

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 987 625**

51 Int. Cl.:

C07D 498/18	(2006.01) A61P 25/02	(2006.01)
A61P 3/04	(2006.01) A61P 25/16	(2006.01)
A61K 31/436	(2006.01) A61P 25/28	(2006.01)
A61P 9/10	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
A61P 9/12	(2006.01) A61P 37/00	(2006.01)
A61P 11/00	(2006.01)	
A61P 13/12	(2006.01)	
A61P 19/00	(2006.01)	
A61P 19/02	(2006.01)	
A61P 19/10	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.03.2020 PCT/IB2020/052825**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.10.2020 WO20194209**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.03.2020 E 20717312 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2024 EP 3947392**

54 Título: **Derivados de rapamicina que contienen 1,1-dióxido de isotiazolidina y 1,4-butanosultona y usos de los mismos**

30 Prioridad:
26.03.2019 US 201962824190 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.11.2024

73 Titular/es:
**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:
**BONAZZI, SIMONE;
CONNOLLY, MICHAEL;
GLASS, DAVID J.;
PATTERSON, ANDREW W. y
SHAVLAKADZE, TEA**

74 Agente/Representante:
LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 987 625 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

Derivados de rapamicina que contienen 1,1-dióxido de isotiazolidina y 1,4-butanosultona y usos de los mismos

5 **Campo**

Esta divulgación se refiere a derivados de rapamicina C16 que son inhibidores de mTORC1.

10 **Antecedentes**

10

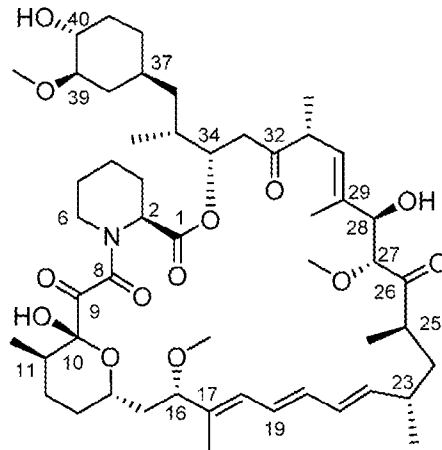
En células de mamífero, la diana de la rapamicina (mTOR) cinasa existe en dos complejos de multiproteínas distintos, descritos como el complejo mTORC1 y el complejo mTORC2, ambos de los cuales detectan la disponibilidad de nutrientes y energía e integran aportes procedentes de factores de crecimiento y señalización de estrés. mTORC1 integra señales de factores de crecimiento y nutrientes y controla el crecimiento y metabolismo celular (Laplanta M. *et al.* Cell. (2012) 149(2):274-93). mTORC1 es un regulador clave de la traducción de proteínas y la autofagia. mTORC1 es sensible a inhibidores alostéricos de mTOR tales como rapamicina y análogos de rapamicina (denominados "rapálogos"). El modo de acción de la rapamicina y de los rapálogos producidos previamente implica la formación de un complejo intracelular con las proteínas de unión a FK506, tales como FKBP12, FKBP12.6, FKBP13, FKBP25, FKBP51 o FKBP52 (estas FKBP se denominarán en el presente documento "FKBP"), seguido de la unión del complejo FKBP-rapálogo al dominio FRB (unión FK506-rapamicina) de mTOR. März A.M. *et al.* Mol Cell Biol. (2013) 33(7): 1357-1367. Tal interacción del complejo FKBP-rapálogo con mTORC1 da como resultado la inhibición alostérica de mTORC1. La rapamicina y los rapálogos, tales como RAD001 (everolimus; Afinitor®), han adquirido relevancia clínica inhibiendo la actividad de mTORC1, que está asociado con trastornos de proliferación tanto benignos como malignos. Royce M.E. *et al.* Breast Cancer (Auckl). (2015) 9:73-79; Pleniceanu O. *et al.* Kidney Int Rep. (2018) 3(1): 155-159, y una variedad de otras indicaciones.

20

25

30

La rapamicina es un antibiótico macrólido conocido producido por *Streptomyces hygoscopus*, véase, por ejemplo, McAlpine, J.B., *et al.*, J. Antibiotics (1991) 44:688; Schreiber, S.L.; *et al.*, J. Am. Chem. Soc. (1991) 113:7433; patente estadounidense. n.º 3.929.992. A continuación se muestra la siguiente convención de numeración para la rapamicina y sus derivados usados en el presente documento:



35

La rapamicina es un potente inmunosupresor y también se ha demostrado que tiene actividad antitumoral y antifúngica. Se ha demostrado que es útil en la prevención o el tratamiento de lupus eritematoso sistémico, inflamación pulmonar, diabetes mellitus insulino dependiente, trastornos de la piel tales como psoriasis, proliferación de células del músculo liso y engrosamiento de la íntima tras lesión vascular, leucemia/linfoma de células T adultas, carcinomas malignos, enfermedad inflamatoria cardiaca, anemia y crecimiento de neuritis aumentado. Su utilidad como producto farmacéutico, sin embargo, está restringida por su biodisponibilidad muy baja y variable. Además, la rapamicina es difícil de formular, lo que dificulta la obtención de composiciones galénicas estables.

40

45

En modelos animales, la rapamicina y los rapálogos prolongan la esperanza de vida y/o retrasan la aparición de enfermedades relacionadas con la edad. El envejecimiento, al igual que otros procesos biológicos, está regulado por rutas de señalización tales como la ruta de TOR (denominada "TOR" en este caso, para incluir los sistemas de levadura y *C. elegans*) y, en mamíferos, la ruta de mTORC1. La modulación de la señalización de TOR y mTORC1 prolonga la esperanza de vida y retrasa la aparición de enfermedades relacionadas con la edad en una amplia variedad de organismos, desde moscas hasta mamíferos. Por ejemplo, la inhibición de la ruta de TOR por mutación genética prolongó la esperanza de vida en levaduras, *C. elegans* y *Drosophila*, y la inhibición de la ruta

50

de mTORC1 prolongó la esperanza de vida en ratones (Kaeberlein *et al.*, Science (2005) 310:1193-1196; Kapahi *et al.*, Curr Biol (2004) 14: 885-890; Selman *et al.*, Science (2009) 326:140-144; Vellai *et al.*, Nature (2003) 426:620; R. A. Miller *et al.* Aging Cell. (2014) 13(3): 468-477). Además, el inhibidor de mTORC1 rapamicina prolongó la esperanza de vida de los ratones incluso cuando se administró en una etapa avanzada de la vida (Harrison *et al.*, Nature (2009) 460(7253):392-395). Estos datos plantean la posibilidad de que los fármacos que se dirigen a la ruta de TOR en mamíferos (mTOR) tendrán efectos terapéuticos en el envejecimiento y enfermedades relacionadas con la edad en seres humanos. Un informe de un ensayo clínico que usa rapamicina en hombres ancianos fue descrito por M. Leslie en Science, 2013, 342. J. Mannick *et al.* describen en Sci Transl Med. (2014) 6(268): 268ra179 que la inhibición de mTORC1 mejora la función inmunitaria en ancianos. Sin embargo, los investigadores se han mostrado cautelosos a la hora de usar inhibidores de mTORC1 disponibles actualmente en ensayos de envejecimiento humano debido a sus efectos secundarios (incluyendo inmunosupresión, citopenias, estomatitis, malestar gastrointestinal y neumonitis intersticial).

La inhibición farmacológica de la ruta de mTORC1, antes o inmediatamente después de ataques neurológicos, puede prevenir cambios patológicos en cerebros animales y el desarrollo de convulsión recurrente espontánea en un modelo de epilepsia adquirida (Zeng *et al.*, The mammalian target of rapamycin signaling pathway mediates epileptogenesis in a model of temporal lobe epilepsy; J. Neurosci., (2009) págs. 6964-6972). Por tanto, también se considera que la rapamicina y los rapálogos tienen un valor potencial en tales indicaciones.

Se ha demostrado que los rapálogos son eficaces a dosis bajas en seres humanos en entornos de fibrosis hepática y renal.

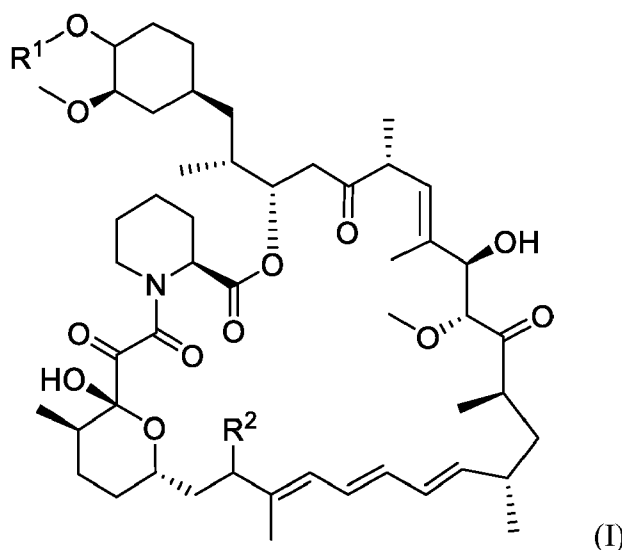
La miopatía mitocondrial (MM) es la manifestación más común de la enfermedad mitocondrial de inicio en la edad adulta y muestra una respuesta al estrés específico de tejido multifacética: (1) respuesta transcripcional, incluyendo las citocinas metabólicas FGF21 y GDF15; (2) remodelación del metabolismo de un carbono; y (3) la respuesta de proteínas desplegadas mitocondriales. En Cell Metabolism 26, 419-428, 1 de agosto de 2017, Khan *et al.* describen que estos procesos forman parte de una respuesta al estrés mitocondrial integrada (ISRmt), que está controlada por mTORC1 en el músculo esquelético. Un defecto de replicación de ADNmt activa mTORC1, que impulsa una respuesta al estrés mitocondrial integrada a través de la activación de ATF4, induciendo síntesis de nucleótidos y serina *de novo*, el ciclo 1C, y la producción de FGF21 y GDF15. La inhibición de mTORC1 por rapamicina reguló por disminución todos los componentes de la ISRmt (respuesta al estrés mitocondrial integrada), mejoró todas las características distintivas de la MM, e invirtió la evolución de MM incluso en estadio tardío, sin inducir biogénesis mitocondrial. Por tanto, también se considera que la rapamicina y los rapálogos tienen un valor potencial en tales indicaciones.

Por tanto, sigue existiendo la necesidad de proporcionar nuevos inhibidores de mTORC1 que sean candidatos a fármacos mejorados, que muestran un equilibrio de potencia, estabilidad y biodisponibilidad apropiadas.

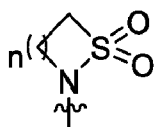
Sumario

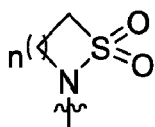
Los compuestos de fórmula (I) son inhibidores de mTORC1 y son útiles en el tratamiento de trastornos, particularmente trastornos relacionados con la edad, o enfermedades y trastornos aprobados actualmente para el tratamiento usando rapamicina o cualquiera de los rapálogos. El reemplazo del grupo metoxilo C16 tal como se describe en el presente documento, proporciona compuestos que muestran un equilibrio de potencia, estabilidad y biodisponibilidad apropiadas. Los compuestos de fórmula (I) son eficaces en la inhibición de mTORC1 uniéndose selectivamente a FKBP12 en entornos en los que los niveles de FKBP12 son suficientes para inhibir mTORC1. El documento WO2017044720A1 se refiere a derivados de rapamicina. Los documentos EP1212331B1 y WO2007096174 se refieren a derivados de rapamicina C16 que pueden estar sustituidos en la posición 40. Luengo *et al.*, (1994), "Manipulation of the rapamycin effector domain. Selective nucleophilic substitution of the C7 methoxy group", J. Org. Chem., 59(22), 6512-6513 se refieren a derivados de rapamicina C-16.

En un aspecto, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:



5 R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxiloalquilo C₁₋₆ y heteroalquilo C₁₋₆, en la que el heteroalquilo C₁₋₆ es un grupo saturado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y 1 o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; y



R² es , en la que n es 1, 2 ó 3.

10 En una realización, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

15 En una realización, la divulgación proporciona una combinación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticamente activos.

20 En otro aspecto, que se describe pero no se reivindica en el presente documento, la divulgación proporciona un método para tratar un trastorno o una enfermedad mediados por la ruta de mTOR en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la solicitud proporciona un compuesto, una composición farmacéutica y/o una combinación farmacéutica según el aspecto anterior para su uso como medicamento.

25 En otro aspecto, que se describe pero no se reivindica en el presente documento, la divulgación proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto, en el que el tejido, órgano o células diana asociados con la patología de la enfermedad o trastorno tiene niveles de FKBP12 suficientes para inhibir mTORC1, comprendiendo el método administrar al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En otro aspecto, que se describe pero no se reivindica en el presente documento, la divulgación proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto que tiene, o un sujeto que se ha determinado que tiene, niveles de FKBP12 suficientes para inhibir mTORC1, comprendiendo el método administrar al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 En otro aspecto, la divulgación proporciona un compuesto, composición o combinación según el primer aspecto para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno relacionados con la edad en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la enfermedad o trastorno relacionados con la edad se selecciona de sarcopenia, atrofia de la

- piel, hemangiomas capilares, queratosis seborreica, atrofia cerebral (también denominada demencia), aterosclerosis, arteriosclerosis, enfisema pulmonar, osteoporosis, artrosis, tensión arterial alta, cataratas, degeneración macular, glaucoma, accidente cerebrovascular, enfermedad cerebrovascular (accidentes cerebrovasculares), enfermedad renal crónica, enfermedad renal asociada a diabetes, función hepática alterada,
- 5 fibrosis hepática, hepatitis autoinmunitaria, hiperplasia de endometrio, disfunción metabólica, enfermedad renovascular, pérdida de audición, discapacidad de movilidad (por ejemplo, debilidad), deterioro cognitivo, rigidez de tendones, disfunción cardíaca tal como hipertrofia cardíaca y/o disfunción sistólica y/o diastólica y/o hipertensión y/o miocardiopatía dilatada, disfunción cardíaca que da como resultado una disminución en la fracción de expulsión, inmunosenescencia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, cáncer,
- 10 inmunosenescencia que conduce a cáncer debido a una disminución en la inmunovigilancia, infecciones debido a un deterioro en la función inmunitaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), obesidad, pérdida de sabor, pérdida de olfato, artritis y diabetes tipo II (incluyendo complicaciones derivadas de diabetes, tales como insuficiencia renal, ceguera y neuropatía).
- 15 En otro aspecto, la divulgación proporciona un compuesto, composición o combinación según el primer aspecto para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la enfermedad o trastorno se selecciona de:
- 20 – -vasculopatías por trasplante;
- proliferación y migración de células del músculo liso que conducen a engrosamiento de la íntima de los vasos sanguíneos, obstrucción de los vasos sanguíneos, aterosclerosis coronaria obstructiva, restenosis;
- 25 – enfermedades autoinmunitarias y afecciones inflamatorias;
- asma;
- 30 – resistencia a múltiples fármacos (MDR);
- infecciones fúngicas;
- inflamación;
- 35 – infección;
- enfermedades relacionadas con la edad;
- 40 – enfermedades neurodegenerativas;
- trastornos proliferativos, por ejemplo, cáncer;
- convulsiones y trastornos relacionados con las convulsiones; y
- 45 – miopatía mitocondrial y estrés mitocondrial.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un compuesto, composición o combinación según el primer aspecto para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50

En una realización, el método comprende además un inhibidor de PD-1/PDL-1.

