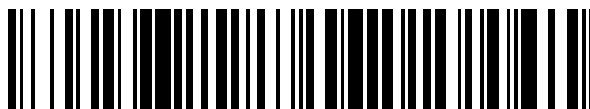


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 741 439**

51 Int. Cl.:

C07C 57/30 (2006.01)

C07C 57/58 (2006.01)

C07C 59/52 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61P 19/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014** **PCT/CA2014/000236**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014** **WO14138906**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014** **E 14764458 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019** **EP 2970089**

54 Título: **Compuestos aromáticos sustituidos**

30 Prioridad:

15.03.2013 US 201361798269 P

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

11.02.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

ZACHARIE, BOULOS;
ABBOTT, SHAUN;
GAGNON, LYNE;
LAURIN, PIERRE y
GROUX, BRIGITTE

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 741 439 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos aromáticos sustituidos

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos aromáticos sustituidos, a su preparación, a composiciones que comprenden los mismos y describe un procedimiento para usarlos para la prevención o el tratamiento de diversas enfermedades y afecciones fibróticas en sujetos, que incluyen fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis de la piel, 10 fibrosis renal, fibrosis pancreática, esclerosis sistémica, fibrosis cardíaca o degeneración macular.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION**Fibrosis**

15 La fibrosis es un procedimiento crónico y progresivo caracterizado por una acumulación excesiva de matriz extracelular (MEC, ECM por sus siglas en inglés) que conduce a la rigidez y/o cicatrización del tejido afectado. Se desarrolla a través de células complejas, matriz extracelular, citoquinas e interacciones de factores de crecimiento. Están implicadas distintos tipos de células, como células mesenquimales residentes (fibroblastos y miofibroblastos) y 20 células productoras de MEC derivadas de células epiteliales y endoteliales (mediante un procedimiento denominado transición epitelial y endotelial-mesenquimática), células madre derivadas de la médula ósea o local (fibrocitos). Los miofibroblastos han sido considerados durante mucho tiempo como un tipo de célula importante involucrado en la curación normal de heridas, y como la célula efectora clave en la fibrogénesis. Son altamente sintéticos para el colágeno y otros componentes de la MEC, y se caracterizan por su expresión *de novo* de la actina del músculo liso α 25 (a-SMA) (revisada en Scotton CJ y Chambers RC, 2007). La presencia de miofibroblastos en lesiones fibróticas en modelos animales de fibrosis se correlaciona con el desarrollo de fibrosis activa, y su persistencia y localización a los focos fibróticos en enfermedades humanas se asocia con la progresión de la enfermedad (Kuhn C. y McDonald JA, 1991, y Zhang y col. 1994). Los miofibroblastos también presentan un fenotipo migratorio mejorado (Suganuma y col. 1995) y son capaces de liberar numerosos mediadores pro-fibróticos.

30

Enfermedades fibróticas

Las enfermedades fibróticas, que incluyen fibrosis pulmonar, esclerosis sistémica, cirrosis hepática, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal progresiva y degeneración macular, son una causa principal de morbilidad y 35 mortalidad y pueden afectar a todos los tejidos y sistemas orgánicos. La remodelación de tejido fibrótico también puede influir en la metástasis del cáncer y acelerar el rechazo crónico del injerto en los receptores de trasplantes. En la tabla 1 se enumeran ejemplos de trastornos fibróticos primarios (idiopáticos) y secundarios con presentación múltiple/de un solo órgano. Sin embargo, a pesar de su enorme impacto en la salud humana, actualmente no hay tratamientos aprobados que aborden directamente el (los) mecanismo (s) de la fibrosis.

40

Tabla 1: Ejemplos de trastornos fibróticos primarios (idiopáticos) y secundarios con presentación múltiple/de un solo órgano

	PRIMARIO	SECUNDARIO
Corazón	Miocardiopatía restrictiva idiopática	Enfermedad arterial coronaria/infarto de miocardio Corazón con sobrecarga de presión (hipertensión arterial prolongada) Miocarditis infecciosa Enfermedades autoinmunes Rechazo de trasplantes Miocardiopatía hipertrófica familiar Miocardiopatía ventricular derecha arritmogénica Inducida por fármacos Después de la radiación Sarcoidosis Amiloidosis
Riñón	Síndrome nefrótico idiopático Glomerulonefritis membranoproliferativa idiopática	Glomeruloesclerosis diabética Nefrosclerosis hipertensiva Enfermedades glomerulares autoinmunes Inducida por fármacos Después de la radiación Amiloidosis Rechazo de trasplantes
Sistémica	Esclerosis sistémica Sarcoidosis Amiloidosis	Enfermedad de injerto frente a huésped Fibrosis sistémica nefrogénica inducida por fármacos Amiloidosis secundaria Después de la radiación Exposición a tóxicos ambientales Trastornos de almacenamiento (hemocromatosis, glicogenosis, enfermedad de Gaucher, etc.)

Pulmones	Fibrosis pulmonar idiopática Histocitosis X Neumonía organizada críto-genética	Neumonoconiosis Neumonitis infecciosa Tuberculosis Neumonitis por hipersensibilidad Trastornos hereditarios Enfermedades autoinmunes Rechazo de trasplantes inducida por fármacos Después de la radiación Sarcoidosis Amiloidosis
Hígado	Cirrosis biliar primaria Colangitis biliar primaria	Hepatitis viral crónica Esquistosomiasis Enfermedad hepática alcohólica Enfermedad del hígado graso no alcohólico Inducida por fármacos Exposición a tóxicos ambientales Trastornos metabólicos hereditarios Hepatitis autoinmune Derivación intestinal

Adaptado de Vettori S, Gay S, Distler O. Role of MicroRNAs in Fibrosis. The Open Rheumatology Journal, 2012, 6, (Suppl 1: M9(130-139)

Fibrosis pulmonar

- La fibrosis de pulmón, también conocida como fibrosis pulmonar, es una condición médica grave que implica la cicatrización del tejido pulmonar. Esta afección se produce cuando los alvéolos y el tejido intersticial de los pulmones se inflaman y desarrollan cicatrices en el tejido en un intento de repararse a sí mismos. La fibrosis pulmonar implica el intercambio gradual de parénquima pulmonar normal con tejido fibrótico (cicatriz fibrosa). El reemplazo del pulmón normal con tejido cicatricial causa una disminución irreversible en la capacidad de difusión de oxígeno. Actualmente, no hay cura o medios para revertir esta cicatrización del tejido pulmonar.
- 10 La fibrosis pulmonar puede ser causada por muchas afecciones que incluyen procedimientos inflamatorios crónicos (sarcoidosis, granulomatosis de Wegener), infecciones, agentes ambientales (asbesto, sílice, exposición a determinados gases), exposición a radiación ionizante (como radioterapia para tratar tumores del tórax), afecciones crónicas (lupus) y determinados medicamentos (*por ejemplo* amiodarona, bleomicina, pinguangmicina, busulfán, metotrexato, y nitrofurantoína).
- 15 En una afección conocida como neumonitis por hipersensibilidad, la fibrosis del pulmón puede desarrollarse después de una reacción inmune intensificada a los polvos orgánicos inhalados o químicos ocupacionales. Esta afección generalmente se debe a la inhalación de polvo contaminado con productos bacterianos, fúngicos o animales.
- 20 En algunos sujetos, la inflamación pulmonar crónica y la fibrosis se desarrollan sin una causa identificable. La mayoría de estos sujetos tienen una afección llamada fibrosis pulmonar idiopática (FPI, IPF por sus siglas en inglés). La FPI es una fibrosis pulmonar crónica progresiva de etiología desconocida. La prednisona es el tratamiento habitual para la FPI, pero puede tratarse con otras terapias inmunosupresoras con el objetivo de reducir la inflamación que es el preludio de la fibrosis pulmonar. Aunque la prednisona tiene un efecto medible modesto en la
- 25 mejora de la función pulmonar, la escasa evidencia de su eficacia a largo plazo, así como las preocupaciones sobre su seguridad, limitan su uso. De hecho, la mayoría de los fármacos inmunosupresores tienen pocos efectos terapéuticos y el trasplante de pulmón puede ser necesario. Desafortunadamente, los trasplantes tienen un éxito limitado en pacientes con enfermedad larga en etapa terminal y el tiempo medio de supervivencia con los pacientes es de cuatro a seis años después del diagnóstico. Como tal, existe la necesidad de un tratamiento novedoso pero
- 30 eficaz para la FPI.
- Se están llevando a cabo algunos ensayos clínicos con fármacos candidatos que abordan específicamente la inhibición o la ralentización de la fibrosis en los pulmones, como el interferón- γ (IFN- γ) y el micofenolato mofetilo. Otros ejemplos incluyen: pirfenidona cuyo mecanismo de acción no está bien definido pero parece reducir FCTC
- 35 (CTGF por sus siglas en inglés) y ha mostrado algunos resultados en la fase clínica; los ácidos bifenilcarboxílicos sustituidos que funcionan como antagonistas del receptor del ácido lisofosfatídico muestran una actividad antifibrótica significativa en el modelo estándar de ratón con fibrosis pulmonar (fibrosis pulmonar inducida por bleomicina). Como tal, se reporta que este compuesto está en ensayos clínicos para el tratamiento de la FPI. La inhibición de las enzimas proteína quinasa con fármacos candidatos activos por vía oral o el tratamiento con
- 40 antioxidantes activos por vía oral proporcionan dos enfoques de tratamiento para la fibrosis pulmonar: inhibidor de tirosina quinasa receptor múltiple (como nintedanib) e inhibidores de la JNK (quinasa) (como tanzisertib). Además, los fármacos candidatos para la FPI incluyen antioxidantes N-acetilcisteína. Sin embargo, hasta la fecha, el progreso de los inhibidores de la proteína quinasa y los antioxidantes ha sido cuestionable para el tratamiento de la FPI debido a problemas de toxicidad y/o eficacia. Las enzimas proteína quinasas y los receptores asociados son ubicuos
- 45 entre las poblaciones de células normales y enfermas, por lo que la inhibición puede dar como resultado una toxicidad que surge, en particular, entre las poblaciones de células que proliferan rápidamente.
- Además, se están realizando ensayos clínicos con anticuerpos monoclonales dirigidos a diferentes proteínas profibróticas (citoquinas (CTGF, TGF- β , MCP-1, IL-4 e IL-13), integrinas ($\alpha\text{v}\beta 6$) y enzimas (lisiloxidasas tipo-2)) para
- 50 el tratamiento de la FPI. Sin embargo, varios problemas están asociados con el desarrollo y el uso de anticuerpos monoclonales para el tratamiento de la FPI (que se aplican a otras proteínas recombinantes) que incluyen toxicidad (incluida la inmunogenicidad de las proteínas), dificultad de fabricación (consistencia de los lotes, aumento de escala, gasto) y administración (necesidad de refrigeración, no activa por vía oral).
- 55 Además, aunque los ensayos de investigación están en curso, no hay evidencia de que ningún medicamento pueda ayudar significativamente a esta afección. El trasplante de pulmón es la única opción terapéutica disponible en casos graves. Desafortunadamente, los trasplantes tienen un éxito limitado en pacientes con enfermedad pulmonar terminal. Como tal, existe la necesidad de tratamientos novedosos pero eficaces para la FPI. Por lo tanto, existe la necesidad de novedosos compuestos sintéticos (de fácil fabricación) eficaces pero que sean administrados
- 60 convenientemente (activos por vía oral).

Fibrosis hepática

La fibrosis de hígado o la fibrosis hepática es la acumulación excesiva de proteínas de la matriz extracelular (incluido el colágeno) y el procedimiento de cicatrización posterior, que se produce en la mayoría de las enfermedades hepáticas crónicas. Con el tiempo, la fibrosis hepática avanzada produce cirrosis del hígado. La cirrosis es la fase final de la enfermedad hepática crónica y generalmente es irreversible con un pronóstico desfavorable a largo plazo. En la etapa avanzada, la única opción es el trasplante de hígado. El riesgo de cáncer de hígado aumenta significativamente con la cirrosis y la cirrosis puede considerarse una afección premaligna (carcinoma hepatocelular).

De hecho, la cirrosis y el cáncer de hígado se encuentran entre las diez causas de muerte en todo el mundo. Como tal, existe la necesidad de un tratamiento novedoso pero eficaz para la fibrosis hepática y la posterior cirrosis del hígado. Desafortunadamente, hay pocas opciones de tratamiento disponibles y la mayoría de las veces el tratamiento consiste en abordar las causas y/o los síntomas de la cirrosis hepática. Ningún tratamiento curará la fibrosis hepática posterior a la cicatrización y la cirrosis. El trasplante de hígado es el único tratamiento disponible para pacientes con fase avanzada de fibrosis. Por lo tanto, se necesitan procedimientos alternativos que sean menos intrusivos para curar, tratar, retardar la progresión o impedir la fibrosis hepática.

La acumulación de líquido en el abdomen (ascitis) es un problema común asociado con la cirrosis hepática. Las opciones de tratamiento incluyen una dieta baja en sodio, diuréticos y la eliminación de líquidos mediante la inserción de una aguja en la cavidad abdominal (paracentesis). La cirrosis del hígado es causada por el abuso del alcohol, la hepatitis viral (B, C y D), la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA, NAFLD por sus siglas en inglés) asociada con la obesidad, la diabetes, la desnutrición proteica, la enfermedad arterial coronaria, los corticosteroides, la hepatitis autoinmune, enfermedades hereditarias (fibrosis quística, deficiencia de alfa-1-antitripsina, etc.), cirrosis biliar primaria, reacción al fármaco y exposición a toxinas.

