

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 494 391**

51 Int. Cl.:

A61K 31/137	(2006.01)	A61K 45/06	(2006.01)
A61K 31/16	(2006.01)	A61K 38/21	(2006.01)
A61K 31/34	(2006.01)	A61K 38/13	(2006.01)
A61K 31/417	(2006.01)	A61K 39/395	(2006.01)
A61K 31/42	(2006.01)	A61P 25/02	(2006.01)
A61K 31/436	(2006.01)		
A61K 31/519	(2006.01)		
A61K 31/52	(2006.01)		
A61K 31/56	(2006.01)		
A61K 31/675	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.08.2009 E 09807932 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.06.2014 EP 2328571**

54 Título: **Derivados de aminoalcoholes para el tratamiento de neuropatías periféricas desmielinizantes**

30 Prioridad:

18.08.2008 EP 08162522

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

15.09.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LEPERT, DAVID;
WALLSTROEM, ERIK y
NUESSEIN-HILDESHEIM, BARBARA**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 494 391 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 aminoalcoholes para el tratamiento de neuropatías periféricas desmielinizantes

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a compuestos inmunosupresores y a su uso en terapia.

- 5 La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Las materias que no estén abarcadas por el alcance de las reivindicaciones no forman parte de la presente invención.

Antecedentes de la Invención

- 10 Las neuropatías inflamatorias o mediadas inmunitariamente son un grupo diverso de enfermedades que incluyen neuropatías periféricas tales como el síndrome de Guillain-Barré (GBS, por sus siglas en inglés), la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP, por sus siglas en inglés), la neuropatía motora multifocal con bloqueo de la conducción (MMN, por sus siglas en inglés) y la neuropatía periférica desmielinizante paraproteínémica (PDN, por sus siglas en inglés). La patogénesis de las neuropatías inflamatorias todavía está bajo investigación.

Se analiza a continuación un número de neuropatías periféricas desmielinizantes.

- 15 Por lo tanto, las neuropatías periféricas incluyen el síndrome de Guillain-Barré, que es una polineuropatía autoinmunitaria aguda que afecta al sistema nervioso periférico, habitualmente activada por un proceso infeccioso agudo. Hay varios tipos de GBS, siendo la forma más común la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP, por sus siglas en inglés). Frecuentemente, la GBS es grave y habitualmente se exhibe como una parálisis ascendente apreciada por debilidad en las piernas que se extiende a los miembros superiores y la cara junto con
20 pérdida completa de reflejos tendinosos profundos. La respuesta de células T supresoras se reduce sugiriendo una reacción inmunológica mediada celularmente dirigida a los nervios periféricos.

- 25 La neuropatía motora multifocal es un trastorno muscular progresivo caracterizado por debilidad muscular en las manos, con diferencias de un lado del cuerpo al otro en los músculos específicos implicados. Los síntomas también incluyen atrofia muscular, calambres, y contracciones o fasciculaciones involuntarias de los músculos de las piernas. Se sabe que la neuropatía motora multifocal es un trastorno mediado inmunitariamente.

La neuropatía desmielinizante paraproteínémica es una causa principal de neuropatía desmielinizante de inicio tardío, muy similar a la CIDP aunque más crónica. Afecta principalmente a personas a partir de 60 años. Los pacientes tienen muchos síntomas contra los que luchar y tiende a ser una dolencia a largo plazo.

- 30 La polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP) se caracteriza por una debilidad progresiva y una función sensorial deteriorada en las piernas y los brazos. Estos síntomas están provocados por daño a la envuelta de mielina de los nervios periféricos. A menudo se presenta con síntomas que incluyen hormigueo o entumecimiento (que empiezan en los dedos de los pies y las manos), debilidad de los brazos y las piernas, pérdida de reflejos tendinosos profundos, fatiga y sensaciones anormales. La prevalencia de la CIDP es aproximadamente de 2 a 4 por 100.000. La patogénesis es incierta pero puede implicar mecanismos mediados tanto por células T como B.

- 35 La evolución de la neuropatía varía ampliamente entre individuos. Algunos pueden tener un acceso de CIDP seguido por una recuperación espontánea, mientras que otros pueden tener muchos accesos con recuperación parcial entre recaídas. La CIDP conduce a incapacidad grave en un número considerable de pacientes. Los tratamientos actuales están destinados a modular la respuesta inmunitaria para conseguir una remisión y mantener el estado funcional.

- 40 WO 03/029184 (las publicaciones US y EP equivalentes son EP 1431275 y US 2004/0242654) y WO 03/029205 (las publicaciones US y EP equivalentes son EP 1431284 y US 2004/0254222) describen compuestos útiles como inmunosupresores.

WO 2004/026817 (las publicaciones US y EP equivalentes son EP 1548003 y US 2006/0135622) también describe compuestos útiles como inmunosupresores.

