



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0713985-3 A2**

(22) Data de Depósito: 25/06/2007
(43) Data da Publicação: 21/11/2012
(RPI 2185)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/137
A61P 37/06
A61K 31/397

(54) **Título:** COMPOSTOS ORGÂNICOS

(30) **Prioridade Unionista:** 27/06/2006 GB 0612721.1

(73) **Titular(es):** Novartis Ag

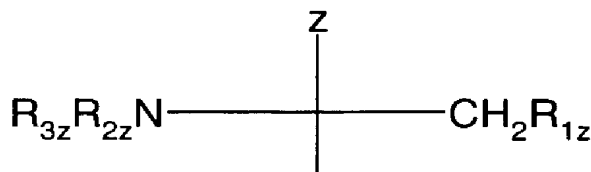
(72) **Inventor(es):** Christian Schnell, Peter C. Hiestand

(74) **Procurador(es):** Dannemann ,Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2007005597 de
25/06/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/000419de
03/01/2008

(57) **Resumo:** COMPOSTOS ORGÂNICOS. A presente invenção refere-se ao uso de um modulador de receptor S1P tal como derivados 2-amino-propano-1,3-diol 2-substituído ou de 2-amino-propanol, por exemplo, um composto compreendendo um grupo da fórmula X, para o tratamento ou prevenção de neo-angiogênese associada a uma doença de desmielinação, por exemplo, esclerose múltipla.

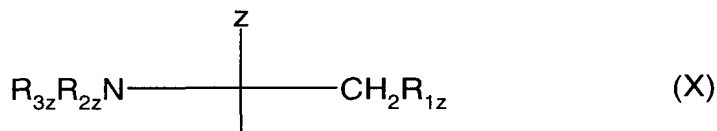


Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS ORGÂNICOS**".

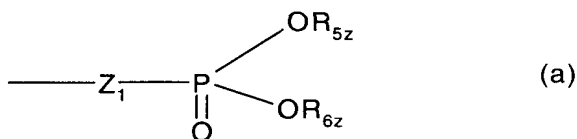
A presente invenção refere-se ao uso de um modulador de receptor S1P no tratamento ou prevenção de neo-angiogênese associada a uma doença de desmielinização, por exemplo, esclerose múltipla.

Os moduladores de receptor S1 P são tipicamente análogos de esfingosina, tais como derivados de 2-amino-propano-1,3-diol 2-substituído ou 2-amino-propanol, por exemplo, um composto compreendendo um grupo da fórmula X .

O fosfato de esfingosina-1 (posteriormente "S1P") é um lipídeo de soro natural. Atualmente, existem oito receptores de S1P conhecidos, isto é, S1P1 a S1P8. Os moduladores de receptor de S1 P são tipicamente análogos de esfingosina tais como derivados de 2-substituído 2-amino-propano-1,3-diol ou 2-amino-propanol, por exemplo um composto compreendendo um grupo da fórmula X



em que Z é H, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, fenila, fenila substituída por OH, C₁₋₆ alquila substituída por 1 a 3 substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, C₃₋₈ cicloalquila, fenila e fenila substituída por OH, ou CH₂-R_{4z} em que R_{4z} é OH, acilóxi ou um resíduo da fórmula (a)



em que Z₁ é uma ligação direta ou O, preferivelmente O; cada um de R_{5z} e R_{6z}, independentemente, é H, ou C₁₋₄ alquila opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 átomos de halogênio; R_{1z} é OH, acilóxi ou um resíduo da fórmula (a); e cada um de R_{2z} e R_{3z} independentemente, é H, C₁₋₄ alquila ou acila.

O grupo da fórmula X é um grupo funcional ligado como um grupo terminal a uma porção que pode ser hidrofílica ou lipofílica e compreende

um ou mais resíduos alifáticos, alicíclicos, aromáticos e/ou heterocíclicos, na medida em que a molécula resultante em que pelo menos um de Z e R_{1z} seja ou compreenda um resíduo da fórmula (a), sinaliza como um agonista em um ou mais receptores de esfingosina-1-fosfato.

5 Os moduladores de receptor de S1P são compostos que sinalizam como agonistas em um ou mais receptores de esfingosina-1 fosfato, por exemplo, S1P1 a S1P8. A ligação de agonista a um receptor de S1P pode, por exemplo, resultar na dissociação de proteínas G heterotriméricas intracelulares em G α -GTP e G $\beta\gamma$ -GTP, e/ou fosforilação aumentada do receptor ocupado por agonista e ativação das trilhas/cinases de sinalização a jusante.

A afinidade de ligação dos moduladores do receptor S1P para os receptores S1P humano individual pode ser determinada no seguinte ensaio:

As atividades do modulador do receptor S1P dos compostos são testadas sobre os receptores S1P humano S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄ e S1P₅. A ativação do receptor funcional é avaliada por ligação de GTP [γ -³⁵S] induzida por composto de quantificação à proteína de membrana preparada de CHO transfectado ou células RH7777 estavelmente expressando o receptor S1P humano apropriado. A tecnologia de ensaio empregada é SPA (ensaio com base na proximidade de cintilação). Resumidamente, os compostos dissolvidos de DMSO são serialmente diluídos e adicionados ao receptor S1P imobilizado de conta de SPA (Amersham-Pharmacia) expressando proteína de membrana (10-20 Mg/cavidade) na presença de 50 mM de Hepes, 100 mM de NaCl, 10 mM de MgCl₂, 10 μ M de GDP, 0,1% de BSA livre de gordura e 0,2 nM de GTP [γ -³⁵S] (1200 Ci/mmol). Após a incubação em placas microtítulo de 96 cavidades em temperatura ambiente durante 120 minutos, GTP [γ -³⁵S] não-ligado é separado por uma etapa de centrifugação. A luminescência das contas de SPA ativada por GTP [γ -³⁵S] ligado à membrana é quantificada com uma leitora de placa TOPcount (Packard). EC₅₀s são calculados empregando-se software de ajuste de curva padrão. Neste ensaio, os moduladores de receptor S1P preferivelmente possuem uma afinidade de ligação para o receptor S1P de <50 nM.

