



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК

A61K 38/17 (2006.01)

A61K 31/16 (2006.01)

C07K 14/435 (2006.01)

C07C 233/49 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 13/08 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2003124752/15, 08.01.2002

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
08.01.2002(30) Конвенционный приоритет:
12.01.2001 (пп.1-10) DE 10101307.8
06.07.2001 (пп.11-19) DE 10133004.9

(43) Дата публикации заявки: 10.01.2005

(45) Опубликовано: 10.01.2007 Бюл. № 1

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: EP 0103274 A, 21.03.1984. WO 9748400
A, 24.12.1997. SU 170486 A1, 01.01.1965. SU
1213983 A3, 23.02.1986. SU 99103681 A,
20.12.2000.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
12.08.2003(86) Заявка РСТ:
EP 02/00107 (08.01.2002)(87) Публикация РСТ:
WO 02/055063 (18.07.2002)

Адрес для переписки:

129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег. № 517

(72) Автор(ы):

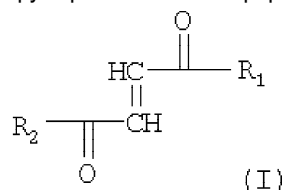
ДЖОШИ Раджendra Кумар (CH),
ШТРЕБЕЛЬ Ханс-Петер (CH)

(73) Патентообладатель(и):

ФУМАФАРМ АГ (CH)

(54) АМИДЫ ФУМАРОВОЙ КИСЛОТЫ

(57) Реферат:

Изобретение относится к лекарственным
средствам, а именно к применению амидов
фумаровой кислоты формулы (I)для приготовления лекарственного средства,
предназначенного для лечения аутоиммунных
заболеваний, для лечения реакций "трансплантатпротив хозяина", для лечения заболеваний,
опосредованных NFκB, а также к амидам
фумаровой кислоты формулы (I) и к
лекарственному средству, содержащему амид
фумаровой кислоты формулы (I) в количестве,
соответствующем 1-500 мг фумаровой кислоты в
расчете на разовую дозу, предназначенному для
лечения указанных выше заболеваний. Амиды
фумаровой кислоты по настоящему изобретению, а
также содержащее их лекарственное средство,
характеризуются отсутствием системного
побочного действия на организм и устойчивы к
гидролизу, что позволяет избежать их

RU 2 2 9 0 9 4 6 C 2

RU 2 2 9 0 9 4 6 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 290 946** ⁽¹³⁾ **C2**

(51) Int. Cl.

A61K 38/17 (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01)
C07K 14/435 (2006.01)
C07C 233/49 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 13/08 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2003124752/15, 08.01.2002**

(24) Effective date for property rights: **08.01.2002**

(30) Priority:
12.01.2001 (cl.1-10) DE 10101307.8
06.07.2001 (cl.11-19) DE 10133004.9

(43) Application published: **10.01.2005**

(45) Date of publication: **10.01.2007 Bull. 1**

(85) Commencement of national phase: **12.08.2003**

(86) PCT application:
EP 02/00107 (08.01.2002)

(87) PCT publication:
WO 02/055063 (18.07.2002)

Mail address:
129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj, reg. № 517

(72) Inventor(s):
DZhOShI Radzhendra Kumar (CH),
ShTREBEL' Khans-Peter (CH)

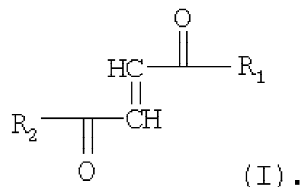
(73) Proprietor(s):
FUMAFARM AG (CH)

(54) FUMARIC ACID AMIDES

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, medicine, pharmacy.

SUBSTANCE: invention relates to medicinal agents, namely, to using fumaric acid amides of the formula (I):



compounds are used in preparing a medicinal agent designated for treatment of autoimmune diseases, response reactions "transplant against host",

treatment of diseases mediated by NfkappaB, and to fumaric acid amides of the formula (I) and to a medicinal agent comprising fumaric acid amide of the formula (I) taken in the dose corresponding to 1-500 mg of fumaric acid as measured for a single dose and designated for treatment abovementioned diseases. Fumaric acid amides and a medicinal agent comprising thereof are characterized by absence of systemic adverse effect of body and resistance against hydrolysis that allows avoiding their multiply dosing.

EFFECT: valuable medicinal properties of agents.

19 cl, 2 tbl, 3 ex

Настоящее изобретение относится к определенным моно- и диамидам фумаровой кислоты, моноэфирам моноамидов фумаровой кислоты, а также к применению этих соединений для получения лекарственного средства, и содержащим эти соединения лекарственным средствам.

5 Диалкиловые эфиры фумаровой кислоты, а также моноалкиловые эфиры фумаровой кислоты и их соли уже давно с успехом применяют для лечения псориаза. Это применение описано в ряде патентов, см., например, заявку на Европейский патент EP-A-0188749, патент DE-2530372, патент DE-2621214 или Европейский патент EP-B-0312697.

