(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 032129 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.04.30

(21) Номер заявки
201692185

(22) Дата подачи заявки
2015.04.27

(51) Int. Cl. *C07D 405/14* (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(54) ПРОЛЕКАРСТВО 1,1'-(1,6-ДИОКСО-1,6-ГЕКСАНДИИЛ)БИС-D-ПРОЛИНА

(31) **1407506.3**
(32) **2014.04.29**
(33) **GB**
(43) **2017.06.30**
(86) **PCT/EP2015/058998**
(87) **WO 2015/165833 2015.11.05**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ГЛЭКСОСМИТКЛАЙН ИНТЕЛЛЕКЧУАЛ ПРОПЕРТИ ДИВЕЛОПМЕНТ ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:
Дени Алексис, Мирге Оливье, Тум Жером (FR)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-03051836
AESOP CHO: "Recent Advances in Oral Prodrug Discovery", ANNUAL REPORTS IN MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 41, 2006, pages 395-407, XP009184520, Elsevier Inc ISSN: 0065-7743, page 399, line 5 - line 11, page 399; compound 22

(57) Настоящее изобретение относится к соединению (2R,2'R)-бис(((((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)карбонил)окси)метил) 1,1'-адипоилбис(пирролидин-2-карбоксилат), к содержащим это соединение фармацевтическим композициям и применению этого соединения для лечения заболеваний или расстройств, где деплеция сывороточного амилоидного P-компонента (SAP) может быть благоприятной, включая амилоидоз, болезнь Альцгеймера, сахарный диабет 2 типа и остеоартрит.

032129 B1

032129 B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новому соединению (2R,2'R)-бис(((((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)карбонил)окси)метил) 1,1'-адипоилбис(пирролидин-2-карбоксилату), к содержащим это соединение фармацевтическим композициям и к применению этого соединения для лечения заболеваний или расстройств, где деплеция сывороточного амилоидного P-компонента (SAP) может быть благоприятной.

Предпосылки создания изобретения

Сывороточный амилоидный P-компонент (SAP) представляет собой обычный, структурно инвариантный, растворимый нефибриллярный конститутивный плазменный гликопротеин, имеющий массу 127310 Да (Дальтон), продуцируемый исключительно в печени. Он состоит из 5 идентичных 25462 Да протомеров, нековалентно связанных с циклической пентамерной симметрией в диско-подобной конфигурации. Каждая субъединица, состоящая из уплощенного β-jellyroll с плотно связанными петлями, соединяющими β-нити, содержит один кальций-зависимый лиганд-связывающий участок на поскости поверхности B (связывание) интактного пентамера. SAP связывается со всеми типами амилоидных фибрилл с высокой авидностью, обеспечиваемой мультивалентными взаимодействиями. Это исключительно кальций-зависимое взаимодействие отвечает за повсеместное присутствие человеческого SAP во всех амилоидных отложениях у человека всех типов, и отсюда и название белка, где P обозначает плазму, источник этого компонента амилоида. В дополнение к своей возможности специфического кальций-зависимого связывания с определенными лигандами, ключевым свойством человеческого SAP является то, что этот белок сам является по своей сути устойчивым к протеолизу. Его высокоспецифическое связывание с амилоидными фибриллами является взаимно стабилизирующим, прочно защищающим фибриллы от протеолиза и фагоцитарной деградации in vitro[1] и вносит значительный вклад в сохранение амилоида in vivo[2]. Эти наблюдения лежат в основе подтверждения SAP в качестве терапевтической мишени в амилоидозе (MB Pepys & TL Blundell, патент США 6126918, 3 октября 2000). Кроме того, связывание SAP с образующимися амилоидными фибриллами сильно способствует амилоидному фибриллогенезу[3-5]. Европейская патентная заявка EP 0915088 раскрывает соединения, которые являются конкурентными ингибиторами связывания SAP с амилоидными фибриллами, а также способы их получения. Одно из соединений, раскрытых в этой патентной заявке, представляет собой (R)-1-[6-[(R)-2-карбоксипирролидин-1-ил]-6-оксогексаноил]пирролидин-2-карбоновую кислоту (CPHPC).

Введение этих палиндромных бивалентных лигандов для SAP вызывает быструю и практически полную деплецию SAP из кровотока в течение всего времени, пока вводят соединения [6,7], как описано в WO 2003/013508, патенте США № 7045499, патенте США № 7691897 и патенте США № 8173694. Эта процедура также уменьшает количество SAP, связанное с амилоидными отложениями, но не удаляет все SAP[7].

Амилоид представляет собой аномальное нерастворимое внеклеточное отложение, состоящее преимущественно из характерных белковых фибрилл[8] вместе с многочисленными протеогликанами и гликозаминогликанами. Около 25 различных неродственных изначально растворимых глобулярных белков образуют амилоидные фибриллы, которые вызывают различные типы системного амилоидоза, но все амилоидные фибриллы имеют очень схожую морфологию и одинаковую кросс-β-структуру ядра. Эта структура связывает упорядоченные множества молекул, окрашенных в конго красный, которые создают патогномоничное красно-зеленое двойное лучепреломление в сильном кросс-поляризованном свете: золотой стандарт диагностического критерия для амилоида. Некоторые растворимые нефибриллярные белки плазмы также могут присутствовать в амилоидных отложениях, но только один сывороточный амилоидный P-компонент (SAP), является универсальным во всех амилоидных отложениях у человека по причине его сильного специфического кальций-зависимого связывания со всеми типами амилоидных фибрилл.

Амилоидные отложения нарушают структуру и функции пораженных тканей и органов, вызывая серьезное заболевание амилоидоз. Системный амилоидоз это редкое, неизлечимое заболевание, вызываемое амилоидными отложениями, которые могут присутствовать в соединительной ткани и стенках кровеносных сосудов по всему телу, а также в паренхиме основных органов, но никогда в самом мозговом веществе. В локальном амилоидозе амилоидные отложения ограничиваются одной анатомической структурой или отдельной системой органов/тканей. Церебральная амилоидная ангиопатия с амилоидными отложениями, ограниченными стенками кровеносных сосудов головного мозга, является наиболее распространенной и важной формой локального амилоидоза. Она отвечает за значительную долю внутримозговых кровоизлияний как у страдающих слабоумием пациентов с болезнью Альцгеймера, так и у не страдающих слабоумием индивидуумов и, таким образом, является важной причиной деменции как таковой.

Лечение пациентов с системным амилоидозом при помощи CPHPC обеспечивало практически полную деплецию циркулирующего SAP в течение всего времени, пока вводили лекарство, но не удаляло весь SAP, связанный с амилоидными отложениями[7]. Эти пациенты оставались клинически стабильными во время лечения с отсутствием новых накоплений амилоида, и функция их органов была сохранена, но не было никакого регресса амилоида, вероятно вследствие невозможности полного удаления амилоида,

связанного с SAP. Поскольку амилоидные отложения в тканях являются прямой причиной заболевания, представляется весьма желательным, чтобы они были устранены. Эта важная нереализованная медицинская потребность привела к изобретению нового подхода к лечению амилоидоза, в котором SAP, связанный с амилоидными отложениями, используют в качестве мишени для человеческих SAP антител. Такие антитела нельзя безопасно или эффективно вводить пациентам с нормальными циркулирующими концентрациями SAP, поскольку антитела будут связываться с SAP в плазме, образуя иммунные комплексы, повреждающие ткани, и антитела будут расходоваться в этом процессе, делая их недоступными для связывания с SAP в амилоиде. Однако предварительное введение CPHPC уменьшает уровни SAP в кровотоке, таким образом, анти-SAP антитела можно безопасно вводить, и они остаются доступными для связывания с остаточным SAP, остающимся в амилоидных отложениях. Связывание антител с амилоид-ассоциированным SAP активирует систему комплемента и побуждает макрофаги к фагоцитозу и разрушению амилоидных отложений с получением клинической пользы.

Международная патентная заявка WO 2009/000926 раскрывает применение соединений, которые истощают SAP из кровотока, совместно вводимых с антителом, специфичным в отношении SAP, для потенциального лечения амилоидоза.

Международная патентная заявка WO 2009/155962 раскрывает мышиное моноклональное антитело Abp1 и представляет данные, касающиеся связывания и эффективности, для различных мышиных моноклональных антител, которые можно вводить совместно с соединениями, которые истощают запасы SAP из кровотока, для потенциального применения в лечении амилоидоза.

Международная патентная заявка WO 2011/107480 раскрывает антигенсвязывающие белки, в частности гуманизированные антитела, специфичные в отношении SAP, и их потенциальное применение в лечении заболеваний, связанных с амилоидными отложениями.

В дополнение к редкому клиническому состоянию амилоидоза, которое несомненно непосредственно вызывается внеклеточным амилоидными отложениями, разрушающими структуру и функции ткани, амилоидные отложения также присутствуют в двух очень распространенных и важных заболеваниях: болезни Альцгеймера и сахарном диабете 2 типа. В этих последних заболеваниях амилоидные отложения являются микроскопическими, ограничивающимися головным мозгом и островками Лангерганса соответственно, и неизвестно, могут или нет и каким образом они способствовать патогенезу нейродегенерации и диабета соответственно. Таким образом, болезнь Альцгеймера и сахарный диабет 2 типа нельзя классифицировать как формы амилоидоза, а скорее их следует рассматривать как амилоид-ассоциированные заболевания. Тем не менее, амилоидные отложения всегда присутствуют в них, и эти отложения также всегда содержат SAP[15-19]. Головной мозг при болезни Альцгеймера также содержит другой тип аномального нерастворимого фибриллярного белкового агрегата, известного как нейрофибриллярные сплетения, и SAP связывается с ними высокоспецифическим образом, так же, как он связывается с амилоидом[15-19]. Нейрофибриллярные сплетения, содержащие SAP, а не амилоид, присутствуют в головном мозге при других типах деменции, в том числе лобно-височной деменции.

В дополнение к и совершенно независимо от его роли в амилоидозе человеческий SAP связывается с церебральными нейронами, проникает в них и вызывает апоптоз нейронов in vitro и in vivo[9-13]. Было показано, что уникальная фармацевтическая степень чистоты человеческого SAP[14] нарушает синаптическую передачу, вызывая аномальный коэффициент парной стимуляции и долгосрочное потенцирование в органотипических срезах головного мозга грызунов in vitro.

По этой причине церебральная нейротоксичность человеческого SAP, вероятно, будет способствовать нейродегенерации у людей[9-12,20]. Тот факт, что большинство из типичных факторов риска деменции увеличивают воздействие SAP на головной мозг, согласуется с этой концепцией. Таким образом, возраст, являющийся ключевым фактором риска, связан с длительным воздействием нормальных концентраций SAP на стареющий мозг, в то время как главные факторы риска, непроникающие травмы головы и кровоизлияния вызывают прилив крови в головной мозг, резко увеличивая содержание SAP в головном мозге. При болезни Альцгеймера содержание SAP в головном мозге является аномально высоким по причине его связывания с амилоидными отложениями и нейрофибриллярными сплетениями[15-19]. Это также, вероятно, происходит в других деменциях с нейрофибриллярными сплетениями, а не с амилоидными отложениями. Важно отметить, что у страдающих слабоумием пациентов с болезнью Альцгеймера отмечалось более высокое содержание SAP в головном мозге, чем у пожилых людей, у которых на момент смерти когнитивные функции не были нарушены, либо с или без сопутствующих бляшек и сплетений, как было обнаружено при аутопсии[20]. Значительная положительная корреляция между содержанием SAP в головном мозге и деменцией[20] находится в соответствии с ролью SAP как причинного фактора заболевания.

Количество SAP в спинномозговой жидкости и связанного с амилоидными отложениями и нейрофибриллярными сплетениями в головном мозге значительно ниже, чем в системной внеклеточной жидкости и на системных амилоидных отложениях соответственно. Деплеция SAP в плазме посредством CPHPC от нормальной 20-50 мг/л до <0,1 мг/л снижает концентрацию CSF SAP от 2-30 мкг/л до <0,1 мкг/л у пациентов с болезнью Альцгеймера[21]. Человеческий SAP продуцируется только печенью и достигает головного мозга через кровь[22]. Таким образом, лечение при помощи CPHPC удаляет практически весь SAP

из цереброспинальной жидкости, и поскольку связывание SAP является полностью обратимым, будет также удалять его из амилоидных отложений и нейрофибриллярных сплетений в головном мозге. Кроме того, у пациентов с болезнью Альцгеймера, CPHPC проникает в спинномозговую жидкость[21], где он также может блокировать связывание любого свободного SAP с амилоидными фибриллами, с нейрофибриллярными сплетениями и церебральными нейронами. Все типы амилоидных фибрилл могут разрушаться протеазами и фагоцитами in vitro[1], и системные амилоидные отложения спонтанно медленно регрессируют in vivo, когда количество присутствующих в изобилии их соответствующих фибриллярных белков-предшественников значительно уменьшается[8]. Механизмы для клиренса амилоидов, таким образом, действительно действуют in vivo. Подтверждение того факта, что человеческий SAP сам по себе является цитотоксичным[9-13], независимо от его связывания с амилоидом, демонстрирует потенциальную дополнительную непосредственную пользу деплеции SAP.