Compendio de la Invención

- 45 En un aspecto de la invención se proporcionan compuestos como los mencionados posteriormente para el uso en el tratamiento de una neuropatía periférica: CIDP, MMN y PDN.

WO 2007/028821 divulga 2-amino-2[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol y 2-amino-4-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-etilbutan-1-ol y las sales de los mismos, para el uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, tales como entre otras el síndrome de Guillain-Barré.

5 Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto como el mencionado posteriormente para la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento de una neuropatía periférica: CIDP, MMN y PDN.

También se proporcionan formulaciones farmacéuticas para el uso en el tratamiento de una neuropatía periférica: CIDP, MMN y PDN y que comprenden un compuesto de la divulgación y, opcionalmente, un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. En realizaciones, las formulaciones farmacéuticas contienen uno o más agentes terapéuticos adicionales.

10 La invención también proporciona un producto que comprende un compuesto de la divulgación y un agente terapéutico; como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una neuropatía periférica: CIDP, MMN y PDN.

15 En otro aspecto, la invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la divulgación y un agente terapéutico, siendo útil el agente terapéutico para el tratamiento de una neuropatía periférica: CIDP, MMN y PDN.

Los compuestos de la invención pueden existir en diferentes formas, tales como ácidos libres, bases libres, sales y tautómeros, por ejemplo, y la divulgación incluye todas las formas variantes de los compuestos.

20 Se describen envases que incluyen una descripción o instrucciones que indican que el envase contiene una especie o formulación farmacéutica de la invención y un producto que es o comprende, o pretende ser o comprender, tal formulación o especie.

Las particularidades, los números enteros, las características, los compuestos, los restos químicos o los grupos descritos junto con un aspecto, una realización o un ejemplo particular de la invención podrían ser aplicables a cualquier otro aspecto, realización o ejemplo descrito en la presente memoria a menos que sea incompatible con los mismos.

25 Descripción de Diversas Realizaciones

Definiciones

En esta memoria descriptiva, a menos que se defina otra cosa:

Farmacéuticamente aceptable

30 El término "farmacéuticamente aceptable", según se usa en la presente memoria, incluye una referencia a los compuestos, los materiales, las composiciones y/o las formas de dosificación que, dentro del alcance del juicio médico razonable, sean adecuados para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos o animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, correspondiente a una relación beneficio/riesgo razonable. Este término incluye aceptabilidad con propósitos tanto humanos como veterinarios.

Independientemente

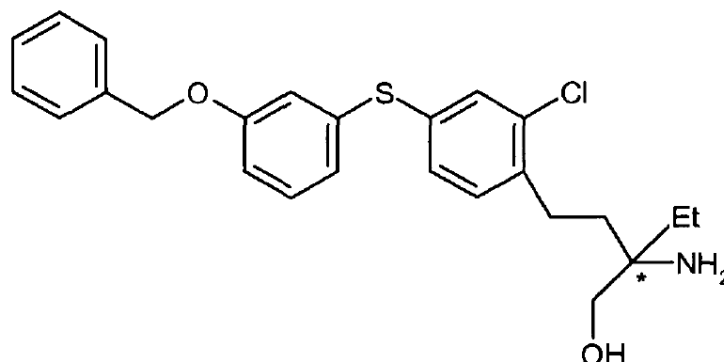
35 Cuando se describe que dos o más restos se seleccionan "cada uno independientemente" de una lista de átomos o grupos, esto significa que los restos pueden ser iguales o diferentes. Por lo tanto, la identidad de cada resto es independiente de las identidades del uno o más restos distintos.

Estereoquímica

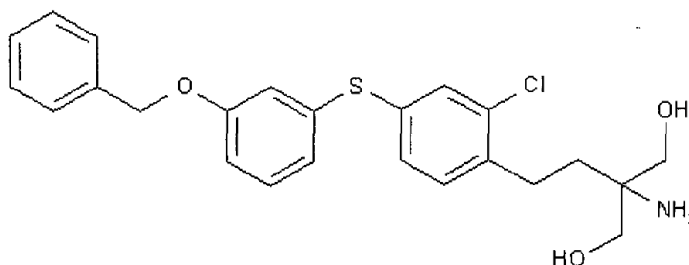
40 Cuando una fórmula química incluya un centro quiral para el que no esté indicada la quiralidad, entonces la estereoquímica en ese centro quiral no se señala. Según esto, la fórmula incluye todas las quiralidades, a saber (S), (R) y mezclas de las mismas, incluyendo mezclas racémicas.

