

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 780 825**

51 Int. Cl.:

C07C 59/52 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 19/04 (2006.01)

C07C 57/30 (2006.01)

C07C 57/58 (2006.01)

A61K 31/4418 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014 PCT/CA2014/000237**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14138907**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014 E 14762607 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2020 EP 2970088**

54 Título: **Compuestos aromáticos sustituidos para el tratamiento de la fibrosis pulmonar, la fibrosis del hígado, la fibrosis de la piel y la fibrosis cardíaca**

30 Prioridad:

15.03.2013 US 201361798427 P

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

27.08.2020

73 Titular/es:

**LIMINAL BIOSCIENCES LIMITED (100.0%)
Park Ground Floor, Unit 1 Iconix Park, London
Road Sawston
Cambridge CB22 3EG, GB**

72 Inventor/es:

**GAGNON, LYNE;
LAURIN, PIERRE;
GROUX, BRIGITTE;
GEERTS, LILIANNE;
SARRA-BOURNET, FRANÇOIS;
LEDUC, MARTIN;
ABBOTT, SHAUN;
ZACHARIE, BOULOS;
BIENVENU, JEAN-FRANÇOIS y
PERRON, VALÉRIE**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones:

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

ES 2 780 825 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos aromáticos sustituidos para el tratamiento de la fibrosis pulmonar, la fibrosis del hígado, la fibrosis de la piel y la fibrosis cardíaca

5

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos aromáticos sustituidos y su uso para prevenir o tratar diversas enfermedades y afecciones fibróticas en sujetos, que incluyen fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis cutánea y fibrosis cardíaca.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Fibrosis pulmonar

15

La fibrosis de pulmón, también conocida como fibrosis pulmonar, es una condición médica grave que implica la cicatrización del tejido pulmonar. Esta afección se produce cuando los alvéolos y el tejido intersticial de los pulmones se inflaman y desarrollan cicatrices en el tejido en un intento de repararse a sí mismos. La fibrosis pulmonar implica el intercambio gradual de parénquima pulmonar normal con tejido fibrótico (cicatriz fibrosa). El reemplazo del pulmón normal con tejido cicatricial causa una disminución irreversible en la capacidad de difusión de oxígeno. Actualmente, no hay cura o medios para revertir esta cicatrización del tejido pulmonar.

20

La fibrosis pulmonar puede ser causada por muchas afecciones que incluyen procedimientos inflamatorios crónicos (sarcoidosis, granulomatosis de Wegener), infecciones, agentes ambientales (asbesto, sílice, exposición a determinados gases), exposición a radiación ionizante (como radioterapia para tratar tumores del tórax), afecciones crónicas (lupus) y determinados medicamentos (por ejemplo amiodarona, bleomicina, pingiangmicina, busulfán, metotrexato, y nitrofurantoína).

25

En una afección conocida como neumonitis por hipersensibilidad, la fibrosis del pulmón puede desarrollarse después de una reacción inmune intensificada a los polvos orgánicos inhalados o químicos ocupacionales. Esta afección generalmente se debe a la inhalación de polvo contaminado con productos bacterianos, fúngicos o animales.

30

La EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) es otra forma de fibrosis pulmonar (Gosker y col. (2003) "Myopathological features in skeletal muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease" Eur. Respir. J. 22(2), 280-285) que es causada por la irritación provocada por el humo del tejido pulmonar. El tabaquismo es la causa más común de EPOC, con una serie de otros factores, como la contaminación del aire y la genética, que juegan un papel menor. En el mundo en vías de desarrollo, una de las fuentes comunes de contaminación del aire son los fuegos de cocción y calefacción mal ventilados. La exposición a largo plazo a estos irritantes provoca una respuesta inflamatoria en los pulmones que resulta en un estrechamiento de las vías respiratorias pequeñas y la descomposición del tejido pulmonar conocido como enfisema. El diagnóstico se basa en un flujo de aire deficiente medido por pruebas de función pulmonar. A diferencia del asma, la reducción del flujo de aire no mejora significativamente con la administración de medicamentos actualmente aprobados. La EPOC se puede impedir reduciendo la exposición a las causas conocidas. Esto incluye esfuerzos para disminuir las tasas de tabaquismo y mejorar la calidad del aire interior y exterior. Los tratamientos para la EPOC incluyen: dejar de fumar, vacunas, rehabilitación y broncodilatadores y esteroides a menudo inhalados. Algunas personas pueden beneficiarse de la oxigenoterapia a largo plazo o el trasplante de pulmón. En aquellos que tienen períodos de empeoramiento agudo, puede ser necesario un mayor uso de medicamentos y hospitalización.

35

40

45

La fibrosis quística (FQ) también es otra forma de fibrosis pulmonar. La FQ es un trastorno genético autosómico recesivo que afecta más críticamente a los pulmones, y también al páncreas, el hígado y el intestino. Se caracteriza por un transporte anormal de cloruro y sodio a través de un epitelio, que conduce a secreciones espesas y viscosas. El nombre de fibrosis quística se refiere a la cicatrización característica (fibrosis) y la formación de quistes dentro del páncreas, reconocida por primera vez en la década de 1930. La dificultad para respirar es el síntoma más grave y es el resultado de infecciones pulmonares frecuentes que se tratan con antibióticos y otros medicamentos. Otros síntomas (como infecciones sinusales, crecimiento deficiente e infertilidad) afectan otras partes del cuerpo. La FQ es causada por una mutación en el gen de la proteína del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). Esta proteína es necesaria para regular los componentes del sudor, los líquidos digestivos y la mucosidad. CFTR regula el movimiento de iones de cloruro y sodio a través de las membranas epiteliales, como los epitelios alveolares ubicados en los pulmones. La mayoría de las personas sin FQ tienen dos copias funcionales del gen CFTR, y ambas copias deben faltar para que se desarrolle la FQ, debido a la naturaleza recesiva del trastorno. La FQ se desarrolla cuando ninguna de las copias funciona normalmente (como resultado de una mutación) y, por lo tanto, tiene una herencia autosómica recesiva. Estudios en mastocitos en fibrosis quística y fibrosis pulmonar idiopática, enfermedades que tienen fibrosis pulmonar periférica como una característica patológica significativa (Andersson y

50

55

60

col. (2011) "Activated MC(TC) mast cells infiltrate diseased lung areas in cystic fibrosis and idiopathic pulmonary fibrosis" *Respiratory Research* 12(1), 139). Aunque la FQ y la FPI tienen diferentes etiologías, las características patológicas básicas de las lesiones fibróticas incluyen el depósito excesivo de colágeno.

5 En algunos sujetos, la inflamación pulmonar crónica y la fibrosis se desarrollan sin una causa identificable. La mayoría de estos sujetos tienen una afección llamada fibrosis pulmonar idiopática (FPI), FPI por sus siglas en inglés). La FPI es una fibrosis pulmonar crónica progresiva de etiología desconocida. La prednisona es el tratamiento habitual para la FPI, pero puede tratarse con otras terapias inmunosupresoras con el objetivo de reducir la inflamación que es el prelude de la fibrosis pulmonar. Aunque la prednisona tiene un efecto medible modesto en la mejora de la función pulmonar, la escasa evidencia de su eficacia a largo plazo, así como las preocupaciones sobre su seguridad, limitan su uso. De hecho, la mayoría de los fármacos inmunosupresores tienen pocos efectos terapéuticos y el trasplante de pulmón puede ser necesario. Desafortunadamente, los trasplantes tienen un éxito limitado en pacientes con enfermedad larga en etapa terminal y el tiempo medio de supervivencia con los pacientes es de cuatro a seis años después del diagnóstico. Como tal, existe la necesidad de un tratamiento novedoso, pero eficaz para la FPI.

15 Se están llevando a cabo algunos ensayos clínicos con fármacos candidatos que abordan específicamente la inhibición o la ralentización de la fibrosis en los pulmones, como el IFN- γ y el micofenolato mofetilo. Otros ejemplos incluyen: pirfenidona cuyo mecanismo de acción no está bien definido, pero parece reducir FCTC (CTGF) por sus siglas en inglés) y ha mostrado algunos resultados en la fase clínica; los ácidos bifencilcarboxílicos sustituidos que funcionan como antagonistas del receptor del ácido lisofosfatídico y muestran una actividad antifibrótica significativa en el modelo estándar de ratón con fibrosis pulmonar (fibrosis pulmonar inducida por bleomicina). Como tal, se reporta que este compuesto está en ensayos clínicos para el tratamiento de la FPI. La inhibición de las enzimas proteína quinasa con fármacos candidatos activos por vía oral o el tratamiento con antioxidantes activos por vía oral proporcionan dos enfoques de tratamiento para la fibrosis pulmonar: inhibidores de quinasas múltiples (como nintedanib) e inhibidores de JNK (quinasas) (como tanzisertib). Además, los fármacos candidatos para la FPI incluyen antioxidantes N-acetilcisteína. Sin embargo, hasta la fecha, el progreso de los inhibidores de la proteína quinasa y los antioxidantes ha sido cuestionable para el tratamiento de la FPI debido a problemas de toxicidad y/o eficacia. Las enzimas proteína quinasa y los receptores asociados son ubicuos entre las poblaciones de células normales y enfermas, por lo que la inhibición puede dar como resultado una toxicidad que surge, en particular, entre las poblaciones de células que proliferan rápidamente.

Además, se están realizando ensayos clínicos con anticuerpos monoclonales que se dirigen a diferentes proteínas profibróticas (citocinas (CTGF, TGF- β , MCP-1, IL-4 e IL-13), integrinas (α v β 6) y enzimas (enzima LOXL2) para el tratamiento de la FPI. Sin embargo, varios problemas están asociados con el desarrollo y el uso de anticuerpos monoclonales para el tratamiento de la FPI (que se aplican a otras proteínas recombinantes) que incluyen toxicidad (incluida la inmunogenicidad de las proteínas), dificultad de fabricación (consistencia de los lotes, aumento de escala, gasto) y administración (necesidad de refrigeración, no activa por vía oral).

Además, aunque los ensayos de investigación están en curso, no hay evidencia de que ningún medicamento pueda ayudar significativamente a esta afección. El trasplante de pulmón es la única opción terapéutica disponible en casos graves. Desafortunadamente, los trasplantes tienen un éxito limitado en pacientes con enfermedad pulmonar terminal. Como tal, existe la necesidad de tratamientos novedosos, pero eficaces para la FPI. Por lo tanto, existe la necesidad de novedosos compuestos sintéticos (de fácil fabricación) eficaces, pero que sean administrados convenientemente (activos por vía oral).

45 **Fibrosis hepática**

La fibrosis de hígado o la fibrosis hepática es la acumulación excesiva de proteínas de la matriz extracelular (incluido el colágeno) y el procedimiento de cicatrización posterior, que se produce en la mayoría de las enfermedades hepáticas crónicas. Con el tiempo, la fibrosis hepática avanzada produce cirrosis del hígado. La cirrosis es la fase final de la enfermedad hepática crónica y generalmente es irreversible con un pronóstico desfavorable a largo plazo. En la etapa avanzada, la única opción es el trasplante de hígado. El riesgo de cáncer de hígado aumenta significativamente con la cirrosis y la cirrosis puede considerarse una afección premaligna (carcinoma hepatocelular). De hecho, la cirrosis y el cáncer de hígado se encuentran entre las diez causas de muerte en todo el mundo. Como tal, existe la necesidad de un tratamiento novedoso, pero eficaz para la fibrosis hepática y la posterior cirrosis del hígado. Desafortunadamente, hay pocas opciones de tratamiento disponibles y la mayoría de las veces el tratamiento consiste en abordar las causas y/o los síntomas de la cirrosis hepática. Ningún tratamiento curará la fibrosis hepática posterior a la cicatrización y la cirrosis. El trasplante de hígado es el único tratamiento disponible para pacientes con fase avanzada de fibrosis. Por lo tanto, se necesitan procedimientos alternativos que sean menos intrusivos para curar, tratar, retardar la progresión o impedir la fibrosis hepática.

La acumulación de líquido en el abdomen (ascitis) es un problema común asociado con la cirrosis hepática. Las opciones de tratamiento incluyen una dieta baja en sodio, diuréticos y la eliminación de líquidos mediante la inserción

de una aguja en la cavidad abdominal (paracentesis). La cirrosis del hígado es causada por el abuso del alcohol, la hepatitis viral (B, C y D), la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA, NAFLD por sus siglas en inglés) asociada con la obesidad, la diabetes, la desnutrición proteica, la enfermedad arterial coronaria, los corticosteroides, la hepatitis autoinmune, enfermedades hereditarias (fibrosis quística, deficiencia de alfa-1-antitripsina, etc.), cirrosis biliar primaria, reacción al fármaco y exposición a toxinas.

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

20 **Fibrosis**

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

La formación de cicatrices como parte del procedimiento de cicatrización de la herida y que acompaña a la fibrosis es particularmente indeseable desde una perspectiva cosmética durante la fibrosis de la piel, especialmente cuando las cicatrices se forman en la cara y/o en otras partes expuestas del cuerpo. La esclerodermia se refiere a la fibrosis de la piel; esclerótica significa *dura* y derma significa *piel*. Sin embargo, la fibrosis de la piel puede tener importantes consecuencias para la salud, especialmente si es parte de la esclerodermia sistémica. Esta última se refiere a una enfermedad del tejido conectivo de etiología autoinmune. Mientras que la esclerodermia cutánea limitada está restringida a la piel de la cara y los pies, la esclerodermia cutánea difusa incluye más de la piel y puede progresar hacia los órganos viscerales.

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

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

Fibrosis cardíaca

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

La fibrosis cardíaca también puede referirse a un engrosamiento anormal de las válvulas cardíacas debido a la proliferación inadecuada de los fibroblastos cardíacos, pero más comúnmente se refiere a la proliferación de los

fibroblastos en el músculo cardíaco. Las células de fibrocitos normalmente secretan colágeno y sirven para proporcionar soporte estructural para el corazón. Cuando se activa en exceso, este procedimiento causa engrosamiento y fibrosis de la válvula, con tejido blanco que se acumula principalmente en la válvula tricúspide, pero también se produce en la válvula pulmonar. El engrosamiento y la pérdida de flexibilidad pueden conducir con el tiempo a la disfunción valvular y la insuficiencia cardíaca derecha.

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

El documento WO 03/043625 A1 describe ácidos (R) y (S) 2-aril-propiónicos, y composiciones farmacéuticas que los contienen. El documento WO 03/043625 A1 enseña que estas composiciones son útiles para inhibir la activación quimiotáctica de neutrófilos (leucocitos PMN) inducidos por la interacción de la interleucina-8 (IL-8) con los receptores de membrana CXCR1 y CXCR2. Además, el documento WO 03/043625 A1 explica que los enantiómeros (R) de dichos ácidos carecen de actividad inhibidora de la ciclooxigenasa y son particularmente útiles en el tratamiento de patologías dependientes de neutrófilos como psoriasis, colitis ulcerosa, melanoma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), penfigoide ampolloso, artritis reumatoide, fibrosis idiopática, glomerulonefritis y en la prevención y tratamiento de daños causados por isquemia y reperfusión.

El documento WO 2010/127440 A1 describe compuestos aromáticos sustituidos y sus usos farmacéuticos. Del mismo modo, el documento WO 2010/127448 A1 describe sales del ácido 3-pentilfenilacético y sus usos farmacéuticos. En particular, el documento WO 2010/127440 A1 y el documento WO 2010/127448 A1 describen que los compuestos descritos en ellos pueden usarse para impedir y/o tratar diversas enfermedades y afecciones en sujetos, incluyendo la prevención o el tratamiento de (i) trastornos sanguíneos, (ii) trastornos renales, nefropatías o complicaciones de trastornos renales; (iii) enfermedades relacionadas con la inflamación; y/o (iv) trastornos relacionados con el estrés oxidativo.

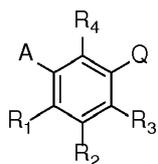
Moriconi y col. ("Design of noncompetitive interleukin-8 inhibitors acting on CXCR1 and CXCR2" *J Med Chem.* 23 de agosto de 2007;50(17):3984-4002) describe que las quimiocinas CXCL8 y CXCL1 juegan un papel clave en el reclutamiento de neutrófilos en el sitio de la inflamación. CXCL8 se une a dos receptores de membrana, CXCR1 y CXCR2, mientras que CXCL1 es un agonista selectivo para CXCR2. Moriconi y col. analizan los resultados de los estudios SAR basados en modelos para la identificación de inhibidores duales potentes, y tres compuestos que comparten un resto triflato común se identifican como potenciales conductores con características farmacocinéticas optimizadas.

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

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Sorpresivamente, los inventores han determinado que los compuestos descritos en este documento muestran actividad antifibrótica en los pulmones, el hígado, la piel y el corazón. Sabiendo que los compuestos descritos en este documento tienen un buen perfil de seguridad, los inventores concluyeron que los compuestos descritos en este documento son excelentes candidatos a fármacos para la prevención/tratamiento de la fibrosis pulmonar, la fibrosis hepática, la fibrosis de la piel y la fibrosis cardíaca. Fibrosis cardíaca y fibrosis del corazón se usan indistintamente en el presente documento y están destinadas a designar lo mismo.

Más particularmente, la presente invención se refiere a un compuesto para su uso para prevenir y/o ralentizar la progresión y/o el tratamiento de una enfermedad fibrótica que es fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis cutánea o fibrosis cardíaca, y la fibrosis cutánea se selecciona de cicatrización, cicatrización hipertrófica, cicatrices queloides y trastorno fibrótico dérmico, y la fibrosis cardíaca es cardiomiopatía. El compuesto es un compuesto representado por la fórmula:



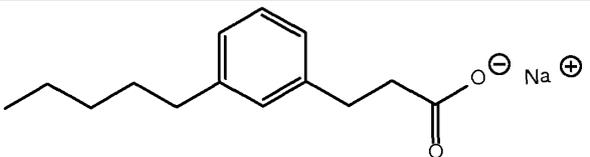
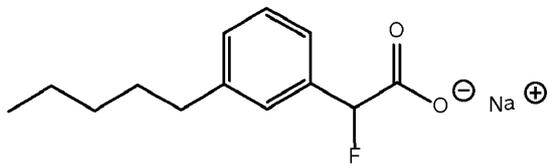
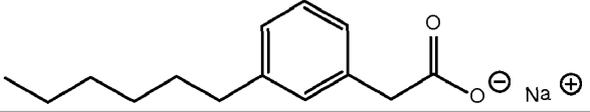
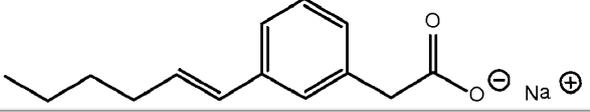
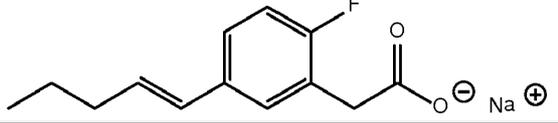
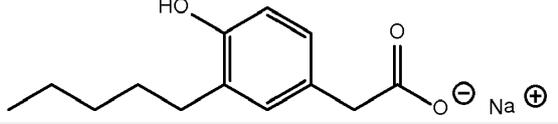
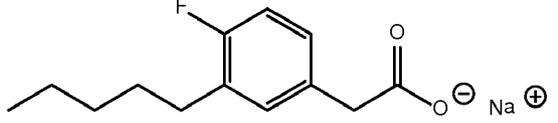
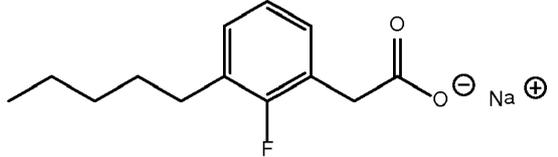
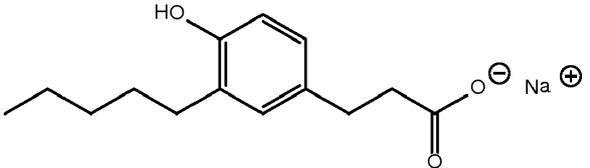
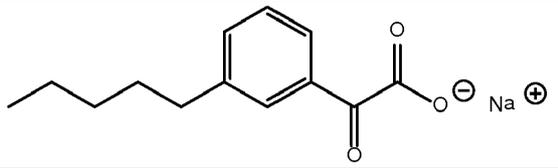
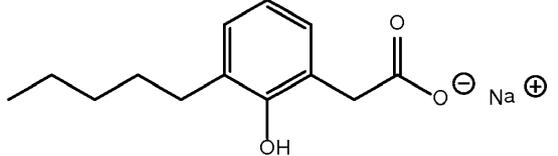
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

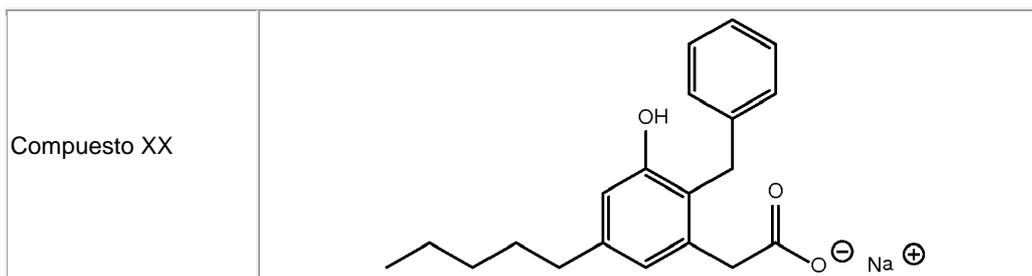
- 5 A es alquilo C₅, alquilo C₆, alquenilo C₅, alquenilo C₆, C(O)-(CH₂)_n-CH₃ o CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃ donde n es 3 o 4; o es preferentemente alquilo C₅, alquenilo C₅, C(O)-(CH₂)_n-CH₃ o CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃ donde n es 3; o es preferentemente alquilo C₆, alquenilo C₆, C(O)-(CH₂)_n-CH₃ o CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃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

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

Según una realización preferida de la invención, el compuesto es uno de los siguientes compuestos:

Compuesto I	
Compuesto II	
Compuesto III	
Compuesto IV	
Compuesto V	
Compuesto VI	

Compuesto VII	
Compuesto IX	
Compuesto XI	
Compuesto XII	
Compuesto XIII	
Compuesto XIV	
Compuesto XV	
Compuesto XVI	
Compuesto XVII	
Compuesto XVIII	
Compuesto XIX	



En una realización, la enfermedad fibrótica es la fibrosis pulmonar. En esta realización, el compuesto se usa en una cantidad terapéuticamente efectiva que está preferentemente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 mg/kg, y preferentemente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 mg/kg. El compuesto es preferentemente para uso oral. El sujeto es preferentemente un ser humano. Según una realización preferida de la invención, la fibrosis pulmonar es fibrosis pulmonar idiopática, sarcoidosis, fibrosis quística, fibrosis pulmonar familiar, silicosis, asbestosis, neumoconiosis de los trabajadores del carbón, neumoconiosis por carbón, neumonitis por hipersensibilidad, fibrosis pulmonar causada por inhalación de polvo inorgánico, fibrosis pulmonar causada por un agente infeccioso, fibrosis pulmonar causada por la inhalación de gases nocivos, aerosoles, polvos químicos, humos o vapores, enfermedad pulmonar intersticial inducida por fármacos o hipertensión pulmonar.

En una realización, la enfermedad fibrótica es la fibrosis hepática. En esta realización, el compuesto se usa en una cantidad terapéuticamente efectiva que preferentemente está entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 mg/kg. El compuesto es preferentemente para uso oral. El sujeto es preferentemente ser humano. Según una realización preferida de la invención, la fibrosis hepática es el resultado de una enfermedad hepática crónica, infección por el virus de la hepatitis B, infección por el virus de la hepatitis C, infección por el virus de la hepatitis D, esquistosomiasis, enfermedad hepática alcohólica o esteatohepatitis no alcohólica, obesidad, diabetes, desnutrición proteica, enfermedad de las arterias coronarias, hepatitis autoinmune, fibrosis quística, deficiencia de alfa-1-antitripsina, cirrosis biliar primaria, reacción a medicamentos y exposición a toxinas.

En una realización, la enfermedad fibrótica es la fibrosis de la piel. En esta realización, el compuesto es preferentemente para uso tópico u oral. Cuando se administra tópicamente, el compuesto se usa en una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto que preferentemente está entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 10% (p/p). El sujeto es preferentemente ser humano. Cuando se administra por vía oral, el compuesto se usa en una cantidad terapéuticamente efectiva que está preferentemente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 mg/kg y el sujeto es humano. Dicha cicatrización puede derivarse de una quemadura, un trauma, una lesión quirúrgica, una radiación o una úlcera. Dicha úlcera puede ser una úlcera del pie diabético, una úlcera venosa de la pierna o una úlcera por presión.

