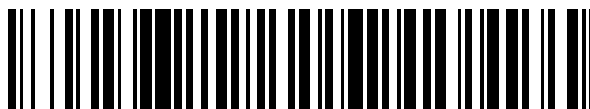


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 731 253**

51 Int. Cl.:

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.04.2015** **PCT/EP2015/058998**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.11.2015** **WO15165833**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2015** **E 15720312 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2019** **EP 3137457**

54 Título: **Un profármaco de 1,1'-(1,6-dioxo-1,6-hexanodiiil)bis-d-prolina**

30 Prioridad:

29.04.2014 GB 201407506

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

14.11.2019

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY
DEVELOPMENT LIMITED (100.0%)
980 Great West Road, Brentford
Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**DENIS, ALEXIS;
MIRGUET, OLIVIER y
TOUM, JÉRÔME**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 731 253 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

Un profármaco de 1,1'-(1,6-dioxo-1,6-hexanodil)bis-d-prolina

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere al nuevo compuesto 1,1'-adipoilbis(pirrolidina-2-carboxilato) de (2R,2'R)-Bis((((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)carbonil)oxi)metilo), a composiciones farmacéuticas que lo contienen y a su uso para el tratamiento de enfermedades o trastornos en los que la disminución de la producción del componente P sérico del amiloide (SAP por sus siglas en inglés) sería beneficiosa.

Antecedentes de la invención

- 10 El componente P sérico del amiloide (SAP) es una glicoproteína del plasma constitutiva, normal, estructuralmente invariante, soluble, no fibrilar, de masa 127.310 Da, fabricada exclusivamente por el hígado. Está compuesto por 5 protómeros idénticos de 25.462 Da asociados no covalentemente, con simetría pentamérica cíclica, en una configuración similar a un disco. Cada subunidad, compuesta por un plegamiento en hélice β , con bucles fuertemente ligados que unen las cadenas β , contiene un único sitio de unión a ligando dependiente de calcio en la cara plana B (unión) del pentámero intacto. El SAP se une a todos los tipos de fibrillas de amiloide con la alta
- 15 avidez conferida por las interacciones multivalentes. Esta interacción estrictamente dependiente de calcio es responsable de la presencia universal de SAP humano en todos los depósitos de amiloide humano de todos los tipos, y de ahí el nombre de la proteína, donde P representa plasma, la fuente de este componente de amiloide. Además de su capacidad de unión específica dependiente de calcio a ligandos particulares, una propiedad clave de SAP humano es que la proteína en sí misma es intrínsecamente resistente a la proteólisis. Su ávida unión a las
- 20 fibrillas de amiloide es mutuamente estabilizante, protegiendo fuertemente las fibrillas contra la proteólisis y la degradación fagocítica *in vitro*¹ y contribuyendo significativamente a la persistencia del amiloide *in vivo*². Estas observaciones sustentan la validación del SAP como una diana terapéutica en las amiloidosis (MB Pepys & TL Blundell, Patente de EE.UU. 6126918, 3 de Octubre de 2000). Además, la unión de SAP a las fibrillas de amiloide nacentes promueve fuertemente la fibrillogénesis³⁻⁵ del amiloide. La solicitud de patente europea EP 0915088 describe compuestos que son inhibidores competitivos de la unión de SAP a las fibrillas de amiloide, así como métodos para su fabricación. Uno de los compuestos descritos en el texto es el ácido (R)-1-[6-[(R)-2-carboxi-
- 25 pirrolidin-1-il]-6-oxo-hexanoil]pirrolidina-2-carboxílico (CPHPC por sus siglas en inglés).

- 30 La administración de estos ligandos bivalentes palindrómicos para SAP causa la rápida y casi completa desaparición de SAP circulante durante el tiempo que se administran los compuestos^{6,7}, tal como se describe en los textos WO2003/013508, Patente de EE.UU 7,045,499; Patente de EE.UU No. 7,691,897; y Patente de EE.UU No. 8,173,694. Este tratamiento también reduce la cantidad de SAP asociado a los depósitos de amiloide pero no lo elimina por completo⁷.

- 35 El amiloide es un depósito anormal, insoluble, extracelular, compuesto predominantemente de fibrillas⁸ de proteínas características junto con abundantes proteoglicanos y glucosaminoglicanos. Hay aproximadamente 25 diferentes proteínas globulares, no relacionadas, originalmente solubles, que forman las fibrillas de amiloide que causan los diferentes tipos de amiloidosis sistémicas, pero todas las fibrillas de amiloide tienen una morfología similar y la misma estructura de núcleos β cruzados. Esta estructura se une a las matrices ordenadas de las moléculas del tinte rojo de Congo que crea una birrefringencia patognomónica rojo-verde con una fuerte luz polarizada cruzada: el criterio de diagnóstico estándar de referencia para el amiloide. Algunas proteínas de plasma solubles, no fibrilares
- 40 pueden estar también presentes en los depósitos de amiloide pero solamente una, el componente P sérico del amiloide (SAP), es universal en todos los depósitos de amiloide humanos, debido a su ávida unión específica y dependiente de calcio a todo tipo de fibrillas de amiloide.

- 45 Los depósitos de amiloide rompen la estructura y la función de los tejidos y órganos afectados, causando la grave enfermedad, amiloidosis. La amiloidosis sistémica es una afección rara y letal causada por depósitos de amiloide que pueden estar presentes en el tejido conjuntivo y en las paredes de los vasos sanguíneos por todo el cuerpo, así como en el parénquima de los órganos principales, pero nunca en la propia sustancia cerebral. En las amiloidosis localizadas, los depósitos de amiloide están confinados en un sitio anatómico único o en un sistema órgano/tejido único. La angiopatía amiloide cerebral, con depósito de amiloide confinado en las paredes de los vasos sanguíneos del cerebro, es la forma más común e importante de amiloidosis localizada. Es responsable de una proporción
- 50 sustancial de hemorragias intracerebrales tanto en pacientes con enfermedad de Alzheimer demencial como en individuos no dementes, y es por tanto una causa importante de demencia por sí sola.

- 55 El tratamiento de pacientes con amiloidosis sistémica con CPHPC producía la casi completa desaparición de SAP circulante durante el tiempo que el fármaco era administrado pero no eliminaba todo el SAP unido a los depósitos de amiloide.⁷ Los pacientes se mantenían clínicamente estables mientras eran tratados, sin nuevas acumulaciones de amiloide, y la función de sus órganos se mantenía pero no había regresión de amiloide, probablemente debido al fracaso de la eliminación completa de SAP unido al amiloide. Ya que los depósitos de amiloide en los tejidos son causa directa de la enfermedad, es altamente deseable que sea eliminado. Esta importante necesidad médica no satisfecha condujo a la invención de una nueva estrategia para el tratamiento de la amiloidosis donde el SAP unido a

depósitos de amiloide se usa como una diana para anticuerpos anti-SAP humanos. Tales anticuerpos no podrían ser administrados de una manera segura y eficaz a pacientes con concentraciones circulantes normales de SAP ya que los anticuerpos se unirían al SAP en el plasma, formando complejos inmunológicos que dañarían el tejido, y los anticuerpos serían consumidos en este proceso sin estar disponibles para la unión a SAP en el amiloide. Sin embargo, la administración previa de CPHPC agota el SAP en circulación, de modo que pueden infundirse anticuerpos anti-SAP de modo seguro y mantenerse disponibles para unirse al SAP residual que queda en los depósitos de amiloide. La unión de los anticuerpos al SAP asociado al amiloide activa el sistema del complemento y recluta a los macrófagos para fagocitar y destruir los depósitos de amiloide conduciendo a un beneficio clínico.

La solicitud de patente internacional WO2009/000926 describe el uso de compuestos que agotan SAP en circulación co-administrados con un anticuerpo específico para SAP para tratamiento potencial de amiloidosis.

La solicitud de patente internacional WO2009/155962 describe un anticuerpo monoclonal Abp1 de ratón y proporciona datos de unión y eficacia para varios anticuerpos monoclonales de ratón que pueden ser co-administrados con compuestos que agotan el SAP en la circulación para el uso potencial en el tratamiento de amiloidosis.

La solicitud de patente internacional WO2011/107480 describe proteínas de unión a antígeno, en anticuerpos particulares humanizados, específicos para el SAP y su uso potencial en el tratamiento de enfermedades asociadas con el depósito de amiloide.

Además de la rara afección clínica de la amiloidosis, que inequívocamente está directamente causada por el depósito de amiloide extracelular que rompe la estructura y función tisular, los depósitos de amiloide también están presentes en dos enfermedades muy comunes e importantes: la enfermedad de Alzheimer y la diabetes de tipo 2. En estas últimas enfermedades, los depósitos de amiloide son microscópicos, están confinados en el cerebro y en los islotes de Langerhans respectivamente, y no se sabe si contribuyen o cómo pueden contribuir a la patogénesis de la neurodegeneración y de la diabetes respectivamente. Así pues, la enfermedad de Alzheimer y la diabetes de tipo 2 no pueden clasificarse como formas de amiloidosis sino que deben considerarse como enfermedades asociadas al amiloide. No obstante, los depósitos de amiloide están presentes también en ellas y los depósitos también contienen siempre SAP¹⁵⁻¹⁹. El cerebro en la enfermedad de Alzheimer contiene también otro tipo de agregado de proteína fibrilar anormal insoluble, conocido como ovillos neurofibrilares, y el SAP se une con avidéz a estos, como lo hace con el amiloide¹⁵⁻¹⁹. Los ovillos neurofibrilares que soportan el SAP, pero no el amiloide, están presentes en el cerebro en otros tipos de demencia, incluidas las demencias frontotemporales.

Además de su función en la amiloidosis, y de forma bastante independiente de esta, el SAP humano se une a las neuronas cerebrales, penetra en ellas y causa apoptosis neuronal *in vitro* e *in vivo*⁹⁻¹³. Se ha indicado que SAP¹⁴ humano puro, de calidad farmacéutica y único, interrumpe la transmisión sináptica, causando una relación anormal entre pares de pulsos y potenciación a largo plazo en cortes delgados de cerebro de roedor en cultivo organotípico *in vitro*.

Por lo tanto, es muy probable que la neurotoxicidad de SAP humano contribuya a la neurodegeneración en seres humanos^{9-12, 20}. El hecho de que la mayoría de los factores de riesgo comunes en la demencia aumentan la exposición del cerebro a SAP es coherente con este concepto. Así, la edad, un factor de riesgo determinante, está asociado con la exposición prolongada del cerebro maduro a concentraciones normales de SAP, mientras que los principales factores de riesgo, como el traumatismo craneal no penetrante y la hemorragia cerebral, hacen que la sangre entre en el cerebro, aumentando acusadamente el contenido de SAP cerebral. En la enfermedad de Alzheimer, el contenido cerebral de SAP es anormalmente alto debido a su unión a los depósitos de amiloide y a los ovillos neurofibrilares¹⁵⁻¹⁹. Es probable que esta situación también ocurra en otras demencias con ovillos neurofibrilares pero sin depósitos de amiloide. De manera importante, se describe un mayor contenido de SAP en el cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer que en sujetos mayores que tienen intacto su nivel cognitivo en el momento de su muerte, con o sin placas y ovillos coexistentes en la autopsia²⁰. La correlación positiva significativa entre el contenido cerebral de SAP y la demencia²⁰ es coherente con una función causante para SAP.

Las cantidades de SAP en el fluido cerebroespinal y unido a depósitos de amiloide cerebrales y ovillos neurofibrilares son drásticamente más bajas que en el fluido extracelular sistémico y en los depósitos de amiloide sistémicos respectivamente. La casi desaparición de SAP en plasma por efecto de CPHPC, del valor normal de 20-50 mg/L a <0,1 mg/L, reduce la concentración de SAP en el CSF (fluido cerebroespinal por sus siglas en inglés) de 2-30 µg/L a <0,1 µg/L en pacientes con la enfermedad de Alzheimer²¹. El SAP humano se produce solamente en el hígado y alcanza el cerebro a través de la sangre²². El tratamiento con CPHPC, de este modo, elimina virtualmente todo el SAP del fluido cerebroespinal y, ya que la unión de SAP es totalmente reversible, también lo eliminará de los depósitos de amiloide cerebrales y de los ovillos neurofibrilares. Además en pacientes con la enfermedad de Alzheimer, el CPHPC entra en el fluido cerebroespinal²¹ donde puede bloquear también la unión de cualquier SAP libre a las fibrillas de amiloide, a los ovillos neurofibrilares y a las neuronas cerebrales. Todos los tipos de fibrillas de amiloide pueden ser degradados por proteasas y células fagocíticas *in vitro*¹, y los depósitos de amiloide sistémicos revierten de manera espontánea lentamente *in vivo* cuando la abundancia de sus respectivas proteínas precursoras de fibrillas está suficientemente reducida⁸. De este modo los mecanismos para la eliminación del amiloide operan *in vivo*. La confirmación de que el SAP humano es por sí mismo neurocitotóxico⁹⁻¹³, independientemente de su

unión al amiloide, demuestra el beneficio directo potencial y adicional de la desaparición de SAP.

