

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 998 765**

51 Int. Cl.:

**C07C 243/26** (2006.01)

**A61K 31/165** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 3/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.07.2018 PCT/US2018/043998**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.01.2019 WO19023526**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2018 E 18837391 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2024 EP 3657946**

54 Título: **Inhibidor del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) y método de uso**

30 Prioridad:

**27.07.2017 US 201762537513 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**21.02.2025**

73 Titular/es:

**THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MICHIGAN (50.00%)  
Office of Technology Transfer 1600 Huron Parkway, 2nd Floor  
Ann Arbor, MI 48109-2590, US y  
EASTERN MICHIGAN UNIVERSITY (50.00%)**

72 Inventor/es:

**LAWRENCE, DANIEL, A.;  
EMAL, CORY;  
REINKE, ASHLEY y  
LI, SHIH-HON**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 998 765 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

Inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) y método de uso

5 **Declaración de financiación gubernamental**

La presente invención se realizó con financiación del gobierno concedida por los National Institutes of Health mediante la beca HL089407. El gobierno posee determinados derechos sobre la invención.

10 **Campo**

En el presente documento se proporcionan compuestos y métodos para modular la actividad del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1). Más en particular, la divulgación se dirige a inhibidores de PAI-1 y a los usos de tales inhibidores en la regulación de la actividad de PAI-1. También se proporcionan usos de estos inhibidores para el tratamiento de muchas enfermedades o trastornos asociados con la actividad PAI-1. Dichas enfermedades o trastornos incluyen, pero sin limitación, desregulación del metabolismo lipídico, obesidad, diabetes, síndrome de ovario poliquístico, pérdida ósea inducida por la deficiencia de estrógenos, fibrosis y enfermedades fibróticas, inflamación, migración celular y proliferación de células estimulada por la migración, angiogénesis y trombosis. Tales inhibidores también se consideran útiles para la modulación de la fibrinólisis endógena y como acompañantes de la trombólisis farmacológica. Las referencias a métodos de tratamiento en el sumario y la descripción detalla de la invención de la presente descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, a las composiciones farmacéuticas y a los medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para el diagnóstico).

25 **Antecedentes**

El inhibidor del activador del plasminógeno-1 ("plasminogen activator inhibitor-1", PAI-1) es una glucoproteína monocatenario de 50 kDa que es el principal inhibidor tanto del activador del plasminógeno de tipo uroquinasa (uPA) como del PA de tipo tisular (tPA). El PAI-1 inhibe el tPA y el uPA con constantes de velocidad de segundo orden de aproximadamente  $10^7 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ , un valor que es 10-1000 veces más rápido que las velocidades de inhibición de PA por otros PAI. Por otra parte, aproximadamente el 70 % del tPA total en plasma humano normal recogido cuidadosamente se detecta en forma de complejo con PAI-1, lo que sugiere que la inhibición de tPA por PAI-1 es un proceso continuo normal. El PAI-1 también puede inhibir directamente la plasmina. Por tanto, el PAI-1 es el principal regulador de la generación de plasmina *in vivo*, y como tal parece desempeñar un papel importante tanto en las enfermedades fibróticas como en las enfermedades trombóticas. El PAI-1 tiene tres posibles sitios de glucosilación N-enlazada y contiene entre un 15 % y un 20 % de hidratos de carbono.

El PAI-1 pertenece a la superfamilia de inhibidores de serina proteasas ("Serine Protease Inhibitor", SERPIN), que es una familia de genes que incluye muchos de los inhibidores de la proteasa que se encuentran en la sangre, así como otras proteínas con funciones no relacionadas o desconocidas. Las serpinas se consumen en el proceso de inactivación de las proteasas, por lo que actúan como "inhibidores suicidas". La asociación entre una serpina y su proteasa diana se produce en un residuo de aminoácido, denominado residuo "cebo", situado en un bucle de la superficie de la serpina denominado bucle central reactivo (RCL). El residuo "cebo" también se denomina residuo P1, y se cree que imita el sustrato normal de la enzima. Tras la asociación del residuo P1 con el sitio S1 de una proteasa diana, se produce la escisión del RCL. Esto va unido a un gran cambio conformacional en la serpina que implica una rápida inserción del RCL en la principal característica estructural de una serpina, la lámina  $\beta$  A. Esto provoca un acoplamiento firme de la proteasa a la superficie de la serpina y la distorsión de la estructura de la enzima, incluido su sitio activo. La inserción de RCL también produce un gran aumento de la estabilidad estructural de la serpina haciendo que el complejo sea rígido y atrapando así a la proteasa en un complejo covalente de acil-enzima con la serpina.

El PAI-1 nativo existe al menos en dos conformaciones distintas, una forma activa que es producida por las células y secretada, y una forma inactiva o latente que se acumula en el medio de cultivo celular a lo largo del tiempo. En sangre y tejidos, la mayor parte del PAI-1 se encuentra en la forma activa; sin embargo, en las plaquetas se encuentran tanto formas activas como latentes de PAI-1. En el PAI-1 activo, el RCL queda expuesto en la superficie de la molécula, pero al reaccionar con una proteasa, el RCL escindido se integra en el centro de la lámina  $\beta$  A. En la forma latente, el RCL está intacto, pero en lugar de estar expuesto, todo el lado aminoterminal del RCL se inserta como hebra central en la lámina  $\beta$  A. Esto explica la mayor estabilidad del PAI-1 latente, así como su falta de actividad inhibitoria.

El PAI-1 activo se convierte espontáneamente en la forma latente con una semivida de una a dos horas a 37 °C, y el PAI-1 latente puede convertirse de nuevo en la forma activa mediante el tratamiento con desnaturalizantes. Los fosfolípidos cargados negativamente también pueden convertir el PAI-1 latente en la forma activa, lo que sugiere que las superficies celulares pueden modular la actividad del PAI-1. La observación de que el PAI-1 latente infundido en conejos se convierte aparentemente en la forma activa es coherente con esta hipótesis. La interconversión reversible espontánea entre las estructuras activa y latente es exclusiva del PAI-1 y lo distingue de otras serpinas; sin embargo, el significado biológico de la conformación latente sigue siendo desconocido.

También se han identificado otras formas no inhibitoras del PAI-1. La primera forma es el resultado de la oxidación de uno o más residuos críticos de metionina dentro del PAI-1 activo. Esta forma difiere de la PAI-1 latente en que puede ser reactivada parcialmente mediante una enzima que reduce específicamente los residuos de metionina oxidados. La inactivación oxidativa del PAI-1 puede ser un mecanismo adicional para la regulación del PAI-1, y los radicales de oxígeno producidos localmente por los neutrófilos u otras células pueden inactivar el PAI-1 y facilitar así la generación de plasmina en los focos de infección o en las zonas de remodelación tisular. El PAI-1 también existe en dos formas escindidas diferentes. Como se ha indicado anteriormente, el PAI-1 en complejo con una proteasa se escinde en su RCL. El PAI-1 no complejo también puede encontrarse con su RCL escindido, que puede surgir de la disociación de los complejos de PAI-1-PA o de la escisión del RCL por una proteasa no diana en un sitio distinto del P1. Ninguna de estas formas de PAI-1 es capaz de inhibir la actividad de la proteasa; sin embargo, pueden interactuar con otros ligandos.

La interacción del PAI-1 con ligandos que no son proteasas desempeña un papel esencial en la función del PAI-1. El PAI-1 se une con gran afinidad a la heparina, la proteína de adhesión celular vitronectina, y miembros de la familia de receptores endocíticos de lipoproteínas de baja densidad ("low-density lipoprotein receptor", LDL-R), tal como la proteína relacionada con el receptor de lipoproteínas ("lipoprotein receptor-related protein", LRP) y el receptor de lipoproteínas de densidad muy baja ("very low density lipoprotein receptor", VLDL-R). Estas interacciones que no implican a proteasas son importantes tanto para la localización como para la función del PAI-1, y están en gran medida controladas por la conformación a través de cambios estructurales asociados a la inserción del RCL. En la sangre, la mayor parte del PAI-1 activo circula en complejo con la glucoproteína vitronectina. El sitio de unión del PAI-1 a la vitronectina se ha localizado en una región del borde de la lámina  $\beta$  A en la estructura del PAI-1. El sitio de unión de los miembros de la familia LDL-R está menos caracterizado, pero ha sido identificado en una región del PAI-1 asociada a la hélice alfa D que es adyacente al dominio de unión a la vitronectina. También se ha cartografiado el dominio de unión a la heparina del PAI-1. Este sitio también se localiza en la hélice alfa D, en una región homóloga al dominio de unión a la heparina de la antitrombina III, y puede solaparse con el sitio de unión en los miembros de la familia LDL-R.

La vitronectina circula en el plasma y está presente en la matriz extracelular principalmente en las zonas de lesiones o de remodelación. El PAI-1 y la vitronectina parecen tener una importante interdependencia funcional. La vitronectina estabiliza el PAI-1 en su conformación activa, aumentando así su semivida biológica.

La vitronectina también aumenta aproximadamente 300 veces la eficacia inhibitora del PAI-1 para la trombina. A su vez, la unión del PAI-1 a la vitronectina altera su conformación a partir de la forma plasmática nativa, que no favorece la adhesión celular, a una forma "activada" que es competente para unirse a integrinas. Sin embargo, la unión de la integrina se bloquea por la presencia de PAI-1. Como se ha indicado anteriormente, la asociación del PAI-1 con la vitronectina está controlada por la conformación y por la inhibición de una proteasa, y el cambio conformacional del PAI-1 asociado a la inserción del RCL provoca una pérdida de la alta afinidad por la vitronectina y una ganancia de afinidad por los miembros de la familia LDL-R. Esto se debe a la inserción de RCL en PAI-1, interrumpiendo el sitio de unión a la vitronectina, al tiempo que expone un sitio crítico de unión al receptor que sólo se revela cuando el PAI-1 está en un complejo con una proteasa, lo que resulta en un cambio de aproximadamente 100 000 veces en la afinidad relativa del PAI-1 de la vitronectina a los miembros de la familia LDL-R y un cambio posterior en la localización del PAI-1 desde la vitronectina al receptor celular. Por tanto, la asociación de PAI-1 con la vitronectina y el LDL-R está controlada por la conformación.

Los niveles elevados de PAI-1 se asocian a diversas enfermedades y trastornos. Por ejemplo, los niveles elevados de PAI-1 se asocian a enfermedades agudas, tales como la sepsis y el infarto de miocardio, y trastornos crónicos, tales como el cáncer, la aterosclerosis y la diabetes de tipo 2. Además, los niveles elevados de PAI-1 se asocian a enfermedades cardiovasculares, en donde la expresión de PAI-1 aumenta significativamente en los vasos muy aterosclerizados, y los niveles de proteína PAI-1 aumentan de forma constante durante la progresión de la enfermedad desde los vasos normales a las estrías grasas y a las placas ateroscleróticas. El aumento de los niveles de PAI-1 también está relacionado con la obesidad y la resistencia a la insulina.

Además, los niveles plasmáticos elevados de PAI-1 se han asociado a episodios trombóticos, y la neutralización de la actividad del PAI-1 por anticuerpos dio lugar a la estimulación de la trombólisis endógena y la reperfusión. Los niveles elevados de PAI-1 también se han relacionado con el síndrome de ovario poliquístico y la pérdida ósea inducida por la deficiencia de estrógenos.

El PAI-1 se sintetiza tanto en los adipocitos murinos como en los humanos. También existe una fuerte correlación entre la cantidad de grasa visceral y los niveles plasmáticos de PAI-1 en seres humanos y ratones. Este aumento drástico del PAI-1 en la obesidad ha llevado a sugerir que el propio tejido adiposo puede contribuir directamente al PAI-1 sistémico elevado, lo que, a su vez, aumenta la probabilidad de enfermedad vascular por aumento de la trombosis y aceleración de la aterosclerosis. En especial, datos muy recientes sugieren que el PAI-1 también puede desempeñar un papel directo en la obesidad.

