

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 965 877**

51 Int. Cl.:

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61K 31/4412 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.10.2015** **PCT/US2015/057600**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.05.2017** **WO17074317**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2015** **E 15907425 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2023** **EP 3368512**

54 Título: **Derivados de indolina para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades fibróticas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.04.2024

73 Titular/es:

TAIPEI MEDICAL UNIVERSITY (100.0%)
250 Wuxing Street
Taipei City 110, TW

72 Inventor/es:

LIN, CHIEN, HUANG;
LIU, JING, PING;
PAN, SHIOW-LIN y
TENG, CHE-MING

74 Agente/Representante:

PONTI & PARTNERS, S.L.P.

Observaciones:

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

ES 2 965 877 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 indolina para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades fibróticas

5 **Campo de la Invención**

[0001] La presente invención se refiere a derivados de indolina para su uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedad fibrótica. De manera particular, los derivados de indolina se utilizan para tratar y/o prevenir las enfermedades fibróticas sin citotoxicidad y genotoxicidad.

10 **Antecedentes de la Invención**

[0002] La fibrosis es la formación de un exceso de tejido conectivo fibroso en un órgano o tejido durante un proceso de reparación o reactivo, por ejemplo, curación, normalmente debido a una lesión o una inflamación a largo plazo. La fibrosis provoca el endurecimiento y/o hinchazón de los tejidos afectados y reduce el flujo de líquidos a través de estos tejidos. Como resultado, un número de tejidos pueden tener fibrosis y los tejidos con fibrosis pueden no ser capaces de funcionar de manera adecuada. Por ejemplo, la fibrosis hepática es una cicatrización de herida demasiado exuberante en la que el tejido conectivo excesivo se acumula en el hígado. Las enfermedades hepáticas crónicas pueden conducir a fibrosis hepática, que en principio causa hepatitis B vírica crónica y hepatopatía alcohólica. La fibrosis pulmonar (literalmente «cicatrización de los pulmones») es una enfermedad respiratoria en la que se forman las cicatrices en los tejidos pulmonares, lo que conduce a problemas respiratorios serios. La formación de cicatrices, la acumulación de tejido conectivo fibroso en exceso (el proceso denominado fibrosis), conduce al engrosamiento de las paredes y provoca la reducción en suministro de oxígeno a la sangre. Como consecuencia, los pacientes sufren de constante falta de aire. La fibrosis renal es la consecuencia inevitable de una acumulación excesiva de matrices extracelulares que tiene lugar en prácticamente cada tipo de enfermedad renal crónica. La fibrosis intestinal es una complicación común de enfermedad intestinal inflamatoria (EII) y puede tener lugar tanto en colitis ulcerosa (CU) como en enfermedad de Crohn (EC), pero es mucho más prevalente en EC. La fibrosis puede tener lugar también en el corazón, por ejemplo, la fibrosis cardíaca puede tener lugar como un engrosamiento de una válvula cardíaca.

[0003] Las Histona desacetilasas (HDACs) se clasifican de acuerdo con cuatro categorías: clase I (HDAC1, 2, 3 y 8); clase IIa (HDAC4, 5, 7 y 9) y clase IIb (HDAC6 y 10); clase III (SIRT1-7); y clase IV (HDAC11). Estas están involucradas en las modificaciones postraduccionales de proteínas de histona y no histona centrales. El documento US 8,846,748 da a conocer ciertos compuestos de hidroxamato de indolilo o indolinilo como inhibidores de HDAC que tienen una actividad anticáncer potente. Masahiro Yoshikawa *et al.* indican que los inhibidores de HDAC previenen la fibrosis en el hígado, la piel y los pulmones, pero la mayoría de sus mecanismos subyacentes quedan por elucidar y sugiere que TSA, un inhibidor de HDAC, induce varios factores inhibidores de señales de TGF-beta 1, tales como Id2 y BMP-7, en RPTC humano (Masahiro Yoshikawa *et al.*, J Am Soc Nephrol 18: 58-65, 2007). Maoyin Pang y Shougang Zhuang indican que el desarrollo y la progresión de algunas enfermedades crónicas se caracteriza por fibrosis, que incluye enfermedad renal crónica, hipertrofia cardíaca y fibrosis pulmonar idiopática (Maoyin Pang y Shougang Zhuang, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Volumen 355, Número 2, páginas 266-272, 2010). El documento US 2011/245315 se refiere a compuestos de indolinilo para su uso en el tratamiento de cáncer. El documento WO 2014/070983 se refiere a compuestos inhibidores de activador-1 de plasminógeno (PAI-1) para su uso en el tratamiento de trombosis y fibrosis.

[0004] Sin embargo, existen muy pocos inhibidores de HDAC que se han desarrollado suficientemente para identificar un candidato potencial para fibrosis. Por consiguiente, todavía existe la necesidad de desarrollar un fármaco antifibrótico

50 **Características de la Invención**

[0005] La presente invención da a conocer una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I) para su utilización en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad fibrótica en un sujeto de acuerdo con la reivindicación 1. Preferiblemente, la cantidad eficaz se encuentra en un intervalo de aproximadamente 1,5 mg/kg/día a aproximadamente 20 mg/kg/día para el sujeto. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del principio activo oscila de aproximadamente 1,5 mg/kg/día a aproximadamente 15 mg/kg/día, de aproximadamente 1,5 mg/kg/día a aproximadamente 13 mg/kg/día, de aproximadamente 1,5 mg/kg/día a aproximadamente 12 mg/kg/día, de aproximadamente 1,5 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, de aproximadamente 2,0 mg/kg/día a aproximadamente 15 mg/kg/día, de aproximadamente 2,0 mg/kg/día a aproximadamente 13 mg/kg/día o de aproximadamente 2,0 mg/kg/día a aproximadamente 12 mg/kg/día, de aproximadamente 5 mg/kg/día a aproximadamente 20 mg/kg/día, de aproximadamente 5 mg/kg/día a aproximadamente 15 mg/kg/día o de aproximadamente 5 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día. En algunas realizaciones, el principio activo de la presente invención se administra adicionalmente junto con un segundo agente antifibrótico. Preferiblemente, el segundo agente antifibrótico es ESBRIET (pirfenidona), OFEV (nintedanib), anticuerpo LOXL2 (tal como simtuzumab), anticuerpo IL-13 (lebrikizumab), anticuerpo α V β 6 (tal como STX-100), anticuerpo CTGF (tal como FG-3019), tipelukast (tal como MN-001) o pirfenidona en aerosol (tal como GP-101). En algunas realizaciones, la enfermedad fibrótica es fibrosis cutánea, fibrosis pulmonar,

fibrosis renal, fibrosis hepática, fibrosis intestinal, fibrosis quística, fibrosis cardíaca, leiomioma uterino o adenomiosis. En una realización adicional, la fibrosis pulmonar es fibrosis pulmonar idiopática.

[0006] La presente invención da a conocer también una composición farmacéutica para su utilización en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad fibrótica en un sujeto que comprende una dosis diaria de 3-(1-benceneosulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-N-hidroxiacrilamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo en intervalo que oscila de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1.400 mg en una o más formas de dosificación unitarias.

Breve Descripción de los Dibujos

[0007]

Las figuras 1 (A), (B) y (C) muestran los efectos antifibróticos de TMU-C-0012, dexametasona y pirfenidona en fibrosis pulmonar inducida por bleomicina en ratones. En el modelo preventivo, los resultados muestran que TMU-C-0012 inhibe la fibrosis pulmonar inducida por BLM de un modo dependiente de la dosis (A) y la eficacia de TMU-C-0012 en la inhibición es más alta que con dexametasona (B). En el modelo terapéutico, los resultados muestran que TMU-C-0012 inhibe la fibrosis pulmonar inducida por BLM de un modo dependiente de la dosis (A) y la eficacia de TMU-C-0012 en la inhibición es más alta que con pirfenidona (C).

La figura 2 muestra los efectos antifibróticos de TMU-C-0012 y SAHA en fibrosis pulmonar inducida por bleomicina en ratones.

La figura 3 muestra los efectos antifibróticos de TMU-C-0012, dexametasona en fibrosis pulmonar inducida por OVA en ratones.

La figura 4 muestra los efectos antifibróticos de TMU-C-0012 en fibrosis pulmonar inducida por sílice en ratones.

La figura 5 muestra los efectos antifibróticos de TMU-C-0012 y pirfenidona en fibrosis pulmonar inducida por CC14 en ratones.

Descripción Detallada de la Invención

[0008] La presente invención se basa, como mínimo en parte, en el descubrimiento de la utilización de un derivado de indolina y su dosis eficaz en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades fibróticas. El compuesto puede prevenir y/o tratar de manera eficaz una enfermedad fibrótica sin citotoxicidad o genotoxicidad.

[0009] Tal como se utiliza en el presente documento, a excepción cuando el contexto requiera lo contrario, el término «comprender» y las variaciones del término, tales como «que comprende», «comprende» y «comprendido» no pretenden excluir otros aditivos, componentes, números enteros o etapas.

