

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 022 885**

51 Int. Cl.:

A61K 31/454 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.08.2018** **PCT/IB2018/056618**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.03.2019** **WO19043609**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.08.2018** **E 18769510 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2025** **EP 3675854**

54 Título: **Derivados de piperidinil-indol para uso en el tratamiento de glomerulopatía C3**

30 Prioridad:

31.08.2017 EP 17188870

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

29.05.2025

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.00%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

EDER, JÖRG;
HARRISON, RICHARD ALEXANDER;
HARALDSSON, BOERJE y
SCHUBART, ANNA SVENJA

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 3 022 885 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de piperidinil-indol para uso en el tratamiento de glomerulopatía C3

5 Campo de la invención

CAMPO DE LA INVENCION

10 La invención se refiere al uso de ciertos derivados de piperidinil-indol en el tratamiento de pacientes que sufren de C3G (glomerulopatía C3).

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 El sistema de complemento es un componente importante del sistema inmunitario innato y comprende una cascada de proteasas que normalmente están presentes en un estado inactivo. Estas proteasas se organizan en tres vías de activación: la clásica, la lectina y las vías alternativas, que convergen en su totalidad en la disociación de C3 y C5 y una vía terminal común (V. M. Holers, In Clinical Immunology: Principles and Practice, ed. R.R. Rich, Mosby Press; 1996, 363-391). Las moléculas de microorganismos, anticuerpos o componentes celulares pueden activar estas vías, dando lugar a la formación de complejos de proteasa conocidos como las C3-convertasas y las C5-convertasas. La vía clásica es una cascada dependiente de calcio-magnesio, que se activa normalmente por la formación de complejos antígeno-anticuerpo. También se puede activar de una manera independiente del anticuerpo mediante la unión de la proteína C reactiva complejada con ligando y por muchos patógenos, incluyendo bacterias gramnegativas. La vía de lectina es también dependiente de calcio y magnesio y se estimula normalmente por lectinas. La vía alternativa es una cascada dependiente de magnesio, que se activa mediante deposición y activación de C3 en ciertas superficies susceptibles (por ejemplo polisacáridos de pared celular de levadura y bacterias y ciertos materiales poliméricos). Además de la estimulación específica de la vía alternativa, la vía alternativa sirve también como un bucle de amplificación para las otras vías del complemento.

30 El factor B es una proteasa clave de la vía alternativa y puede ser una diana adecuada para la inhibición de la vía alternativa, así como la amplificación de las otras vías del complemento. Su concentración plasmática en humanos es típicamente alrededor de 300 µg/mL (o alrededor de 3 µM), y se ha demostrado que es crítica para la activación de la vía del complemento alternativa (P.H. Lesavre y H.J. Müller-Eberhard. J. Exp. Med., 1978; 148: 1498-1510; J.E. Volanakis et al., New Eng. J. Med., 1985; 312:395-401).

35 El documento WO2015/009616 describe la síntesis y algunas utilidades de derivados de piperidinil-indoles. Dichos compuestos son potentes inhibidores del factor B y suprimen la amplificación del sistema del complemento causada por la activación de C3, independientemente del mecanismo inicial de activación (incluida, por ejemplo la activación de las vías clásica, de lectina o alternativas).

40 El documento WO2017/109208 describe inhibidores polipeptídicos de convertasa C3/C5 y su utilidad para el tratamiento de trastornos relacionados con el sistema del complemento. T

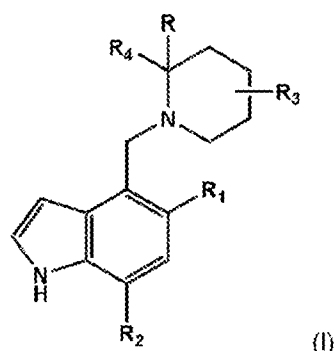
SUMARIO DE LA INVENCION

45 La invención se expone en el juego de reivindicaciones adjunto. Sorprendentemente, la presente invención proporciona ahora un compuesto de la Fórmula (I) para uso en un método de tratamiento o prevención del factor B de enfermedades mediadas, que consiste en la administración de un compuesto de la Fórmula (I) a un paciente que sufre de C3G (glomerulopatía C3).