Compuestos

Un compuesto útil para los propósitos de la invención es el 2-amino-4-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-etilbutan-1-ol:



en el que * señala un centro quiral de configuración (R) o (S) y la fórmula incluye mezclas racémicas y otras de moléculas de configuración (R) y (S). Otro compuesto útil para los propósitos de la invención es el 2-amino-2-[4-(3-benxiloxifenil)-2-clorofenil]-2-etil-1,3-propanodiol:



5

Los compuestos de la invención pueden estar en la forma de sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente divulgación se pueden sintetizar a partir del compuesto originario que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiados en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., EE. UU., 1985, p. 1418, cuya divulgación se incorpora en la presente mediante referencia; véase también Stahl y cols., Eds, "Handbook of Pharmaceutical Salts Properties Selection and Use", Verlag Helvetica Chimica Acta and Wiley-VCH, 2002.

Así, la divulgación incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos divulgados en las que el compuesto originario se modifica formando sales de ácidos o bases del mismo, por ejemplo las sales atóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario que se forman, p. ej., a partir de ácidos o bases inorgánicos u orgánicos. Ejemplos de tales sales de adición de ácido incluyen acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, benzenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato. Sales de bases incluyen sales amónicas, sales de metales alcalinos tales como sales sódicas y potásicas, sales de metales alcalinotérreos tales como sales cálcicas y magnésicas, sales con bases orgánicas tales como sales de dicitclohexilamina, N-metil-D-glucamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina, etc. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruro, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo tales como dimetilo, dietilo, dibutilo; y sulfatos de diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros.

Algunos grupos mencionados en la presente memoria (especialmente los que contienen heteroátomos y enlaces conjugados) pueden existir en formas tautómeras y todos estos tautómeros se incluyen en el alcance de la divulgación. Más generalmente, muchas especies pueden existir en equilibrio, como por ejemplo en el caso de ácidos orgánicos y sus aniones conjugados; según esto, una referencia en la presente memoria a una especie incluye la referencia a todas las formas en equilibrio de la misma.

35

Los compuestos de la divulgación también pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y por lo tanto pueden exhibir isomería óptica y/o diastereoisomería. Todos los diastereoisómeros se pueden separar usando técnicas convencionales, p. ej. cromatografía o cristalización fraccionada. Los diversos estereoisómeros se pueden aislar mediante la separación de una mezcla racémica u otra de los compuestos usando técnicas convencionales, p. 5 ej. cristalización fraccionada o HPLC. Alternativamente, los isómeros ópticos deseados se pueden elaborar mediante la reacción de las materias primas ópticamente activas apropiadas bajo condiciones que no provoquen la racemización o epimerización, o mediante derivación, por ejemplo con un ácido homóquiral seguido por la separación de los derivados diastereoisómeros por medios convencionales (p. ej. HPLC, cromatografía sobre sílice). Todos los estereoisómeros se incluyen dentro del alcance de la divulgación. Cuando se divulga un solo enantiómero 10 o diastereoisómero, la divulgación también cubre los otros enantiómeros o diastereoisómeros, y también racematos; a este respecto, se hace una referencia particular a los compuestos específicos listados en la presente memoria.

También pueden existir isómeros geométricos en los compuestos de la presente divulgación. La presente divulgación contempla los diversos isómeros geométricos y mezclas de los mismos resultantes de la reordenación de sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono y señala tales isómeros como de la configuración Z 15 o E, en donde el término "Z" representa sustituyentes en el mismo lado del doble enlace carbono-carbono y el término "E" representa sustituyentes en lados opuestos del doble enlace carbono-carbono.

Por lo tanto, la divulgación incluye todas las formas variantes de los compuestos definidos, por ejemplo cualquier tautómero o cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, ácido u otra variante de los compuestos definidos y sus tautómeros así como sustancias que, al administrarlas, sean capaces de proporcionar directamente o 20 indirectamente un compuesto como el definido anteriormente o proporcionar una especie que sea capaz de existir en equilibrio con tal compuesto.

Síntesis

Los compuestos se pueden sintetizar como se describe en las memorias descriptivas de patente mencionadas anteriormente, p. ej. WO 03/029184 y US 2004/0242654; WO 03/029205 y US 2004/0254222; WO 2004/1026817 y 25 US 2006/0135622.

Administración y Formulaciones Farmacéuticas

Normalmente, los compuestos de la invención se administrarán oralmente, intravenosamente, subcutáneamente, bucalmente, rectalmente, dérmicamente, nasalmente, traquealmente, bronquialmente, mediante cualquier otra ruta 30 parenteral, como un aerosol oral o nasal o a través de inhalación. Los compuestos se pueden administrar en la forma de preparaciones farmacéuticas que comprenden profármaco o compuesto activo bien como un compuesto libre o bien, por ejemplo, una sal por adición de ácido o base orgánico o inorgánico atóxica farmacéuticamente aceptable, en una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del trastorno y el paciente que se ha de tratar y la vía de administración, las composiciones se pueden administrar en dosis variables.

