

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 901 616**

51 Int. Cl.:

C07D 498/04 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61K 31/5365 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.12.2017** **PCT/IB2017/057804**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.06.2018** **WO18109646**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.12.2017** **E 17818303 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.11.2021** **EP 3555104**

54 Título: **Compuestos NRF2**

30 Prioridad:

15.12.2016 US 201662434745 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.03.2022

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY
DEVELOPMENT LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**BROOKS, CARL A. y
MATTHEWS, JAY M.**

74 Agente/Representante:

ARIZTI ACHA, Monica

ES 2 901 616 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos NRF2

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al compuesto ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en particular, su sal de meglumina, una composición farmacéutica que contiene el compuesto y su uso como

10 activador de NRF2.

Antecedentes de la invención

15 NRF2 (factor 2 relacionado con NF-E2) es un miembro de la familia de factores de transcripción cap-n-collar que contienen un motivo de cremallera de leucina básico característico. En condiciones basales, los niveles de NRF2 están estrechamente controlados por el represor citosólico unido a actina, KEAP1 (proteína 1 de asociación a ECH de tipo Kelch), que se une a NRF2 y lo designa para ubiquitilación y degradación proteasómica a través del complejo E3-ubiquitina ligasa basado en Cul3. En condiciones de tensión oxidativa, DJ1 (PARK7) se activa y estabiliza la proteína NRF2 al evitar que NRF2 interactúe con KEAP1. Además, la modificación de cisteínas reactivas en KEAP1 puede

20 causar un cambio conformacional en KEAP1 que altera la unión de NRF2 y promueve la estabilización de NRF2. Por tanto, los niveles de NRF2 en la célula habitualmente se mantienen bajos en condiciones normales, pero el sistema está diseñado para responder rápidamente a la tensión ambiental aumentando los niveles de NRF2 y, por tanto, la actividad de NRF2 posterior.

25 La actividad inadecuadamente baja de NRF2 frente a la tensión oxidativa en curso parece ser un mecanismo patológico subyacente a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Yamada, K., *et al.* BMC Pulmonary Medicine, 2016, 16: 27. Esto puede ser el resultado de un equilibrio alterado entre los activadores de NRF2 con una falta inapropiada de activadores positivos tales como DJ1 y una sobreabundancia de activadores negativos tales como Keap1 y Bach1. Por lo tanto, la restauración de la actividad de NRF2 en los pulmones de los pacientes con EPOC

30 debería dar lugar a la reparación del desequilibrio y la mitigación de procesos perjudiciales tales como la apoptosis de las células estructurales (incluyendo las células endoteliales y epiteliales alveolares) y la inflamación. Los resultados de estos efectos serían una mejora de la citoprotección, conservación de la estructura pulmonar y reparación estructural en el pulmón con EPOC, retardando de este modo la progresión de la enfermedad. Por lo tanto, los activadores de NRF2 pueden tratar la EPOC (Boutten, A., *et al.* 2011. Trends Mol. Med. 17: 363-371) y otras enfermedades respiratorias, incluyendo asma, lesión pulmonar aguda (LPA) (Cho, H.Y. y Kleeberger, S.R., 2015, Arch Toxicol. 89: 1931-1957; Zhao, H. *et al.*, 2017, Am J Physiol Lung Clee Mol Physiol 312: L155-L162, publicado por primera vez el 18 de noviembre de 2016; doi:10.1152/ajplung.00449.2016), síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y fibrosis pulmonar (Cho, H.Y. y Kleeberger, S.R. 2010. Toxicol. Appl. Pharmacol. 244: 43-56).

40 El potencial terapéutico de un activador de NRF2 se ilustra en macrófagos pulmonares de pacientes con EPOC donde la ruta de NRF2 parece inadaptada. Estas células tienen una fagocitosis bacteriana alterada en comparación con células similares de pacientes de control, y este efecto se invierte mediante la adición de activadores de NRF2 *in vitro*. Por lo tanto, además de los efectos mencionados anteriormente, la restauración de la actividad apropiada de NRF2 también podría rescatar los agravamientos de la EPOC al reducir la infección pulmonar.

45 Esto lo demuestra el activador de NRF2, sulforafano, que aumenta la expresión del receptor de macrófagos con estructura de colágeno (MARCO) por macrófagos de EPOC y macrófagos alveolares de ratones expuestos al humo de cigarrillo, mejorando de este modo en estas células la fagocitosis bacteriana (*Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* no tipificable) y el aclaramiento bacteriano tanto *ex vivo* como *in vivo*. (Harvey, C. J., *et al.* 2011. Sci. Transl. Med. 3:78ra32).

50 El potencial terapéutico del direccionamiento a NRF2 en el pulmón no se limita a la EPOC. En su lugar, el direccionamiento a la ruta de NRF2 podría proporcionar tratamientos para otras enfermedades respiratorias y pulmonares humanas que presentan componentes de tensión oxidativa tales como el asma crónica y el asma aguda, enfermedad pulmonar secundaria a exposiciones ambientales incluyendo, pero sin limitación, al ozono, escapes de diésel y exposiciones laborales, fibrosis, infección pulmonar aguda (p. ej., vírica (Noah, T.L. *et al.* 2014. PLoS ONE 9 (6): e98671), bacteriana o fúngica), infección pulmonar crónica, enfermedad de $\alpha 1$ antitripsina, LPA, SDRA y fibrosis quística (FQ, Chen, J. *et al.* 2008. PLoS One. 2008; 3 (10): e3367).

60 Una terapia que se dirige a la ruta de NRF2 también tiene muchos usos potenciales fuera del pulmón y el sistema respiratorio. Muchas de las enfermedades para las que puede ser útil un activador de NRF2 son enfermedades autoinmunitarias (psoriasis, EII, EM), lo que sugiere que un activador de NRF2 puede ser útil en enfermedades autoinmunitarias en general.

En la clínica, un fármaco dirigido a la ruta de NRF2 (bardoxolona metilo) ha mostrado eficacia en pacientes diabéticos con nefropatía diabética/enfermedad renal crónica (ERC) (Aleksunes, L.M., *et al.* 2010. J. Pharmacol. Exp. Ther. 335: 2-12), aunque se terminaron los ensayos de fase III con este fármaco en pacientes con la etapa más grave de ERC. Asimismo, existen pruebas para sospechar que dicha terapia sería eficaz en la lesión renal aguda inducida por septicemia, otra lesión renal aguda (LRA) (Shelton, L.M., *et al.* 2013. Kidney International. 19 de junio. doi: 10.1038/ki.2013.248.) y enfermedad o disfunción renal observada durante el trasplante de riñón.

En el área cardíaca, la bardoxolona metilo está actualmente en investigación en pacientes 30 con hipertensión arterial pulmonar, por lo que un fármaco dirigido a NRF2 por otros mecanismos también puede ser útil en esta área de la enfermedad. La tensión oxidativa aumenta en el miocardio enfermo, lo que da lugar a la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ERO) que altera la función cardíaca [Circ (1987) 76 (2); 458-468] y aumenta la susceptibilidad a la arritmia [J of Mol & Cell Cardio (1991) 23 (8); 899-918] por un efecto tóxico directo de aumento de necrosis y apoptosis [Circ Res (2000) 87 (12); 1172-1179]. En un modelo de ratón de sobrecarga de presión (TAC), la expresión del gen y la proteína NRF2 aumenta durante la etapa inicial de la hipertrofia cardíaca adaptativa, pero disminuyó en la última etapa de remodelación cardíaca inadaptada asociada con disfunción sistólica [Arterioscler Thromb Vasc Biol (2009) 29 (11); 1843-5 1850; PLOS ONE (2012) 7 (9); e44899]. Además, se ha mostrado que la activación de NRF2 suprime la tensión oxidativa miocárdica así como la apoptosis cardíaca, fibrosis, hipertrofia y disfunción en modelos de ratón de sobrecarga de presión [Arterioscler Thromb Vasc Biol (2009) 29 (11); J of Mol & Cell Cardio (2014) 72; 305-315; y 1843-1850; PLOS ONE (2012) 7 (9); e44899]. También se ha mostrado que la activación de NRF2 protege contra la lesión por I/R cardíaca en ratones 10 [Circ Res (2009) 105 (4); 365-374; J of Mol & Cell Cardio (2010) 49 (4); 576-586] y reducir el daño oxidativo del miocardio después de una lesión por I/R cardíaca en ratas. Por lo tanto, un fármaco dirigido a NRF2 mediante otros mecanismos puede ser útil en diversas enfermedades cardiovasculares que incluyen, pero sin limitación, la aterosclerosis, hipertensión e insuficiencia cardíaca (Oxidative Medicine and Cellular Longevity volumen 2013 (2013), ID de artículo 104308, 10 páginas), síndrome coronario agudo 15, infarto de miocardio, reparación de miocardio, remodelación cardíaca, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y miocardiopatía diabética.

Un fármaco que active la ruta de NRF2 también podría ser útil para el tratamiento de varias enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad de Alzheimer (EA), esclerosis lateral amiotrófica (ELA) (Brain Res. 29 de marzo de 2012; 1446: 109-18. 2011.12.064. Epub 12 de enero de 2012) y esclerosis múltiple (EM). Múltiples modelos *in vivo* han mostrado que los ratones NRF2 KO son más sensibles a las lesiones neurotóxicas que sus homólogos de tipo silvestre. El tratamiento de ratas con el activador de NRF2 *tert*-butilhidroquinona (tBHQ) redujo el daño cortical en ratas en un modelo de isquemia-reperfusión cerebral y los niveles corticales de glutatión aumentaron en ratones de tipo silvestre pero no KO para NRF2 después de la administración de tBHQ (Shih, A. Y., *et al.* 2005. J. Neurosci. 25: 10321-10335). Tecfidera™ (fumarato de dimetilo), que activa NRF2 entre otras dianas, está aprobado en los EE. UU. para tratar la esclerosis múltiple (EM) remitente-recurrente. La activación de NRF2 también puede ayudar a tratar casos de ataxia de Friedreich, donde se ha señalado una mayor sensibilidad a la tensión oxidativa y una alteración de la activación de NRF2 (Paupe V., *et al.*, 2009. PLoS One; 4 (1): e4253. La omaveloxolona (RTA-408) también se encuentra en ensayos clínicos para la ataxia de Friedreich.

Existen pruebas preclínicas de la función protectora específica de la ruta de NRF2 en modelos de enfermedad inflamatoria intestinal (EII, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) y/o cáncer de colon (Khor, T. O., *et al.* 2008. Cancer Prev. Res. (Phila) 1: 187-191).

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una causa común de pérdida de la visión en personas mayores de 50 años. El tabaquismo es un factor de riesgo importante para el desarrollo de DMAE no neovascular (seca) y quizás también DMAE neovascular (húmeda). Hallazgos *in vitro* y en especies preclínicas apoyan la noción de que la ruta de NRF2 está implicada en la respuesta antioxidante de las células epiteliales de la retina y en la modulación de la inflamación en modelos preclínicos de lesión ocular (Schimel, *et al.* 2011. Am. J. Pathol. 178: 2032-2043). La distrofia corneal endotelial de Fuchs (FECD) es una enfermedad causante de ceguera caracterizada por apoptosis de las células endoteliales corneales. Es una enfermedad del envejecimiento y aumento de la tensión oxidativa relacionada con niveles bajos de expresión y/o función de NRF2 (Bitar, M.S., *et al.* 2012. Invest Ophthalmol. Vis. Sci. 24 de agosto de 2012 vol. 53 n.º 9 5806-5813). Además, un activador de NRF2 puede ser útil en la uveítis u otras afecciones inflamatorias de los ojos.

La esteatohepatitis no alcohólica (ENA) es una enfermedad de depósito de grasa, inflamación y daño en el hígado que se produce en pacientes que beben poco o no beben alcohol. En modelos preclínicos, el desarrollo de ENA se acelera en gran medida en ratones KO que carecen de NRF2 cuando se exponen a una dieta deficiente en metionina y colina (Chowdhry S., *et al.* 2010. Free Rad. Biol. & Med. 48: 357-371). La administración de los activadores de NRF2 oltipraz y NK-252 en ratas con una dieta definida por L-aminoácidos con deficiencia de colina atenuó significativamente la progresión de las anomalías histológicas, especialmente fibrosis hepática (Shimozono R. *et al.* 2012. Molecular Pharmacology. 84: 62-70). Otras enfermedades hepáticas que pueden ser susceptibles de modulación de NRF2 son la hepatopatía inducida por toxinas (p. ej., enfermedad hepática inducida por paracetamol), hepatitis vírica y cirrosis (Oxidative Medicine and Cellular Longevity volumen 2013 (2013), ID del artículo 763257, 9 páginas).

Estudios recientes también han comenzado a dilucidar la función de las ERO en dermatopatías tales como la psoriasis. Un estudio en pacientes con psoriasis mostró un aumento en los productos finales de óxido nítrico y malondialdehído sérico y una disminución de la actividad de superóxido dismutasa de eritrocitos, actividad catalasa y estado antioxidante total que se correlacionó en cada caso con el índice de gravedad de la enfermedad (Dipali P. K., *et al.* Indian J Clin Biochem. octubre de 2010; 25 (4): 388-392). Además, un activador de NRF2 puede ser útil en el tratamiento de la dermatitis/efectos tópicos de la radiación (Schafer, M. *et al.* 2010. Genes & Devl. 24: 1045-1058) y la inmunosupresión debida a la exposición a la radiación (Kim, J. H. *et al.*, J. Clin. Invest. 3 de febrero de 2014; 124 (2): 730-41).

También hay datos que sugieren que un activador de NRF2 puede ser beneficioso en la preeclampsia, una enfermedad que aparece en el 2-5 % de los embarazos e implica hipertensión y proteinuria (Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger volumen 196, número 5, septiembre de 2014, páginas 268-277).

El síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford (progeria) es un trastorno poco habitual de envejecimiento prematuro invariablemente letal. La enfermedad es causada por la producción constitutiva de progerina, una forma mutante de la proteína arquitectónica nuclear lamina A, que conduce, a través de mecanismos desconocidos, a diversos daños morfológicos, epigenéticos y genómicos y al desgaste de las células madre mesenquimatosas (CMM) *in vivo*. Hay hallazgos que identifican la represión de la respuesta antioxidante mediada por NRF2 como un contribuyente clave al fenotipo del envejecimiento prematuro (Kubben, N. *et al.*, 2016, Cell 165, 1361-1374).

El síndrome cardiorrenal es una interrelación complicada y bidireccional entre el corazón y los riñones. La naringenina (NG) es un flavonoide de origen natural que posee diversas propiedades biológicas y farmacológicas. NG aumentó la expresión de NRF2. La inhibición de NRF2 suprimió notablemente el aumento inducido por NG de la expresión de GCLC en fibroblastos cardíacos tratados con Ang II (Liu *et al.*, Journal of Surgical Research, 15 de junio de 2016 (203) 416-423).

