

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(51) 。 Int. Cl.⁷
C07F 9/09(11) 공개번호 10-2005-0061400
(43) 공개일자 2005년06월22일(21) 출원번호 10-2004-7020760
(22) 출원일자 2004년12월20일
번역문 제출일자 2004년12월20일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2003/002582
국제출원일자 2003년06월16일(87) 국제공개번호 WO 2004/000854
국제공개일자 2003년12월31일(30) 우선권주장 0214267.7 2002년06월20일 영국(GB)
0217506.5 2002년07월29일 영국(GB)(71) 출원인 아이씨 백 리미티드
영국, 런던 에스더블유7 2에이제트, 암스트롱 로드, 플라워즈 빌딩
티아 메디카 에이에스
노르웨이, 엔-5018, 베르겐, 칼파르베엔 57A(72) 발명자 밀러앤드류데이비드
영국, 런던 더블유4 5이제이, 페어론 그로브 27
요르겐센미카엘라엘
영국, 런던 에스더블유15 6디알, 차트필드 아베뉴 2
베르게폴프
노르웨이, 엔-5062 비네스, 튀른하우젠 50
스코르베존
노르웨이, 엔-5262 아르나트베이트, 홀베크 124

(74) 대리인 강영수

심사청구 : 없음

(54) 황-함유 인지질 유도체

명세서

기술분야

본 발명은 화합물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 약제학적 활성을 갖는 화합물에 관한 것이다.

배경기술

WO-A-01/68582는 지방산 유사체에 관한 것이다. 또한, WO-A-01/68582는 증후군 X, 비만, 고혈압, 지방간, 당뇨병, 다당증(hyperglycaemia), 고인슐린혈증(hyperinsulinemia), 협착증(stenosis)을 치료 및/또는 예방하기 위한 지방산 유사체의 용도에 관한 것이다. WO-A-01/68582는 또한 신규한 지방산 유사체의 제조 방법에 관한 것이다.

WO-A-01/68582에 논의되어 있는 바와 같이, EP-A-0345038호는 포유류에서 다지질혈증(hyperlipaemic) 증상을 치료하고, 혈중 콜레스테롤 및 트리글리세라이드의 농도를 감소시키는 화학식: 알킬-X-CH₂COOR(상기 식에서, 알킬은 8 내지 22개 탄소원자의 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬이고, X는 O, S, SO 또는 SO₂이고, R은 수소 또는 C1-C4 알킬기임)의 비-산화성 지방산 유사체의 용도를 기재하고 있다.WO-A-97/03663(PCT/N095/00195)는 LDL의 산화적 변형을 억제하기 위한 알킬-S-CH₂COOR 및 알킬-Se-CH₂COOR을 기재하고 있다. 또한, 상기 출원은 다지질혈증 증상을 치료하고, 콜레스테롤 및 트리글리세라이드의 농도를 감소시키기 위한 셀레늄-화합물의 용도를 기재하고 있다.

WO-A-99/58121(PCT/N099/00135), WO-A-99/58122(PCT/N099/00136) 및 WO-A-99/58123(PCT/N099/00149)는 화학식(I) $\text{CH}_3-[\text{CH}_2]_m-[\text{Xi}-[\text{CH}_2]_n-\text{COOR}]$ (상기 식에서, n은 1 내지 12의 정수이고, m은 0 내지 23의 정수이며, i는 COOR에 대한 상대 위치를 나타내는 홀수이고, Xi는 각각 독립적으로 O, S, SO, SO₂, Se 및 CH₂를 포함하는 군으로부터 선택되고, R은 수소 또는 C₁-C₄ 알킬이며, 단, Xi의 하나 이상은 CH₂가 아니다)의 지방산 유사체, 또는 그의 염, 프로드러그 또는 착물을 기재하고 있다. 상기 화학식은 3, 5, 7, 9 등의 위치에 하나 또는 몇 개의 X기(바람직하게는, 셀레늄 및 황)를 포함한다. 또한, WO-A-99/58121, WO-A-99/58122 및 WO-A-99/58123는 몇몇 의학적 및 영양학적 용도를 기재하고 있다.

WO-A-99/58121는 비만, 고혈압, 지방간 및 대사 증후군 또는 증후군 X라고 명명된 다발성 대사 증후군의 치료 및/또는 예방을 위한 지방산 유사체의 용도를 기재하고 있다. 또한 WO-A-99/58121는 비만 또는 과체중 상태를 치료하거나 예방하기 위한 방법, 및 인간 또는 인간을 제외한 동물에서 체중 감량 또는 지방 질량을 감소시키기 위한 방법을 기재하고 있다. WO-A-99/58121는 또한 인간 또는 인간을 제외한 동물에서 총 체중 또는 총 체지방 질량을 감소, 또는 증가를 방지하기에 효과적인 영양학적 조성물, 및 육류, 우유 및 계란과 같은 생산물의 품질을 개선시키기 위해 동물 내 지방 분포 및 함량을 변형시키기 위한 방법을 기재하고 있다.

WO-A-99/58122는 당뇨병(I형 및 II형)의 치료 및/또는 예방을 위한 지방산 유사체의 용도, 및 다당증, 고인슐린혈증 및 인슐린에 대한 민감도 감소를 치료 또는 예방하기 위한 방법을 기재하고 있다. 인간 또는 인간을 제외한 동물의 혈중 글루코오스 농도를 감소시키거나 또는 증가를 방지하기에 효과적인 영양학적 조성물이 개시되어 있으며, 또한 인간 또는 인간을 제외한 동물의 혈중 글루코오스 농도를 감소시키기 위한 방법이 개시되어 있다.

WO-A-99/58123는 1차 및/또는 2차 협착증, 및/또는 순차 혈관 손상에 의해 유발되는 질환 및/또는 평활근(smooth muscle) 세포의 병리학적 증식, 및/또는 혈장 호모시스테인(homocystein)의 수준 증가를 치료 및/또는 예방하기 위한 지방산 유사체의 용도를 기재하고 있다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 요지는 첨부된 청구범위에 정의되어 있다.

일요지에 있어서, 본 발명은 하나 이상의 비-극성 잔기 및 극성 잔기를 포함하는 지질 화합물을 제공하는 것으로, 상기 비-극성 잔기의 각각 또는 하나 이상은 화학식 X-Y-Z-(상기 식에서, X는 히드록카르빌 사슬이고, Y는 하나 이상의 S, Se, SO₂, SO, 및 O로부터 선택되며, Z는 선택적인 히드록카르빌기임)를 가지며, 상기 극성 잔기는 화학식 $-\text{[C(O)]}_m\text{PHG}$ (상기 식에서, PHG는 극성 머리기(head group)이고, m은 비-극성 잔기의 수임)을 가진다.

또 다른 일요지에 있어서, 본 발명은 리포솜 및 본 발명에 따른 화합물 또는 본 발명에 따른 화합물을 함유하는 마이셀(micelle)을 포함하는 조합물을 제공한다.

또 다른 일요지에 있어서, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물 또는 본 발명에 따른 조합물을 경우에 따라 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제 또는 보조제를 혼합한 약제학적 조성물을 제공한다.

또 다른 일요지에 있어서, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 본 발명에 따른 조합물의 의약 용도를 제공한다.

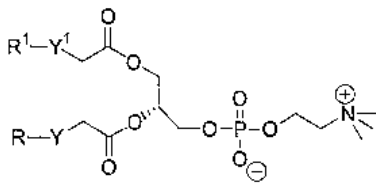
또 다른 일요지에 있어서, 본 발명은 증후군 X, 비만, 고혈압, 지방간, 당뇨병, 다당증, 고인슐린혈증 및 협착증으로부터 선택된 증상의 치료 및/또는 예방을 위한 약제의 제조에 있어서 본 발명에 따른 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

또 다른 일요지에 있어서, 본 발명은 포유류의 혈중 콜레스테롤 및 트리글리세라이드의 농도를 낮추고/또는 저밀도 지질 단백질(lipoprotein)의 산화적 변형을 억제하기 위한 약제의 제조에 있어서 본 발명에 따른 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

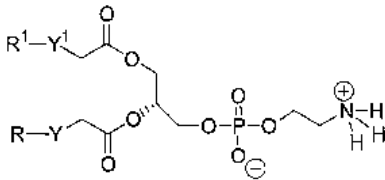
또 다른 일요지에 있어서, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 필요로 하는 인간 또는 인간을 제외한 동물에 투여하는 것을 포함하는, 체중 감소 또는 지방 질량의 감소를 위한 방법을 제공한다.

또 다른 일요지에 있어서, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물 및 선택적으로 식품을 포함하는 영양학적 조성물을 제공한다.

본 발명자들은 인지질 유도체와 같은 신규한 지질 유도체(및 특히 다양한 치료 용도를 가질 수 있는 포스파티딜콜린(PC) 1 및 에탄올아민(PE) 2), 트리아실글리세라이드(TAG) 및 비-천연형 지질)를 확인하였다.



포스파디딜콜린 1



포스파디딜에탄올아민 2

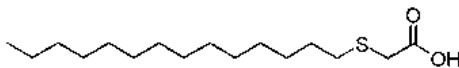
Y = S, SO, SO₂, O, Se 또는 CH₂

Y¹ = S, SO, SO₂, O, Se 또는 CH₂

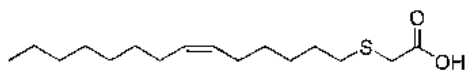
R = 알킬, 알케닐 또는 알키닐

R¹ = 알킬, 알케닐 또는 알키닐

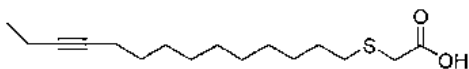
이들 지질 및 인지질은 공지의^{1a-d} 황 지방산, 테트라데실티오아세트산(TTA, 3) 뿐 아니라, 그의 불포화 유사체, dTTA 4 및 tTTA 5를 포함할 것이다. 황 대신에 Se, SO, SO₂, O 또는 CH₂ 중 하나를 함유하는 유사체는 유용한 약제학적 활성을 제공할 것으로 이해된다. 또한, 알킬 사슬의 길이 및 포화도는 다양할 수 있다.



TTA 3



dTTA 4



tTTA 5

TTA는 생 유기체에서 생체내 및 시험관내 실험으로 증명할 수 있는 많은 강력한 효과를 갖는 변형 지방산이다^{1a-d,2,3}. TTA는 미토콘드리아 β-산화에 의해 산화될 수는 없지만, 다른 지방산의 산화를 유의적으로 증가시킬 수 있다는 주요 차이점이 있다는 점에서 천연 지방산과 매우 유사한 특성을 갖는다. TTA가 β-산화 반응을 거칠 수 없다는 사실에도 불구하고, 대부분의 방법으로 정상적인 포화 지방산으로서 대사하지만, 인지질에 포함되는 경향이 크다^{1a-d,2,3}.

TTA는 자유 라디칼 포집능을 통해 항산화제 자체인 것 외에도 항산화제 방어계를 변화시키는 잠재력을 가짐으로써 다양한 수준으로 항산화제 상태에 영향을 미친다. TTA를 첨가하면, 혈장에서 LDL 입자의 산화적 변형을 방지할 수 있고, 지질 과산화물의 발생을 감소시킬 수 있다^{1a-d,2,3}.

황원자는 탄소에 비해 매우 전자 친화력이 크다. 그러므로, 3-티아산은 그에 상응하는 지방산에 비해 약간 산성을 띤다. 티아 지방산은 또한 상응하는 사슬 길이의 지방산 보다 더 극성이고, 약간 수용성이다.

본 발명의 신규한 화합물에서 사용되는 모(parent)지방산 유도체는 다음과 같은 치료 효과 중 하나 이상을 갖는다. 이러한 사실은 본 명세서의 참고 문헌에 의해 확인된다:

1) 다지질혈증 증상의 치료 및 포유류의 혈중 콜레스테롤 및 트리글리세라이드의 농도의 감소, 셀레늄 유사체는 이러한 특성을 나타낼 뿐 아니라 산화적 변형LDL을 억제한다. ^{4,5}

2) 비만, 고혈압, 지방간 및 다발성 대사 증후군(증후군 X)의 치료 및/또는 예방. ^{1b}

3) 당뇨병(I형 및 II형), 다당증, 고인슐린혈증, 및 인슐린 민감도 감소의 치료 및/또는 예방. ^{1c}

4) 1차 협심증, 2차 협심증 및 순차 혈관 손상에 의해 유발되는 질환 및 평활근 세포의 병리학적 증식, 및 혈장 호모시스테인의 수준 증가의 치료 및/또는 예방. ^{1d}

5) 암의 치료 및/또는 예방. 보다 구체적으로는, 1차 및 2차 신생물(neoplasma)의 치료 및/또는 예방. ⁶

6) 증식성 피부 장애의 치료 및/또는 예방(WO 02/26218)

7) 염증성 장애의 치료 및/또는 예방(WO 02/43728).

본 발명의 지방산 지질 유도체는 해당하는 치료 효과 및/또는 생물학적 특성을 갖는다.

쉽게 참고하기 위해, 본 발명의 상기 및 기타 요지들은 이하 적절한 장의 제목에서 논의할 것이다. 그러나, 각 장의 개시 내용은 각 특정 장으로 반드시 한정되는 것은 아니다.

바람직한 요지

극성 잔기

극성 머리기(PHG)

극성 머리기는 적절한 지질로부터 유도될 수 있다는 것은 본 기술 분야의 당업자에게는 자명한 것이다. 상기 용어 "지질"은 지방산 또는 상응하는 알코올 또는 스펡고신 염기와 같은 매우 밀접한 관련이 있는 화합물을 기재로 하는 하는 화합물을 의미한다. 극성 머리기는 임의의 적절한 지질의 극성 머리기라는 것은 당업자에게는 명백한 것일 것이다.

바람직한 일요지에 있어서, 상기 극성 머리기는 인지질, 세라마이드, 트리아실글리세롤, 리소인지질, 포스파티딜세린, 글리세롤, 알코올, 알콕시 화합물, 모노아실글리세롤, 강글리오시드, 스펡고미엘린, 세레브로시드, 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜리노시톨(PI), 디아실글리세롤, 포스파티드산, 글리세로카르보하이드레이트, 폴리알코올 및 포스파티딜글리세롤로부터 유도된다.

바람직한 일요지에 있어서, 상기 극성 머리기는 인지질, 세라마이드, 트리아실글리세롤, 리소인지질, 포스파티딜세린, 글리세롤, 알코올, 알콕시 화합물, 모노아실글리세롤, 강글리오시드, 스펡고미엘린, 세레브로시드, 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜리노시톨(PI), 디아실글리세롤, 포스파티드산, 글리세로카르보하이드레이트, 폴리알코올 및 포스파티딜글리세롤로부터 선택된 지질의 극성 머리기이다.

바람직한 일요지에 있어서, 상기 극성 머리기는 인지질, 세라마이드, 트리아실글리세롤, 리소인지질 및 포스파티딜세린으로부터 유도된다.

바람직한 일요지에 있어서, 상기 극성 머리기는 인지질, 세라마이드, 트리아실글리세롤, 리소인지질 및 포스파티딜세린으로부터 선택되는 지질의 극성 머리기이다.

바람직하게는, 상기 극성 머리기는 인지질로부터 유도된다.

바람직하게는, 상기 극성 머리기는 인지질의 극성 머리기이다.

바람직하게는, 상기 인지질은 중성 또는 음이온성 인지질이다.