Todas las proteínas del plasma entran en las articulaciones enfermas o dañadas *in vivo* pero en pacientes con varias artropatías diferentes, se ha observado la absorción de SAP radiomarcado en algunas articulaciones que no han tenido derrames clínicamente detectables. Además, la concentración de SAP en el líquido de derrame sinovial fue sustancialmente inferior al predicho a partir del tamaño molecular de SAP, demostrando que el SAP visualizado por centelleo no estaba libre en solución sino que en la realidad estaba unido a estructuras sólidas dentro de la articulación. La sinovia, el cartílago articular y/o las cápsulas articulares de las personas de edad avanzada con frecuencia contienen depósitos de amiloide microscópicos, asociados con la edad más que con la extensión o gravedad de la osteoartritis, y estos depósitos podrían explicar la localización de SAP. El SAP también se une ávidamente, *in vivo* así como *in vitro*, a ADN y cromatina expuestos y a células apoptóticas. El aumento de muerte celular en articulaciones osteoartíticas puede proporcionar, de este modo, ligandos para el depósito de SAP. El documento WO2004/108131 describe el tratamiento de pacientes con osteoartritis por inyección de CPHPC (ácido (R)-1-[6-[(R)-2-carboxi-pirrolidin-1-il]-6-oxo-hexanoil]pirrolidina-2-carboxílico) que da como resultado el alivio de los síntomas de la osteoartritis.

El SAP humano se une ávidamente a todas las formas de ADN libre y también a la cromatina, tanto *in vitro* como *in vivo*. De hecho, el SAP es la única proteína humana de plasma normal que se une específicamente en una interacción dependiente de calcio con ADN^{23,24}. En cambio, el SAP de algunas otras especies, incluidos ratón y caballo, se une débilmente en todo caso al ADN, y los perros y los conejos ni siquiera tienen genes de SAP y, por lo tanto, no producen SAP. La vacunación con ADN, donde la inmunización se consigue por inyección del ADN que codifica el inmunógeno en vez de por la inyección del inmunógeno en sí, se ha investigado ampliamente como una aproximación altamente deseable para la inducción de inmunidad preventiva contra infecciones y como una intervención inmunoterapéutica potencial en cáncer. Sin embargo, aunque la vacunación con ADN es eficaz en ratones, perros, conejos y caballos, ha fallado sistemáticamente en seres humanos y también en vacas, que, como los seres humanos, tienen SAP que se une ávidamente al ADN. En las especies en que funciona la vacunación con ADN, o bien el SAP no se une al ADN o está ausente. Además, los experimentos en ratones con expresión transgénica de SAP humano y usando CPHPC para disminuirlo, confirman que la presencia de SAP humano bloquea la eficacia de la vacunación con ADN.^{25,26}

El SAP se une a algunas especies bacterianas pero no a otras. Para las bacterias patógenas a las que se une el SAP, el SAP tiene un potente efecto anti-opsonizante *in vitro* e *in vivo*, reduciendo la fagocitosis y la muerte de los organismos y de este modo los protege del sistema inmunitario innato del huésped²⁷. Este efecto, que provoca la infectividad y virulencia, es revocado por la administración de CPHPC para inhibir la unión de SAP a las bacterias²⁷. El SAP está presente también unido a la superficie de las células fúngicas en los tejidos de pacientes que padecen candidiasis invasiva²⁸. Esta unión refleja la presencia de fibrillas de amiloide, formadas a partir de proteínas fúngicas, sobre la superficie del organismo patógeno.²⁸

El CPHPC es farmacéuticamente eficaz pero tiene una biodisponibilidad oral muy lenta y variable de ~3-5% y, por lo tanto, solo es óptima la administración parenteral por infusión intravenosa o inyección subcutánea para conseguir la desaparición deseada de SAP. Sin embargo la mayoría de las indicaciones existentes y potenciales para la desaparición terapéutica de SAP requieren una administración a largo plazo. La administración intravenosa a largo plazo no es práctica. Aunque la administración subcutánea a largo plazo es factible, las inyecciones pueden causar molestias por la punción y algunos pacientes no la toleran.⁷

El documento WO2003/051836 describe profármacos de D-prolinas útiles para el tratamiento de enfermedades donde la desaparición de SAP tiene un efecto beneficioso. Los 25 Ejemplos descritos en esa memoria se obtuvieron predominantemente como aceites; solamente 5 de ellos fueron sólidos. En procedimientos de la Oficina Europea de Patentes, se presentó una solicitud de patente divisional al equivalente europeo del documento WO2003/051836 con reivindicaciones dirigidas al éster 1-(2,2-dimetil-propionilo)-etilico del ácido (R)-1-(6-[(R)-2-[1-(2,2-dimetil-propionilo)-etoxicarbonil]-pirrolidin-1-il]-6-oxo-hexanoil)-pirrolidina-2-carboxílico. En el momento de la solicitud, el grupo de compañías de GlaxoSmithKline (Glaxo Group Limited) tenía un acuerdo de Colaboración de Investigación y Licencia con Pentraxin Therapeutics Limited, incluida la licencia de los documentos EP 0915088 y WO2003/051836, y sus correspondientes solicitudes de patente.

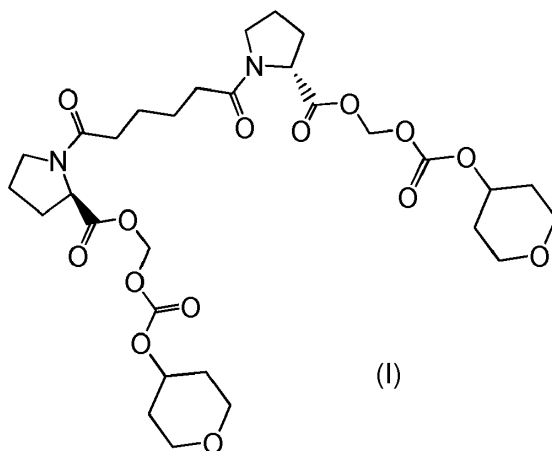
Por lo tanto, existe la necesidad de un compuesto que sea capaz de generar CPHPC en cantidades capaces de agotar SAP eficazmente después de una administración oral, al tiempo que posee propiedades fisicoquímicas adecuadas para su desarrollo farmacéutico.

Compendio de la invención

De manera sorprendente, se ha descubierto que el compuesto 1,1'-adipoilbis(pirrolidina-2-carboxilato) de (2R,2'R)-Bis((((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)carbonil)oxi)metilo) según la Fórmula (I) posee propiedades fisicoquímicas adecuadas para el desarrollo farmacéutico y es capaz de generar CPHPC en cantidades capaces de hacer desaparecer el SAP eficazmente tras su administración oral.

De acuerdo con esto, en un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto 1,1'-

adipoilbis(pirrolidina-2-carboxilato) de (2R,2'R)-bis((((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)carbonil)oxy)metilo) según la Fórmula (I):



Al compuesto de Fórmula (I) se le denomina en lo sucesivo “el compuesto de la invención”.

- 5 El compuesto de la invención presenta buenas propiedades fisicoquímicas y es capaz de generar CPHPC en cantidades capaces de hacer desaparecer el SAP eficazmente tras administración oral.

El compuesto de Fórmula (I) tiene buena estabilidad en solución frente al pH y estabilidad frente a los microsomas intestinales, y baja estabilidad frente a los microsomas de hígado, que generan fácilmente CPHPC, lo que sugiere que el compuesto de Fórmula (I) generará rápidamente niveles en circulación de CPHPC tras la administración oral a seres humanos. Además, no muestra ninguna interacción con el citocromo p450, lo que sugiere que el compuesto de Fórmula (I) no mostrará interacciones entre fármacos (DDIs) mediadas por el CYP450. Adicionalmente, el compuesto de Fórmula (I) es altamente cristalino, lo que es ventajoso con respecto a la formulación de la sustancia activa y la fabricación del producto farmacéutico.

15 El uso de un compuesto con este perfil puede resultar ventajoso en el tratamiento de enfermedades o trastornos donde la desaparición de SAP (componente P del amiloide en suero) sería beneficiosa, por ejemplo en amiloidosis (incluida la amiloidosis sistémica y la amiloidosis localizada), enfermedad de Alzheimer, diabetes de tipo II, osteoartritis, infección bacteriana, candidiasis invasiva y otras infecciones fúngicas, y en conjunción con la administración de vacunas de ADN.

20 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) y opcionalmente uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una o más composiciones farmacéuticas descritas en esta memoria para la desaparición de SAP circulante en un sujeto.

25 En otro aspecto, se proporciona el compuesto de Fórmula (I) o una o más composiciones farmacéuticas descritas en esta memoria, para su uso en el tratamiento de enfermedades donde la desaparición de SAP sería beneficiosa.

En otro aspecto, se proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno donde la desaparición de SAP sería beneficiosa.

30 En otro aspecto, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una o más composiciones farmacéuticas descritas en esta memoria, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de enfermedades donde la desaparición de SAP sería beneficiosa.

En otro aspecto, se proporciona un kit que comprende una o más formas de dosificación de un anticuerpo anti-SAP (en particular un anticuerpo como se describe en el documento WO2011/107480) y una o más formas de dosificación del compuesto de Fórmula (I).

Descripción detallada de la invención

35 Definiciones

Las expresiones siguientes se entiende que tienen los significados presentados en el texto a continuación y son útiles para entender la descripción y el alcance de la presente invención.

“Farmacéuticamente aceptable” significa aprobado o que puede aprobarse por una agencia reguladora del gobierno

Federal de los Estados Unidos de América o la agencia correspondiente en países diferentes de Estados Unidos de América (como la EMA, la Agencia del Medicamento Europea), o que se enumera en la Farmacopea de los Estados Unidos o la Farmacopea Europea (Ph. Eur.).

5 “Cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar tal tratamiento de la enfermedad.

El término “anticuerpo” se usa en sentido amplio para referirse a moléculas con un dominio de tipo inmunoglobulina e incluye anticuerpos monoclonales, recombinantes, policlonales, quiméricos, humanizados, humanos, biespecíficos y heteroconjugados; y fragmentos de unión al antígeno. Un anticuerpo según la presente invención activa el sistema del complemento humano y/o da como resultado la regresión de los depósitos de amiloide.

10 Se apreciará que la referencia a “tratamiento” incluye tratamiento agudo o profilaxis así como el alivio de síntomas establecidos y/o retardo de la progresión de la enfermedad, y puede incluir la supresión de la recurrencia de los síntomas en un paciente asintomático.

15 El término “anti-SAP” en relación con un “anticuerpo”, es decir un “anticuerpo anti-SAP”, significa un anticuerpo que se une a SAP humano sin unión o con unión insignificante a cualquier otra proteína, incluidas moléculas estrechamente relacionadas, como la proteína C-reactiva (CRP).

El término “CDR” significa región determinante de complementariedad. Una CDR de un anticuerpo tal como se usa en esta memoria significa una CDR tal como se determina usando cualquiera de los métodos de numeración de CDR bien conocidos, incluido Kabat, Chothia, AbM y métodos de contacto.

20 Por “SAP circulante” se quiere decir SAP que está presente en forma libre en el plasma *in vivo* e *in vitro* y no está asociada con depósitos de amiloide en los tejidos.

Composiciones farmacéuticas

Con el fin de usar el compuesto de la Fórmula (I) en terapia, normalmente se formulará en una composición farmacéutica según las prácticas farmacéuticas clásicas.

25 Por lo tanto, la invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) y opcionalmente uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

La presente invención proporciona también un procedimiento para preparar una composición farmacéutica, comprendiendo el procedimiento mezclar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) y opcionalmente uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

30 La presente invención proporciona también una forma de dosificación que comprende una composición farmacéutica de la invención.

Una composición farmacéutica de la invención, que puede prepararse por mezcla, adecuadamente a temperatura ambiente y presión atmosférica, habitualmente se adapta para administración oral y, de este modo, puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, preparaciones líquidas orales, polvos, gránulos, o pastillas.

35 En una realización, se proporciona la composición farmacéutica de la invención para administración oral.

40 Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden estar en forma de dosis unitaria, y pueden contener excipientes convencionales, como agentes aglutinantes (p.ej. almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil-metilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrógeno fosfato cálcico); lubricantes para comprimidos (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o almidón glicolato sódico); y agentes humectantes aceptables (p.ej., lauril sulfato de sodio). Los comprimidos se pueden recubrir según métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica clásica.

45 Las preparaciones líquidas orales pueden estar, por ejemplo, en forma de suspensión oleosa, soluciones no acuosas, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden estar en forma de un producto seco que se reconstituirá con un vehículo acuoso o no acuoso adecuado inmediatamente antes de la administración. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión (p. ej., jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas), agentes emulsionantes (p. ej., lecitina o goma arábiga), vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles, p. ej., aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados), conservantes (p. ej., p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico) y, si se desea, agentes saporíferos o colorantes convencionales, sales tamponantes y agentes edulcorantes en la medida apropiada. Las preparaciones para administración oral pueden formularse adecuadamente para dar una liberación controlada del compuesto activo.