Típicamente, por lo tanto, los compuestos farmacéuticos de la invención se pueden administrar oralmente o 35 parenteralmente ("parenteralmente", según se usa en la presente memoria, se refiere a modos de administración que incluyen inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea e intraarticular) a un receptor. En el caso de animales superiores, tales como seres humanos, los compuestos se pueden administrar solos como una alternativa a la administración como composiciones en combinación con diluyentes, excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden variar a fin de obtener una cantidad del compuesto o los compuestos activos que sea eficaz para conseguir la respuesta terapéutica deseada para un paciente, una composiciones y un modo de administración 40 particulares. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de la actividad del compuesto particular, la vía de administración, la gravedad de la afección que se trate y la afección y el historial médico previo del paciente que se trate. Sin embargo, está dentro de la experiencia de la especialidad empezar con dosis del compuesto a niveles inferiores a los requeridos para conseguir el efecto terapéutico deseado e incrementar gradualmente la dosificación hasta que se consiga el efecto deseado. 45

En el tratamiento, la prevención, el control, la mejora o el alivio de un síntoma de una neuropatía periférica, un nivel de dosificación apropiado será generalmente aproximadamente de 0,01 a 500 mg por kg de peso corporal del 50 paciente al día que se puede administrar en dosis individuales o múltiples. El nivel de dosificación puede ser de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg/kg al día; p. ej. de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg al día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser aproximadamente de 0,01 a 250 mg/kg al día, aproximadamente de 0,05 a 100 mg/kg al día, o aproximadamente de 0,1 a 50 mg/kg al día. Dentro de este intervalo la dosificación puede ser de 0,05 a 0,5, de 0,5 a 5 o de 5 a 50 mg/kg al día. Para la administración oral, las 55 composiciones se pueden proporcionar en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1.000 miligramos del

ingrediente activo, particularmente 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 o 1.000,0 miligramos del ingrediente activo. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces al día, preferiblemente una o dos veces al día. El régimen de dosificación se puede ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

- 5 Según un aspecto adicional de la invención se proporciona así una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la divulgación, mezclado con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención para inyección parenteral comprenden adecuadamente soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosa estériles farmacéuticamente aceptables así como polvos estériles para la reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes del uso. Ejemplos de portadores, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, 10 etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Una fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de materiales de revestimiento tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones y mediante el uso de 15 tensioactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como un conservante, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos se puede asegurar mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabén, clorobutanol o fenol-ácido sórbico. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares o cloruro sódico, por 20 ejemplo. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede lograr mediante la inclusión de agentes (por ejemplo monoestearato de aluminio y gelatina) que retrasan la absorción.

En algunos casos, a fin de prolongar el efecto del fármaco, es deseable frenar la absorción del fármaco procedente de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se pueden conseguir mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende 25 entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño de los cristales y de la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma farmacéutica administrada parenteralmente se consigue disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

Las formas de depósito inyectables se elaboran adecuadamente formando matrices de microencapsulación del fármaco en polímeros biodegradables, por ejemplo poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la relación de fármaco a 30 polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se pueden preparar encerrando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales. Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retiene bacterias o incorporando agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas 35 estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril justo antes del uso.

Formas de dosificación sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo típicamente se mezcla con al menos un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable inerte tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o uno o más: 40 a) cargas o extendedores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga; c) humectantes tales como glicerol; d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato sódico; e) agentes retardadores de la disolución tales como parafina; f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonítica y i) lubricantes 45 tales como talco, estearato cálcico, estearato magnésico, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico y mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponadores. Composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicol de alto peso molecular, por ejemplo.

50 Adecuadamente, las formulaciones orales contienen un auxiliar de disolución. El auxiliar de disolución no está limitado en cuanto a su identidad con tal de que sea farmacéuticamente aceptable. Ejemplos incluyen agentes de superficie no iónicos, tales como ésteres de ácido graso de sacarosa, ésteres de ácido graso de glicerol, ésteres de ácido graso de sorbitán (p. ej. trioleato de sorbitán), polietilenglicol, aceite de ricino hidrogenado polioxietilénico, ésteres de ácido graso de sorbitán polioxietilénicos, éteres alquílicos de polioxietileno, éteres alquílicos de metoxipolioxietileno, éteres alquilfenílicos de polioxietileno, ésteres de ácido graso de polietilenglicol, polioxietilentalquilaminas, polioxietilentalquiltioéteres, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, ésteres de ácido graso de polioxietilenglicerol, ésteres de ácido graso de pentaeritritol, ésteres de ácido monograso de propilenglicol, 55 ésteres de ácido monograso de propilenglicol polioxietilénicos, ésteres de ácido graso de sorbitol polioxietilénicos,

5 alquilolamidas de ácido graso y óxidos de alquilamina; un ácido biliar y sales del mismo (p. ej. ácido quenodesoxicólico, ácido cólico, ácido desoxicólico, ácido deshídrocólico y sales de los mismos, y glicina o un conjugado con taurina de la misma); agentes de superficie iónicos, tales como laurilsulfato sódico, jabones de ácido graso, alquilsulfonatos, alquifosfatos, eterfosfatos, sales de ácido graso de aminoácidos básicos; jabón de trietanolamina y sales de alquil-amonio(cuaternario); y agentes de superficie anfóteros, tales como betaínas y ácidos aminocarboxílicos.