55 En una realización, el cáncer se selecciona de cáncer renal, carcinoma de células renales, cáncer colorrectal, sarcoma uterino, cáncer de endometrio uterino, cáncer de endometrio, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer gástrico, fibrosarcoma, cáncer pancreático, cáncer hepático, melanoma, leucemia, mieloma múltiple, cáncer nasofaríngeo, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, glioblastoma, astrocitoma, adenocarcinoma, cáncer de vejiga, mesotelioma, cáncer de cabeza, rhabdomyosarcoma, sarcoma, linfoma y cáncer de cuello.

60

En una realización, el trastorno es un trastorno hepático que incluye el proceso de fibrosis y/o inflamación, por ejemplo, fibrosis hepática que se produce en la enfermedad hepática de estadio terminal; cirrosis hepática; insuficiencia hepática debido a toxicidad; esteatosis hepática no asociada al alcohol o NASH; y esteatosis

asociada al alcohol.

5 En una realización, el trastorno es un trastorno renal que incluye el proceso de fibrosis o inflamación en el riñón, por ejemplo, fibrosis renal, o glomeruloesclerosis, que se produce como resultado de lesión renal aguda, que conduce a enfermedad renal crónica. En una realización, el trastorno renal es enfermedad renal crónica que surge en entornos de nefropatía diabética. En una realización, la enfermedad renal crónica conduce a insuficiencia renal.

10 En una realización, el trastorno es una disfunción cardíaca, por ejemplo, infarto de miocardio o hipertrofia cardíaca. En una realización, la disfunción cardíaca es disfunción sistólica y/o diastólica. En una realización, la disfunción cardíaca es hipertensión. En una realización, la disfunción cardíaca da como resultado una disminución en la fracción de expulsión. En una realización, la insuficiencia cardíaca puede presentar la fracción de expulsión conservada. En una realización, la disfunción cardíaca da como resultado miocardiopatía dilatada.

15 En una realización, el trastorno es una inmunosenescencia que conduce a cáncer debido a una disminución en la inmunovigilancia.

20 En una realización, el trastorno es cáncer, incluyendo tumores que se tratan mediante inmunoterapia. En una realización, el sujeto se ha tratado previamente con rapamicina, RAD001 u otro rapálogo. En una realización, el cáncer incluye tumores en los que se muestra que la ruta de mTOR está activada, incluyendo entornos en los que hay una mutación en el gen Tsc1, o en los que el microentorno tumoral se trata apropiadamente mediante un rapálogo.

25 Un aspecto adicional de la invención proporciona el uso de un compuesto, composición farmacéutica y/o combinación farmacéutica del primer aspecto en la fabricación de un medicamento.

30 Un aspecto adicional de la invención proporciona el uso de un compuesto, composición farmacéutica y/o combinación farmacéutica del primer aspecto en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de las enfermedades descritas en los aspectos anteriores.

Los detalles de una o más realizaciones de la divulgación se exponen en el presente documento. Otras características, objetos y ventajas de la divulgación resultarán evidentes a partir de las figuras, la descripción detallada, los ejemplos y las reivindicaciones.

35 **Breve descripción de los dibujos**

40 Las figuras 1A y 1B representan gráficos de líneas que muestran la inhibición de S6K1(Thr389) en células 293T de tipo natural (figura 1A) y con inactivación de FKBP12 (figura 1B), después del tratamiento con el compuesto 1 (línea continua) y RAD001 (línea discontinua). Las células se trataron por triplicado. El eje Y representa el porcentaje de inhibición de pS6K1(Thr389) con respecto al nivel en células tratadas con medio libre de rapálogo (medio más DMSO). El eje X representa las concentraciones para el compuesto 1 y RAD001.

Descripción detallada

45 **Definiciones**

50 A menos que se especifique lo contrario, el término "compuestos de la divulgación" o "compuesto de la divulgación" se refiere a compuestos de fórmula (I), y compuestos ejemplificados, y sales de los mismos, así como todos los estereoisómeros (incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros), rotámeros, tautómeros y compuestos marcados isotópicamente (incluyendo sustituciones de deuterio), así como restos formados inherentemente.

55 El término "una cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la divulgación se refiere a una cantidad del compuesto de la divulgación que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, reducción o inhibición de una enzima o una actividad proteica, o mejorar síntomas, aliviar afecciones, ralentizar o retrasar la evolución de la enfermedad, o prevenir una enfermedad, etc. En una realización, el término "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la divulgación que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) aliviar o mejorar al menos parcialmente una afección, o un trastorno o una enfermedad (i) mediados por la ruta de mTOR, o (ii) asociados con la actividad de mTOR, o (iii) caracterizados por la actividad (normal o anómala) de mTOR; o (2) reducir o inhibir la actividad de mTOR; o (3) reducir o inhibir la expresión de mTOR. En una realización, el término "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la divulgación que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es eficaz para reducir o inhibir al menos parcialmente la actividad de mTOR; o reducir o inhibir al menos parcialmente la expresión de mTOR.

65 Tal como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a primates (por ejemplo, seres

humanos, machos o hembras), perros, gatos, conejos, cobayas, cerdos, ratas y ratones. En determinadas realizaciones, el sujeto es un primate. En aún otras realizaciones, el sujeto es un ser humano.

5 Los términos “administrar”, “que administra” o “administración”, tal como se usan en el presente documento, se refieren a implantar, absorber, ingerir, inyectar, inhalar o introducir de otro modo un compuesto de la invención, o una composición farmacéutica del mismo.

10 Tal como se usa en el presente documento, el término “inhibir”, “inhibición” o “que inhibe” se refiere a la reducción o supresión de una afección, síntoma o trastorno o enfermedad dados, o una disminución significativa en la actividad basal de una actividad o proceso biológico.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término “tratar”, “que trata” o “tratamiento” de cualquier enfermedad o trastorno se refiere a aliviar, retrasar la aparición de, mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma); o aliviar o mejorar al menos un parámetro físico o biomarcador asociados con la enfermedad o trastorno, incluyendo los que pueden no ser discernibles para el paciente. En una realización, “tratamiento”, “tratar” y “que trata” requieren que se hayan desarrollado u observado signos o síntomas de la enfermedad, trastorno o afección. En otras realizaciones, el tratamiento puede administrarse en ausencia de signos o síntomas de la enfermedad o afección. Por ejemplo, el tratamiento puede administrarse a un individuo susceptible antes de la aparición de los síntomas (por ejemplo, a la luz de antecedentes de síntomas y/o a la luz de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad). El tratamiento también puede continuarse después de que los síntomas se hayan resuelto, por ejemplo, para retrasar o prevenir la recaída.

25 Tal como se usa en el presente documento, el término “prevenir”, “que previene” o “prevención” de cualquier enfermedad o trastorno se refiere al tratamiento profiláctico de la enfermedad o trastorno; o retrasar la aparición o evolución de la enfermedad o trastorno.

30 Tal como se usa en el presente documento, “enfermedad o trastorno relacionados con la edad” se refiere a cualquier enfermedad o trastorno cuya incidencia en una población o gravedad en un individuo se correlaciona con la progresión de la edad. Más específicamente, una enfermedad o trastorno relacionados con la edad es una enfermedad o trastorno cuya incidencia es al menos 1,5 veces mayor entre individuos humanos mayores de 65 años de edad en relación con individuos humanos entre las edades de 25-35. Los ejemplos de trastornos relacionados con la edad incluyen, pero no se limitan a: sarcopenia, atrofia de la piel, hemangiomas capilares, queratosis seborreica, atrofia cerebral (también denominada demencia), aterosclerosis, arteriosclerosis, enfisema pulmonar, osteoporosis, artrosis, tensión arterial alta, cataratas, degeneración macular, glaucoma, accidente cerebrovascular, enfermedad cerebrovascular (accidentes cerebrovasculares), enfermedad renal crónica, enfermedad renal asociada a diabetes, función hepática alterada, fibrosis hepática, hepatitis autoinmunitaria, hiperplasia de endometrio, disfunción metabólica, enfermedad renovascular, pérdida de audición, discapacidad de movilidad (por ejemplo, debilidad), deterioro cognitivo, rigidez de tendones, disfunción cardíaca, tal como hipertrofia cardíaca, disfunción sistólica o diastólica, hipertensión, miocardiopatía dilatada, disfunción cardíaca que da como resultado una disminución en la fracción de expulsión, inmunosenescencia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, cáncer, inmunosenescencia que conduce a cáncer debido a una disminución en la inmunovigilancia, infecciones debido a un deterioro en la función inmunitaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), obesidad, pérdida de sabor, pérdida de olfato, artritis y diabetes de tipo II (incluyendo complicaciones derivadas de diabetes, tales como insuficiencia renal, ceguera y neuropatía).

Tal como se usa en el presente documento, un sujeto “necesita” un tratamiento si tal sujeto se beneficiaría de tal tratamiento de manera biológica, médica o en cuanto a calidad de vida.

50 Tal como se usa en el presente documento, debe interpretarse que el término “un”, “una”, “el/la” y términos similares usados en el contexto de la divulgación (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) cubren tanto el singular como el plural a menos que se indique lo contrario en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto.

55 El término “alquilo” se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (“alquilo C₁₋₆”). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono (“alquilo C₁₋₅”). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono (“alquilo C₁₋₄”). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono (“alquilo C₁₋₃”). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 2 átomos de carbono (“alquilo C₁₋₂”). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 átomo de carbono (“alquilo C₁”). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono (“alquilo C₂₋₆”). Los ejemplos de grupos alquilo C₁₋₆ incluyen metilo (C₁), etilo (C₂), propilo (C₃) (por ejemplo, n-propilo, isopropilo), butilo (C₄) (por ejemplo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, isobutilo), pentilo (C₅) (por ejemplo, n-pentilo, 3-pentanilo, amilo, neopentilo, 3-metil-2-butanilo, amilo terciario) y hexilo (C₆) (por ejemplo, n-hexilo).

65 “Heteroalquilo” se refiere a un grupo alquilo, que incluye además al menos un heteroátomo (por ejemplo, 1, 2, 3 ó

4 heteroátomos) seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre dentro de (es decir, insertado entre átomos de carbono adyacentes de) y/ o colocado en una o más posiciones terminales de la cadena principal. En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena principal ("heteroalquilo C₁₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 5 átomos de carbono y 1 ó 2 heteroátomos dentro de la cadena original ("heteroalquilo C₁₋₅"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y 1 ó 2 heteroátomos dentro de la cadena original ("heteroalquilo C₁₋₄"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y 1 heteroátomo dentro de la cadena original ("heteroalquilo C₁₋₃"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 2 átomos de carbono y 1 heteroátomo dentro de la cadena principal ("heteroalquilo C₁₋₂"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene 1 átomo de carbono y 1 heteroátomo ("heteroalquilo C₁"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y 1 ó 2 heteroátomos dentro de la cadena principal ("heteroalquilo C₂₋₆").

"Hidroalquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos -OH. Los ejemplos de grupos hidroalquilo C₁₋₆ incluyen HO-CH₂-, HO-CH₂CH₂- y -CH₂-CH(OH)CH₃.

"Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere a -OH.

"Halo" o "halógeno" se refiere a flúor (fluoro, -F), cloro (cloro, -Cl), bromo (bromo, -Br) o yodo (yodo, -I). En una realización, halógeno se refiere a fluoro, cloro o bromo.

Tal como se usa en el presente documento, se pretende que la definición de cada expresión, por ejemplo, alquilo, m, n, etc., cuando aparece más de una vez en cualquier estructura, sea independiente de su definición en otras partes de la misma estructura.

Las definiciones de grupos funcionales específicos y términos químicos se describen con más detalle a continuación. Los elementos químicos se identifican según la tabla periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75^a ed., cubierta interior, y los grupos funcionales específicos se definen generalmente tal como se describe en el mismo. Además, los principios generales de la química orgánica, así como los restos funcionales específicos y la reactividad, se describen en Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith y March, March's Advanced Organic Chemistry, 5^a edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., Nueva York, 1989; y Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3^a edición, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

Determinados compuestos de la divulgación pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular de un compuesto de la divulgación, puede prepararse mediante síntesis asimétrica o mediante derivación con un auxiliar quiral, donde la mezcla diastereomérica resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar los enantiómeros puros deseados. Alternativamente, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como amino, o un grupo funcional ácido, tal como carboxilo, se forman sales diastereómeras con un ácido o base ópticamente activo apropiado, seguido de la resolución de los diastereómeros así formados mediante cristalización fraccionada o medios cromatográficos bien conocidos en la técnica, y posterior recuperación de los enantiómeros puros.

A menos que se indique lo contrario, también se pretende que las estructuras representadas en el presente documento incluyan formas geométricas (o conformacionales) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace Z y E, e isómeros conformacionales Z y E. Por tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los compuestos dados a conocer están dentro del alcance de la divulgación. A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la divulgación están dentro del alcance de la divulgación. Además, a menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también incluyen compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las estructuras dadas a conocer, incluyendo el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido en ¹³C o ¹⁴C, están dentro del alcance de esta divulgación. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, como sondas en ensayos biológicos o como agentes terapéuticos según la divulgación.

El "exceso enantiomérico" o "% de exceso enantiomérico" de una composición puede calcularse usando la ecuación mostrada a continuación. En el ejemplo mostrado a continuación, una composición contiene el 90 % de un enantiómero, por ejemplo, el enantiómero S, y el 10 % del otro enantiómero, es decir, el enantiómero R.

$$ee = (90-10) / 100 * 100 = 80 \%.$$

Por tanto, se dice que una composición que contiene el 90 % de un enantiómero y el 10 % del otro enantiómero tiene un exceso enantiomérico del 80 %. Los compuestos o composiciones descritos en el presente documento pueden contener un exceso enantiomérico de al menos el 50 %, el 75 %, el 90 %, el 95 % o el 99 % de una forma del compuesto, por ejemplo, el enantiómero S. En otras palabras, tales compuestos o composiciones
5 contienen un exceso enantiomérico del enantiómero S con respecto al enantiómero R.