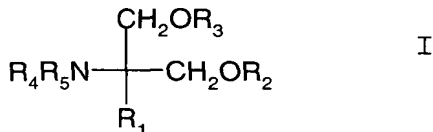
Os moduladores do receptor S1P preferidos são por exemplo, compostos que além de suas propriedades de ligação de S1P também possuem propriedades residentes de linfócito aceleradas, por exemplo, os compostos que eliciam uma linfopenia resultante de uma redistribuição, preferi-
 5 velmente reversível, de linfócitos de circulação para o tecido linfático secundário, sem evocar uma imunossupressão generalizada. Células naïve são seqüestradas; células-T CD4 e CD8 e células-B do sangue são estimuladas para migrarem em linfonodos (LN) e emplastos de Peyer (PP).

A propriedade residente de linfócito pode ser avaliada no seguinte ensaio de depleção de linfócito do sangue:
 10

Um modulador de receptor S1P ou o veículo é administrado oralmente por gavagem aos ratos. Sangue da cauda para monitoração hematológica é obtido no dia-1 para fornecer os valores individuais de referência, e em 2, 6, 24, 48 e 72 horas após a aplicação. Neste ensaio, o modulador ou
 15 agonista de receptor S1P esgota os linfócitos de sangue periféricos, por exemplo, em 50%, quando administrado em uma dose de por exemplo, < 20 mg/kg.

Exemplos de moduladores de receptor S1P apropriados são, por exemplo:

- Compostos como descrito em EP627406A1, por exemplo, um
 20 composto da fórmula I



em que R₁ é uma cadeia reta ou ramificada (C₁₂₋₂₂)

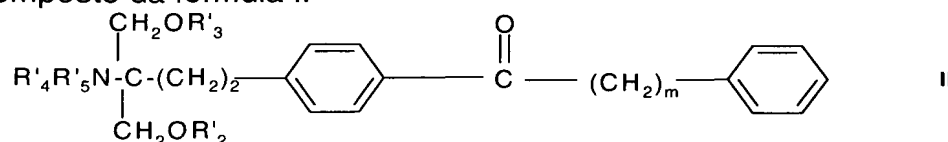
- que pode ter na cadeia uma ligação ou um heteroátomo selecionado de uma ligação dupla, uma ligação tripla, O, S, NR₆, em que R₆ é H,
 25 C₁₋₄ alquila, aril-C₁₋₄ alquila, acila ou (C₁₋₄ alcóxi)carbonila, e carbonila, e/ou

- que pode ter como um substituinte C₁₋₄alcóxi, C₂₋₄ alquenilóxi, C₂₋₄ alquinilóxi, aril C₁₋₄alquil-óxi, acila, C₁₋₄ alquilamino, C₁₋₄ alquiltio, acilamino, (C₁₋₄alcóxi)carbonila, (C₁₋₄alcóxi)-carbonilamino, acilóxi, (C₁₋₄ alquil)carbamoila, nitro, halogênio, amino, hidroxiiimino, hidróxi ou carbóxi; ou

30 R₁ é

- fenil alquila em que alquila é uma cadeia de (C₆₋₂₀)carbono reta ou ramificada; ou
- fenil alquila em que alquila é uma cadeia de (C₁₋₃₀)carbono reta ou ramificada em que a referida fenil alquila é substituída por
 - 5 uma cadeia de (C₆₋₂₀)carbono reta ou ramificada opcionalmente substituída por halogênio,
 - uma cadeia de (C₆₋₂₀)alcóxi reta ou ramificada opcionalmente substituída por halogênio,
 - (C₆₋₂₀) alquenilóxi reto ou ramificado,
 - 10 - fenil-C₁₋₁₄alcóxi, halofenil-C₁₋₄alcóxi, fenil-C₁₋₁₄alcóxi-C₁₋₁₄ alquila, fenóxi-C₁₋₄alcóxi ou fenóxi-C₁₋₄ alquila,
 - cicloalquil alquila substituída por C₆₋₂₀ alquila,
 - heteroaril alquila substituída por C₆₋₂₀ alquila,
 - C₆₋₂₀ alquila heterocíclica ou
 - 15 - alquila heterocíclica substituída por C₂₋₂₀ alquila, e em que a porção alquila pode ter
 - na cadeia de carbono, uma ligação ou um heteroátomo selecionado de uma ligação dupla, uma ligação tripla, O, S, sulfinila, sulfonila, ou NR₆, em que R₆ é como acima definido, e
 - 20 - como um substituinte C₁₋₄alcóxi, C₂₋₄ alquenilóxi, C₂₋₄ alquinilóxi, arilC₁₋₄ alquilóxi, acila, C₁₋₄ alquil-amino, C₁₋₄ alquiltio, acilamino, (C₁₋₄alcóxi)carbonila, (C₁₋₄alcóxi)carbonilamino, acilóxi, (C₁₋₄ alquil)carbamoíla, nitro, halogênio, amino, hidróxi ou carbóxi e cada um de R₂, R₃, R₄ e R₅, independentemente, é H, C₁₋₄ alquila ou acila ou um sal farmacologicamente
 - 25 aceitável ou hidrato deste;
 - Os compostos são descritos em EP 1002792A1, por exemplo,

um composto da fórmula II

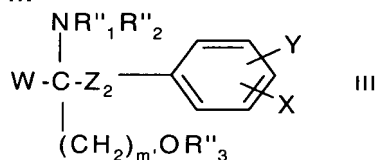


em que m é 1 a 9 e cada um de R'₂, R'₃, R'₄ e R'₅, independen-

temente, é H, C₁₋₆ alquila ou acila,

ou um sal farmacologicamente aceitável ou hidrato deste;

- Compostos como descritos em EP0778263 A1, por exemplo um composto da fórmula III



em que W é H; C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila ou C₂₋₆ alquinila; não-substituído ou por fenila substituída por OH; R''₄O(CH₂)_n; ou C₁₋₆ alquila substituída por 1 a 3 substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, C₃₋₈cicloalquila, fenila e fenila substituída por OH;

10 X é H ou alquila de cadeia reta substituída ou não-substituída tendo um número p de átomos de carbono ou alcóxi de cadeia reta substituído ou não-substituído tendo um número (p-1) de átomos de carbono, por exemplo, substituído por 1 a 3 substituintes selecionados do grupo consistindo em C₁₋₆ alquila, OH, C₁₋₆alcóxi, acilóxi, amino, C₁₋₆ alquilamino, acilamino, oxo, haloC₁₋₆ alquila, halogênio, fenila não-substituída e fenila substituída
15 por de 1 a 3 substituintes selecionados do grupo consistindo em C₁₋₆ alquila, OH, C₁₋₆alcóxi, acila, acilóxi, amino, C₁₋₆ alquilamino, acilamino, haloC₁₋₆ alquila e halogênio; Y é H, C₁₋₆ alquila, OH, C₁₋₆alcóxi, acila, acilóxi, amino, C₁₋₆ alquilamino, acilamino, haloC₁₋₆ alquila ou halogênio, Z₂ é uma ligação única ou um alquilenos de cadeia reta tendo um número ou átomos de carbono
20 de q,