En una realización, la enfermedad fibrótica es la fibrosis cardíaca. En esta realización, el compuesto se usa en una cantidad terapéuticamente efectiva que está preferentemente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 mg/kg, y preferentemente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 mg/kg. El compuesto es preferentemente para uso oral. El sujeto es preferentemente un ser humano.

Además de las realizaciones previas de dosificaciones, para todas las enfermedades fibróticas mencionadas anteriormente, cuando el compuesto de la presente invención es para uso tópico por un humano, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto corresponde preferentemente entre 0,01 y 10% (p/p), o entre 0,1 a 10% (p/p), o entre 1,0 a 10% (p/p), entre 0,1 a 5% (p/p), o entre 1,0 a 5% (p/p). En todas las enfermedades fibróticas mencionadas anteriormente, cuando el compuesto de la presente invención es para uso oral por un humano, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto corresponde preferentemente entre 1 y 50 mg/kg, o entre 1 y 25 mg/kg, o entre 1 a 10 mg/kg, entre 5 a 25 mg/kg, o entre 10 a 20 mg/kg.

La descripción también describe un método para antagonizar la secreción de colágeno o la deposición de colágeno en un órgano, como el pulmón, el hígado, la piel o el corazón, de un mamífero que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, como se definió anteriormente, al mamífero que lo necesita, en el que el órgano es pulmón, hígado, piel o corazón. El mamífero que lo necesita es un mamífero que está sujeto a una excesiva secreción de colágeno o depósito de colágeno en un órgano como el pulmón, el hígado, la piel o el corazón. Por lo general, la secreción excesiva de colágeno o el depósito de colágeno en un órgano se debe a una lesión o un insulto. Dichas lesiones e insultos son específicos de un órgano y se describen en este documento en detalle en la sección de antecedentes y en la memoria descriptiva completa. La cantidad terapéuticamente efectiva descrita en detalle anteriormente en este documento también se aplica al presente procedimiento para antagonizar la secreción de colágeno o el depósito de colágeno en un órgano. La vía de administración descrita en este documento

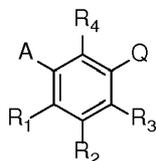
también se aplica al presente procedimiento. El compuesto se administra preferentemente durante un período de tiempo suficiente para antagonizar el nivel de depósito de colágeno en el órgano, total o parcialmente. El término "antagonizar" usado en este documento pretende significar "disminuir" o "reducir". Un período de tiempo suficiente puede ser durante una semana, o entre 1 semana y 1 mes, o entre 1 y 2 meses, o 2 meses o más. Para la afección crónica, el compuesto puede administrarse ventajosamente durante un período de vida útil.

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

El compuesto de la presente invención puede usarse en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva del segundo compuesto donde el segundo compuesto es preferentemente un agente terapéutico conocido por ser efectiva para prevenir o el tratamiento o potencialmente prevenir o tratar una fibrosis pulmonar, una fibrosis hepática o fibrosis cutánea. El compuesto puede usarse en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva del segundo compuesto, el segundo compuesto es un fármaco inmunosupresor, un fármaco antiinflamatorio, una citocina, un anticuerpo monoclonal, un inhibidor de tirosina quinasa de múltiples receptores, un antioxidante, un inhibidor de enzima, un inhibidor de la integrina, un modulador del receptor de lípidos o una tiazolidiona.

En una realización preferida donde la enfermedad fibrótica es fibrosis pulmonar, el compuesto descrito en la presente invención se usa en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de pirfenidona. En este caso, el compuesto preferido es el Compuesto I. En el caso de que el sujeto afectado por la fibrosis pulmonar sea un humano, la cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto I está entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 mg/kg, o entre aproximadamente 1 y 25 mg/kg, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 mg/kg, entre aproximadamente 5 y aproximadamente 25 mg/kg, o entre aproximadamente 10 y aproximadamente 20 mg/kg y la pirfenidona está entre aproximadamente 10 mg/kg y aproximadamente 40 mg/kg, o entre aproximadamente 1,0 g/día y aproximadamente 2,5 g/día, cuando se administra por vía oral. La combinación del compuesto descrito aquí y el segundo agente terapéutico se puede administrar en una sola preparación o en preparaciones separadas.

La descripción también describe un kit para prevenir y/o ralentizar la progresión y/o tratar la enfermedad fibrótica en un sujeto que lo necesita. El kit comprende un compuesto representado por la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

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

- 5
- 1) $(\text{CH}_2)_m \text{C}(\text{O})\text{OH}$ donde m es 1 o 2,
 - 2) $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OH}$,
 - 3) $\text{C}(\text{CH}_3)_2 \text{C}(\text{O})\text{OH}$,
 - 4) $\text{CH}(\text{F})-\text{C}(\text{O})\text{OH}$,
 - 5) $\text{CF}_2-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, o
 - 6) $\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{OH}$;

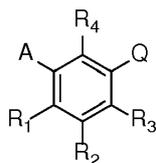
e instrucciones para administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto al sujeto que padece dicha enfermedad fibrótica, en donde la enfermedad fibrótica es fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis cardíaca o fibrosis cutánea.

15 Cuando la enfermedad fibrótica es fibrosis pulmonar, fibrosis cardíaca o fibrosis hepática, el kit preferentemente comprende además instrucciones para administrar entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 mg/kg del compuesto diariamente y por vía oral al sujeto que es un humano. El kit también puede comprender instrucciones para administrar cualquiera de las cantidades terapéuticamente efectivas descritas anteriormente del compuesto para administración oral.

20 Cuando la enfermedad fibrótica es fibrosis de la piel, el kit comprende además preferentemente instrucciones para administrar entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 10% (p/p) del compuesto diariamente y tópicamente al sujeto que es un ser humano; o instrucciones para administrar entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 mg/kg del compuesto diariamente y por vía oral al sujeto que es un ser humano. El kit también puede comprender instrucciones para administrar cualquiera de las cantidades terapéuticamente efectivas descritas anteriormente del compuesto para administración tópica.

25

La presente invención también se refiere a nuevos compuestos representados por la fórmula:

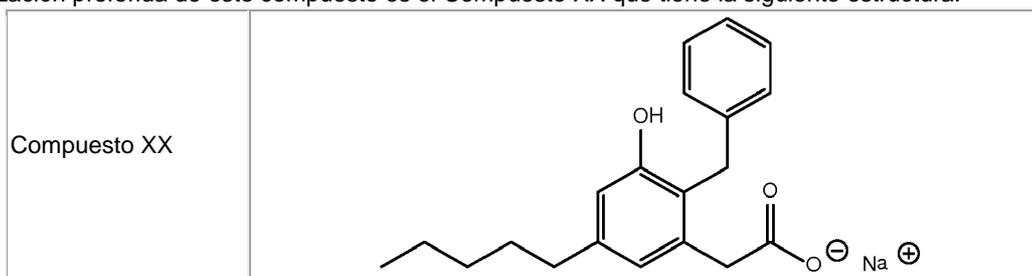


30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

- A es alquilo C₅, alquilo C₆, alquenido C₅, alquenido C₆, $\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ o $\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ donde n es 3 o 4;
- 35 R₁ es H, OH o F;
- R₂ es H, OH, F o $\text{CH}_2\text{-OH}$;
- R₃ es CH_2Ph ;
- R₄ es H, OH o F;
- Q es

- 40 1) $(\text{CH}_2)_m \text{C}(\text{O})\text{OH}$ donde m es 1 o 2,
- 2) $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OH}$,
- 3) $\text{C}(\text{CH}_3)_2 \text{C}(\text{O})\text{OH}$,
- 4) $\text{CH}(\text{F})-\text{C}(\text{O})\text{OH}$,
- 45 5) $\text{CF}_2-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, o
- 6) $\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{OH}$.

Una realización preferida de este compuesto es el Compuesto XX que tiene la siguiente estructura:



BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra la recuperación de la pérdida de peso corporal en el modelo de ratón con fibrosis pulmonar inducida por bleomicina después del tratamiento oral con el Compuesto I a una dosis de 100 y 200 mg/kg en comparación con el tratamiento oral con vehículo (agua) (Bleo).

La Figura 2 muestra una evaluación usando HEP (Hemalun con Eosina/Ploxina) y la tinción tricrómica de Masson de muestras histológicas de pulmones del modelo de ratón de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina después del tratamiento oral con el Compuesto I a una dosis de 100 y 200 mg/kg o tratamiento oral con vehículo (agua) (Bleo) que muestra una reducción significativa de las lesiones.

La Figura 3 presenta fotomicrografías de tejido pulmonar del modelo de ratón de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina después del tratamiento oral con el Compuesto I a una dosis de 100 y 200 mg/kg o tratamiento oral con vehículo (agua) (Bleo).

La Figura 4 representa el contenido de CTGF del tejido pulmonar del modelo de ratón de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina después del tratamiento oral con el Compuesto I a una dosis de 100 y 200 mg/kg o tratamiento oral con vehículo (agua) (Bleo). La RCP en tiempo real usando el ensayo de expresión génica CTGF TaqMan® de rata se normalizó al control endógeno Gapdh de rata.

La Figura 5 representa el contenido de IL-23p19 del tejido pulmonar del modelo de ratón de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina después del tratamiento oral con el Compuesto I a una dosis de 100 y 200 mg/kg o tratamiento oral con vehículo (agua) (Bleo). La RCP en tiempo real usando el ensayo de expresión génica IL-23p19 TaqMan® de rata se normalizó al control endógeno Gapdh de rata.

La Figura 6 representa el contenido de Colágeno 1 del tejido pulmonar del modelo de ratón de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina después del tratamiento oral con el Compuesto I a una dosis de 100 y 200 mg/kg o tratamiento oral con vehículo (agua) (Bleo). La RCP en tiempo real usando el ensayo de expresión génica Colágeno 1 TaqMan® de rata normalizado al control endógeno Gapdh de rata.

La Figura 7 muestra el porcentaje de pulmones afectados por bleomicina del modelo de ratón de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina después del tratamiento oral con Compuesto I (200 mg/kg), pirfenidona (400 mg/kg), la combinación del Compuesto I (200 mg/kg) y pirfenidona (400 mg/kg), o con vehículo (agua) (Bleo).

La Figura 8 representa el puntaje de lesión histológica de los pulmones afectados por bleomicina del modelo de ratón con fibrosis pulmonar inducida por bleomicina después del tratamiento oral con Compuesto I (200 mg/kg), pirfenidona (400 mg/kg), la combinación del Compuesto I (200 mg/kg) y pirfenidona (400 mg/kg), o tratamiento oral con vehículo (agua) (Bleo); y de tejido pulmonar de ratón normal (sin bleomicina) (Control).

La Figura 9 muestra el puntaje de las lesiones según lo determinado por el porcentaje de infiltración de leucocitos (zona inflamatoria) multiplicado por el porcentaje de colágeno encontrado en el infiltrado de leucocitos y cuantificado por histomorfometría usando tinción tricrómica de Masson en pulmones afectados por bleomicina del modelo de ratón de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina después del tratamiento oral con el Compuesto I (200 mg/kg), pirfenidona (400 mg/kg), la combinación del Compuesto I (200 mg/kg) y pirfenidona (400 mg/kg), o tratamiento oral con vehículo (agua) (Bleo); y de tejido pulmonar de ratón normal (sin bleomicina) (Simulado).

La Figura 10 presenta fotomicrografías de tejido pulmonar del modelo de ratón de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina teñido con HEP después del tratamiento oral con Compuesto I (200 mg/kg), pirfenidona (400 mg/kg), la combinación del Compuesto I (200 mg/kg) y pirfenidona (400 mg/kg), o tratamiento oral con vehículo (agua) (Bleo).

La Figura 11 representa la clasificación visual de la fibrosis pulmonar determinada por la puntuación de Ashcroft de los pulmones del modelo de ratón de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina después del tratamiento oral con el Compuesto I (200 mg/kg), pirfenidona (400 mg/kg), la combinación del Compuesto I (200 mg/kg) y pirfenidona (400 mg/kg), o tratamiento oral con vehículo (agua) (Bleo); y de tejido pulmonar de ratón normal (sin bleomicina) (Control).

La Figura 12 muestra el contenido de ARNm de TGF-β del tejido pulmonar del modelo de ratón de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina después del tratamiento oral con Compuesto I (200 mg/kg), pirfenidona (400 mg/kg), la combinación del Compuesto I (200 mg/kg) y pirfenidona (400 mg/kg), o tratamiento oral con vehículo (agua) (Bleo); y de tejido pulmonar de ratón normal (sin bleomicina) (Control).

La Figura 13 muestra el contenido de ARNm de CTGF del tejido pulmonar del modelo de ratón de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina después del tratamiento oral con Compuesto I (200 mg/kg), pirfenidona (400 mg/kg), la

combinación del Compuesto I (200 mg/kg) y pirfenidona (400 mg/kg), o tratamiento oral con vehículo (agua) (Bleo); y de tejido pulmonar de ratón normal (sin bleomicina) (Control).

La Figura 14 muestra el contenido de ARNm de IL-23p19 del tejido pulmonar del modelo de ratón con fibrosis pulmonar inducida por bleomicina después del tratamiento oral con Compuesto I (200 mg/kg), pirfenidona (400 mg/kg), la combinación del Compuesto I (200 mg/kg) y pirfenidona (400 mg/kg), o tratamiento oral con vehículo (agua) (Bleo); y de tejido pulmonar de ratón normal (sin bleomicina) (Control).

La Figura 15 muestra el contenido de ARNm de IL-6 del tejido pulmonar del modelo de ratón de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina después del tratamiento oral con Compuesto I (200 mg/kg), pirfenidona (400 mg/kg), la combinación del Compuesto I (200 mg/kg) y pirfenidona (400 mg/kg), o tratamiento oral con vehículo (agua) (Bleo); y de tejido pulmonar de ratón normal (sin bleomicina) (Control).

La Figura 16 muestra el contenido de ARNm de Colágeno 1 del tejido pulmonar del modelo de ratón con fibrosis pulmonar inducida por bleomicina después del tratamiento oral con Compuesto I (200 mg/kg), pirfenidona (400 mg/kg), la combinación del Compuesto I (200 mg/kg) y pirfenidona (400 mg/kg), o tratamiento oral con vehículo (agua) (Bleo); y de tejido pulmonar de ratón normal (sin bleomicina) (control).

La Figura 17 muestra el contenido de ARNm de Fibronectina (FN-1) del tejido pulmonar del modelo de ratón de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina después del tratamiento oral con Compuesto I (200 mg/kg), pirfenidona (400 mg/kg), la combinación del Compuesto I (200 mg/kg) y pirfenidona (400 mg/kg), o tratamiento oral con vehículo (agua) (Bleo); y de tejido pulmonar de ratón normal (sin bleomicina) (Control).

La Figura 18 muestra el contenido de ARNm de Colágeno 3 del tejido pulmonar del modelo de ratón con fibrosis pulmonar inducida por bleomicina después del tratamiento oral con Compuesto I (200 mg/kg), pirfenidona (400 mg/kg), la combinación del Compuesto I (200 mg/kg) y pirfenidona (400 mg/kg), o tratamiento oral con vehículo (agua) (Bleo); y de tejido pulmonar de ratón normal (sin bleomicina) (Control).

La Figura 19 muestra el nivel de hidroxiprolina en el hígado del modelo de ratón de fibrosis hepática inducida por CCl₄ después de la administración por vía oral diaria con el Compuesto I, o la administración por vía oral con vehículo (agua) (CCl₄); y en hígado de ratón normal (sin CCl₄) (Control).

La Figura 20 muestra el nivel de colágeno en el hígado del modelo de ratón de fibrosis hepática inducida por CCl₄ después de la administración por vía oral diaria con el Compuesto I, o la administración por vía oral con vehículo (agua) (CCl₄).

La Figura 21 representa fotomicrografías de hígado del modelo de ratón de fibrosis hepática inducida por CCl₄ después de la administración oral diaria con el Compuesto I (200 mg / kg), o administración oral con vehículo (agua) (CCl₄); y en hígado de ratón normal (sin CCl₄) (Control).

La Figura 22 muestra el porcentaje de contenido de colágeno sobre el área hepática total, determinado por histomorfometría (tinción tricrómica de Masson), en hígado del modelo de ratón de fibrosis hepática inducida por CCl₄ después de la administración por vía oral diaria con el Compuesto I y el Compuesto V a dosis de 100 mg/kg y 200 mg/kg al día, o administración por vía oral con vehículo (agua) (CCl₄).

La Figura 23 muestra el contenido de ARNm de CTGF en fibroblastos dérmicos humanos normales (FDHN) cultivados con el Compuesto I (0,5 mM) solo, TGF-β solo o en combinación, o sin él (sin tratamiento). La RCP en tiempo real usando el ensayo de expresión génica TaqMan® de CTGF humano se normalizó al control endógeno de GAPDH humano; referencia es células tratadas con TGF-β (RQ=1).

La Figura 24 muestra el contenido de ARNm de Colágeno 1 en fibroblastos dérmicos humanos normales (FDHN) cultivados con el Compuesto I (0,5 mM) solo, TGF-β solo o en combinación, o sin él (sin tratamiento). La RCP en tiempo real usando el ensayo de expresión génica TaqMan® de Colágeno 1 humano se normalizó al control endógeno de GAPDH humano; referencia es células tratadas con TGF-β (RQ=1).

La Figura 25 muestra el contenido de ARNm de α-SMA en fibroblastos dérmicos humanos normales (FDHN) cultivados con el Compuesto I (0,5 mM) solo, TGF-β solo o en combinación, o sin él (sin tratamiento). La RCP en tiempo real usando el ensayo de expresión génica TaqMan® de α-SMA humano se normalizó al control endógeno de GAPDH humano; referencia es células tratadas con TGF-β (RQ=1).

La Figura 26 representa un ensayo de rascado (ensayo de migración e invasión) de fibroblastos dérmicos humanos normales (FDHN) cultivados con y sin Compuesto I (0,5 mM) que muestra la reducción de la migración e invasión de las células tratadas al rascado.

La Figura 27 muestra que el uso de un catéter en ratas 5/6-Nx (NX con catéter) induce un aumento en el nivel de lesión cardíaca en comparación con las ratas 5/6-Nx no implantadas con un catéter (NX), y en comparación con las ratas no nefrectomizadas (Simulado).

5

La Figura 28 representa el nivel de lesión determinado por evaluación histológica (HPE y tinción tricrómica de Masson) en corazón de ratas 5/6 nefrectomizadas-cateterizadas (5/6-Nx) después de la administración intravenosa (iv) con el Compuesto I o la administración por vía oral (po) con el compuesto I en comparación con las ratas 5/6-Nx no tratadas (NX).

10

La Figura 29 representa el nivel de inflamación en el corazón de ratas 5/6 nefrectomizadas-cateterizadas (5/6-Nx) después de la administración intravenosa (iv) con el Compuesto I o la administración por vía oral (po) con el Compuesto I en comparación con las ratas 5/6-Nx no tratadas (NX).

15 La Figura 30 representa el nivel de necrosis en el corazón de ratas 5/6 nefrectomizadas-cateterizadas (5/6-Nx) después de la administración intravenosa (iv) con el Compuesto I o la administración por vía oral (po) con el Compuesto I en comparación con las ratas 5/6-Nx no tratadas (NX).

20 La Figura 31 representa el contenido de hidroxiprolina (colágeno) en el corazón de ratas 5/6 cateterizadas nefrectomizadas (5/6 Nx) después de la administración intravenosa (iv) con el Compuesto I o la administración por vía oral (po) con el Compuesto I en comparación con las ratas 5/6-Nx no tratadas (NX) y ratas no nefrectomizadas (Simulado).

25 La Figura 32 muestra microfotografías en una vista de aumento de 40X del corazón de ratas 5/6 nefrectomizadas-cateterizadas (5/6 Nx) tratadas con administración por vía oral del Compuesto I, y ratas 5/6-Nx no tratadas (NX).

La Figura 33 muestra microfotografías en una vista de aumento de 100X del corazón de ratas 5/6 nefrectomizadas-cateterizadas (5/6 Nx) tratadas con administración por vía oral del Compuesto I, y ratas 5/6-Nx no tratadas (NX).

30 La Figura 34 muestra microfotografías en una vista de aumento de 40X del corazón de ratas 5/6 nefrectomizadas-cateterizadas (5/6 Nx) tratadas con administración intravenosa del Compuesto I, y ratas 5/6-Nx no tratadas (NX).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

35 Tal como se usa en este documento, el término "alquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen cinco o seis átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo definidos anteriormente incluyen n-pentilo, n-hexilo, iso-pentilo, iso-hexilo, t-pentilo y t-hexilo. De manera similar, como se usa en este documento, el término "alqueno" pretende incluir grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada insaturados que tienen cinco o seis átomos de carbono, y en los que al menos dos átomos de carbono están unidos entre sí por un doble enlace, y tienen regioquímica E o Z y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de alqueno definidos anteriormente incluyen 1-pentenilo, 2-pentenilo, 1-hexenilo y 2-hexenilo.

Los compuestos descritos en esta invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos, ejes quirales y planos quirales, y pueden así dar lugar a enantiómeros, diastereoisómeros y otras formas estereoisoméricas y posteriormente pueden definirse en términos de estereoquímica absoluta tal como como (R)- o (S)-. Por lo tanto, la presente invención pretende incluir todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R) y (S) o (D) y (L) se pueden preparar usando tintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver usando técnicas convencionales, tales como HPLC de fase inversa. Las mezclas racémicas se pueden preparar y después se pueden separar en isómeros ópticos individuales o estos isómeros ópticos se pueden preparar mediante síntesis quiral. Los enantiómeros pueden resolverse mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, mediante la formación de sales diastereoisoméricas que luego pueden separarse mediante cristalización, cromatografía líquida-gaseosa o líquida, reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico de enantiómero.

55 Como se usa en este documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" pretende significar aquellas sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otra manera indeseables. Estas sales se derivan de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido orgánico. Las sales preparadas a partir de bases inorgánicas incluyen sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, manganeso, zinc, hierro y cobre. Las sales preparadas a partir de bases orgánicas incluyen, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y aminoácidos básicos (lisina, arginina e histidina). Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables también se describen, por ejemplo, en Berge y col., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66, 1-19 (1977). Las sales preferidas del compuesto descrito en esta invención son sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio; y más preferentemente sodio. Las sales

60

farmacéuticamente aceptables se pueden sintetizar a partir del compuesto precursor que contiene un resto ácido, por procedimientos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales se preparan haciendo reaccionar las formas de ácido libre de estos agentes con una cantidad estequiométrica de la base adecuada en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de agua/disolvente orgánico. Las sales se pueden preparar *in situ*, durante el aislamiento o purificación final del compuesto o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado descrito en esta invención en su forma de ácido libre con la base correspondiente deseada, y aislando la sal del producto.

Como se indica en esta invención anteriormente y se ejemplifica más adelante, el compuesto descrito en esta invención tiene propiedades farmacéuticas beneficiosas y puede tener aplicaciones farmacéuticas útiles en la prevención y/o tratamiento de diversas enfermedades y afecciones en un sujeto. Las aplicaciones médicas y farmacéuticas contempladas por los inventores incluyen aquellas que abordan la fibrosis pulmonar, la fibrosis hepática, la fibrosis cardíaca y la fibrosis cutánea.

El término "sujeto" incluye organismos vivos en los cuales puede ocurrir fibrosis pulmonar, o que son susceptibles a tal condición. El término "sujeto" incluye animales tales como mamíferos o aves. Preferentemente, el sujeto es un mamífero. Más preferentemente, el sujeto es un ser humano. Aún más preferentemente, el sujeto es un paciente humano que necesita tratamiento.

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

Los términos "tratamiento" o "tratar" de un sujeto incluyen la aplicación o administración de un compuesto descrito en esta invención a un sujeto (o la aplicación o administración de un compuesto descrito en esta invención a una célula o tejido de un sujeto) con el objetivo de retrasar, ralentizar, estabilizar, curar, cicatrizar, aliviar, mitigar, alterar, remediar, no empeorar, paliar o mejorar o afectar a la enfermedad o afección, el síntoma de la enfermedad o afección, o el riesgo (o la susceptibilidad a) de la enfermedad o afección. El término "tratar" se refiere a cualquier indicación de éxito en el tratamiento o la mejora de una lesión, patología o afección, incluyendo cualquier parámetro objetivo o subjetivo, tal como la disminución; remisión; reducción de la tasa de empeoramiento; disminución de la gravedad de la enfermedad; estabilización, disminución de los síntomas o hacer que la lesión, patología o afección sea más tolerable para el sujeto; ralentización en la tasa de degeneración o declive; hacer que el punto final de degeneración sea menos debilitante; mejorar el bienestar físico o mental de un sujeto.

La descripción describe métodos, compuestos, composiciones y kits para prevenir y/o tratar fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis cardíaca o fibrosis cutánea en un sujeto que lo necesite.

