



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61K 31/4412 (2006.01)

A61K 31/502 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/415 (2019.02); A61K 31/4375 (2019.02); A61K 31/4412 (2019.02); A61K 31/4709 (2019.02); A61K 31/502 (2019.02); A61K 31/517 (2019.02); A61K 31/5377 (2019.02); A61K 39/395 (2019.02); A61P 1/04 (2019.02); C07K 16/2842 (2019.02)

(21)(22) Заявка: 2017115809, 05.10.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
05.10.2015

Дата регистрации:
06.02.2020

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
06.10.2014 US 62/060,454

(43) Дата публикации заявки: 15.11.2018 Бюл. № 32

(45) Опубликовано: 06.02.2020 Бюл. № 4

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 10.05.2017

(86) Заявка РСТ:
US 2015/054077 (05.10.2015)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2016/057424 (14.04.2016)

Адрес для переписки:
109012, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО
"Союзпатент"

(72) Автор(ы):

ЭБСВОРТ Карен (US),
ВАН Юй (US),
ЦЗЭН Ибинь (US),
ЧЖАН Пэнли (US),
ТАН Джоанн (US)

(73) Патентообладатель(и):

КЕМОСЕНТРИКС, ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 2012/0282249 A1, 08.11.2012. WO
2004/046092 A2, 03.06.2004. US 2013/0225580 A1,
29.08.2013. RU 2466139 C2, 10.11.2012.

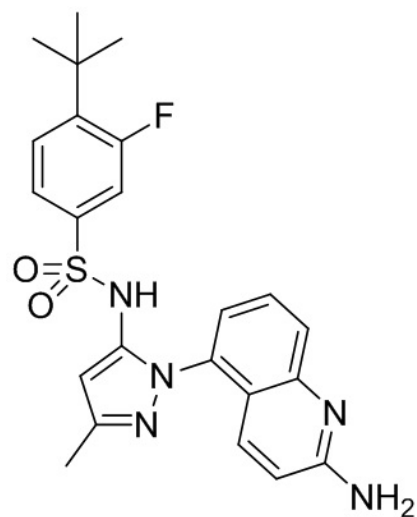
(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ИНГИБИТОРАМИ С-С ХЕМОКИНОВОГО РЕЦЕПТОРА 9 (CCR9) И АНТИТЕЛАМИ, БЛОКИРУЮЩИМИ $\alpha 4\beta 7$ -ИНТЕГРИН

(57) Реферат:

В настоящем изобретении описаны композиция, способы и набор для лечения воспалительного заболевания кишечника (ВЗК), такого как болезнь Крона и язвенный колит у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении. Описанный способ включает применение к пациенту с ВЗК комбинированной терапии, включающей терапевтически эффективное

количество ингибитора хемокинового рецептора 9 (CCR9) и терапевтически эффективное количество антитела, блокирующего $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, представляющего собой ведолизумаб или антитела, направленного против TNF α . Предлагаемые фармацевтическая композиция и набор содержат CCR9 ингибитор и указанное выше антитело, блокирующее $\alpha 4\beta 7$ интегрин.

CCR9 ингибитор представляет собой соединение, имеющее приведенную ниже структурную формулу или его фармацевтически приемлемую соль. 4 н. и 7 з.п. ф-лы, 12 ил., 1 пр.



R U 2 7 1 3 6 5 3 C 2

R U 2 7 1 3 6 5 3 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 31/4709 (2006.01)*A61K 31/415* (2006.01)*A61K 31/4375* (2006.01)*A61K 31/4412* (2006.01)*A61K 31/502* (2006.01)*A61K 31/517* (2006.01)*A61K 31/5377* (2006.01)*A61K 39/395* (2006.01)*A61P 1/04* (2006.01)*C07K 16/28* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 31/415 (2019.02); *A61K 31/4375* (2019.02); *A61K 31/4412* (2019.02); *A61K 31/4709* (2019.02); *A61K 31/502* (2019.02); *A61K 31/517* (2019.02); *A61K 31/5377* (2019.02); *A61K 39/395* (2019.02); *A61P 1/04* (2019.02); *C07K 16/2842* (2019.02)

(21)(22) Application: **2017115809, 05.10.2015**(24) Effective date for property rights:
05.10.2015Registration date:
06.02.2020

Priority:

(30) Convention priority:
06.10.2014 US 62/060,454(43) Application published: **15.11.2018 Bull. № 32**(45) Date of publication: **06.02.2020 Bull. № 4**(85) Commencement of national phase: **10.05.2017**(86) PCT application:
US 2015/054077 (05.10.2015)(87) PCT publication:
WO 2016/057424 (14.04.2016)Mail address:
109012, Moskva, ul. Ilinka, 5/2, OOO "Soyuzpatent"

(72) Inventor(s):

**TAN, Joanne (US),
ZHANG, Penglie (US),
ZENG, Yibin (US),
WANG, Yu (US),
EBSWORTH, Karen (US)**

(73) Proprietor(s):

CHEMOCENTRYX, INC. (US)**(54) COMBINED THERAPY WITH INHIBITORS OF C-CHEMOKINE RECEPTOR 9 (CCR9) AND ANTIBODIES BLOCKING $\alpha 4\beta 7$ -INTEGRIN**

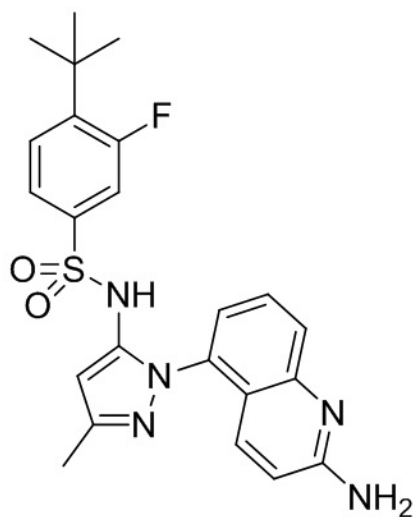
(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmaceuticals.

SUBSTANCE: present invention describes a composition, methods and a kit for treating inflammatory bowel disease (IBD), such as Crohn's disease and ulcerative colitis in a mammal in need of such treatment. Described method involves the use of a combined therapy comprising a therapeutically effective amount of chemokine receptor 9 (CCR9) inhibitor to an IBD patient, and a therapeutically effective amount of an antibody blocking $\alpha 4\beta 7$ -integrin,

which is vedolizumab or antibodies directed against TNF α . Disclosed pharmaceutical composition and kit contain a CCR9 inhibitor and the above blocking antibody $\alpha 4\beta 7$ integrin. Present CCR9 inhibitor is a compound having the following structural formula or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

R U 2 7 1 3 6 5 3 C 2



EFFECT: invention provides treatment of inflammatory bowel disease, such as Crohn's disease and ulcerative colitis.

11 cl, 12 dwg, 1 ex

R U 2 7 1 3 6 5 3 C 2

Область техники, к которой относится изобретение

В настоящем изобретении описаны композиции, способы и наборы для лечения воспалительного заболевания кишечника (ВЗК), такого как болезнь Крона и язвенный колит у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении. Описанный способ включают применение к пациенту с ВЗК комбинированной терапии, включающей терапевтически эффективное количество ингибитора хемокинового рецептора 9 (CCR9) и терапевтически эффективное количество антитела, блокирующего $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, такого как ведолизумаб. В настоящем изобретении описан также набор, содержащий CCR9 ингибитор и антитело, блокирующее $\alpha 4\beta 7$ -интегрин.

Уровень техники

Воспалительное заболевание кишечника (ВЗК) представляет собой группу хронических воспалительных состояний, которые затрагивают часть или весь желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), например ротовую полость, пищевод, желудок, тонкий кишечник, толстый кишечник, прямую кишку и анус. ВЗК включает болезнь Крона (БК), язвенный колит (ЯК) и неопределенный колит. БК и ЯК можно различить по клиническим, эндоскопическим и патологическим отличительным чертам.

БК представляет собой заболевание в виде хронического воспаления, которое может затрагивать любую часть ЖКТ. Характеристичные симптомы данного заболевания включают сильную боль в области живота, частую диарею, кровотечение из прямой кишки, императивный позыв на дефекацию и отек правой нижней части живота.

ЯК представляет собой хроническое перемежающееся воспалительное заболевание толстого кишечника. Данное заболевание характеризуется повторяющимися приступами воспаления, главным образом проявляющимися в виде поверхностных очагов поражения в слизистой, которые наблюдаются от прямой кишки и выше в толстом кишечнике.

Острые приступы характеризуются хронической диареей или запором, кровотечением из прямой кишки, судорогами и болью в животе.

ВЗК характеризуется воспалением и инфильтрацией лейкоцитов, таких как лимфоциты, гранулоциты, моноциты и макрофаги, из крови в слизистую и эпителиальную оболочку кишечника. В ВЗК участвуют несколько типов воспалительных клеток, включая лимфоциты, нейтрофилы, макрофаги и дендритные клетки. Т-лимфоциты, например, проникают в слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта благодаря скоординированным взаимодействиям между адгезивными молекулами на поверхности Т-лимфоцита и их когнатным лигандом в эндотелии. Например, $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, который экспрессируется на поверхности некоторых Т и В лимфоцитов, направляет миграцию этих клеток посредством связывания с одним из его лигандов, молекулой клеточной адгезии типа «адрессин» в слизистых оболочках 1 (MAdCAM-1) в эндотелиальных клетках ЖКТ. Хемокиновые рецепторы и лиганды, например, рецептор CCR9 и его лиганд CCL25, также играют роль в миграции воспалительных клеток, например эффекторов Т-хелперов памяти, в эпителий кишечника при ВЗК.

Современные методы терапии при лечении ВЗК включают хирургию или применение антител, подавляющих активность фактора некроза опухолей (анти-TNF α), например, инфликсимаба и адалимумаба, аминосалицилатов, системных кортикостероидов, иммунодепрессантов, например тиопуринов и метотрексата, а также их комбинаций. К сожалению, некоторые пациенты с ВЗК не отвечают на такие лекарства или не переносят такое лечение.

В свете вышесказанного очевидно, что эффективное лечение ВЗК, способное блокировать несколько путей и/или несколько типов клеток, задействованных в инфильтрации лимфоцитов, может применяться для лечения данного заболевания. В

настоящем изобретении описаны такие способы терапии, наряду с фармацевтическими композициями и относящимися к ним способами лечения.

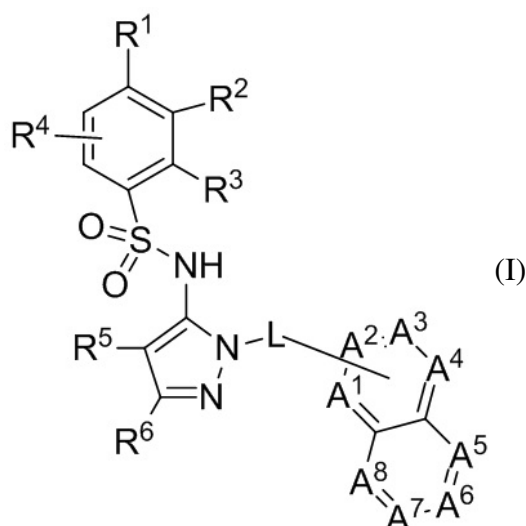
Раскрытие изобретения

В одном аспекте, в настоящей заявке описан способ лечения или замедления прогрессирования воспалительного заболевания кишечника у млекопитающего, включающий введение подходящего количества ингибитора хемокинового рецептора CCR9 с антителом, блокирующим $\alpha 4\beta 7$ -интегрин. В некоторых вариантах осуществления, воспалительное заболевание кишечника представляет собой болезнь Крона (БК) или язвенный колит (ЯК).

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор хемокинового рецептора CCR9 представляет собой низкомолекулярный ингибитор рецептора, имеющий молекулярный вес меньше 1500. Низкомолекулярный ингибитор CCR9 рецептора может иметь молекулярный вес около 1495, 1450, 1400, 1300, 1200, 1100, 1000, 900, 800, 700, 600, 500 или меньше.

В других вариантах осуществления, ингибитор хемокинового рецептора CCR9 представляет собой низкомолекулярный ингибитор рецептора, имеющий молекулярный вес меньше 750. Низкомолекулярный ингибитор CCR9 рецептора может иметь молекулярный вес около 745, 700, 650, 600, 550, 500, 450, 400, 350, 300 или меньше.

В некоторых вариантах осуществления, описанные в настоящем тексте CCR9 низкомолекулярные ингибиторы могут иметь формулу (I) или представлять собой их соли:



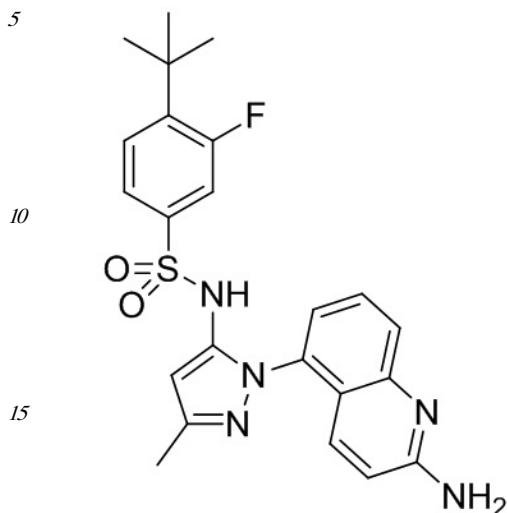
где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , L , A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 , A^6 , A^7 и A^8 имеют указанные выше значения.

В некоторых вариантах осуществления, антитело, блокирующее $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, представляет собой ведолизумаб (ENYVIO[®]) или его биоаналог, улучшенный вариант или биоэквивалент. В других вариантах осуществления, антитело, блокирующее $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, представляет собой ведолизумаб (ENYVIO[®]).

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор хемокинового рецептора CCR9 и антитело, блокирующее $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, вводят в виде комбинированного препарата. В других вариантах осуществления, ингибитор хемокинового рецептора CCR9 и антитело, блокирующее $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, вводят последовательно. В других вариантах осуществления, ингибитор хемокинового рецептора CCR9 вводят перед антителом, блокирующим $\alpha 4\beta 7$ -интегрин. В другом варианте осуществления, ингибитор

хемокинового рецептора CCR9 вводят после введения антитела, блокирующего $\alpha 4\beta 7$ -интегрин.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор хемокинового рецептора CCR9 представляет собой соединение, имеющее формулу:



В другом аспекте, в настоящей заявке описана композиция для лечения или замедления прогрессирования воспалительного заболевания кишечника у млекопитающего, где указанная композиция содержит терапевтически эффективное количество ингибитора хемокинового рецептора CCR9, терапевтически эффективное количество антитела, блокирующего $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

В некоторых вариантах осуществления, воспалительное заболевание кишечника представляет собой болезнь Крона (БК) или язвенный колит (ЯК).

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор хемокинового рецептора CCR9 представляет собой низкомолекулярный ингибитор рецептора, имеющий молекулярный вес меньше 1500. В других вариантах осуществления, ингибитор хемокинового рецептора CCR9 представляет собой низкомолекулярный ингибитор рецептора, имеющий молекулярный вес меньше 750. Ингибитор хемокинового рецептора CCR9 может иметь формулу (I) или представлять собой его соль, как описано в настоящем тексте.

В некоторых вариантах осуществления, антитело, блокирующее $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, представляет собой ведолизумаб (ENYVIO[®]) или его биоаналог, улучшенный вариант или биоэквивалент. В других вариантах осуществления, антитело, блокирующее $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, представляет собой ведолизумаб (ENYVIO[®]).

В другом аспекте, в настоящей заявке описан набор для лечения или замедления прогрессирования воспалительного заболевания кишечника у млекопитающего, содержащий терапевтически эффективное количество ингибитора хемокинового рецептора CCR9, терапевтически эффективное количество антитела, блокирующего $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, и инструкции по эффективному применению.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор хемокинового рецептора CCR9 и антитело, блокирующее $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, входят в состав препаратов для последовательного введения. В других вариантах осуществления, ингибитор хемокинового рецептора CCR9 и антитело, блокирующее $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, входят в состав препарата для совместного введения.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор хемокинового рецептора CCR9 представляет собой низкомолекулярный ингибитор рецептора, имеющий молекулярный

вес меньше 1500. В других вариантах осуществления, ингибитор хемокинового рецептора CCR9 представляет собой низкомолекулярный ингибитор рецептора, имеющий молекулярный вес меньше 750. Ингибитор хемокинового рецептора CCR9 может иметь формулу (I) или представлять собой его соль, как описано в настоящем тексте. В некоторых случаях, низкомолекулярный ингибитор рецептора представляет собой верцирнотон (Traficet-ENTM) или CCX507.

В некоторых вариантах осуществления, антитело, блокирующее $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, представляет собой ведолизумаб (ENYVIO[®]) или его биоаналог, улучшенный вариант или биоэквивалент. В других вариантах осуществления, антитело, блокирующее $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, представляет собой ведолизумаб (ENYVIO[®]).

Другие предметы, отличительные черты и преимущества настоящего изобретения будут очевидны квалифицированному специалисту в данной области из последующего подробного описания и чертежей.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1А и 1В показывают, что низкомолекулярный ингибитор CCR9 (CCX507) ограничивает связывание дифференцированных под действием ретиноевой кислоты Т-клеток человека на MAdCAM-1. Фиг. 1А показывает, что мононуклеарные клетки периферической крови человека активируются под действием CD3 ϵ и CD28 в присутствии ретиноевой кислоты и IL-12. Экспрессия трофических факторов кишечника, CCR9 и $\alpha 4\beta 7$, изображена в виде двупараметрической точечной диаграммы. Показан процент CCR9⁺ $\alpha 4\beta 7$ ⁺ клеток. На фиг. 1В показаны результаты исследования статического связывания *in vitro* дифференцированных человеческих Т-клеток CCR9⁺ $\alpha 4\beta 7$ ⁺. Вкратце, CCR9⁺ $\alpha 4\beta 7$ ⁺ клетки смешивали с 500 нМ hCCL25 в присутствии или отсутствии 1 мкМ CCX507 и добавляли в планшеты, покрытые MAdCAM-1-Fc. Число клеток, сцепленных с MAdCAM-1, в каждом из условий подсчитывали количественно с помощью CyQUANT[®] и выражали в относительных единицах флуоресценции (relative fluorescence unit, RFU).

Фиг. 2А, 2В и 2С иллюстрируют *in vivo* фармакодинамическую эффективность CCX507 в мышинной модели адоптивного переноса Т-клеток. На фиг. 2А показан применявшийся экспериментальный дизайн для определения *in vivo* фармакодинамического диапазона CCX507 в модели кратковременного переноса Т-клеток. Число ОТ-1-производных CD8⁺ интраэпителиальных лимфоцитов (IEL) в присутствии 5-30 мг/кг CCX507 показано на фиг. 2В, а в присутствии антитела, блокирующего $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, показано на фиг. 2С, в виде столбчатых диаграмм.

На фиг. 3 показана взаимозависимость экспрессирования гена человеческого CCR9 в подвздошной кишке и в толстом кишечнике. Получали образцы биопсии от пациентов с болезнью Крона. Нормализованную экспрессию гена вычисляли по терминальным образцам подвздошной кишки и толстого кишечника. На фиг. 3 изображена тепловая карта, показывающая уровень экспрессирования отдельных генов в сравнении с уровнем экспрессирования CCR9.

Фиг. 4А, 4В, 4С и 4D показывают, что комбинация CCX507 и антитела, блокирующего $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, обеспечивает более сильную защиту от колита в сравнении с режимами моно-терапии. На фиг. 4А показаны режимы дозирования антител, блокирующих $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, и антител, блокирующих TNF α . На фиг. 4В приведены репрезентативные фотографии толстого кишечника мыши дикого типа (FVB) и мышей, получавших контрольный образец, содержащий только носитель (1% НРМС), крысиный IgG2a изотип контроль, CCX507, антитело, блокирующее $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, и комбинацию CCX507 и

антитела, блокирующего $\alpha 4\beta 7$ -интегрин. Количественные соотношения толстого кишечника и веса для ССХ507/ антитело, блокирующее $\alpha 4\beta 7$ -интегрин (фиг. 4C), и ССХ507/ антитело, блокирующее TNF α (фиг. 4D), показаны в виде диаграмм рассеивания.

На фиг. 5A и 5B показаны результаты гистологического анализа тканей толстого кишечника мышей. На фиг. 5A показаны репрезентативные изображения проксимального и дистального толстого кишечника от отдельных мышей, репрезентативных для среднего гистопатологического результата для каждой группы. Комбинация ССХ507 в дополнение к анти- $\alpha 4\beta 7$ антителу показана справа. На фиг. 5B представлен суммарный гистологический результат для всех мышей в данном исследовании.

Осуществление изобретения

- Введение

Настоящее раскрытие основано, частично, на неожиданном открытии, что комбинированная терапия с применением ССХ507 ингибитора, например низкомолекулярного ингибитора ССХ507, и антитела, подавляющего $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, может работать синергетически в лечении воспалительного заболевания кишечника, такого как болезнь Крона, язвенный колит и неопределенный колит. В настоящем изобретении описаны способы, композиции и наборы для лечения ВЗК у пациента, например у человека или животного, нуждающегося в таком лечении. В некоторых вариантах осуществления, данный способ включает введение терапевтически эффективных количеств ССХ507 и ведолизумаба пациенту с ВЗК для получения клинического ответа или поддержания клинической ремиссии у пациента.

- Определения

При описании соединений, композиций, способов и процессов по настоящему изобретению, приведенные ниже термины имеют указанные ниже значения, если не указано иное.

Единственное число при использовании в настоящем тексте включает не только аспекты, касающиеся одного представителя, но также включают аспекты, касающиеся более чем одного представителя. Например, формы единственного числа включают также множественные объекты, если контекст явно не указывает на иное. Так, например, термин “клетка” включает множество таких клеток, а термин «средство» включает указание на одно или более средств, известных квалифицированным специалистам в данной области, и т.д.

Термины “около” и “примерно” в целом означают приемлемую степень ошибки для измеряемого количества, с учетом природы или точности данного измерения. В типичном случае, примеры степени ошибки находятся в диапазоне 20 процентов (%), предпочтительно в диапазоне 10%, и более предпочтительно в диапазоне 5% от указанного значения или диапазона значений. Альтернативно, и в особенности в биологических системах, термины “около” и “примерно” могут означать значения, находящиеся в границах порядка значений, предпочтительно в границах 5-кратных, и более предпочтительно в границах 2-кратных значений от указанных. Числовые значения, приведенные в настоящем тексте, являются приблизительными, если не указано иное, и это значит, что термины “около” или “примерно” могут предполагаться в случаях, когда не указаны в явном виде.

Термин “воспалительное заболевание кишечника” или “ВЗК” включает желудочно-кишечные нарушения, такие как, например, болезнь Крона (БК), язвенный колит (ЯК), неопределенный колит (НК) и ВЗК, которое неоднозначно в принадлежности к БК или ЯК (“неоднозначное”). Воспалительные заболевания кишечника (например, БК, ЯК,

НК и неоднозначное) отличаются от всех остальных расстройств, синдромов и нарушений в желудочно-кишечном тракте, включая синдром раздраженного кишечника (IBS). Примеры связанных с ВЗК заболеваний включают коллагенозный колит и лимфоцитарный колит.

5 Термин “язвенный колит” или “ЯК” означает хроническое перемежающееся и характеризующееся рецидивами воспалительное заболевание кишечника (ВЗК) в толстом кишечнике или толстой кишке, характеризующееся поверхностными очагами поражения в слизистой, которые наблюдаются от прямой кишки и выше. Различные типы язвенного колита подразделяют по локализации и степени воспаления. Примеры ЯК включают
10 (но не ограничиваются только ими) язвенный проктит, проктосигмоидит, левосторонний колит и пан-язвенный (общий) колит.

Термин “болезнь Крона” или “БК” означает заболевание, выражающееся в хроническом воспалении, которое может затрагивать любую часть желудочно-кишечного тракта. Чаще всего поражается дистальная часть тонкого кишечника, т.е.
15 подвздошная кишка и слепая кишка. В других случаях, заболевание ограничивается тонким кишечником, толстым кишечником или аноректальной частью. БК иногда поражает двенадцатиперстную кишку и желудок, и реже - пищевод и ротовую полость. Примеры ЯК включают (но не ограничиваются только ими) энтероколит, илеит, болезнь Крона двенадцатиперстной кишки, еуноилеит, и колит Крона (гранулематозный колит).