Все плазменные белки проникают в заболевшие или пораженные суставы in vivo, но у пациентов с различного рода артропатиями наблюдали поглощение радиоактивно-меченного SAP в некоторые суставы, которые не имели клинически определяемых суставных выпотов. Кроме того, концентрация SAP в синовиальных жидкостях(выпотах) была существенно ниже, чем прогнозируемая на основании молекулярного размера SAP, демонстрируя, что SAP при сцинтиграфическом наблюдении не был свободным в растворе, а на самом деле был связан с твердыми структурами в суставе. Синовиальная оболочка, суставной хрящ и/или суставные капсулы у пожилых субъектов часто содержат микроскопические амилоидные отложения, связанные скорее с возрастом, чем с областью поражения или тяжестью остеоартрита, и эти отложения могли бы объяснить локализацию SAP. SAP также связывается высокоспецифическим образом, как in vivo, так и in vitro, с экспонированной ДНК и хроматином, а также с апоптозными клетками. Повышенная клеточная гибель в остеоартритных суставах может, таким образом, обеспечить лиганды для SAP отложения. WO 2004/108131 раскрывает лечение пациентов с остеоартритом путем введения инъекции CPHPC ((R)-1-[6-[(R)-2-карбокси-пирролидин-1-ил]-6-оксо-гексаноил]пирролидин-2-карбоновой кислоты), что приводит к облегчению симптомов остеоартрита.

Человеческий SAP связывается высокоспецифическим образом со всеми формами свободной ДНК, а также с хроматином, как in vitro, так и in vivo. Действительно, SAP является единственным нормальным белком плазмы человека, который специфически связывается в кальций-зависимом взаимодействии с ДНК[23,24]. В отличие от этого, SAP из некоторых других видов, включая мышь и лошадь, связывается слабо, если вообще связывается, с ДНК, и у собак и кроликов вообще отсутствует SAP ген, и, таким образом, у них вообще не продуцируется SAP. ДНК вакцинация, при которой достигается иммунизация, путем инъекции ДНК, кодирующей иммуноген, а не инъекции иммуногена как такового, была всесторонне исследована как весьма желательный подход к индукции защитного иммунитета против инфекций и в качестве потенциальной иммунотерапевтической интервенции при раке. Однако, хотя ДНК вакцинация является эффективной у мышей, собак, кроликов и лошадей, она неизменно является неудачной у людей, а также у коров, которые, подобно человеку, имеют SAP, который высокоспецифическим образом связывается с ДНК. У тех видов, у которых ДНК вакцинация работает, SAP либо не связывается с ДНК, либо отсутствует. Кроме того, эксперименты на мышах с трансгенной экспрессией человеческого SAP и с использованием CPHPC для его уменьшения подтверждают, что присутствие человеческого SAP блокирует эффективность ДНК вакцинации[25,26].

SAP связывается с некоторыми бактериальными видами, но не связывается с другими. Для тех патогенных бактерий, с которыми SAP связывается, SAP имеет сильный анти-опсонический эффект in vitro и in vivo, уменьшая фагоцитоз и убивая организмы и, таким образом, защищая их от врожденной иммунной системы хозяина[27]. Этот эффект, который стимулирует инфективность и вирулентность, нейтрализуют путем введения CPHPC для ингибирования связывания SAP с бактериями[27]. SAP также присутствует связанным с поверхностью грибковых клеток в тканях пациентов, страдающих инвазивным кандидозом[28]. Это связывание отражает присутствие амилоидных фибрилл, образованных из грибковых протеинов, на поверхности патогенного организма.[28]

CPHPC является фармакологически эффективной, но обладает очень низкой и вариабельной биодоступностью ~3-5%, и вследствие этого только парентеральное введение путем внутривенной инфузии или подкожной инъекции является оптимальным для достижения желаемой деплеции SAP. Однако большинство существующих и потенциальных показаний для терапевтической деплеции SAP требуют длительного введения. Внутривенное введение в течение продолжительного периода времени практически не осуществимо. Хотя возможно подкожное введение в течение продолжительного периода времени, инъекции могут вызвать дискомфорт от жжения, и это не переносят некоторые пациенты[7].

WO 2003/051836 раскрывает D-пролиновые пролекарства, полезные для лечения заболеваний, в которых деплеция SAP имеет благоприятный эффект. 25 соединений из примеров, раскрытых в этой заявке, в основном получены в виде масла, только 5 из них были твердыми веществами. В Европейское Патентное Ведомство была подана выделенная заявка на европейский эквивалент WO 2003/051836 с пунктами формулы изобретения, направленными на 1-(2,2-диметил-пропионилокси)-этиловый эфир (R)-1-(6-{(R)-2-[1-(2,2-диметил-пропионилокси)-этоксикарбонил]-пирролидин-1-ил}-6-оксо-гексаноил)-пирролидин-2-карбоновой кислоты. На момент подачи группа компаний GlaxoSmithKline (Glaxo Group

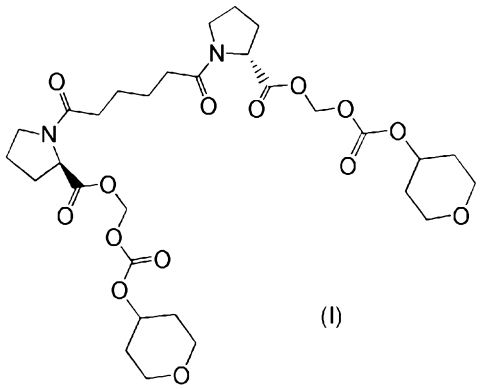
Limited) имеет лицензию и соглашение о совместной исследовательской работе с Pentraxin Therapeutics Limited, включая лицензию на EP 0915088 и WO 2003/051836 и их соответствующие заявки на патент.

Поэтому существует потребность в соединении, которое способно к генерированию CPHPC в количествах, способных обеспечивать эффективное истощение SAP после перорального введения, которое при этом обладает физико-химическими свойствами, подходящими для фармацевтической разработки.

Сущность изобретения

Неожиданно было обнаружено, что соединение (2R,2'R)-бис(((((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)карбонил)окси)метил) 1,1'-адипоилбис(пирролидин-2-карбоксилат) в соответствии с формулой (I) обладает физико-химическими свойствами, подходящими для фармацевтической разработки, и является способным к генерированию CPHPC в количествах, способных обеспечивать эффективное истощение SAP после перорального введения.

Соответственно в первом аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединение (2R,2'R)-бис(((((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)карбонил)окси)метил) 1,1'-адипоилбис(пирролидин-2-карбоксилат) в соответствии с формулой (I):



(I)

Соединение формулы (I) далее по тексту называется "соединение по настоящему изобретению".

Соединение по настоящему изобретению обладает хорошими физико-химическими свойствами, и оно способно к генерированию CPHPC в количествах, способных обеспечивать эффективное истощение SAP после перорального введения.

Соединение формулы (I) имеет хорошую стабильность pH раствора и стабильность в микросомах желудочно-кишечного тракта и низкую стабильность в микросомах печени, легко генерируя CPHPC, предполагая, что соединение формулы (I) будет легко генерировать циркулирующие уровни CPHPC при пероральном введении человеку. Также оно не демонстрирует какого-либо взаимодействия с цитохромом p450, предполагая, что соединение формулы (I) не будет демонстрировать межлекарственные взаимодействия (DDIs), опосредованные CYP450. Помимо этого, соединение формулы (I) является высококристаллическим, что является предпочтительным для формулирования активного вещества и получения фармацевтического продукта.

Использование соединения с этим профилем может привести к преимуществам в лечении заболеваний или расстройств, в которых деплеция SAP (сывороточный амилоидный P-компонент) может быть благоприятной, например, в таких заболеваниях, как амилоидоз (включая системный амилоидоз и локальный амилоидоз), болезнь Альцгеймера, сахарный диабет 2 типа, остеоартрит, бактериальная инфекция, инвазивный кандидоз и другие грибковые инфекции и в сочетании с введением ДНК-вакцин.

В еще одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, которая включает терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) и необязательно один или несколько фармацевтически приемлемых носителей и/или эксципиентов.

В еще одном аспекте представлено соединение формулы (I) или одна или несколько описанных в настоящей заявке фармацевтических композиций для деплеции циркулирующего SAP у субъекта.

В еще одном аспекте представлено соединение формулы (I) или одна или несколько описанных в настоящей заявке фармацевтических композиций для применения в лечении заболеваний, в которых деплеция SAP может быть благоприятной.

В еще одном аспекте представлен способ лечения заболевания или расстройства, в котором деплеция SAP может быть благоприятной.

В еще одном аспекте представлено применение соединения формулы (I) или одной или нескольких описанных в настоящей заявке фармацевтических композиций для получения лекарственного средства для применения в лечении заболеваний, в которых деплеция SAP может быть благоприятной.

В еще одном аспекте представлен состоящий из частей набор, включающий одну или несколько дозированных форм анти-SAP антитела (в частности, антитела, описанного в WO 2011/107480) и одну или несколько дозированных форм соединения формулы (I).

Подробное описание изобретения

Определения.

Следующие термины имеют значения, представленные ниже в настоящей заявке и полезные для понимания описания и объема настоящего изобретения.

"Фармацевтически приемлемый" означает утвержденный или одобренный регулирующим органом федерального правительства Соединенных Штатов Америки или соответствующими ведомствами других стран, помимо Соединенных Штатов Америки (такими как EMA, Европейское Агентство по Лекарственным Средствам), или внесенный в перечень Фармакопеи Соединенных Штатов Америки или Европейской Фармакопеи (Ph. EUR.).

"Терапевтически эффективное количество" означает количество соединения, которое при введении субъекту для лечения заболевания является достаточным для осуществления такого лечения заболевания.

Термин "антитело" используется в широком смысле для обозначения молекул с иммуноглобулиноподобным доменом и включает моноклональные, рекомбинантные, поликлональные, химерные, гуманизированные, человеческие, биспецифические и гетероконъюгатные антитела и антигенсвязывающие домены. Антитело в соответствии с настоящим изобретением активирует систему комплемента человека и/или вызывает регрессию амилоидных отложений.

Следует отметить, что ссылка на "лечение" включает неотложное лечение или профилактику, а также облегчение установленных симптомов и/или замедление прогрессирования заболевания, и может включать подавление рецидивов симптомов у пациента, не обнаруживающего симптомов заболевания.

Термин "анти-SAP" в отношении "антитела", т.е. "анти-SAP антитело", означает антитело, которое связывается с SAP человека при отсутствии связывания или незначительном связывании с любыми другими белками, включая близкородственные молекулы, такие как С-реактивный белок (CRP).

Термин "CDR" означает определяющую комплементарность область. CDR антитела в настоящей заявке означает CDR, определенную с использованием любого из хорошо известных способов нумерации CDR, включая Kabat, Chothia, AbM и контактные способы.

Под термином "циркулирующий SAP" подразумевают SAP, который присутствует в свободной форме in vivo и in vitro в плазме крови и не связан с амилоидными отложениями в тканях.

Фармацевтические композиции.

Для того чтобы использовать соединение формулы (I) в терапии, его обычно формулируют в фармацевтическую композицию в соответствии со стандартной фармацевтической практикой.

Поэтому настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, которая включает терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) и необязательно один или несколько фармацевтически приемлемых носителей и/или эксципиентов.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ получения фармацевтической композиции, при этом способ включает смешение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) и необязательно одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей и/или эксципиентов.

Настоящее изобретение также обеспечивает дозированную форму, включающую фармацевтическую композицию по настоящему изобретению.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению, которую можно получить путем смешивания соответственно при комнатной температуре и атмосферном давлении, обычно адаптирована для перорального введения и, как таковая, может быть в виде таблеток, капсул, жидких препаратов для перорального применения, порошков, гранул или таблеток для рассасывания.

В одном варианте осуществления представлена фармацевтическая композиция по настоящему изобретению для перорального введения.

Таблетки и капсулы для перорального введения могут быть в единичной дозированной форме и могут содержать традиционные эксципиенты, такие как связующие вещества (например, прежелатизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлоза), наполнители (например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза или гидрофосфат кальция), смазочные вещества для таблетирования (например, стеарат магния, тальк или кремнезем), разрыхлители (например, картофельный крахмал или натрия крахмалгликолят) и приемлемые смачивающие агенты (например, лаурилсульфат натрия). Таблетки покрывают оболочкой в соответствии со способами, хорошо известными в обычной фармацевтической практике.

