

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 444 717**

51 Int. Cl.:

A61K 31/133 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/661 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2004 E 09177200 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013 EP 2213285**

54 Título: **Uso de agonistas de receptores de 1-fosfato de esfingosina (S1P) en combinación con un segundo agente para el tratamiento de enfermedades cerebrales degenerativas**

30 Prioridad:

19.12.2003 GB 0329498

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

26.02.2014

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse, 35
4056 Basel , CH**

72 Inventor/es:

**BRINKMANN, VOLKER;
KANEIDER, NICOLE y
WIEDERMANN, CHRISTIAN J.**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 444 717 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

Uso de agonistas de receptores de 1-fosfato de esfingosina (S1P) en combinación con un segundo agente para el tratamiento de enfermedades cerebrales degenerativas

5 La presente invención se refiere a un nuevo uso para un agonista de receptores de 1-fosfato de esfingosina (S1P), particularmente en el tratamiento de la demencia progresiva o enfermedades cerebrales degenerativas, según se define en las reivindicaciones.

10 Los agonistas de receptores de S1P son compuestos que se señalan como agonistas en uno o más receptores de 1-fosfato de esfingosina, p. ej. S1P₁ a S1P₈. La unión de un agonista a un receptor de S1P puede dar como resultado, p. ej., la disociación de proteínas G heterotrímeras intracelulares en G α -GTP y G $\beta\gamma$ -GTP, y/o una fosforilación incrementada del receptor ocupado por agonista y una activación de rutas de señalización/quinasas aguas abajo, o internalización/desensibilización de los receptores como resultado de superagonismo y por consiguiente un antagonismo de la señalización del receptor por el ligando natural S1P.

La afinidad de unión de agonistas de receptores de S1P a receptores de S1P humanos individuales puede determinarse en el siguiente ensayo:

15 Las actividades agonistas para receptores de S1P de los compuestos se ensayan sobre los receptores de S1P humanos S1P₁, S1P₃, S1P₂, S1P₄ y S1P₅. La activación del receptor funcional se determina cuantificando la unión de GTP [γ -35S] inducida por compuesto a proteína de membrana preparada a partir de células CHO o RH7777 transfectadas que expresan establemente el receptor de S1P humano apropiado. La tecnología de ensayo usada es SPA (ensayo de centelleo basado en la proximidad, por sus siglas en inglés). Brevemente, compuestos disueltos en DMSO se diluyen en serie y se añaden a una cuenta de SPA (Amersham-Pharmacia) inmovilizada en proteína de membrana que expresa receptor de S1P (10-20 μ g/pocillo) en presencia de Hepes 50 mM, NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM, GDP 10 μ M, 0,1% de BSA libre de grasa y GTP[γ -35S] 0,2 nM (1200 Ci/mmol). Después de la incubación en placas de microvaloración de 96 pocillos a TA durante 120 min, el GTP [γ -35S] no unido se separa mediante una etapa de centrifugación. La luminiscencia de cuentas de SPA activadas por GTP [γ -35S] unido a la membrana se cuantifica con un lector de placas TOPcount (Packard). Las EC₅₀ se calculan usando un software de ajuste de curvas estándar. En este ensayo, los agonistas de receptores de S1P tienen preferiblemente una afinidad de unión al receptor de S1P < 50 nM.

20 La internalización y la desensibilización de receptores de S1P se determina usando, p. ej., células de ovario de hámster chino (CHO, por sus siglas en inglés) transfectadas con un receptor de S1P humano etiquetado con myc. La internalización del receptor como resultado de la estimulación por agonistas se determina mediante análisis de FACS usando anticuerpos anti-myc marcados fluorescentemente.

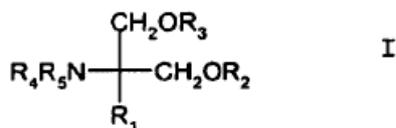
35 Agonistas de receptores de S1P preferidos son, p. ej., compuestos que, además de sus propiedades de unión a S1P, también tienen propiedades de guiado ("homing") acelerado de linfocitos, p. ej. compuestos que provocan una linfopenia resultante de una redistribución, preferiblemente reversible, de linfocitos desde la circulación hasta tejido linfático secundario, sin generar una inmunosupresión generalizada. Las células simples son secuestradas; las células T y las células B CD4 y CD8 de la sangre son estimuladas para migrar a los nódulos linfáticos (LN, por sus siglas en inglés) y los parches de Peyer (PP).

La propiedad de guiado de linfocitos puede medirse en el siguiente ensayo de agotamiento de linfocitos sanguíneos:

40 Un agonista de receptor de S1P o el vehículo se administra oralmente mediante sonda a ratas. Se obtiene sangre de la cola para el control hematológico el día -1 para dar los valores individuales de la línea de base, y a las 2, 6, 24, 48 y 72 horas después de la aplicación. En este ensayo, el agonista de receptor de S1P agota los linfocitos de sangre periférica, p. ej. en 50%, cuyo se administra en una dosis de, p. ej. < 20 mg/kg. Agonistas de receptores de S1P preferidos son compuestos adicionales que además de sus propiedades de unión a S1P internalizan/desensibilizan los receptores de S1P, antagonizando se ese modo procesos inflamatorios conducidos por lisofosfolípidos, incluyendo, p. ej. 1-fosfato de esfingosina (S1P), esfingofosforilcolina (SPC), ácido lisofosfatídico (LPA) y otros, sobre células de la vasculatura, p. ej. células endoteliales. La capacidad de internalización/desensibilización de los compuestos se determinará usando células CHO transfectadas con receptor de S1P etiquetado con myc humano.

Ejemplos de agonistas de receptores de S1P apropiados son, por ejemplo:

- Compuestos como los divulgados en EP627406A1, p. ej. un compuesto de fórmula I



en la que R₁ es una cadena de carbonos (C₁₂₋₂₂) lineal o ramificada

- que pueden tener en la cadena un enlace o un heteroátomo, seleccionados de un doble enlace, un triple enlace, O, S, NR₆, en donde R₆ es H, alquilo, aralquilo, acilo o alcoxycarbonilo, y carbonilo, y/o

5 - que pueden tener como un sustituyente alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, aralquiloxi, acilo, alquilamino, alquiltio, acilamino, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilamino, aciloxi, alquilcarbamoilo, nitro, halógeno, amino, hidroxiiimino, hidroxi o carboxi; o

R₁ es

- un fenilalquilo en el que el alquilo es una cadena de carbonos (C₆₋₂₀) lineal o ramificada; o

10 - un fenilalquilo en el que el alquilo es una cadena de carbonos (C₁₋₃₀) lineal o ramificada, en donde dicho fenilalquilo está sustituido con

- una cadena de carbonos (C₆₋₂₀) lineal o ramificada opcionalmente sustituida con halógeno,

- una cadena de alcoxi (C₆₋₂₀) lineal o ramificada opcionalmente sustituida con halógeno,

- un alqueniloxi (C₆₋₂₀) lineal o ramificado,

15 - fenilalcoxi, halofenilalcoxi, fenilalcoxialquilo, fenoxialcoxi o fenoxialquilo,

