

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 067 250**

21 Número de solicitud: 202430924

51 Int. Cl.:

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 31/015 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

C07C 59/68 (2006.01)

C07C 15/14 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

08.11.2024

43 Fecha de publicación de la solicitud:

20.05.2026

71 Solicitantes:

**UNIVERSITAT DE VALÈNCIA (100,00%)
Avda. Blasco Ibáñez, 13
46010 Valencia (Valencia) ES**

72 Inventor/es:

**SAUS MAS, Juan Bautista;
LÓPEZ PASCUAL, Ernesto y
GARCÍA-ESPAÑA MONSONÍS, Antonio Enrique**

74 Agente/Representante:

ILLESCAS TABOADA, Manuel

54 Título: **Tratamiento del Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) con inhibidores de GBPPI**

57 Resumen:

Tratamiento del Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) con inhibidores de GBPPI.

La presente invención se refiere a compuestos para uso en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). La presente invención se refiere también a una composición, una composición farmacéutica y/o un medicamento para uso en el tratamiento del SDRA. Además, la presente invención se dirige a un kit, o a una dosificación unitaria, para uso en el tratamiento del SDRA.

ES 3 067 250 A1

DESCRIPCIÓN

5 **Tratamiento del Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) con inhibidores de GPBP1**

SECTOR DE LA TÉCNICA

La presente invención se refiere a compuestos para su uso en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). La presente invención se refiere
10 también a una composición, una composición farmacéutica y un medicamento para su uso en el tratamiento del SDRA. Además, la presente invención se dirige a un kit o una dosificación unitaria para su uso en el tratamiento del SDRA.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

15 Los inhibidores de GPBP o GPBP1 están relacionados con el tratamiento de diferentes indicaciones médicas. En este contexto, el documento WO 2011/054530 se refiere, entre otros temas, a composiciones farmacéuticas que comprenden inhibidores de GPBP y a su aplicación en el tratamiento de enfermedades tales como: trastornos mediados por anticuerpos, cáncer resistente a fármacos, inflamación, trastornos
20 relacionados con el mal plegamiento de proteínas y trastornos mediados por estrés de retículo y apoptosis aberrante. WO 2015/044352 se dirige, entre otros temas, a compuestos conteniendo un inhibidor de GPBP para el tratamiento de diabetes o pre-diabetes o su diagnóstico. WO 2016/107906 se refiere, entre otros temas, al uso de compuestos inhibidores de GPBP1 para la inhibición del fenotipo mesenquimal tras la
25 transición epitelio-mesenquimal y el tratamiento de tumores invasivos. Finalmente, WO 2014/006020 se dirige, entre otros temas, a compuestos conteniendo un inhibidor de GPBP y un fármaco antitumoral.

Normalmente, neumocitos, membrana basal alveolar (MBA) y célula endotelial
30 conforman la barrera alvéolo-capilar, un requerimiento estructural para la correcta oxigenación de la sangre en el pulmón. La MBA humana alberga un motivo GKRGDSG para el anclaje de los neumocitos en la pared alveolar. Además, la MBA contiene COL4A3, la cadena $\alpha 3$ del colágeno IV que alberga el motivo GKRGDSG. La MBA resulta de la fusión de dos membranas basales durante el desarrollo, una producida por
35 los neumocitos (componente epitelial de la MBA) y otra producida por las células

endoteliales (componente endotelial). Los componentes epitelial y endotelial están mantenidos por una red de moléculas triple helicoidales de cadenas α : COL4A3/A4/A5 o α 345 (en adelante COL4A3) y COL4A1/A2/A1 o α 121 (en adelante COL4A1), respectivamente.

5

Al respecto del COL4A3, normalmente es GPBP1 (*Goodpasture antigen-binding protein 1* también conocido por GPBP) quien lo fosforila y reorganiza. En particular, GPBP1 fosforila el motivo GKRGD₅ existente en la cadena COL4A3, al que se unen las integrinas cuando no está fosforilado. Las integrinas son receptores que tienen las células epiteliales (p.ej., neumocitos) para unirse a las membranas basales (p.ej., MBA). COL4A3BP, el gen humano que codifica GPBP1, se expresa desde un promotor que responde a señales inflamatorias (TNF y NF κ B).

10

BREVE EXPLICACIÓN DE LA INVENCION

15

La presente invención describe un nuevo uso terapéutico de los inhibidores de GPBP1. En concreto, la presente invención proporciona inhibidores de GPBP1 para uso en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).

20

El problema técnico se resuelve mediante las realizaciones reflejadas en las reivindicaciones, en la descripción e ilustradas en las figuras y ejemplos.

25

En este contexto, los inventores encontraron en pacientes COVID-19 con SDRA severo y DAD de corta evolución una disociación de los componentes epitelial (COL4A3) y endotelial (COL4A1) de la MBA en lesiones alveolares donde los neumocitos aún permanecían anclados. En lesiones de la pared alveolar más evolucionadas, ya desprovistas de neumocitos, los inventores encontraron grandes depósitos lineales de GPBP1 reemplazando al componente epitelial (COL4A3) y un componente endotelial (COL4A1) muy expandido que atrapaba a los neumocitos que no se habían desprendido. Los neumocitos desprendidos expresaban más GPBP1 que los neumocitos que permanecían atrapados en la pared alveolar. En estas lesiones más avanzadas, COL4A3 se acumulaba dentro de los neumocitos desprendidos formando una densa malla intracelular de naturaleza colagenosa que enmascaraba las estructuras celulares incluyendo el núcleo. Los inventores también encontraron que los neumocitos desprendidos secretaban ésta malla a la luz alveolar donde ésta los ocultaba en las lesiones alveolares obliterantes que finalmente acaban ocupando toda la luz alveolar.

30

Los inventores también encontraron que los neumocitos descamados que de forma

sucesiva aumentan el tamaño de las lesiones obliterantes expresaban la nucleoproteína (N) de SARS-CoV-2 y que esta proteína reconoce y se une con alta afinidad a GPBP1. Finalmente, los inventores encontraron que la administración de un inhibidor de GPBP1 inducía una reabsorción de la malla colagenosa y una reepitelización de la pared alveolar con reconstrucción de la MBA. En su conjunto, los inventores han descubierto que SARS-CoV-2 activa GPBP1 para que desprenda y ubique a los neumocitos infectados en un nicho privilegiado para la replicación viral eficiente.

Los compuestos de la invención tal y como se describe en el presente documento pueden ser usados para el tratamiento de SDRA leve, moderado o grave.

La presente invención se refiere también a una composición, a una composición farmacéutica, o a un medicamento, que comprenden los compuestos de la invención, tal y como se describen en el presente documento, para uso en el tratamiento del SDRA.

Además, la presente invención se dirige a un kit o a una dosificación unitaria, que contienen los compuestos de la invención, tal y como se describen en el presente documento, para uso en el tratamiento del SDRA.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1: *Análisis de inmunofluorescencia confocal (IFC) de la pared alveolar en un paciente COVID-19 con SDRA grave de corta evolución.* COL4A3 se acumulaba en neumocitos desprendidos o atrapados por un COL4A1 expandido y anillado. Se muestra la cadena COL4A3 en gris/blanco (epitelial) y las cadenas COL4A1 en gris/blanco (endotelial). A la derecha, se muestra la distribución de fluorescencias a lo largo de las rectas indicadas en la imagen. Los neumocitos (las células en gris/blanco) se encuentran pegados a la pared alveolar en el pulmón control y en la luz alveolar en el paciente COVID-19. La colocalización de las fluorescencias en estructuras finas identifica una MBA bien estructurada en el Control. La distribución e intensidad de fluorescencias en el paciente revela la falta de expresión de COL4A3 en la pared alveolar (componente epitelial de la MBA) y un engrosamiento del componente endotelial (COL4A1) que se organiza en estructuras toscas carentes de COL4A3 que eventualmente atrapan neumocitos en la pared alveolar. La gran cantidad de COL4A3 que se acumula dentro de la célula enmascara al núcleo. Los anticuerpos utilizados para

teñir COL4A3 y COL4A1 en esta figura y en las siguientes mientras no se indique lo contrario fueron un anticuerpo monoclonal (Mab) M3/1A que reconoce el motivo GKRGDGS específico de COL4A3 humano (Raya et al, 1999 *J Biol. Chem* **274**: 12642–49; Borza et al., 2000, *J Biol Chem.* **275**; 6030-37) y anti-COL4, un anticuerpo policlonal comercial contra el colágeno IV de placenta humana (COL4A1A2A1) hecho en cabra (Millipore AB769). DAPI fue utilizado para teñir los núcleos

Figura 2: *GPBP1 se expresaba más en los neumocitos desprendidos que en los atrapados por COL4A1, pero aún más en las paredes desprovistas de neumocitos (flechas).* En un paciente COVID-19 con SDRA de corta evolución era común encontrar depósitos lineales de GPBP1 en la vertiente epitelial de las paredes alveolares descamadas. Se muestra GPBP1 y COL4A1 en gris y los núcleos de las células en blanco. A la izquierda de la imagen se muestra la distribución de fluorescencias a lo largo de las rectas que aparecen trazadas en la imagen. Se muestra una pared alveolar en su totalidad y espesor. En la vertiente epitelial que mira hacia la derecha, se observan depósitos lineales de GPBP1 (flechas) que recuerda la distribución del componente epitelial (COL4A3) de la MBA. Los neumocitos recién desprendidos en la vertiente epitelial que mira a la izquierda expresan abundante GPBP1 revelando que son éstos los que formaron los depósitos de GPBP1 en la pared alveolar antes de desprenderse. La distribución de fluorescencias revela que las dos proteínas (COL4A1 y GPBP1) están muy próximas, aunque no fusionadas, sugiriendo que los grandes agregados de GPBP1 que tapizan la vertiente epitelial de la MBA participan en la descamación de los neumocitos. La producción y caracterización de Mab e11-2 para identificar GPBP1 se describe en Saus J, Revert F. Goodpasture antigen-binding protein and its detection Patent: PCT/EP2009/005258, WO 2010/009856.

Figura 3: *Caracterización inmunohistoquímica (IHQ) de las lesiones descamativas en un paciente COVID-19 con SDRA grave de corta evolución.* COL4A3 y GPBP1 se expresan intensamente en los neumocitos desprendidos y en la matriz que ocupa la luz alveolar. Analizamos la expresión de COL4A3 (arriba) y GPBP1 (abajo) en especímenes pulmonares control (izquierda) y COVID-19 (derecha). Para detectar COL4A3 utilizamos Mab 3, un Mab ampliamente caracterizado por los inventores que reconoce un epítipo conformacional solapante con el epítipo(s) de Goodpasture (Saus et al., 1988 *J Biol Chem.* **263**: 13374-80; Borza et al., 2000, *J Biol Chem.* **275**; 6030-37), y para detectar GPBP1 utilizamos Mab e11-2 que reconoce la isoforma de GPBP1 asociada a

patogénesis (Revert *et al.* 2018. *Oncotarget.* 9:11020-45) utilizando para ello procedimientos IHQ convencionales. En las muestras pulmonares que representaban el parénquima normal, Mab3 tiñó la MBA, el citoplasma y los núcleos de los neumocitos con morfología tipo 2. En las muestras pulmonares del paciente COVID-19, los

5 neumocitos desprendidos mostraban una reactividad Mab 3 alta y densa que a menudo enmascaraba los núcleos y las estructuras citoplasmáticas dando lugar a cordones de neumocitos con una tinción difusa que se asemeja a membranas hialinas. Mab e11-2 mostraba una ligera reactividad en los neumocitos y la MBA del parénquima pulmonar normal, pero teñía intensamente los neumocitos desprendidos replicando el patrón de

10 tinción de Mab3, pero además teñía de forma difusa la matriz que ocupaba la luz alveolar. Magnificación original 400X

Figura 4: *Caracterización histoquímica e IHQ de las lesiones obliterantes en un paciente COVID-19.* Una densa matriz colagenosa oculta las estructuras intracelulares y a los

15 neumocitos descamados en lesiones que obliteran la luz alveolar. La tinción con el reactivo de Masson y con anti-CK7 (citoqueratina 7) confirman los estudios de IFC e IHQ al revelar la presencia de un material denso colagenoso que se tiñe intensamente con el azul de anilina y oculta las estructuras intracelulares y a los propios neumocitos en lesiones que obliteran la luz alveolar. Las imágenes de ristras de neumocitos

20 tapizando una lesión sugiere que estas lesiones aumentan de tamaño conforme se desprenden los neumocitos y éstos sintetizan la matriz que los embebe y oculta. Magnificación original: x 400. Flecha: neumocitos; estrella: pared alveolar; doble estrella: lesión obliterante.

Figura 5: *La disociación de la MBA y la descamación de neumocitos son procesos asociados en pacientes COVID-19 con SDRA severo Arriba,* A la izquierda, se muestra un neumocito en proceso de descamación con la flecha señalando el componente

25 epitelial de la MBA disociado del componente endotelial, pero todavía unido al neumocito que va a desprenderse. A la derecha, se muestra a mayor aumento la misma región para mostrar un ojal (estrella) entre el componente endotelial (línea gris claro a la izquierda) y el componente epitelial (línea gris oscuro en el centro) de la MBA. La membrana plasmática del neumocito (N) (línea gris claro a la derecha) sigue unida a la membrana basal (polo basal), por lo que, el neumocito aún muestra polarización: nótese el microvilli en el polo apical (nube de material particulado). También aparece el núcleo

30 de célula endotelial (E), luz capilar (C) y luz alveolar (L). Magnificación original 13k

35

(izquierda) y 26k (derecha). *Abajo*, se enmarca (circulo) un capilar en una pared alveolar sin neumocitos porque éstos ya se han descamado. Se muestra un gran ojal (estrella) entre el componente epitelial y endotelial disociados. Magnificación original: 2.6k (izquierda); 11k (derecha). En estas y las siguientes micrografías electrónicas debe tenerse en cuenta que se realizaron sobre material de autopsia fijado en formol y no con glutaraldehído, por lo que, su calidad no es la óptima y deseable.

Figura 6: *El análisis por ME (microscopio electrónico) muestra que en un paciente COVID-19 con SDRA severo, la matriz extracelular (MEC) de una lesión obliterante está producida, al menos en parte, por los neumocitos descamados.* Los neumocitos descamados sintetizan una malla electrodensa que ocupa el compartimento intra y extracelular. En la micrografía de la izquierda (magnificación original: 26k) se identifica una lesión obliterante tapizada por neumocitos descamados. En la micrografía de la derecha (magnificación original: 88k) se amplía la región enmarcada con un círculo para hacer notar que el material intracelular que se acumula en el citoplasma del neumocito (prolongación en forma de trompa de elefante) muestra la misma estructura y densidad electrónica (estrella) que el material extracelular (doble estrella) confirmando de este modo que el neumocito produce la matriz que los oculta en la lesión obliterante alveolar.

Figura 7: *Una matriz muy densa oculta a los neumocitos en el seno de las lesiones obliterantes presentes en el pulmón COVID-19 con SDRA.* La malla electrodensa oculta a los neumocitos en el seno de las lesiones obliterantes alveolares. De izquierda a derecha y arriba abajo se visualiza una lesión obliterante incipiente en la que se enmarca la región que se amplifica para mostrar células (estrella) que se ocultan en una malla altamente entrelazada (doble estrella). Magnificación original (xK): 4.4; 62; 62; 118. La imagen arriba a la derecha ha sido reducida en la composición para mostrar una región más amplia.

Figura 8: *Los neumocitos que tapizan las lesiones obliterantes expresan la nucleoproteína (N) de SARS-CoV-2 y acumulan COL4A3 y COL4A5.* Los neumocitos que se descaman a la luz alveolar están infectados por SARS-CoV-2. Aunque confirmamos la presencia de SARS-CoV-2 en las muestras incluidas en parafina mediante procedimientos de RT-qPCR (no se muestra), todos los intentos por identificar partículas víricas mediante ME en las muestras desparafinadas no tuvieron éxito. Sin embargo, utilizando una doble tinción IHQ estándar (Agilent, USA) en las muestras

incluidas en parafina, identificamos la expresión de la nucleoproteína (N) del SARS-CoV-2 en los neumocitos que tapizan las lesiones que obliteraban el lumen alveolar. Los neumocitos identificados mediante la expresión de CK7 (gris claro), se tiñeron intensamente con anti-nucleoproteína del SARS-CoV-2, anti-COL4A3 o anti-COL4A5 (gris oscuro) pero no contra anti-COL4A1A2, lo que sugiere que SARS-CoV-2 recluta GPBP1 para potenciar el desprendimiento de neumocitos. Debe notarse que en la tinción para COL4A1A2, la coloración gris claro aparece sin interferencias de coloración gris oscuro porque los neumocitos expresan citoqueratina, pero no estas dos cadenas de colágeno IV que son propias de las células endoteliales. En el resto de los casos el color gris claro se combina con el gris oscuro para dar una tinción oscura que identifica co-expresión de citoqueratina y la proteína investigada. La mayoría de los neumocitos en proceso de descamación, descamados y tapizando o embebidos en las lesiones obliterantes expresaban abundante proteína viral N además de abundante colágeno IV de composición COL4A3 y COL4A5, revelando su condición de infectados y sugiriendo que los neumocitos infectados se ocultan en las lesiones obliterantes. Magnificación original x 400. Estrella: Pared alveolar; Doble estrella: lesión obliterante. Los anticuerpos utilizados: ratón anti-CK7 (Agilent, USA); conejo anti-N- SARS-CoV-2 (Sino Biological N° de catálogo: 40143-019); ratón anti-COL4A3 (Mab3); conejo anti-COL4A5 (LSBio Cat: LS-C119458); ratón anti-COL4A1A2 (Agilent, USA).

20

Figura 9: *En un sistema in vitro recombinante, GPBP1 interacciona específicamente con la nucleoproteína (N) de SARS-CoV-2.* Para investigar el reclutamiento de GPBP1 por parte de SARS-CoV-2 primero buscamos homologías en la secuencia N-terminal entre las proteínas SARS-CoV-2 y GPBP1 ya que éstas secuencias suelen determinar el destino subcelular de los polipéptidos recién sintetizados en los ribosomas. Curiosamente, encontramos que la proteína N del SARS-CoV-2 y la GPBP1 comparten el tetrapéptido N terminal con secuencia MSDN, sugiriendo que in vivo la proteína N del SARS-CoV-2 y la GPBP1 eventualmente comparten destino subcelular y, por lo tanto, podrían interaccionar. Esto último se exploró primero mediante un enfoque recombinante *in vitro* utilizando procedimientos de *far-western*. Bajo condiciones experimentales en las que GPBP1 falló en unirse a la proteína espícula (S) de SARS-CoV-2, se unía a la nucleoproteína (N) de este virus. De especial interés fue observar que GPBP1 se unía más eficientemente a la proteína N viral que al polipéptido que representa su ligando natural, es decir, el dominio NC1 humano de la cadena COL4A3 conteniendo el motivo GKRGDSDG de unión a GPBP1 en su región N terminal. En la

35

figura: BSA, albúmina de suero bovino; NCI3, dominio NC1 de COL4A3 con GKRGDSSG; ACE2, enzima convertidora de angiotensina 2; N, nucleoproteína de SARS-CoV-2; S, proteína de la espícula de SARS-CoV2; MW, estándares de peso molecular. N27-HRP, identifica al anticuerpo Mab N27 conjugado con peroxidasa de rábano. La producción y caracterización de Mab N27 se describe en Saus J, Revert F. Goodpasture antigen-binding protein and its detection Patent: PCT/EP2009/005258, WO 2010/009856. FLAG-GPBP, una proteína recombinante de fusión que porta en el extremo N la señal denominada FLAG: DYKDDDDK seguido de la secuencia de GPBP1. La señal FLAG la identificamos con anti-FLAG M2, un Mab comercial (Sigma).

10

Figura 10: *La nucleoproteína (N) de SARS-CoV-2 interacciona con alta afinidad con GPBP1.* Posteriormente, se utilizó interferometría de biocapa (BLI) para determinar la constante de afinidad (KD) de la interacción de interés. Se estimó una $KD = 2,79E-08$ M para la unión de las contrapartidas recombinantes de la proteína N de SARS-CoV-2 y GPBP1, un valor ligeramente por debajo del rango nM comúnmente encontrado para la unión antígeno-anticuerpo.

15

Figura 11: *El tratamiento con el compuesto de fórmula (IX) de un paciente COVID19 de con SDRA de larga evolución.* Para entender los efectos farmacológicos, se analizaron en paralelo especímenes de un paciente COVID-19 con un SDRA y una evolución clínica semejante que no había recibido tratamiento compasivo. El análisis comparativo combinado de las tinciones con hematoxilina eosina (HE), tricómico de Masson y citoqueratina (CK7) en cortes seriados revelaron que el tratamiento con el compuesto de fórmula (IX) se asociaba a una fuerte reducción del material colágeno de aspecto hialináceo (gris oscuro en Masson) que enmascaraba a los neumocitos en las lesiones obliterantes. En ambos especímenes, los neumocitos aparecían reepitelizando las paredes alveolares, pero en el paciente no tratado mostraban una forma cuboide, mientras que en el paciente que había recibido el tratamiento los neumocitos mostraban una morfología más aplanada y fisiológica, sugiriendo que el tratamiento había inducido una reparación más eficaz frente a la reparación inoperante que muestran los pacientes COVID-19 con SDRA de larga evolución.

20

25

30

Figura 12: *Análisis mediante IFC de especímenes pulmonares del paciente COVID-19 control y tratado con el compuesto de fórmula (IX).* El tratamiento con el compuesto de fórmula (IX) se asociaba a una completa ausencia de COL4A3 en los neumocitos

35

reepitelizados y una MBA compuesta por finas estructuras de COL4A3 y COL4A1 íntimamente fusionadas. A la izquierda se muestra una captura del parénquima pulmonar y se delimita mediante recuadro la región que aparece ampliada en las imágenes de la derecha. Con flechas se identifican los neumocitos reepitelizados y con asteriscos la luz alveolar. La distribución de fluorescencias COL4A3 (en gris claro) y COL4A1 (en gris oscuro) en las rectas trazadas sobre las imágenes ampliadas aparece a la derecha. El análisis detenido revelaba importantes diferencias en el patrón de expresión entre pacientes. Así, mientras que en el paciente que no había recibido el compuesto de fórmula (VI), COL4A3 era intracelular; mientras que, en el paciente que recibió el tratamiento COL4A3, se encontraba en el exterior ocupando la luz alveolar. En general, cuanto más aplanado era el neumocito reepitelizado, menos COL4A3 acumulaba, mientras que cuanto más cuboide era, más COL4A3 acumulaba en su interior ocultando las estructuras intracelulares incluyendo el núcleo (en blanco). En las estructuras alveolares conservadas, una MBA tosca de naturaleza endotelial (COL4A1) en el paciente no tratado contrastaba con una MBA fina con COL4A3 y COL4A1 en el paciente que había recibido el tratamiento (ver distribución de fluorescencias a la derecha). De especial interés fue encontrar una gran cantidad de eritrocitos autofluorescentes ocupando un buen número de espacios alveolares (punteado blanco) en el paciente tratado.

20

Figura 13: *Análisis mediante IFC de especímenes pulmonares del paciente COVID-19 control y tratado con el compuesto de fórmula (IX).* El tratamiento con el compuesto de fórmula (IX) inducía la expresión de COL4A5 en la MBA pero no su liberación a la luz alveolar. Se presenta un estudio similar al que se muestra en la diapositiva anterior pero aquí en gris aparece COL4A5, la cadena compañera de COL4A3 en la molécula COL4A3/A4/A5 que sintetizan y producen de forma fisiológica los neumocitos. El anticuerpo utilizado fue un anticuerpo policlonal hecho en conejo contra COL4A5 de origen comercial (LSBio Cat: LS-C119458).

Figura 14: *El tratamiento con el compuesto de fórmula (IX) se asociaba a un retroceso en los niveles plasmáticos de marcadores inflamatorios y de daño alveolar.* SAA, proteína amiloide sérica A (reactante de fase aguda); CRP, proteína C reactiva (reactante de fase aguda); IL-6 e IL-10, interleucinas inflamatorias 6 y 10; CC16, proteína de 16 kDa derivada de las células. Clara o también denominadas Club, un marcador de daño alveolar. Los reactantes de fase aguda son un conjunto de proteínas de origen hepático

35

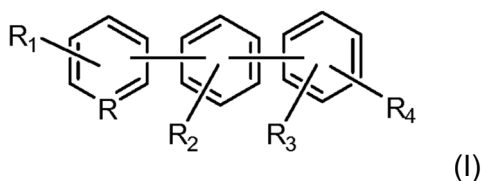
que se sintetizan y secretan en respuesta a estímulos inflamatorios. En el caso de la CRP, los cambios indicados fueron entre los días 54 y 55 (antes del tratamiento) y entre los días 55 y 56 (después del tratamiento).

