



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 411 138**

⑮ Int. Cl.:

A61K 31/165 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
C07C 233/18 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.02.2010 E 10705160 (9)**

⑰ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2013 EP 2400960**

④ Título: **Metabolitos análogos de ceramida**

⑩ Prioridad:

24.02.2009 EP 09153550

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.07.2013

⑬ Titular/es:

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

⑭ Inventor/es:

JORDINE, GUIDO;
ZOLLINGER, MARKUS;
SAYER, CLAUDIA y
BRINKMANN, VOLKER

⑮ Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 411 138 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

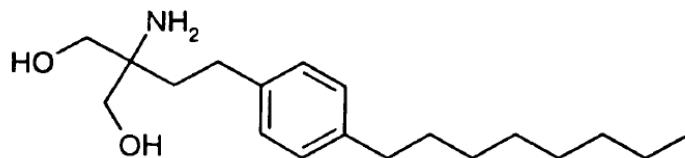
Metabolitos análogos de ceramida

Área de la invención.

5 La presente invención hace referencia a ciertos análogos de ceramida del FTY720 (2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol; fingolimod). En particular, la presente invención hace referencia a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y a los compuestos para su utilización en un método para el tratamiento o la prevención del rechazo de trasplante de órganos o tejidos, o para el tratamiento o la prevención de una enfermedad autoinmune o una condición inflamatoria, tal como la esclerosis múltiple.

Antecedentes de la invención

10 10 La Publicación de Patente Europea con número 0 627 406 (A1) revela una serie de compuestos de 2-amino-2-[2-(4-C₂₋₂₀-alquilfenil)etil]propano-1,3-diol: En base a la actividad observada, se ha descubierto que los compuestos resultan útiles como inmunosupresores. Por consiguiente, los compuestos pueden ser de utilidad en el tratamiento o la prevención de varias condiciones autoinmunes, incluyendo la esclerosis múltiple. Un compuesto en particular de esta clase es el FTY720 (2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol; fingolimod), que puede obtenerse en forma 15 de una base libre o de una sal de clorhidrato. La estructura del FTY720 se muestra a continuación:

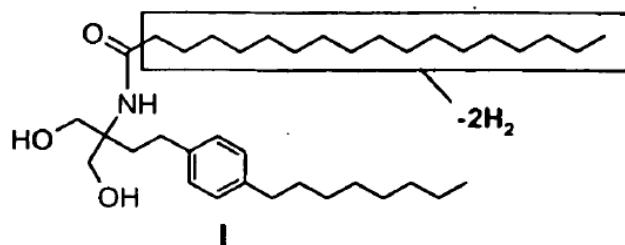


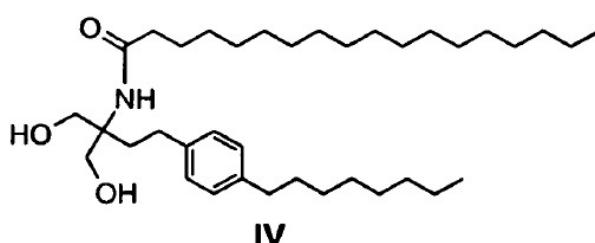
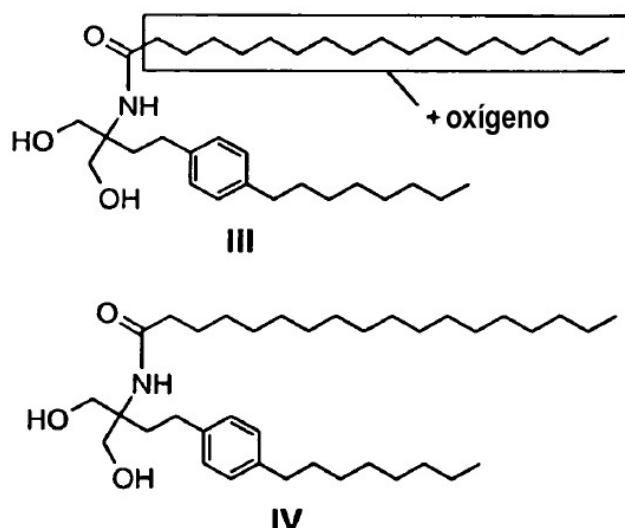
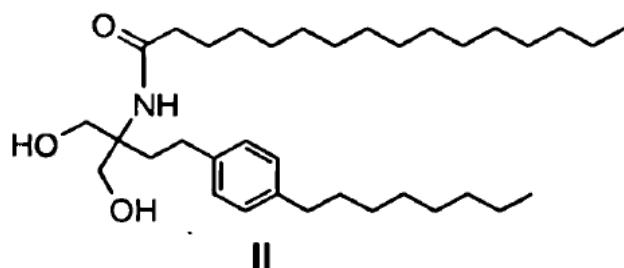
20 Se conoce que el FTY720 se metaboliza *in vivo* mediante tres vías. Las tres vías en cuestión son: (i) fosforilación reversible a FTY720-fosfato (FTY720-P), (ii) oxidación en el grupo metílico terminal de la cadena octílica para producir el derivado del ácido octanoico, seguido de una pérdida sucesiva de dos unidades de carbono a través de 25 β-oxidación para obtener los derivados de ácido hexanoico, ácido butírico y ácido acético, y (iii) la formación de derivados de ceramida no polares (Zollinger et al. Resúmenes del "10th European Regional ISSX Meeting", Drug Metabolism Reviews, 2008, 40:S1, página 125).

Ciertos análogos de ceramida del FTY720 han sido identificados y caracterizados en la actualidad. Estos análogos de ceramida son potenciales nuevos agentes para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, tales como la esclerosis múltiple.

