РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 498 796** (13) **C2**

(51) МПК
A61K 31/137 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2009144846/15, 01.05.2008**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
01.05.2008

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
04.05.2007 US 60/915,985

(43) Дата публикации заявки: **10.08.2012** Бюл. № 22

(45) Опубликовано: **20.11.2013** Бюл. № 32

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 2005/025553 A2, 24.03.2005. JOPE RS et al. Glycogen synthase kinase-3 (GSK3) in psychiatric diseases and therapeutic interventions. Curr. Drug Targets. 2006 Nov; 7 (11): 1421-1434 [найдено 2012-12-17] (Найдено из базы данных PMC ncbi.nlm.nih.gov/PMC) §CREB and BDNF. JELINSKY SE et al. Factors associated with depression in patients referred** (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **04.12.2009**

(86) Заявка PCT:
EP 2008/055405 (01.05.2008)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2008/135522 (13.11.2008)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег. № 517

(72) Автор(ы):
БАРДЕ Ив-Ален (CH),
БИЛБЕ Грейм (CH),
ДЕОГРАСИАС Рубен (CH),
КУН Райнер Р. (CH),
МАТСУМОТО Томоя (CH),
МИР Анис Хусро (FR),
ШУБАРТ Анна Свеня (CH)

(73) Патентообладатель(и):
НОВАРТИС АГ (CH)

(54) ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОДУЛЯТОРА РЕЦЕПТОРА S1P

(57) Реферат:

Предложены способ предотвращения, подавления или лечения депрессивного расстройства, ассоциированного с рассеянным склерозом, состоящий из введения терапевтически эффективного количества модулятора рецептора S1P, выбранного из 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола, в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, и FTY720-фосфата, и применение вышеперечисленных соединений для изготовления лекарственного препарата того же назначения. Показано улучшение самочувствия пациентов с рецидивирующим рассеянным склерозом, возвратно-ремиттирующим или вторично-

RU 2498796 C2

RU 2498796 C2

прогрессивным. 2 н. и 3 з.п. ф-лы, 6 ил.

(56) (продолжение):
to headache specialists. Neurology. 2007 Feb 13; 68(7): 489-95 Реферат [онлайн] [найдено 2012-12-18] (Найдено из базы данных PubMed PMID: 17296914). BAYES M. Gateways to clinical trials. Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. 2007 Mar; 29(2): 153-73 Реферат [онлайн] [найдено 2012-12-18] (Найдено из базы данных PubMed PMID: 8883822). ROUILLON F. et al. [Pharmaco-epidemiologic study of the use of anti depressant drugs in the general population]. Encephale. 1996 May; 22 Spec No 1: 39-48 Реферат [онлайн] [найдено 2012-12-18] (Найдено из базы данных PubMed PMID:8767026). WO 03/029205 A1, 10.04.2003. WO 2004/103306 A2, 02.12.2004. WO 03/062252 A1, 31.07.2003. ИВАНОВ С.В. Дулксетин в терапии депрессивных состояний // Психотерапия и психофармакология. - 2005, том 07, №1 [онлайн] [найдено 2012-12-18] (Найдено из интернета: URL<old.consilium-medicum.com/media/psycho/05_01/32.shtml).

RU 2498796 C2

RU 2498796 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 498 796** (13) **C2**

(51) Int. Cl.
A61K 31/137 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2009144846/15, 01.05.2008**

(24) Effective date for property rights:
01.05.2008

Priority:
(30) Convention priority:
04.05.2007 US 60/915,985

(43) Application published: **10.08.2012** Bull. 22

(45) Date of publication: **20.11.2013 Bull. 32**

(85) Commencement of national phase: **04.12.2009**

(86) PCT application:
EP 2008/055405 (01.05.2008)

(87) PCT publication:
WO 2008/135522 (13.11.2008)

Mail address:
129090, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3, OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj, reg. № 517

(72) Inventor(s):
BARDE Iv-Alen (CH),
BILBE Grejm (CH),
DEOGRASIAS Ruben (CH),
KUN Rajner R. (CH),
MATSUMOTO Tomoja (CH),
MIR Anis Khusro (FR),
ShUBART Anna Svenja (CH)

(73) Proprietor(s):
NOVARTIS AG (CH)

RU 2498796 C2

(54) USING SIP RECEPTOR MODULATOR

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceutics.

SUBSTANCE: there are presented a method for preventing, suppressing or treating a depressive disorder associated with multiple sclerosis, involving administering a therapeutically effective amount of a S1P receptor modulator specified in 2-amino-2-[2-(4-octylphenyl)ethyl]propane-1,3-diol in the free form or in the form of a pharmaceutically acceptable salt, and FTY720-phosphate and using the above compounds for preparing a drug preparation for the same application.

EFFECT: patient's health improvement in recurrent multiple sclerosis, either relapsing-remitting, or secondary-progressive has been shown.

5 cl, 6 dwg

RU 2498796 C2

Настоящее изобретение относится к использованию модулятора рецептора S1P для лечения или предотвращения заболевания или патологического состояния, зависящего от экспрессии нейротрофического фактора головного мозга (НФГМ).

Один из нейротрофических факторов, нейротрофический фактор головного мозга (здесь и далее часто называемый НФГМ), является белком, синтезируемым клетками-мишенями или нервными клетками, глиальными клетками и шванновскими клетками в живом организме, и проявляет активность, направленную на выживание и дифференциацию нервных клеток.

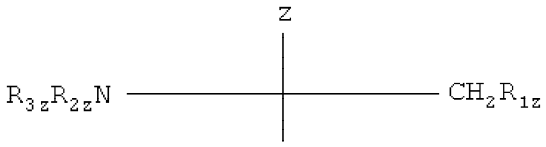
Авторами было с удивлением обнаружено, что модуляторы рецептора S1P могут индуцировать производство НФГМ.

НФГМ известен как терапевтический агент для лечения нейродегенеративных заболеваний (напр., БАС) или диабетической периферической невропатии. НФГМ также известен как терапевтический агент для лечения сахарного диабета.

Таким образом, посредством индуцирования производства НФГМ (или стимуляции экспрессии НФГМ) модуляторы рецептора S1P могут быть использованы для лечения патологических состояний, на которые НФГМ оказывает влияние, т.е. состояний, которые могут лечиться, замедляться или предотвращаться повышенной экспрессией НФГМ.

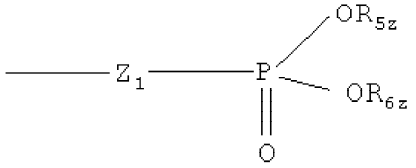
Модуляторы рецептора S1P, как правило, являются аналогами сфингозина, такими как 2-замещенный 2-амино-пропан-1,3-диол или производные 2-амино-пропанола, напр., соединение, включающее группу по формуле Y.

Сфингозин-1 фосфат (здесь и далее называемый «S1P») представляет собой липид сыворотки крови естественного происхождения. В настоящее время существует восемь известных рецепторов S1P, а именно рецепторы от S1P1 до S1P8. Модуляторы рецептора S1P, как правило, являются аналогами сфингозина, такими как 2-замещенный 2-амино- пропан-1,3-диол или производные 2-амино-пропанола, напр., соединение, включающее группу по формуле Y



(Y)

где Z представляет собой H, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, фенил, фенил, замещенный OH, C_{1-6}алкил, замещенный 1-3 заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C_{3-8}циклоалкил, фенил и фенил, замещенный OH, или CH_2-R_{4z}, где R_{4z} является OH, ацилокси или радикалом формулы (а)



(a)

где Z_1 представляет собой прямую связь или O, предпочтительно O;

каждый из R_{5z} и R_{6z}, независимо, представляет собой H или C_{1-4}алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 атомами галогена;

R_{1z} представляет собой OH, ацилокси или радикал по формуле (а); а каждый из R_{2z} и R_{3z} независимо представляет собой H, C_{1-4}алкил или ацил.

Группа по формуле Y является функциональной группой, присоединенной в качестве концевой группы к фрагменту, который может быть гидрофильным или липофильным, и может включать один или более алифатический, алициклический,

ароматический и (или) гетероциклический остаток, до такой степени, чтобы получаемая в результате молекула, в которой по меньшей мере один из Z и R_{1z} является или включает в себя радикал по формуле (a), выступала агонистом одного или более рецепторов сфингозин-1-фосфата.

Модуляторами рецептора S1P являются соединения, которые выступают в качестве агонистов одного или более рецепторов сфингозин-1-фосфата, например, от S1P1 до S1P8. Присоединение агониста к рецептору S1P может привести, например, к диссоциации внутриклеточных гетеротримерных G-белков на Gα-ГТФ и Gβγ-ГТФ и (или) усиленному фосфорилированию рецепторов, оккупированных агонистами, и активации нисходящего сигнального пути/киназ.