20 Термин “субъект” или “пациент” означает животное, такое как млекопитающее, включая (но не ограничиваясь только ими) приматов (например, человека), коров, овец, коз, лошадей, собак, кроликов, крыс, мышей и т.п.

Термин “С-С рецептор хемокина 9”, “CCR9” или “CCR9 хемокиновый рецептор” означает рецептор для хемокина CCL25, который также известен как TECK и SCYA25.
25 Полипептидная последовательность для человеческого CCR9 приведена, например, в GenBank Accession Nos. NP_001243298, NP_006632, NP_112477 и XP_011531614. Последовательность человеческой CCR9 мРНК (кодирующая) приведена, например, в GenBank Accession Nos. NM_001256369, NM_006641, NM_031200 и XM_011533312.

Термин “ингибитор С-С хемокинового рецептора 9”, “CCR9 ингибитор” или
30 “ингибитор хемокинового рецептора CCR9” означает ингибитор или антагонист полипептида CCR9 рецептора, его варианты или его фрагменты.

Термин “низкомолекулярный ингибитор” означает низкомолекулярное или обладающее низким молекулярным весом органическое соединение, которое инактивирует, подавляет или антагонизирует целевую молекулу, биомолекулу, белок
35 или другой биологический продукт.

Термин “ $\alpha 4\beta 7$ -интегрин” означает гетеродимерную молекулу интегрин, которая содержит две различающиеся цепочки, такие как $\alpha 4$ цепочка и $\beta 7$ цепочка. Полипептидная последовательность альфа 4 цепочки интегрин человека приведена, например, в GenBank Accession No. NP_000876. Последовательность мРНК (кодирующая)
40 альфа 4 цепочки интегрин человека приведена, например, в GenBank Accession No. NM_000885. Полипептидная последовательность бета 7 цепочки интегрин человека приведена, например, в GenBank Accession Nos. NP_000880, XP_005268908 и XP_005268909. Последовательность мРНК (кодирующая) бета 7 цепочки интегрин человека приведена, например, в GenBank Accession Nos. NM_000889, XM_05268851 и XM_05268852. Ее также
45 называют LPAM.

Термин “антитело, блокирующее $\alpha 4\beta 7$ -интегрин” или “антитело, нейтрализующее $\alpha 4\beta 7$ -интегрин” означает антитело или его фрагмент, которое, в частности связывается с полипептидом $\alpha 4\beta 7$ -интегрин ($\alpha 4\beta 7$ -интегрин гетеродимер) или его фрагментом. В

некоторых случаях, антитело, блокирующее $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, блокирует взаимодействие $\alpha 4\beta 7$ -интегрина с каким-либо из его лигандов.

Термин “биоаналог” означает биологический продукт, который очень схож с одобренным FDA биологическим продуктом (продукт сравнения) и не имеет клинически значимых различий от продукта сравнения по фармакокинетике, безопасности и эффективности.

Термин “биоэквивалент” означает биологический продукт, который представляет собой фармацевтический эквивалент и имеет биодоступность, схожую с одобренным FDA биологическим продуктом (продуктом сравнения). Например, согласно FDA, термин «биоэквивалентность» определяется как «отсутствие заметного различия в скорости и степени, с которой действующее вещество или активный фрагмент в фармацевтических эквивалентах или фармацевтических альтернативах становится доступным в месте действия лекарственного средства, когда введение осуществляется в той же молярной дозировке в аналогичных условиях, в правильно спланированном исследовании» (United States Food and Drug Administration, “Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations,” 2003, Center for Drug Evaluation and Research).

Термин “улучшенный вариант” относится к биологическому продукту, который находится в том же классе, что и одобренный FDA биологический продукт (продукт сравнения), но не является идентичным ему и обладает улучшенными характеристиками по безопасности, эффективности, устойчивости и т.д. относительно продукта сравнения.

Термин “терапевтически эффективное количество” означает количество терапевтического средства, достаточное для смягчения целевого состояния или симптомов. Например, для данного параметра терапевтически эффективное количество показывает увеличение или снижение по меньшей мере на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 40%, 50%, 60%, 75%, 80%, 90%, или по меньшей мере на 100%. Терапевтическую эффективность можно также выражать в «кратном» росте или снижении. Например, терапевтически эффективное количество может оказывать по меньшей мере 1,2-кратный, 1,5-кратный, 2-кратный, 5-кратный или больший эффект, по сравнению с контролем.

Термин “введение” и производные от него означают способы, которые могут применяться для доставки средств или композиций в целевой сайт биологического действия. Такие способы включают (но не ограничиваются только ими) парентеральное введение (например, внутривенное введение, подкожное, интраперитонеальное, внутримышечное, внутрисосудистое, внутриболоочечное, назальное, в стекловидное тело, инфузии и местные инъекции), чрезслизистые инъекции, пероральное введение, введение суппозиторий и наружное нанесение. Квалифицированному специалисту в данной области известны дополнительные способы введения терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению для профилактики или облегчения одного или более симптомов заболеваний.

Термин “лечение” означает лечение заболевания или патологического состояния (такого как воспаление) у пациента, такого как млекопитающее (в частности, человек или животное), которое включает: облегчение заболевания или патологического состояния, т.е. устранение или вызывание ремиссии заболевания или патологического состояния у пациента; подавление заболевания или патологического состояния, т.е. замедление или остановку прогрессирования заболевания или патологического состояния у пациента; или ослабление симптомов заболевания или патологического состояния у пациента. Данный термин охватывает профилактическое лечение заболевания с целью предотвращения или уменьшения риска возникновения или развития

конкретного заболевания, или с целью предотвращения или уменьшения риска рецидива заболевания.

Термин “алкил” сам по себе или как часть другого заместителя означает углеводородную группу, которая может быть линейной, циклической или разветвленной, или их комбинацию, содержащую указанное число атомов углерода (т.е. C₁₋₈ означает число атомов углерода от одного до восьми). Термин “циклоалкил” сам по себе или как часть другого заместителя означает циклическую алкильную группу, содержащую указанное число атомов углерода, и представляет собой подкласс термина “алкил”. Другие подклассы термина “алкил” включают “линейные” и “разветвленные” алкильные группы, которые означают два разных типа ациклических алкильных групп. Примеры алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил, циклогексил, цикlopентил, (циклогексил)метил, циклопропилметил, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан и т.д. В этом списке примеров, такие примеры алкилов как метил, этил, н-пропил и н-бутил являются также примерами “линейных алкильных” групп. Аналогично, изопропил и трет-бутил являются также примерами “разветвленных алкильных” групп. Цикlopентил, циклогексил, (циклогексил)метил, циклопропилметил, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан являются примерами “циклоалкильных” групп. В некоторых вариантах осуществления, циклопропил может применяться как мостиковая группа между двумя другими фрагментами и может изображаться как -CH(CH₂)CH-. Алкильные группы могут быть замещенными или незамещенными, если не указано иное. Примеры замещенного алкила включают галогеналкил, тиаалкил, аминокалкил и т.п. Дополнительные примеры подходящего замещенного алкила включают (но не ограничиваются только ими) гидроксизопропил, -C(CH₃)₂-OH, аминометил, 2-нитроэтил, 4-цианобутил, 2,3-дихлорпентил и 3-гидроксиз-5-карбоксигексил, 2-аминоэтил, пентахлорэтил, трифторметил, 2-диэтиламиноэтил, 2-диметиламинопропил, этоксикарбонилметил, метанисульфанилметил, метоксиметил, 3-гидроксипентил, 2-карбоксибутил, 4-хлорбутил и пентафторэтил. Подходящие заместители для замещенного алкила включают галоген, -CN, -CO₂R', -C(O)R', -C(O)NR'R'', оксо-группу (=O или -O⁻), -OR', -OC(O)R', -OC(O)NR'R'', -NO₂, -NR'C(O)R'', -NR'''C(O)NR'R'', -NR'R'', -NR'CO₂R'', -NR'S(O)R'', -NR'S(O)₂R'', -NR'''S(O)NR'R'', -NR'''S(O)₂NR'R'', -SR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR' - C(NHR'')=NR''', -SiR'R''R''', -OSiR'R''R''', -N₃, замещенный или незамещенный C₆₋₁₀ арил, замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил и замещенный или незамещенный 3-10-членный гетероцикл. Число возможных заместителей находится в диапазоне от нуля до (2m'+1), где m' представляет собой общее число атомов углерода в таком радикале. Применительно к замещенному алкилу, R', R'' и R''' каждый независимо означают различные группы, включая атом водорода, замещенный или незамещенный C₁₋₈ алкил, замещенный или незамещенный C₂₋₈ алкенил, замещенный или незамещенный C₂₋₈ алкинил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный гетероцикл, замещенный или незамещенный арилалкил, замещенный или незамещенный арилоксиалкил. Когда R' и R'' присоединены к одному и тому же атому азота, они могут объединяться с этим атомом азота, формируя 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный цикл (например, -NR'R'' включает 1-пирролидинил и 4-морфолинил). Кроме того, R' и R'', R'' и R''', или R' и R''' могут совместно с атомом(-ами), к которому они присоединены, формировать замещенный или незамещенный 5-, 6- или 7-членный цикл.

Термин “алкокси” означает -О-алкил. Примеры алкокси-группы включают метокси, этокси, н-пропокси группы и т.д.

Термин “алкенил” означает ненасыщенную углеводородную группу, которая может быть линейной, циклической или разветвленной, или их комбинацию. Алкенильные группы с 2-8 атомами углерода являются предпочтительными. Алкенильная группа может содержать 1, 2 или 3 углерод-углеродных двойных связей. Примеры алкенильных групп включают этенил, н-пропенил, изопропенил, н-бут-2-енил, н-гекс-3-енил, циклогексенил, циклопентенил и т.п. Алкенильные группы могут быть замещенными или незамещенными, если не указано иное.

Термин “алкинил” означает ненасыщенную углеводородную группу, которая может быть линейной, циклической или разветвленной, или их комбинацию. Алкинильные группы с 2-8 атомами углерода являются предпочтительными. Алкинильная группа может содержать 1, 2 или 3 углерод-углеродных тройных связей. Примеры алкинильных групп включают этинил, н-пропинил, н-бут-2-инил, н-гекс-3-инил и т.п. Алкинильные группы могут быть замещенными или незамещенными, если не указано иное.

Термин “алкиламино” означает -N(алкил)₂ или -NH(алкил). Когда алкиламино-группа содержит две алкильные группы, эти алкильные группы могут быть объединены с образованием карбоциклического или гетероциклического кольца. Следует понимать, что алкильные группы в алкиламино-группе могут быть замещенными или незамещенными. Примеры алкиламино-групп включают метиламино, трет-бутиламино, диметиламино, ди-изопропиламино, морфолино-группы и т.п.

Термин “аминоалкил”, в качестве замещенной алкильной группы, означает моноаминоалкильную или полиаминоалкильную группу, наиболее часто замещенную 1-2 амино-группами. Примеры включают аминометил, 2-аминоэтил, 2-диэтиламиноэтил и т.п.

Термин “арил” означает полиненасыщенную ароматическую углеводородную группу, содержащую один цикл (бициклическая) или несколько циклов (предпочтительно бициклическая), которые могут быть сопряжены или присоединены ковалентной связью. Арильные группы с 6-10 атомами углерода являются предпочтительными, где указанное число атомов углерода может быть указано как C₆₋₁₀, например. Примеры арильных групп включают фенил и нафталин-1-ил, нафталин-2-ил, бифенил и т.п. Арильные группы могут быть замещенными или незамещенными, если не указано иное. Замещенный арил может быть замещен одним или больше заместителями. Подходящие заместители для арила включают замещенный или незамещенный C₁₋₈ алкил и заместители, указанные выше для замещенного алкила.

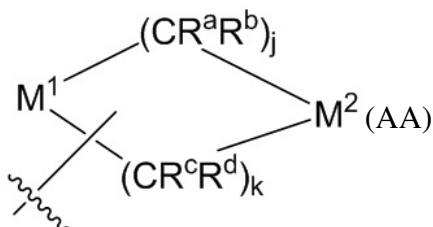
Термин “галоген”, сам по себе или как часть заместителя, означает атом хлора, брома, иода или фтора.

“Галогеналкил”, в качестве замещенной алкильной группы, означает моногалогеналкильную или полигалогеналкильную группу, в наиболее типичном случае замещенную 1-3 атомами галогена. Примеры включают 1-хлорэтил, 3-бромпропил, трифторметил и т.п.

“Гетероцикл” означает насыщенную или ненасыщенную неароматическую группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом (обычно 1 - 5 гетероатомов), выбранные из азота, кислорода или серы. Предпочтительно, эти группы содержат 0-5 атомов азота, 0-2 атомов серы и 0-2 атомов кислорода. Более предпочтительно, эти группы содержат 0-3 атомов азота, 0-1 атомов серы и 0-1 атомов кислорода. Примеры гетероциклических групп включают пирролидин, пиперидин, имидазолидин, пиразолидин, бутиролактam,

валеролактам, имидазолидинон, гидантоин, диоксолан, фталимид, пиперидин, 1,4-диоксан, морфолин, тиоморфолин, тиоморфолин-S-оксид, тиоморфолин-S,S-диоксид, пиперазин, пиран, пиридон, 3-пирролин, тиопиран, пирон, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, хинуклидин и т.п. Предпочтительными гетероциклическими группами являются моноциклические, хотя они могут быть сопряжены или связаны ковалентно с арильной или гетероарильной циклической системой.

Иллюстративные гетероциклические группы могут иметь показанную ниже формулу (AA):



где формула (AA) присоединена по свободной валентности к M¹ или M²; M¹ представляет собой O, NR^e или S(O)¹; M² представляет собой CR^fR^g, O, S(O)¹ или NR^e; где может быть необходимым удалить один R^f, R^g или R^e для создания свободной валентности у M¹ или M² так что они представляют собой, например CR^f, CR^g или N; l равен 0, 1 или 2; j равен 1, 2 или 3, и k равен 1, 2 или 3, при условии что j + k равно 3, 4 или 5; и R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f и R^g независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, галогена, незамещенного или замещенного C₁₋₈ алкила, незамещенного или замещенного C₂₋₈ алкенила, незамещенного или замещенного C₂₋₈ алкинила, -COR^h, -CO₂R^h, -CONR^hRⁱ, -NR^hCORⁱ, -SO₂R^h-SO₂NR^hRⁱ, -NR^hSO₂Rⁱ-NR^hRⁱ, -OR^h, -SiR^hRⁱR^j, -OSiR^hRⁱR^j, -Q¹COR^h, -Q¹CO₂R^h, -Q¹CONR^hRⁱ, -Q¹NR^hCORⁱ, -Q¹SO₂R^h, -Q¹SO₂NR^hRⁱ, -Q¹NR^hSO₂Rⁱ, -Q¹NR^hRⁱ, -Q¹OR^h, где Q¹ выбран из группы, состоящей из C₁₋₄ алкилена, C₂₋₄ алкенилена и C₂₋₄ алкинилена, и R^h, Rⁱ и R^j независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода и C₁₋₈ алкила, и где алифатические фрагменты каждого из заместителей R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ и R^j необязательно имеют от одного до трех заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, -OH, -ORⁿ, -OC(O)NHRⁿ, -OC(O)NRⁿR, -SH, -SRⁿ, -S(O)Rⁿ, -S(O)₂Rⁿ-S(O)₂NHRⁿ, -S(O)₂NRⁿR, -NHS(O)₂Rⁿ, -NRⁿS(O)₂R, -C(O)NH₂, -C(O)NHRⁿ, -C(O)NRⁿR^o, -C(O)Rⁿ, -NHC(O)R^o, -NRⁿC(O)R^o, -NHC(O)NH₂, -NRⁿC(O)NH₂, -NRⁿC(O)NHR^o, -NHC(O)NHRⁿ, -NRⁿC(O)NR^oR^p, -NHC(O)NRⁿR^o, -CO₂H, -CO₂Rⁿ, -NHCO₂Rⁿ, -NRⁿCO₂R^o, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHRⁿ, -NRⁿR^o, -NRⁿS(O)NH₂ и -NRⁿS(O)₂NHR^o, где Rⁿ, R^o и R^p независимо представляют собой незамещенный C₁₋₈ алкил. Кроме того, любые два из R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f и R^g могут быть объединены с образованием мостиковой или спироциклической кольцевой системы.

Предпочтительно, число групп R^a + R^b + R^c + R^d, отличных от атома водорода, равно 0, 1 или 2. Более предпочтительно, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f и R^g независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, галогена, незамещенного или замещенного C₁₋₈

алкила, $-C(O)R^h$, $-CO_2R^h$, $-C(O)NR^hR^h$, $-NR^hCOR^i$, $-SO_2R^h$, $-SO_2NR^hR^i$, $-NSO_2R^hR^i$, $-NR^hR^i$ и $-OR^h$, где R^h и R^i независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода и незамещенного C_{1-8} алкила; и где алифатические фрагменты каждого из заместителей

R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f и R^g необязательно имеют от одного до трех заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, $-OH$, $-OR^n$, $-OC(O)NHR^n$, $-OC(O)NR^nR^o$, $-SH$, $-SR^n$, $-S(O)R^o$, $-SO_2R^n$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^n$, $-SO_2NR^nOR^o$, $-NH SO_2R^n$, $-NR^nSO_2R^o$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^n$, $-C(O)NR^nR^o$, $-C(O)R^n$, $-NHC(O)R^n$, $-NR^nC(O)R^o$, $-NHC(O)NH_2$, $-NR^nC(O)NH_2$, $-NR^nC(O)NHR^o$, $-NHC(O)NHR^n$, $-NR^nC(O)NR^nR^o$, $-NHC(O)NR^nR^o$, $-CO_2H$, $-CO_2R^n$, $-NHCO_2R^n$, $-NR^nCO_2R^o$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^n$, $-NR^nR^o$, $-NR^nS(O)NH_2$ и $-NR^nS(O)_2NHR^o$, где R^n , R^o и R^p независимо представляют собой незамещенный C_{1-8} алкил.

Более предпочтительно, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f и R^g независимо представляют собой атом водорода или C_{1-4} алкил. В другом предпочтительном варианте осуществления, по меньшей мере три из R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f и R^g представляют собой атом водорода.

“Гетероарил” означает ароматическую группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом. Примеры включают пиридил, пиридазинил, пиразинил, пиримидинил, триазинил, хинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, фталазинил, бензотриазинил, пуринил, бензимидазолил, бензопиразолил, бензотриазолил, бензизоксазолил, изобензофурил, изоиндолил, индолизинил, бензотриазинил, тиенопиридинил, тиенопиримидинил, пиразолопиримидинил, имидазопиридины, бензотиазолил, бензофуранил, бензотиенил, индолил, хинолил, изохинолил, изотиазолил, пиразолил, индазолил, птеридинил, имидазолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пирролил, тиазолил, фурил или тиенил.

Предпочтительными гетероарильными группами являются группы, содержащие по меньшей мере один арильный атом азота, такие как хинолинил, хиноксалинил, пуринил, бензимидазолил, бензопиразолил, бензотриазолил, бензотиазолил, индолил, хинолил, изохинолил и т.п. Предпочтительные 6-членные гетероарильные системы включают пиридил, пиридазинил, пиразинил, пиримидинил, триазинил и т.п. Предпочтительные 5-членные гетероарильные системы включают изотиазолил, пиразолил, имидазолил, тиенил, фурил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пирролил, тиазолил и т.п.

Гетероциклил и гетероарил могут быть присоединены по любому доступному атому углерода в цикле или гетероатому. Каждый гетероциклил и гетероарил могут содержать один или больше циклов. Когда присутствует несколько циклов, они могут быть сопряжены или связаны ковалентно. Каждый гетероциклил и гетероарил должны содержать по меньшей мере один гетероатом (обычно 1 - 5 гетероатомов), выбранный из азота, кислорода или серы. Предпочтительно, эти группы содержат 0-5 атомов азота, 0-2 атомов серы и 0-2 атомов кислорода. Более предпочтительно, эти группы содержат 0-3 атомов азота, 0-1 атомов серы и 0-1 атомов кислорода. Гетероциклильные и гетероарильные группы могут быть замещенными или незамещенными, если не указано иное. У замещенных групп замещение может происходить по атому углерода или по гетероатому. Например, когда заместителем является оксо-группа ($=O$ или O^-), результирующая группа может содержать карбонил ($-C(O)-$), N-оксид ($-N^+-O^-$), $-S(O)-$

или $-S(O)_2-$.

Подходящие заместители для замещенного алкила, замещенного алкенила и замещенного алкинила включают галоген, $-CN$, $-CO_2R'$, $-C(O)R'$, $-C(O)NR'R''$, оксо-
 5 группу ($=O$ или $-O^-$), $-OR'$, $-OC(O)R'$, $-OC(O)NR'R''-NO_2$, $-NR'C(O)R''$, $-NR'''C(O)NR'R''$,
 $-NR'R''$, $-NR'CO_2R''$, $-NR'S(O)_2R'''$, $-SR'$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $=S(O)_2NR'R''$, $-SiR'R''R'''$, $-N_3$,
 замещенный или незамещенный C_{6-10} арил, замещенный или незамещенный 5-10-членный
 гетероарил, и замещенный или незамещенный 3-10-членный гетероцикл, в количестве
 10 от нуля до $(2m'+1)$, где m' представляет собой общее число атомов углерода в таком
 радикале.

Подходящие заместители для замещенного арила, замещенного гетероарила и замещенного гетероцикла включают галоген, $-CN$, $-CO_2R'$, $-C(O)R'$, $-C(O)NR'R''$, оксо-
 группу ($=O$ или $-O^-$), $-OR'$, $-OC(O)R'$, $-OC(O)NR'R''$, $-NO_2$, $-NR'C(O)R''$, $-NR'C(O)NR''R'''$,
 15 $-NR'R''$, $-NR'CO_2R''$, $-NR'S(O)_2R''$, $-SR'$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NR'-C(NHR'')=$
 NR''' , $-SiR'R''R'''$, $-N_3$, замещенный или незамещенный C_{1-8} алкил, замещенный или
 незамещенный C_{2-8} алкенил, замещенный или незамещенный C_{2-8} алкинил, замещенный
 или незамещенный C_{6-10} арил, замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил,
 20 и замещенный или незамещенный 3-10-членный гетероцикл. Число возможных
 заместителей находится в диапазоне от нуля до общего числа свободных валентностей
 в ароматической циклической системе.

Выше в тексте, R' , R'' и R''' каждый независимо означают различные группы, включая атом водорода, замещенный или незамещенный C_{1-8} алкил, замещенный или
 25 незамещенный C_{2-8} алкенил, замещенный или незамещенный C_{2-8} алкинил, замещенный
 или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или
 незамещенный гетероцикл, замещенный или незамещенный арилалкил, и замещенный
 или незамещенный арилоксиалкил. Когда R' и R'' присоединены к одному и тому же
 30 атому азота, они могут объединяться с этим атомом азота, формируя 3-, 4-, 5-, 6- или
 7-членный цикл (например, $-NR'R''$ включает 1-пирролидинил и 4-морфолинил). Кроме
 того, R' и R'' , R'' и R''' , или R' и R''' могут совместно с атомом(-ами), к которому(-ым)
 они присоединены, формировать замещенный или незамещенный 5-, 6- или 7-членный
 цикл.

Два из заместителей на соседних атомах арильного или гетероарильного цикла
 35 необязательно могут быть заменены на заместитель, имеющий формулу $-T-C(O)-$
 $(CH_2)_q-U-$, где T и U независимо представляют собой $-NR''''-$, $-O-$, $-CH_2-$ или простую
 связь, и q представляет собой целое число от 0 до 2. Альтернативно, два из заместителей
 на соседних атомах арильного или гетероарильного цикла необязательно могут быть
 40 заменены на заместитель, имеющий формулу $-A'-(CH_2)_r-B'-$, где A' и B' независимо
 представляют собой $-CH_2-$, $-O-$, $-NR''''-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR''''-$ или простую
 связь, и r представляет собой целое число от 1 до 3. Одна из простых связей в новом
 цикле, образованном таким образом, необязательно может быть заменена на двойную
 45 связь. Альтернативно, два из заместителей на соседних атомах арильного или
 гетероарильного цикла необязательно могут быть заменены на заместитель, имеющий
 формулу $-(CH_2)_s-X-(CH_2)_t-$, где s и t независимо представляют собой целые числа от 0
 до 3, и X представляет собой $-O-$, $-NR''''-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ или $-S(O)_2NR'-$. Заместитель

R''' в $-NR'''$ - и $-S(O)_2NR'''$ - представляет собой атом водорода или незамещенный C_{1-8} алкил.

