

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 748 873**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.01.2013 PCT/US2013/023324**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.08.2013 WO13112959**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.01.2013 E 13740566 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2019 EP 2807160**

54 Título: **Compuestos antifibróticos y usos de los mismos**

30 Prioridad:

26.01.2012 US 201261632582 P

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

18.03.2020

73 Titular/es:

**ANGION BIOMEDICA CORP. (100.0%)
51 Charles Lindbergh Boulevard
Uniondale, NY 11553, US**

72 Inventor/es:

**PANICKER, BIJOY;
MISHRA, RAMA, K.;
JUNG, DAWOON;
OEHLEN, LAMBERTUS, J.W.M. y
LIM, DONG SUNG**

74 Agente/Representante:

GARCÍA GONZÁLEZ, Sergio

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 748 873 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

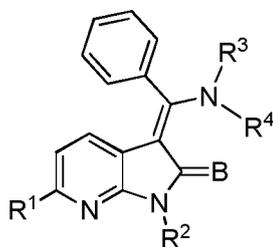
Compuestos antifibróticos y usos de los mismos

5 **Antecedentes de la invención**

10 Numerosas enfermedades y afecciones responsables de una morbilidad y mortalidad significativas tienen como mecanismo patológico subyacente la producción inapropiada o excesiva de tejido conjuntivo fibroso, un procedimiento conocido, en general, como fibrosis. Dichas enfermedades y afecciones incluyen la enfermedad hepática fibrótica, cirrosis, fibrosis cardíaca y fibrosis pulmonar, incluyendo la fibrosis pulmonar idiopática. Además de estas, muchas otras afecciones y enfermedades presentan un componente fibrótico, incluyendo, pero sin limitación, la lesión por isquemia-reperfusión hepática, el infarto cerebral, la insuficiencia cardíaca isquémica, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal, incluyendo la fibrosis renal. Estas afecciones y enfermedades tienen un alto coste para la salud de las personas afectadas y el sistema de atención sanitaria. Serían muy deseables medios para influir en el inicio o en la progresión de dichas afecciones y enfermedades.

15 **Sumario de la invención**

20 La presente invención proporciona compuestos que tienen la estructura mostrada en la siguiente Fórmula (II):



II

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

25 en la que R¹ es -COOR⁵;

R² es H;

30 R³ y R⁴ son independientemente H, arilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo e indenilo, o heteroarilo que tiene de 5 a 10 átomos en el anillo, de los que un átomo del anillo se selecciona entre S, O y N, en los que el arilo o heteroarilo no está sustituido o está sustituido independientemente con uno o más fracciones alquilo C₁₋₆, halógeno, OR⁶, NO₂, CN, NH₂, NR⁶R⁷, NR⁶COR⁷ o NR⁶SO₂R⁷;

35 R⁵ es un grupo alquilo que tiene 1-6 átomos de carbono;

40 R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo que tiene de 5 a 10 átomos en el anillo, de los que un átomo del anillo se selecciona entre S, O y N, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, o un heterocicloalquilo o heterocicloalquilo de alquilo C₁₋₆, en los que el heterocicloalquilo tiene de 5 a 16 átomos en el anillo, de los que al menos un átomo del anillo se selecciona entre S, O y N, que puede estar opcionalmente sustituido con fracciones alquilo C₁₋₆, OR⁸, COOR⁸, NR⁸R⁹ o NCOR⁸;

R⁸ y R⁹ son independientemente H o un grupo alquilo que tiene 1-6 átomos de carbono; y

45 B es O o S.

En una realización, R³ es hidrógeno.

En una realización, R⁴ es fenilo.

50 En una realización, R⁶ es alquilo C₁₋₆.

En una realización, R⁷ es heterocicloalquilo de alquilo C₁₋₆, en el que el heterocicloalquilo tiene de 5 a 16 átomos en el anillo, de los que al menos uno se selecciona entre S, O y N.

55

En una realización, R⁷ es metilpiperazinilmetilo.

En una realización, el compuesto es 3-(((4-((2-(etil(metil)amino)-2-oxoetil)(metil)amino)fenil)amino)(fenil)metileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carboxilato (Z)-metílico; 3-(((4-((3-(dimetilamino)-3-oxopropil)(metil)amino)fenil)amino)(fenil)metileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carboxilato (Z)-metílico; 3-(((4-(2-(1,1-dioxidotiomorfolino)-N-metilacetamido)fenil)amino)(fenil)metileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carboxilato (Z)-metílico; 3-(((4-(2-(dimetilamino)-N-metilacetamido)fenil)amino)(fenil)metileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carboxilato (Z)-metílico; 3-(((4-(N-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)fenil)amino)(fenil)metileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carboxilato (Z)-metílico; o 3-(((4-(metil(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)fenil)amino)(fenil)metileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carboxilato (Z)-metílico.

En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula II y un diluyente, excipiente, vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula II o una composición farmacéutica del mismo para su uso en la prevención, en el tratamiento o en la disminución de la gravedad de una afección o enfermedad asociada o caracterizada por fibrosis aumentada, excesiva o inapropiada.

En determinadas realizaciones, las enfermedades y afecciones beneficiadas por el tratamiento con una cantidad eficaz de un compuesto mencionado anteriormente o la composición farmacéutica del mismo incluyen enfermedad hepática fibrótica, lesión hepática por isquemia-reperusión, infarto cerebral, insuficiencia cardíaca isquémica, enfermedad renal o fibrosis de pulmón (pulmonar). En otras realizaciones, la enfermedad o afección es fibrosis hepática asociada con la hepatitis C, hepatitis B, hepatitis delta, alcoholismo crónico, esteatohepatitis no alcohólica, obstrucciones extrahepáticas (cálculos en el conducto biliar), colangiopatías (cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante), enfermedad hepática autoinmune y trastornos metabólicos hereditarios (enfermedad de Wilson, hemocromatosis y deficiencia de alfa-1 antitripsina); órganos dañados y/o isquémicos, trasplantes o injertos; lesión por isquemia/reperusión; apoplejía; enfermedad cerebrovascular; isquemia miocárdica; aterosclerosis; pancreatitis; insuficiencia renal; fibrosis renal; y fibrosis pulmonar idiopática. En otras realizaciones adicionales, el tratamiento es para heridas; para la aceleración de la cicatrización; vascularización de un órgano dañado y/o isquémico, trasplante o injerto; mejora de la lesión por isquemia/reperusión en el cerebro, corazón, hígado, riñón, y otros tejidos y órganos; normalización de la perfusión miocárdica como consecuencia de isquemia cardíaca crónica o infarto de miocardio; desarrollo o aumento del desarrollo de los vasos colaterales tras oclusión vascular, o hacia tejidos u órganos isquémicos; enfermedades fibróticas; enfermedad hepática incluyendo fibrosis y cirrosis; fibrosis pulmonar; nefropatía por radiocontraste; fibrosis secundaria a obstrucción renal; traumatismo y trasplante renal; insuficiencia renal secundaria a diabetes crónica y/o hipertensión; distrofia muscular, esclerosis lateral amiotrófica, distrofia muscular, esclerodermia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, diabetes mellitus, esclerosis múltiple, traumatismos del sistema nervioso central y trastornos neurodegenerativos hereditarios, incluyendo las leucodistrofias tales como la leucodistrofia metacromática, enfermedad de Refsum, adrenoleucodistrofia, enfermedad de Krabbe, fenilcetonuria, enfermedad de Canavan, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher o enfermedad de Alexander.

Definiciones

Se entiende que los compuestos, como se describen en el presente documento, pueden estar sustituidos con cualquier número de sustituyentes. En general, el término "sustituido" precedido por el término "opcionalmente" o no, y los sustituyentes contenidos en fórmulas de la presente invención, se refieren al reemplazo de radicales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente específico. Cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede sustituirse con más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Para los fines de la presente invención, los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente permisible de compuestos orgánicos descritos en el presente documento que satisfagan las valencias de los heteroátomos. Las combinaciones de sustituyentes y las variables previstas por la presente invención son preferentemente aquellas que dan lugar a la formación de compuestos estables útiles en el tratamiento y en la prevención, por ejemplo, de trastornos, como se ha descrito de forma general anteriormente.

El término "estable", como se usa en el presente documento, preferentemente, se refiere a compuestos que poseen estabilidad suficiente para permitir su fabricación y que mantienen la integridad del compuesto durante un período de tiempo suficiente para ser detectados, y preferentemente durante un período de tiempo suficiente para ser útiles para los fines detallados en el presente documento.

El término "alquilo" incluye grupos alquilo lineales y ramificados.

En determinadas realizaciones, los grupos alquilo empleados en la invención contienen 1-6; 2-6; 3-6; 4-6 o 5-6 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, los grupos alquilo empleados en la invención contienen 1-4; 2-4 o 3-4 átomos de carbono. Por tanto, los grupos alquilo ilustrativos incluyen, pero sin limitación, por ejemplo,

fracciones metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, alilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *sec*-pentilo, isopentilo, *terc*-pentilo, *n*-hexilo, *sec*-hexilo.

5 El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a grupos alquilo cíclicos, específicamente, a grupos que tienen de tres a siete, Preferentemente, de tres a diez átomos de carbono. Los cicloalquilos adecuados incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo.

10 El término "heterocicloalquilo" o "heterocíclico", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que combinan las propiedades de compuestos heteroalifáticos y cíclicos, e incluyen, pero sin limitación, sistemas de anillos monocíclicos o policíclicos saturados e insaturados que tienen 5-16 átomos, en los que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo seleccionado entre O, S y N (en los que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados), en los que los sistemas anulares están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos funcionales, como se define en el presente documento. En determinadas realizaciones, el término "heterocíclico" se refiere a un anillo no aromático de 5, 6 o 7 elementos o a un grupo policíclico, incluyendo, pero sin limitación, un grupo bicíclico o tricíclico que comprende anillos de seis elementos fusionados que tienen entre uno y tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, en los que (i) cada anillo de 5 elementos tiene 0 a 2 dobles enlaces y cada anillo de 6 elementos tiene 0 a 2 dobles enlaces, (ii) los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, (iii) el heteroátomo nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternarizado, y (iv) cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores puede fusionarse a un anillo arilo o heteroarilo. Los heterociclos representativos incluyen, pero sin limitación, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinil-imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo y tetrahidrofurilo. En determinadas realizaciones, se utiliza un grupo "heterocicloalquilo o heterociclo sustituido" y, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo heterocicloalquilo o heterociclo, como se ha definido anteriormente, sustituido mediante un reemplazo independiente de uno o más átomos de hidrógeno. Otros ejemplos adicionales de sustituyentes aplicables en general se ilustran mediante las realizaciones específicas mostradas en los ejemplos que se describen en el presente documento.

30 Además, se apreciará que cualquiera de las fracciones cicloalquilo o heterocíclicas descritas anteriormente y en el presente documento puede comprender una fracción arilo o heteroarilo fusionada a la misma. Otros ejemplos adicionales de sustituyentes aplicables en general se ilustran mediante las realizaciones específicas mostradas en los ejemplos que se describen en el presente documento.

35 En general, el término "arilo" se refiere a fracciones aromáticas, como se ha descrito anteriormente, excluyendo aquellas unidas mediante una fracción alifática (por ejemplo, alquilo) o heteroalifática (por ejemplo, heteroalquilo). En las realizaciones de la presente invención, "arilo" se refiere a fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo.

40 De forma análoga, el término "heteroarilo" se refiere a fracciones heteroaromáticas, como se ha descrito anteriormente, excluyendo aquellas unidas mediante una fracción alifática (por ejemplo, alquilo) o heteroalifática (por ejemplo, heteroalquilo). En ciertas realizaciones de la presente invención, el término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical insaturado cíclico que tiene de aproximadamente cinco aproximadamente diez átomos del anillo, de los que un átomo del anillo se selecciona entre S, O y N; cero, uno o dos átomos anulares son heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre S, O y N; y los demás átomos del anillo son carbono, estando el radical unido al resto de la molécula mediante cualquiera de los átomos del anillo, tales como, por ejemplo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo.

