

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 947 438**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06	(2006.01)	C07D 473/00	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	C07D 473/30	(2006.01)
C07D 403/02	(2006.01)	C07D 473/34	(2006.01)
C07D 403/06	(2006.01)	A61K 31/4412	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01)	A61K 38/05	(2006.01)
C07D 413/06	(2006.01)	A61P 25/00	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07D 417/06	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)
C07D 417/14	(2006.01)		
C07D 471/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.08.2019 PCT/US2019/045827**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.02.2020 WO20033784**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.08.2019 E 19846381 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.05.2023 EP 3833348**

54 Título: **Inhibidores de la transglutaminasa 2 (TG2)**

30 Prioridad:

10.08.2018 US 201862717697 P
08.05.2019 US 201962845229 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.08.2023

73 Titular/es:

SITARI PHARMA, INC. (100.0%)
251 Little Falls Drive
Wilmington, DE 19808, US

72 Inventor/es:

CAMPBELL, DAVID;
CHAPMAN, JUSTIN;
CHEUNG, MUI, H.;
DIRAIMONDO, THOMAS, R. y
DURON, SERGIO, G.

74 Agente/Representante:

ARIZTI ACHA, Monica

ES 2 947 438 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

Inhibidores de la transglutaminasa 2 (TG2)

5 **Antecedentes de la invención**

La transglutaminasa 2 (TG2) es un miembro de la familia de enzimas transglutaminasas humanas, que se expresa abundantemente en diferentes tejidos y se encuentra tanto en sitios intracelulares como extracelulares. Posee la actividad catalítica de reticulación de cadenas laterales de la glutamina en sustratos de péptidos o proteínas con moléculas pequeñas biogénicas o aminas unidas a proteínas, que está sometida a una elaborada regulación postraduccional. La TG2 se ha implicado en la patogenia de una amplia gama de enfermedades humanas, particularmente trastornos inflamatorios. El documento WO 2012/078519 divulga derivados de 3-aciliden-2-oxoindol y su uso en la inhibición de la transglutaminasa 2. El documento WO 2018/122419 divulga inhibidores de transglutaminasas. El documento WO 2007/025247 divulga inhibidores de transglutaminasas y su uso en el tratamiento de enfermedades. El documento US 8889716 divulga inhibidores de la transglutaminasa TG2, composiciones farmacéuticas y métodos de uso de estos. El documento US 8471063 divulga derivados peptídicos y peptidomiméticos como inhibidores de transglutaminasas y su uso en el tratamiento de la enfermedad celíaca y enfermedades dependientes de transglutaminasa. El documento US 2015/0203535 divulga derivados de piridinona como inhibidores de la transglutaminasa tisular y su uso en el tratamiento de enfermedades.

20

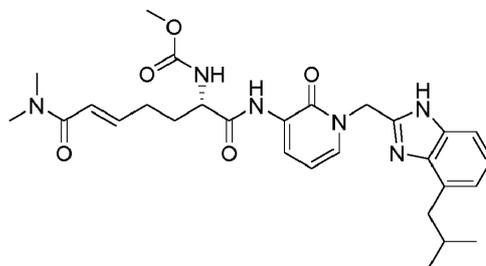
Sumario de la invención

En el presente documento se describen inhibidores de la transglutaminasa 2 (TG2). También se describen en el presente documento métodos para sintetizar tales inhibidores de la TG2 y métodos para usar tales inhibidores de la TG2 en el tratamiento de enfermedades en donde la inhibición de la TG2 proporciona un beneficio terapéutico al paciente que padece la enfermedad. Se describen además formulaciones farmacéuticas que incluyen un inhibidor de la TG2.

25

La presente invención proporciona un compuesto que es el N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo

30

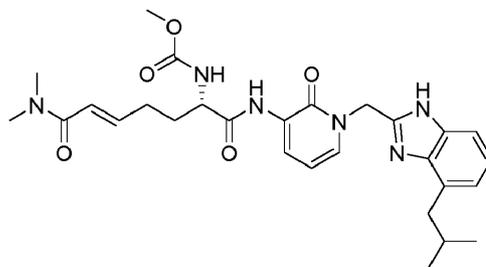


o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

35

En otro aspecto, se describe en el presente documento una composición farmacéutica que comprende el N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo

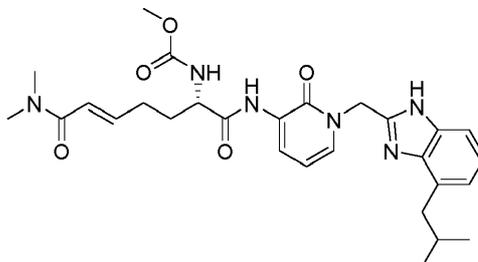
40



o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

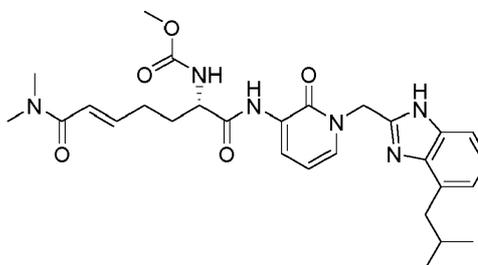
En otro aspecto es el N-[(E,1)-6-(dimetilamino)-1[[1[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo

45



o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en terapia.

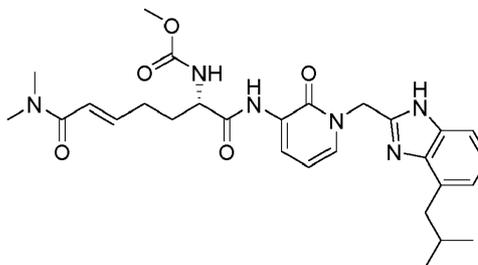
- 5 En otro aspecto es el N-[(E,1)-6-(dimetilamino)-1[[1[(4-isobutil-1H-benzimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo



- 10 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, para su uso de en el tratamiento de la enfermedad celíaca, una enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad ocular, cáncer o fibrosis.

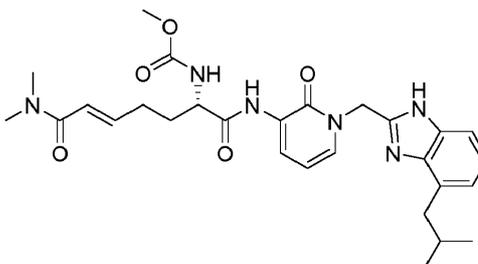
En otro aspecto es el N-[(E,1)-6-(dimetilamino)-1[[1[(4-isobutil-1H-benzimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo

15



o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de la enfermedad celíaca.

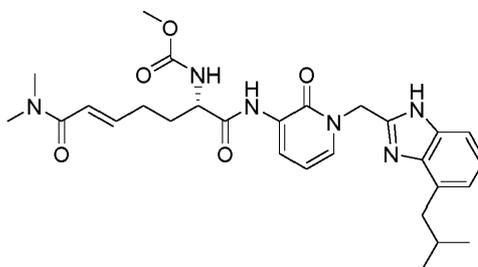
- 20 En otro aspecto es el N-[(E,1)-6-(dimetilamino)-1[[1[(4-isobutil-1H-benzimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo



- 25 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa.

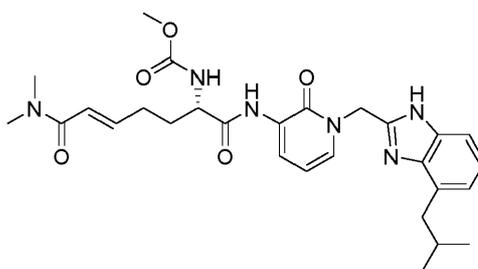
En otro aspecto es el N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1[[1-[(4-isobutil-1H-benzimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-

6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo

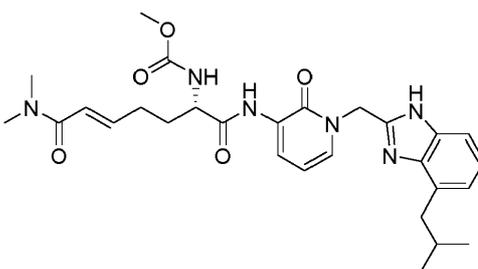


- 5 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa, en donde la enfermedad neurodegenerativa se selecciona entre enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y enfermedad de Alzheimer.

10 En otro aspecto es el N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo

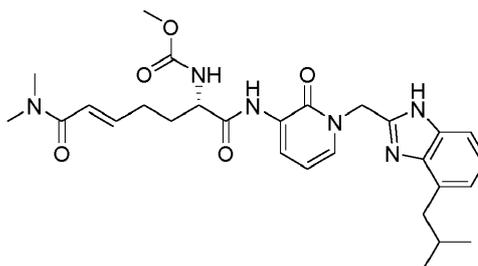


- 15 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de una enfermedad ocular. En otro aspecto es el N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo



- 20 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de una enfermedad ocular, en donde la enfermedad ocular se selecciona entre degeneración macular, glaucoma, cataratas y uveítis.

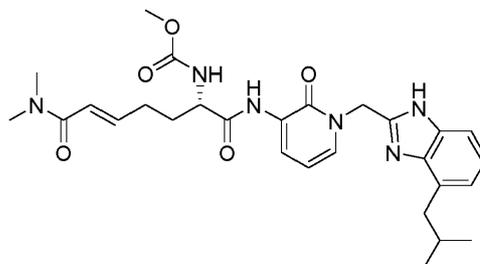
25 En otro aspecto es el N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo



o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento del cáncer.

En otro aspecto es el N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1[[1-[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo

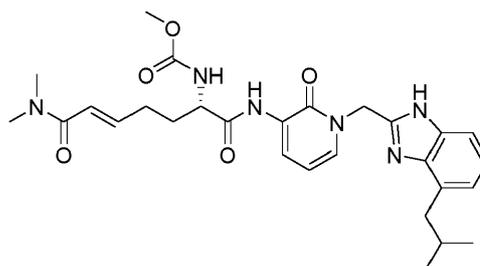
5



o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento del cáncer, en donde el cáncer se selecciona entre melanoma, glioblastoma, meningioma, cáncer de páncreas, carcinoma de células renales y cáncer de mama.