Термин “гетероатом” включает кислород (O), азот (N), серу (S) и кремний (Si).

“Фармацевтически приемлемый” носитель, разбавитель или вспомогательное
5 вещество представляет собой носитель, разбавитель или вспомогательное вещество, совместимое с другими ингредиентами препарата и не создающее вреда для реципиента.

“Фармацевтически приемлемая соль” означает соль, приемлемую для введения
10 пациенту, такому как млекопитающее (например, соли, имеющие приемлемую безопасность для млекопитающих при установленном режиме дозирования). Такие соли могут быть получены с фармацевтически приемлемыми неорганическими или органическими основаниями и с фармацевтически приемлемыми неорганическими или органическими кислотами, в зависимости от конкретных заместителей, имеющих в описанных в настоящем тексте соединениях. Когда соединения по настоящему изобретению содержат относительно кислые функциональные группы, можно получать
15 соли, образующиеся при добавлении основания, путем контакта нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемого основания, либо без растворителя, либо в подходящем инертном растворителе. Соли с фармацевтически приемлемыми неорганическими основаниями включают соли алюминия, аммония, кальция, меди, железа (II), железа (III), лития, магния, марганца (III), марганца (II), калия,
20 натрия, цинка и т.п. Соли с фармацевтически приемлемыми органическими основаниями включают соли с первичными, вторичными, третичными и четвертичными аминами, включая замещенные амины, циклические амины, природные амины и т.п., такие как аргинин, беатин, кофеин, холин, N,N' -дибензилэтилендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N -этилморфолин, N -этилпиперидин, глюкамин, глюкозамин, гистидин, гидрабамин, изопропиламин, лизин, метилглюкамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминовые смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, трометамин и т.п. Когда соединения по настоящему изобретению содержат относительно основные функциональные группы, можно получать соли,
30 образующиеся при добавлении кислоты, путем контакта нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемой кислоты, либо без растворителя, либо в подходящем инертном растворителе. Соли с фармацевтически приемлемыми кислотами включают соли с уксусной, аскорбиновой, бензолсульфоновой, бензойной, камфорсульфоновой, лимонной, этансульфоновой, фумаровой, глюконовой,
35 глюконовой, глутаминовой, гиппуровой, бромистоводородной, хлористоводородной, изетионовой, молочной, лактобионовой, малеиновой, яблочной, миндальной, метансульфоновой, слизиной, нафталинсульфоновой, никотиновой, азотной, памоевой, пантотеновой, фосфорной, янтарной, серной, винной, p -толуолсульфоновой кислотой и т.п.

40 Также включены соли с аминокислотами, такие как аргинаты и т.п., и соли с органическими кислотами, такими как глюконовая или галактуроновая кислоты и т.п. (смотри, например, Berge, S. M., et al, “Pharmaceutical Salts”, J. Pharmaceutical Science, 1977, 66:1-19). Некоторые частные соединения по настоящему изобретению содержат и основные, и кислотные функциональные группы, что позволяет превращать такие
45 соединения либо в соли, образующиеся при добавлении основания, либо в соли, образующиеся при добавлении кислоты.

Нейтральные формы соединений можно регенерировать путем контакта соли с основанием или кислотой и выделения материнского соединения обычным образом.

Материнская форма соединения отличается от различных солевых форм по некоторым физическим свойствам, таким как растворимость в полярных растворителях, но в остальном соли эквивалентны материнской форме соединения в рамках целей настоящего изобретения.

5 “Его соль” означает соединение, образующееся когда атом водорода в кислоте заменен на катион, такой как катион металла или органический катион и т.п. Предпочтительно, соль представляет собой фармацевтически приемлемую соль, хотя это не является необходимым для солей промежуточных соединений, которые не предназначены для введения пациенту.

10 Помимо солевых форм, в настоящем изобретении описаны соединения, находящиеся в форме пролекарства. Пролекарства часто полезны в использовании, поскольку во многих ситуациях их легче ввести пациенту, чем материнское лекарственное соединение. Они могут быть, например, быть биодоступными при пероральном введении, в то время как материнское лекарственное соединение не обладает биодоступностью. Пролекарство 15 может также обладать более высокой растворимостью в фармацевтических композициях, чем материнское лекарственное средство. В данной области техники известно широкое разнообразие пролекарственных производных, таких как производные, рассчитанные на гидролитическое расщепление или окислительную активацию пролекарства. Примером (неограничивающим) пролекарства может служить соединение по настоящему изобретению, которое вводят в виде сложного эфира (“пролекарство”), но которое 20 затем метаболически гидролизуются до карбоновой кислоты, являющейся действующим веществом. Дополнительные примеры включают пептидильные производные соединения по настоящему изобретению.

Пролекарства описанных в настоящем тексте соединений представляют собой 25 соединения, которые легко претерпевают химические изменения в физиологических условиях, давая соединения по настоящему изобретению. Кроме того, пролекарства могут превращаться в соединения по настоящему изобретению химическими или биохимическими методами в условиях *in vivo*. Например, пролекарства могут медленно превращаться в соединения по настоящему изобретению при помещении в резервуар 30 чрескожного пластыря с подходящим ферментативным или химическим реагентом.

Пролекарства можно получать путем модификации функциональных групп, присутствующих в соединениях, таким образом, что полученные модификации расщепляются при рутинном обращении или *in vivo* до материнских соединений. Пролекарства включают соединения, в которых гидроксильные, amino, 35 сульфгидрильные или карбоксильные группы связаны в какой-либо группой таким образом, что при введении млекопитающему они расщепляются с формированием свободной гидроксильной, amino, сульфгидрильной или карбоксильной группы, соответственно. Примеры пролекарства включают (но не ограничиваются только ими) ацетатные, формиатные и бензоатные производные спиртовых и аминных 40 функциональных групп в соединениях по настоящему изобретению. Получение, подбор и применение пролекарств описано в работе T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985; и в работе Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, каждая из которых 45 включена в настоящий текст в полном объеме посредством ссылки.

Соединения по настоящему изобретению могут присутствовать в форме их фармацевтически приемлемых метаболитов. Термин “метаболит” означает фармацевтически приемлемую форму метаболитного производного соединения по

настоящему изобретению (или его соль). В некоторых аспектах, метаболит может представлять собой функциональное производное соединения, которое легко превращается *in vivo* в активное соединение. В других аспектах, метаболит может представлять собой активное соединение.

5 Термин “изостеры кислот” означает, если не указано иное, группу, которая может заменять карбоксильную кислотную группу, имеющую кислотную функциональность и стерические и электронные характеристики, которые обеспечивают уровень активности (или другие характеристики соединения, такие как растворимость), сходный с карбоновой кислотой. Репрезентативные изостеры кислот включают: гидроксамовые
10 кислоты, сульфоновые кислоты, сульфиновые кислоты, сульфонамиды, ацил-сульфонамиды, фосфоновые кислоты, фосфиновые кислоты, фосфорные кислоты, тетразол и оксо-оксадиазолы.

Некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в несольватированных формах, а также в сольватированных формах, включая
15 гидратированные формы. В целом, и сольватированные формы, и несольватированные формы входят в объем настоящего изобретения. Некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в нескольких кристаллических или аморфных формах (т.е. как полиморфы). В целом, все физические формы эквивалентны для применения по настоящему изобретению и входят в объем настоящего изобретения.

20 Некоторые соединения по настоящему изобретению имеют асимметричные атомы углерода (оптические центры) или двойные связи; все рацематы, диастереомеры, геометрические изомеры и индивидуальные изомеры (например, отдельные энантиомеры) входят в объем настоящего изобретения. Соединения по настоящему изобретению могут также содержать неестественные пропорции изотопов атомов по
25 одному или более атомам, составляющим такие соединения. Например, соединения могут быть радиоактивно мечеными радиоактивными изотопами, такими как, например, тритий (^3H), иод-125 (^{125}I) или углерод-14 (^{14}C). Все изотопные вариации соединений по настоящему изобретению, радиоактивные или нерадиоактивные, входят в объем настоящего изобретения.

30 Соединения по настоящему изобретению могут включать детектируемую метку. Детектируемая метка представляет собой группу, детектируемую в низких концентрациях, обычно ниже микромолярных, с высокой вероятностью ниже наномолярных и возможно - ниже пикомолярных, и по которой можно легко отличить
35 ее от других молекул, благодаря различиям в молекулярных характеристиках (например, молекулярный вес, соотношение массы к заряду, радиоактивность, редокс потенциал, люминисценция, флуоресценция, электромагнитные свойства, свойства связывания и т.п.). Детектируемые метки можно детектировать спектроскопическими, фотохимическими, биохимическими, иммунохимическими, электрическими, магнитными, электромагнитными, оптическими или химическими средствами и т.п.

40 Широкое разнообразие детектируемых меток входит в объем настоящего изобретения, включая гаптенотипные метки (например, биотин или метки, применяемые в связке с детектируемыми антителами, такими как антитела к пероксидазе хрена); массовые метки (например, метки со стабильными изотопами); радиоизотопные метки
45 (включая ^3H , ^{125}I , ^{35}S , ^{14}C или ^{32}P); металл-хелатные метки; люминисцентные метки, включая флуоресцентные метки (такие как флуоресцеин, изотиоцианат, тexasский красный, родамин, зеленый флуоресцентный белок и т.п.), фосфоресцентные метки и хемилюминисцентные метки, обычно имеющие квантовый выход выше 0,1; электроактивные и электрон-трансферные метки; энзимомодуляторные метки, включая

коэнзимы, металлоорганические катализаторы, пероксидаза хрена, щелочная фосфатаза и другие широко применяемые в методе ELISA; фотосенсибилизирующие метки; метки с магнитными бусинами, включая Dynabeads; колориметрические метки, такие как коллоидное золото, серебро, селен или другие металлы и металл-зольные метки (смотри Патент США № 5,120,643, который включен в настоящий текст в полном объеме посредством ссылки), или метки в виде цветных стеклянных или пластиковых (например, полистирольных, полипропиленовых, латексных и т.д.) бусин; и метки сажей. Патенты, в которых обсуждается применение таких детектируемых меток, включают Патенты США № 3,817,837; 3,850,752; 3,939,350; 3,996,345; 4,277,437; 4,275,149; 4,366,241; 6,312,914; 5,990,479; 6,207,392; 6,423,551; 6,251,303; 6,306,610; 6,322,901; 6,319,426; 6,326,144 и 6,444,143, которые включены в настоящий текст в полном объеме посредством ссылки.

Детектируемые метки коммерчески доступны или могут быть получены известными квалифицированному специалисту способами. Детектируемые метки могут быть ковалентно присоединены к соединениям через реакционноспособные функциональные группы, которые могут быть расположены в любом подходящем положении. Методы присоединения детектируемой метки известны квалифицированному специалисту в данной области. Когда реакционноспособная группа присоединена к алкилу или замещенному алкилу, связанному с арильным ядром, реакционноспособная группа может быть расположена в терминальном положении алкильной цепи.

- Подробное описание вариантов осуществления

- Лечение воспалительного заболевания кишечника посредством комбинированной терапии

В настоящей заявке описаны способы, композиции и наборы, основанные на комбинированной терапии, которая включает CCR9 ингибитор и антитело, блокирующее $\alpha 4\beta 7$ -интегрин. Такая терапия может применяться для лечения у пациента ВЗК, такого как болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК). Настоящее изобретение основано, частично, на неожиданном открытии того факта, что синергетическая комбинация CCR9 ингибитора и антитела, блокирующего $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, эффективна в лечении ВЗК.

- Болезнь Крона

Композиции, способы и наборы по настоящему изобретению могут применяться в отношении пациента с БК, включая все типы БК. Комбинированная терапия с использованием CCR9 ингибитора и антитела, блокирующего $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, может применяться в эффективном количестве для индуцирования клинического ответа или поддержания клинической ремиссии у пациента с БК. В некоторых вариантах осуществления, комбинированная терапия смягчает, уменьшает или минимизирует степень тяжести одного или больше симптомов БК.

Симптомы БК включают диарею, жар, слабость, боль в животе или запор, кровь в стуле, сухость во рту, снижение аппетита, потерю веса и перианальное заболевание.

Дополнительные симптомы или отличительные признаки БК можно выявить с помощью эндоскопии, например эзофагогастродуоденоскопии, колоноскопии, ректороманоскопии, эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии, ультразвуковой эндоскопии, баллонной эндоскопии и гистологическим исследованием биопсии ЖКТ. Степень тяжести заболевания можно разбить на варианты от умеренной до средней, от средней до тяжелой и на тяжелую/скоротечную. Дополнительное описание БК можно найти, например, в работе Lichtenstein et al., Am J Gastroenterol, 2009, 104(2):2465-83.

Степень тяжести БК, а также клинический ответ на комбинированную терапию, можно определить с помощью клинического индекса, такого как индекс активности

болезни Крона или CDAI (Best et al., Gastroenterology, 1976, 70:439-44). Этот индекс применяют для количественной оценки симптомов пациентов с БК. CDAI можно использовать для определения клинического ответа или ремиссии БК. CDAI состоит из восьми факторов, каждый из которых суммируется после корректировки на долевой коэффициент или множитель. Эти восемь факторов включают число жидких стулов, боль в животе, общее самочувствие, внекишечные осложнения, противодиарейные средства, объемное образование брюшной полости, гематокрит и вес тела. Ремиссию болезни Крона обычно определяют как падение или снижение CDAI до уровня ниже 150 баллов. Тяжелое заболевание обычно определяют как значение выше 450 баллов. В некоторых аспектах, ответ на конкретное лекарственное средство у пациентов с болезнью Крона определяют как падение CDAI более чем на 70 баллов от базового уровня (неделя 0 лечения).

Клинический индекс, такой как CDAI, можно использовать для определения того, индуцирует ли описанная в настоящем тексте комбинированная терапия клинический ответ или клиническую ремиссию у пациента с болезнью Крона. В некоторых вариантах осуществления, если значение CDAI у пациента снижается на 70 и более баллов от базового уровня при комбинированной терапии, то у пациента наблюдается клинический ответ. Если значение CDAI у пациента снижается на величину менее 150 баллов в конце индуктивной фазы терапии, то у пациента наблюдается клиническая ремиссия БК.

- Язвенный колит

Композиции, способы и наборы по настоящему изобретению можно применять к субъекту с ЯК, включая все типы ЯК. Комбинированную терапию CCR9 ингибитором и антителом, блокирующим $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, можно применять в эффективном количестве для индуцирования клинического ответа или поддержания клинической ремиссии у субъекта с ЯК. В некоторых вариантах осуществления, комбинированная терапия смягчает, уменьшает или минимизирует степень тяжести одного или больше симптомов ЯК.

Симптомы ЯК включают (но не ограничиваются только ими) диарею, боль в животе и запоры, ректальные боли, ректальное кровотечение, неотложные позывы к дефекации, неспособность к дефекации, потерю веса, слабость, жар или анемию. Степень тяжести заболевания можно разбить на варианты от умеренной до средней, от средней до тяжелой и на тяжелую/скоротечную. См. например, работу Kornbluth et al., Am J Gastroenterol, 2004, 99(7):1371-85.

Активность заболевания ЯК и ответ на лечение можно оценить количественным анализом с применением композитной индексной системы баллов. В целом, клиницисты рассматривают по меньшей мере четыре фактора или переменных при оценке активности заболевания ЯК: клинические симптомы, качество жизни, эндоскопическое обследование и гистологический анализ. Например, индекс активности колита (CAI) представляет собой количественную оценку, включающую следующие четыре симптома заболевания: воспаление в кишечнике по оценке методом колоноскопии, диарея, боль в животе и запор, и кровь в стуле. Стандартизованные системы эндоскопической оценки, такие как эндоскопический индекс тяжести ЯК (UCEIS), могут применяться для балльной оценки индекса заболевания у пациента. Другие применимые индексы активности заболевания включают показатель по клинической части шкалы Мейо (смотри, например, работу Rutgeert et al., N Eng J Med, 2005, 353(23):2462-76) и модифицированный индекс активности заболевания по шкале Мейо (MMDAI; смотри, например, работу Schroeder et al., N Eng J Med, 1987, 317(26):1625-9). Четыре фактора, используемые в показателе по клинической части шкалы Мейо, включают частоту стула (дефекации),

ректальное кровотечение, результаты эндоскопии и общую оценку лечащим врачом степени тяжести заболевания (например, ежедневный дискомфорт в животе и общее самочувствие).

По сравнению с показателем по клинической части шкалы Мейо, MMDAI включает удаление “истертости” из эндоскопической оценки 1. Поэтому наличие истертости означает эндоскопическую оценку 2 или 3. В MMDAI оценивается 4 подпараметра (частота дефекации, ректальное кровотечение, визуальные результаты эндоскопии и общая оценка самочувствия лечащим врачом), каждый из которых по шкале от 0 до 3, с максимальным общим баллом 12.

В некоторых вариантах осуществления, клинический ответ пациента с ЯК на комбинированную терапию, описанную в настоящем тексте, соответствует уменьшению на 2 балла или больше относительно базового уровня по шкале MMDAI, и 25%-ное или больше снижение относительно базового уровня, и/или снижение на 1 балл или больше относительно базового уровня по подоценке ректального кровотечения. В других вариантах осуществления, клинический ответ соответствует снижению на 3 балла или больше по клинической части шкалы Мейо и на 30% относительно базового уровня.

Клиническая ремиссия у пациента с ЯК, получающего комбинированную терапию, может соответствовать баллу 0 по ректальному кровотечению и общей оценке 2 балла или меньше по частоте дефекации и оценке лечащего врача, при использовании подшкал MMDAI. В других вариантах осуществления, клиническая ремиссия у пациента с ЯК означает показатель по клинической части шкалы Мейо равный 2 балла или меньше, и ни одного из подпоказателей (частота дефекации, ректальное кровотечение, визуальные результаты эндоскопии и общая оценка лечащего врача) с оценкой выше 1 балла.

- Комбинированная терапия CCR9 ингибиторами и антителами, блокирующими $\alpha 4\beta 7$ -интегрин.

В настоящем тексте описаны способы, композиции и наборы, в которых используются преимущества синергетического эффекта CCR9 ингибиторов и антител, блокирующих $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, в снижении воспаления у пациентов с ВЗК. Комбинированное лечение, включающее CCR9 ингибитор и антитело, блокирующее $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, более эффективно в лечении одного или больше симптомов ВЗК, в сравнении с соединением или антителом в отдельности.

- Ингибиторы хемокинового рецептора (CCR9)

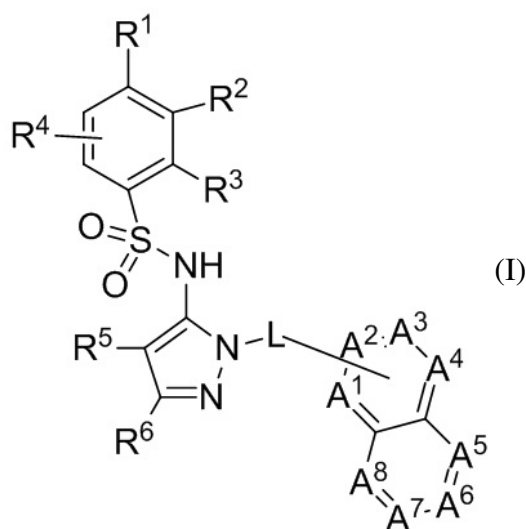
В настоящем изобретении описаны соединения, модулирующие активность CCR9. В частности, в настоящем изобретении описаны соединения, имеющие противовоспалительную или иммунорегуляторную активность. Считают, что соединения по настоящему изобретению нарушают неправильный трафик Т-клеток, в частности посредством модулирования или ингибирования функции хемокинового рецептора. Хемокиновые рецепторы представляют собой интегральные мембранные белки, которые взаимодействуют с внеклеточным лигандом, таким как хемокин, и опосредуют клеточный ответ на лиганд, например, хемотаксис, повышенная внутриклеточная концентрация ионов кальция и т.д. Поэтому модулирование функции хемокинового рецептора, например нарушение взаимодействий хемокиновый рецептор-лиганд, может ингибировать или снижать опосредуемый хемокиновым рецептором ответ, а также лечить или осуществлять профилактику патологического состояния или заболевания, вызываемого хемокиновым рецептором.

Без привязки к какой-либо конкретной теории, считают, что описанные в настоящем тексте соединения нарушают взаимодействие между CCR9 и его лигандом CCL25.

Например, соединения по настоящему изобретению работают как потенциальные CCR9 антагонисты, и эта антагонистическая активность была дополнительно подтверждена в тестах на животных в отношении воспаления, одного из отличительных болезненных состояний для CCR9. Соединения, охватываемые настоящим изобретением, включают (но не ограничиваются только ими) иллюстративные соединения, описанные в

Например, подходящие соединения работают как потенциальные CCR9 антагонисты, и эта антагонистическая активность была дополнительно подтверждена в тестах на животных в отношении воспаления, одного из отличительных болезненных состояний для CCR9. Соответственно, описанные в настоящем тексте соединения могут применяться в фармацевтических композициях и способах лечения воспалительного заболевания кишечника, например, язвенного колита и болезни Крона.

В некоторых вариантах осуществления, CCR9 ингибиторы, например низкомолекулярные CCR9 ингибиторы по настоящему изобретению, представлены формулой (I) или их солями:



где R^1 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C_{2-8} алкила, замещенной или незамещенной C_{1-8} алкокси-группы, замещенной или незамещенной C_{1-8} алкиламино-группы, и замещенного или незамещенного C_{3-10} гетероциклила, и;

R^2 представляет собой H, F, Cl, или замещенную или незамещенную C_{1-8} алкокси-группу; или

R^1 и R^2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, формируют неароматическое карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо;

R^3 представляет собой H, замещенный или незамещенный C_{1-8} алкил, замещенную или незамещенную C_{1-8} алкокси-группу, или галоген;

R^4 представляет собой H или F;

R^5 представляет собой H, F, Cl или $-CH_3$;

R^6 представляет собой H, галоген, $-CN$, $-CO_2R^a$, $-CONH_2$, $-NH_2$, замещенный или незамещенный C_{1-8} алкил, замещенную или незамещенную C_{1-8} алкокси-группу, или замещенный или незамещенный C_{1-8} аминоалкил;

R^a представляет собой H или замещенный или незамещенный C_{1-8} алкил;

где R^5 и R^6 могут совместно формировать карбоциклическое кольцо;

L представляет собой связь, $-CH_2-$ или $-CH(CH_3)-$;

каждый из $A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, A^6, A^7$ и A^8 независимо выбраны из группы, состоящей из N, N-O и $-CR^8-$; где по меньшей мере один, но не более двух из $A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, A^6, A^7$ и A^8 представляют собой N или N-O;

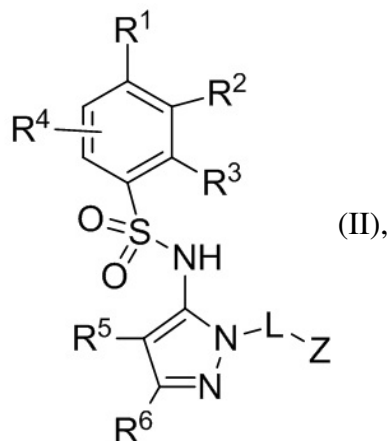
R^8 каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, $-CN$, $-OH$, оксо-группы, замещенного или незамещенного C_{1-8} алкила, замещенной или незамещенной C_{1-8} алкокси-группы, и $-NR^{20}R^{21}$, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, и замещенного или незамещенного гетероциклила; и

R^{20} и R^{21} каждый независимо представляют собой H, или замещенный или незамещенный C_{1-8} алкил.

В некоторых вариантах формулы (I), один из A^1 или A^2 представляет собой N или N-O, и остальные $A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, A^6, A^7$ и A^8 представляют собой $-CR^8-$, где каждый R^8 выбран независимо.

В некоторых вариантах осуществления, два из A^2, A^3, A^4, A^5 представляют собой N или N-O, и остальные $A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, A^6, A^7$ и A^8 представляют собой $-CR^8-$, где каждый R^8 выбран независимо.

