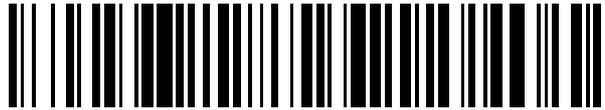


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 707 576**

51 Int. Cl.:

A61K 31/397 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.05.2008 PCT/EP2008/055405**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.11.2008 WO08135522**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.05.2008 E 08749978 (6)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2018 EP 2142184**

54 Título: **Uso de modulador del receptor S1P**

30 Prioridad:

04.05.2007 US 915985 P

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

04.04.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BARDE, YVES-ALAIN;
 BILBE, GRAEME;
 DEOGRACIAS, RUBEN;
 KUHN, RAINER, R.;
 MATSUMOTO, TOMOYA;
 MIR, ANIS, KHUSRO y
 SCHUBART, ANNA, SVENJA**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 707 576 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 modulador del receptor S1P.

5 La presente invención se refiere a un modulador del receptor S1P (esfingosina-1-fosfato) para el uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno del sistema nervioso central periférico, que es el síndrome de Rett.

10 Uno de los factores neurotróficos, un factor neurotrófico derivado del cerebro (en adelante, a menudo denominado BDNF), es una proteína, que se obtiene a partir de células objetivo, neuronas, células gliales y células de Schwann en el organismo vivo, y exhibe actividades para mantener la supervivencia y la diferenciación de las neuronas.

15 El documento WO 2005/025553 A describe el uso de fingolimod en la modulación de la neurogénesis. Brinkmann Volker y otros, J. Biol. Chem. 277 (24), páginas 21453-21457, 2002, describe fingolimod como un estimulador de linfopenia. El documento WO 2004/103306 A2 describe el ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidina-3-carboxílico y su uso en enfermedades autoinmunitarias. El documento Intermedio WO2008 / 000419 describe inhibidores de S1P para uso en la terapia de enfermedades desmielinizantes.

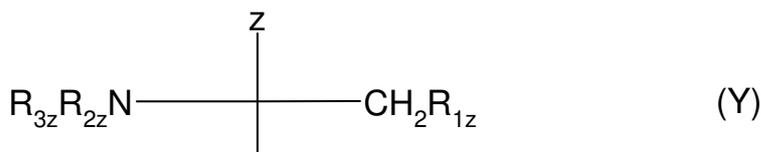
20 Sorprendentemente, ahora se ha descubierto que los moduladores de los receptores S1P pueden inducir la producción de BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro, conforme a sus siglas en inglés).

25 Se conoce al BDNF como agente terapéutico para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas (p. ej., esclerosis lateral amiotrófica, ELA) o de la neuropatía periférica diabética. También se ha señalado que el BDNF es útil como agente terapéutico para el tratamiento de la diabetes mellitus.

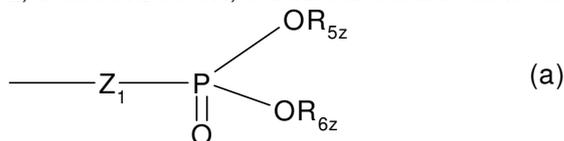
30 Por lo tanto, mediante la inducción de la producción del BDNF (o la estimulación de la expresión del BDNF) pueden emplearse los moduladores de los receptores de S1P para tratar las afecciones afectadas por el BDNF, es decir, afecciones que pueden tratarse, retrasarse o prevenirse a través del aumento de la expresión del BDNF.

35 Los moduladores de los receptores de S1P son habitualmente análogos de la esfingosina, como los derivados de 2-amino-propan-1,3-diol o de 2-amino-propanol 2-sustituídos, p. ej., un compuesto que comprende un grupo de la fórmula Y.

La esfingosina-1-fosfato (en adelante, "S1P") es un lípido sérico natural. En la actualidad, se conocen ocho receptores de la S1P, a saber: de S1P1 a S1P8. Los moduladores de los receptores S1P son habitualmente análogos de la esfingosina, tales como los derivados de 2-amino-propan-1,3-diol o de 2-amino-propanol 2-sustituídos, p. ej., un compuesto que comprende un grupo de la fórmula Y,



40 donde Z es H, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alqueno, C₂₋₆alquino, fenilo, fenilo sustituido por OH, C₁₋₆alquilo sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, C₃₋₈cicloalquilo, fenilo y fenilo sustituido por OH, o CH₂-R_{4z}, donde R_{4z} es OH, aciloxi o un residuo de la fórmula (a),



45 donde Z₁ es una unión directa u O, preferentemente O;

50 cada uno de R_{5z} y R_{6z}, en forma independiente, es H o C₁₋₄alquilo opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 átomos de halógeno;

R_{1z} es OH, aciloxi o un residuo de la fórmula (a); y cada uno de R_{2z} y R_{3z}, en forma independiente, es H, C₁₋₄alquilo o acilo.

55 El grupo de la fórmula Y es un grupo funcional unido como grupo terminal a un resto que puede ser hidrofílico

o lipofílico y comprende uno o más residuos alifáticos, alicíclicos, aromáticos y/o heterocíclicos, en la medida en que la molécula resultante, donde por lo menos uno de Z y R_{1z} es o comprende un residuo de la fórmula (a), señalice como agonista en uno o más receptores de la esfingosina-1-fosfato.

5 Los moduladores de los receptores de S1P son compuestos que señalizan como agonistas en uno o más receptores de la esfingosina-1-fosfato, p. ej., S1P1 a S1P8. La unión de los agonistas a un receptor de S1P puede, p. ej., provocar la disociación de proteínas G heterotriméricas intracelulares, a Gα-GTP y Gβγ-GTP, y/o el aumento de la fosforilación del receptor ocupado por un agonista y la activación de las vías/quinasas de señalización corriente descendente.

10 La afinidad de unión de los moduladores de los receptores S1P hacia receptores de S1P humanos individuales puede establecerse en el siguiente ensayo:

15 Se evalúan las actividades de los moduladores de los receptores S1P de los compuestos en los receptores S1P humanos S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄ y S1P₅. Se evalúa la activación de los receptores funcionales mediante la cuantificación del enlace de GTP [γ -³⁵S] inducido por el compuesto, a la proteína de membrana preparada a partir de células de ovario de hámster chino (Chinese Hamster Ovary, CHO) o RH7777 transfectadas que expresan en forma estable el receptor apropiado S1P humano. La tecnología del ensayo usada es SPA (ensayo sobre la base de la proximidad por centelleo, conforme a sus siglas en inglés). Brevemente, los compuestos disueltos en DMSO se diluyen en forma seriada y se agregan a la proteína de membrana que expresa el receptor de S1P inmovilizada en perlas de SPA (Amersham-Pharmacia) (10-20 μ g/pocillo) en presencia de Hepes 50 mM, NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM, GDP 10 μ M, albúmina sérica bovina (bovine serum albumin, BSA) libre de grasa al 0,1% y GTP [γ -³⁵S] 0,2 nM (1200 Ci/mmol). Después de la incubación en placas de microvaloración de 96 pocillos a temperatura ambiente durante 120 min, se separa GTP [γ -³⁵S] no unida mediante un paso de centrifugación. Se cuantifica la luminiscencia de las perlas de SPA desencadenada por GTP [γ -³⁵S] unida a la membrana, con un lector de placas TOPcount (Packard). Se calculan las EC₅₀ usando el software de ajuste de curva estándar. En este ensayo, los moduladores de los receptores S1P preferentemente tienen una afinidad de unión al receptor S1P <50 nM.

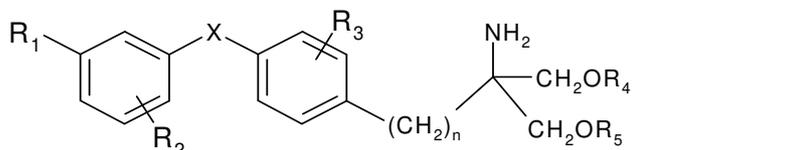
20 Los moduladores preferidos de los receptores S1P son, p. ej., compuestos que, además de sus propiedades de unión a la S1P, también tienen propiedades de aceleración del direccionamiento de linfocitos, p. ej., compuestos que provocan una linfopenia que surge de una redistribución, preferentemente reversible, de linfocitos desde la circulación hacia el tejido linfático secundario, sin evocar una inmunosupresión generalizada. Se secuestran las células indiferenciadas; se estimula la migración de las células T CD4 y CD8 y de las células B desde la sangre hacia los ganglios linfáticos (LN, conforme a sus siglas en inglés) y las placas de Peyer (PP).