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

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

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

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

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

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

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

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

En general, los usos profilácticos y terapéuticos comprenden la administración de un compuesto como se describe en este documento a un sujeto, preferentemente un paciente humano que lo necesite.

60 Los compuestos descritos en esta invención pueden administrarse en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un segundo compuesto que puede estar comprendido en la misma composición farmacéutica o en una segunda composición farmacéutica. El segundo compuesto es ventajosamente un fármaco inmunosupresor que incluye ciclosporina, azatioprina, ciclofosfamida o micofenolato mofetilo; un fármaco antiinflamatorio que incluye un

corticosteroide (*por ejemplo* prednisona), una citoquina que incluye, pero no se limita a, interferón alfa, interferón gamma, interleuquina 12; un anticuerpo monoclonal que incluye, pero no se limita a CTGF, TGF- β , MCP-1, IL-4 e IL-13; un inhibidor de tirosina quinasa receptor múltiple que incluye nintedanib y el inhibidor de JNK (quinasa) tanzisertib (CC-930); un antioxidante tal como N-acetilcisteína, pirfenidona, vitamina E, S-adenosil metionina o penicilamina; un inhibidor enzimático que incluye, pero no se limita, a lisiloxidasa de tipo-2 (enzima LOXL2); un inhibidor de integrina tal como $\alpha_v\beta_6$; un modulador del receptor de lípidos que incluye antagonistas del receptor de ácido lisofosfatídico; pirfenidona, o una tiazolindiona.

La descripción también proporciona composiciones farmacéuticas y kits que comprenden uno o más de los compuestos descritos en esta invención. Como se indicó anteriormente en esta invención, los compuestos descritos en esta invención pueden ser útiles para prevenir y/o tratar la fibrosis pulmonar, la fibrosis hepática, la fibrosis auditiva y la fibrosis cutánea.

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

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

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

La fibrosis cardíaca puede llevar a un mal funcionamiento grave del corazón y a la muerte.

Como se usa en este documento, la expresión "*cantidad terapéuticamente efectiva*" se refiere a la cantidad de compuesto que, al administrarse a un sujeto para tratar o impedir un trastorno, enfermedad o afección particular, es suficiente para efectuar dicho tratamiento o prevención de ese trastorno, enfermedad o afección. Las dosificaciones y cantidades terapéuticamente eficaces pueden variar, por ejemplo, dependiendo de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del agente específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del sujeto, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción, y cualquier combinación de fármacos, si corresponde, el efecto que el médico desea que el compuesto tenga sobre el sujeto y las propiedades de los compuestos (*por ejemplo*, biodisponibilidad, estabilidad, potencia, toxicidad, etc.), y el trastorno o trastornos particulares de los que el sujeto padece. Además, la cantidad terapéuticamente efectiva que se administra por vía intravenosa puede depender de los parámetros sanguíneos del sujeto, *por ejemplo*, perfil lipídico, niveles de insulina, glucemia o metabolismo hepático. La cantidad terapéuticamente efectiva también variará de acuerdo con la gravedad del estado de la enfermedad, la función del órgano o la enfermedad o complicaciones subyacentes. Dichas dosis adecuadas pueden determinarse usando cualquier ensayo disponible que incluya los ensayos descritos en este documento. Cuando uno o más de los compuestos descritos en esta invención se va a administrar en seres humanos, un médico puede recetar, por ejemplo, una dosis relativamente baja al principio, aumentando posteriormente la dosis hasta que se obtenga una respuesta adecuada. La dosis para la administración por vía oral de los compuestos descritos en esta solicitud en un ser humano está entre 1 a 50 mg/kg, preferentemente 5 a 20 mg/kg, más preferentemente 5 a 15 mg/kg, también más preferentemente aproximadamente 1 a 10 mg/kg en humano. La dosis de administración tópica de los compuestos descritos en esta invención en seres humanos está entre el 0,01 y el 10 % (p/p), preferentemente del 0,1 al 5 % (p/p), y más preferentemente del 1 al 5 %. El metabolismo de un ratón elimina cualquier compuesto más rápido que el metabolismo humano, de modo que, para probar un compuesto en ratones, la dosis se puede multiplicar de 10 a 20 veces.

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

"Vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra un compuesto. El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a fármacos, medicamentos, ingredientes inertes, etc., que son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, incompatibilidad, inestabilidad, irritación y respuesta alérgica acorde con una razonable relación beneficio/riesgo. Preferentemente, se refiere a un compuesto o composición que es aprobado o autorizado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o que figura en la farmacopea de los EE. UU. u

- otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales y más particularmente en seres humanos. El vehículo farmacéuticamente aceptable puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (*por ejemplo*, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales. Los ejemplos adicionales de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: Agua para inyección USP;
- 5 vehículos acuosos tales como inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio e inyección de Ringer lactada; vehículos miscibles en agua tales como alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como aceite de maíz, aceite de algodón, aceite de maní, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato isopropílico y benzoato de bencilo. La prevención de la acción de los microorganismos se puede lograr mediante la adición de agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo,
- 10 parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y similares. En muchos casos, se incluyen agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio o polialcoholes tales como manitol y sorbitol en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede conseguirse incluyendo en la composición un agente que retrasa la absorción, por ejemplo, el monoestearato de aluminio o la gelatina.
- 15 En algunas realizaciones, la composición descrita en esta invención comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula de este documento anteriormente. Particularmente preferidas son las sales de sodio del ácido 3-pentilfenilacético, ácido 3-hidroxi-5-pentilfenilacético y ácido 3-fluoro-5-pentilfenilacético.

La descripción proporciona composiciones farmacéuticas para prevenir y/o tratar fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis cardíaca y fibrosis cutánea.

Los compuestos descritos en esta invención se pueden formular antes de la administración en composiciones farmacéuticas usando técnicas y procedimientos disponibles. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas se pueden formular de una manera adecuada para la administración por vía oral, intravenosa (iv), intramuscular (im),

25 depósito im, subcutánea (sc), depósito sc, sublingual, intranasal, intratecal, tópica o rectal.

Preferentemente, el(los) compuesto(s) descritos en esta invención se pueden administrar por vía oral o por vía tópica. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquier procedimiento bien conocido en la técnica de farmacia. Los procedimientos para preparar estas

30 formulaciones o composiciones incluyen la etapa de poner en asociación un compuesto descrito en esta invención con un vehículo farmacéuticamente aceptable (*por ejemplo*, un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable) y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación uniforme e íntimamente un compuesto descrito en esta invención con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si fuera necesario, moldeando el producto. La cantidad del agente

35 terapéutico en dichas composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación adecuada.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden estar en forma de cápsulas (*por ejemplo*, cápsula de gelatina con cubierta dura o blanda), sellos, píldoras, comprimidos, pastillas, polvos, gránulos, bolitas, grageas, *por ejemplo*, recubiertas (*por ejemplo*, con recubrimiento entérico) o sin recubrimiento, o como una solución o una

40 suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas o como enjuagues bucales conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de un compuesto descrito en esta invención como principio activo. Un compuesto descrito en esta invención también puede administrarse como un bolo, electuario o pasta, o puede incorporarse directamente en la dieta del sujeto. Además, en determinadas realizaciones, estas bolitas pueden formularse para (a) proporcionar una

45 liberación de fármaco instantánea o rápida (es decir, no tienen recubrimiento sobre ellos); (b) estar recubiertos, *por ejemplo*, para proporcionar una liberación sostenida del fármaco en el tiempo; o (c) estar recubiertos con un recubrimiento entérico para una mejor tolerabilidad gastrointestinal. El recubrimiento se puede lograr mediante procedimientos convencionales, típicamente con recubrimientos dependientes del tiempo o del pH, de tal forma que el compuesto o los compuestos descritos en esta invención se liberan en las proximidades de la ubicación deseada,

50 o en diversos momentos para extender la acción deseada. Dichas formas de dosificación incluyen típicamente uno o más de ftalato de acetato de celulosa, ftalato de polivinilacetato, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ceras y goma laca.

En formas de dosificación sólidas para la administración por vía oral, un compuesto descrito en esta invención se

55 puede mezclar con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato sódico o fosfato dicálcico, o cualquiera de los siguientes: cargas o extensores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol o ácido silícico; aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa o acacia; humectantes, tales como glicerol; agentes desintegrantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos, y carbonato de sodio; agentes retardantes de la

60 solución, tales como parafina; aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, y mezclas de los mismos; y agentes colorantes. En el caso de las cápsulas, comprimidos y

pastillas, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponadores. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden empelar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas duras y blandas usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular.

- 5 Las composiciones, perorales incluyen típicamente soluciones líquidas, emulsiones y suspensiones. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de tales composiciones son bien conocidos en la técnica. Los componentes típicos de los vehículos para jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones incluyen etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, sacarosa líquida, sorbitol y agua. Para una suspensión, los agentes suspensores típicos incluyen metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, tragacanto y alginato sódico; agentes
- 10 humectantes típicos incluyen lecitina y polisorbato 80; y conservantes típicos incluyen metil parabeno y benzoato de sodio. Las composiciones líquidas, perorales también pueden contener uno o más componentes tales como edulcorantes, agentes saporíferos, y colorantes descritos anteriormente.

- La preparación farmacéutica adecuada para su uso inyectable puede incluir soluciones acuosas estériles (cuando son solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la composición debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que exista facilidad de inyección. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar incorporando el agente terapéutico en la cantidad requerida en un disolvente adecuado con uno o
- 20 una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando el agente terapéutico en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los procedimientos de preparación son secado al vacío y liofilización que produce un polvo del principio activo (es decir, el agente terapéutico) más cualquier
- 25 ingrediente adicional deseado de una solución de forma estéril previamente de los mismos.

- También se proporcionan formulaciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración como un aerosol, por inhalación. Estas formulaciones comprenden una solución o suspensión del compuesto deseado de cualquier fórmula de este documento o una pluralidad de partículas sólidas de dicho compuesto o compuestos. Por ejemplo, se
- 30 espera que las sales metálicas de los compuestos descritos en esta invención tengan propiedades físico químicas susceptibles de la preparación de partículas finas de principio farmacéutico activo (PFA, API por sus siglas en inglés) para la administración por inhalación, pero no la forma de ácido libre de estos compuestos. La formulación deseada puede colocarse en una cámara pequeña y nebulizarse. La nebulización puede lograrse mediante aire comprimido o mediante energía ultrasónica para formar una pluralidad de gotículas líquidas o partículas sólidas que comprenden
- 35 los agentes o sales. Las gotitas líquidas o partículas sólidas deberían tener un tamaño de partícula en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 micrómetros. Las partículas sólidas pueden obtenerse procesando el agente sólido de cualquier fórmula descrita en este documento, o una sal del mismo, de cualquier manera adecuada conocida en la técnica, tal como mediante micronización. El tamaño de las partículas sólidas o gotitas será, por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 micrómetros. En este sentido, los nebulizadores comerciales están
- 40 disponibles para lograr este propósito. Una formulación farmacéutica adecuada para la administración como un aerosol puede estar en forma de un líquido, la formulación comprenderá un agente soluble en agua de cualquier Fórmula descrita en el presente documento, o una sal del mismo, en un vehículo que comprende agua. Puede estar presente un tensioactivo que disminuye la tensión superficial de la formulación lo suficiente como para dar como resultado la formación de gotículas dentro del intervalo de tamaño deseado al someterse a nebulización.

- 45 Las composiciones descritas en esta invención también pueden administrarse tópicamente a un sujeto, *por ejemplo*, mediante la colocación directa o la extensión de la composición sobre el tejido epidérmico o epitelial del sujeto, o por vía transdérmica a través de un "parche". Dichas composiciones incluyen, por ejemplo, lociones, cremas, soluciones, geles, emulsiones y sólidos. Estas composiciones tópicas pueden comprender una cantidad efectiva, generalmente
- 50 de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 10 % (p/p), o de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % (p/p), o de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 5 % (p/p), de un compuesto descrito en esta invención. Los vehículos adecuados para la administración tópica típicamente permanecen en su lugar sobre la piel como una película continua, y se resisten a eliminarse por sudoración o inmersión en agua. Generalmente, el vehículo es de naturaleza orgánica y capaz de dispersar o disolver en el mismo el agente terapéutico. El vehículo puede incluir
- 55 emolientes, emulsionantes, agentes espesantes y disolventes farmacéuticamente aceptables. El transportista puede incluir vernix. La formulación tópica incluye uno o más excipientes tales como protectores, adsorbentes, demulcentes, emolientes, conservantes, antioxidantes, humectantes, agentes tamponadores, agentes solubilizantes, agentes de penetración de la piel y tensioactivos. Los protectores y adsorbentes adecuados incluyen polvos secantes, esterato de zinc, colodión, dimeticona, siliconas, carbonato de zinc, gel de aloe vera y otros productos de aloe, aceite de
- 60 vitamina E, alantoína, glicerina, petrolato y óxido de zinc. Los demulcentes adecuados incluyen benzoína hidroxipropilmetilcelulosa y alcohol polivinílico. Los emolientes adecuados incluyen grasas y aceites animales y vegetales, alcohol miristílico, alumbre y acetato de aluminio. Los conservantes adecuados incluyen compuestos de amonio cuaternario, tales como cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cetrimida, cloruro de dequalinio y

cloruro de cetilpiridinio; agentes mercuriales, tales como nitrato fenilmercúrico, acetato fenilmercúrico y timerosal; agentes alcohólicos, por ejemplo, clorobutanol, alcohol feniletílico y alcohol bencilico; ésteres antibacterianos, por ejemplo, ésteres de ácido parahidroxibenzoico; y otros agentes antimicrobianos tales como clorhexidina, clorocresol, ácido benzoico y polimixina. Los antioxidantes adecuados incluyen ácido ascórbico y sus ésteres, bisulfito de sodio, 5 hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, tocoferoles y agentes quelantes como EDTA y ácido cítrico. Los humectantes adecuados incluyen glicerina, sorbitol, polietilenglicoles, urea y propilenglicol. Los agentes tamponadores adecuados para su uso con los compuestos definidos en esta invención incluyen tampones de acetato, tampones de citrato, tampones de fosfato, tampones de ácido láctico y tampones de borato. Los agentes solubilizantes adecuados incluyen cloruros de amonio cuaternario benzoato de bencilo, lecitina y polisorbatos. Los agentes de penetración de 10 la piel adecuados incluyen alcohol etílico, alcohol isopropílico, octilfenilpolietilenglicol, ácido oleico, polietilenglicol 400, propilenglicol, N-decilmethylsulfóxido, ésteres de ácidos grasos (por ejemplo, isopropil miristato, metil laurato, monooleato de glicerol y monooleato de propilenglicol); y N-metilpirrolidona.

Otras composiciones útiles para lograr la administración sistémica de los agentes objeto pueden incluir formas de 15 dosificación sublingual, bucal y nasal. Dichas composiciones comprenden típicamente una o más sustancias de carga solubles tales como sacarosa, sorbitol y manitol; y aglutinantes tales como goma arábiga, celulosa microcristalina, carboximetil celulosa e hidroxipropil metil celulosa. También se pueden incluir emolientes, lubricantes, edulcorantes, colorantes, antioxidantes y agentes saporíferos descritos anteriormente.

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

25 Para el método de prevención/desaceleración de la progresión/tratamiento de la fibrosis pulmonar, la fibrosis hepática, la fibrosis cardíaca o la fibrosis cutánea, el método también puede incluir la administración conjunta de al menos un compuesto descrito en esta invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con la administración de otro agente terapéuticamente efectivo para la prevención y/o ralentización de la progresión y/o tratamiento de 30 fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis cardíaca o fibrosis cutánea. Por consiguiente, la descripción también se relaciona con un procedimiento para impedir, reducir o eliminar un síntoma o complicación de una cualquiera de las enfermedades o afecciones mencionadas anteriormente. El método comprende la administración del compuesto descrito en esta invención a un sujeto que lo necesita, una primera composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto descrito en esta invención y una segunda composición farmacéutica que comprende uno o más 35 principios activos adicionales, donde todos los principios activos se administran en una cantidad suficiente para inhibir, reducir o eliminar uno o más síntomas o complicaciones de la enfermedad o afección a tratar. En un aspecto, la administración de la primera y la segunda composición farmacéutica se espacia temporalmente en al menos aproximadamente dos minutos. Preferentemente, el primer agente es un compuesto de fórmula I. El segundo agente se puede seleccionar de la lista de compuestos proporcionados anteriormente en este documento.

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

A menos que se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de 45 reacción, concentraciones, propiedades, etc., que se usan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones deben entenderse como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". Como mínimo, cada parámetro numérico debe interpretarse al menos a la luz del número de dígitos significativos informados y mediante la aplicación de técnicas de redondeo ordinarias. Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar 50 dependiendo de las propiedades deseadas que se pretende obtener. A pesar de que los intervalos numéricos y los parámetros que exponen el amplio alcance de las realizaciones son aproximaciones, los valores numéricos expuestos en los ejemplos específicos se informan de la manera más precisa posible. Sin embargo, cualquier valor numérico contiene intrínsecamente determinados errores resultantes de variaciones en experimentos, mediciones de prueba, análisis estadísticos y demás.

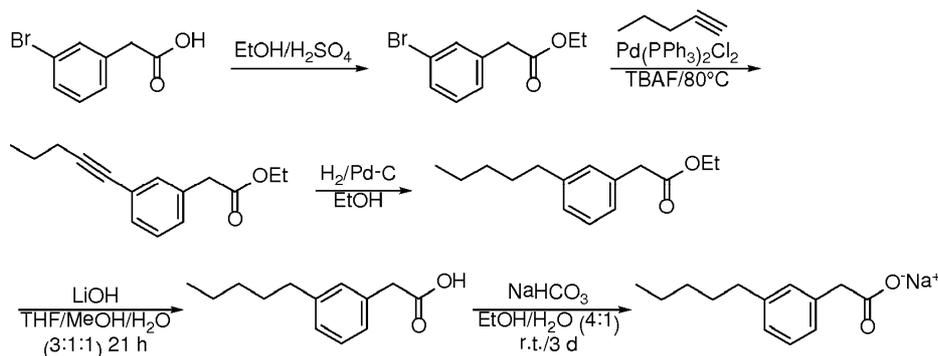
55 **EJEMPLOS**

Los ejemplos que se exponen a continuación, en este documento proporcionan procedimientos ejemplares para la 60 preparación de determinados compuestos representativos abarcados por la fórmula I. Algunos ejemplos proporcionan usos ejemplares de determinados compuestos representativos descritos en esta invención. También se proporcionan procedimientos ejemplares para ensayar la eficacia de los compuestos descritos en esta invención.

Ejemplo 1:

Procedimiento experimental para la preparación de la sal de sodio del ácido 3-pentilfenilacético (Compuesto I)**5 Instrumentación:**

Todos los cromatogramas de HPLC y los espectros de masas se registraron en un instrumento HP 1100 LC-MS Agilent usando una columna analítica C18 (250 x 4,6 mm, 5 micras) con un gradiente durante 5 minutos de 50-99% de CH₃CN-H₂O con 0,01 % de TFA como eluyente y un flujo de 2 ml/min o un gradiente durante 3 minutos de 50-99% de CH₃CN-H₂O con 0,01% de TFA como eluyente seguido de isocrático durante 3 minutos y un flujo de 2 ml/min.

Compuesto I: Síntesis utilizando el procedimiento modificado de Sonogashira:

15

Etapa 1:

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

25

Etapa 2:

Se trató una mezcla de acetato de etilo (3-bromofenil) acetato (0,3 g, 1,24 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio hidrato (0,97 g, 3,72 mmol) con PdCl₂(PPh₃)₂ (26 mg, 0,037 mmol; 3% en moles) y 1-pentyne (367 µl, 3.72 mmol) en un tubo sellado. El tubo se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se trató con agua y se extrajo con éter dietílico. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio se filtraron y se evaporó *al vacío* para dar el producto en bruto. La purificación en una columna Biotage™ de 25M (sílice), eluyendo con acetato de etilo/hexano 0:1 a 2:98, dio acetato de etilo (3-pentino-1-il)fenilo) como un aceite amarillo pálido (0,23 g, 79 %).

35

Etapa 3:

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

40

Etapa 4:

A una solución del éster (0,2 g, 0,9 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL), metanol (1,5 mL) y agua (1,5 mL) se le añadió hidróxido de litio (0,09 g, 3,6 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los insolubles se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se trató luego con ácido clorhídrico 2M y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó en una columna Biotage™ 40M (sílice), eluyendo con acetato de etilo al 40%/hexanos. Esto proporcionó ácido (3-pentilfenil) acético puro (0,19 g, 99%) como un sólido gomoso blanco. ¹H

50

NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0,90 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,28-1,38 (m, 4H), 1,61 (qt, *J* = 7,6 Hz, 15,0 Hz, 2H), 2,58 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 7,07 (m, 3H), 7,20 (m, 1H); LRMS (ESI): *m/z* 207 (MH⁺); HPLC: 4,3 min.

Etapa 5:

5

A una solución agitada del ácido (0,19 g, 0,82 mmol) en etanol (4 ml) y agua (1 ml) se añadió bicarbonato de sodio (0,07 g, 0,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el sólido gomoso blanco se disolvió en agua y la solución se liofilizó. Esto dio sal de sodio pura de ácido (3-pentilfenil) acético (0,17 g, 92%) como un sólido blanco. mp 110-112°C; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0,89 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,28-1,37 (m, 4H), 1,60 (qt, *J* = 7,4 Hz, 15,0 Hz, 2H), 2,56 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,43 (s, 2H), 6,96 (m, 1H), 7,12 (m, 3H); LRMS (ESI): *m/z* 207 ((MH⁺); HPLC: 4,3 min.

10

Ejemplo 2:

15 Procedimiento experimental para la preparación de la sal de sodio del ácido 3-hidroxi-5-pentilfenilacético (Compuesto II)

Etapa 1:

20 Una solución de metil [3,5-dihidroxifenil] acetato (2,1 g, 11,5 mmol) en acetona (100 ml) se trató con carbonato de potasio (2,4 g, 17,4 mmol), yoduro de potasio (383 mg, 2,31 mmol) y bromuro de bencilo (1,5 ml, 12,7 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron *al vacío*. El material bruto se purificó en una columna Biotage™ 40M (sílice), eluyendo con acetato de etilo al 40%/hexano, para dar [3-benciloxi-5-hidroxifenil] acetato de metilo (1,0 g, 33%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,32-7,42 (m, 5H), 6,48 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,38-6,39 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,53 (s, 2H).

25

Etapa 2:

30 Una solución del éter bencílico (1,04 g, 3,8 mmol) en diclorometano (15 ml) a 0 ° C, se trató con *N*-fenil-bis (trifluorosulfonil) imida (1,40 g, 3,9 mmol) y luego se añadió trietilamina (0,6 ml, 4,1 mmol) lentamente. Se agitó la reacción a 0 ° C durante 1 hora, luego a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y luego se extrajo con éter dietílico (x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con hidróxido de sodio acuoso 1M, agua (x 2) y cloruro de sodio acuoso saturado, luego se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron *al vacío*, para dar el producto crudo. La purificación en una columna Biotage™ 40M (sílice), eluyendo con acetato de etilo/hexano al 25%, dio [3-benciloxi-5-trifluorometanosulfoniloxifenil] acetato de metilo (1,2 g, 79%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,36-7,46 (m, 5H), 6,98 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,63 (s, 2H).

35

40 Etapa 3:

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

50

Etapa 4:

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

55

Etapa 5:

60 Una solución del éster (0,3 g, 1,3 mmol) en etanol (12 ml) se trató con agua (3 ml) e hidróxido de litio (155 mg, 6,4 mmol), y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml); se lavó con diclorometano; luego se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico acuoso 1M y se

60

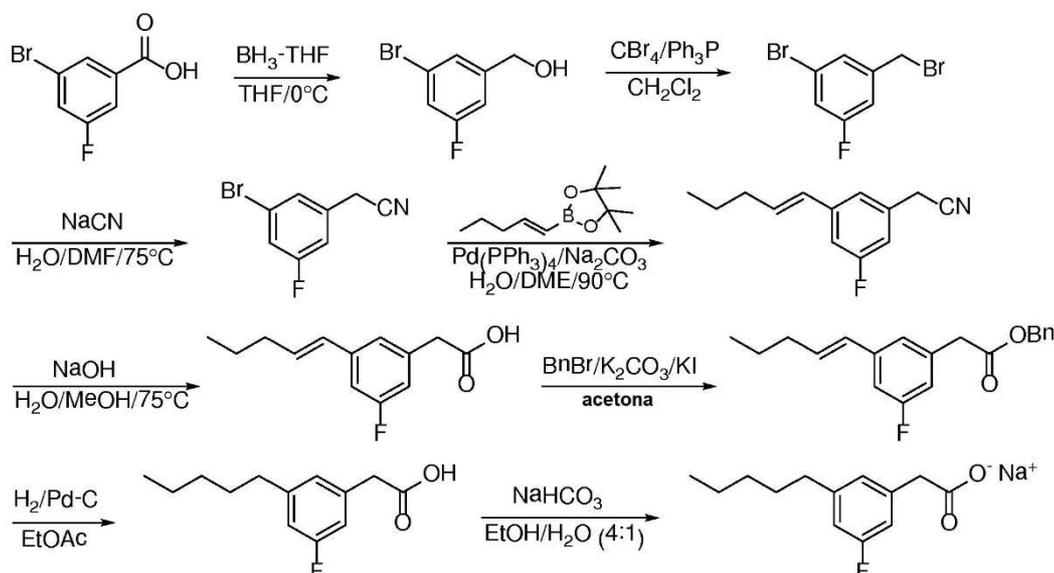
extraído con diclorometano (x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio (0,3 g, 95%). Este material se usó sin purificación adicional. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6,66 (s, 1H), 6,58-6,59 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,52 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,55-1,59 (m, 2H).

