



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101478961 B

(45) 授权公告日 2013. 11. 27

(21) 申请号 200780023601. 2

(22) 申请日 2007. 06. 25

(30) 优先权数据

0612721. 1 2006. 06. 27 GB

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008. 12. 23

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2007/005597 2007. 06. 25

(87) PCT申请的公布数据

W02008/000419 EN 2008. 01. 03

(73) 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 P·C·希斯坦德 C·施内尔

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 魏永良

(51) Int. Cl.

A61K 31/137(2006. 01)

A61K 31/397(2006. 01)

A61P 37/06(2006. 01)

(56) 对比文件

W0 2006058316 A, 2006. 06. 01, 权利要求
12, 第 1 页, 第 14 页第 5-8 行, 第 15 页第 1-7 行.W0 2004113330 A, 2004. 12. 29, 第 11 页第
7-11 行, 第 12 页第 4-5 行.W0 2006058316 A, 2006. 06. 01, 权利要求
12, 第 1 页, 第 14 页第 5-8 行, 第 15 页第 1-7 行.

审查员 陈晏晏

权利要求书1页 说明书10页

(54) 发明名称

用于治疗多发硬化症的 S1P 受体调节剂

(57) 摘要

本发明涉及 S1P 受体调节剂诸如 2- 取代的
2- 氨基 - 丙烷 -1, 3- 二醇或 2- 氨基 - 丙醇衍生
物例如包含式 X 基团的化合物用于治疗或预防与
脱髓鞘疾病、例如多发硬化症相关的新血管生成

中的用途。
$$\text{R}_{32}\text{R}_{22}\text{N} - \text{C}(\text{Z}) - \text{CH}_2\text{R}_{12} \quad (\text{X})$$

1. S1P受体调节剂在制备预防、抑制或治疗复发-缓解型多发硬化症(RR-MS)的药物中的用途,其中所述的S1P受体调节剂以0.5mg的单次日剂量施用,且其中所述的S1P受体调节剂是可药用盐形式的2-氨基-2-[2-(4-辛基苯基)乙基]丙烷-1,3-二醇。

2. 根据权利要求1的用途,其中所述的药物用于减轻或延缓疾病症状的发展。

3. 根据权利要求1的用途,其中所述的药物用于降低或预防或减轻疾病的复发。

4. 根据权利要求1的用途,其中所述的药物用于减缓疾病的发展,其中所述的个体处于疾病的复发-缓解期。

5. 根据前述权利要求的任意项的用途,其中所述的S1P受体调节剂是2-氨基-2-[2-(4-辛基苯基)乙基]丙烷-1,3-二醇盐酸盐。

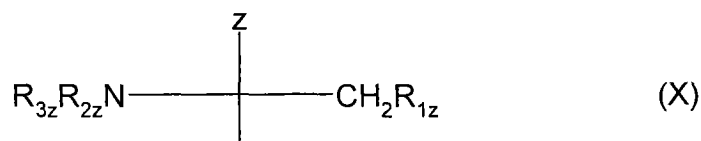
用于治疗多发硬化症的 S1P 受体调节剂

[0001] 本发明涉及 S1P 受体调节剂在治疗或预防与脱髓鞘疾病、例如多发硬化症相关的新血管生成中的用途。

[0002] S1P 受体调节剂通常为鞘氨醇类似物，例如 2-取代的 2-氨基-丙烷-1,3-二醇或 2-氨基-丙醇衍生物，例如包含式 X 基团的化合物。

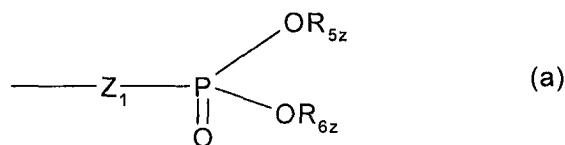
[0003] 鞘氨醇-1-磷酸酯（下文“S1P”）是天然的血清脂。目前有八种已知的 S1P 受体，即 S1P1 至 S1P8。S1P 受体调节剂通常为鞘氨醇类似物，例如 2-取代的 2-氨基-丙烷-1,3-二醇或 2-氨基-丙醇衍生物，例如包含式 X 基团的化合物：

[0004]



[0005] 其中 Z 为 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 链烯基、C₂₋₆ 炔基、苯基、被 OH 取代的苯基、被 1-3 个取代基取代的 C₁₋₆ 烷基，所述的取代基选自卤素、C₃₋₈ 环烷基、苯基和被 OH 取代的苯基、或 CH₂-R_{4z}，其中 R_{4z} 为 OH、酰基氧基或式 (a) 残基：

[0006]



[0007] 其中 Z₁ 为直键或 O，优选 O；

[0008] R_{5z} 和 R_{6z} 各自独立地为 H 或任选被 1、2 或 3 个卤素原子取代的 C₁₋₄ 烷基；R_{1z} 为 OH、酰基氧基或式 (a) 残基；且 R_{2z} 和 R_{3z} 各自独立地为 H、C₁₋₄ 烷基或酰基。

[0009] 式 X 基团是作为端基与可以为亲水性或疏水性且包含一种或多种脂族、脂环族、芳族和 / 或杂环残基的部分连接的官能基，其程度为其中 Z 和 R_{1z} 中的至少一个为或包含式 (a) 残基的所得分子作为多种鞘氨醇-1-磷酸酯受体之一的激动剂传导信号。