Жидкие препараты для перорального применения могут быть в форме, например, масляной суспензии, неводных растворов, эмульсий, сиропов или эликсиров или могут быть в форме сухого продукта для разведения подходящим водным или неводным растворителем непосредственно перед введением. Такие жидкие препараты могут содержать традиционные добавки, такие как суспендирующие агенты (например, сорбитовый сироп, производные целлюлозы или гидрогенизированные пищевые жиры), эмульгирующие агенты (например, лецитин или гуммиарабик), неводные растворители, которые могут включать пищевые масла (например, миндальное масло, маслянистые сложные эфиры, этиловый спирт или фракционированные растительные масла), консерванты (например, метил или пропил-пара-гидроксибензоаты или сорбиновая кислота) и при желании традиционные ароматизаторы или красители, буферные соли и подсластители по мере необходимости. Препараты для перорального введения можно надлежащим обра-

зом сформулировать для обеспечения контролируемого высвобождения активного соединения.

В другом варианте осуществления дозированная форма представляет собой таблетку или капсулу.

Композиция может содержать от 0,1 до 99% по массе, предпочтительно от 10 до 60% по массе активного вещества, в зависимости от способа введения. Доза соединения, используемого в лечении вышеуказанных заболеваний, будет меняться в обычном порядке в зависимости от серьезности расстройств, массы тела больного и других подобных факторов. Однако в качестве общего руководства, подходящие стандартные дозы могут составлять от 0,05 до 5000 мг, от 1,0 до 1000 мг или от 100 до 600 мг, например 100, 200 или 300 мг, и такие стандартные дозы можно вводить более одного раза в сутки, например два или три раза в сутки. Такая терапия может продолжаться несколько дней, недель, месяцев или лет.

Настоящее изобретение также обеспечивает соединение формулы (I) или фармацевтическую композицию, описанные в настоящей заявке, для применения в терапии.

Соединение формулы (I) поэтому используют для лечения заболеваний, в которых деплеция SAP может быть благоприятной.

Настоящее изобретение дополнительно обеспечивает соединение формулы (I) или фармацевтическую композицию, описанные в настоящей заявке, для применения в деплеции SAP.

В еще одном аспекте представлен способ лечения заболевания или расстройства у субъекта, в котором деплеция SAP может быть благоприятной, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).

В еще одном аспекте представлен способ лечения заболевания или расстройства у субъекта, в котором деплеция SAP может быть благоприятной, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке.

Настоящее изобретение дополнительно обеспечивает способ деплеции SAP у субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).

Настоящее изобретение дополнительно обеспечивает способ деплеции SAP у субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке.

Многие формы трансмиссивной губчатой энцефалопатии (прионные заболевания) связаны с амилоидными отложениями в головном мозге, и настоящее изобретение поэтому относится ко всем этим заболеваниям и расстройствам, включая вариантную болезнь Крейцфельда-Якоба у людей, болезнь Крейцфельда-Якоба как таковую, куру и другие различные формы прионных заболеваний человека, а также губчатую энцефалопатию крупного рогатого скота (коровье бешенство), хроническую изнуряющую болезнь оленей и лосей и трансмиссивную энцефалопатию норок.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения заболевания или расстройства у субъекта, где заболевание или расстройство выбраны из группы, включающей амилоидоз, болезнь Альцгеймера, сахарный диабет 2 типа, остеоартрит, бактериальные инфекции, инвазивный кандидоз, трансмиссивную губчатую энцефалопатию, вариантную болезнь Крейцфельда-Якоба у людей, болезнь Крейцфельда-Якоба, куру, другие прионные заболевания людей, губчатую энцефалопатию крупного рогатого скота, хроническую изнуряющую болезнь оленей и лосей и трансмиссивную энцефалопатию норок, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).

Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения заболевания или расстройства у субъекта, где заболевание или расстройство выбрано из группы, включающей амилоидоз, болезнь Альцгеймера, сахарный диабет 2 типа, остеоартрит, бактериальные инфекции, инвазивный кандидоз, трансмиссивную губчатую энцефалопатию, вариантную болезнь Крейцфельда-Якоба у людей, болезнь Крейцфельда-Якоба, куру, другие прионные заболевания людей, губчатую энцефалопатию крупного рогатого скота, хроническую изнуряющую болезнь оленей и лосей и трансмиссивную энцефалопатию норок, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения заболевания или расстройства у субъекта, где заболевание или расстройство выбрано из группы, включающей амилоидоз, болезнь Альцгеймера, сахарный диабет 2 типа и остеоартрит, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).

Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения заболевания или расстройства у субъекта, где заболевание или расстройство выбрано из группы, включающей амилоидоз, болезнь Альцгеймера, сахарный диабет 2 типа и остеоартрит, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения заболевания или расстройства у субъекта, где заболевание или расстройство выбрано из группы, включающей болезнь Альцгеймера, сахарный диабет 2 типа и остеоартрит, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).

Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения заболевания или расстройства у субъекта, где заболевание или расстройство выбрано из группы, включающей болезнь Альцгеймера, сахар-

ный диабет 2 типа и остеоартрит, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения заболевания или расстройства у субъекта, где заболевание или расстройство представляет собой амилоидоз, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).

Настоящее изобретение также обеспечивает способ повышения эффективности человеческих ДНК-вакцин, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).

Настоящее изобретение также обеспечивает способ повышения эффективности человеческих ДНК-вакцин, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке.

Настоящее изобретение также обеспечивает применение соединения формулы (I) в комбинации с ДНК-вакциной.

Настоящее изобретение также обеспечивает соединение формулы (I) для применения в повышении эффективности человеческих ДНК-вакцин.

Настоящее изобретение также обеспечивает фармацевтическую композицию, описанную в настоящей заявке, для применения в повышении эффективности человеческих ДНК-вакцин.

Настоящее изобретение также обеспечивает применение соединения формулы (I) в повышении эффективности человеческих ДНК-вакцин.

Настоящее изобретение также обеспечивает применение фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке, в повышении эффективности человеческих ДНК-вакцин.

Настоящее изобретение также обеспечивает применение соединения формулы (I) в получении лекарственного средства для применения в повышении эффективности человеческих ДНК-вакцин.

Под термином "повышение эффективности человеческих ДНК-вакцин" подразумевают способность ДНК-вакцины индуцировать иммунозащитные иммунные ответы против иммуногенов, кодируемых человеческой ДНК-вакциной.

Субъект может представлять собой млекопитающее. Обычно субъектом является человек.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения заболевания или расстройства у субъекта, где заболевание или расстройство выбрано из группы, включающей трансмиссивную губчатую энцефалопатию, вариантную болезнь Крейцфельда-Якоба у людей, болезнь Крейцфельда-Якоба, куру, губчатую энцефалопатию крупного рогатого скота, хроническую изнуряющую болезнь оленей и лосей и трансмиссивную энцефалопатию норок, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).

Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения заболевания или расстройства у субъекта, где заболевание или расстройство выбрано из группы, включающей трансмиссивную губчатую энцефалопатию, вариантную болезнь Крейцфельда-Якоба у людей, болезнь Крейцфельда-Якоба, куру, губчатую энцефалопатию крупного рогатого скота, хроническую изнуряющую болезнь оленей и лосей и трансмиссивную энцефалопатию норок, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке.

Термин "амилоидоз" охватывает как системный амилоидоз (включая, но не ограничиваясь этим, амилоидоз AL-типа, амилоидоз AA-типа, диализный амилоидоз, ATTR (транстиретиновый) амилоидоз, наследственный системный амилоидоз), так и локальный амилоидоз (включая, но не ограничиваясь этим, церебральную амилоидную ангиопатию).

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I) или фармацевтическую композицию, описанную в настоящей заявке, для применения в лечении заболевания или расстройства, в котором деплеция SAP может быть благоприятной.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I) или фармацевтическую композицию, описанную в настоящей заявке, для применения в деплеции SAP.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I) или фармацевтическую композицию, описанную в настоящей заявке, для применения в деплеции SAP in vivo.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I) для применения в лечении заболевания или расстройства, выбранного из группы, включающей амилоидоз, болезнь Альцгеймера, сахарный диабет 2 типа и остеоартрит.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, описанную в настоящей заявке, для применения в лечении заболевания или расстройства, выбранного из группы, включающей амилоидоз, болезнь Альцгеймера, сахарный диабет 2 типа и остеоартрит.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I) для применения в лечении заболевания или расстройства, выбранного из группы, включающей болезнь Альцгеймера, сахарный диабет 2 типа и остеоартрит.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I) для применения в лечении амилоидоза.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, описанную в настоящей заявке, для применения в лечении заболевания или расстройства, выбранного из группы, включающей болезнь Альцгеймера, сахарный диабет 2 типа и остеоартрит.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, описанную в настоящей заявке, для применения в лечении амилоидоза.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I), или одной, или нескольких описанных в настоящей заявке фармацевтических композиций для лечения заболевания или расстройства, в котором деплеция SAP может быть благоприятной.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I) или одной или нескольких фармацевтических композиций, описанных в настоящей заявке, для деплеции SAP.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I) для лечения заболевания или расстройства, выбранного из группы, включающей амилоидоз, болезнь Альцгеймера, сахарный диабет 2 типа и остеоартрит.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает применение фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке, для лечения заболевания или расстройства, выбранного из группы, включающей амилоидоз, болезнь Альцгеймера, сахарный диабет 2 типа и остеоартрит.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I) для лечения заболевания или расстройства, выбранного из группы, включающей болезнь Альцгеймера, сахарный диабет 2 типа и остеоартрит.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I) для лечения амилоидоза.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает применение фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке, для лечения заболевания или расстройства, выбранного из группы, включающей болезнь Альцгеймера, сахарный диабет 2 типа и остеоартрит.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает применение фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке, для лечения амилоидоза.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I) для получения лекарственного средства для применения в лечении заболевания или расстройства, в котором деплеция SAP может быть благоприятной.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I) для получения лекарственного средства для применения в деплеции SAP.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I) для получения лекарственного средства для применения в лечении заболевания или расстройства, выбранного из группы, включающей амилоидоз, болезнь Альцгеймера, сахарный диабет 2 типа и остеоартрит.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I) для получения лекарственного средства для применения в лечении заболевания или расстройства, выбранного из группы, включающей болезнь Альцгеймера, сахарный диабет 2 типа и остеоартрит.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I) для получения лекарственного средства для применения в лечении амилоидоза.

При применении для лечения амилоидоза, соединения формулы (I) можно вводить с анти-SAP антителом.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения анти-SAP антитело связывается с А поверхностью человеческого SAP. В одном варианте осуществления настоящего изобретения анти-SAP антитело включает определяющие комплементарность области (CDRs) тяжелой цепи, присутствующие в SEQ ID NO:28, и определяющие комплементарность области легкой цепи, присутствующие в SEQ ID NO:35, в WO 11/107480. В одном варианте осуществления анти-SAP антитело включает вариабельную область тяжелой цепи из SEQ ID NO:28 и вариабельную область легкой цепи из SEQ ID NO:35 в WO 11/107480. В одном варианте осуществления настоящего изобретения анти-SAP антитело включает константную область человеческого IgG1 или человеческого IgG3. В одном варианте осуществления анти-SAP антитело состоит из тяжелой цепи SEQ ID NO:62 и легкой цепи SEQ ID NO:64 в WO 11/107480.

Поэтому в еще одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ лечения амилоидоза, который включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке, совместно с анти-SAP антителом.

В одном варианте осуществления введение соединения формулы (I) при совместном введении с анти-SAP антителом является последовательным.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) вводят первым. В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения анти-SAP антитело вводят, когда уровень циркулирующего SAP у субъекта был снижен до уровня меньше чем 2 мг/л. В одном варианте осуществления уровень циркулирующего SAP был снижен до уровня 1 мг/л или меньше. В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения уровень циркулирующего SAP был снижен до уровня 0,5 мг/л или меньше.

Уровень циркулирующего SAP измеряли с использованием коммерчески доступного набора ELISA (твердофазный иммуноферментный анализ), например HK331 Human SAP ELISA Kit от компании Hycult Biotech).

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) вводят в течение 5-8 дней или до тех пор, пока уровень циркулирующего SAP у субъекта не будет снижен до уровня меньше чем 2 мг/л, учитывается больший из двух периодов. В одном варианте осуществления уровень циркулирующего SAP у субъекта был снижен до 1 мг/л или меньше. В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения уровень циркулирующего SAP у субъекта был снижен до 0,5 мг/л или меньше. В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения введение соединения формулы (I) продолжают, пока вводят однократную дозу, составляющую 200-2000 мг (предпочтительно 250-1000 мг, более предпочтительно 250-600 мг) анти-SAP антитела, и в течение 4-6 дней после этого. Это составляет "терапевтический курс" - пациентам может потребоваться несколько курсов для достижения желаемого терапевтического эффекта. Им также, вероятно, потребуется периодическое повторение лечения. В одном варианте осуществления курс терапии повторяют по меньшей мере один раз с интервалом 3-6 недель в случае необходимости. В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения курс терапии повторяют по меньшей мере один раз с интервалом 3-6 недель с последующим применением по меньшей мере одного курса терапии через 6-12 месяцев в случае необходимости.