50 En otra realización, la forma de dosificación es un comprimido o una cápsula.

- La composición puede contener de 0,1% a 99% en peso, preferiblemente de 10% a 60% en peso, del material activo, dependiendo del método de administración. La dosis del compuesto usada en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente variará de manera habitual con la gravedad de los trastornos, el peso del paciente y otros factores similares. Sin embargo, como pauta general, pueden ser dosis unitarias adecuadas de 0,05 a 5000 mg, 1,0 a 1000 mg, ó 100 a 600 mg por ejemplo 100, 200, ó 300 mg, y tales dosis pueden administrarse más de una vez al día, por ejemplo, dos o tres veces al día. Dicha terapia puede prolongarse durante un número de días, semanas, meses o años.
- La invención proporciona además el compuesto de Fórmula (I) o una composición farmacéutica tal como se describe en esta memoria, para su uso en terapia.
- El compuesto de Fórmula (I) es útil, por lo tanto, en el tratamiento de enfermedades donde la desaparición de SAP sería beneficiosa.
- La invención proporciona además el compuesto de Fórmula (I) o una composición farmacéutica tal como se describe en esta memoria, para su uso en hacer desaparecer SAP.
- También se describe un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto en el que la desaparición de SAP sería beneficiosa, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I).
- También se describe un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto en el que la desaparición de SAP sería beneficiosa, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica tal como se describe en esta memoria.
- También se describe un método para la desaparición de SAP en un sujeto, comprendiendo dicho método la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I).
- También se describe un método para hacer desaparecer SAP en un sujeto, comprendiendo dicho método la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica tal como se describe en esta memoria.
- Muchas formas de encefalopatía espongiforme transmisible (enfermedades priónicas) están asociadas con depósitos de amiloide en el cerebro, y, por lo tanto, la presente invención se refiere a todas estas enfermedades o trastornos, incluida la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en seres humanos, la propia enfermedad Creutzfeldt-Jakob, kuru y otras varias formas de enfermedad priónica humana, y también encefalopatía espongiforme bovina, enfermedad crónica de desgaste de ciervos mula y alces, y encefalopatía transmisible del visón.
- También se describe un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto, donde la enfermedad o trastorno se elige entre el grupo que consiste en amiloidosis, enfermedad de Alzheimer, diabetes mellitus de tipo II, osteoartritis, infecciones bacterianas, candidiasis invasiva, encefalopatía espongiforme transmisible, variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en seres humanos, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, kuru, otras enfermedades priónicas humanas, encefalopatía espongiforme bovina, enfermedad crónica de desgaste de ciervos mula y alces, y encefalopatía transmisible del visón, comprendiendo dicho método la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I).
- También se describe un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto, donde la enfermedad o trastorno se elige entre el grupo que consiste en amiloidosis, enfermedad de Alzheimer, diabetes mellitus de tipo II, osteoartritis, infecciones bacterianas, candidiasis invasiva, encefalopatía espongiforme transmisible, variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en seres humanos, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, kuru, otras enfermedades priónicas humanas, encefalopatía espongiforme bovina, enfermedad crónica de desgaste de ciervos mula y alces, y encefalopatía transmisible del visón, comprendiendo dicho método la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica tal como se ha descrito en esta memoria.
- También se describe un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto, donde la enfermedad o trastorno se elige entre el grupo que consiste en amiloidosis, enfermedad de Alzheimer, diabetes mellitus de tipo II y osteoartritis, comprendiendo dicho método la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I).
- También se describe un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto, donde la enfermedad o trastorno se elige entre el grupo que consiste en amiloidosis, enfermedad de Alzheimer, diabetes mellitus de tipo II y osteoartritis, comprendiendo dicho método la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica tal como se ha descrito en esta memoria.
- También se describe un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto, donde la enfermedad o trastorno se elige entre el grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, diabetes mellitus de tipo II

y osteoartritis, comprendiendo dicho método la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I).

- 5 También se describe un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto, donde la enfermedad o trastorno se elige entre el grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, diabetes mellitus de tipo II y osteoartritis, comprendiendo dicho método la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica tal como se ha descrito en esta memoria.

También se describe un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto, donde la enfermedad o trastorno es amiloidosis, comprendiendo dicho método la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I).

- 10 También se describe un método para la mejora de la eficacia de las vacunas de ADN humano, comprendiendo dicho método la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I).

También se describe un método para la mejora de la eficacia de las vacunas de ADN humano, comprendiendo dicho método la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica tal como se describe en esta memoria.

- 15 También se describe el uso del compuesto de Fórmula (I) en combinación con una vacuna de ADN.

También se describe el compuesto de Fórmula (I) para su uso en la mejora de la eficacia de las vacunas de ADN humano.

También se describe una composición farmacéutica tal como describe en esta memoria para su uso en la mejora de la eficacia de las vacunas de ADN humano.

- 20 También se describe el uso del compuesto de Fórmula (I) en la mejora de la eficacia de las vacunas de ADN humano.

También se describe el uso de una composición farmacéutica tal como describe en esta memoria en la mejora de la eficacia de las vacunas de ADN humano.

- 25 También se describe el uso del compuesto de Fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para uso en la mejora de la eficacia de las vacunas de ADN humano.

Por "mejora de la eficacia de las vacunas de ADN humano" se quiere decir habilitar las vacunas de ADN para inducir respuestas inmunes inmunopreventivas contra los inmunógenos codificados por la vacuna de ADN humano.

El sujeto puede ser un mamífero. El sujeto es típicamente un ser humano.

- 30 También se describe un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto, donde la enfermedad o trastorno se elige entre el grupo que consiste en encefalopatía espongiforme transmisible, variante de la enfermedad de Creutzfeld-Jakob en seres humanos, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, kuru, encefalopatía espongiforme bovina, enfermedad crónica de desgaste del ciervos mula y alce, y encefalopatía espongiforme transmisible del mono, comprendiendo dicho método la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I).

- 35 También se describe un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto, donde la enfermedad o trastorno se elige entre el grupo que consiste en encefalopatía espongiforme transmisible, variante de la enfermedad de Creutzfeld-Jakob en seres humanos, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, kuru, encefalopatía espongiforme bovina, enfermedad crónica de desgaste del ciervos mula y alce, y encefalopatía espongiforme transmisible del mono, comprendiendo dicho método la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica tal como se describe en esta memoria.

El término "amiloidosis" abarca tanto amiloidosis sistémicas (incluidas, sin limitación, amiloidosis de tipo AL, amiloidosis de tipo AA, amiloidosis de diálisis, amiloidosis ATTR (transtiretina), amiloidosis sistémica hereditaria) como amiloidosis localizadas (incluidas, sin limitación, angiopatía amiloide cerebral).

- 45 En otro aspecto, la invención proporciona el compuesto de Fórmula (I) o una composición farmacéutica tal como se describe en esta memoria para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno donde la desaparición de SAP sería beneficiosa.

En otro aspecto, la invención proporciona el compuesto de Fórmula (I) o una composición farmacéutica tal como se describe en esta memoria para su uso en hacer desaparecer SAP.

- 50 En una realización, la invención proporciona el compuesto de Fórmula (I) o una composición farmacéutica tal como se describe en esta memoria para su uso en hacer desaparecer SAP *in vivo*.

También se describe el compuesto de Fórmula (I) para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno elegida entre el grupo que consiste en amiloidosis, enfermedad de Alzheimer, diabetes mellitus de tipo 2 y osteoartritis.

- 5 También se describe una composición farmacéutica tal como se describe en esta memoria para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno elegida entre el grupo que consiste en amiloidosis, enfermedad de Alzheimer, diabetes mellitus de tipo 2 y osteoartritis.

También se describe el compuesto de Fórmula (I) para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno elegida entre el grupo que consiste en amiloidosis, enfermedad de Alzheimer, diabetes mellitus de tipo 2 y osteoartritis.

- 10 En una realización, la invención contempla el compuesto de Fórmula (I) para su uso en el tratamiento de amiloidosis.

También se describe una composición farmacéutica tal como se describe en esta memoria para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno elegida entre el grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, diabetes mellitus de tipo 2 y osteoartritis.

- 15 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica tal como se describe en esta memoria para su uso en el tratamiento de amiloidosis.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una o más composiciones farmacéuticas tal como se describe en esta memoria para el tratamiento de una enfermedad o trastorno donde la desaparición de SAP sería beneficiosa.

- 20 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una o más composiciones farmacéuticas tal como se describe en esta memoria en hacer desaparecer SAP.

También se describe el uso de un compuesto de Fórmula (I) en el tratamiento de una enfermedad o trastorno elegida entre el grupo que consiste en amiloidosis, enfermedad de Alzheimer, diabetes mellitus de tipo 2 y osteoartritis.

- 25 También se describe el uso de una composición farmacéutica tal como se describe en esta memoria en el tratamiento de una enfermedad o trastorno elegida entre el grupo que consiste en amiloidosis, enfermedad de Alzheimer, diabetes mellitus de tipo 2 y osteoartritis.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) para uso en el tratamiento de amiloidosis.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica tal como se describe en esta memoria para uso en el tratamiento de amiloidosis.

- 30 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de una composición farmacéutica tal como se describe en el tratamiento de amiloidosis.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno donde la desaparición de SAP sería beneficiosa.

- 35 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para su uso en hacer desaparecer SAP.

También se describe el uso de un compuesto de Fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno elegida entre el grupo que consiste en amiloidosis, enfermedad de Alzheimer, diabetes mellitus de tipo 2 y osteoartritis.

- 40 También se describe el uso de un compuesto de Fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno elegida entre el grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, diabetes mellitus de tipo 2 y osteoartritis.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de amiloidosis.

- 45 Cuando se usa para el tratamiento de amiloidosis, los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse con un anticuerpo anti-SAP.

En una realización, el anticuerpo anti-SAP se une a la cara A de SAP humano. En una realización, el anticuerpo anti-SAP comprende las regiones que determinan la complementariedad de la cadena pesada (CDRs) presente en la SEQ ID NO:28 y las CDRs de la cadena ligera presente en la SEQ ID NO:35 en el documento WO 11/107480. En una realización el anticuerpo anti-SAP comprende una región variable de la cadena pesada de SEQ ID NO:28 y una

- 50

región variable de la cadena ligera de SEQ ID NO:35 en el documento WO 11/107480. En una realización, el anticuerpo anti-SAP comprende un dominio constante humano IgG1 o un dominio constante IgG3. En una realización el anticuerpo anti-SAP consiste en una cadena pesada de SEQ ID NO:62 y una cadena ligera de SEQ ID NO:64 en el documento WO 11/107480.

- 5 También se describe un método para el tratamiento de amiloidosis comprendiendo dicho método la administración a un sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) o una composición farmacéutica tal como se describe en esta memoria en co-administración con un anticuerpo anti-SAP.

En una realización, la administración del compuesto de Fórmula (I) en co-administración con un anticuerpo anti-SAP es secuencial.

- 10 En otra realización, el compuesto de Fórmula (I) se administra primero. En otra realización, el anticuerpo anti-SAP se administra cuando el nivel de SAP circulante en el sujeto ha sido reducido a un nivel de menos de 2 mg/L. En una realización, el nivel de SAP circulante ha sido reducido a un nivel de 1 mg/L o menos. En otra realización el nivel de SAP circulante ha sido reducido a un nivel de 0,5 mg/L o menos.

- 15 El nivel de SAP circulante puede medirse usando un kit ELISA (ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas) comercialmente disponible (p.ej. HK331 Human SAP ELISA Kit de Hycult Biotech).

- En otra realización, el compuesto de Fórmula (I) se administra durante 5-8 días o hasta que el nivel de SAP circulante en el sujeto ha sido reducido hasta un nivel de menos de 2 mg/L optando siempre por el periodo más largo. En una realización, el nivel de SAP circulante en el sujeto ha sido reducido a 1 mg/L o menos. En otra realización, el nivel de SAP circulante en el sujeto ha sido reducido a 0,5 mg/L o menos. En otra realización la administración del compuesto de Fórmula (I) es continua mientras se administre una dosis única de 200-2000 mg (preferiblemente 250-1000 mg, más preferiblemente 250-600 mg) de anticuerpo anti-SAP, y durante 4-6 días después. Esto constituye un 'curso terapéutico' – los pacientes pueden requerir varios cursos para conseguir el efecto terapéutico deseado. También requerirán probablemente un tratamiento repetido intermitente. En una realización, el curso terapéutico se repite al menos una vez a intervalos de 3-6 semanas tal como se requiera. En otra realización el curso terapéutico se repite al menos una vez a intervalos de 3-6 semanas seguido de al menos un curso terapéutico a intervalos de 6-12 meses tal como se requiera.
- 20
- 25

También se describe un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto donde la desaparición de SAP sería beneficiosa, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) en co-administración con un anticuerpo anti-SAP.

- 30 También se describe un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto donde la desaparición de SAP sería beneficiosa, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica tal como se describe en esta memoria en co-administración con un anticuerpo anti-SAP.

- 35 También se describe un método para la desaparición de SAP, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) en co-administración con un anticuerpo anti-SAP.

También se describe un método para la desaparición de SAP, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica tal como se describe en esta memoria en co-administración con un anticuerpo anti-SAP.

- 40 También se describe un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto, donde la enfermedad o trastorno se elige entre el grupo que consiste amiloidosis, enfermedad de Alzheimer, diabetes mellitus de tipo 2 y osteoartritis, comprendiendo dicho método la administración a un sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) en co-administración con un anticuerpo anti-SAP.

- 45 También se describe un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto, donde la enfermedad o trastorno se elige entre el grupo que consiste amiloidosis, enfermedad de Alzheimer, diabetes mellitus de tipo 2 y osteoartritis, comprendiendo dicho método la administración a un sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica tal como se describe en esta memoria en co-administración con un anticuerpo anti-SAP.

- 50 En otro aspecto, la invención proporciona el compuesto de Fórmula (I) una o más composiciones farmacéuticas tal como se describe en esta memoria en co-administración con un anticuerpo anti-SAP para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno donde la desaparición de SAP sería beneficiosa.

En otro aspecto, la invención proporciona el compuesto de Fórmula (I) una o más composiciones farmacéuticas tal como se describe en esta memoria en co-administración con un anticuerpo anti-SAP para su uso en la desaparición de SAP.

También se describe el compuesto de Fórmula (I) en co-administración con un anticuerpo anti-SAP para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno elegido entre el grupo que consiste en amiloidosis, enfermedad de Alzheimer, diabetes mellitus de tipo 2 y osteoartritis.

5 En otro aspecto, la invención proporciona el compuesto de Fórmula (I) en co-administración con un anticuerpo anti-SAP para su uso en el tratamiento de la amiloidosis.

En una realización, la invención proporciona el compuesto de Fórmula (I) en co-administración con un anticuerpo anti-SAP para su uso en el tratamiento de la amiloidosis sistémica.

En una realización, la invención proporciona el compuesto de Fórmula (I) en co-administración con un anticuerpo anti-SAP para su uso en el tratamiento de la amiloidosis de tipo AL.

10 En una realización, la invención proporciona el compuesto de Fórmula (I) en co-administración con un anticuerpo anti-SAP para su uso en el tratamiento de la amiloidosis de tipo AA.

