

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 899 200**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/402** (2006.01)

**A61P 13/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.06.2019 PCT/EP2019/066578**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.12.2019 WO19243625**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.06.2019 E 19734023 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.08.2021 EP 3743064**

54 Título: **Tratamiento de proteinuria**

30 Prioridad:

**22.06.2018 EP 18179319**

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

**10.03.2022**

73 Titular/es:

**SYNACT PHARMA APS (100.0%)  
Dronninggårds Allé 136  
2840 Holte, DK**

72 Inventor/es:

**JONASSEN, THOMAS ENGELBRECHT  
NORDKILD**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 899 200 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

Tratamiento de proteinuria

5 **Campo técnico**

La presente descripción se refiere a una composición que comprende un compuesto de la fórmula (I), (Ia) o (II), o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento de tratamiento de la enfermedad renal, especialmente enfermedades renales proteinúricas, tales como síndromes nefróticos.

10 **Antecedentes**

La proteinuria, el sello distintivo de la lesión glomerular, es un hallazgo común en el análisis de orina y es en sí mismo un factor de riesgo fuerte, independiente y modificable de enfermedad renal en etapa terminal, muerte prematura de origen cardiovascular y accidente cerebrovascular isquémico en pacientes con diabetes. A pesar de los avances recientes, la proteinuria refractaria sigue siendo un desafío en la práctica clínica. Es imperativo desarrollar modalidades más eficaces para mejorar la lesión glomerular e inducir la remisión de la proteinuria. La evidencia reciente apunta al sistema de melanocortina como una nueva diana para el tratamiento de la proteinuria.

20 La nefropatía membranosa (MN) es una de las causas más comunes de síndrome nefrótico en adultos. Un tercio de los pacientes tiene buen pronóstico con remisión espontánea. Aun así, aproximadamente el 50% del resto manifiesta un estado de enfermedad sin cambios, mientras que el 50% progresa a ESRD (enfermedad renal en etapa terminal) y diálisis. El síndrome nefrótico es una enfermedad glomerular caracterizada por proteinuria, edema, hipoalbuminemia e hiperlipidemia. La mayoría de los casos de MN son idiopáticos y los mecanismos subyacentes a la enfermedad aún se desconocen en gran medida. Los tratamientos han sido clásicamente inespecíficos y a menudo incluyen esteroides  
25 con acciones antiinflamatorias, a veces en combinación con agentes citotóxicos. Estos medicamentos afectan múltiples tejidos, causando efectos citotóxicos, osteoporosis, insuficiencia suprarrenal, hipertensión, úlceras pépticas y un mayor riesgo de intolerancia a la glucosa e infecciones. Por lo tanto, se necesitan opciones de tratamiento más efectivas y específicas.

30 El sistema de melanocortina es un conjunto de vías de señalización neuropeptidérgicas e inmunoendocrinas que desempeñan un papel integral en el control homeostático de una amplia gama de funciones fisiológicas, que incluyen melanogénesis, respuesta al estrés, inflamación, inmunomodulación y esteroidogénesis adrenocortical. Consta de múltiples componentes, incluidos los cinco receptores de melanocortina acoplados a proteína G: receptor de melanocortina 1 (MC1R) a MC5R; ligandos peptídicos: hormona estimulante de melanocitos  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -MSH), hormona adrenocorticotrópica (ACTH) secretada por la pituitaria anterior; y antagonistas endógenos. Las funciones biológicas del sistema de melanocortina están mediadas por los cinco receptores de melanocortina (MCR), que tienen una distribución tisular distinta, transmiten diferentes señales y ejercen diversas actividades biológicas en diferentes sistemas de órganos.

40 La hormona adrenocorticotrópica (ACTH) es una hormona peptídica endógena y un agonista de todos los receptores de melanocortina 1 a 5 (MC1-5R), de los cuales MC2R se une específicamente a la ACTH; la esteroidogénesis es desencadenada solo por ACTH y mediada a través de MC2R en la corteza suprarrenal. La hormona estimulante de alfa-melanocitos ( $\alpha$ MSH) es una pequeña hormona peptídica endógena, estructuralmente relacionada con ACTH, que se une a todos los MCR excepto MC2R. El MC1R, expresado abundantemente por los melanocitos en la piel, es un punto de control clave en la melanogénesis y determina el color del cabello.

50 El tratamiento con melanocortina mediante el uso de ACTH o péptidos de melanocortina no esteroidogénicos atenúa la proteinuria y la lesión glomerular en las enfermedades glomerulares experimentales e induce la remisión del síndrome nefrótico en pacientes con diversas glomerulopatías, incluso aquellas resistentes a los esteroides, incluida la nefropatía membranosa (NM), la enfermedad de cambios mínimos (MCD), glomerulosclerosis focal y segmentaria (GEFS) y nefropatía por IgA. Por ejemplo, Lindskog-Jonsson y col. 2014, Elvin y col. 2016 y Gong y col. 2014 dan a conocer agonistas de melanocortina para su uso en el tratamiento de trastornos renales. El mecanismo subyacente sigue siendo difícil de alcanzar, pero se ha implicado el papel del receptor de melanocortina 1 (MC1R) y el MC1R se expresa de manera intensa y específica en la corteza renal humana y en tipos específicos de células renales, incluidos los podocitos (Lindskog y col. 2010). Sin embargo, estudios recientes han encontrado efectos de la monoterapia con ACTH y NDP- $\alpha$ MSH ([Nle<sub>4</sub>, D-Phe<sub>7</sub>]- $\alpha$ MSH) también en pacientes portadores de mutaciones MC1R dominantes negativas, lo que se confirmó también en ratones sin MC1R e in vitro en podocitos primarios derivados de ratones de tipo salvaje y sin MC1R. El efecto antiproteinúrico de la señalización de la melanocortina parece ser independiente de esteroides y prescindible de MC1R, y el efecto de la melanocortina podría, al menos en parte, apuntar a una vía patógena común a todas las enfermedades renales proteinúricas. Los podocitos son un componente crítico de la barrera de filtración glomerular que controla la permeabilidad y la selectividad glomerular y se consideran los principales responsables de la proteinuria masiva en diversas enfermedades glomerulares. El efecto beneficioso del tratamiento con melanocortina probablemente se atribuya a una acción directa sobre los podocitos (Qiao y col. 2016).

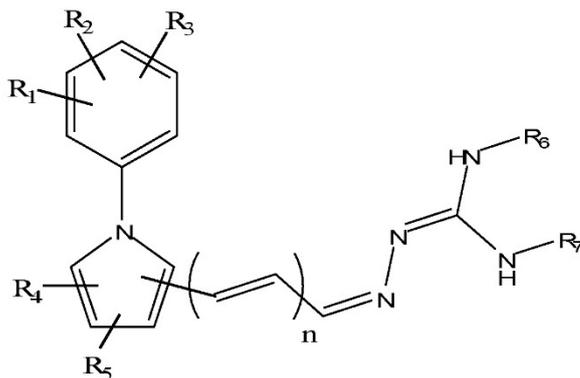
Por lo tanto, en la actualidad no es posible predecir qué agonistas de melanocortina y qué dianas asociadas se presentarán como candidatos útiles para el tratamiento de enfermedades proteinúricas como las enfermedades renales.

Los derivados de fenil pirrol aminoguanidina con actividad sobre los receptores de melanocortina se describen en el documento WO 2007/141343. Un ejemplo de tal compuesto es el AP1189 antiinflamatorio (acetato de (*E*)-*N*-trans-{3-[1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidido) que se demostró en primer lugar que se une al MC1R (documento WO 2007/141343) y posteriormente se identificó como un agonista dual sesgado en los receptores MC1R y MC3R que no provoca la generación de AMPc canónica (y, por lo tanto, sin melanogénesis inducida por MC1R) sino que en su lugar parece inducir vías alternativas incluida la fosforilación de ERK1/2 y la movilización de Ca<sup>2+</sup> (Montero-Melendez y col. 2015).

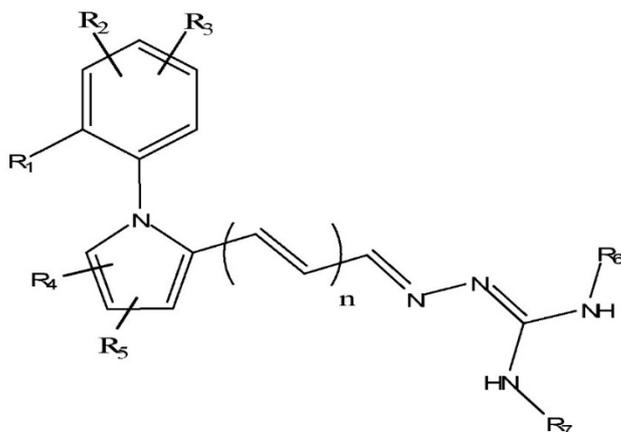
### Resumen

Los presentes inventores han descubierto que el derivado de fenil pirrol aminoguanidina AP1189 (acetato de (*E*)-*N*-trans-3-[1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidido) reduce significativamente la proteinuria en la nefritis de Haymann pasiva, un modelo de nefropatía, en comparación con vehículo, medido como una reducción significativa de la tasa de excreción de la albúmina y FR<sub>Alb</sub> (excreción fraccional de albúmina); y también tiene una TFG significativamente mayor (tasa de filtración glomerular; depuración de creatinina) y una FR<sub>Alb</sub> significativamente reducida en comparación con el tratamiento con ACTH(1-24). Esto implica que AP1189 y compuestos relacionados son candidatos para el tratamiento mejorado de enfermedades renales proteinúricas.

Es un aspecto de la presente descripción proporcionar una composición que comprende un compuesto de la fórmula (I) o (Ia):



fórmula (I)



fórmula (Ia)

incluidas formas tautoméricas e isoméricas, tales como formas enantioméricas, diastereoméricas y racémicas del mismo;

donde

n es 1, 2 o 3;

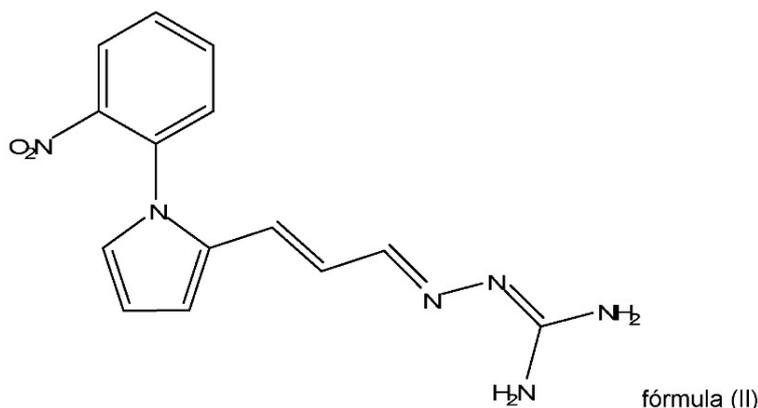
5 cada  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido,

10 alqueno  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido, alcadieno  $C_{4-6}$  opcionalmente sustituido, alquino  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, alqueno  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido, carboxilo, alcoxycarbonilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, alquilcarbonilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, formilo, alquilsulfonilamino  $C_{1-6}$ , arilo opcionalmente sustituido, ariloxycarbonilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, arilamino opcionalmente sustituido, arilsulfonilamino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroariloxycarbonilo opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, heteroarilcarbonilo opcionalmente sustituido, heteroarilamino opcionalmente sustituido, heteroarilsulfonilamino, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclicarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclamino opcionalmente sustituido, heterociclicoxi opcionalmente sustituido, heterociclicarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclamino opcionalmente sustituido, heterociclicilsulfonilamino, amino, mono y di(alquil $C_{1-6}$ )amino, carbamilo, mono y di(alquil  $C_{1-6}$ )aminocarbonilo, amino-alquil $C_{1-6}$ -aminocarbonilo, mono y di(alquilamino  $C_{1-6}$ -alquil  $C_{1-6}$ -aminocarbonilo, alquilcarbonilamino  $C_{1-6}$ , amino-alquil $C_{1-6}$ -carbonilamino, mono y di(alquil  $C_{1-6}$ )amino-alquil  $C_{1-6}$ -carbonilamino, ciano, guanidino, carbamido, alcaniloxi  $C_{1-6}$ , alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , alquilsulfonil  $C_{1-6}$ -oxi, aminosulfonilo, mono y di(alquil  $C_{1-6}$ )aminosulfonilo, nitro, alquiltio  $C_{1-6}$  y halógeno opcionalmente sustituidos, donde cualquier alquilo  $C_{1-6}$  unido a nitrógeno está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , amino, mono y di(alquil  $C_{1-6}$ )amino, carboxilo, alquilcarbonilamino  $C_{1-6}$ , halógeno, alquiltio  $C_{1-6}$ , alquil  $C_{1-6}$ -sulfonil-amino o guanidina;

25 cada  $R_6$  y  $R_7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, alqueno  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido, alcadieno  $C_{4-6}$  opcionalmente sustituido, alquino  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido, alcoxycarbonilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, alquilcarbonilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxycarbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroariloxycarbonilo opcionalmente sustituido, heteroarilcarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, mono y di(alquil  $C_{1-6}$ )aminocarbonilo, amino-alquil $C_{1-6}$ -aminocarbonilo; o  $R_6$  y  $R_7$  pueden formar juntos un anillo que contiene nitrógeno de cinco o seis miembros;

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad renal.