[0010] Tal como se utiliza en el presente documento, a excepción cuando el contexto requiera lo contrario, las etapas divulgadas no pretenden ser limitativas ni pretenden indicar que cada etapa es esencial o que cada etapa debe tener lugar en el orden divulgado.

[0011] Tal como se utiliza en el presente documento, el uso de «o» significa «y/o» a menos que se indique lo contrario. En el contexto de una reivindicación dependiente múltiple, el uso de «o» remite a más de una reivindicación independiente o dependiente anterior solamente de un modo alternativo.

[0012] Tal como se utiliza en el presente documento, todos los números son aproximados y pueden variarse para explicar un error de medición y el redondeo de dígitos significativos. El uso de «aproximadamente» antes de determinadas cantidades medidas incluye variaciones debido a las impurezas de muestra, error de medición, error humano y variación estadística, así como el redondeo de dígitos significativos.

[0013] Tal como se usa en el presente documento, el término «sal farmacéuticamente aceptable» hace referencia a aquellas sales que, dentro del alcance de juicio médico razonable, son adecuadas para ser utilizadas en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares indebidos, y son proporcionadas con una proporción de beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, Berge *et al.*, describe con más detalle sales farmacéuticamente aceptables en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, que se incorporan en el presente documento por referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen aquellas derivadas de ácidos y bases inorgánicas y orgánicas adecuadas. Los ejemplos de sales de adición ácidas no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o por ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o utilizando otros procedimientos conocidos en la técnica, tal como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato,

oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, sales de valerato y similares. Las sales derivadas de bases adecuadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos y de amonio. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando es apropiado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados utilizando contraiones, tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

[0014] Los términos «administrar», «que administra» o «administración», tal como se utilizan en el presente documento, hacen referencia a la implantación, absorción, ingesta, inyección, inhalación u en cualquier caso la introducción de un compuesto de la invención o una composición farmacéutica del mismo en o sobre un sujeto.

[0015] Tal como se utiliza en el presente documento, los términos «afección», «enfermedad» y «trastorno» se utilizan de manera intercambiable.

[0016] Una «cantidad eficaz» de un compuesto descrito en el presente documento hace referencia a una cantidad adecuada para provocar la respuesta biológica deseada, es decir, el tratamiento de la afección. Tal como se entenderá por los expertos en la técnica, la cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento puede variar dependiendo de factores, tales como punto final biológico deseado, la farmacocinética del compuesto, la afección que se trata, la vía de administración y la edad y salud del sujeto. Una cantidad eficaz abarca el tratamiento terapéutico y profiláctico.

[0017] Una «cantidad terapéuticamente eficaz» de un compuesto descrito en el presente documento es una cantidad adecuada para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento de una afección o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados a la afección. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de un agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento de la afección. El término «cantidad terapéuticamente eficaz» puede abarcar una cantidad que mejora la terapia de manera general, reduce o previene los síntomas o las causas de la afección y/o potencia la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

[0018] Una «cantidad profilácticamente eficaz» de un compuesto descrito en el presente documento es una cantidad adecuada para prevenir una afección o uno o más síntomas asociados a la afección o prevenir su reaparición. Una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de un agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la afección. El término «cantidad profilácticamente eficaz» puede abarcar una cantidad que mejora la profilaxis general o potencia la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

[0019] Tal como se utiliza en el presente documento, el término «portador farmacéuticamente aceptable» hace referencia a una carga sólida, semisólida o líquida, diluyente, material de encapsulación, agente auxiliar de formulación o portador convencional en la técnica para ser utilizado como un agente terapéutico para la administración a un sujeto. Un portador farmacéuticamente aceptable es no tóxico para receptores con las dosis y las concentraciones utilizadas y es compatible con otros ingredientes de la formulación. Los portadores farmacéuticamente aceptables se determinan en parte por la composición particular que se administra, así como por el procedimiento particular utilizado para la administración de la composición.

[0020] Tal como se utiliza en el presente documento, el término «sujeto» se define en el presente documento para incluir animales, tales como mamíferos, que incluyen, pero no se limitan a, primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En las realizaciones específicas, el sujeto es un ser humano. Los términos «sujeto» y «paciente» se utilizan de manera intercambiable en el presente documento con referencia a, por ejemplo, un sujeto mamífero, tal como un ser humano.

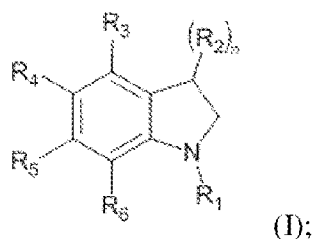
[0021] Tal como se utiliza en el presente documento, los términos «tratar», «que trata» y «tratamiento» hacen referencia a la erradicación o mejora de una enfermedad o un trastorno, o de uno o más síntomas asociados a la enfermedad o el trastorno. En determinadas realizaciones, los términos hacen referencia a la minimización de la propagación o empeoramiento de la enfermedad o el trastorno que es el resultado de la administración de uno o más agentes profilácticos o terapéuticos a un sujeto con tal enfermedad o trastorno. En algunas realizaciones, los términos hacen referencia a la administración de un compuesto o una forma de dosificación proporcionada en el presente documento con o sin uno o más agentes activos adicionales, después del diagnóstico o el comienzo de los síntomas de la enfermedad particular.

[0022] Tal como se utiliza en el presente documento, los términos «prevenir», «que previene» y «prevención» hacen referencia a la prevención de la aparición, reaparición o propagación de una enfermedad o un trastorno o de uno o más síntomas de los mismos. En determinadas realizaciones, los términos hacen referencia al tratamiento con o la administración de un compuesto o un anticuerpo o una forma de dosificación proporcionados en el presente documento, con o sin uno o más de otros agentes activos adicionales, antes de la aparición de síntomas, particularmente en pacientes en riesgo de enfermedad o trastornos proporcionados en el presente documento. Los

términos abarcan la inhibición o la reducción de un síntoma de la enfermedad particular. A este respecto, el término «prevención» se puede usar de manera intercambiable con el término «tratamiento profiláctico».

[0023] Tal como se utiliza en el presente documento, los términos «administración conjunta» y «en combinación con» incluyen la administración de dos o más agentes terapéuticos de manera simultánea, concurrente, separada o secuencial sin ningún límite de tiempo específico a menos que se indique lo contrario. En una realización, los agentes terapéuticos se encuentran en la misma composición o forma de dosificación unitaria. En otras realizaciones, los agentes terapéuticos se encuentran en composiciones o formas de dosificación unitaria separadas.

[0024] En un aspecto, la presente invención da a conocer una composición para su utilización en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad fibrótica en un sujeto, en la que la composición comprende un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un principio activo a un sujeto;



en la que n es 0, 1 o 2;

R_1 es SO_2R_a , en la que R_a es fenilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, alcoxilo, amino, ciano o nitro;

R_2 es H o $C(O)NR_cR_d$, en la que cada uno de R_c y R_d , de manera independiente, es H, hidroxilo o alcoxi; cada uno de R_3 , R_5 y

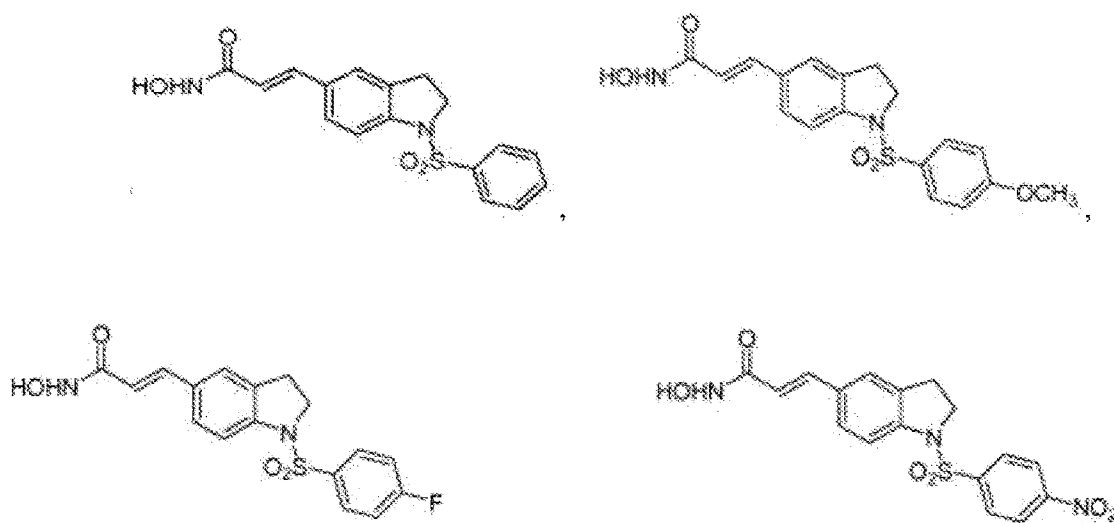
R_6 , de manera independiente, es H, alquilo, alquenoilo, alquinilo, $CH=CH-C(O)NR_cR_d$, $NHC(O)-CH=CH-C(O)NR_cR_d$ o $C(O)NR_cR_d$, en las que uno de R_c y R_d es H y el otro es hidroxilo; y

