



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0122812
(43) 공개일자 2015년11월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/137 (2006.01) A61K 31/397 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/137 (2013.01)
A61K 31/397 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-7030213(분할)
(22) 출원일자(국제) 2007년06월25일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2014-7010290
원출원일자(국제) 2007년06월25일
심사청구일자 2014년05월16일
(85) 번역문제출일자 2015년10월20일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2007/005597
(87) 국제공개번호 WO 2008/000419
국제공개일자 2008년01월03일
(30) 우선권주장
0612721.1 2006년06월27일 영국(GB)

(71) 출원인
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
(72) 발명자
히스탄트, 페터, 체.
스위스 체하-4123 알슈빌 쇠넨부흐스트라쎄 13아
슈넬, 크리스띠앙
프랑스 에프-68220 에싱그 뤼 드 부쉬빌레 9
(74) 대리인
양영준, 이상영

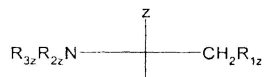
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 다발성 경화증 치료용 S1P 수용체 조절제

(57) 요약

본 발명은 탈수초성 질환 (예를 들어, 다발성 경화증)과 관련된 신-맥관형성의 치료 또는 예방을 위한 S1P 수용체 조절제, 예를 들어 2-치환 2-아미노-프로판-1,3-디올 또는 2-아미노-프로판올 유도체 (예를 들어, 화학식 X의 기를 포함하는 화합물)의 용도에 관한 것이다.

<화학식 X>



명세서

청구범위

청구항 1

탈수조성 질환, 예를 들어 다발성 경화증과 관련된 신-맥관형성 (neo-angiogenesis)을 예방, 억제 또는 치료하기 위한 의약의 제조에서, S1P 수용체 조절제 (예를 들어, 상기 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I 내지 IXb의 화합물)의 용도.

발명의 설명

기술 분야

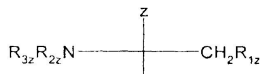
[0001] 본 발명은 탈수조성 질환 (예컨대, 다발성 경화증)과 관련된 신-맥관형성 (neo-angiogenesis)의 치료 또는 예방에서의 S1P 수용체 조절제의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 통상적으로, S1P 수용체 조절제는 스펅고신 유사체, 예를 들어 2-치환 2-아미노-프로판-1,3-디올 또는 2-아미노-프로판올 유도체 (예컨대, 하기 화학식 X의 기를 포함하는 화합물)이다.

[0003] 스펅고신-1 포스페이트 (이하, "S1P")는 천연의 혈청 지질이다. 현재, 8종의 S1P 수용체, 즉 S1P1 내지 S1P8이 공지되어 있다. 통상적으로, S1P 수용체 조절제는 스펅고신 유사체, 예를 들어 2-치환 2-아미노-프로판-1,3-디올 또는 2-아미노-프로판올 유도체 (예를 들어, 하기 화학식 X의 기를 포함하는 화합물)이다.

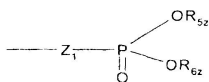
[0004] <화학식 X>



[0005]

[0006] 상기 식에서, Z는 H, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, 페닐, OH로 치환된 페닐, 또는 할로젠, C₃₋₈시클로알킬, 페닐, 및 OH로 치환된 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C₁₋₆알킬, 또는 CH₂-R_{4z} (여기서, R_{4z}는 OH, 아실옥시 또는 하기 화학식 a의 잔기임)이고;

[0007] <화학식 a>



[0008]

[0009] 상기 식에서, Z₁은 직접 결합 또는 O, 바람직하게는 O이고;

[0010] R_{5z} 및 R_{6z}는 각각 독립적으로, H, 또는 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 임의로 치환된 C₁₋₄알킬이고;

[0011] R_{1z}는 OH, 아실옥시 또는 화학식 a의 잔기이고; R_{2z} 및 R_{3z}는 각각 독립적으로, H, C₁₋₄알킬 또는 아실이다.

[0012] 화학식 X의 기는 생성된 분자 (여기서, Z 및 R_{1z} 중 적어도 하나는 화학식 a의 잔기이거나 이를 포함함)가 1종 이상의 스펅고신-1-포스페이트 수용체에서 효능제로서 신호를 전달하는 정도까지, 친수성 또는 친지성이면서 1 개 이상의 지방족, 지환족, 방향족 및/또는 헤테로시클릭 잔기를 포함할 수 있는 잔기에 말단기로서 부착된 관능기이다.

[0013] S1P 수용체 조절제는 1종 이상의 스펅고신-1 포스페이트 수용체, 예를 들어 S1P1 내지 S1P8에서 효능제로서 신호를 전달하는 화합물이다. S1P 수용체에 효능제가 결합하면, 예를 들어 세포내 헤테로삼량체 G-단백질이 Gα-GTP 및 Gβγ-GTP로 해리되고/거나, 효능제-결합 수용체의 인산화가 증가되고 하류 (downstream) 신호 전달 경로/키나제가 활성화될 수 있다.

