



(51) МПК

*A61K 31/397* (2006.01)*A61K 31/145* (2006.01)*A61K 31/135* (2006.01)*A61P 37/06* (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**(21)(22) Заявка: **2007124327/15**, **28.11.2005**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
**28.11.2005**

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
**29.11.2004 US 60/631,483**(43) Дата публикации заявки: **10.01.2009** Бюл. № 1(45) Опубликовано: **10.04.2013** Бюл. № 10

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **EA 0627406 A1**, 07.12.1994. **ГАЛЕНКО-ЯРОШЕВСКИЙ П.А.** Руководство по фармакологии к практическим занятиям. - М., 2000, с.599-600. **US 6004565 A**, 21.12.1999. **EP 1431275 A1**, 23.06.2004. **EP 1431284 A1**, 23.06.2004. **WO 2004103306 A2**, 02.12.2004. **SKERJANEC A. et al:** «Systemic exposure and preliminary efficacy of FTY720 in de novo renal transplant (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: **29.06.2007**(86) Заявка РСТ:  
**US 2005/043044 (28.11.2005)**(87) Публикация заявки РСТ:  
**WO 2006/058316 (01.06.2006)**

Адрес для переписки:

**119019, Москва, Гоголевский б-р, д. 11,  
"Гоулингз Интернэшнл Инк."**

(72) Автор(ы):

**КОВАРИК Джон М. (СН),  
АППЕЛЬ-ДИНГЕМАНЗЕ Зильке (СН)**

(73) Патентообладатель(и):

**НОВАРТИС АГ (СН)****(54) КУРС ЛЕЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АГОНИСТА РЕЦЕПТОРА S1P**

(57) Реферат:

Изобретение относится к применению 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли (FTY720) для лечения аутоиммунной болезни или расстройства, где доза FTY720 в течение начального периода 4-х суток составляет 0,5 мг/1 мг/1,5 мг/2 мг соответственно, где затем

лечение продолжают суточной дозой, равной 0,5 мг. Изобретение также относится к набору, содержащему суточные единицы лекарственных форм 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли (FTY720) для лечения аутоиммунной болезни или расстройства. 2 н. и 3 з.п. ф-лы.

(56) (продолжение):

recipients» / Am J Transplant, 2002, vol.2, suppl.3, Abst.964. Введение в исследование потребления лекарственных средств. - Ежедельник «АПТЕКА», 31.05.2004, 442 (21), [Найдено из Интернет 30.10.2009] <URL: <http://www.apteka.ua/article/15352>>. ОКОРОКОВ А.Н. Лечение аутоиммунного тиреоидита. Лечение болезней внутренних органов. - Витебск, 1998 [Найдено из Интернет 06.05.2011] URL: <http://www.rustamsamedov.narod.ru/physlib/thyreoiditauto.html>. ВЫШКОВСКИЙ Г.Л. Регистр лекарственных средств России РЛС-Аптекарь. Ежегодный сборник, выпуск 5, 2003, подписано в печать 24.06.2002, стр.1016. МИХАЙЛОВ И.Б. Основы рациональной фармакотерапии. Учебное пособие по клинической фармакологии для студентов педиатрических и лечебных факультетов медицинских высших учебных заведений. - СПб., 1999, стр.32.

R U 2 4 7 8 3 8 4 C 2

R U 2 4 7 8 3 8 4 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

**A61K 31/397** (2006.01)**A61K 31/145** (2006.01)**A61K 31/135** (2006.01)**A61P 37/06** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2007124327/15, 28.11.2005**(24) Effective date for property rights:  
**28.11.2005**

Priority:

(30) Convention priority:  
**29.11.2004 US 60/631,483**(43) Application published: **10.01.2009 Bull. 1**(45) Date of publication: **10.04.2013 Bull. 10**(85) Commencement of national phase: **29.06.2007**(86) PCT application:  
**US 2005/043044 (28.11.2005)**(87) PCT publication:  
**WO 2006/058316 (01.06.2006)**

Mail address:

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

(72) Inventor(s):

**KOVARIK Dzhon M. (CH),  
APPEL'-DINGEMANZE Zil'ke (CH)**

(73) Proprietor(s):

**NOVARTIS AG (CH)****(54) COURSE OF TREATMENT WITH APPLICATION OF RECEPTOR S1P AGONIST**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to application of 2-amino-2-[2-(4-octylphenyl)ethyl]propane-1,3-diol in free form or in form of pharmaceutically acceptable salt (FTY720) for treatment of autoimmune disease of disorder, where dose of FTY720 during initial period of 4 days constitutes 0.5 mg/1 mg/1.5mg/2 mg, respectively, where after

that treatment is continued with day dose equal 0.5 mg.

EFFECT: invention relates to set, containing day units of drug forms of 2-amino-2-[2-(4-octylphenyl)ethyl]propane-1,3-diol in free form or in form of pharmaceutically acceptable salt (FTY720) for treatment of autoimmune disease of disorder.

5 cl

Настоящее изобретение относится к курсу лечения с использованием модулятора или агониста рецептора S1P, прежде всего для лечения пациентов с трансплантатом или пациентов, страдающих от аутоиммунных заболеваний или нарушений.

5 Модуляторы или агонисты рецептора S1P представляют собой соединения, которые действуют в качестве агонистов на один или более рецепторов сфингозин-1-фосфата, например S1P1-S1P8. Связывание агониста с рецептором S1P приводит, например, к диссоциации внутриклеточных гетеротримерных G-белков с образованием  $G\alpha$ -ГТФ и  $G\beta\gamma$ -ГТФ и/или повышению уровня фосфорилирования связанного с агонистом

10 рецептора и активации зависимых сигнальных путей/киназ.

Модуляторы или агонисты рецептора S1P являются перспективными агентами, которые можно использовать для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения различных состояний у млекопитающих, прежде всего у человека. Например, эффективность при трансплантации продемонстрирована на

15 моделях крыс (кожа, сердце, печень, тонкий кишечник), собак (почки) и обезьян (почки). Комбинированные испытания совместно с циклоспорином А продемонстрировали синергетическое действие на моделях трансплантации ткани кожи и сердца у крыс и трансплантации почек у обезьян. Модуляторы или агонисты

20 рецептора S1P в комбинации с эверолимусом продлевают продолжительность выживания сердечного (у крыс) и почечного (у обезьян) аллотрансплантатов. Благодаря иммуномодулирующим свойствам модуляторы или агонисты рецептора S1P можно также использовать при лечении воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Дополнительные характеристики агонистов

25 рецептора S1P можно найти в следующих публикациях:

Brinkmann V., Chen S., Feng L. и др., FTY720 alters lymphocyte homing and protects allografts without inducing general immunosuppression. *Transplant. Proc.*, 33, 530-531 (2001).

Brinkmann V., Pinschewer D., Feng L. и др., FTY720: altered lymphocyte traffic results in

30 allograft protection (обзор). *Transplantation*, 72, 764-769 (2001).

Pinschewer D.D., Ochsenbein A.F., Odermatt B. и др., FTY720 immunosuppression impairs effector T-cell peripheral homing without affecting induction, expansion, and memory, *J. Immunol.*, 164, 5761 (2000).

Yanagawa Y., Sugahara K., Kataoka H. и др., FTY720, a novel immunosuppressant, induces

35 sequestration of circulating mature lymphocytes by acceleration of lymphocyte homing in rats. II. FTY720 prolongs skin allograft survival by decreasing T cell infiltration into grafts but not cytokine production in vivo, *J. Immunol.*, 160(11), 5493-5499 (1998).

Неожиданно было установлено, что специальные курсы лечения, например, с

40 использованием нагрузочной дозы обеспечивают дополнительные неожиданные преимущества.