50 DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

En una primera realización, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de C3G (glomerulopatía C3). Los compuestos de la Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se representan por la siguiente estructura:

55



En donde:

5 R es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₆;

R¹ es alcoxi C₁-C₆;

R² es alquilo C₁-C₆;

10 R³ es alcoxi C₁-C₆; alquilo C₁-C₆; o hidroxilo;

R⁴ es fenilo, opcionalmente sustituido por -C(O)R⁸, y

15 R⁸ es hidroxilo, alcoxi C₁-C₄ o amino.

En una segunda realización, la invención proporciona compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para uso según la primera realización, en donde

20 R es hidrógeno; o alquilo C₁-C₂;

R¹ es alcoxi C₁-C₆;

R² es alquilo C₁-C₆;

25 R³ es alcoxi C₁-C₆; o alquilo C₁-C₆; y

R⁴ es fenilo, opcionalmente sustituido por -C(O)R⁸, y R⁸ es hidroxilo o alcoxi C₁-C₄.

30 En una tercera realización, la invención proporciona compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para uso según la primera realización, en donde

R es hidrógeno;

35 R¹ es alcoxi C₁-C₂;

R² es alquilo C₁-C₂;

R³ es alcoxi C₁-C₂; y

40 R⁴ es fenilo, opcionalmente sustituido por -C(O)R⁸, y R⁸ es hidroxilo.

En una cuarta realización, la invención proporciona compuestos para uso según la primera realización, en donde el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se selecciona a partir del grupo formado por:

45 ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-metilpiperidin-2-il)benzoico;

ácido 4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico;

50 ácido 4-(4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico;

ácido 4-(5-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico;

ácido 4-((5-hidroxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico;

benzoato de etil 4-((2*S*,4*R*)-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-4-metilpiperidin-2-ilo); y benzoato de etil 4-((2*S*,4*S*)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-ilo).

En una quinta realización, la invención proporciona un compuesto para uso según la primera realización, en donde el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es ácido 4-((2*S*,4*S*)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico.

En una realización adicional, la invención proporciona un compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, en donde el uso es en el tratamiento de C3G (glomerulopatía C3).

En una realización adicional, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la definición de la realización 1 y uno o más soportes farmacéuticos, para uso en el tratamiento de C3G (glomerulopatía C3).

A efectos de interpretación de esta memoria descriptiva, se aplicarán las siguientes definiciones y, cuando proceda, las expresiones y los términos usados en singular también incluirán el plural y viceversa.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un resto hidrocarburo ramificado o no ramificado totalmente saturado que tiene hasta 20 átomos de carbono. A menos que se indique lo contrario, alquilo se refiere a fracciones hidrocarburo que tienen de 1 a 16 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 7 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, iso-propilo, *n*-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo, *n*-decilo y similares.

El término "alcoxi", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a alquil-O-, donde alquilo se ha definido anteriormente en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, ciclopropiloxi, ciclohexiloxi y similares. Típicamente, los grupos alcoxi tienen aproximadamente 1-7, más preferentemente aproximadamente 1-4 carbonos.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos.

Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas.

En el documento WO2015/009616 se describen ya ejemplos representativos de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la Fórmula (I), y asimismo son adecuados para esta invención.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "soporte farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, revestimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizantes farmacológicos, aglutinantes, excipientes, agentes disgregantes, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, tintes y similares y combinaciones de estos, tal como serían conocidos por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18.^a Ed. Mack Printing Company, 1990, págs. 1289-1329). Excepto en la medida en que cualquier transportador convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término "una cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de una actividad enzimática o proteica, o mejorará los síntomas, aliviará afecciones, retrasará o ralentizará la progresión de la enfermedad o prevendrá una enfermedad, etc. En una realización no limitante, la expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar al menos parcialmente una afección o un trastorno o una enfermedad o proceso biológico (por ejemplo regeneración y reproducción tisular) (i) mediado por el Factor B, o (ii) asociado a la actividad del Factor B, o (iii) caracterizado por actividad (normal o anormal) de la vía alternativa del complemento; o (2) reducir o inhibir la actividad del Factor B; o (3) reducir o inhibir la expresión del Factor B; o (4) reducir o inhibir la activación del sistema del complemento y particularmente reducir o inhibir la generación de C3a, iC3b, C5a o el complejo de ataque a membrana generado por activación de la vía alternativa del complemento. En otra realización no limitativa, la expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención

que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular o un medio, es eficaz para reducir o inhibir al menos parcialmente la actividad del Factor B y/o la vía alternativa del complemento; o reducir o inhibir al menos parcialmente la expresión del Factor B y/o la vía alternativa del complemento. El significado del término "una cantidad terapéuticamente eficaz" como se ilustra en la anterior realización para el Factor B y/o la alternativa del complemento.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un animal. Típicamente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (por ejemplo humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, pájaros y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En otras realizaciones más, el sujeto es un humano.

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

Tal como se usa en el presente documento, el término "tratar", "tratante" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una realización, a mejorar la enfermedad o el trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de esta). En otra realización, "tratar", "tratante" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico, incluidos aquellos que pueden no ser perceptibles por el paciente. En otra realización más, "tratar", "tratante" o "tratamiento" se refiere a la modulación de la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo estabilización de un síntoma perceptible), fisiológicamente (por ejemplo estabilización de un parámetro físico) o ambas. En otra realización más, "tratar", "tratante" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar el inicio o desarrollo o avance de la enfermedad o trastorno.

Como se utiliza en el presente documento, un sujeto "necesita" un tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría biológicamente, médicamente o en calidad de vida de tal tratamiento.

Tal como se utiliza en el presente documento, se debe entender que el término "un," "una" "el/la" y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) abarcan tanto el singular como el plural a menos que se indique lo contrario en el presente documento o el contexto lo contradiga claramente.

Todos los métodos descritos en el presente documento se pueden realizar en cualquier orden adecuado a menos que se indique de otro modo en el presente documento o se contradiga claramente en el contexto. El uso de todos y cada uno de los ejemplos o lenguaje de ejemplo (por ejemplo, "tal como") proporcionados en el presente documento tiene por objeto únicamente ilustrar mejor la invención y no supone ninguna limitación del alcance de la invención por lo demás reivindicada.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similar) del (de los) compuesto(s) de la presente invención, puede estar presente en forma racémica o enantioméricas enriquecida, por ejemplo, la configuración (R), (S) o (R,S). En determinadas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos un 50 % de exceso enantiomérico, al menos un 60 % de exceso enantiomérico, al menos un 70 % de exceso enantiomérico, al menos un 80 % de exceso enantiomérico, al menos un 90 % de exceso enantiomérico, al menos un 95 % de exceso enantiomérico o al menos un 99 % de exceso enantiomérico en la configuración (R) o (S). Los sustituyentes en los átomos con enlaces insaturados pueden, si es posible, estar presentes en forma *cis*- (Z)- or *trans*- (E)-.

Por consiguiente, tal como se usa en el presente documento, un compuesto de la presente invención puede estar en forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos (*cis* o *trans*), diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos sustancialmente puros o mezclas de los mismos. Para mayor claridad, los isómeros posicionales no están incluidos en lo anterior.

Cualquier mezcla resultante de isómeros se puede separar en función de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos, diastereómeros, racematos puros o sustancialmente puros, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Cualquiera de los racematos resultantes de productos finales o intermedios se pueden resolver en los enantiómeros ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo, por separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidas con una base o ácido ópticamente activo, y liberación del compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular se puede emplear, por lo tanto, una fracción básica para resolver los compuestos de la presente divulgación en sus antípodos ópticas, por ejemplo mediante cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido diacetiltartárico, ácido di-O,O'-p-toluoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfo-10-sulfónico. Los

productos racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) usando un adsorbente quiral.