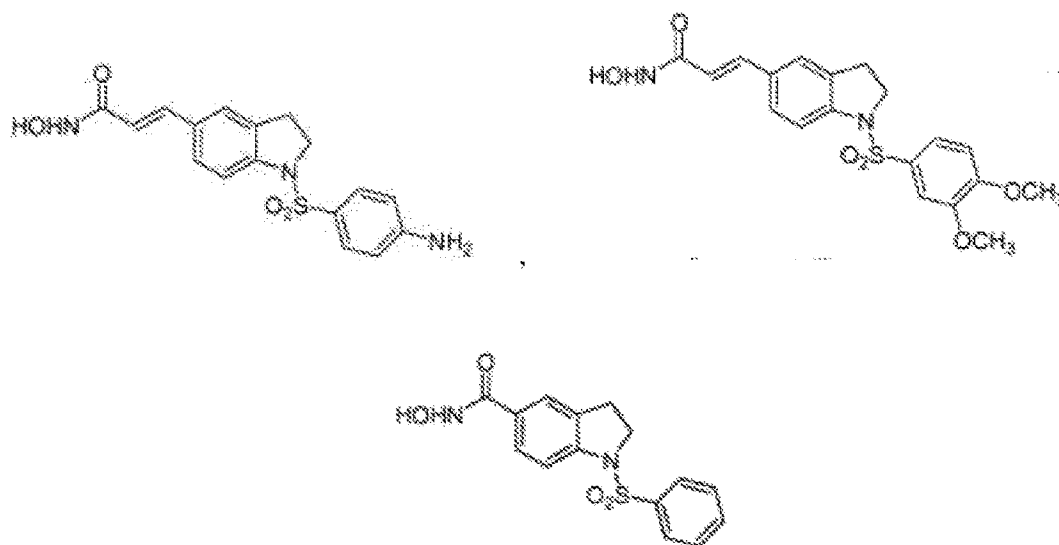
R_4 es $CH=CH-C(O)NR_cR_d$ o $NHC(O)-CH=CH-C(O)NR_cR_d$, en las que cada uno de R_c y R_d es H y el otro es hidroxilo.

[0025] En algunas realizaciones, R_4 es $CH=CH-C(O)NHOH$.

[0026] R_1 es SO_2R_a y R_a es heteroarilo o fenilo sustituido con halo, hidroxilo, alcoxilo, amino, ciano o nitro.

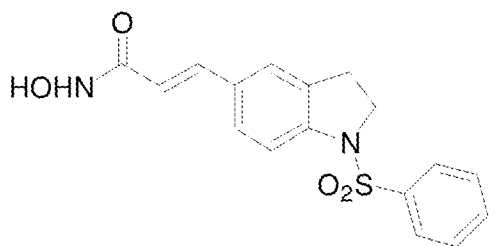
[0027] En una realización adicional, el compuesto de la fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en:





o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0028] En una realización adicional, el compuesto de la Fórmula (I) es 3-(1-bencenosulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-N-hidroxiacrilamida o una sal farmacéuticamente aceptable. La estructura de 3-(1-bencenosulfonil-2,3-dihidro-1H-indol- 5-il)-N-hidroxiacrilamida se muestra tal como se indica a continuación.



[0029] En una realización, la cantidad eficaz se encuentra en un intervalo de aproximadamente 1,5 mg/kg/día a aproximadamente 20 mg/kg/día. En otra realización, la cantidad eficaz para un ser humano se encuentra en un intervalo de aproximadamente 2,0 mg/kg/día a aproximadamente 15 mg/kg/día.

[0030] Los compuestos de la Fórmula (I) tal como se describen en el presente documento y su preparación se han dado a conocer en la Patente US 8,846,748.

[0031] En algunas realizaciones adicionales, la cantidad eficaz del principio activo utilizada en la presente invención oscila de aproximadamente 1,5 mg/kg/día a aproximadamente 15 mg/kg/día, de aproximadamente 1,5 mg/kg/día a aproximadamente 13 mg/kg/día, de aproximadamente 1,5 mg/kg/día a aproximadamente 12 mg/kg/día, de aproximadamente 1,5 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, de aproximadamente 2,0 mg/kg/día a aproximadamente 20 mg/kg/día, de aproximadamente 2,0 mg/kg/día a aproximadamente 15 mg/kg/día, de 2,0 mg/kg/día a aproximadamente 13 mg/kg/día o de aproximadamente 2,0 mg/kg/día a aproximadamente 12 mg/kg/día, de aproximadamente 5 mg/kg/día a aproximadamente 20 mg/kg/día, de aproximadamente 5 mg/kg/día a aproximadamente 15 mg/kg/día o de aproximadamente 5 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día. En una realización adicional, la cantidad eficaz en la presente invención es de aproximadamente 2,3 mg/kg/día a aproximadamente 11 mg/kg/día.

[0032] Para el tratamiento de una enfermedad fibrótica, la cantidad eficaz del principio activo oscila de aproximadamente 5 mg/kg/día a aproximadamente 20 mg/kg/día, de aproximadamente 5 mg/kg/día a aproximadamente 18 mg/kg/día, de aproximadamente 5 mg/kg/día a aproximadamente 15 mg/kg/día, de aproximadamente 5 mg/kg/día a aproximadamente 13 mg/kg/día, de aproximadamente 5 mg/kg/día a aproximadamente 11 mg/kg/día, o de aproximadamente 5 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día.

[0033] Para la prevención de una enfermedad fibrótica, la cantidad eficaz del principio activo oscila de aproximadamente 1,5 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, de aproximadamente 1,5 mg/kg/día a aproximadamente 8 mg/kg/día, de aproximadamente 2 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, de

aproximadamente 4 mg/kg/día a aproximadamente 8 mg/kg/día o de aproximadamente 6,0 mg/kg/día a aproximadamente 8,0 mg/kg/día.

[0034] En una realización, el principio activo de la presente invención se administra adicionalmente junto con un segundo agente antifibrótico. Preferiblemente, el segundo agente antifibrótico es ESBRIET (pirfenidona), OFEV (nintedanib), anticuerpo LOXL2 (tal como simtuzumab), anticuerpo IL-13 (lebrikizumab), anticuerpo α V β 6 (tal como STX-100), anticuerpo CTGF (tal como FG-3019), tielukast (tal como MN-001) o pirfenidona en aerosol (tal como GP-101). En una realización adicional, la administración conjunta es una administración simultánea, por separado o secuencial.

[0035] En algunas realizaciones, la enfermedad fibrótica es fibrosis cutánea, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis hepática, fibrosis intestinal, fibrosis quística, fibrosis cardíaca, leiomioma uterino o adenomiosis. En una realización adicional, la fibrosis pulmonar es fibrosis pulmonar idiopática. En otra realización, el tratamiento de fibrosis pulmonar comprende adicionalmente una terapia de coadministración con trasplante pulmonar, terapia con oxígeno hiperbárico (HBOT), rehabilitación pulmonar.

[0036] En otro aspecto, la presente invención da a conocer una composición farmacéutica para su utilización en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad fibrótica en un sujeto que comprende una dosis diaria del compuesto de la Fórmula (I), tal como se describe en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable como un principio activo en intervalo que oscila de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1.400 mg en una o más formas de dosificación unitarias. En una realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende una dosis diaria que oscila de aproximadamente 140 mg a aproximadamente 1.050 mg.

[0037] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de la presente invención se encuentra en una o más formas de cápsulas o formas de comprimidos. En una realización adicional, la composición farmacéutica de la presente invención comprende desde aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 300 mg, desde aproximadamente 150 mg hasta aproximadamente 300 mg, desde aproximadamente 150 mg hasta aproximadamente 250 mg, desde aproximadamente 200 mg hasta 250 mg, desde aproximadamente 220 mg hasta aproximadamente 280 mg, desde aproximadamente 220 mg hasta aproximadamente 250 mg o desde aproximadamente 200 mg hasta aproximadamente 220 mg del principio activo en un comprimido único; preferiblemente, aproximadamente 200 mg o 220 mg en un comprimido único. En otra realización adicional, la composición farmacéutica de la presente invención comprende desde aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 500 mg, desde aproximadamente 150 mg hasta aproximadamente 500 mg, desde aproximadamente 180 mg hasta aproximadamente 500 mg, desde aproximadamente 200 mg hasta aproximadamente 500 mg, desde aproximadamente 150 mg hasta aproximadamente 350 mg, desde aproximadamente 150 mg hasta aproximadamente 300 mg, desde aproximadamente 200 mg hasta aproximadamente 400 mg, desde aproximadamente 200 mg hasta aproximadamente 300 mg, desde aproximadamente 250 mg hasta aproximadamente 500 mg, desde aproximadamente 250 mg hasta aproximadamente 400 mg, desde aproximadamente 250 mg hasta aproximadamente 350 mg o desde aproximadamente 250 mg hasta aproximadamente 300 mg del principio activo en una cápsula única; preferiblemente, aproximadamente 250 mg del principio activo en una cápsula única.

