



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2307007 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

A61K 31/397 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2015.01.05
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.08.27
(86)	Europeisk søknadsnr	09780938.8
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.07.22
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.04.13
(30)	Prioritet	2008.07.23, EP, 08161005
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH-Sveits
(72)	Oppfinner	AHMED, Syed Sohail, Via Socino 56, I-53100 Siena, IT-Italia LONDEI, Marco, 410 Pearl Street, La Jolla, California 92037, US-USA WRIGHT, Timothy, 471 Puritan Road, Swampscott, Massachusetts 01907, US-USA GERGELY, Peter, Auf der Wacht 14, CH-4104 Oberwil, CH-Sveits
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	SFINGOSIN-1-FOSFAT-RESEPTORMODULATORER OG DERES ANVENDELSE FOR Å BEHANDLE MUSKELINFLAMMASJON
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A-95/24383 WO-A-02/053159 WO-A-03/005965 WO-A-03/061567 WO-A-2004/087693 WO-A-2004/103306 WO-A-2005/000833 WO-A-2006/058316 WO-A-2008/035239 WO-A1-2010/072703 US-A1- 2005 033 055 M.H. BEERS: "The Merck Manual" 1999, MERCK RESEARCH LABORATORIES , NEW JERSEY, USA , XP002509850 See pages 434-436: polymyositis NAZARPACK-KANDLOUSY N ET AL: "Regiochemical tagging: A new tool for structural characterization of isomeric components in combinatorial mixtures" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY 20000412 US, vol. 122, no. 14, 12 April 2000 (2000-04-12), pages 3358-3366, XP002554157 ISSN: 0002-7863

SFINGOSIN-1-FOSFAT-RESEPTORMODULATORER OG DERES ANVENDELSE FOR Å BEHANDLE MUSKELINFLAMMASJON

Oppfinnelsens område

5

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører generelt spesifikke sfingosin-1-fosfat (S1 P)-reseptormodulatorer, og mer spesifikt deres anvendelse for å behandle polymyositt og dermatomyositt.

10

Bakgrunn

Polymyositt er en immunmeditert lidelse som fører til en inflammasjon av musklene. Det fører til svakhet som kan være alvorlig. Polymyositt er en kronisk sykdom med perioder med økte symptomer som kalles for flare-reaksjoner eller forverringsperioder, og minimale eller ingen symptomer, kjent som remisjoner.

15

M.H. BEERS: "The Merk Manual" 1999 referer til behandlingen av polymyositt ved anvendelse av kortikosteroider.

20

Terapien av slike muskelinflammasjonssykdommer, og særlig polymyositt, er kun delvis virkningsfull og gir i de fleste tilfellene kun en kort forsinkelse i sykdomsprogresjonen til tross for antiinflammatorisk og immunosuppressiv behandling. Følgelig finnes det et behov for midler som er virkningsfulle i inhiberingen eller behandlingen av muskelsykdommer, f.eks. polymyositt, inkludert reduksjon av, lindring av, stabilisering av eller avlastning fra symptomene som påvirker musklene.

25

Kort beskrivelse av oppfinnelsen

30

I henhold til et første aspekt av oppfinnelsen er det tilveiebrakt å anvende 1-{4-[1-(4-sykloheksyl-3-trifluormetyl-benzyl)oksyimino]-etyl]-2-etyl-benzyl}-azetidin-3-karboksytsyre (forbindelse A) og N-oksid-derivatene derav og de farmakologisk akseptable saltene, solvatene eller hydratene derav, i

fremstillingen av et medikament for forebygging, inhibering eller behandling av en inflammatorisk tilstand valgt fra polymyositt eller dermatomyositt.

5 I henhold til et andre aspekt av oppfinnelsen er det tilveiebrakt forbindelse A ifølge det første aspektet for anvendelse i forebygging, inhibering eller behandling av en inflammatorisk tilstand valgt fra polymyositt eller dermatomyositt.

10 Av interesse i oppfinnelsen er en fremgangsmåte for forebygging, inhibering eller behandling av en inflammatorisk tilstand slik som polymyositt, dermatomyositt og nerve/muskelsykdommer som f.eks. muskeldystrofi og inklusjonslegememyositt, i et individ som trenger dette, omfattende administrering av en terapeutisk virkningsfull mengde S1P-reseptormodulator ifølge det første aspektet til individet.

15 I henhold til et ytterligere aspekt ved oppfinnelsen er det tilveiebrakt en farmasøytisk sammensetning omfattende en S1P-reseptormodulator ifølge det første aspektet for anvendelse i forebygging, inhibering eller behandling av en inflammatorisk tilstand valgt fra polymyositt eller dermatomyositt, sammen med
20 én eller flere farmasøytisk akseptable fortynningsmidler eller bærestoffer for dette.

Kort beskrivelse av figurene

25 Figur 1(a) og 1(b) viser de gunstige virkningene av sammensetningen ifølge oppfinnelsen på cytokinindusert myotubeatrofi.

Figur 1(a) viser myotubediameteren etter eksponering for DMSO (kontroll); varierende konsentrasjoner av forbindelse A; og cytokin med varierende konsentrasjoner av forbindelse A.

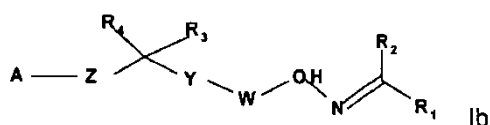
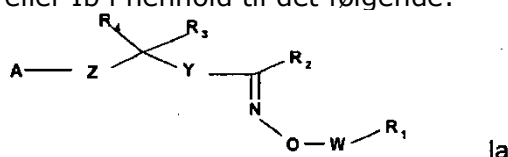
30 Figur 1(b) viser myotubediameteren som en prosentandel av kontrollmyotubediameteren (eksponert for DMSO-kontrollen) etter eksponering for varierende konsentrasjoner av forbindelse A; og cytokin med varierende konsentrasjoner av forbindelse A.

35 **Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen**

S1 P-reseptormodulatorer av, eller av interesse i oppfinnelsen er forbindelser med formel Ia eller Ib, f.eks. som omtalt i WO 04/103306A, WO 05/000833, WO 05/103309 eller WO 05/113330.