Un número limitado de ensayos clínicos están en curso con fármacos candidatos que abordan específicamente la inhibición o la desaceleración de la fibrosis en el hígado. Sin embargo, estos ensayos se dirigen a enfermedades hepáticas específicas como la EHNA (NASH, por sus siglas en inglés) (esteatohepatitis no alcohólica). EHNA se refiere a una combinación de hígado graso (EHGNA) con inflamación y se produce en personas que beben poco o nada de alcohol. La cisteamina es un precursor del potente antioxidante del hígado, el glutatión, y se cree que el aumento de la producción in vivo de glutatión ofrece una mejoría de la enfermedad hepática relacionada con la EHNA. Como tal, la cisteamina se está evaluando en un ensayo clínico en pacientes pediátricos con EHNA. Se están evaluando otros antioxidantes, como la vitamina E y el selenio, pero se desconoce su efectividad para el tratamiento de la EHNA. También se está evaluando para el tratamiento de EHNA el uso de fármacos antidiabéticos incluso en pacientes sin diabetes. Este enfoque aborda el hecho de que la mayoría de los pacientes de EHNA tienen resistencia a la insulina. Una vez más, existe la necesidad de un compuesto eficaz novedoso pero convenientemente administrado (activo por vía oral) para el tratamiento de la fibrosis hepática, la cicatrización posterior y la cirrosis hepática.

40 Fibrosis

La fibrosis de la piel o la fibrosis dérmica es una cicatrización excesiva de la piel y es el resultado de una respuesta de cicatrización patológica. Existe un amplio espectro de enfermedades fibróticas de la piel: esclerodermia, dermatopatía nefrogénica fibrosa, enfermedad mixta del tejido conectivo, escleromixedema, escleredema y fascitis eosinofílica. La exposición a sustancias químicas o agentes físicos (traumatismos mecánicos, quemaduras) también son causas potenciales de la enfermedad fibrótica de la piel. La fibrosis dérmica puede ser causada por mecanismos inmunes, autoinmunes e inflamatorios. El balance de la producción y degradación del colágeno por los fibroblastos juega un papel crítico en la fisiopatología de los procedimientos fibróticos en la piel. Determinadas citoquinas promueven la curación y la fibrosis, como el factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y la interleuquina-4 (IL-4), mientras que otras son antifibróticas, como el interferón- γ (IFN- γ) y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α). Los fibroblastos de piel normal son quiescentes. Sintetizan cantidades controladas de proteínas del tejido conectivo y tienen una actividad proliferativa baja. Después de la lesión de la piel, estas células se activan, es decir, proliferan, expresan la actina del músculo liso α (α -SMA) y sintetizan grandes cantidades de proteínas del tejido conectivo. Las células activadas a menudo se llaman miofibroblastos.

La formación de cicatrices como parte del procedimiento de cicatrización de la herida y que acompaña a la fibrosis es particularmente indeseable desde una perspectiva cosmética durante la fibrosis de la piel, especialmente cuando las cicatrices se forman en la cara y/o en otras partes expuestas del cuerpo. La esclerodermia se refiere a la fibrosis de la piel; esclerótica = dura y derma=piel. Sin embargo, la fibrosis de la piel puede tener importantes consecuencias para la salud, especialmente si es parte de la esclerodermia sistémica. Esta última se refiere a una enfermedad del

tejido conectivo de etiología autoinmune. Mientras que la esclerodermia cutánea limitada está restringida a la piel de la cara y los pies, la esclerodermia cutánea difusa incluye más de la piel y puede progresar hacia los órganos viscerales.

- 5 El enfoque más popular para tratar la fibrosis de la piel es el uso de terapia inmunosupresora. El fundamento es que la etiología autoinmune es responsable del aspecto inflamatorio de la enfermedad junto con el daño tisular y la fibrosis posteriores. Los fármacos estudiados incluyen metotrexato, micofenolato, mofetilo, ciclofosfamida y ciclosporina. Aunque se ha observado cierta mejoría con la terapia inmunosupresora, persisten las preocupaciones con respecto a la seguridad de los fármacos, junto con la falta de datos clínicos definitivos y la eficacia demostrada.

10 Existe la necesidad de desarrollar una preparación farmacéutica eficaz para tratar la fibrosis de la piel, las enfermedades fibróticas de la piel y la cicatrización patológica de la piel.

Fibrosis renal

- 15 El riñón es un órgano estructuralmente complejo que ha evolucionado para realizar una serie de funciones importantes: la excreción de productos residuales del metabolismo, la regulación del agua y la sal corporales, el mantenimiento de un equilibrio ácido adecuado y la secreción de una serie de hormonas y autacoides. Las enfermedades del riñón son tan complejas como su estructura, pero su estudio se facilita al dividirlas 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 de riñón, 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. Todas estas lesiones renales dan lugar a la mayoría de los casos de fibrosis renal. El término "fibrosis renal" significa proliferación excesiva de células, endurecimiento del tejido y cicatrización. La fibrosis renal también puede deberse a diálisis después de la insuficiencia renal y la colocación del catéter, por ejemplo, fibrosis de acceso vascular y peritoneal. La fibrosis renal también puede deberse a una nefropatía como las enfermedades glomerulares (por ejemplo, glomeruloesclerosis, glomerulonefritis), insuficiencia renal crónica, lesión renal aguda, enfermedad renal en etapa terminal e insuficiencia renal. Independientemente de la etiología, todos los pacientes con enfermedad renal crónica muestran una disminución progresiva de la función renal con el tiempo. La fibrosis, llamada cicatrización, es una causa clave de esta fisiopatología. La fibrosis implica un exceso de acumulación de matriz extracelular (compuesta principalmente de colágeno) y generalmente produce una pérdida de la función cuando el tejido normal se reemplaza con tejido cicatricial. El procedimiento es en gran medida irreversible, lo que inevitablemente conduce a una insuficiencia renal en etapa terminal, una afección que requiere diálisis de por vida o trasplante de riñón. Los recientes avances importantes han conducido a una mejor comprensión de la fibrosis renal (o fibrosis tubulointersticial renal), muchos problemas continúan. Poco se sabe acerca de por qué algunas heridas se curan y otras cicatrizan, y sobre la cantidad de supuestos agentes antifibróticos que funcionan.

Existe la necesidad de desarrollar una preparación farmacéutica eficaz para tratar la fibrosis renal.

Fibrosis cardíaca

- Se cree que la fibrosis cardíaca, una característica de la enfermedad cardíaca, contribuye a la muerte cardíaca súbita, a la taquiarritmia ventricular, a la disfunción del ventrículo izquierdo (VI, LV por sus siglas en inglés) y a la insuficiencia cardíaca. La fibrosis cardíaca se caracteriza por una acumulación desproporcionada de colágeno fibrilado que se produce después de la muerte del miocito, la inflamación, la carga de trabajo mejorada, la hipertrofia y la estimulación por varias hormonas, citoquinas y factores de crecimiento.

- La fibrosis cardíaca también puede referirse a un engrosamiento anormal de las válvulas cardíacas debido a la proliferación inadecuada de los fibroblastos cardíacos, pero más comúnmente se refiere a la proliferación de los fibroblastos en el músculo cardíaco. Las células de fibrocitos normalmente secretan colágeno y sirven para proporcionar soporte estructural para el corazón. Cuando se activa en exceso, este procedimiento causa engrosamiento y fibrosis de la válvula, con tejido blanco que se acumula principalmente en la válvula tricúspide, pero también se produce en la válvula pulmonar. El engrosamiento y la pérdida de flexibilidad pueden conducir con el tiempo a la disfunción valvular y la insuficiencia cardíaca derecha.

El tratamiento más obvio para la fibrosis de la válvula cardíaca o la fibrosis en otros lugares consiste en detener el fármaco estimulante o la producción de serotonina. El reemplazo valvular tricúspide quirúrgico para la estenosis grave (bloqueo del flujo sanguíneo) ha sido necesario en algunos pacientes. Además, se ha descubierto que un compuesto que se encuentra en el vino tinto, el resveratrol, retarda el desarrollo de la fibrosis cardíaca. [Olson. (2005) "Inhibición de la proliferación de fibroblastos cardíacos y la diferenciación de miofibroblastos por resveratrol". Revista estadounidense de fisiología. Heart and circulatory physiology 288 (3): H1131-8; Aubin, y col. (2008) "Las ratas hembra alimentadas con una dieta alta en grasas se asociaron con disfunción vascular y fibrosis cardíaca en ausencia de obesidad manifiesta e hiperlipidemia: Potencial terapéutico del resveratrol ". La revista de farmacología y terapéutica experimental 325 (3): 961-8. En modelos animales se están probando enfoques más sofisticados para contrarrestar la fibrosis cardíaca como la inhibición de microARN (miR-21, por ejemplo).

No hay medicamentos en el mercado para impedir o tratar la fibrosis cardíaca y existe la necesidad de desarrollar una preparación farmacéutica eficaz.

15

Fibrosis pancreática

La pancreatitis crónica (PC, CP por sus siglas en inglés) es una enfermedad inflamatoria progresiva del páncreas, caracterizada por cambios morfológicos irreversibles y un reemplazo fibrótico gradual de la glándula. La pérdida de la función exocrina y endocrina se debe a la fibrosis parenquimatosa. Los síntomas primarios de la PC son dolor abdominal y mala digestión. En general, el páncreas puede estar agrandado o ser atrófico, con o sin quistes o calcificaciones o tumores. Los conductos pueden estar dilatados, irregulares o engarzados. Las características patológicas esenciales incluyen la pérdida irregular y parcheada de tejido acinar, inflamación crónica, cambios ductales y fibrosis. Estos cambios macroscópicos son manifestaciones finales de mecanismos patogénicos complejos que se asocian con mutaciones genéticas (incluidas, pero no limitadas a, fibrosis quística, gen del tripsinógeno catiónico, mutaciones del gen CFTR en la pancreatitis aguda y crónica idiopática, el gen inhibidor de la tripsina secretora pancreática, el gen del quimiotripsinógeno C y el gen del receptor de detección de calcio, deficiencia de alfa-1 antitripsina), metabólicas (alcohólico, tabaquismo, hipercalcemia, hiperlipidemia, insuficiencia renal crónica), factores ambientales (factores nutricionales como las deficiencias de micronutrientes (zinc, cobre y selenio; también por exposición postnatación), obstructivas (tumores), isquémicas (enfermedades vasculares) y autoinmunes o asociada con colangitis esclerosante primaria, síndrome de Sjögren, trastorno biliar primario y diabetes mellitus tipo 1. Debido a los desafíos diagnósticos y terapéuticos, se requiere una estrategia de tratamiento interdisciplinario.

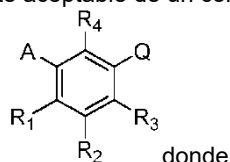
35 Degeneración macular

La mayoría de las enfermedades que causan pérdida de visión catastrófica (por ejemplo, degeneración macular) lo hacen como resultado de una angiogénesis anormal y la cicatrización de heridas, a menudo en respuesta a isquemia o inflamación de los tejidos. La alteración de la arquitectura tisular altamente ordenada en el ojo causada por una fuga vascular, hemorragia y fibrosis concomitante puede provocar una alteración mecánica del eje visual y/o mal funcionamiento biológico. El SNC (CNS por sus siglas en inglés) está altamente especializado de muchas maneras, incluidos los tipos de células inflamatorias y de cicatrización presentes. Dado que la retina es parte del SNC, su respuesta a la lesión utiliza mecanismos muy similares a los observados en el resto del cerebro; esto es cierto no solo para la respuesta de cicatrización de la herida, sino también para la utilización de señales migratorias funcionales durante el desarrollo del componente neuronal y vascular de este tejido altamente organizado (Friedlander M.; Fibrosis and diseases of the eye, J. Clin. Invest. 2007). Como se explica a continuación, la respuesta del segmento anterior del ojo a la cicatrización de la herida se asemeja más a la respuesta de los tejidos que no son del SNC que a la de los eventos en el segmento posterior o en el ojo. Por lo tanto, el investigador se refiere a tales eventos de curación de heridas en el segmento anterior como *fibrosis*, mientras que los eventos comparables en la retina se denominan *gliosis*. Aunque tal distinción es algo artificial, sirve para diferenciar entre los fibroblastos y las células gliales que afectan los eventos de cicatrización de heridas y formación de cicatrices. Una mayor comprensión de la inflamación, la cicatrización de heridas y la angiogénesis ha llevado al desarrollo de fármacos eficaces para modular estos procedimientos biológicos y, en determinadas circunstancias, la preservación de la visión. Desafortunadamente, tales intervenciones farmacológicas a menudo son muy pocas y demasiado tarde, y la progresión de la pérdida de visión se produce con frecuencia.

Es necesario impedir o tratar cada enfermedad fibrótica con un fármaco seguro y eficaz.

RESUMEN DE LA INVENCION

Más particularmente, la presente invención se refiere a novedosos compuestos aromáticos sustituidos como se define por la fórmula de este documento a continuación. En comparación con los compuestos aromáticos conocidos, los presentes compuestos tienen una cadena más larga en la posición R₂; y esta particularidad de los presentes compuestos ha demostrado tener un impacto favorable y sorprendente en la actividad. Por lo tanto, la presente invención se refiere a una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto definido por la fórmula:



A es alquilo C₅, alquilo C₆, alquenilo C₅, alquenilo C₆, C(O)-(CH₂)_n-CH₃ o CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃ donde n es 3 o 4;

10 R₁ es H, F u OH;

R₂ es alquilo C₅, alquilo C₆, alquenilo C₅, alquenilo C₆, C(O)-(CH₂)_n-CH₃ o CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃ donde n es 3 o 4;

R₃ es H, F, OH o CH₂Ph;

R₄ es H, F u OH;

15 Q es

1) (CH₂)_mC(O)OH donde m es 1 o 2,

2) CH(CH₃)C(O)OH,

3) C(CH₃)₂C(O)OH,

20 4) CH(F)-C(O)OH,

5) CF₂-C(O)OH, o

6) C(O)-C(O)OH.

