

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 664 816**

51 Int. Cl.:

C07C 59/90	(2006.01)	C07C 59/68	(2006.01)
A61K 31/192	(2006.01)	C07C 59/84	(2006.01)
A61K 31/196	(2006.01)	C07C 62/38	(2006.01)
A61K 31/222	(2006.01)	C07C 65/32	(2006.01)
A61K 31/235	(2006.01)	C07C 69/92	(2006.01)
C07C 217/84	(2006.01)		
C07C 229/18	(2006.01)		
C07C 323/20	(2006.01)		
C07C 323/52	(2006.01)		
C07C 323/62	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.10.2011 PCT/CA2011/001176**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.05.2012 WO12055014**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2011 E 11835381 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2018 EP 2632885**

54 Título: **Compuestos de carboxilato de fenilcetona y usos farmacéuticos de los mismos**

30 Prioridad:

27.10.2010 US 407068 P

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

23.04.2018

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;
ABBOTT, SHAUN;
GAGNON, LYNE;
GROUX, BRIGITTE;
LAURIN, PIERRE y
BIENVENU, JEAN-FRANCOIS**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 664 816 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 de carboxilato de fenilcetona y usos farmacéuticos de los mismos

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a compuestos de carboxilato de fenilcetona y a composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos que pueden usarse para la prevención o el tratamiento de diversas enfermedades y afecciones que surgen a partir de anemia, neutropenia, leucopenia, inflamación y/o fibrosis en sujetos.

10 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION*****Trastornos de la sangre***

15 La hematopoyesis (hema = sangre) se refiere al proceso de formación, desarrollo y diferenciación de todos los tipos de células sanguíneas. Todos los componentes sanguíneos celulares se derivan de células madre hematopoyéticas, incluidos los leucocitos y los eritrocitos. Los leucocitos o glóbulos blancos (WBC) contienen las células del sistema inmune que defienden el cuerpo contra enfermedades infecciosas y materiales extraños. Los eritrocitos son las células tipo disco, no nucleadas, bicóncavas, que contienen hemoglobina y estas células son esenciales para el transporte de oxígeno. Una reducción en el número de glóbulos blancos se denomina leucopenia, mientras que la anemia se refiere a la afección que existe cuando hay una reducción por debajo de lo normal en el número de eritrocitos, la cantidad de hemoglobina, o el volumen de glóbulos rojos concentrados en la sangre. Los trastornos de la sangre y los diversos tipos de leucopenia y anemia se pueden producir por una diversidad de causas subyacentes, incluyendo quimioterapia (por ejemplo, anemia inducida por quimioterapia) y cánceres (por ejemplo, anemia relacionada con el cáncer). Por lo tanto, existe la necesidad de nuevas composiciones que puedan usarse para estimular la hematopoyesis y para abordar los efectos secundarios no deseados de la mielosupresión inducida por quimioterapia y radioterapia.

Inflamación

30 La enfermedad inflamatoria inmunomediada (IMID) se refiere a cualquiera de un grupo de condiciones 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 inmune normal. La enfermedad autoinmune se refiere a cualquiera de un grupo de enfermedades o trastornos en los que la lesión tisular se asocia con una respuesta inmune humoral y/o mediada por células a los constituyentes corporales o, en un sentido más amplio, una respuesta inmune para sí misma. Los tratamientos actuales para las enfermedades autoinmunes se pueden clasificar en general en dos grupos: los fármacos que amortiguan o suprimen la respuesta inmune a sí mismos y aquellos que abordan los síntomas que surgen de la inflamación crónica. En mayor detalle, los tratamientos convencionales para enfermedades autoinmunes (por ejemplo, principalmente artritis) son (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 (DMARD) 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 existen numerosas terapias disponibles, los tratamientos convencionales no son rutinariamente eficaces. Más problemática es la toxicidad adjunta, que a menudo prohíbe 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 inflamación, incluyendo enfermedades autoinmunes crónicas y no crónicas.

50 ***Fibrosis y enfermedad renal***

La fibrosis se refiere a la formación o desarrollo de exceso de tejido conectivo fibroso en un órgano o tejido que puede producirse como parte del proceso de cicatrización de heridas en el tejido dañado. Se puede ver como una forma exagerada de cicatrización de heridas que no se resuelve por sí misma.

55 La fibrosis puede producirse en la piel, pero también puede producirse en órganos internos tales como el riñón, el corazón, el pulmón, el hígado y el cerebro. En el caso de los órganos, la fibrosis a menudo precederá a la esclerosis y a la parada posterior del órgano afectado. Por supuesto, la consecuencia más común del fallo orgánico completo es la muerte. Por lo tanto, por ejemplo, la fibrosis pulmonar es una causa importante de morbilidad y mortalidad. Se asocia con el uso de altas dosis de quimioterapia (por ejemplo, bleomicina) y trasplante de médula ósea. La fibrosis

pulmonar idiopática (IPF) es una enfermedad fibrótica pulmonar cuya supervivencia media es de cuatro a cinco años después del inicio de los síntomas. Actualmente no hay fármacos antifibróticos eficaces aprobados para las necesidades humanas. Por lo tanto, existe la necesidad de compuestos que sean útiles para el tratamiento de enfermedades fibróticas.

5 La fibrosis renal es la ruta común subyacente a la progresión de la lesión renal crónica a la enfermedad renal terminal. El riñón es un órgano estructuralmente complejo que cumple una serie de funciones importantes: la excreción de los productos de desecho del metabolismo, la regulación del agua corporal y la sal, el mantenimiento del equilibrio ácido, y la excreción de una diversidad de hormonas y autocoides. Las enfermedades del riñón son complejas, pero su estudio se facilita al dividirlos por sus efectos sobre cuatro componentes morfológicos básicos: glomérulos, túbulos, intersticio y vasos sanguíneos. Desafortunadamente, algunos trastornos afectan a más de una estructura y la interdependencia anatómica de las estructuras en el riñón implica que el daño a uno casi siempre afecta secundariamente a los demás. Por lo tanto, cualquiera que sea el origen, existe una tendencia a que todas las formas de enfermedad renal finalmente destruyan los cuatro componentes del riñón, lo que culmina en insuficiencia renal crónica. Por ejemplo, en enfermedades autoinmunes tales como diabetes mellitus, los riñones son las principales dianas para padecer daños o lesiones tisulares. La nefrectomía, o extirpación renal, un procedimiento que a veces se realiza en pacientes con cáncer de riñón (por ejemplo, carcinoma de células renales), puede afectar negativamente la función renal en el riñón restante. La quimioterapia y la terapia inmunosupresora también son una fuente de efectos nocivos para los riñones. Por lo tanto, existe la necesidad de fármacos con un buen perfil de seguridad que se puedan administrar a pacientes con enfermedad renal. También existe la necesidad de compuestos farmacéuticos que puedan prolongar la salud del riñón o protegerlo del deterioro hasta el punto en que el riñón ya no puede funcionar.

25 El documento GB 1415295 A describe ácido p-carbonil-fenoxi-carboxílico y derivados del mismo, que se pueden usar como agentes terapéuticos, y actúan, en particular, sobre el sistema nervioso central, o como agentes antiinflamatorios o normolipemiantes.

30 El documento US 2004/024206 A1 describe compuestos de pirimidina que se pueden usar para tratar un trastorno relacionado con la sobreproducción de IL-12, tal como artritis reumatoide, sepsis, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, psoriasis, o diabetes mellitus dependiente de insulina.

35 La presente invención aborda estas necesidades de nuevos compuestos y composiciones farmacéuticas. La invención proporciona nuevas entidades químicas y describe cómo se pueden usar para prevenir y/o tratar (i) trastornos de la sangre, (ii) enfermedades relacionadas con la inflamación, y/o (iii) trastornos renales y/o complicaciones del trastorno renal junto con cualquier otra disfunción orgánica o una o más lesiones que surgen de la enfermedad fibrótica.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

40 La presente invención se refiere a compuestos y composiciones que pueden usarse para prevenir y/o tratar diversas enfermedades y afecciones en sujetos.

45 La solicitud proporciona compuestos de acuerdo con la Fórmula I y la Fórmula II como se definen en el presente documento y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La solicitud proporciona el uso de compuestos de acuerdo con la Fórmula I y la Fórmula II como se definen en el presente documento y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

50 La solicitud proporciona el uso de un compuesto representado por la Fórmula I o la Fórmula II como se define en el presente documento para la prevención y/o tratamiento de (i) trastornos sanguíneos (por ejemplo, anemia, neutropenia), (ii) enfermedades relacionadas con la inflamación (por ejemplo, enfermedad autoinmune), (iii) trastornos renales y/o complicaciones del trastorno renal y/o (iv) disfunciones orgánicas relacionadas con la fibrosis. La aplicación proporciona el uso de un compuesto representado por la Fórmula I o Fórmula II como se define en el presente documento para la prevención y/o tratamiento de una afección asociada con: (i) trastornos sanguíneos (por ejemplo, anemia, neutropenia), (ii) enfermedades relacionadas con la inflamación (por ejemplo, enfermedad autoinmune), (iii) trastornos renales y/o complicaciones del trastorno renal y/o (iv) disfunciones orgánicas relacionadas con la fibrosis.

60 La solicitud proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o Fórmula II como se define en el presente documento para su uso en la prevención o tratamiento de (i) trastornos sanguíneos (por ejemplo, anemia, neutropenia), (ii) enfermedades relacionadas con inflamación (por ejemplo, enfermedad

autoinmune), (iii) trastornos renales y/o complicaciones del trastorno renal y/o (iv) disfunciones orgánicas relacionadas con la fibrosis. La solicitud proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o Fórmula II como se define en el presente documento para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de: (i) trastornos sanguíneos (por ejemplo, anemia, neutropenia), (ii) enfermedades relacionadas con la inflamación (por ejemplo, enfermedad autoinmune), (iii) trastornos renales y/o complicaciones del trastorno renal y/o (iv) disfunciones orgánicas relacionadas con la fibrosis. Un ejemplo particular es una composición nefroprotectora que comprende un compuesto representado por la Fórmula I o la Fórmula II como se define en el presente documento, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos y composiciones pueden usarse en un método para la prevención o el tratamiento de (i) trastornos sanguíneos (por ejemplo, anemia, neutropenia), (ii) enfermedades relacionadas con la inflamación (por ejemplo, enfermedad autoinmune), (iii) trastornos renales y/o complicaciones del trastorno renal y/o (iv) disfunciones orgánicas relacionadas con la fibrosis, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un Compuesto de Fórmula I o Fórmula II como se define en el presente documento o una composición farmacéutica que comprende un Compuesto de Fórmula I o Fórmula II como se define en el presente documento y vehículo farmacéuticamente aceptable.

La solicitud proporciona compuestos de acuerdo con la Fórmula I o la Fórmula II como se define en el presente documento, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como agentes profilácticamente eficaces y/o terapéuticamente eficaces contra diversas enfermedades y/o afecciones en sujetos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La **Figura 1** es un gráfico de barras que muestra los efectos del Compuesto I sobre la producción de IL-12 in vitro (células RAW.264) en condiciones no inflamatorias e inflamatorias.

La **Figura 2** es un gráfico de barras que muestra los efectos in vivo del Compuesto I y el Compuesto II sobre la protección renal en el modelo de ratón de nefrotoxicidad inducida por doxorubicina.

La **Figura 3** es un gráfico de barras que muestra que el tratamiento profiláctico con el Compuesto I reduce las lesiones renales en ratones inducidos por doxorubicina.

La **Figura 4** representa micrografías histológicas de lesiones inducidas por doxorubicina en ratones de control y tratados con el Compuesto 1.

La **Figura 5** es un gráfico de barras que muestra los efectos del tratamiento oral con el Compuesto I en CTGF en suero en el modelo de ratón de nefrotoxicidad inducida por doxorubicina.

La **Figura 6** es un gráfico que muestra un aumento significativo en el recuento de células de la médula ósea roja tras el tratamiento oral con el Compuesto I y el Compuesto II en ratones inmunosuprimidos con ciclofosfamida.

La **Figura 7** es un gráfico que muestra un aumento significativo en el recuento de células de la médula ósea blanca tras el tratamiento oral con el Compuesto I y el Compuesto II en ratones inmunosuprimidos con ciclofosfamida.

La **Figura 8** es un gráfico de barras que muestra la mejora en GFR obtenida tras la administración oral del Compuesto I en ratas 5/6-nefrectomizadas (NX).

La **Figura 9** es un gráfico de barras que muestra los cambios expresados en porcentaje de mejora de GFR, en ratas 5/6-NX y ratas 5/6-NX tratadas con el Compuesto I (10 mg/kg y 50 mg/kg) el día 1 y el día 125.

La **Figura 10** es un gráfico de barras que muestra que el Compuesto I reduce la proteinuria en ratas 5/6-NX a una dosis de 10 mg/kg el día 63 y el día 84.

La **Figura 11** es un gráfico de barras que muestra que el Compuesto I reduce la urea en suero en ratas 5/6-NX cuando se administra a una dosis de 10 mg/kg y 50 mg/kg.

La **Figura 12** es un gráfico de barras que muestra el efecto del Compuesto I sobre la creatinina sérica cuando se administra a una dosis de 10 mg/kg y 50 mg/kg.

La **Figura 13** es un gráfico de barras que muestra la excreción urinaria de MCP-1 en ratas 5/6-NX y ratas 5/6-NX tratadas con 10 mg/kg del Compuesto I el día 21, 42, 63, 84 y 105. La excreción urinaria disminuye significativamente (desde el día 84) en ratas tratadas con el Compuesto I.

La **Figura 14** es un gráfico de barras que muestra la proteína IL-12p40 de riñón en ratas 5/6-NX y ratas 5/6-NX tratadas con 10 mg/kg o 50 mg/kg de Compuesto I. El riñón IL-12p40 aumenta significativamente en las ratas tratadas con el Compuesto I.

La **Figura 15** es un gráfico de barras que muestra la disminución de fibrosis/esclerosis intersticial y glomerular en ratas 5/6-NX tratadas con 10 mg/kg o 50 mg/kg de Compuesto I.

La **Figura 16** es una transferencia de Northern que muestra que el tratamiento de ratas 5/6-NX con el Compuesto I (oral, 10 mg/kg) reduce la expresión de CTGF de riñón en ratas 5/6-NX.

La **Figura 17** es un gráfico que muestra el porcentaje de supervivencia de ratas 5/6-NX y ratas 5/6-NX tratadas con la administración oral del Compuesto I (oral, 10 mg/kg y 50 mg/kg). El tratamiento con el Compuesto I aumenta la tasa de supervivencia.

La **Figura 18** es un gráfico de barras que muestra la concentración de albúmina sérica en ratas UUO (Obstrucción Ureteral Unilateral) tratadas con el Compuesto I (10 y 50 mg/kg).

La **Figura 19** es un gráfico de barras que muestra el nivel de MCP-1 en el riñón en ratas UUO tratadas con el Compuesto I (10 y 50 mg/kg).

5 La **Figura 20** es un gráfico de barras que muestra el efecto del Compuesto I sobre E cadherina en células HK-2 normales y células EMT inducidas por TGF- β .

La **Figura 21** es un gráfico de barras que muestra el efecto del Compuesto I sobre CTGF en células HK-2 normales y células EMT inducidas por TGF- β .

10 La **Figura 22** es un gráfico de barras que muestra el efecto del Compuesto I sobre el colágeno 1 en células HK-2 normales y células EMT inducidas por TGF- β .

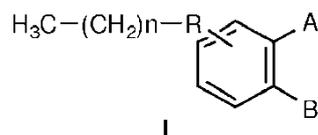
DESCRIPCIÓN DETALLADA

A) Visión general

15 La solicitud proporciona compuestos de Fórmula I y Fórmula II que tienen propiedades farmacéuticas beneficiosas. Por ejemplo, los compuestos pueden ser eficaces para estimular la producción de glóbulos rojos y/o blancos en individuos anémicos y/o neutropénicos, en individuos con enfermedades inflamatorias, y/o individuos que requieren protección renal que puede incluir tratamiento de la presión arterial alta y/o protección de otros órganos (corazón, hígado, pulmones, cerebro) que están sujetos a enfermedad fibrótica.

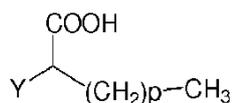
B) Compuestos

25 De acuerdo con un aspecto, la invención se refiere a compuestos novedosos representados por la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

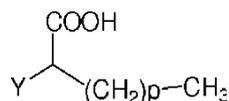


30 donde:

n es 2-6;
R es -C(O)-, -OC(O)-, o -CH(OH)-;
A es



cuando B es H;
B es



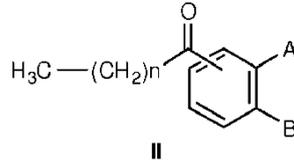
40 cuando A es H;
donde:

45 Y es O, S, NH, o CH₂; y
p es 1-7.

En una realización preferida, R es -C(O)-.

50 En una realización preferida, p es 3-7.

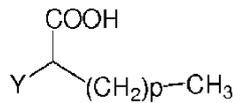
La solicitud también proporciona compuestos representados por la Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



5
donde:

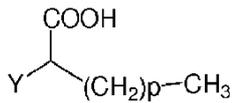
n es 2-6;
A es $(CH_2)_mCOOH$, $W(CH_2)_mCOOH$ o

10



cuando B es H;
B es $(CH_2)_mCOOH$, $W(CH_2)_mCOOH$ o

15



cuando A es H; o
A y B se unen covalentemente para formar un cicloalquilo de cinco (5), seis (6) o siete (7) miembros sustituido con COOH;

20

donde:

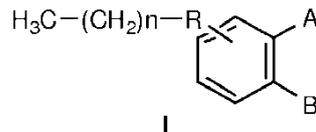
Y es O, S, NH, o CH_2 ;
W es O, S, o NH;
m es 0-2; y

25

p es 3-7.

La solicitud también describe usos médicos y farmacéuticos y métodos para la prevención o el tratamiento de un sujeto con compuestos representados en la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

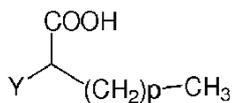
30



donde:

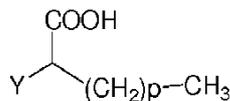
35

n es 2-6;
R es $-C(O)-$, $-OC(O)-$, o $-CH(OH)-$;
A es



40

cuando B es H;
B es



cuando A es H; o
donde:

5

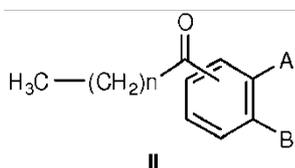
Y es O, S, NH, o CH₂; y
p es 1-7.

10

La solicitud también describe usos médicos y farmacéuticos particulares y métodos para la prevención o el tratamiento de un sujeto con compuestos representados en la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de la invención, donde R es -C(O)-, -OC(O)-, o -CH(OH)-. Preferiblemente, p es 3-7.

15

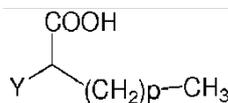
La solicitud también describe usos médicos y farmacéuticos particulares y métodos para la prevención o el tratamiento de un sujeto con compuestos representados por la Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



donde:

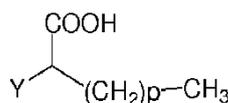
20

n es 2-6;
A es (CH₂)_mCOOH, W(CH₂)_mCOOH o



25

cuando B es H;
B es (CH₂)_mCOOH, W(CH₂)_mCOOH o



30

cuando A es H; o
A y B se unen covalentemente para formar un cicloalquilo de cinco (5), seis (6) o siete (7) miembros sustituido con COOH;

donde:

35

Y es O, S, NH, o CH₂;
W es O, S, o NH;
m es 0-2; y
p es 3-7.

40

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" pretende hacer referencia a un grupo hidrocarburo alifático saturado monocíclico que tiene el número especificado de átomos de carbono en el mismo, por ejemplo, como en el cicloalquilo C₅-C₇ se define como grupos que tienen 5, 6 o 7 átomos de carbono en una disposición monocíclica. Los ejemplos de cicloalquilo C₅-C₇ incluyen, pero sin limitación, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

45

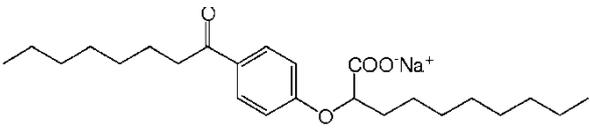
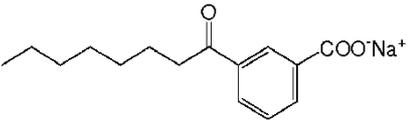
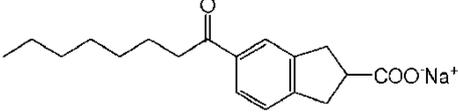
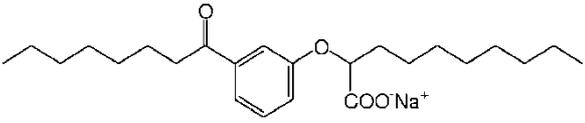
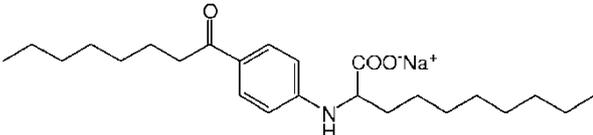
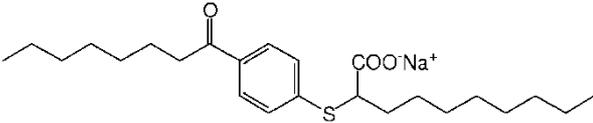
Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" pretende incluir un grupo hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal que tiene el número especificado de átomos de carbono, por ejemplo, C₁-C₃ ya que en alquilo C₁-C₃

se define que incluye grupos que tienen 1, 2 o 3 carbonos en una disposición lineal. Los ejemplos de alquilo definidos anteriormente incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo y n-propilo.

