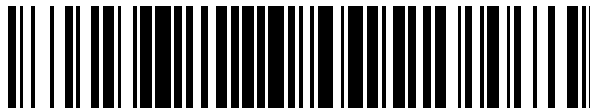


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 810**

51 Int. Cl.:

A61K 31/40	(2006.01)	A61P 19/02	(2006.01)
A61K 31/137	(2006.01)	A61P 25/00	(2006.01)
A61K 31/421	(2006.01)	A61P 37/02	(2006.01)
A61K 31/426	(2006.01)	A61P 37/06	(2006.01)
A61K 31/427	(2006.01)	C07D 207/335	(2006.01)
A61K 31/4439	(2006.01)		
A61K 31/517	(2006.01)		
A61K 45/00	(2006.01)		
A61P 1/04	(2006.01)		
A61P 17/06	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06767218 .8**
- 96 Fecha de presentación: **23.06.2006**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1915994**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.04.2008**

54 Título: **Derivados de aminas cíclicas en combinación con reguladores del PPAR**

30 Prioridad:
24.06.2005 JP 2005185287

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2012

73 Titular/es:
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku
TOKYO , JP

72 Inventor/es:
NISHI, TAKAHIDE;
SHIMOZATO, TAKAICHI;
KAGARI, TAKASHI y
DOI, HIROMI

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 390 810 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de aminas cíclicas en combinación con reguladores del PPAR

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un regulador del PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor*, receptor activado por proliferadores de peroxisoma) y un derivado de un aminoalcohol con acción inmunosupresora o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principios activos, que es excelente como medicamento para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades relacionadas con acciones inmunes tales como el rechazo de trasplantes de órganos o de injertos cutáneos, artritis reumatoide, psoriasis, enteritis inflamatoria, esclerosis múltiple y otras enfermedades autoinmunes.

10 **Antecedentes de la técnica**

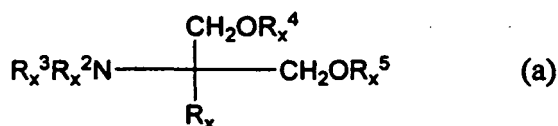
Convencionalmente, en el tratamiento de la artritis reumatoide y de otras enfermedades autoinmunes, se han usado fármacos antiinflamatorios tales como esteroides frente a las respuestas inflamatorias que se producen debido a alteraciones en la respuesta inmunitaria. Sin embargo, existe el problema de que son paliativos y de que pueden tener graves efectos secundarios. Además, se ha informado de que las alteraciones en el sistema inmunitario también están implicadas en la aparición de diabetes y nefritis (por ejemplo, en referencia al Documento 1 no patente y el Documento 2 no patente); sin embargo, hasta la fecha no se ha desarrollado ningún medicamento que pueda mejorar dichas alteraciones.

Los agentes inmunosupresores tales como la ciclosporina A (CsA) y el tacrolimus (TRL) son extremadamente importantes para la prevención del rechazo en trasplantes de órganos y de injertos cutáneos, y también para el tratamiento de varias enfermedades autoinmunes. Sin embargo, se sabe que los agentes inmunosupresores convencionales muestran toxicidad en riñón e hígado, y por lo tanto se han realizado procedimientos de tratamiento tales como la aplicación de esteroides combinados, con objeto de reducir dichos efectos secundarios. A pesar de ello, todavía no se ha conseguido necesariamente atenuar los efectos secundarios y un efecto inmunosupresor suficiente.

25 Recientemente se ha informado de la investigación y el desarrollo de los siguientes derivados de aminoalcoholes y similares como nuevos agentes inmunosupresores; sin embargo, todavía no se están usando actualmente en aplicaciones clínicas.

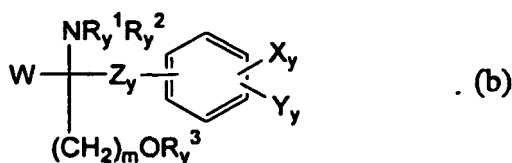
Es decir, son

(1) compuestos de fórmula general (a) (referencia al Documento de Patente 1):



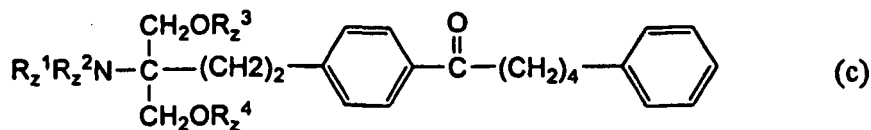
30 (en la que R_x es una cadena alquilo lineal o ramificada [dicha cadena de carbono puede tener un doble enlace, un triple enlace, un oxígeno, un azufre, $-\text{N}(\text{R}_x^6)-$ (R_x^6 representa un hidrógeno), un alileno que puede tener un sustituyente, y un heteroalileno que puede tener un sustituyente, y el terminal de dicha cadena alquilo puede incluir un arilo que puede tener un sustituyente, un cicloalquilo que puede tener un sustituyente, y un heteroarilo que puede tener un sustituyente] que puede tener un sustituyente, o similares, y R_x^2 , R_x^3 , R_x^4 y R_x^5 pueden ser idénticos o diferentes, y cada uno representa un hidrógeno, un alquilo, o similares);