5 **Figura 15:** *Un incremento en los niveles de GPBP1 circulante se asocia a una disociación de la MBA en pacientes con sepsis y SDRA.* A la izquierda, la flecha señala sobre una micrografía electrónica (ME) la disociación de la MBA en un paciente séptico con SDRA. A la derecha, niveles de GPBP1 circulante en una cohorte de pacientes con SDRA frente a un grupo control que incluye pacientes con sepsis sin SDRA (circulo).
 10 Cada punto representa un paciente ($p < 0.0001$). La determinación de los niveles en sangre de GPBP1 se realizó mediante ELISA sándwich utilizando como captura anticuerpos policlonales de conejo generados contra la región N terminal de GPBP1 (Raya et al., 1999 *J Biol Chem.* **274**:12642–49) y para la detección anticuerpos policlonales de pollo inmunopurificados contra los 26-residuos característicos de GPBP1
 15 (Raya et al., 2000 *J Biol Chem.* **275**: 40392–99)

Figura 16: *Los pacientes con SDRA de origen séptico no-COVID-19 mostraban una sobreexpresión de GPBP1 en el alveolo y disociación de la MBA.* En el SDRA, la dificultad respiratoria se asociaba a una sobre expresión de GPBP1 con disociación
 20 epitelial-endotelial dependiente de COL4 de la MBA. Especímenes de un parénquima pulmonar normal (Control) y de sendos pacientes con sepsis y SDRA fueron analizados por IFC para investigar la presencia de alteraciones en la estructura de la MBA dependientes de GPBP1. En los dos pacientes se observó una MBA engrosada y disociada. Los tres picos de fluorescencia (COL4A3, GPBP1, y COL4A1) son afilados y
 25 están alineados en la MBA del Control mientras que en los pacientes con SDRA los picos de fluorescencia eran anchos y no estaban alineados. Específicamente el pico de GPBP1 o se alineaba con COL4A3 (muy frecuentemente) o se encontraba entre los picos de COL4A3 y COL4A1. A la derecha de las imágenes se presenta las distribuciones de fluorescencia individuales en las regiones que indican las flechas en
 30 las imágenes. Los anticuerpos usados: Mab3 para COL4A3 (Saus et al., 1988 *J Biol Chem.* **263**: 13374-80; Borza et al., 2000, *J Biol Chem.* **275**; 6030-37), anticuerpos policlonales de pollo inmunopurificados contra los 26-residuos característicos de GPB (Raya et al., 2000 *J Biol Chem.* **275**: 40392–99) y cabra anti-COL4A1A2 (Millipore AB769) siguiendo el procedimiento detallado en Revert et al., 2007 *Am J Pathol* **171**:
 35 1419-30).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION Y DE SUS REALIZACIONES PREFERIDAS

- 5 La presente invención se refiere pues a compuestos inhibidores de GPBP1 para uso en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), representados por la fórmula (I), o por sales de los mismos;



- 10 en donde R se selecciona entre N y CR₅;

R₁ es hidrógeno; halógeno; hidroxilo; C₁-C₆ alquilo; halo(C₁-C₆ alquilo); C₁-C₆ alcoxi; halo(C₁-C₆ alcoxi); hidroxilo(C₁-C₆ alquilo); (C₁-C₆ alcoxi)C₁-C₆ alquilo; amino(C₁-C₆ alquilo); sulfanilo(C₁-C₆ alquilo); o (C₁-C₆ alquilo)sulfanilo(C₁-C₆ alquilo);

- 15 R₂ es C₁-C₆ alquilo; ciano; (C₁-C₆ alquilo)tio(C₁-C₆ alquilo); halo(C₁-C₆ alquilo); C₁-C₆ alcoxi; halo(C₁-C₆ alcoxi); hidroxilo(C₁-C₆ alquilo); (C₁-C₆ alcoxi)C₁-C₆ alquilo; formilo(C₀-C₆ alquilo); amino(C₁-C₆ alquilo); sulfanilo(C₁-C₆ alquilo); (C₁-C₆ alquilo)sulfanilo(C₁-C₆ alquilo); -(CH₂)₁₋₅-C(O)OH; -(CH₂)₁₋₅-C(O)O⁻; -(CH₂)₁₋₅-C(O)(C₁-C₆ alcoxi); -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH₂; (aril) C₁-C₆ alquilo; (C₀-C₆)carbonilo; -CH=CH-C(O)(C₁-C₆ alcoxi); o (heteroaril)C₁-C₆ alquilo;

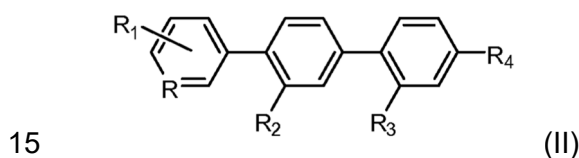
- R₃ es C₁-C₆ alquilo; halo(C₁-C₆ alquilo); C₁-C₆ alcoxi; halo(C₁-C₆ alcoxi); hidroxilo(C₁-C₆ alquilo); (C₁-C₆ alcoxi)C₁-C₆ alquilo; formilo(C₀-C₆ alquilo); amino(C₁-C₆ alquilo); sulfanilo(C₁-C₆ alquilo); -(C₁-C₆ alquilo)sulfanilo(C₁-C₆ alquilo); -C(O)OH, -C(O)O⁻; -(CH₂)₁₋₅-C(O)OH; -(CH₂)₁₋₅-C(O)O⁻; -C(O)(C₁-C₆ alcoxi); -(CH₂)₁₋₅-C(O)(C₁-C₆ alcoxi); -C(O)NH₂; -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH₂; -C(O)NH(C₁-C₆ alquilo); -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH(C₁-C₆ alquilo); -C(O)N(C₁-C₆ alquilo)₂; -(CH₂)₁₋₅-C(O)N(C₁-C₆ alquilo)₂; -CH=CH-C(O)OH; CH=CH-C(O)O⁻; -CH=CH-C(O)(C₁-C₆ alcoxi); (aril) C₁-C₆ alquilo o (heteroaril) C₁-C₆ alquilo;

- 30 R₄ es hidroxilo; halógeno; C₁-C₆ alquilo; C₁-C₆ alcoxi; halo(C₁-C₆ alcoxi); benciloxi; -C(O)OH, -C(O)O⁻; -(CH₂)₁₋₅-C(O)OH; -(CH₂)₁₋₅-C(O)O⁻; -(CH₂)₁₋₅-C(O)(C₁-C₆ alcoxi); -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH₂; -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH(C₁-C₆ alquilo); -(CH₂)₁₋₅-C(O)N(C₁-C₆ alquilo)₂; -

CH=CH-C(O)OH; -CH=CH-C(O)O⁻; -CH=CH-C(O)(C₁-C₆ alcoxi); -O(CH₂)₁₋₅-C(O)OH; -O(CH₂)₁₋₅-C(O)O⁻; -O(CH₂)₁₋₅-C(O)(C₁-C₆ alcoxi); (arilo)C₁-C₆ alquilo o (heteroarilo)C₁-C₆ alquilo y

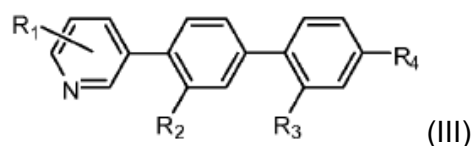
- 5 R₅ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; halógeno; ciano; nitro; hidroxilo; C₁-C₆ alquilo; C₂-C₆ alqueno; C₂-C₆ alquino; halo(C₁-C₆ alquilo); C₁-C₆ alcoxi; halo(C₁-C₆ alcoxi), amino; (C₁-C₆ alquilo)amino; di(C₁-C₆ alquilo)amino; hidroxilo(C₁-C₆ alquilo); (C₁-C₆ alcoxi)C₁-C₆ alquilo; amino(C₁-C₆ alquilo); sulfanilo(C₁-C₆ alquilo); (C₁-C₆ alquilo)sulfanilo(C₁-C₆ alquilo); -(CH₂)₁₋₅-C(O)(C₁-C₆ alcoxi); -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH₂; (aril)C₂-C₆ alquilo; (C₀-C₆)carbonilo y (heteroaril)C₁-C₆ alquilo.

Compuestos preferidos para el uso de la invención son los representados por la fórmula (II), o por sales de los mismos;



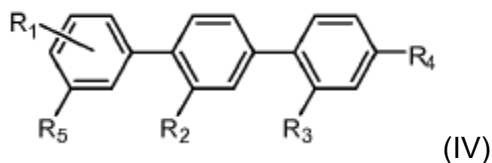
en donde R, R₁, R₂, R₃ y R₄ se definen como en la fórmula (I).

- 20 Compuestos también preferidos para el uso de la invención son los representados por la fórmula (III) o por sales de los mismos;



- 25 en donde R₁, R₂, R₃ y R₄ se definen como en las fórmulas (I) y (II).

Otra realización preferida son los compuestos para uso según la invención representados por la fórmula (IV) o las sales de los mismos;



en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 se definen como en las fórmulas (I), (II) y (III).

- 5 Otra realización preferida son los compuestos para uso según la invención representados por la fórmula (I), (II), (III) o (IV) o las sales de los mismos, en el que R se selecciona entre N y CR_5 ;

R_1 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C_1 - C_6 alquilo, halo(C_1 - C_6 alquilo), C_1 - C_6 alcoxi, halo(C_1 - C_6 alcoxi), hidroxilo(C_1 - C_6 alquilo), (C_1 - C_6 alcoxi) C_1 - C_6 alquilo, amino(C_1 - C_6 alquilo), sulfanilo(C_1 - C_6 alquilo), (C_0 - C_6)carbonilo o (C_1 - C_6 alquilo)sulfanilo(C_1 - C_6 alquilo).

R_2 es C_1 - C_6 alquilo, ciano, (C_1 - C_6 alquilo)tio(C_1 - C_6 alquilo), halo(C_1 - C_6 alquilo), C_1 - C_6 alcoxi, halo(C_1 - C_6 alcoxi), hidroxilo(C_1 - C_6 alquilo), (C_1 - C_6 alcoxi) C_1 - C_6 alquilo, formilo(C_0 - C_6 alquilo), amino(C_1 - C_6 alquilo), sulfanilo(C_1 - C_6 alquilo), (C_1 - C_6 alquilo)sulfanilo(C_1 - C_6 alquilo), $-(CH_2)_{1-5}-C(O)OH$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)O^-$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)(C_1-C_6$ alcoxi), (C_0 - C_6)carbonilo; $-CH=CH-C(O)(C_1-C_6$ alcoxi) o $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH_2$.

R_3 es C_1 - C_6 alquilo, halo(C_1 - C_6 alquilo), C_1 - C_6 alcoxi, halo(C_1 - C_6 alcoxi), hidroxilo(C_1 - C_6 alquilo), (C_1 - C_6 alcoxi) C_1 - C_6 alquilo, formilo(C_0 - C_6 alquilo), amino(C_1 - C_6 alquilo), sulfanilo(C_1 - C_6 alquilo), (C_1 - C_6 alquilo)sulfanilo(C_1 - C_6 alquilo), $-C(O)OH$, $-C(O)O^-$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)OH$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)O^-$, $-C(O)(C_1-C_6$ alcoxi), $-(CH_2)_{1-5}-C(O)(C_1-C_6$ alcoxi), $-C(O)NH_2$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6$ alquilo), $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH(C_1-C_6$ alquilo), $-C(O)N(C_1-C_6$ alquilo) $_2$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)N(C_1-C_6$ alquilo) $_2$, $-CH=CH-C(O)OH$, $-CH=CH-C(O)O^-$, o $-CH=CH-C(O)(C_1-C_6$ alcoxi).

R_4 es hidroxilo, halógeno, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alcoxi, halo(C_1 - C_6 alcoxi), benciloxi, $-C(O)OH$, $-C(O)O^-$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)OH$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)O^-$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)(C_1-C_6$ alcoxi), $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH_2$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH(C_1-C_6$ alquilo), $-(CH_2)_{1-5}-C(O)N(C_1-C_6$ alquilo) $_2$, $-CH=CH-C(O)OH$, $-CH=CH-C(O)O^-$, $-CH=CH-C(O)(C_1-C_6$ alcoxi), $-O(CH_2)_{1-5}-C(O)OH$, $-O(CH_2)_{1-5}-C(O)O^-$, o $-O(CH_2)_{1-5}-C(O)(C_1-C_6$ alcoxi).

R₅ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, halo(C₁-C₆ alquilo), C₁-C₆ alcoxi, halo(C₁-C₆ alcoxi), amino, (C₁-C₆ alquilo)amino, di(C₁-C₆ alquilo)amino, hidroxilo(C₁-C₆ alquilo), (C₁-C₆ alcoxi)C₁-C₆ alquilo, amino(C₁-C₆ alquilo), sulfanilo(C₁-C₆ alquilo), (C₁-C₆ alquilo)sulfanilo(C₁-C₆ alquilo), -(CH₂)₁₋₅-C(O)(C₁-C₆ alcoxi); (C₀-C₆)carbonilo y -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH₂.

Otra realización preferida son los compuestos para uso según la invención representados por la fórmula (I), (II), (III) o (IV) o las sales de los mismos, en el que R se selecciona entre N y CR₅;

R₁ es hidrógeno; halógeno; hidroxilo; C₁-C₆ alquilo; halo(C₁-C₆ alquilo); C₁-C₆ alcoxi o halo(C₁-C₆ alcoxi);

R₂ es C₁-C₆ alquilo; (C₁-C₆ alquilo)thio(C₁-C₆ alquilo); halo(C₁-C₆ alquilo); hidroxilo(C₁-C₆ alquilo); (C₁-C₆ alcoxi)C₁-C₆ alquilo; formil(C₀-C₆ alquilo); amino(C₁-C₆ alquilo), -CH=CH-C(O)(C₁-C₆ alcoxi), -(CH₂)₁₋₅-C(O)OH; -(CH₂)₁₋₅-C(O)O⁻ o sulfanilo(C₁-C₆ alquilo); R₃ es C₁-C₆ alquilo, -(CH₂)₁₋₅-C(O)OH; -(CH₂)₁₋₅-C(O)O⁻; -C(O)OH; -C(O)O⁻; -(CH₂)₁₋₅-C(O)(C₁-C₆ alcoxi); -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH₂; -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH(C₁-C₆ alquilo); -(CH₂)₁₋₅-C(O)N(C₁-C₆ alquilo)₂; -CH=CH-C(O)OH; -CH=CH-C(O)O⁻; -CH=CH-C(O)(C₁-C₆ alcoxi); R₄ es hidroxilo; C₁-C₆ alcoxi; halo(C₁-C₆ alcoxi); -O(CH₂)₁₋₅-C(O)OH; -O(CH₂)₁₋₅-C(O)O⁻; -O(CH₂)₁₋₅-C(O)(C₁-C₆ alcoxi) o fenoxilo;

R₅, se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halógeno; ciano; nitro; hidroxilo; C₁-C₆ alquilo; C₂-C₆ alqueno; C₂-C₆ alquino; halo(C₁-C₆ alquilo); C₁-C₆ alcoxi; halo(C₁-C₆ alcoxi); amino; (C₁-C₆ alquilo)amino; di(C₁-C₆ alquilo)amino; hidroxilo(C₁-C₆ alquilo); (C₁-C₆ alcoxi)C₁-C₆ alquilo; (C₀-C₆)carbonilo y amino(C₁-C₆ alquilo).

La presente invención incluye preferentemente compuestos en los que en las fórmulas (I)-(IV), R₁ es hidrógeno o C₁-C₆ alcoxi, preferentemente hidrógeno.

La presente invención comprende preferentemente compuestos en los que en las fórmulas (I)-(IV), R₂ es: C₁-C₆ alquilo; C₁-C₆ alcoxi; halo(C₁-C₆ alquilo); hidroxilo(C₁-C₆ alquilo); formil(C₀-C₆ alquilo); -(CH₂)₁₋₅-C(O)OH; -(CH₂)₁₋₅-C(O)O⁻; amino(C₁-C₆ alquilo); (C₁-C₆)carbonilo o sulfanilo(C₁-C₆ alquilo). Preferentemente R₂ puede ser C₁-C₆ alquilo;

C₁-C₆ alcoxi; halo(C₁-C₆ alquilo); hidroxil(C₁-C₆ alquilo); formil(C₀-C₆ alquilo); -(CH₂)₁₋₅-C(O)OH o -(CH₂)₁₋₅-C(O)O⁻. Más preferentemente R₂ puede ser C₁-C₆ alquilo; formil(C₀-C₆ alquilo); C₁-C₆ alcoxi; halo(C₁-C₆ alquilo) o hidroxil(C₁-C₆ alquilo).

5 La presente invención abarca preferentemente compuestos en los que en las fórmulas (I)-(IV), R₃ es: C₁-C₆ alquilo; -(CH₂)₁₋₅-C(O)OH; -(CH₂)₁₋₅-C(O)O⁻; -C(O)OH; -C(O)O⁻; -(CH₂)₁₋₅-C(O)(C₁-C₆ alcoxi); -CH=CH-C(O)OH; -CH=CH-C(O)O⁻; o -CH=CH-C(O)(C₁-C₆ alcoxi). Preferentemente R₃ puede ser C₁-C₆ alquilo; -(CH₂)₁₋₅-C(O)OH; -(CH₂)₁₋₅-C(O)O⁻; -CH=CH-C(O)(C₁-C₆ alcoxi); o -(CH₂)₁₋₅-C(O)(C₁-C₆ alcoxi).

10

La presente invención se dirige preferentemente a compuestos en los que en las fórmulas (I)-(IV), R₄ es: hidroxil; halógeno; C₁-C₆ alquilo; C₁-C₆ alcoxi; halo(C₁-C₆ alcoxi); -O(CH₂)₁₋₅-C(O)OH; -O(CH₂)₁₋₅-C(O)O⁻; -O(CH₂)₁₋₅-C(O)(C₁-C₆ alcoxi) o benciloxil. Preferentemente R₄ puede ser hidroxil; -O(CH₂)₁₋₅-C(O)OH; -O(CH₂)₁₋₅-C(O)O⁻; -O(CH₂)₁₋₅-C(O)(C₁-C₆ alcoxi) o C₁-C₆ alcoxi. Más preferentemente R₄ puede ser hidroxil o C₁-C₆ alcoxi.

15

La presente invención se dirige preferentemente a compuestos en los que en las fórmulas (I)-(IV), R₅ es: C₁-C₆ alquilo; halo(C₁-C₆ alquilo); C₁-C₆ alcoxi; (C₀-C₆)carbonil; o halo(C₁-C₆ alcoxi). Preferentemente R₅ puede ser C₁-C₆ alquilo; halo(C₁-C₆ alquilo) o formil(C₀-C₆).

20

La presente invención engloba preferentemente compuestos que tienen en las fórmulas (I)-(IV) los siguientes restos:

R se selecciona entre N y CR₅;

25

R₁ es hidrógeno;

R₂ es C₁-C₆ alquilo; halo(C₁-C₆ alquilo); hidroxil(C₁-C₆ alquilo) o formil(C₀-C₆ alquilo);

R₃ es C₁-C₆ alquilo; -(CH₂)₁₋₅-C(O)OH; -(CH₂)₁₋₅-C(O)O⁻; -C(O)OH; -C(O)O⁻; o -(CH₂)₁₋₅-C(O)(C₁-C₆ alcoxi); -CH=CH-C(O)OH; -CH=CH-C(O)O⁻; -(CH₂)₁₋₂-C(O)NH₂; preferentemente R₃ puede ser: C₁-C₆ alquilo; -(CH₂)₁₋₅-C(O)OH; -(CH₂)₁₋₅-C(O)O⁻; -

30

C(O)OH; -C(O)O⁻; -(CH₂)₁₋₅-C(O)(C₁-C₆ alcoxi); -CH=CH-C(O)OH o -CH=CH-C(O)O⁻;

R₄ es hidroxil o C₁-C₆ alcoxi;

R₅ es C₁-C₆ alquilo; halo(C₁-C₆ alquilo); C₁-C₆ alcoxi; (C₀-C₆)carbonil; o halo(C₁-C₆ alcoxi); preferentemente R₄ puede ser: C₁-C₆ alquilo; halo(C₁-C₆ alquilo); C₁-C₆ alcoxi; o (C₀-C₆)carbonil.

35

La presente invención también se dirige preferentemente a compuestos que tienen en las fórmulas (I)-(IV) los siguientes restos:

R se selecciona entre N y CR₅;

R₁ es hidrógeno;

5 R₂ es C₁-C₆ alquilo;

R₃ es -(CH₂)₁₋₅-C(O)OH; -(CH₂)₁₋₅-C(O)O⁻; -C(O)OH; -C(O)O⁻; -CH=CH-C(O)OH; o -CH=CH-C(O)O⁻;

R₄ es C₁-C₆ alcoxi;

R₅ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halógeno; ciano; nitro; hidroxilo; C₁-C₆ alquilo; C₂-C₆ alquenilo; C₂-C₆ alquinilo; halo(C₁-C₆ alquilo); C₁-C₆ alcoxi; halo(C₁-C₆ alcoxi); amino; (C₁-C₆ alquilo)amino; di(C₁-C₆ alquilo)amino; hidroxilo(C₁-C₆ alquilo); (C₁-C₆ alcoxi)C₁-C₆ alquilo; (C₀-C₆)carbonilo y amino(C₁-C₆ alquilo); preferentemente R₅ se selecciona del grupo formado por hidrógeno y C₁-C₆ alquilo.;

15 La presente invención también se refiere preferentemente a compuestos que tienen en las fórmulas (I)-(IV) aquí descritas los siguientes restos:

R se selecciona entre N y CR₅;

R₁ es hidrógeno;

R₂ es metilo;

20 R₃ es -(CH₂)₁₋₅-C(O)OH; -(CH₂)₁₋₅-C(O)O⁻; -C(O)OH; -C(O)O⁻; -CH=CH-C(O)OH; o -CH=CH-C(O)O⁻;

R₄ es metoxi;

R₅ se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halógeno; ciano; nitro; hidroxilo; C₁-C₆ alquilo; C₂-C₆ alquenilo; C₂-C₆ alquinilo; halo(C₁-C₆ alquilo); C₁-C₆ alcoxi; halo(C₁-C₆ alcoxi); amino; (C₁-C₆ alquilo)amino; di(C₁-C₆ alquilo)amino; hidroxilo(C₁-C₆ alquilo); (C₁-C₆ alcoxi)C₁-C₆ alquilo; (C₀-C₆)carbonilo y amino(C₁-C₆ alquilo); preferentemente R₅ se selecciona del grupo formado por hidrógeno y C₁-C₆ alquilo.

30 La presente invención engloba preferentemente compuestos que tienen en la fórmula (I), (II), (III) y (IV) los siguientes restos:

R es CR₅ o N;

R₁ es hidrógeno o (C₁-C₆) alcoxi, preferentemente (C₁-C₃) alcoxi;

R₂ es C₁-C₆ alquilo, preferentemente C₁-C₃ alquilo; halo(C₁-C₆ alquilo), preferentemente halo(C₁-C₃ alquilo); hidroxilo(C₁-C₆ alquilo), preferentemente hidroxilo(C₁-C₃ alquilo); (C₀-

35 C₆)carbonilo, preferentemente (C₀-C₃)carbonilo; (C₁-C₆)alcoxi; preferentemente: (C₁-

C_3)alcoxi, $-C(O)OH$, $-C(O)O^-$; $-CH_2=CH_2-C(O)(C_1-C_6)$ alcoxi, preferentemente: $-CH=CH-C(O)(C_1-C_3)$ alcoxi, $-(CH_2)_{1-6}-C(O)OH$, $-(CH_2)_{1-3}-C(O)OH$; o $-(CH_2)_{1-6}-C(O)O^-$, preferentemente $-(CH_2)_{1-3}-C(O)O^-$.

R_3 es (C_1-C_6) alquilo, preferentemente (C_1-C_6) alquilo; $-(CH_2)_{1-6}-C(O)OH$,
5 preferentemente $-(CH_2)_{1-3}-C(O)OH$; $-(CH_2)_{1-5}-C(O)O^-$; preferentemente: $-(CH_2)_{1-3}-C(O)O^-$,
 $-C(O)OH$; $-C(O)O^-$; $-(CH_2)_{1-2}-C(O)(C_1-C_6)$ alcoxi), preferentemente: $-(CH_2)_{1-2}-C(O)(C_1-C_3)$
alcoxi) o $-CH=CH-C(O)(C_1-C_6)$ alcoxi, preferentemente: $-CH=CH-C(O)(C_2)$ alcoxi; (C_1-C_6)
alcoxi, preferentemente: (C_1-C_3) alcoxi; $-CH=CH-C(O)OH$; $-CH=CH-C(O)O^-$.

R_4 es hidroxilo, (C_1-C_6) alcoxi, preferentemente (C_1-C_3) alcoxi; fenoxi; $-O(CH_2)_{1-5}-C(O)OH$,
10 preferentemente $-O(CH_2)_{1-3}-C(O)OH$; $-O(CH_2)_{1-5}-C(O)O^-$; $-O(CH_2)_{1-5}-C(O)(C_1-C_6)$ alcoxi),
preferentemente $-O(CH_2)_{1-3}-C(O)(C_1-C_3)$ alcoxi).

R_5 es (C_1-C_6) alquilo, preferentemente $-(C_1-C_3)$ alquilo; halógeno, preferentemente Cl o
F; halo (C_1-C_6) alquilo), preferentemente halo (C_1-C_3) alquilo); o (C_0-C_6) carbonilo,
preferentemente (C_0-C_3) carbonilo.