- [0014] 개별 인간 S1P 수용체에 대한 S1P 수용체 조절제의 결합 친화도는 하기 분석법에 의해 측정될 수 있다.
- [0015] 인간 S1P 수용체인 S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄ 및 S1P₅ 상에서 화합물의 S1P 수용체 조절제 활성에 대해 시험한다. 적절한 인간 S1P 수용체를 안정하게 발현하는 형질감염된 CHO 또는 RH7777 세포로부터 제조된 막 단백질에 결합하는 화합물 유도 GTP [γ -³⁵S]를 정량함으로써 기능성 수용체 활성화 수준을 평가한다. 이용되는 분석 기술은 SPA (섬광 근접 기반 분석)이다. 요컨대, DMSO에 용해된 화합물을 연속 희석시켜, 50 mM Hepes, 100 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, 10 μ M GDP, 0.1% 무지방 BSA 및 0.2 nM GTP [γ -³⁵S] (1200 Ci/mmol)의 존재 하에서, SPA 비드 (아머삼-파마시아 (Amersham-Pharmacia)) 고정된 S1P 수용체 발현 막 단백질에 첨가한다 (10 내지 20 μ g/웰). 이를 120분간 실온에서 96웰 마이크로타이터 플레이트에서 인큐베이션한 후, 결합되지 않은 GTP [γ -³⁵S]를 원심 분리 단계에 의해 분리한다. 막-결합 GTP [γ -³⁵S]에 의해 촉발되는 SPA 비드의 발광을 탑카운트 (TOPcount) 플레이트 판독기 (팩커드 (Packard))로 정량한다. EC₅₀을 표준 곡선 피팅 소프트웨어를 사용하여 계산한다. 상기 분석에서, S1P 수용체 조절제는 S1P 수용체에 대해 50 nM 미만의 결합 친화도를 갖는 것이 바람직하다.
- [0016] 바람직한 S1P 수용체 조절제는, 예를 들어 이들의 S1P 결합 특성 이외에도 림프구 회귀 (homing) 촉진 특성을 갖는 화합물, 예를 들어 2차 림프 조직으로의 순환에 따른 림프구의 (바람직하게는 가역적인) 재분배로 인한 림프구 감소 현상을 전신적인 면역억제 없이 도출하는 화합물이다. 미감작 (naive) 세포를 격리하고, 혈액으로부터의 CD4 및 CD8 T-세포 및 B-세포가 림프절 (LN) 및 파이어르 패치 (Peyer's patches) (PP)로 이동하도록 자극한다.
- [0017] 림프구 회귀 특성은 하기 혈액 림프구 고갈 분석법에서 측정될 수 있다.
- [0018] S1P 수용체 조절제 또는 비히클을 래트에게 경구 위관투여한다. 혈액학적 모니터링용 꼬리 혈액을 개별 기준값을 얻기 위해 -1일차에 채취하고, 적용 후 2, 6, 24, 48 및 72시간에 채취한다. 이 분석법에서, S1P 수용체 효능제 또는 조절제는, 예를 들어 20 mg/kg 미만의 용량으로 투여시 말초 혈액 림프구를, 예를 들어 50%만큼 고갈시킨다.
- [0019] 적절한 S1P 수용체 조절제의 예는 다음과 같다.
- [0020] - EP 627406 A1에 개시된 화합물, 예를 들어 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물;
- [0021] <화학식 I>
- $$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OR}_3 \\ | \\ \text{R}_4\text{R}_5\text{N}-\text{C}-\text{CH}_2\text{OR}_2 \\ | \\ \text{R}_1 \end{array}$$
- [0022]
- [0023] (상기 식에서,
- [0024] R₁은
- [0025] - 이중 결합, 삼중 결합, O, S, NR₆ (여기서, R₆은 H, C₁₋₄알킬, 아릴-C₁₋₄알킬, 아실 또는 (C₁₋₄알콕시)카르보닐임) 및 카르보닐로부터 선택된 결합 또는 헤테로 원자를 쉼 내에 가질 수 있고/거나,
- [0026] - C₁₋₄알콕시, C₂₋₄알케닐옥시, C₂₋₄알키닐옥시, 아릴C₁₋₄알킬-옥시, 아실, C₁₋₄알킬아미노, C₁₋₄알킬티오, 아실아미노, (C₁₋₄알콕시)카르보닐, (C₁₋₄알콕시)-카르보닐아미노, 아실옥시, (C₁₋₄알킬)카르바모일, 니트로, 할로젠, 아미노, 히드록시이미노, 히드록시 또는 카르복시를 치환기로서 가질 수 있는
- [0027] 선형 또는 분지형 (C₁₂₋₂₂)쇄이거나; 또는
- [0028] R₁은
- [0029] - 알킬이 선형 또는 분지형 (C₆₋₂₀)탄소 쉼인 페닐알킬, 또는
- [0030] - 알킬이 선형 또는 분지형 (C₁₋₃₀)탄소 쉼인 페닐알킬이며,

- [0031] 여기서, 상기 페닐알킬은
- [0032] - 할로겐으로 임의로 치환된 선형 또는 분지형 (C_{6-20})탄소 쇠,
- [0033] - 할로겐으로 임의로 치환된 선형 또는 분지형 (C_{6-20})알콕시 쇠,
- [0034] - 선형 또는 분지형 (C_{6-20})알케닐옥시,
- [0035] - 페닐- C_{1-14} 알콕시, 할로페닐- C_{1-4} 알콕시, 페닐- C_{1-14} 알콕시- C_{1-14} 알킬, 페녹시- C_{1-4} 알콕시 또는 페녹시- C_{1-4} 알킬,
- [0036] - C_{6-20} 알킬로 치환된 시클로알킬알킬,
- [0037] - C_{6-20} 알킬로 치환된 헤테로아릴알킬,
- [0038] - 헤테로시클릭 C_{6-20} 알킬, 또는
- [0039] - C_{2-20} 알킬로 치환된 헤테로시클릭 알킬
- [0040] 로 치환되고,
- [0041] 상기 알킬 잔기는
- [0042] - 이중 결합, 삼중 결합, O, S, 술피닐, 술폰일 또는 NR_6 (여기서, R_6 은 상기 정의된 바와 같음)으로부터 선택된 결합 또는 헤테로원자를 탄소 쇠 내에 가질 수 있고,
- [0043] - C_{1-4} 알콕시, C_{2-4} 알케닐옥시, C_{2-4} 알키닐옥시, 아릴 C_{1-4} 알킬옥시, 아실, C_{1-4} 알킬아미노, C_{1-4} 알킬티오, 아실아미노, (C_{1-4} 알콕시)카르보닐, (C_{1-4} 알콕시)카르보닐아미노, 아실옥시, (C_{1-4} 알킬)카르바모일, 니트로, 할로겐, 아미노, 히드록시 또는 카르복시를 치환기로서 가질 수 있고;
- [0044] R_2 , R_3 , R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로, H, C_{1-4} 알킬 또는 아실임);
- [0045] - EP 1002792 A1에 개시된 화합물, 예를 들어 하기 화학식 II의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물;
- [0046] <화학식 II>
-
- [0047]
- [0048] (상기 식에서, m은 1 내지 9이고, R'_2 , R'_3 , R'_4 및 R'_5 는 각각 독립적으로, H, C_{1-6} 알킬 또는 아실임);
- [0049] - EP 0778263 A1에 개시된 화합물, 예를 들어 하기 화학식 III의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물;
- [0050] <화학식 III>
-
- [0051]
- [0052] (상기 식에서,
- [0053] W는 H; C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐; OH로 치환되거나 치환되지 않은 페닐; $R''_4O(CH_2)_n$; 또는 할로겐, C_{3-8} 시클로알킬, 페닐, 및 OH로 치환된 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬 이고;
- [0054] X는 H, 또는 p개의 탄소 원자를 가지며 치환되거나 치환되지 않은 직쇄형 알킬, 또는 (p-1)개의 탄소 원자를 가지며 치환되거나 치환되지 않은 직쇄형 알콕시 (예를 들어, C_{1-6} 알킬, OH, C_{1-6} 알콕시, 아실옥시, 아미노, C_{1-6} 알