Cuando se prefiere un enantiómero particular, en algunas realizaciones puede proporcionarse sustancialmente libre del enantiómero correspondiente y también puede denominarse "ópticamente enriquecido". "Ópticamente enriquecido", tal como se usa en el presente documento, significa que el compuesto está formado por una
10 proporción significativamente mayor de un enantiómero. En determinadas realizaciones, el compuesto está formado por al menos aproximadamente el 90 % en peso de un enantiómero preferido. En otras realizaciones, el compuesto está formado por al menos aproximadamente el 95 %, el 98 % o el 99 % en peso de un enantiómero preferido. Los enantiómeros preferidos pueden aislarse a partir de mezclas racémicas mediante cualquier método conocido por los expertos en la técnica, incluyendo la cromatografía de líquidos de alta presión (HPLC)
15 quiral y la formación y cristalización de sales quirales o prepararse mediante síntesis asimétricas. Véase, por ejemplo, Jacques *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compuestos* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* pág. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. de Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

Todos los métodos descritos en el presente documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en el presente documento o que el contexto lo contradiga claramente. El uso de todos y cada uno de los ejemplos o lenguaje a modo de ejemplo (por ejemplo, "tal como") proporcionados en el presente documento tiene como objetivo simplemente iluminar mejor la divulgación y no plantea una limitación en
20 el alcance de la divulgación que de otro modo se reivindica.

Cualquier mezcla resultante de isómeros puede separarse, basándose en las diferencias fisicoquímicas de los componentes, en diastereómeros, racematos e isómeros ópticos o geométricos puros o sustancialmente puros, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.
30

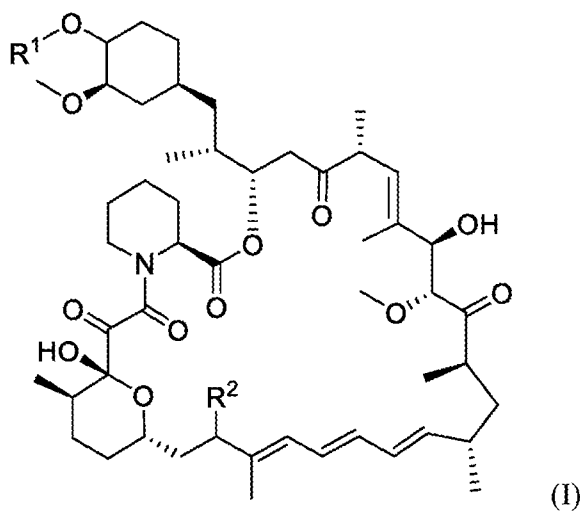
Cualquier racemato resultante de productos finales o productos intermedios puede resolverse en las antípodas ópticas mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante separación de sus sales diastereoméricas, obtenidas con un ácido o base ópticamente activos, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activos. En particular, puede emplearse así un resto básico para resolver los compuestos de la divulgación en sus antípodas ópticas, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido diacetiltartárico, ácido di-*O*,*O*'-*p*-toluoltartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido alcanfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden resolverse mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía de líquidos de alta presión (HPLC) usando un adsorbente quiral.
35

Los compuestos descritos en el presente documento también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radiactivos, tales como por ejemplo deuterio (^2H), tritio (^3H), carbono-13 (^{13}C) o carbono-14 (^{14}C). Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los compuestos dados a
40 conocer en el presente documento, ya sean radiactivas o no, queden abarcadas dentro del alcance de la presente divulgación. Además, se pretende que todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en el presente documento estén dentro del alcance de la divulgación.

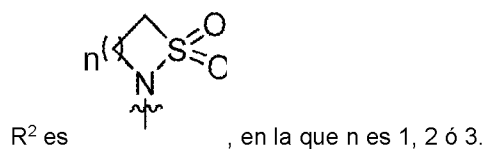
El término "tautómeros" se refiere a compuestos que son formas intercambiables de una estructura de compuesto particular y que varían en el desplazamiento de átomos de hidrógeno y electrones. Por tanto, dos estructuras pueden estar en equilibrio mediante el movimiento de los electrones π y un átomo (normalmente H). Por ejemplo, los enoles y las cetonas son tautómeros porque se interconvierten rápidamente mediante tratamiento con ácido o base. Otro ejemplo de tautomerismo son las formas aci y nitro del fenilnitrometano, que también se forman mediante tratamiento con ácido o base. Las formas tautoméricas pueden ser relevantes para
45 lograr la reactividad química y la actividad biológica óptimas de un compuesto de interés.

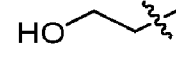
Compuestos

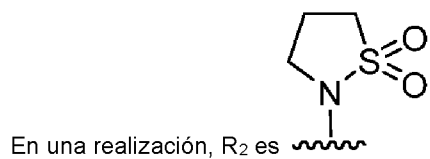
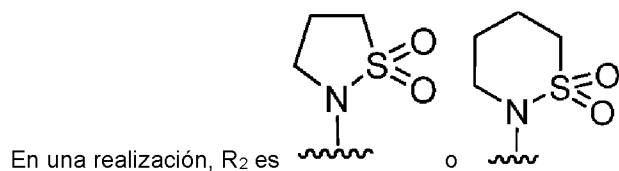
En un aspecto, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:
60

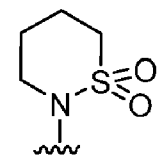


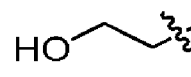
5 R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ y heteroalquilo C₁₋₆, en la que el heteroalquilo C₁₋₆ es un grupo saturado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y 1 o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; y

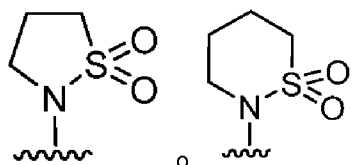


10 En una realización, R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo y .

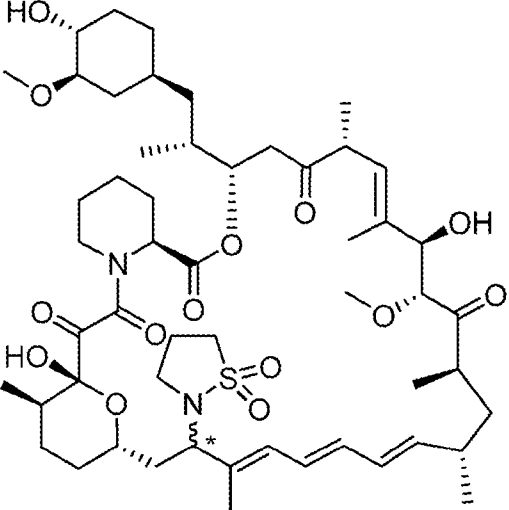
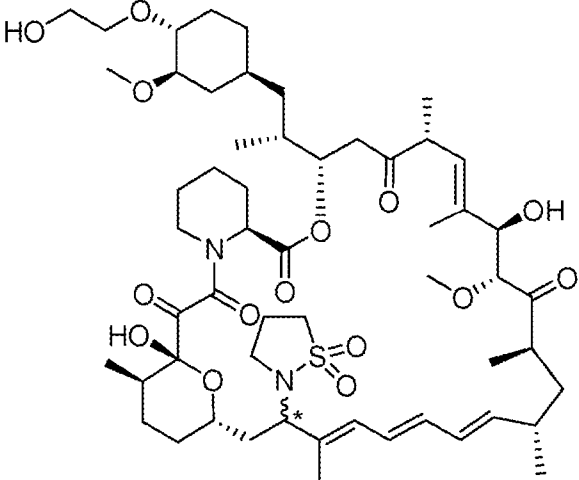
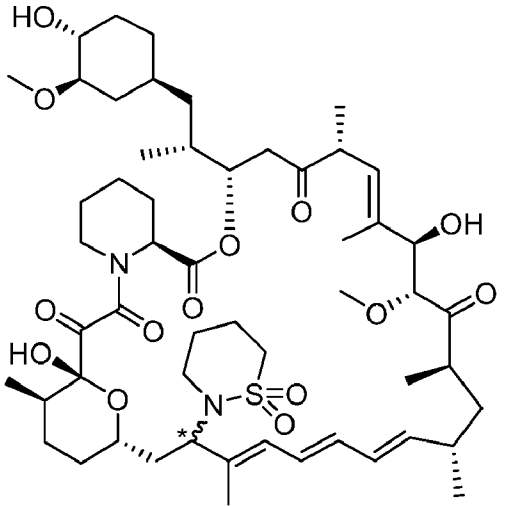


15 En una realización, R₂ es .

En una realización, R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo y ; y R₂ es



En una realización, el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se selecciona de:

Compuesto	Estructura
1	 <p>* Estereoquímica absoluta en C16 no determinada</p>
2 y 3	 <p>* Estereoquímica absoluta en C16 no determinada</p>
4	 <p>* Estereoquímica absoluta en C16 no determinada</p>

Sales farmacéuticamente aceptables

También se contemplan sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos para los usos descritos en el presente documento. Tal como se usan en el presente documento, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición de ácido o de adición de base de un compuesto de la divulgación. Las "sales" incluyen en particular "sales farmacéuticamente aceptables". "El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos dados a conocer en el presente documento y que normalmente no son biológicamente o de otro modo indeseables. En muchos casos, los compuestos descritos en el presente documento pueden formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos.

Pueden formarse sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos.

Los ácidos inorgánicos de los que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares.

Los ácidos orgánicos de los que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico y similares.

Pueden formarse sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables con bases orgánicas e inorgánicas.

Las bases inorgánicas de las que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En determinadas realizaciones, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Las bases orgánicas de las que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas que se producen de manera natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas y similares. Determinadas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) en acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, alcanforsulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yoduro/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoroacetato o xinafoato.

Composiciones farmacéuticas

En otro aspecto, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. El término "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga, diluyente, excipiente, disolvente o material encapsulante líquido o sólido, implicado en el transporte de cualquier composición en cuestión o componente de la misma. Cada portador debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con la composición en cuestión y sus componentes y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tampón, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) disoluciones de tampón fosfato; y (21) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

Las composiciones de la divulgación pueden administrarse por vía oral, parenteral, mediante pulverización para inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado. El término "parenteral", tal como se usa en el presente documento, incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa,

intramuscular, intraarticular, intrasnovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. En algunas realizaciones, las composiciones de la divulgación se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta divulgación pueden ser una suspensión acuosa u oleosa. Estas suspensiones pueden formularse según técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer y disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión.

Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo suave, incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados glicéridos, son útiles en la preparación de productos inyectables, al igual que los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tal como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas disoluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan habitualmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables que incluyen emulsiones y suspensiones. También pueden usarse para los fines de formulación otros tensioactivos habitualmente usados, tales como Tween®, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan habitualmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas u otras formas de dosificación farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta divulgación pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable que incluye, pero sin limitarse a, cápsulas, comprimidos, suspensiones o disoluciones acuosas. En el caso de los comprimidos para su uso oral, los portadores habitualmente usados incluyen lactosa y almidón de maíz. Normalmente también se añaden agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsulas, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para su uso oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también pueden añadirse determinados agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta divulgación pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estos pueden prepararse mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y, por tanto, se derrita en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta divulgación también pueden administrarse por vía tópica, especialmente cuando la diana del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica, incluyendo enfermedades de los ojos, la piel o el tracto intestinal inferior. Se preparan fácilmente formulaciones tópicas adecuadas para cada una de estas áreas u órganos. La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede realizarse en una formulación de supositorio rectal (véase arriba) o en una formulación de enema adecuada. También pueden usarse parches tópicos transdérmicos.

Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una pomada adecuada que contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Los portadores para la administración tópica de los compuestos de esta divulgación incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una loción o crema adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta divulgación también pueden administrarse mediante aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan según técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como disoluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales. La cantidad de compuestos de la presente divulgación que pueden combinarse con los materiales portadores para producir una composición en una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Preferiblemente, las composiciones deben formularse de manera que pueda administrarse una dosificación de entre 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor a un paciente que recibe estas composiciones.

Compuestos marcados isotópicamente

También se pretende que un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo represente formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en el presente documento, excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , respectivamente. La divulgación incluye diversos compuestos marcados isotópicamente tal como se definen en el presente documento, por ejemplo, aquellos en los que están presentes isótopos radiactivos, tales como ^3H y ^{14}C , o aquellos en los que están presentes isótopos no radiactivos, tales como ^2H y ^{13}C . Tales compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), técnicas de detección o de obtención de imágenes, tales como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) incluyendo ensayos de distribución de fármacos o sustratos en tejidos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un ^{18}F o un compuesto marcado puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Los compuestos isotópicamente marcados de fórmula (I), (Ia) o (Ib) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones adjuntos usando reactivos marcados isotópicamente apropiados en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La concentración de un isótopo más pesado de este tipo, específicamente el deuterio, puede definirse mediante el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico", tal como se usa en el presente documento, significa la razón entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico. Si un sustituyente en un compuesto de la divulgación se denomina deuterio, tal compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52,5 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60 % de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5 % de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75 % de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5 % de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90 % de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95 % de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97 % de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99 % de incorporación de deuterio), o al menos 6633,3 (99,5 % de incorporación de deuterio).

Dosificaciones

La toxicidad y la eficacia terapéutica de los compuestos de la divulgación, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables y las variantes deuteradas, pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales de experimentación. La DL_{50} es la dosis letal para el 50 % de la población. La DE_{50} es la dosis terapéuticamente eficaz en el 50 % de la población. La razón de dosis entre efectos tóxicos y terapéuticos ($\text{DL}_{50}/\text{DE}_{50}$) es el índice terapéutico. Se prefieren los compuestos que muestren índices terapéuticos grandes. Si bien pueden usarse compuestos que presentan efectos secundarios tóxicos, debe tenerse cuidado al diseñar un sistema de administración que dirija tales compuestos al sitio del tejido afectado para minimizar el daño potencial a las células no infectadas y, por tanto, reducir los efectos secundarios.

Los datos obtenidos de los ensayos de cultivos celulares y estudios en animales pueden usarse para formular un intervalo de dosificación para su uso en seres humanos. La dosificación de tales compuestos puede estar dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la DE_{50} con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración usada. Para cualquier compuesto, la dosis terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular. Puede formularse una dosis en modelos animales para lograr un intervalo de concentración en plasma circulante que incluya CI_{50} (es decir, la concentración del compuesto de prueba que logra una inhibición de los síntomas la mitad del máximo) tal como se determina en cultivo celular. Tal información puede usarse para determinar con mayor precisión las dosis útiles en seres humanos. Los niveles en plasma pueden medirse, por ejemplo, mediante cromatografía de líquidos de alta resolución.

También debe entenderse que una dosificación y un régimen de tratamiento específicos para cualquier paciente en particular dependerán de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el momento de la administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y el criterio del médico tratante y la gravedad de la enfermedad particular que está tratándose. La cantidad de un compuesto de la presente divulgación en la composición también dependerá del compuesto particular en la composición.

- Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similar) del/de los compuesto(s) de la divulgación puede estar presente en configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo, la configuración (*R*), (*S*) o (*R,S*). En determinadas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos el 50 % de exceso enantiomérico, al menos el 60 % de exceso enantiomérico, al menos el 70 % de exceso enantiomérico, al menos el 80 % de exceso enantiomérico, al menos el 90 % de exceso enantiomérico, al menos el 95 % de exceso enantiomérico, o al menos el 99 % de exceso enantiomérico en la configuración (*R*) o (*S*). Los sustituyentes en átomos con dobles enlaces insaturados pueden estar presentes, si es posible, en forma *cis*-(*Z*) o *trans*-(*E*).
- 10 Por consiguiente, tal como se usa en el presente documento, un compuesto de la divulgación puede estar en la forma de uno de los posibles estereoisómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos, estereoisómeros geométricos (*cis* o *trans*) sustancialmente puros o mezclas de los mismos.
- 15 Cualquier mezcla resultante de estereoisómeros puede separarse basándose en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes en diastereómeros, racematos e isómeros ópticos o geométricos puros o sustancialmente puros, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.
- 20 Cualquier racemato resultante de compuestos de la divulgación o de productos intermedios puede resolverse en las antípodos ópticas mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activos, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activos. En particular, puede emplearse así un resto básico para resolver los compuestos de la divulgación en sus antípodos ópticas, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido diacetiltartárico, ácido di-*O,O'*-*p*-toluoltartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido alcanfor-10-sulfónico. Los compuestos racémicos de la divulgación o los productos intermedios racémicos también pueden resolverse mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía de líquidos de alta presión (HPLC) usando un adsorbente quiral.
- 25
- 30 Enfermedades y trastornos
- Los compuestos de fórmula (I) son útiles en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionados de:
- 35 vasculopatías por trasplante;
- proliferación y migración de células del músculo liso que conducen a engrosamiento de la íntima de los vasos sanguíneos, obstrucción de los vasos sanguíneos, aterosclerosis coronaria obstructiva, reestenosis;
- 40 enfermedades autoinmunitarias y afecciones inflamatorias;
- asma;
- resistencia a múltiples fármacos (MDR);
- 45 infecciones fúngicas;
- inflamación;
- 50 infección;
- enfermedades relacionadas con la edad;
- enfermedades neurodegenerativas;
- 55 trastornos proliferativos, por ejemplo, cáncer;
- convulsiones y trastornos relacionados con las convulsiones; y
- 60 miopatía mitocondrial y estrés mitocondrial.
- En otro aspecto, un compuesto dado a conocer en el presente documento puede usarse para tratar afecciones que se ha demostrado que aumentan la probabilidad de enfermedades relacionadas con la edad, tales como entornos en los que hay un aumento en las citocinas que inducen senescencia (por ejemplo, IL6).
- 65 En otro aspecto, un compuesto dado a conocer en el presente documento puede usarse para tratar trastornos que incluyen el proceso de fibrosis y/o inflamación, por ejemplo, trastornos hepáticos y renales. Los ejemplos

incluyen fibrosis hepática, que se produce en la enfermedad hepática de estadio terminal; cirrosis hepática; insuficiencia hepática debido a toxicidad; esteatosis hepática no asociada al alcohol o NASH; y esteatosis asociada al alcohol. Otro ejemplo es la fibrosis renal, que se produce como resultado de una lesión renal aguda y conduce a una enfermedad renal crónica. La nefropatía diabética puede inducir fibrosis e inflamación del riñón. A menudo, la enfermedad renal provoca insuficiencia cardíaca, como resultado de un aumento de la presión arterial; esto también puede estar asociado con fibrosis cardíaca.

En otro aspecto, los compuestos de la divulgación pueden usarse para tratar la insuficiencia cardíaca. (Buss, S.J. *et al.* Beneficial effects of Mammalian target of rapamycin inhibition on left ventricular remodeling after myocardial infarction. *J. Am Coll Cardiol.* (2009) 54(25): 2435-46; Buss, S.J. *et al.* Augmentation of autophagy by mTOR-inhibition in myocardial infarction: When size matters. *Autophagy.* (2010) 6(2):304-6 .

En otro aspecto, los compuestos de la divulgación pueden usarse para tratar la fibrosis hepática en pacientes que se han sometido a trasplantes de hígado. (Villamil, F.G. *et al.* Fibrosis progression in maintenance liver transplant patients with hepatitis C recurrence: a randomized study of RAD001 vs. calcineurin inhibitors. *Liver Int.* (2014) 34(10): 1513-21).

Las vasculopatías por trasplante incluyen la aterosclerosis.

Las enfermedades autoinmunitarias y las afecciones inflamatorias incluyen en particular afecciones inflamatorias con una etiología que incluye un componente autoinmunitario tal como artritis (por ejemplo, artritis reumatoide, artritis crónica progresiva y artritis deformante) y enfermedades reumáticas. Las enfermedades autoinmunitarias específicas para las que pueden emplearse los compuestos de fórmula (I) incluyen trastornos hematológicos autoinmunitarios (incluyendo, por ejemplo, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia pura de glóbulos rojos y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, policondritis, esclerodoma, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis., hepatitis crónica activa, miastenia grave, psoriasis, síndrome de Steven-Johnson, esprúe idiopático, enfermedad inflamatoria intestinal autoinmunitaria (incluyendo, por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, enfermedad de Graves, sarcoidosis, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, diabetes juvenil (diabetes mellitus tipo I), uveítis (anterior y posterior), queratoconjuntivitis seca y queratoconjuntivitis primaveral, fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriásica, glomerulonefritis (con y sin síndrome nefrótico, por ejemplo, incluyendo el síndrome nefrótico idiopático o la nefropatía de cambios mínimos) y dermatomiositis juvenil.

Los compuestos de la divulgación también pueden ser útiles en el tratamiento de la resistencia a múltiples fármacos (MDR), que incluye mejorar la eficacia de otros agentes quimioterápicos en el tratamiento y control de afecciones resistentes a múltiples fármacos tales como cáncer resistente a múltiples fármacos o sida resistente a múltiples fármacos. La MDR es particularmente problemática en pacientes con cáncer y pacientes con sida que no responden a la quimioterapia convencional porque Pgp bombea el medicamento fuera de las células.

Los compuestos de la divulgación también pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones, que incluyen infecciones por patógenos que tienen Mip o factores similares a Mip.

Las enfermedades relacionadas con la edad también incluyen: sarcopenia, atrofia de la piel, hemangiomas capilares, queratosis seborreica, atrofia cerebral (también conocida como demencia), aterosclerosis, arteriosclerosis, enfisema pulmonar, osteoporosis, artrosis, tensión arterial alta, cataratas, degeneración macular, glaucoma, accidente cerebrovascular, enfermedad cerebrovascular (accidentes cerebrovasculares), enfermedad renal crónica, enfermedad renal asociada a diabetes, función hepática alterada, fibrosis hepática, hepatitis autoinmunitaria, hiperplasia de endometrio, disfunción metabólica, enfermedad renovascular, pérdida de audición, discapacidad de movilidad (por ejemplo, debilidad), deterioro cognitivo, rigidez de tendones, disfunción cardíaca tal como hipertrofia cardíaca y/o disfunción sistólica y/o diastólica y/o hipertensión y/o miocardiopatía dilatada, disfunción cardíaca que da como resultado una disminución de la fracción de expulsión, inmunosenescencia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, cáncer, inmunosenescencia que conduce a cáncer debido a una disminución de la inmunovigilancia, infecciones debido a una disminución de la función inmunitaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), obesidad, ageusia, anosmia, artritis y diabetes tipo II (incluyendo las complicaciones derivadas de la diabetes, tales como insuficiencia renal, ceguera y neuropatía).

Las enfermedades neurodegenerativas incluyen la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la ataxia espinocerebelosa tipo 3, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de las motoneuronas y la neuropatía periférica.

Los trastornos proliferativos incluyen cáncer. Tales condiciones incluyen las indicadas en la patente estadounidense n.º 9.669.032, por ejemplo, cáncer renal, carcinoma de células renales, cáncer colorrectal, sarcoma uterino, cáncer de endometrio uterino, cáncer de endometrio, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer gástrico, fibrosarcoma, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, melanoma, leucemia, mieloma múltiple, cáncer de nasofaringe, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, glioblastoma,

astrocitoma, adenocarcinoma, cáncer de vejiga, mesotelioma, cáncer de cabeza, rhabdomyosarcoma, sarcoma, linfoma y cáncer de cuello.

5 Las convulsiones y los trastornos relacionados con las convulsiones incluyen síndrome de West, displasia cortical focal (FCD), complejo de esclerosis tuberosa (TSC), epilepsia de ausencia infantil, epilepsias focales benignas de la infancia, epilepsia mioclónica juvenil (JME), epilepsia del lóbulo temporal, epilepsia del lóbulo frontal y epilepsia refractaria, síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia del lóbulo occipital, síndrome de Proteus, síndrome de hemi-megalencefalia (HMEG), síndrome de megalencefalia (MEG), megalencefalia-malformación capilar (MCAP) y síndrome de megalencefalia-polimicrogiria-polidactilia-hidrocefalia (MPPH).

10 La miopatía mitocondrial y el estrés mitocondrial son trastornos mitocondriales tal como se describen en Chinnery, P.F. (2015); *EMBO Mol. Med.* 7, 1503-1512; Koopman, W.J. *et al.*, (2016); *EMBO Mol. Med.* 8, 311-327 y Young, M.J., y Yound y Copeland, W.C. (2016); *Curr. Opin. Genet. Dev.* 38, 52-62.

15 Las afecciones tratables que se ha demostrado que aumentan la probabilidad de enfermedades relacionadas con la edad incluyen senescencia, por ejemplo, inmunosenescencia. Esto se diagnostica por (i) un aumento en las citocinas circulantes, tales como IL-6, pero también por (ii) células senescentes que se encuentran en los músculos, los riñones, el hígado, el cerebro, las neuronas, el hígado, el páncreas o el corazón; o también (iii) una disminución en la eficiencia de la reparación del ADN, que puede mostrarse por un aumento en la transcripción de elementos repetitivos, incluyendo genes codificados por transposones.

20 de elementos repetitivos, incluyendo genes codificados por transposones.

Métodos de uso

25 La divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de enfermedades y trastornos descritos en el presente documento, por ejemplo, trastornos relacionados con la edad, o enfermedades y trastornos actualmente aprobados para el tratamiento usando rapálogos, tales como RAD001.

30 En un aspecto descrito pero no reivindicado en el presente documento, la divulgación proporciona un método para tratar un trastorno o una enfermedad mediados por la ruta de mTOR en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 En otro aspecto descrito pero no reivindicado en el presente documento, la divulgación proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto, en el que el tejido, órgano o células diana asociados con la patología de la enfermedad o trastorno tiene niveles de FKBP12 suficientes para inhibir mTORC1, comprendiendo el método administrar al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 En otro aspecto descrito pero no reivindicado en el presente documento, la divulgación proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto que tiene, o un sujeto que se ha determinado que tiene, niveles de FKBP12 suficientes para inhibir mTORC1, comprendiendo el método administrar al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 En una realización, la enfermedad o trastorno se selecciona de sarcopenia, atrofia de la piel, hemangiomas capilares, queratosis seborreica, atrofia cerebral, aterosclerosis, arteriosclerosis, enfisema pulmonar, osteoporosis, artrosis, tensión arterial alta, cataratas, degeneración macular, glaucoma, accidente cerebrovascular, enfermedad cerebrovascular. (accidentes cerebrovasculares), enfermedad renal crónica,

50 enfermedad renal asociada a diabetes, función hepática alterada, fibrosis hepática, hepatitis autoinmunitaria, hiperplasia de endometrio, disfunción metabólica, enfermedad renovascular, pérdida de audición, discapacidad de movilidad, deterioro cognitivo, rigidez de tendones, disfunción cardíaca, tales como hipertrofia cardíaca, disfunción sistólica o diastólica, hipertensión, miocardiopatía dilatada, disfunción cardíaca que da como resultado una disminución de la fracción de expulsión, inmunosenescencia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de

55 Alzheimer, cáncer, inmunosenescencia que conduce a cáncer debido a una disminución de la inmunovigilancia, infecciones debido a una disminución de la función inmunitaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), obesidad, ageusia, anosmia, artritis y diabetes tipo II, incluyendo complicaciones derivadas de la diabetes, tales como insuficiencia renal, ceguera y neuropatía.

60 En una realización, el trastorno es fibrosis hepática.

65 En otro aspecto, la divulgación proporciona un compuesto, composición y/o combinación según los aspectos anteriores para su uso en un método para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una combinación farmacéutica

que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el trastorno o enfermedad se selecciona de:

- 5 – vasculopatías por trasplante;
- proliferación y migración de células del músculo liso que conducen a engrosamiento de la íntima de los vasos sanguíneos, obstrucción de los vasos sanguíneos, aterosclerosis coronaria obstructiva, reestenosis;
- 10 – enfermedades autoinmunitarias y afecciones inflamatorias;
- asma;
- resistencia a múltiples fármacos (MDR);
- 15 – infecciones fúngicas;
- inflamación;
- 20 – infección;
- enfermedades relacionadas con la edad;
- enfermedades neurodegenerativas;
- 25 – trastornos proliferativos, en particular cáncer;
- convulsiones y trastornos relacionados con las convulsiones; y
- 30 – miopatía mitocondrial y estrés mitocondrial.

En una realización, el trastorno es un trastorno que incluye el proceso de fibrosis y/o inflamación.

35 En una realización, el trastorno se selecciona de trastornos hepáticos y renales.

En una realización, el trastorno hepático se selecciona de: fibrosis hepática, que se produce en la enfermedad hepática de estadio terminal; cirrosis hepática; insuficiencia hepática debido a toxicidad; esteatosis hepática no asociada al alcohol o NASH; y esteatosis asociada al alcohol.

40 En una realización, el trastorno renal es fibrosis renal.

En una realización, la fibrosis renal se produce como resultado de una lesión renal aguda.

45 En una realización, el trastorno renal es un trastorno renal crónico.

En una realización, el trastorno renal es nefropatía diabética.

50 En otro aspecto, la divulgación proporciona un compuesto, composición y/o combinación según los aspectos anteriores para su uso en un método para tratar un trastorno o enfermedad relacionados con la edad en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto un cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el trastorno o enfermedad se selecciona de: sarcopenia, atrofia cutánea, hemangiomas capilares, queratosis seborreica, atrofia cerebral, aterosclerosis, arteriosclerosis, enfisema pulmonar, osteoporosis, artrosis, tensión arterial alta, cataratas, degeneración macular, glaucoma, accidente cerebrovascular, enfermedad cerebrovascular (accidentes cerebrovasculares), enfermedad renal crónica, enfermedad renal asociada a diabetes, función hepática alterada, fibrosis hepática, hepatitis autoinmunitaria, hiperplasia de endometrio, disfunción metabólica, enfermedad renovascular, pérdida de audición, discapacidad de movilidad, deterioro cognitivo, rigidez de tendones, disfunción cardíaca tal como hipertrofia cardíaca y/o disfunción sistólica y/o diastólica y/o hipertensión, disfunción cardíaca que da como resultado una disminución de la fracción de expulsión, inmunosenescencia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, cáncer, inmunosenescencia que conduce a cáncer debido a una disminución de la inmunovigilancia, infecciones debido a una disminución de la función inmunitaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), obesidad, ageusia, anosmia, artritis y diabetes tipo II, incluyendo las complicaciones derivadas de la diabetes, tales como

insuficiencia renal, ceguera y neuropatía.