[0038] En una realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende un segundo agente antifibrótico. Preferiblemente, el segundo agente antifibrótico es ESBRIET (pirfenidona), OFEV (nintedanib), anticuerpo LOXL2 (tal como simtuzumab), anticuerpo IL-13 (lebrikizumab), anticuerpo α V β 6 (tal como STX-100), anticuerpo CTGF (tal como FG-3019), tielukast (tal como MN-001) o pirfenidona en aerosol (tal como GP-101).

[0039] Aunque sea posible que los compuestos de la presente invención sean administrados como sustancias químicas sin procesar, también es posible presentarlos como una formulación farmacéutica. Por consiguiente, la presente invención da a conocer una formulación farmacéutica o una composición para su utilización en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad fibrótica en un sujeto que comprende un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables del mismo y, opcionalmente, uno o más de otros ingredientes terapéuticos. El portador o portadores deben ser «aceptables» en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no sean dañinos para el receptor de los mismos. La formulación adecuada depende de la vía de administración escogida. Las formulaciones pueden presentarse en forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles o cualquier otra composición adecuada; y comprenden como mínimo un compuesto de la presente invención en combinación con como mínimo un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los expertos en la técnica conocen bien los excipientes adecuados y los excipientes y los procedimientos de formulación de las composiciones pueden encontrarse en las referencias estándares, tal como Remington: The Science and Practice of Pharmacy, A. Gennaro, ed., 20ª edición, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa. Los portadores líquidos adecuados, especialmente para soluciones inyectables, incluyen agua, solución salina acuosa, solución acuosa de dextrosa y glicoles. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden fabricarse de una manera conocida, por ejemplo, mediante mezclado, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o compresión convencionales.

[0040] Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para la administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarticular e intramedular), intraperitoneal, transmucosa, transdérmica, rectal y tópica (incluyendo dérmica, oral, sublingual e intraocular), aunque la vía más adecuada puede depender, por ejemplo, de la afección o el trastorno del receptor. La administración oral es una vía preferida. Las formulaciones pueden estar presentes de manera conveniente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquier procedimiento bien conocido en la técnica farmacéutica. Todos los procedimientos incluyen la etapa de asociar un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo («principio activo») con el portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima el principio activo con portadores líquidos o portadores sólidos divididos finamente o ambos, y, a continuación, si es necesario, conformar el producto en la formulación deseada.

[0041] Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas adecuadas de la presente invención incluyen polvos, gránulos, píldoras, comprimidos, pastillas, masticables, geles y cápsulas, así como líquidos, jarabes, suspensiones, elixires y emulsiones. Estas composiciones pueden incluir también agentes antioxidantes, aromatizantes, conservantes, agentes de suspensión, espesantes y emulsionantes, colorantes, agentes saborizantes y otros aditivos farmacéuticamente aceptables. Las formulaciones para la administración oral pueden formularse para ser de liberación inmediata o liberación modificada, donde la liberación modificada incluye liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

[0042] Para la administración parenteral, los compuestos de la presente invención se administran directamente al torrente sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno por la vía intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea u otra inyección o infusión. Las formulaciones parenterales pueden prepararse en soluciones de inyección acuosa que pueden contener, además del compuesto de la presente invención, tampones, antioxidantes, productos bacteriostáticos, sales, carbohidratos y otros aditivos que se utilizan de manera habitual en tales soluciones. Las administraciones parenterales pueden ser de liberación inmediata o de liberación modificada (tal como depósito inyectado o implantado).

[0043] Los compuestos o las composiciones de la presente invención pueden administrarse también por vía tópica, (intra)dérmica o transdérmica en la piel o la mucosa. Las formulaciones típicas incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, apósitos, espumas, parches cutáneos, obleas, implantes y microemulsiones. Los compuestos o las composiciones de la presente invención pueden administrarse también mediante inhalación o administración intranasal, tal como con un polvo seco, una pulverización con aerosol o como gotas. Las vías adicionales de administración para los compuestos de la presente invención incluyen intravaginal y rectal (mediante un supositorio, pesario o enema), y ocular y ótica.

[0044] Los regímenes de dosificación pueden modificarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, pueden administrarse varias dosis divididas cada día o la dosis se puede reducir proporcionalmente tal como se indica por las exigencias de la situación terapéutica.

[0045] Es especialmente ventajoso formular los compuestos en una forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La forma de unidad de dosificación, tal como se utiliza en el presente documento, hace referencia a unidades discretas físicamente adecuadas como dosis unitarias para los sujetos a los que se trata; conteniendo cada una una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto y como mínimo un excipiente farmacéutico. Un producto de fármaco comprenderá una forma de unidad de dosificación con un recipiente que está marcado o está acompañado por una etiqueta que indica el tratamiento previsto.

Ejemplos

Ejemplo 1 Prueba de Ames para genotoxicidad de 3-(1-bencenosulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-N-hidroxiaclárida

[0046] El compuesto, 3-(1-bencenosulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-N-hidroxiaclárida (en lo sucesivo denominado «TMU-C-0012») se evaluó utilizando la prueba de Ames para evaluar el potencial mutagénico. Se utilizaron dos mutantes auxotróficos de histidina (TA98 y TA100) de *Salmonella typhimurium*. Se obtuvieron las cepas de prueba a partir del vial de solución madre de trabajo congelada y se descongeló a temperatura ambiente. Se inoculó una alícuota de 0,2 ml en un medio de caldo nutritivo de 25 ml y, a continuación, se incubó a 35-37 °C con agitación (120 rpm) durante 16-18 horas. La sustancia de prueba se disolvió en DMSO con diluciones de 10 veces para obtener 4 concentraciones de solución madre de 30.000, 3.000, 300 y 30 µg/ml. Se preparó la mezcla de homogenato de enzimas de microsomas hepáticos de rata (S9) que contenía 8 mM de MgCl₂, 33 mM de KCl, 4 mM de NADP, 5 mM de glucosa-6-fosfato, 100 mM de NaH₂PO₄ (pH 7,4) y 4 % (v/v) de homogenato de enzimas de microsomas hepáticos de rata macho (S9) inducidas por Aroclor 1254. Una alícuota de 0,2 ml de la solución madre del compuesto de prueba se combinó con 0,1 ml de cultivo de la cepa y con 0,5 ml de la mezcla de homogenato de enzimas de hígado de rata (S9) o 0,5 ml de PBS y, a continuación, la mezcla se incubó a 35-37 °C con agitación (120 rpm) durante 20 minutos. Se añadió el agar fundido en la parte superior (2 ml que contenían 0,05 mM de histidina y 0,05 mM de biotina) y, a continuación, la mezcla se vertió sobre la superficie de una placa de agar de glucosa mínima (30 ml del agar en la parte inferior por placa de petri) para obtener concentraciones de sustancia de prueba finales de 3000, 300, 30 y 3

5 µg/placa. Las placas se incubaron a 37 °C durante 72 horas y, a continuación, se contaron los números de colonias revertientes de His+. Los tratamientos que dieron como resultado un aumento de tres veces ($\geq 3x$) en colonias revertientes en comparación con el vehículo de control se consideraron mutagénicos. Los tratamientos que redujeron los recuentos de colonias hasta ≤ 50 % del vehículo de control se consideraron citotóxicos. Los ensayos se llevaron a cabo por triplicado.

[0047] La siguiente tabla muestra los resultados de prueba de Ames, que muestra que la genotoxicidad del compuesto, TMU-C- 0012, es negativa.

Tratamiento	Concentración	TA98			TA100		
		Con S9	Mutagenicidad Citotoxicidad	Sin S9	Con S9	Sin S9	Mutagenicidad Citotoxicidad
TMU-C-0012	3000 µg/placa	-	-	-	-	-	-
	300 µg/placa	-	-	-	-	-	-
	30 µg/placa	-	-	-	-	-	-
	3 µg/placa	-	-	-	-	-	-
-: Sin mutagenicidad o citotoxicidad significativa							
+: Mutagenicidad o citotoxicidad significativa							

Ejemplo 2 Ensayo de micronúcleos de células de mamíferos *in vitro*

- 5 **[0048]** El ensayo de micronúcleos *in vitro* (MNvit) utiliza células humanas cultivadas para proporcionar una base amplia para la investigación del potencial daño en cromosomas *in vitro* mediante la detección de anéugenos y clastógenos. El ensayo se llevó a cabo con el inhibidor de polimerización de actina citocalasina B (Cyto B), seguido de las directrices de la OECD para los ensayos químicos - TG 487, prueba de micronúcleos de células de mamíferos *in vitro* (MNvit) (2014).
- 10 **[0049]** La siguiente tabla muestra los resultados del ensayo y muestra que la genotoxicidad del compuesto, TMU-C-0012, es negativa.

