



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0126631
 (43) 공개일자 2011년11월23일

(51) Int. Cl.
A61K 31/165 (2006.01) *C07C 233/18* (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) *A61P 37/06* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2011-7019540
 (22) 출원일자(국제출원일자) 2010년02월23일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2011년08월23일
 (86) 국제출원번호 PCT/EP2010/052231
 (87) 국제공개번호 WO 2010/097371
 국제공개일자 2010년09월02일
 (30) 우선권주장
 09153550.0 2009년02월24일
 유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
노파르티스 아게
 스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라체 35
 (72) 발명자
브링크만, 폴커
 스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 체/오 노파르티스 파마 아게
요르단, 구이도
 스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 체/오 노파르티스 파마 아게
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
양영준, 위혜숙

전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 세라마이드-유사체 대사물

(57) 요약

본 발명은 FTY720 (2-아미노-2-[2-(4-옥틸페닐)에틸]프로판-1,3-디올; 핑골리모드)의 특정 세라마이드-유사체에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 이들 화합물을 포함하는 제약 조성물, 및 그의 제조 방법 및 자가면역 병태, 예컨대 다발성 경화증 치료에서의 그의 용도에 관한 것이다.

(72) 발명자

줄링거, 마르쿠스

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 체/오 노파르티
스 파마 아게

자이어, 클라우디아

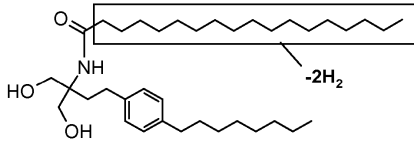
스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 체/오 노파르티
스 파마 아게

특허청구의 범위

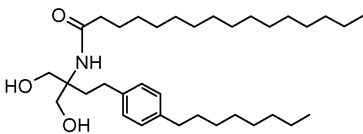
청구항 1

하기 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 또는 이들의 조합물을 제약상 허용되는 보조제, 희석제 또는 담체와의 혼합물로 포함하는 제약 조성물.

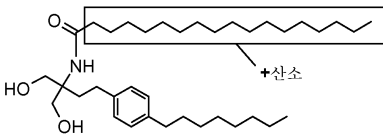
<화학식 I>



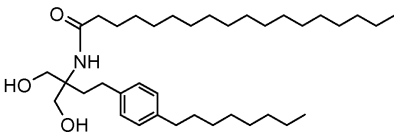
<화학식 II>



<화학식 III>



<화학식 IV>



화합물 I에서, 알킬 사슬을 둘러싼 $-2H_2$ 로 표시된 상자는 알킬 사슬의 길이에 따라 위치한 두 개의 탄소-탄소 이중 결합이 있다는 것을 의미하며, 화합물 III에서, 알킬 사슬을 둘러싼 + 산소로 표시된 상자는 알킬 사슬의 길이에 따라 위치한 히드록실 기가 있다는 것을 의미한다.

청구항 2

제1항에 있어서, 조성물이 화합물 I를 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 조성물이 화합물 II를 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 조성물이 화합물 III를 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 5

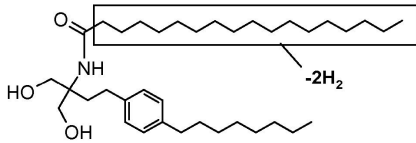
제1항에 있어서, 조성물이 화합물 IV를 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 6

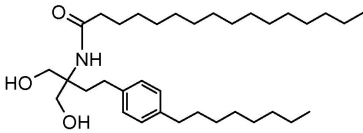
약제로서 사용하기 위한 하기 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물, 예컨대 화학식 I, II, III 또는 IV의 단리

된 화합물.

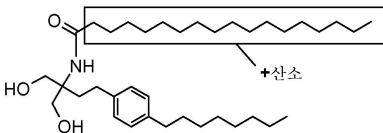
<화학식 I>



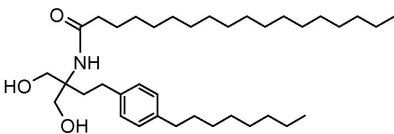
<화학식 II>



<화학식 III>



<화학식 IV>



화합물 I에서, 알킬 사슬을 둘러싼 $-2H_2$ 로 표시된 상자는 알킬 사슬의 길이를 따라 위치한 두 개의 탄소-탄소 이중 결합이 있다는 것을 의미하고, 화합물 III에서, 알킬 사슬을 둘러싼 + 산소로 표시된 상자는 알킬 사슬의 길이를 따라 위치한 히드록실기가 있다는 것을 의미한다.

청구항 7

제6항에 있어서, 기관 또는 조직 이식 거부, 치료 또는 예방, 또는 자가면역 질환 또는 염증성 병태, 예컨대 다발성 경화증의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물.

청구항 8

치료 유효량의 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 제약 조성물 또는 제6항에 따른 화학식 I, II, III 또는 IV의 하나 이상의 화합물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 기관 또는 조직 이식 거부, 자가면역 질환 또는 염증성 병태, 예컨대 다발성 경화증의 치료 또는 예방 방법.

청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 제약 조성물 또는 제6항에 따른 화학식 I, II, III 또는 IV의 하나 이상의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 기관 또는 조직 이식 거부, 자가면역 질환 또는 염증성 병태, 예컨대 다발성 경화증의 치료를 필요로 하는 환자에게 FTY720을 투여하는 방법.

청구항 10

치료 유효량의 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 제약 조성물 또는 제6항에 따른 화학식 I, II, III 또는 IV의 하나 이상의 화합물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 기관 또는 조직 이식 거부, 자가면역 질환 또는 염증성 병태, 예컨대 다발성 경화증의 치료를 위해 FTY720을 투여하는 방법.

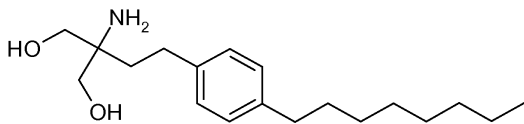
명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 FTY720 (2-아미노-2-[2-(4-옥틸페닐)에틸]프로판-1,3-디올; 핑골리모드)의 특정 세라마이드-유사체에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 이들 화합물을 포함하는 제약 조성물, 및 그의 제조 방법 및 자가면역 병태, 예컨대 다발성 경화증 치료에서의 그의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 관련된 개시내용이 본원에 참조로 포함되는, 유럽 특허 공보 제627,406 (A1)호는 일련의 2-아미노-2-[2-(4-C₂₀-알킬-페닐)에틸]프로판-1,3-디올 화합물을 개시한다. 관찰된 활성을 근거로, 상기 화합물은 면역억제제로서 유용하다는 것이 밝혀졌다. 따라서, 상기 화합물은 다발성 경화증을 비롯한 다양한 자가면역 병태의 치료 또는 예방에 유용할 수 있다. 이 종류의 특정한 화합물은 FTY720 (2-아미노-2-[2-(4-옥틸페닐)에틸]프로판-1,3-디올; 핑골리모드)이며, 이것은 유리 염기의 형태 또는 염산 염으로서 수득할 수 있다. FTY720의 구조를 하기에 나타내었다.



[0003]

[0004] FTY720은 생체내에서 세가지 경로로 대사작용을 하는 것으로 알려져 있다. 관련된 세가지 경로는 (i) FTY720-인산염 (FTY720-P)으로의 가역적 인산화, (ii) 옥틸 사슬의 말단 메틸 기에서의 산화에 의해 옥탄산 유도체를 생성한 후, β-산화를 통한 두 개의 탄소 단위의 연속적인 손실에 의한 헥산산, 부티르산 및 아세트산 유도체의 제공, 및 (iii) 비극성 세라마이드 유도체의 형성 (문헌 [Zollinger et al. Abstracts from the 10th European Regional ISSX Meeting, Drug Metabolism Reviews, 2008, 40:S1, page 125])이다.

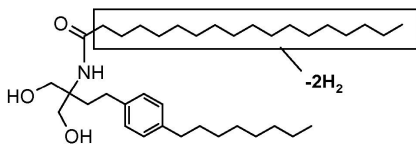
발명의 내용

[0005] FTY720의 특정 세라마이드 유도체가 본 발명에서 확인 및 특정화되었다. 이러한 세라마이드 유도체들은 자가면역 질환, 예컨대 다발성 경화증의 치료를 위한 잠재적인 신규 작용제이다.

[0006] <발명의 개시내용>

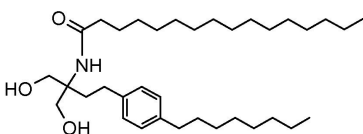
[0007] 따라서, 본 발명은 하기 화학식 I 내지 IV의 화합물에 관한 것이며, 이것은 동물 및 인간에서 일어나는 FTY720의 신진대사에 의해 형성된 FTY720의 세라마이드 유사체이다.

[0008] <화학식 I>



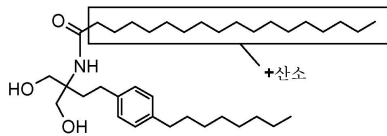
[0009]

[0010] <화학식 II>



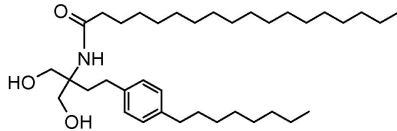
[0011]

[0012] <화학식 III>



[0013]

[0014] <화학식 IV>



[0015]

[0016] 상기 화합물 I에서, 지방산 성분의 알킬 사슬을 둘러싼 상자를 "-2H₂"로 표시하여, 알킬 사슬의 길이를 따라 두 개의 이중 결합이 위치하는 것을 나타내는데, 즉, 그것은 FTY720 및 옥타데카디엔산 (예컨대, 리놀레산)의 아실화 생성물이다.

[0017] 상기 화합물 III에서, 지방산 성분의 알킬 사슬을 둘러싼 상자를 "+ 산소"로 표시하여, 알킬 사슬의 길이를 따라 어딘가에 히드록실 기가 있다는 것을 나타내는데, 즉, 그것은 FTY720과 히드록시옥타데칸산의 아실화 생성물이다.

[0018] 화합물 II 및 IV는 각각 FTY720과 팔미트산 및 스테아르산의 아실화 생성물들이다.

[0019] 따라서, 제1 측면에서, 본 발명은 상기 화합물 I 내지 IV 중 어느 하나의 단리된 형태에 관한 것이다.

[0020] "단리된 형태"란, 화합물이 생체내에서 신진대사로 형성되었을 때, 일반적으로 수반되는 어떠한 성분도 존재하지 않는 것을 의미한다. 예를 들면, 그것은 임의의 생물학적 물질, 예컨대 혈청 성분뿐만 아니라 생체내에서 형성된 다른 FTY720의 대사물도 존재하지 않는다. 적합하게는, 상기 화합물은 정제 및 단리된 형태이다. "정제된"이란, 상기 화합물이 편리하게는 75% 초과로 순수하고, 더 편리하게는 90% 초과로 순수하고, 바람직하게는 95% 초과로 순수하고, 가장 바람직하게는 98% 초과로 순수하다.