50 Como se define en el presente documento, Los grupos "arilo" y "heteroarilo" (incluyendo los grupos arilo bicíclicos) pueden estar sustituidos o no sustituidos, en los que la sustitución incluye el reemplazo de uno o más de los átomos de hidrógeno sobre el mismo independientemente con cualquiera de los sustituyentes mencionados anteriormente. Otros ejemplos adicionales de sustituyentes aplicables en general se ilustran mediante las realizaciones específicas mostradas en los ejemplos que se describen en el presente documento.

55 los términos "halo" y "halógeno", como se usan en el presente documento, se refieren a un átomo seleccionado entre flúor, cloro, bromo y yodo.

60 El término "tautomerización" se refiere al fenómeno en el que un protón de un átomo de una molécula se desplaza a otro átomo. Véase, Jerry March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms y Structures", cuarta edición, John Wiley & Sons, páginas 69-74 (1992). El término "tautómero", como se usa en el presente documento, se refiere a los compuestos producidos por el desplazamiento de protones.

65 Como se usa en el presente documento, el término "aislado", cuando se aplica a los compuestos de la presente invención, se refiere a dichos compuestos que están (i) separados de al menos algunos componentes con los que están asociados en la naturaleza o cuando están elaborados y/o (ii) producidos, preparados o fabricados por la mano del hombre.

Como se usa en el presente documento, la expresión "muestra biológica" incluye, sin limitación, cultivos celulares o

extractos de los mismos; material de biopsia obtenido de un animal (por ejemplo, mamífero) o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos; o versiones purificadas de los mismos. Por ejemplo, la expresión "muestra biológica" se refiere a cualquier muestra sólida o líquida obtenida de, excretada o secretada por cualquier organismo vivo, incluyendo microorganismos unicelulares (tales como bacterias y levaduras) y organismos multicelulares (tales como plantas y animales, por ejemplo, un vertebrado o un mamífero, y en particular, un sujeto humano sano o aparentemente sano, o un paciente humano afectado por una afección o enfermedad que se ha de diagnosticar o investigar). La muestra biológica puede estar en cualquier forma, incluyendo un material sólido tal como un tejido, células, un sedimento celular, un extracto celular, homogeneizados celulares o fracciones celulares; o una biopsia o un fluido biológico. El fluido biológico se puede obtener de cualquier sitio (por ejemplo, sangre, saliva (o un enjuague bucal que contenga células bucales), lágrimas, plasma, suero, orina, bilis, fluido seminal, fluido cefalorraquídeo, fluido amniótico, líquido peritoneal y líquido pleural, o células de los mismos, humor acuoso o vítreo, o cualquier secreción corporal), un transudado, un exudado (por ejemplo, líquido obtenido de un absceso o cualquier otro sitio de infección o inflamación), o líquido obtenido de una articulación (por ejemplo, una articulación normal o una articulación afectada por una enfermedad tal como artritis reumatoide, artrosis, gota o artritis séptica). La muestra biológica se puede obtener de cualquier órgano o tejido (incluyendo una muestra de biopsia o autopsia) o puede comprender células (ya sean células primarias o células cultivadas) o medio condicionado por cualquier célula, tejido u órgano. Las muestras biológicas también pueden incluir secciones de tejidos, como secciones congeladas tomadas con fines histológicos. Las muestras biológicas también incluyen mezclas de moléculas biológicas, incluyendo proteínas, lípidos, carbohidratos y ácidos nucleicos generados por fraccionamiento parcial o completo de homogeneizados de células o tejidos. Aunque la muestra se toma preferentemente de un sujeto humano, las muestras biológicas pueden ser de cualquier animal, planta, bacteria, virus, levadura, etc. El término *animal*, como se usa en el presente documento, se refiere tanto a seres humanos como a animales no humanos, en cualquier etapa de desarrollo, incluyendo, por ejemplo, mamíferos, aves, reptiles, anfibios, pescado, gusanos y células individuales. Los cultivos celulares y las muestras de tejido vivo se consideran una pluralidad de animales. En ciertas realizaciones ilustrativas, el animal no humano es un mamífero (por ejemplo, un roedor, un ratón, una rata, un conejo, un mono, un perro, un gato, una oveja, ganado bovino, un primate o un cerdo). Un animal puede ser un animal transgénico. Si se desea, la muestra biológica puede ser sometida a un procesamiento preliminar, incluyendo técnicas de separación preliminares.

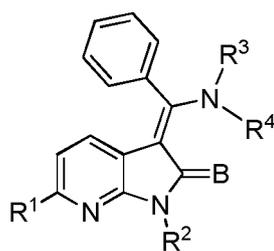
30 Descripción detallada de determinadas realizaciones preferentes de la invención

Numerosas enfermedades y afecciones responsables de una morbilidad y mortalidad significativas tienen como mecanismo patológico subyacente la producción inapropiada o excesiva de tejido conjuntivo fibroso, un procedimiento conocido, en general, como fibrosis. Dichas enfermedades y afecciones incluyen la enfermedad hepática fibrótica, cirrosis, fibrosis cardíaca y fibrosis pulmonar, incluyendo la fibrosis pulmonar idiopática. Además de estas, muchas otras afecciones y enfermedades presentan un componente fibrótico, incluyendo, pero sin limitación, la lesión por isquemia-reperusión hepática, infarto cerebral, insuficiencia cardíaca isquémica, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal, incluyendo la fibrosis renal.

Más específicamente, las enfermedades o afecciones hepáticas incluyen fibrosis hepática asociada con la hepatitis C, hepatitis B, hepatitis delta, alcoholismo crónico, esteatohepatitis no alcohólica, obstrucciones extrahepáticas (cálculos en el conducto biliar), colangiopatías (cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante), enfermedad hepática autoinmune y trastornos metabólicos hereditarios (enfermedad de Wilson, hemocromatosis y deficiencia de alfa-1 antitripsina). Otras afecciones y enfermedades con un componente fibrótico incluyen órganos dañados y/o isquémicos, trasplantes o injertos; lesión por isquemia/reperusión; apoplejía; enfermedad cerebrovascular; isquemia miocárdica; aterosclerosis; e insuficiencia renal.

Asimismo, los compuestos antifibróticos son útiles para el tratamiento de heridas a fin de acelerar la cicatrización; reducción de cicatrices posquirúrgicas; reducción de la formación de adherencia; vascularización de un órgano dañado y/o isquémico, trasplante o injerto; mejora de la lesión por isquemia/reperusión en el cerebro, corazón, hígado, riñón, y otros tejidos y órganos; normalización de la perfusión miocárdica como consecuencia de isquemia cardíaca crónica o infarto de miocardio; desarrollo o aumento del desarrollo de los vasos colaterales tras oclusión vascular, o hacia tejidos u órganos isquémicos; enfermedades fibróticas; enfermedad hepática incluyendo fibrosis y cirrosis; fibrosis pulmonar; nefropatía por radiocntraste; fibrosis secundaria a obstrucción renal; traumatismo y trasplante renal; insuficiencia renal secundaria a diabetes crónica y/o hipertensión; pancreatitis; distrofia muscular; esclerosis lateral amiotrófica; esclerodermia, esclerosis sistémica y fibrosis dérmica; y/o diabetes mellitus.

La presente invención proporciona compuestos que tienen la estructura mostrada en la siguiente Fórmula (II):



II

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

5 en la que R¹ es -COOR⁵;

R² es H;

10 R³ y R⁴ son independientemente H, arilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo e indenilo, o heteroarilo que tiene de 5 a 10 átomos en el anillo, de los que un átomo del anillo se selecciona entre S, O y N, en los que el arilo o heteroarilo no está sustituido o está sustituido independientemente con uno o más fracciones alquilo C₁₋₆, halógeno, OR⁶, NO₂, CN, NH₂, NR⁶R⁷, NR⁶COR⁷ o NR⁶SO₂R⁷;

15 R⁵ es un grupo alquilo que tiene 1-6 átomos de carbono;

20 R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo que tiene de 5 a 10 átomos en el anillo, de los que un átomo del anillo se selecciona entre S, O y N, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, o un heterocicloalquilo o heterocicloalquilo de alquilo C₁₋₆, en los que el heterocicloalquilo tiene de 5 a 16 átomos en el anillo, de los que al menos un átomo del anillo se selecciona entre S, O y N, que puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, OR⁸, COOR⁸, NR⁸R⁹ o NCOR⁸;

R⁸ y R⁹ son independientemente H o un grupo alquilo que tiene 1-6 átomos de carbono; y

25 B es O o S.

En determinadas realizaciones, R³ es hidrógeno.

En determinadas realizaciones, R⁴ es fenilo.

30 En determinadas realizaciones, R⁵ es un grupo metilo.

En determinadas realizaciones, R⁶ es alquilo C₁₋₆, tal como metilo.

35 En determinadas realizaciones, R⁷ es heterocicloalquilo de alquilo C₁₋₆, en el que el heterocicloalquilo tiene de 5 a 16 átomos en el anillo, de los que al menos uno se selecciona entre S, O y N.

En determinadas realizaciones, R⁷ es metilpiperazinilmetilo.

40 En determinadas realizaciones, R⁸ es metilo.

En determinadas realizaciones, R⁹ es hidrógeno.

45 Ejemplos no limitantes de compuestos de fórmula (II) incluyen: 3-(((4-((2-(etil(metil)amino)-2-oxoetil)(metil)amino)fenil)amino)(fenil)metileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carboxilato (Z)-metílico; 3-(((4-((3-(dimetilamino)-3-oxopropil)(metil)amino)fenil)amino)(fenil)metileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carboxilato (Z)-metílico; 3-(((4-(2-(1,1-dioxidotiormofolino)-N-metilacetamido)fenil)amino)(fenil)metileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carboxilato (Z)-metílico; 3-(((4-(2-(dimetilamino)-N-metilacetamido)fenil)amino)(fenil)metileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carboxilato (Z)-metílico; 3-(((4-(N-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)fenil)amino)(fenil)metileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carboxilato (Z)-metílico; y 3-(((4-(metil(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)fenil)amino)(fenil)metileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carboxilato (Z)-metílico.

55 La Fórmula (II) anterior se muestra sin una estereoquímica definitiva en ciertas posiciones. La presente invención incluye todos los estereoisómeros de Fórmula (II) y sus sales farmacéuticamente aceptables. Además, también se

incluyen mezclas de estereoisómeros, así como estereoisómeros específicos aislados. Durante el transcurso de los procedimientos sintéticos usados para preparar dichos compuestos o en la utilización de procedimientos de racemización o epimerización conocidos por los expertos en la materia, los productos de dichos procedimientos pueden ser una mezcla de estereoisómeros.

5 Se apreciará que, para cada una de las clases y subclases descritas anteriormente y en el presente documento, la una cualquiera o más apariciones de grupos alifáticos y/o heteroalifáticos pueden ser independientemente lineales o ramificadas, saturadas o insaturadas; la una cualquiera o más apariciones de grupos alicíclicos y/o heteroalíclicos pueden estar independientemente saturadas o insaturadas; y la una cualquiera o más apariciones de grupos arilo y/o heteroarilo pueden estar independientemente sustituidas o no sustituidas.

15 Algunos de los compuestos anteriores pueden comprender uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden existir en diversas formas isoméricas, por ejemplo, estereoisómeros y/o diastereómeros. Por lo tanto, los compuestos de la invención y las composiciones farmacéuticas de los mismos pueden estar en forma de un enantiómero individual, diastereómero o isómero geométrico, o pueden estar en forma de una mezcla de estereoisómeros. En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención son compuestos enantioméricamente puros. En determinadas realizaciones diferentes, se proporcionan mezclas de estereoisómeros o diastereómeros.

20 Asimismo, ciertos compuestos, como se describe en el presente documento, pueden tener uno o más dobles enlaces que pueden existir bien en forma de isómero *Z* o de isómero *E*, a menos que se indique otra cosa. La invención abarca además los compuestos como isómeros individuales esencialmente libres de otros isómeros y, como alternativa, como mezclas de varios isómeros, por ejemplo, mezclas racémicas de estereoisómeros. Además de los compuestos mencionados anteriormente *per se*, la presente invención también abarca derivados farmacéuticamente aceptables de estos compuestos, y composiciones que comprenden uno o más compuestos de la invención y uno o más excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables.