[0010] S1P 受体调节剂为作为一种或多种鞘氨醇-1-磷酸受体如 S1P1 至 S1P8 的激动剂传导信号的化合物。例如，与 S1P 受体结合的激动剂可以导致胞内异三聚化 G-蛋白解离成 Gα-GTP 和 Gβγ-GTP 和 / 或导致激动剂占据的受体的磷酸化增加和下游信号传导途径 / 激酶的活化。

[0011] 可以在下列试验中测定 S1P 受体调节剂与单一人 S1P 受体的结合亲和力：

[0012] 在人 S1P 受体 S1P₁、S1P₂、S1P₃、S1P₄ 和 S1P₅ 上测试化合物的 S1P 受体调节剂活性。通过对化合物诱导的 GTP[γ-³⁵S] 与膜蛋白的结合进行定量评价功能性受体活化，所述膜蛋白由稳定表达适当人 S1P 受体的转染 CHO 或 RH7777 细胞制备。所用的测定技术为 SPA（基于亲近闪烁的测定法）。简言之，连续稀释 DMSO 溶解的化合物，在 50mM Hepes、100mM NaCl、10mM MgCl₂、10 μM GDP、0.1% 不含脂肪的 BSA 和 0.2nM GTP [γ-³⁵S] (1200Ci/mmol) 存在下加入到 SPA-珠 (Amersham-Pharmacia) 固定的表达膜蛋白的 S1P 受体中 (10-20 μg/孔)。于 RT 在 96 孔微量滴定板中孵育 120 分钟后，通过离心步骤分离未结合的 GTP [γ-³⁵S]。用

TOPcount 平板读数仪 (Packard) 对膜结合 GTP [γ - 35 S] 引起的 SPA 珠发光进行定量。使用标准曲线拟合软件计算 EC_{50} 。在本测定法中, 优选 S1P 受体调节剂的与 S1P 受体的结合亲和力 $< 50nM$ 。

[0013] 优选的 S1P 受体调节剂例如为除其 S1P 结合特性外还具有加速淋巴细胞归巢特性的化合物, 例如引起由淋巴细胞由循环至次级淋巴组织的再分布、优选可逆的再分布导致的淋巴细胞减少的化合物, 不引起全身免疫抑制。分离稚细胞; 刺激来自血液的 CD4 和 CD8T- 细胞和 B- 细胞以迁移入淋巴结 (LN) 和派尔斑 (PP)。

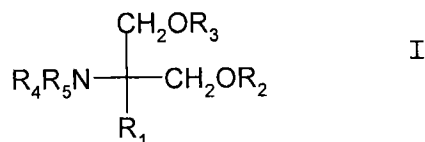
[0014] 可以在下述血液淋巴细胞消减试验中测定淋巴细胞归巢特性:

[0015] 通过对大鼠管饲口服施用 S1P 受体调节剂或载体。在 -1 天获得用于血液监测的尾血以得到基线个体值, 并在施用后 2、6、24、48 和 72 小时获得用于血液监测的尾血。在本试验中, 当以例如 $< 20mg/kg$ 的剂量给药时, S1P 受体激动剂或调节剂使外周血液淋巴细胞消减例如 50%。

[0016] 适宜的 S1P 受体调节剂的实例例如有:

[0017] - 如 EP627406A1 中公开的化合物, 例如式 I 化合物,

[0018]



[0019] 其中

[0020] R_1 为直链或支链 (C_{12-22}) 链,

[0021] - 其可以在链上具有选自双键、三键、O、S、 NR_6 的键或杂原子, 其中 R_6 为 H、 C_{1-4} 烷基、芳基- C_{1-4} 烷基、酰基或 (C_{1-4} 烷氧基) 羰基和羰基; 和 / 或

[0022] - 其可以具有作为取代基的 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 链烯氧基、 C_{2-4} 炔氧基、芳基 C_{1-4} 烷氧基、酰基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基硫基、酰基氨基、(C_{1-4} 烷氧基) 羰基、(C_{1-4} 烷氧基)-羰基氨基、酰基氧基、(C_{1-4} 烷基) 氨甲酰基、硝基、卤素、氨基、羟基亚氨基、羟基或羧基; 或者

[0023] R_1 为:

[0024] - 苯基烷基, 其中烷基为直链或支链 (C_{6-20}) 碳链; 或

[0025] - 苯基烷基, 其中烷基为直链或支链 (C_{1-30}) 碳链, 其中所述的苯基烷基被如下基团取代:

[0026] - 任选被卤素取代的直链或支链 (C_{6-20}) 碳链;

[0027] - 任选被卤素取代的直链或支链 (C_{6-20}) 烷氧基链;

[0028] - 直链或支链 (C_{6-20}) 链烯基氧基;

[0029] - 苯基- C_{1-14} 烷氧基、卤代苯基- C_{1-4} 烷氧基、苯基- C_{1-14} 烷氧基- C_{1-14} 烷基、苯氧基- C_{1-4} 烷氧基或苯氧基- C_{1-4} 烷基;

[0030] - 被 C_{6-20} 烷基取代的环烷基烷基;

[0031] - 被 C_{6-20} 烷基取代的杂芳基烷基;

[0032] - 杂环 C_{6-20} 烷基; 或

[0033] - 被 C_{2-20} 烷基取代的杂环烷基;

