



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2005121909/15, 10.12.2003

(30) Приоритет: 12.12.2002 FR 02 15722

(43) Дата публикации заявки: 20.01.2006 Бюл. № 02

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 12.07.2005

(86) Заявка РСТ:
FR 03/03654 (10.12.2003)(87) Публикация РСТ:
WO 2004/062652 (29.07.2004)

Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Г.Б. Егоровой

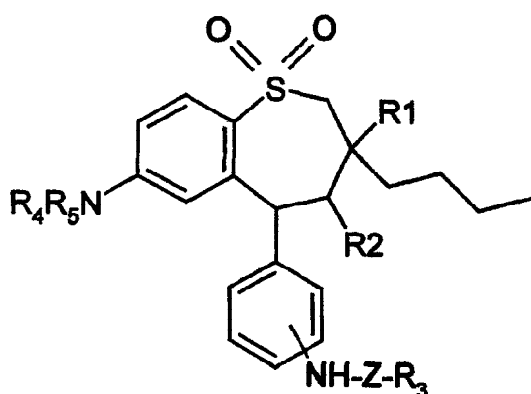
(71) Заявитель(и):
АВЕНТИС ФАРМА С.А. (FR)(72) Автор(ы):
КАНТОН Тьерри (FR),
ПРАДЬЕ Лоран (FR),
БЕНАВИДЕС Хесус (FR),
ХОЙЕР Хуберт (DE),
ШЕФЕР Ханс-Людвиг (DE)(74) Патентный поверенный:
Егорова Галина Борисовна

(54) ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Формула изобретения

1. Применение соединений-ингибиторов обратного захвата желчных кислот для получения лекарственного средства, позволяющего предупредить или лечить болезнь Альцгеймера.

2. Применение по п.1, отличающееся тем, что ингибиторами обратного захвата желчных кислот являются соединения формулы (IA)



(IA)

где R¹ означает метил, этил, пропил или бутил,

R² означает H, OH, NH₂ или NH-(C₁-C₆)алкил,

R³ является радикалом сахара, бисахарида, трисахарида или квадрисахарида, при этом указанный радикал не замещен или моно- или полизамещен защитной группой для

сахаров,

R^4 является метилом, этилом, пропилом или бутилом,

R^5 является метилом, этилом, пропилом или бутилом,

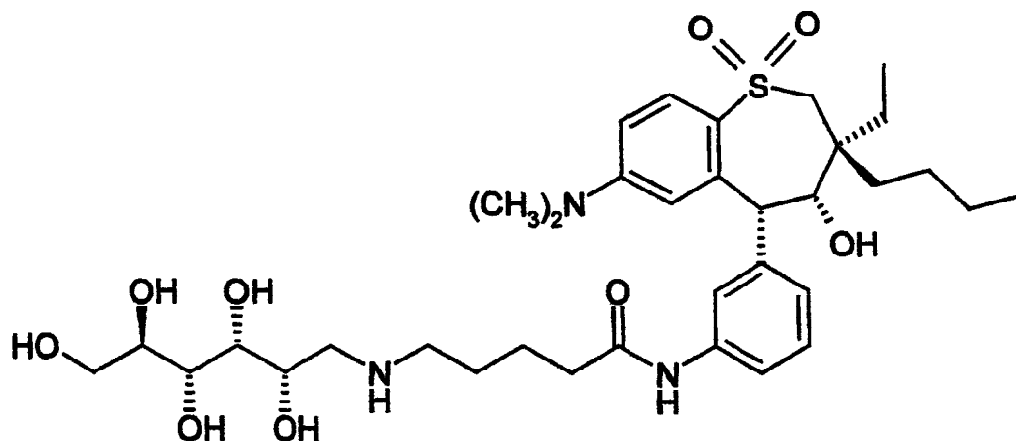
Z означает $(C=O)_n-(C_0-C_{16})$ -алкил; $(C=O)_n-(C_0-C_{16})$ -алкил-NH; $(C=O)_n-(C_0-C_{16})$ -алкил-O; $(C=O)_n-(C_0-C_{16})$ -алкил- $(C=O)$ - или ковалентную связь;

n равно 0 или 1,

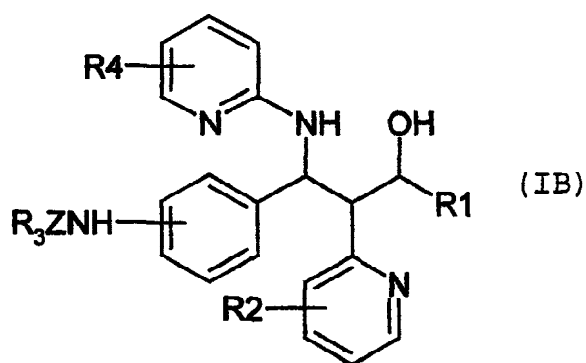
m равно 0 или 1,

а также их фармацевтически приемлемые аддитивные соли.

