

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/135

A61K 38/21

A61P 25/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03822708.8

[43] 公开日 2005 年 12 月 14 日

[11] 公开号 CN 1708293A

[22] 申请日 2003.9.23 [21] 申请号 03822708.8

[30] 优先权

[32] 2002.9.24 [33] US [31] 60/413,172

[32] 2003.7.7 [33] US [31] 60/485,132

[86] 国际申请 PCT/EP2003/010579 2003.9.23

[87] 国际公布 WO2004/028521 英 2004.4.8

[85] 进入国家阶段日期 2005.3.24

[71] 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 C·A·福斯特 P·C·希斯坦德

P·W·格鲁

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

权利要求书 2 页 说明书 22 页

[54] 发明名称 治疗脱髓鞘疾病的鞘氨醇-1-磷酸受体激动剂

[57] 摘要

本发明公开了包含至少一种 S1P 受体激动剂的药物组合, 以及治疗脱髓鞘疾病、例如多发性硬化或与之相关的疾病或吉-巴综合征的方法, 该方法包括共同施用、例如并行或相继施用治疗有效量的 a) S1P 受体激动剂, 和 b) 表现出对脱髓鞘疾病的至少一种症状具有临床活性的至少一种活性助剂。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 药物组合, 包含:

a) 鞘氨醇-1-磷酸(S1P)受体激动剂, 和

b) 表现出对脱髓鞘疾病的至少一种症状具有临床活性的至少一种活性助剂。

2. 用于治疗视神经炎、缓和或延缓其进展的药物组合物, 包含 S1P 受体激动剂以及一种或多种可药用稀释剂或载体。

3. 根据权利要求 1 或权利要求 2 的组合或组合物, 其中 S1P 受体激动剂选自基本上如本文所述和所定义的式 I 至 III、IVa、IVb 和 V 至 VII 的化合物。

4. 根据权利要求 1 或权利要求 3 的组合, 其中的活性助剂 b)选自干扰素、改变的肽配体、免疫抑制剂、腺苷脱氨酶抑制剂、IV 免疫球蛋白 G、T-细胞表面标记物的单克隆抗体、TH2 促进性细胞因子、抑制 TH1 促进性细胞因子表达的化合物、镇痉剂、AMPA 谷氨酸受体拮抗剂、VCAM-1 表达抑制剂或其配体拮抗剂、抗巨噬细胞迁移抑制因子、组织蛋白酶 S 抑制剂和 mTOR 抑制剂。

5. 根据任何前述权利要求的组合或组合物, 其中 S1P 受体激动剂选自游离形式或可药用盐形式的 2-氨基-2-[2-(4-辛基苯基)乙基]丙烷-1,3-二醇、2-氨基-2-{2-[4-(1-氧代-5-苯基戊基)苯基]乙基}丙烷-1,3-二醇和它们各自的磷酸酯。

6. 治疗脱髓鞘疾病、缓和或延缓其症状进展的方法, 该方法包括共同施用治疗有效量的 a)S1P 受体激动剂, 和 b)表现出对脱髓鞘疾病的至少一种症状具有临床活性的至少一种活性助剂。

7. 治疗有需要的对象中视神经炎、缓和或延缓其进展的方法, 该方法包括向所述对象施用治疗有效量的 S1P 受体激动剂。

8. 根据权利要求 6 或 7 的方法, 其中 S1P 受体激动剂选自基本上如本文所述和所定义的式 I 至 VII 化合物。

9. 根据权利要求6、7或8的方法，其中S1P受体激动剂选自游离形式或可药用盐形式的2-氨基-2-[2-(4-辛基苯基)乙基]丙烷-1,3-二醇、2-氨基-2-[2-[4-(1-氧代-5-苯基戊基)苯基]乙基]丙烷-1,3-二醇和它们各自的磷酸酯。

10. 根据权利要求6的方法，其中的活性助剂b)选自干扰素、改变的肽配体、免疫抑制剂、腺苷脱氨酶抑制剂、IV免疫球蛋白G、T-细胞表面标记物的单克隆抗体、TH2促进性细胞因子、抑制TH1促进性细胞因子表达的化合物、镇痉剂、AMPA谷氨酸受体拮抗剂、VCAM-1表达抑制剂或其配体拮抗剂、抗巨噬细胞迁移抑制因子、组织蛋白酶S抑制剂和mTOR抑制剂。

11. 根据权利要求1至5任一项的组合或组合物，其用于治疗脱髓鞘疾病、缓和或延缓其症状的进展。

12. a)鞘氨醇-1-磷酸(S1P)受体激动剂和b)表现出对脱髓鞘疾病的至少一种症状具有临床活性的至少一种活性助剂在制备用于治疗脱髓鞘疾病、缓和或延缓其症状进展的药物组合中的用途。

13. S1P受体激动剂在制备用于治疗视神经炎、缓和或延缓其进展的药物中的用途。

治疗脱髓鞘疾病的鞘氨醇-1-磷酸受体激动剂

本发明涉及包含至少一种S1P受体激动剂的药物组合和它们在治疗脱髓鞘疾病、例如多发性硬化和与之相关的疾病中的用途。

多发性硬化是免疫介导的中枢神经系统白质的疾病，其中慢性炎性脱髓鞘作用导致运动和感觉功能的进行性衰退和永久失能。临床疾病的表现通常始于成年早期，女性与男性的比例为2:1。多发性硬化的治疗仅仅部分有效，并且在多数情况下，虽然进行抗炎和免疫抑制治疗，也仅仅是延缓疾病的进展。临床医生通常将患者分为四类疾病模式：

- 复发-缓解型(RR-MS)：不连续的运动、感觉、小脑或视觉发作，其发作1-2周并且在有或没有治疗时通常1-2个月内消退。一些患者随着每次发病逐渐丧失能力，然而在复发之间保持临床上稳定。约85%患者最初经历RR形式的MS，但是10年内约半数将发生继发性进行性形式。
- 继发-进行型(SP-MS)：最初为RR，之后能力丧失逐渐增加，有或没有复发。主要的不可逆失能通常在SP期间出现。
- 原发-进行型(PP-MS)：从发病开始的进行性疾病过程，无任何复发或缓解，影响约15%的MS患者。
- 进行-复发型(PR-MS)：从发病开始的进行性疾病，具有明显的急性复发；复发间期的特征是持续进展。

因此，需要有效治疗脱髓鞘疾病、例如多发性硬化或吉-巴综合征的药物，该治疗包括例如减轻、缓和、稳定或减缓影响机体的症状或者疾病。

现已发现：包含例如以下所定义的至少一种S1P受体激动剂和活性助剂(co-agent)的组合对脱髓鞘疾病、例如多发性硬化和与之相关的疾病具有有益效果。

根据本发明的具体发现，提供了

1. 药物组合，包含：

- a) S1P 受体激动剂, 和
- b) 表现出对至少一种脱髓鞘疾病症状、例如多发性硬化症状或吉-巴综合征症状具有临床活性的至少一种活性助剂。

2.1 治疗脱髓鞘疾病、例如多发性硬化或与之相关的疾病或吉-巴综合征的方法, 该方法包括共同施用、例如并行或相继施用治疗有效量的 S1P 受体激动剂、例如下文所定义的式 I 至 VII 的化合物以及至少一种例如下文所述的活性助剂。

2.2 缓和或延缓脱髓鞘疾病、例如多发性硬化或吉-巴综合征的症状进展的方法, 该方法包括共同施用、例如并行或相继施用治疗有效量的 S1P 受体激动剂、例如下文所定义的式 I 至 VII 的化合物以及至少一种例如下文所述的活性助剂。