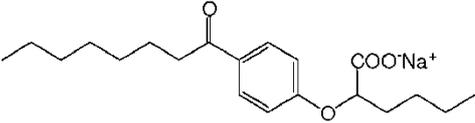
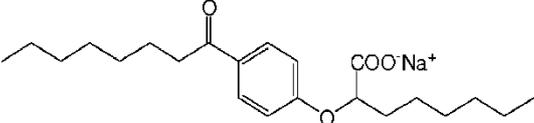
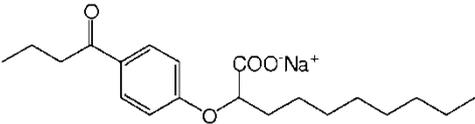
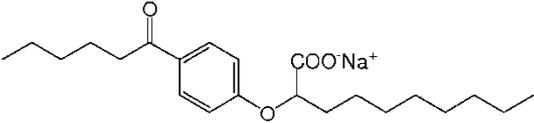
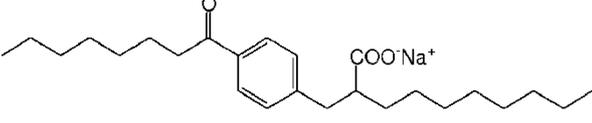
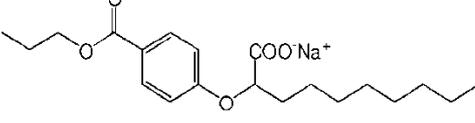
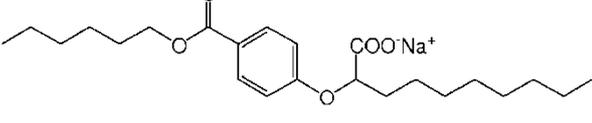
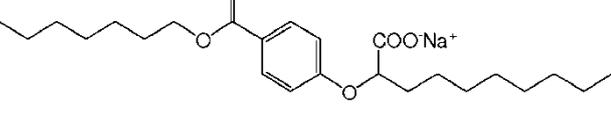
5 Los ejemplos de compuestos de Fórmula I y Fórmula II incluyen, pero sin limitación, los compuestos enumerados en la **Tabla 1** a continuación.

10 La solicitud también describe cómo la sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de Fórmula I o Fórmula II pueden ser sales de adición de bases de sodio, potasio, calcio, magnesio o litio. El compuesto puede ser una sal de sodio. Los compuestos pueden ser las sales de sodio enumeradas en la **Tabla 1** en lo sucesivo en el presente documento. Más preferiblemente, el compuesto es el **Compuesto I, II, III, X o XXII** como se define en el presente documento.

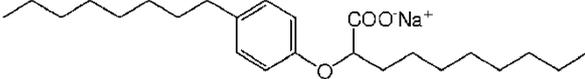
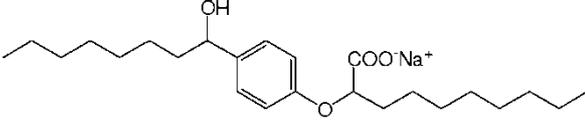
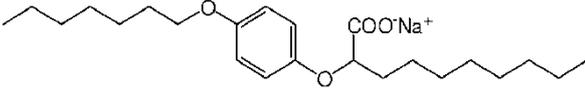
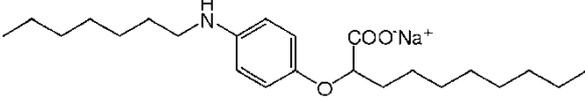
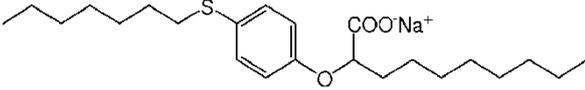
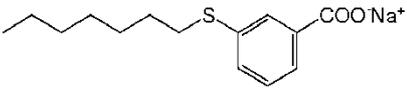
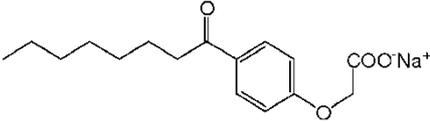
Tabla 1: Ejemplos de compuestos de Fórmula I y Fórmula II

Compuesto N.º	Estructura
I	
II	
III	
IV	
V	
VI	

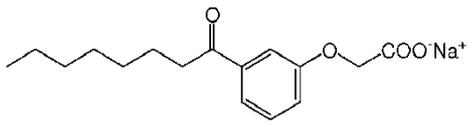
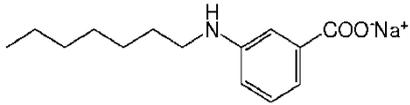
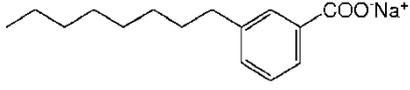
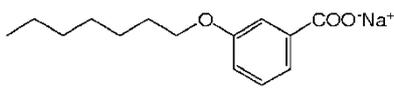
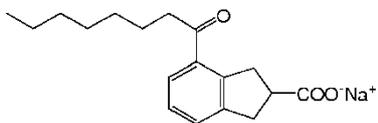
(continuación)

Compuesto N.º	Estructura
VII	
VIII	
IX	
X	
XI	
XII	
XIII	
XIV	

(continuación)

Compuesto N.º	Estructura
XV	
XVI	
XVI	
XVIII	
XIX	
XX	
XXI	

(continuación)

Compuesto N.º	Estructura
XXII	
XXIII	
XXIV	
XXV	
XXVI	

- Los compuestos descritos en la solicitud, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos, ejes quirales y planos quirales y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas y se pueden definir en términos de estereoquímica absoluta, tales como (R) o (S) o, como (D) o (L). La presente solicitud pretende incluir todos los posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R) y (S) o (D) y (L) se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver usando técnicas convencionales, tales como HPLC de fase inversa. Las mezclas racémicas se pueden preparar y después se pueden separar en isómeros ópticos individuales o estos isómeros ópticos se pueden preparar mediante síntesis quiral. Los enantiómeros pueden resolverse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante la formación de sales diastereoisoméricas que luego pueden separarse mediante cristalización, cromatografía líquida o gaseosa o líquida, reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico de enantiómero. Los expertos en la técnica también apreciarán que cuando el enantiómero deseado se convierte en otra entidad química mediante una técnica de separación, entonces se requiere una etapa adicional para formar la forma enantiomérica deseada. Como alternativa, los enantiómeros específicos se pueden sintetizar mediante síntesis asimétrica usando reactivos ópticamente activos, sustratos, catalizadores, o disolventes o convirtiendo un enantiómero en otro mediante transformación asimétrica.
- Ciertos compuestos descritos en la solicitud pueden existir en forma zwitteriónica y la solicitud proporciona formas zwitteriónicas de estos compuestos y mezclas de los mismos.

Sales

- Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" pretende significar sales de adición de base. El ejemplo de sales farmacéuticamente aceptables también se describe, por ejemplo, en Berge et

al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66, 1-19 (1977). Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden sintetizar a partir del agente precursor que contiene un resto ácido, por métodos 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.

5 Las sales se pueden preparar in situ, durante el aislamiento o purificación final del agente o haciendo reaccionar por separado un compuesto purificado de la solicitud en su forma de ácido libre con la base correspondiente deseada, y aislando la sal formada de este modo.

10 Todos los ácidos, sales y otras formas iónicas y no iónicas de los compuestos descritos se incluyen como compuestos de la solicitud. Por ejemplo, si un compuesto se muestra como un ácido en el presente documento, las formas de sal del compuesto también están incluidas. Asimismo, si un compuesto se muestra como una sal, las formas de ácido también se incluyen.

Hidratos

15 Además, los compuestos de la solicitud también pueden existir en formas hidratadas y anhidras.

C) Métodos de preparación

20 En general, todos los compuestos de la presente solicitud se pueden preparar mediante cualquier método convencional, usando materiales de partida, reactivos y procedimientos de síntesis convencionales fácilmente disponibles y/o preparados de forma convencional. De particular interés es el trabajo de Hundertmark, T.; Littke, A. F.; Buchwald, S. L.; Fu, G. C. Org. Lett. 2000, 12, págs. 1729-1731.

25 La sección de ilustración en lo sucesivo en el presente documento proporciona ejemplos específicos, pero no limitativos, para la síntesis de los Compuestos I, II, III, X o XXII.

D) Aplicaciones farmacéuticas

30 Como se indica y se ilustra en el presente documento, los compuestos de la presente solicitud tienen propiedades farmacéuticas beneficiosas y estos compuestos pueden tener aplicaciones farmacéuticas útiles en la prevención y/o el tratamiento de diversas enfermedades y/o afecciones en un sujeto. Las aplicaciones médicas y farmacéuticas contempladas por los inventores incluyen, pero sin limitación, las que abordan trastornos sanguíneos, enfermedades relacionadas con la inflamación, y trastornos renales e insuficiencia renal posterior u otra disfunción orgánica o una o más lesiones que surgen de la enfermedad fibrótica.

35 El término "sujeto" incluye organismos vivos en los que pueden producirse trastornos sanguíneos, enfermedades relacionadas con la inflamación, e insuficiencia renal u otra disfunción orgánica o una o más lesiones que surgen de una enfermedad fibrótica, o que son susceptibles a dichas afecciones. El término "sujeto" incluye animales tales como mamíferos o aves. Preferentemente, el sujeto es un mamífero. Más preferentemente, el sujeto es un ser humano. Más preferentemente, el sujeto es un paciente humano que necesita tratamiento.

40 Como se usa en el presente documento, "prevenir" o "prevención" pretende referirse, al menos, a la reducción de la probabilidad del riesgo (o susceptibilidad) de adquirir una enfermedad o trastorno (es decir, hacer que al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrolle en un paciente que pueda estar expuesto o predispuesto a la enfermedad pero que aún no experimente ni muestre síntomas de la enfermedad). Los parámetros biológicos y fisiológicos para identificar dichos pacientes se proporcionan en el presente documento y también se conocen bien por los médicos.

45 Los términos "tratamiento" o "tratar" de un sujeto incluyen la aplicación o administración de un compuesto de la solicitud a un sujeto (o aplicación o administración de un compuesto de la solicitud a una célula o tejido de un sujeto) con el propósito de retrasar, estabilizar, curar, cicatrizar, aliviar, alterar, remediar, empeorar, menor empeoramiento, mejorar o afectar a la enfermedad o afección, el síntoma de la enfermedad o afección, o el riesgo de (o la susceptibilidad a) la enfermedad o afección. El término "tratar" se refiere a cualquier indicación de éxito en el tratamiento o la mejora de una lesión, patología o afección, incluyendo cualquier parámetro objetivo o subjetivo, tal como la disminución; remisión; reducción de la tasa de empeoramiento; disminuir la gravedad de la enfermedad; estabilización, disminución de los síntomas o hacer que la lesión, patología o afección sea más tolerable para el sujeto; ralentización en la tasa de degeneración o declive; hacer que el punto final de degeneración sea menos debilitante; o mejorar el bienestar físico o mental de un sujeto. El término "tratar" puede incluir aumentar la esperanza de vida y/o el retraso de un sujeto antes de que se requieran tratamientos adicionales (por ejemplo,

diálisis o trasplante de riñón).

Trastornos de la sangre y hematopoyesis

5 El tratamiento de trastornos sanguíneos se encuentra entre las aplicaciones médicas y farmacéuticas contempladas por los inventores. La expresión "trastorno sanguíneo" se refiere a cualquier alteración en la fisiología normal, formación, proliferación y/o función de eritrocitos, leucocitos y/o plaquetas. Por lo tanto, la aplicación describe métodos, compuestos y composiciones para estimular la hematopoyesis, y/o aumentar el recuento de células sanguíneas de eritrocitos (glóbulos rojos), leucocitos (glóbulos blancos) y/o plaquetas, en un sujeto, preferentemente un paciente humano que lo necesite.

10 Por consiguiente, la solicitud describe el uso de los compuestos descritos en el presente documento para estimular la producción de leucocitos en un sujeto que lo necesita y/o para inhibir la disminución de leucocitos (es decir, leucopenia o leucocitopenia) en un sujeto. Los aspectos relacionados incluyen el uso de estos compuestos para estimular el sistema inmune de un sujeto y reducir el riesgo de infección de un sujeto. Los leucocitos pueden ser granulocitos neutrófilos y el trastorno puede ser neutropenia. Como es sabido, los bajos recuentos de glóbulos blancos a menudo están asociados con la quimioterapia, la radioterapia, la leucemia, la mielofibrosis y la anemia aplásica. Además, muchos medicamentos comunes pueden causar leucopenia (por ejemplo, minociclina, un antibiótico recetado comúnmente). Por consiguiente, la solicitud también describe el uso de los compuestos descritos en el presente documento para la prevención y/o el tratamiento de esas enfermedades y afecciones particulares.

15 Para evaluar, valorar y/o confirmar la eficacia del método, los compuestos y/o composiciones de la aplicación, se pueden determinar mediciones en serie. La evaluación cuantitativa del recuento de células sanguíneas, la hematopoyesis y la eritropoyesis se conocen bien en la técnica.

20 Típicamente, un recuento de glóbulos blancos total normal en seres humanos está dentro del intervalo de 4.300 a 10.000 por mm^3 (o ml), con un valor promedio tomado como de 7.000 por mm^3 . Un recuento de neutrófilos normal en sangre humana está dentro del intervalo de 1.800 a 7.200 por mm^3 . Por lo tanto, la leucopenia se refiere a la afección donde el recuento de glóbulos blancos o leucocitos se reduce a 5.000 por mm^3 o menos. El sujeto puede ser un paciente humano que tiene un recuento de glóbulos blancos total por debajo de aproximadamente 8.000 por mm^3 , o por debajo de aproximadamente 5.000 por mm^3 o por debajo de aproximadamente 4.000 por mm^3 , o por debajo de 3.000 por mm^3 . El sujeto puede ser un paciente humano que tenga un recuento de granulocitos de neutrófilos total por debajo de aproximadamente 5.000 por mm^3 , o por debajo de aproximadamente 4.000 por mm^3 , o por debajo de aproximadamente 3.000 por mm^3 , o por debajo de aproximadamente 2.000 por mm^3 , o por debajo de aproximadamente 1.000 por mm^3 . Los métodos, compuestos o composiciones descritos en la solicitud pueden ser eficaces para aumentar el recuento total de glóbulos blancos del paciente (y/o el recuento de granulocitos de 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.

25 La solicitud también describe el uso de los compuestos descritos en el presente documento para estimular la producción de eritrocitos (es decir, eritropoyesis) en un sujeto y/o inhibir la disminución de eritrocitos (es decir, anemia) en un sujeto. Los aspectos relacionados incluyen el uso de estos compuestos para compensar la pérdida excesiva de sangre (por ejemplo, una hemorragia o pérdida crónica de bajo volumen), destrucción excesiva de células sanguíneas (por ejemplo, hemólisis) o producción deficiente de glóbulos rojos (por ejemplo, hematopoyesis ineficaz). Los 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.

30 Es de particular interés para los inventores abordar la anemia asociada con el uso de quimioterapia o radioterapia en el tratamiento del cáncer. También es de particular interés la anemia asociada con la enfermedad renal en FASE terminal, como es el caso de pacientes que requieren diálisis regular o trasplante renal para sobrevivir. Por lo tanto, la aplicación también describe métodos, compuestos y composiciones para la estimulación del sistema hematopoyético en seres humanos, por ejemplo, para tratar los efectos mielosupresores de la quimioterapia y/o la radioterapia y cualquier otra situación en la que la estimulación del sistema hematopoyético pueda ser de valor terapéutico, tal como, pero sin limitación, anemia. Además, la solicitud proporciona un método eficaz para aumentar la eficacia de la quimioterapia y/o la radioterapia en pacientes humanos. Los métodos, compuestos y composiciones que se describen en la solicitud también pueden ser útiles para aumentar la dosis de composiciones quimioterapéuticas necesarias para lograr un mejor beneficio terapéutico, mientras se evita el aumento de los efectos secundarios. Los aspectos adicionales se refieren a los métodos, compuestos y composiciones descritos en la solicitud para reducir o eliminar la anemia inducida por quimioterapia en seres humanos.

60

Típicamente, en adultos normales, los valores promedio para el recuento de glóbulos rojos (millones/mm³), hemoglobina (g/100 ml) y hematocrito o el volumen concentrado de glóbulos rojos (ml/100 ml) para mujeres y hombres (al nivel del mar) son 4,8 +/- 0,6 y 5,4 +/- 0,9, 14,0 +/- 2,0 y 16,0 +/- 2,0 y 52,0 +/- 5,0 y 47,0 +/- 5,0 respectivamente. La anemia se refiere a la condición que existe cuando hay una reducción por debajo de lo normal en el número de eritrocitos, la cantidad de hemoglobina o el volumen de glóbulos rojos concentrados en la sangre que se caracteriza por una determinación del hematocrito. El sujeto puede ser un paciente humano que tiene un hematocrito entre 40 y 30, o menos de 40. Los métodos, compuestos o composiciones descritos en la solicitud pueden ser eficaces para ralentizar una disminución o mantener el recuento total de glóbulos rojos y/o hematocrito. Los métodos, compuestos o composiciones que se describen en la solicitud pueden ser eficaces para estabilizar el hematocrito de los pacientes y/o aumentar el hematocrito en aproximadamente 5, o aproximadamente 10, o lo que sea necesario para alcanzar un valor normal. Los métodos, compuestos o composiciones que se describen en la solicitud pueden ser eficaces para reducir la necesidad de una o más transfusiones de sangre.

Inflamación

La solicitud también describe el uso de los compuestos de la solicitud para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades relacionadas con la inflamación. La expresión "enfermedades relacionadas con la inflamación" se refiere a cualquier y todas las anomalías asociadas con la inflamación, incluyendo enfermedades inflamatorias crónicas y agudas, que incluyen, pero sin limitación, enfermedad inflamatoria inmunomediada (IMID) y enfermedades autoinmunes, artritis, glomerulonefritis, vasculitis, artritis psoriásica, lupus eritematoso sistémico (LES), púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), psoriasis, enfermedad de Still (síndrome de activación de macrófagos), uveítis, esclerodermia, miositis, síndrome de Reiter y síndrome de Wegener. Otros ejemplos de trastornos asociados con la inflamación incluyen, pero sin limitación, acné vulgar, asma, enfermedad celíaca, prostatitis crónica, hipersensibilidad, enfermedad inflamatoria pélvica, enfermedades inflamatorias del intestino, lesión por reperfusión, sarcoidosis, rechazo de trasplante, vasculitis, cistitis intersticial, enfermedad de Crohn, colitis, dermatitis, diverculitis, hepatitis, Parkinson, aterosclerosis, Alzheimer y cáncer. Además, las enfermedades inflamatorias crónicas como artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis y enfermedad hepática causan "comportamientos de enfermedad", incluyendo fatiga, malestar general y pérdida de interés social. En general, los usos profilácticos y terapéuticos comprenden la administración de un compuesto como se describe en el presente documento a un sujeto, preferiblemente un paciente humano que lo necesite. Los compuestos de la solicitud se pueden administrar con cualquier tratamiento convencional, incluyendo más preferentemente los tratamientos actuales definidos anteriormente en el presente documento en la sección de Antecedentes. Para evaluar, valorar y/o confirmar la eficacia del método, los compuestos y/o composiciones de la aplicación, se pueden emprender mediciones en serie. Los métodos y técnicas cuantitativos para la medición de la inflamación se conocen bien en la técnica e incluyen, por ejemplo, métodos similares a los proporcionados en la sección de ilustración.