Аффинность связывания модуляторов рецептора S1P с отдельными рецепторами S1P человека может быть определена следующим исследованием:

Модуляторное действие рецептора S1P соединений проверено на рецепторах S1P человека: $S1P_1$, $S1P_2$, $S1P_3$, $S1P_4$ и $S1P_5$. Функциональную активацию рецептора оценивали путем количественной оценки индуцированного соединением связывания ГТФ [γ-^{35}S] с мембранным белком, полученным из трансфицированных клеток CHO или RH7777, стабильно экспрессирующих соответствующий рецептор S1P человека. В качестве технологии анализа использовали SPA (бесконтактный сцинтилляционный анализ). Коротко говоря, диметилсульфоксидный раствор соединений последовательно разбавляли и добавляли к иммобилизованным микроносителями SPA (Amersham-Pharmacia) рецепторам S1P, экспрессирующим мембранный белок (10-20 мкг/лунку) в присутствии 50 мм Hepes, 100 мм NaCl, 10 мм $MgCl_2$, 10 мкм ГДФ, 0,1% обезжиренного БСА и 0,2 нм ГТФ [γ-^{35}S] (1200 Ки/ммоль). После инкубации в 96-луночном микропланшете при комнатной температуре в течение 120 минут несвязанные ГТФ [γ-^{35}S] отделяли центрифугированием. Свечение микроносителей SPA, обусловленное связанными с мембраной ГТФ [γ-^{35}S], считывали с использованием сцинтилляционного счетчика для микропланшетов TOPCount (Packard). Расчет EC_{50} производили методом расчета нелинейной кривой регрессии. В данном исследовании модуляторы рецептора S1P предпочтительно обладают аффинностью связывания с рецептором S1P<50 нм.

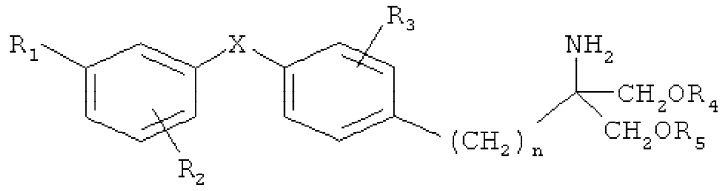
Предпочтительными модуляторами рецептора S1P являются, например, соединения, которые, наряду с их свойствами связывания с S1P, обладают свойствами ускорения хоминга лимфоцитов, т.е. соединения, которые вызывают лимфопению, являющуюся результатом перераспределения лимфоцитов, предпочтительно обратимую, из кровотока во вторичные лимфоидные ткани, без общего подавления иммунного ответа. Наивные клетки отделяли; CD4 и CD8 Т-клетки и В-клетки из кровотока стимулировали мигрировать в лимфатические узлы (ЛУ) и пейеровы бляшки (ПБ).

Свойство хоминга лимфоцитов может быть измерено следующим тестом снижения количества лимфоцитов крови:

Модулятор рецептора S1P или наполнитель вводили крысам перорально через зонд. Кровь из хвоста для гематологического мониторинга брали на -1-й день для получения индивидуальных базовых значений, а также через 2, 6, 24, 48 и 72 часа после введения. В данном исследовании агонист или модулятор рецептора S1P уменьшает количество лимфоцитов периферической крови, напр., на 50%, при введении в дозе, например, <20 мг/кг.

Примерами соответствующих модуляторов рецептора S1P являются, например:

амино-спиртовые соединения формулы I



I

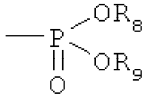
где X является O, S, SO или SO_2;

R_1 представляет собой галоген, тригалометил, OH, C_{1-7}алкил, C_{1-4}алкокси, трифторметокси, фенокси, циклогексилметилокси, пиридилметокси, циннамилокси, нафтилметокси, феноксиметил, CH_2-OH, CH_2-CH_2-OH, C_{1-4}алкилтио, C_{1-4}алкилсульфинил, C_{1-4}алкилсульфонил, бензилтио, ацетил, нитро или циано, или фенил, фенилC_{1-4}алкил или фенил-C_{1-4}алкокси, при этом каждая его фенильная группа является необязательно замещенной галогеном, CF_3, C_{1-4}далкилом или C_{1-4}алкокси;

R_2 представляет собой H, галоген, тригалометил, C_{1-4}алкокси, C_{1-7}алкил, фенетил или бензилокси;

R_3 представляет собой H, галоген, CF_3, OH, C_{1-7}алкил, C_{1-4}алкокси, бензилокси, фенил или C_{1-4}алкоксиметил;

каждый из R_4 и R_5 независимо представляет собой H или радикал формулы (а)



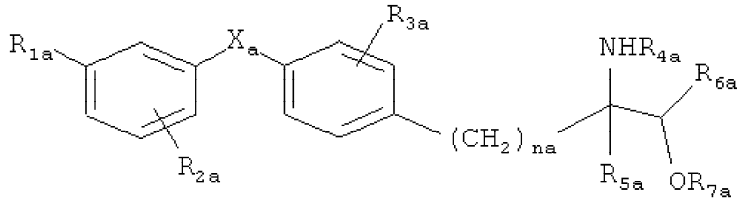
(а)

где каждый из R_8 и R_9 независимо представляет собой H или C_{1-4}алкил, необязательно замещенный галогеном; и

n является целым числом от 1 до 4;

или их фармацевтически приемлемую соль;

или соединение по формуле II



I

I I

где

R_{1a} представляет собой галоген, тригалометил, C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкилтио, C_{1-4}алкилсульфинил, C_{1-4}алкил-сульфонил, аралкил, необязательно замещенный фенокси или аралкилокси;

R_{2a} представляет собой H, галоген, тригалометил, C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, аралкил или аралкилокси;

R_{3a} представляет собой H, галоген, CF_3, C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкилтио или бензилокси;

R_{4a} представляет собой H, C_{1-4}алкил, фенил, необязательно замещенный бензил или бензоил, или низший алифатический C_{1-5}ацил;

R_{5a} представляет собой H, моногалометил, C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкокси-метил, C_{1-4}алкил-тиометил, гидроксиэтил, гидроксипропил, фенил, аралкил, C_{2-4}алкенил или -алкинил;

R_{6a} представляет собой H или C_{1-4}алкил;

R_{7a} представляет собой H, C_{1-4}алкил или радикал формулы (а), как описано выше,

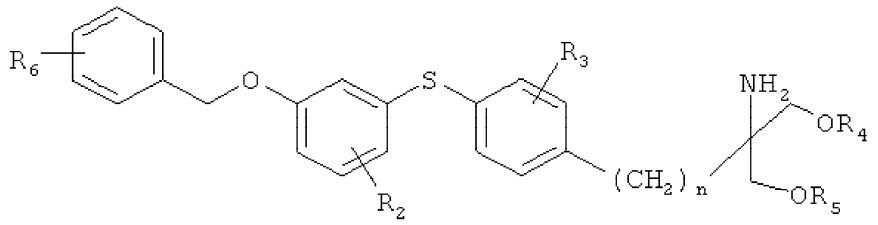
X_a представляет собой O, S, SO или SO_2; и

n_a является целым числом от 1 до 4;

или их фармацевтически приемлемую соль.

В отношении соединений формул (I) и (II) термин «галоген» охватывает фтор, хлор, бром и йод. Термин «тригалометильная группа» охватывает трифторметил и трихлорметил. «C_{1-7} алкил» охватывает линейный или разветвленный алкил, например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, t-бутил, пентил, гексил или гептил. Фраза «замещенная или незамещенная группа фенокси» охватывает те элементы, которые имеют в каком-либо месте своего бензольного кольца атом галогена, такого как фтор, хлор, бром, йод, трифторметил, C_{1-4}алкил или C_{1-4}алкокси. Термин «аралкильная группа», например в выражениях «аралкильная группа» или «группа аралкилокси», включает бензил, дифенилметил, фенэтил и фенилпропил. Любой алкильный фрагмент в том виде, в каком он присутствует в «C_{1-4}алкокси», «C_{1-4}алкилтио», «C_{1-4}алкилсульфиниле» или «C_{1-4}алкилсульфониле», включает линейный или разветвленный C_{1-4}алкил, например, метил, этил, пропил, изопропил или бутил. Фраза «замещенная или незамещенная аралкильная группа» охватывает те элементы, которые имеют в каком-либо месте своего бензольного кольца атом галогена, такого как фтор, хлор, бром, йод, трифторметил, низший алкил с 1-4 атомами углерода или низший алкокси с 1-4 атомами углерода.

Другими соединениями формулы I являются соединения формулы Ia



(Ia)

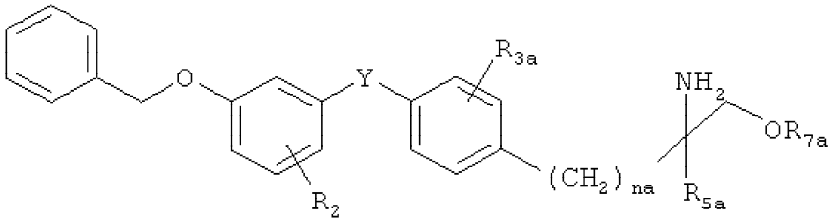
где

R_2, R_3, R_4, R_5 и n являются такими, как описано выше; и

R_6 представляет собой водород, галоген, C_{1-7}алкил, C_{1-4}алкокси или трифторметил.