[0034] 并且, 其中

[0035] 烷基部分可以：

[0036] - 在碳链上具有选自双键、三键、O、S、亚磺酰基、磺酰基或 NR_6 的键或杂原子，其中 R_6 如上定义；和

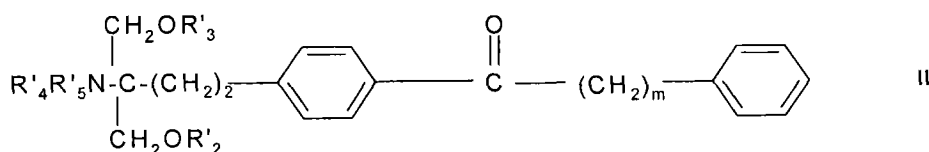
[0037] - 具有作为取代基的 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 链烯氧基、 C_{2-4} 炔氧基、芳基 C_{1-4} 烷氧基、酰基、 C_{1-4} 烷基-氨基、 C_{1-4} 烷硫基、酰基氨基、(C_{1-4} 烷氧基)羰基、(C_{1-4} 烷氧基)羰基氨基、酰基氧基、(C_{1-4} 烷基)氨甲酰基、硝基、卤素、氨基、羟基或羧基；且

[0038] R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立地为 H、 C_{1-4} 烷基或酰基；

[0039] 或其可药用盐或水合物；

[0040] - 如 EP 1002792A1 中公开的化合物，例如式 II 化合物，

[0041]

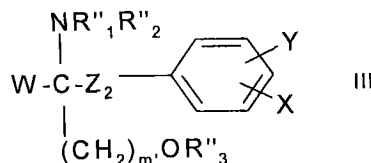


[0042] 其中 m 为 1-9 且 R'_2 、 R'_3 、 R'_4 和 R'_5 各自独立地为 H、 C_{1-6} 烷基或酰基；

[0043] 或其可药用盐或水合物；

[0044] - 如 EP0778263A1 中公开的化合物，例如式 III 化合物，

[0045]



[0046] 其中

[0047] W 为 H； C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基或 C_{2-6} 炔基；未取代或被 OH 取代的苯基；

[0048] $\text{R}''_4\text{O}(\text{CH}_2)_n$ ；或被 1-3 个取代基取代的 C_{1-6} 烷基，所述的取代基选自卤素、 C_{3-8} 环烷基、苯基和被 OH 取代的苯基；

[0049] X 为 H，未取代或被取代的具有 p 个碳原子的直链烷基，或者未取代或被取代的具有 $(p-1)$ 个碳原子的直链烷氧基，例如被 1-3 个取代基取代，所述的取代基选自 C_{1-6} 烷基、OH、 C_{1-6} 烷氧基、酰基氧基、氨基、 C_{1-6} 烷氨基、酰基氨基、氧代、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、未被取代的苯基和被 1-3 个选自如下的取代基取代的苯基： C_{1-6} 烷基、OH、 C_{1-6} 烷氧基、酰基、酰基氧基、氨基、 C_{1-6} 烷氨基、酰基氨基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤素； Y 为 H、 C_{1-6} 烷基、OH、 C_{1-6} 烷氧基、酰基、酰基氧基、氨基、 C_{1-6} 烷氨基、酰基氨基、卤代

[0050] C_{1-6} 烷基或卤素， Z_2 为单键或具有 q 个碳原子的直链亚烷基；

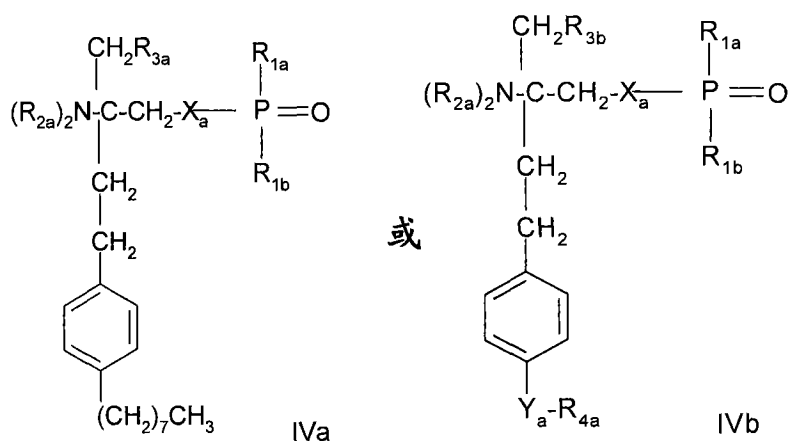
[0051] p 和 q 各自独立地为 1-20 的整数，条件是 $6 \leq p+q \leq 23$ ， m' 为 1、2 或 3， n 为 2 或 3；

[0052] R''_1 、 R''_2 、 R''_3 和 R''_4 各自独立地为 H、 C_{1-4} 烷基或酰基；

[0053] 或其可药用盐或水合物；

[0054] - 如 W002/18395 中公开的化合物，例如式 IVa 或 IVb 化合物；

[0055]