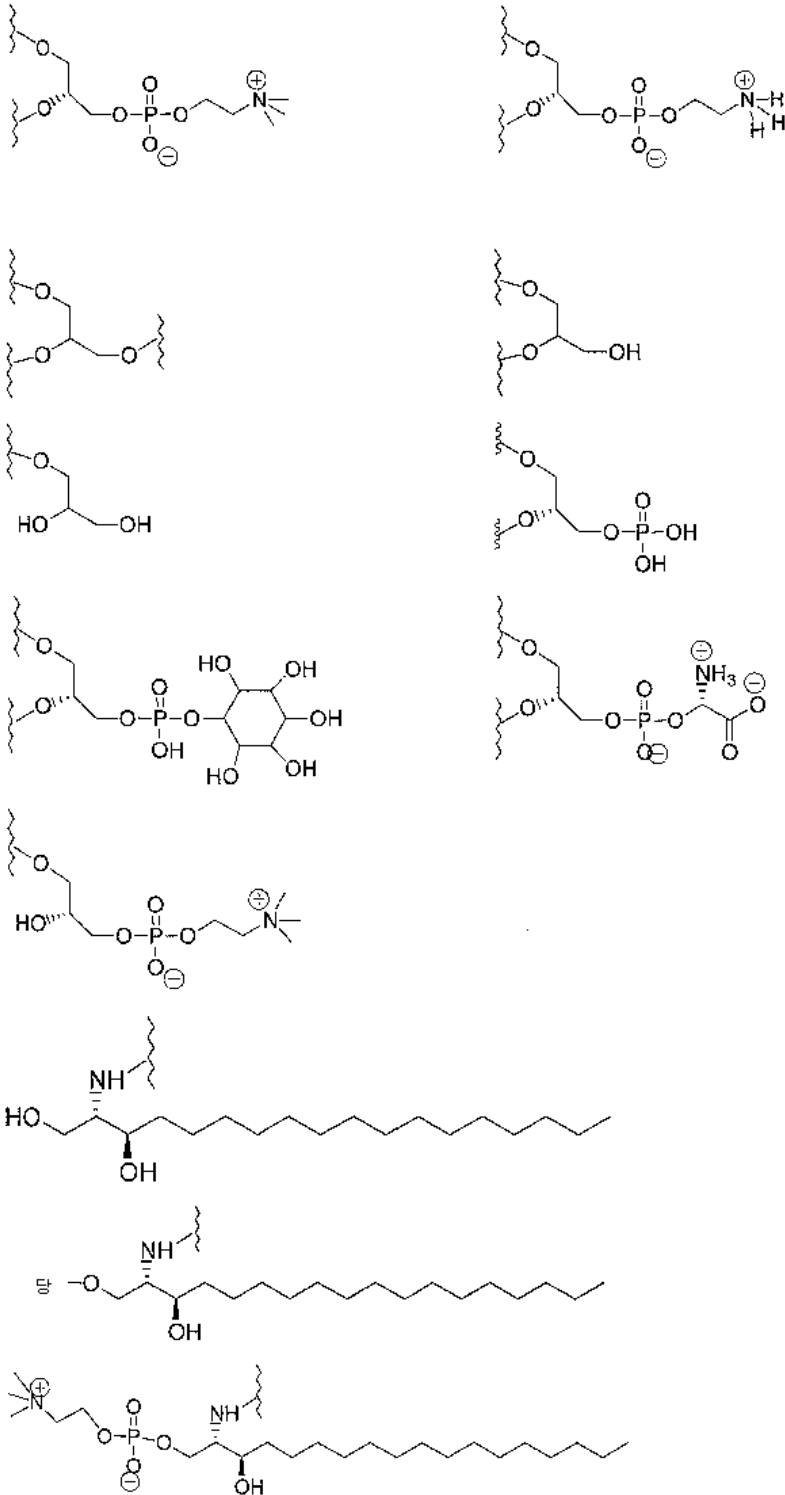
바람직한 일요지에 있어서, 상기 극성 머리기는 포스파티딜콜린(PC), 디올레오일포스파티딜콜린(DOPC) 및 디올레오일포스파티딜-에탄올아민(DOPE)와 같은 포스파티딜에탄올아민(PE), 및 이들의 조합물로부터 선택되는 인지질로부터 유도된다.

바람직한 일요지에 있어서, 상기 극성 머리기는 포스파티딜콜린(PC), 디올레오일포스파티딜콜린(DOPC) 및 디올레오일포스파티딜-에탄올아민(DOPE)와 같은 포스파티딜에탄올아민(PE), 및 이들의 조합물로부터 선택되는 인지질의 극성 머리기이다.

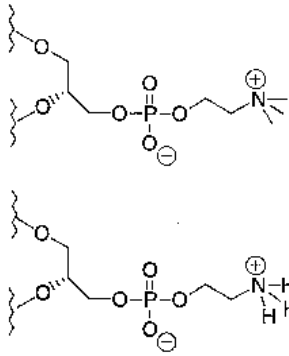
바람직한 일요지에 있어서, 상기 극성 머리기는 포스파티딜콜린(PC), 디올레오일포스파티딜-에탄올아민(DOPE)와 같은 포스파티딜에탄올아민(PE), 및 이들의 조합물로부터 선택되는 인지질로부터 유도된다.

바람직한 일요지에 있어서, 상기 극성 머리기는 포스파티딜콜린(PC), 디올레오일포스파티딜-에탄올아민(DOPE)와 같은 포스파티딜에탄올아민(PE), 및 이들의 조합물로부터 선택되는 인지질의 극성 머리기이다.

바람직한 일요지에 있어서, 상기 극성 머리기는 하기 화학식의 군으로부터 선택되는 극성 머리기이다.



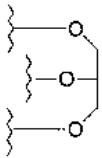
바람직한 일요지에 있어서, 상기 극성 머리기는 하기 화학식의 군으로부터 선택되는 극성 머리기이다.



바람직한 일요지에 있어서, 상기 극성 머리는 트리아실글리세롤로부터 유도된다.

바람직한 일요지에 있어서, 상기 극성 머리는 트리아실글리세롤의 극성 머리이다.

바람직한 일요지에 있어서, 상기 극성 머리는 하기 화학식을 갖는다.



일요지에 있어서, 상기 극성 머리(PHG)는 -W-링커-HG 기(상기 식에서, W는 CH₂, O, NR¹ 및 S로부터 선택되며, R¹는 H 또는 히드록시카르빌기이고, 링커는 선택적인 링커기이며, HG는 머리기임)일 수 있다.

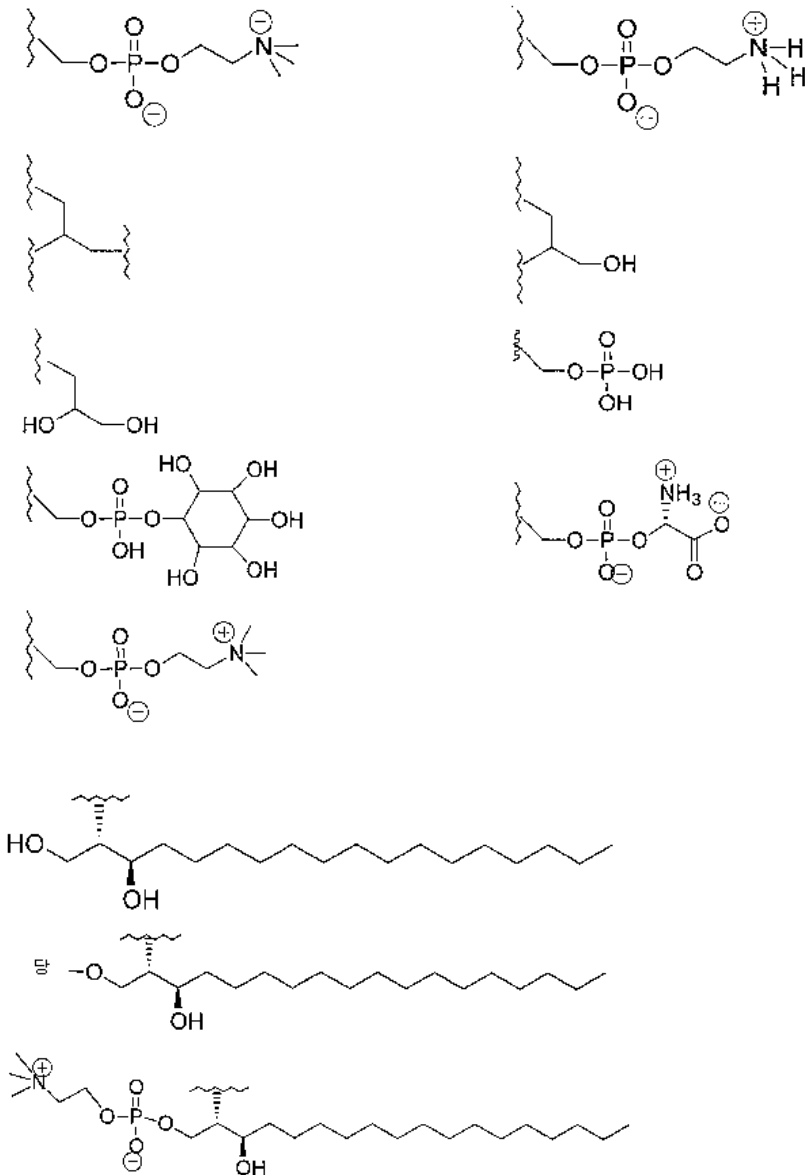
상기 머리(HG)는 극성 또는 비극성일 수 있다. HG가 비극성일 때, -C(O)W-링커- 기에 의해 극성으로 될 수 있다. 이러한 머리는 다음과 같은 정의에 포함된다: -C(O)W-링커- 기에 결합시 HG가 극성이면 -C(O)W-링커-HG는 극성이다.

일요지에 있어서, 상기 머리(HG)는 알킬기일 수 있다. 본 요지에 따르면, 바람직하게는 상기 알킬은 5개 이상의 탄소원자를 함유하는 것으로, 예를 들면 C₅₋₁₀₀알킬기, C₅₋₈₀알킬기, C₅₋₆₀알킬기, C₅₋₅₀알킬기, C₅₋₄₀알킬기, C₅₋₃₀알킬기 또는 C₅₋₂₀알킬기이다.

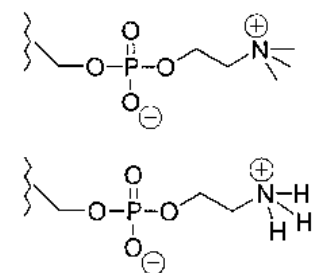
일요지에 있어서, 상기 머리(HG)는 인지질, 세라마이드, 트리아실글리세롤, 리소인지질, 포스파티딜세린, 글리세롤, 알코올, 알콕시 화합물, 모노아실글리세롤, 강글리오시드, 스펅고미엘린, 세레브로시드, 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜리노시톨(PI), 디아실글리세롤, 포스파티드산, 글리세로카르보하이드레이트, 폴리알코올 및 포스파티딜글리세롤로부터 유도된다.

바람직한 일요지에 있어서, 상기 머리는 인지질, 세라마이드, 트리아실글리세롤, 리소인지질, 포스파티딜세린, 글리세롤, 알코올, 알콕시 화합물, 모노아실글리세롤, 강글리오시드, 스펅고미엘린, 세레브로시드, 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜리노시톨(PI), 디아실글리세롤, 포스파티드산, 글리세로카르보하이드레이트, 폴리알코올 및 포스파티딜글리세롤로부터 선택되는 지질의 머리이다.

바람직한 일요지에 있어서, 상기 머리는 하기 화학식의 군으로부터 선택되는 머리이다.



일요지에 있어서, 상기 머리기는 하기 화학식의 군으로부터 선택되는 머리기이다.



링커

-W-링커-HG의 링커는 적절한 기일 수 있다. 전형적인 링커기는 히드록카르빌이다.

본 명세서에서 사용되고 있는 상기 용어 "히드록카르빌기"는 적어도 C 및 H를 포함하는 작용기로서, 선택적으로 하나 이상의 다른 적절한 치환기를 포함할 수 있다. 이러한 치환기의 예는 할로, 알콕시, 니트로, 알킬기, 고리기 등을 포함할 수 있다. 상기 치환기가 고리기일 가능성 이외에도, 치환기의 조합을 통해 고리기를 형성할 수 있다. 만일 상기 히드록카르빌기가 하나 이상의 C를 포함하는 경우, 이들 탄소는 반드시 서로 연결될 필요는 없다. 예를 들면, 2개 이상의 탄소는 적절한 원

소 또는 작용기를 통해 연결될 수 있다. 따라서, 상기 히드로카르빌기는 헤테로원자를 함유할 수 있다. 적절한 헤테로 원자는 본 기술 분야의 당업자에게는 명백한 것으로, 예를 들면 황, 질소 및 산소를 포함한다. 이러한 히드로카르빌기의 비제한적 예로서는 아실기가 있다.

전형적인 히드로카르빌기는 탄화수소기이다. 본 명세서에서 사용되고 있는 "탄화수소"는 선형, 분지, 또는 고리형일 수 있는 알킬기, 알케닐기, 알키닐기 중 임의의 것을 의미하는 것으로, 이들 작용기는 또한 아릴기일 수 있다. 상기 용어 탄화수소는 또한 선택적으로 치환된 것들도 포함한다. 만일 상기 탄화수소가 치환기를 갖는 분지된 구조인 경우, 이들 치환은 탄화수소 골격 또는 분지쇄에서 이루어질 수 있고; 이와 달리 탄화수소 골격 및 분지쇄상에서 치환이 이루어질 수도 있다.

상기 링커는 바람직하게는 C_{1-30} , C_{1-25} , C_{1-20} , C_{1-15} , C_{1-10} , 또는 C_{1-5} 히드로카르빌기이다.

상기 링커는 바람직하게는 H, C_{1-30} , C_{1-25} , C_{1-20} , C_{1-15} , C_{1-10} , 또는 C_{1-5} 탄화수소기이다.

상기 링커는 바람직하게는 C_{1-30} , C_{1-25} , C_{1-20} , C_{1-15} , C_{1-10} , 또는 C_{1-5} , 경우에 따라 치환된 알킬기이다.

상기 링커는 바람직하게는 C_{1-30} , C_{1-25} , C_{1-20} , C_{1-15} , C_{1-10} , 또는 C_{1-5} 비치환된 알킬기이다.

바람직한 일요지에 있어서, 하나 이상의 선택적인 링커기는 존재하지 않는다. 바람직한 일요지에 있어서, 어떠한 선택적인 링커기가 존재하지 않는다.

하나 또는 그 이상 또는 모든 선택적인 링커기가 존재하지 않을 때, 극성 머리가 유도되는 상기 작용기/화합물은 전형적으로 하나 이상의 -OH기를 갖는 것으로 선택된다. 이는 비-극성 잔기 및 극성 잔기 사이에 단순한 에스테르 결합이 제공되도록 한다.

선택적인 링커가 존재하는 경우, 2 이상의 W기는 링커의 동일한 원자에 결합되거나 결합되지 않을 수 있다는 것은 본 기술 분야의 당업자에게는 명백할 것이다. 몇몇 요지에 있어서 2 이상의 W기는 링커의 상이한 원자에 결합될 수 있을 것으로 예상된다.

W

-W-링커-HG의 W는 CH_2 , O, NR^1 (상기 식에서, R^1 은 H 또는 히드로카르빌기임) 및 S로부터 선택된다.

일요지에 있어서, W는 O 또는 NR^1 이다.

R^1 은 바람직하게는 H 또는 탄화수소기이다.

R^1 은 바람직하게는 H, C_{1-30} , C_{1-25} , C_{1-20} , C_{1-15} , C_{1-10} , 또는 C_{1-5} ; 또는 C_{5-15} 히드로카르빌기이다.

R^1 은 바람직하게는 H, C_{1-30} , C_{1-25} , C_{1-20} , C_{1-15} , C_{1-10} , 또는 C_{1-5} ; 또는 C_{5-15} 탄화수소기이다.

R^1 은 바람직하게는 H, C_{1-30} , C_{1-25} , C_{1-20} , C_{1-15} , C_{1-10} , 또는 C_{1-5} ; 경우에 따라 치환된 알킬기이다.

R^1 은 바람직하게는 H, C_{1-30} , C_{1-25} , C_{1-20} , C_{1-15} , C_{1-10} , 또는 C_{1-5} 비치환된 알킬기이다.

비-극성 잔기

상술한 바와 같이, 본 발명은 하나 이상의 비-극성 잔기 및 극성 잔기를 포함하는 지질 화합물을 제공하는 것으로, 상기 비-극성 잔기 각각 또는 하나 이상은 화학식 $X-Y-Z$ (상기 식에서, X는 히드로카르빌 사슬이고, Y는 하나 이상의 S, Se, SO_2 , SO 및 O로부터 선택되고, Z는 선택적인 히드로카르빌기임)를 가지며, 상기 극성 잔기는 화학식 $-[C(O)]_mPHG$ (상기 식에서, PHG는 극성 머리이고, m은 비-극성 잔기의 수임)를 가진다.