35 La propiedad de direccionamiento de los linfocitos puede medirse en el siguiente ensayo de reducción drástica de linfocitos en sangre:

40 Se administra un modulador de los receptores de S1P o el vehículo por vía oral, por sonda, a ratas. Se obtiene sangre de la cola para realizar un monitoreo hematológico el día -1 a fin de obtener los valores individuales iniciales, y al cabo de 2, 6, 24, 48 y 72 horas después de la aplicación. En esta determinación, el agonista o modulador de los receptores de S1P reduce drásticamente los linfocitos de sangre periférica, p. ej., el 50%, cuando se administra a una dosis de, p. ej., <20 mg/kg.

45 Algunos ejemplos de moduladores de los receptores de S1P adecuados son, por ejemplo:

Compuestos de amino alcohol de la fórmula I



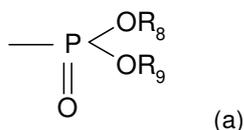
50 donde X es O, S, SO o SO₂;

55 R₁ es halógeno, trihalometilo, OH, C₁₋₇alquilo, C₁₋₄alcoxi, trifluorometoxi, fenoxi, ciclohexilmetiloxi, piridilmetoxi, cinamiloxi, naftilmetoxi, fenoximetilo, CH₂-OH, CH₂-CH₂-OH, C₁₋₄tioalquilo, C₁₋₄alquilsulfonilo, C₁₋₄alquilsulfonilo, benciltio, acetilo, nitro o ciano, o fenilo, fenilC₁₋₄alquilo o fenil-C₁₋₄alcoxi, donde cada grupo fenilo está opcionalmente sustituido por halógeno, CF₃, C₁₋₄alquilo o C₁₋₄alcoxi;

R₂ es H, halógeno, trihalometilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₇alquilo, fenitilo o benciloxi;

60 R₃ es H, halógeno, CF₃, OH, C₁₋₇alquilo, C₁₋₄alcoxi, benciloxi, fenilo o C₁₋₄alcoximetilo;

cada uno de R₄ y R₅, en forma independiente, es H o un residuo de la fórmula (a)

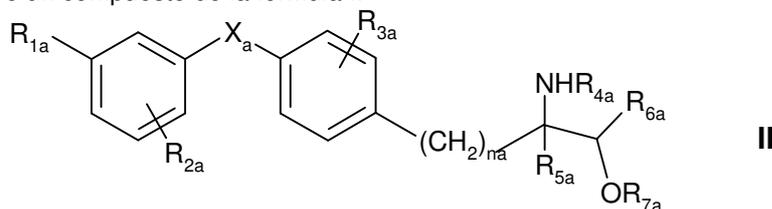


5 donde cada uno de R₈ y R₉, en forma independiente, es H o C₁₋₄alquilo opcionalmente sustituido por halógeno; y

n es un número entero del 1 al 4;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable de dichos compuestos;

o un compuesto de la fórmula II



15 donde

R_{1a} es halógeno, trihalometilo, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquiltio, C₁₋₄alquilsulfinilo, C₁₋₄alquil-sulfonilo, aralquilo, fenoxi o aralquiloxi opcionalmente sustituidos;

20 R_{2a} es H, halógeno, trihalometilo, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, aralquilo o aralquiloxi;

R_{3a} es H, halógeno, CF₃, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquiltio o benciloxi;

25 R_{4a} es H, C₁₋₄alquilo, fenilo, bencilo o benzoílo opcionalmente sustituidos, o C₁₋₅ acilo alifático inferior;

R_{5a} es H, monohalometilo, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi-metilo, C₁₋₄alquil-tiometilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, fenilo, aralquilo, C₂₋₄alquenilo o -alquinilo;

30 R_{6a} es H o C₁₋₄alquilo;

R_{7a} es H, C₁₋₄alquilo o un residuo de la fórmula (a) como se definió anteriormente,

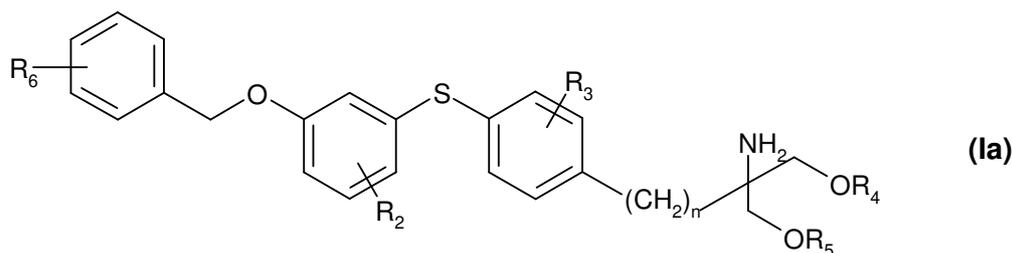
X_a es O, S, SO o SO₂; y

35 n_a es un número entero del 1 al 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

40 Con respecto a los compuestos de las fórmulas (I) y (II), el término "halógeno" abarca flúor, cloro, bromo y yodo. El término "grupo trihalometilo" abarca trifluorometilo y triclorometilo. "C₁₋₇alquilo" abarca alquilo de cadena recta o ramificada, p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *t*-butilo, pentilo, hexilo o heptilo. La frase "grupo fenoxi sustituido o no sustituido" abarca los que tienen, en cualquier posición de su anillo de benceno, un átomo de halógeno, como flúor, cloro, bromo y yodo, trifluorometilo, C₁₋₄alquilo o C₁₋₄alcoxi. El término "grupo aralquilo", como en "grupo aralquilo" o "grupo aralquiloxi" abarca bencilo, difenilmetilo, fenetilo y fenilpropilo. Cualquier resto alquilo, como en "C₁₋₄alcoxi", "C₁₋₄alquiltio", "C₁₋₄alquilsulfinilo" o "C₁₋₄alquilsulfonilo" abarca C₁₋₄alquilo de cadena recta o ramificada, p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo. La frase "grupo aralquilo sustituido o no sustituido" abarca aquellos que tienen, en cualquier posición de su anillo de benceno, un átomo de halógeno, como flúor, cloro, bromo y yodo, trifluorometilo, alquilo inferior con 1-4 átomos de carbono, o alcoxi inferior con 1-4 átomos de carbono.

50 Otros compuestos de la fórmula I son los compuestos de la fórmula la



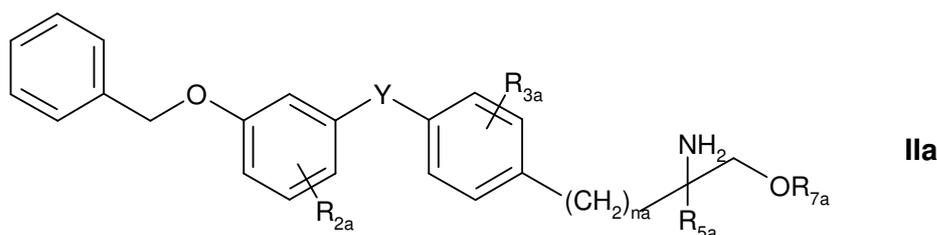
donde

R₂, R₃, R₄, R₅ y n son según se definieron anteriormente; y

R₆ es hidrógeno, halógeno, C₁₋₇alquilo, C₁₋₄alcoxi o trifluorometilo.

Otros compuestos preferidos de la fórmula (Ia) son aquellos donde R₃ es cloro, p. ej., 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-etil-propan-1,3-diol, 2-amino-2-[4-(3-benciloxifenoxi)-2-clorofenil]propil-1,3-propan-diol o 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]propil-1,3-propan-diol o sales farmacológicas o hidratos dichos compuestos y sus derivados de fosfato correspondientes. También se encuentra ejemplificado el éster mono-2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propílico de ácido fosfórico. El éster mono-2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propílico de ácido fosfórico puede prepararse enantioméricamente puro mediante los procedimientos descritos en WO 2005/021503.

Otros compuestos de la fórmula II son los compuestos de la fórmula (IIa)



donde

Y es O o S; y

R_{2a}, R_{3a}, R_{5a}, R_{7a} y n_a son según se definieron anteriormente.