Revelación de la invención

Por tanto, la presente invención hace referencia a los siguientes compuestos I a IV, que son análogos de ceramida del FTY720 formados por el metabolismo del FTY720 en animales y en el hombre:





5 En el compuesto I anterior, el cuadro alrededor de la cadena alquílica del componente de ácido graso está marcado “-2H₂” para indicar que dos enlaces dobles se encuentran situados a lo largo de la cadena alquílica, es decir, es el producto de la acilación del FTY720 y un ácido octadecadienoico (tal como el ácido linoleico).

10 En el compuesto III anterior, el cuadro alrededor de la cadena alquílica del componente de ácido graso está marcado “+ oxígeno” para indicar que en algún lugar a lo largo de la longitud de la cadena alquílica existe un grupo hidroxilo, es decir es el producto de la acilación del FTY720 con un ácido hidroxioctadecanoico.

Los compuestos II y IV son los productos de la acilación del FTY720 con ácido palmítico y ácido esteárico respectivamente.

Por lo tanto, en un primer aspecto, la presente invención hace referencia a una forma aislada de cualquiera de los compuestos I a IV anteriores.

15 Por “forma aislada” se entiende que el compuesto se encuentra libre de cualquier componente que le acompañaría habitualmente cuando se forma metabólicamente *in vivo*. Por ejemplo, se encuentra libre de cualquier materia biológica, tal como componentes séricos, además de otros metabolitos del FTY720 formados *in vivo*. De manera adecuada, el compuesto se encuentra en una forma aislada y purificada. Por “purificado” se entiende que el compuesto es, de manera conveniente, más de un 75% puro, de manera más conveniente más de un 90% puro, y de manera preferente más de un 95% puro y de manera más preferente más de un 98% puro.

Preparaciones farmacéuticas

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos I a IV anteriores en asociación con un adyuvante, diluyente o soporte farmacéuticamente aceptable. En un modo de realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto I, o el compuesto II, o el compuesto III o el compuesto IV, en asociación con un adyuvante, diluyente o soporte farmacéuticamente aceptable.

Una composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede ser administrado por vía oral, intravenosa, subcutánea, bucal, rectal, dérmica, nasal, traqueal, bronquial, por cualquier otra vía parenteral, o por inhalación.

De manera habitual, por lo tanto, la composición farmacéutica de la invención puede ser administrada por vía oral o parenteral ("parenteral" tal como se utiliza en la presente patente, hace referencia a modos de administración que incluye inyecciones o infusiones por vía intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea e intraarticular) a un anfitrión.

Los compuestos I a IV anteriores pueden ser procesados adicionalmente antes de su formulación en una formulación farmacéutica adecuada, por ejemplo pueden molerse o reducirse a partículas más pequeñas.

10 La cantidad de compuesto I, II, III o IV, que se emplea en una composición farmacéutica de la invención dependerá de la condición, y el paciente, a ser tratado, pero esto puede determinarse de manera tradicional.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la inyección parenteral comprenden, de manera adecuada, soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables además de polvos estériles para su reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso. Ejemplos de soportes, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos o no acuosos adecuados incluyen agua, 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 el etil-oleato. La fluides adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

20 Estas composiciones pueden además contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos puede ser asegurada mediante la inclusión de varios agentes antibacterianos o antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol o ácido fenol sórbico. Puede resultar deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares o cloruro de sodio, por ejemplo. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede lograrse mediante la inclusión de agentes (por ejemplo monoestearato de aluminio y gelatina) que retrasan la absorción.

25 En algunos casos, para prolongar el efecto del fármaco, es deseable ralentizar la absorción del fármaco desde el sitio de una inyección por vía subcutánea o intramuscular. Este efecto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de un material cristalino o amorfos con una solubilidad en agua pobre. La tasa de absorción del fármaco depende entonces de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal de la forma cristalina. De forma alternativa, la absorción retrasada de una forma del fármaco administrado por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

30 Se elaboran de manera adecuada formas "depot" (de liberación prolongada) inyectables formando matrices de microencapsulación del fármaco en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo del ratio de fármaco a polímero y la naturaleza del polímero en particular empleado, la tasa de liberación del fármaco puede controlarse. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(orthoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones depot inyectables pueden también prepararse atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con tejidos corporales. Las formulaciones pueden ser esterilizadas, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retiene bacterias o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril justo antes de su utilización.

35 Las formas de dosificación sólidas para la administración por vía oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto se mezcla de manera habitual con al menos un soporte o excipiente inerte farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico, y/o uno o más: a) sustancias de relleno o extendedores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia; 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 retardantes de solución, tales como parafina; f) aceleradores de 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 bentonita y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación puede también comprender agentes tampón. Las composiciones sólidas de tipo similar pueden además ser empleadas como sustancias de relleno en cápsulas de gelatina llenas duras y blandas utilizando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche además de polietilenglicol de alto peso molecular, por ejemplo.

De manera adecuada, las formulaciones por vía oral contienen un coadyuvante de disolución. El coadyuvante de disolución no se encuentra limitado en cuanto a su identidad siempre que sea farmacéuticamente aceptable. Ejemplos incluyen agentes tensioactivos no iónicos, tales como sucroésteres de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos de glicerol, ésteres de ácidos grasos de sorbitán (por ejemplo, trioleato de sorbitán), polietenglicol, polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán, polioxietilen alquil éteres, éteres alquílicos de metoxipolioxietileno, polioxietilen alquifenil éteres, ésteres de ácidos grasos de polietenglicol, polioxietilen-alquilaminas, tioésteres de polioxietilenalquilo, copolímeros de polioxietileno- polioxipropileno, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno glicerol, ésteres de ácidos grasos de pentaeritritol, ésteres de monoácidos grasos de propilenglicol, ésteres de monoácidos grasos de polioxietileno propilenglicol, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitol, alquilolamidas de ácidos grasos, y óxidos de alquilamina; ácido biliar y sales de los mismos (por ejemplo, ácido quenodesoxicólico, ácido cólico, ácido desoxicólico, ácido dehidrocólico y sales de los mismos, y conjugados de glicina o taurina de los mismos); agentes tensioactivos iónicos, tales como laurisulfato sódico, jabones de ácidos grasos, alquilsulfonatos, alquifosfatos, fosfatos de éter, sales de ácidos grasos de aminoácidos básicos; jabón de trietanolamina, y sales de amonio cuaternario de alquilo; y agentes tensioactivos amfotéricos, tales como betáinas y sales de ácido aminocarboxílico.