Protección renal

La solicitud también describe el uso de compuestos de la solicitud para prevenir y/o tratar un trastorno renal en un sujeto que lo necesite. La expresión "trastorno renal", "enfermedad del riñón" o "enfermedad renal" significa cualquier alteración en la fisiología y función normal del riñón. Esto puede ser el resultado de una amplia gama de afecciones y eventos agudos y crónicos, incluyendo lesiones físicas, químicas o biológicas, insulto, trauma o enfermedad, tales como, por ejemplo, nefrectomía, quimioterapia, hipertensión, diabetes, insuficiencia cardiaca congestiva, lupus, anemia de células falciformes y diversas enfermedades inflamatorias, infecciosas y autoinmunes, nefropatías asociadas al VIH, etc. Esta expresión incluye, pero sin limitación, enfermedades y afecciones tales como trasplante de riñón, nefropatía; enfermedad renal crónica (CKD); glomerulonefritis; enfermedades hereditarias tales como enfermedad renal poliquística; nefromegalia (hipertrofia extrema de uno o ambos riñones); síndrome nefrótico; enfermedad renal en fase terminal (ESRD); insuficiencia renal aguda y crónica; enfermedad intersticial; nefritis; esclerosis, una induración o endurecimiento de tejidos y/o vasos resultantes de causas que incluyen, por ejemplo, inflamación debido a enfermedad o lesión; fibrosis renal y cicatrización; trastornos proliferativos asociados a la función renal; y otras afecciones patológicas primarias o secundarias. También se incluye la fibrosis asociada con la diálisis después de la insuficiencia renal y la colocación del catéter, por ejemplo, fibrosis de acceso peritoneal y vascular. La presente solicitud describe más particularmente métodos, compuestos y composiciones para nefroprotección. Como se usa en el presente documento, "nefroprotección" se refiere a un proceso por el cual la velocidad de avance de la enfermedad en el riñón se retrasa o se detiene y, por lo tanto, el riñón se protege posteriormente. En realizaciones preferidas (por ejemplo, nefrotoxicidad inducida por fármacos), los compuestos de Fórmula I se administran antes, durante o después de la administración de un agente citotóxico o fármaco antiinflamatorio o inmunosupresor. Como se usa en el presente documento, "agente citotóxico" se refiere a un agente que mata células altamente proliferativas: por ejemplo, células tumorales, células infectadas por virus o células hematopoyéticas. Los ejemplos de un 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 también puede ser un agente antiviral: por ejemplo, AZT (es decir, 3'-azido-3'-desoxitimidina) o 3TC/lamivudina (es decir, 3-tiacitidina). Dichos fármacos pueden inducir anemia en un mamífero, incluido un paciente humano. La nefroprotección puede referirse a la protección proporcionada a un mamífero contra los efectos tóxicos que surgen del tratamiento del mamífero con un agente quimioterapéutico. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I o Fórmula II pueden usarse para proteger al mamífero, o facilitar su recuperación, de los efectos tóxicos resultantes del tratamiento con un agente quimioterapéutico.

El trastorno renal o enfermedad renal se puede definir generalmente como una "nefropatía" o "nefropatías". Los términos "nefropatía" o "nefropatías" incluyen todos los cambios clínico-patológicos en el riñón que pueden provocar fibrosis renal y/o enfermedades glomerulares (por ejemplo, glomeruloesclerosis, glomerulonefritis) y/o insuficiencia renal crónica, y pueden causar enfermedad renal en fase terminal y/o insuficiencia renal. La solicitud describe composiciones y sus usos para la prevención y/o tratamiento de la nefropatía hipertensiva, nefropatía diabética, y otros tipos de nefropatía, tal como nefropatía por analgésicos, glomerulopatías inmunomediadas (por ejemplo, nefropatía IgA o enfermedad de Berger, nefritis lúpica), nefropatía isquémica, nefropatía asociada al VIH, nefropatía membranosa, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, nefropatía inducida por medios de radiocontraste, nefropatía tóxica, nefrotoxicidad inducida por analgésicos, nefropatía por cisplatino, nefropatía por trasplante, y otras formas de anomalía o lesión glomerular; lesión capilar glomerular (fibrosis tubular). Las expresiones "nefropatía" o "nefropatías" pueden referirse específicamente a un trastorno o enfermedad donde existe la presencia de proteínas (es decir, proteinuria) en la orina de un sujeto y/o la presencia de insuficiencia renal.

La solicitud describe adicionalmente métodos, compuestos y composiciones para prevenir y/o tratar una complicación de trastorno renal. La expresión "complicación del trastorno renal" se refiere a una afección secundaria correlacionada con un trastorno renal, una afección de salud, un accidente o una reacción negativa que se produce durante el transcurso de un trastorno renal que puede empeorar en su gravedad. Una "complicación del trastorno renal" usualmente se asocia con una mayor gravedad de la enfermedad renal en los sujetos que padecen síntomas o cambios patológicos, que pueden generalizarse en todo el cuerpo o afectar a otros sistemas de órganos. Como se usa en el presente documento, la expresión "complicación de trastorno renal" incluye, pero sin limitación, enfermedades vasculares (por ejemplo, complicaciones macrovasculares, complicaciones microvasculares, etc.), enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, arteriosclerosis, aterosclerosis, enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, ictus, angina, enfermedad por calor isquémico, infarto de miocardio, etc.), dislipidemia diabética, hiperlipidemia (por ejemplo, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperlipoproteinemia), síndrome metabólico, obesidad, anemia, edema, pancreatitis, huesos débiles, mala salud nutricional y daño nervioso.

La solicitud describe métodos, compuestos y composiciones para prevenir o tratar aspectos característicos o evidencia de nefropatía que incluye glomeruloesclerosis, modificación de la estructura vascular del riñón y enfermedad tubulointerstitial. Entre los aspectos característicos de la nefropatía contemplada por los inventores está la prevención de apoptosis de las células renales, fibrosis, esclerosis y/o acumulación de proteínas en las regiones tubulares. Por lo tanto, en algunos aspectos, la solicitud se refiere a un método para la prevención de la apoptosis de células renales, fibrosis, esclerosis y/o acumulación en regiones tubulares. Aspectos relacionados se refieren al uso de los compuestos y composiciones farmacéuticas como se define en el presente documento para reducir la expresión de ARNm de CTGF y/o la expresión de ARNm de TGF-β en células de riñón.

El sujeto puede estar padeciendo un trastorno tal como, por ejemplo, diabetes, enfermedad renal progresiva avanzada y enfermedad renal fibrótica y/o cualquiera de las enfermedades renales, trastornos renales o complicaciones de trastorno renal que se describen en el presente documento. El sujeto puede ser un paciente humano que tenga o sea susceptible de tener problemas de filtración glomerular y/o insuficiencia renal. El sujeto puede ser un paciente humano que está siguiendo, o ha recibido, tratamientos de quimioterapia o radioterapia. Por consiguiente, el aspecto relacionado se refiere al uso del compuesto o composición farmacéutica como se define en el presente documento para proteger los riñones contra agentes quimioterapéuticos, incluyendo, pero sin limitación, doxorubicina, daunorrubicina, vinblastina, vincristina, bleomicina, taxol, 5-fluorouracilo, metotrexato, gemcitabina, cisplatino, carboplatino y clorambucilo. Los métodos descritos en la solicitud pueden comprender administrar a un sujeto, por ejemplo, un paciente humano que lo necesite, una cantidad preventiva o terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición farmacéutica como se define en el presente documento.

Para evaluar, valorar y/o confirmar la eficacia del método, los compuestos y/o composiciones que se describen en la solicitud, se pueden determinar mediciones en serie. La evaluación cuantitativa de la función renal y los parámetros de la disfunción renal son bien conocidos en la técnica y pueden encontrarse, por ejemplo, en Levey (Am. J. Kidney

Dis. 1993, 22(I):207-214). Los ejemplos de ensayos para la determinación de la función/disfunción renal son: nivel de creatinina en suero; tasa de depuración de creatinina; tasa de depuración de cistatina C, depuración de creatinina en orina de 24 h, secreción de proteína urinaria de 24 h; tasa de filtración glomerular (GFR); relación de albúmina-creatinina urinaria (ACR); tasa de excreción de albúmina (AER); y biopsia renal. Por consiguiente, la solicitud describe un método para aumentar la depuración de creatinina, un método para aumentar la secreción de insulina y/o aumentar la sensibilidad a la insulina, un método para disminuir la resistencia a la insulina administrando a un sujeto que lo necesite un compuesto de Fórmula I o Fórmula II.

El sujeto puede estar en riesgo de, o ha sido diagnosticado con, nefropatía. Típicamente, una tasa de filtración glomerular (GFR) normal en seres humanos es de aproximadamente 100 a aproximadamente 140 ml/min. El sujeto puede ser un paciente humano con nefropatía avanzada (es decir, un GFR de menos de 75 ml/min). El sujeto puede ser un paciente humano que tiene ESRD (es decir, GFR de menos de 10 ml/min). Los métodos, compuestos o composiciones que se describen en la solicitud pueden ser eficaces para aumentar el valor de GFR de los pacientes en al menos 1, 5, 10, 15, 20 o 25 ml/min o más.

El sujeto puede estar en riesgo de, o ha sido diagnosticado con, una enfermedad renal. El sujeto puede ser un paciente humano que tiene o progresa hacia enfermedad renal en estadio I, enfermedad renal en estadio II, enfermedad renal en estadio III, enfermedad renal en estadio IV o enfermedad renal en estadio V. Los métodos, compuestos o composiciones que se describen en la solicitud pueden ser eficaces en la estabilización o mejora de la enfermedad renal del paciente (por ejemplo, desde el estadio V hasta el estadio IV, o desde el estadio IV hasta el estadio III, o desde el estadio III hasta el estadio II, o desde el estadio II al estadio I).

Una de las primeras indicaciones clínicas de la nefropatía es la presencia de albuminuria o proteinuria. Se refiere a microalbuminuria cuando la cantidad de albúmina en la orina está entre 30 y 300 mg/día, macroalbuminuria o albuminuria cuando la cantidad de albúmina en la orina es mayor de 300 mg/día. Se refiere a la proteinuria cuando la cantidad total de proteína en la orina es mayor de 0,5 g/día. El sujeto puede ser un paciente humano que tiene microalbuminuria. El sujeto puede ser un paciente humano con una cantidad de albúmina en la orina que excede de 300 mg/día. Los métodos, compuestos o composiciones que se describen en la solicitud pueden ser eficaces para disminuir la albuminuria del paciente en al menos 10, 25, 50, 75, 100, 150, 200 mg/día o más. La solicitud describe un método para prevenir o disminuir la proteinuria administrando a un sujeto que lo necesite un compuesto de Fórmula I o Fórmula II. El sujeto puede estar en riesgo de, o ha sido diagnosticado con, proteinuria. El sujeto puede ser un paciente humano que excreta entre 0,5 a 4 g/día de proteína en su orina. El sujeto puede ser un paciente humano que excreta más de aproximadamente 4 g/día de proteína en su orina.

La eficacia de los métodos, compuestos y composiciones que se describen en la solicitud puede evaluarse mediante la reducción de los síntomas no deseados. Dicha reducción se puede determinar, por ejemplo, mediante la mejora de la función renal en comparación con la función antes del tratamiento. Dicha corrección puede ser evidente en un retraso en la aparición de la insuficiencia renal (incluyendo diálisis o trasplante) o en una disminución en la tasa de deterioro de la función renal determinada según se determina, por ejemplo, por la ralentización de la tasa de aumento de proteinuria o ralentización la tasa del aumento en la creatinina sérica o por la caída en el parámetro de la depuración de creatinina o GFR, o la disminución en la tasa de hospitalización o la mortalidad. El compuesto puede ser el Compuesto I, II, III, X o XXII, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de la solicitud se puede usar junto con al menos un compuesto conocido adicional que se usa actualmente o está en desarrollo para prevenir o tratar un trastorno renal tal como una nefropatía, o un trastorno asociado o complicación. Los ejemplos de dichos compuestos conocidos incluyen, pero sin limitación: fármacos inhibidores de ECA (por ejemplo, captopril (Capoten®), enalapril (Innovace®), fosinopril (Staril®), lisinopril (Zestril®), perindopril (Coversyl®), quinapril (Accupro®), trandanalopril (Gopten®), lotensin, moexipril, ramipril); bloqueadores de RAS; bloqueadores del receptor de angiotensina (ARB) (por ejemplo, Olmesartan, Irbesartan, Losartan, Valsartan, candesartan, eprosartan, telmisartan, etc.); inhibidores de proteína cinasa C (PKC) (por ejemplo, ruboxistaurina); inhibidores de las rutas dependientes de AGE (por ejemplo, aminoguanidina, ALT-946, pirodoxamina (pirododorina), OPB-9295, alagebrium); agentes antiinflamatorios (por ejemplo, inhibidores de 2-ciclooxigenasa, micofenolato de mofetilo, mizoribina, pentoxifilina), GAG (por ejemplo, sulodexida (documento US 5.496.807)); piridoxamina (documento US 7.030.146); antagonistas de endotelina (por ejemplo, SPP 301), inhibidores de COX-2, antagonistas de PPAR- γ y otros compuestos como amifostina (usado para nefropatía por cisplatino), captopril (usado para nefropatía diabética), ciclofosfamida (usada para la nefropatía membranosa idiopática), tiosulfato de sodio (usado para nefropatía por cisplatino), tranilast, etc.

Fibrosis

La fibrosis se refiere a la formación o desarrollo de exceso de tejido conectivo fibroso en un órgano que puede producirse como parte del proceso de cicatrización de heridas en el tejido dañado. La fibrosis ha de diferenciarse del proceso normal de cicatrización de heridas mediante el cual se forma tejido fibroso según lo requiera el órgano y no en exceso. La fibrosis, si no se trata, da lugar a la esclerosis que es una induración o endurecimiento del tejido que conduce al fallo orgánico. A nivel celular, en respuesta a la lesión tisular normal, los fibroblastos migran a la herida donde sintetizan y remodelan la nueva matriz extracelular. El fibroblasto responsable de este proceso se denomina miofibroblasto y expresa la proteína altamente contráctil α -actina del músculo liso. En la reparación tisular normal, el miofibroblasto desaparece. Sin embargo, en la enfermedad fibrótica, el miofibroblasto permanece en el tejido lesionado. El miofibroblasto puede surgir por diferenciación del fibroblasto residente local en respuesta a proteínas del factor de crecimiento tales como TFG β y CTGF. El fibroblasto residente tiene su génesis por medio de macrófagos tisulares que se diferencian a través de un tipo de célula intermedia, el fibrocito. Por lo tanto, el fibrocito tiene características mixtas de la célula madre, macrófagos y fibroblastos.

La solicitud también describe el uso de compuestos de Fórmula I y Fórmula II para prevenir y/o tratar una enfermedad relacionada con la fibrosis o una disfunción orgánica relacionada con la fibrosis en un sujeto que lo necesite. La expresión "disfunción orgánica relacionada con la fibrosis" se refiere a cualquier disfunción orgánica o lesión que surge de la fibrosis, incluyendo, pero sin limitación, disfunción o una o más lesiones de riñón, corazón, pulmón, hígado, cerebro médula ósea, tejido blando del mediastino y el retroperitoneo, piel, intestino y articulaciones (rodilla, hombro y otros). La solicitud también describe enfermedades relacionadas con la fibrosis que implican una respuesta inflamatoria y fibrótica incluyendo, pero sin limitación, fibrosis endomiocárdica (corazón), fibrosis pulmonar idiopática (pulmón), cirrosis (hígado), mielofibrosis (médula ósea) y fibrosis sistémica queloide y nefrogénica (piel). Los compuestos de acuerdo con la solicitud pueden tener la capacidad de prevenir y/o tratar la inflamación, como se ha indicado anteriormente en el presente documento, y tienen la capacidad de prevenir y/o tratar cualquier fibrosis posterior.

El órgano puede ser el riñón y los compuestos descritos por la Fórmula I y la Fórmula II pueden usarse para prevenir y/o tratar enfermedades renales. Como se ha observado anteriormente en el presente documento, la biopsia del tejido renal y la puntuación de la lesión posterior pueden ser útiles para proporcionar una evaluación definitiva de la enfermedad fibrótica y la eficacia del compuesto como un potencial fármaco antifibrótico para las enfermedades renales. Además, podría ser posible lograr una evaluación más indirecta pero conveniente de la eficacia del compuesto, permitiendo así el cribado del potencial antifibrótico de una serie de compuestos, midiendo la capacidad de los compuestos de la presente solicitud para inducir la producción de interleucina-12 (IL-12). La IL-12 es una citocina proinflamatoria que es producida por macrófagos (y células dendríticas) y se sabe que la IL-12 atenúa la fibrosis. Por ejemplo, M. Hesse, et al. en Amer. J. Pathology 157, 945-955 (2000) indica que la IL-12 presenta un efecto antifibrótico en un modelo murino de enfermedad granulomatosa. De forma similar, M.P. Keane et al. en Amer. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 281, L92-L97 (2001) indica que IL-12 atenúa la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina en ratones. En una mini-revisión de A. Bellini et al. en Laboratory Investigation 87, 858-870 (2007), se informa que IL-12 inhibe la diferenciación de los fibrocitos.

E) Composiciones farmacéuticas y formulaciones

La solicitud describe composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos de la solicitud descrita en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I o Fórmula II). Como se ha indicado anteriormente en el presente documento, los compuestos de la solicitud pueden ser útiles en: (i) prevenir y/o tratar trastornos sanguíneos (por ejemplo, estimulando la hematopoyesis); (ii) prevenir y/o tratar una enfermedad relacionada con la inflamación (por ejemplo, una enfermedad autoinmune); (iii) prevenir y/o tratar un trastorno renal y/o una complicación de trastorno renal; y/o (iv) prevenir y/o tratar una disfunción orgánica relacionada con la fibrosis.

Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de compuesto que, al administrarse 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 eficaces pueden variar, por ejemplo, dependiendo de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del agente específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del sujeto, el tiempo de administración, la ruta de administración, la tasa de excreción, y cualquier combinación de fármacos, si corresponde, el efecto que el médico desea que el compuesto tenga sobre el sujeto y las propiedades de los compuestos (por ejemplo, biodisponibilidad, estabilidad, potencia, toxicidad, etc.), y el trastorno o trastornos particulares de los que el sujeto padece. Además, la cantidad terapéuticamente eficaz puede depender de los

5 parámetros sanguíneos del sujeto (por ejemplo, perfil lipídico, niveles de insulina, glucemia), la gravedad de la patología, la función del órgano, o la enfermedad o complicaciones subyacentes. Dichas dosis apropiadas pueden determinarse usando cualquier ensayo disponible que incluya los ensayos descritos en el presente documento. Cuando uno o más de los compuestos de la solicitud se va a administrar en seres humanos, un médico puede recetar, por ejemplo, una dosis relativamente baja al principio, aumentando posteriormente la dosis hasta que se obtenga una respuesta apropiada.

10 En general, sin embargo, la dosis estará en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg/kg por día al administrarse por vía oral; y en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg por día al administrarse por vía intravenosa o subcutánea. Preferentemente, la dosis administrada por vía oral y es de aproximadamente 10 mg/kg. Preferentemente, la dosis administrada por vía oral y es de aproximadamente 50 mg/kg.

15 Como se usa en el presente documento, la expresión "composición farmacéutica" se refiere a la presencia de al menos un compuesto de la solicitud de acuerdo con la Fórmula I o la Fórmula II como se define en el presente documento y al menos un vehículo, diluyente, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 Como se usa en el presente documento, la expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable", "diluyente farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" pretende referirse, sin limitación, a cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, emoliente, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, disolvente, emulsionante, o agente de encapsulación, tal como un liposoma, ciclodextrinas, sistemas de administración polimérico encapsulante o matriz de polietilenglicol, que es aceptable para su uso en sujetos, preferiblemente seres humanos. Se refiere preferentemente a un compuesto o composición que está aprobado o puede ser aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o se enumera en la Farmacopea de Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para su 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 inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero sin limitación, Inyección de Cloruro Sódico, Inyección de Ringer, Inyección de Dextrosa, Inyección de Dextrosa y Cloruro Sódico, e Inyección de Ringer con Lactato; vehículos miscibles en 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 se puede lograr mediante la adición de agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y similares. En muchos casos, se incluyen agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio o polialcoholes tales como manitol y sorbitol en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede conseguirse incluyendo en la composición un agente que retrasa la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio o gelatina.

Las composiciones de la solicitud pueden comprender una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o Fórmula II. Los compuestos preferidos son los Compuestos I, II, III, X o XXII.

45 La solicitud describe composiciones farmacéuticas para prevenir y/o tratar trastornos sanguíneos que incluyen uno o más compuestos de Fórmula I o Fórmula II.

50 La solicitud describe composiciones farmacéuticas para prevenir y/o tratar una enfermedad relacionada con la inflamación que incluyen uno o más compuestos de Fórmula I o Fórmula II.

La solicitud describe composiciones farmacéuticas para prevenir y/o tratar un trastorno renal y/o una complicación de trastorno renal que incluyen uno o más compuestos de Fórmula I o Fórmula II.

55 La solicitud describe composiciones farmacéuticas para prevenir y/o tratar una disfunción orgánica relacionada con la fibrosis que incluyen uno o más compuestos de Fórmula I o Fórmula II.

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

Preferentemente, el compuesto o compuestos de la solicitud se pueden administrar por vía oral. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquier método bien conocido en la técnica de farmacia. Los métodos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de poner en asociación un compuesto de la presente solicitud con un vehículo farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable) y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente un compuesto de la presente solicitud con vehículos líquidos, o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, conformar el producto. La cantidad del agente terapéutico en dichas composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación adecuada.

Las formulaciones de la solicitud adecuada para la administración oral pueden estar en forma de cápsulas (por ejemplo, cápsula de gelatina con cubierta dura o blanda), sellos, píldoras, comprimidos, pastillas, polvos, gránulos, bolitas, grageas, por ejemplo, recubiertas (por ejemplo, con recubrimiento entérico) o sin recubrimiento, o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite, o como elixir o jarabe, o como pastillas o como enjuagues bucales y similares, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente solicitud como principio activo. Un compuesto de la presente solicitud también puede administrarse como un bolo, electuario o pasta, o puede incorporarse directamente en la dieta del sujeto. Además, estos gránulos pueden formularse para (a) proporcionar una liberación de fármaco instantánea o rápida (es decir, no tienen recubrimiento sobre ellos); (b) estar recubiertos, por ejemplo, para proporcionar una liberación sostenida del fármaco en el tiempo; o (c) estar recubiertos con un recubrimiento entérico para una mejor tolerabilidad gastrointestinal. El recubrimiento se puede lograr mediante métodos convencionales, típicamente con recubrimientos dependientes del tiempo o del pH, de tal forma que el compuesto o los compuestos de la solicitud se liberan en las proximidades de la ubicación deseada, o en diversos momentos para extender la acción deseada. Dichas formas de dosificación incluyen típicamente, pero sin limitación, uno o más de ftalato de acetato de celulosa, ftalato de polivinilacetato, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, ceras y goma laca.