多发性硬化的早期症状是视神经炎。因此, 本发明还提供了

2.3 治疗需要该治疗的对象中的视神经炎、缓和或延缓其进展的方法, 该方法包括向所述对象施用治疗有效量的 S1P 受体激动剂、例如下文所定义的式 I 至 VII 的化合物、例如化合物 A 或 B 或其可药用盐。

3. 用于任何方法 2.1 至 2.3 的如此处公开的药物组合。

4.1 用于治疗视神经炎、缓和或延缓其进展的药物组合物, 其包含 S1P 受体激动剂、例如下文所定义的式 I 至 VII 的化合物、例如化合物 A 或 B 以及一种或多种可药用稀释剂或载体。

4.2 用于治疗视神经炎、缓和或延缓其进展的如下文所定义的式 I 至 VII 化合物、例如化合物 A 或 B。

4.3 S1P 受体激动剂、例如下文所定义的式 I 至 VII 的化合物、例如化合物 A 或 B, 用于制备用于治疗视神经炎、缓和或延缓其进展的药物。

5.1 S1P 受体激动剂、例如下文所定义的式 I 至 VII 的化合物、例如化合物 A 或 B 在制备用于治疗视神经炎、缓和或延缓其进展的药物中的用途。

5.2 a) 鞘氨醇-1-磷酸(S1P)受体激动剂和 b) 表现出对脱髓鞘疾病的至少一种症状具有临床活性的至少一种活性助剂在制备用于治疗脱髓鞘疾病、缓和或延缓其症状进展的药物组合中的用途、例如用于制备在该方法中

用于分别、同时或相继使用的药物组合。

5.3 分别、同时或相继用于医学、例如用于 2.1 至 2.3 所公开的方法中的如此处公开的药物组合物。

如此处所用的术语“药物组合”指混合或联合一种以上的活性成分所得到的并包括这些活性成分的固定和非固定组合的产品。

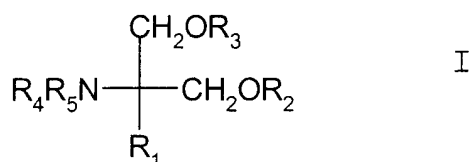
如此处所用的术语“固定组合”指活性成分、例如 S1P 受体激动剂和活性助剂以单个实体或者剂型的形式同时被施用于患者。例如，固定组合可以是含有两种活性成分的胶囊。

如此处所用的术语“非固定组合”指活性成分、例如 S1P 受体激动剂和活性助剂作为分别的实体、同时、并行或无具体时间限制地相继施用于患者，其中该施用优选同时提供两种化合物在体内的治疗有效水平。例如，非固定组合可以是两种胶囊，每种含有一种活性成分，其目的是使患者获得两种活性成分同时在体内的治疗。

S1P 受体激动剂是一种免疫调节化合物，其通过使淋巴细胞自循环重新分布、优选可逆分布到次级淋巴组织中而引起淋巴细胞减少，不会引起全身性免疫抑制。原初细胞被隔绝；来自血液的 CD4 和 CD8 T 细胞和 B 细胞被刺激迁移进入淋巴结(LN)和淋巴集结(PP)中，从而例如使细胞向移植器官的浸润得以抑制。

适宜的 S1P 受体激动剂的实例为例如：

一如 EP627406A1 中公开的化合物，例如式 I 化合物或其可药用盐，



其中：

R_1 是直链或支链(C_{12-22})碳链，

—其可在链中具有选自如下的键或杂原子：双键、三键、O、S、 NR_6 ，

其中 R_6 是 H、烷基、芳烷基、酰基或烷氧羰基，以及羰基，和/或

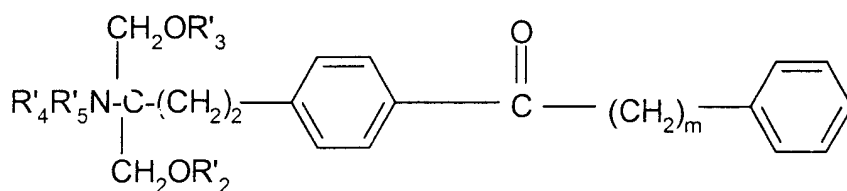
—其可具有作为取代基的烷氧基、链烯氧基、炔氧基、芳烷氧基、酰基、烷基氨基、烷硫基、酰基氨基、烷氧羰基、烷氧羰基氨基、酰氧基、

烷基氨基甲酰基、硝基、卤素、氨基、羟基亚氨基、羟基或羧基；或
 R_1 是

- 苯基烷基，其中烷基是直链或支链(C_{6-20})碳链；或
- 苯基烷基，其中烷基是直链或支链(C_{1-30})碳链，其中所述苯基烷基被以下取代：
 - 任选被卤素取代的直链或支链(C_{6-20})碳链，
 - 任选被卤素取代的直链或支链(C_{6-20})烷氧基链，
 - 直链或支链(C_{6-20})链烯氧基，
 - 苯基烷氧基、卤代苯基烷氧基、苯基烷氧基烷基、苯氧基烷氧基或苯氧基烷基，
 - 被 C_{6-20} 烷基取代的环烷基烷基，
 - 被 C_{6-20} 烷基取代的杂芳基烷基，
 - 杂环 C_{6-20} 烷基，或
 - 被 C_{2-20} 烷基取代的杂环烷基，
- 并且其中烷基部分可以
 - 在碳链中具有选自以下的键或杂原子：双键、三键、O、S、亚磺酰基、磺酰基、或 NR_6 ，其中 R_6 如上定义，和
 - 具有作为取代基的烷氧基、链烯氧基、炔氧基、芳烷基氧基、酰基、烷基氨基、烷硫基、酰基氨基、烷氧基羰基、烷氧基羰基氨基、酰氧基、烷基氨基甲酰基、硝基、卤素、氨基、羟基或羧基，和

每个 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立地为H、 C_{1-4} 烷基或酰基；

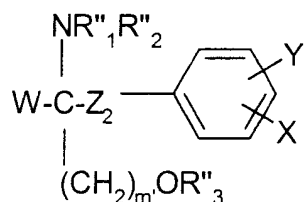
—如 EP 1002792A1 中公开的化合物，例如式 II 化合物或其可药用盐，



II

其中 m 为 1 至 9 且每个 R'_2 、 R'_3 、 R'_4 和 R'_5 独立地为H、烷基或酰基；

一如 EP0778263 A1 中公开的化合物，例如式 III 化合物或其可药用盐，



III

其中：

W 为 H；C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 链烯基或 C₂₋₆ 炔基；未取代或被 OH 取代的苯基；R''₄O(CH₂)_n；或被 1 至 3 个选自卤素、C₃₋₈ 环烷基、苯基和被 OH 取代的苯基的取代基取代的 C₁₋₆ 烷基；

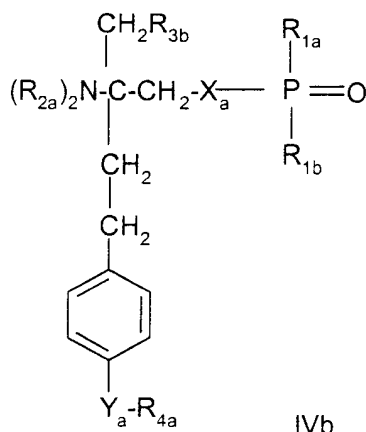
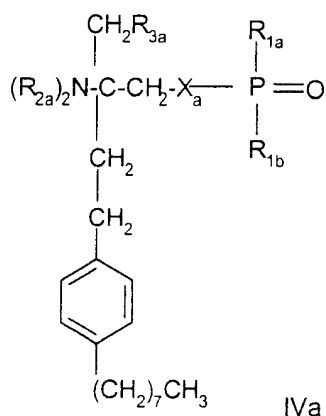
X 为 H 或者碳原子数为 p 的未取代或取代的直链烷基或碳原子数为 (p-1) 的未取代或取代的直链烷氧基，例如被 1 至 3 个选自以下的取代基取代：C₁₋₆ 烷基、OH、C₁₋₆ 烷氧基、酰氧基、氨基、C₁₋₆ 烷基氨基、酰基氨基、氧代、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤素、未取代的苯基和被 1 至 3 个选自以下的取代基取代的苯基：C₁₋₆ 烷基、OH、C₁₋₆ 烷氧基、酰基、酰氧基、氨基、C₁₋₆ 烷基氨基、酰基氨基、卤代 C₁₋₆ 烷基和卤素；