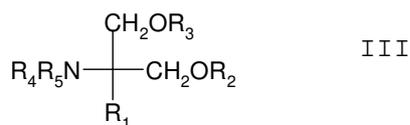
Los compuestos preferidos de la fórmula (IIa) son aquellos donde R₃ es cloro, p. ej., 2-amino-4-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-metilbutan-1-ol; el éster mono-2-amino-4-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-metilbútilico de ácido fosfórico correspondiente; 2-amino-4-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-etilbutan-1-ol; y el éster mono-2-amino-4-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-etilbútilico de ácido fosfórico correspondiente.

Los compuestos de las fórmulas I y II son conocidos y se divulgan, p. ej., en WO 03/029205, WO 03/029184 y WO 04/026817, respectivamente; los derivados fosforilados se divulgan, p. ej., en WO 04/074297.

Los compuestos de las fórmulas I y II pueden prepararse como se divulga en las referencias anteriormente citadas.

Los derivados fosforilados de los compuestos de la fórmula (I), p. ej., éster mono-2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propílico de ácido fosfórico, pueden prepararse usando los procedimientos para sintetizar los compuestos fosforilados descritos, p. ej., en WO 2005/021503 (consulte, p. ej., las páginas 11 y 12). Los compuestos ópticamente activos de la fórmula estructural (I) y sus derivados fosforilados, en particular de la fórmula (Ia), pueden prepararse en alta pureza usando el procedimiento descrito, p. ej., en Hinterding *et ál.*, *Synthesis*, Vol. 11, pág. 1667-1670 (2003). Como ejemplo, un compuesto ópticamente activo de la fórmula estructural (Ia), el éster mono-2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propílico de ácido fosfórico, puede prepararse según se describe en el esquema que aparece a continuación usando los procedimientos de Hinterding *et ál.* (2003) anteriormente citado.

También se incluyen los compuestos según se divulgan en EP627406A1, p. ej., un compuesto de la fórmula III



donde R₁ es una cadena recta o ramificada (C₁₂₋₂₂),

5 — que puede tener en la cadena una unión o un heteroátomo seleccionado de una unión doble, una unión triple, O, S, NR₆, donde R₆ es H, C₁₋₄alquilo, aril-C₁₋₄alquilo, acilo o (C₁₋₄alcoxi)carbonilo y carbonilo, y/o

10 — que puede tener como sustituyente C₁₋₄alcoxi, C₂₋₄alqueniloxi, C₂₋₄alquiniloxi, arilC₁₋₄alquil-oxi, acilo, C₁₋₄alquilamino, C₁₋₄tioalquilo, acilamino, (C₁₋₄alcoxi)carbonilo, (C₁₋₄alcoxi)-carbonilamino, aciloxi, (C₁₋₄alquil)carbamoílo, nitro, halógeno, amino, hidroxiimino, hidroxilo o carboxi; o

R₁ es

15 — un fenilalquilo donde el alquilo es una cadena recta o ramificada de (C₆₋₂₀)carbono; o

— un fenilalquilo donde el alquilo es una cadena recta o ramificada de (C₁₋₃₀)carbono, donde dicho fenilalquilo está sustituido por

20 — una cadena recta o ramificada de (C₆₋₂₀)carbono opcionalmente sustituida por halógeno,

— una cadena recta o ramificada de (C₆₋₂₀)alcoxi opcionalmente sustituida por halógeno,

— un (C₆₋₂₀)alqueniloxi recto o ramificado,

25 — fenil-C₁₋₁₄alcoxi, halofenil-C₁₋₄alcoxi, fenil-C₁₋₁₄alcoxi-C₁₋₁₄alquilo, fenoxi-C₁₋₄alcoxi o fenoxi-C₁₋₄alquilo,

— cicloalquilalquilo sustituido por C₆₋₂₀alquilo,

30 — heteroarilalquilo sustituido por C₆₋₂₀alquilo,

— C₆₋₂₀alquilo heterocíclico o

— alquilo heterocíclico sustituido por C₂₋₂₀alquilo,

35 y donde

el resto alquilo puede tener

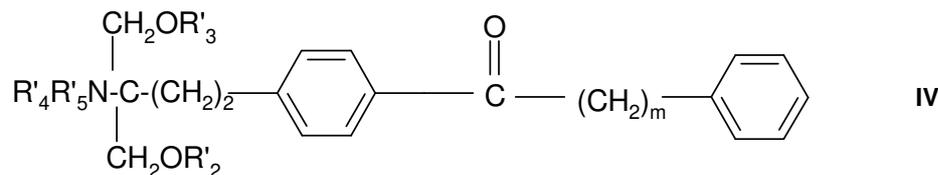
40 — en la cadena de carbono, una unión o un heteroátomo seleccionado de una unión doble, una unión triple, O, S, sulfinilo, sulfonilo o NR₆, donde R₆ es según se definió anteriormente, y

45 — como sustituyente C₁₋₄alcoxi, C₂₋₄alqueniloxi, C₂₋₄alquiniloxi, arilC₁₋₄alquiloxi, acilo, C₁₋₄alquil-amino, C₁₋₄alquiltio, acilamino, (C₁₋₄alcoxi)carbonilo, (C₁₋₄alcoxi)carbonilamino, aciloxi, (C₁₋₄alquil)carbamoílo, nitro, halógeno, amino, hidroxilo o carboxi, y

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

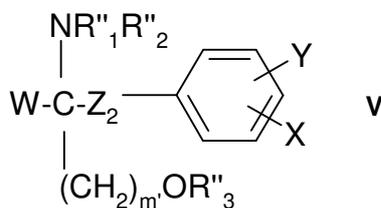
o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de dichos compuestos;

50 — compuestos según se divulgan en EP 1002792A1, p. ej., un compuesto de la fórmula IV



donde m es de 1 a 9, y cada uno de R'₂, R'₃, R'₄ y R'₅, en forma independiente, es H, C₁₋₆alquilo o acilo, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de dichos compuestos;

– Compuestos según se divulgan en EP0778263 A1, p. ej., un compuesto de la fórmula V



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

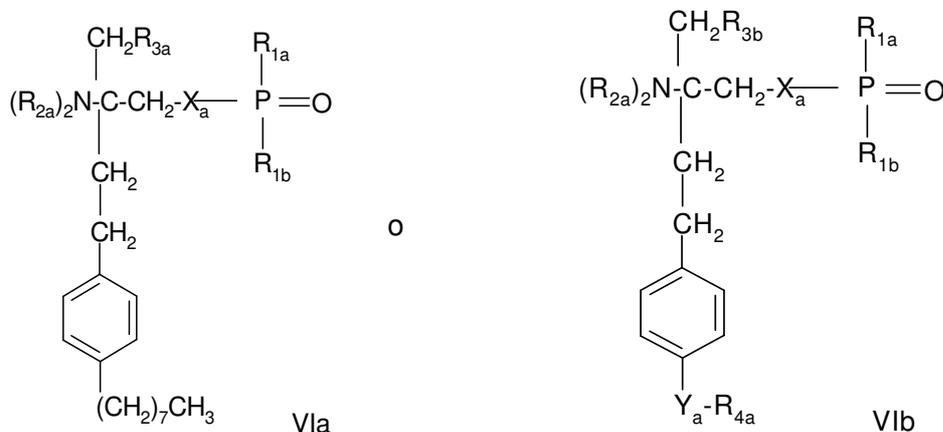
10 X es H o alquilo de cadena recta no sustituida o sustituida que tiene una cantidad p de átomos de carbono, o alcoxi de cadena recta no sustituida o sustituida que tiene una cantidad (p-1) de átomos de carbono, p. ej., sustituida por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₆alquilo, OH, C₁₋₆alcoxi, aciloxi, amino, C₁₋₆alquilamino, acilamino, oxo, haloC₁₋₆alquilo, halógeno, fenilo no sustituido y fenilo sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₆alquilo, OH, C₁₋₆alcoxi, acilo, aciloxi, amino, C₁₋₆alquilamino, acilamino, haloC₁₋₆alquilo y halógeno; Y es H, C₁₋₆alquilo, OH, C₁₋₆alcoxi, acilo, aciloxi, amino, C₁₋₆alquilamino, acilamino, haloC₁₋₆alquilo o halógeno, Z₂ es una unión simple o un alqueno de cadena recta que tiene una cantidad de átomos de carbono igual a q,

20 cada uno de p y q, en forma independiente, es un número entero del 1 al 20, con la condición de que 6 ≤ p+q ≤ 23, m' es 1, 2 o 3, n es 2 o 3,

cada uno de R''₁, R''₂, R''₃ y R''₄, en forma independiente, es H, C₁₋₄alquilo o acilo,