10 Известно применение моно- или диэфиров фумаровой кислоты для лечения аутоиммунных заболеваний, как, например, полиартрит, рассеянный склероз (см. заявку DE 19721099.6, а также заявку DE 19853487.6), однако, также для применения в трансплантационной медицине (см. заявки DE 19853487.6 и DE 19839566.3). Из неопубликованных заявок DE 10101307.8, а также DE 10000577.2, кроме того, известно применение моно- и диэфиров фумаровой кислоты для лечения опосредованных
15 NFκB заболеваний, как лечение митохондриальных заболеваний. Во всех указанных публикациях, однако, описываются лишь моно- и диэфиры фумаровой кислоты, в случае необходимости, в форме определенных солей, то есть соединений, в которых одна или обе кислотные функциональные группы фумаровой кислоты этерифицированы с помощью спирта.

20 Указанные эфиры фумаровой кислоты из-за своей летучести, соответственно сублимируемости, однако, обладают недостатком, а именно с ними трудно обращаться при приготовлении фармацевтических продуктов, в особенности в твердой форме для перорального введения. Более конкретно, для приготовления этих продуктов необходимы защитные меры, как применение дыхательных масок, перчаток, защитной одежды и т.д.

25 Сверх того, эфиры фумаровой кислоты после перорального введения резорбируются в желудочно-кишечном тракте и неспецифически воспринимаются всеми клетками организма из кровотока. Однако для достижения в клетке-мишени, соответственно в клетках-мишенях, терапевтически эффективного уровня биологически активного вещества необходимо вводить соответственно высокие дозы. Эти высокие дозы, со своей стороны,
30 приводят к известным побочным действиям при лечении с помощью фумаровой кислоты, таким как симптомы прилива крови (покраснения) или желудочно-кишечные раздражения (тошнота, диареи, вздутия). Побочные действия, правда, как описывается в вышеуказанном уровне техники, можно в значительной степени уменьшать за счет введения биологически активного вещества в форме микротаблеток, однако, полностью
35 нельзя избежать.

В то же самое время эфиры фумаровой кислоты быстро гидролизуются в крови и заменяются продуктами гидролиза спиртом и фумаровой кислотой, соответственно моноэфирами фумаровой кислоты. Для достижения терапевтически эффективного уровня поэтому необходимо неоднократное, частое введение. Правда, в отношении побочных
40 действий можно наблюдать известный эффект привыкания, однако, было бы желательно дальнейшее уменьшение доли побочных действий.

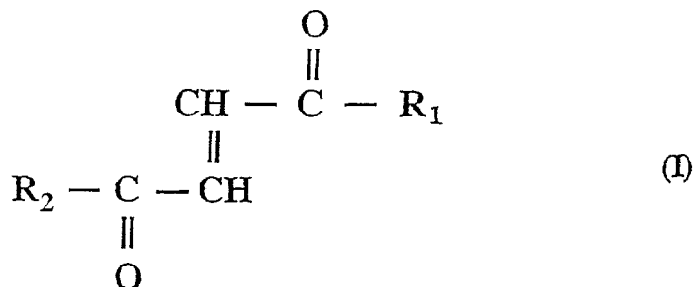
Задачей настоящего изобретения является получение производных фумаровой кислоты и их применение, которые можно вводить целенаправленно и которые более устойчивы к гидролизу и проще в обращении.

45 Поставленная задача решается благодаря определенным моно- и диамидам фумаровой кислоты, соответственно моноэфирам моноамидов фумаровой кислоты, их применению для приготовления лекарственных средств для лечения определенных заболеваний и содержащим их лекарственным средствам.

50 Диамиды и моноамиды фумаровой кислоты уже описаны в заявках US-A-5242905 и US-A-5214196 фирмы Blank для лечения псориаза. Однако в указанных печатных работах описывается только получение отдельных моно- или диамидов фумаровой кислоты. Приготовление фармацевтических продуктов и применение амидов в случае человека не описано. В качестве теоретического преимущества амидов фумаровой кислоты по

сравнению с эфирами фумаровой кислоты в указанных печатных работах называют получение определенных аминокислот из амидов фумаровой кислоты в кератиноцитах для покрытия дефицита обмена веществ при псориазе.