35 También es un aspecto de la presente descripción proporcionar una composición que comprende un compuesto de la fórmula (II):



40 que incluye formas tautoméricas e isoméricas, tal como formas enantioméricas, diastereoméricas y formas racémicas del mismo;

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad renal.

45 También es un aspecto de la presente descripción proporcionar una composición que comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en acetato de {3-[1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina; {3-[1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidinio; (*E*)-*N*-trans-{3-[1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina; y acetato de (*E*)-*N*-trans-{3-[1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidinio, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad renal.

50 En una realización de la presente descripción, dicha enfermedad renal es una enfermedad renal que se presenta con proteinuria.

En una realización de la presente descripción, dicha enfermedad renal es una enfermedad glomerular, tal como una enfermedad que afecta los podocitos de los glomérulos.

5 En una realización de la presente descripción, dicha enfermedad renal es síndrome nefrótico (glomerulonefrosis), tal como síndrome nefrótico primario o síndrome nefrótico secundario.

#### Definiciones

10 En el presente contexto, la expresión «derivado farmacéuticamente aceptable» incluye sales farmacéuticamente aceptables, lo que indica una sal que no es perjudicial para el paciente. Dichas sales incluyen sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables, así como sales metálicas, sales de amonio y sales de amonio alquiladas farmacéuticamente aceptables. Un derivado farmacéuticamente aceptable incluye además ésteres, profármacos u otros precursores de un compuesto que se pueden metabolizar biológicamente para proporcionar el compuesto activo, o formas cristalinas de un compuesto.

15 La expresión «sal de adición de ácidos» pretende incluir «sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable» que indica sales que no son perjudiciales para el paciente. Las sales de adición de ácidos incluyen sales de ácidos inorgánicos, así como ácidos orgánicos. Los ejemplos representativos de los ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico y similares. Los ejemplos representativos de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácido fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, láctico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metanosulfónico, etanosulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bimetilenosalicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, p-toluensulfónico y similares. Otros ejemplos de sales de adición de ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en J. Pharm. Sci. 66, 2, (1977).

20 En una realización, una «cantidad terapéuticamente efectiva» de un compuesto, como se usa en esta solicitud, es una cantidad suficiente para curar, aliviar, prevenir, reducir el riesgo de padecer o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad o trastorno determinado y sus complicaciones. Una cantidad adecuada para lograr esto se define como una «cantidad terapéuticamente efectiva». Las cantidades eficaces para cada fin dependerán de la gravedad de la enfermedad o lesión, así como del peso y estado general del sujeto. Se entenderá que la determinación de una dosis apropiada se puede conseguir usando experimentación habitual, construyendo una matriz de valores y sometiendo a prueba diferentes puntos en la matriz, todo lo cual se encuentra dentro de las habilidades comunes de un médico o veterinario capacitado.

25 Los términos «tratamiento» y «tratar», como se usan en esta solicitud, se refieren a la gestión y atención de un paciente con el fin de combatir una afección, enfermedad o trastorno. El término pretende incluir el espectro completo de tratamientos para una afección determinada que padece el paciente. El paciente que se va a tratar es preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano. Sin embargo, el tratamiento de animales, tales como ratones, ratas, perros, gatos, caballos, vacas, ovejas y cerdos, también se encuentra dentro del alcance del presente contexto. Los pacientes que se van a tratar pueden tener distintas edades.

#### Descripción de los Dibujos

30 45 Figura 1: Las ratas tratadas con el compuesto de prueba 1 (AP1189; (acetato de (E)-N-trans-3-[1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden)-aminoguanidido) tienen una reducción significativa de la proteinuria el día 28 y el día 42 en comparación con las ratas de control (vehículo). Las ratas de control mantuvieron una excreción de albúmina sin cambios en todos los puntos de tiempo, mientras que las ratas tratadas con el compuesto de prueba 1 muestran una reducción del  $31 \pm 8\%$  en la tasa de excreción de albúmina el día 28 y una reducción del  $48 \pm 10\%$  en la tasa de excreción de albúmina el día 482. Consulte los ejemplos para obtener más detalles.

50 55 Figura 2A) Ratas tratadas con el compuesto de prueba 1 (AP1189; (acetato de (E)-N-trans-3-[1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden)-aminoguanidido) tienen una GFR (depuración de creatinina) significativamente más alta después de 4 semanas de tratamiento que las ratas tratadas con el control positivo (ACTH 1-24):

i) control positivo a 10 mg/día:  $2,19 \pm 0,24$  mL/min

60 ii) compuesto de prueba 1 a 20 mg/kg:  $3,12 \pm 0,14$  mL/min ( $p=0,002$ )

iii) compuesto de prueba 1 a 40 mg/kg:  $2,94 \pm 0,14$  mL/ 24 min ( $p=0,01$ ).

65 Figura 2B) Las ratas tratadas con el compuesto de prueba 1 (AP1189; (acetato de (E)-N-trans-3-[1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden)-aminoguanidido) tienen una excreción fraccional de albúmina significativamente reducida (FEAlb) en comparación con el control positivo (ACTH 1-24):

- i) control positivo a 10 mg/día:  $0,59 \pm 0,02\%$
- ii) compuesto de prueba 1 a 20 mg/kg:  $0,045 \pm 0,04\%$  ( $p=0,007$ )
- 5      iii) compuesto de prueba 1 a 40 mg/kg:  $0,35 \pm 0,05$  min ( $p=0,001$ ).

### Descripción detallada

10 La invención se define por las reivindicaciones adjuntas. Cualquier realización que no se encuentre dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas no forma parte de la invención.

15 Los receptores de melanocortina (MC) (MC1 R-MC5R), una familia de receptores acoplados a proteínas de clase AG (GPCR), son dianas terapéuticas atractivas para una serie de afecciones debido a la amplia distribución y diversidad de procesos fisiológicos que regulan. MC1R regula el bronceado de la piel inducido por la luz ultravioleta y otras respuestas inmunitarias debido a su expresión en los leucocitos. MC2R regula la producción de cortisol en las glándulas suprarrenales, mientras que MC5R juega un papel en las secreciones de las glándulas exocrinas. MC3R y MC4R ejercen funciones no redundantes sobre la homeostasis energética además de funciones antiinflamatorias específicas; mientras que la activación de MC3R es particularmente protectora para la inflamación de las articulaciones como la artritis, MC4R proporciona neuroprotección en la inflamación del cerebro. En consecuencia, una serie de situaciones patológicas podrían ser dirigidas con fármacos MCR que incluyen afecciones de la piel, patologías cardiovasculares, inflamación de las articulaciones, obesidad y caquexia.

25 Los periféricos MC1R y MC3R pueden activarse farmacológicamente para inducir antiinflamación. El agonista endógeno  $\alpha$ -hormona estimulante de los melanocitos ( $\alpha$ MSH), al igual que otros mediadores protectores, es liberado por las células inmunitarias para contrarrestar las señales proinflamatorias, evitando así un daño tisular excesivo. En línea con el concepto de resolución de la inflamación, las opciones terapéuticas dirigidas a MC1R y MC3R actúan imitando los propios recursos protectores del cuerpo y podrían caracterizarse por una menor carga de efectos secundarios.

30 Habiéndose demostrado que es efectivo en enfermedades reumáticas desde principios de la década de 1950, el uso de corticotropina u hormona adrenocorticotropina (ACTH) disminuyó cuando se dispuso de glucocorticoides sintéticos. Sin embargo, el descubrimiento de un mecanismo antiinflamatorio alternativo para la ACTH que implica la activación de los receptores MC periféricos en las células inmunitarias ha reavivado el interés por desarrollar nuevas moléculas similares a la ACTH sin efectos esteroideogénicos para el tratamiento de enfermedades articulares como la gota o la AR (artritis reumatoide). Sin embargo, la limitación en el suministro de traducción de nuevos fármacos MC además de las formulaciones de ACTH comercializadas viene impuesta por la falta de selectividad de receptor lograda hasta ahora.

40 Los enfoques innovadores en el descubrimiento de fármacos receptores acoplados a proteína G podrían ayudar a superar esta limitación. La modulación alostérica consiste en la capacidad de una molécula para potenciar (modulación positiva) o reducir (modulación negativa) el efecto del ligando endógeno al unirse a un sitio distinto de la proteína receptora, denominado sitio alostérico. Se espera un mayor grado de selectividad ya que las regiones alostéricas están menos conservadas entre los cinco MCR y, de hecho, los moduladores alostéricos en MC4R se encuentran actualmente en desarrollo para el tratamiento de la obesidad.

45 Otro concepto emergente de gran interés terapéutico es el de agonismo sesgado. La noción obsoleta de que los receptores podrían existir en dos conformaciones únicas, la activa y la inactiva, ha sido reemplazada por la concepción de que pueden existir múltiples conformaciones activas, cada una creando una señal distinta que produce múltiples resultados funcionales. La activación del receptor, en lugar de lineal y estática, está emergiendo como un proceso altamente dinámico y multidimensional donde una diversidad de conformaciones activas puede ser inducida por diferentes moléculas que conducen a efectos distintos.

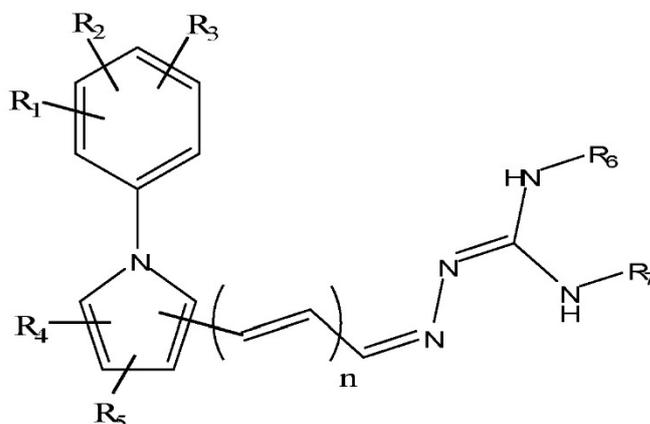
50 La molécula pequeña AP1189 (acetato de (*E*)-*N*-*trans*-{3-[1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidido) ha sido caracterizada como un agonista sesgado en los receptores MC1R y MC3R, que no induce la generación de AMPc canónica, pero causa la fosforilación de ERK1/2, una señalización responsable del efecto proferocítico evocado en macrófagos primarios de ratón. Se demostró que AP1189 reduce la liberación de citocinas en macrófagos, mientras que AP1189 no indujo melanogénesis en melanocitos. In vivo, AP1189 oral provoca acciones antiinflamatorias en la peritonitis y aceleró la fase de resolución, y proporcionó una reducción significativa de los parámetros macroscópicos e histológicos de destrucción articular en la artritis inflamatoria experimental. Por tanto, AP1189 es un agonista dual sesgado en MC1 R y MC3R con propiedades antiinflamatorias junto con una falta de efecto sobre la melanogénesis.