Специфичность связывания агонистов или модуляторов рецептора S1P с индивидуальными рецепторами S1P человека определяют по следующей методике.

Активность соединений в качестве агониста или модулятора рецептора S1P

45 определяют с использованием рецепторов S1P человека S1P1, S1P2, S1P3, S1P4 и S1P5. Функциональную активацию рецептора оценивают по количеству соединения, индуцирующего связывание ГТФ [ $\gamma$ -<sup>35</sup>S] с мембранным белком, полученным из трансфектированных клеток CHO или RH7777, стабильно экспрессирующих

50 соответствующий рецептор S1P человека. Анализ проводят с использованием метода SPA (анализ с использованием содержащих сцинтиллятор гранул). Соединения растворяют в ДМСО и при серийном разведении добавляют к SPA-гранулам (фирма Amersham-Pharmacia) с иммобилизованным мембранным белком,

экспрессирующим рецептор S1P, (10-20 мкг/лунку), в присутствии 50 мМ Hepes, 100 мМ NaCl, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 10 мМ ГДФ, 0,1% обезжиренный БСА и 0,2 нМ ГТФ [ $\gamma$ -<sup>35</sup>S] (1200 Ки/ммоль). После инкубации в 96-луночных микропланшетах при КТ в течение 120 мин несвязанный ГТФ [ $\gamma$ -<sup>35</sup>S] отделяют центрифугированием.

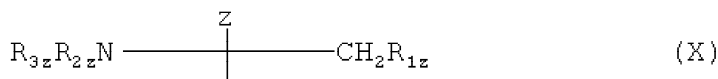
Люминесценцию SPA-гранул, индуцированную связанным с мембранным белком ГТФ [ $\gamma$ -<sup>35</sup>S], оценивают на планшет-ридере TOPcount (фирма Packard). Величины EC<sub>50</sub> рассчитывают по стандартной кривой с использованием соответствующей программы. По данным указанного анализа модуляторы или агонисты рецептора S1P предпочтительно характеризуются специфичностью связывания с рецептором S1P < 50 нМ.

Предпочтительными агонистами или модуляторами рецептора S1P являются, например, соединения, которые наряду со свойствами связывания с S1P обладают свойствами ускорения хоминга лимфоцитов, например соединения, которые вызывают лимфопению за счет предпочтительного обратимого перераспределения лимфоцитов из кровотока во вторичную лимфатическую ткань, не вызывая общей иммуносупрессии. Наивные клетки изолируются, и стимулируется миграция Т-клеток и В-клеток CD4 и CD8 крови в лимфоузлы (LN) и пейеровы бляшки (PP).

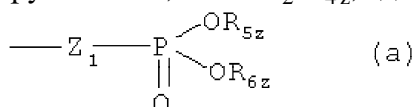
Способность стимулировать хоминг лимфоцитов оценивают методом истощения лимфоцитов крови.

Агонист или модулятор рецептора S1P или носитель вводят перорально через зонд крысам. Кровь отбирают из хвостовой вены для гематологического анализа в день - 1 (базовая линия) и через 2, 6, 24, 48 и 72 ч после введения. По данным указанного анализа агонист или модулятор рецептора S1P истощает лимфоциты периферической крови, например, на 50% при введении в дозе, например, < 20 мг/кг.

Модуляторы или агонисты рецептора S1P обычно являются аналогами сфингозина, такими как 2-замещенный 2-аминопропан-1,3-диол или производные 2-аминопропанола, например соединение, включающее группу формулы X



где Z означает H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, фенил, фенил, замещенный группой OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, замещенный 1-3 заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил, фенил и фенил, замещенный группой OH, или CH<sub>2</sub>-R<sub>4z</sub>, где R<sub>4z</sub> означает OH, ацилокси или группу формулы (a)



где Z<sub>1</sub> означает химическую связь или O, предпочтительно O, каждый R<sub>5z</sub> и R<sub>6z</sub> независимо означает H, или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 атомами галогена,

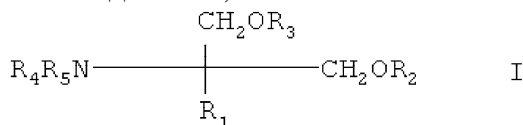
R<sub>1z</sub> означает OH, ацилокси или группу формулы (a), а каждый R<sub>2z</sub> и R<sub>3z</sub> независимо означает H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил или ацил.

Группа формулы X означает функциональную группу, присоединенную в качестве концевой группы к основному фрагменту, который является гидрофильным или липофильным и включает в состав полученной молекулы один или более алифатических, алициклических, ароматических и/или гетероциклических остатков, причем, по меньшей мере одна из групп Z и R<sub>1z</sub> означает или включает остаток формулы (a), который действует в качестве агониста в отношении одного или более

рецепторов сфингозин-1-фосфата.

Примерами пригодных агонистов или модуляторов рецептора S1P являются, например,

- соединения, заявленные в EP 627406 A1, например соединение формулы I



где R<sub>1</sub> означает C<sub>12</sub>-C<sub>22</sub>алкил с прямой или разветвленной цепью,

которая содержит в своем составе химическую связь или гетероатом, которые выбирают из двойной связи, тройной связи, O, S, NR<sub>6</sub>, где R<sub>6</sub> означает H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, арил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, ацил или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси)карбонил и карбонил, и/или

который содержит в качестве заместителя C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алкенилокси, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкинилокси, арил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилокси, ацил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкиламино, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилтио, ациламино, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксикарбонил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксикарбониламино, ацилокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилкарбамоил, нитро, галоген, amino, гидроксимино, гидрокс или карбокси, или R<sub>1</sub> означает

фенилалкил, где алкил включает прямую или разветвленную цепь, содержащую от 6 до 20 атомов углерода, или

фенилалкил, где алкил включает прямую или разветвленную цепь, содержащую от 1 до 30 атомов углерода, причем указанный фенилалкил является замещенным,

C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>алкил с прямой или разветвленной цепью, необязательно замещенный галогеном,

C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>алкокси с прямой или разветвленной цепью, необязательно замещенный галогеном,

C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>алкенилокси с прямой или разветвленной цепью,

фенил(C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>)алкокси, галогенфенил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, фенил(C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>)алкил, фенокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси или фенокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил,

циклоалкилалкил, замещенный C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>алкилом,

гетероарилалкил, замещенный C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>алкилом,

гетероциклический C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>алкил или

гетероциклический алкил, замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>алкилом,

и где

алкил содержит в углеродной цепи химическую связь или гетероатом, которые выбирают из двойной связи, тройной связи, O, S, сульфинил, сульфонил, или NR<sub>6</sub>, где

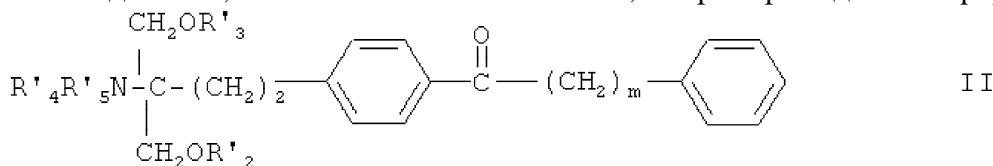
R<sub>6</sub> имеет значения, указанные выше, и

содержит в качестве заместителя C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алкенилокси, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алкинилокси, арил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилокси, ацил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкиламино, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилтио, ациламино, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксикарбонил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксикарбониламино, ацилокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилкарбамоил, нитро, галоген, amino, гидрокс или карбокси, а

каждый R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> независимо означает H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил или ацил,

или их фармацевтически приемлемые соли или гидраты,

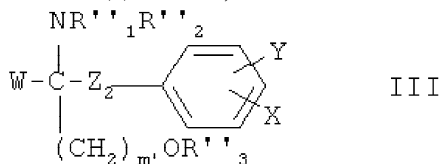
- соединения, заявленные в EP 1002792 A1, например соединение формулы II