В некоторых вариантах осуществления, соединения или композиции формулы (I) представлены формулой (II) или их солями:



где R^1 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C_{2-8} алкила, замещенной или незамещенной C_{1-8} алкокси-группы, замещенной или незамещенной C_{1-8} алкиламино-группы, и замещенного или незамещенного C_{3-10} гетероциклила;

R^2 представляет собой H, F, Cl, или замещенную или незамещенную C_{1-8} алкокси-группу; или

R^1 и R^2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, формируют неароматическое карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо;

R^3 представляет собой H, замещенный или незамещенный C_{1-8} алкил, замещенную или незамещенную C_{1-8} алкокси-группу, или галоген;

R^4 представляет собой H или F;

R^5 представляет собой H, F, Cl или $-CH_3$;

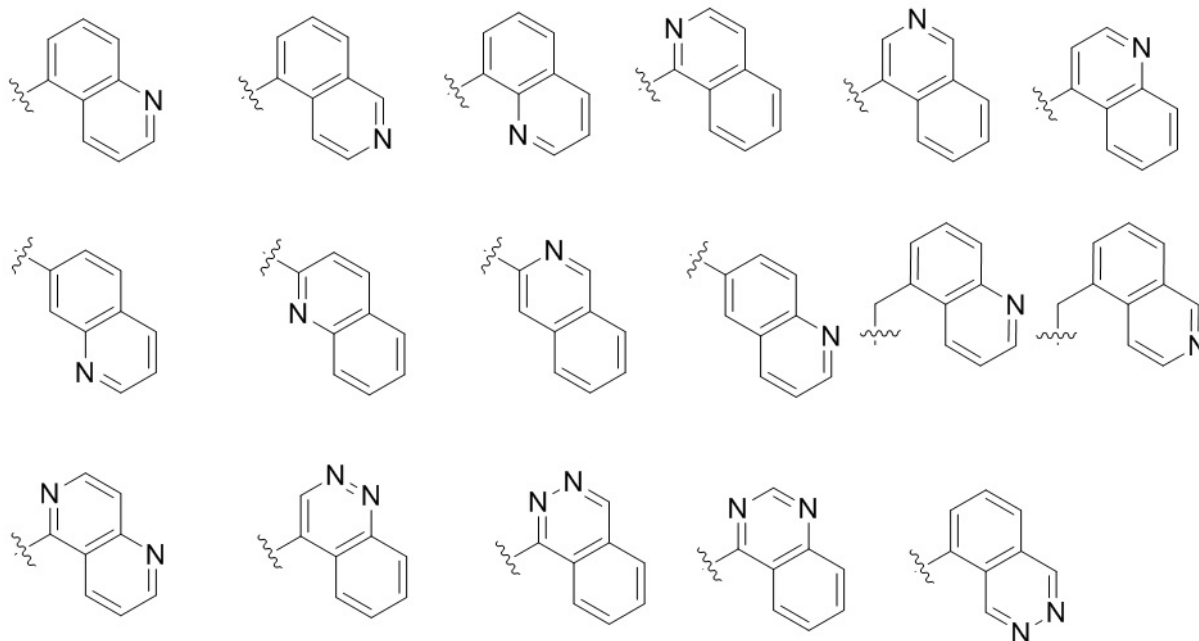
R^6 представляет собой H, галоген, $-CN$, $-CO_2R^a$, $-CONH_2$, $-NH_2$, замещенный или незамещенный C_{1-8} aminoalkyl, замещенный или незамещенный C_{1-8} alkyl, или замещенную или незамещенную C_{1-8} alkoxy-group;

R^a представляет собой H или замещенный или незамещенный C_{1-8} alkyl;

где R^5 и R^6 могут совместно формировать карбоциклическое кольцо;

L представляет собой связь, $-CH_2-$ или $-CH(CH_3)-$; и

Z выбран из группы, состоящей из:



и их N-оксидов;

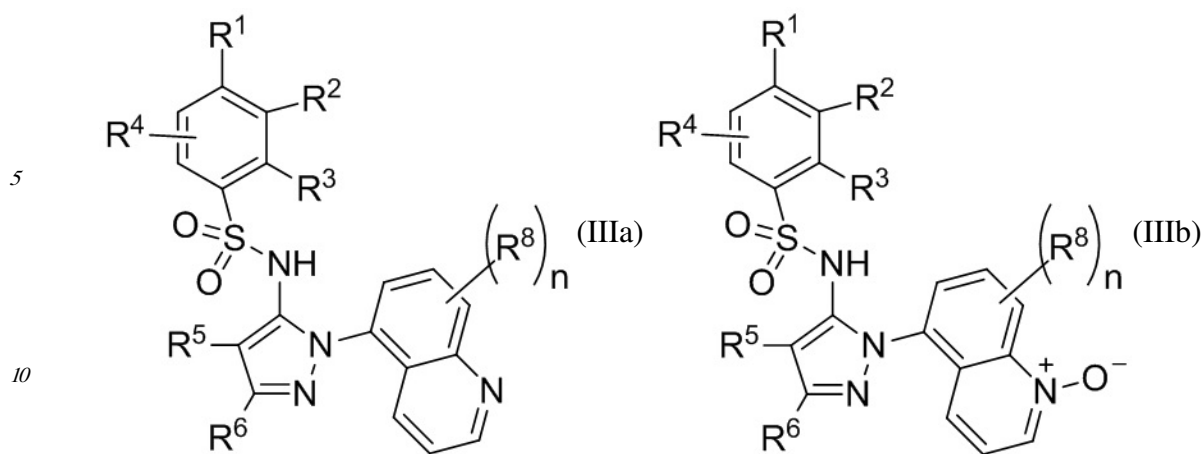
где группа Z может быть незамещенной или иметь 1 - 3 независимо выбранных заместителей R^8 ;

каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, $-CN$, $-OH$, оксо-группы, замещенного или незамещенного C_{1-8} алкила, замещенной или незамещенной C_{1-8} алкокси-группы, и $-NR^{20}R^{21}$, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, и замещенного или незамещенного гетероцикла; и

R^{20} и R^{21} каждый независимо представляют собой H, замещенный или незамещенный C_{1-8} алкил.

В некоторых вариантах формулы (II), Z выбран из группы, состоящей из: замещенного или незамещенного хинолинила, замещенного или незамещенного изохинолинила, замещенного или незамещенного 1,6-нафтиридила, замещенного или незамещенного циннолинила, замещенного или незамещенного фталазинила, замещенного или незамещенного хиназолинила.

В одном варианте осуществления, описанные в настоящем изобретении соединения или композиции формулы (I) представлены формулой (IIIa) или (IIIb), или их солями:



где R^1 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C_{2-8} алкила, замещенной или незамещенной C_{1-8} алкокси-группы, замещенной или незамещенной C_{1-8} алкиламино-группы, и замещенного или незамещенного C_{3-10} гетероциклила;

R^2 представляет собой H, F, Cl, или замещенную или незамещенную C_{1-8} алкокси-группу; или

R^1 и R^2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, формируют неароматическое карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо;

R^3 представляет собой H, замещенный или незамещенный C_{1-8} алкил, замещенную или незамещенную C_{1-8} алкокси-группу, или галоген;

R^4 представляет собой H или F;

R^5 представляет собой H, F, Cl или $-CH_3$;

R^6 представляет собой H, галоген, $-CN$, $-CO_2R^a$, $-CONH_2$, $-NH_2$, замещенный или незамещенный C_{1-8} aminoalkyl, замещенный или незамещенный C_{1-8} алкил, или замещенную или незамещенную C_{1-8} алкокси-группу;

R^a представляет собой H или замещенный или незамещенный C_{1-8} алкил;

или R^5 и R^6 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, формируют карбоциклическое кольцо;

каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, $-CN$, $-OH$, оксо-группы, замещенного или незамещенного C_{1-8} алкила, замещенной или незамещенной C_{1-8} алкокси-группы, и $-NR^{20}R^{21}$, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, и замещенного или незамещенного гетероциклила;

R^{20} и R^{21} каждый независимо представляют собой H, или замещенный или незамещенный C_{1-8} алкил; и

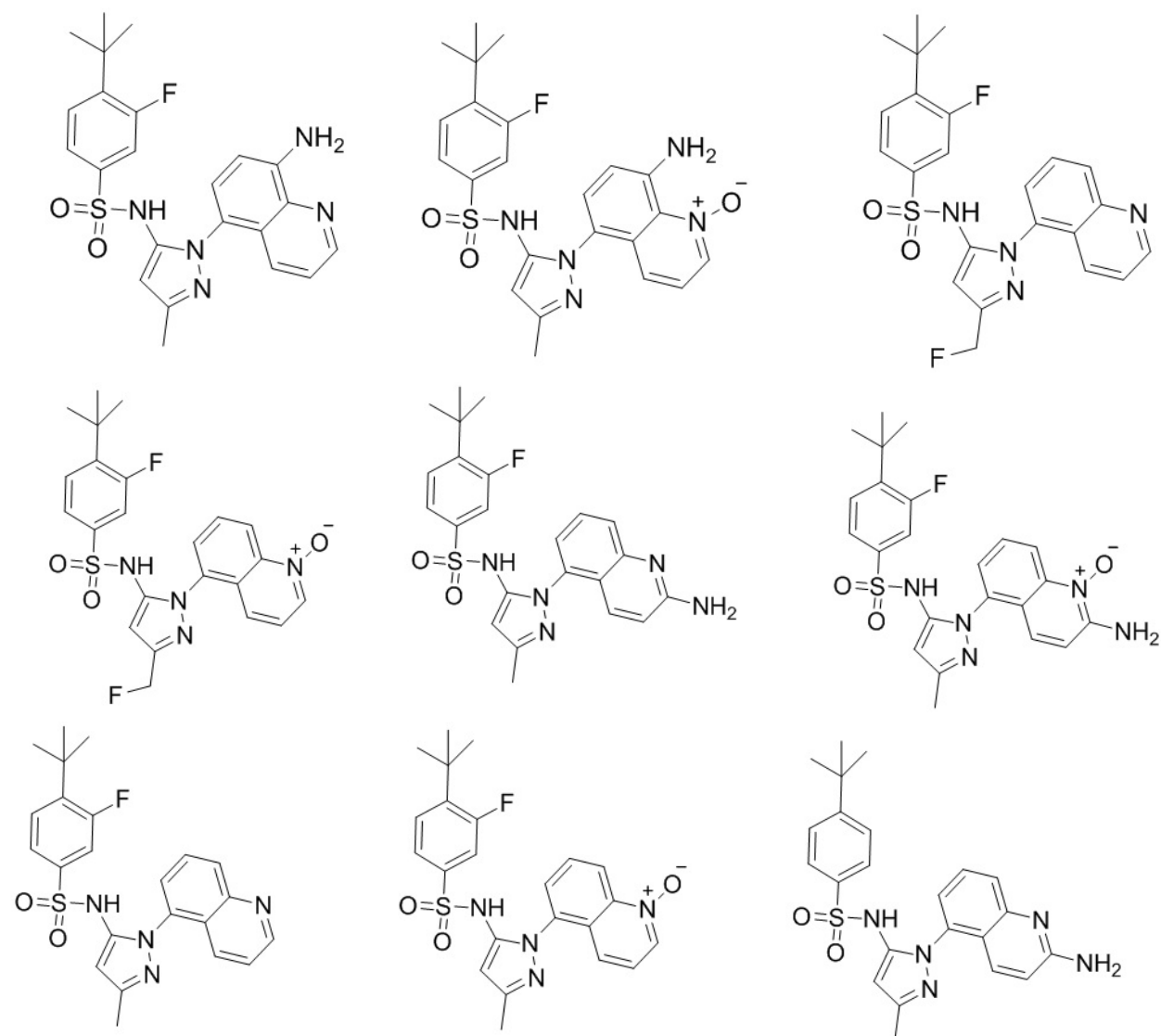
n равен 0, 1, 2 или 3.

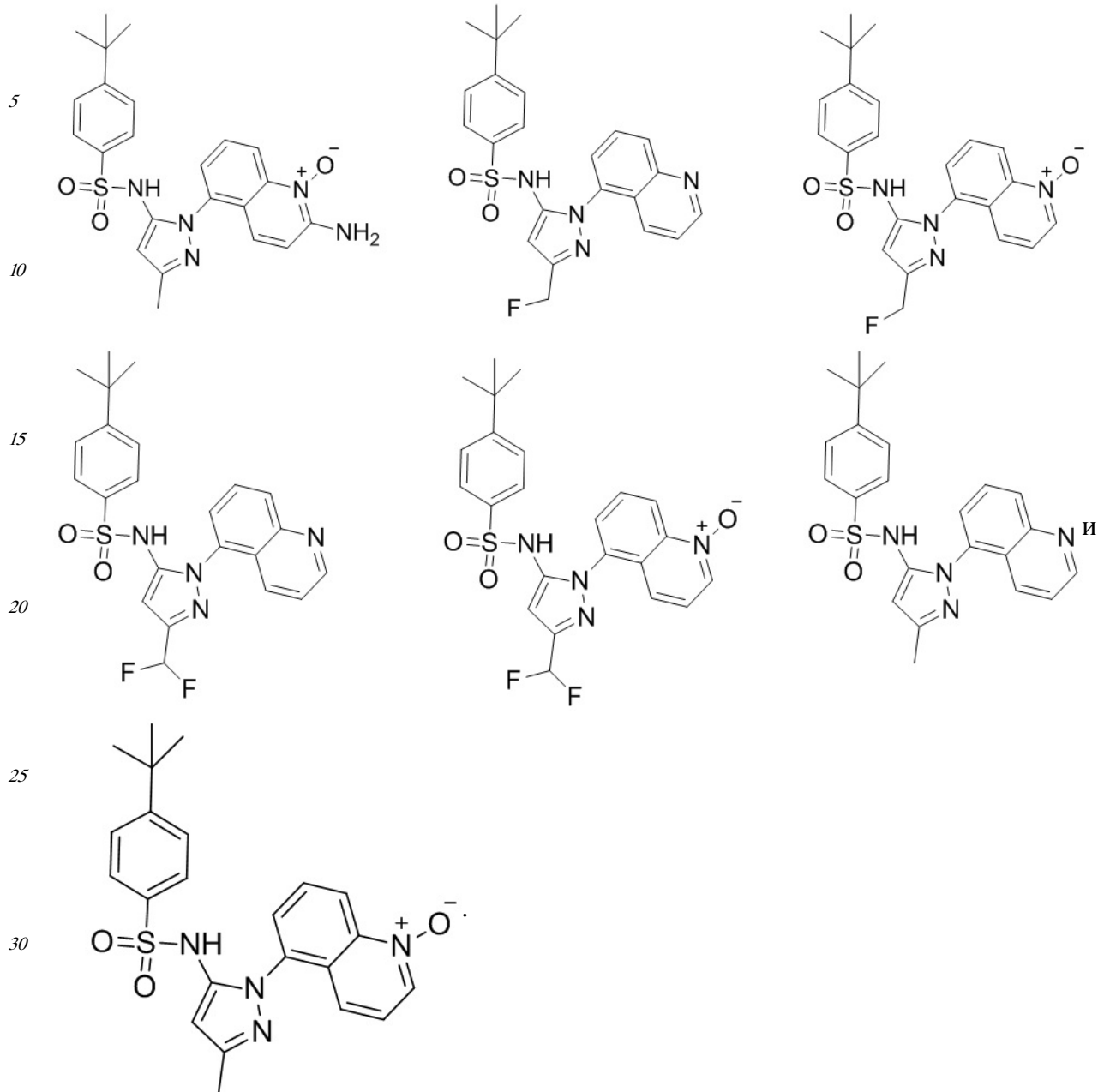
В одном варианте формулы (IIIa) или (IIIb) или их солей, R^1 выбран из группы, состоящей из: $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $-C(CH_2CH_2)CN$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OC(CH_3)_3$, $-OCH_2CH(CH_3)_2$, $-OCF_3$, и морфолино-группы; R^2 представляет собой H, F или Cl; или R^1 и R^2 могут вместе формировать $-OC$

(CH₃)₂CH₂- или -C(CH₃)₂CH₂CH₂-; R³ представляет собой H, -CH₃, или -OCH₃; R⁴ представляет собой H или F; R⁵ представляет собой H; R⁶ представляет собой H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C₃H₇, -CH₂F, -CHF₂, -CF₂CH₃, -CF₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OH, -CH₂CN, -CN или -CONH₂; и каждый R⁸ независимо выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, -CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NH₂, -N(CH₃)₂ и -CN. В некоторых случаях, R¹ представляет собой -C(CH₃)₃.

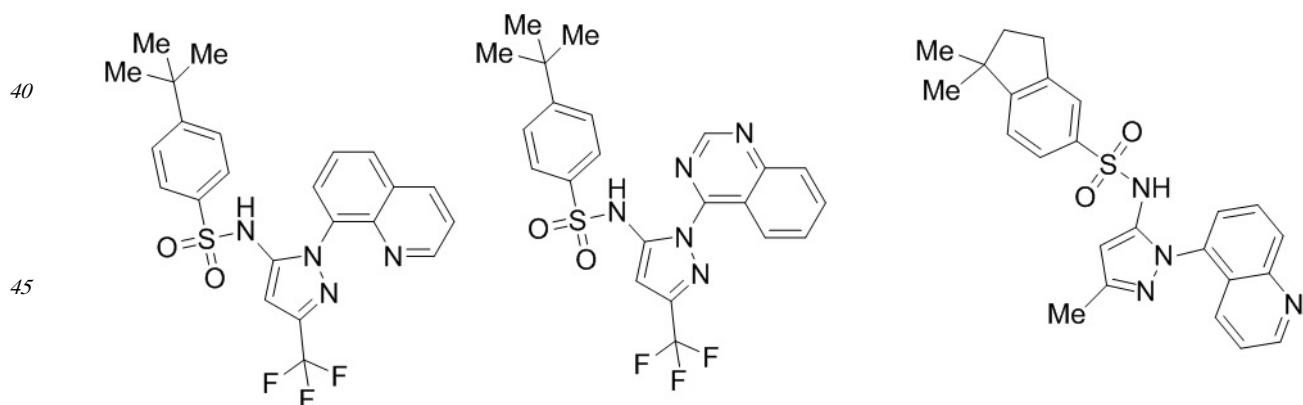
В других вариантах формулы (IIIa) или формулы (IIIb), R² представляет собой H или F; R³ представляет собой H; R⁴ представляет собой H; и R⁶ представляет собой -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ или -CF₃.

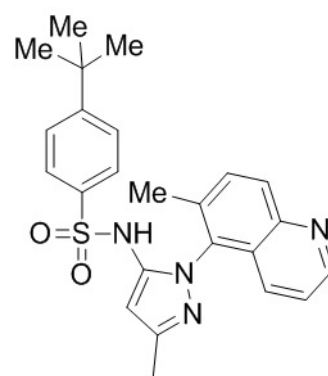
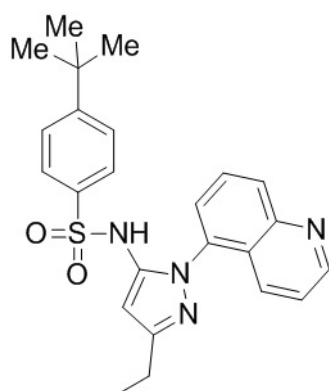
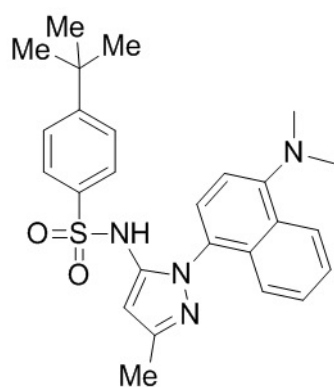
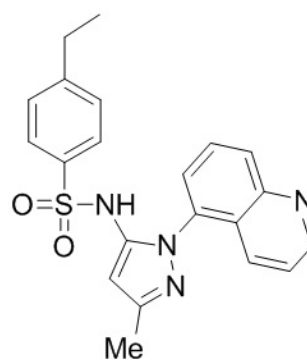
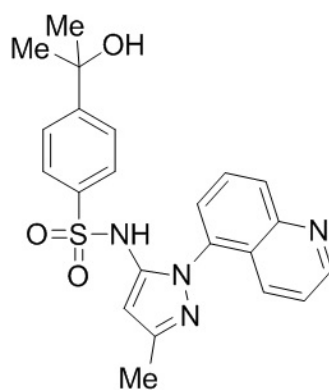
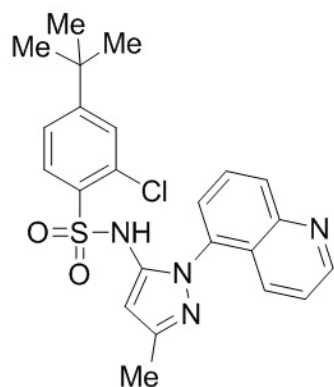
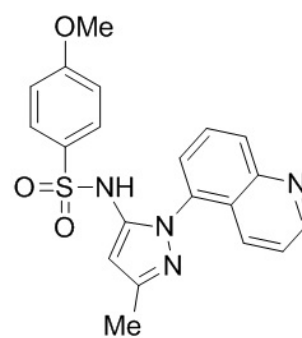
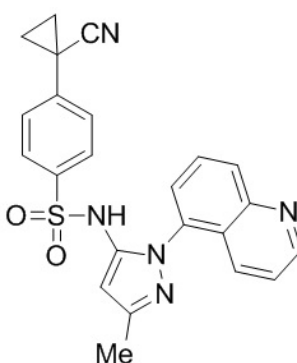
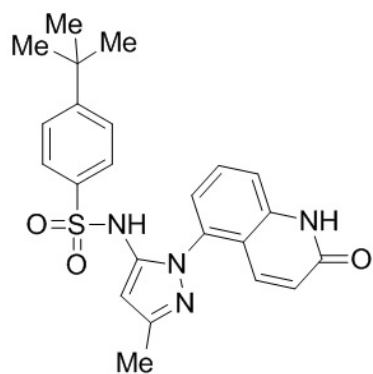
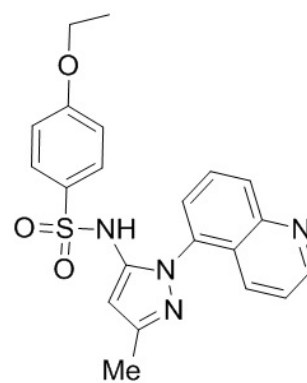
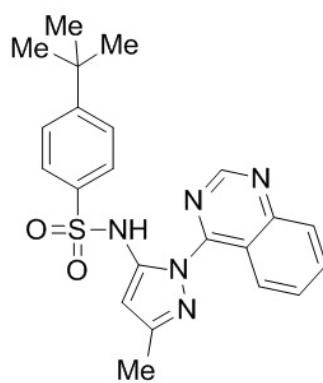
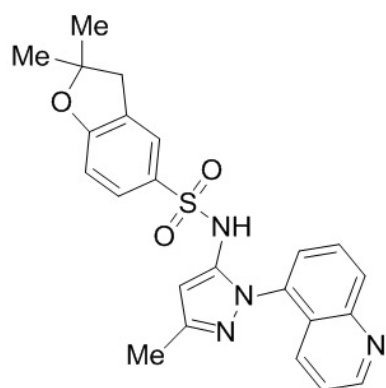
В одном варианте осуществления, соединения и композиции формулы (IIIa) или (IIIb), или их соли, выбраны из группы, состоящей из:



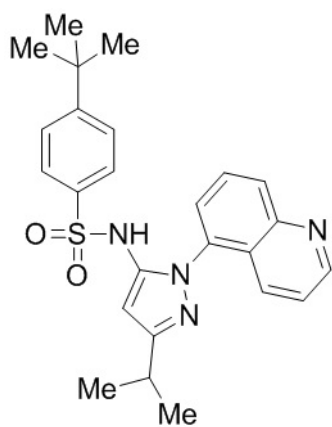


В некоторых вариантах осуществления, CCR9 ингибиторы, например описанные в настоящем изобретении низкомолекулярный CCR9 ингибитор и композиции, выбраны из группы, состоящей из:

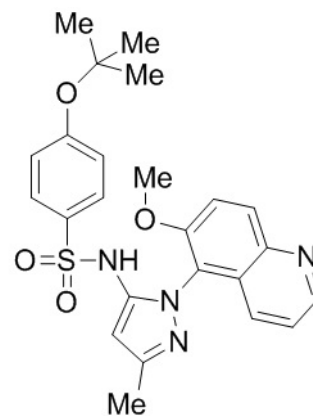
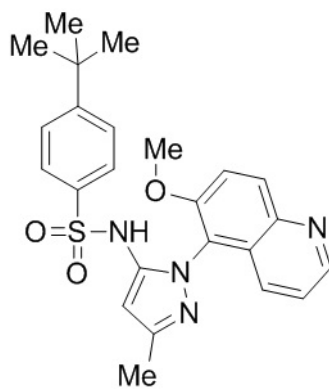