30 Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante la cristalización del compuesto de Fórmula (II) en diferentes condiciones, y pueden existir como un polimorfo o una combinación de polimorfos del compuesto de fórmula general (II) que forma parte de la presente invención. Por ejemplo, se pueden identificar y/o preparar diferentes polimorfos usando diferentes disolventes o diferentes mezclas de disolventes para la recristalización; realizando cristalizaciones a diferentes temperaturas; o usando varios modos de enfriamiento, que varían desde un enfriamiento muy rápido a uno muy lento durante las cristalizaciones. Los polimorfos también se pueden obtener calentando o fundiendo el compuesto seguido de un enfriamiento gradual o rápido. La presencia de polimorfos se puede determinar mediante espectroscopía de RMN de sonda sólida, espectroscopía de IR, calorimetría diferencial de barrido, difractograma de rayos X en polvo y/u otras técnicas. Por lo tanto, la presente invención abarca los compuestos de la invención, sus derivados, sus formas isoméricas tautoméricas y geométricas, sus estereoisómeros, su isómero posicional, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables y las composiciones farmacéuticamente aceptables que los contienen. Las formas tautoméricas de los compuestos de la presente invención incluyen, pirazoles, piridonas y enoles, etc., y los isómeros geométricos incluyen isómeros *E/Z* de compuestos que tienen dobles enlaces e isómeros *cis-trans* de sistemas de anillos monocíclicos o fusionados, etc.

45 2) Composiciones farmacéuticas

Como se ha analizado anteriormente, la presente invención proporciona nuevos compuestos que tienen propiedades biológicas útiles para el tratamiento de cualquiera de una serie de afecciones o enfermedades en las que un agente antifibrótico tiene un papel terapéuticamente útil.

50 Por consiguiente, en otro aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno cualquiera o más de los compuestos descritos en el presente documento (o un profármaco, sal farmacéuticamente aceptable u otro derivado farmacéuticamente aceptable del mismo), y opcionalmente comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, estas composiciones comprenden además opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales. Como alternativa, un compuesto de la presente invención puede administrarse a un paciente que lo necesite en combinación con la administración de uno o más de otros agentes terapéuticos. Por ejemplo, los agentes terapéuticos adicionales para la administración conjunta o la inclusión en una composición farmacéutica con un compuesto de la presente invención pueden ser un agente aprobado para tratar la misma indicación o una relacionada, o pueden ser uno cualquiera de varios agentes que estén siendo aprobados en la Administración de Alimentos y Medicamentos y que finalmente obtengan la aprobación para el tratamiento de cualquier trastorno relacionado con la fibrosis. También se apreciará que algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre para el tratamiento o cuando sea adecuado, en forma de un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos. De acuerdo con la presente invención, un derivado farmacéuticamente aceptable incluye, pero sin limitación, sales, ésteres y sales de dichos ésteres farmacéuticamente aceptables, o un profármaco u otro aducto o derivado de un compuesto de la presente invención que, tras la administración a un paciente que lo necesita, sea capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto, por lo demás, descrito en el presente documento o un metabolito o resto del mismo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos o animales inferiores sin provocar excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionadas con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables de aminas, ácidos carboxílicos y otros tipos de compuestos, son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. , *et al.* describen con detalle sales farmacéuticamente aceptables en *J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19 (1977). Las sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos de la invención, o por separado haciendo reaccionar una función de base libre o de ácido libre con un reactivo adecuado, como se describe en general a continuación. Por ejemplo, se puede hacer reaccionar una función de base libre con un ácido adecuado. Asimismo, cuando los compuestos de la invención portan una fracción de ácido, sus sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales metálicas tales como sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; y sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o de magnesio. Algunos ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros procedimientos usados en la técnica, tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, *p*-toluenosulfonato, undecanoato, sales valerato y similares. Las sales de metal alcalino o alcalinotérreo representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea adecuado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados usando contraiones, tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquil sulfonato y aril sulfonato inferiores.

Como se ha descrito anteriormente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden además un vehículo farmacéuticamente aceptable, que, como se usa en el presente documento, incluye todos y cada uno de los disolventes, diluyentes u otro vehículo líquido, adyuvantes de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, según sea adecuado para la forma farmacéutica particular deseada. "Remington's Pharmaceutical Sciences", Decimosexta edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) desvela diversos vehículos usados en la formulación de composiciones farmacéuticas y técnicas conocidas para su preparación. Excepto en la medida en que cualquier medio portador convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, tal como mediante la producción de cualquier efecto biológico no deseado o la interacción perjudicial por otro motivo con cualquier otro/s componente/s de la composición farmacéutica, su uso se contempla dentro del alcance de la presente invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y derivados de la misma, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo, aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido alginico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos, tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el criterio del formulador.

Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen, pero sin limitación, emulsiones farmacéuticamente aceptables, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, de semillas de algodón, cacahuete, maíz, germen, aceite de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes.

Pueden formularse preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o

emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer, U.S.P. y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites fijos estériles, se usan convencionalmente en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de los inyectables.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante la filtración a través de un filtro de retención de bacterias o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

Para prolongar el efecto de un fármaco, suele ser deseable ralentizar la absorción del fármaco mediante inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como poliláctico-poliglicólido. Dependiendo de la proporción del fármaco con respecto al polímero y de la naturaleza del polímero en particular, puede controlarse la velocidad de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que con compatibles con tejidos corporales.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son, preferentemente, supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o vehículos adecuados no irritantes, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorio, que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se derretirán en el recto o en la cavidad vaginal y liberarán el compuesto activo.

Las formas farmacéuticas sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) cargas o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga; c) humectantes tales como glicerol; d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, determinados silicatos y carbonato de sodio; e) agentes retardantes de la solución tales como parafina; f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita; e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica puede comprender agentes tamponantes.

También pueden emplearse composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas blandas y duras rellenas de gelatina usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y envolturas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden tener una composición que libere el/los principio/s activo/s solo, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. También pueden emplearse composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas blandas y duras rellenas de gelatina usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los principios activos pueden estar también en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha señalado anteriormente. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y envolturas, tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de control de la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa y almidón. Dichas formas farmacéuticas también pueden comprender, como en la práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para formación de comprimidos y otros adyuvantes para la compresión, tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden tener una composición que libere el/los principio/s activo/s solo, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

En otras realizaciones, se proporcionan formas farmacéuticas sólidas. En determinadas realizaciones, dichas formas farmacéuticas sólidas proporcionan una biodisponibilidad oral superior a aproximadamente el 20 %. Como se mostrará en los ejemplos que se presentan a continuación, los compuestos de la invención pueden precipitarse junto con uno o más agentes tales como manitol, una combinación de manitol y ácido lactobiónico, una combinación de manitol y ácido glucónico, una combinación de manitol y ácido metanosulfónico, una combinación de celulosa microcristalina y ácido oleico o una combinación de almidón pregelatinizado y ácido oleico. Los ejemplos anteriores de uno o más agentes para ayudar en la preparación de formulaciones del compuesto de la invención son meramente ilustrativos y no limitantes. Los ejemplos no limitantes de compuestos de la invención en dichas formas farmacéuticas sólidas incluyen.

La presente invención abarca formulaciones tópicas farmacéuticamente aceptables de compuestos de la invención. La expresión "formulación tópica farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, significa cualquier formulación que sea farmacéuticamente aceptable para la administración intradérmica de un compuesto de la invención mediante la aplicación de la formulación en la epidermis. En determinadas realizaciones de la invención, la formulación tópica comprende un sistema portador. Los vehículos farmacéuticamente eficaces incluyen, pero sin limitación, disolventes (por ejemplo, alcoholes, polialcoholes, agua), cremas, lociones, pomadas, aceites, emplastos, liposomas, polvos, emulsiones, microemulsiones y soluciones tamponadas (por ejemplo, solución salina hipotónica o tamponada) o cualquier otro vehículo conocido en la técnica para la administración tópica de productos farmacéuticos. Los textos de referencia que son convencionales en la técnica proporcionan una lista más completa de vehículos conocidos en la técnica, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences", 16ª edición, 1980, y 17ª edición, 1985, ambos publicados por Mack Publishing Company, Easton, PA. En determinadas realizaciones diferentes, las formulaciones tópicas de la invención pueden comprender excipientes. Se puede usar cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable conocido en la técnica para preparar las formulaciones tópicas farmacéuticamente aceptables de la invención. Los ejemplos de excipientes que pueden incluirse en las formulaciones tópicas de la invención incluyen, pero sin limitación, conservantes, antioxidantes, hidratantes, emolientes, agentes tamponadores, agentes solubilizantes, otros agentes de penetración, protectores de la piel, tensioactivos y propulsores, y/o agentes terapéuticos adicionales usados en combinación con el compuesto de la invención. Los conservantes adecuados incluyen, pero sin limitación, alcoholes, aminas cuaternarias, ácidos orgánicos, parabenos y fenoles. Los antioxidantes adecuados incluyen, pero sin limitación, ácido ascórbico y sus ésteres, bisulfito sódico, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, tocoferoles y agentes quelantes tales como EDTA y ácido cítrico. Los humectantes adecuados incluyen, pero sin limitación, glicerina, sorbitol, polietilenglicoles, urea y propilenglicol. Los agentes tamponantes adecuados para usar con la invención incluyen, pero sin limitación, tampones de ácido cítrico, clorhídrico y láctico. Los agentes solubilizantes adecuados incluyen, pero sin limitación, cloruros de amonio cuaternario, ciclodextrinas, benzoato de bencilo, lecitina y polisorbatos. Los protectores de la piel adecuados que pueden usarse en las formulaciones tópicas de la invención incluyen, pero sin limitación, aceite de vitamina E, alatoína, dimeticona, glicerina, vaselina y óxido de cinc.

En determinadas realizaciones, las formulaciones tópicas farmacéuticamente aceptables de la invención comprenden al menos un compuesto de la invención y un agente potenciador de la penetración. La elección de la formulación tópica dependerá de varios factores, incluyendo la afección a tratar, las características fisicoquímicas del compuesto de la invención y otros excipientes presentes, su estabilidad en la formulación, equipo de fabricación disponible y limitaciones económicas. Como se usa en el presente documento, la expresión "agente potenciador de la penetración" significa un agente capaz de transportar un compuesto farmacológicamente activo a través del estrato córneo y hacia la epidermis o la dermis, preferentemente, con poca o ninguna absorción sistémica. Se ha evaluado una amplia variedad de compuestos en cuanto a su eficacia para mejorar la velocidad de penetración de fármacos a través de la piel. Véase, por ejemplo, "Percutaneous Penetration Enhancers", Maibach H. I. y Smith H. E. (eds.), CRC Press, Inc., Boca Raton, Fla. (1995), que examina el uso y las pruebas de varios potenciadores de la penetración de la piel, y Buyuktimkin *et al.*, "Chemical Means of Transdermal Drug Permeation Enhancement in Transdermal and Topical Drug Delivery Systems", Gosh T. K., Pfister W. R., Yum S. I. (Eds.), Interpharm Press Inc., Buffalo Grove, Ill. (1997). En ciertas realizaciones ilustrativas, los agentes de penetración adecuados para usar con la invención incluyen, pero sin limitación, triglicéridos (por ejemplo, aceite de soja), composiciones de aloe (por ejemplo, gel de aloe vera), alcohol etílico, alcohol isopropílico, octolifenilpolietilenglicol, ácido oleico, polietilenglicol 400, propilenglicol, *N*-decilmethylsulfóxido, ésteres de ácidos grasos (por ejemplo, miristato de isopropilo, metil-laurato, Glicerol-monooleato y propilenglicol-monooleato) y *N*-metil-pirrolidona.