킬아미노, 아실아미노, 옥소, 할로C₁₋₆알킬, 할로젠, 치환되지 않은 페닐, 및 C₁₋₆알킬, OH, C₁₋₆알콕시, 아실, 아실옥시, 아미노, C₁₋₆알킬아미노, 아실아미노, 할로C₁₋₆알킬 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환됨)이고;

[0055] Y는 H, C₁₋₆알킬, OH, C₁₋₆알콕시, 아실, 아실옥시, 아미노, C₁₋₆알킬아미노, 아실아미노, 할로C₁₋₆알킬 또는 할로젠이고;

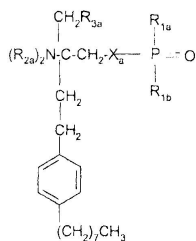
[0056] Z₂는 단일 결합, 또는 q개의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 알킬렌이고;

[0057] p 및 q는 각각 독립적으로, 1 내지 20의 정수이고 (단, 6≤p+q≤23), m'는 1, 2 또는 3이고, n은 2 또는 3이고;

[0058] R"₁, R"₂, R"₃ 및 R"₄는 각각 독립적으로, H, C₁₋₄알킬 또는 아실임);

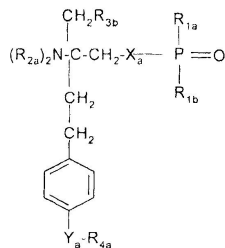
[0059] - WO 02/18395에 개시된 화합물, 예를 들어 화학식 하기 IVa 또는 IVb의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물;

[0060] <화학식 IVa>



[0061]

[0062] <화학식 IVb>

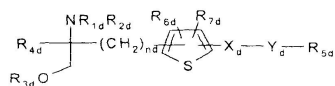


[0063]

[0064] (상기 식에서, X_a는 O, S, NR_{1s} 또는 -(CH₂)_n- 기 (상기 기는 1 내지 4개의 할로젠으로 치환되거나 치환되지 않음)이고; n_a는 1 또는 2이고, R_{1s}는 H 또는 (C₁₋₄)알킬 (상기 알킬은 할로젠으로 치환되거나 치환되지 않음)이고; R_{1a}는 H, OH, (C₁₋₄)알킬 또는 O(C₁₋₄)알킬 (여기서, 알킬은 1 내지 3개의 할로젠으로 치환되거나 치환되지 않음)이고; R_{1b}는 H, OH 또는 (C₁₋₄)알킬 (여기서, 알킬은 할로젠으로 치환되거나 치환되지 않음)이고; R_{2a}는 각각 독립적으로, H 또는 (C₁₋₄)알킬 (상기 알킬은 할로젠으로 치환되거나 치환되지 않음)로부터 선택되고; R_{3a}는 H, OH, 할로젠 또는 O(C₁₋₄)알킬 (여기서, 알킬은 할로젠으로 치환되거나 치환되지 않음)이고; R_{3b}는 H, OH, 할로젠, (C₁₋₄)알킬 (여기서, 알킬은 히드록시로 치환되거나 치환되지 않음) 또는 O(C₁₋₄)알킬 (여기서, 알킬은 할로젠으로 치환되거나 치환되지 않음)이고; Y_a는 -CH₂-, -C(O)-, -CH(OH)-, -C(=NOH)-, O 또는 S이고; R_{4a}는 (C₄₋₁₄)알킬 또는 (C₄₋₁₄)알케닐임);

[0065] - WO 02/06268 A1에 개시된 화합물, 예를 들어 하기 화학식 V의 화합물, 또는 그의 약리학상 허용되는 염, 에스테르 또는 수화물;

[0066] <화학식 V>



[0067]

[0068]

(상기 식에서,

[0069]

R_{1d} 및 R_{2d}는 각각 독립적으로, H 또는 아미노-보호기이고;

[0070]

R_{3d}는 수소, 히드록시-보호기 또는 화학식 $\begin{array}{c} \text{—P—} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \begin{array}{l} \text{OR}_{9d} \\ \text{OR}_{8d} \end{array}$ 의 잔기이고;

[0071]

R_{4d}는 C₁₋₄알킬이고;

[0072]

n_d는 1 내지 6의 정수이고;

[0073]

X_d는 에틸렌, 비닐렌, 에티닐렌, 화학식 -D-CH₂-를 갖는 기 (여기서, D는 카르보닐, -CH(OH)-, O, S 또는 N임), 아릴, 또는 하기 정의된 바와 같은 군 a로부터 선택된 3개 이하의 치환기로 치환된 아릴이고;

[0074]

Y_d는 단일 결합, C₁₋₁₀알킬렌, 군 a 및 b로부터 선택된 3개 이하의 치환기로 치환된 C₁₋₁₀알킬렌, 탄소 쉐의 중간 또는 말단에 O 또는 S를 갖는 C₁₋₁₀알킬렌, 또는 군 a 및 b로부터 선택된 3개 이하의 치환기로 치환되고 탄소 쉐의 중간 또는 말단에 O 또는 S를 갖는 C₁₋₁₀알킬렌이고;

[0075]

R_{5d}는 수소, C₃₋₆시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릭 기, 군 a 및 b로부터 선택된 3개 이하의 치환기로 치환된 C₃₋₆시클로알킬, 군 a 및 b로부터 선택된 3개 이하의 치환기로 치환된 아릴, 또는 군 a 및 b로부터 선택된 3개 이하의 치환기로 치환된 헤테로시클릭 기이고;

