



(51) МПК
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2009102278/15**, **25.06.2007**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
25.06.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
27.06.2006 GB 0612721.1

(43) Дата публикации заявки: **10.08.2010** Бюл. № 22

(45) Опубликовано: **20.10.2013** Бюл. № 29

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 2006058316 A1**, **01.06.2006**. **WO 2005123104 A2**, **29.12.2005**. **VIRLEY DJ "Developing therapeutics for the treatment of multiple Sclerosis". The Jomal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics, Oct 2005, 2, 638-649, [найдено 02.06.2011], найдено из Интернет: URL:http://pubget.com/paper/16489371, с.644. KAPPOS L. et al. "FTY720 in (см. прод.)**

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: **27.01.2009**

(86) Заявка РСТ:
EP 2007/005597 (25.06.2007)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2008/000419 (03.01.2008)

Адрес для переписки:
**119019, Москва, Гоголевский б-р, 11,
 "Гоулингз Интернэшнл Инк."**

(72) Автор(ы):

**ХИШТАНД Петер С. (CH),
 ШНЕЛЛЬ Кристиан (FR)**

(73) Патентообладатель(и):

НОВАРТИС АГ (CH)

RU 2 495 664 C2

RU 2 495 664 C2

(54) МОДУЛЯТОРЫ РЕЦЕПТОРА S1P ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

(57) Реферат:

Настоящая группа изобретений относится к медицине, а именно, к неврологии, и касается лечения рассеянного склероза. Для этого перорально вводят модулятор рецептора S1P, представляющий собой 2-амино-2-[2-(4-

октилфенил)этил]пропан-1,3-диол или его фармацевтически приемлемую соль, в суточной дозе 0,5 мг. Изобретения обеспечивают профилактику или снижение интенсивности рецидивов рецидивно-ремиссионного рассеянного склероза. 3 н. и 3 з.п. ф-лы.

(56) (продолжение):

relapsing MS. Results of a double blind placebo controlled trial with a novel oral immunomodulator".

R U 2 4 9 5 6 6 4 C 2

R U 2 4 9 5 6 6 4 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 31/137 (2006.01)*A61K 31/397* (2006.01)*A61K 45/06* (2006.01)*A61P 25/28* (2006.01)*A61P 43/00* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2009102278/15, 25.06.2007**(24) Effective date for property rights:
25.06.2007

Priority:

(30) Convention priority:
27.06.2006 GB 0612721.1(43) Application published: **10.08.2010 Bull. 22**(45) Date of publication: **20.10.2013 Bull. 29**(85) Commencement of national phase: **27.01.2009**(86) PCT application:
EP 2007/005597 (25.06.2007)(87) PCT publication:
WO 2008/000419 (03.01.2008)

Mail address:

**119019, Moskva, Gogolevskij b-r, 11, "Goulingz
Internehshnl Ink."**

(72) Inventor(s):

**KhIShTAND Peter S. (CH),
ShNELL' Kristian (FR)**

(73) Proprietor(s):

NOVARTIS AG (CH)**(54) SIP RECEPTOR MODULATORS FOR TREATING MULTIPLE SCLEROSIS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: present group of inventions refers to medicine, namely neurology, and concerns treating multiple sclerosis. That is ensured by the oral introduction of the S1P receptor modulator representing 2-amino-2-[2-(4-octylphenyl)ethyl]

propane-1,3-diol or a pharmaceutically acceptable salt thereof in a daily dose of 0.5 mg.

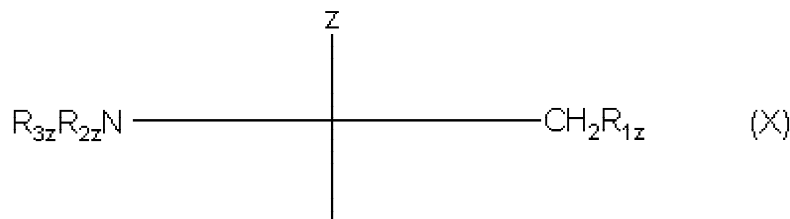
EFFECT: invention provides preventing or reducing the intensity of recurrences of remittent-recurrent multiple sclerosis.

6 cl

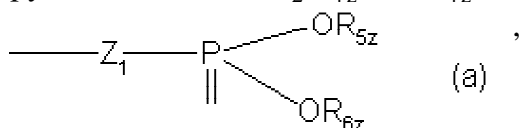
Настоящее изобретение относится к применению модулятора рецептора S1P для лечения или профилактики неангиогенеза, связанного с демиелинизирующим заболеванием, например, с рассеянным склерозом.

Модуляторы рецептора S1P в основном являются аналогами сфингозина, такими как 2-замещенные производные 2-аминопропан-1,3-диола или 2-аминопропанола, например, соединение, включающее группу формулы X.

Сфингозин-1-фосфат (в данном контексте «S1P») является природным липидом сыворотки крови. В настоящее время известно восемь рецепторов S1P, а именно S1P1-S1P8. Модуляторы рецептора S1P в основном являются аналогами сфингозина, такими как 2-замещенные производные 2-аминопропан-1,3-диола или 2-аминопропанола, например, соединение, включающее группу формулы X



где Z означает H, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, фенил, фенил, замещенный группой OH, C₁-C₆алкил, содержащий от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, включающей галоген, C₃-C₈циклоалкил, фенил и фенил, замещенный группой OH, или CH₂-P_{4z}, где R_{4z} означает OH, ацилокси или остаток формулы (a)



где Z₁ означает простую связь или O, предпочтительно O,

R_{5z} и R_{6z} каждый независимо означает H или C₁-C₄алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 атомами галогена,

R_{1z} означает OH, ацилокси или остаток формулы (a), а R_{2z} и R_{3z} каждый независимо означает H, C₁-C₄алкил или ацил.

Группа формулы X означает функциональную группу, присоединенную в качестве концевой группы к фрагменту, который является гидрофильным или липофильным и включает один или более алифатических, алициклических ароматических и/или гетероциклических остатков, и таким образом образующаяся молекула, в которой, по крайней мере, один из заместителей Z и R_{1z} означает или включает остаток формулы (a), передает сигнал в качестве агониста одного или более рецепторов сфингозин-1-фосфата.