3. Применение по п.1 или 2, отличающееся тем, что ингибитором обратного захвата желчных кислот является следующее соединение формулы (IA):



4. Применение по п.1, отличающееся тем, что ингибиторами обратного захвата желчных кислот являются соединения формулы (IB)



где R^1 является фенильным радикалом или гетероарильной группой, незамещенной или замещенной тремя радикалами, независимо выбранными из F, Cl, Br, I, -OH, -CF₃, -NO₂, -NHR⁹, -NR⁹R¹⁰, -CHO, -CO₂H, -CO₂R¹¹, -COR¹², -(C₁-C₆)-алкил-OH, -(C₁-C₆)-алкил-OH-фенила, -(C₁-C₆)-алкил-CF₃, -(C₁-C₆)-алкил-NO₂, -(C₁-C₆)-алкил-CN, -(C₁-C₆)-алкил-NH₂, -(C₁-C₆)-алкил-NHR⁹, -(C₁-C₆)-алкил-NR⁹R¹⁰, -(C₁-C₆)-алкил-CHO, -(C₁-C₆)-алкил-CO₂H, -(C₁-C₆)-алкил-CO₂R¹¹, -(C₁-C₆)-алкил-COR¹², -O-(C₁-C₆)-алкил-OH, -O-(C₁-C₆)-алкил(-OH)-фенила, -O-(C₁-C₆)-алкил-CF₃, -O-(C₁-C₆)-алкил-NO₂, -O-(C₁-C₆)-алкил-CN, -O-(C₁-C₆)-алкил-NH₂, -O-(C₁-C₆)-алкил-NHR⁹, -O-(C₁-C₆)-алкил-NR⁹R¹⁰, -O-(C₁-C₆)-алкил-CHO, -O-(C₁-C₆)-N-S₃H, -S₂-CH₃, -O-(C₁-C₆)-алкил-O-(C₁-C₆)-алкилфенила, -(C₁-C₆)-алкилтио или пиридила, при этом указанные алкильные производные могут быть замещены одним или несколькими атомами фтора, а фенильные или пиридинильные группы могут быть монозамещены метильной группой, метоксигруппой или галогеном;

R^2 означает H, OH, -CH₂OH, -OMe, -CHO или -NH₂,

R^3 является моносахаридным остатком, дисахаридом, трисахаридом или квадрисахаридом, при этом указанный радикал не замещен или моно- или полизамещен защитной группой для сахаров, HO-SO₂ или (HO)₂-PO-;

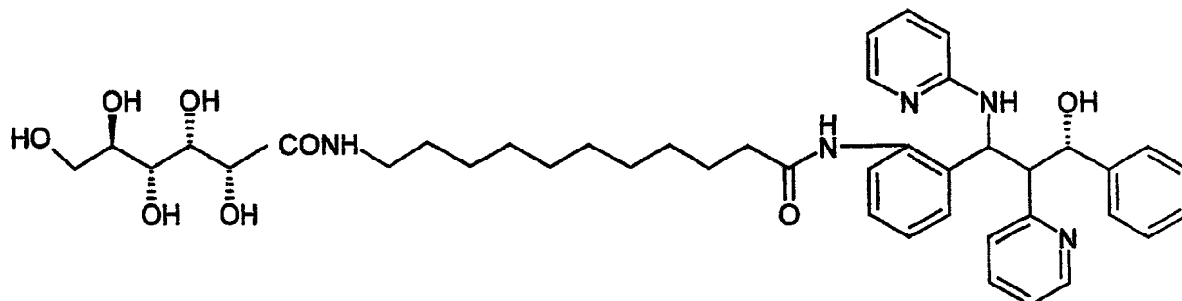
R⁴ является H, метилом, F или -OMe,

R⁹-R¹² независимо друг от друга означают H или -(C₁-C₈)-алкил;

Z означает ковалентную связь, группу -NH-(C₀-C₃₆)-алкил-CO-, -O-(C₀-C₃₆)-алкил-CO-, -(CO)_m-(C₀-C₃₆)-алкил-(CO)_n-, остаток аминокислоты, остаток диаминокислоты, при условии, что указанный остаток аминокислоты или остаток диаминокислоты может быть моно или полизамещен защитной группой для аминокислоты,

а также их фармацевтически приемлемые аддитивные соли.

5. Применение по п.1 или 4, отличающееся тем, что ингибитором обратного захвата желчных кислот является следующее соединение формулы (IB)



6. Применение по п.1, отличающееся тем, что ингибиторы обратного захвата желчных кислот имеют форму фармацевтических композиций, которые могут быть введены перорально.

7. Применение по п.6, отличающееся тем, что фармацевтическая композиция, которая может быть введена перорально, содержит от 0,02 до 50 мг ингибиторов обратного захвата желчных кислот.

8. Применение по п.1, отличающееся тем, что один или несколько ингибиторов обратного захвата желчных кислот находятся в комбинации с одним или несколькими соединениями, выбранными из ингибиторов HMG-CoA-редуктазы, ингибиторов захвата холестерина, ингибиторов синтеза холестерина или ингибиторов APP и секретаз.

9. Применение по п.8 для одновременного, раздельного или разделенного во времени введения различных активных компонентов.

10. Применение соединений, которые снижают уровни холестерина в плазме без необходимости быть абсорбированными в организме после их перорального введения, для получения лекарственного средства, позволяющего предупредить или лечить болезнь Альцгеймера.

11. Способ профилактики или лечения болезни Альцгеймера у пациента с риском развития указанной болезни или находящегося на стадии развития болезни, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения, обладающего гипохолестеринемической активностью и не проникающего в организм после перорального введения.

12. Способ профилактики или лечения болезни Альцгеймера по п.11, отличающийся тем, что соединение, обладающее гипохолестеринемической активностью и не проникающее в организм, является ингибитором обратного захвата желчных кислот.

13. Способ профилактики или лечения болезни Альцгеймера по п.12, отличающийся тем, что ингибиторами обратного захвата желчных кислот являются такие, как определено по любому из пп.2-5.

14. Способ профилактики или лечения болезни Альцгеймера по п.12 или 13, отличающийся тем, что ингибиторы обратного захвата желчных кислот вводят в сочетании с одним или несколькими соединениями, выбранными из ингибитора HMG-CoA-редуктазы, ингибитора захвата холестерина, ингибитора синтеза холестерина или ингибитора APP и секретаз.