5 En otro aspecto, la divulgación proporciona un compuesto, composición y/o combinación según los aspectos anteriores para su uso en un método para tratar el cáncer en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En una realización, el método comprende además un inhibidor de PD-1/PDL-1.

15 En una realización, el cáncer se selecciona de cáncer renal, carcinoma de células renales, cáncer colorrectal, sarcoma uterino, cáncer de endometrio uterino, cáncer de endometrio, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer gástrico, fibrosarcoma, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, melanoma, leucemia, mieloma múltiple, cáncer de nasofaringe, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, glioblastoma, cáncer de vejiga, mesotelioma, cáncer de cabeza, rhabdomyosarcoma, sarcoma, linfoma y cáncer de cuello.

20 En otro aspecto, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.

25 En otro aspecto descrito pero no reivindicado específicamente en el presente documento, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediados por la ruta de mTOR.

30 En otro aspecto, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionados de:

- 35
- vasculopatías por trasplante;
 - proliferación y migración de células del músculo liso que conducen a engrosamiento de la íntima de los vasos sanguíneos, obstrucción de los vasos sanguíneos, aterosclerosis coronaria obstructiva, reestenosis;
 - 40 – enfermedades autoinmunitarias y afecciones inflamatorias;
 - asma;
 - 45 – resistencia a múltiples fármacos (MDR);
 - infecciones fúngicas;
 - 50 – inflamación;
 - infección;
 - 55 – enfermedades relacionadas con la edad;
 - enfermedades neurodegenerativas;
 - trastornos proliferativos, en particular cáncer;
 - 60 – convulsiones y trastornos relacionados con las convulsiones; y
 - miopatía mitocondrial y estrés mitocondrial.

65 En otro aspecto, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, o una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o el tratamiento de un trastorno o enfermedad que incluye el proceso de fibrosis y/o inflamación.

5 En una realización, el trastorno se selecciona de trastornos hepáticos y renales.

En una realización, el trastorno hepático se selecciona de: fibrosis hepática, que se produce en la enfermedad hepática de estadio terminal; cirrosis hepática; insuficiencia hepática debido a toxicidad; esteatosis hepática no asociada al alcohol o NASH; y esteatosis asociada al alcohol.

10 En una realización, el trastorno renal es fibrosis renal, que se produce como resultado de una lesión renal aguda.

En una realización, el trastorno renal es un trastorno renal crónico.

15 En una realización, el trastorno renal es nefropatía diabética.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad relacionados con la edad seleccionados de sarcopenia, atrofia cutánea, hemangiomas capilares, queratosis seborreica, atrofia cerebral (también denominada demencia), aterosclerosis, arteriosclerosis, enfisema pulmonar, osteoporosis, artrosis, tensión arterial alta, cataratas, degeneración macular, glaucoma, accidente cerebrovascular, enfermedad cerebrovascular (accidentes cerebrovasculares), enfermedad renal crónica, enfermedad renal asociada a la diabetes, función hepática alterada, fibrosis hepática, hepatitis autoinmunitaria, hiperplasia de endometrio, disfunción metabólica, enfermedad renovascular, pérdida de audición, discapacidad de movilidad (por ejemplo, debilidad), deterioro cognitivo, rigidez de tendones, disfunción cardíaca tal como hipertrofia cardíaca y/o disfunción sistólica y/o diastólica y/o hipertensión y/o miocardiopatía dilatada, disfunción cardíaca que da como resultado una disminución de la fracción de expulsión, inmunosenescencia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, cáncer, inmunosenescencia que conduce a cáncer debido a una disminución de la inmunovigilancia, infecciones debido a una disminución de la función inmunitaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), obesidad, ageusia, anosmia, artritis y diabetes tipo II (incluyendo las complicaciones derivadas de la diabetes, tales como insuficiencia renal, ceguera y neuropatía).

35 En otro aspecto, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de cáncer.

40 En otro aspecto, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de cáncer renal, carcinoma de células renales, cáncer colorrectal, sarcoma uterino, cáncer de endometrio uterino, cáncer de endometrio, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer gástrico, fibrosarcoma, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, melanoma, leucemia, mieloma múltiple, cáncer de nasofaringe, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, glioblastoma, cáncer de vejiga, mesotelioma, cáncer de cabeza, rhabdomyosarcoma, sarcoma, linfoma o cáncer de cuello.

50 En otro aspecto, la divulgación proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento.

En otro aspecto descrito pero no reivindicado específicamente en el presente documento, la divulgación proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediados por la ruta de mTOR.

En otro aspecto, la divulgación proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionados de:

- 60
- vasculopatías por trasplante;
 - proliferación y migración de células del músculo liso que conducen a engrosamiento de la íntima de los vasos sanguíneos, obstrucción de los vasos sanguíneos, aterosclerosis coronaria obstructiva, reestenosis;
- 65

- enfermedades autoinmunitarias y afecciones inflamatorias;
- asma;
- 5 – resistencia a múltiples fármacos (MDR);
- infecciones fúngicas;
- 10 – inflamación;
- infección;
- enfermedades relacionadas con la edad;
- 15 – enfermedades neurodegenerativas;
- trastornos proliferativos, por ejemplo, cáncer;
- convulsiones y trastornos relacionados con las convulsiones; y
- 20 – miopatía mitocondrial y estrés mitocondrial.

En otro aspecto, la divulgación proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad que incluye el proceso de fibrosis o inflamación.

En una realización, el trastorno se selecciona de trastornos hepáticos y renales.

30 En una realización, el trastorno hepático se selecciona de: fibrosis hepática, que se produce en la enfermedad hepática de estadio terminal; cirrosis hepática; insuficiencia hepática debido a toxicidad; esteatosis hepática no asociada al alcohol o NASH; y esteatosis asociada al alcohol.

En una realización, el trastorno renal es fibrosis renal, que se produce como resultado de una lesión renal aguda.

35 En una realización, el trastorno renal es un trastorno renal crónico.

En una realización, el trastorno renal es nefropatía diabética.

40 En otro aspecto, la divulgación proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de un trastorno o enfermedad relacionados con la edad seleccionados de sarcopenia, atrofia de la piel, hemangiomas capilares, queratosis seborreica, atrofia cerebral (también conocida como demencia), aterosclerosis, arteriosclerosis, enfisema pulmonar, osteoporosis, artrosis, tensión arterial alta, cataratas, degeneración macular, glaucoma, accidente cerebrovascular, enfermedad cerebrovascular (accidentes cerebrovasculares), enfermedad renal crónica, enfermedad renal asociada a diabetes, función hepática alterada, fibrosis hepática, hepatitis autoinmunitaria, hiperplasia de endometrio, disfunción metabólica, enfermedad renovascular, pérdida de audición, discapacidad de movilidad, deterioro cognitivo, rigidez de tendones, disfunción cardíaca tal como hipertrofia cardíaca y/o disfunción sistólica y/o diastólica y/o hipertensión y/o miocardiopatía dilatada, disfunción cardíaca que da como resultado una disminución de la fracción de expulsión, inmunosenescencia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, cáncer, inmunosenescencia que conduce a cáncer debido a una disminución de inmunovigilancia, infecciones debido a una disminución de la función inmunitaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), obesidad, ageusia, anosmia, artritis y diabetes tipo II (incluyendo las complicaciones derivadas de la diabetes, tales como insuficiencia renal, ceguera y neuropatía).

55 En otro aspecto, la divulgación proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de cáncer.

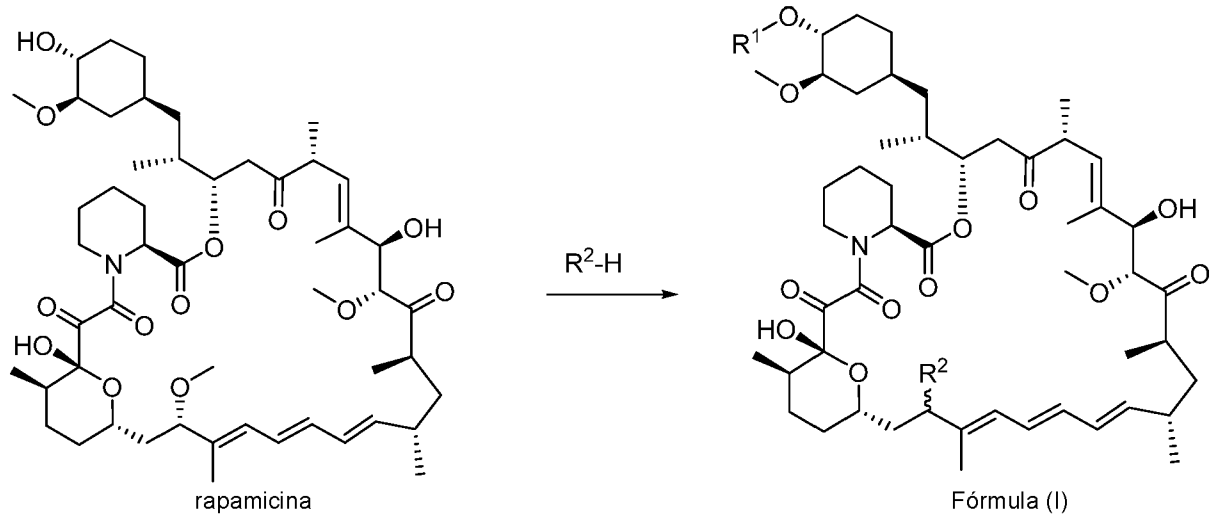
60 En otro aspecto, la divulgación proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer renal, carcinoma de células renales, cáncer colorrectal, sarcoma uterino, cáncer de endometrio uterino, cáncer de endometrio, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer gástrico, fibrosarcoma, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, melanoma, leucemia, mieloma múltiple, cáncer de nasofaringe, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, glioblastoma, vejiga cáncer, mesotelioma, cáncer de cabeza, rabdomiosarcoma, sarcoma, linfoma o cáncer de cuello.

65

Métodos para preparar un compuesto de fórmula (I)

En otro aspecto descrito pero no reivindicado específicamente en el presente documento, la divulgación proporciona un método para preparar un compuesto de la divulgación según los esquemas 1 y 2.

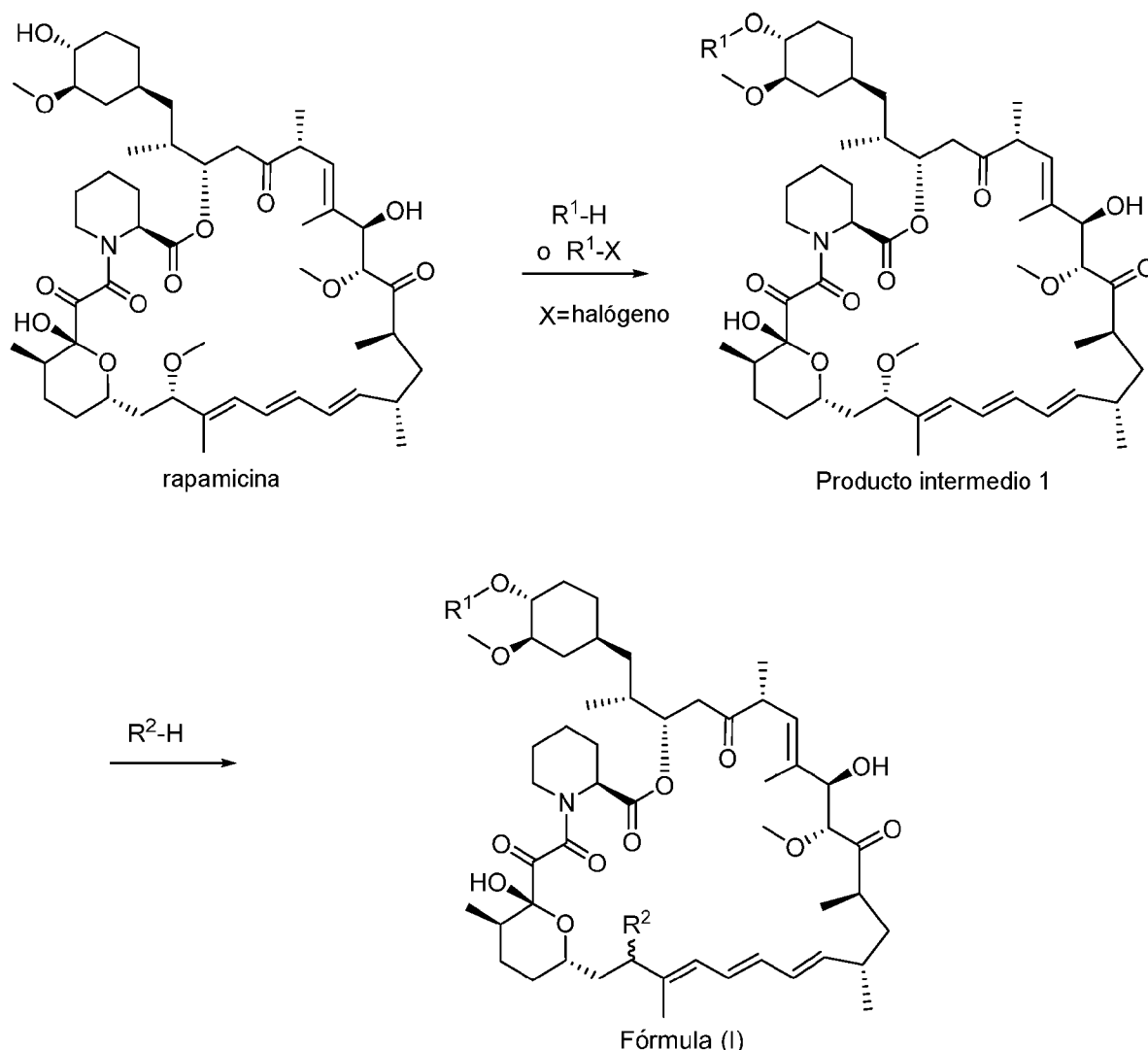
5 Esquema 1:



10 Un compuesto de fórmula (I), en la que R^1 es hidrógeno y R^2 es tal como se define en la fórmula (I), puede obtenerse haciendo reaccionar rapamicina con R^2 -H, en la que R^2 es tal como se define en la fórmula (I), en presencia de un reactivo adecuado para una reacción de sustitución, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico, en presencia de un disolvente adecuado, por ejemplo, diclorometano. Por ejemplo, las condiciones adecuadas son tal como sigue:

- 15
- 1) R^2 -H, ácido p-toluenosulfónico- H_2O , diclorometano, temperatura ambiente
 - 2) R^2 -H, ácido trifluoroacético, $-40\text{ }^\circ\text{C}$, diclorometano (véase el documento EP1212331B1)
 - 20 3) R^2 -H, $LiClO_4$ 5 M, Et_2O (0,1 M), temperatura ambiente (véase TL, 1995, 43, 7823)
 - 4) R^2 -H, Cp_2HfCl_2 - $AgClO_4$ (catalizador de Suzuki), 4A MS, diclorometano, temperatura ambiente (véase TL, 1995, 43, 7823)
 - 25 5) R^2 -H, $BF_3 \cdot OEt_2$ o $Zn(OTf)_2$, THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$ (véase TL, 1994, 37, 6835)
 - 6) R^2 -H, $ZnCl_2$, diclorometano, $0\text{ }^\circ\text{C}$ (véase JOC, 1994, 59, 6512).