(2) compuestos de fórmula general (b) (referencia al Documento de Patente 2):

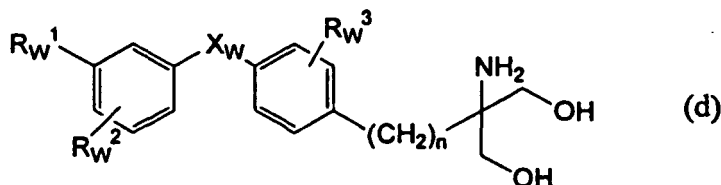


40 [en la que R_y^1 , R_y^2 y R_y^3 son átomos de hidrógeno o similares, W es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o similares, Z_y es un enlace sencillo o un grupo alquileno, y X_y es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi, Y_y es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, alcoxi, acilo, aciloxi, amino o acilamino o similares];

(3) compuestos de fórmula general (c) (referencia al Documento de Patente 3):

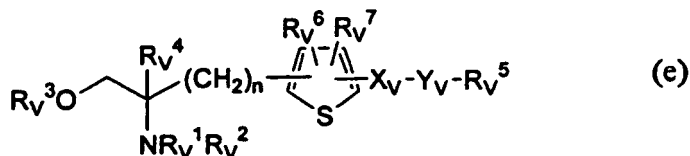


[en la que R_z^1 , R_z^2 , R_z^3 y R_z^4 son idénticos o diferentes, y cada uno representa un hidrógeno o un grupo acilo]; y (4) compuestos de fórmula general (d) (referencia al Documento de Patente 4 y al Documento de Patente 5):

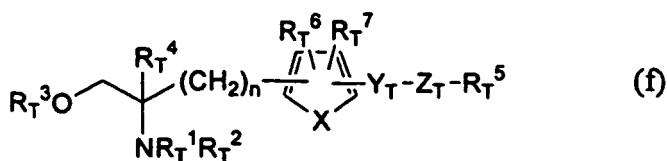


- 5 [en la que R_w^1 es un átomo de halógeno, un grupo trihalometilo, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo fenoximetilo o similares; R_w^2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo trihalometilo o similares; X_w es O, S, SO o SO_2 ; y n es un número entero de 1 a 4].

Por otro lado, el presente solicitante describe compuestos de fórmula general (e) (referencia al Documento de Patente 6) :



- 10 [en la que R_v^1 y R_v^2 son un átomo de hidrógeno, un grupo protector amino o similares; R_v^3 es un átomo de hidrógeno, un grupo protector hidroxilo y similares; R_v^4 es un grupo alquilo inferior; n es un número entero de 1 a 6; X_v es un grupo etileno o similares; Y_v es un grupo alquileno C_1-C_{10} o similares; y R_v^5 es un grupo arilo, un grupo arilo sustituido y similares; R_v^6 y R_v^7 son átomos de hidrógeno o similares; aquí, en el caso en el que R_v^5 sea un átomo de hidrógeno, Y_v representa un grupo distinto de un enlace sencillo y un grupo alquileno C_1-C_{10} lineal] y
- 15 compuestos de la siguiente fórmula general (f) (referencia al Documento de Patente 7):



- 20 [en la que R_t^1 y R_t^2 son un átomo de hidrógeno, un grupo protector amino o similares; R_t^3 es un átomo de hidrógeno, un grupo protector hidroxilo o similares; R_t^4 es un grupo alquilo inferior; n es un número entero de 1 a 6; X_t es un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno que está sin sustituir o está sustituido con un grupo alquilo inferior o similares; Y_t es un grupo etileno o similares; Z_t es un grupo alquileno que tiene de 1 a 10 átomos de carbono o similares; y R_t^5 es un grupo arilo, un grupo arilo sustituido o similares; y R_t^6 y R_t^7 son átomos de hidrógeno o similares; aquí, en el caso en el que R_t^5 sea un átomo de hidrógeno, Z_t representa un grupo distinto de un enlace sencillo y un grupo alquileno C_1-C_{10} lineal] .

- 25 Además, se conoce un informe acerca de un regulador de PPAR es eficaz para el tratamiento de enfermedades autoinmunes (referencia al Documento de Patente 8).

Sin embargo, no se ha conocido una composición farmacéutica que use una combinación de un derivado de amino a alcohol que se ha mencionado anteriormente y un regulador de PPAR.

- 30 [Documento no relacionado con patentes 1] Kidney International, vol. 51, 94 (1997)
 [Documento no relacionado con patentes 2] Journal of Immunology, vol. 157, 4691(1996)
 [Documento de Patente 1] opúsculo de la Publicación Internacional WO 94/08943
 [Documento de Patente 2] opúsculo de la Publicación Internacional WO 96/06068

[Documento de Patente 3] opúsculo de la Publicación Internacional WO 98/45249
 [Documento de Patente 4] opúsculo de la Publicación Internacional WO 03/029184
 [Documento de Patente 5] opúsculo de la Publicación Internacional WO 03/029205
 [Documento de Patente 6] opúsculo de la Publicación Internacional WO 02/06228
 [Documento de Patente 7] opúsculo de la Publicación Internacional WO
 [Documento de Patente 8] opúsculo de la Publicación Internacional WO 97/45141.