10

En otro aspecto es el N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1[[1-[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo

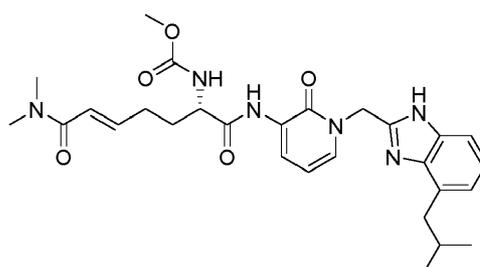


15

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de la fibrosis.

En otro aspecto es el N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1[[1-[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo

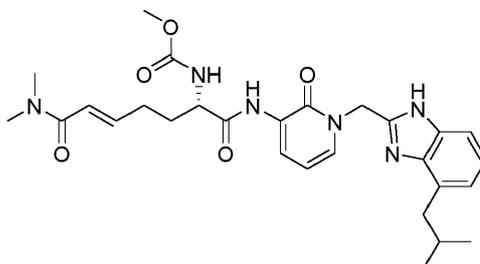
20



o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de la fibrosis renal.

25

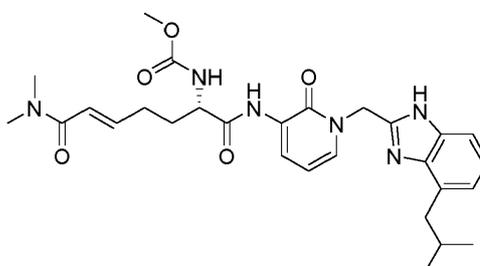
En otro aspecto es el N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1[[1-[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo



o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática.

5

En otro aspecto, es el N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-benzimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoi]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo

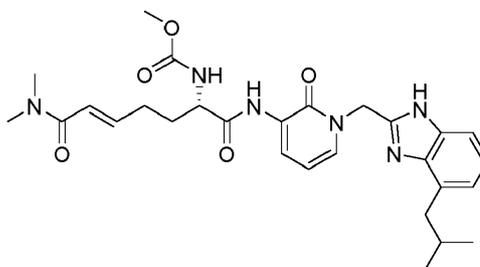


10

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de la fibrosis hepática.

En otro aspecto es el N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-benzimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoi]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo

15



o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en la reducción de la activación de la transglutaminasa 2 (TG2).

20

Descripción detallada de la invención

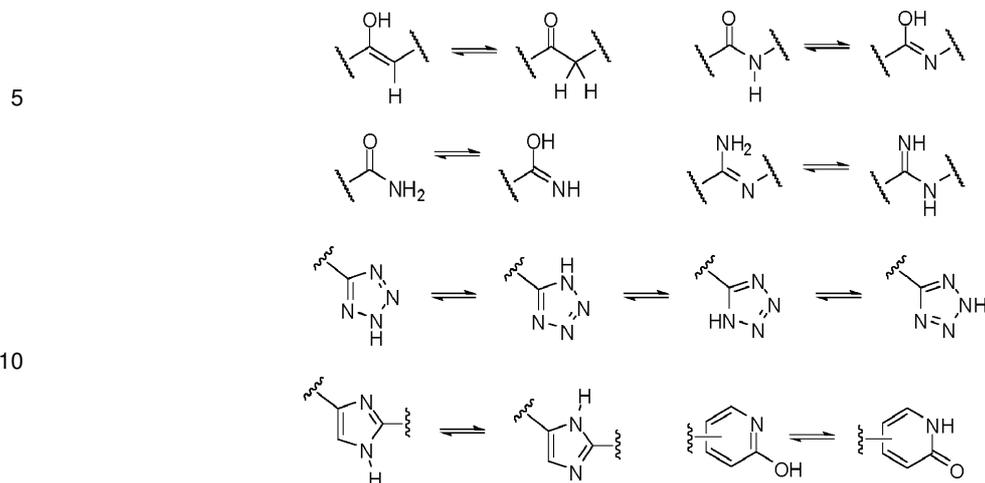
Definiciones

25 Cuando se usan en el presente documento intervalos para las propiedades físicas, tales como el peso molecular o propiedades químicas, tales como fórmulas químicas, se pretende que estén incluidas todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y realizaciones específicas en este. El término "aproximadamente", cuando hace referencia a un número o un intervalo numérico, significa que el número o el intervalo numérico al que hace referencia es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro de un error experimental estadístico) y, por lo tanto, el número o el intervalo numérico varía entre el 1 % y el 15 % del número o el intervalo numérico indicado. La expresión "que comprende" (y expresiones relacionadas tales como "comprender" o "comprende" o "que tiene" o "que incluye") no pretende excluir que, en otras determinadas realizaciones, por ejemplo, una realización de cualquier composición de materia, composición, método, o proceso o similares, descritos en el presente documento, pueda "consistir en" o "consistir esencialmente en" las características descritas.

35

Un "tautómero" se refiere a una molécula en donde es posible un desplazamiento de protón de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. En determinadas realizaciones, los compuestos presentados en el

presente documento pueden existir como tautómeros. En circunstancias en las que es posible la tautomerización, existirá un equilibrio químico de los tautómeros. La relación exacta de los tautómeros depende de varios factores, incluyendo el estado físico, la temperatura, el disolvente y el pH. Algunos ejemplos de equilibrio tautomérico incluyen:



"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición de ácidos y sales de adición de bases. Se pretende que una sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los compuestos de pirazol descritos en el presente documento abarque todas y cada una de las formas de sal farmacéuticamente adecuadas. Sales farmacéuticamente aceptables preferentes de los compuestos descritos en el presente documento son sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la actividad biológica deseada del compuesto de la invención y muestran efectos toxicológicos indeseados mínimos. Estas sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación finales del compuesto, o por separado haciendo reaccionar el compuesto purificado en su forma de ácido libre o de base libre con una base o ácido adecuado, respectivamente.

"Sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y propiedades de las bases libres, que no son biológicamente o de otra manera indeseables, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido fosforoso, y similares. También se incluyen las sales que se forman con ácidos orgánicos, tales como ácidos alifáticos mono y dicarboxílicos, ácidos alcanóicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanóicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, etc., e incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Por lo tanto, sales ilustrativas incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, nitratos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, trifluoroacetatos, propionatos, caprilatos, isobutiratos, oxalatos, malonatos, succinato suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, mandelatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, ftalatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, fenilacetatos, citratos, lactatos, malatos, tartratos, metanosulfonatos y similares. También se contemplan sales de aminoácidos, tales como arginatos, gluconatos y galacturonatos (véase, por ejemplo, Berge S.M. *et al.*, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997)). Las sales de adición de ácidos de compuestos básicos se preparan poniendo en contacto las formas de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal.

"Sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y propiedades de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otra manera indeseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o de una base orgánica al ácido libre. En algunas realizaciones, se forman sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables con metales o aminas, tales como metales alcalinos y alcalinotérreos o aminas orgánicas. Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas incluyen, pero sin limitación, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales obtenidas a partir de bases orgánicas incluyen, pero sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitlohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, *N,N*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, etilendianilina, *N*-

metilglucamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Véase el documento Berge *et al.*, citado anteriormente.

5 Tal como se usa en el presente documento, "tratamiento" o "tratar" o "paliar" o "mejorar" se usan indistintamente en el presente documento. Estos términos se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen, pero sin limitación, un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por "beneficio terapéutico" se entiende la erradicación o mejoría del trastorno subyacente que se está tratando. Igualmente, se consigue un beneficio terapéutico con la erradicación o la mejoría de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados al trastorno subyacente, de manera que se observa una mejoría en el paciente, a pesar de que el paciente todavía padezca el trastorno subyacente. Para el beneficio profiláctico, las composiciones se administran a un paciente con riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que refiere uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, incluso aunque no se haya realizado un diagnóstico de esta enfermedad.

15 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido tal cantidad, da como resultado una mejora en el tratamiento, curación o mejora de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una disminución en la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. La expresión también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar la función fisiológica normal. Para su uso en terapia, las cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II), así como sales estos, se pueden administrar como la sustancia química pura. Adicionalmente, el principio activo puede presentarse como una composición farmacéutica.

20 El término "paciente" significa un ser humano o un animal.

25 El término "individuo" significa un ser humano o un animal.

Compuestos

30 Los compuestos descritos en el presente documento son inhibidores de la TG2. En algunas realizaciones, el compuesto descrito en el presente documento, y las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, son útiles para el tratamiento de la enfermedad celíaca,, enfermedades neurodegenerativas, una enfermedad ocular, cáncer o enfermedades de fibrosis.

El compuesto es:

35 el N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-benzimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas realizaciones, el compuesto divulgado en el presente documento es un compuesto de uno cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este.

40 Preparación de los compuestos

Los compuestos usados en las reacciones descritas en el presente documento se preparan de acuerdo con técnicas conocidas de síntesis orgánica, partiendo de productos químicos disponibles en el mercado y/o de compuestos descritos en la bibliografía química. Los "productos químicos disponibles en el mercado" se obtienen de fuentes comerciales convencionales incluyendo Acros Organics Geel, Bélgica), Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, incluyendo Sigma Chemical y Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, Reino Unido), Ark Pharm, Inc. (Libertyville, IL), Avocado Research (Lancashire, Reino Unido), BDH Inc. (Toronto, Canadá), Bionet (Cornwall, Reino Unido), Chemservice Inc. (West Chester, PA), Combi-blocks (San Diego, CA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY), eMolecules (San Diego, CA), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA), Fisons Chemicals (Leicestershire, Reino Unido), Frontier Scientific (Logan, UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA), Key Organics (Cornwall, Reino Unido), Lancaster Synthesis (Windham, NH), Matrix Scientific, (Columbia,SC), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, Reino Unido), Parish Chemical Co. (Orem, UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN), Polyorganix (Houston, TX), Pierce Chemical Co. (Rockford, IL), Riedel de Haen AG (Hanover, Alemania), Ryan Scientific, Inc. (Mount Pleasant, SC), Spectrum Chemicals (Gardena, CA), Sundia Meditech, (Shanghái, China), TCI America (Portland, OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD) y WuXi (Shanghái, China).