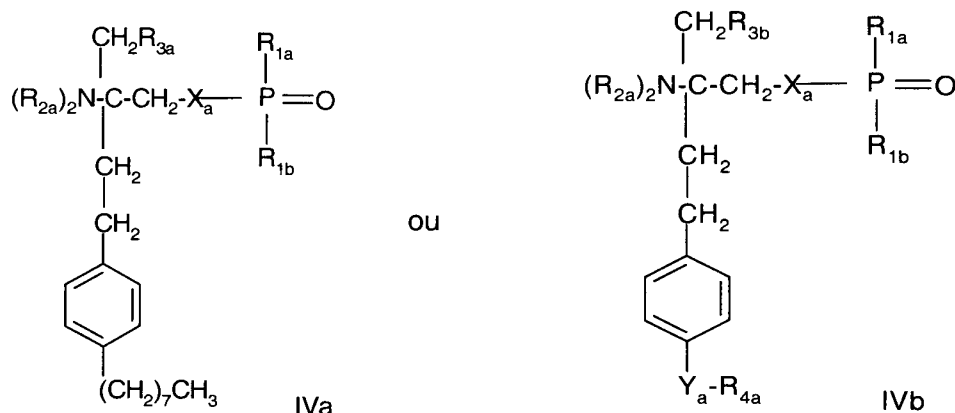
cada um de p e q, independentemente, é um número inteiro de 1 a 20, com a condição de que 6 ≤ p+q ≤ 23, m' é 1, 2 ou 3, n é 2 ou 3,

cada um de R''₁, R''₂, R''₃ e R''₄, independentemente, é H, C₁₋₄ alquila ou acila,
25

ou um sal farmacologicamente aceitável ou hidrato deste,

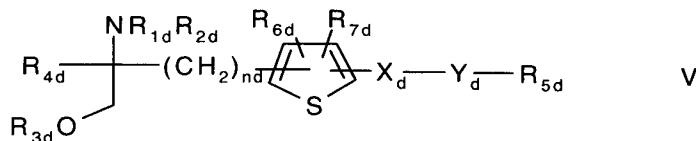
- Compostos como descritos em WO02/18395, por exemplo, um composto da fórmula IVa ou IVb

ou

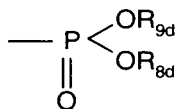


- em que X_a é O, S, NR_{1s} ou um grupo $-(\text{CH}_2)_{na}-$, grupo que é não-substituído ou substituído por de 1 a 4 halogênios; n_a é 1 ou 2, R_{1s} é H ou (C_{1-4}) alquila, alquila que é não-substituída ou substituída por halogênio;
- 5 R_{1a} é H, OH, (C_{1-4}) alquila ou $\text{O}(\text{C}_{1-4})$ alquila em que alquila é não-substituída ou substituída por de 1 a 3 halogênios; R_{1b} é H, OH ou (C_{1-4}) alquila, em que alquila é não-substituída ou substituída por halogênio; cada R_{2a} é independentemente selecionado de H ou (C_{1-4}) alquila, alquila que é não-substituída ou substituída por halogênio; R_{3a} é H, OH, halogênio ou $\text{O}(\text{C}_{1-4})$ alquila em
- 10 que a alquila é não-substituída ou substituída por halogênio; e R_{3b} é H, OH, halogênio, (C_{1-4}) alquila em que a alquila é não-substituída ou substituída por hidróxi, ou $\text{O}(\text{C}_{1-4})$ alquila em que a alquila é não-substituída ou substituída por halogênio; Y_a é $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{C}(=\text{NOH})-$, O ou S, e R_{4a} é (C_{4-14}) alquila ou (C_{4-14}) alquenila;

- 15 ou um sal farmacologicamente aceitável ou hidrato deste;
- Compostos como descritos em WO02/06268A1, por exemplo um composto da fórmula V



- em que cada um de R_{1d} e R_{2d} , independentemente, é H ou um
- 20 grupo de proteção amino;
- R_{3d} é hidrogênio, um grupo de proteção hidróxi ou um resíduo da fórmula



R_{4d} é C_{1-4} alquila;

n_d é um número inteiro de 1 a 6;

X_d é etileno, vinileno, etinileno, um grupo tendo a fórmula – D-

5 CH_2 - (em que D é carbonila, – CH(OH)-, O, S ou N), arila ou arila substituída por até três substituintes selecionados do grupo a como definido posteriormente;

Y_d é uma ligação única, C_{1-10} alquilenos, C_{1-10} alquilenos que é substituído por até três substituintes selecionados dos grupos a e b, C_{1-10}
10 alquilenos tendo O ou S no meio ou no final da cadeia de carbono, ou C_{1-10} alquilenos tendo O ou S no meio ou no final da cadeia de carbono que é substituído por até três substituintes selecionados dos grupos a e b;

R_{5d} é hidrogênio, C_{3-6} cicloalquila, arila, grupo heterocíclico, C_{3-6} cicloalquila substituída por até três substituintes selecionados dos grupos a e b,
15 e b, arila substituída por até três substituintes selecionados dos grupos a e b, ou grupo heterocíclico substituído por até três substituintes selecionados dos grupos a e b;

cada um de R_{6d} e R_{7d} , independentemente, é H ou um substituinte selecionado do grupo a;

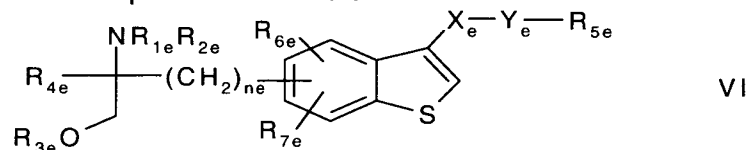
20 cada um de R_{8d} e R_{9d} , independentemente, é H ou C_{1-4} alquila opcionalmente substituída por halogênio;

<grupo a > é halogênio, alquila inferior, alquila inferior halogênio, alcóxi inferior, alquiltio inferior, carboxila, alcóxicarbonila inferior, hidróxi, acila alifática inferior, amino, alquilamino monoinferior, di- C_{1-4} alquilamino, acilamino, ciano ou nitro; e
25