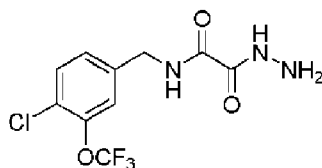
En un estudio, ratones ob/ob genéticamente obesos y diabéticos cruzados con un trasfondo deficiente en PAI-1 presentaron una reducción significativa del peso corporal y una mejora de los perfiles metabólicos en comparación

con los ratones ob/ob con PAI-1. Asimismo, la obesidad inducida por la nutrición y la resistencia a la insulina se atenuaron drásticamente en ratones genéticamente deficientes en PAI-1 y en ratones tratados con un inhibidor de PAI-1 activo por vía oral. La mejora de la adiposidad y la resistencia a la insulina en los ratones deficientes en PAI-1 puede estar relacionada con la observación de que los ratones deficientes en PAI-1 sometidos a una dieta rica en grasas presentaban mayores tasas metabólicas y gasto energético total en comparación con los ratones de tipo salvaje, y se mantenían el receptor activado por el proliferador de peroxisomas ("peroxysome proliferator-activated receptor", PPAR $\gamma$ ) y la adiponectina. Sin embargo, no se ha demostrado el mecanismo preciso implicado, que puede ser complejo, ya que la sobreexpresión de PAI-1 en ratones también perjudicó la formación de tejido adiposo. Tomados en conjunto, estas observaciones sugieren que el PAI-1 desempeña un papel directo no reconocido previamente en la obesidad y la resistencia a la insulina que implica interacciones más allá de sus actividades identificadas de modulación de la fibrinólisis y remodelación tisular.

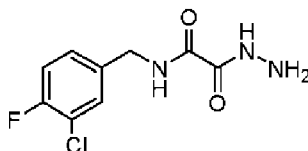
De hecho, si el PAI-1 regula positivamente el desarrollo del tejido adiposo, entonces la asociación de una mayor expresión de PAI-1 con el desarrollo de obesidad puede constituir un bucle de retroalimentación positiva que estimule la expansión del tejido adiposo y la desregulación de la homeostasis normal del colesterol. Por tanto, existe una necesidad en la técnica de una mayor comprensión de cómo el PAI-1 está implicado en el metabolismo, la obesidad y la resistencia a la insulina. El documento US 2015/315178 divulga compuestos inhibidores del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) y usos de los mismos en el tratamiento de cualquier enfermedad o trastorno asociado con PAI-1 elevado.

### Sumario

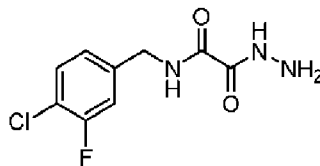
El alcance de la protección se define por las reivindicaciones adjuntas. En el presente documento se proporciona un compuesto que tiene una estructura



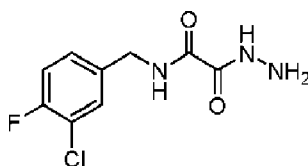
, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. También se proporciona una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de PAI-1 que tiene una estructura



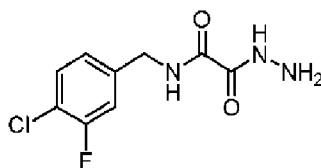
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Se proporciona además un inhibidor de PAI-1 que tiene una estructura



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunos casos, el compuesto está en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Se proporcionan además composiciones farmacéuticas de uno o más de los compuestos o sales divulgados en el presente documento y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunos casos, la composición comprende un compuesto que tiene una estructura de



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunos casos, la composición comprende un compuesto que tiene una estructura



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

Además, se proporcionan métodos de inhibición de PAI-1 mediante el contacto de PAI-1 con un compuesto como se describe en el presente documento. También se proporcionan métodos para tratar un trastorno asociado con una actividad aberrante de PAI-1 que comprenden la administración a un sujeto que lo necesite de un compuesto como se describe en el presente documento en una cantidad eficaz para tratar el trastorno. En algunos casos, el trastorno es

10 cáncer, septicemia, obesidad, resistencia a la insulina, una enfermedad o trastorno asociado a una desregulación del metabolismo lipídico, una enfermedad o trastorno asociado a un nivel elevado de VLDL o LDL, hipercolesterolemia, una enfermedad o trastorno proliferativo, fibrosis y enfermedades fibróticas, enfermedad inflamatoria intestinal, homeostasis de la coagulación, enfermedad cerebrovascular, enfermedad microvascular, hipertensión, demencia, aterosclerosis, osteoporosis, osteopenia, artritis, asma, insuficiencia cardíaca, arritmia, angina de pecho, insuficiencia

15 hormonal, enfermedad de Alzheimer, hipertensión, inflamación, septicemia, trastorno fibrinolítico, ictus, demencia, cardiopatía coronaria, infarto de miocardio, angina estable e inestable, enfermedad vascular, arteriopatía periférica, síndrome vascular agudo, trombosis, protrombosis, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, enfermedad cerebrovascular, enfermedad microvascular, hipertensión, diabetes, hiperglucemia, hiperinsulinemia, lesiones malignas, lesiones premalignas, neoplasias malignas gastrointestinales, liposarcoma, tumor epitelial y psoriasis, un trastorno de acumulación de matriz extracelular, neoangiogénesis, mielofibrosis, alteración fibrinolítica, síndrome de ovario poliquístico, pérdida ósea inducida por la deficiencia de estrógenos, angiogénesis, neoangiogénesis, mielofibrosis o alteración fibrinolítica. En algunos casos, la enfermedad o trastorno que implica trombosis o protrombosis es la formación de placas ateroscleróticas, trombosis venosa, trombosis arterial, isquemia miocárdica, fibrilación auricular, trombosis venosa profunda, un síndrome de coagulación, trombosis pulmonar, trombosis cerebral,

20 una complicación tromboembólica de la cirugía, y oclusión arterial periférica. En algunos casos, el trastorno es la fibrosis, y más concretamente, puede ser fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis cardíaca, fibrosis hepática o esclerodermia. En algunos casos, el trastorno es una enfermedad inflamatoria intestinal, y más concretamente, puede ser enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. En algunos casos, el trastorno de acumulación de matriz extracelular es fibrosis renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de ovario poliquístico, reestenosis, enfermedad renovascular, nefropatía diabética o rechazo de trasplante de órganos.

30

Además, se proporcionan métodos para modular el colesterol, la eliminación de lípidos y/o la absorción de lípidos en un sujeto con un nivel elevado de PAI-1, que comprenden administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento en una cantidad eficaz para disminuir el nivel elevado de PAI y modular el colesterol,

35 la eliminación de lípidos y/o la absorción de lípidos en el sujeto. En algunos casos, el compuesto aumenta las lipoproteínas de alta densidad (HDL) circulantes y/o disminuye las lipoproteínas de densidad muy baja (VLDL) circulantes en el sujeto. En algunos casos, el compuesto inhibe la unión de la apolipoproteína E (ApoE) o la apolipoproteína A (ApoA) a VLDL-R. En algunos casos, el compuesto disminuye la unión de HDL o apolipoproteína E (ApoE) o apolipoproteína A (ApoA) a un receptor de ApoA. En algunos casos, el compuesto disminuye la unión del PAI-1 a la apolipoproteína E (ApoE). En algunos casos, el compuesto disminuye la unión del PAI-1 a la apolipoproteína A (ApoA). En algunos casos, el compuesto disminuye la unión de PAI-1 a VLDL. En algunos casos, el compuesto se une al PAI-1 en presencia de vitronectina. En algunos casos, el compuesto se une al PAI-1 en presencia del activador del plasminógeno de tipo uroquinasa (uPA).

40

45

En cualquiera de los métodos divulgados en el presente documento, el sujeto puede ser un ser humano.

El resumen anterior no pretende definir todos los aspectos de la invención y otros aspectos se describen en otras secciones, tal como la descripción detallada. Se pretende que la totalidad del documento se considere una divulgación unificada y se deberá entender que están contempladas todas las combinaciones de las características descritas en

50 el presente documento, incluso si la combinación de características no se encuentran juntas en la misma oración o párrafo o sección del presente documento.

55

#### Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra la actividad de serpina en presencia de diferentes concentraciones de CDE-517.

La figura 2 muestra la actividad de serpina en presencia de diferentes concentraciones de CDE-252.

La figura 3 muestra la actividad de serpina en presencia de diferentes concentraciones de CDE-519.

60

La figura 4 muestra la actividad de serpina en presencia de diferentes concentraciones de CDE-520.

La figura 5 muestra la actividad de serpina en presencia de diferentes concentraciones de CDE-264.

La figura 6 muestra la actividad de serpina en presencia de diferentes concentraciones de CDE-295.

La figura 7 muestra la actividad de serpina en presencia de diferentes concentraciones de CDE-234.

La figura 8 muestra la actividad de serpina en presencia de diferentes concentraciones de CDE-241.

La figura 9 muestra la actividad de serpina en presencia de diferentes concentraciones de CDE-246.

La figura 10 muestra la actividad de serpina en presencia de diferentes concentraciones de CDE-413.

La figura 11 muestra la actividad de serpina en presencia de diferentes concentraciones de CDE-415.

La figura 12 muestra la actividad de serpina en presencia de diferentes concentraciones de CDE-412.

La figura 13 muestra la actividad de serpina en presencia de diferentes concentraciones de CDE-248.

La figura 14 muestra la actividad de serpina en presencia de diferentes concentraciones de CDE-266.

La figura 15 muestra la actividad de serpina en presencia de diferentes concentraciones de CDE-301.

La figura 16 muestra la actividad de serpina en presencia de diferentes concentraciones de CDE-307.

La figura 17 muestra la actividad de serpina en presencia de diferentes concentraciones de CDE-340.

La figura 18 muestra la actividad de serpina en presencia de diferentes concentraciones de CDE-422.

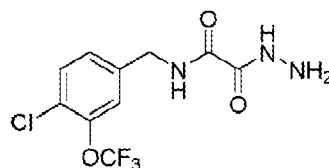
La figura 19 muestra la actividad de serpina en presencia de diferentes concentraciones de CDE-423.

La figura 20 muestra la actividad de serpina en presencia de diferentes concentraciones de CDE-424.

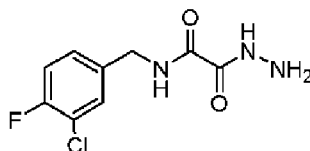
La figura 21 muestra la actividad de serpina en presencia de diferentes concentraciones de CDE-446.

**Descripción detallada**

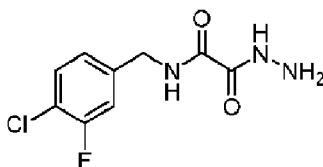
En el presente documento se proporciona un inhibidor de PAI-1 que tiene una estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se proporciona además una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de PAI-1 que tiene una estructura



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Se proporciona además un inhibidor de PAI-1 que tiene una estructura



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de estos compuestos o una sal de los mismos.

5 Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que, dentro del ámbito del buen criterio médico, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin demasiada toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y que son proporcionales a una relación de beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son muy conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge *et al.* describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente divulgación  
10 incluyen las obtenidas a partir de ácidos y bases inorgánicas y orgánicas adecuadas. Algunos ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, no tóxicas son las sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico, o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o usando otros métodos utilizados en la técnica, tales como el intercambio  
15 iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, glutamato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, Laurilsulfato, 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, valerato y similares. Las sales de los compuestos que contienen un ácido carboxílico u otro grupo funcional ácido pueden prepararse por reacción con una base adecuada. Tales sales incluyen, pero sin limitación, sales de metales alcalinos, de metales alcalinotérreos, sales de aluminio, amonio,  $N^+(\text{alquilo } C_{1-4})_4$ , y sales de bases orgánicas, tales como trimetilamina, trietilamina, morfolina, piridina, piperidina, picolina, dicitclohexilamina, *N,N'*-dibenciletildiamina, 2-hidroxietilamina, bis-(2-hidroxietil)amina, tri-(2-hidroxietil)amina, procaína, dibencilpiperidina, deshidroabietilamina, *N,N'*-bisdeshidroabietilamina, glucamina, *N*-metilglucamina, colidina, quinina, quinolina y aminoácidos básicos, tales como lisina y arginina. La presente divulgación también prevé la cuaternización de cualquier grupo básico que contenga nitrógeno de los compuestos divulgados en el presente documento. Pueden obtenerse productos solubles o dispersables en agua o aceite mediante  
20 dicha cuaternización. Algunas sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea adecuado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados usando contraiones, tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

### 35 **Métodos de uso de los inhibidores del PAI-1**

Como se ha mencionado anteriormente en el presente documento, se contempla que los métodos divulgados en el presente documento incluyan el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con niveles elevados de PAI-1 que comprende la administración de un inhibidor de PAI-1. En un aspecto, el sujeto es un mamífero. En algunos casos, el sujeto mamífero es un ser humano.

