

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 781 550**

51 Int. Cl.:

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.10.2016 PCT/EP2016/075632**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.05.2017 WO17072099**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.10.2016 E 16823162 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2020 EP 3368532**

54 Título: **Derivado de D-prolina como agentes de disminución de SAP**

30 Prioridad:

27.10.2015 GB 201518950

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.09.2020

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 2 781 550 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

Derivado de D-prolina como agentes de disminución de SAP

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere al compuesto 1,1'-adipoilbis(pirrolidina-2-carboxilato) de (2R,2'R)-bis(((tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)oxi)metilo), composiciones farmacéuticas que contienen el mismo, y dichos compuestos para uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos en los que sería beneficiosa una disminución del componente P de amiloide sérico (SAP).

Antecedentes de la invención

El componente P de amiloide sérico (SAP) es una glucoproteína normal constitutiva del plasma, no fibrilar, soluble, estructuralmente invariable, de masa 127.310 Da, producida exclusivamente por el hígado. Está compuesta de 5 protómeros idénticos de 25.462 Da, asociados de forma no covalente con una simetría pentámera cíclica en una configuración similar a un disco. Cada subunidad, compuesta de un barril β de tipo remolino "jellyroll" aplanado, con bucles fuertemente amarrados que unen las hebras, contiene un único sitio de unión de ligando dependiente de calcio sobre la cara plana B (de unión) del pentámetro intacto. El SAP se une a todos los tipos de fibrillas amiloides, con la alta avidéz conferida mediante 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 todo tipo, y de ahí el nombre de la proteína, en el que P significa plasma, la fuente de este componente de amiloide. Además de su capacidad para una unión específica dependiente de calcio a ligandos particulares, una propiedad clave del SAP humano es que la propia proteína es intrínsecamente resistente a proteinólisis. Su ávida unión a fibrillas amiloides estabiliza mutuamente, protege fuertemente a las fibrillas frente a la proteinólisis y la degradación fagocítica *in vitro*¹ y contribuye significativamente a la persistencia de amiloides *in vivo*². Estas observaciones son la base de la validación de SAP como un objetivo terapéutico en la amiloidosis (MB Pepys y TL Blundell, patente de EE.UU. 6.126.918, 3 de octubre de 2000). Además, la unión de SAP a fibrillas amiloides nacientes promueve fuertemente la fibrillogénesis amiloide³⁻⁵. La solicitud de patente europea EP 0915088 describe compuestos que son inhibidores competitivos de la unión de SAP a fibrillas amiloides, así como métodos para su fabricación. Uno de los compuestos descritos allí es el ácido (R)-1-[6-[(R)-2-carboxi-pirrolidina-1-il]-6-oxo-hexanoil]pirrolidin-2-carboxílico (CPHPC).

La administración de estos ligandos bivalentes palíndromos para SAP provoca la rápida y casi completa disminución de SAP de la circulación mientras se administran los compuestos^{6,7}, como se describe en el documento de patente WO 2003/013508, patente de EE.UU. n° 7.045.499, patente de EE.UU. n° 7.691.897 y patente de EE.UU. n° 8.173.694. Este tratamiento disminuye también la cantidad de SAP asociado con los depósitos de amiloide, pero no elimina todo el SAP⁷.

El amiloide es un depósito anormal, insoluble, extracelular, compuesto principalmente de fibrillas de proteína características⁸, junto con abundantes proteoglicanos y glucosaminoglicanos. Aproximadamente 25 diferentes proteínas globulares, no relacionadas, solubles de manera natural, forman las fibrillas amiloides que causan los diferentes tipos de amiloidosis sistémica, pero todas las fibrillas amiloides tienen una morfología muy similar y la misma estructura nuclear transversal. Esta estructura se une a las series ordenadas de moléculas de colorante rojo Congo, que crean birrefringencia rojo-verde patognomónica con luz polarizada cruzada fuerte: el criterio de diagnóstico patrón de referencia para amiloides. También pueden estar presentes ciertas proteínas plasmáticas solubles no fibrilares en depósitos de amiloide, debido a su unión ávida específica dependiente de calcio a todo tipo de fibrillas amiloides.

Los depósitos de amiloide interrumpen la estructura y función de los tejidos y órganos aceptados, causando la grave enfermedad de la amiloidosis. La amiloidosis sistémica es una enfermedad rara y mortal, causada por depósitos de amiloide que pueden estar presentes en el tejido conectivo y las paredes de los vasos sanguíneos por todo el cuerpo, así como en el parénquima de los órganos principales, pero nunca en la sustancia cerebral. En la amiloidosis local, los depósitos de amiloide están confinados en un único sitio anatómico o un único sistema de órgano/tejido.

La angiopatía amiloide cerebral, con los depósitos de amiloide confinados en las paredes de los vasos sanguíneos cerebrales, es la forma más común e importante de amiloidosis local. Es responsable de una proporción sustancial de hemorragias cerebrales tanto en pacientes dementes con enfermedad de Alzheimer como en individuos sin demencia, y es de este modo una causa importante de demencia por derecho propio.

El tratamiento de pacientes con amiloidosis sistémica con CPHPC produjo una disminución casi completa de SAP circulante durante el tiempo en que el fármaco fue administrado, pero no eliminó todo el SAP unido a los depósitos de amiloide⁷. Los pacientes permanecieron clínicamente estables mientras fueron tratados, sin nueva acumulación de amiloide, y se mantuvo la función de sus órganos, pero no hubo regresión de amiloide, debido probablemente al fracaso de la eliminación completa del SAP unido a amiloide. Ya que los depósitos de amiloide en los tejidos son la causa directa de la enfermedad, es altamente deseable que deban eliminarse. Esta importante necesidad médica insatisfecha, condujo a la invención de un nuevo enfoque para el tratamiento de amiloidosis, en el que el SAP unido a los depósitos de amiloide se usa como objetivo para anticuerpos anti-SAP humanos. Tales anticuerpos no pudieron

administrarse de forma segura o eficaz a pacientes con concentraciones circulantes normales de SAP, ya que los anticuerpos se unirían al SAP en el plasma, formando inmunocomplejos que dañan tejidos, y los anticuerpos se consumirían en este proceso, haciéndolos no disponibles para unirse a SAP en amiloides. Sin embargo, una administración anterior de CPHPC disminuye el SAP de la circulación, de modo que los anticuerpos anti-SAP pueden infundirse de manera segura y permanecer disponibles para unirse al SAP residual que queda en los depósitos de amiloide. La unión de los anticuerpos al SAP asociado con amiloide activa el sistema de complemento e implica a los macrófagos para fagocitar y destruir los depósitos de amiloide, conduciendo a un beneficio clínico.

La solicitud de patente internacional WO 2009/000926 describe el uso de compuestos que disminuyen el SAP de la circulación, coadministrados con un anticuerpo específico para SAP para un tratamiento potencial de la amiloidosis.

La solicitud de patente internacional WO 2009/155962 describe un anticuerpo monoclonal de ratón Abp1 y proporciona datos de unión y eficacia para diversos anticuerpos monoclonales de ratón, que pueden coadministrarse con compuestos que disminuyen el SAP de la circulación, para un uso potencial en el tratamiento de la amiloidosis.

La solicitud de patente internacional WO 2011/107480 describe proteínas de unión a antígeno, en particular anticuerpos humanizados, específicos para SAP, y su uso potencial en el tratamiento de enfermedades asociadas con la deposición de amiloide.

Además de la rara condición clínica de la amiloidosis, que es directamente causada de manera inequívoca por la deposición amiloide extracelular que altera 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 dos últimas enfermedades, los depósitos de amiloide son microscópicos, están confinados en el cerebro y los islotes de Langerhans, respectivamente, y no se conoce si, y cómo, pueden contribuir a la patogenia de la neurodegeneración y la diabetes, respectivamente. La enfermedad de Alzheimer y la diabetes de tipo 2 no pueden clasificarse de este modo como formas de amiloidosis, sino más bien deben considerarse como enfermedades asociadas al amiloide. Sin embargo, los depósitos de amiloide están siempre presentes en ellas, y los depósitos también siempre contienen SAP¹⁵⁻¹⁹. El cerebro, en la enfermedad de Alzheimer contiene también otro tipo de agregado de proteínas fibrilares insolubles anormales, conocidos como ovillos neurofibrilares, y el SAP se une ávidamente a ellos, como hace con el amiloide.¹⁵⁻¹⁹ Los ovillos neurofibrilares que llevan SAP, pero no amiloide, están presentes en el cerebro en otros tipos de demencia, que incluyen las demencias frontotemporales.

Además de, y bastante independiente de, su papel en la amiloidosis, el SAP humano se une y entra en las neuronas cerebrales, y causa apoptosis neuronal *in vitro* y *in vivo*⁹⁻¹³. Se ha mostrado que SAP humano puro de grado farmacéutico, único¹⁴ altera la transmisión sináptica, provocando un ratio de pulso pareado anormal y una potenciación a largo plazo en rodajas organotípicas de cerebro de roedor *in vitro*.

La neurotoxicidad cerebral del SAP humano es por lo tanto probable que contribuya a la neurodegeneración en seres humanos^{9-12, 20}. El hecho de que la mayor parte de los factores de riesgo comunes para la demencia aumenten la exposición del cerebro al SAP es coherente con este concepto. De este modo la edad, un factor de riesgo clave, se asocia con una exposición prolongada del cerebro envejecido a concentraciones normales de SAP, mientras que los factores de riesgo principales de traumatismo craneoencefálico no penetrante y hemorragia cerebral provocan que la sangre penetre en el cerebro, aumentando bruscamente el contenido de SAP cerebral. En la enfermedad de Alzheimer, el contenido en el cerebro de SAP es anormalmente alto debido a su unión a los depósitos de amiloide y ovillos neurofibrilares¹⁵⁻¹⁹. Este es también probablemente el caso en otras demencias con ovillos neurofibrilares pero no con depósitos de amiloide. De manera importante, se informa de un contenido mayor de SAP cerebral en pacientes dementes con enfermedad de Alzheimer que en pacientes de edad avanzada que estaban mentalmente intactos a su muerte, con o sin placas y ovillos coexistentes en la autopsia²⁰. La correlación positiva significativa entre el contenido de SAP cerebral y la demencia²⁰ es coherente con un papel causante para el SAP.

Las cantidades de SAP en el líquido cefalorraquídeo y unidas a los depósitos de amiloide y ovillos neurofibrilares cerebrales son drásticamente inferiores a las del fluido extracelular sistémico y en los depósitos de amiloide sistémicos, respectivamente. La disminución del SAP del plasma mediante CPHPC, desde los 20-50 mg/l normales hasta <0.1 mg/l, disminuye la concentración de SAP en el CSF desde 2-30 µg/l hasta <0.1 µg/l en pacientes con enfermedad de Alzheimer²¹. El SAP humano es producido sólo por el hígado, y alcanza el cerebro por medio de la sangre²². El tratamiento con CPHPC elimina de este modo virtualmente todo el SAP del líquido cefalorraquídeo y, ya que la unión del SAP es completamente reversible, también lo eliminará de los depósitos de amiloide cerebrales y ovillos neurofibrilares. Además, en pacientes con la enfermedad de Alzheimer, el CPHPC entra en el líquido cefalorraquídeo²¹, donde también puede bloquear la unión de cualquier SAP libre a fibrillas amiloides, a ovillos neurofibrilares y neuronas cerebrales. Todos los tipos de fibrillas de amiloide pueden degradarse mediante proteasas y células fagocíticas (fagocitos) *in vitro*¹, y los depósitos de amiloide sistémicos retroceden lentamente de manera espontánea *in vivo* cuando la abundancia de sus proteínas precursoras de fibrillas respectivas se disminuye de manera suficiente⁸. Los mecanismos para la eliminación de amiloide funcionan de este modo *in vivo*. La confirmación de que el SAP humano es neurocitotóxico por sí mismo⁹⁻¹³, independientemente de su unión a amiloide, demuestra el beneficio directo potencial adicional de la disminución de SAP.