Los libros de referencia y tratados adecuados que detallan la síntesis de reactantes útiles en la preparación de los compuestos descritos en el presente documento o que proporcionan referencias a artículos que describen la preparación, incluyen, por ejemplo, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York; S. R. Sandler *et al.*, "Organic Functional Group Preparations", 2^a ed., Academic Press, Nueva York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2^a ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2^a ed., John Wiley & Sons, Nueva York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4^a ed., Wiley-Interscience, Nueva York, 1992. Otros libros de referencia y tratados adecuados que detallan la síntesis de reactantes útiles en la preparación de los compuestos descritos en el presente documento o que

- proporcionan referencias a artículos que describen la preparación, incluyen, por ejemplo, Fuhrhop, J. y Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Segunda edición revisada y ampliada (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2ª edición (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4ª edición (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7ª edición (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2ª edición (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, en 8 volúmenes; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, en más de 55 volúmenes; y "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, en 73 volúmenes.
- 15 Los reactantes específicos y análogos se identifican también a través de los índices de productos químicos conocidos preparados por el *Chemical Abstract Service* de la *American Chemical Society*, que están disponibles en la mayoría de las bibliotecas públicas y universitarias, así como a través de bases de datos en línea (comuníquese con la *American Chemical Society*, Washington, D.C., para más detalles). Los productos químicos que se conocen pero que no están disponibles comercialmente en los catálogos se preparan opcionalmente en empresas de síntesis química personalizada, en donde muchas de las empresas de suministro de productos químicos normales (por ejemplo, las enumeradas anteriormente) ofrecen servicios de síntesis personalizada. Una referencia para la preparación y selección de sales farmacéuticas de los compuestos descritos en el presente documento es P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", *Verlag Helvetica Chimica Acta*, Zúrich, 2002.

25 Formas adicionales de compuestos divulgados en el presente documento

Isómeros

- 30 Por otro lado, en algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento existen como isómeros geométricos. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento poseen uno o más dobles enlaces. Los compuestos presentados en el presente documento incluyen todos los isómeros cis, trans, sin, anti, *entgegen* (E) y *zusammen* (Z), así como las mezclas correspondientes de estos. En algunas situaciones, los compuestos existen como tautómeros. Los compuestos descritos en el presente documento incluyen todos los tautómeros posibles dentro de las fórmulas descritas en el presente documento. En algunas situaciones, los compuestos descritos en el presente documento poseen uno o más centros quirales y cada centro existe en la configuración R o en la configuración S. Los compuestos descritos en el presente documento incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como las mezclas correspondientes de estas. En realizaciones adicionales de los compuestos y métodos proporcionados en el presente documento, mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, como resultado de una sola etapa preparativa, combinación o interconversión, son útiles para las aplicaciones descritas en el presente documento. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se preparan como enantiómeros ópticamente puros mediante resolución cromatográfica quiral de la mezcla racémica. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se preparan como sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, separando los diastereómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. En algunas realizaciones, son preferentes los complejos disociables (por ejemplo, sales diastereoisómeras cristalinas). En algunas realizaciones, los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y se separan fácilmente aprovechando estas diferencias. En algunas realizaciones, los diastereómeros se separan mediante cromatografía quiral o, preferentemente, mediante técnicas de separación/resolución basadas en diferencias de solubilidad. En algunas realizaciones, el enantiómero ópticamente puro se recupera después, junto con el agente de resolución, mediante cualquier medio práctico que no dé como resultado una racemización.

Compuestos marcados

- 55 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento existen en sus formas isotópicamente marcadas. En algunas realizaciones, los métodos divulgados en el presente documento incluyen métodos de tratamiento de enfermedades mediante la administración de dichos compuestos isotópicamente marcados. En algunas realizaciones, los métodos divulgados en el presente documento incluyen métodos de tratamiento de enfermedades mediante la administración de dichos compuestos isotópicamente marcados como composiciones farmacéuticas. Así pues, en algunas realizaciones, los compuestos divulgados en el presente documento incluyen compuestos isotópicamente marcados, que son idénticos a los enumerados en el presente documento, excepto por el hecho de que uno o más átomos se sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente a la masa atómica o el número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos descritos en el presente documento incluyen isótopos de hidrógeno, carbono,

5 nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloruro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos descritos en el presente documento y las sales, ésteres, solvatos, hidratos, o derivados de estos, farmacéuticamente aceptables que contienen los isótopos anteriormente mencionados y/u otros isótopos de otros átomos se encuentran dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos marcados con isótopos, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en los ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos tritio, es decir, ^3H y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferentes por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , produce ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación. En algunas realizaciones, los compuestos isotópicamente marcados, una sal farmacéuticamente aceptable, un éster, un solvato, un hidrato, o un derivado de estos se prepara mediante cualquier método adecuado.

10 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se marcan por otros medios, que incluyen, pero sin limitación, el uso de cromóforos o restos fluorescentes, marcadores bioluminiscentes o marcadores quimioluminiscentes.

Sales farmacéuticamente aceptables

20 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento existen como sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, los métodos divulgados en el presente documento incluyen métodos de tratamiento de enfermedades mediante la administración de dichas sales farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, los métodos divulgados en el presente documento incluyen métodos de tratamiento de enfermedades mediante la administración de dichas sales farmacéuticamente aceptables como composiciones farmacéuticas.

25 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento poseen grupos ácidos o básicos y por tanto, reaccionan con cualquiera de una serie de bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos, formando una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, estas sales se preparan *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos descritos en el presente documento, o por separado haciendo reaccionar el compuesto purificado en su forma libre con un ácido o base adecuado y aislando las sales formadas de este modo.

35 Normalmente, pero no de forma absoluta, las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales incluidas en la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención. Las sales de los compuestos divulgados que contienen una amina básica u otro grupo funcional básico se pueden preparar mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica, que incluyen el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxiácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido *p*-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico o similares. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos mandelatos y sulfonatos, tales como xilenosulfonatos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos y naftaleno-2-sulfonatos.

50 Las sales de los compuestos divulgados que contienen un ácido carboxílico u otro grupo funcional ácido se pueden preparar mediante reacción con una base adecuada. Dicha sal farmacéuticamente aceptable se puede preparar con una base que proporcione un catión farmacéuticamente aceptable, que incluye sales de metales alcalinos (especialmente sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (especialmente calcio y magnesio), sales de aluminio y sales de amonio, así como sales preparadas a partir de bases orgánicas fisiológicamente aceptables, tales como trimetilamina, trietilamina, morfolina, piridina, piperidina, picolina, dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, 2-hidroxi-etilamina, bis-(2-hidroxi-etil)amina, tri-(2-hidroxi-etil)amina, procaína, dibencilpiperidina, deshidroabietilamina, N,N'-bisdeshidroabietilamina, glucamina, N-metilglucamina, colidina, colina, quinina, quinolina, y aminoácidos básicos tales como lisina y arginina.

60 Otras sales, que no son farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de compuestos de esta invención y debe considerarse que forman un aspecto adicional de la invención. Estas sales, tales como oxálico o trifluoroacetato, aunque en sí mismas no son farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de sales útiles como intermedios para obtener los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Solvatos

5 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento existen como solvatos. En algunas realizaciones, son métodos de tratamiento de enfermedades mediante la administración de dichos solvatos. En el presente documento se describen además métodos de tratamiento de enfermedades mediante la administración de dichos solvatos como composiciones farmacéuticas.

10 Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un solvente y, en algunas realizaciones, se forman durante el proceso de cristalización con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Se forman hidratos cuando el disolvente es agua o se forman alcoholatos cuando el disolvente es alcohol. Los solvatos de los compuestos descritos en el presente documento se preparan o se forman convenientemente durante los procesos descritos en el presente documento. Solamente a modo de ejemplo, los hidratos de los compuestos descritos en el presente documento se preparan convenientemente mediante recristalización en una
15 mezcla de disolventes acuosos/orgánicos, usando disolventes orgánicos que incluyen, pero sin limitación, dioxano, tetrahidrofurano o metanol. Asimismo, los compuestos proporcionados en el presente documento existen en formas solvatadas y sin solvatar. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas sin solvatar para los fines de los compuestos y métodos proporcionados en el presente documento.

20 Profármacos

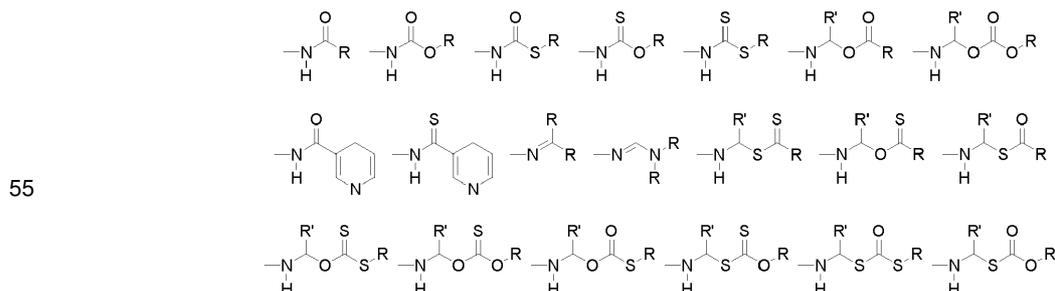
En algunas realizaciones, los compuestos que se describen en el presente documento existen en forma de profármaco. En el presente documento se describen además métodos de tratamiento de enfermedades mediante la administración de dichos profármacos. También se describen en el presente documento métodos de tratamiento de enfermedades
25 mediante la administración de dichos profármacos como composiciones farmacéuticas.

En algunas realizaciones, los profármacos incluyen compuestos en donde un residuo de aminoácido o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos de aminoácidos se unen covalentemente a través de un enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxilo o ácido carboxílico libre de los compuestos descritos en el presente documento. Los residuos de aminoácidos incluyen, pero sin limitación, los 20 aminoácidos naturales y también incluye 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, desmosina, isodesmosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona. En otras realizaciones, los profármacos incluyen compuestos en donde un residuo de ácido nucleico o un oligonucleótido de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos de ácidos nucleicos se unen covalentemente a un compuesto descrito en el
35 presente documento.

Profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento también incluyen, pero sin limitación, ésteres, carbonatos, tiocarbonatos, derivados de N-acilo, derivados de N-aciloxialquilo, derivados cuaternarios de aminas terciarias, bases de N-Mannich, bases de Schiff, conjugados de aminoácidos, ésteres de fosfato, sales metálicas y ésteres de sulfonato. En algunas realizaciones, compuestos que tienen grupos amino, amido, hidroxilo o carboxílico libres se convierten en profármacos. Por ejemplo, los grupos carboxilo libres se derivatizan como amidas o ésteres de alquilo. En determinados casos, todos estos restos de profármacos incorporan grupos que incluyen, pero sin limitación, funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico.

45 Los profármacos de hidroxilo incluyen ésteres, tales como, pero sin limitación, ésteres de aciloxialquilo (por ejemplo, aciloximetilo, aciloxietilo), ésteres de alcocarboniloxialquilo, ésteres de alquilo, ésteres de arilo, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato, ésteres de sulfato y ésteres que contienen disulfuro; éteres, amidas, carbamatos, hemisuccinatos, dimetilaminoacetatos y fosforiloximetiloxicarbonilos, tal como se describe en *Advanced Drug Delivery Reviews* 1996, 19, 115.

50 Los profármacos derivados de aminas incluyen, pero sin limitación, los siguientes grupos y combinaciones de grupos:



así como sulfonamidas y fosfonamidas.

En determinados casos, los sitios en cualquier porción del anillo aromático son susceptibles a varias reacciones metabólicas, por tanto, la incorporación de sustituyentes apropiados en las estructuras de anillo aromático, reducirá, minimizará o eliminará esta ruta metabólica.

Composiciones farmacéuticas y métodos de administración

En determinadas realizaciones, el compuesto (N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo) descrito en el presente documento se administra como una sustancia química pura. En algunas realizaciones, el compuesto descrito en el presente documento se combina con un vehículo farmacéuticamente adecuado o aceptable (también denominado en el presente documento, excipiente farmacéuticamente adecuado (o aceptable), excipiente fisiológicamente adecuado (o aceptable) o vehículo fisiológicamente adecuado (o aceptable)) seleccionado en función de la vía de administración seleccionada y de la práctica farmacéutica estándar tal como se describe, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21.^a ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

Por consiguiente, en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos el compuesto N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo descrito en el presente documento, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. El vehículo o vehículos (excipiente o excipientes) son aceptables o adecuados si el vehículo es compatible con los otros ingredientes de la composición y no perjudicial para el receptor (es decir, el sujeto) de la composición.

Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra realización proporciona una composición farmacéutica que consiste esencialmente en un excipiente farmacéuticamente aceptable y N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il) metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se formulan en composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas se formulan de manera convencional usando uno o más ingredientes inactivos farmacéuticamente aceptables que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se usan con fines farmacéuticos. La formulación adecuada depende de la vía de administración seleccionada. Se encuentra un sumario de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, decimonovena edición (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. y Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, séptima edición (Lippincott Williams & Wilkins 1999), incorporados por referencia en el presente documento para tal divulgación.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se administran bien solos o bien en combinación con vehículos, excipiente o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en una composición farmacéutica. La administración de los compuestos y composiciones descritos en el presente documento se puede efectuar mediante cualquier método que permita la administración de los compuestos al sitio de acción. Estos métodos incluyen, pero sin limitación, la administración por vías entéricas (incluyendo sonda de alimentación oral, gástrica o duodenal, supositorio rectal y enema rectal), vías parenterales (inyección o infusión, incluyendo la administración intraarterial, intracardiaca, intradérmica, intraduodenal, intramedular, intramuscular, intraósea, intraperitoneal, intratecal, intravascular, intravenosa, intravítrea, epidural y subcutánea), inhalatoria, transdérmica, transmucosa, sublingual, bucal y tópica (incluyendo epicutánea, dérmica, enema, colirios, gotas óticas, intranasal, vaginal), aunque la vía más adecuada puede depender, por ejemplo, del estado y el trastorno del receptor. Solamente a modo de ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento se pueden administrar por vía local al área que necesita tratamiento, mediante, por ejemplo, infusión local durante una cirugía, aplicaciones tópicas, tales como cremas o pomadas, inyección, catéter o implante. La administración también puede ser mediante inyección directa en el sitio de un tejido u órgano enfermo.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración oral se presentan como unidades individuales tales como cápsulas, obleas o comprimidos, conteniendo cada una de ellas, una cantidad predeterminada del principio activo; en forma de polvo o gránulos; en forma de una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o en forma de una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. En algunas realizaciones, el principio activo se presenta en forma de una inyección en embolada, electuario o pasta.

Las composiciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen comprimidos, cápsulas de ajuste por presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Los comprimidos se pueden preparar mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más
 5 ingredientes secundarios. Los comprimidos se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, mezclados opcionalmente con aglutinantes, diluyentes inertes o agentes lubricantes, tensioactivos o dispersantes. Los comprimidos moldeados se pueden preparar mediante moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.
 10 En algunas realizaciones, los comprimidos se recubren o se ranuran y se formulan para proporcionar una liberación lenta o controlada del principio activo contenido en estos. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosis adecuadas para dicha administración. Las cápsulas de ajuste por presión pueden contener los principios activos mezclados con una carga, tal como lactosa, aglutinantes, tales como almidones, y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos
 15 pueden estar disueltos o suspendidos en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. En algunas realizaciones, se añaden estabilizantes. Los núcleos de grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados. Para este fin, se pueden usar soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de grageas para identificar o caracterizar diferentes combinaciones de
 20 dosis del compuesto activo.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se formulan para administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante inyección en embolada o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en una forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, en ampollas o recipientes multidosis, con un conservante
 25 añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Las composiciones pueden presentarse en envases monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas selladas y viales y pueden almacenarse en forma de polvo o en estado liofilizado (criodesecado), requiriendo únicamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, solución salina o agua estéril sin pirógenos,
 30 inmediatamente antes de su uso. Se pueden preparar soluciones y suspensiones para inyección extemporánea a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito anteriormente.

Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas (oleosas) de los compuestos activos que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hagan que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos, tales como aceite de sésamo o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos o liposomas. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextrano.
 35 Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones muy concentradas.

Las composiciones farmacéuticas también se pueden formular como una preparación de absorción lenta. Dichas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar mediante implante (por ejemplo, subcutáneo o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Así pues, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite adecuado) o resinas de intercambio iónico o como derivados moderadamente solubles, por ejemplo, una sal moderadamente soluble.
 45

Para la administración bucal o sublingual, las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos, pastillas para chupar, pastillas, o geles formulados de manera convencional. Dichas composiciones pueden comprender el principio activo en una base aromatizada, tal como sacarosa y goma arábiga o tragacanto.
 50

Las composiciones farmacéuticas también se pueden administrar por vía tópica, es decir, mediante administración no sistémica. Esto incluye la aplicación de un compuesto de la presente invención por vía externa a la epidermis o la cavidad bucal y la instilación de dicho compuesto en oídos, ojos y nariz, de manera que el compuesto no entra significativamente en el torrente sanguíneo. Por el contrario, la administración sistémica se refiere a la administración oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.
 55

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para la penetración a través de la piel hasta el sitio de inflamación, tales como geles, linimentos, lociones, cremas, ungüentos o pastas y gotas adecuadas para su administración en ojos, oídos o nariz. El principio activo puede comprender, para administración tópica, del 0,001 % al 10 % p/p, por ejemplo, del 1 % al 2 % en peso de la formulación.
 60

Las composiciones farmacéuticas para administración por inhalación se administran convenientemente mediante un insuflador, envases presurizados de nebulizadores u otros medios convenientes de administración de una pulverización en aerosol. Los envases presurizados pueden comprender un propulsor adecuado, tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar dotándolo de una válvula para suministrar una cantidad medida. De manera alternativa, para la administración mediante inhalación o insuflación, las preparaciones farmacéuticas pueden adoptar la forma de una composición en polvo seco, por ejemplo, una mezcla en polvo del compuesto y una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón. La composición en polvo puede presentarse en una forma farmacéutica unitaria, en, por ejemplo, cápsulas, cartuchos, gelatina o envases blíster, a partir de los cuales el polvo se puede administrar con la ayuda de un inhalador o insuflador.

Debe entenderse que además de los ingredientes mencionados particularmente con anterioridad, los compuestos y composiciones descritos en el presente documento pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, los adecuados para la administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

Generalmente, un agente se administra en una cantidad eficaz para mejorar o prevenir el desarrollo de síntomas de la enfermedad o el trastorno (es decir, una cantidad terapéuticamente eficaz). Así pues, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad que es capaz de prevenir o revertir al menos parcialmente una enfermedad o un trastorno. La dosis requerida para obtener una cantidad eficaz puede variar dependiendo del agente, la formulación, la enfermedad o el trastorno, y el individuo a quién se administra el agente.

La determinación de las cantidades eficaces también puede implicar ensayos *in vitro* en los que se administran dosis variables del agente a las células en cultivo y se determina la concentración de agente eficaz para mejorar algunos o todos los síntomas con el fin de calcular la concentración requerida *in vivo*. Las cantidades eficaces también se pueden basar en estudios *in vivo* en animales.

Un agente se puede administrar antes, simultáneamente y después de la aparición de los síntomas de una enfermedad o un trastorno. En algunas realizaciones, se administra un agente a un sujeto con antecedentes familiares de la enfermedad o el trastorno, o que tiene un fenotipo que puede indicar una predisposición a una enfermedad o un trastorno, o que tiene un genotipo que predispone al sujeto a la enfermedad o el trastorno.

Las dosis orales normalmente varían de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 1000 mg, de una a cuatro veces, o más, al día.

