

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 575 100**

51 Int. Cl.:

C07C 57/30	(2006.01)	C07D 213/55	(2006.01)
A61K 31/192	(2006.01)	C07D 257/04	(2006.01)
A61K 31/41	(2006.01)		
A61K 31/44	(2006.01)		
A61P 13/12	(2006.01)		
A61P 29/00	(2006.01)		
C07C 57/58	(2006.01)		
C07C 59/48	(2006.01)		
C07C 59/52	(2006.01)		
C07C 61/39	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.05.2010 E 10771933 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.03.2016 EP 2427416**

54 Título: **Compuestos aromáticos sustituidos y usos farmacéuticos de los mismos**

30 Prioridad:

04.05.2009 US 175235 P

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

24.06.2016

73 Titular/es:

**PROMETIC PHARMA SMT LIMITED (100.0%)
Horizon Park, Barton Road, Comberton
Cambridge CB23 7AJ, GB**

72 Inventor/es:

**ZACHARIE, BOULOS;
PENNEY, CHRISTOPHER;
GAGNON, LYNE;
BIENVENU, JEAN-FRANÇOIS;
PERRON, VALÉRIE y
GROUX, BRIGITTE**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 575 100 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos aromáticos sustituidos y usos farmacéuticos de los mismos

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a compuestos y a sus usos farmacéuticos. Más particularmente, la invención se refiere a compuestos aromáticos sustituidos, a procesos para su preparación, a composiciones que comprenden los mismos y a su uso para la prevención o el tratamiento de diversas enfermedades y afecciones en sujetos.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Trastornos sanguíneos

- 15 La hematopoyesis (hema= sangre) hace referencia al proceso de formación, desarrollo y diferenciación de todos los tipos de células sanguíneas. Todos los componentes sanguíneos celulares derivan de células madre hematopoyéticas, incluyendo leucocitos y eritrocitos. Los leucocitos o glóbulos blancos (WBC) son las células del sistema inmunitario que defienden al cuerpo tanto frente a enfermedades infecciosas como a materiales extraños. Los eritrocitos son células no nucleadas, bicóncavas de tipo disco que contienen hemoglobina, y estas células son
- 20 enfermedades del riñón son tan complejas como su estructura, pero si estudio se facilita dividiéndolas por sus efectos sobre cuatro componentes morfológicos básicos: glomérulos, túbulos, intersticio y vasos sanguíneos. Desgraciadamente, algunas enfermedades afectan a más de una estructura y la interdependencia anatómica de las estructuras en el riñón implica que el daño a una afecta secundariamente casi siempre a las demás. Por tanto, cualquiera que sea el origen, existe la tendencia a que todas las formas de enfermedad del riñón destruyan en última instancia los cuatro componentes del riñón, culminando con insuficiencia renal crónica. Por ejemplo, en
- 25 enfermedades autoinmunes tales como diabetes sacarina, los riñones son dianas excelentes para padecer daño o lesiones de tejido. La nefrectomía, o extirpación del riñón, un procedimiento que se efectúa a veces en pacientes con cáncer de riñón (p.ej., carcinoma de células renales) puede tener un impacto negativo en la función renal del riñón restante. La quimioterapia y terapia inmunosupresora son también fuente de efectos dañinos para los riñones. Por lo tanto, existe la necesidad de fármacos con un buen perfil de seguridad que puedan administrarse a pacientes con
- 30 enfermedad del riñón. Existe también la necesidad de compuestos farmacéuticos que puedan prolongar la salud del riñón o protegerlo del deterioro hasta el punto en que el riñón no pueda ya funcionar.

Enfermedades del riñón

30

El riñón es un órgano estructuralmente complejo que ha evolucionado para efectuar una serie de funciones importantes: excreción de los productos de desecho del metabolismo, regulación del agua y sal corporales, mantenimiento del equilibrio ácido apropiado y secreción de una variedad de hormonas y autocoides. Las enfermedades del riñón son tan complejas como su estructura, pero si estudio se facilita dividiéndolas por sus

35 efectos sobre cuatro componentes morfológicos básicos: glomérulos, túbulos, intersticio y vasos sanguíneos. Desgraciadamente, algunas enfermedades afectan a más de una estructura y la interdependencia anatómica de las estructuras en el riñón implica que el daño a una afecta secundariamente casi siempre a las demás. Por tanto, cualquiera que sea el origen, existe la tendencia a que todas las formas de enfermedad del riñón destruyan en última instancia los cuatro componentes del riñón, culminando con insuficiencia renal crónica. Por ejemplo, en

40 enfermedades autoinmunes tales como diabetes sacarina, los riñones son dianas excelentes para padecer daño o lesiones de tejido. La nefrectomía, o extirpación del riñón, un procedimiento que se efectúa a veces en pacientes con cáncer de riñón (p.ej., carcinoma de células renales) puede tener un impacto negativo en la función renal del riñón restante. La quimioterapia y terapia inmunosupresora son también fuente de efectos dañinos para los riñones. Por lo tanto, existe la necesidad de fármacos con un buen perfil de seguridad que puedan administrarse a pacientes con

45 enfermedad del riñón. Existe también la necesidad de compuestos farmacéuticos que puedan prolongar la salud del riñón o protegerlo del deterioro hasta el punto en que el riñón no pueda ya funcionar.

Inflamación

- 50 Enfermedad inflamatoria inmunomediada (EIIIM) hace referencia a cualquiera de un grupo de afecciones o enfermedades que carecen de una etiología definitiva, pero que se caracterizan por rutas inflamatorias comunes que conducen a la inflamación, y que pueden ser el resultado de, o desencadenarse por, una desregulación de la respuesta inmunitaria normal. Enfermedad autoinmune hace referencia a cualquiera de un grupo de enfermedades en que la lesión de tejido está asociada a una respuesta inmunitaria humoral y/o mediada por célula ante los
- 55 constituyentes corporales o, en un sentido más amplio, una respuesta autoinmunitaria. Los tratamientos actuales para enfermedad autoinmune pueden clasificarse ampliamente en dos grupos: aquellos fármacos que disminuyen o suprimen la respuesta autoinmunitaria y aquellos fármacos que hacen frente a los síntomas que surgen por inflamación crónica. Con más detalle, son tratamientos convencionales para enfermedades autoinmunes (p.ej., artritis primaria) (1) fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como aspirina, ibuprofeno, naproxeno,

etodolaco y ketoprofeno; (2) corticosteroides tales como prednisona y dexametasona; (3) fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) tales como metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina A, Sandimmune™, Neoral™ y FK506 (tacrolimus); (4) productos biológicos tales como las proteínas recombinantes Remicade™, Enbrel™ y Humira. Aunque están disponibles numerosas terapias, los tratamientos convencionales no son rutinariamente eficaces. Es más problemática la toxicidad acompañante que excluye a menudo el uso a largo plazo necesario con una enfermedad crónica. Por lo tanto, existe la necesidad de compuestos que sean útiles para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la inflamación, incluyendo enfermedad autoinmune crónica y no crónica.

10 *Estrés oxidativo*

El estrés oxidativo está causado por un desequilibrio entre la producción de especie de oxígeno reactivas y la capacidad del sistema biológico de detoxificar fácilmente los intermedios reactivos o reparar fácilmente el daño resultante. Aunque las especies de oxígeno reactivas pueden ser beneficiosas, ya que se usan en la señalización celular y por el sistema inmunitario, están también implicadas en muchas enfermedades. Por lo tanto, existe aún la necesidad de compuestos que puedan ayudar a mantener un equilibrio apropiado en los niveles de especies de oxígeno reactivas para prevenir el daño a la célula o sus componentes que puede causarse por los efectos tóxicos de dichas especies reactivas.

20 La presente invención hace frente a estas necesidades de nuevos procedimientos de tratamiento, compuestos y composiciones farmacéuticas.

Es más, era desconocido antes de la presente invención que los compuestos aromáticos sustituidos como se definen en la presente memoria pudieran ser agentes terapéuticamente activos para la prevención y/o el tratamiento de (i) trastornos sanguíneos, (ii) trastornos renales, nefropatía y/o complicación de un trastorno renal, (iii) enfermedades relacionadas con la inflamación y/o (iv) un trastorno relacionado con el estrés oxidativo.

El documento US 5.605.930 describe el uso de ácido fenilacético y sus derivados farmacéuticamente aceptables que se dice que son útiles en el tratamiento de anemia, cáncer, SIDA o hemoglobinopatías de cadena β graves. Neish, W. J. P., *Experimentia*, vol. 27, páginas 860-861 (1971) describe el uso de ácido fenilacético para el tratamiento del cáncer. El documento US 5.366.996 describe el uso de diversos compuestos, incluyendo ácido 3,4-dihidroxifenilacético y ácido 3,4,5-trihidroxifenilacético, para tratar anemia. Moriconi, A., y col., *J. Med. Chem.*, vol. 50, páginas 3984-4002 (2007) describe el uso de derivados del ácido α -metilfenilacético como agentes anticancerosos.

35 Resultarán evidentes rasgos adicionales de la invención a partir de la revisión de la divulgación, figuras y descripción de la invención siguientes.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

40 La presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 y a compuestos para uso en terapia de acuerdo con la reivindicación 2.

45 Los aspectos particulares de la invención se refieren a los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 y las sales de sodio farmacéuticamente aceptables de los mismos. Se representan ejemplos específicos de compuestos de acuerdo con la invención en la **Tabla 2**.

50 Se da a conocer también en la presente memoria el uso de un compuesto representado por cualquiera de las fórmulas de la reivindicación 1 para la fabricación de medicamentos y composiciones farmacéuticas. Es un ejemplo particular una composición nefroprotectora que comprende un compuesto representado por cualquiera de las fórmulas definidas en la presente memoria y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

55 Para entender fácilmente la invención, se ilustran realizaciones de la invención mediante ejemplos en los dibujos adjuntos.

La **Figura 1** es una gráfica de puntos que muestra el efecto del compuesto I sobre los recuentos de células de médula ósea totales en ratones de control y tratados con ciclofosfamida.

La **Figura 2** es una gráfica de puntos que muestra el efecto del compuesto I sobre los recuentos de células de médula ósea totales en ratones de control e inmunosuprimidos.

5 La **Figura 3** es una gráfica de puntos que muestra el efecto del compuesto I sobre la producción de PGE2 en la inflamación inducida por LPS en ratas.

La **Figura 4** es una gráfica de barras que muestra el efecto de los compuestos I, V y VIII sobre la producción de NO en células RAW264.7 estimuladas por LPS-interferón.

10

La **Figura 5** es una gráfica de barras que muestra el efecto del compuesto I sobre el IFG (aclaramiento de creatina) en ratas nefrectomizadas 5/6.

La **Figura 6** es una gráfica lineal que muestra el efecto del compuesto I sobre el porcentaje de mejora de IFG en ratas nefrectomizadas 5/6 durante un periodo de tratamiento de 190 días.

15

La **Figura 7** es una gráfica lineal que muestra el efecto cardioprotector del compuesto I sobre la presión sanguínea en ratas NX.

20 La **Figura 8** es una gráfica lineal que muestra el efecto nefroprotector del compuesto I sobre la concentración disminuida de seroalbúmina inducida por doxorubicina en ratones.

La **Figura 9** es una gráfica lineal que muestra el efecto nefroprotector del compuesto I sobre la concentración aumentada de creatinina sérica inducida por doxorubicina en ratones.

25

La **Figura 10** es una gráfica de barras que muestra el efecto nefroprotector del compuesto I sobre lesiones histológicas del riñón (tubulares) inducidas por doxorubicina en ratones.

La **Figura 11** son fotos que muestran microfotografías histológicas (40X) de ratones de control y tratados con compuesto I en un modelo de nefrotoxicidad inducida por doxorubicina.

30

La **Figura 12** es una foto de un autorradiograma que muestra el efecto del compuesto I sobre la expresión de ARNm de CTGF en riñones de ratones tratados con doxorubicina.

35 La **Figura 13** es una foto de un autorradiograma que muestra el efecto del compuesto I sobre la expresión de ARNm de TGF- β en riñones de ratones tratados con doxorubicina.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

40 A) Vista general de la invención

Los presentes inventores han descubierto compuestos que tienen propiedades farmacéuticas beneficiosas y que estos compuestos pueden ser efectivos para uso en el desarrollo de células sanguíneas, en la protección del riñón, en enfermedades inflamatorias, en enfermedades asociadas a una alta presión sanguínea y contra trastornos relacionados con el estrés oxidativo.

45

Los compuestos de la presente invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden contener uno o más centros asimétricos, ejes quirales y planos quirales y pueden dar por tanto lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas, y pueden definirse en términos de estereoquímica absoluta tales como (R)- o (S)- o como (D)- o (L)- para aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos dichos posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Pueden prepararse isómeros (+) y (-), (R)- y (S)-, o (D)- y (L)- ópticamente activos usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales tales como HPLC en fase inversa. Pueden prepararse mezclas racémicas y después de ello separarse en isómeros ópticos individuales, o estos isómeros ópticos pueden prepararse mediante síntesis quiral. Los enantiómeros pueden resolverse mediante procedimientos conocidos por los especialistas en la materia, por ejemplo, mediante la formación de sales diastereoisoméricas que pueden separarse entonces por cristalización, cromatografía gas-líquido o líquida o reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico de enantiómero. Se apreciará también por los especialistas en la materia que, cuando el enantiómero deseado se convierte en otra entidad química mediante una técnica de separación, se requiere entonces una etapa adicional para formar la forma enantiomérica

50

55

deseada. Pueden sintetizarse enantiómeros específicos como alternativa mediante síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos o convirtiendo un enantiómero en otro mediante transformación asimétrica.

- 5 Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en forma dipolar y la presente invención incluye formas dipolares de estos compuestos y mezclas de los mismos.

Sales

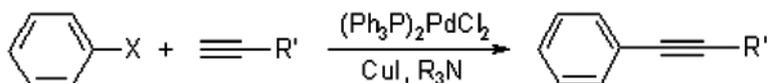
- 10 Pueden sintetizarse sales farmacéuticamente aceptables a partir del agente original que contiene un resto ácido mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales se preparan haciendo reaccionar las formas de ácido libre de estos agentes con una cantidad estequiométrica de la base apropiada en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Pueden prepararse sales *in situ*, durante el aislamiento o purificación final del agente o mediante la reacción separada de un compuesto purificado de la invención en su forma de ácido libre con la correspondiente base deseada, y aislando la sal así formada.

- 20 Todas las formas ácidas, salinas y otras iónicas y no iónicas de los compuestos descritos se incluyen como compuestos de la invención. Por ejemplo, si un compuesto se muestra como un ácido en la presente memoria, se incluyen también las formas salinas del compuesto. Igualmente, si un compuesto se muestra como una sal, se incluyen también las formas de ácido.

C) Procedimientos de preparación

- 25 En general, todos los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante cualquier procedimiento convencional, usando materiales de partida y reactivos fácilmente disponibles y/o preparables convencionalmente y procedimientos de síntesis convencionales. Es de particular interés el trabajo de Hundertmark, T.; Littke, A. F.; Buchwald, S. L.; Fu, G. C. Org. Lett. 2000, 12, pág. 1729-1731.

- 30 Los inventores han descubierto que puede usarse un acoplamiento de Sonogashira modificado para sintetizar los compuestos de la presente invención. Generalmente hablando, las reacciones de acoplamiento de Sonogashira pueden representarse como sigue:



- 35 Típicamente, son necesarios dos catalizadores para esta reacción: un complejo de paladio de valencia cero y una sal haluro de cobre (I). El complejo de paladio activa los haluros orgánicos y los haluros de cobre (I) reaccionan con el alquino terminal y producen acetilida de cobre (I), que actúa como especie activada para las reacciones de acoplamiento. El medio de reacción debe ser básico para neutralizar el haluro de hidrógeno producido como subproducto de esta reacción de acoplamiento, de modo que se usan a veces como disolventes compuestos de alquilamina tales como trietilamina y dietilamina, pero también pueden usarse como disolventes DMF o éter.

- 40 En este procedimiento modificado, los inventores han usado Pd(II) y eliminan el uso del segundo catalizador (haluros de cobre (I)) y alquilamina (trietilamina). Este procedimiento ofrece la ventaja de una ruta práctica de aumento de escala de estos compuestos usando un procesamiento sencillo.

- 45 Como se usa en la presente memoria, el término "vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" pretende significar, sin limitación, cualquier coadyuvante, vehículo, excipiente, deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del aroma, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizante, agente isotónico, disolvente, emulsionante o agente encapsulante tal como liposomas, ciclodextrinas, sistemas de suministro polimérico encapsulantes o matriz de polietilenglicol que sea aceptable para uso en el sujeto, preferiblemente seres humanos.

D) Aplicaciones farmacéuticas

- 55 Como se indica anteriormente en la presente memoria y se ejemplifica más adelante en la presente memoria, los compuestos de la invención tienen propiedades farmacéuticas beneficiosas y estos compuestos pueden tener aplicaciones farmacéuticas útiles en la prevención y/o el tratamiento de diversas enfermedades y afecciones en un

sujeto. Las aplicaciones médicas y farmacéuticas contempladas por los inventores incluyen aquellas que hacen frente a trastornos sanguíneos, insuficiencia renal, enfermedades relacionadas con la inflamación y trastornos relacionados con especies de oxígeno reactivas.