- cicloalquilalquilo sustituido con alquilo C₆₋₂₀,

- heteroarilalquilo sustituido con alquilo C₆₋₂₀,

- alquilo heterocíclico C₆₋₂₀ o

- alquilo heterocíclico sustituido con alquilo C₂₋₂₀,

20 y en donde

el resto alquilo puede tener

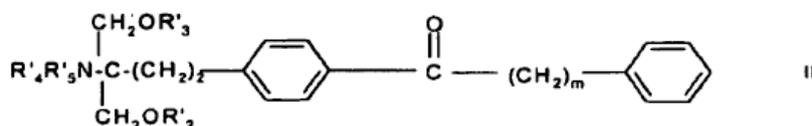
- en la cadena de carbonos, un enlace o un heteroátomo seleccionados de un doble enlace, un triple enlace, O, S, sulfinilo, sulfonilo o NR₆, en donde R₆ es como se definió anteriormente, y

25 - como un sustituyente, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, aralquiloxi, acilo, alquilamino, alquiltio, acilamino, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilamino, aciloxi, alquilcarbamoilo, nitro, halógeno, amino, hidroxi o carboxi, y

cada uno de R₂, R₃, R₄ y R₅, independientemente, es H, alquilo C₁₋₄ o acilo

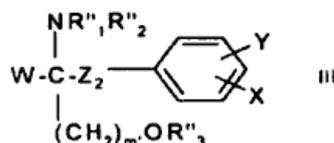
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

- Compuestos como los divulgados en REP 1002792A1, p. ej. un compuesto de fórmula II



en la que m es de 1 a 9 y cada uno de R², R³, R⁴ y R⁵, independientemente, es H, alquilo o acilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

- Compuestos como los divulgados en EP077S283 A1, p. ej. un compuesto de fórmula III



5 en la que W es H; alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆; no sustituido o sustituido con fenilo sustituido con OH; R⁴O(CH₂)_n; o alquilo C₁₋₆ sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, cicloalquilo C₃₋₈, fenilo y fenilo sustituido con OH;

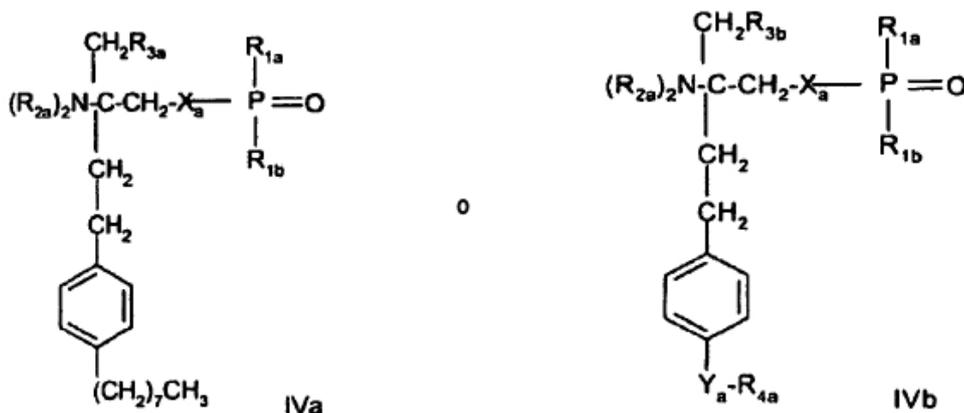
10 X es H o alquilo de cadena lineal no sustituido o sustituido que tiene un número p de átomos de carbono o alcoxi de cadena lineal no sustituido o sustituido que tiene un número (p-1) de átomos de carbono, p. ej. sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, OH, alcoxi C₁₋₆, aciloxi, amino, alquil(C₁₋₆)-amino, acilamino, oxo, halo-alquilo(C₁₋₆), halógeno, fenol no sustituido y fenilo sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, OH, alcoxi C₁₋₆, acilo, aciloxi, amino, alquil(C₁₋₆)-amino, acilamino, halo-alquilo(C₁₋₆) y halógeno; Y es H, alquilo C₁₋₆, OH, alcoxi C₁₋₆, acilo, aciloxi, amino, alquil(C₁₋₆)-amino, acilamino, halo-alquilo(C₁₋₆) o halógeno; Z₂ es un enlace sencillo o un alqueno de cadena lineal que tiene un número de átomos de carbono de q,

15 cada uno de p y q, independientemente, es un número entero de 1 a 20, con la condición de que 6 ≤ p+q ≤ 23, m es 1, 2 o 3, n es 2 o 3,

cada uno de R¹, R², R³ y R⁴, independientemente, es H, alquilo C₁₋₄ o acilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

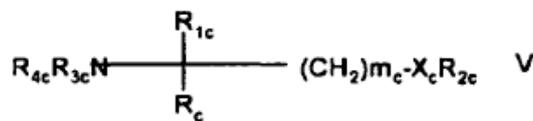
20 - Compuestos como los divulgados en WO02/18395, p. ej. un compuesto de fórmula IVa o IVb



25 en las que X_a es O, S, NR_{1s} o un grupo -(CH₂)_{na}-, grupo que no está sustituido o está sustituido con de 1 a 4 halógenos; n_a es 1 o 2, R_{1s} es H o alquilo (C₁₋₄), alquilo que no está sustituido o está sustituido con halógeno; R_{1a} es H, OH, alquilo (C₁₋₄) u O-alquilo(C₁₋₄), en donde el alquilo no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 halógenos; R_{1b} es H, OH o alquilo (C₁₋₄), en donde el alquilo no está sustituido o está sustituido con halógeno; cada R_{2a} se selecciona independientemente de H o alquilo (C₁₋₄), alquilo que no está sustituido o está sustituido con halógeno; R_{3a} es H, OH, halógeno u O-alquilo(C₁₋₄) en donde el alquilo no está sustituido o está sustituido con halógeno; y R_{3b} es H, OH, halógeno, alquilo (C₁₋₄) en donde el alquilo no está sustituido o está sustituido con hidroxilo, u O-alquilo(C₁₋₄) en donde el alquilo no está sustituido o está sustituido con halógeno; Y_a es -CH₂-, -C(O)-, -CH(OH)-, -C(=NOH)-, O o S, y R_{4a} es alquilo (C₄₋₁₄) o alqueno (C₄₋₁₄);

o uno de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables;

- Compuestos como los divulgados en WO 02/076995, p. ej. un compuesto de fórmula V



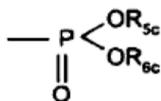
en la que

m_c es 1, 2 o 3;

5 X_c es O o un enlace directo;

R_{1c} es H; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con OH, acilo, halógeno, cicloalquilo C_{3-10} , fenilo o hidroxifenileno; alquenilo C_{2-6} ; alquinilo C_{2-6} ; o fenilo opcionalmente sustituido con OH;

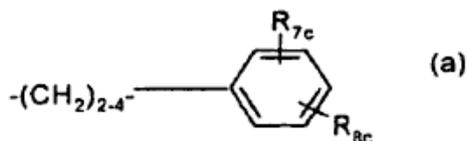
R_{2c} es



10 en donde R_{5c} es H o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, y R_{6c} es H o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con halógeno;

cada uno de R_{3c} y R_{4c} , independientemente, es H, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con halógeno, o acilo, y

R_c es alquilo C_{13-21} que opcionalmente puede tener en la cadena un átomo de oxígeno y que opcionalmente puede estar sustituido con nitro, halógeno, amino, hidroxilo o carboxilo; o un residuo de fórmula (a)