где  $m$  равно 1-9, а каждый  $R'_2$ ,  $R'_3$ ,  $R'_4$  и  $R'_5$  независимо означает  $H$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкил или ацил,

или их фармацевтически приемлемые соли или гидраты,

- соединения, заявленные в EP 0778263 A1, например соединение формулы III



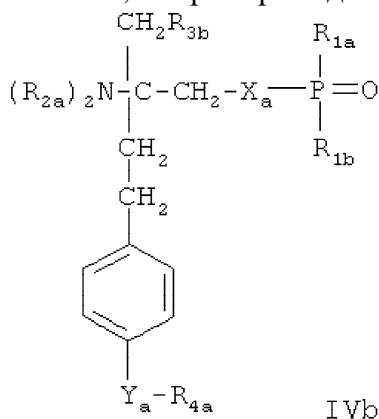
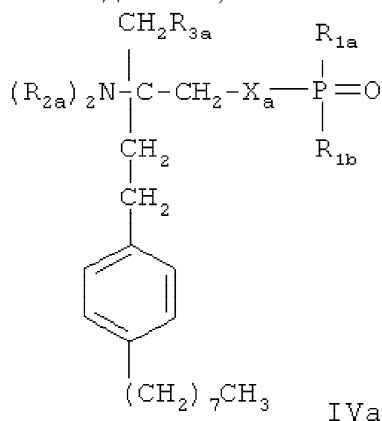
где  $W$  означает  $H$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил или  $C_2$ - $C_6$ алкинил, незамещенный или  $\text{OH}$ -замещенный фенил,  $\text{R}''_4\text{O}(\text{CH}_2)_n$ , или  $C_1$ - $C_6$ алкил, замещенный 1-3 заместителями, выбранными из группы, включающей галоген,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, фенил и фенил, замещенный группой  $\text{OH}$ ,

$X$  означает  $H$  или незамещенный или замещенный алкил с прямой цепью, содержащий  $p$  атомов углерода, или незамещенный или замещенный алкокси с прямой цепью, содержащий  $(p-1)$  атомов углерода, например замещенный 1-3 заместителями, выбранными из группы, включающей  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $\text{OH}$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, ацилокси, amino,  $C_1$ - $C_6$ алкиламино, ациламино, оксо, галоген( $C_1$ - $C_6$ )алкил, галоген, незамещенный фенил и фенил, замещенный 1-3 заместителями, выбранными из группы, включающей  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $\text{OH}$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, ацил, ацилокси, amino,  $C_1$ - $C_6$ алкиламино, ациламино, галоген( $C_1$ - $C_6$ )алкил и галоген,  $Y$  означает  $H$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $\text{OH}$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, ацил, ацилокси, amino,  $C_1$ - $C_6$ алкиламино, ациламино, галоген( $C_1$ - $C_6$ )алкил или галоген,  $Z_2$  означает простую связь или алкилен с прямой цепью, содержащий  $q$  атомов углерода,

каждый  $p$  и  $q$  независимо равен целому числу от 1 до 20, при условии, что  $6 \leq p+q \leq 23$ ,  $m'$  равно 1, 2 или 3,  $n$  равно 2 или 3,

каждый  $R''_1$ ,  $R''_2$ ,  $R''_3$  и  $R''_4$  независимо означает  $H$ ,  $C_1$ - $C_4$ алкил или ацил, или их фармацевтически приемлемые соли или гидраты,

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

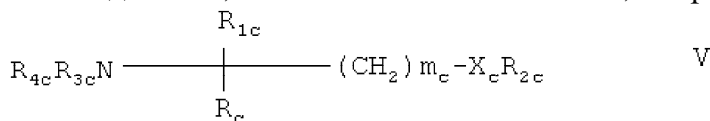


где  $X_a$  означает  $O$ ,  $S$ ,  $\text{NR}_{1s}$  или группу  $-(\text{CH}_2)_{n_a}-$  незамещенную или замещенную 1-4 галогенами,  $n_a$  равно 1 или 2,  $R_{1s}$  означает  $H$  или  $C_1$ - $C_4$ алкил, незамещенный или замещенный галогеном,  $R_{1a}$  означает  $H$ ,  $\text{OH}$ ,  $C_1$ - $C_4$ алкил или  $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкил, незамещенный или замещенный 1-3 галогенами.  $R_{1b}$  означает  $H$ ,  $\text{OH}$  или  $C_1$ - $C_4$ алкил, незамещенный или замещенный галогеном, каждый  $R_{2a}$  независимо выбирают из  $H$  или  $C_1$ - $C_4$ алкила, незамещенного или замещенного галогеном,  $R_{3a}$  означает  $H$ ,  $\text{OH}$ , галоген или  $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкил, незамещенный или замещенный галогеном, а  $R_{3b}$  означает  $H$ ,  $\text{OH}$ , галоген,  $C_1$ - $C_4$ алкил, незамещенный или замещенный гидроксильной группой,

или O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, незамещенный или замещенный галогеном, Y<sub>a</sub> означает -CH<sub>2</sub>-, -C(O)-, -CH(OH)-, -C(=NOH)-, O или S, а R<sub>4a</sub> означает C<sub>4</sub>-C<sub>14</sub>алкил или C<sub>4</sub>-C<sub>14</sub>алкенил,

или их фармацевтически приемлемые соли или гидраты,

- соединения, заявленные в WO 02/076995, например соединение формулы V



где

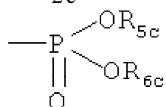
m<sub>c</sub> равно 1, 2 или 3,

X<sub>c</sub> означает O или простую связь,

R<sub>1c</sub> означает H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, необязательно замещенный группами OH, ацил,

галоген, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкил, фенил или гидроксифенилен; или означает C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил или фенил, необязательно замещенный группой OH,

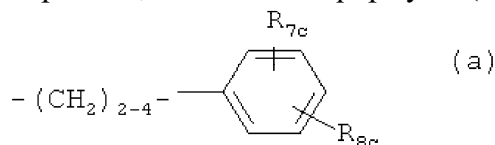
R<sub>2c</sub> означает



где R<sub>5c</sub> означает H или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 атомами галогена, а R<sub>6c</sub> означает H или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, необязательно замещенный галогеном,

каждый R<sub>3c</sub> и R<sub>4c</sub> независимо означает H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, необязательно замещенный галогеном, или ацил, а

R<sub>c</sub> означает C<sub>13</sub>-C<sub>20</sub>алкил, который необязательно содержит в цепи атом кислорода и который необязательно замещен группой нитро, галоген, амина, гидроксид или карбокси, или остаток формулы (a)

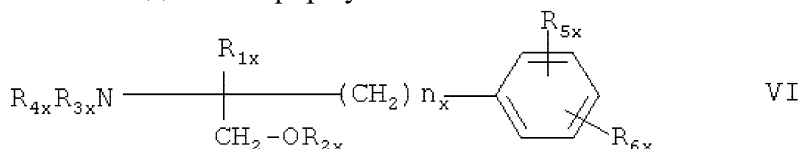


где R<sub>7c</sub> означает H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси, а R<sub>8c</sub> означает замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>алканойл, фенил(C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>)алкил, где C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>алкин необязательно замещен галогеном или группой OH; циклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>)алкокси или фенил(C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>)алкокси, где циклоалкил или фенил необязательно замещен группами галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил и/или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси, фенил(C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>)алкил, фенокси(C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>)алкокси или фенокси(C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>)алкил,

R<sub>c</sub> означает также остаток формулы (a), где R<sub>8c</sub> означает C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>алкокси, если