Другими предпочтительными воплощениями соединения формулы (Ia) являются такие соединения, где R_3 представляет собой хлор, напр., 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]-2-этил-пропан-1,3-диол, 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенокси)-2-хлорфенил]пропил-1,3-пропан-диол или 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]пропил-1,3-пропан-диол или их фармацевтические соли, или гидраты и их соответствующие фосфатные производные. Также примером может служить фосфорной кислоты моно-2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропил] сложный эфир. Фосфорной кислоты моно-2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропил] сложный эфир может быть приготовлен энантиомерно чистым по методике, описанной в WO 2005/021503.

Другими соединениями формулы II являются соединения формулы (IIa)



(IIa)

где

Y представляет собой O или S; и

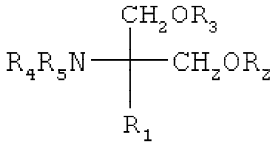
R_{2a}, R_{3a}, R_{5a}, R_{7a} и n_a являются такими, как описано выше.

Предпочтительными соединениями формулы (IIa) являются те, где R_3 представляет собой хлор, напр., 2-амино-4-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]-2-метилбутан-1-ол; соответствующий моно-2-амино-4-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]-2-метилбутил] сложный эфир фосфорной кислоты; 2-амино-4-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]-2-этилбутан-1-ол; и соответствующий моно-2-амино-4-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]-2-этилбутил] сложный эфир фосфорной кислоты.

Соединения формул I и II известны и описаны, например, в патентах WO 03/029205, WO 03/029184 и WO 04/026817, соответственно, фосфорилированные производные описаны, например, в патенте WO 04/074297, содержание которых включено сюда посредством ссылки на их полные тексты. Соединения формул I и II могут быть получены, как указано в выше приведенных документах.

Фосфорилированные производные соединений формулы (I), напр., моно-2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропил] сложный эфир фосфорной кислоты, могут быть получены, используя методики синтеза фосфорилированных соединений, описанных, напр., в патенте WO 2005/021503 (см., напр., стр.11 и 12). Оптически активные соединения структурной формулы (I) и их фосфорилированные производные, в частности, соединения формулы (Ia), можно получить с высокой степенью чистоты, используя методику, описанную, напр., в работе Hinterding и соавт., Synthesis, том 11, стр.1667-1670 (2003). В качестве примера, оптически активное соединение структурной формулы (Ia) моно-2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропил] сложный эфир фосфорной кислоты можно получить, как описано на схеме ниже, используя методику Hinterding и соавт. (2003) supra.

Также включены соединения, описанные в патенте EP 627406 A1, например соединение по формуле III



III

где R_1 представляет собой линейную или разветвленную (C_{12-22}) цепь,

- которая может иметь в цепи связь или гетероатом, выбранный из двойной связи, тройной связи, O, S, NR_6, где R_6 является H, C_{1-4}алкилом, арил-C_{1-4}далкилом, ацилом или (C_{1-4}алкокси)карбонилом, и карбонилом, и (или)

- которая может иметь в качестве заместителя C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенилокси, C_{2-4}алкинилокси, арилC_{1-4}алкил-окси, ацил, C_{1-4}алкиламино, C_{1-4}алкилтио, ациламино, (C_{1-4}алкокси)карбонил, (C_{1-4}алкокси)-карбониламино, ацилокси, (C_{1-4}алкил)карбамоил, нитро, галоген, амино, гидроксиимино, гидрокси или карбокси; или

R_1 представляет собой

- фенилалкил, где алкил является линейной или разветвленный (C_{6-20})углеродной цепью; или

- фенилалкил, где алкил является линейной или разветвленной (C_{1-30})углеродной цепью, где указанный фенилалкил замещен

- линейной или разветвленной (C_{6-20})углеродной цепью, необязательно замещенной галогеном,

- линейной или разветвленной (C_{6-20})цепью алкокси, необязательно замещенной галогеном,

- линейным или разветвленным (C_{6-20})алкенилокси,

- фенил-C_{1-14}алкокси, галофенил-C_{1-4}алкокси, фенил-C_{1-14}алкокси-C_{1-14}алкилом, феноксиалкокси-C_{1-4} или феноксиалкил-C_{1-4},

- циклоалкилалкилом, замещенным C_{6-20}алкилом,

- гетероалкилалкилом, замещенным C_{6-20}алкилом,

- гетероциклическим C_{6-20}алкилом или

- гетероциклическим алкилом, замещенным C_{2-20}алкилом,

и где

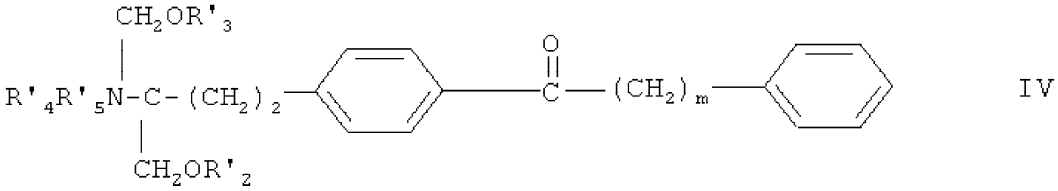
фрагмент алкила может иметь

- в углеродной цепи связь или гетероатом, выбранный из двойной связи, тройной связи, O, S, сульфинила, сульфонила или NR_6, где R_6 является таким, как описано выше, и

- в качестве заместителя C_{1-4}алкокси, C_{2-4}алкенилокси, C_{2-4}алкинилокси, арилC_{1-4}алкилокси, ацил, C_{1-4}алкил-амино, C_{1-4}алкилтио, ациламино, (C_{1-4}алкокси)карбонил, (C_{1-4}алкокси)карбониламино, ацилокси, (C_{1-4}алкил)карбамоил, нитро, галоген, амино, гидрокси или карбокси, и

каждый из R_2, R_3, R_4 и R_5 независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил или ацил или представляет собой их фармацевтически приемлемую соль или гидрат;

- соединения, как описано в патенте EP 1002792 A1, например, соединение по формуле IV

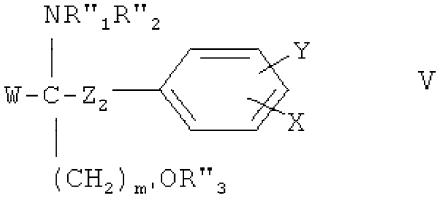


IV

где m представляет собой от 1 до 9, а каждый из R'_2, R'_3, R'_4 и R'_5 независимо представляет собой H, C_{1-6}алкил или ацил,

или представляет собой их фармацевтически приемлемую соль или гидрат;

- соединения, как описано в патенте EP0778263 A1, например, соединение по формуле V



V

где W представляет собой H; C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил или C_{2-6}алкинил; незамещенный фенил или фенил, замещенный OH; $R''_4O(CH_2)_n$; или C_{1-6}алкил, замещенный 1-3 заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C_{3-8}циклоалкил, фенил и фенил, замещенный OH;

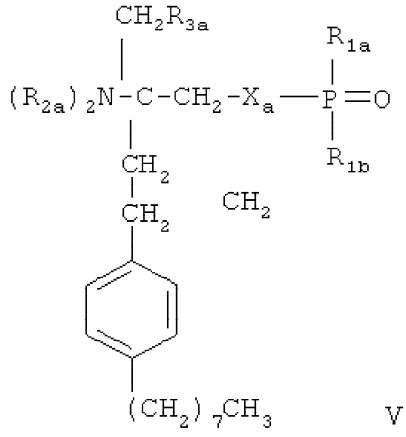
X представляет собой H или незамещенный или замещенный алкил с линейной цепью, с числом атомов углерода p, или незамещенный или замещенный алкокси с линейной цепью с числом атомов углерода (p-1), например, замещенный 1-3 заместителями, выбранными из группы, включающей C_{1-6}алкил, OH, C_{1-6}алкокси, ацилокси, амино, C_{1-6}алкиламино, ациламино, оксо, галоалкил-C_{1-6}, галоген, незамещенный фенил и фенил, замещенный 1-3 заместителями, выбранными из группы, включающей C_{1-6}алкил, OH, C_{1-6}алкокси, ацил, ацилокси, амино, C_{1-6}алкиламино, ациламино, галоалкил-C_{1-6} и галоген; Y представляет собой H, C_{1-6}алкил, OH, C_{1-6}алкокси, ацил, ацилокси, амино, C_{1-6}алкиламино, ациламино,

галоС$_{1-6}$алкил или галоген, Z_2 представляет собой одинарную связь или алкилен с линейной цепью, с числом атомов углерода q.