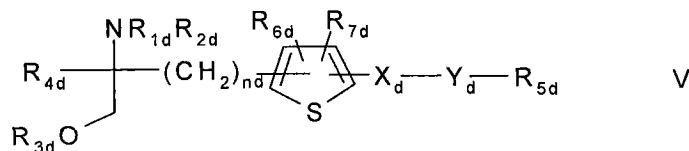


[0056] 其中 X_a 为 O、S、 NR_{1s} 或基团 $-(CH_2)_{n_a}-$, 该基团未被取代或被 1-4 个卤素取代; n_a 为 1 或 2, R_{1s} 为 H 或 (C_{1-4}) 烷基, 该烷基未被取代或被卤素取代; R_{1a} 为 H、OH、 (C_{1-4}) 烷基或 $O(C_{1-4})$ 烷基, 其中烷基未被取代或被 1-3 个卤素取代; R_{1b} 为 H、OH 或 (C_{1-4}) 烷基, 其中烷基未被取代或被卤素取代; R_{2a} 各自独立地选自 H 或 (C_{1-4}) 烷基, 其中烷基未被取代或被卤素取代; R_{3a} 为 H、OH、卤素或 $O(C_{1-4})$ 烷基, 其中烷基未被取代或被卤素取代; 且 R_{3b} 为 H、OH、卤素、 (C_{1-4}) 烷基且其中烷基未被取代或被羟基取代, 或者 $O(C_{1-4})$ 烷基其中烷基未被取代或被卤素取代; Y_a 为 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-C(=NOH)-$ 、O 或 S, 且 R_{4a} 为 (C_{4-14}) 烷基或 (C_{4-14}) 链烯基;

[0057] 或其可药用盐或水合物;

[0058] 如 W002/06268AI 中公开的化合物, 例如式 V 化合物,

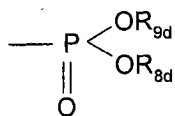
[0059]



[0060] 其中 R_{1d} 和 R_{2d} 各自独立地为 H 或氨基保护基;

[0061] R_{3d} 为氢、羟基保护基或下式的基团

[0062]



[0063] R_{4d} 为 C_{1-4} 烷基;

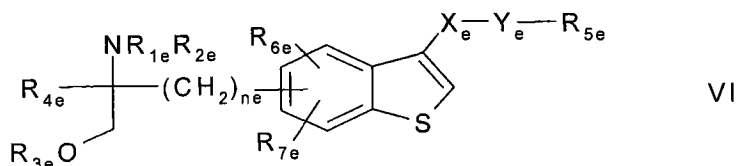
[0064] n_d 为 1-6 的整数;

[0065] X_d 为亚乙基、亚乙烯基、亚乙炔基、式 $-D-CH_2-$ 的基团 (其中 D 为羰基、 $-CH(OH)-$ 、O、S 或 N)、芳基, 或被至多 3 个选自如下定义的取代基取代的芳基;

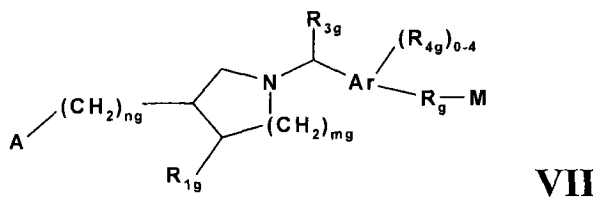
[0066] Y_d 为单键、 C_{1-10} 亚烷基、被至多 3 个选自 a 组和 b 组的取代基取代的 C_{1-10} 亚烷基、在碳链中部或末端具有 O 或 S 的 C_{1-10} 亚烷基, 或被至多三个选自 a 组和 b 组的取代基取代的在碳链中部或末端具有 O 或 S 的 C_{1-10} 亚烷基;

[0067] R_{5d} 为氢、 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂环基、被至多三个选自 a 组和 b 组的取代基取代的 C_{3-6} 环烷基、被至多三个选自 a 组和 b 组的取代基取代的芳基或被至多三个选自 a 组和 b 组的取代基取代的杂环基;

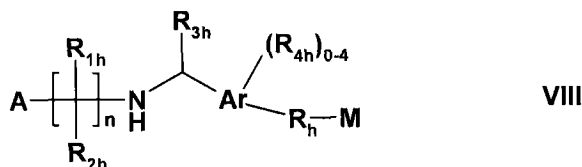
- [0068] R_{6d} 和 R_{7d} 各自独立地为 H 或选自 a 组的取代基；
- [0069] R_{8d} 和 R_{9d} 各自独立地为 H 或任选被卤素取代的 C_{1-4} 烷基；
- [0070] <a 组> 为卤素、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、低级烷硫基、羧基、低级烷氧基羰基、羟基、低级脂族酰基、氨基、单-低级烷基氨基、二- C_{1-4} 烷基氨基、酰基氨基、氰基或硝基；且
- [0071] <b 组> 为 C_{3-6} 环烷基、芳基或杂环基，它们各自任选被至多三个选自 a 组的取代基取代；
- [0072] 条件是，当 R_{5d} 为氢时， Y_d 为单键或直链 C_{1-10} 亚烷基；
- [0073] 或其药理上可接受的盐、酯或水合物；
- [0074] - 如 JP-14316985 (JP2002316985) 中公开的化合物，例如式 VI 化合物，
- [0075]



- [0076] 其中 R_{1e} 、 R_{2e} 、 R_{3e} 、 R_{4e} 、 R_{5e} 、 R_{6e} 、 R_{7e} 、 n_e 、 X_e 和 Y_e 如 JP-14316985 中所公开；
- [0077] 或其药理上可接受的盐、酯或水合物；
- [0078] - 如 W003/062252A1 中公开的化合物，例如式 VII 化合物，
- [0079]