<grupo b > é C_{3-6} cicloalquila, arila ou grupo heterocíclico, cada um sendo opcionalmente substituído por até três substituintes selecionados do grupo a;

com a condição de que quando R_{5d} for hidrogênio, Y_d seja uma
30 ligação única ou C_{1-10} alquilenos lineares, ou um sal farmacologicamente aceitável, éster ou hidrato deste;

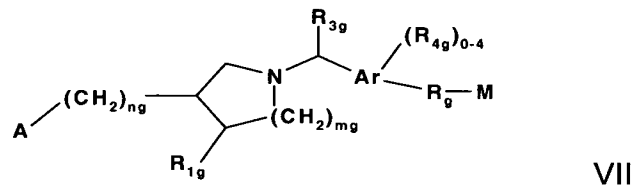
- Compostos como descritos em JP-14316985 (JP2002316985), por exemplo um composto da fórmula VI



em que $R_{1e}, R_{2e}, R_{3e}, R_{4e}, R_{5e}, R_{6e}, R_{7e}, n_e, X_e$ e Y_e são como descritos em JP-14316985;

ou um sal farmacologicamente aceitável, éster ou hidrato deste;

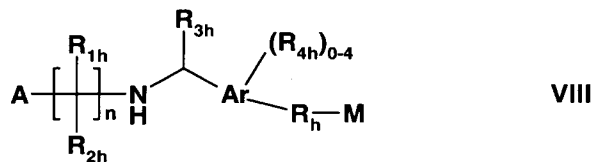
- Compostos como descritos em WO03/062252A1, por exemplo, um composto da fórmula VII



em que

Ar é fenila ou naftila; cada um de m_g e n_g independentemente é 0 ou 1; A é selecionado de COOH, PO_3H_2 , PO_2H , SO_3H , $PO(C_{1-3} \text{ alquil})OH$ e 1H-tetrazol-5-ila; cada um de R_{1g} e R_{2g} independentemente é H, halogênio, OH, COOH ou C_{1-4} alquila opcionalmente substituída por halogênio; R_{3g} é H ou C_{1-4} alquila opcionalmente substituída por halogênio ou OH; cada R_{4g} independentemente é halogênio, ou opcionalmente C_{1-4} alquila ou C_{1-3} alcóxi substituído por halogênio; e cada um de R_g e M possui uma das significâncias como indicado para B e C, respectivamente, em WO03/062252A1; ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato ou hidrato deste;

- Compostos como descritos em WO 03/062248A2, por exemplo, um composto da fórmula VIII

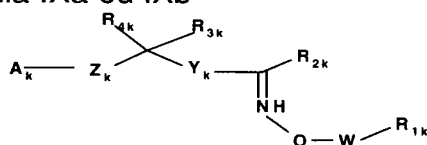


em que Ar é fenila ou naftila; n é 2, 3 ou 4; A é COOH, 1H-tetrazol-5-ila, PO_3H_2 , PO_2H_2 , $-SO_3H$ ou $PO(R_{5h})OH$ em que R_{5h} é selecionado de C_{1-4} alquila, hidróxi C_{1-4} alquila, fenila, $-CO-C_{1-3}$ alcóxi e $-CH(OH)$ -fenila em que a referida fenila ou porção fenila é opcionalmente substituída; cada

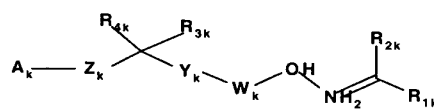
um de R_{1h} e R_{2h} independentemente é H, halogênio, OH, COOH, ou opcionalmente fenila ou C_{1-6} alquila substituída por halogênio; R_{3h} é H ou C_{1-4} alquila opcionalmente substituída por halogênio e/ou OH; cada R_{4h} independentemente é halogênio, OH, COOH, C_{1-4} alquila, $S(O)_{0,1}$ or C_{1-3} alquila, C_{1-3} alcóxi, C_{3-6} cicloalcóxi, arila ou aralcóxi, em que as porções alquila podem opcionalmente ser substituídas por 1-3 halogênios; e cada um de R_h e M possui uma das significâncias como indicado para B e C, respectivamente, em WO03/062248A2

ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato ou hidrato deste.

- Compostos como descritos em WO 04/103306A, WO 05/000833, WO 05/103309 ou WO 05/113330, por exemplo, compostos da fórmula IXa ou IXb



IXa



IXb

em que

A_k é $COOR_{5k}$, $OPO(OR_{5k})_2$, $PO(OR_{5k})_2$, SO_2OR_{5k} , $POR_{5k}OR_{5k}$ ou 1H-tetrazol-5-ila, R_{5k} sendo H ou C_{1-6} alquila;

W_k é uma ligação, C_{1-3} alquileno ou C_{2-3} alquenileno;

Y_k é C_{6-10} arila ou C_{3-9} heteroarila, opcionalmente substituída por 1 a 3 radicais selecionados de halogênio, OH, NO_2 , C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi; C_{1-6} alquila halo-substituída e C_{1-6} alcóxi halo-substituído;

Z_k é um grupo heterocíclico como indicado em WO 04/103306A, por exemplo, azetidina;

R_{1k} é C_{6-10} arila ou C_{3-9} heteroarila, opcionalmente substituída por C_{1-6} alquila, C_{6-10} arila, C_{6-10} aril C_{1-4} alquila, C_{3-9} heteroarila, C_{3-9} heteroaril C_{1-4} alquila, C_{3-8} cicloalquila, C_{3-8} cicloalquil C_{1-4} alquila, C_{3-8} heterocicloalquila ou C_{3-8} heterocicloalquil C_{1-4} alquila; em que qualquer arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila de R_{1k} pode ser substituída por de 1 a 5 grupos selecionados de halogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi e C_{1-6} alquila halo-substituída

ou C₁₋₆alcóxi;

R_{2k} é H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquila halo-substituída, C₂₋₆ alquenila ou C₂₋₆ alquinila: e cada um de R_{3k} ou R_{4k}, independentemente, é H, halogênio, OH, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆alcóxi ou C₁₋₆ alquila halo-substituída ou C₁₋₆ alcóxi;

- 5 e os derivados de N-óxido destes ou pró-fármacos destes, ou sal farmacologicamente aceitável, solvato ou hidrato deste.