En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan compuestos inhibidores de PAI-1 y métodos para utilizar los compuestos en el tratamiento de muchas enfermedades o trastornos asociados con la actividad PAI-1. Dichas afecciones, por ejemplo, enfermedades o trastornos, incluyen, pero sin limitación, desregulación del metabolismo lipídico, obesidad, diabetes, síndrome de ovario poliquístico, pérdida ósea inducida por la deficiencia de estrógenos, fibrosis y enfermedades fibróticas, inflamación, migración celular y proliferación de células estimulada por la migración, así como la angiogénesis o la trombosis. En algunos aspectos, tales inhibidores también se consideran útiles para la modulación de la fibrinólisis endógena, y como acompañantes de la trombólisis farmacológica. En algunos aspectos, en el presente documento se proporcionan compuestos inhibidores de PAI-1 y métodos para utilizar los compuestos en el tratamiento de enfermedades agudas asociadas con niveles elevados de PAI-1, tales como, pero sin limitación, septicemia, infarto de miocardio y trombosis, en comparación con los niveles de PAI-1 en sujetos normales que se sabe que no padecen sepsis, infarto de miocardio ni trombosis. En algunos aspectos, los compuestos inhibidores de PAI-1 divulgados en el presente documento se utilizan en métodos para tratar enfermedades y trastornos asociados con niveles elevados de PAI-1, tales como, pero sin limitación, cáncer, aterosclerosis, resistencia a la insulina, diabetes de tipo 2 y enfermedades fibróticas, en comparación con los niveles de PAI-1 en sujetos normales que se sabe que no padecen estas enfermedades o trastornos. En algunos aspectos, en el presente documento se proporcionan compuestos inhibidores de PAI-1 para regular el metabolismo de los lípidos, incluido el aumento de HDL circulante y/o la disminución de VLDL circulante en un sujeto.

60 En algunos aspectos, un inhibidor de PAI-1 es útil en el tratamiento de cualquier afección, incluida una enfermedad o trastorno, en donde la disminución de los niveles de PAI-1 aportará beneficios. El inhibidor de PAI-1 es útil solo o junto con otros compuestos, y puede actuar como promotor de la reducción de los niveles de PAI-1.

El inhibidor de PAI-1 puede formularse en una preparación apropiada y administrarse a uno o más sitios dentro del  
65 sujeto en una cantidad terapéuticamente eficaz. En algunas realizaciones, la terapia basada en inhibidores de PAI-1 se efectúa mediante administración intravenosa continua o intermitente. En algunos aspectos, la terapia basada en

inhibidores de PAI-1 se efectúa mediante administración intramuscular o subcutánea continua o intermitente. En otros aspectos, la terapia basada en inhibidores de PAI se efectúa mediante administración oral o bucal. Por "cantidad eficaz" se entiende una cantidad de compuesto inhibidor del PAI-1 que sea suficiente para sustentar un cambio observable en el nivel de una o más actividades biológicas del PAI-1, el activador de plasminógeno, HDL, LDL o VLDL y/o un cambio observable en una indicación para la que está destinado el método de tratamiento. El cambio puede ser la reducción del nivel de actividad PAI-1. En algunos aspectos, el cambio es un aumento del activador del plasminógeno y/o HDL y/o una reducción de LDL y VLDL.

En algunos aspectos, la administración de las composiciones es sistémica o local, y en otros aspectos comprende una inyección en un solo sitio de una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición inhibidora de PAI-1. Se contempla cualquier vía conocida por los expertos en la materia para la administración de una composición terapéutica descrita en el presente documento, por ejemplo, intravenosa, intramuscular, subcutánea, oral o un catéter para la administración a largo plazo.

En algunos casos, se contempla que la composición terapéutica se administre al paciente en múltiples sitios. Las administraciones múltiples se realizan simultáneamente o se administran a lo largo de varias horas. También se contempla que la composición terapéutica se tome regularmente por vía oral. En determinados casos, resulta beneficioso proporcionar un flujo continuo de la composición terapéutica. La terapia adicional se administra de forma periódica, por ejemplo, a diario, a la semana o al mes.

Además de las terapias basadas únicamente en la administración de la composición inhibidora de PAI-1, se contempla específicamente la terapia combinada. Se contempla que la terapia de la composición inhibidora de PAI-1 se utilice de forma similar junto con otros agentes utilizados habitualmente para el tratamiento de niveles elevados de PAI-1, LDL y VLDL.

Para lograr el resultado terapéutico adecuado, usando los métodos y composiciones desvelados en el presente documento, se contempla además que una composición que comprende un inhibidor de PAI-1 y al menos otro agente terapéutico (segundo agente terapéutico) se administre a un sujeto que lo necesite. Dichos agentes terapéuticos incluyen fármacos utilizados para controlar las enfermedades cardiovasculares que incluyen, pero sin limitación, fármacos para disminuir el colesterol, tales como estatinas, antiinflamatorios e inhibidores de la ECA. Entre estos fármacos también se incluyen los dirigidos a trastornos neurológicos, que incluyen, pero sin limitación, fármacos dirigidos al ictus, las convulsiones y la enfermedad de Alzheimer. En otro aspecto, los agentes adicionales incluyen, pero sin limitación, medicamentos contra la diabetes. Todos ellos son trastornos asociados a niveles elevados de PAI-1 y, por lo tanto, se contempla la posibilidad de utilizar una terapia combinada con inhibidores de PAI-1 y otras terapias conocidas.

Las composiciones para la terapia combinada se proporcionan en una cantidad combinada eficaz para producir el resultado terapéutico deseado en el tratamiento del aumento de los niveles de PAI-1, VLDL o LDL y/o conseguir un cambio detectable en una indicación como se describe en el presente documento. Este proceso consiste en administrar el inhibidor de PAI-1 y el segundo agente o factor al mismo tiempo. Así, los métodos incluyen la administración de una única composición o formulación farmacológica que incluya ambos agentes, o la administración de dos composiciones o formulaciones distintas, al mismo tiempo, en donde una composición incluye la composición terapéutica del inhibidor de PAI-1 y la otra incluye el segundo agente terapéutico.

Como alternativa, el tratamiento con el inhibidor de PAI-1 precede o sigue al tratamiento con el segundo agente terapéutico en intervalos que van de minutos a semanas. En las realizaciones en las que el segundo agente terapéutico y el inhibidor de PAI-1 se administran por separado, en general habría que asegurarse de que no pasara un periodo de tiempo considerable entre el momento de cada administración, de manera que el segundo agente terapéutico y el inhibidor de PAI-1 puedan ejercer un efecto combinado ventajoso. En dichos casos, se contempla la posibilidad de administrar ambas modalidades con un intervalo de entre 12 y 24 horas, o como alternativa, con un intervalo de entre 6 y 12 horas, o como alternativa, con un tiempo de retraso de sólo unas 12 horas. En algunas situaciones, sin embargo, puede ser deseable prolongar el periodo de tiempo para el tratamiento de manera significativa, cuando transcurren de varios días (2, 3, 4, 5, 6 o 7) a varias semanas (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8) entre las administraciones correspondientes.

La administración sistémica de inhibidores de PAI-1 a pacientes es un método muy eficaz para administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto con el fin de contrarrestar las manifestaciones clínicas inmediatas de una enfermedad o trastorno. Como alternativa, la administración local del inhibidor de PAI-1 y/o del segundo agente terapéutico es apropiada en determinadas circunstancias. En una determinada realización, se contempla que el inhibidor de PAI-1 se administre a un paciente durante un periodo de tiempo prolongado. Se contempla además que el inhibidor de PAI-1 se tome durante toda la vida del paciente para reducir los niveles de PAI-1, VLDL y/o LDL.

### Composiciones farmacéuticas

Como se ha mencionado anteriormente en el presente documento, en el presente documento se proporcionan métodos que utilizan composiciones farmacéuticas que comprenden cantidades eficaces de inhibidor de PAI-1 junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como diluyentes, conservantes, solubilizantes, emulsionantes,

adyuvantes y/o vehículos útiles en la terapia con inhibidores de PAI-1. Dichas composiciones incluyen diluyentes con distinto contenido en tampón (por ejemplo, Tris-HCl, acetato y fosfato), pH y fuerza iónica; aditivos, tales como detergentes y agentes solubilizantes (por ejemplo, Tween 80, polisorbato 80), antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio), conservantes (por ejemplo, timersol, alcohol bencílico) y sustancias de relleno (por ejemplo, lactosa, manitol); incorporación del material en preparados en partículas de compuestos poliméricos, tales como poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), etc., o en asociación con liposomas o micelas. Dichas composiciones influirán en el estado físico, la estabilidad, la velocidad de liberación *in vivo* y la velocidad de eliminación *in vivo* del inhibidor de PAI-1. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Ed. (1990), Mack Publishing Co, Easton, Pensilvania, páginas 1435-1712.

Las composiciones líquidas estériles incluyen soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires. Los compuestos divulgados en el presente documento pueden disolverse o suspenderse en un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como agua estéril, un disolvente inorgánico estéril o una mezcla de ambos. En un aspecto, el vehículo líquido es un vehículo adecuado para la inyección parental. Cuando los compuestos son suficientemente solubles, se pueden disolver directamente en solución salina normal con o sin el uso de disolventes orgánicos adecuados, tales como propilenglicol o polietilenglicol. Si se desea, pueden prepararse dispersiones de los compuestos finamente divididos en almidón acuoso o solución de carboximetilcelulosa de sodio, o en un aceite adecuado, tal como aceite de cacahuete. Las composiciones farmacéuticas líquidas, que son soluciones o suspensiones estériles, puede utilizarse por medio de inyección intramuscular, intraperitoneal o subcutánea. En muchos casos puede utilizarse una forma de composición líquida en lugar del método de administración oral sólido preferido.

Se prefiere preparar formas farmacéuticas unitarias de los compuestos para pautas posológicas convencionales. De esta manera, la composición se puede subdividir fácilmente en dosis más pequeñas a discreción del médico. Por ejemplo, las formas farmacéuticas unitarias pueden prepararse en polvos envasados, viales o ampollas y, en un aspecto, en cápsulas o comprimidos. El compuesto activo presente en estas formas farmacéuticas unitarias de la composición puede estar presente en una cantidad de aproximadamente un gramo a aproximadamente quince gramos o más, para la administración diaria única o múltiple, de acuerdo con la necesidad concreta del paciente. La dosis diaria de compuesto activo variará en función de la vía de administración, el tamaño, la edad y el sexo del paciente, la gravedad del estado patológico, y la respuesta a la terapia seguida por medio de análisis de sangre y la tasa de recuperación del paciente.

La dosis exacta a emplear depende de varios factores, entre ellos el huésped, tanto en veterinaria como en medicina humana, de la naturaleza y de la duración de la afección, por ejemplo, enfermedad o trastorno, que se está tratando, el modo de administración y el principio activo concreto empleado. Los compuestos pueden administrarse por cualquier vía convencional, en especial por vía entérica, y, en un aspecto, por vía oral en forma de comprimidos o cápsulas. Los compuestos administrados pueden estar en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, según proceda, para su uso como producto farmacéutico, especialmente para su uso en el tratamiento profiláctico o curativo de la aterosclerosis y sus secuelas (angina de pecho, infarto de miocardio, arritmias, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, ictus, oclusión arterial periférica y estados patológicos relacionados). Estas medidas ralentizarán el ritmo de avance del estado patológico y ayudarán al organismo a invertir la dirección del proceso de forma natural.