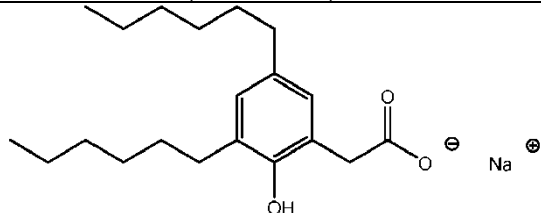
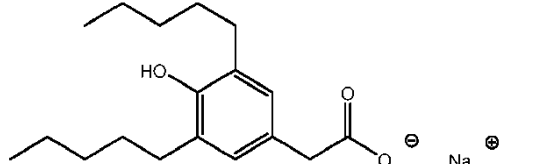
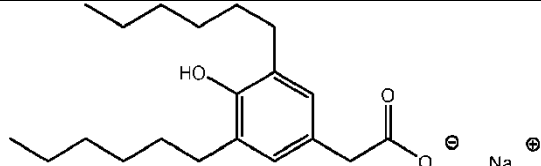
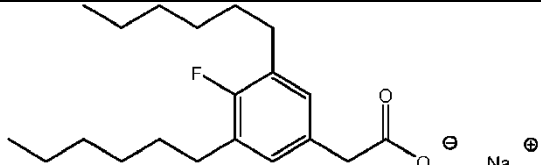
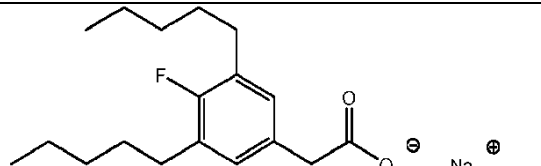
En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto es sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, manganeso, zinc, hierro o cobre. La sal farmacéuticamente aceptable preferida del compuesto es sodio.

Un compuesto preferido según la presente invención es uno de los siguientes compuestos o la forma de ácido libre de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

30

Compuesto 1	
Compuesto 2	
Compuesto 3	

(continuación)

Compuesto 4	
Compuesto 5	
Compuesto 6	
Compuesto 7	
Compuesto 8	

La presente invención también se refiere a un procedimiento para reducir la producción de colágeno en las células. *in vitro*, que comprende poner en contacto las células con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención. El colágeno es preferentemente colágeno 1. La producción de colágeno es preferentemente la expresión del ARNm de colágeno y la producción de la proteína de colágeno. Según una realización de la presente descripción, las células están en cultivo, son parte de un órgano o son parte de un órgano que es completamente parte de un animal vivo, donde dicho animal incluye, sin limitación, un ratón, una rata o un ser humano. En el caso de que las células formen parte de un órgano que sea completamente parte de un animal vivo, la etapa de poner en contacto las células con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención es equivalente a administrar el compuesto al animal. En el caso de que las células formen parte de un órgano que sea completamente parte de un animal vivo y que el animal vivo sea un ser humano, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto corresponde a una administración tópica de preferentemente entre aproximadamente el 0,01 y aproximadamente el 10 % (p/p), o entre aproximadamente el 0,1 y el 10 % (p/p), o entre aproximadamente el 1,0 y aproximadamente el 10 % (p/p), entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 5 % (p/p), o entre aproximadamente el 1,0 y aproximadamente el 5 % (p/p), o para una administración oral de preferentemente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 mg/kg, o entre aproximadamente 1 y 25 mg/kg, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 mg/kg, entre aproximadamente 5 y aproximadamente 25 mg/kg, o entre aproximadamente 10 y aproximadamente 20 mg/kg. En el caso de células cultivadas, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto corresponde a 0,01 a 0,5 mM, y preferentemente de aproximadamente 0,2 mM.

La presente invención se refiere además al compuesto de la presente invención para su uso en la prevención y/o ralentización de la progresión y/o el tratamiento de una enfermedad fibrótica en un ser humano o animal que lo necesite. En una realización preferida de la invención, la enfermedad fibrótica es fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis de la piel, fibrosis renal, fibrosis pancreática, esclerosis sistémica, fibrosis cardíaca o degeneración macular.

El compuesto se administra preferentemente por vía oral. El sujeto es preferentemente un ser humano. Cuando el compuesto se administra por vía oral y el sujeto es un ser humano, la cantidad terapéuticamente efectiva está preferentemente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 mg/kg, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 25 mg/kg o entre aproximadamente 5 y aproximadamente 25 mg/kg, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 mg/kg, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 mg/kg, o entre aproximadamente 10 y 20 mg/kg.

Según una realización preferida de la invención, la enfermedad fibrótica es fibrosis pulmonar. La fibrosis pulmonar es preferentemente fibrosis pulmonar idiopática, sarcoidosis, fibrosis quística, fibrosis pulmonar familiar, silicosis, asbestosis, neumoconiosis de los trabajadores del carbón, neumoconiosis por carbón, neumonitis por hipersensibilidad, fibrosis pulmonar causada por inhalación de polvo inorgánico, fibrosis pulmonar causada por un agente infeccioso, fibrosis pulmonar causada por la inhalación de gases nocivos, aerosoles, polvos químicos, humos o vapores, enfermedad pulmonar intersticial inducida por fármacos o hipertensión pulmonar.

15 En una realización, la enfermedad fibrótica es la fibrosis hepática. Según una realización preferida de la invención, la fibrosis hepática es el resultado de una enfermedad crónica del hígado, infección por el virus de la hepatitis B, infección por el virus de la hepatitis C, infección por el virus de la hepatitis D, esquistosomiasis, enfermedad hepática alcohólica o esteatohepatitis no alcohólica, obesidad, diabetes desnutrición proteica, enfermedad arterial coronaria, hepatitis autoinmune, fibrosis quística, deficiencia de alfa-1-antitripsina, cirrosis biliar primaria, reacción a fármacos y exposición a toxinas.

En una realización, la enfermedad fibrótica es la fibrosis de la piel. Según una realización preferida de la invención, la fibrosis de la piel es cicatrización, cicatrización hipertrófica, cicatrización queloide, trastorno fibrótico dérmico, cicatrización de heridas, cicatrización de heridas retardada, psoriasis o esclerodermia. Dicha cicatrización puede derivarse de una quemadura, un trauma, una lesión quirúrgica, una radiación o una úlcera. Dicha úlcera puede ser una úlcera del pie diabético, una úlcera venosa de la pierna o una úlcera por presión.

Cuando la enfermedad fibrótica es una fibrosis de la piel, el compuesto se administra preferentemente por vía tópica u oral. Cuando el compuesto se administra tópicamente y el sujeto es un ser humano, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la presente invención está preferentemente entre aproximadamente el 0,01 y aproximadamente el 10 % (p/p), o entre aproximadamente el 0,1 y el 10 % (p/p), o entre aproximadamente el 1,0 y aproximadamente el 10 % (p/p), entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 5 % (p/p), o entre aproximadamente el 1,0 y aproximadamente el 5 % (p/p). Cuando se administra por vía oral, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la presente invención está preferentemente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 mg/kg, o entre aproximadamente 1 y 25 mg/kg, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 mg/kg, entre aproximadamente 5 y aproximadamente 25 mg/kg, o entre aproximadamente 10 y aproximadamente 20 mg/kg, y el sujeto es un ser humano.

En una realización, la enfermedad fibrótica es la fibrosis renal. Según una realización preferida de la invención, la fibrosis renal es el resultado de diálisis posterior a insuficiencia renal, colocación de catéter, una nefropatía, glomeruloesclerosis, glomerulonefritis, insuficiencia renal crónica, lesión renal aguda, enfermedad renal en etapa terminal o insuficiencia renal.

La memoria descriptiva también describe un procedimiento para antagonizar la secreción de colágeno o la deposición de colágeno en un órgano, como el pulmón, el hígado, la piel o el corazón, de un mamífero que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención para el mamífero que lo necesita, donde el órgano es riñón, pulmón, hígado, piel o corazón. El mamífero que lo necesita es un mamífero que está sujeto a una excesiva secreción de colágeno o depósito de colágeno en un órgano como el riñón, el pulmón, el hígado, la piel o el corazón. Por lo general, la secreción excesiva de colágeno o el depósito de colágeno en un órgano se debe a una lesión o un insulto. Dichas lesiones e insultos son específicos de un órgano y se describen en este documento en detalle en la sección de antecedentes y en la memoria descriptiva completa. La cantidad terapéuticamente efectiva descrita en detalle anteriormente en este documento también se aplica al presente procedimiento para antagonizar la secreción de colágeno o el depósito de colágeno en un órgano. La vía de administración descrita en este documento también se aplica al presente procedimiento. El compuesto se administra preferentemente durante un período de tiempo suficiente para antagonizar el nivel de depósito de colágeno en el órgano, total o parcialmente. El término "antagonizar" usado en este documento pretende significar "disminuir" o "reducir". Un período de tiempo suficiente puede ser durante una semana, o entre 1 semana y 1 mes, o entre 1 y 2 meses, o 2 meses o más. Para la afección crónica, el compuesto de la presente invención puede administrarse ventajosamente durante un período de vida útil.

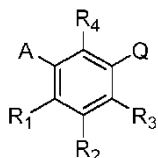
60

En una realización, la enfermedad fibrótica es la fibrosis cardíaca. En esta realización, la cantidad terapéuticamente efectiva está preferentemente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 mg/kg, y preferentemente o entre aproximadamente 1 y 25 mg/kg, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 mg/kg, entre aproximadamente 5 y aproximadamente 25 mg/kg, entre aproximadamente 5 y aproximadamente 20 mg/kg, o entre aproximadamente 5 10 y aproximadamente 20 mg/kg. El compuesto se administra preferentemente por vía oral. El sujeto es preferentemente un ser humano.

En otra realización preferida, el compuesto de la presente invención puede administrarse en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un segundo compuesto donde el segundo compuesto es preferentemente un agente terapéutico conocido por ser eficaz en la prevención o tratamiento o potencialmente impedir o tratar una enfermedad fibrótica. Según una realización de la presente invención, el compuesto se puede administrar en combinación con una cantidad terapéuticamente eficiente del segundo compuesto, el segundo compuesto es un fármaco inmunosupresor, un fármaco antiinflamatorio, una citoquina, un anticuerpo monoclonal, un inhibidor de la tirosina quinasa receptor múltiple, un antioxidante, un inhibidor de enzima, un inhibidor de la integrina, un inhibidor de la hipertensión, un modulador del receptor de lípidos o una tiazolidiona.

Además de las realizaciones anteriores de las dosis, para todas las enfermedades fibróticas mencionadas anteriormente, cuando el compuesto de la presente invención se administra por vía oral a un ser humano, la cantidad terapéuticamente eficiente de un compuesto corresponde preferentemente entre aproximadamente el 0,01 y aproximadamente el 10 % (p/p), o entre aproximadamente el 0,1 al 10 % (p/p), o entre aproximadamente el 1,0 y aproximadamente el 10 % (p/p), entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 5 % (p/p), o entre aproximadamente el 1,0 y aproximadamente el 5 % (p/p). En todas las enfermedades fibróticas mencionadas anteriormente, cuando el compuesto de la presente invención se administra por vía oral a un ser humano, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto corresponde preferentemente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 mg/kg, o entre aproximadamente 1 y 25 mg/kg, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 mg/kg, entre aproximadamente 5 y aproximadamente 25 mg/kg, o entre aproximadamente 10 y aproximadamente 20 mg/kg.

La memoria descriptiva también describe un kit para impedir y/o retardar la progresión y/o el tratamiento de la enfermedad fibrótica en un sujeto que lo necesite. El kit comprende un compuesto representado por la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

A es alquilo C₅, alquilo C₆, alquenilo C₅, alquenilo C₆, C(O)-(CH₂)_n-CH₃ o CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃ donde n es 3 o 4; o es preferentemente alquilo C₅, alquenilo C₅, C(O)-(CH₂)_n-CH₃ o CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃ donde n es 3; o es preferentemente alquilo C₆, alquenilo C₆, C(O)-(CH₂)_n-CH₃ o CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃ donde n es 4;

R₁ es H, F u OH; o es preferentemente H u OH;

R₂ es alquilo C₅, alquilo C₆, alquenilo C₅, alquenilo C₆, C(O)-(CH₂)_n-CH₃ o CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃ donde n es 3 o 4; o es preferentemente alquilo C₅, alquenilo C₅, C(O)-(CH₂)_n-CH₃ o CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃ donde n es 3; o es preferentemente alquilo C₆, alquenilo C₆, C(O)-(CH₂)_n-CH₃ o CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃ donde n es 4;

R₃ es H, F, OH o CH₂Ph; o es preferentemente H, F u OH; o es preferentemente H u OH;

R₄ es H, F u OH; o es preferentemente H u OH;

Q es

1) (CH₂)_mC(O)OH donde m es 1 o 2,

2) CH(CH₃)C(O)OH,

3) C(CH₃)₂C(O)OH,

4) CH(F)-C(O)OH,

5) CF₂-C(O)OH, o

6) C(O)-C(O)OH;

e instrucciones para administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto al sujeto que padece dicha enfermedad fibrótica. Preferentemente, la enfermedad fibrótica es fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis de la piel, fibrosis renal, fibrosis pancreática, esclerosis sistémica, fibrosis cardíaca o degeneración macular. El kit también puede comprender instrucciones para administrar cualquiera de las cantidades terapéuticamente efectivas descritas

anteriormente del compuesto para administración oral.