5 El término "sujeto" incluye organismos vivos en que pueden ocurrir trastornos sanguíneos, insuficiencia renal, enfermedades relacionadas con la inflamación y/o trastornos relacionados con el estrés oxidativo, o que son susceptibles de dichas afecciones. El término "sujeto" incluye animales tales como mamíferos o aves. Preferiblemente, el sujeto es un mamífero. Más preferiblemente, el sujeto es un ser humano. Aún más preferiblemente, el sujeto es un paciente humano necesitado de tratamiento.

10

Como se usa en la presente memoria, "prevenir" o "prevención" pretende hacer referencia a al menos la reducción de la probabilidad del riesgo de (o la susceptibilidad de) enfermar de una enfermedad o trastorno (concretamente, que cause que al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrolle en un paciente que puede estar expuesto o predispuesto a la enfermedad, pero que todavía no la experimenta ni exhibe síntomas de la enfermedad). Los parámetros biológicos y fisiológicos para identificar dichos pacientes se proporcionan en la

15

presente memoria y son también bien conocidos por los médicos.

Los términos "tratamiento" de o "tratar" un sujeto incluyen la aplicación o administración de un compuesto de la invención a un sujeto (o la aplicación o administración de un compuesto de la invención a una célula o tejido de un

20

sujeto) con el fin de retardar, estabilizar, curar, sanar, aliviar, mitigar, alterar, remediar, reducir el empeoramiento, recuperar, mejorar o afectar a una enfermedad o afección, síntoma de la enfermedad o afección o riesgo (o susceptibilidad) de la enfermedad o afección. El término "tratar" hace referencia a cualquier indicación de éxito en el tratamiento o recuperación de una lesión, patología o afección, incluyendo cualquier parámetro objetivo o subjetivo tal como atenuar, remitir, reducir el índice de empeoramiento, reducir la gravedad de la enfermedad, estabilizar,

25

disminuir los síntomas o hacer la lesión, patología o afección más tolerable para el sujeto, frenar el índice de degeneración o declive, hacer el punto final de degeneración menos debilitante o mejorar el bienestar físico o mental del sujeto. En algunas realizaciones, el término "tratar" puede incluir aumentar la esperanza de vida de un sujeto y/o retardar el periodo antes de requerir tratamientos adicionales (p.ej., diálisis o trasplante de riñón).

30 *Trastornos sanguíneos y hematopoyesis*

Hacer frente a los trastornos sanguíneos está entre las aplicaciones médicas y farmacéuticas contempladas por la presente invención. El término "trastorno sanguíneo" hace referencia a cualquier alteración de la fisiología, formación, proliferación y/o función normal de eritrocitos, leucocitos y/o plaquetas. Por lo tanto, en uno de sus

35

aspectos, la presente invención se refiere a procedimientos, compuestos y composiciones para estimular la hematopoyesis en un sujeto, preferiblemente un paciente humano necesitado de ello.

Por consiguiente, un aspecto de la invención se refiere al uso de los compuestos descritos en la presente memoria para estimular la producción de leucocitos en un sujeto y/o para inhibir la disminución de leucocitos (concretamente

40

leucopenia o leucocitopenia) en un sujeto. Los aspectos relacionados incluyen el uso de estos compuestos para estimular el sistema inmunitario del sujeto y reducir el riesgo de infección del sujeto. En algunas realizaciones, los leucocitos son granulocitos neutrófilos y el trastorno es neutropenia. Como es conocido, los bajos recuentos de glóbulos blancos están asociados a menudo a quimioterapia, radioterapia, leucemia, mielofibrosis y anemia aplásica. Además, muchas medicaciones comunes pueden causar leucopenia (p.ej., minociclino, un antibiótico prescrito

45

comúnmente). Por consiguiente, la invención se refiere también al uso de los compuestos descritos en la presente memoria para la prevención y/o el tratamiento de esas enfermedades y afecciones particulares.

Para evaluar, valorar y/o confirmar la eficacia del procedimiento, compuestos y/o composiciones de la invención, pueden determinarse medidas en serie. La valoración cuantitativa del recuento de células sanguíneas,

50

hematopoyesis y eritropoyesis son bien conocidas en la materia.

Típicamente, el recuento normal de glóbulos blancos en seres humanos está en el intervalo de 4.300 a 10.000 por mm^3 (o ml), con un valor medio tomado como 7.000 por mm^3 . Un recuento normal de neutrófilos en la sangre humana está dentro del intervalo de 1.800 a 7.200 por mm^3 . Por lo tanto, leucopenia hace referencia a la afección

55

donde el recuento de glóbulos blancos o recuento de leucocitos se reduce a 5.000 por mm^3 o menos. En algunas realizaciones, el sujeto es un paciente humano que tiene un recuento total de glóbulos blancos menor de aproximadamente 8.000 por mm^3 , o menor de aproximadamente 5.000 por mm^3 o menor de aproximadamente 4.000 por mm^3 , o menor de 3.000 por mm^3 . En algunas realizaciones, el sujeto es un paciente humano que tiene un recuento total de granulocitos neutrófilos menor de aproximadamente 5.000 por mm^3 , o menor de aproximadamente

4.000 por mm^3 , o menor de aproximadamente 3.000 por mm^3 , o menor de aproximadamente 2.000 por mm^3 , o menor de aproximadamente 1.000 por mm^3 . En algunas realizaciones, los procedimientos, compuestos o composiciones de la invención son efectivos para aumentar el recuento total de glóbulos blancos del paciente (y/o el recuento de granulocitos neutrófilos) en al menos 500 por mm^3 , en al menos 1.000 por mm^3 , o en al menos 2.000 por mm^3 o más.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de los compuestos descritos en la presente memoria para estimular la producción de eritrocitos (concretamente la eritropoyesis) en un sujeto y/o inhibir la disminución de eritrocitos (concretamente anemia) en un sujeto. Aspectos relacionados incluyen usar estos compuestos para compensar una pérdida de sangre excesiva (p.ej., una hemorragia o crónicamente mediante una pérdida de bajo volumen), una destrucción excesiva de células sanguíneas (p.ej., hemólisis) o una producción deficiente de glóbulos rojos (p.ej., hematopoyesis inefectiva). Aspectos relacionados incluyen el uso de estos compuestos para la diferenciación de células sanguíneas, incluyendo la estimulación de la producción de eritrocitos a partir de células progenitoras eritroides.

Es de particular interés para los inventores hacer frente a la anemia asociada al uso de quimioterapia o radioterapia en el tratamiento del cáncer. Es también de particular interés la anemia asociada a enfermedad renal terminal, como es el caso de pacientes que requieren diálisis regular o trasplante de riñón para su supervivencia. Por lo tanto, algunos aspectos de la invención se refieren a procedimientos, compuestos y composiciones para la estimulación del sistema hematopoyético en seres humanos, por ejemplo para tratar los efectos mielosupresores de la quimioterapia y/o radioterapia y cualquier otra situación en que la estimulación del sistema hematopoyético pueda ser de valor terapéutico tal como, pero sin limitación, anemia. Aspectos adicionales de la invención se refieren a un procedimiento efectivo para aumentar la eficacia de la quimioterapia y/o radioterapia en pacientes humanos. Los procedimientos, compuestos y composiciones de acuerdo con la invención pueden ser también útiles para uso en el aumento de la dosis de las composiciones quimioterapéuticas necesaria para conseguir un mejor beneficio terapéutico, evitando los efectos secundarios aumentados. Aspectos adicionales se refieren a los procedimientos, compuestos y composiciones de acuerdo con la invención para reducir o eliminar la anemia inducida por quimioterapia en seres humanos.

Típicamente, en adultos normales, los valores medios de recuento de glóbulos rojos ($\text{millones}/\text{mm}^3$), hemoglobina ($\text{g}/100 \text{ ml}$) y hematocrito o volumen de glóbulos rojos empaquetados ($\text{ml}/100 \text{ ml}$) para mujeres y hombres (a nivel del mar) son $4,8 \pm 0,6$ y $5,4 \pm 0,9$, $14,0 \pm 2,0$ y $16,0 \pm 2,0$ y $52,0 \pm 5,0$ y $47,0 \pm 5,0$ respectivamente. Anemia hace referencia a la afección que existe cuando hay una reducción por debajo de lo normal del número de eritrocitos, la cantidad de hemoglobina o el volumen de glóbulos rojos empaquetados en la sangre, caracterizada por una determinación del hematocrito. En algunas realizaciones, el sujeto es un paciente humano que tiene un hematocrito entre 40 y 30, o menor de aproximadamente 40. En algunas realizaciones, los procedimientos, compuestos o composiciones de la invención son efectivos para frenar la disminución o mantener el recuento total de glóbulos rojos y/o hematocrito de los pacientes. En algunas realizaciones, los procedimientos, compuestos o composiciones de la invención son efectivos para estabilizar el hematocrito de los pacientes y/o aumentar el hematocrito hasta aproximadamente 5, o aproximadamente 10, o lo que sea necesario para conseguir un valor normal. En algunas realizaciones, los procedimientos, compuestos o composiciones de la invención son efectivos para reducir la necesidad de transfusión o transfusiones sanguíneas.

Protección del riñón

La presente invención se refiere a compuestos para prevenir y/o tratar un trastorno renal en un sujeto necesitado de ello. El término "trastorno renal", "enfermedad renal" o "enfermedad del riñón" significa cualquier alteración de la fisiología y funcionamiento normales del riñón. Esta puede ser el resultado de un amplio intervalo de afecciones y eventos agudos y crónicos, incluyendo lesión, ataque, traumatismo o enfermedad de origen físico, químico o biológico, tal como por ejemplo nefrectomía, quimioterapia, hipertensión, diabetes, insuficiencia cardiaca congestiva, lupus, anemia falciforme y diversas enfermedades inflamatorias, infecciosas y autoinmunes, nefropatías asociadas a VIH, etc. Este término incluye, pero sin limitación, enfermedades y afecciones tales como trasplante de riñón, nefropatía, enfermedad renal crónica (ERC), glomerulonefritis, enfermedades hereditarias tales como enfermedad del riñón poliquístico, nefromegalia (hipertrofia extrema de uno o ambos riñones), síndrome nefrótico y enfermedad renal de terminal (ERT), insuficiencia renal aguda y crónica, enfermedad intersticial, nefritis, esclerosis, una induración o endurecimiento de tejidos y/o vasos resultante de causas que incluyen, por ejemplo, inflamación debida a enfermedad o lesión, fibrosis y cicatrización renal, trastornos proliferativos asociados al riñón y otras afecciones patológicas primarias o secundarias. Se incluyen también fibrosis asociada a diálisis después de insuficiencia renal y colocación de catéter, p.ej., fibrosis de acceso peritoneal y vascular. En algunas realizaciones, la presente invención

se refiere más particularmente a procedimientos, compuestos y composiciones para nefroprotección. Como se usa en la presente memoria, "nefroprotección" hace referencia a un proceso mediante el que se retarda o detiene la velocidad de progresión patológica en el riñón, y así se protege posteriormente el riñón. En realizaciones preferidas (p.ej., nefrotoxicidad inducida por fármacos), los compuestos de fórmula I se van a administrar antes, durante o después de la administración de un agente citotóxico o fármaco antiinflamatorio o inmunosupresor. "Agente citotóxico" hace referencia a un agente que destruye las células de alta proliferación: p.ej., células tumorales, células infectadas víricamente o células hematopoyéticas. Los ejemplos de agente citotóxico incluyen, pero sin limitación, ciclofosfamida, doxorubicina, daunorrubicina, vinblastina, vincristina, bleomicina, etopósido, topotecán, irinotecán, Taxotere, Taxol, 5-fluorouracilo, metotrexato, gemcitabina, cisplatino, carboplatino o clorambucilo, y un agonista de cualquiera de los compuestos anteriores. Un agente citotóxico puede ser también un agente antivírico: p.ej., AZT (concretamente, 3'-azido-3'-desoxitimidina) o 3TC/lamivudina (concretamente, 3-tiacitidina). Dichos fármacos pueden inducir anemia en un mamífero, incluyendo un paciente humano. En algunas realizaciones, nefroprotección hace referencia a la protección proporcionada a un mamífero de los efectos tóxicos que surgen del tratamiento del mamífero con un agente quimioterapéutico. Por ejemplo, los compuestos de fórmula I pueden usarse para proteger al mamífero, o facilitar su recuperación, de los efectos tóxicos resultantes del tratamiento con un agente quimioterapéutico.

En algunas realizaciones, el trastorno renal o enfermedad del riñón puede definirse generalmente como una "nefropatía" o "nefropatías". Los términos "nefropatía" o "nefropatías" engloban todos los cambios clínico-patológicos del riñón que pueden dar como resultado fibrosis del riñón y/o enfermedades glomerulares (p.ej., glomeruloesclerosis, glomerulonefritis) y/o insuficiencia renal crónica, y pueden causar enfermedad renal terminal y/o insuficiencia renal. Algunos aspectos de la presente invención se refieren a composiciones y a sus usos para la prevención y/o el tratamiento de nefropatía hipertensiva, nefropatía diabética y otros tipos de nefropatía tales como nefropatía analgésica, glomerulopatías inmunomediadas (p.ej., nefropatía de IgA o enfermedad de Berger, nefritis por lupus), nefropatía isquémica, nefropatía asociada a VIH, nefropatía membranosa, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, nefropatía inducida por medios de radiocontraste, nefropatía tóxica, nefrotoxicidad inducida por analgésicos, nefropatía de cisplatino, nefropatía por trasplante y otras formas de anomalía o lesión glomerular y lesión capilar glomerular (fibrosis tubular). En algunas realizaciones, los términos "nefropatía" o "nefropatías" hacen referencia específicamente a un trastorno o enfermedad donde existe la presencia de proteínas (concretamente proteinuria) en la orina de un sujeto y/o la presencia de insuficiencia renal.

La presente invención se refiere además a compuestos para prevenir y/o tratar complicaciones de trastorno renal. El término "complicación de trastorno renal" hace referencia a una afección secundaria correlacionada con un trastorno renal, una afección de la salud, un accidente o una reacción negativa que ocurre durante el curso de un trastorno renal que puede empeorar su gravedad. Una "complicación de trastorno renal" está habitualmente asociada a una gravedad creciente de la enfermedad renal en los sujetos, que padecen síntomas o cambios patológicos que pueden extenderse por todo el cuerpo o afectar a otros sistemas orgánicos. Como se usa en la presente memoria, el término "complicación de trastorno renal" engloba, pero sin limitación, enfermedades vasculares (p.ej., complicaciones macrovasculares, complicaciones microvasculares, etc.), enfermedades cardiovasculares (p.ej., arteriosclerosis, aterosclerosis, enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto cerebral, angina, enfermedad cardíaca isquémica, infarto de miocardio, etc.), dislipidemia diabética, hiperlipidemia (p.ej., hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperlipoproteinemia), síndrome metabólico, obesidad, anemia, edema, pancreatitis, huesos débiles, mala salud nutricional y daño nervioso.

De acuerdo con algunas realizaciones, la presente invención atañe a compuestos para prevenir o tratar aspectos característicos o evidencias de nefropatía incluyendo glomeruloesclerosis, modificación de la estructura vascular del riñón y enfermedad tubulointerstial. Entre los aspectos característicos de la nefropatía contemplados por la invención está la prevención de la apoptosis, fibrosis o esclerosis de células renales y/o de la acumulación de proteínas en las regiones tubulares. Por lo tanto, en algunos aspectos, la invención se refiere a un procedimiento para la prevención de apoptosis, fibrosis o esclerosis de células renales y/o de la acumulación de proteínas en las regiones tubulares. Aspectos relacionados atañen al uso de compuestos y composiciones farmacéuticas como se definen en la presente memoria para reducir la expresión de ARNm de CTGF y/o la expresión de ARNm de TGF- β en células de riñón.

En algunas realizaciones, el sujeto puede estar padeciendo un trastorno tal como, por ejemplo, diabetes, enfermedad renal progresiva avanzada y enfermedad renal fibrótica y/o cualquier enfermedad renal, trastorno renal o complicaciones de trastorno renal descritos en la presente memoria. En algunas realizaciones, el sujeto es un paciente humano que tiene o es susceptible de tener problemas de filtración glomerular y/o insuficiencia renal. En algunas realizaciones, el sujeto es un paciente humano que está siguiendo, o ha recibido, tratamientos de

quimioterapia o radioterapia. Por consiguiente, un aspecto relacionado atañe a usar el compuesto o composición farmacéutica como se define en la presente memoria para proteger los riñones ante agentes quimioterapéuticos incluyendo, pero sin limitación, doxorubicina, daunorubicina, vinblastina, vincristina, bleomicina, Taxol, 5-fluorouracilo, metotrexato, gemcitabina, cisplatinato, carboplatino y clorambucilo. Los procedimientos de la presente invención pueden comprender administrar a un sujeto, p.ej. un paciente humano necesitado de ello, una cantidad preventiva o terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición farmacéutica como se define en la presente memoria.

Para evaluar, valorar y/o confirmar la eficacia del procedimiento, compuestos y/o composiciones de la invención, pueden determinarse medidas en serie. La valoración cuantitativa de la función renal y los parámetros de la disfunción renal son bien conocidos en la materia y pueden encontrarse, por ejemplo, en Levey (Am. J. Kidney Dis. 1993, 22(1): 207-214). Son ejemplos de ensayos para la determinación de la función/disfunción renal: nivel sérico de creatinina, índice de aclaramiento de creatinina; índice de aclaramiento de cistatina C, aclaramiento de creatinina urinaria de 24 horas, secreción de proteína urinaria de 24 horas, índice de filtración glomerular (IFG); relación de albúmina-creatinina urinaria (RAC); índice de excreción de albúmina (IEA) y biopsia renal. Por consiguiente, en algunos aspectos, la invención se refiere a un procedimiento de aumento del aclaramiento de creatinina, a un procedimiento de aumento de la secreción de insulina y/o aumento de la sensibilidad a insulina y a un procedimiento de disminución de la resistencia a insulina mediante la administración a un sujeto necesitado de ello de un compuesto de fórmula I.