En formas de dosificación sólidas para administración oral, un compuesto de la presente solicitud se puede mezclar con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato sódico o fosfato dicálcico, o cualquiera de los siguientes: cargas o extensores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol o ácido silícico; aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa o acacia; humectantes, tales como glicerol; agentes desintegrantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio; agentes retardantes de la solución, tales como parafina; aceleradores de 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 las cápsulas, comprimidos y pastillas, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponadores. Las composiciones sólidas de un tipo similar se pueden empelar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas duras y blandas 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 líquidas, emulsiones, suspensiones y similares. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de dichas composiciones se conocen bien en la técnica. Los componentes típicos de los vehículos para jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones incluyen etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, sacarosa líquida, sorbitol y agua. Para una suspensión, los agentes suspensorios típicos incluyen metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, tragacanto y alginato sódico; agentes humectantes típicos incluyen lecitina y polisorbato 80; y conservantes típicos incluyen metil parabeno y benzoato de sodio. Las composiciones líquidas perorales también pueden contener uno o más componentes tales como edulcorantes, agentes saporíferos, y colorantes descritos anteriormente.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable pueden incluir soluciones acuosas estériles (cuando son solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de disoluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la composición debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que exista facilidad de inyección. 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. Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar incorporando el agente terapéutico en la cantidad requerida en un disolvente apropiado con uno o una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando el agente terapéutico en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de

los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación son secado al vacío y liofilización que produce un polvo del principio activo (es decir, el agente terapéutico) más cualquier ingrediente adicional deseado de una solución de forma estéril previamente de los mismos.

5

Algunas formulaciones farmacéuticas pueden ser adecuadas para la administración como un aerosol, por inhalación. Estas formulaciones comprenden una solución o suspensión del compuesto deseado de Fórmula I o Fórmula II en el presente documento o una pluralidad de partículas sólidas de dicho compuesto o compuestos. Por ejemplo, se espera que las sales metálicas de los compuestos de esta solicitud tengan propiedades físico químicas susceptibles de la preparación de partículas finas de principio farmacéutico activo (API) para la administración por inhalación pero no la forma de ácido libre de estos compuestos. La formulación deseada puede colocarse en una cámara pequeña y nebulizarse. La nebulización puede lograrse mediante aire comprimido o mediante energía ultrasónica para formar una pluralidad de gotas 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 5 micrómetros. Las partículas sólidas pueden obtenerse procesando el agente sólido de cualquier compuesto de Fórmula I o Fórmula II descrito en el presente documento, o una sal del mismo, de cualquier manera conocida en la técnica, tal como mediante micronización. El tamaño de las partículas sólidas o gotitas será, por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 micrómetros. En este sentido, los nebulizadores comerciales están disponibles para lograr este propósito. Una formulación farmacéutica adecuada para la administración como un aerosol puede estar en forma de un líquido, la formulación comprenderá un agente soluble en agua de cualquier Fórmula descrita en el presente documento, o una sal del mismo, en un vehículo que comprende agua. Puede estar presente un tensioactivo que disminuye la tensión superficial de la formulación lo suficiente como para dar como resultado la formación de gotitas dentro del intervalo de tamaño deseado al someterse a nebulización.

10

15

20

25

30

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

35

Otras composiciones útiles para lograr la administración sistémica de los agentes objeto pueden incluir 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, carboximetil celulosa e hidroxipropil metil celulosa. También se pueden incluir emolientes, lubricantes, edulcorantes, colorantes, antioxidantes y agentes saporíferos descritos anteriormente.

40

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

45

El método de tratamiento descrito en la solicitud también puede incluir la administración conjunta del al menos un compuesto de acuerdo con la solicitud, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con la administración de otro agente terapéuticamente eficaz para la prevención y/o el tratamiento de (i) trastornos sanguíneos, (ii) enfermedades relacionadas con la inflamación, (iii) trastornos renales y/o complicaciones del trastorno renal, y (iv) disfunciones orgánicas relacionadas con la fibrosis. Por lo tanto, también se describen en la solicitud métodos de tratamiento terapéutico concomitante de un sujeto, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un primer agente y un segundo agente, donde el primer agente es como se define en la Fórmula I o Fórmula II y el segundo agente es para la prevención o el tratamiento de uno cualquiera de los trastornos o enfermedades de (i) a (iv) anteriores en el presente documento. Como se usa en el presente documento, la expresión "concomitante" o "de forma concomitante" como en las frases "tratamiento terapéutico concomitante" o "de forma concomitante con" incluye administrar un primer agente en presencia de un segundo agente. Un método de tratamiento terapéutico concomitante incluye métodos en los que el primer, segundo, tercer o agentes adicionales se administran conjuntamente. Un método de tratamiento terapéutico concomitante también

55

60

incluye métodos en los que los primeros agentes o adicionales se administran en presencia de un segundo agente o agentes adicionales, donde el segundo agente o agentes adicionales, por ejemplo, pueden haber sido administrados previamente. 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 agente y las etapas de administración pueden ejecutarse al mismo tiempo, o casi al mismo tiempo, o en momentos distantes, siempre que el primer agente (y/o agentes adicionales) sean después de la administración en presencia del segundo agente (y/o agentes adicionales). El actor y el sujeto pueden ser la misma entidad (por ejemplo, un ser humano).

Por consiguiente, la solicitud también describe un método para prevenir, reducir o eliminar un síntoma o complicación de una cualquiera de las enfermedades o afecciones mencionadas anteriormente. El método comprende administrar, a un sujeto que lo necesita, una primera composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la solicitud y una segunda composición farmacéutica que comprende uno o más principios activos adicionales, donde todos los principios activos se administran en una cantidad suficiente para inhibir, reducir o eliminar uno o más síntomas o complicaciones de la enfermedad o afección a tratar. En un aspecto, la administración de la primera y la segunda composición farmacéutica se espacia temporalmente en al menos aproximadamente dos minutos. Preferentemente, el primer agente es un compuesto de Fórmula I o Fórmula II como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, sal de sodio. El segundo agente se puede seleccionar de la lista de compuestos dados anteriormente en el presente documento.

F) Kits

El compuesto o compuestos de la solicitud se pueden envasar como parte de un kit, incluyendo opcionalmente un recipiente (por ejemplo, un paquete, una caja, un vial, etc.). El kit puede usarse comercialmente de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento y puede incluir instrucciones para su uso en un método descrito en la solicitud. Los componentes adicionales del kit pueden incluir ácidos, bases, agentes tamponantes, sales inorgánicas, disolventes, antioxidantes, conservantes o quelantes de metales. Los componentes adicionales del kit están presentes como composiciones puras, o como soluciones acuosas u orgánicas que incorporan uno o más componentes adicionales del kit. Cualquiera o todos los componentes del kit comprenden opcionalmente tampones.

El compuesto o compuestos de la solicitud pueden administrarse o no a un paciente al mismo tiempo o por la misma vía de administración. Por lo tanto, los métodos descritos en la solicitud incluyen kits que, al usarse por el médico especialista, pueden simplificar la administración de cantidades apropiadas de dos o más principios activos a un paciente.

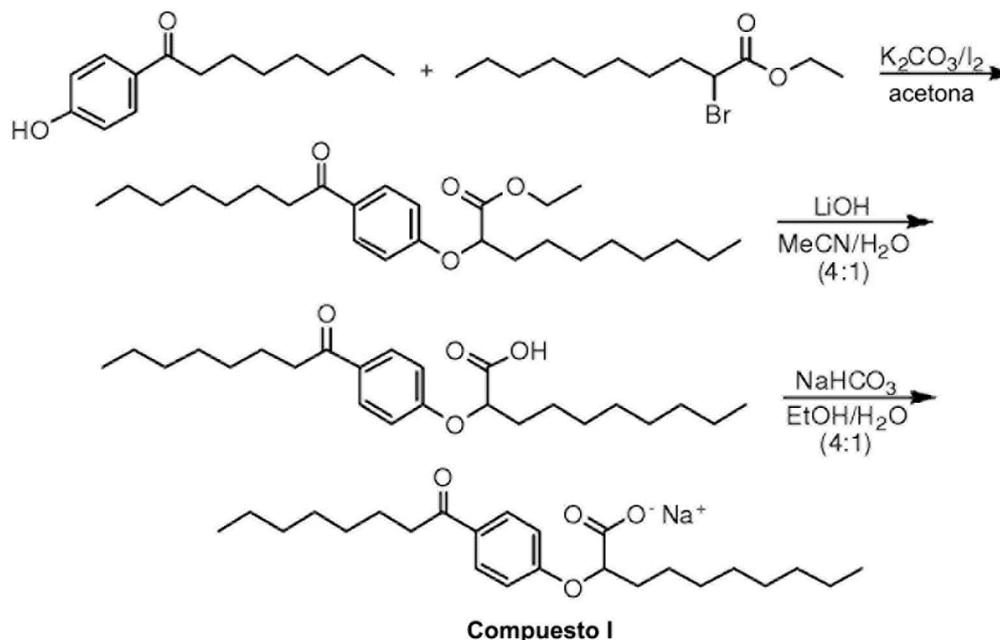
Un kit típico comprende una forma de dosificación unitaria de al menos un compuesto de la solicitud como se define por la Fórmula I o Fórmula II como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una forma de dosificación unitaria de al menos un principio activo adicional. Los ejemplos de principios activos adicionales que se pueden usar junto con los compuestos de la solicitud incluyen, pero sin limitación, cualquiera de los compuestos que se podrían usar junto con el compuesto o compuestos de la solicitud según se ha indicado anteriormente en el presente documento.

Los kits pueden comprender además vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse para administrar uno o más principios activos. Por ejemplo, si se proporciona un principio activo en una forma sólida que debe reconstituirse para administración parenteral, el kit puede comprender un recipiente sellado de un vehículo adecuado en el que el principio activo puede disolverse para formar una solución estéril libre de partículas que es adecuada para administración parenteral. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables se han proporcionado anteriormente en el presente documento.

Ejemplos

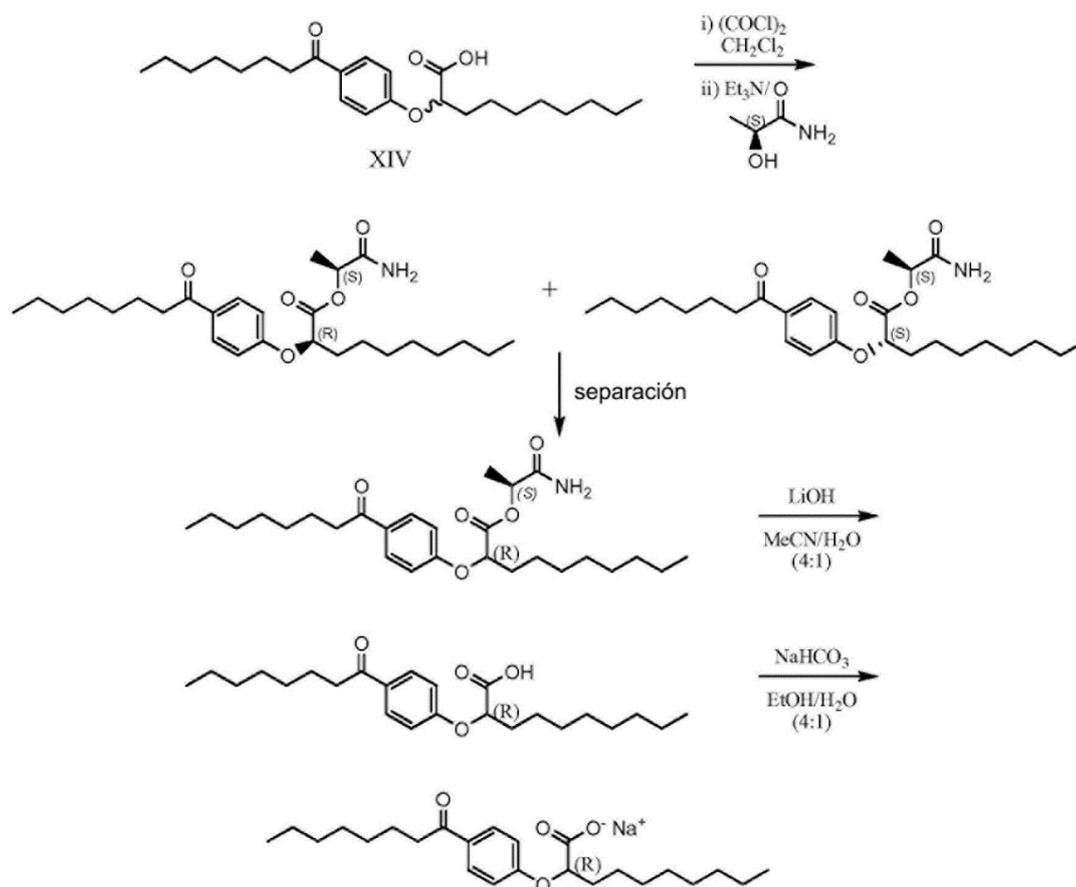
Instrumentación:

Todos los cromatogramas de HPLC y los espectros de masas se registraron en un instrumento HP 1100 LC-MS Agilent usando una columna analítica C18 (250 x 4,6 mm, 5 micrómetros) con un gradiente durante 5 minutos de acetonitrilo-agua al 15-99% con ácido trifluoroacético al 0,01 % como eluyente y un flujo de 2 ml/min.

Ejemplo 1: Síntesis del Compuesto I: (RS)-2-[4-Octanoilfenoxi]decanoato sódico.

- 5 Una mezcla de 1-[4-hidroxifenil]octan-1-ona (10,0 g, 45,4 mmol), K_2CO_3 (9,4 g, 68,1 mmol) y yodo (1,5 g, 9,1 mmol) en acetona (100 ml), se trató con 2-bromodecanoato de etilo (13,9 g, 49,9 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno, durante una noche. El disolvente se evaporó al vacío, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío. El material en bruto se purificó sobre un lecho de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5%/hexano para dar (RS)-2-[4-octanoilfenoxi]decanoato de etilo (11,9 g, 62%) en forma de un aceite incoloro. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,92 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 6,89 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 4,66 (dd, $J=7,5, 5,2$ Hz, 1H), 4,21 (c, $J=7,0$ Hz, 2H), 2,89 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 1,90-2,03 (m, 2H), 1,66-1,74 (m, 2H), 1,43-1,56 (m, 2H), 1,24-1,37 (m, 18H), 1,24 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 0,85-0,89 (m, 6H). Una solución de éster etílico (11,9 g, 28,3 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (360 ml), metanol (90 ml) y agua (90 ml), se trató con hidróxido de litio monohidrato (5,9 g, 141,5 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió una segunda porción de hidróxido de litio monohidrato (2,3 g, 54,8 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío, para dar el producto en bruto. La purificación sobre un lecho de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 40%/hexano; y la recristalización en hexanos dio ácido (RS)-2-[4-octanoilfenoxi]decanoico (9,46 g, 86%) en forma de un sólido de color blanco. p.f. 45-47 °C; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,93 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 6,91 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 4,72 (dd, $J=6,8, 5,7$ Hz, 1H), 2,90 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 1,98-2,04 (m, 2H), 1,67-1,74 (m, 2H), 1,46-1,59 (m, 2H), 1,24-1,37 (m, 18H), 0,87 (t, $J=6,9$ Hz, 3H), 0,88 (t, $J=6,9$ Hz, 3H). Una solución del ácido (9,4 g, 24,1 mmol) en etanol (200 ml) se trató con una solución de bicarbonato sódico (2,0 g, 24,1 mmol) en agua (50 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Los disolventes se concentraron al vacío, y la solución se diluyó con agua (950 ml), se filtró (0,2 μm), y se liofilizó para dar (RS)-2-[4-octanoilfenoxi]decanoato sódico en forma de un sólido de color blanco (8,8 g, 88%). p.f. 275-280°C; 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,96 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 4,72 (dd, $J=6,2, 5,9$ Hz, 1H), 2,95 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 1,94-1,99 (m, 2H), 1,64-1,72 (m, 2H), 1,49-1,57 (m, 2H), 1,28-1,40 (m, 18H), 0,90 (t, $J=6,9$ Hz, 3H), 0,89 (t, $J=6,9$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (101 MHz, CD_3OD): δ 200,72, 177,83, 163,37, 130,20, 129,61, 114,70, 79,55, 37,94, 33,19, 31,87, 31,76, 29,45, 29,38, 29,24, 29,22, 29,16, 25,74, 24,85, 22,57, 22,52, 13,29, 13,28; LRMS (ESI): m/z 391 (M - Na^+ + 2H $^+$); HPLC: 6 min.

Resolución de los enantiómeros del Compuesto I.



El mismo procedimiento se repitió para el isómero (S)

Sales sódicas de (R) y (S)-2-[4-Octanoilfenoxi]decanoato

- 5 1) Formación y separación de ésteres de (S)-lactamida: Una solución de ácido (RS)-2-[4-octanoilfenoxi]decanoico (0,9 g, 2,4 ml) en diclorometano (20 ml) se trató gota a gota con cloruro de oxalilo (0,26 ml, 3,1 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió trietilamina (0,51 ml, 3,7 mmol) seguido de (S)-lactamida (0,5 g, 6,1 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Después, la solución se diluyó con acetato de etilo (100 ml), y se lavó con HCl acuoso 1 M (100 ml), agua (100 ml) y cloruro sódico saturado (50 ml), después se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío. Los dos diastereómeros se separaron en una columna Biotage™ de 40 l (sílice), se eluyó con 1:4 a 1:1 de éter dietílico/hexano, después con 1:4 a 1:1 de acetato de etilo/hexano. Esto dio los diastereómeros puros separados.

Primer diastereómero (0,51 g, 45%) en forma de un sólido de color blanco ceroso:

- 15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,93 (d, *J*= 9,0 Hz, 2H), 6,91 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 5,68 (s a, 1H), 5,54 (s a, 1H), 5,22 (c, *J*= 6,8 Hz, 1H), 4,77 (dd, *J*= 7,3, 5,2 Hz, 1H), 2,88 (t, *J*= 7,5 Hz, 2H), 1,92-2,08 (m, 2H), 1,69, (tt, *J*= 7,3, 7,3 Hz, 2H), 1,46-1,56 (m, 2H), 1,47, (d, *J*= 6,8 Hz, 3H), 1,23-1,38 (m, 18H), 0,86 (t, *J*= 6,6 Hz, 6H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃): δ 199,15, 172,34, 170,09, 161,35, 131,47, 130,82, 114,56, 76,70, 71,16, 38,59, 32,90, 32,00, 31,93, 29,57, 29,52, 29,35 (3C), 25,26, 24,68, 22,84 (2C), 17,85, 14,29 (2C).

Segundo diastereómero (0,5 g, 42%) en forma de un aceite viscoso incoloro:

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,90 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 6,91 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 6,25 (s a, 1H), 6,15 (s a, 1H), 5,20 (c, J= 6,9 Hz, 1H), 4,79 (dd, J= 6,6, 5,9 Hz, 1H), 2,88 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 1,95-2,01 (m, 2H), 1,68, (tt, J= 7,3, 7,3 Hz, 2H), 1,47-1,55 (m, 2H), 1,39, (d, J= 6,8 Hz, 3H), 1,22-1,37 (m, 18H), 0,86 (t, J= 6,8 Hz, 6H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃): δ 199,43, 172,71, 170,29, 161,52, 131,31, 130,60, 114,84, 76,48, 71,13, 38,59, 32,80, 32,00, 31,93, 29,58, 29,53, 29,36 (3C), 25,36, 24,76, 22,84, 17,69, 14,29 (2C).

2) Conversión de diastereómeros en la sal sódica correspondiente:

10 Procedimiento general:

Una solución de éster diastereomérico (1,7 g, 3,7 mmol) en acetonitrilo (72 ml) se trató con una solución de hidróxido de litio (0,5 g, 18,7 mmol) en agua (18 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de HCl acuoso 1 M (150 ml), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (150 ml) y cloruro sódico saturado (150 ml); después se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron al vacío para dar el ácido en bruto.