Los datos preclínicos han mostrado que los compuestos con actividad activadora de NRF2 son mejores para invertir el daño inducido por alta altitud que los compuestos sin actividad de NRF2, usando modelos animales y celulares de mal de montaña agudo (Lisk C. *et al.*, 2013, Free Radic Biol Med. octubre de 2013; 63: 264-273.).

También hay datos que sugieren que un activador de NRF2 puede ser beneficioso en la anemia de células falciformes (ACF), que es un trastorno hereditario causado por una mutación puntual en el gen de la β -globina, que conduce a la producción de glóbulos rojos de forma anómala. Las células falciformes son propensas a la hemólisis y, por lo tanto, liberan hemo libre al plasma, lo que causa tensión oxidativa e inflamación que a su vez dan lugar a daño a múltiples órganos (Keleku-Lukwete, N. *et al.*, 2015, PNAS, vol. 112, n.º 39, 12169-12174; Belcher, J.D. *et al.*, Antioxidants & Redox Signaling, 2016, DOI: 10.1089/ars.2015.6571; Owusu-Anash, A. *et al.*, Front. Med. 2015, 9(1): 46-56).

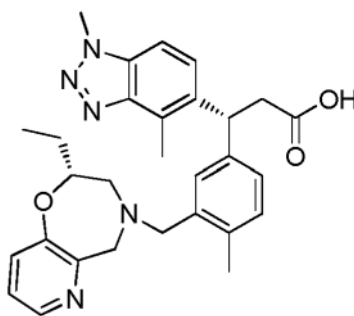
Se han desvelado activadores de NRF2 en el documento WO 2015/092713, publicado el 25 de junio de 2015, y en las solicitudes de patente en trámite con la presente PCT/IB2016/053544, presentada el 15 de junio de 2016; PCT/IB2016/053545, presentada el 15 de junio de 2016; PCT/US2016/057387; presentada el 6 de diciembre de 2016; y PCT/CN2016/085806, presentada el 15 de junio de 2015.

En particular, una mezcla de estereoisómeros en el beta-estereocentro que contiene 50 % de un compuesto de la invención (ácido (R)-3-(1,4-dimethy-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico), se desvela como Ejemplo 79 (ácido 3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico) en el documento PCT/CN2016/085806. El isómero S-beta-estereocentro es ácido (S)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico, como se desvela en el Ejemplo 258 en el documento PCT/CN2016/085806.

Se entenderá que el compuesto de la invención es un inhibidor/antagonista del complejo KEAP1 que regula las concentraciones de NRF2. La inhibición de la proteína KEAP1 conduce a la activación/agonismo de NRF2. Se ha descubierto ahora que el compuesto de la invención es particularmente útil para activar NRF2.

Sumario de la invención

En un aspecto, esta invención proporciona un compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico,



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En un segundo aspecto, esta invención desvela un compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico o una sal de meglumina del mismo.

- 10 En un aspecto adicional, esta invención desvela un compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico, sal de (-)-1-deoxi-1-(metilamino)-D-glucitol. Se entenderá que esta es la sal de meglumina de ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico.

- 15 En otro aspecto, esta invención proporciona el uso de un compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un activador de NRF2. Se entenderá que esta divulgación proporciona el uso de un compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico o una sal de meglumina del mismo, como un
- 20 activador de NRF2.

En otro aspecto más, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 25 En particular, esta invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad o trastorno regulado por NRF2 (incluidos los trastornos respiratorios y no respiratorios desvelados en el presente documento), en donde la composición comprende un compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Se entenderá que una
- 30 composición farmacéutica de la divulgación comprende ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico o una sal de meglumina del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 35 En un aspecto adicional, esta invención proporciona un método para tratar trastornos respiratorios y no respiratorios, incluyendo EPOC, asma, LPA, SDRA, fibrosis, asma crónica, asma aguda, enfermedad pulmonar secundaria a exposiciones ambientales, infección pulmonar aguda, infección pulmonar crónica, enfermedad de $\alpha 1$ antitripsina, fibrosis quística, enfermedades autoinmunitarias, nefropatía diabética, enfermedad renal crónica, lesión renal aguda inducida por septicemia, lesión renal aguda (LRA), enfermedad renal o disfunción observada durante el trasplante de riñón, hipertensión pulmonar arterial, hipertensión, insuficiencia cardíaca, síndrome coronario agudo, infarto de
- 40 miocardio, reparación de miocardio, remodelación cardíaca, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, aterosclerosis de miocardiopatía diabética, enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad de Alzheimer (EA), ataxia de Friedreich (AF), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis múltiple (EM), enfermedad inflamatoria intestinal, cáncer de colon, DMAE neovascular (seca) y DMAE neovascular (húmeda), herida ocular, distrofia corneal endotelial de Fuchs (FECD), uveítis u otras
- 45 afecciones inflamatorias de los ojos, esteatohepatitis no alcohólica (ENA), hepatopatía inducida por toxinas (p. ej., enfermedad hepática inducida por paracetamol), hepatitis vírica, cirrosis, psoriasis, dermatitis/efectos tópicos de la radiación, inmunosupresión debido a la exposición a la radiación, preeclampsia y mal de altura), que comprende administrar a un paciente, en particular, un ser humano, que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un
- 50 compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se entenderá que esta divulgación proporciona un método para tratar los trastornos respiratorios y no respiratorios desvelados en el presente documento que comprende administrar a un paciente, en particular, un ser humano, que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico,

o una sal de meglumina del mismo.

Aún en otro aspecto más, esta invención proporciona el uso de un compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de los trastornos respiratorios y no respiratorios desvelados en el presente documento. Se entenderá que esta divulgación proporciona el uso de un compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico o una sal de meglumina del mismo, para el tratamiento de los trastornos respiratorios y no respiratorios desvelados en el presente documento.

En un aspecto adicional, esta invención se refiere al uso de un compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos respiratorios y no respiratorios desvelados en el presente documento. Se entenderá que esta divulgación proporciona el uso de un compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico o una sal de meglumina del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos respiratorios y no respiratorios desvelados en el presente documento.

En otro aspecto, esta invención se refiere a un compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de los trastornos respiratorios y no respiratorios desvelados en el presente documento. Se entenderá que esta divulgación proporciona un compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico o una sal de meglumina del mismo, para su uso en el tratamiento de los trastornos respiratorios y no respiratorios desvelados en el presente documento.

En un aspecto adicional, esta invención proporciona un método para tratar la hipertensión, insuficiencia cardíaca, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, reparación del miocardio, remodelación cardíaca, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y miocardiopatía diabética, , que comprende administrar a un paciente, en particular, un ser humano en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se entenderá que esta divulgación proporciona un método para tratar las enfermedades mencionadas en este documento que comprende administrar a un paciente, particularmente un ser humano, que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico o una sal de meglumina del mismo.

En otro aspecto más, esta invención proporciona el uso de un compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardíaca, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, reparación del miocardio, remodelación cardíaca, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y miocardiopatía diabética. Se entenderá que esta divulgación proporciona el uso de un compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico o una sal de meglumina del mismo para el tratamiento de las enfermedades mencionadas en el presente documento.

En un aspecto adicional, esta invención se refiere a use de un compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardíaca, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, reparación del miocardio, remodelación cardíaca, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y miocardiopatía diabética, . Se entenderá que esta divulgación proporciona el uso de un compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico o una sal de meglumina del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas en el presente documento.

En un aspecto adicional, esta invención se refiere a un compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia médica. Se entenderá que esta divulgación proporciona un compuesto, ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico o una sal de meglumina del mismo, para su uso

en terapia médica.

En un aspecto adicional, esta invención se refiere a un compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardíaca, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, reparación del miocardio, remodelación cardíaca, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, miocardiopatía diabética. Se entenderá que esta divulgación se refiere a un compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico o una sal de meglumina del mismo, para su uso en el tratamiento de las enfermedades mencionadas en el presente documento.

En un aspecto adicional, esta invención se refiere a un método para tratar la insuficiencia cardíaca que comprende administrar a un paciente, en particular, un ser humano en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se entenderá que esta divulgación se refiere a un método para tratar la insuficiencia cardíaca que comprende administrar a un paciente, en particular, un ser humano en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico o una sal de meglumina del mismo.

En un aspecto adicional, esta invención se refiere al uso de un compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Se entenderá que esta divulgación se refiere al uso de un compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico o una sal de meglumina del mismo, para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

En un aspecto adicional, esta invención se refiere a use de un compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Se entenderá que esta divulgación se refiere a un compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico o una sal de meglumina del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

En un aspecto adicional, esta invención se refiere a un compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de insuficiencia cardíaca. Se entenderá que esta divulgación se refiere a un compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico o una sal de meglumina del mismo, para su uso en el tratamiento de insuficiencia cardíaca.

En una realización, la invención se refiere al uso de un compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, , como sustancia terapéutica activa. Más específicamente, esta invención proporciona el uso del compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, , para el tratamiento de un trastorno respiratorio y no respiratorio, específicamente, una enfermedad o un trastorno citados en el presente documento. Por consiguiente, la invención proporciona el uso de un compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como una sustancia terapéutica activa en el tratamiento de un ser humano en necesidad del mismo con un trastorno respiratorio y no respiratorio, específicamente, una enfermedad o un trastorno citados en el presente documento. De manera específica, la invención proporciona el uso de un compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, , como una sustancia terapéutica activa en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Adicionalmente, esta invención proporciona el uso de un compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, , para el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardíaca, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, reparación del miocardio, remodelación cardíaca, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, miocardiopatía diabética. Por consiguiente, la invención proporciona el uso de un compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-

dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, , como una sustancia terapéutica activa en el tratamiento de un paciente, en particular, un ser humano en necesidad del mismo con hipertensión, insuficiencia cardíaca, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, reparación del miocardio, remodelación cardíaca, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, miocardiopatía diabética. De manera específica, la invención proporciona el uso de un compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, , como una sustancia terapéutica activa en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

En un aspecto, esta invención proporciona un compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

Otros aspectos y ventajas de la presente invención se describen con más detalle en la siguiente descripción detallada de las realizaciones de la misma.

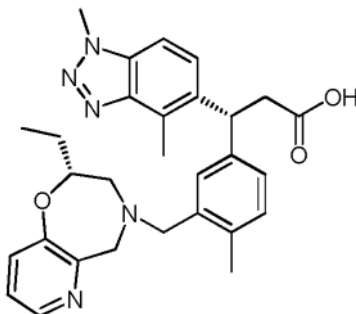
Descripción detallada de la invención

Breve descripción de las figuras:

La Figura 1 es un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de una forma cristalina del compuesto del Ejemplo 2 que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico, sal de (-)-1-deoxi-1-(metilamino)-D-glucitol.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico ("el compuesto de la invención") o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en particular, una sal de meglumina del mismo.

El compuesto de esta invención que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (nombrado usando la convención de nomenclatura de la IUPAC) se representa mediante la siguiente fórmula química:



Será apreciado por el experto en la materia, que el compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico, representado anteriormente, tiene un estereocentro R-beta.

Debe entenderse que las referencias en el presente documento a un compuesto, ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico o una sal del mismo incluye el compuesto como una forma libre o como una sal del mismo, por ejemplo, en forma de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Por tanto, en una realización, la invención se refiere a un compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico. En otra realización, la invención se refiere a una sal de un compuesto de que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico. En una realización adicional, la invención se refiere a una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico. En otra realización, la invención se refiere a un compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico o una sal del mismo. En una realización adicional, la invención se refiere a un compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una sal particularmente preferida del compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-

benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico, es la sal de meglumina del mismo. Aún en otra realización más, el compuesto de la divulgación es una forma cristalina de ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico, sal de (-)-1-deoxi-1-(metilamino)-D-glucitol (la sal de meglumina del compuesto de la invención) caracterizada por el patrón XPRD de la Figura 1. En otra realización más, un compuesto particular de la divulgación es una forma cristalina, ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico, sal de (-)-1-deoxi-1-(metilamino)-D-glucitol, caracterizado por los datos de difracción en la Tabla 2.

El compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en particular, una sal de meglumina del mismo, tiene efectos potencialmente beneficiosos basados en su capacidad para regular la vía NRF2 y, por lo tanto, generar una respuesta ilícita. Por tanto, este compuesto es potencialmente útil para tratar las enfermedades y trastornos descritos en el presente documento. En particular, hay evidencia de que el compuesto ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en particular, una sal de meglumina del mismo, ha mejorado la biodisponibilidad oral en perros (en comparación con el isómero S-beta-estereocentro), lo que lo convierte en un fármaco potencialmente exitoso en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, así como las otras enfermedades y trastornos desvelados en el presente documento, en mamíferos, incluyendo seres humanos, particularmente para las vías de administración oral.

Los estereoisómeros individuales de un compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico, contienen uno o más centros asimétricos y pueden resolverse mediante métodos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, dicha resolución puede realizarse (1) por formación de sales diastereoisoméricas, complejos u otros derivados; (2) por reaccionar selectiva con un reactivo específico de estereoisómero, por ejemplo, por oxidación o reducción enzimática; o (3) por cromatografía de gas-líquido o de líquidos en un entorno quiral, por ejemplo, en un soporte quiral tal como sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. El experto en la materia apreciará que cuando el estereoisómero deseado se convierte en otra entidad química mediante uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, se requiere una etapa adicional para liberar la forma deseada. Como alternativa, los estereoisómeros específicos pueden sintetizarse mediante síntesis asimétrica utilizando reactivos ópticamente activos, sustratos, catalizadores o disolventes, o convirtiendo un enantiómero en otro mediante transformación asimétrica.

Como se usa en el presente documento, "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos (incluidas las sales), materiales, composiciones y formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación u otros problemas o complicaciones, en consonancia con una relación beneficio/riesgo razonable.

El experto en la materia apreciará que pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables del compuesto que es ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico. Estas sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento final y la purificación del compuesto, o tratando por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre o base libre con una base o ácido adecuado, respectivamente.

El compuesto de la invención contiene un grupo funcional ácido y es, por lo tanto, capaz de formar sales de adición de base farmacéuticamente aceptables mediante tratamiento con una base adecuada. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables representativas incluyen, pero no se limitan a, aluminio, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol (TRIS, trometamina), arginina, benetamina (N-bencilfenetilamina), benztatina (N,N'-dibenciletilendiamina), bis-(2-hidroxietil)amina, bismuto, calcio, cloroprocaína, colina, clemizol (1-p clorobencil-2-pirrolidin-1'-ilmetilbenzoimidazol), ciclohexilamina, dibenciletilendiamina, dietilamina, dietiltriaina, dimetilamina, dimetiletanolamina, dopamina, etanolamina, etilendiamina, L-histidina, hierro, isoquinolina, lepidina, litio, lisina, magnesio, meglumina (N-metilglucamina), piperazina, piperidina, potasio, procaína, quinina, quinolina, sodio, estroncio, t-butilamina y cinc.