[0076]

R_{6d} 및 R_{7d}는 각각 독립적으로, H, 또는 군 a로부터 선택된 치환기이고;

[0077]

R_{8d} 및 R_{9d}는 각각 독립적으로, H, 또는 할로겐으로 임의로 치환된 C₁₋₄알킬이고;

[0078]

<군 a>는 할로겐, 저급 알킬, 할로게노 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알킬티오, 카르복실, 저급 알콕시카르보닐, 히드록시, 저급 지방족 아실, 아미노, 모노-저급 알킬아미노, 디-C₁₋₄알킬아미노, 아실아미노, 시아노 또는 니트로이고;

[0079]

<군 b>는 C₃₋₆시클로알킬, 아릴 또는 헤테로시클릭 기이고, 이들은 각각, 군 a로부터 선택된 3개 이하의 치환기로 임의로 치환되나;

[0080]

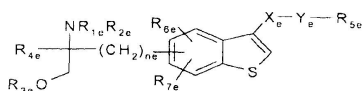
단, R_{5d}가 수소인 경우, Y_d는 단일 결합 또는 선형 C₁₋₁₀알킬렌임);

[0081]

- JP-14316985 (JP 2002316985)에 개시된 화합물, 예를 들어 하기 화학식 VI의 화합물, 또는 그의 약리학상 허용되는 염, 에스테르 또는 수화물;

[0082]

<화학식 VI>



[0083]

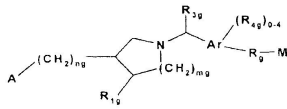
[0084]

(상기 식에서, R_{1e}, R_{2e}, R_{3e}, R_{4e}, R_{5e}, R_{6e}, R_{7e}, n_e, X_e 및 Y_e는 JP-14316985에 개시된 바와 같음);

[0085]

- WO 03/062252 A1에 개시된 화합물, 예를 들어 하기 화학식 VII의 화합물, 또는 그의 약리학상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물;

[0086] <화학식 VII>



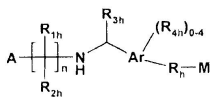
[0087]

[0088] (상기 식에서,

[0089] Ar은 페닐 또는 나프틸이고; m_g 및 n_g 는 각각 독립적으로, 0 또는 1이고; A는 COOH, PO_3H_2 , PO_2H , SO_3H , $PO(C_{1-3}$ 알킬)OH 및 1H-테트라졸-5-일로부터 선택되고; R_{1g} 및 R_{2g} 는 각각 독립적으로, H, 할로젠, OH, COOH, 또는 할로젠으로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬이고; R_{3g} 는 H, 또는 할로젠 또는 OH로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬이고; R_{4g} 는 각각 독립적으로, 할로젠, 또는 할로젠으로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시이고; R_g 및 M은 각각, WO 03/062252 A1에서 B 및 C에 대해 기재된 바와 같은 의미들 중 하나를 가짐);

[0090] - WO 03/062248 A2에 개시된 화합물, 예를 들어 하기 화학식 VIII의 화합물, 또는 그의 약리학상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물;

[0091] <화학식 VIII>

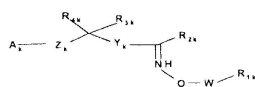


[0092]

[0093] (상기 식에서, Ar은 페닐 또는 나프틸이고; n은 2, 3 또는 4이고; A는 COOH, 1H-테트라졸-5-일, PO_3H_2 , PO_2H_2 , $-SO_3H$ 또는 $PO(R_{5h})OH$ (여기서, R_{5h} 는 C_{1-4} 알킬, 히드록시 C_{1-4} 알킬, 페닐, $-CO-C_{1-3}$ 알콕시 및 $-CH(OH)-$ 페닐 (여기서, 상기 페닐 또는 페닐 잔기는 임의로 치환됨)로부터 선택됨)이고; R_{1h} 및 R_{2h} 는 각각 독립적으로, H, 할로젠, OH, COOH, 또는 할로게노로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 페닐이고; R_{3h} 는 H, 또는 할로젠 및/또는 OH로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬이고; R_{4h} 는 각각 독립적으로, 할로게노, OH, COOH, C_{1-4} 알킬, $S(O)_{0, 1}$ 또는 $2C_{1-3}$ 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{3-6} 시클로알콕시, 아릴 또는 아르알콕시이고, 여기서 알킬 부분은 1 내지 3개의 할로젠으로 임의로 치환될 수 있고; R_h 및 M은 각각, WO 03/062248 A2에서 B 및 C에 대해 기재된 바와 같은 의미들 중 하나를 가짐);

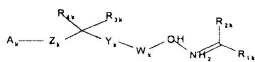
[0094] - WO 04/103306A, WO 05/000833, WO 05/103309 또는 WO 05/113330에 개시된 화합물, 예를 들어 하기 화학식 IXa 또는 IXb의 화합물, 및 그의 N-옥시드 유도체 또는 전구약물, 또는 그의 약리학상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물;

[0095] <화학식 IXa>



[0096]

[0097] <화학식 IXb>



[0098]

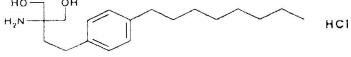
[0099] (상기 식에서,

[0100] A_k 는 $COOR_{5k}$, $OPO(OR_{5k})_2$, $PO(OR_{5k})_2$, SO_2OR_{5k} , $POR_{5k}OR_{5k}$ 또는 1H-테트라졸-5-일 (R_{5k} 는 H 또는 C_{1-6} 알킬임)이고;

[0101] W_k 는 결합, C_{1-3} 알킬렌 또는 C_{2-3} 알케닐렌이고;

[0102] Y_k 는 할로젠, OH, NO_2 , C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로-치환된 C_{1-6} 알킬 및 할로-치환된 C_{1-6} 알콕시로부터 선택된 1 내지 3개의 라디칼로 임의로 치환된 C_{6-10} 아릴 또는 C_{3-9} 헤테로아릴이고;