15

La presente invención engloba preferentemente compuestos que tienen en la fórmula
(I), (II) y (III) los siguientes restos:

R es N;

R_1 es hidrógeno;

20 R_2 es (C_1-C_6) alquilo, preferentemente $-CH_3$; halo (C_1-C_6) alquilo), preferentemente $-CH_2F$
o CHF_2 ; hidroxilo (C_1-C_6) alquilo), preferentemente $-CH_2-OH$; (C_0-C_6) carbonilo,
preferentemente formil (C_0-C_6) alquilo); $-CH=O$; $-C(O)OH$; $-C(O)O^-$; $-(CH_2)_{1-6}-C(O)O^-$,
preferentemente $-(CH_2)_{1-3}-C(O)O^-$;

R_3 es $-(CH_2)_{1-2}-C(O)OH$, $-CH_2-CH_2-COOH$; $-(CH_2)_{1-5}-C(O)O^-$, preferentemente $-CH_2-$
25 CH_2-COO^- ; $-C(O)OH$; $-C(O)O^-$; $-(CH_2)_{1-2}-C(O)(C_1-C_6)$ alcoxi), preferentemente $-(CH_2)_{1-2}-$
 $C(O)(C_2)$ alcoxi); $-CH=CH-C(O)(C_1-C_6)$ alcoxi, preferentemente $-CH=CH-C(O)(C_2)$ alcoxi.

R_4 es hidroxilo, fenoxi o (C_1-C_6) alcoxi, preferentemente $-O-CH_3$.

La presente invención engloba preferentemente compuestos que tienen en la fórmula
30 (I), (II) y (IV) los siguientes restos:

R es CR_5 ;

R_1 es hidrógeno o C_1-C_6 alcoxi, preferentemente $-O-CH_3$;

R_2 es C_1-C_6 alquilo, preferentemente $-CH_3$; halo (C_1-C_6) alquilo), preferentemente $-CH_2F$
o CHF_2 ; hidroxilo (C_1-C_6) alquilo), preferentemente $-CH_2-OH$; (C_0-C_6) carbonilo,
35 preferentemente $-CHO$; (C_1-C_6) alcoxi, preferentemente: $-OCH_3$, $-C(O)OH$; $-C(O)O^-$; -

$\text{CH}_2=\text{CH}_2\text{-C(O)(C}_1\text{-C}_6\text{)alcoxi}$, preferentemente $\text{-CH=CH-C(O)(C}_2\text{)alcoxi}$ o $\text{-(CH}_2\text{)}_{1-5}\text{-C(O)OH}$; $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$;

R_3 es $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, preferentemente -CH_3 o $\text{-CH(CH}_3\text{)}_2$; $\text{-(CH}_2\text{)}_{1-5}\text{-C(O)OH}$, preferentemente $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$; $\text{-(CH}_2\text{)}_{1-5}\text{-C(O)O}^-$, preferentemente: $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-COO}^-$,
 5 -C(O)OH , -C(O)O^- ; $\text{-(CH}_2\text{)}_{1-2}\text{-C(O)(C}_1\text{-C}_6\text{ alcoxi)}$, preferentemente $\text{-(CH}_2\text{)}_{1-2}\text{-C(O)(C}_2\text{ alcoxi)}$; $\text{-CH=CH-C(O)(C}_1\text{-C}_6\text{)alcoxi}$, preferentemente $\text{-CH=CH-C(O)(C}_2\text{)alcoxi}$; $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcoxi; $\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$; -CH=CH-C(O)OH o -CH=CH-C(O)O^- .

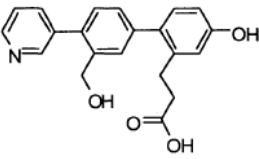
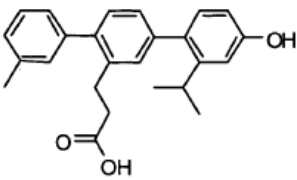
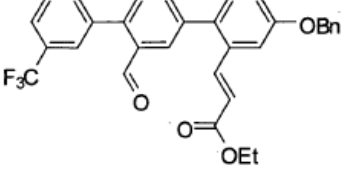
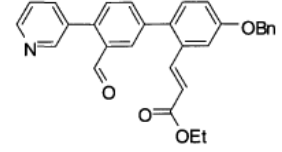
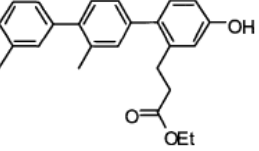
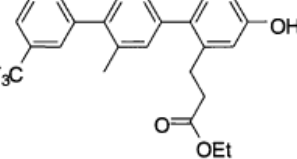
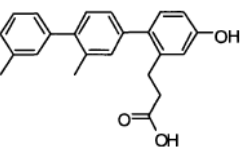
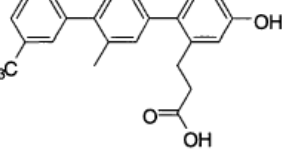
R_4 es hidroxilo; $\text{(C}_1\text{-C}_6\text{) alcoxi}$; $\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$; -O-CH_3 ; fenoxi; $\text{-O(CH}_2\text{)}_{1-5}\text{-C(O)OH}$, preferentemente $\text{-O-CH}_2\text{-COOH}$; $\text{-O(CH}_2\text{)}_{1-5}\text{-C(O)O}^-$, preferentemente $\text{-O-CH}_2\text{-COO}^-$; -
 10 $\text{O(CH}_2\text{)}_{1-5}\text{-C(O)(C}_1\text{-C}_6\text{ alcoxi)}$, preferentemente $\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)(C}_2\text{ alcoxi)}$.

R_5 es $\text{(C}_1\text{-C}_6\text{) alquilo}$; -CH_3 ; halógeno, preferentemente Cl o F; halo $\text{(C}_1\text{-C}_6\text{ alquilo)}$, preferentemente $\text{-CH}_2\text{F}$ o CHF_2 ; $\text{(C}_0\text{-C}_6\text{)carbonilo}$, preferentemente -CHO .

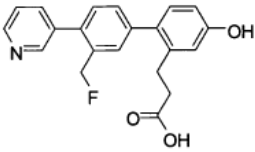
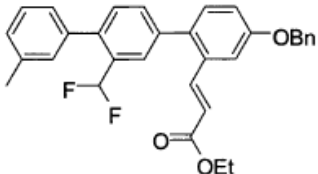
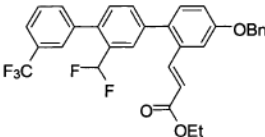
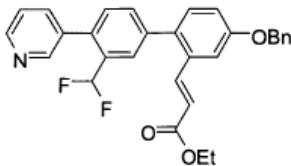
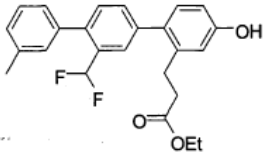
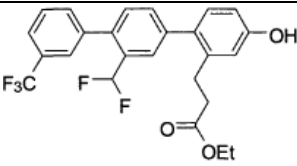
La presente invención también se dirige preferentemente a los compuestos que figuran
 15 en la Tabla 2, a continuación, o a una sal de los mismos.

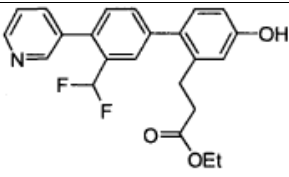
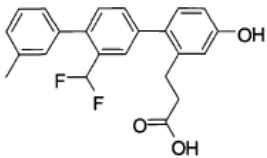
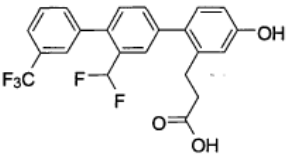
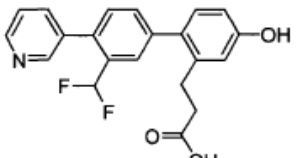
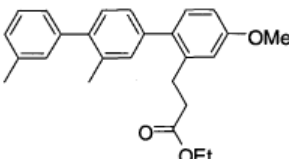
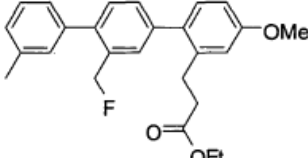
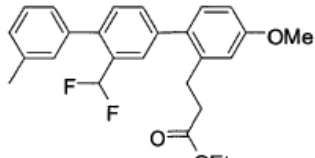
Tabla 2

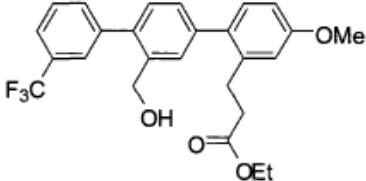
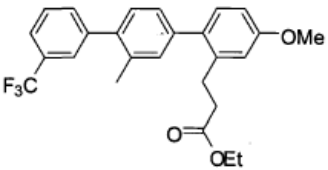
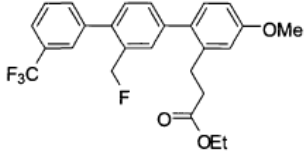
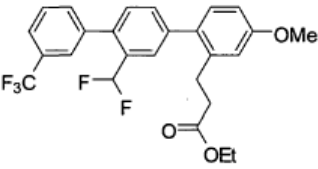
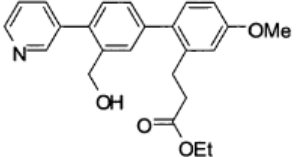
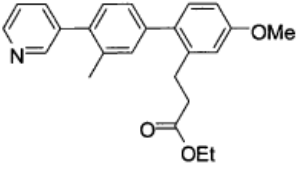
#	Fórmula compuesto	Nombre compuesto
7a		(E)-3-[4''-(benciloxi)-2'-formil-3-metil-(1,1';4',1'') terfenil-2''-il]acrilatos de etilo
13a		3-[4''-hidroxi-2'-(hidroximetil)-3-metil-(1,1';4',1'') terfenil-2''-il]propionato de etilo
1a		ácido 3-[4''-hidroxi-2'-(hidroximetil)-3-metil-(1,1';4',1'') terfenil-2''-il]propiónico
14a		3-[2'-(fluorometil)-4''-hidroxi-3-metil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il]propionato de etilo
21a		3-[2'-(hidroximetil)-4''-metoxi-3-metil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il]propionato de etilo
1b		3-[4''-hidroxi-2'-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il]propiónico ácido

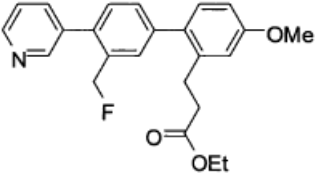
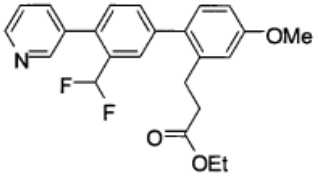
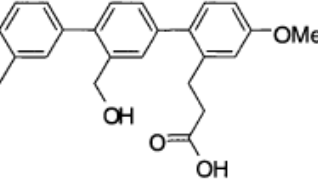
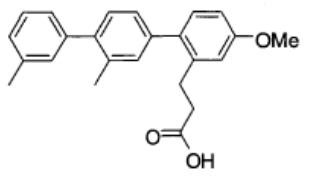
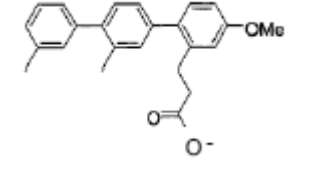
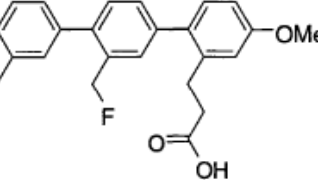
1c		ácido 3-[4-hidroxi-3'-(hidroximetil)-4'-(piridin-3-il)bifenil-2-il]propiónico
2a		ácido 3-[4"-hidroxi-2"-isopropil-3-metil-(1,1';4',1'') terfenil-2"-il]propiónico
7b		(E)-3-[4"-(benciloxi)-2'-formil-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2"-il]acrilatos de etilo
7c		(E)-3-[4-(benciloxi)-3'-formil-4'-(piridin-3-il)bifenil-2-il]acrilatos de
11a		3-[4"-hidroxi-2',3-dimetil-(1,1';4',1'')terfenil-2"-il]propionato de etilo
11b		3-[4"-hidroxi-2'-metil-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2"-il]propionato de
12a		ácido 3-[4"-hidroxi-2',3-dimetil-(1,1';4',1'') terfenil-2"-il]propiónico
12b		ácido 3-[4"-hidroxi-2'-metil-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'') terfenil-2"-il]propiónico

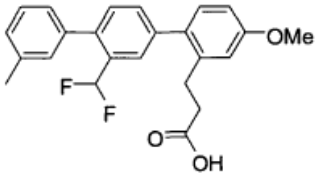
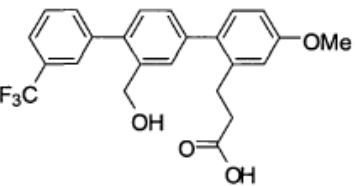
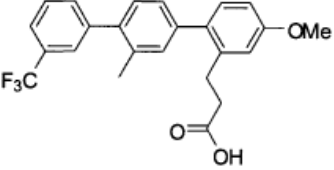
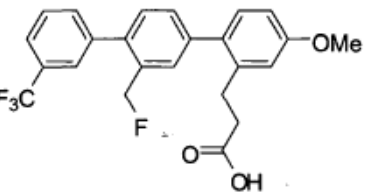
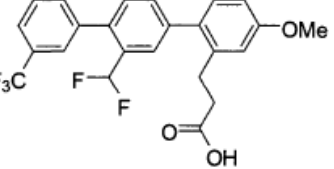
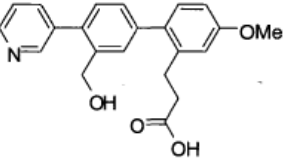
13b		etil 3-[4"-hidroxi-2'-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2"-il]propionato
13c		3-[4-hidroxi-3'-(hidroximetil)-4'-(piridin-3-il)bifenil-2-ilo]propionato de etilo
14b		-[2'-(fluorometil)-4"-hidroxi-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'') terfenil-2"ilo]propionato de etilo
14c		3-[3'-(fluorometil)-4-hidroxi-4'-(piridin-3-il)bifenil-2-ilo]propionato de etilo
15a		ácido 3-[2'-(fluorometil)-4"-hidroxi-3-metil-(1,1';4',1'')terfenil-2"-ilo]propiónico
15b		3-[2'-(fluorometil)-4"-hidroxi-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2"-ilo]propiónico ácido

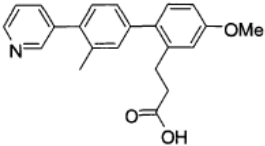
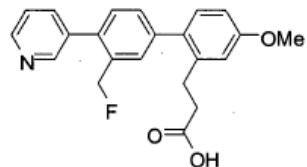
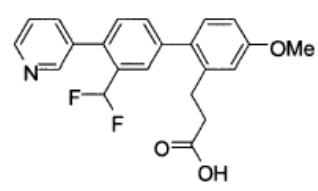
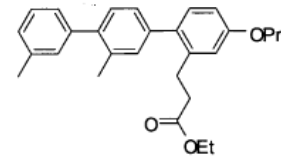
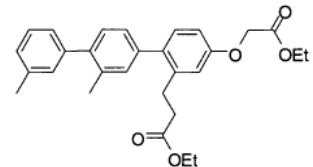
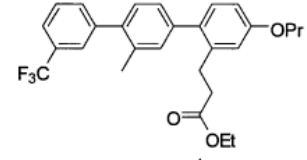
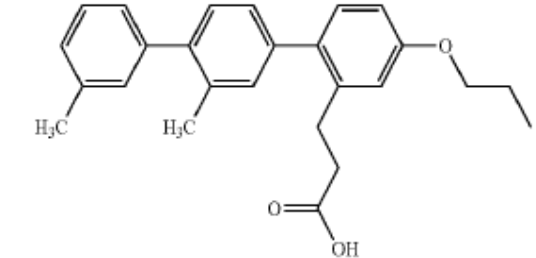
15c		ácido 3-[3'-(fluorometil)-4-hidroxi-4'-(piridin-3-ilo)bifenil-2-ilo]propiónico
18a		(E)-3-[4''-(benciloxi)-2'-(difluorometil)-3-metil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-ilo]acrilatos de etilo
18b		etil (E)-3-[4''-(benciloxi)-2'-(difluorometil)-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2''-ilo]acrilatos
18c		3-[4-(benciloxi)-3'-(difluorometil)-4'-(piridin-3-ilo)bifenil-2-ilo]acrilatos de (E)-etilo
19a		3-[2'-(difluorometil)-4''-hidroxi-3-metil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-ilo]propionato de etilo
19b		etil 3-[2'-(difluorometil)-4''-hidroxi-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2''-ilo]propionato
19c		3-[3'-(difluorometil)-4-hidroxi-4'-(piridin-3-ilo)bifenil-2-ilo] ácido 3-[2'-(difluorometil)-

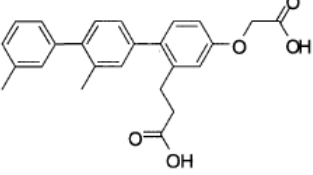
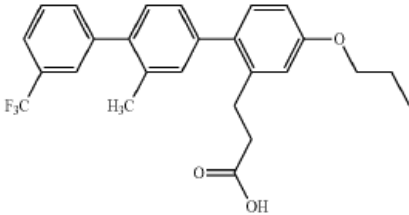
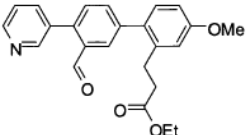
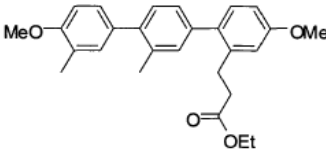
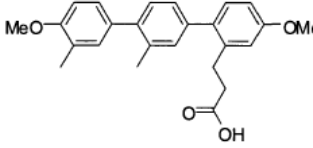
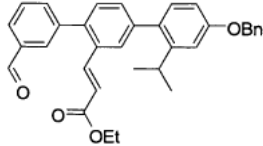
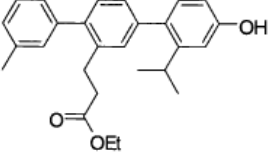
		4''-hidroxi-3-metil-(1,1';4',1''terfenil-2''-ilo]propiónico propionato de etilo
20a		ácido 3-[2'-(difluorometil)-4''-hidroxi-3-metil-(1,1';4',1''terfenil-2''-ilo]propiónico
20b		3-[2'-(difluorometil)-4''-hidroxi-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1''terfenil-2''-il]propiónico ácido
20c		ácido 3-[3'-(difluorometil)-4''-hidroxi-4'-(piridin-3-ilo)bifenil-2-ilo]propiónico
21b		3-[4''-metoxi-3,2'-dimetil-(1,1';4',1''terfenil-2''-ilo]propionato de etilo
21c		3-[2'-(fluorometil)-4''-metoxi-3-metil-(1,1';4',1''terfenil-2''-ilo]propionato de etilo
21d		3-[2'-(difluorometil)-4''-metoxi-3-metil-(1,1';4',1''terfenil-2''-ilo]propionato de etilo

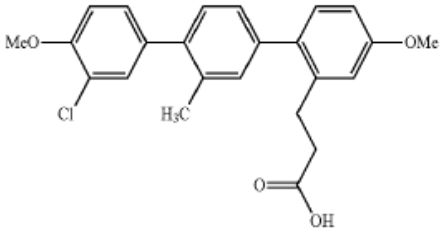
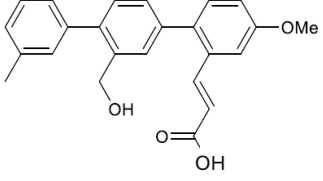
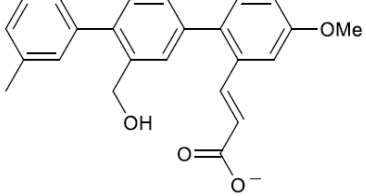
21e		etil 3-[2'-(hidroximetil)-4''-metoxi-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2''-ilo]propionato
21f		3-[2'-metil-4''-metoxi-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2''-ilo]propionato de etilo
21g		etil 3-[2'-(fluorometil)-4''-metoxi-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2''-ilo]propionato
21h		3-[2'-(difluorometil)-4''-metoxi-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2''ilo]propionato
21i		3-[3'-(hidroximetil)-4-metoxi-4'-(piridin-3-ilo)bifenil-2-ilo]propionato de etilo
21j		3-[4-metoxi-3'-metil-4'-(piridin-3-ilo)bifenil-2-ilo]propionato de etilo

21k		3-[3'-(fluorometil)-4-metoxi-4'-(piridin-3-ilo)bifenil-2-ilo]propionato de etilo
21l		3-[3'-(difluorometil)-4-metoxi-4'-(piridin-3-ilo)bifenil-2-ilo]propionato de etilo
22a		ácido 3-[2'-(hidroximetil)-4''-metoxi-3-metil-(1,1';4',1''terfenil-2''-ilo]propiónico
22b		ácido 3-[4''-metoxi-3,2'-dimetil-(1,1';4',1''terfenil-2''-ilo]propiónico (este compuesto también está descrito como compuesto de la fórmula (V) en este documento)
22b'		Anión de una sal del compuesto de fórmula VI.
22c		ácido 3-[2'-(fluorometil)-4''-metoxi-3-metil-(1,1';4',1''terfenil-2''-ilo]propiónico

22d		ácido 3-[2'-(difluorometil)-4''-metoxi-3-metil-(1,1';4',1''terfenil-2''-ilo]propiónico
22e		3-[2'-(hidroximetil)-4''-metoxi-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1''terfenil-2''-ilo]propiónico ácido
22f		ácido 3-[2'-metil-4''-metoxi-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1''terfenil-2''-il]propiónico
22g		3-[2'-(fluorometil)-4''-metoxi-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1''terfenil-2''-il]propiónico ácido
22h		3-[2'-(difluorometil)-4''-metoxi-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1''terfenil-2''-ilo]propiónico ácido
22i		ácido 3-[3'-(hidroximetil)-4'-metoxi-4'-(piridin-3-ilo)-bifenil-2-ilo]propiónico

22j		ácido 3-[4-metoxi-3'-metil-4'-(piridin-3-il)bifenil-2-il]propiónico
22k		ácido 3-[3'-(fluorometil)-4-metoxi-4'-(piridin-3-il)-bifenil-2-il]propiónico
22l		ácido 3-[3'-(difluorometil)-4-metoxi-4'-(piridin-3-ilo)-bifenil-2-ilo]propiónico
23a		3-[3,2'-dimetil-4"-propoxi-(1,1';4',1'')terfenil-2"-ilo]propionato de etilo
23b		3-[4"-etoxicarbonilmetoxi)-3,2'-dimetil-(1,1';4',1'')terfenil-2"-ilo]propionato de etilo
23c		3-[2'-metil-4"-propoxi-3-(trifluorometil)-1,1';4',1'')terfenil-2"-ilo]propionato de etilo
24a		ácido 3-[3,2'-dimetil-4"-propoxi-(1,1';4',1'')terfenil-2"-ilo]propiónico

24b		<p>ácido 3-[4''-(carboximetoxy)-3,2''-dimetil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il]propiónico</p>
24c		<p>ácido 3-[2''-metil-4''-propoxi-3-(trifluorometil)-(1,1';4',1'')terfenil-2''-ilo]propiónico</p>
28		<p>3-[3'-formil-4-metoxi-4''-(piridin-3-ilo)bifenil-2-ilo]propionato de etilo</p>
31		<p>3-[4,4''-dimetoxi-3,2''-dimetil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-ilo]propionato de etilo</p>
32		<p>ácido 3-[4,4''-dimetoxi-3,2''-dimetil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-ilo]propiónico</p>
38		<p>(<i>E</i>)-3-[4''-(benciloxi)-3-formil-2''-isopropil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il]acrilatos de etilo</p>
39		<p>3-[4''-hidroxi-2''-isopropil-3-metil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il]propionato de etilo</p>

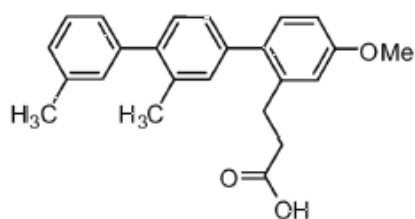
T55		ácido 3-[3-cloro-2'-metil-4,4''-dimetoxi-(1,1';4',1'')terfenil-2''-ilo]propiónico
T109a		(E)-3-[2'-(hydroxymethyl)-4''-methoxy-3-methyl-(1,1';4',1'')terphenyl-2''-yl]acrylic acid
T109b		Anión de una sal del compuesto de fórmula VIII.

La síntesis de estos compuestos, menos del compuesto T55, está descrita en la WO 2011/054530. La síntesis del compuesto T55 está descrita en la WO2014/006020. La síntesis del compuesto T109 está dentro de la habilidad normal del experto en la materia. Una posibilidad de síntesis del compuesto T109 es análoga a la síntesis del compuesto 22a de la Tabla 2. En lugar de preparar la cadena -C-C-COOH del resto R₃, se prepara la cadena -C=C-COOH del resto R₃. El experto sabe como preparar este resto alternativo de R₃, mediante una reacción de insaturación de una cadena hidrocarbonada

5

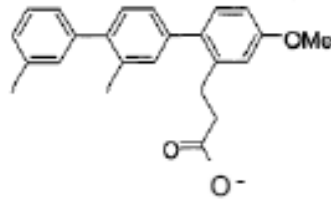
10

La presente invención se dirige también preferentemente a un compuesto que tiene la fórmula (V), o una sal del mismo



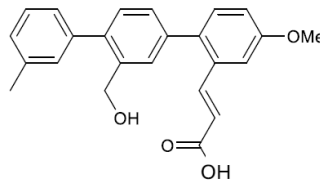
(V)

15 y/o a un compuesto que tiene la fórmula (VI), o una sal del mismo



(VI).

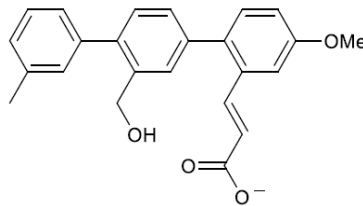
La presente invención se dirige también preferentemente a un compuesto que tiene la fórmula (VII), o una sal del mismo



5

(VII) y/o

a un compuesto que tiene la fórmula (VIII), o una sal del mismo.