В еще одном аспекте представлен способ лечения заболевания или расстройства у субъекта, где деплеция SAP может быть благоприятной, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) при совместном введении с анти-SAP антителом.

В еще одном аспекте представлен способ лечения заболевания или расстройства у субъекта, где деплеция SAP может быть благоприятной, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке, при совместном введении с анти-SAP антителом.

В еще одном аспекте представлен способ деплеции SAP, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) при совместном введении с анти-SAP антителом.

В еще одном аспекте представлен способ деплеции SAP, включающий введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке, при совместном введении с анти-SAP антителом.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения заболевания или расстройства у субъекта, где заболевание или расстройство выбрано из группы, включающей амилоидоз, болезнь Альцгеймера, сахарный диабет 2 типа и остеоартрит, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) при совместном введении с анти-SAP антителом.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения заболевания или расстройства у субъекта, где заболевание или расстройство выбрано из группы, включающей амилоидоз, болезнь Альцгеймера, сахарный диабет 2 типа и остеоартрит, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке, при совместном введении с анти-SAP антителом.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I) или одну или несколько фармацевтических композиций, описанных в настоящей заявке, при совместном введении с анти-SAP антителом для применения в лечении заболевания или расстройства, в котором деплеция SAP может быть благоприятной.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I) или одну или несколько фармацевтических композиций, описанных в настоящей заявке, при совместном введении с анти-SAP антителом для применения для деплеции SAP.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I) при совместном введении с анти-SAP антителом для применения в лечении заболевания или расстройства, выбранного из группы, включающей амилоидоз, болезнь Альцгеймера, сахарный диабет 2 типа и остеоартрит.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I) при совместном введении с анти-SAP антителом для применения в лечении амилоидоза.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I) при совместном введении с анти-SAP антителом для применения в лечении системного амилоидоза.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I) при совместном введении с анти-SAP антителом для применения в лечении амилоидоза AL-типа.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I) при совместном введении с анти-SAP антителом для применения в лечении амилоидоза AA-типа.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I) при совместном введении с анти-SAP антителом для применения в лечении диализного амилоидоза.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I) при совместном введении с анти-SAP антителом для применения в лечении ATTR (транстиретинового) амилоидоза.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I) при

совместном введении с анти-SAP антителом для применения в лечении наследственного системного амилоидоза.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I) при совместном введении с анти-SAP антителом для применения в лечении локального амилоидоза.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I) при совместном введении с анти-SAP антителом для применения в лечении церебральной амилоидной ангиопатии.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, описанную в настоящей заявке, при совместном введении с анти-SAP антителом для применения в лечении заболевания или расстройства, выбранного из группы, включающей амилоидоз, болезнь Альцгеймера, сахарный диабет 2 типа и остеоартрит.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, описанную в настоящей заявке, при совместном введении с анти-SAP антителом для применения в лечении амилоидоза.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, описанную в настоящей заявке, при совместном введении с анти-SAP антителом для применения в лечении системного амилоидоза.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, описанную в настоящей заявке, при совместном введении с анти-SAP антителом для применения в лечении амилоидоза AL-типа.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, описанную в настоящей заявке, при совместном введении с анти-SAP антителом для применения в лечении амилоидоза AA-типа.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, описанную в настоящей заявке, при совместном введении с анти-SAP антителом для применения в лечении диализного амилоидоза.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, описанную в настоящей заявке, при совместном введении с анти-SAP антителом для применения в лечении ATTR (транстиретинового) амилоидоза.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, описанную в настоящей заявке, при совместном введении с анти-SAP антителом для применения в лечении наследственного системного амилоидоза.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, описанную в настоящей заявке, при совместном введении с анти-SAP антителом для применения в лечении локального амилоидоза.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, описанную в настоящей заявке, при совместном введении с анти-SAP антителом для применения в лечении церебральной амилоидной ангиопатии.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I) или фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке, при совместном введении с анти-SAP антителом для лечения заболевания или расстройства, в котором деплеция SAP может быть благоприятной.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I) или фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке, при совместном введении с анти-SAP антителом для применения для деплеции SAP.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I) при совместном введении с анти-SAP антителом для лечения заболевания или расстройства, выбранного из группы, включающей амилоидоз, болезнь Альцгеймера, сахарный диабет 2 типа и остеоартрит.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I) при совместном введении с анти-SAP антителом для лечения амилоидоза.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I) при совместном введении с анти-SAP антителом для лечения системного амилоидоза.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I) при совместном введении с анти-SAP антителом для лечения амилоидоза AL-типа.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I) при совместном введении с анти-SAP антителом для лечения амилоидоза AA-типа.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I) при совместном введении с анти-SAP антителом для лечения диализного амилоидоза.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I) при совместном введении с анти-SAP антителом для лечения ATTR (транстиретинового) амилоидоза.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает применение соединения

формулы (I) при совместном введении с анти-SAP антителом для лечения наследственного системного амилоидоза.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I) при совместном введении с анти-SAP антителом для лечения локального амилоидоза.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I) при совместном введении с анти-SAP антителом для лечения церебральной амилоидной ангиопатии.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает применение фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке, при совместном введении с анти-SAP антителом для лечения заболевания или расстройства, выбранного из группы, включающей амилоидоз, болезнь Альцгеймера, сахарный диабет 2 типа и остеоартрит.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает применение фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке, при совместном введении с анти-SAP антителом для лечения амилоидоза.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает применение фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке, при совместном введении с анти-SAP антителом для лечения системного амилоидоза.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает применение фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке, при совместном введении с анти-SAP антителом для лечения амилоидоза AL-типа.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает применение фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке, при совместном введении с анти-SAP антителом для лечения амилоидоза AA-типа.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает применение фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке, при совместном введении с анти-SAP антителом для лечения диализного амилоидоза.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает применение фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке, при совместном введении с анти-SAP антителом для лечения ATTR (транстиретинового) амилоидоза.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает применение фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке, при совместном введении с анти-SAP антителом для лечения наследственного системного амилоидоза.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает применение фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке, при совместном введении с анти-SAP антителом для лечения локального амилоидоза.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает применение фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке, при совместном введении с анти-SAP антителом для лечения церебральной амилоидной ангиопатии.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I) и анти-SAP антитела для получения лекарственного средства для применения в лечении заболевания или расстройства, в котором деплеция SAP может быть благоприятной.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I) и анти-SAP антитела для получения лекарственного средства для использования в деплеции SAP.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I) и анти-SAP антитела для получения лекарственного средства для использования в лечении заболевания или расстройства, выбранного из группы, включающей амилоидоз, болезнь Альцгеймера, сахарный диабет 2 типа и остеоартрит.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I) и анти-SAP антитела для получения лекарственного средства для использования в лечении амилоидоза.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I) и анти-SAP антитела для получения лекарственного средства для использования в лечении системного амилоидоза.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I) и анти-SAP антитела для получения лекарственного средства для использования в лечении амилоидоза AL-типа.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I) и анти-SAP антитела для получения лекарственного средства для использования в лечении амилоидоза AA-типа.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I) и анти-SAP антитела для получения лекарственного средства для использования в лечении диализного амилоидоза.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I) и анти-SAP антитела для получения лекарственного средства для использования в лечении

ATTR (транстиретинового) амилоидоза.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I) и анти-SAP антитела для получения лекарственного средства для использования в лечении наследственного системного амилоидоза.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I) и анти-SAP антитела для получения лекарственного средства для использования в лечении локального амилоидоза.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I) и анти-SAP антитела для получения лекарственного средства для использования в лечении церебральной амилоидной ангиопатии.

В одном варианте осуществления заболевание или расстройство представляет собой амилоидоз.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения заболевание или расстройство представляет собой системный амилоидоз.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения заболевание или расстройство представляет собой амилоидоз AL-типа.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения заболевание или расстройство представляет собой амилоидоз AA-типа.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения заболевание или расстройство представляет собой диализный амилоидоз.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения заболевание или расстройство представляет собой ATTR (транстиретиновый) амилоидоз.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения заболевание или расстройство представляет собой наследственный системный амилоидоз.

В другом варианте осуществления заболевание или расстройство представляет собой локальный амилоидоз.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения заболевание или расстройство представляет собой церебральную амилоидную ангиопатию.

В одном варианте осуществления заболевание или расстройство представляет собой болезнь Альцгеймера.

В одном варианте осуществления заболевание или расстройство представляет собой сахарный диабет 2 типа.

В одном варианте осуществления заболевание или расстройство представляет собой остеоартрит.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивается изделие или "включающий отдельные части набор", содержащий одну или несколько унифицированных доз анти-SAP антитела и одну или несколько унифицированных доз соединения формулы (I), полезный для лечения амилоидоза.

В одном варианте осуществления набор включает однократную дозу анти-SAP антитела и одну или несколько унифицированных доз соединения формулы (I).

Набор составлен подходящим образом для раздельного или последовательного введения одной или нескольких однократных доз соединения формулы (I) и унифицированной дозы анти-SAP антитела.

В одном варианте осуществления набор включает контейнер, включающий одну или несколько унифицированных доз соединения формулы (I) или фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке, и унифицированную дозу анти-SAP антитела.

В другом варианте осуществления набор включает первый контейнер, включающий одну или несколько унифицированных доз соединения формулы (I) или фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке, и второй контейнер, включающий унифицированную дозу анти-SAP антитела.

Набор может дополнительно включать инструкции для введения одной или нескольких унифицированных доз соединения формулы (I) и унифицированной дозы анти-SAP антитела для лечения или профилактики амилоидоза.

В альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивается изделие или "включающий отдельные части набор", содержащий одну или несколько унифицированных доз соединения формулы (I) или фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке, и одну или несколько унифицированных доз ДНК-вакцины.

Подходящие контейнеры включают, например, бутыли, флаконы, шприцы и блистерные упаковки и т.д.

WO 2011/139917 раскрывает анти-транстиретин (анти-TTR) антисмысловые олигонуклеотиды, потенциально полезные в модулировании экспрессии транстиретина и в лечении, профилактике, замедлении или ослаблении транстиретинового амилоидоза.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ лечения ATTR (транстиретинового) амилоидоза, который включает

i) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке, при совместном введении с анти-SAP антите-

лом; ii) введение субъекту терапевтически эффективного количества анти-TTR антисмыслового олигонуклеотида.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения анти-TTR антисмысловой олигонуклеотид представляет собой ISIS 420915.

В одном варианте осуществления стадии i) и ii) осуществляют последовательно.

В одном варианте осуществления стадию ii) осуществляют после стадии i).

WO 2009040405 раскрывает агенты для стабилизации тетрамерной формы транстиретина, полезные для лечения или профилактики транстиретинового амилоидоза.

Поэтому в другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ лечения ATTR (транстиретинового) амилоидоза, который включает i) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке, при совместном введении с анти-SAP антителом и ii) введение субъекту терапевтически эффективного количества агента, описанного в WO 2009040405.

В одном варианте осуществления стадии i) и ii) осуществляют последовательно.

В одном варианте осуществления стадию ii) осуществляют после стадии i).

Соединение формулы (I) можно синтезировать, по существу, в соответствии со схемой реакций 1.

Соединения формулы (I) можно получить путем взаимодействия хлорметилкарбоната формулы (II) с CPHPC в присутствии растворителя (например, диоксана), основания (например, карбоната калия) и каталитических количеств TBAI (тетрабутиламмониййодида).

Хлорметилкарбонат формулы (II) можно получить путем взаимодействия хлорметилкарбонохлоридата с тетрагидро-2H-пиран-4-олом в присутствии растворителя (например, диэтилового эфира или дихлорметана) и основания (например, пиридина или диметиламинопиридина).

Хлорметилкарбонохлоридат (также известный как хлорметилхлорформиат) и тетрагидро-2H-пиран-4-ол являются коммерчески доступными (Aldrich).

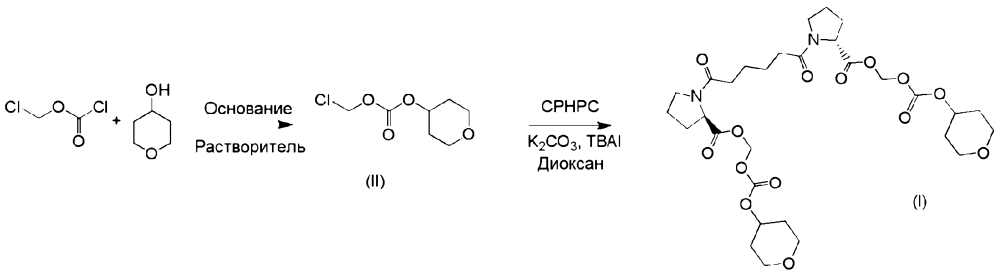


Схема реакций 1.