Esquema 2:



- 5 Un compuesto de fórmula (I), en la que R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} y heteroalquilo C_{1-6} ; y R^2 es tal como se define en la fórmula (I), puede obtenerse haciendo reaccionar rapamicina con $\text{R}^1\text{-H}$ o $\text{R}^1\text{-X}$ para proporcionar el producto intermedio 1 seguido de la reacción con $\text{R}^2\text{-H}$. En una realización, la rapamicina se hace reaccionar con $\text{R}^1\text{-H}$ o $\text{R}^1\text{-X}$ en condiciones de alquilación para proporcionar el producto intermedio 1. En una realización, el producto intermedio 1 se hace reaccionar con $\text{R}^2\text{-H}$ en condiciones de reacción de sustitución, por ejemplo, tal como se proporciona en el presente documento, para proporcionar un
- 10 compuesto de fórmula (I).

Ejemplos

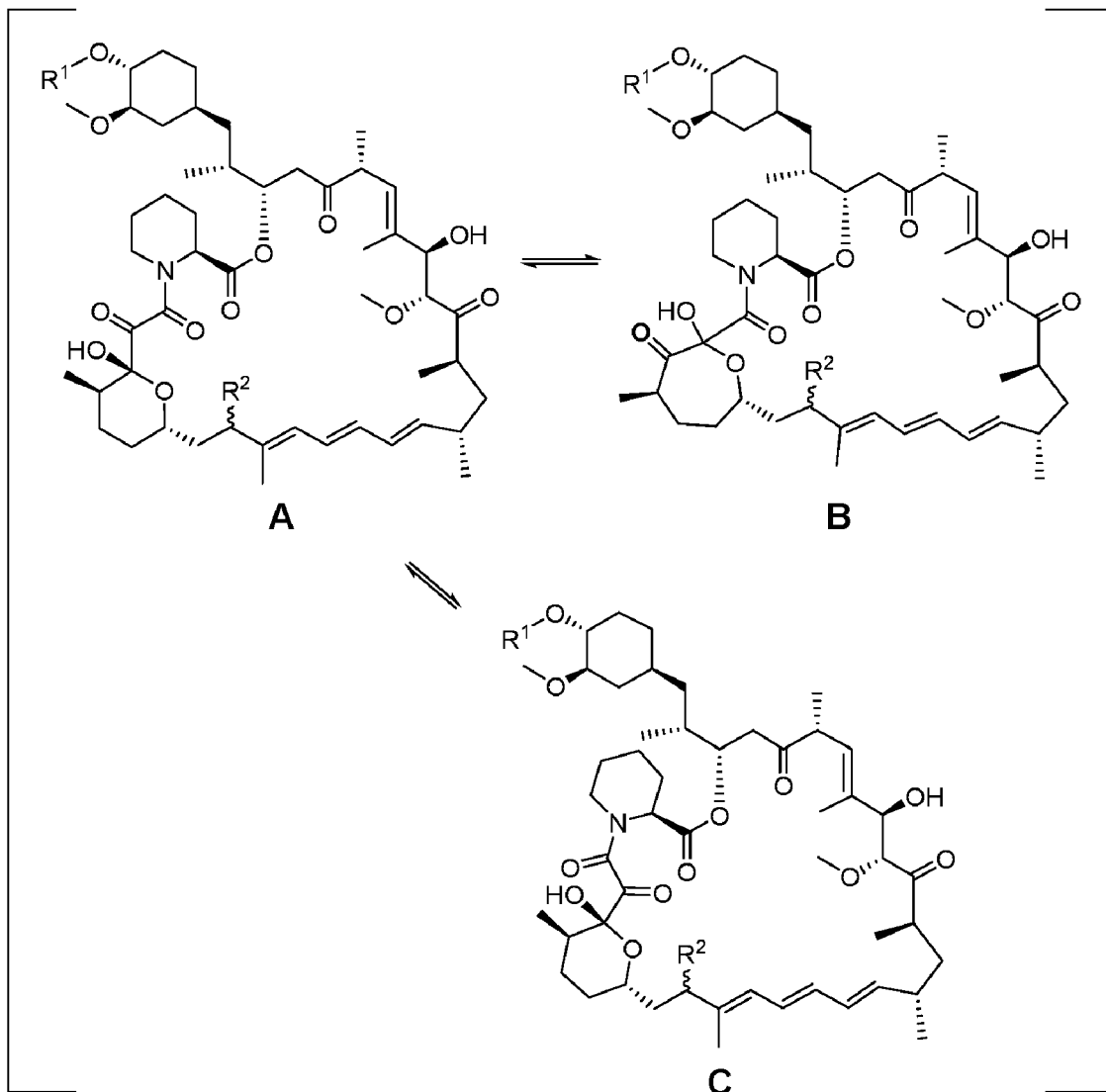
- 15 La divulgación establece los siguientes ejemplos. Los ejemplos de síntesis y biológicos descritos en esta solicitud se ofrecen para ilustrar los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los métodos proporcionados en el presente documento y no deben interpretarse de ninguna manera como limitativos de su alcance.

- Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando modificaciones a los protocolos de síntesis específicos establecidos a continuación que serían bien conocidos por los expertos en la técnica. Se apreciará que cuando se dan condiciones de procedimiento típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, razones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.) también pueden usarse otras condiciones de procedimiento a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o disolventes particulares usados, pero los expertos en la técnica pueden determinar tales condiciones mediante
- 25 procedimientos de optimización de rutina.

Además, tal como resultará evidente para los expertos en la técnica, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que determinados grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular, así como las condiciones adecuadas para la protección y desprotección son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores y su introducción y eliminación en Greene *et al.*, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, segunda edición, Wiley, Nueva York, 1991, y las referencias citadas en el mismo.

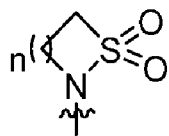
La rapamicina y sus derivados, por ejemplo, los compuestos de fórmula (I), existen como un disolvente y un equilibrio dependiente del pH de formas hemiacetales de seis y siete miembros que se muestran a continuación como A, B y C (esquema 3). Véase *The Journal of Antibiotics* (Tokio) (1991) 44(6):688-90; y *Tetrahedron Letters* (1992) 33(33):4139-4142. La rapamicina y sus derivados también existen como una mezcla de *cis*- y *trans*-amidas que se muestran a continuación como A y C. [Véase Mierke, D. F., Schmieder, P., Karuso, P. y Kessler, H. (1991), *Conformational Analysis of the cis- and trans-Isomers of FK506 by NMR and Molecular Dynamics*. *Helvetica Chimica Acta*, 74: 1027-1047]. Los datos de caracterización de RMN que se muestran en los ejemplos corresponden únicamente a la forma de equilibrio principal observada en las condiciones de disolventes deuterados notificadas.

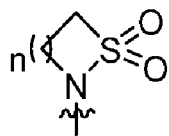
Esquema 3:



en el que

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ y heteroalquilo C₁₋₆; y



R² es , en la que n es 1, 2 ó 3.

Preparación de compuestos

5 Los compuestos de la divulgación pueden prepararse tal como se describe en los siguientes ejemplos.

Lista de abreviaturas

Las siguientes abreviaturas usadas en el presente documento tienen los significados correspondientes:

10	A	ángstrom
	Cat.	catalítico
15	ACN	acetonitrilo
	d	doblete
	dd	doblete de dobletes
20	DCM	diclorometano
	DMSO	dimetilsulfóxido
25	ESIMS	espectrometría de masas con ionización por electropulverización
	EtOAc	acetato de etilo
	eq.	equivalente
30	FA	ácido fórmico
	RMN HSQC	resonancia magnética nuclear de coherencia cuántica única heteronuclear
35	HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
	HRMS	espectrometría de masas de alta resolución
	h	horas
40	Hz	hercio
	MeCN	acetonitrilo
45	MeOH	metanol
	M	molar
	m	multiplete
50	mg	miligramo
	MHz	megahercio
55	ml	mililitro(s)
	min.	minutos
	mmol	milimol
60	RMN	resonancia magnética nuclear

	PEI	polietilenimina
5	PUP	propil-piridil-urea
	q	cuarteto
	ta	temperatura ambiente
10	μl	microlitro(s)
	μM	micromolar
15	s	singlete
	SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
	CCF	cromatografía en capa fina
20	t	triplete
	TsOH	ácido para-toluenosulfónico monohidratado

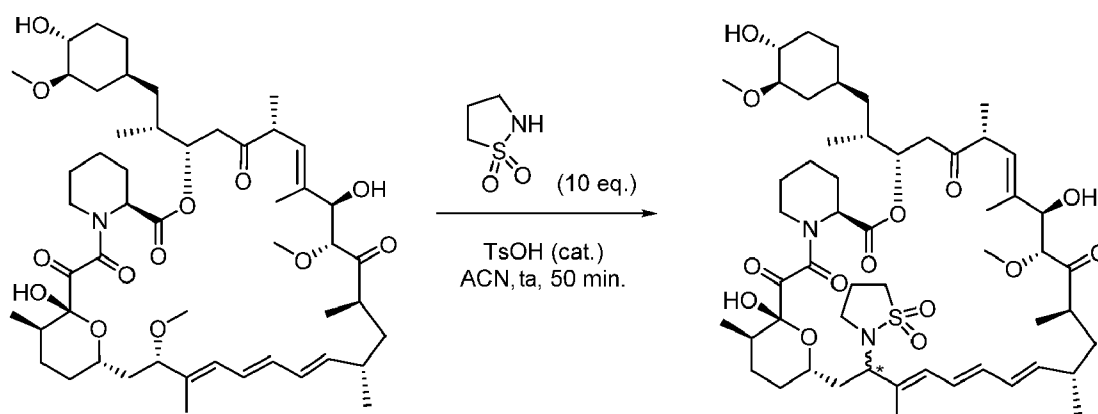
Métodos empleados en la purificación de los ejemplos

25 La purificación de los productos intermedios y finales se llevó a cabo mediante o bien cromatografía de fase normal o bien cromatografía de fase inversa

Cromatografía ultrarrápida

30 La cromatografía de fase normal se llevó a cabo usando cartuchos de SiO₂ preempaquetados (por ejemplo, columnas RediSep® Rf de Teledyne Isco, Inc.) eluyendo con gradientes de sistemas de disolventes apropiados (por ejemplo, hexanos y acetato de etilo; DCM y MeOH; o a menos que se indique lo contrario).

35 Ejemplo 1. Síntesis del compuesto 1



* Estereoquímica absoluta en C16 no determinada
Compuesto 1

40 Se combinó rapamicina (0,549 g, 0,601 mmol) con 1,1-dióxido de isotiazolidina (0,728 g, 6,01 mmol) en acetonitrilo anhidro (3,0 ml) en un vial de reacción. Se añadió TsOH (0,011 g, 0,060 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 50 minutos. Se diluyó la mezcla de reacción con salmuera y se extrajo tres veces con EtOAc. Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre Na₂SO₄, se decantaron y se concentraron para dar un producto en bruto de aceite de color amarillo (~1 g). Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (del 0 al 50 % de acetona-heptano, elución en gradiente combiflash ISCO, 40 g de gel de sílice Silicycle 15-40 um FLH-R10017B-ISO40, CCF 40 % de acetona-heptano, visualizar bajo UV). Se comprobaron las fracciones que contenían el producto mediante CL-EM y se combinaron y se concentraron las fracciones con mayor pureza para dar el compuesto 1 (0,315 g, 0,298 mmol, rendimiento del 49,7 %) como un sólido de color blanco.

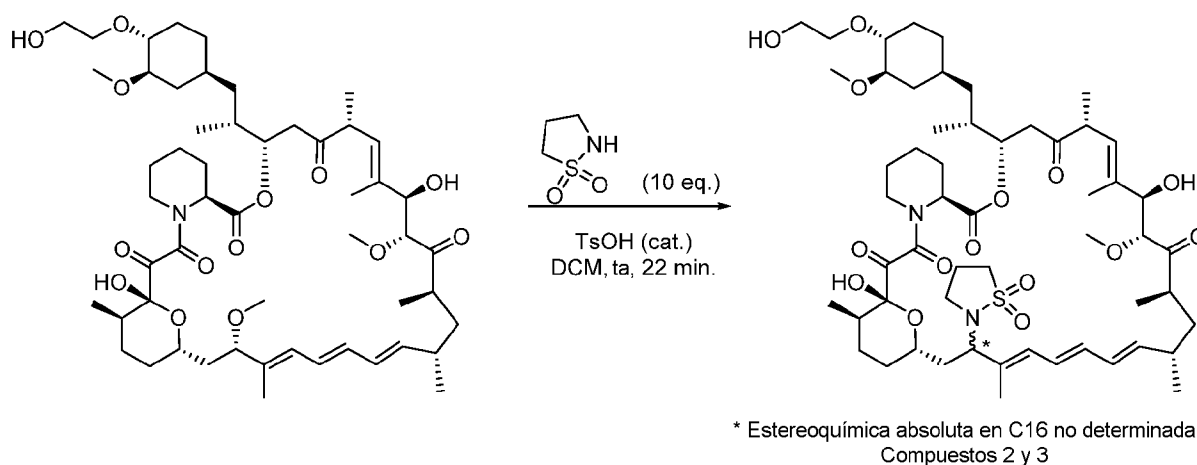
Compuesto 1: ESIMS $[M+NH_4]^+$ 1020,7, $[M-H]^-$ 1001,8

HRMS: $[M+Na]^+$ 1025,5367.

5 1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6,39 (dd, $J = 14,7, 10,7$ Hz, 1H), 6,22 (dd, $J = 14,7, 10,6$ Hz, 1H), 6,07 (dd, $J = 14,9, 10,6$ Hz, 1H), 6,00 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 5,40 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 5,33 (dd, $J = 14,8, 9,8$ Hz, 1H), 5,24 - 5,17 (m, 1H), 5,00 (td, $J = 5,9, 3,5$ Hz, 1H), 4,57 (dd, $J = 10,8, 2,4$ Hz, 2H), 4,27 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 4,05 - 3,94 (m, 2H), 3,63 - 3,48 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,33 (s, 4H), 3,30 - 3,16 (m, 2H), 3,11 - 2,98 (m, 2H), 2,98 - 2,85 (m, 2H), 2,68 (dd, $J = 17,5, 6,5$ Hz, 1H), 2,52 (dd, $J = 17,3, 5,4$ Hz, 1H), 2,47 - 2,38 (m, 2H), 2,38 - 2,31 (m, 1H), 2,31 - 10 2,25 (m, 2H), 2,23 - 2,15 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,92 - 1,85 (m, 1H), 1,82 (m, 5H), 1,76 - 1,70 (m, 6H), 1,64 (m, 4H), 1,58 - 1,43 (m, 3H), 1,40 (m, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,25 (m, 2H), 1,18 - 1,11 (m, 1H), 1,11 - 1,00 (m, 10H), 1,00 - 0,84 (m, 7H), 0,57 (q, $J = 11,9$ Hz, 1H).