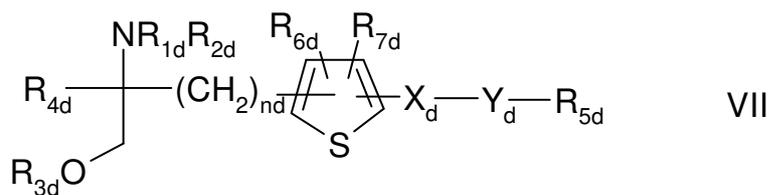
o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de dichos compuestos;

25 – compuestos según se divulgan en WO 02/18395, p. ej., un compuesto de la fórmula VIa o VIb



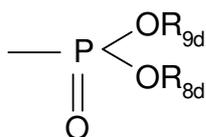
30 donde X_a es O, S, NR_{1s} o un grupo -(CH₂)_{na}-, cuyo grupo no está sustituido o está sustituido por 1 a 4 halógenos; n_a es 1 o 2, R_{1s} es H o (C₁₋₄)alquilo, cuyo alquilo no está sustituido o está sustituido por halógeno; R_{1a} es H, OH, (C₁₋₄)alquilo u O(C₁₋₄)alquilo donde el alquilo no está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

40 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de dichos compuestos; – compuestos según se divulgan en WO 02/06268A1, p. ej., un compuesto de la fórmula VII



donde cada uno de R_{1d} y R_{2d}, en forma independiente, es H o un grupo protector de amino;

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



R_{4d} es C₁₋₄alquilo;

10 n_d es un número entero del 1 al 6;

X_d es etileno, vinileno, etinileno, un grupo que tiene una fórmula –D–CH₂– (donde D es carbonilo, –CH(OH)–, O, S o N), arilo o arilo sustituido por hasta tres sustituyentes seleccionados del grupo a según se define de aquí en adelante;

15 Y_d es una unión simple, C₁₋₁₀alquileno, C₁₋₁₀alquileno que está sustituido por hasta tres sustituyentes seleccionados de los grupos a y b, C₁₋₁₀alquileno que tiene O o S en la mitad o el final de la cadena de carbono, o C₁₋₁₀alquileno que tiene O o S en la mitad o el final de la cadena de carbono que está sustituida por hasta tres sustituyentes seleccionados de los grupos a y b;

20 R_{5d} es hidrógeno, C₃₋₆cicloalquilo, arilo, grupo heterocíclico, C₃₋₆cicloalquilo sustituido por hasta tres sustituyentes seleccionados de los grupos a y b, arilo sustituido por hasta tres sustituyentes seleccionados de los grupos a y b, o grupo heterocíclico sustituido por hasta tres sustituyentes seleccionados de los grupos a y b;

25 cada uno de R_{6d} y R_{7d}, en forma independiente, es H o un sustituyente seleccionado del grupo a;

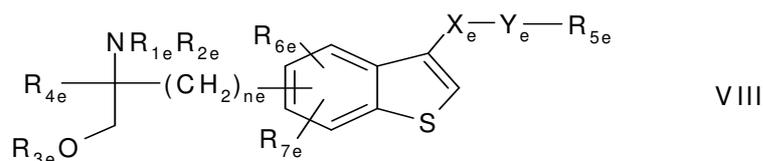
cada uno de R_{8d} y R_{9d}, en forma independiente, es H o C₁₋₄alquilo opcionalmente sustituido por halógeno;

30 < grupo a > es halógeno, alquilo inferior, halógeno alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, carboxilo, alcoxi inferior–carbonilo, hidroxilo, acilo alifático inferior, amino, mono–alquilo inferior–amino, di–C₁₋₄alquilamino, acilamino, ciano o nitro; y

35 < grupo b > es C₃₋₆cicloalquilo, arilo o grupo heterocíclico, y cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por hasta tres sustituyentes seleccionados del grupo a;

con la condición de que cuando R_{5d} es hidrógeno, Y_d es un C₁₋₁₀ alquileno lineal o unión simple, o una sal, un éster o hidrato farmacológicamente aceptable de dichos compuestos;

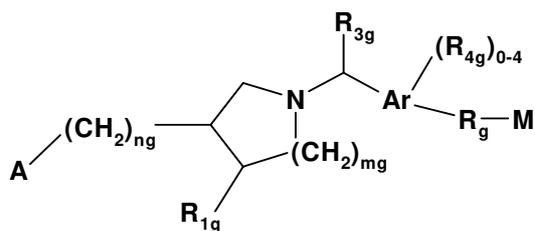
40 –compuestos según se divulgan en JP–14316985 (JP2002316985), p. ej., un compuesto de la fórmula VII



45 donde R_{1e}, R_{2e}, R_{3e}, R_{4e}, R_{5e}, R_{6e}, R_{7e}, n_e, X_e e Y_e son según se divulgan en JP–14316985;

o una sal, éster o hidrato farmacológicamente aceptable de dichos compuestos;

–compuestos según se divulgan en WO 03/062252A1, p. ej., un compuesto de la fórmula IX



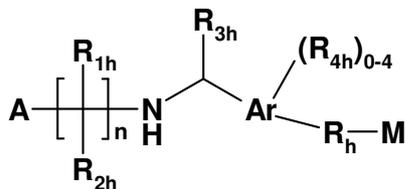
IX

donde

- 5 Ar es fenilo o naftilo; cada uno de m_g y n_g , en forma independiente, es 0 o 1; A se selecciona de COOH, PO_3H_2 , PO_2H , SO_3H , $PO(C_{1-3}alquil)OH$ y 1H-tetrazol-5-ilo; cada uno de R_{1g} y R_{2g} , en forma independiente, es H, halógeno, OH, COOH o C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido por halógeno; R_{3g} es H o C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido por halógeno u OH; cada R_{4g} , en forma independiente, es halógeno, o C_{1-4} alquilo o C_{1-3} alcoxi opcionalmente sustituidos por halógeno; y cada uno de R_g y M tiene una de las significancias según se indica
- 10 para B y C, respectivamente, en WO 03/062252A1;

o una sal, solvato o hidrato farmacológicamente aceptable de dichos compuestos;

– compuestos según se divulgan en WO 03/062248A2, p. ej., un compuesto de la fórmula X

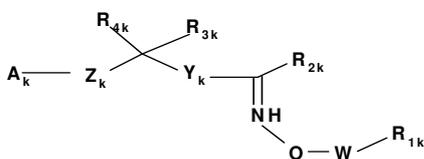


X

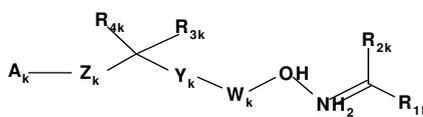
- 15 donde Ar es fenilo o naftilo; n es 2, 3 o 4; A es COOH, 1H-tetrazol-5-ilo, PO_3H_2 , PO_2H_2 , $-SO_3H$ o $PO(R_{5h})OH$ donde R_{5h} se selecciona de C_{1-4} alquilo, hidroxio C_{1-4} alquilo, fenilo, $-CO-C_{1-3}alcoxi$ y $-CH(OH)-fenilo$ donde dicho fenilo o resto enilo está opcionalmente sustituido; cada uno de R_{1h} y R_{2h} , en forma independiente, es H, halógeno, OH, COOH, o C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por halógeno o fenilo; R_{3h} es H o C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido por halógeno y/u OH; R_{4h} , en forma independiente, es halógeno, OH, COOH, C_{1-4} alquilo, $S(O)_{0,1}$ o C_{1-3} alquilo, $C_{1-3}alcoxi$, $C_{3-6}cicloalcoxi$, arilo o aralcoxi, donde las partes de alquilo pueden opcionalmente estar sustituidas por 1-3 halógenos; y cada uno de R_h y M tiene una de las significancias según se indica para B y C, respectivamente, en WO 03/062248A2,
- 20

- 25 o una sal, solvato o hidrato farmacológicamente aceptable de dichos compuestos.