Альтернативно соединения формулы (I) можно синтезировать, по существу, в соответствии со схемой реакции 2, используя в качестве исходного вещества D-пролин ((R)-пирролидин-2-карбоновую кислоту).

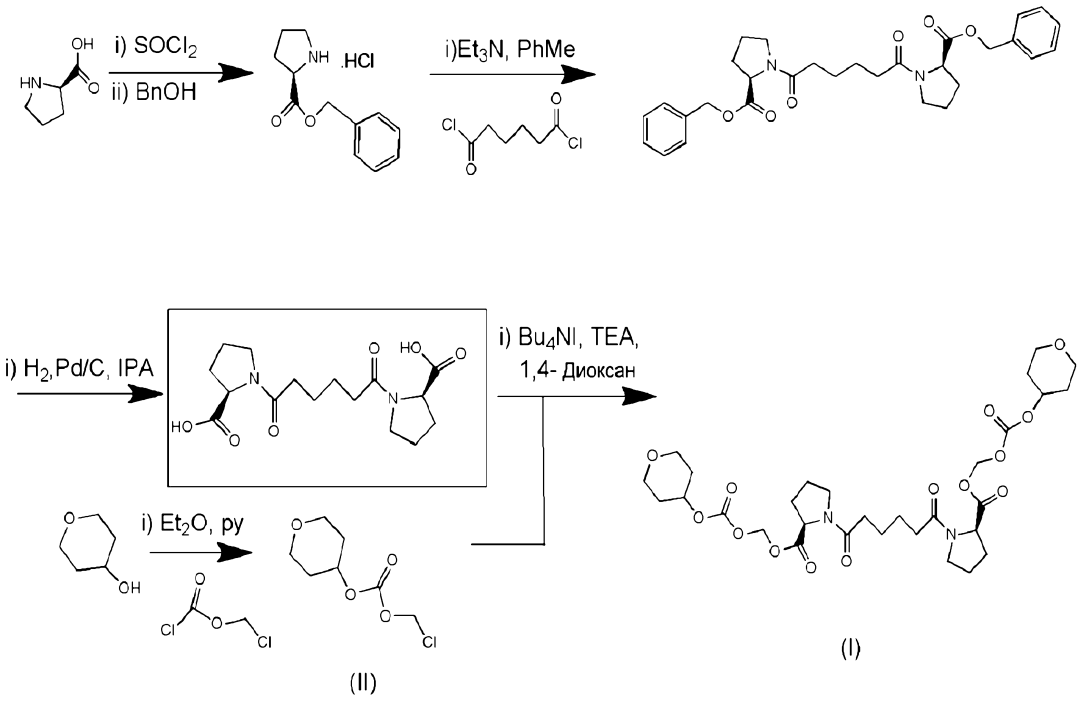


Схема реакций 2.

Соединение в рамке представляет собой CPHPC.

D-пролин является коммерчески доступным (Aldrich).

Примеры.

Следующий пример иллюстрирует настоящее изобретение. Этот пример не предназначен для ограничения объема настоящего изобретения, а скорее для обеспечения руководства для специалиста в данной области для получения и применения соединения, композиций и способов по настоящему изобретению. Несмотря на то, что описаны конкретные воплощения настоящего изобретения, специалистам в данной области будет понятно, что возможны различные изменения и модификации без отступления от сущности и объема настоящего изобретения.

Все публикации, включая, но не ограничиваясь этим, патенты и патентные заявки, процитированные в настоящем описании, включены в настоящую заявку посредством ссылки, как если бы каждая из отдельных публикаций была конкретно и индивидуально указана для включения в настоящую заявку посредством ссылки в ее полном изложении. Следующие промежуточные соединения и примеры иллюстрируют получение соединения по настоящему изобретению.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 показан XRPD спектр для соединения формулы (I).

На фиг. 2 показан физический гидролиз in vitro соединения формулы (I) в фосфатно-буферном солевом растворе при pH 6, 7, 7,5 и 8.

На фиг. 3 показана кишечная микросомальная стабильность in vitro соединения формулы (I) в микросомах человека.

На фиг. 4 показана in vitro стабильность в крови соединения формулы (I) в крови человека.

На фиг. 5 показана печеночная микросомальная стабильность in vitro соединения формулы (I) в микросомах печени человека.

Аббревиатуры.

2-MeTHF	2-метилтетрагидрофуран
водн.	водный
BnOH	бензиловый спирт
Bu_4NI	тетрабутиламмониййодид
DCM	дихлорметан/метиленхорид
DMAP	диметиламинопиридин
ESI	ионизация методом электрораспыления
EtOAc	этилацетат
Et_2O	диэтиловый эфир
ч	час
HCl	хлористый водород/хлористоводородная кислота
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
IPA	изопропиловый спирт
$^iPr_2O$	изопропиловый эфир
MeCN/CH_3CN	ацетонитрил
Min	минута
MS	масс-спектрометрия
Na_2SO_4	сульфат натрия
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
PhMe	толуол
ру	пиридин
RT	комнатная температура
TBAI	тетрабутиламмоний йодид
TEA	триэтиламин
TOF	времяпролетный
THF	тетрагидрофуран

^1H и ^{13}C ЯМР спектры регистрировали на Bruker 300 или 400 МГц. Химические сдвиги описаны в миллионных долях (единицы м.д.). Масс-спектры высокого разрешения (МСВР) регистрировали на спектрометре Micromass LCT (TOF) в сочетании с аналитической высокоэффективной жидкостной хромато-

графией (ВЭЖХ). ВЭЖХ осуществляли на колонке Waters X-Terra MS C18 (3,5 мкм 30×4,6 мм внутренний диаметр), элюируя при помощи 0,01 М раствора ацетата аммония в воде (растворитель А) и 100% ацетонитрила (растворитель В), используя следующий градиент элюирования: 0-0,5 мин 5% В, 0,5-3,75 мин 5%-100% В, 3,75-4,5 100% В, от 4,5-5 100% до 5% В, 5-5,5 5% В при скорости потока 1,3 мл/мин при 40°С. Масс-спектры (MS) регистрировали на масс-спектрометре Waters LCT с использованием режимов положительной ионизации электрораспылением [ES^+ve с получением MH^+ молекулярных ионов] или отрицательной ионизации электрораспылением [ES-ve с получением $(M-H)^-$ молекулярных ионов].

Аналитическую ВЭЖХ осуществляли на колонке XSelect XP C18 (2,5 мкм 30×4,6 мм внутренний диаметр), элюируя при помощи 0,1% раствора муравьиной кислоты в воде (растворитель А) и 0,1% раствора муравьиной кислоты в ацетонитриле (растворитель В), используя следующий градиент элюирования 0-3,2 мин: 5% - 100% В, 3,2-4,0 мин 100% В при скорости потока 1,8 мл/мин при 40°С. Масс-спектры (MS) регистрировали на масс-спектрометре Waters ZQ с использованием режимов положительной ионизации электрораспылением [ES^+ с получением MH^+ молекулярных ионов] или отрицательной ионизации электрораспылением [ES^- с получением $(M-H)^-$ молекулярных ионов].

Промежуточное соединение 1: хлорметил (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)карбонат.

К раствору тетрагидро-2Н-пиран-4-ола (40 г, 392 ммоль) в диэтиловом эфире (500 мл) добавляли пиридин (38,0 мл, 470 ммоль) и раствор охлаждали до 0°С. Хлорметилкарбонохлоридат (41,8 мл, 470 ммоль) добавляли по каплям до образования белого твердого вещества. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь промывали водой (200 мл), 0,5N раствором HCl (200 мл) и затем насыщенным раствором $NaHCO_3$ (200 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении.

Добавляли толуол и раствор концентрировали при пониженном давлении (для удаления избытка хлорметилкарбонохлоридата). Хлорметил (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)карбонат (промежуточное соединение 1) получали в виде бесцветного масла (70 г, 360 ммоль, 92% выход).

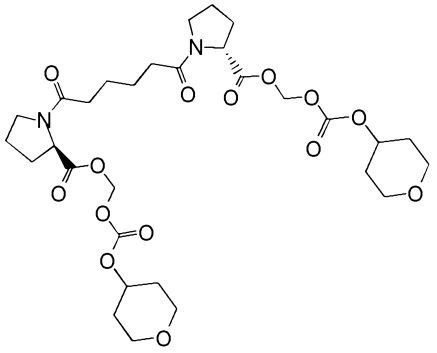
^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 5,75 (с, 2 Н), 4,92 (м, 1 Н), 3,95 (м, 2 Н), 3,56 (м, 2 Н), 2,02 (м, 2 Н), 1,80 (м, 2 Н).

Промежуточное соединение 1 (альтернативное получение): хлорметил (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)карбонат.

К раствору хлорметилкарбонохлоридата (5 г, 38,8 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли тетрагидро-2Н-пиран-4-ол (3,96 г, 38,8 ммоль) и раствор охлаждали до 0°С. Добавляли DMAP (4,97 г, 40,7 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали при помощи DCM (3×100 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Светло-желтое масло очищали при помощи хроматографии, элюируя при помощи 10% EtOAc в циклогексане. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением желаемого продукта в виде бесцветного масла (2,2 г, 11,3 ммоль, 29,2% выход).

^{1}Н ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 5,76 (с, 2 Н), 4,92 (м, 1 Н), 3,94 (м, 2 Н), 3,57 (м, 2 Н), 2,02 (м, 2 Н), 1,80 (м, 2 Н).

Пример 1. (2R,2'R)-Бис(((((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)карбонил)окси)метил) 1,1'-адипоилбис(пирролидин-2-карбоксилат):



Раствор А: карбонат калия (29,8 г, 216 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии (2R,2'R)-1,1'-адипоилбис(пирролидин-2-карбоновой кислоты) (35 г, 103 ммоль) в 1,4-диоксане (1 л) и реакционную смесь перемешивали при 80°С в течение 30 мин.

Раствор В: TBAI (7,60 г, 20,57 ммоль) добавляли к раствору хлорметил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)карбоната (42,0 г, 216 ммоль) в диоксане (50 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин.

Раствор В добавляли к раствору А. Реакционную смесь перемешивали при 80°С в течение 18 ч.

Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток переносили в EtOAc (400 мл) и промывали водным раствором $NaHCO_3$ (2×100 мл), водным раствором тиосуль-

фата натрия (50 мл) и 0,5N раствором HCl (100 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Желтое масло солюбилизировали в 2-MeTHF (100 мл) и обрабатывали при помощи ультразвука в процессе кристаллизации. Смесь оставляли выстаиваться в течение 1 ч при комнатной температуре. Осадок фильтровали и промывали смесью 2-MeTHF/iPr_2O 70/30 с получением (2R,2'R)-бис(((((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)карбонил)окси)метил) 1,1'-адипоилбис(пирролидин-2-карбоксилата) (пример 1) в виде не совсем белого порошка (42 г, 64,0 ммоль, 62,2% выход). Продукт сушили при пониженном давлении (5 мбар) и 35°C в течение 12 ч.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 5,88 (д, J=5,5 Гц, 2 H), 5,73 (д, J=5,5 Гц, 2 H), 4,87 (м, 2 H), 4,50 (м, 2 H), 3,93 (м, 4 H), 3,65 (м, 2 H), 3,55 (м, 6 H), 2,42-1,90 (м, 16 H), 1,84-1,60 (м, 8H) .

Некоторые незначительные пики наблюдали из-за присутствия ротамеров.

Перекристаллизация (2R,2'R)-бис(((((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)карбонил)окси)метил) 1,1'-адипоилбис(пирролидин-2-карбоксилата).

(2R,2'R)-бис(((((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)карбонил)окси)метил) 1,1'-адипоилбис(пирролидин-2-карбоксилат) (170 г, 259 ммоль) суспендировали в 2-MeTHF и нагревали до 90°C до полного растворения. Раствор фильтровали, пока он был горячим, и оставляли охладиться до комнатной температуры. Осадок фильтровали и промывали смесью 2-MeTHF/iPr_2O 70/30 с получением (2R,2'R)-бис(((((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)карбонил)окси)метил) 1,1'-адипоилбис(пирролидин-2-карбоксилата) (130 г, 198 ммоль, 76% выход) в виде не совсем белого твердого кристаллического вещества. Продукт сушили при пониженном давлении (5 мбар) и 35°C в течение 24 ч.

