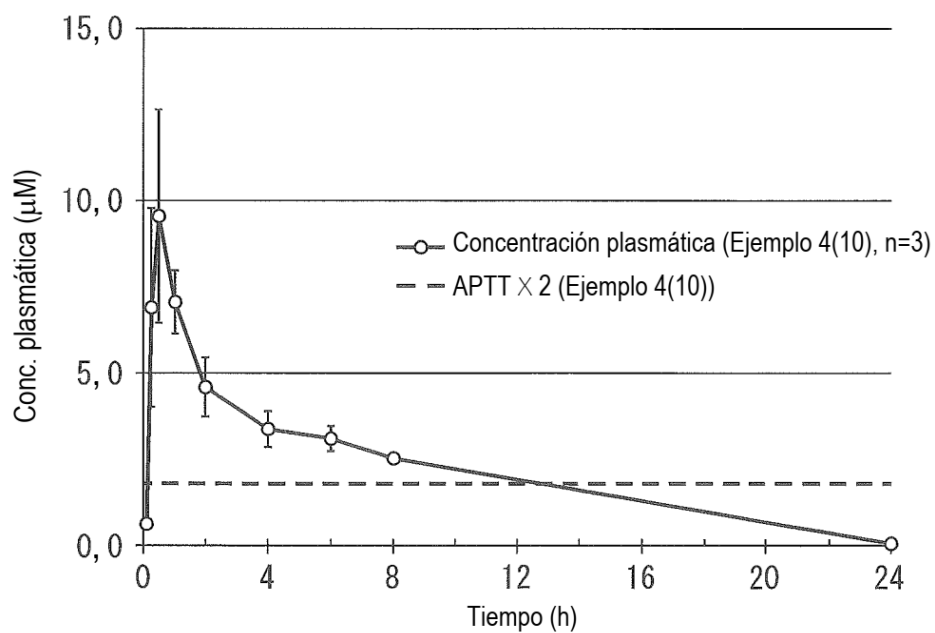


FIG. 3