Para todas las enfermedades fibróticas, el kit preferentemente comprende además instrucciones para administrar entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 mg/kg del compuesto diariamente y oralmente al sujeto que es un ser humano.

Cuando la enfermedad fibrótica es fibrosis de la piel, el kit comprende, además, preferentemente instrucciones que sugieren administrar tópicamente y diariamente entre aproximadamente el 0,01 y aproximadamente el 10 % (p/p) del compuesto al sujeto que es un ser humano; o instrucciones que sugieren administrar por vía oral y diaria entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 mg/kg del compuesto al sujeto que es un ser humano.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura 1 ilustra la función de la tasa de filtración glomerular (TFG, GFR por sus siglas en inglés) en ratones diabéticos db/db en comparación con ratones C57BL/6 (ratones de control), y en ratones diabéticos db/db después del tratamiento oral con el compuesto 1 a una dosis de 10 y 50 mg/kg.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Tal como se usa en este documento, el término "alquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen cinco o seis átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo definidos anteriormente incluyen, pero no se limitan a, n-pentilo, n-hexilo, isopentilo, isohexilo, t-pentilo y t-hexilo. De manera similar, como se usa en este documento, el término "alquenilo" pretende incluir grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada insaturados que tienen cinco o seis átomos de carbono, y donde al menos dos átomos de carbono están unidos entre sí por un doble enlace, y tienen regioquímica E o Z y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de alquenilo definidos anteriormente incluyen, pero no se limitan a, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 1-hexenilo y 2-hexenilo.

Los compuestos de la presente invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos, ejes quirales y planos quirales, y pueden así dar lugar a enantiómeros, diastereoisómeros y otras formas estereoisoméricas y posteriormente pueden definirse en términos de estereoquímica absoluta tal como como (R)- o (S)-. Por lo tanto, la presente invención pretende incluir todos los isómeros posibles, 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 procedimientos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, mediante la formación de sales diastereoisoméricas que luego pueden separarse mediante cristalización, cromatografía líquida-gaseosa o líquida, reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico de enantiómero.

Como se usa en este documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" pretende significar aquellas sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otra manera indeseables. Estas sales se derivan de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido orgánico. Las sales preparadas a partir de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, manganeso, zinc, hierro, cobre y similares. Las sales preparadas a partir de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y aminoácidos básicos (lisina, arginina e histidina). Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables también se describen, por ejemplo, en Berge y col., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66, 1-19 (1977). Las sales preferidas del compuesto de la presente invención son sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio; y más preferentemente sodio. Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden sintetizar a partir del compuesto precursor que contiene un resto ácido, por procedimientos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales se preparan haciendo reaccionar las formas de ácido libre de estos agentes con una cantidad estequiométrica de la base adecuada en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de agua/disolvente orgánico. Las sales se pueden preparar *in situ*, durante el aislamiento o purificación final del compuesto o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado de la invención en su forma de ácido libre con la base correspondiente deseada, y aislando la sal del producto.

Como se indicó anteriormente en este documento y se ejemplifica en este documento a continuación, el compuesto de la invención tiene propiedades farmacéuticas beneficiosas y puede tener aplicaciones farmacéuticas útiles en la prevención y/o tratamiento de diversas enfermedades fibróticas y afecciones relacionadas en un sujeto. Las

aplicaciones médicas y farmacéuticas contempladas por los inventores incluyen, pero no se limitan a, aquellas que abordan la fibrosis pulmonar, la fibrosis hepática, la fibrosis de la piel, la fibrosis renal, la fibrosis pancreática, la esclerosis sistémica, la fibrosis cardíaca o la degeneración macular.

- 5 El término "sujeto" incluye organismos vivos en los cuales puede producirse una enfermedad fibrótica, o que son susceptibles a tal afección. El término "sujeto" incluye animales tales como mamíferos o aves. Preferentemente, el sujeto es un mamífero. Más preferentemente, el sujeto es un ser humano. Aún más preferentemente, el sujeto es un paciente humano que necesita tratamiento.
- 10 Como se usa en este documento, "impedir" o "prevención" pretende referirse a, al menos, 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 experimenta ni muestra síntomas de la enfermedad). Los parámetros biológicos y fisiológicos para identificar dichos pacientes se proporcionan en este documento y también son bien conocidos por
- 15 los médicos.

- Los términos "tratamiento" o "tratar" de un sujeto incluyen la aplicación o administración de un compuesto de la solicitud a un sujeto (o la aplicación o administración de un compuesto de la invención a una célula o tejido de un sujeto) con el objetivo de retrasar, ralentizar, estabilizar, curar, cicatrizar, aliviar, mitigar, alterar, remediar, no
- 20 empeorar, paliar, mejorar o afectar a la enfermedad o afección, el síntoma de la enfermedad o afección, o el riesgo (o la susceptibilidad a) de 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; disminución de la gravedad de la enfermedad; estabilización, disminución de los síntomas o hacer que la lesión, patología o afección sea más
- 25 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.

La presente memoria descriptiva describe procedimientos, compuestos, composiciones y kits para impedir y/o tratar una enfermedad fibrótica.

- 30 El término "enfermedad fibrótica" significa cualquier fibrosis o enfermedad caracterizada por una acumulación excesiva de matriz extracelular (compuesta principalmente de colágeno) y que produce una pérdida de función cuando el tejido normal se reemplaza con tejido cicatricial. La enfermedad fibrótica incluye, sin limitación, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis de la piel, fibrosis renal, fibrosis pancreática, esclerosis sistémica, fibrosis
- 35 cardíaca y degeneración macular.

- El término "fibrosis pulmonar" o "fibrosis de pulmón" significa la formación o el desarrollo de un exceso de tejido conectivo fibroso (fibrosis) en el pulmón, lo que resulta en el desarrollo de tejido cicatrizado (fibrótico). Más precisamente, la fibrosis pulmonar es una enfermedad crónica que causa hinchazón y cicatrización de los alvéolos y
- 40 tejidos intersticiales de los pulmones. El tejido cicatricial reemplaza al tejido sano y causa inflamación. Esta inflamación crónica es, a su vez, el preludio de la fibrosis. Este daño al tejido del pulmón provoca la rigidez de los pulmones, lo que posteriormente hace que la respiración sea cada vez más difícil.

- La fibrosis pulmonar es una enfermedad complicada que puede surgir de muchas causas diferentes, que incluyen el
- 45 daño microscópico a los pulmones inducido por la inhalación de partículas pequeñas (asbesto, piedra molida, polvo metálico, partículas presentes en el humo del cigarrillo, polvo de sílice, etc.). Alternativamente, la fibrosis pulmonar puede surgir como un efecto secundario de otras enfermedades (enfermedades autoinmunes, infecciones virales o bacterianas, etc.). Determinados fármacos, como los agentes citotóxicos (por ejemplo, bleomicina, busulfán y metotrexato); antibióticos (por ejemplo, nitrofurantoína, sulfasalazina); antiarrítmicos (por ejemplo, amiodarona,
- 50 tocainida); medicamentos antiinflamatorios (por ejemplo, oro, penicilamina); drogas ilícitas (por ejemplo, cocaína crack, heroína); también pueden causar fibrosis pulmonar. Sin embargo, cuando la fibrosis pulmonar aparece sin una causa conocida, se denomina fibrosis pulmonar "idiopática" o idiopática (FPI).

- Se cree que los trastornos fibróticos pulmonares comienzan con una lesión aguda del parénquima pulmonar, lo que
- 55 lleva a una inflamación intersticial crónica, luego a la activación y proliferación de los fibroblastos, y finalmente progresa hacia el punto final común de la fibrosis pulmonar y la destrucción de tejidos. Las investigaciones actuales indican que la inflamación es menos importante en la FPI, que parece ser principalmente un trastorno de la activación y proliferación de fibroblastos en respuesta a algún(os) desencadenante(s) aún desconocido(s). En términos generales, las manifestaciones de la enfermedad pulmonar fibrótica se pueden agrupar de la siguiente
- 60 manera: pueden ser crónicas, insidiosas y lentamente progresivas; pueden ser subagudas, con un curso resolutivo,

remitente, recidivante o progresivo; y pueden ser agudas, con un curso fulminante, progresivo, remitente o resolutivo. Los trastornos con cursos crónicos, insidiosos y lentamente progresivos son aquellos que se asemejan clínicamente a la FPI y generalmente comparten una patología común (es decir, NIU, UIP por sus siglas en inglés). Muchas de las enfermedades del tejido conectivo (*por ejemplo* artritis reumatoide; síndrome CREST (calcinosis cutis, síndrome de Raynaud, trastorno de la motilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasia); síndrome/esclerodermia sistémica progresiva; lupus eritematoso sistémico; enfermedad mixta del tejido conectivo; neumoconiosis (*por ejemplo* asbestosis, silicosis); neumonitis por hipersensibilidad crónica; y fibrosis pulmonar relacionada con el fármaco (*por ejemplo* debido a la bleomicina) generalmente encajan en esta categoría. El desarrollo de enfermedades pulmonares clínicamente aparentes relacionadas con exposiciones ocupacionales (*por ejemplo*, neumoconiosis) generalmente se produce muchos años después de la exposición. La fibrosis por radiación a menudo se desarrolla de meses a años después de la exposición a la radiación. Puede producirse un tiempo de demora de meses o años entre el uso de medicamentos tóxicos pulmonares y el desarrollo de la enfermedad fibrótica. El efecto puede ser dependiente de la dosis (*por ejemplo* bleomicina), aunque, en otros casos, la relación es menos clara. Las manifestaciones pulmonares de la enfermedad del tejido conjuntivo pueden desarrollarse antes, coincidiendo con, o muchos años después del inicio de la enfermedad articular. La sarcoidosis pulmonar, aunque a veces tiene un inicio agudo o subagudo, en algunos casos puede presentarse de forma insidiosa a lo largo del tiempo. Las presentaciones subagudas con un curso variable están tipificadas por la neumonía organizada criptogénica (NOC, COP por sus siglas en inglés). La NOC a menudo se desarrolla semanas o meses después del inicio de una enfermedad similar a la gripe. El curso es variable y puede remitir o progresar espontáneamente. Se cree que el trastorno es muy sensible a la terapia con esteroides, aunque puede repetirse cuando los esteroides se retiran o disminuyen. En algunos casos, la NOC puede progresar a una enfermedad pulmonar fibrótica en etapa terminal. Los trastornos con un inicio agudo están tipificados por la neumonitis intersticial aguda (NIA, AIP por sus siglas en inglés), que es una forma idiopática de lesión pulmonar grave. La histopatología es la del síndrome de dificultad respiratoria en adultos con daño alveolar difuso. Los pacientes se presentan sin antecedentes de enfermedad pulmonar o como parte de una fase acelerada de la enfermedad intersticial subyacente. La mayoría de los pacientes progresan rápidamente a la insuficiencia respiratoria. Algunos pacientes pueden mejorar con esteroides u otra terapia inmunosupresora.

El término "fibrosis hepática" significa la formación o el desarrollo de un exceso de tejido conectivo fibroso (fibrosis) en el hígado, lo que resulta en el desarrollo de tejido cicatrizado (fibrótico). El tejido cicatrizado reemplaza al tejido sano por el procedimiento de fibrosis y conduce a una cirrosis del hígado y al carcinoma hepatocelular.

El término "fibrosis de la piel" o "fibrosis dérmica" significa la proliferación excesiva de células epiteliales o tejido conectivo fibroso (fibrosis), lo que resulta en el desarrollo de tejido cicatrizado (fibrótico). El tejido cicatrizado reemplaza al tejido sano por el procedimiento de fibrosis y puede ser el preludio de la esclerodermia sistémica. La fibrosis de la piel se destina a incluir la fibrosis de cualquier tejido de la piel y las células epiteliales, incluidos, sin limitación, los vasos sanguíneos y las venas, la cavidad interna de un órgano o una glándula, como los conductos submandibulares, vesícula biliar, folículos tiroideos, glándulas sudoríparas, ovarios, riñón; células epiteliales de la encía, lengua, paladar, nariz, laringe, esófago, estómago, intestino, recto, ano y vagina; dermis, cicatriz, piel y cuero cabelludo. Los compuestos de la presente invención son activos para promover la cicatrización de heridas y una o más de las siguientes actividades:

- mejorar la organización del colágeno y/o reducir la celularidad de la herida en dicha herida;
- reducir la sobreproducción de colágeno por fibroblastos y células epiteliales en dicha herida;
- reducir la transición mesenquimatosas epitelial en dicha herida;
- reducir la migración y activación de fibroblastos en dicha herida;
- reducir e/o inhibir el engrosamiento dérmico en dicha herida;
- reducir e/o inhibir el reclutamiento de células inflamatorias a dicha herida.

En general, los usos profilácticos y terapéuticos comprenden la administración de un compuesto como se describe en este documento a un sujeto, preferentemente un paciente humano que lo necesite. Los compuestos según la invención pueden administrarse en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un segundo compuesto que puede estar comprendido en la misma composición farmacéutica o en una segunda composición farmacéutica. El segundo compuesto es ventajosamente un fármaco inmunosupresor que incluye, pero no se limita a, ciclosporina, azatioprina, ciclofosfamida o micofenolato mofetilo; un fármaco antiinflamatorio que incluye, pero no se limita a, un corticosteroide (*por ejemplo* prednisona), una citoquina que incluye pero no se limita a, interferón alfa, interferón gamma, interleuquina 12; un anticuerpo monoclonal que incluye pero no se limita a CTGF, TGF- β , MCP-1, IL-4 e IL-13; un inhibidor de tirosina quinasa receptor múltiple que incluye, pero no se limita a, nintedanib y el inhibidor de JNK (quinasa) tanizisertib (CC-930); un antioxidante tal como, pero no se limita a, N-acetilcisteína, pirfenidona, vitamina E, S-adenosil metionina o penicilamina; un inhibidor enzimático que incluye, pero no se limita, a

lisiloxidasa de tipo-2 (enzima LOXL2); un inhibidor de integrina tal como, pero no se limita a, $\alpha_v\beta_6$; un modulador del receptor de lípidos que incluye, pero no se limita a, antagonistas del receptor de ácido lisofosfatídico; pirfenidona, o una tiazolindiona.