En algunas realizaciones, el sujeto está en riesgo de, o se ha diagnosticado con, nefropatía. Típicamente, un índice de filtración glomerular (IFG) normal en seres humanos es de aproximadamente 100 a aproximadamente 140 ml/min. En algunas realizaciones, el sujeto es un paciente humano que tiene nefropatía avanzada (concretamente, un IFG menor de 75 ml/min). En algunas realizaciones, el sujeto es un paciente humano que tiene ERT (concretamente, IFG de menos de 10 ml/min). En algunas realizaciones, los procedimientos, compuestos o composiciones de la invención son efectivos para aumentar el valor de IFG de los pacientes en al menos 1, 5, 10, 15, 20 o 25 ml/min o más.

En algunas realizaciones, el sujeto tiene riesgo de, o se ha diagnosticado con, una enfermedad del riñón. En diversas realizaciones, el sujeto es un paciente humano que tiene o progresa hacia enfermedad del riñón de etapa I, enfermedad del riñón de etapa II, enfermedad del riñón de etapa III, enfermedad del riñón de etapa IV o enfermedad del riñón de etapa V. En algunas realizaciones, los procedimientos, compuestos o composiciones de la invención son efectivos para estabilizar o mejorar la enfermedad del riñón del paciente (p.ej. de la etapa V a la etapa IV, o de la etapa IV a la etapa III, o de la etapa III a la etapa II, o de la etapa II a la etapa I).

Una de las primeras indicaciones clínicas de nefropatía es la presencia de albuminuria o proteinuria. Se hace referencia a microalbuminuria cuando la cantidad de albúmina en la orina es menor o igual a 300 mg/día y a proteinuria cuando la cantidad total de proteína en la orina es mayor de 1 g/día. De acuerdo con algunos aspectos, la invención se relaciona con un procedimiento de prevención o disminución de la proteinuria mediante la administración a un sujeto necesitado de ello de un compuesto de fórmula I. En algunas realizaciones, el sujeto tiene riesgo de, o se ha diagnosticado con, proteinuria. En algunas realizaciones, el sujeto es un paciente humano que produce menos de aproximadamente 300 mg/día de proteína en su orina. En algunas realizaciones, el sujeto es un paciente humano que produce más de aproximadamente 1 g/día de proteína en su orina. En algunas realizaciones, el sujeto es un paciente humano que tiene microalbuminuria. En algunas realizaciones, el sujeto es un paciente humano con una cantidad de albúmina en la orina que supera los 200 µg/min. En algunas realizaciones, los procedimientos, compuestos o composiciones de la invención son efectivos para rebajar la albuminuria del paciente en al menos 10, 25, 50, 75, 100, 150, 200 µg/min o más.

La efectividad de los compuestos de la invención puede valorarse mediante la reducción de los síntomas indeseados. Dicha reducción puede determinarse, por ejemplo, mediante la mejora de la función renal en comparación con la función antes del tratamiento. Dicho remedio puede ser evidente por un retardo del inicio de la insuficiencia renal (incluyendo diálisis o trasplante) o por una disminución de la velocidad de deterioro de la función renal determinada, por ejemplo, mediante el freno de la velocidad de aumento de proteinuria o el freno de la velocidad de elevación de la creatinina sérica o por la caída del parámetro de aclaramiento de creatinina o IFG, o la disminución del índice de hospitalización o mortalidad. En realizaciones preferidas, el compuesto es el compuesto I o el compuesto XI, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Puede usarse un compuesto de la invención en combinación con al menos un compuesto conocido adicional que se está usando actualmente, o está en desarrollo, para prevenir o tratar un trastorno renal tal como nefropatía, o un

trastorno o complicación asociado. Los ejemplos de dichos compuestos conocidos incluyen, pero sin limitación: fármacos inhibidores de ACE (p.ej., captopril (Capoten®), enalapril (Innovace®), fosinopril (Staril®), lisinopril (Zestril®), perindopril (Coversyl®), quinapril (Accupro®), trandanalopril (Gopten®), lotensina, moexipril, ramipril); bloqueantes de RAS; bloqueantes de receptor de angiotensina (ARB) (p.ej. olmesartán, irbesartán, losartán, valsartán, candesartán, eprosartán, telmisartán, etc); inhibidores de proteína cinasa C (PKC) (p.ej. ruboxiestaurina); inhibidores de las rutas dependientes de AGE (p.ej., aminoguanidina, ALT-946, pirodoxamina (pirododorina), OPB-9295, alagebrium); agentes antiinflamatorios (p.ej., inhibidores de 2-ciclooxigenasa, micofenolato de mofetilo, mizoribina, pentoxifilina), GAG (p.ej., sulodexida (documento US 5.496.807)); piridoxamina (documento US 7.030.146); antagonistas de endotelina (p.ej. SPP 301), inhibidores de COX-2, antagonistas de PPAR- γ y otros compuestos como amifostina (usado para nefropatía de cisplatino), captopril (usado para nefropatía diabética), ciclofosfamida (usada para nefropatía membranosa idiopática), tiosulfato de sodio (usado para nefropatía de cisplatino), tranilast, etc.

Inflamación

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de los compuestos de la invención para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades relacionadas con la inflamación. El término "enfermedad relacionada con la inflamación" hace referencia a todas y cada una de las anomalías asociadas a la inflamación, incluyendo enfermedades inflamatorias crónicas y agudas, incluyendo pero sin limitación enfermedades inflamatorias inmunomediadas (EIIM) y enfermedades autoinmunes, artritis, PTI, glomerulonefritis, vasculitis, artritis psoriásica, lupus sistémico eritematoso (LSE), púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), psoriasis, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria, espondilitis anquilosante, síndrome de Sjögren, enfermedad de Still (síndrome de activación de macrófagos), uveítis, escleroderma, miositis, síndrome de Reiter y síndrome de Wegener. En general, los usos profilácticos y terapéuticos comprenden la administración de un compuesto como se describe en la presente memoria a un sujeto, preferiblemente un paciente humano necesitado de ello. Los compuestos de la invención pueden administrarse con cualquier tratamiento convencional, incluyendo más particularmente los tratamientos actuales definidos anteriormente en la presente memoria en la sección de antecedentes. Para evaluar, valorar y/o confirmar la eficacia del procedimiento, compuestos y/o composiciones de la invención, pueden determinarse medidas en serie. Son bien conocidos en la materia procedimientos cuantitativos para la valoración de la inflamación e incluyen, por ejemplo, procedimientos similares a los proporcionados en la sección de ejemplificación.

Adicionalmente, o como alternativa, los compuestos de la presente invención pueden inhibir la inhibición de la producción de prostaglandinas, incluyendo pero sin limitación PGE₂, y por tanto ser útiles para reducir la fiebre, dolor, rigidez e hinchazón.

Estrés oxidativo

Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de la invención para la prevención y/o el tratamiento de un trastorno relacionado con el estrés oxidativo. El término "trastorno relacionado con el estrés oxidativo" hace referencia a cualquier enfermedad en que haya un desequilibrio entre la producción de especies de oxígeno reactivas y la capacidad del sistema biológico de detoxificar fácilmente los intermedios reactivos o reparar fácilmente el daño resultante. Los ejemplos de dichas enfermedades incluyen, pero sin limitación, enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes, artritis, aterosclerosis, enfermedad de Parkinson, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, enfermedad de Alzheimer, síndrome de fatiga crónica y enfermedades autoinmunes.

En general, los usos profilácticos y terapéuticos comprenden la administración de un compuesto como se describe en la presente memoria a un sujeto, preferiblemente un paciente humano necesitado de ello. En algunas realizaciones, el sujeto tiene riesgo de, o se ha diagnosticado con, un trastorno relacionado con el estrés oxidativo como se define anteriormente en la presente memoria.

Un aspecto relacionado de la invención se refiere a compuestos para mantener un equilibrio apropiado en los niveles de especies de oxígeno reactivas, y más particularmente óxido nítrico (NO), para prevenir el daño a la célula o sus componentes. Un aspecto relacionado adicional se refiere a procedimientos, compuestos y composiciones para prevenir el daño a la célula o sus componentes (incluyendo, pero sin limitación, proteínas, lípidos y ADN) que puede causarse por las especies reactivas, y más particularmente NO. Sin embargo, un aspecto adicional de la invención se refiere al uso de procedimientos, compuestos y composiciones de acuerdo con la invención para inhibir la producción de NO y/o para inhibir la enzima óxido nítrico sintasa. Estos procedimientos comprenden poner en contacto la célula, componente o enzima con un compuesto y/o una composición como se define en la presente

memoria. Son bien conocidos en la materia procedimientos cuantitativos y técnicas para la valoración de los niveles de especies de oxígeno reactivas *in vitro* e *in vivo*.

En general, los usos profilácticos y terapéuticos comprenden la administración de un compuesto como se describe en la presente memoria a un sujeto, preferiblemente un paciente humano necesitado de ello. Los compuestos de la invención pueden administrarse con diversos antioxidantes incluyendo, pero sin limitación, quelantes/secuestrantes metálicos (p.ej., desferrioxamina [Desferal®], una sustancia de bajo peso molecular capaz de secuestrar Fe^{3+} y otros iones metálicos); secuestrantes pequeños de radicales $\cdot\text{O}_2^-$ (superóxido), $\cdot\text{OH}$ (hidroxilo) o NO (óxido nítrico) (p.ej., ácido acetilsalicílico, secuestrante de $\cdot\text{O}_2^-$; manitol o captopril, secuestrantes de $\cdot\text{OH}$; derivados de arginina, inhibidores de óxido nítrico sintasa que producen NO) y proteínas o sus fragmentos que pueden ayudar a la acción protectora contra especies de oxígeno reactivas (p.ej., superóxido dismutasa que degrada $\cdot\text{O}_2^-$; hemoglobina que atrapa NO, catalasa o glutatión peroxidasa que pueden eliminar peróxido de hidrógeno).

E) Composiciones y formulaciones farmacéuticas

Se describen también en la presente memoria composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos de la invención. Como se indica anteriormente en la presente memoria, los compuestos de la invención pueden ser útiles para: (i) prevenir y/o tratar trastornos sanguíneos (p.ej., estimulando la hematopoyesis); (ii) prevenir y/o tratar un trastorno renal, una nefropatía y/o una complicación de trastorno renal; (iii) prevenir y/o tratar una enfermedad relacionada con la inflamación (p.ej., una enfermedad autoinmune) y/o (iv) prevenir y/o tratar un trastorno relacionado con el estrés oxidativo

Como se usa en la presente memoria, el término “cantidad terapéuticamente efectiva” significa la cantidad de compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar o prevenir un trastorno, enfermedad o afección particular, es suficiente para efectuar dicho tratamiento o prevención de ese trastorno, enfermedad o afección. Las dosificaciones y cantidades terapéuticamente efectivas pueden variar, por ejemplo, dependiendo de una variedad de factores que incluyen la actividad del agente específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, género y dieta del sujeto y el momento de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción y cualquier combinación de fármacos, si es aplicable, el efecto que el facultativo desea que tenga el compuesto sobre el sujeto y las propiedades de los compuestos (p.ej., biodisponibilidad, estabilidad, potencia, toxicidad, etc.) y el trastorno o trastornos particulares que padezca el sujeto. Además, la cantidad terapéuticamente efectiva puede depender de los parámetros sanguíneos del sujeto (p.ej., perfil lipídico, niveles de insulina, glicemia), la gravedad del estado patológico, la función orgánica o la enfermedad o complicaciones subyacentes. Dichas dosis apropiadas pueden determinarse usando cualquier ensayo disponible, incluyendo los ensayos descritos en la presente memoria. Cuando se van a administrar uno o más de los compuestos de la invención a seres humanos, el médico puede prescribir, por ejemplo, una dosis relativamente baja al principio y aumentar posteriormente la dosis hasta obtener una respuesta apropiada.

Como se usa en la presente memoria, el término “composición farmacéutica” hace referencia a la presencia de al menos un compuesto de la invención como se define en la reivindicación 2 y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. En la **Tabla 2** están los compuestos de la invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

“Vehículo farmacéuticamente aceptable” hace referencia a un diluyente, coadyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra un compuesto. El término “farmacéuticamente aceptable” hace referencia a fármacos, medicamentos, ingredientes inertes, etc. que son adecuados para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, irritación, respuesta alérgica y similares indebidas, proporcionalmente a una relación de beneficio/riesgo razonable. Se refiere preferiblemente a un compuesto o composición que está aprobado o es aprobable por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o se enumera en la Farmacopea de EE.UU. u otra farmacopea generalmente reconocida para uso en animales, y más particularmente en seres humanos. El vehículo farmacéuticamente aceptable puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales. Los ejemplos adicionales de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación: agua para inyecciones USP; vehículos acuosos tales como, pero sin limitación, inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio e inyección de Ringer lactato; vehículos miscibles con agua tales como, pero sin limitación, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitación, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo. La prevención de la acción de los microorganismos puede conseguirse mediante la

adición de agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y similares. En muchos casos, están incluidos en la composición agentes isotónicos, por ejemplo azúcares, cloruro de sodio o polialcoholes tales como manitol y sorbitol. Puede causarse la absorción prolongada de composiciones inyectables incluyendo en la composición un agente que retarde la absorción, por ejemplo
5 monoestearato de aluminio o gelatina.

Se describen también en la presente memoria composiciones farmacéuticas para prevenir y/o tratar trastornos sanguíneos que incluyen uno o más compuestos de la reivindicación 2.

10 Se dan a conocer también aquí composiciones farmacéuticas para prevenir y/o tratar un trastorno renal, una nefropatía y/o una complicación de trastorno renal, comprendiendo la composición uno o más compuestos de la reivindicación 2.

Se dan a conocer también aquí composiciones farmacéuticas para prevenir y/o tratar una enfermedad relacionada
15 con la inflamación, comprendiendo la composición uno o más compuestos de la reivindicación 2.

Se dan a conocer también en la presente memoria composiciones farmacéuticas para prevenir, retardar y/o tratar un trastorno relacionado con el estrés oxidativo, comprendiendo la composición uno o más compuestos de la
20 reivindicación 2.

Los compuestos de la invención pueden formularse antes de la administración en composiciones farmacéuticas usando técnicas y procedimientos disponibles. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas pueden formularse de una manera adecuada para administración por vías oral, intravenosa (iv), intramuscular (im), im prolongada, subcutánea (sc), sc prolongada, sublingual, intranasal, intratecal, tópica o rectal.

25 Preferiblemente, el compuesto o compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquier procedimiento bien conocido en la técnica de la farmacia. Los procedimientos de preparación de estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de poner en asociación un compuesto de la presente invención con un vehículo farmacéuticamente aceptable (p.ej. un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable) y, opcionalmente, uno o
30 más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación uniforme e íntimamente un compuesto de la presente invención con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, conformando el producto. La cantidad de agente terapéutico en dichas composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtenga una dosificación adecuada.

35 Las formulaciones de la invención adecuadas para administración oral pueden estar en formas de cápsulas (p.ej., cápsula de gelatina de cubierta dura o blanda), sellos, píldoras, comprimidos, comprimidos oblongos, polvos, gránulos, aglomerados, grageas p.ej. recubiertas (p.ej. con recubrimiento entérico) o no recubiertas, o como solución o suspensión en líquido acuoso o no acuoso, o como emulsión de aceite en agua o agua en aceite, o como elixir o
40 jarabe, o como pastillas o colutorios y similares, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como ingrediente activo. Un compuesto de la presente invención puede administrarse también como embolada, electuario o pasta, o incorporarse directamente a la dieta del sujeto. Además, en ciertas realizaciones estos aglomerados pueden formularse para (a) proporcionar una liberación instantánea o rápida de fármaco (concretamente, no tienen recubrimiento sobre ellos); (b) recubrirse, p.ej.,
45 proporcionando una liberación de fármaco prolongada en el tiempo o (c) recubrirse con un recubrimiento entérico para una mejor tolerabilidad gastrointestinal. El recubrimiento puede conseguirse mediante procedimientos convencionales, típicamente con recubrimientos dependientes del pH o del tiempo, de tal modo que el compuesto o compuestos de la invención se liberen en la cercanía de la localización deseada, o en diversos momentos para alargar la acción deseada. Dichas formas de dosificación incluyen típicamente, pero sin limitación, uno o más de
50 celulosa acetato ftalato, poli(acetato de vinilo) ftalato, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, etilcelulosa, ceras y goma laca.