본 발명은 하나 이상의 비-극성 잔기를 포함하는 지질을 제공하는 것으로, 하나 이상의 비-극성 잔기는 화학식 $X-Y-Z$ (상기 식에서, X는 히드로카르빌 사슬이고, Y는 S, Se, SO_2 , SO, 및 O의 하나 이상으로부터 선택되며, Z는 선택적인 히드로카르빌기임)를 가지며, 또한 상기 화학식을 갖지 않는 하나 이상의 지질을 제공한다. 환언하면, 본 발명의 화합물은 단 1개가 $X-Y-Z$ 조건을 만족할 필요가 있는 다중 비-극성 잔기를 갖는 지질을 포함한다.

일요지에 있어서, 본 발명은 2개 이상의 비-극성 잔기 및 극성 잔기를 포함하는 지질 화합물을 제공하는 것으로, 하나의 비-극성 잔기는 화학식 $X-Y-Z$ 를 가지며, 다른 하나의 비-극성 잔기는 화학식 $X-CH_2-Z$ 를 가지며(이때 각 X는 독립적

으로 히드로카르빌 사슬이고, Y는 S, Se, SO₂, SO, 및 O 중 하나 이상으로부터 선택되고, 각 Z는 독립적으로 선택적인 히드로카르빌기임), 상기 사슬 X-CH₂-Z는 경우에 따라 또한 바람직하게는 짝수 개의 원자를 포함하고; 상기 극성 잔기는 화학식 [C(O)]_mPHG(상기 식에서 PHG는 극성 머리기이고, m은 비-극성 잔기의 수임)을 가진다.

X-CH₂-Z의 사슬 길이는 잔기 X-CH₂-Z 내에 직접 결합되는 원자 중 가장 긴 사슬임은 명백할 것이다. 사슬 및 결국 사슬 길이는 고리형 치환기 또는 말단 탄소의 치환기의 원자를 포함하지 않음은 명백할 것이다.

바람직한 일요지에 있어서, 각 비-극성 잔기는 화학식 X-Y-Z(상기 식에서, X는 히드로카르빌 사슬이고, Y는 S, Se, SO₂, SO, 및 O 중 하나 이상으로부터 선택되며, Z는 선택적인 히드로카르빌기임)를 가진다.

X

상술한 바와 같이, X는 히드로카르빌 사슬이다. 상기 "히드로카르빌 사슬"은 히드로카르빌기를 의미한다.

사슬 길이에 대한 아래의 정의에서, 잔기 X 내에 직접 결합되는 원자의 가장 긴 사슬을 의미한다. 사슬 및 결국 사슬 길이는 고리형 치환기 또는 말단 탄소의 치환기의 원자를 포함하지 않음은 명백할 것이다.

바람직한 일요지에 있어서, X는 경우에 따라 치환된 알킬, 경우에 따라 치환된 알케닐 및 경우에 따라 치환된 알킬닐로부터 선택되는 작용기이다.

바람직한 일요지에 있어서, X는 경우에 따라 치환된 C₆-C₂₄ 알킬, 경우에 따라 치환된 C₆-C₂₄ 알케닐 및 경우에 따라 치환된 C₆-C₂₄ 알킬닐로부터 선택되는 작용기이다.

바람직한 일요지에 있어서, X는 경우에 따라 6 내지 24개 원자의 사슬 길이를 갖는 치환된 알킬, 경우에 따라 6 내지 24개 원자의 사슬 길이를 갖는 치환된 알케닐, 경우에 따라 6 내지 24개 원자의 사슬 길이를 갖는 치환된 알킬닐로부터 선택되는 작용기이다.

바람직한 일요지에 있어서, X는 경우에 따라 10 내지 18개 원자의 사슬 길이를 갖는 치환된 알킬, 경우에 따라 10 내지 18개 원자의 사슬 길이를 갖는 치환된 알케닐, 경우에 따라 10 내지 18개 원자의 사슬 길이를 갖는 치환된 알킬닐로부터 선택되는 작용기이다.

바람직한 일요지에 있어서, X는 경우에 따라 14개 원자의 사슬 길이를 갖는 치환된 알킬, 경우에 따라 14개 원자의 사슬 길이를 갖는 치환된 알케닐, 경우에 따라 14개 원자의 사슬 길이를 갖는 치환된 알킬닐로부터 선택되는 작용기이다.

바람직한 일요지에 있어서, X는 비치환된 알킬, 비치환된 알케닐 및 비치환된 알킬닐로부터 선택되는 작용기이다.

바람직한 일요지에 있어서, X는 비치환된 C₆-C₂₄ 알킬, 비치환된 C₆-C₂₄ 알케닐, 및 비치환된 C₆-C₂₄ 알킬닐로부터 선택된 작용기이다.

바람직한 일요지에 있어서, X는 6 내지 24개 원자의 사슬 길이를 갖는 비치환된 알킬, 6 내지 24개 원자의 사슬 길이를 갖는 비치환된 알케닐, 및 6 내지 24개 원자의 사슬 길이를 갖는 비치환된 알킬닐로부터 선택되는 작용기이다.

바람직한 일요지에 있어서, X는 비치환된 C₁₀-C₁₈ 알킬, 비치환된 C₁₀-C₁₈ 알케닐, 및 비치환된 C₁₀-C₁₈ 알킬닐로부터 선택되는 작용기이다.

바람직한 일요지에 있어서, X는 10 내지 18개 원자의 사슬 길이를 갖는 비치환된 알킬, 10 내지 18개 원자의 사슬 길이를 갖는 비치환된 알케닐, 및 10 내지 18개 원자의 사슬 길이를 갖는 비치환된 알킬닐로부터 선택되는 작용기이다.

바람직한 일요지에 있어서, X는 비치환된 C₁₄ 알킬, 비치환된 C₁₄ 알케닐, 및 비치환된 C₁₄ 알킬닐로부터 선택되는 작용기이다.

바람직한 일요지에 있어서, X는 14개 원자의 사슬 길이를 갖는 비치환된 알킬, 14개 원자의 사슬 길이를 갖는 비치환된 알케닐, 및 14개 원자의 사슬 길이를 갖는 비치환된 알킬닐로부터 선택되는 작용기이다.

바람직한 일요지에 있어서, X는 탄화수소 사슬이다. "탄화수소 사슬"은 선형 탄화수소기를 의미한다.

일요지에 있어서, X는 하나 이상의 이중 결합 및 하나 이상의 삼중 결합을 함유하는 C₆-C₂₄ 알케닐, C₆-C₂₄ 알킬닐, 경우에 따라 F, Cl, 히드록시, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 알킬티오, C₂-C₅ 아실옥시 및 C₁-C₄ 알킬 중 하나 이상으로 치환된 C₆-C₂₄ 알킬로부터 선택된다.

본 기술 분야의 당업자는 하나 이상의 알케닐기를 함유하는 알킬닐기가 제공되거나 또는 하나 이상의 알킬닐기를 함유하는 알케닐기가 제공될 수 있음을 이해할 수 있다.

X가 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 경우, 바람직하게는 하나, 보다 바람직하게는 각각은 시스(cis) 배열이다.

바람직한 일요지에 있어서, X는 아세틸렌성 히드로카르빌기이다. 본 명세서에 사용되고 있는 상기 용어 "아세틸렌성 히드로카르빌기"는 하나 이상의 $-C\equiv C$ 결합을 갖는 하나 이상의 C 및 H를 포함하는 작용기이고, 경우에 따라 하나 이상의 다른 적절한 치환기를 포함할 수 있는 것을 의미한다. 이러한 치환기의 예는 할로-, 알콕시-, 니트로-, 탄화수소기, N-아실기, 고리형 작용기 등을 포함할 수 있다. 치환기가 고리형기인 가능성 이외에도, 치환기의 조합을 통해 고리기를 형성할 수 있다. 만일 상기 히드로카르빌기가 하나 이상의 C를 포함하는 경우, 이들 탄소는 반드시 서로 연결될 필요는 없다. 예를 들면, 2개 이상의 탄소는 적절한 원소 또는 작용기를 통해 연결될 수 있다. 따라서, 상기 히드로카르빌기는 헤테로원자를 함유할 수 있다. 적절한 헤테로 원자는 본 기술 분야의 당업자에게는 명백한 것으로, 예를 들면 황, 질소 및 산소를 포함한다.

바람직한 일요지에 있어서, X는 하나의 $C\equiv C$ 결합을 함유하는 아세틸렌성 히드로카르빌기이다. "단일 $C\equiv C$ 결합을 함유하는 아세틸렌성 히드로카르빌기"는 각 X가 하나 및 단 하나의 $C\equiv C$ 결합을 함유하고 있다는 의미라는 것은 본 기술 분야의 당업자에게는 명백할 것이다.

본 발명의 바람직한 일 실시형태에 있어서, 상기 아세틸렌성 히드로카르빌기는 알킬닐기이다.

바람직한 일요지에 있어서, X는 6 내지 24개 원자의 사슬 길이를 갖는 경우에 따라 치환된 알킬닐기로부터 선택되는 작용기이다.

바람직한 일요지에 있어서, X는 10 내지 18개 원자의 사슬 길이를 갖는 경우에 따라 치환된 알킬닐기로부터 선택되는 작용기이다.

바람직한 일요지에 있어서, X는 16 또는 17개 원자의 사슬 길이를 갖는 경우에 따라 치환된 알킬닐기로부터 선택되는 작용기이다.

바람직한 일요지에 있어서, X는 비치환된 알킬닐기로부터 선택되는 작용기이다.

바람직한 일요지에 있어서, 비치환된 X는 C_6-C_{24} 알킬닐로부터 선택되는 작용기이다.

바람직한 일요지에 있어서, X는 6 내지 24개 원자의 사슬 길이를 갖는 비치환된 알킬닐기로부터 선택되는 작용기이다.

바람직한 일요지에 있어서, X는 비치환된 $C_{10}-C_{18}$ 알킬닐기로부터 선택되는 작용기이다.

바람직한 일요지에 있어서, X는 10 내지 18개 원자의 사슬 길이를 갖는 비치환된 알킬닐기로부터 선택되는 작용기이다.

바람직한 일요지에 있어서, X는 비치환된 C_{16} 또는 C_{17} 알킬닐기로부터 선택되는 작용기이다.

바람직한 일요지에 있어서, X는 16 또는 17개 원자의 사슬 길이를 갖는 비치환된 알킬닐기로부터 선택되는 작용기이다.

바람직한 일요지에 있어서, 아세틸렌성 히드로카르빌기의 $C\equiv C$ 는 아세틸렌성 히드로카르빌기의 말단으로부터 2 내지 15개 탄소만큼 떨어져 있다.

바람직한 일요지에 있어서, 아세틸렌성 히드로카르빌기의 $C\equiv C$ 는 아세틸렌성 히드로카르빌기의 말단으로부터 2개 탄소만큼 떨어져 있다.

바람직한 일요지에 있어서, 아세틸렌성 히드로카르빌기의 $C\equiv C$ 는 아세틸렌성 히드로카르빌기의 말단으로부터 3개 탄소만큼 떨어져 있다.

바람직한 일요지에 있어서, 아세틸렌성 히드로카르빌기의 $C\equiv C$ 는 아세틸렌성 히드로카르빌기의 말단으로부터 7개 탄소만큼 떨어져 있다.

바람직한 일요지에 있어서, 아세틸렌성 히드로카르빌기의 $C\equiv C$ 는 아세틸렌성 히드로카르빌기의 말단으로부터 13개 탄소만큼 떨어져 있다.

Y

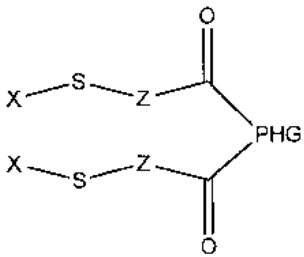
바람직한 일요지에 있어서, 하나 이상의 Y기는 S 및 Se로부터 선택된다.

바람직한 일요지에 있어서, Y는 S 및 Se로부터 선택된다. 환언하면, 바람직한 일요지에 있어서, 각 Y는 S 및 Se로부터 선택된다.

매우 바람직한 일요지에 있어서, 하나 이상의 Y기는 S이다.

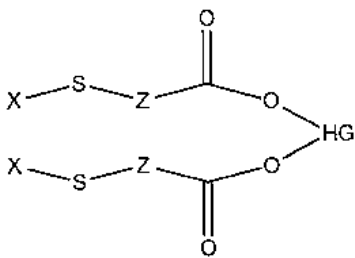
매우 바람직한 일요지에 있어서, Y는 S이다. 환원하면, 매우 바람직한 일요지에 있어서, 각 Y는 S이다.

더 더욱 바람직한 일요지에 있어서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식을 갖는다:



상기 식에서 X 및 Z는 각각 독립적으로 선택된다.

더욱 바람직한 일요지에 있어서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식을 갖는다:



상기 식에서 X 및 Z는 각각 독립적으로 선택된다.

Z

상술한 바와 같이, Z는 선택적인 히드로카르빌기이다. 일요지에 있어서, Z가 존재한다. 일요지에 있어서, Z는 존재하지 않는다.

바람직한 일요지에 있어서, Z는 알킬기이다.

바람직한 일요지에 있어서, Z는 C_1-C_{10} , 바람직하게는 C_1-C_6 , 바람직하게는 C_1-C_3 알킬기이다. 바람직하게는, Z는 $-CH_2-$ 이다.

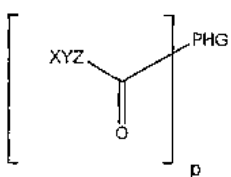
YZ

일요지에 있어서, Y 및 Z는 함께 YZ 잔기 내에서 반복될 수 있는 단위에 의해 형성될 수 있다.

바람직하게는, Y-Z는 함께 작용기 $[Y^1-CH_2]_n$ (상기 식에서, Y^1 는 S, Se, SO_2 , SO, 및 O로부터 선택되며, n은 1 내지 20의 정수임)를 나타낸다. 상기 요지에 있어서, 바람직하게는 Y^1 는 S 및 Se로부터 선택된다. 훨씬 바람직하게는, Y^1 는 S이다.

바람직하게는, n은 1 내지 10, 보다 바람직하게는 1 내지 5, 보다 바람직하게는 1, 2 또는 3이다. 매우 바람직한 일요지에 있어서, n은 1이다.