5 Etapa 6:

Una solución del ácido (0,27 g, 1,23 mmol) en etanol (6 ml) y agua (6 ml) se trató con un bicarbonato de sodio (0,1 g, 1,2 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante algunas horas. El disolvente se concentró *al vacío*, y la solución se diluyó con agua, se filtró (0,2 μm) y se liofilizó para dar [3-hidroxi-5-pentilfenil] acetato de sodio como un sólido blanco (0,3 g, 95%). pf 63 66 $^\circ\text{C}$; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 6,63 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 3,36 (s, 2H), 2,48 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,55-1,62 (m, 2H), 1,26-1,38 (m, 4H), 0,89 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD): δ 177,79, 155,31, 142,36, 137,62, 119,08, 111,66, 111,18, 43,70, 34,17, 29,95, 29,56, 20,87, 11,64; EMBR (ESI): m/z 445,2 ($2\text{M} - 2\text{Na}^+ + 3\text{H}^+$), m/z 223 ($\text{M} - \text{Na}^+ + 2\text{H}^+$); HPLC: 3,5 min.

15 Ejemplo 3:

Procedimiento experimental para la preparación de la sal de sodio del ácido 3-fluoro-5-pentilfenilacético (Compuesto III)



20

Etapa 1:

Una solución de ácido 3-bromo-5-fluorobenzoico (2,74 g, 12,5 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml), a 0 $^\circ\text{C}$ bajo nitrógeno, se trató con complejo de borano-tetrahidrofurano (1M, 15 ml, 15 mmol) en pequeñas porciones durante 12 min, y luego la reacción se agitó a 0 $^\circ\text{C}$ durante 70 minutos, y a temperatura ambiente durante 22 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de metanol (10 ml), y la mezcla metanólica se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y luego se evaporó *al vacío*, con co-evaporación de metanol, luego de acetato de etilo, para dar el producto crudo. El material se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y la solución se lavó con hidróxido de sodio acuoso 0,5M (200 ml) y con cloruro de sodio acuoso saturado (100 ml); luego se secó sobre sulfato de sodio; se filtró y se evaporó *al vacío* para dar alcohol 3-bromo-5-fluorobencílico (1,79 g, 67%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,29 (s, 1H), 7,15 (ddd, $J_{\text{HF}} = 8,2$ Hz, $J_{\text{HH}} = 2,2, 1,8$ Hz, 1H), 7,00-7,02 y 7,02-7,04 (dm, $J_{\text{HF}} = 9,2$ Hz, $J_{\text{HH}} = \text{sin resolver}$, 1H), 4,66 (s, 2H), 2,04 (br s, 1H); ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3): δ -111,05 (dd, $J_{\text{HF}} = 9,3, 8,0$ Hz, 1F); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 162,87 (d, $J_{\text{CF}} = 250,6$ Hz), 145,42 (d, $J_{\text{CF}} = 6,9$ Hz), 125,45 (d, $J_{\text{CF}} = 3,1$ Hz), 122,69 (d, $J_{\text{CF}} = 9,2$ Hz), 118,01 (d, $J_{\text{CF}} = 24,6$ Hz), 112,51 (d, $J_{\text{CF}} = 21,5$ Hz), 63,60 (d, $J_{\text{CF}} = 2,3$ Hz).

35

Etapa 2:

Una solución de alcohol 3-bromo-5-fluorobencílico (1,79 g, 8,39 mmol) y trifetilfosfina (3,65 g, 10,10 mmol) en diclorometano (45 mL), se trató con tetrabromuro de carbono (3,34 g, 10,10 mmol) en pequeñas porciones sobre 10 min, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El solvente se evaporó *al vacío*, y el residuo se trató con dietiléter (50 ml). La suspensión blanca resultante se agitó a temperatura ambiente, y luego se filtró a través de celite. El residuo se lavó con éter dietílico (2 x 50 ml), y el filtrado y los lavados combinados se evaporaron

40

al vacío para dar el producto crudo. La purificación en una almohadilla de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 2%/hexano, dio bromuro de 3-bromo-5-fluorobencilo (2,21 g, 98%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,33 (s, 1H), 7,18 (ddd, *J*_{HF} = 8,2 Hz, *J*_{HH} = 2,0, 2,0 Hz, 1H), 7,05 (ddd, *J*_{HF} = 9,0 Hz, *J*_{HH} = 1,8, 1,6 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H); ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃): δ -110,19 a -110,14 (m, 1F); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 162,67 (d, *J*_{CF} = 252,1 Hz), 141,61 (d, *J*_{CF} = 8,5 Hz), 128,17 (d, *J*_{CF} = 3,1 Hz), 122,94 (d, *J*_{CF} = 10,0 Hz), 119,39 (d, *J*_{CF} = 24,6 Hz), 115,34 (d, *J*_{CF} = 22,3 Hz), 31,31 (d, *J*_{CF} = 2,3 Hz).

Etapa 3:

- 10 Se trató una suspensión de cianuro de sodio (0,38 g, 7,73 mmol) en agua (0,35 ml) con una solución de bromuro de 3-bromo-5-fluorobencilo (1,38 g, 5,15 mmol) en dimetilformamida (2,6 ml), y la reacción se calentó a 75 °C en un tubo sellado durante 3 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y bicarbonato de sodio acuoso al 2,5% p/v (100 ml). La fase acuosa se extrajo con una porción adicional de acetato de etilo (50 ml); y los extractos combinados se lavaron con agua (2 x 50 ml) y con cloruro de sodio acuoso saturado (50 ml); se secó sobre sulfato de sodio; se filtró y se evaporó *al vacío* para dar el producto crudo. La purificación en una columna Biotage™ 40iM (sílice), eluyendo con acetato de etilo al 10%/hexano, dio 2-[3-bromo-5-fluorofenil] acetonitrilo (0,64 g, 58%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,26-7,28 (m, 1H), 7,17-7,19 & 7,19-7,21 (dm, *J*_{HF} = 8,0 Hz, *J*_{HH} = sin resolver, 1H), 6,98-7,00 & 7,00-7,02 (dm, *J*_{HF} = 8,8 Hz, *J*_{HH} = sin resolver, 1H), 3,73 (s, 2H); ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃): δ -109,46 (dd, *J*_{HF} = 8,0, 8,0 Hz, 1F); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 162,90 (d, *J*_{CF} = 252,1 Hz), 133,95 (d, *J*_{CF} = 8,5 Hz), 127,24 (d, *J*_{CF} = 3,8 Hz), 123,53 (d, *J*_{CF} = 10,0 Hz), 119,22 (d, *J*_{CF} = 23,8 Hz), 117,00, 114,50 (d, *J*_{CF} = 23,1 Hz), 23,30 (d, *J*_{CF} = 1,5 Hz).

Etapa 4:

- 25 Una solución del bromuro de arilo (0,55 g, 2,58 mmol) y éster de pinacol ácido (*E*)-1-penten-1-ilborónico (0,61 g, 3,13 mmol) en dimetoxietano (13 ml) se trató con una solución de carbonato de sodio (0,55 g, 5,17 mmol) en agua (3 ml). La solución se desoxigenó con nitrógeno y se trató con tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0,15 g, 0,13 mmol; 5% en moles). La mezcla se calentó luego a 90 °C, en un tubo sellado durante 17 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y ácido clorhídrico acuoso 1M (50 ml). La fase orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (30 ml); secado sobre sulfato de sodio; filtrado y evaporado *al vacío* para dar el producto crudo. La purificación en una columna Biotage™ 40iM (sílice), eluyendo con (3%) acetato de etilo/hexano, dio (*E*)-2-[3-fluoro-5-[pent-1-enil]fenil]acetonitrilo (0,43 g, 82%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,04 (s, 1H), 6,97 (ddd, *J*_{HF} = 9,8 Hz, *J*_{HH} = 2,0, 1,5 Hz, 1H), 6,82-6,85 (m, 1H), 6,31 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 6,25 (ddd, *J* = 15,8, 5,9, 0 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,18 (td, *J* = 7,2, 5,4 Hz, 2H), 1,49 (qt, *J* = 7,4, 7,4 Hz, 2H), 0,95 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃): δ -112,93 (dd, *J*_{HF} = 10,6, 9,3 Hz, 1F); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 163,43 (d, *J*_{CF} = 246,0 Hz), 141,44 (d, *J*_{CF} = 8,5 Hz), 133,99, 132,37 (d, *J*_{CF} = 8,5 Hz), 128,42 (d, *J*_{CF} = 2,3 Hz), 121,60 (d, *J*_{CF} = 3,1 Hz), 117,66, 113,40 (d, *J*_{CF} = 23,1 Hz), 112,21 (d, *J*_{CF} = 22,3 Hz), 35,22, 23,49 (d, *J*_{CF} = 2,3 Hz), 22,51, 13,94.

Etapa 5:

- 40 Una solución del derivado de fenilacetnitrilo (0,43 g, 2,10 mmol) en metanol (42 ml) se trató con hidróxido de sodio acuoso (5M; 21 ml, 105 mmol), y la mezcla se calentó a 75 °C en un tubo sellado durante 4,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con ácido clorhídrico acuoso 6M (21 ml); agitado a temperatura ambiente durante 10 min; luego se extrae con acetato de etilo (2 x 75 ml). El extracto orgánico se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (75 ml); se secó sobre sulfato de sodio; se filtró y se evaporó *al vacío* para dar el producto crudo. La purificación en una columna Biotage™ 40iM (sílice), eluyendo con acetato de etilo al 70% / hexano, dio el éster metílico del producto deseado (0,09 g, 18%) y ácido ~95% puro (*E*)-2-[3-ácido fluoro-5-[pent-1-enil] fenil] acético (0,22 g, 48%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11,17 (br s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,98 (ddd, *J*_{HF} = 9,8 Hz, *J*_{HH} = 2,0, 1,8 Hz, 1H), 6,85 (ddd, *J*_{HF} = 9,0 Hz, *J*_{HH} = 1,8, 1,6 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 6,25 (dt, *J* = 15,8, 6,4 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,17-2,22 (m, 2H), 1,51 (qt, *J* = 7,4, 7,4 Hz, 2H), 0,96 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃): δ -114,10 (dd, *J*_{HF} = 9,3, 9,3 Hz, 1F).

Etapa 6:

- 55 Una solución del ácido parcialmente purificado (0,28 g, 1,26 mmol) en acetona (5 mL) se trató con carbonato de potasio (0,26 g, 1,90 mmol), yoduro de potasio (0,04 g, 0,25 mmol) y bromuro de bencilo (0,18 mL, 1,5 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y ácido clorhídrico acuoso 1M (25 ml). La fase orgánica se lavó luego con cloruro de sodio acuoso saturado (25 ml); se secó sobre sulfato de sodio; se filtró y se evaporó *al vacío* para dar el producto crudo. La purificación en una columna Biotage™ 40iM (sílice), eluyendo con acetato de etilo / hexano al 5% dio bencilo (*E*)-2-[3-fluoro-5-[pent-1-enil] fenil] acetato (0,3 g, 75%) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,32-7,40 (m, 5H), 7,03 (s, 1H), 6,97 (ddd, *J*_{HF} = 10,0 Hz, *J*_{HH} = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 6,86 (ddd, *J*_{HF} = 9,0 Hz, *J*_{HH} = 2,0, 1,7 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 6,23 (dt, *J* = 15,8, 6,5 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,17-2,23 (m, 2H), 1,52 (qt, *J* = 7,4, 7,4 Hz, 2H), 0,97 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); ¹⁹F NMR

(377 MHz, CDCl₃): δ -114,34 (dd, $J_{HF} = 9,3, 9,3$ Hz, 1F); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 171,08, 163,32 (d, $J_{CF} = 244,4$ Hz), 140,65 (d, $J_{CF} = 7,7$ Hz), 136,17 (d, $J_{CF} = 8,5$ Hz), 135,93, 133,05, 128,95 (d, $J_{CF} = 3,1$ Hz), 128,84, 128,52 (d, $J_{CF} = 9,2$ Hz), 128,48, 123,09 (d, $J_{CF} = 2,3$ Hz), 114,78 (d, $J_{CF} = 22,3$ Hz), 111,46 (d, $J_{CF} = 22,3$ Hz), 67,04, 41,26 (d, $J_{CF} = 1,5$ Hz), 35,27, 22,63, 14,00.

5

Etapla 7:

Una solución del éster bencílico (0,16 g, 0,50 mmol) en acetato de etilo (2 ml) se trató con paladio sobre carbono (1% p/p Pd; 15 mg). La mezcla se desgasificó con hidrógeno y se agitó bajo 1 atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se filtró y se evaporó *al vacío* para dar ácido 2- [3-fluoro-5-pentilfenil]-acético (0,11 g, 97%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11,47 (br s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,81-6,86 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,60 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 1,58-1,66 (m, 2H), 1,28-1,41 (m, 4H), 0,92 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃): δ -114,34 (dd, $J_{HF} = 9,3, 9,3$ Hz, 1F); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 178,15, 163,08 (d, $J_{CF} = 246,0$ Hz), 145,02 (d, $J_{CF} = 7,7$ Hz), 135,04 (d, $J_{CF} = 8,5$ Hz), 125,49 (d, $J_{CF} = 2,3$ Hz), 114,49 (d, $J_{CF} = 20,8$ Hz), 113,83 (d, $J_{CF} = 22,3$ Hz), 41,01 (d, $J_{CF} = 1,5$ Hz), 35,87 (d, $J_{CF} = 1,5$ Hz), 31,67, 31,03, 22,74, 14,24.

10

15

Etapla 8:

Una solución del ácido (0,11 g, 0,49 mmol) en etanol (3 ml) se trató con una solución de bicarbonato de sodio (0,041 g, 0,49 mmol) en agua (0,75 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. El etanol fue evaporado *en vacío* y el jarabe acuoso residual se diluyó con agua (10 ml), se filtró (0,2 μm) y se liofilizó para dar 2- [3-fluoro-5-pentilfenil] acetato de sodio como un sólido blanco (0,12 g, 99%). mp 120-123 °C; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 6,94 (s, 1H), 6,87 (ddd, $J_{HF} = 9,8$ Hz, $J_{HH} = 2,0, 2,0$ Hz, 1H), 6,70 (ddd, $J_{HF} = 10,0$ Hz, $J_{HH} = 2,0, 2,0$ Hz, 1H), 3,45 (s, 2H), 2,56 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,58-1,63 (m, 2H), 1,26-1,39 (m, 4H), 0,90 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); ¹⁹F NMR (377 MHz, CD₃OD): δ -117,54 (dd, $J_{HF} = 10,0, 10,0$ Hz, 1F); ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD): δ 178,66, 163,04 (d, $J_{CF} = 242,9$ Hz), 145,07 (d, $J_{CF} = 7,7$ Hz), 140,42 (d, $J_{CF} = 8,5$ Hz), 125,03 (d, $J_{CF} = 2,3$ Hz), 112,99 (d, $J_{CF} = 22,3$ Hz), 112,30 (d, $J_{CF} = 20,8$ Hz), 44,96, 35,53 (d, $J_{CF} = 1,5$ Hz), 31,46, 31,00, 22,45, 13,30; HPLC: 1,2 min.

20

25

Ejemplo 4:

30

Compuesto IV, Sal de sodio del ácido E-(3-pent-1-enil-fenil) acético

El compuesto anterior se preparó como para el compuesto I comenzando con el éster metílico del ácido E- (3-pent-1-enil-fenil) acético. Este último se preparó haciendo reaccionar el éster metílico del ácido 3-bromofenilacético con el éster de pinacol del ácido trans-1-pentenilborónico en condiciones Suzuki. Blanco sólido; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 7,32 (s, 1H), 7,11-7,18 (m, 3H), 6,35 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 6,20-6,27 (m, 1H), 3,44 (s, 2H), 2,19 (m, 2H), 1,45-1,54 (m, 2H), 0,96 (t, $J = 7,4, 3H$); ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD): δ = 179,26, 138,25, 137,92, 130,32, 130,04, 128,06, 127,59, 126,60, 123,52, 45,21, 35,06, 22,52, 12,89; LRMS (ESI): m/z 205 (MH⁺); HPLC: 4,1 min.

35

40

Ejemplo 5:**Compuesto V, sal de sodio del ácido (2-hidroxi-5-pentilfenil) acético**

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

45

50

Ejemplo 6:**Compuesto VI, sal de sodio del ácido 3- (4-fluoro-3-pentilfenil) propiónico**

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

55

60

Ejemplo 7:

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

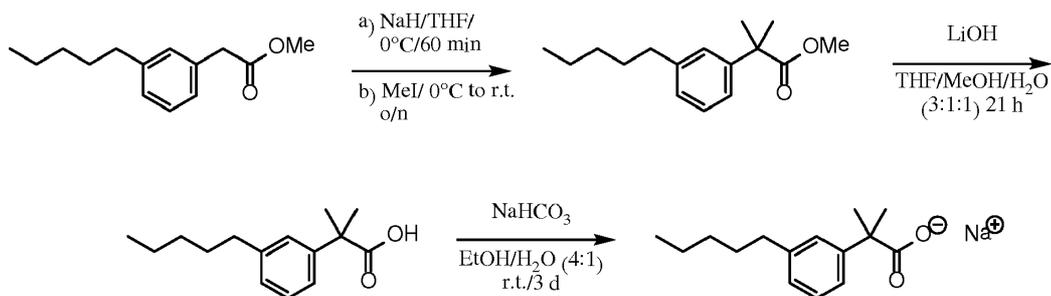
El compuesto anterior se preparó como para el compuesto I comenzando con éster etílico del ácido 3-oxo-3-bromofenilpropiónico. El grupo cetona y el doble enlace se redujeron simultáneamente usando paladio/carbono en etanol a presión de hidrógeno. Blanco sólido; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,14-7,10 (m, 1H), 7,04-7,00 (m, 2H), 6,95-6,93 (m, 1H), 2,88-2,84 (m, 2H), 2,55 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,44-2,40 (m, 2H), 1,63-1,55 (m, 2H), 1,35-1,28 (m, 4H), 0,90 (m, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_3OD): δ 179,3, 141,2, 140,8, 126,7, 126,4, 124,0, 123,8, 38,6, 34,2, 31,2, 29,9, 29,8, 20,9, 11,7; LRMS (ESI): m/z 203 ($\text{MH}^+ - \text{CO} - \text{NaOH}$); HPLC: 4,5 min.

10 Ejemplo 8:**Compuesto VIII, sal de sodio del ácido 2-(3-pentilfenil) propiónico**

El compuesto anterior se preparó como para el compuesto I comenzando con éster dietílico del ácido 2-metil-2-(3-pentilfenil) malónico. Este último se preparó haciendo reaccionar el éster dietílico del ácido 2-(3-bromofenil) malónico con yoduro de metilo seguido por el acoplamiento de Suzuki usando el éster de pinacol del ácido trans-1-pentenil-1-borónico y luego la reducción del doble enlace por hidrogenación. Blanco sólido; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,19-6,95 (m, 4H), 3,54 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 2,56 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,64-1,56 (m, 2H), 1,38 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,37-1,20 (m, 4H), 0,90 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD): δ 182,2, 144,4, 142,5, 127,8, 127,6, 125,8, 124,7, 49,2, 35,9, 31,5, 31,3, 22,4, 19,0, 13,2; LRMS (ESI): m/z 221 ($\text{M} - \text{Na}^+ + 2\text{H}^+$); HPLC: 4,5 min.

Ejemplo 9:**Compuesto IX, Sal de sodio del ácido 2-fluoro-2-(3-pentilfenil) acético**

El compuesto anterior se preparó a partir de 2-fluoro-2-(3-pentilfenil) acetato de etilo como, por ejemplo, 1. El éster se preparó por reacción de 2-(3-pentilfenil) acetato de etilo con diisopropilamida de litio y *N*-fluorobencenosulfonimida a -78 °C en tetrahidrofurano. Blanco sólido; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,34 (s, 1H), 7,30 (dd, $J = 7,6$, 1,4 Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 7,6$, 7,6 Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 7,4$, 1,0 Hz, 1H), 5,53 (d, $J_{\text{HF}} = 51,3$ Hz, 1H), 2,60 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,59-1,65 (m, 2H), 1,27-1,39 (m, 4H), 0,76 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_3OD): δ 173,73 (d, $J_{\text{CF}} = 23,9$ Hz), 141,34, 136,37 (d, $J_{\text{CF}} = 20,0$ Hz), 126,79 (d, $J_{\text{CF}} = 2,3$ Hz), 126,40, 125,41 (d, $J_{\text{CF}} = 5,4$ Hz), 122,84 (d, $J_{\text{CF}} = 5,4$ Hz), 90,34 (d, $J_{\text{CF}} = 183,4$ Hz), 34,13, 29,91, 29,65, 20,85, 11,64; $^{19}\text{F NMR}$ (377 MHz, CD_3OD): δ -168,83 (d, $J_{\text{HF}} = 51,7$ Hz, 1F); LRMS (ESI negativo): m/z 223,0 (100%, $\text{M} - \text{Na}^+$); HPLC: 4,1 min.

35 Ejemplo 10:**Compuesto X, Sal de sodio del ácido 2-metil-2-(3-pentilfenil) propiónico**

40

Etapa 1:

Una suspensión de hidruro de sodio (60% p/p en aceite mineral; 0,5 g, 13,6 mmol) en THF anhidro (8 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con una solución de metil [3-pentilfenil] acetato (1,0 g, 4,5 mmol) en THF anhidro (4 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 60 minutos, y luego se trató con yoduro de metilo (0,7 ml, 11,3 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml), y la mezcla se extrajo con éter (3 x 20 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad. La purificación en una almohadilla de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano 1:99 y luego 2:98, dio 2-metil-2-(3-pentilfenil) propionato de metilo como un aceite incoloro (0,68 g, 60%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,18-7,22 (m, 1H), 7,08-7,13 (m, 2H), 7,02-7,05 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,58 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,55-1,62 (m, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,28-1,36 (m, 4H), 0,90 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); HPLC: 5,5 min.

50

Etapa 2:

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

Etapa 3:

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

Ejemplo 11:**25 Compuesto XI, sal de sodio del ácido 2-(3-hexilfenil) acético**

El compuesto anterior se preparó mediante acoplamiento Suzuki de metil 2- (3-bromofenil) acetato y éster de pinacol de ácido (*E*)-hex-1-enilborónico como por ejemplo 2; seguido de hidrogenación, hidrólisis de éster y formación de sal de sodio como por ejemplo 1. Blanco sólido; ¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 7,14 (dd, *J* = 7,8, 7,6 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,00 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,34 (s, 2H), 2,46 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,41-1,48 (m, 2H), 1,10-1,18 (m, 6H), 0,70 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, D₂O): δ 181,23, 143,98, 137,46, 129,47, 128,73, 126,63, 126,48, 44,58, 35,14, 31,12, 30,94, 28,23, 22,13, 13,53; LRMS (ESI): *m/z* 265 (100%, M + Na⁺); HPLC: 4,6 min.

Ejemplo 12:**35 Compuesto XII, sal de sodio del ácido 2-(3-(Hex-1-enil) fenil) acético**

El compuesto anterior se preparó mediante acoplamiento Suzuki de metil 2- (3-bromofenil) acetato y éster de pinacol de ácido (*E*)-hex-1-enilborónico como por ejemplo 2; seguido de hidrólisis de éster y formación de sal de sodio. Blanco sólido; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,33 (s, 1H), 7,12-7,19 (m, 3H), 6,35 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 6,20 (dt, *J* = 15,8, 6,8 Hz, 1H), 3,46 (s, 2H), 2,17-2,22 (m, 2H), 1,33-1,49 (m, 4H), 0,93 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD): δ 179,35, 138,27, 137,95, 130,27, 130,16, 128,10, 127,61, 126,64, 123,56, 45,24, 32,66, 31,67, 22,16, 13,22; LRMS (ESI): *m/z* 263 (100%, M + Na⁺); HPLC: 4,4 min.