En formas de dosificación sólidas para administración oral, puede mezclarse un compuesto de la presente invención con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato de dicalcio, o
55 cualquiera de los siguientes: cargas o expansores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol o ácido silícico; aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa o goma arábica; humectantes tales como glicerol; agentes disgregantes tales como agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio; agentes retardantes de la disolución tales como parafina; aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes

tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita; lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos y agentes colorantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas pueden comprender también agentes tamponadores. Pueden emplearse también 5 composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina dura y blanda rellenas usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Las composiciones perorales incluyen típicamente soluciones, emulsiones, suspensiones y similares líquidas. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de dichas composiciones son bien 10 conocidos en la materia. Los componentes típicos de vehículos para jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones incluyen etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, sacarosa líquida, sorbitol y agua. Para una suspensión, los agentes de suspensión típicos incluyen metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, tragacanto y alginato de sodio; los agentes humectantes típicos incluyen lecitina y polisorbato 80 y los conservantes típicos incluyen metilparabeno y benzoato de sodio. Las composiciones líquidas perorales pueden contener también uno o más componentes tales 15 como edulcorantes, agentes aromatizantes y colorantes dados a conocer anteriormente.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable pueden incluir soluciones (cuando sean hidrosolubles) o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la composición debe ser estéril y debe ser fluida en la medida 20 en que exista una fácil inyectabilidad. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. Pueden prepararse soluciones inyectables estériles incorporando el agente terapéutico en la cantidad necesaria a un disolvente apropiado con uno o una combinación de los ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, se preparan las dispersiones incorporando el agente terapéutico a un 25 vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los demás ingredientes necesarios de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los procedimientos de preparación son secado a vacío y liofilización, que producen un polvo del ingrediente activo (concretamente, el agente terapéutico) más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución del mismo esterilizada por filtración anteriormente.

30 Se proporcionan también formulaciones farmacéuticas que son adecuadas para administración como aerosol, por inhalación. Estas formulaciones comprenden una solución o suspensión del compuesto deseado de cualquier fórmula de la presente memoria o una pluralidad de partículas sólidas de dicho compuesto o compuestos. Por ejemplo, se espera que las sales metálicas de los compuestos de esta invención tengan propiedades fisicoquímicas 35 aptas para la preparación de partículas finas del ingrediente farmacéutico activo (IFA) para administración por inhalación, pero no la forma de ácido libre de estos compuestos. La formulación deseada puede disponerse en una cámara pequeña y nebulizarse. La nebulización puede lograrse con aire comprimido o energía ultrasónica, formando una pluralidad de gotitas líquidas o partículas sólidas que comprenden los agentes o sales. Las gotitas líquidas o partículas sólidas deberían tener un tamaño de partícula en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 40 5 micrómetros. Las partículas sólidas pueden obtenerse procesando el agente sólido de cualquier fórmula descrita en la presente memoria, o una sal del mismo, de cualquier manera apropiada conocida en la materia, tal como por micronización. El tamaño de las partículas sólidas o gotitas será, por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 micrómetros. A este respecto, están disponibles nebulizadores comerciales para conseguir este fin. En una formulación farmacéutica adecuada para administración como aerosol puede estar en forma de un 45 líquido, la formulación comprenderá un agente hidrosoluble de cualquier fórmula descrita en la presente memoria, o una sal del mismo, en un vehículo que comprende agua. Puede estar presente un tensioactivo que rebaja la tensión superficial de la formulación suficientemente para dar como resultado la formación de gotitas con el intervalo de tamaño deseado cuando se somete a nebulización.

50 Las composiciones de esta invención pueden administrarse también por vía tópica a un sujeto, p.ej. mediante la colocación o extensión directa de la composición sobre el tejido epidérmico o epitelial del sujeto, o por vía transdérmica mediante un "parche". Dichas composiciones incluyen, por ejemplo, lociones, cremas, soluciones, geles y sólidos. Estas composiciones tópicas pueden comprender una cantidad efectiva, habitualmente al menos aproximadamente un 0,1 % o incluso de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 %, de un compuesto de la 55 invención. Los vehículos adecuados para administración tópica permanecen típicamente en su sitio sobre la piel en forma de película continua, y resisten la retirada por la transpiración o inmersión en agua. Generalmente, el vehículo es de naturaleza orgánica y capaz de dispersar o disolver el agente terapéutico en el mismo. El vehículo puede incluir emolientes, emulsionantes, agentes espesantes, disolventes y similares farmacéuticamente aceptables.

Otras composiciones útiles para alcanzar el suministro sistémico de los agentes en cuestión pueden incluir las formas de dosificación sublingual, bucal y nasal. Dichas composiciones comprenden típicamente una o más sustancias de carga solubles tales como sacarosa, sorbitol y manitol; y aglutinantes tales como goma arábiga, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Pueden incluirse también deslizantes, 5 lubricantes, edulcorantes, colorantes, antioxidantes y agentes aromatizantes dados a conocer anteriormente.

El compuesto o compuestos de la invención pueden administrarse también por vía parenteral, intraperitoneal, intraespinal o intracerebral. Para dichas composiciones, el compuesto o compuestos de la invención pueden prepararse en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos y en aceites. En condiciones ordinarias de 10 almacenamiento y uso, estas preparaciones pueden contener un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

El método de tratamiento de la presente invención puede incluir también la coadministración de al menos un compuesto de acuerdo con la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con la 15 administración de otro agente terapéuticamente efectivo para la prevención y/o el tratamiento de (i) trastornos sanguíneos, (ii) un trastorno renal, nefropatía y/o complicación de trastorno renal; (iii) una enfermedad relacionada con la inflamación y/o (iv) un trastorno relacionado con el estrés oxidativo. Por lo tanto, se dan a conocer también en la presente memoria procedimientos de tratamiento terapéutico concomitante de un sujeto que comprenden administrar al sujeto necesitado de ello una cantidad efectiva de un primer agente y un segundo agente, donde el 20 primer agente es como se define en la reivindicación 1 y el segundo agente es para la prevención o el tratamiento de uno cualquiera de los trastornos o enfermedades de (i) a (v) anteriormente en la presente memoria. Como se usa en la presente memoria, el término “concomitante” o “concomitantemente” como en las frases “tratamiento terapéutico concomitante” o “concomitantemente con” incluye la administración de un primer agente en presencia de un segundo agente. Un método de tratamiento terapéutico concomitante incluye procedimientos en que se coadministran el 25 primer, segundo, tercer agente o adicionales. Un método de tratamiento terapéutico concomitante incluye también procedimientos en que el primer agente o adicionales se administran en presencia de un segundo agente o adicionales, donde pueden haberse administrado anteriormente, por ejemplo, el segundo agente o adicionales. Un método de tratamiento terapéutico concomitante puede ejecutarse por etapas por diferentes actores. Por ejemplo, un actor puede administrar a un sujeto un primer agente y un segundo actor puede administrar al sujeto un segundo 30 agente, y las etapas de administración pueden ejecutarse al mismo tiempo o casi al mismo tiempo, o en momentos separados, a condición de que el primer agente (y/o agentes adicionales) estén después de la administración en presencia del segundo agente (y/o agentes adicionales). El actor y el sujeto pueden ser la misma entidad (p.ej. un ser humano).

35 Por consiguiente, la invención se refiere también a prevenir, reducir o eliminar un síntoma o complicación de una cualquiera de las enfermedades o afecciones anteriormente mencionadas. El procedimiento comprende administrar a un sujeto necesitado de ello una primera composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención y una segunda composición farmacéutica que comprende uno o más ingredientes activos adicionales, donde todos los ingredientes activos se administran en una cantidad suficiente para inhibir, reducir o eliminar uno o 40 más síntomas o complicaciones de la enfermedad o afección para tratar. En un aspecto, la administración de la primera y segunda composiciones farmacéuticas está temporalmente espaciada en al menos aproximadamente 2 minutos. Preferiblemente, el primer agente es un compuesto de la reivindicación 1. El segundo agente puede seleccionarse de la lista de compuestos dada anteriormente en la presente memoria.

45 **F) Kits**

El compuesto o compuestos de la invención pueden empaquetarse como parte de un kit, que incluye opcionalmente un recipiente (p.ej., un paquete, caja, vial, etc.). El kit puede usarse comercialmente de acuerdo con los 50 procedimientos descritos en la presente memoria y puede incluir instrucciones para uso en un procedimiento de la invención. Los componentes de kit adicionales pueden incluir ácidos, bases, agentes tamponadores, sales inorgánicas, disolventes, antioxidantes, conservantes o quelantes metálicos. Los componentes de kit adicionales están presentes como composiciones puras, o como soluciones acuosas u orgánicas que incorporan uno más componentes de kit adicionales. Cualquiera o todos los componentes de kit comprenden además opcionalmente 55 tampones.

El compuesto o compuestos de la invención pueden administrarse o no a un paciente al mismo tiempo o por la misma vía de administración. Por lo tanto, los procedimientos de la invención engloban kits que, cuando se usan por el facultativo médico, pueden simplificar la administración de cantidades apropiadas de dos o más ingredientes activos a un paciente.

Un kit típico de la invención comprende una forma de dosificación unitaria de al menos un compuesto de acuerdo con la invención y una forma de dosificación unitaria de al menos un ingrediente activo adicional. Los ejemplos de ingredientes activos adicionales que pueden usarse junto con los compuestos de acuerdo con la invención incluyen, pero sin limitación, cualquiera de los compuestos que podrían usarse en combinación con el compuesto o compuestos de la invención como se indican anteriormente en la presente memoria.

Los kits de la invención pueden comprender además dispositivos que se usan para administrar los ingredientes activos. Los ejemplos de dichos dispositivos incluyen, pero sin limitación, jeringuillas, goteros, parches, inhaladores, enemas y dispensadores para la administración de formulaciones de supositorio.

Los kits de la invención pueden comprender además vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse para administrar uno o más ingredientes activos. Por ejemplo, si se proporciona un ingrediente activo en forma sólida que deba reconstituirse para administración parenteral, el kit puede comprender un recipiente sellado de un vehículo adecuado en que el ingrediente activo pueda disolverse, formando una solución estéril exenta de partículas que es adecuada para administración parenteral. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables se proporcionan anteriormente en la presente memoria.

Los encabezamientos se incluyen en la presente memoria como referencia y para ayudar a localizar ciertas secciones. No se pretende que estos encabezamientos limiten el alcance de los conceptos descritos bajo los mismos, y estos conceptos pueden tener aplicabilidad en otras secciones a lo largo de toda la memoria descriptiva. Por tanto, no se pretende que la presente invención esté limitada a las realizaciones mostradas en la presente memoria, sino que ha de acordarse el alcance más amplio consistente con los principios y rasgos novedosos dados a conocer en la presente memoria.

Las formas singulares “un”, “una” y “el/la” incluyen las correspondientes referencias plurales a menos que el contexto dicte claramente otra cosa.

A menos que se indique otra cosa, ha de entenderse que todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, concentraciones, propiedades y demás usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones están modificados en todos los casos por el término “aproximadamente”. Como mínimo, cada parámetro numérico debería ser considerado al menos teniendo en cuenta el número de dígitos significativos reseñados y aplicando las técnicas de redondeo ordinarias. Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en la presente memoria descriptiva y reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades que se busque obtener. A pesar de que los intervalos numéricos y parámetros que exponen el alcance amplio de las reivindicaciones son aproximaciones, los valores numéricos expuestos en los ejemplos específicos se reseñan lo más precisamente posible. Sin embargo, cualquier valor numérico contiene inherentemente ciertos errores resultantes de variaciones en los experimentos, medidas de ensayo, análisis estadísticos y demás.

EJEMPLOS

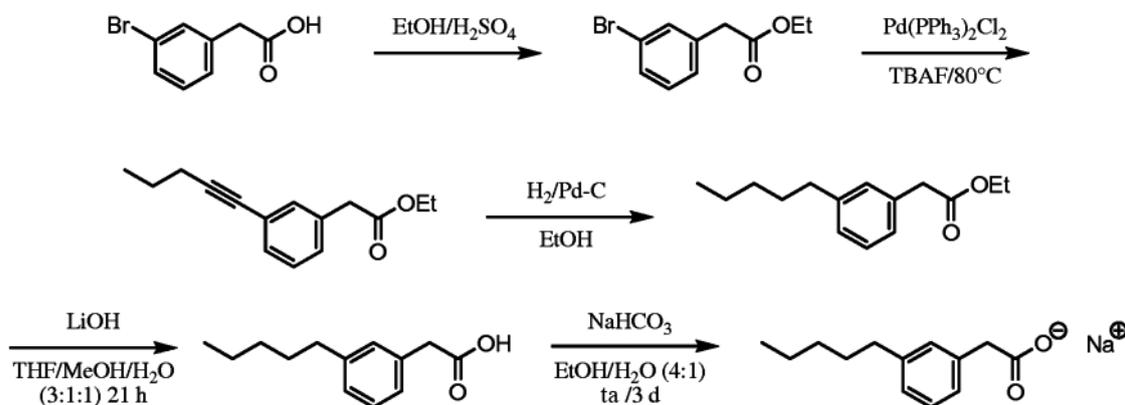
Los ejemplos expuestos a continuación en la presente memoria proporcionan procedimientos ejemplares para la preparación de ciertos compuestos representativos englobados por la fórmula general I. Algunos ejemplos proporcionan usos ejemplares de ciertos compuestos representativos de la invención. Se proporcionan también procedimientos ejemplares para ensayar en los compuestos de la invención la eficacia *in vitro* e *in vivo*.

Ejemplo 1: Procedimientos experimentales detallados para la preparación de la sal de sodio del ácido 3-pentilfenilacético (de aquí en adelante compuesto I)

Instrumentación:

Se registraron todos los cromatogramas de HPLC y espectros de masas en un instrumento de CL-EM HP 1100 Agilent que usa una columna C18 analítica (250 x 4,6 mm, 5 micrómetros) con un gradiente durante 5 min de 15-99 % de CH₃CN-H₂O con 0,01 % de TFA como eluyente y un caudal de 2 ml/min.

Compuesto I: Síntesis usando el procedimiento modificado de Sonogashira:

**Etapa 1:**

- 5 Se añadió ácido sulfúrico concentrado (1 ml) a una solución/suspensión de ácido 3-bromofenilacético (5,02 g, 23,33 mmol) en etanol (100 ml) a temperatura ambiente. Se agitó entonces el sólido incoloro durante una noche a 80 °C. Se concentró la solución a presión reducida. Se diluyó el residuo con acetato de etilo (25 ml) y agua (25 ml) y se separaron las dos fases. Se extrajo la fase acuosa con 2 x acetato de etilo (25 ml) y salmuera (20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con 2 x solución saturada de NaHCO₃ (25 ml) y salmuera (25 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, se evaporó la solución hasta sequedad. Esto dio un aceite amarillo claro (5,4 g, 95 %). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,26 (t, J = 4,7 Hz, 3H), 3,57 (s, 2H), 4,15 (c, J = 7,0 y 14,3 Hz, 2H), 7,17-7,26 (m, 2H), 7,38-7,44 (m, 1H), 7,44 (d, J = 1,56 Hz, 1H).

Etapa 2:

- 15 Se trató una mezcla de (3-bromofenil)acetato de etilo (0,3 g, 1,24 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio hidratado (0,97 g, 3,72 mmol) con PdCl₂(PPh₃)₂ (26 mg, 0,037 mmol; 3 % en moles) y 1-pentino (367 µl, 3,72 mmol) en un tubo sellado. Se calentó el tubo a 80 °C durante 2 h. Se trató la mezcla con agua y se extrajo con dietiléter. Se secó el extracto orgánico sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a vacío, dando el producto bruto. La purificación en una columna Biotage™ 25M (sílice), eluyendo con acetato de etilo/hexano 0:1 a 2:98, dio (3-(pentin-1-il)fenil)acetato de etilo en forma de un aceite amarillo pálido (0,23 g, 79 %).

Etapa 3:

- 25 Se añadió Pd sobre carbono (al 10 %, 25 mg, 10 % p/p) a [3-(pentin-1-il)fenil]acetato de etilo (0,23 g, 0,98 mmol) en etanol (5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó vigorosamente la mezcla bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró la solución y se lavó el paladio/carbono con etanol (20 ml). Se concentró el filtrado con gel de sílice. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida usando una mezcla de hexanos al 10 %/acetato de etilo. Se obtuvo un aceite transparente (0,21 g, 90 %).

30

Etapa 4:

- Se añadió hidróxido de litio (0,09 g, 3,6 mmol) a una solución del éster (0,2 g, 0,9 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), metanol (1,5 ml) y agua (1,5 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente.
- 35 Se filtraron los productos insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se trató entonces el residuo con HCl 2 M y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida. Se purificó el material bruto en una columna 40 L Biotage (sílice) usando acetato de etilo/hexanos (0:10 a 4:6) como eluyente. Esto dio ácido (3-pentilfenil)acético puro (0,19 g, 99 %) en forma de un sólido gomoso blanco. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 0,90 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,28-1,38 (m, 4H), 1,61 (ct, J = 7,6 Hz, 15,0 Hz, 2H), 2,58 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 7,07 (m, 3H), 7,20 (m, 1H); EMBR (IEP): m/z 207 (MH⁺); HPLC: 4,3 min.

40

Etapa 5:

- Se añadió bicarbonato de sodio (0,07 g, 0,82 mmol) a una solución agitada del ácido (0,19 g, 0,82 mmol) en etanol (4 ml) y agua (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporó el

45

disolvente, se disolvió el sólido gomoso blanco en agua y se liofilizó la solución. Esto dio la sal de sodio pura del ácido (3-pentilfenil)acético (0,17 g, 92 %) en forma de un sólido blanco. Pf. 110-112 °C; RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 0,89 (t, J= 6,8 Hz, 3H), 1,28-1,37 (m, 4H), 1,60 (ct, J= 7,4 Hz, 15,0 Hz, 2H), 2,56 (t, J= 7,6 Hz, 2H), 3,43 (s, 2H), 6,96 (m, 1H), 7,12 (m, 3H); EMBR (IEP): m/z 207 ((MH)⁺); HPLC: 4,3 min.