Las formas sólidas de dosificación de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en el arte de la formulación farmacéutica. Puede contener de manera opcional agentes opacificantes y puede además ser de una composición tal que liberen el ingrediente(s) activo(s) únicamente, o de manera preferente, en una parte determinada del tracto intestinal, y/o de una manera retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión incluyen sustancias y ceras poliméricas.

Los compuestos I, II, III o IV pueden también encontrarse en forma micro-encapsulada, si fuera apropiado, con uno o más de los excipientes mencionados con anterioridad.

Los compuestos I, II, III o IV pueden también encontrarse en una forma finamente divida, por ejemplo pueden estar micronizados.

Las formas de dosificación líquida para su administración oral incluyen emulsiones farmacéuticamente aceptables, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires. Además del compuesto, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes utilizados de manera habitual en el arte, tal como agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropilo, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformanida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol de tetrahidrofurilo, polietenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión tales como alcoholes de isostearilo etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metrahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, y tragacanto y mezclas de los mismos.

Las composiciones para la administración por vía rectal son, de manera preferente, supositorios que pueden ser preparados mezclando el compuesto con excipientes o soportes no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietenglicol o cera de supositorios que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura del cuerpo y, por lo tanto, se funden en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el componente activo.

Los compuestos I, II, III o IV pueden también ser administrados en forma de liposomas. Tal como se conoce en el arte, los liposomas se derivan por lo general de fosfolípidos u otras sustancias lípidicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados mono- o multi-lamelares que se dispersan en un medio acuoso. Se puede utilizar cualquier lípido no-tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable 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 preferentes son los fosfolípidos y las fosfatidil colinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticos. Son conocidos en el arte métodos para formar los liposomas, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N.Y. (1976), página 33 y siguientes.

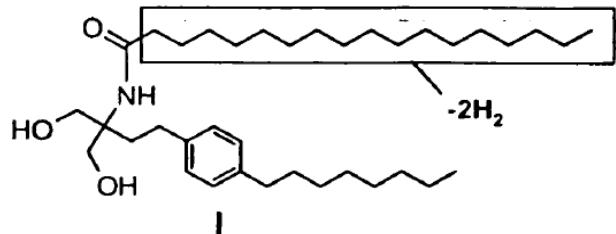
Los niveles reales de dosificación de los compuestos I, II, III o IV en las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden variarse de manera que se obtenga una cantidad del fármaco activo que sea efectiva para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente en particular, composiciones, y modo de administración. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de la actividad del compuesto, la vía de administración, la gravedad de la condición que está siendo tratada y la condición y la historia médica previa del paciente que está siendo tratado. Sin embargo, queda a criterio del especialista en el arte comenzar la dosis del compuesto a niveles más bajos que los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado e ir incrementando gradualmente la dosificación hasta que se logre el efecto deseado.

Proceso de preparación

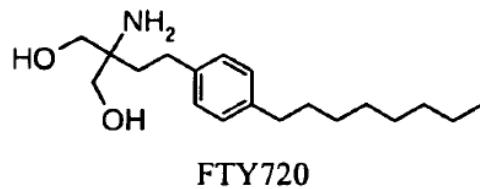
Tal como se ha expuesto previamente, los compuestos del I al IV mencionados con anterioridad son metabolitos del FTY720 producidos *in vivo*.

5 Los compuestos pueden también prepararse de manera sintética mediante acilación del FTY720 con el ácido graso apropiado. Cualquier medio adecuado para llevar a cabo la reacción de acilación puede ser utilizado.

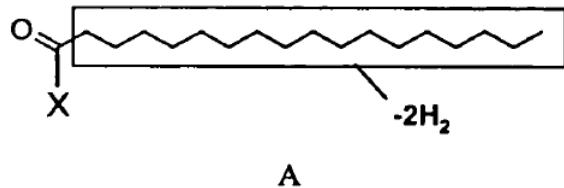
En un aspecto en particular, la presente revelación proporciona un proceso para preparar el compuesto I



que comprende las etapas de hacer reaccionar el FTY720, o una sal del mismo (tal como la sal HCl),



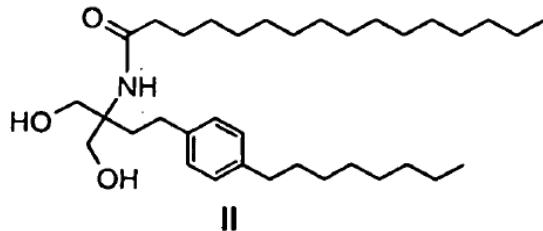
10 con un compuesto de la fórmula general A:



donde X es un grupo saliente adecuado;

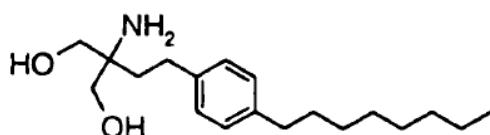
en presencia de un disolvente adecuado.