Авторами настоящего изобретения неожиданно было обнаружено, что моно- и диамиды фумаровой кислоты, а также эфиры моноамидов фумаровой кислоты преимущественно можно применять для лечения множества заболеваний. Более конкретно, настоящее изобретение относится, согласно первому аспекту, к применению амидов фумаровой кислоты общей формулы (I)



R_1 означает OR_3 или связанный через амидную связь D- или L-аминокислотный остаток $-\text{NH}-\text{CHR}_4-\text{COOH}$, где R_3 означает атом водорода, линейную или разветвленную, незамещенную или замещенную (C_1-C_{24})-алкильную группу, предпочтительно (C_1-C_6)-алкильную группу, фенильную группу или (C_6-C_{10})-аралкильную группу, и R_4 означает боковую цепь природной или синтетической аминокислоты;

R_2 означает связанный через амидную связь D- или L-аминокислотный остаток $-\text{NH}-\text{CHR}_5-\text{COOH}$ или связанный через амидную связь пептидный остаток из 2-100, предпочтительно 2-30, аминокислот, где R_5 означает боковую цепь природной или синтетической аминокислоты,

в целях приготовления лекарственного средства

(1) для лечения аутоиммунного заболевания, выбираемого из группы, состоящей из полиартрита, в особенности ревматоидного артрита, рассеянного склероза, реакций "трансплантат против хозяина", ювенильного диабета, тиреоидита Хасимото, болезни Грейвса (или базедовой болезни), системной красной волчанки (SLE), синдрома Шегрена, пернициозной анемии и хронического активного (волчаночного) гепатита;

(2) для применения в трансплантационной медицине (реакции "трансплантат против хозяина");

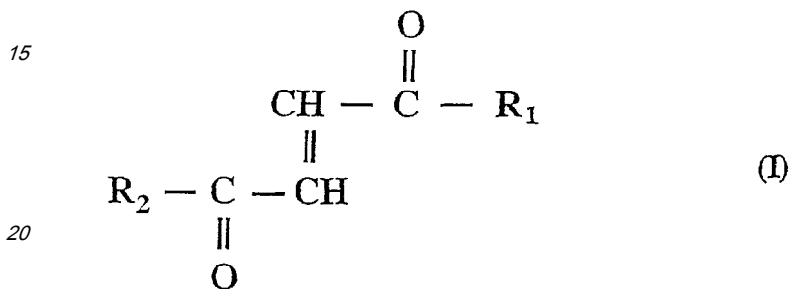
(3) для лечения митохондриальных заболеваний, выбираемых из группы, состоящей из болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, хореи Гентингтона, пигментной ретинопатии или митохондриальных энцефаломиопатий, а также

(4) для лечения опосредованных NFκB заболеваний, выбираемых из группы, состоящей из прогрессирующей системной склеродермии, сифилитического остеохондрита (болезнь Верера), Cutis marmorata, (Livedo Reticularis), болезни Бехчета, панартериита, неспецифического язвенного колита, васкулита, остеоартрита, подагры, атеросклероза, синдрома Рейтера, бронхолегочного гранулематоза, типов энцефалита, эндотоксического шока (септически-токсический шок), сепсиса, пневмонии, энцефаломиелита, нервно-психической анорексии, гепатита (как острый гепатит, хронический гепатит, токсический гепатит, вызванный алкоголем гепатит, вирусный гепатит, желтуха, печеночная недостаточность и цитомегаловирусный гепатит), Т-лимфоматоза Реннерта, мезангиального нефрита, постангиопластического рестеноза, реперфузионного синдрома, цитомегаловирусной ретинопатии, аденовирусных заболеваний, как аденовирусные простудные заболевания, аденовирусная фарингоконъюнктивальная лихорадка и аденовирусная офтальмия, СПИДа, синдрома Гийена-Барре, постгерпетической невралгии или невралгии после опоясывающего лишая,

воспалительной демиелинизирующей полиневропатии, множественных мононевропатий, муковисцидоза, болезни Бехтерева, язвы пищевода Бэррета, инфекции вирусом Эпштейна-Барра (EBV), кардиального ремоделирования, интерстициального цистита, сахарного

- 5 резистентности злокачественных клеток к химиотерапевтическим средствам (резистентность ко многим лекарственным средствам в химиотерапии), кольцевидных гранулем и онкологических заболеваний, как рак молочной железы, рак ободочной кишки, меланома, первичная карцинома печеночных клеток, аденокарцинома, саркома Капоши, рак предстательной железы, лейкозы, как острый миелоидный лейкоз, множественная
- 10 миелома (плазмоцитома), лимфома Беркитта и опухоль Кастлемана.