En determinadas realizaciones, las composiciones pueden estar en forma de pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhaladores o parches. En ciertas realizaciones ilustrativas, las formulaciones de las composiciones según la invención son cremas, que pueden contener además ácidos grasos saturados o insaturados tales como el ácido esteárico, ácido palmítico, ácido oleico, ácido palmitooleico, alcoholes cetílicos u oleílicos, siendo particularmente preferido el ácido esteárico. Las cremas de la invención también pueden contener un tensioactivo no iónico, por ejemplo, polioxi-40-estearato. En determinadas realizaciones, el componente activo se premezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario, según se requiera. Las formulaciones oftálmicas, gotas óticas y colirios también se contemplan dentro del alcance de la presente invención. También se incluyen las formulaciones para la administración intraocular. Además, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja

añadida de proporcionar un suministro controlado de un compuesto al organismo. Dichas formas farmacéuticas se elaboran disolviendo o dispensando el compuesto en un medio adecuado. Como se ha analizado anteriormente, También pueden usarse agentes potenciadores de la penetración para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

También se apreciará que los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse y emplearse en tratamientos combinados, es decir, los compuestos y las composiciones farmacéuticas pueden formularse con o administrarse simultáneamente con, antes de, o posteriormente a, uno o más de los diferentes procedimientos terapéuticos o médicos deseados. La combinación concreta de tratamientos (o procedimientos terapéuticos) emplean un régimen combinado tendrá en cuenta la compatibilidad de los tratamientos y/o procedimientos terapéuticos y el efecto terapéutico deseado que se va a conseguir. Se apreciará que las terapias empleadas pueden lograr un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, un compuesto de la invención puede administrarse simultáneamente con otro agente antiinflamatorio) o pueden lograr diferentes efectos (por ejemplo, control de cualquier efecto adverso). En ejemplos no limitantes, uno o más compuestos de la invención pueden formularse con al menos una citocina, factor de crecimiento u otro elemento biológico, tal como un interferón, por ejemplo, interferón alfa, o con al menos otro compuesto de molécula pequeña. Los ejemplos no limitantes de agentes farmacéuticos que pueden combinarse terapéuticamente con los compuestos de la invención incluyen: agentes antivíricos y antifibróticos tales como el interferón alfa, combinación de interferón alfa y ribavirina, Lamivudina, Adefovir dipivoxil e interferón gamma; anticoagulantes tales como heparina y warfarina; antiplaquetarios, por ejemplo, aspirina, ticlopidina y clopidogrel; otros factores de crecimiento implicados en la regeneración, por ejemplo, VEGF y FGF, y miméticos de estos factores de crecimiento; agentes antiapoptóticos; y agentes de motilidad y morfogénicos.

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden además uno o más ingredientes terapéuticamente activos adicionales (por ejemplo, antiinflamatorios y/o paliativos). Para los fines de la invención, el término "*paliativo*" se refiere al tratamiento que se centra en el alivio de los síntomas de una enfermedad y/o los efectos secundarios de un régimen terapéutico, pero que no es curativo. Por ejemplo, el tratamiento paliativo abarca analgésicos, medicamentos contra las náuseas y fármacos contra la enfermedad.

3) Usos de investigación, usos clínicos, usos farmacéuticos y tratamientos médicos

Usos clínicos de compuestos con actividad antifibrótica

1. Enfermedad hepática fibrótica: La fibrosis hepática es la respuesta cicatricial del hígado a la lesión hepática crónica; cuando la fibrosis progresa a cirrosis, pueden desarrollarse complicaciones mórbidas. De hecho, la fibrosis o cirrosis hepática en etapa terminal es la séptima causa principal de muerte en Estados Unidos, y afecta a cientos de millones de personas en todo el mundo; Se espera que las muertes por enfermedad hepática terminal en Estados Unidos se tripliquen en los próximos 10-15 años, principalmente debido a la epidemia de hepatitis C. Además del virus de la hepatitis C, muchas otras formas de daño hepático crónico también conducen a enfermedad hepática y a cirrosis en etapa terminal, incluyendo otros virus tales como la hepatitis B y la hepatitis delta, alcoholismo crónico, esteatohepatitis no alcohólica, obstrucciones extrahepáticas (cálculos en el conducto biliar), colangiopatías (cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante), enfermedad hepática autoinmune y trastornos metabólicos hereditarios (enfermedad de Wilson, hemocromatosis y deficiencia de alfa-1 antitripsina). El tratamiento de la fibrosis hepática se ha centrado hasta la fecha en eliminar la lesión primaria. Para las obstrucciones extrahepáticas, la descompresión biliar es el modo de tratamiento recomendado, mientras que los pacientes con enfermedad de Wilson reciben tratamiento con acetato de cinc. En la infección crónica por hepatitis C, se ha usado el interferón como terapias antivíricas con respuesta limitada: -20 % cuando se usa solo o ~50 % de respuesta cuando se usa en combinación con la ribavirina. Además del bajo nivel de respuesta, el tratamiento con interferón con o sin ribavirina se asocia con numerosos efectos secundarios graves, incluyendo la neutropenia, trombocitopenia, anemia, depresión, fatiga generalizada y síntomas parecidos a la gripe, que son lo suficientemente importantes como para requerir el cese de la terapia. Los tratamientos para otras enfermedades hepáticas crónicas tales como la hepatitis B, la hepatitis autoinmune y la enfermedad de Wilson también se asocian con muchos efectos secundarios, mientras que la cirrosis biliar primaria, la colangitis esclerosante primaria y la enfermedad del hígado graso no alcohólico no tienen otro tratamiento eficaz aparte del trasplante de hígado.

La ventaja de tratar la fibrosis en lugar de solo la etiología subyacente, es que las terapias antifibróticas deberían ser ampliamente aplicables a todo el espectro de enfermedades hepáticas crónicas. Si bien el trasplante es actualmente la cura más eficaz para la fibrosis hepática, hay cada vez más pruebas que indican que no solo la fibrosis, sino incluso la cirrosis es reversible. Lamentablemente, los pacientes suelen presentar etapas avanzadas de fibrosis y cirrosis, cuando muchas terapias tales como agentes antivíricos ya no se pueden usar de manera segura debido a su perfil de efectos secundarios. Dichos pacientes se beneficiarían enormemente de una terapia antifibrótica eficaz, porque atenuar o revertir la fibrosis puede prevenir muchas complicaciones tardías tales como la infección, la ascitis y la pérdida de la función hepática y excluyen la necesidad de un trasplante de hígado. Los compuestos de la invención son beneficiosos para el tratamiento de las afecciones anteriores, y en general, son agentes antifibróticos para este y otros órganos o tejidos.

2. Lesión hepática por isquemia-reperfusión: En la actualidad, el trasplante es la estrategia terapéutica más eficaz para la fibrosis hepática. Sin embargo, a pesar de la mejora significativa en el resultado clínico durante la última década, la disfunción o insuficiencia hepática sigue siendo un problema clínico significativo tras la cirugía de trasplante. La lesión del hígado por isquemia-reperfusión (IR) es un componente independiente del aloantígeno principal que afecta al resultado del trasplante, causando hasta el 10 % de insuficiencia orgánica precoz, y conduciendo a una mayor incidencia de rechazo agudo y crónico. Asimismo, dada la dramática escasez de órganos para trasplante, los cirujanos se ven obligados a utilizar injertos cadavéricos o esteatóticos u otros hígados marginales, que tienen una mayor susceptibilidad a la lesión por reperfusión. Además de la cirugía de trasplante, la lesión hepática de IR se manifiesta en situaciones clínicas tales como resecciones de tejido (maniobra de Pringle) y choque hemorrágico.

El daño producido en el hígado postisquémico representa un continuo de procedimientos que culminan en una lesión hepatocelular. La isquemia activa las células de Kupffer, que son las principales fuentes de formación de especies de oxígeno reactivo vascular (ROS) durante el período de reperfusión inicial. Además del estrés oxidativo inducido por las células de Kupffer, con el aumento de la duración del episodio isquémico, La generación intracelular de ROS por la xantina oxidasa y, en particular, las mitocondrias también puede contribuir a la disfunción hepática y a la lesión celular durante la reperfusión. Los compuestos antioxidantes endógenos, tales como la superóxido dismutasa, catalasa, glutatión, alfatocoferol y betacaroteno, pueden limitar los efectos de la lesión oxidante, pero estos sistemas pueden verse rápidamente saturados por las grandes cantidades de ROS. El trabajo de Lemasters y colaboradores, ha indicado que, además de la formación de ROS, la dishomeostasis de calcio intracelular es un contribuyente clave en la lesión hepática de IR. La muerte celular de los hepatocitos y las células endoteliales en este contexto se caracteriza por el esponjamiento de las células y sus orgánulos, la liberación del contenido celular, la eosinofilia, la cariólisis y la inducción de la inflamación, característica de la necrosis oncótica. Informes más recientes indican que las células hepáticas también mueren por apoptosis, que se caracteriza morfológicamente por la contracción celular, la formación de cuerpos apoptóticos con orgánulos celulares intactos y la ausencia de una respuesta inflamatoria.

De hecho, la reducción al mínimo de los efectos adversos de la lesión de IR podría aumentar significativamente el número de pacientes que pueden someterse con éxito a un trasplante de hígado. Las intervenciones farmacológicas que reducen la muerte celular y/o mejoran la regeneración de órganos representan un enfoque terapéutico para mejorar el resultado clínico en el trasplante de hígado, la cirugía hepática con exclusión vascular y el traumatismo y, por lo tanto, pueden reducir la morbilidad y la mortalidad del receptor/paciente. Los compuestos de la invención son beneficiosos para el tratamiento de las afecciones anteriores.

3. Infarto cerebral. El apoplejía y la enfermedad cerebrovascular son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en Estados Unidos: al menos 600.000 estadounidenses desarrollan apoplejías cada año, y alrededor de 160.000 de estos son mortales. La investigación sobre las bases fisiopatológicas de la apoplejía ha producido nuevos paradigmas para la prevención y el tratamiento, pero la traducción de estos enfoques a mejores resultados clínicos ha resultado ser tremendamente lenta. Las estrategias preventivas se centran principalmente en reducir o controlar factores de riesgo tales como la diabetes, la hipertensión, la enfermedad cardiovascular y el estilo de vida; en los pacientes con estenosis grave, puede estar indicada la endarterectomía carotídea. La angioplastia cerebral se usa en investigación, pero las altas tasas de reestenosis observadas después de la angioplastia coronaria sugieren que este enfoque puede presentar un riesgo inaceptable para muchos pacientes. Las estrategias terapéuticas se centran principalmente en el tratamiento agudo para reducir las lesiones en la penumbra isquémica, la región de tejido dañado reversiblemente que rodea un infarto. Se ha demostrado que la terapia trombolítica mejora la perfusión de la penumbra isquémica, pero debe administrarse en el transcurso de las tres horas posteriores al inicio del infarto. Hay varios agentes neuroprotectores que bloquean las respuestas específicas de los tejidos a la isquemia que resultan prometedoras, pero ninguno ha sido aprobado para uso clínico. Si bien estos enfoques terapéuticos limitan el daño en la penumbra isquémica, no abordan el problema subyacente del suministro inadecuado de sangre debido a la oclusión de las arterias. Una estrategia alternativa es inducir la formación de vasos sanguíneos colaterales en la región isquémica; esto ocurre de manera natural en las afecciones isquémicas crónicas, pero la estimulación de la vascularización mediante angiogénesis terapéutica tiene un posible beneficio terapéutico.

Los avances recientes en la generación de imágenes han confirmado la base fisiopatológica de las observaciones clínicas de la apoplejía en evolución. El análisis del flujo sanguíneo cerebral (CBF) alterado en la región de una oclusión arterial respalda la hipótesis de que una región central de CBF muy bajo, el núcleo isquémico, se daña de manera irreversible, pero es posible limitar el daño en las zonas circundantes o entremezcladas en las que el CBF se reduce de manera menos grave, la penumbra isquémica, mediante una reperfusión oportuna. Los compuestos de la invención son beneficiosos para el tratamiento de las afecciones anteriores.

4. La cardiopatía isquémica es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en EE. UU., afectando a millones de estadounidenses cada año con un coste que se prevé que supere los 300 mil millones de dólares al año. Se están desarrollando numerosos enfoques farmacológicos e intervencionistas para mejorar el tratamiento de la cardiopatía isquémica, incluyendo la reducción de factores de riesgo modificables, mejores procedimientos de revascularización y terapias para detener la progresión y/o inducir la regresión de la aterosclerosis. La aterosclerosis comprende un componente fibrótico, y los compuestos descritos en el presente documento son

útiles para la prevención y el tratamiento, así como para la intervención en el desarrollo de insuficiencia cardíaca.