– Compuestos según se divulgan en WO 04/103306A, WO 05/000833, WO 05/103309 o WO 05/113330, p. ej., compuestos de la fórmula XIa u XIb



XIa



XIb

- 30 donde

A_k es $COOR_{5k}$, $OPO(OR_{5k})_2$, $PO(OR_{5k})_2$, SO_2OR_{5k} , $POR_{5k}OR_{5k}$ o 1H-tetrazol-5-ilo, siendo R_{5k} H o C_{1-6} alquilo;

- 35 W_k es una unión, C_{1-3} alquilenilo o C_{2-3} alquenileno;

Y_k es C_{6-10} arilo o C_{3-9} heteroarilo, opcionalmente sustituidos por 1 a 3 radicales seleccionados de halógeno, OH, NO_2 , C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi; C_{1-6} alquilo sustituido por halo y C_{1-6} alcoxi sustituido por halo;

- 40 Z_k es un grupo heterocíclico según se indica en WO 04/103306A, p. ej., azetidina;

R_{1k} es C_{6-10} arilo o C_{3-9} heteroarilo, opcionalmente sustituidos por C_{1-6} alquilo, C_{6-10} arilo, $C_{6-10}arilC_{1-4}$ alquilo, C_{3-}

heteroarilo, C₃₋₈heteroarilC₁₋₄alquilo, C₃₋₈cicloalquilo, C₃₋₈cicloalquilC₁₋₄alquilo, C₃₋₈heterocicloalquilo o C₃₋₈heterocicloalquilC₁₋₄alquilo; donde cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R_{1k} puede estar sustituido por 1 a 5 grupos seleccionados de halógeno, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi y C₁₋₆alquilo o C₁₋₆alcoxi sustituido por halo;

5 R_{2k} es H, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido por halo, C₂₋₆alqueno o C₂₋₆alquino; y
 cada uno de R_{3k} o R_{4k}, en forma independiente, es H, halógeno, OH, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi o C₁₋₆alquilo o C₁₋₆alcoxi sustituidos por halo;

10 y los derivados de N-óxido de dichos compuestos o sus profármacos,

o una sal, solvato o hidrato farmacológicamente aceptable de dichos compuestos.

15 Los compuestos de las fórmulas III a XIb pueden existir en forma libre o de sal. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las fórmulas III a VIII incluyen sales con ácidos inorgánicos, como clorhidrato, bromhidrato y sulfato, sales con ácidos orgánicos, como sales de acetato, fumarato, maleato, benzoato, citrato, malato, metansulfonato y bencensulfonato, o, cuando corresponde, sales con metales, como sodio, potasio, calcio y aluminio, sales con aminas, como trietilamina y sales con aminoácidos dibásicos, como lisina. Los compuestos y las sales de la combinación de la presente invención abarcan las formas de hidrato y solvato.

25 El acilo como se indicó anteriormente puede ser un residuo R_y-CO- donde R_y es C₁₋₆alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, fenilo o fenil-C₁₋₄alquilo. A menos que se indique lo contrario, el alquilo, el alcoxi, el alqueno o el alquino pueden ser de cadena recta o ramificada.

El arilo puede ser fenilo o naftilo, preferentemente fenilo.

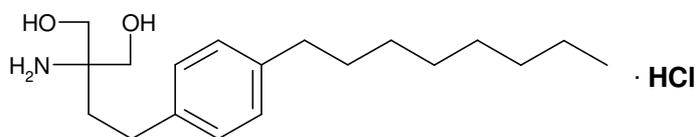
30 Cuando en los compuestos de la fórmula I la cadena de carbono como R₁ está sustituida, está preferentemente sustituida por halógeno, nitro, amino, hidroxilo o carboxilo. Cuando la cadena de carbono es interrumpida por un fenileno opcionalmente sustituido, la cadena de carbono preferentemente no está sustituida. Cuando el resto fenileno está sustituido, está preferentemente sustituido por halógeno, nitro, amino, metoxi, hidroxilo o carboxilo.

35 Los compuestos preferidos de la fórmula III son aquéllos en que R₁ es C₁₃₋₂₀alquilo, opcionalmente sustituido por nitro, halógeno, amino, hidroxilo o carboxilo, y más preferentemente aquéllos en que R₁ es fenilalquilo sustituido por la cadena de C₆₋₁₄alquilo opcionalmente sustituida por halógeno, y el resto alquilo es un C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo. Más preferentemente, R₁ es fenil-C₁₋₆alquilo sustituido en el fenilo por una cadena de C₆₋₁₄alquilo recta o ramificada, preferentemente recta. La cadena de C₆₋₁₄alquilo puede estar en posición *orto*, *meta* o *para*, preferentemente en posición *para*.

40 Preferentemente, cada uno de R₂ a R₅ es H.

45 En la fórmula anterior VII, "grupo heterocíclico" representa un grupo heterocíclico con 5 a 7 miembros y 1 a 3 heteroátomos seleccionados de S, O y N. Ejemplos de dichos grupos heterocíclicos incluyen los grupos heteroarilo indicados anteriormente y compuestos heterocíclicos que corresponden a grupos heteroarilo parcial o totalmente hidrogenados, p. ej., furilo, tienilo, pirrolilo, azepinilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo o pirazolidinilo. Los grupos heterocíclicos preferidos son grupos heteroarilo de 5 o 6 miembros, y el grupo heterocíclico más preferido es un grupo morfolinilo, tiomorfolinilo o piperidinilo.

50 Un compuesto preferido de la fórmula III es 2-amino-2-tetradecil-1,3-propandiol. Un agonista de los receptores S1P particularmente preferido de la fórmula I es FTY720, es decir, 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propan-1,3-diol en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable (denominado en adelante Compuesto A), p. ej., el clorhidrato, como se indica:



60 Un compuesto preferido de la fórmula IV es aquel en 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]propan-1,3-diol, en forma libre o en forma de sal

farmacéuticamente aceptable (denominado en adelante Compuesto B), p. ej., el clorhidrato.

5 Un compuesto preferido de la fórmula V es aquel en que W es CH₃, cada uno de R''₁ a R''₃ es H, Z₂ es etileno, X es heptiloxi e Y es H, es decir, 2-amino-4-(4-heptiloxifenil)-2-metil-butanol, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable (denominado en adelante Compuesto C), p. ej., el clorhidrato. Se prefiere particularmente el enantiómero R.

10 Un compuesto preferido de la fórmula VIa es el FTY720-fosfato (R_{2a} es H, R_{3a} es OH, X_a es O, R_{1a} y R_{1b} son OH). Un compuesto preferido de la fórmula IVb es el Compuesto C-fosfato (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 preferido de la fórmula V es el Compuesto B-fosfato.

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

20 Un compuesto preferido de la fórmula XIa es, p. ej., el ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico o un profármaco de éste.

25 Se apreciará que los compuestos descritos en el presente documento pueden ser las sustancias activas directas o, como se divulga con propósitos de referencia, pueden ser profármacos. Por ejemplo, los compuestos pueden ser formas fosforiladas.

30 Ahora se sabe que los moduladores de los receptores S1P tienen un efecto de inhibición, prevención o retraso sobre las afecciones asociadas con los niveles de BDNF, o afecciones dependientes de dichos niveles, o afectadas por dichos niveles.

35 En un aspecto particular de la presente invención, los compuestos descritos en el presente documento, que representan el género de moduladores de los receptores S1P, aumentan los niveles de BDNF; por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento estimulan la producción del BDNF.

40 Puede usarse un compuesto que induce la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) como agente terapéutico para el tratamiento de trastornos y enfermedades del sistema nervioso, o para el tratamiento de la diabetes mellitus.

45 Más particularmente, es útil para las lesiones del sistema nervioso a causa de una herida, cirugía, isquemia, infección, enfermedades metabólicas, desnutrición, tumor maligno o fármaco tóxico, etc. En especial, puede usarse en el tratamiento de afecciones en las que estén lesionadas las neuronas sensitivas o las células ganglionares retinianas.

50 Más especialmente, los compuestos pueden usarse en el tratamiento de afecciones congénitas o enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson (los síntomas de la enfermedad de Parkinson pueden ser causados por la degeneración de la neurona dopaminérgica), síndromes de Parkinson-Plus (p. ej., parálisis supranuclear progresiva [síndromes de Steele-Richardson-Olszewski], atrofia olivopontocerebelosa (OPCA, conforme a sus siglas en inglés), síndromes de Shy-Drager [atrofia multisistémica] y complejo de Parkinson-demencia de Guam), enfermedad de Huntington (corea de Huntington) y síndrome de Rett.

55 Asimismo, como divulgación con propósitos de referencia, los compuestos pueden usarse en el tratamiento de la disfunción nerviosa sensorial y de enfermedades congénitas o enfermedades neurodegenerativas asociadas con la degeneración de la retina.