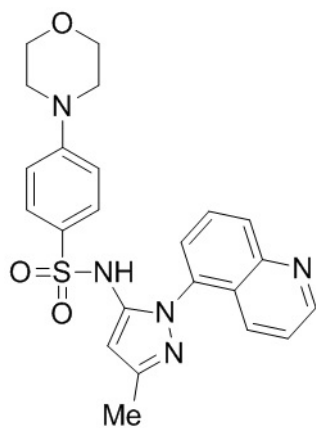
5



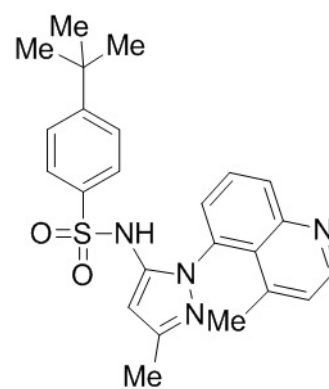
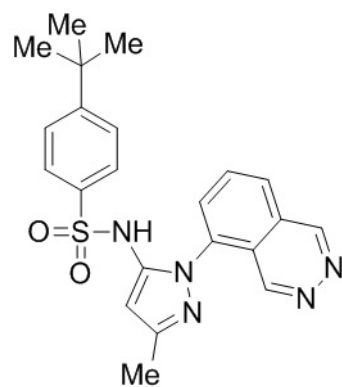
10



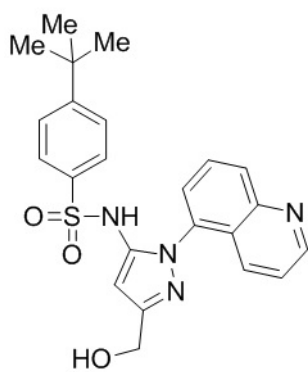
15



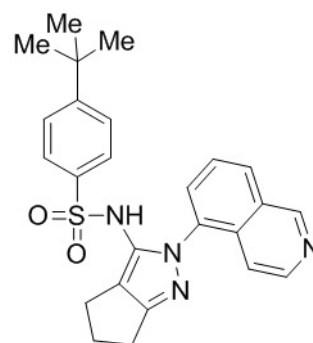
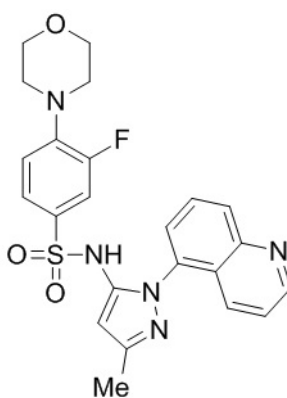
20



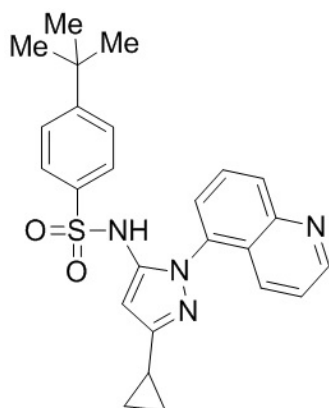
25



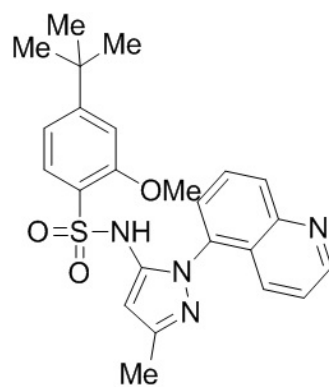
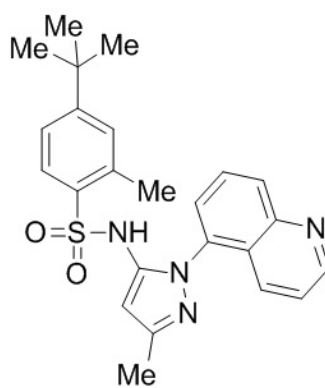
30



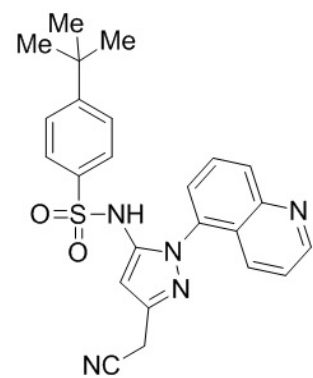
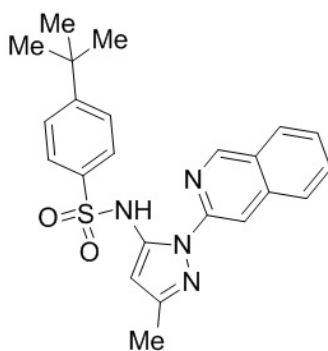
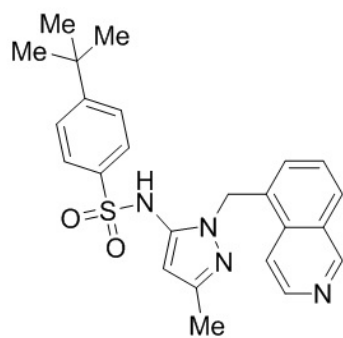
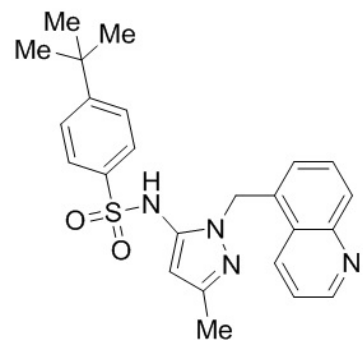
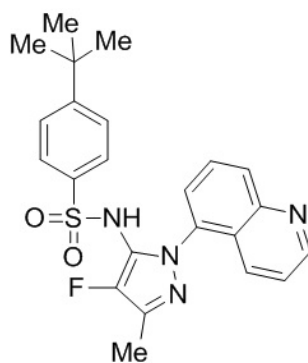
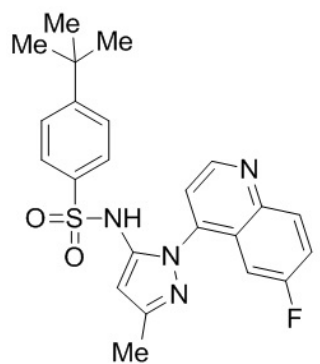
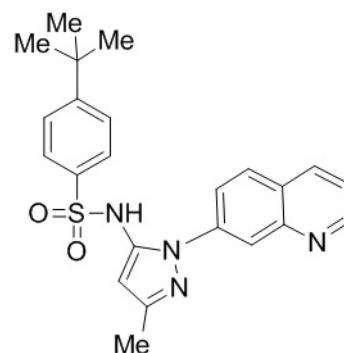
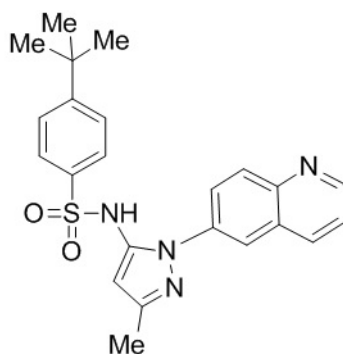
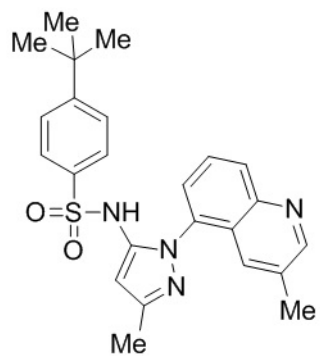
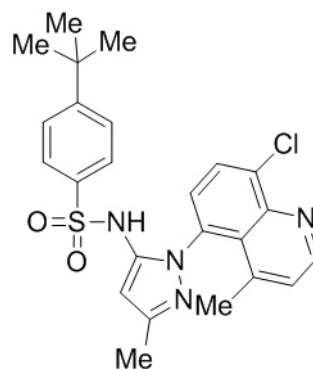
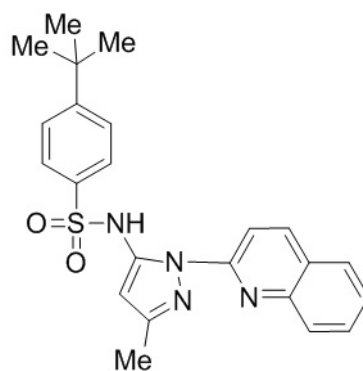
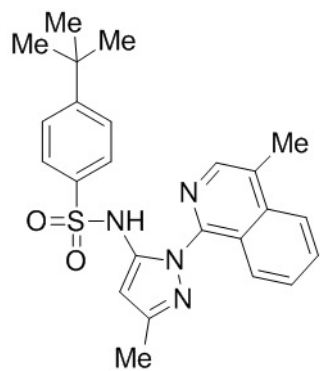
35

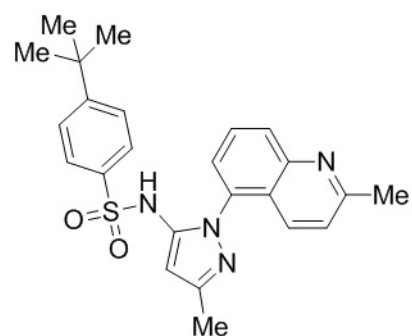
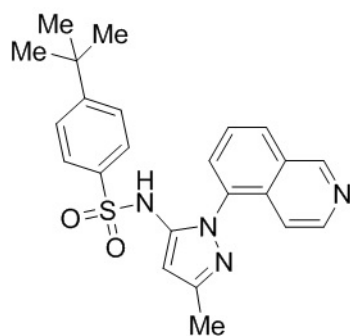
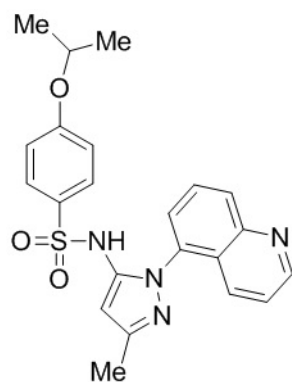
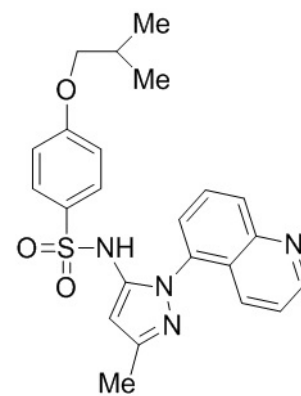
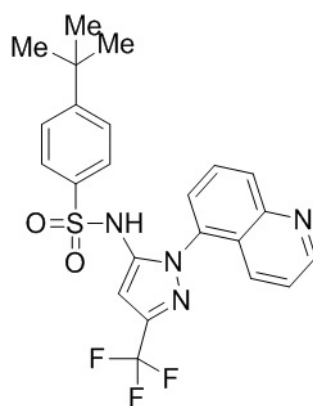
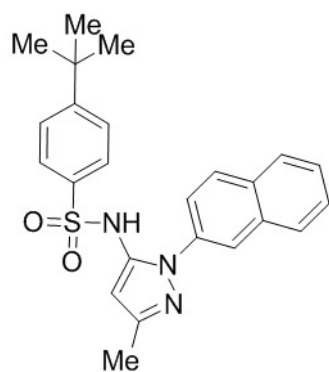
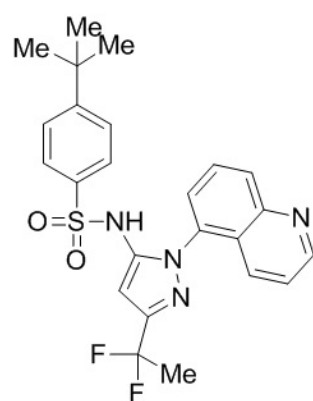
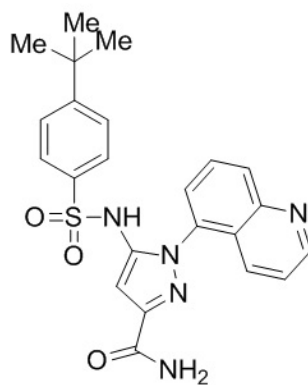
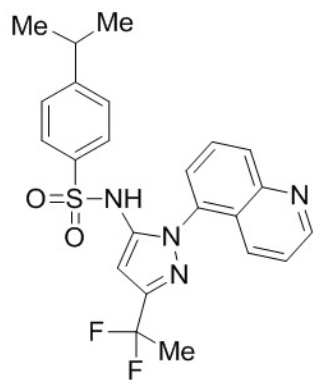
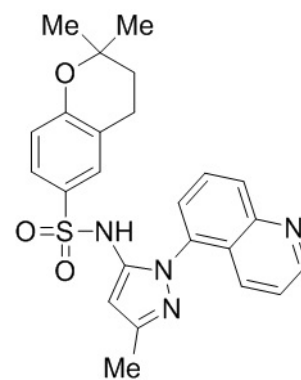
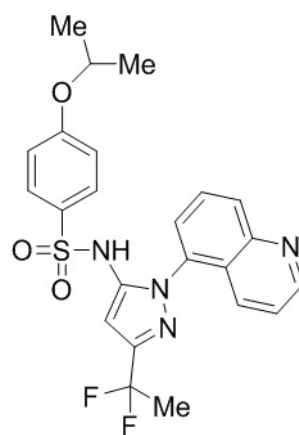
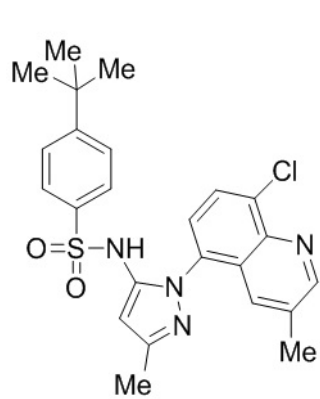


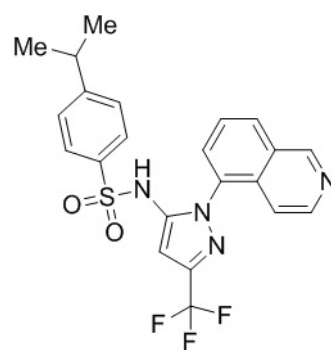
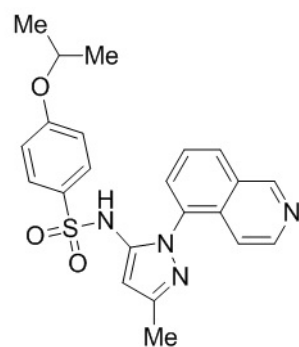
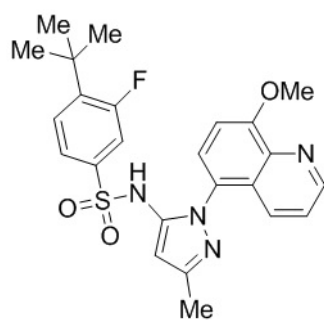
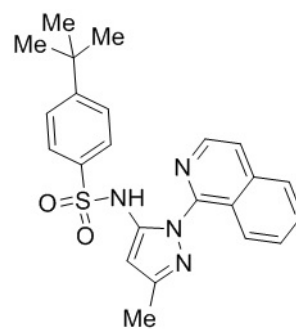
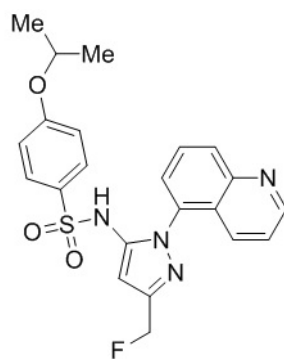
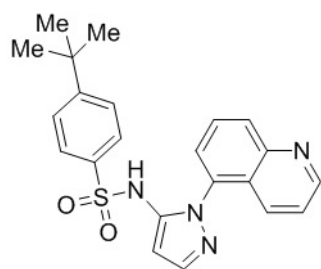
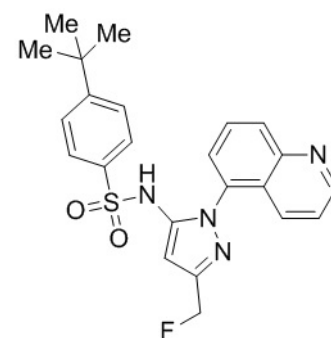
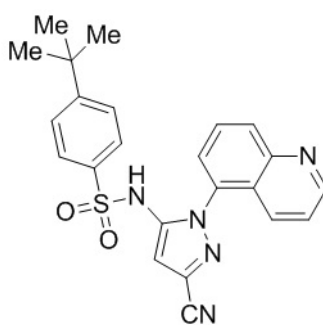
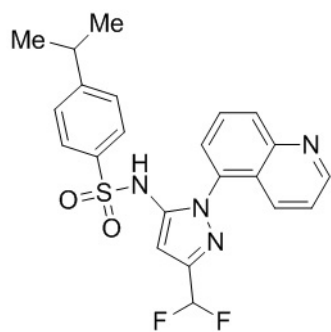
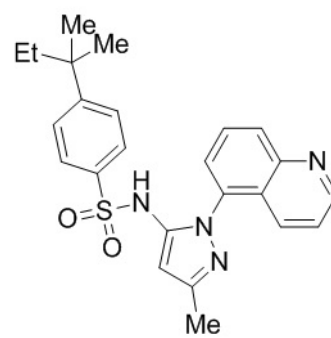
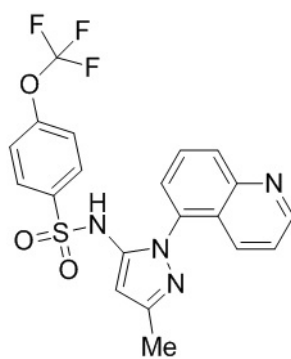
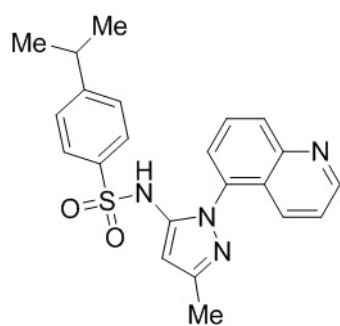
40



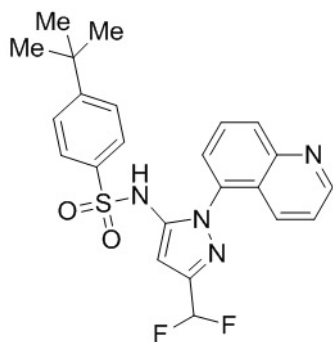
45



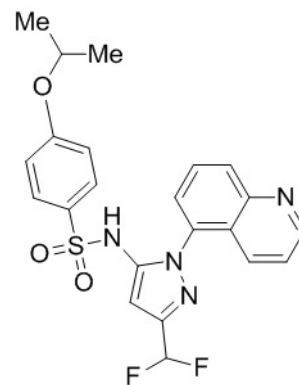
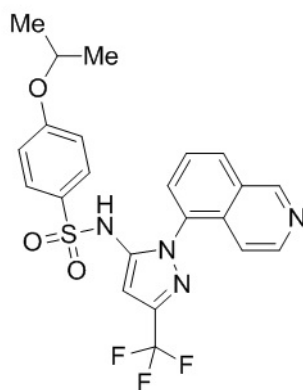




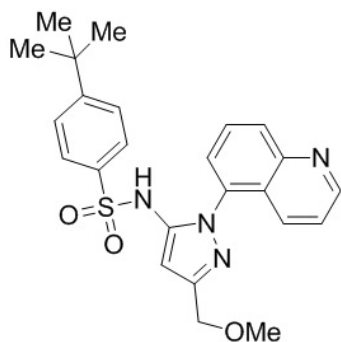
5



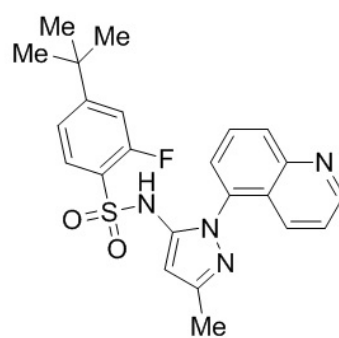
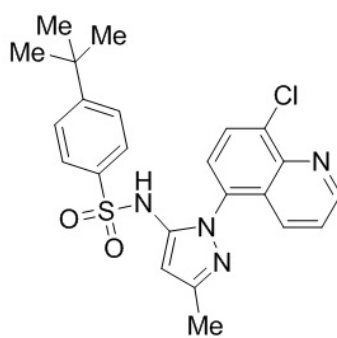
10



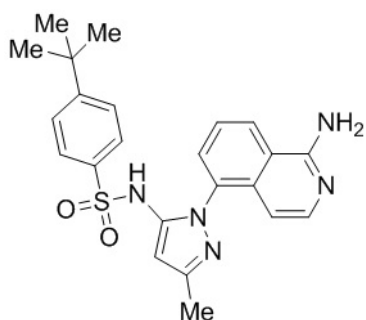
15



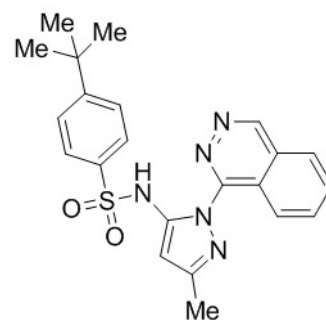
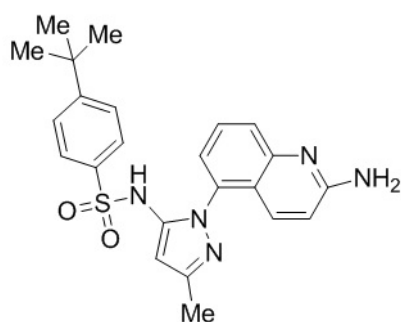
20



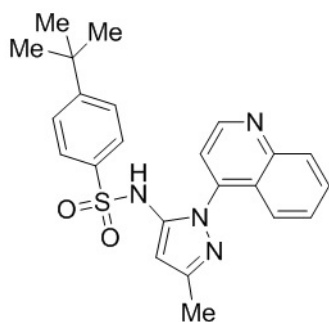
25



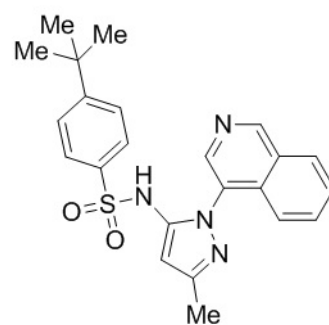
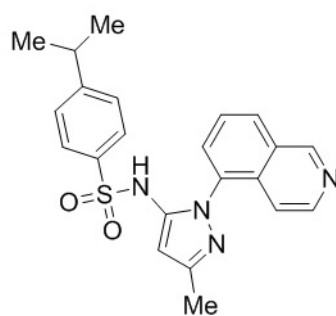
30