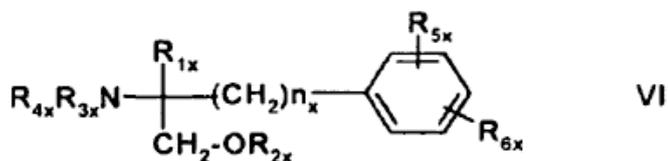


15

en la que R_{7c} es H, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} , y R_{8c} es alcanoilo C_{1-20} sustituido, fenil-alquilo (C_{1-14}) en donde el alquilo C_{1-14} está opcionalmente sustituido con halógeno u OH, cicloalquil-alcoxi (C_{1-14}) o fenil-alcoxi (C_{1-14}) en donde el anillo de cicloalquilo o fenilo está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C_{1-4} y/o alcoxi C_{1-4} , fenil-alcoxi (C_{1-14})-alquilo (C_{1-4}), fenoxi-alcoxi (C_{1-14}) o fenoxi-alquilo (C_{1-14}),

20 R_c siendo además un residuo de fórmula (a) en la que R_{8c} es alcoxi C_{1-14} cuando R_{1c} es alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} ,

o un compuesto de fórmula VI



en la que

n_x es 2, 3 o 4

R_{1x} es H; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con OH, acilo, halógeno, cicloalquilo, fenilo o hidroxifenileno; alqueno C_{2-6} ; alquino C_{2-6} ; o fenilo opcionalmente sustituido con OH;

R_{2x} es H, alquilo C_{1-4} o acilo

5 cada uno de R_{3x} y R_{4x} , independientemente, es H, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con halógeno o acilo,

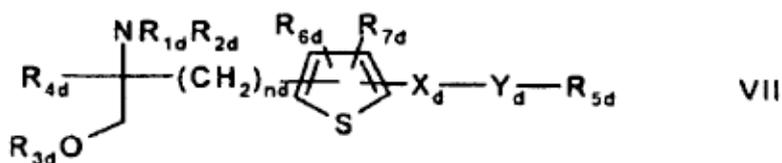
R_{5x} es H, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} , y

R_{5x} es alcanóilo C_{1-20} sustituido con cicloalquilo; cicloalquil-alcoxi(C_{1-4}) en donde el anillo de cicloalquilo está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C_{1-4} y/o alcoxi C_{1-4} ; fenil-alcoxi(C_{1-4}) en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C_{1-4} y/o alcoxi C_{1-4} ,

10 R_{6x} siendo además alcoxi C_{4-14} cuando R_{1x} es alquilo C_{2-4} sustituido con OH, o pentiloxi o hexiloxi cuando R_{1x} es alquilo C_{1-4} ,

con la condición de que R_{6x} sea distinto de fenilbutilenoxi cuando bien R_{5x} es H o bien R_{1x} es metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

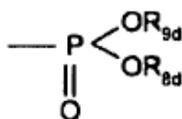
- Compuestos como los divulgados en WO02/06268A1, p. ej. un compuesto de fórmula VII



15

en la que cada uno de R_{1d} y R_{2d} , independientemente, es H o un grupo protector de amino;

R_{3d} es hidrógeno, un grupo protector de hidroxilo o un residuo de fórmula



R_{4d} es alquilo inferior;

20 n_d es un número entero de 1 a 6;

X_d es etileno, vinileno, etinileno, un grupo que tiene una fórmula $-D-CH_2-$ (en la que D es carbonilo, $-CH(OH)-$, O S o N), arilo o arilo sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados del grupo a según se define posteriormente en la presente memoria,

25 Y_d es un enlace sencillo, alqueno C_{1-10} , alqueno C_{1-10} que está sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de los grupos a y b, alqueno C_{1-10} que tiene O o S en el medio o el extremo de la cadena de carbonos, o alqueno C_{1-10} que tiene O o S en el medio o el extremo de la cadena de carbonos que está sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de los grupos a y b;

30 R_{5d} es hidrógeno, cicloalquilo, arilo, heterociclo, cicloalquilo sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de los grupos a y b, arilo sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de los grupos a y b, o heterociclo sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de los grupos a y b;

cada uno de R_{5d} y R_{7d} , independientemente, es H o un sustituyente seleccionado del grupo a;

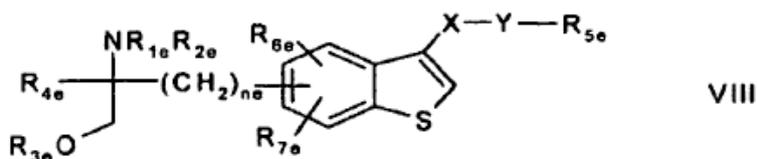
cada uno de R_{8d} y R_{9d} , independientemente, es H o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con halógeno,

<el grupo a> es halógeno, alquilo inferior, halógeno-alquilo(inferior), alcoxi inferior, alquil(inferior)-tio, carboxilo, alcoxi(inferior)-carbonilo, hidroxilo, acilo alifático inferior, amino, mono-alquil(inferior)-amino, di-alquil(inferior)-amino, acil(alifático inferior)-amino, ciano o nitro; y

5 <el grupo b> es cicloalquilo, arilo, heterociclo, estando cada uno opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados del grupo a;

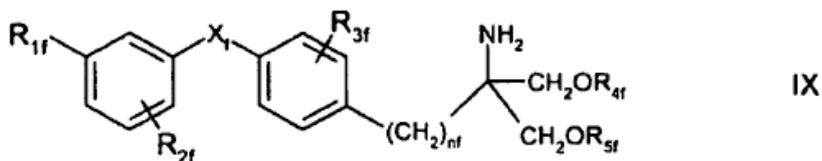
con la condición de que cuando R_{5d} sea hidrógeno, Y_d sea bien un enlace sencillo o bien alquileno C₁₋₁₀ lineal, o una sal o un éster farmacológicamente aceptable del mismo;

- Compuestos como los divulgados en JP-14316985 (JP2002316985), p. ej. un compuesto de fórmula VIII:

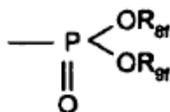


10 en la que R_{1e}, R_{2e}, R_{3e}, R_{4e}, R_{5e}, R_{6e}, R_{7e}, n_e, X_e y Y_e son como los divulgados en JP-14316985; o una sal o un éster farmacológicamente aceptable del mismo;

- Compuestos como los divulgados en WO 03/29184 y WO 03/29205, p. ej. compuestos de fórmula IX

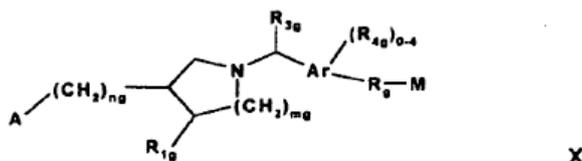


15 en la que X_f es O o S, y R_{1f}, R_{2f}, R_{3f} y n_f son como los divulgados en WO 03/29184 y 03/29205, cada uno de R_{4f} y R_{5f}, independientemente, es H o un residuo de fórmula



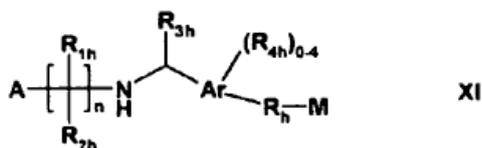
en donde cada uno de R_{3f} y R_{9f}, independientemente, es H o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con halógeno; p. ej. 2-amino-2-[4-(3-benciloxifenoxi)-2-clorofenil]propil-1,3-propanodiol o 2-amino-2-[4-(benciloxifeniltio)-2-clorofenil]propil-1,3-propanodiol, o una de sus sales farmacológicas;

