

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291312** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.07.13

(22) Дата подачи заявки
2020.10.30

(51) Int. Cl. *A61K 31/137* (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

(54) КОМБИНАЦИЯ АНТАГОНИСТА CXCR7 С МОДУЛЯТОРОМ РЕЦЕПТОРА S1P1

(31) РСТ/ЕР2019/079932

(32) 2019.10.31

(33) ЕР

(86) РСТ/ЕР2020/080510

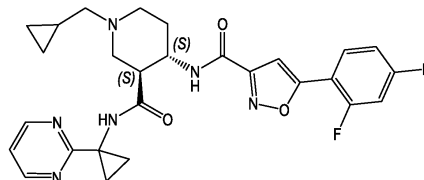
(87) WO 2021/084068 2021.05.06

(71) Заявитель:
ИДОРСИЯ ФАРМАСЬЮТИКЛЗ ЛТД
(СН)

(72) Изобретатель:
Пузоль Летиция (СН)

(74) Представитель:
Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Изобретение относится к соединению (1-пиримидин-2-ил-циклопропил)амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4- {[5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-карбонил]амино} пиперидин-3-карбоновой кислоты



и к его применению в качестве модулятора CXCR7 рецептора CXCL11/CXCL12, в особенности в комбинации с другими активными ингредиентами или терапевтическими средствами, содержащими модулятор рецептора 1 сфингозин-1-фосфата (модулятор рецептора S1P1), при профилактике или лечении заболеваний и нарушений, при которых играют роль экспрессия CXCR7 или его лиганды и S1P. Изобретение дополнительно относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение в комбинации с указанным другим активным ингредиентом (ингредиентами) или терапевтическим средством (средствами).

A1

202291312

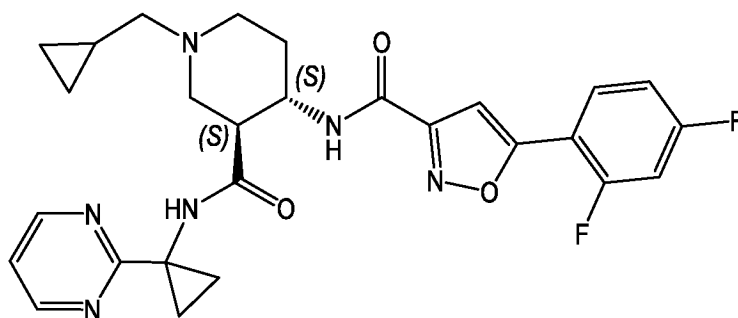
202291312

A1

КОМБИНАЦИЯ АНТАГОНИСТА CXCR7 С МОДУЛЯТОРОМ РЕЦЕПТОРА S1P1

5

Настоящее изобретение относится к соединению (1-Пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты (в дальнейшем также упоминается как «СОЕДИНЕНИЕ»):



10

и к его применению в качестве модулятора рецептора CXCR7 CXCL11/CXCL12 в комбинации с другими активными ингредиентами или терапевтическими средствами, содержащими модулятор рецептора 1 сфингозин-1-фосфата, (модулятор рецептора S1P1), для профилактики/предотвращения или

лечения заболеваний и нарушений, при которых важное значение имеют как экспрессия CXCR7 или его лигандов, так и S1P. Изобретение дополнительно относится к фармацевтическим композициям, содержащим СОЕДИНЕНИЕ в комбинации с указанным другим активным ингредиентом (ингредиентами) или терапевтическим средством (средствами). Изобретение дополнительно относится

к суточным дозам СОЕДИНЕНИЯ, которые при введении, например, один или два раза в сутки могут быть хорошо переносимыми и фармацевтически эффективными для профилактики/предотвращения или лечения заболеваний и нарушений, при которых важное значение имеют экспрессия CXCR7 или его лигандов.

СОЕДИНЕНИЕ известно из заявки WO 2018/019929 в качестве модулятора рецептора CXCR7 CXCL11/CXCL12. Кристаллическая форма СОЕДИНЕНИЯ известна из заявки WO 2019/145460. СОЕДИНЕНИЕ может иметь потенциальное применение для профилактики/предотвращения или лечения определенных

заболеваний и нарушений, связанных с рецептором CXCR7 или его лигандами, включая:

• рак, такой как опухоли головного мозга, включая злокачественные глиомы, мультиформную глиобластому; нейробластому; рак поджелудочной железы, включая аденокарциному поджелудочной железы/аденокарциному протоков поджелудочной железы; рак желудочно-кишечного тракта, включая карциному толстой кишки, гепатоцеллюлярную карциному и рак желудка; саркому Капоши; лейкозы, включая Т-клеточный лейкоз взрослых; лимфому; рак легких; рак молочной железы; рабдомиосаркому; рак предстательной железы; плоскоклеточный рак пищевода; плоскоклеточный рак полости рта; рак эндометрия; карциному щитовидной железы, включая папиллярную карциному щитовидной железы; метастатический рак; метастазы в легкие; рак кожи, включая меланому и метастатическую меланому; рак мочевого пузыря; множественные миеломы; остеосаркому; рак головы и шеи; и почечную карциному, включая почечную светлоклеточную карциному, метастатическую почечную светлоклеточную карциному;

• воспалительные заболевания, такие как хронический риносинусит, астма, хроническое обструктивное заболевание легких, атеросклероз, миокардит, острое повреждение легких, эндометриоз, увеит, диабетическая ретинопатия и саркоидоз;

• аутоиммунные расстройства, такие как (воспалительные) демиелинизирующие заболевания; рассеянный склероз (РС); синдром Гийена-Барре; ревматоидный артрит (РА); воспалительные заболевания кишечника (ВЗК, в особенности включающие болезнь Крона и язвенный коли; системную красную волчанку (СКВ), включая нервно-психическую системную красную волчанку и волчаночный нефрит; интерстициальный цистит; целиакию; аутоиммунный энцефаломиелит; остеоартрит; диабет I типа; псориаз; аутоиммунный тиреоидит; синдром Шегрена; анкилозирующий спондилит и витилиго;

• нейродегенеративные заболевания, такие как боковой амиотрофический склероз;

• отторжение трансплантата (особенно отторжение почечного аллотрансплантата, отторжение сердечного аллотрансплантата и реакции

«трансплантат против хозяина», вызванные трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток);

- фиброз (особенно фиброз печени, цирроз печени, фиброз легких, сердечный фиброз, в особенности идиопатический легочный фиброз; и

5 • ишемическое повреждение, такое как почечная ишемия или церебральная ишемия.

Хемокиновые рецепторы представляют собой группу рецепторов, связанных с G-белком (GPCR), которые связывают пептидные хемокиновые лиганды с высокой аффинностью. Преобладающая функция хемокиновых рецепторов заключается в том, чтобы направлять перенос лейкоцитов к лимфоидным органам и тканям в условиях покоя, а также во время воспаления, но также была признана роль некоторых хемокиновых рецепторов на некроветворных клетках и их предшественниках.

CXCR7 (иначе ACKR3, иначе RDC1, иначе CMKOR1, иначе GPR159) имеет два известных хемокиновых лиганда: CXCL12 (иначе фактор 1, полученный из стромальных клеток, SDF-1; иначе фактор стимуляции роста клеток Pre-B, PBSF) и CXCL11 (иначе 1-TAC, иначе IFN-g-индуцируемый Т-клеточный хемоаттрактант). Связывание или CXCL11, или CXCL12 с CXCR7 приводит к интернализации комплекса CXCR7-лиганд (Burns JM и соавт. J Exp Med 2006, 203(9):2201-13) и деградации лиганда (Naumann U и соавт. PLoS One 2010, 5(2):e9175). Эта очищающая активность способствует установлению и поддержанию градиентов концентрации CXCL11 и CXCL12 от кровеносных сосудов к тканям.

CXCL12, полученный из стромы хемоаттрактант, участвует в иммунном надзоре и регуляции воспалительных ответных реакций. CXCL12 секретируется стромальными клетками костного мозга, эндотелиальными клетками, сердцем, скелетными мышцами, печенью, головным мозгом, почками, вилочковой железой, лимфатическими узлами, паренхиматозными клетками и играет важную роль в пролиферации стволовых клеток, выживании и возвращении кроветворных/клеток-предшественников в костный мозг (Rankin SM и соавт.; Immunol Lett. 2012, 145(1-2):47-54). CXCL12 индуцируется при определенных патологических состояниях, включая ишемию, воспаление, гипоксию, рак, нейродегенеративные заболевания и аутоиммунные заболевания (Juarez J и соавт. Curr Pharm Des 2004, 10(11):1245-59).

CXCL12 также рекрутирует клетки-предшественники костного мозга в места образования сосудистой сети. Кроме того, он играет заметную роль в канцерогенезе. CXCL12 способствует рекрутированию эндотелиальных клеток-предшественников и супрессорных клеток миелоидного происхождения в места опухоли, а также других клеток, происходящих из костного мозга. CXCL12 также играет роль во время воспаления, действуя на миграцию, адгезию и выживание клеток (Kumar R и соавт. *Cell Immunol.* 2012, 272(2):230-41). CXCL12 также управляет дифференцировкой, созреванием клеток, таких как клетки-предшественники олигодендроцитов (Gottle P и соавт. *Ann Neurol.* 2010, 68(6):915-24).

CXCL11 в основном экспрессируется в поджелудочной железе, лейкоцитах периферической крови, тимусе, печени, селезенке и легких. Этот хемокин индуцируется интерфероном и активируется во время инфекции или ракового процесса (Cole и соавт. *J Exp Med.* 1998, 187 (12):2009-21).

В дополнение к CXCR7, CXCL12 связывает и активирует CXCR4 (он же Fusin, он же рецептор семи трансмембранных доменов лейкоцитов; LESTR, он же D2S201E, он же рецептор семи трансмембранных сегментов, иначе HM89, он же липополисахарид-ассоциированный белок 3; Iap3, иначе LPS-ассоциированный белок 3), в то время как CXCL11 связывает и активирует CXCR3 (иначе GPR9, иначе CD183).

Взаимодействие CXCR7 и его лигандов CXCL12 и CXCL11 (далее называемых осью CXCR7), таким образом, участвует в направлении клеток, несущих рецепторы, к определенным местам в организме, особенно к местам воспаления, иммунного повреждения и иммунной дисфункции, а также связано с повреждением тканей, индукцией апоптоза, ростом клеток и ангиостазом. CXCR7 и его лиганды активируются и высоко экспрессируются при различных патологических состояниях, включая рак, аутоиммунные заболевания, воспаление, инфекцию, отторжение трансплантата, фиброз и нейродегенерацию.

Было обнаружено, что модуляторы CXCR7 потенциально могут быть использованы, по отдельности или в комбинации, при заболеваниях, при которых модуляция CXCR7 (например, с использованием siРНК, shРНК, микроРНК, сверхэкспрессии, животных с нокаутом CXCR7, агонистов CXCR7, антагонистов CXCR7, антител или нанотел) было показано, что он регулирует миграцию лейкоцитов (Berahovich RD и соавт.; *Immunology.* 2014, 141(1):111-22)

и способствует восстановлению миелина/нейронов (Williams JL и соавт.; J Exp Med. 2014, 5; 211(5):791-9; Gottle P и соавт.; Ann Neurol. 2010, 68(6):915-24), оказывая благоприятное воздействие на экспериментальные модели воспалительных, аутоиммунных и демиелинизирующих заболеваний, включая рассеянный склероз и аутоиммунный энцефаломиелит (Cruz-Orengo L и соавт.; J Neuroinflammation. 2011, 6; 8:170; Bao J и соавт.; Biochem Biophys Res Commun. 2016 Jan 1; 469(1):1-7), синдром Гийена-Барре или аутоиммунный неврит (Brunn A и соавт.; Neuropathol Appl Neurobiol. 2013, 39(7):772-87) и ревматоидный артрит (Watanabe K и соавт.; Arthritis Rheum. 2010, 62(11):3211-20).

В частности, из литературных источников известно влияние CXCR7 на воспалительные демиелинизирующие заболевания. CXCR7 экспрессируется в различных областях мозга взрослой мыши, и его экспрессия повышается в мышинной модели рассеянного склероза (РС) и во время демиелинизации в модели невоспалительной демиелинизации (Banisadr G и соавт.; J Neuroimmune Pharmacol. 2016 Mar; 11(1):26-35; Williams JL и соавт.; J Exp Med. 2014, 5; 211(5):791-9; Gottle P и соавт.; Ann Neurol. 2010, 68(6):915-24). Паттерны измененной экспрессии CXCL12 на гематоэнцефалическом барьере (ГЭБ) участвуют в развитии рассеянного склероза и коррелируют с тяжестью заболевания (McCandless EE и соавт.; Am J Pathol. 2008, 172(3):799-808). Было показано, что функциональный антагонизм CXCR7 эффективен при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите у мышей. Эти недавние исследования убедительно свидетельствуют о том, что CXCR7 является молекулой, модифицирующей заболевание, при рассеянном склерозе посредством дополнительных механизмов: (i) путем облегчения проникновения лейкоцитов в периваскулярное пространство посредством перераспределения в ГЭБ (Cruz-Orengo L и соавт.; J Neuroinflammation. 2011, 6; 8:170; Cruz-Orengo L и соавт.; J Exp Med. 2011, 14; 208(2):327-39) и регулирования CXCR4-опосредованной активации интегринов (Hartmann TN и соавт.; J Leukoc Biol. 2008; 84(4):1130-40) (ii) путем прямого воздействия на микроглиальный хемотаксис (Bao J и соавт.; Biochem Biophys Res Commun. 2016 Jan 1; 469(1):1-7) и на воспалительные моноциты, облегчая их проникновение в головной мозг (Douglas SD и соавт.; J Leukoc Biol. 2017; 102: 1155-1157) (iii) путем стимуляции ремиелинизации за счет повышения уровня CXCL12, усиливающего CXCR4-опосредованное созревание клеток-предшественников олигодендроцитов

(Williams JL и соавт.; J Exp Med. 2014, 5; 211(5):791-9; Gottle P и соавт.; Ann Neurol. 2010, 68(6):915-24). Недавно Chu и соавт. (Neuroscientist. 2017, 23(6): 627-648) рассмотрели важность нацеливания на ось CXCL12/CXCR4/CXCR7 при демиелинизирующих заболеваниях из-за их центральной роли в содействии миграции, пролиферации и дифференцировке клеток-предшественников олигодендроцитов. Таким образом, антагонизм CXCR7 может терапевтически предотвращать воспаление и усиливать восстановление миелина в демиелинизированной ЦНС взрослых.

В частности, из литературных источников известна потенциальная роль CXCR7 при ревматоидном артрите. Сообщается, что CXCR7 экспрессируется на эндотелиальных клетках синовиальной оболочки. Кроме того, повышенные уровни мРНК CXCL12 и CXCL11 были обнаружены в синовиальной ткани пациентов с ревматоидным артритом (Ueno и соавт.; Rheumatol Int. 2005, 25(5):361-7). Было показано, что CXCL12 играет центральную роль в накоплении CD4⁺ Т-клеток и моноцитов в синовиальной оболочке (Nanki T и соавт.; J Immunol. 2000, 165(11):6590-8; Blades MC и соавт.; Arthritis Rheum. 2002 Mar; 46(3):824-36). Кроме того, CXCL12 участвует в процессе ревматоидного артрита благодаря своим проангиогенным функциям и своему действию на рекрутирование и дифференцировку остеокластов. Таким образом, модуляторы пути CXCL12, включая модуляторы CXCR7, были предложены в качестве потенциальных терапевтических средств для лечения ревматоидного артрита. Villalvilla и соавт. (Expert Opin Ther Targets. 2014, 18(9):1077-87) недавно обсудили доклинические и клинические данные, подтверждающие потенциальное использование средств против CXCL12 при лечении ревматоидного артрита. Watanabe и соавт. (Arthritis Rheum. 2010, 62(11):3211-20) продемонстрировали, что ингибитор CXCR7 профилактически и терапевтически уменьшает клинические признаки заболевания и ангиогенез в модели артрита, индуцированного коллагеном у мышей.

Кроме того, сообщается, что CXCR7 участвует в нескольких воспалительных заболеваниях, включая острые и хронические воспалительные процессы в легких, такие как хроническая обструктивная болезнь легких, острое повреждение легких, астма, воспаление легких, фиброз легких, а также атеросклероз, фиброз печени и сердечный фиброз.

Также сообщается, что CXCL12 и CXCL11 активируются при воспалительных заболеваниях кишечника (Koelink PJ и соавт.; *Pharmacol Ther.* 2012, 133(1):1-18). Было обнаружено, что CXCR7 активируется на Т-клетках периферической крови при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) (Werner L и соавт.; *J Leukoc Biol.* 2011, 90(3):583-90). Автор выдвигает гипотезу о том, что «повышенная экспрессия CXCR7 в периферической крови пациентов с ВЗК может способствовать увеличению притока Т-клеток к участкам воспаления слизистой оболочки» (Werner L и соавт.; *Theranostics.* 2013, 3(1):40-6). В мышинных моделях ВЗК модуляторы пути CXCL12 могут снижать инфильтрацию Т-клеток и уменьшать повреждение тканей (Mikami S и соавт.; *J Pharmacol Exp Ther.* 2008, 327(2):383-92; Xia XM и соавт.; *PLoS One.* 2011, 6(11):e27282).

Повышенные уровни CXCL12 и CXCL11 также были обнаружены в пораженной псориазом коже (Chen SC и соавт.; *Arch Dermatol Res.* 2010, 302(2):113-23; Zraggen S и соавт.; *PLoS One.* 2014, 9(4):e93665). Zraggen и соавт. продемонстрировали, что блокада CXCL12 улучшала течение хронического воспаления кожи в двух разных моделях псориазоподобного воспаления кожи.

Некоторые другие аутоиммунные заболевания, такие как системная красная волчанка (СКВ), демонстрируют измененную экспрессию CXCR7/CXCR4, коррелирующую с нарушением миграции В-клеток СКВ, стимулируемой CXCL12 (Biajoux V и соавт.; *J Transl Med.* 2012, 18; 10:251). Кроме того, CXCL12 значительно активировался в нефритических почках в нескольких мышинных моделях волчанки. Wang и соавт. (*J Immunol.* 2009, 182(7):4448-58) показали, что воздействие на ось CXCL12 является хорошей терапевтической мишенью при волчанке, поскольку антагонист CXCR4 значительно улучшал течение заболевания, продлевая выживаемость и уменьшая нефрит и лимфопролиферацию.

Matin и соавт. (*Immunology.* 2002, 107(2):222-32) продемонстрировали, что блокада CXCL12 антителами приводила к снижению развития диабета и ингибированию инсулита на мышинной модели диабета.

Было обнаружено, что CXCL12 и CXCR4 активируются в щитовидной железе пациентов с аутоиммунными заболеваниями и в моделях на животных (Armengol MP и соавт.; *J Immunol.* 2003, 170(12):6320-8). Liu и соавт. (*Mol Med Rep.* 2016, 13(4):3604-12) раскрывают, что блокирование CXCR4 снижает

тяжесть аутоиммунного тиреоидита у мышей, уменьшая инфильтрацию лимфоцитов и выработку аутоантител.

Активация CXCR4 была обнаружена в синовиальных тканях пациентов с анкилозирующим спондилитом (He C и соавт.; *Mol Med Rep.* 2019, 19(4):3237-3246). Ингибирование CXCR4 приводило к снижению пролиферации фибробластов и остеогенеза.

Было показано, что нейродегенеративные расстройства демонстрируют измененную экспрессию CXCL12/CXCR4. Этот путь участвует в привлечении и дифференцировке самообновляющихся и мультипотентных нейронных клеток-предшественников, которые играют критическую роль во время восстановления тканей. Meizhang и соавт. рассмотрели роль CXCL12 в нейродегенеративных заболеваниях и влияние манипуляций с сигнальным путем CXCL12 на нейродегенеративные расстройства в амимальных моделях (Meizhang и соавт. *Trends Neurosci.* 2012, 35(10): 619-628). Недавно было обнаружено, что экспрессия CXCL12 и CXCR4 повышена в периферической крови пациентов с болезнью Паркинсона (Bagheri и соавт. *Neuroimmunomodulation.* 2018, 25(4):201-205). Путь CXCR4/CXCL12 также участвует в воспалительном процессе, происходящем при болезни Альцгеймера (Hongyan и соавт. *Brain Circ.* 2017, 3(4):199-203). Rabinovich-Nikitin и соавт., сообщают, что блокирование передачи сигналов CXCR4/CXCL12 снижает воспаление микроглии, проницаемость гематоэнцефалического барьера и увеличивает количество двигательных нейронов, увеличивая выживаемость мышей в модели бокового амиотрофического склероза (БАС) (Rabinovich-Nikitin и соавт. *J Neuroinflammation.* 2016, 13: 123).

CXCR7 также известен как фагоцитарный рецептор для нескольких опиоидных пептидов, особенно энкефалинов и динарфинов, регулирующий их доступность и, таким образом, передачу сигналов через их классические опиоидные рецепторы (Meyrath M и соавт. *Nat Commun.* 2020;11(1):3033). Поскольку CXCR7 действует как поглотитель широкого спектра опиоидных пептидов, введение антагониста CXCR7 может привести к увеличению этих опиоидных пептидов по аналогии с увеличением, наблюдаемым для лигандов хемокинов CXCL11 и CXCL12. Как таковая, модуляция уровней эндогенных опиоидов может быть использована для лечения клинической боли и контроля ноцицепции (Holden JE и соавт. *AACN Clin Issues.* 2005; 16(3): 291-301). Уровни

в спинномозговой жидкости пептидов, полученных из продинорфина, которые, как было показано, связываются с CXCR7, снижены у пациентов с болезнью Гентингтона (Al Shweiki MR и соавт. *Mov Disord.* 2020; doi: 10.1002/mds.28300), следовательно, увеличение уровней этих пептидов путем введения антагониста CXCR7 могут быть полезными при этом заболевании. Эндогенные опиоидные пептиды также вызывают расстройства настроения, такие как депрессия (Peciña M и соавт. *Mol Psychiatry.* 2019; 24(4): 576-587). Следовательно, можно ожидать, что модулирование уровней эндогенных пептидов путем блокирования фагоцитарного рецептора CXCR7 может быть использовано для лечения расстройств настроения. В соответствии с этим было показано, что модулятор CXCR7 обладает анксиолитической активностью (Ikeda Y и соавт. *Cell.* 2013; 155(6): 1323-36) в доклинической модели. Следовательно, модуляторы CXCR7 могут, в дополнение к заболеваниям и нарушениям, связанным с рецептором CXCR7 или его лигандами, упомянутыми выше, также быть полезными для профилактики/предотвращения или лечения определенных заболеваний и нарушений, связанных с передачей сигналов опиоидных рецепторов, включая невропатическую боль, нейродегенеративные заболевания, включая болезнь Гентингтона, расстройства зависимостей, расстройства настроения, тревожные расстройства.

Некоторые модуляторы рецептора 1 сфингозин-1-фосфата (также называемые модуляторами рецептора S1P1, включая неселективные модуляторы рецептора S1P1, такие как финголимод, а также селективные модуляторы рецептора S1P1) являются агонистами рецептора S1P1, которые действуют фармакологически как функциональные антагонисты на рецептор S1P1. Модуляторы рецептора S1P1 были описаны как полезные для профилактики и/или лечения заболеваний или нарушений, связанных с активированной иммунной системой (Juif и соавт., *Exp. Op. Drug Metabol. & Tox.* (2016) 12(8), 879–895). Модуляторы рецептора S1P1 косвенно противодействуют функции рецептора S1P1 и секвестрируют лимфоциты в лимфатических узлах (Subei и соавт, *CNS Drugs.* 2015 Jul; 29(7): 565–575). Было подтверждено, что множественные модуляторы рецептора S1P1 передают сигнал идентичным образом через S1P1, что приводит к деградации рецептора S1P1 (Lukas и соавт., *J. Biomol. Screening* (2014) 19(3) 407–416). В клинической практике модуляторы рецептора S1P1, включая неселективные и селективные модуляторы рецептора

S1P1, проявляют риск развития брадиаритмии и атриовентрикулярных блокад (АВ-блокад). Вследствие этого, например, в случае финголимода рекомендуется контролировать частоту сердечных сокращений и артериальное давление в начале лечения у пациентов. Было предложено снижение риска путем использования режимов дозирования с постепенным повышением дозы, и такие режимы дозирования используют в клинической практике (см., например, для финголимода: WO2006/058316, WO2010/075239, WO2011/041145, WO2013/055833; для понесимода: WO2009/115954, WO2016/091996; для сипонимода: WO2010/072703, WO2013/057212, WO2015/155709). Еще одно потенциальное предостережение относительно некоторых модуляторов рецептора S1P1, доступных или разрабатываемых, заключается в том, что лечение обычно приводит к лимфопении, а в некоторых случаях может привести к тяжелой лимфопении, связанной с повышенным риском инфекции. Комбинация с другим активным началом может привести к повышению эффективности и/или увеличению числа лимфоцитов. Кроме того, комбинация с другим активным началом может позволить снизить минимальную эффективную дозу модулятора рецептора S1P1. Таким образом, такая комбинация с другим активным началом может быть полезной, особенно в случае, когда может потребоваться повторная активация иммунной системы, например, в чрезвычайной ситуации, такой как острая инфекция.