일요지에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는다:

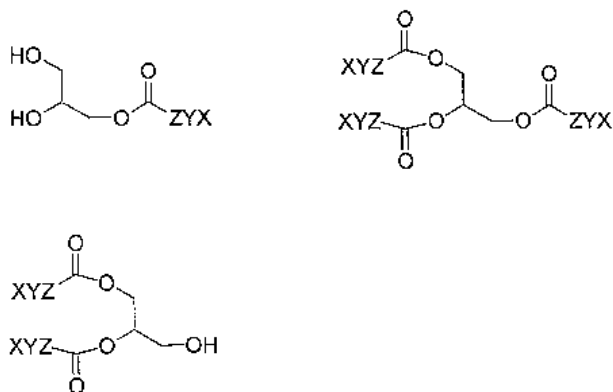


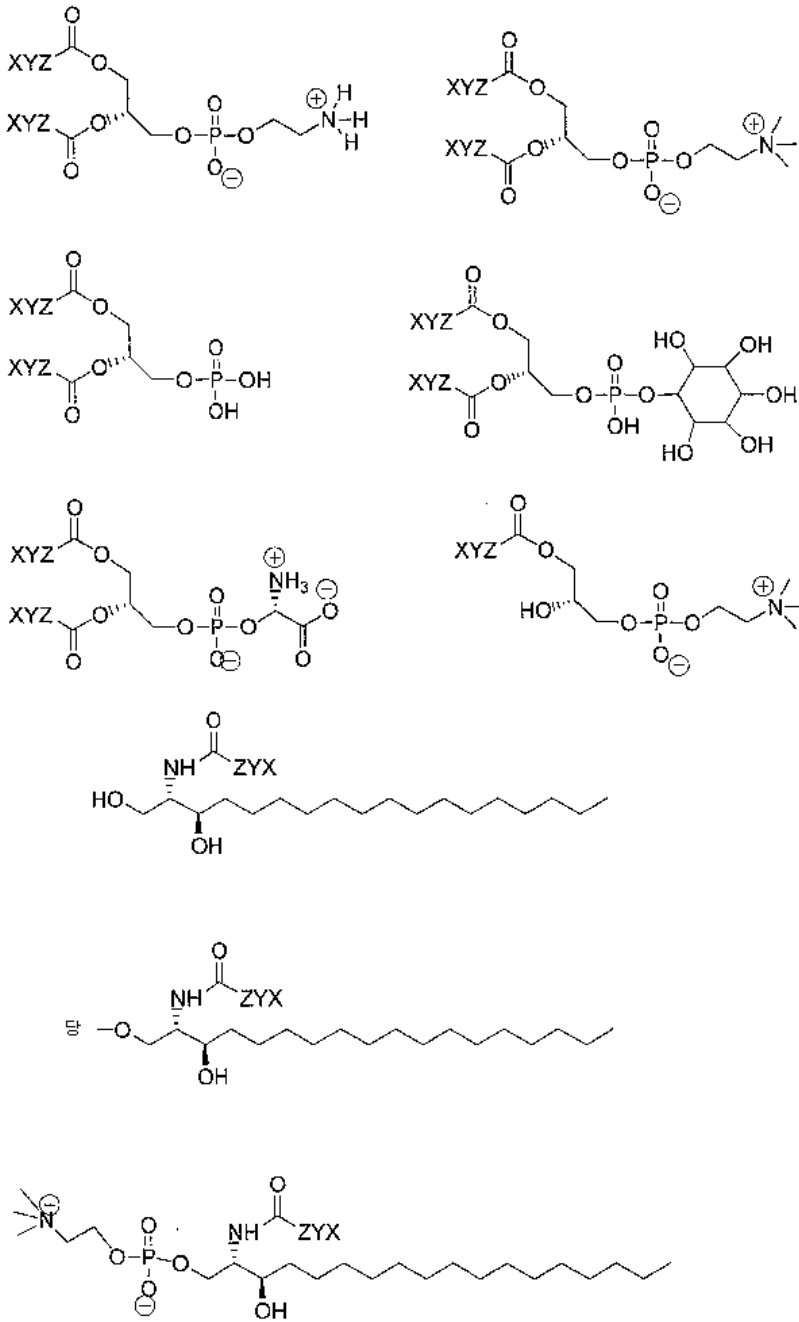
상기 식에서, p는 1이상, 예를 들면 1 내지 10000, 1 내지 1000, 1 내지 100, 1 내지 50, 1 내지 20, 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 바람직하게는 1, 2 또는 3이고, 각 W, X, Y 및 Z는 서로 독립적으로 선택된다.

소정의 p에 대해 극성 머리가 유도될 수 있는 적절한 화합물의 예는 다음과 같다:

p	
1	글리세롤 알코올 알콕시 화합물 리소인지질 모노아실글리세롤 강글리오시드 스핑고미엘린 세레브로시드
2	포스파티딜콜린(PC) 포스파티딜에탄올아민(PE) 포스파티딜세린(PS) 포스파티딜리노시톨(PI) 디아실글리세롤 포스파티드산 글리세로카르보하이드레이트 포스파티딜글리세롤
3	트리아실글리세롤
1 이상	폴리알코올

일요지에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는다:

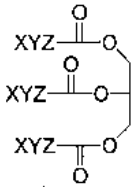




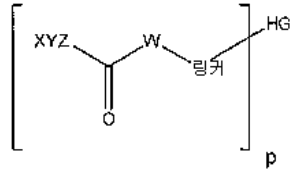
일요지에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는다:



일요지에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는다:

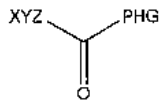


일요지에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는다:

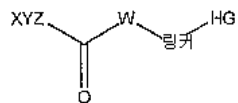


상기 식에서, p는 1 내지 10이고, 바람직하게는 1 내지 5이고, 바람직하게는 1, 2 또는 3이며, 각 W, X, Y 및 Z는 서로 독립적으로 선택된다.

일요지에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는다:

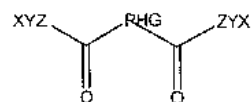


일요지에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는다:



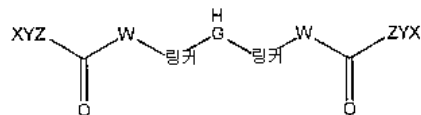
바람직하게는, 상기 화합물은 각각이 화학식 X-Y-Z-의 비극성 잔기로부터 독립적으로 선택되는 2 이상의 비-극성 잔기를 포함한다.

바람직한 일요지에 있어서, 상기 화합물은 하기 식을 갖는다.



상기 식에서, 각 W, X, Y 및 Z는 서로 독립적으로 선택된다.

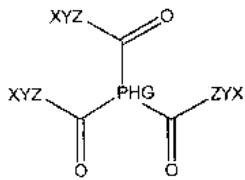
일요지에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는다:



상기 식에서, 각 W, X, Y 및 Z는 서로 독립적으로 선택된다.

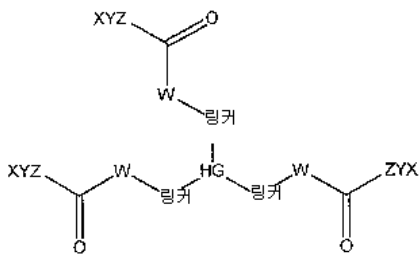
일요지에 있어서, 상기 화합물은 각각이 화학식 X-Y-Z-의 비극성 잔기로부터 독립적으로 선택되는 3 이상의 비-극성 잔기를 포함한다.

바람직한 일요지에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는다:



상기 식에서, 각 W, X, Y 및 Z는 서로 독립적으로 선택된다.

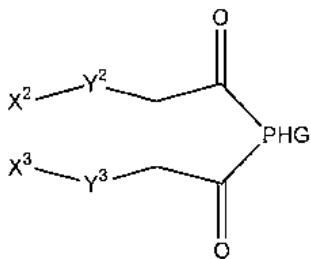
바람직한 일요지에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는다:



상기 식에서, 각 W, X, Y 및 Z는 서로 독립적으로 선택된다.

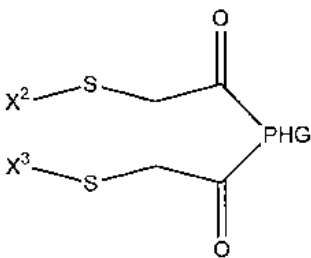
본 발명의 또 다른 매우 바람직한 요지를 후술한다. 본 발명은 하기 화학식의 화합물을 제공할 수 있다:

. 하기 화학식의 화합물



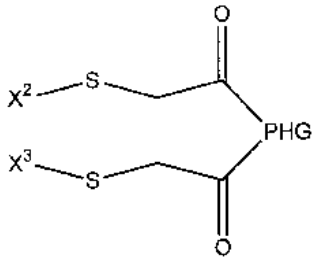
상기 식에서, Y^2 및 Y^3 는 독립적으로 S 또는 Se이고, X^2 및 X^3 는 독립적으로 비치환된 $\text{C}_{10}\text{-C}_{18}$ 알킬, 비치환된 $\text{C}_{10}\text{-C}_{18}$ 알케닐 및 비치환된 $\text{C}_{10}\text{-C}_{18}$ 알키닐로부터 선택된다.

. 하기 화학식의 화합물



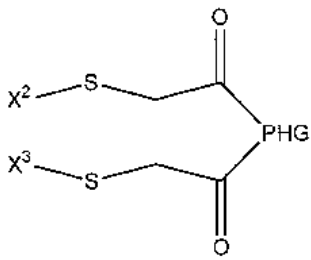
상기 식에서 X^2 및 X^3 는 독립적으로 비치환된 $\text{C}_{10}\text{-C}_{18}$ 알킬, 비치환된 $\text{C}_{10}\text{-C}_{18}$ 알케닐 및 비치환된 $\text{C}_{10}\text{-C}_{18}$ 알키닐로부터 선택된다.

. 하기 화학식의 화합물



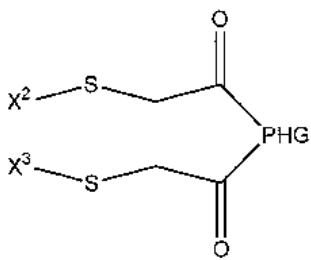
상기 식에서 X^2 및 X^3 는 독립적으로 비치환된 C_{14} 알킬, 비치환된 C_{14} 알케닐 및 비치환된 C_{14} 알키닐로부터 선택된다.

. 하기 화학식의 화합물



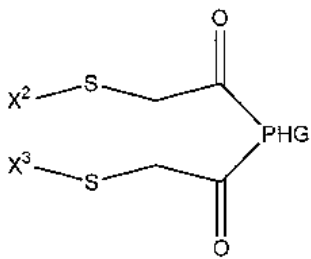
상기 식에서 X^2 및 X^3 는 독립적으로 $CH_3(CH_2)_{13}-$, $CH_3(CH_2)_6CH=CH(CH_2)_5-$, 및 $CH_3CH_2C\equiv C(CH_2)_{10}-$ 로부터 선택된다.

. 하기 화학식의 화합물



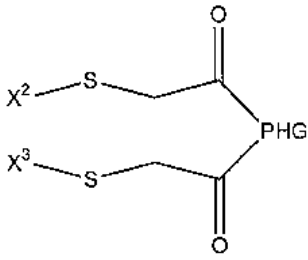
상기 식에서 X^2 및 X^3 은 둘 다 $CH_3(CH_2)_{13}-$ 이다.

. 하기 화학식의 화합물



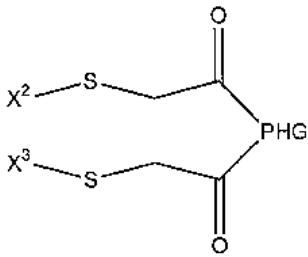
상기 식에서 X^2 및 X^3 은 둘 다 $CH_3(CH_2)_6CH=CH(CH_2)_5-$ 이다.

. 하기 화학식의 화합물



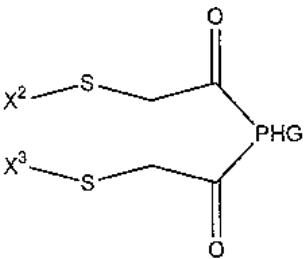
상기 식에서 X^2 및 X^3 은 둘 다 $CH_3CH_2C\equiv C(CH_2)_{10}-$ 이다.

. 하기 화학식의 화합물



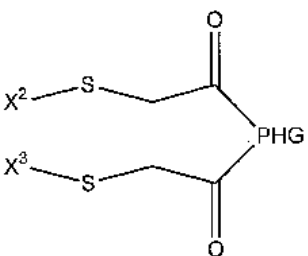
상기 식에서 X^2 및 X^3 은 둘 다 $CH_3(CH_2)_{13}-$, PHG는 포스파티딜콜린(PC) 또는 포스파티딜에탄올아민(PE)의 극성 머리기로부터 유도된다.

. 하기 화학식의 화합물



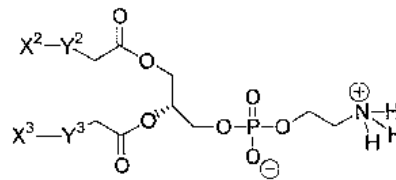
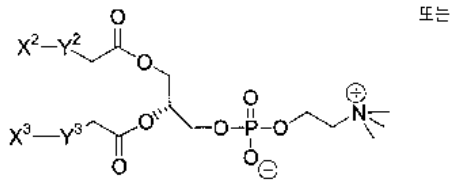
상기 식에서 X^2 및 X^3 은 둘 다 $CH_3(CH_2)_6CH=CH(CH_2)_5-$ 이고, PHG는 포스파티딜콜린(PC) 또는 포스파티딜에탄올아민(PE)의 극성 머리기로부터 유도된다.

. 하기 화학식의 화합물



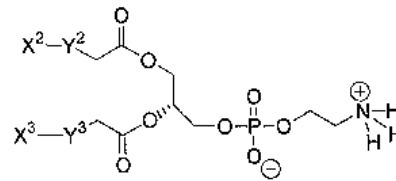
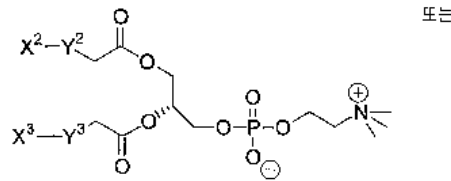
상기 식에서 X^2 및 X^3 은 둘 다 $CH_3CH_2C\equiv C(CH_2)_{10}-$ 이고, PHG는 포스파티딜콜린(PC) 또는 포스파티딜에탄올아민(PE)의 극성 머리기로부터 유도된다.

. 하기 화학식의 화합물



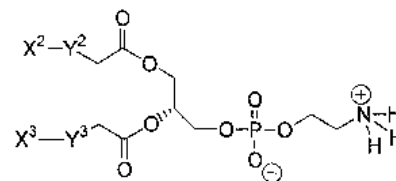
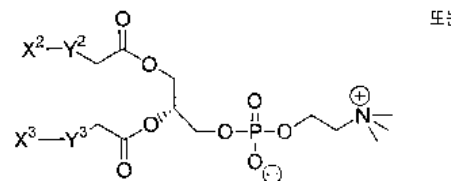
상기 식에서 Y^2 및 Y^3 은 독립적으로 S 또는 Se이고, X^2 및 X^3 은 독립적으로 C_{10} - C_{18} 알킬, C_{10} - C_{18} 알케닐 및 C_{10} - C_{18} 알키닐로부터 선택된다.

. 하기 화학식의 화합물



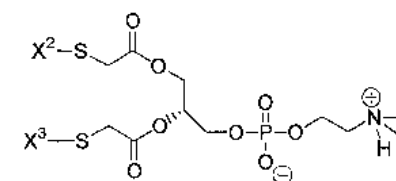
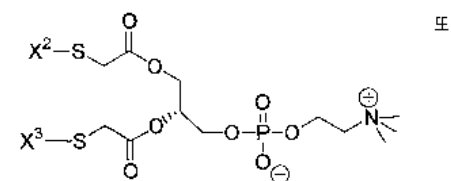
상기 식에서 Y^2 및 Y^3 은 독립적으로 S 또는 Se이고, X^2 및 X^3 은 독립적으로 비치환된 C_{10} - C_{18} 알킬, 비치환된 C_{10} - C_{18} 알케닐 및 비치환된 C_{10} - C_{18} 알키닐로부터 선택된다.

. 하기 화학식의 화합물



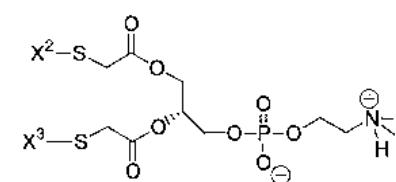
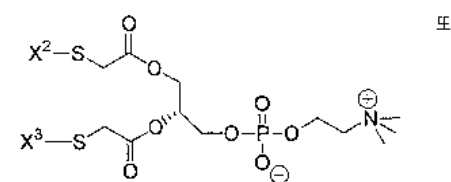
상기 식에서 Y^2 및 Y^3 은 독립적으로 S 또는 Se이고, X^2 및 X^3 은 독립적으로 비치환된 C_{14} 알킬, 비치환된 C_{14} 알케닐 및 비치환된 C_{14} 알키닐로부터 선택된다.

. 하기 화학식의 화합물



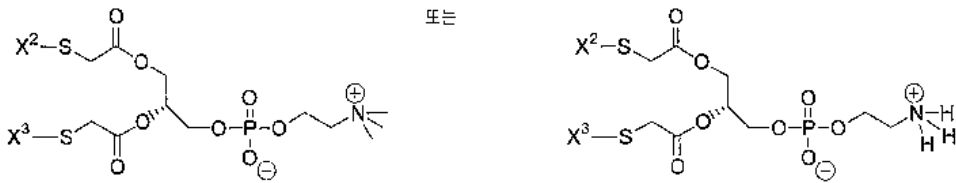
상기 식에서 X^2 및 X^3 은 독립적으로 비치환된 C_{10} - C_{18} 알킬, 비치환된 C_{10} - C_{18} 알케닐 및 비치환된 C_{10} - C_{18} 알키닐로부터 선택된다.