10 Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con revestimientos y envueltas tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos muy conocidos en la especialidad de la formulación farmacéutica. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberen el ingrediente o los ingredientes activos solamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, y/o de modo retardado. Ejemplos de composiciones de imbibición incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los susodichos excipientes.

15 Los compuestos activos también pueden estar en forma finamente dividida, por ejemplo pueden estar micronizados.

20 Formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la especialidad tales como agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, agentes saborizantes y perfumantes. Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de sorbitol y sorbitán polioxietilénicos, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto y mezclas de los mismos.

30 Las composiciones para la administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o portadores no irritantes adecuados tales como manteca de caco, polietilenglicol o un cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y por lo tanto se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

35 Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en la forma de liposomas. Como se sabe en la especialidad, los liposomas generalmente se derivan de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados mono- o multilamelares que están dispersados en un medio acuoso. Se puede usar cualquier lípido fisiológicamente aceptable y metabolizable atóxico capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposomas pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizantes, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y las fosfatidilcolinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticos. Métodos para formar liposomas son conocidos en la especialidad, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N.Y. (1976), p 33 y siguientes.

40 Ventajosamente, los compuestos de la invención pueden ser oralmente activos, tener un comienzo de actividad rápido y una baja toxicidad.

45 Los compuestos de la invención pueden tener la ventaja de que sean más eficaces, menos tóxicos, de acción más prolongada, tengan un intervalo de actividad más amplio, sean más potentes, produzcan menos efectos secundarios, se absorban más fácilmente que o tengan otras propiedades farmacológicas útiles sobre los compuestos conocidos en la especialidad anterior.

Terapias de combinación

50 Los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Según esto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un agente adicional. La invención también proporciona un producto que comprende un compuesto de la invención y un agente; como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencia en terapia.

En particular, una composición o un producto de la invención puede comprender además un agente terapéutico seleccionado de, por ejemplo, un compuesto de la divulgación que se puede administrar en combinación con un

5 agente útil para tratar una neuropatía periférica, por ejemplo una neuropatía periférica desmielinizante; como ejemplos de tales segundos agentes se pueden mencionar un inmunosupresor (p. ej., ciclosporina A, ciclosporina G, FK-506, ABT-281, ASM981, rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, leflunomida, mizoribina, micofenolato de mofetilo o 15-desoxiespergualina), un esteroide (p. ej., prednisona o hidrocortisona), una inmunoglobulina o interferón tipo 1. El compuesto de la divulgación y el segundo agente se pueden administrar simultáneamente o consecutivamente. Cuando el compuesto de la divulgación y el segundo agente se administran simultáneamente, se pueden formular en una sola composición o en composiciones separadas.

Uso

10 Los compuestos de la invención pueden ser útiles en la terapia de una variedad de neuropatías periféricas, particularmente neuropatías desmielinizantes crónicas. Por lo tanto, los compuestos de la divulgación pueden ser útiles en la terapia de una o más de polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), neuropatía motora multifocal con bloqueo de la conducción (MMN) y neuropatía periférica desmielinizante paraproteínica (PDN). En particular, la neuropatía es CIPD. La eficacia de los compuestos puede variar entre pacientes.

15 El término "terapia" incluye el tratamiento para aliviar uno o más síntomas de una neuropatía periférica o para retardar el avance de tal enfermedad, p. ej. previniendo o frenando la desmielinización, p. ej. la desmielinización periférica; también incluye el tratamiento para curar tal enfermedad, para poner a un sujeto en un estado funcional y/o mantener a un sujeto en un estado funcional, o para prolongar el tiempo hasta una recaída.

20 El uso terapéutico del compuesto puede incluir el uso profiláctico para prevenir, controlar o reducir la gravedad de una neuropatía periférica que el sujeto tiene riesgo de sufrir, así como el tratamiento para controlar o reducir la gravedad de una enfermedad existente. El compuesto se puede administrar antes del inicio de los síntomas; se puede administrar después del inicio de los síntomas. Se puede administrar a un sujeto con riesgo de sufrir una neuropatía periférica.