(VIII).

10

La presente invención también engloba preferentemente que los compuestos cuyo uso aquí se describe son una sal de los compuestos inhibidores de GPBP1 de fórmulas: (I) a (VIII). Notablemente, las sales aquí descritas no se producen por razones puramente farmacéuticas. Es decir, las sales aquí descritas se preparan únicamente con vistas al efecto terapéutico en el tratamiento del SDRA. La preparación de las sales no es para mejorar sus prestaciones galénicas (estabilidad, solubilidad, etc...).

15

La elección de la sal sódica de T12 como favorita emerge de una observación que no es obvia. T12 se transporta en plasma unido a la albúmina como si fuera un ácido graso. En efecto en su estructura hay un polo hidrofóbico donde encontramos dos metilos y dos fenilos, y un polo hidrofílico donde encontramos el tercer anillo fenilo con dos sustituyentes un carboxilato (propionato) y un grupo metoxi. Por ese motivo se decidió llevar a cabo “una saponificación de la grasa” con sosa cáustica y obtener un jabón que permitiera distribuir el principio activo por cualquier célula/tejido, a través de la

20

membranas biológicas.

El término “sales” se refiere a las sales de adición de ácidos no tóxicas, inorgánicas y orgánicas, de los compuestos de la presente invención. Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos. En general el experto de la materia sabe cómo obtener sales de un compuesto. Por ejemplo, Gupta et al. (2018) “Salts of Therapeutic Agents: Chemical, Physicochemical, and Biological Considerations” *Molecules* 23, 1719 describe qué contraión puede ser una opción para la preparación de una sal de un compuesto. La publicación Sadeque Hossain Mithu et al. (2021) “Advance Methodologies for Pharmaceutical Salt Synthesis” *Cryst. Growth Des.* 2021, 21, 2, 1358–1374 explica que técnicas el experto puede utilizar para preparar una sal de un compuesto. Por ejemplo, el experto de la materia puede preparar una sal de un compuesto vía la evaporación de disolventes, la cristalización en solución, molienda pura, molienda asistida por líquidos, el “slurrying”, el “comelting” y la digestión de vapor. Otros métodos incluyen la sonicación, la sublimación, la digestión de vapor y el uso de dióxido de carbono supercrítico. Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y aislando la sal así formada.

Una sal del compuesto de fórmula (V) aquí descrito se puede preparar suspendiendo el sólido del compuesto de fórmula (V) en 1 equivalente de solución de NaOH 0,2 M y agitando a temperatura ambiente hasta que la mezcla se volvió transparente. La solución se liofilizó y el polvo resultante se almacenó en un desecador para obtener la sal sódica del compuesto (V) (compuesto de fórmula (VI)). Otras sales parecidas pueden prepararse de forma análoga.

No obstante, la preparación de una sal no garantiza que la sal del compuesto vaya a tener un efecto terapéutico. El efecto terapéutico de una sal tiene que ser testado aparte. En las figuras 11, 12, 13 y 14 y en los ejemplos correspondientes se describe un ejemplo de cómo puede verificarse que un compuesto tiene un efecto terapéutico.

La presente invención engloba que compuestos aquí descritos en forma de una sal en que el compuesto de fórmula (I) a (VIII), es el anión de la sal y el catión de la sal se selecciona del grupo que consiste en: aluminio, arginina benzatina, calcio,

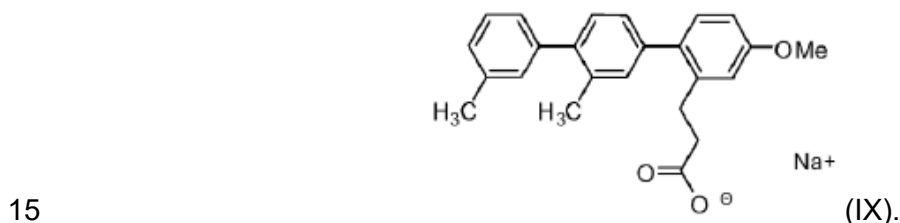
cloroprocaína, colina, dietanolamina, etanolamina, etilendiamina, lisina, magnesio, histidina, litio, meglumina, potasio, procaína, sodio, trietilamina, cobre y zinc. La presente invención también comprende que los compuestos aquí descritos son una sal, en que el compuesto es el anión y el catión de la sal se selecciona del grupo que consiste

5 en: calcio, magnesio, litio, potasio, sodio, trietilamina y zinc. Preferentemente las sales de los compuestos aquí descritos son una combinación del compuesto de la invención de fórmula (I) a (VIII), con un metal alcalino o alcalinotérreo.

La presente invención engloba compuestos aquí descritos en forma de sal en que el

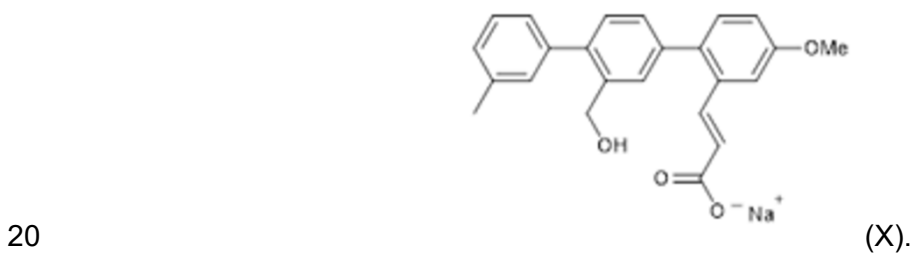
10 compuesto de fórmula (I) a (VIII), es el anión de la sal y el catión de la sal se selecciona del grupo que consiste en: cobre, calcio, litio, potasio, sodio y zinc; preferentemente, sodio, cobre y zinc.

Preferentemente, la presente invención se refiere a una sal sódica de fórmula (IX)



Preferentemente, la presente invención se refiere también a una sal sódica de fórmula

(X)



En los casos que el compuesto de la invención de fórmula (I) a (VIII), aquí descrito es el catión de la sal, el anión de la sal se puede seleccionar del grupo que consiste en:

25 acetatos, aspartatos, bencenosulfonatos, benzoatos, besilato, bicarbonatos, bitartratos, bromuros, camsilato, carbonatos, cloruros, citratos, decanoatos, edetate, esilatos, fumaratos, gluceptato, gluconatos, glutamatos, glicolatos, hexanoatos, hidroxinaftoatos,

yoduros, isetionatos, lactatos, lactobionatos, malatos, maleatos, mandelato, mesilatos, sulfatos de metilo, mucate, napsilatos nitratos, octanoatos, oleatos, pamoato, pantotenatos, fosfatos, poligalacturonatos, propionatos, salicilatos, estearatos, acetatos succinato, sulfatos, tartratos, teoclate y tosيلاتos.

5

El tratamiento de un paciente COVID-19 con SDRA con un inhibidor de GPBP1, concretamente con el compuesto de la invención de fórmula (VI), se asocia a una rápida reducción de la matriz colagenosa y a re-epitelización de las paredes alveolares. Además, el tratamiento con el compuesto de la invención de fórmula (VI) se asocia a una completa ausencia de COL4A3 en los neumocitos re-epitelizados y a una MBA compuesta por finas estructuras de COL4A3 y COL4A1, íntimamente fusionadas. Así, mientras que en el paciente que no ha recibido el compuesto de fórmula (VI), COL4A3 es intracelular, en el paciente que recibió el tratamiento, COL4A3 se encuentra ensamblado en la MBA y también ocupando la luz alveolar.

15

En las estructuras alveolares conservadas, una MBA tosca de naturaleza endotelial (COL4A1) en el paciente no tratado contrasta con una MBA fina con COL4A3 y COL4A1 en el paciente que ha recibido el tratamiento. El tratamiento con el compuesto de la invención de fórmula (VI) induce la expresión de COL4A5 en la MBA, pero no su liberación a la luz alveolar. El tratamiento con el compuesto de la invención de fórmula (VI) también se asocia a un retroceso en los niveles plasmáticos de marcadores inflamatorios y de daño alveolar.

20

En síntesis, la administración de un compuesto según la invención, de fórmula (VI), se asocia a un retroceso del proceso inflamatorio, revelando que es el primer tratamiento específico contra el daño alveolar difuso (DAD) que causa la inflamación en un SDRA de origen infeccioso (p.ej. SARS-CoV-2), desplazando de este modo las terapias genéricas existentes en el estado de la técnica a base de antibióticos y corticoides, no exentas de toxicidad que se administran a estos pacientes para controlar el estado de hiper-inflamación y que presentan un estado general comprometido.

30

Los inventores encontraron las mismas reacciones al respecto de la expresión de GPBP1 y de los componentes de la MBA en pacientes con sepsis y SDRA. En particular, hay un incremento en los niveles de GPBP1 circulante que se asocia a una disociación de la MBA en pacientes con sepsis y SDRA. Los pacientes con SDRA de origen séptico

35

no-COVID-19 también mostraban una sobreexpresión de GPBP1 en el alveolo y disociación de la MBA.

5 Por lo tanto, los mecanismos observados en pacientes con COVID19 y SDRA son los mismos que en pacientes con sepsis y SDRA. Esto significa que estos mecanismos observados son comunes en SDRA y no se deben a condiciones subyacentes como COVID19 o sepsis. En consecuencia, el uso de los compuestos, tal como se describe en el presente documento, en particular el uso del compuesto de la invención de fórmula (VI), son eficaces en el tratamiento del SDRA, independientemente de la enfermedad
10 subyacente o de su origen.

Tal como se utiliza en el presente documento, “tratar” o “tratamiento” significa administrar un compuesto de la invención, tal y como se describe en el presente documento, preferiblemente como medicamento, a un sujeto que padece una
15 enfermedad y necesita aliviar o mejorar los síntomas de dicha enfermedad. Del mismo modo, se incluye la administración de uno o más compuestos de la invención, como los descritos en el presente documento, preferiblemente como medicamentos, a un paciente que sufre de SDRA, para aliviar y mejorar los síntomas de dichas enfermedades.

20

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es un tipo de insuficiencia respiratoria (pulmonar) con concentraciones de oxígeno sanguíneo demasiado bajas que está causada por un daño alveolar difuso (DAD). El síndrome de dificultad respiratoria aguda se divide en tres categorías: leve, moderado y grave. Las
25 características de estas categorías figuran en la Tabla 1.

Tabla1

Categoría de SDRA	Oxigenación
Leve	200 mm Hg < PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 300 mm Hg* with PEEP or CPAP ≥ 5 cm H ₂ O
Moderado	100 mm Hg < PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 200 mm Hg with PEEP ≥ 5 cm H ₂ O
Grave	PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 100 mm Hg with PEEP ≥ 5 cm H ₂ O
<i>Criterios clínicos</i>	
Momento	Aparición en la semana siguiente a la lesión conocida o a la aparición o empeoramiento de los síntomas respiratorios
Diagnóstico por imagen (radiografía o TC de tórax)	Opacidades bilaterales no explicadas completamente por derrames, colapso lobar o pulmonar, o nódulos
Origen del edema	Insuficiencia respiratoria no explicada totalmente por insuficiencia cardiaca o sobrecarga de líquidos

* PaO₂ en mm Hg; FIO₂ en fracción decimal (p. ej., 0,5).

SDRA = síndrome de distrés respiratorio agudo; CPAP = presión positiva continua en las vías respiratorias; FIO₂ = fracción de oxígeno inspirado; PaO₂ = presión parcial de oxígeno arterial; PEEP = presión positiva al final de la espiración.

El experto en la materia sabe cómo medir niveles de oxígeno. Por ejemplo, el nivel de oxígeno en sangre puede medirse utilizando un sensor colocado en un dedo de la mano o en el lóbulo de una oreja, un método denominado oximetría. La concentración de oxígeno (junto con la de dióxido de carbono) en sangre también se puede medir a partir del análisis de una muestra de sangre extraída de una arteria (medición de gases en sangre arterial).

El experto conoce y pone en práctica otros criterios clínicos para diagnosticar SDRA. Estos criterios clínicos incluyen, por ejemplo, (a) una aparición en el plazo de 1 semana de una lesión conocida o de síntomas respiratorios nuevos o que empeoran, (b) opacidades bilaterales que no se explican totalmente por derrames, colapso lobar o pulmonar, o nódulos (tomografía computarizada o radiografía de tórax) o (c) origen de edema como insuficiencia respiratoria que no se explica totalmente por insuficiencia cardiaca o sobrecarga de líquidos.

Se sabe que el SDRA, tal y como se describe en el presente documento, es consecuencia de otras patologías. Estas patologías son conocidas por los expertos y, entre otras cosas, se describen en el Manual Merck con el término “SDRA”. Por lo tanto, el SDRA, tal y como se describe en el presente documento, puede ser consecuencia:

5 de una transfusión masiva de sangre (p. ej., > 15 unidades), de un trasplante de médula ósea, de quemaduras, de un bypass cardiopulmonar, de una sobredosis o de toxicidad de/a fármacos (p. ej., aspirina, cocaína, opiáceos, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos), de un edema pulmonar neurogénico debido a ictus, de convulsiones, de un traumatismo craneal, de anoxia, de preeclampsia, de un aborto séptico, de un contraste

10 radiográfico (poco frecuente), de inhalación de gases irritantes, de una embolia de líquido amniótico, de sepsis, de un traumatismo con shock hipovolémico prolongado, de una pancreatitis, de aspiración ácida, de una neumonía, de una hemorragia alveolar difusa, de una contusión pulmonar, de un ahogamiento, de un trasplante de pulmón o de una embolia grasa. La invención describe que el SDRA se desarrolle,

15 preferentemente como consecuencia de aspiración ácida, de neumonía, de sepsis, de traumatismo con shock o de infección con SARS-CoV2 (COVID 19). Preferiblemente, el SDRA se desarrolla como consecuencia de infección con SARS-CoV-2 (COVID 19), de neumonía o de sepsis.

20 El SDRA puede ser de corta evolución (aquella en la que predominan las fases descamativa y exudativa del DAD), o de larga evolución (aquella cuando predomina la fase reparativa del DAD). Preferentemente es de larga evolución.

El daño alveolar difuso (DAD) es una señal de identidad histológica del SDRA. El DAD

25 es conocido por el experto e inter descrito en la publicación Katzenstein et al. (1976) “Diffuse Alveolar Damage-The Role of Oxygen, Shock, and Related Factors” American Journal of Pathology, vol. 85, no. 1, pp. 210–228. Normalmente, DAD incluye una lesión endotelial y de las células de revestimiento alveolar (neumocitos) que se desprenden de la pared alveolar formando membranas hialinas características que se acumulan en

30 lesiones exudativas obliterantes y, en algunos casos, evoluciona hacia una fibrosis intersticial extensa. Métodos para detectar el DAD también se describen en las figuras y ejemplos.

Un tratamiento del SDRA también puede incluir la mejora del estado de salud de un

35 paciente que padece la enfermedad respectiva en comparación con el estado de salud

antes de iniciar el tratamiento. Al respecto del SDRA eso podría traducirse en que el paciente tiene una mejora al respecto de la oxigenación según lo que se muestra en la Tabla 1 anterior.

5 La presente invención engloba que el tratamiento con los compuestos de la invención, tal y como se describe en el presente documento, resulta en una reducción de la matriz colagenosa en las vías respiratorias en comparación con la matriz colagenosa presente en las vías respiratorias antes del tratamiento. El experto en la materia conoce métodos para estudiar la matriz colagenosa. Algunos de dichos métodos se describen en las
10 figuras y ejemplos del presente documento.

La presente invención engloba que el tratamiento con los compuestos de la invención, tal y como se describe en el presente documento, resulta en una re-epitelización de las paredes alveolares en comparación con la epitelización presente antes del tratamiento.
15 El experto en la materia conoce métodos para estudiar la re-epitelización de las paredes alveolares. Algunos de dichos métodos se describen en las figuras y ejemplos del presente documento.

La presente invención abarca que el tratamiento con los compuestos de la invención, tal
20 y como se describe en el presente documento, resulta en ausencia o reducción de la expresión de COL4A3 en los neumocitos re-epitelizados en comparación con la expresión de COL4A3 en los neumocitos, presente antes del tratamiento. El experto en la materia conoce métodos para medir la expresión de COL4A3. Algunos de dichos métodos se describen en las figuras y ejemplos del presente documento.

25 La presente invención incluye que el tratamiento con los compuestos de la invención, tal como se describe en el presente documento, resulta en una MBA compuesta por COL4A3 y COL4A1, en comparación con una MBA de naturaleza predominante endotelial (COL4A1), presente antes del tratamiento. El experto en la materia conoce
30 métodos para estudiar la expresión de COL4A3 y COL4A1. Algunos de dichos métodos se describen en las figuras y ejemplos del presente documento.

La presente invención comprende que el tratamiento con los compuestos de la invención, tal como se describe en el presente documento, resulta en una expresión de
35 COL4A3 más extracelular en la MBA y en la luz alveolar, en comparación con la

expresión de COL4A3 que es más intracelular antes del comienzo del tratamiento.

La presente invención engloba que el tratamiento con los compuestos de la invención, tal y como se describe en el presente documento, aumenta la expresión extracelular de COL4A5 en la MBA en comparación con la expresión intracelular de COL4A5 presente en los neumocitos antes del comienzo del tratamiento. El experto en la materia conoce métodos para estudiar la expresión de COL4A5. Algunos de dichos métodos se describen en las figuras y ejemplos del presente documento.

La presente invención abarca que el tratamiento con los compuestos de la invención, tal y como se describe en el presente documento, reduce los niveles plasmáticos de marcadores inflamatorios y de daño alveolar en las vías respiratorias en comparación con los niveles plasmáticos de marcadores inflamatorios y de daño alveolar en las vías respiratorias presente antes del comienzo del tratamiento. Por ejemplo, los marcadores inflamatorios pueden ser interleucinas inflamatorias 6 y 10 (IL-6 e IL-10). Un marcador de daño alveolar, por ejemplo, puede ser la proteína de 16 kDa derivada de las células clara (CC16). El experto en la materia conoce métodos para medir los niveles plasmáticos de marcadores inflamatorios y de daño alveolar en las vías respiratorias. Alguno de dichos métodos está divulgado en los ejemplos y las figuras del presente documento.

Notablemente, los compuestos de la invención, tal y como se describen en el presente documento, son inhibidores de GPBP1. Estos inhibidores de GPBP1 se describen, entre otros, en los documentos WO 2011/054530, WO2014/006020, WO 2015/044352 y WO2016/107906. En estos documentos también y, en particular, en WO2011/054530, WO 2014/006020 y US 9066938, se describe la síntesis de estos compuestos inhibidores de GPBP1 y métodos para determinar si un determinado compuesto es un inhibidor de GPBP1, o no.

Un inhibidor de GPBP1, tal y como se define en el presente documento, es un compuesto que reduce o bloquea la actividad quinasa de GPBP1. El inhibidor puede conseguir este efecto reduciendo la eficacia de GPBP1 para realizar su función celular. Un inhibidor puede reducir o disminuir la función/actividad de la proteína GPBP1 en un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o más en comparación con la función/actividad de la GPBP1 sin la adición del inhibidor. Se produce un bloqueo de la

función/actividad de la proteína GPBP1 cuando la función de GBP1 se inhibe en un 100 % en comparación con la actividad de GBP1 sin la adición del inhibidor.

El término “halo” o “halógeno” como se usa aquí, significa -Cl, -Br, -I o -F.
5 Preferentemente el halógeno es Cl o F.

El término “alquilo”, tal como se utiliza en el presente documento, significa un hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, a menos que se especifique lo contrario. Ejemplos representativos de alquilo incluyen,
10 pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo. Cuando un grupo “alquilo” es un grupo de enlace entre otras dos fracciones, también puede ser una cadena recta o ramificada. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CHC(CH₃)-
15 o -CH₂CH(CH₂CH₃)CH₂-.

Se describe aquí que la cadena de -C-C-C incluye hidrógenos y así puede aparecer alternativamente como -CH₂-CH₂-CH₃. Del mismo modo, las cadenas -C=C- significan -CH=CH-. El experto sabe que en estas cadenas de carbono hay hidrógenos y así
20 lee/comprende su presencia también cuando no se indican específicamente.

El término “alqueno”, tal como se utiliza en el presente documento, significa un hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contiene de 2 a 10 carbonos, a menos que se especifique otra cosa, y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Ejemplos representativos de alqueno incluyen, pero no se limitan a, etenilo,
25 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 5 2-metil-1-heptenilo, 3-decenilo y 3,7-dimetil-2,6-dienilo.

El término “alquileno” se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una “cadena de alquileno”
30 es un grupo polimetileno, es decir, -(CH₂)_n-, en el que n es un número entero positivo, preferentemente de uno a 20 seis, de uno a cuatro, de uno a tres, de uno a dos o de dos a tres. Una cadena de alquileno sustituido es un grupo polimetileno en el que uno o más átomos de hidrógeno metileno se sustituidos por un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los descritos a continuación para un grupo alifático sustituido. Una
35 cadena alquilénica también puede estar sustituida en una o más posiciones con un

grupo alifático o un grupo alifático sustituido.

El término "alquinilo", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo hidrocarburo de cadena recta o ramificada hidrocarburo de cadena recta o ramificada
5 que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. Ejemplos representativos de alquinilo incluyen, pero no se limitan a, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butilo, 2-pentilo y 1-butilo.

Los términos "haloalquilo", "haloalquenilo" y "haloalcoxi" se refieren a un grupo alquilo, alquenilo o alcoxi, según el caso, que está sustituido con uno o más átomos de
10 halógeno. El halógeno se sitúa preferentemente al final de la cadena carbonada. Por ejemplo, el haloalquilo puede ser una cadena de C₁-C₆ alquilo, preferiblemente C₁-C₂ alquilo con uno o dos halógenos, preferiblemente F. Por lo tanto, la invención engloba el haloalquilo -CH₂-F y -CF₃.

El término "alcoxi", tal como se utiliza en el presente documento, significa un grupo alquilo, tal como se define en el presente documento, unido a la molécula madre a través de un átomo de oxígeno. Ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan
15 a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi y hexiloxi. Ejemplos del alcoxi incluyen -O-C-C-CH₂, -O-C-CH₂ y -OCH₃.

El término "arilo", tal como se utiliza en el presente documento, significa un fenilo (por ejemplo, arilo monocíclico), o un sistema de anillo bicíclico que contiene al menos un anillo de fenilo o un anillo bicíclico aromático que contenga sólo átomos de carbono en
25 el sistema de anillos bicíclicos aromáticos. El arilo bicíclico puede ser azulenilo naftilo, o un fenilo fusionado a un cicloalquilo monocíclico, un cicloalquenilo monocíclico, o un heterociclilo monocíclico. El arilo bicíclico está unido a la molécula madre a través de cualquier átomo de carbono contenido en la porción fenilo del sistema bicíclico, o cualquier átomo de carbono con el anillo de naftilo o azulenilo. Las porciones
30 monocíclicas fusionadas de cicloalquilo o monocíclico heterocíclicas del arilo bicíclico están opcionalmente sustituidas con uno o dos grupos oxo y/o grupos tio. Ejemplos representativos de los arilos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a azulenilo, naftilo, dihidroinden-1-ilo, dihidroinden-2-ilo, dihidroinden-3-ilo, dihidroinden-4-ilo, 2,3-dihidroindol-4-ilo, 2,3-dihidroindol-5-ilo, 2,3-dihidroindol-6-ilo, 2,3-dihidroindol-7-ilo,
35 inden-1-ilo, inden-2-ilo, inden-3-ilo, inden-4-ilo, dihidronaftaleno-2-ilo, dihidronaftaleno-

3-ilo, dihidronaftaleno-4-ilo, dihidronaftaleno-1-ilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo, 2,3-dihidrobenzofurano-4-ilo, 2,3-dihidrobenzofurano-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofurano-6-ilo, 2,3-dihidrobenzofurano-7-ilo, benzo[d] [1,3] dioxol-4-ilo, benzo[d] [1,3] dioxol-5-ilo, 2H-cromo-2-on-5-ilo, 2H-cromo-2-on-6-ilo, 2H-cromo-2-on-7-ilo, 2H-cromo-2-on-8-ilo, isoindolina-1,3-dion-4-ilo, isoindolina-1,3-dion-5-ilo, inden-1-on-4-ilo, inden-1-on-5-ilo, inden-1-on-6-ilo, inden-1-on-7-ilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4] dioxan-5-ilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4] dioxan-6-ilo, 2Hbenzo[b][1,4]oxazin3(4H)-on-5-ilo, 2H-benzo[b][1,4]oxazin3(4H)-on-6-ilo, 2H-benzo[b][1,4]oxazin3(4H)-on-7-ilo, 2H-benzo[b][1,4]oxazin3(4H)-on-8-ilo, benzo[d]oxazin-2(3H)-on-5-ilo, benzo[d]oxazin-2(3H)-on-6-ilo, benzo[d]oxazin-2(3H)-on-7-ilo, benzo[d]oxazin-2(3H)-on-8-ilo, quinazolin-4(3H)-on-5-ilo, quinazolin-4(3H)-on-6-ilo, quinazolin-4(3H)-on-7-ilo, quinazolin-4(3H)-on-8-ilo, quinoxalin-2(1H)-on-5-ilo, quinoxalin-2(1H)-on-6-ilo, quinoxalin-2(1H)-on-7-ilo, quinoxalin-2(1H)-on-8-ilo, benzo[d]tiazol-2(3H)-on-4-ilo, benzo[d]tiazol-2(3H)-on-5-ilo, benzo[d]tiazol-2(3H)-on-6-ilo, y, benzo[d]tiazol-2(3H)-on-7-ilo. En ciertas realizaciones, el arilo bicíclico es (i) naftilo o (ii) un anillo de fenilo fusionado a un cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, a un cicloalquenilo monocíclico de 5 o 6 miembros o a un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en el que el cicloalquilo fusionado, cicloalquenilo y heterociclilo fusionados están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos que son independientemente oxo o tio.