- 5 Un aspecto relacionado de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas y kits que comprenden uno o más de los compuestos de la invención descritos en este documento. Como se indica en este documento anteriormente, los compuestos de la invención pueden ser útiles para impedir y/o tratar una enfermedad fibrótica.

Un aspecto relacionado de la invención se refiere a los usos profilácticos y terapéuticos de un compuesto en relación con una enfermedad fibrótica.

La fibrosis pulmonar puede llevar a varias complicaciones graves. Debido a que los pulmones fibróticos tienen una capacidad de ingesta de oxígeno deteriorada, pueden desarrollarse niveles bajos de oxígeno en la sangre (*hipoxemia*). La falta de oxígeno puede afectar a todo el cuerpo. Otra complicación de la fibrosis pulmonar es la *hipertensión pulmonar* (presión arterial alta en las arterias de los pulmones). El tejido cicatricial en los pulmones puede dificultar que la sangre fluya a través de ellos. El aumento de la presión hace que el corazón trabaje más y conduce a un corazón debilitado y agrandado, lo que reduce su eficiencia de bombeo y que produce insuficiencia cardíaca. Esto se sospecha cuando las personas desarrollan acumulaciones de líquido en el abdomen, hinchazón de las piernas o pulsaciones prominentes en las venas del cuello.

La fibrosis hepática puede provocar un mal funcionamiento grave del hígado y puede dar como resultado la ausencia de funcionamiento completa del hígado.

La fibrosis de la piel puede provocar una marca, una cicatriz permanente y una cicatriz que causan graves problemas estéticos y rigidez en la piel después de una lesión en la piel debido a una cirugía o un accidente.

Como se usa en este documento, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de compuesto que, al administrarse a un sujeto para tratar o impedir 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 vía 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 efectiva que se administra por vía intravenosa puede depender de los parámetros sanguíneos del sujeto *por ejemplo*, perfil lipídico, niveles de insulina, glucemia o metabolismo hepático. La cantidad terapéuticamente efectiva también variará según la gravedad del estado de la patología, la función del órgano o la enfermedad o complicaciones subyacentes. Dichas dosis adecuadas pueden determinarse usando cualquier ensayo disponible que incluya los ensayos descritos en este 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 adecuada. La dosis para la administración oral de los compuestos según la invención en seres humanos está entre 1 y 50 mg/kg, preferentemente 5 y 20 mg/kg, más preferentemente 5 y 15 mg/kg, también más preferentemente de aproximadamente 1 a 10 mg/kg en un ser humano. La dosis de administración tópica de los compuestos de la presente invención en seres humanos está entre el 0,01 y el 10 % (p/p), preferentemente del 0,1 al 5 % (p/p), y más preferentemente del 1 al 5 %. El metabolismo de un ratón elimina cualquier compuesto más rápido que el metabolismo humano, de modo que para probar un compuesto en ratones, la dosis se puede multiplicar de 10 a 20 veces.

Como se usa en este documento, el término "composición farmacéutica" se refiere a la presencia de al menos un compuesto según la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

"Vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra un compuesto. El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a fármacos, medicamentos, ingredientes inertes, etc., que son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, incompatibilidad, inestabilidad, irritación, respuesta alérgica y similares acorde con una razonable relación beneficio/riesgo. Preferentemente, se refiere a un compuesto o composición que es aprobado o autorizado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o que figura en la farmacopea de los EE. UU. 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 no se limitan a: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero no se limitan a, 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 no se limitan a, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero no se limitan a, 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, el monoestearato de aluminio o la gelatina.

En algunas realizaciones, la composición de la presente invención comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula de este documento anteriormente. La sal de sodio del acetato de 2-[3,5-dipentilfenil] es particularmente preferida.

En algunas realizaciones, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas para impedir y/o tratar fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis de la piel, fibrosis renal, fibrosis pancreática, esclerosis sistémica, fibrosis cardíaca o degeneración macular.

Los compuestos de la invención 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 vía oral, intravenosa (iv), intramuscular (im), depósito im, subcutánea (sc), depósito sc, sublingual, intranasal, intratecal, tópica o rectal.

Preferentemente, el(los) compuesto(s) de la invención se pueden administrar por vía oral o por vía tópica. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquier procedimiento bien conocido en la técnica de farmacia. Los procedimientos 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 al asociar de manera uniforme e íntima un compuesto de la presente invención con vehículos líquidos o vehículos sólidos divididos en trozos finos, o ambos, y luego, si es necesario, dándole forma al producto. La cantidad del agente terapéutico en dichas composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación adecuada.

Las formulaciones de la invención adecuadas 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 un elixir o jarabe, o como pastillas o como enjuagues bucales y similares, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como principio activo. Un compuesto de la presente invención también puede administrarse como un bolo, electuario o pasta, o puede incorporarse directamente en la dieta del sujeto. Además, en determinadas realizaciones, estas bolitas 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 procedimientos convencionales, típicamente con recubrimientos dependientes del tiempo o del pH, de tal forma que el compuesto o los compuestos de la invención 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 no se limitan a, 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 la administración oral, un compuesto de la presente invención 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 algínico, determinados 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 también 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 tales composiciones son bien conocidos 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.

La preparación farmacéutica adecuada para su uso inyectable puede incluir soluciones acuosas estériles (cuando son solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la composición debe ser estéril y debe ser fluida en la medida 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 adecuado 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 procedimientos 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.

También se proporcionan formulaciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración como un aerosol, por inhalación. Estas formulaciones comprenden una solución o suspensión del compuesto deseado de cualquier fórmula de este 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 invención tengan propiedades físico químicas susceptibles de la preparación de partículas finas de principio farmacéutico activo (PFA, API por sus siglas en inglés) 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 gotículas 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 fórmula descrita en este documento, o una sal del mismo, de cualquier manera adecuada conocida en la técnica, tal como mediante micronización. El tamaño de las partículas sólidas o gotículas será, por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 micrómetros. En este sentido, los nebulizadores comerciales están disponibles para lograr este objetivo. 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 este 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 gotículas dentro del intervalo de tamaño deseado al someterse a nebulización.

Las composiciones de esta invención 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, emulsiones y sólidos. Estas composiciones tópicas pueden comprender una cantidad efectiva, generalmente de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 10 % (p/p), o de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % (p/p), o de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 5 % (p/p), de un compuesto de la invención. Los vehículos adecuados para la 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. El transportista puede incluir vernix. La formulación tópica incluye uno o más excipientes tales como, pero no se limitan a, protectores, adsorbentes, demulcentes, emolientes, conservantes, antioxidantes, humectantes, agentes tamponadores, agentes solubilizantes, agentes de penetración de la piel y tensioactivos.

- 5 Los protectores y adsorbentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, polvos secantes, esterato de zinc, colodión, dimeticona, siliconas, carbonato de zinc, gel de aloe vera y otros productos de aloe, aceite de vitamina E, alantoína, glicerina, petrolato y óxido de zinc. Los demulcentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, benzoína, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y alcohol polivinílico. Los emolientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, grasas y aceites animales y vegetales, alcohol miristílico, alumbre y acetato de aluminio. Los conservantes
- 10 adecuados incluyen, pero no se limitan a, compuestos de amonio cuaternario, tales como cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cetrimida, cloruro de dequalinio y cloruro de cetilpiridinio; agentes mercuriales, tales como nitrato fenilmercúrico, acetato fenilmercúrico y timerosal; agentes alcohólicos, por ejemplo, clorobutanol, alcohol feniletílico y alcohol bencílico; ésteres antibacterianos, por ejemplo, ésteres de ácido parahidroxibenzoico; y otros agentes antimicrobianos tales como clorhexidina, clorocresol, ácido benzoico y polimixina. Los antioxidantes
- 15 adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido ascórbico y sus ésteres, bisulfito de sodio, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, tocoferoles y agentes quelantes como EDTA y ácido cítrico. Los humectantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, glicerina, sorbitol, polietilenglicoles, urea y propilenglicol. Los agentes tamponadores adecuados para su uso con la invención incluyen, pero no se limitan a, tampones de acetato, tampones de citrato, tampones de fosfato, tampones de ácido láctico y tampones de borato. Los agentes solubilizantes adecuados
- 20 incluyen, pero no se limitan a, cloruros de amonio cuaternario, ciclodextrinas, benzoato de bencilo, lecitina y polisorbatos. Los agentes de penetración de la piel adecuados incluyen, pero no se limitan a, alcohol etílico, alcohol isopropílico, octilfenilpolietilenglicol, ácido oleico, polietilenglicol 400, propilenglicol, N-decilmethylsulfóxido, ésteres de ácidos grasos (por ejemplo, isopropil miristato, metil laurato, monooleato de glicerol y monooleato de propilenglicol); y N-metilpirrolidona.

- 25 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.
- 30

- El compuesto según la presente invención también se puede administrar por vía parenteral, intraperitoneal, intraespinal o intracerebral. Para dichas composiciones, el compuesto o compuestos de la invención se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos y en aceites. En condiciones de uso y
- 35 almacenamiento normales, esta preparación puede contener un conservante para impedir el crecimiento de microorganismos.

- El compuesto para su uso en la prevención/ralentización de la progresión/tratamiento de una enfermedad fibrótica, puede usarse con otro agente terapéuticamente eficaz para la prevención y/o ralentización de la progresión y/o
- 40 tratamiento de una enfermedad fibrótica. Por consiguiente, la descripción también describe un procedimiento para impedir, reducir o eliminar un síntoma o complicación de una cualquiera de las enfermedades o afecciones mencionadas anteriormente. El procedimiento comprende la administración de una primera composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención y una segunda composición farmacéutica que comprende uno o más principios activos adicionales, a un sujeto que lo necesita, donde todos los principios activos
- 45 se administran en una cantidad suficiente para inhibir, reducir o eliminar uno o más síntomas o complicaciones de la enfermedad o afección a tratar. La administración de la primera y la segunda composición farmacéutica se puede espaciar temporalmente en al menos aproximadamente dos minutos. Preferentemente, el primer agente es un compuesto de fórmula I. El segundo agente se puede seleccionar de la lista de compuestos proporcionados anteriormente en este documento.

- 50 La presente invención no pretende limitarse a las realizaciones mostradas en este documento, sino que se le debe otorgar el alcance más amplio compatible con los principios y características novedosas descritos en este documento.

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

- A menos que se indique lo contrario, 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
- 60 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 memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se pretende obtener. A pesar de que los intervalos numéricos

- 5 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 determinados errores resultantes de variaciones en experimentos, mediciones de prueba, análisis estadísticos y demás.
- 10 Los expertos en la materia reconocerán o podrán determinar usando solamente la experimentación habitual, numerosos equivalentes de los procedimientos, realizaciones, reivindicaciones y ejemplos específicos descritos en este documento. Se considera que tales equivalentes se encuentran dentro del alcance de la presente invención y están incluidos en las reivindicaciones adjuntas a la presente. La invención se ilustra, además, mediante los siguientes ejemplos, los cuales no han de ser interpretados como adicionales.

15

EJEMPLOS

Los ejemplos que se exponen a continuación en este documento proporcionan procedimientos ejemplares para la preparación de determinados compuestos representativos abarcados por la fórmula I. Algunos ejemplos

20 proporcionan usos ejemplares de determinados compuestos representativos de la invención. También se proporcionan procedimientos ejemplares para ensayar la eficacia de los compuestos de la invención.

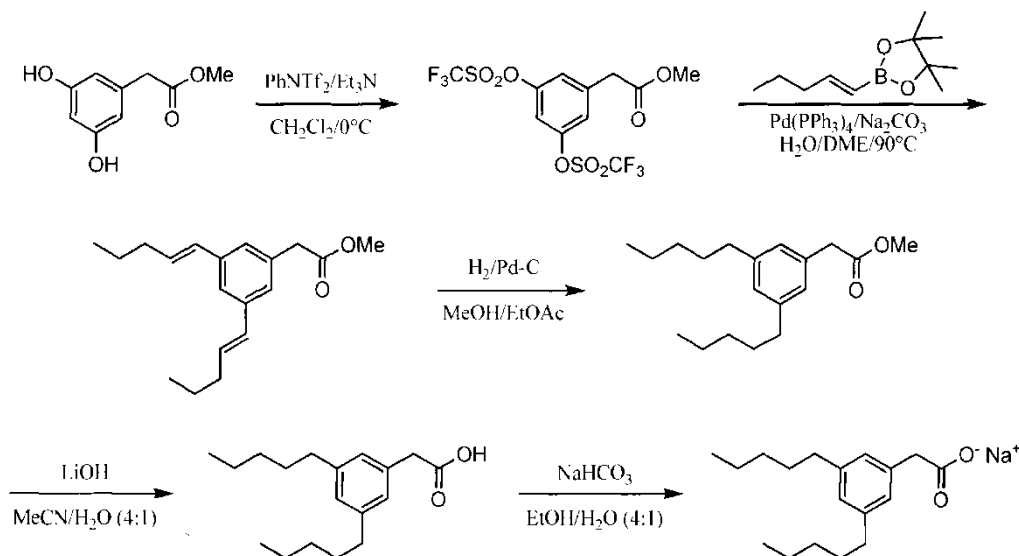
Los ejemplos que se exponen a continuación en este documento proporcionan procedimientos ejemplares para la preparación de determinados compuestos representativos abarcados por la fórmula general I. Algunos ejemplos

25 proporcionan usos ejemplares de determinados compuestos representativos de la invención. También se proporcionan procedimientos ejemplares para ensayar la eficacia in vitro e in vivo de los compuestos de la invención.

