



## (12) FASCICULE DE BREVET

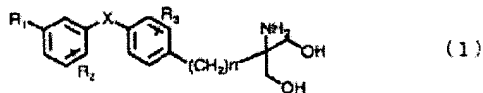
- (11) N° de publication : **MA 31338 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/137; A61K 45/00; A61P 1/00; A61P 43/00**
- (43) Date de publication : **03.05.2010**
- 
- (21) N° Dépôt : **31196**
- (22) Date de Dépôt : **26.08.2008**
- (30) Données de Priorité : **06.02.2006 JP 2006-027883**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/JP2007/051887 05.02.2007**
- (71) Demandeur(s) : **KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD., 5, Kanda Surugadai 2-chome, Chiyoda-ku Tokyo, 101-8311 (JP)**
- (72) Inventeur(s) : **KOJIMA, Ryotaro ; NAKAMARU, Koichi ; YASUE, Tokutarou**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
- 
- (54) Titre : **AGENT THÉRAPEUTIQUE POUR UNE AFFECTION ABDOMINALE INFLAMMATOIRE QUI COMPREND UN DÉRIVÉ DE 2-AMINO-1,3-PROPANEDIOL EN TANT QU'INGRÉDIENT ACTIF ET PROCÉDÉ POUR LE TRAITEMENT D'UNE AFFECTION ABDOMINALE INFLAMMATOIRE**
- (57) Abrégé : L'INVENTION CONCERNE UN DÉRIVÉ DE 2-AMINO-1,3-PROPANEDIOL REPRÉSENTÉ PAR LA FORMULE (1) (PAR EXEMPLE LE CHLORHYDRATE DE 2-AMINO-2-[4-(3-BENZYLOXYPHÉNYLTHIO)-2-CHLOROPHÉNYL]ÉTHYL-1,3-PROPANEDIOL), QUI EST UN AGONISTE DU RÉCEPTEUR DE LA SPHINGOSINE-1-PHOSPHATE, OU UN SEL OU SOLVATE ACCEPTABLE DU POINT DE VUE PHARMACEUTIQUE DE CELUI-CI. IL APPARAÎT QUE LE DÉRIVÉ, LE SEL OU LE SOLVATE EST UTILE EN TANT QU'AGENT THÉRAPEUTIQUE OU AGENT PROPHYLACTIQUE POUR UNE AFFECTION ABDOMINALE INFLAMMATOIRE TELLE QUE LA MALADIE DE CROHN, LA MALADIE DE CROHN DU GROS INTESTIN, LA MALADIE DE BEHCET INTESTINALE, LA RECTOCOLITE HÉMORRAGIQUE, L'ULCÈRE RECTAL HÉMORRAGIQUE OU LA POCHITE.

RESUME

L'invention concerne un nouvel agent thérapeutique et prophylactique pour les maladies abdominales inflammatoires qui comprend un procédé pour le traitement d'une maladie abdominale inflammatoire.

L'agent comporte un dérivé de 2-amino-1,3-propanediol (par exemple, le chlorhydrate de 2-amino-2-[4-(3-benzyloxyphenylthio)-2-chlorophenyl]éthyle-1,3-propagédiol) représenté par la formule chimique (1) or un sel ou un hydrate acceptable sur plan pharmaceutique de celui-ci :

(Formule chimique 1)



L'agent est utile dans le traitement ou la prévention de la maladie de Crohn, la maladie de Crohn du gros intestin, la maladie de Behcet intestinale, la rectocolite hémorragique, l'ulcère rectal hémorragique et la pochite.

3 1 3 3 8

05 MAI 2010

**DESCRIPTION**

AGENT THERAPEUTIQUE POUR UNE INFECTION ABDOMINALE INFLAMMATOIRE QUI COMPREND UN DERIVE DE 2-AMINO-1,3-PROPANEDIOL EN TANT QU'INGREDIENT ACTIF ET PROCEDE POUR LE TRAITEMENT D'UNE INFECTION ABDOMINALE INFLAMMATOIRE

**DOMAINE TECHNIQUE**

[0001]

La présente invention concerne un agent thérapeutique pour des maladies abdominales inflammatoires qui contient, en tant qu'agent actif, un dérivé de 2-amino-1,3-propanediol, un antagoniste du récepteur de sphingosine-1-phosphate, ou un sel ou hydrate acceptable sur plan pharmaceutique de celui-ci. La présente invention concerne également un procédé pour traiter des maladies abdominales inflammatoires.

**CONTEXTE DE L'ART**

[0002]

Les maladies abdominales inflammatoires, représentées par la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, sont des maladies réfractaires qui se développent souvent à des âges relativement jeunes et causent une douleur abdominale, la fièvre, la diarrhée, l'hématochezie et d'autres symptômes. La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire granulomateuse d'une cause inconnue qui affecte toute partie de la voie gastro-intestinale de la bouche à l'anus dans une manière discontinue.

La maladie progresse de l'ulcère à la fibrose et de la sténose, impliquant toutes les couches de la paroi abdominale de la muqueuse à la séreuse. Elle est associée à des symptômes systémiques tels que la douleur abdominale, la diarrhée chronique, la fièvre et la malnutrition. D'autre part, la rectocolite hémorragique est caractérisée par une inflammation non spécifique diffuse du gros intestin d'une cause inconnue. La maladie affecte d'abord la muqueuse et forme souvent des érosions et des ulcères. Elle est associée à divers symptômes systémiques y compris la diarrhée sanglante.

La maladie abdominale inflammatoire concerne également d'autres troubles inflammatoires dans le gros intestin et l'intestin grêle, y compris la maladie de Behcet intestinale, la rectocolite hémorragique, l'ulcère rectale saignante et la pochite. Quoique

qu'il est pensé que l'étiologie des maladies abdominales inflammatoires implique une fonction immunitaire anormale, la cause exacte des maladies reste toujours inconnue (Documents de Non Brevet 1 et 2).

[0003]

Les médicaments pour les maladies abdominales inflammatoires incluent les immunosuppresseurs, les stéroïdes, la salazosulfapyridine et la mesalazine. Alors que les immunosuppresseurs, en particulier des anti-métabolites tel que azathiopurine et 6-mercaptopurine, sont considérés efficaces contre la maladie de Crohn, les médicaments montrent une faible efficacité à tout stade précoce d'administration et causent souvent des allergies, de la pancréatite, la leucopénie et d'autres effets secondaires. Des hautes doses de cyclosporine sont efficaces contre les maladies inflammatoires et fistuleuses, mais le médicament ne peut pas être utilisé pour une période prolongée en raison de sa toxicité. L'infliximab, un anticorps monoclonal qui inhibe le facteur de nécrose tumorale, est administré par fusion intraveineuse pour traiter la maladie de Crohn modérée ou sérieuse (spécialement celles accompagnées par la fistule) résistante aux autres traitements. Cependant, les effets à long terme et les effets secondaires du traitement sont inconnus. D'autres immunosuppresseurs potentiels incluent les bloquants d'interleukin-1, les anticorps anti-interleukin-12, les anticorps anti-CD4, les inhibiteurs de molécules adhésives, et les anticorps monoclonaux contre les cytokines à régulation à la baisse et les facteurs de nécrose tumorale. Chacune des approches thérapeutiques actuelles pour le traitement des maladies abdominales inflammatoires a ses propres inconvénients.

Ainsi, il existe un besoin pour des médicaments sûres et plus efficaces (Documents de Non Brevet 3, 4 et 5).

[0004]

Les dérivés de 2-amino-1, 3-propanediol décrits dans la présente demande sont connus comme immunosuppresseurs efficaces utilisés pour empêcher le rejet dans la greffe d'organe (Littérature du Brevet No. 1 et 2). Alors que les dérivés de 2-amino-1, 3-propanediol ont été connus d'agir comme agonistes de récepteur de sphingosine-1-phosphate, leur utilité dans le traitement des maladies abdominales inflammatoires n'a été jamais décrite.

[Document Non Brevet 1] 1997 Rapport annuel par the Research Committee of Intractable Inflammatory Bowel Disorders: The Ministry of Health and Welfare du Japon.

[Document Non Brevet 2] New Engl J Med, 2002, 347: 417-429

[Document Non Brevet 3] Am J Gastroenterol, 2001, 96: 1977-1997

[Document Non Brevet 4] Nucl Med Commun, 2005, 26:649-655

[Document Non Brevet 5] Saishin Igaku 2004~59:1070-1075

[Document du Brevet 1] W02003/029184 Pamphlet

[Document du Brevet 2] W02003/029205 Pamphlet

## REVELATION DE L'INVENTION

### LES PROBLEMES A RESOUDRE PAR L'INVENTION

[0005]

L'objectif de la présente invention est de fournir un agent thérapeutique pour le traitement des maladies abdominales inflammatoires qui contient, en tant qu'agent actif, un dérivé de 2-amino-1,3-propanediol, ou un sel ou hydrate acceptable sur plan pharmaceutique de celui-ci.

Un autre objet de l'invention est de fournir un procédé pour traiter les maladies abdominales inflammatoires.

### LES MOYENS POUR RESOUDRE LES PROBLEMES

[0006]

Les présents inventeurs ont découvert qu'un dérivé de 2-amino-1,3-propanediol, un agoniste de récepteur de sphingosine-1-phosphate, ou un sel ou hydrate acceptable sur plan pharmaceutique de celui-ci est utile dans le traitement ou dans la prévention des maladies abdominales inflammatoires (maladie de Crohn, maladie de Crohn dans le gros

intestin, maladie de Behcet intestinale, la rectocolite hémorragique, l'ulcère rectal hémorragique et la pochite) et inventé ainsi dans la présente invention.

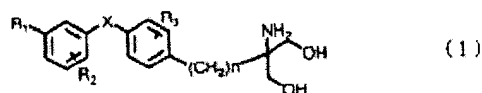
[0007]

Spécifiquement, la présente invention concerne ce qui suit:

1) Un agent thérapeutique ou prophylactique pour une maladie abdominale inflammatoire contenant, en tant qu'agent actif, un dérivé de 2-amino-1,3-propanediol représenté par la formule chimique (1):

[0008]

(Formule chimique 1)



[0009]

[où R<sub>1</sub> est un atome d'halogène, un groupe trihalométhyle, un groupe hydroxy, un groupe alkyle inférieur ayant de 1 à 7 atomes de carbone, un groupe phényle substitué ou non substitué, un groupe aralkyle, un groupe alkoxy inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe trifluoromethyloxy, un groupe phenoxy, un groupe cyclohexylmethyloxy, un groupe aralkyloxy substitué ou non substitué, un groupe pyridylmethyloxy, un groupe cinnamyloxy, un groupe naphthylmethyloxy, un groupe phenoxymethyl, un groupe hydroxymethyl, un groupe hydroxyéthyl, un groupe alkylthio inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe alkylsulfinyle inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe alkylsulfonyl inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe benzylthio, un groupe acétyle, un groupe nitro ou un groupe cyano;

R<sub>2</sub> est un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe trihalométhyle, un groupe alkoxy inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe alkyle inférieur ayant de 1 à 7 atomes de carbone, un groupe phénethyl ou un groupe benzyloxy;

R<sub>3</sub> est un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe trifluorométhyl, un groupe alkoxy inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe hydroxy, un groupe benzyloxy, un groupe alkyle inférieur de 1 à 7 atomes de carbone, un groupe phényle, un

groupe alkoxyméthyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe alkylthio inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone ; X est O, S, SO ou SO<sub>2</sub>; et n est un nombre entier de 1 à 4], ou un sel ou un hydrate acceptable sur plan pharmaceutique de ceux-ci.

[0010 ]

2) L'agent thérapeutique ou prophylactique pour une maladie abdominale inflammatoire selon 1), om le composé représenté par la formule chimique (1) est 2-amino-2-[4-(3-benzyloxyphenylthio)-2-chlorophenyl]éthyle-1,3-propanediol.

[0011]

3) L'agent thérapeutique ou prophylactique pour une maladie abdominale inflammatoire selon 1), où le composé représenté par la formule chimique (1) est un chlorhydrate de 2-amino-2-[4-(3-benzyloxyphenylthio)-2-chlorophényl]éthyle-1,3-propanediol.

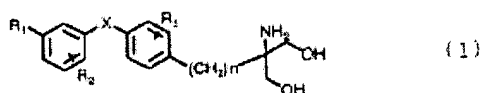
4) L'agent thérapeutique ou prophylactique pour une maladie abdominale inflammatoire selon 1) à 3) , où la maladie abdominale inflammatoire est la maladie de Crohn, la maladie de Crohn dans le gros intestin, la maladie de Behcet intestinale, la rectocolite hémorragique, l'ulcère rectal hémorragique, ou la pochite.

[0012]

5) Un procédé pour traiter une maladie abdominale inflammatoire, en utilisant en tant qu'un ingrédient actif un dérivé de 2-amino-1,3-propanediol représenté par la formule chimique (1):

[0013]

(Formule chimique 2)



[0014 ]

[Où R<sub>1</sub> est un atome halogène, un groupe trihalométhyl, un groupe hydroxy, un groupe alkyle inférieur ayant de 1 à 7 atomes de carbone, un groupe phényle substitué ou non substitué, un groupe aralkyle, un groupe alkoxy inférieur ayant de 1 à 4 atomes de

carbone, un groupe trifluorométhoxy, un groupe phénoxy, un groupe cyclohexylméthoxy, un groupe aralkyloxy substitué ou non substitué, un groupe pyridylméthoxy, un groupe cinnamyl, un groupe naphthylméthoxy, un groupe phénoxy-méthyle, un groupe hydroxyméthyle, un groupe hydroxyéthyle, un groupe alkylthio inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe alkylsulfinyl inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe alkylsulfonyl inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe benzylthio, un groupe acétyle, un groupe nitro ou un groupe cyano;

R<sub>2</sub> est un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe trihalométhyle, un groupe alkoxy inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe alkyle inférieur ayant de 1 à 7 atomes de carbone, un groupe phényle ou un groupe benzyloxy;

R<sub>3</sub> est un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe trifluorométhyle, un groupe alkoxy inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe hydroxy, un groupe benzyloxy, un groupe alkyle inférieur de 1 à 7 atomes de carbone, un groupe phényle, un groupe alkoxy-méthyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe alkylthio inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone ; X est O, S, SO ou SO<sub>2</sub>; et n est un nombre entier de 1 à 4], ou un sel ou un hydrate acceptable sur plan pharmaceutique de ceux-ci.

[0015]

6) Le procédé pour traiter une maladie abdominale inflammatoire selon 5), où la maladie abdominale inflammatoire est la maladie de Crohn, la maladie de Crohn dans le gros intestin, la maladie de Behcet intestinale, la rectocolite hémorragique, l'ulcère rectal hémorragique, ou la pochite.

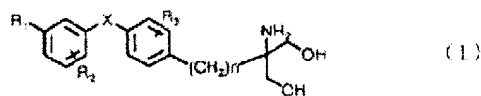
[0016]

7) Un agent thérapeutique ou prophylactique pour une maladie abdominale inflammatoire, comportant un dérivé de 2-amino-1,3-propanediol représenté par la formule générale (1):

[0017]

(Formule chimique 3)





[0018]

[Où R<sub>1</sub> est un atome halogène, un groupe trihalométhyl, un groupe hydroxy, un groupe alkyle inférieur ayant de 1 à 7 atomes de carbone, un groupe phényle substitué ou non substitué, un groupe aralkyle, un groupe alkoxy inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe trifluorométhoxy, un groupe phenoxy, un groupe cyclohexylméthoxy, un groupe aralkyloxy substitué ou non substitué, un groupe pyridylméthoxy, un groupe cinnamyloxy, un groupe naphthylméthoxy, un groupe phoxyméthyl, un groupe hydroxyméthyle, un groupe hydroxyéthyl, un groupe alkylthio inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe alkylsulfinyl inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe alkylsulfonyl inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe benzylthio, un groupe acétyle, un groupe nitro ou un groupe cyano;

R<sub>2</sub> est un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe trihalométhyle, un groupe alkoxy inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe alkyle inférieur ayant de 1 à 7 atomes de carbone, un groupe phénethyl ou un groupe benzyloxy;

R<sub>3</sub> est un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe trifluorométhyl, un groupe alkoxy inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe hydroxy, un groupe benzyloxy, un groupe alkyle inférieur de 1 à 7 atomes de carbone, un groupe phényle, un groupe alcoxyméthyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe alkylthio inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone ; X est O, S, SO ou SO<sub>2</sub>; et n est un nombre entier de 1 à 4], ou un sel ou un hydrate acceptable sur plan pharmaceutique de ceux-ci, en combinaison avec un agent thérapeutique destiné pour une maladie abdominale inflammatoire.

[0019]

8) L'agent thérapeutique ou prophylactique pour une maladie abdominale inflammatoire selon 7), où au moins un agent thérapeutique comporte un sulfasalazine, un stéroïde, ou un immunosuppresseur.

AVANTAGES DE L'INVENTION

[0020]

Selon la présente invention, il est fourni un agent thérapeutique ou prophylactique pour des maladies abdominales inflammatoires qui contient, en tant qu'agent actif, un dérivé de diarylsulfide ou de diaryléther ayant une structure 2-amino-1, 3-propanediol, ou un sel ou un hydrate acceptable sur plan pharmaceutique de celui-ci. Le dérivé de diarylsulfide ou de diaryléther agit comme un agoniste de récepteur de sphingosine-1-phosphate. Il est fourni également un procédé pour traiter ou empêcher des maladies abdominales inflammatoires, y compris la maladie de Crohn, la maladie de Crohn dans le gros intestin, la maladie de Behcet intestinale, la rectocolite hémorragique, l'ulcère rectal hémorragique, ou la pochite.

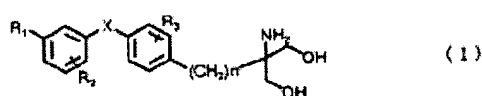
MEILLEUR MODE POUR REALISER L'INVENTION

[0021]

Les dérivés de 2-amino-1,3-propanediol de la présente invention sont les agonistes du récepteur de sphingosine-1-phosphate et comportent un groupe des composés représentés par la formule chimique (1) et des sels et hydrates acceptables sur plan pharmaceutique de ceux-ci:

[0022]

(Formule chimique 4)



[0023]

[Où R<sub>1</sub> est un atome halogène, un groupe trihalométhyl, un groupe hydroxy, un groupe alkyle inférieur ayant de 1 à 7 atomes de carbone, un groupe phényle substitué ou non substitué, un groupe aralkyle, un groupe alkoxy inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe trifluoromethyloxy, un groupe phenoxy, un groupe cyclohexylmethyloxy, un groupe aralkyloxy substitué ou non substitué, un groupe pyridylmethyloxy, un groupe cinnamyloxy, un groupe naphthylmethyloxy, un groupe phoxymethyl, un groupe hydroxyméthyle, un groupe hydroxyéthyl, un groupe alkylthio

inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe alkylsulfinyl inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe alkylsulfonyl inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe benzylthio, un groupe acétyle, un groupe nitro ou un groupe cyano;

R<sub>2</sub> est un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe trihalométhyle, un groupe alkoxy inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe alkyle inférieur ayant de 1 à 7 atomes de carbone, un groupe phénethyl ou un groupe benzyloxy;

R<sub>3</sub> est un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe trifluorométhyle, un groupe alkoxy inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe hydroxy, un groupe benzyloxy, un groupe alkyle inférieur de 1 à 7 atomes de carbone, un groupe phényle, un groupe alkoxy inférieur de 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe alkylthio inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone ; X est O, S, SO ou SO<sub>2</sub>; et n est un nombre entier de 1 à 4], ou un sel ou un hydrate acceptable sur plan pharmaceutique de ceux-ci.

[0024]

Le terme "atome d'halogène " dans la formule chimique (1) de la présente invention inclut un atome de fluore, un atome de chlore, un atome de brome et un atome d'iode. Le terme "groupe trihalométhyle" inclut un groupe trifluorométhyle et un groupe trichlorométhyle. Le terme "groupe alkyle inférieur ayant de 1 à 7 atomes de carbone" inclut des hydrocarbures branchés ou à chaîne droite ayant de 1 à 7 atomes de carbone, tel que méthyle, éthyle, propyl, isopropyl, butyle, t-butyl, pentyl, hexyl et heptyl.

[0025]

Le terme "groupe phenoxy substitué ou non substitué" inclut ceux dans lesquels un anneau benzène possède à toute position un atome halogène, tel qu'un atome de fluor, un atome de chlore, un atome de brome et un atome d'iode, un groupe trifluorométhyle, un groupe alkyle inférieur ayant 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe alkoxy inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone. Le terme "groupe aralkyle " comme dans le "groupe aralkyle " et "un groupe aralkyloxy" inclut un groupe benzyle, un groupe diphenylméthyle, un groupe phénethyl et un groupe phénylpropyle. Le terme "groupe alkyle inférieur" dans "un groupe alkoxy inférieur ayant 1 à 4 atomes de carbone," "groupe alkylthio inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone," "groupe alkylsulfinyl

inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone," et "un groupe alkylsulfonyle inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone " inclut des hydrocarbures branchés ou à chaîne droite ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel que méthyle, éthyle, propyl, isopropyl et butyle. Le terme "groupe aralkyle substitué ou non substitué" inclut ceux dans lesquels l'anneau benzène possède dans toute position un atome d'halogène, tel qu'un atome de fluore, un atome de chlore, un atome de brome et un atome d'iode, un groupe trifluorométhyle, un groupe alkyle inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe alkoxy inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

[0026]

Exemples des sels acceptables sur plan pharmaceutique du composé de la formule chimique (1) de la présente invention incluent les sels d'addition acides tels que les chlorhydrates, les bromhydrates, les acétates, les trifluoroacetates, les methanesulfonates, les citrates et les tartrates.

[0027]

Des exemples plus spécifiques du composé de la formule générale (1) sont 2-amino-2-[4-(3-benzyloxyphenylthio)-2-chlorophényle]éthyle-1,3-propanediol et les chlorhydrates de celui-ci.

[0028]

Les composés de la formule générale (1) de la présente invention sont décrits par exemple dans, W003/029184 pamphlet et W003/029205 pamphlet et peuvent être produits par des techniques décrites dans ces publications.

[0029]

Les composés ainsi obtenus de la présente invention ou des sels et hydrates acceptables sur plan pharmaceutique de ceux-ci sont utiles dans le traitement des maladies abdominales inflammatoires. Les agents thérapeutiques de la présente invention sont administrés par voie systémique ou topique et par voie orale ou parentérale. Les composés peuvent être formulés en tant que préparations orales ou parentérales selon leurs propriétés. Spécifiquement, les ingrédients actifs peuvent être mélangés par des porteurs, excipients, liants, diluants acceptables sur plan pharmaceutique ou autres agents

auxiliaire et formulés comme des granules, poudres, comprimés, capsules, sirops, suppositoires, suspensions, solutions et autres formes de dosage. Alors que les composés peuvent être administrés dans différentes doses selon leur utilisation, le poids, l'âge et les conditions des patients, ils peuvent être administrés principalement dans une simple dose de 0,01 à 100mg/patient, de préférence à une simple dose de 0,1 à 5mg/patient, une fois à trois fois par jour.

[0030]

Ces préparations peuvent être utilisées en combinaison avec au moins un médicament utilisé pour traiter des maladies abdominales inflammatoires. Des exemples de tels médicaments incluent les sulfasalazines, les stéroïdes et les immunosuppresseurs.

Les exemples des sulfasalazines incluent mesalazine, olsalazine, sulfasalazine et balsalazide. Les exemples de stéroïdes incluent hydrocortisone, méthylprednisolone, budesonide et betaméthasone de phosphate. Les exemples des immunosuppresseurs incluent azathioprine, 5 6-mercaptopurine, cyclosporine, tacrolimus, et un anticorps - TNF-a et un anticorps anti-a4 integrin.

[0031]

Exemples

La présente invention sera aujourd'hui décrite avec référence aux exemples. Alors que ces exemples concernent d'abord.

Le chlorhydrate de 2-amino-2-[4-(3-benzyloxyphenylthio)-2-chlorophenyl]ethyl-1,3-propanediol (qui peut être désigné ci-après par "KRP-203,"), un des composés représentés par la formule chimique (1), d'autres composés sont également envisagés par la présente invention et le domaine de l'invention n'est en aucune manière limité par ces exemples.

Exemple 1

[0032]

Les effets thérapeutiques sur la colite induite par le sulfate de sodium de dextran dans les souris

La colite a été induite dans des souris mâles BALB/C en permettant les animaux à boire 5% d'une solution aqueuse de sulfate de sodium dextran (DSS) (poids moléculaire moyen = 5000) pendant 7 jours [Kitajima, S. *et. al.*, *Exp Anim*, Vol.49, No.1: 9-15 (2000)]. KRP-203 est dissous dans l'eau distillée (à 0,01, 0,03 et 0,1 mg/kg) a été administré par voie orale une fois par jour pendant 8 jours, commençant le jour avant l'administration de la solution de DSS.

Un groupe a administré l'eau distillée comme un placebo.

[0033 ]

8 jours après le début de la période de DSS, des souris ont été anesthésiées par l'éther de diéthyte et sacrifiées par dislocation cervicale. Le gros intestin (le segment du côlon à l'anus) a été enlevé de chaque animal. Puisqu'il est connu que l'ingestion de la solution de DSS cause de la colite dans des souris qui cause une diminution dans la longueur du gros intestin [Okayasu, I. *et. al.*, *Gastroenterology*, Vol.98: 694-702 (1990)], la longueur du gros intestin du côlon à l'anus a été mesurée avec un caliper. Le gros intestin a été coupé ensuite ouvert longitudinalement pour exposer le lumen et le contenu a été lavé par un produit salin physiologique. Les spécimens ont été testés et comparés pour l'activité de myeloperoxidase, un marqueur d'inflammation dans la colite [Grisham, 15 MB. *et. al.*, *Methods Enzymol*, Vol.186: 729-742 (1990)].

[0034]

La comparaison de la longueur du gros intestin est montrée dans le Tableau 1. Les résultats indiquent que KRP-203 a réduit de manière significative la diminution induite par la colite dans la longueur du gros intestin.

[0035]

Tableau 1: Réduction de la diminution dans la longueur du gros intestin par KRP-203

Groupes testés	Nombre d'échantillons	Longueur du gros intestin (mm)
Groupe placebo	8	64,7 # 1,7 <sup>#</sup>
Groupe 0,01 mg/kg KRP-203	10	67,4 # 1,4

Groupe 0,03 mg/kg KRP-203	10	72,7 # 1,5 <sup>##</sup>
Groupe 0,1 mg/kg KRP-203	9	71,4 # 1,4 <sup>#</sup>
Groupe normal	4	84,7 # 2,2

\*\*\*\*Les données sont données en moyenne  $\pm$  erreur standard.

## :  $p < 0,01$  (Test t sur un groupe normal)

\* ;  $p < 0,05$  (Test Dunnett sur un groupe placebo)

#\* :  $p < 0,01$  (Test Dunnett sur un groupe placebo)

[0036]

Les résultats de l'essai pour l'activité de myéloperoxydase dans le gros intestin sont montrés dans le Tableau 2. Les résultats indiquent que KRP-203 a réduit significativement l'augmentation induite par la colite dans l'activité de myéloperoxydase dans le gros intestin.

[0037]

Tableau 2: Suppression de l'augmentation dans l'activité de myéloperoxydase dans le gros intestin par KRP-203

Groupes testés	Nombre d'échantillons	Activité de myéloperoxydase (protéine U/g)
Groupe placebo	8	108,2 # 20,7 <sup>##</sup>
Groupe 0,01 mg/kg KRP-203	10	55,8 # 16,2*
Groupe 0,03 mg/kg KRP-203	10	36,8 # 5,9 <sup>##</sup>
Groupe 0,1 mg/kg KRP-203	9	44,4 # 6,4 <sup>#</sup>
Groupe normal	4	5,0 # 0,1

Les données sont données en moyenne  $\pm$  erreur standard.

## :  $p < 0,01$  (Test de Aspin-Welch sur un groupe normal)

\* ;  $p < 0,05$  (Test Dunnett sur un groupe placebo)

#\* :  $p < 0,01$  (Test Dunnett sur un groupe placebo)

[0038]

La colite induite par DDS dans les souris est utilisé fréquemment comme modèle de maladie de maladies abdominales inflammatoires dans les humains [Elson, CO. et. *al.*, Gastroenterology, Vol.109: 1344-1367 (1995); Hibi, T. et. *al.*, J Gastroenterol, Vol.37: 409-417 (2002)]. Ainsi, ces résultats démontrent l'utilité de KRP-203 dans le traitement des maladies abdominales inflammatoires.

Exemple 2

[0039]

Exemple comparatif

Plusieurs médicaments utilisés dans le traitement des maladies abdominales inflammatoires. Les immunosuppresseurs, des médicaments utilisés pour empêcher le rejet dans la greffe d'organes, sont une option. Comme avec "KRP-203, deux immunosuppresseurs représentatifs la cyclosporine et le tacrolimus ont été examinés pour leurs effets.

[0040]

La cyclosporine a été dissoute dans l'huile de soja (à 10 et 30 mg/kg) et a été administrée par voie orale une fois par jour pendant 8 jours, en commençant le jour avant le début de la période de DSS. Un groupe a administré l'huile de soja comme un placebo.

L'augmentation dans l'activité de myéloperoxydase dans le gros intestin a été supprimée par 54% dans le groupe 10mg/kg et par 73% dans le groupe 30mg/kg par rapport au groupe placebo.

[0041]

Le tacrolimus a été suspendu dans 0,5% d'une solution aqueuse de carboxyméthylcellulose de sodium (CMC-Na) (à 3 mg/kg) a été administré une fois par jour pendant 8 jours, en commençant le jour avant le début de la période de DSS. Un groupe a été administré 0,5% d'une solution aqueuse de CMC-Na comme placebo.

L'augmentation dans l'activité de myéloperoxydase dans le gros intestin a été supprimée par 37% dans le groupe 3mg/kg par rapport au groupe placebo.



[0042]

L'effet sur la colite induite par DDS dans les souris a été comparé ensuite entre la cyclosporine et le tacrolimus, deux immunosuppresseurs représentatifs, et KRP-203: l'augmentation dans l'activité de myéloperoxydase dans le gros intestin a été supprimée par administration de KRP-203 par 51% dans le groupe 0.01 mg/kg, par 69% dans le groupe 0.03 mg/kg, et par 62% dans le groupe 0,1 mg/kg par rapport au groupe placebo (Tableau 2) . Ces résultats suggèrent que les plus faibles doses de KRP-203 ont un effet thérapeutique comparable ou supérieur sur les maladies abdominales inflammatoires que la cyclosporine et le tacrolimus.

### Exemple 3

[0043]

#### Effet de KRP-203 sur les souris knockout IL-10

B6.129P2-IL10<sup><tm1cgn></sup>/J (IL-10 knockout) des souris (mâles, âgées de 5 à 6 semaines) ont été obtenus pour le test. KRP-203 dissous dans l'eau distillée a été administré par voie orale à une dose de 0,1 mg/kg une fois par jour pendant 4 semaines, commençant 8 semaines après que les animaux soient obtenus. Un groupe a administré l'eau distillée seul comme placebo. Suivant la période d'administration, les animaux ont été disséqués pour enlever le gros intestin, qui a été fixé ensuite dans la formaline. Par la suite, des parties de tissu ont été préparées à partir du gros intestin fixé à la formaline et ont été colorées par l'hématoxylin et l'éosine. Les segments proximaux, médians, et distaux du gros intestin ont été marqués histologiquement selon la procédure standard (BergDJ, et al., *Gastroenterology*, 123: 1527-1542 (2002)) . Les scores pour les trois segments ont été ajoutés ensemble pour déterminer les scores histologiques pour les animaux individuels. Les résultats ont été donnés en moyenne  $\pm$  erreur standard.

[0044]

Comme montré dans le Tableau 3, le score histologique a été significativement inférieur dans le groupe administré KRP-203 que dans le groupe placebo, une démonstration que le KRP-203 réduit la colite dans les souris knockout IL-10.

Ces résultats suggèrent que le composé de test KRP-203 est efficace dans le traitement dans maladies abdominales inflammatoires.

[0045]

Tableau 3 : Score Histologique

Groupes testés	Nombre d'échantillons	Score histologique
Groupe placebo	8	4,1 # 1,3
Groupe KRP-203	8	0,3 # 0,2*

\* :  $p < 0,05$  contre un groupe placebo (Test Mann-Whitney)

Exemple 4

[0046]

Exemple de préparation: Composition d'une préparation en capsule (dans une capsule)

Composé (KRP-203)	0,1 mg
D-mannitol	247,5 mg
Stéarate de magnésium	2,5 mg

Spécifiquement, le composé de la présente invention a été mélangé avec le D-mannitol. Le stéarate de magnésium a été fusionné ensuite dans le mélange pour former un mélange en forme de poudre. Ce mélange a été conditionné dans une capsule pour effectuer une préparation en capsule.

APPLICABILITE INDUSTRIELLE

[0047]

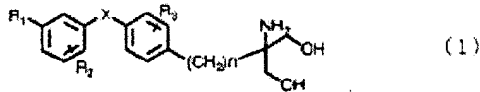
Comme indiqué, le composé de la présente invention a prouvé une efficacité très élevée dans un modèle de maladie des maladies abdominales inflammatoires chez des humains et a entraîné une réduction importante dans la lésion de tissu dans des souri knockout. Ainsi, les dérivés de 2-amino-1,3-propanediol de la présente invention et les sels et hydrates acceptables sur plan pharmaceutique de celui-ci sont utiles dans le traitement et ou dans la prévention des maladies abdominales inflammatoire. En conséquence, la présente invention concerne un agent thérapeutique et prophylactique pour les maladies

abdominales inflammatoires y compris la maladie de Crohn, la maladie de Crohn dans le gros intestin, la maladie de Behcet intestinale, la rectocolite hémorragique, l'ulcère rectal hémorragique et la pochite, aussi bien qu'un procédé pour traiter ou pour empêcher ces maladies.

REVENDICATIONS

1. Un agent thérapeutique ou prophylactique pour une maladie abdominale inflammatoire contenant, en tant qu'agent actif, un dérivé de 5-2-amino-1,3-propanediol représenté par la formule chimique (1):

(Formule chimique 1)



[où R<sub>1</sub> est un atome d'halogène, un groupe trihalométhyle, un groupe hydroxy, un groupe alkyle inférieur ayant de 1 à 7 atomes de carbone, un groupe phényle substitué ou non substitué, un groupe aralkyle, un groupe alkoxy inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe trifluorométhoxy, un groupe phenoxy, un groupe cyclohexylméthoxy, un groupe aralkyloxy substitué ou non substitué, un groupe pyridylméthoxy, un groupe cinnamyloxy, un groupe naphthylméthoxy, un groupe phoxyméthyl, un groupe hydroxyméthyl, un groupe hydroxyéthyl, un groupe alkylthio inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe alkylsulfinyle inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe alkylsulfonyl inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe benzylthio, un groupe acétyle, un groupe nitro ou un groupe cyano;

R<sub>2</sub> est un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe trihalométhyle, un groupe alkoxy inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe alkyle inférieur ayant de 1 à 7 atomes de carbone, un groupe phénethyl ou un groupe benzyloxy;

R<sub>3</sub> est un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe trifluorométhyl, un groupe alkoxy inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe hydroxy, un groupe benzyloxy, un groupe alkyle inférieur de 1 à 7 atomes de carbone, un groupe phényle, un groupe alkoxy méthyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe alkylthio inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone ; X est O, S, SO ou SO<sub>2</sub>; et n est un nombre entier de 1 à 4], ou un sel ou un hydrate acceptable sur plan pharmaceutique de ceux-ci.

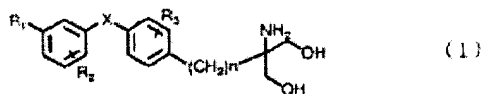
2. L'agent thérapeutique ou prophylactique pour une maladie abdominale inflammatoire selon la revendication 1, où le composé représenté par la formule chimique (1) est

10 2-amino-2-[4-(3-benzyloxyphenylthio)-2-chlorophényl]éthyle-1,3-propanediol.

3. L'agent thérapeutique ou prophylactique pour une maladie abdominale inflammatoire selon la revendication 1, où le composé représenté par la formule chimique (1) est un chlorhydrate de 2-amino-2-[4-(3-benzyloxyphenylthio)-2-chlorophényl]éthyle-1,3-propanediol.

4. L'agent thérapeutique ou prophylactique pour une maladie abdominale inflammatoire selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, où la maladie abdominale inflammatoire est une maladie de Crohn, une maladie de Crohn dans le gros intestin, la maladie de Behcet intestinale, la rectocolite hémorragique, l'ulcère rectal hémorragique, ou la pochite.

5. Un procédé pour traiter une maladie abdominale inflammatoire, en utilisant, en tant qu'ingrédient actif, un dérivé de 2-amino-1,3-propanediol représenté par la formule chimique (1):



[où R<sub>1</sub> est un atome d'halogène, un groupe trihalométhyle, un groupe hydroxy, un groupe alkyle inférieur ayant de 1 à 7 atomes de carbone, un groupe phényle substitué ou non substitué, un groupe aralkyle, un groupe alkoxy inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe trifluorométhoxy, un groupe phenoxy, un groupe cyclohexylméthoxy, un groupe aralkyloxy substitué ou non substitué, un groupe pyridylméthoxy, un groupe cinnamyloxy, un groupe naphthylméthoxy, un groupe phoxyméthyl, un groupe hydroxyméthyl, un groupe hydroxyéthyl, un groupe alkylthio inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe alkylsulfinyle inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe alkylsulfonyl inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe benzylthio, un groupe acétyle, un groupe nitro ou un groupe cyano;

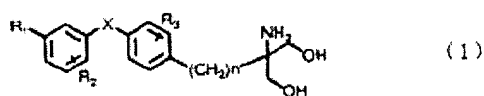
R<sub>2</sub> est un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe trihalométhyle, un groupe alkoxy inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe alkyle inférieur ayant de 1 à 7 atomes de carbone, un groupe phénethyl ou un groupe benzyloxy;

$R_3$  est un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe trifluorométhyle, un groupe alkoxy inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe hydroxy, un groupe benzyloxy, un groupe alkyle inférieur de 1 à 7 atomes de carbone, un groupe phényle, un groupe alkoxy inférieur de 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe alkylthio inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone ; X est O, S, SO ou SO<sub>2</sub>; et n est un nombre entier de 1 à 4], ou un sel ou un hydrate acceptable sur plan pharmaceutique de ceux-ci.

6. Le procédé pour traiter une maladie abdominale inflammatoire selon la revendication 5, où la maladie abdominale inflammatoire est une maladie de Crohn, une maladie de Crohn dans le gros intestin, la maladie de Behcet intestinale, la rectocolite hémorragique, l'ulcère rectal hémorragique, ou la pochite.

7. Un agent thérapeutique ou prophylactique pour une maladie abdominale inflammatoire, comportant un dérivé de 2-amino-1,3-propanediol représenté par la formule générale (1):

(Formule chimique 3)



[où  $R_1$  est un atome d'halogène, un groupe trihalométhyle, un groupe hydroxy, un groupe alkyle inférieur ayant de 1 à 7 atomes de carbone, un groupe phényle substitué ou non substitué, un groupe aralkyle, un groupe alkoxy inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe trifluorométhoxy, un groupe phenoxy, un groupe cyclohexylméthoxy, un groupe aralkyloxy substitué ou non substitué, un groupe pyridylméthoxy, un groupe cinnamyloxy, un groupe naphthylméthoxy, un groupe phenoxy méthyl, un groupe hydroxyméthyl, un groupe hydroxyéthyl, un groupe alkylthio inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe alkylsulfinyle inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe alkylsulfonyl inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe benzylthio, un groupe acétyle, un groupe nitro ou un groupe cyano;

$R_2$  est un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe trihalométhyle, un groupe alkoxy inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe alkyle inférieur ayant de 1 à 7 atomes de carbone, un groupe phénethyl ou un groupe benzyloxy;

$R_3$  est un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe trifluorométhyl, un groupe alkoxy inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe hydroxy, un groupe benzyloxy, un groupe alkyle inférieur de 1 à 7 atomes de carbone, un groupe phényle, un groupe alcoxyméthyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe alkylthio inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone ; X est O, S, SO ou  $SO_2$ ; et n est un nombre entier de 1 à 4], ou un sel ou un hydrate acceptable sur plan pharmaceutique de ceux-ci, en combinaison avec au moins un agent pour une maladie abdominale inflammatoire.

8. L'agent thérapeutique ou prophylactique pour une maladie abdominale inflammatoire selon la revendication 7, où au moins un agent thérapeutique pour une maladie abdominale inflammatoire comporte une sulfasalazine, un stéroïde, ou un immunosuppresseur.