Модуляторы рецептора S1P являются соединениями, которые передают сигнал в качестве агонистов одного или более рецепторов сфингозин-1-фосфата, например, S1P1-S1P8. Агонист, связывающийся с рецептором S1P, вызывает, например, диссоциацию внутриклеточных гетеротримерных G-белков на субъединицы Gα-ГТФ и Gβγ-ГТФ и/или повышенное фосфорилирование связанного с агонистом рецептора и активацию следующих стадий пути передачи сигнала/киназ.

Связывающую аффинность модуляторов рецептора S1P в отношении отдельных рецепторов S1P человека оценивали следующим методом.

Активность соединений в качестве модуляторов рецептора S1P определяли в присутствии рецепторов S1P человека S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄ и S1P₅.

Активацию функционального рецептора оценивали, определяя количество

соединения, индуцирующее связывание ГТФ [γ - ^{35}S] с мембранным белком, полученным из трансфектированных клеток линии СНО или клеток линии RH7777, стабильно экспрессирующих соответствующий рецептор S1P человека. Использовали метод анализа SPA (с использованием гранул с иммобилизованным сцинтиллятором).
 5 Готовили серийные разведения из раствора соединения в ДМСО и добавляли к гранулам SPA (Amersham-Pharmacia) с иммобилизованным мембранным белком (10-20 мкг/лунка), экспрессирующим рецептор S1P, в присутствии 50 мМ Hepes, 100 мМ NaCl, 10 мМ MgCl₂, 10 мкМ ГДФ, 0,1% обезжиренного бычьего сывороточного альбумина
 10 (БСА) и 0,2 нМ ГТФ [γ - ^{35}S] (1200 Ки/ммоль). После инкубации в 96-луночных микропланшетах при комнатной температуре (КТ) в течение 120 мин несвязанный ГТФ [γ - ^{35}S] отделяли центрифугированием. Люминесценцию гранул SPA, иницированную связанным с мембраной ГТФ [γ - ^{35}S], регистрировали на ридере для планшет TOPcount (Packard). Значения EC₅₀ рассчитывали с использованием
 15 стандартного программного обеспечения для обработки кривых. Полученные данные свидетельствуют о том, что связывающая аффинность модуляторов рецептора S1P в отношении рецептора S1P предпочтительно составляет <50 нМ.

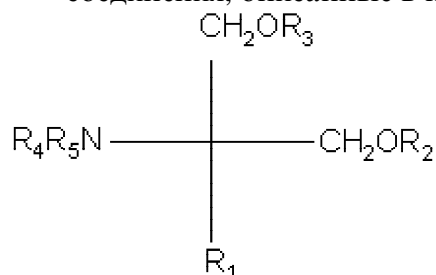
Предпочтительными модуляторами рецептора S1P являются, например, соединения, которые кроме способности к связыванию с S1P характеризуются также способностью ускорять хоуминг лимфоцитов, например, соединения, которые вызывают лимфопению за счет предпочтительно обратимого перераспределения лимфоцитов из кровотока во вторичную лимфатическую ткань, не вызывая
 20 генерализованного подавления иммунитета. «Наивные» клетки секвестрируют, стимулируют миграцию CD4 и CD8 Т-клеток и В-клеток крови в лимфатические узлы (LN) и пейеровы бляшки (PP).

Состояние лимфатического хоуминга оценивали следующим методом анализа по снижению числа лимфоцитов в крови.

Модулятор рецептора S1P или носитель вводили крысам перорально через желудочный зонд. Образцы крови из хвостовой вены для гематологического мониторинга отбирали в день 1 для расчета значений базовой линии и через 2, 6, 24, 48 и 72 ч после введения. Полученные данные свидетельствуют о том, что агонист или
 35 модулятор рецептора S1P при введении в дозе, например, <20 мг/кг снижает число лимфоцитов периферической крови, например, на 50%.

Примеры соответствующих модуляторов рецептора S1P включают, например:

- соединения, описанные в патенте EP 627406A1, например, соединение формулы I



где R₁ означает прямую или разветвленную C₁₂-C₂₂ цепь,
 - которая содержит связь или гетероатом, выбранные из группы, включающей двойную связь, тройную связь, O, S, NR₆, где R₆ означает H, C₁-C₄алкил, арил(C₁-C₄)алкил, ацил или C₁-C₄алкоксикарбонил, и карбонил и/или
 50 - которая включает в качестве заместителя C₁-C₄алкокси, C₂-C₄алкенилокси, C₂-C₄алкинилокси, арил(C₁-C₄)алкилокси, ацил, C₁-C₄алкиламино, C₁-C₄алкилтио,

ациламино, C₁-C₄алкоксикарбонил, C₁-C₄алкоксикарбониламино, ацилокси, C₁-C₄алкилкарбамоил, нитро, галоген, amino, гидроксимино, гидроксид или карбокси, или

R₁ означает

- фенилалкил, где алкил означает прямую или разветвленную цепь, включающую от 6 до 20 атомов углерода, или

- фенилалкил, где алкил означает прямую или разветвленную цепь, включающую от 1 до 30 атомов углерода, где указанный фенилалкил содержит в качестве

заместителя

- прямую или разветвленную цепь, включающую от 6 до 20 атомов углерода, необязательно замещенную галогеном,

- C₆-C₂₀алкокси с прямой или разветвленной цепью, необязательно замещенный галогеном,

- C₆-C₂₀алкенилокси с прямой или разветвленной цепью,

- фенил (C₁-C₄)алкокси, галогенфенил(C₁-C₄)алкокси, фенил(C₁-C₄)алкокси(C₁-C₄)алкил, фенокси(C₁-C₄)алкокси или фенокси(C₁-C₄)алкил,

- циклоалкилалкил, замещенный C₆-C₂₀алкилом,

- гетероарилалкил, замещенный C₆-C₂₀алкилом,

- гетероциклический C₆-C₂₀алкил или

- гетероциклический алкил, замещенный C₂-C₂₀алкилом,

и где

остаток алкила содержит

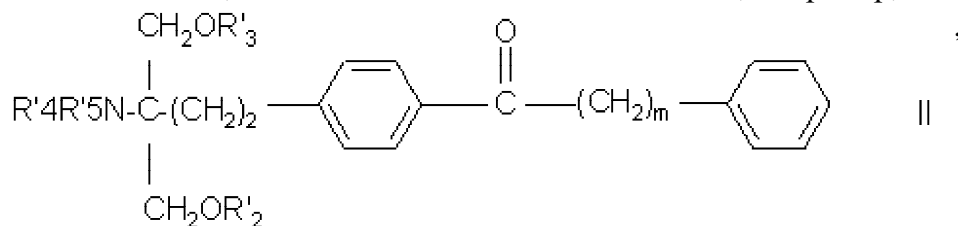
- связь или гетероатом, выбранные из группы, включающей двойную связь, тройную связь, O, S, сулфинил, сульфонил или NR₆, где R₆ имеет значение, как определено выше, и