El término “heteroarilo”, tal como se utiliza en el presente documento, significa un heteroarilo monocíclico o un sistema de anillos bicíclicos que contiene al menos un anillo heteroaromático. El heteroarilo monocíclico puede ser un anillo de 5 o 6 miembros. El anillo de 5 miembros consta de dos dobles enlaces y uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno y opcionalmente un átomo de oxígeno o azufre. El anillo de 6 miembros consta de tres dobles enlaces y uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno. El heteroarilo de 5 o 6 miembros está conectado a la molécula madre a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido en el heteroarilo. Ejemplos representativos de heteroarilo monocíclico incluyen, pero no se limitan a, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo y triazinilo. El heteroarilo heteroarilo bicíclico consiste en un heteroarilo monocíclico fusionado con un fenilo, un cicloalquilo monocíclico, un cicloalquenilo monocíclico, un heterociclilo monocíclico o un heteroarilo monocíclico. El cicloalquilo o heterociclilo

fusionado del grupo heteroarilo bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son independientemente oxo o tio. Cuando el heteroarilo bicíclico contiene un anillo fusionado de cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo, entonces el grupo heteroarilo bicíclico está conectado a la molécula madre a través de cualquier átomo de carbono o nitrógeno contenido en la porción de heteroarilo monocíclico del sistema de anillo bicíclico. Cuando el heteroarilo bicíclico es un heteroarilo monocíclico fusionado a un anillo benzoico, entonces el grupo heteroarilo bicíclico está conectado a la molécula madre a través de cualquier átomo de carbono o átomo de nitrógeno dentro del sistema de anillo bicíclico. Ejemplos representativos de heteroarilo heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxadiazolilo, benzoxatiadiazolilo, benzotiazolilo, cinolinilo, 5,6-dihidroquinolin-2-ilo, 5,6-dihidroisoquinolin-1-ilo, furopiridinil, indazolil, indolil, isoquinolinil, naftiridinil, quinolinilo, purinilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-4-ilo, 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-1-il, tienopiridinil, 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, y 6, 7-dihidrobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-4(5H)-onilo. En ciertas realizaciones, el heteroarilo bicíclico fusionado es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros heteroarilo fusionado a un anillo de fenilo, un cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un anillo de 6 miembros, un cicloalquenilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros o un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros donde los grupos cicloalquilo, cicloalquenilo y heterociclilo fusionados heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos que son independientemente oxo o tio.

El término (C₀-C₆)carbonilo es un grupo en cual el átomo de carbono está doblemente unido a un átomo de oxígeno. Es común a varias clases de compuestos orgánicos (aldehídos, cetonas, etc.). Por lo tanto, el carbonilo puede tener la fórmula RCH=O, o RR'C=O. La invención abarca que (C₀-C₆)carbonilo es un carbonilo en cual el oxígeno está al final de la cadena de los carbohidratos (aldehído). Por ejemplo, el (C₁-C₆)carbonilo puede tener la fórmula -C=O o -C-C=O. Por lo tanto, el termino (C₀-C₆)carbonilo en algunas realizaciones puede referirse a formil(C₀-C₆). Si el carbonilo o formil es C₀, eso quiere decir, que el carbonilo/formil está unido directamente al sistema de anillos.

El término benciloxi como aquí se ha usado preferentemente se refiere a un grupo fenoxi.

La presente invención se refiere también a una composición para uso en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda, que comprende uno, dos, tres, cuatro o más compuestos de la invención, tal y como los descritos en este documento.

5 Un tratamiento como el descrito en este documento se refiere a la administración de al menos un compuesto de la invención, tal y como los aquí descritos en el presente documento. Notablemente, los compuestos de la invención aquí descritos para administración incluyen sales, formas zwitteriónicas, ésteres, amidas y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos que sean, dentro del alcance de un juicio
10 médico sensato, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de los pacientes, sin presentar toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica, o similares y que sean proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable, así como eficaces para el uso previsto.

15 Ejemplos de ésteres farmacéuticamente aceptables y no tóxicos de los compuestos de la invención incluyen: ésteres alquílicos C₁-C₆, en los que el grupo alquilo es un grupo recto o ramificado, sustituido o sustituido o no sustituido; ésteres de cicloalquilo C₅-C₇; así como ésteres de arilalquilo, tales como bencilo y trifenilmetilo. Se prefieren los ésteres de alquilo C₁-C₄, como el metilo, el etilo, el 2,2,2-tricloroetilo y el terc-butilo. Los
20 ésteres de los compuestos de la presente invención pueden prepararse según métodos convencionales.

Ejemplos de amidas farmacéuticamente aceptables y no tóxicas, incluyen las amidas derivadas de amoníaco, aminas de alquilo primario C₁-C₆ y amidas de alquilo primario
25 C₁-C₆, aminas dialquil secundarias C₁-C₆, en las que los grupos alquilo son lineales o ramificados. En el caso de las aminas secundarias, la amina también puede tener la forma de un heterociclo de 5 o 6 que contenga un átomo de nitrógeno. Las amidas derivadas del amoníaco, los alquilos C₁-C₃ y las aminas secundarias dialquil C₁-C₂, son las amidas preferidas de acuerdo con la invención. Las amidas de los compuestos de la
30 invención pueden prepararse según métodos convencionales.

El término “profármaco” se refiere a compuestos que se transforman rápidamente *in vivo* para producir el compuesto original de las fórmulas anteriores, por ejemplo, por hidrólisis en sangre. La publicación Markovic et al. (2020) “Prodrugs for Improved Drug Delivery: Lessons Learned from Recently Developed and Marketed Products” Pharmaceuticals.
35

2020;12(11):1031 presenta un breve resumen del concepto de profármaco, clasificaciones, desarrollos recientes y aplicaciones clínicas.

5 La presente invención incluye también a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda, que comprende uno, dos, tres, cuatro o más compuestos según la invención, tal y como los descritos en este documento.

10 Las composiciones farmacéuticas preferidas son las que comprenden uno o más compuestos de la invención, como los descritos en este documento y al menos un portador, disolvente, adyuvante y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

15 Para su administración, los compuestos de la invención se combinan normalmente con uno o más adyuvantes apropiados para la vía de administración indicada. Los compuestos pueden mezclarse con lactosa, sacarosa, almidón en polvo, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ácido esteárico, talco, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales sódicas y cálcicas de los ácidos fosfórico y sulfúrico, acacia, gelatina, alginato sódico, polivinilpirrolidina y/o alcohol polivinílico, y comprimidos o encapsulados para su administración convencional.

20 Adicional o alternativamente, los compuestos de la invención pueden administrarse como único agente farmacéutico activo, o pueden utilizarse en combinación con uno o más compuestos útiles para llevar a cabo los métodos/usos de la invención. Cuando se administran como combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse como
25 composiciones separadas que se administran al mismo tiempo o en momentos diferentes, o pueden administrarse también como una única composición.

Los compuestos pueden presentarse en forma sólida (incluidos gránulos polvos o supositorios) o en forma líquida (por ejemplo, soluciones, suspensiones o emulsiones).
30 Los compuestos de la invención pueden aplicarse en una variedad de soluciones y pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales como la esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, como conservantes, estabilizantes, humectantes, emulsionantes, tampones, etc.

35 Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral, tópica

parenteralmente, por inhalación o pulverización o rectalmente. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral, tópica parenteralmente, por inhalación o pulverización o rectalmente en formulaciones de unidades de dosificación que contengan portadores, adyuvantes y vehículos no tóxicos farmacéuticamente y vehículos. Así, los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral.

El término “parenteral”, tal como se utiliza en el presente documento, incluye la vía percutánea, subcutánea, intravascular (por ejemplo, intravenosa), intramuscular o intratecal.

Además, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable. Uno o más compuestos de la invención pueden estar presentes en asociación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables no tóxicos y/o diluyentes y/o adyuvantes, y si se desea otros ingredientes activos.

Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la invención pueden presentarse en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires.

Las composiciones destinadas al uso oral pueden prepararse según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones palatables.

Los comprimidos contienen el principio activo mezclado con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes granulantes y desintegrantes, como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, como almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o recubiertos mediante

técnicas conocidas. En algunos casos, dichos recubrimientos pueden prepararse mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material retardante como el monosterato de glicerilo o el diestearato de glicerilo.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidropropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido natural, por ejemplo, la lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena, por ejemplo, el heptadecaetilenooxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, como el monooleato de sorbitol polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol anhídridos, por ejemplo el monooleato de sorbitán polietileno. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, etil, o npropil p-hidroxibenzoato, uno o más colorantes, uno o más aromatizantes y uno o más edulcorantes como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo los principios activos en un aceite vegetal, como el aceite de arachis, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral como la parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse edulcorantes y aromatizantes para obtener preparados orales palatables. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante, como el ácido ascórbico.

Polvos dispersables y gránulos adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes o agentes de suspensión adecuados son ejemplo los ya mencionados anteriormente. Excipientes adicionales, por

ejemplo, edulcorantes, aromatizantes y colorantes pueden estar presentes también.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden presentarse en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal o un aceite
5 mineral o mezclas de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas naturales, por ejemplo, goma acacia o goma tragacanto, fosfátidos naturales, por ejemplo, soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, anhídridos, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y productos de condensación
10 productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietilenado. Las emulsiones también pueden contener edulcorantes y aromatizantes.

Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol, glucosa o sacarosa. Tales también pueden contener un
15 demulcente, un conservante y agentes aromatizantes y aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de suspensión estéril inyectable acuosa u oleaginosa. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida, utilizando agentes dispersantes o humectantes y agentes de
20 suspensión adecuados que hayan demostrado ser eficaces en la dispersión o humectación. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable para los usos inyectables (administración parenteral), por ejemplo, como solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse son el
25 agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro sódico. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite fijo blando, incluidos los mono o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables se utilizan ácidos grasos como el ácido oleico de inyectables.

30

Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden administrarse en forma de supositorios, por ejemplo, para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperaturas ordinarias pero líquido
35 a la temperatura rectal y que, por tanto, se derrita en el recto para liberar el fármaco.

Tales materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por vía parenteral en un medio estéril. El fármaco, dependiendo del
5 vehículo y la concentración utilizados, puede estar suspendido o disuelto en el vehículo. Ventajosamente, pueden disolverse adyuvantes como anestésicos locales, conservantes y agentes taponadoras.

La presente invención se dirige también a un medicamento para uso en el tratamiento
10 del síndrome de dificultad respiratoria aguda que comprende uno, dos, tres, cuatro o más compuestos según la invención y tal y como figuran descritos en este documento.

La presente invención engloba también a un método para tratar el síndrome de dificultad respiratoria aguda en el que el método comprende administrar a un sujeto que lo
15 necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de uno, dos, tres, cuatro o más compuestos según la invención, tal y como los descritos en este documento.

La cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o de la composición farmacéutica según lo divulgado aquí puede variar por varios factores incluyendo, pero sin limitar la
20 actividad del compuesto: la estabilidad del compuesto dentro del cuerpo de los sujetos/los pacientes; la severidad de las condiciones patológicas que se tratan; el peso; la edad, etc., como resultará evidente para una persona experta en la materia. La cantidad del compuesto de la invención a administrar puede ajustarse a medida que los diversos factores cambien con el tiempo.

25 Los compuestos o composiciones farmacéuticas divulgados en este documento pueden administrarse en una dosis del orden de 0,01 mg a 50 mg por kilogramo de peso corporal y día. Más preferiblemente entre 0,1 mg y aproximadamente 50 mg por kilogramo de peso corporal por día, son útiles en el tratamiento de las condiciones aquí indicadas. La
30 cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales de soporte para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del sujeto/paciente tratado y el modo particular de administración.

También se prevé una dosis oral diaria de 0,1 mg/kg/día a 20 mg/kg/día, de 0,5
35 mg/kg/día a 10 mg/kg/día, de 0,5 mg/kg/día a 5 mg/kg/día y de 0,2 mg/kg/día a 3

mg/kg/día como 2 mg/kg/día.

Los compuestos o composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención, descritos en el presente documento, se administran a un sujeto o individuo
5 que lo necesite. El término sujeto puede significar un ser humano o un animal. El sujeto puede ser un vertebrado, más preferiblemente un mamífero, y más preferiblemente un ser humano.

El sujeto también puede ser un humano con una transfusión masiva de sangre (p. ej., >
10 15 unidades), trasplante de médula ósea, quemaduras, bypass cardiopulmonar, sobredosis o toxicidad de fármacos (p. ej., aspirina, cocaína, opiáceos, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos), edema pulmonar neurogénico debido a ictus, convulsiones, traumatismo craneal, anoxia, preeclampsia, aborto séptico, contraste radiográfico (poco frecuente), inhalación de gases irritantes, embolia de líquido amniótico, sepsis,
15 traumatismo con shock hipovolémico prolongado, pancreatitis, aspiración ácida, neumonía, hemorragia alveolar difusa, contusión pulmonar, ahogamiento, trasplante de pulmón, infección con SARS-CoV2 (COVID 19) o embolia grasa. Por lo tanto, el paciente a tratar puede ser, preferentemente, un sujeto con aspiración ácida, neumonía, sepsis, traumatismo con shock o infección con SARS-CoV2 (COVID 19). El sujeto puede ser un
20 sujeto con neumonía, sepsis o infección con SARS-CoV2 (COVID 19). El sujeto puede ser un sujeto con sepsis o infección con SARS-CoV2 (COVID 19).

La presente invención se refiere también a un uso de uno, dos, tres, cuatro o más compuestos de la invención, tal y como los descritos en este documento, para tratar el
25 síndrome de dificultad respiratoria aguda.

La presente invención se dirige también a un kit para tratar el síndrome de dificultad respiratoria aguda, kit compuesto por uno, dos, tres, cuatro o más compuestos de la invención, tal y como los descritos en este documento.

30

La presente invención se refiere también a una dosificación unitaria para tratar el síndrome de dificultad respiratoria aguda, que comprende el uso de uno, dos, tres, cuatro o más compuestos según la invención, tal y como los descritos en este documento.

35

La dosificación unitaria contiene generalmente entre 0,5 mg y 500 mg de principio activo. También se prevé una dosis oral diaria de 0,1 mg/kg/día a 20 mg/kg/día, de 0,5 mg/kg/día a 10 mg/kg/día, de 0,5 mg/kg/día a 5 mg/kg/día y de 0,2 mg/kg/día a 3 mg/kg/día como 2 mg/kg/día.

5

En el presente documento, las formas singulares “un”, “una” y “los” incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. “Y”, tal como se utiliza aquí, se usa indistintamente con “o” a menos que se indique expresamente lo contrario.

10 Todos los términos comunes a diferentes aspectos y realizaciones de la invención tienen el mismo significado, salvo que el contexto indique claramente lo contrario. A menos que el contexto indique claramente lo contrario, las realizaciones divulgadas para una realización de la invención pueden utilizarse también en otros aspectos de la invención, y en combinación con las realizaciones divulgadas en otros aspectos de la invención.

15

La presente invención también se describe mediante los siguientes ejemplos.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: *Análisis de inmunofluorescencia confocal (IFC) de la pared alveolar en un paciente COVID-19 con SDRA de corta evolución.*

20

La distribución e intensidad de fluorescencias en el paciente revela la falta de expresión de COL4A3 en la pared alveolar (componente epitelial de la MBA) y un engrosamiento del componente endotelial (COL4A1) que se organiza en estructuras toscas carentes de COL4A3 que eventualmente atrapan neumocitos en la pared alveolar. La gran cantidad de COL4A3 que se acumula dentro de la célula enmascara al núcleo que aparece en blanco (Figura 1).

25

En un paciente COVID-19 con SDRA de corta evolución era común encontrar depósitos lineales de GPBP1 en la vertiente epitelial de las paredes alveolares descamadas. GPBP1 se expresaba más en los neumocitos desprendidos que en los atrapados por COL4A1, pero aún más en las paredes desprovistas de neumocitos (flechas Figura 2). La distribución de fluorescencias revela que las dos proteínas (COL4A1 y GPBP1) están muy próximas, aunque no fusionadas, sugiriendo que los grandes agregados de GPBP1 que tapizan la vertiente epitelial de la MBA participan en la descamación de los neumocitos (Figura 2). La producción y caracterización de Mab e11-2 se describe en

35

Saus J, Revert F. Goodpasture antigen-binding protein and its detection Patent: PCT/EP2009/005258, WO 2010/009856.

5 En general para los estudios de inmunofluorescencia confocal aquí descritos en los ejemplos 1-3 se utilizó un microscopio confocal láser de luz blanca Leica TCS SP8 X y un objetivo HC PL APO CS2 40x/1,30 OIL, y las imágenes se capturaron secuencialmente con (nm) Ex: 495 /Em: 500-600 y Ex:595/Em: 600-770 para FITC y Texas Red, respectivamente.

10 **Ejemplo 2:** *Caracterización inmunohistoquímica (IHQ) de las lesiones descamativas en un paciente COVID-19 con SDRA.*

COL4A3 y GPBP1 se expresan intensamente en los neumocitos desprendidos y en la matriz que ocupa la luz alveolar. Para detectar COL4A3 utilizamos Mab 3, un Mab ampliamente caracterizado por nosotros que reconoce un epítipo conformacional solapante con el epítipo(s) de Goodpasture (Saus et al., 1988 *J Biol Chem.* **263**: 13374-80; Borza et al., 2000, *J Biol Chem.* **275**: 6030-37), y para detectar GPBP1 utilizamos Mab e11-2 que reconoce la isoforma de GPBP1 asociada a patogénesis (Revert *et al.* 2018. *Oncotarget.* **9**:11020-45) utilizando para ello procedimientos IHQ convencionales. En las muestras pulmonares que representaban el parénquima normal, Mab3 tiñó la MBA, el citoplasma y los núcleos de los neumocitos con morfología tipo2. En las muestras pulmonares del paciente COVID-19, los neumocitos desprendidos mostraban una reactividad Mab 3 alta y densa que a menudo enmascaraba los núcleos y las estructuras citoplasmáticas dando lugar a cordones de neumocitos con una tinción difusa que se asemeja a membranas hialinas. Mab e11-2 mostraba una ligera reactividad en los neumocitos y la MBA del parénquima pulmonar normal, pero teñía intensamente los neumocitos desprendidos replicando el patrón de tinción de Mab3, pero además teñía de forma difusa la matriz que ocupaba la luz alveolar (Figura 3).

30 **Ejemplo 3:** *Caracterización histoquímica e IHQ de las lesiones obliterantes en un paciente COVID-19.* Una densa matriz colagenosa oculta las estructuras intracelulares y a los neumocitos descamados en lesiones que obliteran la luz alveolar. Las imágenes de ristras de neumocitos tapizando una lesión sugiere que estas lesiones aumentan de tamaño conforme se desprenden los neumocitos y éstos sintetizan la matriz que los embebe y oculta (Figura 4).

35

Los neumocitos que tapizan las lesiones obliterantes expresan la nucleoproteína (N) de SARS-CoV-2 y acumulan COL4A3 y COL4A5. Los neumocitos que se descaman a la luz alveolar están infectados por SARS-CoV-2. Aunque confirmamos la presencia de SARS-CoV-2 en las muestras incluidas en parafina mediante procedimientos de RT-qPCR (no se muestra), todos los intentos por identificar partículas víricas mediante ME en las muestras desparafinadas no tuvieron éxito. Sin embargo, utilizando una doble tinción IHQ estándar (Agilent, USA) en las muestras incluidas en parafina, identificamos la expresión de la nucleoproteína (N) del SARS-CoV-2 en los neumocitos que tapizan las lesiones que obliteraban el lumen alveolar. La mayoría de los neumocitos en proceso de descamación, descamados y tapizando las lesiones obliterantes expresaban abundante proteína viral N además de abundante colágeno IV de composición COL4A3 y COL4A5, revelando su condición de infectados y sugiriendo que los neumocitos infectados se ocultan en las lesiones obliterantes (Figura 8). Los anticuerpos utilizados: ratón anti-CK7(Agilent, USA); conejo anti-N- SARS-CoV-2 (Sino Biological N° de catálogo: 40143-019); ratón anti-COL4A3 (Mab3); conejo anti-COL4A5 (LSBio Cat: LS-C119458); ratón anti-COL4A1A2 (Agilent, USA).

En general, los bloques de tejido de la autopsia histopatológica se fijaron en formaldehído al 4% y se embebieron en parafina; se tiñeron secciones de 3 µm de grosor con hematoxilina-eosina, tricrómico de Masson + o se utilizaron para inmunohistoquímica utilizando el sistema automatizado Autostainer Link 48 (Agilent, USA.).

Ejemplo 4: *Caracterización ultraestructural de las lesiones alveolares de pacientes COVID-19 con SDRA severo.*

La disociación de la MBA y la descamación de neumocitos son procesos asociados en pacientes COVID-19 con SDRA severo. La disociación epitelial-endotelial de la MBA y la descamación de neumocitos tipo 2 son procesos asociados en COVID-19 con SDRA (Figura 5).

El análisis por ME (microscopio electrónico) muestra que en un paciente COVID-19 con SDRA severo, la matriz extracelular (MEC) de una lesión obliterante está producida, al menos en parte, por los neumocitos descamados. Los neumocitos descamados sintetizan una malla electrondensa que ocupa el compartimento intra y extracelular (Figura 6).

Una matriz muy densa oculta a los neumocitos en el seno de las lesiones obliterantes presentes en el pulmón COVID-19 con SDRA. La malla electrodensa oculta a los neumocitos en el seno de las lesiones obliterantes alveolares (Figura 7).

5 En general, los estudios ultraestructurales aquí descritos se realizaron a partir de la pieza incluida en el bloque de parafina. Se extrajo un fragmento de la zona de interés para su desparafinado con baños sucesivos de xilol y posterior hidratación. Se fijó en glutaraldehído 2.5% y tetróxido de osmio 1% y se incluyó en bloques de resina EPON. Los cortes ultrafinos se contrastaron con acetato de uranilo y solución Reynolds, y se
10 examinaron con un microscopio electrónico de transmisión Hitachi HT7700.

Ejemplo 5: *Las contrapartidas recombinantes de nucleoproteína de SARS-CoV-2 y GPBP1 interaccionan específicamente.* En un sistema in vitro recombinante, GPBP1 interacciona específicamente con la nucleoproteína (N) de SARS-CoV-2. Para investigar
15 el reclutamiento de GPBP1 por parte de SARS-CoV-2 primero buscamos homologías en la secuencia N-terminal entre las proteínas SARS-CoV-2 y GPBP1 ya que éstas secuencias suelen determinar el destino subcelular de los polipéptidos recién sintetizados en los ribosomas. Curiosamente, encontramos que la proteína N del SARS-CoV-2 y la GPBP1 comparten el tetrapéptido N terminal con secuencia MSDN,
20 sugiriendo que in vivo la proteína N del SARS-CoV-2 y la GPBP1 eventualmente comparten destino subcelular y, por lo tanto, podrían interaccionar. Esto último se exploró primero mediante un enfoque recombinante *in vitro* utilizando procedimientos de *far-western*. Bajo condiciones experimentales en las que GPBP1 falló en unirse a la proteína espícula (S) de SARS-CoV-2, se unía a la nucleoproteína (N) de este virus. De
25 especial interés fue observar que GPBP1 se unía más eficientemente a la proteína N viral que al polipéptido que representa su ligando natural, es decir, el dominio NC1 humano de la cadena COL4A3 conteniendo el motivo GKRGDSG de unión a GPBP1 en su región N terminal (Figura 9). La producción y caracterización de Mab N27 se describe en Saus J, Revert F. Goodpasture antigen-binding protein and its detection Patent:
30 PCT/EP2009/005258, WO 2010/009856. FLAG-GPBP, una proteína recombinante de fusión que porta en el extremo N la señal denominada FLAG: DYKDDDDK seguido de la secuencia de GPBP1. La señal FLAG la identificamos con anti-FLAG M2, un Mab comercial (Sigma).

35 Aproximadamente 500 ng de cada proteína se analizaron mediante electroforesis en

geles de poliacrilamida el 12% en presencia de dodecil sulfato sódico (SDS-PAGE) en condiciones no reductoras y se tiñió con azul de Coomassie o las proteínas se transfirieron a una membrana de nitrocelulosa y se tiñeron con rojo Ponceau para evaluar el nivel de transferencia. Tras eliminar el colorante, las membranas se
5 bloquearon con TBS (*Tris-buffered saline*) 3% de BSA y se incubaron con GPBP1 (50 µg/ml) en TBS que contenía 0,05% de Tween-20 (TBS-T) durante 4 horas a temperatura ambiente en un agitador orbital con agitación suave. Después de tres lavados con TBS-T, las membranas se incubaron con N27-HRP o anti-Flag HRP debidamente diluidos, la unión se detectó con el reactivo ECL (Biorad) y se capturó con una Amersham Imager
10 680 UV (Cytiva) o se expuso a una película Kodak MR (Kodak, Rochester, NY) durante 60 a 120 s.