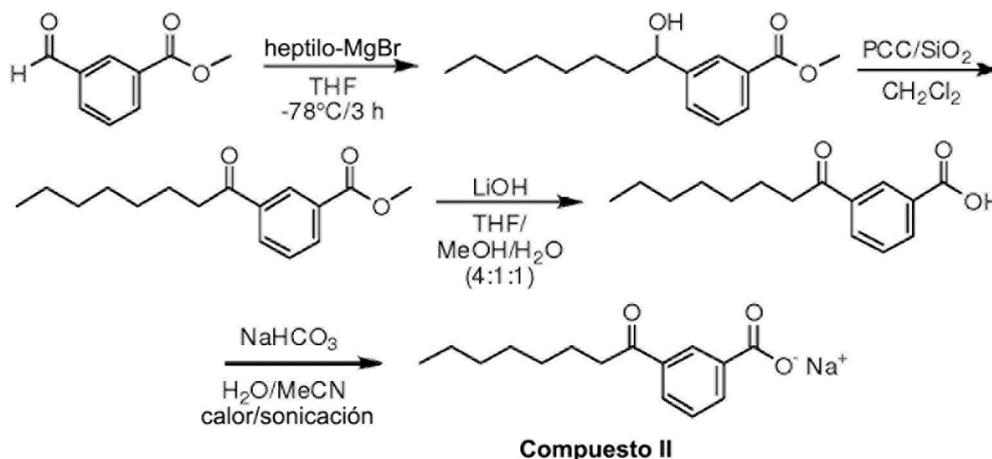
Primer enantiómero (R_f superior, gel de sílice):

La purificación sobre una columna Biotage™ de 40 l (sílice), eluida con acetato de etilo/hexano, 1:9 a 7:3, dio el enantiómero de ácido purificado en forma de un sólido de color blanco (1,3 g, 87%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 11,50 (s, 1H), 7,92 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 6,90 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 4,71 (dd, J= 6,4, 5,9 Hz, 1H), 2,89 (t, J= 7,4 Hz, 2H), 1,97-2,03 (m, 2H), 1,69, (tt, J= 7,1, 7,1 Hz, 2H), 1,45-1,59 (m, 2H), 1,21-1,38 (m, 18H), 0,862 (t, J= 7,0 Hz, 3H), 0,859 (t, J= 6,8 Hz, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃): δ 200,20, 176,59, 161,76, 131,00, 130,77, 114,83, 76,15, 38,59, 32,80, 32,03, 31,93, 29,59, 29,53, 29,39, 29,37 (2C), 25,38, 24,91, 22,89 (2C), 14,30 (2C). Una solución del ácido (1,3 g, 3,2 mmol) en etanol (20 ml) se trató con una solución de bicarbonato sódico (0,3 g, 3,2 mmol) en agua (5 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Los disolventes se evaporaron al vacío para dar la sal en bruto en forma de un sólido ceroso de color blanco. Este material se disolvió en agua (130 ml), se filtró (0,2 micrómetros; nylon) y se liofilizó para dar el enantiómero puro en forma de un sólido de color blanco (1,1 g, 97%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,91 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 6,96 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 4,46 (t, J= 6,2 Hz, 1H), 2,92 (t, J= 7,3 Hz, 2H), 1,90-1,95 (m, 2H), 1,66, (tt, J= 7,2, 7,2 Hz, 2H), 1,44-1,61 (m, 2H), 1,24-1,39 (m, 18H), 0,890 (t, J= 6,7 Hz, 3H), 0,882 (t, J= 6,7 Hz, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, CD₃OD): δ 200,66, 177,83, 163,37, 130,24, 129,64, 114,73, 79,59, 37,96, 33,20, 31,87, 31,76, 29,46, 29,40, 29,26, 29,22, 29,16, 25,75, 24,86, 22,57, 22,53, 13,32, 13,29; otros datos a recopilar.

35 Segundo enantiómero (R_f inferior, gel de sílice):

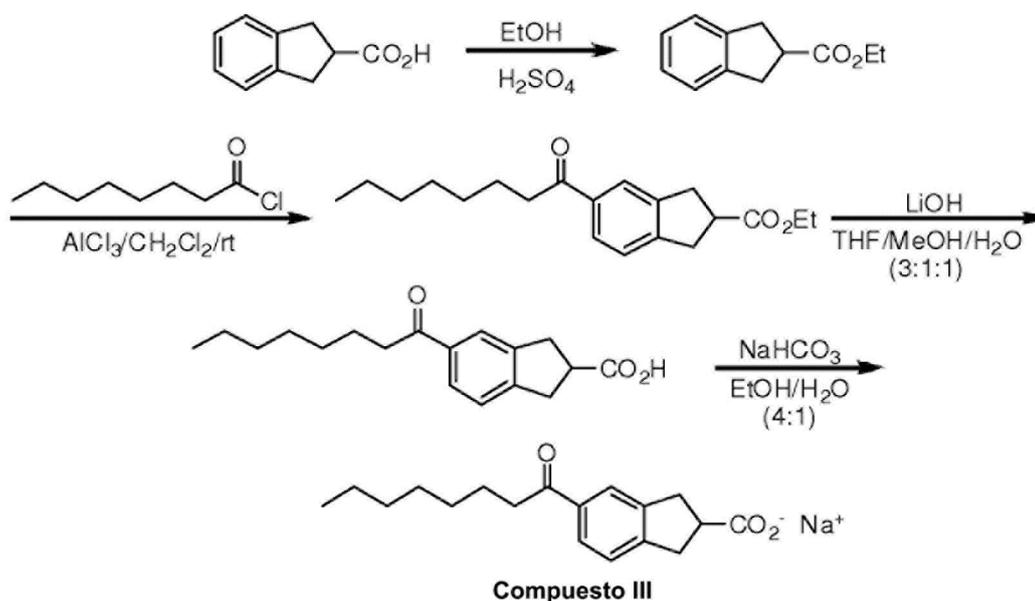
La purificación en una columna Biotage™ de 40 l (sílice), eluida con acetato de etilo/hexano, 1:9 a 7:3, dio el enantiómero de ácido purificado en forma de un sólido de color blanco (1,1 g, 87%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 11,51 (s, 1H), 7,91 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 6,90 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 4,71 (dd, J= 6,6, 5,9 Hz, 1H), 2,89 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 1,97-2,03 (m, 2H), 1,69, (tt, J= 7,1, 7,1 Hz, 2H), 1,45-1,58 (m, 2H), 1,21-1,37 (m, 18H), 0,862 (t, J= 7,0 Hz, 3H), 0,858 (t, J= 7,0 Hz, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃): δ 200,16, 176,47, 161,77, 131,03, 130,76, 114,84, 76,18, 38,58, 32,79, 32,02, 31,93, 29,58, 29,52, 29,37, 29,36 (2C), 25,36, 24,91, 22,84 (2C), 14,35, 14,28. Una solución del ácido (1,1 g, 2,7 mmol) en etanol (16 ml) se trató con una solución de bicarbonato sódico (0,2 g, 2,7 mmol) en agua (4 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se evaporó al vacío para dar la sal en bruto en forma de un jarabe transparente incoloro. Este material se disolvió en agua (100 ml), se filtró (0,2 micrómetros; nylon) y se liofilizó para dar el enantiómero puro en forma de un sólido de color blanco (1,1 g, 99%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,91 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 6,96 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 4,46 (t, J= 6,2 Hz, 1H), 2,92 (t, J= 7,4 Hz, 2H), 1,90-1,95 (m, 2H), 1,66, (tt, J= 7,1, 7,1 Hz, 2H), 1,45-1,61 (m, 2H), 1,24-1,39 (m, 18H), 0,890 (t, J= 6,8 Hz, 3H), 0,881 (t, J= 6,9 Hz, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, CD₃OD): δ 200,65, 177,82, 163,37, 130,20, 129,65, 114,74, 79,58, 37,96, 33,19, 31,87, 31,76, 29,46, 29,40, 29,26, 29,22, 29,16, 25,75, 24,86, 22,57, 22,53, 13,32, 13,29.

Ejemplo 2: 3-Octanoilbenzoato sódico.



Una solución de 3-formilbenzoato de metilo (2,0 g, 12,2 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se enfrió a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Una solución de bromuro de *n*-heptilmagnesio en tetrahidrofurano (1 M; 12,2 ml, 12,2 mmol) se añadió gota a gota durante 30 min, y la reacción se agitó a -78 °C durante 3 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de HCl acuoso (1 M), y la mezcla se extrajo (3x) con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron al vacío. El material en bruto se purificó sobre una columna Biotage™ 40 M (sílice), eluyendo con acetato de etilo al 10%/hexano para dar (*RS*)-3-[1-hidroxiocetil]benzoato de metilo (2,2 g, 69%) en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,98 (s, 1H), 7,91 (d, *J*= 7,8 Hz, 1H), 7,53 (d, *J*= 7,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J*= 7,8, 7,8 Hz, 1H), 4,65-4,71 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,33 (d, *J*= 3,1 Hz, 1H), 1,62-1,80 (m, 2H), 1,18-1,41 (m, 10H), 0,85 (t, *J*= 6,9 Hz, 3H). Una solución del alcohol secundario (2,0 g, 7,5 mmol) en diclorometano (50 ml) se trató con gel de sílice (16 g) y clorocromato de piridinio (3,2 g, 15,0 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de gel de sílice, y el residuo se lavó con diclorometano. El filtrado combinado y los lavados se evaporaron al vacío para dar 3-octanoilbenzoato de metilo (9,5 g, 86%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,58-8,59 (m, 1H), 8,20-8,23 (m, 1H), 8,14-8,17 (m, 1H), 7,53-7,57 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,00 (t, *J*= 7,3 Hz, 2H), 1,74 (tt, *J*= 7,3, 7,3 Hz, 2H), 1,24-1,40 (m, 8H), 0,88 (t, *J*= 6,9 Hz, 3H). Una solución del éster metílico (1,0 g, 3,8 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml), se trató con una solución de hidróxido de litio monohidrato (800 mg, 19,1 mmol) en agua (7 ml). Después, se añadió metanol (7 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se trató con HCl acuoso (1 M) hasta que el pH estuvo por debajo de 5, y después se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron al vacío, para dar ácido 3-octanoilbenzoico (919 mg, 97%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,59 (dd, *J*= 1,7, 1,2 Hz, 1H), 8,18-8,24 (m, 2H), 7,61 (ddd, *J*= 7,8, 7,8, 0,4 Hz, 1H), 3,05 (t, *J*= 7,3 Hz, 2H), 1,71 (tt, *J*= 7,3, 7,3 Hz, 2H), 1,27-1,41 (m, 8H), 0,90 (t, *J*= 7,0 Hz, 3H). Una mezcla del ácido (919 mg, 3,7 mmol) y bicarbonato sódico (311 mg, 3,7 mmol) se trató con agua (20 ml), y la reacción se calentó con sonicación y se agitó hasta que la mayor parte de los sólidos se disolvieron. Se añadió acetonitrilo y la mezcla se filtró (0,45 μm), y se liofilizó para dar 3-octanoilbenzoato sódico en forma de un sólido de color blanco (1,0 g, 100%). ¹H RMN (400 MHz, D₂O): δ 8,14 (s, 1H), 7,81 (d, *J*= 7,8 Hz, 1H), 7,61 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J*= 8,0, 7,8 Hz, 1H), 2,69 (t, *J*= 6,8 Hz, 2H), 1,33 (tt, *J*= 7,0, 7,0 Hz, 2H), 0,88-1,03 (m, 8H), 0,54 (t, *J*= 7,0 Hz, 3H), ¹³C RMN (101 MHz, D₂O): δ 203,93, 173,62, 137,25, 136,27, 133,92, 130,27, 128,59, 128,48, 38,58, 31,41, 28,82, 28,79, 24,25, 22,32, 13,60; LRMS (ESI): *m/z* 249 (M - Na⁺ + 2H⁺); HPLC: 4 min.

Ejemplo 3: (*RS*)-5-Octanoilindano-2-carboxilato sódico.



Una solución de ácido indano-2-carboxílico (504 mg, 3,1 mmol) y ácido sulfúrico (2 ml) en etanol seco, se calentó a 75 °C durante 3 días. La solución se concentró al vacío, y después se repartió entre diclorometano y agua. El pH de la capa acuosa se ajustó a 13-14 con hidróxido sódico acuoso (5 M), y las capas se separaron. La capa acuosa se diluyó con cloruro sódico saturado, y se extrajo (2x) con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro sódico saturado, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron al vacío para dar el producto en bruto. La purificación sobre una columna Biotage™ 25S (sílice), eluyendo con acetato de etilo al 3%/hexano, dio indano-2-carboxilato de etilo (526 mg, 96%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,22-7,26 (m, 2H), 7,17-7,20 (m, 2H), 4,21 (c, J= 7,0 Hz, 2H), 3,19-3,39 (m, 5H), 1,31 (t, J= 7,0 Hz, 3H). Una mezcla de indano-2-carboxilato de etilo (100 mg, 0,5 mmol) y cloruro de aluminio (164 mg, 1,2 mmol) en diclorometano (4 ml), se trató con cloruro de octanoílo (0,1 ml, 0,5 mmol) a temperatura ambiente, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla de hielo y ácido clorhídrico acuoso (1 M), y se extrajo (3x) con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron al vacío. El material en bruto se purificó sobre una columna Biotage™ (sílice), eluyendo con acetato de etilo al 5%/hexano, para dar (RS)-5-octanoil-indano-2-carboxilato de etilo (110 mg, 65%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,69-7,77 (m, 2H), 7,29-7,32 (m, 1H), 4,07-4,17 (m, 2H), 3,15-3,36 (m, 5H), 2,84-2,90 (m, 2H), 1,62-1,70 (m, 2H), 1,19-1,34 (m, 8H), 0,80-0,87 (m, 3H). Una suspensión de éster etílico (82 mg, 0,3 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (3 ml), metanol (1 ml) y agua (1 ml), se trató con hidróxido de litio (43 mg, 1,8 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con agua. El pH se ajustó a pH 4 con HCl acuoso (1 M), y la mezcla se extrajo (3x) con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron al vacío para dar el producto en bruto. La purificación en una columna Biotage™ 12 M (sílice), eluyendo con acetato de etilo al 2%/hexano, dio ácido (RS)-5-octanoil-indano-2-carboxílico (60 mg, 80%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,80 (s, 1H), 7,78 (dd, J= 7,8, 1,4 Hz, 1), 7,30 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 3,36 (tt, J= 8,2, 8,2 Hz, 1H), 3,24 (d, J= 8,2 Hz, 4H), 2,96 (t, J= 7,4 Hz, 2H), 1,67 (tt, J= 7,2, 7,2 Hz, 2H), 1,26-1,39 (m, 8H), 0,89 (t, J= 6,9 Hz, 3H). Una solución del ácido (60 mg, 0,2 mmol) en etanol (4 ml) y agua (1 ml) se trató con bicarbonato sódico (18 mg, 0,2 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los disolventes se concentraron al vacío, y la solución se diluyó con agua, se filtro (20 μm), y se liofilizó para dar (RS)-5-octanoil-indano-2-carboxilato de sodio en forma de un sólido de color blanco (54 mg, 87%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,91 (s, 1H), 7,76 (dd, J= 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 3,16-3,25 (m, 5H), 2,97 (t, J= 7,3 Hz, 2H), 1,68 (tt, J= 7,3, 7,3 Hz, 2H), 1,28-1,40 (m, 8H), 0,90 (t, J= 7,0 Hz, 3H); LRMS (ESI): m/z 289 (M - Na⁺ + 2H⁺); HPLC: 5 min.

Ejemplo 4: Síntesis del Compuesto VIII: (RS)-2-[4-Octanoilfenoxi]octanoato sódico

Se hicieron reaccionar 1-[4-Hidroxifenil]-1-octanona (440 mg, 2,0 mmol) y (RS)-2-bromooctanoato de etilo (552 mg, 2,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Compuesto I para dar (RS)-2-[4-

Octanoilfenoxioctanoato de etilo (605 mg, 78%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,91 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 6,88 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 4,66 (dd, J= 5,1, 7,4 Hz, 1H), 4,20 (c, J= 7,0 Hz, 2H), 2,88 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 1,88-2,02 (m, 2H), 1,70 (tt, J= 7,2, 7,2 Hz, 2H), 1,41-1,56 (m, 2H), 1,25-1,37 (m, 14H), 1,23 (t, J= 7,1 Hz, 3H), 0,87 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 0,86 (t, J= 7,2 Hz, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃): δ 199,41, 171,48, 161,81, 131,01, 130,54 (2C), 114,77 (2C), 76,75, 61,62, 38,56, 32,90, 31,94, 31,78, 29,60, 29,38, 29,07, 25,33, 24,80, 22,85, 22,75, 14,39, 14,31, 14,26. El éster resultante (605 mg, 1,6 mmol) se saponificó con hidróxido de litio (186 mg, 7,8 mmol) de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Compuesto I para dar ácido (RS)-2-[4-Octanoilfenoxioctanoico (487 mg, 87%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,70 (s a, 1H), 7,89 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 6,89 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 4,69 (dd, J= 5,9, 6,6 Hz, 1H), 2,87 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 1,95-2,01 (m, 2H), 1,67 (tt, J= 7,2, 7,2 Hz, 2H), 1,43-1,58 (m, 2H), 1,24-1,37 (m, 14H), 0,851 (t, J= 6,8 Hz, 3H), 0,849 (t, J= 7,4 Hz, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃): δ 200,38, 176,08, 161,84, 130,85, 130,78 (2C), 114,83 (2C), 76,20, 38,56, 32,79, 31,93, 31,76, 29,57, 29,35, 29,05, 25,34, 24,92, 22,84, 22,74, 14,29, 14,23. El ácido (500 mg, 1,4 mmol) se convirtió entonces en la sal sódica de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Compuesto I para dar (RS)-2-[4-Octanoilfenoxioctanoato sódico (404 mg, 76%) en forma de un sólido de color blanco. p.f. 165-170°C; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,91 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 6,95 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 4,58 (dd, J= 6,1, 6,3 Hz, 1H), 2,91 (t, J= 7,3 Hz, 2H), 1,91-1,96 (m, 2H), 1,62-1,69 (m, 2H), 1,44-1,58 (m, 2H), 1,25-1,39 (m, 14H), 0,87-0,90 (m, 6H); ¹³C RMN (101 MHz, CD₃OD): δ 200,50, 176,40, 162,96, 130,28 (2C), 129,94, 114,71 (2C), 78,38, 38,00, 32,98, 31,79, 31,74, 29,27, 29,20, 29,05, 25,50, 24,79, 22,56, 22,51, 13,36, 13,34; LRMS (ESI): m/z 769 (M₂H⁺), 748 (2M - Na⁺ + 2H⁺), 363 (M - Na⁺ + 2H⁺); HPLC: 3 min.

20 Ejemplo 5: Síntesis del Compuesto IX: (RS)-2-[4-Butirilfenoxi]decanoato sódico

Se hicieron reaccionar 2-[4-Hidroxifenil]-1-butanona (328 mg, 2,0 mmol) y (RS)-2-bromodecanoato de etilo (614 mg, 2,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Compuesto I para dar (RS)-2-[4-Butirilfenoxi]decanoato de etilo (616 mg, 85%) en forma de un aceite transparente incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,88 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 6,86 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 4,64 (dd, J= 5,7, 6,8 Hz, 1H), 4,17 (c, J= 7,2 Hz, 2H), 2,83 (t, J= 7,3 Hz, 2H), 1,85-1,99 (m, 2H), 1,65-1,75 (m, 2H), 1,39-1,44 (m, 2H), 1,22-1,34 (m, 10H), 1,20 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 0,94 (t, J= 7,4 Hz, 3H), 0,83 (t, J= 7,0 Hz, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃): δ 199,04, 171,39, 161,80, 130,98, 130,48 (2C), 114,74 (2C), 76,68, 61,55, 40,37, 32,85, 32,01, 29,53, 29,37 (2C), 25,33, 22,84, 18,11, 14,34, 14,29, 14,10. El éster resultante (616 mg, 1,70 mmol) se saponificó con hidróxido de litio (203 mg, 8,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Compuesto I para dar ácido (RS)-2-[4-Butirilfenoxi]decanoico (166 mg, 29%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10,06 (s a, 1H), 7,91 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 6,90 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 4,70 (dd, J= 5,9, 6,4 Hz, 1H), 2,87 (t, J= 7,3 Hz, 2H), 1,96-2,02 (m, 2H), 1,68-1,77 (m, 2H), 1,44-1,59 (m, 2H), 1,24-1,37 (m, 10H), 0,97 (t, J= 7,4 Hz, 3H), 0,86 (t, J= 7,0 Hz, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃): δ 199,95, 176,56, 161,74, 131,03, 130,73 (2C), 114,82 (2C), 76,16, 40,47, 32,79, 32,03, 29,53, 29,39, 29,37, 25,38, 22,86, 18,26, 14,31, 14,12. El ácido (166 mg, 0,5 mmol) se convirtió entonces en la sal sódica de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Compuesto I para dar (RS)-2-[4-Butirilfenoxi]decanoato sódico (149 mg, 85%) en forma de un sólido de color blanco. p.f. 262-278°C; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,91 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 6,96 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 4,70 (dd, J= 6,1, 6,5 Hz, 1H), 2,90 (t, J= 7,3 Hz, 2H), 1,88-1,93 (m, 2H), 1,67 (tc, J= 7,4, 7,4 Hz, 2H), 1,41-1,57 (m, 2H), 1,20-1,35 (m, 10H), 0,95 (t, J= 7,4 Hz, 3H), 0,83 (t, J= 6,9 Hz, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, CD₃OD): δ 201,82, 178,07, 163,36, 130,53 (2C), 129,54, 114,83 (2C), 79,46, 39,99, 33,11, 31,80, 29,40, 29,27, 29,15, 25,72, 22,54, 18,30, 14,46, 14,15; LRMS (ESI): m/z 713 (M₂H⁺), 669 (2M - 2Na⁺ + 3H⁺), 335 (M - Na⁺ + 2H⁺); HPLC: 3 min.