Métodos

Se han observado niveles anormales de TG2 y/o actividad en muchas enfermedades que incluyen, pero sin limitación, la celiaquía, enfermedades neurodegenerativas (enfermedad de Alzheimer, de Parkinson, de Huntington), fibrosis, cataratas y metástasis de cáncer. En el presente documento se describen métodos para inhibir la actividad de la TG2. Métodos contemplados, por ejemplo, comprenden exponer dicha enzima a un compuesto descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, el compuesto utilizado por uno o más de los métodos anteriores es uno de los compuestos genéricos, subgenéricos o específicos descritos en el presente documento o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de estos. La capacidad de los compuestos descritos en este documento para inhibir la TG2 se evalúa mediante procedimientos conocidos en la técnica y/o descritos en el presente documento.

En la celiaquía, la inflamación es desencadenada por linfocitos T específicos de la enfermedad que residen en el intestino delgado y reconocen los péptidos tóxicos del gluten de la dieta. Este proceso de reconocimiento se ve facilitado por la modificación de los péptidos de gluten por la TG2. Como tal, la inhibición entérica de la TG2 es un objetivo para la terapia no alimentaria de la celiaquía.

En algunas realizaciones es N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento de un trastorno inflamatorio intestinal. En algunas realizaciones, el trastorno inflamatorio intestinal se selecciona entre la enfermedad celíaca, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn y dermatitis herpetiforme.

En algunas realizaciones es N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento de la enfermedad celíaca. En algunas realizaciones es N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento del síndrome del intestino irritable. En algunas realizaciones es N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este

para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. En algunas realizaciones es N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento de la dermatitis herpetiforme.

- 5 En algunas realizaciones es N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento de la fibrosis. En algunas realizaciones es N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento de la fibrosis renal. En algunas realizaciones es
- 10 N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. En algunas realizaciones es N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística. En algunas realizaciones es
- 15 N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento de la fibrosis hepática.

- En algunas realizaciones es N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento de la lesión por isquemia-reperfusión. En algunas realizaciones es N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo para su uso en el tratamiento de la isquemia miocárdica. En algunas realizaciones es N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento de la isquemia pulmonar. En algunas realizaciones es el N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo descrito en el presente documento, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de la isquemia-reperfusión retiniana. En algunas realizaciones, es un compuesto de fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) o (IIe) descritos en el presente documento, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de estos, para su uso en el tratamiento de daño cerebral por
- 20
- 25
- 30
- reperfusión.

- En algunas realizaciones es N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento de la inflamación cutánea. En algunas realizaciones es N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento de una afección inflamatoria de la piel. En algunas realizaciones es N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento de la dermatitis.
- 35
- 40

- En algunas realizaciones es N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa. En algunas realizaciones es N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Huntington. En algunas realizaciones es N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. En algunas realizaciones es N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.
- 45
- 50

- En algunas realizaciones es N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento del síndrome de Sjogren.
- 55

- En algunas realizaciones es N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico.
- 60

En algunas realizaciones es N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento de la nefropatía diabética.

(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. En algunas realizaciones es N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento de la colitis ulcerosa.

En algunas realizaciones es N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). En algunas realizaciones es N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Charcot. En algunas realizaciones es N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento de enfermedades de las motoneuronas.

En algunas realizaciones es N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento de la esclerodermia.

En algunas realizaciones es N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento de la distrofia muscular.

En algunas realizaciones es N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento de la uveítis inflamatoria.

En algunas realizaciones es N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento de daño crónico por aloinjerto.

En algunas realizaciones es N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento de la preclampsia.

En algunas realizaciones es N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento de la septicemia.

Los compuestos divulgados se administran a los pacientes (animales y seres humanos) que necesitan dicho tratamiento en dosis que proporcionarán una eficacia farmacéutica óptima. Se apreciará que la dosis requerida para usar en cualquier aplicación particular variará de un paciente a otro, no sólo con el compuesto o composición particular seleccionado, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección que se está tratando, la edad y condición del paciente, medicación simultánea o dietas especiales seguidas por el paciente, y otros factores, quedando finalmente la dosificación apropiada a discreción del médico a cargo del tratamiento. Para el tratamiento de afecciones clínicas y enfermedades mencionadas anteriormente, un compuesto contemplado divulgado en el presente documento se administra por vía oral, por vía subcutánea, por vía tópica, por vía parenteral, por pulverización de inhalación, o por vía rectal en formulaciones de unidades de dosificación que contienen vehículos, adyuvantes y portadores convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables. La administración parenteral incluye inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas o intramusculares o técnicas de infusión.

Asimismo, en el presente documento se contemplan terapias de combinación, por ejemplo, administrar conjuntamente un compuesto divulgado y un principio activo adicional, como parte de un régimen de tratamiento específico destinado a proporcionar el efecto beneficioso de la acción conjunta de estos agentes terapéuticos. El efecto beneficioso de la combinación incluye, pero sin limitación, la acción conjunta farmacocinética o farmacodinámica resultante de la combinación de agentes terapéuticos. La administración de estos agentes terapéuticos en combinación se lleva a cabo normalmente durante un período de tiempo definido (normalmente semanas, meses, o años dependiendo de la combinación seleccionada). La terapia de combinación pretende abarcar la administración de múltiples agentes terapéuticos de manera secuencial, esto es, en donde cada agente terapéutico se administra en un momento diferente, así como la administración de estos agentes terapéuticos, o de al menos dos de los agentes terapéuticos, de manera sustancialmente simultánea.

Se consigue una administración sustancialmente simultánea, por ejemplo, administrando al sujeto una única formulación o composición, (por ejemplo, un comprimido o una cápsula que tiene una proporción fija de cada agente

5 terapéutico o en múltiples formulaciones individuales (por ejemplo, cápsulas) para cada uno de los agentes terapéuticos. La administración secuencial o sustancialmente simultánea de cada agente terapéutico se efectúa por cualquier vía adecuada, incluidas, pero sin limitación, vías orales, vías intravenosas, vías intramusculares y absorción directa a través de los tejidos de la membrana mucosa. Los agentes terapéuticos se administran por la misma vía o por vías diferentes. Por ejemplo, un primer agente terapéutico de la combinación seleccionada se administra mediante inyección intravenosa, mientras que los otros agentes terapéuticos de la combinación se administran por vía oral. De manera alternativa, por ejemplo, todos los agentes terapéuticos se administran por vía oral o todos los agentes terapéuticos se administran mediante inyección intravenosa.

10 La terapia de combinación también abarca la administración de los agentes terapéuticos tal como se describe anteriormente en combinación adicional con otros principios biológicamente activos y terapias no farmacológicas. Cuando la terapia de combinación comprende además un tratamiento no farmacológico, el tratamiento no farmacológico se lleva a cabo en cualquier momento adecuado, siempre que se consiga un efecto beneficioso de la acción conjunta de la combinación de los agentes terapéuticos y el tratamiento no farmacológico. Por ejemplo, en los
15 casos adecuados, el efecto beneficioso todavía se consigue cuando el tratamiento no farmacológico se elimina temporalmente de la administración de los agentes terapéuticos, quizás durante días o incluso semanas.

Los componentes de la combinación se administran a un paciente de manera simultánea o secuencial. Se apreciará que los componentes están presentes en el mismo vehículo farmacéuticamente aceptable y, por lo tanto, se administran simultáneamente. De manera alternativa, los principios activos están presentes en vehículos farmacéuticos separados, tal como las formas farmacéuticas orales convencionales, que se administran de manera simultánea o secuencial.

25 **Kits/artículos de fabricación**

Para su uso en las aplicaciones terapéuticas descritas en el presente documento, también se describen kits y artículos de fabricación en el presente documento. Tales kits pueden incluir un portador, envase o recipiente que está compartimentado para recibir uno o más recipientes tales como viales, tubos y similares, incluyendo cada uno de los recipientes uno de los elementos separados que se usarán en un método descrito en el presente documento. Los
30 recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, frascos, viales, jeringas y tubos de ensayo. Los recipientes se pueden formar a partir de una variedad de materiales, tales como vidrio o plástico.

Los artículos de fabricación proporcionados en el presente documento contienen materiales de envasado. Los materiales de envasado para su uso en el envasado de productos farmacéuticos incluyen, por ejemplo, los de las patentes de EE.UU. n.º 5323907, 5052558 y 5033252. Los ejemplos de materiales de envasado farmacéutico incluyen, pero sin limitación, envases de tipo blíster, frascos, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, recipientes, jeringas, frascos y cualquier material de envasado adecuado para una formulación seleccionada y un modo de administración y tratamiento previsto. Se contempla una amplia gama de formulaciones de los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento, así como una variedad de tratamientos para cualquier enfermedad, trastorno o afección que se beneficiaría de la inhibición de la TG2.

Por ejemplo, el recipiente o recipientes pueden incluir uno o más compuestos descritos en el presente documento, opcionalmente en una composición o en combinación con otro agente tal como se describe en el presente documento. El recipiente o recipientes también pueden tener un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el envase puede ser una
45 bolsa de solución intravenosa o un vial que tiene un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica). Dichos kits comprenden opcionalmente un compuesto con una descripción o etiqueta de identificación o instrucciones relacionadas con su uso en los métodos descritos en el presente documento.

Normalmente, un kit puede incluir uno o más recipientes adicionales, cada uno con uno o más de varios materiales (tales como reactivos, opcionalmente en forma concentrada, y/o dispositivos) deseables desde un punto de vista comercial y del usuario para usar un compuesto descrito en el presente documento. Los ejemplos no limitantes de tales materiales incluyen, pero sin limitación, tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringas; etiquetas de un portador, envase, recipiente, vial y/o tubo que enumeran los contenidos y/o instrucciones de uso y prospectos con instrucciones de uso. Normalmente también se incluirá un conjunto de instrucciones.

55 La etiqueta puede estar sobre el recipiente o asociada a él. Una etiqueta puede estar sobre un recipiente cuando las letras, números u otros caracteres que forman la etiqueta se adhieren, se moldean o se graban en el propio recipiente; una etiqueta puede estar asociada a un recipiente cuando está presente en un receptáculo o soporte que también contiene al recipiente, por ejemplo, en forma de un prospecto. Una etiqueta se puede usar para indicar que el contenido se va a usar para una aplicación terapéutica específica. La etiqueta puede indicar también instrucciones de uso del contenido, tal como en los métodos descritos en el presente documento.