. 하기 화학식의 화합물



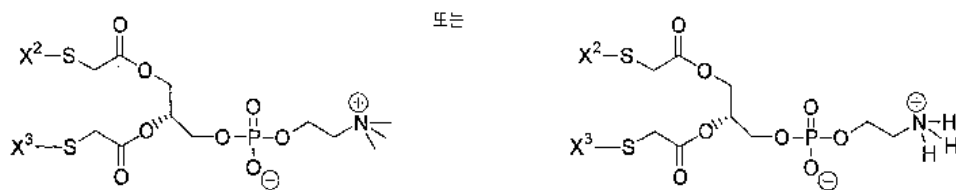
상기 식에서 X^2 및 X^3 은 독립적으로 비치환된 C_{10} - C_{18} 알킬, 비치환된 C_{10} - C_{18} 알케닐 및 비치환된 C_{10} - C_{18} 알킬닐로부터 선택된다.

. 하기 화학식의 화합물



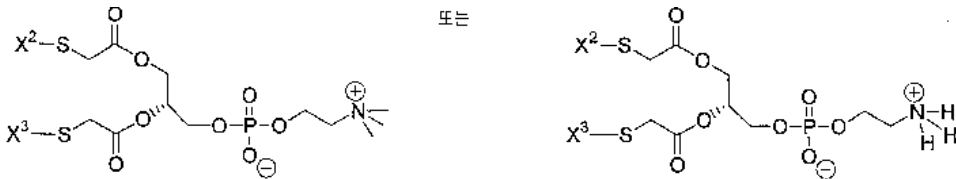
상기 식에서 X^2 및 X^3 은 독립적으로 비치환된 C_{14} 알킬, 비치환된 C_{14} 알케닐 및 비치환된 C_{14} 알킬닐로부터 선택된다.

. 하기 화학식의 화합물



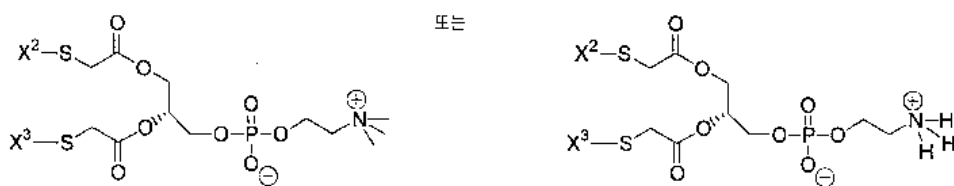
상기 식에서 X^2 및 X^3 은 둘 다 $CH_3(CH_2)_{13}$ -이다.

. 하기 화학식의 화합물



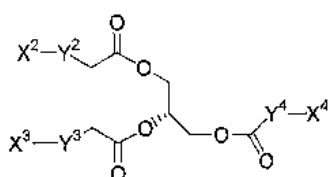
상기 식에서 X^2 및 X^3 은 둘 다 $CH_3(CH_2)_6CH=CH(CH_2)_5$ -이다.

. 하기 화학식의 화합물



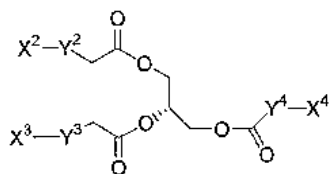
상기 식에서 X^2 및 X^3 은 둘 다 $CH_3CH_2C\equiv C(CH_2)_{10}$ -이다.

. 하기 화학식의 화합물



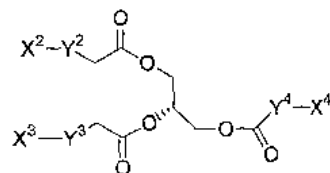
상기 식에서 Y^2 , Y^3 및 Y^4 는 독립적으로 S 또는 Se이고, X^2 , X^3 및 X^4 는 독립적으로 비치환된 C_{10} - C_{18} 알킬, 비치환된 C_{10} - C_{18} 알케닐 및 비치환된 C_{10} - C_{18} 알킬닐로부터 선택된다.

. 하기 화학식의 화합물



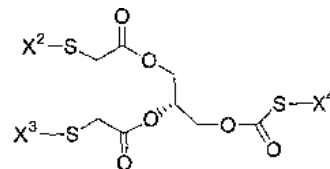
상기 식에서 Y^2 , Y^3 및 Y^4 는 독립적으로 S 또는 Se이고, X^2 , X^3 및 X^4 는 독립적으로 비치환된 C_{10} - C_{18} 알킬, 비치환된 C_{10} - C_{18} 알케닐 및 비치환된 C_{10} - C_{18} 알킬닐로부터 선택된다.

. 하기 화학식의 화합물



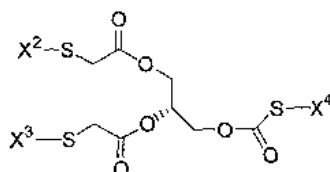
상기 식에서 Y^2 , Y^3 및 Y^4 는 독립적으로 S 또는 Se이고, X^2 , X^3 및 X^4 는 독립적으로 비치환된 C_{14} 알킬, 비치환된 C_{14} 알케닐 및 비치환된 C_{14} 알킬닐로부터 선택된다.

. 하기 화학식의 화합물



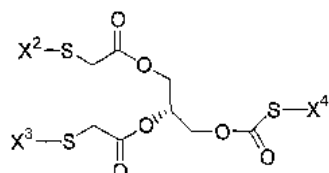
상기 식에서 X^2 , X^3 및 X^4 는 독립적으로 C_{10} - C_{18} 알킬, C_{10} - C_{18} 알케닐 및 C_{10} - C_{18} 알킬닐로부터 선택된다.

. 하기 화학식의 화합물



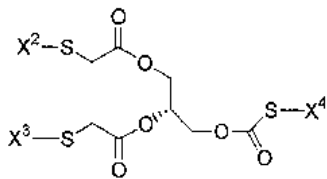
상기 식에서 X^2 , X^3 및 X^4 는 독립적으로 비치환된 C_{10} - C_{18} 알킬, 비치환된 C_{10} - C_{18} 알케닐 및 비치환된 C_{10} - C_{18} 알킬닐로부터 선택된다.

. 하기 화학식의 화합물



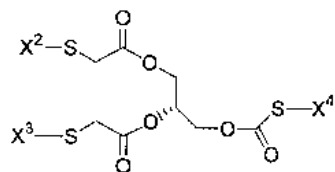
상기 식에서 X^2 및 X^3 은 독립적으로 비치환된 C_{14} 알킬, 비치환된 C_{14} 알케닐 및 비치환된 C_{14} 알키닐로부터 선택된다.

. 하기 화학식의 화합물



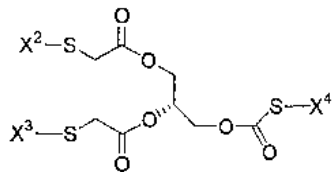
상기 식에서 X^2 , X^3 및 X^4 는 각각 $CH_3(CH_2)_{13}$ -이다.

. 하기 화학식의 화합물



상기 식에서 X^2 , X^3 및 X^4 는 각각 $CH_3(CH_2)_6 CH=CH(CH_2)_5$ -이다.

. 하기 화학식의 화합물



상기 식에서 X^2 , X^3 및 X^4 는 각각 $CH_3CH_2C\equiv C(CH_2)_{10}$ -이다.

또 다른 요지들

본 발명의 화합물들은 리포솜과 조합되거나 또는 마이셀 형태로 제형화되어 투여를 보조할 수 있다.

또 다른 일요지에 있어서, 상기 화합물은 코크리트(코크리트) 전달 매질에서 제형화될 수 있다. 코크리트 전달 매질은 약물의 경구 전달을 위한 새로운 기술의 기초를 의미한다. 코크리트는 단순한 천연 물질, 예를 들면 포스파티딜세린 및 칼슘으로 구성된 안정한 인지질-양이온 침전물이다. 코크리트는 소수성, 양친성, 음 또는 양으로 하전된 잔기를 캡슐화할 수 있는 강력한 나노 크기 계이다.

일요지에 있어서, 본 발명의 화합물은 분리된 형태 또는 정제된 형태이다.

예를 들면, 상기 화합물은 생체 내와 같은 생물학적 계내에서 발견되는 것 이외의 형태 또는 순도로 존재할 수 있다.

본 발명의 화합물은 제형화되어 본 발명의 화합물을 포함하고 경우에 따라 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제 또는 보조제와 혼합되는 약제학적 조성물을 제공할 수 있다.

또 다른 일요지에 있어서, 상기 화합물은 하나 이상의 비-극성 잔기 및 극성 잔기를 포함하는 지질 화합물일 수 있으며, 이때 상기 비-극성 잔기는 화학식 $X-Y-Z$ -(상기 식에서, X는 히드록카르빌기 사슬이고, Y는 하나 이상의 S, Se, SO_2 , SO, O, CH_2 로부터 선택되며, Z는 선택적인 히드록카르빌기이고, Y는 CH_2 이고, 사슬 $X-Y-Z$ 는 짝수개의 원자를 함유함)를 가지며; 상기 극성 잔기는 화학식 $-[C(O)]_mPHG$ (상기 식에서, PHG는 극성 머리기이고, m은 비-극성 잔기의 수임)을 가진다.

약제학적 조성물

본 발명은 또한 본 발명에 따른 약제의 치료 유효량 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제(이들의 조합물을 포함)를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

상기 조성물은 약제학적 활성 약제의 치료 유효량을 포함하거나 이루어진 조성물이다. 상기 조성물은 바람직하게는 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제(이들의 조합물을 포함)를 포함한다. 치료 용도로 허용되는 담체 또는 희석제는 약제학 분야에서 잘 공지되어 있으며, 예를 들면 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co.(A. R. Gennaro edit, 1985)에 기재되어 있다. 약제학적 담체, 부형제 또는 희석제의 선택은 의도한 투여 경로 및 표준 약제학적 실험 절차에 따라 선택될 수 있다. 상기 약제학적 조성물은 담체, 희석제 또는 희석제로서 -또는 이들 이외에- 적절한 결합제(들), 윤활제(들), 현탁제(들), 코팅제(들), 가용화제(들)를 포함할 수 있다.

상기 약제학적 조성물은 멸균 형태로 제공되는 것이 좋다. 단위 투여 형태로 제공될 수 있으며, 일반적으로는 밀봉 용기에 담겨 제공될 것이다. 복수 개의 단위 투여 형태가 제공될 수 있다.

본 발명의 범위 내에 있는 약제학적 조성물은 다음 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 보존제, 가용화제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 감미제, 착색제, 향미제, 방취제, 염(본 발명의 화합물은 그 자체가 약제학적으로 허용되는 염의 형태로 제공될 수 있다), 완충제, 코팅제, 항산화제, 현탁화제, 보조제, 부형제 및 희석제. 보존제의 예로는, 벤조산 나트륨, 소르빈산 및 p-히드록시벤조산의 에스테르가 있다.

이들은 또한 본 발명의 화합물 이외의 치료 활성 약제를 함유할 수도 있다. 2개 이상의 치료제가 사용되는 경우, 이들은 별도로 투여될 수 있고(예를 들면, 상이한 시간 및/또는 상이한 경로를 통해), 따라서 항상 단일 조성물로 존재할 필요가 있는 것은 아니다. 따라서, 조합 치료법 또한 본 발명의 범위 내에 있다.

투여 경로

본 발명의 범위 내에 있는 약제학적 조성물은 적절한 경로에 의해 투여되기에 적합할 수 있다. 예를 들면, 경구(구강(buccal) 또는 설하(sublingual) 포함), 직장, 비강, 국소(구강, 설하 또는 경피 포함), 질내 또는 비경구(피하, 근육내, 정맥내 또는 피내 포함) 경로이다. 이러한 조성물은 약학 분야에서 잘 알려진 임의의 방법에 의해 제조될 수 있는 바, 예를 들면 하나 이상의 활성 성분을 적절한 담체와 혼합함으로써 제조될 수 있다.

상이한 약물 전달계는 본 발명의 약제학적 조성물을 원하는 투여 경로에 따라 투여하기 위해 사용될 수 있다. 약물 전달계는 예를 들면 Langer(Science 249: 1527-1533(1991)) and by Illum and Davis(Current Opinions in Biotechnology 2: 254-259(1991))에 기재되어 있다. 이하, 약물 전달을 위한 상이한 투여 경로를 보다 상세히 고려될 것이다:

본 발명의 약제는 단독으로 투여될 수 있지만, 일반적으로 약제학적 조성물로서 투여될 것이다 - 예를 들면, 상기 약제는 원하는 투여 형태 및 표준 약제학적 실험 절차를 고려하여 선택된 적절한 약제학적 부형제, 희석제 또는 담체와 혼합될 때.

예를 들면, 상기 약제는 즉시-, 지연-, 변형-, 서방-, 펄스- 또는 제어-방출 용도로 향미제 또는 착색제를 함유할 수 있는 정제, 캡슐, 오우블(ovule), 엘릭시르, 용액 또는 현탁액의 형태로 투여될 수 있다(예를 들면 경구 또는 국소 투여).

상기 정제는 미세 결정성 셀룰로오스, 락토오스, 시트르산 나트륨, 탄산칼슘, 2가 인산 칼슘 및 글리신과 같은 부형제, 전분(바람직하게는 옥수수, 감자 또는 타피오카 전분), 나트륨 전분, 글리콜레이트, 크로스카르멜로오스 나트륨 및 임의의 착물 실리케이트와 같은 붕해제, 및 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC), 히드록시프로필셀룰로오스(HPC), 수크로오스, 젤라틴 및 아카시아와 같은 과립화 결합제를 함유할 수 있다. 추가적으로, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산, 글리세릴 베헤네이트 및 탈크와 같은 윤활제가 포함될 수 있다.

유사한 유형의 고체 조성물이 또한 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수도 있다. 이와 관련하여, 바람직한 부형제는 락토오스, 전분, 셀룰로오스, 우유 슈가 또는 고분자량의 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 수성 현탁액 및/또는 엘릭시르의 경우, 상기 약제는 다양한 감미제 또는 향미제, 착색제 또는 염료와 조합될 수 있으며, 유화제 및/또는 현탁화제와 조합될 수 있으며, 또한 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜 및 글리세린과 같은 희석제와 조합될 수 있으며, 이들의 조합물과 조합할 수 있다.

투여(전달) 경로는 다음 중 하나 이상을 포함하지만 이들에 한정되는 것은 아니다: 경구(예를 들면, 정제, 캡슐, 또는 가식성(ingestable) 용액), 국소, 점막(예를 들면, 비강 스프레이 또는 흡입 에어로졸), 비강, 비경구(예를 들면, 주사형태), 위장관, 척수강내(intraspinal), 복강내, 정맥내, 안내(intraocular), 피내, 두개내(intracranial), 기관내(intratracheal), 질내(intravaginal), 뇌척수질내(intracerebroventricular), 뇌내(intracerebral), 피하, 안신경(ophthalmic)(유리체내(intravitreal) 또는 전방내(intracameral) 포함), 경피, 직장내, 구강, 음경내, 질내, 경막외(epidural), 설하.

모든 약제가 동일한 경로를 통해 투여될 필요가 없음은 당연하다. 마찬가지로, 상기 조성물이 2 이상의 활성 성분을 포함하는 경우, 이들 성분들은 상이한 경로를 통해 투여될 수 있다.

만일 본 발명의 약제가 비경구 투여되면, 이러한 투여의 예는 다음 중 하나 이상을 포함한다: 상기 약제의 정맥내, 동맥내(intra-arterially), 복강내, 경막내(intrathecally), 뇌실내(intraventricularly), 전립선관내(intraurethrally), 흉골내(intrasternally), 두개내(intracranially), 근육내, 피하 투여; 및/또는 관장(infusion) 기술의 사용.