40 Ejemplo 6: Síntesis del Compuesto X: (RS)-2-[4-Hexanoilfenoxi]decanoato sódico

Se hicieron reaccionar 1-[4-hidroxifenil]-1-hexanona (384 mg, 2,0 mmol) y (RS)-2-bromodecanoato de etilo (614 mg, 2,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Compuesto I para dar (RS)-2-[4-Hexanoilfenoxi]decanoato de etilo (628 mg, 80%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,86 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 6,84 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 4,60-4,65 (m, 1H), 4,15 (c, J= 7,0 Hz, 2H), 2,83 (t, J= 7,3 Hz, 2H), 1,86-1,97 (m, 2H), 1,61-1,70 (m, 2H), 1,38-1,52 (m, 2H), 1,20-1,34 (m, 14H), 1,18 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 0,78-0,87 (m, 6H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃): δ 199,17, 171,36, 161,78, 130,95, 130,46 (2C), 114,72 (2C), 76,66, 61,51, 38,41, 32,84, 32,00, 31,76, 29,52, 29,35 (2C), 25,31, 24,41, 22,83, 22,74, 14,33, 14,26, 14,14. El éster resultante (628 mg, 1,6 mmol) se saponificó con hidróxido de litio (193 mg, 8,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Compuesto I para dar ácido (RS)-2-[4-Hexanoilfenoxi]decanoico (468 mg, 80%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,93 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 6,91 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 5,77 (s a, 1H), 4,70 (dd, J= 5,8, 6,6 Hz, 1H), 2,89 (t, J= 7,4 Hz, 2H), 1,97-2,03 (m, 2H), 1,67-1,74 (m, 2H), 1,44-1,60 (m, 2H), 1,23-1,37 (m, 14H), 0,90 (t, J= 6,8 Hz, 3H), 0,87 (t, J= 7,0 Hz, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃): δ 199,76, 176,29, 161,56, 131,20, 130,70 (2C), 114,81 (2C), 76,12, 38,56, 32,78, 32,03, 31,80, 29,53, 29,40, 29,36, 25,36, 24,51, 22,87, 22,76, 14,33, 14,20. El ácido (468 mg, 1,3 mmol) se convirtió entonces en la sal sódica de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación del Compuesto I para dar (RS)-2-[4-Hexanoilfenoxi]decanoato sódico (459 mg, 93%) en forma de un sólido de color blanco. p.f. 275-280 °C; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,91 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 6,96 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 4,44-4,48 (m, 1H), 2,89-2,96 (m, 2H), 1,88-1,96

(m, 2H), 1,63-1,71 (m, 2H), 1,44-1,61 (m, 2H), 1,24-1,38 (m, 14H), 0,84-0,93 (m, 6H); ^{13}C RMN (101 MHz, CD_3OD): δ 200,89, 177,86, 163,36, 130,27 (2C), 129,60, 114,75 (2C), 79,54, 37,94, 33,18, 31,86, 31,49, 29,44, 29,38, 29,21, 25,73, 24,55, 22,58, 22,45, 13,36, 13,23; LRMS (ESI): m/z 769,8 (M_2H^+), 747,8 (2M - Na^+ + 2H^+), 363,2 (M - Na^+ + 2H^+); HPLC: 3.min.

5

Ejemplo 7: (RS)-4-Octanoilindan-2-carboxilato sódico XXVI

Se aisló (RS)-4-octanoil-2-carboxilato de metilo (71 mg, 4%) en forma de un subproducto durante la preparación de su isómero, (RS)-5-octanoil-2-carboxilato de metilo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,66 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J=7,6, 7,6$ Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,64 (A de ABX, $J=18,0, 9,4$ Hz, 1H), 3,48 (B de ABX, $J=18,1, 7,3$ Hz, 1H), 3,13-3,34 (m, 3H), 2,90 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,68 (tt, $J=7,2, 7,2$ Hz, 2H), 1,24-1,38 (m, 8H), 0,86 (t, $J=6,9$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3): δ 203,01, 176,79, 144,82, 143,67, 134,73, 129,30, 128,35, 127,83, 52,91, 44,06, 40,82, 38,71, 36,44, 32,73, 30,34, 30,19, 25,36, 23,64, 15,10. El éster metílico (71,0 mg, 0,24 mmol) se saponificó de acuerdo con el protocolo estándar para dar ácido (RS)-4-octanoil-2-carboxílico (66,0 mg, 96%) en forma de un sólido de color blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,69 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J=7,6, 7,6$ Hz, 1H), 3,67 (A de ABX, $J=18,0, 9,0$ Hz, 1H), 3,56 (B de ABX, $J=18,0, 6,9$ Hz, 1H), 3,19-3,39 (m, 3H), 2,93 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 1,70 (tt, $J=7,3, 7,3$ Hz, 2H), 1,24-1,38 (m, 8H), 0,88 (t, $J=6,9$ Hz, 3H). El ácido resultante (66,0 mg, 0,23 mmol) se convirtió entonces en la sal sódica de acuerdo con el protocolo estándar para dar (RS)-4-octanoil-2-carboxilato sódico (70,0 mg, 99%) en forma de un sólido de color blanquecino. p.f. 106-110 °C; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,69 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J=7,6, 7,6$ Hz, 1H), 3,37-3,56 (m, 2H), 3,10-3,21 (m, 3H), 2,95 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,66 (tt, $J=7,3, 7,3$ Hz, 2H), 1,26-1,39 (m, 8H), 0,89 (t, $J=6,8$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (101 MHz, CD_3OD): δ 203,56, 182,93, 145,34, 143,96, 133,93, 128,26, 126,97, 126,42, 47,62, 39,89, 38,69, 36,70, 31,76, 29,21, 29,17, 24,55, 22,52, 13,28; LRMS (ESI): m/z 577 (2M - 2Na^+ + 3H^+), 289 (M - Na^+ + 2H^+); HPLC: 3,0 min.

25

En general, todos los compuestos ceto de la presente solicitud se pueden preparar mediante tres métodos diferentes. La primera ruta es una reacción de acoplamiento entre un alquicetofenol y un éster de bromoalquilo en presencia de una base tal como carbonato de potasio. La siguiente etapa es la saponificación del éster seguido de la formación de la sal metálica. Además, la modificación de este procedimiento puede realizarse mediante el uso de un ácido bromoalquílico en lugar del éster. En este caso, la sal de potasio formada durante la reacción de acoplamiento se neutraliza in situ con el ácido correspondiente que luego se convierte en la sal metálica deseada. El segundo enfoque implica una reacción de Grignard entre bromuro de alquilmagnesio y benzoato de aldehído o derivados de fenilacetato de aldehído. El alcohol resultante se oxida para dar la cetona correspondiente, seguido de la saponificación del éster en el ácido y la formación posterior de la sal metálica. La tercera ruta emplea una reacción de Fiedel-Craft entre el cloruro de ácido y el éster aralquílico. Esto da el cetoéster que puede convertirse en el ácido y luego la sal de metal del producto final.

30

35

Ejemplo 8: Efecto de los compuestos sobre la producción de IL-12 en células RAW264.7 estimuladas con LPS.

40

IL-12 es un regulador clave del equilibrio de linfocitos T auxiliares ($\text{Th1}/\text{Th2}$), que está críticamente sesgado, de una forma u otra, en varias infecciones; autoinmunidad, atopia y tumores. Los compuestos que aumentan la producción de IL-12 pueden ser útiles en el tratamiento de varias enfermedades incluyendo, pero sin limitación, afecciones atópicas y alérgicas; I.J. Elenkov et al. en Ann. NY Acad. Sci. 917, 94-105 (2000), infección por VIH; F. Villinger et al. en European Cytokine Network 21(3), 215-218 (2010), promoción de la hematopoyesis; L.A. Basile et al. en J. Translational Medicine DOI 10.1186/1479-5876-6-26 (2007), e inhibición de una enfermedad relacionada con la fibrosis; M.P. Keane et al. en Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 281, L92-L97 (2001). Como se indicó anteriormente en el presente documento, se ha demostrado que IL-12 inhibe la diferenciación de fibrocitos; D.D. Shao et al. en J. Leukoc. Biol. 83, 1323-1333 (2008). Los fibrocitos son células progenitoras mesenquimáticas circulantes que participan en las respuestas tisulares a la lesión y la invasión. La acumulación de conocimiento de modelos animales con respecto a la diferenciación, el tráfico y la función de estas células las implica en el desarrollo de enfermedades caracterizadas por inflamación crónica y deposición excesiva de colágeno. Estos trastornos patológicos y enfermedades fibróticas, por ejemplo, E.L. Herzog y R. Bucala en Experimental Hematology DOI 10.1016/j.exphem.2010.03.004 (2010), incluyen asma, fibrosis pulmonar (fibrosis pulmonar idiopática, la forma más común de la enfermedad), enfermedades de la piel (se han identificado fibrocitos en la piel de pacientes con enfermedades fibrosantes cutáneas tales como esclerodermia y fibrosis sistémica nefrogénica); enfermedades cardíacas (isquemia, cardiomiopatía: se ha postulado que los fibrocitos contribuyen a la miocardiopatía hipertrófica obstructiva familiar), fibrosis hepática derivada de lesión hepática (ya sea infecciosa, autoinmune o inducida por toxinas), fibrosis renal (incluyendo, pero sin limitación, enfermedad renal crónica y enfermedad renal diabética) y otros trastornos fibrosantes diferentes tales como, pero sin limitación, el envejecimiento, por ejemplo, J. Xu et al. en J.

60

Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 64, 731-739 (2009).

El efecto de los compuestos seleccionados sobre la producción de IL-12 se llevó a cabo en células RAW264.7 (tipo macrófago). Las células RAW264.7 se cultivaron con 100 ng/ml de LPS en presencia o ausencia de compuestos durante 21 h en una atmósfera humidificada del 95% de aire-5% de dióxido de carbono a 37 °C. La concentración de IL-12 en el medio de cultivo se midió usando ELISA de IL-12 de acuerdo con las recomendaciones del fabricante (BD Biosciences).

La **Tabla 2** representa el efecto de compuestos representativos sobre la producción de IL-12. Todos los compuestos inducen un aumento significativo en la producción de IL-12 en condiciones inflamatorias (es decir, en presencia de LPS). Los compuestos no tienen efecto sobre la producción de IL-12 en ausencia de LPS.

Tabla 2: Efecto de compuestos representativos en la producción de IL-12

	IL-12 (pg/ml)
Control	≤2
LPS	≤10
Compuesto I (0,05 mM)	209
Compuesto II (0,5 mM)	1099
Compuesto III (0,05 mM)	53
Compuesto VIII (0,02 mM)	12
Compuesto IX (0,04 mM)	73
Compuesto X (0,02 mM)	54
Compuesto XXVI (0,1 mM)	25

El efecto del Compuesto I sobre la producción de IL-12 en afecciones no inflamatorias e inflamatorias se muestra en la **Figura 1**. El Compuesto I aumenta la producción de IL-12 in vitro (células RAW.264) solo cuando hay inflamación presente.

Estos resultados demuestran que los compuestos de Fórmula I y Fórmula II, en presencia de LPS, inducen la producción de IL-12. La capacidad de simular la producción de IL-12 significa que los compuestos de la presente solicitud pueden ser útiles para prevenir y/o tratar trastornos sanguíneos (por ejemplo, anemia, neutropenia), enfermedades relacionadas con la inflamación y disfunción orgánica relacionada con la fibrosis como resultado de la inducción de IL-12. Esto se apoya por la referencia anteriormente en el presente documento, L.A. Basile et al. en J. Translational Medicine DOI 10.1186/1479-5876-6-26 (2007) que indica que IL-12 estimula la hematopoyesis (glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas). Esto se soporta adicionalmente por T.K. Tarrant et al. en J. Experimental Medicine 189, 219-230 (1999) que indica que el balance sesgado de linfocitos T auxiliares (Th1/Th2) en una enfermedad autoinmune puede modificarse favorablemente para proteger contra más enfermedades en el trabajo realizado en un modelo de ratón para la uveítis autoinmune experimental, siempre que el tratamiento se haya realizado dentro de un tiempo especificado. El uso de IL-12 para la restauración del equilibrio de los linfocitos T auxiliares en la enfermedad autoinmune se ilustra adicionalmente en la patente de Estados Unidos 7.534.430 (2009). Esta patente indica el uso de IL-12 y antagonistas de IL-12 para restaurar el equilibrio de las células inmunitarias y el tratamiento de múltiples enfermedades autoinmunes. Finalmente, esto se apoya aún más en las referencias descritas anteriormente en el presente documento que indican que IL-12 disminuye la fibrosis mediante la inhibición de la producción de CTGF (a nivel molecular, véase también el ejemplo 5) y la inhibición de la diferenciación de los fibroцитos. La fibrosis es responsable de la morbilidad y la mortalidad asociadas con la disfunción orgánica y el fallo orgánico posterior.

Ejemplo 9: Efecto de los compuestos sobre la producción de CTGF inducida por TGF-β en fibroblastos dérmicos humanos normales (NHDF).

La fibrosis se refiere a la formación excesiva y persistente de tejido cicatricial, que es responsable de la morbilidad y mortalidad asociadas con el fallo orgánico en una diversidad de enfermedades crónicas que afectan a los pulmones, los riñones, los ojos, el corazón, el hígado y la piel (X. Shi-Wen, A. Leask, D. Abraham in ScienceDirect 19, 133-144 (2008). Por ejemplo, en la enfermedad renal, independientemente de la etiología de la enfermedad, la fibrosis tubulointersticial es una vía común final en la enfermedad renal crónica (CKD) que conduce al avance de la enfermedad y finalmente a enfermedad renal en fase terminal (ESRD). CTGF se ha visto implicado en este proceso a través de sus efectos en la promoción de la transición epitelial a mesenquimal (EMT). EMT es un proceso celular que transforma las células de funcionamiento normal en células de miofibroblastos, que producen componentes de tejido cicatricial. En el proceso normal de reparación tisular, la EMT promueve la cicatrización de los tejidos y se cierra una vez que se ha producido la curación. Sin embargo, los insultos y las lesiones recurrentes, tales como los

que se producen en las enfermedades crónicas, dan como resultado un desequilibrio de los factores de crecimiento (niveles elevados de CTGF) y señalización disfuncional, lo que lleva a la EMT persistente. CTGF impulsa la EMT que se produce en múltiples tipos de tejidos, incluyendo riñón, pulmón e hígado. Estudios recientes también implican al CTGF en otras patologías asociadas con CKD incluyendo hiperfiltración, proteinuria, hipertrofia y fuga microvascular. Existe evidencia de que la terapia anti-CTGF puede proporcionar alguna reversión del proceso de la enfermedad.

El efecto de los compuestos seleccionados en la producción de CTGF se realizó en NHDF. Las células se cultivaron en DMEM (FBS al 0,5%) con o sin 10 ng/ml de TGF- β durante 48 h en una atmósfera humidificada del 95% de aire-5% de dióxido de carbono a 37 °C. La producción de CTGF en el medio de cultivo se midió usando el ELISA de CTGF de acuerdo con las recomendaciones del fabricante (Prepotech). La **Tabla 3** representa el efecto de compuestos representativos seleccionados sobre la inhibición de la producción de CTGF- β CTGF en fibroblastos dérmicos humanos normales (NHDF).

Tabla 3: Efecto de compuestos representativos sobre la inhibición de la producción de CTGF inducida por TGF en NHDF

	Concentración (μ M)	Inhibición de CTGF (%)
Compuesto I	7,5	41
Compuesto II	200	49
Compuesto III	62,5	45
Compuesto XXVI	100	59

Estos resultados demuestran que los compuestos de Fórmula I y Fórmula II inhiben la producción de CTGF. La capacidad de inhibir la producción de CTGF significa que los compuestos de la presente solicitud pueden ser útiles para prevenir y/o tratar la fibrosis y la disfunción orgánica relacionada con la fibrosis. Esto está respaldado por el importante papel de CTGF en el proceso fibrótico como se describe en este ejemplo anteriormente en el presente documento y en cualquier otra parte anteriormente (véase la Sección D - fibrosis). Esto está respaldado adicionalmente por el hecho de que recientemente se ha demostrado que un anticuerpo monoclonal humano para CTGF invierte la fibrosis en un modelo de fibrosis pulmonar inducida por radiación; Comunicado de prensa de Fibrogen Inc., 17 de mayo de 2010, y presentado en la International Conference of the American Thoracic Society in New Orleans, Estados Unidos (resumen #A1054).

Ejemplo 10: Efecto *in vivo* del Compuesto I y del Compuesto II sobre la protección renal en el modelo de nefrotoxicidad inducido por doxorubicina.

La demostración de la protección *in vivo* por administración oral de Compuesto I y Compuesto II se realizó en el modelo de nefrotoxicidad inducida por doxorubicina usando el siguiente procedimiento. Se trataron ratones C57BL/6 (de 6 a 10 semanas de edad) con compuestos profilácticamente desde el día -3 al día 10. Se indujo nefrotoxicidad mediante una inyección intravenosa de 10 mg/kg de doxorubicina el día 0. Se monitorizó la albúmina sérica el día 11.

Como se muestra en la **Figura 2**, el tratamiento profiláctico con el Compuesto I o el Compuesto II inhibe la disminución de la albúmina sérica inducida por la doxorubicina.

Se sabe bien que la doxorubicina induce nefrotoxicidad y cardiotoxicidad. La **Figura 3** representa la puntuación histológica de las lesiones renales según se determina mediante histoquímica en el modelo de nefrotoxicidad inducido por doxorubicina. Como se muestra en la **Figura 3**, la doxorubicina induce lesiones renales significativas el día 11. El tratamiento profiláctico con el Compuesto I reduce las lesiones renales a nivel glomerular y tubular inducidas por la doxorubicina. Se observaron resultados similares con el Compuesto II.

La doxorubicina induce lesiones tempranas principalmente en la región tubular. La toxicidad se extiende aún más al glomérulo (en torno al día 11 después de la doxorubicina). La **Figura 4** muestra las micrografías histológicas de las lesiones inducidas por doxorubicina en el control y los ratones tratados con el Compuesto 1. La doxorubicina induce la apoptosis de las células renales, la fibrosis, la esclerosis y la acumulación de proteínas en las regiones tubulares afectadas. El tratamiento con el Compuesto I protege el riñón contra la toxicidad de la doxorubicina.

El mecanismo por el cual el Compuesto I parece proteger contra la nefrotoxicidad inducida por doxorubicina implica la inhibición de la fibrosis como se demuestra por la inhibición significativa de la producción de CTGF en suero de animales tratados con el Compuesto I. La **Figura 5** ilustra los efectos del tratamiento oral con Compuesto I en CTGF en suero en el modelo de nefrotoxicidad inducida por doxorubicina. La doxorubicina induce un aumento

significativo del CTGF en suero que se previene tratando con el Compuesto I ($p < 0,01$).

Estos resultados demuestran que los compuestos de Fórmula I y Fórmula II inhiben la producción in vivo de CTGF, en relación con ratones tratados con doxorubicina, y posteriormente disminuyen el daño tisular resultante de la fibrosis, como se evidencia por la puntuación de las lesiones, micrografías de tejido y normalización de la concentración de albúmina sérica. Lo anterior proporciona evidencia in vivo de que los compuestos de la presente solicitud pueden ser útiles para prevenir y/o tratar la inflamación inducida por fármacos (doxorubicina) y la posterior disfunción orgánica relacionada con la fibrosis, especialmente en el caso del riñón.

10 **Ejemplo 11: Estudios de quimioprotección.**

Se inmunosuprimieron ratones hembra C57BL76, de 6 a 8 semanas de edad, por tratamiento con 250 mg/kg de ciclofosfamida administrados por vía intravenosa el día 0. Para examinar el efecto inmunoprotector del Compuesto I y el Compuesto II, los ratones se trataron previamente por vía oral el día -3, -2 y -1 con 50 mg/kg de cada compuesto. Los ratones se sacrificaron el día +5 por punción cardíaca y dislocación cervical. Después, se registró una observación patológica macroscópica de los fémures (como fuente de células de la médula ósea). Después del sacrificio, los tejidos se trituraron en tampón PBS y las células se contaron en un hemacitómetro.

Se observó un aumento significativo en el recuento de células de la médula ósea roja con el pretratamiento oral con el Compuesto I y II en ratones tratados con ciclofosfamida (**Figura 6**). Además, se observó un aumento en el recuento de células de médula ósea blanca con el pretratamiento oral con ambos compuestos en ratones inmunosuprimidos con ciclofosfamida (**Figura 7**).

25 **Ejemplo 12: 5/6-nefrectomía como modelo de fibrosis renal.**

Se sometieron ratas Wistar machos de 6 semanas de edad a 5/6-nefrectomía (5/6-NX) u operaciones simuladas. Bajo anestesia con ketamina (60 a 100 mg/kg, ip), se extrajeron dos tercios del riñón izquierdo el día 0 seguido de la nefrectomía total derecha el día 7. Las ratas operadas con simulacro se sometieron a la exposición de los riñones y la eliminación de la grasa perirrenal. Los animales que se sometieron a la operación simulada recibieron vehículo (solución salina) y se usaron como controles. Se trataron animales 5/6-NX por alimentación con sonda gástrica con el vehículo o el Compuesto I administrado a diario a 10 y 50 mg/kg, respectivamente. Los animales se trataron desde el día 1 hasta el 132 y se sacrificaron el día 133. Para evaluar la función renal, se midió la depuración de creatinina el día 21 y cada tres semanas posteriores. La tasa de filtración glomerular (GFR) se calculó a continuación. También se evaluaron la urea sérica, la creatinina sérica y el CTGF renal junto con la puntuación de la lesión histológica.