El compuesto de la invención también contiene un grupo funcional básico y, por tanto, es capaz de formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables mediante tratamiento con un ácido adecuado. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables representativas incluyen, pero no se limitan a, 4-acetamidobenzoato, acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato (besilato), benzoato, bisulfato, bitartrato, butirato, edetato de calcio, alcanforato, alcanforsulfonato (camsilato), caprato (decanoato), caproato (hexanoato), caprilato (octanoato), cinamato, citrato, ciclamato, digluconato, 2,5-dihidroxibenzoato, disuccinato, dodecilsulfato (estolato), edetato (etilendiaminatetraacetato), estolato (laurilsulfato), etano-1,2-disulfonato (edisilato), etanosulfonato (esilato), formiato, fumarato, galactarato (mucato), gentisato (2,5-dihidroxibenzoato), glucoheptonato (gluceptato), gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicerofosforato, glicolato, hexilresorcinato, hipurato, hidrabamina (N,N'-

di(dehidroabietil)-etilendiamina), bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, hidroxinaftoato, isobutirato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, malonato, mandelato, metanosulfonato (mesilato), metilsulfato, mucato, naftaleno-1,5-disulfonato (napadisilato), naftaleno-2-sulfonato (napsilato), nicotinato, nitrato, oleato, palmitato, p-aminobencenosulfonato, *p*-aminosalicilato, pamoato (embonato), pantotenato, pectinato, persulfato, fenilacetato, feniletilbarbiturato, fosfato, poligalacturonato, propionato, p-toluenosulfonato (tosilato), piroglutamato, piruvato, salicilato, sebacato, estearato, subacetato, succinato, sulfamato, sulfato, tanato, tartrato, teoclato (8-cloroteofilinato), tiocianato, trietyoduro, undecanoato, undecilenato y valerato.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otras, las descritas en Berge, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19, o las enumeradas en P H Stahl y C G Wermuth, editores, Handbook of Pharmaceutical Salts; Properties, Selection and Use, Segunda Edición Stahl/Wermuth: Wiley-VCH/VHCA, 2011 (véase <http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-3906390519.htm>).

El compuesto que es ácido (*R*)-3-(1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((*R*)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico puede existir en forma sólida o líquida. En estado sólido, puede existir en forma cristalina o no cristalina, o como una mezcla de las mismas. El experto en la materia apreciará que los solvatos farmacéuticamente aceptables pueden formarse a partir de compuestos cristalinos en los que las moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden implicar disolventes no acuosos tales como, pero sin limitarse a, etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina o acetato de etilo, o pueden implicar agua como disolvente que se incorpora en la estructura reticular cristalina. Los solvatos en los que el agua es el disolvente incorporado en la estructura reticular cristalina se denominan típicamente "hidratos". Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos, así como composiciones que contienen cantidades variables de agua.

El experto en la materia apreciará además que el compuesto de la invención existe en forma cristalina y puede exhibir polimorfismo (es decir, la capacidad de presentarse en diferentes estructuras cristalinas). Estas diferentes formas cristalinas se denominan típicamente "polimorfos". La invención incluye todos estos polimorfos. Los polimorfos pueden tener la misma composición química pero diferir en el empaquetamiento, disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Los polimorfos, por lo tanto, pueden tener propiedades físicas diferentes tales como forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y propiedades de disolución. Los polimorfos muestran normalmente diferentes puntos de fusión, espectros de IR y patrones de difracción de rayos X de polvo, que pueden usarse para su identificación. El experto apreciará que pueden producirse diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones de reacción o los reactivos, usados para preparar las condiciones del compuesto o utilizado para cristalizar / recristalizar el compuesto. Por ejemplo, cambios en la temperatura, la presión o el disolvente pueden producir polimorfos. Además, un polimorfo puede convertirse espontáneamente en otro en determinadas condiciones.

Los expertos en la materia saben bien y entienden que el aparato empleado, humedad, temperatura, la orientación de los cristales de polvo y otros parámetros implicados en la obtención de un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) pueden provocar cierta variabilidad en el aspecto, intensidades y posiciones de las líneas en el patrón de difracción. Un patrón de difracción de rayos X en polvo que está "sustancialmente de acuerdo" con el de la Figura proporcionada en este documento es un patrón de XRPD que un experto en la técnica consideraría que representa un compuesto que posee la misma forma de cristal que el compuesto que proporcionó el Patrón XRPD de la figura. Por ejemplo, el patrón XRPD puede ser idéntico al de la Figura 1, o más probablemente puede ser algo diferente. Tal patrón XRPD puede no mostrar necesariamente cada una de las líneas de los patrones de difracción presentados en este documento y/o puede mostrar un ligero cambio en la apariencia, intensidad, o un desplazamiento en la posición de dichas líneas como consecuencia de diferencias en las condiciones implicadas en la obtención de los datos. Un experto en la materia es capaz de determinar si una muestra de un compuesto cristalino tiene la misma forma que, o una forma diferente de, una forma desvelada en el presente documento comparando sus patrones de XRPD. Por ejemplo, un experto en la materia puede superponer un patrón XRPD de una muestra de una forma cristalina de ácido (*R*)-3-(1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((*R*)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico, sal de (-)-1-deoxi-1-(metilamino)-D-glucitol con el patrón XRPD de la Fig. 1 y usando la experiencia y el conocimiento en la técnica, determine fácilmente si el patrón de XRPD de la muestra está sustancialmente de acuerdo con el patrón XRPD de la Figura 1. Si el patrón de XRPD está básicamente de acuerdo con la Fig. 1, la forma de la muestra puede identificarse fácil y exactamente como si tuviera la misma forma que la forma cristalina de ácido (*R*)-3-(1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((*R*)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico, sal de (-)-1-deoxi-1-(metilamino)-D-glucitol descrita en el presente documento. De forma análoga, una persona experta en la materia es capaz de determinar si un ángulo de difracción dado (expresado en ° 2θ) obtenido a partir de un patrón XRPD está aproximadamente en la misma posición que un valor mencionado.

La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopos, que son idénticos a los enumerados en la Fórmula (I) y siguientes, pero en los que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención y sales farmacéuticamente aceptables

de los mismos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo y cloro, tal como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I .

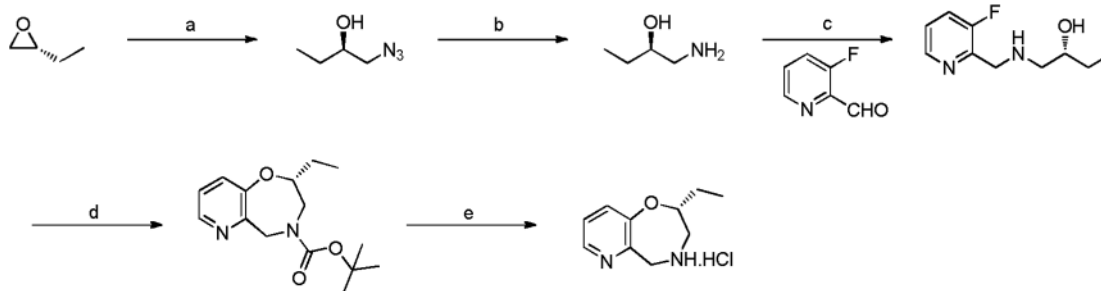
El compuesto de la invención y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H , ^{14}C , son útiles en los ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos tritio, es decir, ^3H y carbono-14, es decir, ^{14}C , se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos de ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones), y los isótopos de ^{125}I son particularmente útiles en SPECT (tomografía computerizada de emisión de un solo fotón), todos útiles en formación de imágenes del cerebro. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, ^2H , puede producir determinadas ventajas terapéuticas resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo semivida *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos y, por tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos de fórmula (I) y siguientes de la presente invención marcados isotópicamente, generalmente se pueden preparar llevando a cabo los procedimientos desvelados en los esquemas y/o ejemplos siguientes, sustituyendo después un reactivo marcado con isótopos fácilmente disponible por un reactivo no marcado con isótopos.

Preparación de compuestos

Los expertos en la materia apreciarán que si un sustituyente descrito en el presente documento no es compatible con los procedimientos sintéticos descritos en el presente documento, el sustituyente puede protegerse con un grupo protector adecuado que es estable en las condiciones de reacción. El grupo protector puede retirarse en un momento adecuado de la secuencia de reacción para proporcionar un intermedio deseado o el compuesto diana. Los expertos en la materia conocen bien los grupos de protección adecuados y los métodos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes usando dichos grupos protectores adecuados; ejemplos de los cuales pueden encontrarse en T. Greene y P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3ª ed.), John Wiley & Sons, NY (1999). En algunos casos, un sustituyente puede seleccionarse específicamente para ser reactivo en las condiciones de reacción utilizadas. En estas circunstancias, las condiciones de reacción convierten el sustituyente seleccionado en otro sustituyente que es útil como compuesto intermedio o es un sustituyente deseado en un compuesto diana.

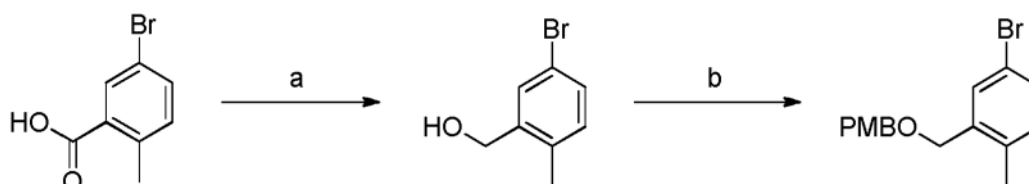
La síntesis del compuesto de la invención, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, puede realizarse como se describe a continuación en los Esquemas 1-4. Las abreviaturas son como se definen en la sección de Ejemplos. Los materiales de partidas están disponibles en el mercado o se preparan a partir de materiales de partida disponibles en el mercado usando métodos conocidos por los expertos en la materia.

Esquema 1



Condiciones: a) NaN_3 ; b) H_2 , Pd/C ; c) MgSO_4 , NaBH_4 ; d) KOtBu , Boc_2O ; e) HCl

Esquema 2



meclumina del mismo, es útil en el tratamiento de la hipertensión, insuficiencia cardíaca, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, reparación de miocardio, remodelación cardíaca, arritmias cardíacas.

La actividad biológica del compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en particular, una sal de meclumina del mismo, se puede determinar usando cualquier ensayo adecuado para determinar la actividad de un compuesto candidato como activador de NRF2, así como modelos tisulares e *in vivo*.

La actividad biológica del compuesto que es de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en particular, una sal de meclumina del mismo, se demuestra mediante las siguientes pruebas.

Ensayo MTT para NQO1 de BEAS-2B

NAD(P)H:quinona oxidorreductasa 1 (NQO1), también denominada DT diaforasa, es una enzima homodimérica que contiene FAD que cataliza las reducciones obligatorias de dos electrones dependientes de NAD(P)H de quinonas y protege las células contra los efectos tóxicos y neoplásicos de los radicales libres y las especies reactivas de oxígeno que surgen de las reducciones de un electrón. La transcripción de NQO1 está finamente regulada por NRF2 y, por tanto, la actividad de NQO1 es un buen marcador para la activación de NRF2. El día uno, las células BEAS-2B congeladas (ATCC) se descongelan en un baño de agua, se recuentan y se resuspenden a una concentración de 250.000 células/ml. Se siembran cincuenta microlitros de células en placas de fondo transparente de color negro de 384 pocillos. Las placas se incuban a 37 °C, CO₂ al 5 % durante una noche. El día dos, las placas se centrifugan y se añaden 50 nl de compuesto o controles a las células. A continuación, las placas se incuban a 37 °C, CO₂ al 5 % durante 48 horas. El día cuatro, el medio se aspira de la placa y se realizan lisados celulares brutos añadiendo 13 µl de tampón de lisis 1X de Cell Signaling Technologies con 1 comprimido inhibidor de proteasa completo, Mini, sin EDTA (Roche) por cada 10 ml de tampón de lisis. Después de la lisis, las placas se incuban durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se eliminan dos microlitros de lisado para su uso en el ensayo Cell Titer Glo (Promega) y se prepara el cóctel MTT (Prochaska *et al.* 1998) para medir la actividad de NQO1. Se añaden cincuenta microlitros de cóctel MTT a cada pocillo, la placa se centrifuga y se analiza en un lector de placas Envision (Perkin Elmer) usando un marcador de absorbancia a 570 nm durante 30 minutos. La formación de producto se mide cinéticamente y la CE₅₀ de la inducción de la actividad específica de NQO1 se calcula representando el cambio de la absorbancia (Delta DO/min) frente al logaritmo de la concentración del compuesto seguido del ajuste de 3 parámetros.

Ensayo FP de NRF2-Keap1

Un modelo para la interacción NRF2-Keap1 es a través de dos sitios de unión en el dominio Neh2 en NRF2. Los dos sitios se denominan motivo de unión de DLG (dominio de cierre, afinidad uM) y motivo de unión de ETGE (dominio de bisagra, afinidad nM). La proteína Keap1 consiste en una región N-terminal (NTR), un dominio broad complex, tramtrack y bcr a' brac domain (BTB), una región intermedia (IVR), un dominio de repetición de glicina doble (DGR o Kelch) y una región C-terminal. Los motivos DLG y ETGE del dominio Neh2 de NRF2 se unen al dominio Kelch de Keap1 en diferentes afinidades. En el ensayo de polarización de fluorescencia (FP) de Kelch de Keap1, se usa un péptido de 16 unidades marcado con TAMRA (AFFAQLQLDEETGEFL) que contiene el motivo ETGE de NRF2 y el dominio Kelch (321-609) de Keap1. El ensayo determina si un compuesto interfiere con la unión entre Keap1 (361-609) y el péptido marcado con TAMRA. La unión del péptido NRF2 marcado con TAMRA a Keap1 (321-609) da lugar a una señal de FP alta. Si un compuesto interfiere con la unión entre el péptido y la proteína, hará que la señal del ensayo disminuya. Por tanto, la señal de ensayo es inversamente proporcional a la inhibición de la unión.