5

For eksempel kan S1 P-reseptormodulatoren være en forbindelse med formel Ia eller Ib i henhold til det følgende:



10

hvor

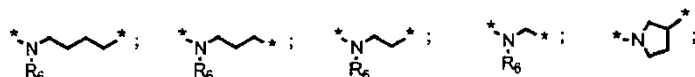
A er $-C(O)OR_5$, $-OP(O)(OR_5)_2$, $-P(O)(OR_5)_2$, $-S(O)_2OR_5$, $-P(O)(R_5)OR_5$ eller 1H-tetrazol-5-yl, R_5 er H eller C_{1-6} alkyl;

W er en binding, C_{1-3} alkylen eller C_{2-3} alkenylen;

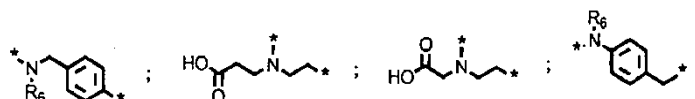
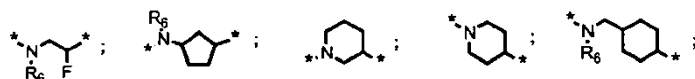
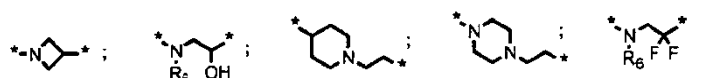
15

Y er C_6 -10aryl eller C_{2-9} heteroaryl f.eks. C_{3-9} heteroaryl, eventuelt substituert med 1 til 3 radikaler valgt fra halogen, $-OH$, $-NO_2$, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoksy; halosubstituert C_{1-6} alkyl og halosubstituert C_{1-6} alkoksy;

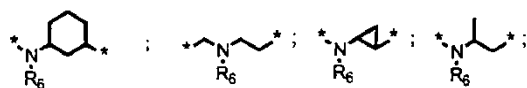
Z er valgt fra:



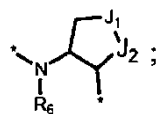
20



25



og



hvor de venstre og høyre stjernene til Z indikerer bindingspunktet mellom-
 C(R₃)(R₄)- og A med henholdsvis formel Ia eller Ib; R₆ er valgt fra hydrogen og
 C₁₋₆alkyl; og J₁ og J₂ uavhengig er metylen eller et heteroatom valgt fra S, O og
 NR₅; hvori R₅ er valgt fra hydrogen og C₁₋₆alkyl; og enhver alkylen av Z kan
 ytterligere være substituert med en til tre radikaler valgt fra halo, hydroksy, C₁₋₆
 alkyl; eller R₆ kan være bundet til et karbonatom av Y for å danne en 5-7-
 leddet ring f.eks. en heterosyklisk gruppe som indikert i WO 04/103306A, f.eks.
 azetidin;

R₁ er C₆₋₁₀aryl eller C₂₋₉heteroaryl f.eks. C₃₋₉heteroaryl, eventuelt substituert med
 C₁₋₆alkyl, C₆₋₁₀aryl, C₆₋₁₀arylC₁₋₄alkyl, C₃₋₉heteroaryl, C₃₋₉heteroarylC₁₋₄alkyl, C₃₋₈
 sykloalkyl, C₃₋₈sykloalkyl₁₄alkyl, C₃₋₈heterosykloalkyl eller C₃₋₈hetero
 sykloalkylC₁₋₄alkyl; hvori enhver aryl, heteroaryl, sykloalkyl eller heterosykloalkyl
 av R₁ kan være substituert med 1 til 5 grupper valgt fra halogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆
 alkoksy og halo substituert-C₁₋₆alkyl eller -C₁₋₆alkoksy; og enhver alkylgruppe
 av R₁ kan eventuelt ha et metylen erstattet av et atom eller en gruppe valgt fra -
 S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR₅- og -O-; hvori R₅ er valgt fra hydrogen eller C₁₋₆alkyl;

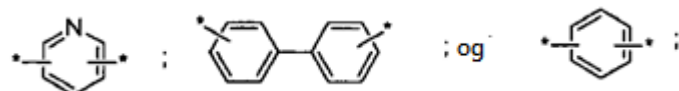
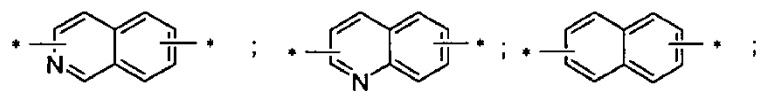
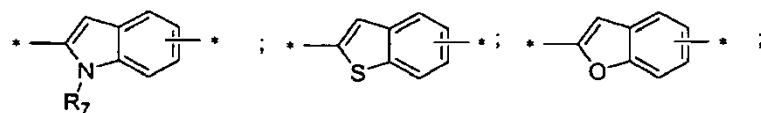
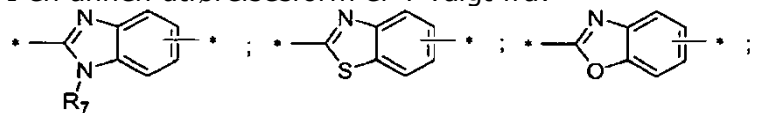
R₂ er H, C₁₋₆alkyl, halosubstituert C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl eller C₂₋₆alkynyl; og hver
 av R₃ eller R₄, uavhengig, er H, halogen, OH, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoksy eller
 halosubstituert C₁₋₆alkyl eller C₁₋₆alkoksy;

og N-oksid-derivatene derav eller prolegemidler derav, individuelle isomerer og
 blandinger av isomerer derav; og de farmakologisk akseptable saltene, solvatene
 eller hydratene derav.

For disse forbindelsene med formel Ia eller Ib, er R₁ i én utførelsesform fenyl,
 naftyl eller tienyl eventuelt substituert med C₆₋₁₀aryl, C₆₋₁₀arylC₁₋₄alkyl, C₂₋₉
 heteroaryl, C₂₋₉heteroarylC₁₄alkyl, C₃₋₈sykloalkyl, C₃₋₈sykloalkylC₁₋₄alkyl, C₃₋₈
 heterosykloalkyl, C₃₋₈heterosykloalkylC₁₋₄alkyl eller C₁₋₆alkyl; hvori enhver aryl-,
 heteroaryl-, sykloalkyl- eller heterosykloalkylgruppe av R₁ eventuelt kan være
 substituert med en til fem radikaler valgt fra halo, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoksy,
 halosubstituert-C₁₋₆alkyl og halosubstituert-C₁₋₆alkoksy; og enhver alkylgruppe

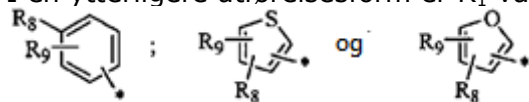
av R_1 eventuelt kan ha et metylen erstattet av et atom eller en gruppe valgt fra -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR₅- og -O-; hvori R_5 er hydrogen eller C₁₋₆alkyl.