Todas las proteínas plasmáticas entran en las articulaciones enfermas o dañadas *in vivo*, pero en pacientes con

diferentes artropatías, se observó la absorción de SAP radiomarcado en algunas articulaciones que no tuvieron efusiones clínicamente detectables. Además, la concentración de SAP en fluidos de efusión sinovial fue sustancialmente inferior a la predicha a partir del tamaño molecular del SAP, demostrando que el SAP detectado mediante gammagrafía no estaba libre en disolución, sino que estaba unido realmente a estructuras sólidas dentro de la articulación. La membrana sinovial, el cartílago articular y/o las cápsulas articulares de individuos de edad avanzada contienen a menudo depósitos microscópicos de amiloide, asociados con la edad más que con la extensión o gravedad de la artrosis, y estos depósitos podrían explicar la localización del SAP. El SAP también se une ávidamente, *in vivo* así como *in vitro*, a ADN expuesto y a cromatina, y a células apoptóticas. El aumento de muerte celular en articulaciones con artrosis puede proporcionar de este modo ligandos para la deposición de SAP. El documento de patente WO 2004/108131 describe el tratamiento de pacientes con artrosis 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 artrosis.

El SAP humano se une ávidamente a todas las formas de ADN libre y también a la cromatina, tanto *in vitro* como *in vivo*. En efecto, SAP es la única proteína plasmática humana normal que se une específicamente, en una interacción dependiente de calcio, al ADN^{23,24}. Por el contrario, el SAP de otras especies, que incluyen ratones y caballos, se une débilmente si acaso al ADN, y los perros y conejos ni siquiera tienen el gen de SAP, y de este modo no producen SAP. La vacuna de ADN, en la que se logra la inmunidad mediante inyección de ADN que codifica para el inmunógeno más que por inyección del propio inmunógeno, se ha investigado ampliamente como un enfoque altamente deseable para la inducción de la inmunidad protectora frente a infecciones, y como una intervención inmunoterapéutica potencial en el cáncer. Sin embargo, aunque la vacuna de 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 las que la vacuna de ADN funciona, 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 bloquea la eficacia de la vacuna de ADN.^{25,26}

El SAP se une a algunas especies bacterianas, pero no a otras. Para aquellas bacterias patógenas a las que se une el SAP, el SAP tiene un potente efecto antiopsonico *in vitro* e *in vivo*, que disminuye la fagocitosis y muerte de los organismos, y los protege de este modo del sistema inmune innato del anfitrión²⁷. Este efecto, que promueve la infectividad y virulencia, se anula mediante la administración de CPHPC, para inhibir la unión de SAP a las bacterias²⁷. El SAP también está presente unido a la superficie de las células fúngicas en los pacientes que sufren 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 farmacológicamente eficaz, pero tiene una biodisponibilidad por vía oral muy baja y variable, de ~3-5%, y por lo tanto sólo la administración parenteral mediante infusión intravenosa o inyección subcutánea es óptima para lograr la disminución de SAP deseada. Sin embargo, la mayor parte de las indicaciones existentes y potenciales para la disminución terapéutica del SAP requieren una administración de larga duración. La administración intravenosa de larga duración no es práctica. Aunque la administración subcutánea de larga duración es factible, las inyecciones pueden provocar un malestar por escozor, y esto no es tolerado por algunos pacientes.⁷

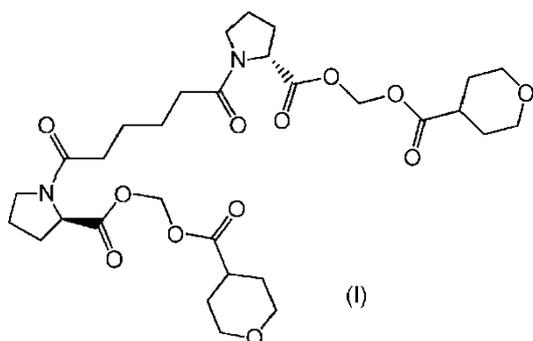
El documento de patente WO 2003/051836 describe profármacos de D-prolinas, útiles para el tratamiento de enfermedades en las que la disminución de SAP tiene un efecto beneficioso. Los 25 ejemplos descritos allí se obtuvieron predominantemente como aceites; sólo 5 de ellos fueron sólidos. En los procedimientos ante la Oficina Europea de Patentes, una solicitud divisional del equivalente europeo del documento de patente WO 2003/051836, se presentó con reivindicaciones dirigidas al éster 1-(2,2-dimetil-propioniloxi)-etílico del ácido (R)-1-(6-((R)-2-[1-(2,2-dimetil-propioniloxi)-etoxicarbonil]-pirrolidin-1-il)-6-oxo-hexanoil)-pirrolidina-2-carboxílico. En el momento de presentar la presente solicitud, el grupo GlaxoSmithKline de compañías (Glaxo Group Limited) tiene un Licence and Research Collaboration Agreement con Pentraxin Therapeutics Limited, que incluye una licencia para los documentos de patente EP 0915088 y WO 2003/051836, y sus correspondientes solicitudes.

Hay una necesidad para un compuesto que es capaz de generar CPHPC en cantidades capaces de disminuir el SAP de manera eficaz después de una administración oral, mientras que posee propiedades fisicoquímicas adecuadas para un desarrollo farmacéutico.

Compendio de la invención

Se ha encontrado sorprendentemente que el compuesto 1,1'-adipoilbis(pirrolidina-2-carboxilato) de (2R,2'R)-bis(((tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)oxi)metilo) conforme a la fórmula (I) posee propiedades fisicoquímicas adecuadas para un desarrollo farmacéutico, y es capaz de generar CPHPC en cantidades capaces de disminuir el SAP eficazmente después de una administración oral.

Por consiguiente, en un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto 1,1'-adipoilbis(pirrolidina-2-carboxilato) de (2R,2'R)-bis(((tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)oxi)metilo) conforme a la fórmula (I):



También se hace referencia al compuesto de fórmula (I) de aquí en adelante como el compuesto de la invención.

- 5 El compuesto de la invención muestra buenas propiedades fisicoquímicas, y es capaz de generar CPHPC en cantidades capaces de disminuir el SAP eficazmente después de una administración por vía oral.

El compuesto de fórmula (I) tiene buena estabilidad al pH en disolución y estabilidad microsómica intestinal, y baja estabilidad microsómica hepática, generando fácilmente CPHPC, sugiriendo que el compuesto de fórmula (I) generará fácilmente niveles circulantes de CPHPC en dosis orales en seres humanos. También, no muestra ninguna interacción con el citocromo p450, sugiriendo que el compuesto de fórmula (I) no mostrará interacciones fármaco-fármaco en las que el CYP450 actúa como mediador (DDI). 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.

10

El uso de un compuesto con este perfil puede dar como resultado ventajas en el tratamiento de enfermedades o trastornos en los que la disminución del SAP (componente P de amiloide sérico) sería beneficiosa, por ejemplo en la amiloidosis (que incluye amiloidosis sistémica y amiloidosis local), enfermedad de Alzheimer, diabetes de tipo II, artrosis, infección bacteriana, candidiasis invasiva y otras infecciones fúngicas, y junto con la administración de vacunas de ADN.

15

En un aspecto adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

- 20 En un aspecto adicional, se proporciona el compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica descrita en la presente memoria, para la disminución del SAP circulante en un sujeto.

En un aspecto adicional, se proporciona el compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica descrita en la presente memoria, para uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos en los que la disminución del SAP sería beneficiosa.

- 25 También se describe un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en el que la disminución del SAP sería beneficiosa.

En un aspecto adicional, se proporciona el uso del compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica descrita en la presente memoria, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos en los que la disminución del SAP sería beneficiosa.

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

Breve descripción de los dibujos

Figura 1: espectro de XRPD para la forma I del compuesto de fórmula (I).

- 35 Figura 2: hidrólisis física *in vitro* del compuesto de fórmula (I) en disolución salina tamponada con fosfato, a pH 6, 7, 7,5 y 8.

Figura 3: estabilidad microsómica intestinal *in vitro* del compuesto de fórmula (I) en microsomas humanos. 0/3/6/12/30 min hace referencia al tiempo (en minutos) en que se tomó la muestra de la mezcla para análisis.

Figura 4: estabilidad de la sangre *in vitro* del compuesto de fórmula (I) en sangre humana. 0/5/10/30/60 min hace referencia al tiempo (en minutos) en que se tomó la muestra de la mezcla para análisis.

- 40 Figura 5: estabilidad microsómica hepática *in vitro* del compuesto de fórmula (I) en microsomas de hígado humano. 0/3/6/12/30 min hace referencia al tiempo (en minutos) en que se tomó la muestra de la mezcla para análisis.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

Se pretende que los términos siguientes tengan los significados que se presentan en la presente memoria, y son útiles para comprender la descripción y el alcance de la presente invención.

5 Medios farmacéuticamente aceptables quieren decir aprobados o aprobables por una agencia reguladora del gobierno federal de los Estados Unidos de América o la agencia correspondiente en los países distintos a los Estados Unidos de América (tales como la EMA, la Agencia Europea de Medicamentos), o que están listados en la United States Pharmacopeia o European Pharmacopoeia (Ph. Eur.).

10 Cantidad terapéuticamente eficaz quiere decir la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad o trastorno, es suficiente para llevar a cabo tal tratamiento para la enfermedad.

La expresión "anticuerpo" se usa en el sentido más amplio para hacer referencia a moléculas con un dominio similar a inmunoglobulina, e incluye anticuerpos monoclonales, recombinantes, policlonales, quiméricos, humanizados, humanos, biespecíficos y heteroconjugados; y fragmentos de unión a antígeno. Un anticuerpo conforme a la presente invención activa el sistema de complemento humano y/o da como resultado la regresión de depósitos de amiloide.

15 Se apreciará que la referencia al tratamiento incluye el tratamiento agudo o profilaxis, así como la mitigación de síntomas establecidos y/o el retraso de la progresión de la enfermedad o trastorno, y puede incluir la supresión de la recaída de los síntomas en un paciente asintomático.

20 La expresión anti-SAP en relación con un anticuerpo, es decir, un anticuerpo anti-SAP, quiere decir un anticuerpo que se une a SAP humano sin, o insignificante, unión a cualquier otra proteína, que incluye moléculas estrechamente relacionadas, tales como la proteína C reactiva (PCR).

La expresión CDR quiere decir una región determinante de complementariedad. Una CDR de un anticuerpo, como se usa en la presente memoria, quiere decir una CDR como se determina usando cualquiera de los métodos de numeración de CDR bien conocidos, que incluyen de Kabat, Chothia, AbM y métodos de contacto.

25 SAP circulante quiere decir SAP que está presente en forma libre en el plasma *in vivo* e *in vitro*, y no está asociado con depósitos de amiloide en los tejidos.

Composiciones farmacéuticas, vías de administración y dosis

Para usar el compuesto de fórmula (I) en terapia, se formulará normalmente en una composición farmacéutica de acuerdo con la práctica farmacéutica habitual.