En una realización, la invención proporciona el compuesto de Fórmula (I) en co-administración con un anticuerpo anti-SAP para su uso en el tratamiento de la amiloidosis asociada a la diálisis.

15 En una realización, la invención proporciona el compuesto de Fórmula (I) en co-administración con un anticuerpo anti-SAP para su uso en el tratamiento de la amiloidosis ATTR (transtiretina).

En una realización, la invención proporciona el compuesto de Fórmula (I) en co-administración con un anticuerpo anti-SAP para su uso en el tratamiento de la amiloidosis sistémica hereditaria.

En una realización, la invención proporciona el compuesto de Fórmula (I) en co-administración con un anticuerpo anti-SAP para su uso en el tratamiento de la amiloidosis localizada.

20 En una realización, la invención proporciona el compuesto de Fórmula (I) en co-administración con un anticuerpo anti-SAP para su uso en el tratamiento de la angiopatía amiloide cerebral.

También se describe una composición farmacéutica tal como se describe en esta memoria en co-administración con un anticuerpo anti-SAP para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno elegido entre el grupo que consiste en amiloidosis, enfermedad de Alzheimer, diabetes mellitus de tipo 2 y osteoartritis.

25 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica tal como se describe en esta memoria en co-administración con un anticuerpo anti-SAP para su uso en el tratamiento de la amiloidosis.

En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica tal como se describe en esta memoria en co-administración con un anticuerpo anti-SAP para su uso en el tratamiento de la amiloidosis sistémica.

30 En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica tal como se describe en esta memoria en co-administración con un anticuerpo anti-SAP para su uso en el tratamiento de la amiloidosis de tipo AL.

En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica tal como se describe en esta memoria en co-administración con un anticuerpo anti-SAP para su uso en el tratamiento de la amiloidosis de tipo AA.

35 En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica tal como se describe en esta memoria en co-administración con un anticuerpo anti-SAP para su uso en el tratamiento de la amiloidosis asociada a la diálisis.

En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica tal como se describe en esta memoria en co-administración con un anticuerpo anti-SAP para su uso en el tratamiento de la amiloidosis ATTR (transtiretina).

40 En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica tal como se describe en esta memoria en co-administración con un anticuerpo anti-SAP para su uso en el tratamiento de la amiloidosis sistémica hereditaria.

En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica tal como se describe en esta memoria en co-administración con un anticuerpo anti-SAP para su uso en el tratamiento de la amiloidosis localizada.

45 En una realización, la invención proporciona para una composición farmacéutica tal como se describe en esta memoria en co-administración con un anticuerpo anti-SAP para su uso en el tratamiento de la angiopatía amiloide cerebral.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una composición farmacéutica tal como se describe en esta memoria en co-administración con un anticuerpo anti-SAP para el tratamiento de una enfermedad o trastorno donde la desaparición de SAP sería beneficiosa.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una composición farmacéutica tal

como se describe en esta memoria en co-administración con un anticuerpo anti-SAP para su uso en hacer desaparecer SAP.

- 5 También se describe el uso de un compuesto de Fórmula (I) en co-administración con un anticuerpo anti-SAP en el tratamiento de una enfermedad o trastorno elegido entre el grupo que consiste en amiloidosis, enfermedad de Alzheimer, diabetes mellitus de tipo 2 y osteoartritis.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) en co-administración con un anticuerpo anti-SAP en el tratamiento de la amiloidosis.

En una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) en co-administración con un anticuerpo anti-SAP en el tratamiento de la amiloidosis sistémica.

- 10 En una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) en co-administración con un anticuerpo anti-SAP en el tratamiento de la amiloidosis de tipo AL.

En una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) en co-administración con un anticuerpo anti-SAP en el tratamiento de la amiloidosis de tipo AA.

- 15 En una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) en co-administración con un anticuerpo anti-SAP en el tratamiento de la amiloidosis asociada a la diálisis.

En una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) en co-administración con un anticuerpo anti-SAP en el tratamiento de la amiloidosis ATTR (transtiretina).

En una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) en co-administración con un anticuerpo anti-SAP en el tratamiento de la amiloidosis sistémica hereditaria.

- 20 En una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) en co-administración con un anticuerpo anti-SAP en el tratamiento de la amiloidosis localizada.

En una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) en co-administración con un anticuerpo anti-SAP en el tratamiento de la angiopatía amiloide cerebral.

- 25 También se describe el uso de una composición farmacéutica tal como se describe en esta memoria en co-administración con un anticuerpo anti-SAP para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno elegido entre el grupo que consiste en amiloidosis, enfermedad de Alzheimer, diabetes mellitus de tipo 2 y osteoartritis.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de una composición farmacéutica tal como se describe en esta memoria en co-administración con un anticuerpo anti-SAP en el tratamiento de la amiloidosis.

- 30 En una realización, la invención proporciona el uso de una composición farmacéutica tal como se describe en esta memoria en co-administración con un anticuerpo anti-SAP en el tratamiento de la amiloidosis sistémica.

En una realización, la invención proporciona el uso de una composición farmacéutica tal como se describe en esta memoria en co-administración con un anticuerpo anti-SAP en el tratamiento de la amiloidosis de tipo AL.

En una realización, la invención proporciona el uso de una composición farmacéutica tal como se describe en esta memoria en co-administración con un anticuerpo anti-SAP en el tratamiento de la amiloidosis de tipo AA.

- 35 En una realización, la invención proporciona el uso de una composición farmacéutica tal como se describe en esta memoria en co-administración con un anticuerpo anti-SAP en el tratamiento de la amiloidosis asociada a la diálisis.

En una realización, la invención proporciona el uso de una composición farmacéutica tal como se describe en esta memoria en co-administración con un anticuerpo anti-SAP en el tratamiento de la amiloidosis ATTR (transtiretina).

- 40 En una realización, la invención proporciona el uso de una composición farmacéutica tal como se describe en esta memoria en co-administración con un anticuerpo anti-SAP en el tratamiento de la amiloidosis sistémica hereditaria.

En una realización, la invención proporciona el uso de una composición farmacéutica tal como se describe en esta memoria en co-administración con un anticuerpo anti-SAP en el tratamiento de la amiloidosis localizada.

En una realización, la invención proporciona el uso de una composición farmacéutica tal como se describe en esta memoria en co-administración con un anticuerpo anti-SAP en el tratamiento de la angiopatía amiloide cerebral.

- 45 En una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) y un anticuerpo anti-SAP en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno donde la desaparición de SAP sería beneficiosa.

En una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) y un anticuerpo anti-SAP en la

fabricación de un medicamento para su uso en hacer desaparecer SAP.

También se describe el uso de un compuesto de Fórmula (I) y un anticuerpo anti-SAP en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno elegido entre el grupo que consiste en amiloidosis, enfermedad de Alzheimer, diabetes mellitus de tipo 2 y osteoartritis.

- 5 En una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) y un anticuerpo anti-SAP en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la amiloidosis.

También se describe el uso de un compuesto de Fórmula (I) y un anticuerpo anti-SAP en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la amiloidosis sistémica.

- 10 En una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) y un anticuerpo anti-SAP en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la amiloidosis de tipo AL.

En una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) y un anticuerpo anti-SAP en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la amiloidosis de tipo AA.

En una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) y un anticuerpo anti-SAP en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la amiloidosis asociada a la diálisis.

- 15 En una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) y un anticuerpo anti-SAP en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la amiloidosis ATTR (transtiretina).

En una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) y un anticuerpo anti-SAP en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la amiloidosis sistémica hereditaria.

- 20 En una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) y un anticuerpo anti-SAP en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la amiloidosis localizada.

En una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) y un anticuerpo anti-SAP en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la angiopatía amiloide cerebral.

En una realización la enfermedad o trastorno es la amiloidosis.

En otra realización la enfermedad o trastorno es la amiloidosis sistémica.

- 25 En otra realización la enfermedad o trastorno es la amiloidosis de tipo AL.

En otra realización la enfermedad o trastorno es la amiloidosis de tipo AA.

En otra realización la enfermedad o trastorno es la amiloidosis asociada a la diálisis.

En otra realización la enfermedad o trastorno es la amiloidosis ATTR (transtiretina).

En otra realización la enfermedad o trastorno es la amiloidosis sistémica hereditaria.

- 30 En otra realización la enfermedad o trastorno es la amiloidosis localizada.

En otra realización la enfermedad o trastorno es la angiopatía amiloide cerebral.

En una realización la enfermedad o trastorno es la enfermedad de Alzheimer.

En una realización la enfermedad o trastorno es la diabetes mellitus de tipo 2.

En una realización la enfermedad o trastorno es la osteoartritis.

- 35 En otra realización de la invención, se proporciona un artículo de fabricación, o "kit", que contiene una o más dosis unitarias de un anticuerpo anti-SAP y una o más dosis unitarias del compuesto de Fórmula (I), útil para el tratamiento de la amiloidosis.

En una realización el kit comprende una dosis unitaria de un anticuerpo anti-SAP y una o más dosis unitarias del compuesto de Fórmula (I).

- 40 De manera adecuada, el kit se formula para la administración separada o secuencial de la una o más dosis unitarias del compuesto de Fórmula (I) y la dosis unitaria del anticuerpo anti-SAP.

En una realización, el kit comprende un envase que comprende una o más dosis unitarias del compuesto de Fórmula (I) o una composición farmacéutica tal como se describe en esta memoria y la dosis unitaria del anticuerpo anti-SAP.

En otra realización, el kit comprende un primer envase que comprende una o más dosis unitarias del compuesto de Fórmula (I) o una composición farmacéutica tal como se describe en esta memoria y un segundo envase que comprende la dosis unitaria del anticuerpo anti-SAP.

- 5 El kit puede comprender además instrucciones para la administración de la una o más dosis unitarias del compuesto de Fórmula (I) y la dosis unitaria del anticuerpo anti-SAP para tratar o prevenir la amiloidosis.

También se describe un artículo de fabricación, o "kit", que contiene una o más dosis unitarias del compuesto de Fórmula (I) o una composición farmacéutica tal como se describe en esta memoria y una o más dosis unitarias de una vacuna de ADN.

Los envases adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas y paquetes de blister, etc.

- 10 El documento WO2011/139917 describe oligonucleótidos antisentido anti-transtiretina (anti-TTR) potencialmente útiles en la modulación de la expresión de la transtiretina y al tratar, prevenir, retrasar o mejorar la amiloidosis transtiretina.

- 15 También se describe un método para el tratamiento de la amiloidosis ATTR (transtiretina), método que comprende i) administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una composición farmacéutica tal como se describe en esta memoria en co-administración con un anticuerpo anti-SAP, y ii) administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un oligonucleótido antisentido anti-TTR.

En una realización de la invención, el oligonucleótido antisentido anti-TTR es ISIS 420915.

En una realización, las etapas i) y ii) se llevan a cabo secuencialmente.

En una realización, la etapa ii) se lleva a cabo después de la etapa i).

- 20 El documento WO2009040405 describe agentes para estabilizar la forma tetramérica de la transtiretina útil en el tratamiento o prevención de la amiloidosis transtiretina.

- 25 También se describe un método para el tratamiento de la amiloidosis ATTR (transtiretina), método que comprende i) administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una composición farmacéutica tal como se describe en esta memoria en co-administración con un anticuerpo anti-SAP, y ii) administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente tal como se describe en el documento WO2009040405.

En una realización, las etapas i) y ii) se llevan a cabo secuencialmente.

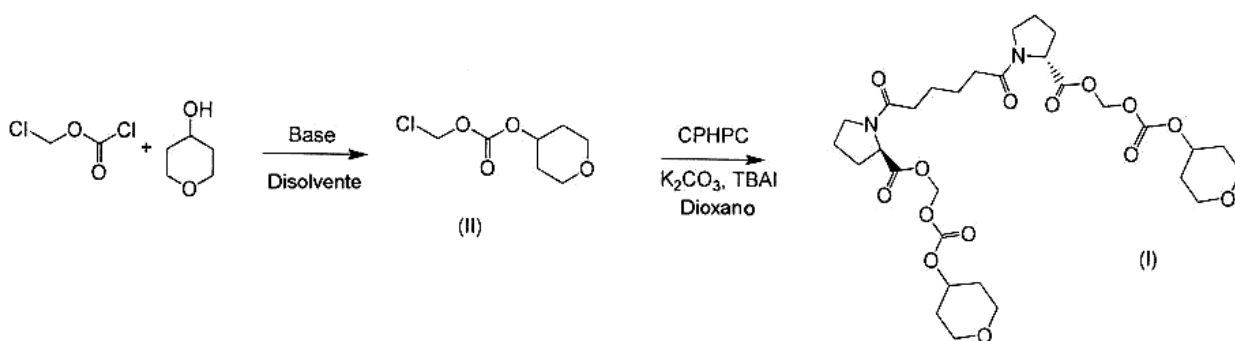
En una realización, la etapa ii) se lleva a cabo después de la etapa i).

El compuesto de Fórmula (I) puede sintetizarse sustancialmente según el Esquema de Reacción 1:

- 30 Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse por reacción del clorometil-carbonato de Fórmula (II) con CPHPC en presencia de un disolvente (p.ej. dioxano), una base (p.ej. carbonato de potasio) y cantidades catalíticas de TBAI (yoduro de tetrabutilamonio).

- 35 El clorometil-carbonato de Fórmula (II) puede prepararse por reacción de cloroformiato de clorometilo con tetrahidro-2H-piran-4-ol en presencia de un disolvente (p.ej. dietiléter o diclorometano) y una base (p.ej. piridina o dimetilaminopiridina).