I en annen utførelsesform er Y valgt fra:



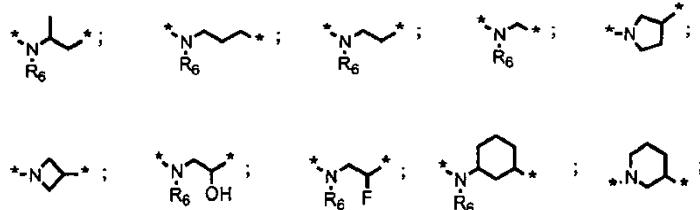
hvor R_7 er hydrogen eller C₁₋₆alkyl; og de venstre og høyre stjernene til Y indikerer bindingspunktet a) enten mellom -C(R₂)=NOWR₁ og -CR₃R₄-, eller mellom -CR₃R₄- og -C(R₂)=NOWR₁ med henholdsvis formel Ia, eller b) enten mellom II-CR₃R₄- og W eller mellom W og -CR₃R₄- med henholdsvis formel Ib; hvori enhver aryl eller heteroaryl av Y kan eventuelt være substituert med 1 til 3 radikaler valgt fra halo, hydrokso, nitro, C₁₋₆alkyl, C₁₆alkoksy, halosubstituert C₁₋₆alkyl og halosubstituert C₁₋₆alkoksy.

I en ytterligere utførelsesform er R₁ valgt fra:



hvor stjernen er bindingspunktet av R₁ med W; R₈ er C₆₋₁₀aryl, C₆₋₁₀arylC₁₄alkyl, C₂₋₉heteroaryl, C₂₋₉heteroarylC₁₋₄alkyl, C₃₋₈sykloalkyl, C₃₋₈sykloalkylC₁₋₄alkyl, C₃₈heterosykloalkyl, C₃₋₈heterosykloalkylC₁₋₄alkyl eller C₁₋₆alkyl; hvori enhver aryl-, heteroaryl-, sykloalkyl- eller heterosykloalkylgruppe av R₈ eventuelt kan være substituert med en til tre radikaler valgt fra halo, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoksy, halosubstituert-C₁₋₆alkyl og halosubstituert-C₁₋₆alkoksy; og enhver alkylgruppe av R₈ eventuelt kan ha et metylen erstattet av et atom eller en gruppe valgt fra -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR₅- og -O-; hvori R_5 er hydrogen eller C₁₋₆alkyl; og R₉ er valgt fra halo, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoksy, halosubstituert-C₁₆alkyl og halosubstituert-C₁₋₆alkoksy.

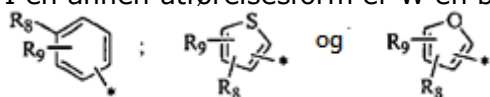
I en annen utførelsesform er A -C(O)OH; og Z er valgt fra:



- 5 hvori de venstre og høyre stjernene til Z indikerer bindingspunktet mellom -C(R₃)(R₄)- og A med henholdsvis formel Ia eller Ib; R₆ er valgt fra hydrogen og C₁₋₆alkyl; og R₃ og R₄ begge er hydrogen.

- 10 I en ytterligere utførelsesform er Y valgt fra fenyl, pyridinyl, tienyl og furanyl; hvori ethvert fenyl, pyridinyl, tienyl eller furanyl av Y eventuelt er substituert med 1 til 3 radikaler valgt fra metyl, etyl, syklopropyl, klor, brom, fluor og metoksy; eller hvor Y er fenyl, R₆ kan bindes til et karbonatom av Y for å danne 3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl.

- 15 I en annen utførelsesform er W en binding eller metylen; R₁ er valgt fra:



- 20 hvori R₈ er valgt fra fenyl, sykloheksyl, tienyl, 3,3-dimetyl-butyl, pyridinyl, syklopentyl og piperidinyl; hvori R₈ eventuelt kan være substituert med 1 til 3 radikaler valgt fra trifluormetyl, metoksy, fluor, trifluormetoksy og metyl; og R₉ er valgt fra trifluormetyl, fluor, metyl, klor, metoksy og etyl.

Foretrukne forbindelser av oppfinnelsen eller av interesse i oppfinnelsen inkluderer:

- 25 3-{4-[1-(2-trifluormetyl-bifenyl-4-ylmetoksyimino)-etyl]-benzylamino}-propionsyre, 3-{4-[1-(4-sykloheksyl-3-trifluormetyl-benzylloksyimino)-etyl]-2-etyl-benzylamino}-propionsyre, 1-{4-[1-(4-sykloheksyl-3-trifluormetyl-benzylloksyimino)-etyl]-2-etyl-benzyl}-azetidin-3-karboksylsyre, 3-{2-klor-6-[1-(4-sykloheksyl-3-trifluormetyl-benzylloksyimino)-etyl]-pyridin-3-ylmetyl}-amino)-propionsyre, 3-{6-[1-(4-sykloheksyl-3-trifluormetyl-benzylloksyimino)-etyl]-2-etyl-pyridin-3-ylmetyl}-amino)-propionsyre, 3-{4-[1-(bifenyl-4-ylmetoksyimino)-etyl]-benzylamino}-propionsyre, 4-{4-[1-(bifenyl-4-ylmetoksyimino)-etyl]-benzylamino}-butyrsyre, 1-{4-[1-(bifenyl-4-ylmetoksyimino)-etyl]-benzyl}-azetidin-3-karboksylsyre, 1-{4-[1-(bifenyl-4-ylmetoksyimino)-etyl]-benzyl}-piperidin-3-karboksylsyre, 35 3-{4-[1-(bifenyl-4-ylmetoksyimino)-etyl]-benzylamino}-eddiksyre, 3-{4-[1-(bifenyl-4-