Ensayo de FP:

Se imprimen 100 nl de curvas de respuesta a la dosis de compuesto 100X (diluciones seriadas triples) en DMSO usando un sistema de manipulación de líquidos Echo (Labcyte) en placas de ensayo negras de 384 pocillos de bajo volumen (Greiner, n.º 784076), con DMSO en las columnas 6 y 18. La concentración máxima de compuesto se ubica en las columnas 1 y 13. Keap1 (321-609) se diluye a 40 nM (2X) en tampón de ensayo 1X (Tris 50 mM, pH 8,0, NaCl 100 mM, MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, CHAPS 2 mM y BSA al 0,005 %) y se añaden 5 µl usando un Multidrop Combi (Thermo Electron Corporation) equipado con un dispensador de punta metálica a todos los pocillos de la placa de compuesto, excepto la columna 18. La columna 18 recibe solo 5 µl de tampón de ensayo. Inmediatamente, se añaden 5 µl de 16 nM (2X) de péptido marcado con Tamra (AFFAQLQLDEETGEFL, 21st Century Biochemicals) a todos los pocillos de la placa. Las placas se centrifugan a 500 rpm durante 1 min, se incuban durante 1 h a temperatura ambiente y se leen en un Analyst GT (Molecular Devices) equipado con filtros de excitación (530/25 nm) y emisión (580/10 nm) diseñados para sondas Tamra. En el Analyst también se usa un espejo dicróico de 561 nm. Las concentraciones finales del ensayo de Keap1 (321-609) y péptido marcado con Tamra son 20 nM y 8 nM, respectivamente. Las mediciones de la fluorescencia, representada como mP, se usan en la transformación de los datos. La actividad del compuesto se calcula en función del porcentaje de inhibición, normalizado frente a los controles en el ensayo (el control 1 contiene el péptido Tamra y Keap1 (321-609) juntos (0 % de respuesta) y el control 2 contiene el péptido Tamra solo (100 % de respuesta)). El análisis de datos se maneja usando el paquete informático Abase XE (Surrey, Reino Unido). Los valores de % de inhibición se calculan mediante la ecuación:

100-(100*((respuesta al compuesto-control promedio 2)/(control promedio 1-control promedio 2))). Para el cálculo de las pCI₅₀, Abase XE usa una ecuación de cuatro parámetros.

Ensayo TR-FRET de **NRF2-Keap1**

5

En el ensayo TR-FRET (transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo) de NRF2-Keap1, se usan la proteína NRF2 de longitud completa y la proteína Keap1 de longitud completa (Keap1 existe como dímero). El ensayo detecta la capacidad del compuesto para desplazar la unión de Keap1 marcado con FlagHis con proteína NRF2 biotinilada, marcada con Avi. La biotina-NRF2 se une al estreptavidineuropio (un componente de la mezcla de detección) y Keap1-FlagHis es reconocido por el anticuerpo anti-Flag APC (aloficocianina) (también un componente de la mezcla de detección). Si se produce unión entre las dos proteínas, habrá una transferencia de energía desde el Eu+3 (donante) a 615 nm a la APC (aceptor) a 665 nm. Un posible inhibidor de Keap1 causará una reducción de la señal de TR-FRET al interferir con la unión de Keap1 a NRF2.

10

15

Se imprimen cien nanolitros de curvas de respuesta a la dosis de compuesto 100X (diluciones seriadas triples) en DMSO usando un sistema de manipulación de líquidos Echo (Labcyte) en placas de ensayo negras de 384 pocillos de bajo volumen (Greiner, n.º 784076), con DMSO en las columnas 6 y 18. La concentración máxima de compuesto se ubica en las columnas 1 y 13. Todos los reactivos se diluyen en tampón de ensayo (Tris 50 mM, pH 8,0, MgCl₂ 5 mM, NaCl 100 mM, BSA al 0,005 %, DTT 1 mM y CHAPS 2 mM). La BSA, DTT y CHAPS se añaden al tampón de ensayo el día del ensayo. Usando un Multidrop Combi (Thermo Electron Corporation) equipado con un dispensador de punta metálica, se añaden 5 µl de proteína Keap1-FlagHis 25 nM a todos los pocillos de la placa del compuesto, con la excepción de los pocillos en la columna 18. En su lugar, los pocillos de la columna 18 reciben 5 µl de tampón de ensayo. Los tejidos se centrifugan a 500 rpm durante 1 minuto, se cubren con una tapa de placa y se incuban a 37 °C durante 2,25 horas. A continuación, las placas se retiran de la incubadora y se dejan enfriar a TA durante 15 minutos. A continuación, se añaden cinco microlitros de proteína biotina-NRF2 50 nM a todos los pocillos de las placas y las placas se centrifugan a 500 rpm durante 1 minuto, seguido de incubación a 4 °C durante 1,25 horas. A continuación, las placas se dejan calentar a TA durante 15 minutos, seguido de la adición de 10 µl de mezcla de detección (estreptavidina Eu+ W1024 1 nM y 5 µg/ml de IgG anti-DYKDDDDK de ratón conjugada con anticuerpo APC SureLight; ambos de Columbia Biosciences) a todos los pocillos. Las placas se centrifugan a 500 rpm durante 1 minuto, se incuban durante 1 hora a TA y se leen en un lector de placas Envision usando un filtro de excitación de 320 nm y filtros de emisión de 615 nm y 665 nm. La respuesta del compuesto (% de inhibición) y la potencia (pCI₅₀) se calculan basándose en la relación de las dos emisiones (665 nm/615 nm) y después los datos transformados se normalizan frente a los controles en el ensayo (control 1 = DMSO al 1 % en presencia de proteína NRF2 y Keap1 y control 2 = DMSO al 1 % en ausencia de proteína). El análisis de datos se maneja usando el paquete informático Abase XE (Surrey, Reino Unido). Los valores de % de inhibición se calculan a partir de los datos de relación (transformados) mediante la ecuación:

20

25

30

35

$$100-(100*((\text{respuesta compuesta-control promedio 2})/(\text{control promedio 1-control promedio 2}))).$$

40

Para el cálculo de las pCI₅₀, Abase XE usa una ecuación de cuatro parámetros.

Estudio de PK para perros

45

Todos los estudios se realizaron después de la revisión por parte del Comité Institucional de Uso y Cuidado de Animales de GSK y de acuerdo con la Política de GSK sobre el Cuidado, bienestar y tratamiento de animales de laboratorio. Se realizó un examen de salud previo al estudio que incluyó un examen físico y un hemograma completo en los animales antes de su uso en el estudio. Se colocó temporalmente un catéter en una vena cefálica o safena para la recogida de muestras el día del estudio. Los animales estuvieron en ayunas durante una noche antes de la dosificación; se proporcionó comida después de tomarse la muestra de sangre de 4 horas. Los estudios farmacocinéticos de soluciones orales e intravenosas se llevaron a cabo usando un diseño no cruzado; se usaron un total de cuatro perros beagle machos, dos por vía de administración.

50

55

La dosis para administración intravenosa se preparó como un casete de hasta cinco compuestos de prueba en Cavitron™ al 20 % y DMSO al 5 %. La formulación de dosis intravenosa se filtró a través de un filtro de politetrafluoroetileno (PTFE) de 0,22 micrómetros antes de la administración. La dosis para la administración de solución oral se preparó como un casete de hasta cinco compuestos en Cavitron™ al 6 % y DMSO al 5 % y se filtró a través de un filtro VWR PTFE de 0,22 micrómetros antes de la administración.

60

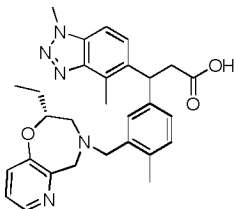
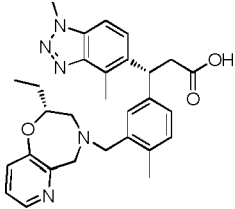
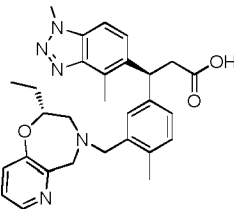
Cada animal recibió una dosis nominal de 1 mg/kg/compuesto (volumen de dosis de 4 ml/kg) ya sea como una infusión intravenosa de 60 minutos o como una sonda oral. Se recogieron muestras de sangre (aproximadamente 0,25 ml de cada una) de una vena cefálica o safena. Se recogieron muestras de sangre de los animales que recibieron la dosis intravenosa antes de la dosificación y en los tiempos diana de 15, 30, 45, 60 (antes de terminar la infusión), 62, 65, 75, 90, 120, 180, 240, 360, 480, 600 y 1440 minutos después del inicio de la infusión intravenosa. Para el animal que recibió la dosis oral, se recogieron muestras de sangre antes de la dosificación y en tiempos diana de 5, 15, 30, 45,

60, 90, 120, 180, 240, 360, 480, 600 y 1440 minutos después de la sonda oral. El plasma se aisló de la sangre mediante centrifugación y se transfirió una alícuota de 30 µl a un tubo no heparinizado, se congeló rápidamente en dióxido de carbono sólido y se almacenó a aproximadamente -80 °C hasta que se analizó mediante cromatografía líquida/espectroscopia de masas en tándem (LC/MS/MS) para la concentración del compuesto de prueba.

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon usando métodos no compartimentales con Phoenix WinNonlin versión 6.1.0. Todos los parámetros se calcularon usando tiempos reales de toma de muestras de sangre y dosis reales para cada animal. El área extrapolada bajo la curva (ABC_{0-inf}) se determinó usando un análisis de regresión lineal sin ponderar de al menos tres concentraciones transformadas logarítmicas que se ha evaluado visualmente que están en la parte lineal de la pendiente de eliminación terminal. La biodisponibilidad de la solución oral se calculó de forma no cruzada usando la dosis intravenosa media y los valores de ABC_{0-inf} de los dos animales tratados por vía intravenosa.

Los resultados de los ensayos realizados y descritos anteriormente se resumen en la tabla 1 a continuación.

Tabla 1

Estructura del compuesto	 Mezcla de beta-estereocentro 50/50	 Fórmula (I) isómero de R-beta estereocentro	 Isómero de S-beta-estereocentro
Cl ₅₀ de FP de NRF2-KEAP1	63 nM	40 nM	50 nM
Cl ₅₀ de TR-FRET de NRF2-KEAP1	25 nM	16 nM	12 nM
CE ₅₀ de NQO1 de NRF2 BEAS-2B	20 nM	20 nM	16 nM
Fpo de PK de rata	177 %	129 %	78 %
Fpo de PK de perro	No determinado	52 %	11 %

La demostración de la biodisponibilidad oral (>30 %) en dos especies, roedor y no roedor, es un criterio clave usado en la selección de compuestos para la progresión, ya que proporciona confianza en la biodisponibilidad oral en seres humanos. La biodisponibilidad se clasifica en general en dos grupos, menor o mayor del 30 %. Una biodisponibilidad <30 % representa un riesgo significativo en la evaluación de la viabilidad como medicamento, lo que indica que no habría biodisponibilidad en seres humanos.

Un experto en la materia entendería que los valores de >100 % para la biodisponibilidad oral no son "reales" sino que reflejan la variabilidad del ensayo. Por lo tanto, el hecho de que algunos valores en la tabla 1 se notifiquen por encima del 100 % refleja un error de medición del ensayo y la variabilidad farmacocinética inherente entre animales. Por tanto, se entenderá que las diferencias de -2 veces en la biodisponibilidad de las ratas se consideran dentro del error del ensayo y son indistinguibles. Sin embargo, la diferencia de -5 veces en la biodisponibilidad oral de los perros (el compuesto de la invención demostró una biodisponibilidad oral del 52 % en un perro, mientras que el isómero S demostró un 11 %) es un resultado de diferencia claro e inesperado, particularmente dada la similitud en la estructura y la biodisponibilidad similar en ratas.

Métodos de uso

El compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, en particular, una sal de meglumina, del mismo, es útil en el tratamiento de trastornos respiratorios y no respiratorios, incluyendo EPOC, asma, LPA, SDRA, fibrosis, asma crónica, asma aguda, enfermedad pulmonar secundaria a exposiciones ambientales, infección pulmonar aguda, infección pulmonar crónica, enfermedad de α1 antitripsina, fibrosis quística, enfermedades autoinmunitarias, nefropatía diabética, enfermedad renal crónica, lesión renal aguda inducida por septicemia, LRA, enfermedad renal o disfunción observada durante el trasplante de riñón, hipertensión pulmonar arterial, hipertensión, insuficiencia cardíaca, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, reparación de miocardio, remodelación cardíaca, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, aterosclerosis de miocardiopatía diabética, EP, EA, AF, ELA, EM, enfermedad inflamatoria intestinal, cáncer

de colon, DMAE neovascular (seca) y DMAE neovascular (húmeda), herida ocular, FECD, uveítis u otras afecciones inflamatorias de los ojos, ENA, hepatopatía inducida por toxinas (p. ej., enfermedad hepática inducida por paracetamol), hepatitis vírica, cirrosis, psoriasis, dermatitis/efectos tópicos de la radiación, inmunosupresión debido a la exposición a la radiación, preeclampsia, mal de altura, ACF, progeria y SRC. Dichos trastornos se tratan administrando a un paciente, en particular, un ser humano, que lo necesite, un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, en particular, una sal de meglumina, del mismo. Por consiguiente, en otro aspecto, la invención se refiere a métodos para tratar dichas afecciones.

En una realización, el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, en particular, una sal de meglumina, del mismo, es útil en el tratamiento de trastornos respiratorios, incluyendo EPOC, asma, incluyendo asma crónica y asma aguda.

En una realización, el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, en particular, una sal de meglumina, del mismo, es útil en el tratamiento de la hipertensión, insuficiencia cardíaca, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, reparación de miocardio, remodelación cardíaca, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y miocardiopatía diabética.

Los métodos de tratamiento de la invención comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, en particular, una sal de meglumina, del mismo, a un paciente, en particular, un ser humano que lo necesite. Por una "cantidad terapéuticamente eficaz" se entiende la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un paciente que necesita dicho tratamiento, es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define en el presente documento. Por tanto, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es una cantidad de un agente de la invención que, cuando se administra a un paciente, por ejemplo, un ser humano, que lo necesite, es suficiente para modular y/o activar NRF2 de manera que una patología mediada por esa actividad de NRF2 se reduzca, se alivie o se prevenga. La cantidad de un compuesto dado que corresponderá a dicha cantidad variará dependiendo de factores tales como la potencia (pCI_{50}), eficacia (CE_{50}) y la semivida biológica del compuesto particular, la patología y su gravedad, la identidad (por ejemplo, la edad, el tamaño y el peso) del paciente que necesita tratamiento, pero, no obstante, puede ser determinada de forma rutinaria por un experto en la materia. De manera análoga, la duración del tratamiento y el periodo de tiempo de la administración (el periodo de tiempo entre las dosis y el momento de las dosis, por ejemplo, antes/con/después de las comidas) del compuesto variarán según la identidad del mamífero que necesite tratamiento (por ejemplo, el peso), el compuesto particular y sus propiedades (por ejemplo, las propiedades farmacocinéticas), la enfermedad o el trastorno y su gravedad, y la composición específica y el método que se usan, pero, no obstante, pueden ser determinadas por un experto en la materia.