60 El tratamiento con melanocortina mediante el uso de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) o péptidos de melanocortina no esteroideogénicos atenúa la proteinuria y la lesión glomerular en las enfermedades glomerulares experimentales e induce la remisión del síndrome nefrótico en pacientes con diversas glomerulopatías, incluso las resistentes a los esteroides.

La proteinuria, el sello distintivo de la lesión glomerular, es un hallazgo común en el análisis de orina y es en sí mismo un factor de riesgo fuerte, independiente y modificable de enfermedad renal en etapa terminal, muerte prematura de origen cardiovascular y accidente cerebrovascular isquémico en pacientes con diabetes. A pesar de los avances recientes, la proteinuria refractaria sigue siendo un desafío en la práctica clínica.

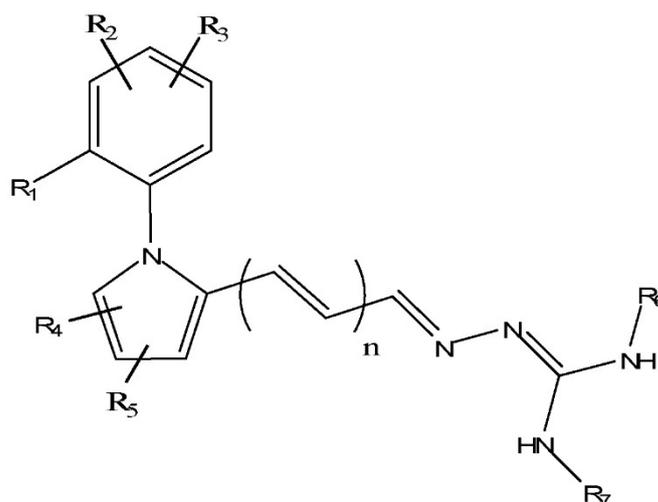
5

Es un aspecto de la presente descripción, se proporciona una composición que comprende un compuesto de la fórmula (I) o (Ia):



fórmula (I)

10



fórmula (Ia)

incluidas formas tautoméricas e isoméricas, tales como formas enantioméricas, diastereoméricas y racémicas del mismo;

15

donde

n es 1, 2 o 3;

20

cada R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, alquenilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, alcadienilo C<sub>4-6</sub> opcionalmente sustituido, alquinilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, alquinoxilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, carboxilo, alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, formilo, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, arilo opcionalmente sustituido, ariloxycarbonilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, arilamino opcionalmente sustituido, arilsulfonilamino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroariloxycarbonilo opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, heteroarilcarbonilo opcionalmente sustituido, heteroarilamino opcionalmente sustituido, heteroarilsulfonilamino, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicililoxycarbonilo opcionalmente sustituido, heterocicililoxi opcionalmente sustituido, heterocicililcarbonilo opcionalmente sustituido, heterocicililamino opcionalmente sustituido, heterocicilsulfonilamino, amino, mono y di(alquilC<sub>1-6</sub>)amino, carbamoilo, mono y di(alquilC<sub>1-</sub>

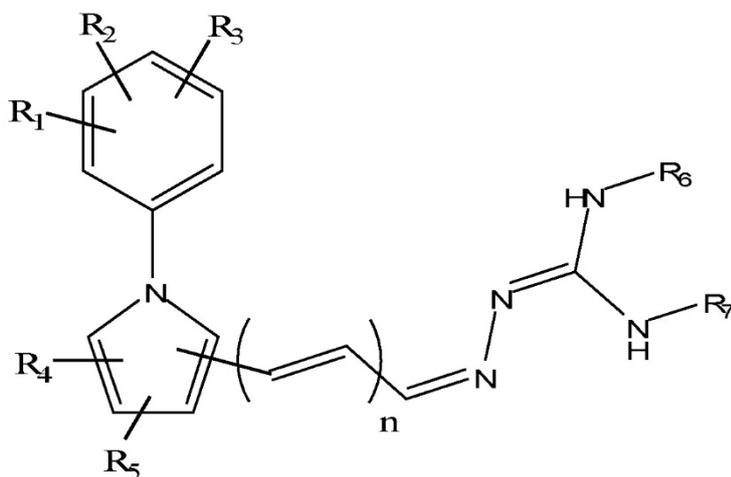
30

6-)aminocarbonilo, amino-alquilC<sub>1-6</sub>-aminocarbonilo, mono y di(alquilaminoC<sub>1-6</sub>-alquil-C<sub>1-6</sub>-aminocarbonilo, alquilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>, amino-alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino, mono y di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino-alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino, ciano, guanidino, carbamido, alcanoiloxi C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfino C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonil C<sub>1-6</sub>-oxi, aminosulfonilo, mono y di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilo, nitro, alquiltio C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido y halógeno, donde cualquier alquilo C<sub>1-6</sub> unido a nitrógeno está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alqueniloxi C<sub>2-6</sub>, amino, mono y di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, carboxi, alquilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>, halógeno, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonil-amino o guanidina;

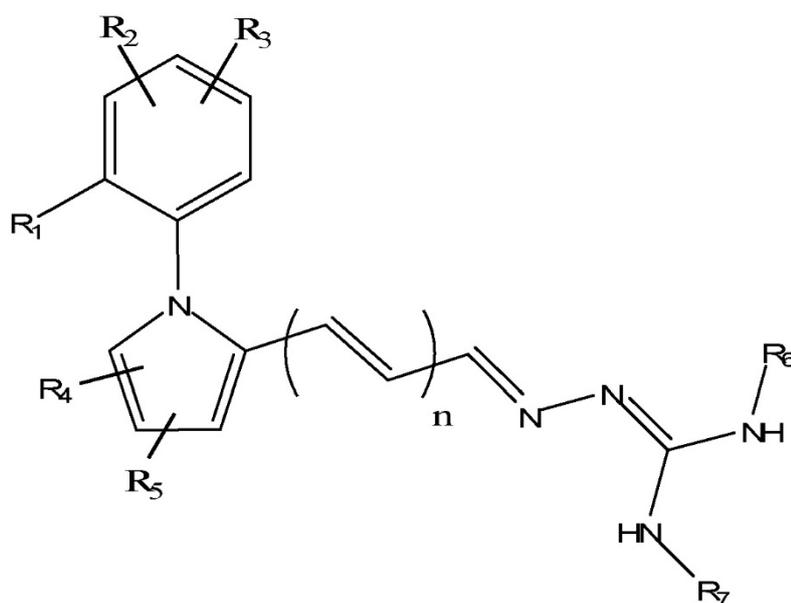
Cada R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, alcadieno C<sub>4-6</sub> opcionalmente sustituido, alquino C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, alcocarbonilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxicarbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroariloxicarbonilo opcionalmente sustituido, heteroarilcarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, mono y di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, amino-alquil C<sub>1-6</sub>-aminocarbonilo y mono y di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino-alquil C<sub>1-6</sub>-aminocarbonilo; o R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> pueden juntos formar un anillo que contiene nitrógeno de cinco o seis miembros;

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad renal.

También es un aspecto de la presente descripción proporcionar el uso de una composición que comprende un compuesto de la fórmula (I) o (Ia):



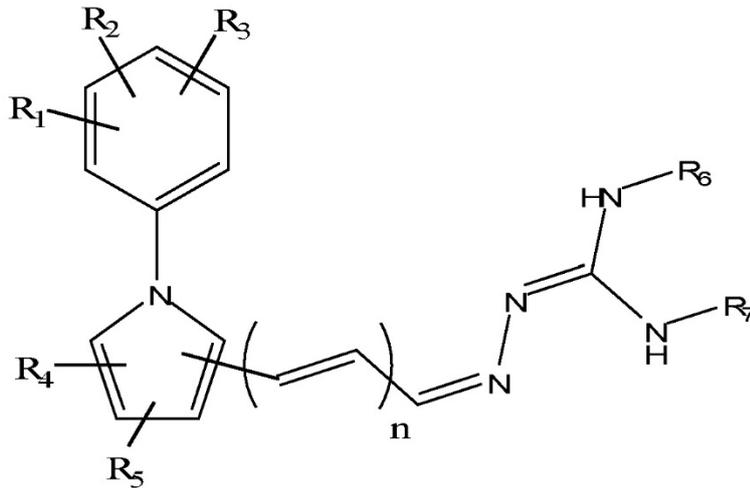
fórmula (I)



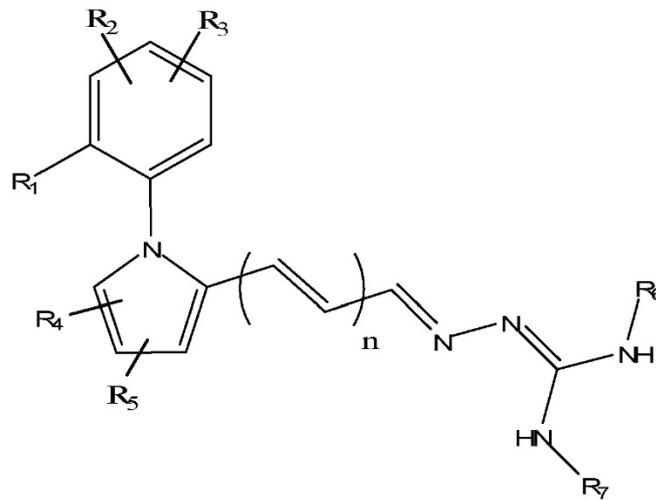
fórmula (Ia)

incluidas formas tautoméricas e isoméricas, tales como formas enantioméricas, formas diastereoméricas y formas racémicas del mismo; donde cada uno de n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son como se define en esta solicitud anteriormente, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad renal.

También es un aspecto de la presente descripción proporcionar un procedimiento para tratar una enfermedad renal, dicho procedimiento comprende una o más etapas de administración de una composición que comprende un compuesto de la fórmula (I) o (Ia):



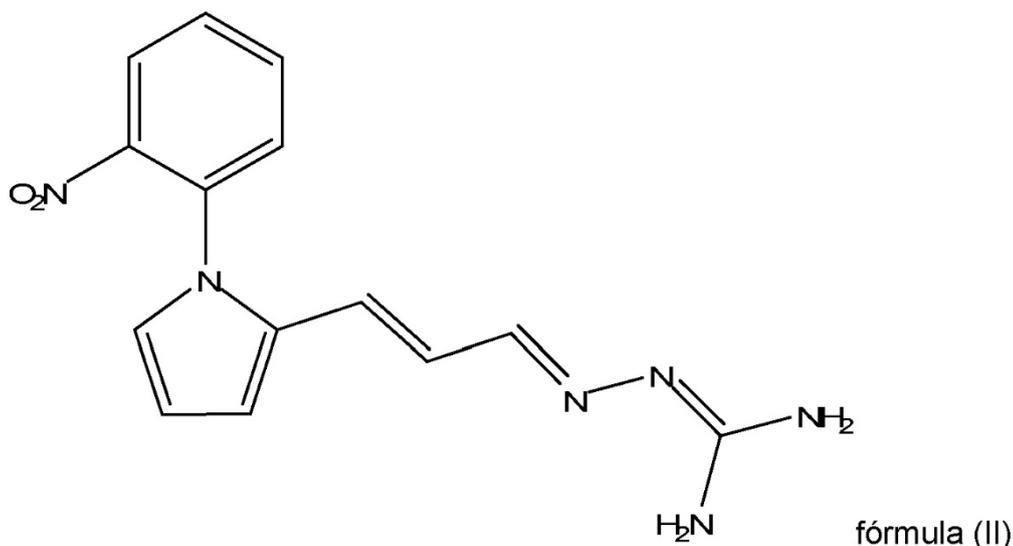
fórmula (I)



fórmula (Ia)

incluidas formas tautoméricas e isoméricas, tales como formas enantioméricas, formas diastereoméricas y formas racémicas del mismo; donde cada uno de n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son como se define en esta solicitud anteriormente, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, a una persona que lo necesita.