- [0080] 其中：
- [0081] Ar 为苯基或萘基； m_g 和 n_g 各自独立地为 0 或 1；A 选自 $COOH$ 、 PO_3H_2 、 PO_2H 、 SO_3H 、 $PO(C_{1-3} \text{ 烷基})OH$ 和 1H-四唑-5-基； R_{1g} 和 R_{2g} 各自独立地为 H、卤素、OH、 $COOH$ 或任选被卤素取代的 C_{1-4} 烷基； R_{3g} 为 H 或任选被卤素或 OH 取代的 C_{1-4} 烷基； R_{4g} 各自独立地为卤素或者任选被卤素取代的 C_{1-4} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基；且 R_g 和 M 各自具有如 W003/062252A1 中分别对 B 和 C 所示的含义之一；
- [0082] 或其药理上可接受的盐、溶剂化物或水合物；
- [0083] - 如 W0 03/062248A2 中公开的化合物，例如式 VIII 化合物
- [0084]



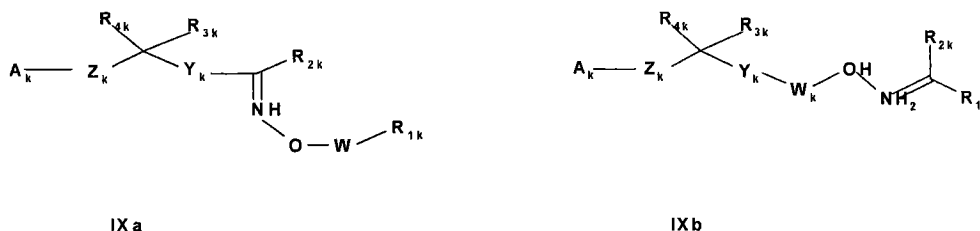
- [0085] 其中 Ar 为苯基或萘基； n 为 2、3 或 4；A 为 $COOH$ 、1H-四唑-5-基、 PO_3H_2 、 PO_2H_2 、 $-SO_3H$ 或 $PO(R_{5h})OH$ ，其中 R_{5h} 选自 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、苯基、 $-CO-C_{1-3}$ 烷氧基和 $-CH(OH)-$ 苯基，其中所述的苯基或苯基部分是任选被取代的； R_{1h} 和 R_{2h} 各自独立地为 H、卤素、OH、 $COOH$ 或任选被卤素取代的 C_{1-6} 烷基或苯基； R_{3h} 为 H 或任选被卤素和 /OH 取代的 C_{1-4} 烷基； R_{4h} 各自独

立地为卤素、OH、COOH、 C_{1-4} 烷基、S(O)_{0,1 或 2} C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷氧基、芳基或芳烷氧基,其中烷基部分可以任选被 1-3 个卤素取代;且 R_h 和 M 各自具有如 W003/062248A2 中分别对 B 和 C 所示的含义之一;

[0086] 或其药理上可接受的盐、溶剂化物或水合物;

[0087] - 如 WO 04/103306A、WO 05/000833、WO 05/103309 或 WO 05/113330 中公开的化合物,例如式 IXa 或 IXb 的化合物,

[0088]



[0089] 其中

[0090] A_k 为 $COOR_{5k}$ 、 $OP(O)(OR_{5k})_2$ 、 $PO(OR_{5k})_2$ 、 SO_2OR_{5k} 、 $P(OR_{5k})OR_{5k}$ 或 1H-四唑-5-基, R_{5k} 为 H 或 C_{1-6} 烷基;

[0091] W_k 为键、 C_{1-3} 亚烷基或 C_{2-3} 亚链烯基;

[0092] Y_k 为 C_{6-10} 芳基或 C_{3-9} 杂芳基,任选被 1-3 个基团取代,所述基团选自卤素、OH、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基;卤素取代的 C_{1-6} 烷基和卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基;

[0093] Z_k 为如 WO 04/103306A 中所示的杂环基,例如氮杂环丁烷;

[0094] R_{1k} 为 C_{6-10} 芳基或 C_{3-9} 杂芳基,任选被 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基 C_{1-4} 烷基、 C_{3-9} 杂芳基、 C_{3-9} 杂芳基 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 杂环烷基或 C_{3-8} 杂环烷基 C_{1-4} 烷基取代;其中 R_{1k} 的任意芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基可以被 1-5 个选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷基或 $-C_{1-6}$ 烷氧基的基团取代;

[0095] R_{2k} 为 H、 C_{1-6} 烷基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基或 C_{2-6} 炔基;且

[0096] R_{3k} 或 R_{4k} 各自独立地为 H、卤素、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或卤素取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基;

[0097] 及其 N-氧化物衍生物或其前药;

[0098] 或其药理上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0099] 式 I 至 IXb 化合物可以以游离或盐的形式存在。式 I 至 VI 化合物的可药用盐的实例包括:与无机酸形成的盐,例如盐酸盐、氢溴酸盐和硫酸盐;与有机酸形成的盐,例如乙酸盐、富马酸盐、马来酸盐、苯甲酸盐、柠檬酸盐、苹果酸盐、甲磺酸盐和苯磺酸盐;或如果适当的话,与金属如钠、钾、钙和铝形成的盐;与胺类如三乙胺形成的盐;以及与氨基二酸如赖氨酸形成的盐。本发明的组合中的化合物和盐包括水合物和溶剂化物形式。

[0100] 如上所述的酰基可以为残基 R_y-CO- ,其中 R_y 为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基或苯基 $-C_{1-4}$ 烷基。除非另作陈述,否则烷基、烷氧基、链烯基或炔基可以为直链或支链的。

[0101] 芳基可以为苯基或萘基,优选苯基。

[0102] 当式 I 化合物中作为 R_1 的碳链被取代时,它优选被卤素、硝基、氨基、羟基或羧基取代。当碳链被任选取代的亚苯基间隔时,碳链优选是未被取代的。当亚苯基部分被取代时,它优选被卤素、硝基、氨基、甲氧基、羟基或羧基取代。