Campuesto	Concentración prueba (M)	de la Células puntuadas	% de índice citotoxicidad	CBPI	de % de Números de células con citotoxicidad	% de micronucleadas	Células de	Puntuación	Resultado del Plano
Micronúcleos (CHO + S9, HCA)									
TMU-C-0012	3,1E-05	2014	41,5		39,1	1,64		0,1771	-
TMU-C-0012	6,3E-05	1676	47,3		31,9	1,26		0,4432	-
TMU-C-0012	1,3E-04	1176	57,4		37,6	1,45		0,2904	-
TMU-C-0012	2,5E-04	727	62,2		51,8	1,76		0,1849	-
TMU-C-0012	5,0E-04	401	68,8		61,7	1,94		0,1675	-
TMU-C-0012	1,0E-03								PREC CYTO
Micronúcleos (CHO + S9, HCA)									
TMU-C-0012	7,6E-06	2010	26,7		42,2	1,29		0,0209	-
TMU-C-0012	1,6E-05	1214	53,1		60,4	1,35		0,0174	-
TMU-C-0012	3,1E-05	727	58,6		69,0	1,25		0,2140	-
TMU-C-0012	6,3E-05								CYTO
TMU-C-0012	1,3E-04								CYTO

(continuación)

Micronúcleos (CHO + S9, HCA)									
TMU-C-0012	2,5E-04								CYTO
TMU-C-0012	5,0E-04								PREC CYTO
TMU-C-0012	1,0E-03								PREC CYTO
PREC: El precipitado es observable bajo el microscopio. CYTO: Alta citotoxicidad que da como resultado un número insuficiente de células puntuadas (>80% de citotoxicidad) Notas: + p<0,05 según prueba t y % de células micronucleadas es como mínimo 3 veces más alto que en los niveles de referencia. +/- p<0,05 según prueba t y % de células micronucleadas es como mínimo 2 veces más alto que en los niveles de referencia.									

Ejemplo 3 Eficacia *in vivo*: Ensayo en modelo de ratones con fibrosis pulmonar inducida por bleomicina (BLM)

[0050] En un modelo preventivo, se trataron ratones C57BL/6JNarl (8 semanas de edad) con bleomicina (BLM, 0,05 U/50 µl) o PBS (50 µl) mediante administración endotraqueal. Se administraron por vía oral TMU-C-0012 (25, 50, 100 mg/kg/día, una vez al día) y dexametasona (0,5 mg/kg/día, una vez al día) a ratones tratados con bleomicina desde el día 1 hasta el día 21 después del tratamiento con BLM. El día 21, los ratones se sacrificaron y se llevó a cabo el análisis histológico de tejido pulmonar mediante tinción con hematoxilina-eosina (H&E) (ampliación original, x100). En un modelo terapéutico, se trataron ratones C57BL/6JNarl (8 semanas de edad) con bleomicina (BLM, 0,05 U/50 µl) o PBS (50 µl) mediante administración endotraqueal. Se administraron por vía oral TMU-C-0012 (25, 50, 100 mg/kg/día, una vez al día) y pirfenidona (200 mg/kg/día, una vez al día) a ratones tratados con bleomicina desde el día 10 hasta el día 38 después del tratamiento con BLM. El día 39, los ratones se sacrificaron y se llevó a cabo el análisis histológico de tejido pulmonar mediante tinción con hematoxilina-eosina (H&E) (ampliación original, x100).

[0051] La figura 1 muestra los efectos antifibróticos de TMU-C-0012, dexametasona y pirfenidona en fibrosis pulmonar inducida por bleomicina en ratones. En el modelo preventivo, los resultados muestran que TMU-C-0012 inhibe la fibrosis pulmonar inducida por BLM de un modo dependiente de la dosis (véase, la Figura 1(A)) y la eficacia de TMU-C-0012 en la inhibición es más alta que con dexametasona (véase la Figura 1(B)). En el modelo terapéutico, los resultados muestran que TMU-C-0012 inhibe la fibrosis pulmonar inducida por BLM de un modo dependiente de la dosis (véase la Figura 1(A)) y la eficacia de TMU-C-0012 en la inhibición es más alta que con pirfenidona (véase la Figura 1(C)).

[0052] Adicionalmente, se trataron ratones C57BL/6JNarl (8 semanas de edad) con bleomicina (BLM, 0,05 U/50 µl) o PBS (50 µl) mediante administración endotraqueal. Se administraron por vía oral TMU-C-0012 (25 mg/kg/día, una vez al día) y SAHA (25 mg/kg/día, una vez al día) a ratones tratados con bleomicina desde el día 10 hasta el día 38 después del tratamiento con BLM. El día 39, los ratones se sacrificaron y se llevó a cabo el análisis histológico de tejido pulmonar mediante tinción con hematoxilina-eosina (H&E) (ampliación original, x100). La figura 2 muestra los efectos antifibróticos de TMU-C-0012 y SAHA en fibrosis pulmonar inducida por bleomicina en ratones.

Ejemplo 4 Eficacia *in vivo*: Ensayo en modelo de ratones con fibrosis pulmonar inducida por OVA

[0053] Se trataron ratones C57BL/6JNarl (8 semanas) con OVA (50 µg/50 ml/día) o PBS (50 µl/day) mediante inyección por la vía intraperitoneal durante 4 semanas. A continuación, los ratones se expusieron a OVA (exposición con aerosol al 5 %) o PBS (exposición con aerosol) durante 8 semanas. Se administraron por vía oral TMU-C-0012 (25 mg/kg/día, una vez al día) y dexametasona (25 mg/kg/día, una vez al día) a ratones inyectados con OVA desde 4 semanas hasta 12 semanas. Durante la semana 12, los ratones se sacrificaron y se llevó a cabo el análisis histológico de tejido pulmonar mediante tinción con hematoxilina-eosina (H&E) (ampliación original, x100). La figura 3 muestra los efectos antifibróticos de TMU-C-0012 y dexametasona en fibrosis pulmonar inducida por OVA en ratones. EL resultado sugiere que TMU-C-0012 inhibe la fibrosis pulmonar inducida por OVA de un modo dependiente de la dosis y la eficacia de TMU-C-0012 en la inhibición es más alta que con dexametasona.

Ejemplo 5 Efecto de TMU-C-0012 en fibrosis pulmonar inducida por sílice en ratones

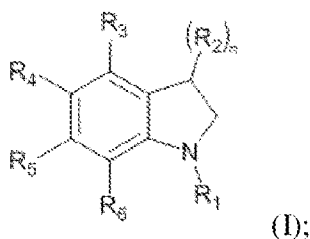
[0054] Se trataron ratones C57BL/6JNarl (8 semanas de edad) con sílice (sílice 2,5 mg/50 µl) o PBS (50 µl) mediante administración endotraqueal. Se administró TMU-C-0012 (100 mg/kg/día, una vez al día) por vía oral a ratones tratados con sílice desde el día 1 hasta el día 21 después del tratamiento con BLM. El día 21, los ratones se sacrificaron y se llevó a cabo el análisis histológico de tejido pulmonar mediante tinción con hematoxilina-eosina (H&E) (ampliación original, x100). La figura 4 muestra los efectos antifibróticos de TMU-C-0012 en fibrosis pulmonar inducida por sílice en ratones.

Ejemplo 6 Efecto de TMU-C-0012 sobre la fibrosis hepática inducida por CCl4 en ratones

[0055] Los ratones C57BL/6JNarl (8 semanas de edad) se trataron con CCl4 (1 µl/µg/ BW, una vez por semana) o PBS (1 µl/µg/ BW, una vez por semana) mediante inyección intraperitoneal durante 6 semanas. Se administraron TMU-C-0012 (25, 50, 100 mg/kg/día, una vez al día) y pirfenidona (250 mg/kg/día, una vez al día) por la vía oral a ratones inyectados con CCl4 desde 2 semanas hasta 6 semanas. El día 43, los ratones se sacrificaron y se llevó a cabo el análisis de α-SMA de tejido hepático mediante tinción con IHC (ampliación original, x100). La Figura 5 muestra los efectos antifibróticos de TMU-C-0012 y pirfenidona en fibrosis hepática inducida por CCl4 en ratones. Tal como se muestra en la Figura 5, la inhibición de TMU-C-0012 en la fibrosis hepática inducida por CCl4 es dependiente de la dosis y la eficacia de TMU-C-0012 en la inhibición es más alta que con pirfenidona.