20 - Compuestos como los divulgados en WO03/062252A1. p. ej. un compuesto de fórmula X



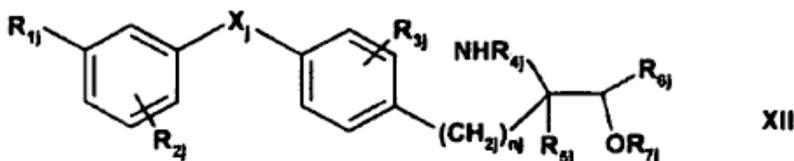
25 en la que Ar es fenilo o náfílo; cada uno de mg y ng independientemente es 0 o 1; A se selecciona de COOH, PO₃H₂, PO₂H, SO₃H, PO(alquil C₁₋₃)OH y 1H-tetrazol-5-ilo; cada uno de R_{1g} y R_{2g} independientemente es H, halógeno, OH, COOH o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con halógeno; R_{3g} es H o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con halógeno u OH; cada R_{4g} independientemente es halógeno, o alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₃ opcionalmente sustituido con halógeno; y cada uno de R_g y M tiene uno de los significados que se indican para B y C, respectivamente, en WO03/062252A1;

- Compuestos como los divulgados en WO 03/062248A2, p. ej. un compuesto de fórmula XI



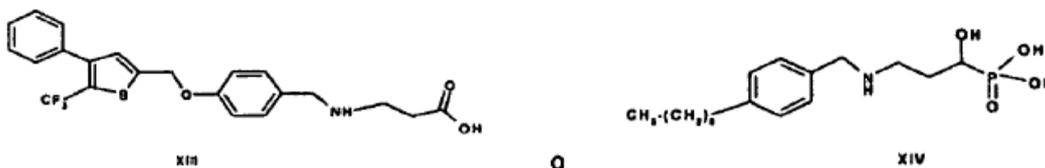
- 5 en la que Ar es fenilo o naftilo; n es 2, 3 o 4, A es COOH, 1H-tetrazol-5-ilo, PO₃H₂, PO₂H₂, -SO₃H o PO(R_{5h})OH, en donde R_{5h} se selecciona de alquilo C₁₋₄, hidroxi-alquilo(C₁₋₄), fenilo, -CO-alcoxi(C₁₋₃) y -CH(OH)-fenilo, en donde dicho fenilo o resto fenilo está opcionalmente sustituido; cada uno de R_{1h} y R_{2h} independientemente es H, halógeno, OH, COOH, o alquilo C₁₋₆ o fenilo opcionalmente sustituido con halógeno; R_{3h} es H o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con halógeno y/u OH; cada R_{4h} independientemente es halógeno, OH, COOH, alquilo C₁₋₄, S(O)_{0,1} o 2-
10 alquilo(C₁₋₃), alcoxi C₁₋₃, cicloalcoxi C₃₋₆, arilo o aralcoxi, en donde las porciones alquílicas opcionalmente pueden estar sustituidas con 1-3 halógenos; y cada uno de R_g y M tiene uno de los significados que se indican para B y C, respectivamente, en WO03/062248A2;

- Compuestos como los divulgados en WO 04/026817, p. ej. un compuesto de fórmula XII



- 15 en la que R_{1j} es halógeno, trihalometilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquil(C₁₋₄)-tio, aralquilo, o fenoxi o aralquilo opcionalmente sustituido, R_{2j} es H, halógeno, trihalometilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, aralquilo o aralquilo, R_{3j} es H, halógeno, trifluorometilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquil(C₁₋₄)-tio o benciloxi, R_{4j} es H, alquilo C₁₋₄, fenilo, bencilo opcionalmente sustituido, acilo alifático inferior que tiene de 1 a 5 C o benzoílo opcionalmente sustituido, R_{5j} es H, monohalometilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquil(C₁₋₄)-tio, hidroxietilo, hidroxipropilo, fenilo, aralquilo, alquenilo C₂₋₄ o alquinilo C₂₋₄, cada uno de R_{6j} y R_{7j}, independientemente, es H o alquilo C₁₋₄, X_j es O, S, SO o SO₂ y n_j es 1, 2, 3 o 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 Según una divulgación adicional, un agonista de receptores de S1P también puede ser un receptor de S1P1 selectivo, p. ej. un compuesto que posee una selectividad para el receptor de S1P1 sobre el receptor de S1P3 de al menos 20 veces, p. ej. 100, 500, 1.000 o 2.000 veces, según se mide mediante la relación de EC₅₀ para el receptor de S1P1 a la EC₅₀ para el receptor de S1P3 según se evalúa en un ensayo de unión a 35S-GTPγS, teniendo dicho
25 compuesto una EC₅₀ para la unión al receptor de S1P1 de 100 nM o menos según se evalúa mediante el ensayo de unión a 35S-GTPγS. Agonistas de receptores de S1P1 representativos son, p. ej., los compuestos listados en WO 03/061567, por ejemplo un compuesto de fórmula



- 30 Cuando los compuestos de fórmulas I a XIV tienen uno o más centros asimétricos en la molécula, se debe entender que la presente divulgación abarca los diversos isómeros ópticos, así como racematos, diastereoisómeros y mezclas de los mismos.

Los Compuestos de fórmula III o IVb, cuando el átomo de carbono que tiene el grupo amino es asimétrico, tienen preferiblemente la configuración R en este átomo de carbono.

Los compuestos de fórmulas I a XIV pueden existir en forma libre o de sal. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las fórmulas I a XIII incluyen sales con ácidos inorgánicos, tales como hidrocioruro,

hidrobromuro y sulfato, sales con ácidos orgánicos, tales como sales de acetato, fumarato, maleato, benzoato, citrato, malato, metanosulfonato y bencenosulfonato, o, cuando sea apropiado, sales con metales tales como sodio, potasio, calcio y aluminio, sales con aminas, tales como trietilamina, y sales con aminoácidos dibásicos, tales como lisina. Los compuestos y las sales de la combinación de la presente invención abarcan formas de hidrato y solvato.

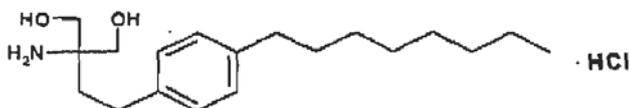
- 5 El acilo puede ser un residuo $R_y\text{-CO-}$ en el que R_y es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo o fenil-alquilo(C_{1-4}). A menos que se indique otra cosa, el alquilo, alcoxi, alquenilo o alquinilo puede ser lineal o ramificado.

10 Cuando en los compuestos de fórmula I la cadena de carbonos como R_1 está sustituida, está preferiblemente sustituida con halógeno, nitro, amino, hidroxilo o carboxi. Cuando la cadena de carbonos está interrumpida por un fenileno opcionalmente sustituido, la cadena de carbonos preferiblemente no está sustituida. Cuando el resto fenileno está sustituido, preferiblemente está sustituido con halógeno, nitro, amino, metoxi, hidroxilo o carboxi.

15 Compuestos de fórmula I preferidos son aquellos en los que R_1 es alquilo C_{13-20} , opcionalmente sustituido con nitro, halógeno, amino, hidroxilo o carboxi, y, más preferiblemente aquellos en los que R_1 es fenilalquilo sustituido con una cadena alquílica C_{6-14} opcionalmente sustituida con halógeno y el resto alquilo es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxilo. Más preferiblemente, R_1 es fenil-alquilo(C_{1-6}) sustituido en el fenilo con una cadena alquílica C_{6-14} lineal o ramificada, preferiblemente lineal. La cadena alquílica C_{6-14} puede estar en orto, meta o para, preferiblemente en para.