30 La invención proporciona por lo tanto una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

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

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

Una composición farmacéutica de la invención, que puede ser preparada por mezcla, adecuadamente a temperatura ambiente y presión atmosférica, es adaptada usualmente para administración por vía oral, y como tal, puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, preparaciones líquidas orales, polvos, gránulos o pastillas.

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

40 Los comprimidos y cápsulas para administración por vía oral pueden estar en forma de dosis unitaria, y pueden contener vehículos convencionales, tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil-metilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrógenofosfato de calcio); lubricantes para comprimidos (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato sódico de almidón); y agentes humectantes aceptables (por ejemplo, dodecilsulfato). Los comprimidos pueden revestirse conforme a métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal.

45 Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma de, por ejemplo, suspensión oleosa, disoluciones no acuosas, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden estar en forma de un producto seco para reconstitución con un vehículo acuoso o no acuoso inmediatamente antes de la administración. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas hidrogenadas comestibles), agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o acacia), vehículos no acuosos (que

- 5 pueden incluir aceites comestibles, por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos, etanol o aceites vegetales fraccionados), conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo, o ácido sórbico), y, si se desea, aromatizantes o colorantes convencionales, sales tamponantes y agentes edulcorantes cuando sea apropiado. Las preparaciones para administración por vía oral pueden formularse adecuadamente para proporcionar una liberación controlada del compuesto activo.
- En otra realización, la forma farmacéutica es un comprimido o cápsula.
- 10 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 usado en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente variará del modo usual con la gravedad de los trastornos, el peso del paciente, y otros factores similares. Sin embargo, como guía general adecuada, las dosis unitarias adecuadas pueden ser de 0,05 a 5000 mg, de 1,0 a 1000 mg, o de 100 a 600 mg, por ejemplo 100, 200 o 300 mg, y tales dosis unitarias pueden administrarse más de una vez por día, por ejemplo de dos a tres veces al día. Tal terapia puede prolongarse durante varios días, semanas, meses o años.
- 15 La invención proporciona además el compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria, para uso en terapia.
- El compuesto de fórmula (I) se usa por lo tanto en el tratamiento de enfermedades en las que la disminución del SAP sería beneficiosa.
- También se describe el compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria, para uso en la disminución de SAP.
- 20 También se describe el compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria, para uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos en los que la disminución de SAP sería beneficiosa.
- También se describe un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto en el que la disminución de SAP sería beneficiosa, método que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I).
- 25 También se describe un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto en el que la disminución de SAP sería beneficiosa, método que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria.
- También se describe un método para la disminución de SAP en un sujeto, método que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I).
- 30 También se describe un método para la disminución de SAP en un sujeto, método que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria.
- 35 Muchas formas de encefalopatía espongiforme transmisible (enfermedades de priones) están asociadas a depósitos de amiloide en el cerebro, y la presente invención se refiere por lo tanto a todas estas enfermedades o trastornos, que incluyen variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en humanos, la propia enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, kuru y las otras diversas formas de enfermedad priónica humana, y también encefalopatía espongiforme bovina, enfermedad de desgaste crónico de ciervo mulo y alce, y encefalopatía transmisible del visón.
- 40 También se describe un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto, en el que la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en amiloidosis, enfermedad de Alzheimer, diabetes sacarina de tipo 2, artrosis, infecciones bacterianas, candidiasis invasiva, encefalopatía espongiforme transmisible, variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en humanos, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, kuru, otras enfermedades priónicas humanas, encefalopatía espongiforme bovina, enfermedad de desgaste crónico de ciervo mulo y alce, y encefalopatía transmisible del visón, método que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I).
- 45 También se describe un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto, en el que la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en amiloidosis, enfermedad de Alzheimer, diabetes sacarina de tipo 2, artrosis, infecciones bacterianas, candidiasis invasiva, encefalopatía espongiforme transmisible, variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en humanos, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, kuru, otras enfermedades priónicas humanas, encefalopatía espongiforme bovina, enfermedad de desgaste crónico de ciervo mulo y alce, y encefalopatía transmisible del visón, método que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria.
- 50 También se describe un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto, en el que la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en encefalopatía espongiforme transmisible, variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en humanos, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, kuru, encefalopatía espongiforme

bovina, enfermedad de desgaste crónico de ciervo mulo y alce, y encefalopatía transmisible del visón, método que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I).

5 También se describe un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto, en el que la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en encefalopatía espongiiforme transmisible, variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en humanos, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, kuru, encefalopatía espongiiforme bovina, enfermedad de desgaste crónico de ciervo mulo y alce, y encefalopatía transmisible del visón, método que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria.

10 También se describe un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto, en el que la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en amiloidosis, enfermedad de Alzheimer, diabetes sacarina de tipo 2 y artrosis, método que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I).

15 También se describe un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto, en el que la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en amiloidosis, enfermedad de Alzheimer, diabetes sacarina de tipo 2 y artrosis, método que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria.

También se describe un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto, en el que la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, diabetes sacarina de tipo 2 y artrosis, método que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I).

20 También se describe un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto, en el que la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, diabetes sacarina de tipo 2 y artrosis, método que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria.

25 También se describe un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto, en el que la enfermedad o trastorno es amiloidosis, método que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I).

También se describe un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto, en el que la enfermedad o trastorno es amiloidosis, método que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria.

30 También se describe un método para la mejora de la eficacia de las vacunas de ADN humano, método que comprende administrar al sujeto 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, método que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria.

35 También se describe el uso del compuesto de fórmula (I) en combinación con una vacuna de ADN.

También se describe el uso de una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria, en combinación con una vacuna de ADN.

La invención proporciona además el compuesto de fórmula (I) para uso en la mejora de la eficacia de las vacunas de ADN humano.

40 La invención proporciona además una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria para uso en la mejora de la eficacia de las vacunas de ADN humano.

La invención proporciona además el uso del compuesto de fórmula (I) para la mejora de la eficacia de las vacunas de ADN humano.

45 La invención proporciona además el uso de una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria para la mejora de la eficacia de las vacunas de ADN humano.

La invención proporciona además 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 permitir que la vacuna de ADN induzca respuestas inmunitarias inmunoprotectoras frente a los inmunógenos codificados por la vacuna de ADN humano.

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

La expresión amiloidosis comprende tanto la amiloidosis sistémica (que incluye, pero no está limitada a, amiloidosis de tipo AL, amiloidosis de tipo AA, amiloidosis asociada a diálisis, amiloidosis asociada a ATTR (transtiretina), amiloidosis sistémica hereditaria) y amiloidosis local (que incluye, pero no está limitada a, angiopatía amiloide cerebral).

5 También se describe el compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en el que la disminución de SAP sería beneficiosa.

También se describe el compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria, para uso en la disminución de SAP.

10 También se describe el compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria, para uso en la disminución de SAP *in vivo*.

En otro aspecto, la invención proporciona el compuesto de fórmula (I) para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en amiloidosis, enfermedad de Alzheimer, diabetes sacarina de tipo 2 y artrosis.

15 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en amiloidosis, enfermedad de Alzheimer, diabetes sacarina de tipo 2 y artrosis.

En una realización, la invención proporciona el compuesto de fórmula (I) para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, diabetes sacarina de tipo 2 y artrosis.

En una realización, la invención proporciona el compuesto de fórmula (I) para uso en el tratamiento de amiloidosis.

20 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, diabetes sacarina de tipo 2 y artrosis.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria, para uso en el tratamiento de amiloidosis.

25 También se describe el uso del compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria, en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en el que la disminución de SAP sería beneficiosa.

También se describe el uso del compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria en la disminución de SAP.

30 También se describe el uso del compuesto de fórmula (I) en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en amiloidosis, enfermedad de Alzheimer, diabetes sacarina de tipo 2 y artrosis.

También se describe el uso de una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria, en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en amiloidosis, enfermedad de Alzheimer, diabetes sacarina de tipo 2 y artrosis.

35 También se describe el uso del compuesto de fórmula (I) en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, diabetes sacarina de tipo 2 y artrosis.

También se describe el uso del compuesto de fórmula (I) en el tratamiento de amiloidosis.

También se describe el uso de una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria, en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, diabetes sacarina de tipo 2 y artrosis.

40 También se describe el uso de una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria en el tratamiento de amiloidosis.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso del compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en el que la disminución del SAP sería beneficiosa.

45 En otro aspecto, la invención proporciona el uso del compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para uso en la disminución del SAP.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso del compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en amiloidosis, enfermedad de Alzheimer, diabetes sacarina de tipo 2 y artrosis.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso del compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento

para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, diabetes sacarina de tipo 2 y artrosis.

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

- 5 Cuando se usan para el tratamiento de la amiloidosis, los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse con un anticuerpo anti-SAP.

10 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 determinantes de complementariedad de cadena pesada (CDR) presentes en la secuencia SEQ ID NO:28 y las CDR de cadena ligera presentes en la secuencia SEQ ID NO:35 en el documento de patente WO 11/107480.

En una realización, el anticuerpo anti-SAP comprende una región variable de cadena pesada de secuencia SEQ ID NO:28 y una región variable de cadena ligera de secuencia SEQ ID NO:35 en el documento de patente WO 11/107480.

En una realización, el anticuerpo anti-SAP comprende un dominio constante humano IgG1 o IgG3.

- 15 En una realización, el anticuerpo anti-SAP comprende una cadena pesada de secuencia SEQ ID NO:62 y una cadena ligera de secuencia SEQ ID NO:64 en el documento de patente WO 11/107480.

En una realización, el anticuerpo anti-SAP comprende los CDR de cadena pesada y ligera descritos en el documento de patente WO 11/107480 como secuencias SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 y SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 y SEQ ID NO:6.

- 20 También se describe un método de tratamiento de amiloidosis, método que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria, en coadministración con un anticuerpo anti-SAP.

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

- 25 Tal administración secuencial puede ser cercana en el tiempo (por ejemplo, simultánea), o lejana en tiempo. Además, no importa si los compuestos se administran en la misma forma farmacéutica, por ejemplo, un compuesto puede administrarse por vía intravenosa y el otro compuesto puede administrarse por vía oral.

- 30 En una realización adicional, el compuesto de fórmula (I) se administra en primer lugar. En una realización adicional, el anticuerpo anti-SAP se administra cuando el nivel de SAP circulante en el sujeto se ha disminuido hasta un nivel inferior a 2 mg/l. En una realización, el nivel de SAP circulante se ha disminuido hasta un nivel de 1 mg/l o inferior. En una realización adicional, el nivel de SAP circulante se ha disminuido hasta un nivel de 0,5 mg/l o inferior.

El nivel de SAP circulante puede determinarse usando un kit ELISA (enzimoinmunoanálisis de adsorción, de las siglas en inglés "enzyme-linked immunosorbent assay") disponible comercialmente (por ejemplo, HK331 Human SAP ELISA Kit de Hycult Biotech).