(I) 경구 투여

경구 투여에 적합한 약제학적 조성물은 캡슐 또는 정제; 분말 또는 과립; 용액, 시럽 또는 현탁액(수성 또는 비-수성 액체); 가식성 발포체 또는 휘프(whip); 또는 유제로서 제공될 수 있다. 정제 또는 경질 젤라틴 캡슐은 락토오스, 옥수수(maize) 전분 또는 이들의 유도체, 스테아르산 또는 그의 염을 포함할 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐은 식물성 오일, 왁스, 지방, 반-고체 또는 액체 폴리올 등을 포함할 수 있다. 용액 및 시럽은 물, 폴리올 및 당을 포함할 수 있다. 현탁액 제조를 위해, 오일(예를 들면 식물성 오일)을 사용하여 수중유 또는 유중수 현탁액을 제공할 수 있다. 경구 투여를 위해 의도된 활성 약제는 위장관에서 활성 약제의 분해 및/또는 흡수를 지연시키는 물질로 코팅되거나 혼합될 수 있다(예를 들면 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트를 사용할 수 있다). 따라서, 활성 약제의 서방성은 수시간에 걸쳐 수행될 수 있고, 필요한 경우 상기 활성 약제는 위장에서 분해되는 것을 보호할 수 있다. 경구 투여용 약제학적 조성물은 특정 pH 또는 효소적 조건에 의해 특정한 위장관 위치에서 활성 약제의 방출을 용이하게 하기 위해 제형화될 수 있다.

(II) 경피 투여

경피 투여에 대해 적합한 약제학적 조성물은 연장된 기간 동안 수혜자의 상피와 근접 접촉하게 하기 위해 의도되는 분리된(discrete) 패치로서 제공될 수 있다. 예를 들면, 상기 활성 성분은 이온 도입 치료(iontophoresis)에 의해 패치로부터 전달될 수 있다(이온 도입 치료에 대해 Pharmaceutical Research, 3(6) : 318(1986))에 기재되어 있다.

(III) 국소 투여

이와 달리, 본 발명의 약제는 좌약 또는 페서리(pessary)의 형태로 투여되거나, 겔, 하이드로겔, 로션, 용액, 크림, 연구 또는 더스팅(dusting) 분말의 형태로 국소 도포될 수 있다. 본 발명의 약제는 또한 예를 들면 피부 패치를 사용하여 피부 또는 경피적으로 투여될 수도 있다. 이들은 또한 폐 또는 직장 경로를 통해 투여될 수도 있다. 이들은 또한 안내 경로에 의해 투여될 수도 있다. 안신경 투여의 경우, 상기 화합물은 등장액, pH 조절된 멸균 식염수 중 미세화된 현탁액으로서 제형화되거나 또는 바람직하게는 등장액, pH 조절된 멸균 식염수 중 용액으로서 제형화되거나 또는 경우에 따라 벤질알코니움 클로라이드와 같은 보존제와 조합하여 제형화될 수 있다. 이와 달리, 이들은 바셀린(petrolatum)과 같은 연고로 제형화될 수 있다.

피부에 대한 국소 도포의 경우, 본 발명의 약제는 예를 들면 다음 중 하나 이상의 혼합물에 현탁되거나 용해된 활성 화합물을 함유하는 적절한 연고로서 제형화될 수 있다: 광물성 오일, 액체 바셀린, 백색 바셀린, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유제화 왁스 및 물. 이와 달리, 예를 들면 다음 중 하나 이상의 혼합물에 현탁되거나 용해된 적절한 로션 또는 크림으로서 제형화될 수 있다: 광물성 오일, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 액체 파라핀, polysorbate 60, 세틸 에스테르 왁스, 세타아릴 알코올, 2-옥틸도데카놀, 벤질 알코올 및 물.

(IV) 직장 투여

직장 투여용으로 적합한 약제학적 조성물은 좌약 또는 관장제(enema)로서 제공될 수 있다.

(V) 비강 투여

비강 투여에 적합한 약제학적 조성물은 고체 담체, 예를 들면 분말(바람직하게는 20 내지 500 마이크론 범위의 입도를 가짐)을 사용할 수 있다. 분말은 흡입(snuff) 방식으로 투여될 수 있는 바, 예를 들면 코에 근접하게 고정된 분말 용기로부터 코를 통해 신속하게 흡입함으로써 투여된다. 비강 투여에 적합한 조성물은 예를 들면 비강 스프레이 또는 비강 드롭(drop)과 같은 액체 담체를 또한 사용할 수도 있다. 이들은 활성 성분의 수성 또는 유성 용액을 포함할 수 있다.

흡입에 의한 투여 조성물은 특별히 고안된 장치, 예를 들면 가압 에어로졸, 분무기 또는 살포기(insufflator)로 공급될 수 있다. 이들 장치는 소정 투여량의 활성 성분을 제공할 수 있도록 구성될 수 있다.

(VI) 질내 투여

질내 투여를 위해 적합한 약제학적 조성물은 페서리, 면구(tampon), 크림, 겔, 페이스트, 기포 또는 스프레이 제형으로서 제공될 수 있다.

(VII) 비경구 투여

본 발명의 약제가 비경구 투여되는 경우, 이러한 투여의 예는 다음과 같은 것들 중 하나 이상을 포함한다: 정맥내, 동맥내, 복강내, 경막내, 뇌실내, 전립선관내, 흉골내, 두개내, 근육내, 피하 투여; 및/또는 관장 기술의 사용.

비경구 투여를 위해, 상기 약제는 예를 들면 상기 용액을 혈액과 등장액이 되기에 충분한 염 또는 글루코오스와 같은 다른 물질을 함유할 수 있는 멸균 수용액의 형태로 가장 잘 사용된다. 상기 수용액은 필요한 경우 적절히 완충화되어야 한다(바람직하게는 pH 3 내지 9). 멸균 조건하에서 적절한 비경구 제형의 제조는 본 기술 분야에 잘 알려진 표준 약제학적 기술에 의해 쉽게 달성된다.

경피

"경피"라 함은 피부를 통과시켜 혈류로 화합물을 전달하는 것을 의미한다.

경점막(Transmucosal)

"점막"은 점막 조직을 통해 혈류로 화합물을 전달하는 것을 의미한다.

경요도(Transurethral) 또는 요도내(Intraurethral)

"경요도" 또는 "요도내"는 요도로 약물을 전달하는 것으로, 약물을 요도와 접촉 통과시켜 혈류로 도입하는 것을 의미한다.

투과 강화 또는 침투 강화

"투과 강화 또는 침투 강화"는 선택된 약리학적 활성 화합물의 피부 또는 점막 조직에 대한 침투를 증가시켜 피부 또는 점막 조직을 통해 화합물이 침투하는 속도를 증가시키는 것을 의미한다.

투과 강화제는 예를 들면 디메틸설폭시드(DMSO), 디메틸포름아미드(DMF), N,N-디메틸아세트아미드(DMA), 테실메틸설폭시드(CIOMSO), 폴리에틸렌글리콜 모노라우레이트(PEGML), 글리세롤 모노라우레이트, 레시틴, 1-치환된 아자시클로헥탄온, 특히 1-N-도데실시클아자시클로헥탄온(Nelson Research & Development사, Irvine, CA으로부터 상표명 AzoneTM으로 구입 가능), 알코올 등을 포함한다.

담체 또는 매질

"담체" 또는 "매질"은 화합물 투여에 적합한 담체 물질을 의미하는 것으로, 본 기술 분야에 공지되어 있는 물질, 예를 들면 비-독성이며 상기 조성물의 임의의 성분과 유해한 방식으로 상호작용하지 않는 액체, 겔, 용매, 액체 희석제, 가용화제 등을 포함한다.

약제학적으로 허용되는 담체의 예는 예를 들면 물, 염 용액, 알코올, 실리콘, 왁스, 원유 젤리, 식물성 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 당, 젤라틴, 락토오스, 아밀로스, 스테아르산 마그네슘, 탈크, 계면활성제, 실리카, 점성 파라핀, 향수 오일, 지방산 모노글리세라이드 및 디글리세라이드, 페트로에트랄(petroethral) 지방산 에스테르, 히드록시메틸-셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 등을 포함한다.

상피 약물 전달(트랜스페르솜(트랜스페르솜))

트랜스페르솜("운반체")은 복잡하며, 가장 빈번한 소포체, 도포 부위와 최종 부위 사이의 장벽을 통과할 수 있고 물질을 이송할 수 있는 2- 또는 다성분 회합체이다. 트랜스페르솜은 IDEA사, Munich, German가 판매하고 있으며, 트랜스페르솜이 그 회사의 상표명이다.

트랜스페르솜 경피 약물 전달 기술은 다양한 거대 분자의 조절성 비-침입성 전달용 뿐 아니라 대사 효소 길항제 및/또는 본 발명의 약물을 포함하는 소분자의 개량된 전달용으로 사용된다.

트랜스페르솜은 최적화되어 매우 유연한 자가-조절 막을 얻을 수 있다. 따라서, 이들은 변형가능하고, 결국 이용가능한 통로가 평균 회합체 크기 보다 훨씬 작은 경우에도 미세 다공성 장벽을 효율적으로 통과할 수 있다. 트랜스페르솜 제형은 전형적으로 경우에 따라 생체 적합한 계면활성제를 함유하는 수성-기체 용액에 현탁된 천연 양친매성(amphipatic) 화합물로 구성된다. 소포체 트랜스페르솜은 수성 코어를 둘러싸고 있는 지질 이중막으로 구성되며, 또한 막을 연화시킬 수 있는 하나 이상의 성분을 함유한다. 따라서, 트랜스페르솜의 이중막은 리포솜 막에 비해 보다 유연하며, 나아가 준안정성이 있다(metastable). 따라서, 트랜스페르솜 소포체는 국소적으로 주위 응력을 조절함으로써 쉽게 그 형상을 변화시킨다.

피부는 가장 생물학적인 장벽 중 하나이다. 그 최외곽부, 즉 각질층은 피부 깊이의 10% 미만이지만 피부 침투성 장벽에 80% 이상 기여한다. 이러한 신체 보호층은 세포막에 공유 결합되고 매우 밀집하게 충전된 다중 라멜라 지질 시트로 밀봉되어 있는 비원주형(incolumnar) 응집체 형태로 조직되고 중첩된 연역한 각질 세포로 구성되어 있다. 일반적으로, 세포간 지질 라멜라에서 평균 수치 및 정렬도는 피부 표면쪽으로 증가한다. 이는 표면 근처의 국소 함수량에 있어서 연속적이지만 비선형적인 감소를 수반한다. 그럼에도 불구하고, 최대 피부 장벽은 각질층의 중간 중 중 내부 쪽에 위치하는데, 그 내부에서는 세포간 지질 밀봉체가 이미 형성되어 있지만, 피부 세포 탈리에 의해 손상된다.

트랜스페르솜 회합체의 피부 통과는 소포체 막 유연성, 친화성 및 소포체 통합 유지력과 함수 관계인 반면, 상기 회합체는 그 형성에 있어 유의적인 변화를 거치게 된다. 트랜스페르솜 소포체의 현탁액이 피부 표면에 놓이게 되면, 물은 건조한 피부 표면으로부터 증발하여 소포체의 건조가 시작된다. 트랜스페르솜 주성분의 강한 극성에 의해, 막 위의 대부분의 친수성기는 막의 연화성에 의해 보조되고, 소포체는 피부 장벽에 있는 결합되어 있는 세포 간 좁은 간극에서의 높은 함수량의 영역으로 이끌리게 됨으로써 매질의 피부 투과를 가능하게 한다. 이는, 소포체의 높은 변형 능력과 함께, 트랜스페르솜 회합체가 일시적으로 개방되어 작은 "균열"을 통해 물이 피부로부터 정상적으로 증발하게 된다. 따라서, 원래의 미세 기공에 비해 100배 이상 폭이 넓은 피부 세포 사이에 채널이 형성되게 된다. 이와 같이 새로이 활성화된 통로는 충분히 변형 가능한 소포체를 수용할 수 있어 이들의 통합성이 유지되지만 채널에 맞게 그 형상이 변하게 된다. 각질층에서의 "실질적인 통로", 또는 "실질적인 채널"을 따라, 트랜스페르솜은 보다 깊은 피부 층에서 있는 높은 함수량을 갖는 영역에 도달하게 된다. 그곳에서, 소포체는(재)분산된다. 트랜스페르솜은 매우 커서 혈관에 국소적으로 도입될 수 없기 때문에, 모세관 층으로 우회하여 피하 조직에 도달하여 거기에 축적되게 된다.

피부의 각질층(기저층(stratum corneum))을 통과하는 작은 분자들이 혈액 순환을 통해 피부로부터 정상적으로 제거되더라도, 트랜스페르솜 소포체에 의해 전달된 약물은 피부 깊은 곳에 약물의 축적이 가능하게 된다. 이러한 큰 크기에 의해, 소포체는 피부로부터 서서히 제거되어 관련 약물을 그 부위에 축적시킬 수 있다. 무거운 약물을 트랜스페르솜 매개 투여하면, 그 약물 분포가 도포 부위 아래의 깊은 조직 쪽으로 이동되는 경향이 있다.

혈액 뇌 장벽(BBB)

약제학적 조성물은 혈액 뇌 장벽(BBB)를 통과하도록 설계될 수 있다. 예를 들면, BBB를 투과할 수 있는 지방산, 이노시톨 또는 콜레스테롤과 같은 담체가 선택될 수 있다. 이러한 담체는 뇌 내피(endothelial) 세포에서 특정 수송계를 통해 뇌로 도입되는 인슐린-형 성장 인자 I 또는 II와 같은 물질일 수 있다. 상기 담체는 활성 약제와 결합되거나 또는 활성 약제를 함유하거나 혼합될 수 있다. 리포솜은 BBB를 통과하는데 사용될 수 있다. WO 91/04014는 활성 약제 캡슐화/매립될 수 있고, 통상적으로 BBB를 통과하여 수송되는 분자(예를 들면 인슐린 또는 인슐린-형 성장 인자 I 또는 II형)가 리포솜 외표면에 존재하는 리포솜 전달계를 기재하고 있다. 리포솜 전달계는 또한 미국 특허 제 4704355호에 논의되어 있다.

고분자 전달/치료

상기 약제는 또한 고분자에 결합되어 전달될 수 있다. 고분자 기재 치료는 효과적인 전달계로 제안되어 왔고, 일반적으로는 담체로서 작용하는 고분자성 분자에 결합 전달할 하나 이상의 약제를 포함한다. 따라서 상기 약제는 고분자 골격 상에 위치하고, 고분자와 함께 표적 세포로 운반된다.

상기 약제는 고분자에 결합, 용합, 혼합, 조합 또는 다른 방법으로 연결될 수 있다. 상기 약제와 고분자 간의 결합 등은 영구적이거나 또는 일시적일 수 있고, 공유 또는 비-공유 상호 작용을 포함할 수 있다(이온 상호작용, 소수력, 반 데르 발스 상호작용 등을 포함). 상기 약제가 실질적으로 고분자와 표적 세포로 도입되는 한, 그 정확한 결합 형태는 중요하지 않다. 단순화하기 위해, 고분자에 결합된 상기 약제를 포함하는 실체는 본 명세서에서 "고분자-약제 결합체"로서 언급된다.

임의의 적절한 고분자는 예를 들면 천연 또는 합성 고분자가 사용될 수 있고, 바람직하게는 담체 고분자는 PEG와 같은 합성 고분자이다. 보다 바람직하게는, 상기 담체 고분자는 생물학적으로 비활성인 분자이다. 이러한 고분자의 특정한 예는 폴리에틸렌 글리콜(PEG), N-(2-히드록시프로필) 메타크릴아미드(HPMA) 공중합체, 폴리아미도아민(PAMAM) 덴드리머, HEMA, 선형 폴리아미도아민 고분자 등을 포함한다. 상기 약제에 결합시키기 위한 임의의 적절한 링커가 사용될 수 있다. 바람직하게는, 상기 링커는 생분해성 링커이다. 생분해성 링커를 사용하면, 세포외 또는 세포내 환경에 노출시 약제의 제어된 방출이 가능해진다. 고분자량 거대 분자는 수동적으로 세포로 확산할 수 없고, 대신에 막-포위된 소포체로서 포위된다. 일단 소포체 내에 존재하게 되면, 세포내 효소는 고분자-약제 결합체에 대해 작용하여 약제를 방출토록 한다. 제어된 세포내 방출은 다수의 약물과 관련된 독성 부작용을 방지한다.