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en un envase e o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas farmacéuticas unitarias que contienen un compuesto

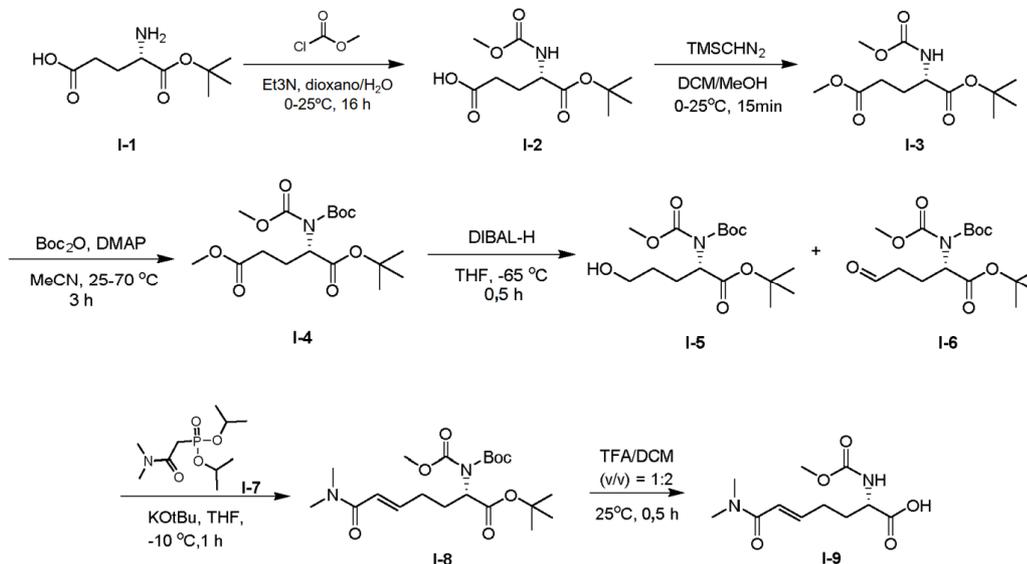
proporcionado en el presente documento. El envase puede contener, por ejemplo, papel metalizado o de plástico, tal como un envase de tipo blíster. El envase o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones para la administración. El envase o dispensador también puede ir acompañado de una nota asociada con el recipiente en la forma prescrita por un organismo gubernamental que regula la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos, reflejando dicha nota la aprobación por el organismo de la forma del fármaco para la administración veterinaria o a seres humanos. Dicha nota, por ejemplo, puede ser el etiquetado aprobado por la Administración de fármacos y alimentos de los Estados Unidos para fármacos con receta o el prospecto de producto aprobado. Las composiciones que contienen un compuesto proporcionado en el presente documento formulado en un vehículo farmacéutico compatible también se preparan, se disponen en un recipiente adecuado y se etiquetan para el tratamiento de una afección indicada.

Ejemplos

Abreviaturas

DMF: N,N-dimetilformamida
 EtOAc: acetato de etilo
 DCM: diclorometano
 MeOH: metanol
 Py: piridina
 DMSO: dimetilsulfóxido
 THF: tetrahidrofurano
 IPA: isopropilo
 IPAm: isopropamida
 TFA: ácido trifluoroacético
 CAN: acetonitrilo
 TEA: N,N-dimetilformamida trietilamina
 Me: metilo
 Boc: *t*-butoxicarbonilo
 DMP: periodinano de Dess-Martin
 PMB: *p*-metoxibencilo
 Ph.: fenilo
 Bn: bencilo
 TBDPS: *t*-butildifenilsililo
 TBS: *t*-butildimetilsililo
 SEM: 2-(trimetilsilil)etoximetilo
 DIBALH: hidruro de diisobutilaluminio
 PTSA: ácido *p*-toluenosulfónico
 TBAF: fluoruro de tetrabutilamonio
 HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
 EDCl: clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
 CDI: N,N'-carbonyldiimidazol
 Pd₂(dba)₃: tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), CAS: 51364-51-3
 Pd(dppf)Cl₂: [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
t-BuXPhos: 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo
 MsCl: cloruro de mesilo (metanosulfonilo)
 POCl₃: oxiclóruo de fósforo
t-BuOK: *tert*-butóxido de potasio
 DMAP: N,N'-4-dimetilaminopiridina
 DIPEA/DIEA: diisopropiletilamina
 T₃P: anhídrido propilfosfónico
 HPLC: cromatografía líquida de alta resolución
 LCMS: cromatografía líquida y espectrometría de masas
 SFC: cromatografía de fluidos supercríticos
 MS: espectrometría de masas
 m/z: relación masa/carga
 eq: equivalente

Síntesis del ácido carbamato intermedio (I-9):



5 A una solución de ácido (4S)-4-amino-5-*tert*-butoxi-5-oxo-pentanoico (100 g, 492 mmol) y TEA (99,6 g, 984 mmol, 137 ml) en dioxano (500 ml) y H₂O (500 ml) se añadió carbonoclorhidrato de metilo (55,8 g, 590 mmol, 45,7 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. Se añadió Na₂CO₃ (ac) saturado para ajustar el pH a ~9. Después se lavó con acetato de etilo (500 ml x 2). Se añadió después HCl (6 N) para ajustar el pH a ~3, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (500 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml x 1), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar un aceite de color amarillo. El producto bruto, el ácido (4S)-5-*tert*-butoxi-4-(metoxicarbonilamino)-5-oxo-pentanoico (**I-2**) (320 g), se usó en la siguiente etapa sin más purificación en forma de un aceite de color amarillo claro.

15 A una solución de ácido (4S)-5-*tert*-butoxi-4-(metoxicarbonilamino)-5-oxo-pentanoico (150 g, 574 mmol) en DCM (750 ml) y MeOH (750 ml) se añadió diazometil(trimetil)silano (2 M, 344 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 min. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar (2S)-2-(metoxicarbonilamino)pentanodioato de O1-*tert*-butilo y O5-metilo (**I-3**) (250 g) en forma de un aceite amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,30-5,28 (m, 1H), 4,27-4,24 (m, 1H), 3,68 (s, 6H), 2,46-2,29 (m, 2H), 2,25-2,12 (m, 1H), 2,02-1,85 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

20 A una solución de (2S)-2-(metoxicarbonilamino)pentanodioato de O1-*tert*-butilo y O5-metilo (125 g, 454 mmol) en MeCN (1300 ml) se añadió DMAP (55,5 g, 454 mmol) y Boc₂O (248 g, 1,14 mol, 261 ml) a 25 °C. La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna para dar (2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pentanodioato de O1-*tert*-butilo y O5-metilo (**I-4**) (264 g, 77 % de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,87 (dd, J = 9,2, 4,4 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,50-2,31 (m, 3H), 2,23-2,12 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,44 (s, 9H).

25 A una solución de (2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pentanodioato de O1-*tert*-butilo y O5-metilo (100 g, 266 mmol) en THF (1 l) se añadió DIBALH (1 M, 532,7 ml) a -65 °C. La mezcla se agitó a -65 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl saturado (500 ml) a 0 °C. La suspensión resultante se extrajo con EtOAc (1000 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite. El aceite se purificó por cromatografía en columna para obtener (2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5-hidroxi-pentanoato de *tert*-butilo (**I-5**) (37 g, 20 % de rendimiento) en forma de un aceite amarillo y (2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5-oxo-pentanoato de *tert*-butilo (**I-6**) (107 g, 58 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,77 - 9,73 (m, 1H), 4,81 (dd, J = 5,2, 9,4 Hz, 1H), 4,13-4,06 (m, 1H), 4,10 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 3,81-3,79 (m, 3H), 3,70-3,62 (m, 2H), 2,50-2,41 (m, 2H), 2,29 (dd a, J = 5,6, 13,6 Hz, 1H), 2,21-2,06 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 0,23-0,15 (m, 1H).

40 A una solución de 2-diisopropoxifosforil-N,N-dimetil-acetamida (**I-7**) (20,7 g, 82,5 mmol) en THF (200 ml) se añadió *t*-BuOK (7,41 g, 66,0 mmol) a -10 °C. La mezcla se agitó durante 0,5 h. Después se añadió (2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5-oxo-pentanoato de *tert*-butilo (**I-6**) (19 g, 55,0 mmol) a -10 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl saturado (500 ml) a 0 °C. La suspensión resultante se extrajo con EtOAc (500 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (250 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un

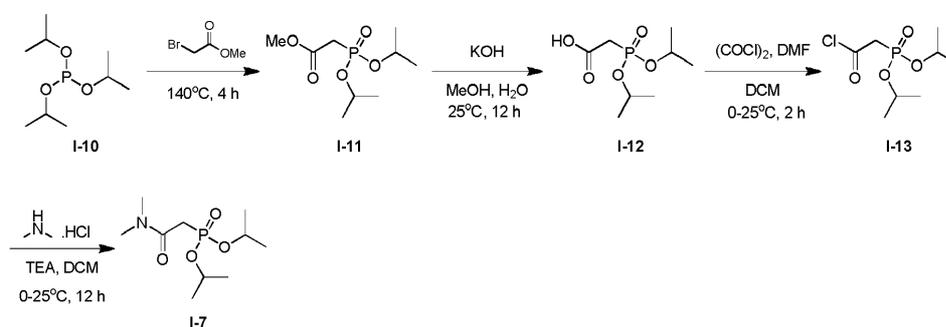
aceite. El aceite se purificó por cromatografía en columna para obtener (E,2S)-2-[*tert*-butoxicarbonil(metoxicarbonil)amino]-7-(dimetilamino)-7-oxo-hept-5-enoato de *tert*-butilo (**I-8**) (44 g, 55 % de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,87 - 6,76 (m, 1H), 6,25 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 4,84-4,77 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,29-2,18 (m, 3H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,42 (s, 9H).