5 **5. Enfermedad renal.** La disfunción renal crónica es un trastorno degenerativo, progresivo, que finalmente produce insuficiencia renal aguda y requiere diálisis como intervención, y el trasplante renal como la única cura posible. Las afecciones iniciales de la disfunción renal incluyen isquemia, diabetes, enfermedad cardiovascular subyacente o toxicidad renal asociada con ciertos fármacos quimioterapéuticos, antibióticos y agentes de radiocntraste. La mayoría de los cambios patológicos en etapa terminal incluyen la fibrinogénesis extensa, la atrofia epitelial y la infiltración celular inflamatoria en los riñones.

10 La insuficiencia renal aguda a menudo es una complicación de enfermedades entre las que se incluyen la diabetes o la isquemia renal, procedimientos tales como la heminefrectomía, o como un efecto secundario de los agentes terapéuticos administrados para tratar la enfermedad. El fármaco antitumoral ampliamente recetado cis-diaminodichloroplatino (cisplatino), por ejemplo, tiene efectos secundarios que incluyen una alta incidencia de la nefrotoxicidad y la disfunción renal, principalmente en forma de daño tubular renal que conduce a una alteración de la filtración glomerular. La administración de gentamicina, un antibiótico aminoglucósido, o de ciclosporina A, un potente compuesto inmunosupresor, produce una nefrotoxicidad similar. Los efectos secundarios graves de estos eficaces fármacos restringen su uso. El desarrollo de agentes que protejan la función renal y mejoren la regeneración renal después de la administración de fármacos nefrotóxicos será sustancialmente beneficioso para numerosos pacientes, en especial, aquellos con tumores malignos, y puede permitir la obtención de los potenciales terapéuticos máximos de estos fármacos. Los compuestos de la invención son beneficiosos para el tratamiento de las enfermedades renales mencionadas anteriormente.

25 **6. Fibrosis del pulmón (pulmonar).** La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) representa la mayoría de las enfermedades pulmonares intersticiales crónicas, y tiene una tasa de incidencia estimada de 10,7 casos por cada 100.000 al año, con una mortalidad estimada del 50-70 %. La FPI se caracteriza por una deposición anormal de colágeno en el pulmón con una etiología desconocida. Aunque se desconoce la secuencia exacta de las secuelas patógenas, la progresión de la enfermedad implica lesión y activación epiteliales, formación de focos subepiteliales distintivos de fibroblastos/miofibroblastos y acumulación excesiva de matriz extracelular. El desarrollo de este procedimiento patológico está precedido de una respuesta inflamatoria, a menudo dominada por los macrófagos y linfocitos, que está mediada por la liberación local de factores quimioatrayentes y la regulación positiva de las moléculas de adhesión a la superficie celular. La lesión pulmonar provoca vasodilatación y pérdida de proteínas plasmáticas en los espacios intersticiales y alveolares, así como la activación de la cascada de coagulación y la deposición de fibrina. Los fibroblastos migran a esta matriz de fibrina provisional donde sintetizan moléculas de matriz extracelular. En condiciones no patógenas, el exceso de fibrina, en general, es degradado por la plasmina, una proteinasa que también tiene un papel en la activación de las metaloproteinasas de la matriz (MMP). Las MMP activadas degradan la matriz extracelular y participan en la eliminación de fibrina, lo que produce la eliminación de los espacios alveolares y la restauración final de los tejidos lesionados. Sin embargo, en condiciones patológicas, estos procedimientos pueden conducir a cambios progresivos e irreversibles en la arquitectura pulmonar, produciendo insuficiencia respiratoria progresiva y un estado terminal casi universal en un periodo de tiempo relativamente corto. La fibrosis es la vía común final de una variedad de trastornos pulmonares, y en este contexto, el diagnóstico de fibrosis pulmonar implica el reconocimiento de una etapa avanzada en la evolución de un procedimiento complejo de reparación anormal. Si bien muchos estudios se han centrado en los mecanismos inflamatorios para el inicio de la respuesta fibrótica, la síntesis y degradación de la matriz extracelular representan el evento central de la enfermedad. Es este procedimiento el que presenta un foco muy atractivo de intervención terapéutica.

45 El curso de la FPI se caracteriza por una insuficiencia respiratoria progresiva, que conduce a la muerte en el transcurso de los 3 a 8 años desde el inicio de los síntomas. El tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial, en general, y de la fibrosis pulmonar idiopática, en particular, es difícil, impredecible e insatisfactorio. Se han hecho intentos para usar la terapia antiinflamatoria a fin de revertir la inflamación, aliviar, detener la progresión de la enfermedad y prolongar la supervivencia. Los corticosteroides son los agentes antiinflamatorios más usados, y han sido la base de la terapia para la FPI durante más de cuatro décadas, pero la eficacia de este enfoque no está probada y las toxicidades son sustanciales. Ningún estudio ha comparado diferentes dosis o duración del tratamiento con corticosteroides en pacientes equivalentes. La interpretación de la eficacia de la terapia se ve oscurecida por varios factores, incluyendo la heterogeneidad de las poblaciones de pacientes, la inclusión de pacientes con entidades histológicas distintas de la neumonía intersticial habitual, la falta de criterios de valoración objetivos y validados, y diferentes criterios para la "respuesta". Los fármacos citotóxicos tales como la azatioprina y la ciclofosfamida también se han usado en combinación con corticosteroides orales a dosis bajas. Los resultados de dichos tratamientos varían de ninguna mejora hasta una prolongación significativa de la supervivencia. En general, los tratamientos disponibles actualmente para la fibrosis pulmonar son subóptimos. Han surgido nuevas posibles terapias a raíz del uso de modelos animales de fibrosis pulmonar y los recientes avances en la biología celular y molecular de las reacciones inflamatorias. Dichas terapias implican el uso de citocinas, oxidantes y factores de crecimiento que se elaboran durante la reacción fibrótica. A pesar del uso de estrategias más novedosas para el tratamiento, el pronóstico general para los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial ha tenido pocos cambios cuantificables, y la supervivencia de la población ha permanecido sin cambios durante los últimos 30 años. El interferón gamma (IFN) puede ser eficaz en el tratamiento de la FPI en algunos pacientes, pero su papel es controvertido. La literatura indica que el IFN gamma puede participar en la enfermedad de las vías aéreas pequeñas en el pulmón silicótico. Otros mostraron que el IFN gamma media la

inflamación pulmonar inducida por bleomicina y la fibrosis. Los compuestos de la invención son beneficiosos para el tratamiento de la afección anterior, entre otras enfermedades fibróticas.

5 7. Fibrosis de la piel. La esclerodermia, también conocida como esclerosis sistémica (SSc), es un trastorno del tejido conjuntivo caracterizado por un engrosamiento anormal y la formación de tejido cicatricial en la piel (fibrosis cutánea), pulmón y otros órganos. La esclerodermia/SSc afecta a muchos sistemas del organismo, pero se caracteriza principalmente por el engrosamiento y el endurecimiento de la piel. La deposición excesiva de proteínas de la matriz extracelular (MEC) (principalmente de colágeno) en la piel, los pulmones y otros órganos es un sello distintivo de la esclerosis sistémica (SSc). Muchos pacientes que padecen SSc también tienen una pérdida de la función pulmonar. La esclerodermia/SSc afecta a aproximadamente 400.000 a 900.000 personas en Estados Unidos cada año. La mortalidad y la morbilidad en la SSc son muy altas, y están directamente relacionadas con el grado de fibrosis de los órganos implicados. Según un estudio, el coste total atribuido a la esclerodermia/SSc en Estados Unidos alcanzó los 1,5 mil millones de dólares anuales. En este estudio, la morbilidad representó la mayor carga económica, asociada a 820 millones de dólares (55 %) de los costes totales. No existe una cura conocida para la esclerodermia/SSc y la causa subyacente sigue siendo desconocida, aunque se atribuye a que tiene un componente autoinmune.

Ensayos ejemplares

20 La eficacia de los compuestos de la invención sobre los trastornos y las enfermedades mencionados anteriormente o el potencial de ser beneficiosos para la profilaxis o el tratamiento de los mismos puede demostrarse en diferentes estudios, que van desde efectos bioquímicos evaluados *in vitro* y efectos sobre las células en cultivo, a modelos de enfermedad *in vivo*, en donde se pueden observar y medir manifestaciones clínicas directas de la enfermedad, o en donde ocurren eventos estructurales y/o funcionales precoces que se establecen como implicados en el inicio o en la progresión de la enfermedad. Los efectos positivos de los compuestos de la invención se han demostrado en una variedad de dichos ensayos y modelos, para una serie de enfermedades y trastornos. Un experto en la materia puede determinar fácilmente siguiendo la guía descrita en el presente documento si un compuesto de la invención tiene actividad antifibrótica.

30 Enfermedad hepática. Actividad antifibrótica en células estrelladas hepáticas. Las células LX2 privadas de suero (activadas) (una estirpe celular estrellada hepática humana inmortalizada) que se tratan con un compuesto de la invención muestran una disminución de la expresión del ARNm del colágeno I, así como de la expresión de otros genes marcadores fibróticos, relacionados con una actividad antifibrótica significativa. Criterios de valoración de la enfermedad hepática. El modelo de rata de fibrosis hepática inducida por tioacetamida (TAA) y el modelo de fibrosis de ligadura del conducto biliar de rata muestra mejoras obtenidas mediante los compuestos de la invención, en un panel de pruebas funcionales e histológicas: morfología macroscópica, masa, presión portal, presencia de ascitis, enzimas (AST, ALT), contenido de colágeno, fibrosis intersticial y actina del músculo liso alfa y MMP-2.

40 Protección contra la disfunción renal. Modelo clínico: oclusión arterial. En un modelo de ratón de oclusión de la arteria renal unilateral transitoria, se anestesian ratones ICR macho y se ocluye la arteria renal izquierda con una pinza microvascular. Después de 30 minutos, se retira la pinza y se permite la reperusión del riñón. Diez minutos después de la reperusión, se extirpa el riñón contralateral no isquémico. Los animales se tratan diariamente con el vehículo o compuesto de la invención (1 mg/kg, i.p.) hasta el día del sacrificio. Se usan los niveles de suero de creatinina, BUN y proteína urinaria, medidos a los 1, 4 y 7 días de la isquemia, para determinar la capacidad de los compuestos de la invención para restablecer la función de los riñones lesionados. Para crear una lesión renal más grave, los animales son sometidos a 45 minutos de isquemia. Protección contra la lesión renal inducida por HgCl₂. En un estudio, los ratones son inyectados con una dosis alta de HgCl₂ (7 mg/kg, s.c.) y se dividen en grupos de tratamiento. Los animales del primer grupo reciben el vehículo o un compuesto de la invención (1 mg/kg, i.p.) el día de la inyección de toxina y, a continuación, diariamente durante 3 días, y se sacrifican el día 4. Las muestras de sangre que se recogen antes de la inyección de HgCl₂, el día 2 y el día 4, se analizan para determinar la creatinina en suero. En el segundo grupo, el tratamiento con vehículo o compuesto comienza el día después de la inyección de toxina (es decir, 24 horas de retraso en el tratamiento) y, a partir de ese momento, diariamente hasta el día 6. Los ratones se sacrifican el día 7. Las muestras de sangre recogidas antes de la inyección de HgCl₂, el día 4 y el día 7, se analizan para determinar la creatinina y BUN en suero. Se miden los niveles en suero de creatinina, BUN y el desarrollo de necrosis tubular para indicar la actividad clínica positiva. Protección contra la obstrucción uretral. Los efectos de los compuestos de la invención sobre la lesión renal secundaria a la obstrucción ureteral se examinan en un modelo de ratón de oclusión de la arteria renal unilateral transitoria. Se examinan los riñones de ratones sujetos a obstrucción ureteral unilateral durante 2 semanas para detectar evidencias histológicas de lesión y de protección por el tratamiento con el compuesto. Se realiza tinción inmunohistoquímica para la fibronectina, antígeno nuclear de células en proliferación y TUNEL (para una evaluación de la apoptosis). También se realiza la tinción de tricromo para evaluar el grado de formación de colágeno como indicación de la fibrosis intersticial.