La presente descripción también proporciona una composición que comprende un compuesto de la fórmula (II):



que incluye formas tautoméricas y formas isoméricas, tal como formas enantioméricas, formas diastereoméricas y formas racémicas del mismo; o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad renal.

En una realización de la presente descripción, se proporciona una composición que comprende un compuesto de la fórmula (I), (Ia) o (II) como se define en el presente documento para su uso en el tratamiento de una enfermedad renal, donde dicha enfermedad renal se presenta con proteinuria.

La proteinuria es la presencia de un exceso de proteínas en la orina. En personas sanas, la orina contiene muy poca proteína; un exceso sugiere enfermedad. Los principales mecanismos para causar proteinuria son la enfermedad en el riñón (especialmente el glomérulo) o daño renal, aumento de la cantidad de proteínas en suero (proteinuria por rebosamiento), baja reabsorción en el túbulo proximal, ciertos agentes biológicos e ingesta excesiva de líquidos.

La proteinuria puede definirse como se define como >3,5 g por 1,73 m<sup>2</sup> de área de superficie corporal por día, o > 40 mg por metro cuadrado de superficie corporal por hora en los niños.

En una realización de la presente descripción, se proporciona una composición que comprende un compuesto de la fórmula (I), (Ia) o (II), según se define en esta solicitud para uso en el tratamiento de una enfermedad renal, donde dicha enfermedad renal está presente con proteinuria según se define como >3,5 g por 1,73 m<sup>2</sup> de área de superficie corporal por día, o > 40 mg por metro cuadrado de área de superficie corporal por hora en niños.

Una «enfermedad renal que cursa con proteinuria» significa que la proteinuria es un síntoma o signo asociado de dicha enfermedad renal. Una "enfermedad renal que se presenta con proteinuria" también puede describirse como una enfermedad renal asociada con proteinuria o una enfermedad renal con proteinuria o una enfermedad renal proteinúrica.

En una realización de la presente descripción, se proporciona una composición que comprende un compuesto de la fórmula (I), (Ia) o (II) como se define en el presente documento para su uso en el tratamiento de una enfermedad renal, donde dicha enfermedad renal es una enfermedad glomerular, como una enfermedad que afecta a los podocitos de los glomérulos.

Una enfermedad glomerular también puede reflejar cualquier tipo de lesión glomerular causada por enfermedad glomerular o cualquier otro estímulo, como otras enfermedades o influencias subyacentes.

El término «causado por» una enfermedad en el presente contexto significa que la lesión surge o emerge como causa o resultado de una enfermedad, tal como una enfermedad subyacente, es decir, como resultado de la condición patológica.

En una realización de la presente descripción, se proporciona una composición que comprende un compuesto de la fórmula (I), (Ia) o (II) como se define en esta solicitud para su uso en el tratamiento de una enfermedad renal, donde dicha enfermedad renal es síndrome nefrótico (glomerulonefrosis).

El síndrome nefrótico es un conjunto de síntomas debidos al daño renal, que incluyen proteinuria, niveles bajos de albúmina en sangre, lípidos en sangre altos e hinchazón significativa. Otros síntomas pueden incluir aumento de peso, sensación de cansancio y orina espumosa. Las complicaciones pueden incluir coágulos de sangre, infecciones e

hipertensión arterial. Las causas incluyen una serie de enfermedades renales y también pueden ocurrir como una complicación de, por ejemplo, diabetes o lupus. El mecanismo subyacente generalmente implica daño a los glomérulos del riñón.

5 En una realización de la presente descripción, se proporciona una composición que comprende un compuesto de la fórmula (I), (Ia) o (II) como se define en esta solicitud para su uso en el tratamiento de una enfermedad renal, donde dicha enfermedad renal es síndrome nefrótico primario (glomerulonefrosis primaria).

10 En una realización de la presente descripción, dicho síndrome nefrótico primario es glomerulonefritis membranosa (MGN) (o nefropatía membranosa (MN)).

En una realización de la presente descripción, dicho síndrome nefrótico primario es glomeruloesclerosis focal y segmentaria (FSGS)

15 En una realización de la presente descripción, dicho síndrome nefrótico primario es glomerulonefritis membranoproliferativa (MPGN) (glomerulonefritis mesangiocapilar).

20 En una realización de la presente descripción, dicha glomerulonefritis membranoproliferativa (MPGN) se selecciona entre MPGN de tipo 1 y MPGN de tipo 2.

En una realización de la presente descripción, dicho síndrome nefrótico primario es glomerulonefritis rápidamente progresiva (RPGN) (GN con semilunas).

25 En una realización de la presente descripción, dicho síndrome nefrótico primario es una enfermedad de cambios mínimos (MCD).

En una realización de la presente descripción, se proporciona una composición que comprende un compuesto de la fórmula (I), (Ia) o (II) como se define en esta solicitud para su uso en el tratamiento de una enfermedad renal, donde dicha enfermedad renal es síndrome nefrótico secundario (glomerulonefrosis secundaria).

30 En una realización de la presente descripción, dicho síndrome nefrótico secundario está causado por una enfermedad subyacente (o simplemente causado por una enfermedad). El término «causado por» una enfermedad en el presente contexto significa que el síndrome nefrótico surge o emerge como causa o resultado de una enfermedad, tal como una enfermedad subyacente, es decir, como resultado de la condición patológica.

35 En una realización de la presente descripción, dicho síndrome nefrótico secundario está causado por una enfermedad autoinmune subyacente.

40 En una realización de la presente descripción, dicho síndrome nefrótico secundario está causado por una enfermedad de cáncer subyacente.

En una realización de la presente descripción, dicho síndrome nefrótico secundario está causado por un trastorno genético subyacente.

45 En una realización de la presente descripción, dicho síndrome nefrótico secundario está causado por una enfermedad subyacente seleccionada del grupo que consiste en: lupus eritematoso sistémico (SLE), nefropatía diabética, sarcoidosis, síndrome de Sjögren, amiloidosis, mieloma múltiple, vasculitis, cáncer y trastornos genéticos (como el síndrome nefrótico congénito).

50 La nefritis lúpica es una inflamación de los riñones causada por el SLE. Por tanto, en una realización de la presente descripción, el síndrome nefrótico secundario está causado por nefritis lúpica.

En una realización de la presente descripción, dicho síndrome nefrótico secundario está causado por nefropatía diabética.

55 En una realización de la presente descripción, dicho síndrome nefrótico secundario está causado por una infección.

En una realización de la presente descripción, dicho síndrome nefrótico secundario está causado por una infección del tracto urinario.

60 En una realización de la presente descripción, dicho síndrome nefrótico secundario está causado por una infección seleccionada del grupo que consiste en VIH, sífilis, hepatitis tal como hepatitis A, B y C, infección posestreptocócica, esquistosomiasis urinaria y Ébola.

65 En una realización de la presente descripción, dicho síndrome nefrótico secundario es inducido por fármacos; es decir, un síndrome nefrótico inducido por fármacos.

5 En una realización de la presente descripción, dicho síndrome nefrótico inducido por fármacos es causado por un fármaco seleccionado del grupo que consiste en antibióticos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), medios de radiocontraste, fármacos contra el cáncer, fármacos antirreumáticos, tratamientos basados en anticuerpos, tratamientos anti TNF- $\alpha$ , penicilamina, nicotina, carbonato de litio, oro y otros metales pesados, inhibidores de ACE y opiáceos (como la heroína).

10 El término «causado por» un fármaco en el presente contexto significa que el síndrome nefrótico surge o emerge como una causa o resultado del uso o administración de un fármaco.

15 En una realización de la presente descripción, se proporciona una composición que comprende un compuesto de la fórmula (I), (Ia) o (II) como se define en esta solicitud, para su uso en el tratamiento de una enfermedad renal, donde dicha enfermedad inflamatoria renal.

20 En una realización de la presente descripción, se proporciona una composición que comprende un compuesto de la fórmula (I), (Ia) o (II) como se define en esta solicitud para su uso en el tratamiento de una enfermedad renal, donde dicha enfermedad renal es glomerulonefritis (GN).

25 En una realización de la presente descripción, dicha glomerulonefritis se selecciona del grupo que consiste en nefropatía por IgA (enfermedad de Berger), nefropatía por IgM, glomerulonefritis posinfecciosa y enfermedad de la membrana basal delgada.

30 En una realización de la presente descripción, se proporciona una composición que comprende un compuesto de la fórmula (I) o (Ia) como se define en esta solicitud para su uso en el tratamiento de una enfermedad renal, donde  $n = 1$ .

35 En una realización de la presente descripción, se proporciona una composición que comprende un compuesto de la fórmula (I) o (Ia) según se define en esta solicitud para su uso en el tratamiento de una enfermedad renal, donde cada  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>3</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -Nh-alquilo C<sub>1-6</sub>, -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -<sup>t</sup>Bu, -CN, -SO<sub>3</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CHO, morfolina, pirrolidina, pirrol o halógeno.

40 En una realización de la presente descripción, se proporciona una composición que comprende un compuesto de la fórmula (I) o (Ia), según se define en esta solicitud, para uso en el tratamiento de una enfermedad renal, donde  $R_1$  y/o  $R_2$  cada uno es un grupo electroceptor.

45 Un grupo electroceptor se entiende como un elemento electroceptor o grupo funcional que atrae la densidad de electrones de átomos vecinos hacia sí mismo, usualmente por resonancia o efectos inductores. Si un grupo funcional es electroceptor o electrodonador se puede determinar usando la ecuación de Hammett, una ecuación conocida por el experto en la técnica. Las constantes sustituyentes de Hammett, también conocidas como constantes sustituyentes  $\sigma$ , se pueden usar como una medida de la capacidad de un grupo funcional para atraer la densidad de electrones de los átomos vecinos hacia sí mismo. Un grupo electroceptor es un elemento electroceptor o grupo funcional con una constante sustituyente  $\sigma > 0$ , tal como entre 0,01 y 0,9, por ejemplo 0,78. Estos valores se conocen en la técnica y se pueden encontrar en tablas en la literatura científica tales como J. Org. Chem., 23, 420 (1958). CF<sub>3</sub>, CCl<sub>3</sub>, F, Cl, CN y NO<sub>2</sub> son ejemplos de grupos electroceptores.

50 En una realización de la presente descripción, dicho  $R_1$  se selecciona del grupo que consiste en CF<sub>3</sub>, CCl<sub>3</sub>, F, Cl, CN y NO<sub>2</sub>.

55 En una realización de la presente descripción, cada uno de dichos  $R_2$  y/o  $R_3$  es hidrógeno.

60 En una realización de la presente descripción, cada  $R_4$  y  $R_5$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, -O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -Nh(alquilo C<sub>1-6</sub>) y -C(=O)alquilo C<sub>1-6</sub>.

65 En una realización de la presente descripción, cada  $R_6$  y  $R_7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo y propilo.

En una realización de la presente descripción, cada uno de dichos  $R_6$  y  $R_7$  son hidrógeno.

70 En una realización de la presente descripción, dicho  $R_6$  es hidrógeno y  $R_7$  es metilo o etilo. En una realización de la presente descripción, dicho  $R_6$  es hidrógeno y  $R_7$  es metilo. En una realización de la presente descripción, dichos  $R_6$  y  $R_7$  son ambos metilo. En una realización de la presente descripción, dichos  $R_6$  y  $R_7$  son ambos etilo.

75 En una realización de la presente descripción, dichos  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  son cada uno hidrógeno, y dicho  $R_1$  se selecciona del grupo que consiste en CF<sub>3</sub>, CCl<sub>3</sub>, F, Cl, NO<sub>2</sub> y CN.