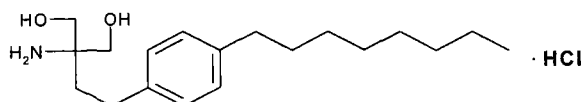
[0103] 优选的式 I 化合物为其中 R_1 为任选被硝基、卤素、氨基、羟基或羧基取代的 C_{13-20} 烷基的那些, 更优选其中 R_1 为被 C_{6-14} -烷基链取代的苯基烷基的那些, 其中所述 C_{6-14} -烷基链任选被卤素取代且烷基部分为任选被羟基取代的 C_{1-6} 烷基。更优选 R_1 为在苯基上被直链或支链、优选直链 C_{6-14} 烷基链取代的苯基- C_{1-6} 烷基。 C_{6-14} 烷基链可以位于邻位、间位或对位, 优选位于对位。

[0104] 优选 R_2 至 R_5 各自为 H。

[0105] 在上述式 V 中, “杂环基” 表示具有 1-3 个选自 S、O 和 N 的杂原子的 5 至 7 元杂环基。这类杂环基的实例包括上述杂芳基和相应于部分或完全氢化的杂芳基的杂环化合物, 例如呋喃基、噻吩基、吡咯基、氮杂萘基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、1,2,3-噁二唑基、三唑基、四唑基、噻二唑基、吡喃基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、四氢吡喃基、吗啉基、硫吗啉基、吡咯烷基、吡咯基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑烷基或吡唑烷基。优选的杂环基为 5- 或 6- 元杂芳基, 最优选杂环基为吗啉基、硫吗啉基或哌啶基。

[0106] 优选的式 I 化合物为 2-氨基-2-十四烷基-1,3-丙二醇。特别优选的式 I 的 S1P 受体激动剂为 FTY720, 即游离形式或可药用盐形式的 2-氨基-2-[2-(4-辛基苯基)乙基]丙烷-1,3-二醇 (下文称为化合物 A), 例如所示的盐酸盐:

[0107]



[0108] 优选的式 II 化合物为如下定义的化合物: 其中 R'_2 至 R'_5 各自为 H 且 m 为 4, 即游离形式或可药用盐形式的 2-氨基-2-{2-[4-(1-氧代-5-苯基戊基)苯基]乙基}丙烷-1,3-二醇 (下文称为化合物 B), 例如盐酸盐。

[0109] 优选的式 III 化合物为如下定义的化合物: 其中 W 为 CH_3 , R''_1 至 R''_3 各自为 H, Z_2 为亚乙基, X 为庚氧基, 且 Y 为 H, 即游离形式或可药用盐形式的 2-氨基-4-(4-庚氧基苯基)-2-甲基-丁醇 (下文称为化合物 C), 例如盐酸盐。特别优选 R -对映异构体。

[0110] 化合物可以是磷酸化的形式, 优选的式 IVa 化合物为 FTY720-磷酸酯 (R_{2a} 为 H, R_{3a} 为 OH, X_a 为 O, R_{1a} 和 R_{1b} 为 OH)。优选的式 IVb 化合物为化合物 C-磷酸酯 (R_{2a} 为 H, R_{3b} 为 OH, X_a 为 O, R_{1a} 和 R_{1b} 为 OH, Y_a 为 O 且 R_{4a} 为庚基)。优选的式 V 化合物为化合物 B-磷酸酯。

[0111] 优选的式 VI 化合物为 (2R)-2-氨基-4-[3-(4-环己基氧基丁基)-苯并[b]噻吩-6-基]-2-甲基丁烷-1-醇。

[0112] 优选的式 IXa 化合物为例如 1-{4-[1-(4-环己基-3-三氟甲基-苄基氧基亚氨基)-乙基]-2-乙基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸或其前药。

[0113] S1P 受体激动剂或调节剂已知在肿瘤治疗中具有免疫抑制性质或抗血管新生性质, 例如, 如 EP627406A1、WO 04/103306、WO 05/000833、WO 05/103309、WO 05/113330 或 WO 03/097028 中所公开。

[0114] 多发硬化症 (MS) 是慢性炎性脱髓鞘导致运动与感觉功能的进行性下降及永久性残疾的中枢神经系统的免疫介导性疾病。尽管进行抗炎和免疫抑制治疗, 多发硬化症的治疗仅部分有效, 且在大多数情况下仅提供疾病进展的短的延迟。因此, 需要对脱髓鞘疾病例如多发硬化症或吉-巴综合征的抑制或治疗有效的药物, 包括影响生物体的症状的减少、

减轻、稳定或缓解。

[0115] 脱髓鞘疾病的特征性病理特点包括炎症、脱髓鞘及轴突和树突细胞损失。另外损伤亦可能具有显著的血管成分。坚定的联系已在慢性炎症和血管生成之间建立,且新生血管看起来在疾病发展中具有显著的作用。

[0116] 已发现 S1P 受体调节剂对与脱髓鞘疾病例如 MS 相关的新血管生成具有抑制作用。

[0117] 在一系列更具体或可替换的实施方案中,本发明提供了:

[0118] 1.1 在需要其的个体中预防、抑制或治疗与脱髓鞘疾病例如 MS 相关的新血管生成的方法,包括对所述个体施用治疗有效量的 S1P 受体调节剂,例如式 I 至 IXb 的化合物。