ylmetoksyimino)-etyl]-benzylamino}-syklopentancarboksylysyre, 3-{4-[1-(4'-trifluormetyl-bifenyl-4-ylmetoksyimino)-etyl]-benzylamino}-propionsyre, 3-{4-[1-(5-fenyl-furan-2-ylmetoksyimino)-etyl]-benzylamino}-propionsyre, 3-{4-[1-(3'-trifluormetyl-bifenyl-4-ylmetoksyimino)-etyl]-benzylamino}-propionsyre, 3-{4-[1-(3-trifluormetyl-bifenyl-4-ylmetoksyimino)-etyl]-benzylamino}-propionsyre, 3-{4-[1-(4'-metoksy-bifenyl-4-ylmetoksyimino)-etyl]-benzylamino}-propionsyre, 3-{4-[1-(bifenyl-3-ylmetoksyimino)-etyl]-benzylamino}-propionsyre, 3-{4-[1-(4-tiofen-2-yl-benzyloksiymino)-etyl]-benzylamino}-propionsyre, 3-{4-[1-(4-tiofen-2-yl-3-trifluormetyl-benzyloksiymino)-etyl]-benzylamino}-propionsyre, 3-{4-[1-(4'-fluor-bifenyl-4-ylmetoksyimino)-etyl]-benzylamino}-propionsyre, 3-{4-[1-(4'-trifluormetoksy-bifenyl-4-ylmetoksyimino)-etyl]-benzylamino}-propionsyre, 3-{4-[1-(3'-trifluormetoksy-bifenyl-4-ylmetoksyimino)-etyl]-benzylamino}-propionsyre, 1-{4-[1-(2-trifluormetyl-bifenyl-4-ylmetoksyimino)-etyl]-benzyl}-azetidin-3-karboksylysyre, 1-{4-[1-(2-trifluormetyl-bifenyl-4-ylmetoksyimino)-etyl]-benzyl}-pyrrolidin-3-karboksylysyre, 1-{4-[1-(2-trifluormetyl-bifenyl-4-ylmetoksyimino)-etyl]-benzyl}-piperidin-3-karboksylysyre, 3-{4-[1-(3'-metoksy-bifenyl-4-ylmetoksyimino)-etyl]-benzylamino}-propionsyre, 2-hidroksy-3-{4-[1-(2-trifluormetyl-bifenyl-4-ylmetoksyimino)-etyl]-benzylamino}-propionsyre, 3-{4-[1-(4'-metyl-bifenyl-4-ylmetoksyimino)-etyl]-benzylamino}-propionsyre, 3-{4-[1-(4-fenyl-tiofen-2-ylmetoksyimino)-etyl]-benzylamino}-propionsyre, 1-{4-[1-(bifenyl-4-ylmetoksyimino)-etyl]-benzyl}-pyrrolidin-3-karboksylysyre, 3-{4-[1-(4-Furan-3-yl-benzyloksiymino)-etyl]-benzylamino}-propionsyre, 3-{4-[1-(4-tiofen-3-yl-3-trifluormetyl-benzyloksiymino)-etyl]-benzylamino}-propionsyre, 3-{4-[1-(4-tiofen-3-yl-2-trifluormetyl-benzyloksiymino)-etyl]-benzylamino}-propionsyre, 2-fluor-3-{4-[1-(2-trifluormetyl-bifenyl-4-ylmetoksyimino)-etyl]-benzylamino}-propionsyre, 3-{4-[1-(2-trifluormetyl-bifenyl-4-ylmetoksyimino)-etyl]-benzylamino}-butyrsyre, 3-{4-[1-(5-fenyl-tiofen-2-ylmetoksyimino)-etyl]-benzylamino}-propionsyre, 3-{4-[1-(4-sykloheksyl-benzyloksiymino)-etyl]-benzylamino}-propionsyre, 3-{4-[1-(3-fluor-bifenyl-4-ylmetoksyimino)-etyl]-benzylamino}-propionsyre, 3-{4-[1-(4'-fluor-2-trifluormetyl-bifenyl-4-ylmetoksyimino)-etyl]-benzylamino}-propionsyre, 3-{4-[1-(4'-metyl-2-trifluormetyl-bifenyl-4-ylmetoksyimino)-etyl]-benzylamino}-propionsyre, 3-{4-[1-(4-furan-2-yl-3-trifluormetyl-benzyloksiymino)-etyl]-benzylamino}-propionsyre, 3-{4-[1-(2'-fluor-2-trifluormetyl-bifenyl-4-ylmetoksyimino)-etyl]-benzylamino}-propionsyre, 3-(4-{1-[4-(3,3-dimetyl-butyl)-3-trifluormetyl-benzyloksiymino]-etyl}-benzylamino)-propionsyre, 3-{4-[1-(4-furan-3-yl-3-