LC/MS: m/z 657 $[M+H]^+$, Rt 1,98 мин.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 5,87 (д, J=5,5 Гц, 2 H), 5,71 (д, J=5,5 Гц, 2 H), 4,86 (м, 2 H), 4,49 (м, 2 H), 3,91 (м, 4 H), 3,63 (м, 2 H), 3,54 (м, 6 H), 2,43-1,85 (м, 16 H), 1,84-1,59 (м, 8H).

Некоторые незначительные пики наблюдали из-за присутствия ротамеров.

^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$) 171,69, 170,85, 153,12, 82,26, 77,36, 77,05, 76,72, 73,94, 65,02, 58,41, 46,95, 34,11, 31,47, 29,02, 24,80, 24,17.

МСВР: m/z рассчитано для $C_{30}H_{45}N_2O_{14}$ $[M+H]^+$ 657,2870, найдено 657,2883.

Данные порошкового рентгеноструктурного анализа (XRPD) получали на порошковом дифрактометре PANalytical X'Pert Pro, модель PW3040/60, с использованием детектора X'Celerator. Условия работы были следующими: излучение Cu Kα, напряжение генератора 40 кВ, ток генератора 45 мА, исходный угол 2,0° 2θ, конечный угол 40,0° 2θ, величина шага 0,0167° 2θ, время шага 31,75 с. Образец получали путем нагрузки нескольких миллиграмм образца (соединение формулы (I)) на кремниевую пластину (пластина с нулевым фоном), получая в результате тонкий слой порошка.

XRPD спектр твердой кристаллической формы соединения формулы (I) показан на фиг. 1.

Характеристические XRPD углы и межатомные расстояния для соединения формулы (I) указаны в табл. 1. Допустимый предел погрешности составляет приблизительно ±0,1° 2θ для каждого из присвоенных пиков. Интенсивности пиков могут изменяться от образца к образцу из-за предпочтительной ориентации.

Положения пиков измеряли с использованием программы Highscore.

Таблица 1.XRPD углы дифракции и межатомные расстояния для соединения формулы (I)

Соединение формулы (I)	
2θ/°	межатомные расстояния/Å
3,6	24,4
7,2	12,3
10,8	8,2
14,4	6,2
16,1	5,5
17,1	5,2
18,0	4,9
18,5	4,8
19,8	4,5
21,7	4,1
22,9	3,9
24,3	3,7
27,1	3,3

В еще одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I) в кристалличе-

ской форме.

В еще одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I) в виде твердого кристаллического вещества, которое характеризуется XRPD спектром, являющимся, по существу, таким, как показано на фиг. 1.

В еще одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I) в виде твердого кристаллического вещества, которое характеризуется XRPD спектром, включающим пики, указанные в табл. 1.

Сравнительные соединения.

Представленные далее данные сравнивают соединение формулы (I) с (2R,2'R)-бис(1-(пивалоилокси)этил) 1,1'-адипоилбис(пирролидин-2-карбоксилатом) (сравнительное соединение).

(2R,2'R)-бис(1-(пивалоилокси)этил) 1,1'-адипоилбис(пирролидин-2-карбоксилат) (также известный как 1-(2,2-диметил-пропионилокси)-этиловый эфир (R)-1-(6-{(R)-2-[1-(2,2-диметил-пропионилокси)-этоксикарбонил]-пирролидин-1-ил}-6-оксо-гексаноил)-пирролидин-2-карбоновой кислоты) можно синтезировать в соответствии с экспериментальным протоколом, раскрытым в WO 2003/051836.

Физико-химические свойства.

Физическая форма.

Соединение формулы (I) можно получить в виде твердого кристаллического вещества. В отличие от этого, сравнительное соединение получают в виде масла (см. WO 2003/051836).

Растворимость.

Протокол для определения растворимости.

Известное количество соединения формулы (I) отвешивали в подходящий сосуд (например, флакон из прозрачного стекла с завинчивающейся крышкой) и добавляли известный объем требуемой среды (например, искусственный желудочный сок, pH 1,6[SGF], имитация кишечного сока после еды, pH 6,5 [FeSSIF], имитация кишечного сока натощак, pH 6,5 [FaSSIF], вода (очищенная вода) или буфер Бриттона-Робинсона (универсальный буферный раствор)). Соединение смачивали этой средой с использованием вихревой мешалки в течение времени от 30 с до 1 мин. Затем образец наблюдали визуально, чтобы убедиться, что нерастворенное твердое вещество все еще присутствовало. Образец переносили в низкоинтенсивный смеситель (такой, как вальцовый смеситель) и оставляли перемешиваться до наступления требуемого момента времени. В определенные моменты времени образец повторно визуально оценивали. Если все твердое вещество растворилось, то растворимость регистрировали как >x мг/мл, где x представляет собой используемую известную массу, деленную на добавленный объем. Если оставалось нерастворенное твердое вещество, то отбирали часть образца и центрифугировали для удаления оставшегося твердого вещества, оставляя чистый супернатант. Супернатант разбавляли волюмометрически подходящим растворителем для обеспечения аналитического образца подходящей концентрации для анализа. Этот разбавленный образец затем анализировали подходящим методом, таким как ВЭЖХ, против стандарта(стандартов) известной концентрации. Растворимость соединения затем можно рассчитать с использованием знаний о концентрации стандарта, относительной чувствительности (например, площади пиков) стандарта и описанного аналитического образца и разбавлении аналитического образца.

Растворимость соединения формулы (I) в различных водных средах показана ниже в табл. 2.

Таблица 2.Растворимость соединения формулы (I) в воде, FeSSIF, FaSSIF и SGF намомент времени 4 ч

Среда для испытаний	Растворимость (мг/мл) на момент времени 4 часа
SGF	5,2
FaSSIF	4,4
FeSSIF	5,0
Вода	5,5

Поэтому соединение формулы (I) является высокорастворимым в биологически релевантных средах.

Цитохром p450 и межлекарственные взаимодействия Соединение формулы (I) и сравнительное соединение оценивали в анализе цитохрома p450 (CYP 450) ниже. Результаты показаны ниже в табл. 3.

Исследование предназначено для оценки ингибирования ферментов цитохром P450 (CYP) 3A4, 2C9, 2C19, 1A2 и 2D6 из бактосом с использованием флуорогенных субстратов. Соединение (соединение формулы (I) или сравнительное соединение) растворяли в метаноле при концентрации 1,65 мМ. Дочерние растворы получали в метаноле при 660, 264, 106, 42, 17, 6,8, 2,7, 1,1 и 0,43 мкМ. NADPH кофактор получали с использованием глюкозо-6-фосфата (7,8 мг), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (6 единиц), NADP (1,7 мг) на 1 мл в 2% растворе $NaHCO_3$.

Получение субстрата осуществляли следующим образом: этиловый эфир 7-метокси-4-трифторметил кумарин-3-уксусной кислоты (FCA): 12,5 мМ в ацетонитриле,

этоксирезофурин (ER): 0,05 мМ в ацетонитриле,

4-метиламинометил-7-метоксикумарин (MMC): 2,5 мМ в метаноле,

3-бутирил-7-метоксикумарин (BMC): 2,5 мМ в DMSO,

7-бензилоксихинолин (7BQ): 2,5 мМ в ацетонитриле,

диэтоксифлюоресцеин (DEF): 0,1 мМ в ацетонитриле,

бактосомы (источник Cyprex) при концентрации 10 мг белка на мл разводили в фосфатном буфере 50 мМ, pH 7,4:

0,33 мл бактосом CYP2C9 с 23,8 мл буфера и 0,11 мл FCA,

0,33 мл бактосом CYP1A2 с 23,6 мл буфера и 0,275 мл ER,

0,33 мл бактосом CYP2D6 с 23,8 мл буфера и 0,11 мл MMC,

0,33 мл бактосом CYP2C19 с 23,8 мл буфера и 0,11 мл BMC,

0,33 мл бактосом CYP3A4H с 23,6 мл буфера и 0,275 мл 7BQ,

0,33 мл бактосом CYP3A4L с 23,6 мл буфера и 0,275 мл DEF.

Предварительная инкубация включала смешивание 5 мкл раствора соединения с 220 мкл разбавленных бактосом и нагревание при 37°C в течение 10 мин. Инкубацию начинали с добавления 25 мкл NADPH. Затем флуоресценцию метаболита субстрата считывали в аппарате SAFIRE (от фирмы Tecan) в течение 5 мин:

FCA (2C9) - возбуждение при 410 нм и эмиссия при 510 нм,

ER (1A2) - возбуждение при 530 нм и эмиссия при 590 нм,

MMC (2D6) - возбуждение при 410 нм и эмиссия при 485 нм,

BMC (2C19) - возбуждение при 410 нм и эмиссия при 465 нм,

7BQ (3A4H) - возбуждение при 410 нм и эмиссия при 530 нм,

DEF (3A4L) - возбуждение при 485 нм и эмиссия при 530 нм.

Построение графика зависимости ингибирования продукции субстрата от концентрации соединения позволило определить значения IC_{50}.

Таблица 3.Ингибирование ферментов цитохром p450 при помощи соединения формулы (I) (пример 1) и сравнительного соединения

	Соединение формулы (I)	**Сравнительное Соединение**
CYP450 фермент	IC_{50} (мкМ)	IC_{50} (мкМ)
CYP1A2	>33	>33
CYP2C19	>33	>33
CYP2C9	>33	26
CYP2D6	>33	>33
CYP3A4 (7BQ)	>33	5,5
CYP3A4 (DEF)	>33	1,1

В скрининговых исследованиях на основе флуоресценции с использованием рекомбинантного человеческого CYP 450 соединение формулы (I) и его производное в форме моноэфира не показали значительного ингибирования основных цитохромов печени человека P450s (Cyprex) : CYP3A4-DEF и 3A4-7BQ с IC_{50} >33 мкМ. Другие изоформы также не были значительно ингибированы обоими соединениями с IC_{50}>33 мкм). В противоположность этому сравнительное соединение продемонстрировало значительное ингибирование CYP3A4-DEF и CYP3A4-7BQ.

Для соединения, где системная концентрация будет низкая, только ингибирование CYP3A4 является существенным, поскольку только ингибирование в кишечнике будет релевантным (CYP3A присутствует в энтероцитах и отвечает за первое прохождение энтероцита).

Физическая стабильность.

Протокол для определения физической стабильности.

Анализ предназначен для определения физической стабильности соединения в буфере при различных уровнях pH. Соединение формулы (I) растворяли в DMSO при концентрации 1 мг/мл. Фосфатный буфер (PBS) получали смешиванием растворов K_2HPO_4 50 мМ и KH_2PO_4 50 мМ с получением 4 буферов при pH 6,0, 7,0, 7,5, 8,0.

Исследования стабильности осуществляли при комнатной температуре и начинали путем добавления 8 мкл раствора DMSO к 792 мкл PBS 50 мМ при pH 6,0, 7,0, 7,5 или 8,0 (1% DMSO). 75 мкл смеси отбирали в точках времени 0, 1, 2, 4 и 24 ч и добавляли 225 мкл ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт.

Пробу объемом 2 мкл впрыскивали в систему жидкостной хроматографии и элюировали с использованием колонки Ascentis C18 (50×2,1 мм внутренний диаметр, 2,7 мкм) и 0,1% раствора муравьиной ки-

слоты в воде (A) и 0,1% раствора муравьиной кислоты в ацетонитриле (B), используя следующий 2 мин градиент элюирования: 5-95% B в течение 1,2 мин, 95% B в течение 0,6 мин и 0,1 мин для повторного уравновешивания колонки при 0,5 мл/мин при 50°C.

Образцы анализировали при помощи масс-спектрометрии с источником электрораспыления и в положительном режиме и со следующими массовыми переходами:

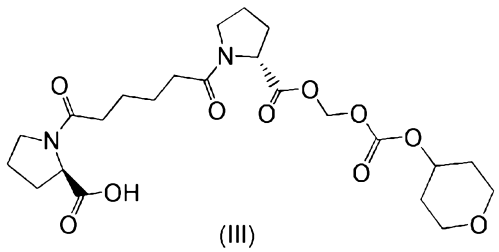
соединение формулы (I) - 657-384,

моноэфир CPHPC - 499-226,

CPHPC - 341-226.

Физический гидролиз in vitro соединения формулы (I) в фосфатно-буферном солевом растворе при pH 6, 7, 7,5 и 8 показан на фиг. 2.

Под термином "моноэфир CPHPC" подразумевают соединение (R)-1-(6-оксо-6-((R)-2-((((((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)карбонил)окси)метокси)карбонил)пирролидин-1-ил)гексаноил)пирролидин-2-карбоновая кислота формулы (III).



(III)

Гидролиз соединения формулы (I) оценивали при различных значениях pH (от pH6 до pH8), и результаты показаны на фиг. 2 выше. Соединение формулы (I), как оказалось, меньше чувствительно к гидролизу для pH ниже 7,5. Менее чем 20% соединения формулы (I) было гидролизовано через 24 ч в кислой среде (pH меньше 7,0).

Кишечный и печеночный микросомальный гидролиз.