R<sub>1c</sub> означает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил или C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил,

или соединение формулы VI



где

n<sub>x</sub> равно 2, 3 или 4,

R<sub>1x</sub> означает H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, необязательно замещенный группами OH, ацил, галоген, циклоалкил, фенил или гидроксифенилен; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил или



фенил, необязательно замещенный группой OH,

$R_{2x}$  означает H,  $C_1$ - $C_4$ алкил или ацил,

каждый  $R_{3x}$  и  $R_{4x}$  независимо означает H,  $C_1$ - $C_4$ алкил, необязательно замещенный группой галоген или ацил,

$R_{5x}$  означает H,  $C_1$ - $C_4$ алкил или  $C_1$ - $C_4$ алкокси, а

$R_{6x}$  означает  $C_1$ - $C_{20}$ алканоил, замещенный группой циклоалкил; циклоалкил( $C_1$ - $C_{14}$ )алкокси, где циклоалкил необязательно замещен группами галоген,  $C_1$ - $C_4$ алкил и/или  $C_1$ - $C_4$ алкокси; фенил( $C_1$ - $C_{14}$ )алкокси, где фенил необязательно замещен

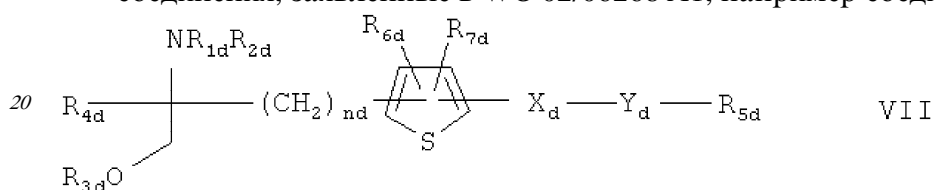
группами галоген,  $C_1$ - $C_4$ алкил и/или  $C_1$ - $C_4$ алкокси,

$R_{6x}$  означает также  $C_4$ - $C_{14}$ алкокси, если  $R_{1x}$  означает  $C_2$ - $C_4$ алкил, замещенный группой OH, или пентилокси или гексилокси, если  $R_{1x}$  означает  $C_1$ - $C_4$ алкил,

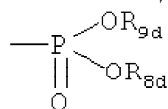
при условии, что  $R_{6x}$  не означает фенилбутиленокси, если  $R_{5x}$  означает H или  $R_{1x}$  означает метил,

или их фармацевтически приемлемые соли или гидраты,

- соединения, заявленные в WO 02/06268 A1, например соединение формулы VII



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



$R_{4d}$  означает  $C_1$ - $C_4$ алкил,

$n_d$  равно целому числу 1-6,

$X_d$  означает этилен, винилен, этинилен, группу формулы  $-D-CH_2-$  (где D означает карбонил,  $-CH(OH)-$ , O, S или N), арил или арил, замещенный одним-тремя заместителями, выбранными из группы а, указанной ниже,

$Y_d$  означает простую связь,  $C_1$ - $C_{10}$ алкилен,  $C_1$ - $C_{10}$ алкилен, замещенный одним-тремя заместителями, выбранными из групп а и b,  $C_1$ - $C_{10}$ алкилен, содержащий в середине или в концевом фрагменте углеродной цепи атомы O или S, или  $C_1$ - $C_{10}$ алкилен, содержащий в середине или в концевом фрагменте углеродной цепи атомы O или S, замещенный одним-тремя заместителями, выбранными из групп а и b,

$R_{5d}$  означает водород,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, арил, гетероциклическую группу,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, замещенный одним-тремя заместителями, выбранными из групп а и b, арил, замещенный одним-тремя заместителями, выбранными из групп а и b, или гетероциклическую группу, замещенную одним-тремя заместителями, выбранными из групп а и b,

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

каждый  $R_{8d}$  и  $R_{9d}$  независимо означает H или  $C_1$ - $C_4$ алкил, необязательно замещенный галогеном, «группа а» включает галоген, (низш.)алкил,

галоген(низш.)алкил, (низш.)алкокси, (низш.)алкилтио, карбоксил, (низш.)алкоксикарбонил, гидроксид, (низш.)алифатический ацил, amino,

моно(низш.)алкиламино, ди( $C_1$ - $C_4$ алкил)амино, ациламино, циано или нитро, а

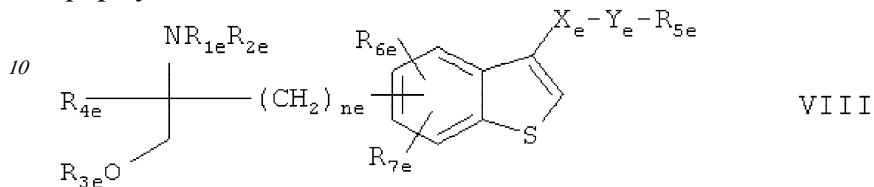
«группа b» включает  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, арил или гетероциклическую группу, каждая

из которых необязательно замещена одним-тремя заместителями, выбранными из группы а,

при условии, если  $R_{5d}$  означает водород, то  $Y_d$  означает простую связь или  $C_1$ - $C_{10}$ алкилен с прямой цепью,

или их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры или гидраты,

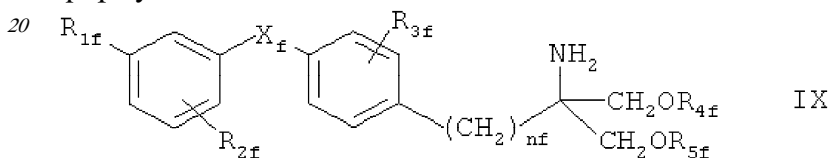
- соединения, заявленные в JP-14316985 (JP 2002316985), например соединение формулы VIII



15 где  $R_{1e}$ ,  $R_{2e}$ ,  $R_{3e}$ ,  $R_{4e}$ ,  $R_{5e}$ ,  $R_{6e}$ ,  $R_{7e}$ ,  $n_e$ ,  $X_e$  и  $Y_e$  имеют значения, указанные в JP-14316985,

или их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры или гидраты,

- соединения, заявленные в WO 03/29184 и WO 03/29205, например соединение формулы IX



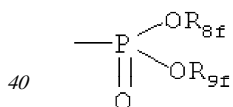
25 где  $X_f$  означает O, S, SO или  $SO_2$

$R_{1f}$  означает галоген, тригалогенметил, OH,  $C_1$ - $C_7$ алкил,  $C_1$ - $C_4$ алкокси, трифторметокси, фенокси, циклогексилметилокси, пиридилметокси, циннамилокси, нафтилметокси, феноксиметил,  $CH_2$ -OH,  $CH_2$ - $CH_2$ -OH,  $C_1$ - $C_4$ алкилтио,  $C_1$ - $C_4$ алкилсульфинил,  $C_1$ - $C_4$ алкилсульфонил, бензилтио, ацетил, нитро или циано, или фенил, фенил( $C_1$ - $C_4$ )алкил или фенил( $C_1$ - $C_4$ )алкокси, где каждая фенильная группа необязательно замещена группами галоген,  $CF_3$ ,  $C_1$ - $C_4$ алкил или  $C_1$ - $C_4$ алкокси,

$R_{2f}$  означает H, галоген, тригалогенметил,  $C_1$ - $C_4$ алкокси,  $C_1$ - $C_7$ алкил, фенетил или бензилокси,

35  $R_{3f}$  означает H, галоген,  $CF_3$ , OH,  $C_1$ - $C_7$ алкил,  $C_1$ - $C_4$ алкокси, бензилокси или  $C_1$ - $C_4$ алкоксиметил,