- Os compostos da fórmulas I a IXb podem existir na forma de sal ou livre. Exemplos de sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos das fórmulas I a VI incluem sais com ácidos inorgânicos, tais como cloridrato, bromidrato e sulfato, sais com ácidos orgânicos, tais como sais de acetato, fumarato, maleato, benzoato, citrato, malato, metanossulfonato e benzenossulfonato ou, quando apropriado, sais com metais tais como sais de sódio, potássio, cálcio e alumínio, sais com aminas, tal como trietilamina e sais com aminoácidos dibásicos, tal como lisina. Os compostos e sais da combinação da presente invenção abrangem formas de hidrato ou solvato.
- 10
- 15

Acila como indicado acima pode ser um resíduo R_y-CO- em que R_y é C₁₋₆ alquila, C₃₋₆cicloalquila, fenila ou fenil-C₁₋₄ alquila. A não ser que de outro modo estabelecido, alquila, alcóxi, alquenila ou alquinila pode ser reta ou ramificada.

- 20 Arila pode ser fenila ou naftila, preferivelmente fenila.

- Quando nos compostos da fórmula I a cadeia de carbono como R₁ é substituída, é preferivelmente substituída por halogênio, nitro, amino, hidróxi ou carbóxi. Quando a cadeia de carbono é interrompida por um fenileno opcionalmente substituído, a cadeia de carbono é preferivelmente não-substituída. Quando a porção de fenileno é substituída, é preferivelmente substituída por halogênio, nitro, amino, metóxi, hidróxi ou carbóxi.
- 25

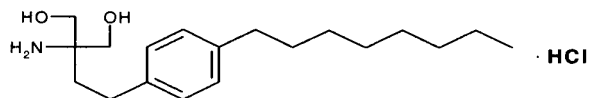
- Os compostos preferidos da fórmula I são aqueles em que R₁ é C₁₃₋₂₀ alquila, opcionalmente substituída por nitro, halogênio, amino, hidróxi ou carbóxi, e, mais preferivelmente aqueles em que R₁ é fenil alquila substituída por cadeia de C₆₋₁₄ alquila opcionalmente substituída por halogênio e a porção alquila é C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída por hidróxi. Mais preferivelmente, R₁ é fenil-C₁₋₆ alquila substituída na fenila por uma cadeia
- 30

de C₆₋₁₄ alquila reta ou ramificada, preferivelmente reta. A cadeia de C₆₋₁₄ alquila pode estar em orto, meta ou para, preferivelmente em para.

Preferivelmente, cada R₂ a R₅ é H.

Na fórmula acima V "grupo heterocíclico" representa um grupo heterocíclico de 5 a 7 membros tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados de S, O e N. Exemplos de tais grupos heterocíclicos incluem os grupos heteroarila indicados acima, e os compostos heterocíclicos correspondentes aos grupos heteroarila parcialmente ou completamente hidrogenados, por exemplo, furila, tienila, pirrolila, azepinila, pirazolila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, 1,2,3-oxadiazolila, triazolila, tetrazolila, tiadiazolila, piranila, piridila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, tetraidropiranila, morfolinila, tiomorfolinila, pirrolidinila, pirrolila, imidazolidinila, pirazolidinila, piperidinila, piperazinila, oxazolidinila, isoxazolidinila, tiazolidinila ou pirazolidinila. Grupos heterocíclicos preferidos são grupos heteroarila de 5 ou 6 membros e o grupo heterocíclico mais preferido é um grupo morfolinila, tiomorfolinila ou piperidinila.

Um composto preferido da fórmula I é 2-amino-2-tetradecil-1,3-propanodiol. Um agonista de receptor S1P particularmente preferido da fórmula I é FTY720, isto é, 2-amino-2-[2-(4-octilfenil) etil]propano-1,3-diol na forma livre ou na forma de sal farmacologicamente aceitável (referido posteriormente como o Composto A), por exemplo, o sal de cloridrato, como mostrado:



Um composto preferido da fórmula II é aquele em que cada um de R'₂ a R'₅ é H e m é 4, isto é, 2-amino-2-{2-[4-(1-oxo-5-fenilpentil)fenil]etil}propano-1,3-diol, na forma livre ou na forma de sal farmacologicamente aceitável (referido posteriormente como Composto B), por exemplo, cloridrato.

Um composto preferido da fórmula III é aquele em que W é CH₃, cada um de R''₁ a R''₃ é H, Z₂ é etileno, X é heptilóxi e Y é H, isto é 2-amino-4-(4-heptiloxifenil)-2-metil-butanol, na forma livre ou na forma de sal farmacologicamente aceitável (referido posteriormente como o Composto C), por

exemplo, o cloridrato. O enantiômero R é particularmente preferido.

Os compostos podem ser na forma fosforilada. Um composto preferido da fórmula IVa é o FTY720-fosfato (R_{2a} é H, R_{3a} é OH, X_a é O, R_{1a} e R_{1b} são OH). Um composto preferido da fórmula IVb é o composto C-fosfato (R_{2a} é H, R_{3b} é OH, X_a é O, R_{1a} e R_{1b} são OH, Y_a é O e R_{4a} é heptila).
 5 Um composto preferido da fórmula V é o Composto B-fosfato.

Um composto preferido da fórmula VI é (2R)-2-amino-4-[3-(4-cicloexiloxibutil)-benzo[b]tien-6-il]-2-metilbutan-1-ol.

Um composto preferido da fórmula IXa é por exemplo, ácido 1-
 10 {4-[1-(4-cicloexil-3-trifluorometil-benziloxiimino)-etil]-2-etil-benzil}-azetidina-3-carboxílico, ou um pró-fármaco deste.

Os moduladores ou agonistas de receptor S1P são conhecidos como tendo propriedades imunossupressoras ou propriedades antiangiogênicas no tratamento de tumores, por exemplo, como descrito em
 15 EP627406A1, WO 04/103306, WO 05/000833, WO 05/103309, WO 05/113330 ou WO 03/097028.

Esclerose múltipla (MS) é uma doença imune-mediada do sistema nervoso central com desmielinização inflamatória crônica induzindo a diminuição progressiva das funções sensoriais e motoras e incapacidade
 20 permanente. A terapia de esclerose múltipla é apenas parcialmente efetiva, e na maioria dos casos oferece um pequeno retardo na progressão da doença a despeito do tratamento antiinflamatório e imunossupressivo. Consequentemente, existe uma necessidade de agentes que são eficazes na inibição ou tratamento de doenças de desmielinização, por exemplo, esclerose
 25 múltipla ou síndrome de Guillain-Barré, incluindo a redução, alívio, estabilização ou conforto dos sintomas que afetam o organismo.