5

Compuesto II, sal de sodio del ácido E-(3-pent-1-enilfenil)acético

Se preparó el compuesto anterior como el compuesto I, partiendo de éster metílico del ácido E-(3-pent-1-enilfenil)acético. Se preparó este último haciendo reaccionar éster metílico del ácido 3-bromofenilacético con éster pinacólico del ácido trans-1-pentenilborónico en condiciones de Suzuki. Sólido blanco; RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): δ= 7,32 (s, 1H), 7,11-7,18 (m, 3H), 6,35 (d, J= 15,7 Hz, 1H), 6,20-6,27 (m, 1H), 3,44 (s, 2H), 2,19 (m, 2H), 1,45-1,54 (m, 2H), 0,96 (t, J= 7,4, 3H); RMN-¹³C (101 MHz, CD₃OD): δ= 179,26, 138,25, 137,92, 130,32, 130,04, 128,06, 127,59, 126,60, 123,52, 45,21, 35,06, 22,52, 12,89; EMAR (IEP): m/z 205 (MH)⁺; HPLC: 4,1 min.

15 **Compuesto III, sal de sodio del ácido (2-hidroxi-5-pentilfenil)acético**

Se preparó el compuesto anterior como el compuesto I, partiendo de éster metílico del ácido 5-bromo-2-metoxifenilacético. Se realizó la desmetilación del grupo metoxilo usando una solución de tribromuro de boro (1 M/CH₂Cl₂) a -78 °C durante 1 h y después a 0 °C durante 20 min. Sólido blanco; RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): δ= 6,88 (m, 2H), 6,71 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,49 (t, J= 7,6 Hz, 2H), 1,54-1,62 (m, 2H), 1,29-1,38 (m, 4H), 0,91 (t, J= 7,0 Hz, 3H); RMN-¹³C (101 MHz, CD₃OD): δ= 180,08, 154,04, 134,03, 130,26, 127,36, 124,15, 116,57, 42,48, 34,91, 31,60, 31,42, 22,45, 13,24; EMAR (IEP): m/z 177 (MH⁺-CO-NaOH); HPLC: 3,7 min.

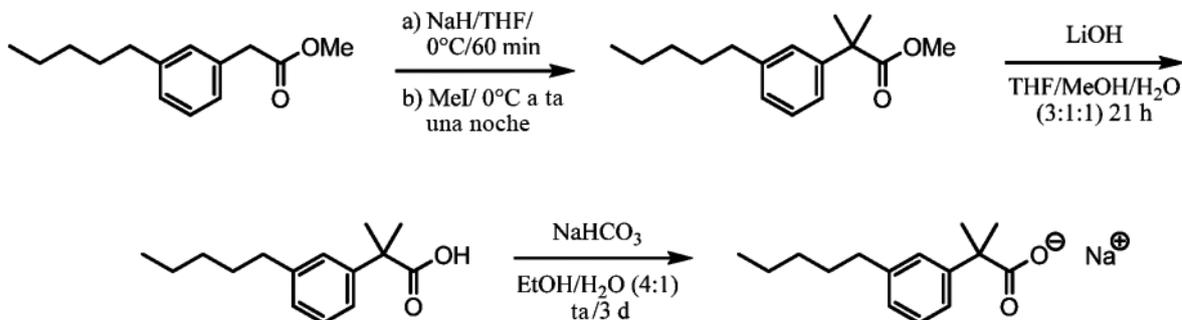
25 **Compuesto IV, sal de sodio del ácido 3-(4-fluoro-3-pentilfenil)propiónico**

Se preparó el compuesto anterior como el compuesto I, partiendo de 3-(3-bromo-4-fluorofenil)acrilato de E-metilo. Se preparó este último mezclando una solución de 3-bromo-4-fluorobenzaldehído y etoxicarbonilmetilentrifenilfosforano en diclorometano seco a temperatura ambiente. Sólido blanco; RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): δ= 6,67-6,74 (m, 2H), 6,58 (m, 1H), 2,49 (t, J= 7,6 Hz, 2H), 2,23 (t, J= 7,4 Hz, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,25 (m, 2H), 0,99-1,06 (m, 4H), 0,61 (t, J= 6,7 Hz, 3H); RMN-¹³C (101 MHz, D₂O): δ= 182,38, 160,69, 158,28, 137,37, 130,34, 129,58, 126,84, 114,99, 39,68, 31,51, 29,92, 28,90, 22,31, 16,66; EMAR (IEP): m/z 221 (MH⁺-H₂O) HPLC: 4,5 min.

35 **Compuesto V, sal de sodio del ácido 3-(3-pentilfenil)propiónico**

Se preparó el compuesto anterior como el compuesto I, partiendo de éster etílico del ácido 3-oxo-3-bromofenilpropiónico. Se redujeron simultáneamente el grupo cetona y el doble enlace usando paladio/carbono en etanol bajo presión de hidrógeno. Sólido blanco; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,14-7,10 (m, 1H), 7,04-7,00 (m, 2H), 6,95-6,93 (m, 1H), 2,88-2,84 (m, 2H), 2,55 (t, J= 7,4 Hz, 2H), 2,44-2,40 (m, 2H), 1,63-1,55 (m, 2H), 1,35-1,28 (m, 4H), 0,90 (m, 3H); RMN-¹³C (101 MHz, CD₃OD): δ 179,3, 141,2, 140,8, 126,7, 126,4, 124,0, 123,8, 38,6, 34,2, 31,2, 29,9, 29,8, 20,9, 11,7; EMAR (IEP): m/z 203 (MH⁺-CO-NaOH); HPLC: 4,5 min.

45 **Compuesto VI, sal de sodio del ácido 2-metil-2-(3-pentilfenil)propiónico**



45

Etapa 1:

Se enfrió a 0 °C una suspensión de hidruro de sodio (al 60 % p/p en aceite mineral; 0,5 g, 13,6 mml) en THF anhidro

(8 ml) y se trató con una solución de [3-pentilfenil]acetato de metilo (1,0 g, 4,5 mmol) en THF anhidro (4 ml). Se agitó la reacción a 0 °C durante 60 min y se trató entonces con yoduro de metilo (0,7 ml, 11,3 mmol). Se dejó calentar la reacción lentamente a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante una noche. Se inactivó la reacción mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml) y se extrajo la mezcla con éter (3 x 20 ml). Se secaron los extractos combinados sobre sulfato de magnesio y se evaporaron hasta sequedad. La purificación en una almohadilla de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano 1:99 y después 2:98, dio 2-metil-2-(3-pentilfenil)propionato de metilo en forma de un aceite incoloro (0,68 g, 60 %). RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,18-7,22 (m, 1H), 7,08-7,13 (m, 2H), 7,02-7,05 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,58 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,55-1,62 (m, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,28-1,36 (m, 4H), 0,90 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); HPLC: 5,5 min.

10

Etapas 2:

Se trató una solución del éster en THF (8 ml), metanol (2 ml) y agua (2 ml) con hidróxido de litio (0,2 g, 8,2 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante una noche, y después a 50 °C durante 2 días y a temperatura ambiente durante 10 días. Se filtró la reacción y se lavó el embudo con metanol (2 x 20 ml). Se trataron los filtrados y lavados combinados con HCl 2 M (7 ml) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 40 ml). Se lavaron los extractos combinados con agua (2 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a vacío, dando ácido 2-metil-2-(3-pentilfenil)propiónico en forma de un jarabe amarillo pálido (0,64 g, 99 %). Se usó este material sin purificación adicional. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,19-7,27 (m, 3H), 7,07-7,10 (m, 1H), 2,60 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 1,60 (s, 6H), 1,58-1,63 (m, 2H), 1,30-1,37 (m, 4H), 0,89 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); EMAR (IEP): *m/z* 257 (MNa⁺); HPLC: 4,7 min.

15

20

Etapas 3:

Se trató una solución del ácido en etanol (16 ml) con agua (4 ml) y bicarbonato de sodio (0,2 g, 2,7 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 días. Se evaporó el disolvente a vacío, se disolvió el residuo en agua, se filtró y se liofilizó, dando 2-metil-2-[3-pentilfenil]propionato de sodio en forma de un sólido blanco (0,7 g, 96 %). RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,19-7,23 (m, 2H), 7,13 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 6,91-6,95 (m, 1H), 2,56 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,56-1,63 (m, 2H), 1,46 (s, 6H), 1,28-1,39 (m, 4H), 0,90 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); RMN-¹³C (101 MHz, CD₃OD): δ 184,35, 148,62, 142,13, 127,51, 126,14, 125,32, 123,16, 36,01, 31,57, 31,40, 27,45, 22,44, 13,22; EMAR (IEP): *m/z* 235; (M-Na⁺ + 2H⁺); HPLC: 4,6 min.

30

Compuesto VII, sal de sodio del ácido 3-hidroxi-2-(3-pentilfenil)propiónico

Se preparó el compuesto anterior como el compuesto VI, excepto porque se reemplazó el hidruro de sodio por diisopropilamina/*n*-butil-litio y el yoduro de metilo por hidroximetil-1*H*-benzotriazol. Sólido blanco; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,19-7,14 (m, 3H), 7,01-6,98 (m, 1H), 4,01-3,96 (m, 1H), 3,72-3,57 (m, 1H), 3,31-3,30 (m, 1H), 2,58-2,55 (m, 2H), 1,64-1,56 (m, 2H), 1,37-1,29 (m, 4H), 0,90 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz); RMN-¹³C (101 MHz, CD₃OD): δ 179,7, 142,7, 139,8, 128,4, 127,9, 126,3, 125,6, 65,2, 57,5, 35,8, 31,5, 31,3, 22,4, 13,2; EMAR (IEP): *m/z* 473 (2M - 2Na⁺ + 3H⁺); HPLC: 3,5 min.

40

Compuesto VIII, sal de sodio del ácido 2-(3-pentilfenil)propiónico

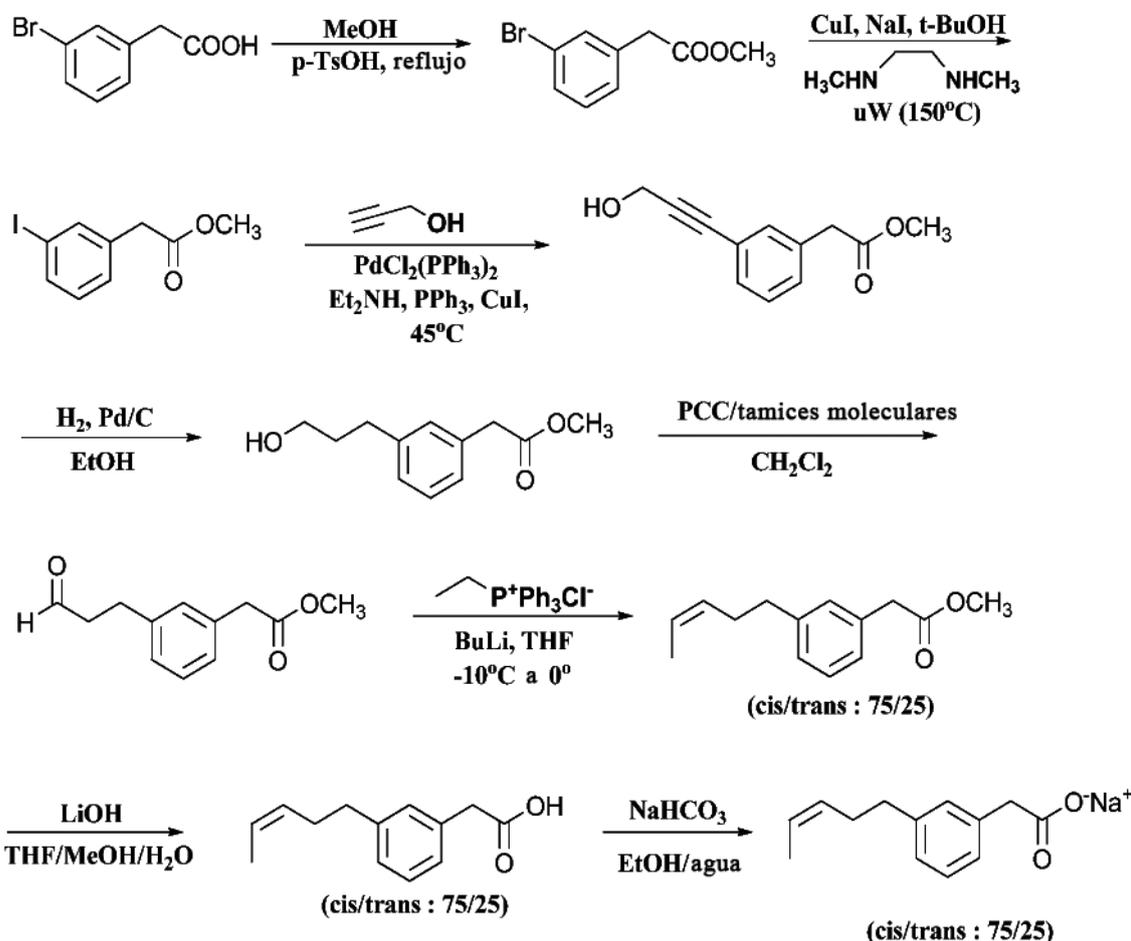
Se preparó el compuesto anterior como el compuesto I, partiendo de éster dietílico del ácido 2-metil-2-(3-pentilfenil)malónico. Se preparó este último haciendo reaccionar éster dietílico del ácido 2-(3-bromofenil)malónico con yoduro de metilo, seguido de acoplamiento de Suzuki usando éster pinacólico del ácido trans-1-pentilfenil-1-borónico y después reducción del doble enlace por hidrogenación. Sólido blanco; RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,19-6,95 (m, 4H), 3,54 (c, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,56 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,64-1,56 (m, 2H), 1,38 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,37-1,20 (m, 4H), 0,90 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); RMN-¹³C (CD₃OD): δ 182,2, 144,4, 142,5, 127,8, 127,6, 125,8, 124,7, 49,2, 35,9, 31,5, 31,3, 22,4, 19,0, 13,2; EMAR (IEP): *m/z* 221 (M-Na⁺ + 2H⁺); HPLC: 4,5 min.

50

Compuesto IX, sal de sodio del ácido 3-(3-butilfenil)propiónico

Se preparó el compuesto anterior como el compuesto IV, partiendo de 3-(3-but-1-enifenil)acrilato de *E*-metilo. Se preparó este último haciendo reaccionar isoftaldehído con carbometoximetilentrifenilfosforano seguido de reacción de Wittig usando bromuro de *n*-butiltrifenilfosfonio. Sólido blanco; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,10 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,01 (s, 1H), 6,94 (d, 2H, *J* = 7,0 Hz), 2,68 (t, 2H, *J* = 7,9 Hz), 2,43 (t, 2H, *J* = 7,7 Hz), 2,29 (t, 2H, *J* = 7,9 Hz), 1,40 (m, 2H, *J* = 7,4 Hz), 1,14 (m, 2H, *J* = 7,4 Hz), 0,72 (t, 3H, *J* = 7,4 Hz); RMN-¹³C (101 MHz, CD₃OD): δ 142,7; 142,4; 128,2; 128,0; 125,6; 125,4; 125,3; 40,1; 35,5; 33,9; 32,7; 22,2; 13,1; EMAR (IEP): *m/z* 209 (MH⁺); HPLC: 4,1 min.

55

Compuesto X, sal de sodio del ácido *E/Z*-(3-pent-3-enilfenil)acético

5

Etapa 1:

Se añadió ácido *p*-toluenosulfónico (5,4 g, 28,4 mmol) a una solución de ácido (3-bromofenil)acético (12,2 g, 56,8 mmol) en metanol (150 ml). Se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante 3 horas. Se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo en una mezcla de acetato de etilo/agua (3:2). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo usando una almohadilla de sílice, eluyendo con una mezcla de hexanos/acetato de etilo (9:1). Esto dio éster metílico del ácido (3-bromofenil)acético en forma de un aceite incoloro (11,7 g, 90 %). RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): δ= 7,46 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,65 (s, 2H); EMAR (IEP): m/z= 229 (MH⁺); HPLC: 3,8 min.

15

Etapa 2:

Se añadieron, bajo atmósfera de nitrógeno, yoduro de sodio (7,8 g, 52,4 mmol), *N,N'*-dimetiletilendiamina (0,3 ml, 2,6 mmol) y yoduro de cobre (0,3 g, 1,3 mmol) a una solución del éster (6,0 g, 26,2 mmol) en *tert*-butanol (24 ml). Se calentó la mezcla de reacción en un aparato de microondas a 145 °C durante 1 h. Se añadió agua (100 ml) y se extrajo el producto con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el producto por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con una mezcla de hexanos/acetato de etilo (8:2). Esto dio éster metílico del ácido 3-yodofenilacético en forma de un aceite incoloro (6,6 g, 86 %). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ= 7,63 (m, 1H), 7,58-7,61 (m, 1H), 7,23-7,26 (m, 1H), 7,05 (dd, *J*= 7,8 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,56 (s, 2H); EMAR (IEP): m/z= 277 (MH⁺).