Se entenderá que un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en una "cantidad segura y eficaz", que significa una cantidad del compuesto suficiente para tratar la afección del paciente pero lo suficientemente baja para evitar efectos secundarios graves (con una relación beneficio/riesgo razonable) dentro del alcance del buen criterio médico. La cantidad segura y eficaz de un compuesto variará con el compuesto particular elegido (por ejemplo, considérese la potencia, eficacia y semivida del compuesto); la vía de administración elegida; la afección que se trate; la gravedad de la afección que se trate; la edad, la talla, el peso y el estado físico del paciente que se trate; el historial médico del paciente que se va a tratar; la duración del tratamiento; la naturaleza de la terapia simultánea; el efecto terapéutico deseado; y factores similares, pero, no obstante, puede ser determinada de forma rutinaria por el experto en la materia.

Como se usa en el presente documento, "tratar" en referencia a una afección significa: (1) aliviar o prevenir la afección o una o más de las manifestaciones biológicas de la afección, (2) interferir con (a) uno o más puntos de la cascada biológica que conduce a o es responsable de la afección o (b) una o más de las manifestaciones biológicas de la afección, (3) aliviar uno o más de los síntomas o efectos asociados a la afección o (4) ralentizar la progresión de la afección o de una o más de las manifestaciones biológicas de la afección.

Por consiguiente, se entenderá que el método de tratamiento de la invención incluye prevenir cualquiera de las enfermedades o afecciones desveladas en el presente documento.

El experto en la materia apreciará que "prevención" no es un término absoluto. En medicina, se entiende que "prevención" se refiere a la administración profiláctica de un fármaco para disminuir sustancialmente la probabilidad o la gravedad de una afección o manifestación biológica de la misma, o para retardar la aparición de dicha afección o manifestación biológica de la misma.

Como se usa en el presente documento, "paciente" se refiere a un ser humano u otro animal.

El compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse por cualquier vía de administración adecuada, incluyendo tanto la administración sistémica como la administración tópica. La administración sistémica incluye la administración oral, la administración parenteral, la administración transdérmica, la

administración rectal y la administración por inhalación. La administración parenteral se refiere a vías de administración distintas de la entérica, transdérmica o por inhalación, y es normalmente por inyección o infusión. La administración parenteral incluye inyección o infusión intravenosa, intramuscular y subcutánea. La inhalación se refiere a la administración en los pulmones del paciente, ya sea inhalada a través de la boca o a través de las fosas nasales. La administración tópica incluye la aplicación en la piel así como la administración intraocular, ótica, intravaginal e intranasal.

El compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse una vez o según una pauta posológica en donde se administran varias dosis a intervalos variables de tiempo durante un periodo de tiempo dado. Por ejemplo, las dosis pueden administrarse una, dos, tres o cuatro veces al día. Las dosis pueden administrarse hasta que se logre el efecto terapéutico deseado o indefinidamente para mantener el efecto terapéutico deseado. Las pautas posológicas adecuadas para un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dependen de las propiedades farmacocinéticas del compuesto, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tales como la absorción, distribución y semivida, que pueden ser determinadas por el experto en la materia. Además, las pautas posológicas adecuadas, incluyendo la duración de la administración de dichas pautas, para un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dependen de la afección que se trate, la gravedad de la afección que se trate, la edad y el estado físico del paciente que se trate, el historial clínico del paciente que se va a tratar, la naturaleza de la terapia simultánea, el efecto terapéutico deseado y factores similares dentro del conocimiento y la experiencia del experto en la materia. Además, los expertos en la materia entenderán que las pautas posológicas adecuadas pueden requerir ajustes dada la respuesta individual de un paciente a la pauta de dosificación o a lo largo del tiempo a medida que el paciente individual necesite un cambio.

Las dosis diarias habituales pueden variar dependiendo de la vía de administración particular elegida. Las dosis típicas para la administración oral varían entre 1 mg y 1000 mg por persona y día. Las dosis preferidas son de 1-500 mg una vez al día, se prefiere más 1-100 mg por persona al día. Las dosis IV varían entre 0,1 y 000 mg/día, se prefiere 0,1-500 mg/día y se prefiere más 0,1-100 mg/día. Las dosis diarias inhaladas varían entre 10 µg y 10 mg/día, prefiriéndose 10 µg-2 mg/día y prefiriéndose más 50 µg-500 µg/día.

Adicionalmente, el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar como profármaco. Como se usa en el presente documento, un "profármaco" de un compuesto de la invención es un derivado funcional del compuesto que, tras su administración a un paciente, con el tiempo libera el compuesto de la invención *in vivo*. La administración de un compuesto de la invención como profármaco puede permitir al experto en la materia realizar uno o más de los siguientes: (a) modificar la aparición del compuesto *in vivo*; (b) modificar la duración de la acción del compuesto *in vivo*; (c) modificar el transporte o distribución del compuesto *in vivo*; (d) modificar la solubilidad del compuesto *in vivo*; y (e) superar un efecto secundario u otra dificultad encontrada con el compuesto. Los derivados funcionales habituales usados para preparar profármacos incluyen modificaciones del compuesto que se escinden química o enzimáticamente *in vivo*. Dichas modificaciones, que incluyen la preparación de fosfatos, amidas, éteres, ésteres, tioésteres, carbonatos y carbamatos, son bien conocidas por los expertos en la materia.

Composiciones

El compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, normalmente, pero no necesariamente, se formularán en composiciones farmacéuticas antes de su administración a un paciente. Por consiguiente, en otro aspecto la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse a granel, en donde puede extraerse una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la invención y después proporcionarse al paciente tal como con polvos o jarabes. Como alternativa, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse en una forma farmacéutica unitaria en donde cada unidad físicamente individual contiene una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la invención. Cuando se preparan en forma farmacéutica unitaria, las composiciones farmacéuticas de la invención normalmente contienen de 1 mg a 1000 mg.

Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen normalmente solo el compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender además opcionalmente uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales.

Como se usa en el presente documento, "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable implicado en dar forma o consistencia a la composición farmacéutica. Cada excipiente debe ser compatible con los demás ingredientes de la composición farmacéutica cuando se mezcle de manera que se eviten las interacciones que reducirían sustancialmente la eficacia del compuesto de la invención cuando se administre a un paciente y las interacciones que darían como resultado composiciones farmacéuticas que no fueran farmacéuticamente aceptables. Además, cada excipiente debe ser, por supuesto, de una pureza

suficientemente elevada para que sea farmacéuticamente aceptable.

El compuesto de la invención y el excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables se formularán normalmente en una forma farmacéutica adaptada para la administración al paciente por la vía de administración deseada. Por ejemplo, las formas de dosificación incluyen las adaptadas para (1) administración oral, tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, píldoras, trociscos, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, soluciones, emulsiones, sobres y sellos; (2) administración parenteral, tales como soluciones estériles, suspensiones y polvos para reconstitución; (3) administración transdérmica, tales como parches transdérmicos; (4) administración rectal, tales como supositorios; (5) inhalación, tales como polvos secos, aerosoles, suspensiones y soluciones; y (6) administración tópica, tales como cremas, pomadas, lociones, soluciones, pastas, pulverizaciones, espumas y geles.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados variarán dependiendo de la forma farmacéutica particular elegida. Además, los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados pueden elegirse para una función particular para la que pueden servir en la composición. Por ejemplo, determinados excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad para facilitar la producción de formas farmacéuticas uniformes. Determinados excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad para facilitar la producción de formas farmacéuticas estables. Determinados excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad para facilitar el porte o el transporte del compuesto de la invención una vez administrados al paciente desde un órgano, o parte del organismo, a otro órgano o parte del organismo. Determinados excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad para potenciar el cumplimiento del paciente.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen los siguientes tipos de excipientes: bacteriostáticos, solutos, propulsores, agentes espesantes, diluyentes, cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes, agentes de granulación, agentes de recubrimiento, agentes humectantes, disolventes, codisolventes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, agentes saporíferos, agentes enmascaradores del sabor, agentes colorantes, agentes antiapelmazantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes que aumentan la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensioactivos y agentes tamponantes. El experto en la materia apreciará que determinados excipientes farmacéuticamente aceptables pueden cumplir más de una función y pueden cumplir funciones alternativas dependiendo de la cantidad del excipiente que esté presente en la formulación y de qué otros ingredientes estén presentes en la formulación.

Los expertos en la materia poseen el conocimiento y la experiencia en la técnica para permitirles seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en cantidades apropiadas para su uso en la invención. Además, existen varios recursos disponibles que están disponibles para los expertos en la materia que describen excipientes farmacéuticamente aceptables y que pueden ser útiles a la hora de seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Los ejemplos incluyen Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited) y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan usando técnicas y métodos conocidos por los expertos en la materia. Algunos de los métodos utilizados habitualmente en la técnica se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

En un aspecto, la invención se refiere a una forma farmacéutica oral sólida tal como un comprimido o cápsula que comprende una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la invención y un diluyente o carga. Los diluyentes y cargas adecuados incluyen lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina), sulfato de calcio y fosfato de calcio dibásico. La forma farmacéutica sólida oral puede comprender adicionalmente un aglutinante. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), gelatina, goma arábica, alginato de sodio, ácido algínico, tragacanto, goma guar, povidona y celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina). La forma farmacéutica sólida oral puede comprender además un disgregante. Los disgregantes adecuados incluyen crospovidona, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa, ácido algínico y carboximetilcelulosa de sodio. La forma farmacéutica sólida oral puede incluir además un lubricante. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio y talco.

En otro aspecto, la invención se refiere a una forma farmacéutica adaptada para la administración a un paciente por vía parenteral, incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica. Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen a la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitaria o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en un estado criodesecado (liofilizado) que requiere solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Pueden prepararse soluciones y suspensiones para inyección extemporánea a partir de polvos, gránulos y

comprimidos.

En otro aspecto, la invención se refiere a una forma farmacéutica adaptada para la administración a un paciente por inhalación. Por ejemplo, el compuesto de la invención puede inhalarse en los pulmones en forma de un polvo seco, un aerosol, una suspensión o una solución.

Las composiciones de polvo seco para el suministro en el pulmón por inhalación normalmente comprenden un compuesto de la invención en forma de un polvo finamente dividido junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en forma de polvos finamente divididos. Los excipientes farmacéuticamente aceptables particularmente adecuados para su uso en polvos secos son conocidos por los expertos en la materia e incluyen lactosa, almidón, manitol y monosacáridos, disacáridos y polisacáridos.

Las composiciones de polvo seco para su uso de acuerdo con la presente invención se administran a través de dispositivos de inhalación. Como ejemplo, dichos dispositivos pueden abarcar cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina, o blísteres de, por ejemplo, papel de aluminio laminado. En diversas realizaciones, cada cápsula, cartucho o blíster puede contener dosis de composición según las enseñanzas presentadas en el presente documento. Los ejemplos de dispositivos de inhalación pueden incluir los destinados al suministro de dosis unitarias o múltiples dosis de la composición, incluyendo todos los dispositivos expuestos en el presente documento. Como ejemplo, en el caso del suministro de múltiples dosis, la formulación se puede dosificar previamente (p. ej., como en Diskus®, véase el documento GB2242134, las patentes de los EE. UU. n.º 6.032.666, 5.860.419, 5.873.360, 5.590.645, 6.378.519 y 6.536.427 o Diskhaler, véase los documentos GB 2178965, 2129691 y 2169265, patentes de los EE. UU. 4.778.054, 4.811.731, 5.035.237) o medidos en uso (por ejemplo, como en Turbuhaler, véase el documento EP 69715, o en los dispositivos descritos en la patente de los EE. UU. n.º 6.321.747). Un ejemplo de dispositivo de dosis unitaria es Rotahaler (véase el documento GB 2064336). En una realización, el dispositivo de inhalación Diskus® comprende una tira alargada formada por una lámina base que tiene una pluralidad de rebajes separados a lo largo de su longitud y una lámina de tapa sellada de forma despegable a la misma para definir una pluralidad de recipientes, teniendo cada recipiente en su interior una formulación inhalable que contiene el compuesto opcionalmente con otros excipientes y aditivos enseñados en el presente documento. El sello despegable es un sello diseñado y, en una realización, el sello diseñado es un sello hermético. Preferentemente, la tira es lo suficientemente flexible para ser enrollada. La lámina de tapa y la lámina de base tendrán preferentemente partes terminales anteriores que no están selladas entre sí y al menos una de las partes terminales anteriores está construida para que se una a un medio de enrollamiento. Además, preferentemente, el sello diseñado entre las láminas de base y de tapa se extiende a lo largo de toda su anchura. La lámina de tapa puede despegarse preferentemente de la lámina de base en dirección longitudinal desde un primer extremo de la lámina de base.

Una composición de polvo seco también puede presentarse en un dispositivo de inhalación que permita contener por separado dos componentes diferentes de la composición. Por tanto, por ejemplo, estos componentes pueden administrarse simultáneamente pero se almacenan por separado, por ejemplo, en composiciones farmacéuticas separadas, por ejemplo, como se describe en los documentos WO 03/061743 A1, WO 2007/012871 A1 y/o WO2007/068896. En una realización, un dispositivo de inhalación que permite contener por separado los componentes es un dispositivo de inhalación que tiene dos tiras de blíster despegables, conteniendo cada tira dosis predosificadas en bolsillos de blíster dispuestos a lo largo de su longitud, por ejemplo, múltiples recipientes dentro de cada tira de blíster. Dicho dispositivo tiene un mecanismo de indexación interno que, cada vez que se acciona el dispositivo, abre un bolsillo de cada tira y sitúa los blísteres de manera que cada dosis recién expuesta de cada tira sea adyacente al colector que comunica con la boquilla del dispositivo. Cuando el paciente inhala en la boquilla, cada dosis se extrae simultáneamente de su bolsillo asociado al colector y se arrastra a través de la boquilla a las vías respiratorias del paciente. Un dispositivo adicional que permite contener por separado diferentes componentes es DUOHALER™ de Innovata. Además, diversas estructuras de dispositivos de inhalación posibilitan la administración secuencial o por separado de la composición o composiciones farmacéuticas desde el dispositivo, además de la administración simultánea.

Los aerosoles pueden formarse suspendiendo o disolviendo un compuesto de la invención en un propulsor licuado. Los propulsores adecuados incluyen halocarburos, hidrocarburos y otros gases licuados. Los propulsores representativos incluyen: triclorofluorometano (propulsor 11), diclorofluorometano (propulsor 12), diclorotetrafluoroetano (propulsor 114), tetrafluoroetano (HFA-134a), 1,1-difluoroetano (HFA-152a), difluorometano (HFA-32), pentafluoroetano (HFA-12), heptafluoropropano (HFA-227a), perfluoropropano, perfluorobutano, perfluoropentano, butano, isobutano y pentano. Los aerosoles que comprenden un compuesto de la invención normalmente se administrarán a un paciente a través de un inhalador de dosis medida (IDM). Dichos dispositivos son bien conocidos por los expertos en la materia.

El aerosol puede contener excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales que normalmente se usan con inhaladores de dosis múltiples, tales como tensioactivos, lubricantes, codisolventes y otros excipientes para mejorar la estabilidad física de la formulación, para mejorar el rendimiento de la válvula, para mejorar la solubilidad o para mejorar el sabor.

Las suspensiones y soluciones que comprenden un compuesto de la invención también pueden administrarse a un paciente a través de un nebulizador. El disolvente o agente de suspensión utilizado para la nebulización puede ser cualquier líquido farmacéuticamente aceptable, tal como agua, solución salina acuosa, alcoholes o glicoles, por ejemplo, etanol, alcohol isopropílico, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, etc. o mezclas de los mismos. Las soluciones salinas utilizan sales que presentan poca o ninguna actividad farmacológica después de la administración. Tanto sales orgánicas, tales como sales de metales alcalinos o de halógenos de amonio, por ejemplo, cloruro de sodio, cloruro de potasio o sales orgánicas, tales como sales de potasio, sodio y amonio como ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido acético, ácido tartárico, etc. se pueden usar para este fin.

Pueden añadirse otros excipientes farmacéuticamente aceptables a la suspensión o solución. El compuesto de la invención puede estabilizarse mediante la adición de un ácido inorgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico; un ácido orgánico, por ejemplo, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido acético y ácido tartárico, etc., un agente formador de complejos tal como EDTA o ácido cítrico y sales de los mismos; o un antioxidante tal como la vitamina E o el ácido ascórbico. Estos pueden usarse solos o juntos para estabilizar el compuesto de la invención. Pueden añadirse conservantes tales como cloruro de benzalconio o ácido benzoico y sales de los mismos. Pueden añadirse tensioactivos especialmente para mejorar la estabilidad física de las suspensiones. Estos incluyen lecitina, dioctilsulfosuccinato disódico, ácido oleico y ésteres de sorbitano.

El compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en combinación con uno o más de otros agentes que pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento de enfermedad alérgica, enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmunitaria, por ejemplo; inmunoterapia con antígenos, antihistamínicos, corticoesteroides, (por ejemplo, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, dipropionato de beclometasona, budesonida, ciclesonida, furoato de mometasona, triamcinolona, flunisolida), AINE, moduladores de leucotrienos (por ejemplo, montelukast, zafirlukast, pranlukast), inhibidores de iNOS, inhibidores de triptasa, inhibidores de IKK2, inhibidores de p38, inhibidores de Syk, inhibidores de proteasas, tales como inhibidores de elastasa, antagonistas de integrina (por ejemplo, antagonistas de integrina beta-2), agonistas de adenosina A2a, inhibidores de la liberación de mediadores, tales como cromoglicato de sodio, inhibidores de 5-lipoxigenasa (zyflo), antagonistas de DP1, antagonistas de DP2, inhibidores de PI3K delta, inhibidores de ITK, inhibidores LP (lisofosfatídicos) o inhibidores de FLAP (proteína activadora de 5-lipoxigenasa) (por ejemplo, 3-(3-(*terc*-butiltio)-1-(4-(6-etoxipiridin-3-il)bencil)-5-((5-metilpiridin-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de sodio), broncodilatadores (por ejemplo, antagonistas muscarínicos, agonistas beta-2), metotrexato y agentes similares; terapia de anticuerpos monoclonales tales como anti-IgE, anti-TNF, anti-IL-5, anti-IL-6, anti-IL-12, anti-IL-1 y agentes similares; terapias con receptores de citocinas, por ejemplo, etanercept y agentes similares; inmunoterapias inespecíficas para antígenos (por ejemplo, interferón u otras citocinas/quimiocinas, moduladores de receptores de quimiocinas tales como antagonistas de CCR3, CCR4 o CXCR2, otros agonistas o antagonistas de citocinas/quimiocinas, agonistas de TLR y agentes similares).

El compuesto también se puede usar en combinación con agentes para ayudar al trasplante, incluyendo ciclosporinas, tacrólimus, micofenolato de mofetilo, prednisona, azatioprina, sirólimus, daclizumab, basiliximab u OKT3.

El compuesto también se puede usar en combinación con agentes para la diabetes: metformina (biguanidas), meglitinidas, sulfonilureas, inhibidores de DPP-4, tiazolidinadionas, inhibidores de alfa-glucosidasa, miméticos de amilina, miméticos de incretina e insulina.

El compuesto se puede usar en combinación con antihipertensivos tales como diuréticos, inhibidores de ACE, ARBS, bloqueantes de los canales de calcio y betabloqueantes.

Una realización de la invención abarca combinaciones que comprenden uno o dos agentes terapéuticos más. Resultará evidente para un experto en la materia que, cuando sea apropiado, el o los otros ingredientes terapéuticos se pueden usar en forma de sales, por ejemplo, como sales de metales alcalinos o sales de amina o como sales de adición de ácidos, o profármacos, o como ésteres, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, o como solvatos, por ejemplo, hidratos para optimizar la actividad y/o estabilidad y/o características físicas, tales como solubilidad, del ingrediente terapéutico. También resultará evidente que, cuando sea apropiado, se pueden usar los ingredientes terapéuticos en forma ópticamente pura.

Las combinaciones a las que se ha hecho referencia anteriormente pueden presentarse de forma conveniente para su uso en forma de formulación farmacéutica y, por tanto, las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido anteriormente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable representan un aspecto adicional de la invención. Como se usa en el presente documento, "vehículo" o "vehículo farmacológico" es cualquier sustrato usado en el proceso de suministro de fármacos que sirva para mejorar la selectividad, eficacia y/o seguridad de la administración de fármacos. Los vehículos farmacológicos se usan principalmente para controlar la liberación de un fármaco en la circulación sistémica.

Los compuestos individuales de dichas combinaciones pueden administrarse secuencialmente o simultáneamente en

formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas. En una realización, los compuestos individuales se administrarán simultáneamente en una formulación farmacéutica combinada. Los expertos en la materia apreciarán fácilmente las dosis adecuadas de agentes terapéuticos conocidos.

- 5 Por tanto, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con otro agente terapéuticamente activo.

Ejemplos

- 10 La invención se describirá ahora por referencia a los ejemplos proporcionados a continuación, que son meramente ilustrativos y no deben interpretarse como una limitación al ámbito de la presente invención. Todas las temperaturas se dan en grados Celsius, todos los disolventes son de la mayor pureza disponible y todas las reacciones se desarrollan en condiciones anhidras en atmósfera de argón (Ar) o nitrógeno (N₂) cuando sea necesario.

- 15 Se usaron placas de capa fina Analtech Silica Gel GF y E. Merck Silica Gel 60 F-254 para la cromatografía de capa fina. Tanto la cromatografía ultrarrápida como por gravedad se llevaron a cabo en gel de sílice 230-400, 100-200 y 60-120. El sistema CombiFlash® usado para la purificación en esta solicitud se adquirió en Isco, Inc. Se llevó a cabo la purificación CombiFlash® usando columnas de gel de sílice preempaquetadas, un detector con una longitud de onda
20 UV a 254 nm y una diversidad de disolventes o combinaciones de disolventes.

- Se ejecutó CLAR analítica usando un sistema Agilent o Waters Alliance CLAR con un detector 2996 PDA, Waters Acquity UPCL-EM o Agilent Infinity 1290 con PDA o se realizó en una columna Sunfire C18, como alternativa en una columna XSELECT CSH C18 usando cromatografía de fase inversa con CH₃CN y un gradiente de agua con
25 modificador de ácido fórmico al 0,1 % (añadido a cada disolvente) y en condiciones básicas se usó un modificador básico, normalmente bicarbonato de amonio 5 mM o bicarbonato de amonio 10 mM en agua ajustado el pH a 10 con solución de amoniaco. El compuesto se analizó por CLEM usando un sistema Shimadzu LC con detección de longitud de onda UV de 214 nm y elución en gradiente de H₂O-CH₃CN (4-95 % durante 1,9 min.) acidificado para TFA al 0,02 %. La columna de fase inversa era una 2,1 x 20 mm Thermo Hypersil Gold C18 (partículas de 1,9 µ) a 50 °C. El
30 detector de EM de un solo cuadrupolo era un Sciex 150EX o un Waters ZQ, funcionando en ionización positiva. Como alternativa, La CL-EM se determinó usando un PE Sciex Single Quadrupole 150EX CL-EM o un Waters ZQ Single Quadrupole, un Waters 3100 Single Quadrupole, un Agilent 6130 SQD o un Agilent 6120 Single Quadrupole como instrumentos de CL-EM. El compuesto se analizó usando una columna de fase inversa, por ejemplo, Thermo Hypersil Gold C18, Luna C18, Sunfire C18 y/o Zorbax C18 eluida usando un gradiente de CH₃CN y agua con un porcentaje
35 bajo de un modificador ácido tal como TFA al 0,02 % o 0,1 %.

- Se analizó el Chiral SFC analítico usando un sistema Thar/Waters SFC con detección UV de longitud de onda variable. Una diversidad de columnas de CFS quiral, por ejemplo Chiralpak IA, IB, CI, ID, IF, IG, AY, La EA, DO, C2, AS, OJ, CCL4 se usaron en la purificación. Los compuestos se eluyen usando CO₂ fluido supercrítico y codisolventes, tales
40 como MeOH, EtOH, IPA y una combinación de estos disolventes en diferentes proporciones basándose en la selectividad del compuesto. Se usarían modificadores (TFA del 0,1 % al 0,4 %, NH₄ OH, DEA, TEA) según sea necesario.

- 45 Celite® es un auxiliar de filtración compuesto por sílice de diatomeas lavado con ácido y es una marca comercial registrada de Manville Corp., Denver, Colorado. Isolute® es un sorbente con base de gel de sílice funcionalizado y es una marca comercial registrada de Biotage AB Corp., Suecia.

- Los espectros de resonancia magnética nuclear se registraron a 400 MHz usando un espectrómetro Bruker AVANCE 400 o Bruker DPX400 o un espectrómetro Varian MR400. CHCl₃-d es deuteriocloroformo, DMSO-d₆ es hexadeuteriodimetilsulfóxido y MeOD es tetrauteriometanol, CD₂Cl₂ es deuteriodiclorometano. Los desplazamientos químicos se indican en partes por millón (δ) campo abajo del patrón interno tetrametilsilano (TMS) o se calibran a la
50 señal del protón residual en el disolvente de RMN (por ejemplo, CHCl₃ en CDCl₃). Las abreviaturas de los datos de RMN son las siguientes: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, m = multiplete, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, ap. = aparente, a = ancho. J indica la constante de acoplamiento de RMN medida en hercios.

- 55 Se llevó a cabo calentamiento de las mezclas de reacción con irradiación por microondas en un reactor de microondas Biotage Initiator®, empleando normalmente el ajuste de absorbancia alta.

- Los cartuchos o columnas que contienen grupos funcionales basados en polímeros (ácido, base, quelantes metálicos, etc.) pueden usarse como parte del tratamiento compuesto. Las columnas o cartuchos de "amina" se usan para neutralizar o basificar mezclas de reacción o productos ácidos. Estas incluyen cartuchos de SPE-ed SPE de NH₂ aminopropilo disponibles en Applied Separations y cartuchos SPE de dietilamino disponibles en United Chemical Technologies, Inc.
60

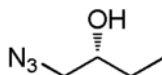
Tabla de abreviaturas

[Rh(cod)Cl] ₂ o [RhCl(cod)] ₂ : di-μ-chloho-bis[η ² ,η ² -(cicloocta-1,5-dieno)rodio	MeCN: acetonitrilo
@T3P: 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisforinano	Mel: yoduro de metilo
°C: grados Celsius	MeOH: metanol
AcOH: ácido acético	mg: miligramo(s)
ADDP: (E)-diazeno-1,2-diilbis(piperidin-1-ilmetanona)	MgCl ₂ : cloruro de magnesio
ac. = acuoso	MgSO ₄ : sulfato de magnesio
BINAP: 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno	MHz: megahercios
CDI: Carbonil dimidazol	min: minuto(s)
CH ₂ Cl ₂ : diclorometano	ml: mililitro(s)
CH ₃ CN: acetonitrilo	mmol: milimol(es)
CH ₃ CN: acetonitrilo	EM: espectroscopía de masas
CHCl ₃ : cloroformo	N ₂ : gas nitrógeno
Cs ₂ CO ₃ : carbonato de cesio	Na ₂ CO ₃ : carbonato sódico
DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno	Na ₂ SO ₄ : sulfato sódico
	NaBH ₄ : borohidruro sódico
DCE: dicloroetano	NaBH ₃ CN o NaCNBH ₃ : cianoborohidruro sódico
DCM: diclorometano	NaCl: cloruro sódico
DDQ: 2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona	
DIPEA o DIEA: diisopropiletil amina	NaH: hidruro sódico
DME: dimetil éter	NaHCO ₃ : bicarbonato sódico
DMF: N,N-dimetilformamida	NaHMDS: hexametildisilazano sódico
DMF-DMA o DMF-dimetil acetal: N,N-dimetilformamida-dimetil acetal	NaHSO ₄ : bisulfato sódico
DMSO: dimetilsulfóxido	NaOAc: acetato sódico
EDC: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida	NaOH: hidróxido sódico
Et ₂ O: éter dietílico	NBS: N-Bromosuccinimida
Et ₃ N: trietilamina	nBuLi: n-butil litio
EtOAc: acetato de etilo	NH ₄ Cl: cloruro de amonio
EtOH: etanol	RMN: resonancia magnética nuclear
g: gramo(s)	P(tBu) ₃ : tri-t-butil fosfina
h: hora(s)	Pd(PhP ₃) ₄ : tetraquitrifenilfosfina paladio
HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio	Pd/C: paladio sobre carbono

HBTU: hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(1H-benzotriazol-1-il)uronio	Pd ₂ (dba) ₃ : <i>tris</i> (dibencilidenoacetona)-dipaladio (0)
HCl: ácido clorhídrico	PdCl ₂ (dppf) o Pd(dppf)Cl ₂ : [1,1'- <i>bis</i> (difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II)
HOAt: 1-hidroxi-7-azabenzotriazol	Petróleo: éter de petróleo
HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento	PS-PPh ₃ : trifenilfosfina soportada en polímero
IPA: alcohol isopropílico	PtO ₂ : óxido de platino (IV)
KOtBu: <i>tert</i> -butóxido de potasio	
K ₂ CO ₃ : carbonato potásico	TA: temperatura ambiente
KOAc: acetato potásico	T ₃ P: solución de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisforinano-2,4,6-trióxido
LAH: hidruro de litio y aluminio	TEA: trietilamina
CL: cromatografía de líquidos	TFA: ácido trifluoroacético
CL-EM: cromatografía líquida espectroscopia de masas	TFFH: hexafluorofosfato de tetrafluoroformamidinio
LiBH ₄ : borohidruro de litio	THF: tetrahidrofurano
LiHMDS: hexametildisilazano de litio	anhídrido tríflico: anhídrido trifluorometanosulfónico
LiOH: hidróxido de litio	TsOH: ácido p-toluenosulfónico
M: molar	%peso: por ciento en peso