65 Infarto cerebral/apoplejía. Efectos neuroprotectores en el tejido cerebral. Se induce el infarto cerebral en ratas mediante la oclusión de la arteria cerebral media (MCAO) durante 24 h. El compuesto de prueba o el vehículo se administra por i.p. a 2 mg/kg a -24, 0 y 8 h. Luego, se examinan cortes cerebrales para detectar la muerte celular mediante tinción con un compuesto de tetrazolio (cloruro de 2,3,5-trifenil-2H-tetrazolio o TTC). Los cerebros de ratas

normales presentan una tinción roja debido a la reducción del TTC, mientras que las áreas que contienen células muertas son blancas.

5 Fibrosis pulmonar. Con el fin de evaluar los efectos de los compuestos de la invención sobre la fibrosis pulmonar, se usa un modelo de ratón bien establecido de lesión pulmonar inducida por bleomicina. Se tratan ratones C57BL/6 macho (20-30 g, n = 10/grupo) con bleomicina (0,06 U/20 gramos de peso corporal) o solución salina mediante administración intratraqueal. Los ratones tratados con bleomicina se dividen en 2 grupos. Se administran los compuestos de la invención o el vehículo diariamente hasta el sacrificio el día 12 o el día 20. Luego se recogen muestras de pulmón de los ratones para su análisis. Los tejidos se seccionan y se tiñen con Tricromo de Masson modificado y se analizan para detectar la fibrosis intersticial. Se usa la escala de Ashcroft para obtener una puntuación fibrótica numérica con cada muestra puntuada independientemente por dos histopatólogos, y la media de sus puntuaciones individuales se considera la puntuación fibrótica. También se miden el peso pulmonar y el contenido de hidroxiprolina como un medio para evaluar el grado de fibrosis.

15 Esclerodermia. Se usa un modelo en el que se inyecta bleomicina por vía subcutánea en la piel en ratones. La hidroxiprolina dérmica, el colágeno dérmico y el grosor dérmico son medidas de la extensión de la patología.

Usos farmacéuticos y tratamientos médicos

20 Como se ha analizado anteriormente, en general, algunos de los compuestos que se describen en el presente documento presentan actividad como agentes antifibróticos. Más específicamente, los compuestos de la invención demuestran la capacidad de inhibir la fibrosis. Por lo tanto, en determinadas realizaciones, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de cualquiera de una serie de afecciones o enfermedades en las que los inhibidores de la fibrosis tienen un papel terapéuticamente útil, en particular, actividades antifibróticas.

25 En determinadas realizaciones, el tratamiento implica la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto (incluyendo, pero sin limitación, un ser humano o animal) que lo necesite. Los sujetos para los que los beneficios de los compuestos de la invención están destinados a administrarse incluyen, además de los seres humanos, ganado, animales domesticados, animales de zoológico y animales de compañía.

30 Como se ha analizado anteriormente, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (II) para su uso en la modulación del procedimiento fibrótico. En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención se usan en el tratamiento de heridas para acelerar la cicatrización (la cicatrización de heridas puede acelerarse potenciando la proliferación celular, particularmente, de células vasculares), reducir las cicatrices posquirúrgicas, reducir la formación de adherencias, tales como las producidas como consecuencia de una cirugía o infección, normalización de la perfusión miocárdica como consecuencia de isquemia cardíaca crónica o infarto de miocardio, desarrollo o aumento del desarrollo de los vasos colaterales tras oclusión vascular, o hacia tejidos u órganos isquémicos, enfermedades fibróticas, enfermedad hepática incluyendo fibrosis y cirrosis, fibrosis pulmonar, insuficiencia renal, fibrosis renal, infarto cerebral (apoplejía), pancreatitis, diabetes mellitus y vascularización de tejidos u órganos injertados o trasplantados. Las afecciones renales para las que los compuestos de la invención pueden resultar útiles incluyen: nefropatía por radiocontraste; fibrosis secundaria a obstrucción renal; indicación de traumatismo renal y trasplante; insuficiencia renal secundaria a diabetes crónica y/o hipertensión. También se incorpora en el presente documento el beneficio en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica, la diabetes mellitus y la distrofia muscular.

45 Por lo tanto, como se ha descrito anteriormente, la invención proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto de Fórmula (II) para su uso en el tratamiento de trastornos relacionados con la actividad antifibrótica en un sujeto que lo necesita. En ciertas realizaciones de especial interés, el compuesto de Fórmula (II) es para su uso en el tratamiento de la enfermedad hepática, apoplejía, infarto de miocardio y otras enfermedades isquémicas o fibróticas. Otras enfermedades de interés incluyen esclerodermia, esclerosis sistémica y fibrosis dérmica. En otro aspecto, se pueden usar agonistas para preservar los órganos y tejidos identificados para el trasplante, y se pueden infundir en el donante, perfundir en los órganos y tejidos recogidos o proporcionarse como un baño, y administrarse al receptor. Se apreciará que los compuestos y las composiciones para su uso de acuerdo con la presente invención, pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para el tratamiento de afecciones o enfermedades en las que los antifibróticos tienen un papel terapéuticamente útil. Por lo tanto, la expresión "cantidad eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad suficiente de agente para modular la fibrosis y presentar un efecto terapéutico. La cantidad exacta necesaria variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, edad y estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente terapéutico en particular, su modo y/o vía de administración y similares. Los compuestos de la invención se formulan preferiblemente en una forma farmacéutica unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La expresión "forma farmacéutica unitaria", como se usa en el presente documento, se refiere a una unidad físicamente diferenciada de agente terapéutico adecuada para el paciente que va a tratarse. Se entenderá, sin embargo, que la utilización diaria total de los compuestos y las composiciones de la presente invención la decidirá el médico a cargo del tratamiento dentro del alcance de un buen criterio médico. El nivel específico de dosis terapéuticamente eficaz para cualquier paciente u organismo concreto dependerá de una diversidad de factores

entre los que se incluyen el trastorno que se esté tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, el estado de salud general, sexo y dieta del paciente; el momento de la administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o a la vez con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en la práctica médica.

Asimismo, tras la formulación con un vehículo farmacéuticamente aceptable apropiado a una dosis deseada, las composiciones farmacéuticamente de la presente invención pueden administrarse a seres humanos y a otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, subcutánea, intradérmica, intraocular, tópica (mediante polvos, pomadas o gotas), bucal, como una pulverización oral o nasal, o similares, dependiendo de la gravedad de la enfermedad o del trastorno que se esté tratando. En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención pueden administrarse a niveles de dosificación de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg para la administración parenteral, o preferentemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, más preferentemente, de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg para la administración oral, de peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado. También se apreciará que se pueden administrar dosis inferiores a 0,001 mg/kg o superiores a 50 mg/kg (por ejemplo, 50-100 mg/kg) a un sujeto. En determinadas realizaciones, los compuestos se administran por vía oral o parenteral.

Además, las composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la invención también pueden contener otros compuestos o agentes para los que la administración conjunta con el/los compuesto/s de la invención es terapéuticamente ventajosa. Como se usan muchos agentes farmacéuticos en el tratamiento de las enfermedades y trastornos para los que los compuestos de la invención también son beneficiosos, cualquiera puede formularse conjuntamente para la administración. Las formulaciones sinérgicas también se incluyen en el presente documento, donde la combinación de al menos un compuesto de la invención y al menos otro compuesto actúa más beneficiosamente que cuando cada uno se administra solo. Los ejemplos no limitantes de agentes farmacéuticos que pueden combinarse terapéuticamente con los compuestos de la invención incluyen (los ejemplos no limitantes de enfermedades o afecciones tratadas con dicha combinación se indican entre paréntesis): agentes antivíricos y antifibróticos, tales como interferón alfa (hepatitis B y hepatitis C), combinación de interferón alfa y ribavirina (hepatitis C), Lamivudina (hepatitis B), Adefovir dipivoxil (hepatitis B), interferón gamma (fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis hepática y fibrosis en otros órganos); anticoagulantes, por ejemplo, heparina y warfarina (apoplejía isquémica); antiplaquetarios, por ejemplo, aspirina, ticlopidina y clopidogrel (apoplejía isquémica); otros factores de crecimiento implicados en la regeneración, por ejemplo, VEGF y FGF, y miméticos de estos factores de crecimiento; agentes antiapoptóticos; y agentes de motilidad y morfogénicos.

Kit de tratamiento

En otras realizaciones, la presente solicitud también desvela un kit para llevar a cabo los tratamientos de manera conveniente y eficaz de acuerdo con la presente invención. En general, el envase o kit farmacéutico comprende uno o más recipientes rellenos con uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas de la invención. Dichos kits son especialmente adecuados para la administración de formas orales sólidas, tales como comprimidos o cápsulas. Dicho kit incluye preferentemente una serie de dosis unitarias, y también puede incluir una tarjeta que tenga las dosis orientativas para su uso previsto. Si se desea, se puede proporcionar una regla nemotécnica, por ejemplo, en forma de números, letras u otras marcas, o un prospecto con un calendario, designando los días del plan de tratamiento en el que se pueden administrar las dosis. Como alternativa, se pueden incluir dosis de placebo o suplementos dietéticos de calcio, ya sea en una forma similar o distinta de las dosis de las composiciones farmacéuticas, para proporcionar un kit en el que se tome una dosis todos los días. Opcionalmente asociado con dicho recipiente o recipientes puede haber un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regule la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos, cuyo aviso refleja la aprobación por la agencia de la fabricación, el uso o la venta para administración humana.

Equivalentes

Los siguientes ejemplos representativos están destinados a ayudar a ilustrar la invención, y no están destinados a, ni deben interpretarse para, limitar el alcance de la invención como se define en las reivindicaciones. De hecho, diversas modificaciones de la invención dentro del alcance de las reivindicaciones, muchas realizaciones adicionales de la misma, además de las mostradas y descritas en el presente documento, resultarán evidentes para los expertos en la materia a partir del contenido completo del presente documento. Incluyendo los siguientes ejemplos y las referencias a la literatura científica y de patentes citadas en el presente documento.

Los siguientes ejemplos contienen importante información adicional, ejemplos y guías que pueden adaptarse a la práctica de la presente invención en sus diversas realizaciones.

Ejemplos

Los compuestos de la presente invención y su preparación pueden comprenderse mejor mediante los ejemplos que

ilustran algunos de los procedimientos mediante los cuales estos compuestos se preparan o usan. Se apreciará, sin embargo, que estos ejemplos no limitan la invención. Se considera que las variaciones de la invención, ahora conocidas o desarrolladas adicionalmente, están dentro del alcance de la presente invención como se describe en el presente documento y como se reivindica más adelante.

5

1) Descripción general de los procedimientos sintéticos:

El profesional tiene una bibliografía bien establecida sobre la química de moléculas pequeñas para su uso, en combinación con la información contenida en el presente documento, para poderse orientar sobre estrategias sintéticas, grupos protectores, y otros materiales y procedimientos útiles para la síntesis de los compuestos de la presente invención.

10

Las diversas referencias citadas en el presente documento proporcionan información de antecedentes útiles sobre la preparación de compuestos similares a los compuestos de la invención descritos en el presente documento o de compuestos intermedios relevantes, así como información sobre formulación, usos y administración de dichos compuestos que pueden ser de interés.

15

Además, el profesional puede dirigirse a la guía específica y a los ejemplos proporcionados en el presente documento relacionados con varios compuestos ilustrativos y compuestos intermedios de los mismos.

20

Los compuestos de la presente invención y su preparación pueden comprenderse mejor mediante los ejemplos que ilustran algunos de los procedimientos mediante los cuales estos compuestos se preparan o usan. Se apreciará, sin embargo, que estos ejemplos no limitan la invención. Se considera que las variaciones de la invención, ahora conocidas o desarrolladas adicionalmente, están dentro del alcance de la presente invención como se describe en el presente documento y como se reivindica más adelante.

25

De acuerdo con la presente invención, se puede usar cualquier técnica disponible para elaborar o preparar los compuestos o las composiciones de la invención que los incluyen. Por ejemplo, se puede usar una variedad de procedimientos sintéticos en fase de solución, como los que se analizan en detalle a continuación. Como alternativa o adicionalmente, los compuestos de la invención pueden prepararse usando cualquiera de una variedad de técnicas combinatorias, síntesis paralela y/o procedimientos sintéticos en fase sólida conocidos en la técnica.