En un aspecto adicional, la presente revelación proporciona un proceso para preparar el compuesto II



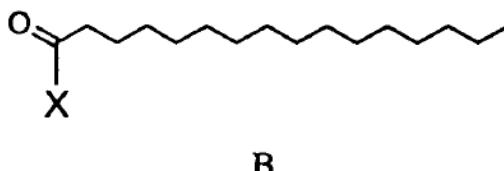
15

que comprende la etapa de hacer reaccionar el FTY720, o una sal del mismo (tal como la sal HCl),



FTY720

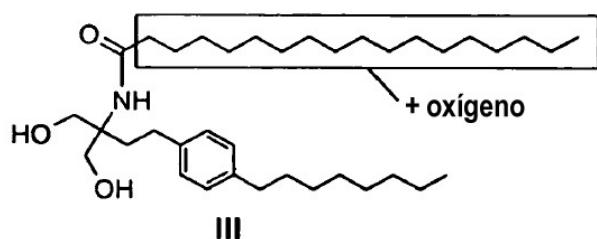
con un compuesto de la fórmula general B:



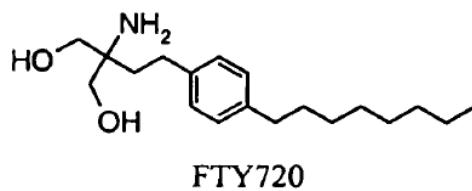
en donde X es un grupo saliente adecuado;

- 5 en presencia de un disolvente adecuado.

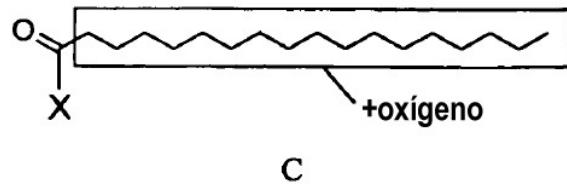
En un aspecto adicional, la presente revelación proporciona un proceso para preparar el compuesto III



que comprende la etapa de hacer reaccionar el FTY720, o una sal del mismo (tal como la sal HCl),



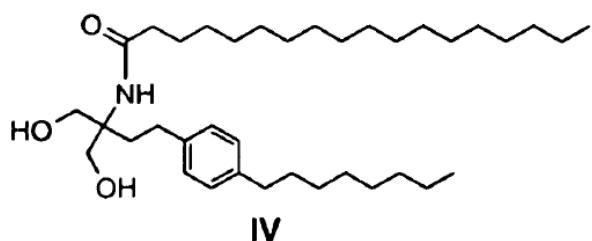
- 10 con un compuesto de la fórmula general C:



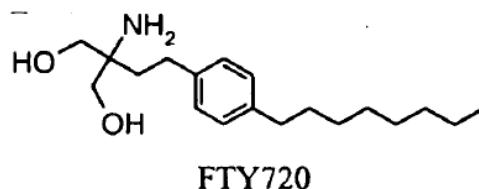
en donde X es un grupo saliente adecuado;

en presencia de un disolvente adecuado.

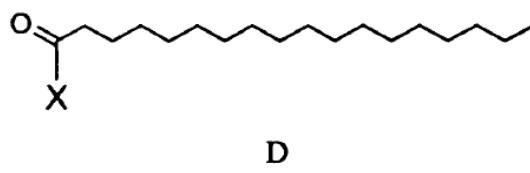
En un aspecto adicional, la presente revelación proporciona un proceso para preparar el compuesto IV



que comprende la etapa de hacer reaccionar el FTY720, o una sal del mismo (tal como la sal HCl),



con un compuesto de la fórmula general D:



5

en donde X es un grupo saliente adecuado;

en presencia de un disolvente adecuado.

El grupo saliente X puede ser cualquier grupo saliente adecuado. De manera adecuada, X es halo y, de manera aún más adecuada, X es cloro.

10 Adecuadamente, la reacción también se lleva a cabo en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina.

Cualquier disolvente adecuado o mezcla de disolventes puede ser utilizada para las reacciones de acilación. Un ejemplo de un disolvente adecuado es diclorometano.

Una persona experta en el arte será capaz de seleccionar los tiempos de reacción apropiados y las condiciones para llevar a cabo las reacciones de acilación.

15 Se proporcionan detalles experimentales adicionales en los Ejemplos.

Usos médicos

Los compuestos I, II, III o IV pueden resultar útiles en:

20 a) el tratamiento y/o la prevención del rechazo de trasplante de órganos o tejidos, por ejemplo para el tratamiento de receptores de trasplantes de corazón, pulmón, combinación de corazón- pulmón, hígado, riñón, pancreático, piel o trasplantes de córnea, y la prevención de la enfermedad de injerto contra huésped, tal como ocurre en algunas ocasiones tras un trasplante de médula ósea; en particular, en el tratamiento del rechazo agudo o crónico de alo- o xenoinjertos, o en el trasplante de células productoras de insulina, por ejemplo, células del islote pancreático; y

25 b) el tratamiento y/o la prevención de enfermedades autoinmunes o de condiciones inflamatorias, por ejemplo artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes del tipo I o II y trastornos asociados a las mismas, vasculitis, anemia perniciosa, síndrome de Sjögren, uveítis, psoriasis, oftalmopatía de Graves, alopecia areata y otras, enfermedades alérgicas, por ejemplo asma alérgica, dermatitis atópica, rinitis/conjuntivitis alérgica, dermatitis de contacto alérgica, enfermedades inflamatorias opcionalmente con reacciones anormales subyacentes, por ejemplo enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn o colitis

ulcerosa, asma intrínseca, lesión pulmonar inflamatoria, lesión hepática inflamatoria, lesión glomerular inflamatoria, aterosclerosis, osteoartritis, dermatitis irritante de contacto y otras dermatitis eccematosas, dermatitis seborreica, manifestaciones cutáneas de trastornos mediados inmunológicamente, enfermedad inflamatoria ocular, queratoconjuntivitis, miocarditis o hepatitis.