Los inhibidores de PAI-1 o sus derivados pueden formularse para inyección o para la administración oral, nasal, pulmonar, tópica u otros tipos de administración como reconocerá un experto en la materia. La formulación puede ser líquida o sólida, tal como liofilizada, para su reconstitución.

El inhibidor de PAI-1 o sus derivados son útiles en el tratamiento de cualquiera de las enfermedades o trastornos agudos o crónicos asociados con el aumento de los niveles de PAI-1, LDL o VLDL. Las afecciones (por ejemplo, enfermedades o trastornos) aliviadas o moduladas por la administración del inhibidor de PAI-1, en algunos aspectos, son las que se caracterizan por un aumento de los niveles de VLDL y LDL. Tales afecciones pueden ser inducidas por tratamientos para otros fines, tales como la quimioterapia o la radioterapia. Se contempla que dichas afecciones puedan ser el resultado de la herencia genética o ser el efecto secundario de otra afección o medicación.

La expresión "farmacéutica o farmacológicamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica u otras reacciones negativas cuando se administran a un animal o a un ser humano. Como se usa en el presente documento, un "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción, y similares. El uso de dichos medios y agentes para principios farmacéuticamente activos se conoce bien en la materia. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con los vectores o las células, se contempla su uso en composiciones terapéuticas. En las composiciones también pueden incorporarse principios activos complementarios.

Las composiciones activas utilizadas en los métodos divulgados en el presente documento incluyen preparados farmacéuticos clásicos. La administración de estas composiciones se realizará a través de cualquier vía habitual, siempre que el tejido diana esté disponible a través de esa vía. Las composiciones farmacéuticas pueden introducirse en el sujeto por cualquier método convencional, por ejemplo, mediante administración intravenosa, intradérmica,

intramuscular, intramamaria, intraperitoneal, intratecal, retrobulbar, intrapulmonar (por ejemplo, liberación en un plazo); oral, sublingual, nasal, anal, vaginal o transdérmica, o mediante implantación quirúrgica en un lugar determinado. El tratamiento puede consistir en una dosis única o en una pluralidad de dosis a lo largo de un periodo de tiempo.

5 Los compuestos activos pueden prepararse para su administración en forma de soluciones de base libre o sales farmacológicamente aceptables en agua convenientemente mezcladas con un tensioactivo, tal como hidroxipropilcelulosa. También se pueden preparar dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos y en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estos preparados contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

10 Las formas farmacéuticas adecuadas para el uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación improvisada de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida hasta el punto de que pueda inyectarse fácilmente. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe protegerse frente a la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, polirol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido y similares), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, usando un recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede lograrse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos (por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio). La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede lograrse mediante el uso en las composiciones de agentes que retrasan la absorción (por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina).

25 Se preparan soluciones inyectables estériles incorporando los principios activos en la cantidad necesaria en el disolvente apropiado con otros diversos ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando los diversos principios activos esterilizados en un vehículo estéril que contenga el medio de dispersión básico y los otros ingredientes necesarios de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son el secado al vacío y la criodesecación (liofilización) que producen un polvo del principio activo más cualquier ingrediente adicional deseado a partir una solución de los mismos previamente esterilizada por filtración.

35 Como se usa en el presente documento, un "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción, y similares. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas se conoce bien en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. En las composiciones también pueden incorporarse principios activos complementarios.

40 Para la administración oral de las composiciones, a un inhibidor de PAI-1 se le pueden incorporar excipientes y utilizarse en forma de colutorios y dentífricos no ingeribles. Se puede preparar un colutorio incorporando el principio activo en la cantidad necesaria en un disolvente apropiado, tal como una solución de borato de sodio (solución de Dobell). Como alternativa, el principio activo puede incorporarse a un lavado antiséptico que contenga borato de sodio, glicerina y bicarbonato de potasio. El principio activo también se puede dispersar en dentífricos, incluidos: geles, pastas, polvos y suspensiones. El principio activo se puede añadir en una cantidad terapéuticamente eficaz a una pasta dentífrica que puede incluir agua, aglutinantes, abrasivos, agentes aromatizantes, agentes espumantes y humectantes.

50 Las composiciones utilizadas en los métodos pueden formularse en forma neutra o salina. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición de ácidos (formadas con los grupos amino libres de la proteína) y que se forman con ácidos inorgánicos, tales como, por ejemplo, los ácidos clorhídrico o fosfórico, o ácidos orgánicos, tales como ácido acético, oxálico, tartárico, mandélico y similares. Las sales formadas con los grupos carboxilo libres también pueden obtenerse de bases inorgánicas, tales como, por ejemplo, hidróxidos de sodio, potasio, amonio, calcio o férricos, y bases orgánicas, tales como isopropilamina, trimetilamina, histidina, procaína y similares.

60 Las composiciones utilizadas en los métodos pueden formularse en micelas o liposomas. Tales formulaciones incluyen micelas o liposomas estabilizados estéricamente y micelas o liposomas mixtos estabilizados estéricamente. Estas formulaciones pueden facilitar la administración intracelular, ya que se sabe que las bicapas lipídicas de liposomas y micelas se fusionan con la membrana plasmática de las células y liberan los contenidos atrapados en el compartimento intracelular.

65 Tras la formulación, las soluciones se administrarán de una manera compatible con la formulación farmacéutica y en una cantidad tal que sea terapéuticamente eficaz. Las formulaciones se administran fácilmente en una diversidad de formas farmacéuticas, tales como soluciones inyectables, cápsulas de liberación de fármacos y similares. Para la administración parenteral en una solución acuosa, por ejemplo, la solución debe tamponarse de manera adecuada en

caso necesario y el diluyente líquido en primer lugar tiene que hacerse isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Estas soluciones acuosas concretas son especialmente adecuadas para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal.

- 5 Generalmente, una cantidad eficaz de un inhibidor de PAI-1, o derivados del mismo, se determinará en función de la edad, el peso y el estado o la gravedad de la enfermedad o trastorno del receptor. Véase, Remington's Pharmaceutical Sciences, citado anteriormente, páginas 697-773. Normalmente, puede usarse una dosis de entre aproximadamente 0,001 µg/kg de peso corporal/día y aproximadamente 1000 µg/kg de peso corporal/día, pero puede emplearse una  
10 dosis mayor o menor, como reconocerá un profesional experto. La administración puede ser una o más veces al día, o con menos frecuencia, y puede llevarse a cabo junto con otras composiciones como se describe en el presente documento. Cabe señalar que la divulgación no se limita a las dosis mencionadas en la misma.

- 15 Iniciando el régimen de tratamiento con una dosis diaria mínima de aproximadamente un gramo, pueden utilizarse los niveles sanguíneos de PAI-1 y el análisis del alivio sintomático del paciente para determinar si está indicada una dosis mayor. Un experto en la materia apreciará que los niveles de dosis apropiados para el tratamiento variarán, por lo tanto, en función, en parte, de la molécula administrada, de la indicación para la que se utiliza el compuesto inhibidor de PAI-1, de la vía de administración y del tamaño (peso corporal, superficie corporal u tamaño del órgano) y/o de la condición (edad y estado general de salud) del paciente. En consecuencia, el médico puede valorar la dosis y modificar la vía de administración para obtener el efecto terapéutico óptimo. Una dosis típica puede variar de aproximadamente  
20 0,1 µg/kg a aproximadamente 100 mg/kg o más, en función de los factores mencionados anteriormente. En otras realizaciones, la dosis puede variar desde 0,1 µg/kg hasta aproximadamente 100 mg/kg; o de 1 µg/kg hasta aproximadamente 100 mg/kg; o de 5 µg/kg hasta aproximadamente 100 mg/kg.

- 25 Una "dosis unitaria" se define como una cantidad discreta de una composición terapéutica dispersa en un vehículo adecuado. La administración parenteral puede realizarse con una dosis intravenosa en embolada inicial, seguida de una infusión continua para mantener los niveles terapéuticos circulantes del medicamento. Los expertos en la materia optimizarán con facilidad las dosis eficaces y las pautas posológicas según determine la buena práctica médica y el estado clínico de cada paciente.

- 30 La frecuencia de administración dependerá de los parámetros farmacocinéticos de los agentes y de las vías de administración. El experto en la materia determinará la formulación farmacéutica óptima en función de la vía de administración y la dosis deseada. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, citado anteriormente, páginas 1435-1712. Dichas formulaciones pueden influir en el estado físico, la estabilidad, la velocidad de liberación *in vivo* y la velocidad de eliminación *in vivo* de los agentes administrados. En función de la vía de administración,  
35 puede calcularse una dosis adecuada en función del peso corporal, la superficie corporal o el tamaño del órgano. Los expertos en la materia pueden perfeccionar los cálculos necesarios para determinar la dosis de tratamiento adecuada sin necesidad de experimentos excesivos, especialmente a la luz de la información sobre las dosis y los ensayos divulgados en el presente documento, así como los datos farmacocinéticos observados en animales o en ensayos clínicos con seres humanos.

- 40 Las dosis apropiadas pueden determinarse mediante el uso de ensayos establecidos para determinar el nivel de infarto de miocardio junto con datos relevantes de dosis-respuesta. La pauta posológica final será determinada por el médico encargado, teniendo en cuenta los factores que modifican la acción de los fármacos, por ejemplo, la actividad específica del fármaco, la gravedad de los daños y la respuesta del paciente, la edad, el estado, el peso corporal, el  
45 sexo y la dieta del paciente, la gravedad de cualquier infección, el momento de la administración y otros factores clínicos. A medida que se realizan los estudios, surgirá más información sobre los niveles de dosis apropiados y la duración del tratamiento.

- 50 Se apreciará que las composiciones farmacéuticas y los métodos de tratamiento divulgados en el presente documento son útiles en los campos de la medicina humana y la medicina veterinaria. Así, el sujeto a tratar es, en un aspecto, un mamífero. En otro aspecto, el mamífero es un ser humano.

- 55 Además, se contempla también un kit que contiene componentes que comprenden una composición que comprende un inhibidor de PAI-1; y, opcionalmente, al menos un factor adicional útil en el tratamiento de las enfermedades y trastornos agudos y crónicos analizados en el presente documento.

### Usos de compuestos en el tratamiento de enfermedades o trastornos

- 60 En el presente documento se proporciona el uso de compuestos como se divulga para la producción de un medicamento para el tratamiento o la prevención de cualquier enfermedad o trastorno analizado en el presente documento.

- 65 Los compuestos son inhibidores del inhibidor de la serina proteasa PAI-1, por lo que son útiles en el tratamiento o profilaxis de aquellos procesos en los que interviene la producción y/o acción del PAI-1. Por tanto, los compuestos, en algunos aspectos, son útiles para prevenir o reducir la trombosis, estimular la trombólisis, reducir la fibrosis al regular el metabolismo de los lípidos como se describe en el presente documento. En algunos aspectos, los compuestos son

útiles en el tratamiento de la hipercolesterolemia y de enfermedades o trastornos asociados a niveles elevados de PAI-1. En algunos aspectos, los compuestos son útiles en el tratamiento de niveles elevados de VLDL o LDL. En algunos aspectos, los compuestos son útiles para elevar el HDL.

5 En algunos aspectos, se proporcionan los usos de estos inhibidores para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a la actividad del PAI-1. Dichas enfermedades o trastornos incluyen, pero sin limitación, inflamación, migración celular y proliferación de células estimulada por la migración, así como la angiogénesis o la trombosis. Tales inhibidores también se consideran útiles para la modulación de la fibrinólisis endógena y como acompañantes de la trombólisis farmacológica.