Ejemplo 6: *La nucleoproteína (N) de SARS-CoV-2 interacciona con alta afinidad con GPBP1.* Posteriormente, se utilizó interferometría de biocapa o BLI para determinar la
15 constante de afinidad (KD) de la interacción de interés. Se estimó una $KD = 2,79E-08$ M para la unión proteína N recombinante SARS-CoV-2-GPBP1, un valor ligeramente por debajo del rango nM comúnmente encontrado para la unión antígeno-anticuerpo. (Fig.10).

20 Los ensayos de cinética de unión se realizaron utilizando Octet K2 (ForteBio) en TBS 0,005% Tween-20 a 28°C con una velocidad de agitación de 1.000 r.p.m. Brevemente, los biosensores Ni-NTA se cargaron con proteína N (Certest) a 0,01 mg/ml durante 240 segundos produciendo una señal típica ~2nm. A continuación, los biosensores se equilibraron durante 240 segundos para obtener una línea de base estable. La
25 asociación se realizó durante 80 s, con BM40-FLAG-GPBP (Revert *et al.*,2017 *Oncotarget* 9:11020-45) intracelular diluido en serie de 1 a 0,125 µM en pasos de 1:2. Por último, la disociación también se realizó en 240 s. Como control de deriva se utilizó un sensor cargado ejecutado únicamente en tampón de ensayo. Las curvas resultantes se alinearon con sus niveles basales y se utilizó un modelo 1:1 para el ajuste global.

30

Ejemplo 7: *El tratamiento con el compuesto de fórmula (IX) se asocia a una rápida reducción de la matriz colagenosa y re-epitelización de las paredes alveolares.* Análisis comparativo combinado de las tinciones con hematoxilina eosina (HE), tricrómico de Masson y citoqueratina (CK7) en cortes seriados revelan que el tratamiento con el
35 compuesto de fórmula (IX) se asocia a una fuerte reducción del material colágeno de

aspecto hialináceo que enmascaraba a los neumocitos en las lesiones obliterantes. En ambos especímenes, los neumocitos aparecían re-epitelizando las paredes alveolares, pero en el paciente no tratado mostraban una forma cuboide, mientras que en el paciente que había recibido el tratamiento los neumocitos mostraban una morfología aplanada más fisiológica, sugiriendo que el tratamiento ha inducido una reparación más eficaz frente a la reparación inoperante que muestran los pacientes COVID-19 con SDRA de larga evolución (Figura 11).

Ejemplo 8: *Análisis mediante IFC de especímenes pulmonares del paciente COVID-19 control y tratado con el compuesto de fórmula (IX).* El tratamiento con el compuesto de fórmula (IX) se asocia a una completa ausencia de COL4A3 en los neumocitos reepitelizados y una MBA compuesta por finas estructuras de COL4A3 y COL4A1 íntimamente fusionadas. El análisis detenido revela importantes diferencias en el patrón de expresión entre pacientes. Así, mientras que en el paciente que no ha recibido el compuesto de fórmula (IX), COL4A3 era intracelular, en el paciente que recibió el tratamiento COL4A3 se encontraba en el exterior ensamblado en la MBA y ocupando la luz alveolar. En general, cuanto más aplanado era el neumocito reepitelizado, menos COL4A3 acumulaba, mientras que cuanto más cuboide era, más COL4A3 acumulaba en su interior ocultando las estructuras intracelulares incluyendo el núcleo. En las estructuras alveolares conservadas, una MBA tosca de naturaleza endotelial (COL4A1) en el paciente no tratado contrastaba con una MBA fina con COL4A3 y COL4A1 en el paciente que había recibido el tratamiento. De especial interés fue encontrar una gran cantidad de eritrocitos autofluorescentes ocupando un buen número de espacios alveolares (punteado blanco) en el paciente tratado (Figura 12).

El tratamiento con el compuesto de fórmula (IX) induce la expresión de COL4A5 en la MBA pero no su liberación a la luz alveolar. (Figura 13). El anticuerpo utilizado fue un anticuerpo policlonal hecho en conejo contra COL4A5 de origen comercial (LSBio Cat: LS-C119458).

Ejemplo 9: *El tratamiento con el compuesto de fórmula (IX) se asocia a un retroceso en los niveles plasmáticos de marcadores inflamatorios y de daño alveolar* (Figura 14).

Resumen de los ejemplos 1-9

A una dosis de 2 mg/kg/día, el compuesto de fórmula (IX), ha demostrado la eficacia

esperada (re-epitelización) en el tejido pulmonar con daño alveolar difuso (DAD) que aún mantenía cierta estructura alveolar en un paciente con COVID-19, severo de larga evolución. En consonancia, la administración del compuesto de fórmula (IX) se asocia a un retroceso del proceso inflamatorio, revelando que es el primer tratamiento específico contra el origen del DAD que causa la inflamación en un SDRA de origen infeccioso (p.ej., SARS-CoV-2), desplazando de este modo las terapias genéricas actuales (antibióticos y corticoides), no exentas de toxicidad, que actualmente se administran a estos pacientes para controlar el estado de hiper-inflamación y con un estado general comprometido.

10

Ejemplo 10: *Un incremento en los niveles de GPBP1 circulante se asocia a una disociación de la MBA en pacientes con sepsis y SDRA.* Niveles circulantes de GPBP1 elevados y disociación de la MBA en pacientes con sepsis y SDRA (Figura 15). A la izquierda, la flecha señala sobre una micrografía electrónica (ME) la disociación de la MBA en un paciente séptico con SDRA. A la derecha, niveles de GPBP1 circulante en una cohorte de pacientes con SDRA frente a un grupo control que incluye pacientes con sepsis sin SDRA (circulo). Cada punto representa un paciente ($p < 0.0001$). La determinación de los niveles en sangre de GPBP1 se realizó mediante ELISA sándwich utilizando como captura anticuerpos policlonales de conejo generados contra la región N terminal de GPBP1 (Raya et al., 1999 *J Biol Chem.* **274**:12642–49) y para la detección anticuerpos policlonales de pollo inmunopurificados contra los 26-residuos característicos de GPBP1 (Raya et al., 2000 *J Biol Chem.* **275**: 40392–99).

15

20

Ejemplo 11: *Los pacientes con SDRA de origen séptico no-COVID-19 mostraban una sobreexpresión de GPBP1 en el alveolo y disociación de la MBA.* En el SDRA, la dificultad respiratoria se asociaba a una sobre expresión de GPBP1 con disociación epitelial-endotelial dependiente de COL4 de la MBA. En los dos pacientes se observó una MBA engrosada y disociada. Los tres picos de fluorescencia (COL4A3, GPBP1, y COL4A1) son afilados y están alineados en la MBA del Control mientras que en los pacientes con SDRA los picos de fluorescencia eran anchos y no estaban alineados. Específicamente el pico de GPBP1 o se alineaba con COL4A3 (muy frecuentemente) o se encontraba entre los picos de COL4A3 y COL4A1 (Figura 16). Los anticuerpos usados: Mab3 para COL4A3 (Saus et al., 1988 *J Biol Chem.* **263**: 13374-80; Borza et al., 2000, *J Biol Chem.* **275**; 6030-37), anticuerpos policlonales de pollo inmunopurificados contra los 26-residuos característicos de GPB (Raya et al., 2000 *J*

30

35

Biol Chem. **275**: 40392–99) y cabra anti-COL4A1A2 (Millipore AB769) siguiendo el procedimiento detallado en Revert et al., 2007 *Am J Pathol* **171**: 1419-30).

5 En su conjunto los hallazgos revelan que el SDRA asociado a sepsis depende de un mecanismo patogénico que el compuesto de la invención de fórmula (IX) inhibe de forma específica.

10 El uso del compuesto de fórmula (IX), pretende cubrir la falta de tratamientos específicos para el SDRA asociado a la sepsis que causa COVID-19 severo y por extensión al SDRA de otras etiologías.

REFERENCIAS

- 15 Borza et al., (2000) “The Goodpasture Autoantigen”, *J Biol Chem.* **275**; 6030-37
- Gupta et al. (2018) “Salts of Therapeutic Agents: Chemical, Physicochemical, and Biological Considerations” *Molecules* 23, 1719
- 20 Katzenstein et al. (1976) “Diffuse Alveolar Damage-The Role of Oxygen, Shock, and Related Factors” *American Journal of Pathology*, vol. 85, no. 1, pp. 210–228
- Markovic et al. (2020) “Prodrugs for Improved Drug Delivery: Lessons Learned from Recently Developed and Marketed Products” *Pharmaceutics*. 2020 Oct 29;12(11):1031
- 25 Raya et al., (1999) “Characterization of a novel type of serine/threonine kinase that specifically phosphorylates the human goodpasture antigen” *J Biol Chem.* 274:12642–49
- 30 Raya et al., (2000) “Goodpasture antigen-binding protein, the kinase that phosphorylates the goodpasture antigen, is an alternatively spliced variant implicated in autoimmune pathogenesis” *J Biol Chem.* 275: 40392–99
- Revert et al., (2007) Increased Goodpasture antigen-binding protein expression induces type IV collagen disorganization and deposit of immunoglobulin A in glomerular basement membrane” *Am J Pathol* 171: 1419-30
- 35 Revert *et al.* (2018) “Selective targeting of collagen IV in the cancer cell microenvironment reduces tumor burden.” *Oncotarget.* 9:11020-45
- 40 Sadeque Hossain Mithu et al. (2021) “Advance Methodologies for Pharmaceutical Salt Synthesis” *Cryst. Growth Des.* 2021, 21, 2, 1358–1374

Saus et al., (1988) "Identification of the Goodpasture antigen as the alpha 3(IV) chain of collagen IV" *J Biol Chem.* 263: 13374-80

5 PCT/EP2009/005258 (WO2010/009856)

WO2011/054530

WO2014/006020

10

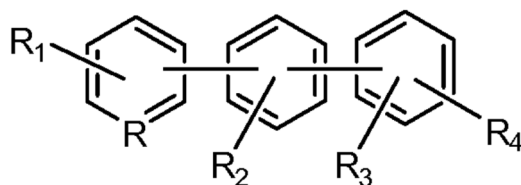
WO 2016/107906

WO 2015/044352

15 US 9066938

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para uso en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda en el que el compuesto es de fórmula (I), o una sal del mismo;



5

(I)

en el que:

R se selecciona entre N y CR₅;

R₅ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; halógeno; ciano; nitro; hidroxilo;
 10 C₁-C₆ alquilo; C₂-C₆ alqueno; C₂-C₆ alquino; halo(C₁-C₆ alquilo); C₁-C₆ alcoxi; halo(C₁-C₆ alcoxi); amino; (C₁-C₆ alquilo)amino; di(C₁-C₆ alquilo)amino; hidroxilo(C₁-C₆ alquilo); (C₁-C₆ alcoxi)C₁-C₆ alquilo; amino(C₁-C₆ alquilo); sulfanilo(C₁-C₆ alquilo); (C₁-C₆ alquilo)sulfanilo(C₁-C₆ alquilo); -(CH₂)₁₋₅-C(O)(C₁-C₆ alcoxi); -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH₂; (aril)C₂-C₆ alquilo; (C₀-C₆)carbonilo y (heteroaril)C₁-C₆ alquilo;

15 R₁ es hidrógeno; halógeno; hidroxilo; C₁-C₆ alquilo; halo(C₁-C₆ alquilo); C₁-C₆ alcoxi; halo(C₁-C₆ alcoxi); hidroxilo(C₁-C₆ alquilo); (C₁-C₆ alcoxi)C₁-C₆ alquilo; amino(C₁-C₆ alquilo); sulfanilo(C₁-C₆ alquilo) o (C₁-C₆ alquilo)sulfanilo(C₁-C₆ alquilo);

R₂ es C₁-C₆ alquilo; ciano; (C₁-C₆ alquilo)thio(C₁-C₆ alquilo); halo(C₁-C₆ alquilo); C₁-C₆ alcoxi; halo(C₁-C₆ alcoxi); hidroxilo(C₁-C₆ alquilo); (C₁-C₆ alcoxi)C₁-C₆ alquilo; formil(C₀-C₆ alquilo); amino(C₁-C₆ alquilo); sulfanilo(C₁-C₆ alquilo); (C₁-C₆ alquilo)sulfanilo(C₁-C₆ alquilo);
 20 alquilo); -(CH₂)₁₋₅-C(O)OH; -(CH₂)₁₋₅-C(O)O⁻; -(CH₂)₁₋₅-C(O)(C₁-C₆ alcoxi); -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH₂; -CH=CH-C(O)(C₁-C₆ alcoxi); (aril) C₁-C₆ alquilo; (C₀-C₆)carbonilo o (heteroaril)C₁-C₆ alquilo;

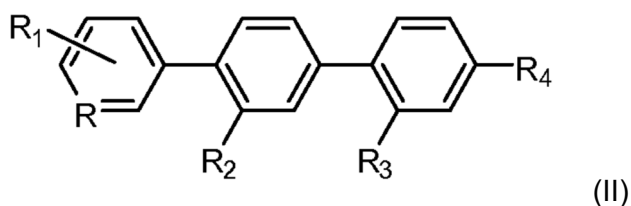
R₃ es C₁-C₆ alquilo; halo(C₁-C₆ alquilo); C₁-C₆ alcoxi; halo(C₁-C₆ alcoxi); hidroxilo(C₁-C₆ alquilo); (C₁-C₆ alcoxi)C₁-C₆ alquilo; formil(C₀-C₆ alquilo); amino(C₁-C₆ alquilo); sulfanilo(C₁-C₆ alquilo); -(C₁-C₆ alquilo)sulfanilo(C₁-C₆ alquilo); -C(O)OH; -C(O)O⁻; -(CH₂)₁₋₅-C(O)OH; -(CH₂)₁₋₅-C(O)O⁻; -C(O)(C₁-C₆ alcoxi); -(CH₂)₁₋₅-C(O)(C₁-C₆ alcoxi); -C(O)NH₂; -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH₂; -C(O)NH(C₁-C₆ alquilo); -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH(C₁-C₆ alquilo); -C(O)N(C₁-C₆ alquilo)₂; -(CH₂)₁₋₅-C(O)N(C₁-C₆ alquilo)₂; -CH=CH-C(O)OH; -CH=CH-C(O)O⁻; -
 25 CH=CH-C(O)(C₁-C₆ alcoxi); (aril) C₁-C₆ alquilo o (heteroaril) C₁-C₆ alquilo; y

30

R₄ es hidroxilo; halógeno; C₁-C₆ alquilo; C₁-C₆ alcoxi; halo(C₁-C₆ alcoxi); benciloxi; -

C(O)OH; -C(O)O⁻; -(CH₂)₁₋₅-C(O)OH; -(CH₂)₁₋₅-C(O)O⁻; -(CH₂)₁₋₅-C(O)(C₁-C₆ alcoxi); -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH₂; -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH(C₁-C₆ alquilo); -(CH₂)₁₋₅-C(O)N(C₁-C₆ alquilo)₂; -CH=CH-C(O)OH; -CH=CH-C(O)O⁻; -CH=CH-C(O)(C₁-C₆ alcoxi); -O(CH₂)₁₋₅-C(O)OH; -O(CH₂)₁₋₅-C(O)O⁻; -O(CH₂)₁₋₅-C(O)(C₁-C₆ alcoxi); (arilo)C₁-C₆ alquilo o (heteroarilo)C₁-C₆ alquilo.

2. Un compuesto para uso según reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (II), o una sal del mismo;

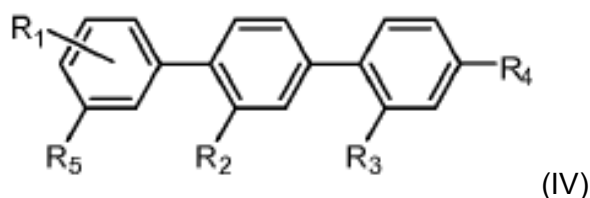


10

y en el que R, R₁, R₂, R₃ y R₄ se definen como en la fórmula (I)

3. Un compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el compuesto que tiene la fórmula, o una sal del mismo;

15



y en el que R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ se definen como en la fórmula (I)

4. Un compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R se selecciona entre N y CR₅;

20

R₁ es hidrógeno; halógeno; hidroxil; C₁-C₆ alquilo; halo(C₁-C₆ alquilo); C₁-C₆ alcoxi o halo(C₁-C₆ alcoxi);

25

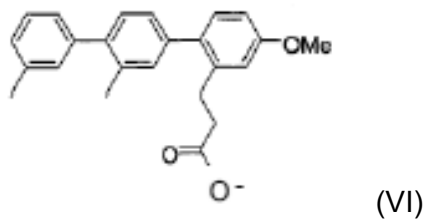
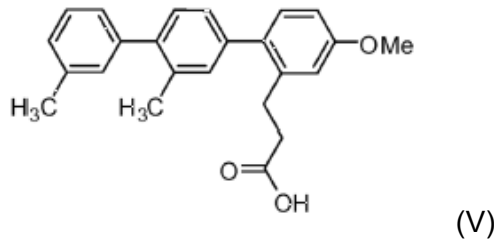
R₂ es C₁-C₆ alquilo; (C₁-C₆ alquilo)thio(C₁-C₆ alquilo); halo(C₁-C₆ alquilo); hidroxil(C₁-C₆ alquilo); (C₁-C₆ alcoxi)C₁-C₆ alquilo; formil(C₁-C₆ alquilo); amino(C₁-C₆ alquilo), -CH=CH-C(O)(C₁-C₆ alcoxi); -(CH₂)₁₋₅-C(O)OH; -(CH₂)₁₋₅-C(O)O⁻; o sulfanil(C₁-C₆ alquilo);

R₃ es C₁-C₆ alquilo; -(CH₂)₁₋₅-C(O)OH; -(CH₂)₁₋₅-C(O)O⁻; -C(O)OH; -C(O)O⁻; -(CH₂)₁₋₅-

C(O)(C₁-C₆ alcoxi); -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH₂; -(CH₂)₁₋₅-C(O)NH(C₁-C₆ alquilo); -(CH₂)₁₋₅-C(O)N(C₁-C₆ alquilo)₂; -CH=CH-C(O)OH; -CH=CH-C(O)O⁻; -CH=CH-C(O)(C₁-C₆ alcoxi); R₄ es hidroxilo; C₁-C₆ alcoxi; halo(C₁-C₆ alcoxi); -O(CH₂)₁₋₅-C(O)OH; -O(CH₂)₁₋₅-C(O)O⁻; -O(CH₂)₁₋₅-C(O)(C₁-C₆ alcoxi); o fenoxi;

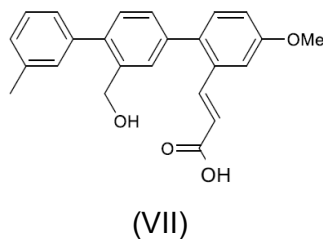
5 R₅, se selecciona del grupo formado por hidrógeno; halógeno; ciano; nitro; hidroxilo; C₁-C₆ alquilo; C₂-C₆ alqueno; C₂-C₆ alquino; halo(C₁-C₆ alquilo); C₁-C₆ alcoxi; halo(C₁-C₆ alcoxi); amino; (C₁-C₆ alquilo)amino; di(C₁-C₆ alquilo)amino; hidroxilo(C₁-C₆ alquilo); (C₁-C₆ alcoxi)C₁-C₆ alquilo; (C₀-C₆)carbonilo y amino(C₁-C₆ alquilo).

10 5. Un compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el compuesto tiene la fórmula (V) o (VI), o una sal de los mismos;

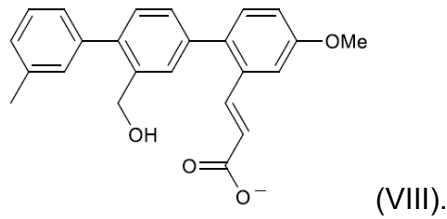


15

6. Un compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el compuesto tiene la fórmula (VII) u (VIII), o una sal de los mismos;



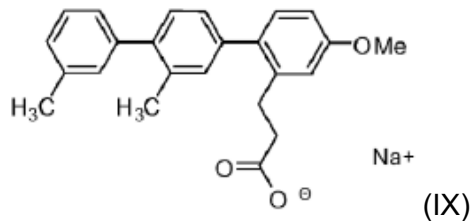
20



7. Un compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el compuesto es una sal en la que el anión es el compuesto de fórmula (I) a (VIII); y el catión de la sal se selecciona del grupo constituido por: aluminio, arginina benzatina, calcio, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etanolamina, etilendiamina, lisina, magnesio, histidina, litio, meglumina, potasio, procaina, sodio, trietilamina, cobre y zinc.

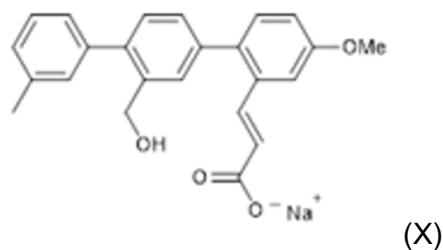
8. Un compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en que la sal del compuesto es una combinación del compuesto de fórmula (I) a (VIII), con un metal alcalino o alcalinotérreo.

9. Un compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el compuesto es una sal sódica de fórmula (IX)



10. Un compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el compuesto es una sal sódica de fórmula (X)

20



11. Un compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el

que el síndrome de dificultad respiratoria aguda es consecuencia de una sepsis; neumonía; neumonía por COVID-19; aspiración o inhalación del contenido ácido del estómago hacia los pulmones; quemaduras; complicaciones del embarazo, como embolia de líquido amniótico, preeclampsia, infección de los tejidos del útero antes, durante o después de un aborto espontáneo o séptico; lesión en el pecho como una contusión pulmonar; cirugía de bypass de arteria coronaria; ahogo; inflamación del páncreas o pancreatitis; inhalación de humo, o de gases tóxicos; lesión de los pulmones debido a la inhalación de altas concentraciones de oxígeno; sobredosis de drogas o fármacos, como heroína, metadona, propoxifeno o aspirina; presión arterial baja prolongada o grave; shock; embolia pulmonar; accidente cerebrovascular o convulsión; y transfusiones de más de aproximadamente 15 unidades de sangre en un corto período de tiempo.

12. Un compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el síndrome de dificultad respiratoria aguda es consecuencia de una sepsis, de una neumonía, o de una neumonía causada por SARS-CoV-2.

13. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10.

14. Un medicamento para uso en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10.

15. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1-10 para fabricar un medicamento para el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda.

16. Kit para uso en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda que contiene un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1-10.