5 En particular, los compuestos I, II, III o IV, de manera preferente los compuestos I, II, o III, son potencialmente útiles para el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Para los usos mencionados con anterioridad la dosis requerida variará, por supuesto, dependiendo del modo de administración, la condición en particular a ser tratada y el efecto deseado. En general, se indica que los resultados satisfactorios se obtienen en dosis diarias a partir de aproximadamente 0,1 hasta 100 mg/kg de peso corporal. Una dosis diaria indicada en los mamíferos mayores, por ejemplo en humanos, se encuentra en el rango de aproximadamente 0,5 mg hasta 2000 mg, administrados convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas en hasta cuatro veces al día o en forma retardada.

10 Los compuestos I, II, III o IV, de manera preferente los compuestos I, II, o III, pueden ser administrados por cualquier vía apropiada, por ejemplo por vía oral, por ejemplo en forma de un comprimido o una cápsula, por vía tópica o parenteral, por ejemplo por vía intravenosa. Las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos en asociación con al menos un soporte o diluyente farmacéuticamente aceptable, pueden fabricarse de manera convencional mediante la mezcla con un diluyente o soporte farmacéuticamente aceptable. Las formas unitarias de dosificación para la administración por vía oral contienen, por ejemplo, desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 500 mg de la sustancia activa.

15 Los compuestos I, II, III o IV, de manera preferente los compuestos I, II, o III, pueden ser administrados como el único ingrediente activo o junto con otros fármacos en regímenes inmunomoduladores, o con otros agentes anti-inflamatorios, por ejemplo para el tratamiento o la prevención del rechazo crónico o agudo de alo-injertos o trastornos autoinmunes o inflamatorios. Por ejemplo, pueden ser utilizados en combinación con inhibidores de calcineurina, por ejemplo ciclosporina A, ciclosporina G, FK-506, ABT-281, ASM 981; un inhibidor de mTOR, por ejemplo rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, CCI779, ABT578 o AP23573 etc.; corticosteroides; ciclofosfamida; azatioprina; metotrexato; otro receptor agonista de SP1, por ejemplo FTY 720 o un análogo del mismo; leflunomida o análogos de la misma; mizorribina; ácido micofenólico; micofenolato mofetilo; 15-desoxiespergualina o análogos de la misma; anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo anticuerpos monoclonales frente a receptores de leucocitos, por ejemplo, MHC, CD2, CD3, CD4, CD 11 a/CD18, CD7, CD25, CD 20, B7, CD40, CD45, CD58, CD 137, ICOS, CD150 (SLAM), OX40, 4-1BB o sus ligandos, por ejemplo CD154; u otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo una molécula de unión recombinante que tiene al menos una porción del dominio extracelular de CTLA4 o un mutante de la misma, por ejemplo al menos una porción extracelular de CTLA4 o un mutante de la misma unida a una secuencia proteica que no es CTLA4, por ejemplo CTLA4Ig (por ejemplo, denominada ATCC 68629) o un mutante de la misma, por ejemplo LEA29Y, u otros inhibidores de moléculas de adhesión, por ejemplo mAbs o inhibidores de bajo peso molecular incluyendo antagonistas de LFA-1, antagonistas de Selectina y antagonistas de VLA-4.

25 En los casos donde uno de los compuestos I a IV es administrado en conjunto con otro agente inmunomodulador o anti-inflamatorio, las dosis del agente inmunomodulador o anti-inflamatorio administrado conjuntamente variará, por supuesto, dependiendo del tipo de fármaco conjuntamente empleado, de la condición a ser tratada y así sucesivamente.

30 En otro modo de realización de la presente invención, los compuestos I, II, III o IV, por ejemplo compuestos I, II, o III, pueden convertirse *in vivo* en FTY720. Por lo tanto, los compuestos I, II, III o IV, por ejemplo los compuestos I, II o III, pueden ser utilizados para administrar FTY720, por ejemplo para el tratamiento o la prevención del rechazo crónico o agudo de alo-injertos o trastornos autoinmunes o inflamatorios, tal como se ha mencionado anteriormente en el presente documento.

35 Por tanto, en aspectos adicionales, la presente revelación proporciona:

40 1. Un método para el tratamiento o la prevención del rechazo de trasplante de órganos o tejidos, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos I, II, III o IV, o una combinación de los mismos, de manera preferente cualquiera de los compuestos I, II o III, o una combinación de los mismos.

45 1.1 Un método para el tratamiento o la prevención del rechazo de trasplante de órganos o tejidos, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende uno de los compuestos I, II, III o IV, o una combinación de los mismos, de manera preferente cualquiera de los compuestos I, II o III, o una combinación de los mismos, en asociación con un adyuvante, diluyente o soporte farmacéuticamente aceptable.