Согласно второму аспекту, настоящее изобретение относится к амидам фумаровой кислоты формулы (I)



- R_1 означает OR_3 или связанный через амидную связь D- или L-аминокислотный остаток $-\text{NH}-\text{CHR}_4-\text{COOH}$, где R_3 означает атом водорода, линейную или разветвленную, незамещенную или замещенную (C_1-C_{24})-алкильную группу, предпочтительно (C_1-C_6)-алкильную группу, фенильную группу или (C_6-C_{10})-аралкильную группу, и R_4 означает боковую цепь природной или синтетической аминокислоты;

- R_2 означает связанный через амидную связь D- или L-аминокислотный остаток $-\text{NH}-\text{CHR}_5-\text{COOH}$ или связанный через амидную связь пептидный остаток из 2-100, предпочтительно 2-30, аминокислот, где R_5 означает боковую цепь природной или синтетической аминокислоты,

при условии, что

- тогда, когда R_3 означает атом водорода, R_2 означает пептидный остаток, выбираемый из группы, состоящей из пептидных гормонов, факторов роста, цитокинов, медиаторов, нейропептидов, фрагментов антител, факторов свертывания и циклоспоринов, их производных и фрагментов,

- тогда, когда R_1 означает $-\text{NH}-\text{CHR}_4-\text{COOH}$, R_2 означает пептидный остаток, выбираемый из группы, состоящей из пептидных гормонов, факторов роста, цитокинов, медиаторов, нейропептидов, фрагментов антител, циклоспоринов, факторов свертывания и их производных и фрагментов, или означает $-\text{NH}-\text{CHR}_5-\text{COOH}$, где R_5 выбирают из группы, состоящей из боковых цепей Ala, Val, Leu, Trp, Phe, Met, Tyr, Thr, Cys, Asn, Gln, Asp, Glu, Lys, Arg, His, цитруллина, Hcy, Hse, Hyp, Hyl, Orn, Sar и Me-Gly.

- Под понятием "боковая цепь природной или синтетической аминокислоты" подразумевают находящиеся у α -атома углерода аминокислоты остатки любой природной или синтетически полученной аминокислоты. Аминокислотные остатки R_1 и R_2 могут быть в D- или L-конфигурации. Предпочтительна природная L-конфигурация. В дальнейшем для обозначения аминокислот используют обычные сокращения или обозначения по трехбуквенному коду.

- Согласно одной из форм выполнения изобретения применяют соединения формулы (I), в которых R_1 означает L-аминокислотный остаток $-\text{NH}-\text{CHR}_4-\text{COOH}$ и R_2 означает L-аминокислотный остаток $-\text{NH}-\text{CHR}_5-\text{COOH}$, где R_4 и R_5 могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга и имеют вышеуказанные значения. Более предпочтительны R_4 и

R₅, независимо друг от друга, выбираемые из группы, состоящей из боковых цепей Ala, Val, Leu, Trp, Phe, Met, Tyr, Thr, Cys, Asn, Gln, Asp, Glu, Lys, Arg, His, цитруллина, Hcy, Hse, Hyp, Hyl, Orn, Sar и Me-Gly.

Согласно другой форме выполнения применяют соединения формулы (I), в которых R₁ означает OR₃ и R₂ означает L-аминокислотный остаток -NH-CHR₅-COOH, где R₅ выбирают из группы, состоящей из боковых цепей Ala, Val, Leu, Trp, Phe, Met, Tyr, Thr, Cys, Asn, Gln, Asp, Glu, Lys, Arg, His, цитруллина, Hcy, Hse, Hyp, Hyl, Orn, Sar и Me-Gly.

В высшей степени предпочтительно, если в случае R₅ в обеих формах выполнения речь идет о полярной аминокислоте, еще более предпочтительно о несущей заряд аминокислоте, выбираемой из группы, состоящей из аспарагина, глутамина, лизина, аргинина и гистидина.

Когда остаток R₁ означает -OR₃, то есть применяемое согласно изобретению соединение формулы (I) представляет собой моноэфир моноамида фумаровой кислоты, соответственно, моноамид фумаровой кислоты, тогда R₃ предпочтительно выбирают из группы, состоящей из линейной, разветвленной, циклической, насыщенной или ненасыщенной (C₁-C₂₄)-алкильной группы, предпочтительно (C₁-C₆)-алкильной группы, фенила или (C₆-C₁₀)-аралкильной группы, и эта группа не замещена или замещена атомом галогена (F, Cl, Br, I), гидроксилом, (C₁-C₄)-алкоксилем, нитрогруппой или цианогруппой. Предпочтительно R₃ означает метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, циклопентил, 2-этилгексил, гексил, циклогексил, гептил, циклогептил, октил, винил, аллил, 2-гидроксиэтил, 2- или 3-гидроксипропил, 2,3-дигидроксипропил, 2-метоксиэтил, метоксиметил или 2- или 3-метоксипропил. Чаще всего R₃ предпочтительно означает метил или этил.

Согласно следующей форме осуществления изобретения применяют соединения формулы (I), в которых R₁ означает -OR₃, где предпочтительно R₃ означает метил или этил и R₂ означает связанный через амидную связь пептидный остаток из 2-100, предпочтительно 2-30 и чаще всего предпочтительно 5-25, аминокислот. В случае пептидного остатка речь может идти о природном, рекомбинантном или синтетическом пептидном остатке.