En una realización de la presente descripción, dichos R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son cada uno hidrógeno, dicho R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en CF<sub>3</sub>, CCl<sub>3</sub>, F, Cl, NO<sub>2</sub> o CN, y n = 1.

En una realización de la presente descripción, dicho R<sub>3</sub> se ubica en la posición 4.

En una realización de la presente descripción, dicho R<sub>3</sub> se selecciona del grupo que consiste en F, Cl y Br.

En una realización de la presente descripción, dicho compuesto es {3-[1-(2-nitrofenil)-1 H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina, preferiblemente (*E*)-*N*-*trans*-{3-[1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización de la presente descripción, se proporciona una composición que comprende un compuesto de la fórmula (I), (Ia) o (II) como se define en el presente documento para su uso en el tratamiento de una enfermedad renal, donde el derivado farmacéuticamente aceptable del mismo es una sal aceptable de un ácido inorgánico o un ácido orgánico.

En una realización de la presente descripción, el ácido orgánico se selecciona del grupo que consiste en: ácido fórmico, ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido oxálico, ácido pícrico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido pamoico, ácido bismetilen salicílico, ácido etanodisulfónico, ácido glucónico, ácido citracónico, ácido aspártico, ácido esteárico, ácido palmítico, EDTA, ácido glicólico, ácido p-aminobenzoico, ácido glutámico, ácido bencenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico.

En una realización de la presente descripción, dicho ácido orgánico es ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico o ácido propiónico.

En una realización de la presente descripción, dicho ácido inorgánico se selecciona del grupo que consiste en: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido nítrico.

En una realización de la presente descripción, dicha sal farmacéuticamente aceptable es ácido acético.

En una realización de la presente descripción, dicho compuesto es acetato de {3-[1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidinio, preferiblemente acetato de (*E*)-*N*-*trans*-{3-[1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidinio.

En una realización de la presente descripción, se proporciona una composición que comprende un compuesto de la fórmula (Ia), donde dicho R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son cada uno hidrógeno, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo y propilo, dicho R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en CF<sub>3</sub>, CCl<sub>3</sub>, F, Cl, NO<sub>2</sub> o CN, y n = 1 para su uso en el tratamiento de una enfermedad renal.

En una realización de la presente descripción, se proporciona una composición que comprende un compuesto de la fórmula (Ia), donde dicho R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son cada uno hidrógeno, dicho R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en CF<sub>3</sub>, CCl<sub>3</sub>, F, Cl, NO<sub>2</sub> o CN, y n = 1 para uso en el tratamiento de una enfermedad renal.

En una realización de la presente descripción, se proporciona una composición que comprende un compuesto de la fórmula (Ia), donde R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son cada uno hidrógeno, dicho R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en CF<sub>3</sub>, CCl<sub>3</sub>, F, Cl, NO<sub>2</sub> o CN, y n = 1 para su uso en el tratamiento de una enfermedad renal, donde dicha enfermedad renal está presente con proteinuria.

En una realización de la presente descripción, se proporciona una composición que comprende un compuesto de la fórmula (Ia), donde dicho R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son cada uno hidrógeno, dicho R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en CF<sub>3</sub>, CCl<sub>3</sub>, F, Cl, NO<sub>2</sub> o CN, y n = 1 para uso en el tratamiento del síndrome nefrótico. En una realización de la presente descripción, dicho síndrome nefrótico se selecciona del grupo que consiste en síndrome nefrótico primario y síndrome nefrótico secundario.

En una realización de la presente descripción, se proporciona una composición que comprende un compuesto de la fórmula (Ia), donde dicho R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son cada uno hidrógeno, dicho R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en CF<sub>3</sub>, CCl<sub>3</sub>, F, Cl, NO<sub>2</sub> o CN, y n = 1 para uso en el tratamiento del síndrome nefrótico primario (glomerulonefritis membranosa (MGN) (o nefropatía membranosa (MN)), glomeruloesclerosis segmentaria focal (FSGS), glomerulonefritis membranoproliferativa (MPGN) (glomerulonefritis mesangiocapilar) seleccionado del grupo que consiste en MPGN de tipo 1 y MPGN de tipo 2, glomerulonefritis rápidamente progresiva (RPGN) (GN con semilunas) y enfermedad de cambios mínimos (MCD) .

En una realización de la presente descripción, se proporciona una composición que comprende un compuesto de la

fórmula (Ia), donde  $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$  y  $R_7$  son cada uno hidrógeno, dicho  $R_1$  se selecciona del grupo que consiste en  $CF_3, CCl_3, F, Cl, NO_2$  o  $CN$ , y  $n = 1$  para uso en el tratamiento del síndrome nefrótico secundario (glomerulonefritis secundaria), donde dicho síndrome nefrótico secundario es causado por una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en: una enfermedad autoinmunitaria subyacente, lupus eritematoso sistémico (nefritis lúpica), nefropatía diabética, sarcoidosis, síndrome de Sjögren, amiloidosis, mieloma múltiple, vasculitis, cáncer, trastornos genéticos (tal como síndrome nefrótico congénito), una infección y nefropatía diabética.

En una realización de la presente descripción, se proporciona una composición que comprende un compuesto de la fórmula (Ia), donde dicho  $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$  y  $R_7$  son cada uno hidrógeno, dicho  $R_1$  se selecciona del grupo que consiste en  $CF_3, CCl_3, F, Cl, NO_2$  o  $CN$ , y  $n = 1$  para uso en el tratamiento del síndrome nefrótico inducido por fármacos. En una realización de la presente descripción, dicho síndrome nefrótico inducido por fármacos es causado por un fármaco seleccionado del grupo que consiste en antibióticos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), medios de radiocontraste, fármacos contra el cáncer, fármacos antirreumáticos, tratamientos basados en anticuerpos, tratamientos anti TNF- $\alpha$ , penicilamina, nicotina, carbonato de litio, oro y otros metales pesados, inhibidores de ACE y opiáceos (especialmente, la heroína).

En una realización de la presente descripción, se proporciona una composición que comprende un compuesto de la fórmula (Ia), donde dicho  $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$  y  $R_7$  son cada uno hidrógeno, dicho  $R_1$  se selecciona del grupo que consiste en  $CF_3, CCl_3, F, Cl, NO_2$  o  $CN$ , y  $n = 1$  para uso en el tratamiento de una enfermedad renal, donde dicha enfermedad renal se selecciona del grupo que consiste en: una enfermedad glomerular, una enfermedad que afecta los podocitos de los glomérulos, una enfermedad renal inflamatoria y glomerulonefritis (GN); tal como una glomerulonefritis seleccionada del grupo que consiste en: nefropatía por IgA (enfermedad de Berger), nefropatía por IgM, glomerulonefritis posinfecciosa y enfermedad de la membrana basal delgada.

En una realización de la presente descripción, se proporciona una composición que comprende un compuesto seleccionado de un compuesto de la fórmula (II), {3-[1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina; acetato de {3-[1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidinio (*E-N-trans*-{3-[1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina; y acetato de (*E-N-trans*-{3-[1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidinio, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad renal. En una realización de la presente descripción, dicha enfermedad renal se presenta con proteinuria.

En una realización de la presente descripción, se proporciona una composición que comprende un compuesto seleccionado de un compuesto de la fórmula (II), {3-[1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina; acetato de {3-[1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidinio; (*E-N-trans*-{3-[1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina; y acetato de (*E-N-trans*-{3-[1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidinio, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento del síndrome nefrótico. En una realización de la presente descripción, dicho síndrome nefrótico se selecciona del grupo que consiste en síndrome nefrótico primario y síndrome nefrótico secundario.

En una realización de la presente descripción, se proporciona una composición que comprende un compuesto seleccionado de un compuesto de la fórmula (II), acetato de {3-[1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina; {3-[1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidinio; (*E-N-trans*-{3-[1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina; y acetato de (*E-N-trans*-{3-[1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidinio, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento del síndrome nefrótico primario (glomerulonefrosis primaria), donde dicho síndrome nefrótico primario se selecciona del grupo que consiste en: glomerulonefritis membranosa (MGN) (o nefropatía membranosa (MN)), glomerulosclerosis segmentaria focal (FSGS), glomerulonefritis membranoproliferativa (MPGN) (glomerulonefritis mesangiocapilar) seleccionada del grupo que consiste en MPGN de tipo 1 y MPGN de tipo 2, glomerulonefritis rápidamente progresiva (RPGN) (GN con semilunas) y enfermedad de cambios mínimos (MCD).

En una realización de la presente descripción, se proporciona una composición que comprende un compuesto seleccionado de un compuesto de la fórmula (II), {3-[1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina; {3-[1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidinio; (*E-N-trans*-{3-[1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina; y acetato de (*E-N-trans*-{3-[1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidinio, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de síndrome nefrótico secundario (glomerulonefrosis secundaria), donde dicho síndrome nefrótico secundario es causado por una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en: una enfermedad autoinmunitaria subyacente, lupus sistémico eritematoso (nefritis lúpica), nefropatía diabética, sarcoidosis, síndrome de Sjögren, amiloidosis, mieloma múltiple, vasculitis, cáncer, trastornos genéticos (tales como síndrome nefrótico congénito), una infección y nefropatía diabética.

En una realización de la presente descripción, se proporciona una composición que comprende un compuesto seleccionado de un compuesto de la fórmula (II), {3-[1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina; acetato de {3-[1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidinio; (*E-N-trans*-{3-[1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina; y acetato de (*E-N-trans*-{3-[1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidinio, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento del síndrome nefrótico secundario causado por nefropatía diabética.

En una realización de la presente descripción, se proporciona una composición que comprende un compuesto seleccionado de un compuesto de la fórmula (II), {3-[1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina; acetato de {3-[1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidinio; (*E*)-*N*-*trans*-{3-[1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina; y acetato de (*E*)-*N*-*trans*-{3-[1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidinio, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento del síndrome nefrótico inducido por fármacos. En una realización de la presente descripción, dicho síndrome nefrótico inducido por fármacos es causado por un fármaco seleccionado del grupo que consiste en antibióticos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), medios de radiocontraste, fármacos contra el cáncer, fármacos antirreumáticos, tratamientos basados en anticuerpos, tratamientos anti TNF- $\alpha$ , penicilamina, nicotina, carbonato de litio, oro y otros metales pesados, inhibidores de ACE y opiáceos (especialmente, la heroína).

En una realización de la presente descripción, se proporciona una composición que comprende un compuesto seleccionado de un compuesto de la fórmula (II), {3-[1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina; acetato de {3-[1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidinio; (*E*)-*N*-*trans*-{3-[1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina; y acetato de (*E*)-*N*-*trans*-{3-[1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidinio, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad renal seleccionada del grupo que consiste en: una enfermedad glomerular, una enfermedad que afecta los podocitos de los glomérulos, una enfermedad renal inflamatoria y glomerulonefritis (GN); tal como una glomerulonefritis seleccionada del grupo que consiste en: nefropatía por IgA (enfermedad de Berger), nefropatía por IgM, glomerulonefritis posinfecciosa y enfermedad de la membrana basal delgada.

Sin desear ceñirse a ninguna teoría, los compuestos de la presente descripción en una realización de la presente descripción ejercen sus efectos beneficiosos a través de un efecto como agonista de uno o más receptores MC, como a través de MC1R y MC3R, tales como a través de MC1R. Los compuestos de la presente descripción en una realización de la presente descripción ejercen sus efectos beneficiosos mediante un efecto como agonista sesgado de MC1R y MC3R.