Модуляторы рецептора S1P1, в частности, были описаны как обладающие уникальным механизмом действия при лечении рассеянного склероза (РС) (Chaudhry и соавт. *Neurotherapeutics* (2017) 14:859–873). РС представляет собой хроническое воспалительно-демиелинизирующее заболевание ЦНС, при котором воспалительный процесс связан с разрушением миелина, приводящим к возникновению крупноочаговых очагов демиелинизации. Также происходят повреждение и потеря аксонов как последствия воспалительной демиелинизации, хотя и в разной степени. Активные процессы ремиелинизации могут по меньшей мере частично восстанавливать повреждения миелина, тогда как потеря аксонов является постоянной и необратимой. РС в первую очередь считается аутоиммунным нейродегенеративным заболеванием, то есть заболеванием, вызванным адаптивным иммунным ответом на аутоантигены. При РС активированные миелин-реакционноспособные Т-клетки рекрутируются с периферии в ЦНС, что приводит к активации микроглии и привлечению

циркулирующих макрофагов (Grassi и соавт. *Frontiers in Pharmacology* 2019, doi:10.3389/fphar.2019.00807).

Было обнаружено, что модуляторы рецептора S1P1 потенциально применимы при нейродегенеративных заболеваниях, когда модуляторы рецептора S1P1 оказывают прямое воздействие на резидентные клетки ЦНС, такие как микроглия, астроциты, нейроны, клетки-предшественники олигодендроцитов и олигодендроциты (Miron и соавт. *J Neurol Sci.* 2008, 274(1-2):13-7), резидентные клетки ЦНС, такие как микроглия, астроциты, нейроны, клетки-предшественники олигодендроцитов и олигодендроциты.

В частности, из литературных источников известно влияние S1P на нейродегенеративные заболевания. В Yazdi и соавт. недавно обсуждали экспериментальные и клинические исследования, подтверждающие прямое влияние модулятора рецептора S1P1 на миелинизацию (Yazdi и соавт. *J Neuro Res.* 2019, 00:1-13). Angelopoulou и соавт. недавно проанализировали участие S1P в патогенезе болезни Альцгеймера (БА) и благотворное влияние модулятора рецептора S1P1 на модели БА (Angelopoulou и соавт. *Neuromolecular Med.* 2019, 21(3):227-238). Было показано, что модулятор рецептора S1P1 способен уменьшать неврологический дефицит и увеличивать выживаемость мышей в модели бокового амиотрофического склероза (БАС), модулируя нейровоспалительную реакцию и повышая экспрессию нейротрофического фактора головного мозга (Potenza и соавт. *Neurotherapeutics.* 2016, 13(4): 918-927). Miguez и соавт. Сообщают, что модулятор рецептора S1P1 улучшает синаптическую пластичность гиппокампа и память в мышинной модели болезни Гентингтона, уменьшая астроглиоз и снижая местное воспаление (Miguez и соавт. *Hum Mol Genet.* 2015, 24(17):4958-70).

Финголимод (2-амино-2-[2-(4-октилфенил)-этил]-пропан-1,3-диол, рег. № CAS 162359-55-9, например, WO2008/000419, WO2010/055027, WO2010/055028, WO2010/072703) представляет собой неселективный модулятор рецептора S1P1, показанный для лечения рецидивирующей формы рассеянного склероза (РС). Финголимод в дозе 0,5 мг один раз в сутки является первым пероральным препаратом, одобренным для лечения рецидивирующего рассеянного склероза во многих странах и для высокоактивного рецидивирующе-ремиттирующего рассеянного склероза (PPPC) в Европейском союзе. В США финголимод показан для лечения рецидивирующих форм рассеянного склероза (РС), включая

клинически изолированный синдром, рецидивирующе-ремиттирующее заболевание и активное вторично-прогрессирующее заболевание, у пациентов в возрасте 10 лет и старше с рекомендуемой дозой для взрослых и педиатрическим пациентам с массой тела более 40 кг по 0,5 мг перорально один раз в сутки. Финголимод остается в крови и оказывает фармакодинамическое действие, включая снижение количества лимфоцитов, в течение 2 месяцев после приема последней дозы финголимоды. Количество лимфоцитов обычно возвращается к нормальному диапазону в течение 1-2 месяцев после прекращения терапии. Несмотря на наблюдаемый длительный период вымывания, также было показано, что снижение дозы финголимоды, например, до 0,5 мг через день, может привести к реактивации заболевания у значительной части пациентов (Зесса и соавт., Рассеянный склероз Journal (2017) 24(2), 167-174).

Понесимод [(R)-5-[3-хлор-4-(2,3-дигидрокси-пропокси)-бенз[Z]илиден]-2-([Z]-пропилимино)-3-о-толил-тиазолидин-4-он, рег. № CAS 854107-55-4, например, WO2005/054215, WO2008/062376, WO2010/046835, WO2014/027330] является селективным агонистом рецептора S1P1, и его пероральное введение приводит к последовательному, устойчивому и дозозависимому снижению числа лимфоцитов периферической крови. Было описано, что понесимод пригоден для лечения и/или профилактики заболеваний или нарушений, связанных с активированной иммунной системой (см., например, WO 2005/054215 и WO 2009/115954). В частности, понесимод продемонстрировал клиническую пользу в исследованиях фазы II/фазы III у пациентов с хроническим бляшечным псориазом средней и тяжелой степени и у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом. Понесимод можно получить в соответствии с процедурами, раскрытыми в WO 2005/054215, WO 2008/062376 и WO 2014/027330.

Ценеримод [(S)-3-[[4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-этил-6-метилфенил]-окси]-пропан-1,2-диол, рег. № CAS 1262414-04-9, например, WO2011/007324, WO2013/175397, WO2016/184939, Piali и соавт., Pharmacol Res Perspect. 2017; e00370] является селективным агонистом рецептора S1P1 и участвует в исследовании эффективности и безопасности многократных доз для лечения системной красной волчанки. По-видимому, для ценеримоды не требуется увеличения дозировки.

Сипонимод (1-(4-[1-[(E)-4-циклогексил-3-трифторметил-бензилоксиимино]-этил]-2-этил-бензил)-азетидин-3-карбоновая кислота, рег. № CAS 1230487-00-9, например, WO2004/103306, WO2010/071794, WO2010/080409, WO2010/080455, WO2019/064184) представляет собой модулятор рецептора S1P1 и изучался для

5 лечения вторично-прогрессирующего рассеянного склероза (ВПРС), который представляет собой прогрессирующее неврологическое ухудшение рассеянного склероза, которое происходит независимо от острых рецидивов. При активном ВПРС сипонимод снижает риск инвалидизации и рецидивов РС. В США сипонимод показан для лечения рецидивирующих форм рассеянного склероза

10 (РС), включая клинически изолированный синдром (определяемый как первый эпизод неврологических симптомов, который длится не менее 24 часов и вызван воспалением или демиелинизацией в центральной нервной системе), рецидивирующе-ремиттирующее заболевание и активное вторично-прогрессирующее заболевание (ВПРС), у взрослых с рекомендуемой

15 поддерживающей дозой 2 мг перорально один раз в сутки.

После прекращения терапии сипонимодом сипонимод остается в крови до 10 дней. Начало других видов терапии в течение этого интервала приведет к сопутствующему воздействию сипонимода. Количество лимфоцитов нормализовалось у 90% пациентов в течение 10 дней после прекращения

20 терапии. Однако остаточные фармакодинамические эффекты, такие как снижение числа периферических лимфоцитов, могут сохраняться до 3-4 недель после приема последней дозы. Использование иммунодепрессантов в этот период может привести к аддитивному действию на иммунную систему, поэтому следует соблюдать осторожность через 3-4 недели после приема последней дозы

25 сипонимода.

Озанимод (5-[3-[(1S)-2,3-дигидро-1-[(2-гидроксиэтил)амино]-1H-инден-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2-(1-метилэтокси)-бензонитрил, рег. № CAS 1306760-87-1, например, WO2011/060392, WO2015/066515, WO2018/184185, WO2018/208855, WO2018/215807, WO2019/058290, WO2019/094409)

30 представляет собой исследуемый модулятор рецептора S1P1, который был протестирован в фазе III клинических испытаний для терапии рецидивирующих форм рассеянного склероза (PPC) (NCT02047734 и дополнительно тестируется при болезни Крона и язвенном колите (ЯК). С 2020 года озанимод показан в США для лечения рецидивирующих форм рассеянного склероза (РС), включая

клинически изолированный синдром, рецидивирующе-ремиттирующее заболевание и активное вторично-прогрессирующее заболевание у взрослых; и в Европе для лечения взрослых пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом (PPPC) с активным заболеванием, определяемым по клиническим или визуализирующим признакам.

Этрасимод [(3R)-7-[[4-циклопентил-3-(трифторметил)фенил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидроциклопент[b]индол-3-уксусная кислота, рег. № CAS 1206123-37-6, например, WO2010/011316, WO2011/094008, WO2016/112075, WO2016/209809, Al-Shamma и соавт, J Pharmacol Exp Ther (2019) 369:311–317] представляет собой экспериментальный модулятор рецептора S1P1, который в настоящее время находится в разработке, например, для терапии воспалительных заболеваний кишечника, включая болезнь Крона и язвенный колит (ЯК).

Были описаны и клинически испытаны другие модуляторы рецептора S1P1, однако их разработка могла быть прекращена:

Амиселимод (MT-1303, 2-амино-2-[2-[4-(гептилокси)-3-(трифторметил)фенил]этил]-1,3-пропандиол, рег. № CAS 942399-20-4, например, WO2007/069712, WO2018/021517; Harada и соавт., Br J Clin Pharmacol (2017) 83 1011–1027; Sugahara и соавт., Br.J.Pharmacol. (2017) 174 15–27);

Цералифимод (1-[[3,4-дигидро-6-[(2-метокси-4-пропилфенил)метокси]-1-метил-2-нафталинил] метил]-3-азетидинкарбоновая кислота, рег. № CAS 891859-12-4, например, WO2006/064757, Kurata и соавт. JMedChem 60(23) (2017), 9508-9530);

GSK 2018682 (4-[5-[5-хлор-6-(1-метилэтокс)-3-пиридирил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1H-индол-1-бутановая кислота, например, WO2008/074821);

CS-0777 (1-[5-[(3R)-3-амино-4-гидрокси-3-метилбутил]-1-метил-1H-пиррол-2-ил]-4-(4-метилфенил)-1-бутанон, рег. № CAS 827344-05-8, например, WO2005/079788, Nishi и соавт., Med Chem Lett. 2011 2;2(5):368-72); и

Мокравимод (2-амино-2-[2-(2-хлор-4-{[3-(фенилметокси)фенил]сульфанил} фенил)этил]пропан-1,3-диол; KEP203, рег. № CAS 509092-16-4, например, US 9,920,005, US 6,960,692), раскрыт для участия в исследованиях острого миелоидного лейкоза высокого риска.

В настоящее время обнаружено, что СОЕДИНЕНИЕ, антагонист CXCR7, обладающее потенциалом для профилактики/предотвращения и лечения

заболеваний и нарушений, которые реагируют на активацию рецепторов CXCL12 и/или рецепторов CXCL11, может оказывать дополнительное и даже синергическое действие в сочетании с модуляторами рецептора S1P1 при лечении таких заболеваний и нарушений, имеющих компонент воспалительного аутоиммунного ответа и/или компонент нейродегенеративного ответа. Таким образом, такая комбинация может быть особенно полезна для профилактики/предупреждения и/или лечения аутоиммунных и воспалительных заболеваний и нарушений, отторжения трансплантата и нейродегенеративных заболеваний и нарушений (особенно аутоиммунных заболеваний и нарушений, имеющих воспалительный компонент, в частности аутоиммунных и/или воспалительных демиелинизирующих заболеваний и расстройств, включая рассеянный склероз). Кроме того, потенциальный ремиелинизирующий фармакологический эффект СОЕДИНЕНИЯ может дополнять модуляторы рецептора S1P1, которые являются клинически установленными вариантами лечения таких воспалительных демиелинизирующих заболеваний. Кроме того, комбинация СОЕДИНЕНИЯ с модулятором рецептора S1P1 может позволить снизить дозу соответствующего модулятора рецептора S1P1, возможно, даже до доз, которые ниже установленных оптимально эффективных доз такого модулятора рецептора S1P1 при введении отдельно, таким образом, потенциально снижая определенные риски безопасности [например, влияние на сердечно-сосудистую систему (брадикардия) и/или длительное остаточное воздействие после прекращения лечения в ситуации, когда воздействие модулятора рецептора S1P1 противопоказано, и/или (потенциально тяжелая) лимфопения], о которых известно, что они связаны с некоторыми модуляторами рецепторов S1P1.

Описание фигур

На Фигуре 1 показано дозозависимое действие СОЕДИНЕНИЯ на общую степень заболевания ЭАЭ, оцениваемое по совокупным показателям заболевания.

На Фигуре 2 показано дозозависимое действие СОЕДИНЕНИЯ на концентрацию CXCL12 в плазме в мышинной модели ЭАЭ, индуцированной МОГ.

На Фигуре 3 показано влияние финголимода (0,03 мг/кг, ежедневно) на общую степень заболевания ЭАЭ, оцениваемое по кумулятивным показателям заболевания.

5 На Фигуре 4 показана терапевтическая эффективность СОЕДИНЕНИЯ, финголимода и их комбинации по среднему клиническому баллу в модели ЭАЭ на мышах.

На Фигуре 5 показано терапевтическое действие СОЕДИНЕНИЯ, финголимода и их комбинации на тяжесть заболевания ЭАЭ у мышей, представленное в виде максимальной клинической оценки.

10 На Фигуре 6 показано терапевтическое действие СОЕДИНЕНИЯ, финголимода и их комбинации на концентрацию легких цепей нейрофиламента в плазме в мышинной модели ЭАЭ.

На Фигуре 7 показано влияние СОЕДИНЕНИЯ, финголимода и их комбинации на количество лимфоцитов в крови в мышинной модели ЭАЭ.

15 На Фигуре 8 показано влияние СОЕДИНЕНИЯ, финголимода и их комбинации на концентрации CXCL12 в плазме в мышинной модели ЭАЭ.

На Фигуре 9 показано прямое воздействие СОЕДИНЕНИЯ на миелинизацию, определенное на модели демиелинизации, индуцированной купризоном у мышей.

20 На Фигуре 10 показано влияние СОЕДИНЕНИЯ на количество зрелых олигодендроцитов в модели демиелинизации, индуцированной купризоном у мышей.

На Фигуре 11 показано терапевтическое действие СОЕДИНЕНИЯ или финголимода, начинающееся за одну неделю до отмены купризона, на демиелинизацию/ремиелинизацию в модели демиелинизации, индуцированной купризоном у мышей.

На Фигуре 12 показано дозозависимое действие СОЕДИНЕНИЯ на общую степень заболевания ЭАЭ, оцениваемое по кумулятивным показателям заболевания.

30 На Фигуре 13 показано дозозависимое действие СОЕДИНЕНИЯ на концентрации CXCL12 в плазме в модели ЭАЭ, индуцированной ПЛБ у мышей.

На Фигуре 14 показана зависимость пиковых концентраций CXCL12 в плазме от дозы после однократной дозы у здоровых людей.

На Фигуре 15 показана прогнозируемая зависимость реакции на воздействие в стационарном состоянии, стратифицированная по дозе.

Подробное описание изобретения

5 1) Первый вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного начала СОЕДИНЕНИЕ или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с модулятором рецептора S1P1 или его фармацевтически приемлемой солью, а также по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое (инертное) вспомогательное вещество.

10 Фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 1) может быть использована в качестве лекарственного средства, например, в виде фармацевтических композиций для энтерального (например, перорального) или парентерального введения (включая местное применение или ингаляцию).

15 2) Другой вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 1), где модулятор рецептора S1P1 представляет собой финголимод, понесимод, сипонимод, озанимод, ценеримод, этрасимод, амиселимод, цералифимод, GSK 2018682, или CS-0777; или, к тому же, мокравимод (в особенности финголимод, понесимод, сипонимод, или озанимод; или, к тому же, ценеримод); или их фармацевтически приемлемую соль.

20 3) Другой вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 1), где модулятор рецептора S1P1 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой финголимод, понесимод, сипонимод, озанимод, ценеримод, или этрасимод (в особенности финголимод, понесимод, сипонимод, или озанимод) или их фармацевтически приемлемую соль.

30 4) Другой вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 1), где модулятор рецептора S1P1 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой ценеримод, этрасимод или амиселимод (в особенности ценеримод или этрасимод), или их фармацевтически приемлемую соль.

5) Другой вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 1), где модулятор рецептора S1P1 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой финголимод или его фармацевтически приемлемую соль.

6) Другой вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 1), где модулятор рецептора S1P1 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой понесимод или его фармацевтически приемлемую соль.

5 7) Другой вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 1), где модулятор рецептора S1P1 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой сипонимод или его фармацевтически приемлемую соль.

10 8) Другой вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 1), где модулятор рецептора S1P1 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой озанимод или его фармацевтически приемлемую соль.

15 9) Другой вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 1), где модулятор рецептора S1P1 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой ценеримод или его фармацевтически приемлемую соль.

20 10) Другой вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 1), где модулятор рецептора S1P1 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой этрасимод или его фармацевтически приемлемую соль.

11) Другой вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 1), где модулятор рецептора S1P1 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой амиселимод или его фармацевтически приемлемую соль.

25 12) Другой вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 11), где указанный модулятор рецептора S1P1 или его фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической лекарственной форме, подходящей для перорального введения указанного модулятора рецептора S1P1, при этом

30 • финголимод или его фармацевтически приемлемая соль, если имеется, содержится в указанной фармацевтической лекарственной форме в стандартной дозе, подходящей для перорального введения в общем около 0,5 мг или менее в сутки финголимода;

- сипонимод, или его фармацевтически приемлемая соль, если имеется, содержится в указанной фармацевтической лекарственной форме в стандартной дозе, подходящей для перорального введения в общем около 2 мг или менее в сутки сипонимода;

5 • понесимод, или его фармацевтически приемлемая соль, если имеется, содержится в указанной фармацевтической лекарственной форме в стандартной дозе, подходящей для перорального введения в общем около 20 мг или менее в сутки понесимода; и

10 • озанимод, или его фармацевтически приемлемая соль, если имеется, содержится в указанной фармацевтической лекарственной форме в стандартной дозе, подходящей для перорального введения в общем около 1 мг или менее в сутки озанимода;

15 • ценеримод, или его фармацевтически приемлемая соль, если имеется, содержится в указанной фармацевтической лекарственной форме в стандартной дозе, подходящей для перорального введения в общем около 4 мг или менее в сутки ценеримода;

20 • этрасимод, или его фармацевтически приемлемая соль, если имеется, содержится в указанной фармацевтической лекарственной форме в стандартной дозе, подходящей для перорального введения в общем около 2 мг или менее в сутки этрасимода; и

- амиселимод или его фармацевтически приемлемая соль, если имеется, содержится в указанной фармацевтической лекарственной форме в стандартной дозе, подходящей для перорального введения в общем около 0,4 мг или менее в сутки амиселимода.

25 Вышеупомянутые лекарственные формы специально предназначены для однократного ежедневного (qd) дозирования указанной стандартной дозы.

13) Другой вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 11), где указанный модулятор рецептора S1P1 или его фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической лекарственной форме, подходящей для перорального введения указанного модулятора рецептора S1P1, где

30

- финголимод или его фармацевтически приемлемая соль, если имеется, содержится в указанной фармацевтической лекарственной форме в стандартной

дозе, подходящей для перорального введения в общем около 0,5 мг или менее в сутки финголимода;

• сипонимод или его фармацевтически приемлемая соль, если имеется, содержится в указанной фармацевтической лекарственной форме в стандартной дозе, подходящей для перорального введения в общем около 2 мг или менее в сутки сипонимода;

• понесимод или его фармацевтически приемлемая соль, если имеется, содержится в указанной фармацевтической лекарственной форме в стандартной дозе, подходящей для перорального введения в общем около 10 мг или менее в сутки понесимода; и

• озанимод или его фармацевтически приемлемая соль, если имеется, содержится в указанной фармацевтической лекарственной форме в стандартной дозе, подходящей для перорального введения в общем около 0,5 мг или менее в сутки озанимода;

• ценеримод или его фармацевтически приемлемая соль, если имеется, содержится в указанной фармацевтической лекарственной форме в стандартной дозе, подходящей для перорального введения в общем около 2 мг или менее в сутки ценеримода;

• этрасимод или его фармацевтически приемлемая соль, если имеется, содержится в указанной фармацевтической лекарственной форме в стандартной дозе, подходящей для перорального введения в общем около 1 мг или менее в сутки этрасимода; и

• амиселимод или его фармацевтически приемлемая соль, если имеется, содержится в указанной фармацевтической лекарственной форме в стандартной дозе, подходящей для перорального введения в общем около 0,2 мг или менее в сутки амиселимода.

Вышеупомянутые лекарственные формы в особенности предназначены для однократного ежедневного (qd) дозирования указанной стандартной дозы.

14) Другой вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 13), где указанный модулятор рецептора S1P1 или его фармацевтически приемлемая соль содержится в дозе указанного модулятора рецептора S1P1, которая представляет собой переносимую эффективную дозу или ниже, чем переносимая

эффективная доза указанного модулятора рецептора S1P1 при назначении в качестве монотерапии (например, как указано в письме об одобрении для такого модулятора рецептора S1P1 для определенного заболевания или расстройства при назначении в качестве монотерапии).

5 15) Еще один вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 13), где
указанный модулятор рецептора S1P1 или его фармацевтически приемлемая
соль содержится в дозе указанного модулятора рецептора S1P1, которая ниже
допустимой эффективной дозы указанного модулятора рецептора S1P1, при
10 назначении в качестве монотерапии (например, как указано в письме об одобрении для такого модулятора рецептора S1P1 для определенного заболевания или расстройства при назначении в качестве монотерапии).

Такие комбинированные фармацевтические композиции в соответствии с вариантами осуществления 1) - 15) в особенности пригодны для
15 профилактики/предотвращения или лечения заболеваний и нарушений, в которых играют роль как экспрессия CXCR7 или его лиганды, так и S1P, и в способе профилактики/предотвращения или лечения заболеваний и нарушений, в которых играют роль как экспрессия CXCR7 или его лигандов, так и S1P, включая введение фармацевтически эффективной дозы такой комбинированной
20 фармацевтической композиции нуждающемуся в этом субъекту.

Заболевания и расстройства, при которых играют роль как экспрессия CXCR7 или его лиганды, так и S1P, представляют собой особенно те, при которых как экспрессия CXCR7 или его лиганды, так и S1P играют роль (i) в воспалительном иммунном ответе (таком как миграция, адгезия, выживание, дифференцировка, поляризация клеток), что имеет место при широком спектре аутоиммунных и воспалительных заболеваний и/или (ii) при
25 нейродегенеративных процессах (таких как активация глиальных клеток, пролиферация, миграция, выживание нейронов, миелинизация).

В частности, заболевания и расстройства, при которых играет роль
30 экспрессия CXCR7 или его лигандов, представляют собой, в частности, заболевания и расстройства, которые реагируют на активацию рецепторов CXCL12 и/или рецепторов CXCL11; а также заболевания и расстройства, которые реагируют на передачу сигналов опиоидных рецепторов.

Такие заболевания и расстройства, при которых важно отметить имеют экспрессия CXCR7 или его лиганды, в частности, определяются как включающие в себя:

- рак, такой как опухоли головного мозга, включая злокачественные глиомы, мультиформную глиобластому; нейробластому; рак поджелудочной железы, включая аденокарциному поджелудочной железы/аденокарциному протоков поджелудочной железы; рак желудочно-кишечного тракта, включая карциному толстой кишки, гепатоцеллюлярную карциному и рак желудка; саркому Капоши; лейкозы, включая Т-клеточный лейкоз взрослых; лимфому; рак легких; рак молочной железы; рабдомиосаркому; рак предстательной железы; плоскоклеточный рак пищевода; плоскоклеточный рак полости рта; рак эндометрия; карциному щитовидной железы, включая папиллярную карциному щитовидной железы; метастатический рак; метастазы в легкие; рак кожи, включая меланому и метастатическую меланому; рак мочевого пузыря; множественные миеломы; остеосаркому; рак головы и шеи; и почечные карциномы, включая почечную светлоклеточную карциному и метастатическую почечную светлоклеточную карциному;

- аутоиммунные и/или воспалительные заболевания и расстройства, в том числе в особенности:

- аутоиммунные и/или воспалительные демиелинизирующие заболевания и расстройства, в том числе в особенности:

- рассеянный склероз (РС); идиопатические (воспалительные) демиелинизирующие заболевания; и аутоиммунный энцефаломиелит (в том числе острый диссеминированный энцефаломиелит (ОРЭМ) и многофазный диссеминированный энцефаломиелит (МДЭМ));

- синдром Гийена-Барре; и хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП); а также

- другие аутоиммунные и/или воспалительные демиелинизирующие заболевания и расстройства (которые могут быть связаны с вышеперечисленными аутоиммунными и/или воспалительными демиелинизирующими заболеваниями и расстройствами), включая в особенности:

- расстройства спектра оптиконевромиелита (включая оптиконевромиелит (болезнь Девика) и (острый) неврит зрительного нерва);

- миелит (особенно включая расстройства спектра поперечного миелита, такие как в особенности (острый) поперечный миелит, а также острый вялый миелит, полиомиелит, лейкомиелит и менингококковый миелит);

- энцефалит ствола головного мозга; а также

5 • заболевания, ассоциированные с антимиелиновыми олигодендроцитарными гликопротеинами (анти-МОГ) (включая энцефаломиелит анти-МОГ);

- ревматоидный артрит (РА);

10 ➤ воспалительные заболевания кишечника (ВЗК, в особенности включая болезнь Крона и язвенный колит);

- системную красную волчанку (СКВ) (включая нервно-психическую системную красную волчанку и волчаночный нефрит);

- интерстициальный цистит; целиакию; остеоартрит; диабет I типа; псориаз; аутоиммунный тиреоидит; Синдром Шегрена; и витилиго;

15 ➤ хронический риносинусит, астму, хроническую обструктивную болезнь легких, атеросклероз, миокардит, острое повреждение легких, эндометриоз, диабетическую ретинопатию и саркоидоз;

- псориатический артрит; антифосфолипидный синдром; тиреоидит, такой как тиреоидит Хашимото; лимфоцитарный тиреоидит; тяжелая миастения; эписклерит; склерит; болезнь Кавасаки; увео-ретинит; увеит, включая задний увеит и увеит, связанный с болезнью Бехчета; увеоменингитный синдром; аллергический энцефаломиелит; атопические заболевания, такие как ринит, конъюнктивит, дерматит; и постинфекционные аутоиммунные заболевания, включая ревматическую лихорадку и постинфекционный гломерулонефрит;

25 ➤ энцефалит Расмуссена и синдром Сусака (ретино-кохлео-церебральная васкулопатия);

- анкилозирующий спондилоартрит,

30 ➤ ювенильный идиопатический артрит, системный склероз (системная склеродермия), гигантоклеточный артериит (ГКА или височный артериит), первичный билиарный холангит (ПБЦ или первичный билиарный цирроз); и

- синдром высвобождения цитокинов после тяжелой вирусной инфекции или острого респираторного дистресс-синдрома, включая COVID-19;

- отторжение трансплантата, включая, в частности, отторжение почечного аллотрансплантата, отторжение сердечного аллотрансплантата и болезни «трансплантат против хозяина», вызванные трансплантацией кроветворных стволовых клеток;

5 • фиброз, включая особенно фиброз печени, цирроз печени, фиброз легких, сердечный фиброз; особенно идиопатический легочный фиброз;

- ишемическое повреждение, включая почечную ишемию или церебральную ишемию;

10 • очаговая алопеция, эозинофильный эзофагит, дерматомиозит/полимиозит, атопический дерматит и гангренозная пиодермия;

- нейродегенеративные расстройства, включая, в частности, боковой амиотрофический склероз (БАС) и болезнь Гентингтона; а также болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона (БП) и адренолейкодистрофию; и

15 • заболевания и расстройства, связанные с передачей сигналов опиоидных рецепторов, включая, в частности, невропатическую боль; а также расстройства зависимости, расстройства настроения и тревожные расстройства.

20 Понятно, что заболевания и расстройства, в которых экспрессия CXCR7 или его лиганды играют роль, особенно включают аутоиммунные и/или воспалительные демиелинизирующие заболевания и расстройства, включая все формы аутоиммунных невритов.

Кроме того, понятно, что невропатическая боль может быть связана с любым другим заболеванием или расстройством, в котором важное значение имеет экспрессия CXCR7 или его лигандов.

25 В другом аспекте изобретения было обнаружено, что СОЕДИНЕНИЕ или его фармацевтически приемлемая соль при введении в виде отдельного активного ингредиента могут быть использованы для профилактики/предотвращения и лечения указанных «заболеваний и нарушений, при которых важное значение имеет экспрессия CXCR7 или его лигандов», как определено в настоящей заявке выше, где СОЕДИНЕНИЕ предпочтительно

30 применяют/вводят/подлежит введению в конкретном фармакологически эффективном режиме дозирования. СОЕДИНЕНИЕ может быть использовано само по себе (т.е. как отдельный активный ингредиент), особенно в такой предпочтительной конкретной дозировке, для профилактики/предотвращения и

лечения указанных заболеваний и нарушений; или СОЕДИНЕНИЕ может быть использовано, в особенности в таком предпочтительном конкретном режиме дозирования, в комбинации с модулятором рецептора S1P1 [например, в комбинации с фиксированной дозой в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 15); или в эквивалентной комбинации с нефиксированной дозой], где при использовании в комбинации указанные «заболевания и расстройства, при которых важное значение имеет экспрессия CXCR7 или его лигандов » являются таковыми, что важное значение имеет как экспрессия CXCR7 или его лигандов, так и S1P (такие заболевания и расстройства, определённые в настоящей заявке).

Такой конкретный режим дозирования может включать введение СОЕДИНЕНИЯ, или его фармацевтически приемлемой соли в общей дозе от примерно 20 до примерно 300 мг в сутки, где указанную общую дозу назначают/вводят, в частности, в виде одной стандартной дозы (один раз в сутки = quaque die = qd), или в виде двух отдельных стандартных доз (два раза в сутки = bis in die = bid). Например, указанная общая доза может быть достигнута путем дозирования от примерно 20 мг qd до примерно 300 мг qd, или от примерно 10 мг bid до примерно 150 мг bid.

Примечательно, что такой режим дозирования может включать введение СОЕДИНЕНИЯ в общей дозе примерно от 20 мг до 300 мг в сутки, примерно от 20 мг до 200 мг в сутки, примерно от 30 мг до 150 мг в сутки, примерно от 40 мг до 150 мг в сутки, примерно от 50 мг до 200 мг, примерно от 50 мг до 100 мг, примерно от 100 мг до 200 мг, или в особенности примерно от 75 мг до 150 мг в сутки; при этом указанную общую дозу назначают/вводят, в частности в виде одной стандартной дозы (qd), или двух отдельных стандартных доз (bid). Примеры такого режима дозирования включают введение общей дозы примерно 200 мг, примерно 150 мг, примерно 100 мг, примерно 75 мг, примерно 50 мг, примерно 30 мг или примерно 25 мг в сутки в виде одной стандартной дозы (qd) СОЕДИНЕНИЯ, или в виде двух отдельных стандартных доз (bid) СОЕДИНЕНИЯ, где конкретные примеры такого дозирования два раза в день будут включать, например, введение примерно 100 мг bid, примерно 75 мг bid, примерно 50 мг bid, примерно 25 мг bid или примерно 15 мг bid СОЕДИНЕНИЯ.

Во избежание сомнений, для настоящего изобретения любое количество/стандартная доза в мг СОЕДИНЕНИЯ относится к

количеству/стандартной дозе, подходящей для введения СОЕДИНЕНИЯ в форме свободного основания, имеющего молекулярную массу 522,56 г/моль в таком количестве/стандартной дозе. Такое количество/разовая доза может нуждаться в корректировке в фармацевтической композиции в случае, если СОЕДИНЕНИЕ присутствует в такой композиции в форме, отличной от безводного свободного основания, например, в форме фармацевтически приемлемой соли; и/или сольвата, такого как гидрат. В случае, если активный ингредиент вводят, например, в форме фармацевтически приемлемой соли, понятно, что соответствующее количество активного фармацевтического ингредиента (например, указанной фармацевтически приемлемой соли) в фармацевтической композиции будет адаптировано соответствующим образом.

Определенная лекарственная форма/режим дозирования обычно считается эквивалентной (биоэквивалентной в соответствии с рекомендациями FDA) в случае, если она достигает максимальной концентрации $C_{\max}$ активного ингредиента от 80 % до 125 %, экспозиция активного ингредиента выражается в виде площади под кривой (AUC) от 80 % до 125 % соответствующих значений в плазме, достигаемых при данной лекарственной форме и режиме дозирования.

i) Таким образом, один конкретный аспект настоящего изобретения относится к СОЕДИНЕНИЮ или его фармацевтически приемлемой соли для применения в предупреждении/профилактике или лечении «заболеваний и нарушений, в которых важное значение имеет экспрессия CXCR7 или его лигандов» (как определено в настоящей заявке), где СОЕДИНЕНИЕ вводят (подлежит введению) в общей дозе от примерно 20 мг до примерно 300 мг (особенно от примерно 20 мг до примерно 200 мг; в особенности от примерно 50 мг до примерно 150 мг) в сутки СОЕДИНЕНИЯ. В подварианте осуществления указанную дозу назначают/вводят в частности в виде одной стандартной дозы в сутки [qd; например, от примерно 20 мг qd до примерно 300 мг qd (в частности, от примерно 20 мг qd до примерно 200 мг qd; в особенности от примерно 50 мг qd до примерно 150 мг qd)], или в виде двух отдельных стандартных доз в сутки [bid; например, от примерно 10 мг bid до примерно 150 мг bid (особенно от примерно 10 мг bid до примерно 100 мг bid; в особенности от примерно 25 мг bid до примерно 75 мг bid)].

i) (a) В подварианте осуществления такие заболевания и расстройства, в которых важное значение имеет экспрессия CXCR7 или его лигандов, в особенности, включают в себя:

- аутоиммунное и/или воспалительное заболевание и расстройство, как
5 определено в настоящей заявке; при этом указанное заболевание или расстройство в особенности представляет собой:

- аутоиммунное и/или воспалительное демиелинизирующее заболевание или расстройство, включая, в частности рассеянный склероз (РС), идиопатические воспалительные демиелинизирующие заболевания, заболевания
10 спектра оптиконеуромиелита (включая оптиконеуромиелит и (острый) неврит зрительного нерва), аутоиммунный энцефаломиелит (включая острый диссеминированный энцефаломиелит (ОРЭМ) и многофазный диссеминированный энцефаломиелит (МДЭМ)), миелит (особенно включая расстройства спектра поперечного миелита, такие как особенно (острый)
15 поперечный миелит, а также острый вялый миелит, полиомиелит, лейкомиелит и менингококковый миелит), энцефалит ствола головного мозга, заболевания, связанные с анти-миелин олигодендроцитарным гликопротеином (анти-МОГ) (включая энцефаломиелит анти-МОГ); синдром Гийена-Барре, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) и периферическая
20 нейропатия, связанная с антимиелин-ассоциированным гликопротеином (анти-МАГ);

- ревматоидный артрит (РА);

- воспалительное заболевание кишечника (ВЗК); в частности, болезнь Крона или язвенный колит;

- системную красную волчанку (СКВ), включая нервно-психическую системную красную волчанку и волчаночный нефрит;

- интерстициальный цистит;

- целиакию;

- остеоартрит;

- псориаз;

- диабет I типа;

- анкилозирующий спондилоартрит; или

- синдром высвобождения цитокинов после тяжелой вирусной инфекции или острого респираторного дистресс-синдрома, включая COVID-19;

- отторжение трансплантата, включая, в частности, отторжение почечного аллотрансплантата, отторжение сердечного аллотрансплантата и болезни «трансплантат против хозяина», вызванные трансплантацией кроветворных стволовых клеток; или

5 • нейродегенеративное расстройство, особенно включая боковой амиотрофический склероз (БАС) и болезнь Гентингтона; а также болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона (БП) и аденолейкодистрофию.

10 i) (б) В другом подварианте осуществления такие заболевания и расстройства, при которых важное значение имеет экспрессия CXCR7 или его лигандов в особенности включают в себя фиброз, включая особенно фиброз печени, цирроз печени, фиброз легких, сердечный фиброз; особенно идиопатический легочный фиброз.

15 i) (в) В другом подварианте осуществления такие заболевания и расстройства, при которых важное значение имеет экспрессия CXCR7 или его лигандов в особенности включают в себя ишемическое повреждение, включая почечную ишемию или церебральную ишемию.

20 i) (г) В другом подварианте осуществления такие заболевания и расстройства, при которых важное значение имеет экспрессия CXCR7 или его лигандов в особенности включают в себя заболевания или расстройства, связанные с передачей сигналов опиоидных рецепторов, особенно включая невропатическую боль; а также расстройства зависимости, расстройства настроения и тревожные расстройства.

25 i) (д) В другом подварианте осуществления такие заболевания и расстройства, при которых важное значение имеет экспрессия CXCR7 или его лигандов в особенности включают в себя рак, такой как опухоли головного мозга, включая злокачественные глиомы, мультиформную глиобластому; нейробластому; рак поджелудочной железы, включая аденокарциному поджелудочной железы/аденокарциному протоков поджелудочной железы; рак желудочно-кишечного тракта, включая карциному толстой кишки, гепатоцеллюлярную карциному и рак желудка; саркому Капоши; лейкозы, включая Т-клеточный лейкоз взрослых; лимфому; рак легких; рак молочной железы; рабдомиосаркому; рак предстательной железы; плоскоклеточный рак пищевода; плоскоклеточный рак полости рта; рак эндометрия; карциному щитовидной железы, включая папиллярную карциному щитовидной железы;

30

метастатический рак; метастазы в легкие; рак кожи, включая меланому и метастатическую меланому; рак мочевого пузыря; множественные миеломы; остеосаркому; рак головы и шеи; и почечную карциному, включая почечную светлоклеточную карциному, метастатическую почечную светлоклеточную карциному.

ii) Второй конкретный аспект настоящего изобретения относится к СОЕДИНЕНИЮ или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с вариантом осуществления i) (или любым из его подвариантов), где СОЕДИНЕНИЕ вводят (подлежит введению) в общей дозе от примерно 20 до 200 мг в сутки СОЕДИНЕНИЯ; особенно от 30 мг до 150 мг в сутки, примерно от 40 мг до 150 мг в сутки, примерно от 50 мг до 200 мг, примерно от 50 мг до 150 мг, примерно от 50 мг до 100 мг, или примерно от 100 мг до 200 мг в сутки СОЕДИНЕНИЯ; в особенности примерно от 75 мг до 150 мг в сутки СОЕДИНЕНИЯ. В подварианте осуществления указанную общую дозу назначают/вводят в особенности в виде однократной дозы в сутки (qd), или в виде двух отдельных доз в сутки (bid).

iii) Третий конкретный аспект настоящего изобретения относится к СОЕДИНЕНИЮ или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с вариантом осуществления i) (или любым из его подвариантов), где СОЕДИНЕНИЕ вводят (подлежит введению) в общей дозе примерно 200 мг, примерно 150 мг, примерно 100 мг, примерно 75 мг, примерно 50 мг или примерно 30 мг в сутки СОЕДИНЕНИЯ; в особенности примерно 150 мг, примерно 100 мг, или примерно 75 мг в сутки СОЕДИНЕНИЯ. В подварианте осуществления указанную общую дозу назначают/вводят, в частности, в виде однократной дозы в сутки (qd), или в виде двух отдельных доз в сутки (bid).

iv) Четвертый конкретный аспект настоящего изобретения относится к СОЕДИНЕНИЮ или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с вариантом осуществления i) (или любым из его подвариантов), где СОЕДИНЕНИЕ вводят (подлежит введению) в общей дозе примерно 200 мг, примерно 150 мг, примерно 125 мг, примерно 100 мг, примерно 75 мг, примерно 50 мг, примерно 30 мг или примерно 25 мг в сутки СОЕДИНЕНИЯ; в особенности примерно 150 мг, примерно 125 мг, примерно 100 мг или примерно 75 мг в сутки СОЕДИНЕНИЯ; где указанную общую дозу назначают/вводят в виде однократной дозы в сутки (qd).

v) Пятый конкретный аспект настоящего изобретения относится к СОЕДИНЕНИЮ или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с вариантом осуществления i) (или любым из его подвариантов), где СОЕДИНЕНИЕ вводят (подлежит введению) в общей дозе примерно 200 мг
5 назначают/вводят примерно 100 мг bid, примерно 150 мг назначают/вводят примерно 75 мг bid, примерно 120 мг назначают/вводят примерно 60 мг bid, примерно 100 мг назначают/вводят примерно 50 мг bid, примерно 80 мг назначают/вводят примерно 40 мг bid, примерно 60 мг назначают/вводят примерно 30 мг bid, примерно 50 мг назначают/вводят примерно 25 мг bid, или
10 примерно 30 мг назначают/вводят примерно 15 мг bid в сутки СОЕДИНЕНИЯ; в особенности примерно 150 мг назначают/вводят примерно 75 мг bid, или примерно 100 мг назначают/вводят примерно 50 мг bid в сутки СОЕДИНЕНИЯ.

СОЕДИНЕНИЕ можно использовать в качестве лекарственного средства как отдельный активный ингредиент (необязательно в комбинации с
15 модулятором рецептора S1P1, т.е. без комбинации с таким модулятором рецептора S1P1, или в комбинации с таким модулятором рецептора S1P1) в соответствии с настоящим изобретением, например, в виде фармацевтических композиций, в особенности для энтерального или парентерального введения.

vi) Таким образом, другой аспект изобретения относится к
20 фармацевтической композиции, содержащей СОЕДИНЕНИЕ или его фармацевтически приемлемую соль, при этом СОЕДИНЕНИЕ содержится в однократной дозе, подходящей для введения СОЕДИНЕНИЯ в общей дозе в сутки, как определено в любом из вариантов осуществления i) - v).

viii) Другой аспект изобретения относится к СОЕДИНЕНИЮ или его
25 фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления i) - v), при этом СОЕДИНЕНИЕ применяют для профилактики/предотвращения или лечения заболеваний и расстройств, в которых важное значение имеют как экспрессия CXCR7 или его лигандов, так и S1P; при этом характеристики вариантов осуществления 16) - 35) в настоящей
30 заявке ниже применяются *mutatis mutandis*.

vii) Другой аспект изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного начала СОЕДИНЕНИЕ или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с модулятором рецептора S1P1 или его фармацевтически приемлемой солью в соответствии с любым из

вариантов осуществления 1) - 15), при этом СОЕДИНЕНИЕ содержится в однократной дозе, подходящей для введения СОЕДИНЕНИЯ в общей дозе в сутки, как определено в любом из вариантов осуществления i) - v); при этом такая композиция, в частности, предназначена для дозирования/введения один раз в день (qd).

viii) Другой аспект изобретения относится к СОЕДИНЕНИЮ или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления i) - v), где СОЕДИНЕНИЕ предназначено для применения в профилактике/предупреждении или лечении заболевания и расстройства, при которых важное значение имеет как экспрессия CXCR7 или его лигандов, так и S1P; при этом СОЕДИНЕНИЕ предназначено для применения/введения/(подлежит) введению в комбинации с модулятором рецептора S1P1 или его фармацевтически приемлемой солью; при этом характеристики любого из вариантов осуществления 16) - 48) в настоящей заявке ниже применяются *mutatis mutandis*.

Заболевания и расстройства, в которых важное значение имеет как экспрессия CXCR7 или его лигандов, так и S1P, представляют собой такие заболевания и расстройства, при которых важное значение имеет экспрессия CXCR7 или его лигандов, которые предпочтительно имеют компонент воспалительного иммунного ответа.

Такие заболевания и расстройства, в которых важное значение имеет как экспрессия CXCR7 или его лигандов, так и S1P, могут быть, в частности, определены как включающие аутоиммунные и/или воспалительные заболевания и расстройства, отторжение трансплантата и нейродегенеративные заболевания и расстройства; в особенности аутоиммунные заболевания и расстройства, которые имеют воспалительный компонент, в частности аутоиммунные и/или воспалительные демиелинизирующие заболевания и расстройства.

Такие заболевания и расстройства, в которых играют роль как экспрессия CXCR7 или его лигандов, так и S1P, могут быть, в частности, определены как включающие аутоиммунные и/или воспалительные заболевания и расстройства, отторжение трансплантата и нейродегенеративные заболевания и расстройства; особенно аутоиммунные заболевания и расстройства, которые имеют воспалительный компонент, в частности аутоиммунные и/или воспалительные демиелинизирующие заболевания и расстройства.

Термин «отторжение трансплантата» может быть определен как включающий в себя отторжение трансплантированных органов, таких как почка, печень, сердце, легкое, поджелудочная железа, роговица и кожа; болезни «трансплантат против хозяина», вызванные трансплантацией кроветворных стволовых клеток; хроническое отторжение аллотрансплантата и хроническая васкулопатия аллотрансплантата.

Термин «нейродегенеративные заболевания и расстройства» может быть определен как включающий в себя, в частности, нейродегенеративные заболевания и расстройства, при которых как экспрессия CXCR7 или его лигандов, так и S1P имеет важное значение в нейродегенерации (например, активация глиальных клеток, выживание нейронов, миелинизация), связанной с таким заболеванием и расстройством. Конкретные примеры включают в себя боковой амиотрофический склероз (БАС), болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона (БП), болезнь Гентингтона и адренолейкодистрофию.

Термин «аутоиммунные и/или воспалительные заболевания и расстройства», в частности, относится к любому аутоиммунному и/или воспалительному заболеванию или расстройству, где важное значение имеет как экспрессия CXCR7 или его лигандов, так и S1P, в особенности к аутоиммунным заболеваниям и расстройствам, которые имеют воспалительный компонент. Примеры таких аутоиммунных и/или воспалительных заболеваний и расстройств включают в себя аутоиммунные и/или воспалительные демиелинизирующие заболевания и расстройства, включая все формы аутоиммунного неврита. В частности, аутоиммунные и/или воспалительные демиелинизирующие заболевания и расстройства включают в себя рассеянный склероз (РС), синдром Гийена-Барре, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию (ХВДП), и другие аутоиммунные и/или воспалительные демиелинизирующие заболевания и расстройства (которые могут быть связаны с перечисленными выше аутоиммунными и/или воспалительными демиелинизирующими заболеваниями и расстройствами), такие как расстройства спектра оптиконевромиелита (включая оптиконевромиелит (болезнь Девика) и (острый) неврит зрительного нерва), аутоиммунный энцефаломиелит (включая острый диссеминированный энцефаломиелит (ОРЭМ) и многофазный диссеминированный энцефаломиелит (МДЭМ)), миелит (особенно включая расстройства спектра поперечного миелита, такие как особенно (острый)

поперечный миелит, а также острый вялый миелит, полиомиелит, лейкомиелит и менингококковый миелит), энцефалит ствола головного мозга и заболевания, связанные с анти-миелин олигодендроцитарным гликопротеином (анти-МОГ) (включая энцефаломиелит анти-МОГ); ревматоидный артрит (РА);
5 воспалительное заболевание кишечника (ВЗК, в особенности включая болезнь Крона и язвенный колит); системную красную волчанку (СКВ) (включая нервно-психическую системную красную волчанку и волчаночный нефрит); интерстициальный цистит; целиакию; остеоартрит; псориаз; и диабет I типа. К тому же, аутоиммунные и воспалительные заболевания и расстройства
10 дополнительно включают в себя расстройства, такие как псориатический артрит; антифосфолипидный синдром; тиреоидит, такой как тиреоидит Хашимото; лимфоцитарный тиреоидит; тяжелую миастению; эписклерит; склерит; болезнь Кавасаки; увео-ретинит; увеит, включая задний увеит и увеит, связанный с болезнью Бехчета; увеоменингитный синдром; аллергический энцефаломиелит;
15 атопические заболевания, такие как ринит, конъюнктивит, дерматит; и постинфекционные аутоиммунные заболевания, включая ревматическую лихорадку и постинфекционный гломерулонефрит.

К тому же, к перечисленным выше другие аутоиммунные и/или воспалительные заболевания или расстройства, при которых важное значение
20 имеет как экспрессия CXCR7 или его лигандов, так и S1P, включают в себя аутоиммунные и/или воспалительные демиелинизирующие заболевания и расстройства, такие как энцефалит Расмуссена и синдром Сусака (ретино-кохлео-церебральная васкулопатия); а также другие аутоиммунные и воспалительные заболевания и расстройства, такие как анкилозирующий
25 спондилоартрит, ювенильный идиопатический артрит, системный склероз (системная склеродермия), гигантоклеточный артериит (ГКА или височный артериит), первичный билиарный холангит (ПБЦ или первичный билиарный цирроз); и синдром высвобождения цитокинов после тяжелой вирусной инфекции или острого респираторного дистресс-синдрома, включая COVID-19.

30 Конкретные примеры аутоиммунных и/или воспалительных заболеваний и расстройств представляют собой:

- аутоиммунные и/или воспалительные демиелинизирующие заболевания и расстройства, особенно включая рассеянный склероз (РС), синдром Гийена-Барре, хроническую воспалительную демиелинизирующую

полинейропатию (ХВДП), и другие аутоиммунные и/или воспалительные демиелинизирующие заболевания и расстройства;

- ревматоидный артрит (РА);
- воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), включая в особенности

5 болезнь Крона и язвенный колит;

- системную красную волчанку (СКВ) (включая нервно-психическую системную красную волчанку и волчаночный нефрит); и вдобавок к перечисленным выше:

- анкилозирующий спондилоартрит и

10 • синдром высвобождения цитокинов после тяжелой вирусной инфекции или острого респираторного дистресс-синдрома, включая COVID-19.

В первом подварианте осуществления термин «аутоиммунные и/или воспалительные заболевания и расстройства» в особенности относится к аутоиммунным и/или воспалительным демиелинизирующим заболеваниям и расстройствам, в том числе включая, в особенности, рассеянный склероз (РС), синдром Гийена-Барре, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП), и другие аутоиммунные и/или воспалительные демиелинизирующие заболевания и расстройства, как определено в настоящей заявке, например, особенно аутоиммунный энцефаломиелит и миелит.

20 Во втором подварианте осуществления термин «аутоиммунные и/или воспалительные заболевания и расстройства» относится к воспалительным заболеваниям кишечника, включая в особенности болезнь Крона и язвенный колит.

25 В третьем подварианте осуществления термин «аутоиммунные и/или воспалительные заболевания и расстройства» относится к системной красной волчанке (СКВ), включая нервно-психическую системную красную волчанку и волчаночный нефрит.

30 В четвертом подварианте осуществления термин «аутоиммунные и/или воспалительные заболевания и расстройства» относится к анкилозирующему спондилоартриту.

В пятом подварианте осуществления термин «аутоиммунные и/или воспалительные заболевания и расстройства» относится к синдрому

высвобождения цитокинов после тяжелой вирусной инфекции или острого респираторного дистресс-синдрома, включая COVID-19.

Термин «аутоиммунные и/или воспалительные демиелинизирующие заболевания и расстройства» относится к демиелинизирующим заболеваниям и расстройствам центральной нервной системы, таким как в особенности рассеянный склероз (РС), а также как идиопатические воспалительные демиелинизирующие заболевания, заболевания спектра оптиконеуромиелита (включая оптиконеуромиелит (болезнь Девика) и (острый) неврит зрительного нерва), аутоиммунный энцефаломиелит (включая острый диссеминированный энцефаломиелит (ОРЭМ) и многофазный диссеминированный энцефаломиелит (МДЭМ)), миелит (особенно включая расстройства спектра поперечного миелита, такие как особенно (острый) поперечный миелит, а также острый вялый миелит, полиомиелит, лейкомиелит и менингококковый миелит), энцефалит ствола головного мозга и заболевания, связанные с анти-миелин олигодендроцитарным гликопротеином (анти-МОГ) (включая энцефаломиелит анти-МОГ); так же как аутоиммунные и/или воспалительные демиелинизирующие заболевания и расстройства периферической нервной системы, включая в особенности синдром Гийена-Барре и его хронический аналог хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию (ХВДП, альтернативно называемую хронической рецидивирующей полинейропатией (ХРП)), и периферическую нейропатию, связанную с антимиелин-ассоциированным гликопротеином (анти-МАГ).

В первом подварианте осуществления термин «аутоиммунные и/или воспалительные демиелинизирующие заболевания и расстройства» относится, в частности, к рассеянному склерозу (РС), синдрому Гийена-Барре, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (ХВДП) и другим аутоиммунным и/или воспалительным демиелинизирующим заболеваниям и расстройствам, как определено в настоящей заявке, таким как, в частности аутоиммунный энцефаломиелит и миелит.

Во втором подварианте осуществления термин «аутоиммунные и/или воспалительные демиелинизирующие заболевания и расстройства», а именно относится к миелиту, который представляет собой заболевание спектра поперечного миелита, такое как в особенности (острый) поперечный миелит;

при этом указанное заболевание спектра поперечного миелита может представлять собой:

- идиопатическое (без известной причины), или
- вызванное посредством/связанное с рассеянным склерозом, или
- 5 • вызванное посредством/связанное с SLE, расстройства спектра оптиконевромиелита, антифосфолипидный синдром, или другие аутоиммунные и воспалительные заболевания и расстройства, как определено в настоящей заявке;

- или вызванное посредством/связанное с инфекционными заболеваниями, такими как заражение вирусами, бактериями, плесенью или паразитами,

[в особенности включая бактериальную инфекцию (например, с *Mycoplasma pneumoniae*, *Bartonella henselae*, боррелиями (болезнью Лайма), *Campylobacter jejuni*, сифилисом, туберкулезом (ТБ)); и

- 15 вирусную инфекцию (например, вирусный менингоэнцефалит (менингит), или ВИЧ-инфекцию, простой герпес, опоясывающий герпес, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, флавивирусы, такие как вирус Зика и вирус Западного Нила)];

- или вызванное посредством/связанное с вакцинацией (включая 20 вакцинацию против коронавирусов, таких как SARS-CoV/SARS-CoV-1).

В третьем подварианте осуществления термин «аутоиммунные и/или воспалительные демиелинизирующие заболевания и расстройства» в значительной степени относится к расстройствам спектра оптиконевромиелита, таким как в особенности (острый) неврит зрительного нерва, где указанные 25 расстройства спектра оптиконевромиелита могут представлять собой:

- идиопатические (без известной причины),
- или вызванные посредством/связанные с рассеянным склерозом или
- вызванные посредством/связанные с SLE, или другие аутоиммунные и/или воспалительные заболевания и расстройства; или

- 30 • вызванные посредством/связанные с инфекционными заболеваниями, включая в особенности болезнь Лайма.

Равным образом, в четвертом подварианте осуществления термин «аутоиммунные и/или воспалительные демиелинизирующие заболевания и

расстройства», в частности, относится к любому аутоиммунному и/или воспалительному демиелинизирующему заболеванию или расстройству, такому как, в особенности РС, которое связано с расстройствами спектра оптиконевромиелита, такими как в особенности (острый) неврит зрительного
5 нерва.

Термин «идиопатическое воспалительное демиелинизирующее заболевание» относится к воспалительному демиелинизирующему заболеванию неизвестной этиологии; в особенности к вариантам или пограничным формам рассеянного склероза, отличающимся, например, хроническим течением,
10 тяжестью и клиническим течением.

Конкретным примером «аутоиммунных и/или воспалительных заболеваний и расстройств» является аутоиммунное демиелинизирующее заболевание, рассеянный склероз (РС), при этом понятно, что РС можно дополнительно классифицировать как рецидивирующе-ремиттирующий РС, первично-
15 прогрессирующий РС или вторично-прогрессирующий РС.

Конкретный признак аутоиммунных и/или воспалительных демиелинизирующих заболеваний и расстройств, таких как особенно РС, относится к аспекту демиелинизации, присутствующему при таком заболевании или расстройстве. Таким образом, один аспект настоящего изобретения
20 относится к лечению аутоиммунного и/или воспалительного демиелинизирующего заболевания или расстройства, такого как, в частности, рассеянный склероз, при котором снижается скорость прогрессирования указанного заболевания или расстройства, особенно скорость прогрессирования демиелинизации и/или снижается скорость появления необратимых
25 нейродегенеративных повреждений, таких как повреждение аксонов. Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к лечению аутоиммунного и/или воспалительного демиелинизирующего заболевания или расстройства, такого как, в частности, РС, где указанное лечение оказывает эффект/приводит к ремиелинизации.

Термин «клинически изолированный синдром» (КИС) относится к первому эпизоду неврологических симптомов, который длится не менее 24 часов и вызван воспалением или демиелинизацией в центральной нервной системе (ЦНС). Эпизод, как правило, характерен для аутоиммунного и/или
30 воспалительного демиелинизирующего заболевания или расстройства, в

частности РС, однако у пациентов с диагнозом КИС может впоследствии развиться или не развиться аутоиммунное и/или воспалительное демиелинизирующее заболевание или расстройство, в частности РС. Когда КИС сопровождается поражениями, выявленными, например, с помощью МРТ головного мозга (магнитно-резонансная томография), которые аналогичны тем, которые наблюдаются при РС, у человека высока вероятность повторного эпизода неврологических симптомов и диагноза рецидивирующе-ремиттирующего РС. Когда КИС не сопровождается РС-подобными поражениями на МРТ головного мозга, вероятность развития РС у человека значительно ниже. Диагностические критерии РС (см., например, 2018 Revised Guidelines: https://www.mscares.org/page/MRI_protocol) позволяют диагностировать РС у пациента, перенесшего КИС, у которого также есть определенные результаты МРТ головного мозга, которые свидетельствуют о более раннем эпизоде повреждения в другом месте и указывают на активное воспаление в области, отличной от той, которая вызывает текущие симптомы. Лица с КИС могут рассматриваться как люди с высоким риском развития РС. В США таких пациентов можно лечить с помощью модифицирующей заболевание терапии, которая была одобрена Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для этой цели. Было показано, что раннее лечение КИС отсрочивает начало аутоиммунного и/или воспалительного демиелинизирующего заболевания или расстройства, в частности РС.

Таким образом, термин предупреждение/профилактика аутоиммунного и/или воспалительного демиелинизирующего заболевания или расстройства, в частности, включает отсрочку начала такого аутоиммунного и/или воспалительного демиелинизирующего заболевания или расстройства [например, путем предотвращения демиелинизации и/или ремиелинизации первоначально возникшей демиелинизации (например, при клинически изолированном синдроме)].

Таким образом, другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтическим композициям в соответствии с вариантами осуществления 1) - 15) для предупреждения/профилактики аутоиммунного и/или воспалительного демиелинизирующего заболевания или расстройства, в частности РС, где указанное предупреждение/профилактика аутоиммунного и/или воспалительного

демиелинизирующего заболевания или расстройства, в частности РС, включает задержку начала указанного аутоиммунного и/или воспалительного демиелинизирующего заболевания или расстройства, в частности РС, у пациента, перенесшего КИС/у которого был диагностирован перенесенный КИС.

5 В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения указанные комбинированные фармацевтические композиции в соответствии с вариантами осуществления 1) - 15) предотвращают или лечат демиелинизацию; где, в частности, у субъекта, подлежащего лечению, было диагностировано аутоиммунное и/или воспалительное демиелинизирующее заболевание и
10 расстройство, как определено в настоящей заявке.

В еще одном конкретном варианте осуществления настоящего изобретения указанные комбинированные фармацевтические композиции в соответствии с вариантами осуществления 1) - 15) предотвращают или лечат демиелинизацию у
15 пациента, где указанное предупреждение или лечение демиелинизации дополнительно включает в себя ремиелинизирующий эффект; где, в частности, у субъекта, подлежащего лечению, было диагностировано аутоиммунное и/или воспалительное демиелинизирующее заболевание и расстройство, как определено в настоящей заявке.

16) Второй аспект изобретения относится к СОЕДИНЕНИЮ или его
20 фармацевтически приемлемой солью, для применения при профилактике/предупреждении или лечении заболевания и расстройства, где важное значение имеет как экспрессия CXCR7 или его лигандов, так и S1P, в особенности при профилактике/предупреждении или лечении аутоиммунных и воспалительных заболеваний и расстройств, отторжении трансплантата и
25 нейродегенеративных заболеваниях и расстройствах (а именно, аутоиммунных и/или воспалительных заболеваний и расстройств; в особенности аутоиммунных заболеваний и расстройств, которые имеют воспалительный компонент, в частности, аутоиммунные и/или воспалительные демиелинизирующие заболевания и расстройства); в которых СОЕДИНЕНИЕ (предназначено)
30 (подлежит) введению в комбинации с модулятором рецептора S1P1 или его фармацевтически приемлемой солью.

17) Другой вариант осуществления относится к СОЕДИНЕНИЮ или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с вариантом осуществления 16); при этом такое применение предназначено для лечения:

- аутоиммунного и/или воспалительного заболевания и расстройства; при этом указанное заболевание или расстройство в особенности представляет собой:

- аутоиммунное и/или воспалительное демиелинизирующее заболевание или расстройство, включая, в частности рассеянный склероз (РС); идиопатические воспалительные демиелинизирующие заболевания; заболевания спектра оптиконеуромиелита, включая оптиконеуромиелит и (острый) неврит зрительного нерва; аутоиммунный энцефаломиелит включая острый диссеминированный энцефаломиелит (ОРЭМ) и многофазный диссеминированный энцефаломиелит (МДЭМ); миелит, особенно включая расстройства спектра поперечного миелита, такие как особенно (острый) поперечный миелит, а также острый вялый миелит, полиомиелит, лейкомиелит и менингококковый миелит; энцефалит ствола головного мозга; заболевания, связанные с анти-миелин олигодендроцитарным гликопротеином (анти-МОГ) включая энцефаломиелит анти-МОГ; синдром Гийена-Барре; хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию (ХВДП); и периферическую нейропатию, связанную с антимиелин-ассоциированным гликопротеином (анти-МАГ);

- ревматоидный артрит (РА);
- воспалительное заболевание кишечника (ВЗК); в частности, болезнь Крона или язвенный колит;

- системная красная волчанка (СКВ), включая нервно-психическую системную красную волчанку и волчаночный нефрит;

- интерстициальный цистит;
- целиакию;
- остеоартрит;
- псориаз;
- диабет I типа; или в дополнение к вышеперечисленному,
- анкилозирующий спондилоартрит; или

- синдром высвобождения цитокинов после тяжелой вирусной инфекции или острого респираторного дистресс-синдрома, включая COVID-19;

- отторжения трансплантата; при этом указанное отторжение трансплантата, в частности, представляет собой отторжение пересаженного органа, такого как почка, печень, сердце, легкое, поджелудочная железа,

роговица или кожа; болезнь «трансплантат против хозяина», вызванная трансплантацией кроветворных стволовых клеток; хроническое отторжение аллотрансплантата и хроническая васкулопатия аллотрансплантата; или

- нейродегенеративного заболевания и расстройства; где указанное

нейродегенеративное заболевание и расстройство, в частности, представляет собой боковой амиотрофический склероз (БАС), или болезнь Гентингтона; или к тому же, болезнь Альцгеймера (AD), болезнь Паркинсона (БП) или аденолейкодистрофия.

18) Другой вариант осуществления относится к СОЕДИНЕНИЮ или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с вариантом осуществления 16), при этом указанное заболевание и нарушение, в которых важное значение имеет как экспрессия CXCR7 или его лигандов, так и S1P представляет собой аутоиммунное и/или воспалительное заболевание или расстройство, выбранное из:

- аутоиммунного и/или воспалительного демиелинизирующего заболевания или расстройства, в особенности выбранного из следующих: рассеянный склероз (РС); идиопатические воспалительные демиелинизирующие заболевания; аутоиммунный энцефаломиелит включая острый диссеминированный энцефаломиелит (ОРЭМ) и многофазный диссеминированный энцефаломиелит (МДЭМ); синдром Гийена-Барре; хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП); периферическая нейропатия, связанная с антимиелин-ассоциированным гликопротеином (анти-МАГ); и заболевание, связанное с антителами к миелинолигодендроцитарному гликопротеину (МОГ); а также миелита, особенно включая расстройства спектра поперечного миелита, такие как особенно (острый) поперечный миелит, а также острый вялый миелит, полиомиелит, лейкомиелит и менингококковый миелит;

- воспалительного заболевания кишечника, в особенности выбранного из болезни Крона и язвенного колита; или

- системной красной волчанки (СКВ), включая нервно-психическую системную красную волчанку и волчаночный нефрит.

Термин «профилактика/предупреждение или лечение» в контексте заболеваний и нарушений, определенных в настоящей заявке, особенно в

соответствии с вариантами осуществления 16), 17) и 18), в особенности относится к лечению указанных заболеваний и расстройств; при этом для хронических прогрессирующих заболеваний и расстройств (включая первично- или вторично- прогрессирующие и рецидивирующе-ремиттирующие) термин «лечение», в частности, относится к снижению скорости прогрессирования указанных заболеваний или расстройств. Такое снижение скорости прогрессирования может быть выражено, например, снижением скорости прогрессирования инвалидности; снижением частоты необратимых нейродегенеративных повреждений, таких как повреждение аксонов; сниженной скоростью демиелинизации; или, в случае, если указанное заболевание или расстройство связано с мозгом/центральной нервной системой, снижением скорости атрофии головного мозга/церебральной атрофии (например, особенно диагностируемой с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ)).

В другом аспекте термин «профилактика/предупреждение или лечение» в контексте заболеваний и расстройств, определенных в настоящей заявке, а именно в соответствии с вариантами осуществления 16), 17) и 18), в особенности, также относится к профилактике/предупреждению указанных заболеваний и расстройств, в частности, чтобы отсрочить начало указанных заболеваний или расстройств у субъектов, которые находятся в группе риска/были диагностированы как находящиеся в группе риска развития такого заболевания или расстройства; например, субъект, который перенес клинически изолированный синдром (КИС)/был диагностирован как перенесший КИС, причем такой КИС, как правило, известен как указание на то, что такой субъект может подвергаться риску. Такая отсрочка начала может быть выражена, например, увеличением времени до установления диагноза указанного заболевания или расстройства; в частности, это может выражаться в увеличении срока до инвалидности; увеличением времени до первого рецидива, если применимо; увеличением времени до постановки диагноза (прогрессирующего) необратимого нейродегенеративного повреждения, такого как повреждение аксонов; увеличением времени до постановки диагноза демиелинизации; или, в случае, если указанное заболевание или расстройство связано с мозгом/центральной нервной системой, увеличением времени до установления диагноза прогрессирующей атрофии головного мозга/церебральной атрофии

(например, особенно диагностируемой с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ)).

19) Другой вариант осуществления относится к СОЕДИНЕНИЮ или его фармацевтически приемлемой соли для применения при профилактике/предупреждении или лечении нейродегенеративного заболевания или расстройства; где указанное нейродегенеративное заболевание или расстройство в особенности представляет собой боковой амиотрофический склероз (БАС) или болезнь Гентингтона; или болезнь Альцгеймера (AD), болезнь Паркинсона (БП), или адренолейкодистрофия; при этом СОЕДИНЕНИЕ (предназначено для введения) вводят в комбинации с модулятором рецептора S1P1, или его фармацевтически приемлемая соль.

20) Другой вариант осуществления относится к СОЕДИНЕНИЮ или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с вариантом осуществления 19), при этом такое применение предназначено для лечения пациента с диагнозом указанного нейродегенеративного заболевания или расстройства, где указанное лечение снижает скорость прогрессирования указанного нейродегенеративного заболевания или расстройства.

21) Другой вариант осуществления относится к СОЕДИНЕНИЮ или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с вариантом осуществления 20); при этом такая сниженная скорость прогрессирования указанного нейродегенеративного заболевания или расстройства может быть выражена сниженной скоростью атрофии головного мозга/церебральной атрофии (такой как, в частности, диагностируемой с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ)).

22) Другой вариант осуществления относится к СОЕДИНЕНИЮ или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 16) - 18), где СОЕДИНЕНИЕ предназначено для применения при профилактике/предупреждении или лечении аутоиммунного и/или воспалительного демиелинизирующего заболевания или расстройства;

где, в частности, такое аутоиммунное и/или воспалительное демиелинизирующее заболевание или расстройство представляет собой:

- рассеянный склероз (РС);
- идиопатические воспалительные демиелинизирующие заболевания;

- заболевания спектра оптиконеуромиелимита (включая оптиконеуромиелит и (острый) неврит зрительного нерва);

- аутоиммунный энцефаломиелит (включая острый диссеминированный энцефаломиелит (ОРЭМ) и многофазный диссеминированный энцефаломиелит (МДЭМ));

- миелит (особенно включая расстройства спектра поперечного миелита, такие как особенно (острый) поперечный миелит, а также острый вялый миелит, полиомиелит, лейкомиелит и менингококковый миелит);

- энцефалит ствола головного мозга;

- заболевания, связанные с анти-миелин олигодендроцитарным гликопротеином (анти-МОГ) (включая энцефаломиелит анти-МОГ);

- синдром Гийена-Барре;

- хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП); или

- периферическая нейропатия, связанная с антимиелин-ассоциированным гликопротеином (анти-МАГ).

23) Другой вариант осуществления относится к СОЕДИНЕНИЮ или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с вариантом осуществления 22), при этом такое применение предназначено для лечения пациента, которому поставлен диагноз аутоиммунное и/или воспалительное демиелинизирующее заболевание или расстройство, при этом указанное лечение снижает скорость прогрессирования указанного аутоиммунного и/или воспалительного демиелинизирующего заболевания или расстройства; при этом, в частности, такое аутоиммунное и/или воспалительное демиелинизирующее заболевание или расстройство приведено в варианте осуществления 22).

24) Другой вариант осуществления относится к СОЕДИНЕНИЮ или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с вариантом осуществления 22), при этом такое применение предназначено для профилактики/предотвращения указанного аутоиммунного и/или воспалительного демиелинизирующего заболевания или расстройства; при этом начало указанного аутоиммунного и/или воспалительного демиелинизирующего заболевания или расстройства задерживается у субъекта, который подвергается риску/у которого диагностирован риск развития такого заболевания или

расстройства; при этом, в частности, такое аутоиммунное и/или воспалительное демиелинизирующее заболевание или расстройство приведено в варианте осуществления 22).

5 25) Другой вариант осуществления относится к СОЕДИНЕНИЮ или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с вариантом осуществления 23); при этом такая сниженная скорость прогрессирования указанного аутоиммунного и/или воспалительного демиелинизирующего заболевания или нарушения может быть выражена сниженной скоростью демиелинизации и/или сниженной скоростью необратимого
10 нейродегенеративного повреждения, такого как повреждение аксонов.

26) Другой вариант осуществления относится к СОЕДИНЕНИЮ или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с вариантом осуществления 23) или 25); при этом такая сниженная скорость прогрессирования указанного аутоиммунного и/или воспалительного
15 демиелинизирующего заболевания или расстройства может, в частности, выражаться в сниженной скорости прогрессирования инвалидности.

27) Другой вариант осуществления относится к СОЕДИНЕНИЮ или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с вариантом осуществления 23), 25) или 26); при этом такая сниженная скорость
20 прогрессирования указанного аутоиммунного и/или воспалительного демиелинизирующего заболевания или нарушения может быть выражена сниженной скоростью атрофии головного мозга/церебральной атрофии (например, в особенности диагностируемой с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ)); при этом подразумевают, что указанное аутоиммунное
25 и/или воспалительное демиелинизирующее заболевание или расстройство представляет собой, в частности, РС, в частности рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз (РРРС), вторично-прогрессирующий рассеянный склероз (ВПРС) или первично-прогрессирующий рассеянный склероз (ППРС).

30 28) Другой вариант осуществления относится к СОЕДИНЕНИЮ или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с вариантом осуществления 24), где указанная отсрочка начала указанного аутоиммунного и/или воспалительного демиелинизирующего заболевания или расстройства выражена

- увеличением времени до установления диагноза указанного заболевания или расстройства;

- увеличением периода времени до инвалидности;

- если указанное заболевание или расстройство характеризуется прогрессирующим заболеванием, включающим рецидивы, увеличением времени до первого рецидива;

- увеличением времени до постановки диагноза (прогрессирующего) (необратимого) нейродегенеративного повреждения, такого как повреждение аксонов;

- увеличением времени до установления диагноза демиелинизации; или

- в случае, если указанное заболевание или расстройство связано с головным мозгом/центральной нервной системой, путем увеличения времени до установления диагноза прогрессирующей атрофии головного мозга/церебральной атрофии (например, особенно диагностируемой с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ)).

29) Другой вариант осуществления относится к СОЕДИНЕНИЮ или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 22) - 28), где указанная профилактика/предотвращение или лечение вызывает эффект ремиелинизации.

Эффект ремиелинизации может выражаться, например, в восстановлении тканей (например, внеклеточного матрикса). Такой эффект ремиелинизации можно, например, визуализировать с помощью хорошо известных методов магнитно-резонансной томографии (МРТ), включая визуализацию с переносом намагниченности (MTI), и, в частности, диффузионно-взвешенную магнитно-резонансную томографию (DWI или DW-MRI), в особенности, диффузионно-тензорную томографию (DTI).

30) Другой вариант осуществления относится к СОЕДИНЕНИЮ или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с вариантом осуществления 22), при этом такое применение предназначено для лечения пациента с диагнозом РС; где, в частности, указанное лечение снижает скорость прогрессирования РС, при этом такая сниженная скорость прогрессирования РС может, в частности, выражаться в сниженной скорости демиелинизации и/или сниженной скорости необратимого нейродегенеративного повреждения, такого

как повреждение аксонов; при этом понятно, что такой РС может, в частности, представлять собой рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз (РРРС), вторично-прогрессирующий рассеянный склероз (ВПРС) или первично-прогрессирующий рассеянный склероз (ППРС).

5 31) Другой вариант осуществления относится к СОЕДИНЕНИЮ или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с вариантом осуществления 22), при этом такое применение предназначено для лечения
10 пациента с диагнозом РС; где, в частности, указанное лечение снижает скорость прогрессирования РС, при этом такая сниженная скорость прогрессирования РС может, в частности, выражаться в сниженной скорости прогрессирования
15 инвалидности; при этом понятно, что такой РС может, в частности, представлять собой рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз (РРРС), вторично-прогрессирующий рассеянный склероз (ВПРС) или первично-прогрессирующий
20 рассеянный склероз (ППРС).

15 32) Другой вариант осуществления относится к СОЕДИНЕНИЮ или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с вариантом осуществления 22), при этом такое применение предназначено для лечения
20 пациента с диагнозом РС; где, в частности, указанное лечение снижает скорость прогрессирования РС, при этом такая сниженная скорость прогрессирования РС может в особенности выражаться в сниженной скорости атрофии головного
25 мозга/церебральной атрофии (например, особенно диагностируемой с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ)); при этом понятно, что такой РС может, в частности, представлять собой рецидивирующе-ремиттирующий
30 рассеянный склероз (РРРС), вторично-прогрессирующий рассеянный склероз (ВПРС), или первично-прогрессирующий рассеянный склероз (ППРС).

33) Другой вариант осуществления относится к СОЕДИНЕНИЮ или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с вариантом осуществления 22), при этом такое применение предназначено для лечения
30 пациента с диагнозом РС; при этом указанное лечение улучшает симптомы РС, при этом такое улучшение симптомов РС может, в частности, выражаться эффектом ремиелинизации; при этом понятно, что такой РС может, в частности, представлять собой рецидивирующе-ремиттирующий
35 рассеянный склероз (РРРС), вторично-прогрессирующий рассеянный склероз (ВПРС), или первично-прогрессирующий рассеянный склероз (ППРС).

34) Другой вариант осуществления относится к СОЕДИНЕНИЮ или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с вариантом осуществления 22), при этом такое применение предназначено для предупреждения/профилактики РС, где указанное предупреждение/профилактика РС включает отсрочку начала РС у пациента, перенесшего КИС/у которого был диагностирован перенесенный КИС; при этом понятно, что такой РС может, в частности, представлять собой рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз (PPRC).

35) Другой вариант осуществления относится к СОЕДИНЕНИЮ или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 30) - 34), где указанная профилактика/предотвращение или лечение вызывает эффект ремиелинизации.

36) Другой вариант осуществления относится к СОЕДИНЕНИЮ или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 16) - 35), где модулятор рецептора S1P1, или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой финголимод, понесимод, сипонимод, озанимод, ценеримод, этрасимод, амиселимод, цералифимод, GSK 2018682, или CS-0777; или, кроме того, мокравимод (в особенности финголимод, понесимод, сипонимод, или озанимод; или, кроме того, ценеримод); или его фармацевтически приемлемую соль.

37) Другой вариант осуществления относится к СОЕДИНЕНИЮ или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 16) - 35), где модулятор рецептора S1P1, или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой финголимод, понесимод, сипонимод, озанимод, ценеримод, этрасимод, (в особенности финголимод, понесимод, сипонимод или озанимод; или, кроме того, ценеримод) или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном подварианте осуществления такое комбинированное применение (в особенности с финголимодом, понесимодом, сипонимодом или озанимодом) предназначено для профилактики или лечения аутоиммунного и/или воспалительного демиелинизирующего заболевания или расстройства (в частности, рассеянного склероза (РС)), или (особенно с ценеримодом, озанимодом или этрасимодом; в особенности с ценеримодом или этрасимодом) для профилактики или лечения воспалительного заболевания кишечника,

включая болезнь Крона и язвенный колит; или системной красной волчанки (СКВ).

38) Другой вариант осуществления относится к СОЕДИНЕНИЮ или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 16) - 35), где модулятор рецептора S1P1, или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой ценеримод, озанимод, этрасимод или амиселимод (в особенности ценеримод или этрасимод) или его фармацевтически приемлемую соль.

В подварианте осуществления такое комбинированное применение в особенности предназначено для профилактики или лечения воспалительного заболевания кишечника, в особенности выбранного из болезни Крона и язвенного колита; или для предупреждения или лечения системной красной волчанки (СКВ).

39) Другой вариант осуществления относится к СОЕДИНЕНИЮ или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 16) - 35), где модулятор рецептора S1P1, или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой финголимод или его фармацевтически приемлемую соль.

40) Другой вариант осуществления относится к СОЕДИНЕНИЮ или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 16) - 35), где модулятор рецептора S1P1 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой понесимод или его фармацевтически приемлемую соль.

41) Другой вариант осуществления относится к СОЕДИНЕНИЮ или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 16) - 35), где модулятор рецептора S1P1 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой сипонимод или его фармацевтически приемлемую соль.

42) Другой вариант осуществления относится к СОЕДИНЕНИЮ или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 16) - 35), где модулятор рецептора S1P1 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой озанимод или его фармацевтически приемлемую соль.

43) Другой вариант осуществления относится к СОЕДИНЕНИЮ или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 16) - 35), где модулятор рецептора S1P1 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой ценеримод или его фармацевтически приемлемую соль.

В подварианте осуществления такое комбинированное применение в особенности предназначено для профилактики/предупреждения или лечения аутоиммунного и/или воспалительного демиелинизирующего заболевания или расстройства в соответствии с любым из вариантов осуществления 22) - 29); в особенности для профилактики/предупреждения или лечения РС в соответствии с любым из вариантов осуществления 30) - 35).

В другом подварианте осуществления такое комбинированное применение в особенности предназначено для профилактики/предупреждения или лечения системной красной волчанки (СКВ).

44) Другой вариант осуществления относится к СОЕДИНЕНИЮ или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 16) - 35), где модулятор рецептора S1P1 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой этрасимод или его фармацевтически приемлемую соль.

45) Другой вариант осуществления относится к СОЕДИНЕНИЮ или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 16) - 44); где указанный модулятор рецептора S1P1, или его фармацевтически приемлемая соль следует вводить в фармацевтической лекарственной форме, подходящей для перорального приема указанного модулятора рецептора S1P1, при этом

- финголимод или его фармацевтически приемлемую соль, если имеется, следует вводить в указанной фармацевтической дозированной форме в стандартной дозе, подходящей для перорального введения в общем около 0,5 мг или менее в сутки финголимода;

- сипонимод или его фармацевтически приемлемую соль, если имеется, следует вводить в указанной фармацевтической дозированной форме в стандартной дозе, подходящей для перорального введения в общем около 2 мг или менее в сутки сипонимода;

- понесимод или его фармацевтически приемлемую соль, если имеется, следует вводить в указанной фармацевтической дозированной форме в стандартной дозе, подходящей для перорального введения в общем около 20 мг или менее в сутки (в особенности примерно 10 - 20 мг в сутки, в частности 20 мг в сутки, или 10 мг в сутки) понесимода; и

- озанимод или его фармацевтически приемлемую соль, если имеется, следует вводить в указанной фармацевтической дозированной форме в стандартной дозе, подходящей для перорального введения в общем около 1 мг или менее в сутки (в особенности примерно 0,5 - 1 мг в сутки, в частности 1 мг в сутки, или 0,5 мг в сутки) озанимода;

- ценеримод или его фармацевтически приемлемую соль, если имеется, следует вводить в указанной фармацевтической дозированной форме в стандартной дозе, подходящей для перорального введения в общем около 4 мг или менее в сутки (в особенности примерно 2 - 4 мг в сутки, в частности 4 мг в сутки, или 2 мг в сутки) ценеримода;

- этрасимод или его фармацевтически приемлемую соль, если имеется, следует вводить в указанной фармацевтической дозированной форме в стандартной дозе, подходящей для перорального введения в общем около 2 мг или менее в сутки (в особенности примерно 1 - 2 мг в сутки, в частности 2 мг в сутки, или 1 мг в сутки) этрасимода;

- амиселимод или его фармацевтически приемлемую соль, если имеется, следует вводить в указанной фармацевтической дозированной форме в стандартной дозе, подходящей для перорального введения в общем около 0,4 мг или менее в сутки (в особенности примерно 0,2 - 0,4 мг в сутки, в частности 0,4 мг в сутки, или 0,2 мг в сутки) амиселимода.

Вышеупомянутые лекарственные формы специально предназначены для однократного ежедневного (qd) дозирования указанной стандартной дозы.

46) Другой вариант осуществления относится к СОЕДИНЕНИЮ или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 16) - 45); где указанный модулятор рецептора S1P1, или его фармацевтически приемлемую соль следует вводить в фармацевтической лекарственной форме, подходящей для перорального приема указанного модулятора рецептора S1P1, при этом

- финголимод или его фармацевтически приемлемую соль, если имеется, следует вводить в указанной фармацевтической дозированной форме в стандартной дозе, подходящей для перорального введения в общем около 0,5 мг или менее в сутки финголимода;

5 • сипонимод или его фармацевтически приемлемую соль, если имеется, следует вводить в указанной фармацевтической дозированной форме в стандартной дозе, подходящей для перорального введения в общем около 2 мг или менее в сутки сипонимода;

10 • понесимод или его фармацевтически приемлемую соль, если имеется, следует вводить в указанной фармацевтической дозированной форме в стандартной дозе, подходящей для перорального введения в общем около 10 мг или менее в сутки понесимода; и

15 • озанимод или его фармацевтически приемлемую соль, если имеется, следует вводить в указанной фармацевтической дозированной форме в стандартной дозе, подходящей для перорального введения в общем около 0,5 мг или менее в сутки озанимода;

20 • ценеримод или его фармацевтически приемлемую соль, если имеется, следует вводить в указанной фармацевтической дозированной форме в стандартной дозе, подходящей для перорального введения в общем около 2 мг или менее в сутки ценеримода;

25 • этрасимод или его фармацевтически приемлемую соль, если имеется, следует вводить в указанной фармацевтической дозированной форме в стандартной дозе, подходящей для перорального введения в общем около 1 мг или менее в сутки этрасимода;

25 • амиселимод или его фармацевтически приемлемую соль, если имеется, следует вводить в указанной фармацевтической дозированной форме в стандартной дозе, подходящей для перорального введения в общем около 0,2 мг или менее в сутки амиселимода.

30 Вышеуказанные лекарственные формы в особенности предназначены для однократного ежедневного (qd) дозирования указанной стандартной дозы.

47) Другой вариант осуществления относится к СОЕДИНЕНИЮ или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 16) - 46), где указанный модулятор рецептора S1P1

или его фармацевтически приемлемую соль следует вводить в дозе, которая является переносимой эффективной дозой при назначении в качестве монотерапии (например, как указано в письме об одобрении такого рецептора-модулятора S1P1 для соответствующего заболевания или расстройства при назначении в качестве монотерапии), или в дозе, которая ниже, чем такая переносимая эффективная доза при назначении в качестве монотерапии.

48) Другой вариант осуществления относится к СОЕДИНЕНИЮ или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 16) - 46), где указанный модулятор рецептора S1P1 или его фармацевтически приемлемую соль следует вводить в дозе, которая ниже переносимой эффективной дозы при назначении в качестве монотерапии (например, как указано в письме об одобрении такого рецептора-модулятора S1P1 для соответствующего заболевания или расстройства при назначении в качестве монотерапии).

49) Другой вариант осуществления относится к СОЕДИНЕНИЮ или его фармацевтически приемлемой соли для комбинированного применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 16) - 48), где СОЕДИНЕНИЕ вводят (подлежит введению) в общей дозе от примерно 20 мг до примерно 300 мг (в частности от примерно 20 мг до примерно 200 мг; в особенности от примерно 50 мг до примерно 150 мг) в сутки СОЕДИНЕНИЯ. В подварианте осуществления указанную общую дозу назначают/вводят в особенности в виде однократной дозы в сутки (qd; например, от примерно 20 мг qd до примерно 300 мг qd (а именно от примерно 20 мг qd до примерно 200 мг qd; в особенности от примерно 50 мг qd до примерно 150 мг qd)), или в виде двух отдельных доз в сутки (bid; например, от примерно 10 мг bid до примерно 150 мг bid (а именно от примерно 10 мг bid до примерно 100 мг bid; в особенности от примерно 25 мг bid до примерно 75 мг bid)).

В подварианте осуществления этого варианта осуществления 49) конкретные характеристики вариантов осуществления ii) - v) в настоящей заявке выше применяются *mutatis mutandis*.

50) Другой вариант осуществления, таким образом, относится к СОЕДИНЕНИЮ или его фармацевтически приемлемой соли для комбинированного применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 16) - 48), где СОЕДИНЕНИЕ вводят (подлежит введению) в

общей дозе от примерно 20 мг до 200 мг в сутки СОЕДИНЕНИЯ; а именно от примерно 30 мг до 150 мг в сутки, от примерно 40 мг до 150 мг в сутки, от примерно 50 мг до 200 мг, от примерно 50 мг до 150 мг, от примерно 50 мг до 100 мг, или от примерно 100 мг до 200 мг в сутки СОЕДИНЕНИЯ; в особенности от примерно 75 мг до 150 мг в сутки СОЕДИНЕНИЯ. В подварианте осуществления указанную общую дозу назначают/вводят в особенности в виде однократной дозы в сутки (qd) или в виде двух отдельных доз в сутки (bid).

Соответственно, СОЕДИНЕНИЕ или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с данным изобретением предназначено в особенности для применения в комбинации (или совместной терапии) с указанными другими фармацевтически активными ингредиентами.

Комбинированное лечение (или совместная терапия) может быть осуществлено одновременно (в фиксированной дозе или в нефиксированной дозе), отдельно или в течение определенного периода времени (особенно одновременно).

«Одновременно», когда речь идет о типе введения, в настоящей заявке означает, что рассматриваемый тип введения состоит во введении двух или более активных ингредиентов и/или видов лечения приблизительно в одно и то же время; при этом подразумевают, что одновременное введение приведет к одновременному воздействию на субъекта двух или более активных ингредиентов и/или видов лечения. В этом контексте термин «в одно и то же время» относится, в частности, к режиму/периодичности дозирования, который является по существу ежедневным для всех активных ингредиентов, т.е. введение указанных двух или более активных ингредиентов и/или лечение происходит в один и тот же день, особенно по крайней мере один раз примерно в одно и то же время указанного дня.

При одновременном введении указанные два или более активных ингредиента могут быть введены:

- в комбинации с фиксированной дозой или
- в комбинации с нефиксированной дозой, которая эквивалентна комбинации с фиксированной дозой (например, с использованием двух или более различных фармацевтических композиций для введения, предпочтительно одним и тем же путем введения, примерно в одно и то же время), где, в частности, указанную комбинацию с нефиксированной дозой следует вводить по

одному и тому же режиму дозирования/периодичности (например, все активные ингредиенты следует вводить в особенности один раз в сутки (qd), или следует вводить два раза в сутки (bid), или тому подобное), или

- в комбинации с нефиксированной дозой с использованием двух или более различных способов введения или режима дозирования/периодичности (например, один или более активных ингредиентов следует вводить один раз в сутки (qd), тогда как по меньшей мере один другой активный ингредиент следует вводить предпочтительно одним и тем же путем введения, в другом режиме дозирования, таком как два раза в сутки (bid), или три раза в сутки (tid) или через день);

при этом указанное совместное введение приводит, по существу, к одновременному воздействию на субъекта фармацевтически эффективного количества двух или более активных ингредиентов и/или видов лечения. Примером одновременного введения комбинации с нефиксированной дозой с использованием двух разных фармацевтических композиций для введения, предпочтительно одним и тем же путем введения, примерно в одно и то же время является комбинация с нефиксированной дозой, в которой СОЕДИНЕНИЕ вводят (подлежит введению) один раз в сутки, и соответствующих модулятор рецептора S1P1 вводят (подлежит введению) один раз в сутки. Примером одновременного введения комбинации с нефиксированной дозой с использованием двух разных путей введения или режима дозирования/периодичности является комбинация с нефиксированной дозой, в которой СОЕДИНЕНИЕ вводят (подлежит введению) два раза в сутки, и соответствующий модулятор рецептора S1P1 вводят (подлежит введению) один раз в сутки. Другим примером может быть то, что СОЕДИНЕНИЕ вводят (подлежит введению) один или два раза в сутки, а соответствующий модулятор рецептора S1P1 вводят (подлежит введению) через день (при этом понятно, что такое совместное введение приведет к тому, что субъект подвергается воздействию до фармацевтически эффективного количества СОЕДИНЕНИЯ и указанного модулятор рецептора S1P1 одновременно все время). При использовании в комбинации с модулятором рецептора S1P1 СОЕДИНЕНИЕ особенно следует использовать «одновременно».

«Комбинация с фиксированной дозой», когда речь идет о типе введения, означает в настоящей заявке, что рассматриваемый тип введения состоит во

введении одной единственной фармацевтической композиции, содержащей два или более активных ингредиента, например, особенно фармацевтических композиций любого из варианты осуществления с 1) по 15).

5 «Отдельно», когда речь идет о типе введения, в настоящей заявке означает, что рассматриваемый тип введения состоит во введении двух или более активных ингредиентов и/или лечении в разные моменты времени; при этом подразумевают, что отдельное введение приведет к фазе лечения (например, по меньшей мере 1 ч., а именно по меньшей мере 6 ч., в особенности по меньшей мере 12 ч.), когда субъект подвергается воздействию двух или более активных ингредиентов и/или лечению в течение в то же время; но отдельное введение может также привести к фазе лечения, когда в течение определенного периода времени (например, по меньшей мере 12 ч., в особенности по меньшей мере один день) субъект подвергается воздействию только одного из двух или большего количества активных ингредиентов и/или видов лечения. Раздельное
10 введение в особенности относится к ситуациям, когда по меньшей мере один из активных ингредиентов и/или лечения вводят с периодичностью, существенно отличающейся от ежедневного введения (например, один или два раза в сутки) (например, когда один активный ингредиент и/или лечение вводят например, один или два раза в сутки, а другой вводят, например, один раз в неделю или
15 даже в течение более долгих интервалов).

Под введением «в течение периода времени» в настоящей заявке подразумевают последующее введение двух или более активных ингредиентов и/или лечение в разное время. Термин, в частности, относится к способу введения, согласно которому полное введение одного из активных ингредиентов и/или способов лечения завершается до начала введения другого/других. Таким образом, можно вводить один из активных ингредиентов и/или лечение в течение нескольких месяцев перед введением другого активного ингредиента(ов) и/или лечения(й).

30 Термин «фармацевтически эффективное количество» или «фармацевтически действенное количество» следует понимать как по меньшей мере минимальное количество соответствующего активного ингредиента, которое вызывает фармакологический ответ у субъекта (минимальное фармакологически эффективное количество). Фармакологический ответ можно, например, предположить в случае присутствия данного активного ингредиента

(в какой-то момент времени во время лечения, например, при $T_{\max}$ или минимальном уровне; для активных ингредиентов, предназначенных для длительного введения, особенно в течение всего периода лечения (например, включая минимальный уровень)) в концентрации, которая (в случае антагониста) блокирует по меньшей мере 20 % (в особенности по меньшей мере 50 %) данной биологической мишени. Кроме того, можно предположить фармакологический ответ в случае, если биомаркер, реагирующий на такую блокаду данной биологической мишени, (значительно) повышен/снижен по сравнению с необработанным эталоном (таким как исходный уровень или плацебо); при этом такое увеличение/уменьшение может наблюдаться в какой-то момент времени во время лечения, например, при $T_{\max}$ или минимальном уровне; для активных ингредиентов, предназначенных для длительного применения, особенно в течение всего периода лечения (например, включая минимальный уровень). Предпочтительно фармацевтически эффективное количество находится в диапазоне терапевтических доз активного ингредиента, причем такой диапазон обычно определяется диапазоном между минимальной эффективной дозой (МЭД) и максимально переносимой дозой (МПД).

Используемый в настоящей заявке термин «субъект» относится к млекопитающему, особенно к человеку; особенно пациенту, в частности, пациенту-человеку. Предпочтительно,

- термин относится к (человеческому) субъекту, который находится в группе риска/был диагностирован как подверженный риску развития определенного заболевания или расстройства и, следовательно, нуждается в профилактике/предупреждении такого заболевания или расстройства;

- или термин относится к (человеческому) пациенту, у которого было диагностировано/имеется определенное заболевание или расстройство, и поэтому он нуждается в лечении такого заболевания или расстройства.

Понятно, что любой вариант осуществления, относящийся к СОЕДИНЕНИЮ или его фармацевтически приемлемой соли для применения при профилактике/предупреждении или лечении определенного заболевания и расстройства, где важное значение имеет как экспрессия CXCR7 или его лигандов, так и S1P, как конкретно определено в настоящей заявке, при этом СОЕДИНЕНИЕ следует вводить (предназначено для введения) для введения в комбинации с модулятором рецептора S1P1 (в особенности модулятором

рецептора S1P1, как конкретно определено в таком варианте осуществления), также относится

- к такому модулятору рецептора S1P1 или его фармацевтически приемлемой соли для применения в профилактике/предупреждении или лечении указанного заболевания и расстройства, при котором важное значение имеет как экспрессия CXCR7 или его лигандов, так и S1P; где указанный модулятор рецептора S1P1 следует вводить (предназначен для введения) в комбинации с СОЕДИНЕНИЕМ, или его фармацевтически приемлемой солью;

- к применению СОЕДИНЕНИЯ или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства/фармацевтической композиции, содержащей СОЕДИНЕНИЕ или его фармацевтически приемлемую соль и такого модулятора рецептора S1P1 или его фармацевтически приемлемой соли для применения в профилактике/предупреждении или лечении указанного заболевания и расстройства, при котором важное значение имеет как экспрессия CXCR7 или его лигандов, так и S1P;

- к применению СОЕДИНЕНИЯ или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства/фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного ингредиента СОЕДИНЕНИЕ или его фармацевтически приемлемую соль для применения в профилактике/предупреждении или лечении указанного заболевания и расстройства, при котором важное значение имеет как экспрессия CXCR7 или его лигандов, так и S1P; где указанное лекарственное средство/фармацевтическая композиция (предназначена) для использования в комбинации с таким модулятором рецептора S1P1 или его фармацевтически приемлемой солью;

- к применению такого модулятора рецептора S1P1 или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства/фармацевтической композиции, содержащей, в качестве активного ингредиента указанный модулятор рецептора S1P1 или его фармацевтически приемлемую соль для применения в профилактике/предупреждении или лечении указанного заболевания и расстройства, при котором важное значение имеет как экспрессия CXCR7 или его лигандов, так и S1P; где указанное лекарственное средство/фармацевтическая композиция (предназначена) для использования в комбинации с СОЕДИНЕНИЕМ или его фармацевтически приемлемой солью;

- к применению фармацевтической композиции, содержащей СОЕДИНЕНИЕ или его фармацевтически приемлемую соль и такой модулятор рецептора S1P1 или его фармацевтически приемлемую соль для профилактики/предупреждения или лечения указанного заболевания и расстройства, при котором важное значение имеет как экспрессия CXCR7 или его лигандов, так и S1P;

- к лекарственному средству для профилактики/предупреждения или лечения указанного заболевания и расстройства, при котором важное значение имеет как экспрессия CXCR7 или его лигандов, так и S1P, указанное лекарственное средство содержит СОЕДИНЕНИЕ или его фармацевтически приемлемую соль; при этом указанное лекарственное средство вводят (предназначено для введения) в комбинации с указанным модулятором рецептора S1P1, или его фармацевтически приемлемой солью;

- к способу профилактики/предупреждения или лечения указанного заболевания и расстройства, при котором важное значение имеет как экспрессия CXCR7 или его лигандов, так и S1P, включающему в себя введение нуждающемуся в этом субъекту (предпочтительно человеку) эффективного количества СОЕДИНЕНИЯ или его фармацевтически приемлемой соли, при этом СОЕДИНЕНИЕ вводят в комбинации с эффективным количеством такого модулятора рецептора S1P1 или его фармацевтически приемлемой соли;

- к способу профилактики/предупреждения или лечения указанного заболевания и расстройства, при котором важное значение имеет как экспрессия CXCR7 или его лигандов, так и S1P, включающему в себя введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей СОЕДИНЕНИЕ или его фармацевтически приемлемую соль и такой модулятор рецептора S1P1 или его фармацевтически приемлемую соль; и

- к способу профилактики/предупреждения или лечения указанного заболевания и расстройства, при котором важное значение имеет как экспрессия CXCR7 или его лигандов, так и S1P, включающему в себя введение нуждающемуся в этом субъекту (предпочтительно человеку) эффективного количества такого модулятора рецептора S1P1 или его фармацевтически приемлемой соли, где указанный модулятор рецептора S1P1 вводят в

комбинации с эффективным количеством СОЕДИНЕНИЯ, или его фармацевтически приемлемой соли.

Равным образом, любой вариант осуществления, относящийся к СОЕДИНЕНИЮ или его фармацевтически приемлемой соли для применения в профилактике/предупреждении или лечении определенного заболевания и расстройства, при котором важное значение имеет экспрессия CXCR7 или его лигандов, следует понимать как также относящийся к применению СОЕДИНЕНИЯ или его фармацевтически приемлемой соли в профилактике/предупреждении или лечении указанного определенного заболевания и расстройства; и к способу профилактики/предупреждения или лечения указанного определенного заболевания и расстройства, указанный способ включает в себя введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей СОЕДИНЕНИЕ или его фармацевтически приемлемую соль.

Если форма множественного числа используется для обозначения соединений, солей, фармацевтических композиций, заболеваний и т.п., это подразумевает также отдельное соединение, соль или т.п.

Определения, представленные в настоящей заявке, предназначены для единообразного применения к композициям, как определено в любом из вариантов осуществления 1) - 50), и, *mutatis mutandis*, во всем описании и формуле изобретения, если иное явно изложенное определение не дает более широкого или узкого определения. Хорошо известно, что определение или предпочтительное определение термина определяет и может заменять соответствующий термин независимо от (и в сочетании с) любого определения или предпочтительного определения любого или всех других терминов, определенных в настоящей заявке.

Любую ссылку на соединения следует понимать как относящуюся также к солям (и особенно к фармацевтически приемлемым солям) таких соединений, если это уместно и целесообразно.

Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к солям, которые сохраняют желаемую биологическую активность рассматриваемого соединения и проявляют минимальные нежелательные токсикологические эффекты. Такие соли включают соли присоединения неорганических или органических кислот и/или оснований в зависимости от присутствия основных и/или кислотных групп

в рассматриваемом соединении. Для справки см., например, «Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.», P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, 2008; и «Pharmaceutical Salts and Co-crystals», Johan Wouters and Luc Quéré (Eds.), RSC Publishing, 2012.

5 Термин «состоящий в основном из» в контексте настоящего изобретения означает, в частности, что соответствующая композиция состоит в количестве по меньшей мере 90, особенно по меньшей мере 95, особенно по меньшей мере 99 и предпочтительно в количестве 100 процентов по массе (т.е. в значении «состоящий из») соответствующей композиции в количествах, как явно указано
10 в соответствующем варианте осуществления. Термин «содержащий» предпочтительно следует понимать в значении термина «состоящий по существу из».

Термин «по существу» в контексте настоящего изобретения означает, в частности, что соответствующее количество/чистота/время и т.д. составляет по
15 меньшей мере 90, особенно по меньшей мере 95 и особенно по меньшей мере 99 процентов от соответствующего общего количества.

Например, при использовании в термине «по существу одновременное воздействие» понимают, в частности, что соответствующее воздействие приводит к одновременному воздействию фармацевтически эффективных
20 количеств всех комбинаций активных ингредиентов в течение по меньшей мере 90, особенно по меньшей мере 95 и особенно по меньшей мере 99 процентов времени, т.е. в день, если предполагается постоянное/устойчивое воздействие фармацевтически активных ингредиентов.

Например, при использовании такого термина, как «по существу чистый», в
25 контексте настоящего изобретения понимают, в частности, что соответствующая композиция/соединение и т.д. состоит в количестве не менее 95 и, в частности, не менее 99 процентов по массе соответствующей чистой композиции/соединения/
кристаллической формы и т.д.

30 Термин «энантимерно обогащенный» в контексте настоящего изобретения означает, в частности, что по меньшей мере 90, предпочтительно по меньшей мере 95 и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99 процентов по массе СОЕДИНЕНИЯ присутствуют в форме одного энантиомера СОЕДИНЕНИЯ. Понятно, что СОЕДИНЕНИЕ присутствует в энантимерно обогащенной

абсолютной (3S,4S)-конфигурации, предпочтительно в, по существу, чистой абсолютной (3S,4S)-конфигурации.

Во избежание каких-либо сомнений, хорошо известно, что любая фармацевтическая композиция, содержащая СОЕДИНЕНИЕ в фармацевтически эффективном количестве, может дополнительно содержать другие обычные вспомогательные вещества и/или добавки, которые можно использовать по отдельности или в комбинации (*quantum satis*, т.е. где максимальные количества упомянутые дополнительные обычные ингредиенты и/или добавки могут быть уменьшены, чтобы составить общее мас.% 100). Понятно, что общее количество, выраженное в «мас.%» определенной композиции, равно 100. Выражение «мас.%» (или % (мас./мас.)) относится к проценту по массе по сравнению с общей массой рассматриваемой композиции.

Производство фармацевтических композиций в соответствии с данным изобретением может быть осуществлено способом, который знаком любому специалисту в данной области (см., например, R.C. Rowe, P.J. Seskey, S.C. Owen, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5-е издание, Pharmaceutical Press 2006; Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21-е издание (2005), часть 5, «Pharmaceutical Manufacturing» [опубликовано Lippincott Williams & Wilkins]), привнося комбинацию активных ингредиентов в соответствии с настоящим изобретением, необязательно в комбинации с другими терапевтически ценными веществами, в галеновую форму для введения вместе с подходящими, нетоксичными, инертными, фармацевтически приемлемыми твердыми или жидкими материалами-носителями и, при желании, обычными фармацевтическими адъювантами. Фармацевтическая композиция для перорального введения может, в частности, быть в форме капсулы или в форме таблетки.

Лекарственные формы, пригодные для энтерального введения, могут представлять собой таблетки. Альтернативно, лекарственные формы, подходящие для энтерального введения, могут представлять собой капсулы (особенно твердые желатиновые капсулы), наполненные фармацевтической композицией, содержащей эффективное количество СОЕДИНЕНИЯ. В настоящем изобретении можно использовать любой тип капсул, который обычно применяют для содержания фармацевтических композиций в форме порошка или пеллет, таких как твердые желатиновые капсулы, капсулы из ГПМЦ и т.д.

Понятно, что капсула или таблетка будет содержать, помимо СОЕДИНЕНИЯ или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в комбинации с модулятором рецептора S1P1 или его фармацевтически приемлемой солью, как определено в настоящей заявке, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемое инертное вещество. Используемый в настоящей заявке термин «фармацевтическая композиция» является взаимозаменяемым с терминами «состав», «композиция» или «лекарственное средство».

Если не используют в отношении температур, то понятие «приблизительно», находящееся перед числовым значением «X», в настоящей заявке относится к интервалу, простирающемуся от X минус 10% от X до X плюс 10% от X, и предпочтительно к интервалу, простирающемуся от X минус 5% от X до X плюс 5% от X. В отдельном случае температур, понятие «приблизительно», находящееся перед температурой «Y», в настоящей заявке относится к интервалу, простирающемуся от температуры Y минус 10 °C до Y плюс 10 °C, предпочтительно к интервалу, простирающемуся от Y минус 5 °C до Y плюс 5 °C, а именно к интервалу, простирающемуся от Y минус 3 °C до Y плюс 3 °C. Комнатная температура означает температуру приблизительно 25 °C. Когда в настоящей заявке используют термин n эквивалента(ов), где n представляет собой число, то в объеме притязаний настоящей заявки это означает, что n относится к приблизительноному числу n, предпочтительно n относится к точному числу n.

Всякий раз, когда слово «между» или «до» используют для описания числового диапазона, следует понимать, что конечные точки указанного диапазона явно включены в диапазон. Например: если описывают диапазон температур между 40°C и 80°C (или от 40°C до 80°C), то это означает, что конечные точки 40°C и 80°C включены в диапазон; или если переменная определена как целое число между 1 и 4 (или от 1 до 4), то это означает, что переменная является целым числом 1, 2, 3 или 4.

Конкретные варианты осуществления изобретения описаны в следующих примерах, которые служат для более подробной иллюстрации изобретения, не ограничивая никоим образом его объем.

Экспериментальные процедуры

Сокращения:

В описании и примерах используются следующие сокращения:

b.i.d. (bis in die): также bid; два раза в сутки

5 CFA полный адъювант Фрейнда

КПЗ купризон

ЭАЭ экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит

Фиг. Фигура

ч час(ы)

10 ВЗК воспалительное заболевание кишечника

МОГ миелиновый олигодендроцитный гликопротеин

РС рассеянный склероз

NFL легкая цепь нейрофиламента

нс несущественный

15 ПЛБ протеолипидный белок

Ежедневно (quaque die): также qd; раз в сутки

SEM стандартная ошибка среднего

Примеры терапевтических применений СОЕДИНЕНИЯ в качестве монотерапии или в комбинации с модулятором рецептора S1P1

20 Терапевтические эффекты могут быть смоделированы на нескольких животных моделях, свидетельствующих о заболеваниях и расстройствах, в которых важное значение имеет как экспрессия CXCR7 или его лигандов, так и S1P.

Пример А:

25 Действенность СОЕДИНЕНИЯ и финголимода отдельно или в комбинации можно определить на мышинной модели воспалительных демиелинизирующих заболеваний, характерных, например, для рассеянного склероза (РС).

Концентрации CXCL12 или CXCL11 в плазме можно определить с использованием методов, хорошо известных в данной области, например, иммуноанализ Ella® (Bio-Techne®), или коммерческий набор quantikine ELISA CXCL12/SDF1 □ мыши от R&D systems.

30

а) Эксперименты по определению дозы на интактных мышах:

В пилотном эксперименте здоровым самкам мышей C57BL/6 в течение 3 дней перорально вводили СОЕДИНЕНИЕ в дозах 30 и 100 мг/кг, два раза в сутки

(b.i.d.). Цель состоит в том, чтобы оценить зависимость дозы СОЕДИНЕНИЯ от воздействия на повышение уровня CXCL12 в плазме (который является установленным биомаркером для мониторинга фармакологической активности антагониста рецептора CXCR7) у этой линии мышей в течение 24 ч.

5 На основании этого эксперимента только самая высокая доза испытанного СОЕДИНЕНИЯ обеспечивает минимальную экспозицию СОЕДИНЕНИЯ в плазме (через 14 часов после последней дозы) для поддержания повышения уровня CXCL12 в плазме в течение 24 ч. у мышей C57BL/6, не подвергавшихся ранее лечению (доза 100 мг/кг, b.i.d.).

10 Параллельно с измерением связывания с мишенью СОЕДИНЕНИЯ проводят второй пилотный эксперимент. Здоровые самки C57BL/6 получают финголимод в различных дозах в диапазоне от 0,01 до 0,3 мг/кг один раз в сутки (ежесуточно). Цель состоит в том, чтобы оценить зависимость доза-эффект финголимода от количества лимфоцитов в периферической крови (который
15 является установленным биомаркером для мониторинга фармакологической активности модуляторов рецептора S1P1) у этой линии мышей в течение 24 ч. На основании этого эксперимента выбранная доза финголимода для комбинированного эксперимента демонстрирует частичную эффективность в отношении снижения количества лимфоцитов в течение 24 ч. (доза 0,03 мг/кг,
20 ежесуточно).

б) Эксперимент по эффективности монотерапии на модели экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЭАЭ), индуцированного гликопротеином миелиновых олигодендроцитов (МОГ):

Эффективность СОЕДИНЕНИЯ при экспериментальном аутоиммунном
25 энцефаломиелите (ЭАЭ), индуцированном миелиновым олигодендроцитным гликопротеином (МОГ), можно определить в ходе пилотного эксперимента. Цель состоит в том, чтобы оценить взаимосвязь между дозой и эффектом СОЕДИНЕНИЯ на эффективность и увеличение CXCL12 в плазме на мышинной модели РС.

30 Самок мышей C57BL/6 иммунизируют эмульсией МОГ в полном адъюванте Фрейнда (CFA) и коклюшном токсине (день 0). В общей сложности 150 мкг МОГ инъецируют мышам в двух местах подкожно на каждом боку живота. Мышам внутрибрюшинно вводят коклюшный токсин повторно через 2 дня после первой инъекции (день 2). В течение 9 - 14 дней у мышей появляются признаки

паралича, которые оцениваются по шкале от 0 до 5, оценивая состояние хвоста и конечностей следующим образом: 0 = отсутствие клинических признаков ЭАЭ, 0,5= паралич кончика хвоста или слабость одной конечности, 1= паралич хвоста или слабость двух конечностей, 1,5= паралич хвоста и слабость одной задней конечности, 2= паралич хвоста и двусторонний частичный паралич задних конечностей, 2,5= паралич хвоста и односторонний полный паралич задних конечностей, 2,75= шкала 2,5 + односторонний частичный паралич задних конечностей, 3= полный двусторонний паралич задних конечностей, 3,25= 3 + односторонний полный паралич передних конечностей, 3,5= 3 + односторонний полный паралич передних конечностей, 4= полный паралич (умирающий) и, 5= смерть или эвтаназия.

Течение заболевания хроническое прогрессирующее без ремиссии.

Группам из 9-10 мышей перорально вводят, начиная со дня индукции заболевания (день 0), различные дозы СОЕДИНЕНИЯ. Он состоит из четырех групп лечения:

1. Носитель (вода) b.i.d., с дня 0
2. СОЕДИНЕНИЕ (10 мг/кг) b.i.d., с дня 0
3. СОЕДИНЕНИЕ (30 мг/кг) b.i.d., с дня 0
4. СОЕДИНЕНИЕ (100 мг/кг) b.i.d., с дня 0

Клинические показатели оценивают ежедневно, и сравнивают развитие заболевания между мышами, получавшими носитель, и мышами, получавшими СОЕДИНЕНИЕ. Кумулятивный балл болезни рассчитывают для каждой мыши путем суммирования всех ежедневных клинических баллов за 29-дневный период исследования. Эксперимент заканчивают на 29-й день, через 1 - 4 часа после введения дозы. Образцы плазмы берут для определения концентрации СОЕДИНЕНИЯ и для измерения биомаркера для связывания с мишенью CXCR7 (уровни CXCL12). Концентрации CXCL12 в плазме определяют с использованием коммерческого набора quantikine ELISA для мышей CXCL12/SDF1 от R&D systems, в соответствии с инструкциями производителя.

Результаты эксперимента по эффективности показаны на Фиг. 1 - 2. СОЕДИНЕНИЕ, вводимое в профилактических целях, проявляет дозозависимую эффективность в отношении общей степени заболевания ЭАЭ, о чем свидетельствует снижение среднего кумулятивного балла заболевания в течение

29-дневного исследования (Фиг.1). Эффективность связана с дозозависимым повышением уровней CXCL12 в плазме (Фиг. 2).

На основании пилотных экспериментов, описанных выше, выбирают одну дозу СОЕДИНЕНИЯ для эксперимента по эффективности комбинации.

5 Выбранная доза обеспечивает минимальную экспозицию СОЕДИНЕНИЯ в плазме для поддержания уровня CXCL12 в плазме в течение 24 часов и значительно снижает общее бремя болезни, связанной с ЭАЭ, при применении в профилактических целях (доза: 100 мг/кг, b.i.d.).

10 Параллельно с измерением дозозависимой эффективности СОЕДИНЕНИЯ в модели ЭАЭ проводят второй пилотный эксперимент для оценки эффективности выбранной дозы финголимода.

Группам из 10 мышей вводили дозу перорально, начиная со дня индукции заболевания (день 0). Он состоит из двух групп лечения:

1. Носитель (0,5% метилцеллюлоза/0,5% Tween® 80) b.i.d., со дня 0.
- 15 2. Финголимод (0.03 мг/кг) ежедневно + носитель ежедневно, со дня 0.

Клинические показатели оценивают ежедневно, а развитие заболевания сравнивают между мышами, получавшими носитель, и мышами, получавшими финголимод. Кумулятивную оценку болезни рассчитывают для каждой мыши путем суммирования всех ежедневных клинических оценок за 27-дневный период исследования. Эксперимент заканчивают на 27 день.

25 Финголимод, вводимый в профилактических целях в выбранной дозе (0,03 мг/кг), проявляет эффективность в отношении общей степени заболевания ЭАЭ, о чем свидетельствует снижение кумулятивных показателей заболевания в течение 27-дневного исследования (Фиг.3). Эффективность финголимода не была связана с повышением уровней CXCL12 в плазме.

в) Эксперимент по эффективности комбинации в модели ЭАЭ, индуцированного МОГ:

Эксперимент по эффективности комбинации проводят на той же мышинной модели ЭАЭ, что и для пилотных экспериментов.

30 Группам из 10 мышей вводят дозу перорально, начиная непосредственно перед началом заболевания (день 7). Он состоит из четырех групп лечения:

1. Носитель (0,5% метилцеллюлоза/0,5% Tween® 80) b.i.d., начиная с 7-го дня

2. Финголимод (0,03 мг/кг) ежесуточно + носитель ежесуточно, начиная с 7-го дня

3. СОЕДИНЕНИЕ (100 мг/кг) b.i.d., начиная с 7-го дня

4. Финголимод (0,03 мг/кг) ежесуточно + СОЕДИНЕНИЕ (100 мг/кг)

5 b.i.d., начиная с 7-го дня

Клинические показатели оценивают ежедневно, и сравнивают развитие заболевания между мышами, получавшими носитель, и мышами, получавшими различные виды лечения. Эксперимент заканчивают на 16-й или 17-й день. Гематологические параметры, включая количество лимфоцитов, измеряют в конце эксперимента. Образцы плазмы берут для определения концентрации СОЕДИНЕНИЯ и для измерения биомаркера для связывания с мишенью CXCR7 (уровни CXCL12) и при повреждении аксонов (уровни легкой цепи нейрофиламента (NFL)). Концентрации CXCL12 в плазме определяют с использованием коммерческого набора quantikine ELISA для мышей CXCL12/SDF1 от R&D systems, в соответствии с инструкциями производителя.

Этот эксперимент подходит для того, чтобы показать, демонстрирует ли добавление дозы СОЕДИНЕНИЯ, которая показывает постоянное связывание с мишенью и эффективность в качестве монотерапии в модели ЭАЭ, дополнительную пользу по сравнению с дозой финголимода, которая лишь частично эффективна в отношении количества лимфоцитов.

Результаты эксперимента по эффективности комбинации показаны на Фиг. 4-8. СОЕДИНЕНИЕ и финголимод, вводимые в терапевтических условиях непосредственно перед началом, проявляли умеренную и минимальную эффективность, соответственно, в отношении клинических показателей заболевания в мышинной модели ЭАЭ (Фиг. 4). При комбинировании два соединения проявляли синергическую эффективность с 14-го дня и далее в отношении течения заболевания ЭАЭ, снижая тяжесть заболевания (Фиг. 4 и Фиг. 5) и концентрации NFL в плазме (Фиг. 6); наличие NFL свидетельствует о необратимом повреждении аксонов. Этот синергетический эффект не может быть объяснен ни аддитивным действием комбинации, ни индуцированным финголимодом снижением количества лимфоцитов в периферической крови (Фиг. 7), ни индуцированным СОЕДИНЕНИЕМ повышением уровней CXCL12 в плазме в конце эксперимента (Фиг. 8).

На Фигуре 1 показано дозозависимое действие СОЕДИНЕНИЯ на общую степень заболевания ЭАЭ, оцениваемого по кумулятивным показателям заболевания, определяемым как сумма клинических показателей для каждой мыши в течение 29-дневного исследования. Мышей лечили с 0-го дня. Данные представлены в виде средних значений + SEM; n= 9-10/группа. * $p < 0,05$, **** $p < 0,0001$ по сравнению с мышами ЭАЭ, получавшими носитель, с использованием теста Крускала-Уоллиса с последующим тестом множественных сравнений Данна.

На Фигуре 2 показано дозозависимое действие СОЕДИНЕНИЯ на концентрацию CXCL12 в плазме в мышинной модели ЭАЭ, индуцированной МОГ. Данные представлены в виде средних значений + SEM; n = 7-10/группа. **** $p < 0,0001$ по сравнению с мышами ЭАЭ, получавшими носитель, с использованием одностороннего теста ANOVA с последующим тестом множественных сравнений Даннетта.

На Фигуре 3 показано влияние финголимода (0,03 мг/кг, ежедневно) на общую степень заболевания ЭАЭ, оцениваемое по кумулятивным показателям заболевания, определяемым как сумма клинических показателей для каждой мыши в течение 27-дневного исследования. Мышей лечили с 0-го дня. Данные представлены в виде средних значений + SEM; n= 10/группа., ** $p < 0,01$ по сравнению с мышами ЭАЭ, получавшими носитель, с использованием теста Манна-Уитни.

На Фигуре 4 показана терапевтическая эффективность СОЕДИНЕНИЯ, финголимода и их комбинации по средней клинической оценке в модели ЭАЭ мышей. Мышей лечили с 7-го дня до конца исследования. Данные представлены в виде средних значений + SEM; n= 10/группа. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ по сравнению с мышами ЭАЭ, получавшими носитель, с использованием теста Крускала-Уоллиса с последующим тестом множественных сравнений Данна.

На Фигуре 5 показано терапевтическое действие СОЕДИНЕНИЯ, финголимода и их комбинации на тяжесть заболевания ЭАЭ у мышей, представленное как максимальная клиническая оценка, достигнутая за 16 дней исследования. Данные представлены в виде средних значений + SEM; n = 10/группа. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ с использованием критерия Крускала-Уоллиса с последующим нескорректированным критерием множественных сравнений Данна.

На Фигуре 6 показано терапевтическое действие СОЕДИНЕНИЯ, финголимода и их комбинации на концентрацию легких цепей нейрофиламента в плазме крови в модели ЭАЭ у мышей. Данные представлены в виде средних значений $\pm$ SEM; $n = 8-9$ /группа. $*p < 0,05$, $**p < 0,01$ с использованием
5 одностороннего теста ANOVA с последующим нескорректированным тестом множественных сравнений ЛСД Фишера.

На Фигуре 7 показано влияние СОЕДИНЕНИЯ, финголимода и их комбинации на количество лимфоцитов в крови в мышинной модели ЭАЭ. Данные представлены в виде средних значений $\pm$ SEM; $n = 8-10$ /группа.
10 $**p < 0,01$, с использованием одностороннего теста ANOVA с последующим нескорректированным тестом множественных сравнений ЛСД Фишера с мышами ЭАЭ, получавшими носитель.

На Фигуре 8 показано влияние СОЕДИНЕНИЯ, финголимода и их комбинации на концентрации CXCL12 в плазме крови в мышинной модели ЭАЭ. Данные представлены в виде средних значений $\pm$ SEM; $n = 8-10$ /группа.
15 $****p < 0,0001$, с использованием одностороннего теста ANOVA с последующим нескорректированным тестом множественных сравнений ЛСД Фишера.

ПРИМЕР В:

Эксперимент 1): Прямое воздействие СОЕДИНЕНИЯ на миелинизацию
20 можно определить на мышинной модели индуцированной купризом демиелинизации, где первичная демиелинизация не является иммуноопосредованной.

Самцов мышей C57BL/6 подвергают воздействию купризона (КПЗ; 150 мг/кг, b.i.d.), хелатообразующего средства, который приводит к гибели зрелых
25 олигодендроцитов, через пероральный зонд два раза в сутки в течение шести недель. СОЕДИНЕНИЕ (100 мг/кг, b.i.d.) вводят либо в профилактических целях, т.е. совместно с купризом, начиная с 0-го дня (СОЕДИНЕНИЕ до КПЗ); или в терапевтических условиях, т.е. начиная через 3 недели после начала воздействия купризона и до конца эксперимента (СОЕДИНЕНИЕ после КПЗ).

Эксперимент прекращают через 6 недель воздействия купризона. Образцы
30 плазмы крови берут для определения концентрации СОЕДИНЕНИЯ и для измерения биомаркеров для связывания с мишенью CXCR7 (уровни CXCL12). Концентрации CXCL12 в плазме измеряют, как описано ранее в примере А. Образцы мозга выделяют и фиксируют для гистопатологических и

иммуногистохимических исследований для оценки степени демиелинизации (Luxol Fast Blue для окрашивания миелина) и потери зрелых олигодендроцитов (окрашивание GST).

5 Результаты этого исследования показаны на Фигуре 9 - 10. После 6 недель воздействия купризона вызывал значительную демиелинизацию (Фиг. 9) и значительную потерю зрелых олигодендроцитов (Фиг. 10). Пока купризон все еще вводили, обе схемы лечения СОЕДИНЕНИЕМ (профилактическое: СОЕДИНЕНИЕ до КПЗ и терапевтическое: СОЕДИНЕНИЕ после КПЗ) значительно увеличивали окрашивание миелина (Фиг. 9) и количество зрелых
10 олигодендроцитов (Фиг. 10) в мозолистом теле.

На Фигуре 9 показано влияние СОЕДИНЕНИЯ, вводимого совместно с купризоном в том же составе, начиная с дня 0 (СОЕДИНЕНИЕ до КПЗ) или начиная после 3 недель воздействия купризона (СОЕДИНЕНИЕ после КПЗ) на демиелинизацию у мышей, индуцированных купризоном. Ростральные
15 коронарные срезы окрашивали Luxol Fast Blue, интенсивность окрашивания мозолистого тела определяли количественно с использованием программного обеспечения для анализа изображений Orbit. Результаты выражены как среднее + SEM, n=7 - 8 мышей на группу. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, **** $p < 0,0001$, по сравнению с мышами КПЗ (КПЗ), получавшими носитель, с использованием
20 одностороннего теста ANOVA с последующим нескорректированным тестом множественных сравнений ЛСД Фишера.

На Фигуре 10 показано влияние СОЕДИНЕНИЯ, вводимого совместно с купризоном, в том же составе, начиная с дня 0 (СОЕДИНЕНИЕ до КПЗ) или начиная после 3 недель воздействия купризона (СОЕДИНЕНИЕ после КПЗ) на
25 количество зрелых олигодендроцитов в модели демиелинизации, индуцированной купризоном у мышей. Ростральные коронарные срезы окрашивали GST $\square\square\square$ а количественный анализ мозолистого тела определяли с использованием программного обеспечения для анализа изображений Orbit. Результаты выражены как среднее количество клеток, нормализованное по
30 выбранной интересующей области в мм^2 + SEM, n=6 - 8 мышей на группу. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, **** $p < 0,0001$, по сравнению с мышами КПЗ (КПЗ), получавшими носитель, с использованием одностороннего теста ANOVA с последующим нескорректированным тестом множественных сравнений ЛСД Фишера.

Эксперимент 2): Во втором эксперименте терапевтический эффект СОЕДИНЕНИЯ на миелинизацию определяют на модели токсической демиелинизации, индуцированной купризоном, где спонтанная ремиелинизация происходит после отмены купризона.

5 Самцов мышей C57BL/6 подвергали рациону питания с содержанием 0,2% купризона в течение шести недель, а затем переводили на контрольный корм еще на одну неделю. Группам из 8 - 9 мышей вводят дозу перорально, начиная с пяти недель воздействия купризона. Он состоит из трех групп лечения:

1. Носитель (0,5 % метилцеллюлоза/0,5 % Tween® 80) b.i.d., с 5 по 7
10 неделю;
2. Финголимод (0,3 мг/кг) ежедневно + носитель ежедневно, с 5 по 7
неделю;
3. СОЕДИНЕНИЕ (100 мг/кг) b.i.d., с 5 по 7 неделю.

Эксперимент прекращают через две недели лечения (неделя 7), то есть
15 через неделю после отмены купризона. Гематологические параметры, включая количество лимфоцитов, измеряют в конце эксперимента, через один час после введения последней дозы. Образцы плазмы берут для определения концентрации СОЕДИНЕНИЯ и для измерения биомаркеров для связывания с мишенью CXCR7 (уровни CXCL12). Образцы мозга выделяют и фиксируют для
20 гистопатологического и иммуногистохимического исследования для оценки степени демиелинизации (Luxol Fast Blue для окрашивания миелина).

Этот эксперимент подходит для непосредственного сравнения дозы СОЕДИНЕНИЯ, которая показывает связывание с мишенью в любое время и эффективность в качестве монотерапии как в модели ЭАЭ, так и в модели с
25 купризоном, с дозой финголимоды, которая полностью эффективна для снижения количества лимфоцитов в течение 24 часов. (доза: 0,3 мг/кг, ежедневно).

Результаты этого исследования показаны на Фигуре 11. После 6 недель воздействия купризона, за которым последовала одна неделя приема контрольного корма, у мышей, получавших носитель, наблюдалась значительная
30 демиелинизация мозолистого тела. Через неделю после отмены КПЗ, СОЕДИНЕНИЕ значительно ускоряло спонтанную ремиелинизацию, в то время как финголимод не оказывал эффекта (Фиг. 11).

На Фигуре 11 показано терапевтическое действие СОЕДИНЕНИЯ и финголимоды, начинающееся за одну неделю до отмены купризона, на

демиелинизацию/ремиелинизацию в модели демиелинизации, индуцированной купризоном у мышей. Ростральные коронарные срезы окрашивали посредством Luxol Fast Blue, а интенсивность окрашивания мозолистого тела определяли количественно с использованием программного обеспечения для анализа изображений Orbit. Результаты выражены как среднее + SEM, n=7 - 8 мышей на группу. * $p < 0,05$, **** $p < 0,0001$, по сравнению с мышами КПЗ (КПЗ), получавшими носитель, с использованием одностороннего теста ANOVA с последующим нескорректированным тестом множественных сравнений ЛСД Фишера.

ПРИМЕР С:

Терапевтическую эффективность СОЕДИНЕНИЯ и сипонимода по отдельности или в комбинации можно определить на мышинной модели воспалительного демиелинизирующего заболевания.

а) Эксперименты по определению дозы на здоровых мышах:

В пилотном эксперименте здоровым самкам мышей SJL/J вводили перорально в течение 2-3 дней сипонимод в различных дозах в диапазоне от 0,03 до 1 мг/кг один раз в сутки. Цель состоит в том, чтобы оценить зависимость доза-эффект сипонимода на количестве лимфоцитов в периферической крови (который является установленным биомаркером для мониторинга фармакологической активности модуляторов рецептора S1P1) у этой линии мышей в течение 24 ч. На основании этого эксперимента выбранная доза сипонимода для комбинированного эксперимента демонстрирует полную эффективность в отношении снижения количества лимфоцитов в течение 24 ч. (доза 0,3 мг/кг, ежедневно). Комбинирование сипонимода в дозе, выбранной с СОЕДИНЕНИЕМ в количестве 100 мг/кг, b.i.d. не влияет ни на биомаркеры друг друга, а именно на увеличение лимфопении и CXCL12 в плазме, соответственно, ни на их соответствующую фармакокинетику в плазме.

б) Эксперимент по эффективности монотерапии в модели ЭАЭ, индуцированного протеолипидным белком (ПЛБ):

Терапевтическая эффективность СОЕДИНЕНИЯ при ЭАЭ, индуцированном посредством ПЛБ, может быть определена в ходе пилотного эксперимента. Цель состоит в том, чтобы оценить взаимосвязь между дозой и эффектом СОЕДИНЕНИЯ на эффективность и на увеличение как CXCL11, так и CXCL12 в плазме.

Самок мышей SJL/J иммунизируют эмульсией ПЛБ в CFA и коклюшном токсине (день 0). В общей сложности 100 мкг ПЛБ инъецируют мышам в двух местах подкожно на каждом боку живота. Мышам внутрибрюшинно вводят коклюшный токсин повторно через 2 дня после первой инъекции (день 2). В течение 9 - 16 дней у мышей появляются признаки паралича, которые оцениваются по шкале от 0 до 5, оценивая состояние хвоста и конечностей следующим образом: 0 = отсутствие клинических признаков ЭАЭ, 0,5= паралич кончика хвоста или слабость одной конечности, 1= паралич хвоста или слабость двух конечностей, 1,5= паралич хвоста и слабость одной задней конечности, 2= паралич хвоста и двусторонний частичный паралич задних конечностей, 2,5= паралич хвоста и односторонний полный паралич задних конечностей, 2,75= паралич хвоста и односторонний полный паралич задних конечностей, 3= полный двусторонний паралич задних конечностей, 3,25= 3 + односторонний полный паралич передних конечностей, 3,5= 3 + односторонний полный паралич передних конечностей, 4= полный паралич (умирающий) и 5= смерть или эвтаназия. Прогрессирование заболевания протекает по рецидивирующе-ремиттирующему типу с первым пиком заболевания, возникающим через три-пять дней после начала заболевания, с последующей фазой ремиссии и вторым пиком заболевания через 20 - 30 дней после индукции ЭАЭ.

Группам от 14 до 16 мышей перорально вводили различные дозы СОЕДИНЕНИЯ, начиная с первых признаков заболевания для каждой мыши. Исследование состоит из четырех групп лечения:

1. Носитель (вода) b.i.d., от начала заболевания для каждой мыши
2. СОЕДИНЕНИЕ (10 мг/кг) b.i.d., от начала заболевания для каждой мыши
3. СОЕДИНЕНИЕ (100 мг/кг) b.i.d., от начала заболевания для каждой мыши
4. СОЕДИНЕНИЕ (150 мг/кг) b.i.d., от начала заболевания для каждой мыши

Клинические показатели оценивают ежедневно слепым методом и сравнивают развитие заболевания между мышами, получавшими носитель, и мышами, получавшими СОЕДИНЕНИЕ. Кумулятивный показатель заболевания рассчитывают для каждой мыши путем суммирования всех ежедневных клинических показателей в течение 30 дней после начала лечения. Эксперимент

заканчивают в день регистрации мышей, через 30 - 33 дня после лечения СОЕДИНЕНИЕМ, то есть между 42 и 48 днями после индукции ЭАЭ. Образцы плазмы берут для определения концентрации СОЕДИНЕНИЯ и для измерения биомаркеров для связывания с мишенью CXCR7 (уровни CXCL11 и CXCL12).

5 Концентрации CXCL12 в плазме крови определяют, как описано ранее в примере А.

Результаты эксперимента по эффективности показаны на Фиг. 12. СОЕДИНЕНИЕ, вводимое в терапевтических условиях, проявляет дозозависимую эффективность в отношении общей степени заболевания, о чем
10 свидетельствует значительное снижение средних кумулятивных оценок заболевания (Фиг.12). Эффективность связана с дозозависимым увеличением уровней CXCL11 и CXCL12 в плазме (Фиг.13).

На Фигуре 12 показано дозозависимое действие СОЕДИНЕНИЯ на общую степень заболевания ЭАЭ, оцениваемое по кумулятивным показателям
15 заболевания, определяемым как сумма клинических показателей для каждой мыши в течение 30 дней после начала лечения. Мышей лечили индивидуально, начиная с первых признаков заболевания. Данные представлены в виде средних значений + SEM; n= 14-16/группа. * $p < 0,05$ по сравнению с мышами ЭАЭ, получавшими носитель, с использованием теста Крускала-Уоллиса с
20 последующим тестом множественных сравнений Данна.

На Фигуре 13 показано дозозависимое действие СОЕДИНЕНИЯ на концентрации CXCL12 в плазме в модели ЭАЭ, индуцированной ПЛБ у мышей. Данные представлены в виде средних значений + SEM; n = 13-14/группа. **** $p < 0,0001$, с использованием одностороннего теста ANOVA с последующим
25 нескорректированным тестом множественных сравнений ЛСД Фишера.

На основании пилотного эксперимента, описанного выше, для эксперимента по эффективности комбинации выбирают одну дозу СОЕДИНЕНИЯ (доза: 100 мг/кг, b.i.d.). Выбранная доза повышает минимальные уровни CXCL11 и CXCL12 в плазме и максимально снижает клинические
30 показатели в модели ЭАЭ, индуцированного ПЛБ.

в) Эксперимент по эффективности комбинации в модели ЭАЭ, индуцированного:

Эксперимент по эффективности комбинации проводят на той же мышинной модели ЭАЭ, что и для пилотных экспериментов.

Группам из 10 - 15 мышей перорально вводят дозу, начиная с начала заболевания для каждой мыши. Исследование состоит из четырех групп лечения:

1. Носитель (0,5% метилцеллюлоза/0.5% Tween® 80) b.i.d., от начала ЭАЭ
2. Сипонимод (0,3 мг/кг) ежесуточно + Носитель ежесуточно, от начала ЭАЭ
3. СОЕДИНЕНИЕ (100 мг/кг) b.i.d., от начала ЭАЭ
4. Сипонимод (0,3 мг/кг) ежесуточно + СОЕДИНЕНИЕ (100 мг/кг) b.i.d., от начала ЭАЭ.

Клинические показатели оценивают ежедневно слепым методом, и сравнивают развитие заболевания между мышами, получавшими носитель, и мышами, получающими различные виды лечения, а также между комбинированным и монотерапевтическим лечением. Параллельно ежедневно регистрируют массу тела мышей, чтобы следить за общим состоянием здоровья. Эксперимент заканчивают по меньшей мере через 30 дней обработки СОЕДИНЕНИЕМ для каждой мыши. Связывание с мишенями S1P1 и CXCR7, а именно количество лимфоцитов и уровни CXCL11 и CXCL12 в плазме, соответственно, измеряют в конце эксперимента. Образцы плазмы также берут для определения концентрации СОЕДИНЕНИЯ и сипонимода.

Пример D: Исследование безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики СОЕДИНЕНИЯ может быть проведено после однократного приема здоровыми субъектами мужского пола

а) Дизайн исследования (ClinicalTrials.gov: NCT03869320)

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании, проведенном впервые на людях, исследуют шесть уровней доз СОЕДИНЕНИЯ, а именно 1, 3, 10, 30, 100 и 200 мг. В каждой группе уровня дозы шесть здоровых субъектов мужского пола получают СОЕДИНЕНИЕ, а два здоровых субъекта мужского пола получают соответствующее плацебо перорально натощак утром.

После введения каждой дозы субъекты контролируются в течение 14 дней для изучения (i) переносимости и безопасности (нежелательные явления, показатели жизненно важных функций, клиническая лаборатория, ЭКГ), (ii) фармакокинетики (концентрация СОЕДИНЕНИЯ в плазме) и (iii) фармакодинамики (CXCL11 и CXCL12 в плазме). В группе с уровнем дозы 30 мг

влияние пищи дополнительно исследуют путем введения такого же лечения тем же субъектам после стандартизированного завтрака с высоким содержанием жиров. Массовый баланс и ADME дополнительно исследуют путем введения перорально микротрейсера СОЕДИНЕНИЯ или соответствующего плацебо в сочетании с назначенным лечением в группе с уровнем дозы 100 мг. Абсолютную биодоступность дополнительно исследуют путем введения в.в. микротрейсера СОЕДИНЕНИЯ или соответствующего плацебо в сочетании с назначенным лечением в группе уровня дозы 200 мг.

Результаты:

СОЕДИНЕНИЕ безопасно и хорошо переносится во всем диапазоне однократных пероральных доз от 1 до 200 мг. При дозах ≥ 10 мг, $t_{\max}$ варьирует от 1,3 до 3,0 ч., а терминальный $t_{1/2}$ от 17,8 до 23,6 ч. Увеличение воздействия во всем диапазоне доз, по существу, пропорционально дозе, и нет никакого значимого влияния пищи на фармакокинетику. В этом исследовании было обнаружено, что СОЕДИНЕНИЕ в основном выделяется с фекалиями и в незначительной степени с мочой. Абсолютная биодоступность составляла около 50%.

Концентрации в плазме биомаркера связывания с мишенью CXCL12 дозозависимо увеличиваются во всем испытанном диапазоне доз с примерно 2-кратным повышением уровней по сравнению с исходным уровнем. Концентрации CXCL12 в плазме и кратность изменений по сравнению с исходным уровнем аналогичны после введения 100 мг и 200 мг СОЕДИНЕНИЯ (Фиг. 14). Фармакокинетическая/фармакодинамическая модель косвенного ответа, предсказывающая реакцию на воздействие в равновесном состоянии, хорошо описывает взаимосвязь концентраций СОЕДИНЕНИЯ и CXCL12 (Фиг. 15). В этом исследовании у здоровых добровольцев концентрации CXCL11 практически не изменились.

На Фигуре 14 показана зависимость пиковых концентраций CXCL12 в плазме крови от дозы у здоровых добровольцев, участвовавших в исследовании. Данные представлены в виде кратного изменения по сравнению с исходным уровнем, где горизонтальные линии представляют среднее значение, а точки представляют отдельные точки данных.

На Фигуре 15 показана прогнозируемая зависимость реакции на воздействие в стационарном состоянии, стратифицированная по дозе. Точки

представляют среднее прогнозируемое изменение кратности по сравнению с исходным уровнем, а планки погрешностей представляют 80% интервал прогнозирования.

5 Пример Е: Исследование безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики СОЕДИНЕНИЯ можно определить после введения различных доз у здоровых мужчин и женщин

а) Дизайн исследования (ClinicalTrials.gov: NCT04286750)

10 В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании исследуют различные уровни доз СОЕДИНЕНИЯ, например 30, 100 и 200 мг. В каждой группе уровня дозы восемь здоровых субъектов (4 мужчины и 4 женщины) получают СОЕДИНЕНИЕ, а два здоровых субъекта (1 мужчина и 1 женщина) получают соответствующее плацебо перорально натошак один раз в день в течение 7 дней, например, утром. В течение 7 дней после введения дозы и до 8 дней после последней дозы субъектов контролируют для
15 изучения (i) переносимости и безопасности (нежелательные явления, показатели жизнедеятельности, клиническая лаборатория, ЭКГ), (ii) фармакокинетики (концентрация СОЕДИНЕНИЯ в плазме) и (iii) фармакодинамики (включая например, уровни CXCL11 и CXCL12 в плазме).

комбинированного применения в профилактике или лечении аутоиммунного или воспалительного заболевания или расстройства, отторжения трансплантата или нейродегенеративного заболевания или расстройства; причем (1-Пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты предназначен для введения в комбинации с модулятором рецептора S1P1 или его фармацевтически приемлемой солью.

5. (1-Пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты или его фармацевтически приемлемая соль для комбинированного применения по п. 4, где такое применение предназначено для предупреждения или лечения:

- аутоиммунного и/или воспалительного заболевания и расстройства; где указанное заболевание или расстройство представляет собой:

- аутоиммунное и/или воспалительное демиелинизирующее заболевание или расстройство, выбранное из рассеянного склероза (РС); идиопатические воспалительные демиелинизирующие заболевания; заболевания спектра оптиконейромиелита включая оптиконевромиелит и острый неврит зрительного нерва; аутоиммунный энцефаломиелит включая острый диссеминированный энцефаломиелит (ОРЭМ) и многофазный диссеминированный энцефаломиелит (МДЭМ); миелит, включая расстройства спектра поперечного миелита, острый вялый миелит, полиомиелит, лейкомиелит и менингококковый миелит; энцефалит ствола головного мозга; заболевания, связанные с анти-миелин олигодендроцитарным гликопротеином (анти-МОГ), включая энцефаломиелит анти-МОГ; синдром Гийена-Барре; хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП); и периферическая нейропатия, связанная с антимиелин-ассоциированным гликопротеином (анти-МАГ);

- ревматоидный артрит (РА);

- воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), включая болезнь Крона или язвенный колит;

- системную красную волчанку (СКВ), включая волчаночный нефрит и нейропсихиатрическую системную красную волчанку;

- интерстициальный цистит;

- целиакию;
- остеоартрит;
- псориаз;
- диабет I типа;

5 ➤ анкилозирующий спондилоартрит; или

 ➤ синдром высвобождения цитокинов после тяжелой вирусной инфекции или острого респираторного дистресс-синдрома, включая COVID-19;

 • отторжения трансплантата; где указанное отторжение трансплантата в особенности представляет собой отторжение трансплантированного органа, такого как почка, печень, сердце, легкое, поджелудочная железа, роговица или

10 кожа; болезни «трансплантат против хозяина», вызванной трансплантацией кроветворных стволовых клеток; хронического отторжения аллотрансплантата и хронической васкулопатии аллотрансплантата; или

 • нейродегенеративного заболевания и расстройства; где указанное

15 нейродегенеративное заболевание и расстройство, в частности, представляет собой боковой амиотрофический склероз (БАС), болезнь Гентингтона, болезнь Альцгеймера (AD), болезнь Паркинсона (БП) или аденолейкодистрофию.

6. (1-Пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-

20 4-{{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты или его фармацевтически приемлемая соль для комбинированного применения по п. 5, где указанное комбинированное применение предназначено для профилактики или лечения аутоиммунного и/или воспалительного заболевания или расстройства.

25

7. (1-Пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-

4-{{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}}-пиперидин-3-карбоновой кислоты или его фармацевтически приемлемая соль для комбинированного применения по п. 6, при этом такое применение

30 предназначено для лечения пациента с диагнозом аутоиммунного и/или воспалительного заболевания или расстройства, при этом указанное лечение снижает скорость прогрессирования указанного аутоиммунного и/или воспалительного заболевания или расстройства.

8. (1-Пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты или его фармацевтически приемлемая соль для комбинированного применения по п. 7, где указанное аутоиммунное и/или воспалительное заболевание или расстройство представляет собой:

- аутоиммунное и/или воспалительное демиелинизирующее заболевание или расстройство, выбранное из рассеянного склероза (РС); идиопатические воспалительные демиелинизирующие заболевания; аутоиммунный энцефаломиелит, включая острый диссеминированный энцефаломиелит (ОРЭМ) и многофазный диссеминированный энцефаломиелит (МДЭМ); миелит, включая расстройства спектра поперечного миелита, острый вялый миелит, полиомиелит, лейкомиелит и менингококковый миелит; энцефалит ствола головного мозга; Синдром Гийена-Барре; хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию (ХВДП); периферическую нейропатию, связанную с антимиелин-ассоциированным гликопротеином (анти-МАГ); и заболевание, связанное с антителами к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (МОГ);
- воспалительное заболевание кишечника, в особенности выбранное из болезни Крона и язвенного колита; или
- системную красную волчанку (СКВ).

9. (1-Пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты или его фармацевтически приемлемая соль для комбинированного применения по п. 4, где такое применение предназначено для профилактики или лечения аутоиммунного и/или воспалительного демиелинизирующего заболевания или расстройства.

10. (1-Пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты или его фармацевтически приемлемая соль для комбинированного применения по п. 9, где такое применение предназначено:

- для лечения пациента с диагнозом РС, причем указанное лечение
 - снижает скорость прогрессирования РС; и/или
 - улучшает симптомы РС; и/или

- снижает скорость демиелинизации; и/или
- снижает скорость необратимых нейродегенеративных повреждений, таких как повреждение аксонов; и/или

- имеет эффект ремиелинизации; и/или

- снижает скорость атрофии головного мозга/церебральной атрофии; или

➤ для профилактики РС, где указанная профилактика РС включает отсрочку начала РС у субъекта, который подвергается риску/у которого диагностирован риск развития РС; при этом указанный субъект представляет собой, в частности, субъекта, который перенес клинически изолированный синдром (КИС) или у которого был диагностирован перенесенный КИС.

11. (1-Пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты или его фармацевтически приемлемая соль для комбинированного применения по любому из пп. 4 – 10, где указанный модулятор рецептора S1P1 представляет собой финголимод, понесимод, сипонимод, озанимод, ценеримод, или этрасимод или их фармацевтически приемлемую соль.

12. (1-Пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты или его фармацевтически приемлемая соль для комбинированного применения по п. 11, где указанный модулятор рецептора S1P1, или его фармацевтически приемлемая соль, следует вводить в фармацевтической лекарственной форме, подходящей для перорального приема указанного модулятора рецептора S1P1, причем

- финголимод или его фармацевтически приемлемую соль, если имеется, следует вводить в указанной фармацевтической дозированной форме в стандартной дозе, подходящей для перорального введения, в общем около 0,5 мг или менее в сутки финголимода;

- сипонимод или его фармацевтически приемлемую соль, если имеется, следует вводить в указанной фармацевтической дозированной форме в

стандартной дозе, подходящей для перорального введения в общем около 2 мг или менее в сутки сипонимода;

• понесимод или его фармацевтически приемлемую соль, если имеется, следует вводить в указанной фармацевтической дозированной форме в стандартной дозе, подходящей для перорального введения в общем около 20 мг или менее в сутки понесимода; и

• озанимод или его фармацевтически приемлемую соль, если имеется, следует вводить в указанной фармацевтической дозированной форме в стандартной дозе, подходящей для перорального введения в общем около 1 мг или менее в сутки озанимода;

• ценеримод или его фармацевтически приемлемую соль, если имеется, следует вводить в указанной фармацевтической дозированной форме в стандартной дозе, подходящей для перорального введения в общем около 4 мг или менее в сутки ценеримода; и

• этрасимод или его фармацевтически приемлемую соль, если имеется, следует вводить в указанной фармацевтической дозированной форме в стандартной дозе, подходящей для перорального введения в общем около 2 мг или менее в сутки этрасимода.

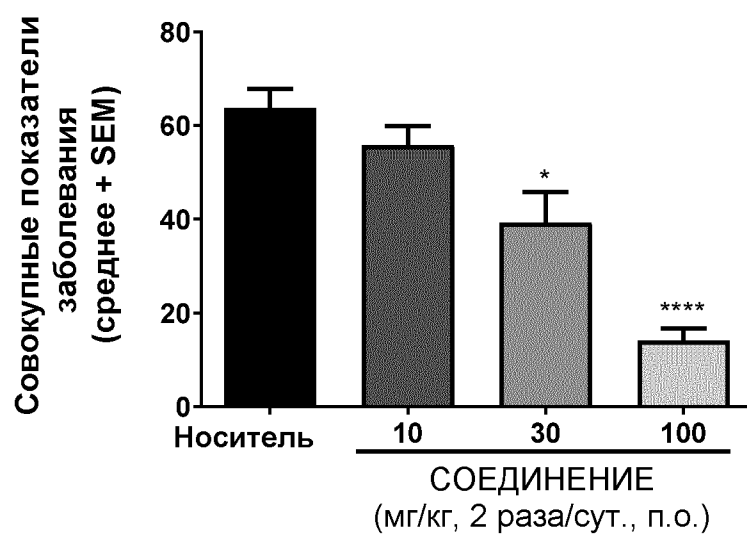
13. (1-Пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 4 – 12, где указанный модулятор рецептора S1P1 или его фармацевтически приемлемую соль следует вводить в дозе, которая является переносимой эффективной дозой при назначении в качестве монотерапии; или в дозе, которая ниже, чем такая переносимая эффективная доза при назначении в качестве монотерапии.

14. Модулятор рецептора S1P1, который представляет собой финголимод, понесимод, сипонимод, озанимод, ценеримод, или этрасимод, или их фармацевтически приемлемую соль для комбинированного применения, как определено в любом из пп. 4 – 13, где указанный модулятор рецептора S1P1 предназначен для введения в комбинации с (1-Пиримидин-2-ил-циклопропил)-

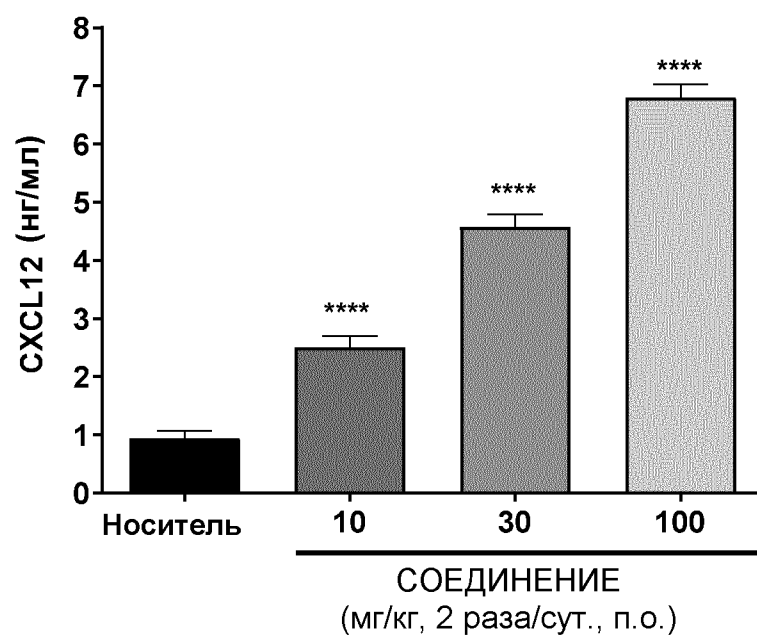
амидом (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{[5-(2,4-дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты или его фармацевтически приемлемой солью.

- 5 15. Способ профилактики или лечения аутоиммунного или
воспалительного заболевания или расстройства, отторжения трансплантата, или
нейродегенеративного заболевания или расстройства, при этом указанный
способ включает в себя введение фармацевтически эффективного количества (1-
10 Пиримидин-2-ил-циклопропил)-амида (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{[5-(2,4-
дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты
или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом субъекту, где
(1-Пиримидин-2-ил-циклопропил)-амид (3S,4S)-1-циклопропилметил-4-{[5-(2,4-
дифтор-фенил)-изоксазол-3-карбонил]-амино}-пиперидин-3-карбоновой кислоты
вводят в комбинации с модулятором рецептора S1P1 или его фармацевтически
15 приемлемой солью.

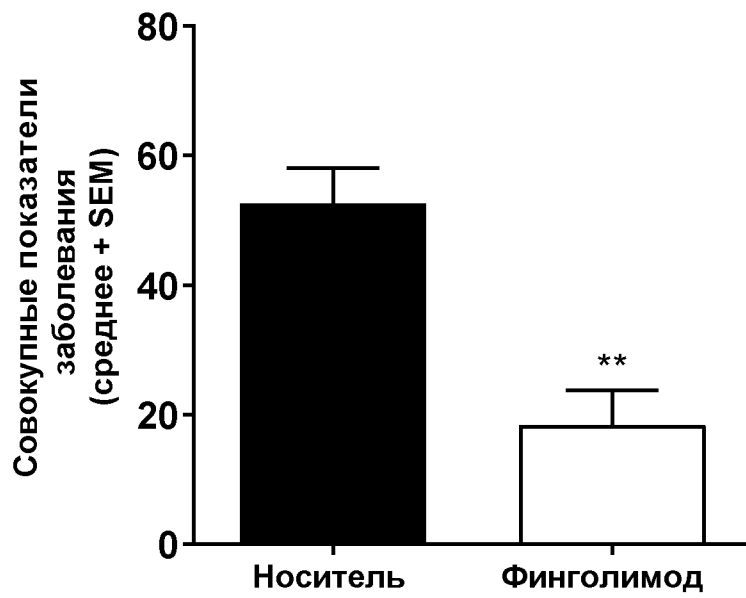
Фиг. 1



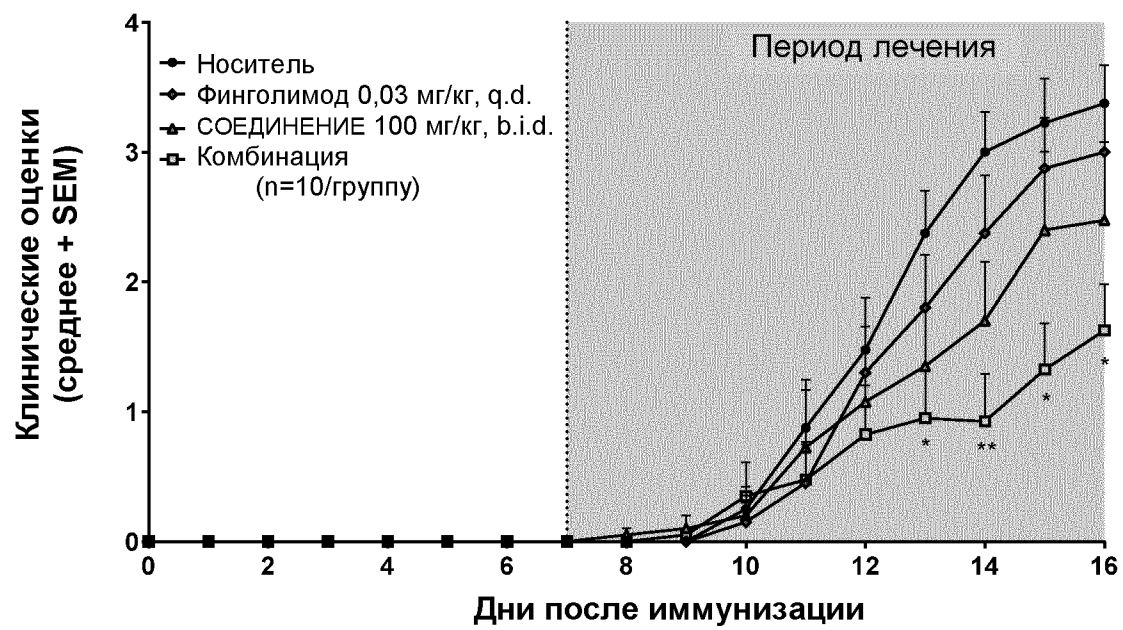
Фиг. 2



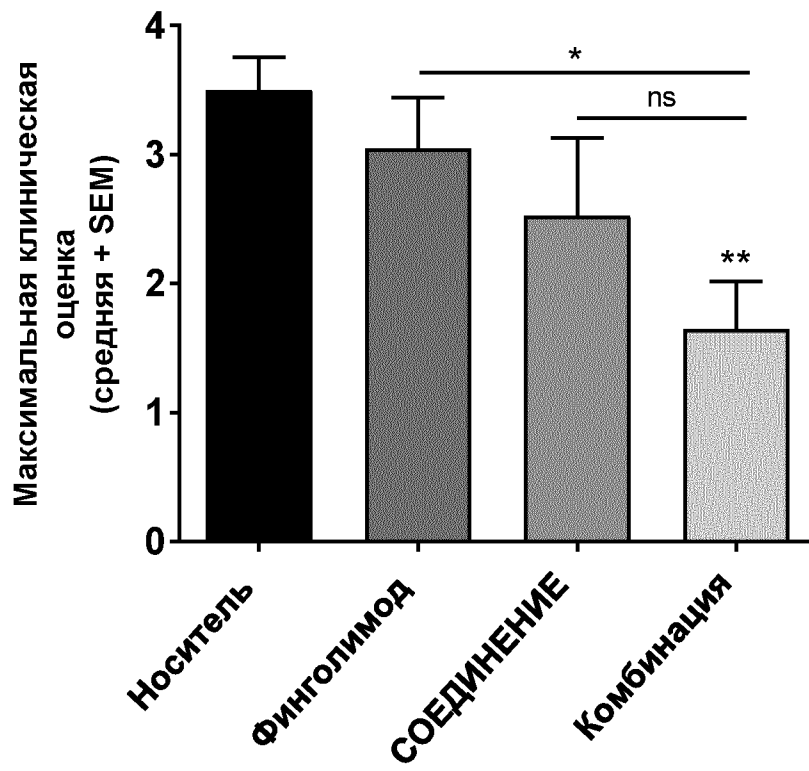
Фиг. 3



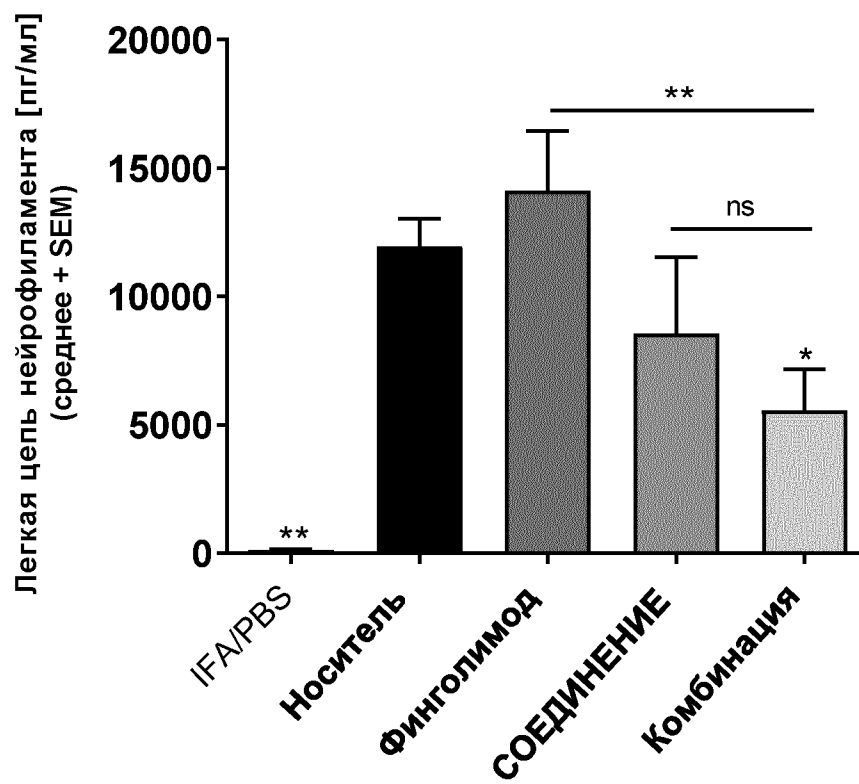
Фиг. 4



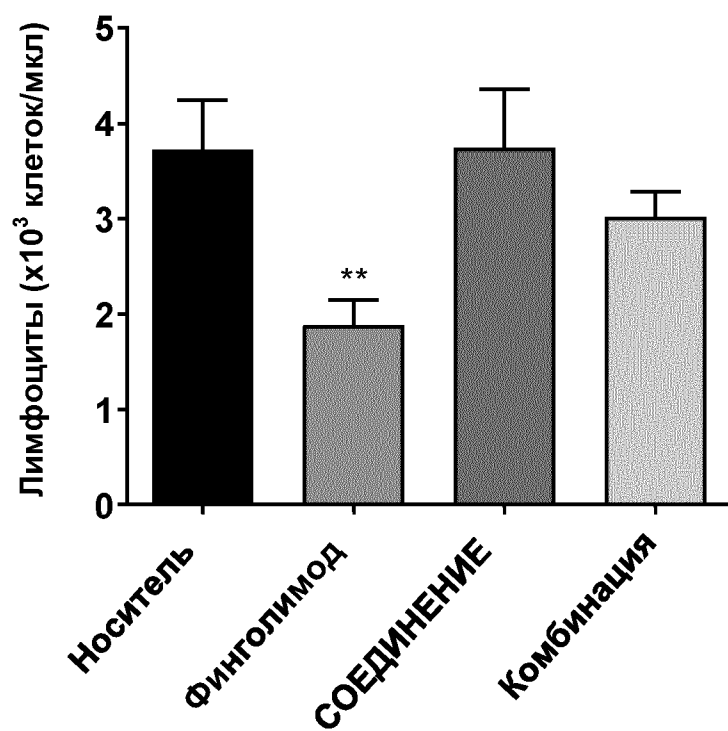
Фиг. 5



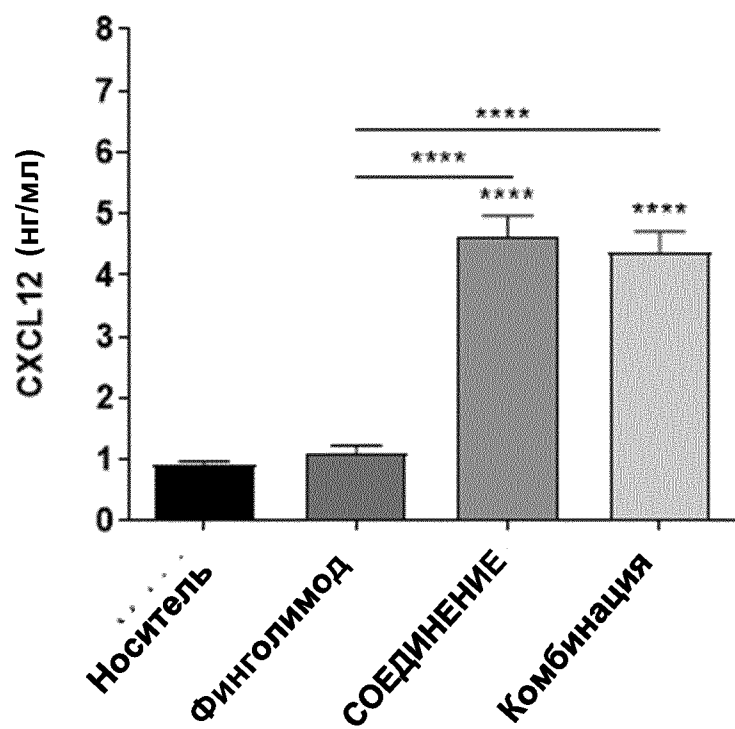
Фиг. 6



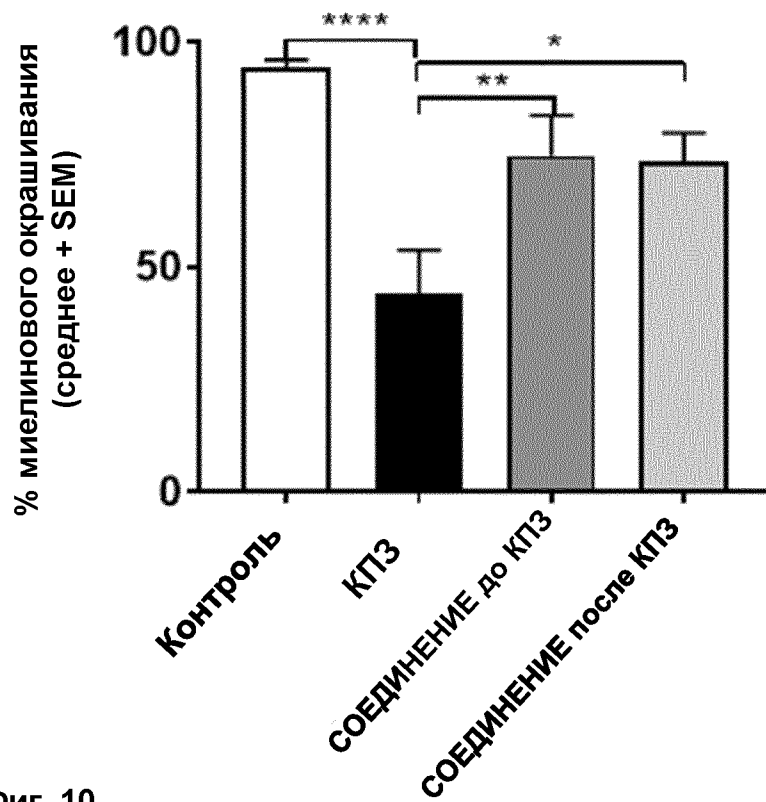
Фиг. 7



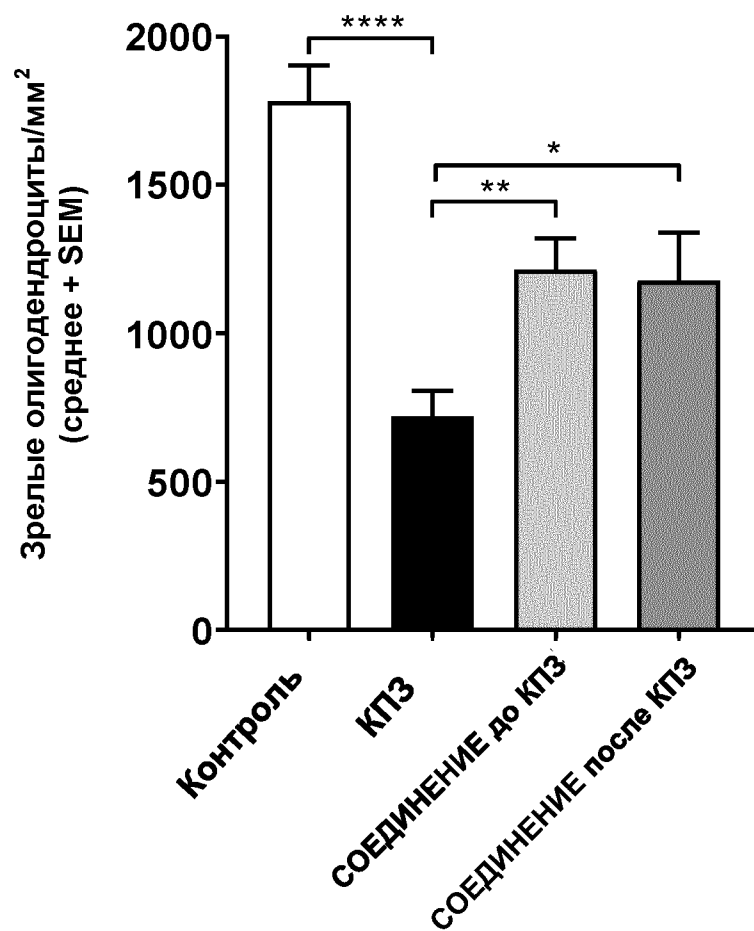
Фиг. 8



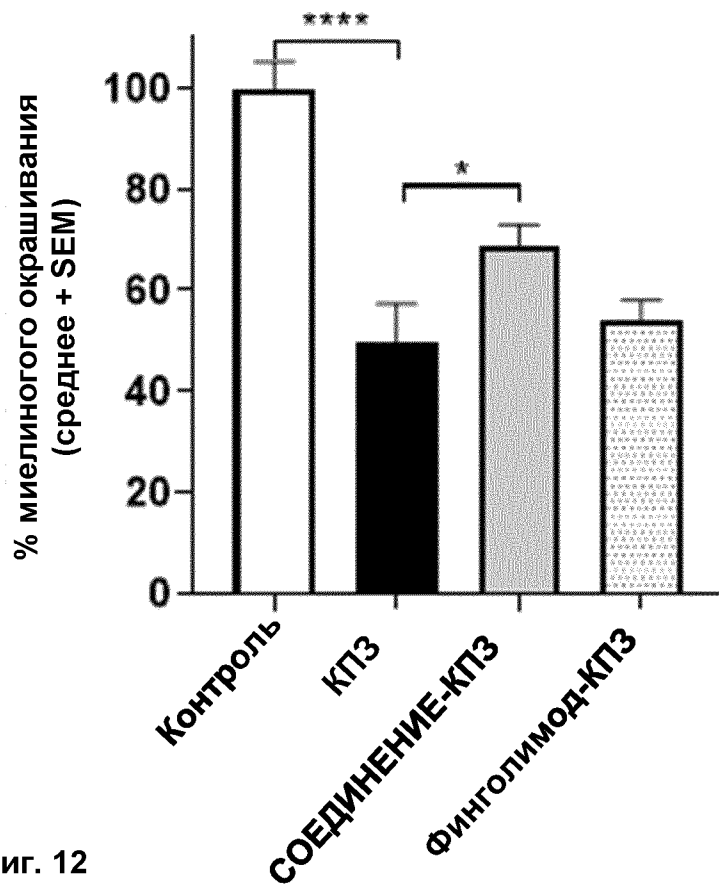
Фиг.9



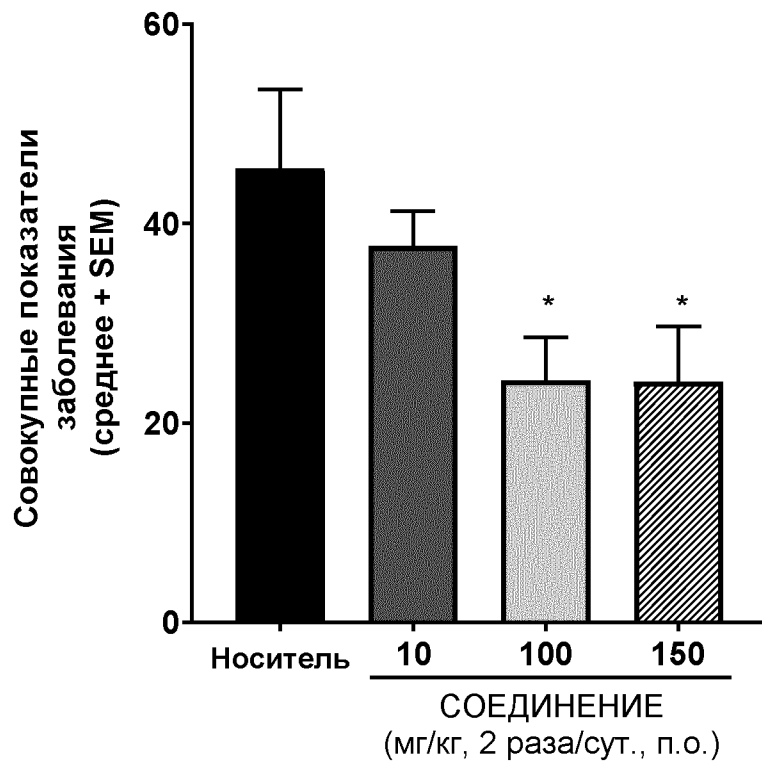
Фиг. 10



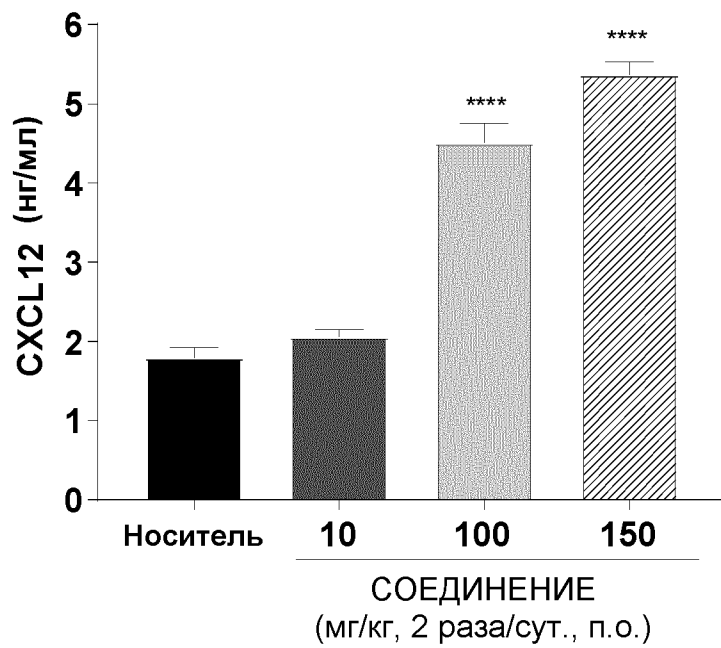
Фиг. 11



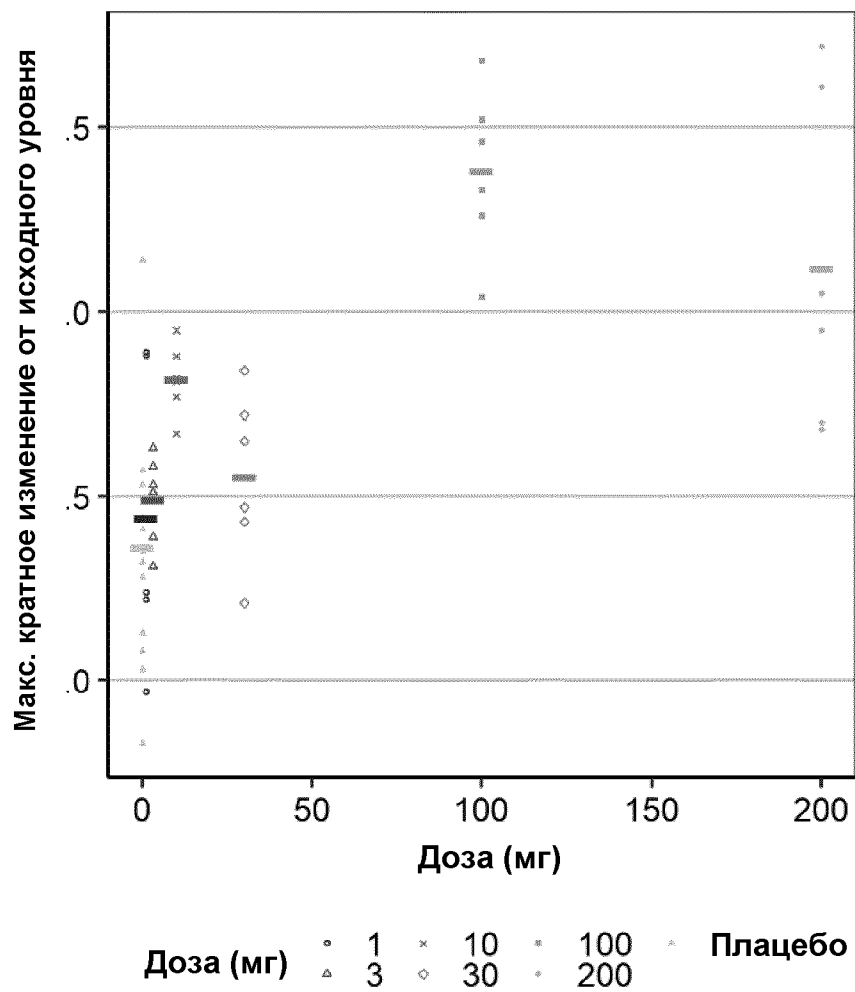
Фиг. 12



Фиг. 13



Фиг. 14



Фиг. 15