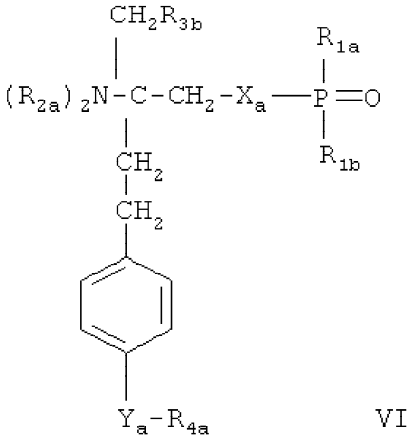
Каждый из p и q независимо представляет собой целое число от 1 до 20, с условием, что $6 \leq p+q \leq 23$, m' равно 1, 2 или 3, n равно 2 или 3,

каждый из R''_1, R''_2, R''_3 и R''_4 независимо является H, С$_{1-4}$алкилом или ацилом, или их фармацевтически приемлемой солью или гидратом,

- соединения, как описано в патенте WO 02/18395, например, соединение по формуле VIa или VIb



или

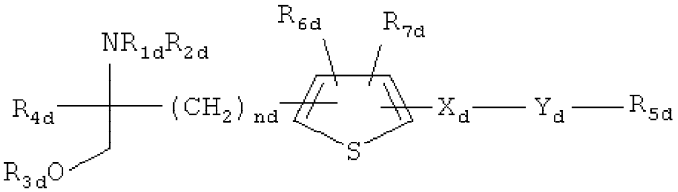


где X_a представляет собой O, S, NR_{1s} или группу-$(CH_2)_{na}$-, при этом такая группа является незамещенной или замещенной 1-4 галогенами; n_a является 1 или 2, R_{1s} является H или (С$_{1-4}$алкилом, при этом такой алкил является незамещенным или замещенным галогеном; R_{1a} является H, OH, (С$_{1-4}$алкилом или O(С$_{1-4}$)алкилом, где алкил является незамещенным или замещенным 1-3 галогенами; R_{1b} является H, OH или (С$_{1-4}$алкилом, где алкил является незамещенным или замещенным галогеном; каждый R_{2a} является независимо выбранным из H или (С$_{1-4}$алкила, при этом такой алкил является незамещенным или замещенным галогеном; R_{3a} является H, OH, галогеном или O(С$_{1-4}$)алкилом, где алкил является незамещенным или замещенным галогеном; и R_{3b} является H, OH, галогеном, (С$_{1-4}$)алкилом, где алкил является незамещенным или замещенным гидрокси, или O(С$_{1-4}$)алкилом, где алкил является незамещенным или замещенным галогеном;

Y_a является -CH_2-, -C(O) -, -CH(OH)-, -C(=NOH)-, O или S, и R_{4a} является (С$_{4-14}$)алкил или (С$_{4-14}$)алкенил;

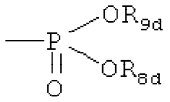
или представляет собой их фармацевтически приемлемую соль или гидрат;

- соединения, как описано в патенте WO 02/06268 A1, например, соединение по формуле VII



где каждый из R_{1d} и R_{2d} независимо представляет собой H или амино-защитную группу;

R_{3d} представляет собой водород, гидрокси-защитную группу или радикал формулы



R_{4d} представляет собой C_{1-4}алкил;

n_d является целым числом от 1 до 6;

X_d представляет собой этилен, винилен, этинилен, группу по формуле D-CH_2-(где D представляет собой карбонил, - CH(OH)-, O, S или N), арил или арил, замещенный заместителями от одного до трех, выбранными из группы, как определено здесь;

Y_d представляет собой одинарную связь, C_{1-10}алкилен, C_{1-10}алкилен, замещенный заместителями от одного до трех, выбранными из группы, включающей a и b, при этом C_{1-10}алкилен имеет O или S в середине или на конце углеродной цепи, или C_{1-10}алкилен, который имеет O или S в середине или на конце углеродной цепи, замещенной заместителями от одного до трех, выбранными из группы, включающей a и b;

R_{5d} представляет собой водород, C_{3-6}циклоалкил, арил, гетероциклическую группу, C_{3-6}циклоалкил, замещенный заместителями от одного до трех, выбранными из группы, включающей a и b, арил, замещенный заместителями от одного до трех, выбранными из группы, включающей a и b, или гетероциклическую группу, замещенную заместителями от одного до трех, выбранными из группы, включающей a и b;

каждый из R_{6d} и R_{7d} независимо представляет собой H или заместитель, выбранный из группы a;

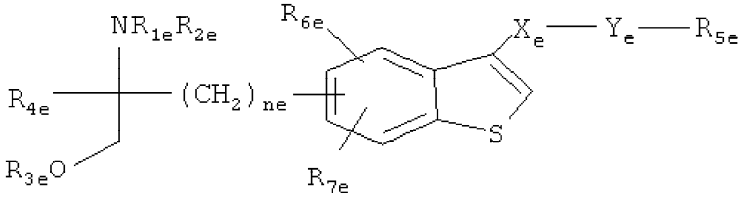
каждый из R_{8d} и R_{9d} независимо представляет собой H или C_{1-4}алкил, необязательно замещенный галогеном;

<группа a> представляет собой галоген, низший алкил, галогено низший алкил, низший алкокси, низший алкилтио, карбоксил, низший алкоксикарбонил, гидрокси, низший алифатический ацил, амино, моно-низший алкиламино, ди-C_{1-4}алкиламино, ациламино, циано или нитро; и

<группа b> представляет собой C_{3-6}циклоалкил, арил или гетероциклическую группу, при этом каждый необязательно замещен заместителями от одного до трех, выбранными из группы a;

при условии, что если R_{5d} представляет собой водород, то Y_d представляет собой C_{1-10} алкилен либо с одинарной связью, либо линейный, или их фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или гидрат;

- Соединения, как описано в патенте JP-14316985 (JP2002316985), например, соединение по формуле VII

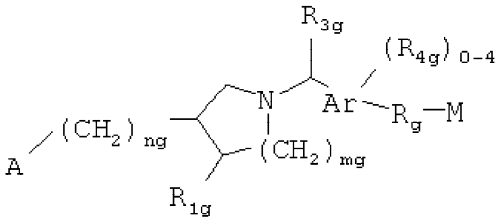


VIII

где R_{1e}, R_{2e}, R_{3e}, R_{4e}, R_{5e}, R_{6e}, R_{7e}, n_e, X_e и Y_e являются такими, как описано В JP-14316985;

или их фармацевтически приемлемыми солями, сложными эфирами или гидратами;

- Соединения, как описано в патенте WO 03/062252 A1, например, соединение по формуле IX



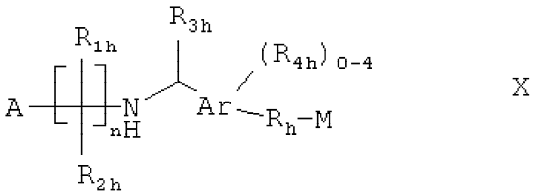
IX

где

Ar представляет собой фенил или нафтил; каждый из m_g и n_g независимо является 0 или 1; A выбран из COOH, PO_3H_2, PO_2H, SO_3H, $PO(C_{1-3}$алкил)OH и 1H-тетразол-5-ил; каждый из R_{1g} и R_{2g} независимо представляет собой H, галоген, OH, COOH или C_{1-4}алкил, необязательно замещенный галогеном; R_{3g} представляет собой H или C_{1-4}алкил, необязательно замещенный галогеном или OH; каждый R_{4g} независимо представляет собой галоген, или необязательно замещенный галогеном C_{1-4}алкил или C_{1-3}алкокси; а каждый из R_g и M имеет одну из особенностей как указано для B и C, соответственно, в WO 03/062252 A1;

или их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры или гидраты;

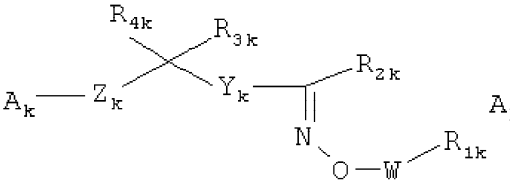
- Соединения, как описано в патенте WO 03/062248 A2, например, соединение по формуле X



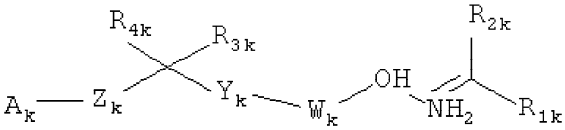
X

где Ar представляет собой фенил или нафтил; n является 2, 3 или 4; A является COOH, 1H-тетразол-5-ил, PO_3H_2, PO_2H_2, $-SO_3H$ или $PO(R_{5h})OH$, где R_{5h} является выбранным из группы C_{1-4}алкил, гидроксиC_{1-4}алкил, фенил, $-CO-C_{1-3}$алкокси и -CH(OH)-фенил, где указанный фенил или фенильный фрагмент является необязательно замещенным; каждый из R_{1h} и R_{2h} независимо представляет собой H, галоген, OH, COOH или необязательно замещенный галогеном C_{1-6}алкил или фенил; R_{3h} является H или C_{1-4}алкилом, необязательно замещенным галогеном и OH; каждый R_{4h} независимо является галогеном, OH, COOH, C_{1-4}алкилом, $S(O)_{0,1}$ или $_2C_{1-3}$алкилом, C_{1-3}алкокси, C_{3-6}циклоалкокси, арилом или аралкокси, где части алкила могут необязательно быть замещены 1-3 галогенами; а каждый из R_h и M имеет одну из особенностей как указано для B и C, соответственно, в WO 03/062248 A2 или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или гидраты.