더욱이, 약제는 본 기술 분야에 공지되어 있는 방법에 의해 적절한 고분자에 결합되거나 부착되는 등 전달될 수 있다. 이하 후술하는 장에 기재되어 있는 바와 같이, 상기 약제는 특히 폴리펩타이드, 핵산, 거대 분자 등과 같은 "제2 약제"로서 언급되는 분자 중 임의의 것을 포함할 수 있다. 특히, 상기 약제는 본 명세서 이외에 기재된 바와 같이 프로-드러그를 포함할 수 있다.

출발 고분자를 선택하는 능력은 원하는 특성에 따라 고분자-약제 결합체의 가공을 가능하게 한다. 상기 고분자(및 따라서 고분자-약제 결합체)의 분자량, 뿐 아니라 그 전하 및 소수성은 정확히 설정될 수 있다. 상기 고분자-약제 결합체를 사용하는 이점은 제조 경제성, 안정성(장기 보관성) 및 면역원성 및 부작용의 감소를 포함한다. 나아가, 고분자-약제 결합체는 강화된 침투 효과 및 유지(EPR) 효과 때문에 종양 세포를 표적으로 하는데 특히 유용하다. 성장 중인 종양은 순환하는 거대 분자 및 큰 입자로 "빠져 나가게"되어 이들이 종양 내부로 쉽게 접근하도록 한다. 증가된 축적도 및 낮은 독성(전형적으로 유리 약제 독성의 10-20%)이 또한 관찰된다. 과분지된 덴드리머, 예를 들면 PAMAM 덴드리머를 사용하면, 단분산 조성물이 제조될 수 있으며 또한 결합 부위(덴드리머의 내부 또는 외부)가 유연하게 되는 특별한 이점이 있다. 고분자-약제 결합체, 예를 들면 폴리아미도아민 결합체의 pH 반응성은 특별한 세포내 환경을 위해 조절될 수 있다. 이로 인해, 고분자 치료제가 즉 특정한 세포내 부위 내에서 특정 pH 또는 pH 범위를 초래할 때에 비로소 약물을 방출할 수 있게 한다. 상기 고분자 약제 결합체는 또한 고분자-약제 결합체가 예를 들면 특정 항원과 같은 표적을 포함하는 특정 조직, 기관 또는 세포를 지향하는 면역 글로불린 또는 항체와 같은 표적화 수단을 더 포함할 수 있다. 다른 표적화 수단은 본 명세서 이외에 기재되어 있으며, 본 기술 분야에 또한 공지되어 있다.

고분자-약제 결합체의 특정 예는 스티렌-공-말레산 무수물과 항종양 단백질 네오키르비노스타틴의 결합체, 백혈병 치료를 위한 PEG(폴리에틸렌 글리콜)과 L-아스파라기나아제의 결합체; PK1(HPMA 공중합체와 항암제 독소루비신의 결합체); PK2(PK1과 유사하지만, 1차 및 2차 간암을 표적화하기 위한 갈락토오스기를 더 포함하는 결합체); HPMA 공중합체와 항암제 캅토테신의 결합체; HPMA 공중합체와 항암제 파클리탁셀의 결합체; HPMA 공중합체-플라티네이트 등을 포함한다. 이들 고분자-약제 결합체 중 일부는 본 발명의 트랜스제닉(transgenic) 세포로 함께 로딩(co-loading)하는데 적합하다.

투여량 수준

전형적으로, 의사는 개인 피험자에 가장 적절할 것으로 예상되는 실제 투여량을 결정할 수 있다. 임의의 특정 환자에 대한 특정 투여량 수준 및 투여 빈도는 다양할 것이며, 사용하는 특정 화합물의 활성, 대사 안정성 및 상기 화합물의 활성 기간, 연령, 체중, 일반적인 건강 상태, 성별, 식이, 투여 형태 및 시간, 배설량, 약물 조합, 특정 상태의 경증 및 개인적인 치료 경험을 포함하는 다양한 요소에 따라 다를 것이다. 본 발명의 약제 및/또는 약제학적 조성물은 1일 1 내지 10번의 처방, 예를 들면 1일 1 또는 2회 투여될 수 있다.

인간 환자에 대한 경구 및 비경구 투여의 경우, 상기 약제의 1일 투여 수준은 단일 또는 분할하여 투여할 수 있다.

필요에 따라, 상기 약제는 30mg/kg 체중, 예를 들면 0.1 내지 10 mg/kg, 보다 바람직하게는 0.1 내지 1mg/kg 체중의 투여량으로 투여될 수 있다. 물론, 본 명세서에서 언급하고 있는 투여는 평균적인 일례이다. 물론, 높거나 낮은 투여 범위가 바람직한 별도의 경우가 있을 수 있다.

치료 유효량

"치료 유효량"은 그 의도한 목적을 달성하기에 효과적인 치료제의 양을 의미한다. 개개 환자의 요구는 다양하기 때문에, 각 질소 산화물 부생물의 유효량에 대한 적절 범위의 결정은 본 기술 분야의 기술 범위에 속한다. 일반적으로, 본 발명의 화합물 및/또는 조성물로 증상을 치료하기 위한 투여 처방은 유형, 성별, 체중, 성별, 식이 및 환자의 의료 상태, 기능 장애(dysfunction)의 경중, 투여 경로, 활성, 효능, 사용한 특정 화합물의 약물동력학 및 독성학적 형태와 같은 약리학적 고려, 약물 전달계의 사용 여부, 및 화합물이 약물 조합물의 일부로서 투여되었는지 여부를 포함하는 다양한 요소에 따라 선택되며, 본 기술 분야의 당업자에 의해 조절 가능하다. 따라서, 이러한 투여 처방은 상당히 다양할 것이고, 따라서 본 명세서에 기재되어 있는 바람직한 투여 처방과는 다를 수 있다.

개인

본 명세서에 사용되고 있는 용어 "개인"은 척추동물, 특히 포유류 종을 의미한다. 상기 용어는 애완동물, 스포츠 동물, 영장류 및 인간을 포함하지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.

약제학적 조합물

일반적으로, 상기 약제는 하나 이상의 다른 약제학적 활성 약제와 조합하여 사용될 수 있다. 기타 약제는 때때로 보조제로서 언급된다.

환자

"환자"는 동물, 바람직하게는 포유류, 보다 바람직하게는 인간을 의미한다.

약제학적으로 허용되는 염

상기 약제는 산 부가 염 또는 염기 염-또는 수화물과 같은 그의 용매화물과 같은 약제학적으로 허용되는 염의 형태-및/또는 염으로서 투여될 수 있다. 적절한 염에 대한 검토를 위해, Berge et al, J. Pharm. Sci., 1977,66, 1-19를 참조할 수 있다.

전형적으로, 약제학적으로 허용되는 염은 원하는 산 또는 염기를 필요에 따라 사용함으로써 용이하게 제조할 수 있다. 상기 염은 용액으로부터 침전되어 여과에 의해 수거되거나 또는 용매의 증발에 의해 회수될 수 있다.

적절한 산 부가 염은 비-독성 염을 형성하는 산으로부터 형성되며, 그 예로는 염산염, 브롬산염, 요오드산염, 황산염, 중황산염(bisulfate), 질산염, 인산수소염, 초산염, 말레산염, 푸마르산염, 락트산염, 타르타르산염, 시트르산염, 글루콘산염, 숙신산염, 사카레이트, 벤조산염, 메탄술폰산염, 에탄술폰산염, 벤젠술폰산염, p-톨루엔술폰산염 및 파모산염을 포함한다.

적절한 염기 염은 비-독성 염을 형성하는 염기로부터 형성되며, 그 예로는 나트륨, 칼륨, 알루미늄, 칼슘, 마그네슘, 아연 및 디에탄올아민 염이 있다.

질환 상태

일요지에 있어서, 본 발명은 증후군 X, 비만, 고혈압, 지방간, 당뇨병, 다당증, 고인슐린혈증 및 협착증으로부터 선택되는 상태의 치료 및/또는 예방을 위한 약제의 제조에 있어서 본 발명에 따른 화합물의 용도를 제공한다.

일요지에 있어서, 본 발명은 포유류의 혈중 콜레스테롤 및 트리글리세라이드의 농도를 낮추고/또는 저밀도 지질단백질의 산화적 변형을 억제하기 위한 약제의 제조에 있어서 본 발명에 따른 화합물의 용도를 제공한다.

일요지에 있어서, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 필요로 하는 인간 또는 인간을 제외한 동물에 투여하는 것을 포함하는, 체중 감소 또는 지방 질량을 감소시키기 위한 방법을 제공한다.

일요지에 있어서, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 육류 또는 우유 및 계란과 같은 생산물의 질을 개선하기 위해 동물의 지방 분포 및 함량을 변형시키기 위한 방법을 제공한다. 바람직하게는, 상기 동물은 가금류, 소, 양, 염소, 또는 돼지 포유류와 같은 농업용 동물이다. 상기 동물은 연어, 대구, 틸라피아, 조개류, 굴, 바닷가재, 게와 같은 어류, 갑각류일 수 있다.

일요지에 있어서, 본 발명은 종양 성장의 억제 및/또는 예방을 위한 약제의 제조에 있어 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

바람직하게는, 본 발명은 1차 종양이 결합 조직으로 침투하는 것을 억제 및/또는 예방하기 위한 약제의 제조에 있어 본 발명에 따른 화합물의 용도를 제공한다.

바람직하게는, 본 발명은 종양의 전이성, 즉 2차 종양의 형성을 억제 및/또는 예방하기 위한 약제의 제조에 있어서, 본 발명에 따른 화합물의 용도를 제공한다.

본 발명의 화합물을 사용하면 중양을 가진 포유류의 전체 생존율을 증가시킬 수 있다.

일요지에 있어서, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 1차 및 2차 전이성 신생물을 치료 및/또는 억제하기 위한 방법을 제공한다.

일요지에 있어서, 본 발명은 증식성 피부 장애의 예방 및/또는 치료를 위한 약제의 제조에 있어서, 본 발명의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

바람직하게는, 본 발명은 건선(psoriasis), 아토피성 피부염, 비-특이적 피부염, 1차 염증성 접촉 피부염, 알레르기 접촉 피부염, 라멜라 어린선(ichthyosis), 표피 박탈성 각화증(epidermolytic hyperkeratosis), 전암성(pre-malignant) 일광 유도 각화증, 및 검버섯(seborrheic)을 포함하는 군으로부터 선택되는 피부 증식 질환의 예방 및/또는 치료를 위한 약제의 제조에 있어서, 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다. 보다 바람직하게는, 상기 피부 증식 질환은 건선이다.

일요지에 있어서, 본 발명은 피부 세포의 증식 억제 및/또는 분화 유도를 위한 약제의 제조에 있어서, 본 발명의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

일요지에 있어서, 본 발명은 염증성 장애의 예방 및/또는 치료를 위한 약제의 제조에 있어서, 본 발명의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공하는 것으로, 상기 염증성 장애는 류마티스 관절염, 전신 혈관염(vasculitis), 전신 홍반성 낭창(lupus erythematosus), 전신 경화증(sclerosis), 피부 근염(dermatomyositis), 다발성 근염(polymyositis), 각종 자가 면역 내분비계 장애(예를 들면 갑상선염 및 부신염(adrenalitis)), 각종 면역 매개 신경학적 장애(예를 들면 다발성 경화증 및 근무력증(myasthenia gravis)), 각종 심혈관 장애(예를 들면 심근염(myocarditis), 울혈성(congestive) 심부전증, 동맥경화증 및 안정형 및 불안정형 협심증, 및 웨그너 육아종증(Wegener's granulomatosis), 염증성 장 질환 및 크론 대장염(Chron's colitis), 신염(nephritis), 각종 염증성 피부 장애(예를 들면 건선, 아토피성 피부염 및 식품 알레르기) 및 기관 이식후 급성 및 만성 동종건(allograft) 거부 반응을 포함하는 군으로부터 선택된다.

일요지에 있어서, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 포유류 세포 또는 조직에서 인터루킨-10(IL-10)의 내분비 생산을 강화하기 위한 방법을 제공한다. 바람직하게는, 상기 포유류는 자가 면역 및/또는 염증성 장애가 진행되었거나 진행에 민감하다.

일요지에 있어서, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 포유류 세포 또는 조직에서 인터루킨-2(IL-2)의 내분비 생산을 억제하기 위한 방법을 제공한다. 바람직하게는, 상기 포유류는 자가 면역 및/또는 염증성 장애가 진행되었거나 진행에 민감하다.

일요지에 있어서, 본 발명은 자극된 말초혈 단핵구(PBMC)의 증식을 억제하기 위한 약제의 제조에 있어서 본 발명의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

이하, 상기 및 기타 질환에 대해 상세히 기술한다.

비만 및 관련 질환

비만은 현대 사회에 크게 만연되어 있고 사회적 증후군일 뿐 아니라 수명 감소 및 많은 의학적 문제와 관련된 만성 질환으로, 신경학적 부작용 진행, 다낭포성 난소증(polycystic ovarian) 질환과 같은 생식 장애, 감염, 노장 정맥, 흑색 극세포증(Acanthosis nigricans), 및 습진(eczema)과 같은 피부학적 장애, 운동 부적응성(exercise intolerance), 당뇨병, 인슐린 내성, 고혈압, 고콜레스테롤혈증, 담석증(cholelithiasis), 골관절염(osteoarthritis), 정형외과적 손상(orthopedic injury), 혈전색전증(thromboembolic) 질환, 암, 및 관상동맥(coronary heart) 질환을 포함한다.

따라서, 본 발명은 비만 환자의 체중을 정상, 이상적인 체중으로 회복시키는데 유용한 치료 처방을 제공하는 것을 목적으로 한다.

따라서, 본 발명은 수명 연장을 위한 체중 감소의 유지를 유발하는 비만 치료법을 제공하는 것을 목적으로 한다. 또한, 본 발명은 결국 지방이 많은 식이 요법에 의해 정상적으로 유도된 체중 증가를 감소 또는 억제하는 것을 목적으로 한다.

따라서, 본 발명은 비만을 예방하고, 일단 치료가 시작되면, 비만 결과 또는 고혈압 및 지방간과 같은 2차 합병증인 질환의 진행을 정지시키거나 발병을 예방하는 것을 목적으로 한다.

비만은 유전적 또는 환경적인 원인에 의한 것일 수 있다. 비만을 초래하거나 비만의 원인인 장애의 예는 과식 및 식용 이상 항진(bulimia), 다낭포성 난소증 질환, 두개인두종(craniopharyngioma), 프레이더-윌리(Prader-Willi) 증후군, 프로리히 증후군, II형 당뇨병, GH-결핍, 저신장증의 정상 변형(variant short stature), 터너 증후군, 및 기타 대사 활성이 감소된 병리학적 증상을 포함한다.

따라서, 본 발명은 혈압을 낮추는데 유용한 치료 처방을 제공하는 것을 목표로 한다.

또한, 본 발명은 결국 간에서 트리아실글리세롤의 농도를 낮추는데 유용한 치료 처방을 제공하는 것을 목적으로 한다. 이러한 처방은 지방간 증상의 진행에 대한 억제 효과를 제공할 것이며, 또한 명백한 질환의 치료 방법으로서 적절할 것으로 예상된다.

본 발명의 화합물은 산화를 활성화시키고, 또한 간에서의 트리글리세라이드의 농도를 감소시킨다.

상기 용어 "대사 증후군"은 특히 고인슐린혈증, 인슐린 내성, 비만, 글루코오스 내성, 2형 당뇨병, 고지혈증(dyslipidemia) 또는 고혈압을 특징으로 하는 다발성 대사 증후군을 기술하기 위해 사용된다.

상술한 바와 같이, 본 발명의 화합물은 즉, 글루코오스 및 지질 항상성(homeostasis)을 조절함으로써 상술한 모든 증상에 대한 긍정적인 효과를 제공할 것으로 예상되며, 따라서 본 발명의 화합물은 상기 정의한 대사 질환(때때로 증후군 X이라 함)의 조절을 위한 적합한 약제일 것으로 예상된다.

당뇨병

당뇨병에는 두 주된 형태가 존재한다. 그 중 하나는 인슐린-의존형 당뇨병(IDDM)으로도 알려져 있는 제 I 형 당뇨병이고, 다른 하나는 비인슐린-의존형 당뇨병(NIDDM)으로도 알려져 있는 제 II 형 당뇨병이다. 대부분의 IDDM 환자는 공통적인 병리학적 상황을 보인다; 고혈당증으로 귀착되는 인슐린-생산 췌장 베타 세포의 거의 완전한 소멸.