60 Además, como divulgación con propósitos de referencia, los compuestos pueden usarse en el tratamiento de la paraplejia convulsiva hereditaria asociada con degeneración de la retina (síndromes de Kjellin y Barnard-Scholz), retinitis pigmentosa, enfermedad de Stargardt, síndromes de Usher (retinitis pigmentosa acompañada por hipoacusia congénita) y síndrome de Refsum (retinitis pigmentosa, hipoacusia congénita y polineuropatía).

65 Asimismo, los compuestos pueden usarse para tratar la obesidad.

Para propósitos de referencia, los compuestos también pueden usarse para tratar el deterioro cognitivo y/o el trastorno por déficit de atención, por ejemplo, déficits y anomalías en la atención y el estado de alerta, las funciones ejecutivas y la memoria (por ejemplo, la memoria de trabajo y la memoria episódica). Otros trastornos relacionados con la disfunción cognitiva incluyen los trastornos respiratorios relacionados con el sueño (sleep related breathing disorders, SRBD), los deterioros en el comportamiento, los déficits para procesar información y los trastornos relacionados con la edad, el trastorno de hiperactividad y déficit de atención (attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD), el trastorno de hiperactividad y déficit de atención infantil, el trastorno de hiperactividad y déficit de atención en adultos, la somnolencia diurna excesiva, la apnea del sueño, la lesión

- 5 cerebral traumática, los trastornos neurodegenerativos asociados con problemas cognitivos y de memoria (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, demencia senil, demencia vascular, enfermedad de Parkinson), el síndrome de fatiga crónica, la fatiga asociada con la falta de sueño o la vigilia prolongada, la disminución de la memoria y de la función cognitiva asociada con la edad (por ejemplo, deterioro cognitivo leve), el deterioro cognitivo asociado con trastornos del estado de ánimo (por ejemplo, depresión) y la ansiedad, esquizofrenia, la somnolencia diurna asociada con la narcolepsia.
- 10 Asimismo, con propósitos de referencia, los compuestos pueden usarse para tratar trastornos del sueño, p. ej., narcolepsia, insomnio primario, trastornos del ritmo sueño–vigilia (p. ej., síndrome del trabajo por turnos, síndrome de los husos horarios [desfase de horario (*jet-lag*)]).
- 15 Además, los compuestos pueden usarse para tratar trastornos depresivos, p. ej., psicosis maníaco–depresiva.
- En un uso adicional para propósitos de referencia, los compuestos pueden ser útiles para el bienestar de los pacientes.
- 20 En una serie de realizaciones específicas o alternativas adicionales, la presente invención proporciona, para propósitos de referencia:
- 1.1 Un método para prevenir, inhibir o tratar una afección causada por la producción del BDNF en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un modulador de los receptores S1P, p. ej., un compuesto de las fórmulas I a XIb.
- 25 1.2 Un método para aliviar o retrasar la progresión de los síntomas de la obesidad, un trastorno del sueño o un trastorno depresivo en un sujeto que lo necesita, en cuyo método se evita o inhibe el factor dependiente del BDNF asociado con dicha enfermedad, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un modulador de los receptores S1P, p. ej., un compuesto de las fórmulas I a XIb.
- 30 1.3 Un método para inducir la producción del BDNF en un sujeto, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un modulador de los receptores S1P, p. ej., un compuesto de las fórmulas I a XIb.
- 35 1.4 Un método para enlentecer la progresión de la obesidad, un trastorno del sueño o un trastorno depresivo en un sujeto, en cuyo método se evita o inhibe el factor dependiente del BDNF asociado con dicha enfermedad, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un modulador de los receptores S1P, p. ej., un compuesto de las fórmulas I a XIb.
- 40 1.5 Un método como el indicado anteriormente, donde el modulador de los receptores S1P se administra en forma intermitente.
- Por ejemplo, el modulador de los receptores S1P puede administrarse al sujeto cada 2 o 3 días, o una vez por semana.
- 45 2. Una composición farmacéutica para su uso en cualquiera de los métodos 1.1 a 1.5, que comprende un modulador de los receptores S1P, p. ej., un compuesto de las fórmulas I a XIb según se definió anteriormente en el presente documento, junto con uno o más diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables para dicho compuesto.
- 50 3. Un modulador de los receptores S1P, p. ej., un compuesto de las fórmulas I a XIb según se definió anteriormente en el presente documento, para su uso en cualquiera de los métodos 1.1 a 1.5.
- 55 4. Un modulador de los receptores S1P, p. ej., un compuesto de las fórmulas I a XIb según se definió anteriormente en el presente documento, para su uso en la preparación de un medicamento para su uso en cualquiera de los métodos 1.1 a 1.5.
- De acuerdo con la invención, el modulador del receptor S1P es para el uso en la prevención, la inhibición o el tratamiento del síndrome de Rett.
- 60 Puede demostrarse la utilidad de los moduladores de los receptores S1P, p. ej., los moduladores de los receptores S1P que comprenden un grupo de la fórmula Y, para prevenir o tratar una enfermedad asociada con el BDNF según se especificó anteriormente en el presente documento, en métodos de prueba en animales así como en la clínica, por ejemplo, de conformidad con los métodos descritos en adelante en el presente documento.
- 65 Ejemplo 1: *In vivo*: Producción del BDNF inducida por moduladores de los receptores de S1P.

Ratas DA hembras recibieron tratamiento durante 9 días (5 días, pausa de 2 días, 4 días) con FTY720 por vía oral.

5 Expt. 1: 0,3 mg/kg/d en comparación con el vehículo.

N=3 ratas/grupo.

10 Un día después del último tratamiento, se administró solución salina regulada con fosfato helada mediante perfusión, y se aislaron diferentes regiones del SNC.

Los resultados se presentan en la Figura 1.

15 Ejemplo 2: *In vivo*: Producción del BDNF inducida por moduladores de los receptores de S1P.

Ratas DA hembras recibieron tratamiento durante 9 días (5 días, pausa de 2 días, 4 días) con FTY720 por vía oral.

20 0,1; 0,3 o 1 mg/kg/d en comparación con el vehículo.

N=3 ratas/grupo.

Un día después del último tratamiento, se administró solución salina regulada con fosfato helada mediante perfusión, y se aislaron diferentes regiones del SNC.

25 Los resultados se presentan en la Figura 2.

Ejemplo 3: *In vitro*: Producción del BDNF inducida por moduladores de los receptores de S1P.

30 Se investigó el efecto del FTY720 sobre la expresión del BDNF en neuronas de la corteza (cortex, CTX), del cuerpo estriado (striatum, STR) y del hipocampo (HIP) cultivadas.

Se trataron las neuronas con FTY720 fosforilado (FTY-p) (1 y 10 nM) los últimos 6 días.

35 Los lisados de células se recolectaron a los 21 días *in vitro*.

El eje Y indica los niveles de BDNF normalizado respecto del control.

40 * $P < 0,05$ en comparación con el DMSO.

Los resultados se presentan en las Figuras 3A, B y C.

Ejemplo 4: *In vitro*: Producción del BDNF inducida por moduladores de los receptores de S1P.

45 Se investigó el efecto del FTY720 sobre la expresión del BDNF en neuronas CTX y HIP cultivadas.

Se trataron las neuronas con FTY720 (FTY-p) (0,01, 0,1, 1 y 10 nM) los últimos 6 días.

50 Los lisados de células se recolectaron a los 21 días *in vitro*.

El eje Y indica los niveles de BDNF normalizado respecto del control.

Los resultados se presentan en la Figura 4.

55 Ejemplo 5: Ensayo clínico: El modulador de los receptores de S1P produjo mayor bienestar en las personas.

En un ensayo de 6 meses, controlado con placebo, de fase II, realizado en 281 pacientes con esclerosis múltiple recurrente, el FTY720 redujo las lesiones evidenciadas en la toma de imágenes de resonancia magnética (IRM) potenciada con gadolinio en hasta el 80%, y la tasa de recurrencia anualizada, en más del 50%, en comparación con el placebo, en dosis de 1,25 y 5 mg una vez por día.³ Se mantuvo la baja actividad de la enfermedad resultante, tanto en la resonancia magnética como en las recurrencias en los pacientes tratados con FTY720 durante un máximo de 24 meses durante una fase de extensión a ciego de la dosis. Los pacientes que recibieron placebo también presentaron mejoras marcadas después de cambiar al FTY720 en la extensión.