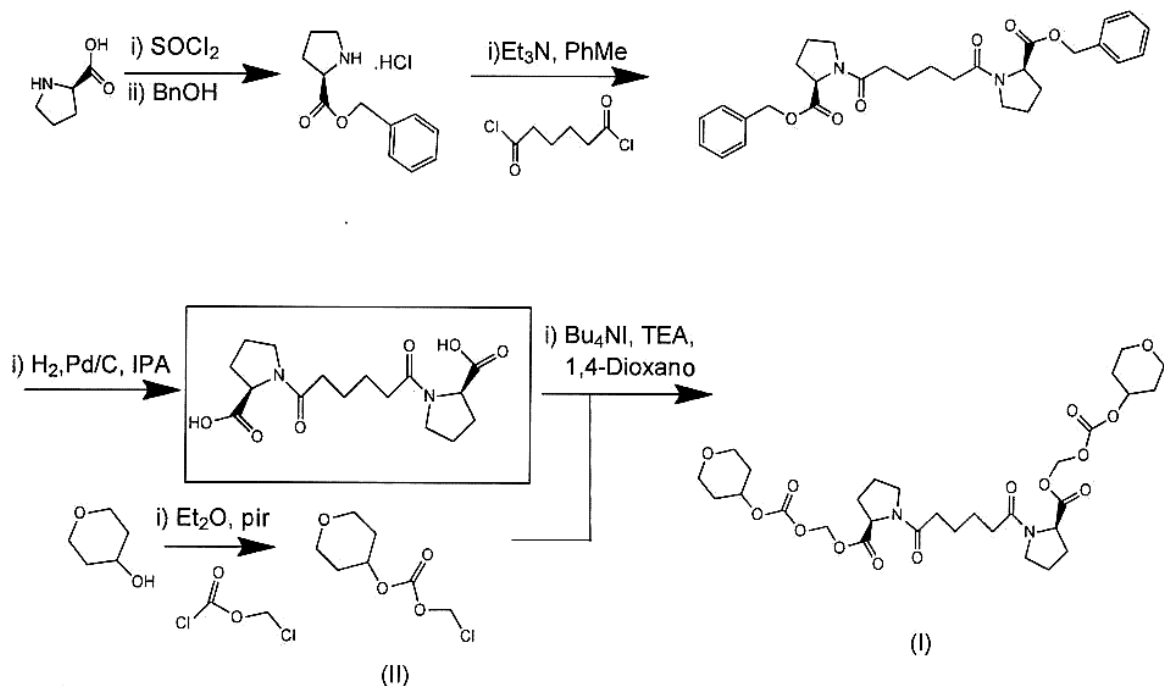
El cloroformiato de clorometilo y el tetrahidro-2H-piran-4-ol están comercialmente disponibles (Aldrich).



Esquema de Reacción 1

Alternativamente, los compuestos de Fórmula (I) pueden sintetizarse básicamente según el Esquema de Reacción 2

que parte de D-prolina (ácido (R)-pirrolidina-2-carboxílico).



Esquema de Reacción 2

El compuesto dentro del marco es CPHPC.

- 5 La D-prolina está comercialmente disponible (Aldrich)

Ejemplos

El Ejemplo siguiente ilustra la invención. Este ejemplo no pretende limitar el alcance de la invención, sino proporcionar una guía para que el especialista en la técnica prepare y use el compuesto, las composiciones y los métodos de la invención.

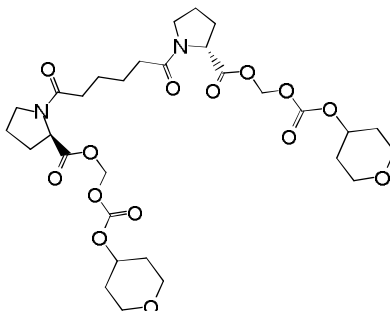
- 10 Los siguientes Intermedios y Ejemplos ilustran la preparación del compuesto de la invención.

Abreviaturas:

2-MeTHF	2-metiltetrahidrofurano
aq.	acuoso
BnOH	alcohol bencílico
15 Bu ₄ NI	yoduro de tetrabutilamonio
DCM	diclorometano/cloruro de metileno
DMAP	dimetilaminopiridina
ESI	ionización por electropulverización
EtOAc	acetato de etilo
20 Et ₂ O	éter dietílico
h	hora
HCl	cloruro de hidrógeno/ácido clorhídrico
HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución

- | | | |
|----|------------------------------|--|
| | IPA | alcohol isopropílico |
| | $i\text{Pr}_2\text{O}$ | isopropil éter |
| | MeCN/ CH_3CN | acetonitrilo |
| | Min | minuto |
| 5 | MS | espectrometría de masas |
| | Na_2SO_4 | sulfato de sodio |
| | NMR | Espectroscopía de resonancia magnética nuclear |
| | PhMe | tolueno |
| | py | piridina |
| 10 | TA | temperatura ambiente |
| | TBAI | ioduro de tetrabutilamonio |
| | TEA | triethylamina |
| | TOF | tiempo de vuelo |
| | THF | tetrahidrofurano |
- 15 Los espectros de ^1H y ^{13}C NMR se registraron con Bruker 300 ó 400 MHz. Los desplazamientos químicos se describen en partes por millón (ppm, unidades). Los espectros de masas de alta resolución se registraron en un espectrómetro Micromass LCT (TOF) acoplado a cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). El HPLC se realizó en una columna Waters X-Terra MS C18 (3,5 μm 30 x 4,6 mm di) eluyendo con acetato de amonio 0,01M en agua (disolvente A) y 100% de acetonitrilo (disolvente B), usando el gradiente de elución siguiente 0-0,5 minutos 5% de B, 0,5-3,75 minutos 5% a 100% de B, 3,75-4,5 100% de B, 4,5-5 100% a 5% de B, 5-5,5 5% de B a un flujo de 1,3 ml/minuto a 40°C. Los espectros de masa (MS) se registraron en un espectrómetro de masas Waters LCT usando modos de ionización positiva por electropulverización [ES^+ ve para dar iones moleculares MH^+] o ionización negativa por electropulverización [ES^- ve para dar iones moleculares (M-H)].
- 20
- 25 El HPLC analítico se realizó en una columna XSelect XP C18 (2,5 μm 30 x 4,6 mm di) eluyendo con 0,1% de ácido fórmico en agua (disolvente A) y 0,1% de ácido fórmico en acetonitrilo (disolvente B), usando el gradiente de elución siguiente 0-3,2 minutos: 5% a 100% de B, 3,2-4,0 minutos 100% de B, a un flujo de 1,8 ml/minuto a 40°C. Los espectros de masa (MS) se registraron en un espectrómetro de masas Waters ZQ usando modos ionización positiva por electropulverización [ES^+ ve para dar iones moleculares MH^+] o ionización negativa por electropulverización [ES^- ve para dar iones moleculares (M-H)].
- 30 Intermedio 1: (tetrahydro-2H-piran-4-il)-carbonato de clorometilo
- Sobre una disolución de tetrahydro-2H-piran-4-ol (40 g, 392 mmoles) en éter dietílico (500 mL) se añadió piridina (38,0 mL, 470 mmoles) y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió cloroformiato de clorometilo (41,8 mL, 470 mmoles) gota a gota conduciendo a la formación de un sólido blanco. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se lavó con agua (200 mL), con HCl 0,5N (200 mL), y luego con una solución saturada de NaHCO_3 (200 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida.
- 35 Se añadió tolueno y la solución se concentró bajo presión reducida (para eliminar el cloroformiato de clorometilo en exceso). Se obtuvo (tetrahydro-2H-piran-4-il)-carbonato de clorometilo (Intermedio 1) como un aceite incoloro (70 g, 360 mmoles, rendimiento 92 %).
- ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5,75 (s, 2 H), 4,92 (m, 1 H), 3,95 (m, 2 H), 3,56 (m, 2 H), 2,02 (m, 2 H), 1,80 (m, 2 H).
- 40 Intermedio 1 (preparación alternativa):(tetrahydro-2H-piran-4-il)-carbonato de clorometilo.
- Sobre una disolución de cloroformiato de clorometilo (5 g, 38,8 mmoles) en DCM (50 mL) se añadió tetrahydro-2H-piran-4-ol (3,96 g, 38,8 mmoles) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió DMAP (4,97 g, 40.7 mmoles) luego la mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 x 100 mL). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El aceite amarillo claro se purificó por cromatografía eluyendo con 10% de EtOAc en ciclohexano. Las fracciones apropiadas se reunieron y se concentraron a vacío para dar el producto requerido como un aceite incoloro (2,2 g, 11,3 mmoles, rendimiento 29,2 %).
- 45 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 5,76 (s, 2 H), 4,92 (m, 1 H), 3,94 (m, 2 H), 3,57 (m, 2 H), 2,02 (m, 2 H), 1,80 (m, 2 H).

Ejemplo 1: 1,1'-adipoilbis(pirrolidina-2-carboxilato) de (2R,2'R)-Bis((((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)carbonil)oxi)metilo)



Solución A: Se añadió carbonato de potasio (29,8 g, 216 mmoles) a una suspensión agitada de ácido (2R,2'R)-1,1'-adipoilbis(pirrolidina-2-carboxílico) (35 g, 103 mmoles) en 1,4-dioxano (1 L) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 30 min.

Solución B: Se añadió TBAI (7,60 g, 20,57 mmoles) a una solución de (tetrahidro-2H-piran-4-il)-carbonato de clorometilo (42,0 g, 216 mmoles) en dioxano (50 mL) y la mezcla se agitó a TA durante 15 min.

La solución B se añadió a la solución A. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 18 h.

La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se tomó en EtOAc (400 mL) y se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃ (2 x 100 mL), y una solución acuosa de tiosulfato de sodio (50 mL) y con HCl 0,5N (100 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El aceite amarillo se disolvió en 2-MeTHF (100 mL) y se sonicó hasta que se produjo la cristalización. La mezcla se dejó estar durante 1 h a TA. El precipitado se filtró y se lavó con una mezcla de 2-MeTHF/iPr₂O 70/30 para dar 1,1'-adipoilbis(pirrolidina-2-carboxilato) de (2R,2'R)-Bis((((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)carbonil)oxi)metilo (Ejemplo 1) como un polvo blanco (42 g, 64,0 mmoles, rendimiento 62,2 %). El producto se secó bajo presión reducida (5 mbar) y 35°C durante 12 h.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5,88 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 5,73 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 4,87 (m, 2 H), 4,50 (m, 2 H), 3,93 (m, 4 H), 3,65 (m, 2 H), 3,55 (m, 6 H), 2,42 - 1,90 (m, 16 H), 1,84 - 1,60 (m, 8H).

Se observaron algunos picos menores debido a la presencia de rotámeros.

Recristalización de 1,1'-adipoilbis(pirrolidina-2-carboxilato) de (2R,2'R)-Bis((((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)carbonil)oxi)metilo)

Se supendió 1,1'-adipoilbis(pirrolidina-2-carboxilato) de (2R,2'R)-Bis((((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)carbonil)oxi)metilo (170 g, 259 mmoles) en 2-MeTHF y se calentó a 90°C hasta su completa disolución. La solución se filtró cuando todavía estaba caliente para dejarla enfriar hasta TA. El precipitado se filtró y se lavó con una mezcla de 2-MeTHF/iPr₂O 70/30 para dar 1,1'-adipoilbis(pirrolidina-2-carboxilato) de (2R,2'R)-Bis((((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)carbonil)oxi)metilo (130 g, 198 mmoles, rendimiento 76 %) como un sólido blanco cristalino. El producto se secó bajo presión reducida (5 mbar) y 35°C durante 24 h.

LC/MS: m/z 657 [M+H]⁺, Tr 1,98 min.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5,87 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 5,71 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 4,86 (m, 2 H), 4,49 (m, 2 H), 3,91 (m, 4 H), 3,63 (m, 2 H), 3,54 (m, 6 H), 2,43 - 1,85 (m, 16 H), 1,84 - 1,59 (m, 8H).

Se observaron algunos picos menores debido a la presencia de rotámeros.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 171,69, 170,85, 153,12, 82,26, 77,36, 77,05, 76,72, 73,94, 65,02, 58,41, 46,95, 34,11, 31,47, 29,02, 24,80, 24,17.

HRMS : m/z calculado para C₃₀H₄₅N₂O₁₄ [M+H]⁺ 657,2870, encontrado 657,2883.

Los datos de XRPD se adquirieron en un difractómetro de polvo PANalytical X'Pert Pro, modelo PW3040/60 usando un detector X'Celerator. Las condiciones de adquisición fueron: radiación: Cu Kα, generador de tensión: 40 kV, generador de corriente: 45 mA, ángulo inicial: 2,0° 2θ, ángulo final: 40,0° 2θ, tamaño del paso: 0,0167° 2θ, tiempo por paso: 31,75 segundos. La muestra se preparó montando una muestra de pocos miligramos (compuesto de Fórmula (I)) sobre una pastilla de silicio (portamuestras de fondo cero), dando como resultado una fina capa de polvo.

El espectro de XRPD de la forma sólida cristalina del compuesto de Fórmula (I) se muestra en la Figura 1.