En una realización de la presente descripción, se proporciona una composición que comprende un compuesto de la fórmula (I), (Ia) o (II) como se define en esta solicitud, que incluye formas tautoméricas e isoméricas, tales como formas enantioméricas, formas diastereoméricas y formas racémicas, de la misma, para su uso en el tratamiento de una enfermedad renal, donde dicho compuesto es:

- i) un agonista de uno o más receptores MC,
- ii) un agonista de MC1R y MC3R,
- iii) un agonista de MC1R,
- iv) un agonista del MC1R y/o MC3R, pero no un agonista de MC2R y MC4R,
- v) un agonista sesgado del MC1R y MC3R,
- vi) un agonista sesgado de MC1R y MC3R, que induce principalmente la fosforilación de ERK1/2 e induce únicamente la generación de AMPc,
- vii) un agonista sesgado de MC1R y MC3R, que no estimula la melanogénesis a través de MC1R, y/o
- viii) un agonista del MC1R y/o MC3R, sin efecto sobre la homeostasis energética como la ingesta de alimentos

En una realización de la presente descripción, el compuesto de la presente descripción no reduce la ingesta de alimentos, tal como no reduce la ingesta de alimentos a través del MC3R y/o el MC4R.

En una realización de la presente descripción, el compuesto de la presente descripción no induce melanogénesis.

#### Tratamientos combinados

Los compuestos o composiciones de la presente descripción se pueden combinar con, o comprender, uno o más principios activos adicionales que se entienden como otros compuestos terapéuticamente efectivos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización de la presente descripción, la composición que comprende un compuesto de la fórmula (I), (Ia) o (II), o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, comprende, por separado o de forma conjunta, uno o más principios farmacéuticos activos adicionales.

En una realización de la presente descripción, la composición que comprende un compuesto de la fórmula (I), (Ia) o

(II), o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, comprende, por separado o de forma conjunta, uno o más principios farmacéuticos activos adicionales usados para el tratamiento de la enfermedad renal.

5 En una realización de la presente descripción, dicho uno o más principios farmacéuticos activos adicionales comprenden principios usados para el tratamiento de la enfermedad renal.

En una realización de la presente descripción, dichos uno o más principios farmacéuticos activos adicionales comprenden principios usados para el tratamiento de la causa subyacente de dicha enfermedad renal.

10 En una realización de la presente descripción, dichos uno o más principios farmacéuticos activos adicionales comprenden principios usados para el tratamiento de la causa subyacente de dicha enfermedad renal, tales como ingredientes para el tratamiento de la hipertensión arterial, del colesterol alto en sangre y de la infección; una dieta baja en sal y limitación de líquidos.

15 En una realización de la presente descripción, dichos uno o más principios farmacéuticos activos adicionales usados para el tratamiento de la enfermedad renal se seleccionan del grupo que consiste en inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), antagonista de la aldosterona y bloqueador del receptor de angiotensina (ARB).

20 En una realización de la presente descripción, dichos uno o más principios farmacéuticos activos adicionales usados para el tratamiento de la enfermedad renal y proteinuria secundaria a enfermedad autoinmunitaria se tratan con esteroides o un agente ahorrador de esteroides más el uso de inhibidores de ACE.

25 En otra realización de la presente descripción, dichos uno o más principios farmacéuticos activos adicionales comprenden principios usados para el tratamiento de la causa subyacente de la enfermedad renal.

En una realización de la presente descripción, la combinación de medicamentos adicionales tiene un efecto ahorrador de dosis al reducir la dosis requerida de la medicación usada en combinación con el compuesto de la presente descripción.

30 En una realización de la presente descripción, la composición que comprende un compuesto de la fórmula (I), (Ia) o (II) como se define en esta solicitud, y el principio activo adicional, se administran de forma simultánea, secuencial o por separado.

35 En una realización de la presente descripción, la composición que comprende un compuesto de la fórmula (I), (Ia) o (II) como se define en esta solicitud se administra antes del principio activo adicional. En otra realización de la presente descripción, la composición que comprende un compuesto de la fórmula (I), como se define en esta solicitud, se administra de forma simultánea con el principio activo adicional. En otra realización de la presente descripción, la composición que comprende un compuesto de la fórmula (I), como se define en esta solicitud, se administra después del principio activo adicional.

40 Vías de administración

45 Se apreciará que la vía de administración preferida dependerá del estado general y la edad del sujeto que se va a tratar, la naturaleza de la afección que se va a tratar, la ubicación en el cuerpo del tejido que se va a tratar y del principio activo elegido.

50 En una realización de la presente descripción, la composición que comprende un compuesto de la fórmula (I), (Ia) o (II), como se define en esta solicitud, se administra mediante administración sistémica, administración local, administración enteral o administración parenteral. Las formas de dosificación apropiadas para dicha administración se pueden preparar mediante técnicas convencionales.

*Administración sistémica*

55 La administración sistémica es capaz de introducir el compuesto en el torrente sanguíneo para finalmente dirigirse a los sitios de acción deseados.

60 Dichas vías de administración son cualquier vía adecuada, tal como una vía enteral, la vía oral, rectal, nasal, pulmonar, bucal, sublingual, transdérmica, intracisternal, intraperitoneal y parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica).

En una realización de la presente descripción, la composición que comprende un compuesto de la fórmula (I), (Ia) o (II), como se define en esta solicitud, se administra mediante administración sistémica.

*Administración oral*

65 La administración oral es normalmente para la administración de fármacos, donde el agente se administra a través de

la mucosa enteral. Comúnmente, se usan jarabes y formas galénicas orales sólidas, tales como comprimidos, cápsulas y similares.

5 En una realización de la presente descripción, la composición que comprende un compuesto de la fórmula (I), (Ia) o (II), como se define en esta solicitud, se administra mediante administración oral.

*Administración parenteral*

10 La administración parenteral es cualquier vía de administración que no sea la vía oral/enteral mediante la que el medicamento evita la degradación de primer paso en el hígado. Por consiguiente, la administración parenteral incluye cualquier inyección e infusión, por ejemplo, inyección en bolo o infusión continua, tal como administración intravenosa, administración intramuscular o administración subcutánea. Además, la administración parenteral incluye inhalaciones y administración tópica.

15 Por consiguiente, el agente se puede administrar por vía tópica para atravesar cualquier membrana mucosa de un animal al que se le va a administrar la sustancia biológicamente activa, por ejemplo, en la nariz, la vagina, los ojos, la boca, el aparato genital, los pulmones, el tubo gastrointestinal o el recto, preferiblemente la mucosa de la nariz o la boca y, en consecuencia, la administración parenteral también puede incluir la administración bucal, sublingual, nasal, rectal, vaginal e intraperitoneal, así como la administración pulmonar y bronquial por inhalación o instalación. Además, el compuesto puede administrarse por vía tópica para penetrar en la piel.

20 Generalmente se prefieren las formas subcutánea e intramuscular de administración parenteral.

*Tratamiento local*

25 El compuesto según se describe en esta solicitud se usa en una realización de la presente descripción como un tratamiento local, es decir, se introduce directamente en el o los sitios de acción. Por consiguiente, el compuesto se puede aplicar directamente a la piel o la mucosa, o el compuesto se puede inyectar en el sitio de acción, por ejemplo, en el tejido enfermo o en una arteria terminal que conduce directamente al tejido enfermo.

Dosificación

30 Según la presente descripción, la composición que comprende un compuesto de la fórmula (I), (Ia) o (II) se administra a individuos que necesitan tratamiento en dosis farmacéuticamente efectivas. Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto es una cantidad suficiente para curar, prevenir, reducir el riesgo de padecer, aliviar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad o trastorno determinado y sus complicaciones. La cantidad que es efectiva para un fin terapéutico particular dependerá de la gravedad y el tipo de trastorno, así como del peso y estado general del sujeto. Los compuestos se pueden administrar una o varias veces al día, tal como de 1 a 8 veces al día, tal como de 1 a 6 veces al día, tal como de 1 a 5 veces al día, tal como de 1 a 4 veces al día, tal como de 1 a 3 veces al día, tal como de 1 a 2 veces al día, tal como de 2 a 4 veces al día, tal como de 2 a 3 veces al día. De forma alternativa, los compuestos se pueden administrar menos de una vez al día, por ejemplo, una vez al día, tal como una vez cada dos días, por ejemplo, una vez cada tres días, tal como una vez cada cuatro días, por ejemplo, una vez cada cinco días, tal como una vez cada seis días, por ejemplo, una vez a la semana.

45 En una realización de la presente descripción, la composición que comprende un compuesto de la fórmula (I), como se define en esta solicitud, se administra en una cantidad terapéuticamente efectiva, tal como en una cantidad de 1 mg a 1000 mg de compuesto de la fórmula (I), (Ia) o (II) por día.

50 Se desprende que en una realización de la presente descripción, el compuesto se administra en una cantidad de 1 mg a 1000 mg, tal como 1 a 5 mg, 5 a 10 mg, 10 a 15 mg, 15 a 20 mg, 20 mg, 20 a 30 mg, 30 a 60 mg, 60 a 80 mg, 80 a 100 mg, 100 a 130 mg, 130 a 160 mg, 160 a 200 mg, 200 a 240 mg, 240 a 280 mg, 280 a 320 mg, 320 a 360 mg, 360 a 400 mg, 400 a 440 mg, 440 a 500 mg, 500 a 560 mg, 560 a 620 mg, 620 a 680 mg, 680 a 740 mg, 740 a 800 mg, 800 a 860 mg, 860 a 920 mg, 920 a 980 mg, 980 a 1000 mg, por ejemplo, 500 a 1000 mg por día.

55 Al día significa que la dosis se puede administrar en una única dosis o dividirse en múltiples dosis al día, incluida una vez al día, dos veces al día y/o tres veces al día.

60 En otra realización de la presente descripción, el compuesto se administra en una cantidad de 0,01 mg/kg de peso corporal a 40 mg/kg de peso corporal, tal como de 0,01 mg/kg de peso corporal a 0,05 mg/kg de peso corporal, de 0,05 a 0,1 mg/kg de peso corporal, de 0,1 a 0,5 mg kg de peso corporal, de 0,5 mg a 1 mg/kg de peso corporal, de 1 a 2 mg/kg de peso corporal, de 2 a 3 mg/kg de peso corporal, de 3 a 5 mg/kg de peso corporal, de 5 a 10 mg/kg de peso corporal, de 10 a 15 mg/kg de peso corporal, de 15 a 20 mg/kg de peso corporal, de 20 a 30 mg/kg de peso corporal, por ejemplo, de 30 a 40 mg/kg de peso corporal.

65

Formulación

En una realización de la presente descripción, la composición que comprende un compuesto de la fórmula (I), (Ia) o (II), según se define en esta solicitud, es una composición farmacéutica, tal como una composición farmacéuticamente segura. La composición que comprende un compuesto de la fórmula (I), (Ia) o (II), como se define en esta solicitud, se puede administrar de cualquier forma adecuada, por ejemplo, por vía oral, sublingual o parenteral, y se puede presentar en cualquier forma adecuada para dicha administración, por ejemplo, en forma de soluciones, suspensión, aerosoles, comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes, implantes o dispersiones para inyección.

En una realización de la presente descripción, la composición que comprende un compuesto de la fórmula (I), (Ia) o (II), según se define en esta solicitud, se formula como una suspensión.

En una realización de la presente descripción, la composición que comprende un compuesto de la fórmula (I), (Ia) o (II) como se define en esta solicitud, se formula como una forma de dosificación oral, tal como una forma de dosificación oral sólida o una entidad farmacéutica, tal como comprimidos o cápsulas, o una forma de dosificación oral líquida. En la técnica, se conocen procedimientos para preparar preparaciones farmacéuticas sólidas.

En otra realización de la presente descripción, la composición que comprende un compuesto de la fórmula (I), (Ia) o (II) como se define en esta solicitud, se formula como una forma de dosificación inyectable.

En una realización de la presente descripción, la composición que comprende un compuesto de la fórmula (I), (Ia) o (II) como se define en esta solicitud, se formula en la forma de una entidad farmacéutica sólida, de forma adecuada, como un comprimido o una cápsula.