каждый  $R_{4f}$  и  $R_{5f}$  независимо означает H или остаток формулы



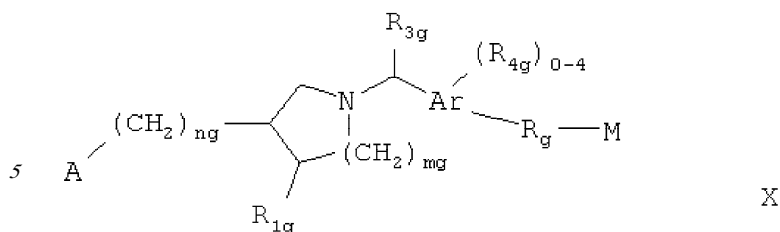
где каждый  $R_{8f}$  и  $R_{9f}$  независимо означает H или  $C_1$ - $C_4$ алкил, необязательно замещенный галогеном, а

$n_f$  равно целому числу 1-4,

45 например, 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенокси)-2-хлорфенил]этил-1,3-пропандиол, 2-амино-2-[4-(бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-1,3-пропандиол, 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенокси)-2-хлорфенил]пропил-1,3-пропандиол или 2-амино-2-[4-(бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]пропил-1,3-пропандиол,

50 или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или гидраты,

- соединения, заявленные в WO 03/062252 A1, например соединение формулы X

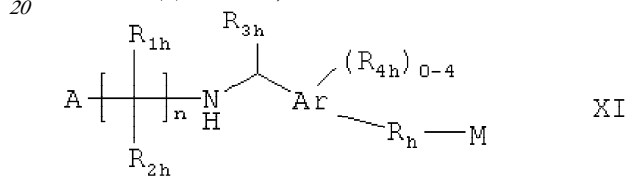


где

Ar означает фенил или нафтил, каждый  $m_g$  и  $n_g$  независимо равен 0 или 1, A выбирают из группы, включающей  $\text{COOH}$ ,  $\text{PO}_3\text{H}_2$ ,  $\text{PO}_2\text{H}$ ,  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{PO}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкил})\text{OH}$  и 1H-тетразол-5-ил, каждый  $\text{R}_{1g}$  и  $\text{R}_{2g}$  независимо означает H, галоген, OH,  $\text{COOH}$  или  $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил, необязательно замещенный галогеном,  $\text{R}_{3g}$  означает H или  $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил, необязательно замещенный галогеном или группой OH, каждый  $\text{R}_{4g}$  независимо означает галоген или необязательно галоген( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )алкил или галоген( $\text{C}_1\text{-C}_3$ )алкокси, а каждый  $\text{R}_g$  и M имеет одно из значений, указанных для соединений B и C соответственно в WO 03/062252 A1,

или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или гидраты,

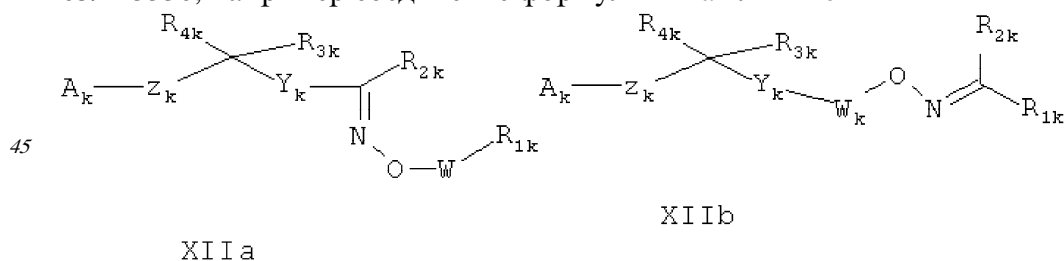
- соединения, заявленные в WO 03/062248 A2, например соединение формулы XI



где Ar означает фенил или нафтил, n равно 2, 3 или 4, A означает  $\text{COOH}$ , 1H-тетразол-5-ил,  $\text{PO}_3\text{H}_2$ ,  $\text{PO}_2\text{H}_2$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$  или  $\text{PO}(\text{R}_{5h})\text{OH}$ , где  $\text{R}_{5h}$  выбирают из группы, включающей  $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил, гидрокси( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )алкил, фенил,  $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{алкокси}$  и  $-\text{CH}(\text{OH})$ -фенил, где указанный фенил или фенильная группа необязательно является замещенной, каждый  $\text{R}_{1h}$  и  $\text{R}_{2h}$  независимо означает H, галоген, OH,  $\text{COOH}$  или необязательно галоген( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )алкил или галогенфенил,  $\text{R}_{3h}$  означает H или  $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил, необязательно замещенный галогеном и/или группой OH, каждый  $\text{R}_{4h}$  независимо означает галоген, OH,  $\text{COOH}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил,  $\text{S}(\text{O})_{0,1}$  или  $2\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкокси,  $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкокси, арил или аралкокси, где алкильные группы необязательно замещены 1-3 галогенами, а каждый  $\text{R}_h$  и M имеет одно из значений, указанных для соединений B и C соответственно в WO 03/062248 A2,

или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или гидраты,

- соединения, заявленные в WO 04/103306 A, WO 05/000833, WO 05/103309 или WO 05/113330, например соединение формулы XIIa или XIIb



где

$\text{A}_k$  означает  $\text{COOR}_{5k}$ ,  $\text{OPO}(\text{OR}_{5k})_2$ ,  $\text{PO}(\text{OR}_{5k})_2$ ,  $\text{SO}_2\text{OR}_{5k}$ ,  $\text{POR}_{5k}\text{OR}_{5k}$  или 1H-тетразол-5-ил,  $\text{R}_{5k}$  означает H или  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил,

$\text{W}_k$  означает химическую связь,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилен или  $\text{C}_2\text{-C}_3$ алкенилен,

$Y_k$  означает  $C_6$ - $C_{10}$ арил или  $C_3$ - $C_9$ гетероарил, необязательно замещенный 1-3 радикалами, выбранными из группы, включающей галоген, OH,  $NO_2$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, галоген( $C_1$ - $C_6$ )алкил или галоген( $C_1$ - $C_6$ )алкокси,

$Z_k$  означает гетероциклическую группу, указанную в WO 04/103306 А, например азетидин,

$R_{1k}$  означает  $C_6$ - $C_{10}$ арил или  $C_3$ - $C_9$ гетероарил, необязательно замещенный группой  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_6$ - $C_{10}$ арил,  $C_6$ - $C_{10}$ арил( $C_1$ - $C_4$ )алкил,  $C_3$ - $C_9$ гетероарил,  $C_3$ - $C_9$ гетероарил( $C_1$ - $C_4$ )алкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил( $C_1$ - $C_4$ )алкил,  $C_3$ - $C_8$ гетероциклоалкил или  $C_3$ - $C_8$ гетероциклоалкил( $C_1$ - $C_4$ )алкил, причем любой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил в составе  $R_{1k}$  замещен 1-5 группами, выбранными из группы, включающей галоген,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси и галоген( $C_1$ - $C_6$ )алкил или галоген( $C_1$ - $C_6$ )алкокси,

$R_{2k}$  означает H,  $C_1$ - $C_6$ алкил, галоген( $C_1$ - $C_6$ )алкил, галоген( $C_2$ - $C_6$ )алкенил или галоген( $C_2$ - $C_6$ )алкинил, а

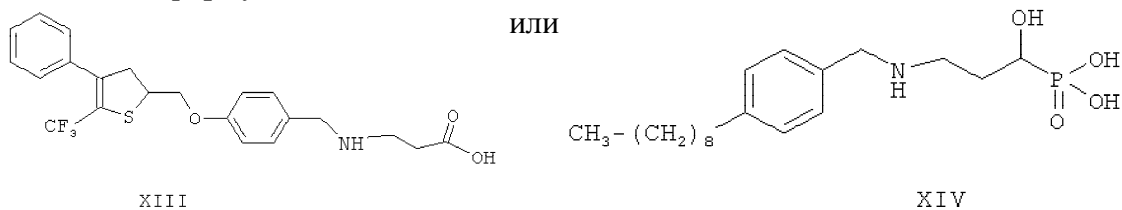
каждый  $R_{3k}$  или  $R_{4k}$  независимо означает H, галоген, OH,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси или галоген( $C_1$ - $C_6$ )алкил или галоген( $C_1$ - $C_6$ )алкокси,

и их N-оксиды или пролекарства,

или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или гидраты.