REIVINDICACIONES

1. Composición para su utilización en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad fibrótica en un sujeto, en la que la composición comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo;



en la que n es 0, 1 o 2;

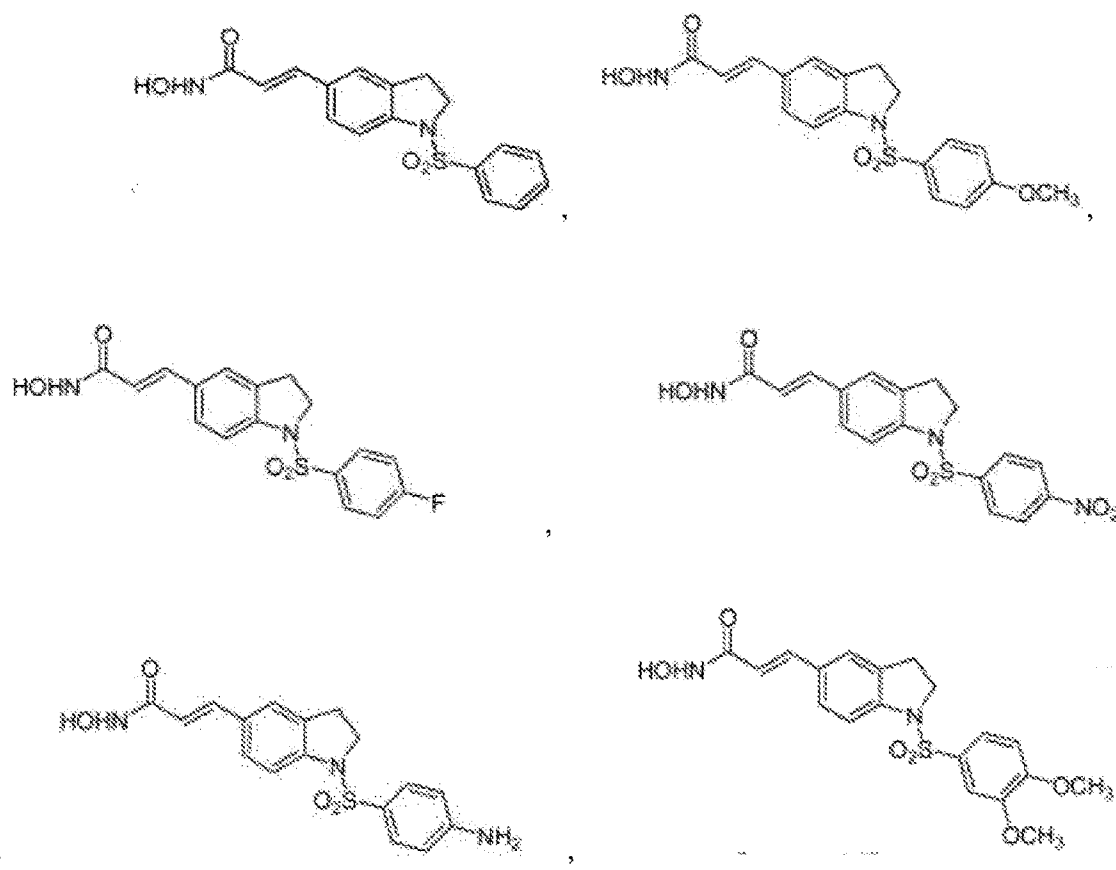
R₁ es SO₂R_a, en la que R_a es fenilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, alcoxilo, amino, ciano o nitro;

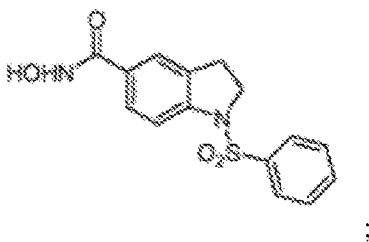
R₂ es H o C(O)NR_cR_d, en la que cada uno de R_c y R_d, de manera independiente, es H, hidroxilo o alcoxi; cada uno de R₃, R₅ y R₆, de manera independiente, es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, CH=CH-C(O)NR_cR_d, NHC(O)-CH=CH-C(O)NR_cR_d o C(O)NR_cR_d, en las que uno de R_c y R_d es H y el otro es hidroxilo; y R₄ es CH=CH-C(O)NR_cR_d o NHC(O)-CH=CH-C(O)NR_cR_d, en las que cada uno de R_c y R_d es H y el otro es hidroxilo.

2. Composición para su utilización, según la reivindicación 1, en la que R₄ es CH=CH-C(O)NHOH.

3. Composición para su utilización, según la reivindicación 1, en la que n es 0.

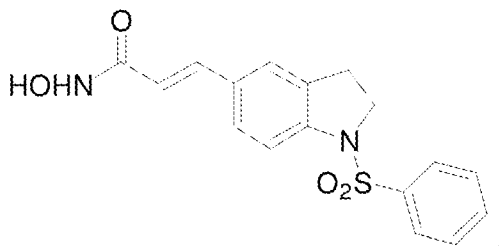
4. Composición para su utilización, según la reivindicación 1, en la que el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:





o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Composición para su utilización, según la reivindicación 1, en la que el compuesto de fórmula (I) es 3-(1-bencenosulfonyl-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-N-hidroxiacrilamida que tiene la siguiente estructura:



6. Composición para su utilización, según la reivindicación 1, en la que la cantidad eficaz del principio activo oscila de aproximadamente 1,5 mg/kg/día a aproximadamente 20 mg/kg/día, preferiblemente, de aproximadamente 5,0 mg/kg/día a aproximadamente 20 mg/kg/día o de aproximadamente 1,5 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día.

7. Composición para su utilización, según la reivindicación 1, en la que el principio activo se coadministra adicionalmente con un segundo agente antifibrótico.

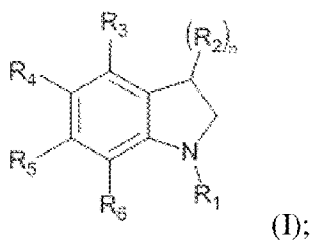
8. Composición para su utilización, según la reivindicación 7, en la que el segundo agente antifibrótico es pirfenidona, nintedanib, anticuerpo LOXL2, simtuzumab, anticuerpo IL-13, lebrikizumab, anticuerpo α V β 6, anticuerpo CTGF, tiplukast (MN-001) o pirfenidona en aerosol (GP-101).

9. Composición para su utilización, según la reivindicación 7, en la que la coadministración es una administración simultánea, separada o secuencia.

10. Composición para su utilización, según la reivindicación 1, en la que la enfermedad fibrótica es fibrosis cutánea, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis hepática, fibrosis intestinal, fibrosis quística, fibrosis cardíaca, leiomioma uterino o adenomiosis; preferiblemente, fibrosis pulmonar idiopática.

11. Composición para su utilización, según la reivindicación 10, en la que el tratamiento de la fibrosis pulmonar o la fibrosis pulmonar idiopática comprende además una terapia coadministrada con trasplante de pulmón, terapia con oxígeno hiperbárico (HBOT) o rehabilitación pulmonar.

12. Composición farmacéutica para su utilización en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad fibrótica en un sujeto que comprende aproximadamente una dosis diaria de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo en un intervalo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1.400 mg en una o más formas de dosificación unitaria; preferiblemente, el principio activo en una dosis diaria que oscila de aproximadamente 140 mg a aproximadamente 1.050 mg en una o más formas de dosificación unitaria; más preferiblemente, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg o de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg,



en la que n es 0, 1 o 2;

R_1 es SO_2R_a , en la que R_a es fenilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, alcoxilo, amino, ciano o nitro;

R_2 es H o $C(O)NR_cR_d$, en la que cada uno de R_c y R_d , de manera independiente, es H, hidroxilo o alcoxi;

5 cada uno de R_3 , R_5 y R_6 , de manera independiente, es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, $CH=CH-C(O)NR_cR_d$, $NHC(O)-CH=CH-C(O)NR_cR_d$ o $C(O)NR_cR_d$, en las que uno de R_c y R_d es H y el otro es hidroxilo; y

R_4 es $CH=CH-C(O)NR_cR_d$ o $NHC(O)-CH=CH-C(O)NR_cR_d$, en las que cada uno de R_c y R_d es H y el otro es hidroxilo.

10 13. Composición farmacéutica para su utilización, según la reivindicación 12, que es una o más formas de cápsula o formas de comprimido.

14. Composición farmacéutica para su utilización, según la reivindicación 12, que comprende además un segundo agente antifibrótico.

15 15. Composición farmacéutica para su utilización, según la reivindicación 14, en la que el segundo agente antifibrótico es pirfenidona, nintedanib, anticuerpo LOXL2, simtuzumab, anticuerpo IL-13, lebrikizumab, anticuerpo $\alpha V\beta 6$, anticuerpo CTGF, tipelukast (MN-001) o pirfenidona en aerosol (GP-101).

20

(A)