25 Por lo tanto, los tratamientos para los que se pueden usar los compuestos pueden mejorar, mantener o retrasar el deterioro de la condición médica y/o la comodidad de un paciente que tiene, se sospecha que tiene o con riesgo de tener una neuropatía periférica.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplo 1 (efecto supresor del compuesto A sobre neuritis autoinmunitaria experimental)

30 Se probó el hidrocloruro de 2-amino-4-[4-(3-benciloxifenil)-2-clorofenil]-2-etilbutan-1-ol (compuesto A), que se puede sintetizar según el esquema de reacción de WO 03/0292051 (véase, p. ej., el Ejemplo 46), con respecto al efecto supresor sobre neuritis autoinmunitaria experimental.

35 Ratas Lewis macho (8-10 semanas, 180-200 g, Elevage-Janvier, Francia) se alojaron bajo un ciclo de 12 h de luz-12 h de oscuridad y con acceso libre a alimento y agua. Todos los procedimientos en animales estaban de acuerdo con un protocolo aprobado por el Administration District Official Committee local. Se realizaron todos los esfuerzos para minimizar el número de animales y su sufrimiento.

Inducción de EAN

40 Para la inducción de EAN, las ratas fueron inmunizadas mediante inyección subcutánea en ambas almohadillas de las patas traseras con 100 µl de un inóculo que contenía 100 µg péptido P2 57-81 neuritogénico sintético (GeneScript Corporation, Scotch Plains, NJ, EE. UU. de A.). El péptido se disolvió en solución salina tamponada con fosfato (PBS, por sus siglas en inglés) (2 mg/ml) y a continuación se emulsionó con un volumen igual de adyuvante completo de Freund (CFA, por sus siglas en inglés) que contenía 2 mg/ml de mycobacterium tuberculosis para dar una concentración final de 1 mg/ml.

45 Las puntuaciones clínicas de EAN se evaluaron cada día como sigue: 0 = normal, 1 = tono de cola reducido, 2 = cola flácida, elevación dificultada, 3 = elevación ausente, 4 = ataxia de la marcha, 5 = paresis leve de las patas traseras, 6 = paraparesis moderada, 7 = paraparesis grave o paraplejía de las patas traseras, 8 = tetraparesis, 9 = moribunda y 10 = muerte (Zhang y cols., 2009A).

Tratamiento con el compuesto A

El compuesto A se probó a una concentración de 1 mg/kg (suspendido en un vehículo de agua). La suspensión de compuesto A se administró intragástricamente inmediatamente después de la inducción y a continuación una vez al día hasta el Día 22 (5 ratas por grupo). Para ratas con EAN de referencia, se aportó el mismo volumen de CMC al 1% en agua.

5 Inmunohistoquímica

Para evaluar la infiltración de células inflamatorias y los cambios patológicos en el SNP, se sacrificaron cinco ratas tratadas con compuesto A y cinco ratas con EAN de referencia del Día 16. Las ratas fueron anestesiadas profundamente con éter y perfundidas intracárdicamente con paraformaldehído al 4% en PBS a 4°C. Los nervios ciáticos izquierdo y derecho se extirparon rápidamente y se fijaron posteriormente en formaldehído al 4% durante la noche a 4°C. Los nervios ciáticos se cortaron en dos segmentos de igual longitud, se embebieron en parafina, se seccionaron en serie (3 µm) y se montaron en portaobjetos cubiertos con silano. Después de desparafinar, las secciones transversales de los nervios ciáticos se hirvieron (en un horno de microondas de 600 W) durante 15 min., en tampón de citrato (2,1 g de citrato sódico/l, pH 6). La peroxidasa endógena se inhibía con H₂O₂ al 1% en metanol durante 15 min. Las secciones se incubaron con suero de cerdo normal al 10% (Biochrom, Berlín, Alemania) para bloquear la unión no específica de inmunoglobulinas y a continuación con los siguientes anticuerpos monoclonales: W3/13 (1:50; Serotec, Oxford, Reino Unido) para linfocitos T, OX22 (1:200; Serotec, Oxford, Reino Unido) para células B, ED1 para macrófagos activados (1:100; Serotec, Oxford, Reino Unido). La unión del anticuerpo a las secciones de tejido se visualizó con fragmentos de anticuerpo secundario F(ab)₂ de IgG biotinilados (anti-ratón de conejo o anti-cabra de conejo; 1:400; DAKO, Hamburgo, Alemania). Posteriormente, las secciones se incubaron con un complejo de estreptavidina-avidina-biotina (DAKO, Hamburgo, Alemania), seguido por el revelado con sustrato de diaminobencidina (DAB) (Fluka, Neu-Ulm, Alemania). Finalmente, las secciones se tiñeron por contraste con Hemalum de Maier.