[0119] 1.2 在需要其的个体中缓解或延迟脱髓鞘疾病例如多发硬化症或吉-巴综合征的症状进展的方法,在方法中与所述疾病相关的新血管生成被预防或抑制,包括对所述个体施用治疗有效量的 S1P 受体调节剂,例如式 I 至 IXb 的化合物。

[0120] 1.3 在需要其的个体中减少或预防或缓解脱髓鞘疾病例如多发硬化症或吉-巴综合征的复发的方法,在方法中与所述疾病相关的新血管生成被预防或抑制,包括对所述个体施用治疗有效量的 S1P 受体调节剂,例如式 I 至 IXb 的化合物。

[0121] 1.4 在处于疾病的复发-缓解期的个体中减缓脱髓鞘疾病例如多发硬化症或吉-巴综合征进展的方法,在方法中与所述疾病相关的新血管生成被预防或抑制,包括对所述个体施用治疗有效量的 S1P 受体调节剂,例如式 I 至 XIb 化合物。

[0122] 1.5 上文指出的方法,其中 S1P 受体调节剂被间歇地施用。

[0123] 例如, S1P 受体调节剂每第 2 天或第 3 天或每周施用一次。

[0124] 2. 用于方法 1.1 至 1.5 中的任何一个的药物组合物,包含 S1P 受体调节剂例如上文所定义的式 I 至 IXb 的化合物,连同一种或多种药物可接受的稀释剂或载体。

[0125] 3. S1P 受体调节剂,例如上文所定义的式 I 至 IXb 的化合物,用于方法 1.1 至 1.5 中的任何一个。

[0126] 4. S1P 受体调节剂,例如上文所定义的式 I 至 IXb 化合物,用于制备方法 1.1 至 1.5 中的任何一个使用的药物。

[0127] 临床医师通常将有 MS 的患者分为四种疾病类型:

[0128] • 复发-缓解型 (RR-MS): 在 1-2 周中发生的不连续的运动、感觉、小脑或视觉发作,并常在 1-2 个月中解决。一些患者随着每次发作残疾有所进展,但在复发之间临床上保持稳定。约 85% 的患者最初经历 RR 型的 MS,但在 10 年内约半数将发展为继发进展型。

[0129] • 继发-进展型 (SP-MS): 最初的 RR 型随着复发或无复发,残疾逐渐加重。主要的不可逆残基常发生在 SP 期间。

[0130] • 原发-进展型 (PP-MS): 从发作开始的进展性疾病过程,无任何复发或缓解,占 MS 患者的约 15%。

[0131] • 进展-复发型 (PR-MS): 有清晰的急性复发的发作的进展型疾病;在复发之间的阶段有持续进展的特征。

[0132] 因此, S1P 受体调节剂,例如上文定义的式 I 至 IXb 的化合物,可用于复发-缓解型 (RR-MS)、继发-进展型 (SP-MS)、原发-进展型 (PP-MS) 和进展-复发型 (PR-MS) 的一种或多种的治疗。

[0133] 特别地,本文所述的 S1P 受体调节剂,例如 FTY720,即 2-氨基-2-[2-(4-辛基苯

基) 乙基] 丙烷-1,3- 二醇, 用于治疗 PP-MS。

[0134] S1P 受体调节剂, 例如包含式 X 组的 S1P 受体调节剂, 在预防或治疗与上文中指出的脱髓鞘疾病相关的新血管生成中的效用, 可在动物试验方法以及临床中, 例如按照下文描述的方法中得到证实。

[0135] 体内: 复发试验性自身免疫性脑脊髓炎 (EAE)

[0136] 在雌性 Lewis 大鼠中通过弗氏完全佐剂中乳化的豚鼠脊髓组织免疫诱发疾病。这导致在 11 天内的急性疾病, 接着在约第 16 天几乎完全缓解, 在约第 26 天复发。在第 26 天将大鼠用异氟醚 (3%, 20L/min) 深度麻醉后打开胸腔, 并通过心脏左心室灌注。左心室用翼型输液装置 (SV-19BLK; Termudo, Elkton, MD) 的 19 号针头穿刺, 针头与装有清洗溶液 (加有 250,000U/l 肝素的 NaCl 0.9%, 35°C) 的气密压力针管连接。穿刺右心房以提供外流, 灌注液在精确控制的 120mm Hg 压力下输注。输注持续 5min (在 20ml/min 的恒速下), 之后输预固定液 (2% 多聚甲醛的 PBS 液, 35°C)。最终, 多至 30ml 的聚氨酯树脂 (PU114; Vasqtec, 苏黎世, 瑞士) 以相同速率输注。在 48h 后, 充满树脂的脑与脊髓从动物体切下, 并且通过在 7.5% KOH 在 50°C 下浸解 24 小时除去软组织。该铸型然后用蒸馏水彻底清洗, 并贮存其中, 之后冷冻干燥。这些血管铸型使用微机断层摄影定量。

[0137] 在该试验中, S1P 受体调节剂, 例如化合物 A 当以 0.1 至 20mg/kg 的剂量 p.o. 给动物施用时可显著阻断了疾病相关的新血管生成。例如, 化合物 A 的盐酸盐形式当以 0.3mg/kg p.o. 每日施用时可完全阻断了疾病相关的血管生成并彻底抑制了复发期。当化合物 A 的盐酸盐形式每第 2 天或第 3 天或每周一次以 0.3mg/kg p.o. 施用时可获得相同的作用。