- Соединения, как они описаны в WO 04/103306 A, WO 05/000833, WO 05/103309 или WO 05/113330, например, соединения формулы XIa или XIb



XIa



XIb

где

A_k представляет собой $COOR_{5k}$, $OPO(OR_{5k})_2$, $PO(OR_{5k})_2$, SO_2OR_{5k}, $POR_{5k}OR_{5k}$ или 1H-тетразол-5-ил, при этом R_{5k} является H или C_{1-6}алкилом;

W_k является связью, C_{1-3}алкиленом или C_{2-3}алкениленом;

Y_k представляет собой C_{6-10}арил или C_{3-9}гетероарил, необязательно замещенный 1-3 радикалами, выбранными из группы: галоген, OH, NO_2, C_{1-6}алкил, C_{1-6}алкокси; гало-замещенный C_{1-6}алкил и гало-замещенный C_{1-6}алкокси;

Z_k представляет собой гетероциклическую группу как указано в WO 04/103306 A, например, азетидин;

R_{1k} представляет собой C_{6-10}арил или C_{3-9}гетероарил, необязательно замещенный C_{1-6}алкилом, C_{6-10}арилом, C_{6-10}арилC_{1-4}алкилом, C_{3-9}гетероарилом, C_{3-9}гетероарилC_{1-4}алкилом, C_{3-8}циклоалкилом, C_{3-8}циклоалкилC_{1-4}алкилом, C_{3-8} гетероциклоалкилом или C_{3-8}гетероциклоалкилC_{1-4}алкилом; где любой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил из R_{1k} могут быть замещены группами от одной до пяти, выбранными из галогена, C_{1-6}алкила, C_{1-6}алкокси и гало замещенный-C_{1-6}алкил или -C_{1-6}алкокси;

R_{2k} представляет собой H, C_{1-6}алкил, C_{1-6}алкил, замещенный галогеном, C_{2-6}алкенил или C_{2-6}алкинил; и

каждый из R_{3k} или R_{4k} независимо представляет собой H, галоген, OH, C_{1-6}алкил, C_{1-6}алкокси или C_{1-6}алкил, замещенный галогеном, или C_{1-6}алкокси;

их производные N-оксида или пролекарства,

или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или гидраты.

Соединения формул III-XIb могут существовать в форме соли или в свободной форме. Примеры фармацевтически приемлемых солей соединений формул III-VIII включают соли неорганических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид и сульфат, соли органических кислот, такие как ацетат, фумарат, малеат, бензоат, цитрат, соль яблочной кислоты, метансульфонат и бензолсульфонат, или, в соответствующих случаях, соли металлов, таких как соли натрия, калия, кальция и алюминия с двухосновными аминокислотами, такими как, например, лизин. Соединения и соли комбинаций по настоящему изобретению включают гидратные и сольватные формы.

Ацил, как выше указывалось, может быть радикалом R_y-CO-, где R_y является C_{1-6}алкилом, C_{3-6}циклоалкилом, фенилом или фенил-C_{1-4}алкилом. Если не указано иначе, алкил, алкокси, алкенил или алкинил могут быть линейными или разветвленными.

Арил может быть фенилом или нафтилом, предпочтительно фенилом.

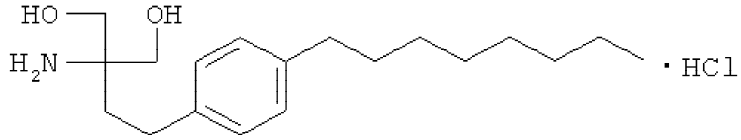
Когда в соединениях формулы I углеродная цепь, такая как R_1, является замещенной, она предпочтительно замещена галогеном, нитро, амино, гидрокси или карбокси. Когда углеродная цепь прервана необязательно замещенным фениленом, углеродная цепь является предпочтительно незамещенной. Когда фрагмент фенилена является замещенным, он предпочтительно замещен галогеном, нитро, амино, метокси, гидрокси или карбокси.

Предпочтительными соединениями формулы III являются те, где R_1 является C_{13-20}алкилом, необязательно замещенным нитро, галогеном, амино, гидрокси или карбокси, и, более предпочтительно, те, где R_1 является фенилалкилом, замещенным C_{6-14}-алкильной цепью, необязательно замещенной галогеном, а алкильный фрагмент является C_{1-6}алкилом, необязательно замещенным гидрокси. Более предпочтительно, R_1 является фенил-C_{1-6}алкилом, замещенным со стороны фенила линейной или разветвленной, предпочтительно линейной, C_{6-14}далкильной цепью. C_{6-14}алкильная цепь может быть в орто-, мета- или пара-положении, предпочтительно в пара-положении.

Предпочтительно каждый из R_2 до R_5 является H.

В приведенной выше формуле VII «гетероциклическая группа» представляет 5-7-членную гетероциклическую группу с 1-3 гетероатомами, выбранными из S, O и N. Примеры таких гетероциклических групп включают гетероарильные группы, указанные выше, и гетероциклические соединения, соответствующие частично или полностью гидрогенизованным гетероарильным группам, к которым относятся, например, фурил, тиенил, пирролил, азепинил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, изохазолил, тиазолил, изотиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, триазолил, тетразолил, тиадиазолил, пиранил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиоморфолинил, пирролидинил, пирролил, имидазолидинил, пиразолидинил, пиперидинил, пиперазинил, оксазолидинил, изохазолидинил, тиазолидинил или пиразолидинил. Предпочтительными гетероциклическими группами являются 5 или 6-членные гетероарильные группы, а наиболее предпочтительными гетероциклическими группами являются морфолинильные, тиоморфолинильные или пиперидинильные группы.

Предпочтительным соединением по формуле III является 2-амино-2-тетрадецил-1,3-пропандиол. Особенно предпочтительным агонистом рецептора S1P формулы I является FTY720, например. 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диол в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли (здесь и далее называемый соединением A), например, гидрохлорид, как показано:



Предпочтительным соединением по формуле IV является такое соединение, где каждый из R'_2 до R'_5 является H, а m равно 4, например, 2-амино-2-{2-[4-(1-оксо-5-фенилпентил)фенил]этил}пропан-1,3-диол, в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли (здесь и далее называемое соединением B), например, гидрохлорид.

Предпочтительным соединением по формуле V является такое соединение, где W является CH_3, каждый из R''_1 до R''_3 является H, Z_2 является этиленом, X является гептилокси, и Y является H, например, 2-амино-4-(4-гептилоксифенил)-2-метил-бутанол в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли (здесь и далее называемое соединением C), например, гидрохлорид. R-энантиомер является особенно предпочтительным.

Предпочтительным соединением по формуле VIa является FTY720-фосфат (R_{2a} является H, R_{3a} является OH, X_a является O, R_{1a} и R_{1b} являются OH). Предпочтительным соединением по формуле IVb является соединение C-фосфат (R_{2a} является H, R_{3b} является OH, X_a является O, R_{1a} и R_{1b} являются OH, Y_a является O, и R_{4a} является гептилом). Предпочтительным соединением по формуле V является соединение B-фосфат.

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

Предпочтительным соединением по формуле XIa является, например, 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметил-бензилоксиимино)-этил]-2-этил-бензил}-азетидин-3-карбоксильная кислота или ее пролекарство.

Следует понимать, что соединения, как они описаны в настоящем документе, могут сами по себе являться активными веществами, а могут быть пролекарствами.

Например, соединения могут представлять собой фосфорилированные формы.

К настоящему времени было обнаружено, что модуляторы рецептора S1P оказывают подавляющее, предупреждающее или замедляющее действие на состояния, связанные, зависящие или вызванные уровнем НФГМ.

В одном заслуживающем особого внимания аспекте изобретения соединения, описанные здесь, представляющие группу модуляторов рецепторов S1P, повышают уровень НФГМ, например, описанные здесь соединения стимулируют продуцирование НФГМ.

Соединение, индуцирующее экспрессию нейротрофического фактора головного мозга (НФГМ), может быть использовано в качестве терапевтического агента для лечения расстройств и заболеваний нервной системы или для лечения сахарного диабета.