trifluormetyl-benzylloksyimino)-etyl]-benzylamino}-propionsyre, 3-{4-[1-(4-
 pyridin-3-yl-benzylloksyimino)-etyl]-benzylamino}-propionsyre, 3-{4-[1-(4-
 pyridin-4-yl-benzylloksyimino)-etyl]-benzylamino}-propionsyre, 3-{4-[1-(2-fluor-
 bifenyl-4-ylmetoksyimino)-etyl]-benzylamino}-propionsyre, 3-({2-metoksy-6-
 5 [1-(2-trifluormetyl-bifenyl-4-ylmetoksyimino)-etyl]-pyridin-3-ylmetyl}-amino)-
 propionsyre, 3-{4-[1-(4-sykloheksyl-3-trifluormetyl-benzylloksyimino)-etyl]-2-
 etyl-benzylamino}-propionsyre, 3-{4-[1-(4-sykloheksyl-3-trifluormetyl-
 benzylloksyimino)-etyl]-benzylamino}-propionsyre, 3-{2-brom-4-[1-(4-
 sykloheksyl-3-trifluormetyl-benzylloksyimino)-etyl]-benzylamino}-propionsyre,
 10 3-{4-[1-(4-syklopentyl-3-trifluormetyl-benzylloksyimino)-etyl]-benzylamino}-
 propionsyre, 3-{2-klor-4-[1-(4-sykloheksyl-3-trifluormetyl-benzylloksyimino)-
 etyl]-benzylamino}-propionsyre, 3-({6-[1-(4-sykloheksyl-3-trifluormetyl-
 benzylloksyimino)-etyl]-pyridin-3-ylmetyl}-amino)-propionsyre, 3-({5-[1-(4-
 sykloheksyl-3-trifluormetyl-benzylloksyimino)-etyl]-tiofen-2-ylmetyl}-amino)-
 15 propionsyre, 3-({5-[1-(4-sykloheksyl-3-trifluormetyl-benzylloksyimino)-etyl]-
 pyridin-2-ylmetyl}-amino)-propionsyre, 3-({5-[1-(4-sykloheksyl-3-trifluormetyl-
 benzylloksyimino)-etyl]-furan-2-ylmetyl}-amino)-propionsyre, 3-({2-[1-(4-
 sykloheksyl-3-trifluormetyl-benzylloksyimino)-etyl]-pyridin-4-ylmetyl}-amino)-
 propionsyre, 3-{4-[1-(4-sykloheksyl-3-fluor-benzylloksyimino)-etyl]-
 20 benzylamino}-propionsyre, 3-{2-klor-4-[1-(4-sykloheksyl-3-trifluormetyl-
 benzylloksyimino)-etyl]-benzylamino}-propionsyre, 1-{6-[1-(4-sykloheksyl-3-
 trifluormetyl-benzylloksyimino)-etyl]-2-etyl-pyridin-3-ylmetyl}-azetidin-3-
 karboksylsyre, 3-{2-Etyl-4-[1-(4-piperidin-1-yl-3-trifluormetyl-
 benzylloksyimino)-etyl]-benzylamino}-propionsyre, 3-{4-[1-(4-sykloheksyl-3-
 25 metyl-benzylloksyimino)-etyl]-2-etyl-benzylamino}-propionsyre, 3-{4-[1-(3-klor-
 4-sykloheksyl-benzylloksyimino)-etyl]-2-etyl-benzylamino}-propionsyre, 3-{4-
 [1-(4-sykloheksyl-3-metoksy-benzylloksyimino)-etyl]-2-etyl-benzylamino}-
 propionsyre, 1-{4-[1-(4-sykloheksyl-3-metoksy-benzylloksyimino)-etyl]-2-etyl-
 benzyl}-azetidin-3-karboksylsyre, 3-{4-[1-(4-sykloheksyl-3-trifluormetyl-
 30 benzylloksyimino)-etyl]-2-metyl-benzylamino}-propionsyre, 1-{4-[1-(4-
 sykloheksyl-3-trifluormetyl-benzylloksyimino)-etyl]-2-metyl-benzyl}-azetidin-3-
 karboksylsyre, 3-{4-[1-(4-sykloheksyl-3-trifluormetyl-benzylloksyimino)-etyl]-2-
 syklopropyl-benzylamino}-propionsyre, 1-{4-[1-(4-sykloheksyl-3-trifluormetyl-
 benzylloksyimino)-etyl]-2-syklopropyl-benzyl}-azetidin-3-karboksylsyre, 3-{2-
 35 etyl-4-[1-(2-trifluormetyl-bifenyl-4-ylmetoksyimino)-etyl]-benzylamino}-
 propionsyre, 1-{4-[1-(4-sykloheksyl-3-etyl-benzylloksyimino)-etyl]-2-etyl-
 benzyl}-azetidin-3-karboksylsyre, 1-{4-[1-(4-sykloheksyl-3-metyl-

benzyloksyimino)-etyl]-2-etyl-benzyl}-azetidin-3-karboksylsyre, 1-{2-klor-4-[1-(4-sykloheksyl-3-etyl-benzyloksyimino)-etyl]-benzyl}-azetidin-3-karboksylsyre, 3-{2-klor-4-[1-(4-sykloheksyl-3-etyl-benzyloksyimino)-etyl]-benzylamino}-propionsyre, 3-{4-[1-(4-sykloheksyl-3-trifluormetyl-benzyloksyimino)-etyl]-2-fluor-benzylamino}-propionsyre, 1-{4-[1-(4-sykloheksyl-3-trifluormetyl-benzyloksyimino)-etyl]-2-fluor-benzyl}-azetidin-3-karboksylsyre, 3-{6-[1-(4-sykloheksyl-3-trifluormetyl-benzyloksyimino)-etyl]-3,4-dihydro-1 H-isoquinolin-2-yl}-propionsyre, 3-{6-[1-(4-sykloheksyl-3-etyl-benzyloksyimino)-etyl]-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl}-propionsyre, 3-{4-[1-(2-trifluormetyl-bifenyl-4-yl)-etylideneaminooksymetyl]-benzylamino}-propionsyre, 3-{4-[1-(4-sykloheksyl-3-trifluormetyl-fenyl)-etylideneaminooksymetyl]-benzylamino}-propionsyre, 3-{4-[1-(4-sykloheksyl-3-trifluormetyl-fenyl)-etylideneaminooksymetyl]-2-etyl-benzylamino}-propionsyre, 1-{4-[1-(4-sykloheksyl-3-trifluormetyl-fenyl)-etylideneaminooksymetyl]-2-etyl-benzyl}-azetidin-3-karboksylsyre og 1-{4-[1-(4-sykloheksyl-3-etyl-fenyl)-etylideneaminooksymetyl]-2-etyl-benzyl}-azetidin-3-karboksylsyre.

Av interesse i oppfinnelsen er former av forbindelsen som har hydroksyl- eller amingruppen til stede i en beskyttet form; disse fungerer som prolegemidler. Prolegemidler er forbindelser som etter administrering omdannes til en aktiv legemiddelform, ved en eller flere kjemiske eller biokjemiske transformasjoner. Former av forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelsen som enkelt omdannes til forbindelsen omfattet av kravene under fysiologiske betingelser, er prolegemidler av forbindelsen omfattet av kravene. Eksempler for prolegemidler inkluderer former der en hydroksylgruppe er acylert for å danne en relativt labil ester slik som en acetatester, og former der en amingruppe er acylert med karboksylatgruppen av glycin eller en L-aminosyre slik som serin, for å danne en amidbinding som er spesielt mottakelig for hydrolyse ved vanlige metabolske enzymer.

Når forbindelsene med formel Ia eller Ib har asymmetriske sentre i molekylet, oppnås ulike optiske isomerer. Av interesse i den foreliggende oppfinnelsen er enantiomerer, racemater, diastereoisomerer og blandinger derav. Videre er cis-forbindelser, trans-forbindelser og blandinger derav av interesse i den foreliggende oppfinnelsen, når forbindelsene med formel Ia eller Ib inkluderer geometriske isomerer. Lignende vurderinger gjelder i forbindelse med

utgangsmaterialer som viser asymmetriske karbonatomer eller umettede bindinger som nevnt ovenfor.

5 Forbindelser med formel Ia eller Ib kan finnes i fri form eller i saltform, f.eks. addisjonssalter med uorganiske eller organiske syrer. Der hydroksylgrupper er til stede, kan disse gruppene også være tilstede i saltform, f.eks. et ammoniumsalt eller salter med metaller slik som litium, natrium, kalium, kalsium, sink eller magnesium, eller en blanding derav. Forbindelser med formel Ia eller Ib og deres salter i hydrat- eller solvatform er også en del av eller av interesse i 10 oppfinnelsen.