Ejemplo 2. Síntesis de los compuestos 2 y 3.

15



20 Se combinó RAD001 (everolimus, 1,0 g, 1,044 mmol) con 1,1-dióxido de isotiazolidina (1,264 g, 10,44 mmol) en diclorometano anhidro (5,2 ml) en un vial de reacción. Se añadió TsOH (0,020 g, 0,104 mmol) en una porción. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 22 minutos.

25 Se diluyó la mezcla de reacción con $NaHCO_3$ acuoso saturado y luego se extrajo cuatro veces con EtOAc. Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre Na_2SO_4 , se decantaron y se concentraron para dar un producto en bruto de tipo breca de color naranja (2,181 g).

30 Se purificó una porción (1,436 g) del producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (del 15 al 50 % de acetona-heptano, elución en gradiente combiflash ISCO, 40 g de gel de sílice Silicycle 15-40 μm FLH-R10017B-ISO40, CCF 40 % de acetona-heptano, visualizar bajo UV). Se observaron dos manchas eluyendo mediante CCF.

Se comprobaron las fracciones que contenían el producto mediante CL-EM y se combinaron y se concentraron las fracciones del primer pico de elución con la mayor pureza para dar el compuesto 2 (0,080 g, 0,073 mmol, rendimiento del 6,95 %) como un sólido de color blanco.

35 Compuesto 2: ESIMS $[M+NH_4]^+$ 1064,8, $[M-H]^-$ 1046,3.

HRMS: Valor experimental de $C_{55}H_{86}N_2O_{15}SNa$: 1069,5248.

40 1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6,45 - 6,24 (m, 2H), 6,13 (dd, $J = 15,1, 9,7$ Hz, 1H), 5,96 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 5,62 (dd, $J = 15,1, 8,6$ Hz, 1H), 5,48 - 5,37 (m, 1H), 5,30 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 5,20 (s, 1H), 5,14 (q, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,14 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 3,88 - 3,72 (m, 3H), 3,72 - 3,65 (m, 2H), 3,62 - 3,56 (m, 2H), 3,50 - 3,47 (m, 1H), 3,45 - 3,38 (m, 5H), 3,33 (s, 3H), 3,28 - 3,04 (m, 6H), 3,04 - 2,89 (m, 2H), 2,89 - 2,71 (m, 1H), 2,71 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 2,34 - 2,21 (m, 4H), 2,14 - 2,08 (m, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 2H), 1,97 - 1,83 (m, 3H), 1,82 (m, 1H), 1,77 - 1,69 (m, 7H), 1,63 - 1,48 (m, 4H), 1,44 - 1,37 (m, 3H), 1,34 - 1,18 (m, 5H), 1,14 - 1,09 (dd, $J = 6,8, 2,9$ Hz, 4H), 1,08 - 0,83 (m, 14H), 0,75 - 0,64 (m, 1H).

45

Se comprobaron las fracciones que contenían el producto mediante CL-EM y se combinaron y se concentraron las fracciones del segundo pico de elución con la mayor pureza para dar el compuesto 3 (0,085 g, 0,077 mmol,

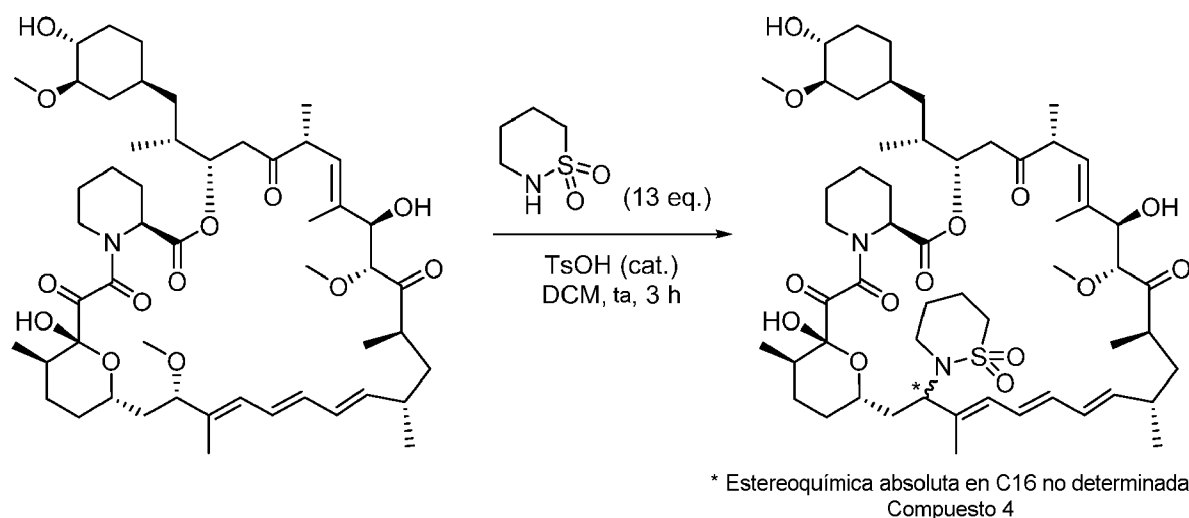
7,39 %) como un sólido de color blanco.

Compuesto 3: ESIMS $[M+NH_4]^+$ 1064,7, $[M-H]^-$ 1046,1.

5 HRMS: Valor experimental de $C_{55}H_{86}N_2O_{15}SNa$: 1069,5630.

1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6,39 (dd, $J = 14,7, 10,8$ Hz, 1H), 6,22 (dd, $J = 14,7, 10,6$ Hz, 1H), 6,07 (dd, $J = 14,9, 10,6$ Hz, 1H), 6,00 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 5,41 (dt, $J = 10,0, 1,5$ Hz, 1H), 5,33 (dd, $J = 14,9, 9,8$ Hz, 1H), 5,23 - 5,17 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,59 - 4,51 (m, 2H), 4,27 (m, 1H), 4,04 - 3,94 (m, 2H), 3,81 - 3,72 (m, 1H), 3,69 (m, 2H), 3,63 - 3,49 (m, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,28 - 2,89 (m, 6H), 2,68 (dd, $J = 17,4, 6,4$ Hz, 1H), 2,55 - 2,23 (m, 8H), 2,19 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 2,05 - 1,97 (m, 2H), 1,92 - 1,77 (m, 5H), 1,76 - 1,68 (m, 6H), 1,68 - 1,58 (m, 4H), 1,57 - 1,47 (m, 2H), 1,47 - 1,34 (m, 2H), 1,33 - 1,20 (m, 3H), 1,16 - 1,10 (m, 1H), 1,04 (t, $J = 6,5$ Hz, 7H), 0,99 - 0,84 (m, 11H), 0,64 (q, $J = 12,0$ Hz, 1H).

15 Ejemplo 3. Síntesis del compuesto 4



20 Se combinó rapamicina (0,464 g, 0,508 mmol) con 1,4-butanedisulfam (0,892 g, 6,60 mmol) en un vial de reacción. Se disolvieron los sólidos en diclorometano anhidro (2,5 ml). Se añadió TsOH (9,65 mg, 0,051 mmol) en una porción. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante tres horas.

25 Se diluyó la reacción con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo cuatro veces con EtOAc. Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron a vacío a través de Celite y se concentraron para dar un producto en bruto sólido de color amarillo anaranjado (~1,2 g).

30 Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (el 0-70 % de acetona-heptano, elución en gradiente Combiflash ISCO, 40 g de columna de sílice RediSep GOLD, CCF en el 50 % acetona-heptano, visualizar bajo UV) para dar el compuesto 4 (0,060 g, 0,056 mmol, rendimiento del 11,0 %) como un sólido de color amarillo.

Compuesto 4: ESIMS $[M+NH_4]^+$ 1037,7, $[M-H]^-$ 1015,7.

35 HRMS: Valor experimental de $C_{54}H_{84}N_2O_{14}SNa$: 1039,5544.

40 1H RMN (600 MHz, cloroformo-*d*) δ 6,38 (dd, $J = 14,8, 10,8$ Hz, 1H), 6,22 (dd, $J = 14,8, 10,6$ Hz, 1H), 6,07 (dd, $J = 15,0, 10,6$ Hz, 1H), 5,96 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 5,37 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 5,33 (dd, $J = 15,0, 9,9$ Hz, 1H), 5,19 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,06 (dt, $J = 9,7, 4,4$ Hz, 1H), 4,84 - 4,78 (m, 1H), 4,30 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,18 (s, 1H), 4,07 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,66 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,37 - 3,29 (m, 5H), 3,22 (dq, $J = 10,1, 6,6$ Hz, 1H), 3,16 - 3,12 (m, 1H), 3,09 - 3,04 (m, 1H), 3,02 - 2,97 (m, 2H), 2,96 - 2,89 (m, 1H), 2,69 (dd, $J = 17,7, 5,5$ Hz, 1H), 2,45 - 2,38 (m, 2H), 2,33 - 2,16 (m, 5H), 2,04 - 1,94 (m, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,81 - 1,68 (m, 8H), 1,65 - 1,59 (m, 7H), 1,56 - 1,42 (m, 4H), 1,41 - 1,20 (m, 5H), 1,13 - 0,96 (m, 9H), 0,93 (dd, $J = 8,9, 6,6$ Hz, 6H), 0,88 (m, 3H), 0,57 (q, $J = 11,9$ Hz, 1H).

45 Ejemplo 4. Ensayos y datos biológicos

La actividad de un compuesto según la divulgación se evaluó mediante los siguientes métodos *in vitro*.

Caracterización farmacológica

5 Materiales y métodos

10 *Ensayo basado en células para la determinación de la potencia de los rapálogos.* La potencia de los rapálogos se determinó usando un ensayo basado en células MEF TSC1^{-/-}. Las células MEF TSC1^{-/-} son fibroblastos embrionarios de ratón deficientes en el complejo de esclerosis tuberosa 1 - TSC1, que regula negativamente la señalización de mTORC1 y, por tanto, muestra la activación constitutiva de mTORC1, lo que da como resultado la fosforilación (activación) de moléculas aguas abajo. Este ensayo basado en células se usa para medir la inhibición (desfosforilación) de S6 y 4EBP1 mediante rapálogos u otros inhibidores de mTOR.

15 Se sembraron células MEF TSC1^{-/-} en placas Griener de fondo transparente de 384 pocillos recubiertas de poli-D-lisina y se incubaron durante la noche a 37 °C, el 5 % de CO₂. Al día siguiente, las células se lavaron 8 veces con una disolución "Hard starve" (1 l de DPBS + 1 g de D-(+)-glucosa + 10 ml de bicarbonato de sodio al 7,5 % + 20 ml de HEPES 1 M) y se incubaron durante 2 horas adicionales en la misma disolución. A continuación, las células se trataron con compuestos con concentraciones decrecientes (8 puntos a diluciones de 3,16 veces) y se incubaron durante 2 horas a 37 °C, el 5 % de CO₂. Las células se fijaron con paraformaldehído al 4 % durante 30 minutos y se lavaron 5 veces con TBS-EDTA seguido de inmunotinción con anticuerpos marcados con etiquetas fluorescentes contra pS6 (Ser240/244) (Cell Signaling n.º 9468) y p4EBP1 (Thr 37/46) (Cell Signaling n.º 5123). Los núcleos se visualizaron con tinción de Hoechst (ThermoFisher Scientific n.º H3570). Se obtuvieron imágenes de las células (InCell 600) usando los respectivos canales de fluorescencia y la potencia de los inhibidores de mTOR se definió por la CI₅₀ de pS6 (nM).

25 *Generación de células 293T con inactivación de FKBP12.* Se usó un sistema CRISPR/Cas9 para administrar complejos de ribonucleoproteína que contienen una secuencia de ARN guía (ARNg) que se dirige a FKBP12 (GCCACTACTCACCCTCTCCT) en células 293T, usando el kit Amaxa® 4D-Nucleofector™ X (Lonza, V4XC-2032). Los clones celulares se cribaron mediante inmunotransferencia con un anticuerpo anti-FKBP12 (Novus, NB300-508) y se seleccionaron clones individuales que demostraron una inactivación completa de FKBP12 (sin FKBP12 medible).

35 *Tratamiento de células 293T de tipo natural (WT) y con inactivación de FKBP12 con RAD001 y el compuesto 1.* Se sembraron células 293T WT y con inactivación de FKBP12 a una densidad de 30.000 células por pocillo en placas de 96 pocillos recubiertas de poli-D-lisina (Corning, n.º 354461) en medio Eagle modificado por Dulbecco (ThermoFisher, n.º 11995-065) complementado con suero bovino fetal al 10 % (ThermoFisher, n.º 16140-071). Las células se incubaron a 37 °C, el 5 % de CO₂ durante 48 horas hasta que alcanzaron una confluencia del ~80 %. Las células se trataron con RAD001 y el compuesto 1 usando un intervalo de dosis de 12 puntos de desde 1000 nM hasta 0,0033 nM durante 2 horas a 37 °C por duplicado. Se usó medio complementado con dimetilsulfóxido (DMSO) en blanco como control para ambos compuestos. Se detectaron cantidades fosforiladas de S6K1 (Thr389) mediante un kit de ELISA de tipo sándwich (Cell signaling, n.º 7063C) siguiendo el protocolo del fabricante.

45 *Ensayo SPR para determinar la afinidad de unión por las proteínas de unión a FK506 (FKBP).* Las fusiones de FKBP marcadas con avi-his6 N-terminal con respecto a FKBP12, FKBP51 y FKBP52 se expresaron en *E. coli* y se purificaron mediante cromatografía convencional. Posteriormente, cada proteína se inmovilizó en un chip de estreptavidina en un instrumento Biacore 8K SPR (GE Healthcare). Usando cinética de ciclo único, se hicieron flujos de titulaciones de compuesto a 45 ul/min sobre cada superficie usando fases de asociación de 2 minutos y fases de disociación de 30 minutos en un tampón que contenía Tris 50 mM, pH 7,5/NaCl 150 mM/Tween 20/1 mM al 0,01 %. TDT/DMSO al 2 %. Los datos se ajustaron usando cinética de ciclo único de bajo peso molecular (LMW). Se notifican las constantes de disociación en equilibrio (K_d).