5

A una solución de (E,2S)-2-[*tert*-butoxicarbonil(metoxicarbonil)amino]-7-(dimetilamino)-7-oxo-hept-5-enoato de *tert*-butilo (20,5 g, 49,5 mmol) en TFA (40 ml) y DCM (100 ml) a 25 °C. La mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el producto bruto. El producto bruto ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoico (**I-9**) (48 g) se usó en la etapa siguiente sin más purificación en forma de un aceite amarillo.

10

Síntesis de fosfato de i-Pr (**I-7**):



15

Se cargaron en un reactor fosfito de triisopropilo (44,5 g, 213,70 mmol, 49,17 ml) y 2-bromoacetato de metilo (35,96 g, 235,07 mmol, 22,20 ml) y la reacción se agitó a 140 °C durante 4 h. La mezcla se concentró para proporcionar 2-diisopropoxifosforilacetato de metilo (**I-11**) (220 g) en forma de un aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

20

A una solución de 2-diisopropoxifosforilacetato de metilo (55 g, 230,88 mmol) en MeOH (280 ml) y H₂O (280 ml) se añadió KOH (25,91 g, 461,76 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el MeOH, después el residuo se lavó con EtOAc (100 ml x 2), se separó la fase acuosa que se ajustó a pH 1 con HCl (12 N) y se extrajo con EtOAc (150 ml x 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y después se concentraron a presión reducida para dar ácido 2-diisopropoxifosforilacético (**I-12**) (150 g) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50 (s a, 2H), 4,78 (quind, J = 6,2, 7,7 Hz, 2H), 3,02-2,84 (m, 2H), 1,33 (d, J = 6,2 Hz, 12H).

25

A una solución de ácido 2-diisopropoxifosforilacético (25 g, 111,51 mmol, 1 eq) en DCM (250 ml), se añadió después dicloruro de oxalilo (28,31 g, 223,02 mmol, 19,52 ml) y DMF (815,09 mg, 11,15 mmol, 857,98 µl) en atmósfera de N₂ a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto bruto cloruro de 2-diisopropoxifosforilacetilo (**I-13**) (104 g) en forma de un líquido rojo que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

30

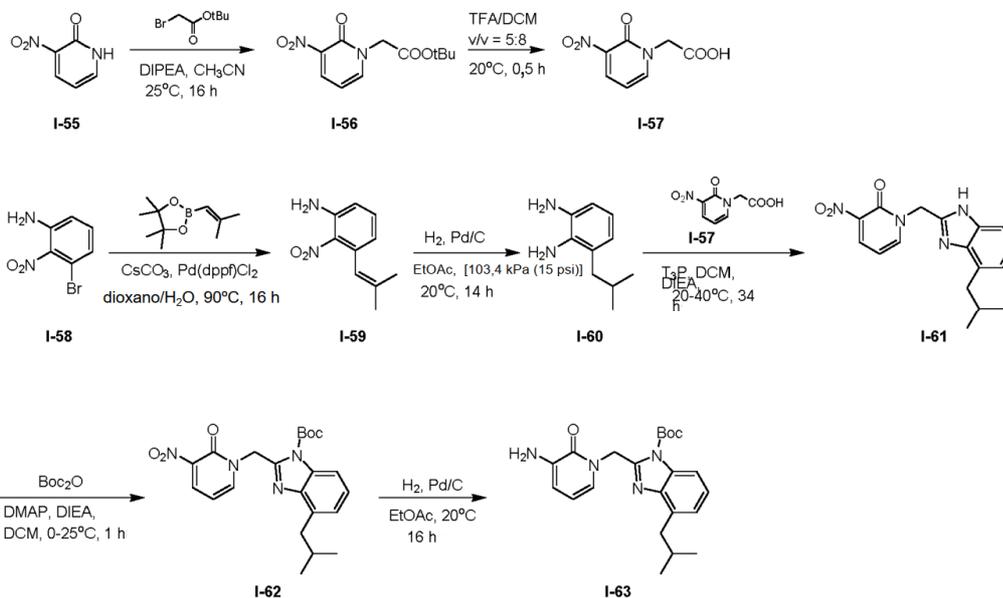
Una mezcla de HCl de N-metilmetanamina (13,11 g, 160,73 mmol, 14,73 ml) y TEA (32,53 g, 321,47 mmol, 44,74 ml) en DCM (120 ml) se agitó a 0 °C durante 0,5 horas y después se añadió cloruro de 2-diisopropoxifosforilacetilo (26 g, 107,16 mmol, 1 eq) en atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 10 horas en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución de NH₄Cl saturada (200 ml), y la fase orgánica se lavó con solución de NH₄Cl saturada (100 ml x 5), salmuera (100 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 2-diisopropoxifosforil-N,N-dimetilacetamida (**I-7**) (100 g) en forma de un aceite rojo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25 (s, 1H), 4,80-4,67 (m, 2H), 3,11 (s, 1H), 3,13-3,07 (m, 1H), 3,15-3,07 (m, 1H), 3,02 (s, 1H), 3,04-3,00 (m, 1H), 2,98-2,96 (m, 1H), 2,95 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 2,99-2,93 (m, 1H), 1,39-1,21 (m, 12H).

35

40

45

Síntesis del intermedio (I-63):



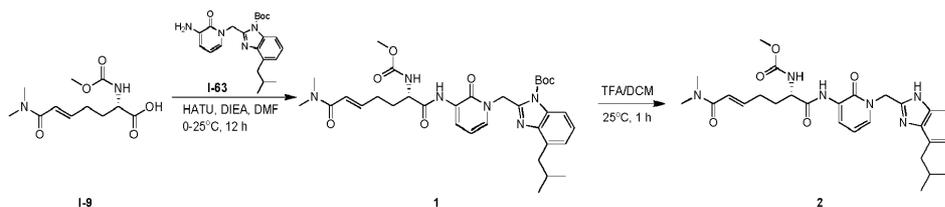
- 5 A una solución de 3-nitro-1H-piridin-2-ona (50,00 g, 356,90 mmol, 1 *eq*) en CH₃CN (600 ml) se añadió 2-bromoacetato de *tert*-butilo (83,54 g, 428,28 mmol, 63,29 ml, 1,2 *eq*) y DIEA (92,25 g, 713,79 mmol, 124,33 ml, 2 *eq*) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío para eliminar la mayor parte del CH₃CN, se diluyó con agua (1500 ml), se extrajo con EtOAc (1500 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1500 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 2-(3-nitro-2-oxo-1-piridil)acetato de *tert*-butilo (I-56) (230 g) en forma de un sólido rojo.
- 10 A una mezcla de 2-(3-nitro-2-oxo-1-piridil)acetato de *tert*-butilo (110 g, 432,66 mmol, 1 *eq*) en CF₃COOH (250 ml) y DCM (400 ml) se agitó a 20 °C durante 0,5 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo (200 ml x 3) y se obtuvo ácido 2-(3-nitro-2-oxo-1-piridil)acético (I-57) (160 g) en forma de un sólido verde. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,48 (dd, J = 8,0 Hz, 1,6 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 7,2 Hz, 2,0 Hz, 2H), 6,50 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H).
- 15 A una solución de 3-bromo-2-nitro-anilina (44 g, 202,75 mmol, 1 *eq*) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metilprop-1-enil)-1,3,2-dioxaborolano (40,60 g, 223,02 mmol, 1,1 *eq*) en dioxano (450 ml) /H₂O (45 ml) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (2,97 g, 4,05 mmol, 0,02 *eq*) y Cs₂CO₃ (132,12 g, 405,49 mmol, 2 *eq*) a 25 °C. La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío para eliminar la mayor parte del dioxano y el agua, después se diluyó con agua (450 ml)/EtOAc (350 ml) y se filtró. El filtrado se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (300 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (500 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar el producto. El residuo se purificó por cromatografía en columna para producir 3-(2-metilprop-1-enil)-2-nitro-anilina (I-59) (45 g) en forma de un líquido marrón. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,60 (s, 3 H), 1,80 (s, 3 H), 5,03 (s a, 2 H), 6,25 (s, 1 H), 6,47 (d, J = 7,21 Hz, 1 H), 6,61 (d, J = 8,43 Hz, 1 H), 7,12 (t, J = 8,02 Hz, 1 H).
- 20 A una solución de 3-(2-metilprop-1-enil)-2-nitro-anilina (38 g, 197,70 mmol) y Et₃N (6,14 g, 60,67 mmol, 8,44 ml) en MeOH (300 ml) se añadió Pd/C (10 g). Después la suspensión se desgasificó al vacío y se purgó varias veces con H₂. La mezcla se agitó en atmósfera de H₂ (103,4 kPa (15 psi)) a 20 °C durante 14 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar 3-isobutilbenceno-1,2-diamina (I-60) (30 g) en forma de un aceite rojo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,87 (d, J = 6,60 Hz, 6 H), 1,85 (dquin, J = 13,46, 6,75, 6,75, 6,75, 6,75 Hz, 1 H), 2,29 (d, J = 7,09 Hz, 2 H), 4,09 (s, 2 H), 4,37 (s, 2 H) 6,22 - 6,27 (m, 1 H), 6,32 (t, J = 7,52 Hz, 1 H) 6,40 (dd, J = 7,58, 1,47 Hz, 1 H).
- 25 A una mezcla de 3-isobutilbenceno-1,2-diamina (30 g, 182,65 mmol, 1 *eq*), ácido 2-(3-nitro-2-oxo-1-piridil)acético (38,00 g, 191,78 mmol, 1,05 *eq*), y DIPEA (47,21 g, 365,30 mmol, 63,63 ml, 2 *eq*) en DCM (300 ml) se añadió T₃P (127,86 g, 200,92 mmol, 119,49 ml, 50 % de pureza, 1,1 *eq*) a 20 °C durante 16 h. La mezcla se agitó a 40 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió a 20 °C y se concentró al vacío. El residuo se vertió en agua (300 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (300 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (250 ml x 2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 1-[(4-isobutil-1H-benzimidazol-2-il)metil]-3-nitro-piridin-2-ona (I-61) (23,9 g, 40 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,47 (dd, J = 8,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 6,4 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,54 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 2,69 (d,
- 30 35 40