[0103] Z_k 는 WO 04/103306A에 기재된 바와 같은 헤테로시클릭 기, 예를 들어 아제티딘이고;

- [0104] R_{1k} 는 C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴 C_{1-4} 알킬, C_{3-9} 헤테로아릴, C_{3-9} 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{3-8} 시클로알킬 C_{1-4} 알킬, C_{3-8} 헤테로시클로알킬 또는 C_{3-8} 헤테로시클로알킬 C_{1-4} 알킬로 임의로 치환된 C_{6-10} 아릴 또는 C_{3-9} 헤테로아릴이고, 여기서 R_{1k} 의 임의의 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 할로-치환된 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시로부터 선택된 1 내지 5개의 기로 치환될 수 있고;
- [0105] R_{2k} 는 H, C_{1-6} 알킬, 할로-치환된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알킬닐이고;
- [0106] R_{3k} 또는 R_{4k} 는 각각 독립적으로, H, 할로젠, OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 할로-치환된 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시임).
- [0107] 화학식 I 내지 IXb의 화합물은 유리 형태 또는 염 형태로 존재할 수 있다. 화학식 I 내지 VI의 화합물의 제약상 허용되는 염의 예에는 무기산과의 염 (예를 들어, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드 및 술페이트), 유기산과의 염 (예를 들어, 아세트레이트, 푸마레이트, 말레레이트, 벤조레이트, 시트레이트, 말레이트, 메탄술포네이트 및 벤젠술포네이트 염), 또는 적절한 경우, 금속 (예를 들어, 나트륨, 칼륨, 칼슘 및 알루미늄)과의 염, 아민 (예를 들어, 트리에틸아민)과의 염, 및 2염기성 아미노산 (예를 들어, 리신)과의 염이 포함된다. 본 발명의 조합물의 화합물 및 염은 수화물 및 용매화물 형태를 포함한다.
- [0108] 상기 기재된 아실은, R_y 가 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 페닐 또는 페닐- C_{1-4} 알킬인 R_y -CO- 잔기일 수 있다. 달리 언급하지 않는 한, 알킬, 알콕시, 알케닐 또는 알킬닐은 선형 또는 분지형일 수 있다.
- [0109] 아릴은 페닐 또는 나프틸, 바람직하게는 페닐일 수 있다.
- [0110] 화학식 I의 화합물에서 R_1 로서의 탄소쇄가 치환되는 경우, 할로젠, 니트로, 아미노, 히드록시 또는 카르복시로 치환되는 것이 바람직하다. 탄소쇄에 임의로 치환된 페닐렌이 개재되는 경우, 탄소쇄가 치환되지 않는 것이 바람직하다. 페닐렌 잔기가 치환되는 경우, 할로젠, 니트로, 아미노, 메톡시, 히드록시 또는 카르복시로 치환되는 것이 바람직하다.
- [0111] 바람직한 화학식 I의 화합물은 R_1 이 니트로, 할로젠, 아미노, 히드록시 또는 카르복시로 임의로 치환된 C_{13-20} 알킬인 화합물이며, 보다 바람직하게는 R_1 이 C_{6-14} -알킬쇄 (할로젠으로 임의로 치환됨)로 치환된 페닐알킬이고 알킬 잔기가 히드록시로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬인 화합물이다. R_1 이 페닐 상에서 선형 또는 분지형 (바람직하게는 선형)의 C_{6-14} 알킬쇄로 치환된 페닐- C_{1-6} 알킬인 화합물이 보다 바람직하다. C_{6-14} 알킬쇄는 오르토, 메타 또는 파라 형태, 바람직하게는 파라 형태일 수 있다.
- [0112] 바람직하게는, R_2 내지 R_5 는 각각, H이다.
- [0113] 상기 화학식 V에서, "헤테로시클릭 기"는, S, O 및 N으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 7원 헤테로시클릭 기를 나타낸다. 이러한 헤테로시클릭 기의 예에는, 상기 기재된 헤테로아릴 기, 및 부분 또는 완전 수소화된 헤테로아릴 기에 상응하는 헤테로시클릭 화합물, 예를 들어 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 아제피닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 피라닐, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 티아졸리디닐 또는 피라졸리디닐이 포함된다. 바람직한 헤테로시클릭 기는 5원 또는 6원 헤테로아릴 기이고, 가장 바람직한 헤테로시클릭기는 모르폴리닐, 티오모르폴리닐 또는 피페리디닐 기이다.
- [0114] 바람직한 화학식 I의 화합물은 2-아미노-2-테트라데실-1,3-프로판디올이다. 특히 바람직한 화학식 I의 S1P 수용체 효능제는 FTY720, 즉 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 2-아미노-2-[2-(4-옥틸페닐)에틸]프로판-1,3-디올 (이하, 화합물 A로서 지칭됨), 예를 들어 하기 화학식으로 나타내는 히드로클로라이드이다.
- [0115]  HCl
- [0116] 바람직한 화학식 II의 화합물은 R'_2 내지 R'_5 가 각각 H이고, m이 4인 화합물, 즉 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 2-아미노-2-{2-[4-(1-옥소-5-페닐펜틸)페닐]에틸}프로판-1,3-디올 (이하, 화합물 B로서 지칭됨),

예를 들어 히드로클로라이드이다.

[0117] 바람직한 화학식 III의 화합물은 W가 CH₃이고, R₁ 내지 R₃이 각각 H이고, Z₂가 에틸렌이고, X가 헵틸옥시이고, Y가 H인 화합물, 즉 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 2-아미노-4-(4-헵틸옥시페닐)-2-메틸-부탄올 (이하, 화합물 C로서 지칭됨), 예를 들어 히드로클로라이드이다. R-거울상이성질체가 특히 바람직하다.

[0118] 화합물은 인산화된 형태일 수 있다. 바람직한 화학식 IVa의 화합물은 FTY720-포스페이트이다 (R_{2a}가 H이고, R_{3a}가 OH이고, X_a가 O이고, R_{1a} 및 R_{1b}가 OH임). 바람직한 화학식 IVb의 화합물은 화합물 C-포스페이트이다 (R_{2a}가 H이고, R_{3b}가 OH이고, X_a가 O이고, R_{1a} 및 R_{1b}가 OH이고, Y_a가 O이고, R_{4a}가 헵틸임). 바람직한 화학식 V의 화합물은 화합물 B-포스페이트이다.

[0119] 바람직한 화학식 VI의 화합물은 (2R)-2-아미노-4-[3-(4-시클로헥실옥시부틸)-벤조[b]티엔-6-일]-2-메틸부탄-1-올이다.

[0120] 바람직한 화학식 IXa의 화합물은, 예를 들어 1-(4-[1-(4-시클로헥실-3-트리플루오로메틸-벤질옥시이미노)-에틸]-2-에틸-벤질)-아세트산-3-카르복실산 또는 그의 전구약물이다.

[0121] S1P 수용체 효능제 또는 조절제는, 예를 들어 EP 627406 A1, WO 04/103306, WO 05/000833, WO 05/103309, WO 05/113330 또는 WO 03/097028에 개시된 바와 같이, 종양의 치료에서 면역억제 특성 또는 항-맥관형성 특성을 갖는 것으로 공지되어 있다.

[0122] 다발성 경화증 (MS)은, 만성 염증성 탈수초화로 인해 운동신경 및 감각 기능의 점진적 쇠퇴, 및 영구적 무력화에 이르게 하는 중추 신경계의 면역-매개 질환이다. 다발성 경화증의 요법은 단지 부분적으로만 유효하고, 대부분의 경우에 항-염증성 및 면역억제 치료에도 불구하고 질환 진행의 짧은 지연만을 제공한다. 따라서, 탈수초성 질환, 예를 들어 다발성 경화증 또는 길랑-바레 (Guillain-Barre) 증후군의 억제 또는 치료 (유기체에 영향을 미치는 증상의 감소, 완화, 안정화 또는 제거를 포함함)에 효과적인 제제에 대한 필요성이 있다.

[0123] 탈수초성 질환 특유의 병리학적 특징에는 염증, 탈수초화, 및 축색 (axonal) 및 회돌기교세포 (oligodendrocyte) 손실이 포함된다. 또한, 병변은 중요한 혈관 성분을 가질 수 있다. 최근에는, 만성 염증과 맥관형성 사이의 확실한 관련성이 입증되어 왔고, 혈관신생 (neovascularization)은 질환의 진행에서 중요한 역할을 하는 것으로 보인다.

발명의 내용

[0124] 본 발명에 이르러, S1P 수용체 조절제가 탈수초성 질환 (예를 들어, MS)과 관련된 신-맥관형성에 대해 억제 효과를 갖는다는 것이 밝혀졌다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0125] 일련의 추가적인 구체적 또는 대체적 실시양태에서, 본 발명은 하기 내용을 제공한다.

[0126] 1.1 탈수초성 질환과 관련된 신-맥관형성의 예방, 억제 또는 치료가 필요한 대상체에게 치료적 유효량의 S1P 수용체 조절제 (예를 들어, 화학식 I 내지 IXb의 화합물)를 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 탈수초성 질환 (예를 들어, MS)과 관련된 신-맥관형성을 예방, 억제 또는 치료하기 위한 방법.

[0127] 1.2 탈수초성 질환의 증상 진행의 완화 또는 지연이 필요한 대상체에게 치료적 유효량의 S1P 수용체 조절제 (예를 들어, 화학식 I 내지 IXb의 화합물)를 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 탈수초성 질환 (예를 들어, 다발성 경화증 또는 길랑-바레 증후군)의 증상 진행을 완화 또는 지연시키기 위한 방법 (이 방법에서, 상기 질환과 관련된 신-맥관형성이 예방 또는 억제됨).

[0128] 1.3 탈수초성 질환 재발의 감소 또는 예방 또는 완화가 필요한 대상체에게 치료적 유효량의 S1P 수용체 조절제 (예를 들어, 화학식 I 내지 IXb의 화합물)를 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 탈수초성 질환 (예를 들어, 다발성 경화증 또는 길랑-바레 증후군)의 재발을 감소 또는 예방 또는 완화시키기 위한 방법 (이 방법에서, 상기 질환과 관련된 신-맥관형성이 예방 또는 억제됨).

[0129] 1.4 탈수초성 질환의 재발-완화 단계에 있는 대상체에게 치료적 유효량의 S1P 수용체 조절제 (예를 들어, 화학식 I 내지 IXb의 화합물)를 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 탈수초성 질환 (예를 들어, 다발성 경화증 또는 길랑-바레 증후군)의 진행 속도를 늦추기 위한 방법 (이 방법에서, 상기 질환과 관련된 신-맥관형성이

예방 또는 억제됨).

- [0130] 1.5 S1P 수용체 조절제가 간헐적으로 투여되는, 상기 나타난 바와 같은 방법.
- [0131] 예를 들어, S1P 수용체 조절제는 대상체에게 매 2 또는 3일 마다, 또는 주 1회 투여될 수 있다.
- [0132] 2 1종 이상의 제약상 허용되는 희석제 또는 담체와 함께, S1P 수용체 조절제 (예를 들어, 상기 정의된 바와 같은 화학식 I 내지 IXb의 화합물)를 포함하는, 1.1 내지 1.5 중 어느 한 방법에서의 사용을 위한 제약 조성물.
- [0133] 3 1.1 내지 1.5 중 어느 한 방법에서의 사용을 위한 S1P 수용체 조절제 (예를 들어, 상기 정의된 바와 같은 화학식 I 내지 IXb의 화합물).
- [0134] 4 1.1 내지 1.5 중 어느 한 방법에서의 사용을 위한 의약의 제조에 사용하기 위한, S1P 수용체 조절제 (예를 들어, 상기 정의된 바와 같은 화학식 I 내지 IXb의 화합물).
- [0135] 임상되는 통상적으로 MS 환자를 4가지 유형의 질환 형태로 분류한다.
- [0136] ● 재발-완화형 (RR-MS): 1 내지 2주에 걸쳐 발생하고, 흔히 1 내지 2개월에 걸쳐 경감되는 분리성 운동, 감각, 소뇌 또는 시력 마비. 몇몇 환자는 각 에피소드에 대해 장애가 생기지만, 재발 사이에는 임상적으로 안정한 상태로 남아 있다. 약 85%의 환자는 초기에 MS의 RR 형태를 경험하나, 10년 이내에 약 절반이 2차 진행형으로 발전할 것이다.
- [0137] ● 2차-진행형 (SP-MS): 초기 RR에 이어, 재발되는 재발되지않은 점차 장애가 증가한다. 주요 비가역성 장애가 SP 동안 가장 흔하게 발생한다.
- [0138] ● 1차-진행형 (PP-MS): 약 15%의 MS 환자에 영향을 미치며, 임의의 재발 또는 완화없이 발병으로부터 질환이 진행되는 과정.
- [0139] ● 진행-재발형 (PR-MS): 급성 재발이 명백히 나타나는 발병으로부터의 진행성 질환; 재발 사이의 기간에 질환이 지속적으로 진행되는 특징이 있다.
- [0140] 따라서, S1P 수용체 조절제 (예를 들어, 상기 정의된 바와 같은 화학식 I 내지 IXb의 화합물)는 재발-완화형 (RR-MS), 2차-진행형 (SP-MS), 1차-진행형 (PP-MS) 및 진행-재발형 (PR-MS) 중 하나 이상의 치료에 유용할 수 있다.
- [0141] 특히, 본원에 기재된 바와 같은 S1P 수용체 조절제, 예를 들어 FTY720 (즉, 2-아미노-2-[2-(4-옥틸페닐)에틸]프로판-1,3-디올)은 PP-MS를 치료하는데 유용하다.
- [0142] 상기 기술된 바와 같은 탈수조성 질환과 관련된 신-맥관형성의 예방 또는 치료에서, S1P 수용체 조절제 (예를 들어, 화학식 X의 기를 포함하는 S1P 수용체 조절제)의 유용성은, 예를 들어 하기 기재된 방법에 따라 동물 시험 방법뿐만 아니라 임상에서 입증될 수 있다.
- [0143] 생체내: 재발성 실험용 자가면역 뇌척수염 (EAE)
- [0144] 완전 프로인트 면역보강제 (complete Freund's adjuvant)에서 유화된 기니아 피그 척수 조직으로의 면역화에 의해 암컷 루이스 (Lewis) 래트에 질환을 유발한다. 이는 11일 이내에 급성 질환을 일으키고, 그 후 약 16일 후에 거의 완전히 완화되고, 약 26일 후에 재발된다. 26일 후에, 래트를 이소플루란 (3%, 20 ℓ/분)으로 깊게 마취시킨 후, 개흉하고, 심장의 좌심실을 통해 관류시킨다. 세정 용액 (250,000 U/ℓ의 헤파린을 함유하는 0.9 % NaCl, 35 °C)을 함유하는 밀폐 압력 주사기에 연결된, 익부 주입 세트 (winged infusion set) (SV-19BLK; Termudo, Elkton, MD)로부터의 19 게이지 주사기를 좌심실에 찌른다. 유출물을 제공하기 위해 우심방에 바늘을 찌르고, 관류액을 120 mm Hg로 정확히 통제된 압력 하에서 주입한다. 관류를 5분 (20 ml/분의 일정한 속도로) 동안 지속하고, 이어서 예비-고정 (pre-fixation) 용액 (PBS 중의 2 % 퍼포름알데히드, 35 °C)을 관류한다. 최종적으로, 30 ml 이하의 폴리우레탄 수지 (PUII4; Vasqtec, Zuerich, Switzerland)를 동일 속도로 주입한다. 48시간 이후, 수지로 채워진 뇌 및 척수를 동물로부터 절제하고, 연조직을 50 °C에서 24시간 동안 7.5 %의 KOH 중의 냉침법 (maceration)에 의해 제거한다. 이어서, 캐스트 (cast)를 증류수로 깨끗이 청소하고, 증류수에 보관한 후, 동결건조에 의해 건조시킨다. 이들 혈관 캐스트를 마이크로 컴퓨터 X선 단층 촬영 (micro computer tomography)을 이용하여 정량한다.
- [0145] 본 분석법에서, S1P1 수용체 조절제 (예를 들어, 화합물 A)는 0.1 내지 20 mg/kg (p.o.)의 투여량으로 동물에게 투여될 경우, 질환-관련 신-맥관형성을 유의하게 차단한다. 예를 들어, 히드로클로라이드염 형태의 화합물 A는

0.3 mg/kg (p.o.)의 투여량으로 매일 투여될 경우, 질환-관련 맥관형성을 완전히 차단하고, 재발 단계를 완전히 억제한다. 히드로클로라이드염 형태의 화합물 A가 매 2 또는 3일 마다, 또는 주 1회 0.3 mg/kg으로 경구 투여될 경우, 동일한 효과가 얻어진다.

[0146]

C. 임상 실험

[0147]

S1P 수용체 효능제, 예를 들어 화학식 I의 화합물 (예를 들어, 화합물 A)의 임상적 이점의 연구.

[0148]

20명의 재발-완화형 MS 환자들에게 상기 화합물을 0.5, 1.25 또는 2.5 mg의 일일 투여량으로 경구 투여한다. 환자의 일반적 임상 상태를 신체 검사 및 실험용 검사에 의해 매주 조사한다. 질환 상태 및 질환 진행의 변화를 2개월마다 방사선 검사 (MRI) 및 신체 검사에 의해 평가한다. 초기에는 2 내지 6 개월 동안 환자를 치료한다. 이후, 환자의 질환이 진행되지 않고, 약물이 만족할만하게 내성을 나타내지 않는 한, 치료를 유지한다.

[0149]

평가의 주요 변수: 안전성 (부작용 (adverse events)), 표준 혈청 생화학 및 혈액학, 자기 공명 영상 (MRI).