30

Se apreciará, como se describe a continuación, que se puede sintetizar una variedad de compuestos de la invención de acuerdo con los procedimientos descritos en el presente documento. Los materiales de partida y los reactivos usados en la preparación de estos compuestos están disponibles gracias a proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI), Bachem (Torrance, CA), Sigma (St. Louis, MO), o se preparan mediante procedimientos bien conocidos por un experto habitual en la técnica siguiendo los procedimientos descritos en referencias tales como Fieser y Fieser 1991, "Reagents for Organic Synthesis", vol 1-17, John Wiley y Sons, Nueva York, NY, 1991; Rodd 1989 "Chemistry of Carbon Compounds", vol. 1-5 y sup., Elsevier Science Publishers, 1989; "Organic Reactions", vol 1-40, John Wiley y Sons, Nueva York, NY, 1991; marzo de 2001, "Advanced Organic Chemistry", 5ª ed. John Wiley y Sons, Nueva York, NY; y Larock 1990, "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª ed. VCH Publishers. Estos esquemas son meramente ilustrativos de algunos procedimientos mediante los que pueden sintetizarse los compuestos de la presente invención, y se pueden realizar diversas modificaciones a estos esquemas que serán propuestas por los expertos en la materia, habiéndose referido a la presente divulgación.

45

Los materiales de partida, Los compuestos intermedios y los compuestos de la presente invención pueden aislarse y purificarse usando técnicas convencionales, que incluyen filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Se pueden caracterizar usando procedimientos convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

50

Procedimientos generales de reacción:

A menos que se mencione específicamente, las mezclas de reacción se agitan usando una barra agitadora accionada magnéticamente. Una atmósfera inerte se refiere a argón seco o nitrógeno seco. Las reacciones se controlan por cromatografía en capa fina, por resonancia magnética nuclear de protones (RMN) o por cromatografía líquida de alta presión (HPLC), de una muestra elaborada adecuadamente de la mezcla de reacción.

55

Procedimientos generales de elaboración:

A menos que se mencione específicamente, las mezclas de reacción se enfrían a temperatura ambiente o inferior y luego se inactivan, cuando fue necesario, con agua o una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Los productos deseados se extraen mediante reparto entre agua y un disolvente adecuado no miscible con agua (por ejemplo, acetato de etilo, diclorometano, éter dietílico). El producto deseado que contiene extractos se lava adecuadamente con agua seguido de una solución saturada de salmuera. En las ocasiones en que se considera que el producto que contiene extracto contiene oxidantes residuales, el extracto se lava con una solución de sulfito de

60

65

sodio al 10 % en solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, antes del procedimiento de lavado mencionado anteriormente. En las ocasiones en que se considera que el producto que contiene extracto contiene ácidos residuales, el extracto se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, antes del procedimiento de lavado mencionado anteriormente (excepto en los casos en los que el propio producto deseado tenga un carácter ácido). En las ocasiones en que se considera que el producto que contiene extracto contiene bases residuales, el extracto se lava con una solución acuosa de ácido cítrico al 10 %, antes del procedimiento de lavado mencionado anteriormente (excepto en los casos en los que el propio producto deseado tenga un carácter básico). Después del lavado, el producto deseado que contiene extractos se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtra. Los productos en bruto se aíslan luego mediante la eliminación de los disolventes por evaporación rotativa a presión reducida, a una temperatura adecuada (en general, inferior a 45 °C).

Procedimientos generales de purificación:

A menos que se mencione específicamente, la purificación cromatográfica se refiere a la cromatografía de columna ultrarrápida sobre sílice, usando un único disolvente o disolvente mixto como eluyente. Los eluidos que contienen el producto deseado adecuadamente purificados se combinan y se concentran a presión reducida a una temperatura apropiada (en general, inferior a 45 °C) hasta una masa constante.

1) Síntesis de los compuestos ilustrativos:

Ejemplo 1: 3-(((4-(*N*-metil-2-(4-metil-piperazin-1-il)acetamido)fenil)amino)(fenil)metileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-carboxilato (*Z*)-metílico

Etapa 1: A una solución de 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-carboxilato metílico (1 g, 5,20 mmol) en AC₂O (10 ml), se añadió ortobenzoato de trietilo (3,40 g, 15,59 mmol) a TA, y se calentó la mezcla a reflujo durante 3 h. Se evaporó la mezcla de reacción y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando CH₃OH al 5 % en diclorometano como eluyente, proporcionando 1-acetil-3-(etoxi(fenil)metileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-carboxilato (*E*)-metílico en forma de un sólido de color naranja. RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 8,25 (d, J = 12,1 Hz, 1 H), 8,04 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 7,53-7,60 (m, 3H), 7,38-7,45 (m, 2H), 4,40 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,42 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 2: A una solución de 1-acetil-3-(etoxi(fenil)metileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-carboxilato (*E*)-metílico (2,6 g, 7,10 mmol) en DMF (5 ml), se añadió *N*-(4-aminofenil)-*N*-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida (1,94 g, 7,43 mmol) a TA, y la mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C y se agitó durante 1 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta la TA, se trató con piperidina (3 ml) y se agitó durante 30 min. Se evaporó la mezcla de reacción y se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando CH₃OH al 5 % en diclorometano como eluyente, proporcionando 3-(((4-(*N*-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)fenil)amino)(fenil)metileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-carboxilato (*Z*)-metílico en forma de un sólido de color amarillo. MS (ES⁺): m/z 541,1 (MH⁺).

Ejemplo comparativo 2: 3-(((4-(*N*-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)fenil)amino)(fenil)metileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-6-carboxilato (*Z*)-metílico

Etapa 1: A una solución de 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-6-carboxilato metílico (10 mg, 0,052 mmol) en tolueno (5 ml), se añadió Ac₂O (15 mg, 0,156 mmol) y ortobenzoato de trietilo (35 mg, 0,156 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción caliente a 85 °C durante 3 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetona al 5 % en diclorometano, proporcionando 1-acetil-3-(etoxi(fenil)metileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-6-carboxilato (*E*)-metílico en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,15 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,52-7,59 (m, 5H), 4,06 (dd, J = 13,9, 7 Hz), 3,89 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7 Hz, 3H).

Etapa 2: A una solución de 1-acetil-3-(etoxi(fenil)metileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-6-carboxilato (*E*)-metílico (40 mg, 0,109 mmol) en DMF (0,2 ml), se añadió *N*-(4-aminofenil)-*N*-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida (28 mg, 0,109 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se añadió piperidina (0,2 ml) y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando CH₃OH al 5 % en diclorometano como eluyente, proporcionando 3-(((4-(*N*-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)fenil)amino)(fenil)metileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-6-carboxilato (*Z*)-metílico en forma de un sólido de color amarillo. MS (ES⁺): m/z 541,3 (MH⁺).

Comparativo 3: 3-(((4-(*N*-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)fenil)amino)(fenil)metileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-6-carboxilato (*Z*)-metílico

Etapa 1: A una solución agitada de 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-6-carboxilato metílico (0,18 g, 0,9366 mmol) en anhídrido acético (4 ml), se añadió ortobenzoato de trietilo (0,630 g, 2,8098 mmol) a TA, y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h a 110 °C. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo resultante se usó tal

cual en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 2: A una solución agitada del producto de la etapa 1 (0,18 g) en DMF (4 ml), se añadió *N*-(4-aminofenil)-*N*-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida (0,180 g, 0,6861 mmol) a TA, y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se agitó con trietilamina (1 ml) durante media hora. Se evaporó la mezcla de reacción y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando metanol del 0 al 10 % en diclorometano como eluyente, proporcionando 1-acetil-3-(((4-(*N*-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)fenilamino)(fenil)metileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-6-carboxilato (*Z*)-metílico en forma de un sólido de color amarillo. MS (ES+): *m/z* 583,4 (MH⁺).

Etapa 3: Una mezcla de 1-acetil-3-(((4-(*N*-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)fenil)amino)(fenil)metileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-6-carboxilato (*Z*)-metílico (6 mg, 0,0103 mmol), K₂CO₃ (1,42 mg, 0,0103 mmol) en MeOH (2 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El producto en bruto se concentró y se purificó por TLC preparativa, proporcionando 3-(((4-(*N*-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)fenil)amino)(fenil)metileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-6-carboxilato (*Z*)-metílico. MS (ES+): *m/z* 541,3 (MH⁺)

Seguendo el procedimiento anteriormente mencionado, también se pueden preparar los siguientes compuestos: 3-(((4-(2-(etil(metil)amino)-2-oxoetil)(metil)amino)fenil)amino)(fenil)metileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-carboxilato (*Z*)-metílico; 3-(((4-(3-(dimetilamino)-3-oxopropil)(metil)amino)fenil)amino)(fenil)metileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-carboxilato (*Z*)-metílico; 3-(((4-(2-(1,1-dioxidotiormorfolino)-*N*-metilacetamido)fenil)amino)(fenil)metileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-carboxilato (*Z*)-metílico; 3-(((4-(2-(dimetilamino)-*N*-metilacetamido)fenil)amino)(fenil)metileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-carboxilato (*Z*)-metílico; 3-(((4-(metil(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)fenil)amino)(fenil)metileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-carboxilato (*Z*)-metílico; así como los siguientes compuestos comparativos: 3-(((4-(2-(etil(metil)amino)-2-oxoetil)(metil)amino)fenil)amino)(fenil)metileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-6-carboxilato (*Z*)-metílico; 3-(((4-(3-(dimetilamino)-3-oxopropil)(metil)amino)fenil)amino)(fenil)metileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-6-carboxilato (*Z*)-metílico; 3-(((4-(2-(1,1-dioxidotiormorfolino)-*N*-metilacetamido)fenil)amino)(fenil)metileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-6-carboxilato (*Z*)-metílico; 3-(((4-(2-(dimetilamino)-*N*-metilacetamido)fenil)amino)(fenil)metileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-6-carboxilato (*Z*)-metílico; 3-(((4-(metil(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)fenil)amino)(fenil)metileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-6-carboxilato (*Z*)-metílico; 3-(((4-(2-(etil(metil)amino)-2-oxoetil)(metil)amino)fenil)amino)(fenil)metileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-6-carboxilato (*Z*)-metílico; 3-(((4-(3-(dimetilamino)-3-oxopropil)(metil)amino)fenil)amino)(fenil)metileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-6-carboxilato (*Z*)-metílico; 3-(((4-(2-(1,1-dioxidotiormorfolino)-*N*-metilacetamido)fenil)amino)(fenil)metileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-6-carboxilato (*Z*)-metílico; 3-(((4-(2-(dimetilamino)-*N*-metilacetamido)fenil)amino)(fenil)metileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-6-carboxilato (*Z*)-metílico; y 3-(((4-(metil(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)fenil)amino)(fenil)metileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-6-carboxilato (*Z*)-metílico.

Los anteriores son simplemente ejemplos de vías sintéticas para el compuesto de la invención. Los compuestos, las composiciones y los usos médicos anteriores de la invención se ilustran mediante los siguientes ejemplos, que son simplemente ejemplos de aspectos de la invención y no son limitantes.

45 Ejemplo 4. Los compuestos de la invención son potentes contra KDR y PDGFR

Se evaluó la potencia de los compuestos de la invención contra el receptor VEGF KDR y los receptores PDGF PDGFR α y PDGFR β en cribados *in vitro*. Los compuestos de la invención inhiben potentemente a KDR con una CI₅₀ < 10 μ M, y a PDGFR β con una CI₅₀ < 10 μ M. La determinación de K_d de un compuesto ilustrativo contra KDR y PDGFR β mostró valores de K_d < 5 nM y < 10 nM respectivamente. Para determinar la selectividad, se probó la actividad inhibitoria de un compuesto ilustrativo contra > 400 quinasas distintas en el mismo formato de ensayo, y se encontró que el compuesto ilustrativo a 100 nM muestra < 50 % de inhibición de > 95 % de las quinasas probadas.

55 Ejemplo 5. Los compuestos de la invención inhiben la señalización de KDR y PDGFR

Para evaluar la actividad celular de los compuestos de la invención en la inhibición de los receptores KDR y PDGF, se evaluó la actividad en la fosforilación de KDR inducida por VEGF en células endoteliales humanas (HUVEC) y la fosforilación de PDGFR β inducida por PDGF en células estrelladas hepáticas humanas (HSC) mediante análisis Western. El compuesto de prueba inhibió de manera dependiente de la dosis la fosforilación de KDR y PDGFR β . Estas observaciones confirman a los compuestos de la invención como inhibidores de la actividad celular de KDR y PDGFR β .