Instrumentación:

- 30 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 3 minutos de CH₃CN-H₂O al 50-99 % con TFA al 0,01 % como eluyente seguido de isocrático durante 3 minutos y un flujo de 2 ml/min.

- 35 **Ejemplo 1: Procedimiento experimental para la preparación de 2-[3,5-dipentilfenil] acetato de sodio (compuesto 1)**



- 40 ETAPA 1:

Una suspensión de 2-[3,5-dihidroxifenil] acetato de metilo (1,00 g, 5,49 mmol) y N-fenil-bis(trifluorometilsulfonil)imida (4,31 g, 12,1 mmol) en diclorometano (20 ml), a 0 °C bajo nitrógeno se trató con trietilamina (1,68 ml, 12,1 mmol). Se formó una solución transparente. La reacción se agitó luego bajo nitrógeno a 0 °C durante 2 h, y a temperatura ambiente durante 21 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y la solución se lavó con hidróxido de sodio acuoso 0,5 M (2 x 100 ml) y con cloruro de sodio acuoso saturado (75 ml); luego se secó sobre sulfato de sodio; se filtró y se evaporó a vacío para dar el producto bruto. La purificación en una columna Biotage™ 40iM (sílice), eluyendo con acetato de etilo/hexano 0:1 a 1:9, dio 2-[3,5-bis(trifluorometilsulfonilo) fenil] acetato de metilo (2,23 g, 91 %) en forma de un aceite de color pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,32 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 7,18 (dd, J = 2,2, 2,2 Hz, 1H), 3,72 (s, 5H); ¹⁹F RMN (377 MHz, CDCl₃): δ -73,20 (s, 3F); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃): δ 170,05, 149,48, 139,01, 122,95, 118,87 (c, JCF = 320,5 Hz), 114,42, 52,62, 40,29.

ETAPA 2:

Una solución del aril bis(triflato) (2,23 g, 4,99 mmol) y éster de pinacol del ácido (E)-1-penten-1-ilborónico (2,45 g, 12,5 mmol) en 1,2-dimetoxietano (25 ml) se trató con una solución de carbonato de sodio (1,59 g, 15,0 mmol) en agua (8 ml). La solución se desoxigenó con nitrógeno y luego se trató con tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,58 g, 0,50 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C, en un tubo sellado durante 17 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y ácido clorhídrico acuoso 1 M (150 ml). La fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso al 5 % (150 ml) y con cloruro de sodio acuoso saturado (150 ml); luego se secó sobre sulfato de sodio; se filtró y se evaporó al vacío para dar el producto bruto. La purificación en una columna Biotage™ 40iL (sílice), eluyendo con acetato de etilo/hexano 0:1 a 3:97, dio 2-[3,5-di[(E)-1-pent-1-enil]fenil] acetato de metilo como una mezcla inseparable de 10:4 con exceso de éster de pinacol del ácido (E)-1-penten-1-ilborónico (1,12 g, 61 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,21 (s, 1H), 7,10 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 6,34 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 6,22 (dd, J = 15,8, 6,7 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 2,18 (tdd, J = 6,8, 6,8, 1,0 Hz, 2H), 1,49 (ct, J = 7,4, 7,2 Hz, 2H), 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃): δ 172,04, 138,59, 134,47, 131,34, 129,97, 125,57, 122,75, 52,07, 41,32, 35,39, 22,77, 13,97.

ETAPA 3:

Una solución del compuesto insaturado (1,12 g, 78,5 % p/p, 3,07 mmol) en acetato de etilo (1 ml) y metanol (1 ml) se trató con paladio sobre carbono (10 % p/p Pd; 0,12 g). La mezcla se desgasificó con hidrógeno y se agitó a 1 atm. de hidrógeno a temperatura ambiente durante 22 h. La reacción se filtró y se evaporó al vacío para dar 2-[3,5-dipentilfenil]acetato de metilo como una mezcla inseparable de 10:4 con éster de pinacol del ácido pentilborónico (0,86 g, 76 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6,93 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 2,58 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 1,58-1,66 (m, 2H), 1,32-1,38 (m, 4H), 0,91 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

ETAPA 4:

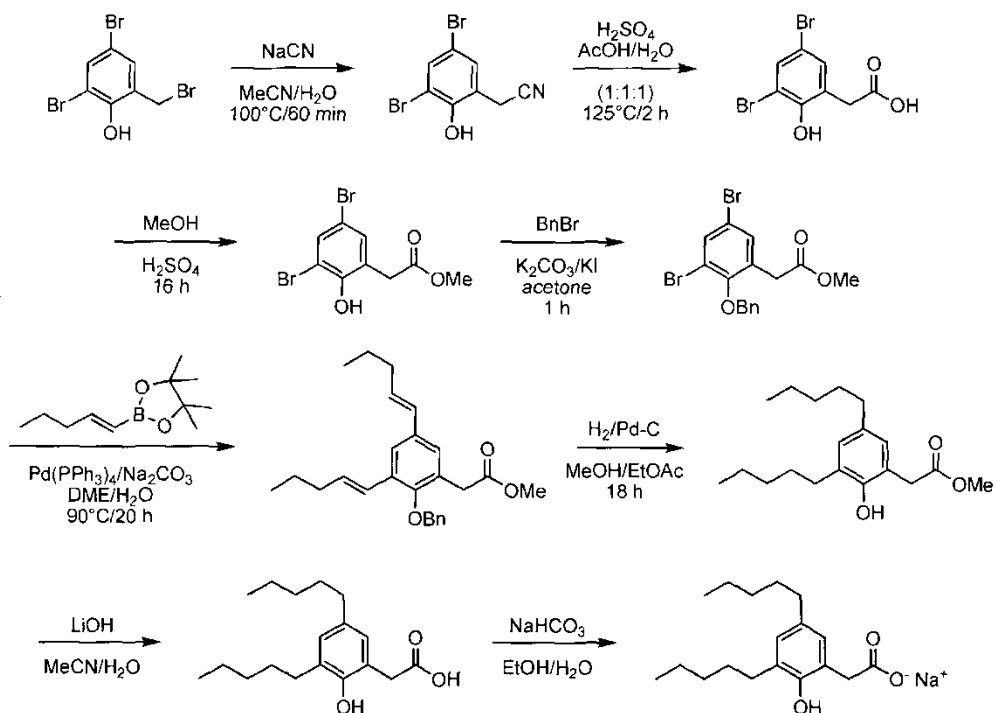
Una solución del éster metílico (0,86 g, 79 % p/p, 2,34 mmol) en acetonitrilo (24 ml) se trató con una solución de hidróxido de litio (0,28 g, 11,7 mmol) en agua (6 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. La reacción se detuvo con ácido clorhídrico acuoso 1 M (55 ml) y luego se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (50 ml); luego se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron al vacío para dar el producto bruto. La purificación en una columna de óxido de silicio SiliaSep, eluyendo con acetato de etilo/hexano 0:1 a 1:4, proporcionó ácido 2-[3,5-dipentil] fenil] acético en forma de un aceite incoloro (0,55 g, 84 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6,99 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 2,63 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,64-1,71 (m, 2H), 1,36-1,44 (m, 4H), 0,97 (t, J = 6,9 Hz, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃): δ 178,96, 143,55, 133,21, 127,93, 127,06, 41,47, 36,13, 31,94, 31,47, 22,86, 14,34.

ETAPA 5:

Una solución del ácido (0,48 g, 1,75 mmol) en etanol (12 ml) se trató con una solución de bicarbonato de sodio (0,15 g, 1,75 mmol) en agua (3 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El etanol se evaporó al vacío y el jarabe acuoso residual se diluyó con agua (50 ml), se filtró (PES, 0,2 µm) y se liofilizó para dar 2-[3,5-dipentilfenil] acetato de sodio en forma de un sólido de color blanco (0,52 g, cuantitativa). pf 225-230 °C; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD + D₂O): δ 6,92 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 3,41 (s, 2H), 2,50 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,52-1,59 (m, 2H), 1,23-1,33 (m, 4H), 0,85 (t, J = 6,9 Hz, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, CD₃OD + D₂O): δ 179,99, 142,66, 137,63, 126,66, 126,16, 45,11, 35,61, 31,36, 31,19, 22,41, 13,47; LRMS (ESI): m/z 277,5 (p,[M-Na⁺ + 2H⁺]), 231,1 (100 %, ion tropilio por pérdida del grupo carboxi); HPLC: 3,0 min.

Compuesto 2, sal de sodio del ácido 2-(3,5-dihexilfenil) acético

El compuesto anterior se preparó a partir de éster de pinacol del ácido *E*-hex-1-enilborónico como para el compuesto 1. Sólido blanco; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 6,96 (s, 2H), 6,79 (s, 1H), 3,43 (s, 2H), 2,54 (d, $J = 7,7$ Hz, 4H), 1,55-1,63 (m, 4H), 1,28-1,36 (m, 12H), 0,89 (t, $J = 6,8$ Hz, 6H); ^{13}C RMN (101 MHz, CD_3OD): 179,68, 142,38, 137,82, 126,55, 126,07, 45,30, 35,87, 31,83, 31,67, 29,02, 22,61, 13,42; LRMS (ESI): m/z 322,0 (100 %, $\text{M-Na}^+ + \text{H}^+ + \text{NH}_4^+$) y 259,0 (35 %, $\text{M-CO}_2\text{Na}$); UPLC (sistema A): 8,9 min. Sistema UPLC A: Fase móvil A = bicarbonato de amonio acuoso 10 mM; fase móvil B = acetonitrilo; fase sólida = columna HSS T3; gradiente = 5-100 % de B en A durante 10 minutos.

10 Compuesto 3, sal de sodio del ácido 2-(2-hidroxi-3,5-dipentilfenil) acético**Etapas 1**

15

Una solución de 2,4-dibromo-6-(bromometil) fenol (3,5 g, 10,0 mmol) en acetonitrilo (17 ml) se trató con una solución de cianuro de sodio (2,5 g, 50,0 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (100 ml). El pH se ajustó de 10 a 8 con ácido clorhídrico acuoso 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml). Los extractos combinados se lavaron con ácido clorhídrico acuoso 1 M (250 ml) y con cloruro de sodio acuoso saturado (250 ml); se secaron sobre sulfato de sodio; se filtraron y se evaporaron *in vacuo* para dar el producto bruto. La extracción con acetona; la filtración; y la evaporación *in vacuo* dio 2-(3,5-dibromo-2-hidroxifenil) acetonitrilo (2,6 g, 90 %). ^1H RMN (400 MHz, d_6 -acetona): δ 8,75 (a s, 1H), 7,69 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 3,92 (s, 2H); ^{13}C RMN (101MHz, d_6 -acetona): δ 151,31, 134,51, 131,92, 122,80, 117,43, 111,89, 111,53, 18,70.

20

Etapas 2

25

El 2-(3,5-dibromo-2-hidroxifenil) acetonitrilo (2,6 g, 9,0 mmol) se trató con una mezcla de ácido sulfúrico (2,5 ml), ácido acético (2,5 ml) y agua (2,5 ml), y la reacción se calentó a 125 °C a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de hielo (50 ml) y agua (50 ml), y luego se agitó hasta que el hielo se hubo derretido. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (250 ml); y luego se lavó el extracto con agua (100 ml) y con cloruro de sodio acuoso saturado (100 ml); se secó sobre sulfato de sodio; se filtró y se evaporó *in vacuo* para dar el ácido 2-(3,5-dibromo-2-hidroxifenil) acético bruto (3,1 g). Este material se utilizó en la siguiente etapa sin purificación o caracterización adicional.

30

35

Etapla 3

Una solución de ácido 2-(3,5-dibromo-2-hidroxifenil) acético bruto (3,1 g, 9,0 mmol) en metanol (17 ml) se trató con ácido sulfúrico (0,43 ml, 8,1 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El metanol se evaporó *in vacuo* y el residuo se disolvió en acetato de etilo (270 ml). La solución se lavó con agua (2 x 200 ml) y con cloruro de sodio acuoso saturado (130 ml); se secó sobre sulfato de sodio; se filtró y se evaporó *in vacuo* para dar el producto bruto. La purificación en un sistema Biotage™ SP1 (120 g de cartucho de sílice), eluyendo con acetato de etilo al 0-20 % en hexanos, dio 2-(3,5-dibromo-2-hidroxifenil) acetato de metilo (1,4 g, 49 %). ¹ H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,52 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,42 (a s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,65 (s, 2H); ¹³ C RMN (101 MHz, CDCl₃): δ 172,06, 150,60, 133,74, 133,50, 123,94, 112,62, 111,77, 52,78, 36,61.

Etapla 4

Una solución de 2-(3,5-dibromo-2-hidroxifenil) acetato de metilo (0,5 g, 1,54 mmol) en acetona (5 ml) se trató con carbonato de potasio (0,26 g, 1,86 mmol), yoduro de potasio (0,05 g, 0,32 mmol) y bromuro de bencilo (0,20 ml, 1,7 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La acetona fue evaporada *in vacuo* y el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y ácido clorhídrico acuoso 1 M (50 ml). La fase orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó *in vacuo*, para dar el producto bruto. La purificación en un sistema Biotage™ SP1 (40 g de cartucho de sílice), eluyendo con acetato de etilo al 0-10 % en hexanos, dio 2-(2-(benciloxi)-3,5-dibromofenil) acetato de metilo (0,6 g, 95 %). ¹ H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,48-7,51 (m, 2H), 7,37 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,34-7,43 (m, 3H), 4,99 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,60 (s, 2H); ¹³ C RMN (101 MHz, CDCl₃): δ 171,26, 153,79, 136,56, 135,38, 133,57, 132,04, 128,82, 128,64, 128,52, 118,69, 117,56, 75,53, 52,50, 35,86.