В другом варианте осуществления изобретения агонист или модулятор рецептора S1P для применения в комбинации по изобретению может быть селективным в отношении рецептора S1P1, например представляет собой соединение, которое обладает селективностью в отношении рецептора S1P1, превышающей селективность в отношении рецептора S1P3 по меньшей мере в 20 раз, например в 100, 500, 1000 или 2000 раз, о чем свидетельствует отношение величины  $EC_{50}$  по связыванию с рецептором S1P1 к величине  $EC_{50}$  по связыванию с рецептором S1P3.

При определении связывания  $^{35}S$ -FTOγS с рецептором S1P1 указанное соединение характеризуется  $EC_{50}$  100 нМ или менее. Типичными агонистами или модуляторами рецептора S1P1 являются, например, соединения, перечисленные в WO 03/061567, содержание которой включено в описание заявки в качестве ссылки, например соединение формулы XIII или XIV



Подразумевается, что, если соединения формул I-XIV содержат один или более асимметрических центров, настоящее изобретение включает различные оптические изомеры, а также рацематы, диастереоизомеры и их смеси. В соединениях формулы III или IVb, где атом углерода, содержащий аминогруппу, является асимметрическим, такой атом углерода предпочтительно находится в R-конфигурации.

Соединения формул I-XIV могут существовать в свободной форме и в форме соли. Примеры фармацевтически приемлемых солей соединений формул I-XIV включают соли неорганических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид и сульфат, и соли органических кислот, такие как ацетат, фумарат, малеат, бензоат, цитрат, малат, метансульфонат и бензолсульфонат, или соли металлов, таких как натрий, калий, кальций и алюминий, соли аминов, таких как триэтиламин, и соли двухосновных аминокислот, таких как лизин. Соединения и соли в составе комбинации по

настоящему изобретению используют в виде гидратов и сольватов.

Указанный выше ацил означает остаток  $R_y\text{-CO-}$ , где  $R_y$  означает  $C_1\text{-C}_6$ алкил,  $C_3\text{-C}_6$ циклоалкил, фенил или фенил( $C_1\text{-C}_4$ )алкил. Если не указано иное, алкил, алкокси, алкенил или алкинил содержит прямую или разветвленную цепь.

Арил означает фенил или нафтил, предпочтительно фенил.

Если в соединениях формулы I углеродная цепь в составе  $R_1$  является замещенной, то предпочтительными заместителями являются галоген, нитро, amino, гидроксид или карбокси. Если углеродная цепь прервана необязательно замещенным фениленом, то такая углеродная цепь предпочтительно является незамещенной. Если фенилен является замещенным, то предпочтительными заместителями являются галоген, нитро, amino, метокси, гидроксид или карбокси.

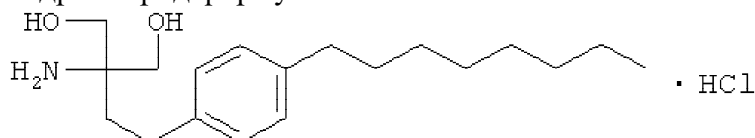
Предпочтительны соединения формулы I, в которых  $R_1$  означает  $C_{13}\text{-C}_{20}$ алкил, необязательно замещенный группой нитро, галоген, amino, гидроксид или карбокси, и более предпочтительны соединения, в которых  $R_1$  означает фенилалкил, замещенный  $C_6\text{-C}_{14}$ алкилом, необязательно замещенным галогеном, а алкильный остаток означает  $C_1\text{-C}_6$ алкил, необязательно замещенный группой гидроксид. Более предпочтительно  $R_1$  означает фенил( $C_1\text{-C}_6$ )алкил, где фенил замещен  $C_6\text{-C}_{14}$ алкилом с прямой или разветвленной, предпочтительно с прямой цепью.  $C_6\text{-C}_{14}$ алкил может находиться в орто-, мета- или в пара-положении, предпочтительно в пара-положении.

Предпочтительно каждый  $R_2\text{-R}_5$  означает H.

В вышеуказанной формуле VII "гетероциклическая группа" означает 5-7-членную гетероциклическую группу, содержащую 1-3 гетероатома, выбранных из S, O и N.

Примеры таких гетероциклических групп включают гетероарильные группы, указанные выше, и гетероциклические соединения, соответствующие частично или полностью гидрированным гетероарильным группам, например фурил, тиенил, пирролил, азепинил, пирозолил, 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. Предпочтительные гетероциклические группы представляют собой 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. Более 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 (соединение A), например гидрохлорид формулы



Предпочтительно соединение формулы II, в котором каждый  $R'_2\text{-R}'_5$  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 (соединение B), например гидрохлорид.

Предпочтительно соединение формулы III, в котором W означает  $\text{CH}_3$ , каждый  $R''_1\text{-R}''_3$  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 (соединение С), например гидрохлорид. Более предпочтителен R-энантиомер.

Предпочтительным соединением формулы IVa является FTY720-фосфат ( $R_{2a}$  означает Н,  $R_{3a}$  означает ОН,  $X_a$  означает О,  $R_{1a}$  и  $R_{1b}$  означают ОН).

Предпочтительным соединением формулы IVb является соединение С-фосфат ( $R_{2a}$  означает Н,  $R_{3b}$  означает ОН,  $X_a$  означает О,  $R_{1a}$  и  $R_{1b}$  означают ОН,  $Y_a$  означает О, а  $R_{4a}$  означает гептил). Предпочтительным соединением формулы V является

соединение В-фосфат.

Предпочтительным соединением формулы V является моно-(R)-2-амино-2-метил-4-(4-пентилоксифенил)бутиловый эфир фосфорной кислоты.

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

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

В настоящем изобретении предлагается применение модулятора или агониста рецептора S1P для получения лекарственного средства, причем указанное лекарственное средство вводят по следующему курсу лечения: в течение первых 3-6 сут, предпочтительно 4 или 5 сут, наиболее предпочтительно 4 сут доза указанного модулятора или агониста рецептора S1P повышается таким образом, что в итоге указанный модулятор или агонист рецептора S1P вводят в дозе, которая в R раз превышает стандартную суточную дозу, а затем лечение продолжают при введении стандартной или пониженной суточной дозы указанного модулятора или агониста рецептора S1P.

Предпочтительные лекарственные средства включают лекарственное средство для пациентов с трансплантатом, обеспечивающее высокий коэффициент выживаемости, прежде всего высокий коэффициент выживаемости аллотрансплантата в случае трансплантата почек, сердца, легких или печени, или для пациентов, страдающих от аутоиммунных заболеваний, например рассеянного склероза, лупус-нефрита, ревматоидного артрита, воспалительных заболеваний кишечника или псориаза.