Para evaluar los datos de inmunotinción, se calcularon los porcentajes de áreas de inmunoreactividad (IR) con respecto a las áreas de las secciones transversales de nervio ciático. Se capturaron imágenes de las secciones transversales de nervio ciático bajo una ampliación de 503 usando Nikon Coolscope (Nikon, Düsseldorf, Alemania) con parámetros fijados. Las imágenes se analizaron usando MetaMorph Offline 7.1 (Molecular Devices, Toronto, Canadá). Las áreas de IR se seleccionaron por la segmentación de umbrales cromáticos y todos los parámetros se fijaron para todas las imágenes. Las áreas de las secciones transversales de los nervios ciáticos se seleccionaron manualmente. Para cada rata con EAN, se analizaron cuatro secciones transversales de los niveles radical y medio de ambos lados. Los resultados se daban como medias aritméticas de los porcentajes de áreas de IR con respecto a áreas de secciones transversales del nervio ciático y errores estándar de las medias (SEM, por sus siglas en inglés).

La tinción con azul luxol rápido (LFB, por sus siglas en inglés) se aplicó para mostrar la mielina. Los cambios histológicos entre las ratas de Compuesto A y con EAN de referencia se compararon mediante un método semicuantitativo establecido. Brevemente, se analizaron cuatro secciones transversales procedentes del nivel radical y medio de ambos lados de ratas con EAN. Todas las áreas perivasculares presentes en las secciones transversales fueron evaluadas por dos observadores desconocedores del tratamiento, y el grado de alteración patológica se graduó semicuantitativamente en la siguiente escala: 0 = área perivascular normal; 1 = infiltrado celular leve adyacente al vaso; 2 = infiltración celular más desmielinización en inmediata proximidad con el vaso; y 3 = infiltración celular y desmielinización a lo largo de la sección. Los resultados se daban como una puntuación histológica media (Hartung y cols., 1988).

Evaluación y análisis estadístico

Se realizó la prueba de la t desapareada para comparar diferencias entre las ratas con EAN tratadas con compuesto A y de referencia (Graph Pad Prism 4.0 para Windows). Para todos los análisis estadísticos, los niveles de significación se fijaron en $p < 0,05$.

45 Resultados

Tratamiento supresor de EAN por el Compuesto A

Se indujo EAN mediante inyección subcutánea de péptido P2 sintético neuritogénico. Para el tratamiento supresor, CMC al 1% en agua (el grupo de referencia) o compuesto A se administraron oralmente inmediatamente después de la inmunización y a continuación una vez al día hasta el Día 22. Los primeros signos neurológicos (tono de cola reducido) de las ratas con EAN de referencia se observaban el Día 9 (puntuación clínica media: $0,20 \pm 0,13$). La gravedad neurológica de la EAN se incrementaba rápidamente en el grupo de referencia con una puntuación máxima el Día 13 (puntuación neurológica media: $4,80 \pm 0,51$). Posteriormente, la gravedad de la EAN disminuía lentamente y las ratas se recuperaban completamente para el Día 22 (puntuaciones clínicas medias: 0 ± 0). En las ratas tratadas con compuesto A, se observaban signos neurológicos muy reducidos (puntuación neurológica media $< 0,1$). Por lo tanto, el tratamiento con compuesto A evitaba casi completamente el desarrollo de signos clínicos de

EAN.

- 5 Una particularidad adicional de la EAN es la pérdida de peso progresiva después del inicio de la enfermedad. En las ratas con EAN de referencia y tratadas con Compuesto A, se observaba una ganancia de peso lenta y continua hasta el inicio de la EAN (Día 9). Posteriormente, las ratas con EAN de referencia mostraban una pérdida de peso significativa durante el período de enfermedad neurológica desde el Día 10 hasta el 18 después de la inmunización, seguido por una ganancia de peso durante el período de recuperación. En contraste, se observaba un nivel reducido de pérdida de peso desde el Día 13 hasta el 15 en ratas con EAN tratadas mediante el compuesto A en el máximo del ataque de la enfermedad, indicando de nuevo una evolución mucho menos grave.

Efectos del tratamiento supresor con compuesto A sobre los cambios histopatológicos en nervios ciáticos con EAN

- 10 La infiltración de diferentes tipos de células inflamatorias en nervios ciáticos de ratas con EAN de referencia o tratadas con Compuesto A el Día 16 (n = 5) se analizó mediante inmunohistoquímica. Se observó infiltración de células T (W3/13+), células B (OX22+) y macrófagos (ED1+) en nervios ciáticos de ratas con EAN de referencia. Las células infiltrantes predominantes eran macrófagos, cuyas áreas de IR ocupaban aproximadamente 2% de las áreas totales de nervio ciático sobre las secciones transversales. Estos resultados se muestran en la Tabla 1
- 15 posteriormente.