45 Ejemplo 13:**Compuesto XIII, sal de sodio del ácido 2- (2-fluoro-5- (pent-1-enil) fenil) acético**

El compuesto anterior se preparó a partir de éster de pinacol del ácido (*E*)-pent-1-enilborónico y acetato de 2- (5-bromo-2-fluorofenil) etilo como, por ejemplo, 2. Punto de fusión 215-220 °C; Blanco sólido; ¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 7,12-7,17 (m, 2H), 6,90 (dd, *J*_{HF} = 9,5 Hz, *J*_{HH} = 9,5 Hz, 1H), 6,28 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 6,15 (dt, *J* = 16,0, 6,8 Hz, 1H), 3,37 (s, 2H), 2,00-2,05 (m, 2H), 1,29-1,34 (m, 2H), 0,76 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, D₂O): δ 180,02, 160,30 (d, *J*_{CF} = 243,5 Hz), 134,09 (d, *J*_{CF} = 3,8 Hz), 131,99 (d, *J*_{CF} = 1,5 Hz), 128,99 (d, *J*_{CF} = 4,6 Hz), 128,49, 125,84 (d, *J*_{CF} = 7,7 Hz), 124,60 (d, *J*_{CF} = 17,0 Hz), 115,44 (d, *J*_{CF} = 21,6 Hz), 37,88 (d, *J*_{CF} = 2,3 Hz), 34,56, 22,03, 13,13; ¹⁹F NMR (377 MHz, D₂O): δ -121,11 a -121,05 (m, 1F); LRMS (ESI): *m/z* 267 (100%, M + Na⁺); HPLC: 2,4 min.

Ejemplo 14:**60 Compuesto XIV, sal de sodio del ácido 2- (4-hidroxi-3-pentilfenil) acético**

El compuesto anterior se preparó por acoplamiento Suzuki de bencil 2- (4- (benciloxi) -3-bromofenil) acetato y éster de pinacol de ácido (*E*)-pent-1-enilborónico como por ejemplo 2; seguido de hidrogenación. Blanco sólido; punto de fusión 192-195 °C; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,01 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,93 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* =

8,2 Hz, 1H), 3,35 (s, 2H), 2,53 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,54-1,61 (m, 2H), 1,30-1,37 (m, 4H), 0,90 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD): δ 180,25, 153,20, 130,54, 128,80, 128,76, 127,10, 114,49, 44,45, 31,84, 30,10, 29,73, 22,52, 13,31; LRMS (ESI): m/z 245,2 (55%, MH^+), 177,4 (100%, $\text{M} - \text{CO}_2\text{Na}$); HPLC: 1,9 min.

5 **Ejemplo 15:**

Compuesto XV, sal de sodio del ácido 2- (4-fluoro-3-pentilfenil) acético

El compuesto anterior se preparó a partir de 2- (3-bromo-4-fluorofenil) acetato de metilo por acoplamiento de Suzuki como por ejemplo 3 (etapa 4); seguido de hidrogenación, hidrólisis del éster y formación de sal como por ejemplo 1 (Etapas 3, 4 y 5). El éster de partida se preparó por reacción de ácido 2- (3-bromo-4-fluorofenil) acético con metanol en presencia de ácido sulfúrico. Blanco sólido; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,16 (dd, $J_{\text{HF}} = 7,4$ Hz, $J_{\text{HH}} = 2,3$ Hz, 2H), 7,08 (ddd, $J_{\text{HF}} = 5,0$ Hz, $J_{\text{HH}} = 8,3$, 2,3 Hz, 1H), 6,88 (dd, $J_{\text{HF}} = 10,1$ Hz, $J_{\text{HH}} = 8,3$ Hz, 1H), 3,40 (s, 2H), 2,59 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,55-1,63 (m, 2H), 1,28-1,40 (m, 4H), 0,90 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD): δ 179,12, 159,88 (d, $J_{\text{CF}} = 240,6$ Hz), 133,88 (d, $J_{\text{CF}} = 3,8$ Hz), 131,26 (d, $J_{\text{CF}} = 4,6$ Hz), 128,78 (d, $J_{\text{CF}} = 16,1$ Hz), 127,96 (d, $J_{\text{CF}} = 8,5$ Hz), 114,26 (d, $J_{\text{CF}} = 23,1$ Hz), 44,38, 31,51, 30,00, 28,76 (d, $J_{\text{CF}} = 1,5$ Hz), 22,36, 13,18; ^{19}F NMR (377 MHz, CD_3OD): δ -126,45 to -126,40 (m, 1F); LRMS (ESI): m/z 225,2 ($\text{M} - \text{Na}^+ + 2\text{H}^+$); HPLC: 1,9 min.

Ejemplo 16:

Compuesto XVI, sal de sodio del ácido 2- (2-fluoro-3-pentilfenil) acético

El compuesto anterior se preparó como para el compuesto III, comenzando con ácido 3-bromo-2-fluorobenzoico. Blanco sólido; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,13 (ddd, $J_{\text{HF}} = 7,0$ Hz, $J_{\text{HH}} = 7,4$, 1,9 Hz, 2H), 7,03 (ddd, $J_{\text{HF}} = 7,0$ Hz, $J_{\text{HH}} = 7,4$, 1,9 Hz, 1H), 6,97 (dd, $J_{\text{HH}} = 7,4$, 7,4 Hz, 1H), 3,51 (d, $J_{\text{HF}} = 1,4$ Hz, 2H), 2,61 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,56-1,63 (m, 2H), 1,28-1,40 (m, 4H), 0,90 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD): δ 178,21, 159,70 (d, $J_{\text{CF}} = 242,9$ Hz), 129,07 (d, $J_{\text{CF}} = 4,6$ Hz), 128,88, 128,43 (d, $J_{\text{CF}} = 5,4$ Hz), 125,02 (d, $J_{\text{CF}} = 17,7$ Hz), 123,31 (d, $J_{\text{CF}} = 4,6$ Hz), 37,89 (d, $J_{\text{CF}} = 3,8$ Hz), 31,55, 29,98, 28,91 (d, $J_{\text{CF}} = 3,1$ Hz), 22,41, 13,26; ^{19}F NMR (377 MHz, CD_3OD): δ -126,09 a -126,05 (m, 1F); LRMS (ESI): m/z 220,0 ($\text{M} - \text{CO}_2\text{Na} + \text{acetónitrilo}$), 179,4 ($\text{M} - \text{CO}_2\text{Na}$); HPLC: 1,2 min.

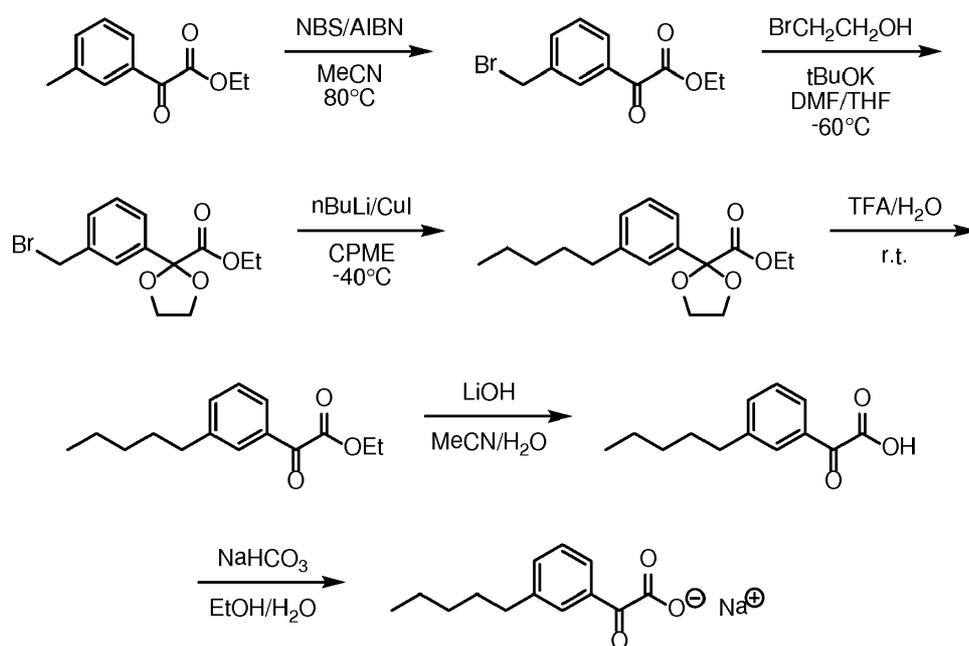
Ejemplo 17:

Compuesto XVII, sal de sodio del ácido 3-(4-hidroxi-3-pentilfenil) propanoico

El compuesto anterior se preparó a partir de 3- (4-benciloxi-3-bromofenil) propanoato de metilo por acoplamiento de Suzuki como, por ejemplo, 3 (etapa 4); seguido de hidrogenación, hidrólisis del éster y formación de sal como por ejemplo 1 (Etapas 3, 4 y 5). El éster de partida se preparó por reacción de ácido 3- (4-benciloxi-3-bromofenil) propanoico con yoduro de metilo en acetona/agua en presencia de carbonato de sodio. Color tostado sólido; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,34 (s, 1H), 6,90 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 8,0$, 2,2 Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,75-2,79 (m, 2H), 2,52 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,35-2,39 (m, 2H), 1,52-1,60 (m, 2H), 1,28-1,41 (m, 4H), 0,90 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD): δ 181,15, 152,90, 133,23, 129,71, 128,86, 126,10, 114,57, 40,56, 32,06, 31,79, 30,06, 29,71, 22,48, 13,27; LRMS (ESI negative): m/z 235,3 ($\text{M} - \text{Na}^+$); UPLC (System A): 5,2 min. Sistema UPLC A: Fase móvil A = bicarbonato de amonio acuoso 10 mM; fase móvil B = agua; fase sólida = columna HSS T3; gradiente = 5-100% de B en A durante 10 minutos.

Ejemplo 18:

Compuesto XVIII, sal de sodio del ácido 2-oxo-2- (3-pentilfenil) acético



Etapa 1

5 Una solución de 2- (3-metilfenil) -2-oxoacetato de etilo (1,06 g, 5,5 mmol) y azobisisobutironitrilo (9 mg, 0,06 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se calentó a 80 °C bajo nitrógeno y se trató gota a gota, durante 60 minutos, con una solución de *N*-bromosuccinimida (1,17 g, 6,6 mmol) y azobisisobutironitrilo (9 mg, 0,06 mmol) en acetonitrilo (6 ml). La reacción se agitó a 80 °C durante 30 minutos; se añadió una porción adicional de azobisisobutironitrilo (9 mg, 0,06 mmol); y la mezcla se agitó a 60 °C durante 21,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La solución se lavó con agua (2 x 50 ml) y con cloruro de sodio acuoso saturado (50 ml); a continuación, se secó sobre sulfato de sodio; se filtró y se evaporó *al vacío* para dar el producto bruto. La purificación en un sistema Biotage™ SP1 (cartucho de sílice de 120 g), eluyendo con acetato de etilo al 0-10% en hexanos, dio 2- (3- (bromometil) fenil) -2-oxoacetato de etilo (1,30 g, 95%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,96-7,97 (m, 1H), 7,84-7,87 (m, 1H), 7,60-7,62 (m, 1H), 7,41 (dd, *J* = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,39 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,34 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 2

Una solución de 2- (3- (bromometil) fenil) -2-oxoacetato de etilo (0,27 g, 1,0 mmol) y 2-bromoetanol (0,19 g, 1,5 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,7 ml) y tetrahidrofurano (0,5 ml) se enfrió a -60°C bajo argón, y se añadió gota a gota una mezcla de *N,N*-dimetilformamida (0,3 ml) y solución de *tert*-butóxido de potasio (1M en tetrahidrofurano; 1,5 ml) durante 30 minutos. La reacción se agitó durante 95 minutos más a -60 °C, y a continuación, se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (3 ml). Después de calentar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y con cloruro de sodio acuoso saturado (10 ml), a continuación, se extrajo con acetato de etilo (5 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (3 x 10 ml); a continuación, se secaron sobre sulfato de sodio; se filtraron y evaporaron *al vacío* para dar el producto crudo. La purificación en un sistema Biotage™ SP1 (cartucho de sílice de 25 g), eluyendo con acetato de etilo al 0-10% en hexanos, dio 2- (3- (bromometil) fenil) -1,3-dioxolano-2-carboxilato de etilo (0,17 g, 68%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,62 (dd, *J* = 1,6, 1,6 Hz, 7,52 (dd, *J* = 7,4, 1,6 Hz, 7,39 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 7,33 (dd, *J* = 7,8, 7,4 Hz, 4,47 (s, 2H), 4,19 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,15-4,20 (m, 2H), 4,05-4,09 (m, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 3

Se añadió gota a gota una solución de *n*-butil litio (2,5M en hexanos; 0,53 ml; 1,3 mmol) durante 5 minutos a una suspensión de yoduro de cobre (I) (0,13 g, 0,66 mmol) en ciclopentil metil éter (2,6 ml) a -10 °C bajo nitrógeno. La mezcla azul oscuro se agitó a -10 °C durante 15 minutos; luego se enfrió a -40 °C; y se trató gota a gota durante 10 minutos con una solución de 2- (3- (bromometil) fenil) -1,3-dioxolano-2-carboxilato (0,17 g, 0,55 mmol) en ciclopentil metil éter (0,55 ml). La reacción se dejó calentar a -10 °C durante 35 minutos, y luego se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso 1M (1,4 ml). Tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (10 mL) y agua (15 mL). La fase orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (15 ml); a continuación, se secó sobre sulfato de sodio; se filtró y se evaporó *al vacío* para dar 2- (3-pentilfenil) -1,3-dioxolano-2-carboxilato de etilo (0,1 g, 60%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,37-7,43 (m, 2H), 7,10-7,30 (m, 2H), 3,95-

4,22 (m, 6H), 2,52-2,62 (m, 2H), 1,52-1,64 (m, 2H), 1,28-1,39 (m, 4H), 1,18-1,26 (m, 3H), 0,79-0,93 (m, 3H).

Etapa 4

5 Una solución de 2- (3-pentilfenil) -1,3-dioxolano-2-carboxilato de etilo (0,09 g, 0,3 mmol) en ácido trifluoroacético (2 ml) y agua (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y acetato de etilo (40 ml), y el pH de la fase acuosa se ajustó a pH 7 mediante la adición gradual de bicarbonato de sodio sólido (3,0 g). La fase orgánica se secó luego sobre sulfato de sodio; se filtró y evaporó *al vacío* para dar el producto crudo. La purificación en un sistema Biotage™ SP1 (cartucho de sílice de 25 g), eluyendo con acetato de etilo al 0-3% en hexanos, dio acetato de 2-oxo-2- (3-pentilfenil) etilo (8 mg, 10%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,71-7,75 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,35 (dd, *J* = 8,0, 7,6 Hz, 2H), 4,39 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,60 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 1,53-1,60 (m, 2H), 1,36 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,23-1,30 (m, 4H), 0,82 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 5

15 Una solución de 2-oxo-2- (3-pentilfenil) acetato de etilo (8 mg, 0,03 mmol) en acetonitrilo (0,6 ml) se trató con una solución acuosa de hidróxido de litio de 50 mg/ml (0,15 ml, 0,3 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con ácido clorhídrico acuoso 1 M (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La fase orgánica se lavó luego con cloruro de sodio acuoso saturado (10 ml); se secó sobre sulfato de sodio; se filtró y se evaporó *al vacío* para dar ácido 2-oxo-2- (3-pentilfenil) acético (5,8 mg, 83%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,17 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 8,11 (s, 7,46 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,38 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 2H), 2,61 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,62-1,67 (m, 2H), 1,30-1,37 (m, 4H), 0,83 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).

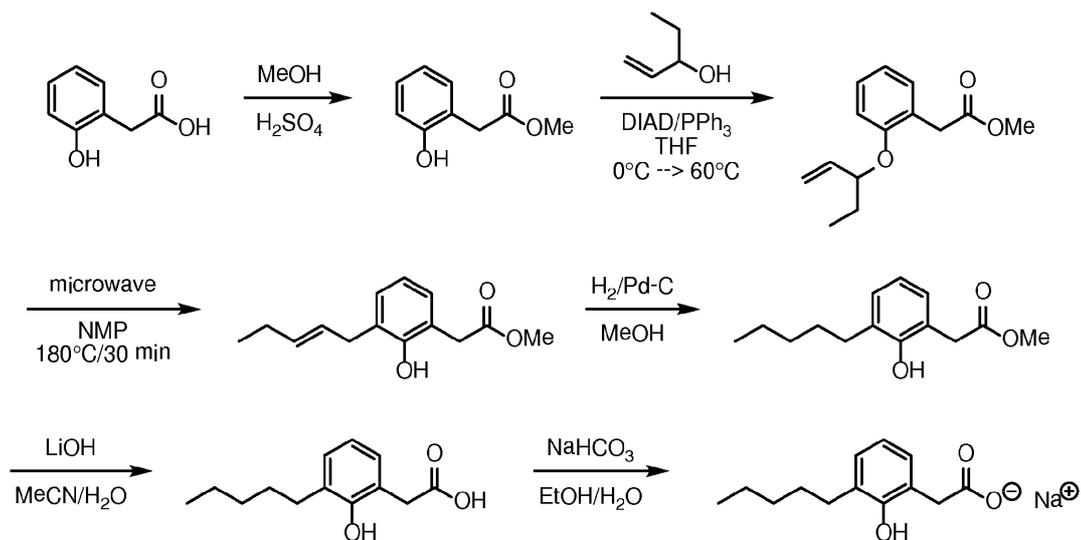
Etapa 6

25 Una solución de ácido 2-oxo-2- (3-pentilfenil) acético (6 mg, 0,02 mmol) en etanol (0,4 ml) se trató con una solución acuosa de bicarbonato sódico de 10 mg/ml (0,19 ml, 0,02 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó *al vacío*, y el residuo se disolvió en agua (1 ml); se filtró (0,2 micras); y se liofilizó para dar 2-oxo-2- (3-pentilfenil) acetato de sodio (3,5 mg, 58%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,77-7,79 (m, 2H), 7,38-7,45 (m, 2H), 2,67 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,60-1,68 (m, 2H), 1,28-1,39 (m, 4H), 0,90 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD): δ 196,04, 172,87, 143,53, 133,78, 133,76, 129,28, 128,43, 126,94, 35,44, 31,32, 31,06, 22,37, 13,16; LRMS (ESI negativo): *m/z* 218,8 (100%, M⁻-Na⁺); UPLC (Sistema B): 4,7 min. Sistema UPLC B: Fase móvil A = ácido fórmico acuoso al 0,1 %; fase móvil B = ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo; fase sólida = columna HSS T3; gradiente = 5-100 % de B en A durante 10 minutos.

35

Ejemplo 19:

Compuesto XIX; sal de sodio del ácido 2- (2-hidroxi-3-pentilfenil) acético



Etapa 1

Una solución de ácido 2- (2-hidroxifenil) acético (3,00 g, 19,7 mmol) en metanol (40 ml) se trató con ácido sulfúrico (0,95 ml, 17,8 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó

45

con acetato de etilo (250 ml), y la solución se lavó con agua (2 x 150 ml) y con cloruro de sodio acuoso saturado (150 ml); se secó sobre sulfato de sodio; se filtró y se evaporó *al vacío* para dar el producto crudo. La recristalización en hexanos calientes dio 2- (2-hidroxifenil) acetato de metilo (2,83 g, 87%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,20 (ddd, *J* = 7,7, 7,4, 1,8 Hz, 1H), 7,09-7,11 (m, 1H), 6,94 (dd, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 6,88 (ddd, *J* = 7,4, 7,4, 1,2 Hz, 1H), 3,75 (s, 5H), 3,69 (s, 2H).

Etapa 2

Una solución de metil 2- (2-hidroxifenil) acetato (1,00 g, 6,0 mmol), trifetilfosfina (2,37 g, 9,0 mmol) y pent-1-en-3-ol (0,78 g, 9,0 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno y se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (1,86 ml; 9,0 ml) durante 10 minutos. A continuación, se calentó la reacción a 60 °C durante 21,5 horas. El solvente se evaporó *al vacío* y el residuo se extrajo con acetato de etilo al 5% en hexanos. El extracto se filtró y se evaporó *al vacío* para dar el producto crudo. La purificación en un sistema Biotage™ SP1 (cartucho de sílice de 120 g), eluyendo con acetato de etilo al 0-3% en hexanos, dio 2- (pent-1-en-3-iloxi) fenil) acetato de metilo (0,39 g, 28%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,21-7,26 (m, 1H), 7,20 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,91 (ddd, *J* = 7,4, 7,4, 1,0 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,84 (ddd, *J* = 17,4, 10,7, 6,0 Hz, 1H), 5,26 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 5,22 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 4,63 (dt, *J* = 6,0, 6,0 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 1,71-1,87 (m, 2H), 1,02 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 172,58, 156,28, 137,75, 131,19, 128,50, 123,87, 120,52, 116,66, 113,18, 79,76, 52,00, 36,61, 28,71, 9,62.

Etapa 3

Una solución de metil 2- (pent-1-en-3-iloxi) fenil) acetato (0,24 g, 1,0 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidona (1,0 ml) se irradió con radiación de microondas en un iniciador Biotage a 180 °C durante 30 minutos, a continuación, durante 15 minutos. La solución se diluyó con acetato de etilo (25 ml), luego se lavó con agua (4 x 25 ml) y con cloruro de sodio acuoso saturado (25 ml); secado sobre sulfato de sodio; filtrado y evaporado *al vacío* para dar el producto crudo. La purificación en un sistema Biotage™ SP1 (cartucho de sílice de 40 g), eluyendo con acetato de etilo al 0-7% en hexanos, dio acetato de metilo (*E*)-2- (2-hidroxi-3- (pent-2-enil) fenil) (0,89 g, 37%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,09 (s, 1H), 7,08 (dd, *J* = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 7,6, 7,4 Hz, 1H), 5,59-5,70 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,41 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 2,04-2,11 (m, 2H), 1,01 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 174,31, 153,53, 134,44, 129,86, 129,32, 128,62, 127,13, 121,08, 120,82, 52,79, 37,59, 34,17, 25,77, 13,97.

Etapa 4

El (*E*)-2-(2-hidroxi-3-(pent-2-enil)fenil) acetato de metilo (0,14 g, 0,6 mmol) se hidrogenó como para el Compuesto I, etapa 3, pero usando metanol como disolvente, para dar metilo 2-(2-hidroxi-3-pentilfenil) acetato (0,11 g, 76%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,57 (s, 1H), 7,11 (dd, *J* = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 7,4, 7,4 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 2,68 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 1,61-1,67 (m, 2H), 1,36-1,43 (m, 4H), 0,93 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 175,01, 153,48, 131,75, 129,98, 128,75, 120,74, 120,60, 53,01, 38,30, 32,10, 30,50, 29,91, 22,87, 14,34.

40

Etapa 5

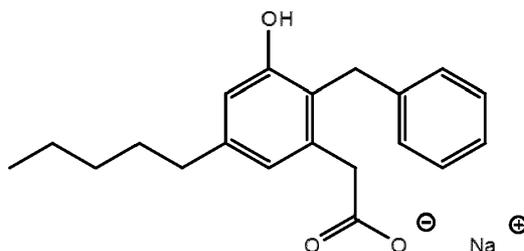
El 2- (2-hidroxi-3-pentilfenil) acetato de metilo (0,11 g, 0,5 mmol) se hidrolizó como para el Compuesto I, etapa 4, usando acetonitrilo / agua (4: 1) como disolventes, para dar ácido 2-(2-hidroxi-3-pentilfenil) acético (0,57 g, 57%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,70 (br s, 1H), 7,09 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 7,6, 7,4 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,62 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 1,57-1,65 (m, 2H), 1,31-1,40 (m, 4H), 0,91 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 179,89, 152,79, 130,92, 130,04, 128,98, 121,08, 120,24, 37,74, 32,02, 30,34, 29,78, 22,80, 14,30.

Etapa 6

El ácido 2-(2-hidroxi-3-pentilfenil) acético (22 mg, 0,098 mmol) se convirtió en la sal de sodio como en el compuesto I, etapa 5 para dar 2-(2-hidroxi-3-pentilfenil) acetato de sodio (24 mg, 98%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 6,91 (dd, *J* = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 6,66 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,59 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,55-1,62 (m, 2H), 1,28-1,38 (m, 4H), 0,90 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD): δ 180,26, 154,27, 130,75, 128,21, 127,90, 124,24, 119,23, 42,91, 31,83, 30,21, 29,82, 22,51, 13,29; LRMS (ESI negativo): *m/z* 220,8 (100%, M -Na⁺); UPLC (Sistema A): 5,0 min. Sistema UPLC A: Fase móvil A = formiato de amonio acuoso 10 mM; fase móvil B = acetonitrilo; fase sólida = columna HSS T3; gradiente = 5-100% de B en A durante 10 minutos.