25

Etapa 3:

Se mezcló el yodoéster (6,2 g, 22,5 mmol) con cloruro de paladio (0,16 g, 0,22 mmol), trifetilfosfina (59,0 mg, 0,22 mmol) y dietilamina (60 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron a esta mezcla yoduro de cobre (I) (43 mg, 0,22 mmol) y alcohol propargílico (1,57 g, 28,1 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante una noche a 45 °C. Se retiró la dietilamina a presión reducida y se añadieron 100 ml de agua. Se extrajo entonces la mezcla con acetato de etilo (3 x 30 ml) y se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida usando una mezcla de acetato de etilo/hexanos (30 %). Esto dio éster metílico de ácido [3-(3-hidroxi-prop-1-inoil)fenil]acético puro en forma de un aceite amarronado (3,8 g, 84 %). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ= 7,33-7,37 (m, 2H), 7,23-7,30 (m, 2H), 4,49 (d, J= 6,1 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 1,68 (t, J= 6,3 Hz, 1H); EMAR (IEP): m/z= 227 (MNa⁺); HPLC: 2,7 min.

Etapa 4:

Se añadió paladio al 10 %/carbono (0,30 g) al éster metílico (3,8 g, 18,7 mmol) en etanol (70 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se cambió la atmósfera por hidrógeno. Se agitó vigorosamente la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró la solución y se lavó el paladio/carbono con etanol (50 ml). Se concentró el filtrado y se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida, usando una mezcla de hexanos/acetato de etilo (3:2). Esto dio éster metílico del ácido 3-(3-hidroxi-propil)fenil]acético puro en forma de un aceite incoloro (3,20 g, 82 %). RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): δ= 7,21 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,07 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,56 (t, J= 7,6 Hz, 2H), 2,66 (t, J= 7,6 Hz, 2H), 1,78-1,85 (m, 2H); EMAR (IEP): m/z= 209 (MH⁺); HPLC: 2,6 min.

Etapa 5:

A 0 °C, bajo atmósfera de nitrógeno, se añadieron clorocromato de piridinio (1,44 g, 6,70 mmol) y tamices moleculares a una solución del éster metílico (0,9 g, 4,4 mmol) en diclorometano seco (20 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 20 min a 0 °C y durante 3 h a temperatura ambiente. Se añadió éter (20 ml), se filtró el precipitado y se lavó con éter (40 ml). Se evaporó el filtrado, dando éster metílico del ácido [3-(3-oxopropil)fenil]acético en forma de un aceite amarronado (0,9 g, 97 %). Se usó el aldehído en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ= 9,82 (t, J= 1,4 Hz, 1H), 7,24-7,28 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 2,95 (t, J= 7,6 Hz, 2H), 2,80 (t, J= 7,0 Hz, 2H).

Etapa 6:

Se disolvió el aldehído (0,9 g, 4,3 mmol) en tetrahidrofurano (9 ml). Se añadió, en un matraz separado que contenía una solución de bromuro de (etil)trifenilfosfonio (2,1 g, 5,6 mmol) en tetrahidrofurano seco (17 ml) a -10 °C, una solución de n-butillitio 2,3 M (1,94 ml, 5,8 mmol). Se agitó la solución naranja a esta temperatura durante 20 min y a 0 °C durante 40 min. Se añadió a esta solución el aldehído y se agitó la mezcla durante 1 h a 0 °C y a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió entonces agua (30 ml) y se extrajo la fase orgánica con éter (3 x 30 ml). Se lavaron las fases de éter combinadas con salmuera y se secaron. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo usando una mezcla de éter de petróleo/acetato de etilo (95 %) como eluyente. Esto dio éster metílico del ácido *E/Z*-3-pent-3-enilfenil]acético puro en forma de un aceite incoloro (0,25 g, 27 %). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ= 7,13-7,18 (m, 1H), 7,06-7,08 (m, 3H), 5,31-5,44 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,52 (d, J= 7,2 Hz, 2H), 2,57 (t, J= 7,8 Hz, 2H), 2,25-2,31 (m, 2H), 1,57 (dd, J= 3,3, 1,4 Hz, 3H).

Etapa 7:

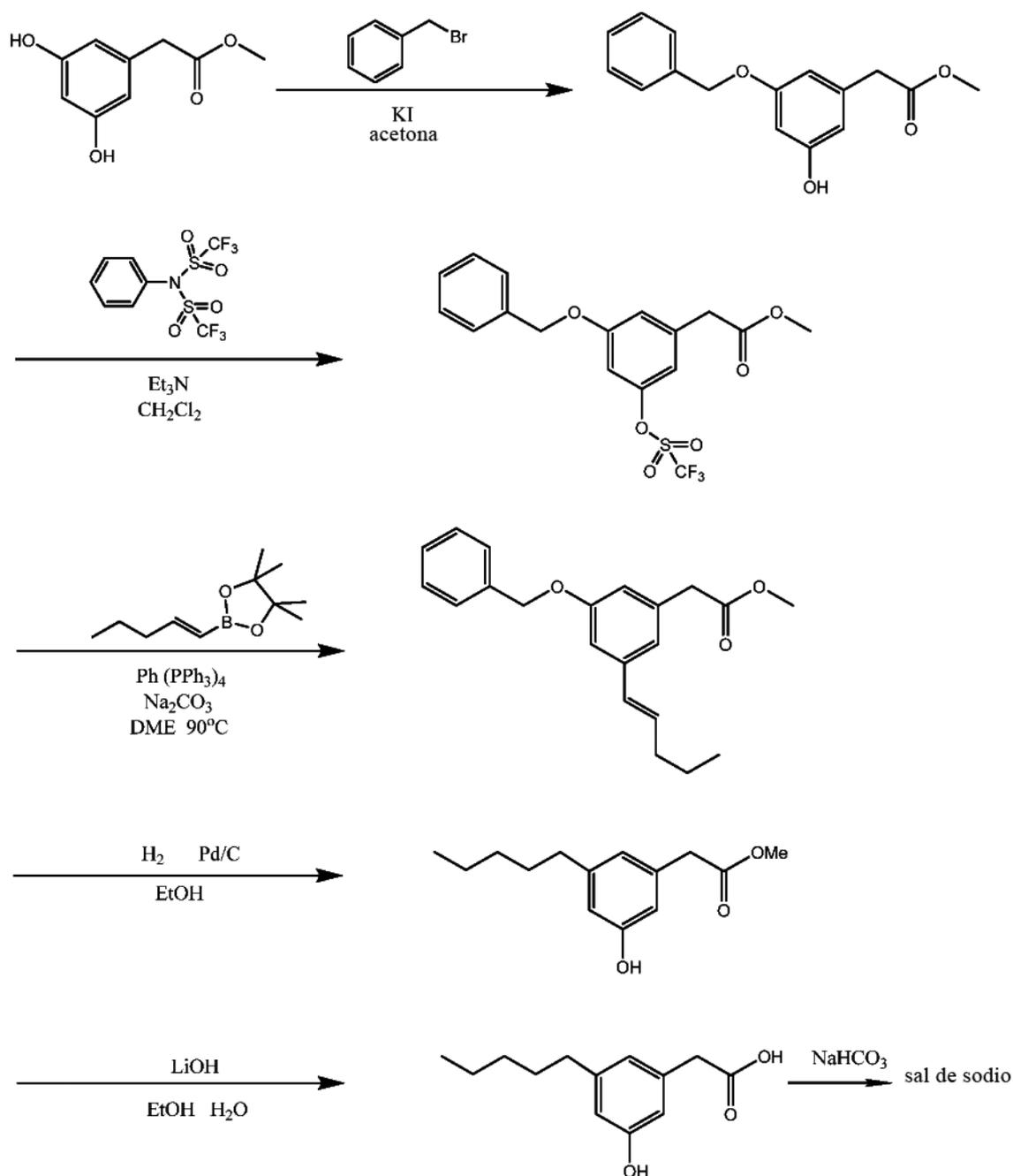
Se añadió hidróxido de litio (73 mg, 3,1 mmol) a una solución de la olefina (0,13 g, 0,60 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml), metanol (1,5 ml) y agua (1,5 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Se concentró el disolvente, se acidificó con HCl 2 M y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se secó la fase orgánica y se evaporó a alto vacío. Se purificó el producto bruto en una almohadilla de sílice con acetato de etilo/hexanos (20 %). Esto dio ácido *E/Z*-3-pent-3-enilfenil]acético puro (0,12 g, 100 %) en forma de un aceite incoloro. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ= 10,70-11,50 (s a, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,13-7,20 (m, 3H), 5,44-5,53 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,67-2,71 (m, 2H), 2,33-2,42 (m, 2H), 1,58-1,68 (m, 3H).

Etapa 8:

Se añadió bicarbonato (50 mg, 0,6 mmol) a una solución agitada del ácido (0,12 g, 0,6 mmol) en etanol (3 ml) y agua (2 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se concentró el disolvente, se diluyó el residuo con agua (70 ml) y se liofilizó la solución. Esto dio la sal de sodio del ácido *E/Z*-3-pent-3-

enilfenil)acético pura en forma de un sólido blanco (0,14 g, 90 %). RMN-¹H (400 MHz, D₂O): (principal, isómero E) δ= 7,12 (dd, J= 7,4 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,99 (d, J= 7,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 5,27-5,38 (m, 2H), 3,33 (s, 2H), 2,53-2,48 (m, 2H), 2,13-2,24 (m, 2H), 1,35-1,44 (m, 3H).

5 **Compuesto XI**, sal de sodio del ácido [3-hidroxi-5-pentilfenil]acético



Etapas 1:

10

Se trató una solución de [3,5-dihidroxifenil]acetato de metilo (2,1 g, 11,5 mmol) en acetona (100 ml) con carbonato

de potasio (2,4 g, 17,4 mmol), yoduro de potasio (0,38 g, 2,31 mmol) y bromuro de bencilo (1,5 ml, 12,7 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó la reacción con agua y se extrajo con diclorometano (x 3). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio y se evaporaron a vacío. Se purificó el material bruto en una columna Biotage™40M (sílice), eluyendo con acetato de etilo al 40 %/hexano, dando [3-benciloxi-5-hidroxifenil]acetato de metilo (1,0 g, 33 %). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,32-7,42 (m, 5H), 6,48 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,38-6,39 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,53 (s, 2H).

Etapa 2:

10 Se trató una solución del benciléter (1,04 g, 3,8 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) a 0 °C con *N*-fenilbis(trifluorosulfonil)imida (1,40 g, 3,9 mmol) y se añadió entonces lentamente trietilamina (0,6 ml, 4,1 mmol). Se agitó la reacción a 0 °C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante 1 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo entonces con dietiléter (x 2). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con hidróxido de sodio acuoso 1 M, agua (x 2) y cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron entonces sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a vacío, dando el producto bruto. La purificación en una columna Biotage™40M (sílice), eluyendo con acetato de etilo/hexano 0:1 a 1:4, dio [3-benciloxi-5-trifluorometanosulfoniloxifenil]acetato de metilo (1,2 g, 79 %). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,36-7,46 (m, 5H), 6,98 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,63 (s, 2H).

20 Etapa 3:

Se trató una solución de éster pinacólico del ácido *E*-1-penten-1-ilborónico (0,8 g, 3,9 mmol) en dimetoxietano (5 ml) con una solución del triflato (1,2 g, 3,0 mmol) en dimetoxietano (5 ml). Se trató la solución con paladio 0 (0,7 g, 0,6 mmol) y carbonato de sodio acuoso 2 M (1,3 ml, 2,6 mmol). Se calentó entonces la mezcla a 90 °C durante 3 días. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. Se evaporó el filtrado a vacío y se purificó el material bruto en una columna Biotage™25M (sílice), eluyendo con acetato de etilo/hexano 0:1 a 5:95, dando [3-benciloxi-5-[pent-1-enil]fenil]acetato de metilo (0,4 g, 40 %). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,36-7,47 (m, 5H), 6,90-6,92 (m, 2H), 6,79 (dd, *J* = 2,0, 2,0 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 6,24 (dt, *J* = 15,9, 6,8 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 2,20 (td, *J* = 7,4, 6,8 Hz, 2H), 1,51 (dt, *J* = 7,4 Hz, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

30

Etapa 4:

Se trató una solución del alqueno (0,4 g, 1,2 mmol) en etanol (13 ml) con paladio al 1 % sobre carbono (40 mg). Se agitó la mezcla bajo 1 atm de hidrógeno a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró la reacción, se evaporó a vacío y se purificó en una columna Biotage™25S (sílice), eluyendo con acetato de etilo/hexano 0:1 a 15:85, dando [3-hidroxi-5-pentilfenil]acetato de metilo (0,3 g, 93 %). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,64 (s, 1H), 6,58-6,60 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 2,51 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,55-1,59 (m, 2H), 1,28-1,34 (m, 4H), 0,88 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Etapa 5:

40 Se trató una solución del éster (0,3 g, 1,3 mmol) en etanol (12 ml) con agua (3 ml) e hidróxido de litio (155 mg, 6,4 mmol), y se agitó vigorosamente la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 ml), se lavó con diclorometano, se acidificó entonces a pH 1 con HCl acuoso 1 M y se extrajo con diclorometano (x 3). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio (0,3 g, 95 %). Se usó este material sin purificación adicional. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,66 (s, 1H), 6,58-6,59 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,52 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,55-1,59 (m, 2H).

Etapa 6:

50 Se trató una solución del ácido (0,27 g, 1,23 mmol) en etanol (6 ml) y agua (6 ml) con bicarbonato de sodio (0,1 g, 1,2 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante unas pocas horas. Se concentró el disolvente a vacío y se diluyó la solución con agua, se filtró (0,2 μm) y se liofilizó, dando [3-hidroxi-5-pentilfenil]acetato de sodio en forma de un sólido blanco (0,3 g, 95 %). P.f. 63-66 °C; RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 6,63 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 3,36 (s, 2H), 2,48 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,55-1,62 (m, 2H), 1,26-1,38 (m, 4H), 0,89 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); RMN-¹³C (101 MHz, CD₃OD): δ 177,79, 155,31, 142,36, 137,62, 119,08, 111,66, 111,18, 43,70, 34,17, 29,95, 29,56, 20,87, 11,64; EMAR (IEP): *m/z* 445,2 (2M - 2Na⁺ + 3H⁺), *m/z* 223 (M - Na⁺ + 2H⁺); HPLC: 3,5 min.

Compuesto de referencia XII, sal de sodio del ácido 4-pentilbenzoico

Se preparó el compuesto anterior como el compuesto I, partiendo de ácido 4-pentilbenzoico. Sólido blanco; RMN-¹H (400 MHz, D₂O): δ 7,61 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 7,12 (d, *J*= 8,5 Hz, 2H), 2,46 (t, *J*= 7,5 Hz, 2H), 1,38-1,45 (m, 2H), 1,04-1,15 (m, 4H), 0,65 (t, *J*= 7,0 Hz, 3H); RMN-¹³C (101 MHz, D₂O): δ 175,79, 147,29, 133,55, 129,15, 128,47, 35,07, 30,81, 30,45, 22,00, 13,42; EMAR (IEP): *m/z* 193 (M - Na⁺ + 2H⁺); HPLC: 4,3 min.

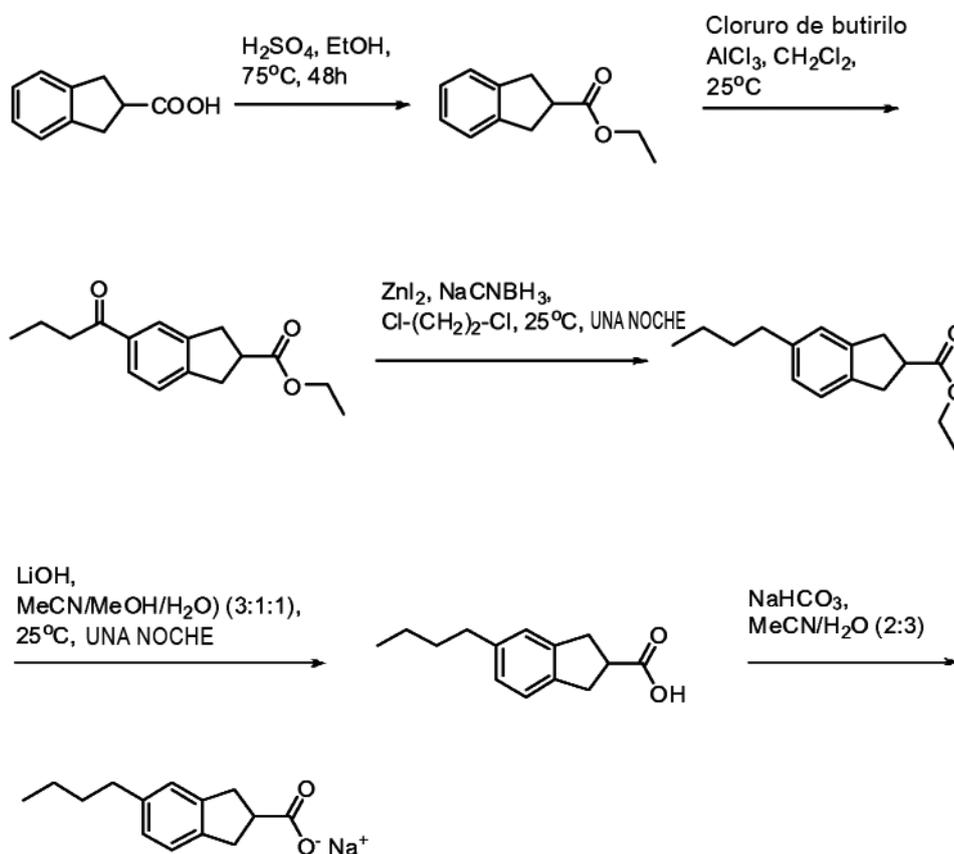
5

Compuesto de referencia XII, sal de sodio del ácido 3-hexilbenzoico

Se preparó el compuesto anterior como el compuesto IX, partiendo de benzoato de 3-[hex-1-enilo]. Se preparó este último haciendo reaccionar bromuro de pentiltrifenilfosfonio con 3-formilbenzoato de metilo. Sólido blanco; RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,74-7,79 (m, 2H), 7,20-7,36 (m, 2H), 2,63 (t, *J*= 7,6 Hz, 2H), 1,61-1,65 (m, 2H), 1,28-1,36 (m, 6H), 0,89 (t, *J*= 7,5 Hz, 3H); RMN-¹³C (101 MHz, CD₃OD): δ 174,64, 142,29, 137,65, 130,28, 129,13, 127,47, 126,50, 35,73, 31,74, 31,55, 28,89, 22,52, 13,28; EMAR (IEP): *m/z* 207 (M - Na⁺ + 2H⁺); HPLC: 3,0 min.