Preferiblemente, cada uno de R_2 a R_5 es H.

20 Un compuesto de fórmula I preferido es 2-amino-2-tetradecil-1,3-propanodiol. Según la presente invención, el agonista de receptor de S1P de fórmula I es FTY720, es decir 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable (denominado en lo sucesivo en la presente memoria Compuesto A), p. ej. el hidrocloreto que se muestra:



25 Un compuesto de fórmula II preferido es aquel en el que cada uno de R'_2 a R'_5 es H y m es 4, es decir 2-amino-2-[2-[4-(1-oxo-5-fenilpentil)fenil]etil]propano-1,3-diol, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable (denominado en lo sucesivo en la presente memoria Compuesto B), p. ej. el hidrocloreto.

Un compuesto de fórmula III preferido es aquel en el que W es CH_3 , cada uno de R''_1 a R''_3 es H, Z_2 es etileno, X es heptiloxi e Y es H, es decir 2-amino-4-(4-heptiloxifenil)-2-metilbutanol, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable (denominado en lo sucesivo en la presente memoria Compuesto C), p. ej. el hidrocloreto. Se prefiere particularmente el enantiómero R.

30 Un compuesto de fórmula IVa preferido es el fosfato de FTY720 (R_{2a} es H, R_{3a} es OH, X_a es O, R_{1a} y R_{1b} son OH). Un compuesto de fórmula IVb preferido es el fosfato del Compuesto C (R_{2a} es H, R_{3b} es OH, X_a es O, R_{1a} y R_{1b} son OH, Y_a es O y R_{4a} es heptilo). Un compuesto de fórmula V preferido es el fosfato del Compuesto B.

Un compuesto de fórmula V preferido es el éster mono-[(R)-2-amino-2-metil-4-(4-pentiloxi-fenil)-butílico] de ácido fosfórico.

35 Un compuesto de fórmula VIII preferido es el (2R)-2-amino-4-[3-(4-ciclohexiloxibutil)-benzo[b]tíen-6-il]-2-metilbutan-1-ol.

40 Compuestos de fórmula XII preferidos son aquellos en los que R_{1j} es CF_3 o benciloxi y R_{5j} es H. Se ha encontrado que los compuestos de fórmulas I a XIV, basándose en la actividad observada, p. ej. según se describe en EP-A1.627.406, son útiles, p. ej., como inmunosupresores, p. ej. en el tratamiento del rechazo agudo de aloinjertos o trastornos autoinmunes.

45 Las enfermedades cerebrales degenerativas se están haciendo más comunes en las naciones desarrolladas a medida que la población incluye cada vez más personas ancianas. No se conoce la causa de las enfermedades. No se sabe por qué algunas personas presentan demencia tan pronto como a los 30 o 40 años de edad mientras que otras no la presentan hasta que tienen 70 u 80. La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad degenerativa progresiva del cerebro caracterizada por el comienzo pernicioso de demencia. El deterioro de la memoria, el juicio, la

duración de la atención y las habilidades para resolver problemas es seguido por una pérdida global de las capacidades cognitivas. Sigue existiendo una necesidad médica de agentes que sean eficaces en el tratamiento de tales enfermedades y trastornos, p. ej. para reducir o prevenir la progresión de la enfermedad y/o aliviar los síntomas y/o mejorar la calidad de vida. Se ha encontrado ahora que los agonistas de receptores de S1P tienen propiedades interesantes que los hacen útiles para tratar la demencia progresiva y la degeneración cerebral.

WO03/094965 menciona el uso de agonistas de SP1, tales como péptidos, moléculas pequeñas, anticuerpos o aficuerpos, para reducir los síntomas de trastornos neurológicos, tales como trastornos neurodegenerativos, incluyendo, p. ej., enfermedad de Alzheimer, demencia por infartos múltiples y demencia por cuerpos de Lewy.

US 6 004 565 A describe compuestos que tienen propiedades inmunosupresoras del guiado acelerado de linfocitos, tales como compuestos de 2-aminopropano-1,3-diol y en particular 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol, y menciona el uso de tales compuestos en la prevención y el tratamiento de una larga lista de enfermedades, incluyendo la amiloidosis.

Según los hallazgos particulares de la presente invención, se divulgan los siguientes aspectos:

1.1 Un método para tratar la demencia progresiva o la degeneración cerebral en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista de receptor de 1-fosfato de esfingosina (S1P), p. ej. un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

1.2 Un método para tratar enfermedades o trastornos inflamatorios relacionados con amiloide β en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista de receptor de 1-fosfato de esfingosina (S1P), p. ej. un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Ejemplos de tales enfermedades y trastornos son, p. ej., enfermedad de Alzheimer, amiloidosis, enfermedades por cuerpos de Lewy, demencia por infartos múltiples, enfermedad de Pick o aterosclerosis cerebral.

1.3 Un método para reducir o inhibir la pérdida de capacidades cognitivas en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista de receptor de 1-fosfato de esfingosina (S1P), p. ej. un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un agonista de receptores de 1-fosfato de esfingosina (S1P), p. ej. a compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en la preparación de una composición farmacéutica para el uso en cualquier método que se defina bajo 1.1 a 1.3 anteriormente.

3. Una composición farmacéutica para el uso en cualquier método que se defina bajo 1.1 a 1.3 anteriormente que comprende un agonista de receptor de 1-fosfato de esfingosina (S1P), p. ej. un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con uno o más diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables para el mismo.

Preferiblemente, la demencia progresiva o la degeneración cerebral es distinta a la demencia senil.

La utilidad de los agonistas de receptores de 1-fosfato de esfingosina (S1P), p. ej. un compuesto de fórmula I, para tratar enfermedades como las especificadas anteriormente en la presente memoria, puede demostrarse en métodos de prueba en animales así como en la clínica, por ejemplo de acuerdo con los métodos descritos posteriormente en la presente memoria.

A.1 Se preparan células mononucleares de sangre periférica a partir de sangre venosa periférica de voluntarios sanos (anticoagulada con EDTA). Después de la centrifugación con gradiente de densidad con Lymphoprep^R, células mononucleares de sangre periférica se recogen y se lavan tres veces con solución salina normal. La selección positiva de monocitos se realiza añadiendo microcuentas superparamagnéticas coloidales para MACS con anticuerpos anti-CD14 humano monoclonales a preparaciones de células mononucleares de sangre periférica preparadas recientemente, enfriadas, en tampón de MACS (PBS con EDTA 5 mM y albúmina de suero bovino al 0,5%) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las células y las microcuentas se incuban durante 15 min a 4-6°C. Mientras tanto, la columna de separación se sitúa en el campo magnético de MACS y se lava con tampón de MACS a temperatura ambiente. Las células se lavan con tampón de MACS, se resuspenden y se cargan en la parte superior de la columna de separación. El eluyente que contiene células CD14 se extrae y, después de la retirada de la columna del imán, los monocitos atrapados (CD14*) se eluyen con seis veces la cantidad de tampón de MACS frío, se centrifugan y se resuspenden en medio que contiene BSA al 0,5%. Mediante inmunocitoquímica, las preparaciones dan una pureza de aproximadamente 98%.