Более предпочтителен пептидный остаток, выбираемый из группы, состоящей из пептидных гормонов, факторов роста, цитокинов, медиаторов, нейропептидов, фрагментов антител, факторов свертывания и циклоспоринов, а также их производных и фрагментов. Пептиды можно выделять из природных источников, получать рекомбинантным путем или синтезировать известными способами. Предпочтительно используют синтетические пептиды.

Связь фрагмента фумаровой кислоты с таким функциональным пептидом имеет преимущество, а именно через пептид может происходить целенаправленный перенос биологически активного вещества "фрагмента фумаровой кислоты" к клеткам-мишеням, с которыми взаимодействует пептидная часть предлагаемых согласно изобретению амидов. Пептидная часть одновременно может оказывать собственное воздействие на излечиваемое заболевание, так что в этом случае можно достигать комбинированного лечения. Комбинированное лечение и/или целенаправленное введение, однако, позволяют желательным, при случае даже синергическим, образом уменьшать вводимую дозу.

Согласно предпочтительной форме осуществления изобретения пептидным остатком может быть циклоспориновый остаток, цикл которого может быть раскрыт по любой пептидной связи для введения амидной связи фумаровой кислоты. Согласно изобретению, в принципе, все циклоспорины можно связывать через амидную связь с фрагментом фумаровой кислоты. Так как циклоспорины представляют собой циклические пептиды, пептидный цикл циклоспорины, в принципе, раскрывается в любом месте (по любой амидной связи) для получения линеаризованного циклоспорины, пригодного для введения амидной связи. Предпочтительно речь идет о линеаризованном с положения 1 циклоспирине А.

Используемым в настоящем описании понятием "пептидные гормоны" обозначают

физиологически высокоактивные пептиды, проявляющие гормональное или гормоноподобное действие, из примерно вплоть до 100 аминокислот. В качестве примеров можно назвать glandулярные пептидные гормоны гипофиза, как кортикотропин, фоллитропин, лютропин, меланотропин, пролактин, соматотропин, тиротропин, окситоцин и

5 вазопрессин, секретлируемые гормоны и факторы ингибирования гипоталамуса, пептидные гормоны из поджелудочной железы, желудка и кишечника, как глюкагон, инсулин, соматостатин, секретин, гастрин и холецистокинин, пептидные гормоны щитовидной железы, как кальцитонин и паратирин, и подобные.

Под понятием "факторы роста" подразумевают гормоноподобные пептиды и протеины, которые способствуют клеточному делению и клеточной дифференциации, обеспечивают

10 рост и развитие органов, а также используются для заживления ран. Примерами их являются колониестимулирующие факторы, эпидермальный фактор роста (EGF), эритропоэтин, факторы роста фибробластов, гематопозитические факторы роста, факторы роста гепатоцитов, инсулин и инсулиноподобные факторы роста, полученный из

15 тромбоцитов фактор роста (PDGF), тромбопоэтин, трансформирующие факторы роста, вирусные факторы роста, однако, также интерлейкины.

Используемым в настоящем описании понятием "цитокины" обозначают полипептиды, которые выделяются клетками и после связывания со специфическими рецепторами могут оказывать влияние на функцию других, чаще всего соседних клеток. Цитокины регулируют

20 прежде всего сложное взаимодействие клеток иммунной системы. В качестве примеров таких цитокинов можно назвать интерфероны, интерлейкины, хемокины или колониестимулирующие факторы.

Под понятием "медиаторы" подразумевают транспортные вещества, которые химическим путем вызывают передачу сигнала или информации в синапсы нервной

25 системы. В зависимости от их химической структуры в случае медиаторов различают аминокислоты, как глутаминовая кислота, производные аминокислот, как ацетилхолин, моноамины, как катехоламины, как L-норадреналин, L-адреналин и допамин, серотонин и пептиды. Подгруппой медиаторов являются, соответственно этому, "нейропептиды", как брадикинин, однако, также энкефалины, эндорфин и т.д.

Используемым в настоящем описании понятием "факторы свертывания" обозначают протеины каскада свертывания. Равным образом, в случае присоединяемого через амидную связь к фумаровой кислоте пептида речь может идти о фрагменте антитела, причем этот фрагмент предпочтительно также включает распознающую

30 последовательность и/или связывающую последовательность.

В случае всех указанных, пригодных согласно изобретению пептидов можно также использовать их фрагменты и/или производные. Под термином "фрагмент" понимают способный к амидной связи участок вышеуказанных пептидов. Участок предпочтительно

35 включает распознающие последовательности для опосредования связывания с клеточным рецептором и/или активный центр для передачи функции действия.

Под термином "производное" понимают пептид, который происходит от вышеуказанных пептидов и/или фрагментов путем гомологичного замещения, делеции или инсерции одной или нескольких аминокислот в пептидную цепь, соответственно, из пептидной цепи.