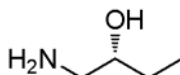
Ejemplo 1: ácido (*R*)-3-(1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((*R*)-2-etil-2,3dihidropirido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico

5 1(a): (*R*)-1-azidobutan-2-ol

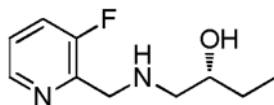


10 A un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo se le añadieron (*R*)-2-etiloxirano (26,0 g, 361 mmol), azida sódica (28,1 g, 433 mmol) y cloruro de amonio (23,15 g, 433 mmol) seguido de una solución de etanol (200 ml) y agua (200 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió, el etanol se retiró a presión reducida y la capa acuosa residual se extrajo con éter dietílico (3 x 250 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar un aceite. El aceite se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar (*R*)-1-azidobutan-2-ol (19,8 g, 172 mmol, rendimiento del 47,7 %). RMN ¹H (CHCl₃-*d*) δ: 3,64-3,76 (m, 1H), 3,35-3,46 (m, 1H), 3,20-3,34 (m, 1H), 2,19 (s, 1H), 1,47-1,60 (m, 2H), 0,90-1,06 (m, 3H)

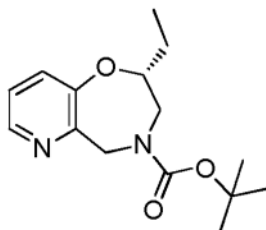
20 1(b): (*R*)-1-aminobutan-2-ol



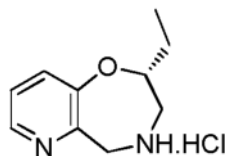
25 A una solución de (*R*)-1-azidobutan-2-ol (19,80 g, 172 mmol) en etanol (250 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (1,830 g, 17,20 mmol) y la suspensión se puso en una atmósfera de hidrógeno durante 72 h. Se añadió paladio al 10 % sobre carbono adicional (1,830 g, 17,20 mmol) a las 24 y 48 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y después se evaporó a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo claro, (*R*)-1-aminobutan-2-ol (13,5 g, 151 mmol, rendimiento del 88 %). RMN ¹H (CHCl₃-*d*) δ: 3,43 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,52 (m, 1H), 1,36-1,48 (m, 2H), 0,87-0,96 (m, 3H).

1(c): (R)-1-(((3-fluoropiridin-2-il)metil)amino)butan-2-ol

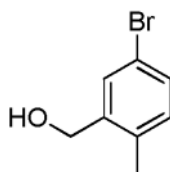
A una solución de (R)-1-aminobutan-2-ol (3,70 g, 41,5 mmol) en metanol (150 ml) se le añadió 3-fluoropicolinaldehído (4,67 g, 37,4 mmol) seguido de sulfato de magnesio (4,50 g, 37,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con metanol (300 ml). Se añadió borohidruro sódico (1,413 g, 37,4 mmol) en dos porciones al filtrado y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con una solución al 10 % de bicarbonato sódico y el metanol se evaporó a presión reducida. La fase acuosa restante se extrajo con acetato de etilo (3 x 125 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-100 %/3:1 de acetato de etilo:etanol/hexanos) para proporcionar un aceite de color amarillo, (R)-1-(((3-fluoropiridin-2-il)metil)amino)butan-2-ol (5,3 g, 24,06 mmol, rendimiento del 58,0 %). RMN ¹H (CHCl₃-d) δ: 8,36-8,45 (m, 1H), 7,37-7,45 (m, 1H), 7,22-7,32 (m, 1H), 4,10-4,16 (m, 2H), 3,68-3,77 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 1,43-1,55 (m, 2H), 0,90-1,02 (m, 3H). CL-EM: m/z 199,2 (M+H)⁺

1(d): 2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepina-4(5H)-carboxilato de (R)-terc-butilo

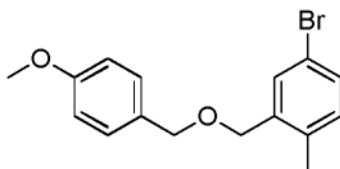
A una solución de (R)-1-(((3-fluoropiridin-2-il)metil)amino)butan-2-ol (5,20 g, 26,2 mmol) en dimetilsulfóxido (100 ml) se le añadió *terc*-butóxido potásico (3,68 g, 32,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para proporcionar una solución de color rojo oscuro. Se añadió boc-anhídrido (6,09 ml, 26,2 mmol) y se dejó agitar la mezcla de reacción durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (4 x 200 ml) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-50 %/hexanos) para proporcionar un aceite de color naranja, 2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepina-4(5H)-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (4,84 g, 17,39 mmol, rendimiento del 66,3 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,17 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 4,49-4,76 (m, 2H), 3,93 (s a, 1H), 3,47-3,74 (m, 2H), 1,52-1,66 (m, 2H), 1,36 (s a, 4H), 1,25 (s, 5H), 0,96-1,07 (m, 3H). CL-EM: m/z 279,2 (M+H)⁺.

1(e): (R)-2-etil-2,3,4,5-tetrahidropirido[2,3-f][1,4]oxazepina, clorhidrato

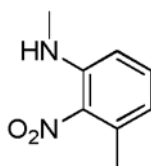
A una solución de 2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepina-4(5H)-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (4,84 g, 17,39 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml), a temperatura ambiente, se le añadió HCl 4 N en dioxano (100 ml, 400 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y se sometió a azeotropía con éter dietílico (3 x) para proporcionar un sólido de color crema, (R)-2-etil-2,3,4,5-tetrahidropirido[2,3-f][1,4]oxazepina, clorhidrato (3,55 g, 16,54 mmol, rendimiento del 95 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,95-10,36 (m, 2H), 8,38 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 4,39-4,57 (m, 2H), 4,04-4,18 (m, 1H), 3,47-3,60 (m, 1H), 3,24-3,40 (m, 1H), 1,69 (m, 2H), 1,05 (m, 3H). CL-EM: m/z 179,2 (M+H)⁺

1(f): (5-bromo-2-metilfenil)metanol

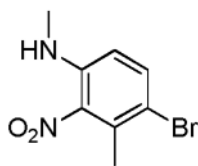
Una solución agitada de ácido 5-bromo-2-metilbenzoico (100 g, 465 mmol) en tetrahidrofurano (1,2 l) se enfrió en un baño de hielo a 0 °C. Se añadió gota a gota un complejo de borano-sulfuro de metilo 2 N en THF (302 ml, 605 mmol) a través de un embudo adicional durante 90 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con metanol (200 ml) y se agitó durante 1 h. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el aceite resultante se repartió entre éter dietílico (1 l) y HCl 1 N (1 l). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1 N (2 x 500 ml) y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar un sólido de color amarillo suave, (5-bromo-2-metilfenil)metanol (97 g, 482 mmol, rendimiento del 104 %). RMN ¹H (CHCl₃-d) δ: 7,54 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,99 (s, 1H). CL-EM: *m/z* 183,0 (M-OH)⁺

1(g): 4-bromo-2-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-1-metilbenceno

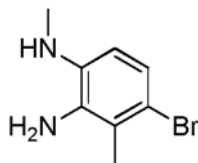
Una suspensión agitada de hidruro sódico al 60 % en aceite mineral (24,83 g, 621 mmol) en tetrahidrofurano (800 ml) se enfrió a 0 °C. Una solución de (5-bromo-2-metilfenil)metanol (96 g, 477 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió gota a gota durante 90 minutos y después se agitó durante 15 minutos. Se añadió gota a gota 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (71,5 ml, 525 mmol) durante 10 minutos. El producto resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. Después de 3 h, se añadió DMF (200 ml) a la mezcla de reacción. Después de 24 h, se añadió piperazina (8,23 g, 95 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con agua (200 ml) y después se diluyó con éter dietílico (1,5 l) y agua (1 l) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico (500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 500 ml), HCl 1 N (2 x 500 ml) y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo. El aceite se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-20 %/hexano) para proporcionar un aceite incoloro, 4-bromo-2-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-1-metilbenceno (145 g, 451 mmol, rendimiento del 95 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,49 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,24-7,33 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 6,88-6,97 (m, 2H), 4,48 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 2,20 (s, 3H). CL-EM: *m/z* = 319,0 (M+H)⁺

1(h): N,3-dimetil-2-nitroanilina

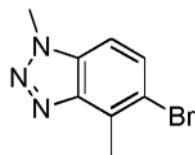
Se disolvió 1-fluoro-3-metil-2-nitrobenceno (50 g, 322 mmol) en etanol (250 ml) y se añadió metanamina al 40 % en agua (98 ml, 1128 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 8 h y después se enfrió de nuevo a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró para proporcionar un sólido de color naranja, **N,3-dimetil-2-nitroanilina** (47,9 g, 288 mmol, rendimiento del 89 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,29 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 2,78 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,30 (s, 3H). CL-EM: *m/z* 167,2 (M+H)⁺

1(i): 4-bromo-*N*,3-dimetil-2-nitroanilina

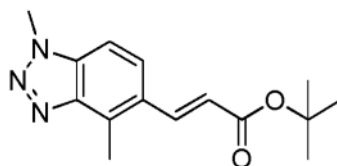
Se disolvió ***N*,3-dimetil-2-nitroanilina** (47,9 g, 288 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (250 ml). La mezcla se enfrió a 5 °C. Se añadió gota a gota *N*-bromosuccinimida (51,3 g, 288 mmol) disuelta en 150 ml de *N,N*-dimetilformamida mediante un embudo de adición y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (1,5 l) y se filtró para proporcionar un sólido de color naranja, 4-bromo-*N*,3-dimetil-2-nitroanilina (73,5 g, 300 mmol, rendimiento del 99 %). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 7,56 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,26 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 2,73 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,25 (s, 3H). CL-EM: *m/z* 245,0 (M+H)⁺

1(j): 4-bromo-*N*1,3-dimetilbenceno-1,2-diamina

A una solución de 4-bromo-*N*,3-dimetil-2-nitroanilina (78,4 g, 320 mmol) en ácido acético (500 ml) y etanol (500 ml) a 0 °C se le añadió polvo de hierro (89 g, 1600 mmol) seguido de HCl 2 N (320 ml, 640 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h y después se filtró a través de celite y el filtrado se concentró para retirar la mayoría del etanol. El residuo se diluyó con acetato de etilo (800 ml) y agua (800 ml) y las capas se separaron. El extracto orgánico se lavó con agua (500 ml), solución al 10 % de bicarbonato sódico (500 ml) y salmuera y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color rojo, 4-bromo-*N*1,3-dimetilbenceno-1,2-diamina (67 g, 311 mmol, rendimiento del 97 %). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 6,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,22 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,48-4,90 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). CL-EM: *m/z* = 215,2 (M+H)⁺

1(k): 5-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol

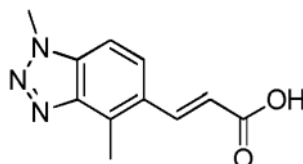
Se disolvieron nitrito de *terc*-butilo (61,5 ml, 467 mmol, grado técnico al 90 %) y se disolvió ácido tetrafluorobórico (97 ml, 623 mmol, solución acuosa al 48 %) en 50 ml de acetonitrilo y se enfrió a 0 °C. Después, se añadió lentamente una solución de 4-bromo-*N*1,3-dimetilbenceno-1,2-diamina (67 g, 311 mmol) disuelta en una solución de acetonitrilo (200 ml) y ácido tetrafluorobórico, (97 ml, 623 mmol, solución acuosa al 48 %), gota a gota, de modo que la temperatura interna nunca se elevara por encima de 5 °C. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 2 h y después a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución agitada de hidróxido sódico (100 g, 2500 mmol) en agua (4 l). Se añadió cloruro sódico hasta que la solución alcanzó la saturación. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con agua (2 x 3 l), se secó al aire y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 25-100 %/hexanos) para proporcionar un sólido de color amarillo claro, 5-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol (61 g, 267 mmol, rendimiento del 86 %). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 7,66 (m, 2H), 4,30 (s, 3H), 2,70 (s, 3H). CL-EM: *m/z* = 226 (M+H)⁺

1(l): (*E*)-3-(1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de *terc*-butilo

Una solución de 5-bromo-1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol (100 g, 443 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (1000 ml) se purgó con nitrógeno durante 30 min. Se añadieron tri-*o*-tolilfosfina (27,0 g, 89 mmol), Pd(OAc)₂ (9,95 g, 44,3 mmol) y carbonato potásico (184 g, 1330 mmol) y acrilato de *terc*-butilo (130 ml, 886 mmol) y la mezcla de reacción se calentó

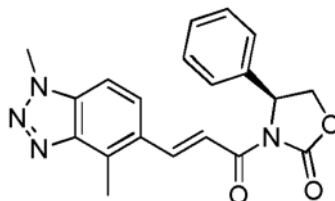
a 100 °C durante 24 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (1 l) y acetato de etilo (1 l) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 1 l) y después los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2X) y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido de color oscuro en bruto se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó al vacío para proporcionar un sólido de color pardo claro, (*E*)-3-(1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de *tert*-butilo (109,3 g, rendimiento del 89 %). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 7,89-8,00 (m, 2H), 7,67 (m, 1H), 6,54 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 4,29 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 1,51 (s, 9H). CLEM: *m/z* 274,2 [M+H]⁺

1(m): ácido (*E*)-3-(1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)acrílico



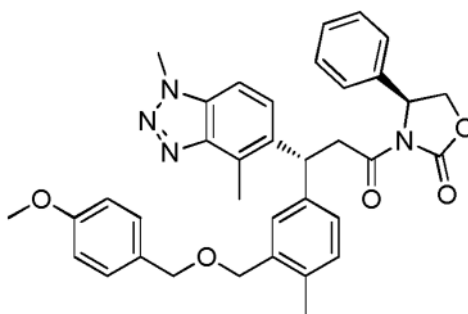
A una solución de (*E*)-3-(1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)acrilato de *tert*-butilo (107 g, 391 mmol) en diclorometano (300 ml) se le añadió ácido trifluoroacético frío (250 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y después se sometió a azeotropía con cloroformo. El sólido resultante se trituró en éter dietílico para proporcionar un sólido de color beis, ácido (*E*)-3-(1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)acrílico (80 g, 368 mmol, rendimiento del 94 %). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 7,90-8,02 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 6,55 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 4,30 (s, 3H), 2,80 (s, 3H) CL-EM: *m/z* 218,2 [M+H]⁺

1(n): (*S,E*)-3-(3-(1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)acrilóil)-4-feniloxazolidin-2-ona