Desvelación de la invención

Problemas que debe resolver la invención

Un objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que sea excelente como medicamento para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades relacionadas con acciones inmunitarias tales como el rechazo en trasplantes de órganos o de injertos cutáneos, artritis reumatoide, psoriasis, enteritis inflamatoria, esclerosis múltiple y otras enfermedades autoinmunes

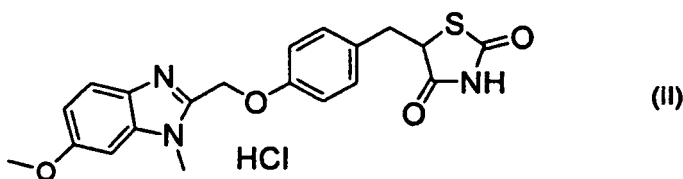
Medios para resolver los problemas

Como resultado de una exhaustiva investigación con respecto a composiciones farmacéuticas con acción inmunosupresora, los presentes inventores averiguaron que la composición farmacéutica según la presente invención posee una baja toxicidad y una excelente acción inmunosupresora, ejerce unos efectos farmacológicos mejorados tanto por parte del regulador del PPAR como del derivado de aminoalcohol que están incluidos en la composición farmacéutica, menores efectos secundarios, y es útil para enfermedades autoinmunes tales como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, polimiositis, dermatomiositis, esclerodermia, enfermedad de Behcet, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, hepatitis autoinmune, anemia aplásica, púrpura trombocitopénica exantemática, anemia hemolítica autoinmune, esclerosis múltiple, enfermedad vesicular autoinmune, psoriasis vulgar, grupos de inflamaciones vasculares, granuloma de Wegener, uveítis, neumonitis exantemática, síndrome de Goodpasture, sarcoidosis, vasculitis granulomatosa alérgica, asma bronquial, miocarditis, cardiomiopatías, síndrome aórtico, síndrome de infarto postmiocárdico, hipertensión pulmonar primaria, nefropatía por cambios mínimos, nefropatía membranosa, nefropatía proliferativa membranosa, glomeruloesclerosis focal, semilunar, miastenia gravis, neuropatía inflamatoria, dermatitis atópica, dermatitis actínica crónica, poliartritis aguda, corea de Sydenham, esclerosis sistémica, diabetes del adulto, diabetes insulino dependiente, diabetes juvenil, aterosclerosis, glomerulonefritis, nefritis tubulointersticial, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, fracaso hepático fulminante, hepatitis vírica, GVHD, rechazo de diversos trasplantes de órganos, dermatitis de contacto y septicemia, u otras enfermedades relacionadas con la inmunología (especialmente enfermedades autoinmunes), dando lugar así a la culminación de la presente invención.

La presente invención proporciona

(1) una composición farmacéutica o kit que comprende

uno o más reguladores de PPAR seleccionados entre el grupo que consiste en pioglitazona, rosiglitazona y el compuesto de la fórmula (II) :



y

uno o más derivados de amino alcohol seleccionados entre el grupo que consiste en:

- 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-fenilpentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 - 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(4-metilfenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 - 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(3,4-dimetilfenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 - 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(3-metil-4-metoxifenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 - 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(3-metoxi-4-metilfenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 - 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(4-cianofenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 - 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 - 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 - 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metil-4-metoxifenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 - 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metoxi-4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol, o
 - 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-cianofenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol; y
- sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

La composición o kit farmacéutico descrito anteriormente es preferiblemente

- (2) una composición farmacéutica o kit según (1), en la que el regulador del PPAR es el compuesto de la fórmula (II);
 (3) una composición farmacéutica o kit según (1) o (2), para su uso en la supresión del rechazo en el trasplante de órganos o en injertos cutáneos;
 (4) una composición farmacéutica o kit según (1) a (3), para su uso en la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad autoinmune; y
 (5) una composición farmacéutica o kit según (4), en donde la enfermedad autoinmune es artritis reumatoide, psoriasis, enteritis inflamatoria o esclerosis múltiple.

Además, la presente invención proporciona

- (6) uso de una composición farmacéutica o kit según (1) o (2), para la elaboración de un medicamento para la supresión del rechazo en el trasplante de órganos o en injertos cutáneos;
 (7) uso de una composición farmacéutica o kit según (1) o (2), para la elaboración de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad autoinmune; y
 (8) uso según (7), en el que la enfermedad autoinmune es artritis reumatoide, psoriasis, enteritis inflamatoria o esclerosis múltiple.

Efectos de la invención

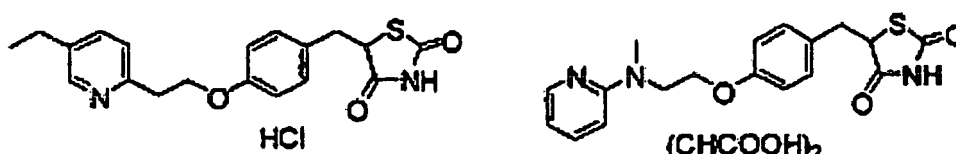
La composición farmacéutica según la presente invención es útil como una composición farmacéutica que es excelente como un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades relacionadas con la acción inmunitaria tales como el rechazo en el trasplante de órganos o en injertos cutáneos, artritis reumatoide, psoriasis, enteritis inflamatoria, esclerosis múltiple y otras enfermedades autoinmunes.

Mejor modo de realizar la invención

"Regulador de PPAR", que es uno de los principios activos de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, incluye un antagonista, agonista o similares de un subtipo de PPAR (por ejemplo, α y/o γ), tal como un compuesto de la fórmula (II) clorhidrato de 5-[4-(6-metoxi-1-metil-1-H-benzimidazol-2-ilmetoxi)encil]tiazolin-2,4-diona (opúsculo de la Publicación Internacional WO 00/71540), (\pm)-monoclorhidrato de 5-[[4-[2-(5-etil-2-piridinil)etoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidindiona (pioglitazona, Publicación de Patente Japonesa N° 1853588; EP-A-193256), y (\pm)-ácido 5-[4-[2-(metil-2-piridinilamino)etoxi]encil]-2,4-tiazolidindiona maleico (rosiglitazona, opúsculo de la Publicación Internacional WO 95/21608).

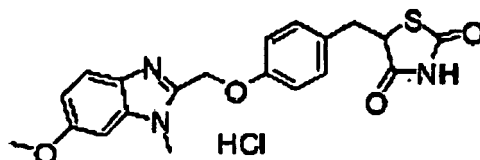
El regulador de PPAR es pioglitazona, rosiglitazona o un compuesto de la fórmula (II).

A continuación, se proporcionan fórmulas estructurales planas para los reguladores de PPAR.



Pioglitazona

Rosiglitazona



Fórmula (II)

Los compuestos en forma de los derivados de amino alcohol, que es uno de los principios activos de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, son

- 2-amino-2-metil-4-(-metil-5-[5-fenilpentanoil]pirrol-2-il)butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(4-metilfenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(3,4-dimetilfenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(3-metil-4-metoxifenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

- 5
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(3-metoxi-4-metilfenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(4-cianofenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metil-4-metoxifenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metoxi-4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol y
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-cianofenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol.

A continuación, se proporcionan fórmulas estructurales para compuestos en forma de los derivados de amino alcohol, que es uno de los principios activos de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención.

10

(Tabla 1)

Compuesto N°	Fórmula estructural
1	
4	
8	
10	
11	
12	
15	
18	
21	
22	
23	

Las "sales farmacológicamente aceptables de los mismos" que se han mencionado anteriormente son sales obtenidas por reacción con un ácido, ya que los derivados de amino alcohol poseen un grupo amino como un grupo básico, e incluyen, por ejemplo, sales de ácidos inorgánicos, tales como sales de ácidos hidrohlogénicos, por ejemplo una sal del ácido fluorhídrico, una sal del ácido clorhídrico, una sal del ácido bromhídrico o una sal del ácido

yodhídrico, una sal del ácido nítrico, una sal del ácido perclórico, una sal del ácido sulfúrico, una sal del ácido fosfórico o similares; sales de ácidos orgánicos, tales como sales del ácido sulfónico alcano inferior, por ejemplo una sal del ácido metanosulfónico, una sal del ácido trifluorometanosulfónico o una sal del ácido etanosulfónico, sales del ácido aril sulfónico, por ejemplo una sal del ácido bencenosulfónico o una sal del ácido p-toluenosulfónico, una sal del ácido acético, una sal del ácido málico, una sal del ácido fumárico, una sal del ácido succínico, una sal del ácido cítrico, una sal del ácido ascórbico, una sal del ácido tartárico, una sal del ácido oxálico o una sal del ácido maleico; o sales aminoacídicas, por ejemplo una sal de glicina, una sal de lisina, una sal de arginina, una sal de ornitina, una sal del ácido glutámico y una sal del ácido aspártico, y preferiblemente una sal del ácido clorhídrico, una sal del ácido acético, una sal del ácido fumárico, una sal del ácido succínico o una sal del ácido maleico.

Existe un isómero óptico en los casos en los que existe un átomo de carbono asimétrico en la molécula de los derivados de amino alcohol, que es uno de los principios activos de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención. Entre los derivados de amino alcohol, se representan compuestos que tienen un átomo de carbono asimétrico como una fórmula sencilla, es decir, como la configuración R. Sin embargo, dependiendo del procedimiento de preparación, puede haber casos en los que un compuesto con la configuración S se contamina como un subproducto. Por lo tanto, en tales casos, los derivados de amino alcohol contienen principalmente, como isómeros ópticos, uno en la configuración R, pero también en parte contienen uno en la configuración S.

Cuando los derivados de amino alcohol y las sales farmacológicamente aceptables de los mismos se exponen a la atmósfera o se recristalizan, pueden absorber la humedad, dando como resultado casos tales como la adición de agua adsorbida y la generación de hidratos. Dichos hidratos también se incluyen en las sales farmacológicamente aceptables de los derivados de amino alcohol usados en la presente invención.

La composición farmacéutica según la presente invención ejerce unos efectos farmacológicos mejorados tanto por parte del regulador del PPAR como de los derivados de aminoalcohol que están contenidos en la composición, muestra una excelente acción inmunosupresora, al igual que disminuye los efectos secundarios y tiene menos toxicidad, siendo por lo tanto útil como un fármaco profiláctico o un fármaco terapéutico (especialmente un fármaco terapéutico) para enfermedades autoinmunes tales como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, polimiositis, dermatomiositis, esclerodermia, enfermedad de Behcet, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, hepatitis autoinmune, anemia aplásica, púrpura trombocitopénica exantemática, anemia hemolítica autoinmune, esclerosis múltiple, enfermedad vesicular autoinmune, psoriasis vulgar, grupos de inflamaciones vasculares, granuloma de Wegener, uveítis, neumonitis exantemática, síndrome de Goodpasture, sarcoidosis, vasculitis granulomatosa alérgica, asma bronquial, miocarditis, cardiomiopatías, síndrome aórtico, síndrome de infarto postmiocárdico, hipertensión pulmonar primaria, nefropatía por cambios mínimos, nefropatía membranosa, nefropatía proliferativa membranosa, glomeruloesclerosis focal, semilunar, miastenia gravis, neuropatía inflamatoria, dermatitis atópica, dermatitis actínica crónica, poliartritis aguda, corea de Sydenham, esclerosis sistémica, diabetes del adulto, diabetes insulino dependiente, diabetes juvenil, aterosclerosis, glomerulonefritis, nefritis tubulointerstitial, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, fracaso hepático fulminante, hepatitis vírica, GVHD, rechazo de diversos trasplantes de órganos, dermatitis de contacto y septicemia, u otras enfermedades relacionadas con la inmunología (especialmente enfermedades autoinmunes).

En el caso en el que la composición farmacéutica según la presente invención se use como fármaco profiláctico o como fármaco terapéutico para las enfermedades mencionadas anteriormente, la composición farmacéutica según la presente invención puede mezclarse con un excipiente, diluyente y similares farmacológicamente aceptables, y puede administrarse como un fármaco oral mediante un comprimido, una cápsula, gránulos, polvos o jarabe, o como un fármaco parenteral mediante inyección o supositorio.

Estas preparaciones farmacéuticas se preparan según los procesos conocidos usando aditivos, incluyendo excipientes (por ejemplo, pueden mencionarse excipientes orgánicos tales como derivados de azúcar, por ejemplo, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol o sorbitol; derivados de almidón, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata, α -almidón o dextrina; derivados de celulosa, por ejemplo, celulosa cristalina; goma arábiga; dextrano; o pululano, y excipientes inorgánicos tales como derivados de silicato, por ejemplo, anhídrido silícico ligero, silicato de aluminio sintético, silicato de calcio, meta-aluminato de magnesio; fosfatos, por ejemplo, hidrogenofosfato de calcio; carbonatos, por ejemplo, carbonato de calcio; sales de ácido sulfúrico tales como sulfato de calcio), lubricantes (por ejemplo, pueden mencionarse ácido esteárico, sales metálicas del ácido esteárico tales como estearato cálcico o estearato magnésico; talco; sílice coloidal; ceras tales como cera de abeja o espermaceti, ácido bórico; ácido adípico; sulfatos tales como sulfato sódico; glicol; ácido fumárico; benzoato sódico; DL leucina; sal sódica de ácido graso; laurilsulfatos tales como laurilsulfato sódico o laurilsulfato magnésico; ácidos silícicos tales como anhídrido silícico o silicato hidratado; y los anteriormente mencionados derivados de almidón), aglutinantes (por ejemplo, pueden mencionarse hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, polivinilpirrolidona, macrogol y compuestos similares a los excipientes mencionados anteriormente), disgregantes (por ejemplo, pueden mencionarse derivados de celulosa tales como hidroxipropil celulosa poco sustituida, carboximetil celulosa, carboximetil celulosa cálcica o carboximetil celulosa sódica reticulada internamente; o almidones o celulosas modificados químicamente tales como carboximetil almidón, carboximetil almidón sódico o polivinilpirrolidona reticulada), estabilizantes (por ejemplo, pueden mencionarse ésteres del ácido paraoxibenzoico tales como metilparabeno o propilparabeno; alcoholes tales como clorobutanol, alcohol bencilico o alcohol feniletílico, cloruro de benzalconio; fenoles tales como fenol o cresol; timerosal; ácido deshidroacético; y ácido sórbico) y correctores (por ejemplo, pueden mencionarse los edulcorantes,

acidificantes o fragancias usados habitualmente) o diluyentes.

5 Con respecto a la composición farmacéutica según la presente invención, pueden administrarse 1 ó 2 o más reguladores del PPAR elegidos del grupo específico mencionado anteriormente, y 1 ó 2 o más elegidos del grupo formado por los derivados de aminoalcohol mencionados anteriormente y sales farmacológicamente aceptables de los mismos, bien simultáneamente o por separado a intervalos temporales; sin embargo, desde la perspectiva clínica, es conveniente administrarlos simultáneamente, y por lo tanto es preferible que el regulador del PPAR y el derivado del aminoalcohol o la sal farmacológicamente aceptable del mismo se administren como una formulación.

10 Con respecto a la tecnología farmacéutica, en los casos en los que no es preferible que ambos compuestos estén mezclados entre sí físicamente, cada una de las monoterapias puede administrarse simultáneamente o a intervalos temporales.

15 En la presente invención, "administrar por separado a intervalos temporales" " no está específicamente limitado siempre que sea una forma de administración que sea posible administrar en momentos diferentes. Por ejemplo, 1 ó 2 o más elegidos del grupo formado por los derivados de aminoalcohol y las sales farmacológicamente aceptables de los mismos pueden administrarse en primer lugar, y después de un tiempo predeterminado, pueden administrarse, 1 ó 2 o más reguladores del PPAR elegidos del grupo específico; o alternativamente, los reguladores del PPAR pueden administrarse en primer lugar, y después de un tiempo predeterminado, o administrarse los anteriormente mencionados derivados de aminoalcohol o sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

En la presente invención, "tratamiento" significa curar o mejorar una enfermedad o los síntomas, o aliviar síntomas, y "profilaxis" significa evitar una expresión de una enfermedad o los síntomas.

20 En la presente invención, "formulación" se refiere a una única composición en la que se mezcla una pluralidad de ingredientes.

En la presente invención, "kit" se refiere al caso en el que se usa una pluralidad de composiciones individuales como un único conjunto.

25 En la presente invención, el intervalo de administración máximo de los dos tipos de fármacos mencionados anteriormente, que pueden conseguir el excelente efecto proporcionado por el regulador del PPAR y al menos un compuesto elegido del grupo formado por los anteriormente mencionados derivados de aminoalcohol y las sales farmacológicamente aceptables de los mismos, puede ser confirmado mediante experimentos clínicos o con animales.

30 La cantidad administrada y la proporción de administración de los principios activos de la composición farmacéutica según la presente invención, que son los 1 ó 2 o más reguladores del PPAR elegidos del grupo específico mencionado anteriormente, y 1 ó 2 o más compuestos elegidos del grupo formado por los anteriormente mencionados derivados de aminoalcohol y las sales farmacológicamente aceptables de los mismos, pueden variar dependiendo de diversas condiciones tales como la actividad de cada uno de los fármacos, los síntomas, la edad y el peso del paciente, y similares.

35 Aunque la dosis individual del regulador del PPAR como principio activo varía dependiendo de los síntomas, la edad y similares,

en el caso de la administración por vía oral, es de 0,001 mg/kg a 1,7 mg/kg, preferiblemente de 0,002 mg/kg a 0,83 mg/kg para un ser humano adulto, y

40 en el caso de la administración por vía intravenosa, es de 0,0005 mg/kg a 0,8 mg/kg, preferiblemente de 0,001 mg/kg a 0,4 mg/kg para un ser humano adulto.

45 Aunque la dosis individual de los anteriormente mencionados derivados de aminoalcohol y las sales farmacológicamente aceptables de los mismos como principio activo varía dependiendo de de los síntomas, la edad y similares, es, por ejemplo, de 0,0001 mg/kg a 1,0 mg/kg, preferiblemente de 0,001 mg/kg a 0,1 mg/kg para un ser humano adulto, independientemente de la vía de administración, tal como la administración por vía oral o por vía intravenosa.

Con respecto a la administración por vía oral, el número de administraciones es generalmente de 1 a 3 veces al día, o el número de administraciones puede disminuir dependiendo de las circunstancias, tal como una vez por semana. El número de administraciones es preferiblemente de una vez al día a una vez por semana, y más preferiblemente de una vez al día a una vez cada tres días.

50 Además, la cantidad proporcional administrada de los 1 ó 2 o más reguladores del PPAR elegidos del grupo específico mencionado anteriormente, y de los 1 ó 2 o más compuestos elegidos del grupo formado por los derivados de aminoalcohol mencionados anteriormente y las sales farmacológicamente aceptables de los mismos puede variar ampliamente; por ejemplo, la cantidad proporcional administrada del anteriormente mencionado regulador del PPAR y el compuesto elegido del grupo formado por los 1 ó 2 o más elegidos del grupo formado por

los derivados de amino alcohol mencionados anteriormente y las sales farmacológicamente aceptables de los mismos puede estar en el intervalo de 1:2 a 500:1 en peso.

A continuación se proporcionarán ejemplos de prueba y ejemplos de preparación, y la presente invención se describirá con más detalle; sin embargo, el ámbito de la presente invención no debería estar limitado a los mismos.

5 **Ejemplo de prueba**

Ejemplo de prueba 1 Evaluación de la acción antiartrítica

10 Se usó un modelo de artritis por coadyuvante en rata que desarrolla una artritis que es similar a la artritis reumatoide humana, y se evaluó el efecto de la composición farmacéutica según la presente invención con respecto a la artritis mediante el uso de la tasa de supresión del incremento del volumen de las almohadillas plantares como indicador. En este experimento se usaron ratas Lewis hembra de ocho semanas de edad.

(1) Preparación del coadyuvante

Se molió *Mycobacterium butyricum* destruida térmicamente en un mortero de ágata, y después se suspendió en parafina líquida esterilizada por calor seco, de forma que tuviera una concentración de 2 mg/ml, y se trató con ultrasonidos para preparar un coadyuvante.

15 (2) Preparación del compuesto de prueba

El compuesto de prueba se suspendió o se disolvió en una solución de tragacanto al 0,5 %. Como compuesto de prueba se usó el compuesto Compuesto nº 1 descrito en la Tabla 1 como el derivado de aminoalcohol, y se usó el compuesto de la fórmula (II) como el regulador del PPAR.

(3) Inducción de una artritis por coadyuvante

20 Se inyectaron por vía subcutánea 0,05 ml del coadyuvante preparado en (1) en la almohadilla plantar de la pata trasera derecha de las ratas, con respecto al grupo de control y a un grupo de prueba de administración del compuesto. Aquí, se usaron 5 ratas en cada grupo. Además, se aportó un grupo de control normal como grupo sin inyección de coadyuvante.

(4) Administración del compuesto de prueba

25 El compuesto de prueba preparado en (2) se administró por vía oral una vez al día en la cantidad de 5 ml/kg, 18 días después del día de la inyección del coadyuvante. Al grupo de control se le administró sólo la solución de tragacanto al 0,5 % de una forma similar.

(5) Cálculo de la tasa de supresión del incremento del volumen de la almohadilla plantar del compuesto de prueba

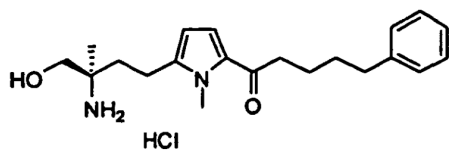
30 Después de iniciar la administración, el día 11 y el día 18 se midió el volumen de la pata trasera derecha mediante un dispositivo de medición del volumen de la pata, y se calculó el valor medio del volumen de hinchamiento para cada grupo.

Los resultados del experimento se proporcionan en la Tabla 2. La tasa de supresión del incremento del volumen de la almohadilla plantar (%) se calculó mediante la siguiente ecuación, y se evaluó.

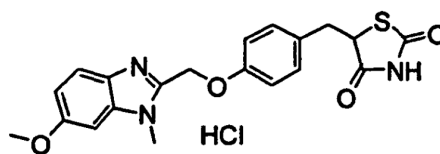
35 **tasa de supresión del incremento del volumen de la almohadilla plantar (%) = $(1 - \frac{[\text{volumen de la almohadilla plantar del grupo al que se le ha administrado el compuesto de prueba}] - [\text{volumen de la almohadilla plantar del grupo de control normal}]}{[\text{volumen de la almohadilla plantar del grupo de control}] - [\text{volumen de la almohadilla plantar del grupo de control normal}]}) \times 100$**

(Tabla 2)

Compuesto de prueba (cantidad administrada en mg/kg)	Tasa de supresión del incremento del volumen de la almohadilla plantar (%)	
	Después de 11 días	Después de 18 días
Compuesto nº 1 (0,1)	43,0	44,8
Fórmula (II) (10,0)	24,7	30,1
Compuesto nº 1 (0,1) + Fórmula (II) (10,0)	53,2	49,4



Compuesto nº 1 (Tabla 1)



Fórmula (II)

Los resultados del experimento demostraron que, en comparación con el caso en el que el Compuesto nº 1 o el compuesto de la fórmula (II) se administran cada uno por separado, la tasa de supresión del incremento del volumen del almohadilla plantar es mayor cuando ambos compuestos se usan en combinación y que la composición farmacéutica según la presente invención, que contiene el derivado de aminoalcohol y el regulador del PPAR, tiene una excelente acción antiartéutica.

Ejemplo de prueba 2 Evaluación de la actividad de supresión con respecto a la HvGR (*Host versus Graft Reaction*, reacción del hospedador frente al injerto) de la rata

Se usan dos familias de ratas [Lewis (macho, 6 semanas de edad, Charles River Laboratories Japan, Inc.) y WKAH/Hkm (macho, 7 semanas de edad, Japan SLC, Inc.)]. Se usan cinco ratas (hospedadores) para cada grupo.

(1) Inducción de la HvGR

Se aíslan esplenocitos a partir de los bazo de las ratas WKAH/Hkm y de las ratas Lewis, y se suspenden en medio RPMI1640 (Life Technologies, Inc.) de forma que tengan una concentración de 1×10^8 células/ml. Se inyectan por vía subcutánea 0,1 ml de la suspensión de esplenocitos (1×10^7 células como el número de esplenocitos) de ratas WKAH/Hkm o de ratas Lewis en la almohadilla plantar de ambas patas traseras de las ratas Lewis.

(2) Administración del compuesto de prueba

Los compuestos de prueba se usan como una suspensión en una solución de tragacanto al 0,5 %. La suspensión del compuesto de prueba (5 ml por 1 kg de peso de la rata) se administra por vía oral al grupo al que se le administra el compuesto de prueba (una rata Lewis a la que se inyectan esplenocitos de rata WKAH/Hkm y se le administra el compuesto de prueba), una vez al día durante cuatro días sucesivamente desde el día en que se inyectan los esplenocitos. Aquí, al grupo singénico (una rata Lewis a la que se inyectan esplenocitos de rata Lewis) y al grupo de control (una rata Lewis a la que se inyectan esplenocitos de rata WKAH/Hkm y a la que no se le administra el compuesto de prueba) se les administra por vía oral una solución de tragacanto al 0,5 % en lugar del compuesto de prueba.

(3) Medida de la actividad de supresión con respecto a la HvGR

El peso del nódulo linfático poplíteo medio se resta del peso del nódulo linfático poplíteo, con respecto a cada individuo para cada uno de los grupos de administración ("peso del linfático poplíteo por HvGR"), y se calcula la tasa de supresión a partir del "peso del linfático poplíteo por HvGR" de cada individuo de grupo de administración con respecto al "peso del linfático poplíteo por HvGR" medio del grupo de control.

Ejemplo de prueba 3 Evaluación de la acción decreciente sobre los linfocitos en sangre periférica en ratas

Se usan ratas LEW (macho, 5 semanas de edad, Charles River Laboratories Japan, Inc.). Se usan 5 ratas por grupo.

(1) Administración del compuesto de prueba

El compuesto de prueba se suspende en una solución de tragacanto al 1 % (disolvente). La suspensión del compuesto de prueba se administra por vía oral forzosamente a una tasa de 5 ml por 1 kg de peso de la rata.

Aquí, al grupo normal se administra el disolvente, en lugar de la suspensión del compuesto de prueba.

(2) Medida de los linfocitos en sangre periférica

[0056] Después de 3 horas tras la administración del disolvente o de la solución del compuesto de prueba, se recoge sangre de la vena cava inferior bajo anestesia con éter y se transfiere a un tubo que contiene EDTA. El recuento absoluto de linfocitos de la sangre recogida se mide mediante un dispositivo de examen hematológico. La acción decreciente sobre los linfocitos en sangre periférica se calcula como el valor relativo (%), tomando el recuento linfocítico del grupo normal como el 100 %.

Ejemplo de preparación

Ingredientes contenidos en 1 comprimido (150 mg)

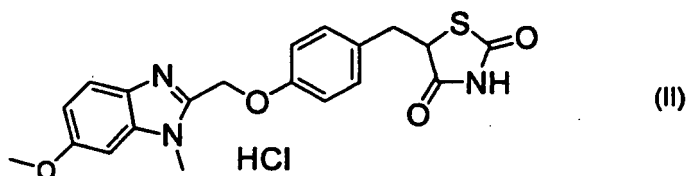
ES 2 390 810 T3

Regulador del PPAR	50 mg
Agente inmunosupresor	10 mg
Lactosa	113 mg
Almidón de maíz	25 mg
Estearato magnésico	<u>2 mg</u>
	200 mg

Los polvos mencionados anteriormente se mezclan, y se preparan comprimidos de 200 mg según la sección de "comprimidos" de las Normas Generales de Preparación de la Farmacopea Japonesa, comprimiendo con una máquina de comprimir.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende uno o más reguladores de PPAR seleccionados entre el grupo que consiste en pioglitazona, rosiglitazona y el compuesto de la fórmula (II):



5

y

uno o más derivados de amino alcohol seleccionados entre el grupo que consiste en:

- 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-fenilpentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(4-metilfenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(3,4-dimetilfenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(3-metil-4-metoxifenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(3-metoxi-4-metilfenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(4-cianofenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metil-4-metoxifenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metoxi-4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol, o
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-cianofenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol; y
 sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

20 2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el regulador de PPAR es el compuesto de la fórmula (II).

3. Un kit que comprende el o los reguladores de PPAR y el derivado o derivados de amino alcohol como se ha definido en la reivindicación 1 o la reivindicación 2.

25 4. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o un kit según la reivindicación 3, para su uso en la supresión del rechazo en trasplantes de órganos o en injertos cutáneos.

5. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o un kit según la reivindicación 3, para su uso en la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad autoinmune.

6. Una composición farmacéutica o un kit según la reivindicación 5, en donde la enfermedad autoinmune es artritis reumatoide, psoriasis, enteritis inflamatoria o esclerosis múltiple.

30 7. Uso de una composición farmacéutica según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o de un kit según la reivindicación 3, para la elaboración de un medicamento para la supresión del rechazo en trasplantes de órganos o en injertos cutáneos.

8. Uso de una composición farmacéutica según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o de un kit según la reivindicación 3, para la elaboración de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad autoinmune.

35 9. Uso según la reivindicación 8, en el que la enfermedad autoinmune es artritis reumatoide, psoriasis, enteritis inflamatoria o esclerosis múltiple.