[0138] C. 临床试验

[0139] S1P 受体激动剂例如式 I 化合物, 例如化合物 A 临床益处的研究

[0140] 20 名复发-缓解型 MS 患者以每日剂量 0.5、1.25 或 2.5mg p.o. 接受所述化合物。患者的一般临床状态通过体格检查与实验室检查每周进行研究。疾病状态及疾病进展变化每 2 个月通过放射学检查 (MRI) 和体格检查进行评价。最初患者接受 2 至 6 个月的治疗。其后, 他们维持治疗直到他们的疾病不进展并且药物可满意地耐受。

[0141] 主要的评价变量: 安全性 (不良事件), 标准血清生化和血液学, 磁共振成像 (MRI)。

[0142] 实践本发明的方法中当仅使用 S1P 受体调节剂时每日所需剂量将取决于例如, 使用的化合物、使用主体、施用方式和所治疗的病症的严重性。优选的每日剂量范围约从 0.1 至 100mg, 以单剂量或以分割剂量形式。患者适宜的每日剂量是在 0.1 至 50mg p.o. 的数量级。S1P 受体调节剂可以任何传统途径使用, 特别是肠内, 例如口服, 例如以片剂、胶囊、饮用溶液、鼻部、肺部 (通过吸入) 或胃肠外, 例如注射溶液或混悬液的形式。口服施用适宜的单位制剂形式包含约 0.1 至 30mg, 通常为 0.25 至 30mg S1P 受体调节剂, 连同一种或多种药物可接受的稀释剂或载体。如已经提及的, S1P 受体调节剂, 例如化合物 A 或者可以间断施用, 例如, 以 0.5 至 30mg 的剂量每隔一天或每周一次地施用。

[0143] 按照本发明的另一个实施方案, S1P 受体调节剂可作为唯一活性成分施用, 或与 VEGF- 受体拮抗剂联合或辅助施用。

[0144] 适宜的 VEGF- 受体拮抗剂的实例包括例如抑制 VEGF 受体酪氨酸激酶的化合物、蛋白质或抗体, 抑制 VEGF 受体或与 VEGF 结合, 并且例如特别是那些化合物、蛋白质或单

克隆抗体,一般地或具体地公开于 W098/35958 中,例如 1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)酞嗪或其药物可接受的盐,例如琥珀酸盐,在 W0 00/27820 中,例如 N-芳基(硫)邻氨基苯甲酸酰胺衍生物例如 2-[(4-吡啶基)甲基]氨基-N-[3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺或 2-[(1-环氧-4-吡啶基)甲基]氨基-N-[3-三氟甲基苯基]苯甲酰胺,或公开在 W0 00/09495、W0 00/59509、W0 98/11223、W0 00/27819、W001/55114、W0 01/58899 和 EP0769947 中;以下文中描述的那些:M. Prewett 等人在 *Cancer Research* 59(1999)5209-5218, F. Yuan 等人在 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 93, pp. 14765-14770, 1996 年 12 月, Z. Zhu 等人在 *Cancer Res.* 58, 1998, 3209-3214, J. Mordenti 等人在 *Toxicologic Pathology*, Vol. 27, no. 1, pp 14-21, 1999;在 W000/37502 和 W094/10202 中;Angiostatin™, M. S. O' Reilly 等人在 *Cell* 79, 1994, 315-328 中的描述;Endostatin™, M. S. O' Reilly 等人在 *Cell* 88, 1997, 277-285 中的描述;邻氨基苯甲酸酰胺;ZD4190;ZD6474;SU5416;SU6668;或抗-VEGF 抗体或抗-VEGF 受体抗体,例如, RhuMab。

[0145] 4-吡啶基甲基-酞嗪衍生物是优选的 VEGF 受体酪氨酸激酶抑制剂。这些衍生物及其制剂、其药物制剂及制备这些化合物的方法描述于 W000/59509、EP02/04892、W001/10859 中,特别地,描述于美国专利 6, 258, 812 中,本文此处引用作为参考。

[0146] 在 S1P 受体调节剂与 VEGF-受体拮抗剂联合施用的情况下,联合施用的 VEGF-受体激动剂的剂量将当然地取决于联合施用药物的类型,例如,是否是甾体或钙调神经磷酸酶抑制剂,取决于具体的施用药物,取决于要治疗的病症等等。依照上文,本发明还提供了另一方面:

[0147] 5. 上文定义的方法包括联合施用,例如伴随或依序施用,治疗有效的非中毒量的 S1P 受体调节剂和 VEGF-受体拮抗剂,例如上文指明的。

[0148] 6. 药物组合,例如药盒,包含 a) 第一种活性剂,其是本文公开的 S1P 受体调节剂,以游离形式或药物可接受的盐形式,和 b) VEGF-受体拮抗剂,例如上文指出的。药盒可包含其施用的说明。

[0149] 本文所用的术语“共同施用”或“组合施用”表示囊括对单一患者施用所选择的治疗剂,并且意欲包括其中活性剂不一定以相同施用途径或同时施用的治疗方案。

[0150] 本文使用的术语“药物组合”是指由多于一种活性成分混合或组合得到的产物,并且包括活性成分的固定的和非固定的组合。术语“固定组合”意思是指活性成分,例如 S1P 受体调节剂和 VEGF-受体拮抗剂,被同时以单一整体的形式或单个剂量同时施用给患者。术语“非固定组合”是指活性成分,例如 S1P 受体调节剂和 VEGF-受体拮抗剂两者各自独立实体同时地(simultaneously)、同时地(concurrently)或依序地无具体时间限制地给患者施用,其中这样的施用在患者体内提供了 2 种化合物的治疗有效水平。