10 Los compuestos son útiles en el tratamiento o prevención de la resistencia a la insulina, obesidad, diabetes mellitus no insulino dependiente, enfermedad cardiovascular, acontecimientos tromboticos asociados a enfermedades coronarias y cerebrovasculares. Los compuestos también son útiles para inhibir el proceso de enfermedades que implican estados tromboticos y protromboticos que incluyen, pero sin limitación, formación de placas ateroscleróticas, 15 trombosis venosa y arterial, isquemia miocárdica, fibrilación auricular, trombosis venosa profunda, síndromes de coagulación, trombosis pulmonar, trombosis cerebral, complicaciones tromboembólicas de la cirugía (tal como la sustitución articular) y oclusión arterial periférica. Estos compuestos también son útiles en el tratamiento del ictus asociado a la fibrilación auricular o derivado de la misma.

20 Los compuestos también se utilizan en el tratamiento o profilaxis de la hipercolesterolemia y las enfermedades o trastornos asociados a dicha afección.

Los compuestos también pueden utilizarse en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados a la acumulación de matriz extracelular, incluidos, pero sin limitación, fibrosis renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de ovario poliquístico, reestenosis, enfermedad renovascular y rechazo de trasplantes de órganos.

25 Los compuestos también pueden ser útiles para el tratamiento de fibrosis, incluidas, pero sin limitación, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis cardíaca, fibrosis hepática y esclerodermia.

30 Los compuestos también pueden utilizarse en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, incluida, pero sin limitación, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

Los compuestos también pueden utilizarse en el tratamiento de neoplasias malignas y enfermedades o trastornos asociados a la neoangiogénesis (tales como la retinopatía diabética).

35 Los compuestos también pueden utilizarse junto con procesos o procedimientos que impliquen el mantenimiento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos, incluida la cirugía vascular, el injerto vascular y la permeabilidad de endoprótesis, el implante y el trasplante de órganos, tejidos y células.

40 Los compuestos también pueden utilizarse en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Este método también puede caracterizarse como la inhibición del activador del plasminógeno por PAI-1 en un mamífero, en especial un ser humano, que padecen o están sujetos a la enfermedad de Alzheimer. Este método también puede caracterizarse como un método para aumentar o normalizar los niveles de concentración de plasmina en un mamífero, en especial los que padecen o están sujetos a la enfermedad de Alzheimer.

45 Los compuestos pueden utilizarse para el tratamiento de la mielofibrosis con metaplasia mielóide mediante la regulación de la hiperplasia de las células estromales y el aumento de las proteínas de la matriz extracelular.

50 Los compuestos también pueden utilizarse junto con la terapia antirretroviral altamente activa ("highly active antiretroviral therapy", TARGA) que contiene inhibidores de proteasas para el tratamiento de enfermedades o trastornos que surgen del deterioro fibrinolítico y la hipercoagulabilidad de pacientes infectados por el VIH-1 que reciben dicha terapia.

55 Los compuestos pueden utilizarse para el tratamiento de la nefropatía diabética y la diálisis renal asociada a la nefropatía.

Los compuestos se pueden usar para tratar el cáncer, la septicemia, las enfermedades proliferativas, tales como psoriasis, mejorar la homeostasis de la coagulación, enfermedades cerebrovasculares, enfermedad microvascular, hipertensión, demencia, aterosclerosis, osteoporosis, artritis, asma, insuficiencia cardíaca, arritmia, angina de pecho y como agente sustitutivo hormonal, tratar, prevenir o invertir la progresión de la aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, osteoporosis, osteopenia; reducir los marcadores inflamatorios, trastorno fibrinolítico, reducir la proteína C reactiva, o prevenir o tratar la inflamación vascular de bajo grado, ictus, demencia, cardiopatía coronaria, prevención primaria y secundaria del infarto de miocardio, angina estable e inestable, prevención primaria de acontecimientos coronarios, prevención secundaria de acontecimientos cardiovasculares, vasculopatía periférica, arteriopatía periférica, síndromes vasculares agudos, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, reducir el riesgo de 65 someterse a un procedimiento de revascularización miocárdica, enfermedades microvasculares, tales como

nefropatía, neuropatía, retinopatía y síndrome nefrótico, hipertensión, diabetes de tipo 1 y 2 y enfermedades relacionadas, obesidad, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, lesiones malignas, lesiones premalignas, neoplasias malignas gastrointestinales, liposarcomas y tumores epiteliales, enfermedades proliferativas como la psoriasis, mejorar la homeostasis de la coagulación y/o mejorar la función endotelial, y todas las formas de enfermedades cerebrovasculares.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden utilizarse para aplicaciones tópicas en la cicatrización de heridas para la prevención de cicatrices.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden utilizarse en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, choque séptico y el daño vascular asociado a las infecciones y para el tratamiento de la sangre y los hemoderivados utilizados en diálisis, almacenamiento de sangre en fase fluida, especialmente la agregación plaquetaria *ex vivo*. Los compuestos también se pueden usar en combinación con agentes protrombóticos, fibrinolíticos y anticoagulantes. Los presentes compuestos también pueden añadirse al plasma humano durante el análisis de la química sanguínea en entornos hospitalarios para determinar su capacidad fibrinolítica.

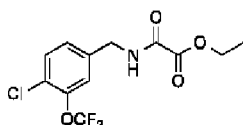
Además, en el presente documento se proporcionan métodos para el tratamiento, la prevención, la mejora o la inhibición de cada una de las enfermedades mencionadas en el presente documento en un mamífero, en un aspecto, en un ser humano, comprendiendo cada uno de los métodos la administración a un mamífero que necesite dicho tratamiento, prevención, mejora o inhibición, de una cantidad farmacéutica o terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos divulgados en el presente documento también pueden utilizarse para tratar el cáncer, incluidos, pero sin limitación, cáncer de mama y ovario, y como agentes de obtención de imágenes para la identificación de cánceres metastásicos.

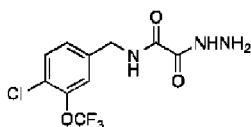
Se entenderá que una cantidad farmacéutica o terapéuticamente eficaz de un compuesto del presente documento se refiere a una cantidad del compuesto en cuestión que inhibirá suficientemente el inhibidor de serina proteasa PAI-1 en el mamífero que lo necesite en una medida suficiente para proporcionar una mejora deseable en la afección en cuestión o proporcionar una inhibición suficiente del inhibidor de serina proteasa PAI-1 para prevenir, inhibir o limitar la aparición de la base fisiológica de la enfermedad o afección en cuestión.

## Ejemplos

Síntesis del compuesto CDE 517:



**2-((4-Cloro-3-(trifluorometoxi)encil)amino)-2-oxoacetato de etilo:** Una solución agitada de 4-cloro-3-(trifluorometoxi)encilamina (771,9 mg, 3,42 mmol) y piridina (830  $\mu$ l, 10,26 mmol) en diclorometano (10 ml) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota cloruro de etilo y oxalilo (385  $\mu$ l, 3,42 mmol) y la mezcla se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl 0,2 N (2x), NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (2x) y salmuera (1x). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para obtener 1,0726 g (96 % de rendimiento) de producto en forma de aceite transparente. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  9,5 (t, J = 6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,44 (s a, 1H), 7,3 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,21 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 6,9 Hz, 3H).



**N-(4-Cloro-3-(trifluorometoxi)encil)-2-hidrazinil-2-oxoacetamida (CDE-517):** A una solución de 2-((4-cloro-3-(trifluorometoxi)encil)amino)-2-oxoacetato de etilo (1,0726 g, 3,29 mmol) en etanol absoluto (30 ml) se le añadió hidrato de hidracina al 50 % (425  $\mu$ l, 6,59 mmol) gota a gota y se agitó durante 2 horas. El sólido se filtró, se secó al vacío, y después se trituró con agua desionizada hirviendo para obtener 0,7191 g (70,2 % de rendimiento) de producto en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  10,1 (s a, 1H), 9,37 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,42 (s a, 1H), 7,28 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 4,5 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 4,31 (d, J = 6,4 Hz, 2H); RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz)  $\delta$  160,6, 158,3, 144,3, 141,1, 131,4, 128,5, 124,8, 122,4, 120,6 (q, J = 256,5 Hz), 41,8.

Síntesis del compuesto CDE-415:

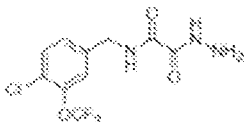
***N*-(3-Cloro-4-fluorobencil)-2-hidrazinil-2-oxoacetamid (CDE-415):** A una solución de 3-cloro-4-fluorobencilamina (230  $\mu$ l, 1,83 mmol) y piridina (296  $\mu$ l, 3,66 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió gota a gota 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (215  $\mu$ l, 1,92 mmol) en un baño de hielo. La solución se retiró del baño de hielo transcurridos 5 minutos y se dejó entibiar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con HCl 0,2 N (2x) y NaHCO<sub>3</sub> saturado (1x), se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para obtener 0,336 g de 2-(3-cloro-4-fluorobencilamino)-2-oxoacetato de etilo en forma de un sólido blanco (71 % de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7,42 (s, 1H), 7,34 (dd, *J* = 2,3, 6,9 Hz, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,10 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,35 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,39 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H). A una solución de 2-(3-cloro-4-fluorobencilamino)-2-oxoacetato de etilo (211,9 mg, 0,816 mmol) en etanol (6 ml) se le añadió gota a gota hidrato de hidracina al 50 % (102  $\mu$ l). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El producto se filtró de la mezcla y se secó al vacío, proporcionando 0,188 g de *N*-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-hidrazinil-2-oxoacetamida en forma de un sólido blanco (94 % de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  10,01 (s, 1H), 9,28 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 1,8, 5,5 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,25 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H); RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz)  $\delta$  160,48, 158,43, 156,75 (d, *J* = 244 Hz), 137,32, 129,97, 128,63, 119,62 (*J* = 18 Hz), 117,25 (*J* = 20 Hz), 41,66.

#### Síntesis del compuesto CDE-412:

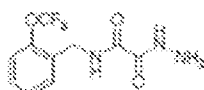
***N*-(4-Cloro-3-fluorobencil)-2-hidrazinil-2-oxoacetamid (CDE-412):** A una solución de 4-cloro-3-fluorobencilamina (225  $\mu$ l, 1,83 mmol) y piridina (296  $\mu$ l, 3,66 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió gota a gota 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (215  $\mu$ l, 1,92 mmol) en un baño de hielo. La solución se retiró del baño de hielo transcurridos 10 minutos y se dejó entibiar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con HCl 0,2 N (2x) y NaHCO<sub>3</sub> saturado (1x), se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para obtener 0,3878 g (82 % de rendimiento) de 2-(4-cloro-3-fluorobencilamino)-2-oxoacetato de etilo en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7,45 (s, 1H), 7,36 (t, *J* = 7,96 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,48 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,35 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,38 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H). A una solución de 2-(4-cloro-3-fluorobencilamino)-2-oxoacetato de etilo (119,7 mg, 0,461 mmol) en etanol (6 ml) se le añadió gota a gota hidrato de hidracina al 50 % (57  $\mu$ l). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El producto se filtró de la mezcla y se secó al vacío, proporcionando 59,0 mg de *N*-(4-cloro-3-fluorobencil)-2-hidrazinil-2-oxoacetamida en forma de un sólido blanco (52 % de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  10,02 (s, 1H), 9,30 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 8,24 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 1,8, 10,5 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 1,36, 8,24 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,27 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H); RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz)  $\delta$  160,54, 158,74, 158,40, 156,29, 141,29, 141,23, 130,99, 125,08, 125,05, 118,36, 118,19, 116,31, 116,10, 41,86.