35

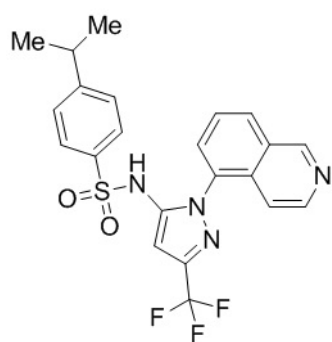


40

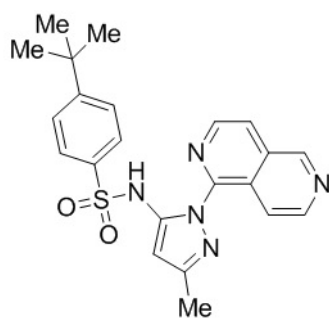


45

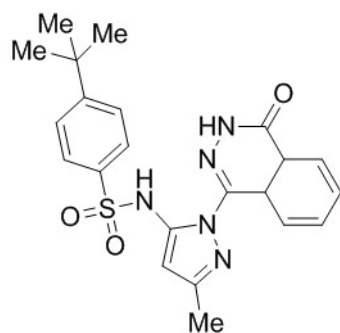
5



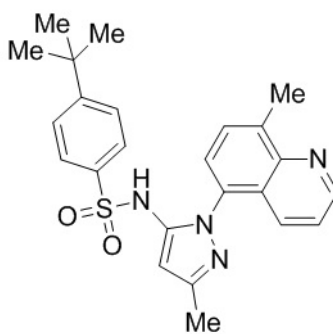
10



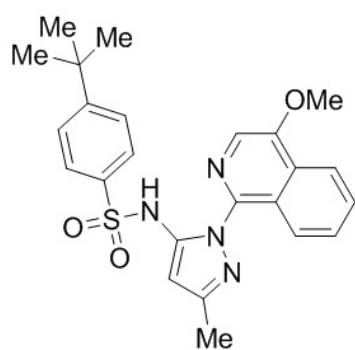
15



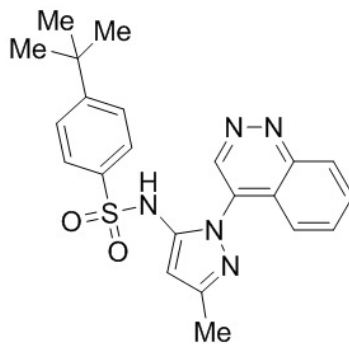
20



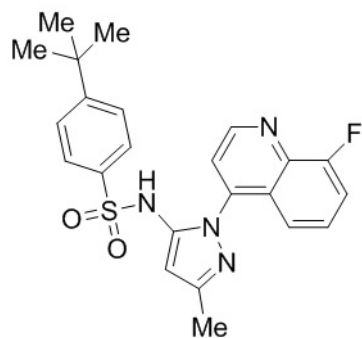
25



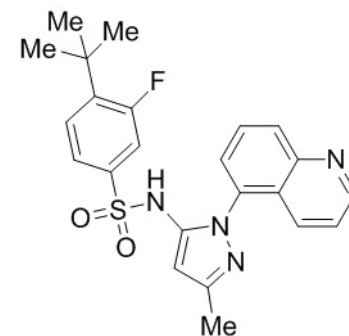
30



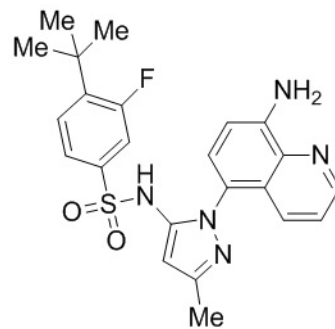
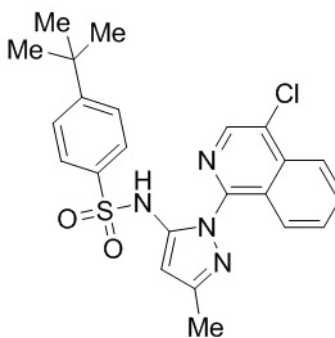
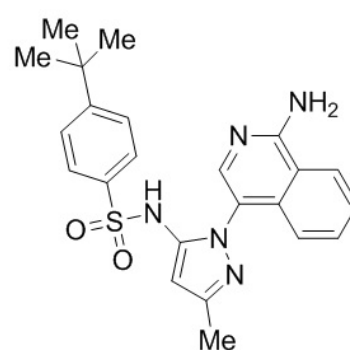
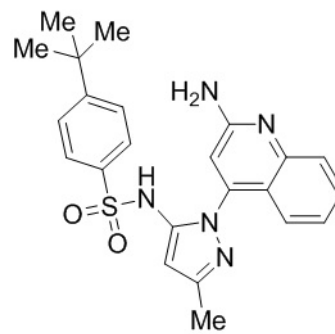
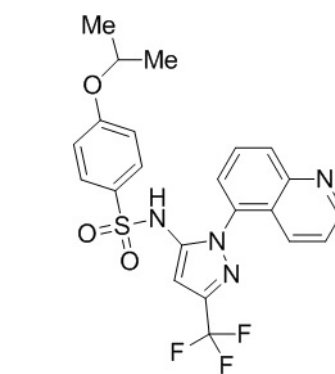
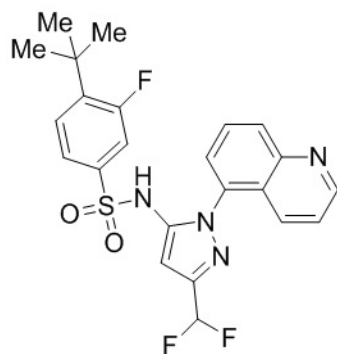
35

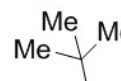
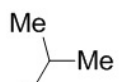
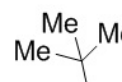
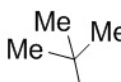
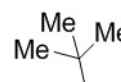
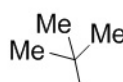
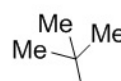
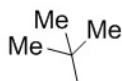
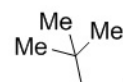


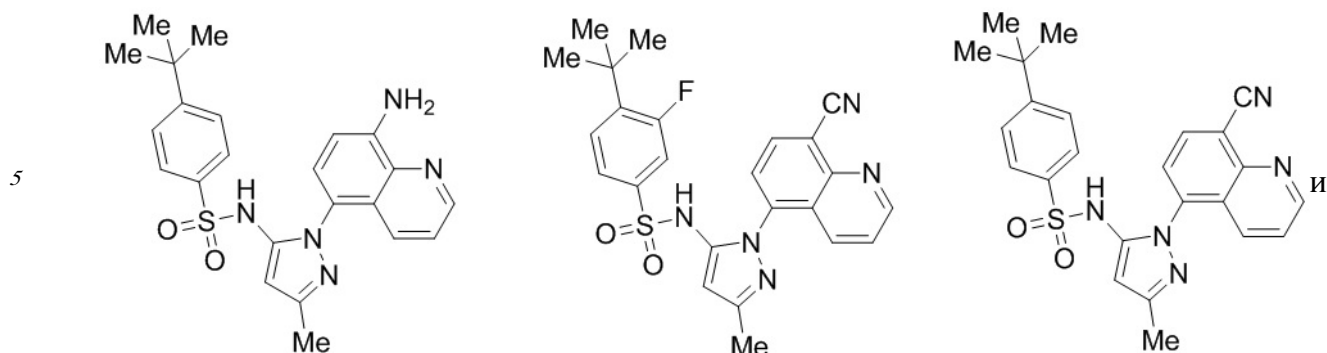
40



45





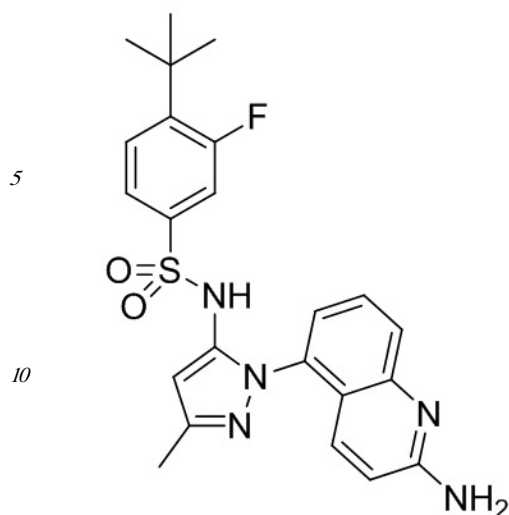


их N-оксидов.

В некоторых вариантах осуществления, предпочтительными R^1 заместителями являются описанные далее. В формуле (I, II, IIIa и IIIb), R^1 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C_{2-8} алкила, замещенной или незамещенной C_{1-8} алкокси-группы, замещенной или незамещенной C_{1-8} алкиламино-группы, и замещенного или незамещенного C_{3-10} гетероциклила. Когда R^1 представляет собой замещенный алкил, данная алкильная группа предпочтительно замещена атомом галогена или гидроксигруппой. Когда R^1 представляет собой замещенную алкокси-группу, данная алкокси-группа предпочтительно замещена атомом галогена. Предпочтительно, R^1 представляет собой незамещенный C_{2-8} алкил, включая C_{3-8} циклоалкил, C_{2-8} галогеналкил, C_{1-8} гидроксисалкил, незамещенную C_{1-8} алкокси-группу, C_{1-8} галогеналкокси-группу и C_{1-8} алкиламино-группу; более предпочтительно незамещенный C_{2-8} алкил, C_{2-8} галогеналкил, незамещенную C_{1-8} алкокси-группу и C_{1-8} алкиламино-группу; еще более предпочтительно незамещенный C_{2-8} алкил, незамещенную C_{1-8} алкокси-группу и морфолино-группу; еще более предпочтительно незамещенный C_{2-8} алкил, и наиболее предпочтительно трет-бутил.

В некоторых вариантах осуществления, предпочтительными R^6 заместителями являются описанные далее. В формуле (I, II, IIIa и IIIb), R^6 представляет собой H, галоген, -CN, $-CO_2R^a$, $-CONH_2$, $-NH_2$, замещенный или незамещенный C_{1-8} алкил, замещенную или незамещенную C_{1-8} алкокси-группу, или замещенный или незамещенный C_{1-8} аминоалкил. Когда R^6 представляет собой замещенный алкил, данная алкильная группа предпочтительно замещена атомом галогена, гидроксигруппой, алкокси-группой или циано-группой. Предпочтительно, R^6 представляет собой -CN, $-CONH_2$, $-NH_2$, незамещенный C_{1-8} алкил, незамещенный C_{1-8} галогеналкил, и незамещенную C_{1-8} алкокси-группу; более предпочтительно - незамещенный C_{1-8} алкил или незамещенный C_{1-8} галогеналкил, еще более предпочтительно - незамещенный C_{1-8} алкил; наиболее предпочтительно метил.

В некоторых вариантах осуществления, низкомолекулярный CCR9 ингибитор по настоящему изобретению представляет собой



В одном варианте осуществления, низкомолекулярный CCR9 ингибитор представляет собой верцирнон (Traficet-ENTM) или CCX507.

Подробное описание CCR9 ингибиторов, описанных в настоящем изобретении, и способов получения таких соединений можно найти, например, в Заявке на патент США № 8,916,601 и опубликованных заявках на патент США № 2013/0267492, 2013/0059893, 2012/0245138, 2012/0165303, 2011/0021523, 2010/0331302, 2010/0227902, 2010/0190762, 2010/0152186, 2010/0056509, 2009/0163498 и 2009/0005410, полное содержание которых включено в настоящий текст посредством ссылки.

Описанные в настоящем тексте соединения можно синтезировать с применением различных стандартных превращений из арсенала органической химии. Некоторые типы реакций, широко используемые для синтеза целевых соединений, обобщены в примерах. В частности, общие методики получения сульфонамидов и аза-арил-N-оксидов описаны в настоящем тексте и применялись обычным образом.

Не претендуя на всесторонность, в настоящий текст включены репрезентативные синтетические органические превращения, которые могут применяться для получения соединений по настоящему изобретению. Эти репрезентативные превращения включают: стандартные манипуляции с функциональными группами; восстановления, такие как восстановление нитро-группы до amino-группы; окисление функциональных групп, включая окисление спиртов и аза-ариллов; арильное замещение через ипсо- или другие механизмы введения различных групп, включая нитрил, метил и галоген; введение и удаление защитных групп; формирование реактивов Гриньяра и реакции с электрофилом; катализируемое металлами кросс-сочетание, включая (но не ограничиваясь только им) реакции Бухвальда, Сузуки и Соногаширы; галогенирование и другие реакции электрофильного ароматического замещения; формирование диазониевых солей и реакции этих соединений; получение простых эфиров; циклические конденсации, дегидратацию, окисление и восстановление, дающие гетероарильные группы; металлирование и переметаллирование арилов и реакции получаемых металл-арильных соединений с электрофилом, таким как хлорангдирид кислоты или амид Вайнребба; амидирование; этерификация; реакции нуклеофильного замещения; алкилирование; ацилирование; образование сульфонамидов; хлорсульфонилирование; гидролиз сложных эфиров и родственных им соединений, и т.п.

Некоторые молекулы, заявленные в настоящем патенте, могут существовать в разных энантиомерных и диастереомерных формах, и все такие варианты указанных соединений входят в объем притязаний настоящего изобретения. В частности, когда R⁸ представляет

собой ОН и расположен в орто-положении относительно азота, что можно также проиллюстрировать формулой как $-N=C(OH)-$, то следует понимать, что таутомерная форма $-NH-C(O)-$ также входит в объем настоящего изобретения.

В приведенном далее описании синтеза, некоторые исходные соединения были получены из коммерческих источников. Эти коммерческие источники включают Aldrich Chemical Co., Acros Organics, Ryan Scientific Incorporated, Oakwood Products Incorporated, Lancaster Chemicals, Sigma Chemical Co., Lancaster Chemical Co., TCI-America, Alfa Aesar, Davos Chemicals и GFS Chemicals.

- Фармацевтические препараты с CCR9 ингибиторами

В другом аспекте, в настоящей заявке описаны композиции или препараты, которые модулируют CCR9 активность. В целом, композиции или препараты для модулирования активности хемокинового рецептора и субъекта, такого как человек или животное, содержат описанное в настоящем тексте соединение и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или разбавитель.

Термин “композиция” при использовании в настоящем тексте охватывает продукт, содержащий указанные ингредиенты в указанных количествах, а также любой продукт, который получается, напрямую или опосредованно, при комбинировании указанных ингредиентов в указанных количествах. Под термином “фармацевтически приемлемый” понимается носитель, разбавитель или вспомогательное вещество, которое должно быть совместимым с другими ингредиентами препарата и не наносить вреда принимающему его пациенту.

Фармацевтические композиции для введения соединений по настоящему изобретению можно выпускать в виде дозированных лекарственных форм, и их можно готовить любым из способов, известных в фармакологии. Все способы включают стадию объединения действующего вещества с носителем, который содержит один или несколько вспомогательных ингредиентов. В целом, фармацевтические композиции получают путем однородного и тщательного смешивания действующего вещества с жидким носителем или тонко измельченным твердым носителем, или с обоими, и затем, при необходимости, придание продукту формы желаемого препарата. В фармацевтической композиции действующее вещество присутствует в количестве, достаточном для оказания целевого эффекта на болезнь или на патологическое состояние.

В некоторых вариантах осуществления, CCR9 ингибитор по настоящему изобретению представляет собой фармацевтическое соединение, имеющее кристаллическую форму. Неограничивающий пример такой кристаллической формы CCR9 ингибитора описан, например, в заявке на патент США №9,133,124, полное описание которой включено в настоящий текст посредством ссылки.

Фармацевтические композиции, содержащие действующее вещество, могут иметь форму, подходящую для перорального применения, например, они могут быть в виде таблеток, саше, пастилок, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий и самоэмульгирующихся препаратов, как описано в Заявке на патент США №6,451,399, твердых или мягких капсул, или сиропов или эликсиров. Композиции, предназначенные для перорального приема, можно готовить любыми способами, известными в области производства фармацевтических композиций. Такие композиции могут содержать один или больше агентов, выбранных из подсластителей, ароматизаторов, красителей и консервантов, для создания фармацевтически привлекательных и приятных на вкус препаратов. Таблетки содержат действующее вещество в смеси с другими нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, подходящими для производства таблеток. Такими

вспомогательными веществами могут быть, например, инертные разбавители, такие как целлюлоза, диоксид углерода, оксид алюминия, карбонат кальция, карбонат натрия, глюкоза, маннит, сорбит, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие агенты и агенты, ускоряющие распад таблеток, например кукурузный крахмал или альгиновую кислоту; связующие агенты, например поливинилпирролидон, целлюлозу, крахмал, желатин или смолу акации, и лубриканты, например стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. Таблетки могут не иметь покрытия или они могут быть покрыты кишечнорастворимой оболочкой, или иметь покрытие, нанесенное каким-либо другим известным способом, с целью замедления распада и всасывания в желудочно-кишечном тракте, тем самым обеспечивая пролонгированное действие в течение более длительного времени. Например, можно применять такие замедляющие распад материалы как глицерил моностеарат или глицерил дистеарат. На таблетки можно также наносить покрытие способами, описанными в патентах США № 4,256,108; 4,166,452 и 4,265,874, с образованием осмотических таблеток с замедленным высвобождением.

Препараты, предназначенные для перорального приема, могут также иметь вид твердых желатиновых капсул, где действующее вещество смешано с инертным твердым разбавителем, например карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, где действующее вещество смешано с водной или масляной средой, например арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом. Кроме того, можно готовить эмульсии с нерастворяющимися в воде ингредиентами, такими как масла, и стабилизировать их поверхностно-активными веществами, такими как моно-диглицериды, сложные эфиры ПЭГ и т.п.

Водные суспензии содержат действующие вещества в смеси со вспомогательными веществами, подходящими для производства водных суспензий. Такие вспомогательные вещества представляют собой суспендирующие агенты, например натрия карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовую камедь, и смолу акации; диспергирующие или увлажняющие агенты могут представлять собой природные фосфатиды, например лецитин, или продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, например полиоксиэтилен стеарат, или продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, например гептадекаэтиленоксицетанол, или продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гекситола, такие как полиоксиэтилен сорбитмоноолеат, или продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридами гекситола, например полиэтилен сорбитанмоноолеат. Водные суспензии могут также содержать один или больше консервантов, например этил или н-пропил пара-гидроксибензоат, один или больше красителей, один или больше ароматизаторов, и один или больше подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

Масляные суспензии можно получать путем суспендирования действующего вещества в растительном масле, например в арахисовом масле, оливковом масле, сезамовом масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загустители, например пчелиный воск, твердый парафин или цетиловые спирты. Можно добавлять подсластители, такие как перечисленные выше, и красители, для получения приятной на вкус композиции для перорального приема. Такие композиции можно стабилизировать добавлением антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.

Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для приготовления водной

суспензии при добавлении воды, содержат действующее вещество в смеси с диспергирующим или увлажняющим агентом, суспендирующим агентом и одним или больше консервантами. Примеры диспергирующих или увлажняющих агентов, суспендирующих агентов приведены выше. Могут также присутствовать
5 дополнительные вспомогательные вещества, например подсластители, ароматизаторы и красители.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут также иметь форму эмульсий типа масло-в-воде. Масляной фазой может служить растительное масло, например оливковое масло или арахисовое масло, или минеральное масло,
10 например жидкий парафин, или их смесь. Подходящие эмульгаторы могут представлять собой природные смолы, например смолу акации или трагакантовую камедь, природные фосфатиды, например соевое масло, лецитин, и сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гекситола, например сорбитан моноолеат, и продукты конденсации указанных неполных сложных эфиров с
15 этиленоксидом, например полиоксиэтилен сорбитанмоноолеат. Эмульсия может также содержать подсластители и ароматизаторы.

В состав сиропов и эликсиров могут входить подсластители, например глицерин, пропиленгликоль, сорбит или сахароза. Такие препараты могут также содержать средства, уменьшающие раздражение, консервант, ароматизаторы и красители. Растворы
20 для перорального приема можно готовить в комбинации с, например, циклодекстрином, ПЭГ и поверхностно-активными веществами.

Фармацевтические композиции могут иметь форму стерильных инъеклируемых водных или масляных суспензий. Таковую суспензию можно готовить по известным в данной области методикам, с применением подходящих диспергаторов или увлажняющих
25 агентов и суспендирующих агентов, которые были указаны выше. Стерильные инъеклируемые препараты могут также представлять собой стерильные инъеклируемые растворы или суспензии в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, могут иметь форму раствора в 1,3-бутандиоле. Среди подходящих носителей и растворителей, которые можно использовать, находятся вода,
30 раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные масла часто применяют в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели можно использовать любое безвкусное нелетучее масло, включая синтетические моно- и диглицериды. Кроме того, в приготовлении инъеклируемых препаратов находят применение жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Описанные в настоящем тексте соединения можно также вводить в форме суппозитория для ректального введения лекарственного средства. Такие композиции можно готовить путем смешивания лекарственного средства с подходящим
35 нераздражающим вспомогательным веществом, которое твердое при комнатной температуре, но переходит в жидкое состояние при температуре тела, и поэтому плавится в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства. Такими материалами являются масло какао и полиэтиленгликоли. Кроме того, соединения можно вводить в виде глазных препаратов как капли или мази. Кроме того, можно осуществлять чрескожное введение рассматриваемых соединений посредством ионофорезных пластырей и т.п.

Для местного нанесения применяют кремы, мази, гели, растворы или суспензии, содержащие соединения по настоящему изобретению. В контексте настоящего изобретения, местное нанесение включает также применение полосканий и растворов для рта.

Фармацевтические композиции и способы по настоящему изобретению могут дополнительно включать другие терапевтически активные соединения, как отмечено в настоящем тексте, такие как применяющиеся в лечении указанных выше патологических состояний.

5 - Антитела, блокирующие $\alpha 4\beta 7$ -интегрин

Антитела, блокирующие $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, подходящие для применения в лечении воспалительного заболевания кишечника, например, болезни Крона и язвенного колита, включают антитела из любого желаемого источника, которые ингибируют связывание $\alpha 4\beta 7$ -интегрин с одним или больше из его лигандов, таким как мукозальный адрессин (MadCAM-1), фибронектин, молекула адгезии сосудистого эндотелия (VCAM) и т.п. Антитела, блокирующие $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, могут представлять собой человеческие антитела, мышинные антитела, антитела кролика, сконструированные антитела, такие как химерные антитела, гуманизированные антитела, и связывающиеся с антигеном фрагменты антител, такие как фрагменты Fab, Fv, scFv, Fab' и F(ab')₂.

15 В некоторых вариантах осуществления, антитело, блокирующее $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, связывается с эпитопом на $\alpha 4$ цепи, эпитопом на $\beta 7$ -цепи, или композитным эпитопом, сформированным при соединении $\alpha 4$ цепи и $\beta 7$ -цепи. В некоторых случаях, антитело, блокирующее $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, связывается с эпитопом, сформированным при соединении $\alpha 4$ цепи и $\beta 7$ -цепи, и не связывается с эпитопом на $\alpha 4$ цепи или на $\beta 7$ -цепи, если цепи $\alpha 4$ и $\beta 7$ не соединены или не образовали комплекс.

Неограничивающие примеры антитела, блокирующего $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, для применения в описанном в настоящем изобретении способе, включают ведолизумаб (ENTYVIO[®]), натализумаб (Tysabri[®]), AMG 181 (Amgen) и описанные, например, в международной заявке на патент № WO 2012/151248, патентах США №. 7, 147,851; 7,402,410; 8,444,981; 8,454,961; 8,454,962; 8,871,490; и в опубликованной заявке на патент США № 2015/0086563, полное содержание которых включено в настоящий текст посредством ссылки. Дополнительные пригодные для применения антитела, блокирующие $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, включают биоэквиваленты, биоаналоги и улучшенные варианты любых из описанных в настоящем тексте антител, блокирующих $\alpha 4\beta 7$ -интегрин.

В некоторых вариантах осуществления, антитело, блокирующее $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, по настоящему изобретению представляет собой антитело с аминокислотной последовательностью, которая имеет по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или больше идентичность последовательности с антителом, блокирующим $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, служащим в качестве образца сравнения, таким как ведолизумаб, AMG 181 или другое антитело, блокирующее $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, которое известно квалифицированным специалистам в данной области. В некоторых случаях, вариант антитела имеет одну или больше замен аминокислот, удалений аминокислот и/или добавлений аминокислот в определенных положениях аминокислот в антителе сравнения, но сохраняет активность связывания с антигеном.

Специалисту в данной области будет понятно, что «процент идентичности последовательности» можно определить путем сравнения двух оптимально выровненных последовательностей по окну сравнения или выбранному участку последовательности, где участок полипептидной последовательности в окне сравнения может содержать добавления или исключенные участки (т.е. пропуски) по сравнению с участком сравнения (который не содержит добавлений или исключенных участков) при оптимальном выравнивании двух последовательностей. Указанный процент можно вычислить путем определения числа позиций, в которых идентичные нуклеиновые основания или остатки

аминоксилот расположены в обеих последовательностях, получая число совпадающих положений, деления числа совпадающих положений на общее число положений в окне сравнения, и умножения полученного результата на 100 с получением процента идентичности последовательности. Процент идентичности последовательности можно
 5 замерить с применением BLAST или BLAST 2.0 алгоритмов сравнения последовательностей, с параметрами по умолчанию, или посредством выравнивания вручную и визуальной инспекции.

Антитела, их фрагменты, их варианты и производные можно генерировать с применением набора стандартных способов, известных квалифицированному
 10 специалисту в данной области. Смотри, например, работу Harlow, E. and Lane DP. *Antibodies: A Laboratory Manual*. Cold Spring Harbor: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988. Связывающиеся с антигеном фрагменты, такие как фрагменты Fab и F(ab')₂, можно получить методами генетической инженерии. Методики получения химерных и других сконструированных моноклональных антител включают методики, описанные
 15 в работах Riechmann et al., *Nature*, 1988,332:323, Liu et al., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1987, 84:3439, Larrick et al., *Bio/Technology*, 1989, 7:934, и Winter et al., *TIPS*, 1993, 14:139.

Примеры методик получения и применения трансгенных животных для производства человечески или частично человеческих антител описаны, например, в работе Davis et al., 2003, *Production of human antibodies from transgenic mice* в книге Lo, ed. *Antibody
 20 Engineering Methods and Protocols*, Humana Press, NJ:191-200.