$J = 7,2$ Hz, 2H), 2,02-1,96 (m, 1H), 0,85 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

A una solución de 1-[(4-isobutil-1H-benzimidazol-2-il)metil]-3-nitro-piridin-2-ona (5 g, 15,32 mmol, 1 eq) y Boc₂O (4,01 g, 18,39 mmol, 4,22 ml, 1,2 eq) en DCM (50 ml) se añadió DIEA (2,97 g, 22,98 mmol, 4,00 ml, 1,5 eq) y DMAP (93,59 mg, 766,05 μmol, 0,05 eq) a 0 °C, después la reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La fase orgánica se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 4-isobutil-2-[[3-nitro-2-oxo-1-piridil]metil]benzimidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (**I-62**) (23,4 g, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido marrón. RMN¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (dd, $J = 7,67$, 1,97 Hz, 1 H), 8,29 (dd, $J = 6,80$, 1,97 Hz, 1 H), 7,76 (d, $J = 7,89$ Hz, 1 H), 7,29 (t, $J = 7,89$ Hz, 1 H), 7,09 (d, $J = 7,45$ Hz, 1 H), 6,55 (dd, $J = 7,45$, 6,58 Hz, 1 H), 5,72 (s, 2 H), 2,62 (d, $J = 6,58$ Hz, 2 H), 1,87 (dquin, $J = 13,43$, 6,62, 6,62, 6,62, 6,62 Hz, 1 H), 1,70 (s, 9 H), 0,72 (d, $J = 6,58$ Hz, 6 H).

A una solución de 4-isobutil-2-[[3-nitro-2-oxo-1-piridil]metil]benzimidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (25,1 g, 58,86 mmol, 1 eq) en EtOAc (300 ml) se añadió Pd/C (8 g, 58,86 mmol, 10 % de pureza) en atmósfera de N₂. Después la suspensión se desgasificó al vacío y se purgó varias veces con H₂. La mezcla se agitó en atmósfera de H₂ (103,4 kPa (15 psi)) a 25 °C durante 1 hora y después se filtró y se concentró a presión reducida para dar 2-[[3-amino-2-oxo-1-piridil]metil]-4-isobutil-benzimidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (23,9 g) en forma de un aceite marrón. RMN¹H (**I-63**) (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,71 - 7,79 (m, 1 H), 7,21 - 7,32 (m, 1 H), 7,09 (d, $J = 7,02$ Hz, 1 H), 6,94 (dd, $J = 6,80$, 1,53 Hz, 1 H), 6,50 (dd, $J = 7,24$, 1,53 Hz, 1 H), 6,08 (t, $J = 6,80$ Hz, 1 H), 5,55 (s, 2 H), 5,05 (s, 2 H), 2,65 (d, $J = 7,02$ Hz, 2 H), 1,87 - 2,00 (m, 1 H), 1,63 - 1,72 (m, 9 H), 0,76 (d, $J = 6,58$ Hz, 6 H).

Ejemplo 1:



La mezcla de 2-[[3-[[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metil]-4-isobutil-benzimidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (**I-63**) (11,6 g, 29,26 mmol), ácido (E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoico (**I-9**) (23 g, 89,05 mmol) y DIEA (30,25 g, 234,06 mmol, 40,77 ml) en DMF (80 ml) se enfrió a 0 °C, después se añadió gota a gota HATU (18,91 g, 49,74 mmol, 1,7 eq) en DMF (40 ml) a la mezcla a 0 °C. Después la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl (1000 ml) ac. sat. helado y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (500 ml x 2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar 2-[[3-[[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metil]-4-isobutil-benzimidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Compuesto 1**) (25 g, 39,26 mmol, 67 % de rendimiento) en forma de una espuma de color verde claro. LCMS $m/z = 637,3$ (M+1)⁺.

A la mezcla de 2-[[3-[[[(E,2S)-7-(dimetilamino)-2-(metoxicarbonilamino)-7-oxo-hept-5-enoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metil]-4-isobutil-benzimidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Compuesto 1**) (12,5 g, 19,63 mmol) en DCM (100 ml) se añadió TFA (30,80 g, 270,12 mmol, 20,00 ml, 13,76 eq) en una porción a 25 °C. Después, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. Se establecieron dos lotes en paralelo de la reacción. Las dos mezclas de reacción paralelas se combinaron y la mezcla de reacción se secó haciendo pasar N₂, después se añadió NaHCO₃ ac. sat. helado y se ajustó el pH a ~ 8. Después se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (200 ml x 1), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido de color verde claro. Al residuo se le añadió acetato de etilo (100 ml), algo de sólido no se disolvió y la mezcla se agitó a 60 °C durante 0,5 horas. La mezcla se filtró para dar N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-benzimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo (**Compuesto 2**) (12,1 g, 57 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. LCMS $m/z = 537,3$ (M+1)⁺. RMN¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,17 - 12,60 (m, 1 H), 9,27 (d a, $J = 11,62$ Hz, 1 H), 8,26 (d a, $J = 7,09$ Hz, 1 H), 7,68 - 7,81 (m, 1 H), 7,74 (s a, 1 H), 7,56 (t a, $J = 5,93$ Hz, 1 H), 7,21 - 7,39 (m, 1 H), 7,05 (dt, $J = 11,92$, 7,61 Hz, 1 H), 6,87 - 6,97 (m, 1 H), 6,53 - 6,68 (m, 1 H), 6,29 - 6,43 (m, 2 H), 5,41 (s, 2 H), 4,18 (s a, 1 H) 3,55 (s a, 3 H), 2,98 (s, 3 H), 2,83 (s, 3 H), 2,65 - 2,78 (m, 2 H), 2,19 - 2,31 (m, 2 H), 1,94 - 2,17 (m, 1 H), 1,65 - 1,94 (m, 2 H), 0,88 (dd a, $J = 18,95$, 6,48 Hz, 6 H).

Evaluación biológica

55 Ejemplo 1A: Ensayo del inhibidor de la transglutaminasa (TG)

El ensayo se basa en la capacidad de la TG activa para reticular grupos donantes de amina, tal como la lisina que se

- encuentra en proteínas o péptidos u otras aminos libres presentes en sustratos de moléculas pequeñas, en sitios específicos de proteína glutamina (aceptor de amina). Usando el donante de amina fluorescente, dansil cadaverina (DSC), y el aceptor de amina con múltiples glutaminas, caseína N,N-dimetilada (NMC), se midió la actividad de la TG mediante el cambio de la fluorescencia de la DSC reticulada en NMC a lo largo del tiempo. La capacidad de los
- 5 compuestos de ensayo para bloquear la formación de estas reticulaciones a varias concentraciones de los compuestos proporciona una medición del rendimiento del inhibidor de la TG.
- Se distribuyen los compuestos de ensayo en una placa de 96 pocillos en una titulación de 8 puntos a 5 µl/pocillo y 20x la concentración final deseada.
- 10 • A t = 0 min, partiendo de una concentración de 1,12x de TG en el tampón de reacción, se añade TG a la placa a 90 µl/pocillo (también se incluyen controles sin TG = 1,12x de tampón solamente).
- A t = 10 min o 30 min, partiendo de 20x la concentración final de los sustratos de la TG, NMC y DSC, se añaden los sustratos a 5 µl/pocillo.
 - A t = 90 min, se mide la fluorescencia de todos los pocillos en un lector de placas.
- 15 • Se exportan los datos sin procesar y se analizan para determinar la CI₅₀ de cada compuesto ensayado.

En la tabla 1, se muestran los datos de CI₅₀ para los compuestos de ensayo.

Tabla 1

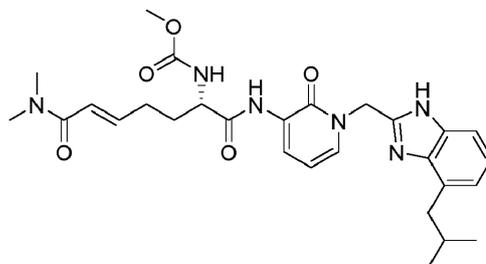
Compuesto	CI ₅₀ de la TG2
1	A
2	A

A: CI₅₀ < 0,5 µM; B: 0,5 µM ≤ CI₅₀ ≤ 5 µM; C: 5 µM < CI₅₀ < 100 µM

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es N-[(E,1S)-6-(dimetilamino)-1-[[1-[(4-isobutil-1H-benzimidazol-2-il)metil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-oxo-hex-4-enil]carbamato de metilo

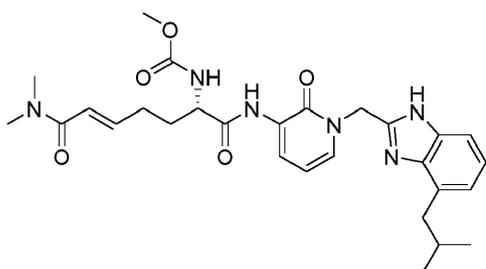
5



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

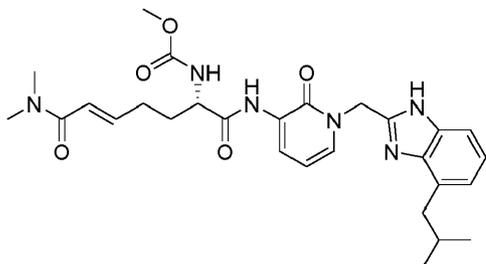
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es

10



3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es una sal farmacéuticamente aceptable de

15



4. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20

5. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para su uso en terapia.

6. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la transglutaminasa 2.

25

7. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 para su uso en el tratamiento de la enfermedad celíaca, una enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad ocular, cáncer o fibrosis.

30

8. El compuesto o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la enfermedad ocular se selecciona entre degeneración macular, glaucoma, cataratas y uveítis.

35

9. El compuesto o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la enfermedad

neurodegenerativa se selecciona entre enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y enfermedad de Alzheimer.

5 10. El compuesto o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la fibrosis se selecciona entre fibrosis renal, fibrosis pulmonar idiopática y fibrosis hepática.

11. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 para su uso en el tratamiento de la enfermedad celíaca.