40

Предлагаемые согласно изобретению амиды фумаровой кислоты можно получать согласно вышеуказанным патентам США фирмы Blank.

Согласно третьему объекту настоящее изобретение относится к лекарственному средству, содержащему определенный, как указано выше, амид фумаровой кислоты или смеси таких амидов. Получаемые за счет предлагаемого согласно изобретению

45 применения и/или путем использования предлагаемых амидов фумаровой кислоты лекарственные средства могут находиться в форме, пригодной для перорального, назального, парентерального, ректального, пульмонального, офтальмологического или

50 трансдермального введения.

Лекарственное средство предпочтительно предназначено для перорального введения и находится в виде таблеток, драже, капсул, гранулята, растворов для питья, липосом,

нанокапсул, микрокапсул, микротаблеток, пиллюль или порошков, а также расфасованного в капсулы гранулята, расфасованных в капсулы микротаблеток, расфасованных в капсулы пиллюль или расфасованного в капсулы порошка.

Согласно особенно предпочтительной форме выполнения лекарственное средство представляет собой твердую пероральную лекарственную форму, в еще более предпочтительной форме выполнения имеет резистентное к кислоте желудочного сока покрытие. Это покрытие может быть предусмотрено, например, в случае таблеток, драже, микротаблеток, пиллюль или капсул.

Предлагаемое согласно изобретению средство, в принципе, может содержать пригодные, фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества, добавки и т.д. Они известны специалисту и нет необходимости в дополнительном пояснении.

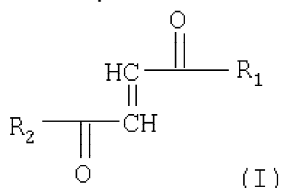
В большинстве случаев предпочтительно применение микротаблеток или пиллюль. Они имеют, без покрытия, предпочтительно средний диаметр 300-5000 мкм, более предпочтительно 300-2000 мкм.

При парентеральном введении путем инъекции композиция находится в пригодной для этого введения форме. Можно использовать все обычные жидкие, пригодные для инъекции носители.

Во всяком случае предпочтительно, чтобы лекарственное средство на разовую дозу содержало количество амида фумаровой кислоты формулы (I), соответствующее или эквивалентное количеству 1-500 мг, предпочтительно 10-300 мг и чаще всего предпочтительно 10-200 мг, фумаровой кислоты.

Формула изобретения

1. Применение амидов фумаровой кислоты общей формулы (I)



R_1 означает OR_3 или связанный через амидную связь D- или L-аминокислотный остаток $-\text{NH}-\text{CHR}_4-\text{COOH}$, где R_3 означает метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, циклопентил, 2-этилгексил, гексил, циклогексил, гептил, циклогептил, октил, винил, аллил, 2-гидроксиэтил, 2- или 3-гидроксипропил, 2,3-дигидроксипропил, 2-метоксиэтил, метоксиметил или 2-или 3-метоксипропил, и R_4 означает боковую цепь аминокислоты; и

R_2 означает связанный через амидную связь D- или L-аминокислотный остаток $-\text{NH}-\text{CHR}_5-\text{COOH}$, где R_5 означает боковую цепь природной аминокислоты, для приготовления лекарственного средства

(1) для лечения аутоиммунного заболевания, выбранного из группы, состоящей из полиартрита, рассеянного склероза, реакций "трансплантат против хозяина", ювенильного диабета, тиреоидита Хасимото, болезни Грейвса (или базедовой болезни), системной красной волчанки (SLE), синдрома Шегрена, пернициозной анемии и хронического активного (волчаночного) гепатита,

(2) для лечения реакций "хозяин против трансплантата",

(3) для лечения митохондриальных заболеваний, выбранных из группы, состоящей из болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, хореи Гентингтона, пигментной ретинопатии или митохондриальных энцефаломиопатий, а также

(4) для лечения опосредованных NFκB заболеваний, выбранных из группы, состоящей из прогрессирующей системной склеродермии, сифилитического остеохондрита (болезнь Верера), Cutis marmorata, (Livedo Reticularis), болезни Бехчета, панартериита, неспецифического язвенного колита, васкулита, остеоартрита, подагры, атериосклероза, синдрома Рейтера, бронхолегочного грануломатоза, типов энцефалита, эндотоксического шока (септически-токсический шок), сепсиса, пневмонии,

энцефаломиелита, нервно-психической анорексии, гепатита (как острый гепатит, хронический гепатит, токсический гепатит, вызванный алкоголем гепатит, вирусный гепатит, желтуха, печеночная недостаточность и цитомегаловирусный гепатит), Т-лимфоматоза Реннерта, мезангиального нефрита, постангиопластического рестеноза,