Протокол анализа микросом кишечника и печени.

Анализ предназначен для определения стабильности соединения в микросомальной матрице. Соединение (соединение формулы (I)) растворяли в DMSO при концентрации 1 мг/мл. Дочерний раствор получали в смеси метанол/вода (50/50) при концентрации 30,3 нг/мл. Микросомы (от Xenotech) разбавляли при концентрации 0,625 мг белков на мл в фосфатном буфере 50 мМ, pH 7,4.

Предварительная инкубация включала нагревание 395 мкл микросомального раствора с 100 мкл $NaHCO_3$ (2%) при 37°C в течение 7 мин. Инкубацию начинали с добавления 5 мкл дочернего раствора. Аликвоты смеси объемом 50 мкл отбирали в

точках времени 0, 3, 6, 12 и 30 мин и гасили при помощи 150 мкл ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт.

После 10 мин центрифугирования при 4000 об/мин 2 мкл пробы впрыскивали в систему жидкостной хроматографии и элюировали с использованием колонки Ascentis C18 (50×2,1 мм внутренний диаметр, 2,7 мкм) с 0,1% раствором муравьиной кислоты в воде (A) и 0,1% раствором муравьиной кислоты в ацетонитриле (B), используя следующий 2 мин градиент элюирования: 5-95% B в течение 1,2 мин, 95% B в течение 0,6 мин и 0,1 мин для повторного уравновешивания колонки, при 0,5 мл/мин при 50°C.

Образцы анализировали при помощи масс-спектрометрии с источником электрораспыления, в положительном режиме и со следующими массовыми переходами:

соединение формулы (I) - 657-384,

моноэфир CPHPC - 499-226,

CPHPC - 341-226.

Контроли получали для вычисления процента исчезновения исходного раствора, а также появления предполагаемого метаболита, т.е. моноэфира и двухкислотной формы.

Кишечная микросомальная стабильность in vitro соединения формулы (I) в микросомах человека показана на фиг. 3. "0/5/10/30/60 мин" относится к точкам времени (в минутах), в которые из смеси отбирали пробу для анализа.

Как видно из фиг. 3, соединение формулы (I) продемонстрировало низкую скорость гидролиза в кишечных микросомах человека даже через 60 мин, и это означает, что соединение формулы (I) не будет слишком нестабильным в кишечнике и, таким образом, будет доступным для абсорбции.

Из кишечника соединение формулы (I) транспортируется через стенки кишечника и транспортируется в кровоток и печень, оба участка циркулирования SAP.

Протокол для определения гидролиза в крови.

Анализ предназначен для определения стабильности соединения в свежей крови. Соединение (соединение формулы (I)) растворяли в DMSO при концентрации 1 мг/мл. Дочерний раствор получали в DMSO при концентрации 100 мкг/мл. Свежую кровь разбавляли $^1/_2$ в изотоническом буфере при pH 7,4.

Предварительная инкубация включала нагревание 792 мкл крови при 37°C в течение 7 мин. Инку-

бацию начинали с добавления 5 мкл дочернего раствора. 50 мкл смеси отбирали в точках времени 0, 5, 15, 30 и 60 мин. 50 мкл воды добавляли в пробу и затем гасили при помощи 300 мкл ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт.

После 10 мин центрифугирования при 4000 об/мин 2 мкл пробы впрыскивали в систему жидкостной хроматографии и элюировали с использованием колонки Ascentis C18 (50×2,1 мм внутренний диаметр, 2,7 мкм) с 0,1% раствором муравьиной кислоты в воде (A) и 0,1% раствором муравьиной кислоты в ацетонитриле (B) с использованием следующего 2 мин градиента элюирования: 5-95% B в течение 1,2 мин, 95% B в течение 0,6 мин и 0,1 мин для повторного уравновешивания колонки, при 0,5 мл/мин при 50°C.

Образцы анализировали при помощи масс-спектрометрии с источником электрораспыления в положительном режиме и со следующими массовыми переходами:

соединение формулы (I) - 657-384,

моноэфир CPHPC - 499-226,

CPHPC - 341-226.

Контроли получали для вычисления процента исчезновения исходного раствора, а также появления предполагаемого метаболита, т.е. моноэфира и двухкислотной формы.

In vitro стабильность в крови соединения формулы (I) в крови человека показана на фиг. 4. "0/5/10/30/60 мин" относится к точкам времени (в минутах), в которые из смеси отбирали пробу для анализа.

In vitro печеночную микросомальную активность оценивали с использованием протокола, подробно описанного выше (протокол анализа микросом кишечника и печени).

Печеночная микросомальная стабильность in vitro соединения формулы (I) в микросомах печени человека показана на фиг. 5. "0/5/10/30/60 мин" относится к точкам времени (в минутах), в которые из смеси отбирали пробу для анализа.

В микросомах печени человека наблюдали высокую скорость гидролиза соединения формулы (I) до CPHPC (приблизительно 50% конверсии до CPHPC было достигнуто за 30 мин), подтверждая, что соединение формулы (I) способно к расщеплению до активного CPHPC после абсорбирования.

Ссылки.

1. Tennent, G.A., Lovat, L.B. and Pepys, M.B. (1995) Serum amyloid P component prevents proteolysis of the amyloid fibrils of Alzheimer's disease and systemic amyloidosis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92: 4299-4303.

2. Botto, M., Hawkins, P.N., Bickerstaff, M.C.M., Herbert, J., Bygrave, A.E., McBride, A., Hutchinson, W.L., Tennent, G.A., Walport, M.J. and Pepys, M.B. (1997) Amyloid deposition is delayed in mice with targeted deletion of the serum amyloid P component gene. Nature Med., 3: 855-859.

3. Hamazaki, H. (1995) Amyloid P component promotes aggregation of Alzheimer's b-amyloid peptide. Biochem. Biophys. Res. Commun., 211: 349-353.

4. Myers, S.L., Jones, S., Jahn, T.R., Morten, I.J., Tennent, G.A., Hewitt, E.W. and Radford, S.E. (2006) A systematic study of the effect of physiological factors on b2-microglobulin amyloid formation at neutral pH. Biochemistry, 45: 2311-2321.

5. Mold, M., Shrive, A.K. and Exley, C. (2012) Serum amyloid P component accelerates the formation and enhances the stability of amyloid fibrils in a physiologically significant under-saturated solution of amyloid-b42. Journal of Alzheimer's Disease, 29: 875-881.

6. Pepys, M.B., Herbert, J., Hutchinson, W.L., Tennent, G.A., Lachmann, H.J., Gallimore, J.R., Lovat, L.B., Bartfai, T., Alanine, A., Hertel, C, Hoffmann, T., Jakob-Roetne, R., Norcross, R.D., Kemp, J.A., Yamamura, K., Suzuki, M., Taylor, G.W., Murray, S., Thompson, D., Purvis, A., Kolstoe, S., Wood, S.P. and Hawkins, P.N. (2002) Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis. Nature, 417: 254-259.

7. Gillmore, J.D., Tennent, G.A., Hutchinson, W.L., Gallimore, J.R., Lachmann, H.J., Goodman, H.J.B., Offer, M., Millar, D.J., Petrie, A., Hawkins, P.N. and Pepys, M.B. (2010) Sustained pharmacological depletion of serum amyloid P component in patients with systemic amyloidosis. Br. J. Haematol., 148: 760-767.

8. Pepys, M.B. (2006) Amyloidosis. Annu. Rev. Med., 57: 223-241.

9. Urbanyi, Z., Lakics, V. and Erdo, S.L. (1994) Serum amyloid P component-induced cell death in primary cultures of rat cerebral cortex. Eur. J. Pharmacol., 270: 375-387.

10. Duong, T., Acton, P.J. and Johnson, R.A. (1998) The in vitro neuronal toxicity of pentraxins associated with Alzheimer's disease brain lesions. Brain Res., 813: 303-312.

11. Urbanyi, Z., Laszlo, L., Tomasi, T.B., Toth, E., Mekes, E., Sass, M. and Pazmany, T. (2003) Serum amyloid P component induces neuronal apoptosis and beta-amyloid immunoreactivity. Brain Res., 988: 69-77.

12. Urbanyi, Z., Sass, M., Laszy, J., Takacs, V., Gyertyan, I. and Pazmany, T. (2007) Serum amyloid P component induces TUNEL-positive nuclei in rat brain after intrahippocampal administration. Brain Res., 1145: 221-226.

13. Pisalyaput, K. and Tenner, A.J. (2008) Complement component Clq inhibits b-amyloid-and serum amyloid P-induced neurotoxicity via caspase- and calpain-independent mechanisms. J. Neurochem., 104: 696-707.

14. Pepys, M.B., Gallimore, J.R., Lloyd, J., Li, Z., Graham, D., Taylor, G.W., Ellmerich, S., Mangione, P.P., Tennent, G.A., Hutchinson, W.L., Millar, D.J., Bennett, G., More, J., Evans, D., Mistry, Y., Poole, S. and Hawkins, P.N. (2012) Isolation and characterization of pharmaceutical grade human pentraxins, serum amyloid P component and C-reactive protein, for clinical use. J. Immunol. Methods, 384: 92-102.

15. Duong, T., Pommier, E.C. and Scheibel, A.B. (1989) Immunodetection of the amyloid P component in Alzheimer's disease. Acta Neuropathol., 78: 429-437.

16. Kalaria, R.N., Galloway, P.G. and Perry, G. (1991) Widespread serum amyloid P immunoreactivity in cortical amyloid deposits and the neurofibrillary pathology of Alzheimer's disease and other degenerative disorders. Neuropathol. Appl. Neurobiol., 17: 189-201.

17. Kalaria, R.N., Golde, T.E., Cohen, M.L. and Younkin, S.G. (1991) Serum amyloid P component in Alzheimer's disease. Implications for dysfunction of the blood-brain barrier. Ann. N.Y. Acad. Sci., 640: 145-148.

18. Duong, T., Doucette, T., Zidenberg, N.A., Jacobs, R.W. and Scheibel, A.B. (1993) Microtubule-associated proteins tau and amyloid P component in Alzheimer's disease. Brain Res., 603: 74-86.

19. Perlmutter, L.S., Barrón, E., Myers, M., Saperia, D. and Chui, H.C. (1995) Localization of amyloid P component in human brain: vascular staining patterns and association with Alzheimer's disease lesions. J. Comp. Neurol., 352: 92-105.

20. Crawford, J.R., Bjorklund, N.L., Taglialatela, G. and Gomer, R.H. (2012) Brain serum amyloid P levels are reduced in individuals that lack dementia while having Alzheimer's disease neuropathology. Neurochem. Res., 37: 795-801.

21. Kolstoe, S.E., Ridha, B.H., Bellotti, V., Wang, N., Robinson, C.V., Crutch, S.J., Keir, G., Kukkastenvehmas, R., Gallimore, J.R., Hutchinson, W.L., Hawkins, P.N., Wood, S.P., Rossor, M.N. and Pepys, M.B. (2009) Molecular dissection of Alzheimer's disease neuropathology by depletion of serum amyloid P component. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 106: 7619-7623.

22. Hawrylycz, M.J., Lein, E.S., Guillozet-Bongaarts, A.L., Shen, E.H., Ng, L., Miller, J.A., van de Lagemaat, L.N., Smith, K.A., Ebbert, A., Riley, Z.L., Abajian, C, Beckmann, C.F., Bernard, A., Bertagnolli, D., Boe, A.F., Cartagena, P.M., Chakravarty, M.M., Chapin, M., Chong, J., Dalley, R.A., Daly, B.D., Dang, C, Datta, S., Dee, N., Dolbeare, T.A., Faber, V., Feng, D., Fowler, D.R., Goldy, J., Gregor, B.W., Haradon, Z., Haynor, D.R., Hohmann, J.G., Horvath, S., Howard, R.E., Jeromin, A., Jochim, J.M., Kinnunen, M., Lau, C, Lazarz, E.T., Lee, C, Lemon, T.A., Li, L., Li, Y., Morris, J.A., Overly, C.C., Parker, P.D., Parry, S.E., Reding, M., Royall, J.J., Schulkin, J., Sequeira, P.A., Slaughterbeck, C.R., Smith, S.C., Sodt, A.J., Sunkin, S.M., Swanson, B.E., Vawter, M.P., Williams, D., Wohnoutka, P., Zielke, H.R., Geschwind, D.H., Hof, P.R., Smith, S.M., Koch, C, Grant, S.G.N. and Jones, A.R. (2012) An anatomically comprehensive atlas of the adult human brain transcriptome. Nature, 489: 391-399.

23. Pepys, M.B. and Butler, P.J.G. (1987) Serum amyloid P component is the major calcium-dependent specific DNA binding protein of the serum. Biochem. Biophys. Res. Commun., 148: 308-313.