Usos Profilácticos y Terapéuticos

En otra realización, la presente invención proporciona métodos de tratamiento de una enfermedad o trastorno renal, que comprende la administración a un sujeto que necesita tal tratamiento de una cantidad eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la definición de cualquiera de las realizaciones 1 - 5, en donde dicha enfermedad o trastorno es C3G.

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse en dosis unitarias de aproximadamente 0,1-1000 mg de principio(s) activo(s) para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o aproximadamente 0,1-500 mg o aproximadamente 0,1-250 mg o aproximadamente 0,1-150 mg o aproximadamente 0,5-100 mg o aproximadamente 0,5-50 mg de principios activos. La dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de estos, puede depender de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y la condición individual, el trastorno o la enfermedad o la gravedad de este que se esté tratando. Un médico, facultativo o veterinario con experiencia ordinaria puede determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los principios activos necesaria para prevenir, tratar o inhibir el avance del trastorno o enfermedad.

La eficacia de un compuesto según la realización 1 se puede evaluar mediante los siguientes métodos:

1. Ensayos clínicos para la enfermedad renal impulsada por el complemento, específicamente IgAN

Los pacientes se reclutan según los siguientes criterios:

- Pacientes adultos con IgAN diagnosticados en un plazo de 2 años
- Cumplir criterios diagnósticos como alto riesgo de progresión rápida como hipertensión arterial y/o en tratamiento con antihipertensivos y proteinuria >1g/día
- Biopsia renal = IgAN, incluyendo IgAN con vasculitis
- eGFR (tasa de filtración glomerular) es > 40 y <100 ml/min/1,73m²
- Cuidados de apoyo (incluyendo diuréticos, inhibidores de ACE (Enzima Convertidora de Angiotensina), ARB (Bloqueador de Angiotensina Renina), estatinas), que se mantendrán en el ensayo.
- Aleatorización después del periodo de rodaje

Para el ensayo se vacunan los pacientes para eliminar el riesgo de infecciones causadas por organismos encapsulados, incluyendo *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae*. La vacunación se puede efectuar, por ejemplo, con una vacuna de polisacárido (PS) 23-valente o con una vacuna de conjugado de proteína-polisacárido heptavalente (PCV-7).

De acuerdo con la vacunación, los pacientes son tratados entonces con una dosis diaria de un compuesto de la Fórmula (I) de 25, 50, 100 y 200 mg administrados dos veces al día (BID). La presión sanguínea se controla según la práctica estándar y la proteinuria se determina mediante determinación regular de las proteínas de bajo peso molecular en la orina, como albúminas y globulinas.

La duración del tratamiento con un compuesto de la Fórmula (I) es de al menos 3 meses y los criterios de valoración primarios para un tratamiento eficaz se consiguen con una reducción del cociente de creatinina y proteína en orina (UPCR) del 25 % o más.

Como criterios de valoración secundarios, se realiza una histología renal en pacientes seleccionados, en la que se busca una activación de complemento reducida, una menor inflamación, una expansión mesangial reducida en las puntuaciones histológicas.

2. Ensayos clínicos para la enfermedad renal impulsada por el complemento, específicamente C3G:

Los pacientes se reclutan según los siguientes criterios:

- Pacientes adultos diagnosticados con C3G

- Biopsia renal que evidencie C3G (resultados confirmados en un plazo de 3 meses)
- Pacientes con niveles séricos bajos de C3 (convertasa) o FB (factor B) y cualquier nivel de GFR (Tasa de Filtración Glomerular)
- $GFR \geq 40 \text{ ml/min/1,73m}^2$
- Cuidados de apoyo (incluyendo diuréticos, inhibidores de ACE, ARB, estatinas), que se mantendrán en el ensayo.
- Aleatorización después del periodo de rodaje

Para el ensayo se vacunan los pacientes para eliminar el riesgo de infecciones causadas por organismos encapsulados, incluyendo *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae*. La vacunación se puede efectuar, por ejemplo, con una vacuna de polisacárido (PS) 23-valente o con una vacuna de conjugado de proteína-polisacárido heptavalente (PCV-7).