- Фармацевтические препараты с антителами, блокирующими $\alpha 4\beta 7$ -интегрин

В настоящем изобретении описаны препараты антител, блокирующих $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, которые могут стабилизировать антитело, уменьшать образование агрегатов антител, замедлять распад антитела и/или минимизировать иммуногенность антитела. Препарат
 25 может включать антиоксидант или хелатирующий агент, по меньшей мере одну свободную аминокислоту, поверхностно-активное вещество, невосстанавливающий сахар и/или буферный агент.

Антиоксидант или хелатирующий агент может представлять собой цитрат, этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA), этиленгликольтетрауксусную кислоту
 30 (EGTA), димеркапрол, диэтилтриаминпентауксусную кислоту или N,N-бис (карбоксиметил)глицин; предпочтительно цитрат или EDTA. Свободная аминокислота может представлять собой гистидин, аланин, аргинин, глицин, глутаминовую кислоту и их комбинации. Поверхностно-активное вещество может представлять собой полисорбат 20; полисорбат 80; TRITON (т-октилфеноксиполиэтоксиэтанол,
 35 неионогенный детергент, додецилсульфат натрия (SDS); лаурилсульфат натрия; октилглюкозид натрия; лаурил-, миристил-, линолеил-, или стеарил-сульфобетин; лаурил-, миристил-, линолеил-, или стеарил-саркозин; линолеил-, миристил- или цетил-бетин; лауроамидопропил-, кокамидопропил-, линолеамидопропил-,
 40 миристамидопропил-, пальмидопропил- или изостеарамидопропил-бетин (например, лауроамидопропил); миристамидопропил-, пальмидопропил- или изостеарамидопропил-диметиламин; метилкокоил натрий, или динатрия метил олеил-тарtrat; сорбитан монопальмитат; полиэтиленгликоль (ПЭГ), полипропиленгликоль (ППГ), и сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилен гликоля; предпочтительно полисорбаты 80.

Буферный агент может представлять собой буфер, который может доводить значение
 45 pH препарата до уровня от примерно 5,0 до примерно 7,5, от примерно pH 5,5 до примерно 7,5, от примерно pH 6,0 до примерно 7,0, или до уровня pH от примерно 6,3 до примерно 6,5. Неограничивающие примеры буферного средства включают ацетат, сукцинат, глюконат, гистидин, цитрат, фосфат, малеат, какодилат, 2-[N-морфолино]

этансульфокислоту (MES), бис(2-гидроксиэтил)иминотрис[гидроксиметил] метан (Bis-Tris), N-[2-ацетамидо]-2-иминодиуксусную кислоту (ADA), глицилглицин и другие буферные средства на основе органических кислот, предпочтительно гистидина или цитратов.

5 В некоторых вариантах осуществления, антитело, блокирующее $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, имеет вид лиофилизованного препарата, например в случае сухой формы. В некоторых случаях, лиофилизированный препарат включает антитело, блокирующее $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, и одно или больше из вспомогательных веществ, таких как невосстанавливающие агенты, буферные средства, свободные аминокислоты и/или поверхностно-активное
10 вещество.

В некоторых случаях, лиофилизированный препарат содержит по меньшей мере около 50 мг, по меньшей мере около 60 мг, по меньшей мере около 70 мг, по меньшей мере около 80 мг, по меньшей мере около 90 мг, по меньшей мере около 100 мг, по меньшей мере около 120 мг, по меньшей мере около 140 мг, по меньшей мере около 180 мг, по
15 меньшей мере около 200 мг, по меньшей мере около 220 мг, по меньшей мере около 240 мг, по меньшей мере около 280 мг, по меньшей мере около 300 мг, по меньшей мере около 400 мг, по меньшей мере около 500 мг, по меньшей мере около 600 мг, по меньшей мере около 700 мг, по меньшей мере около 800 мг, по меньшей мере около 900 мг антитела, блокирующего $\alpha 4\beta 7$ -интегрин. В некоторых случаях, лиофилизированный
20 препарат хранится в виде однократной дозы в одной ампуле.

В некоторых вариантах осуществления, антитело, блокирующее $\alpha 4\beta 7$ -интегрин представляет собой жидкий препарат. Такой препарат может включать антитело, блокирующее $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, буферный агент, невосстанавливающий сахар и/или свободную аминокислоту.

25 Количество антитела, присутствующего в жидком препарате, может составлять по меньшей мере от примерно 25 мг/мл до примерно 200 мг/мл антитела, блокирующего $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, например, от 25 мг/мл до примерно 200 мг/мл, от 25 мг/мл до примерно 150 мг/мл, от 25 мг/мл до примерно 100 мг/мл, от 50 мг/мл до примерно 200 мг/мл, от
30 50 мг/мл до примерно 150 мг/мл, от 50 мг/мл до примерно 100 мг/мл, от 100 мг/мл до примерно 200 мг/мл, или от 150 мг/мл до примерно 200 мг/мл антитела, блокирующего $\alpha 4\beta 7$ -интегрин.

Невосстанавливающий сахар может представлять собой (но не ограничен только ими) маннит, сорбит, сахарозу, трегалозу, раффинозу, стахиозу, мелезитозу, декстран, мальтит, лактит, изомальтулозу, палатинит и их комбинации. В некоторых вариантах
35 осуществления, соотношение невосстанавливающего сахара и антитела, блокирующего $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, составляет по меньшей мере 400:1 (моль:моль), по меньшей мере 400:1 (моль:моль), по меньшей мере 400:1 (моль:моль), по меньшей мере 600:1 (моль:моль), по меньшей мере 625:1 (моль:моль), по меньшей мере 650:1 (моль:моль), по меньшей мере 700:1 (моль:моль), по меньшей мере 750:1 (моль:моль), по меньшей мере 800:1
40 (моль:моль), по меньшей мере 1000:1 (моль:моль), по меньшей мере 1100:1 (моль:моль), по меньшей мере 1200:1 (моль:моль), по меньшей мере 1300:1 (моль:моль), по меньшей мере 1400:1 (моль:моль), по меньшей мере 1500:1 (моль:моль), по меньшей мере 1600:1 (моль:моль), по меньшей мере 1700:1 (моль:моль), по меньшей мере 1800:1 (моль:моль), по меньшей мере 1900:1 (моль:моль) или по меньшей мере 2000:1 (моль:моль).

45 Примеры препаратов антитела, блокирующего $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, включают (но не ограничены только ими), например, описанные в заявках на патент США № 2012/0282249, 2014/0377251 и 2014/0341885, полное содержание которых включено в настоящий текст посредством ссылки.

- Способы применения комбинированной терапии

В другом аспекте, в настоящей заявке описана комбинированная терапия для лечения ВЗК, например БК и ЯК. Комбинированная терапия включает терапевтически эффективное количество CCR9 ингибитора и терапевтически эффективное количество антитела, блокирующего $\alpha 4\beta 7$ -интегрин. Данная комбинация терапевтических средств может работать синергетически, обеспечивая лечение или профилактику различных нарушений. Применяя данный подход, можно достичь терапевтической эффективности с применением низких дозировок каждого средства, тем самым уменьшая вероятность проявления нежелательных побочных эффектов.

Термин “терапевтически эффективное количество” означает количество рассматриваемого соединения, которое обеспечивает биологический или медицинский ответ клетки, ткани, системы или животного, такого как человек, что является целью исследователя, ветеринара, лечащего врача или другого лица, осуществляющего лечение.

В зависимости от заболевания и состояния пациента, соединения, антитела и препараты по настоящему изобретению можно вводить перорально, парентерально (например, внутримышечно, интраперитонеально, внутривенно, интрацеребрально, путем интрацестеральной инъекции или инфузии, путем подкожной инъекции или с помощью импланта), путем ингаляции, назально, вагинально, ректально, сублингвально или наружно. Кроме того, соединения и антитела можно вводить в состав препаратов, по отдельности или совместно, в состав подходящих дозированных лекарственных форм, содержащих обычно используемые нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества и носители, подходящие для каждого способа введения. Настоящее изобретение также охватывает введение соединений и антител по настоящему изобретению в виде депонируемых препаратов.

При лечении ВЗК, такого как болезнь Крона и ЯК, подходящий уровень дозировки CCR9 ингибитора обычно составляет примерно от 0,001 до 100 мг на килограмм веса тела пациента в день, и эту дозировку можно вводить в виде однократной дозы или нескольких доз. Предпочтительно, уровень дозировки составляет от примерно 0,01 до примерно 50 мг/кг в сутки; более предпочтительно от примерно 0,05 до примерно 10 мг/кг в сутки. Подходящий уровень дозировки может составлять от 0,01 до 50 мг/кг в сутки, примерно от 0,05 до 10 мг/кг в сутки, или примерно от 0,1 до 5 мг/кг в сутки. В рамках указанной дозировки, доза может составлять от 0,005 до 0,05 мг/кг в сутки, от 0,05 до 0,5 мг/кг в сутки, от 0,5 до 5,0 мг/кг в сутки, или от 5,0 до 50 мг/кг в сутки.

При пероральном введении, CCR9 ингибитор предпочтительно вводят в состав таблеток, содержащих от 1,0 до 1000 миллиграммов действующего вещества, в частности 1,0 мг, 5,0 мг, 10,0 мг, 15,0 мг, 20,0 мг, 25,0 мг, 50,0 мг, 75,0 мг, 100,0 мг, 150,0 мг, 200,0 мг, 250,0 мг, 300,0 мг, 400,0 мг, 500,0 мг, 600,0 мг, 750,0 мг, 800,0 мг, 900,0 мг и 1000,0 мг действующего вещества для симптоматического подбора дозировки для пациента, проходящего лечение.

CCR9 ингибитор можно вводить в режиме от 1 до 4 раз в день, предпочтительно один или два раза в день.

При лечении ВЗК, такого как болезнь Крона и ЯК, надлежащий уровень дозировки антитела, блокирующего $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, обеспечивает эффективное количество антитела или его препарата для вызывания ремиссии ВЗК у человека (пациента). В некоторых вариантах осуществления, терапевтически эффективное количество антитела, блокирующего $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, достаточно для создания средней концентрации в плазме крови антитела, блокирующего $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, в конце индуктивной фазы от примерно 5 мкг/мл до примерно 60 мкг/мл, например от примерно 5 мкг/мл до примерно 60 мкг/

мл, от примерно 10 мкг/мл до примерно 50 мкг/мл, от примерно 15 мкг/мл до примерно 45 мкг/мл, от примерно 20 мкг/мл до примерно 30 мкг/мл, от примерно 25 мкг/мл до примерно 35 мкг/мл, или средней концентрации в плазме крови антитела, блокирующего $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, в конце индуктивной фазы от примерно 30 мкг/мл до примерно 60 мкг/мл.

Надлежащая дозировка вводимого антитела может составлять около 0,1 мг/кг, около 0,3 мг/кг, около 0,5 мг/кг, около 1 мг/кг, около 2 мг/кг, около 3 мг/кг, около 4 мг/кг, около 5 мг/кг, около 6 мг/кг, около 7 мг/кг, около 8 мг/кг, около 9 мг/кг или около 10 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления, общая дозировка составляет около 6 мг, около 10 мг, около 20 мг, около 30 мг, около 40 мг, около 50 мг, около 60 мг, около 70 мг, около 80 мг, около 90 мг, около 100 мг, около 125 мг, около 150 мг, около 175 мг, около 200 мг, около 225 мг, около 250 мг, около 275 мг, около 300 мг, около 325 мг, около 350 мг, около 375 мг, около 400 мг, около 425 мг, около 450 мг, около 475 мг, около 500 мг, около 525 мг, около 550 мг, около 575 мг, около 650 мг или больше.

В некоторых вариантах осуществления, индуктивная фаза составляет по меньшей мере около 2 недель, по меньшей мере около 3 недель, по меньшей мере около 4 недель, по меньшей мере около 5 недель, по меньшей мере около 6 недель, по меньшей мере около 7 недель, по меньшей мере около 8 недель, по меньшей мере около 9 недель, или по меньшей мере около 10 недель лечения.

Режим введения во время индуктивной фазы может включать введение высокой дозы, частое введение или комбинацию высокой дозы и частого введения антитела, блокирующего $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, или его препарата. В некоторых случаях во время индуктивной фазы дозу можно вводить один раз в день, через день, один раз в три дня, один раз в неделю, один раз в 10 дней, один раз в две недели, один раз в три недели или один раз в месяц.

В некоторых вариантах осуществления, введение во время индуктивной фазы проводят один раз при начале лечения (день 0) и один раз примерно через две недели после начала лечения. Индуктивная фаза может длиться шесть недель. В других вариантах осуществления, длительность индуктивной фазы составляет шесть недель, и несколько дозировок во время индуктивного периода вводят в течение первых двух недель. Например, когда у человека (пациента) тяжелое ВЗК или когда он не отвечает на анти-TNF α терапию, индуктивная фаза имеет большую длительность, чем у пациента со степенью ВЗК от легкой до средней.

Кроме того, при лечении ВЗК, надлежащий уровень дозировки антитела, блокирующего $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, обеспечивает эффективное количество антитела или его препарата для поддержания ремиссии ВЗК у пациента (человека). Так, во время поддерживающей фазы лечения, терапевтически эффективное количество антитела, блокирующего $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, достаточно для создания во время поддерживающей фазы средней минимальной остаточной концентрации антитела, блокирующего $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, в состоянии равновесия в плазме крови от около 1 мкг/мл до примерно 25 мкг/мл, например, от примерно 1 мкг/мл до примерно 25 мкг/мл, от примерно 1 мкг/мл до примерно 20 мкг/мл, от примерно 1 мкг/мл до примерно 15 мкг/мл, от примерно 1 мкг/мл до примерно 10 мкг/мл, от примерно 1 мкг/мл до примерно 5 мкг/мл, от примерно 5 мкг/мл до примерно 25 мкг/мл, от примерно 5 мкг/мл до примерно 20 мкг/мл, от примерно 5 мкг/мл до примерно 15 мкг/мл, от примерно 5 мкг/мл до примерно 10 мкг/мл, от примерно 15 мкг/мл до примерно 25 мкг/мл, от примерно 15 мкг/мл до примерно 20 мкг/мл, от примерно 10 мкг/мл до примерно 25 мкг/мл, от примерно 10

мкг/мл до примерно 20 мкг/мл, от примерно 10 мкг/мл до примерно 15 мкг/мл, или для создания в конце индуктивной фазы средней минимальной остаточной концентрации антитела, блокирующего $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, в состоянии равновесия в плазме крови от примерно 20 мкг/мл до примерно 25 мкг/мл.

5 Поддерживающую дозу можно вводить один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в 4 недели, один раз в 5 недель, один раз в 6 недель, один раз в 7 недель, один раз в 8 недель, один раз в 9 недель, один раз в 10 недель. В некоторых вариантах осуществления, во время поддерживающей фазы вводят одну и ту же дозировку. В других вариантах осуществления, в течение поддерживающей фазы
10 вводят одну или больше разных дозировок. Кроме того, в зависимости от прогресса заболевания можно увеличивать частоту введения.

Антитело, блокирующее $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, или его препараты можно вводить посредством инъекции, например, внутривенной инъекции, внутримышечной инъекции, подкожной инъекции, внутриартериальной инъекции, интраперитонеальной инъекции,
15 инъекции в стекловидное тело и т.п. Если препарат находится в твердой или лиофилизованной форме, процесс введения антитела может включать перевод сухого препарата в жидкую фазу. В некоторых вариантах осуществления, антитело или его препарат можно вводить местно, например в виде пластыря, крема, аэрозоля или суппозитория. В других вариантах осуществления, местные способы введения включают
20 назальное, ингаляционное или чрескожное введение.

Однако следует понимать, что конкретная дозировка и частота введения для каждого конкретного пациента может варьироваться и зависит от разных факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, метаболическую устойчивость и длительность действия этого соединения, возраст, вес тела, наследственность, общее
25 состояние здоровья, пол, диету, способ и время введения, скорость экскреции, применяемые в комбинации лекарств, тяжесть конкретного патологического состояния и терапию, применяемую к конкретному пациенту.

Весовое соотношение описанного в настоящем тексте CCR9 ингибитора и антитела, блокирующего $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, по настоящему изобретению может варьироваться и
30 зависит от эффективной дозировки каждого ингредиента. Обычно применяют эффективную дозировку каждого ингредиента. Так, например, когда CCR9 ингибитор комбинируют с антителом, блокирующим $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, весовое соотношение описанного в настоящем тексте CCR9 ингибитора и антитела, блокирующего $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, в целом находится в диапазоне от примерно 1000:1 до примерно 1:1000,
35 предпочтительно от примерно 200:1 до примерно 1:200.

Комбинированная терапия включает совместное введение CCR9 ингибитора и антитела, блокирующего $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, последовательное введение CCR9 ингибитора и антитела, блокирующего $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, введение композиции, содержащей CCR9 ингибитор и антитело, блокирующее $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, или одновременное введение
40 отдельных композиций, из которых одна композиция содержит CCR9 ингибитор, а другая композиция содержит антитело, блокирующее $\alpha 4\beta 7$ -интегрин.

Совместное введение включает введение CCR9 ингибитора по настоящему изобретению в промежутке 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 или 24 часов от введения антитела, блокирующего $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, по настоящему изобретению. Совместное
45 введение также включает введение одновременное, почти одновременное (например, в течение примерно 1, 5, 10, 15, 20 или 30 минут) или последовательное в любом порядке. Кроме того, CCR9 ингибитор и антитело, блокирующее $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, можно каждое вводить один раз в день или два, три или больше раз в день, так чтобы обеспечить

предпочтительную суточную дозу.

Комбинированную терапию можно применять во время индуктивной фазы или поддерживающей фазы лечения. Во время индуктивной фазы, комбинированную терапию можно применять в эффективных количествах для индуцирования иммунной толерантности к терапевтическому антителу, индуцирования клинического ответа и/или облегчения одного или больше симптомов ВЗК. Также, если во время поддерживающей фазы наблюдается возвращение одного или больше симптомов ВЗК, или если наблюдается рецидив заболевания, пациенту можно вводить количество, соответствующее лечению на индуктивной фазе. Во время поддерживающей фазы комбинированную терапию можно применять в эффективных количествах для продолжения ответа, достигнутого во время индуктивной терапии и/или для предотвращения возврата симптомов или рецидива ВЗК.

В некоторых вариантах осуществления, в дополнение к комбинированной терапии можно вводить одно или больше дополнительных действующих веществ, таких как противовоспалительное соединение, например сульфасалазин, азатиоприн, 6-меркаптопурин, 5-аминосалициловая кислота, содержащих противовоспалительные средства, нестероидное противовоспалительное соединение и стероидное противовоспалительное соединение; часто вводят антибиотики для борьбы с ВЗК, например цiproфлоксацин и метронидазол; или другое биологическое средство, например TNF α антагонист.

- Наборы

В некоторых аспектах, в настоящем изобретении описаны наборы, содержащие CCR9 ингибитор и описанное в настоящем тексте антитело, блокирующее $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, которые можно применять для лечения заболевания или нарушения, характеризующегося воспалением желудочно-кишечного тракта, такого как ВЗК, включая БК, ЯК и неопределенный колит. Набор может содержать фармацевтическую композицию, содержащую CCR9 ингибиторы, например, низкомолекулярный ингибитор CCR9, и фармацевтическую композицию, содержащую антитело, блокирующее $\alpha 4\beta 7$ -интегрин. В некоторых вариантах осуществления, CCR9 ингибитор представляет собой верцирнон (Traficet-ENTM) или CCX507. В некоторых вариантах осуществления, антитело, блокирующее $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, представляет собой ведолизумаб. В некоторых случаях, набор включает письменные материалы, например инструкции по применению указанного соединения, антитела или их фармацевтических композиций. Набор может включать (но не ограничиваясь только перечисленным) буферные соединения, разбавители, фильтры, иглы, шприцы и вкладки в упаковку с инструкциями по реализации описанных в настоящем тексте способов.

- Примеры

Описанные ниже примеры предлагаются для иллюстрации, а не для ограничения настоящего изобретения.

Пример 1. Применение комбинированной терапии с использованием CCR9 ингибитора и антитела, блокирующего $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, для лечения воспалительного заболевания кишечника

- Введение

Хоуминг циркулирующих в кровеносной системе клеток в различных тканях представляет собой скоординированный процесс с участием специфичных хемокиновых рецепторов и клеточных адгезивных молекул. Для направления клеток в кишечник необходим опосредуемый хемокиновым рецептором CCR9 хемотаксис в отношении хемокина, известного как CCL25. Активация CCR9 под действием CCL25 запускает

также высокоаффинное связывание $\alpha 4\beta 7$ -интегрина на поверхности клеток с MAdCAM-экспрессирующим кишечным капиллярным эндотелием, что приводит к жесткой блокировке и диапедезу в ткани кишечника.

Анализ образцов биопсии человеческого кишечника, взятых у пациентов с болезнью Крона кишечника, показал сильную прямую корреляцию между экспрессией гена CCR9 и экспрессией генов TNF- α , а также $\alpha 4$ и $\beta 7$ -интегринов. Эти результаты показывают, что регуляция генов, участвующих в воспалении кишечника, в высокой степени взаимосвязана и жестко контролируется в кишечнике. Ведолизумаб, гуманизированное антитело против $\alpha 4\beta 7$ -интегрина, было недавно одобрено для лечения пациентов, у которых наблюдается от умеренной до средней степени тяжести язвенный колит и болезнь Крона. Однако его действие в комбинации с антагонистом кишечного хемокинового рецептора CCR9 не было изучено.

- Способы

Адгезионный анализ проводили описанным ниже образом. Человеческие лимфоциты выделяли из моноклеарных клеток периферической крови и активировали с помощью α -CD3 ϵ / α -CD28 (1 мкг/мл; R&D Systems) в присутствии 1 мкМ ретиноевой кислоты (Sigma) и 1 нг/мл человеческого IL12 (R&D Systems). In vitro активированные Т-клетки росли в течение 5 дней в присутствии 1 мкМ ретиноевой кислоты (RA) и 1 нг/мл человеческого IL12. Выросшие клетки окрашивали с применением анти-CCR9 APC-конъюгированного антитела (Cat. No. 248621; R&D Systems) и конъюгированного антитела, блокирующего $\alpha 4\beta 7$ -интегрин (Act-1). Окрашенные клетки анализировали методом поточной цитометрии. Экспрессирование CCR9 и $\alpha 4\beta 7$ -интегрина в выросших Т-клетках изображали в виде диаграммы рассеяния с 2 параметрами на фиг. 1А.

In vitro активированные Т-клетки добавляли в 96-луночный планшет, покрытый в течение ночи 0,3 мкг/мл MAdCAM-1-Fc химерным белком (R&D Systems) в следующих условиях: ДМСО, 500 нг человеческого CCL25 (hCCL25; CCR9 лиганд), 1 мкМ CCX507 (низкомолекулярный CCR9 ингибитор), или 500 нг hCCL25 и 1 мкМ CCX507.

Прилипающие клетки подсчитывали с применением CyQUANT[®] Cell Proliferation Assays (Thermo Fisher). Результаты показаны на фиг. 1В. Полученные результаты показывают, что CCX507 ограничивает связывание RA-дифференцированных Т-клеток с MAdCAM-1, который может связывать $\alpha 4\beta 7$ -интегрин и помогает направлять движение лимфоцитов.

In vivo фармакодинамический анализ проводили следующим образом. На фиг. 2А изображена модель адоптивного трансфера Т-клеток, применявшаяся в эксперименте. Подробное описание данного метода можно найти, например, в работе Tubo et al., PLOS One, 2012, 7(11):e50498. Вкратце, БК8⁺ Т-клетки выделены из донорских OT-1 TCR трансгенных мышей (B6.CD45.2). Лейкоциты выделены из селезенки и лимфатических узлов. Выделенные БК8⁺ Т-клетки адоптивно переносили в мышей дикого типа (B6.БК45.1). 1×10^6 - 1×10^7 “необученных” БК8⁺ Т-клеток инъецировали интраперитонеально мышам-реципиентам.

Через 24 часа после переноса, мышам-реципиентам БК45.1 перорально вводили токсин холеры отдельно или токсин холеры с овалбумином. Мыши, которым вводили токсин холеры, использовали как мышиную модель кишечного воспаления. Через 96 часов выделяли лейкоциты из селезенки, лимфатических узлов, тонкого кишечника, толстого кишечника, крови и печени. Число полученных от донора БК8⁺ Т-клеток в тонком кишечнике определяли методом поточной цитометрии через 96 часов после введения. Подробное описание данного метода можно найти, например, в работе Tubo

et al., PLOS One, 2012, 7(11):e50498.