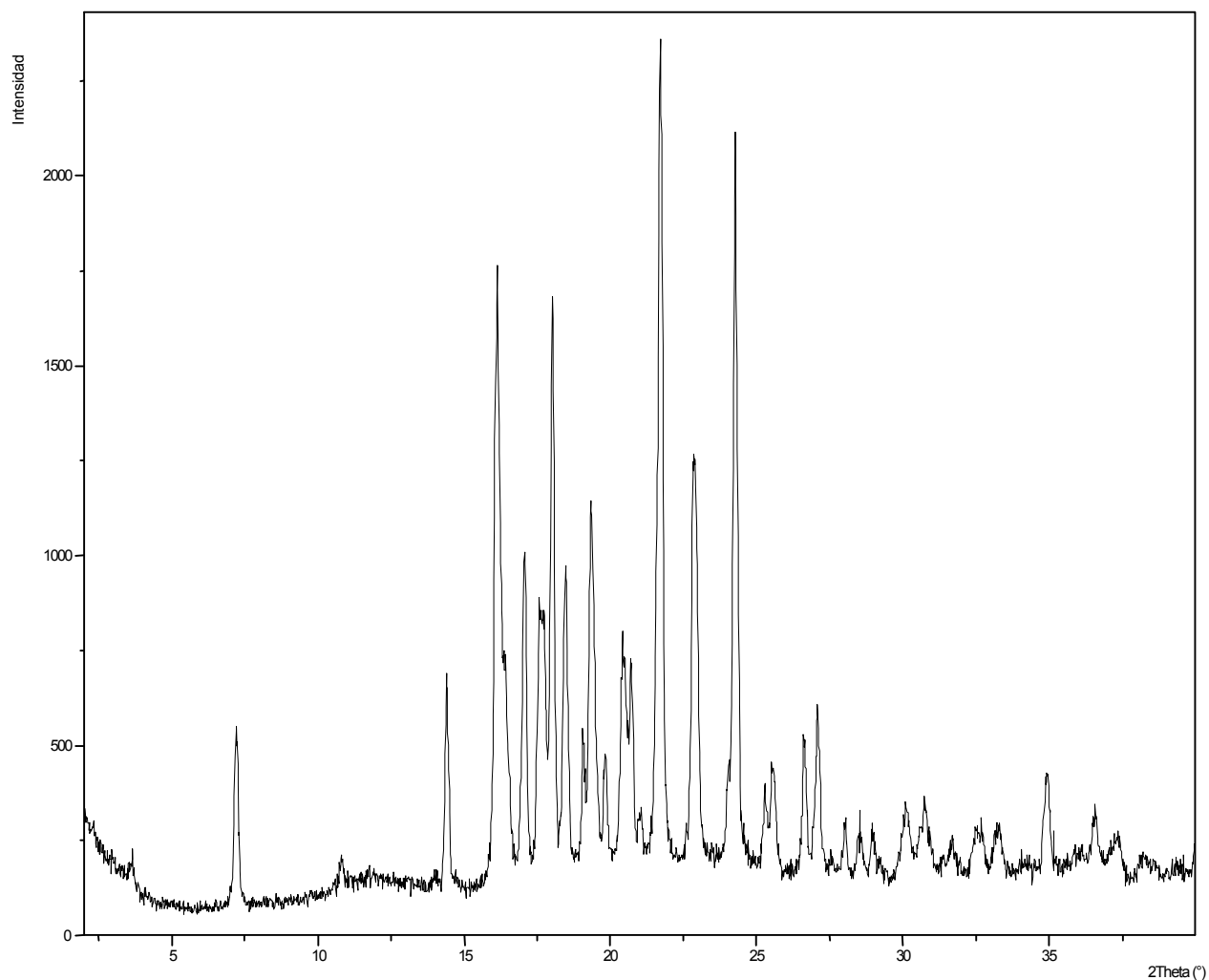


Figura 1: El espectro XRPD del compuesto de Fórmula (I)

- 5 Los ángulos XRPD característicos y distancias d para el compuesto de Fórmula (I) se recogen en la Tabla 1. El margen de error es aproximadamente $\pm 0,1^\circ 2\theta$ para cada asignación de pico. Las intensidades de los picos pueden variar de una muestra a otra debido a la orientación preferida.

Las posiciones de los picos se midieron usando el programa Highscore.

Tabla 1: Ángulos de difracción XRPD y distancias d para el compuesto de Fórmula (I)

Compuesto de Fórmula (I)	
$2\theta / ^\circ$	distancias $d / \text{\AA}$
3,6	24,4
7,2	12,3
10,8	8,2
14,4	6,2
16,1	5,5
17,1	5,2
18,0	4,9
18,5	4,8
19,8	4,5

21,7	4,1
22,9	3,9
24,3	3,7
27,1	3,3

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) en forma cristalina.

En otro aspecto, la invención proporciona compuesto de Fórmula (I) como un sólido cristalino caracterizado porque el espectro XRPD es sustancialmente como se muestra en la Figura 1.

- 5 En otro aspecto, la invención proporciona compuesto de Fórmula (I) como un sólido cristalino caracterizado porque el espectro XRPD comprende los picos de la Tabla 1.

Compuestos de comparación

Los datos descritos de ahora en adelante comparan el compuesto de Fórmula (I) con 1,1'-adipoilbis(pirrolidina-2-carboxilato) de (2R,2'R)-bis(1-(pivaloiloxi)etilo) (Compuesto de Comparación).

- 10 1,1'-adipoilbis(pirrolidina-2-carboxilato) de (2R,2'R)-bis(1-(pivaloiloxi)etilo) (también conocido como éster 1-(2,2-dimetil-propioniloxi)-etilico de ácido (R)-1-(6-((R)-2-[1-(2,2-dimetil-propioniloxi)-etoxicarbonil]-pirrolidin-1-il)-6-oxo-hexanoil)-pirrolidina-2-carboxílico puede sintetizarse según el protocolo experimental descrito en el documento WO2003/051836.

Propiedades fisicoquímicas

- 15 Forma física

El compuesto de Fórmula (I) es obtenible en forma sólida. Por contraste, el compuesto de comparación se obtiene como un aceite (véase el documento WO2003/051836).

Solubilidad

Protocolo para determinar la solubilidad

- 20 Se pesó una cantidad conocida del compuesto de Fórmula (I) en un recipiente adecuado (p.ej. un vial de vidrio con tapón de rosca) y se añadió un volumen conocido del medio requerido (p.ej. Fluido Gástrico Simulado pH 1,6[SGF], Fluido Intestinal simulado en estado alimentado pH 6,5 [FeSSIF], Fluido Intestinal simulado en estado de ayuno pH 6,5 [FaSSIF], Agua [Agua Purificada], o tampón Britton-Robinson). El compuesto se humedeció con el medio mediante mezcla con vórtice durante 30 segundos a 1 minuto. Luego la muestra se observó visualmente para
- 25 asegurarse de que seguía presente sólido no disuelto. La muestra se transfirió a un mezclador suave (tal como un mezclador de rodillos) y se dejó agitando hasta que se alcanzó el tiempo deseado. A tiempos apropiados la muestra se reevaluó visualmente. Si todo el sólido se había disuelto la solubilidad se registró como >x mg/ml donde x es el peso conocido usado dividido por el volumen añadido. Si quedaba sólido no disuelto, se tomó una porción de la muestra y se centrifugó para retirar el sólido dejando un sobrenadante claro. El sobrenadante se diluyó
- 30 volumétricamente con un diluyente adecuado para proporcionar una muestra analítica de concentración adecuada para análisis. La muestra diluida se analizó luego mediante un método adecuado tal como HPLC frente a una concentración estándar conocida. La solubilidad del compuesto puede calcularse luego usando la concentración conocida del estándar, la respuesta relativa (p.ej áreas de picos) del estándar y la muestra analítica descrita, y la dilución de la muestra analítica.
- 35 La solubilidad del compuesto de Fórmula (I) en varios medios acuosos se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2: Solubilidad del compuesto de Fórmula (I) en agua, FeSSIF, FaSSIF y SGF a 4 tiempos en horas

Medios ensayados	Solubilidad (mg/ml) a 4 tiempos en horas
SGF	5,2
FaSSIF	4,4
FeSSIF	5,0
Agua	5,5

Por lo tanto el compuesto de Fórmula (I) es altamente soluble en medios biológicamente relevantes.

Citocromo p450 e interacciones fármaco-fármaco

El compuesto de Fórmula (I) y Compuesto de comparación se reevaluaron en el ensayo con el citocromo p450 (CYP 450) a continuación. Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 3.

El ensayo se diseñó para evaluar la inhibición en las enzimas del citocromo P450 (CYP) 3A4, 2C9, 2C19, 1A2 y 2D6 de fuentes de batosomas usando sustancias fluorogénicas. El compuesto (compuesto de Fórmula (I) o Compuesto de comparación) se disolvió en metanol a 1,65mM. Las soluciones de trabajo se prepararon en metanol a 660, 264, 106, 42, 17, 6,8, 2,7, 1,1 y 0,43µM. El cofactor NADPH se preparó con Glucosa-6-fosfato (7,8mg), Glucosa-6-fosfato dehidrogenasa (6 unidades), NADP (1,7mg) por 1mL en NaHCO₃ al 2%.

La preparación de la sustancia fue como sigue:

- éster etílico del ácido 7-Metoxi-4-triFluorometil Cumarina-3-acético (FCA) : 12,5mM en acetonitrilo

- Etoxiresorufina (ER) :0,05mM en acetonitrilo

- 4-MetilaminoMetil-7-Metoxi Cumarina (MMC) : 2,5mM en metanol

- 3-Butiril-7Metoxi Cumarina (BMC) : 2,5mM en DMSO

- 7-Benziloxiquinolona (7BQ) : 2,5mM en acetonitrilo

- DiEtoxiFluoresceína (DEF) : 0,1mM en acetonitrilo

Las batosomas (fuente Cypex) a una concentración de 10mg de proteína por ml se diluyeron en tampón fosfato 50mM pH7,4:

- 0,33ml de batosomas CYP2C9 con 23,8ml de tampón y 0,11ml de FCA

- 0,33ml de batosomas CYP1A2 con 23,6ml de tampón y 0,275ml de ER

- 0,33ml de batosomas CYP2D6 con 23,8ml de tampón y 0,11ml de MMC

- 0,33ml de batosomas CYP2C19 con 23,8ml de tampón y 0,11ml de BMC

- 0,33ml de batosomas CYP3A4H con 23,6ml de tampón y 0,275ml de 7BQ7

- 0,33ml de batosomas CYP3A4L con 23,6ml de tampón y 0,275ml de DEF

La pre-incubación consistió en mezclar 5µl de la solución del compuesto con 220µl de batosomas diluidas y calentarla a 37°C durante 10min. La incubación empezó con la adición de 25µl de NADPH. Luego la fluorescencia del metabolito sustrato se leyó en un instrumento SAFIRE (de Tecan) durante 5 min :

- FCA (2C9) :Excitación a 410nm y Emisión a 510nm

- ER (1A2) : Excitación a 530nm y Emisión a 590nm

- MMC (2D6) : Excitación a 410nm y Emisión a 485nm

- BMC (2C19) : Excitación a 410nm y Emisión a 465nm

- 7BQ (3A4H) : Excitación a 410nm y Emisión a 530nm

- DEF (3A4L) : Excitación a 485nm y Emisión a 530nm

La gráfica de la inhibición de la producción de sustrato frente a la concentración del compuesto permitió la determinación de valores CI₅₀.

Tabla 3: La inhibición de las enzimas del citocromo p450 por el compuesto de Fórmula (I) (Ejemplo 1) y Compuesto de comparación.

	Compuesto de Fórmula (I)	Compuesto de comparación
Enzima CYP450	Cl ₅₀ (μM)	Cl ₅₀ (μM)
CYP1A2	>33	>33
CYP2C19	>33	>33
CYP2C9	>33	26
CYP2D6	>33	>33
CYP3A4 (7BQ)	>33	5,5
CYP3A4 (DEF)	>33	1,1

- 5 En ensayos de criba basados en fluorescencia usando el CYP 450 recombinante humano, el compuesto de Fórmula (I) y su derivado mono-éster no demostraron una inhibición significativa del citocromo principal P450s de hígado humano (Cypex): CYP3A4-DEF y 3A4-7BQ con Cl₅₀ >33μM. Las otras isoformas tampoco fueron significativamente inhibidas por ambos compuestos con Cl₅₀ > 33μM). Por el contrario, el compuesto de comparación demostró una inhibición significativa de CYP3A4-DEF y CYP3A4-7BQ.
- 10 Para un compuesto donde la concentración sistémica va a ser baja, solamente la inhibición del CYP3A4 es relevante a medida que la única inhibición intestinal será relevante (CYP3A está presente en enterocitos y es responsable del primer paso en el enterocito).
- Estabilidad física
- Protocolo para determinar la estabilidad física:
- 15 El ensayo se diseñó para determinar la estabilidad física del compuesto en tampón a varios pHs. El compuesto de Fórmula (I) se disolvió en DMSO a 1mg/ml. El tampón fosfato (PBS) se preparó al mezclar soluciones de K₂HPO₄ 50mM y KH₂PO₄ 50mM para obtener 4 tampones a pH 6,0, 7,0, 7,5, 8,0.
- Los estudios de estabilidad se llevaron a cabo a temperatura ambiente, y se empezaron por adición de 8μl de solución de DMSO a 792μl de PBS 50mM a pH 6,0, 7,0, 7,5 ó 8,0 (1% de DMSO). Se tomaron 75μl de la mezcla a 0, 1, 2, 4 y 24 h se añadieron 225μl de acetonitrilo que contenían un estándar interno.
- 20 Se inyectaron 2μl de muestras en un sistema de cromatografía de líquidos y se eluyó con una columna Ascentis C18 (50 × 2,1 mm id, 2,7 μm) y con 0,1% de ácido fórmico en agua (A) y 0,1% de ácido fórmico en acetonitrilo (B), usando el gradiente de elución de 2min siguiente: 5 a 95% de B en 1,2 min, 95% de B en 0,6 min y 0,1min para reequilibrar la columna, a 0,5 mL/min a 50 °C.
- 25 Las muestras se analizaron por Espectrometría de Masas con una fuente de electropulverización y un modo positivo y con las transiciones de masa siguientes:
- compuesto de Fórmula (I): 657 a 384
 - Monoéster de CPHPC: 499 a 226
 - CPHPC 341 a 226