El tratamiento con la administración oral del Compuesto I dio como resultado una mejora de GFR el día 126 ($p = 0,08$; **Figura 8**).

La **Figura 9** ilustra los cambios observados en GFR expresados como porcentaje de mejora. Mientras que las ratas 5/6-NX mostraron una disminución constante y gradual de la GFR desde el día 84 hasta el día 126, los animales tratados con el Compuesto I mostraron una mejora de GFR el día 84 y el día 105. El día 126, las funciones renales parecían haberse deteriorado pero en menor medida que la observada en los animales no tratados.

Además, el tratamiento con el Compuesto I dio como resultado una reducción de la proteinuria, como se muestra en la **Figura 10**.

La **Figura 11** ilustra que el tratamiento de los animales con el Compuesto I (10 y 50 mg/kg, administración oral) desde el día 1 al día 132 disminuyó la urea en suero.

La **Figura 12** muestra que el tratamiento con el Compuesto I de ratas 5/6-NX también disminuyó la creatinina en suero el día 126.

MCP-1 es un marcador del estado inflamatorio del riñón remanente. La **Figura 13** muestra que la excreción de MCP-1 en orina se reduce notablemente en ratas 5/6-NX tratadas con el Compuesto 1. Esta reducción se correlaciona con la mejora de GFR y la inhibición de la inflamación y la fibrosis observadas en ratas tratadas con el Compuesto I.

Las ratas 5/6-NX tienen una disminución significativa en su nivel de IL-12p40 en el riñón en comparación con la simulación. El tratamiento oral con el Compuesto I induce un aumento significativo ($p = 0,04$ a 10 mg/kg) de IL-12p40 que se correlaciona con los datos in vitro. Este aumento es relativo al grupo 5/6-NX no tratado y el nivel de IL-12p40

es similar al observado en las ratas simuladas, como se muestra en la **Figura 14**.

El examen histológico del tejido renal restante de estos animales reveló diferencias significativas entre las ratas nefrectomizadas y las ratas nefrectomizadas tratadas con el Compuesto I, como se ilustra en la **Figura 15**. El riñón de los animales tratados con el Compuesto 1 mostró una reducción de la fibrosis/esclerosis intersticial y glomerular.

El análisis adicional del tejido renal reveló que la reducción de la fibrosis estaba acompañada por una reducción de la expresión del factor de crecimiento del tejido conjuntivo (CTGF) en ratas tratadas con el Compuesto I, como se ilustra en la **Figura 16**. Este resultado corrobora los datos in vitro.

CTGF, TGF- β , α -SMA (marcador de miofibroblastos) y colágeno 1 (marcador de fibrosis) se cuantificaron mediante PCR en tiempo real. Los resultados muestran que la administración oral del Compuesto I (10 mg/kg) disminuye significativamente la expresión de estos marcadores en el riñón remanente.

Además, a una dosis oral de 50 mg/kg de Compuesto I, las ratas nefrectomizadas no requirieron solución de lactato de Ringer durante el período de tratamiento.

Como se muestra en la **Figura 17**, el Compuesto I aumenta la tasa de supervivencia de ratas 5/6-NX.

Ejemplo 13: Modelo de rata de obstrucción ureteral unilateral (UUO)

El efecto del tratamiento con el Compuesto I se estudió en el modelo de Obstrucción Ureteral Unilateral (UUO), un modelo de fibrosis intersticial renal. Se usaron ratas Sprague-Dawley a las 6-8 semanas de edad y con 200-250 g de peso corporal. Las ratas se sedaron con anestesia general (isoflurano), luego se realizó una incisión en el lado izquierdo de la espalda, y el uréter proximal izquierdo se expuso y se ligó por triplicado. Las ratas operadas en simulacro tenían su uréter expuesto pero no ligado. Las ratas se trataron mediante sonda oral desde el día 1 a 13. Las ratas se sacrificaron el día 14.

La pérdida de albúmina sérica se usó como una indicación de lesión renal. La **Figura 18** ilustra que UUO indujo una disminución significativa de la albúmina sérica que se previno mediante la administración oral del Compuesto I.

La **Figura 19** muestra que la MCP-1 renal está aumentada notablemente en el riñón ligado lo que es indicativo de inflamación y la MCP-1 renal se reduce significativamente con 50 mg/kg de tratamiento del Compuesto I en ratas 5/6-NX.

Un análisis adicional del tejido renal reveló que el tratamiento oral del Compuesto I redujo la expresión de CTGF- β en el riñón. También se observa una inhibición significativa de la relación dosis-respuesta de la expresión de CTGF y colágeno 1 en animales tratados con el Compuesto I.

En general, estos resultados indican una reducción de la fibrosis según se observa por una inhibición de la expresión de ARNm de TGF- β , CTGF y colágeno 1 en el riñón.

Ejemplo 14: Transición epitelial a mesenquimal (EMT)

La evidencia sugiere que las células epiteliales tubulares renales pueden experimentar una transición epitelial-mesenquimal (EMT) para convertirse en fibroblastos productores de matriz en condiciones patológicas. Esta conversión fenotípica no solo ilustra la notable plasticidad de las células epiteliales del riñón maduras diferenciadas, sino que también está fundamentalmente implicada en la patogénesis de una amplia gama de enfermedades renales crónicas. Estudios recientes proporcionan una evidencia convincente de que una gran proporción de los fibroblastos intersticiales en los riñones fibróticos se origina a partir de células epiteliales tubulares a través de la EMT. Asimismo, el bloqueo selectivo de EMT tubular, debido a la conservación de la integridad de la membrana basal tubular en ratones tPA $-/-$, protege al riñón de desarrollar lesiones fibróticas después de una lesión obstructiva. Estas observaciones subrayan la importancia crucial de la EMT tubular en el inicio y el avance de la fibrosis renal crónica que eventualmente da como resultado insuficiencia renal en fase terminal. Se han sugerido varios factores como posibles iniciadores de EMT en diferentes modelos in vitro e in vivo. Con la excepción de CTGF, cada uno de estos mediadores requiere la inducción de CTGF- β para completar el proceso de EMT.

Se realizó un análisis adicional para determinar el efecto del Compuesto I sobre EMT. El efecto del Compuesto I sobre la EMT inducida por CTGF- β se analizó en células epiteliales de túbulo proximal humano (HK-2). Para evaluar la progresión de la EMT, el marcador pro-epitelial E-cadherina y los marcadores mesenquimales/pro-fibróticos CTGF

y colágeno 1 se analizaron mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Para examinar la eficacia prospectiva del Compuesto I en la inhibición de la EMT inducida por TGF- β , en primer lugar se verificó la capacidad de CTGF- β para inducir EMT en células HK-2. Como se muestra en las **Figuras 20, 21 y 22**, la EMT se indujo por CTGF- β según se determinó mediante una regulación descendente de E-cadherina y una regulación ascendente de la expresión de la transcripción de CTGF y colágeno 1. Además, la EMT inducida por CTGF- β se inhibió significativamente por el Compuesto I en ambas células como se demostró por una regulación ascendente de E-cadherina y regulación descendente de CTGF y colágeno 1. Además, el Compuesto I en solitario pudo regular por disminución la expresión basal de CTGF y colágeno 1.

5

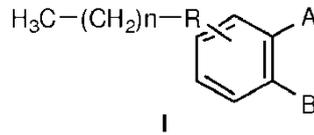
10 Las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referencias plurales correspondientes a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

15 A menos que se indique otra cosa, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, concentraciones, propiedades, etc., que se usan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones deben entenderse como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". Como mínimo, cada parámetro numérico debe interpretarse al menos a la luz del número de dígitos significativos informados y mediante la aplicación de técnicas de redondeo ordinarias. Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en la presente memoria descriptiva son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades que se pretende obtener. A pesar de que los intervalos numéricos y los parámetros que exponen el amplio alcance de las realizaciones son aproximaciones, los valores numéricos expuestos en los ejemplos específicos se informan de la manera más precisa posible. Sin embargo, cualquier valor numérico contiene intrínsecamente ciertos errores resultantes de variaciones en experimentos, mediciones de prueba, análisis estadísticos y demás.

20

REIVINDICACIONES

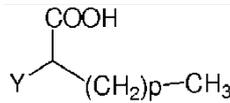
1. Un compuesto de Formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5

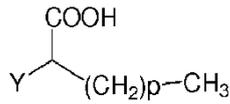
donde:

10 n es 2-6;
R es -C(O)-, -OC(O)-, o -CH(OH)-, y preferiblemente -C(O)-;
A es



15

cuando B es H;
B es



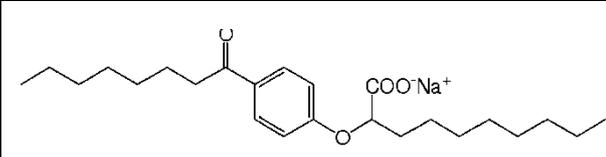
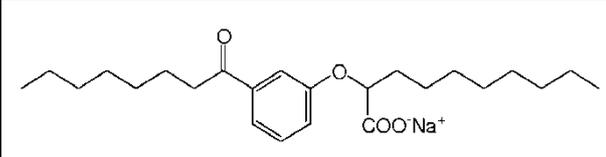
20

donde: cuando A es H;

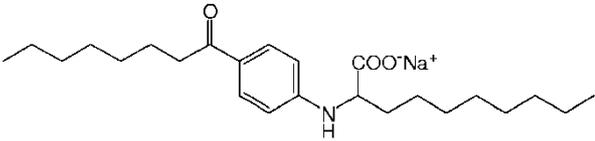
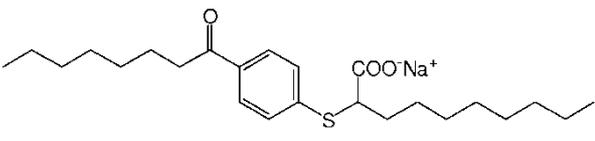
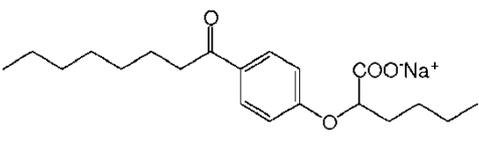
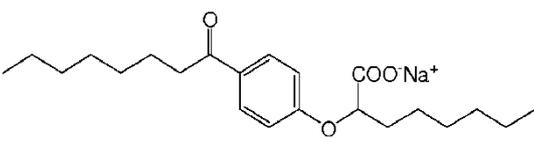
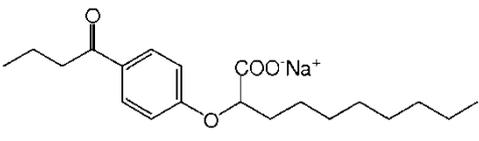
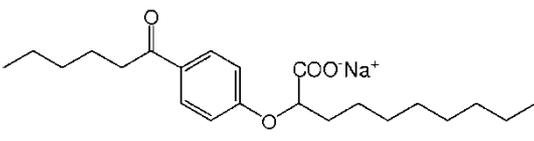
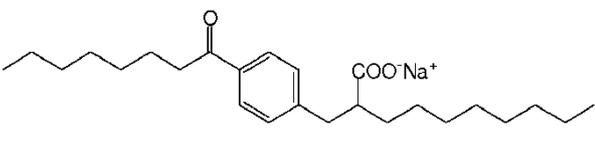
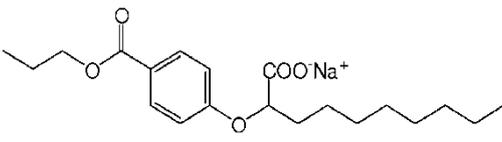
25 Y es O, S, NH, o CH₂; y
p es 1-7, y preferiblemente 3-7.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde la sal es una sal de adición de bases, donde la sal de adición de bases comprende preferiblemente un contraión metálico que es preferiblemente sodio, potasio, magnesio, calcio o litio, y más preferiblemente calcio.

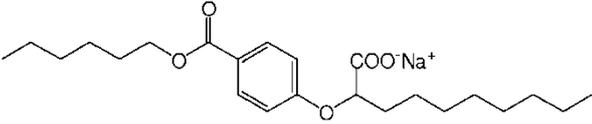
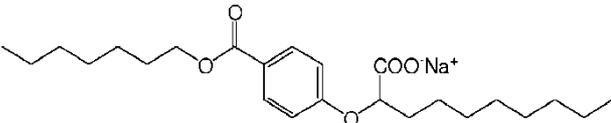
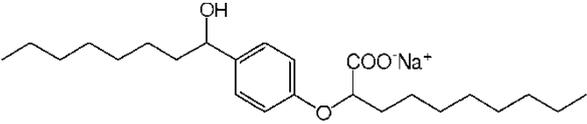
30 3. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es uno cualquiera de los Compuestos I, IV-XIV y XVI o la forma de ácido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

Compuesto N.º	Estructura
I	
IV	

(continuación)

Compuesto N.º	Estructura
V	
VI	
VII	
VIII	
IX	
X	
XI	
XII	

(continuación)

Compuesto N.º	Estructura
XIII	
XIV	
XVI	

4. El compuesto de la reivindicación 3, donde el compuesto es el Compuesto I o X o la forma de ácido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, para su uso en la prevención o el tratamiento de:(i) un trastorno sanguíneo,(ii) una enfermedad relacionada con inflamación,(iii) un trastorno renal o una complicación de trastorno renal, o (iv) un disfunción orgánica relacionada con la fibrosis; donde la composición es preferiblemente una composición nefroprotectora.
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una composición de acuerdo con la reivindicación 5, para la prevención o el tratamiento de:(i) un trastorno sanguíneo,(ii) una enfermedad relacionada con inflamación,(iii) un trastorno renal o una complicación de trastorno renal, o (iv) un disfunción orgánica relacionada con la fibrosis.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una composición de acuerdo con la reivindicación 5, en el uso de la reivindicación 7, donde el trastorno sanguíneo es anemia o neutropenia.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una composición de acuerdo con la reivindicación 5, en el uso de la reivindicación 7, donde el uso es para estimular la eritropoyesis y/o la hematopoyesis en el sujeto.
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una composición de acuerdo con la reivindicación 5, en el uso de la reivindicación 7, donde el trastorno renal es una nefropatía.
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una composición de acuerdo con la reivindicación 5, en el uso de la reivindicación 7, donde el uso es para la nefroprotección de un sujeto que lo necesite contra los efectos tóxicos que surgen de un tratamiento con un agente quimioterapéutico.
12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una composición de acuerdo con la reivindicación 5, en el uso de la reivindicación 7, donde el uso es para mejorar la función renal de un sujeto, o para mejorar la depuración de creatinina o la depuración de ácido úrico.
13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una composición de

- 5 acuerdo con la reivindicación 5, en el uso de la reivindicación 7, donde la enfermedad relacionada con inflamación es una enfermedad inflamatoria inmunomediada o una enfermedad autoinmune; donde la enfermedad relacionada con la inflamación es preferiblemente artritis, lupus eritematoso sistémico (SLE), púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), glomerulonefritis, vasculitis, artritis psoriásica, psoriasis, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), espondilitis anquilosante, síndrome de Sjögren, enfermedad de Still, uveítis, esclerodermia, miositis, síndrome de Reiter o síndrome de Wegener.
- 10 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una composición de acuerdo con la reivindicación 5, en el uso de la reivindicación 7, donde la disfunción orgánica relacionada con fibrosis es una disfunción renal relacionada con fibrosis, una disfunción cardíaca relacionada con fibrosis, una disfunción pulmonar relacionada con fibrosis, una disfunción hepática relacionada con fibrosis, o una disfunción cerebral relacionada con fibrosis; donde la disfunción orgánica relacionada con fibrosis es preferiblemente una nefropatía, nefropatía diabética, fibrosis endomiocárdica, fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática, o cirrosis.
- 15 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso como un medicamento o en terapia.