55 La farmacología diferencial de los rapálogos puede lograrse en diferentes tipos de células o tejidos dependiendo de 1) la abundancia relativa de homólogos de FKBP en estas células/tejidos y 2) la especificidad de unión de los rapálogos a estos diferentes homólogos de FKBP (Mol. Cell Biol. (2013) 33:1357-1367).

Resultados

60 La potencia *in vitro* de los inhibidores de mTOR se definió por la CI₅₀ de pS6 (nM) en células MEF TSC1^{-/-} para los compuestos de la divulgación (tabla 1).

Tabla 1

Compuesto	CI ₅₀ (nM)
-----------	-----------------------

Rapamicina	0,050
RAD001	0,050
1	1,36
2	22,5
3	8,3
4	3,4

Los valores de CI_{50} se calculan como el promedio de múltiples ensayos.

- 5 Las constantes de disociación en equilibrio (K_D) con respecto a FKBP12, FKBP51 y FKBP52 se enumeran en la tabla 2 para el compuesto de la divulgación.

Tabla 2

Compuesto	FKBP12 K_D nM	FKBP12,6 K_D nM	FKBP25 K_D nM	FKBP51 K_D nM	FKBP52 K_D nM
RAD001	288 (n=7)	12 (n=1)	25 (n=1)	396 (n=7)	676 (n=7)
1	6,4 (n=6)	56 (n=1)	28900 (n=1)	2038 (n=5)	3548 (n=5)
4	10,9 (n=4)			2580 (n=2)	2578 (n=2)

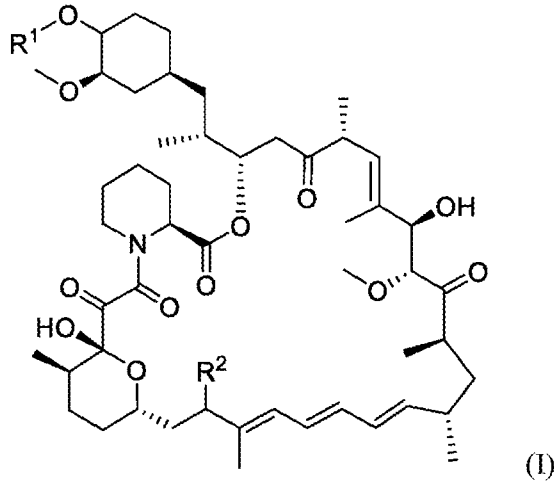
- 10 La inhibición de mTORC1 por el compuesto 1 depende específicamente de FKBP12, mientras que otras FKBP además de FKBP12 pueden potenciar el efecto de RAD001.

- 15 Se midieron cantidades fosforiladas de S6K1 (Thr389) en células 293T de tipo natural y con inactivación de FKBP12, tratadas con el compuesto 1 o RAD001. S6K1 es una diana aguas abajo de mTORC1 y la fosforilación de su sitio Thr389 sensible a rapalogo se usa como lectura funcional de la actividad de mTORC1 (Lee, C. H., Inoki, K. y Guan, K. L. (2007). mTOR pathway as a target in tissue hypertrophy. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 47, 443-467). En células 293T de tipo natural, tanto el compuesto 1 como RAD001 fueron eficaces para lograr una inhibición del ~70-80 % de la fosforilación de S6K1 (Thr389) (figura 1A). En ausencia de FKBP12, el compuesto 1 ya no inhibió la fosforilación de S6K1 (Thr389) en ninguna concentración sometida a prueba, mientras que se logró una inhibición de hasta ~50 % de S6K1 (Thr389) con RAD001, lo que demuestra que RAD001 puede actuar a través de otras FKBP además de FKBP1, mientras que el compuesto 1 requiere FKBP12 para su actividad (figura 1B).

- 25 Sin desear limitarse a ninguna teoría, estos resultados indican que el efecto inhibitor de mTORC1 del compuesto 1 está mediado por FKBP12 solo; es decir, el compuesto 1 es altamente selectivo para FKBP12 y, por tanto, lo requiere para la inhibición de mTORC1. Por el contrario, en el caso de RAD001, otras FKBP además de FKBP12 potencian su capacidad para inhibir mTORC1. Basándose en la alta especificidad del compuesto 1 para FKBP12, los efectos farmacológicos del compuesto 1 pueden ser selectivos para células en las que FKBP12 es el homólogo predominante y en las que FKBP12 se expresa en niveles suficientes, evitando al mismo tiempo la inhibición de mTORC1 en células con baja (insuficiente) expresión de FKBP12.
- 30

REIVINDICACIONES

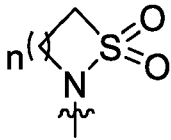
1. Compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:



5

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ y heteroalquilo C₁₋₆, en la que el heteroalquilo C₁₋₆ es un grupo saturado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y 1 o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; y

10



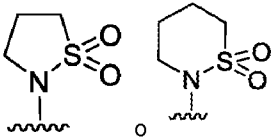
R² es , en la que n es 1, 2 ó 3.

2. Compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es



15

3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es



4. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula estructural:

20

portadores farmacéuticamente aceptables.

5 8. Combinación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticamente activos.

10 9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición farmacéutica según la reivindicación 7 o combinación farmacéutica según la reivindicación 8, para su uso como medicamento.

10 10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición farmacéutica según la reivindicación 7 o combinación farmacéutica según la reivindicación 8, para su uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionados de:

15 - vasculopatías por trasplante;

- proliferación y migración de células del músculo liso que conducen a engrosamiento de la íntima de los vasos sanguíneos, obstrucción de los vasos sanguíneos, aterosclerosis coronaria obstructiva y reestenosis;

20 - enfermedades autoinmunitarias y afecciones inflamatorias;

- asma;

25 - resistencia a múltiples fármacos (MDR);

- infecciones fúngicas;

- inflamación;

30 - infección;

- enfermedades relacionadas con la edad;

- enfermedades neurodegenerativas;

35

- trastornos proliferativos, por ejemplo, cáncer;

- convulsiones y trastornos relacionados con las convulsiones; y

40 - miopatía mitocondrial y estrés mitocondrial.

45 11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición farmacéutica según la reivindicación 7 o combinación farmacéutica según la reivindicación 8, para su uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad que incluye el proceso de fibrosis o inflamación, opcionalmente en el que el trastorno se selecciona de trastornos hepáticos y renales, además opcionalmente en el que el trastorno hepático se selecciona de: fibrosis hepática, que se produce en una enfermedad hepática de estadio terminal; cirrosis hepática; insuficiencia hepática debido a toxicidad; esteatosis hepática no asociada al alcohol o NASH; y esteatosis asociada al alcohol, además opcionalmente en el que el trastorno renal es fibrosis renal, que se produce como resultado de una lesión renal aguda; o en el que el trastorno renal es un trastorno renal crónico, opcionalmente en el que el trastorno renal es nefropatía diabética.

55 12. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición farmacéutica según la reivindicación 7 o combinación farmacéutica según la reivindicación 8, para su uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad relacionados con la edad seleccionados de sarcopenia, atrofia de la piel, hemangiomas capilares, queratosis seborreica, atrofia cerebral, aterosclerosis, arteriosclerosis, enfisema pulmonar, osteoporosis, artrosis, tensión arterial alta, cataratas, degeneración macular, glaucoma, accidente cerebrovascular, enfermedad cerebrovascular (accidentes cerebrovasculares), enfermedad renal crónica, enfermedad renal asociada a la diabetes, función hepática alterada, fibrosis hepática, hepatitis autoinmunitaria, hiperplasia de endometrio, disfunción metabólica, enfermedad renovascular, pérdida de audición, discapacidad de movilidad, deterioro cognitivo, rigidez de tendones, disfunción cardíaca tal como hipertrofia cardíaca y/o disfunción sistólica y/o diastólica y/o hipertensión y/o miocardiopatía dilatada, disfunción cardíaca que da como resultado una disminución de la fracción de expulsión, inmunosenescencia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, cáncer, inmunosenescencia que conduce a cáncer debido a una disminución de la inmunovigilancia, infecciones debido a una disminución de la función inmunitaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), obesidad, ageusia, anosmia, artritis y diabetes tipo II;

65

o para su uso en el tratamiento de cáncer;

o para su uso en el tratamiento de cáncer renal, carcinoma de células renales, cáncer colorrectal, sarcoma uterino, cáncer de endometrio uterino, cáncer de endometrio, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de
5 cuello uterino, cáncer gástrico, fibrosarcoma, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, melanoma, leucemia, mieloma múltiple, cáncer de nasofaringe, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, glioblastoma, cáncer de vejiga, mesotelioma, cáncer de cabeza, rhabdomyosarcoma, sarcoma, linfoma o cáncer de cuello.

10 13. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición farmacéutica según la reivindicación 7 o combinación farmacéutica según la reivindicación 8, para la fabricación de un medicamento.

15 14. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición farmacéutica según la reivindicación 7 o combinación farmacéutica según la reivindicación 8, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionados de:

- rechazo agudo o crónico de trasplante de órganos o tejidos;

20 - vasculopatías por trasplante;

- proliferación y migración de células del músculo liso que conducen a engrosamiento de la íntima de los vasos sanguíneos, obstrucción de los vasos sanguíneos, aterosclerosis coronaria obstructiva y reestenosis;

25 - enfermedades autoinmunitarias y afecciones inflamatorias;

- asma;

30 - resistencia a múltiples fármacos (MDR);

- infecciones fúngicas;

- inflamación;

35 - infección;

- enfermedades relacionadas con la edad;

- enfermedades neurodegenerativas;

40 - trastornos proliferativos, por ejemplo, cáncer;

- convulsiones y trastornos relacionados con las convulsiones; y

45 - miopatía mitocondrial y estrés mitocondrial.

15. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición farmacéutica según la reivindicación 7 o combinación farmacéutica según la
50 reivindicación 8, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad que incluye el proceso de fibrosis o inflamación, opcionalmente en el que el trastorno se selecciona de trastornos hepáticos y renales, además opcionalmente en el que el trastorno hepático se selecciona de: fibrosis hepática, que se produce en una enfermedad hepática de estadio terminal; cirrosis hepática; insuficiencia hepática debido a toxicidad; esteatosis hepática no asociada al alcohol o NASH; y esteatosis asociada al alcohol;

55 o en el que el trastorno renal es fibrosis renal, que se produce como resultado de una lesión renal aguda;

o en el que el trastorno renal es un trastorno renal crónico;

60 o en el que el trastorno renal es nefropatía diabética.

16. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición farmacéutica según la reivindicación 7 o combinación farmacéutica según la
65 reivindicación 8, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad relacionados con la edad seleccionados de sarcopenia, atrofia de la piel, hemangiomas capilares, queratosis seborreica, atrofia cerebral, aterosclerosis, arteriosclerosis, enfisema pulmonar, osteoporosis, artrosis, tensión arterial alta, cataratas, degeneración macular, glaucoma, accidentes cerebrovasculares, enfermedad

- 5 cerebrovascular (accidentes cerebrovasculares), enfermedad renal crónica, enfermedad renal asociada a diabetes, función hepática alterada, fibrosis hepática, hepatitis autoinmunitaria, hiperplasia de endometrio, disfunción metabólica, enfermedad renovascular, pérdida de audición, discapacidad de movilidad, deterioro cognitivo, rigidez de tendones, disfunción cardíaca tal como hipertrofia cardíaca y/o disfunción sistólica y/o diastólica y/o hipertensión y/o miocardiopatía dilatada, disfunción cardíaca que da como resultado una disminución de la fracción de expulsión, inmunosenescencia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, cáncer, inmunosenescencia que conduce a cáncer debido a una disminución de la inmunovigilancia, infecciones debido a una disminución de la función inmunitaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), obesidad, ageusia, anosmia, artritis y diabetes tipo II;
- 10 o para el tratamiento de cáncer;
- 15 o para el tratamiento de cáncer renal, carcinoma de células renales, cáncer colorrectal, sarcoma uterino, cáncer de endometrio uterino, cáncer de endometrio, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer gástrico, fibrosarcoma, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, melanoma, leucemia, mieloma múltiple, cáncer de nasofaringe, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, glioblastoma, cáncer de vejiga, mesotelioma, cáncer de cabeza, rhabdomyosarcoma, sarcoma, linfoma o cáncer de cuello.

FIGURA 1A

293T de tipo natural

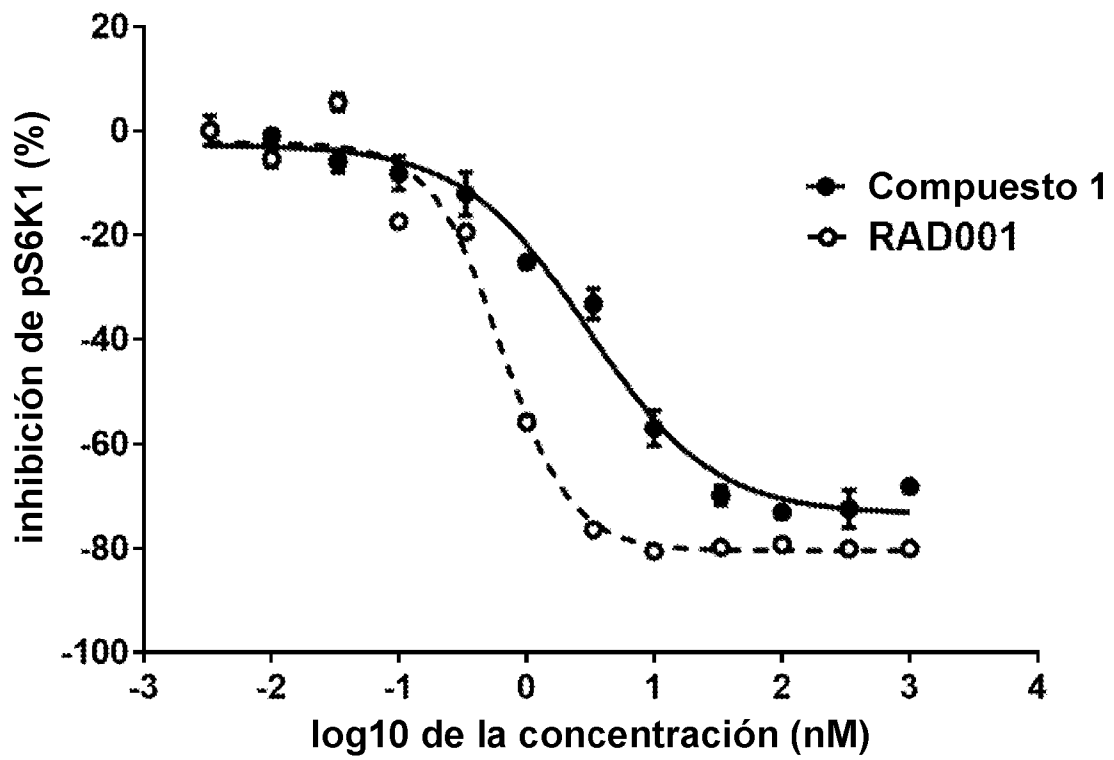


FIGURA 1B