El compuesto (I), (Ia) o (II) como base libre o la sal del mismo se puede administrar solo o en combinación con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, en dosis únicas o múltiples. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, así como con cualquier otro adyuvante y excipiente conocido de acuerdo con técnicas convencionales, tales como las descritas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19.<sup>a</sup> edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1995.

Bibliografía

Lindskog y col. 2010 "Melanocortin 1 Receptor Agonists Reduce Proteinuria". J Am Soc Nephrol 21: 1290-1298, 2010.

Qiao y col. 2016 "MC1R is dispensable for the proteinuria reducing and glomerular protective effect of melanocortin therapy". Nature Scientific Reports 6:27589

Montero-Melendez y col. 2015 "Biased Agonism as a Novel Strategy To Harness the Proresolving Properties of Melanocortin Receptors without Eliciting Melanogenic Effects". J Immunol 2015; 194:3381-3388.

**Ejemplos**Procedimientos:

La nefritis pasiva de Heymann se introdujo en ratas macho Sprague-Dawley mediante la administración de suero anti-Fx1A (PTX-002S, Probetex, San Antonio, TX, EE. UU.)

Probetex, lote 169-6H) el día 0 del estudio (1 ml de suero) y el día 7 del estudio (0,25 ml de suero) en la vena yugular mediante inyección lenta durante la anestesia con isoflurano. Este régimen de dosis ha demostrado (Lindskog y col., J Am Soc Nephrol. 2010; 21:1290-1298) previamente inducir una proteinuria significativa. La intervención farmacológica con el compuesto de control o el compuesto de prueba se inició el día 14.

En una prueba experimental (*experimento 1*), el compuesto de prueba 1 disuelto en una solución salina isotónica se administró una vez al día mediante inyecciones intraperitoneales (ip) a una dosis de 10 mg/kg (n=12) con animales tratados con inyecciones de solución salina isotónica como controles (n=12).

En otra prueba experimental (*experimento 2*), el compuesto 1 se administró una vez al día diariamente mediante alimentación forzada oral. El compuesto de prueba 1 se administró como una suspensión en hidroxipropilbetaciclodextrina al 10% en agua. Se probaron dos dosis del compuesto de prueba 1: 20 mg/kg/día (n=8) y 40 mg/kg/día (n=8). En este experimento, el efecto del tratamiento del compuesto de prueba 1 se comparó con el efecto de ACTH (1-24) ya que se ha descrito que la ACTH de la bibliografía tiene efectos de tratamiento sobre la proteinuria en el modelo experimental aplicado. Para el control positivo las ratas (n=6) recibió tratamiento con ACTH (1-24) (Bachem cat no H-1150) administrado en una dosis de 10 µg/kg día mediante infusión subcutánea continua mediante el uso de minibombas osmóticas Alzet durante 4 semanas. Se ha demostrado previamente que este régimen de tratamiento induce una reducción de alrededor del 50% en la proteinuria en comparación con los controles no tratados (Lindskog y col., J Am Soc Nephrol. 2010; 21:1290-1298).

En el experimento 1, la recolección de orina de veinticuatro horas se realizó en tres ocasiones, el día 14 después de

la inducción de la nefritis, es decir, en el momento donde se inició la intervención farmacológica, el día 28 y el día 42 después de la inducción de la nefritis. Para la recolección de orina, las ratas se colocaron en jaulas metabólicas, seguido de una muestra de sangre para medir las concentraciones plasmáticas de creatinina y albúmina. Asimismo, se determinó la concentración urinaria de creatinina y albúmina y también el volumen de producción de orina de 24 horas.

En el experimento 2, se llevaron a cabo dos recolecciones de orina de veinticuatro horas el día 42 después de la inducción de la nefritis, es decir, después de 28 días de tratamiento con el compuesto de prueba 1 o ACTH (1-24). Como en el experimento 1, las ratas se colocaron en jaulas metabólicas, seguido de una muestra de sangre para medir las concentraciones plasmáticas de creatinina y albúmina. Asimismo, se determinó la concentración urinaria de creatinina y albúmina y también el volumen de producción de orina de 24 horas.

La muestra de sangre se tomó de la vena abdominal durante el uso de pentobarbital (0,2-0,3 mL/rat ip; Dolethal, Vetoquinol via Centravet, Lapalisse, Francia). La sangre recolectada se transfirió a tubos recubiertos con EDTA y se centrifugó (10 minutos, 1000 g, 4 °C) para la recolección de plasma. Las muestras de plasma se almacenaron a -80 °C hasta la cuantificación de creatinina y albúmina.

La albúmina y la creatinina en orina y plasma se cuantificaron utilizando un analizador de química clínica ABX Pentra 400 (HORIBA).

La tasa de excreción de albúmina se determinó de la siguiente manera:

**Producción de orina de 24 horas x concentración de albúmina en orina.**

La depuración de creatinina como estimación de la tasa de filtración glomerular se determinó de la siguiente manera:

**(Concentración de creatinina en orina x producción de orina de 24 horas)/ concentración plasmática de creatinina**

La excreción fraccional de albúmina se determinó de la siguiente manera:

**((Concentración de orina de creatinina x producción de orina de 24 horas)/ concentración plasmática de albúmina)/depuración de creatinina x 100**

Todos los datos se presentan como media  $\pm$  error estándar de la media (EE). Los análisis estadísticos se realizaron mediante la prueba t estándar no apareada, con  $p < 0,05$  considerado estadísticamente significativo

#### Resultados:

Compuesto de prueba 1 = AP1189 = acetato de ((E)-N-trans-{3-[1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidido.

ACTH (1-24) = Fragmento 1-24 de la hormona adrenocorticotrópica, humano; Tetracosactida. Agonista de ACTH/MC2R potente ( $EC_{50} = 5,5$  nM). Estimula la liberación de glucocorticoides de las glándulas suprarrenales. Secuencia: Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-Gly-Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Val-Lys-Val-Tyr-Pro.

#### Experimento 1:

En comparación con las ratas de control, las ratas tratadas con el compuesto de prueba 1 tienen una reducción significativa de la proteinuria el día 28 y el día 42. El día 28, las ratas tratadas con el compuesto de ensayo 1 tuvieron una reducción del  $31 \pm 8\%$  en la tasa de excreción de albúmina y el día 42 una reducción estadísticamente significativa del  $48 \pm 10\%$  en la tasa de excreción de albúmina. En las ratas de control, la tasa de excreción de albúmina permaneció invariable (en el día 28  $96 \pm 11\%$  del día 14 y del día 42  $102 \pm 14\%$  del día 14) (véase la figura 1).

Se identificó una imagen comparable cuando se evaluó la excreción fraccionada del album: en el día 28, FEAlb se redujo en un  $48 \pm 5\%$  y en el día 42 en  $45 \pm 11\%$ . (Sin figura)

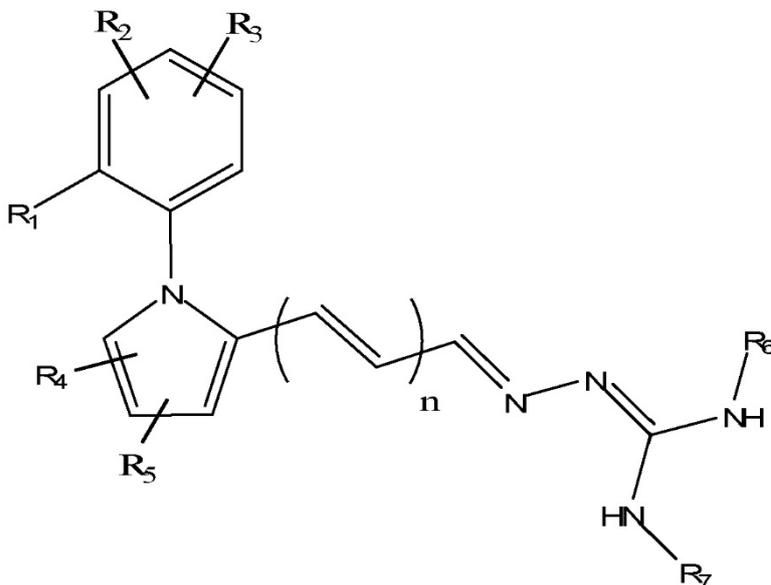
#### Experimento 2:

Los animales tratados con el compuesto de prueba 1 tuvieron una GFR (depuración de creatinina) significativamente superior después de 4 semanas de tratamientos que las ratas tratadas con el control positivo (ACTH 1-24 a 10 mg/día): la GFR en ratas se trató con control positivo:  $2,19 \pm 0,24$  mL/min en comparación con el compuesto de prueba 1 a 20 mg/kg:  $3,12 \pm 0,14$  mL/min ( $p=0,002$  frente a control positivo) y el compuesto de prueba 1 a 40 mg/kg:  $2,94 \pm 0,14$  mL/24 min ( $p=0,01$  frente a control positivo) (véase la figura 2A).

5 El tratamiento con el compuesto de prueba 1 redujo significativamente la excreción de fracción de albúmina (FEAlb) en comparación con el control positivo (ACTH 1-24 a 10 mg/día): FEAlb en ratas tratadas con control positivo:  $0,59 \pm 0,02\%$  frente al compuesto de prueba 1 a 20 mg/kg:  $0,045 \pm 0,04\%$  ( $p=0,007$  frente a control positivo) y el compuesto de prueba 1 a 40 mg/kg:  $0,35 \pm 0,05\%$  ( $p=0,001$  frente a control positivo) (véase la figura 2B).

## REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende un compuesto de la fórmula (Ia):



fórmula (Ia)

5

que incluye formas tautoméricas y estereoisoméricas del mismo;

donde n es 1; y

10

R<sub>1</sub> es CF<sub>3</sub>, CCl<sub>3</sub>, F, Cl, NO<sub>2</sub> o CN, y R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, y R<sub>7</sub> son hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para su uso en el tratamiento del síndrome nefrótico primario (glomerulonefrosis primaria).

15

2. La composición para su uso según la reivindicación 1, donde dicho compuesto es un agonista sesgado del MC1R y MC3R, que no estimula la melanogénesis a través del MC1R.

20

3. La composición para su uso según la reivindicación 1, donde dicho síndrome nefrótico primario es glomerulonefritis membranosa (MGN) (o nefropatía membranosa (MN)).

4. La composición para su uso según la reivindicación 1, donde dicho síndrome nefrótico primario es glomeruloesclerosis segmentaria focal (FSGS).

25

5. La composición para su uso según la reivindicación 1, donde dicho síndrome nefrótico primario es glomerulonefritis membranoproliferativa (MPGN) (glomerulonefritis mesangiocapilar); como MPGN seleccionado de MPGN de tipo 1 y MPGN de tipo 2.

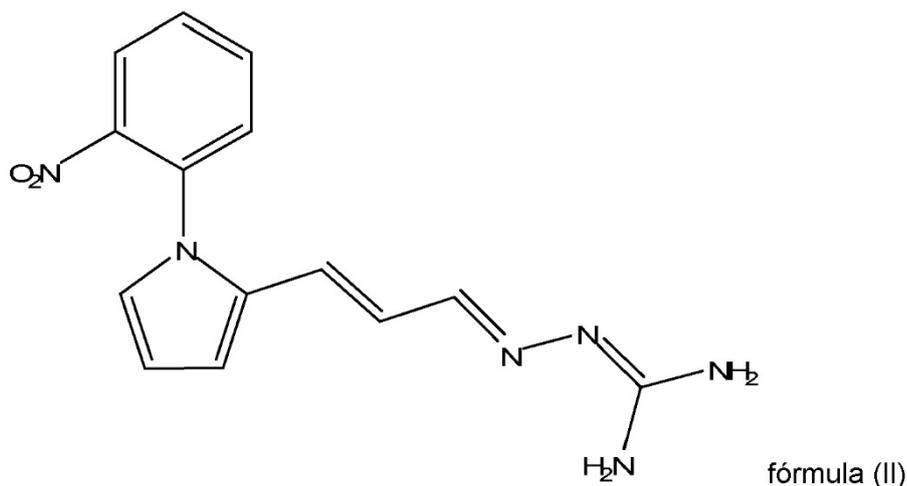
30

6. La composición para su uso según la reivindicación 1, donde dicho síndrome nefrótico primario es glomerulonefritis rápidamente progresiva (RPGN) (GN con lunas llenas).