Более специфически, оно полезно для нервной системы, пострадавшей от ран, хирургического вмешательства, ишемии, инфекции, метаболических расстройств, истощения, злокачественной опухоли или приема токсического препарата и т.д. Особенно оно может быть использовано для лечения состояний с повреждениями афферентных нейронов или нейронов сетчатки.

Особенно соединение может быть использовано для лечения врожденных патологий или нейродегенеративных заболеваний, например, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона (симптомы болезни Паркинсона могут быть вызваны дегенерацией дофаминергических нейронов), «паркинсонизм-плюс» синдромов (напр., прогрессирующего надъядерного паралича (синдромов Стила-Ричардсона-Ольшевского), оливомостомозжечковой атрофии (OPCA), синдрома Шая-Дрейджера (множественной системной атрофии) и комплекса острова Гуам (сочетания бокового амиотрофического склероза с деменцией и паркинсонизмом)), болезни Гентингтона (хорея Гентингтона), синдрома Ретта, но не ограничиваясь перечисленным.

Далее соединение может быть использовано для лечения дисфункции афферентной нервной системы и врожденных патологий или нейродегенеративных заболеваний, связанных с дегенерацией сетчатки.

Кроме того, соединения могут быть использованы для лечения врожденной конвульсивной параплегии, связанной с дегенерацией сетчатки (синдромы Къеллина и Барнарда-Шольца), пигментной дистрофии сетчатки, дегенерации желтого пятна Штаргардта, синдрома Уше (пигментная дистрофия сетчатки, сопровождаемая наследственной потерей слуха) и синдрома Рефсума (пигментная дистрофия сетчатки, наследственная потеря слуха и полиневропатия).

Далее, соединения могут быть использованы для лечения ожирения.

Соединения могут также быть использованы для лечения нарушений когнитивных функций и (или) дефицитарного расстройства внимания, например, расстройства и отклонения внимания и бдительности, управляющих функций и памяти (например, кратковременной памяти и эпизодической памяти). Другие нарушения, относящиеся к когнитивным расстройствам, включают синдром нарушений дыхания во сне (СНДС), поведенческие нарушения, нарушения переработки информации и возрастные нарушения, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), СДВГ у детей, СДВГ у взрослых, повышенную сонливость в дневное время, апноэ во сне, черепно-мозговые травмы, нейродегенеративные расстройства, взаимосвязанные с проблемами состояния памяти и когнитивных функций (такие как синдром Альцгеймера, деменция с тельцами Леви, сенильная деменция, сосудистая деменция, болезнь Паркинсона), синдром хронической усталости, усталость, связанную с депривацией сна или

продолжительным бодрствованием, возрастное ухудшение памяти и когнитивных функций (такие как умеренные когнитивные нарушения), когнитивное нарушение, связанное с расстройствами настроения (такими как депрессия), и тревожность, шизофрению, сонливость в дневное время, связанную с нарколепсией.

Кроме того, соединения могут быть использованы для лечения нарушений сна, таких как нарколепсия, первичная бессонница, нарушения цикличности сна и бодрствования (напр., у людей, работающих в ночную смену, и при перелетах через несколько часовых поясов).

Кроме того, соединения могут быть использованы для лечения депрессивных заболеваний, например, маниакально-депрессивного психоза.

Кроме того, соединения могут быть использованы для улучшения самочувствия пациентов.

В серии дальнейших специфических или альтернативных воплощений настоящее изобретение представляет собой:

1.1 Способ предотвращения, подавления или лечения патологических состояний, обусловленных продуцированием нейротрофического фактора головного мозга (НФГМ), у пациентов, нуждающихся в этом, состоящий из введения указанному пациенту терапевтически эффективного количества модулятора рецептора S1P, например, соединения по формулам I-XIb.

1.2 Способ смягчения или задержки прогрессирования симптомов ожирения, расстройства сна или депрессивных заболеваний у пациентов, нуждающихся в этом, при котором НФГМ-зависимый фактор, связанный с указанными заболеваниями, предотвращается или подавляется, состоящий из введения указанному пациенту терапевтически эффективного количества модулятора рецептора S1P, например, соединения по формулам I-XIb.

1.3 Способ стимулирования продуцирования НФГМ у пациента, состоящий из введения указанному пациенту терапевтически эффективного количества модулятора рецептора S1P, например, соединения по формулам I-XIb.

1.4 Способ смягчения или задержки прогрессирования симптомов ожирения, расстройства сна или депрессивных заболеваний у пациентов, нуждающихся в этом, при котором НФГМ-зависимый фактор, связанный с указанными заболеваниями, предотвращается или подавляется, состоящий из введения указанному пациенту терапевтически эффективного количества модулятора рецептора S1P, например, соединения по формулам I-XIb.

1.5 Способ, как указано выше, где модулятор рецептора S1P вводится периодически. Например, модулятор рецептора S1P может вводиться пациенту каждый 2-й или 3-й день или раз в неделю.

2. Фармацевтическая композиция по любому из способов, описанных в пп.1.1-1.5, включающая модулятор рецептора S1P, например, соединение по формулам I-XIb, как описано выше, совместно с одним или более фармацевтически приемлемым растворителем или наполнителем.

3. Модулятор рецептора S1P, например, соединение по формулам I-XIb, как описано выше в настоящем документе, для использования по любому из способов, описанных в пп.1.1-1.5.

4 Модулятор рецептора S1P, например, соединение по формулам I-XIb, как описано выше в настоящем документе, для использования в изготовлении лекарственного препарата для использования по любому из способов, описанных в пп.1.1-1.5

Использование модуляторов рецептора S1P, например, модуляторов рецептора S1P,

включающее группу по формуле Y, для предотвращения и лечения заболеваний, связанных с НФГМ, как описано выше, может быть продемонстрировано испытаниями на животных, а также клиническими исследованиями, например, в соответствии с описанными здесь методами.

Пример 1: In vivo: продуцирование НФГМ. индуцированное модулятором рецептора S1P

Самкам крыс линии DA в течение 9 дней (5 дней, перерыв 2 дня, 4 дня) перорально вводили FTY720.

Исследование 1: 0,3 мг/кг/доза в зависимости от наполнителя.

N=3 крысы/группа

Через один день после последнего введения крыс обливали ледяным фосфатно-солевым буфером, различные участки ЦНС изолировали.

Результаты показаны на Рис.1.

Пример 2: In vivo: продуцирование НФГМ. индуцированное модулятором рецептора S1P

Самкам крыс линии DA в течение 9 дней (5 дней, перерыв 2 дня, 4 дня) перорально вводили FTY720.

0,1; 0,3 или 1 мг/кг/доза в зависимости от наполнителя

N=3 крысы/группа

Через один день после последнего введения крыс обливали ледяным фосфатно-солевым буфером, различные участки ЦНС изолировали.

Результаты показаны на Рис.2.

Пример 3: In vitro: продуцирование НФГМ. индуцированное модулятором рецептора S1P

Исследовали воздействие FTY720 на экспрессию НФГМ культивированных субталамических, стриарных и гиппокампальных нейронов.

Нейроны обрабатывали фосфорилированной FTY720 (FTY-p) (1 и 10 нм) в течение последних 6 дней.

Клеточные лизаты собирали на 21 день in vitro.

Ось Y указывает на нормированные значения уровней НФГМ.

* P<0,05 в зависимости от ДМСО

Результаты показаны на Рис.3A, B и C.

Пример 4: In vitro: продуцирование НФГМ. индуцированное модулятором рецептора S1P

Исследовали воздействие FTY720 на экспрессию НФГМ культивированных субталамических и гиппокампальных нейронов.

Нейроны обрабатывали FTY720 (FTY-p) (0,01, 0,1, 1 и 10 нм) в течение последних 6 дней.

Клеточные лизаты собирали на 21 день in vitro.

Ось Y указывает на нормированные значения уровней НФГМ.

Результаты показаны на Рис.4.

Пример 5: Клиническое исследование: Модулятор рецептора S1P улучшил самочувствие людей

В шестимесячном плацебо-контролируемом исследовании фазы II, включавшим 281 пациента с рецидивирующим рассеянным склерозом, FTY720 уменьшил контрастно-усиленные гадолинием повреждения, определяемые на МРТ, на показатели до 80%, а частоту рецидивов в течение 1 года - более чем на 50%, по сравнению с плацебо, при введении доз в 1,25 мг и 5 мг один раз в день.[3] Полученные низкие показатели

активности заболевания, как по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ), так и по частоте рецидивов, сохранялись у пациентов, получивших лечение FTY720, на период до 24 месяцев во время фазы дополнительного лечения неизвестными дозами. Пациенты, получавшие плацебо, также продемонстрировали значительные улучшения после того, как начали принимать FTY720 во время фазы дополнительного лечения.

В этом исследовании депрессивные проявления были оценены по шкале оценки депрессий Бека, вторая редакция (BDI-II). Эти результаты приведены в настоящем документе.