Кроме того, мышам, которым вводился токсин холеры, вводили либо 5-30 мг/кг ССХ507, либо дозу антитела, блокирующего $\alpha 4\beta 7$ -интегрин. Подсчитывали число полученных от донора (полученных от OT-1) $BK8^+$ внутриэпителиальных лимфоцитов (IEL). Полученные результаты приведены на фиг. 2В.

Анализы QuantiGene[®] Plex (Affymetrix) проводили следующим образом. Образцы, полученные биопсией подвздошной кишки и толстого кишечника у пациентов с болезнью Крона, быстро замораживали в жидком азоте. Образцы гомогенизировали согласно методикам от производителя. Экспрессию генов анализировали с применением кастомизированной 37-плексной панели (Affymetrix), и экспрессию нормализовали по конститутивному гену циклофилина. На фиг. 3 приведено сравнение уровней экспрессии отдельных генов в сравнении с уровнем экспрессии CCR9.

Мышиную модель пироксикам-форсированного колита (химически индуцированный колит) получали следующим образом. 7-недельным мышам $Mdr1a^{-/-}$ и контрольной линии FVB давали 200 м.д. пироксикама (Sigma) в смеси с измельченной в порошок пищей в сосудах для кормления при порошковой диете (Dyets, Inc.) в течение 10-12 дней. Обычную пищу помещали в проволочные крышки на все время эксперимента. Антитело, блокирующее $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, (DATK32) вводили интарперитонеально, q2d (интраперитонеальной инъекцией раз в два дня) в количестве 100 мкг на одну мышь. Анти-TNF α антитела (XT3.11) вводили интарперитонеально, qd (интраперитонеальной инъекцией каждый день) в количестве 300 мкг на одну мышь в течение первых 11 дней, когда пироксикам был добавлен в порошкообразную пищу. Анти-TNF α антитела (XT3.11) вводили интарперитонеально, q2d в количестве 300 мкг на одну мышь, после того как пироксикам был удален. Низкомолекулярный CCR9 ингибитор вводили подкожно, qd (подкожной инъекцией каждый день) в дозировке 30 мг/кг в течение всего эксперимента. В ходе исследования за мышами наблюдали и обращались с ними согласно рекомендациям IACUC. На фиг. 4А изображен дизайн эксперимента.

На фиг. 4В показаны репрезентативные изображения толстого кишечника мышей, получавших носитель (1% НРМС) как контроль или мышинный изотип IgG2A как контроль, только низкомолекулярный CCR9 ингибитор, только антитело, блокирующее $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, или ингибитор CCR9 в дополнение к антителу, блокирующему $\alpha 4\beta 7$ -интегрин. Количественные соотношения кишечника к весу для различных групп показаны на фиг. 4С и 4D. Комбинированная терапия с ингибитором CCR9 и антителами, блокирующими $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, показана на фиг. 4С.. Комбинированная терапия с ингибитором CCR9 и антителами, блокирующими TNF α , показана на фиг. 4D.

Статистический анализ проводили с применением программы GraphPad Prism[®] (GraphPad Software), значения р указаны следующим образом: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$

Ткани кишечника, зафиксированные в формалине во время вскрытия, гистопатологически оценивались независимым патологоанатомом вслепую. Общую гистологическую оценку получали при комбинации гистологических оценок по параметрам воспаления, потери железистого эндотелия и эрозии. Эти оценки давались по проценту ткани, пораженной в каждом срезе, в сумме 6 срезов на каждую мышь.

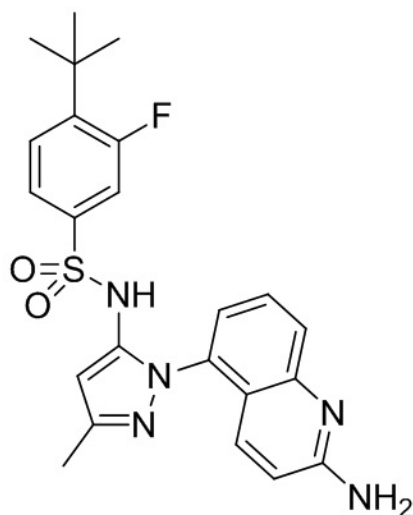
На фиг. 5А показаны репрезентативные изображения проксимального и дистального толстого кишечника от индивидуальных мышей, репрезентативные для средней гистопатологической оценки для каждой группы. Комбинация ингибитора CCR9 и анти- $\alpha 4\beta 7$ антитела показана справа.

Суммарные гистологические оценки для всех мышеч в данном исследовании приведены на фиг. 5В. Статистический анализ проводили с применением программы GraphPad Prism, значения р указаны следующим образом: * $p < 0,05$, **** $p < 0,0001$.

Хотя настоящее изобретение было подробно описано выше посредством иллюстраций и примеров для более четкого понимания, квалифицированному специалисту в данной области будет понятно, что определенные изменения и модификации могут быть внесены в рамках заявленного объема притязаний. Кроме того, каждая литературная ссылка, приведенная в настоящем тексте, включена в настоящий текст в полном объеме, как если бы каждый литературный источник был индивидуально включен посредством ссылки.

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения или замедления прогрессирования воспалительного заболевания кишечника у млекопитающего, включающий введение эффективного количества ингибитора хемокинового рецептора CCR9 в комбинации с эффективным количеством антитела, блокирующего интегрин $\alpha 4\beta 7$, причем ингибитор хемокинового рецептора CCR9 представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль, и где антитело, блокирующее интегрин $\alpha 4\beta 7$, представляет собой ведолизумаб (ENYVIO®).

2. Способ по п.1, где воспалительное заболевание кишечника представляет собой болезнь Крона (БК) или язвенный колит (ЯК).

3. Способ по п.1, где ингибитор хемокинового рецептора CCR9 и антитело, блокирующее интегрин $\alpha 4\beta 7$, вводят в виде комбинированного препарата.

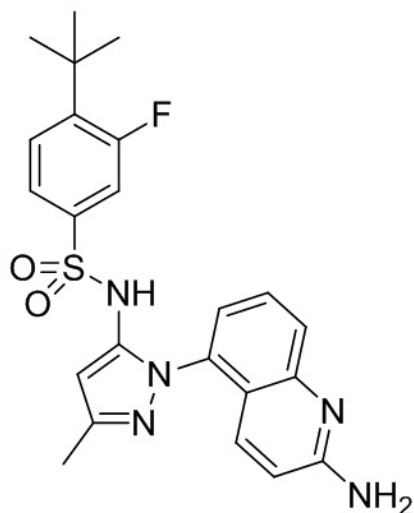
4. Способ по п. 1, где ингибитор хемокинового рецептора CCR9 и антитело, блокирующее интегрин $\alpha 4\beta 7$, вводят последовательно.

5. Способ по п. 4, где ингибитор хемокинового рецептора CCR9 вводят перед антителом, блокирующим интегрин $\alpha 4\beta 7$.

6. Способ по п. 4, где ингибитор хемокинового рецептора CCR9 вводят после введения антитела, блокирующего интегрин $\alpha 4\beta 7$.

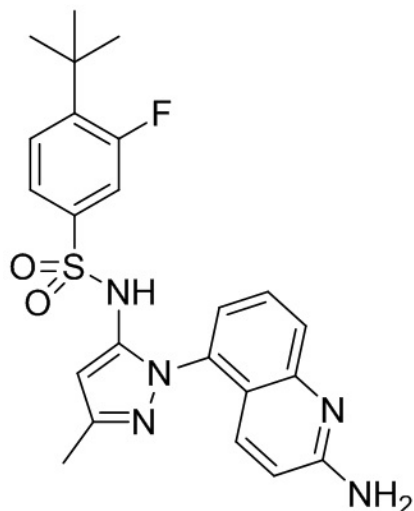
7. Композиция для лечения или замедления прогрессирования воспалительного заболевания кишечника у млекопитающего, содержащая терапевтически эффективное количество ингибитора хемокинового рецептора CCR9, терапевтически эффективное количество антитела, блокирующего интегрин $\alpha 4\beta 7$, и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество, причем ингибитор хемокинового рецептора

CCR9 представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль,
и где антитело, блокирующее интегрин $\alpha 4\beta 7$, представляет собой ведолизумаб (ENYVIO®).

8. Набор для лечения или замедления прогрессирования воспалительного заболевания кишечника у млекопитающего, содержащий терапевтически эффективное количество ингибитора хемокинового рецептора CCR9 и терапевтически эффективное количество антитела, блокирующего интегрин $\alpha 4\beta 7$, с инструкциями по эффективному применению, причем ингибитор хемокинового рецептора CCR9 представляет собой



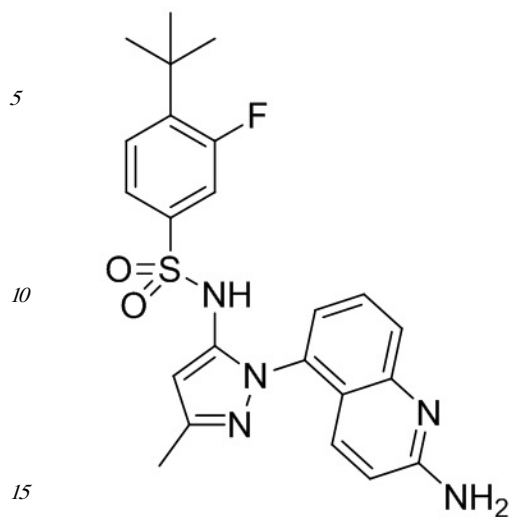
или его фармацевтически приемлемую соль,
и где антитело, блокирующее интегрин $\alpha 4\beta 7$, представляет собой ведолизумаб (ENYVIO®).

9. Набор по п.8, где ингибитор хемокинового рецептора CCR9 и антитело, блокирующее интегрин $\alpha 4\beta 7$, включены в состав препаратов для последовательного введения.

10. Набор по п.8, где ингибитор хемокинового рецептора CCR9 и антитело, блокирующее интегрин $\alpha 4\beta 7$, входят в состав препарата для совместного введения.

11. Способ лечения или замедления прогрессирования воспалительного заболевания кишечника у млекопитающего, причем указанный способ включает введение эффективного количества подходящего количества ингибитора хемокинового рецептора CCR9 в сочетании с эффективным количеством антитела, направленного против TNF α

и блокирующего $\text{TNF}\alpha$, где ингибитор хемокинового рецептора CCR9 представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

20

25

30

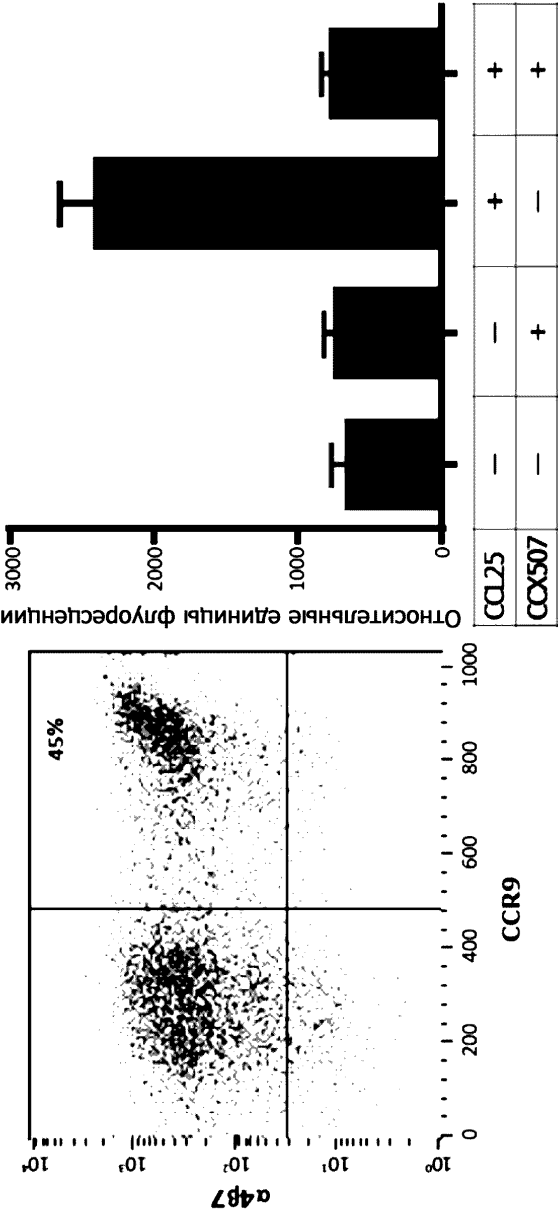
35

40

45

1

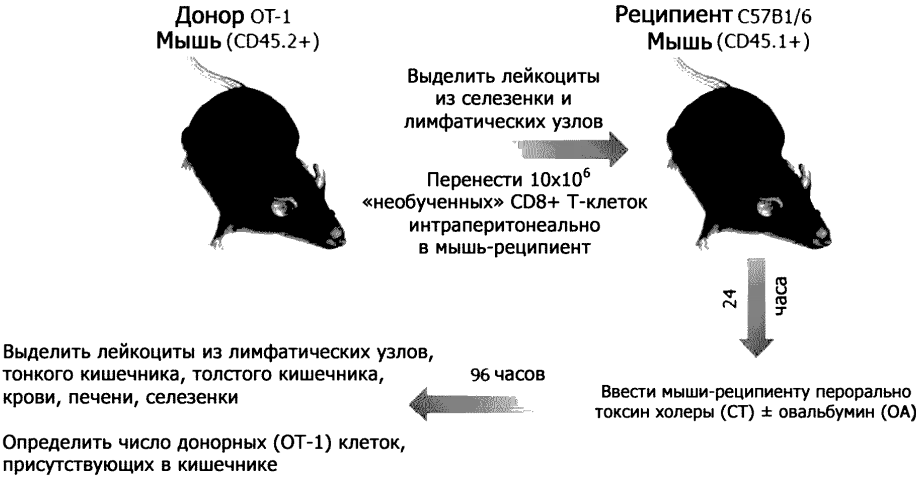
1/7



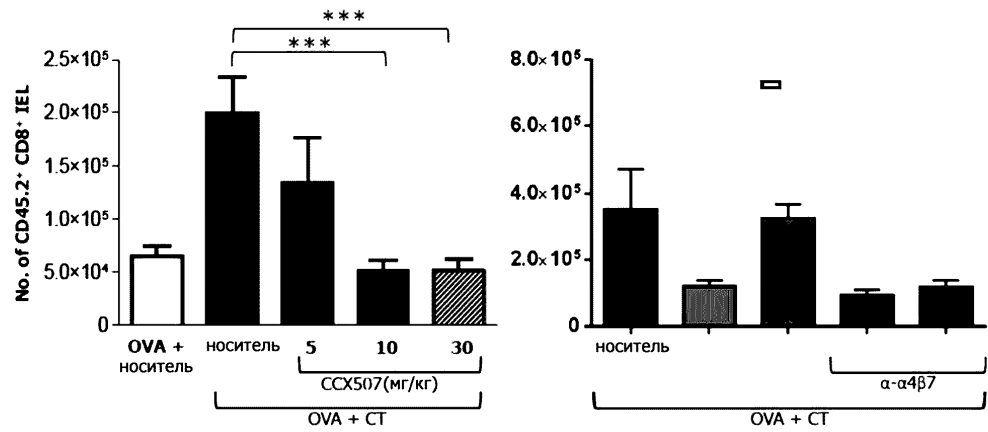
ФИГ. 1А

ФИГ. 1В

2



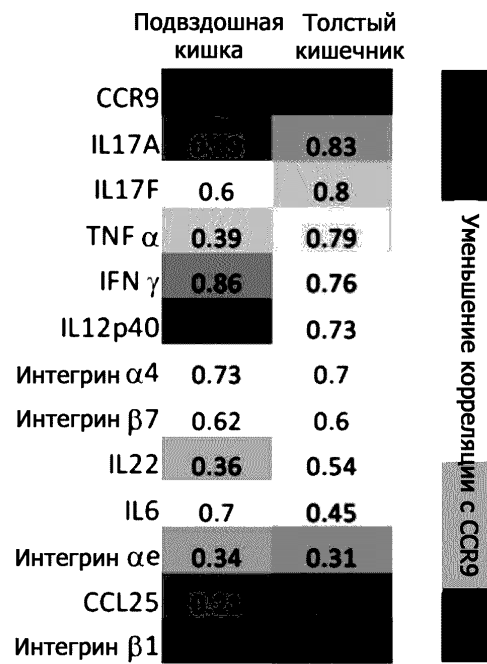
Фиг. 2А



Фиг. 2В

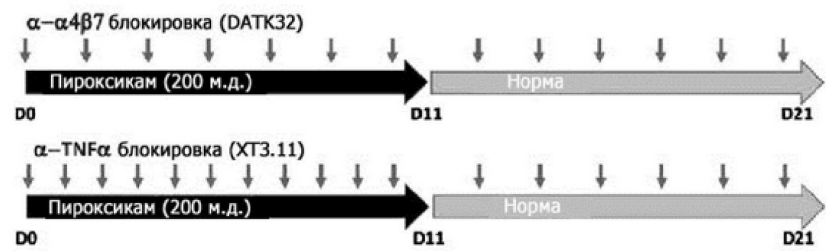
Фиг. 2С

3/7

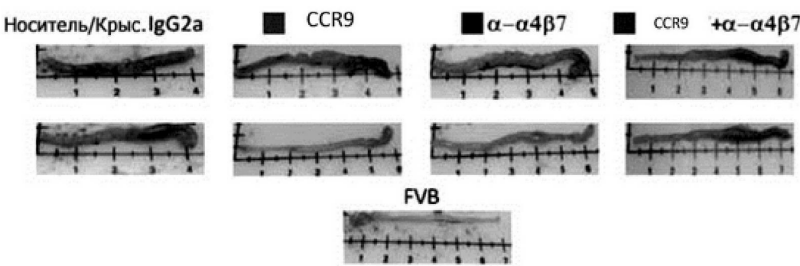


Фиг. 3

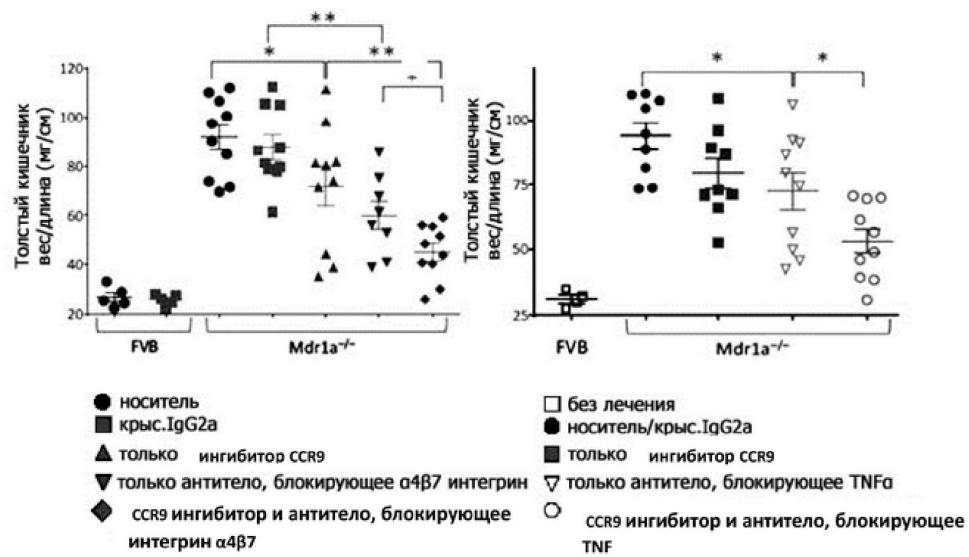
4/7



Фиг. 4А

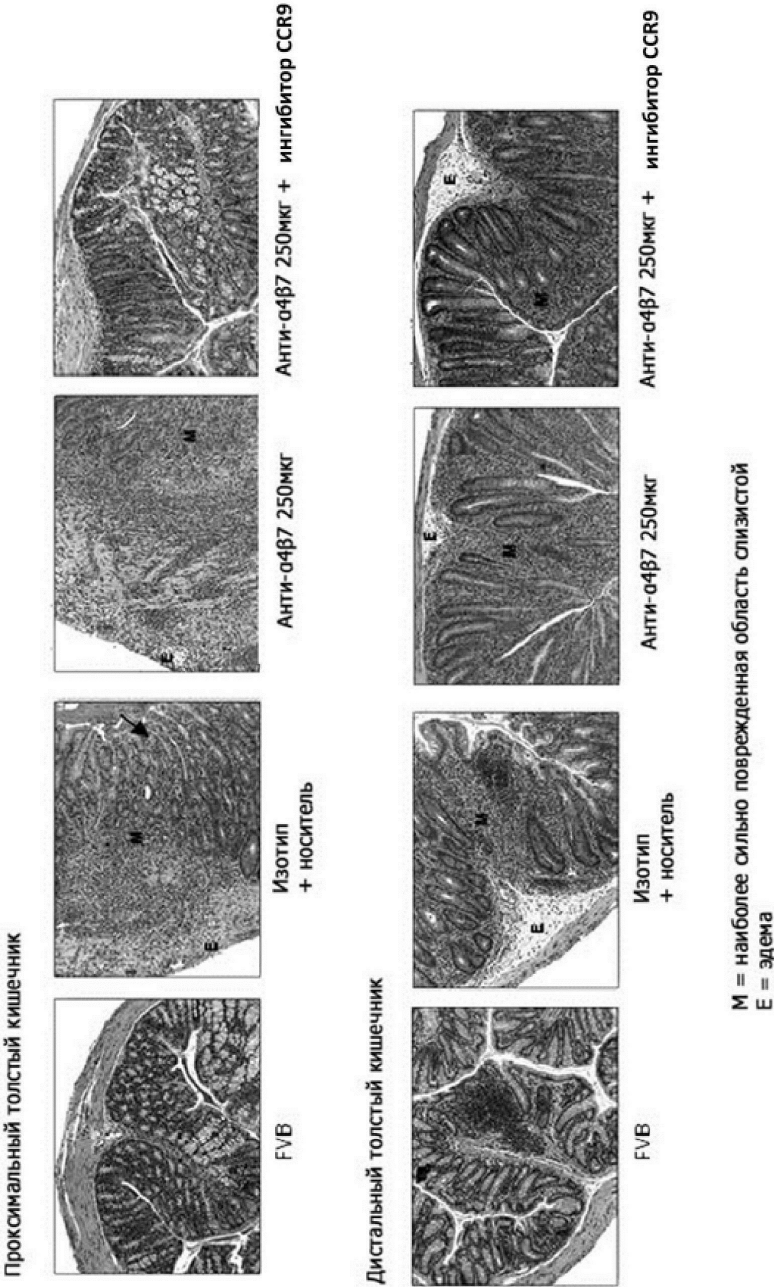


Фиг. 4В



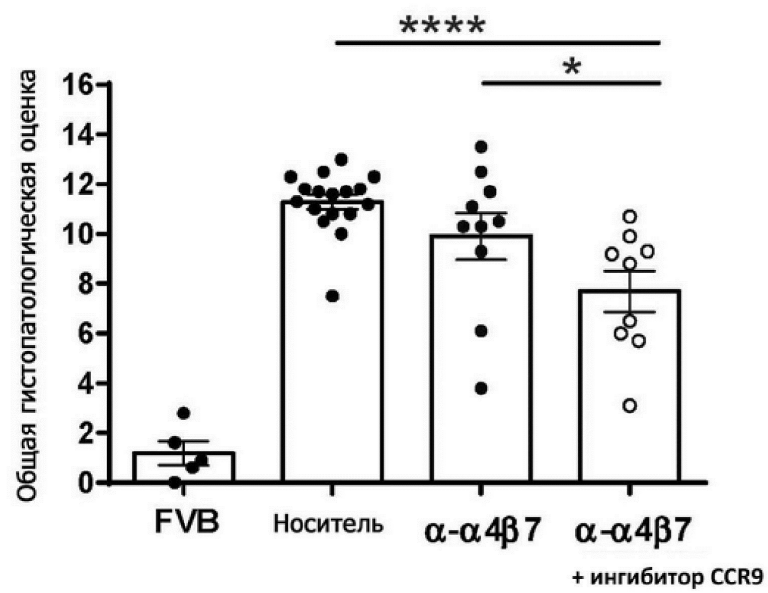
Фиг. 4C

Фиг. 4D



ФИГ. 5А

7/7



Фиг. 5В