25 Etapla 5

Se acoplaron 2-(2-(benciloxi)-3,5-dibromofenil)acetato de metilo (0,3 g, 0,73 mmol) y éster de pinacol del ácido (E)-pent-1-enilborónico (0,4 g, 1,79 mmol) como en el compuesto I, etapa 2, para dar 2-(2-(benciloxi)-3,5-di((E)-pent-1-enil)fenil) acetato de metilo (0,21 mg, 72 %). ¹ H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,50 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,44 (dd, J = 7,2, 7,2 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 7,2, 7,2 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 6,32 (dt, J = 15,8, 7,0 Hz, 1H), 6,22 (dt, J = 15,8, 6,8 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 2,20-2,29 (m, 4H), 1,50-1,60 (m, 4H), 1,01 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,00 (t, J = 7,4 Hz, 3H); ¹³ C RMN (101 MHz, CDCl₃): δ 172,49, 153,59, 137,58, 134,35, 132,91, 131,91, 130,84, 129,53, 128,78, 128,32, 128,30, 128,24, 127,26, 125,21, 123,89, 75,89, 52,21, 35,94, 35,74, 35,42, 22,87, 22,77, 14,07, 14,06.

Etapla 6

2-(2-(benciloxi)-3,5-di((E)-pent-1-enil)fenil) acetato (0,2 g, 0,53 mmol) se hidrogenó como en el compuesto I, etapa 3, para dar 2-(2-hidroxí-3,5-dipentilfenil) acetato de metilo (0,12 g, 73 %). ¹ H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,37 (s, 1H), 6,92 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 2,65 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,51 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,58-1,66 (m, 4H), 1,31-1,41 (m, 8H), 0,93 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,92 (t, J = 6,9 Hz, 3H); ¹³ C RMN (101 MHz, CDCl₃): δ 175,01, 151,27, 135,14, 131,48, 129,92, 128,52, 120,30, 52,95, 38,35, 35,34, 32,15, 31,86, 31,74, 30,61, 30,03, 22,87, 22,83, 14,34, 14,31.

45 Etapla 7

El 2-(2-hidroxí-3,5-dipentilfenil) acetato de metilo (0,2 g, 0,53 mmol) se hidrolizó como en el compuesto I, etapa 4, para dar el producto bruto mezclado con material lactonizado. Una pequeña porción se purificó en un sistema Biotage™ SP1 (120 g de cartucho de sílice), eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en hexanos, para dar ácido 2-(2-hidroxí-3,5-dipentilfenil) acético (13,5 mg). ¹ H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10,5 (a s, 1H), 6,89 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,32 (a s, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,58 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,48 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,52-1,63 (m, 4H), 1,26-1,37 (m, 8H), 0,90 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,88 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

Etapla 8

El ácido 2-(2-hidroxí-3,5-dipentilfenil) acético (13,5 mg, 0,046 mmol) se convirtió en la sal de sodio como en el compuesto I, etapa 5 para dar 2-(2-hidroxí-3,5-dipentilfenilo) acetato de sodio (11 mg, 77 %). ¹ H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 6,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,46 (s, 2H), 2,56 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,44 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,50-1,61 (m, 4H), 1,25-1,37 (m, 8H), 0,90 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,88 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ¹³ C RMN (101 MHz, CD₃OD): 180,33, 151,94, 133,47, 130,37, 128,21, 127,81, 123,99, 42,90, 34,97, 31,81, 31,60, 31,40, 30,25, 29,88,

22,51, 22,45, 13,29, 13,24; LRMS (ESI negativo): m/z 291,2 (100 %, M-Na⁺); UPLC (sistema B): 7,7 min. Sistema UPLC B: Fase móvil A = ácido fórmico acuoso al 0,1 %; fase móvil B = ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo; fase sólida = columna HSS T3; gradiente = 5-100 % de B en A durante 10 minutos.

5 **Compuesto 4, sal de sodio del ácido 2-(3,5-dihexil-2-hidroxifenil) acético**

El compuesto anterior se preparó como para el compuesto 3, usando éster de pinacol del ácido (E) hex-1-enilborónico. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 6,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,46 (s, 2H), 2,56 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,44 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,50-1,60 (m, 4H), 1,27-1,37 (m, 12H), 0,89 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 0,88 (t, J = 6,80 Hz, 3H); LRMS (ESI negativo): m/z 319 (100 %, M-Na⁺); UPLC (sistema B): 8,7 min. Sistema UPLC B: Fase móvil A = ácido fórmico acuoso al 0,1 %; fase móvil B = ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo; fase sólida = columna HSS T3; gradiente = 5-100 % de B en A durante 10 minutos.

15 **Compuesto 5, sal de sodio del ácido 2-(4-hidroxi-3,5-dipentilfenil) acético**

El compuesto anterior se preparó como para el compuesto 3 a partir del ácido 2-(3,5-dibromo-4-hidroxifenil) acético. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 6,87 (s, 2H), 3,33 (s, 2H), 2,55 (t, J = 7,7 Hz, 4H), 1,53-1,61 (m, 4H), 1,31-1,37 (m, 8H), 0,90 (t, J = 7,0 Hz, 6H); LRMS (ESI negativo): m/z 291,1 (100 %, M-Na⁺); UPLC (sistema B): 6,8 min. Sistema UPLC B: Fase móvil A = ácido fórmico acuoso al 0,1 %; fase móvil B = ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo; fase sólida = columna HSS T3; gradiente = 5-100 % de B en A durante 10 minutos.

20 **Compuesto 6, sal de sodio del ácido 2-(3,5-dihexil-4-hidroxifenil) acético**

El compuesto anterior se preparó como para el compuesto 3, a partir del ácido 2-(3,5-dibromo-4-hidroxifenil) acético, y éster de pinacol del ácido (E)hex-1-enilborónico. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 6,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,46 (s, 2H), 2,56 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,44 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,50-1,60 (m, 4H), 1,27-1,37 (m, 12H), 0,89 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 0,88 (t, J = 6,8 Hz, 3H); LRMS (ESI negativo): m/z 319,1 (100 %, M-Na⁺); UPLC (sistema B): 7,6 min. Sistema UPLC B: Fase móvil A = ácido fórmico acuoso al 0,1 %; fase móvil B = ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo; fase sólida = columna HSS T3; gradiente = 5-100 % de B en A durante 10 minutos.

30 **Compuesto 7, sal de sodio del ácido 2-(4-fluoro-3,5-dihexilfenil) acético**

El compuesto anterior se preparó como para el compuesto 3, a partir de bromuro de 3,5-dibromo-4-fluorobencilo y éster de pinacol del ácido (E)hex-1-enilborónico. El bromuro de 3,5-dibromo-4-fluorobencilo se preparó por bromación de 3,5-dibromo-4-fluorotolueno con *N*-bromosuccinimida y azobisisobutironitrilo en acetonitrilo a 80 °C. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 6,98 (d, J_{HF} = 7,0 Hz, 2H), 3,38 (s, 2H), 2,57 (t, J = 7,7 Hz, 4H), 1,54-1,61 (m, 4H), 1,28-1,37 (m, 12H), 0,89 (t, J = 6,7 Hz, 6H); ¹⁹F RMN (377 MHz, CD₃OD): δ -132,17 (d, J_{HF} = 6,6 Hz, 1F); ¹³C RMN (101 MHz, CD₃OD): δ 179,44, 158,11 (d, J_{CF} = 239,8 Hz), 133,26 (d, J_{CF} = 3,8 Hz), 128,73 (d, J_{CF} = 5,4 Hz), 128,56 (d, J_{CF} = 16,9 Hz), 44,52, 31,69, 30,35 (d, J_{CF} = 1,5 Hz), 28,98, 28,97 (d, J_{CF} = 3,1 Hz), 22,51, 13,29; LRMS (ESI negativo): m/z 321,0 (100 %, M-Na⁺); UPLC (sistema B): 9,2 min. Sistema UPLC B: Fase móvil A = ácido fórmico acuoso al 0,1 %; fase móvil B = ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo; fase sólida = columna HSS T3; gradiente = 5-100 % de B en A durante 10 minutos.

45 **Compuesto 8, sal de sodio del ácido 2-(4-fluoro-3,5-dipentilfenil) acético**

El compuesto anterior se preparó como para el compuesto 3, a partir de bromuro de 3,5-dibromo-4-fluorobencilo. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 6,98 (d, J_{HF} = 6,8 Hz, 2H), 3,37 (s, 2H), 2,57 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 1,54-1,62 (m, 4H), 1,28-1,37 (m, 8H), 0,90 (t, J = 7,0 Hz, 6H); ¹⁹F RMN (377 MHz, CD₃OD): δ -132,34 (d, J_{HF} = 6,6 Hz, 1F); ¹³C RMN (101 MHz, CD₃OD): δ 179,41, 158,10 (d, J_{CF} = 239,8 Hz), 133,26 (d, J_{CF} = 3,8 Hz), 128,72 (d, J_{CF} = 4,6 Hz), 128,56 (d, J_{CF} = 16,9 Hz), 44,51, 31,54, 30,07, 28,92 (d, J_{CF} = 3,1 Hz), 22,38, 13,22; LRMS (ESI negativo): m/z 293,0 (100 %, M-Na⁺); UPLC (sistema B): 8,4 min. Sistema UPLC B: Fase móvil A = ácido fórmico acuoso al 0,1 %; fase móvil B = ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo; fase sólida = columna HSS T3; gradiente = 5-100 % de B en A durante 10 minutos.

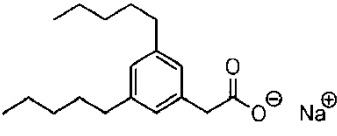
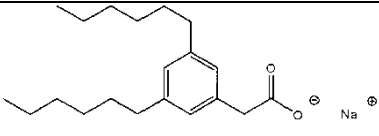
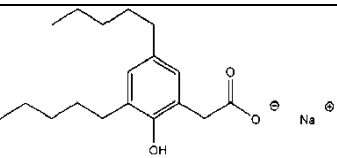
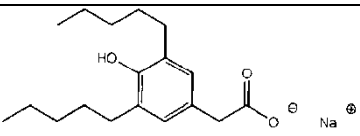
55 **Ejemplo 2: Efecto antifibrótico de los compuestos de la presente invención sobre los marcadores fibróticos α-SMA y colágeno 1 en fibroblastos y células epiteliales inducidas por TGF-β**

La fibrosis es un procedimiento crónico y progresivo caracterizado por una acumulación excesiva de matriz extracelular (MEC) que conduce a la rigidez y/o cicatrización del tejido afectado. Se desarrolla a través de células complejas, matriz extracelular, citoquinas e interacciones de factores de crecimiento. Están implicados distintos tipos

de células, como células mesenquimales residentes (fibroblastos y miofibroblastos) y células productoras de MEC derivadas de células epiteliales y endoteliales (mediante un procedimiento denominado transición epitelial y endotelial-mesenquimática), células madre derivadas de la médula ósea o local (fibrocitos). Los miofibroblastos han sido considerados durante mucho tiempo como un tipo de célula importante involucrado en la curación normal de heridas, y como la célula efectora clave en la fibrogénesis. Son altamente sintéticos para el colágeno y otros componentes de la MEC, y se caracterizan por su expresión *de novo* de la actina del músculo liso α (α -SMA) (revisada en Scotton CJ y Chambers RC, 2007). La presencia de miofibroblastos en lesiones fibróticas en modelos animales de fibrosis se correlaciona con el desarrollo de fibrosis activa, y su persistencia y localización a los focos fibróticos en enfermedades humanas se asocia con la progresión de la enfermedad (Kuhn C. y McDonald JA, 1991, y Zhang y col., 1994). Los miofibroblastos también presentan un fenotipo migratorio mejorado (Suganuma y col. 1995) y son capaces de liberar numerosos mediadores pro-fibróticos.

En fibroblastos, se realizó un análisis para determinar el efecto de los compuestos preferidos de la presente invención sobre la expresión del ARNm de α -SMA (marcador de fibrosis) inducida por TGF- β en fibroblastos de riñón de rata normal (NRK-49F). NRK-49F fueron tratados con TGF- β a una concentración de 10 ng/ml y se activaron (miofibroblastos) y expresaron α -SMA. La expresión del marcador profibrótico α -SMA se determinó mediante RCP (PCR por sus siglas en inglés) cuantitativa en tiempo real. Como se muestra en la tabla 2, los compuestos de la invención inhiben la expresión de α -SMA en células NRK-49F inducidas por TGF- β .