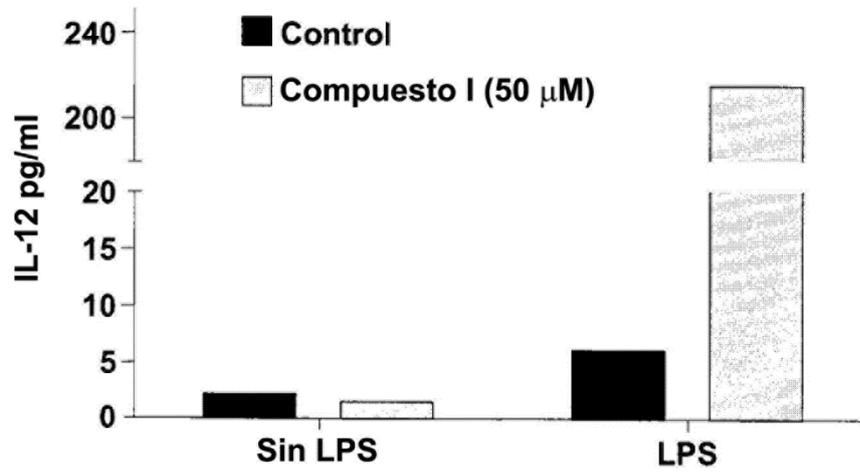


FIGURA 1

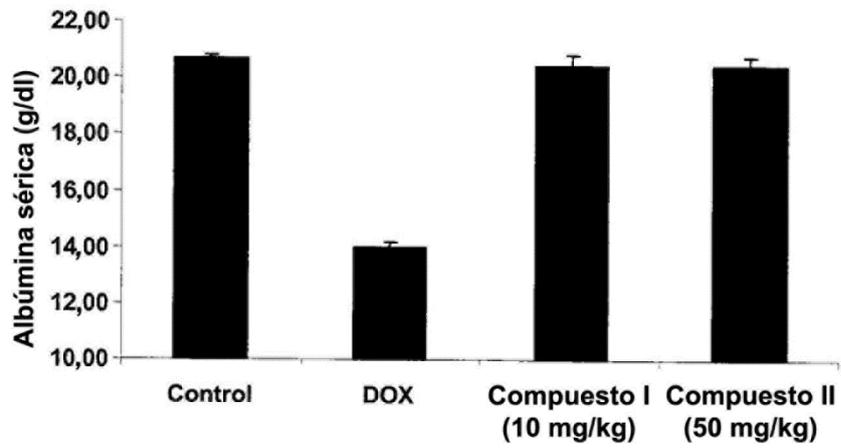


FIGURA 2

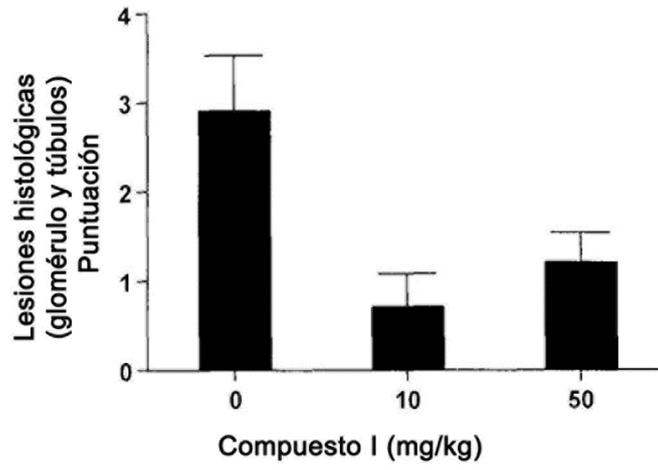


FIGURA 3

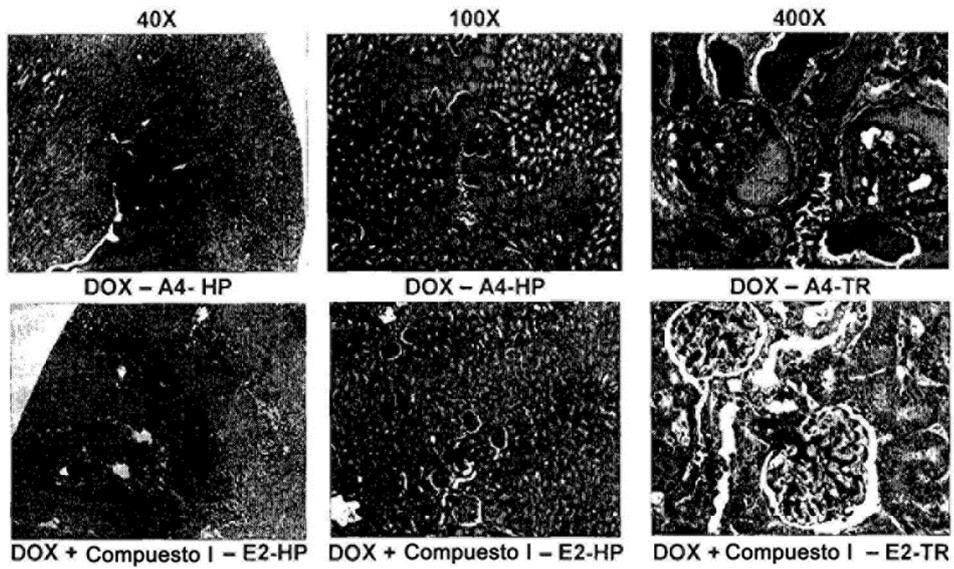


FIGURA 4

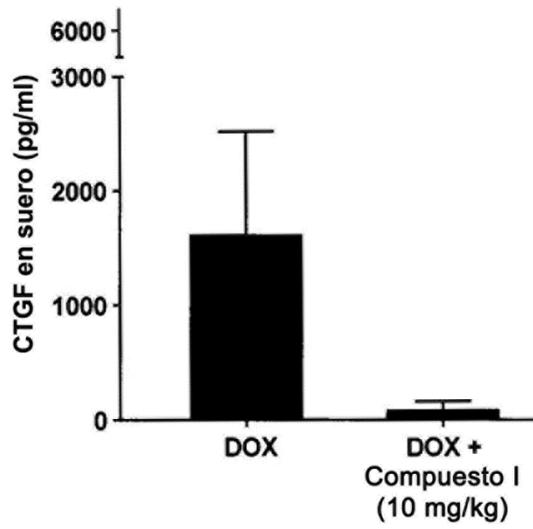


FIGURA 5

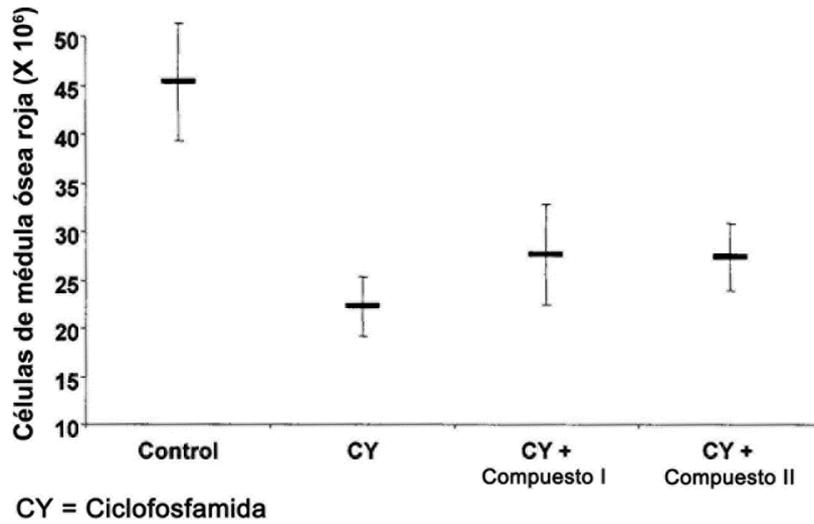


FIGURA 6

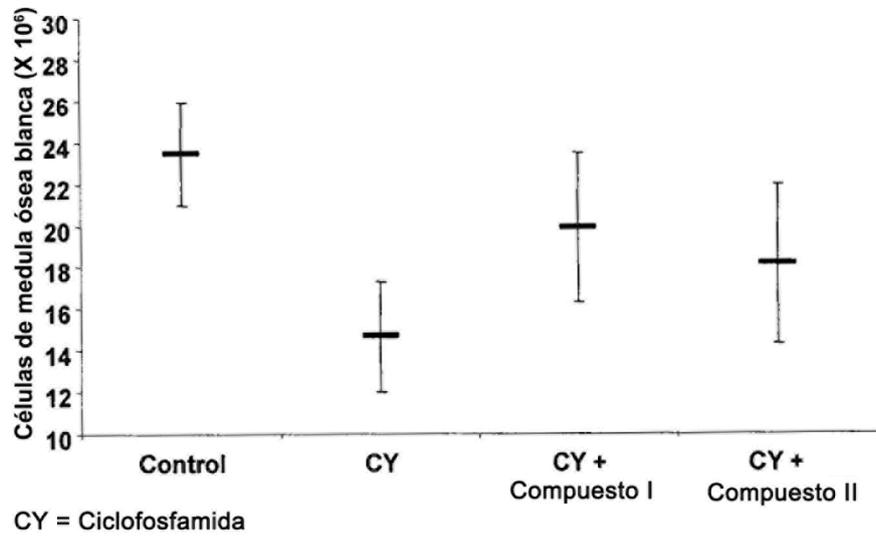


FIGURA 7

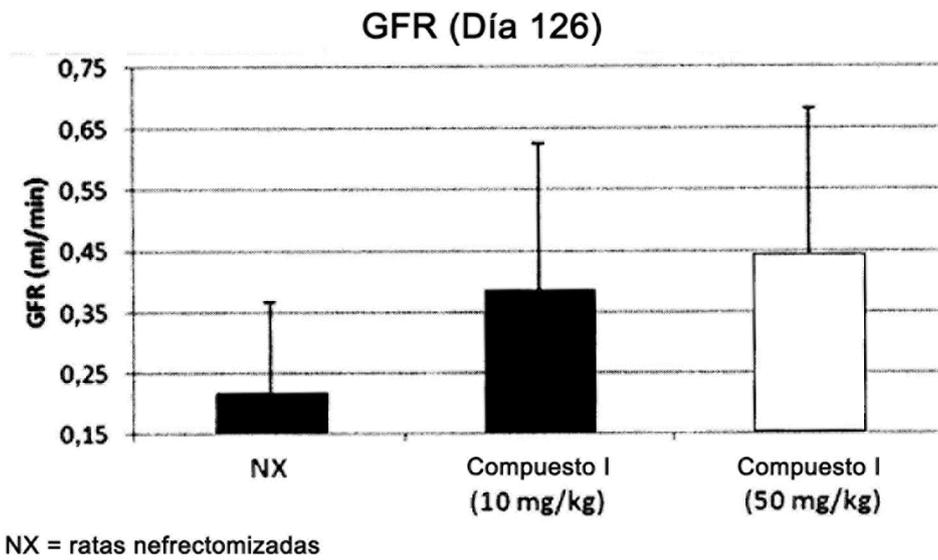


FIGURA 8

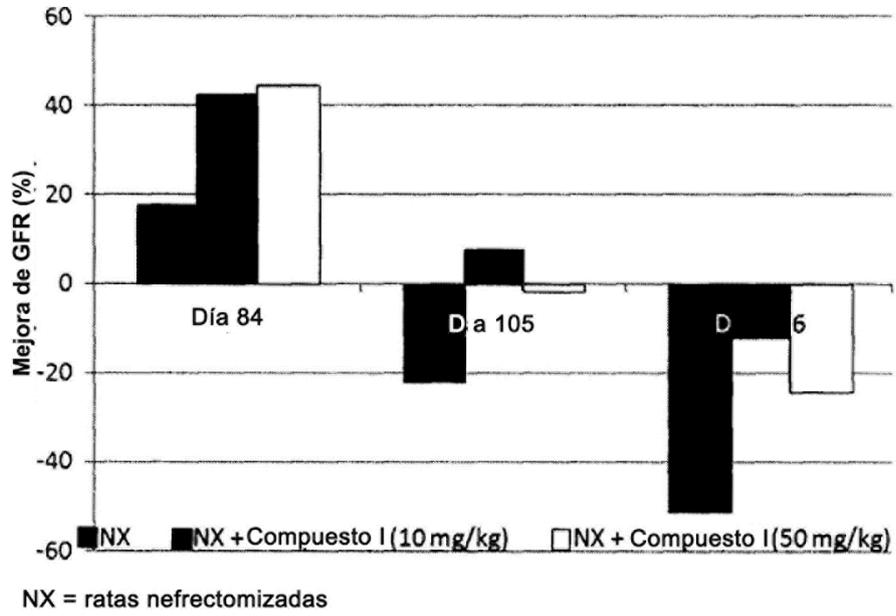


FIGURA 9

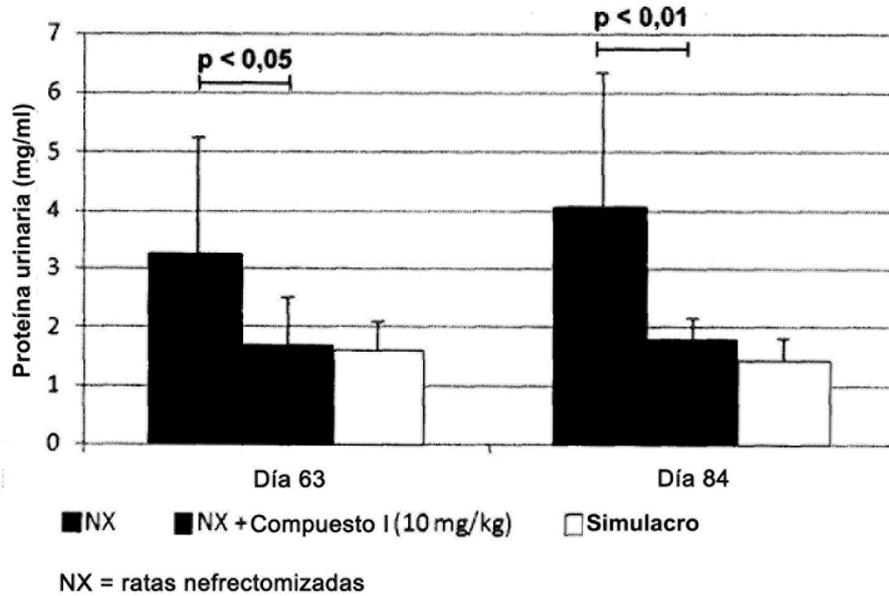


FIGURA 10

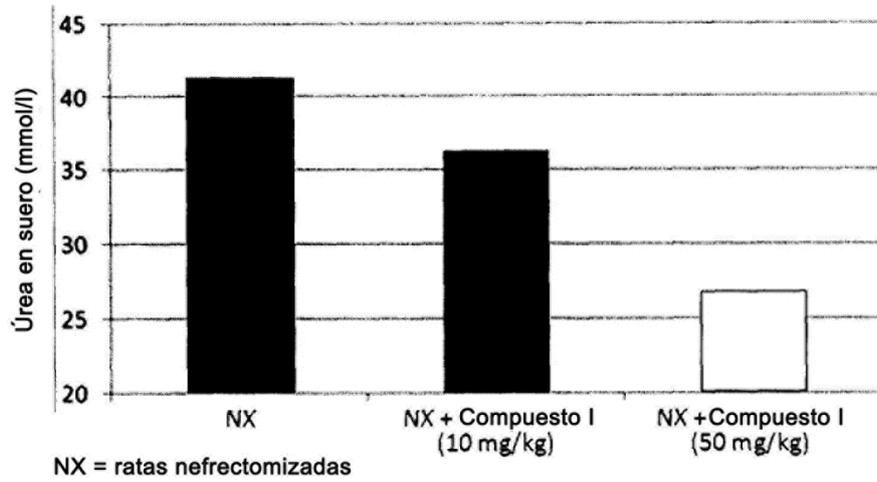


FIGURA 11

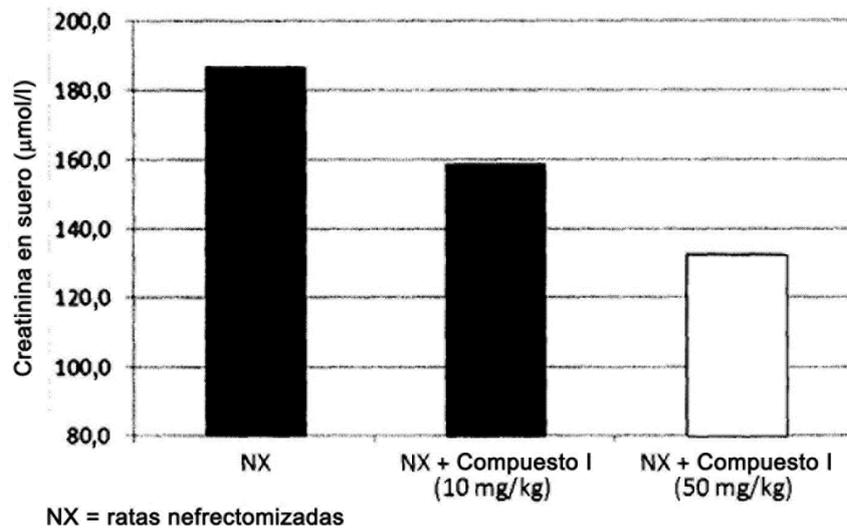


FIGURA 12

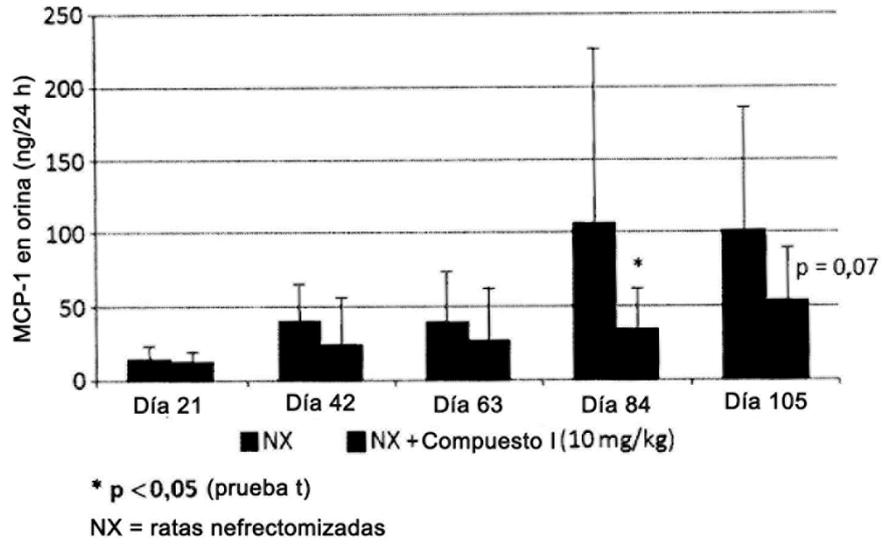


FIGURA 13

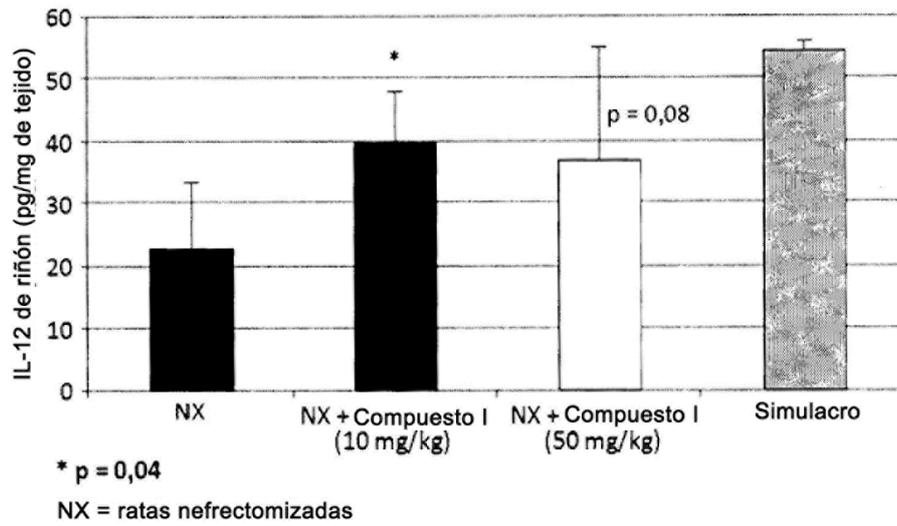


FIGURA 14

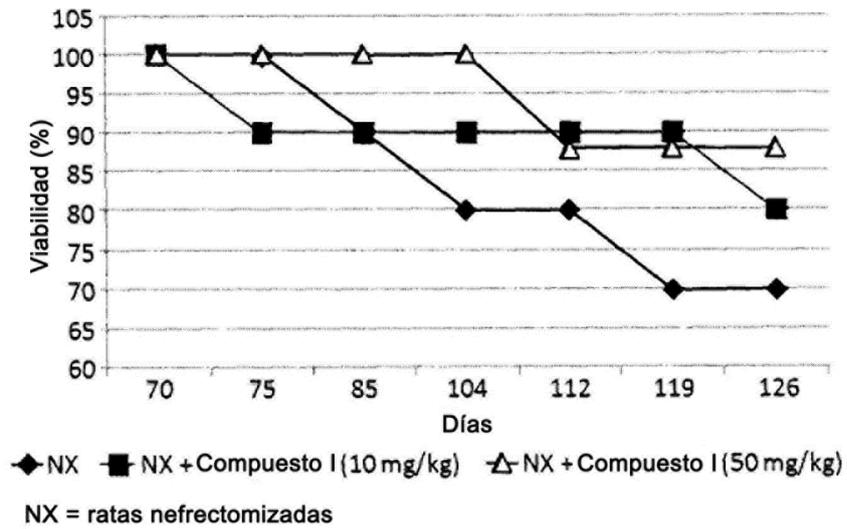


FIGURA 17

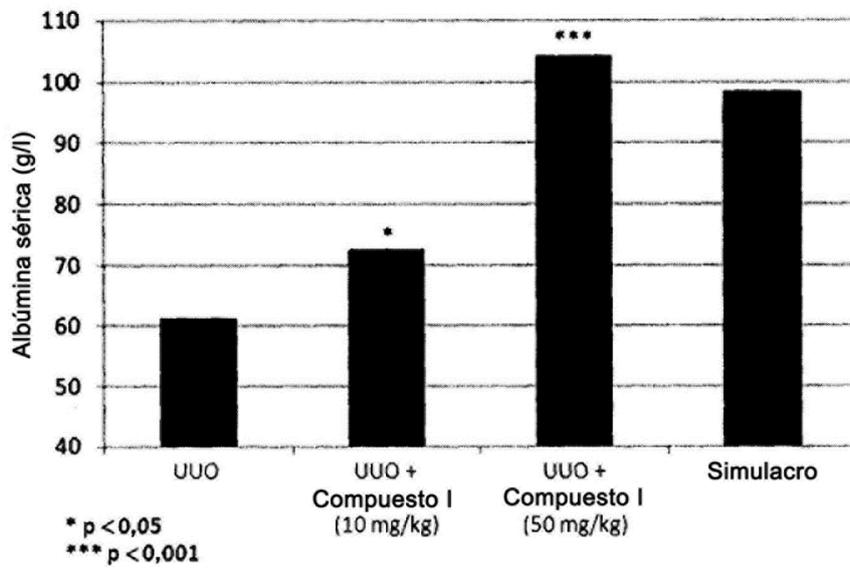


FIGURA 18

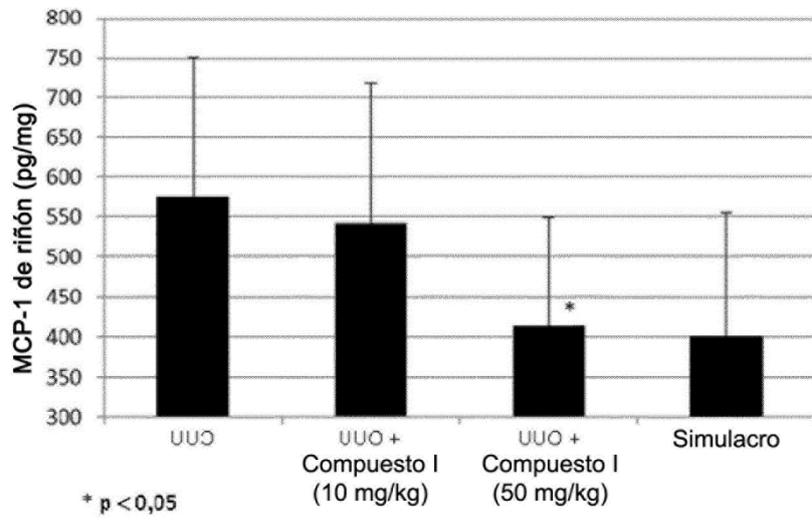


FIGURA 19

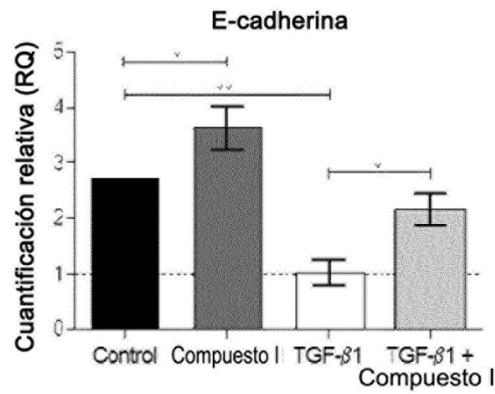


FIGURA 20

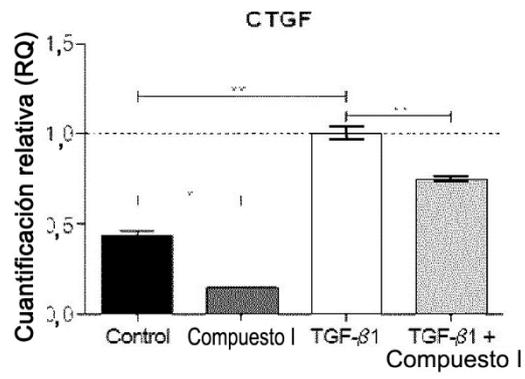


FIGURA 21

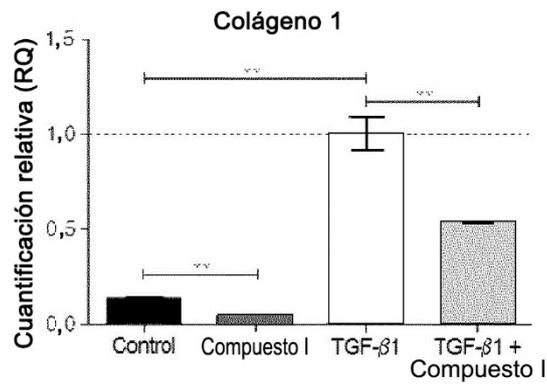


FIGURA 22