De acuerdo con la vacunación, los pacientes son tratados entonces con una dosis diaria de un compuesto de la Fórmula (I) de 25, 50, 100 y 200 mg administrados dos veces al día (BID).

La duración de tratamiento con un compuesto de la Fórmula (I) es al menos 2 meses.

El criterio de valoración primario para un tratamiento efectivo se alcanza si la proteinuria se reduce en más del 25 %.

Un criterio de valoración secundario para un tratamiento efectivo es una eGFR mejorada, así como una histología mejorada en la biopsia renal, efectos diana en el tejido después de 3 meses de tratamiento (si es posible, después de 6 meses de tratamiento).

Los compuestos de la Fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tal como se describen en las realizaciones 1 - 5 son potentes inhibidores del factor B y se prueban en los ensayos clínicos (1) y (2) descritos anteriormente.

Parte experimental:

1. Se midió la inhibición de la desregulación se midió mediante electroforesis de inmunofijación (descrita por Zhang et al., Clin J Am Soc Nephrology 7, págs. 265-274 (2012)).

Este ensayo se basa en convertasa C3 estabilizada en el suero del paciente. El suero del paciente se mezcla 1:1 con suero normal y se incuba durante 30 minutos a 37°C. El suero normal sirve como fuente de C3, ya que los niveles de C3 del paciente pueden ser muy bajos. El resultado es la proporción de C3 disociado frente a C3 no disociado. Se determinó la máxima disociación mediante incubación de suero en Mg^{2+} EGTA-PBS, la disociación de fondo se determinó mediante la incubación de suero en EDTA-PBS. La inhibición por un compuesto de prueba se calculó mediante la siguiente fórmula:

$(\text{Disociación en presencia de compuesto de prueba} - \text{disociación de fondo}) / (\text{máxima disociación} - \text{disociación de fondo})$

El ensayo se realizó en muestras de 10 pacientes con C3G con las siguientes causas de desregulación de la vía alternativa (AP):

- C3Nef (autoanticuerpos estabilizadores de C3 convertasa) in 3 patients
- Autoanticuerpos contra FH (factor H) en 2 pacientes
- Causa desconocida en 2 pacientes
- Autoanticuerpos contra FB (factor B) en 3 pacientes. Se incluyeron muestras de pacientes con C3G (glomerulonefritis C3) y DDD (enfermedad de depósito denso).

En este ensayo, probamos los compuestos de la realización 4. Por ejemplo, el compuesto de la realización 5 inhibía la disociación de C3 a una concentración de 3,3 micromolar en >97 % y en presencia de 1,1 micromolar en 63 %.

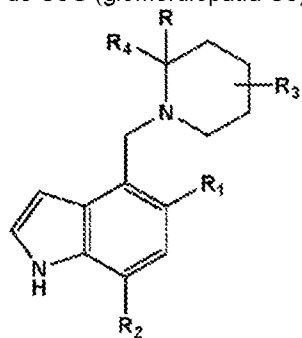
2. Inhibición de convertasa C3 preformada que es estabilizada por autoanticuerpos C3Nefs o FB

Se midió la inhibición de convertasa C3 preformada y estabilizada mediante el ensayo estabilizador de convertasa C3 (C3CSA) (descrito por Zhang et al., Clin J Am Soc Nephrology 7, pp265-274 (2012)). En este ensayo, la convertasa C3 se construye artificialmente en la superficie de eritrocitos de oveja. Mientras que la convertasa C3 tiene normalmente una vida media de 90 segundos a 37°C, la descomposición se retrasa mediante la adición de IgG purificada de los pacientes. Los compuestos se añadieron al mismo tiempo que la IgG derivada del paciente para inhibir la estabilización/actividad de convertasa y permitir su descomposición. Después de la administración de IgG (y compuesto), se dejó decaer la convertasa durante 15 minutos a 30°C. A continuación se añadió suero de rata en EDTA durante 30 minutos a 37°C para permitir que las convertasas C3 estabilizadas activaran la vía terminal del complemento y lisaran los eritrocitos. La lisis de eritrocitos se asocia a la liberación de hemoglobina y, por lo tanto, se cuantificó a través de la absorción en el sobrenadante a 415 nm. La hemólisis máxima se determinó por lisis en el momento 0 y, como antecedente, se midió la hemólisis en tampón EDTA (inhibición completa de todas las vías del complemento).