60 Ejemplo 20:

Compuesto XX; sal de sodio del ácido 2- (2-bencil-3-hidroxi-5-pentilfenil) acético



El compuesto anterior se preparó como, por ejemplo, 2 (como para el compuesto XI) a partir de metil (*E*)-2-(2-bencil-3-(benciloxi)-5-(pent-1-enil) fenil) acetato. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,13-7,18 (m, 4H), 7,03-7,09 (m, 1H), 6,63 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,37 (s, 2H), 2,48 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,56-1,64 (m, 2H), 1,28-1,39 (m, 4H), 0,90 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD): δ 179,51, 155,24, 141,67, 141,46, 138,05, 128,22, 127,83, 125,14, 123,51, 121,79, 113,06, 42,65, 35,61, 31,66, 31,13, 31,10, 22,49, 13,33; LRMS (ESI+): *m/z* 312,9 (90%, M - Na⁺ + 2H⁺); UPLC (Sistema A): 6,0 min. (Sistema UPLC A: Fase móvil A = formiato de amonio acuoso 10 mM; fase móvil B = acetonitrilo; fase sólida = columna HSS T3; gradiente = 5-100% de B en A durante 10 minutos.

10

Ejemplo 21:**Efecto del Compuesto I sobre el modelo de ratón con fibrosis pulmonar inducida por bleomicina**

15 La instilación intratraqueal del fármaco anticancerígeno bleomicina en el ratón produce inflamación aguda seguida de una respuesta fibrótica crónica. Por lo tanto, la evaluación de los fármacos antifibróticos candidatos, como el Compuesto I, puede llevarse a cabo mediante el tratamiento de los ratones en los puntos de tiempo apropiados y se pueden usar lecturas histológicas, bioquímicas y celulares para controlar la eficacia del fármaco candidato en este modelo.

20

A los ratones C57BL6 machos se les administra instilación intratraqueal de sulfato de bleomicina (0.025U) en el día 0, aleatorizado y Compuesto I administrado (administración por vía oral, 100 mg/kg y 200 mg/kg) en el día 7 al día 20.

La instilación intratraqueal de bleomicina indujo una pérdida significativa de peso corporal desde el día 5 hasta el día 21. El tratamiento oral con 200 mg/kg de Compuesto I redujo esta pérdida de peso corporal (Figura 1).

25

El examen histológico de los pulmones de estos animales reveló diferencias interesantes. Como se ilustra en la Figura 2, los pulmones de los animales tratados con el Compuesto I mostraron una reducción significativa de las lesiones. El puntaje de las lesiones se evaluó utilizando HEP (Hemalun con Eosin/Ploxine) y la tinción tricrómica de Masson. El puntaje de las lesiones se registró como 1) Consolidación como se muestra por la arquitectura pulmonar alterada (celular y/o fibrosis) y 2) Pared alveolar como se muestra por el grosor y la contracción fuera del área consolidada. El tratamiento con el Compuesto I redujo las lesiones histológicas de una manera dependiente de la dosis.

30

La Figura 3 presenta fotomicrografías de tejido pulmonar de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina. Es evidente que el tratamiento con el Compuesto I redujo las lesiones y la fibrosis en los pulmones.

35

Se realizó un análisis adicional del tejido pulmonar. La expresión de ARNm de CTGF, colágeno 1 e IL-23p19 se cuantificó por RCP en tiempo real. Nuestros resultados muestran que la administración por vía oral del Compuesto I disminuyó significativamente la expresión de estos marcadores inflamatorios y fibróticos en los pulmones como se muestra en las Figuras 4, 5 y 6, respectivamente.

40

En general, nuestros resultados sugieren que el tratamiento con el Compuesto I puede ser beneficioso para impedir la progresión o inducir la regresión de la lesión pulmonar que resulta del uso clínico de agentes quimioterapéuticos contra el cáncer como la bleomicina. Además, nuestros resultados sugieren que el tratamiento con el Compuesto I puede ser beneficioso para impedir la progresión o tratar la fibrosis pulmonar, incluida la fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

45

Ejemplo 22:**50 Efecto del Compuesto I y pirfenidona en el modelo de ratón con fibrosis pulmonar inducida por bleomicina**

La pirfenidona demostró suficiente eficacia farmacológica para el tratamiento de la FPI en ensayos clínicos para obtener la aprobación en Europa y Canadá. Por lo tanto, se evaluó lado a lado con el Compuesto I en el modelo de ratón con fibrosis pulmonar inducida por bleomicina mediante el mismo protocolo descrito en el Ejemplo 4 anterior. El compuesto I (200 mg/kg) y pirfenidona (400 mg/kg) se administraron por vía oral solos o en combinación.

55

El compuesto I y pirfenidona se solubilizaron en PBS. En la terapia combinada, la pirfenidona se solubilizó en una solución del Compuesto I. No se informó toxicidad con el tratamiento del Compuesto I. El tratamiento con pirfenidona indujo vértigo severo que se redujo en la terapia de combinación (Tabla 1).

5

Tabla 1: Toxicidad relacionada con el fármaco. El compuesto I y pirfenidona se solubilizaron en PBS. En la terapia combinada, la pirfenidona se solubilizó en una solución del Compuesto I.

Compuesto I (200 mg/kg)	No se observó toxicidad.
Pirfenidona (400 mg/kg)	Vértigo ++++
Compuesto I + pirfenidona	Vértigo ++

10

El examen histológico de los pulmones de estos animales reveló diferencias interesantes. Como se ilustra en la Figura 7, el porcentaje de pulmones afectados por bleomicina fue menor en animales tratados con el Compuesto I y la terapia de combinación (Compuesto I y pirfenidona).

15 El puntaje de las lesiones se evaluó utilizando HEP (Hemalun con Eosin/Ploxine) y la tinción tricrómica de Masson y se registró como 1) Consolidación como se muestra por la arquitectura pulmonar alterada (celular y/o fibrosis), y 2) Pared alveolar como se muestra por el grosor y la contracción fuera de área consolidada Como se presenta en la Figura 8, el tratamiento con el Compuesto I redujo significativamente las lesiones histológicas en comparación con la pirfenidona que no demostró ninguna reducción de la fibrosis a nivel histológico. La combinación del Compuesto I y
20 pirfenidona redujo más las lesiones histológicas.

El puntaje de las lesiones determinado por el porcentaje de infiltración de leucocitos (zona inflamatoria) multiplicado por el porcentaje de colágeno encontrado en el infiltrado de leucocitos se cuantificó por histomorfometría usando tinción tricrómica de Masson. La bleomicina induce un fuerte aumento en el porcentaje de colágeno en la infiltración
25 de leucocitos y esto se reduce significativamente con el tratamiento oral con el Compuesto I como se muestra en la Figura 9.

La Figura 10 presenta fotomicrografías de tejido pulmonar de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina teñida con HEP. Es evidente que el tratamiento con el Compuesto I redujo las lesiones y la fibrosis en los pulmones como se
30 observa por una reducción de la arquitectura pulmonar alterada y el grosor intersticial de la pared alveolar y la infiltración celular. La pirfenidona sola no tiene efecto.

La clasificación visual de la fibrosis pulmonar también se determinó de acuerdo con la puntuación de Ashcroft. Brevemente, un examinador cegado leyó todos los campos de cada sección pulmonar, y cada campo se calificó
35 visualmente de 0 a 8. Los criterios para clasificar la fibrosis pulmonar fueron los siguientes: Grado 0 = pulmón normal; Grado 1 = engrosamiento fibroso mínimo de las paredes alveolares o bronquiolares; Grado 3 = engrosamiento moderado de paredes sin daño obvio a la arquitectura pulmonar; Grado 5 = aumento de la fibrosis con daño definitivo a la estructura pulmonar y formación de bandas fibrosas o pequeñas masas fibrosas; Grado 7 = distorsión severa de la estructura y área fibrosa grande; Grado 8 = obliteración fibrosa total de los campos pulmonares.

40

La tinción de Masson mostró que los espacios alveolares se ensancharon y se rellenaron con fibras de colágeno, lo que indica lesiones fibroblásticas proliferativas en la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina (Figura 11) que se redujeron con el tratamiento oral con el Compuesto I o la combinación del Compuesto I y pirfenidona. La pirfenidona sola demostró actividad débil cuando se calificó según el método de Ashcroft.

45

La FPI es una enfermedad pulmonar intersticial crónica que produce fibrosis terminal. Se cree que la patogénesis está relacionada con una desregulación en el diálogo cruzado entre células inflamatorias y estructurales, mediada por varias citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento, que son responsables del mantenimiento de la homeostasis de los tejidos y que coordinan la respuesta a la lesión. Entre muchas citocinas probadas, IL-1-β, IL-17 e IL-23
50 demuestran inflamación marcada, daño tisular y fibrosis crónica; el factor de necrosis tumoral α (TNF-α) y la IL-6 inducen inflamación y fibrosis leve; IL-4 e IL-13 promueven la diferenciación de fibrocitos y la fibrosis; TGF-β y CTGF causan inflamación menor, pero marcada fibrosis crónica progresiva. De hecho, el factor de crecimiento transformante (TGF) -β1 es una de las principales citocinas profibrogénicas involucradas en la patogénesis de la fibrosis pulmonar. Induce la diferenciación de fibroblastos en miofibroblastos, que producen altos niveles de colágeno y,
55 concomitantemente, pérdida de la elasticidad pulmonar y reducción de la función respiratoria.

Para determinar el efecto del Compuesto I sobre la fibrosis pulmonar, se realizó un análisis adicional del tejido pulmonar. La expresión de ARNm de TGF-β, CTGF, IL-23 e IL-6 se cuantificó por RCP en tiempo real. Nuestros

resultados muestran que la administración por vía oral del Compuesto I y la terapia de combinación disminuyeron significativamente la expresión de estos marcadores inflamatorios y fibróticos en los pulmones como se muestra en las Figuras 12, 13, 14 y 15, respectivamente. La administración por vía oral de pirfenidona no tuvo efecto sobre la expresión de ARNm de CTGF, pero disminuyó la expresión de ARNm de TGF- β , IL-23 e IL-6.

5

La FPI se caracteriza por la proliferación exagerada de fibroblastos y la acumulación de colágenos y fibronectina. La expresión alterada de fibronectina, la degradación y la organización se han asociado con la fibrosis pulmonar. Nuestros resultados muestran que la aspiración intratraqueal de bleomicina aumenta tanto la expresión de ARNm de colágeno 1 como de fibronectina (FN-1). El tratamiento oral con Compuesto I, pirfenidona y terapia combinada indujo una reducción significativa de estos dos marcadores fibróticos al nivel de control (Figuras 16 y 17). Además, el tratamiento con el Compuesto I indujo una reducción débil de la expresión de ARNm de colágeno 3, mientras que el tratamiento con pirfenidona no tiene ningún efecto. Sin embargo, la terapia combinada suprimió significativamente la expresión de colágeno 3 cerca del nivel de control (Figura 18).

15 **Ejemplo 23:**

Efecto del Compuesto I sobre el modelo de ratón con fibrosis hepática inducida por CCl₄.

La fibrosis hepática es el resultado de muchas enfermedades hepáticas crónicas, como el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C, la enfermedad hepática alcohólica, la esteatohepatitis no alcohólica y la intoxicación crónica diversa. Por lo tanto, se deseaba evaluar el efecto del Compuesto I sobre la fibrosis hepática inducida por CCl₄ murina. La intoxicación con CCl₄ da como resultado daño de hepatocitos, necrosis, inflamación y fibrosis, que se propaga para unir las estructuras vasculares que alimentan y drenan la sinusoide hepática (el tracto portal y la radícula de la vena central, respectivamente), y durante 8-30 semanas resulta en el desarrollo de fibrosis a carcinoma hepatocelular. Por lo tanto, la evaluación de los fármacos antifibróticos candidatos, como el Compuesto I, puede llevarse a cabo mediante el tratamiento de los ratones en los puntos de tiempo apropiados y se pueden usar lecturas histológicas, bioquímicas y celulares para controlar la eficacia del fármaco candidato en este modelo.

CCl₄ (10% en aceite de maíz, 2 ml/kg) se inyectó intraperitonealmente dos veces por semana durante 16 semanas en C57BL/6 macho. El Compuesto I (200 mg/kg) se administró por vía oral todos los días desde el día 1 hasta el día 113. Los ratones fueron sacrificados y se analizaron los marcadores histológicos y fibróticos hepáticos.

Para determinar si el Compuesto I tiene un efecto sobre la fibrosis hepática, se usó el nivel de hidroxiprolina para medir el contenido de colágeno en el tejido, lo que es indicativo de fibrosis hepática. El tratamiento oral con el Compuesto I indujo una reducción significativa del nivel de hidroxiprolina en el hígado (Figura 19).

La reducción del nivel de colágeno en el tejido hepático también se observó en micrografías histológicas utilizando la tinción tricrómica de Masson. Figura 20, el Compuesto I indujo una reducción significativa de la puntuación de colágeno.

El tricromo de Masson tiñe el citoplasma, queratina, fibras musculares y fibras intracelulares en color rojo; núcleos en color negro y colágeno (tejido fibroso) en color azul. Como se ilustra en la Figura 21, todos los ratones de control revelaron una distribución normal de colágeno. Se observó una deposición extensa de colágeno y fibrosis de puente en animales inducidos por CCl₄, mientras que se observó una reducción significativa de la deposición de colágeno y la formación de puente entre el portal-portal del canal central-portal en los animales tratados con el Compuesto I.

45

Se realizó otro experimento con el Compuesto 1 y el Compuesto V donde se inyectó intraperitonealmente CCL4 (10% en aceite de oliva, 2 ml/kg) dos veces por semana durante 8 semanas en C57BL/6 macho. El compuesto 1 y el compuesto V se administraron por vía oral (100 y 200 mg/kg) todos los días desde el día 1 hasta el día 58. Los ratones se sacrificaron y el contenido de colágeno (marcador de fibrosis) en el hígado se cuantificó por histomorfometría usando tinción tricrómica de Masson. El tratamiento oral con el Compuesto 1 y el Compuesto V indujo una reducción significativa del contenido de colágeno en el hígado (Figura 22).

Ejemplo 24:

55 Efecto antifibrótico del Compuesto sobre la fibrosis de la piel.

El efecto del Compuesto descrito en esta invención sobre la fibrosis de la piel se estudió utilizando fibroblastos dérmicos humanos normales (FDHN).

El análisis in vitro se realizó para determinar el efecto del Compuesto I sobre CTGF inducido por TGF- β , colágeno 1 y α -SMA (marcadores de fibrosis) en fibroblastos dérmicos humanos normales (FDHN). La expresión de los marcadores profibróticos (CTGF) y fibróticos (colágeno 1 y α -SMA) se determinó por RCP cuantitativa en tiempo real. Como se muestra en las Figuras 23, 24 y 25, TGF- β (5 ng/ml) induce una regulación positiva de CTGF, colágeno 1 y expresión

de transcripción de α -SMA que es inhibida por el Compuesto I (500 μ M). Además, el tratamiento de las células con el Compuesto I solo resultó en una disminución de la expresión basal de CTGF, colágeno 1 y α -SMA.

Los miofibroblastos son células diferenciadas terminalmente derivadas de fibroblastos, células madre/estromales (fibrocitos) epiteliales y mesenquimales que juegan un papel importante en la fibrosis tisular a través de una mayor síntesis de la matriz, como el colágeno. La α -SMA es un marcador bien conocido de miofibroblastos.

Nuestros resultados indican que el Compuesto I inhibe la diferenciación de fibroblastos como lo demuestra la inhibición del 90 por ciento de α -SMA en fibroblastos inducidos por TGF- β .

10

Los miofibroblastos también exhiben un fenotipo migratorio mejorado (Suganuma y col. 1995) y son capaces de liberar numerosos mediadores pro-fibróticos. Los siguientes experimentos (ensayo de rascado, invasión/migración) se diseñaron para determinar el efecto del Compuesto I sobre los fibroblastos dérmicos humanos normales (FDHN) estimulados por EGF. En resumen, el FDHN tratado con mitomicina se estimuló con EGF y se incubó en presencia o ausencia (control) del Compuesto I (0,5 mM). EGF estimuló la invasión de fibroblastos en el rascado que es inhibido por el Compuesto I (Figura 26).

15

Ejemplo 25:

20 Efecto antifibrótico del Compuesto sobre el marcador fibrótico sobre fibroblastos y células epiteliales.

CTGF, colágeno 1 y α -SMA son marcadores fibróticos producidos por fibroblastos activados y por células epiteliales que experimentan una transición epitelial-mesenquimatoso (EMT). El TGF- β se utilizó para inducir EMT en células HK-2 (células epiteliales) y también para inducir fibroblastos activados (fibroblastos dérmicos humanos normales (FDHN) y fibroblastos de rata (NRK-49F) para secretar colágeno y expresar fuertemente α -SMA. La expresión de marcadores fibróticos (colágeno 1 y α -SMA) se determinó por RCP cuantitativa en tiempo real. Como se muestra en la Tabla 2, un compuesto descrito en esta invención inhibió el colágeno 1 y la α -SMA tanto en células epiteliales como en fibroblastos.

25

30 Tabla 2: El porcentaje de inhibición de colágeno en células epiteliales (células HK2) y fibroblastos (FDHN) y el porcentaje de inhibición de α -SMA en fibroblastos (NRK-49F y FDHN) se han determinado para varios compuestos descritos en esta invención. En todos los casos, se midió el ARNm de colágeno y α -SMA, y se evaluó la inhibición en presencia de una concentración respectiva del compuesto probado. Los compuestos han sido probados a diferentes concentraciones [mM]. Todos los compuestos reducen la expresión de colágeno y α -SMA en células HK-2, FDHN y NRK-49F.

35

Tabla 2

Compuesto	Colágeno		α -SMA	
	Células HK-2 % de inhibición [mM]	Células FDHN % de inhibición [mM]	Células NRK-49F % de inhibición [mM]	Células FDHN % de inhibición [mM]
Compuesto I	86% [0,5]	65% [0,5]	85% [0,5]	99% [0,5]
Compuesto II	43% [0,5]	40% [0,5]	66% [0,5]	
Compuesto III	100% [0,5]		100% [0,25]	
Compuesto IV	n.d.		64% [0,5]	
Compuesto V	100% [0,5]	100% [0,5]	100% [0,5]	100% [0,5]
Compuesto VI	n.d.		90% [0,125]	
Compuesto VII	n.d.		100% [0,25]	
Compuesto VIII	n.d.		86% [0,25]	
Compuesto IX	n.d.		82% [0,5]	
Compuesto X	n.d.		46% [0,1]	
Compuesto	n.d.		80% [0,1]	

Compuesto	Colágeno		α -SMA	
	Células HK-2 % de inhibición [mM]	Células FDHN % de inhibición [mM]	Células NRK-49F % de inhibición [mM]	Células FDHN % de inhibición [mM]
XI				
Compuesto XII	n.d.		49% [0,1]	
Compuesto XIII	n.d.		84% [0,5]	
Compuesto XIV	72% [0,5]	26% [0,5]	92% [0,5]	
Compuesto XV	100% [0,5]		100% [0,5]	
Compuesto XVI	100% [0,5]		100% [0,25]	
Compuesto XVII	0% [0,25]		66% [0,5]	
Compuesto XVIII	n.d.		100% [0,25]	
Compuesto XIX	100% [0,25]		100% [0,25]	
Compuesto XX	73% [0,125]		95% [0,0625]	
"n.d." significa no determinado				

Ejemplo 26: Efecto del Compuesto I sobre el modelo de ratón con fibrosis cardíaca

- 5 La implantación de un catéter femoral aumenta la presencia de fibrosis cardíaca en nuestro modelo 5/6 nefrectomizado (5/6-Nx) y se utilizó para evaluar el efecto del Compuesto I sobre la fibrosis cardíaca. En resumen, las ratas macho Sprague-Dawley de 6 semanas de edad fueron sometidas a operaciones 5/6-Nx o simuladas. Brevemente, dos tercios del riñón izquierdo se extirparon el día 0 seguido de la nefrectomía total derecha el día 7. Se implantó un catéter a través de la vena femoral el día 7. Las ratas operadas con simulacro se sometieron a la exposición de los riñones y la
- 10 eliminación de la grasa perirrenal. Los animales que se sometieron a la operación simulada se trataron con vehículo (agua) y se usaron como controles. El día 21, las ratas fueron aleatorizadas en función de sus resultados de tasa de filtración glomerular (TFG). Los animales 5/6-Nx se trataron con administración intravenosa tres veces por semana del Compuesto I (10 mg/kg), o con administración por vía oral diaria con Compuesto I (200 mg/kg). La fibrosis cardíaca se determinó mediante la medición de hidroxiprolina (contenido de colágeno) y mediante evaluación histológica (tinción
- 15 con HPE y tricromo de Masson).

Como se mencionó, la implantación de un catéter para la administración intravenosa de compuestos en animales nefrectomizados 5/6 cateterizados está induciendo fibrosis cardíaca en comparación con el tratamiento oral (sin catéter). El tratamiento oral se identifica en esta invención con la expresión "po" que significa "por os"; la administración

20 intravenosa se identifica con la expresión "iv" para "intravenoso". Como se ejemplifica en la Figura 27, las ratas 5/6-Nx tienen lesiones cardíacas débiles. Sin embargo, la implantación de un catéter indujo un aumento significativo (4 veces) de las lesiones cardíacas (fibrosis, necrosis e inflamación).

Se puede ver que el tratamiento con el Compuesto I intravenoso reduce significativamente ($p < 0,05$) las lesiones

25 cardíacas totales como se muestra en la Figura 28, que incluyen una reducción significativa de la inflamación como se informa en la Figura 29 y una reducción significativa de la necrosis como se informa en la Figura 30.

Se llevaron a cabo análisis adicionales para determinar el contenido de colágeno del corazón midiendo la hidroxilprolina, que se detecta específicamente en el colágeno. El contenido de hidroxiprolina (colágeno) aumenta

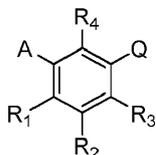
30 significativamente en el corazón de las ratas nefrectomizadas, como se informa en la Figura 31. Ambos, los tratamientos intravenosos y por vía oral con el Compuesto I, inducen una reducción significativa del contenido de hidroxiprolina (Figura 30).

Esta reducción en el contenido de hidroxiprolina (colágeno) se correlaciona con las fotomicrografías histológicas del corazón teñido con la tinción tricrómica de Masson que se usa para teñir el colágeno (azul). Las Figuras 32 y 33 muestran fotomicrografías del corazón de un animal representativo con una vista de aumento de 40X y 100X respectivamente, donde el Compuesto I se administró por vía oral, en comparación con un animal nefrectomizado que no recibió el Compuesto I. La Figura 34 muestra fotomicrografías del corazón de un animal representativo con una vista de aumento de 40X, donde se administró el Compuesto I por vía intravenosa, en comparación con un animal nefrectomizado que no recibió el Compuesto I. Las Figuras 32, 33 y 34 son microfotografías del corazón de animales que muestran un nivel de creatinina sérica similar. En todas las fotomicrografías, es evidente que el tratamiento intravenoso y oral con el Compuesto I reduce la fibrosis (deposición de colágeno de color azul).