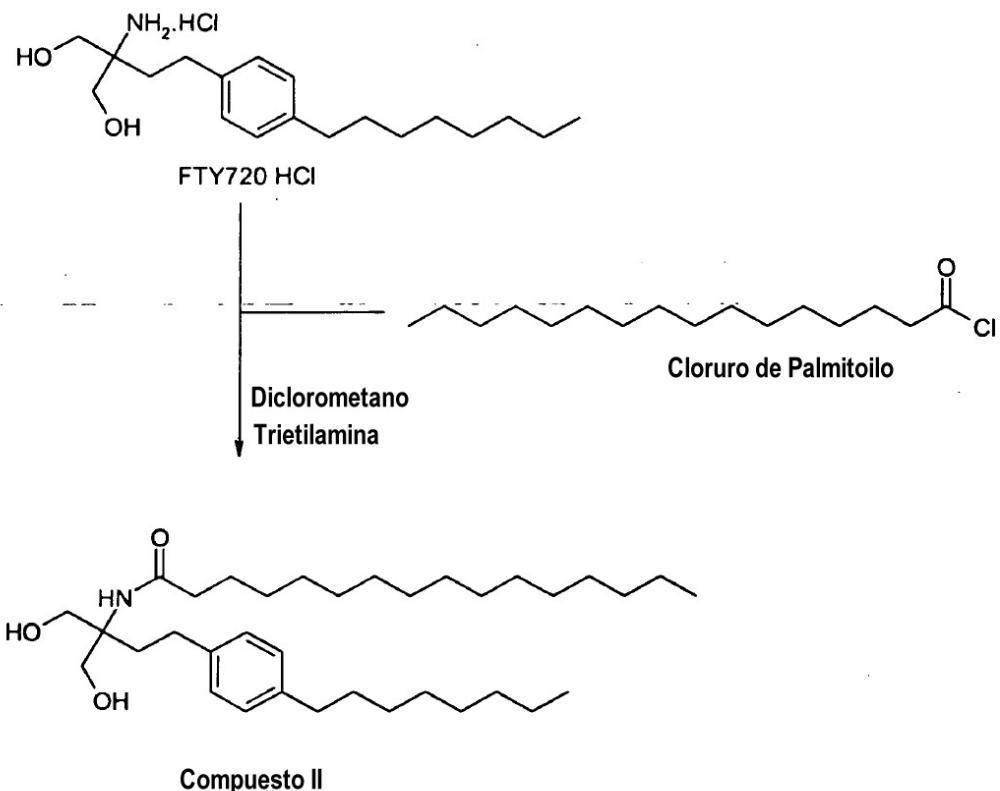
2. Un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad autoinmune o una condición inflamatoria, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos I, II, III o IV, o una combinación de los mismos, de manera preferente cualquiera de los compuestos I, II o III, o una combinación de los mismos.
- 5 2.1 Un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad autoinmune o una condición inflamatoria, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos I, II, III o IV, o una combinación de los mismos, de manera preferente cualquiera de los compuestos I, II o III, o una combinación de los mismos en asociación con un adyuvante, diluyente o soporte farmacéuticamente aceptable.
- 10 3. Un método para el tratamiento de esclerosis múltiple que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos I, II, III o IV, o una combinación de los mismos, de manera preferente cualquiera de los compuestos I, II o III, o una combinación de los mismos.
- 3.1 Un método para el tratamiento de esclerosis múltiple que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos I, II, III o IV, o una combinación de los mismos, de manera preferente cualquiera de los compuestos I, II o III, o una combinación de los mismos, en asociación con un adyuvante, diluyente o soporte farmacéuticamente aceptable.
- 15 4. (Como un modo de realización de la invención) Compuesto I, II , III o IV, o una combinación de los mismos, de manera preferente cualquiera de los compuestos I, II o III, o una combinación de los mismos, para su uso como un producto farmacéutico.
- 20 5. (Como un modo de realización de la invención) una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o la prevención de cualquiera de las condiciones indicadas anteriormente, o en cualquiera de los métodos definidos en los párrafos 1., 1.1, 2., 2.1, 3. o 3.1 anteriores, que comprenden cualquiera de los compuestos I, II, III o IV, o una combinación de los mismos, de manera preferente cualquiera de los compuestos I, II o III, o una combinación de los mismos, y un diluyente o soporte farmacéuticamente aceptable.
- 25 6. (Como un modo de realización de la invención) uso de cualquiera de los compuestos I, II, III o IV, o una combinación de los mismos, de manera preferente cualquiera de los compuestos I, II o III, o una combinación de los mismos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de las condiciones indicadas anteriormente en el presente documento, o en los métodos expuestos en los párrafos 1, 1.1, 2., 2.1, 3. o 3.1 anteriores.
- 30 7. (Como un modo de realización de la invención) una combinación farmacéutica que comprende (a) cualquiera de los compuestos I, II, III o IV y (b) una segunda sustancia de fármaco, donde dicha sustancia de fármaco es adecuada para la prevención o el tratamiento de una condición descrita con anterioridad.
- 35 8. Un método tal como se ha definido anteriormente que comprende la administración conjunta, por ejemplo de manera concomitante o en secuencia, de (a) un compuesto I, II, III o IV y (b) una segunda sustancia de fármaco, donde dicha segunda sustancia de fármaco es adecuada para la prevención o el tratamiento de una condición descrita anteriormente.
- 40 9. Un método para la administración de FTY720 a un paciente en necesidad del mismo, por ejemplo un paciente afectado por esclerosis múltiple, que comprende administrar cualquiera de los compuestos I, II, III o IV, o una combinación de los mismos, o una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos I, II, III o IV, o una combinación de los mismos, y un diluyente o soporte farmacéuticamente aceptable.
- 45 9.1 Un método para administrar FTY720 para el tratamiento de cualquiera de las condiciones indicadas anteriormente en el presente documento, o en los métodos expuestos en los párrafos 1, 2 o 3 anteriores, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos I, II, III o IV, o una combinación de los mismos, y un diluyente o soporte farmacéuticamente aceptable.
- 50 9.2 Un método para administrar FTY720 para el tratamiento de esclerosis múltiple que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos I, II, III o IV, o una combinación de los mismos, o una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos I, II, III o IV, o una combinación de los mismos, y un diluyente o soporte farmacéuticamente aceptable.
10. Uso de cualquiera de los compuestos I, II, III o IV, o una combinación de los mismos como un profármaco para FTY720.

10.1 Uso de cualquiera de los compuestos I, II, III o IV, o una combinación de los mismos, o una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos I, II, III o IV, o una combinación de los mismos, y un diluyente o soporte farmacéuticamente aceptable, para administrar FTY720 a un paciente en necesidad del mismo, por ejemplo un paciente afectado por esclerosis múltiple.