В связи с обычно продолжительным введением лекарственного средства стандартная суточная доза (называемая также поддерживающая доза) означает дозу модулятора или агониста рецептора S1P, необходимую для обеспечения минимального стабильного уровня лекарственного средства или его активного метаболита (метаболитов) в крови пациента, что в свою очередь обеспечивает эффективное лечение. Указанная доза зависит от фактора накопления (R). Уровень в крови означает концентрацию лекарственного средства в любой момент времени. Минимальный стабильный уровень в крови соответствует уровню перед введением очередной дозы. Стабильный уровень означает, что минимальный уровень или уровень в крови стабильны по времени. Стабильные минимальные уровни в крови можно определить, например, отбирая образцы крови перед введением дозы в любое время после трех месяцев. Фактор накопления (R) рассчитывают по отношению стабильного уровня и минимального стабильного уровня непосредственно перед введением второй дозы.

Предпочтительно дозу модулятора или агониста рецептора S1P в течение первых 3-6 дней лечения увеличивают поэтапно. Затем лечение продолжают по курсу поддерживающей терапии при введении стандартной суточной дозы или более низкой

суточной дозы. Если лечение продолжают при введении более низкой суточной дозы, то такая доза составляет, например, приблизительно от 1/50 до 1/2, предпочтительно от 1/50 до 1/10 стандартной суточной дозы модулятора или агониста рецептора S1P.

Предпочтительно общая доза указанного модулятора или агониста рецептора S1P в течение первых 3-6 сут, предпочтительно 4 или 5 сут, наиболее предпочтительно 4 сут лечения увеличивается от 3 до 21 раз, более предпочтительно от 4 до 12 раз, прежде всего приблизительно в 10 раз по сравнению со стандартной суточной дозой указанного модулятора или агониста рецептора S1P. Например, нагрузочная доза может составлять 1, 1,5-2, 2-3, и 3-4 стандартные суточные дозы на 1, 2, 3 и 4 сут соответственно.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения максимальная нагрузочная доза на последние сутки нагрузочного курса лечения, например, на 4 сут, в 4 раза превышает поддерживающую дозу модулятора или агониста рецептора S1P. На 1, 2 и 3 сут нагрузочной схемы вводимая доза составляет, например, приблизительно 1/4, 1/2 и 3/4 от максимальной введенной дозы модулятора или агониста рецептора S1P.

Более предпочтительная доза модулятора или агониста рецептора S1P, например предпочтительного модулятора рецептора S1P FTY720, составляет, например, 2-5, 5-10, 10-15 и 15-20 мг, например, по курсу лечения 2,5 мг/5 мг/7,5 мг/10 мг или 5 мг/10 мг/15 мг/20 мг соответственно, в течение первых 4 сут. Затем лечение продолжается по курсу поддерживающей терапии, например, при введении суточной дозы 2,5 мг или 5 мг, или более низкой суточной дозы, например от 0,1 до 0,5 мг.

В другом предпочтительном варианте изобретения предпочтительный нагрузочный курс лечения агонистом или модулятором рецептора S1P, например предпочтительным модулятором рецептора S1P FTY720, включает введение, например, 0,5 мг/1 мг/1,5 мг/2 мг в течение первых 4 сут. Затем лечение продолжается по курсу поддерживающей терапии, например, при введении суточной дозы 0,5 мг.

В серии других специальных или альтернативных вариантов в настоящем изобретении также предлагаются:

1.1. Применение модулятора или агониста рецептора S1P, например, FTY720 для получения лекарственного средства, причем указанное лекарственное средство вводят субъекту по курсу лечения, который обеспечивает достижение постоянного уровня модулятора или агониста рецептора S1P в крови менее чем за неделю.

Достижимый постоянный уровень обеспечивает подавление иммунной системы субъекта в достаточной степени, например при этом не наблюдается признаков или симптомов острого отторжения трансплантата или рецидива или ремиссии аутоиммунного заболевания. В течение первых 3-6 сут, предпочтительно 4 или 5 сут, наиболее предпочтительно 4 сут лечения суточную дозу модулятора или агониста рецептора S1P повышают поэтапно в 3-21 раз по сравнению со стандартной суточной дозой указанного модулятора или агониста рецептора S1P, а затем лечение продолжают с использованием стандартной суточной дозы указанного модулятора или агониста рецептора S1P.

1.2. Применение модулятора или агониста рецептора S1P, например, FTY720 для получения лекарственного средства, причем указанное лекарственное средство вводят субъекту по курсу лечения, который обеспечивает достижение постоянного уровня модулятора или агониста рецептора S1P в крови менее чем за неделю, а затем лечение продолжают с использованием дозы ниже стандартной суточной дозы.

1.3. Применение модулятора или агониста рецептора S1P, например, FTY720 для

получения лекарственного средства, причем указанное лекарственное средство вводят субъекту по следующему курсу: в течение первых 4 сут доза модулятора или агониста рецептора S1P в 1, 1,5-2, 2-3 и 3-4 раз превышает стандартную суточную дозу соответственно, а затем лечение продолжают с использованием стандартной суточной дозы указанного модулятора или агониста рецептора S1P или более низкой суточной дозы.

1.4. Применение модулятора или агониста рецептора S1P, например, FTY720 для получения лекарственного средства, причем указанное лекарственное средство вводят субъекту по следующему курсу: в течение первых 4 сут доза модулятора или агониста рецептора S1P составляет 1/4, 1/2 и 3/4 от максимальной суточной дозы модулятора или агониста рецептора S1P соответственно, затем вводят дозу в 4 раза выше поддерживающей дозы и лечение продолжают с использованием поддерживающей дозы или необязательно более низкой суточной дозы указанного модулятора или агониста рецептора S1P.

1.5. Применение модулятора или агониста рецептора S1P, например, FTY720 для получения лекарственного средства, причем указанное лекарственное средство вводят субъекту по следующему курсу: в течение первых 3-6 сут, предпочтительно 4 или 5 сут, наиболее предпочтительно 4 сут дозу модулятора или агониста рецептора S1P повышают и фактически вводят дозу в R раз выше стандартной суточной дозы указанного модулятора или агониста рецептора S1P, а затем лечение продолжают с использованием стандартной суточной дозы указанного модулятора или агониста рецептора S1P или более низкой суточной дозы.

1.6. Применение модулятора или агониста рецептора S1P, например, FTY720 для получения лекарственного средства, причем указанное лекарственное средство вводят после курса насыщения в суточной дозе, которая ниже стандартной суточной дозы.

1.7. Применение FTY720 для получения лекарственного средства, причем указанное лекарственное средство вводится после курса насыщения в суточной дозе от 0,1 до 0,5 мг.

2. Способ подавления отторжения трансплантата или лечения аутоиммунного заболевания у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение субъекту модулятора или агониста рецептора S1P, например, FTY720 в фармацевтически эффективном количестве, которое обеспечивает достижение постоянного уровня модулятора или агониста рецептора S1P в крови субъекта в течение менее недели. Затем лечение продолжают с использованием стандартной суточной дозы указанного модулятора или агониста рецептора S1P или более низкой суточной дозы.

2.1. Способ достижения постоянного уровня модулятора или агониста рецептора S1P в крови у субъекта в течение менее недели, включающий введение в течение первых 3-6 сут, предпочтительно 4 или 5 сут, наиболее предпочтительно 4 сут суточной дозы, в 3-21 раз превышающей стандартную суточную дозу указанного модулятора или агониста рецептора S1P.

2.2. Улучшение способа лечения модулятором или агонистом рецептора S1P, например, FTY720, которое заключается в том, что модулятор или агонист рецептора S1P вводят по следующему курсу: в течение первых 3-6 сут, предпочтительно 4 или 5 сут, наиболее предпочтительно 4 сут дозу повышают и фактически вводят дозу, в R раз превышающую стандартную суточную дозу. Затем лечение продолжают с использованием стандартной эффективной суточной дозы или более низкой суточной дозы.