Y 为 H、C₁₋₆ 烷基、OH、C₁₋₆ 烷氧基、酰基、酰氧基、氨基、C₁₋₆ 烷基氨基、酰基氨基、卤代 C₁₋₆ 烷基或卤素，Z₂ 为单键或者碳原子数为 q 的直链亚烷基，

每个 p 和 q 独立地为 1 至 20 的整数，条件是 6 ≤ p+q ≤ 23，m' 为 1、2 或 3，n 为 2 或 3；

每个 R''₁、R''₂、R''₃ 和 R''₄ 独立地为 H、C₁₋₄ 烷基或酰基；

一如 WO02/18395 中公开的化合物，例如式 IVa 或 IVb 化合物或其可药用盐或水合物，



其中:

X_a 为 O、S、 NR_{1s} 或基团 $-(CH_2)_{n_a}-$, 该基团未被取代或被 1 至 4 个卤素取代; n_a 为 1 或 2, R_{1s} 为 H 或 (C_{1-4}) 烷基, 该烷基未被取代或被卤素取代;

R_{1a} 为 H、OH、 (C_{1-4}) 烷基或 $O(C_{1-4})$ 烷基, 其中烷基未被取代或被 1 至 3 个卤素取代;

R_{1b} 为 H、OH、 (C_{1-4}) 烷基, 其中烷基未被取代或被卤素取代;

每个 R_{2a} 独立地选自 H 或 (C_{1-4}) 烷基, 该烷基未被取代或被卤素取代;

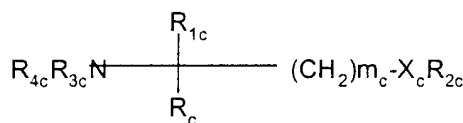
R_{3a} 为 H、OH、卤素或 $O(C_{1-4})$ 烷基, 其中烷基未被取代或被卤素取代;

R_{3b} 为 H、OH、卤素、其中烷基未被取代或被羟基取代的 (C_{1-4}) 烷基或其中烷基未被取代或被卤素取代的 $O(C_{1-4})$ 烷基;

Y_a 为 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-C(=NOH)-$ 、O 或 S;

R_{4a} 为 (C_{4-14}) 烷基或 (C_{4-14}) 链烯基;

-如 WO 02/076995 中公开的化合物, 例如以下式 V 化合物或式 VI 化合物或其可药用盐,



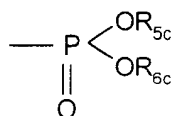
其中:

m_c 为 1、2 或 3;

X_c 为 O 或直接的键;

R_{1c} 为 H; 任选被 OH、酰基、卤素、 C_{3-10} 环烷基、苯基或羟基-亚苯基取代的 C_{1-6} 烷基; C_{2-6} 链烯基; C_{2-6} 炔基; 或任选被 OH 取代的苯基;

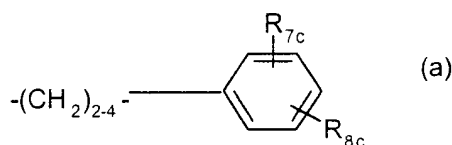
R_{2c} 为



其中 R_{5c} 为 H 或任选被 1、2 或 3 个卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基, R_{6c} 为 H 或任选被卤素取代的 C_{1-4} 烷基;

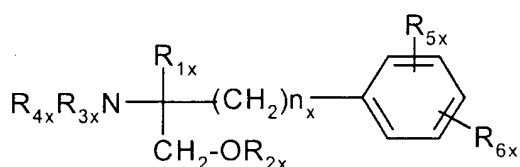
每个 R_{3c} 和 R_{4c} 独立地为 H、任选被卤素或酰基取代的 C_{1-4} 烷基, 且

R_c 为 C_{13-20} 烷基, 其可任选在链中具有氧原子且其可任选被硝基、卤素、氨基、羟基或羧基取代; 或者式(a)的残基



其中 R_{7c} 为 H、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, R_{8c} 为取代的 C_{1-20} 烷酰基、其中 C_{1-14} 烷基任选被卤素或 OH 取代的苯基 C_{1-14} 烷基, 环烷基 C_{1-14} 烷氧基或苯基 C_{1-14} 烷氧基, 其中环烷基或苯基环任选被卤素、 C_{1-4} 烷基和/或 C_{1-4} 烷氧基取代, 苯基 C_{1-14} 烷氧基- C_{1-14} 烷基、苯氧基 C_{1-14} 烷氧基或苯氧基 C_{1-14} 烷基;

R_c 还是式(a)的残基, 其中 R_{8c} 为 C_{1-14} 烷氧基, 此时 R_{1c} 为 C_{1-4} 烷基, C_{2-6} 链烯基或 C_{2-6} 炔基,



其中:

n_x 为 2、3 或 4;

R_{1x} 为 H; 任选被 OH、酰基、卤素、环烷基、苯基或羟基-亚苯基取

VI

代的 C_{1-6} 烷基; C_{2-6} 链烯基; C_{2-6} 炔基; 或任选被 OH 取代的苯基;

R_{2x} 为 H、 C_{1-4} 烷基或酰基;

每个 R_{3x} 和 R_{4x} 独立地为 H、任选被卤素或酰基取代的 C_{1-4} 烷基,

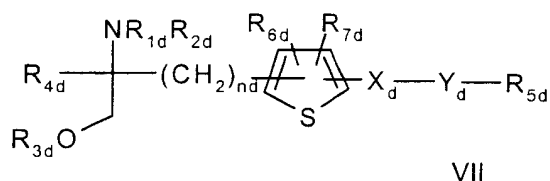
R_{5x} 为 H、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, 且

R_{6x} 为被环烷基取代的 C_{1-20} 烷酰基; 环烷基 C_{1-14} 烷氧基, 其中环烷基环任选被卤素、 C_{1-4} 烷基和/或 C_{1-4} 烷氧基取代; 苯基 C_{1-14} 烷氧基, 其中苯基环任选被卤素、 C_{1-4} 烷基和/或 C_{1-4} 烷氧基取代,

R_{6x} 还是 C_{4-14} 烷氧基, 此时 R_{1x} 为被 OH 取代的 C_{2-4} 烷基, 或戊氧基或己氧基, 此时 R_{1x} 为 C_{1-4} 烷基,

条件是当 R_{5x} 为 H 或 R_{1x} 为甲基时, R_{6x} 不是苯基-丁烯氧基,

—WO 02/06268A1 中公开的化合物, 例如式 VII 化合物或其药理学可接受的盐或酯,



其中:

每个 R_{1d} 和 R_{2d} 独立地为 H 或氨基-保护基;

R_{3d} 为氢或羟基-保护基;

R_{4d} 为低级烷基;

n_d 为 1 至 6 的整数;