**Ensayo fluorométrico en placa de CI50 para inhibidores de PAI-1:** Para ensayar la actividad inhibidora de PAI-1 en plasma, se añadió PAI-1 humano activo recombinante (Molecular Innovations) a plasma humano empobrecido en PAI-1 (Molecular Innovations) que contenía aprotinina 10  $\mu$ g/ml (Roche) hasta una concentración de 20 nM. A continuación, se añadieron 10  $\mu$ l de este plasma humano (con o sin PAI-1) a pocillos que contenían 80  $\mu$ l de tampón con concentraciones crecientes del inhibidor de PAI-1 (tampón: HEPES 40 mM, NaCl 100 mM, Tween-20 al 0,005 %, pH 7,4, y DMSO al 10 %) y se incubó durante 15 min a 23 °C. A continuación, se añadieron 10  $\mu$ l de UPA 25 nM (reotromb) (2,5 nM final) a cada pocillo de reacción y se incubaron durante 30 min más a 24 °C, la concentración final de PAI-1 fue de 2 nM y la concentración final de uPA fue de 2,5 nM. Tras esta incubación se añaden 100  $\mu$ l de tampón que contiene 100 mM del sustrato fluorogénico de uPA Z-Gly-Gly-Arg-AMC (Calbiochem) para obtener una concentración final de 50  $\mu$ M, y se determina la actividad residual de uPA en cada mezcla de reacción a partir de la velocidad de liberación de AMC por uPA medida con una longitud de onda de excitación de 370 nm y una longitud de onda de emisión de 440 nm durante 10 minutos a 23 °C. Los datos se expresan como la actividad PAI-1 residual en porcentaje de la actividad PAI-1 de control.

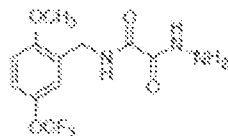
Para los ensayos en tampón o tampón con seroalbúmina bovina ("bovine serum albumin", BSA) al 1,5 %, el ensayo fue como el anterior, excepto que no se añadió plasma ni aprotinina y la actividad se determinó en NaCl 100 mM, HEPES 40 mM, Tween-20 al 0,005 %, DMSO al 10 %, pH 7,4, o en el mismo tampón con BSA al 1,5 %. Los resultados se muestran en las figuras. La figura 1 corresponde a un compuesto de estructura



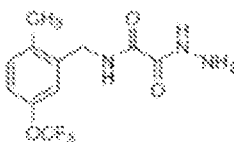
(CDE-517). La figura 2 corresponde a un compuesto de estructura



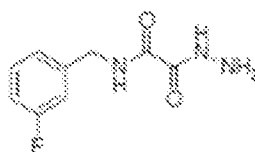
(CDE-252, ejemplo comparativo). La figura 3 corresponde a un compuesto de estructura



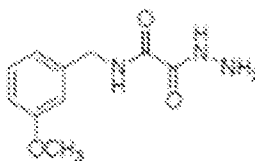
5 (CDE-519, ejemplo comparativo). La figura 4 corresponde a un compuesto de estructura



10 (CDE-520, ejemplo comparativo). La figura 5 corresponde a un compuesto de estructura

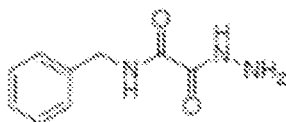


(CDE-264, ejemplo comparativo). La figura 6 corresponde a un compuesto de estructura



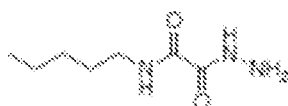
15

(CDE-295, ejemplo comparativo). La figura 7 corresponde a un compuesto de estructura



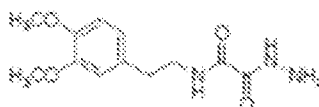
20

(CDE-234, ejemplo comparativo). La figura 8 corresponde a un compuesto de estructura



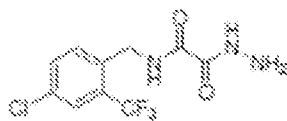
25

(CDE-241, ejemplo comparativo). La figura 9 corresponde a un compuesto de estructura



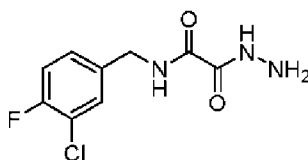
30

(CDE-246, ejemplo comparativo). La figura 10 corresponde a un compuesto de estructura



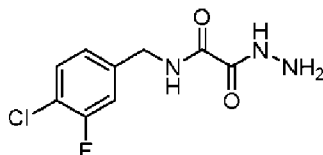
(CDE-413, ejemplo comparativo).

5 La figura 11 corresponde a un compuesto de estructura



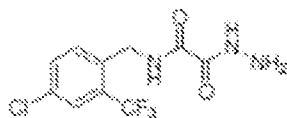
(CDE-415). La figura 12 corresponde a un compuesto de estructura

10

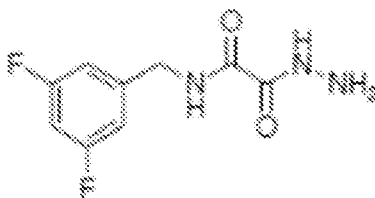


(CDE-412). Estos datos se comparan con los de los compuestos de monohalofenilo CDE-248 y CDE-266 (ejemplos comparativos, figuras 13 y 14, respectivamente), así como con otros compuestos de dihalofenilo:

15

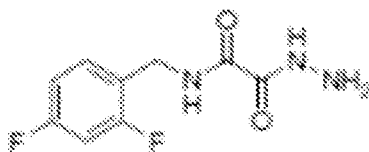


(CDE-301, figura 15, ejemplo comparativo);



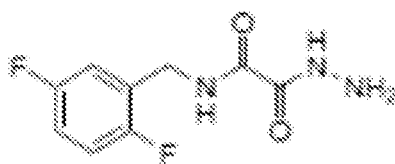
20

(CDE-307, figura 16, ejemplo comparativo);

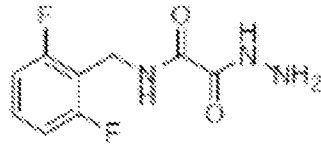


25

(CDE-340, figura 17, ejemplo comparativo);

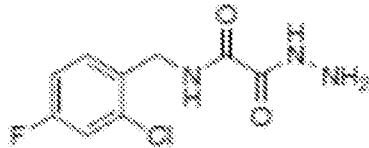


30 (CDE-422, figura 18, ejemplo comparativo);

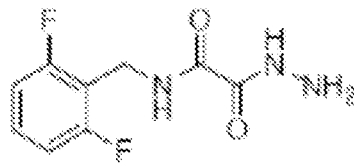


(CDE-423, figura 19, ejemplo comparativo);

5



(CDE-424, figura 20, ejemplo comparativo); y

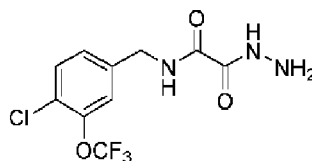


10

(CDE-446, figura 21, ejemplo comparativo).

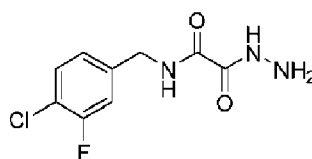
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o sal que tiene una estructura de:



5

2. Un compuesto que tiene una estructura

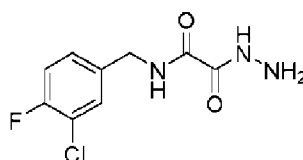


10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

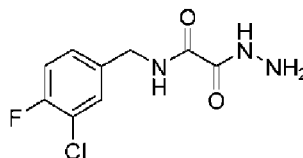
3. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o sal de la reivindicación 1 o 2 o un compuesto que tiene una estructura de

15



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 4. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, en donde el compuesto tiene una estructura de



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

5. El compuesto, sal o composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en un método para inhibir el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1).

30 6. El compuesto, sal o composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en el tratamiento de un trastorno asociado con la actividad aberrante de PAI-1, preferentemente en donde el trastorno es un cáncer, septicemia, obesidad, resistencia a la insulina, una enfermedad o trastorno asociado a una disregulación del metabolismo lipídico, una enfermedad o trastorno asociado a un nivel elevado de VLDL o LDL, hipercolesterolemia, una enfermedad o trastorno proliferativo, fibrosis y enfermedades fibróticas, enfermedad inflamatoria intestinal, homeostasis de la coagulación, enfermedad cerebrovascular, enfermedad microvascular, hipertensión, demencia, aterosclerosis, osteoporosis, osteopenia, artritis, asma, insuficiencia cardíaca, arritmia, angina de pecho, insuficiencia hormonal, enfermedad de Alzheimer, hipertensión, inflamación, septicemia, trastorno fibrinolítico, ictus, demencia, cardiopatía coronaria, infarto de miocardio, angina estable e inestable, enfermedad vascular, arteriopatía periférica, síndrome vascular agudo, trombosis, protrombosis, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, enfermedad cerebrovascular, enfermedad microvascular, hipertensión, diabetes, hiperglucemia, hiperinsulinemia, lesiones malignas, lesiones premalignas, neoplasias malignas gastrointestinales, liposarcoma, tumor epitelial y psoriasis, un trastorno de acumulación de matriz extracelular, neoangiogénesis, mielofibrosis, alteración fibrinolítica, síndrome de ovario poliquístico, pérdida ósea inducida por la deficiencia de estrógenos, angiogénesis, neoangiogénesis, mielofibrosis, alteración fibrinolítica, formación de placas ateroscleróticas, trombosis venosa, trombosis arterial, isquemia miocárdica, fibrilación auricular, trombosis venosa profunda, un síndrome de coagulación, trombosis pulmonar, trombosis cerebral, una complicación tromboembólica de la cirugía, y oclusión arterial periférica, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis cardíaca, fibrosis hepática o esclerodermia, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, fibrosis renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de ovario poliquístico, reestenosis, enfermedad

45

renovascolar, nefropatía diabética y rechazo de trasplante de órganos.

- 5 7. El compuesto, sal o composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en un método de modulación del colesterol, eliminación de lípidos y/o absorción de lípidos para disminuir un nivel elevado de PAI.
8. El compuesto, sal o composición para el uso de la reivindicación 7, en donde el compuesto, sal o composición aumenta la lipoproteína de alta densidad (HDL) circulante y/o disminuye la lipoproteína de densidad muy baja (VLDL) circulante.
- 10 9. El compuesto, sal o composición para el uso de la reivindicación 7, en donde el compuesto, sal o composición inhibe la unión de la apolipoproteína E (ApoE) o la apolipoproteína A (ApoA) a VLDL-R.
10. El compuesto, sal o composición para el uso de la reivindicación 7, en donde el compuesto, sal o composición disminuye la unión de HDL o apolipoproteína E (ApoE) o apolipoproteína A (ApoA) a un receptor de ApoA.
- 15 11. El compuesto, sal o composición para el uso de la reivindicación 7, en donde el compuesto, sal o composición disminuye la unión del PAI-1 a la apolipoproteína E (ApoE) y/o a la apolipoproteína A (ApoA).
- 20 12. El compuesto, sal o composición para el uso de la reivindicación 7, en donde el compuesto, sal o composición disminuye la unión de PAI-1 a VLDL.
13. El compuesto, sal o composición para el uso de la reivindicación 7, en donde el compuesto o la sal se une al PAI-1 en presencia de vitronectina y/o activador del plasminógeno de tipo uroquinasa (uPA).