[0021] **제약 제제**

[0022] 또다른 측면에서, 본 발명은 상기 화합물 I 내지 IV 중 어느 하나를 제약상 허용되는 보조제, 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 I 또는 화합물 II 또는 화합물 III 또는 화합물 IV를 제약상 허용되는 보조제, 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0023] 본 발명에 따른 제약 조성물은 경구로, 정맥내로, 피하로, 구강으로, 직장으로, 피부로, 비강으로, 기관으로, 기관지로, 임의의 다른 비경구 경로로 또는 흡입으로 투여될 수 있다.

[0024] 따라서, 전형적으로, 본 발명의 제약 조성물은 경구 또는 비경구로 (본원에 사용되는 "비경구로"는, 정맥내, 근육내, 복강내, 흉골내, 피하 및 관절내의 주사 및 주입을 비롯한 투여 방식을 지칭함) 수용자에게 투여될 수 있다.

[0025] 상기 화합물 I 내지 IV는 적합한 제약 제제로 제제화 되기 전에 추가로 가공될 수 있으며, 예를 들어, 그것들은 더 작은 입자들로 분쇄 또는 연마될 수 있다.

[0026] 본 발명의 제약 조성물에서 사용된 화합물 I, II, III 또는 IV의 양은 병태 및 치료되는 환자에 따라 달라질 것이지만, 이는 비-독창적으로 결정할 수 있다.

[0027] 비경구 주사용의 본 발명의 제약 조성물은 적합하게는 제약상 허용되는 멸균 수성 또는 비수성 용액제, 분산액제, 현탁액제 또는 에멀전, 및 사용 직전에 멸균 주사가능 용액제 또는 분산액제로의 재구성을 위한 멸균 산제를 포함한다. 적합한 수성 및 비수성 담체, 희석제, 용매 또는 비히클의 예에는 물, 에탄올, 폴리올 (예컨대, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등) 및 이들의 적합한 혼합물, 식물성 오일 (예컨대, 올리브 오일) 및 주사가능한 유기 에스테르 (예컨대, 에틸 올레이트)가 포함된다. 적당한 유동성은, 예를 들어 코팅 물질 (예컨대, 레시틴)을 사용하고, 분산액의 경우에는 요구되는 입자 크기를 유지하고, 계면활성제를 사용함으로써 유지될 수 있다.

- [0028] 또한, 이들 조성물은 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제와 같은 보조제를 함유할 수 있다. 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올 또는 페놀 소르브산을 포함시킴으로써 미생물의 활동 방식을 보장할 수 있다. 또한, 예를 들어 당 또는 염화나트륨과 같은 등장화제를 포함시키는 것이 바람직할 수 있다. 흡수 지연제 (예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴)를 포함시킴으로써 주사가능한 제약 형태의 흡수를 연장할 수 있다.
- [0029] 일부 경우, 약물의 효과를 연장하기 위해서, 피하 또는 근육내 주사 부위로부터 약물의 흡수를 지연시키는 것이 바람직하다. 이는 수난용성인 결정질 또는 무정형 물질의 액체 현탁액을 사용함으로써 달성할 수 있다. 이어서, 약물의 흡수 속도는 그의 용해 속도에 따라 달라지고, 용해 속도는 결정 크기 및 결정질 형태에 따라 달라질 수 있다. 방법으로, 비경구 투여되는 약물 형태의 흡수 지연은 약물을 오일 비히클에 용해 또는 현탁시킴으로써 달성된다.
- [0030] 주사가능한 데포 형태는 생체분해성 중합체, 예를 들어 폴리락티드-폴리글리콜리드 내에 약물의 마이크로캡슐 매트릭스를 형성함으로써 적합하게 제조된다. 약물 대 중합체의 비율 및 사용되는 특정 중합체의 성질에 따라, 약물 방출 속도가 제어될 수 있다. 다른 생체분해성 중합체의 예로는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)이 있다. 주사가능한 데포 제제는 또한 신체 조직에 적합성인 리포솜 또는 마이크로에멀전 내에 약물을 포획시킴으로써 제조될 수 있다. 주사가능한 제제는, 예를 들어 박테리아-보유 필터를 통해 여과시키거나, 또는 사용 직전에 멸균수 또는 다른 주사가능한 멸균 매질에 용해 또는 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태로 멸균제를 혼합함으로써 멸균될 수 있다.
- [0031] 경구 투여용 고체 투여 형태로는 캡슐, 정제, 환제, 산제 및 입제가 포함된다. 이러한 고체 투여 형태에서, 화합물은 전형적으로 제약상 허용되는 1종 이상의 불활성 부형제 또는 담체 (예컨대, 시트르산나트륨 또는 제2인산칼슘), 및/또는 1종 이상의 a) 충전제 또는 증량제 (예컨대, 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및 규산); b) 결합제 (예컨대, 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로스 및 아카시아); c) 휴펙틴트 (예컨대, 글리세롤); d) 붕해제 (예컨대, 한천-한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이이트 및 탄산나트륨); e) 용해지연제 (예컨대, 파라핀); f) 흡수촉진제 (예컨대, 4급 암모늄 화합물); g) 습윤제 (예컨대, 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트); h) 흡수제 (예컨대, 카올린 및 벤토나이트 점토); 및 i) 윤활제 (예컨대, 탈크, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 라우릴황산나트륨 및 이들의 혼합물)와 혼합된다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우, 투여 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한, 예를 들어 락토스 또는 유당 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜과 같은 부형제를 사용하는 연질 및 경질-충전 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수 있다.
- [0032] 적합하게는, 경구 제제는 용해 보조제를 함유한다. 용해 보조제는 제약상 허용되는 한 그 종류에 제한이 없다. 그 예로는 비이온성 계면활성제, 예컨대 수크로스 지방산 에스테르, 글리세롤 지방산 에스테르, 소르비탄 지방산 에스테르 (예를 들어, 소르비탄 트리올레에이트), 폴리에틸렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 수소화 피마자유, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 메톡시폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 폴리옥시에틸렌 알킬페닐 에테르, 폴리에틸렌 글리콜 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 알킬아민, 폴리옥시에틸렌 알킬 티오에테르, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 공중합체, 폴리옥시에틸렌 글리세롤 지방산 에스테르, 펜타에리트리톨 지방산 에스테르, 프로필렌 글리콜 모노지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 프로필렌 글리콜 모노지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 지방산 에스테르, 지방산 알킬올아미드 및 알킬아민 옥시드; 담즙산 및 그의 염 (예를 들어, 케노데옥시콜산, 콜산, 데옥시콜산, 데히드로콜산 및 이들의 염, 및 이들의 글리신 또는 타우린 접합체); 이온성 계면활성제, 예컨대 라우릴황산나트륨, 지방산 비누, 알킬술포네이트, 알킬포스페이트, 에테르 포스페이트, 염기성 아미노산의 지방산 염, 트리에탄올아민 비누 및 알킬 4급 암모늄 염; 및 양쪽성 계면활성제, 예컨대 베타인 및 아미노카르복실산 염이 있다.
- [0033] 정제, 당제, 캡슐, 환제 및 입제의 고체 투여 형태는 제약 제제화 기술에서 잘 알려져 있는 코팅 및 셸 (예컨대, 장용 코팅 및 기타 코팅)을 이용하여 제조될 수 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 함유할 수 있으며, 또한 장관의 특정 부분에서 및/또는 지연 방식으로 활성 성분(들)만을 또는 활성 성분을 우선적으로 방출하도록 하는 조성물일 수 있다. 임베딩 (embedding) 조성물의 예로는 중합체성 물질 및 왁스가 있다.
- [0034] 또한, 적절한 경우에, 화합물 I, II, III 또는 IV는 상기 언급한 부형제 중 1종 이상을 갖는 마이크로-캡슐화 형태일 수 있다.
- [0035] 또한, 화합물 I, II, III 또는 IV는 미분된 형태로 존재할 수 있으며, 예를 들어 마이크로화될 수 있다.

[0036] 경구 투여를 위한 액체 투여 형태로는 제약상 허용되는 에멀전, 용액제, 현탁액제, 시럽 및 엘릭시르가 있다. 화합물 이외에, 액체 투여 형태는 당업계에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제 (예컨대, 물 또는 기타 용매), 가용화제 및 유화제 (예컨대, 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸 포름아미드, 오일 (특히, 면실 오일, 땅콩 오일, 옥수수 오일, 배아 오일, 올리브 오일, 피마자 오일 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라히드로푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물)을 함유할 수 있다. 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 또한 보조제, 예컨대 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 감미제, 향미제 및 방향제를 포함할 수 있다. 현탁액제는, 활성 화합물 이외에, 현탁화제, 예컨대 에톡실화 이소스테아릴 알콜, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세결정질 셀룰로스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 한천-한천 및 트래거 캔스, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0037] 직장 투여를 위한 조성물은 바람직하게는 화합물을 적합한 무-자극성 부형제 또는 담체 예컨대, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌제 왁스 (실온에서는 고체이지만 체온에서 액체이므로, 직장강 또는 질강에서 용해되어 활성 화합물을 방출함)와 혼합함으로써 제조될 수 있는 좌제이다.

[0038] 화합물 I, II, III 또는 IV는 또한 리포솜 형태로 투여될 수 있다. 당업계에 공지된 바와 같이, 리포솜은 일반적으로 인지질 또는 기타 지질 물질로부터 유래한다. 리포솜은 수성 매질 내에 분산되어 있는 단층 또는 다층 수화 액정에 의해 형성된다. 리포솜을 형성할 수 있는 임의의 비독성의 생리학상 허용가능하고 대사가 가능한 지질이 사용될 수 있다. 리포솜 형태의 본 발명의 조성물은 본 발명의 화합물 이외에 안정화제, 보존제, 부형제 등을 함유할 수 있다. 바람직한 지질은 천연 및 합성 둘 다의 인지질 및 포스파티딜 콜린 (레시틴)이다. 리포솜을 형성하는 방법은 당업계에 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976)]의 33페이지 이후 참조).

[0039] 본 발명의 제약 조성물에서의 화합물 I, II, III 또는 IV의 실제 투여 수준은 특정 환자, 조성물 및 투여 방식에 대하여 원하는 치료 반응을 달성하는데 효과적인 소정 양의 활성 약물을 얻도록 변할 수 있다. 선택되는 투여 수준은 화합물의 활성, 투여 경로, 치료되는 병태의 중증도, 및 치료되는 환자의 병태 및 이전 병력에 따를 것이다. 그러나, 원하는 치료 효과의 달성을 위해 요구되는 것보다 낮은 수준의 화합물의 용량에서 시작하여, 원하는 효과가 달성될 때까지 투여량을 서서히 증가시키는 것은 당업계 지식 내에 있다.

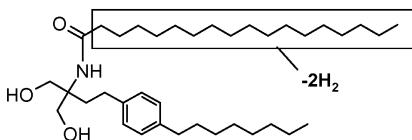
[0040] **제조 방법**

[0041] 이전에 언급한 바와 같이, 상기 화합물 I 내지 IV는 생체내에서 생성된 FTY720의 대사물이다.

[0042] 또한, 상기 화합물은 FTY720을 적합한 지방산으로 아실화함으로써 합성으로 제조될 수 있다. 아실화 반응을 수행하기 위한 임의의 적합한 방법이 사용될 수 있다.

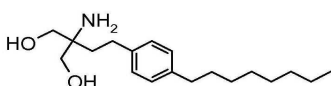
[0043] 특정한 측면에서, 본 발명은 FTY720 또는 그의 염 (예컨대, HCl 염)을 적합한 용매의 존재하에 일반 화학식 A의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는, 화합물 I의 제조 방법을 제공한다.

[0044] <화학식 I>



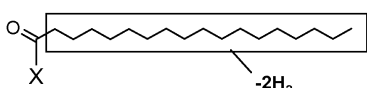
[0045]

[0046] <FTY720>



[0047]

[0048] <화학식 A>

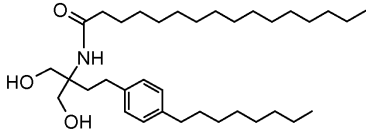


[0049]

[0050] 여기서, X는 적합한 이탈기이다.

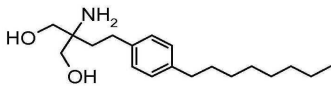
[0051] 추가의 측면에서, 본 발명은 FTY720 또는 그의 염 (예컨대, HCl 염)을 적합한 용매의 존재하에 일반 화학식 B의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는, 화합물 II의 제조 방법을 제공한다.

[0052] <화학식 II>



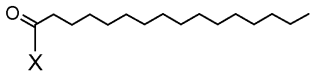
[0053]

[0054] <FTY720>



[0055]

[0056] <화학식 B>

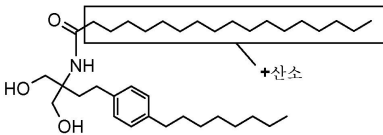


[0057]

[0058] 여기서, X는 적합한 이탈기이다.

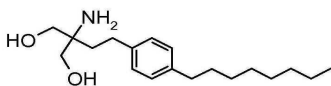
[0059] 추가의 측면에서, 본 발명은 FTY720 또는 그의 염 (예컨대, HCl 염)을 적합한 용매의 존재하에 일반 화학식 C의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는, 화합물 III의 제조 방법을 제공한다.

[0060] <화학식 III>



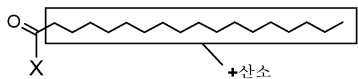
[0061]

[0062] <FTY720>



[0063]

[0064] <화학식 C>

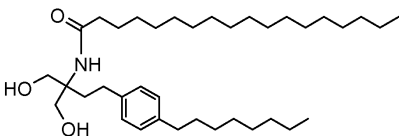


[0065]

[0066] 여기서, X는 적합한 이탈기이다.

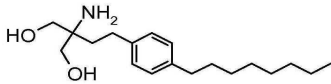
[0067] 추가의 측면에서, 본 발명은 FTY720 또는 그의 염 (예컨대, HCl 염)을 적합한 용매의 존재하에 일반 화학식 D의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는, 화합물 IV의 제조 방법을 제공한다.

[0068] <화학식 IV>



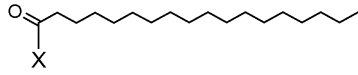
[0069]

[0070] <FTY720>



[0071]

[0072] <화학식 D>



[0073]

[0074] 여기서, X는 적합한 이탈기이다.

[0075] 이탈기 X는 임의의 적합한 이탈기일 수 있다. 적합하게는, X는 할로이오, 가장 적합하게는, X는 클로로이다.

[0076] 적합하게는, 반응은 또한 적합한 염기, 예컨대 트리에틸아민의 존재하에서 수행된다.

[0077] 임의의 적합한 용매 또는 용매 혼합물을 아실화 반응에 사용할 수 있다. 적합한 용매의 예로는 디클로메탄이 있다.

[0078] 당업자들은 아실화 반응의 수행에 적절한 반응 시간 및 조건을 선택할 수 있을 것이다.

[0079] 추가의 실험적 세부사항은 실시예에 제공된다.

[0080] **의약 용도**

[0081] 화합물 I, II, III 또는 IV는

[0082] a) 기관 또는 조직 이식 거부의 치료 및/또는 예방, 예컨대 심장, 폐, 복합 심장-폐, 간, 신장, 췌장, 피부 또는 각막 이식편의 수용자의 치료, 및 예컨대 때때로 골수 이식 후에 일어나는 이식편-대-숙주 질환의 예방; 특히 급성 또는 만성 동종- 및 이종이식편 거부의 치료 또는 인슐린 생성 세포, 예컨대 췌장 도 세포의 이식에서 유용할 수 있고,

[0083] b) 자가면역 질환 또는 염증성 병태, 예컨대 류마티스성 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 하시모토 갑상선염 (hashimoto's thyroiditis), 다발성 경화증, 중증 근무력증, 제I형 또는 제II형 당뇨병 및 그와 관련된 장애, 혈관염, 악성 빈혈, 쇼그렌 증후군 (Sjogren syndrome), 포도막염, 건선, 그레이브스 안병증 (Graves ophthalmopathy), 원형 탈모증 및 기타 탈모증, 알레르기성 질환, 예를 들어 알레르기성 천식, 아토피성 피부염, 알레르기성 비염/결막염, 알레르기성 접촉 피부염, 임의로 기저 이상 반응을 수반하는 염증성 질환, 예를 들어 염증성 장 질환, 크론 질환 (Crohn's disease) 또는 궤양성 대장염, 내인성 천식, 염증성 폐 손상, 염증성 간 손상, 염증성 사구체 손상, 아테롬성 동맥경화증, 골관절염, 자극성 접촉 피부염 및 추가의 습진성 피부염, 지루성 피부염, 면역학적으로 매개되는 장애의 피부 징후, 염증성 안질환, 각결막염, 심근염 또는 간염의 치료 및/또는 예방에 유용할 수 있다.

[0084] 특히, 화합물 I, II, III 또는 IV, 바람직하게는 화합물 I, II 또는 III은 다발성 경화증의 치료에 잠재적으로 유용하다.

[0085] 상기 용도에 필요한 투여량은 물론 투여 방식, 치료할 특정 병태 및 원하는 효과에 따라 달라질 것이다. 일반적으로, 체중 1kg 당 약 0.1 내지 약 100mg의 일일 투여량에서 만족스러운 결과가 얻어지는 것으로 나타났다. 더 큰 포유동물, 예컨대 인간에게서 나타난 일일 투여량은 약 0.5mg 내지 2000mg이며, 이는 예컨대 하루에 투여량을 4회까지 나누어, 또는 지연된 형태로 편리하게 투여된다.

[0086] 화합물 I, II, III 또는 IV, 바람직하게는 화합물 I, II 또는 III은, 임의의 적절한 경로, 예컨대 경구로 (예를 들면, 정제 또는 캡슐의 형태), 국소적으로 또는 비경구로 (예를 들면, 정맥내) 투여될 수 있다. 적어도 하나의 제약상 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 이러한 화합물을 포함하는 제약 조성물은 제약상 허용되는 담체 또는 희석제와 혼합함으로써 통상적인 방식으로 제조될 수 있다. 경구 투여를 위한 단위 투여 형태는, 예컨대 약 0.1mg 내지 500mg의 활성 물질을 함유한다.

[0087] 화합물 I, II, III 또는 IV, 바람직하게는 화합물 I, II 또는 III은, 예컨대 동종이식편의 급성 또는 만성 거부 또는 염증성 또는 자가면역 장애의 치료 또는 예방을 위해, 단독 활성 성분으로서 또는 다른 약물과 함께, 면역

조절 섭생 또는 기타 항염증제로 투여될 수 있다. 예를 들어, 칼시뉴린 억제제, 예를 들어 시클로스포린 A, 시클로스포린 G, FK-506, ABT-281, ASM 981; mTOR 억제제, 예를 들어 라파마이신, 40-O-(2-히드록시)에틸-라파마이신, CCI779, ABT578 또는 AP23573 등; 코르티코스테로이드; 시클로포스파미드; 아자티오프렌; 메토트렉세이트; 또다른 S1P 수용체 효능제, 예를 들어 FTY720 또는 그의 유사체; 레플루노마이드 또는 그의 유사체; 미조리빈; 마이코페놀산; 마이코페놀레이트 모페틸; 15-데옥시시페르구알린 또는 그의 유사체; 면역억제성 모노클로날 항체, 예를 들어 백혈구 수용체, 예를 들어 MHC, CD2, CD3, CD4, CD 11a/CD18, CD7, CD25, CD 27, B7, CD40, CD45, CD58, CD 137, ICOS, CD150 (SLAM), OX40, 4-1BB 또는 그의 리간드 (예를 들어, CD154)에 대한 모노클로날 항체; 또는 다른 면역조절 화합물, 예를 들어 CTLA4 또는 그의 돌연변이체의 세포의 영역의 적어도 일부를 갖는 재조합 결합 분자, 예를 들어 비-CTLA4 단백질 서열에 연결된 CTLA4 또는 그의 돌연변이체의 적어도 세포의 부분을 갖는 재조합 결합 분자, 예를 들어 CTLA4Ig (예를 들어, ATCC 68629로 명명된 것) 또는 그의 돌연변이체, 예를 들어 LEA29Y, 또는 다른 부착 분자 억제제, 예를 들어 mAb 또는 LFA-1 길항제, 셀렉틴 길항제 및 VLA-4 길항제를 비롯한 저분자량 억제제와 함께 사용될 수 있다.

- [0088] 화합물 I 내지 IV 중 하나가 또다른 면역조절 또는 항-염증 작용제와 함께 투여되는 경우, 공동-투여되는 면역조절 또는 항-염증 작용제의 투여량은 물론 사용되는 공동-약물의 유형, 치료되는 병태 등에 따라 달라질 것이다.
- [0089] 본 발명의 또다른 실시양태에서, 화합물 I, II, III 또는 IV, 예컨대 화합물 I, II 또는 III은 생체내에서 FTY720으로 전환될 수 있다. 따라서, 화합물 I, II, III 또는 IV, 예컨대 화합물 I, II 또는 III은, 예를 들어 상기 본원에서 언급한 바와 같은 동종이식편의 급성 또는 만성 거부 또는 염증성 또는 자가면역 장애의 치료 또는 예방을 위해 FTY720을 투여하는데 사용될 수 있다.
- [0090] 따라서, 추가적인 측면에서, 본 발명은 아래 사항을 제공한다.
- [0091] 1. 화합물 I, II, III 또는 IV, 또는 그의 조합물 중 어느 하나, 바람직하게는 화합물 I, II 또는 III, 또는 그의 조합물 중 어느 하나를 치료 유효량으로 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 기관 또는 조직 이식 거부의 치료 또는 예방 방법.
- [0092] 1.1 제약상 허용되는 보조제, 희석제 또는 담체와 함께, 화합물 I, II, III 또는 IV, 또는 그의 조합물 중 어느 하나, 바람직하게는 화합물 I, II 또는 III, 또는 그의 조합물 중 어느 하나를 포함하는 치료 유효량의 제약 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 기관 또는 조직 이식 거부의 치료 또는 예방 방법.
- [0093] 2. 화합물 I, II, III 또는 IV, 또는 그의 조합물 중 어느 하나, 바람직하게는 화합물 I, II 또는 III, 또는 그의 조합물 중 어느 하나를 치료 유효량으로 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 자가면역 질환 또는 염증성 병태의 치료 또는 예방 방법.
- [0094] 2.1 제약상 허용되는 보조제, 희석제 또는 담체와 함께, 화합물 I, II, III 또는 IV, 또는 그의 조합물 중 어느 하나, 바람직하게는 화합물 I, II 또는 III, 또는 그의 조합물 중 어느 하나를 포함하는 치료 유효량의 제약 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 자가면역 질환 또는 염증성 병태의 치료 또는 예방 방법.
- [0095] 3. 화합물 I, II, III 또는 IV, 또는 그의 조합물 중 어느 하나, 바람직하게는 화합물 I, II 또는 III, 또는 그의 조합물 중 어느 하나를 치료 유효량으로 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 다발성 경화증의 치료 방법.
- [0096] 3.1 제약상 허용되는 보조제, 희석제 또는 담체와 함께, 화합물 I, II, III 또는 IV, 또는 그의 조합물 중 어느 하나, 바람직하게는 화합물 I, II 또는 III, 또는 그의 조합물 중 어느 하나를 포함하는 치료 유효량의 제약 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 다발성 경화증의 치료 방법.
- [0097] 4. 약제로서 사용하기 위한, 화합물 I, II, III 또는 IV, 또는 그의 조합물, 바람직하게는 화합물 I, II 또는 III, 또는 그의 조합물 중 어느 하나.
- [0098] 5. 화합물 I, II, III 또는 IV, 또는 그의 조합물 중 어느 하나, 바람직하게는 화합물 I, II 또는 III, 또는 그의 조합물 중 어느 하나, 및 제약상 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는, 상기에서 열거된 병태 중 어느 하나의 치료 및 예방, 또는 상기의 단락 1., 1.1, 2., 2.1, 3. 또는 3.1에서 한정된 방법 중 어느 하나에서 사용하기 위한 제약 조성물.
- [0099] 6. 본원의 상기에서 열거된 병태 중 어느 하나의 치료, 또는 상기의 단락 1., 1.1, 2., 2.1, 3. 또는 3.1에 나타난 방법을 위한 의약 제조를 위한, 화합물 I, II, III 또는 IV, 또는 그의 조합물 중 어느 하나, 바람직하게

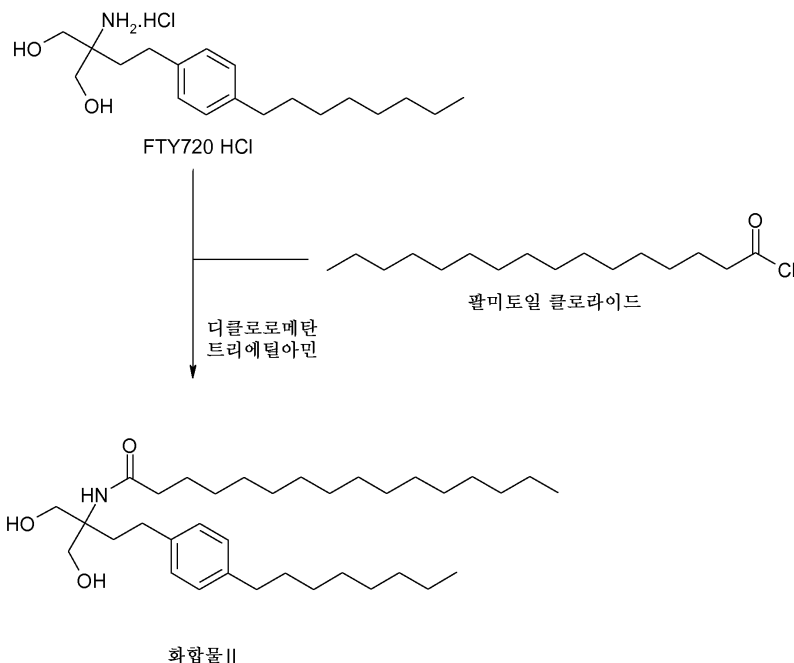
는 화합물 I, II 또는 III, 또는 그의 조합물 중 어느 하나의 용도.

- [0100] 7. (a) 화합물 I, II, III 또는 IV 중 어느 하나, 및 (b) 상기에 기재된 병태의 예방 또는 치료에 적합한 제2 약물 물질을 포함하는 제약 조합물.
- [0101] 8. (a) 화합물 I, II, III 또는 IV, 및 (b) 상기에 기재된 병태의 예방 또는 치료에 적합한 제2 약물 물질의, 예컨대 동시 또는 순차적인 공동-투여를 포함하는, 상기에 한정된 바와 같은 방법.
- [0102] 9. 화합물 I, II, III 또는 IV, 또는 그의 조합물 중 어느 하나, 또는 화합물 I, II, III 또는 IV, 또는 그의 조합물 중 어느 하나 및 제약상 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, FTY720의 투여를 필요로 하는 환자, 예컨대 다발성 경화증 환자에게 FTY720을 투여하는 방법.
- [0103] 9.1 화합물 I, II, III 또는 IV, 또는 그의 조합물 중 어느 하나, 또는 화합물 I, II, III 또는 IV, 또는 그의 조합물 중 어느 하나 및 제약상 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물을 치료 유효량으로 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 본원의 상기에서 열거된 병태 중 어느 하나의 치료를 위해, 또는 상기의 단락 1, 2 또는 3에 나타낸 방법에서 FTY720을 투여하는 방법.
- [0104] 9.2 화합물 I, II, III 또는 IV, 또는 그의 조합물 중 어느 하나, 또는 화합물 I, II, III 또는 IV, 또는 그의 조합물 중 어느 하나 및 제약상 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물을 치료 유효량으로 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 다발성 경화증의 치료를 위해 FTY720을 투여하는 방법.
- [0105] 10. FTY720의 전구약물로서의, 화합물 I, II, III 또는 IV, 또는 그의 조합물 중 어느 하나의 용도.
- [0106] 10.1 FTY720의 투여를 필요로 하는 환자, 예컨대 다발성 경화증 환자에게 FTY720을 투여하기 위한, 화합물 I, II, III 또는 IV, 또는 그의 조합물 중 어느 하나, 또는 화합물 I, II, III 또는 IV, 또는 그의 조합물 중 어느 하나 및 제약상 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물의 용도.

[0107] **실시예**

[0108] 본 발명은 하기 실시예에 의해 예시되지만, 어떤 식으로든 이들로 제한되지는 않는다.

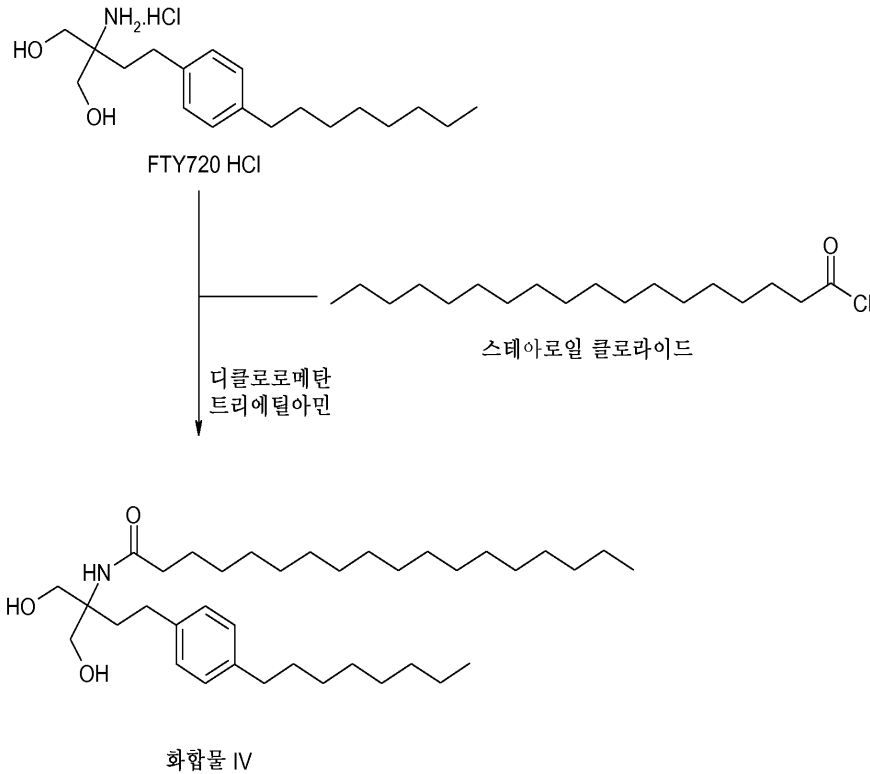
[0109] **실시예 1 - 화합물 II (팔미토일-FTY720)의 제조**



- [0110]
- [0111] FTY720-히드록로라이드 (10.0g (29.1mmol))을 102mL의 디클로메탄에 현탁시켰다. 용액의 온도는 22℃였다. 트리에틸아민 (5.94g (58.7mmol))을 20-25℃의 온도에서 10분에 걸쳐 첨가하였다. 용액을 20-25℃에서 15분 동안 교반하였다. 그리고나서 팔미토일클로라이드 (8.16g (29.7mmol))을 30분 이내에 첨가하였다. 반응이 약간의 발열반응이므로 얼음을 사용하여 반응 용기를 냉각시키고, 20-25℃에서 유지하였다. 용액을 20-25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그리고나서 물 중 25중량%의 NaCl 용액 (102mL)을 15분 이내에 20-25℃에서 첨가하고,

물 중 10(중량)%의 HCl 용액 5.3mL을 첨가하였다. 상을 분리하고, 유기상을 25%의 NaCl 용액 (물 중) 75mL, 5(중량)%의 NaHCO₃ 용액 (물 중) 75mL, 및 75mL의 물 3회로 연속하여 세척하였다. 그리고나서 유기상을 50°C에서 증발시켰다. 생성물을 HPLC로 분석하였다 (HPLC-분석 97.8% b.a.).

[0112] **실시예 2 - 화합물 IV (스테아로일-FTY720)의 제조**



[0113]

[0114] FTY720-히드로클로라이드 (10.0g (29.1mmol))을 81.4mL의 디클로로메탄에 현탁시켰다. 용액의 온도는 22°C였다. 트리에틸아민 (5.94g (58.7mmol))을 20-25°C에서 10분 이내에 첨가하였다. 그리고나서 용액을 20-25°C에서 15분 동안 교반하였다. 그리고나서 스테아로일클로라이드 (9.03g (29.8mmol))를 15.3mL의 디클로로메탄에 용해시키고, 30분 이내에 FTY720-히드로클로라이드 용액에 첨가하였다.

[0115]

반응은 약간의 발열반응이었고, 얼음으로 냉각시켜 온도를 20-25°C에서 유지하는 것이 필요했다. 20-25°C에서 2시간 동안 계속 교반한 후, 물 중 25(중량)%의 NaCl 용액 102mL를 20-25°C에서 15분 이내에 첨가하고, 이어서 10(중량)%의 HCl 용액 (물 중) 5.3mL를 첨가하였다. 그리고나서 상을 분리하고, 유기상을 25%의 NaCl-용액 (물 중) 75mL, 5(중량)%의 NaHCO₃ 용액 (물 중) 75mL로 연속적으로 세척하고, 75mL의 물로 3회 세척하였다. 그리고나서 유기상을 50°C에서 증발시켰다. 생성물을 HPLC로 분석하였다 (HPLC-분석 98.0% b.a.).