17. Dosificación unitaria para uso en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1-10.

Figura 1

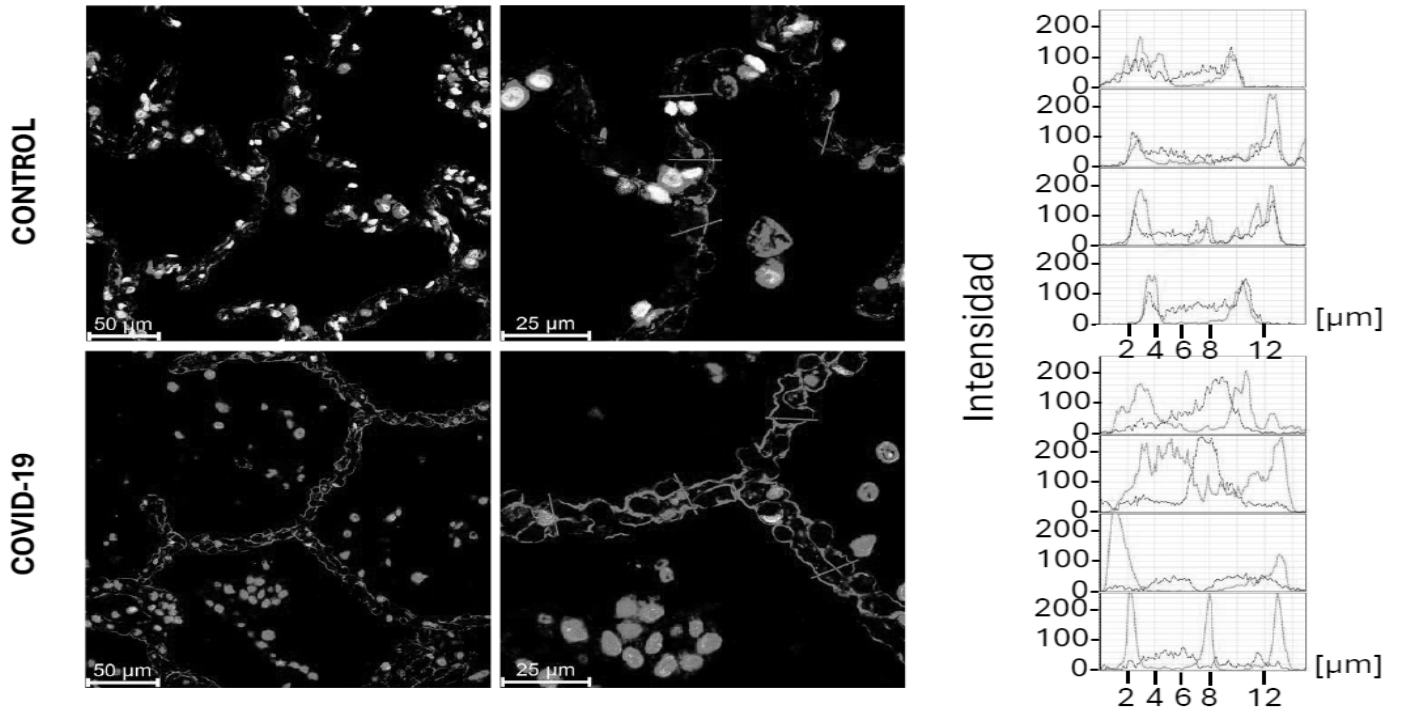


Figura 2

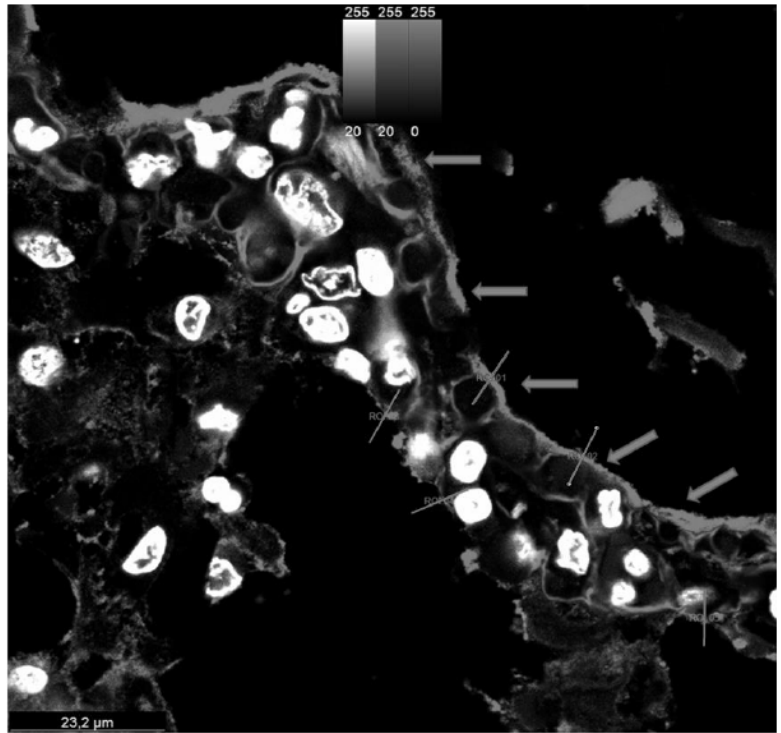
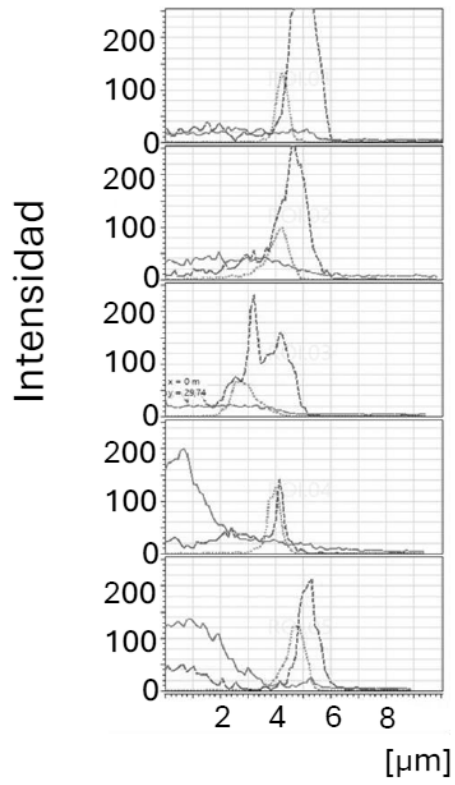


Figura 3

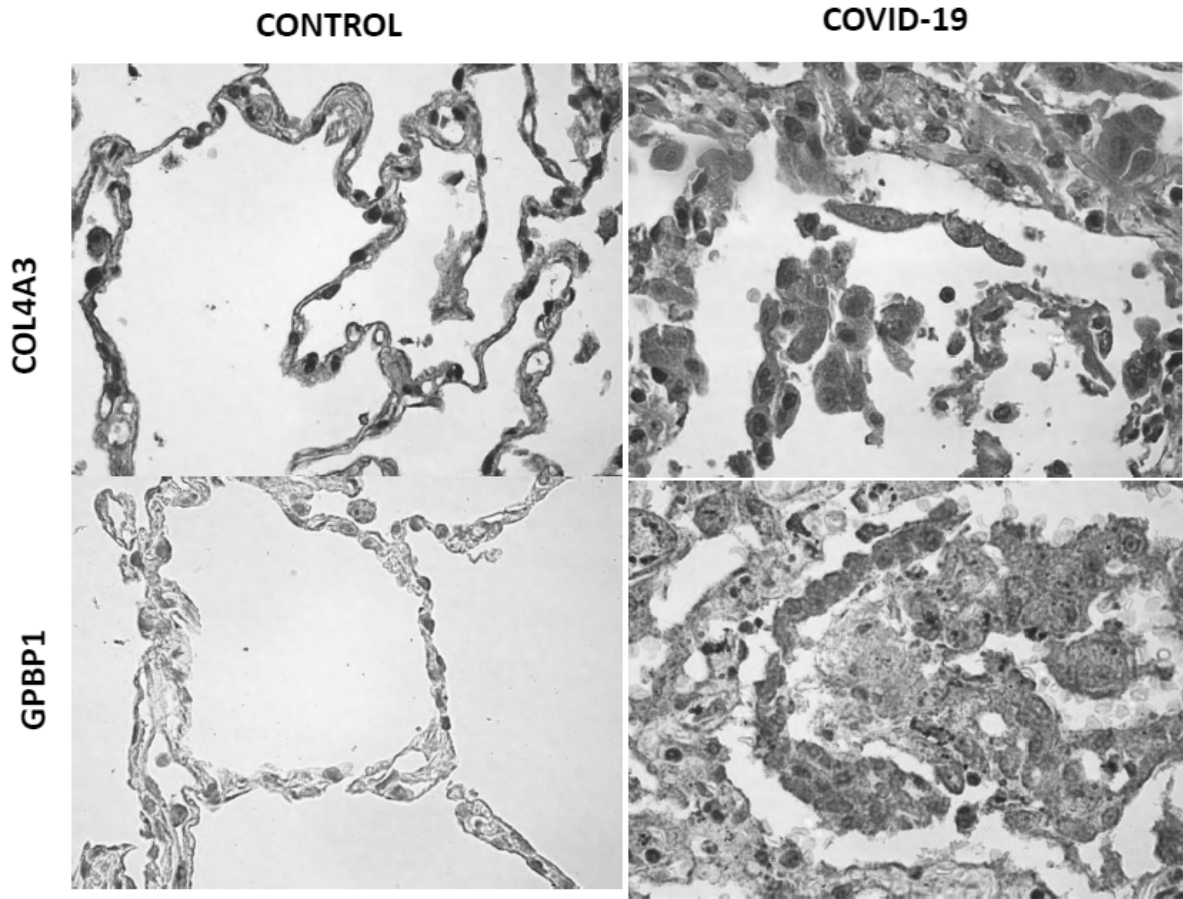


Figura 4

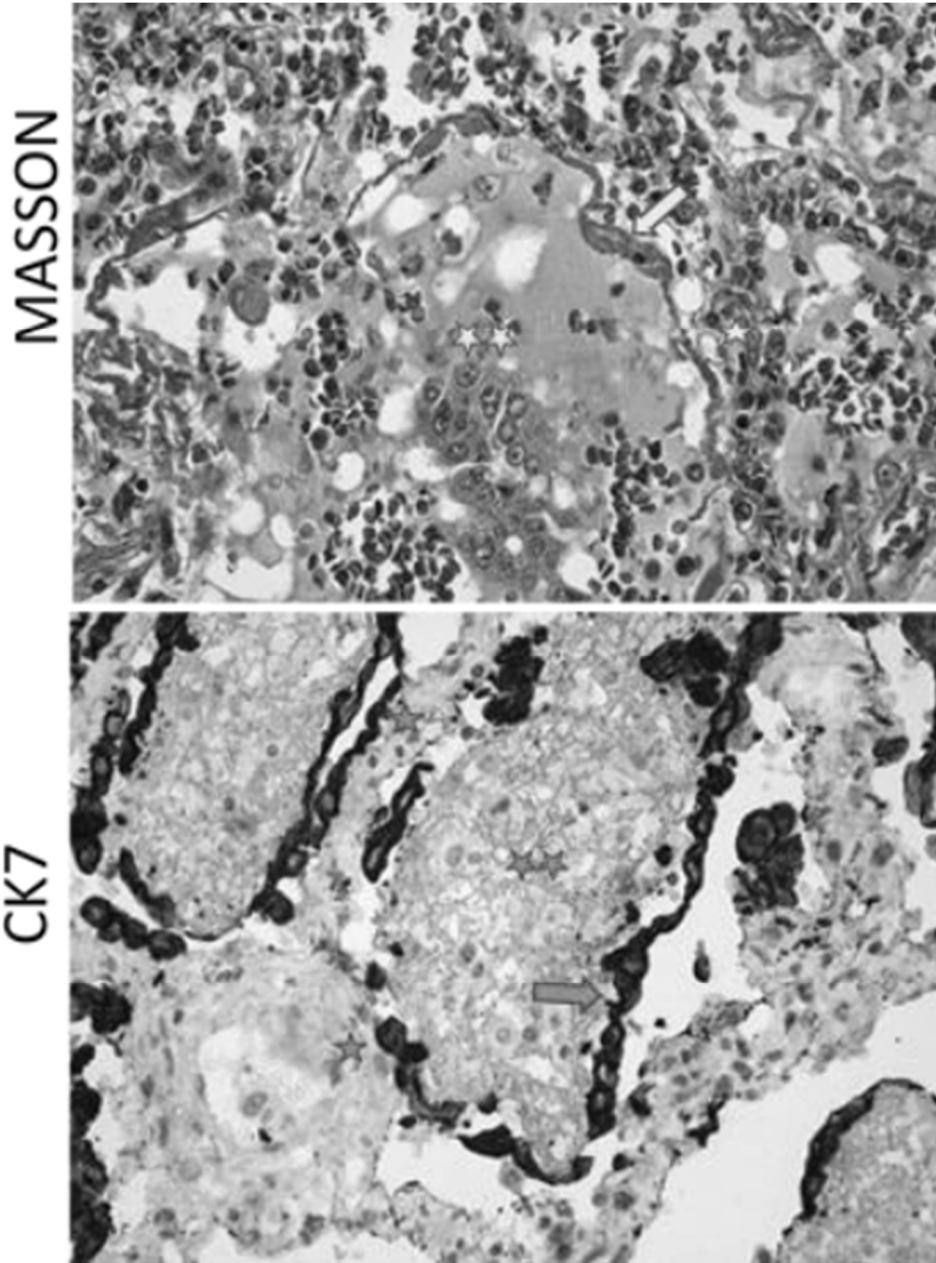


Figura 5

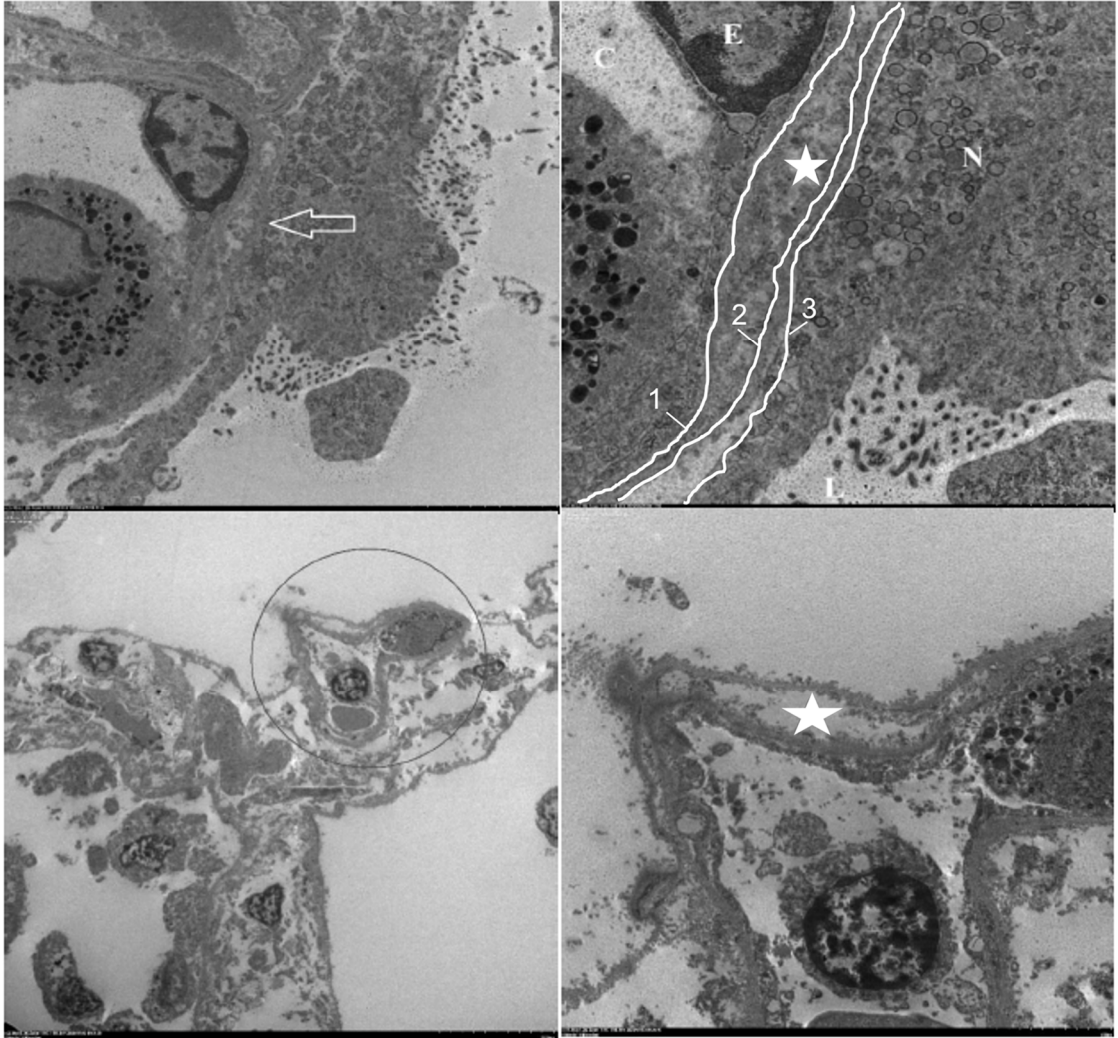


Figura 6

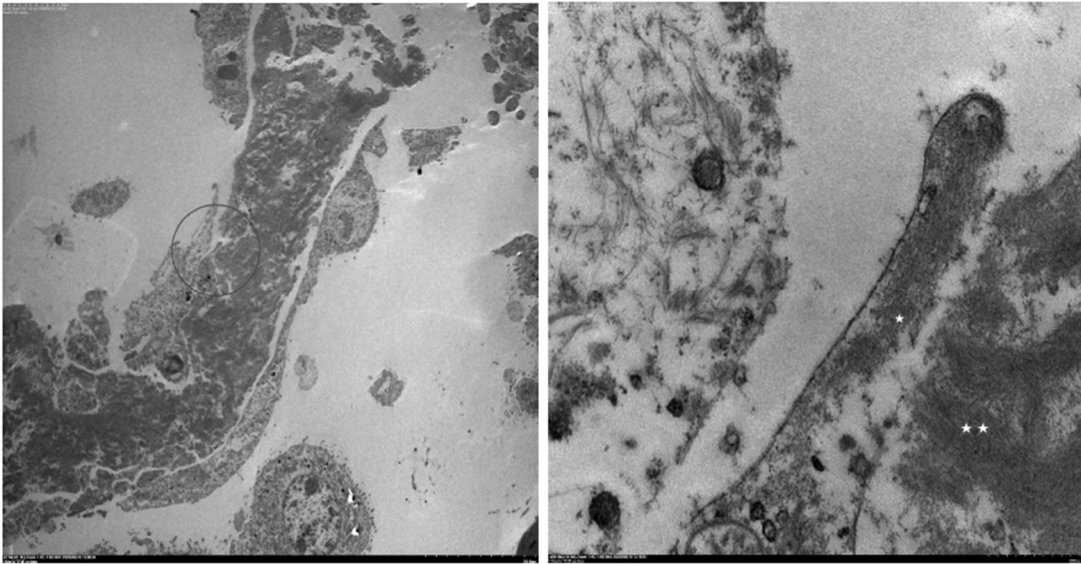


Figura 7

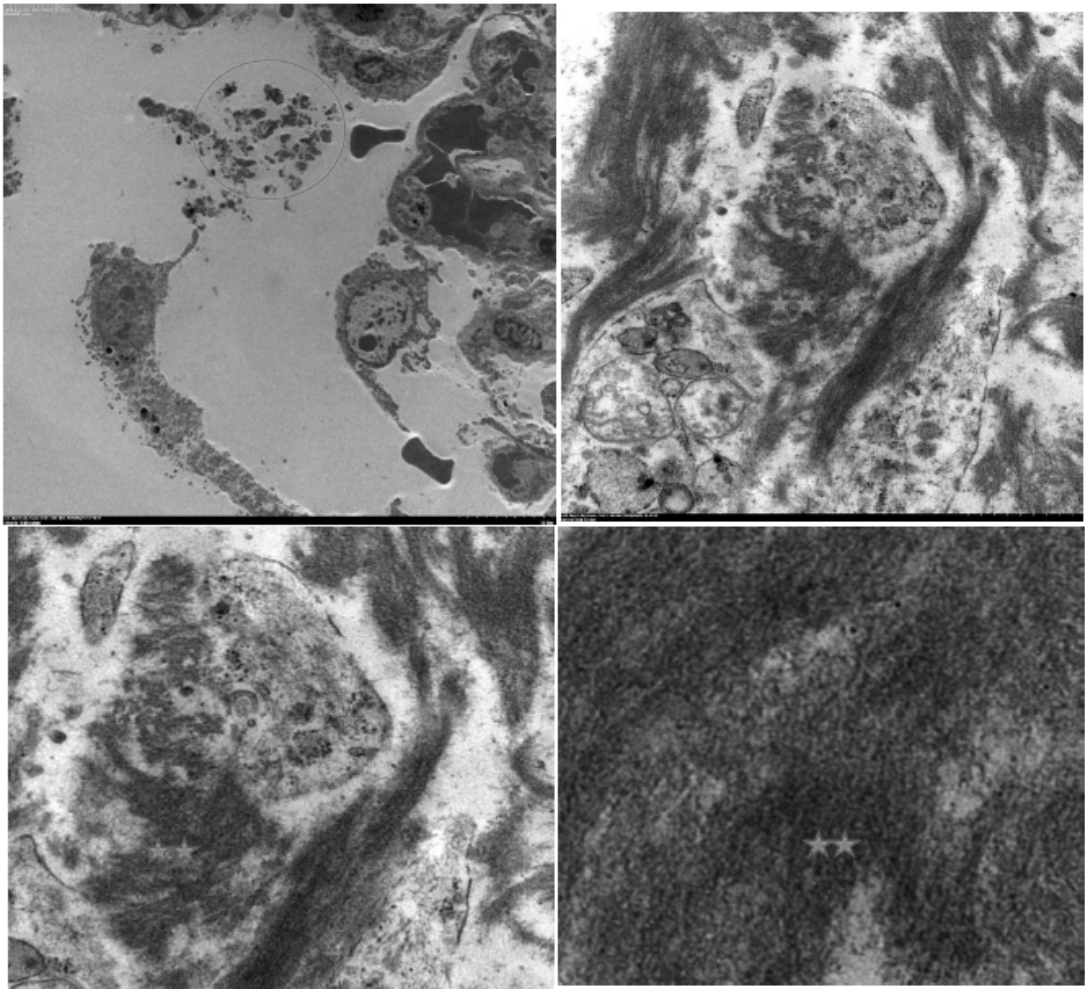


Figura 8

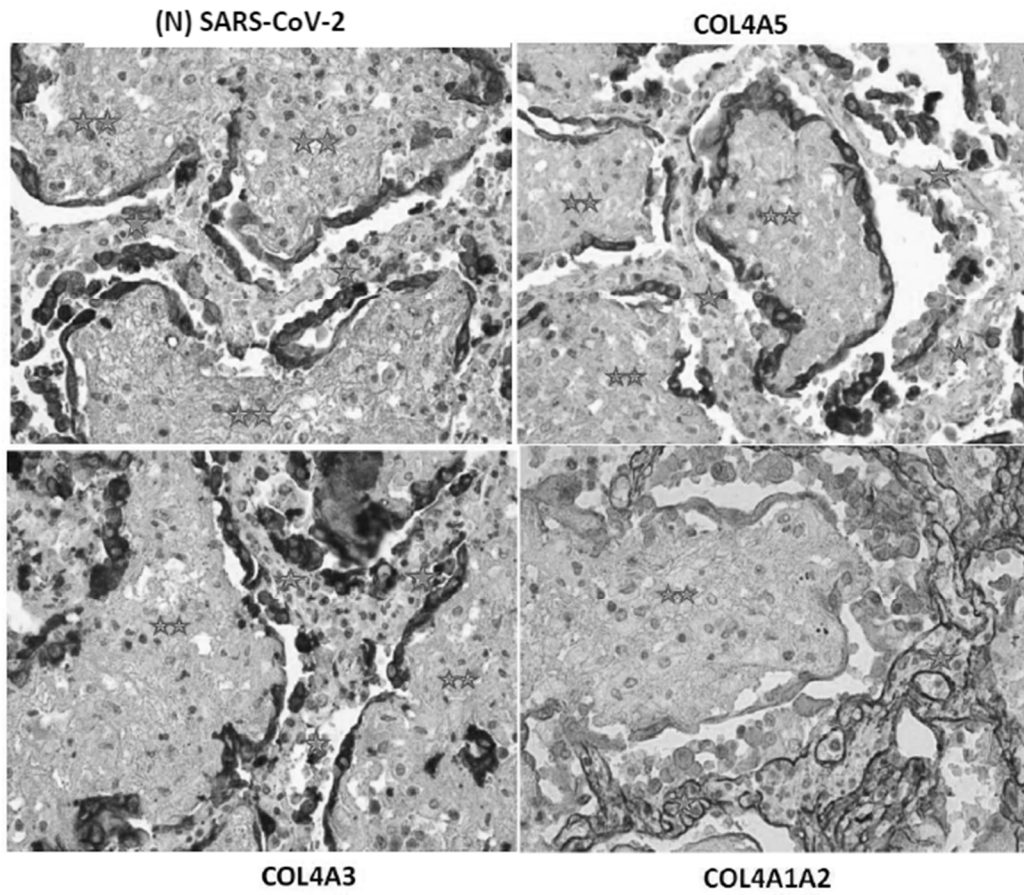


Figura 9

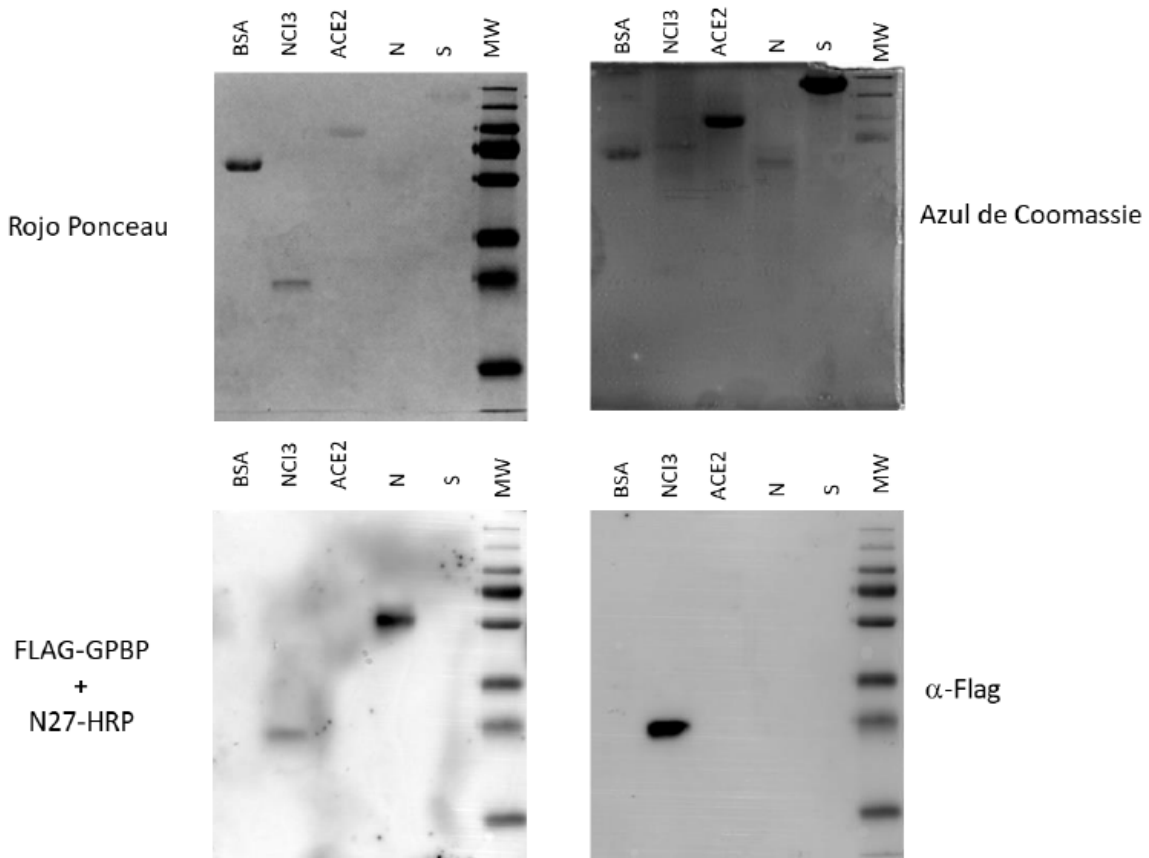
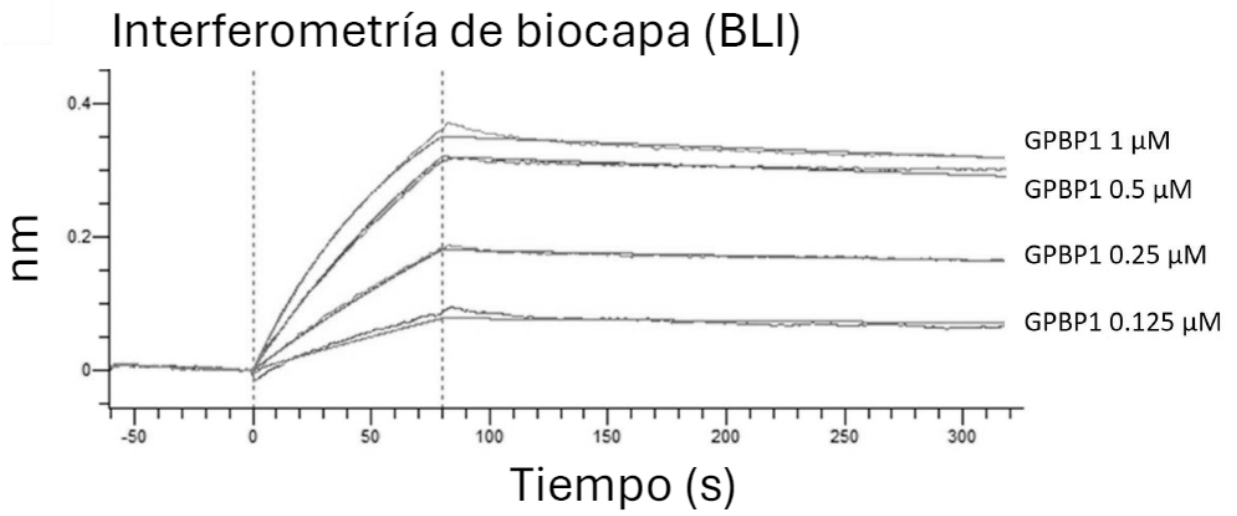


