



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 426**

51 Int. Cl.:

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 31/661 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06793341 .6**

96 Fecha de presentación : **07.09.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1926483**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.06.2008**

54 Título: **Tratamiento de enfermedades autoinmunes.**

30 Prioridad: **09.09.2005 US 715990 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.04.2011

73 Titular/es: **NOVARTIS AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es: **Albert, Rainer;**
Cooke, Nigel Graham;
Nuesslein-Hildesheim, Barbara y
Weiler, Sven

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 357 426 T3

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

DESCRIPCIÓN

Tratamiento de enfermedades autoinmunes

5 Campo de la invención

La presente invención se relaciona con un amino alcohol y con un derivado de fosfato del mismo, para ser usados en el tratamiento de enfermedades autoinmunes particulares, esto es, esclerosis múltiple, neuritis periférica, y neuritis óptica.

10

Antecedentes de la invención

15

La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria crónica del sistema nervioso central (SNC) con una causa fisiopatológica desconocida. Las manifestaciones clínicas están asociadas con la infiltración del sistema nervioso central por células inmunocompetentes. Poblaciones de células T específicas dirigidas a neuroantígenos, tales como la proteína básica mielina, pueden ser demostradas en la periferia. Esto sugiere la participación de una respuesta autoinmune en el desarrollo de la enfermedad. Aunque no existe un tratamiento específico para este trastorno autoinmune mediado por células T, los pacientes reciben terapia inmunosupresora incluyendo azatioprina y corticosteroides con el propósito de limitar la extensión del proceso inflamatorio. La terapia inmunosupresora de la

20

esclerosis múltiple, sin embargo, es únicamente parcialmente efectiva, y en la mayoría de los casos únicamente ofrece un retraso en el progreso de la enfermedad a pesar del tratamiento antiinflamatorio e inmunosupresor.

Por lo tanto, existe la necesidad de otros agentes terapéuticos que sean efectivos en el tratamiento de la esclerosis múltiple y de otras enfermedades relacionadas incluidas aquellas que involucran daño al tejido nervioso periférico o

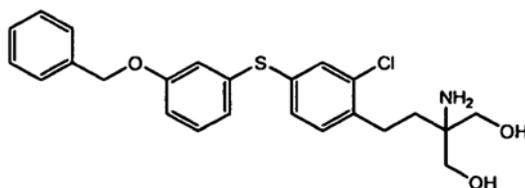
25

central mediado por células T, tal como la neuritis periférica, la neuritis óptica y la esclerosis lateral amiotrófica.

Ahora se ha encontrado que un amino alcohol tal como el divulgado más adelante tiene un efecto benéfico en el tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple, neuritis periférica, neuritis óptica, esclerosis lateral amiotrófica (enfermedad de Lou Gehrig) o uveítis.

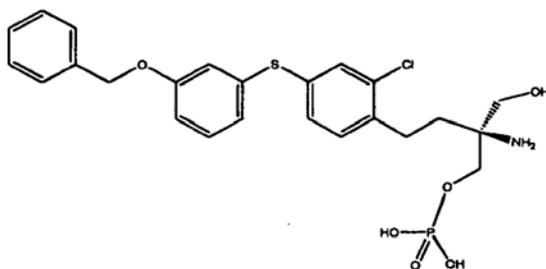
30

La invención proporciona por lo tanto un compuesto de fórmula Ia,

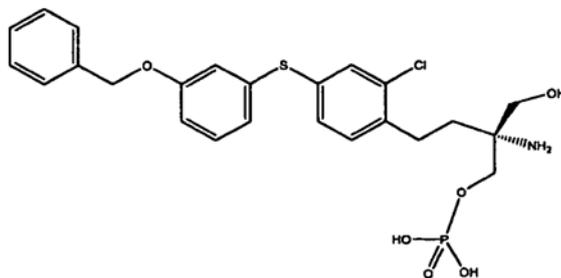


Ia

35 o un derivado de fosfato del mismo de fórmula:



o

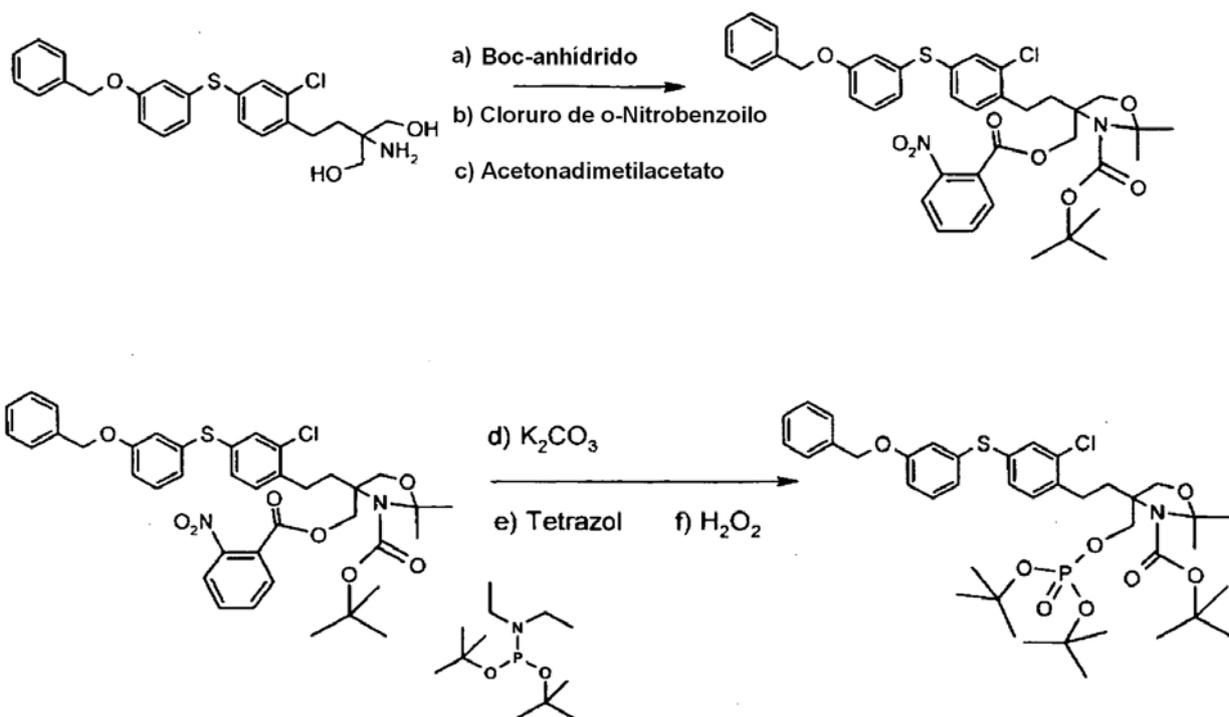


5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de neuritis periférica, neuritis óptica o esclerosis múltiple; para aliviar o retrasar el progreso de los síntomas de una enfermedad desmielinizante; para hacer más lento el progreso de discapacidad física o reducir la tasa de recaídas clínicas en un individuo con esclerosis múltiple establecida; para reducir el desarrollo de lesiones cerebrales o el progreso de desmielinización del sistema nervioso central en un individuo con esclerosis múltiple establecida o que se sospecha que la padece; o para prevenir o retrasar un segundo evento desmielinizante.

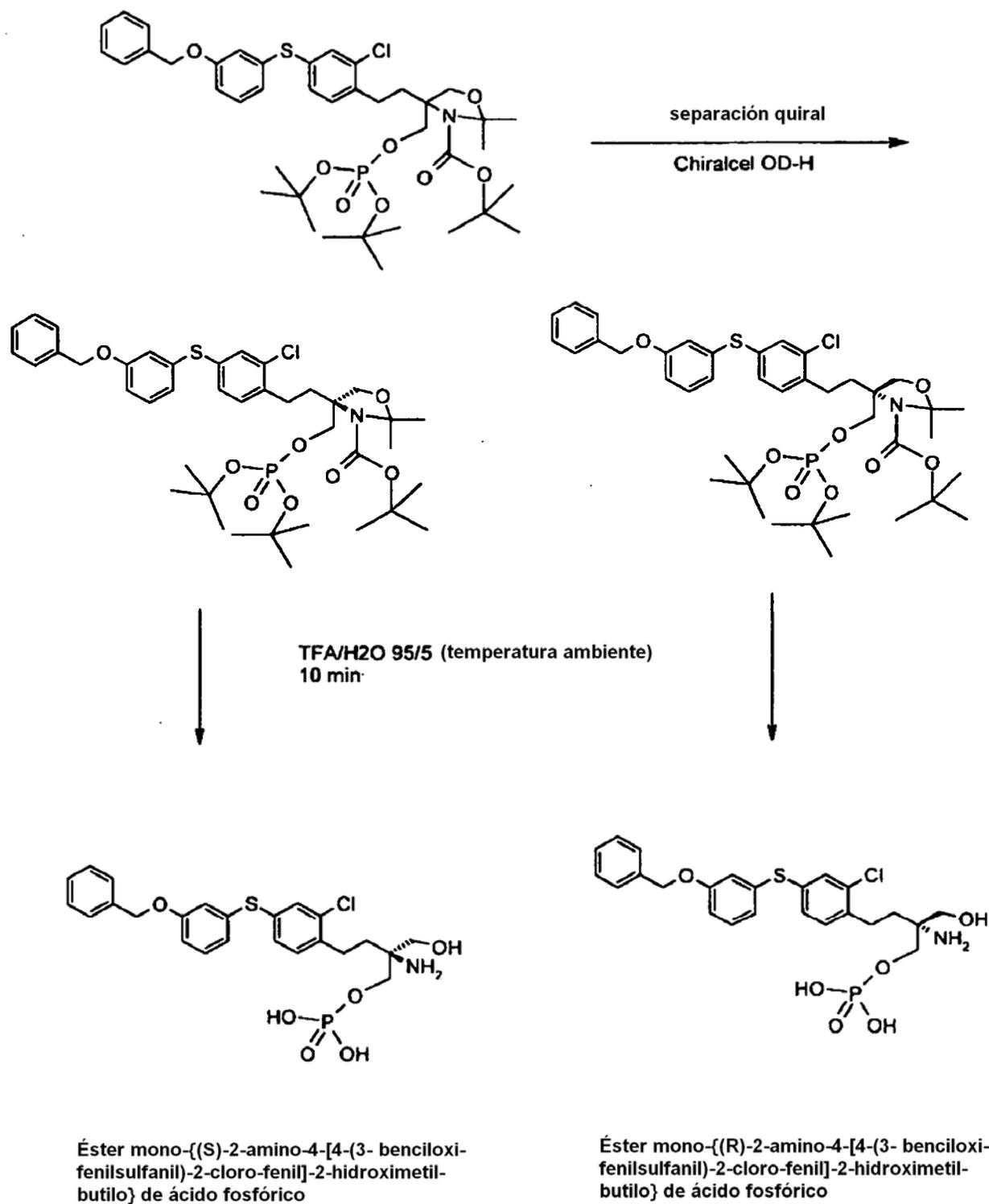
10 Un compuesto preferido adicional para uso en la invención es el correspondiente derivado de fosfato, éster mono-2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propilo] de ácido fosfórico. El éster mono-2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propilo] de ácido fosfórico puede ser preparado en forma enantioméricamente pura por medio de los procedimientos descritos en WO 2005/021503.

15 El compuesto de fórmula la puede ser preparado utilizando los métodos divulgados en WO03/029205.

20 Los derivados fosforilados de compuestos de fórmula (1a), por ejemplo, éster mono-2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propilo] de ácido fosfórico, pueden ser preparados utilizando los procedimientos para sintetizar los compuestos fosforilados descritos por ejemplo, en WO 2005/021503 (ver, por ejemplo, las páginas 11 y 12). Los compuestos ópticamente activos de fórmula estructural (1a) y los derivados fosforilados de los mismos, en particular de fórmula (1a) pueden ser preparados con alta pureza utilizando el procedimiento descrito, por ejemplo, en Hinterding et al., Synthesis, Vol. 11, pp.1667 - 1670 (2003). Como ejemplo, un compuesto ópticamente activo de fórmula estructural (1a), éster mono-2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propilo] de ácido fosfórico, puede ser preparado como se describe en el esquema siguiente utilizando los procedimientos de Hinterding et al. (2003) supra.



- 5 a) 1 equivalente del compuesto 1 y 1,2 equivalentes de Boc - anhídrido en dioxano/acetonitrilo o DMF/agua (dependiendo de la solubilidad) + 1,2 equivalentes de NaOH 1 M en agua (temperatura ambiente, durante la noche).
- b) 1 equivalente de la etapa a), 1,5 equivalentes de cloruro de 2-nitrobenzoilo y 1,6 equivalentes de piridina en CH_2Cl_2 (temperatura ambiente, durante la noche).
- c) 1 equivalente de la etapa b), 3 equivalentes de acetonadimetilacetato y 0,1 equivalentes de p-TsOH· H_2O en tolueno ($95^\circ C$, 3 horas).
- 10 d) 1 equivalente de la etapa c) y 0,075 equivalentes de K_2CO_3 (en polvo) en MeOH/THF (1/1) (temperatura ambiente, 4 horas).
- e) 1 equivalente de la etapa a), 6 equivalentes de tetrazol (recristalizado a partir de tolueno o de 0,45 M en CH_3CN) y 2 equivalentes de di-t-butildietilfosforamidita en THF seco (temperatura ambiente, 3 horas).
- f) 5 equivalentes de H_2O_2 (30%) directamente en la mezcla de reacción de la etapa e) ($0^\circ C$, 1 hora).
- 15 Aislamiento: se detiene la mezcla de reacción con tiosulfato de sodio (saturado en agua) y se extrae con acetato de etilo (3 x).



5

El compuesto de fórmula la puede existir en forma libre o de sal, o como un hidrato. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de la fórmula la incluyen sales con ácidos inorgánicos, tales como clorhidrato y bromhidrato, sales con ácidos orgánicos, tales como sales de acetato, trifluoroacetato, citrato, tartrato, metanosulfonato.

Cuando los compuestos de fórmula la tienen uno o más centros asimétricos en la molécula, tales compuestos deben entenderse como aquellos que abarcan los distintos isómeros ópticos, así como racematos, diastereoisómeros y mezclas de los mismos.

5 De acuerdo con los hallazgos particulares de la presente invención, se proporciona:

10 Un compuesto de fórmula la, o un derivado de fosfato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de neuritis periférica, neuritis óptica o esclerosis múltiple; para aliviar o retrasar el progreso de los síntomas de una enfermedad desmielinizante; para retrasar el progreso de discapacidad física o reducir la tasa de recaídas clínicas en un individuo con esclerosis múltiple establecida; para reducir el desarrollo de lesiones cerebrales o el progreso de desmielinización del sistema nervioso central en un individuo con esclerosis múltiple establecida o que se sospecha que la tiene; o para prevenir o retrasar un segundo evento de desmielinización.

15 Uso de un compuesto de fórmula la o de un derivado de fosfato del mismo o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de neuritis periférica, neuritis óptica o esclerosis múltiple; para aliviar o retrasar el progreso de los síntomas de una enfermedad desmielinizante; para retrasar el progreso de discapacidad física o reducir la tasa de recaídas clínicas en un individuo con esclerosis múltiple establecida; para reducir el desarrollo de lesiones cerebrales o el progreso de desmielinización en un individuo con esclerosis múltiple establecida o que se sospecha que la tiene; o para prevenir o retrasar un segundo evento de desmielinización.

20 Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula la o un derivado de fosfato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más diluyentes farmacéuticamente aceptables o portadores del mismo, para el tratamiento de neuritis periférica, neuritis óptica o esclerosis múltiple; para aliviar o retrasar el progreso de los síntomas de una enfermedad desmielinizante; para retrasar el progreso de discapacidad física o reducir la tasa de recaídas clínicas en un individuo con esclerosis múltiple establecida; para reducir el desarrollo de lesiones cerebrales o el progreso de desmielinización en un individuo con esclerosis múltiple establecida o que se sospecha que la tiene; o para prevenir o retrasar un segundo evento de desmielinización.

25 El término "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad de un compuesto de fórmula la que, cuando se la administra a un paciente, es efectiva para tratar la enfermedad autoinmune, esclerosis múltiple, neuritis periférica, y neuritis óptica. Con respecto al tratamiento de una enfermedad autoinmune, este incluye una reducción de los síntomas de la enfermedad, y cualquier otro de los indicadores conocidos en el arte que demuestren el tratamiento de la enfermedad autoinmune.

30 La utilidad del compuesto de fórmula la en el tratamiento de las enfermedades, trastornos o condiciones como las especificadas aquí anteriormente, puede ser demostrada en métodos de prueba en animales así como en clínica, por ejemplo de acuerdo con los métodos descritos aquí más adelante. El modelo animal más ampliamente utilizado para esclerosis múltiple es encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), con base en características histopatológicas y clínicas compartidas con la enfermedad humana.

Métodos

35 Modelos animales: El modelo monofásico de encefalomiелitis autoinmune experimental aguda (EAE) y la forma de recaída crónica se considera que son modelos animales instructivos para esclerosis múltiple. EAE puede ser inducida en animales susceptibles por medio de una sola inyección de tejido de SNC o MBP emulsionado en adyuvante completo de Freund en la base de la cola. Una enfermedad parálitica monofásica aguda aparece en cepas susceptibles de rata, por ejemplo, rata Wistar de Lewis, aproximadamente 8 - 11 días después de la sensibilización. Las ratas sintomáticas se recuperan dentro de los siguientes 7 días, pero en otras especies el ataque es usualmente letal. En los modelos de enfermedad de recaída crónica, las ratas experimentan de una a tres recaídas después del ataque agudo de la enfermedad. Estas recaídas son usualmente desde muy suaves hasta severas y se observan en un lapso de 20 - 100 días después del ataque agudo.

1. Modelo de EAE aguda

Se inmunizan ratas hembra de Lewis por medio de una inyección intracutánea en las patas traseras con 0,1 mL de una mezcla de médula espinal de conejillo de Indias y adyuvante completo de Freund [Difco H37 RA] (3,5 g de médula espinal de conejillo de Indias + 3,5 mL de NaCl al 0,9% + 105 mg de M. tuberculosis [Difco H37 RA] + 7 mL de CFA (Difco H37 RA). Se utilizan cinco - diez ratas por grupo y se juzgan los síntomas somáticos en forma diaria en una escala de de 0 - 3. Se registra el número de animales enfermos así como el momento de aparición de la enfermedad. Los compuestos de prueba, por ejemplo [Compuesto A: 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol; Compuesto B: (R)-2-amino-4-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-metilbutan-1-ol; y Compuesto C: (R)-2-amino-4-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-etilbutan-1-ol) se administran diariamente desde el día 0 hasta el día 13 por medio de una sonda nasogástrica. El significado estadístico entre grupos tratados y no tratados se analiza cada día utilizando análisis ANOVA de varianza seguido por comparaciones múltiples de Dunn. En ausencia de tratamiento con el medicamento, los síntomas de la enfermedad (parálisis de la cola y ambas patas traseras) usualmente se desarrollan en el lapso de 8 - 11 días.

Grados clínicos:

1 = pérdida de tonicidad de la cola

2 = debilidad de una o ambas patas traseras, o ataxia suave

3 = ataxia severa o parálisis acompañada de incontinencia urinaria

Como se muestra en la Tabla 1 a continuación, los Compuestos A, B y C conducen a la prevención de los síntomas de la enfermedad cuando se administran en dosis entre 0,1 y 10 mg/kg/día en este modelo.

Tabla 1

Compuesto	Dosis mg/kg por vía oral	Número de Animales con EAE/total		Primeros síntomas el día
		Día 12	Puntaje promedio en el control Día 14	
Control	-	5/5	severidad = 2,8	9
Compuesto A	0,1	0/5		9
	0,3	0/5		14
	1	0/5		> 14
Control	-	5/5	severidad = 3	10
Compuesto B	1	0/5		> 14
Compuesto C	1	0/5		> 14
Severidad = grados clínicos 0 - 3				

Como se muestra en la Figura 1, el Compuesto A previene los síntomas cuando se lo administra en forma oral en dosis entre 0,1 y 10mg/kg/día en este modelo.

La Figura 1 muestra el efecto de respuesta a la dosis del Compuesto A sobre la prevención de los síntomas de la enfermedad en el modelo de EAE agudo.

2. Modelo de EAE de Recaída Crónica

La EAE de recaída crónica se induce por medio de la inyección de una emulsión de médula espinal de conejillo de Indias en adyuvante completo de Freund en las patas traseras de ratas de Lewis. Se utilizan de seis a diez ratas por grupo y se juzgan diariamente los síntomas somáticos en una escala de 0 - 3. Se registra el número de animales enfermos así como tiempo de inicio de la enfermedad. Se inicia el tratamiento con el compuesto de prueba, por ejemplo el compuesto de fórmula Ia, por ejemplo el Compuesto A como se define más arriba, el día 16 (después el primer ataque de la enfermedad) y se continua hasta el día 31. Se analiza el significado estadístico entre grupos tratados y no tratados cada día utilizando análisis ANOVA de la varianza seguido por comparaciones múltiples de Dunn. En ausencia de tratamiento con el fármaco 80 - 100% de las ratas sensibilizadas muestra recaídas clínicas durante los primeros 40 días después de la inmunización.

Grados clínicos:

- 5 1 = pérdida de tonicidad de la cola
- 2 = debilidad de una o ambas patas traseras, o ataxia suave
- 3 = ataxia severa o parálisis acompañada de incontinencia urinaria
- 10 Como se muestra en la Figura 2, el Compuesto A previene recaídas clínicas cuando se administra en forma oral en dosis de 0,3mg/kg/día en el modelo de EAE de recaída crónica. La Figura 2 muestra el efecto del Compuesto A sobre la prevención de los síntomas de la enfermedad en el modelo de EAE crónica.
- 15 Se espera que resultados similares obtenidos con el Compuesto A serían observados para los Compuestos B y C.

3. Modelo de EAE Crónico

20 La inducción de AEA en una rata DA se realiza como lo describen Lorentzen et al, 1995, J. Neuroimmunol.; 63(2): 193 - 205 y Adelman et al, 1995, J. Neuroimmunol.; 63(1): 17 - 27. En resumen, se inmunizan ratas con una mezcla de cerebro de rata DA y rata DA y homogenizado de médula espinal de bovino suplementado con 0,02 µg/ml de proteína MOG de rata recombinante purificada. Se homogeniza la mezcla y luego se mezcla en proporción 1:1 con adyuvante completo de Freund que contiene 4 mg/ml de *M. tuberculosis* H37RA(CFA). Se homogeniza luego la mezcla resultante utilizando un homogenizador Polytron PT3100 (Kinematica, Lucerna, Suiza). Se inyectan luego las ratas en forma subcutánea en la raíz dorsal de la cola con una sola inyección de 200 µl de antígeno/CFA. Se evalúa

25 la enfermedad crónica resultante utilizando una escala numérica de parálisis progresiva: 0, no hay parálisis; 1, pérdida de tonicidad de la cola; 2, debilitamiento de las extremidades posteriores o ataxia; 3, parálisis de las extremidades posteriores con o sin incontinencia urinaria; 4, parálisis de las extremidades posteriores y anteriores; 5, moribundos o muertos. Los resultados clínicos se evalúan en forma diaria, mientras que el peso corporal se determina cada tercer día. En el pico de enfermedad clínica, antes del tratamiento, se disponen grupos de animales de tal manera que los puntajes de la enfermedad clínica sean comparables. El tratamiento de los animales se inicia en el pico clínico de la enfermedad el 12avo día y continua diariamente hasta el 33avo día después de la inmunización (total 22 días). El compuesto de prueba o vehículo (para los grupos de control) se administra diariamente en forma oral.

35 En este ensayo, el Compuesto A administrado en forma oral en una dosis de 0.3, 0.1 ó 0.03 mg/kg/d inhibe efectivamente la EAE crónica. El análisis estadístico demuestra una reducción significativa en enfermedad clínica en cada dosis del Compuesto A comparado con aquella del grupo vehículo.

Ensayo clínico

40 Estudios clínicos adecuados son, por ejemplo, estudios doblemente ciegos, aleatorios o de escalamiento de dosis, de etiqueta abierta en pacientes con las enfermedades de desmielinización anteriormente mencionadas, esclerosis múltiple, neuritis periférica, neuritis óptica. Los efectos benéficos sobre estas enfermedades autoinmunes, pueden ser determinados directamente a través de los resultados de estos estudios que son conocidos como tales por una

45 persona capacitada en el arte. Tales estudios pueden ser también adecuados para comparar los efectos de una monoterapia utilizando compuestos de fórmula I o II como ingrediente activo y una combinación de tales compuestos con una segunda sustancia medicamentosa.

50 Por ejemplo, 50 pacientes con esclerosis múltiple por recaída - remisión reciben el compuesto de prueba, por ejemplo un compuesto de fórmula Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con una dosis diaria de 0,5 a 50 mg por vía oral. El estado clínico general del paciente es investigado semanalmente por medio de exámenes físicos y de laboratorio. El estado de la enfermedad y los cambios en el progreso de la enfermedad se evalúan cada 2 meses por medio de un examen radiológico (MRI) y de un examen físico. Inicialmente los pacientes reciben

tratamiento durante 2 a 6 meses. Después de eso, permanecen en tratamiento durante un tiempo suficiente hasta que su enfermedad no muestre progreso y el fármaco sea tolerado satisfactoriamente.

5 Principales variables para evaluación: Seguridad (efectos adversos), bioquímica y hematología estándar del suero, imágenes de resonancia magnética (MRI).

10 En vez de pacientes con esclerosis múltiple por recaída - remisión, pacientes que tienen un primer evento neurológico bien definido aislado coherente con desmielinización y que involucra por ejemplo al nervio óptico (neuritis óptica unilateral), médula espinal (por ejemplo mielitis transversal incompleta) o al tallo cerebral o al cerebelo (síndrome del tallo cerebral o cerebeloso) confirmado con un examen oftalmológico o neurológico, pueden someterse a tratamiento clínico con un compuesto de fórmula la o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Las dosis diarias requeridas para la práctica del método de la presente invención variarán dependiendo, por ejemplo, del compuesto utilizado, del huésped, de la forma de administración y de la severidad de la condición que va a ser tratada. Un rango de dosis diaria preferida es aproximadamente de 0,1 a 100 mg como una dosis única o en dosis divididas. Las dosis diarias adecuadas para los pacientes están en el orden por ejemplo de 0,1 a 50 mg por vía oral. El compuesto se puede administrar por medio de cualquier ruta convencional, en particular por vía enteral, por ejemplo en forma oral, por ejemplo en la forma de tabletas, cápsulas, soluciones para beber, en forma nasal, pulmonar (por inhalación) o en forma parenteral, por ejemplo en la forma de soluciones o suspensiones inyectables. 20 Las formas adecuadas de dosificación unitaria para administración oral incluyen aproximadamente desde 0,1 hasta 30 mg, usualmente de 0,25 hasta 30 mg de ingrediente activo, por ejemplo aproximadamente de 0,1 - 5 mg, junto con uno o más diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 Los compuestos de fórmula la pueden administrarse por medio de cualquier ruta convencional, en particular, en forma entérica, por ejemplo, en forma oral, por ejemplo, en la forma de tabletas o cápsulas, o en forma parenteral, por ejemplo, en la forma de soluciones o suspensiones inyectables, en forma tópica, por ejemplo, en la forma de lociones, geles, ungüentos o cremas, o en forma nasal o de supositorio. Los derivados de fosfato de los compuestos de fórmula la se administran preferiblemente en forma parenteral. Las composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable junto con al menos un portador o 30 diluyente farmacéuticamente aceptable se pueden fabricar en forma convencional mezclando con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

35 Los compuestos de fórmula la se pueden administrar en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, como se indicó anteriormente. Tales sales pueden prepararse en forma convencional y exhiben el mismo grado de actividad que los compuestos libres.

40 Los compuestos de fórmula la pueden administrarse como el ingrediente activo solo o junto con, por ejemplo, como un adyuvante para, otros fármacos, por ejemplo, agentes inmunosupresores o inmunomoduladores u otros agentes antiinflamatorios para el tratamiento de los trastornos autoinmunes anteriormente mencionados. Por ejemplo, pueden usarse los compuestos en combinación con interferones, por ejemplo, α -interferones, β -interferones o γ -interferones pegilados o no pegilados, por ejemplo, administrados por vía subcutánea, intramuscular u oral; un ligando peptídico alterado, tal como Glatirámero, por ejemplo, en la forma de acetato; anticuerpos monoclonales para diferentes marcadores de la superficie de la célula T, por ejemplo natalizumab (ANTEGREN®) o alemtuzumab; una ascomicina que tiene propiedades inmunosupresoras, por ejemplo, ABT-281, ASM981, etc.; un esteroide, por ejemplo metilprednisolona, prednisona o dexametasona; un corticosteroide; ciclofosfamida; azatioprina; metotrexato; 45 mitoxantrona; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico; mofetil micofenolato; 15-desoxiespergualina o un homólogo, análogo o derivado inmunosupresor del mismo; anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo, anticuerpos monoclonales para receptores de leucocitos, por ejemplo, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD25, CD28, CD40, CD45, CD58, CD80, CD86 o sus ligandos; otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo, una molécula enlazante recombinante que tiene al menos una porción del dominio extracelular de CTLA4 o un mutante del mismo, por ejemplo, al menos una porción extracelular de CTLA4 o un mutante de la misma unida a una secuencia de proteína no CTLA4, por ejemplo, CTLA41g, por ejemplo, denominada ATCC 68629, o un mutante de la misma, por ejemplo, LEA29Y; inhibidores de la molécula de adhesión, por ejemplo, antagonistas de LFA-1, antagonistas de ICAM-1 o -3, antagonistas de VCAM-4 o antagonistas de VLA-4; inhibidores de catepsina S; 50

inhibidores de mTOR, por ejemplo, rapamicina, 40-O-(2-hidroxietyl)-rapamicina, CCI779 o ABT578; inhibidores de calcineurina, por ejemplo, ciclosporina A , FK 506 o ISA Tx247.

5 Donde los compuestos de fórmula la se administran junto con otros inmunosupresores/inmunomoduladores o una terapia antiinflamatoria, las dosis administradas en forma conjunta con un compuesto inmunosupresor, inmunomodulador o antiinflamatorio variarán desde luego dependiendo del tipo de cofármaco empleado, por ejemplo, si es un esteroide o un inhibidor de calcineurina, sobre el fármaco específico empleado, sobre la condición que está siendo tratada y así sucesivamente.

10 Por lo tanto, en aún un aspecto adicional, la invención proporciona:

15 Un compuesto de fórmula la o un derivado de fosfato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso, un uso o una composición farmacéutica para el tratamiento de neuritis periférica, neuritis óptica o esclerosis múltiple; para aliviar o retrasar el progreso de los síntomas de una enfermedad desmielinizante; para hacer más lento el progreso de discapacidad física o reducir la tasa de recaídas clínicas en un individuo con esclerosis múltiple establecida; para reducir el desarrollo de lesiones cerebrales o el progreso de desmielinización en un individuo con esclerosis múltiple establecida o que se sospecha que la tiene; o para prevenir o retrasar un segundo evento de desmielinización, que comprende la administración conjunta al individuo, en forma concomitante o en secuencia, de al menos un segundo fármaco.

20 Los términos "administración conjunta" o "administración combinada" o similares como se los utiliza aquí tienen el propósito de abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un paciente particular, y pretenden incluir regímenes de tratamiento en los cuales los agentes no son necesariamente administrados por la misma vía de administración o al mismo tiempo.

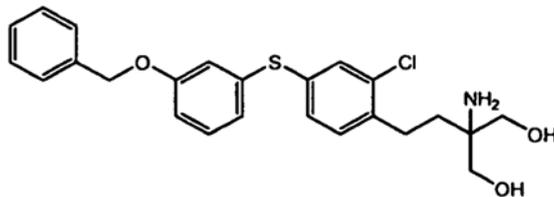
25 El término "combinación farmacéutica" como se lo utiliza aquí significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye tanto combinaciones fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de la invención y una segunda sustancia medicamentosa, se administran ambos a un paciente en forma simultánea en la forma de una entidad única o dosis. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de la invención y una segunda sustancia medicamentosa, son ambas administradas a un paciente como entidades separadas ya sea simultáneamente, al mismo tiempo o en forma secuencial sin límites de tiempo específicos, en donde tal administración proporciona niveles terapéuticamente efectivos de los 2 compuestos en el organismo del paciente. Esto último también aplica a la terapia de coctel, por ejemplo, la administración de 3 o
35 more ingredientes activos.

40

45

REIVINDICACIONES

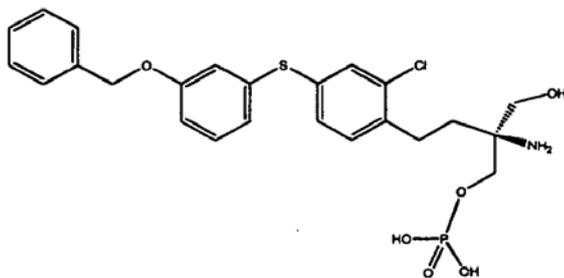
1. Un compuesto de fórmula Ia,



Ia

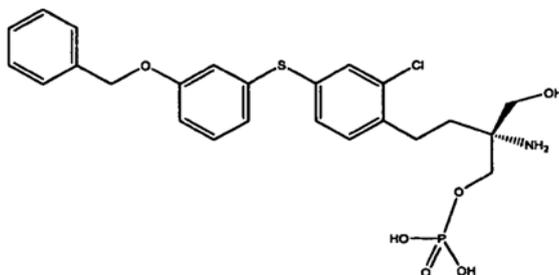
5

o un derivado de fosfato del mismo de la fórmula:



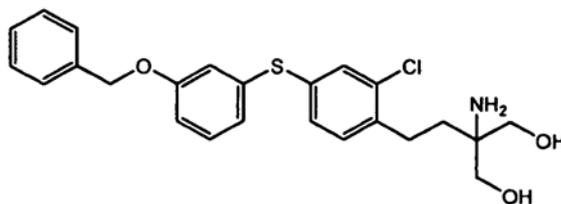
10

o



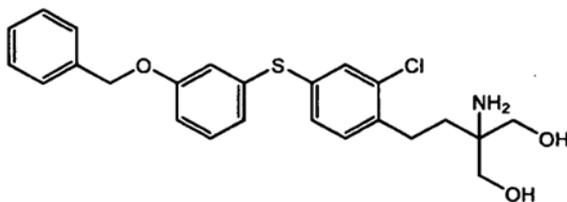
15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
para uso en el tratamiento de neuritis periférica, neuritis óptica o esclerosis múltiple; para aliviar o retrasar el
progreso de los síntomas de una enfermedad desmielinizante; para hacer más lento el progreso de discapacidad
física o reducir la tasa de recaídas clínicas en un individuo con esclerosis múltiple establecida; para reducir el
desarrollo de lesiones cerebrales o el progreso de desmielinización del sistema nervioso central en un individuo con
20 esclerosis múltiple establecida o que se sospecha que la padece; o para prevenir o retrasar un segundo evento
desmielinizante.

2. Un compuesto de fórmula Ia

**1a**

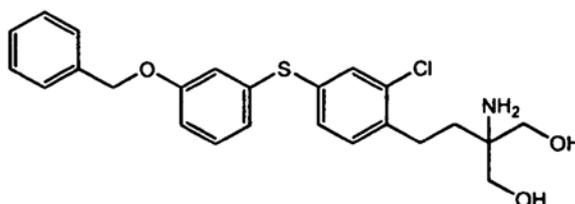
- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1, para uso en el tratamiento de neuritis periférica, neuritis óptica o esclerosis múltiple; para aliviar o retrasar el progreso de los síntomas de una enfermedad desmielinizante; para hacer más lento el progreso de discapacidad física o reducir la tasa de recaídas clínicas en un individuo con esclerosis múltiple establecida; para reducir el desarrollo de lesiones cerebrales o el progreso de desmielinización del sistema nervioso central en un individuo con esclerosis múltiple establecida o que se sospecha que la padece; o para prevenir o retrasar un segundo evento desmielinizante.

- 10 3. Un compuesto de fórmula 1a:

**1a**

- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1 ó 2, para uso en el tratamiento de neuritis periférica, neuritis óptica o esclerosis múltiple.

4. Un compuesto de fórmula 1a:

**1a**

- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en cualquier reivindicación precedente, para uso en el tratamiento de esclerosis múltiple.

- 25 5. El uso de un compuesto de fórmula 1a o un derivado de fosfato del mismo o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la preparación de un medicamento para uso como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

- 30 6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula 1a o un derivado de fosfato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, junto con uno o más diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables de los mismos, para uso como se define en la reivindicación 1.

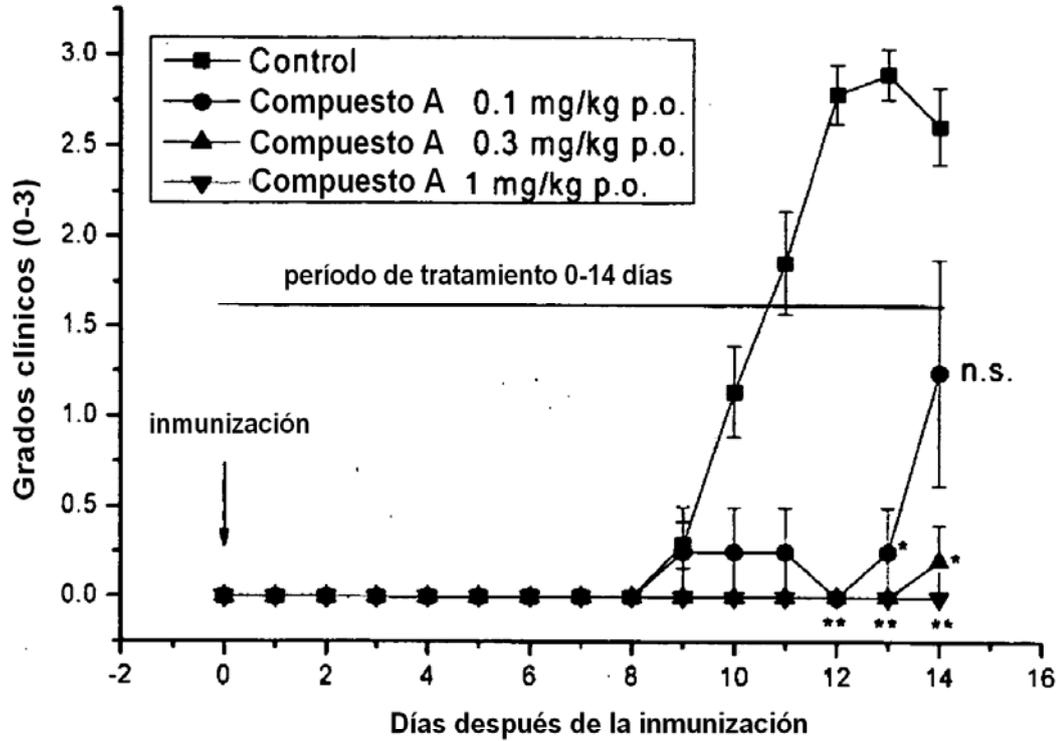
5 7. Un compuesto de fórmula Ia o un derivado de fosfato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso, un uso en la preparación de un medicamento o una composición farmacéutica para uso como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende la administración conjunta al individuo, en forma concomitante o en secuencia, de al menos un segundo medicamento.

10

15

20

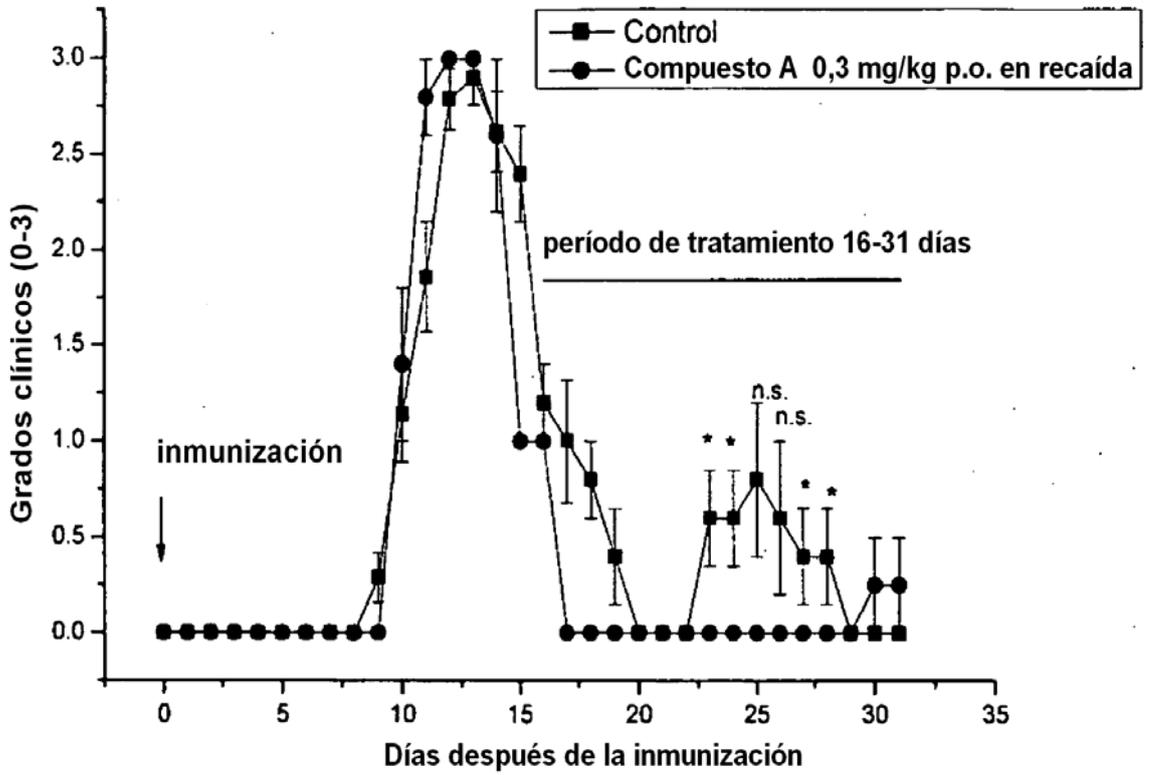
Encefalomiелitis autoinmune experimental aguda en ratas de Lewis
 inmunizadas con tejido de médula espinal de conejillo de Indias



ANOVA no paramétrico de Kruskal-Wallis, seguido por comparación múltiple de Dunn
 * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001, n.s. no significativo

FIG. 1

Encefalomiелitis autoinmune experimental reincidente crónica en ratas de Lewis
 inmunizados con tejido de médula espinal de conejillo de Indias



ANOVA, seguido por comparación múltiple de Turkey-Kramer
 * p < 0,05, n.s. no significativo

FIG. 2

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

5 Este listado de referencias citado por el solicitante es únicamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento europeo de la patente. Aunque se ha tenido gran cuidado en la recopilación, no se pueden excluir los errores o las omisiones y la OEP rechaza toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patente citados en la descripción

- 10 • WO 2005021503 A [0006] [0008] • WO 03029205 A [0007]

Literatura citada en la descripción que no es de patente:

- 15 • **Hinterding et al.** Synthesis, 2003, vol. 11, 1667 - 1670 [0008]
• **Lorentzen et al.** J. Neuroimmunol., 1995, vol. 63 (2), 193 - 205 [0028]
• **Adelmann et al.** J. Neuroimmunol., 1995, vol. 63 (1), 17 - 27 [0028]