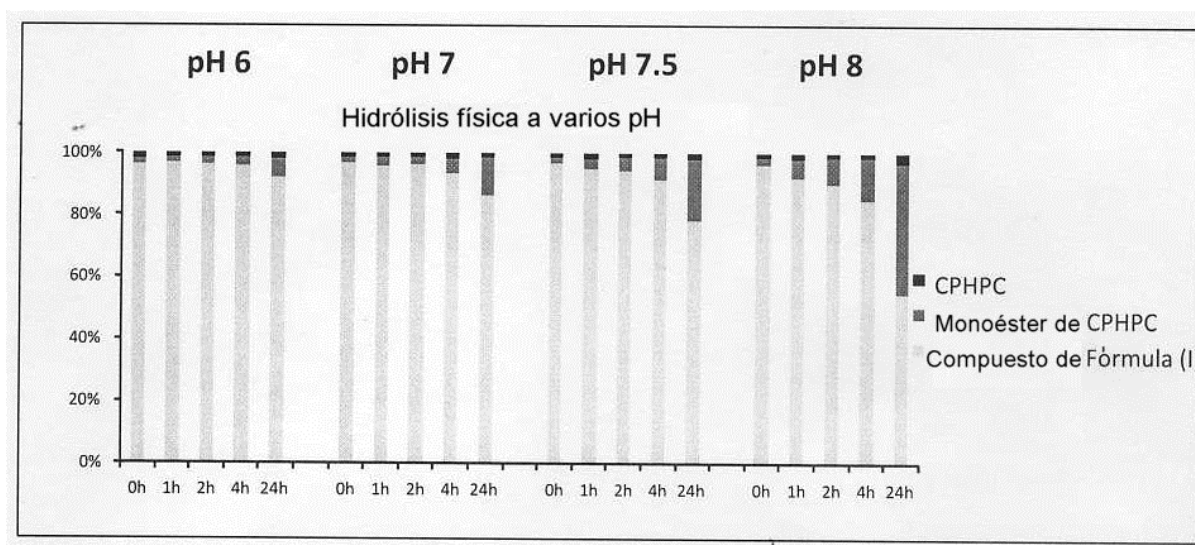
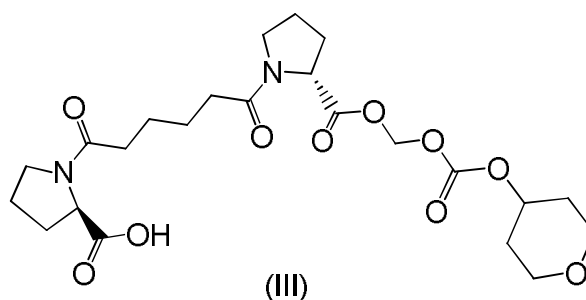


Figura 2: Hidrólisis física in vitro del compuesto de Fórmula (I) en salino tamponado de fosfato a pH6, 7, 7,5 y 8

Por "monoéster de CPHPC" se entiende el compuesto ácido (R)-1-(6-oxo-6-((R)-2-((((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)carbonil)oxi)metoxi)carbonil)pirrolidin-1-il)hexanoil)pirrolidina-2-carboxílico de Fórmula (III).



La hidrólisis del compuesto de Fórmula (I) se evaluó a diferentes pH (de pH6 a pH8) y los resultados se muestran en la Figura 2 anterior. El compuesto de Fórmula (I) pareció ser menos sensible a la hidrólisis para un pH inferior a 7,5. Menos de 20% del compuesto de Fórmula (I) fue hidrolizado después de 24h en un entorno ácido (pH menos de 7,0).

Hidrólisis microsomal intestinal y de hígado

Protocolo de ensayo microsomal intestinal y de hígado

El ensayo se diseñó para determinar la estabilidad del compuesto en una matriz microsomal. El compuesto (compuesto de Fórmula (I)) se disolvió en DMSO a 1mg/ml. La solución de trabajo se preparó en metanol/agua(50/50) a 30,3ng/ml. Los microsomas (de Xenotech) se diluyeron a 0,625mg de proteínas por ml en tampón fosfato 50mM pH 7,4.

La pre-incubación consistió en calentar una solución microsomal 395µl con 100µl NaHCO₃ (2%) a 37°C durante 7min. La incubación empezó con la adición de 5µl de solución de trabajo. Se tomaron alícuotas de 50µl de la mezcla a 0, 3, 6, 12 y 30min y se diluyeron con 150µl de acetonitrilo que contenía un estándar interno.

Después de 10min de centrifugación a 4000rpm, se inyectaron 2µl de muestras en el sistema de cromatografía líquida y se eluyó en una columna Ascentis C18 (50 × 2,1 mm di, 2,7 µm) con 0,1% de ácido fórmico en agua (A) y 0,1% de ácido fórmico en acetonitrilo (B), usando el siguiente gradiente de elución de 2 minutos: 5 a 95% de B en 1,2 min, 95% de B en 0,6 min y 0,1min para reequilibrar la columna, a 0,5 mL/min a 50 °C.

Las muestras se analizaron por Espectrometría de Masas con una fuente de electropulverización en modo positivo y con las transiciones de masa siguientes:

- compuesto de Fórmula (I): 657 a 384
- Monoéster de CPHPC: 499 a 226
- CPHPC 341 a 226

Los controles se hicieron para calcular la desaparición del material de partida pero también la aparición de un metabolito sospechoso, es decir la forma monoéster y diácido.

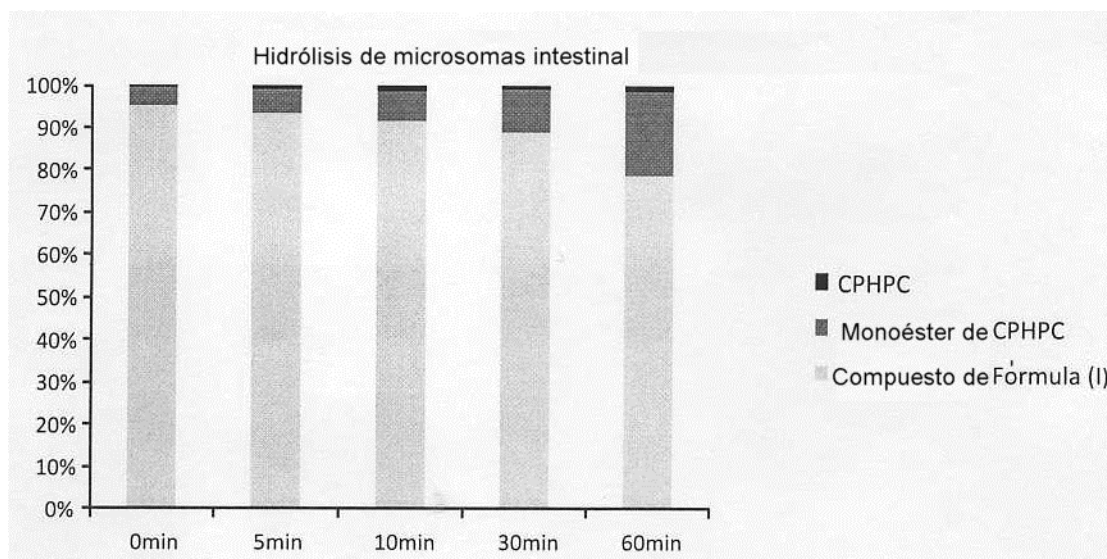


Figura 3: La Estabilidad Microsomal Intestinal in vitro del compuesto de Fórmula (I) en microsomas humanos. "0/5/10/30/60min" se refiere al tiempo (en minutos) al cual se tomó la muestra de la mezcla para el análisis.

Como se puede ver en la Figura 3, el compuesto de Fórmula (I) exhibía una relación baja de hidrólisis en microsomas intestinales humanos, incluso después de 60 minutos, sugiriendo que el compuesto de Fórmula (I) no sería excesivamente inestable en el intestino y por lo tanto estar disponible para la absorción.

Del intestino, el compuesto de Fórmula (I) se transporta a través de las paredes del intestino y se transporta a la corriente sanguínea e hígado, ambos sitios de SAP circulante.

Protocolo para determinar la hidrólisis en sangre

El ensayo se diseñó para determinar la estabilidad del compuesto en sangre fresca. El compuesto (compuesto de Fórmula (I)) se disolvió en DMSO a 1mg/ml. La solución madre se preparó en DMSO a 100µg/ml. La sangre fresca se diluyó 1/2 en tampón isotónico pH 7,4.

La pre-incubación consistió en calentar 792µl de sangre a 37°C durante 7 min. Las incubaciones empezaron con la adición de 5µl de solución de trabajo. Se tomaron 50µl de mezcla a 0, 5, 15, 30 y 60min. Se añadieron 50µl de agua y luego se diluyeron con 300µl de acetonitrilo que contenía un estándar interno.

Después de 10min de centrifugación a 4000rpm, se inyectaron 2µl de muestras en el sistema de cromatografía líquida y se eluyó en una columna Ascentis C18 (50 × 2,1 mm di, 2,7 µm) y con 0,1% de ácido fórmico en agua (A) y 0,1% de ácido fórmico en acetonitrilo (B), usando el siguiente gradiente de elución de 2 minutos: 5 a 95% de B en 1,2 min, 95% de B en 0,6 min y 0,1min para reequilibrar la columna, a 0,5 mL/min a 50 °C. Las muestras se analizaron por Espectrometría de Masas con una fuente de electropulverización en modo positivo y con las transiciones de masa siguientes:

- compuesto de Fórmula (I): 657 a 384
- Monoéster de CPHPC: 499 a 226
- CPHPC 341 a 226

Los controles se hicieron para calcular la desaparición del material de partida pero también la aparición de un metabolito sospechoso, es decir la forma monoéster y diácido.

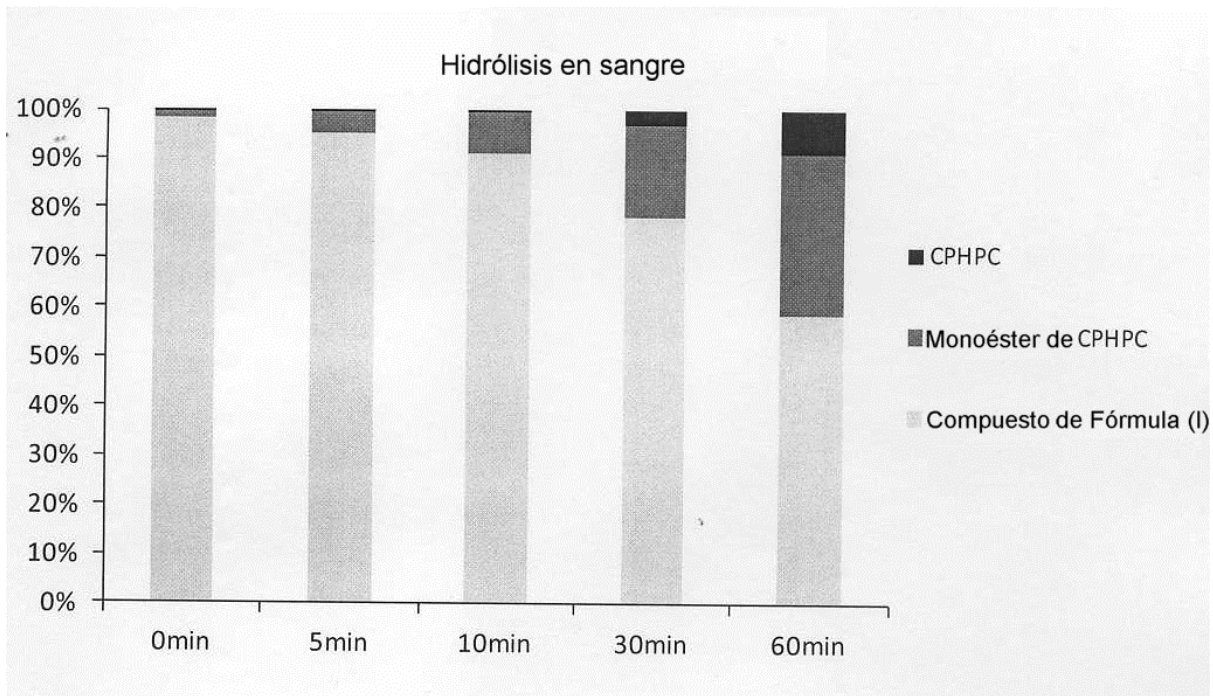


Figura 4: La Estabilidad en Sangre del compuesto de Fórmula (I) en sangre humana. "0/5/10/30/60min" se refiere al tiempo (en minutos) al cual se tomó la muestra de la mezcla para el análisis.

La actividad microsomal en hígado in vitro se evaluó usando el protocolo detallado anteriormente (protocolo del ensayo microsomal en intestino e hígado).