Os aspectos patológicos característicos das doenças de desmielinização incluem inflamação, desmielinização e perda axonal e de oligodendrócito. Além das lesões, pode também ter um componente vascular
 30 significativo. Uma ligação estável foi recentemente estabelecida entre inflamação crônica e a angiogênese e a neovascularização parece ter um papel significativo na progressão da doença.

Foi descoberto agora que os moduladores de receptor S1P possuem um efeito inibitório sobre a neo-angiogênese associada às doenças de desmielinação, por exemplo MS.

5 Em uma série de outras modalidades específicas ou alternativas, a presente invenção fornece:

1.1 - Método para prevenir, inibir ou tratar a neo-angiogênese associada a uma doença de desmielinação, por exemplo MS, em um indivíduo em necessidade deste, compreendendo administrar ao referido indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um modulador de receptor S1P, por exemplo um composto das fórmulas I a IXb.

1.2 - Método para aliviar ou retardar a progressão dos sintomas de uma doença de desmielinação, por exemplo esclerose múltipla ou síndrome de Guillain-Barré, em um indivíduo em necessidade deste, método no qual a neo-angiogênese associada a referida doença é prevenida ou inibida, compreendendo administrar ao referido indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um modulador de receptor S1P, por exemplo, um composto das fórmulas I a IXb.

1.3 - Método para reduzir ou prevenir ou aliviar as reincidências em uma doença de desmielinação, por exemplo esclerose múltipla ou síndrome de Guillain-Barré, em um indivíduo em necessidade deste, método no qual neo-angiogênese associada a referida doença é prevenida ou inibida, compreendendo administrar ao referido indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um modulador de receptor S1P, por exemplo, um composto das fórmulas I a IXb.

25 1.4 - Método para atrasar a progressão de uma doença de desmielinação, por exemplo esclerose múltipla ou síndrome de Guillain-Barré, em um indivíduo estando em uma fase remitente-reincidente da doença, método no qual a neo-angiogênese associada a referida doença é prevenida ou inibida, compreendendo administrar ao referido indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um modulador de receptor S1P, por exemplo, um composto das fórmulas I a XIb.

1.5 - Método como acima indicado, em que o modulador de re-

ceptor S1P é administrado intermitentemente.

Por exemplo, o modulador de receptor S1P pode ser administrado ao indivíduo todo 2º ou 3º dia ou uma vez por semana.

2. Composição farmacêutica para o uso em qualquer um dos métodos 1.1 a 1.5, compreendendo um modulador de receptor S1P, por exemplo, um composto das fórmulas I a IXb como definido acima, junto com um ou mais portadores ou diluentes farmacologicamente aceitáveis deste.

3. Modulador de receptor S1P, por exemplo, um composto da fórmula I a IXb como definido acima, para o uso em qualquer um dos métodos 1.1 a 1.5.

4. Modulador de receptor S1P, por exemplo, um composto das fórmulas I a IXb como definido acima, para uso na preparação de um medicamento para o uso em qualquer um dos métodos 1.1 a 1.5.

Os médicos geralmente categorizam pacientes tendo MS em quatro tipos de padrões de doença:

- *Remitente-reincidente* (RR-MS): ataques motores discretos, sensoriais, cerebelares ou visuais que ocorrem durante 1-2 semanas e freqüentemente resolvem durante 1-2 meses. Alguns pacientes acumulam incapacidade com cada episódio, mas permanecem estáveis entre as reincidências. Cerca de 85% dos pacientes inicialmente experimentam a forma RR de MS, porém dentro de 10 anos, cerca da metade desenvolverá a forma progressiva secundária.

- *Progressivo secundário* (SP-MS): inicialmente o RR seguido pela incapacidade aumentando gradualmente, com ou sem reincidências. As incapacidades irreversíveis maiores aparecem mais freqüentemente durante SP.

- *Progressivo Primário* (PP-MS): o curso de progressão da doença no início sem quaisquer reincidências ou remissões, afeta cerca de 15% de pacientes de MS.

- *Reincidência progressiva* (PR-MS): a doença progressiva no início com reincidências agudas claras; períodos entre reincidências caracterizadas por progressão contínua.

Conseqüentemente, o modulador de receptor S1Ps, por exemplo, um composto das fórmulas I a IXb como definido acima, pode ser útil no tratamento de um ou mais de *Remitente-reincidente* (RR-MS), *Progressivo secundário* (SP-MS), *Progressivo primário* (PP-MS) e *Reincidência progressiva* (PR-MS).

Em particular, o modulador de receptor S1Ps como descrito aqui, por exemplo, FTY720, isto é, 2-amino-2-[2-(4-octilfenil) etil]propano-1,3-dio, são úteis para tratar PP-MS.

A utilidade do modulador de receptor S1Ps, por exemplo, o modulador de receptor S1Ps compreendendo um grupo da fórmula X, na prevenção ou tratamento de neo-angiogênese associada a uma doença de desmielinação como acima especificado, pode ser demonstrada em métodos de teste em animal bem como em clínico, por exemplo, de acordo com os métodos posteriormente descritos.

15 *In vivo*: Reincidência de Encefalomielite Auto-imune Experimental (EAE)

A doença é induzida em ratos Lewis fêmeas por imunização com tecido da medula espinhal de cobaia emulsificado em adjuvante de Freund completo. Isto resulta em uma doença aguda dentro de 11 dias, seguido por uma remissão quase completa por volta do dia 16 e uma reincidência em

20 26 dias. No dia 26 os ratos são toracotomizados após terem sido profundamente anestesiados com Isoflurano (3%, 20 L / minuto) e perfundidos através do ventrículo esquerdo do coração. O ventrículo esquerdo é perfurado com uma agulha de calibre 19 a partir de um instrumento de infusão em forma de asa (SV-19BLK; Termudo, Elkton, MD), que é conectada a uma

25 seringa pressurizada hermética contendo a solução de enxágüe (NaCl a 0,9% com 250.000 U/l heparina a 35 °C). O átrio direito é perfurado para fornecer fluxo, e o perfundido é infundido sob uma pressão controlada precisa de 120 mm Hg. A perfusão é continuada durante 5 minutos (em uma taxa constante de 20 ml/minuto) seguido por uma solução de pré-fixação (2% de performaldeído em PBS a 35 °C). Finalmente, até 30 ml de resina de poliuretano (PUI-

30 I4; Vasqtec, Zürich, Suíça) é infundido na mesma razão. Após 48 horas, o cérebro carregado de resina e a medula espinhal são excisados do animal e

o tecido macio removido por maceração em 7,5% de KOH durante 24 horas a 50 °C. Os moldes são em seguida completamente limpos com e armazenados em água destilada antes de secarem por liofilização. Estes moldes vasculares são quantificados empregando-se tomografia de microcomputador.