15

Compuesto XIV, sal de sodio del ácido 5-butilindano-2-carboxílico



Etapa 1:

- 20 Se añadió H₂SO₄ concentrado (9 ml) a una solución de ácido indano-2-carboxílico (2,50 g) en etanol (77 ml) a 25 °C. Se agitó la solución incolora a 75 °C durante un periodo de 48 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y se diluyó el residuo con diclorometano (10 ml) y agua (10 ml). Se llevó el pH de la solución de 1 a 14. Se separaron dos capas y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (30 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a alto vacío. Se purificó el sólido obtenido en una columna Biotage™ 40M (sílice hexanos/acetato de etilo 1:0 a 97:3), dando éster etílico del ácido indano-2-carboxílico. Aceite blanquecino; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,22-7,14 (m, 4H), 4,19 (c, *J*= 7,04 Hz, 4H), 3,36-3,10 (m, 5H), 1,29 (t, *J*= 7,04 Hz, 3H); EMAR (IEP): *m/z* 190 (MH⁺); HPLC: 4,3 min.

Etapa 2:

Se añadió cloruro de butirilo (0,8 ml, 7,9 mmol) a una mezcla del éster etílico y AlCl_3 (2,5 g, 18,5 mmol) en diclorometano (20 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 h, se vertió la reacción en una mezcla de hielo y HCl 1 N. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (30 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. Se purificó el residuo bruto en una columna Biotage™ 40 L (sílice, hexanos/acetato de etilo 1:0 a 8:2), produciendo éster etílico del ácido 5-butirilindano-2-carboxílico en forma de un aceite incoloro (1,0 g, 50 %); RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,80-7,77 (m, 2H), 7,27 (d, $J=8,61$ Hz, 1H), 4,18 (c, $J=7,04$ Hz, 4H), 3,36-3,10 (m, 5H), 2,91 (t, $J=7,24$ Hz, 2H), 1,78-1,65 (m, 2H), 1,28 (t, $J=7,04$ Hz, 3H), 0,99 (t, $J=7,24$ Hz, 3H); EMAR (IEP): m/z 261 (MH^+); HPLC: 4,5 min.

10

Etapa 3:

Se añadieron yoduro de cinc (1,04 g, 3,25 mmol) y cianoborohidruro de sodio (1,0 g, 16,3 mmol) a una solución agitada de la cetona (0,56 g, 2,17 mmol) en 1,2-dicloroetano (11 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante un periodo de 20 h. Se filtró la reacción a través de una almohadilla de Celite y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo bruto en una columna Biotage™ 25M (sílice, hexanos/acetato de etilo 1:0 a 8:2), produciendo éster etílico del ácido 5-butirilindano-2-carboxílico (0,4 g, 77 %). RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,11 (d, $J=7,83$ Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,98 (d, $J=7,63$ Hz, 1H), 4,18 (c, $J=7,24$ Hz, 2H), 3,37-3,14 (m, 5H), 2,57 (t, $J=7,63$ Hz, 2H), 1,62-1,54 (m, 2H), 1,40-1,27 (m, 5H), 0,93 (t, $J=7,24$ Hz, 3H); HPLC: 5,5 min.

20

Etapa 4:

Se añadió hidróxido de litio (0,3 g, 10,7 mmol) a una solución del éster (0,4 g, 1,65 mmol) en una mezcla de acetonitrilo/metanol/agua (5 ml, 3:1:1). Se agitó la reacción a 25 °C durante 15 h. Después de la evaporación del disolvente, se extrajo el residuo con diclorometano (30 ml). Se acidificó la fase acuosa con HCl 1 N hasta pH= 4, y se extrajo entonces con diclorometano (2 x 25 ml). Se secaron los extractos orgánicos sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. Se purificó el residuo bruto en una columna Biotage™ 12M (sílice, hexanos/acetato de etilo 1:0 a 7:3), produciendo ácido 5-butirilindano-2-carboxílico (0,3 g, 90 %). HPLC: 4,3 min. Se añadió bicarbonato de sodio a una solución del ácido (0,32 g, 1,49 mmol) en una mezcla de acetonitrilo/agua (5 ml, 2:3). Se agitó la reacción durante una noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación del acetonitrilo, se diluyó el residuo con agua (4 ml). Se filtró la solución a través de un filtro de 0,45 μm y se liofilizó. Esto dio sal de sodio del ácido 5-butirilindano-2-carboxílico pura. Sólido blanco; RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 7,02 (d, $J=7,63$ Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,88 (d, $J=7,63$ Hz, 1H), 3,18-3,04 (m, 5H), 2,54 (t, $J=7,63$ Hz, 2H), 1,59-1,51 (m, 2H), 1,37-1,28 (m, 2H), 0,92 (t, $J=7,24$ Hz, 3H); RMN- ^{13}C (101 MHz CD_3OD): δ 183,2, 143,1, 140,7, 140,2, 126,2, 123,9, 123,6, 37,2, 36,9, 35,4, 34,1, 22,1, 13,1; EMAR (IEP): m/z 201 (MH^+-NaOH); HPLC: 4,3 min.

35

Ejemplo 2: Estudios de quimioprotección

Se inmunosuprimieron ratones C57BL/6 hembra de 6 a 8 semanas de edad mediante tratamiento con ciclofosfamida 200 mg/kg administrada por vía intravenosa el día 0. Para examinar el efecto inmunoprotector del compuesto I, se pretrataron los ratones por vía oral los días -3, -2 y -1 con el compuesto. Se sacrificaron los ratones el día +5 mediante punción cardíaca y dislocación cervical. Se registró entonces la observación patológica macroscópica de los fémures (como fuente de células de médula ósea). Después del sacrificio, se trituraron los tejidos en tampón de PBS y se contaron las células en un hemacitómetro.

45

Se observó un aumento significativo del recuento total de células de médula ósea con el pretratamiento oral con compuesto I en ratones tratados con ciclofosfamida (**Figura 1**). Además, se observó un aumento del recuento de células de médula ósea blanca con el pretratamiento oral con compuesto I en ratones inmunosuprimidos con ciclofosfamida (**Figura 2**).

50

Se observó también un aumento del recuento de células de médula ósea roja con el pretratamiento oral con compuesto I en ratones inmunosuprimidos con ciclofosfamida (**Tabla 1**). Además, el compuesto I aumenta los glóbulos rojos en circulación.

55

Tabla 1. Efecto del compuesto I sobre el recuento de células de médula ósea roja y glóbulos rojos

	Células de médula ósea roja (10^6)	Glóbulos rojos (10^9)
Control	20,3	7,1
Ciclofosfamida	8,1	5,7
Compuesto I	11,5	7,0

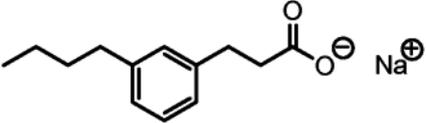
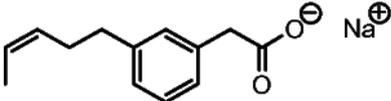
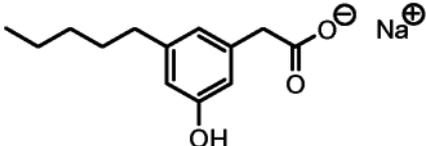
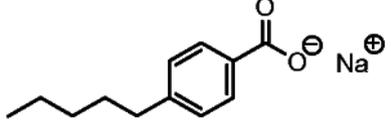
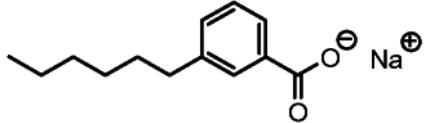
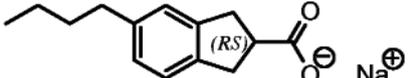
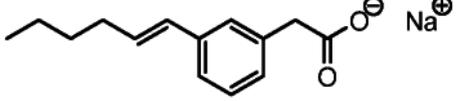
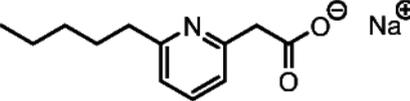
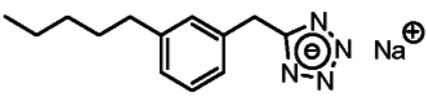
Se prepararon también compuestos adicionales relacionados con el compuesto I y se ensayó la actividad biológica. La **Tabla 2** resume la actividad de esos compuestos adicionales. Los resultados de esta tabla se expresan dependiendo de su grado de actividad sobre la hematopoyesis/eritropoyesis en comparación con la actividad del compuesto I, donde: ++++ designa mayor actividad que el compuesto I, +++ designa de 70 a 100 % de la actividad del compuesto I, ++ designa 40-70 % de la actividad del compuesto I, + designa 5-40 % de la actividad del compuesto I y "n/a" indica que no se ha ensayado el compuesto.

10

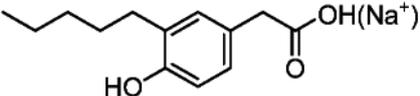
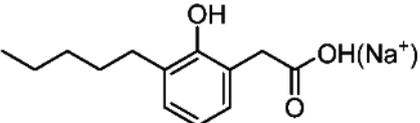
Tabla 2. Efecto de los compuestos seleccionados sobre la hematopoyesis/eritropoyesis

Nº de compuesto	Estructura	Resultados <i>in vivo</i>
I		+++
II		+++
III		+
IV		+++
V		++
VI		++
VII		+++
VIII		++

(continuación)

IX		++
X		+++
XI		++++
XII (referencia)		++
XIII (referencia)		+++
XIV		++
XV		++
XVI		++
XVII		++

(continuación)

XVIII		n/a
XIX		n/a

Ejemplo 3: Efecto de los compuestos sobre el modelo de inflamación por bolsa de aire

5 Se cree que la inflamación inducida por LPS en el modelo de bolsa de aire de rata imita el proceso patológico que ocurre en las enfermedades articulares tales como artritis. Esto es debido a que los tejidos conectivos formados a lo largo de la bolsa de aire son similares a los encontrados en enfermedades articulares crónicas. La inflamación inducida por LPS y las enfermedades articulares crónicas comparten otros rasgos incluyendo PGE₂, infiltración de neutrófilos, formación de citocinas y daño de tejido notablemente elevados.

10

Se produjo una cavidad de aire el día -6 mediante inyección subcutánea de 20 ml de aire estéril en el área intracapsular del dorso de ratas de Lewis macho (175-200 g). Se inyectaron 10 ml adicionales de aire en la cavidad el día -3 para mantener el espacio abierto. El día 0, se administraron los compuestos por vía intravenosa y 1 hora después se inyectó lipopolisacárido (LPS: 2,5 ml, 2 µg/ml en PBS) en la bolsa para producir una reacción inflamatoria. Dos horas después del tratamiento con LPS, se sacrificaron los animales por asfixia con CO₂ y se inyectaron 5 ml de PBS/heparina (10 U/ml)/indometacina (36 µg/ml) en la bolsa. Se recogió el fluido de la bolsa y se determinó la PGE₂ en los exudados de bolsa por ELISA.

Como se ilustra en la **Figura 3**, la administración oral de compuesto I induce una inhibición significativa de PGE₂ 20 horas después de la administración de LPS. La inhibición conseguida por el compuesto I era similar a la obtenida con el control positivo indometacina.

Ejemplo 4: Efecto de los compuestos sobre la producción de óxido nítrico en células RAW264.7

25 El estrés oxidativo y la inflamación están relacionados con varias enfermedades crónicas incluyendo, pero sin limitación, enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes, artritis, enfermedad de Alzheimer y enfermedad autoinmune. El óxido nítrico (NO) producido por la óxido nítrico sintasa se ha identificado como una molécula importante implicada en inflamación y sepsis. La óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) no se expresa en condiciones normales. Sin embargo, después de exposición a estimulantes endógenos y exógenos, puede inducirse en diversas células tales como macrófagos, células de músculo liso y hepatocitos, desencadenando varias respuestas celulares desventajosas, tales como inflamación. Por ello, el nivel de iNOS puede reflejar el grado de inflamación, permitiendo así la evaluación de los efectos de los fármacos sobre el proceso inflamatorio.

Se realizó el análisis del efecto de los compuestos seleccionados sobre la producción de NO en células RAW264.7 (de tipo macrófago). Se cultivaron las células RAW264.7 con LPS 1 µg/ml e interferón 0,5 ng/ml en presencia o ausencia de compuestos durante 16 horas en una atmósfera humidificada de 95 % de aire-5 % de dióxido de carbono a 37 °C. Se midió la medida de óxido nítrico en el medio de cultivo usando el reactivo de Griess después de una incubación de 30 minutos a temperatura ambiente. Se leyó la absorbancia a 548 nm y se comparó con soluciones estándares de NaNO₂. Se valoró la viabilidad celular con la adición de 50 µl de MTT. Después de una incubación de 4 horas, se retiró el medio y se añadieron 150 µl de DMSO para disolver los cristales. Se leyó la densidad óptica de cada muestra a 570 nm frente a un blanco preparado a partir de pocillos exentos de células.

La **Figura 4** representa el efecto de compuestos representativos seleccionados sobre la producción de NO. Todos los compuestos inducen una inhibición significativa de la producción de NO de manera dependiente de la dosis.

45

Ejemplo 5: Efecto *in vivo* del compuesto I sobre la protección del riñón en el modelo de rata nefrectomizada

5/6

Se realizó la demostración del efecto de protección *in vivo* del compuesto I sobre tejido renal en el modelo de rata nefrectomizada 5/6 (Nx) usando el siguiente procedimiento. Se sometieron ratas Wistar macho de 6 semanas a nefrectomía 5/6 u operaciones ficticias. Bajo anestesia de flutano, se consiguió la ablación renal retirando dos tercios del riñón izquierdo seguido de una nefrectomía unilateral derecha 7 días después. Las ratas con tratamiento ficticio experimentaron exposición de los riñones y retirada de la grasa perirrenal. 21 días después de la primera operación, se asignaron aleatoriamente las ratas en el estudio por su índice de filtración glomerular (IFG) de creatinina reducido, indicativo de una disfunción del riñón. Se procuró a los animales que experimentaron la operación ficticia vehículo (solución salina) y se usaron como controles. Se dividieron los animales Nx en grupos que reciben el vehículo o compuesto I. Se procuró solución salina o compuesto I por sonda nasogástrica una vez al día hasta el sacrificio. Se midió el IFG cada tres semanas para valorar la gravedad de este modelo de enfermedad renal terminal. Se sacrificaron las ratas el día 190.

15 La **Figura 5** representa el IFG (aclaramiento de creatinina) en ratas Nx y Nx tratadas con compuesto I en comparación con animales con tratamiento ficticio. El compuesto I mejora el IFG en dos veces para el día 190.

La **Figura 6** representa la mejora del IFG en ratas Nx y Nx tratadas con el compuesto I durante el periodo de tratamiento, en comparación con el IFG inicial (antes del tratamiento) el día 21. Se observó una mejora del 50 % del IFG en ratas Nx tratadas con el compuesto I, en comparación con un deterioro del 50 % del IFG en ratas Nx (control).

Ejemplo 6: Efecto *in vivo* del compuesto I sobre la cardioprotección en ratas nefrectomizadas 5/6

25 Se realizó la demostración del efecto cardioprotector *in vivo* del compuesto I en el modelo de rata nefrectomizada 5/6 (Nx), usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1. Brevemente, se registró la presión cardiaca con un aparato RTBP 2000™ (Kent Scientific) en ratas nefrectomizadas 5/6 para demostrar que el compuesto I ejerce un efecto protector sobre el corazón en varias ratas nefrectomizadas 5/6 afectadas gravemente. Se observó una disminución significativa de la presión sanguínea en ratas Nx tratadas con compuesto I (**Figura 7**).

30 **Ejemplo 7: Efecto *in vivo* del compuesto I sobre la protección renal en el modelo de nefrotoxicidad inducida por doxorubicina**

35 Se realizó la demostración del efecto de protección *in vivo* de la administración oral de compuesto I en el modelo de nefrotoxicidad inducido por doxorubicina usando el siguiente procedimiento. Se trataron ratones C57Bl/6 (6-10 semanas de edad) con compuesto I profilácticamente del día -3 al día 10 o se trataron terapéuticamente del día 1 a al 10. Se indujo la nefrotoxicidad mediante una inyección intravenosa de doxorubicina 10 mg/kg el día 0. Se monitorizaron la seroalbúmina y creatinina los días 4, 7, 9 y 11.

40 El tratamiento profiláctico con el compuesto I inhibe la disminución de seroalbúmina inducida por la doxorubicina. El tratamiento terapéutico con compuesto I no tiene efecto sobre el nivel de seroalbúmina inducido por doxorubicina (**Figura 8**).