X_d 为乙烯基、亚乙烯基、亚乙炔基、具有式 $-D-CH_2-$ 的基团(其中 D 为羰基、 $-CH(OH)-$ 、O、S 或 N)、芳基或被至多三个选自下文所定义的 a 组取代基取代的芳基;

Y_d 为单键、 C_{1-10} 亚烷基、被至多 3 个选自 a 组和 b 组的取代基取代的 C_{1-10} 亚烷基、在碳链中间或末端具有 O 或 S 的 C_{1-10} 亚烷基, 或在被至多 3 个选自 a 组和 b 组的取代基取代的碳链的中间或末端具有 O 或 S 的 C_{1-10} 亚烷基;

R_{5d} 为氢、环烷基、芳基、杂环基、被至多 3 个选自 a 组和 b 组的取

代基取代的环烷基、被至多 3 个选自 a 组和 b 组的取代基取代的芳基，或被至多 3 个选自 a 组和 b 组的取代基取代的杂环；且

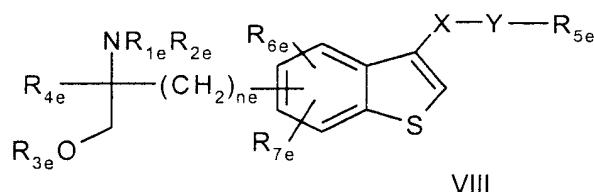
每个 R_{6d} 和 R_{7d} 独立地为 H 或选自 a 组的取代基；

<a 组>为卤素、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、低级烷硫基、羧基、低级烷氧羰基、羟基、低级脂族酰基、氨基、单-低级烷基氨基、二-低级烷基氨基、低级脂族酰基氨基、氰基或硝基；

<b 组>为环烷基、芳基、杂环，每个任选被至多 3 个选自 a 组的取代基取代；

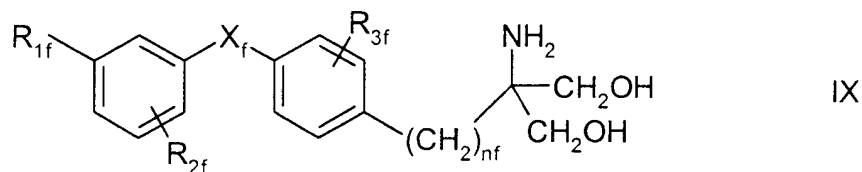
条件是：当 R_{5d} 为氢时， Y_d 为单键或直链 C_{1-10} 亚烷基；

一如 JP-14316985(JP2002316985)中公开的化合物，例如式 VIII 化合物或其可药用盐或酯，



其中 R_{1e} 、 R_{2e} 、 R_{3e} 、 R_{4e} 、 R_{5e} 、 R_{6e} 、 R_{7e} 、 n_e 、 X_e 和 Y_e 如 JP-14316985 中公开；

一如 WO 03/29184 和 WO 03/29205 中公开的化合物，例如式 IX 化合物，



其中 X_f 为 O 或 S， R_{1f} 、 R_{2f} 、 R_{3f} 和 n_f 如 WO 03/29184 和 03/29205 中所公开，例如 2-氨基-2-[4-(3-苄氧基苯氧基)-2-氯苯基]丙基-1,3-丙烷-二醇或 2-氨基-2-[4-(苄氧基苯硫基)-2-氯苯基]丙基-1,3-丙烷-二醇。

在给出引用专利申请的每种情况下，涉及化合物的主题在此处被并入本申请作为参考。

酰基可以是残基 R_y -CO-，其中 R_y 为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基或苯基- C_{1-4} 烷基。除非特别说明，烷基、烷氧基、链烯基或炔基可以是直链

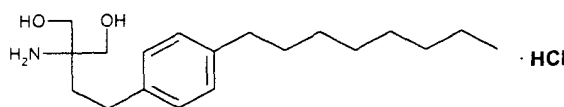
或支链的。

当式 I 化合物中作为 R_1 的碳链被取代时, 其优选被卤素、硝基、氨基、羟基或羧基取代。当碳链被任选取代的亚苯基中断时, 碳链优选未被取代。当亚苯基部分被取代时, 其优选被卤素、硝基、氨基、甲氧基、羟基或羧基取代。

优选的式 I 化合物中, R_1 为任选被硝基、卤素、氨基、羟基或羧基取代的 C_{13-20} 烷基, 更优选地, 其中 R_1 为被任选被卤素取代的 C_{6-14} -烷基链取代的并且烷基部分为任选被羟基取代的 C_{1-6} 烷基的苯基烷基。更优选地, R_1 为在苯基上被直链或支链、优选直链 C_{6-14} 烷基链取代的苯基- C_{1-6} 烷基。 C_{6-14} 烷基链可以在邻位、间位或对位、优选在对位。

每个 R_2 至 R_5 优选为 H。

优选的式 I 化合物为 2-氨基-2-十四烷基-1,3-丙烷二醇。尤其优选的式 I 的 S1P 受体激动剂是 FTY720, 即游离形式或可药用盐形式的 2-氨基-2-[2-(4-辛基苯基)乙基]丙烷-1,3-二醇(下文称作化合物 A)、例如盐酸盐, 如以下所示:



优选的式 II 化合物是其中每个 R'_2 至 R'_5 为 H 且 m 为 4 的化合物, 即游离形式或可药用盐形式的 2-氨基-2-{2-[4-(1-氧代-5-苯基戊基)苯基]乙基}丙烷-1,3-二醇(下文称作化合物 B)、例如盐酸盐。

优选的式 III 化合物为其中 W 为 CH_3 , 每个 R''_1 至 R''_3 为 H, Z_2 为亚乙基, X 为庚氧基且 Y 为 H 的化合物, 即游离形式或可药用盐形式的 2-氨基-4-(4-庚氧基苯基)-2-甲基-丁醇(下文称作化合物 C)、例如盐酸盐。尤其优选 R-对映体。

优选的式 IVa 化合物为 FTY720-磷酸(R_{2a} 为 H, R_{3a} 为 OH, X_a 为 O, R_{1a} 和 R_{1b} 为 OH)。优选的式 IVb 化合物为化合物 C-磷酸(R_{2a} 为 H, R_{3b} 为 OH, X_a 为 O, R_{1a} 和 R_{1b} 为 OH, Y_a 为 O, R_{4a} 为庚基)。优选的式 V 化合物为化合物 B-磷酸。

优选的式 V 化合物为磷酸单-[(R)-2-氨基-2-甲基-4-(4-戊氧基-苯基)-丁基]酯。

优选的式 VIII 化合物为(2R)-2-氨基-4-[3-(4-环己基氧基丁基)苯并[b]噻吩-6-基]-2-甲基丁-1-醇。

当式 I 至 IX 化合物在分子中具有一个或多个不对称中心时,本发明应被理解为包括各种旋光异构体,并包括外消旋物、非对映异构体及其混合物。式 III 或 IVb 化合物,当携带氨基的碳原子不对称时,在该碳原子上优选为 R-构型。

式 I 至 IX 化合物的可药用盐的实例包括与无机酸形成的盐,如盐酸盐、氢溴酸盐和硫酸盐,与有机酸形成的盐,如乙酸盐、富马酸盐、马来酸盐、苯甲酸盐、柠檬酸盐、苹果酸盐、甲磺酸盐和苯磺酸盐,或者适宜时为与金属如钠、钾、钙和铝形成的盐,与胺如三乙胺形成的盐和与二碱氨基酸如赖氨酸形成的盐。本发明方法的化合物和盐包括水合物和溶剂合物形式。

活性助剂 b)可选自以下化合物:

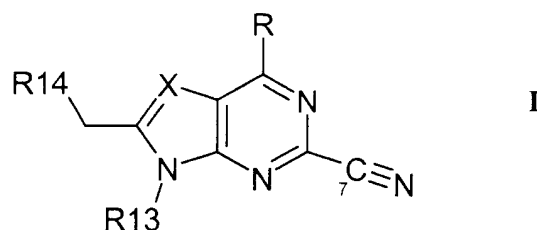
- i) 干扰素,例如 PEG 化或非 PEG 化 α -干扰素,或者 β -干扰素或 τ 干扰素,例如通过皮下、肌肉或经口途径施用,优选 β -干扰素;
- ii) 改变的肽配体如格拉太咪尔,例如呈乙酸盐形式;
- iii) 任选具有抗增殖/抗肿瘤活性的免疫抑制剂,例如米托蒽醌、甲氧蝶呤、硫唑嘌呤、环磷酰胺或类固醇,例如甲基氢化泼尼松、泼尼松或地塞米松或类固醇-分泌剂,例如 ACTH;
- iv) 腺苷脱氨酶抑制剂,例如克拉屈滨;
- v) IV 免疫球蛋白 G(例如 Neurology, 1998 年 5 月 50(5):1273-81 中所公开);
- vi) 各种 T 细胞表面标记物的单克隆抗体,例如 natalizumab (ANTEGREN®)或 alemtuzumab;
- vii) TH2 促进性细胞因子,例如 IL-4、IL-10,或者抑制 TH1 促进性细胞因子表达的化合物,例如磷酸二酯酶抑制剂,例如己酮可可碱;
- viii) 镇痉剂,包括巴氯芬、地西泮、吡拉西坦、硝苯呋海因、拉莫三嗪、rifluzole、替扎尼定、可乐定、 β 阻滞剂、赛庚啶、邻甲苯海拉明或大

麻素;

- ix) AMPA 谷氨酸受体拮抗剂, 例如 2,3-二羟基-6-硝基-7-氨磺酰基苯并(f)喹喔啉、[1,2,3,4,-四氢-7-吗啉-基-2,3-二氧代-6-(三氟甲基)喹喔啉-1-基]甲基膦酸酯、1-(4-氨基苯基)-4-甲基-7,8-亚甲基-二氧基-5H-2,3-苯并二氮杂草, 或(-)-1-(4-氨基苯基)-4-甲基-7,8-亚甲基-二氧基-4,5-二氢-3-甲基氨甲酰基-2,3-苯并二氮杂草;
- x) VCAM-1 表达抑制剂或其配体拮抗剂, 例如 $\alpha 4 \beta 1$ 整联蛋白 VLA-4 和 /或 $\alpha 4 - \beta 7$ 整联蛋白的拮抗剂, 例如 natalizumab(ANTEGREN®);
- xi) 抗巨噬细胞迁移抑制因子(抗-MIF);
- xii) 组织蛋白酶 S 抑制剂;
- xiii) mTor 抑制剂。

组织蛋白酶 S 抑制剂包括例如:

- a) 如 WO 03/20721 中公开的化合物, 例如式 I 化合物:



其中:

R 为 H、-R₂、-OR₂ 或 NR₁R₂, 其中 R₁ 为 H、低级烷基或 C₃ 至 C₁₀ 环烷基, 且 R₂ 为低级烷基或 C₃ 至 C₁₀ 环烷基, 其中每个 R₁ 和 R₂ 独立地任选被卤代、羟基、低级烷氧基、CN、NO₂ 或任选单-或二-低级烷基取代的氨基取代;

X 为 =N- 或 =C(Z)-, 其中 Z 为 H、-C(O)-NR₃R₄、-NH-C(O)-R₃、-CH₂-NH-C(O)-R₃、-C(O)-R₃、-S(O)-R₃、-S(O)₂-R₃、-CH₂-C(O)-R₃、-CH₂-NR₃R₄、-R₄、-C≡C-CH₂-R₅、N-杂环基、N-杂环基-羰基, 或 -C(P)=C(Q)-R₄, 其中

每个 P 和 Q 独立地为 H、低级烷基或芳基,

R₃ 为芳基、芳基-低级烷基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₃-C₁₀ 环烷基-低级烷基、

杂环基或杂环基-低级烷基,

R4 为 H、芳基、芳基-低级烷基、芳基-低级链烯基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₃-C₁₀ 环烷基-低级烷基、杂环基或杂环基-低级烷基, 或

其中 R3 和 R4 与它们所连接的氮原子一起形成 N-杂环基,

其中 N-杂环基表示饱和、部分不饱和或芳族含氮杂环部分, 其通过其氮原子连接, 具有 3 至 8 个环原子, 任选还含有 1、2 或 3 个选自 N、NR₆、O、S、S(O)或 S(O)₂ 的杂原子, 其中 R₆ 为 H 或任选取代的(低级烷基、羧基、酰基(包括低级烷基酰基, 例如甲酰基、乙酰基或丙酰基, 或者芳基酰基, 例如苯甲酰基)、酰胺基、芳基、S(O)或 S(O)₂), 并且其中 N-杂环基任选被稠合在二环结构中, 例如与苯或吡啶环稠合, 并且其中 N-杂环基任选与 3 至 8 元环烷基或杂环基环连接为螺结构, 其中杂环基环具有 3 至 10 个环成员并且含有 1 至 3 个选自 N、NR₆、O、S、S(O)或 S(O)₂ 的杂原子, 其中 R₆ 如上定义, 并且

其中杂环基表示具有 3 至 10 个环成员并且含有 1 至 3 个选自 N、NR₆、O、S、S(O)或 S(O)₂ 的杂原子的环, 其中 R₆ 如上定义, 且

其中每个 R3 和 R4 独立地任选被选自以下的一个或多个基团、例如 1-3 个基团取代: 卤代、羟基、氧代、低级烷氧基、CN 或 NO₂, 或者任选取代的(任选单-或二-低级烷基取代的氨基、芳基、芳基-低级烷基、N-杂环基或 N-杂环基-低级烷基(其中任选取代包括 1 至 3 个选自卤代、羟基、低级烷氧基、CN、NO₂ 或任选单-或二-低级烷基取代的氨基的取代基)), 且其中

R5 为芳基、芳基-低级烷基、芳氧基、芳酰基或如上定义的 N-杂环基, 且其中 R5 任选被 R7 取代, R7 代表 1 至 5 个选自以下的取代基: 卤代、羟基、CN、NO₂ 或氧代, 或任选取代的(低级烷氧基、低级烷基、芳基、芳氧基、芳酰基、低级烷基磺酰基、芳基磺酰基、任选单-或二-低级烷基取代的氨基, 或 N-杂环基, 或 N-杂环基-低级烷基(其中 N-杂环基如上定义), 且

其中 R7 任选被 1 至 3 个选自以下的取代基取代: 卤代、羟基、任选

单-或二-低级烷基取代的氨基、低级烷基羰基、低级-烷氧基或低级-烷基酰胺基;

R13 为低级烷基、C₃ 至 C₁₀ 环烷基或 C₃-C₁₀ 环烷基-低级烷基, 它们都独立地任选被卤代、羟基、CN、NO₂ 或任选地单-或二-低级烷基-取代的氨基取代; 且

R14 为 H 或任选取代的(芳基、芳基-W-、芳基-低级芳基-W-、C₃ 至 C₁₀ 环烷基、C₃ 至 C₁₀ 环烷基-W-、N-杂环基或 N-杂环基-W-(其中 N-杂环基如上定义)、邻苯二甲酰亚胺、乙内酰脲、噁唑烷酮或 2,6-二氧代-哌嗪),

其中 -W- 为 -O-、-C(O)-、-NH(R6)-、-NH(R6)-C(O)-、-NH(R6)-C(O)-O-(其中 R6 如上定义)、-S(O)-、-S(O)₂-或-S-,

其中 R14 任选被 R18 取代, R18 代表 1 至 10 个选自以下的取代基: 卤代、羟基、CN、NO₂、氧代、酰胺基、羰基、磺酰胺基、低级烷基二氧基亚甲基, 或任选取代的(低级烷氧基、低级烷基、低级链烯基、低级炔基、低级烷氧基羰基、任选单-或二-低级烷基取代的氨基、芳基、芳基-低级烷基、芳基-低级链烯基、芳氧基、芳酰基、低级烷基磺酰基、芳基磺酰基、N-杂环基、N-杂环基-低级烷基(其中 N-杂环基如上定义)、杂环基, 或者包含芳基的 R14 的芳基与含有杂原子的环稠合, 且

其中 R18 任选被 R19 取代, R19 代表 1 至 4 个选自以下的取代基: 卤代、羟基、CN、NO₂ 或氧代, 或任选取代的(低级烷氧基、低级烷基、低级烷氧基-低级烷基、C₃-C₁₀ 环烷基、低级-烷氧基羰基、卤代-低级烷基、任选单-或二-低级烷基取代的氨基、芳基、芳氧基、芳酰基(例如苯甲酰基)、酰基(例如低级烷基羰基)、低级烷基磺酰基、芳基磺酰基或 N-杂环基, 或 N-杂环基-低级烷基(其中 N-杂环基如上定义)),

其中 R19 任选被 1 至 4 个选自以下的取代基取代: 卤代、羟基、CN、NO₂、氧代、任选单-或二-低级烷基取代的氨基、低级烷基或低级烷氧基;

b) WO 00/69855 中公开的化合物, 例如 N2-(3-呋喃基羰基)-L-正亮氨酸-2(S)-甲基-4-氧代四氢呋喃-3(R)-基酰胺;

c) WO 01/19796、WO 01/19808、WO 02/51983、WO 03/24923、WO

03/24924、WO 03/41649 或 WO 03/42197 中公开的化合物，例如 N-(2-(1-氟基环丙基氨基)-1(R)-(2-苄基磺酰基甲基)-2-氧代乙基)吗啉-4-甲酰胺、N-(2-(氟基甲基氨基)-1-(2-(二氟甲氧基)苄基磺酰基甲基)-2-氧代乙基)吡啶-4-甲酰胺、N-(2-(氟基甲基氨基)-1(R)-(2-(二氟甲氧基)苄基磺酰基甲基)-2-氧代乙基)-3,4-二氟苯甲酰胺、N-(2-(氟基甲基氨基)-1(R)-(2-(二氟甲氧基)苄基磺酰基甲基)-2-氧代乙基)-3-甲基苯甲酰胺、N-(2-(氟基甲基氨基)-1(R)-(2-(二氟甲氧基)苄基磺酰基甲基)-2-氧代乙基)-1H-吡啶-5-甲酰胺、N-(2-(氟基甲基氨基)-1(R)-(2-(二氟甲氧基)苄基磺酰基甲基)-2-氧代乙基)-5-甲基噻吩-2-甲酰胺、N-(2-(4-氟基-1-甲基哌啶-4-基氨基)-1(R)-(2-(二氟甲氧基)苄基磺酰基甲基)-2-氧代乙基)吗啉-4-甲酰胺、N-(2-(氟基甲基氨基)-1(R)-(2-(二氟甲氧基)苄基磺酰基甲基)-2-氧代乙基)-4-氟苯甲酰胺、N-(2-(氟基甲基氨基)-1(R)-(2-(二氟甲氧基)苄基磺酰基甲基)-2-氧代乙基)噻吩-3-甲酰胺、N-(2-(氟基甲基氨基)-1(R)-(2-(二氟甲氧基)苄基磺酰基甲基)-2-氧代乙基)噻吩-2-甲酰胺或 N-(2-(氟基甲基氨基)-1(R)-(2-(二氟甲氧基)苄基磺酰基甲基)-2-氧代乙基)吗啉-4-甲酰胺；

d)如 WO 00/51998、WO 03/29200 或 WO 03/37892 中公开的化合物，例如 N-(1(S)-(N-(2-(苄氧基)-1(R)-氟基乙基)氮甲酰基)-2-环己基乙基)吗啉-4-甲酰胺；

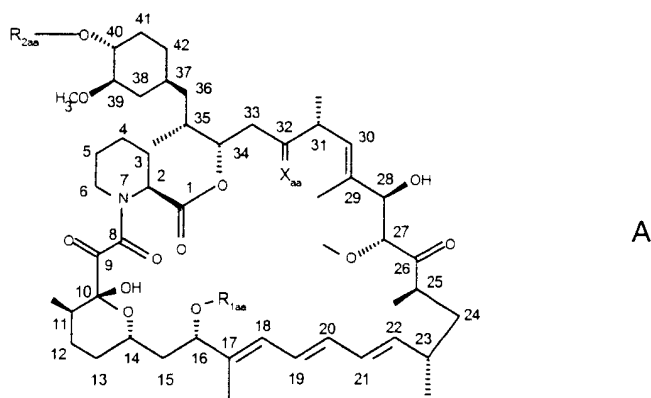
e)如 WO 02/14314、WO 02/14315 或 WO 02/14317 中公开的化合物，例如 N1-(3-氯-2-(4-(2-羟基-3-(5-(甲基磺酰基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并(4,3-吡啶-1-基)丙基)哌嗪-1-基)苯基)-N3-甲基脲、1-(1-(3-(3-(4-溴苯基)-5-(甲基磺酰基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并(4,3-c)吡啶-1-基)-2-羟基丙基)哌啶-4-基)-6-氯-1,2,3,4-四氢喹啉-2-酮或 1-(5-(甲基磺酰基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并(4,3-c)吡啶-1-基)-3-(4-(6-(4-吗啉基)-1H-吡咯并(3,2-c)吡啶-3-基)哌啶-1-基)丙-2-醇；

f)如 WO 01/89451 中公开的化合物，例如 5-(2-吗啉-4-基乙氧基)苯并呋喃-2-甲酸((S)-3-甲基-1-((S)-3-氧代-1-(2-(3-吡啶-2-基苯基)-乙酰基)氮杂环庚烷-4-基氮甲酰基)丁基酰胺；

g) WO 02/32879、WO 01/09169 或 WO 00/59881A1 中公开的化合物，例如 N-(1-苯并噻吩-2-基羰基)-N-(2-(2-氟苯基)-4-氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)-L-亮氨酸酰胺(leucinamide)；

h)如 WO 00/48992、WO 00/49007 或 WO 00/49008 中公开的化合物。

此处所用的术语“mTOR 抑制剂”包括但不限于雷帕霉素(西罗莫司)或其衍生物。雷帕霉素是已知由吸水链霉菌(*Streptomyces hygroscopicus*)产生的大环内酯抗生素。适宜的雷帕霉素衍生物包括例如式 A 化合物



其中：

R_{1aa} 为 CH_3 或 C_{3-6} 炔基，

R_{2aa} 为 H 或 $-CH_2-CH_2-OH$ 、3-羟基-2-(羟基甲基)-2-甲基-丙酰基(propanoyl)或四唑基，且

X_{aa} 为 $=O$ 、(H,H)或(H,OH)，条件是当 X_{aa} 为 $=O$ 且 R_{1aa} 为 CH_3 时， R_{2aa} 不是 H，

或者当 R_{2aa} 为 $-CH_2-CH_2-OH$ 时的其前药、例如其生理上可水解的醚。

式 A 化合物在例如 WO 94/09010、WO 95/16691、WO 96/41807、USP 5,362,718 或 WO 99/15530 中公开，这些文献在此处被并入作为参考。这些化合物可按所公开的方法制备或者通过类似于这些参考文献中描述的方法制备。

优选的雷帕霉素衍生物为 32-脱氧雷帕霉素、16-戊-2-炔氧基-32-脱氧雷帕霉素、16-戊-2-炔氧基-32(S)-二氢-雷帕霉素、16-戊-2-炔氧基-32(S)-二氢-40-O-(2-羟乙基)-雷帕霉素，更优选地为 40-O-(2-羟乙基)-雷帕霉素。雷帕霉素衍生物的其他实例包括例如 CCI779 或 40-[3-羟基-2-(羟甲基)-2-甲

基丙酸酯(propanoate)]-雷帕霉素或其可药用盐, 如 USP 5,362,718 中所公开, ABT578 或 40-(四唑基)-雷帕霉素、尤其是 40-表-(四唑基)-雷帕霉素, 例如 WO 99/15530 中所公开, 或者如例如 WO 98/02441 和 WO 01/14387 中所公开的雷帕霉素类似物, 例如 AP23573 或 TAFA-93。

在给出引用专利申请或科学出版物的每种情况下, 与化合物相关的主題在此处被并入本申请作为参考。还包括其可药用盐、相应的外消旋物、非对映异构体、对映异构体、互变异构体以及上述化合物的相应晶体变体(存在时), 例如其中公开的溶剂合物、水合物和多晶型物。可以如所引用文献中的描述分别制备和施用用作本发明组合中活性成分的化合物。本发明范围内还包括如上所示的两种以上的单独的活性成分的组合, 即本发明范围内的药物组合可包括三种或更多的活性成分。此外, 第一种活性剂和活性助剂不是相同的成分。

式 I 化合物在治疗脱髓鞘疾病、例如如上所述的多发性硬化或吉-巴综合征中的效用可以在例如根据下文的动物试验方法以及临床中加以证明。最广泛使用的多发性硬化动物模型是基于与人多发性硬化具有共同的组织病理学和临床特征的实验性自身免疫脑脊髓炎(EAE)。

A.1 体内: 慢性进行性 EAE 的 SJL/J 小鼠模型

该动物模型中的疾病过程与 SP-和 PR-MS 具有一些共同特征。

免疫: 在第 0 天, 将雌性 SJL/J 小鼠用 200 μ l 接种物免疫(皮下侧腹注射), 该接种物含有在完全弗氏佐剂(CFA)中乳化的 500 μ g 牛髓磷脂碱性蛋白(MBP)。在第 9 天, 通过第二次 MBP 注射并另外静脉内注射由 200ng 百日咳杆菌(*B. pertussis*)毒素组成的佐剂, 以对小鼠进行强化。在第 11 天给予末次百日咳毒素注射。

大部分用 MBP-免疫的小鼠在第 21 天时表现出 EAE 的严重发作。然后在第 25 天左右开始恢复阶段, 这期间, 小鼠保持无症状约 20 天。随后, 到第 45-47 天, 约 50% 的动物进入疾病的进行性阶段。因此, 除非另外说明, 供试化合物的治疗性治疗在第 21 天开始, 此时疾病完全建立, 并持续

治疗直至第 70 天。将重组小鼠 β 干扰素(INF β Calbiochem/Biosciences)溶于盐水并每周腹腔内注射 3 次。将化合物(a)、例如化合物 A 或 B 用水稀释并通过强饲法每周口服(po)给药 5 次。将赋形剂对照组中的小鼠用 MBP-免疫并用水处理。

每个实验组由 10 只小鼠组成，每天检查这些小鼠的临床 EAE 症状。还记录疾病发生和 EAE 发作的天数。采用 0 至 3 的等级评估 EAE 的临床等级。将开始药物治疗后发生的任何与疾病相关的死亡率记录为最大得分 3。

与赋形剂-治疗的对照相比，0.6mg/kg po 的化合物(a)、例如化合物 A 或 B 与 IFN β (10000 IU)的组合可防止疾病进展达 1 个月(第 45-75 天)。相比之下，施用单独的 IFN β (10000 IU 3x/周)仅勉强抑制疾病进展约 1 周，之后小鼠产生完全 EAE 应答，该应答在第 68 天时与用赋形剂-治疗的对照中的疾病过程不可辨别。

A.2 体内：慢性-迁延性 EAE 的 DA 大鼠模型的视神经炎

眼病理学表现如视神经炎(neuromyelitis optica)常见于多发性硬化中并且通常先于或伴随脑白质中斑点的形成。眼部、特别是视交叉也是脱髓鞘形式的 EAE 中的重要靶标。在这些 EAE 模型中，通过电生理方法如视觉引起的皮层电位和视网膜电流图、结合眼组织的形态学分析，可以评估视神经的脱髓鞘化导致的功能性能力丧失。

免疫：在第 0 天，将雌性 DA 大鼠用 100-200 μ l 接种物通过尾基底单次皮内注射免疫，该接种物含有重组致脑炎肽，例如髓磷脂少突胶质细胞糖蛋白，或者乳化于一份 CFA 中的同系基因中枢神经系统组织匀浆(体积：体积)。免疫后 10 天产生神经学症状，采用 0 至 4 的等级评估 EAE 的临床等级。当疾病完全建立时，通常在第 12 天开始供试化合物的治疗性治疗，并持续 2 周。与赋形剂-治疗的对照相比，以每天一次 0.3mg/kg po 持续 2 周给药的化合物(a)、例如化合物 A 或 B，可防止疾病进展达至少 2 个月。使用组合治疗，亚最佳剂量的化合物 A 或 B(<0.1mg/kg po)和 mTOR 抑制

剂(<1mg/kg po)也减少了 DA 大鼠模型中治疗性给药后 EAE 症状的发生并防止与疾病相关的重量减轻。在预防性治疗方案中,化合物 A 或 B 和 mTOR 抑制剂的类似组合可防止由皮内注射豚鼠神经抗原(neuroantigen)诱导的 EAE 的路易斯大鼠模型中的疾病发作。

B 临床试验

适宜的临床研究是例如多发性硬化患者的开放、剂量递增的研究。这些研究尤其证明了本发明组合的活性成分的协同作用。对多发性硬化的有益效果可以直接通过本领域中技术人员公知的这些研究的结果确定。这些研究特别适于比较使用活性成分的单一治疗和本发明组合的效果。优选地,递增活性剂(a)的剂量直至达到最大耐受剂量,并且以固定剂量施用活性助剂(b)。备选地,以固定剂量施用活性剂(a)并递增活性助剂(b)的剂量。每位患者或者每天或者间歇性地接受活性剂(a)的剂量。在这些研究中,例如通过每 6 周评价症状得分于 12、18 或 24 周后确定治疗的功效。

备选地,为了证明此处提到的本发明组合的益处,可以使用安慰剂对照的双盲研究。

与仅使用用于本发明组合中的药学活性成分中的一种的单一治疗相比,施用本发明的药物组合不仅导致例如与缓和、延缓症状的进展或抑制症状有关的有益效果、例如协同疗效,而且还导致令人惊讶的有益效果,例如更少的副作用、生命质量提高或者死亡率降低。