La inhibición de convertasa C3 estabilizada se midió utilizando IgG de 15 pacientes con C3G, en donde 7 pacientes tenían DDD y 8 pacientes tenían C3GN. Cuatro de los pacientes tenían anticuerpos dirigidos contra FB y 11 pacientes tenían factores nefríticos C3, es decir, anticuerpos dirigidos contra la convertasa C3. El compuesto de la realización 5 inhibía la hemólisis de los eritrocitos cargados de C3-convertasa en > 99 % en comparación con el nivel observado en presencia de EDTA (sin actividad del complemento) a concentraciones de compuesto de 0,15 micromolar.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de C3G (glomerulopatía C3),



(I)

en donde

R es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₆;

R¹ es alcoxi C₁-C₆;

R² es alquilo C₁-C₆;

R³ es alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆; o hidroxilo;

R⁴ es fenilo, opcionalmente sustituido por -C(O)R⁸; y

R⁸ es hidroxilo, alcoxi C₁-C₄ o amino.

2. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso según la reivindicación 1, en donde

R es hidrógeno o alquilo C₁-C₂;

R¹ es alcoxi C₁-C₆;

R² es alquilo C₁-C₆;

R³ es alcoxi C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆; y

R⁴ es fenilo, opcionalmente sustituido por -C(O)R⁸, y R⁸ es hidroxilo o alcoxi C₁-C₄.

3. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso según la reivindicación 1, en donde

R es hidrógeno;

R¹ es alcoxi C₁-C₂;

R² es alquilo C₁-C₂;

R³ es alcoxi C₁-C₂; y

R⁴ es fenilo, opcionalmente sustituido por -C(O)R⁸, y R⁸ es hidroxilo.

4. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso según la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo formado por:

ácido 4-(1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)metil)-4-metilpiperidin-2-il)benzoico;

ácido 4-(4-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico;

ácido 4-(4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico;

ácido 4-(5-metoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico;

ácido 4-(5-hidroxilo-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico;

benzoato de etil 4-((2S,4R)-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)metil)-4-metilpiperidin-2-ilo); y

benzoato de 4-(2S, 4S)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)metil)piperidin-2-ilo).

5. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso según la reivindicación 1, en donde el compuesto es ácido 4-((2S,4S)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico.

6. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra a una dosis de aproximadamente 0,1-500 mg o aproximadamente 0,1-250 mg o aproximadamente 0,1-150 mg o aproximadamente 0,5-100 mg o aproximadamente 0,5-50 mg de principio activo.

7. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra a un paciente, en donde el paciente está vacunado contra *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* y en donde, de acuerdo con la vacunación, el compuesto se administra al paciente a una dosis diaria seleccionada entre 25, 50, 100 y 200 mg administrados dos veces al día.

8. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 7, en donde dicha dosificación es 200 mg administrados dos veces al día.

9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la definición de las reivindicaciones 1 a 5 y uno o más soportes farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento de C3G (glomerulopatía C3).

5

10. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 9, en donde el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente a una dosis de aproximadamente 0,1-500 mg o aproximadamente 0,1-250 mg o aproximadamente 0,1-150 mg o aproximadamente 0,5-100 mg o aproximadamente 0,5-50 mg de principio activo.

10

11. La composición farmacéutica para uso según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 10, en donde el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra a un paciente, en donde el paciente está vacunado contra *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* y en donde, de acuerdo con la vacunación, el compuesto se administra al paciente a una dosis diaria seleccionada entre 25, 50, 100 y 200 mg administrados dos veces al día.

15

12. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 11, en donde dicha dosificación es 200 mg administrados dos veces al día.