5 реперфузионного синдрома, цитомегаловирусной ретинопатии, аденовирусных заболеваний, как аденовирусные простудные заболевания, аденовирусная фарингоконъюнктивальная лихорадка и аденовирусная офтальмия, СПИДа, синдрома Гийена-Барре, постгерпетической невралгии или невралгии после опоясывающего лишая, воспалительной демиелинизирующей полиневропатии, множественных моновневропатий, муковисцидоза, болезни Бехтерева, язвы пищевода Бэррета, инфекции вирусом Эпштейна-Барра (EBV), кардиального ремоделирования, интерстициального цистита, сахарного диабета типа II, радиосенсибилизируемых злокачественных опухолей, частой резистентности злокачественных клеток к химиотерапевтическим средствам, кольцевидных гранулем и онкологических заболеваний, как рак молочной железы, рак ободочной кишки, меланома, первичная карцинома печеночных клеток, аденокарцинома, саркома Капоши, рак предстательной железы, лейкозы, как острый миелоидный лейкоз, множественная миелома (плазмоцитома), лимфома Беркитта и опухоль Кастлемана.

2. Применение по п.1, в котором R_1 означает L-аминокислотный остаток $-NH-CH(R_4)-COOH$ и R_2 означает L-аминокислотный остаток $NH-CH(R_5)-COOH$, где R_4 и R_5 могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга и имеют указанное в п.1 значение.

3. Применение по п.2, в котором R_4 и R_5 , независимо друг от друга, выбраны из группы, состоящей из боковых цепей Gly, Ala, Val, Leu, Trp, Phe, Met, Tyr, Thr, Cys, Ser, Asn, Gln, Asp, Glu, Lys, Arg, His, цитруллина, Hcy, Hse, Hyp, Hyl, Orn, Sar и Me-Gly.

4. Применение по п.1, в котором R_1 означает OR_3 и R_2 означает L-аминокислотный остаток $NH-CH(R_5)-COOH$, где R_5 выбран из группы, состоящей из боковых цепей Gly, Ala, Val, Leu, Trp, Phe, Met, Tyr, Thr, Cys, Ser, Asn, Gln, Asp, Glu, Lys, Arg, His, цитруллина, Hcy, Hse, Hyp, Hyl, Orn, Sar и Me-Gly.

5. Применение по п.1, в котором R_3 означает метил или этил.

6. Применение по п.1, в котором лекарственное средство находится в форме, пригодной для орального, назального, парентерального, ректального, пульмонального, офтальмологического или трансдермального введения.

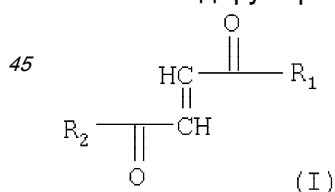
7. Применение по п.1, в котором лекарственное средство предназначено для орального введения и находится в виде таблеток, драже, капсул, гранулята, растворов для питья, липосом, нанокapsул, микроcapsул, микроtableт, пилюль или порошков, а также расфасованного(ных) в капсулы гранулята, микроtableт, пилюль или порошка.

8. Применение по п.6, в котором лекарственное средство представляет собой твердую оральную лекарственную форму и имеет резистентное к желудочному соку покрытие.

9. Применение по п.6, в котором микроtableтки или пилюли без покрытия имеют средний диаметр 300-5000 мкм, предпочтительно 300-2000 мкм.

10. Применение по любому из пп.1-8, в котором лекарственное средство на разовую дозу содержит количество амида фумаровой кислоты формулы (I), соответствующее 1-500 мг, предпочтительно 10-300 мг, фумаровой кислоты.

11. Амид фумаровой кислоты формулы (I)



R_1 означает OR_3 или связанный через амидную связь D- или L-аминокислотный остаток $-NH-CH(R_4)-COOH$, где R_3 означает метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, циклопентил, 2-этилгексил, гексил, циклогексил, гептил, циклогептил, октил, винил, аллил, 2-гидроксиэтил, 2- или 3-гидроксипропил, 2,3-дигидроксипропил, 2-метоксиэтил, метоксиметил или 2- или 3-метоксипропил, и R_4

означает боковую цепь природной аминокислоты; и

R₂ означает связанный через амидную связь D- или L-аминокислотный остаток -NH-CHR₅-COOH, где R₅ означает боковую цепь природной или синтетической аминокислоты, и где R₄ и R₅, независимо друг от друга, выбраны из группы, состоящей из боковых цепей Gly, Ala, Val, Leu, Trp, Phe, Met, Tyr, Thr, Cys, Ser, Asn, Gln, Asp, Glu, Lys, Arg, His, цитруллина, Hcy, Hse, Hyp, Hyl, Orn, Sar и Me-Gly,

при условии, что если R₁ означает -NH-CHR₄-COOH, R₂ означает остаток циклоспорина или -NH-CHR₅-COOH, где R₅ выбран из группы, состоящей из боковых цепей Asn, Gln, Asp, Glu, Lys, Arg, His.