另一益处是:可以使用本发明组合的活性成分的更低剂量,例如,所需剂量不仅常常更少而且应用频率更低,这可以降低副作用的发生率或严重性。这符合所治疗患者的希望和要求。

如此处所用的术语“共同施用”或“组合施用”等意指包括将所选治疗剂施用于单个患者,并且应包括这样的治疗方案,该方案中活性剂不必通过相同施用途径或者同时施用。

本发明的一个目的是提供一种药物组合物,其包含对多发性硬化或与之相关的疾病联合治疗有效的一定量的本发明的组合。在该组合物中,第

一种活性剂 a)和活性助剂(b)可以一起、相继或分别、以一种组合单位剂量形式或者以两种分开的单位剂量形式施用。单位剂量形式也可以是固定组合。

根据本发明，用于分别施用第一活性剂 a)和活性助剂 b)的药物组合物或者用于以固定组合即含有至少两种组合伙伴 a)和 b)的单一盖仑组合物施用的药物组合物可以以本身公知的方式制备，并且适于肠内如口服或直肠和肠胃外施用于包括人在内的哺乳动物(温血动物)，该组合物包含治疗有效量的单独的至少一种药理学活性组合伙伴，例如如上所述的组合伙伴，或者还与一种或多种可药用、特别适于肠内或肠胃外应用的载体或稀释剂组合。

适宜的药物组合物含有例如约 0.1 % 至约 99.9%、优选约 1 % 至约 60 % 的活性成分。用于肠内或肠胃外施用的组合治疗的药制剂为例如单位剂量形式的那些制剂，如糖衣片剂、片剂、胶囊剂或栓剂，或者安瓿剂。如果不另外指出，这些制剂以本身公知的方式、例如通过常规混合、制粒、包糖衣、溶解或冻干方法制备。可以理解，每种剂量形式的单个剂量中所含组合伙伴的单位含量不必自身构成有效剂量，因为通过施用多个剂量单位可以达到必需的有效量。

具体地，治疗有效量的本发明组合的每种组合伙伴可以同时或相继且以任何顺序施用，并且各组分可以分别或作为固定组合施用。例如，根据本发明的治疗多发性硬化或与之相关的疾病或延缓其进展的方法可包括：以联合治疗有效量、优选协同有效量、例如以相应于此处所述量的日剂量或间歇剂量同时或以任何顺序相继(i)施用游离或可药用盐形式的第一种活性剂 a)和(ii)游离或可药用盐形式的活性助剂 b)。本发明组合的各个组合伙伴可在治疗过程中的不同时间分别施用或以分开的或者单一组合形式并行施用。此外，术语“施用”还包括使用组合伙伴的前药，其在体内转化成组合伙伴自身。本发明因此应理解为包括所有这些同时或交互治疗的方案并且术语“施用”应相应地加以理解。

用于本发明组合中的每种组合伙伴的有效剂量可以根据所用特定化合

物或药物组合物、施用模式、所治疗病症、所治疗病症的严重性而异。因此，本发明的组合的给药方案根据各种因素进行选择，这些因素包括施用途径和患者的肾和肝功能。普通的内科医生、临床医生或兽医可以容易地确定并开具缓和、对抗或阻止病症进展所需的单独的活性成分的有效量。在使活性成分的浓度处于产生疗效但无毒性的范围的过程中，要获得最佳精密度需要一种基于活性成分到达靶点的动力学的方案、尤其当活性助剂b)是小分子时。

第一种活性剂 a)的日剂量当然将根据各种因素而异，这些因素为例如所选择的化合物、待治疗的特定病症和所希望的效果。然而，通常，当以日剂量率约 0.03 至 2.5mg/kg/天、尤其 0.1 至 2.5mg/kg/天、例如 0.5 至 2.5mg/kg/天作为单剂量或以分剂量施用活性剂 a)时，可以得到满意的结果。可以通过任何常规途径、尤其是肠内、例如口服、例如以片剂、胶囊剂、饮用液形式，或肠胃外、例如以注射液或混悬液形式施用 S1P 受体激动剂、例如式 I 至 VII 的化合物、例如化合物 A 或 B。用于口服施用的适宜单位剂量形式含有约 0.02 至 50mg 活性成分、通常 0.1 至 30mg 的例如化合物 A 或 B，以及一种或多种可药用稀释剂或载体。当 S1P 受体激动剂单独使用用以治疗视神经炎时，这些剂量也是适用的。

可以将干扰素以以下剂量范围施用于人：

干扰素 β -1b: 不超过 0.25mg 皮下(sc); 干扰素 β -1a: 不超过 30 μ g 肌肉内(im); 干扰素 α -2a: 不超过 10 百万 I.U. (MIU) sc 或者口服不超过 1 MIU; 干扰素 α -2b: 不超过 10 MIU sc 或口服不超过 1 MIU; PEG 化干扰素 α -2a: 不超过 270 μ g sc; PEG 化干扰素 α -2b: 不超过 2.0 μ g/kg sc。

可将格拉太咪尔以不超过 20mg sc 或不超过 50mg po 的剂量范围施用于人。

可将抗肿瘤/抗增殖的免疫抑制剂以以下剂量范围施用于人：环磷酰胺 500-1500mg/m² IV; 甲氨蝶呤不超过 20mg po; 米托蒽醌 12mg/m² 静脉内 (IV), 或者硫唑嘌呤 2mg/kg po。

可将类固醇以以下剂量范围施用于人：甲基氢化泼尼松 1-2-mg IV,

或 24-48mg po; 泼尼松 1mg/kg po, 或者 ACTH 不超过 100 MIU。

可将 ADA 抑制剂如克拉屈滨以不超过 0.07mg/kg/天的剂量范围施用于人。

可将 IV 免疫球蛋白 G 以不超过 400mg/kg IV 的剂量范围施用于人。

可将各种 T 细胞表面标记物的单克隆抗体以以下剂量范围施用于人: natalizumab 不超过 3mg/kg IV, alemtuzumab 不超过 30mg sc 或 IV。

可将 TH2 促进性细胞因子以以下剂量范围施用于人: IL-4 不超过 3µg/kg sc, 或者 IL-10 不超过 20µg/kg sc。抑制 TH1 促进性细胞因子表达的化合物如磷酸二酯酶抑制剂己酮可可碱可以以不超过 4mg po 的剂量范围施用于人。

可以将镇痉剂以以下剂量范围施用于人: 巴氯芬不超过 100mg po, 地西泮不超过 20mg po, 吡拉西坦不超过 24mg po, 硝苯呋海因不超过 100mg po, 拉莫三嗪不超过 100mg/天, riluzole 不超过 100mg po, 替扎尼定不超过 12mg po, 可乐定不超过 0.1mg po, β-阻滞剂(例如普萘洛尔)不超过 160mg po, 赛庚啶不超过 8mg po, 邻甲苯海拉明不超过 100mg po 和大麻素(例如屈大麻酚)不超过 5mg po。

可以将组织蛋白酶 S 抑制剂、例如 WO 03/20721 中公开的化合物以 0.1 至 100mg/kg/天的剂量范围施用于人。

可以将 mTor 抑制剂、例如雷帕霉素或其衍生物、例如 40-O-(2-羟乙基)-雷帕霉素以约 0.1 至 25mg/kg/天的剂量范围施用。

当用于治疗视神经炎、缓和或延缓其进展时, S1P 受体激动剂、例如式 I 至 VII 化合物、例如化合物 A 或 B 可以全身或局部施用, 通过任何常规途径、尤其是肠内、例如口服、例如以片剂或胶囊剂的形式施用, 通过局部、例如以局部眼科组合物、例如含有眼科载体的局部眼科组合物的形式施用。以常规方法、例如通过混合各成分可以制备含有 S1P 受体激动剂以及至少一种可药用载体或稀释剂的药物组合物。

式 I 至 VII 化合物在按照本发明要求使用的剂量下被良好耐受。例如, 对于化合物 A, 在大鼠和猴子中的急性 LD₅₀>10mg/kg p.o..