Figura 10



Interacción	KD (M)	Kon (1/Ms)	Koff (1/s)
N SARS-CoV-2 vs GPBP1	2.79E-08	1.44E04	4.038E-04

Figura 11

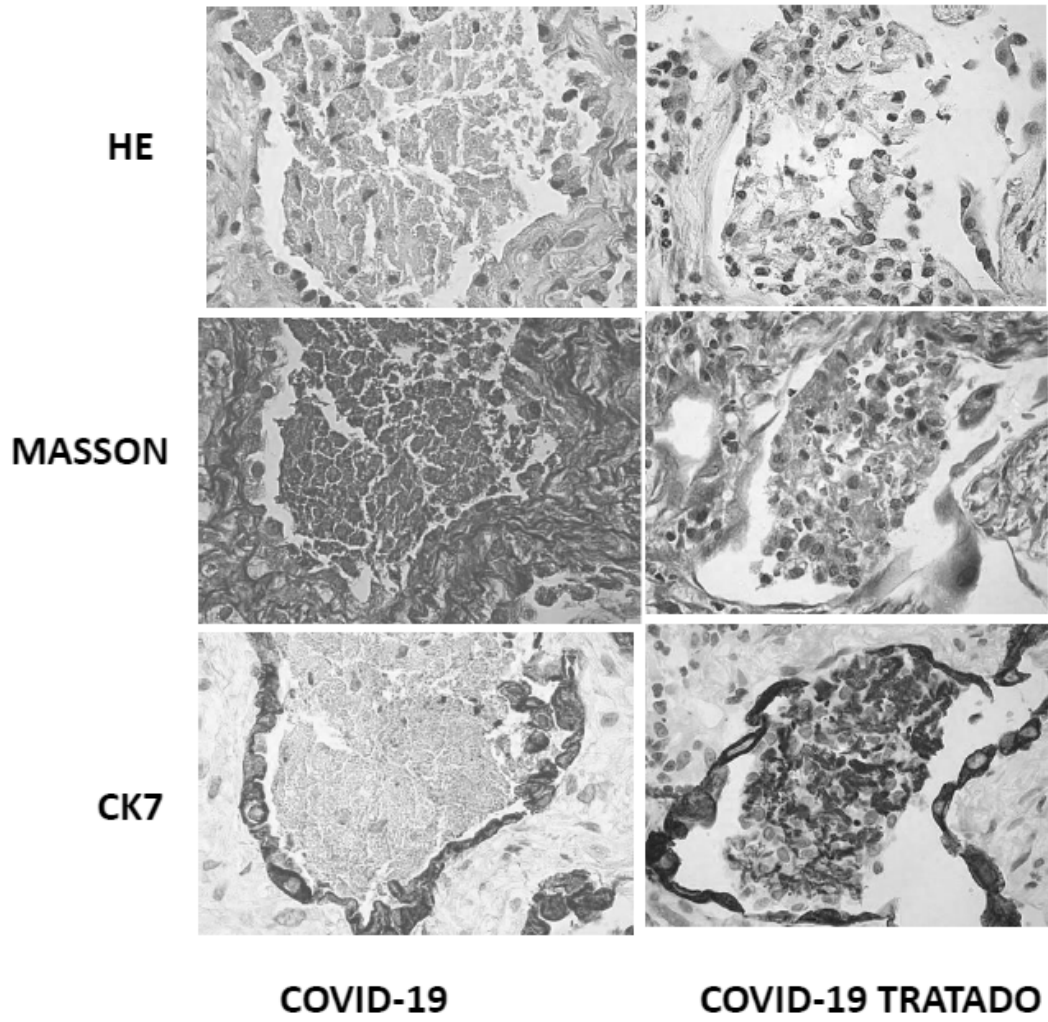


Figura 12

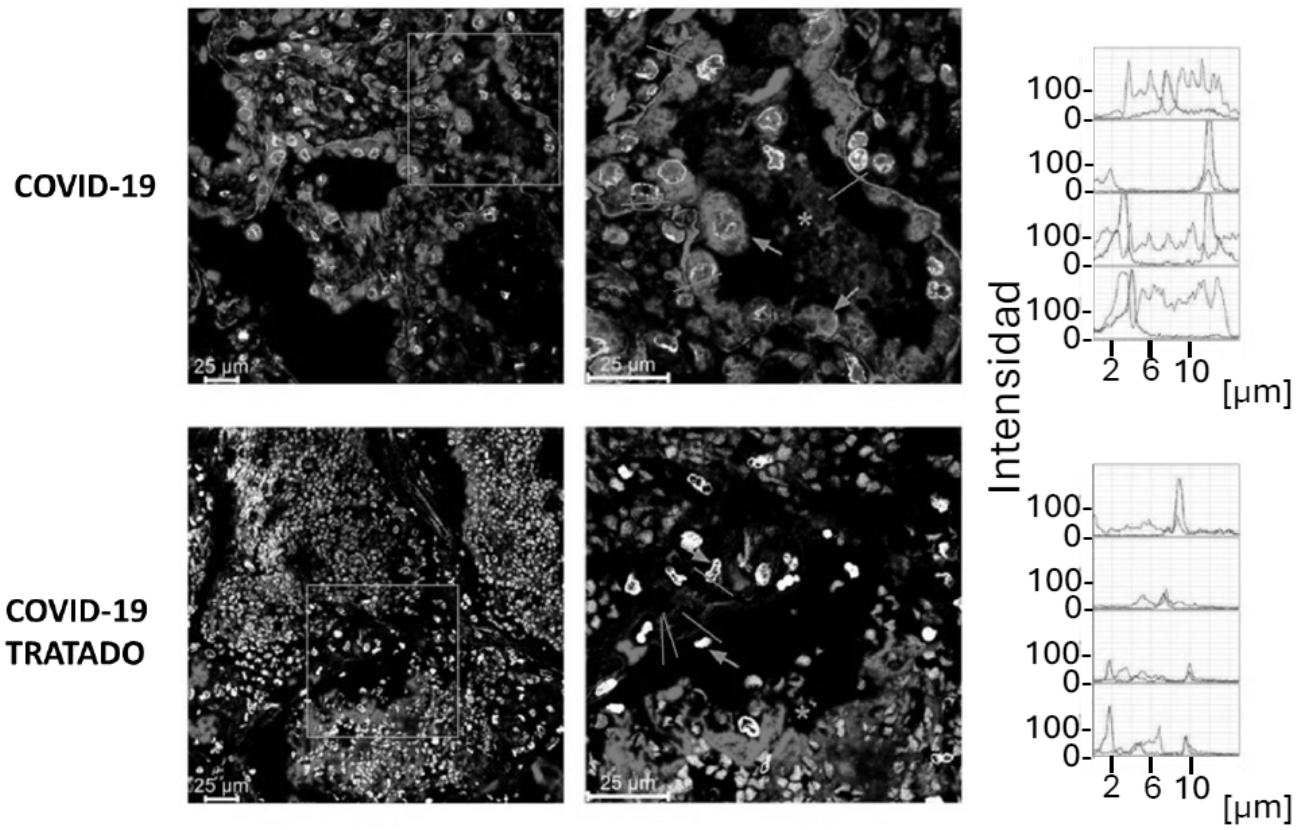
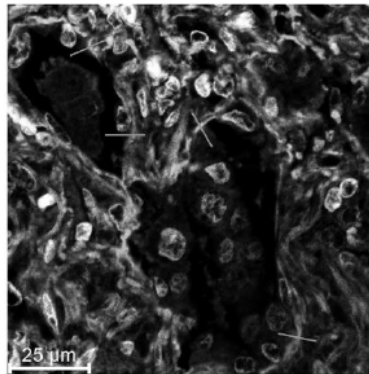
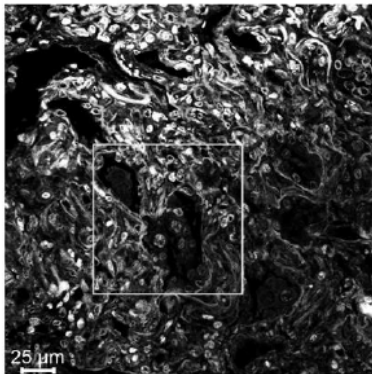


Figura 13

COVID-19



COVID-19 TRATADO

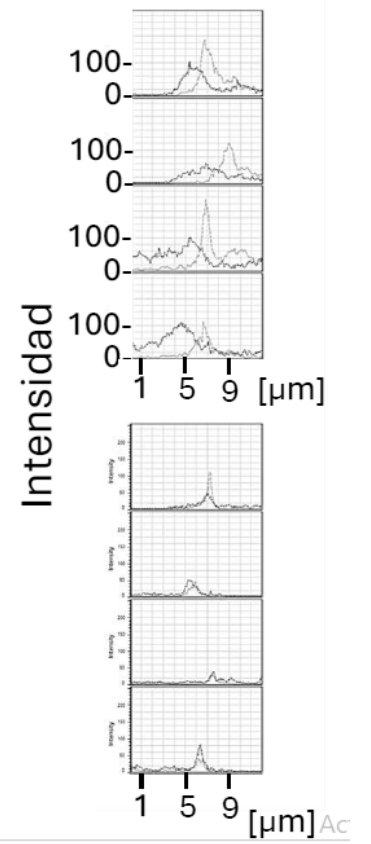
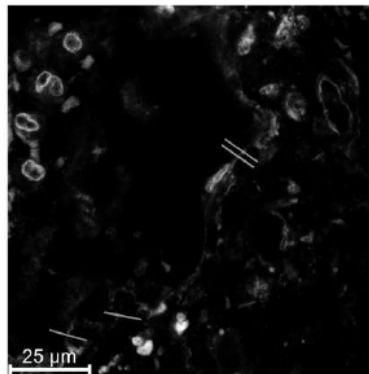
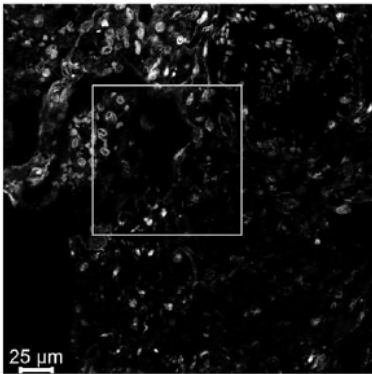


Figura 14

- Cambios antes del tratamiento (días 52 a 54)
- Cambios despues del tratamiento (días 54 a 56)

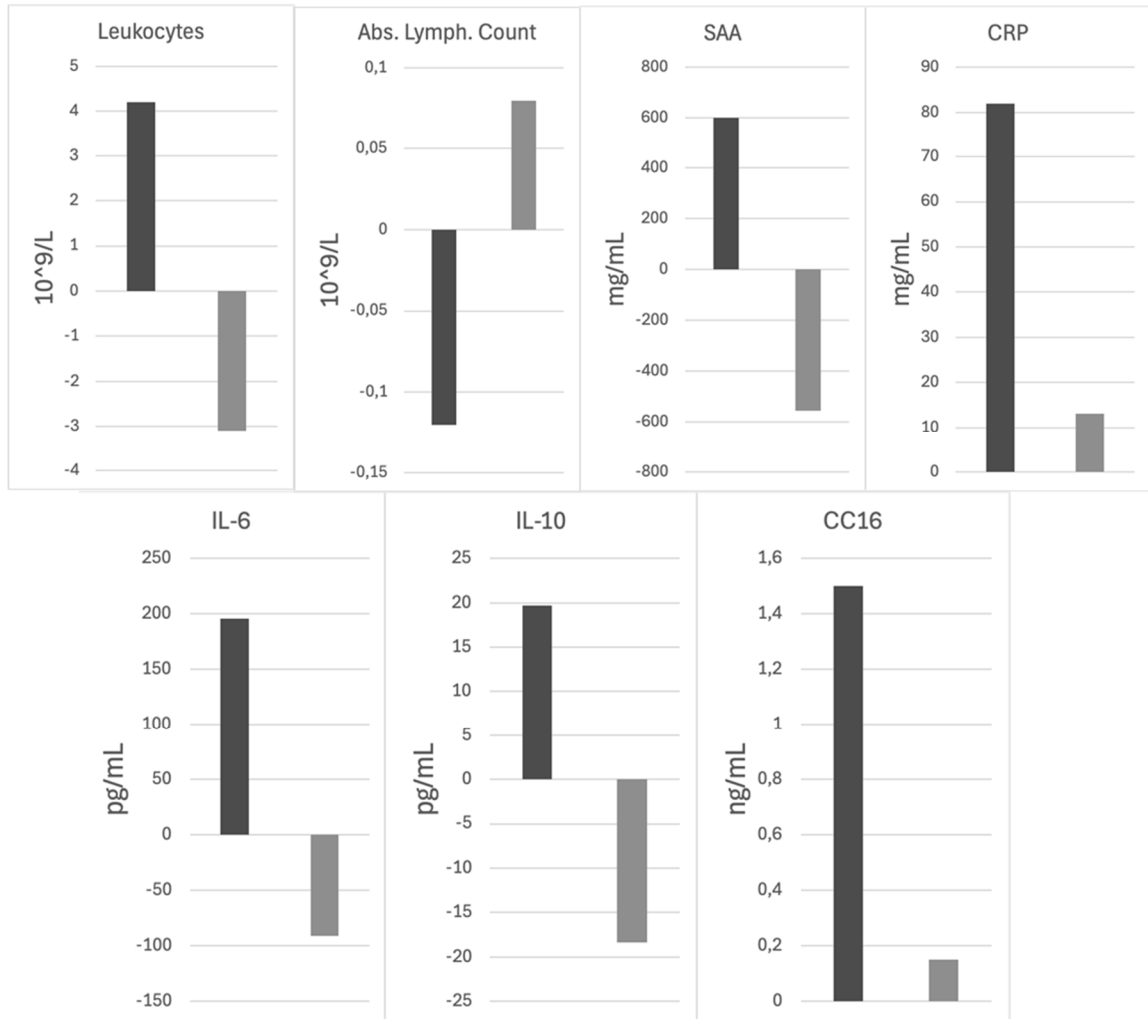


Figura 15

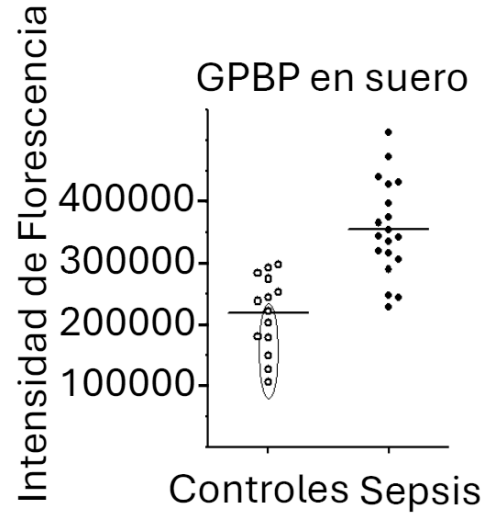
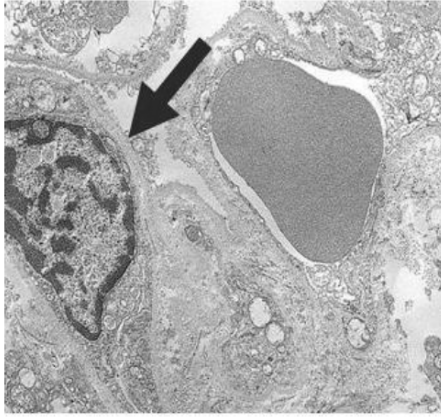


Figura 16

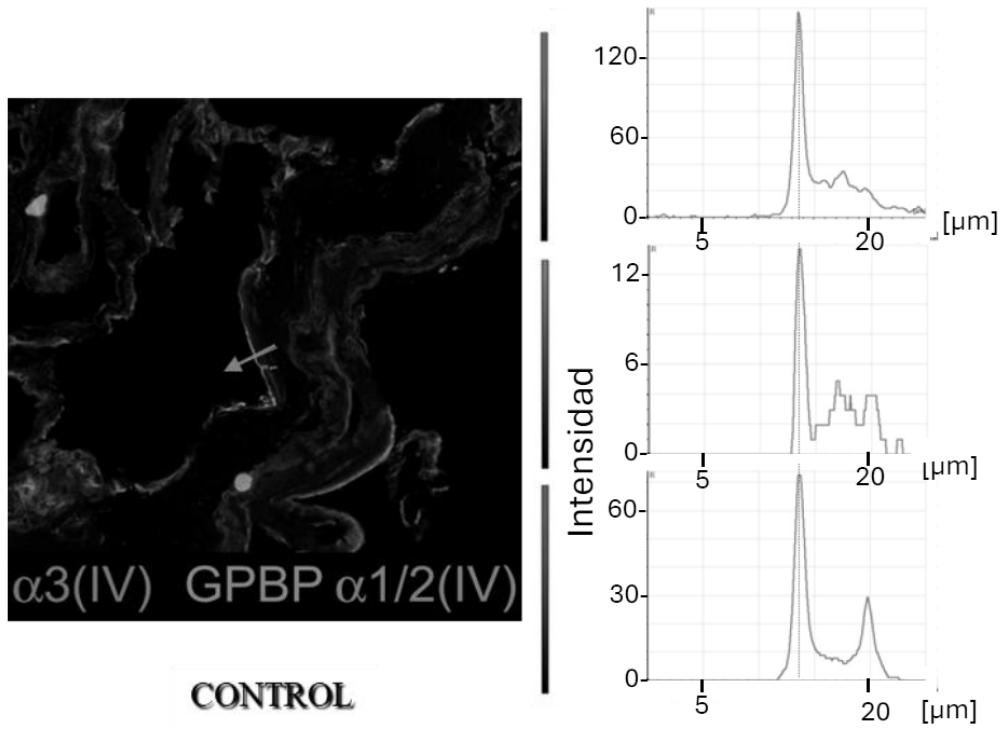
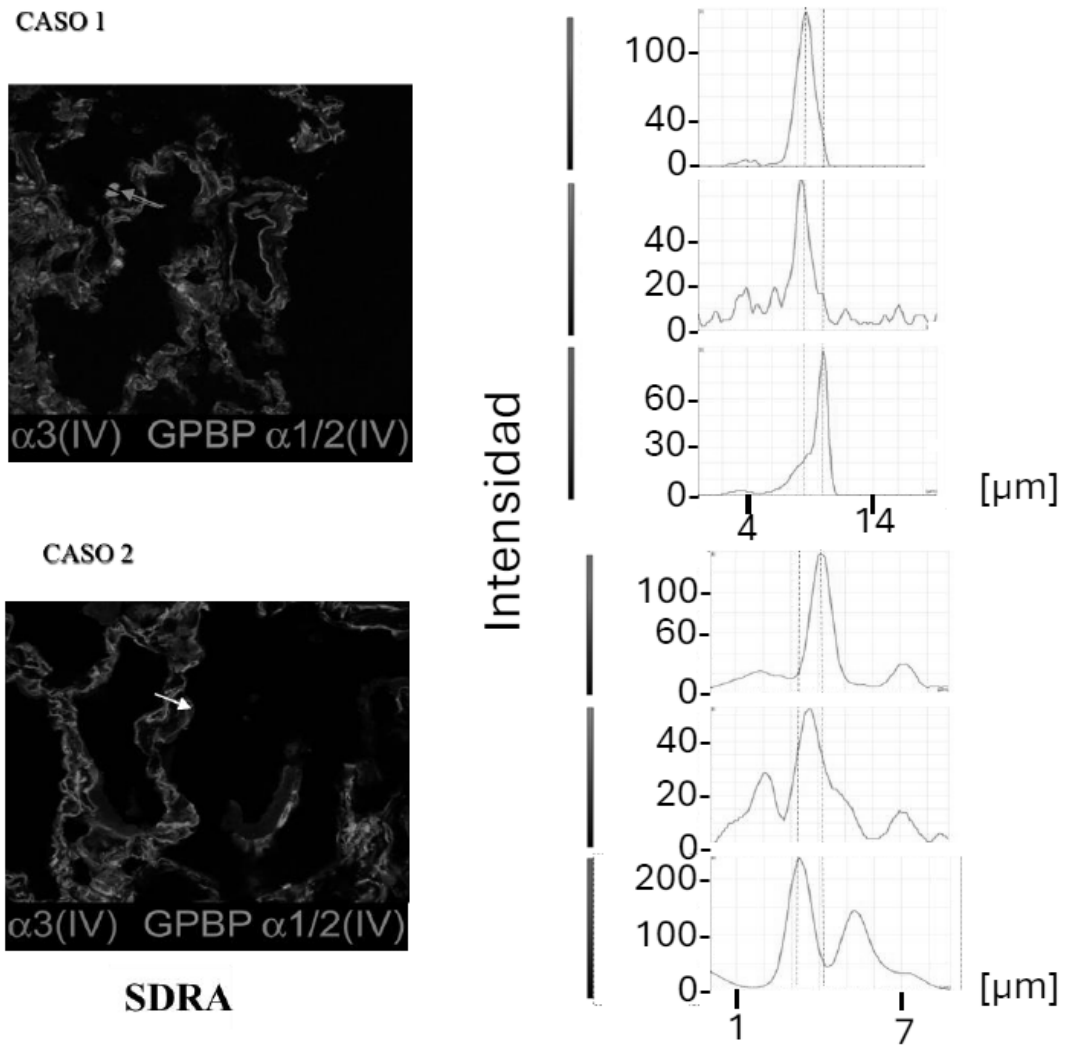


Figure 16 (continuación)





- ②① N.º solicitud: 202430924
②② Fecha de presentación de la solicitud: 08.11.2024
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 2012/170371 A1 (N30 PHARMACEUTICALS, LLC) 13.12.2012, párrafos [0001], [0020], [0030], [0178].	1-4, 6-8, 10-17
X	EP 2648714 B1 (AMIRA PHARMACEUTICALS, INC.) 18.11.2015, párrafos [0003], [0011], [0069]- [0071].	1, 7, 8, 11-17
A	WO 2018/018091 A1 (VECTUS BIOSYSTEMS LIMITED) 01.02.2018, párrafos [0002], [0020].	1-17
A	US 2011/0136881 A1 (N30 PHARMACEUTICALS, LLC) 09.06.2011, párrafos [0066]- [0068], [0108].	1-17
A	WO 2017/134146 A1 (FIBROSTATIN, S.L.) 10.08.2017, páginas 3-5.	1-17
A	KAUR, S. <i>et al.</i> "A panoramic review of IL-6: Structure, pathophysiological roles and inhibitors". Bioorganic & Medicinal Chemistry 2020, Volumen 28, Número 5, artículo 115327. DOI: j.bmc.2020.115327. ISSN: 0968-0896. [Disponible en línea el 20.01.2020]. [Recuperado el 01.10.2025]. Recuperado de: < https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S096808961931692X >. Ver página 1, resumen; página 7, figura 5.	1-17

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
08.10.2025

Examinador
G. Esteban García

Página
1/2

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/192 (2006.01)

A61K31/015 (2006.01)

A61K31/44 (2006.01)

C07C59/68 (2006.01)

C07C15/14 (2006.01)

A61P11/00 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, C07C, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

AbS colección patentes, AbS colección literatura no patente, INVENES/LATIPAT, REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), PUBMED (NCBI), GOOGLE SCHOLAR