7. La composición para su uso según la reivindicación 1, donde dicho síndrome nefrótico primario es una enfermedad de cambios mínimos (MCD).

35

8. La composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el compuesto es de la fórmula (II)



que incluye formas tautoméricas y estereoisoméricas del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 9. La composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en {3-[1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina y (*E*)-*N-trans*-{3-[1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 10. La composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicha sal farmacéuticamente aceptable es una sal farmacéuticamente aceptable de un ácido inorgánico o un ácido orgánico.

15 11. La composición para su uso según la reivindicación 10, donde dicho ácido orgánico se selecciona del grupo que consiste en: ácido fórmico, ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido oxálico, ácido pícrico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido pamoico, ácido bismetilen salicílico, ácido etanodisulfónico, ácido glucónico, ácido citracónico, ácido aspártico, ácido esteárico, ácido palmítico, EDTA, ácido glicólico, ácido p-aminobenzoico, ácido glutámico, ácido bencenosulfónico y ácido p-toluensulfónico; tal como donde dicho ácido orgánico es ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico o ácido propiónico; tal como donde dicho ácido orgánico es ácido acético; y/o donde dicho ácido inorgánico se selecciona del grupo que consiste en: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido nítrico.

25 12. La composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho compuesto es acetato de (*E*)-*N-trans*-{3-[1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidinio (AP1189).

30 13. La composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicha composición comprende, por separado o de forma conjunta, uno o más principios farmacéuticos activos adicionales, tales como uno o más principios farmacéuticos activos adicionales usados para el tratamiento de la enfermedad renal.

35 14. La composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho compuesto se administra en una cantidad de 1 mg a 1000 mg por día, tal como 1 a 5 mg, 5 a 10 mg, 10 a 15 mg, 15 a 20 mg, 20 a 30 mg, 30 a 60 mg, 60 a 80 mg, 80 a 100 mg, 100 a 130 mg, 130 a 160 mg, 160 a 200 mg, 200 a 240 mg, 240 a 280 mg, 280 a 320 mg, 320 a 360 mg, 360 a 400 mg, 400 a 440 mg, 440 a 500 mg, 500 a 560 mg, 560 a 620 mg, 620 a 680 mg, 680 a 740 mg, 740 a 800 mg, 800 a 860 mg, 860 a 920 mg, 920 a 980 mg, 980 a 1000 mg, por ejemplo 500 a 1000 mg por día.

40 15. Una composición que comprende acetato de (*E*)-*N-trans*-{3-[1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidinio (AP1189) para su uso en el tratamiento del síndrome nefrótico primario, como la enfermedad de cambios mínimos (MCD).

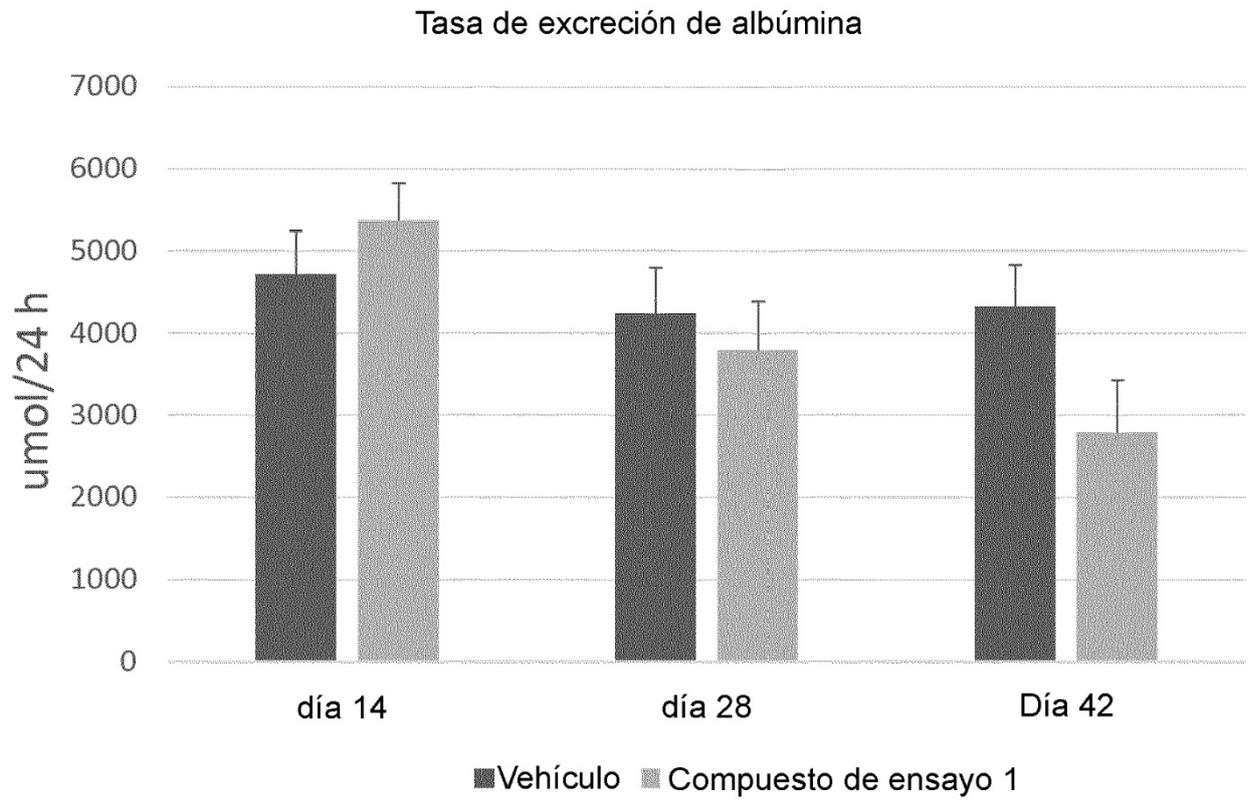


Fig. 1

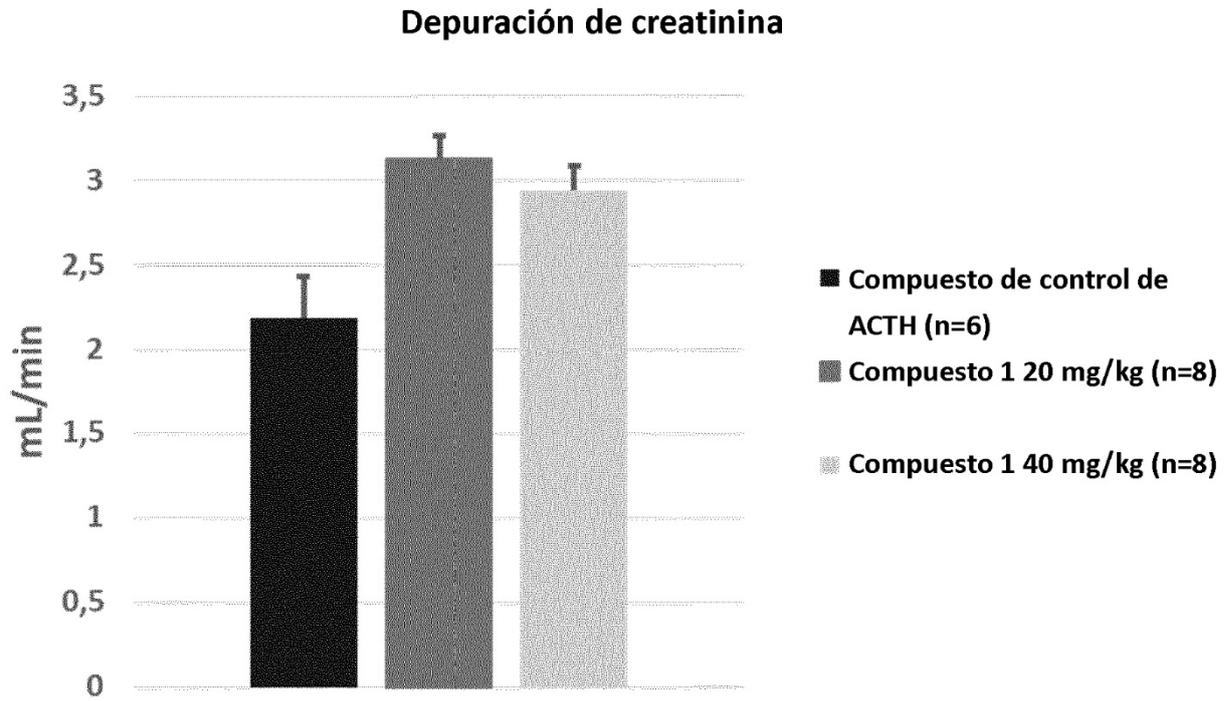


Fig. 2A

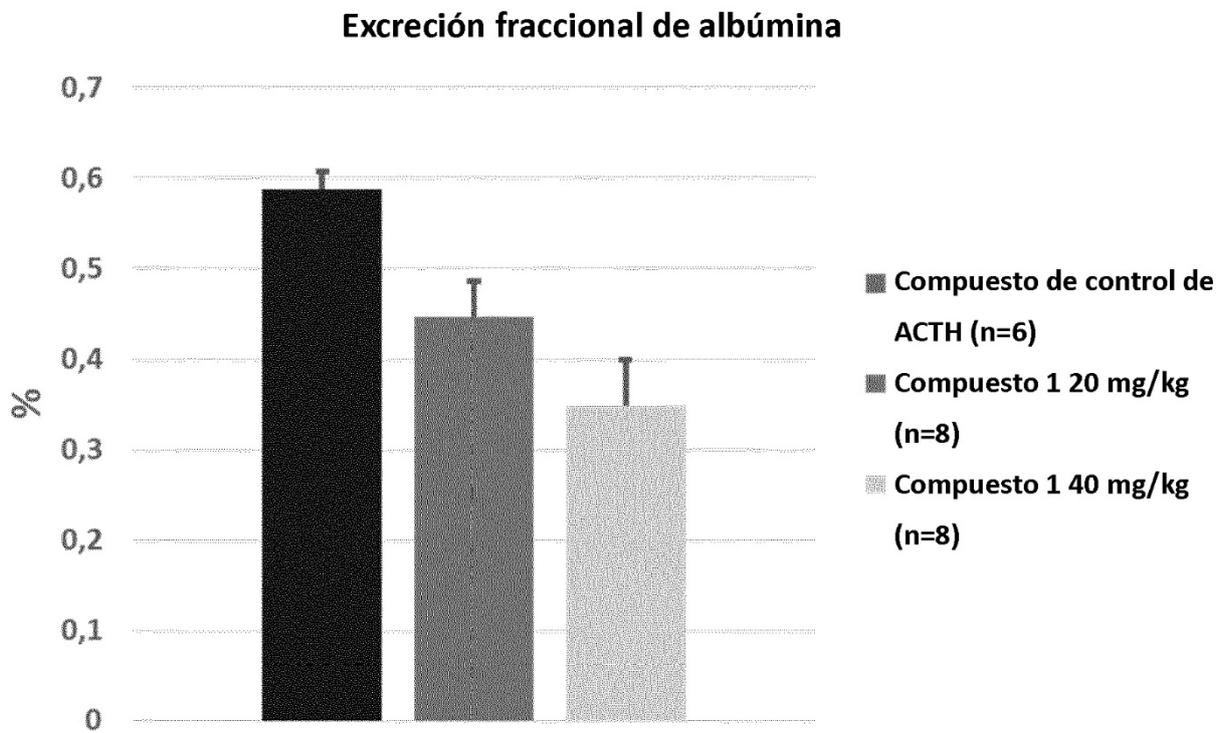


Fig. 2B