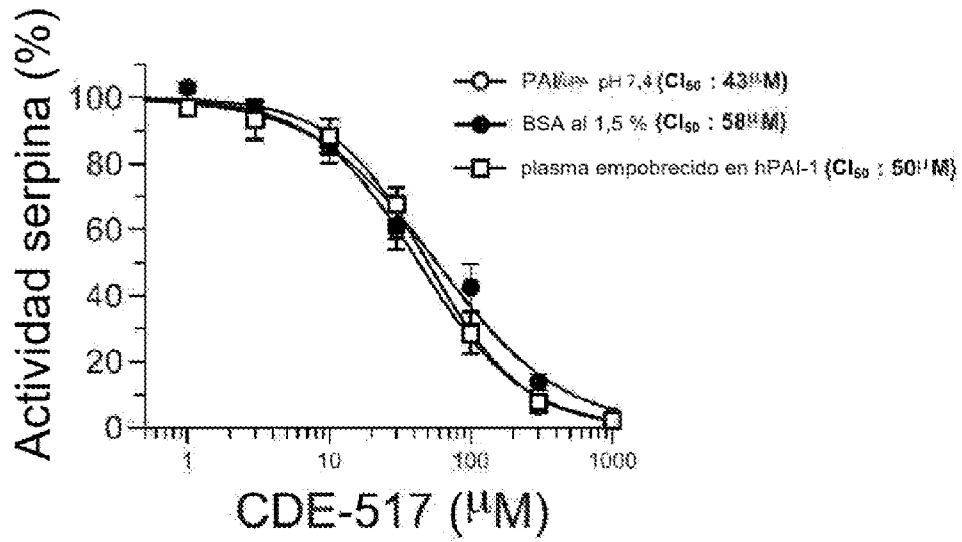


FIGURA 1

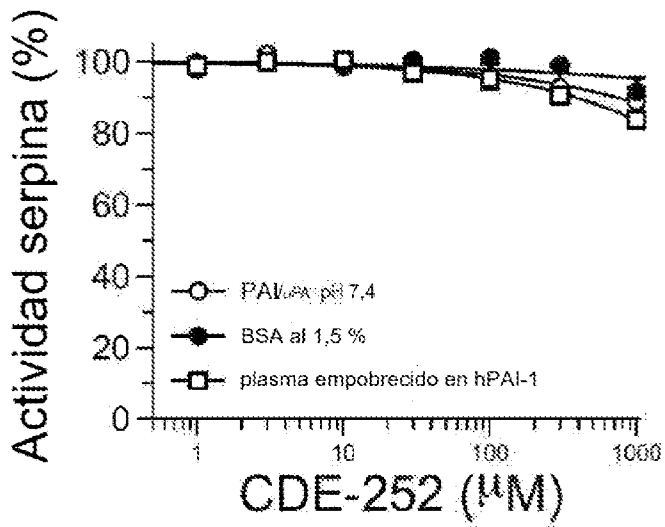


FIGURA 2

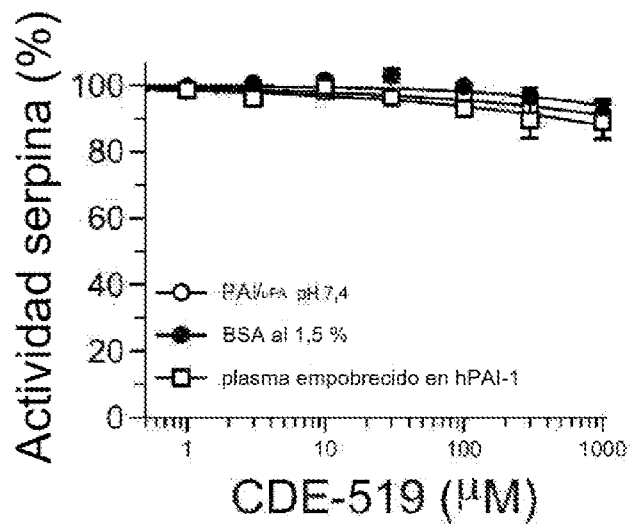


FIGURA 3

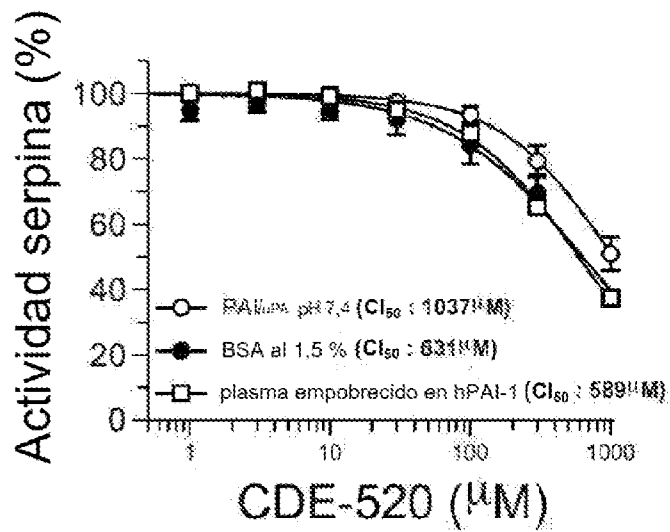


FIGURA 4

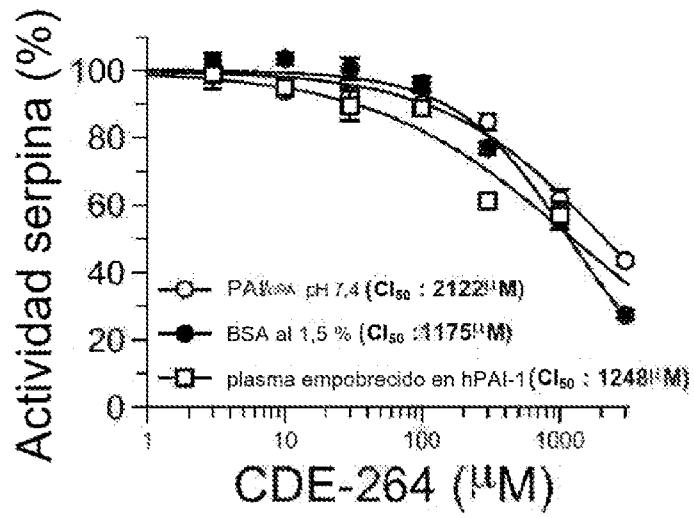


FIGURA 5

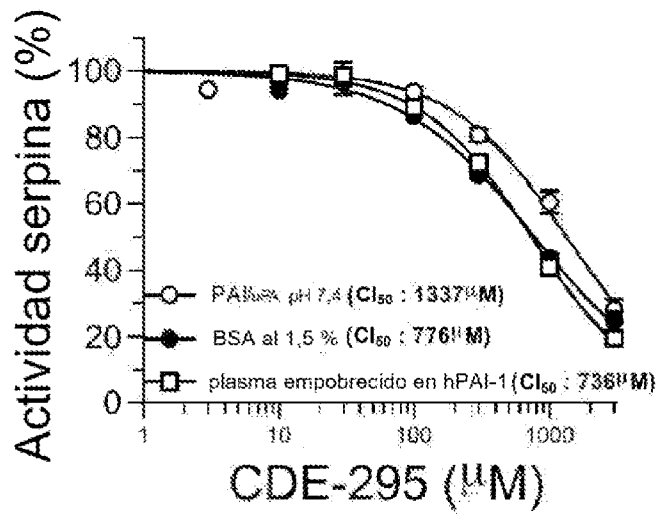


FIGURA 6

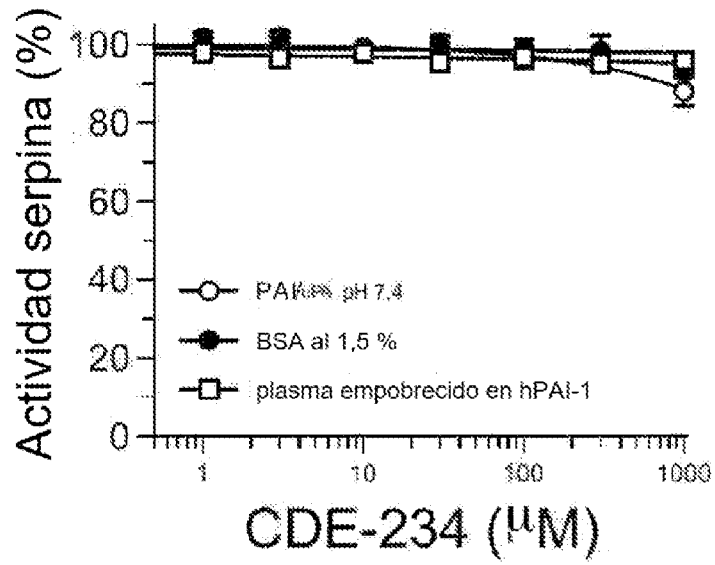


FIGURA 7

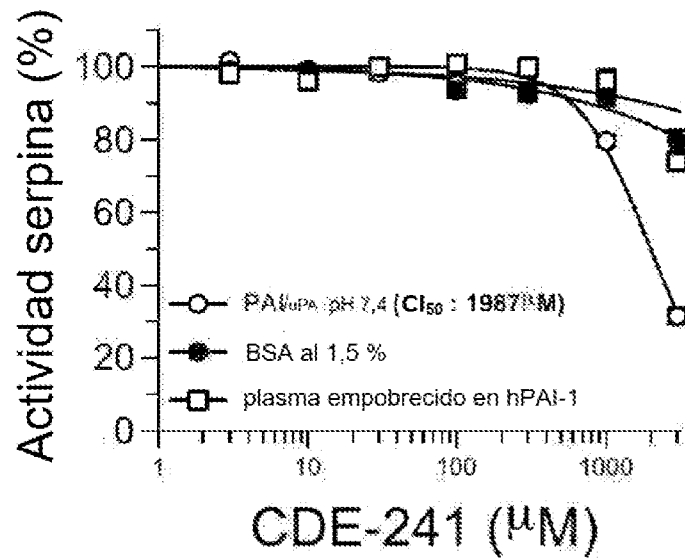


FIGURA 8

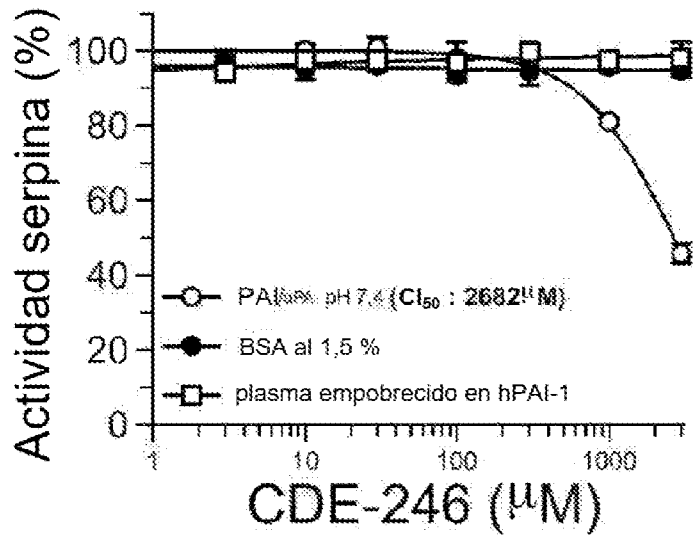


FIGURA 9

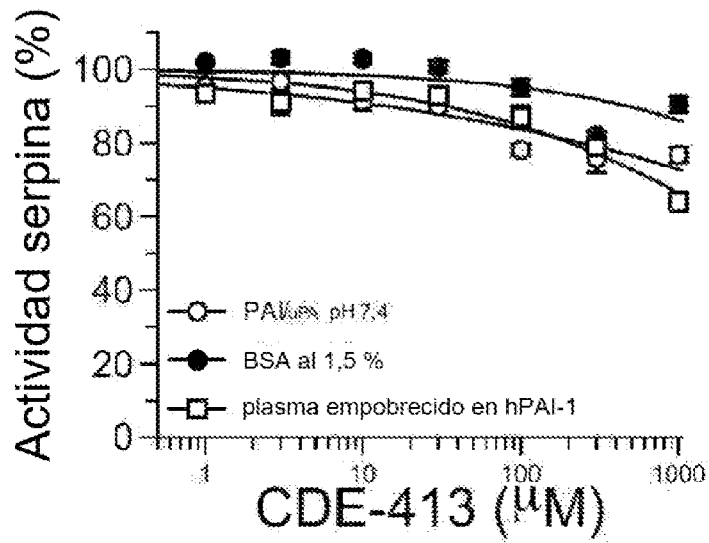


FIGURA 10

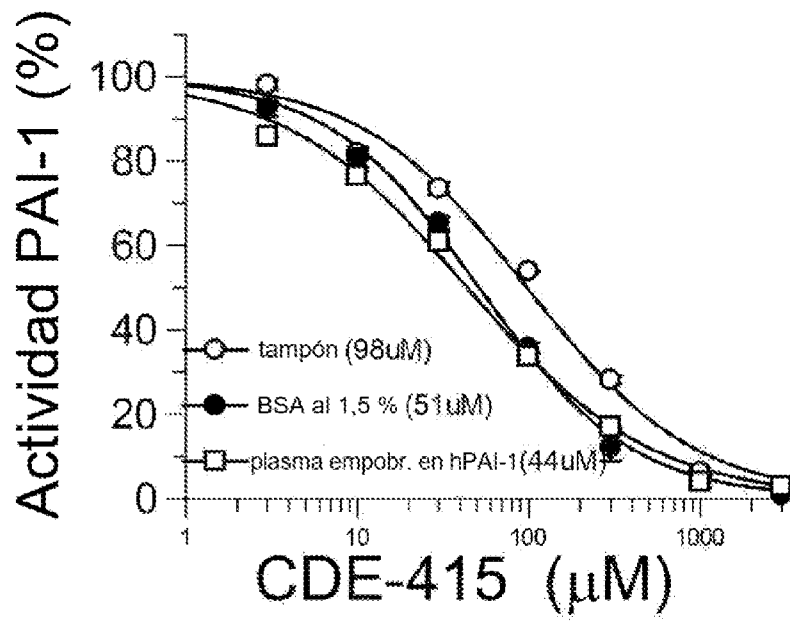


FIGURA 11

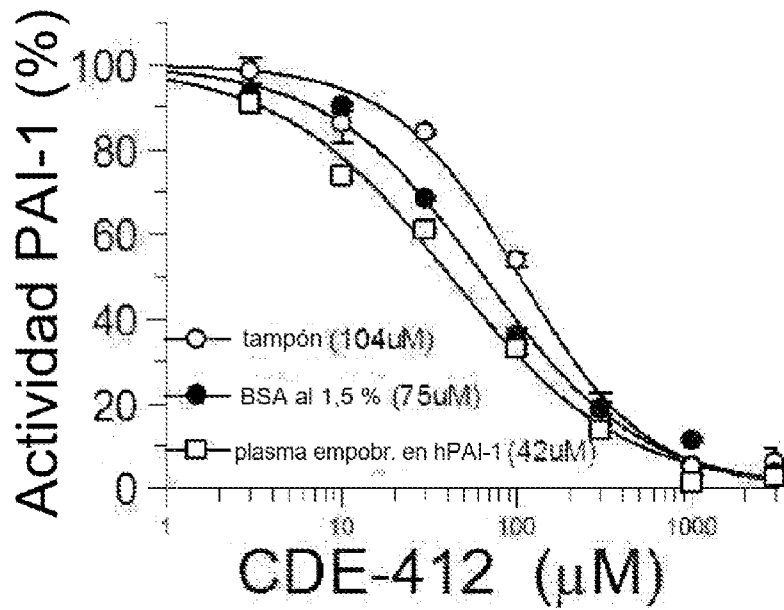