Análisis de quimiotaxis

La migración de leucocitos se mide usando una cámara de microquimiotaxis de 48 pocillos ciegos modificada equipada con filtros de nitrocelulosa de un tamaño de poro de 5 μm para la quimiotaxis de monocitos. En algunos experimentos, las células se incuban durante 20 min con GFX [500 nM], estaurosporina [10 ng/ml], tirfostina-23 [10 ng/ml], wortmanina [10 nM], toxina del cólera [1 nM], DMS [20 pg/ml a 20 $\mu\text{g/ml}$] o toxina pertussis [1 nM]. Para la determinación de la potencia de A β para afectar a la quimiotaxis de monocitos hacia fMLP, células con A β [1 aM a 1 μM] se incuban durante 20 min. Después de lavar dos veces, 50 μl de suspensión de células [1x10⁶ células/ml] se ponen en el compartimento superior de la cámara de quimiotaxis y se deja que las células migren durante 90 min hacia fMLP. Después de estos períodos de migración, los filtros se deshidratan, se fijan y se tiñen con hematoxilina-eosina. La profundidad de migración se cuantifica mediante microscopía, midiéndose la distancia desde la superficie del filtro hasta el frente de avance de tres células. Los datos se expresan como "índice de quimiotaxis", que es la relación entre la distancia de migración dirigida y no dirigida.

RT-PCR semicuantitativa

Se aísla RNA total de 8 x 10⁶ células mediante extracción con fenol-cloroformo-alcohol isoamílico (RNACleanTM; Hybaid-AGS, Ulm, Alemania). La reacción de transcriptasa inversa se realiza sobre 1 μg de RNA usando transcriptasa inversa para hexámeros aleatorios (Gibco BRL, Life Technologies, Viena, Austria). 10 μl de la mezcla de reacción de transcriptasa inversa se someten a continuación a 35 ciclos de PCR en una mezcla de reacción de 50 μl que contiene 1 pmol de pares de cebadores sentido y antisentido en un termociclador Perkin-Elmer: 95°C - 30 s (desnaturalización), 53°C - 60 s (reasociación), 72°C - 30 s (extensión). La polimerasa de Taq Hot Start es de Qiagen Inc. (Valencia, CA, EE. UU.). Los cebadores (MWG Biotech, Ebersdorf, Alemania) se diseñan para amplificar secuencias codificantes de aproximadamente 400 pb de los receptores. Los cebadores se diseñan como sigue: Receptor de 1-fosfato de esfingosina (S1PR) 1 sentido: CTG TGA ACA ATG CAC TGG, antisentido: CCT ACG TAC TCA ACA TAG CC. S1PR 3 sentido: ATC TGC AGC TTC ATC GTC, antisentido: AGA TTG AGG CAG TTC. S1 PR 2 sentido: ACC ACG CAC AGC ACA TAA TG, antisentido: AAA CAG CAA GTT CCA CTC GG.S1 PR 4 sentido: TGA ACA TCA CGC TGA GTG, antisentido: ATC ATC AGC ACC GTC TTC. S1PR 5 sentido: GAA ATG CAG CCA AAG GTG, antisentido: TT ATC ACC CAC AAG GTC CTT C. Los productos de PCR se someten a análisis en gel de agarosa.

RESULTADOS

Quimiotaxis inducida por A β y proteína precursora de A β .

Para confirmar que A β induce la quimiotaxis de monocitos y para investigar si la proteína precursora de A β (A β -PP) es capaz de actuar de forma comparable, los monocitos se dejan migrar hasta diferentes concentraciones de A β [10 nmol/l a 1 $\mu\text{mol/l}$] o A β -PP [10 nmol/l a 1 $\mu\text{mol/l}$] durante 90 min. La migración dirigida de monocitos se mide usando una cámara de microquimiotaxis de 48 pocillos ciegos modificada equipada con filtros de nitrocelulosa de un tamaño de poro de 5 μm para la quimiotaxis de monocitos. La profundidad de migración se cuantifica mediante microscopía, midiendo la distancia desde la superficie del filtro hasta el frente de avance de tres células. Los datos se expresan como el "índice de quimiotaxis", que es la relación entre la distancia de migración dirigida y no dirigida. La distancia media de migración no dirigida era 57 \pm 4,5 μm . Los resultados confirman que A β induce la quimiotaxis en monocitos humanos con una respuesta máxima a 1 pmol/l. A β -PP induce la quimiotaxis de un modo dependiente de la concentración, con la respuesta máxima también a 1 pM.

Inhibición por neuropéptidos de la migración de monocitos inducida por A β y proteína precursora de A β .

Para definir si los neuropéptidos que atraen monocitos influyen en la locomoción de monocitos inducida por A β y A β -PP, las células se exponen a neuropéptidos, p. ej. bombesina, CGRP, SP, SN o VIP, y la quimiotaxis hacia A β y A β -PP se prueba como se describe anteriormente. Todos los neuropéptidos inhiben la quimiotaxis de un modo dependiente de la concentración.

Los inhibidores de enzimas de señalización afectan a la migración inducida por A β

Los monocitos se incuban con varios bloqueadores de enzimas. El inhibidor de proteína quinasa C GFX, el inhibidor de tirosina quinasa tirfostina-23 y el inhibidor de fosfolipasa-3 WTN se usan en primer lugar para bloquear enzimas de señalización; la implicación de proteínas G se prueba a continuación con PTX, que se sabe que induce proteínas Gi, y CTX, que induce proteínas Gs. Después de lavar, se realizan experimentos de quimiotaxis hacia A β (1 pmol/l) y A β -PP (1 pmol/l). Los datos se expresan como el índice de quimiotaxis, que es la relación entre la migración dirigida y aleatoria. La distancia media de la migración aleatoria es 54 \pm 3,2 μm .

Tabla 1

Tratamiento	Índice de Quimiotaxis	
	Media de A β (+/- SEM)	Media de A β -PP (+/- SEM)
Medio	1,786 (0,078)	1,639 (0,076)
GFX (500 nmol/l)	1,143 (0,08)	1,098 (0,10)
IBMX (10 ng/ml)	1,234 (0,06)	1,208 (0,09)
Tirfostina-23 (10 ng/ml)	1,435 (0,04)	1,398 (0,07)
WTN (10 nmol/l)	1,023 (0,05)	1,115 (0,08)
CTX (1 nmol/l)	1,768 (0,10)	1,790 (0,13)
PTX (1 nmol/l)	1,098 (0,08)	1,123 (0,06)

La N,N-dimetilesfingosina inhibe la migración de monocitos inducida por A β y A β -PP

5 Se pretratan monocitos humanos con el inhibidor de esfingosina quinasa selectivo DMS, a diferentes concentraciones (p. ej. de 100 fmol/l a 700 nmol/l). fMLP se usa como un atrayente de control. El tratamiento con DMS inhibe la quimiotaxis inducida por A β y A β -PP, mientras que la quimiotaxis inducida por fMLP no se ve afectada.