En foretrukket forbindelse med formel Ia er f.eks. 1-{4-[1-(4-sykloheksyl-3-trifluormetyl-benzyloksylimino)-etyl]-2-etyl-benzyl}-azetidin-3-karboksytsyre (forbindelse A), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

15

Med mindre annet er angitt, kan alkyl, alkoksy, alkenyl eller alkynyl være rett eller forgrenet.

20

Halo eller halogen betyr F, Cl, Br eller I, foretrukket F eller Cl. Halosubstituerte alkylgrupper og -forbindelser kan være delvis halogenert eller perhalogenert, hvorved de halogene substituentene kan være identiske eller forskjellige når det gjelder multippel halogenering. En foretrukket perhalogenert alkylgruppe er for eksempel trifluormetyl eller trifluormetoksy.

25

Eventuelle dobbeltbindinger kan være i cis- eller trans-konfigurasjonen. "Alkynyl" som en gruppe og som strukturelt element av andre grupper og forbindelser omfatter minst én C = C trippelbinding og kan også inneholde en eller flere C=C dobbeltbindinger, og kan, så langt som mulig, enten være rettkjedet eller forgrenet. Enhver sykloalkylgruppe, alene eller som et strukturelt 30 element av andre grupper, kan inneholde fra 3 til 8 karbonatomer, foretrukket fra 3 til 6 karbonatomer. "Alkylen" og "alkenylen" er divalente radikaler avledet fra henholdsvis "alkyl"- og "alkenyl"-grupper. I denne anvendelsen kan enhver alkylgruppe av R₁ eventuelt være avbrutt av et element av gruppen valgt fra -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR²⁰- og -O- (hvor R²⁰ er hydrogen eller C₁₋₆alkyl). Disse gruppene inkluderer -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-S(O)₂-CH₂-, -(CH₂)₂-NR²⁰-CH₂-, -CH₂-O-(CH₂)₂-, og lignende. 35

"Aryl" betyr en monosyklisk eller fusjonert bisyklisk aromatisk ringsammenstilling omfattende seks til ti ringkarbonatomer. For eksempel aryl, f.eks. C₆-10aryl, kan være fenyl, bifenyl eller naftyl, slik som fenyl eller naftyl, foretrukket fenyl. En fusjonert bisyklisk ring kan være delvis mettet, for eksempel 1,2,3,4-tetrahydro-naftalen, og lignende.

"Heteroaryl" betyr aryl ifølge denne anvendelsen, med tilsetning av minst én heteroatomandel valgt fra N, O eller S, og hver ring er omfattet av 5 til 6 ringatomer, med mindre annet er angitt. For eksempel inkluderer C₂heteroaryl oksadiazol, triazol, og lignende. C₉heteroaryl inkluderer kinolin, 1,2,3,4-tetrahydro-kinolin, og lignende. C₂-9heteroaryl som anvendt i denne anvendelsen inkluderer tienyl, pyridinyl, furanyl, isoksazolyl, benzoksazolyl eller benzo[1,3]dioksolyl, foretrukket tienyl, furanyl eller pyridinyl. Et fusjonert bisyklisk heteroarylringsystem kan være delvis mettet, for eksempel, 2,3-dihydro-1H-isoindole, 1,2,3,4-tetrahydro-kinolin, og lignende.

Inflammatoriske myopatiser inkluderer, men er ikke begrenset til muskelinflammasjoner, polymyositt, dermatomyositt, nerve/muskelsykdommer som muskeldystrofi og inklusjonslegememyositt (IBM).

Det har nå vist seg at S1P-reseptormodulatorene ifølge, eller av interesse i oppfinnelsen har en inhiberende virkning på inflammatoriske myopatiser, f.eks. polymyositt.

I en serie ytterligere spesifikke eller alternative utførelsesformer ifølge eller av interesse i den foreliggende oppfinnelsen er det tilveiebrakt:

1.1 Fremgangsmåte for forebygging, inhibering eller behandling av muskelinflammasjon eller inflammatoriske myopatiser, f.eks. polymyositt hos et individ med behov for dette, omfattende administrering av en terapeutisk virkningsfull mengde av en S1 P-reseptormodulator av modulatorene ifølge oppfinnelsen til individet, f.eks. en forbindelse med formel Ia eller Ib, f.eks. forbindelse A.

1.2 Fremgangsmåte for lindring eller forsinkelse av progresjonen av symptomene til en inflammatorisk myopati, f.eks. polymyositt hos et individ med behov for dette, i hvilken fremgangsmåte muskelinflammasjon assosiert med sykdommen forbygges eller inhiberes, omfattende administrering av en terapeutisk virkningsfull mengde av en S1P-reseptormodulator ifølge

oppfinnelsen til individet, f.eks. en forbindelse med formel Ia eller Ib, f.eks. forbindelse A.

5 1.3 Fremgangsmåte for redusering eller forebygging eller lindring av forverringsperioder til en inflammatorisk myopati, f.eks. polymyositt hos et individ med behov for dette, i hvilken fremgangsmåte muskelinflammasjon assosiert med sykdommen forebygges eller inhiberes, omfattende administrering av en terapeutisk virkningsfull mengde av en S1P-reseptormodulator ifølge oppfinnelsen til individet, f.eks. en forbindelse med formel Ia eller Ib, f.eks. forbindelse A.

10 1.4 Fremgangsmåte for å forsinke progresjonen av en inflammatorisk myopati, f.eks. polymyositt hos et individ som er i en tilbakefalls-remitterende fase av sykdommen, i hvilken fremgangsmåte muskelinflammasjon assosiert med sykdommen forebygges eller inhiberes, omfattende administrering av en terapeutisk virkningsfull mengde av en S1 P-reseptormodulator av modulatorens ifølge oppfinnelsen til individet, f.eks. en forbindelse med formel Ia eller Ib, f.eks. forbindelse A.

20 2. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse i enhver av fremgangsmåtene 1.1 til 1.5, omfattende en S1 P-reseptormodulator ifølge oppfinnelsen, f.eks. en forbindelse med formel Ia eller Ib, f.eks. forbindelse A, som beskrevet ovenfor, sammen med én eller flere farmasøytisk akseptable fortynningsmidler eller bærestoffer for dette.

3. S1 P-reseptormodulator ifølge oppfinnelsen, f.eks. en forbindelse med formel Ia eller Ib, f.eks. forbindelse A, som beskrevet ovenfor, for anvendelse i enhver av fremgangsmåtene 1.1 til 1.5.