Tabla 1

Compuesto de prueba	Área de inmunorreactividad / área de nervios ciáticos (%) para macrófagos (ED1+)	Área de inmunorreactividad / área de nervios ciáticos (%) para células T (W3/13+)	Área de inmunorreactividad / área de nervios ciáticos (%) para células B (OX22+)
Vehículo de agua	2,1	0,6	0,25
Vehículo de CMC	2,2	0,56	0,91
Compuesto A (1 mg/kg)	< 0,05	< 0,01	< 0,01

En nervios ciáticos de ratas con EAN, el compuesto A suprimía significativamente la infiltración de células T, células B y macrófagos.

- 20 En los nervios ciáticos, las puntuaciones histológicas medias medidas mediante tinción con LFB eran notablemente inferiores en ratas con EAN tratadas con Compuesto A. Estos resultados se muestran en la Tabla 2 posteriormente.

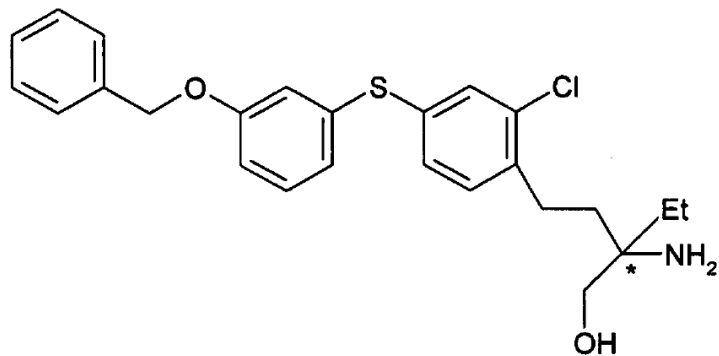
Tabla 2

Composición de prueba	Puntuación histológica media
Vehículo de agua	1,78
Vehículo de CMC	1,75
Compuesto A (1 mg/kg en vehículo de agua)	0,10

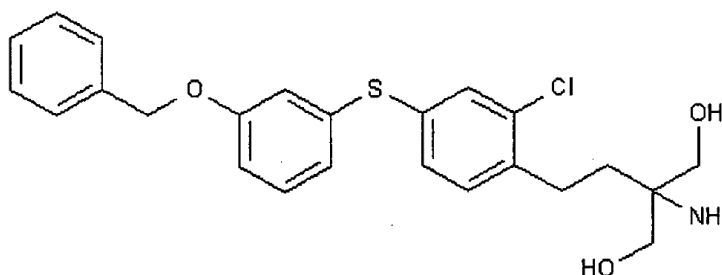
- 25 Estos resultados demuestran que el tratamiento supresor con Compuesto A casi prevenía la EAN e inhibía la paraparesis a través de una reducción sustancial de la infiltración de linfocitos y macrófagos en los nervios periféricos junto con una desmielinización local disminuida.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la estructura:



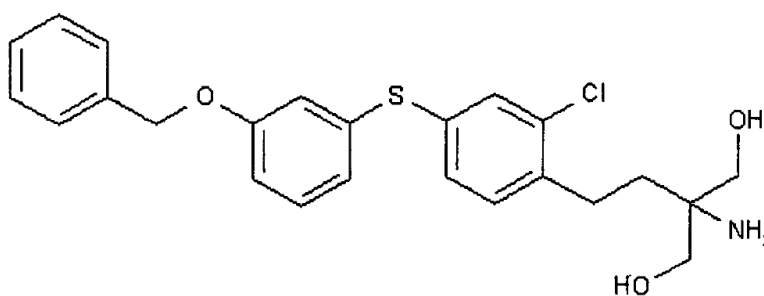
5 en la que * señala un centro quiral de configuración (R) o (S) y la fórmula incluye mezclas racémicas y otras de moléculas de configuración (R) y (S), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un compuesto de la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

10 para el uso en el tratamiento de la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), la neuropatía motora multifocal con bloqueo de la conducción (MMN) y la neuropatía periférica desmielinizante paraproteínica (PDN).

2. Un compuesto para el uso según la reivindicación 1, que es un compuesto de la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 3. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto que tiene una estructura definida en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 en combinación con al menos un agente terapéutico adicional para el uso en el tratamiento de la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), la neuropatía motora multifocal con bloqueo de la conducción (MMN) y la neuropatía periférica desmielinizante paraproteínica (PDN).

20 4. Una formulación para el uso según la reivindicación 3, en el que el al menos un agente terapéutico adicional se selecciona de un inmunosupresor seleccionado de ciclosporina A, ciclosporina G, FK-506, ABT-281, ASM981,

rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, un corticosteroide, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, leflunomida, mizoribina, micofenolato de mofetilo y 15-desoxiespergualina, un esteroide seleccionado de prednisona e hidrocortisona, una inmunoglobulina o interferón tipo 1.

5. Un compuesto para el uso según la reivindicación 1, que es un compuesto que tiene una estructura definida en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, para la coadministración simultánea, separada o secuencial con al menos un agente adicional como el definido en la reivindicación 4.