65 Ejemplo 6. Actividad antifibrótica *in vitro*

Se evaluaron los efectos antifibróticos de un compuesto de la invención en células estrelladas hepáticas humanas activadas con PDGF (50 ng/ml). El compuesto se añadió simultáneamente con PDGF, y se midió el colágeno

(usando el ensayo SirCOL) 4 días después. Se encontró que el compuesto de la invención se opone a la producción de colágeno estimulada por PDGF en respuesta a la dosis.

5 **Ejemplo 7. Efectos terapéuticos de los compuestos en el modelo de esclerodermia/SSc inducida por la bleomicina**

Se evaluó la actividad *in vivo* de los compuestos de la invención usando un modelo de esclerodermia. Se disolvió sulfato de bleomicina (Sigma) en PBS a una concentración de 1 mg/ml. Se inyectaron cien microlitros de solución de bleomicina por vía subcutánea con una aguja de calibre 27 en la parte posterior afeitada de ratones C57BL/6 hembra (área de -1,5 cm) diariamente durante 8 semanas (5 veces a la semana). Se administraron 100 microlitros de PBS de manera similar a los controles simulados (n = 6). Después de 3 semanas de tratamiento con bleomicina, algunos ratones (n = 6) fueron evaluados histopatológicamente para detectar la fibrosis de la piel, que resultó ser significativamente elevada en comparación con el grupo de solución salina simulada de la piel. Los ratones se repartieron aleatoriamente y se trataron por vía oral con vehículo (n = 12) o compuesto de la invención (n = 12) a 150 mg/kg durante 5 semanas.

Criterios de valoración. Se sacrificaron los ratones para evaluar la eficacia en función de la disminución del peso de los tejidos, el contenido de hidroxiprolina y la evaluación histológica e inmunohistológica de los cortes de piel, pulmón e hígado. Todas las cuantificaciones y la evaluación histológica de las puntuaciones fibróticas fueron realizadas por dos observadores con enmascaramiento, incluido un histopatólogo que desconocía los grupos de tratamiento. Los resultados se expresan como la media \pm ETM. Los resultados cuantitativos de inmunohistoquímica se compararon usando ANOVA de una o dos vías seguida del análisis post-hoc usando la prueba de Fisher LSD. Los resultados se consideraron significativos cuando $p < 0,05$. En el modelo de ratón con esclerosis sistémica inducida por bleomicina, se evaluaron cuantitativamente las microfotografías de la tinción histológica de H&E de la piel, la tinción de tricromo y la tinción inmunohistológica para TGF β 1 para la puntuación fibrótica de la piel y las mediciones del grosor dérmico de los cortes de piel. Los resultados indican que el tratamiento con un compuesto de la invención disminuye significativamente la fibrosis de la piel en comparación con la cohorte de vehículo. Asimismo, el peso pulmonar y la hidroxiprolina pulmonar disminuyeron significativamente con el tratamiento del compuesto de prueba en comparación con la cohorte de vehículo. La tinción para las proteínas fibróticas pulmonares, alfa SMA y TGF β 1 también disminuyó significativamente mediante el tratamiento con el compuesto de prueba en comparación con la cohorte de vehículo. También, la hidroxiprolina hepática (colágeno) y la puntuación fibrótica (de los cortes de hígado teñidos con H&E) también disminuyeron significativamente mediante el tratamiento con compuesto en comparación con el grupo de vehículo.

35 **Ejemplo 8. El tratamiento con el compuesto disminuye la fibrosis dérmica en un modelo de esclerodermia/SSc de ratón Tsk1/+.**

Los ratones Tsk1/+ se adquirieron en Jackson Laboratories. Se realizaron estudios piloto con ratones Tsk1/+ hembra a las 6 semanas de vida. Estos ratones se trataron con vehículo o compuesto de la invención (75 mg/kg, PO) durante 3 semanas (n = 6/cada grupo), luego se sacrificaron y se realizaron tinciones con H&E y Tricromo para evaluar la puntuación fibrótica, el grosor dérmico y la acumulación de colágeno en el piel. Los resultados indican que el tratamiento con el compuesto disminuye significativamente la puntuación fibrótica dérmica, el grosor dérmico y el colágeno dérmico en comparación con la cohorte de vehículo.

45 **Ejemplo 9. El tratamiento con el compuesto disminuye la fibrosis pulmonar en un modelo de ratón TGFbeta.**

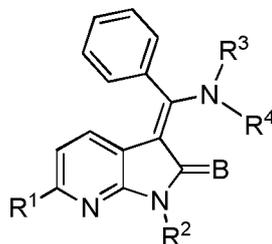
Se administró doxociclina a ratones que contenían un transgén TGF β 1 bajo un promotor inducible por doxociclina específico del pulmón (0,5 mg/ml en agua potable) durante 4 semanas. Una vez establecida la fibrosis pulmonar, se administró el compuesto de prueba a 150 mg/kg (PO) durante 4 semanas. Luego se sacrificaron los ratones para determinar la fibrosis pulmonar, como se ha descrito anteriormente. El tratamiento con compuesto de prueba disminuyó la hidroxiprolina y la fibrosis pulmonar significativamente en comparación con la cohorte de vehículo.

50 **Ejemplo 10. Efectos terapéuticos del compuesto en la enfermedad renal crónica de la rata.**

Se sometieron ratas Sprague-Dawley macho adultas a nefrectomía 5/6 mediante la ligadura de 2 de las 3 ramas de la arteria renal izquierda y a la escisión del riñón derecho. Tres días después de la ablación, se obtienen muestras de sangre y se determina la creatinina en suero (SCr). Las ratas con valores de SCr entre 0,8 y 1,2 mg/dl (la SCr basal para las ratas es 0,2 mg/dl), indicaban una ablación renal adecuada y sostenida. Después de la confirmación de microalbuminuria \square 4 semanas después de la cirugía, los animales fueron asignados al azar al grupo de vehículo (n = 10) o al de compuesto de prueba (n = 10) a 80 mg/kg, QD. Las ratas fueron sacrificadas después de 3 semanas de tratamiento farmacológico. Antes del sacrificio, las ratas se colocaron en jaulas metabólicas para la recogida de la orina (24 h) a fin de determinar los efectos del compuesto sobre la microalbuminuria y el TGF β 1 urinario, marcadores no invasivos de la enfermedad renal. El tratamiento con el compuesto de prueba redujo significativamente la microalbuminuria ($p < 0,01$) y el contenido de TGF β 1 urinario ($p < 0,05$) e hidroxiprolina renal (HYP).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura de la siguiente Fórmula (II):



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que R¹ es -COOR⁵;

R² es H;

R³ y R⁴ son independientemente H, arilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo; naftilo; tetrahidronaftilo; indanilo; e indenilo, o heteroarilo que tiene de 5 a 10 átomos en el anillo, de los que un átomo del anillo se selecciona entre S, O y N, en los que el arilo o heteroarilo no está sustituido o está sustituido independientemente con uno o más fracciones alquilo C₁₋₆, halógeno, OR⁶, NO₂, CN, NH₂, NR⁶R⁷, NR⁶COR⁷ o NR⁶SO₂R⁷;

R⁵ es un grupo alquilo que tiene 1-6 átomos de carbono;

R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo que tiene de 5 a 10 átomos en el anillo, de los que un átomo del anillo se selecciona entre S, O y N, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆, o un heterocicloalquilo o heterocicloalquilo de alquilo C₁₋₆, en donde el heterocicloalquilo tiene de 5 a 16 átomos en el anillo, de los que al menos un átomo del anillo se selecciona entre S, O y N, que puede estar opcionalmente sustituido con fracciones alquilo C₁₋₆, OR⁸, COOR⁸, NR⁸R⁹ o NCOR⁸;

R⁸ y R⁹ son independientemente H o un grupo alquilo que tiene 1-6 átomos de carbono; y

B es O o S.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R³ es hidrógeno.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁴ es fenilo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁶ es alquilo C₁₋₆.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁷ es alquilheterocicloalquilo C₁₋₆, en el que el heterocicloalquilo tiene de 5 a 16 átomos en el anillo, de los que al menos uno se selecciona entre S, O y N.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁷ es metilpiperazinilmetilo.

7. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre 3-(((4-((2-(etil(metil)amino)-2-oxoetil)(metil)amino)fenil)amino)(fenil)metileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-6-carboxilato (Z)-metílico; 3-(((4-((3-(dimetilamino)-3-oxopropil)(metil)amino)fenil)amino)(fenil)metileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-6-carboxilato (Z)-metílico; 3-(((4-(2-(1,1-dioxidotiormofolino)-N-metilacetamido)fenil)amino)(fenil)metileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-6-carboxilato (Z)-metílico; 3-(((4-(2-(dimetilamino)-N-metilacetamido)fenil)amino)(fenil)metileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-6-carboxilato (Z)-metílico; 3-(((4-(N-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)fenil)amino)(fenil)metileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-6-carboxilato (Z)-metílico; y 3-(((4-(metil(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)fenil)amino)(fenil)metileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-6-carboxilato (Z)-metílico.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una composición farmacéutica del mismo para su uso en reducción de la fibrosis.

10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una composición farmacéutica del mismo para su uso en la prevención, en el tratamiento o en la disminución de la gravedad de una afección o enfermedad asociada o **caracterizada por** fibrosis aumentada, excesiva o inapropiada.

11. El compuesto o la composición para su uso en el tratamiento de la enfermedad de la reivindicación 10, en el que

la enfermedad o afección es enfermedad hepática fibrótica, lesión hepática por isquemia-reperfusión, infarto cerebral, insuficiencia cardíaca isquémica, enfermedad renal o fibrosis de pulmón (pulmonar).

5 12. El compuesto o la composición para su uso en el tratamiento de la enfermedad de la reivindicación 10, en el que
la enfermedad o afección es fibrosis hepática asociada con hepatitis C, hepatitis B, hepatitis delta, alcoholismo
crónico, esteatohepatitis no alcohólica, obstrucciones extrahepáticas (cálculos en el conducto biliar), colangiopatías
10 (cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante), enfermedad hepática autoinmune y trastornos metabólicos
hereditarios (enfermedad de Wilson, hemocromatosis y deficiencia de alfa-1 antitripsina); órganos dañados y/o
isquémicos, trasplantes o injertos; lesión por isquemia/reperfusión; pancreatitis; apoplejía; enfermedad
10 cerebrovascular; isquemia miocárdica; aterosclerosis; insuficiencia renal; fibrosis renal o fibrosis pulmonar idiopática.

13. El compuesto o la composición para su uso en el tratamiento de la enfermedad de la reivindicación 10, en el que
la enfermedad o afección es el tratamiento de heridas para la aceleración de la cicatrización; vascularización de un
15 órgano dañado y/o isquémico, trasplante o injerto; mejora de la lesión por isquemia/reperfusión en el cerebro,
corazón, hígado, riñón, y otros tejidos y órganos; normalización de la perfusión miocárdica como consecuencia de
isquemia cardíaca crónica o infarto de miocardio; desarrollo o aumento del desarrollo de los vasos colaterales tras
oclusión vascular, o hacia tejidos u órganos isquémicos; enfermedades fibróticas; enfermedad hepática incluyendo
fibrosis y cirrosis; fibrosis pulmonar; nefropatía por radiocontraste; fibrosis secundaria a obstrucción renal;
20 traumatismo y trasplante renal; insuficiencia renal secundaria a diabetes crónica y/o hipertensión; esclerosis lateral
amiotrófica, distrofia muscular, esclerodermia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, diabetes mellitus,
esclerosis múltiple, traumatismos del sistema nervioso central y trastornos neurodegenerativos hereditarios,
incluyendo las leucodistrofias tales como la leucodistrofia metacromática, enfermedad de Refsum,
adrenoleucodistrofia, enfermedad de Krabbe, fenilcetonuria, enfermedad de Canavan, enfermedad de Pelizaeus-
Merzbacher y enfermedad de Alexander.