25 4. S1P-reseptormodulator ifølge oppfinnelsen, f.eks. en forbindelse med formel Ia eller Ib, f.eks. forbindelse A, som beskrevet ovenfor, for anvendelse i fremstillingen av et medikament for anvendelse i enhver av fremgangsmåtene 1.1 til 1.5.

30 5. Anvendelse av en S1 P-reseptormodulator ifølge oppfinnelsen, f.eks. en forbindelse med formel Ia eller Ib, f.eks. forbindelse A som beskrevet ovenfor, i enhver av fremgangsmåtene 1.1 til 1.5, f.eks. 1.1.

35 6. Anvendelse av en S1P-reseptormodulator ifølge oppfinnelsen, f.eks. en forbindelse med formel Ia eller Ib, f.eks. forbindelse A som beskrevet ovenfor, i fremstillingen av et medikament til anvendelse i en fremgangsmåte ifølge en av fremgangsmåtene 1.1 til 1.5, f.eks. 1.1.

7. Fremgangsmåte, anvendelse eller farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående paragrafene 1.1-1.5 og 2-6, hvori S1P-reseptormodulatoren ifølge oppfinnelsen er 1-{4-[1-(4-sykloheksyl-3-trifluormetyl-benzyloksyimino)-etyl]-2-etyl-benzyl}-azetidin-3-karboksytsyre i fri form eller i en farmasøytisk akseptabel saltform.

Administrering

- Daglige doser nødvendig ved praktisering av fremgangsmåten ifølge den foreliggende oppfinnelsen når en S1 P-reseptormodulator ifølge oppfinnelse anvendes alene, varierer avhengig av for eksempel forbindelsen som anvendes, verten, administreringsmåten og alvorligheten av tilstanden som skal behandles. Et foretrukket daglig doseområde er omtrent fra 0,01 til 100 mg som en enkeltdose eller i separate doser. Egnede daglige doser for pasienter er i størrelsesorden fra f.eks. 0,03 til 2,5 mg/kg etter kroppsvekt. S1P-reseptormodulatoren ifølge eller av interesse i oppfinnelsen kan administreres på enhver konvensjonell måte, særlig enteralt, f.eks. oralt, f.eks. i form av tabletter, kapsler, parenteralt, f.eks. i form av injiserbare løsninger eller topisk, f.eks. i form av lotioner, geler, salver eller kremer eller i nasal form eller stikkpilleform. Egnede enhetsdoseformer for oral administrering omfatter fra ca. 0,5 til omtrent 100 mg, f.eks. 1 til 50 mg S1 P-reseptormodulator ifølge oppfinnelse, sammen med én eller flere farmasøytisk akseptable fortynningsmidler eller bærestoffer for dette.
- Forbindelsene med formel Ia eller Ib kan administreres som den eneste aktive ingrediensen eller i kombinasjon med, f.eks. som en adjuvans til, andre legemidler, f.eks. immunosuppressive eller immunmodulerende midler eller andre antiflogistika. For eksempel kan forbindelsene med formelen Ia eller Ib anvendes i kombinasjon med en kalsineurininhibitor, f.eks. syklosporin A eller FK 506; en askomycin med immunosuppressive egenskaper, f.eks. ABT-281, ASM981, osv.; kortikosteroider; syklofosfamid; azatiopren; metotreksat; leflunomid; mizoribin; mykofenolsyre; mykofenolatmofetil; 15-deoksyspergualin eller en immunosuppressiv homolog, analog eller et derivat derav; immunosuppressive monoklonale antistoffer, f.eks. monoklonale antistoffer mot leukocyttreseptorer, f.eks. MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD25, CD28, CD40. CD45, CD58, CD80, CD86 eller deres ligander; andre immunmodulerende

forbindelser, f.eks. et rekombinant bindingsmolekyl som har minst en porsjon av det ekstracellulære domenet av CTLA4 eller en mutant derav, f.eks. en minst ekstracellulær porsjon av CTLA4 eller en mutant derav bundet til en ikke-CTLA4 proteinsekvens, f.eks. CTLA4Ig (f.eks. betegnet ATCC 68629) eller en mutant derav, f.eks. LEA29Y; adhesjonsmolekylinhibitorer, f.eks. LFA-1-antagonister, ICAM-1- eller -3-antagonister, VCAM-4-antagonister eller VLA-4-antagonister.

Fremgangsmåter for fremstilling av forbindelsene for anvendelse i oppfinnelsen

Forbindelsene for anvendelse i oppfinnelles aspekter kan for eksempel bli fremstilt ved fremgangsmåtene spesifisert i WO 2004/103306.

Eksempler

Egnethet av 1-{4-[1-(4-sykloheksyl-3-trifluormetyl-benzyloksymino)-etyl]-2-etyl-benzyl}-azetidin-3-karboksytsyre (forbindelse A) i forebygging eller behandling av en inflammatorisk myopati, f.eks. polymyositt, som spesifisert ovenfor, kan demonstreres in vitro, i dyreforsøksfremgangsmåter og klinisk, for eksempel i henhold til fremgangsmåtene beskrevet i det følgende.

In vitro: virkning på cytokinindusert atrofi av primære humane myotuber.

Human skjelettmuskulatur (skMC)-celler er oppnådd fra Cambrex (#CC-2561). For forsøk tines skMC-stammer og oppbevares i SkBM (Lonza CC-3161) inneholdende 20 % FCS og 0,1 % gentamycin ved 37 °C, 5 % CO₂. Etter 4–5 dager utsås cellene for forsøk på ikke-behandlede plater belagt med matrigel (450 000/brønn) og dyrkes ved 37 °C, 5 % CO₂ i én dag. Cellene vaskes deretter 3 x med SkBM og differensieres i myotuber med SkBM inneholdende 1µM SB431542 (ALK4/5 inhibitor; Sigma #S4317) i 4 dager (SB431542 fjernes 24 h før cellebehandling). Myotubene behandles deretter med testforbindelsen enten i fravær eller i nærvær av en cytokinblanding (TNFα 10 ng/ml, IL-1β 2 ng/ml, IFNγ 10 ng/ml) i 24 h i SkBM pluss 0,1 % gentamycin, vasket en gang