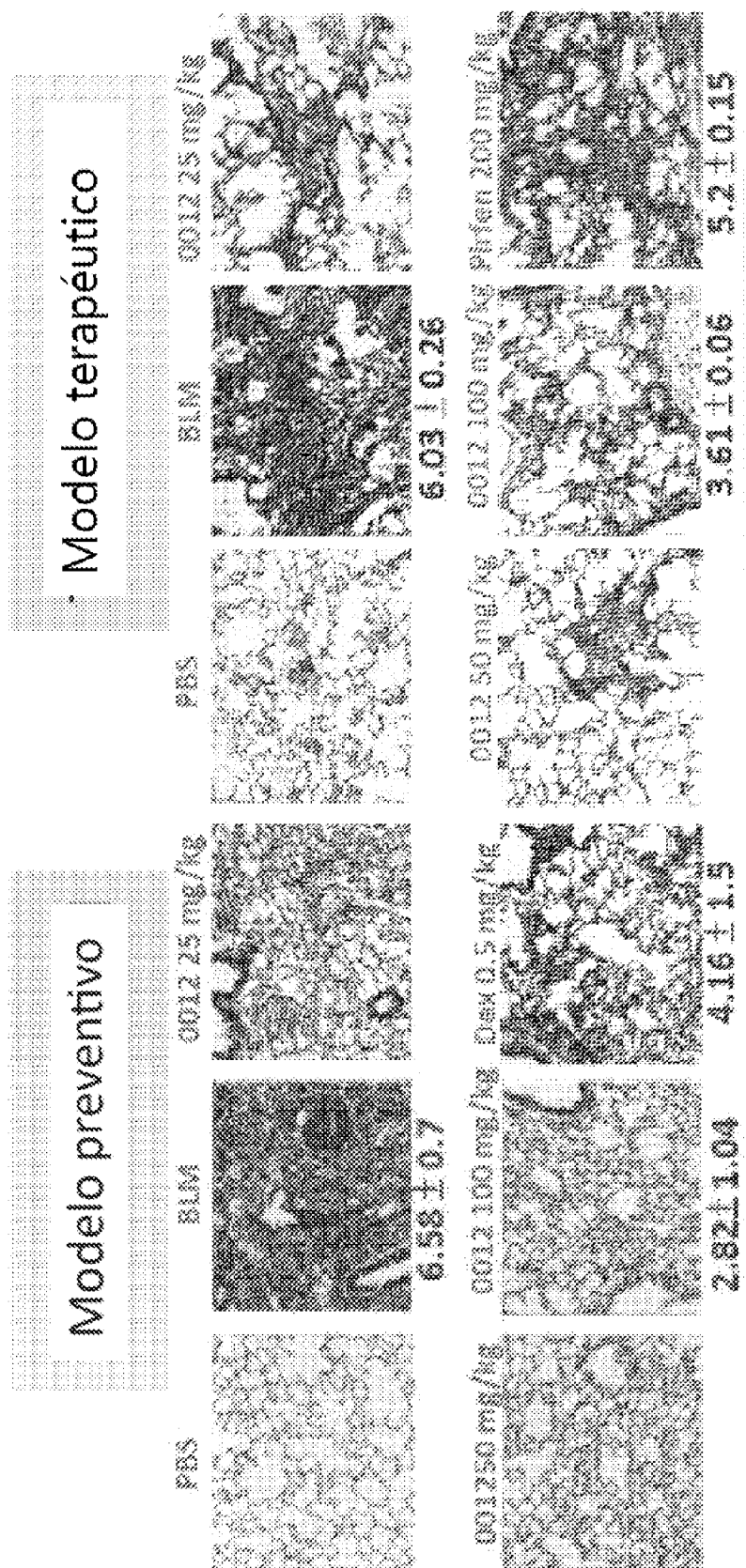
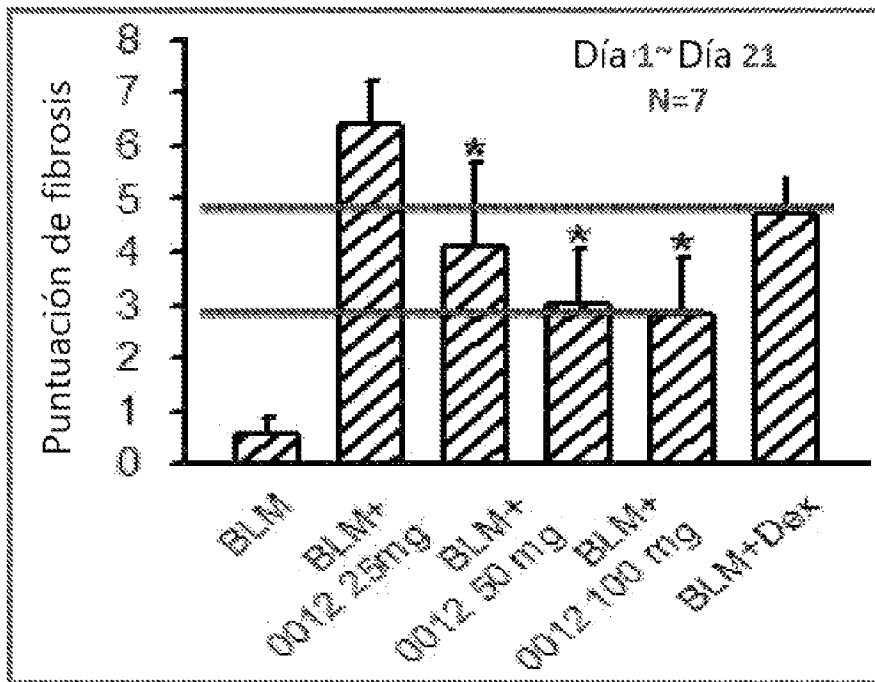


Fig. 1

(B)



(C)

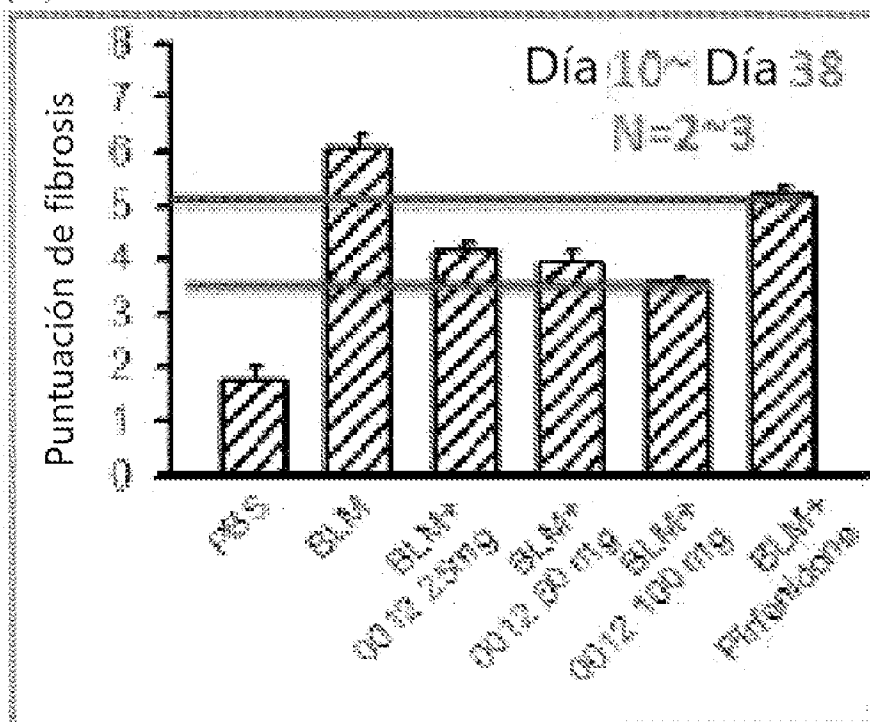


Fig. 1

TMCU-C-0012 inhibió la fibrosis de pulmón inducida por bleomicina en ratones

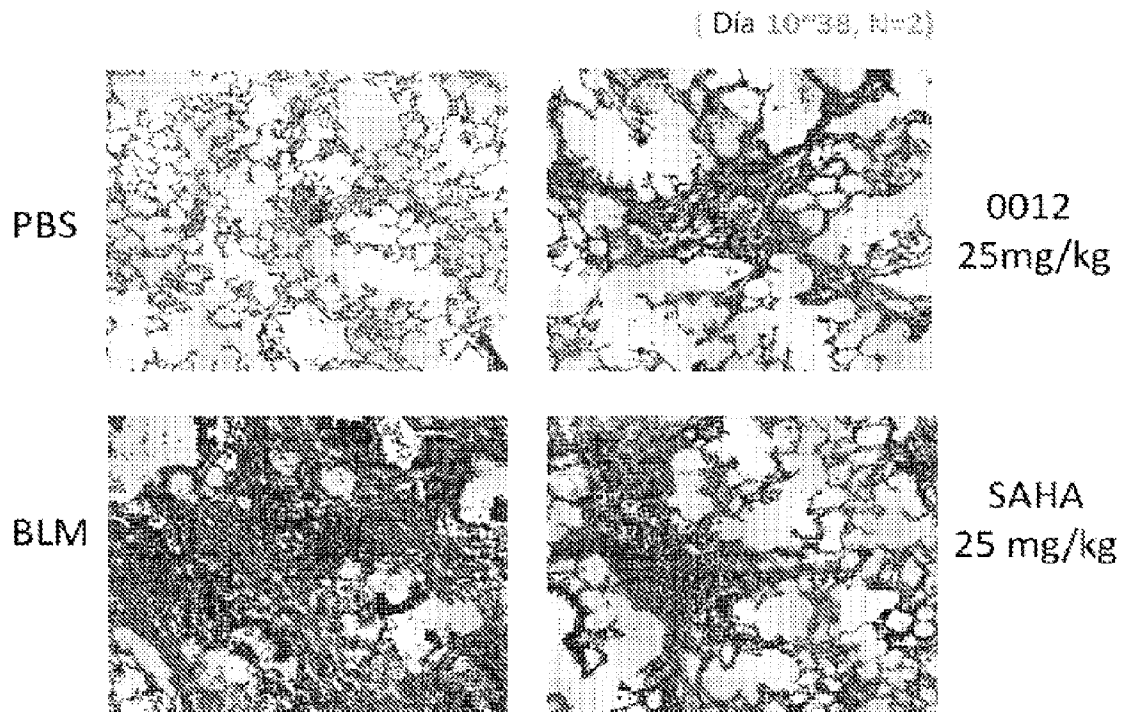


Fig. 2

TMU-C-0012 inhibió la fibrosis de pulmón inducida por OVA (tinción con HE)