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

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

R₁ es H, OH o F;

R₂ es H, OH, F o CH₂-OH;

R₃ es H, OH, F o CH₂Ph;

R₄ es H, OH o F;

15

Q es

1) (CH₂)_mC(O)OH donde m es 1 o 2,

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

3) CF₂-C(O)OH, o

20

4) C(O)-C(O)OH;

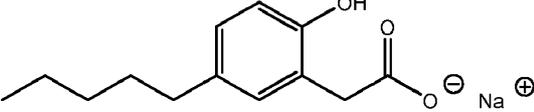
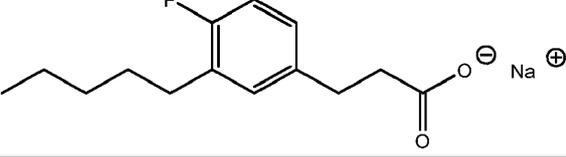
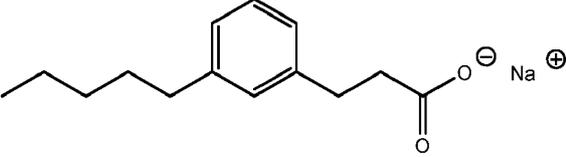
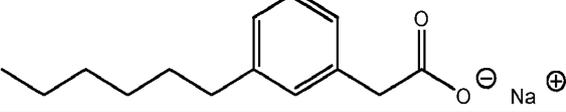
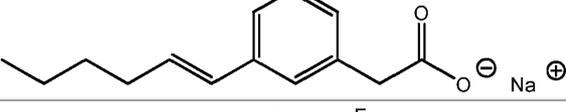
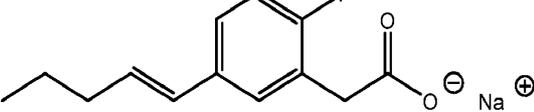
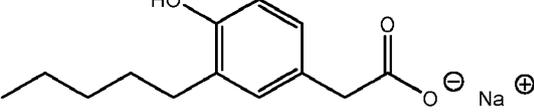
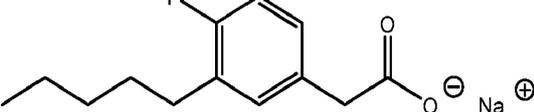
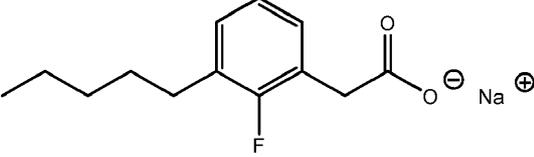
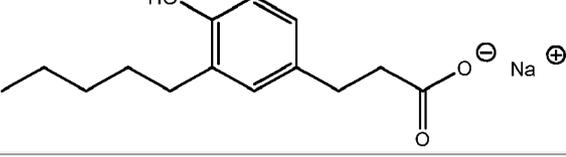
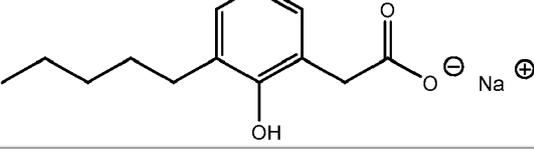
25 para uso en la prevención y/o enlentecimiento de la progresión y/o el tratamiento de la fibrosis en un sujeto que lo necesita, en el que el sujeto tiene una enfermedad fibrótica que es fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis de la piel o fibrosis cardíaca, y la fibrosis de la piel se selecciona de cicatrices, cicatrices hipertróficas, cicatrices queloides y trastorno fibrótico dérmico, y la fibrosis cardíaca es la miocardiopatía.

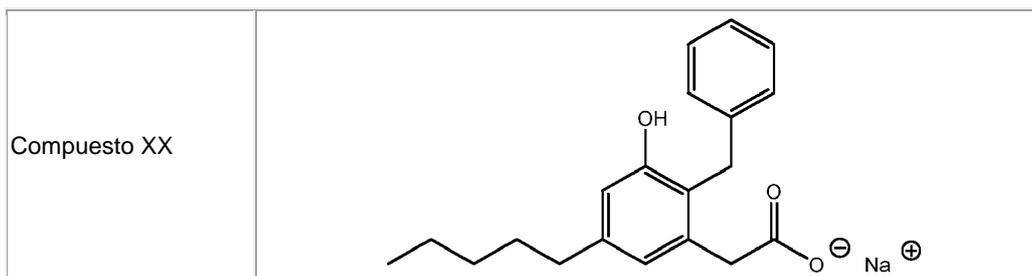
2. El compuesto para uso según la reivindicación 1, en el que la sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto es sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, manganeso, zinc, hierro o cobre, que es preferentemente sodio.

30

3. El compuesto para uso según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es uno de los siguientes compuestos:

Compuesto I	
Compuesto II	
Compuesto III	
Compuesto IV	

Compuesto V	
Compuesto VI	
Compuesto VII	
Compuesto XI	
Compuesto XII	
Compuesto XIII	
Compuesto XIV	
Compuesto XV	
Compuesto XVI	
Compuesto XVII	
Compuesto XIX	

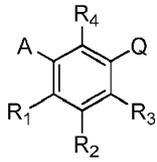


o la forma ácida del mismo o una sal alternativa farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto para uso según la reivindicación 3, en donde dicho compuesto es el Compuesto I.
5. El compuesto para uso según la reivindicación 3, en donde dicho compuesto es el Compuesto V.
6. El compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que la enfermedad fibrótica es:
- 10 fibrosis pulmonar, que es preferentemente fibrosis pulmonar idiopática, sarcoidosis, fibrosis quística, fibrosis pulmonar familiar, silicosis, asbestosis, neumoconiosis del trabajador del carbón, neumoconiosis de carbono, neumonitis de hipersensibilidad, fibrosis pulmonar causada por la inhalación de polvo inorgánico, fibrosis pulmonar causada por un agente infeccioso, fibrosis pulmonar causada por la inhalación de gases nocivos, aerosoles, polvos químicos, humos o vapores, enfermedad pulmonar intersticial inducida por fármacos, hipertensión pulmonar o enfermedad pulmonar obstructiva crónica; o
- 15 fibrosis hepática, que preferentemente resulta de una enfermedad hepática crónica, infección por el virus de la hepatitis B, infección por el virus de la hepatitis C, infección por el virus de la hepatitis D, esquistosomiasis, enfermedad hepática alcohólica o esteatohepatitis no alcohólica, obesidad, diabetes, desnutrición proteica,
- 20 enfermedad de las arterias coronarias, hepatitis autoinmune, fibrosis quística, deficiencia de alfa-1-antitripsina, cirrosis biliar primaria, reacción farmacológica y exposición a toxinas.
7. El compuesto para uso según la reivindicación 6, en donde la enfermedad fibrótica es fibrosis pulmonar idiopática.
- 25 8. El compuesto para uso según la reivindicación 6, en donde la enfermedad fibrótica es fibrosis hepática, resultante de la esteatohepatitis no alcohólica.
9. El compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 6-8, en donde el compuesto se usa en
- 30 una cantidad terapéuticamente efectiva que está entre 1 y 50 mg/kg y preferentemente entre 1 y 20 mg/kg, el compuesto se administra por vía oral, y el sujeto es humano.
10. El compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que dicha cicatrización deriva de una quemadura, una cicatriz, arrugas, estrías, daño solar, daño químico, daño por calor, daño por frío, un trauma,
- 35 una lesión quirúrgica, una radiación o una úlcera; y en donde dicha úlcera es preferentemente úlcera del pie diabético, úlcera venosa de la pierna o úlcera por presión.
11. El compuesto para uso según la reivindicación 10, en donde el compuesto se usa tópicamente, y el compuesto se usa preferentemente en una cantidad terapéuticamente efectiva que está entre 0,01 a 10% (p/p) y el
- 40 sujeto es humano.
12. El compuesto para uso según la reivindicación 10, en donde el compuesto se usa por vía oral, y el compuesto se usa preferentemente en una cantidad terapéuticamente efectiva que está entre 1 a 50 mg/kg y el sujeto es humano.
- 45 13. El compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el compuesto se usa en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un segundo compuesto, en donde el segundo compuesto es un fármaco inmunosupresor, un fármaco antiinflamatorio, una citocina, un anticuerpo monoclonal, un inhibidor de tirosina quinasa de múltiples receptores, un antioxidante, un inhibidor de enzimas, un inhibidor de integrinas, un
- 50 modulador del receptor de lípidos o una tiazolidinediona.
14. El compuesto para uso según la reivindicación 13, en donde la enfermedad fibrótica es fibrosis pulmonar, y en donde el compuesto se usa en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de pirfenidona.

15. El compuesto para uso según la reivindicación 13, en donde la enfermedad fibrótica es fibrosis pulmonar, y en donde el compuesto se usa en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de nintedanib.

5 16. Un compuesto representado por la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

10

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

R₁ es H, OH o F;

R₂ es H, OH, F o CH₂-OH;

15

R₃ es CH₂Ph

R₄ es H, OH o F;

Q es[^]

1) (CH₂)_mC(O)OH donde m es 1 o 2;

20

2) CH(CH₃)C(O)OH,

3) C(CH₃)₂C(O)OH,

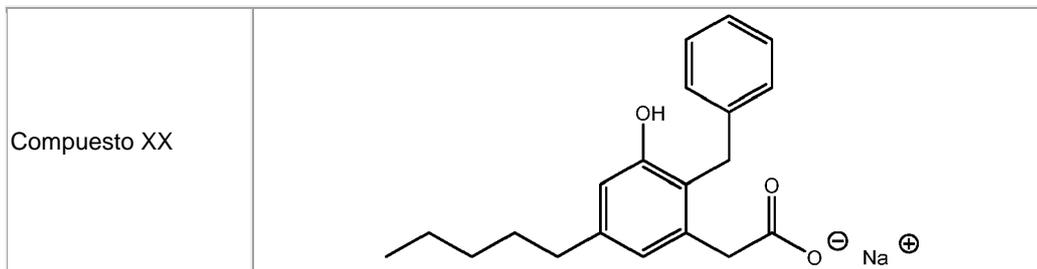
4) CH(F)-C(O)OH,

5) CF₂-C(O)OH, o

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

25

17. El compuesto de la reivindicación 16, donde el compuesto es:



o la forma ácida del mismo o una sal alternativa farmacéuticamente aceptable del mismo.