med CSB buffer: 80 mM rør, 5 nM EGTA, 1 mM MgCl 6H₂O og 4 % PEG35000 (Fluka #94646) og fiksert med 4 % paraformaldehyd (Electron Microscopy Sciences #15714) i CSB i 15 min ved romtemperatur. Cellene renses deretter med CSB, permeabiliseres med 0,2 % Triton X-100 (Merk #1.12298.0100) i 20 min ved romtemperatur, renses med CSB og blokkeres med 10 % normal geiteserumsblokkeringsløsning (Zymed Laboratories #50-062Z) i 20 min ved romtemperatur. Primært antistoff (anti-myosin antistoff med tungkjede; Upstate #05-716) fortynnet 1:500 i PBS inneholdende 1,5 % geiteserum tilsettes i 1 h ved romtemperatur. Myotubene vaskes deretter 2 x med CSB (5 min/vask), deretter tilsettes sekundært antistoff (Alexa Fluor 488 F(ab'); Invitrogen #A11017) fortynnet 1:750 i PBS i 1 h ved romtemperatur. Myotubene vaskes en gang med CSB (10 min), deretter med PBS (Invitrogen # 14190) og dobbelt destillert vann. Til slutt tilsettes ProLong Gold antifade reagens med DAPI (Invitrogen #P36931) og myotubene fotograferes. De gjennomsnittlige diameterne av minst 40 myotuber måles for hver tilstand på tre punkter separert med 50 µm langs myotubens lengde.

Humane primære myoblaster, differensiert i 4 dager og behandlet med cytokinblandingen i 24 h, fiksert, og analysert med hensyn til endringer i myotubediameterne viser distinkt atrofisk fenotype med en reduksjon på ca. 20 % i myotubediameteren sammenlignet med vehikkelkontrollen. Tilsetting av forbindelse A ved en konsentrasjon av 1 nM er tilstrekkelig for å blokkere den cytokininduserte atrofien nesten fullstendig. Høyere konsentrasjoner av forbindelse A utøver den samme effekten. Resultatene er vist i figur 1(a) og 1(b).

In vivo: styrbart muskelspesifikt promotersystem for å oppregulere MHC klasse I i mus' skjelettmuskulatur som f.eks. beskrevet i K. Nagaraju et al (PNAS, August 1, 2000, Vol 97, No. 16, p 9209-9214), der innholdet derav er inkludert og henvises til.

Kort fortalt anvendes mustransgene både for en transaktivator (tTA) under kontrollen av en muskelkreatinkinasepromoter (T⁺) og det tetrasyklinresponsive elementet (TRE)-H-2K^b (H⁺). I H⁺T⁺-mus forhindrer bindingen av en tetrasyklin analog tTA transaktivatoren fra å binde seg til TRE-regionen, hvorved målgenekspresjon forhindres. Dermed kan den transgene H-2K^b-ekspresjonen induseres ved å fjerne tetrasyklinen analog og undertrykkes ved å administrere

den. Mus med kun det tetrasyklin-responsive elementet (TRE)-H-2Kb (H^+ ,) tjener som kontroll. H^+T^+ mus utvikler kliniske, biokjemiske, histologiske og immunologiske trekk som ligner på human myositt. Første tegn på sykdom er muskelsvakhet (omtrent 3 måneders alder ved hunner, dvs. 2 måneder etter transgeninduksjon).

5

Adferdsassayer anvendes for å måle utviklingen av muskelsvakhet (f.eks. tredemølle, RotaRod, open field-lokomotor aktivitet, løpehjul, gripeprøve). Andre avlesninger av modellen inkluderer blodmarkører som tyder på muskelskade (CK, GOT etc.), og histopatologi og immunohistokjemi av skjelettmuskulatur (inkl. mononukleær cellinfiltrat, $CD3^+T$ cellinfiltrat, ICAM, osv.).

10

Anvendelsen av forbindelsen i terapeutisk modus kan starte ved rundt 3 måneder alder i hunnmus (2 måneder etter transgeninduksjonen), når første kliniske tegn av muskelsvakhet opptrer, og kan vare f.eks. i 2 måneder. Forbindelser gis i.p., s.c. eller via sirupdrops i munnen. Oral fôring er ikke anbefalt på grunn av dystrofi av faryngale muskler. Det anvendes grupper med $n=8$ mus. Forbindelser gis til mus med begge transgener, H^+T^+ og mus som har kun det tetrasyklinresponsive elementet (TRE)-H-2Kb (H^+ , kontroll). Vehikkelbehandlede dyr sammenlignes med forbindelsesbehandlede dyr.

15

20

Administrasjon av forbindelsen i profylaksemodus begynner fra dagen med transgeninduksjonen. Både terapi- og profylaksebehandlingsmodusen kan kombineres med andre terapier, som f.eks. prednison eller sammenlignbare steroider.

25

Patentkrav

1. Forbindelsen 1-{4-[1-(4-sykloheksyl-3-trifluormetyl-benzyloksyimino)-etyl]-2-etyl-benzyl}-azetidin-3-karboksylsyre,
og N-oksid-derivatene derav; og de farmakologisk akseptable saltene, solvatene
5 eller hydratene derav,
for anvendelse i forebygging, inhibering eller behandling av en inflammatorisk
tilstand valgt fra polymyositt eller dermatomyositt.

2. Forbindelsen 1-{4-[1-(4-sykloheksyl-3-trifluormetyl-benzyloksyimino)-etyl]-
10 2-etyl-benzyl}-azetidin-3-karboksylsyre ifølge krav 1,
og de farmakologisk akseptable saltene derav,
for anvendelse i forebygging, inhibering eller behandling av en inflammatorisk
tilstand valgt fra polymyositt eller dermatomyositt.

3. Anvendelse av forbindelse 1-{4-[1-(4-sykloheksyl-3-trifluormetyl-
15 benzyloksyimino)-etyl]-2-etyl-benzyl}-azetidin-3-karboksylsyre ifølge krav 1,
og N-oksid-derivatene derav; og de farmakologisk akseptable saltene, solvatene
eller hydratene derav,
i fremstillingen av et medikament for forebygging, inhibering eller behandling av
20 en inflammatorisk tilstand valgt fra polymyositt eller dermatomyositt.

4. Anvendelsen av 1-{4-[1-(4-sykloheksyl-3-trifluormetyl-benzyloksyimino)-
etyl]-2-etyl-benzyl}-azetidin-3-karboksylsyre ifølge krav 1 eller et farmasøytisk
25 akseptabelt salt derav, i fremstillingen av et medikament for forebygging,
inhibering eller behandling av en inflammatorisk tilstand valgt fra polymyositt
eller dermatomyositt.