El agonista de receptor de S1P desactiva la migración de monocitos humanos hacia A β y quimioquinas

10 Se incuban monocitos con DMS, Compuesto A o medio durante 20 min. Después del lavado, se efectúan experimentos de quimiotaxis hacia A β [1 pmol/l]. Los datos se expresan como el índice de quimiotaxis, que es la relación entre la migración dirigida y aleatoria. La distancia media de la migración aleatoria es $56 \pm 5,6 \mu\text{m}$. El DMS y un agonista de receptor de S1P solos inhiben la migración de las células, mientras que el cotratamiento con ambos restaura el efecto quimiotáctico de A β y A β -PP. Los resultados con el Compuesto A son como siguen:

Tabla 2

Tratamiento	Quimiotaxis
	Media (+/- SEM)
Medio	1,825 (0,14)
DMS (2 ng/ml)	1,423 (0,98)
Compuesto A (2 ng/ml)	1,077 (0,18)

15

La expresión de mRNA de receptor de S1P es regulada por A β

20 Después del pretratamiento con Compuesto A a diversas concentraciones [de 20 pg/ml a 20 $\mu\text{g/ml}$] durante 20 min, las células se lavan y la quimiotaxis hacia A β y A β -PP [1 pM] se prueba como se describe anteriormente. Los datos se expresan como índice de quimiotaxis, que es la relación entre la migración de células dirigida y no dirigida. Después del período de incubación, se realiza RT-PCR y cantidades iguales de cDNA se someten a electroforesis en gel de agarosa. Se observa la inducción de mRNA de S1 PR 2 y S1 PR 5 en células tratadas con A β .

B. Estudio Clínico

El estudio se lleva a cabo empleando grupos que comprenden de 6 a 10 sujetos identificados por exhibir demencia de Alzheimer de leve a moderada según los parámetros definidos en DSM-III (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3ª edición) y excluyendo sujetos que exhiben enfermedad cardiovascular grave, hipotensión, enfermedad endocrina grave, enfermedad hepática grave, insuficiencia renal. El estudio comienza con un EEG y una prueba psicométrica en tiempo 0. A continuación, los sujetos reciben placebo o medicación de prueba administrada como se describe posteriormente, y el EEG y las pruebas psicométricas se repiten 60, 120 y 180 minutos después de la administración. Las pruebas psicométricas empleadas incluyen:

(i) La Prueba de Recuerdo Selectivo / Buschke: "Selective Reminding for Analysis of Memory and Learning", J. Verbal Learning and Verbal Behaviour 12, 543-550 (1973);

(ii) Medida de la Capacidad Constructiva (Muratomo et al.: "Effect of Physostigmin on Constructional and Memory Tasks in Alzheimer's disease", Arch. Neurol. 36, 501-503 (1973), y

(iii) Memoria de Figuras Geométricas (prueba de retención visual revisada de Benton).

Durante el transcurso del estudio, los sujetos reciben bien placebo o bien un agonista de receptor de S1P, p. ej. el Compuesto A, en dosificaciones de alrededor de 0,25 a alrededor de 10 mg/p.o. administradas una vez o en dosis divididas 2 o 3 veces.

Se verifican los siguientes parámetros adicionales:

Hematología. R.B.C., HB, HCT, W.B.C., fórmulas leucocíticas, velocidad de sedimentación, glucosa en sangre.

Orina: Albumina, glucosa.

Suero: Fosfatasa alcalina, ALT, AST, S-GT, S-bilirrubina, S-T4, S-T3, S-TSH, creatinina. Los sujetos que recibían un agonista de receptor de S1P, p. ej. el Compuesto A, en las dosificaciones indicadas anteriormente exhiben un estado mejorado según se evidencia por los resultados de EEG y los resultados de las pruebas psicométricas en comparación con los sujetos que recibían placebo.

Las dosificaciones diarias requeridas para poner en práctica la presente invención cuando se usa el agonista de receptor de S1P reivindicado variarán dependiendo, por ejemplo, del compuesto usado, el huésped, el modo de administración y la gravedad de la afección que se trate. Un intervalo de dosificación preferido es aproximadamente de 0,1 a 100 mg como una sola dosis o en dosis divididas. Dosificaciones diarias adecuadas para pacientes son del orden de, p. ej., 0,1 a 50 mg por vía oral. El agonista de receptor de S1P puede administrarse mediante cualquier ruta convencional, en particular enteralmente, p. ej. oralmente, p. ej. en forma de comprimidos, cápsulas, soluciones para bebida, nasalmente, pulmonarmente (mediante inhalación) o parenteralmente, p. ej. en forma de soluciones o suspensiones inyectables. Formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración oral comprenden de alrededor de 0,1 a 30 mg, habitualmente de 0,25 a 30 mg de agonista de receptor de S1P, p. ej. el Compuesto A, junto con uno o más diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables para el mismo.

El agonista de receptor de S1P puede administrarse mediante cualquier ruta convencional, en particular enteralmente, p. ej. oralmente, por ejemplo en forma de soluciones para bebida, comprimidos o cápsulas, o parenteralmente, por ejemplo en forma de soluciones o suspensiones inyectables, o tópicamente. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un agonista de receptor de S1P, p. ej. un compuesto de Fórmula I, pueden fabricarse de modo convencional, p. ej. como se describe en EP-A1-627.406 o en EP-A1-1.002.792.

Los agonistas de receptores de S1P pueden administrarse como el único ingrediente o junto con otros fármacos útiles en el alivio o el tratamiento de enfermedades cerebrales degenerativas o demencia progresiva, p. ej. un agonista de receptor de AMPA, un agente nootrópico, un supresor del dolor o un agente antiinflamatorio. Según la invención, el agonista de receptor de S1P reivindicado se administra junto con un agonista de receptor de AMPA según se define en las reivindicaciones.

El "agonista de receptor de AMPA", según se usa en la presente memoria, se selecciona de aminoalquilfosfonato de quinoxalindiona, p. ej. según se divulga en WO 98/17672, EGIS 8332 (7-acetil)-5-(4-aminofenil)-8,9-dihidro-8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-8-carbonitrilo), GYKI 47261 4-(7-cloro-2-metil-4H-3,10,10a-triazabenzof[azulen-9-il]-fenilamina), irampanel (BIIR 561; N,N-dimetil-2-[2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenoxi]etanamina), KRP 199 (ácido 7-[4-[[[(4-carboxifenil)-amino]carbonil]oxi]metil]-1H-imidazol-1-il]-3,4-dihidro-3-oxo-6-(trifluorometil)-2-quinoxalincarboxílico), NS 1209 (sal monosódica de ácido 2-[[[5-[4-[(dimetilamino)-sulfonil]fenil]-1,2,6,7,8,9-hexahidro-8-metil-2-oxo-3H-pirrol-3,2-h]isoquinolin-3-ilideno]amino]oxi]-4-hidroxi]butanoico,

p. ej. preparada como se describe en WO 98/14447), topiramato (TOPAMAX, sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)-beta-D-fructopiranososa, preparación, p. ej., según se describe en US 535475) y talampanel (LY-300164, (R)-7-acetil-5-(4-aminofenil)-8,9-dihidro-8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepina, preparación, p. ej., según se describe en EP 492485), YM90K (6-imidazol-1-il-7-nitro-1,4-dihidroquinoxalin-2,3-diona), S-34730 (ácido 7-cloro-6-sulfamoil-2-(1H)-quinolinon-3-fosfónico), Zonampanel (YM-872; (ácido 7-imidazol-1-il-6-nitro-2,3-dioxo-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-acético), GYKI-52466 (4-(8-metil-9H-1,3-dioxo-6,7-diaza-ciclohepta[f]inden-5-il)-fenilamina), ZK-200775 (MPQX, (ácido 7-morfolin-4-il-2,3-dioxo-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-ilmetil)-fosfónico), CP-465022 (3-(2-clorofenil)-2-[2-(6-dietilaminometilpiridin-2-il)-vinil]-6-fluoro-3H-quinazolin-4-ona), SYM-2189 (propilamida de ácido 4-(4-aminofenil)-6-metoxi-1-metil-1H-ftalazin-2-carboxílico), SYM-2206 (propilamida de ácido 8-(4-aminofenil)-5-metil-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]ftalazin-6-carboxílico, RPR-117824 (ácido (4-oxo-2-fosfono-5,10-dihidro-4H-imidazo[1,2-e]pirazin-9-il)-acético), LY-293558 (ácido 6-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-decahidroisoquinolin-3-carboxílico).