Метод

Пациентов с рецидивирующим рассеянным склерозом (возвратно-ремиттирующим или вторично-прогрессивным) рандомизировали для получения плацебо или FTY720 в дозе 1,25 или 5 мг/день в течение 6 месяцев (основное исследование). В конце этого периода пациентов, получавших плацебо, снова рандомизировали для получения одной из двух доз FTY720, в то время как те, кого первоначально рандомизировали для приема FTY720, продолжали лечение в тех же дозах. После приблизительно 18-24 месяцев пациентов, получавших FTY720 по 5 мг, перевели на 1,25 мг, принимая во внимание то, что более высокие дозы не демонстрировали никакого преимущества в отношении эффективности по сравнению с более низкими дозами.

Оценку по шкале Бека второй редакции (BDI-II), проводили в начале исследования, на 3-м и на 6-м месяцах во время основного исследования и на 12-м и 24-м месяцах во время фазы дополнительного лечения (например, на 6-м и 18-м месяцах после начала фазы дополнительного лечения). Это шкала самооценки, включающая в себя 21 категорию симптомов и жалоб, связанных с депрессией. Респонденты оценивали симптомы депрессии, которые они испытывали в течение последних 2 недель, по 4-балльной шкале от 0 до 3 в соответствии с нарастанием тяжести симптома. Может быть подсчитан суммарный балл по всей 21 категории, при этом более низкий суммарный балл указывает на понижение тяжести симптомов депрессии. Результат по шкале BDI-II в 14 баллов или выше указывает на клиническую депрессию. Понижение баллов Ny по BDI-II являлось показателем улучшения депрессивного состояния.

Результаты

Пациенты

Из 281 пациента, первоначально рандомизированного для лечения, 255 прошли основное исследование. Баллы по шкале BDI-II в начале лечения и на 6-м месяце имеются для 239 пациентов.

Изменения показателей по BDI-II во время основного исследования. Средние значения по BDI-II во время основного исследования показаны на Рис.5, а изменения этих значений во время основного исследования показаны на Рис.6. Значения по BDI-II, уменьшившиеся по сравнению с базовыми значениями у пациентов, принимавших FTY720 в дозе 1,25 мг/день, оставались неизменными у пациентов, получавших по FTY720 5,0 мг/день, и увеличились у пациентов, получавших плацебо. На 6-м месяце изменение значений по BDI-II по сравнению с базовыми значениям у пациентов, принимавших FTY720 в дозе 1,25 мг/день, было значительно выше, чем у пациентов, получавших плацебо.

Разница в изменении значений по BDI-II между двумя дозами FTY720 была незначительной при 5%.

Формула изобретения

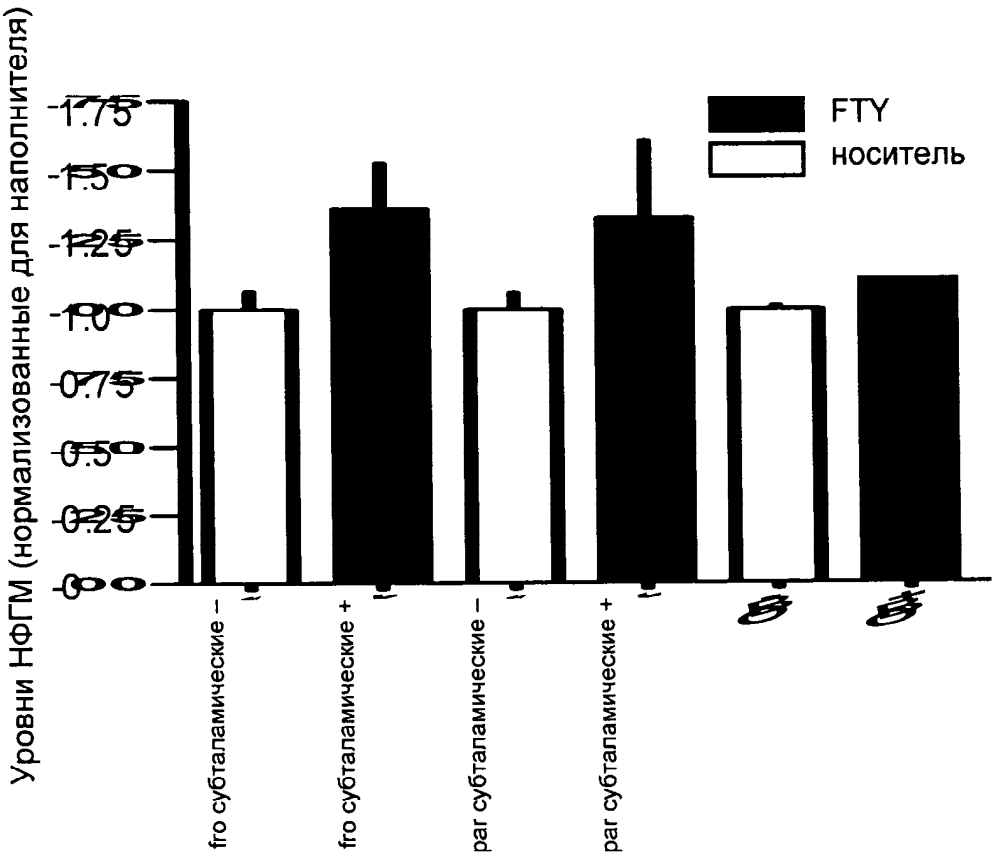
1. Способ предотвращения, подавления или лечения депрессивного расстройства, ассоциированного с рассеянным склерозом у пациента, нуждающегося в этом, состоящий из введения указанному пациенту терапевтически эффективного количества модулятора рецептора S1P, выбранного из 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола, в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, и FTY720-фосфата.

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

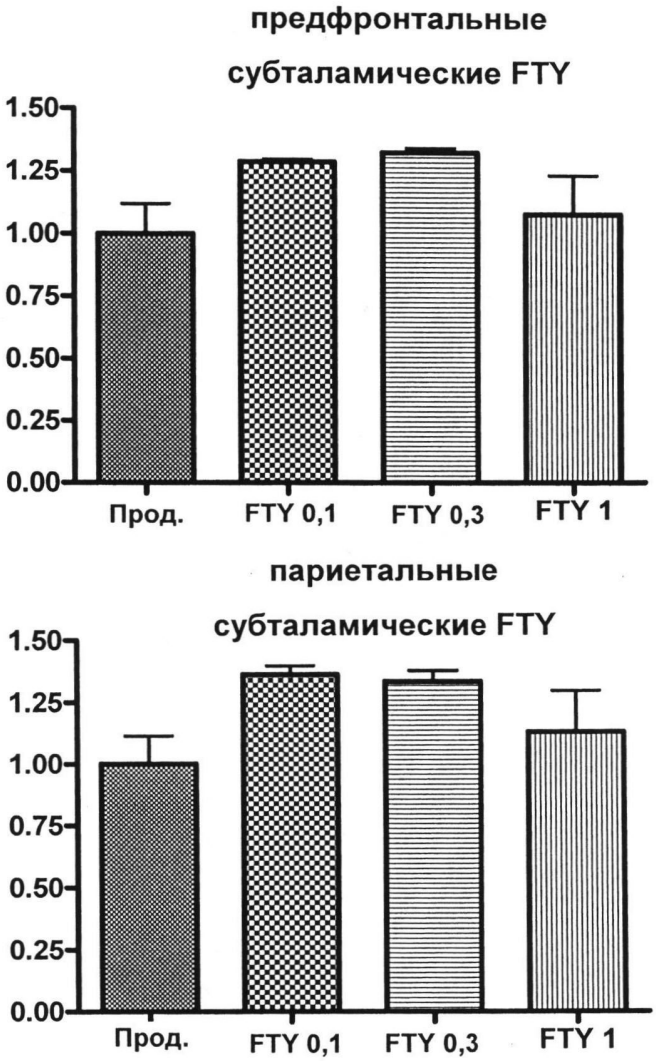
3. Способ по п.1 или 2, где модулятор рецептора S1P вводится периодически.

4. Применение модулятора рецептора S1P, выбранного из 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола, в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, и FTY720-фосфата, для изготовления лекарственного препарата для предотвращения, подавления или лечения депрессивного расстройства, ассоциированного с рассеянным склерозом.

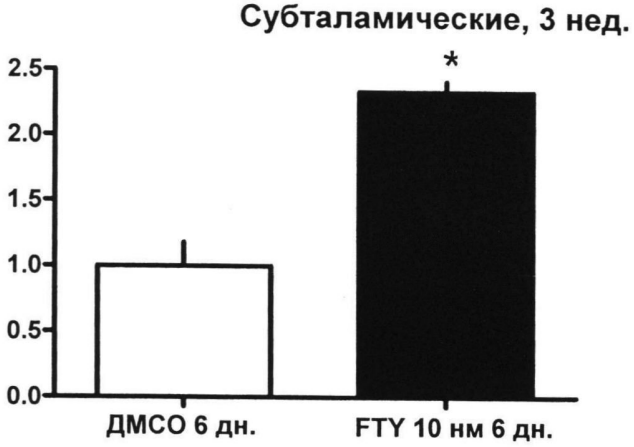
5. Применение по п.4, где модулятор рецептора S1P представляет собой гидрохлорид 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола.