45 El tratamiento profiláctico con compuesto I inhibe el aumento de la creatinina sérica inducido por doxorubicina. El tratamiento terapéutico con compuesto I inhibe también el aumento del nivel de creatinina sérica inducido por doxorubicina (**Figura 9**).

50 La doxorubicina es bien conocida por inducir nefrotoxicidad y cardiotoxicidad. La **Figura 10** representa la puntuación de lesiones histológicas de riñón determinadas por histoquímica en el modelo de nefrotoxicidad inducida por doxorubicina. Como se muestra en la **Figura 9**, la doxorubicina induce lesiones de riñón significativas el día 7 y 11. Los tratamientos profiláctico (predoxorubicina) y terapéutico (postdoxorubicina) con compuesto I reducen las lesiones de riñón a nivel tubular inducidas por doxorubicina.

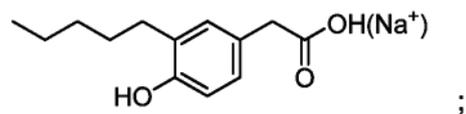
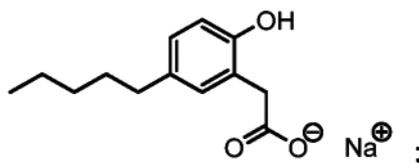
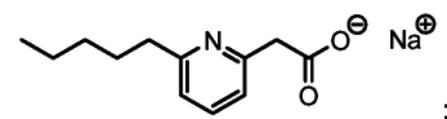
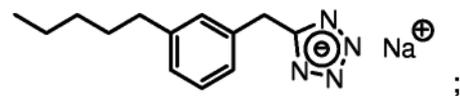
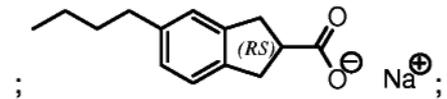
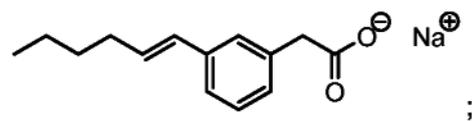
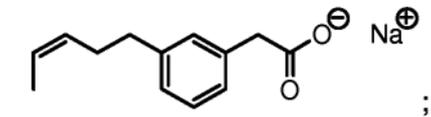
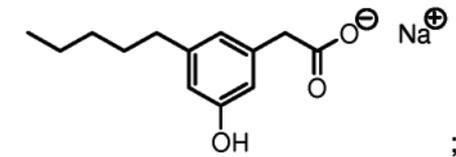
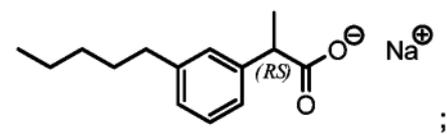
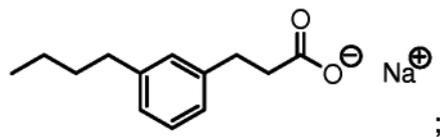
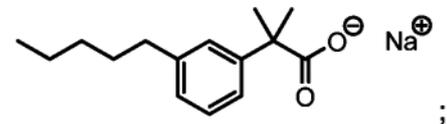
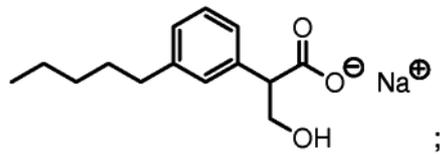
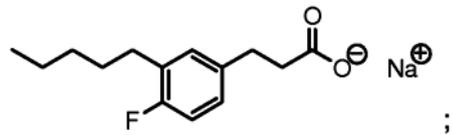
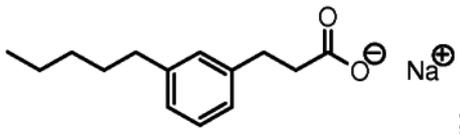
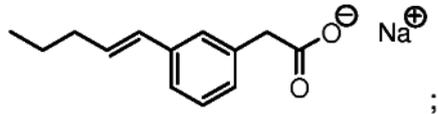
55 La doxorubicina induce lesiones tempranas principalmente en la región tubular. La toxicidad se extiende además a los glomérulos (aproximadamente el día 11 postdoxorubicina). La **Figura 11** representa microfotografías histológicas de lesiones inducidas por doxorubicina en ratones de control y tratados con compuesto I (tratamiento profiláctico). La doxorubicina induce la apoptosis, fibrosis y esclerosis de células de riñón y la acumulación de proteínas en las regiones tubulares afectadas. El tratamiento profiláctico o terapéutico con compuesto I protege al riñón ante la toxicidad de la doxorubicina.

El mecanismo mediante el cual el compuesto I parece proteger ante la nefrotoxicidad inducida por doxorubicina, implica la inhibición de la fibrosis como se demuestra por la inhibición significativa de la expresión de CTGF en riñones tratados con compuesto I. La **Figura 12** ilustra la expresión de ARNm de CTGF. La doxorubicina aumenta en un 24,1 % la expresión de ARNm de CTGF en riñones. El pretratamiento con compuesto I induce una disminución significativa de la expresión de CTGF, ilustrando así la actividad antifibrótica del compuesto I.

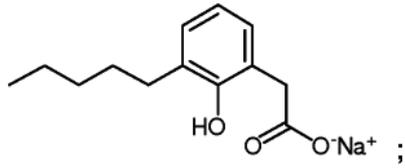
El CTGF se regula también por TGF- β . La **Figura 13** ilustra la expresión de ARNm de TGF- β en riñones. La doxorubicina aumenta un 73 % la expresión de ARNm de TGF- β en riñones. El pretratamiento con compuesto I induce una disminución de un 26 % de la expresión de TGF- β .

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de entre el grupo consistente en:

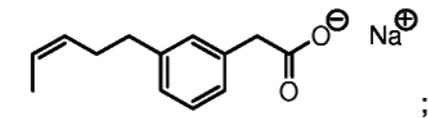
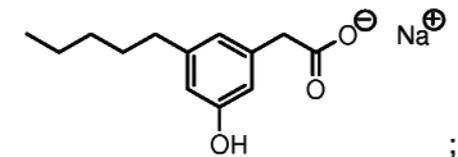
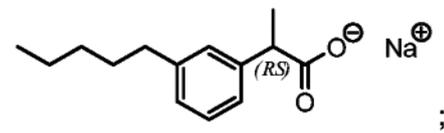
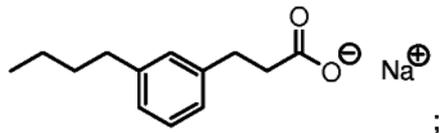
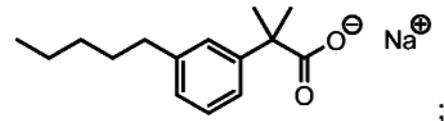
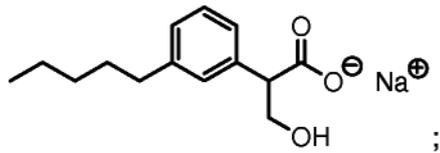
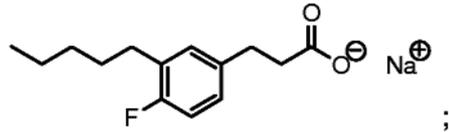
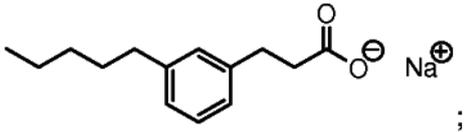
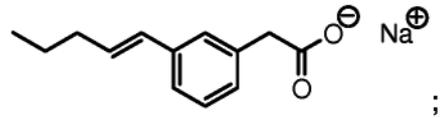
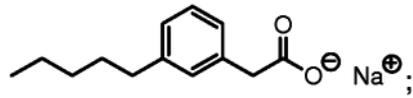


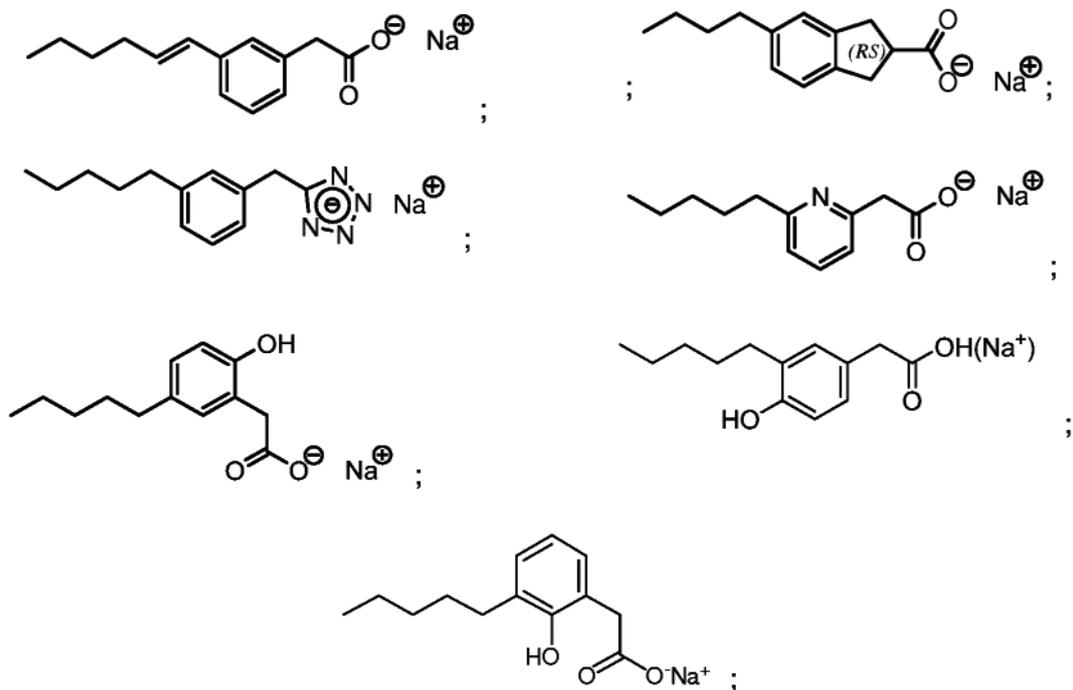
y



y la forma ácida del mismo, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 2. Un compuesto seleccionado de entre el grupo consistente en:





5 y la forma ácida del mismo, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o el compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 2, donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de adición de base que es un contraión metálico seleccionado de entre el grupo consistente en sodio, magnesio, potasio y litio, preferiblemente sodio.

10

4. El compuesto o compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para la prevención y/o el tratamiento de una afección seleccionada de entre el grupo consistente en (i) trastornos sanguíneos; (ii) trastornos renales, nefropatías y/o complicaciones de trastornos renales; (iii) enfermedades relacionadas con la inflamación; y (iv) trastornos relacionados con el estrés oxidativo.

15

5. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 4, donde el trastorno sanguíneo es anemia o neutropenia.

6. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 4, donde el compuesto es para estimular la hematopoyesis y/o eritropoyesis en el sujeto.

20

7. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 4, donde el compuesto es para nefroprotección ante los efectos tóxicos que surgen de un tratamiento con un agente quimioterapéutico.

8. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 4, donde la enfermedad relacionada con la inflamación es una enfermedad inflamatoria inmunomediada, una enfermedad autoinmune, artritis, lupus sistémico eritematoso (LSE), púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), glomerulonefritis, vasculitis, artritis psoriásica, psoriasis, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria, espondilitis anquilosante, síndrome de Sjögren, enfermedad de Still, uveítis, escleroderma, miositis, síndrome de Reiter o síndrome de Wegener.

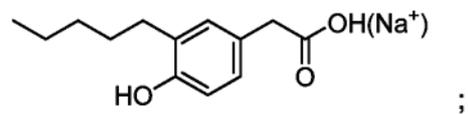
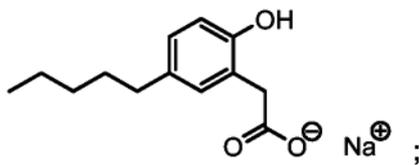
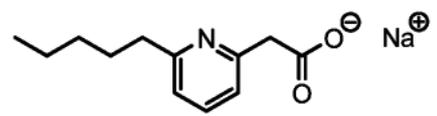
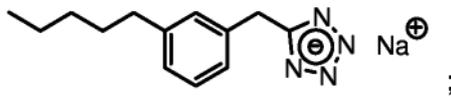
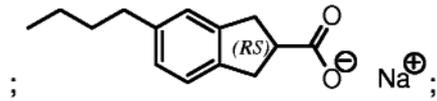
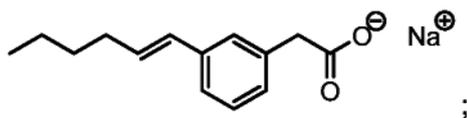
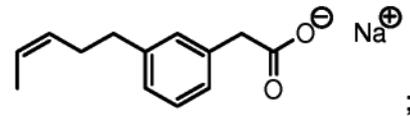
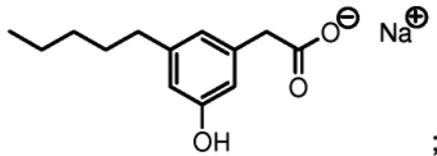
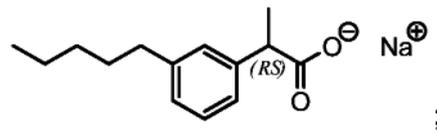
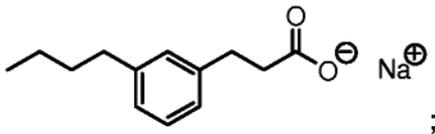
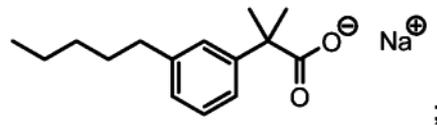
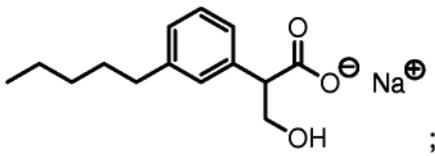
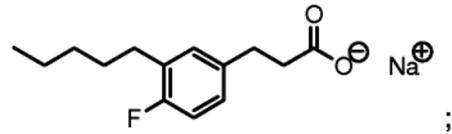
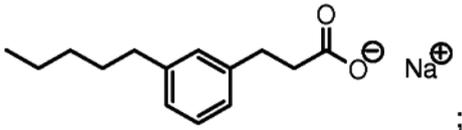
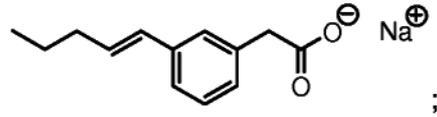
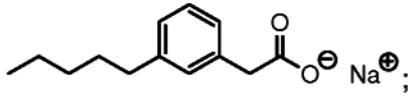
25

9. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 4, donde el trastorno renal es el resultado de nefrectomía, quimioterapia, hipertensión, diabetes, insuficiencia cardíaca congestiva, lupus, anemia falciforme, enfermedades inflamatorias infecciosas, enfermedades autoinmunes o nefropatías asociadas a VIH; o donde el trastorno renal es trasplante de riñón, nefropatía, enfermedad renal crónica (ERC), glomerulonefritis, enfermedad del riñón poliquístico, nefromegalia, síndrome nefrótico, enfermedad renal terminal (ERT), insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica, enfermedad intersticial, nefritis, esclerosis, induración, endurecimiento de tejidos y/o vasos, fibrosis renal, cicatrización, trastornos proliferativos asociados al riñón, nefropatía, fibrosis de riñón,

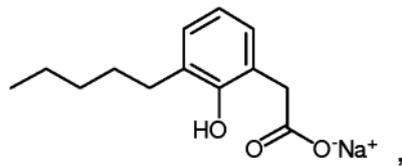
30

35

- enfermedades glomerulares, insuficiencia renal crónica, nefropatía hipertensiva, nefropatía diabética, nefropatía analgésica, glomerulopatías inmunomediadas, nefropatía por IgA, enfermedad de Berger, nefritis por lupus, nefropatía isquémica, nefropatía asociada a VIH, nefropatía membranosa, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, nefropatía inducida por medios de radiocontraste, nefropatía tóxica, nefrotoxicidad inducida por analgésicos,
- 5 nefropatía por cisplatino, nefropatía por trasplante, anormalidad glomerular, lesión glomerular, lesión capilar glomerular, fibrosis tubular, apoptosis, fibrosis o esclerosis de células de riñón o acumulación de proteínas en regiones tubulares; o
- donde la complicación de trastorno renal es enfermedad vascular, complicaciones macrovasculares, complicaciones microvasculares, enfermedades cardiovasculares, arteriosclerosis, aterosclerosis, enfermedad arterial coronaria,
- 10 insuficiencia cardíaca congestiva, infarto cerebral, angina, enfermedad cardíaca isquémica, infarto de miocardio, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperlipoproteinemia, síndrome metabólico, obesidad, anemia, edema, pancreatitis, huesos débiles, mala salud nutricional o daño nervioso.
- 15
10. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 9, donde el trastorno renal es fibrosis renal.
11. El compuesto para uso de la reivindicación 4, donde el compuesto es para mejorar el aclaramiento de creatinina y/o el aclaramiento de ácido úrico en el sujeto.
12. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 4, donde el trastorno relacionado con el estrés
- 20 oxidativo se selecciona de entre el grupo consistente en enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes, artritis, aterosclerosis, enfermedad de Parkinson, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, enfermedad de Alzheimer, síndrome de fatiga crónica y enfermedades autoinmunes.
13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado de entre el grupo
- 25 consistente en:



y



y la forma ácida del mismo, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, que comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable.