(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0096780
(43) 공개일자 2008년11월03일

(51) Int. Cl.
*C07D 271/06* (2006.01) *C07C 251/32* (2006.01)
*C07C 255/50* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2008-7020312
(22) 출원일자 2008년08월20일
심사청구일자 없음
번역문제출일자 2008년08월20일
(86) 국제출원번호 PCT/US2007/062513
국제출원일자 2007년02월21일
(87) 국제공개번호 WO 2007/098474
국제공개일자 2007년08월30일
(30) 우선권주장
60/775,309 2006년02월21일 미국(US)

(71) 출원인
**유니버시티 오브 버지니아 페이턴트 파운데이션**
미합중국 버지니아주 22902 샬로트스빌 스위트 300 웨스트 메인 스트리트 250
(72) 발명자
**린치, 케빈, 알**
미국 22901 버지니아주 샬로테스빌 메도우브룩 하이츠 로드 1632
**맥도날드, 티모시, 엘.**
미국 22902 버지니아주 샬로테스빌 유닛 3비 더글라스 애비뉴 200
(74) 대리인
**김영, 양영준**

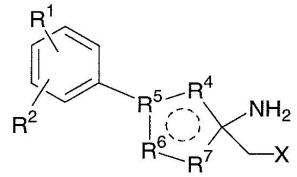
전체 청구항 수 : 총 26 항

# (54) S1P 수용체 효능제로서의 페닐-시클로알킬 및 페닐-헤테로시클릭 유도체

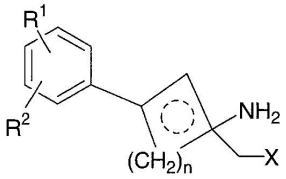
## (57) 요 약

S1P 수용체 중 1종 이상에서 효능제 활성을 갖는 화합물 I 및 II가 제공된다. 상기 화합물은, 인산화 이후 S1P 수용체에서 효능제로서 거동할 수 있는, 스핑고신 유사체이다.

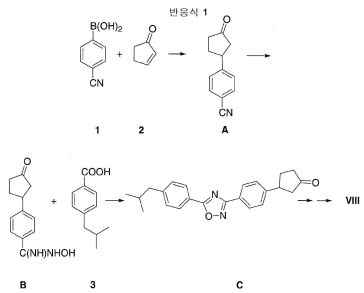
<화학식 I>



<화학식 II>



대 표 도 - 도1

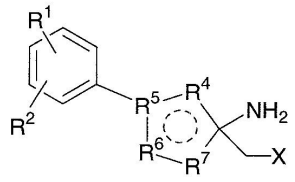


## *특허청구의 범위*

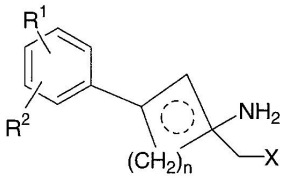
### 청구항 1

하기 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물, 또는 이의 약제학적 허용염 또는 에스테르:

<화학식 I>



<화학식 II>

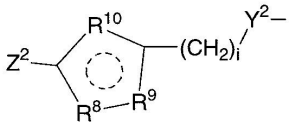


(상기 식에서, $R^4$ 및 $R^7$은 독립적으로 CH, 또는 $CH_2$이고; $R^5$는 C, CH, 또는 N이고, $R^6$은 CH, $CH_2$, O, S 또는 $NR^3$이고; $R^3$은 수소, 또는 ($C_1$-$C_{10}$)알킬이고; X는 히드록실 (-OH), 포스페이트 (-$OPO_3H_2$), 포스포네이트 (-$CH_2PO_3H_2$), 또는 *알파*-치환된 포스포네이트이고;

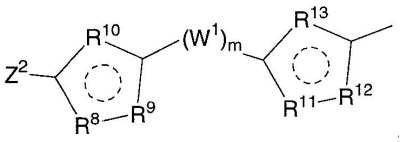
$R^1$은 수소, 할로, ($C_1$-$C_{10}$)알킬, ($C_1$-$C_{10}$)할로알킬, 또는 ($C_1$-$C_{10}$)알콕시이고;

$R^2$는 하기 화학식 III, IV, V, 또는 VI:

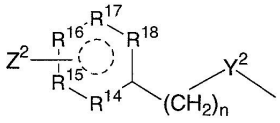
<화학식 III>



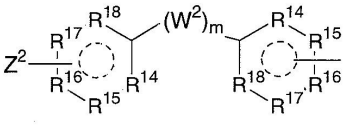
<화학식 IV>



<화학식 V>



<화학식 VI>



(상기 식에서, $R^8$, $R^9$, $R^{10}$, $R^{11}$, $R^{12}$, $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{15}$, $R^{16}$, $R^{17}$ 및 $R^{18}$은 독립적으로 O, S, C, $CR^{19}$, $CR^{20}R^{21}$, C=O, N 또는 $NR^{22}$이고; $R^{19}$, $R^{20}$ 및 $R^{21}$은 독립적으로 수소, 할로, $(C_1-C_{10})$알킬, 및 할로, 히드록시, $(C_1-C_{10})$알콕시, 또는 시아노로 치환된 $(C_1-C_{10})$알킬이고; $R^{22}$는 수소 또는 $(C_1-C_{10})$알킬이고; 화학식 III, IV, V, 또는 VI 기의 1 개 이상의 고리는 헤테로원자 (O, S 또는 N)를 포함하고; $Z^2$는 $(C_1-C_6)$알킬, $(C_3-C_8)$시클로알킬, $(C_2-C_6)$알케닐, $(C_2-C_6)$알키닐, $(C_6-C_{10})$아릴, $(C_7-C_{16})$알카릴, 또는 $(C_7-C_{16})$아릴알킬이고; 여기서 $Z^2$의 알킬기는 1, 2, 3, 또는 4 개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 치환기는 독립적으로 할로, $(C_1-C_{10})$알콕시 또는 시아노이고; ◌는 1 개 이상의 임의 이중 결합을 나타내고; $Y^2$는 결합, -O-, 또는 >C=O이고; $W^1$ 및 $W^2$는 $-CH_2-$이고, 여기서 m은 0, 1, 2 또는 3이거나; 또는 $W^2$는 $-(C=O)(CH_2)_{1-5}-$이고, 여기서 m은 1이고; n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; i는 0, 1, 2, 3 또는 4이며; q는 0, 1, 2, 또는 3임)을 갖는 기이며,

$R^1$의 알킬기는 1, 2, 3, 또는 4 개의 치환기로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 치환기는 독립적으로 아릴, $(C_1-C_{10})$알콕시 또는 시아노이고; $R^2$의 알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 시클로알킬기, 아릴기, 헤테로시클릭기, 또는 헤테로아릴기는 1, 2, 3, 또는 4 개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 치환기는 독립적으로 옥소 (=O), 이미노 $(=NR^d)$, $(C_1-C_{10})$알킬, $(C_1-C_{10})$알콕시, 또는 $C_6$-아릴이거나, 또는 $R^2$ 알킬기에서 탄소 원자들 중 1 개 이상은 비-퍼옥시드 (non-peroxide) 산소, 황 또는 $NR^c$로 독립적으로 대체될 수 있고; $R^3$의 알킬기는 1, 또는 2 개의 히드록시기로 임의로 치환되며; $R^d$는 수소, 또는 $(C_1-C_{10})$알킬임).

**청구항 2**

제1항에 있어서, $R^1$이 수소, 불소, 염소, 브롬, 트리플루오로메틸, 메톡시, $(C_1-C_6)$알킬, $(C_1-C_6)$할로알킬, 또는 알콕시, 시아노 또는 아릴로 치환된 $(C_1-C_6)$알킬인 화합물.

**청구항 3**

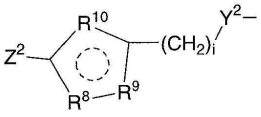
제2항에 있어서, $R^1$이 수소, 트리플루오로메틸, 또는 $-CH_2CF_3$인 화합물.

**청구항 4**

제2항에 있어서, $R^1$이 벤질, 페닐에틸, 또는 메틸 벤질인 화합물.

**청구항 5**

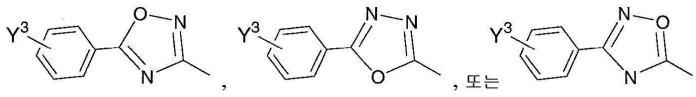
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, $R^2$가



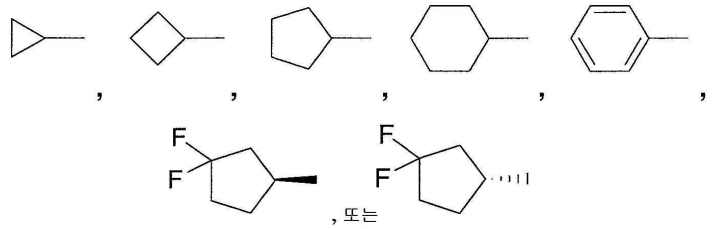
인 화합물.

**청구항 6**

제5항에 있어서, $R^2$가



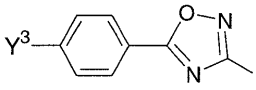
(상기 식에서, $Y^3$은 $(CH_3)_3C-$, $CH_3CH_2(CH_3)_2C-$, $CH_3CH_2CH_2-$, $CH_3(CH_2)_2CH_2-$, $CH_3(CH_2)_4CH_2-$, $(CH_3)_2CHCH_2-$, $(CH_3)_3CCH_2-$, $CH_3CH_2O-$, $(CH_3)_2CHO-$, 또는 $CF_3CH_2CH_2-$ 또는 하기 화학식:



을 갖는 기임)인 화합물.

**청구항 7**

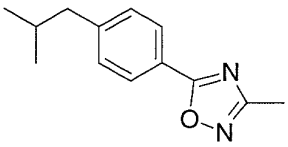
제6항에 있어서, $R^2$가



인 화합물.

**청구항 8**

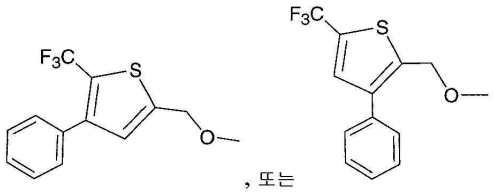
제7항에 있어서, $R^2$가



인 화합물.

**청구항 9**

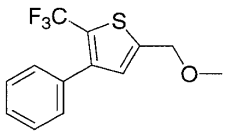
제5항에 있어서, $R^2$가



인 화합물.

**청구항 10**

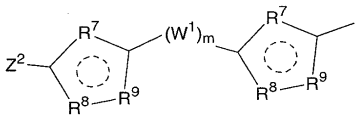
제9항에 있어서, $R^2$가



인 화합물.

**청구항 11**

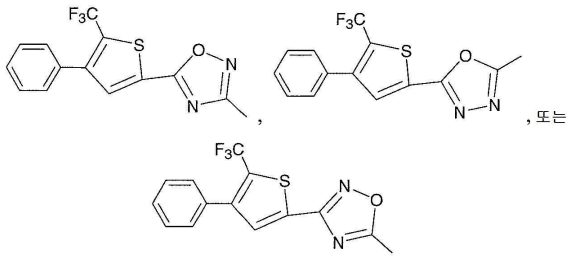
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, $R^2$가 하기 화학식 IV:



를 갖는 화합물.

**청구항 12**

제11항에 있어서, $R^2$가



인 화합물.

**청구항 13**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, $X^1$, $Y^1$ 및 $Z^1$ 각각이 C 또는 $CH_2$인 화합물.

**청구항 14**

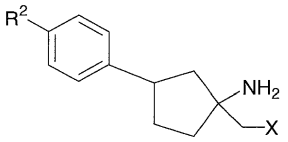
제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, $R^3$가 수소, 메틸, 히드록시메틸, 에틸, 히드록시에틸, 프로필, 또는 이소프로필인 화합물.

**청구항 15**

제14항에 있어서, $R^3$가 수소, 메틸, 히드록시메틸, 에틸, 또는 히드록시에틸인 화합물.

**청구항 16**

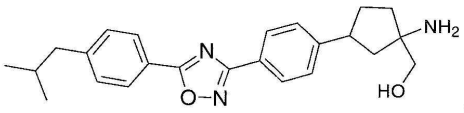
제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식:



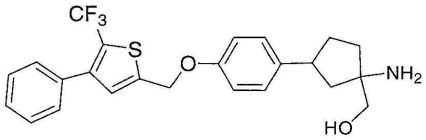
을 갖는 화합물.

**청구항 17**

제16항에 있어서, 하기 화학식:



,또는



을 갖는 화합물.

**청구항 18**

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 스핑고신 1-포스페이트 수용체의 활성이 관련되고 상기 활성의 효능 작용(agonism)이 요구되는, 포유동물에서의 병리적 상태 또는 증상의 예방 또는 치료 방법.

**청구항 19**

제18항에 있어서, 병리적 상태가 자가면역 질환인 방법.

**청구항 20**

제19항에 있어서, 자가면역 질환이 포도막염, I형 당뇨병, 류마티스 관절염, 염증성 장질환, 또는 다발성 경화증인 방법.

**청구항 21**

제20항에 있어서, 자가면역 질환이 다발성 경화증인 방법.

**청구항 22**

제21항에 있어서, 병리적 상태가 림프구 수송 (trafficking)을 변화시키는 방법.

**청구항 23**

제22항에 있어서, 치료가 림프구 수송을 변화시키는 방법.

**청구항 24**

제23항에 있어서, 림프구 수송이, 연장된 동종이식편 생존을 제공하는 방법.

**청구항 25**

제24항에 있어서, 동종이식편이 이식용인 방법.

**청구항 26**

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, S1P 리아제의 활성이 관련되고 S1P 리아제의 억제가 요구되는, 포유동물에서의 병리적 상태 또는 증상의 예방 또는 치료 방법.

# 명 세 서

## 기 술 분 야

<1> 관련 출원에 대한 상호 참조

<2> 본 출원은, 그 개시내용의 전문을 참고로 인용하는, 2006년 2월 21일자 출원된, 가출원 제 60/775,309호에 대한 우선권을 청구한다.

<3> 미국 정부의 권리

<4> 본 발명은, 국립 보건원에 의해 수여된, Grant No. RO1 GM067958 하에 미국 정부의 지원으로 이루어졌다. 미국 정부는 본 발명에 특정 권리를 가질 수 있다.

## 배 경 기 술

<5> 스핑고신 1-포스페이트 (S1P)는 내피 세포 분화 유전자 (EDG) 수용체 패밀리의 5종의 구성원의 자극에 의해 각종 세포 반응을 유발하는 리소인지질 (lysophospholipid) 매개 인자이다. EDG 수용체는 G-단백질 결합 수용체 (GPCR)이고, 자극시, 이종삼합체 G-단백질 알파 ($G_{\alpha}$) 서브유닛 및 베타-감마 ($G_{\beta\gamma}$) 이합체의 활성화를 통해 2차 전령 신호를 전파한다. 궁극적으로, 상기 S1P 유도의 신호전달은 세포 생존, 증가된 세포 이주 및, 종종, 유사분열 유발 (mitogenesis)을 야기한다. 최근 S1P 수용체를 표적하는 효능제의 개발은 생리학적 항상성에 있어서 상기 신호전달 시스템의 역할에 대한 통찰을 제공하였다. 예를 들어, 인산화 이후, 5종의 S1P 수용체 중 4종에서 효능제인 면역조절 인자, FTY720 (2-아미노-2-[2-(4-옥틸페닐)에틸]프로판 1,3-디올)은, S1P 긴장도 (tone)를 높이는 것이 림프구 수송 (trafficking)에 영향을 미친다는 점을 밝혀내었다. 또한, S1P 유형 1 수용체 ($S1P_1$) 길항제는 폐 모세관 내피의 누출을 야기하고, 이는 S1P가 일부 조직층 중 내피 장벽의 완전성을 유지하는 데 관여할 수 있다는 점을 시사한다.

<6> 스핑고신 1-포스페이트 (S1P)는 내피 세포 분화 유전자 (EDG) 수용체 패밀리의 5종의 구성원의 자극에 의한 각종 세포 반응을 유발하는 리소인지질 매개 인자이다.

<7> 스핑고신 1-포스페이트 (S1P)는 혈소판 응집, 세포 증식, 세포 형태, 종양 세포 침입, 내피 세포 주화성 및 혈관신생을 야기하는 것을 비롯하여, 다수의 세포 과정을 유도하는 것으로 증명되었다. 상기 이유로, S1P 수용체는 상처 치유 및 종양 성장 억제와 같은 치료 용도를 위한 우수한 표적이다.

<8> 스핑고신 1-포스페이트는 $S1P_1$, $S1P_2$, $S1P_3$, $S1P_4$, 및 $S1P_5$ (이전에는 EDG1, EDG5, EDG3, EDG6 및 EDG8)로 일컬어지는 일련의 G 단백질 결합 수용체를 통해 부분적으로 세포에 신호를 보낸다. EDG 수용체는 G-단백질 결합 수용체 (GPCR)이고 자극시 이종삼합체 G-단백질 알파 ($G_{\alpha}$) 서브유닛 및 베타-감마 ($G_{\beta\gamma}$) 이합체의 활성화를 통해 2차 전령 신호를 전파한다. 상기 수용체는 50 ~ 55%의 아미노산 서열 동일성을 공유하고 구조적으로 관련된 리소포스파티드산 (LPA)에 대한 3 개의 다른 수용체 $LPA_1$, $LPA_2$, 및 $LPA_3$ (이전에는 EDG2, EDG4 및 EDG7)과 밀집한다.

<9> 리간드가 상기 수용체에 결합되는 경우 G-단백질 결합 수용체 (GPCR)에 입체형태 변화가 유도되어, 결합된 G-단백질의 α-서브유닛 상에서 GDP가 GTP로 대체되게 하며 이어서 G-단백질이 세포질로 방출되게 야기한다. 그 후 α-서브유닛은 βγ-서브유닛으로부터 해리되어, 각 서브유닛은 그 후 효과기 단백질과 결합되며, 이는 세포 반응을 유도하는 2차 전령을 활성화한다. 결국, G-단백질 상의 GTP는 GDP로 가수분해되고 G-단백질의 서브유닛은 서로 및 그 후 수용체와 재결합된다. 증폭이 일반적 GPCR 경로에서 주된 역할을 한다. 하나의 리간드의 하나의 수용체에 대한 결합은, 각각 다수의 효과기 단백질과 결합되어 증폭된 세포 반응을 유도할 수 있는, 다수의 G-단백질의 활성화를 유도한다.

<10> S1P 수용체는 우수한 약물 표적인데, 왜냐하면 개별 수용체는 조직 및 반응 특이성 모두를 갖기 때문이다. S1P 수용체의 조직 특이성은 바람직한데, 왜냐하면 하나의 수용체에 대해 선택적인 효능제 또는 길항제의 개발은 세

포 반응을 상기 수용체를 함유하는 조직에 국한시켜, 원치않는 부작용을 제한하기 때문이다. S1P 수용체의 반응 특이성도 중요한데, 왜냐하면 이는 다른 반응에 영향을 미치지 않고 특정 세포 반응을 개시 또는 억제하는 효능제 또는 길항제의 개발을 가능하게 하기 때문이다. 예를 들어, S1P 수용체의 반응 특이성은 세포 형태에 영향을 미치지 않고 혈소판 응집을 개시하는 S1P 모방체 (mimetic)를 가능하게 할 수 있다.

<11> 스핑고신 1-포스페이트는 스핑고신의 스핑고신 키나아제와의 반응에 있어서 그 대사 산물로서 형성되고, 높은 수준의 스핑고신 키나아제가 존재하고 S1P 리아제가 없는 혈소판 중 저장된다. S1P는 혈소판 응집 동안 방출되고, 혈청에 축적되며, 또한 악성 복수에서도 발견된다. S1P의 가역적 생분해는 필시 엑토포스포히드롤라아제, 특히 스핑고신 1-포스페이트 포스포히드롤라아제에 의한 가수분해를 통해 진행된다. S1P의 비가역적 분해는 S1P 리아제에 의해 촉매 작용을 받아 에탄올아민 포스페이트 및 헥사데세날을 제공한다.

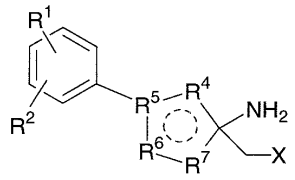
<12> 현재, S1P 수용체의 효능제인 강력하고 선택적인 작용제에 대한 필요성이 존재한다. 또한 S1P 수용체의 효능 작용과 관련된 생리학적 과정의 추가의 연구에 대한 약리학적 도구에 대한 필요성도 존재한다.

<13> 개요

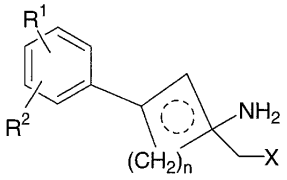
<14> 본 발명은, 하나의 측면에서, 1종 이상의 S1P 수용체, 특히 $S1P_1$ 수용체 유형에서 강력하고 선택적인 효능제인 스핑고신 1-포스페이트 유사체를 제공한다. 또다른 측면에서, 화합물은 포스페이트 모이어티 (moiety) 뿐만 아니라 가수분해 저항성 포스페이트 대리물, 예컨대 포스포네이트, *알파*-치환된 포스포네이트 (특히 알파-치환이 할로겐인 경우), 및 포스포티오네이트를 가질 수 있다. 또한, 본 발명은, 예를 들어, 스핑고신 키나아제 효소, 가장 특히는 스핑고신 키나아제 유형 2 (SPHK2)에 의해 시험관내 활성화 또는 전환 (예를 들어, 인산화)될 수 있는 화합물을 함유하는 1차 알콜과 같은 프로드러그를 제공한다.

<15> 본 발명은 하나의 측면에서 하기 화학식 I 또는 화학식 II를 갖는 스핑고신 1-포스페이트 유사체를 제공한다:

*화학식 I*

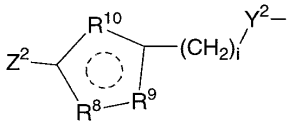
<16> 

*화학식 II*

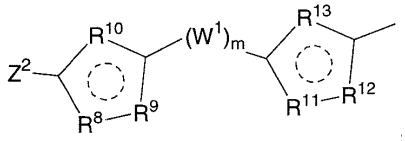
<17> 

<18> (상기 식에서, $R^4$ 및 $R^7$은 독립적으로 CH, 또는 $CH_2$이고; $R^5$는 C, CH, 또는 N이고, $R^6$은 CH, $CH_2$, O, S 또는 $NR^3$이고; $R^3$은 수소, 또는 ($C_1$-$C_{10}$)알킬이고; X는 히드록실 (-OH), 포스페이트 ($-OPO_3H_2$), 포스포네이트 ($-CH_2PO_3H_2$), 또는 *알파*-치환된 포스포네이트이고; $R^1$은 수소, 할로 ($C_1$-$C_{10}$)알킬, 또는 ($C_1$-$C_{10}$)알콕시이고; $R^2$는 하기 화학식 III, IV, V, 또는 VI:

*화학식 III*

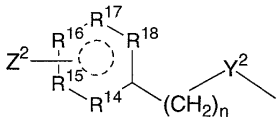
<19> 

*화학식 IV*



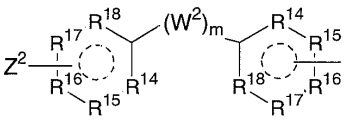
<20>

*화학식 V*



<21>

*화학식 VI*



<22>

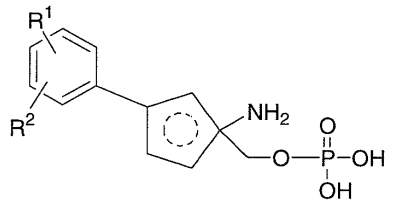
<23> (상기 식에서, $R^8$, $R^9$, $R^{10}$, $R^{11}$, $R^{12}$, $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{15}$, $R^{16}$, $R^{17}$ 및 $R^{18}$은 독립적으로 O, S, C, $CR^{19}$, $CR^{20}R^{21}$, C=O, N 또는 $NR^{22}$이고; $R^{19}$, $R^{20}$ 및 $R^{21}$은 독립적으로 수소, 할로, ($C_1$-$C_{10}$)알킬, 및 할로, 히드록시, ($C_1$-$C_{10}$)알콕시, 또는 시아노로 치환된 ($C_1$-$C_{10}$)알킬이고; $R^{22}$는 수소 또는 ($C_1$-$C_{10}$)알킬이고; 화학식 III, IV, V, 또는 VI 기의 1 개 이상의 고리는 헤테로원자 (O, S 또는 N)를 포함하고; $Z^2$는 ($C_1$-$C_6$)알킬, ($C_3$-$C_8$)시클로알킬, ($C_2$-$C_6$)알케닐, ($C_2$-$C_6$)알키닐, ($C_6$-$C_{10}$)아릴, ($C_7$-$C_{16}$)알카릴, 또는 ($C_7$-$C_{16}$)아릴알킬이고; 여기서 $Z^2$의 알킬기는 1, 2, 3, 또는 4 개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 치환기는 독립적으로 할로, ($C_1$-$C_{10}$)알콕시 또는 시아노이고; ◌는 1 개 이상의 임의 이중 결합을 나타내고; $Y^2$는 결합, -O-, 또는 >C=O이고; $W^1$ 및 $W^2$는 $-CH_2-$이고, 여기서 m은 0, 1, 2 또는 3이거나; 또는 $W^2$는 $-(C=O)(CH_2)_{1-5}-$이고, 여기서 m은 1이고; n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; i는 0, 1, 2, 3 또는 4이며; q는 0, 1, 2, 또는 3임)을 갖는 기임).

<24> $R^1$의 알킬기는 1, 2, 3, 또는 4 개의 치환기로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 치환기는 독립적으로 아릴, ($C_1$-$C_{10}$)알콕시 또는 시아노이다. $R^2$의 알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 시클로알킬기, 아릴기, 헤테로시클릭기, 또는 헤테로아릴기 중 임의의 것은 1, 2, 3, 또는 4 개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 치환기는 독립적으로 옥소 (=O), 이미노 (=$NR^d$), ($C_1$-$C_{10}$)알킬, ($C_1$-$C_{10}$)알콕시, 또는 $C_6$-아릴이거나, 또는 $R^2$ 알킬기에서 탄소 원자들 중 1 개 이상은 비-퍼옥시드 (non-peroxide) 산소, 황 또는 $NR^c$로 독립적으로 대체될 수 있고; $R^3$의 알킬기는 1, 또는 2 개의 히드록시기로 임의로 치환되고; $R^c$ 및 $R^d$는 독립적으로 수소, 또는 ($C_1$-$C_{10}$)알킬이다. 본 발명은 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물의 약제학적 허용염 또는 에스테르를 포함한다.

<25> 또다른 측면에서, 본 발명은 또한 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물 중 임의의 것의 에스테르, 예를 들어, 포스페이트 에스테르 또는 포스포네이트 에스테르를 제공한다.

<26> 또다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 VII을 갖는, 포스페이트 에스테르인 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물을 제공한다:

*화학식 VII*



<27>

<28> 또다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물의 프로드러그를 제공한다. 또다른 측면에서, 본 발명은 또한 의학적 치료에 사용하기 위한 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물을 제공한다.

<29> 또다른 측면에서, 본 발명은, 암 세포를 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물의 유효량과 접촉시키는 것을 포함하는, 종양에서 혈관신생을 억제하는 방법을 제공한다.

<30> 또다른 측면에서, 본 발명은 자가면역 질환의 치료 또는 동종이식편 이식물 생존의 연장을 위해 림프구 수송을 변화시킴으로써 면역계를 조절하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 I 또는 화학식 II의 1종 이상의 화합물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

<31> 또다른 측면에서, 본 발명은 신경병증성 통증을 예방, 억제 또는 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 상기 방법은 화학식 I, 화학식 II의 1종 이상의 화합물 또는 약제학적 허용 담체를 갖는 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 통증은 자연에서 침해수용성 또는 신경병증성일 수 있다. 신경병증성 통증은 그 만성적 특성, 명백한, 직접적 원인 (예를 들어, 조직 손상)의 부재, 통각과민 또는 이질통증에 의해 특징지어진다. 통각과민은 고통스러운 자극에 대한 과장된 반응이다. 이질통증은 정상 자극을 통증으로서 지각하는 것이다 (예로서 의류, 따뜻하거나 차가운 공기 등의 접촉을 들 수 있음). 신경병증성 통증은 사지, 예컨대 팔, 또는 더 종종 다리에서의 신경 손상에 대한 결과일 수 있다. 침전 사건 (precipitating event)으로서 외상, 예를 들어, 자동차 사고 또는 절단 (예를 들어, 환지통)을 들 수 있다. 신경병증성 통증은 약물 치료, 예를 들어, 빈크리스틴 또는 파클리탁셀 (탁솔™ (TAXOL™))의 부작용으로 인해 발생할 수 있거나 또는 질환 병상, 예컨대 1형 또는 2형 당뇨병, 대상 포진, HIV-1 감염 등의 요소로서 발생할 수 있다. 전형적으로, 신경병증성 통증은 아편제 또는 비스테로이드성 항염증 약물, 예컨대 아스피린에 반응성이 아니다.

<32> 또다른 측면에서, 본 발명은, 영향을 받은 혈관의 강을 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물의 유효량과 접촉시키는 것을 포함하는, 카테터 삽입 이후 혈관 손상을 복구하는 방법을 제공한다. 또다른 측면에서, 본 발명은 내재하는 스텐트를 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물로 코팅하는 것을 포함한다.

<33> 또다른 측면에서, 본 발명은 혈관 손상 이후 혈관 재협착을 예방하고 억제하기 위해 S1P 유사체를 사용하는 조성물 및 방법을 제공한다. 예를 들어, 손상은 풍선 혈관성형술로 인한 것일 수 있다. 또다른 측면에서, 본 발명은 혈관 재협착을 예방하기 위한 대상체의 치료 방법을 포함한다.

<34> 또다른 측면에서, 본 발명은 천식 공격을 예방하기 위해 스핑고신 유사체 (S1P 프로드러그를 포함함)를 사용하는 방법 및 조성물을 제공한다. 하나의 측면에서, 천식은 시스테이닐 루코트리엔의 과다 생성으로 인한 것일 수 있다. 또다른 측면에서, 본 발명은 천식의 치료 방법을 포함한다.

<35> 또다른 측면에서, 본 발명은 비만을 치료하기 위해 화학식 I 또는 화학식 II 의 스핑고신 유사체 (S1P 프로드러그를 포함함)를 사용하는 조성물 및 방법을 제공한다.

<36> 또다른 측면에서, 본 발명은 혈액 지질 조성을 정상화하기 위해 스핑고신 유사체 (S1P 프로드러그를 포함함)를 사용하는 조성물 및 방법을 제공한다. 하나의 측면에서, 혈액 저밀도 지단백질 (LDL 또는 '나쁜 콜레스테롤') 수준은 저하될 수 있다. 또다른 측면에서, 혈액 트리글리세라이드 수준은 화학식 I 또는 화학식 II를 갖는 화합물의 유효량의 투여에 의해 저하될 수 있다.

<37> 또다른 측면에서, 본 발명은 동맥경화증의 예방 및 치료를 위해 S1P 유사체 및 S1P 프로드러그를 사용하는 조성물 및 방법을 제공한다.

<38> 또다른 측면에서, 본 발명은 종양 질환의 치료를 위해 S1P 유사체 및 S1P 프로그러그를 사용하는 조성물 및 방법을 제공한다. 하나의 측면에서, 상기 치료는 그 항-혈관신생 특성으로 인하여 효능이 있는 화학식 I 또는 화

학식 II를 갖는 S1P 수용체 길항제의 적용에 의해 달성된다. 또다른 측면에서, 치료는 다중 기질 지질 키나아제를 억제하는 화학식 I 또는 화학식 II의 스핑고신 유사체의 투여에 의해 달성된다.

<39> 또다른 측면에서, 본 발명은 신경변성 질환을 치료하기 위해 S1P 유사체 및 S1P 프로드러그를 사용하는 조성물 및 방법을 제공한다. 하나의 측면에서, 치료는 알츠하이머 유형의 노인 치매에 대한 것이다.

<40> 또다른 측면에서, 본 발명은 의학적 치료 (예를 들어, 종양 질환의 치료, 신경병증성 통증의 치료, 자가면역 질환의 치료, 동종이식편 생존의 연장)에 사용하기 위한 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물, 또는 이의 약제학적 허용염을 제공한다.

<41> 또다른 측면에서, 본 발명은 포유동물 종 (예를 들어, 인간)에 있어서 종양 성장, 전이 또는 종양 혈관신생을 억제하기 위한 약제를 제조하기 위한 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물의 용도를 제공한다.

<42> 또다른 측면에서, 본 발명은 포유동물 종 (예를 들어, 인간)에 있어서 자가면역 질환을 치료하거나 또는 동종이식편 생존을 연장하기 위한 약제를 제조하기 위한 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물의 용도를 제공한다.

<43> 또다른 측면에서, 본 발명은 포유동물 종 (예를 들어, 인간)에 있어서 신경병증성 통증을 치료하기 위한 약제를 제조하기 위한 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물의 용도를 제공한다.

<44> 또다른 측면에서, 본 발명은 시험관내 및 생체내, 스핑고신 키나아제 유형 1 또는 2에 대한 기질로서의 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물 (예를 들어, S1P 수용체 프로드러그)의 평가 방법을 제공한다. 또다른 측면에서, 본 발명은 수용체에 결합하기에 효과적인 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물의 양을 갖는, 생체내 또는 시험관내를 포함하는 지정된 수용체 부위에 결합하는 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물의 평가 방법을 포함한다. 지정된 S1P 수용체 부위에 결합된 리간드를 포함하는 조직은 특정 수용체 아형에 대한 시험 화합물의 선택성을 평가하기 위해 이용될 수 있거나, 또는 상기 작용제를 상기 리간드 수용체 복합체와 접촉시키고, 리간드의 치환 또는 작용제의 결합의 정도를 평가함으로써, 질환의 치료를 위한 잠재적 치료제를 식별하기 위한 도구로서 이용될 수 있다.

<45> 또다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물의 제조에 유용한 본원에 개시된 신규한 중간체 및 방법, 예컨대 본원에 기술된 일반적 및 특정 중간체 뿐만 아니라 합성 방법을 제공한다.

<46> 또다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I, 화학식 II를 갖는 화합물, 이의 유사체 또는 유도체의 합성 반응식 및 사용 방법을 제공한다. 또다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물의 유사체 및 유도체를 제조하기 위한 합성 및 변형 반응식, 뿐만 아니라 상기 유사체 및 유도체를 사용하는 조성물 및 방법을 제공한다.

<47> 본 발명의 상기 개요는 본 발명의 각각의 개시된 구현예 또는 모든 실시양태를 기술하기 위한 목적이다. 하기의 기술은 예시적 구현예를 더 구체적으로 예증한다. 본 출원에 걸쳐 몇몇 장소에서, 실시예의 목록을 통해 지침이 제공되고, 상기 실시예는 각종 조합으로 이용될 수 있다. 각 경우, 인용된 목록은 오로지 대표적 군으로서 기능하며, 배타적 목록으로서 이해되어서는 안된다.

<48> 본 발명의 하나 이상의 구현예의 세부 사항은 하기 첨부되는 설명에 기재된다. 본 발명의 기타 특징, 목적, 및 이점은 명세서 및 도면으로부터, 그리고 특허청구범위로부터 명백할 것이다.

## *발명의 상세한 설명*

<50> 하기 약어가 본원에서 사용된다: S1P, 스핑고신 1-포스페이트; $S1P_{1-5}$ S1P 수용체 유형; GPCR, G-단백질 결합 수용체; SAR, 구조-활성 관계; EDG, 내피 세포 분화 유전자; EAE, 실험적 자가면역 뇌척수염; NOD 비-비만성 당뇨병; TNFα, 종양 괴사 인자 *알파*; HDL, 고밀도 지단백질; 및 RT-PCR, 역 전사효소 중합효소 연쇄 반응.

<51> 본 발명의 기술 및 청구에 있어서, 달리 정의하지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속한 종래 기술의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기술된 것과 유사하거나 동일한 임의의 물질 및 방법이 본 발명의 실행 또는 시험에 이용될 수 있지만, 바람직한 물질 및 방법이 본원에 기술되어 있다. 하기 용어 각각은 본 항목에서 이와 관련된 의미를 갖는다. 라디칼, 치환기, 및 범위에 대하여 하기 열거된 구체적 값 및 바람직한 값은 오로지 예시이고; 이는 라디칼 및 치환기에 대한 기타 정의된 값 또는 정의된 범위 이내의 기타 값을 배제하지 않는다.

<52> 용어 "하나", "1종 이상", 및 "하나 이상"은 혼용하여 사용한다. 따라서, 예를 들어, "하나"의 요소를 포함하

는 조성물은 하나의 요소 또는 하나 초과의 요소를 의미한다.

<53> 용어 "수용체 효능제"는 이의 수용체 중 1종 이상에서 S1P의 작용을 모방하나 상이한 효력 또는 효능을 가질 수 있는 화합물이다.

<54> 용어 "수용체 길항제"는 1) 본질적인 효능제 활성이 없고, 2) 종종 완전히 극복가능하고 가역적인 방식으로, S1P 수용체(들)의 효능제 (예를 들어, S1P) 활성화를 차단하는 화합물 ('경쟁적 길항제')이다.

<55> 용어 "영향을 받은 세포"는 질환 또는 장애에 걸린 대상체의 세포를 일컬으며, 상기 영향을 받은 세포는 질환 또는 장애에 걸리지 않은 대상체와 비교시 변형된 표현형을 갖는다.

<56> 세포 또는 조직이 질환 또는 장애에 걸리지 않은 대상체 내의 동일한 세포 또는 조직과 비교시 변형된 표현형을 갖는 경우, 세포 또는 조직은 질환 또는 장애에 의해 "영향을 받은" 것이다.

<57> 질환 또는 장애의 증상의 심각성, 상기 증상이 환자에 의해 경험되는 빈도, 또는 모두가 감소되는 경우, 질환 또는 장애는 "완화된" 것이다.

<58> 화학적 화합물의 "유사체"는, 예로서, 구조에 있어서 또다른 것과 유사하나 반드시 이성질체는 아닌 화합물이다 (예를 들어, 5-플루오로우라실은 티민의 유사체임).

<59> 용어 "세포", "세포주", 및 "세포 배양액"은 혼용하여 사용할 수 있다.

<60> "대조군" 세포, 조직, 샘플, 또는 대상체는 시험 세포, 조직, 샘플, 또는 대상체와 동일한 유형의 세포, 조직, 샘플, 또는 대상체이다. 대조군은, 예를 들어, 시험 세포, 조직, 샘플, 또는 대상체가 검사되는 것과 정확하게 또는 거의 동일한 시간에 검사될 수 있다. 대조군은 또한, 예를 들어, 시험 세포, 조직, 샘플, 또는 대상체가 검사되는 시간과 떨어진 시간에서 검사될 수 있고, 대조군의 검사 결과는, 기록된 결과가 시험 세포, 조직, 샘플, 또는 대상체의 검사에 의해 얻어진 결과와 비교될 수 있도록 기록될 수 있다. 대조군은 또한 시험 군 또는 시험 대상체 이외의 또다른 공급원 또는 유사한 공급원으로부터 얻어질 수 있고, 여기서 시험 샘플은 그에 대한 시험이 수행될 질환 또는 장애를 갖는 것으로 의심되는 대상체로부터 얻어진다.

<61> "시험" 세포, 조직, 샘플, 또는 대상체는 검사되거나 치료되는 것이다.

<62> "병리지시 (pathoindicative)" 세포, 조직, 또는 샘플은, 존재시, 세포, 조직, 또는 샘플이 위치한 (또는 그로부터 조직이 얻어지는) 동물이 질환 또는 장애에 걸렸는지를 지시하는 것이다. 예로서, 동물의 폐 조직 중 1개 이상의 유방 세포의 존재는 동물이 전이성 유방암에 걸렸음을 지시한다.

<63> 세포 중 1 개 이상이 질환 또는 장애에 걸리지 않은 동물 내의 조직 중 존재하는 경우 조직은 세포를 "정상적으로 포함한다".

<64> 용어 "검출" 및 이의 문법적 변형의 사용은 정량하지 않고 종을 측정함을 일컫기 위한 의도인 반면, 그 문법적 변형과 함께 용어 "결정" 또는 "측정"은 정량하여 종을 측정함을 일컫기 위한 의도이다. 용어 "검출" 및 "식별"은 본원에서 혼용하여 사용한다.

<65> "검출가능한 마커" 또는 "리포터 분자"는 마커가 부재하는 유사한 화합물의 존재 하에 마커를 포함하는 화합물의 특이적 검출을 가능하게 하는 원자 또는 분자이다. 검출가능한 마커 또는 리포터 분자로서, 예를 들어, 방사성 동위원소, 항원 결정 인자, 효소, 하이브리드 형성에 이용가능한 핵산, 발색단, 형광단, 화학발광 분자, 전기화학적으로 검출가능한 분자, 및 변형된 형광 편광 또는 변형된 광 산란을 제공하는 분자를 들 수 있다.

<66> "질환"은 동물이 항상성을 유지할 수 없고, 질환이 개선되지 않는 경우 동물의 건강이 계속해서 악화되는 동물의 건강 상태이다.

<67> 동물의 "장애"는 동물이 항상성을 유지할 수 있으나, 동물의 건강 상태가 장애의 부재 하에서보다 덜 바람직한 건강 상태이다. 미처리된 채로 남겨지는 경우, 장애가 동물의 건강 상태를 반드시 더 악화시키는 것은 아니다.

<68> "유효량"은 선택된 효과를 생성하기에 충분한 양을 의미한다. 예를 들어, S1P 수용체 길항제의 유효량은 S1P 수용체의 세포 신호전달 활성을 감소시키는 양이다.

<69> "기능성" 분자는 그에 의해 분자가 특징지어지는 특성을 나타내는 형태인 분자이다. 예로서, 기능성 효소는 효소가 특징지어지는 특징적 촉매 활성을 나타내는 효소이다.

<70> 용어 "억제"는 개시된 화합물이 기술된 기능을 감소시키거나 방해하는 능력을 일컫는다. 바람직하게는, 억제는

10% 이상, 더 바람직하게는 25% 이상, 더욱더 바람직하게는 50% 이상 만큼이고, 가장 바람직하게는, 기능은 75% 이상만큼 억제된다.

<71> "사용설명서"는 키트 중 개시된 화합물이 본원에 인용된 각종 질환 또는 장애의 완화를 달성하는 데 있어서의 유용성을 전달하는 데 사용될 수 있는 출판물, 기록, 도표, 또는 임의의 기타 표현 매체를 포함한다. 임의로, 또는 대안으로, 사용설명서는 포유동물의 세포 또는 조직의 질환 또는 장애를 완화시키는 하나 이상의 방법을 기술할 수 있다. 키트의 사용설명서는, 예를 들어, 개시된 화합물을 함유하는 용기에 첨부될 수 있거나 또는 식별된 화합물을 함유하는 용기와 함께 수송될 수 있다. 대안으로, 사용설명서는, 사용설명서 및 사용될 화합물이 수령인에 의해 조합되어 사용되도록 하는 의도로 용기와 따로 수송될 수 있다.

<72> 용어 "비경구"는 소화관을 통해서가 아니라 일부 기타 경로, 예컨대 피하, 근육내, 경막내, 또는 정맥내에 의한 것을 의미한다.

<73> 용어 "약제학적 허용 담체"는 표준 약제학적 담체, 예컨대 인산염 완충 식염수 용액, 물 및 에멀젼, 예컨대 오일/물 또는 물/오일 에멀젼, 및 각종 유형의 습윤제 중 임의의 것을 포함한다. 상기 용어는 또한 동물, 예컨대 인간에서의 사용에 대해 미국 연방 정부의 규제 기관에 의해 승인되거나 또는 미국 약전에 수록된 작용제 중 임의의 것을 포함한다.

<74> 용어 "정제된" 및 유사한 용어는 천연 환경에서의 분자 또는 화합물과 일반적으로 관련된 기타 성분이 실질적으로 부재하는 (75% 이상이 부재하고, 바람직하게는 90% 이상이 부재하며, 가장 바람직하게는 95% 이상이 부재함) 형태로 분자 또는 화합물을 단리하는 것에 관한 것이다. 용어 "정제된"은 공정 동안 특정 분자의 완전한 순도가 달성됨을 반드시 나타내지는 않는다. "매우 순수한" 화합물은 90% 초과로 순수한 화합물을 일컫는다. "고도로 정제된" 화합물은 95% 초과로 순수한 화합물을 일컫는다.

<75> "샘플"은 바람직하게는 대상체로부터의 생물학적 샘플, 비제한적인 예로서, 정상 조직 샘플, 질환 조직 샘플, 생검, 혈액, 타액, 배설물, 정액, 눈물, 및 소변을 일컫는다. 샘플은 또한 관심을 갖는 세포, 조직, 또는 체액을 함유하는, 대상체로부터 얻어진 물질의 임의의 기타 공급원일 수 있다. 샘플은 또한 세포 또는 조직 배양액으로부터 얻어질 수 있다.

<76> 용어 "표준"은 비교를 위해 사용된 어떤 것을 일컫는다. 예를 들어, 표준은, 시험 샘플 중 화합물을 측정하는 경우, 대조군 샘플에 투여되거나 첨가되어 결과를 비교하기 위해 사용되는 공지된 표준 작용제 또는 화합물일 수 있다. 표준은 또한 "내부 표준", 예컨대 관심을 갖는 마커가 측정되기 이전에 샘플에 정제 또는 추출 절차가 처리되거나 수행되는 경우, 샘플에 공지된 양으로 첨가되어, 정제율 또는 회수율과 같은 것을 측정하는 데 유용한 작용제 또는 화합물을 일컬을 수 있다.

<77> 분석, 진단, 또는 치료의 "대상체"는 동물이다. 상기 동물로서 포유동물, 바람직하게는 인간을 들 수 있다.

<78> "치유적" 치료는 병상의 징후를 나타내는 대상체에게 그 징후를 감소시키거나 제거하기 위한 목적으로 투여되는 치료이다.

<79> 화합물의 "치료 유효량"은 화합물이 투여된 대상체에 이로운 효과를 제공하기에 충분한 화합물의 양이다.

<80> 용어 "치료"는 특정 장애 또는 상태의 예방, 또는 특정 장애 또는 상태와 관련된 증상의 완화 또는 상기 증상의 예방 또는 제거를 포함한다.

<81> 개시된 화합물은 일반적으로 IUPAC 또는 CAS 명명법 시스템에 따라 일반적으로 명명된다. 당업자에게 잘 공지된 약어가 사용될 수 있다 (예를 들어, 페닐에 대하여 "Ph", 메틸에 대하여 "Me", 에틸에 대하여 "Et", 시간에 대하여 "h", 실온에 대하여 "rt", 및 라세미 혼합물에 대하여 "*rac*").

<82> 라디칼, 치환기, 및 범위에 대하여 하기 열거된 값은 오로지 예시를 위한 것이고; 이는 라디칼 및 치환기에 대한 기타 정의된 값 또는 정의된 범위 이내의 기타 값을 배제하지 않는다. 개시된 화합물은 본원에 기술된 값, 구체적인 값, 더 구체적인 값, 및 바람직한 값의 임의의 조합을 갖는 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물을 포함한다.

<83> 용어 "할로겐" 또는 "할로"는 브로모, 클로로, 플루오로, 및 요오도를 포함한다. 용어 "할로알킬"은 1 개 이상의 할로겐 치환기를 갖는 알킬 라디칼을 일컬으며, 이의 비제한적인 예로서, 클로로메틸, 플루오로에틸 또는 트리플루오로메틸 등을 들 수 있다. 용어 "($C_1$-$C_{10}$)알킬"은 탄소수 1 내지 10의 분지형 또는 선형 알킬기를 일컫는다. 비제한적인 예로서, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, 부틸, 이소-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸,

헥실, 헵틸, 옥틸 등을 들 수 있다. 용어 "($C_2$-$C_6$)알케닐"은 1 개 이상의 이중 결합을 갖는 탄소수 2 내지 6의 올레핀계 불포화 분지형 또는 선형 기를 일컫는다. 전형적으로, ($C_2$-$C_6$)알케닐기의 비제한적인 예로서, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 1,3-부타디에닐, 1-부테닐, 헥세닐, 펜테닐, 헥세닐 등을 들 수 있다. 용어 ($C_2$-$C_6$)알키닐은 에티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 3-부티닐, 1-펜티닐, 2-펜티닐, 3-펜티닐, 4-펜티닐, 1-헥시닐, 2-헥시닐, 3-헥시닐, 4-헥시닐, 또는 5-헥시닐 등일 수 있다. 다중 결합되지 않은 알케닐기 또는 알키닐기의 탄소 원자는 치환 또는 대체의 목적을 위한 알킬 탄소 원자로서 생각된다. 용어 "($C_1$-$C_{10}$)알콕시"는 산소 원자를 통해 결합된 알킬기를 일컫는다. ($C_1$-$C_{10}$)알콕시의 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소-부톡시, sec-부톡시, 펜톡시, 3-펜톡시, 또는 헥실옥시 등일 수 있다. 용어 "($C_3$-$C_8$)시클로알킬"은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸 등일 수 있다.

<84> 용어 "임의로 치환된"은 0, 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기를 일컬으며, 여기서 치환기는 각각 독립적으로 선택된다. 독립적으로 선택된 치환기 각각은 기타 치환기와 동일하거나 상이할 수 있다.

<85> 용어 "($C_6$-$C_{10}$)아릴"은 1 또는 2 개의 방향족 고리, 비제한적인 예로서, 페닐, 벤질, 나프틸, 테트라히드로나프틸, 인다닐, 인데닐 등을 갖는 모노시클릭 또는 비시클릭 카르보시클릭 고리계를 일컫는다.

<86> 용어 "($C_7$-$C_{16}$)아릴알킬" 또는 "($C_7$-$C_{16}$)아랄킬"은 1 또는 2 개의 방향족 고리, 예컨대 페닐, 나프틸, 테트라히드로나프틸, 인다닐, 인데닐 등과 같은 기를 갖는 모노시클릭 또는 비시클릭 카르보시클릭 고리계로 치환된 알킬기를 일컫는다. 아릴알킬의 비제한적인 예로서 벤질, 페닐에틸 등을 들 수 있다.

<87> 용어 "임의로 치환된 아릴"은 0, 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기를 갖는 아릴 화합물을 포함하고, 치환된 아릴은 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기를 갖는 아릴 화합물을 포함하며, 여기서 치환기는, 예를 들어, 알킬, 할로, 또는 아미노 치환기와 같은 기를 포함한다.

<88> "($C_2$-$C_{10}$)헤테로시클릭기"는 (임의로 각 고리 중) 1, 2, 또는 3 개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 모노시클릭 또는 비시클릭 카르보시클릭 고리계를 일컬으며, 여기서 헤테로원자는 산소, 황, 및 질소이다.

<89> 용어 "($C_4$-$C_{10}$)헤테로아릴"은 (임의로 각 고리 중) 1, 2, 또는 3 개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 모노시클릭 또는 비시클릭 카르보시클릭 고리계를 일컬으며, 여기서 헤테로원자는 산소, 황, 및 질소이다. 헤테로아릴기의 비제한적인 예로서 푸릴, 티에닐, 피리딜 등을 들 수 있다.

<90> 용어 "포스페이트 유사체" 및 "포스포네이트 유사체"는, 인 원자가 +5의 산화 상태로 존재하고 산소 원자들 중 1 개 이상이 비-산소 모이어티로 대체된 포스페이트 및 포스포네이트의 유사체, 예를 들어, 반대이온이 존재하는 경우, 결합된 반대이온, 예를 들어, H, $NH_4$, Na, K 등을 포함하는, 포스페이트 유사체인 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 포스포로셀레노에이트, 포스포로디셀레노에이트, 포스포로아닐로티오에이트, 포스포로아닐리데이트, 포스포로아미데이트, 보로노포스페이트 등을 포함한다.

<91> 화합물의 "유도체"는 수소의 알킬기, 아실기, 또는 아미노기에 의한 수소의 대체와 같은 하나 이상의 단계로 유사 구조의 또다른 화합물로부터 제조될 수 있는 화학적 화합물을 일컫는다.

<92> 용어 "약제학적 허용 담체"는 표준 약제학적 담체, 예컨대 인산염 완충 식염수 용액, 히드록시프로필 베타-시클로덱스트린 (HO-프로필 베타 시클로덱스트린), 물, 에멀젼, 예컨대 오일/물 또는 물/오일 에멀젼, 및 각종 유형의 습윤제 중 임의의 것을 포함한다. 상기 용어는 또한 동물, 예컨대 인간에서의 사용에 대해 미국 연방 정부의 규제 기관에 의해 승인되거나 또는 미국 약전에 수록된 작용제 중 임의의 것을 포함한다.

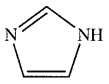
<93> 용어 "약제학적 허용염"은 개시된 화합물의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하나 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않지 않은 염을 일컫는다. 다수의 경우, 개시된 화합물은 아미노기 또는 카르복실기 또는 그와 유사한 기의 존재에 의해 산 또는 염기 염을 형성할 수 있다.

<94> "유효량"은 선택된 효과를 생성하기에 충분한 양을 의미한다. 예를 들어, S1P 수용체 효능제의 유효량은 S1P 수용체의 세포 신호전달 활성을 감소시키는 양이다.

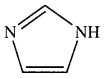
<95> 개시된 화합물은 분자 내에 1 개 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있다. 본 개시내용에 따르면, 입체화학을 지정하지 않는 임의의 구조는 모든 각종 광학 이성질체, 뿐만 아니라 이의 라세미 혼합물을 포함하는 것으로 이해

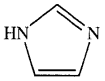
된다.

<96> 개시된 화합물은 토토머 형태로 존재할 수 있고 본 발명은 혼합물 및 별개의 개별 토토머 모두를 포함한다. 예를 들어, 하기 구조:



<97> 는 하기 구조의 혼합물을 나타내는 것으로 이해된다:



<98> 뿐만 아니라  .

<99> 용어 16:0, 18:0, 18:1, 20:4 또는 22:6 탄화수소는 분지형 또는 선형 알킬기 또는 알케닐기를 일컬으며, 여기서 첫번째 정수는 기에서의 탄소의 총 수를 나타내고, 두번째 정수는 기에서의 이중 결합의 수를 나타낸다.

<100> "S1P 조절제"는 생체내 또는 시험관내 S1P 수용체 활성에서의 검출가능한 변화를 유도할 수 있는 화합물 또는 조성물을 일컫는다 (예를 들어, 실시예에 기술되고 종래 기술에 공지된 생물학적 어세이와 같은 기정 어세이에 의해 측정시 S1P 활성에서의 10% 이상의 증가 또는 감소). "S1P 수용체"는, 특정 아형이 지시되지 않는 한, S1P 수용체 아형 전부 (예를 들어, S1P 수용체 $S1P_1$, $S1P_2$, $S1P_3$, $S1P_4$, 및 $S1P_5$)를 일컫는다.

<101> 키랄 중심을 갖는 개시된 화합물은 광학 활성 및 라세미 형태로 존재하고 단리될 수 있음이 당업자에 의해 이해될 것이다. 개시된 화합물은, 본원에 기술된 유용한 특성을 갖는, 임의의 라세미, 광학 활성 또는 입체이성질체 형태, 또는 이의 혼합물, 예컨대 *S,R; S,S; R,R; 또는 R,S* 부분입체이성질체를 포함하는 것으로 이해된다. 상기 광학 활성 형태의 제조 방법 (예를 들어, 재결정화 기술에 의한 라세미 형태의 분해에 의해, 광학 활성 출발 물질로부터의 합성에 의해, 키랄 합성에 의해, 또는 키랄 정지상을 이용하는 크로마토그래피 분리에 의해) 및 본원에 기술된 표준 시험을 이용하거나, 또는 종래 기술에 잘 공지된 기타 유사한 시험을 이용하여 S1P 효능제 활성을 측정하는 방법은 종래 기술에 잘 공지되어 있다. 또한, 일부 화합물은 다형을 나타낼 수 있다.

<102> S1P 수용체 효능제 프로드러그 ($S1P_1$ 수용체 유형의 선택적 효능제가 바람직함)의 잠재적 용도의 비제한적인 예로서, 자가면역 병상, 예컨대 포도막염, I형 당뇨병, 류마티스 관절염, 염증성 장질환, 및, 가장 특히는, 다발성 경화증의 치료 방법으로서 림프구 수송을 변화시키는 것을 들 수 있다. 다발성 경화증의 "치료"는 재발성-완화성, 만성 진행성 등을 비롯한 각종 형태의 질환을 포함하며, S1P 수용체 효능제는, 질환의 징후 및 증상을 완화시키기 위해서 뿐만 아니라 예방적으로, 단독으로 또는 기타 작용제와 함께 사용될 수 있다.

<103> 또한, 개시된 화합물은 동종이식편 생존, 예를 들어, 고체 장기 이식물의 연장, 이식편 대 숙주병의 치료, 골수 이식 등을 위한 방법으로서 림프구 수송을 변화시키는 데 사용될 수 있다.

<104> 또한, 개시된 화합물은 오토탁신 (autotaxin)의 억제에 사용될 수 있다. 혈장 포스포디에스테라아제인, 옥토탁신은 그 최종 생성물이 억제될 수 있는 것으로 입증되었다. 옥토탁신은 몇몇 기질을 가수분해하여 리소포스파티드산 및 스핑고신 1-포스페이트를 제공하며, 암 진행 및 혈관신생에 관련되어 왔다. 따라서, 개시된 화합물의 S1P 수용체 효능제 프로드러그는 오토탁신의 억제에 사용될 수 있다. 상기 활성은 S1P 수용체에서의 효능 작용과 조합될 수 있거나 상기 활성과 독립적일 수 있다.

<105> 또한, 개시된 화합물은 S1P 리아제의 억제에 유용할 수 있다. S1P 리아제는 S1P를 비가역적으로 분해하는 세포내 효소이다. S1P 리아제의 억제는 부수되는 림프구 감소증과 함께 림프구 수송을 혼란시킨다. 따라서, S1P 리아제 억제제는 면역계 기능의 조절에 유용할 수 있다. 따라서, 개시된 화합물은 S1P 리아제의 억제에 사용될 수 있다. 상기 억제는 S1P 수용체 활성과 협력된 것일 수 있거나, 또는 임의의 S1P 수용체에서의 활성과 독립적일 수 있다.

<106> 또한, 개시된 화합물은 카나비노이드 (cannabinoid) $CB_1$ 수용체의 길항제로서 유용할 수 있다. $CB_1$ 길항 작용은 체중 감소 및 혈액 지질 프로파일의 개선과 관련된다. $CB_1$ 길항 작용은 S1P 수용체 활성과 협력된 것일 수 있거나, 또는 임의의 S1P 수용체에서의 활성과 독립적일 수 있다.

<107> 또한, 개시된 화합물은 IVA 군 시토졸 $PLA_2$ ($cPLA_2$)의 억제에 유용할 수 있다. $cPLA_2$는 에이코사노산 (예를 들어, 아라키돈산)의 방출에 촉매 작용을 한다. 에이코사노산은 전염증성 에이코사노이드, 예컨대 프로스타글란

딘 및 루코트리엔으로 변형된다. 따라서, 개시된 화합물은 항염증제로서 유용할 수 있다. 상기 억제는 S1P 수용체 활성과 협력된 것일 수 있거나, 또는 임의의 S1P 수용체에서의 활성과 독립적일 수 있다.

<108> 또한, 개시된 화합물은 다중 기질 지질 키나아제 (MuLK)의 억제에 유용할 수 있다. MuLK는 다수의 인간 종양 세포 중 고도로 발현되어 이에 따라 이의 억제는 종양의 증식 또는 확장을 늦출 수 있다.

<109> 다발성 경화증의 "치료"는 재발성-완화성, 만성 진행성 등을 비롯한 질환의 각종 형태를 포함하고, S1P 수용체 효능제는, 질환의 징후 및 증상을 완화시키기 위해서 뿐만 아니라 예방적으로, 단독으로 또는 기타 작용제와 함께 사용될 수 있다.

<110> 본 발명은 또한 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다. 더 특히는, 상기 화합물은 당업자에게 공지된 표준 약제학적 허용 담체, 충전제, 가용화제 및 안정화제의 이용으로 약제학적 조성물로서 제형화될 수 있다. 예를 들어, 본원에서 기술된 바와 같은 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물, 또는 이의 유사체, 유도체, 또는 변형을 포함하는 약제학적 조성물이 사용되어 적절한 화합물을 대상체에 투여한다.

<111> 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물은, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물의 치료 허용량, 또는 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물의 치료 유효량, 및 약제학적 허용 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 질환 또는 장애의 치료에 유용하다.

<112> 개시된 화합물 및 방법은 1종 이상의 S1P 수용체, 특히 $S1P_1$, $S1P_4$ 및 $S1P_5$ 수용체 유형에서 수용체 효능제 또는 길항제로서 활성을 갖는 스핑고신 1-포스페이트 (S1P) 유사체에 관한 것이다. 개시된 화합물 및 방법은 포스페이트 모이어티를 갖는 화합물 뿐만 아니라 가수분해 저항성 포스페이트 대리물, 예컨대 포스포네이트, 특히 *알파* 치환이 할로겐인 *알파*-치환된 포스포네이트 및 포스포티오네이트를 갖는 화합물 모두를 포함한다.

<113> 라디칼, 치환기, 및 범위에 대하여 하기 열거된 값은 오로지 예시적인 것이고; 이는 라디칼 및 치환기에 대한 기타 정의된 값 또는 정의된 범위 이내의 기타 값을 배제하지 않는다.

<114> n에 대한 바람직한 값은 0, 1, 2, 또는 3이다.

<115> $R^6$에 대한 바람직한 값은 CH, $CH_2$, O, N 또는 NH이다.

<116> $R^4$, $R^5$, $R^6$ 및 $R^7$에 대한 바람직한 값은 CH 또는 $CH_2$이다.

<117> 저급 알킬기에 대한 바람직한 값은 메틸, 에틸 또는 프로필이다.

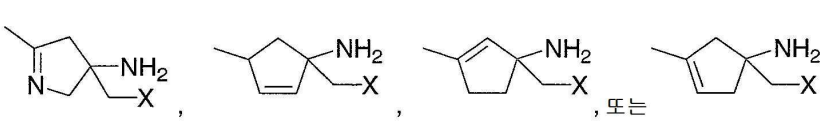
<118> 할로에 대한 바람직한 값은 불소 또는 염소이다.

<119> X에 대한 바람직한 값은 히드록시 또는 $OPO_3H_2$이다.

<120> *알파*-치환된 포스포네이트로서 $-CHFPO_3H_2$, $-CF_2PO_3H_2$, $-CHOHPO_3H_2$, $-C{=}OPO_3H_2$ 또는 티오포스페이트 ($OPO_2SH_2$)를 들 수 있다.

<121> $R^1$에 대한 바람직한 값은 수소이다.

<122> 이중 결합을 포함하는 바람직한 시클릭기는




, , , 또는

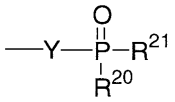
<123>

<124> 를 포함한다.

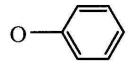
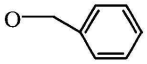
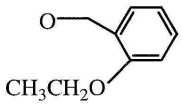
<125> 본 발명의 바람직한 화합물은 $R^2$에 대해 *오르소* 또는 *메타*에 위치한 $R^1$ 기를 갖는다.

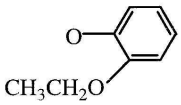
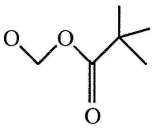
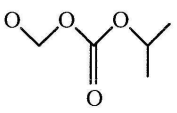
<126> 추가의 바람직한 화합물은 시클릭기에 대해 *파라* (예를 들어, 1,4)에 위치한 $R^2$ 기를 갖는다.

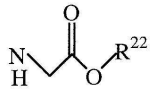
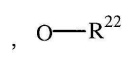
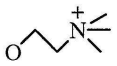
<127> 화합물의 에스테르의 비제한적인 예로서, X기가

<128> 

<129> (상기 식에서, Y는 O, $CH_2$, CHOH, CHF, $CF_2$, 또는 이고; $R^{20}$ 및 $R^{21}$은 알콕시, 알케닐옥시, 알키닐옥시, 아릴옥시,

 ,  ,  ,

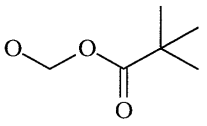
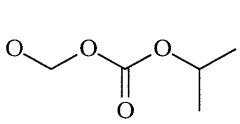
 ,  ,  ,

 ,  , 또는 

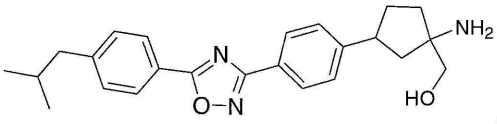
<130>

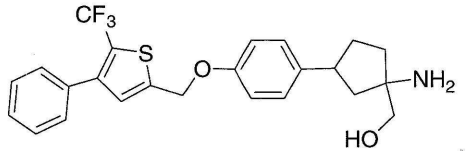
<131> $R^{22}$는 $C_1$-$C_4$ 알킬, $C_2$-$C_4$ 알케닐, $C_2$-$C_4$ 알키닐, 또는 임의로 치환된 아릴임)임)인 화합물을 들 수 있다:.

<132> 바람직한 $R^{20}$ 및 $R^{21}$ 기는 알콕시,

<133>  , 및  이다.

<134> 화학식 I의 바람직한 화합물로서

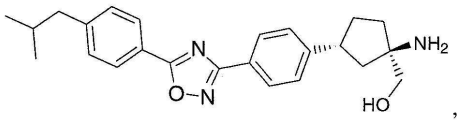
 , 또는

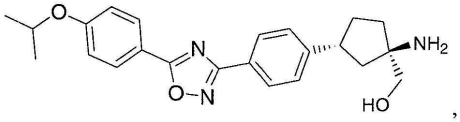


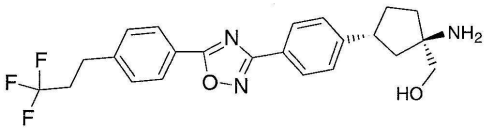
<135>

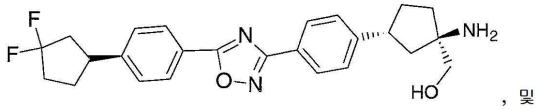
<136> 를 들 수 있다.

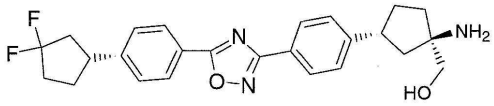
<137> 화학식 I의 추가의 바람직한 화합물로서


,


,


,


, 및

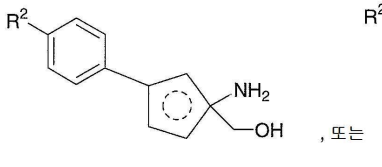


<138>

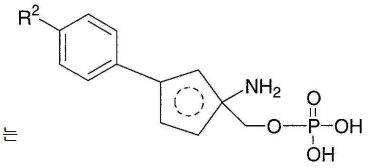
<139> 를 들 수 있다.

<140> 화학식 I의 추가의 화합물은 하기 표 1에 예시된다:

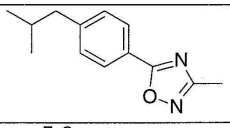
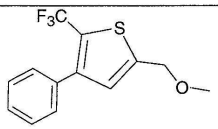
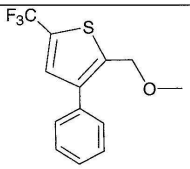
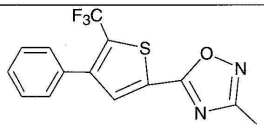
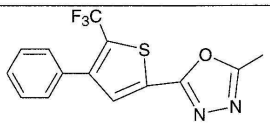
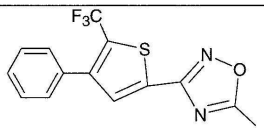
표 1




, 또는




**A** **B**

| 화합물 | $R^2$ |
|---|---|
| VIII |  |
| IX |  |
| X |  |
| XI |  |
| XII |  |
| XIII |  |

<141>

<142> 임의의 특정 이론에 구속되고자 하는 것은 아니지만, 본원에 기술한 화합물은 프로드러그이고, 예를 들어, 1차 알콜의 인산화에 의해 활성화되어 모노-인산화된 유사체를 형성할 것으로 예상된다. 추가로, 활성 약물은 S1P 유형 1 수용체에서 효능제일 것으로 예상된다.

<143> 화학식 I의 화합물이 안정한 비독성 산 또는 염기 염을 형성하기에 충분히 염기성 또는 산성인 경우, 약제학적 허용염으로서의 화합물의 제조 및 투여가 적절할 수 있다. 약제학적 허용염의 예는 생리학적 허용 음이온, 예를 들어, 토실레이트, 메탄설포네이트, 아세테이트, 시트레이트, 말로네이트, 타르트레이트, 석시네이트, 벤조에이트, 아스코르베이트, α-케토글루타레이트, 및 α-글리세로포스페이트를 형성하는 산과 함께 형성된 유기산 첨가 염이다. 무기 염, 예컨대 히드로클로라이드, 설페이트, 니트레이트, 비카르보네이트, 및 카르보네이트 염도 형성될 수 있다.

<144> 약제학적 허용염은 종래 기술에 잘 공지된 표준 절차의 이용으로, 예를 들어, 충분히 염기성인 화합물, 예컨대 아민을 적절한 산과 반응시켜 생리학적 허용 음이온을 제공함으로써 수득될 수 있다. 카르복실산의 알칼리 금속 (예를 들어, 나트륨, 칼륨 또는 리튬) 또는 알칼리 토금속 (예를 들어, 칼슘) 염도 제조될 수 있다.

<145> 약제학적 허용 염기 첨가 염은 무기 및 유기 염기로부터 제조될 수 있다. 무기 염기로부터의 염의 비제한적인 예로서, 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘 및 마그네슘 염을 들 수 있다. 유기 염기로부터 유도된 염의 비제한적인 예로서, 1차, 2차 및 3차 아민, 예컨대 알킬 아민, 디알킬 아민, 트리알킬 아민, 치환된 알킬 아민, 디(치환된 알킬) 아민, 트리(치환된 알킬) 아민, 알케닐 아민, 디알케닐 아민, 트리알케닐 아민, 치환된 알케닐

아민, 디(치환된 알케닐) 아민, 트리(치환된 알케닐) 아민, 시클로알킬 아민, 디(시클로알킬) 아민, 트리(시클로알킬) 아민, 치환된 시클로알킬 아민, 이중치환된 시클로알킬 아민, 삼중치환된 시클로알킬 아민, 시클로알케닐 아민, 디(시클로알케닐) 아민, 트리(시클로알케닐) 아민, 치환된 시클로알케닐 아민, 이중치환된 시클로알케닐 아민, 삼중치환된 시클로알케닐 아민, 아릴 아민, 디아릴 아민, 트리아릴 아민, 헤테로아릴 아민, 디헤테로아릴 아민, 트리헤테로아릴 아민, 헤테로시클릭 아민, 디헤테로시클릭 아민, 트리헤테로시클릭 아민, 혼합된 디- 및 트리-아민을 들 수 있고, 여기서 아민 상의 치환기 중 2 개 이상은 상이하며, 이는 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릭 등이다. 아미노 질소와 함께, 2 또는 3 개의 치환기가 헤테로시클릭기 또는 헤테로아릴기를 형성하는 아민도 포함된다. 아민의 비제한적인 예로서, 이소프로필아민, 트리메틸 아민, 디에틸 아민, 트리(이소-프로필) 아민, 트리(n-프로필) 아민, 에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 트로메타민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 히드라바민 (hydrabamine), 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 글루코사민, N-알킬글루카민, 테오브로민, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, 모르폴린, N-에틸피페리딘 등을 들 수 있다. 기타 카르복실산 유도체, 예를 들어, 카르복실산 아미드, 예컨대 카르복사미드, 저급 알킬 카르복사미드, 디알킬 카르복사미드 등도 유용할 수 있음이 또한 이해되어야 한다.

<146> 화학식 I의 화합물은 약제학적 조성물로서 제형화되어 선택된 투여 경로, 예를 들어, 경구 또는 비경구로, 정맥내, 근육내, 국소 또는 피하 경로에 맞추어진 각종 형태로 포유동물, 예컨대 인간 환자에게 투여될 수 있다.

<147> 따라서, 본 발명의 화합물은, 약제학적 허용 비히클, 예컨대 불활성 희석제 또는 동화가능한 식용 담체와 함께, 예를 들어, 경구로 전신 투여될 수 있다. 이는 경질 또는 연질 껍질의 젤라틴 캡슐에 싸일 수 있고, 정제로 압축될 수 있거나, 또는 환자의 식이의 음식물과 함께 직접 혼입될 수 있다. 경구 치료제 투여의 경우, 활성 화합물은 1종 이상의 부형제와 배합될 수 있고, 섭취가능한 정제, 구강정, 트로키, 캡슐, 엘릭시르, 현탁액, 시럽, 웨이퍼 (wafer) 등의 형태로 사용될 수 있다. 상기 조성물 및 제제는 약 0.1% 이상의 활성 화합물을 함유해야 한다. 조성물 및 제제의 백분율은, 물론, 다양할 수 있고 편리하게는 기정 단위 제형의 약 2 내지 약 60 중량%일 수 있다. 상기 치료적으로 유용한 조성물 중 활성 화합물의 양은 유효 투여 수준이 달성되도록 하는 양이다.

<148> 정제, 트로키, 알약, 캡슐 등은 또한 하기를 함유할 수 있다: 결합제, 예컨대 검 트래거컨스, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대 인산2칼슘; 붕해제, 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산 등; 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘; 및 감미제, 예컨대 수크로오스, 프룩토오스, 락토오스, 또는 아스파테임 또는 향미제, 예컨대 페퍼민트, 노루발풀의 오일, 또는 체리 향미제가 첨가될 수 있다. 단위 제형이 캡슐인 경우, 이는, 상기 유형의 물질 이외에, 액체 담체, 예컨대 식물성유 또는 폴리에틸렌 글리콜을 함유할 수 있다. 각종 기타 물질이 코팅으로서 존재할 수 있거나 또는 그렇지 않은 경우 고체 단위 제형의 물리적 형태를 변형시킬 수 있다. 예를 들어, 정제, 알약 또는 캡슐은 젤라틴, 왁스, 셸락 또는 당 등으로 코팅될 수 있다. 시럽 또는 엘릭시르는 활성 화합물, 감미제로서의 수크로오스 또는 프룩토오스, 보존제로서의 메틸 및 프로필파라벤, 염료 및 향료, 예컨대 체리 또는 오렌지 향미를 함유할 수 있다. 물론, 임의의 단위 제형의 제조에 사용된 임의의 물질은 약제학적으로 허용가능해야 하고 사용되는 양으로 실질적으로 비-독성이어야 한다. 또한, 활성 화합물은 서방형 제제 및 장치에 도입될 수 있다.

<149> 활성 화합물은 또한 주입 또는 주사에 의해 정맥내 또는 복막내 투여될 수 있다. 활성 화합물 또는 이의 염의 용액은 물 중 제조될 수 있고, 임의로 비독성 계면활성제와 혼합된다. 분산액은 또한 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜, 트리아세틴, 및 이의 혼합물 및 오일 중 제조될 수 있다. 통상의 저장 및 사용 조건 하에, 상기 제제는 미생물의 성장을 방지하는 보존제를 함유한다.

<150> 주사 또는 주입용의 대표적 약제학적 제형으로서, 임의로 리포솜 내에 캡슐화된, 무균 주사가능한 또는 주입가능한 용액 또는 분산액의 임시적 제제에 맞추어진 활성 성분을 포함하는 무균 수용액 또는 현탁액 또는 무균 분말을 들 수 있다. 모든 경우, 최종 제형은 제조 및 저장 조건 하에 무균성이고, 유동성이며 안정해야 한다. 액체 담체 또는 비히클은, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 식물성유, 비독성 글리세릴 에스테르, 및 이의 혼합물을 포함하는, 용매 또는 액체 분산매일 수 있다. 적절한 유동성은, 예를 들어, 리포솜의 형성에 의해, 분산액의 경우 요구되는 입자 크기의 유지에 의해 또는 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물의 활동의 방지는 각종 항균 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티메로살에 의해 제공될 수 있다. 다수의 경우, 등장화제 (isotonic agent), 예를 들어, 당, 완충제 또는 염화나트륨을 포함시키는 것이 바람직할 것이다. 주사가능한 조성물의 연장된 흡수는 조성물에 흡수를 지연시키는 작용제, 예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴

을 사용함에 의해 제공될 수 있다.

<151> 무균 주사가능한 용액은, 필요에 따라, 상기 열거한 각종 기타 성분과 함께 요구량의 활성 화합물을 적절한 용매에 혼입한 후 필터를 멸균함으로써 제조된다. 무균 주사가능한 용액의 제조를 위한 무균 분말의 경우, 바람직한 제조 방법은 진공 건조 및 동결 건조 기술이고, 이는 앞서 무균 여과된 용액 중 존재하는 활성 성분 플러스 임의의 추가의 바람직한 성분의 분말을 제공한다.

<152> 국소 투여의 경우, 본 발명의 화합물은, 예를 들어, 이것이 액체인 경우, 순수한 형태로 적용될 수 있다. 그러나, 이를 고체 또는 액체일 수 있는 피부병학적 허용 담체와 함께, 조성물 또는 제형물로서 피부에 투여하는 것이 일반적으로 바람직할 것이다.

<153> 대표적 고체 담체로서 미세 분할된 고체, 예컨대 탈크, 점토, 미정질 셀룰로오스, 실리카, 알루미나 등을 들 수 있다. 유용한 액체 담체로서, 물, 알콜 또는 글리콜 또는 물-알콜/글리콜 블렌드를 들 수 있고, 여기서 본 발명의 화합물은, 임의로 비-독성 계면활성제의 도움으로, 유효 수준으로 용해 또는 분산될 수 있다. 아주반트, 예컨대 방향제 및 추가의 항균제가 첨가되어 기정 용도에 대한 특성을 최적화할 수 있다. 생성되는 액체 조성물은 붕대 및 기타 드레싱에 스며들게 하는, 흡수 패드로부터 적용되거나, 또는 펌프형 또는 에어로졸 분무기의 이용으로 영향을 받은 부위 상에 분무될 수 있다.

<154> 농후제, 예컨대 합성 중합체, 지방산, 지방산 염 및 에스테르, 지방 알콜, 개질된 셀룰로오스 또는 개질된 미네랄 물질도 액체 담체와 함께 사용되어, 사용자의 피부에 직접 적용하기 위한, 바를 수 있는 페이스트, 겔, 연고, 비누 등을 형성할 수 있다.

<155> 화학식 I의 화합물을 피부에 전달하기 위해 사용될 수 있는 유용한 피부병학적 조성물의 예는 종래 기술에 공지되어 있고; 예를 들어, Jacquet 등 (U.S. 특허 제 4,608,392호), Geria (U.S. 특허 제 4,992,478호), Smith 등 (U.S. 특허 제 4,559,157호) 및 Wortzman (U.S. 특허 제 4,820,508호)을 참고하라.

<156> 화학식 I의 화합물의 유용한 투여량은 동물 모델 중 이의 시험관내 활성, 및 생체내 활성을 비교함으로써 결정될 수 있다. 마우스, 및 기타 모델 중 유효 투여량의 인간에 대한 추정 방법은 종래 기술에 공지되어 있고; 예를 들어, U.S. 특허 제 4,938,949호를 참고하라.

<157> 일반적으로, 액체 조성물, 예컨대 로션 중 화학식 I의 화합물(들)의 농도는 약 0.1 내지 약 25 중량%, 바람직하게는 약 0.5 ~ 10 중량%일 것이다. 반-고체 또는 고체 조성물, 예컨대 겔 또는 분말 중 농도는, 조성물의 총 중량을 기준으로, 약 0.1 ~ 5 중량%, 바람직하게는 약 0.5 ~ 2.5 중량%일 것이다.

<158> 치료에 사용하기 위해 요구되는 화합물, 또는 이의 활성 염 또는 유도체의 양은 선택된 특정 염 뿐만 아니라 투여 경로, 치료될 상태의 특성 및 환자의 나이 및 상태에 따라 다를 것이며, 궁극적으로 담당 내과의 또는 임상의의 재량에 따를 것이다. 일반적으로, 그러나, 투여량은 매일 체중 kg당 약 0.1 내지 약 10 mg의 범위일 것이다.

<159> 화합물은 편리하게는, 예를 들어, 단위 제형당 5 내지 1000 mg, 편리하게는 10 내지 750 mg, 가장 편리하게는 50 내지 500 mg의 활성 성분을 함유하는 단위 제형으로 투여된다.

<160> 이상적으로, 활성 성분은 약 1.0 내지 약 1000 나노 M, 바람직하게는, 약 10 내지 500 나노 M, 가장 바람직하게는, 약 25 내지 약 200 나노 M의 활성 화합물의 피크 혈장 농도를 달성하도록 투여되어야 한다. 이는, 예를 들어, 임의로 염수 중, 활성 성분의 0.05 내지 5%의 용액의 정맥내 주사에 의해 달성될 수 있거나, 또는 약 1 ~ 100 mg의 활성 성분을 함유하는 볼루스로서 경구 투여될 수 있다. 바람직한 혈액 수준은 약 0.01 ~ 5.0 mg/kg/hr을 제공하는 연속 주입에 의해 또는 약 0.4 ~ 15 mg/kg의 활성 성분(들)을 함유하는 간헐적 주입에 의해 유지될 수 있다.

<161> 바람직한 투여량은 단회 투여량으로 또는, 예를 들어, 매일 2, 3, 4 회 이상의 하위 투여량 (sub dose)으로서, 적절한 간격으로 투여되는 분할 투여량으로서 편리하게 제공될 수 있다. 하위 투여량 자체는, 예를 들어, 다수의 분리된 성긴 간격의 투여; 예컨대 취분기로부터의 복수 회의 흡입으로 또는 여러 방울을 눈에 적용함에 의해 더 분할될 수 있다.

<162> 개시된 방법은 화학식 I의 억제제 화합물, 및 억제제 화합물 또는 억제제 화합물을 포함하는 조성물을 세포 또는 대상체에게 투여하는 것을 기술하는, 사용설명서를 포함하는 키트를 포함한다. 이는 당업자에게 공지된 키트의 기타 구현예, 예컨대 화합물 또는 조성물을 세포 또는 대상체에게 투여하기 이전에 억제제 화합물 또는 조성물을 용해 또는 현탁시키기 위한 (바람직하게는 무균) 용매를 포함하는 키트를 포함하는 것으로 생각되어야

한다. 바람직하게는, 대상체는 인간이다.

<163> 상기 기술되거나 또는 하기 실시예에 기술되는 바와 같은, 개시된 화합물 및 방법에 따르면, 당업자에게 공지된 통상의 화학적, 세포적, 조직화학적, 생화학적, 분자 생물학, 미생물학, 및 생체내 기술이 이용될 수 있다. 상기 기술은 문헌에 완전히 설명되어 있다.

<164> 추가의 설명 없이, 당업자는, 전술한 설명 및 하기 예시적 실시예를 이용하여, 개시된 화합물을 제조하고 이용할 수 있는 것으로 생각된다.

<165> 화학식 I의 화합물의 제조 방법 또는 화학식 I의 화합물의 제조에 유용한 중간체의 제조 방법이 추가의 구현예로서 제공된다. 화학식 I의 화합물의 제조에 유용한 중간체가 또한 추가의 구현예로서 제공된다. 상기 방법은 추가의 추현예로서 제공되고 반응식에 예시되며, 여기서 일반적 라디칼의 의미는 달리 한정하지 않는 한 상기 기재한 바와 같다.

<166> 본 발명은 하기 실시예 및 구현예를 참고로 하여 이제 기술된다. 추가의 설명 없이, 당업자는, 전술한 설명 및 하기 예시적 실시예를 이용하여, 개시된 화합물을 제조하고 이용할 수 있는 것으로 생각된다. 하기 조작예는 따라서, 오로지 예시의 목적으로 제공되고 바람직한 구현예를 구체적으로 지적하며, 나머지의 개시내용을 어떠한 방식으로도 제한하는 것으로 해석되지 않을 것이다. 따라서, 실시예는 명세서의 교시의 결과로서 명백해지는 임의의 변형 및 모든 변형을 포함하는 것으로 생각되어야 한다.

<167> 표 1에서 상기 제공된 개시된 화합물은 반응식 1 (도 1) 또는 반응식 2 (도 2)에 예시된 경로에 의해 합성될 수 있다. 반응식 1에서, 합성 중 핵심 단계는 4-시아노페닐 보론산, **1**과 시클로펜타논, **2**와의 초기 커플링, 및 이어서 화합물 **C**에 도시된, 화합물 **A**의 니트릴의 전환을 포함한다. 화합물 **C**는 화합물 **VIII**로 전환될 수 있다.

<168> 유사한 방식으로, **XI**에 대한 시클로펜타논 중간체가 제조될 수 있다. 상기 순서에서의 추가의 변형은 **XII** 및 **XIII**에 대한 중간체에 대한 전구체를 제조할 수 있다. 하기 실시예 2에 기재된 합성 반응식에 대한 변형으로부터 유도된 페놀을 이용하여, **IX** 및 **X**에 대한 적절한 중간체 시클로펜타논 화합물이 합성될 수 있다.

<169> 반응식 2에서, 핵심 단계는 4-tert부틸디메틸실릴옥시페닐 보론산을 이용하여 페놀계 시클로펜타논을 제조하는 것을 포함한다. 소정의 시클로펜타논 중간체의 생성 이후, 카르보닐 기능은 하기 기술되는 1-아미노-1-히드록시메틸 단위에 부연된다.

## *실 시 예*

<170> 실시예 1: 3-(4'-시아노페닐)시클로펜타논 (화합물 A).

<171> 팔라듐 (II) 아세테이트 (0.23 g, 0.1 당량) 및 안티몬 (III) 클로라이드 (0.23 g, 0.1 당량)를 질소 하에 2-시클로펜텐-1-온, **2**, (0.82 g, 10 mmol), 나트륨 아세테이트 (1.6 g, 20 mmol) 및 4-시아노페닐 보론산, **1**, (1.46 g, 10 mmol)을 함유하는 80 ㎖의 아세트산 용액에 첨가한다. 반응물을 25℃에서 24 시간 동안 교반하고, 검은 침전물을 여과 제거하고 여과액을 250 ㎖의 염수로 희석하며, 50 ㎖의 염화메틸렌으로 2 회 추출한다. 유기층을 포화 중탄산염 용액과 함께 30 분 동안 교반하고, 염수로 세정하며 황산마그네슘 상에서 건조시킨다. 용매를 제거하고 크로마토그래피 분석하여 화합물 A를 제공한다.

<172> 실시예 2: 3-(4'-히드록실페닐)시클로펜타논.

<173> 팔라듐 (II) 아세테이트 (0.23 g, 0.1 당량) 및 안티몬 (III) 클로라이드 (0.23 g, 0.1 당량)를 질소 하에 2-시클로펜텐-1-온, **2**, (0.82 g, 10 mmol), 나트륨 아세테이트 (1.6 g, 20 mmol) 및 4-tert부틸디메틸실릴옥시페닐 보론산, **4**, (2.54 g, 10 mmol)을 함유하는 80 ㎖의 아세트산 용액에 첨가한다. 반응물을 25℃에서 24 시간 동안 교반하고, 검은 침전물을 여과 제거하고 여과액을 250 ㎖의 염수로 희석한 후, 50 ㎖의 염화메틸렌으로 2 회 추출한다. 유기층을 포화 중탄산염 용액과 함께 30 분 동안 교반하고, 염수로 세정하며 황산마그네슘 상에서 건조시킨다. 용매를 제거하고 크로마토그래피 분석하여 3-(4'-히드록시페닐)시클로펜타논을 제공한다.

<174> 실시예 3: 3-(4'-알독시미노페닐)시클로펜타논 (화합물 B).

<175> 화합물 A (1.0 mmol)를 95%의 에탄올 (1.5 ㎖)에 용해한다. 트리에틸아민 (2.3 mmol) 및 히드록실아민 히드로클로라이드 (2.2 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 약 75℃까지 3 시간 동안 가열한다. 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링할 수 있다. 일반적으로, 3 시간 이후, 어떠한 출발 니트릴도 남아있지 않으며 용액을 물, 또는 유기 용매로부터 슬러리로 농축한다. 고체를 여과하고 저온수로 세정하며, 진공 건조시켜 미정제 생성물을

제공하며, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용할 수 있다.

<176> 실시예 4: 3-{4-[5-(4-이소부틸-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-페닐}-시클로펜타논 (화합물 C).

<177> 건조 염화메틸렌 (4 ㎖) 중 4-이소부틸벤조산, **3**, (0.150 mmol)의 용액에, (벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyBOP) (0.150 mmol) 및 디이소프로필 에틸아민 (0.150 mmol), 이어서 알독시미노페닐 유도체 (화합물 B) (0.150 mmol)를 첨가한다. 반응물을 실온에서 약 12 ~ 16 시간 동안 교반한다. 혼합물을 디에틸 에테르 (15 ㎖)로 희석하고, 포화 수성 염화암모늄 (2 x 5 ㎖), 염수 (5 ㎖)로 세정하며, 진공에서 농축한다. 표제 화합물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제한다.

<178> 실시예 5: 3-(4'-치환된 페닐)시클로펜타논 중간체의 화합물 **VIII-XIII**로의 전환.

<179> 반응식 1에 개관된 순서를 통해 합성된 시클로펜타논 중간체를 국제 특허 출원 WO 2006/088944 A1, 페이지 37-39에 기술된 3 단계 절차를 통해 1-아미노-1-히드록시메틸-3-(4'-치환된 페닐)시클로펜탄 (화합물 **VIII-XIII**)으로 전환할 수 있다. 상기 절차는 도 3에서 화합물 **VIII**의 합성에 대하여 예시된다. **IX-XIII**에 대한 시클로펜타논 전구체가 유사한 방법을 통해 전환될 수 있다.

<180> 단계 1: 1-아미노-3-(4'-치환된 페닐)시클로펜탄카르보니트릴 (반응식 3; 화합물 D).

<181> 시클로펜타논 중간체 (11.8 mmol), 시안화나트륨 (.15 g, 23.5 mmol) 및 염화암모늄 (1.25 g, 23.5 mmol)을 20 ㎖의 수산화암모늄 수용액에 첨가한다. 혼합물을 밤새 격렬하게 교반한다. 완결 이후, 반응 혼합물을 10 ㎖의 염화메틸렌으로 그 후 2 회 추출한다. 유기 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조하고 농축하여 아미노 니트릴, **D**를 제공한다. 미정제 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용한다 (예를 들어, 문헌 [*J. Med. Chem*, **1986**, 29, 1988-1995]을 참고하라).

<182> 유사한 방식으로 **XI**에 대한 시클로펜타논 중간체를 제조할 수 있다. 이 순서에서의 변화는 **XII** 및 **XIII**에 대한 중간체에 대한 전구체를 제조할 수 있다. 상기 기재한 합성 반응식에 대한 변형으로부터 유도된 페놀을 이용하여, **IX** 및 **X**에 대한 적절한 중간체 시클로펜타논 화합물을 합성할 수 있다.

<183> 단계 2: 1-아미노-3-(4'-치환된 페닐)시클로펜탄카르복실산 (반응식 3; 화합물 E).

<184> 단계 1로부터의 미정제 생성물 (~ 11.2 mmol) 및 50 ㎖의 진한 염산을 약 70℃까지 가열하고 아르곤 또는 질소 대기 하에 밤새 교반한다. 생성되는 수용액을 증발 건조시킨다. 물 10 ㎖를 첨가하고 용액을 다시 건조시킨다. 상기 과정을 2 회 반복한다. 미정제 생성물을 저온수 및 아세톤으로 세정하여 화합물 E를 제공한다.

<185> 단계 3: [1-아미노-3-(4'-페닐)시클로펜타닐]메탄올 (반응식 3: 화합물 F).

<186> 단계 2로부터의 생성물 (0.20 mmol) 및 나트륨 보로히드라이드 (27 mg, 0.6 mmol)를 3 ㎖의 테트라히드로퓨란에 용해한다. 용액이 약 0℃까지 냉각된 이후, 1 ㎖의 THF에 용해된 51 mg (0.2 mmol)의 요오드를 적가한다. 용기에 응축기를 장착하고 반응 혼합물을 아르곤 하에 5 시간 동안 가열 환류한다. 과량의 나트륨 보로히드라이드를 메탄올로 켄칭한다. 진공 중 증발에 의한 용매의 제거 이후, 2 ㎖의 물 및 5 ㎖의 염화메틸렌을 첨가하고 혼합물을 약 1 시간 동안 교반한다. 유기상을 수집하고 수상을 염화메틸렌으로 2 회 추출한다. 배합된 유기 추출물을 건조하고 농축하여 미정제 생성물을 제공한다. 칼럼 크로마토그래피에 의한 추가의 정제는 정제된 화합물을 제공한다.

<187> 단계 4: 포스페이트로의 전환 (반응식 3; 화합물 G).

<188> 알콜, **VIII-XIII**을 하기 절차에 의해 해당 포스페이트로 전환할 수 있다. 1 ㎖의 85%의 수성 인산을 0.5 g의 오산화인에 서서히 첨가하고, 질소 하에 100℃에서 1 시간 동안 가열한다. 또다른 0.5 g의 오산화인 및 30 mg의 알콜 **VIII** (또는 **IX-XIII**)을 혼합물에 첨가하고 반응물을 추가의 5 시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 10 ㎖의 빙수를 반응 혼합물에 첨가한다. 생성물을 침전물로서 수집한다. 생성물을 수집하고 물로 세정한 후, 진공 하에 건조시킨다.

<189> 하기 어세이는 개시된 화합물의 활성을 확인하고 정량하는, 종래 기술에 공지된 표준 문헌에 기록된 어세이이다.

<190> 실시예 6: 스핑고신 키나아제 어세이.

<191> 재조합 스핑고신 키나아제 유형 2 (SPHK2)를, 적절한 플라스미드 DNA를 HEK293T 또는 CHO K1 세포에 트랜스펙션

함으로써 마우스 또는 인간 재조합 효소의 발현을 강제함으로써 제조한다. 약 60 시간 이후, 세포를 수집하고, 파열하며 비-마이크로솜 (예를 들어, 가용성) 분획을 보유한다. 재조합 효소를 함유하는 파열된 세포 상청액을 시험 화합물 (FTY720, AA151, VIII 및 XVIII) (5 ~ 50 마이크로몰) 및 γ-32P-ATP와 혼합하고 37℃에서 0.5 ~ 2.0 시간 동안 항온배양한다. 반응 혼합물 중 지질을 유기 용매로 추출하고 정상상 박층 크로마토그래피에 의해 나타낸다. 방사성 표지된 띠를 자가 방사선 촬영술에 의해 검출하고, 플레이트로부터 벗겨내며 섬광 계수에 의해 정량한다. 시험 화합물을 약 50 μM의 농도에서 사용하고, 항온배양 시간은 약 20 분이다.

<192> 실시예 7: GTPγS-35 결합 어세이.

<193> 본 어세이는 단리 상태의 G 단백질 결합 수용체 (GPCR)의 효능제 활성화를 예시한다. 어세이는, 각 단백질을 코딩하는 4 개의 플라스미드 DNA로 세포를 트랜스펙션함으로써 HEK293T 세포 중 재조합 GPCR (예를 들어, S1P1-5 수용체) 및 이종삼합체 G 단백질의 3 개의 서브유닛 (전형적으로, α-i2, β-1, 및 γ-2) 각각의 동시 발현을 강제한다. 트랜스펙션한 지 약 60 시간 이후에 세포를 수집하고, 파열하며, 핵을 폐기하고, 미정제 마이크로솜을 잔여물로부터 제조한다. 마이크로솜 상의 수용체-G 단백질 복합체의 효능제 (예를 들어, S1P) 자극은 용량 의존적 방식으로 α-서브유닛 상의 GTP의 GDP로의 교환을 야기한다. GDP로 가수분해되지 않는 방사성 핵종 (황-35) 표지된 포스포티오네이트인, GTP 유사체 (GTPγS-35)를 이용하여 GTP 결합된 α-서브유닛을 검출한다. 부착성 G 단백질을 갖는 마이크로솜을 여과에 의해 수집하고 결합된 GTPγS-35를 액체 섬광 계수기로 정량한다. 어세이는 상대적 효력 ($EC_{50}$ 값) 및 최대 효과 (효능, $E_{max}$)를 산출한다. 길항제 활성을, 고정량의 길항제의 존재 하에 효능제 용량-반응 곡선에서 우측을 향한 이동으로서 검출한다. 길항제가 경쟁적으로 거동하는 경우, 수용체/길항제 쌍의 친화도 ($K_i$)를 측정할 수 있다. 어세이는 문헌 [Davis, M.D., J.J. Clemens, T.L. Macdonald 및 K.R Lynch (2005) "S1P Analogs as Receptor Antagonists" Journal of Biological Chemistry, vol. 280, pp. 9833-9841]에 기술되어 있다.

<194> 실시예 8: 림프구 감소증 어세이.

<195> 화합물 (예를 들어, 1차 알콜 시험 화합물)을 2%의 히드록시프로필 베타-시클로덱스트린에 용해하고, 마우스의 군에게 체중 kg당 .01, 1.0 및 10 mg의 투여량으로 경구 위관 투여한다. 예를 들어, 24 시간, 48 시간, 또는 96 시간의 간격으로, 마우스를 가볍게 마취시키고 약 0.1 ㎖의 혈액을 안와 공동 (orbital sinus)으로부터 채취한다. 헤마베트 (Hemavet) 혈액 분석기를 이용하여 림프구의 수 (혈액 마이크로리터당 1000 단위로; 정상은 4 ~ 11임)를 측정한다.

<196> 실시예 9. 심박수 어세이.

<197> 마우스에게 시험 화합물 (정맥내, 3 mg/kg) 또는 비히클 (2%의 히드록시프로필 베타-시클로덱스트린)을 투여하고, 투여한 지 1 시간 이후에 심박수를 측정한다. ECGenie™ 시스템을 이용하여 속박되지 않은, 의식이 있는 동물에서 심박수를 기록한다.

<198> 본 발명은 상기 기술한 어세이 및 방법에 오로지 국한되는 것으로 해석되지 않아야 하며, 기타 방법 및 어세이도 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 이용은 되지만 상기 기술되지 않은 기타 방법도 잘 공지되어 있고 화학, 생화학, 분자 생물학, 및 임상 의학의 당업자의 능력에 속한다. 당업자는 기타 어세이 및 방법이 상기 기술한 절차의 수행에 이용가능함을 알 것이다.

<199> 상기 이용된 약어는 임상, 화학, 및 생물학 분야에 속하는 이의 통상의 의미를 갖는다. 임의의 불일치의 경우, 그의 임의의 정의를 포함하는, 본 개시내용이 우선할 것이다.

<200> 본 명세서에 인용된 각각의 개시내용 및 모든 특허, 특허 출원 및 공보는 본원에서 그 전문을 참고로 하여 본 개시내용에 명시적으로 인용한다. 본 개시내용의 예시적 구현예가 기술되며 본 개시내용의 범위 이내에 있는 가능한 변형이 언급되었다. 개시내용 중 상기 및 기타 변형 및 수정은 개시내용의 범위로부터 벗어나지 않고 당업자에게 명백할 것이며, 본 명세서 및 하기 보여지는 특허청구범위는 기재된 예시적 구현예에 국한되지 않음이 이해되어야 한다.

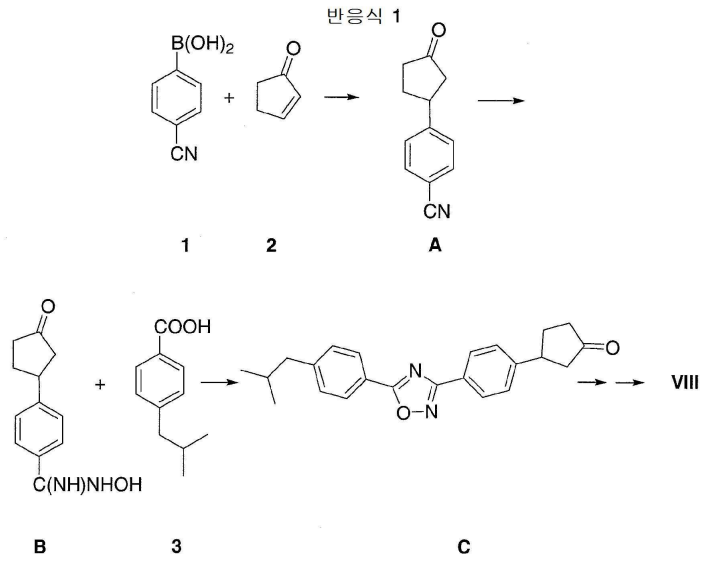
## *도면의 간단한 설명*

<49> 도 1 ~ 3은 개시된 화합물의 합성을 예시한다.

## 도면

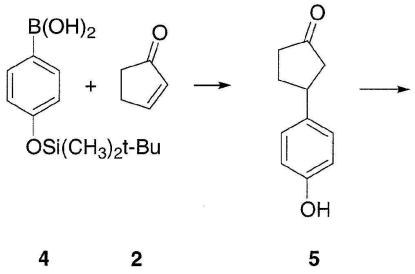
### 도면1

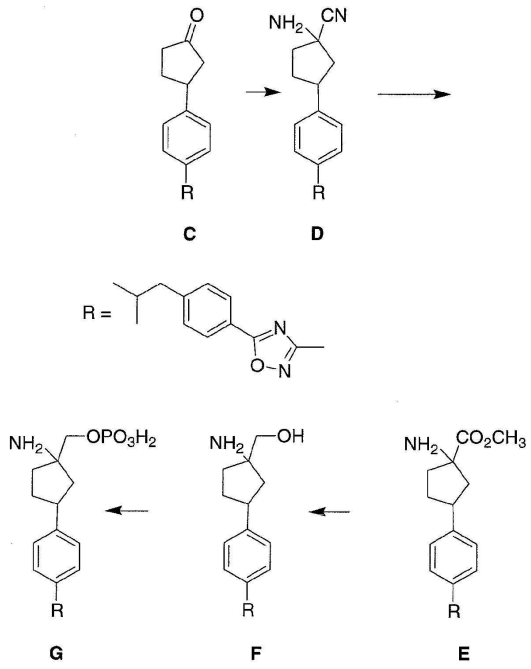
반응식 1




### 도면2

반응식 2



도면3

반응식 3