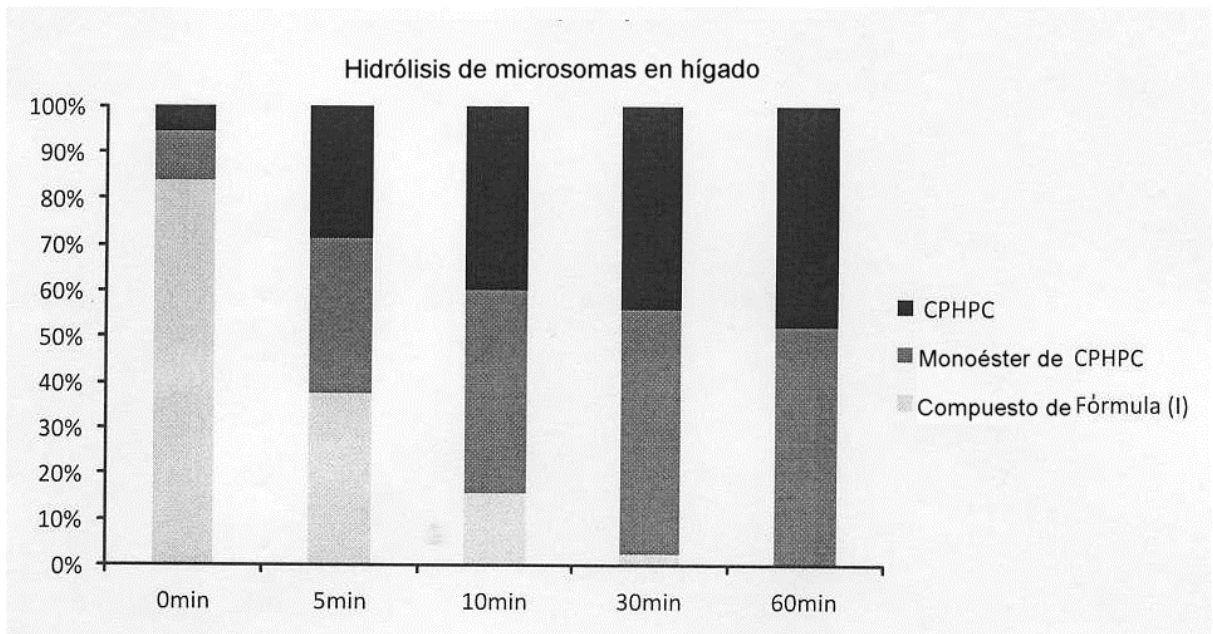


Figura 5: La Estabilidad Microsomal en hígado del compuesto de Fórmula (I) en microsomas de hígado humanos. "0/5/10/30/60min" se refiere al tiempo (en minutos) que lleva el análisis de la muestra.

En microsomas humanos de hígado, se observó una alta proporción de hidrólisis del compuesto de Fórmula (I) a CPHPC (aproximadamente 50% de conversión a CPHPC se consiguió en 30 minutos), sugiriendo que el compuesto de Fórmula (I) es capaz de ser clivado a CPHPC activo una vez absorbido.

Referencias:

1. Tennent, G.A., Lovat, L.B. and Pepys, M.B. (1995) Serum amyloid P component prevents proteolysis of the amyloid fibrils of Alzheimer's disease and systemic amyloidosis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92: 4299-4303.

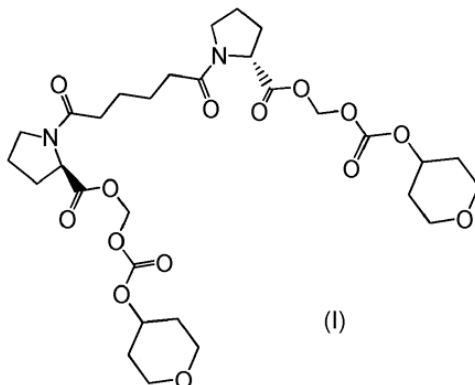
2. Botto, M., Hawkins, P.N., Bickerstaff, M.C.M., Herbert, J., Bygrave, A.E., McBride, A., Hutchinson, W.L., Tennent, G.A., Walport, M.J. and Pepys, M.B. (1997) Amyloid deposition is delayed in mice with targeted deletion of the serum amyloid P component gene. *Nature Med.*, 3: 855-859.
- 5 3. Hamazaki, H. (1995) Amyloid P component promotes aggregation of Alzheimer's β -amyloid peptide. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 211: 349-353.
4. Myers, S.L., Jones, S., Jahn, T.R., Morten, I.J., Tennent, G.A., Hewitt, E.W. and Radford, S.E. (2006) A systematic study of the effect of physiological factors on β 2-microglobulin amyloid formation at neutral pH. *Biochemistry*, 45: 2311-2321.
- 10 5. Mold, M., Shrive, A.K. and Exley, C. (2012) Serum amyloid P component accelerates the formation and enhances the stability of amyloid fibrils in a physiologically significant under-saturated solution of amyloid- β 42. *Journal of Alzheimer's Disease*, 29: 875-881.
- 15 6. Pepys, M.B., Herbert, J., Hutchinson, W.L., Tennent, G.A., Lachmann, H.J., Gallimore, J.R., Lovat, L.B., Bartfai, T., Alanine, A., Hertel, C., Hoffmann, T., Jakob-Roetne, R., Norcross, R.D., Kemp, J.A., Yamamura, K., Suzuki, M., Taylor, G.W., Murray, S., Thompson, D., Purvis, A., Kolstoe, S., Wood, S.P. and Hawkins, P.N. (2002) Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis. *Nature*, 417: 254-259.
7. Gillmore, J.D., Tennent, G.A., Hutchinson, W.L., Gallimore, J.R., Lachmann, H.J., Goodman, H.J.B., Offer, M., Millar, D.J., Petrie, A., Hawkins, P.N. and Pepys, M.B. (2010) Sustained pharmacological depletion of serum amyloid P component in patients with systemic amyloidosis. *Br. J. Haematol.*, 148: 760-767.
- 20 8. Pepys, M.B. (2006) Amyloidosis. *Annu. Rev. Med.*, 57: 223-241.
9. Urbanyi, Z., Lakics, V. and Erdő, S.L. (1994) Serum amyloid P component-induced cell death in primary cultures of rat cerebral cortex. *Eur. J. Pharmacol.*, 270: 375-387.
10. Duong, T., Acton, P.J. and Johnson, R.A. (1998) The in vitro neuronal toxicity of pentraxins associated with Alzheimer's disease brain lesions. *Brain Res.*, 813: 303-312.
- 25 11. Urbanyi, Z., Laszlo, L., Tomasi, T.B., Toth, E., Mekes, E., Sass, M. and Pazmany, T. (2003) Serum amyloid P component induces neuronal apoptosis and beta-amyloid immunoreactivity. *Brain Res.*, 988: 69-77.
12. Urbanyi, Z., Sass, M., Laszy, J., Takacs, V., Gyertyan, I. and Pazmany, T. (2007) Serum amyloid P component induces TUNEL-positive nuclei in rat brain after intrahippocampal administration. *Brain Res.*, 1145: 221-226.
- 30 13. Pisalyaput, K. and Tenner, A.J. (2008) Complement component C1q inhibits β -amyloid- and serum amyloid P-induced neurotoxicity via caspase- and calpain-independent mechanisms. *J. Neurochem.*, 104: 696-707.
14. Pepys, M.B., Gallimore, J.R., Lloyd, J., Li, Z., Graham, D., Taylor, G.W., Ellmerich, S., Mangione, P.P., Tennent, G.A., Hutchinson, W.L., Millar, D.J., Bennett, G., More, J., Evans, D., Mistry, Y., Poole, S. and Hawkins, P.N. (2012) Isolation and characterization of pharmaceutical grade human pentraxins, serum amyloid P component and C-reactive protein, for clinical use. *J. Immunol. Methods*, 384: 92-102.
- 35 15. Duong, T., Pommier, E.C. and Scheibel, A.B. (1989) Immunodetection of the amyloid P component in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.*, 78: 429-437.
16. Kalaria, R.N., Galloway, P.G. and Perry, G. (1991) Widespread serum amyloid P immunoreactivity in cortical amyloid deposits and the neurofibrillary pathology of Alzheimer's disease and other degenerative disorders. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 17: 189-201.
- 40 17. Kalaria, R.N., Golde, T.E., Cohen, M.L. and Younkin, S.G. (1991) Serum amyloid P component in Alzheimer's disease. Implications for dysfunction of the blood-brain barrier. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 640: 145-148.
18. Duong, T., Doucette, T., Zidenberg, N.A., Jacobs, R.W. and Scheibel, A.B. (1993) Microtubule-associated proteins tau and amyloid P component in Alzheimer's disease. *Brain Res.*, 603: 74-86.
- 45 19. Perlmutter, L.S., Barrón, E., Myers, M., Saperia, D. and Chui, H.C. (1995) Localization of amyloid P component in human brain: vascular staining patterns and association with Alzheimer's disease lesions. *J. Comp. Neurol.*, 352: 92-105.
20. Crawford, J.R., Bjorklund, N.L., Taglialetela, G. and Gomer, R.H. (2012) Brain serum amyloid P levels are reduced in individuals that lack dementia while having Alzheimer's disease neuropathology. *Neurochem. Res.*, 37: 795-801.
- 50 21. Kolstoe, S.E., Ridha, B.H., Bellotti, V., Wang, N., Robinson, C.V., Crutch, S.J., Keir, G., Kukkastenvehmas, R.,

Gallimore, J.R., Hutchinson, W.L., Hawkins, P.N., Wood, S.P., Rossor, M.N. and Pepys, M.B. (2009) Molecular dissection of Alzheimer's disease neuropathology by depletion of serum amyloid P component. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 106: 7619-7623.

22. Hawrylycz, M.J., Lein, E.S., Guillozet-Bongaarts, A.L., Shen, E.H., Ng, L., Miller, J.A., van de Lagemaat, L.N., Smith, K.A., Ebbert, A., Riley, Z.L., Abajian, C., Beckmann, C.F., Bernard, A., Bertagnolli, D., Boe, A.F., Cartagena, P.M., Chakravarty, M.M., Chapin, M., Chong, J., Dalley, R.A., Daly, B.D., Dang, C., Datta, S., Dee, N., Dolbeare, T.A., Faber, V., Feng, D., Fowler, D.R., Goldy, J., Gregor, B.W., Haradon, Z., Haynor, D.R., Hohmann, J.G., Horvath, S., Howard, R.E., Jeromin, A., Jochim, J.M., Kinnunen, M., Lau, C., Lazarz, E.T., Lee, C., Lemon, T.A., Li, L., Li, Y., Morris, J.A., Overly, C.C., Parker, P.D., Parry, S.E., Reding, M., Royall, J.J., Schulkin, J., Sequeira, P.A., Slaughterbeck, C.R., Smith, S.C., Sodt, A.J., Sunkin, S.M., Swanson, B.E., Vawter, M.P., Williams, D., Wohnoutka, P., Zielke, H.R., Geschwind, D.H., Hof, P.R., Smith, S.M., Koch, C., Grant, S.G.N. and Jones, A.R. (2012) An anatomically comprehensive atlas of the adult human brain transcriptome. *Nature*, 489: 391-399.
23. Pepys, M.B. and Butler, P.J.G. (1987) Serum amyloid P component is the major calcium-dependent specific DNA binding protein of the serum. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 148: 308-313.
24. Butler, P.J.G., Tennent, G.A. and Pepys, M.B. (1990) Pentraxin-chromatin interactions: serum amyloid P component specifically displaces H1-type histones and solubilizes native long chromatin. *J. Exp. Med.*, 172: 13-18.
25. Wang, Y., Guo, Y., Wang, X., Huang, J., Shang, J. and Sun, S. (2011) Human serum amyloid P functions as a negative regulator of the innate and adaptive immune responses to DNA vaccines. *J. Immunol.*, 186: 2860-2870.
26. Wang, Y., Guo, Y., Wang, X., Huang, J., Shang, J. and Sun, S. (2011) Serum amyloid P component facilitates DNA clearance and inhibits plasmid transfection: implications for human DNA vaccine. *Gene Ther.*: [Epub ahead of print].
27. Noursadeghi, M., Bickerstaff, M.C.M., Gallimore, J.R., Herbert, J., Cohen, J. and Pepys, M.B. (2000) Role of serum amyloid P component in bacterial infection: protection of the host or protection of the pathogen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97: 14584-14589.
28. Gilchrist, K.B., Garcia, M.C., Sobonya, R., Lipke, P.N. and Klotz, S.A. (2012) New features of invasive candidiasis in humans: amyloid formation by fungi and deposition of serum amyloid P component by the host. *J Infect Dis*, 206(9): 1473-1478.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto 1,1'-adipoilbis(pirrolidina-2-carboxilato) de (2R,2'R)-bis((((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)carbonil)oxi)-metilo) según la Fórmula (I)



2. Un compuesto según la reivindicación 1, en forma cristalina.
3. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1 o reivindicación 2, y opcionalmente uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.
4. Una composición farmacéutica según la reivindicación 3, para administración oral.
5. Un kit que comprende una o más formas de dosificación de un anticuerpo anti-SAP y una o más formas de dosificación de un compuesto o de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
6. Un compuesto o una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para uso en terapia.
7. Un compuesto o una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para uso en la desaparición de SAP.
8. Un compuesto o una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para uso en el tratamiento de enfermedades donde la desaparición de SAP sería beneficiosa.
9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, y un anticuerpo anti-SAP para su uso en el tratamiento de la amiloidosis.
10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 y un anticuerpo anti-SAP para uso en el tratamiento de amiloidosis, en donde la amiloidosis es amiloidosis sistémica.
11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 y un anticuerpo anti-SAP para uso en el tratamiento de amiloidosis, en donde la amiloidosis es amiloidosis ATTR.
12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 y un anticuerpo anti-SAP para uso en el tratamiento de amiloidosis, en donde la amiloidosis es amiloidosis AL.
13. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 4 y un anticuerpo anti-SAP para uso en el tratamiento de la amiloidosis.
14. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 4 y un anticuerpo anti-SAP para uso en el tratamiento de la amiloidosis, en donde la amiloidosis es amiloidosis sistémica.
15. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 4 y un anticuerpo anti-SAP para uso en el tratamiento de la amiloidosis, en donde la amiloidosis es amiloidosis ATTR.
16. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 4 y un anticuerpo anti-SAP para uso en el tratamiento de la amiloidosis, en donde la amiloidosis es amiloidosis AL.
17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 en coadministración con un anticuerpo anti-SAP para uso en el tratamiento de CAA (angiopatía amiloide cerebral).
18. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 4 en coadministración con un anticuerpo anti-SAP para uso en el tratamiento de CAA (angiopatía amiloide cerebral).