- 35 En una realización adicional, el compuesto de fórmula (I) es administrado durante 5-8 días o hasta que el nivel del SAP circulante en el sujeto se ha disminuido hasta un nivel inferior a 2 mg/l, lo que dure más. En una realización, el nivel de SAP circulante en el sujeto se ha disminuido hasta 1 mg/l o inferior. En una realización adicional, el nivel de SAP circulante en el sujeto se ha disminuido hasta 0,5 mg/l o inferior. En una realización adicional, la administración del compuesto de fórmula (I) continúa mientras que se administra una dosis única de 200-2000 mg (preferiblemente de 250-1000 mg, más preferiblemente de 250-600 mg) de anticuerpo anti-SAP, y durante 4-6 días a partir de ahí. Esto constituye un curso terapéutico, los pacientes pueden necesitar varios ciclos para lograr el efecto terapéutico deseado. Pueden necesitar también un tratamiento repetido intermitente. En una realización, el ciclo terapéutico se repite al menos una vez en intervalos de 3-6 semanas cuando se necesite. En una realización adicional, En una realización adicional, el ciclo terapéutico se repite al menos una vez en intervalos de 3-6 semanas, seguido de al menos un ciclo terapéutico en intervalos de 6-12 meses cuando se necesite.

- 45 También se describe un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto en el que la disminución de SAP sería beneficiosa, método que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) en coadministración con un anticuerpo anti-SAP.

- 50 También se describe un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto, en el que la disminución del SAP sería beneficiosa, método que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria, en coadministración con un anticuerpo anti-SAP.

También se describe un método de disminución de SAP, método que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) en coadministración con un anticuerpo anti-SAP.

También se describe un método para la disminución de SAP, método que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria, en coadministración con un anticuerpo anti-SAP.

5 También se describe un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto, en el que la enfermedad o tratamiento se selecciona del grupo que consiste en amiloidosis, enfermedad de Alzheimer, diabetes sacarina de tipo 2 y artrosis, método que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) en coadministración con un anticuerpo anti-SAP.

10 También se describe un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto, en el que la enfermedad o tratamiento se selecciona del grupo que consiste en amiloidosis, enfermedad de Alzheimer, diabetes sacarina de tipo 2 y artrosis, método que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria, en coadministración con un anticuerpo anti-SAP.

También se describe el compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica descrita en la presente memoria en coadministración con un anticuerpo anti-SAP, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en el que la disminución de SAP sería beneficiosa.

15 También se describe el compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica descrita en la presente memoria en coadministración con un anticuerpo anti-SAP, para uso en la disminución de SAP.

En otro aspecto, la invención proporciona el compuesto de fórmula (I) en coadministración con un anticuerpo anti-SAP para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en amiloidosis, enfermedad de Alzheimer, diabetes sacarina de tipo 2 y artrosis.

20 En otro aspecto, la invención proporciona el compuesto de fórmula (I) en coadministración con un anticuerpo anti-SAP para uso en el tratamiento de amiloidosis.

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

25 En una realización, la invención proporciona el compuesto de fórmula (I) en coadministración con un anticuerpo anti-SAP para uso en el tratamiento de amiloidosis de tipo AL.

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

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

30 En una realización, la invención proporciona el compuesto de fórmula (I) en coadministración con un anticuerpo anti-SAP para uso en el tratamiento de amiloidosis asociada a ATTR (transtiretina).

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

35 En una realización, la invención proporciona el compuesto de fórmula (I) en coadministración con un anticuerpo anti-SAP para uso en el tratamiento de amiloidosis local.

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

40 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria en coadministración con un anticuerpo anti-SAP, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en amiloidosis, enfermedad de Alzheimer, diabetes sacarina de tipo 2 y artrosis.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria en coadministración con un anticuerpo anti-SAP, para uso en el tratamiento de amiloidosis.

En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria en coadministración con un anticuerpo anti-SAP, para uso en el tratamiento de amiloidosis sistémica.

45 En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria en coadministración con un anticuerpo anti-SAP, para uso en el tratamiento de amiloidosis de tipo AL.

En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria en coadministración con un anticuerpo anti-SAP, para uso en el tratamiento de amiloidosis de tipo AA.

50 En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria en coadministración con un anticuerpo anti-SAP, para uso en el tratamiento de amiloidosis asociada a diálisis.

- En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria en coadministración con un anticuerpo anti-SAP, para uso en el tratamiento de amiloidosis asociada a ATTR (transtiretina).
- 5 En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria en coadministración con un anticuerpo anti-SAP, para uso en el tratamiento de amiloidosis sistémica hereditaria.
- En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria en coadministración con un anticuerpo anti-SAP, para uso en el tratamiento de amiloidosis local.
- 10 En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria en coadministración con un anticuerpo anti-SAP, para uso en el tratamiento de angiopatía amiloide cerebral.
- También se describe el uso del compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria en coadministración con un anticuerpo anti-SAP, en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en el que la disminución de SAP sería beneficiosa.
- 15 También se describe el uso del compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria en coadministración con un anticuerpo anti-SAP para uso en la disminución de SAP.
- También se describe el uso del compuesto de fórmula (I) en coadministración con un anticuerpo anti-SAP, en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en amiloidosis, enfermedad de Alzheimer, diabetes sacarina de tipo 2 y artrosis.
- 20 También se describe el uso del compuesto de fórmula (I) en coadministración con un anticuerpo anti-SAP, en el tratamiento de amiloidosis.
- También se describe el uso del compuesto de fórmula (I) en coadministración con un anticuerpo anti-SAP, en el tratamiento de amiloidosis sistémica.
- También se describe el uso del compuesto de fórmula (I) en coadministración con un anticuerpo anti-SAP, en el tratamiento de amiloidosis de tipo AL.
- 25 También se describe el uso del compuesto de fórmula (I) en coadministración con un anticuerpo anti-SAP, en el tratamiento de amiloidosis de tipo AA.
- También se describe el uso del compuesto de fórmula (I) en coadministración con un anticuerpo anti-SAP, en el tratamiento de amiloidosis asociada a diálisis.
- 30 También se describe el uso del compuesto de fórmula (I) en coadministración con un anticuerpo anti-SAP, en el tratamiento de amiloidosis asociada a ATTR (transtiretina).
- También se describe el uso del compuesto de fórmula (I) en coadministración con un anticuerpo anti-SAP, en el tratamiento de amiloidosis sistémica hereditaria.
- También se describe el uso del compuesto de fórmula (I) en coadministración con un anticuerpo anti-SAP, en el tratamiento de amiloidosis local.
- 35 También se describe el uso del compuesto de fórmula (I) en coadministración con un anticuerpo anti-SAP, en el tratamiento de angiopatía amiloide cerebral.
- También se describe el uso de una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria en coadministración con un anticuerpo anti-SAP, en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en amiloidosis, enfermedad de Alzheimer, diabetes sacarina de tipo 2 y artrosis.
- 40 También se describe el uso de una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria en coadministración con un anticuerpo anti-SAP, en el tratamiento de amiloidosis.
- También se describe el uso de una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria en coadministración con un anticuerpo anti-SAP, en el tratamiento de amiloidosis sistémica.
- 45 También se describe el uso de una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria en coadministración con un anticuerpo anti-SAP, en el tratamiento de amiloidosis de tipo AL.
- También se describe el uso de una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria en coadministración con un anticuerpo anti-SAP, en el tratamiento de amiloidosis de tipo AA.
- También se describe el uso de una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria en coadministración con un anticuerpo anti-SAP, en el tratamiento de amiloidosis asociada a diálisis.

También se describe el uso de una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria en coadministración con un anticuerpo anti-SAP, en el tratamiento de amiloidosis asociada a ATTR (transtiretina).

También se describe el uso de una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria en coadministración con un anticuerpo anti-SAP, en el tratamiento de amiloidosis sistémica hereditaria.

- 5 También se describe el uso de una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria en coadministración con un anticuerpo anti-SAP, en el tratamiento de amiloidosis local.

También se describe el uso de una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria en coadministración con un anticuerpo anti-SAP, en el tratamiento de angiopatía amiloide cerebral.

- 10 El experto en la técnica comprenderá que la coadministración del compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria, sólo deberá tener lugar cuando los niveles circulantes de SAP se hayan disminuido hasta un nivel adecuado.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso del compuesto de fórmula (I) y un anticuerpo anti-SAP en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en el que la disminución de SAP sería beneficiosa.

- 15 En otro aspecto, la invención proporciona el uso del compuesto de fórmula (I) y un anticuerpo anti-SAP en la fabricación de un medicamento para uso en la disminución de SAP.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso del compuesto de fórmula (I) y un anticuerpo anti-SAP en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en amiloidosis, enfermedad de Alzheimer, diabetes sacarina de tipo 2 y artrosis.

- 20 En otro aspecto, la invención proporciona el uso del compuesto de fórmula (I) y un anticuerpo anti-SAP en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de amiloidosis.

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

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

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

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

- 30 En una realización, la invención proporciona el uso del compuesto de fórmula (I) y un anticuerpo anti-SAP en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de amiloidosis asociada a ATTR (transtiretina).

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

- 35 En una realización, la invención proporciona el uso del compuesto de fórmula (I) y un anticuerpo anti-SAP en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de amiloidosis local.

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

En una realización, la enfermedad o trastorno es la amiloidosis.

En una realización adicional, la enfermedad o trastorno es la amiloidosis sistémica.

- 40 En una realización adicional, la enfermedad o trastorno es la amiloidosis de tipo AL.

En una realización adicional, la enfermedad o trastorno es la amiloidosis de tipo AA.

En una realización adicional, la enfermedad o trastorno es la amiloidosis asociada a diálisis.

En una realización adicional, la enfermedad o trastorno es la amiloidosis asociada a ATTR (transtiretina).

En una realización adicional, la enfermedad o trastorno es la amiloidosis sistémica hereditaria.

- 45 En una realización adicional, la enfermedad o trastorno es la amiloidosis local.

En una realización adicional, 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 sacarina de tipo 2.

En una realización, la enfermedad o trastorno es la artrosis.

- 5 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 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).

- 10 Adecuadamente, el kit es formulado para la administración por separado o secuencial de 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 recipiente que comprende una o más dosis unitarias del compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria y la dosis unitaria del anticuerpo anti-SAP.

- 15 En otra realización, el kit comprende un primer recipiente que comprende una o más dosis unitarias del compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria, y un segundo recipiente que comprende la dosis unitaria del anticuerpo anti-SAP.

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

- 20 En una realización alternativa de la invención, se proporciona un artículo de fabricación, o kit, que contiene una o más dosis unitarias del compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria, y una o más dosis unitarias de una vacuna de ADN.

Recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas y envases alveolados, etc.

- 25 El documento de patente WO 2011/139917 describe oligonucleótidos antisentido antitransstiretina (anti-TTR), útiles potencialmente en la modulación de la expresión de la transtiretina y en el tratamiento, prevención, retraso o mejora de la amiloidosis asociada a transtiretina.

También se describe un método para el tratamiento de amiloidosis asociada a ATTR (transtiretina), método que comprende i) administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria en coadministración con un anticuerpo, y ii) administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un oligonucleótido antisentido anti-TTR.

- 30 En una realización de la memoria descriptiva, el oligonucleótido antisentido anti-TTR es el 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).

El documento de patente WO 2009/040405 describe agentes para estabilizar la forma tetrámera de la transtiretina, útil en el tratamiento o prevención de la amiloidosis asociada a transtiretina.

- 35 También se describe un método para el tratamiento de la amiloidosis asociada a ATTR (transtiretina), método que comprende i) administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria, en coadministración con un anticuerpo anti-SAP, y ii) administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente como se ha descrito en el documento de patente WO 2009/040405.

- 40 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).