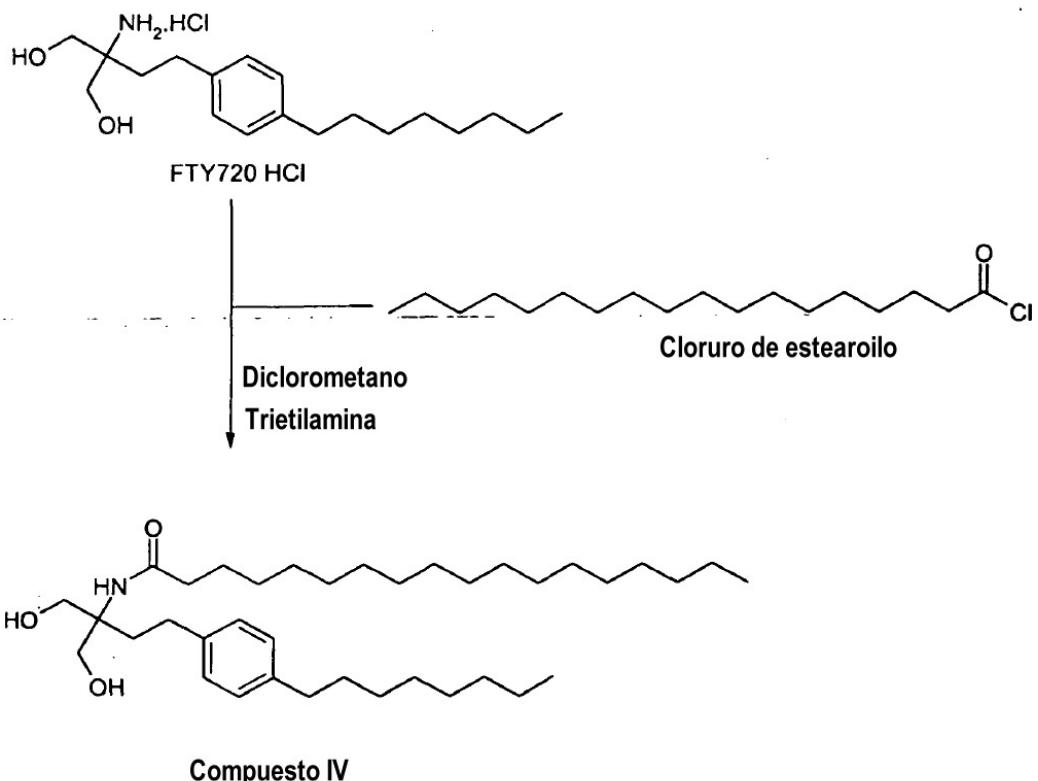
5 **Ejemplos**

La invención se encuentra ilustrada por los siguientes Ejemplos.

Ejemplo 1 – Preparación del Compuesto II (Palmitoilo-FTY720)



- 10 Se suspende FTY720-hidrocloruro (10,0g (29,1 mmol)) en 102 ml de diclorometano. La temperatura de la solución es de 22 °C. Se añade trietilamina (5,94 g (58,7 mmol)) durante un periodo de 10 minutos a una temperatura de 20-25 °C. La solución se agita durante 15 minutos a 20-25 °C. Entonces se añade cloruro de palmitoilo (8,16 g (29,7 mmol)) dentro de un periodo de 30 minutos. La reacción es ligeramente exotérmica, de manera que se utiliza hielo para enfriar la cuba de reacción y mantener la temperatura a 20-25 °C. La solución se agita durante 2 horas a 20-25 °C. Se añade entonces una solución de 25% en peso de NaCl en agua (102 mL) a 20-25 °C dentro de un periodo de 15 minutos, seguido de la adición de 5,3 mL de una solución de 10% (en peso) de HCl en agua. Las fases se separan, la fase orgánica se lava de manera consecutiva con 75 mL de una solución de 25% de NaCl (en agua), 75 ml de una solución de 5% (en peso) de NaHCO₃ (en agua), y tres veces con 75 ml de agua. La fase orgánica se evapora entonces a 50 °C. El producto se analiza mediante HPLC (análisis HPLC 97,8% b.a.)
- 15 20 **Ejemplo 2 – Preparación del Compuesto IV (Estearoilo-FTY720)**

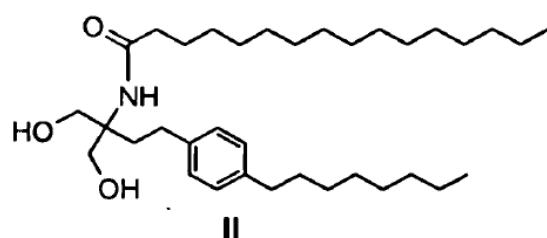
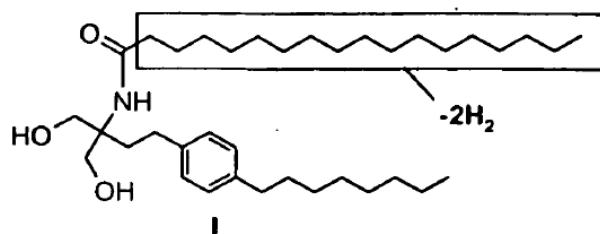


5 Se suspende FTY720-hidrocloruro (10,0g (29,1 mmol)) en 81,4 mL de diclorometano. La temperatura de la solución es de 22 °C. Se añade trietilamina (5,94 g (58,7 mmol)) durante un periodo de 10 minutos a una temperatura de 20-25 °C. La solución se agita durante 15 minutos a 20-25 °C. Entonces se disuelve cloruro de estearoilo (9,03 g (29,8 mmol)) en 15,3 mL de diclorometano y se añade a la solución de FTY720-hidrocloruro dentro de un periodo de 30 minutos.