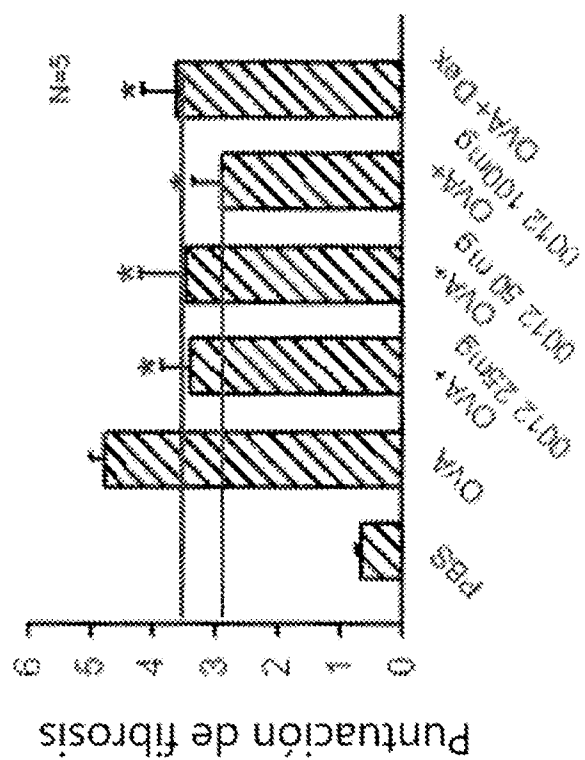
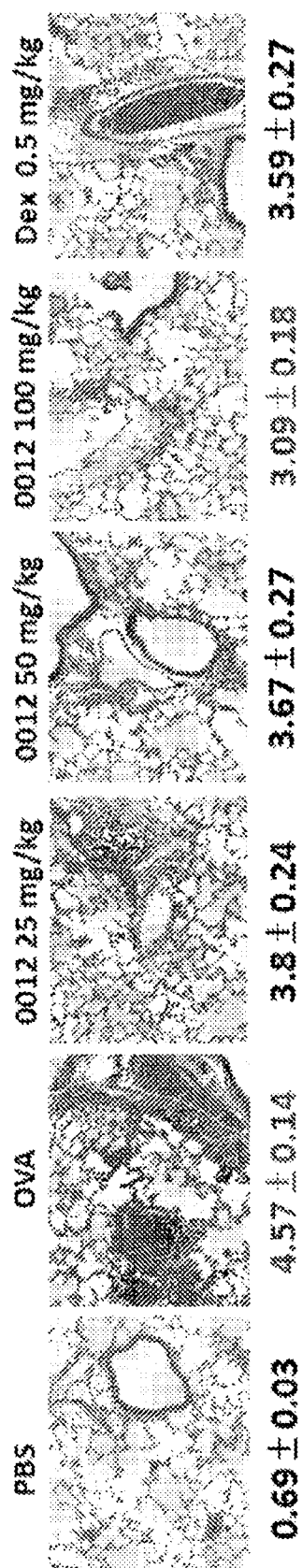


Fig. 3

TMU-C-0012 inhibió la fibrosis de pulmón inducida por sílice en ratones

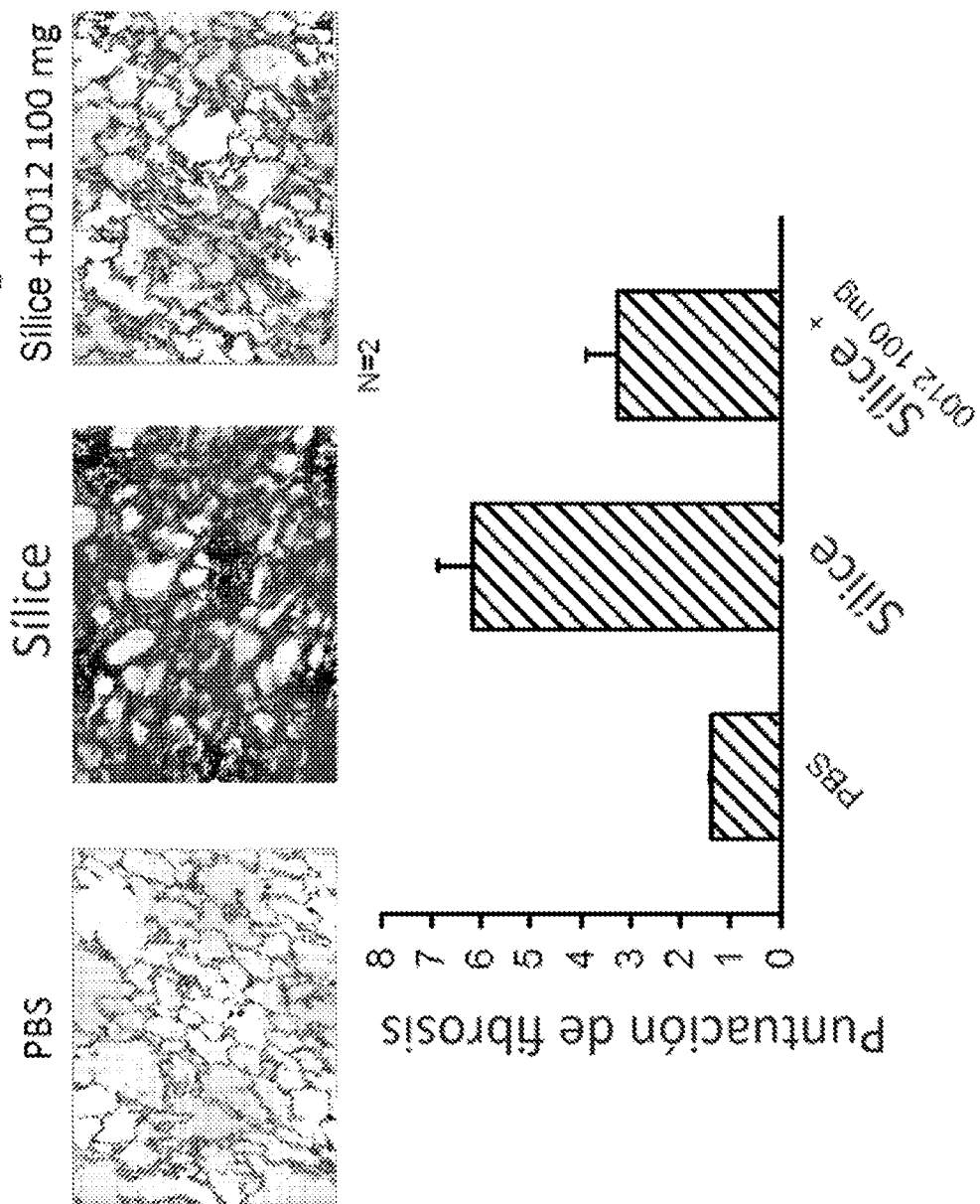
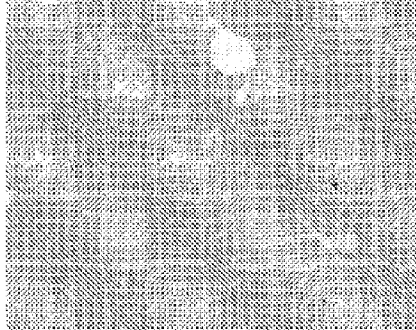


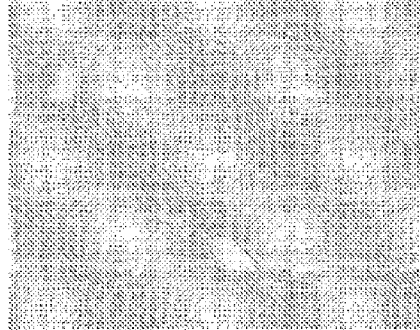
Fig.4

α -SMA (IHC)

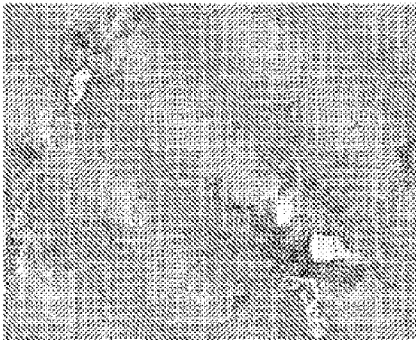
Aceite de
maíz



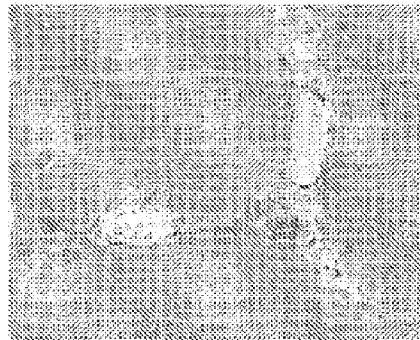
0012
50mg/kg



CCl4



Pirfenidona
250mg/kg



0012
25mg/kg