12. Амид фумаровой кислоты по п.11, где R₁ означает OR₃ и R₂ означает L-аминокислотный остаток -NH-CHR₅-COOH, где R₅ выбран из группы, состоящей из боковых цепей Gly, Ala, Val, Leu, Trp, Phe, Met, Tyr, Thr, Cys, Ser, Asn, Gln, Asp, Glu, Lys, Arg, His, цитруллина, Hcy, Hse, Hyp, Hyl, Orn, Sar и Me-Gly.

13. Амид фумаровой кислоты по п.11, где R₃ означает метил или этил.

14. Лекарственное средство, предназначенное

(1) для лечения аутоиммунного заболевания, выбранного из группы, состоящей из полиартрита, рассеянного склероза, реакций "трансплантат против хозяина", ювенильного диабета, тиреоидита Хасимото, болезни Грейвса (или базедовой болезни), системной красной волчанки (SLE), синдрома Шегрена, пернициозной анемии и хронического активного (волчаночного) гепатита,

(2) для лечения реакций "хозяин против трансплантата",

(3) для лечения митохондриальных заболеваний, выбранных из группы, состоящей из болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, хореи Гентингтона, пигментной ретинопатии или митохондриальных энцефаломиопатий, а также

(4) для лечения опосредованных NFκB заболеваний, выбранных из группы, состоящей из прогрессирующей системной склеродермии, сифилитического остеохондрита (болезнь Вебера), Cutis marmorata, (Livedo Reticularis), болезни Бехчета, панартериита, неспецифического язвенного колита, васкулита, остеоартрита, подагры, атеросклероза, синдрома Рейтера, бронхолегочного гранулематоза, типов энцефалита, эндотоксического шока (септически-токсический шок), сепсиса, пневмонии, энцефаломиелита, нервно-психической анорексии, гепатита (как острый гепатит, хронический гепатит, токсический гепатит, вызванный алкоголем гепатит, вирусный гепатит, желтуха, печеночная недостаточность и цитомегаловирусный гепатит), Т-лимфоматоза Реннерта, мезангиального нефрита, постангиопластического рестеноза, реперфузионного синдрома, цитомегаловирусной ретинопатии, аденовирусных заболеваний, как аденовирусные простудные заболевания, аденовирусная фарингоконъюнктивальная лихорадка и аденовирусная офтальмия, СПИДа, синдрома Гийена-Барре, постгерпетической невралгии или невралгии после опоясывающего лишая, воспалительной демиелинизирующей полиневропатии, множественных мононевропатий, муковисцидоза, болезни Бехтерева, язвы пищевода Бэррета, инфекции вирусом Эпштейна-Барра (EBV), кардиального ремоделирования, интерстициального цистита, сахарного диабета типа II, радиосенсибилизируемых злокачественных опухолей, частой резистентности злокачественных клеток к химиотерапевтическим средствам, кольцевидных гранулем и онкологических заболеваний, как рак молочной железы, рак ободочной кишки, меланома, первичная карцинома печеночных клеток, аденокарцинома, саркома Капоши, рак предстательной железы, лейкозы, как острый миелоидный лейкоз, множественная миелома (плазмоцитома), лимфома Беркитта и опухоль Кастлемана,

содержащее амид фумаровой кислоты формулы (I) по любому из пп.11-13 в количестве, соответствующем 1-500 мг, предпочтительно 10-300 мг фумаровой кислоты в расчете на разовую дозу.

15. Лекарственное средство по п.14, отличающееся тем, что находится в форме, пригодной для орального, назального, парентерального, ректального, пульмонального, офтальмологического или трансдермального введения.

16. Лекарственное средство по п.14, отличающееся тем, что предназначено для орального введения и находится в виде таблеток, драже, капсул, гранулята, растворов для питья, липосом, нанокапсул, микрокапсул, микротаблеток, пилюль или порошков, а также расфасованного(ных) в капсулы гранулята, микротаблеток, пилюль или порошка.

5 17. Лекарственное средство по п.16, отличающееся тем, что представляет собой твердую оральную лекарственную форму и имеет резистентное к желудочному соку покрытие.

18. Лекарственное средство по п.14, отличающееся тем, что микротаблетки или пилюли без покрытия имеют средний диаметр 300-5000 мкм, предпочтительно 300-2000 мкм.

10 19. Лекарственное средство по любому из пп.14-18, отличающееся тем, что содержит амид фумаровой кислоты формулы (I) в количестве, соответствующем 10-300 мг фумаровой кислоты в расчете на разовую дозу.

Приоритет по пунктам:

12.01.2001 по пп.1 10;

15 06.07.2001 по пп.11-19.

20

25

30

35

40

45

50