El término “nootrópicos”, según se divulga en la presente memoria, incluye extractos vegetales nootrópicos, antagonistas del calcio, inhibidores de colinesterasa, dihidroergotoxina, nicergolina, piracetam, derivados de purina, piritinol, vincamina y vinpocetina. El término “extractos vegetales nootrópicos”, según se divulga en la presente memoria, incluye extractos de hojas de Ginkgo. El término “antagonistas del calcio”, según se divulga en la presente memoria, incluye cinarizina y nimodipina. El término “inhibidores de colinesterasa”, según se divulga en la presente memoria, incluye hidroclicloruro de donepezilo, rivastigmina e hidroclicloruro de galantamina. El término “derivados de purina”, según se divulga en la presente memoria, incluye pentifilina. Un supresor del dolor, según se usa en la presente memoria, incluye ibuprofeno. Un agente antiinflamatorio adecuado es, p. ej., un NSAID, p. ej. naproxeno.

Los extractos de hojas de Ginkgo pueden administrarse, p. ej., en la forma que se comercializa, p. ej., bajo la marca comercial Ginkodilat™, de acuerdo con la información proporcionada por el prospecto. La cinarizina puede administrarse, p. ej., en la forma que se comercializa, p. ej. bajo la marca comercial Cinnarizin forte-ratiopharm™. La nimodipina puede administrarse, p. ej., en la forma que se comercializa, p. ej. bajo la marca comercial Nimotop™. El hidroclicloruro de donepezilo puede administrarse, p. ej., en la forma que se comercializa, p. ej. bajo la marca comercial Aricept™. La rivastigmina puede prepararse como se divulga en US 5.602.176. Puede administrarse, p. ej., en la forma que se comercializa, p. ej. bajo la marca comercial Exelon™. El hidrobromuro de galantamina puede administrarse, p. ej., en la forma que se comercializa, p. ej. bajo la marca comercial Reminil™. La dihidroergotoxina puede administrarse, p. ej., en la forma que se comercializa, p. ej. bajo la marca comercial Hydergin™. La nicergolina puede administrarse, p. ej., en la forma que se comercializa, p. ej. bajo la marca comercial Sermion™. El piracetam puede administrarse, p. ej., en la forma que se comercializa, p. ej. bajo la marca comercial Cerebroforte™. La pentifilina puede administrarse, p. ej., en la forma que se comercializa, p. ej. bajo la marca comercial Cosaldon™. El piritinol puede administrarse, p. ej., en la forma que se comercializa, p. ej. bajo la marca comercial Encephabol™. La vinpocetina puede administrarse, p. ej., en la forma que se comercializa, p. ej. bajo la marca comercial Cavinton™.

La estructura de los ingredientes activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales mencionados en la presente memoria puede tomarse de la edición actual del compendio estándar “The Merck Index” o de bases de datos, p. ej. Patents International (p. ej. IMS World Publications).

Cuando los agonistas de receptores de S1P se administran junto con otros fármacos, las dosificaciones del compuesto coadministrado variarán por supuesto dependiendo del tipo de cofármaco empleado, de la afección que ha de tratarse, etc. Los términos “coadministración” o “administración combinada” o similares, según se utilizan en la presente memoria, pretenden abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente, y están destinados a incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes no se administran necesariamente mediante la misma ruta de administración o al mismo tiempo.

De acuerdo con lo precedente, se divulga un aspecto adicional más:

5. Una combinación farmacéutica que comprende a) un primer agente que es un agonista de receptor de S1P, p. ej. un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y b) un coagente, p. ej. un segundo agente farmacológico según se define anteriormente.
6. Un método como el definido anteriormente, que comprende la coadministración, p. ej. concomitantemente o secuencialmente, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista de receptor de S1P, p. ej. un compuesto de fórmula I A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una segunda sustancia farmacológica, p. ej. como la indicada anteriormente.

Los agonistas de receptores de S1P son bien tolerados a dosificaciones requeridas para el uso de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, el Compuesto A tiene una LD₅₀ aguda > 10 mg/kg por vía oral en ratas y monos.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación farmacéutica que comprende a) un primer agente que es 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, o fosfato de FTY720 y b) un segundo agente, que se selecciona de un agonista de receptor de AMPA,
- 5 en la que el agonista de receptor de AMPA se selecciona de aminoalquilfosfonato de quinoxalindiona; 7-acetil-5-(4-aminofenil)-8,9-dihidro-8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-8-carbonitrilo; 4-(7-cloro-2-metil-4H-3,10,10a-triazabenzof[azulen-9-il)-fenilamina; N,N-dimetil-2-[2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenoxi]etanamina; ácido 7-[4-[[[(4-carboxifenil)-amino]carbonil]oxi]metil]-1H-imidazol-1-il]-3,4-dihidro-3-oxo-6-(trifluorometil)-2-quinoxalincarboxílico; sal monosódica de ácido 2-[[[5-[4-[(dimetilamino)-sulfonil]fenil]-1,2,6,7,8,9-hexahidro-8-metil-2-oxo-3H-pirrolo[3,2-
- 10 h]isoquinolin-3-iliden]amino]oxi]-4-hidroxi]butanoico; sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)-beta-D-fructopiranosas; (R)-7-acetil-5-(4-aminofenil)-8,9-dihidro-8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepina; 6-imidazol-1-il-7-nitro-1,4-dihidroquinoxalin-2,3-diona; ácido 7-cloro-6-sulfamoil-2-(1H)-quinolinon-3-fosfórico; ácido 7-imidazol-1-il-6-nitro-2,3-dioxo-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-acético; 4-(8-metil-9H-1,3-dioxa-6,7-diaza-ciclohepta[f]inden-5-il)-fenilamina; ácido 7-morfolin-4-il-2,3-dioxo-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-ilmetil)-fosfónico; 3-(2-cloro-
- 15 fenil)-2-[2-(6-dietilaminometilpiridin-2-il)-vinil]-6-fluoro-3H-quinazolin-4-ona; propilamida de ácido 4-(4-aminofenil)-6-metoxi-1-metil-1H-ftalazin-2-carboxílico; propilamida de ácido 8-(4-aminofenil)-5-metil-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]ftalazin-6-carboxílico; ácido (4-oxo-2-fosfono-5,10-dihidro-4H-imidazo[1,2-a]indeno[1,2-e]pirazin-9-il)-acético; y ácido 6-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-decahidroisoquinolin-3-carboxílico.
2. Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el primer agente es 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable.
- 20 3. Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el primer agente es hidrocloreto de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol.
4. Una combinación farmacéutica de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, para el uso en la reducción o la inhibición de la pérdida de capacidades cognitivas, el tratamiento de la demencia progresiva o una enfermedad seleccionada de amiloidosis, enfermedades por cuerpos de Lewy, demencia por infartos múltiples, enfermedad de
- 25 Pick y aterosclerosis cerebral.