- включает в качестве заместителя C₁-C₄алкокси, C₂-C₄алкенилокси, C₂-C₄алкинилокси, арил (C₁-C₄)алкилокси, ацил, C₁-C₄алкиламино, C₁-C₄алкилтио, ациламино, C₁-C₄алкоксикарбонил, C₁-C₄алкоксикарбониламино, ацилокси, C₁-C₄алкилкарбамоил, нитро, галоген, amino, гидроксид или карбокси, и

R₂, R₃, R₄ и R₅ каждый независимо означает H, C₁-C₄алкил или ацил,

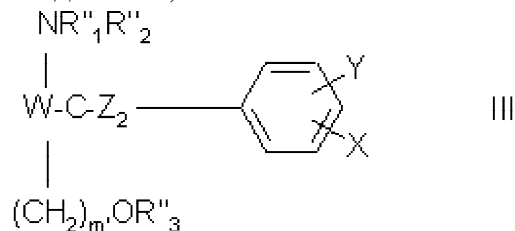
или фармацевтически приемлемую соль или гидрат указанных соединений,

- соединения, описанные в патенте EP 1002792A1, например, соединение формулы II



где m равно от 1 до 9, а R'₂, R'₃, R'₄ и R'₅ каждый независимо означает H, C₁-C₆алкил или ацил,

или фармацевтически приемлемую соль или гидрат указанных соединений, соединения, описанные в патенте EP 0778263A1, например, соединение формулы III



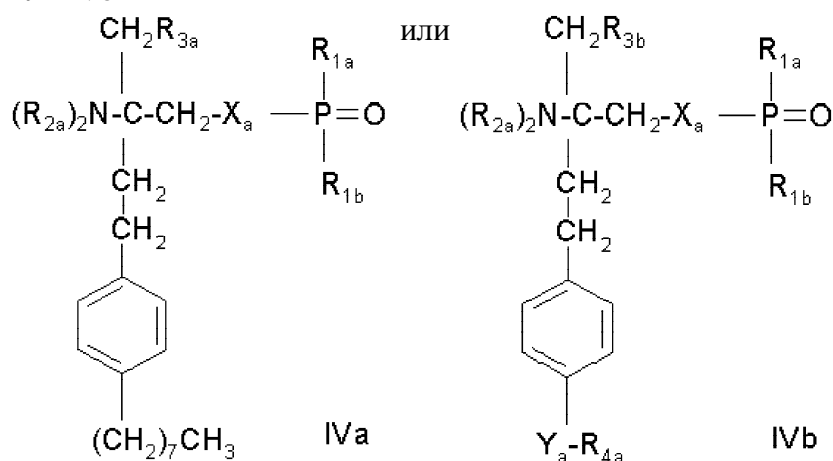
где W означает H, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил или C₂-C₆алкинил, незамещенный фенил или фенил, замещенный группой OH, R"₄O(CH₂)_n или C₁-C₆алкил, содержащий от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, включающей галоген, C₃-C₈циклоалкил, фенил и фенил, замещенный группой OH

X означает H или незамещенный или замещенный алкил с прямой цепью, включающий p атомов углерода, или незамещенный или замещенный алкокси с прямой цепью, включающий (p-1) атомов углерода, например, содержащий от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, включающей C₁-C₆алкил, OH, C₁-C₆алкокси, ацилокси, amino, C₁-C₆алкиламино, ациламино, оксо, галоген(C₁-C₆)алкил, галоген, незамещенный фенил и фенил, содержащий от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, включающей C₁-C₆алкил, OH, C₁-C₆алкокси, ацил, ацилокси, amino, C₁-C₆алкиламино, ациламино, галоген(C₁-C₆)алкил и галоген, Y означает H, C₁-C₆алкил, OH, C₁-C₆алкокси, ацил, ацилокси, amino, C₁-C₆алкиламино, ациламино, галоген(C₁-C₆)алкил или галоген, Z₂ означает простую связь или алкилен с прямой цепью, включающий q атомов углерода,

p и q каждый независимо равен целому числу от 1 до 20, при условии, что если b ≤ p + q ≤ 23, m' равно 1, 2 или 3, n равно 2 или 3,

R"₁, R"₂, R"₃ и R"₄ каждый независимо означает H, C₁-C₄алкил или ацил, или фармацевтически приемлемую соль или гидрат указанных соединений,

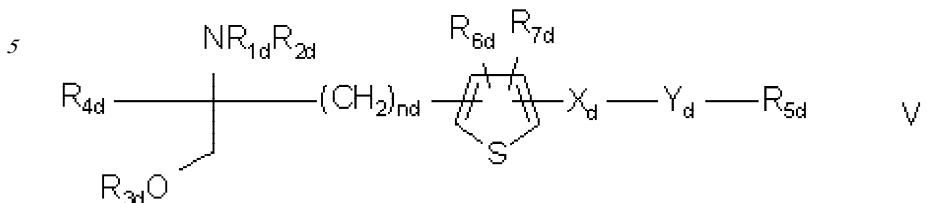
- соединения, описанные в заявке WO 02/18395, например, соединение формулы IVa или IVb



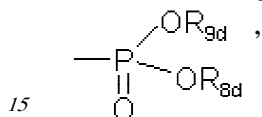
где X_a означает O, S, NR_{1s} или группу -(CH₂)_n-, которая является незамещенной или содержит в качестве заместителя от 1 до 4 атомов галогена, n равно 1 или 2, R_{1s} означает H или C₁-C₄алкил, который является незамещенным или содержит в качестве заместителя атом галогена, R_{1a} означает H, OH, C₁-C₄алкил или O(C₁-C₄)алкил, где алкил является незамещенным или содержит в качестве заместителя от 1 до 3 атомов галогена, R_{1b} означает H, OH или C₁-C₄алкил, где алкил является незамещенным или содержит в качестве заместителя атом галогена, R_{2a} каждый независимо выбирают из H или C₁-C₄алкила, при этом указанный алкил является незамещенным или содержит в качестве заместителя атом галогена, R_{3a} означает H, OH, галоген или O(C₁-C₄)алкил, где алкил является незамещенным или содержит в качестве заместителя атом галогена, и R_{3b} означает H, OH, галоген, C₁-C₄алкил, где алкил является незамещенным или содержит в качестве заместителя группу гидроксид, или O(C₁-C₄)алкил, где алкил является незамещенным или содержит в качестве заместителя атом галогена, Y_a означает -CH₂-, -C(O)-, -CH(OH)-, -C(=NOH)-, O или S, и R_{4a} означает C₄-C₁алкил или

C₄-C₁₄алкенил,

или фармацевтически приемлемую соль или гидрат указанных соединений, - соединения, описанные в заявке WO 02/06268A1, например, соединение формулы V



где R_{1d} и R_{2d} каждый независимо означает H или аминокзащитную группу, R_{3d} означает водород, гидроксизащитную группу или остаток формулы



R_{4d} означает C₁-C₄алкил,

n_d равно целому числу от 1 до 6,

20 X_d означает этилен, винилен, этинилен, группу формулы -D-CH₂- (где D означает карбонил, -CH(OH)-, O, S или N), арил или арил, содержащий вплоть до трех заместителей, выбранных из группы а, как определено ниже,

25 Y_d означает простую связь, C₁-C₁₀алкилен, C₁-C₁₀алкилен, который содержит вплоть до трех заместителей, выбранных из групп а и б, C₁-C₁₀алкилен, содержащий O или S в середине или в концевом фрагменте углеродной цепи, или C₁-C₁₀алкилен, содержащий O или S в середине или в концевом фрагменте углеродной цепи, которая содержит вплоть до трех заместителей, выбранных из групп а и б,

30 R_{5d} означает водород, C₃-C₆циклоалкил, арил, гетероциклическую группу, C₃-C₆циклоалкил, содержащий вплоть до трех заместителей, выбранных из групп а и б, арил, содержащий вплоть до трех заместителей, выбранных из групп а и б, или гетероциклическую группу, содержащую вплоть до трех заместителей, выбранных из групп а и б,

R_{6d} и R_{7d} каждый независимо означает H или заместитель, выбранный из группы а,

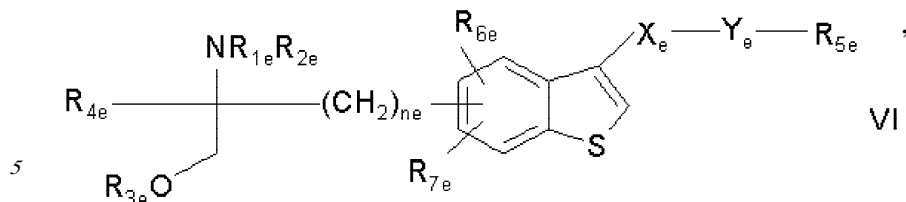
35 R_{8d} и R_{9d} каждый независимо означает H или C₁-C₄алкил, необязательно замещенный галогеном,

40 «группа а» означает галоген, (низш.)алкил, галоген(низш.)алкил, (низш.)алкокси, (низш.)алкилтио, карбоксил, (низш.)алкоксикарбонил, гидроксид, (низш.)алифатический ацил, амино, моно(низш.)алкиламино, ди(C₁-C₄)алкиламино, ациламино, циано или нитро, а

45 «группа б» означает C₃-C₆циклоалкил, арил или гетероциклическую группу, каждая из которых необязательно содержит вплоть до трех заместителей, выбранных из группы а, при условии, что если R_{5d} означает водород, Y_d означает простую связь или C₁-C₁₀алкилен с прямой цепью, или фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или гидрат указанных соединений,

- соединения, описанные в патенте JP-14316985 (JP 2002316985), например, соединение формулы VI

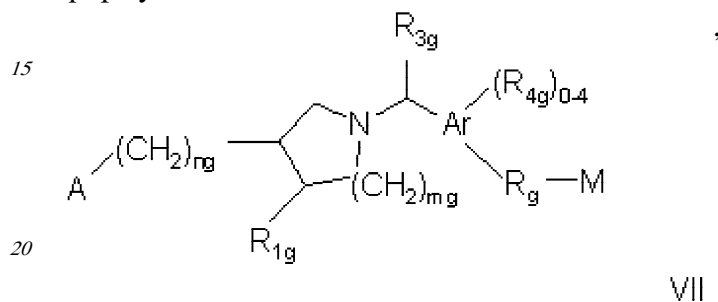
50



где R_{1e} , R_{2e} , R_{3e} , R_{4e} , R_{5e} , R_{6e} , R_{7e} , n_e , X_e и Y_e имеют значения, как описано в патенте JP-14316985,

или фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или гидрат указанных соединений,

- соединения, описанные в заявке WO 03/062252A1, например, соединение формулы VII

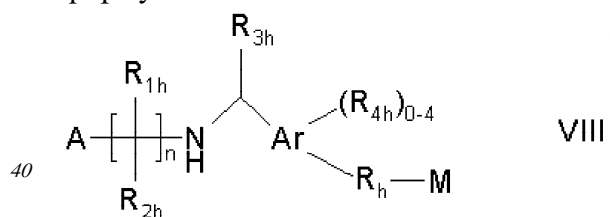


где

Ar означает фенил или нафтил, m_g и n_g каждый независимо равен 0 или 1, A выбирают из группы, включающей COOH, PO₃H₂, PO₂H, SO₃H, PO(C₁-C₃алкил)ОН и 1H-тетразол-5-ил, R_{1g} и R_{2g} каждый независимо означает H, галоген, ОН, СООН или C₁-C₄алкил, необязательно замещенный галогеном, R_{3g} означает H или C₁-C₄алкил, необязательно замещенный галогеном или группой ОН, R_{4g} каждый независимо означает галоген, или необязательно замещенный атомом галогена C₁-C₄алкил или C₁-C₃алкокси, а R_g и M каждый имеет значение, как указано для B и C, соответственно, в заявке WO 03/062252A1,

или фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат указанных соединений, - соединения, описанные в заявке WO 03/062248A2, например, соединение

формулы VIII



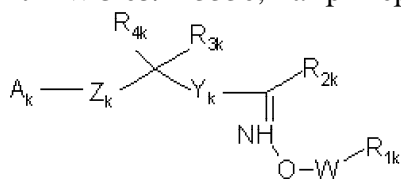
где Ar означает фенил или нафтил, n равно 2, 3 или 4, A означает COOH, 1H-тетразол-5-ил, PO₃H₂, PO₂H₂, -SO₃H или PO(R_{5h})ОН, где R_{5h} выбирают из группы, включающей C₁-C₄алкил, гидрокси(C₁-C₄)алкил, фенил, -CO-(C₁-C₃)алкокси и -СН(ОН)фенил, где указанный фенил или остаток фенила необязательно замещен,

R_{1h} и R_{2h} каждый независимо означает H, галоген, ОН, СООН, или необязательно замещенный атомом галогена C₁-C₆алкил или фенил, R_{3h} означает H или C₁-C₄алкил, необязательно замещенный атомом галогена и группой ОН, R_{4h} каждый независимо означает галоген, ОН, СООН, C₁-C₄алкил, S(O)_{0,1} или ₂(C₁-C₃)алкил, C₁-C₃алкокси, C₃-C₆циклоалкокси, арил или аралкокси, где указанные остатки алкила необязательно содержат в качестве заместителей 1-3 атома галогена, а R_h и M каждый имеет

значение, как указано для В и С, соответственно, в заявке WO 03/062248A2,

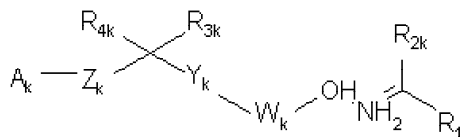
или фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат указанных соединений,
- соединения, описанные в заявках WO 04/103306A, WO 05/000833, WO 05/103309
или WO 05/113330, например, соединения формулы IXa или IXb

5



10

IXa



IXb

где

A_k означает COOR_{5k}, OPO(OR_{5k})₂, PO(OR_{5k})₂, SO₂OR_{5k}, POR_{5k}OR_{5k} или 1H-тетразол-5-ил, R_{5k} означает H или C₁-C₆алкил,

15

W_k означает связь, C₁-C₃алкилен или C₂-C₃алкенилен,

Y_k означает C₆-C₁₀арил или C₃-C₉гетероарил, необязательно содержащий в качестве заместителей от 1 до 3 радикалов, выбранных из группы, включающей галоген, OH, NO₂, C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкил, замещенный атомом галогена, и C₁-C₆алкокси, замещенный атомом галогена,

20

Z_k означает гетероциклическую группу, как указано в заявке WO 04/103306A, например, азетидин,

R_{1k} означает C₆-C₁₀арил или C₃-C₉ гетероарил, необязательно замещенный группой C₁-C₆алкил, C₆-C₁₀арил, C₆-C₁₀арил(C₁-C₄алкил, C₃-C₉гетероарил, C₃-C₉гетероарил(C₁-C₄)алкил, C₃-C₈циклоалкил, C₃-C₈циклоалкил(C₁-C₄)алкил, C₃-C₈гетероциклоалкил или C₃-C₈ гетероциклоалкил(C₁-C₄)алкил, где любой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил в составе R_{1k} содержат в качестве заместителей от 1 до 5 групп, выбранных из галогена, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси и замещенного атомом галогена C₁-C₆алкила или C₁-C₆алкокси,

30

R_{2k} означает H, C₁-C₆алкил, замещенный атомом галогена C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил или C₂-C₆алкинил, и

R_{3k} или R_{4k} каждый независимо означает H, галоген, OH, C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, или замещенный атомом галогена C₁-C₆алкил или C₁-C₆алкокси, а также N-оксиды или пролекарства указанных соединений, или их фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат.

35

Соединения формул I-IXb существуют в свободной форме или в форме соли.

Примеры фармацевтически приемлемых солей соединений формул I-VI включают соли неорганических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид и сульфат, соли органических кислот, такие как ацетат, фумарат, малеат, бензоат, цитрат, малат, метансульфонат и бензенсульфонат, или, если используют, соли металлов, таких как натрий, калий, кальций и алюминий, соли аминов, таких как триэтиламин, а также соли двухосновных аминокислот, таких как лизин. Соединения и соли в составе комбинации по настоящему изобретению включают гидраты и сольваты.

45

Как указано выше, ацил означает остаток R_y-CO-, где R_y означает C₁-C₆алкил, C₃-C₆циклоалкил, фенил или фенил (C₁-C₄)алкил. Если не указано иное, алкил, алкокси, алкенил или алкинил включают прямую или разветвленную цепь.

50

Арил означает фенил или нафтил, предпочтительно фенил.

Если в соединениях формулы I углеродная цепь в качестве R₁ является замещенной, она предпочтительно содержит в качестве заместителя галоген, нитро, amino,

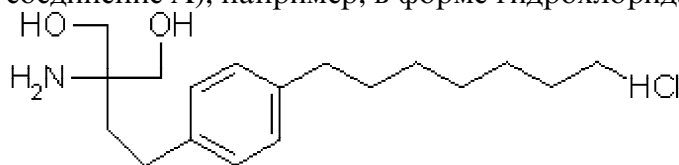
гидрокси или карбокси. Если углеродная цепь прервана необязательно замещенным фениленом, углеродная цепь предпочтительно является незамещенной. Если остаток фенилена является замещенным, он предпочтительно содержит в качестве заместителя галоген, нитро, amino, метокси, гидрокси или карбокси.

Предпочтительные соединения формулы I включают соединения, где R_1 означает C_{13} - C_{20} алкил, необязательно замещенный группой нитро, атомом галогена, группой amino, гидрокси или карбокси, и, более предпочтительно, соединения, где R_1 означает фенилалкил, замещенный C_6 - C_{14} алкильной цепью, необязательно содержащей в качестве заместителя атом галогена, а остаток алкила означает C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный группой гидрокси. Более предпочтительно, R_1 означает фенил (C_1 - C_6)алкил, где фенил содержит в качестве заместителя C_6 - C_{14} алкил с прямой или разветвленной цепью, предпочтительно с прямой цепью. C_6 - C_{14} алкильная цепь расположена в орто-, мета- или пара-положении, предпочтительно в пара-положении.

Предпочтительно, R_2 - R_5 каждый означает H.

В приведенной выше формуле V термин «гетероциклическая группа» означает 5-7-членную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из S, O и N. Примеры указанных гетероциклических групп включают указанные выше гетероарильные группы и гетероциклические соединения, соответствующие частично или полностью гидрированным гетероарильным группам, например, фурил, тиенил, пирролил, азепинил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, 1, 2, 3-оксадиазолил, триазолил, тетразолил, тиадиазолил, пиранил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиоморфолинил, пирролидинил, пирролил, имидазолидинил, пиразолидинил, пиперидинил, пиперазинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, тиазолидинил или пиразолидинил. Предпочтительными гетероциклическими группами являются 5-или 6-членные гетероарильные группы, и наиболее предпочтительной гетероциклической группой является морфолинил, тиоморфолинил или пиперидинил.

Предпочтительным соединением формулы I является 2-амино-2-тетрадецил-1,3-пропандиол. Прежде всего предпочтительным агонистом рецептора S1P формулы I является соединение FTY720, т.е. 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диол в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли (в данном контексте соединение A), например, в форме гидрохлорида:



Предпочтительным соединением формулы II является соединение, где R'_2 - R'_5 каждый означает H, а m равно 4, т.е.

2-амино-2-{2-[4-(1-оксо-5-фенилпентил)фенил]этил}пропан-1,3-диол, в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли (в данном контексте соединение B), например, в форме гидрохлорида.

Предпочтительным соединением формулы III является соединение, где W означает CH_3 , R''_1 - R''_3 каждый означает H, Z_2 означает этилен, X означает гептилокси, а Y означает H, т.е. 2-амино-4-(4-гептилоксифенил)-2-метилбутанол, в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли (в данном контексте соединение C), например, в форме гидрохлорида. Прежде всего предпочтителен энантиомер R.

Соединения существуют в фосфорилированной форме. Предпочтительным

соединением формулы IVa является фосфат соединения FTY720 (R_{2a} означает H, R_{3a} означает OH, X_a означает O, R_{1a} и R_{1b} означают OH). Предпочтительным соединением формулы IVb является фосфат соединения C (R_{2a} означает H, R_{3b} означает OH, X_a означает O, R_{1a} и R_{1b} означают OH, Y_a означает O, а R_{4a} означает гептил). Предпочтительным соединением формулы V является фосфат соединения В.

Предпочтительным соединением формулы VI является (2R)-2-амино-4-[3-(4-циклогексилоксибутил)бензо[b]тиен-6-ил]-2-метилбутан-1-ол.

Предпочтительным соединением формулы IXa является, например, 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметилбензилоксиимино)этил]-2-этилбензил}азетидин-3-карбоновая кислота или ее пролекарство.

Известно, что агонисты или модуляторы рецептора S1P характеризуются иммунодепрессантными свойствами или антиангиогенными свойствами при лечении опухолей, например, как описано в патенте EP 627406A1, в заявках WO 04/103306, WO 05/000833, WO 05/103309, WO 05/113330 или WO 03/097028.

Рассеянный склероз (РС) является иммуно-опосредованным заболеванием центральной нервной системы с хронической воспалительной демиелинизацией, приводящей к прогрессирующему снижению моторной и сенсорных функций, а также к долговременной потере трудоспособности. Рассеянный склероз практически не поддается лечению, и в большинстве случаев наблюдается лишь частичное лечение или кратковременное замедление прогрессирования заболевания, несмотря на лечение противовоспалительными средствами и иммунодепрессантами. Соответственно, существует необходимость в агентах, которые являются эффективными при подавлении или лечении демиелинизирующих заболеваний, например, рассеянного склероза или синдрома Гийена-Барре, включая снижение интенсивности, ослабление, стабилизацию или облегчение симптомов, которые воздействуют на организм.

Характерные патологические признаки демиелинизирующих заболеваний включают воспаление, демиелинизацию, а также снижение аксонов и снижение олигодендроцитов. Кроме того, в результате указанного заболевания в значительной степени поражается также система сосудов. Недавно установлена строгая взаимосвязь между хроническим воспалением и ангиогенезом, а также неоваскуляризацией, которая играет значительную роль в прогрессировании заболевания.

Установлено, что модуляторы рецептора S1P подавляют неоангиогенез, связанный с демиелинизирующими заболеваниями, например, с рассеянным склерозом (РС).

В ряде других специфических или альтернативных вариантов осуществления настоящего изобретения предлагаются следующие объекты.

1.1 Способ профилактики, подавления или лечения неоангиогенеза, связанного с демиелинизирующим заболеванием, например, с РС, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, который заключается в том, что указанному субъекту вводят терапевтически эффективное количество модулятора рецептора S1P, например, соединения формул I-IXb.

1.2 Способ снижения интенсивности или замедления прогрессирования симптомов демиелинизирующего заболевания, например, рассеянного склероза или синдрома Гийена-Барре, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, который заключается в том, что проводят профилактику или подавляют неоангиогенез, связанный с указанным заболеванием, при введении указанному субъекту терапевтически эффективного количества модулятора рецептора S1P, например, соединения формул I-IXb.

1.3 Способ снижения или профилактики или снижения интенсивности рецидивов

демиелинизирующего заболевания, например, рассеянного склероза или синдрома Гийена-Барре, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, который заключается в том, что проводят профилактику или подавляют неоангиогенез, связанный с указанным заболеванием, при введении указанному субъекту терапевтически эффективного количества модулятора рецептора S1P, например, соединения формул I-IXb.

1.4 Способ замедления прогрессирования демиелинизирующего заболевания, например, рассеянного склероза или синдрома Гийена-Барре, у субъекта, находящегося в рецидивно-ремиссионной фазе указанного заболевания, который заключается в том, что проводят профилактику или подавляют неоангиогенез, связанный с указанным заболеванием, при введении указанному субъекту терапевтически эффективного количества модулятора рецептора S1P, например, соединения формул I-XIb.

1.5 Способ, как указано выше, где модулятор рецептора S1P вводят периодически.

Например, модулятор рецептора S1P вводят субъекту через два или три дня или раз в неделю.

2. Фармацевтическая композиция, предназначенная для применения по любому из способов 1.1-1.5, включающая модулятор рецептора S1P, например, соединение формул I-IXb, как определено выше, в смеси с одним или более фармацевтически приемлемыми разбавителями или носителями.

3. Модулятор рецептора S1P, например, соединение формул I-IXb, как определено выше, предназначенный для применения по любому из способов 1.1-1.5.

4. Модулятор рецептора S1P, например, соединение формул I-IXb, как определено выше, предназначенный для получения лекарственного средства для применения по любому из способов 1.1-1.5.

Врачи-клиницисты обычно разделяют пациентов с диагнозом РС на четыре категории.

- Рецидивно-ремиссионный РС (РР-РС): отдельные приступы с моторными, сенсорными, мозжечковыми или зрительными нарушениями, которые наблюдаются в течение 1-2 недель, и затем такие приступы в большинстве случаев не наблюдаются в течение 1-2 месяцев. У некоторых пациентов наблюдается нетрудоспособность при каждом рецидиве, однако между рецидивами пациенты являются клинически стабильными. Приблизительно у 85% пациентов на начальной стадии заболевания наблюдается форма РР-РС; но в течение 10 лет приблизительно у половины из них развивается вторичный прогрессирующий склероз.

- Вторичный прогрессирующий РС (ВП-РС): в начальной стадии форма РР с последующей постепенно возрастающей нетрудоспособностью, сопровождающаяся или не сопровождающаяся рецидивами. При ВП-РС в большинстве случаев наблюдается необратимая нетрудоспособность.

- Первичный прогрессирующий РС (ПП-РС): прогрессирующее развитие заболевания с первого проявления симптомов без любых рецидивов или ремиссий, поражает приблизительно 15% пациентов с диагнозом РС.

- Прогрессивный рецидивирующий РС (ПР-РС): прогрессирующее заболевание, с первого проявления симптомов сопровождающееся четкими острыми рецидивами, периоды между рецидивами характеризуются непрерывным прогрессированием заболевания.

В связи с указанным выше, модуляторы рецептора S1P, например, соединения формул I-IXb, как определено выше, можно использовать при лечении одного или

более рецидивно-ремиссионного РС (РР-РС), вторичного прогрессирующего РС (ВП-РС), первичного прогрессирующего РС (ПП-РС) и прогрессивного рецидивирующего РС (ПР-РС).

Прежде всего, модуляторы рецептора S1P, как описано в данном контексте, например, соединение FTY720, т.е. 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диол, можно использовать для лечения ПП-РС.

Применимость модуляторов рецептора S1P, например, модуляторов рецептора S1P, включающих группу формулы X, для профилактики или лечения неангиогенеза, связанного с демиелинизирующим заболеванием, как указано выше, можно оценивать при испытаниях на животных, а также при клинических испытаниях, например, согласно способам, описанным ниже.

Испытания *in vivo*: рецидивирующий экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит ЭАЭ)

Заболевание индуцировали у самок крыс линии Lewis после иммунизации тканью спинного мозга морской свинки, эмульгированной в полном адьюванте Фрейнда. У крыс развивалось острое заболевание в течение 11 сут с последующей практически полной ремиссией приблизительно в день 16 и рецидивом приблизительно в день 26. В день 26 крыс после глубокой анестезии изофлураном (3%, 20 л/мин) подвергали торакаэтомии и проводили перфузию через левый желудочек сердца. Левый желудочек пунктировали иглой (размер 19) из крыловидного набора для вливаний (SV-19BLK, Termudo, Elkton, MD), которая присоединена к герметичному шприцу, содержащему раствор для промывки (0,9% NaCl, содержащий 250000 Ед/л гепарина при 35°C). Правое предсердие пунктировали для обеспечения оттока и перфузат вливали при точно контролируемом давлении 120 мм.рт.ст. Вливание продолжали в течение 5 мин (при постоянной скорости 20 мл/мин), затем вливали раствор для предварительной фиксации (2% параформальдегид в ФСБ при 35°C). И наконец при той же скорости вливали вплоть до 30 мл полиуретановой смолы (PUPI4, Vasqtec, Цюрих, Швейцария). Через 48 ч из тела животного иссекали наполненный смолой мозг и спинной мозг, мягкую ткань удаляли маттерацией в 7,5% КОН при 50°C в течение 24 ч. Затем образцы тщательно очищали дистиллированной водой и хранили в ней перед лиофилизацией. Указанные сосудистые образцы анализировали методом микрокомпьютерной томографии.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что модулятор рецептора S1P1, например, соединение А, в значительной степени подавляет связанный с заболеванием неангиогенез при пероральном введении животным в дозе от 0,1 до 20 мг/кг.

Например, соединение А в форме гидрохлорида полностью подавляет связанный с заболеванием ангиогенез и полностью подавляет рецидивирующие фазы при ежедневном пероральном введении в дозе 0,3 мг/кг. Аналогичный эффект наблюдается при пероральном введении соединения А в форме гидрохлорида в дозе 0,3 мг/кг через каждые два или три дня или один раз в неделю.

С. Клинические испытания

Клинические испытания агониста рецептора S1P, например, соединения формулы I, например, соединения А.

20 Пациентам с диагнозом рецидивно-ремиссионного РС вводили перорально указанное соединение в суточной дозе 0,5, 1,25 или 2,5 мг. Общее клиническое состояние пациента обследовали раз в неделю при проведении физического осмотра и лабораторных анализов. Состояние заболевания и изменения в прогрессировании заболевания оценивали каждые 2 месяца рентгенологическим исследованием (РИ) и

при проведении физического осмотра. На начальной стадии пациенты проходили курс лечения в течение от 2 до 6 месяцев. Затем лечение продолжали до отсутствия прогрессирования заболевания при удовлетворительной переносимости лекарственного средства.

5 Основные параметры оценки: безопасность (побочные действия), стандартные биохимические и гематологические показатели в сыворотке крови, магнитно-резонансная визуализация (МРВ).

10 Суточные дозировки, используемые на практике согласно способу по настоящему изобретению при введении модулятора рецептора S1P в отдельности, изменяются в зависимости, например, от используемого соединения, субъекта, способа введения и тяжести состояния, подлежащего лечению. Предпочтительный диапазон суточной дозировки составляет от приблизительно 0,1 до 100 мг в виде однократной дозы или разделенных доз. Пригодные суточные пероральные дозировки для пациентов
15 составляют, например, приблизительно от 0,1 до 50 мг. Модулятор рецептора S1P вводили любым стандартным способом, прежде всего, энтерально, например, перорально, например, в форме таблеток, капсул, питьевых растворов, назально, легочным способом (ингаляцией), или парентерально, например, в форме растворов
20 для инъекций или суспензий для инъекций. Пригодные стандартные лекарственные формы для перорального введения включают от приблизительно 0,1 до 30 мг, обычно от 0,25 до 30 мг модулятора рецептора S1P в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми разбавителями или носителями. Как упомянуто выше, модулятор рецептора S1P, например, соединение А, в другом варианте вводили
25 периодически, например, в дозе от 0,5 до 30 мг через день или раз в неделю.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения модулятор рецептора S1P вводили в качестве активного ингредиента в отдельности или, например, в качестве адъюванта в комбинации с антагонистом рецептора VEGF.

30 Примеры пригодных антагонистов рецептора VEGF включают, например, соединения, белки или антитела, которые ингибируют рецепторную тирозинкиназу VEGF, ингибируют рецептор VEGF или связываются с VEGF и включают, например, прежде всего соединения, белки или моноклональные антитела, которые подробно описаны в заявке WO 98/35958, например, 1-(4-хлоранилино)-4-(4-
35 пиридилметил)фталазин или его фармацевтически приемлемую соль, например, сукцинат, в заявке WO 00/27820, например, производное амида N-арил(тио)антраниловой кислоты, например, 2-[(4-пиридил)метил]амино-N-[3-метокси-5-(трифторметил)фенил]бензамид или 2-[(1-оксидо-4-пиридил)метил]амино-N-
40 [3-трифторметилфенил]бензамид, или в заявках WO 00/09495, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819, WO 01/55114, WO 01/58899 и в патенте EP 0769947, соединения, описанные в статье Prewett M. и др., Cancer Research, 59, сс.5209-5218 (1999), в статье Yuan F. и др., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, т.93, сс.14765-14770, (декабрь 1996), в статье Zhu Z. и др., Cancer Res., 58, сс.3209-3214 (1998), а также в статье Mordenti J. и
45 др., Toxicologic Pathology, т.27, №1, сс.14-21 (1999), в заявках WO 00/37502 и WO 94/10202, ангиостатин™, описанный в статье O'Reilly M.S. и др., Cell 79, сс.315-328 (1994), эндостатин™, описанный в статье O'Reilly M.S. и др., Cell 88., сс.277-285 (1997), амиды антраниловой кислоты, ZD4190, ZD6474, SU5416, SU6668, или антитела
50 против VEGF или антитела против рецептора VEGF, например, RhuMab.

Предпочтительными ингибиторами рецепторной тирозинкиназы VEGF являются, например, производные 4-пиридилметилфталазина. Указанные производные и их получение, фармацевтические составы на их основе и способы получения указанных

соединений описаны в заявке WO 00/59509, в патенте EP 02/04892, в заявке WO 01/10859 и, прежде всего, в патенте U.S. 6258812, которые включены в настоящее описание в качестве ссылок.

5 Если модулятор рецептора S1P вводили в комбинации с антагонистом рецептора VEGF, дозировки совместно вводимого агониста рецептора VEGF изменяли в зависимости от типа совместно используемых лекарственных средств, например, если в конкретном используемом лекарственном средстве содержится стероид или ингибитор кальциневрина, указанные дозировки изменяли в зависимости от состояния, подлежащего лечению, и т.д. В связи с этим, в настоящем изобретении предлагается еще один дополнительный объект.

10 5. Способ, как определено выше, который заключается в том, что совместно вводили, например, одновременно или последовательно, терапевтически эффективное нетоксичное количество модулятора рецептора S1P и антагониста рецептора VEGF, например, как указано выше.

15 6. Фармацевтическая комбинация, например, набор, включающий а) первый агент, которым является модулятор рецептора S1P, как описано в данном контексте, в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли и б) антагонист рецептора VEGF, например, как указано выше. Набор включает инструкции по введению.

Использованные в данном контексте термины «совместно введение» или «комбинированное введение» или т.п. означают введение выбранных терапевтических агентов одному пациенту и включают курсы лечения, в которых агенты

25 необязательно вводят одним способом введения или в одно и то же время. Используемый в данном контексте термин «фармацевтическая комбинация» означает продукт, который получают при смешивании или комбинировании более одного активного ингредиента, и включает фиксированные и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин «фиксированная комбинация» означает, что активные ингредиенты, например, модулятор рецептора S1P и антагонист рецептора VEGF вводили пациенту одновременно в одной форме или дозе. Термин «нефиксированная комбинация» означает, что активные ингредиенты, например, модулятор рецептора S1P и антагонист рецептора VEGF вводили пациенту в виде

40 Формула изобретения

1. Способ снижения, или профилактики, или снижения интенсивности рецидивов рецидивно-ремиссионного рассеянного склероза у субъекта, нуждающегося в таком лечении, который заключается в том, что указанному субъекту перорально вводят в

45 2. Способ по п.1, где модулятор рецептора S1P представляет собой 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диол или его фармацевтически приемлемую соль.

50 3. Способ лечения рецидивно-ремиссионного рассеянного склероза у субъекта, нуждающегося в таком лечении, который заключается в том, что указанному субъекту перорально вводят в суточной дозе 0,5 мг модулятора рецептора S1P, где модулятор рецептора S1P представляет собой 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диол

или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Способ по п.3, где модулятор рецептора S1P представляет собой 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диол гидрохлорид.

5. Способ замедления прогрессирования рецидивно-ремиссионного рассеянного склероза у субъекта, нуждающегося в таком лечении, который заключается в том, что указанному субъекту перорально вводят в суточной дозе 0,5 мг модулятора рецептора S1P, где модулятор рецептора S1P представляет собой 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диол или его фармацевтически приемлемую соль.

10 6. Способ по п.5, где модулятор рецептора S1P представляет собой 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диол гидрохлорид.

15

20

25

30

35

40

45

50