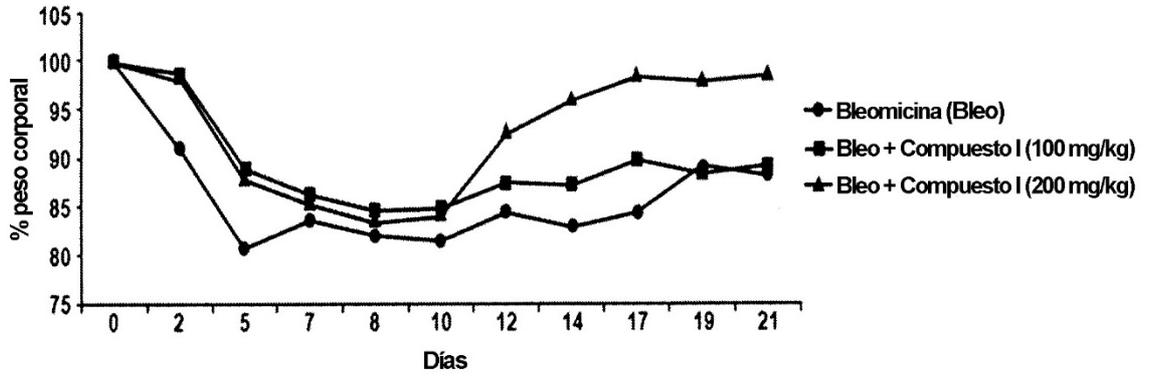


FIG. 1

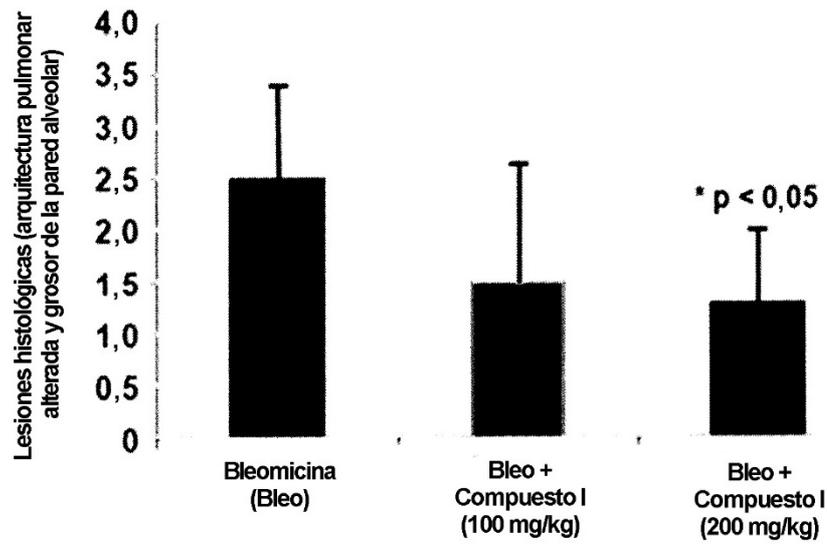


FIG. 2

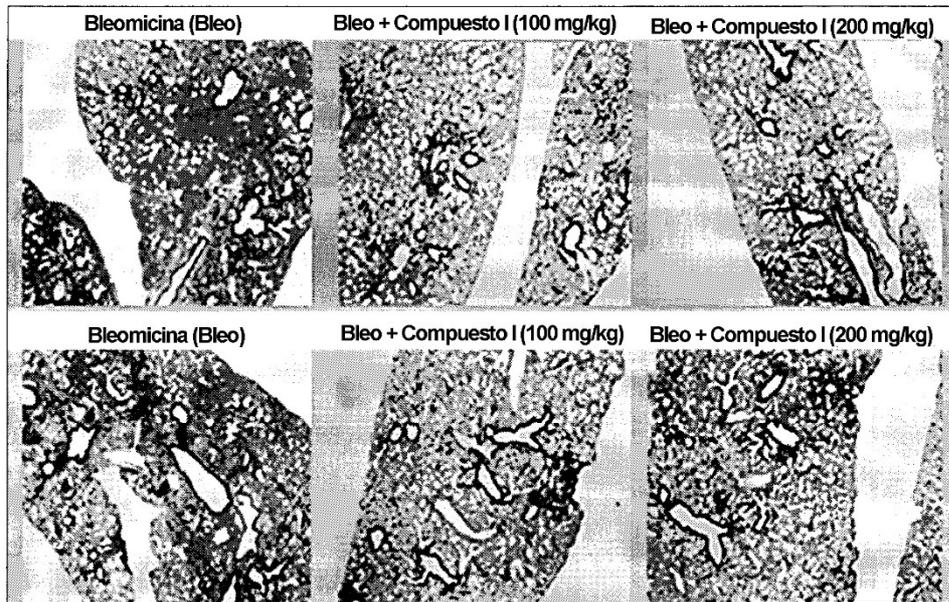


FIG. 3

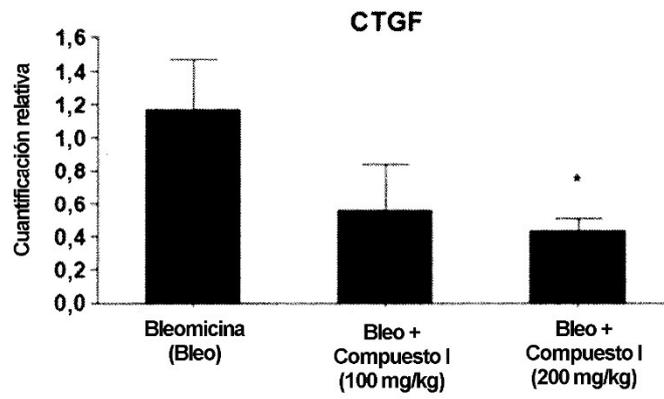


FIG. 4

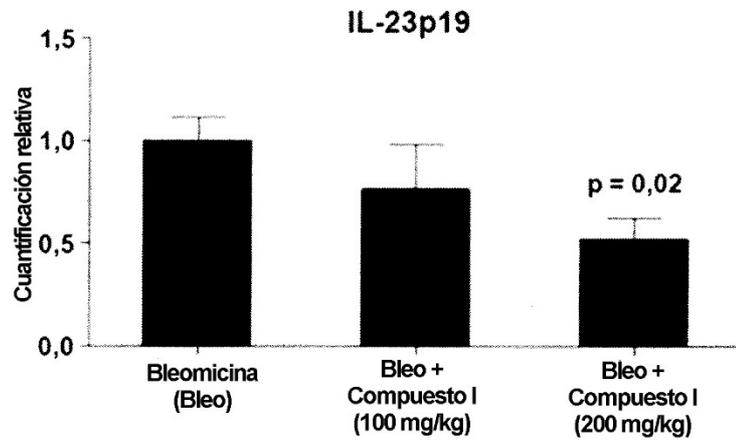


FIG. 5

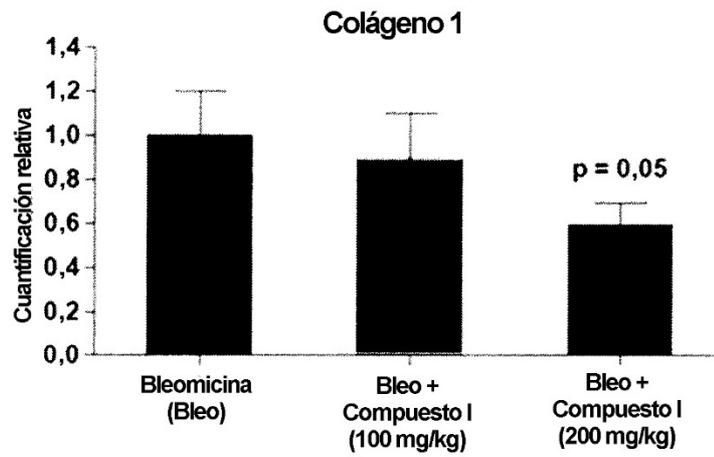


FIG. 6

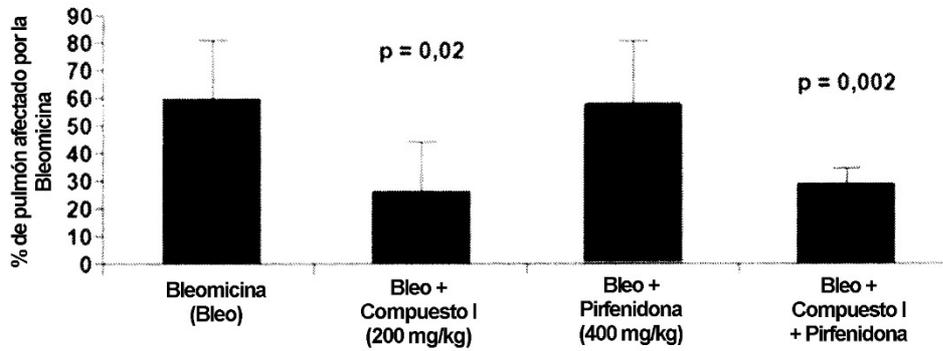


FIG. 7

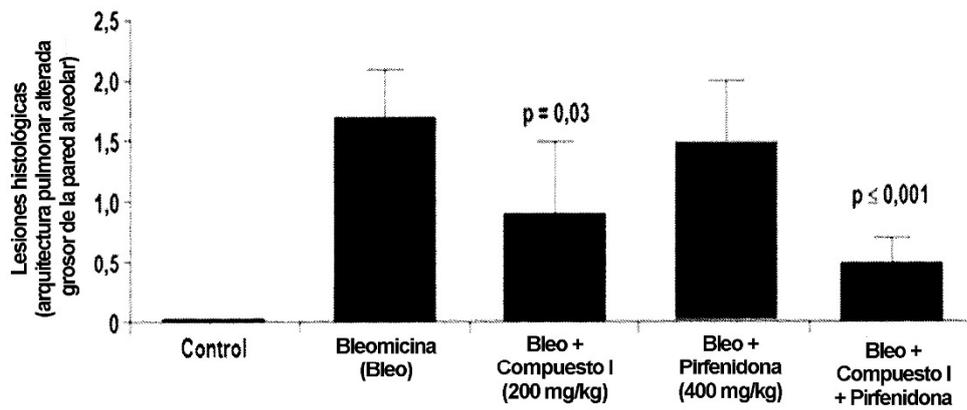


FIG. 8

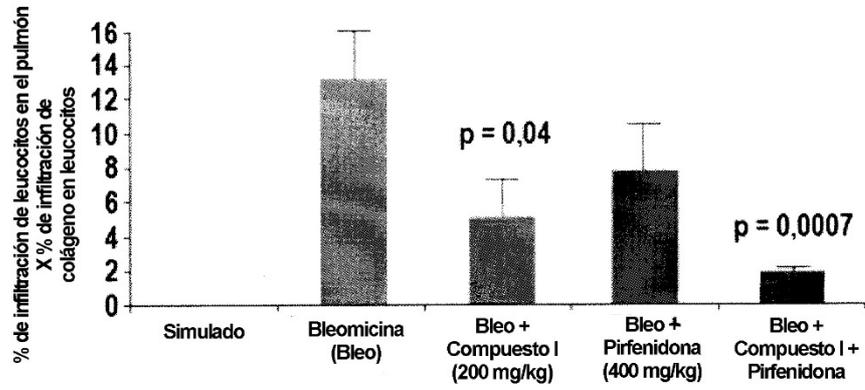


FIG. 9

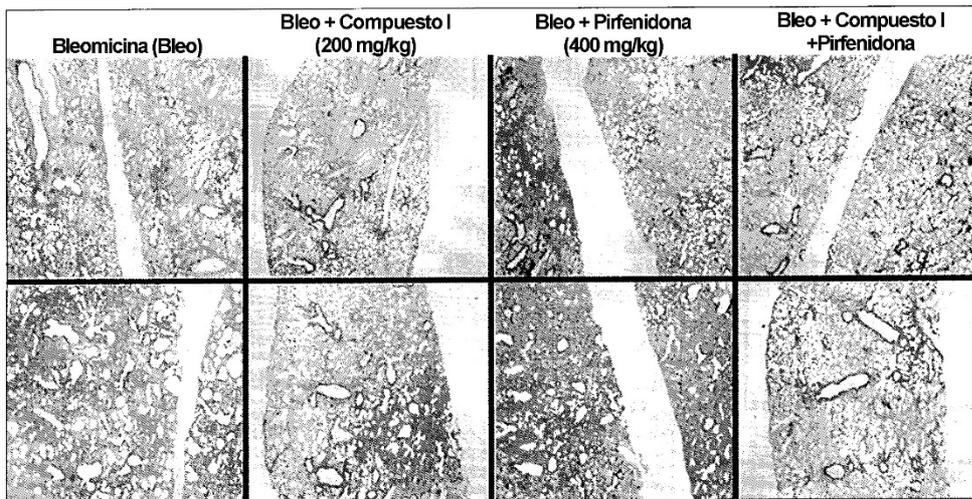


FIG. 10

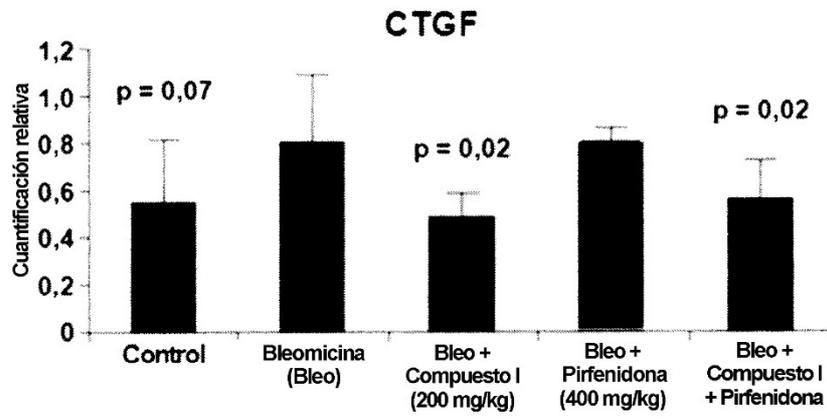


FIG. 13

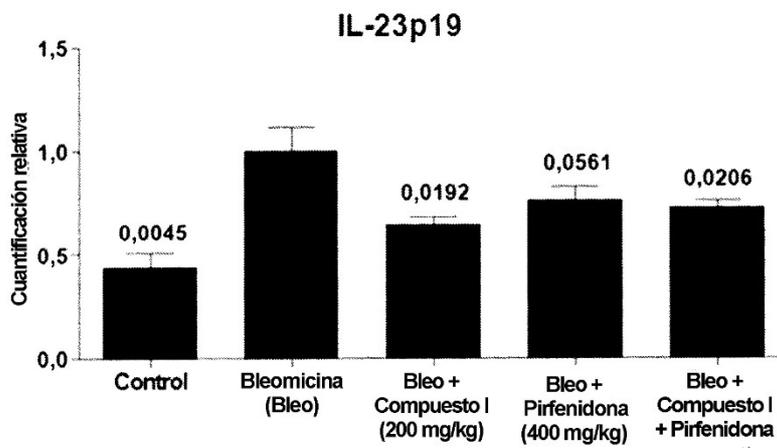


FIG. 14

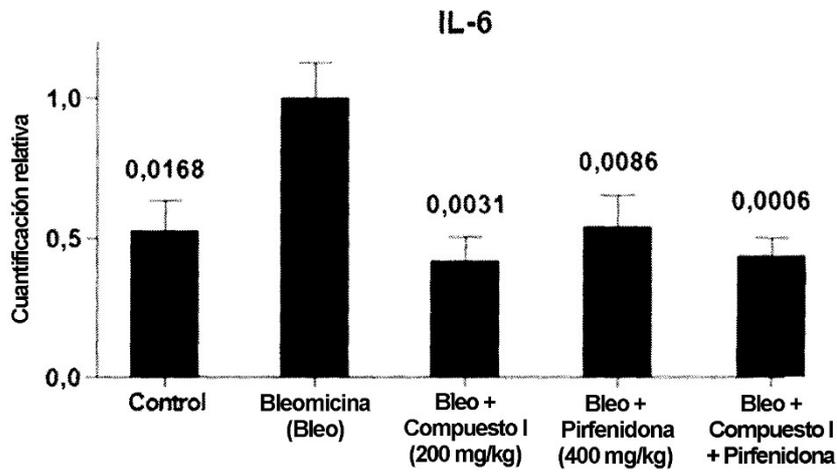


FIG. 15

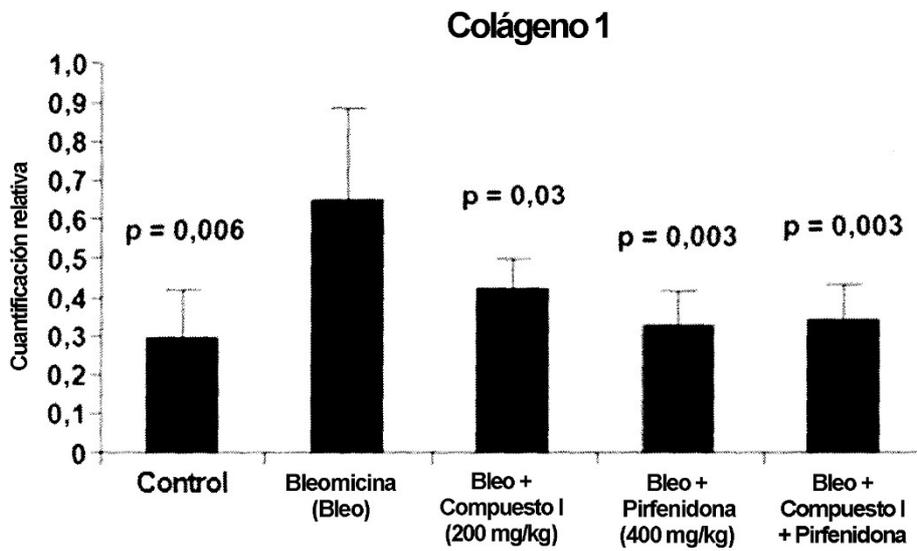


FIG. 16

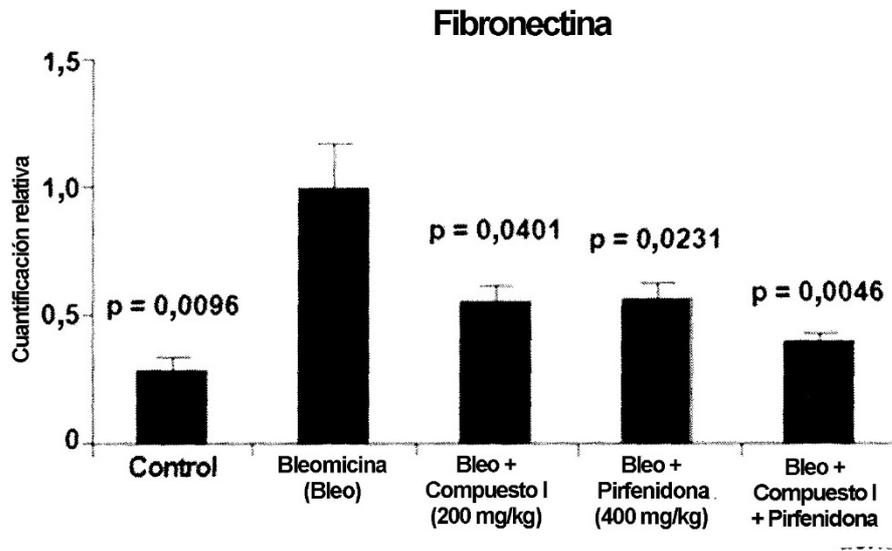
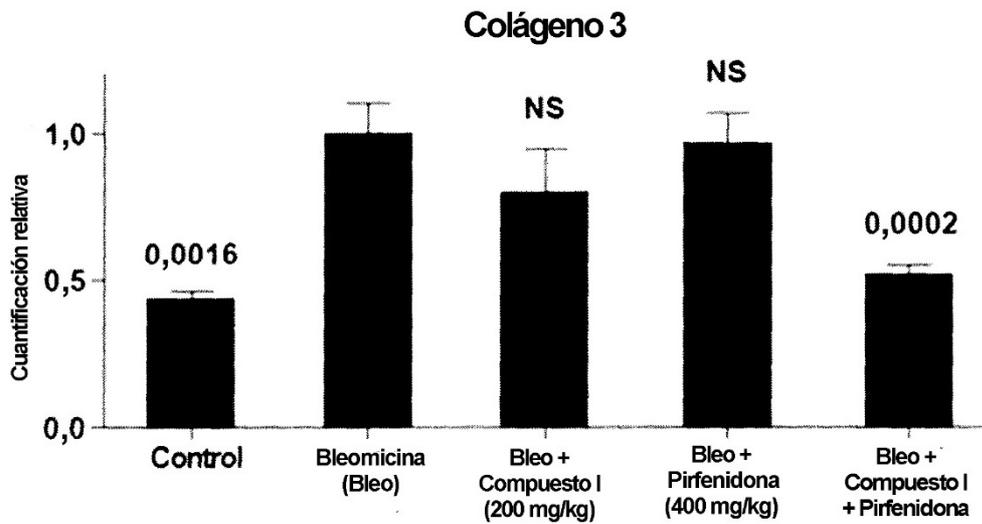


FIG. 17



NS = no significativo

FIG. 18

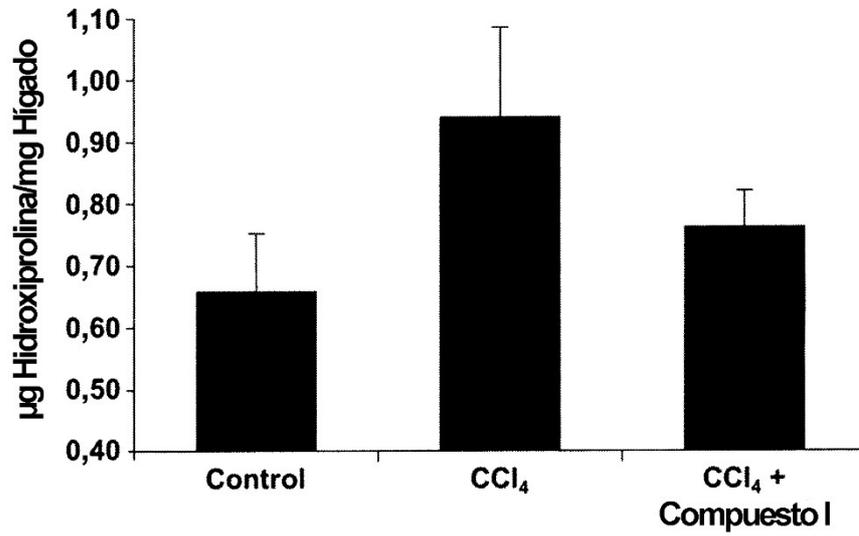


FIG. 19

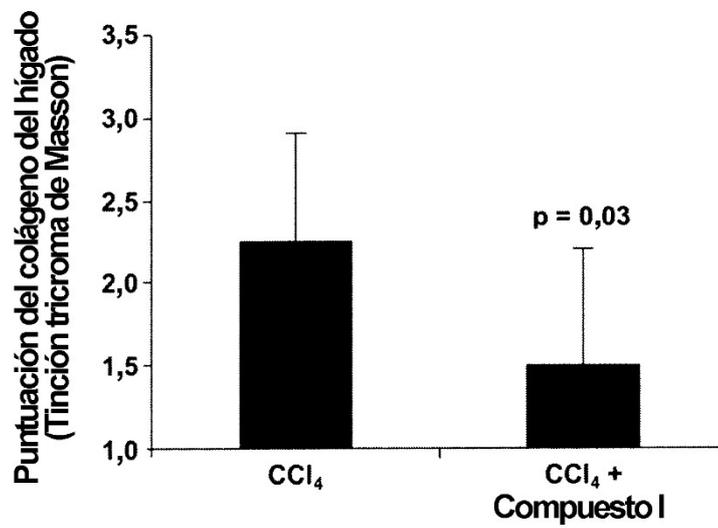


FIG. 20

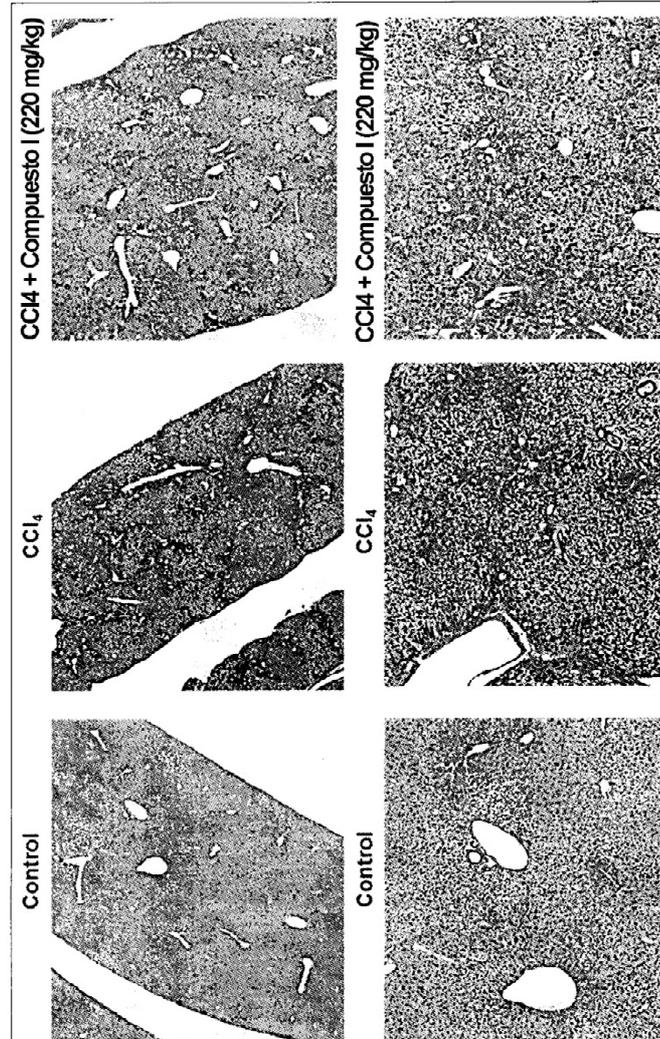


FIG. 21

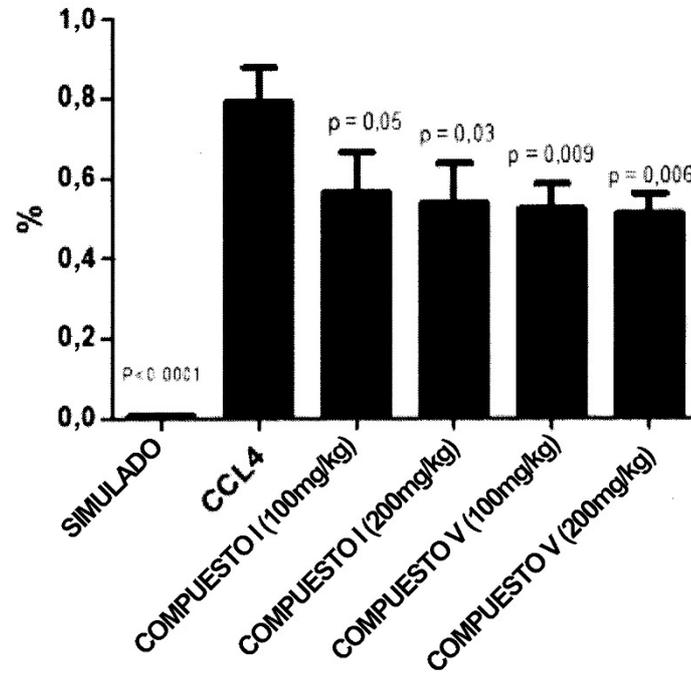


FIG. 22

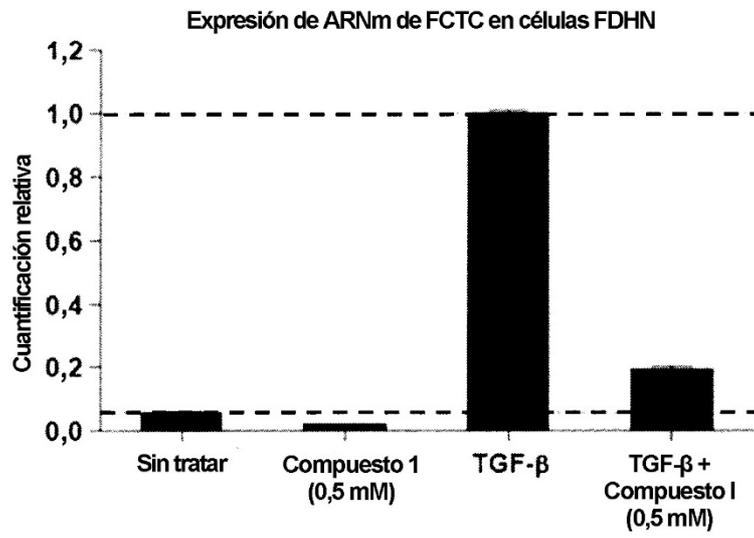


FIG. 23

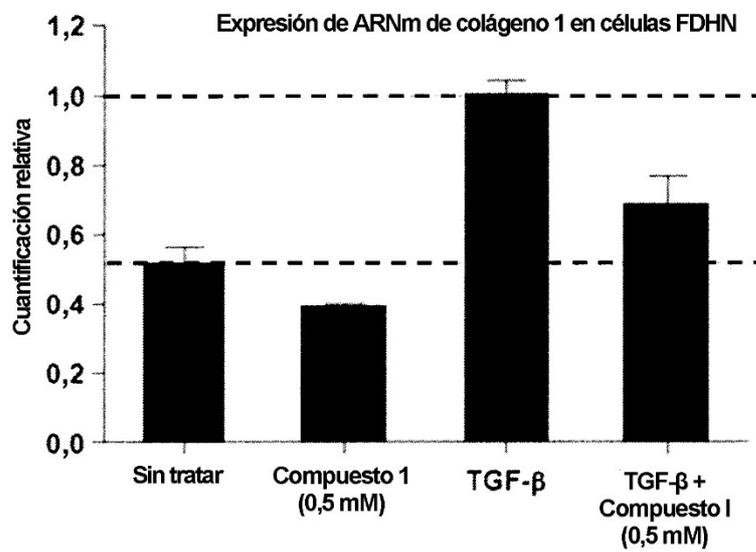


FIG. 24

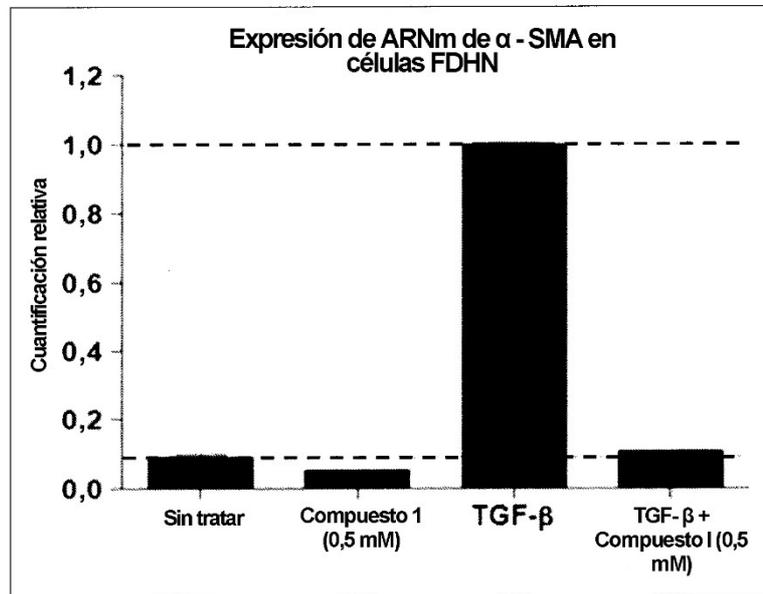


FIG. 25

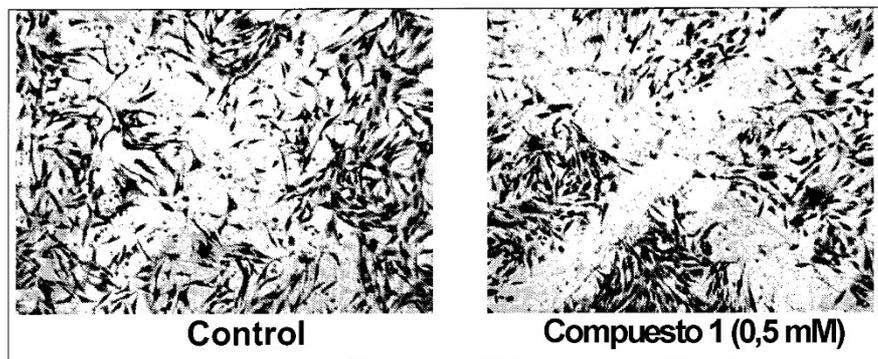
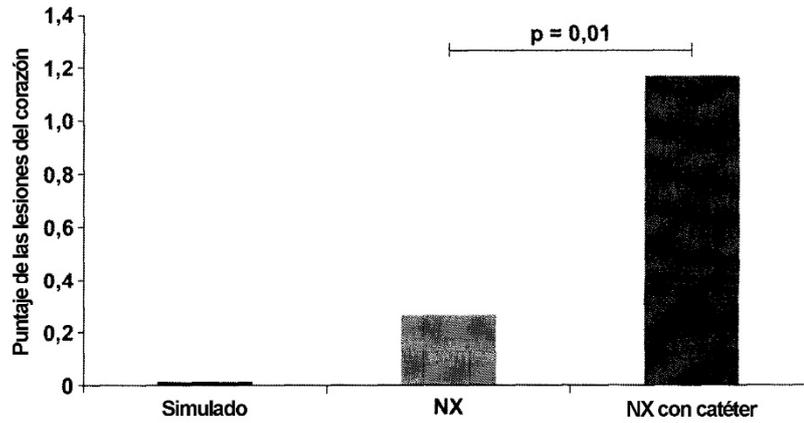


FIG. 26

Efecto de la implantación del catéter en las lesiones cardíacas de ratas 5/6 nefrectomizadas



* Resultados de tres experimentos 5/6 nefrectomizados diferentes

FIG. 27

El compuesto I (iv y po) reduce las lesiones cardíacas en ratas 5/6 nefrectomizadas cateterizadas.

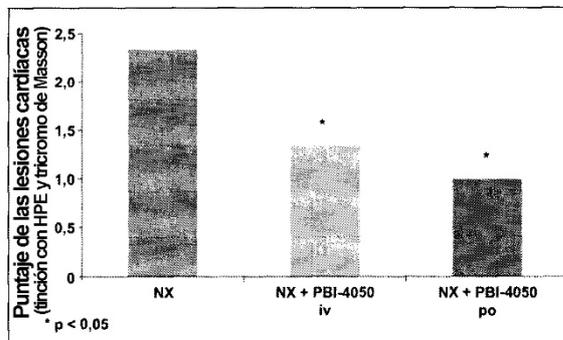


FIG. 28

El compuesto I (iv y po) reduce la inflamación cardíaca en ratas 5/6-nefrectomizadas cateterizadas

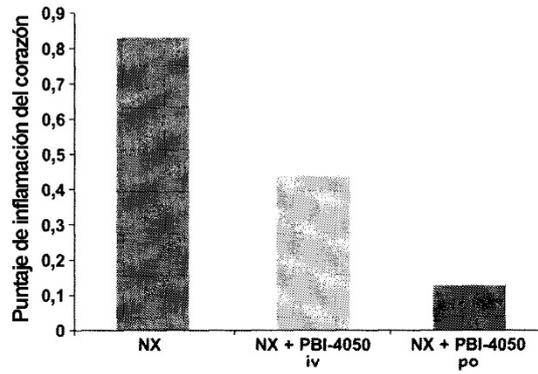


FIG. 29

El compuesto I (iv y po) reduce la necrosis cardíaca en ratas 5/6-nefrectomizadas cateterizadas

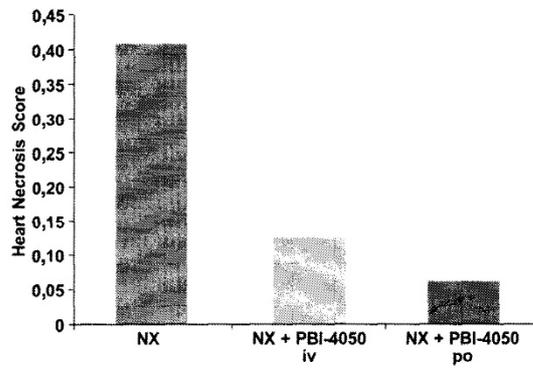


FIG. 30

El compuesto I (iv y po) reduce el contenido de hidroxiprolina (colágeno) en ratas 5/6-nefrectomizadas cateterizadas

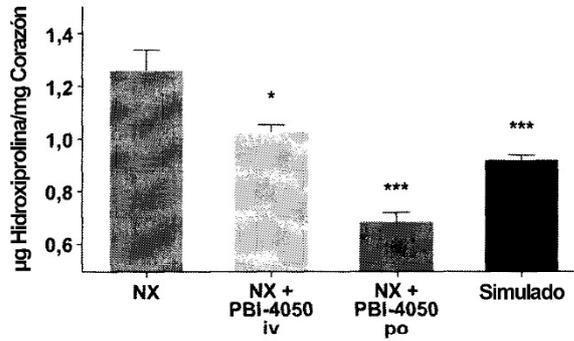


FIG. 31

Disminución de la fibrosis intersticial en ratas 5/6-Nx cateterizadas tratadas con Compuesto I, como lo demuestra la tinción tricrómica de Masson

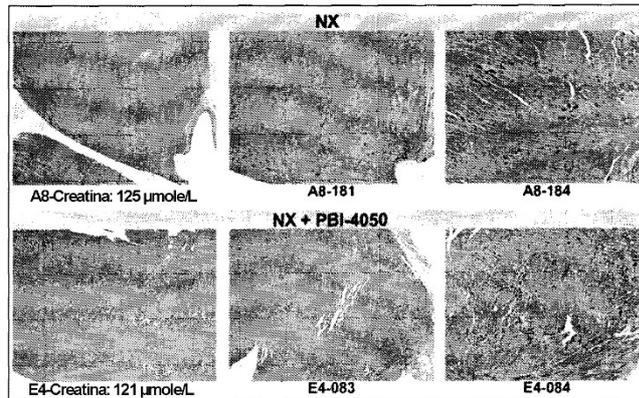


FIG. 32

Disminución de la fibrosis intersticial en ratas 5/6-Nx cateterizadas tratadas con Compuesto I, como lo demuestra la tinción tricrómica de Masson

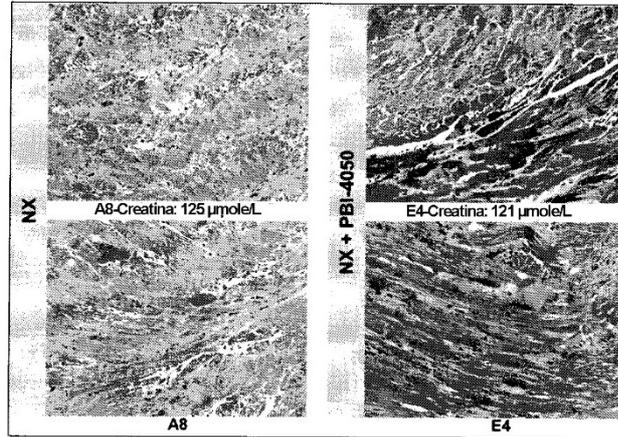


FIG. 33

Disminución de la fibrosis intersticial en ratas 5/6-Nx cateterizadas tratadas con Compuesto I, como lo demuestra la tinción tricrómica de Masson

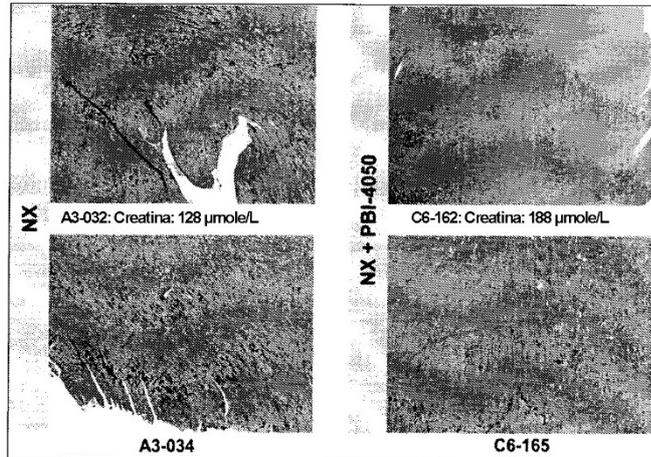


FIG. 34