Уровни НФГМ (нормализованные для наполнителя)
1.75
1.50
1.25
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
FTY
носитель
fro субталамические –
fro субталамические +
par субталамические –
par субталамические +

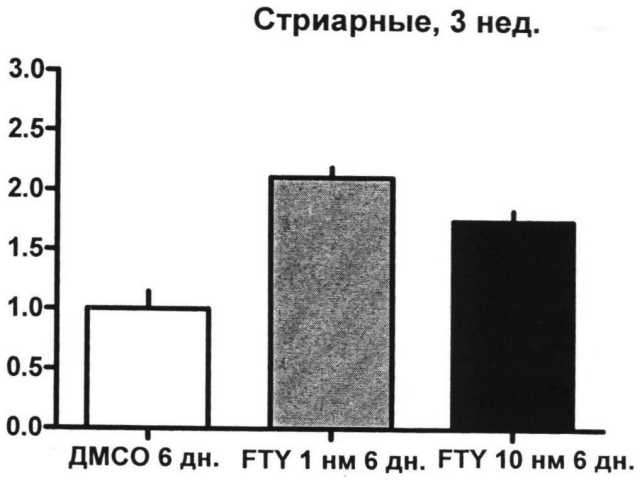
Фиг. 1


предфронтальные
субталамические FTY
1.50
1.25
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
Прод.
FTY 0,1
FTY 0,3
FTY 1
париетальные
субталамические FTY
1.50
1.25
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
Прод.
FTY 0,1
FTY 0,3
FTY 1

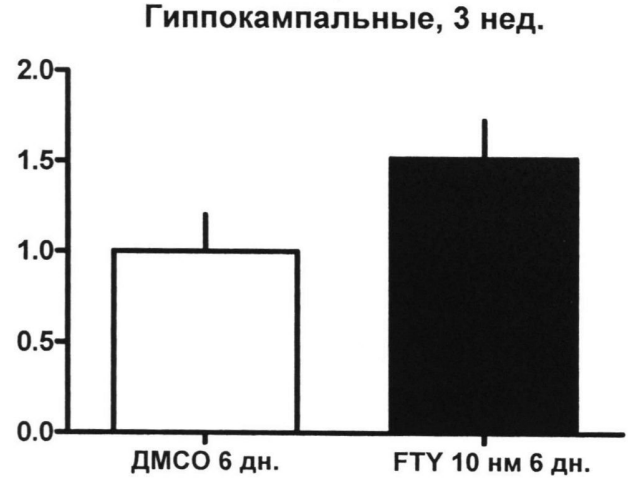
Фиг. 2


Субталамические, 3 нед.
*
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
ДМСО 6 дн.
FTY 10 нм 6 дн.

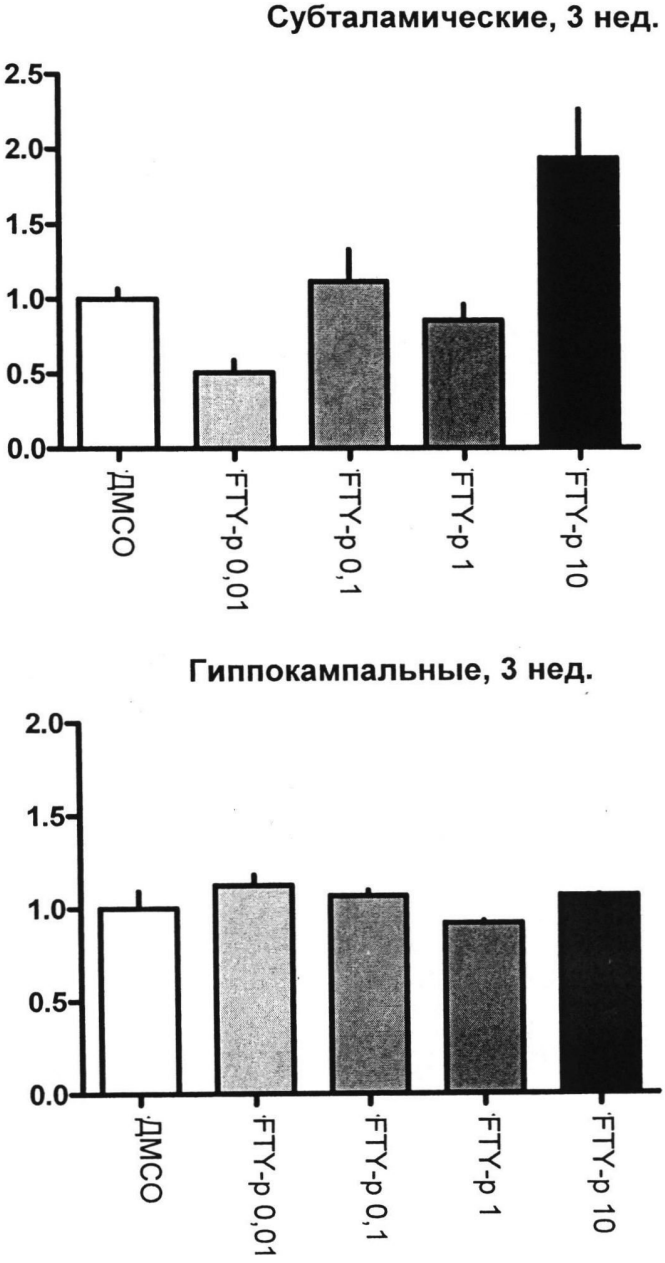
Фиг. 3А


Стриарные, 3 нед.
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
ДМСО 6 дн.
FTY 1 нм 6 дн.
FTY 10 нм 6 дн.

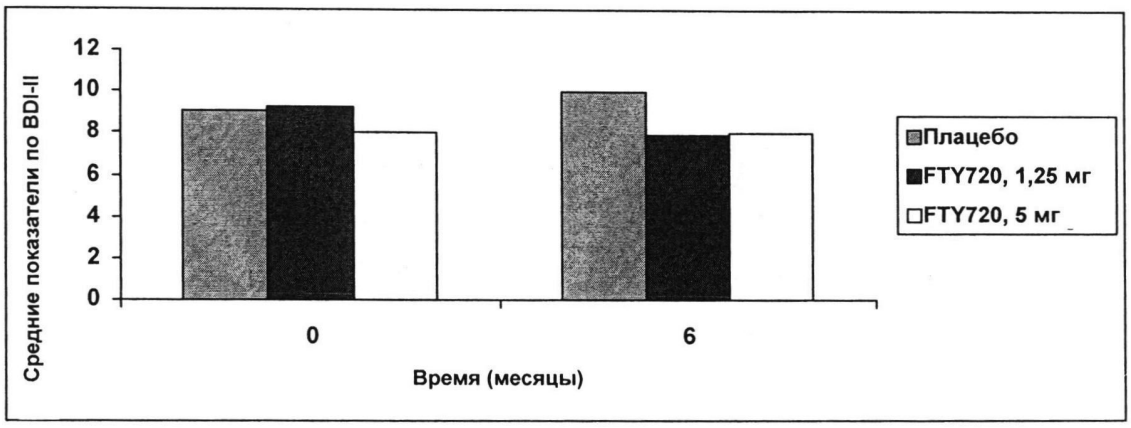
Фиг. 3B


Гиппокампальные, 3 нед.
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
ДМСО 6 дн.
FTY 10 нм 6 дн.

Фиг. 3C

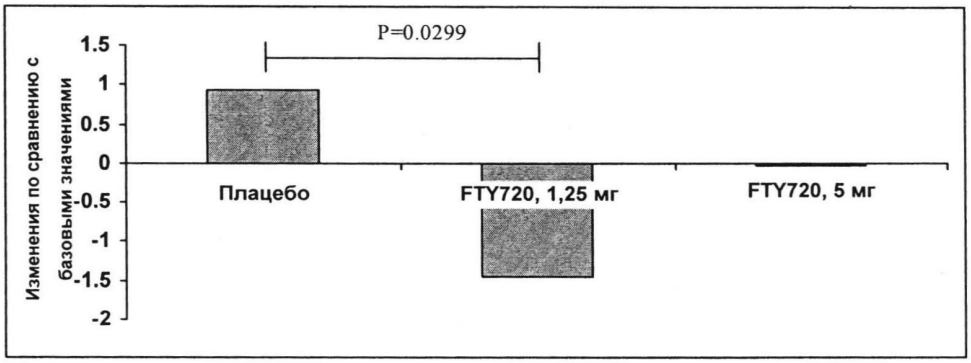


Фиг. 4



Средние показатели по BDI-II во время основного исследования.

Фиг. 5



Изменения показателей по BDI-II по сравнению с базовыми значениями во время основного исследования.

Фиг. 6