FIGURA 12

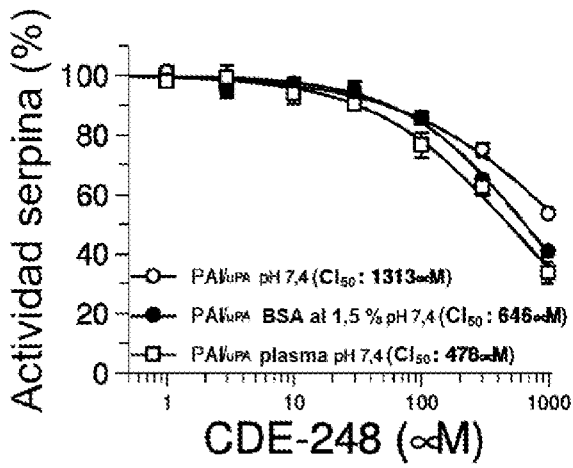


FIGURA 13

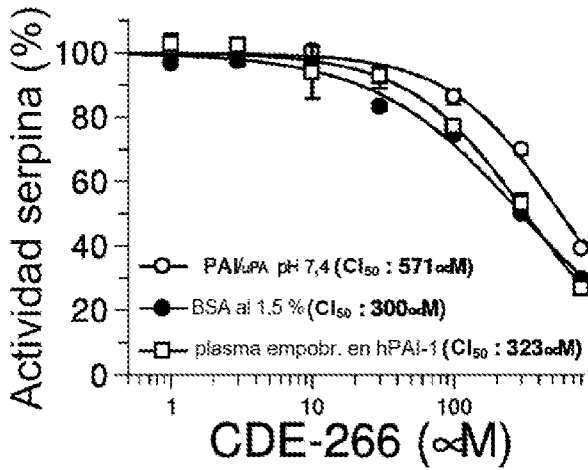


FIGURA 14

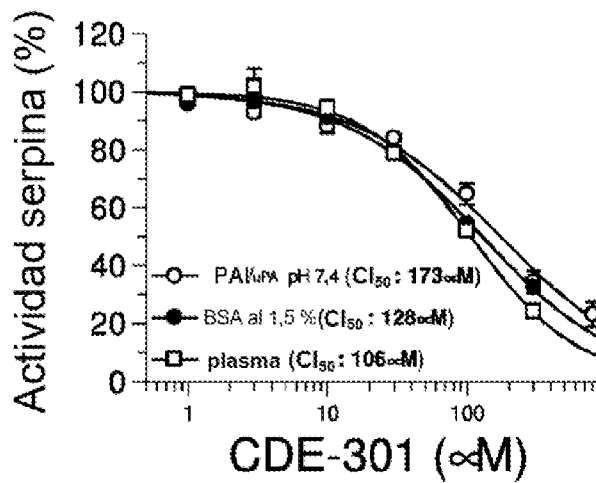


FIGURA 15

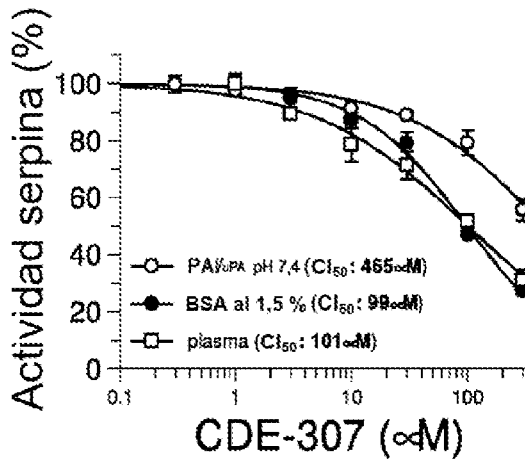


FIGURA 16

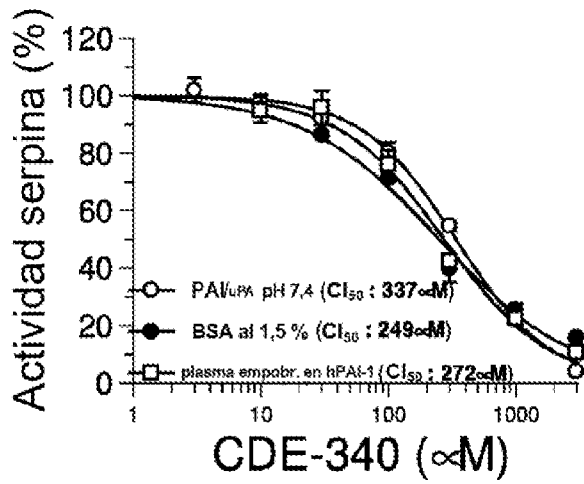


FIGURA 17

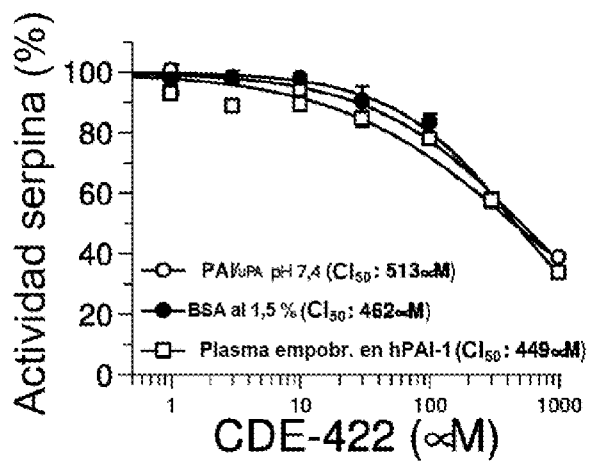


FIGURA 18

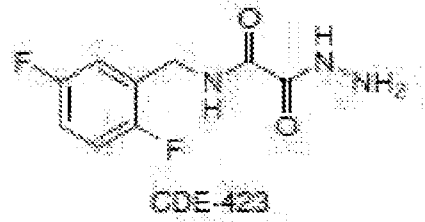
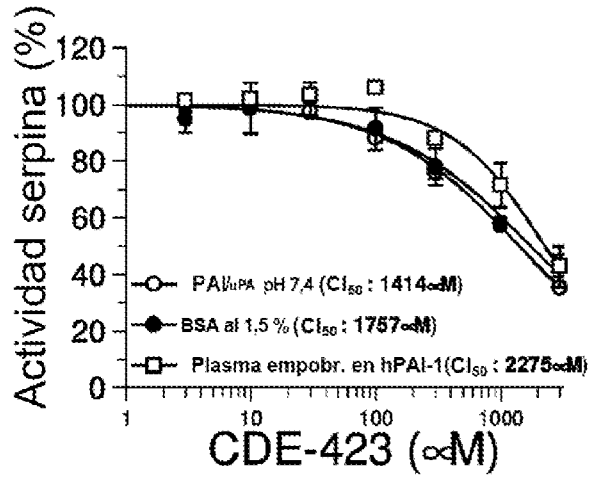


FIGURA 19

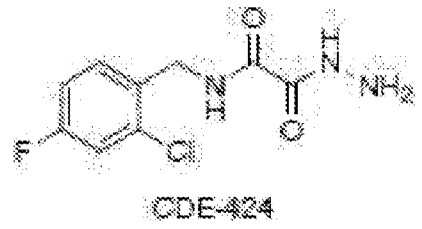
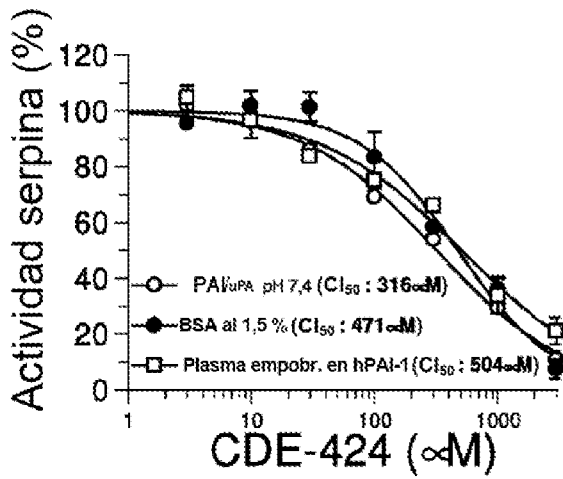


FIGURA 20

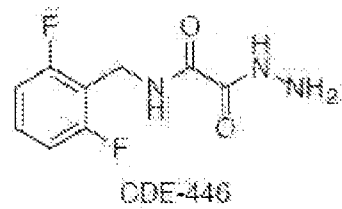
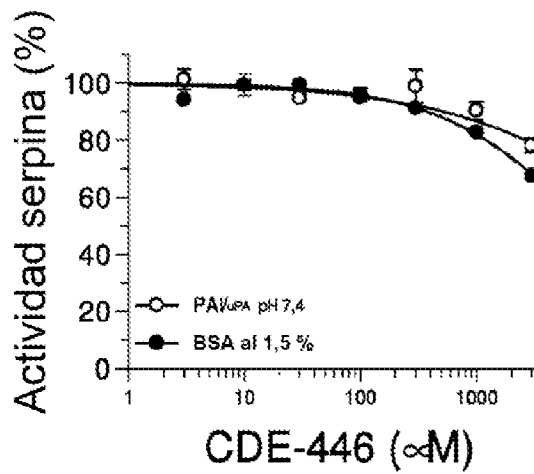


FIGURA 21