Neste ensaio, um modulador de receptor S1P1, por exemplo, o Composto A significativamente bloqueia a neo-angiogênese associada a doença quando administrado aos animais em uma dose de 0,1 a 20 mg/kg p.o. Por exemplo, o Composto A, na forma de sal de cloridrato, bloqueia completamente a angiogênese associada a doença e completamente inibe as fases de reincidências quando administrado diariamente em uma dose de 0,3 mg/kg p.o. O mesmo efeito é obtido quando o Composto A, na forma de sal de cloridrato, é administrado p.o. em 0,3 mg/kg a cada 2º ou 3º dia ou uma vez por semana.

15 C. Exame Clínico

Investigação de benefício clínico de um agonista de receptor S1P, por exemplo, um composto da fórmula I, por exemplo o Composto A.

20 pacientes com MS remitente-reincidente receberam o referido composto em uma dosagem diária de 0,5, 1,25 ou 2,5 mg p.o. O estado clínico geral do paciente é investigado semanalmente por exame de laboratório e físico. O estado de doença e as mudanças na progressão da doença são avaliados a cada 2 meses por exame radiológico (MRI) e exame físico. Inicialmente os pacientes receberam o tratamento durante 2 a 6 meses. Depois disso, eles permaneceram em tratamento uma vez que sua doença não progrediu e o fármaco é satisfatoriamente tolerado.

25 Principais variáveis para avaliação

Segurança (eventos adversos), hematologia e bioquímica de soro padrão, imagem de ressonância magnética (MRI).

30 As dosagens diárias requeridas na prática do método da presente invenção quando um modulador de receptor S1P sozinho é empregado variará dependendo, por exemplo, do composto empregado, do hospedeiro, do método de administração e da severidade da condição a ser tratada. Uma

faixa de dosagem diária preferida é de cerca de 0,1 a 100 mg como uma dose única ou em doses divididas. As dosagens diárias adequadas para pacientes são da ordem de por exemplo 0,1 a 50 mg p.o. O modulador de receptor S1P pode ser administrado por qualquer rotina convencional, em particular enteralmente, por exemplo oralmente, por exemplo, na forma de comprimidos, cápsulas, soluções de beber, nasalmente, pulmonar (por inalação) ou parenteralmente, por exemplo na forma de suspensões ou soluções injetáveis. As formas de dosagem unitária adequadas para administração oral compreendem de aproximadamente 0,1 a 30 mg, normalmente de 0,25 a 30 mg de modulador de receptor S1P, juntamente com um ou mais portadores ou diluentes farmacologicamente aceitáveis deste. Como já mencionado, o modulador de receptor S1P, por exemplo, o Composto A pode alternativamente ser administrado intermitentemente, por exemplo, em uma dose de 0,5 a 30 mg a cada dia ou uma vez por semana.

De acordo com outra modalidade da invenção, o modulador de receptor S1P pode ser administrado como o ingrediente ativo único ou em conjunto com, por exemplo como um adjuvante a, um antagonista de receptor VEGF.

Exemplos de antagonista de receptor VEGF adequado incluem por exemplo compostos, proteínas ou anticorpos que inibem a tirosina cinase de receptora de VEGF, inibem um receptor de VEGF ou ligam-se a VEGF, e são por exemplo em particular aqueles compostos, proteínas ou anticorpos monoclonais em geral e especificamente descritos em WO 98/35958, por exemplo, 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina ou um sal farmacologicamente aceitável deste, por exemplo o succinato, em WO 00/27820, por exemplo, um derivado de amida de ácido N-aril(tio) antranílico por exemplo 2-[(4-piridil)metil]amino-N-[3-metóx-5-(trifluorometil)fenil]benzamida ou 2-[(1-óxido-4-piridil)metil]amino-N-[3-trifluorometilfenil]benzamida, ou em WO 00/09495, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819, WO 01/55114, WO 01/58899 e EP 0 769 947; aqueles como descritos por M. Prewetts e outro em Cancer Research 59 (1999) 5209-5218, por F. Yuan e outros em Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 93, pp. 14765-14770, Dezembro

de 1996, por Z. Zhu e outro em Cancer Res. 58, 1998, 3209-3214, e por J. Mordenti e outros em Toxicologic Pathology, Vol. 27, no. 1, pp 14-21, 1999; em WO 00/37502 e WO 94/10202; Angiostatin[®], descrito por M. S. O'Reilly e outros, Cell 79, 1994, 315-328; Endostatin[™], descrito por M. S. O'Reilly e outros, Cell 88, 1997, 277-285; amidas de ácido antranílico; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; ou anticorpos anti-VEGF ou anticorpos de receptor anti-VEGF, por exemplo, RhuMab.

Os derivados de 4-Piridilmetil-ftalazina são por exemplo inibidores preferidos de tirosina cinase receptora de VEGF. Tais derivados e sua preparação, formulações farmacêuticas destes e os métodos de preparar tais compostos são descritos em WO00/59509, EP02/04892, WO01/10859 e em particular, na Patente dos Estados Unidos nº 6.258.812, que são incorporados aqui por referência.

Onde o modulador de receptor S1P é administrado em conjunto com um antagonista de receptor VEGF, as dosagens do agonista de receptor de VEGF co-administrado variarão, claro, dependendo do tipo de co-fármaco empregado, por exemplo, é um esteróide ou um inibidor de calcineurina, do fármaco específico empregado, da condição sendo tratada e assim por diante. De acordo com o precedente, a presente invenção fornece ainda em um outro aspecto:

5. Método como acima definido compreendendo a co-administração, por exemplo concomitantemente ou em seqüência, de uma quantidade não-tóxica terapeuticamente eficaz de um modulador de receptor S1P e um antagonista de receptor de VEGF, por exemplo, como acima indicado.