[0150]

S1P 수용체 조절제가 단독으로 사용될 때, 본 발명의 방법을 수행함에 있어서 필요한 일일 투여량은, 예를 들어 사용되는 화합물, 숙주, 투여 방식 및 치료되는 질병의 중증도에 따라 달라질 것이다. 바람직한 일일 투여량 범위는 단일 투여량 또는 분할 투여량으로서 약 0.1 내지 100 mg이다. 환자에 대한 적합한 일일 투여량은, 예를 들어 약 0.1 내지 50 mg (p.o.) 정도이다. S1P 수용체 조절제는 임의의 통상적 경로로, 특히 장관내로, 예를 들어 경구로 (예를 들어, 정제, 캡슐, 음용액의 형태), 비강내로, 폐로 (흡입에 의한) 또는 비경구로 (예를 들어, 주사 용액 또는 현탁액의 형태) 투여될 수 있다. 경구 투여를 위한 적합한 단위 투여 형태는, 약 0.1 내지 30 mg, 통상적으로 0.25 내지 30 mg의 S1P 수용체 조절제를, 1종 이상의 제약상 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 포함한다. 앞서 언급한 바와 같이, 별법으로 S1P 수용체 조절제 (예를 들어, 화합물 A)는 간헐적으로 (예를 들어, 0.5 내지 30 mg의 투여량으로 격일로 또는 일주일에 한번) 투여될 수 있다.

[0151]

본 발명의 또다른 실시양태에 따라, S1P 수용체 조절제는 단일 활성 성분으로서, 또는 VEGF-수용체 길항제와 함께 (예를 들어, VEGF-수용체 길항제에 대한 보조제로서) 투여될 수 있다.

[0152]

적합한 VEGF-수용체 길항제의 예에는, 예를 들어 VEGF 수용체 티로신 키나제를 억제하거나, VEGF 수용체를 억제하거나, 또는 VEGF에 결합하는 화합물, 단백질 또는 항체가 포함되고, 상기 길항제는 특히, 예를 들어 WO 98/35958에 포괄적이고 구체적으로 개시된 상기 화합물, 단백질 또는 모노클로날 항체, 예를 들어 1-(4-클로로아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들어, 숙시네이트), WO 00/27820에 포괄적이고 구체적으로 개시된 상기 화합물, 단백질 또는 모노클로날 항체, 예를 들어 N-아틸(티오) 안트라닐산 아미드 유도체 (예를 들어, 2-[(4-피리딜)메틸]아미노-N-[3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드 또는 2-[(1-옥시도-4-피리딜)메틸]아미노-N-[3-트리플루오로메틸페닐]벤즈아미드), 또는 WO 00/09495, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819, WO 01/55114, WO 01/58899 및 EP 0 769 947에 포괄적이고 구체적으로 개시된 상기 화합물, 단백질 또는 모노클로날 항체; 문헌 [M. Prewett et al in Cancer Research 59 (1999) 5209-5218], [F. Yuan et al in Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 93, pp. 14765-14770, Dec. 1996], [Z. Zhu et al in Cancer Res. 58, 1998, 3209-3214], 및 [J. Mordenti et al in ToXicologic Pathology, Vol. 27, no. 1, pp 14-21, 1999], WO 00/37502 및 WO 94/10202에 기재된 것들; 문헌 [M. S. O'Reilly et al, Cell 79, 1994, 315-328]에 기재된 안지오스타틴 (상표명, Angiostatin); 문헌 [M. S. O'Reilly et al, Cell 88, 1997, 277-285]에 기재된 엔도스타틴 (상표명, Endostatin); 안트라닐산 아미드; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; 또는 항-VEGF 항체 또는 항-VEGF 수용체 항체 (예를 들어, RhuMab)이다.

[0153]

4-피리딜메틸-프탈라진 유도체는, 예를 들어 VEGF 수용체 티로신 키나제의 바람직한 억제제이다. 이러한 유도체 및 그의 제조, 그의 제약 제제 및 이러한 화합물들의 제조 방법은 이 거명에 의해 본원에 포함되는 WO 00/59509, EP 02/04892, WO 01/10859 및, 특히 미국 특허 제6,258,812호에 기재되어 있다.

[0154]

S1P 수용체 조절제가 VEGF-수용체 길항제와 함께 투여되는 경우, 병용-투여되는 VEGF-수용체 효능제의 투여량은, 물론 사용되는 병용-약물의 유형 (예를 들어, 스테로이드인지 칼시뉴린 (calcineurin) 억제제인지의 여부), 사용되는 특정 약물, 치료되는 질병 등에 따라 달라질 것이다. 상기 내용에 따라, 본 발명은 추가적인 측면에서 하기 내용을 제공한다.

[0155]

5. 비-독성 치료적 유효량의 S1P 수용체 조절제 및 VEGF-수용체 길항제 (예를 들어, 상기 나타낸 바와 같음)의 병용-투여 (예를 들어, 동시에 또는 순차적으로)를 포함하는, 상기 정의된 바와 같은 방법.

[0156]

6. a) 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의, 본원에 개시된 바와 같은 S1P 수용체 조절제인 제1 제제, 및

b) VEGF-수용체 길항제 (예를 들어, 상기 나타낸 바와 같음)를 포함하는 제약 조합물 (예를 들어, 키트). 키트는 그의 투여를 위한 지시서를 포함할 수 있다.

[0157] 본원에 사용된 용어 "병용-투여" 또는 "조합 투여" 등은 단일 환자에 대한 선택된 치료제의 투여를 포함하는 의미이고, 제제를 반드시 동일한 투여 경로로 또는 동일한 시간에 투여하지는 않는 치료 요법을 포함하는 것을 의도한다.

[0158] 본원에 사용된 용어 "제약 조합물"은 1종 초과 of 활성 성분의 혼합 또는 조합으로 생성된 산물을 의미하고, 활성 성분의 고정 조합물 및 비-고정 조합물 모두를 포함한다. 용어 "고정 조합물"은 활성 성분, 예를 들어 S1P 수용체 조절제 및 VEGF-수용체 길항제가 단일체 형태 또는 단일 투여 형태로 동시에 환자에게 투여되는 것을 의미한다. 용어 "비-고정 조합물"은 활성 성분, 예를 들어 S1P 수용체 조절제 및 VEGF-수용체 길항제가 분리체 (separate entities)로서 동시에, 함께, 또는 구체적인 시간 제한 없이 순차적으로 환자에게 투여되는 것을 의미한다 (여기서, 상기 투여는 환자 체내에서 두 화합물의 치료적 유효 수준을 제공함).