A una suspensión de ácido (*E*)-3-(1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)acrílico (82 g, 376 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 l) se le añadió trietilamina (131 ml, 939 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a -25 °C y se añadió gota a gota cloruro de pivalóilo (46 ml, 376 mmol) y se agitó durante 30 min a -25 °C. Se añadió cloruro de litio (17,52 g, 413 mmol) en una porción, seguido de (*S*)-4-feniloxazolidin-2-ona (58,8 g, 361 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla se enfrió a -25 °C y se añadió gota a gota cloruro de pivalóilo (12 ml, 98 mmol) y se dejó en agitación durante un adicional de 1 h. Se añadió THF (300 ml) seguido de (*S*)-4-feniloxazolidin-2-ona (10 g, 61 mmol) y cloruro de pivalóilo (18 ml, 147 mmol) y la mezcla se agitó a 10 °C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (1 l) y se lavó con NaHSO₃ al 5 % (1 l). El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con agua y éter dietílico para proporcionar un sólido de color amarillo claro, (*S,E*)-3-(3-(1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)acrilóil)-4-feniloxazolidin-2-ona (104,39 g, 288 mmol, rendimiento del 77 %). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 8,05 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 7,71-7,88 (m, 3H), 7,30-7,45 (m, 5H), 5,61 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,30 (s, 3H), 4,24 (m, 1H), 2,78 (s, 3H). CL-EM: *m/z* 363,2 [M+H]⁺

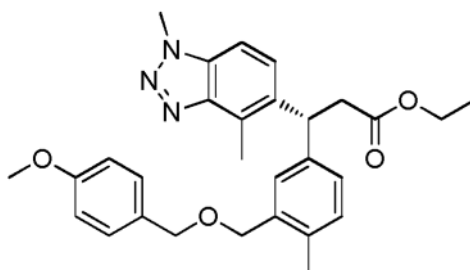
1(o): (S)-3-((*R*)-3-(1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)-3-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-4-metilfenil)propanoil)-4-feniloxazolidin-2-ona



Una mezcla de magnesio (4,87 g, 200 mmol) y yodo (0,141 g, 0,556 mmol) se calentó a 75 °C durante 5 min. Una

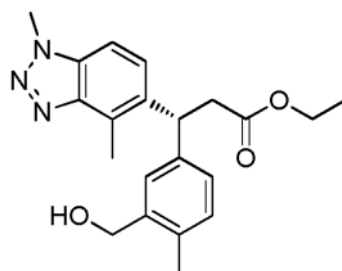
solución de 4-bromo-2-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-1-metilbenceno (50,0 g, 156 mmol) en THF (200 ml) se añadió en porciones durante 15 min y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 h y después se enfrió a temperatura ambiente para dar la solución A. De manera separada, se enfrió una mezcla de complejo de bromuro de cobre (I)-sulfuro de dimetilo (16,00 g, 78 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) a -40 °C y se trató con sulfuro de dimetilo (41,1 ml, 556 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -40 °C durante 25 min. La solución enfriada A se añadió gota a gota durante 1 h manteniendo una temperatura entre -35 y -45 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a -20 °C y después se añadió en una porción (S,E)-3-(3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acrilolil)-4-feniloxazolidin-2-ona (20,15 g, 55,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a -20 °C durante 30 min, después se dejó calentar a -10 °C y se agitó durante 30 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio seguido de acetato de etilo (1,5 l) y las capas se separaron. El extracto orgánico se lavó con agua (4 x 500 ml) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el disolvente se evaporó para proporcionar un aceite que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/hexano) para proporcionar una espuma de color blanco, (S)-3-((R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-4-metilfenil)propanoil)-4-feniloxazolidin-2-ona (24,5 g, 40,5 mmol, rendimiento del 73 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,56 (m, 1H), 7,41 (d, m 1H), 7,21-7,25 (m, 3H), 7,16-7,20 (m, 3H), 7,04-7,16 (m, 4H), 6,82-6,89 (m, 2H), 5,36 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,34-4,41 (m, 4H), 4,24 (s, 3H), 4,10 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,18 (s, 3H). CL-EM: m/z 605,2 [M+H]⁺

1(p): (R)-3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo



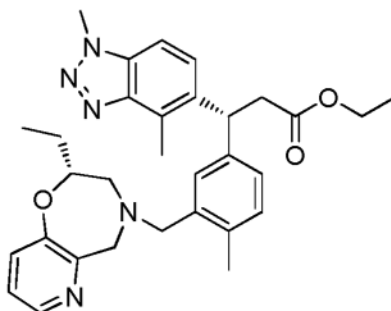
A una solución de (S)-3-((R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-4-metilfenil)propanoil)-4-feniloxazolidin-2-ona (2,140 g, 3,54 mmol) en etanol (30 ml) se le añadió bromuro de magnesio (1,629 g, 8,85 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h. se añadió bromuro de magnesio adicional (0,81 g, 4,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 h. SE añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y el precipitado de color blanco resultante se recogió y se lavó con etanol para proporcionar (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (1,46 g, 2,99 mmol, rendimiento del 85 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,56-7,62 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,12-7,22 (m, 4H), 7,05-7,11 (m, 1H), 6,83-6,90 (m, 2H), 4,84 (m, 1H), 4,39 (m, 4H), 4,24 (s, 3H), 3,87-3,97 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,08-3,23 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,01 (m, 3H). CL-EM: m/z = 488,2 [M+H]⁺

1(q): (R)-3-(1,4-Dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo



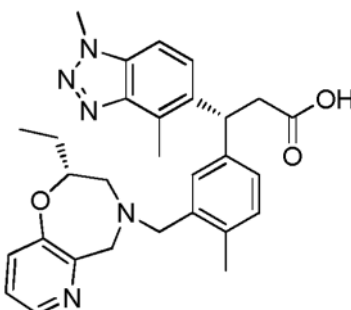
A una solución de (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (53,6 g, 110 mmol) en diclorometano (700 ml) se le añadió agua (35 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió DDQ (37,4 g, 165 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución al 10 % de bicarbonato sódico (1 l) y diclorometano (750 ml) y después se filtró. El filtrado se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 750 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/hexanos) para proporcionar un aceite de color naranja, (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato (38,1 g, 104 mmol, 94 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,55-7,63 (m, 1H), 7,46-7,52 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,07-7,14 (m, 1H), 6,99-7,06 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,41 (m, 2H), 4,25 (s, 3H), 3,94 (m, 2H), 3,07-3,21 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,03 (m, 3H). CL-EM: m/z = 368,2 [M+H]⁺

1(r): (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato



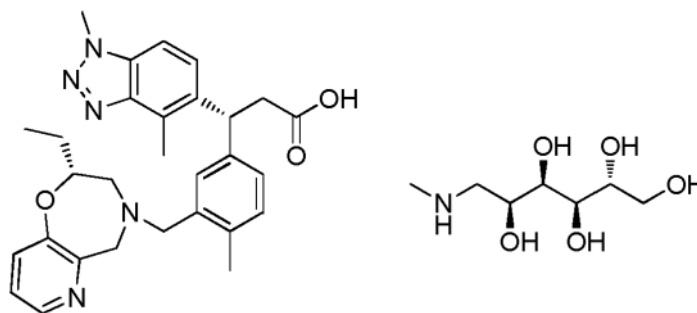
A una solución de (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (10,10 g, 27,5 mmol) en cloroformo (100 ml) se le añadió cloruro de tionilo (4,01 ml, 55,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida y después se sometió a azeotropía (3 x cloroformo). El residuo se disolvió en acetonitrilo (100 ml) y se añadieron (R)-2-etil-2,3,4,5-tetrahidropirido[2,3-f][1,4]oxazepina, clorhidrato (7,67 g, 35,7 mmol) y DIPEA (14,36 ml, 82 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (2 x) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/hexanos) para proporcionar una espuma de color blanco, (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato (13,76 g, 26,1 mmol, rendimiento del 95 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,17 (m, 1H), 7,50-7,57 (m, 1H), 7,44-7,49 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,01-7,10 (m, 2H), 4,82 (m, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,77-3,97 (m, 5H), 3,52 (s, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,76-2,91 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,43-1,57 (m, 1H), 1,32 (m, 1H), 1,01 (m, 3H), 0,91 (m, 3H). CL-EM: m/z = 528,4 [M+H]⁺

1(s): ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico



A una solución de (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoato de etilo (23,00 g, 43,6 mmol) en metanol (350 ml) se le añadió hidróxido de litio (10,44 g, 436 mmol) seguido de agua (350 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 4 h después se enfrió a temperatura ambiente y los disolventes se retiraron a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (500 ml) y el pH se ajustó con HCl 6 N y después HCl 1 N a pH 5. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar un sólido de color blanquecino. El sólido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (50-100 % 3:1 de EtOAc:EtOH/hexano) para proporcionar una espuma de color blanco, que se secó al vacío para proporcionar un sólido de color crema, ácido (R)-3-(1,4-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((R)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (16,29 g, 32,5 mmol, rendimiento del 74,6 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 12,14 (s, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,50-7,56 (m, 1H), 7,44-7,49 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,00-7,15 (m, 3H), 4,80 (m, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,77-3,98 (m, 3H), 3,52 (s, 2H), 2,93-3,11 (m, 2H), 2,69-2,92 (m, 5H), 2,20 (s, 3H), 1,48 (m, 1H), 1,29 (m, 1H), 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3H). CL-EM: m/z 500,3 [M+H]⁺

Ejemplo de referencia 2: ácido (*R*)-3-(1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((*R*)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico, sal de (-)-1-deoxi-1-(metilamino)-*D*-glucitol



A una solución de ácido (*R*)-3-(1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((*R*)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico (10,37 g, 20,76 mmol) disuelto en metil isobutil cetona (104 ml) se le añadió una solución de (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-(metilamino)hexano-1,2,3,4,5-pentaol (4,05 g, 20,76 mmol) en agua (10,4 ml). Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se cristalizó a partir de etanol (150 ml) para proporcionar un sólido de color blanco, ácido (*R*)-3-(1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((*R*)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico, sal de (-)-1-deoxi-1-(metilamino)-*D*-glucitol (10,96 g, 15,62 mmol, rendimiento del 78 %). CL-EM: *m/z* 500,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 8,17 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,07 - 7,03 (m, 1H), 7,05 - 7,01 (m, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,96 - 3,91 (m, 1H), 3,87 - 3,82 (m, 1H), 3,84 - 3,78 (m, 1H), 3,74 - 3,70 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,50 - 3,46 (m, 1H), 3,42 - 3,39 (m, 1H), 3,40 - 3,35 (m, 1H), 2,95 - 2,89 (m, 1H), 2,89 - 2,82 (m, 1H), 2,90 - 2,82 (m, 1H), 2,81 - 2,74 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,72 - 2,63 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,48 (m, 1H), 1,29 (m, 1H), 0,89 (m, 3H). Valores utilizados del informe CASS RMN en DMSO. Se entenderá que no son visibles OH/NH.

Cristalización:

El patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) se adquirió en un difractómetro PANalytical X'Pert Pro usando radiación Cu Ka (45 kV/40 mA) filtrada con Ni y un tamaño de paso de 0.02° 2θ y detector X'celerator TM RTMS (Real Time Multi-Strip). Configuración del lado de haces de incidencia: hendidura de divergencia fija (0,25°), hendiduras Soller de 0,04 rad, rendija antidispersiva (0,25°) y máscara de haces de 10mm. Configuración del lado de haces difractados: rendija de divergencia fija (0,25°) y rendija Soller de 0,04 rad. Las muestras se montaron planas sobre obleas de Si de fondo cero. El patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) para el compuesto del Ejemplo 2 tiene los siguientes picos representativos que se encuentran en la Tabla 2:

Tabla 2

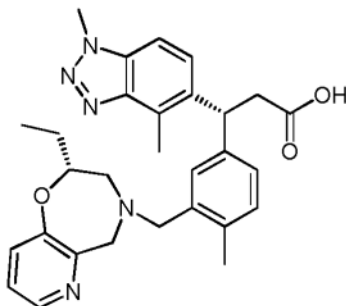
Pos. [°2Th.]	distancia interplanar d [Å]
3,452519	25,59182
6,870001	12,86693
9,778289	9,04557
10,79572	8,19525
12,14589	7,28712
12,72935	6,95439
13,63473	6,49457
15,19817	5,82981
16,04622	5,52356
17,25134	5,14032
17,51019	5,06491
18,058	4,91248
18,40831	4,81978
19,21405	4,61944
19,61405	4,52613

ES 2 901 616 T3

20,26727	4,3817
21,51128	4,13104
22,75124	3,90862
24,15621	3,68438
28,11324	3,17414

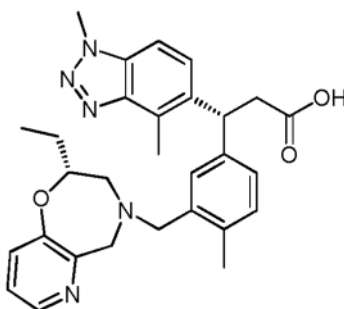
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es ácido (*R*)-3-(1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((*R*)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es ácido (*R*)-3-(1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-(((*R*)-2-etil-2,3-dihidropirido[2,3-*f*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-il)metil)-4-metilfenil)propanoico:



3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 2 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

4. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1 o reivindicación 2, para su uso en el tratamiento de trastornos respiratorios y no respiratorios, incluyendo EPOC, asma, LPA, SDRA, fibrosis, asma crónica, asma aguda, enfermedad pulmonar secundaria a exposiciones ambientales, infección pulmonar aguda, infección pulmonar crónica, enfermedad de $\alpha 1$ antitripsina, fibrosis quística, enfermedades autoinmunitarias, nefropatía diabética, enfermedad renal crónica, lesión renal aguda inducida por septicemia, lesión renal aguda (LRA), enfermedad renal o disfunción observada durante el trasplante de riñón, hipertensión pulmonar arterial, hipertensión, insuficiencia cardíaca, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, reparación de miocardio, remodelación cardíaca, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, aterosclerosis de miocardiopatía diabética, enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad de Alzheimer (EA), ataxia de Friedreich (AF), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis múltiple (EM), enfermedad inflamatoria intestinal, cáncer de colon, DMAE neovascular (seca) y DMAE neovascular (húmeda), herida ocular, distrofia corneal endotelial de Fuchs (FECD), uveítis u otras afecciones inflamatorias de los ojos, esteatohepatitis no alcohólica (ENA), hepatopatía inducida por toxinas (p. ej., enfermedad hepática inducida por paracetamol), hepatitis vírica, cirrosis, psoriasis, dermatitis/efectos tópicos de la radiación, inmunosupresión debido a la exposición a la radiación, preeclampsia y mal de altura.

5. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 4, en el tratamiento de la hipertensión, insuficiencia cardíaca, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, reparación de miocardio, remodelación cardíaca, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida o miocardiopatía diabética.

6. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 5, en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

7. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1 o

reivindicación 2 para su uso en terapia.

- 5 8. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 4-6, en donde el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por vía oral.
- 10 9. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 4-6, en donde el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por vía intravenosa.
- 10 10. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 4-6, en donde el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por inhalación.

Figura 1