Tabla 2: Inhibición de la expresión del ARNm de α -SMA por compuestos en células NRK-49F inducidas por TGF- β

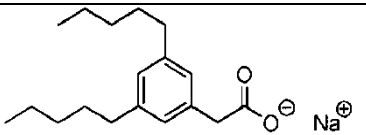
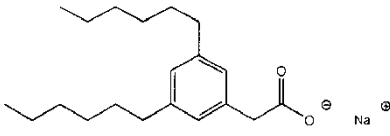
Compuesto	Estructura	Expresión de α -SMA en NRK-49F % de inhibición [mM]
1		94 % [0,01]
2		89 % [0,006]
3		100 % [0,0125]
5		41 % [0,025]

El papel de la TEM (EMT por sus siglas en inglés) durante la lesión tisular que conduce a la fibrosis del órgano (deposición de colágenos, elastina, tenacina y otras moléculas de la matriz) es cada vez más claro. Existe una gran cantidad de evidencia de TEM asociada con enfermedades renales progresivas, pulmón, piel, corazón e hígado. Por ejemplo, en el riñón, la evidencia emergente sugiere que las células epiteliales tubulares renales pueden sufrir una transición epitelial a mesenquimatoso (TEM) para convertirse en fibroblastos productores de matriz en condiciones patológicas (Strutz F., Müller GA, 2000 y Yang J., Liu Y., 2001). Esta conversión fenotípica no solo ilustra la notable plasticidad de las células epiteliales renales maduras y diferenciadas, sino que también está fundamentalmente implicada en la patogénesis de una amplia gama de enfermedades renales crónicas (Iwano M. y col. 2002; Yang J. y col., 2002; Zeisberg M. y col., 2001; y Yang J., Liu Y., 2002). 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 TEM (Iwano M. y col., 2002). Asimismo, el bloqueo selectivo de TEM 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 (Yang J. y col., 2002). Estas observaciones subrayan la importancia crucial de la TEM tubular en el inicio y el avance de la fibrosis renal crónica que eventualmente da como resultado insuficiencia renal en fase terminal. Varios factores han sido sugeridos como posibles iniciadores de TEM en diferentes *in vitro* e *in vivo* modelos (Yang J, Liu Y., 2001; Kalluri R., Neilson EG, 2003; Okada H. y col. 1997; Fan jm y col. 2001; Strutz F. y col., 2002; Ha H., Lee HB, 2003; Lan HY, 2003; Lee JM y col., 2006; y Zavadil J., Böttinger EP, 2005). Con la excepción de FCTC, cada uno de estos mediadores requiere la inducción de TGF- β para completar el procedimiento de TEM (Yang J., Liu Y., 2001; Liu Y., 2004; y Lan HY, 2003).

En las células epiteliales, se realizó un análisis para determinar el efecto de los compuestos de la invención sobre el colágeno 1 inducido por TGF- β (marcador de fibrosis) en las células epiteliales del túbulo proximal humano (HK-2). Las células HK-2 son células epiteliales del túbulo proximal inmortalizadas, procedentes de riñón humano, que se trataron con TGF- β a una concentración de 10 ng/ml. La expresión del marcador de colágeno profibrótico 1 se determinó mediante RCP cuantitativa en tiempo real. Como se muestra en la tabla 3, los compuestos 1 y 2 inhiben la expresión de colágeno en células HK-2 inducidas por TGF- β .

Tabla 3 Inhibición de la expresión del ARNm de colágeno en células epiteliales HK-2 inducidas por TGF- β

Compuesto	Estructura	Expresión de colágeno en células HK-2 % de inhibición [mM]
1		100 % [0,02]
2		100 % [0,008]

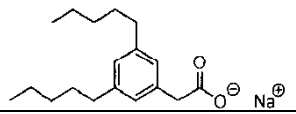
Ejemplo 3. Efecto antifibrótico de los compuestos de la invención sobre la fibrosis de la piel.

El efecto del compuesto 1 de la invención sobre la fibrosis de la piel también se estudió usando fibroblastos dérmicos humanos normales (FDHN, NHDF por sus siglas en inglés).

Se realizó un análisis *in vitro* para determinar el efecto del compuesto 1 en FCTC inducido por TGF- β y α -SMA (marcadores de fibrosis) en fibroblastos dérmicos humanos normales (FDHN).

La expresión de los marcadores profibróticos (FCTC) y fibróticos (α -SMA) se determinó mediante RCP cuantitativa en tiempo real. Como se muestra en la tabla 4, el compuesto 1 inhibe en un 99 y 85 % la expresión del ARNm de α -SMA y FCTC, respectivamente.

Tabla 4: Inhibición de la expresión del ARNm de α -SMA y FCTC en células FDHN inducidas por TGF- β .

Compuesto	Estructura	Expresión de α -SMA en células FDHN % de inhibición [mM]	Expresión de FCTC en células FDHN % de inhibición [mM]
1		99 % [0,02]	85 % [0,02]

Ejemplo 4: Actividad antifibrótica del compuesto 1 en un modelo de fibrosis renal.

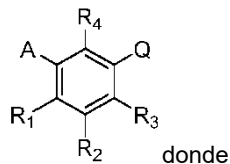
Los modelos experimentales típicos de la fibrosis renal en ratones o ratas incluyen ratones nefríticos db/db (modelos

para nefropatía diabética) y reflejan la nefropatía observada en un ser humano. La evaluación del efecto del compuesto 1 sobre la nefropatía diabética se realizó en un modelo de ratón db/db. En resumen, la nefrectomía total del riñón derecho se realizó en el día 0 y los ratones db/db (6 semanas de edad) se trataron con el vehículo o el compuesto 1 (10 y 50 mg/kg, oral una vez al día) a partir del día 1 y la tasa de filtración glomerular (TFG) se midió en el día 119 como una medida directa de la función renal. La figura 1 ilustra la reducción de la TFG en ratones diabéticos db/db en comparación con los ratones C57BL/6 (ratones de control), mostrando claramente la nefropatía asociada con la diabetes. El tratamiento oral con 10 y 50 mg/kg aumenta la función TFG del riñón hasta el ratón normal (C57BL/6), como se muestra en la figura 1. Este resultado indica claramente que el tratamiento con el compuesto 1 reduce la nefropatía y la fibrosis del riñón de los ratones diabéticos db/db.

10

REIVINDICACIONES

1. Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto representado por la fórmula:



5 A es alquilo C₅, alquilo C₆, alquenilo C₅, alquenilo C₆, C(O)-(CH₂)_n-CH₃ o CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃ donde n es 3 o 4;
 R₁ es H, F u OH;
 R₂ es alquilo C₅, alquilo C₆, alquenilo C₅, alquenilo C₆, C(O)-(CH₂)_n-CH₃ o CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃ donde n es 3 o 4;
 10 R₃ es H, F, OH o CH₂Ph;
 R₄ es H, F u OH;
 Q es

15 1) (CH₂)_mC(O)OH donde m es 1 o 2,
 2) CH(CH₃)C(O)OH,
 3) C(CH₃)₂C(O)OH,
 4) CH(F)-C(O)OH,
 5) CF₂-C(O)OH, o
 20 6) C(O)-C(O)OH.

2. El compuesto según la reivindicación 1, donde la sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto es sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, manganeso, zinc, hierro o cobre, que es preferentemente sodio.

25 3. Un compuesto que es uno de los siguientes compuestos o la forma de ácido libre de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

Compuesto 1	
Compuesto 2	
Compuesto 3	

Compuesto 4	
(continuación)	
Compuesto 5	
Compuesto 6	
Compuesto 7	
Compuesto 8	

4. Un procedimiento para reducir la producción de colágeno en las células *in vitro* comprendiendo el procedimiento, poner en contacto las células con una cantidad terapéuticamente efectiva de compuesto como se
5 representa mediante la fórmula:

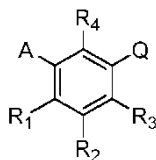


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

- A es alquilo C₅, alquilo C₆, alquenilo C₅, alquenilo C₆, C(O)-(CH₂)_n-CH₃ o CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃ donde n es 3 o
10 4;
R₁ es H, F u OH;
R₂ es alquilo C₅, alquilo C₆, alquenilo C₅, alquenilo C₆, C(O)-(CH₂)_n-CH₃ o CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃ donde n es 3 o
4;
R₃ es H, F, OH o CH₂Ph;
15 R₄ es H, F u OH;
Q es
1) (CH₂)_mC(O)OH donde m es 1 o 2,
2) CH(CH₃)C(O)OH,
20 3) C(CH₃)₂C(O)OH,
4) CH(F)-C(O)OH,
5) CF₂-C(O)OH, o

6) $C(O)-C(O)OH$.

5. Un compuesto representado mediante la fórmula:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

A es alquilo C₅, alquilo C₆, alquenilo C₅, alquenilo C₆, $C(O)-(CH_2)_n-CH_3$ o $CH(OH)-(CH_2)_n-CH_3$ donde n es 3 o 4;

R₁ es H, F u OH;

10 R₂ es alquilo C₅, alquilo C₆, alquenilo C₅, alquenilo C₆, $C(O)-(CH_2)_n-CH_3$ o $CH(OH)-(CH_2)_n-CH_3$ donde n es 3 o 4;

R₃ es H, F, OH o CH_2Ph ;

R₄ es H, F u OH;

Q es

15

1) $(CH_2)_mC(O)OH$ donde m es 1 o 2,

2) $CH(CH_3)C(O)OH$,

3) $C(CH_3)_2C(O)OH$,

4) $CH(F)-C(O)OH$,

20 5) $CF_2-C(O)OH$, o

6) $C(O)-C(O)OH$;

para su uso en la prevención y/o ralentización de la progresión y/o tratamiento de una enfermedad fibrótica en un ser humano o animal que lo necesite.

25

6. El compuesto para su uso según la reivindicación 5, donde la enfermedad fibrótica es fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis cutánea, fibrosis renal, fibrosis pancreática, esclerosis sistémica, fibrosis cardíaca o degeneración macular.

30 7. El compuesto para su uso según la reivindicación 5, donde la fibrosis pulmonar es fibrosis pulmonar idiopática, sarcoidosis, fibrosis quística, fibrosis pulmonar familiar, silicosis, asbestosis, neumoconiosis de los trabajadores del carbón, neumoconiosis por carbón, neumonitis por hipersensibilidad, fibrosis pulmonar causada por inhalación de polvo inorgánico, fibrosis pulmonar causada por un agente infeccioso, fibrosis pulmonar causada por inhalación de gases nocivos, aerosoles, polvos químicos, humos o vapores, enfermedad pulmonar intersticial
35 inducida por fármacos, hipertensión pulmonar o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

8. Un compuesto para su uso según la reivindicación 5, donde la fibrosis hepática es el resultado de una enfermedad crónica del hígado, infección por el virus de la hepatitis B, infección por el virus de la hepatitis C, infección por el virus de la hepatitis D, esquistosomiasis, enfermedad hepáticaalcohólica o esteatohepatitis no
40 alcohólica, obesidad, diabetes, desnutrición proteica, enfermedad arterial coronaria, hepatitis autoinmune, fibrosis quística, deficiencia de alfa-1-antitripsina, cirrosis biliar primaria, reacción a fármacos y exposición a toxinas.

9. Un compuesto para su uso según la reivindicación 5, donde la fibrosis de la piel es cicatrización, cicatrización hipertrófica, cicatrización queloide, trastorno fibrótico dérmico, cicatrización de heridas, cicatrización de
45 heridas retardada, psoriasis o esclerodermia, donde dicha cicatrización se deriva preferentemente de una quemadura, un traumatismo, una lesión quirúrgica, una radiación o una úlcera, donde dicha úlcera es preferentemente úlcera del pie diabético, úlcera venosa de la pierna o úlcera por presión.

10. Un compuesto para su uso según la reivindicación 5, donde la fibrosis renal es el resultado de la
50 diálisis posterior a insuficiencia renal, colocación de catéter, una nefropatía, glomeruloesclerosis, glomerulonefritis, insuficiencia renal crónica, lesión renal aguda, enfermedades renales crónicas, enfermedad renal en etapa terminal o insuficiencia renal.

11. El compuesto para su uso según la reivindicación 6, 7, 8, 9 o 10, donde el compuesto se usa en una
55 cantidad terapéuticamente efectiva que está entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 mg/kg y

preferentemente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 mg/kg, el compuesto se administra por vía oral, y el sujeto es un ser humano.

12. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, 3 o 4 para su uso en antagonizar la secreción de
5 colágeno o el depósito de colágeno en un órgano de un mamífero, donde el órgano es pulmón, hígado, riñón, páncreas, piel o corazón.

13. El compuesto para su uso según la reivindicación 4 o 5, donde el compuesto se usa en combinación
con una cantidad terapéuticamente efectiva del segundo compuesto, el segundo compuesto es un fármaco
10 inmunosupresor, un fármaco antiinflamatorio, una citoquina, un anticuerpo monoclonal, un inhibidor de la tirosina
quinasa receptor múltiple, un antioxidante, un inhibidor enzimático, un inhibidor de la integrina, un inhibidor de la
hipertensión, un modulador del receptor de lípidos o un fármaco antidiabético.

14. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, 2 o 3, para su uso como un medicamento.
15

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en la reivindicación 1, 2
o 3, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

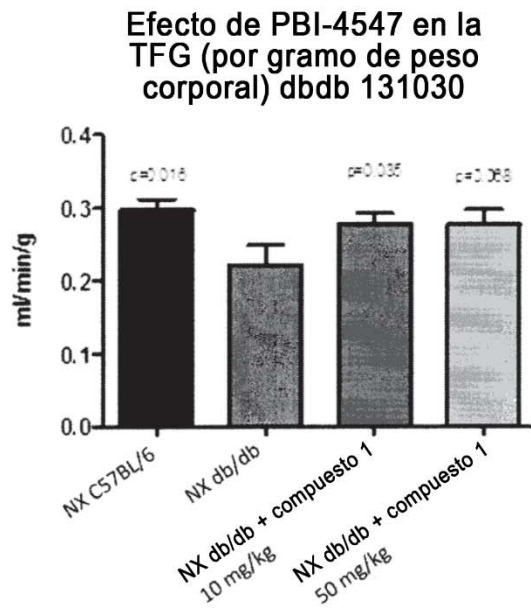


FIG. 1