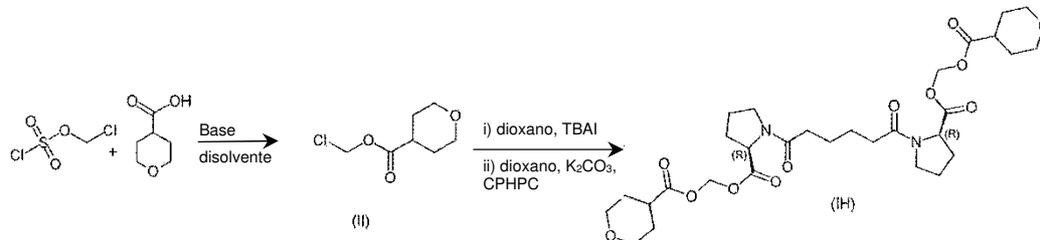
Rutas sintéticas generales

El compuesto de fórmula (I) puede sintetizarse sustancialmente conforme al esquema de reacción 1.

- 45 El compuesto de fórmula (I) puede prepararse por reacción de carboxilato de clorometilo de fórmula (II) con CPHPC en presencia de un disolvente (por ejemplo, 1,4-dioxano), una base (por ejemplo, carbonato de potasio) y cantidades catalíticas de TBAI (yoduro de tetrabutilamonio).

El carboxilato de clorometilo de fórmula (II) puede prepararse por reacción de sulfoclorhidrato de clorometilo con ácido tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico en presencia de un disolvente (por ejemplo, agua, éter dietílico o diclorometano) y una base (por ejemplo, bromuro de tetrabutilamonio, carbonato sódico, piridina o dimetilaminopiridina).

5 El sulfoclorhidrato de clorometilo (también conocido como clorosulfato de clorometilo) y el ácido tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico están disponibles comercialmente (por ejemplo, en Sigma Aldrich o Fisher Scientific).



Esquema de reacción 1

El CPHPC puede sintetizarse conforme al procedimiento experimental descrito en el documento de patente EP 0915088.

Ejemplos

10 El ejemplo siguiente ilustra la invención. No se pretende que este ejemplo limite el alcance de la presente invención, sino más bien que proporcione una guía para el experto en la técnica, para preparar y usar compuestos, composiciones y métodos de la presente invención.

Los siguientes compuestos intermedios y ejemplos ilustran la preparación del compuesto de la invención.

Abreviaturas

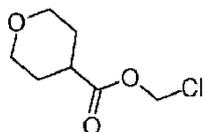
15	ac.	acuoso
	DCM	diclorometano/cloruro de metileno
	AcEtO	acetato de etilo
	h	hora
	HCl	ácido clorhídrico
20	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
	iPr ₂ O	éter isopropílico
	min	minuto
	EM	espectrometría de masas
	Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
25	RMN	resonancia magnética nuclear
	t.a.	temperatura ambiente
	TBAI	yoduro de tetrabutilamonio
	TOF	tiempo de vuelo

30 Los espectros de ¹H y ¹³C RMN se registraron en un espectrómetro de RMN Bruker 300 o 400 MHz. Los desplazamientos químicos se dan 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 analítica (HPLC). El HPLC se llevó a cabo en una columna Waters X-Terra MS C18 (3,5 μm 30 x 4,6 mm di), eluyendo con acetato de amonio 0,01 M en agua (disolvente A) y 100% de acetonitrilo (disolvente B), usando el siguiente gradiente de elución, 0-0,5 minutos de B al 5%, 0,5-3,75 minutos de B de 5% a 100%, 3,75-4,5 de B al 100%, 4,5-5 de B de 100% a 5%, 5-5,5 de B al 5% con un caudal de 1,3 ml/minuto a 40 °C. Los espectros de masas (EM) se registraron en un espectrómetro de masas Waters LCT usando modos de ionización positiva por electropulverización [ES⁺ve para proporcionar iones moleculares MH⁺] o ionización negativa por electropulverización [ES⁻ve para proporcionar iones moleculares (M-H)].

- 5 Se llevó a cabo una HPLC analítica en una columna XSelect XP C18 (2,5 μ m 30 x 4,6 mm di), eluyendo con ácido fórmico al 0,1% en agua (disolvente A) y ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo (disolvente B), usando el siguiente gradiente de elución, 0-3,2 minutos: B de 5% a 100%, 3,2-4,0 minutos de B al 100%, con un caudal de 1,8 ml/minuto a 40 °C. Los espectros de masas (EM) se registraron en un espectrómetro de masas Waters ZQ, usando modos de ionización positiva por electropulverización [ES⁺ para proporcionar iones moleculares MH⁺] o ionización negativa por electropulverización [ES⁻ para proporcionar iones moleculares (M-H)⁻].

Experimental

Tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de clorometilo



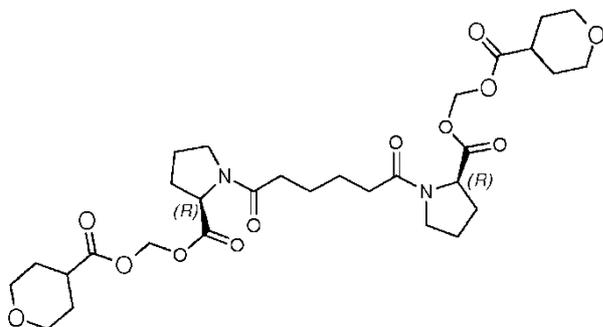
- 10 Se cargó un matraz de 3 l equipado con un agitador mecánico con una suspensión de ácido tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico (50 g, 384 mmoles) en agua (50 ml), y luego se añadió lentamente una disolución de Na₂CO₃ (163 g, 1537 mmoles) en agua (600 ml). La disolución acuosa incolora se enfrió a 0°C y se añadió bromuro de tetrabutilamonio (12,39 g, 38,4 mmoles). Se añadió gota a gota una disolución de sulfoclorhidrato de clorometilo (127 g, 768 mmoles) en DCM (250 ml) durante 1 h a 0°C con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h, y luego se dejó subir a t.a. y se agitó durante la noche a esa temperatura. El precipitado formado durante la reacción se filtró, y las aguas de filtrado se extrajeron con DCM (2 x 300 ml). Las fases orgánicas se unieron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida.

- 20 El residuo oleoso amarillo se disolvió en DCM (100 ml), se cargó sobre un relleno de sílice (500 g) y se eluyó con AcOEt al 10% en ciclohexano (1 l) y luego DCM (250 ml), para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (24 g, 35%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 5,74 (s, 2 H), 3,97 (m, 2 H), 3,45 (m, 2 H), 2,64 (m, 1 H), 1,86 (m, 4H).

Se observaron picos menores debido a la presencia de producto secundario.

1,1'-Adipoilbis(pirrolidina-2-carboxilato de (2R,2'R)-bis(((tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)oxi)metilo)



- 25 Se cargó un matraz de 3 l equipado con un agitador mecánico con una suspensión de ácido (2R,2'R)-1,1'-adipoilbis(pirrolidina-2-carboxílico) (30 g, 88 mmoles) en 1,4-dioxano (200 ml). Se añadió K₂CO₃ (30,5 g, 220 mmoles) a una suspensión agitada a t.a., y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 10 min, y luego se calentó a 80°C. Se añadió yoduro de tetrabutilamonio (6,51 g, 17,63 mmoles) a una disolución de tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de clorometilo (36,2 g, 203 mmoles) disuelto en 1,4-dioxano (100 ml). Después de 10 min de agitación a t.a., el precipitado se filtró, y las aguas de filtrado de color naranja se añadieron gota a gota durante 30 min en la mezcla de reacción preparada anteriormente. Después de 8 h a 80°C, la mezcla de reacción se filtró, y las aguas de filtrado se concentraron a presión reducida. El residuo se recogió en AcOEt (300 ml) y se lavó con una disolución ac. de NaHCO₃ (1 x 100 ml), una disolución ac. de sulfito sódico (1 x 100 ml), HCl 0,5 N (1 x 50 ml), agua (1 x 100 ml) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y luego se agitó 15 min con carbón vegetal, se filtró sobre un lecho de Celite y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título como una goma amarillo pálido, que cristalizó. El sólido amorfo se recogió en iPr₂O y se filtró, para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanquecino (28 g, 50,9 %).

Cristalización

Purificación final

- 40 Se recogieron varios lotes de 1,1'-adipoilbis(pirrolidina-2-carboxilato de (2R,2'R)-bis(((tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)oxi)metilo) (106 g, 170 mmoles) y se diluyeron en acetato de etilo (200 ml), y se calentaron a reflujo en un

matraz de 2 l con agitador magnético. Después de 20 min, el sólido se disolvió y se quitó el matraz del sistema de calentamiento, se filtró y se dejó enfriar de manera natural a t.a. Cuando la temperatura bajó a 50°C, comenzaron a aparecer algunos cristales. El producto se dejó durante la noche a t.a. sin agitación para completar el proceso de cristalización. La mezcla se filtró, se lavó sucesivamente con iPr_2O (1 x 150 ml) y pentano (2 x 100 ml). El producto se secó a 35°C y 5 mbares durante 5 h, para proporcionar el producto como un polvo blanco (82,5 g, 80 %).

CL/EM : m/z 625 $[M+H]^+$, tR, 2,68 min.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 5,84 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 5,74 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 4,46 (m, 2 H), 4,01-3,91 (m, 4 H), 3,70-3,59 (m, 2 H), 3,58-3,38 (m, 6 H), 2,67-2,55 (m, 2H), 2,43 -1,54 (m, 24 H).

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

^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) 173,20, 171,41, 171,21, 79,55, 66,33, 58,53, 46,95, 33,68, 29,11, 28,53, 24,88, 24,20, 22,52.

HRMS : m/z calculado para $C_{30}H_{45}N_2O_{12}$ $[M+H]^+$ 625,2972, hallado, 625,3010.

Los datos de XRPD se adquirieron en un difractómetro para polvo PANalytical X Pert Pro, modelo PW3040/60, usando un detector X Celerator. Las condiciones de adquisición fueron: radiación: Cu K , tensión del generador: 40 kV, corriente del generador: 45 mA, ángulo de partida: $2,0^\circ$ 2 , ángulo final: $40,0^\circ$ 2 , magnitud de la etapa: $0,0167^\circ$ 2, tiempo por etapa: 31,75 segundos. La muestra se preparó poniendo unos pocos miligramos de muestra (compuesto de fórmula (I)) sobre una oblea de silicio (placa de fondo cero), dando como resultado una capa fina de polvo.

El espectro de XRPD del compuesto sólido cristalino de fórmula (I) se muestra en la figura 1.

Los ángulos de XRPD y distancias d característicos para la forma I del compuesto de fórmula (I) se registran en la tabla 1. El margen de error es aproximadamente $\pm 0,1^\circ$ 2 para cada una de las asignaciones de picos. Las intensidades de picos pueden variar de muestra a muestra debido a la orientación preferida.

Las posiciones de los picos se determinaron usando el programa informático Highscore.

Tabla 1: ángulos de difracción de XRPD y distancias d para la forma I del compuesto de fórmula (I)

Compuesto de fórmula (I)	
$2\theta / ^\circ$	Distancias d / Å
3,6	24,4
7,2	12,3
10,8	8,2
14,4	6,2
16,3	5,4
17,0	5,2
18,0	4,9
18,6	4,8
21,0	4,2
22,8	3,9

En un aspecto adicional, la invención proporciona el compuesto de fórmula (I) en forma cristalina.

En un aspecto adicional, la invención proporciona el compuesto de fórmula (I) como un sólido cristalino caracterizado por un espectro de XRPD que es sustancialmente como se muestra en la figura 1.

En un aspecto adicional, la invención proporciona el compuesto de fórmula (I) como un sólido cristalino caracterizado por un espectro de XRPD que comprende al menos nueve ángulos de difracción, determinados usando radiación de Cu K, seleccionados de los picos de la tabla 1. En un aspecto adicional, la invención proporciona el compuesto de fórmula (I) como un sólido cristalino caracterizado por un espectro de XRPD que comprende al menos ocho ángulos

de difracción, o al menos siete ángulos de difracción, o al menos seis ángulos de difracción, o al menos cinco ángulos de difracción, o al menos cuatro ángulos de difracción, determinados usando radiación de Cu K, seleccionados de los picos de la tabla 1. En un aspecto adicional, la invención proporciona el compuesto de fórmula (I) como un sólido cristalino caracterizado por un espectro de XRPD que comprende al menos tres ángulos de difracción, determinados usando radiación de Cu K, seleccionados de los picos de la tabla 1.

5

Compuestos comparadores

Los datos que se describen de aquí en adelante comparan el compuesto de fórmula (I) con 1,1'-adipoilbis(pirrolidina-2-carboxilato) de (2R,2'R)-bis(1-pivaloiloxi)etilo (compuesto comparador).

10

El 1,1'-adipoilbis(pirrolidina-2-carboxilato) de (2R,2'R)-bis(1-pivaloiloxi)etilo (también conocido como éster 1-(2,2-dimetil-propioniloxi)-etílico) del ácido (R)-1-(6-((R)-2-[1-(2,2-dimetil-propioniloxi)-etoxicarbonil]-pirrolidin-1-il)-6-oxo-hexanoil)-pirrolidina-2-carboxílico puede sintetizarse conforme al protocolo experimental descrito en el documento de patente WO 2003/051836.

Propiedades fisicoquímicas

Forma física

15

El compuesto de fórmula (I) es obtenible como un sólido cristalino. Por contraste, el compuesto comparador se obtiene como un aceite (véase el documento de patente WO 2003/051836).

Solubilidad

Protocolo para determinar la solubilidad

20

Se pesó una cantidad conocida del compuesto de fórmula (I) en un recipiente adecuado (por ejemplo, un frasco de vidrio transparente con tapón de rosca) y un volumen conocido de los medios necesarios añadidos (por ejemplo, fluido gástrico simulado de pH 1,6 [FGS], fluido intestinal simulado en estado alimentado de pH 6,5 [FeSSIF], fluido intestinal simulado en estado de ayunas de pH 6,5 [FaSSIF], agua [agua purificada], o tampón de Britton-Robinson). El compuesto se humedeció con los medios mediante mezclamiento con vórtex durante de 30 segundos a 1 minuto. La muestra se observó luego visualmente para asegurar que el sólido sin disolver permaneciera presente. La muestra se transfirió a un mezclador suave (tal como un mezclador de rodillos) y se dejó agitar hasta que se alcanzó el punto de tiempo deseado. En los tiempos apropiados, la muestra se reevaluó visualmente. Si todo el sólido se hubo disuelto, la solubilidad se registró como >x mg/ml, donde x es el peso conocido usado dividido entre el volumen añadido. Si quedó sólido sin disolver, se tomó una parte de la muestra y se centrifugó, para retirar el sólido dejando un sobrenadante transparente. El sobrenadante se diluyó volumétricamente con un diluyente adecuado, para proporcionar una muestra analítica de concentración adecuada para análisis. Esta muestra diluida se analizó luego mediante un método adecuado, tal como HPLC, frente a un patrón(es) de concentración conocida. La solubilidad del compuesto puede calcularse luego usando el conocimiento de la concentración del patrón, la respuesta relativa (por ejemplo, área de los picos) del patrón y la muestra analítica descrita, y la dilución de la muestra analítica.

25

30

La solubilidad del compuesto de fórmula (I) en diversos medios acuosos se muestra a continuación en la tabla 2.

35

Tabla 2: solubilidad del compuesto de fórmula (I) en agua, FeSSIF, FaSSIF y FGS en tiempos de 4 horas

Medios ensayados	Solubilidad (mg/l) a las 4 horas
FGS	0,577
FaSSIF	1,036
FeSSIF	0,599
Agua	0,574

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

Citocromo p450 e interacciones fármaco-fármaco

40

El compuesto de fórmula (I) y el compuesto comparador se evaluaron en el ensayo del citocromo p450 (CYP 450) siguiente. Los resultados se muestran a continuación en la tabla 3.

El ensayo se diseñó para evaluar la inhibición de las enzimas del citocromo P450 (CYP) 3A4, 2C9, 2C19, 1A2 y 2D6 a partir de una fuente de bacosomas, usando sustratos fluorogénicos. El compuesto (compuesto de fórmula (I) o compuesto comparador) se disolvió en metanol a 1,65 mM. Se prepararon disoluciones derivadas en metanol, a 660,

ES 2 781 550 T3

264, 106, 42, 17, 6,8, 2,7, 1,1 y 0,43 μM . Se preparó cofactor NADPH con glucosa-6-fosfato (7,8 mg), glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (6 unidades), NADP (1,7 mg) por 1 ml in NaHCO_3 al 2%.

La preparación del sustrato fue como sigue:

- Éster etílico del ácido 7-metoxi-4-trifluorometil cumarin-3-acético (FCA): 12,5 mM en acetonitrilo
- 5 • Etoxiresorufina (ER): 0,05 mM en acetonitrilo
- 4-Metilamino-metil-7-metoxi cumarina (MMC): 2,5 mM en metanol
- 3-Butiril-7-metoxi cumarina (BMC): 2,5 mM en DMSO
- 7-Benziloxi-quinolina (7BQ): 2,5 mM en acetonitrilo
- Dietoxi-fluoresceína (DEF): 0,1 mM en acetonitrilo
- 10 Bactosomas (fuente Cypex), a la concentración de 10mg de proteína por ml, se diluyeron en tampón de fosfato, 50 mM, pH 7.4:
 - 0,33 ml de bactosomas CYP2C9 con 23,8 ml de tampón y 0,11 ml de FCA
 - 0,33 ml de bactosomas CYP1A2 con 23,6 ml de tampón y 0,275 ml de ER
 - 0,33 ml de bactosomas CYP2D6 con 23,8 ml de tampón y 0,11 ml de MMC
 - 0,33 ml de bactosomas CYP2C19 con 23,8 ml de tampón y 0,11 ml de BMC
 - 15 • 0,33 ml de bactosomas CYP3A4H con 23,6 ml de tampón y 0,275 ml de 7BQ
 - 0,33 ml de bactosomas CYP3A4L con 23,6 ml de tampón y 0,275 ml de DEF

La preincubación consistió en mezclar 5 μl de disolución de compuesto con 220 μl de bactosomas diluidos, y calentarlo a 37 °C durante 10 min. La incubación comenzó con la adición de 25 μl de NADPH. Luego, la fluorescencia del metabolito sustrato se indicó en un instrumento SAFIRE (de Tecan) durante 5 min:

- 20 • FCA (2C9): excitación a 410 nm y emisión a 510 nm
- ER (1A2): excitación a 530 nm y emisión a 590 nm
- MMC (2D6): excitación a 410 nm y emisión a 485 nm
- BMC (2C19): excitación a 410 nm y emisión a 465 nm
- 7BQ (3A4H): excitación a 410 nm y emisión a 530 nm
- 25 • DEF (3A4L): excitación a 485 nm y emisión a 530 nm

La representación de la inhibición de la producción de sustrato frente a la concentración del compuesto permitió la determinación de los valores de Cl_{50} .

Tabla 3: inhibición de enzimas de citocromo p450 mediante el compuesto de fórmula (I) (ejemplo 1) y compuesto comparador.

	Compuesto de fórmula (I)	Compuesto comparador
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 los análisis de cribado basados en fluorescencia usando CYP 450 recombinado humano, el compuesto de fórmula (I) y su derivado de monoéster no demostraron una inhibición significativa de los principales citocromos hepáticos humanos P450 (Cypex): CYP3A4-DEF y 3A4-7BQ, con $CI_{50} > 33 \mu\text{M}$. Las otras isoformas tampoco fueron inhibidas significativamente por ambos compuestos, con $CI_{50} > 33 \mu\text{M}$. Por contraste, el compuesto comparador demostró una inhibición significativa de CYP3A4-DEF y CYP3A4-7BQ.

Para un compuesto en el que la concentración sistémica va a ser baja, sólo la inhibición de CYP3A4 es relevante, ya que sólo la inhibición intestinal será relevante (CYP3A está presente en enterocitos y es responsable para el primer paso de enterocitos).

10 Estabilidad física

Protocolo para determinar la estabilidad física:

El ensayo se diseñó para determinar la estabilidad física del compuesto en tampón a diferentes pH. El compuesto de fórmula (I) se disolvió en DMSO a 1 mg/ml. Se preparó tampón de fosfato (PBS) mezclando disoluciones de K_2HPO_4 50 mM y KH_2PO_4 50 mM, para obtener 4 tampones a pH 6,0, 7,0, 7,5, 8,0.

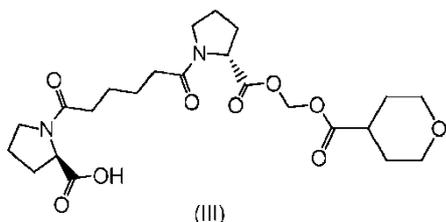
15 Se llevaron a cabo estudios de estabilidad a temperatura ambiente, y comenzaron por adición de 8 μl de disolución de DMSO a 792 μl de PBS 50 mM a pH 6,0, 7,0, 7,5 o 8,0 (DMSO al 1%). Se tomaron 75 μl de mezcla a 0, 1, 2, 4 y 24 h, y se añadieron 225 μl de acetonitrilo que contenían patrón interno.

20 Se inyectaron 2 μl de muestras en el sistema de cromatografía líquida, y se eluyó con una columna Ascentis C18 (50 x 2,1 mm de di, 2,7 μm) y con ácido fórmico al 0,1% en agua (A) y ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo (B), usando el siguiente gradiente de elución de 2 min: de 5 a 95% de B durante 1,2 min, B al 95% durante 0,6 min y 0,1 min 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 y en modo positivo, y con las siguientes transiciones de masas:

- Compuesto de fórmula (I): 625 a 368
- 25 • Monoéster de CPHPC: 483 a 226
- CPHPC: 341 a 226

Monoéster de CPHPC quiere decir el compuesto ácido (R)-1-(6-oxo-6-((R)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)oxi)metoxi)carbonil)pirrolidin-1-il)hexanoil)pirrolidina-2-carboxílico de fórmula (III).



30 Se evaluó la hidrólisis del compuesto de fórmula (I) a diferentes pH (de pH 6 a pH 8), y los resultados se muestran en la figura 2. El compuesto de fórmula (I) pareció ser menos sensible a la hidrólisis para un pH inferior a 7,5. Se hidrolizó menos de 20% del compuesto de fórmula (I) después de 24 h en un entorno ácido (pH inferior a 7,0).

Hidrólisis microsómica hepática e intestinal

Protocolo de ensayo microsómico hepático e intestinal

35 El ensayo se diseñó para determinar la estabilidad del compuesto en una matriz microsómica. Se disolvió el compuesto (compuesto de fórmula (I)) en DMSO a 1 mg/ml. Se preparó una disolución derivada en metanol/agua (50/50) a 30,3 ng/ml. Se diluyeron microsomas (de Xenotech) con 0,625 mg de proteínas por ml en tampón de fosfato 50 mM de pH 7,4.

40 La preincubación consistió en calentar 395 μl de disolución microsómica con 100 μl de NaHCO_3 (2%) a 37 °C durante 7 min. La incubación comenzó con la adición de 5 μl de disolución derivada. Se tomaron alícuotas de 50 μl de mezcla a los 0, 3, 6, 12 y 30 min, y se extinguieron con 150 μl de acetonitrilo que contenía patrón interno.

Después de 10 min de centrifugación a 4000 rpm, se inyectaron 2 μl de muestras en el sistema de cromatografía líquida, y se eluyeron sobre una columna Ascentis C18 (50 x 2,1 mm di, 2.7 μm) con ácido fórmico al 0,1% en agua

(A) y ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo (B), usando el siguiente gradiente de elución de 2 minutos: de 5 a 95% de B durante 1,2 min, B al 95% durante 0,6 min y 0,1 min para reequilibrar la columna, a 0,5 ml/min a 50°C.

Se analizaron las muestras por espectrometría de masas con una fuente de electropulverización, en modo positivo y con las siguientes transiciones de masas:

- 5
- Compuesto de fórmula (I): 625 a 368
 - Monoéster de CPHPC: 483 a 226
 - CPHPC: 341 a 226

Se prepararon testigos para calcular el tanto por ciento de desaparición de la sustancia original pero también la aparición del posible metabolito, es decir, forma de monoéster y de diácido.

- 10
- Como se puede ver en la figura 3, el compuesto de fórmula (I) mostró una baja velocidad de hidrólisis en microsomas intestinales humanos, incluso después de 30 minutos, sugiriendo que el compuesto de fórmula (I) no será excesivamente inestable en el intestino y de este modo disponible para absorción.

Del intestino, el compuesto de fórmula (I) es transportado a través de la pared intestinal y es transportado hacia el torrente circulatorio e hígado, ambos sitios de SAP circulante.

- 15
- Protocolo para determinar la hidrólisis en la sangre

El ensayo se diseñó para determinar la estabilidad del compuesto en sangre reciente. El compuesto (compuesto de fórmula (I)) se disolvió en DMSO a 1 mg/ml. Se preparó una disolución derivada en DMSO a 100 µg/ml. La sangre reciente se diluyó ½ en tampón isotónico de pH 7,4.

- 20
- La preincubación consistió en calentar 792 µl de sangre a 37 °C durante 7 min. Las incubaciones comenzaron con la adición de 5 µl de disolución derivada. Se tomaron 50 µl de mezcla a 0, 5, 15, 30 y 60 min. Se añadieron 50 µl de agua a la muestra, y luego se extinguieron con 300 µl de acetonitrilo que contenía patrón interno.

- 25
- Después de 10 min de centrifugación a 4000 rpm, se inyectaron 2 µl de muestras en el sistema de cromatografía líquida, y se eluyeron con una columna Ascentis C18 (50 x 2,1 mm di, 2,7 µm) y con ácido fórmico al 0,1% en agua (A) y ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo (B), usando el siguiente gradiente de elución durante 2 minutos: de 5 a 95% de B durante 1,2 min, B al 95% durante 0,6 min y 0,1 min 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 y en modo positivo, y con las siguientes transiciones de masas:

- 30
- Compuesto de fórmula (I): 625 a 368
 - Monoéster de CPHPC: 483 a 226
 - CPHPC: 341 a 226

Se prepararon testigos para calcular el tanto por ciento de desaparición de la sustancia original pero también la aparición del posible metabolito, es decir, forma de monoéster y de diácido.

- 35
- En la sangre humana, se observó una alta velocidad de hidrólisis del compuesto de fórmula (I) a CPHPC (se logró aproximadamente 75% de conversión a CPHPC en 60 minutos), sugiriendo que el compuesto de fórmula (I) es capaz de ser escindido a CPHPC activo una vez absorbido.

Se evaluó la actividad microsómica hepática usando el protocolo detallado anteriormente (protocolo de ensayo microsómico hepático e intestinal).

- 40
- En microsomas hepáticos humanos, se observó una alta velocidad de hidrólisis del compuesto de fórmula (I) a CPHPC (se logró aproximadamente 70% de conversión a CPHPC en 30 minutos), sugiriendo que el compuesto de fórmula (I) es capaz de ser escindido a CPHPC activo una vez absorbido.

Referencias:

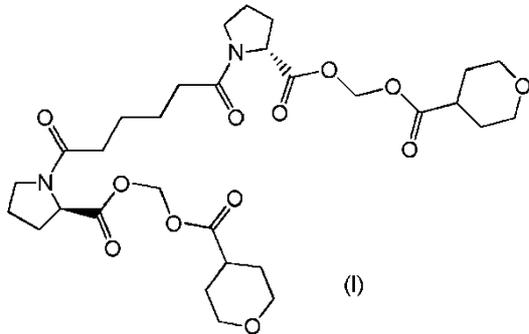
- 45
1. Tennent, G.A., Lovat, L.B. and Pepys, M.B. (1995) Serum amyloid P component prevents proteolysis of the amyloid fibrils of Alzheimer's disease and systemic amyloidosis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92: 4299-4303.
 2. Botto, M., Hawkins, P.N., Bickerstaff, M.C.M., Herbert, J., Bygrave, A.E., McBride, 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.

3. Hamazaki, H. (1995) Amyloid P component promotes aggregation of Alzheimer's b-amyloid peptide. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 211: 349-353.
- 5 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 b2-microglobulin amyloid formation at neutral pH. *Biochemistry*, 45: 2311-2321.
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-b42. *Journal of Alzheimer's Disease*, 29: 875-881.
- 10 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.
- 15 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.
8. Pepys, M.B. (2006) Amyloidosis. *Annu. Rev. Med.*, 57: 223-241.
9. Urbányi, Z., Lakics, V. and Erdó, S.L. (1994) Serum amyloid P component-induced cell death in primary cultures of rat cerebral cortex. *Eur. J. Pharmacol.*, 270: 375-387.
- 20 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.
11. Urbányi, 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. Urbányi, 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.
- 25 13. Pisalyaput, K. and Tenner, A.J. (2008) Complement component C1q inhibits b-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.
- 30 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.
- 35 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.
- 40 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., Tagliabue, 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.
- 45 21. Kolstoe, S.E., Ridha, B.H., Bellotti, V., Wang, N., Robinson, C.V., Crutch, S.J., Keir, G., Kukkastenvemas, 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.
- 50 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.
- 5 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.
- 10 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.
- 15 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.
- 20 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 que es:



2. Un compuesto conforme a la reivindicación 1 en forma cristalina.

5 3. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto conforme a la reivindicación 1 o reivindicación 2 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

4. Una composición farmacéutica conforme a la reivindicación 3, para administración por vía oral.

5. Un kit que comprende una o más formas farmacéuticas de un anticuerpo anti-SAP y una o más formas farmacéuticas de un compuesto o composición farmacéutica conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

10 6. Un compuesto o composición farmacéutica conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para uso en terapia.

7. Un compuesto o composición farmacéutica conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y un anticuerpo anti-SAP para uso en el tratamiento de amiloidosis.

15 8. Un compuesto o composición farmacéutica conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en amiloidosis, enfermedad de Alzheimer, diabetes sacarina de tipo 2 y artrosis.

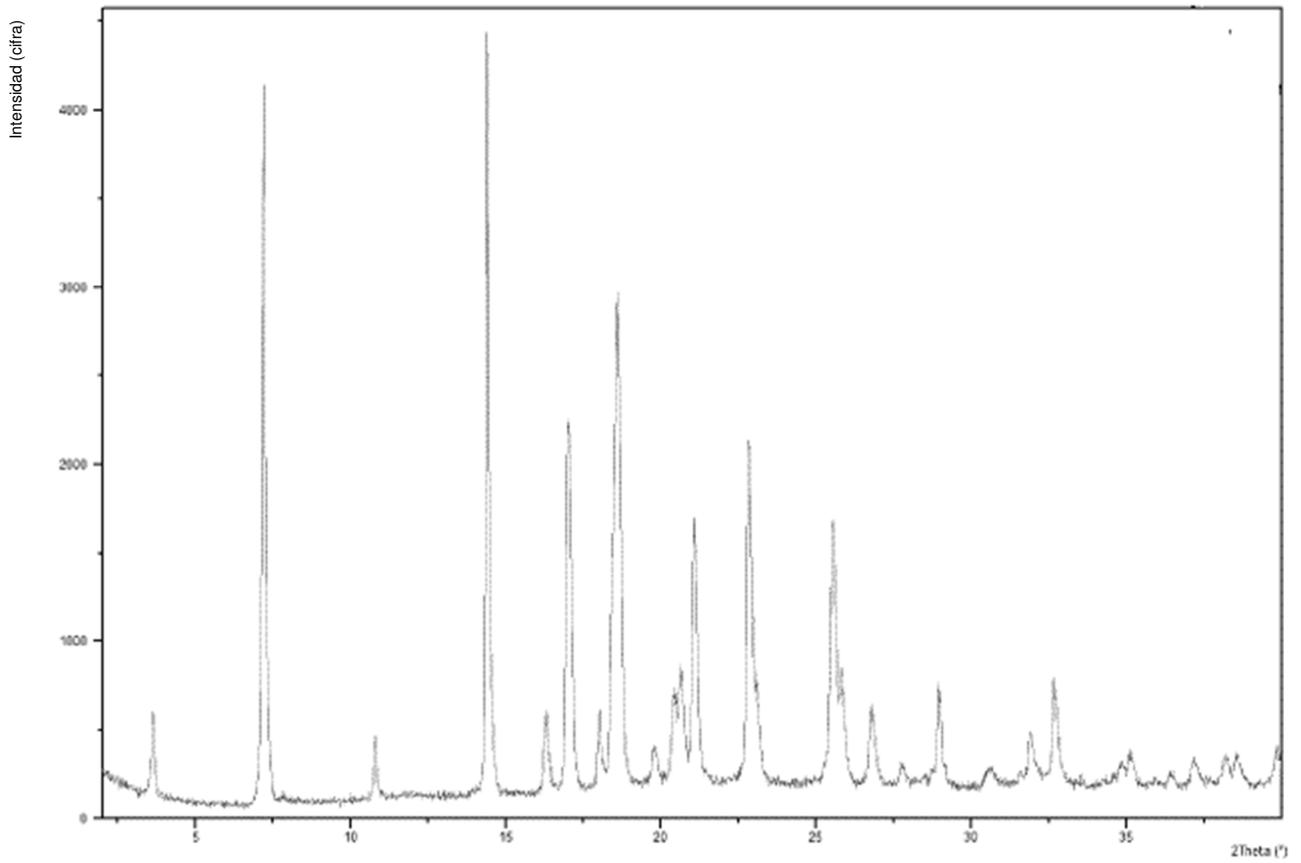


Figura 1: espectro de XRPD para la forma I del compuesto de fórmula (I).

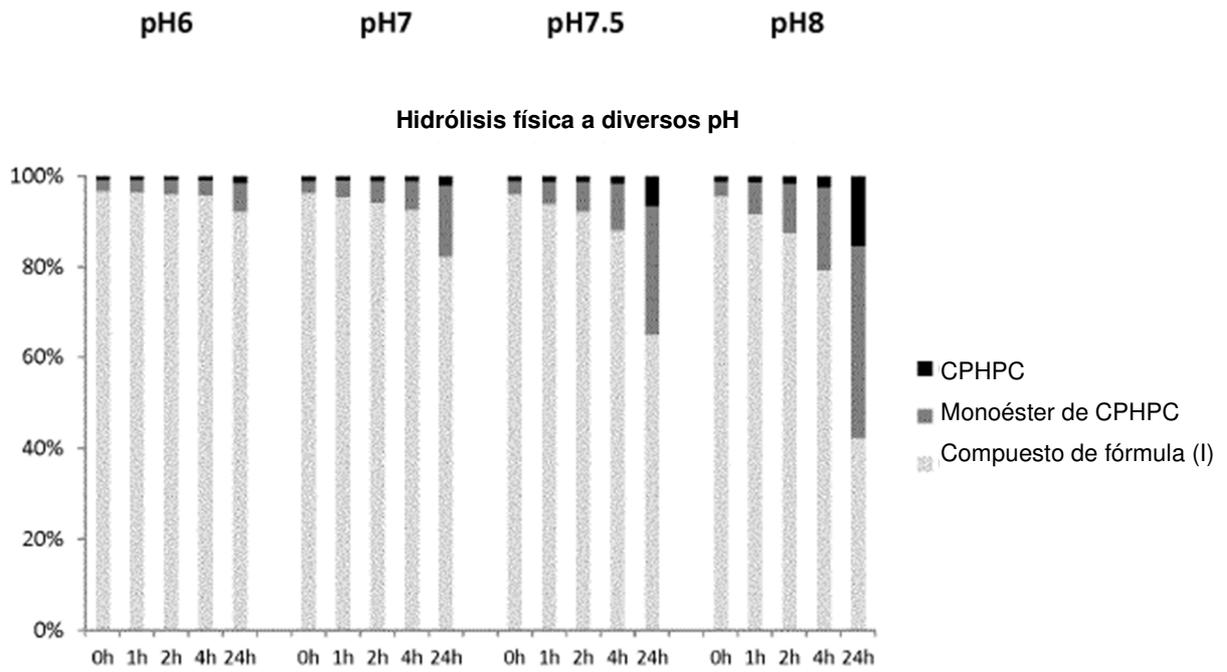


Figura 2: hidrólisis física *in vitro* del compuesto de fórmula (I) en disolución salina tamponada con fosfato a pH 6, 7, 7,5 y 8.

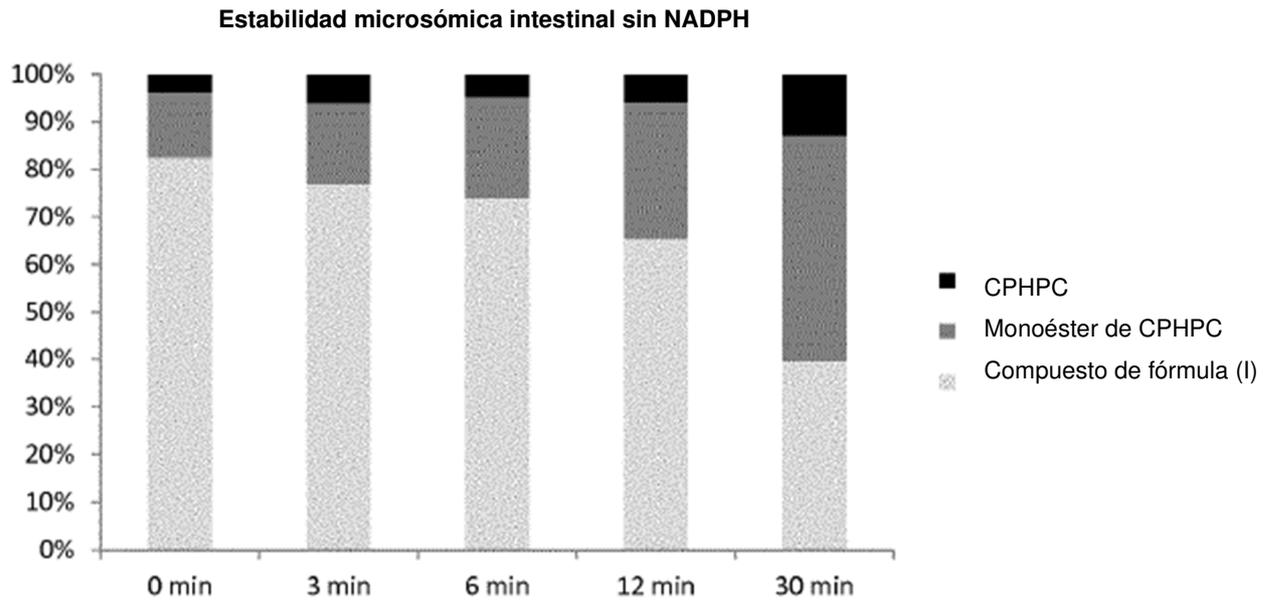


Figura 3: estabilidad microsómica intestinal *in vitro* del compuesto de fórmula (I) en microsomas humanos. 0/3/6/12/30 min hace referencia al tiempo (en minutos) en que se tomó la muestra de la mezcla para análisis.

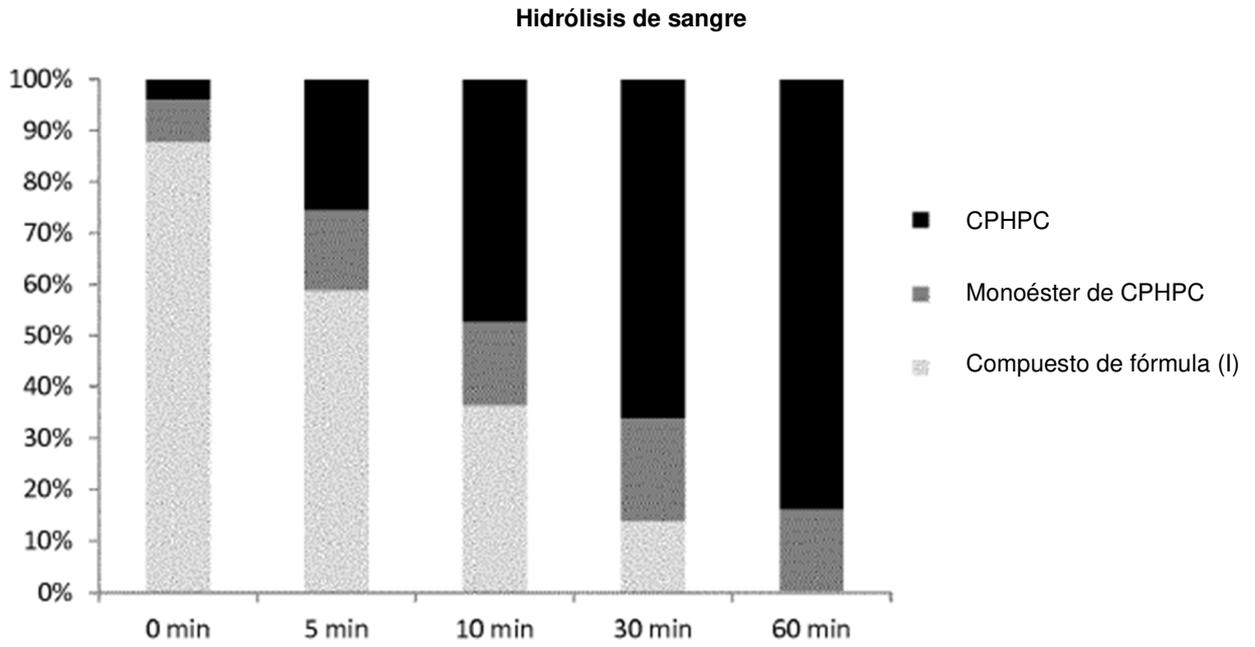


Figura 4: estabilidad en sangre *in vitro* del compuesto de fórmula (I) en sangre humana. 0/5/10/30/60 min hace referencia al tiempo (en minutos) en que se tomó la muestra de la mezcla para análisis.

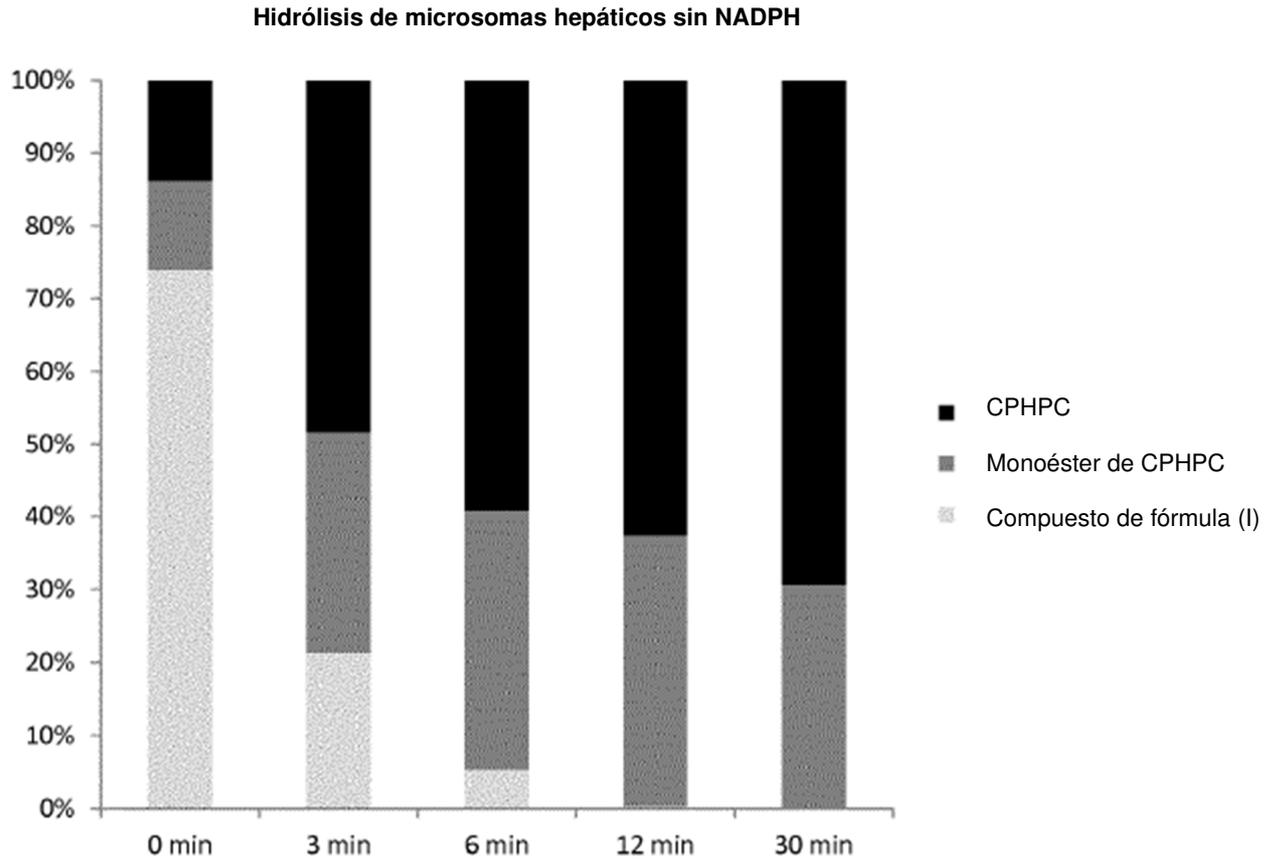


Figura 5: estabilidad microsómica hepática *in vitro* del compuesto de fórmula (I) en microsomas hepáticos humanos. 0/3/6/12/30 min hace referencia al tiempo (en minutos) en que se tomó la muestra de la mezcla para análisis.