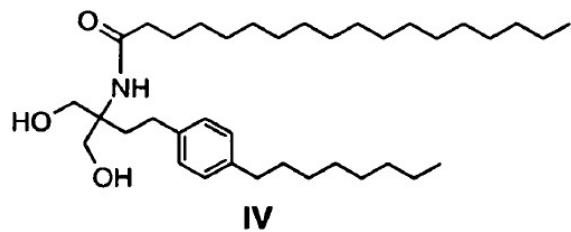
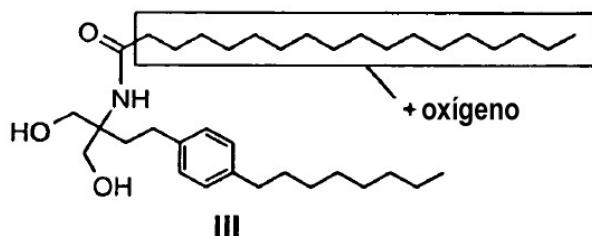
10 La reacción es ligeramente exotérmica y requiere enfriarse con hielo para mantener la temperatura a 20-25 °C. La agitación continuó durante 2 horas a 20 – 25 °C, seguido de la adición de 102 mL de una solución de 25% (en peso) de NaCl en agua a 20 – 25 °C dentro de un periodo de 15 minutos, entonces la adición de 5,3 mL de una solución de 10% (en peso) de HCl (en agua). Las fases se separan entonces y la fase orgánica se somete a lavados consecutivos con 75 mL de una solución de 25% de NaCl (en agua), 75 mL de una solución de 5% (en peso) de NaHCO_3 (en agua), y a tres lavados con 75 mL de agua. La fase orgánica se evapora entonces a 50 °C. El producto se analiza mediante HPLC (análisis HPLC 97,8% b.a.).

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I, II, III o IV, o una combinación de los mismos



5



10 En donde en el Compuesto I, el recuadro marcado $-2H_2$ que rodea la cadena alquílica significa que hay dos enlaces dobles carbono-carbono situados a lo largo de la longitud de la cadena alquílica, y en el Compuesto III, el recuadro marcado +oxígeno que rodea la cadena alquílica significa que hay un grupo hidroxilo situado a lo largo de la longitud de la cadena alquílica;

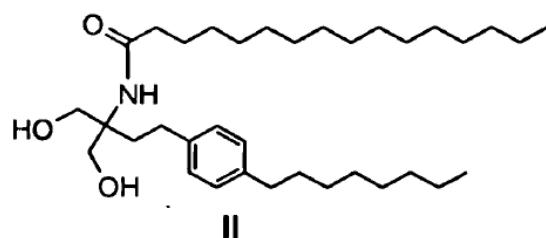
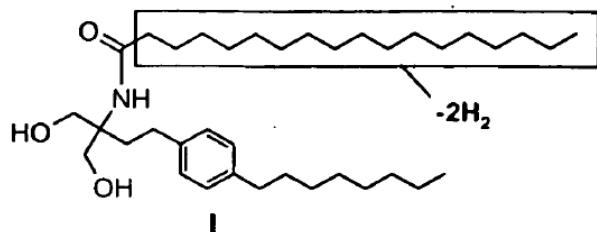
en mezcla con un adyuvante, diluyente o soporte farmacéuticamente aceptable.

- 12 2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición comprende un Compuesto I.
3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición comprende un Compuesto II.
4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición comprende un Compuesto III.

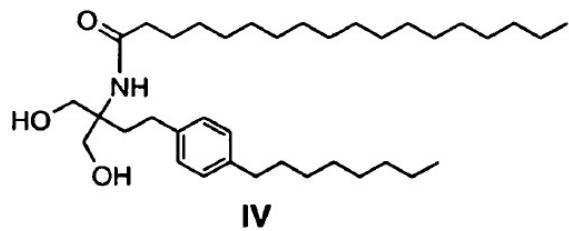
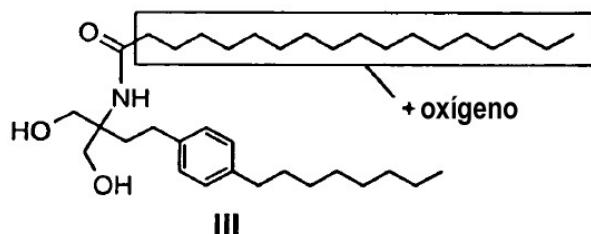
15

5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición comprende un Compuesto IV.

6. Un compuesto de la fórmula I, II, III o IV, por ejemplo un compuesto aislado de la fórmula I, II, III o IV,



5



en donde en el Compuesto I, el recuadro marcado $-2H_2$ que rodea la cadena alquílica significa que hay dos enlaces dobles de carbono-carbono situados a lo largo de la longitud de la cadena alquílica, y en el Compuesto III, el recuadro marcado $+oxígeno$ que rodea la cadena alquílica significa que hay un grupo hidroxilo situado a lo largo de la longitud de la cadena alquílica;

10

para su uso como producto farmacéutico.

7. Un compuesto de la fórmula I, II, III o IV de acuerdo con la reivindicación 6 para su uso en un método para el tratamiento o la prevención del rechazo de trasplante de órganos o tejidos, o para el tratamiento o la prevención de una enfermedad autoinmune o una condición inflamatoria, por ejemplo esclerosis múltiple.

15

8. Una combinación farmacéutica que comprende (a) cualquiera de los Compuestos I, II, III o IV según se ha mencionado en la reivindicación 6 y (b) una segunda sustancia de fármaco, donde dicha segunda sustancia de fármaco es adecuada para la prevención o el tratamiento del rechazo de trasplante de órganos o tejidos, o para el tratamiento o la prevención de una enfermedad autoinmune o una condición inflamatoria, por ejemplo esclerosis múltiple.