6. Combinação farmacêutica, por exemplo, um kit compreendendo a) um primeiro agente que é um modulador de receptor S1P como descrito aqui, na forma livre ou na forma de sal farmacologicamente aceitável, e b) um antagonista de receptor de VEGF, por exemplo, como indicado acima. O kit pode compreender instruções para sua administração.

Os termos "co-administração" ou "administração combinada" ou similares como utilizados aqui são destinados abranger a administração dos

agentes terapêuticos selecionados a um único paciente, e são destinados a incluir regimes de tratamento nos quais os agentes não são necessariamente administrados pela mesma rotina de administração ou ao mesmo tempo.

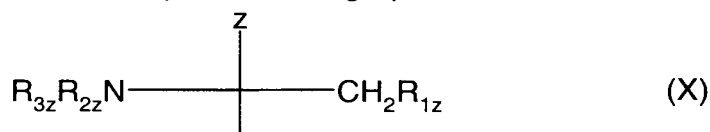
- O termo "combinação farmacêutica" como empregado aqui significa um produto que resulta da mistura ou combinação de mais do que um ingrediente ativo e inclui igualmente combinações fixas e não-fixas dos ingredientes ativos. O termo "combinação fixa" significa que os ingredientes ativos, por exemplo, um modulador de receptor S1P e um antagonista de receptor VEGF, são igualmente administrados a um paciente simultaneamente na forma de uma dosagem ou entidade única. O termo "combinação não-fixa" significa que os ingredientes ativos, por exemplo, um modulador de receptor S1P e um antagonista de receptor de VEGF, são igualmente administrados a um paciente como entidades separadas, simultaneamente, concorrentemente ou seqüencialmente sem nenhum limite de tempo específico, em que tal administração fornece níveis terapeuticamente eficazes dos 2 compostos no corpo do paciente.

REIVINDICAÇÕES

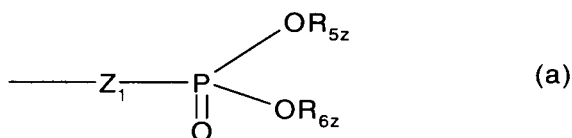
1. Uso de um modulador de receptor S1P, por exemplo, um composto das fórmulas I a IXb como definido aqui acima, na preparação de um medicamento para prevenir, inibir ou tratar neo-angiogênese associada a uma doença desmielinizante, por exemplo esclerose múltipla.

2. Uso de um modulador de receptor S1P, por exemplo um composto das fórmulas I a IXb como definido aqui acima, na preparação de um medicamento para prevenir, inibir ou tratar PP-MS.

3. Uso de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que o modulador de receptor S1P compreende um grupo da fórmula X :



em que Z é H, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, fenila, fenila substituída por OH, C₁₋₆ alquila substituída por 1 a 3 substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, C₃₋₈cicloalquila, fenila e fenila substituída por OH, ou CH₂-R_{4z} em que R_{4z} é OH, acilóxi ou um resíduo da fórmula (a)



em que Z₁ é uma ligação direta ou O, preferivelmente O; cada um de R_{5z} e R_{6z}, independentemente, é H, ou C₁₋₄ alquila opcionalmente substituída por 1, 2 ou 3 átomos de halogênio;

R_{1z} é OH, acilóxi ou um resíduo da fórmula (a); e cada um de R_{2z} e R_{3z} independentemente, é H, C₁₋₄ alquila ou acila.

4. Uso de acordo com qualquer reivindicação precedente, em que o medicamento é co-administrado, por exemplo concomitantemente ou em seqüência, com um antagonista de receptor VEGF, por exemplo como acima definido.

5. Composição farmacêutica para o uso como definido em qualquer reivindicação precedente, compreendendo um modulador de receptor S1P, por exemplo, um composto das fórmulas I a IXb como definido acima,

junto com um ou mais veículos ou diluentes farmacologicamente aceitáveis deste.

6. Combinação farmacêutica, por exemplo, um kit, compreendendo a) um primeiro agente que é um modulador de receptor S1P, por exemplo, um composto das fórmulas I a XIb como definido aqui acima, na forma livre ou na forma de sal farmacologicamente aceitável, e b) um antagonista de receptor VEGF, por exemplo, como definido acima.

7. Método para prevenir, inibir ou tratar neo-angiogênese associada a uma doença desmielinizante, por exemplo, esclerose múltipla, em um indivíduo em necessidade deste, compreendendo administrar ao referido indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um modulador de receptor S1P, por exemplo, um composto das fórmulas I a IXb como definido acima.

8. Método de prevenir, inibir ou tratar PP-MS em um indivíduo em necessidade deste, compreendendo administrar ao referido indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um modulador de receptor S1P, por exemplo um composto das fórmulas I a IXb como definido acima.

9. Método de acordo com a reivindicação 8, em que o modulador de receptor S1P é administrado intermitentemente.

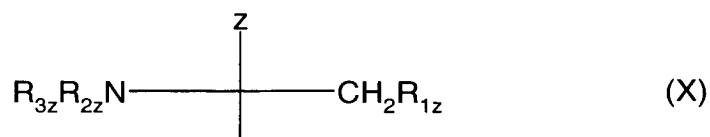
10. Método, uso, composição farmacêutica ou combinação farmacêutica de acordo com qualquer reivindicação precedente, em que o modulador de receptor S1P ou o agonista é 2-amino-2-[2-(4-octilfenil) etil]propano-1,3-diol, 2-amino-2-[4-(3-benziloxifenóxi)-2-clorofenil]etil-1,3-propano-diol, ou ácido 1-{4-[1-(4-cicloexil-3-trifluorometil-benziloxiimino)-etil]-2-etil-benzil}-azetidina-3-carboxílico, na forma livre ou na forma de sal farmacologicamente aceitável.

11. Método, uso, composição farmacêutica ou combinação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o modulador de receptor S1P é 2-amino-2-[2-(4-octilfenil) etil]propano-1,3-diol na forma livre ou na forma de sal farmacologicamente aceitável.

RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSTOS ORGÂNICOS**".

A presente invenção refere-se ao uso de um modulador de receptor S1P tal como derivados 2-amino- propano-1,3-diol 2-substituído ou de
5 2-amino-propanol, por exemplo, um composto compreendendo um grupo da fórmula X,



para o tratamento ou prevenção de neo-angiogênese associada a uma doença de desmielinação, por exemplo, esclerose múltipla.