65 En este estudio, se evaluaron los síntomas depresivos mediante el Inventario de Depresión de Beck, segunda

edición (BDI-II). Estos resultados se presentan en este documento.

Método.

5 Se seleccionaron aleatoriamente los pacientes con esclerosis múltiple recurrente (recurrente–remite
progresiva secundaria) para recibir placebo o FTY720 a 1,25 o 5 mg/día, durante 6 meses (el estudio central).
Al final de este período, se seleccionaron nuevamente de manera aleatoria los pacientes tratados con placebo
para que recibieran una de las dos dosis de FTY720, mientras que aquellos originalmente seleccionados de
10 manera aleatoria para recibir FTY720 continuaron el tratamiento con las mismas dosis. Después de
aproximadamente 18 a 24 meses, los pacientes que recibían FTY720 a 5 mg pasaron a recibir 1,25 mg dada la
evidencia de que la dosis más alta no implicaba un beneficio en términos de eficacia respecto de la dosis más
baja.

15 Se administró el BDI-II en el inicio, y a los 3 y 6 meses durante el estudio central, y a los 12 y 24 meses, durante
la fase de extensión (es decir, 6 y 18 meses después del inicio de la fase de extensión). Se trata de una escala
de 21 puntos que completa el propio paciente y que mide diversos síntomas y actitudes asociados con la
depresión. Las personas calificaban los síntomas depresivos experimentados durante las últimas dos semanas
en una escala de 4 puntos, de 0 a 3, por orden ascendente de severidad. Se puede generar un puntaje total
20 con los 21 puntos; los puntajes totales más bajos indicaban una severidad general menor de los síntomas
depresivos. En el BDI-II, los puntajes totales de 14 o más eran indicativos de depresión clínica. Cualquier
reducción en el puntaje del BDI-II indicaba una mejora en la depresión.

Resultados.

25 *Pacientes.*

De los 281 pacientes originalmente seleccionados de manera aleatoria para recibir tratamiento, 255
completaron el estudio central. Se dispuso de los puntajes del BDI-II de 239 pacientes en el inicio y a los 6
meses.

30 *Cambios en los puntajes del BDI-II durante el estudio central.*

Los puntajes medios del BDI-II durante el estudio central se presentan en la Figura 5, y los cambios en estos
puntajes con respecto al inicio durante el estudio central se presentan en la Figura 6. Los puntajes del BDI-II
35 disminuyeron con respecto al inicio en los pacientes que recibían 1,25 mg/día de FTY720, permanecieron
constantes en los pacientes que recibían 5,0 mg/día de FTY720 y aumentaron en los pacientes que recibían
placebo. A los 6 meses, el cambio en los puntajes del BDI-II con respecto al inicio en los pacientes tratados
con 1,25 mg/día de FTY720 fue significativamente mayor que en los pacientes tratados con placebo. La
diferencia en los cambios en los puntajes del BDI-II entre las dos dosis de FTY720 no fue significativa en el
40 nivel del 5%.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un modulador del receptor S1P para usar en la prevención, inhibición o el tratamiento del síndrome de Rett en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un modulador del receptor S1P.
- 10 2. El modulador del receptor S1P de acuerdo con la reivindicación 1 para el uso en la prevención, inhibición o tratamiento del síndrome de Rett de acuerdo con la reivindicación 1, donde el modulador del receptor S1P es 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil] propano-1,3-diol en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable.
- 15 3. El modulador del receptor S1P de acuerdo con la reivindicación 1 para el uso en la prevención, inhibición o el tratamiento del síndrome de Rett de acuerdo con la reivindicación 1, donde el modulador del receptor S1P es ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloximino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidina-3-carboxílico y sus derivados de N-óxido, o una sal, solvato o un hidrato farmacológicamente aceptable de dicho compuesto.

Niveles de BDNF (normalizados con respecto al tratamiento con vehículo)

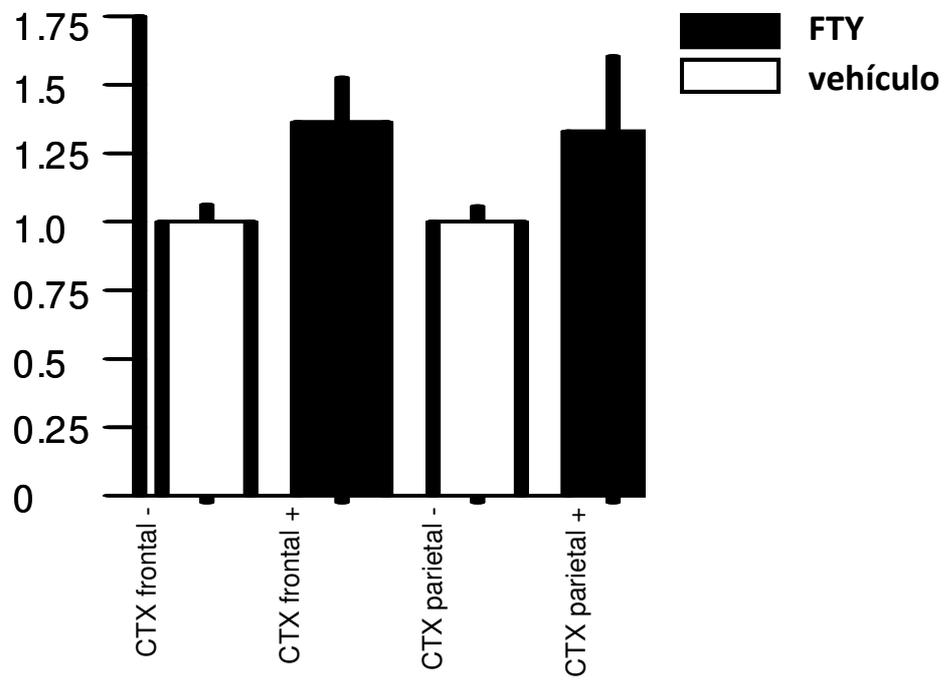


FIG. 1

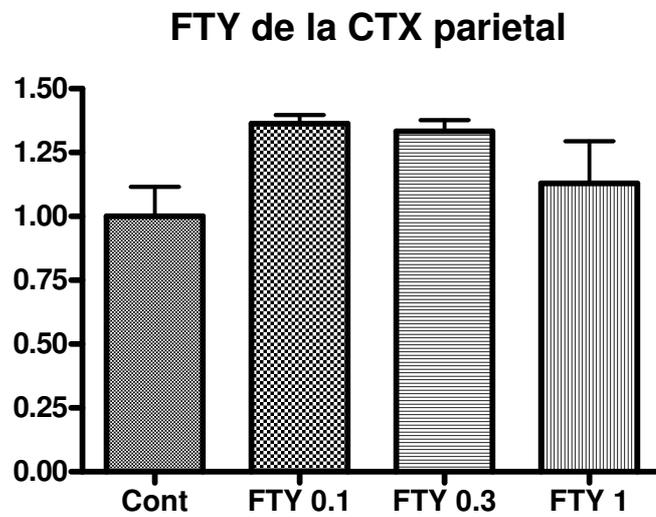
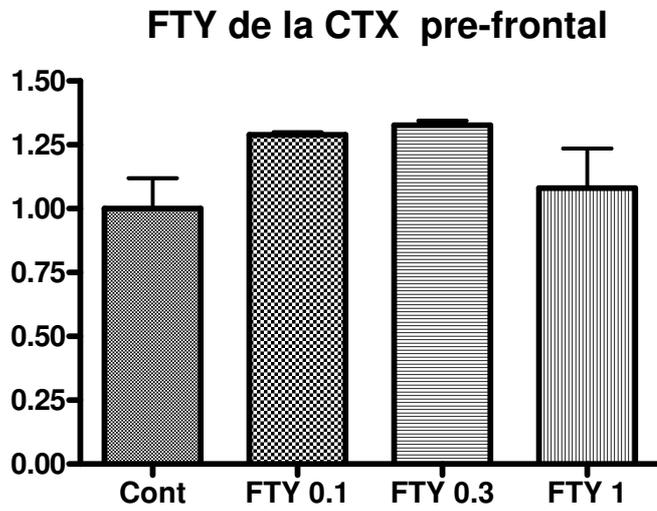