24. Butler, P.J.G., Tennent, G.A. and Pepys, M.B. (1990) Pentraxin- chromatin interactions: serum amyloid P component specifically displaces H1-type histones and solubilizes native long chromatin. J. Exp. Med., 172: 13-18.

25. Wang, Y., Guo, Y., Wang, X., Huang, J., Shang, J. and Sun, S. (2011) Human serum amyloid P functions as a negative regulator of the innate and adaptive immune responses to DNA vaccines. J. Immunol., 186: 2860-2870.

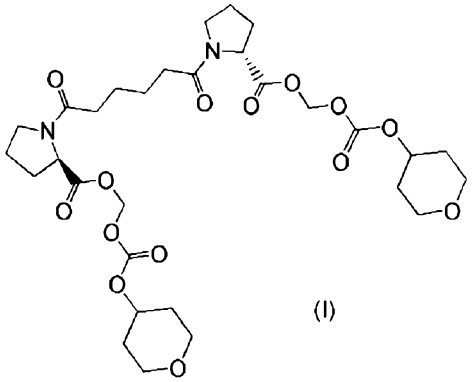
26. Wang, Y., Guo, Y., Wang, X., Huang, J., Shang, J. and Sun, S. (2011) Serum amyloid P component facilitates DNA clearance and inhibits plasmid transfection: implications for human DNA vaccine. Gene Ther.: [Epub ahead of print].

27. Noursadeghi, M., Bickerstaff, M.C.M., Gallimore, J.R., Herbert, J., Cohen, J. and Pepys, M.B. (2000) Role of serum amyloid P component in bacterial infection: protection of the host or protection of the pathogen. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 97: 14584-14589.

28. Gilchrist, K.B., Garcia, M.C., Sobonya, R., Lipke, P.N. and Klotz, S.A. (2012) New features of invasive candidiasis in humans: amyloid formation by fungi and deposition of serum amyloid P component by the host. J Infect Dis, 206 (9) : 1473-1478.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение (2R,2'R)-бис(((((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)карбонил)окси)метил) 1,1'-адипоилбис(пирролидин-2-карбоксилат) в соответствии с формулой (I)



(I)

2. Соединение по п.1 в кристаллической форме.

3. Фармацевтическая композиция для лечения заболеваний, где деплеция сывороточного амилоидного Р-компонента (SAP) может быть благоприятной, включающая терапевтически эффективное количество соединения по п.1 или 2 и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей и/или эксципиентов.

4. Фармацевтическая композиция по п.3, где композиция представляет собой пероральную композицию.

5. Набор для лечения заболеваний, где деплеция SAP может быть благоприятной, включающий одну или несколько дозированных форм анти-SAP антитела и одну или несколько дозированных форм соединения или фармацевтической композиции по любому из пп.1-4.

6. Применение соединения по п.1 или 2 в деплеции SAP.

7. Применение фармацевтической композиции по п.3 или 4 в деплеции SAP.

8. Применение соединения по п.1 или 2 в лечении заболеваний, где деплеция SAP может быть благоприятной.

9. Применение фармацевтической композиции по п.3 или 4 в лечении заболеваний, где деплеция SAP может быть благоприятной.

10. Применение соединения по п.1 или 2 и анти-SAP антитела для лечения амилоидоза.

11. Применение фармацевтической композиции по п.3 или 4 и анти-SAP антитела для лечения амилоидоза.

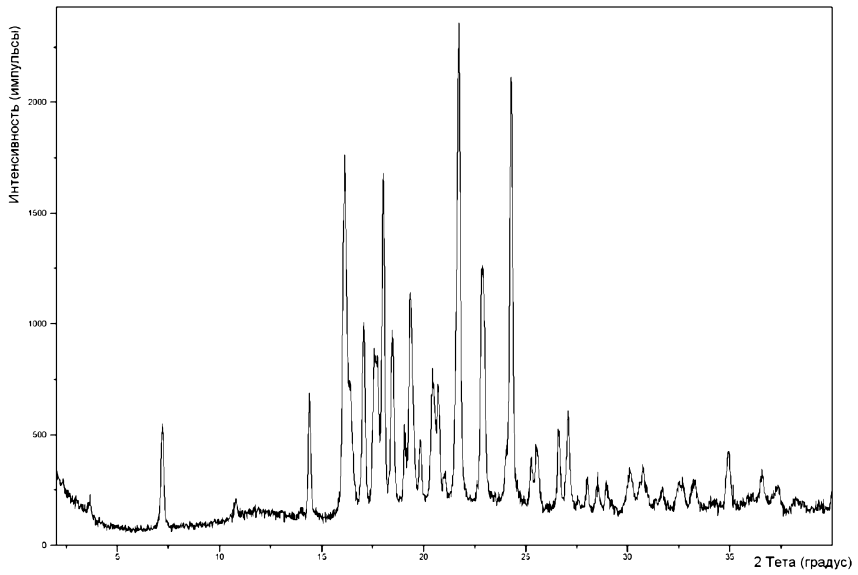
12. Способ лечения заболевания или расстройства у субъекта, где деплеция SAP может быть благоприятной, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения по п.1 или 2.

13. Способ лечения заболевания или расстройства у субъекта, где деплеция SAP может быть благоприятной, который включает введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п.3 или 4.

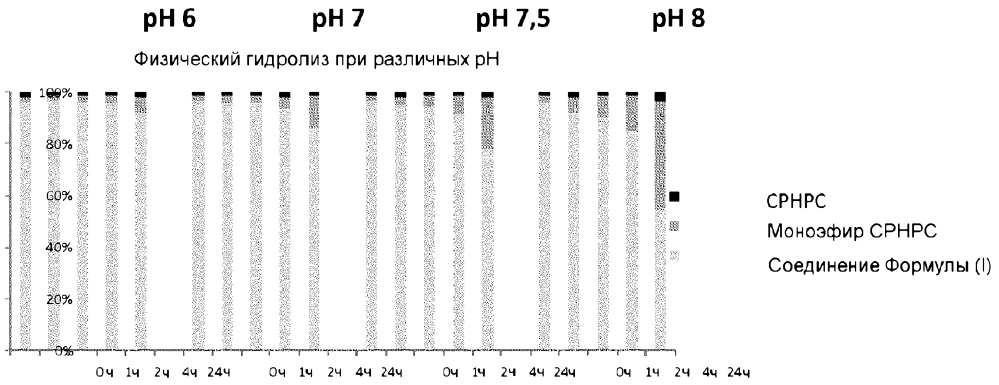
14. Способ по п.12 или 13, где заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из амилоидоза, болезни Альцгеймера, сахарного диабета 2 типа и остеоартрита.

15. Способ по любому из пп.12-14, где заболевание или расстройство представляет собой амилоидоз.

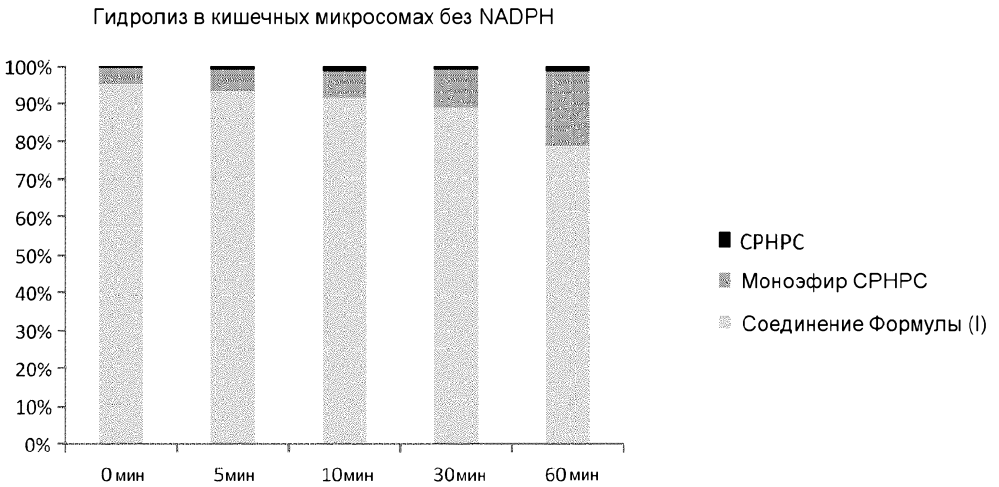
16. Способ по любому из пп.12-15, где заболевание или расстройство представляет собой системный амилоидоз.



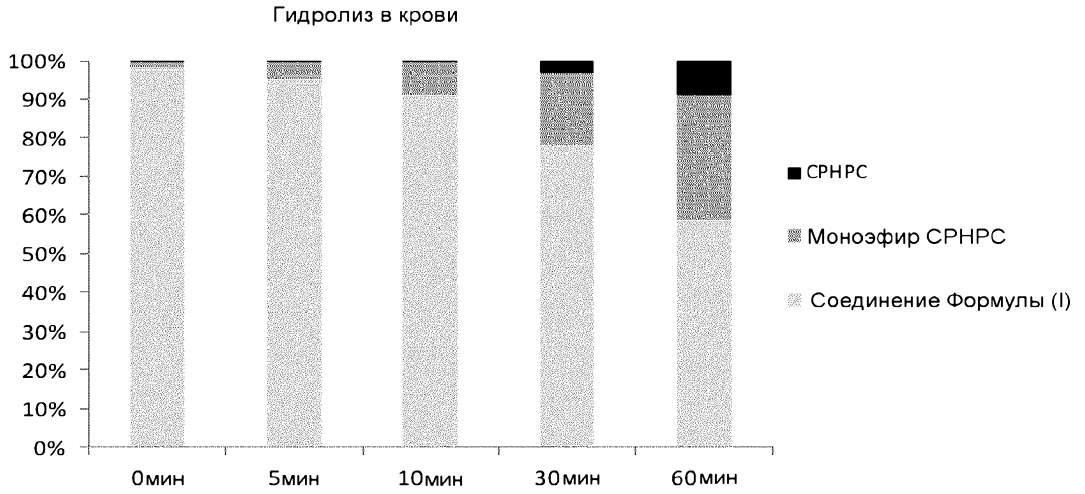
Фиг. 1. XRPD спектр для соединения формулы (I).



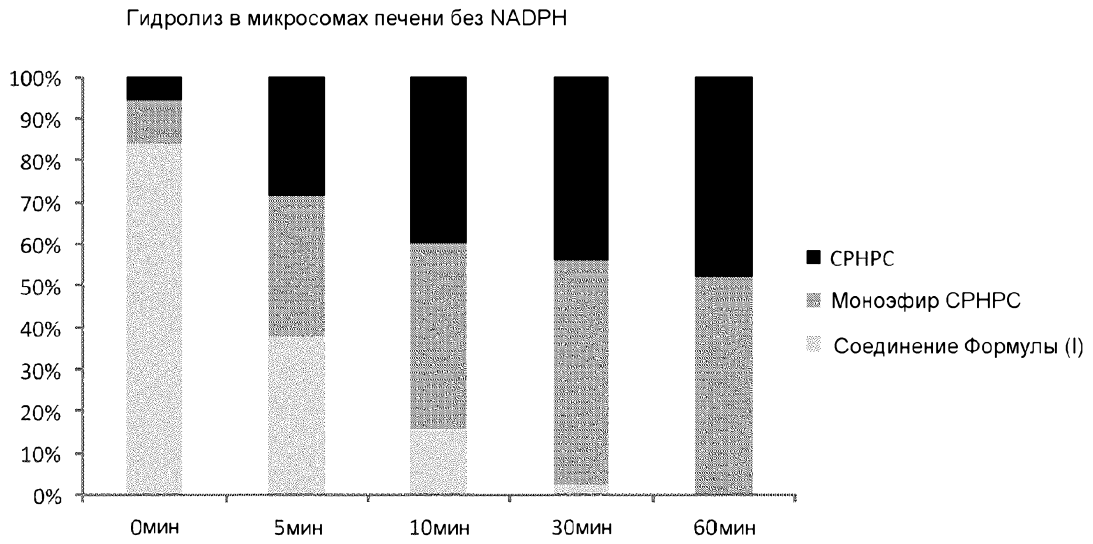
Фиг. 2. Физический гидролиз in vitro соединения формулы (I) в фосфатно-буферном солевом растворе при pH 6, 7, 7,5 и 8.



Фиг. 3. Кишечная микросомальная стабильность in vitro соединения формулы (I) в микросомах человека. "0/5/10/30/60 мин" относится к точкам времени (в минутах), в которые из смеси отбирали пробу для анализа.



Фиг. 4. In vitro стабильность в крови соединения формулы (I) в крови человека. "0/5/10/30/60 мин" относится к точкам времени (в минутах), в которые из смеси отбирали пробу для анализа.



Фиг. 5. Печеночная микросомальная стабильность in vitro соединения формулы (I) в микросомах печени человека. "0/5/10/30/60 мин" относится к точкам времени (в минутах), в которые из смеси отбирали пробу для анализа.