2.3. Способ, обеспечивающий продолжительные сроки выживания трансплантата у субъекта, при котором модулятор или агонист рецептора S1P вводится по следующему курсу: в течение первых 3-6 сут, предпочтительно 4 или 5 сут, наиболее предпочтительно 4 сут дозу повышают поэтапно и фактически вводят дозу, в R раз

2.4. Способ подавления отторжения трансплантата у субъекта или лечения аутоиммунного заболевания у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение субъекту после нагрузочного курса модулятора или агониста рецептора S1P, например, FTY720 в суточной дозе, которая ниже стандартной суточной дозы.

2.5. Способ лечения аутоиммунного заболевания у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение субъекту после нагрузочного курса суточной дозы FTY720 приблизительно от 0,1 до 0,5 мг.

3. Набор, содержащий суточные лекарственные формы модулятора или агониста рецептора S1P, например, FTY720, содержащие различные суточные дозы, причем суточную дозу указанного модулятора или агониста рецептора S1P в первые 3-6 сут, предпочтительно 4 или 5 сут, более предпочтительно 4 сут поэтапно увеличивают таким образом, чтобы общее количество, присутствующее в суточной дозе, соответствовало R-кратной стандартной суточной дозе указанного модулятора или агониста рецептора S1P для указанного начального периода времени.

3.1. Набор, содержащий суточные лекарственные формы модулятора или агониста рецептора S1P, например, FTY720, содержащие различные суточные дозы, причем суточная доза указанного модулятора или агониста рецептора S1P в первые 4 сут лечения составляет 1, 1,5-2, 2-3 и 3-4 стандартные суточные дозы соответственно. Кроме того, набор может включать упаковки стандартной суточной лекарственной формы модулятора или агониста рецептора S1P, например, FTY720 или упаковки, содержащие низкие суточные дозы для последующего введения. Набор также содержит инструкцию по применению.

3.2. Набор, содержащий суточные лекарственные формы модулятора или агониста рецептора S1P, например, FTY720, содержащие различные суточные дозы, причем суточная доза указанного модулятора или агониста рецептора S1P в первые 4 сут лечения составляет 1/4, 1/2 и 3/4 максимальной вводимой суточной дозы модулятора или агониста рецептора S1P и в 4 раза выше поддерживающей дозы модулятора или агониста рецептора S1P соответственно. Кроме того, набор может включать упаковки стандартных лекарственных форм модулятора или агониста рецептора S1P, например, FTY720 или упаковки, содержащие более низкие суточные дозы для последующего введения. Набор также содержит инструкцию по применению.

Нагрузочный курс модулятора или агониста рецептора S1P, который используют для лечения субъекта по изобретению, назначается либо в течение первых 3-6 сут после трансплантации, или такой курс лечения можно даже назначать до проведения пересадки органа, или в самом начале лечения аутоиммунного заболевания, или после перерыва лечения модулятором или агонистом рецептора S1P.

Эффективность курса лечения с использованием модулятора или агониста рецептора S1P при лечении заболеваний и состояний, указанных выше, можно продемонстрировать на стандартных моделях животных или при клинических испытаниях, например, как описано ниже.

Две фазы испытаний нагрузочного курса лечения

Начальная базовая линия (день - 2): в день -2 субъекты прибывают в исследовательский центр по меньшей мере за 12 ч до введения лекарственного средства с целью контроля критериев включения/исключения (в группу испытаний) и определения исходных параметров (базовой линии).

Прием плацебо (день -1): в день -1 субъекты получают однократно дозу плацебо FTY720.

Лечение FTY720 (дни 1-7): все субъекты получают FTY720 один раз в день в течение 7 последующих дней, по следующей схеме.

День 1: субъекты получают однократно 5 мг FTY720, причем пероральную дозу вводят точно в то время, в которое вводили дозу в день (-1).

Дни 2-4: субъекты получают однократно 10 мг FTY720 в виде пероральной дозы в день 2, однократно 15 мг FTY720 в виде пероральной дозы в день 3 и однократно 20 мг FTY720 в виде пероральной дозы в день 4 для достижения стабильной концентрации FTY720, обычно наблюдаемой у пациентов при продолжительном введении FTY720 в дозе 5 мг четыре раза в день.

Дни 5-7: субъекты получают однократно 5 мг FTY720 в виде пероральной дозы 1 раз в день.

При испытании многократной дозы фармакокинетические, фармакодинамические параметры и безопасность определяли через определенные промежутки времени. Субъекты покидали исследовательский центр приблизительно через 24 ч после последнего введения лекарственного средства в день 7 после завершения обследования на безопасность (т.е. в день 8).

Исследуемые соединения, среды и методики

Уровень FTY720 определяли в цельной крови методом ЖХ/МС/МС (LLOQ=0,080 нг/мл)

Определение фармакокинетических параметров

Некомпартиментализационный анализ с целью определения значений  $t_{\text{макс}}$ ,  $C_{\text{макс}}$  AUC(0-24) в день 1. Пиковые и минимальные стабильные концентрации суммировали в течение 2-7 дней для оценки накопления лекарственного средства и стабильного уровня.

Определение лимфоцитов

Образцы крови для количественного анализа лимфоцитов отбирали при определении базовой линии (в день -2), в день 1 (через 6 ч после введения дозы), в день 3 (перед введением дозы), в день 5 (перед введением дозы) и в день 7 (перед введением дозы).

Образцы использовали для определения фармакодинамических параметров.

Вышеуказанную методику можно повторить, а затем лечить пациентов в день 5 и в следующие дни введением поддерживающей дозы 0,5 мг/кг. Пациенты характеризуются более низким стабильным уровнем.

Вышеуказанную методику можно повторить, а затем лечить по следующему нагрузочному курсу:

1. День 1: субъекты получают однократно 2,5 мг FTY720 в виде пероральной дозы, причем дозу вводят точно в то время, в которое вводили дозу в день (-1).

Дни 2-4: субъекты получают однократно 5 мг FTY720 в виде пероральной дозы в день 2, однократно 7,5 мг FTY720 в виде пероральной дозы в день 3, и однократно 10 мг FTY720 в виде пероральной дозы в день 4 для достижения стабильной концентрации FTY720, обычно наблюдаемой у пациентов при продолжительном введении FTY720 в дозе 2,5 мг четыре раза в день.

Дни 5-7 и далее: субъекты получают однократно 2,5 мг FTY720 в виде пероральной дозы 1 раз в день.

2. День 1: субъекты получают однократно 1,25 мг FTY720 в виде пероральной дозы, причем дозу вводят точно в то время, в которое вводили дозу в день (-1).

Дни 2-4: субъект получает однократно 2,5 мг FTY720 в виде пероральной дозы в день 2, однократно 3,75 мг FTY720 в виде пероральной дозы в день 3, и однократно 5 мг FTY720 в виде пероральной дозы в день 4, для достижения стабильной концентрации FTY720, обычно наблюдаемой у пациентов при продолжительном введении FTY720 в дозе 1,25 мг четыре раза в день.

Дни 5-7 и далее: субъекты получают однократно 1,25 мг FTY720 в виде пероральной дозы 1 раз в день.

#### Формула изобретения

1. Применение 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли (FTY720) для лечения аутоиммунной болезни или расстройства, где доза FTY720 в течение начального периода 4 сут составляет 0,5 мг/1 мг/1,5 мг/2 мг соответственно, а затем лечение продолжают суточной дозой, равной 0,5 мг.

2. Применение по п.1, где поддерживающую терапию осуществляют суточной дозой 0,5 мг.

3. Применение по п.1, где 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диол находится в форме гидрохлорида.

4. Набор, содержащий суточные единицы лекарственных форм 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли (FTY720) варьирующих суточных доз, для лечения аутоиммунной болезни или расстройства, где указанными суточными дозами являются 0,5 мг/1 мг/1,5 мг/2 мг.

5. Набор по п.4, где 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диол находится в форме гидрохлорида.