FIG. 2

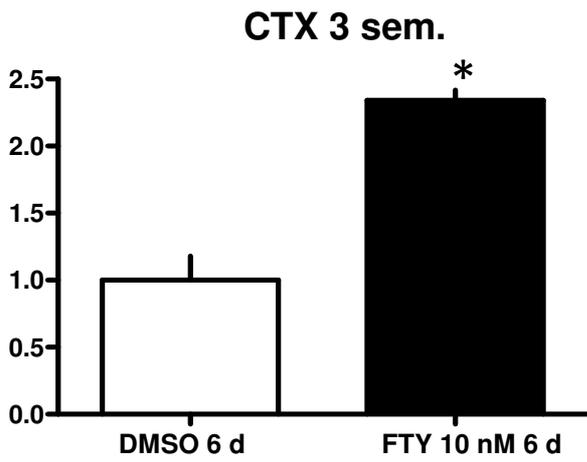


FIG. 3A

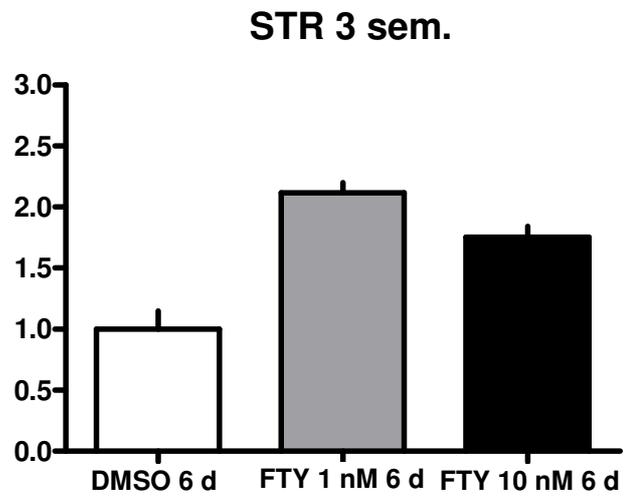


FIG. 3B

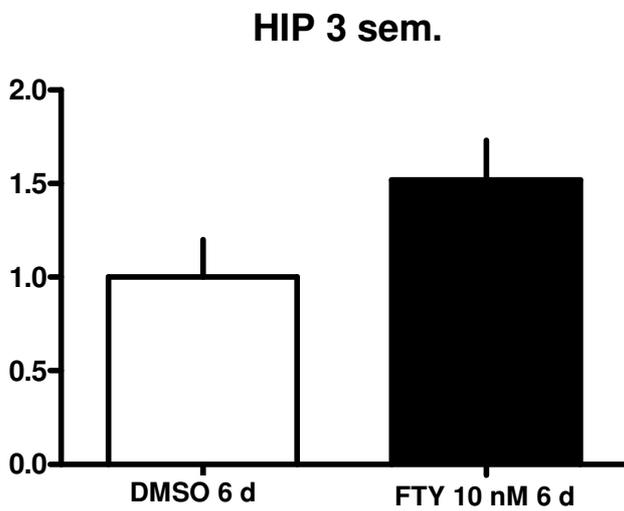


FIG. 3C

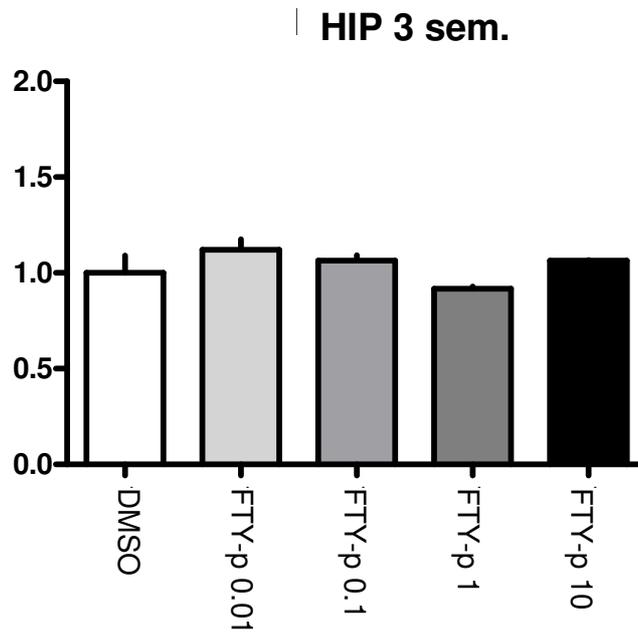
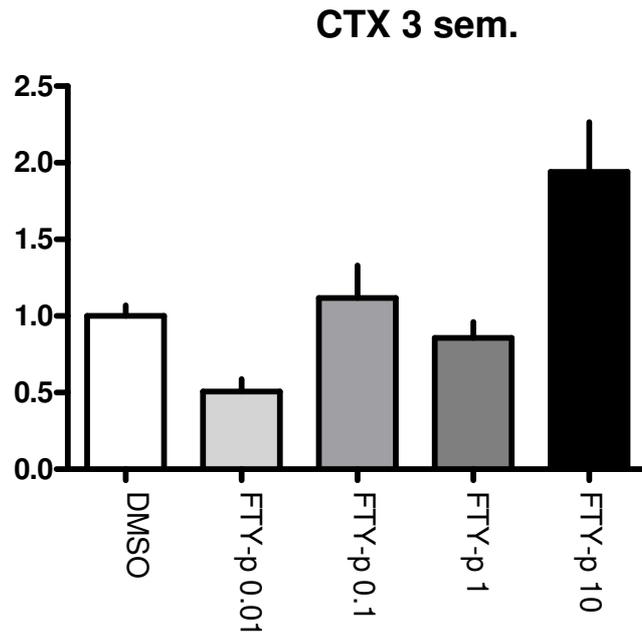


FIG. 4

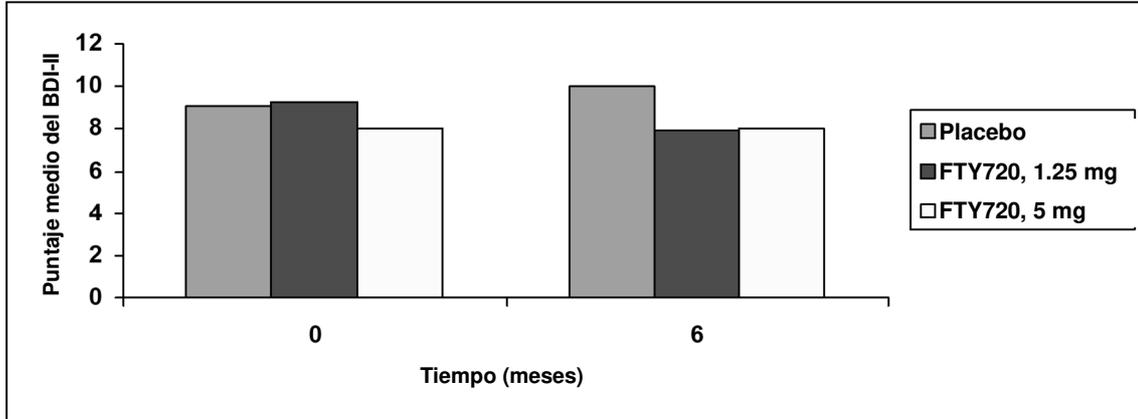


FIG. 5
Puntajes medios del BDI-II durante el estudio central

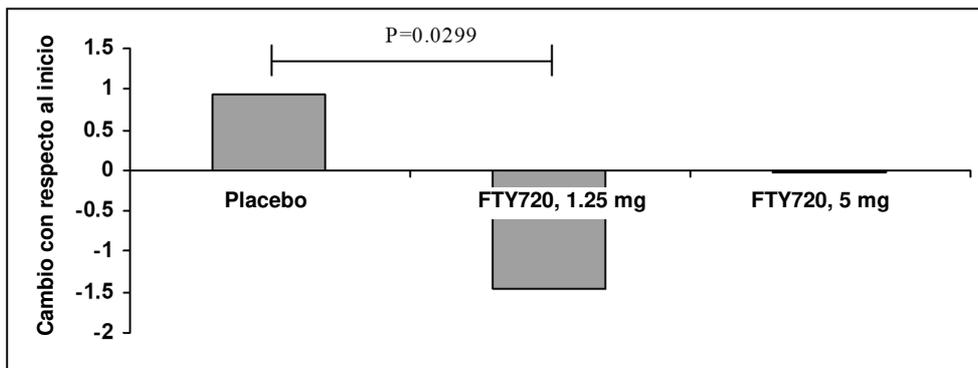


FIG. 6
Cambios en los puntajes del BDI-II con respecto al inicio durante el estudio central