대부분의 IDDM이 종종 수년에 걸쳐 연장하는 무증상 기간 동안 진행성 베타-세포 파괴의 결과임을 보여주는 상당량의 증거가 축적되어 왔다. 순환하는 도세포(islet cell) 자가 항체 및 인슐린 자가 항체의 고갈에 의해 전(前)당뇨병기가 인지될 수 있다.

무독하고 부작용이 없으며 임상적인 IDDM 및 NIDDM을 예방할 화합물이 필요하다.

제 I 형 당뇨병: 통상적으로 성숙하기 전에 갑작스럽게 발병하며, 저 혈장 인슐린 수준, 조갈증, 다뇨증, 식욕 증가, 체중 감소 및 일시적 케토산증을 특징으로 하는 중증 당뇨병; IDDM으로도 불림.

제 II 형 당뇨병: 통상적으로는 성인에서, 종종 점진적으로 발병하고, 혈장 글루코스 수준에 대해 상대적으로 낮은 정상 내지 높은 절대 혈장 인슐린 수준을 특징으로 하는 종종 온화한 형태의 당뇨병; NIDDM으로도 불림.

제 I 형 및 제 II 형 당뇨병은 각각 원발성 당뇨병으로서 생각되는 병인 분류와 일치한다.

2차성 당뇨병은 췌장, 췌장외/내분비 또는 약물-유도 당뇨병을 포함한다. 또한, 일부 유형의 당뇨병은 예외적인 형태로 분류된다. 이러한 것들로는 지방조직 위축성, 근경직성 당뇨병, 및 인슐린 수용체의 교란에 의해 야기된 유형의 당뇨병이 포함된다.

우리 사회에서 당뇨병이 만연하고 전술한 바와 같이 이와 관련된 심각한 결과를 고려해 볼 때, 이러한 질환의 치료와 예방에 잠재적으로 유용한 치료 약제는 당뇨병 환자에 지대하게 유익한 효과를 줄 수 있다. 당업계에서는 심각한 부작용 없이 당뇨병 환자의 혈당 농도를 감소시키게 될 약제가 필요하다.

따라서, 본 발명의 목적은 혈당을 낮추고 당뇨병 증상을 치료하는 데 유용한 치료법을 제공하는 것이다.

따라서, 본 발명의 목적은 혈중 인슐린 농도를 낮추고 잔류 인슐린의 효과를 증가시키는 데 유용한 치료법을 제공하는 것이다.

협착증

다수의 병리학적 증상이 평활근 세포 증식과 연관되어 있는 것으로 밝혀졌다. 그러한 증상으로는 재협착증, 아테롬성 동맥 경화증, 관상동맥 심질환, 혈전증, 심근경색, 발작, 장의 평활근종 및 평활근육종 같은 평활근 종양, 및 자궁 및 자궁 유선유종 또는 섬유종이 포함된다.

매년 50만이 넘는 간섭성 혈관내 시술 절차가 행해지고 있다. 그러한 침입성 절차는 시간이 지남에 따라 지속적으로 개선되고 있지만, 매년 시행된 시술의 30 내지 50% 정도가 실패하여 재협착증, 즉 2차 협착증의 형성이 발생한다. 따라서, 재협착증의 감소는 중증, 혈관형성술, 죽종절제술 같은 개입성 혈관내 절차, 및 스텐트 및 레이저 기술을 이용하는 절차의 사용을 통한 심혈관 질환의 치료에서 실현되는 성공을 증가시키는 데 있어서 가장 중요한 요인으로서 언급되고 있다.

벌룬 혈관형성술, 예를 들면 경피 경관 관상동맥 형성술(PTCA)의 경우에, 환자의 발이나 팔의 동맥을 작게 절개한 다음 가이드 카테터로 불리는 긴 중공 튜브를 동맥에 삽입하게 된다. 이어서 두꺼운 가이드 와이어와 공기가 빠진 벌룬 카테터를 가이드 카테터에 삽입하고 X선 시각화를 이용하여 환자의 혈관을 통해 조심스럽게 전진시킨다. 공기가 빠진 벌룬은 관강이 좁아지는 부위에 도달할 때까지 전진시키며, 그 지점에서 의사는 1 내지 4회 약 4 내지 6 atm의 압력이 되게 약 60초간 벌룬을 팽창시킨다. 팽창되었을 때, 벌룬은 플라크를 균열 파쇄하고 동맥 벽내의 근섬유를 완전히 되돌아오는 능력 이상으로 신장시킨다. 비록 이 과정에서 플라크가 제거되지는 않지만, 플라크의 파쇄 및 동맥 벽의 신장은 혈관의 구경을 증가시키고, 이에 따라 혈류가 증가되게 한다.

그러한 절차를 동반하는 재협착증은 혈소판 응집과 부착, 평활근 세포 증식, 혈관 구경의 좁아짐, 제한된 혈관확장, 및 혈압의 증가를 특징으로 한다. 동맥의 내막층내 평활근 세포는 이러한 절차를 수행하고 약 2 내지 3일 내에 증식 사이클로 진입하여 그 후 수일간 증식하는 것으로 보고되었다(내막 비후).

보고에 따르면 시험관내에서 평활근 세포 프로파일 정량을 억제하는 화합물은 생체내에서 사용될 때 바람직하지 않은 약리학적 부작용을 떨 수 있다. 헤파린은 그러한 화합물의 일례이며, 보고된 바에 따르면 시험관내에서는 평활근 세포 증식을 억제하지만 생체내에서 사용될 때에는 응집을 억제하는 잠재적인 부작용을 띤다.

전술한 바로부터 자명해지는 바와 같이, 평활근 세포 기동 및 증식을 효과적으로 치료하기 위한 억제성 약제의 사용에 있어서 다수의 해결해야 할 과제가 남아있다. 예를 들면, 혈관 수술 중에 입게되는 혈관에 대한 외상성 상해 뒤에 혈관 평활근 세포의 증식과 기동에 기인한 협착증, 재협착증 또는 관련 장애를 억제하기 위한 새로운 조성물 또는 방법을 개발하는 것이 매우 유리할 것이다.

본 발명에 따른 화합물이 이러한 질환의 치료에 효과적일 것으로 기대된다.

종양

WO 02/03983에 논의되어 있는 바와 같이, 암 치료를 위한 새롭고 더욱 효과적인 화학요법제의 개발은 세포 독성, 종양 세포 증식, 침입 및 전이를 포함한 다양한 요인의 고려를 요한다. 통상의 항암제는 전형적으로 이들의 세포 독성만에 기초하여 동정되어 왔다.

종양의 진행은 선택적 증식성을 띠는 변이 세포가 종양 세포 집단 안에서 발생할 때 일어나는 것으로 생각되며, 종양 진행의 최종 단계 중 하나는 전이 표현형의 출현이다.

전이하는 동안, 종양 세포는 혈관에 침입하여 순환성 숙주 면역 방어군에 대항하여 생존하고, 혈관 밖으로 일출하여, 뿌리 내리고, 1차 종양으로부터 떨어진 부위에서 성장한다. 인접 조직으로 침입하고 타 기관을 식민지화하는 종양 세포의 이러한 능력은 암 관련 사망의 주 원인 중 하나이다.

전이란 용어는 가장 빈번하게 암으로 인한 사망에 이르게 하는 임상적 문제를 함께 초래하는 다수의 표현형적 특징을 포함한다. 세포는 자신의 부착성과 조직화된 조직내의 구속 위치를 상실하고, 인접 부위로 이동하여 혈관으로 침입하고 거기에서 빠져나오는 두 능력 모두를 발현하고, 비자연적인 위치 또는 환경에서 증식할 수 있게 된다. 증식 패턴의 이러한 변화는 전이 과정 촉진능을 보유하는 생화학적 변경의 축적을 수반한다.

아직까지는 전이 캐스케이드에 관련된 본태적 메커니즘에 관하여 별로 알려져 있는 게 없다. 일부 경우에 있어서, 특정 종양 세포의 증대된 전이능이 평상시에는 분화, 증식, 세포 이동성, 및 통신을 포함한 각종 세포 기능의 조절을 담당하는 종양 유전자의 증가된 발현에 기인할 수 있을 가능성이 높다. 또한, 시그널 변환 경로를 조절하는 물질이 종양의 전이 행동을 억제하고 있는 것으로 나타났으며, 또한 표면 관련 효과를 지닌 화합물, 예를 들면 세포막을 조절하는 화합물이 전이를 유도하는 과정에 관련될 수 있음이 추론되고 있다.

암은 부적절한 조직 축적의 질환이다.

이러한 교란은 종양 조직 덩어리가 생명 기관의 기능을 훼손할 때 임상적으로 가장 명백하다.

일반적으로 생각되고 있는 것과는 상반되게, 인간 악성 질환은 통상적으로 급속 세포 증식의 질환이 아니다. 실제로는 가장 일반적인 암의 세포는 정상 조직에서 다수의 세포보다 더 서서히 증식한다.

이는 암으로 사망하는 대부분의 환자에 치명적인 것으로 드러난 생명 기관내 종양 조직의 비교적 느린 축적 현상이다.

화학요법제는 하나의 특징을 공유한다: 이들 요법제는 보통, 정상 세포보다는 악성 세포를 사멸시키거나 손상을 입히는 데 더욱 효과적이다. 그러나, 이들이 정상 세포에 위해를 가한다는 사실은 독성에 대한 이들의 잠재능을 시사한다.

현재 사용중인 거의 모든 화학요법제는 DNA 및 RNA 합성을 위한 전구체를 제공하여 DNA 합성을 방해하거나 또는 유사분열을 방해한다. 그러한 약제는 순환 세포에 대해 가장 효과적이다. 단일 약제로 또는 약제를 병행하여 처리한 후의 세포사 메커니즘은 복잡하며 하나 이상의 과정을 포함하는 것 같다. 가장 임상적으로 검출 가능한 종양은 대부분 비-순환 세포로 이루어져 있기 때문에, 화학요법이 암을 근절하는 데 항상 효과적이지만은 아니라는 게 놀랄만한 일은 아니다.

암 치료의 전략은 종양 세포를 비-순환 구획으로부터 순환 구획으로 쉬프트시키는 것이다.

이러한 쉬프트를 촉진하는 몇몇 방법은 병행성 치료를 위한 토대를 형성한다. 종양 크기를 줄이고 이에 따라 세포 사이클 중으로 암 세포의 재진입을 촉진하는 데 가장 일반적으로 사용되고 있는 것이 수술이다. 1차 종양이 완전히 제거된 후, 미시적 전이가 원위 부위에 잔류할 수 있다. 이들의 작은 크기 때문에, 미소전이는 주로 순환성 세포로 구성되어 있다.

1차 종양 부위에 잔류하는 소수의 세포들 또한 세포 사이클로 재진입할 가능성이 있다. 따라서, 잔류 암 세포는 종종 화학요법에 민감하다. 방사선 요법 또는 화학요법만을 사용하여도 종양 크기를 감소시키고, 그에 따라 세포를 순환 세포 구획 중으로 결집시킬 수 있다.

병행 약물 요법은 따라서 현재 사용되고 있는 대부분의 화학요법에 대한 토대이다. 병합 요법은 다중 약물의 작용과 세포 독성능의 상이한 메커니즘을 이용한다.

그러나, 비록 화학요법제가 정상 세포보다는 악성 세포를 치사시키거나 손상을 입히는 데 더욱 효과적이기는 하지만, 이들이 정상 세포에 위해를 가한다는 사실은 독성에 대한 이들의 막대한 잠재능을 시사한다. 화학요법이 유효하기 위해서는, 환자는 양호한 생리학적인 건강 상태에 있어야 한다.

암 치료는 종양 세포 증식, 암 세포의 다른 신체 부위로의 전이성 전파, 침입, 종양-유도 신혈관형성, 및 숙주 면역반응 및 세포독성의 증대를 포함한 다양한 요인의 억제를 요한다.

통상적인 암 화학요법제는 종종 종양 세포에 대한 이들의 세포 독성을 토대로 선택되어 왔다. 그러나, 일부 항암제는 환자의 면역 체계에 부작용을 미친다. 유감스럽게도, 대부분의 기존 항암제의 경우에, 유효 용량과 독성 용량간의 한계, 즉 치료 지수가 지극히 낮다. 따라서, 침입성 암의 성장, 진행 및 전이를 이끌 수 있는 인자에 대한 비세포독성 보호를 제공할 암 요법 또는 치료법이 개발될 수 있다면 매우 유리할 것이다.

본 발명은 암 환자 치료에 본 발명의 지방산 동족체 사용을 포함하는 1차 및 전이성 종양의 예방 및/또는 치료 방법에 관한 것이다.

암의 두 가지 근본적인 특징은 침입과 전이이다. 하나는, 기저막의 미세침입이 신형성에서 암으로의 전이를 특징짓고, 다른 하나는 전이가 일반적으로 사망을 초래하는 것이다.

1차 종양에 의한 근원적인 연결 조직으로의 침입은 단계적으로 진행되고 종양 세포에 의해 생성된 각종 매개물질에 의해 촉진된다. 기저막에 침입하지 않고 내피에 구속되어 잔류하는 종양 세포는 잠재암종(carcinoma in situ)으로 불린다.

한편, 순환하는 종양 세포가 부착성 림프구 및 혈소판과 함께 모세관에 포획되어 종양 세포막이 모세관 내피와 상호작용할 때 전이가 일어날 수 있다. 모세관 내피세포 연결부는 후퇴하고, 종양 세포 리간드는 내피 및 기저막 상의 수용체에 결합한다.

종양 세포는 근원적인 기저막의 주 성분인 콜라겐 IV를 파괴하는 콜라게나제 IV를 방출한다. 아(sub)모세관 연결 조직의 침입은 당단백질 라미닌 및 피브로넥틴과의 결합에 의해, 매트릭스를 파괴하는 프로테아제의 방출에 의해, 및 이동성 및 화학주성 인자의 분비에 의해 보조된다. 이어서, 종양 세포는 증식하여 트롬복산 및 프로코아굴런트 같은 혈소판 응집 인자를 합성하고 이에 따라 세포 주변에 피브린 코쿤의 침착이 유도된다. 이러한 코쿤은 숙주 면역 체계에 의한 공격으로부터 미세전이를 보호할 수 있다.

본 발명의 조성물 및 방법에 의해 예방 및/또는 치료될 수 있는 암으로는 인간 육종 및 암종, 예를 들면, 암종, 예를 들면 대장암, 췌장암, 유방암, 난소암, 전립선암, 섬유육종, 점액육종, 지질육종, 연골육종, 골원육종, 척삭종, 맥관육종, 내피육종, 림프관육종, 림프관내피육종, 활막성종양, 증피종, Ewing's 종양, 평활근육종, 횡문근육종, 편평세포 암종, 기저 세포 암종, 선암, 땀선 암종, 피지선 암종, 유두 암종, 유두 선암, 낭선암종, 수질 암종, 기관지원성 암종, 신장 세포 암종, 간암, 담관 암종, 용모막암종, 정상피종, 배아 암종, 빌름씨 종양, 경부암, 고환암, 폐암, 소형 세포 폐암, 방광암, 상피 암종, 교종, 성상세포종, 수아세포종, 두개인두종, 상의세포종, 송과체종, 혈관아세포종, 청음성 신경종, 핑지신경교종, 수막종, 흑색 종, 신경아세포종, 망막아세포종; 백혈병, 예를 들면, 급성 림프구성 백혈병 및 급성 골수구성 백혈병(골수구성, 전골수구성, 골수단핵구성, 단핵구성 백혈병 및 적백혈병); 만성 백혈병(만성 골수구성(과립구성) 백혈병 및 만성 림프구성 백혈병); 및 원발성 다혈구혈증, 림프종(호지킨씨 병 및 비-호지킨씨 병), 다발성 골수종, 발덴스트롬씨 고분자글로불린혈증, 및 중쇄 질환이 포함되며, 이에 한정되지 않는다. 이러한 암의 구체적인 예는 하기 섹션에 설명된다.

피부병

WO 02/26218에 논의되어 있는 바와 같이, 증식성 피부 질환은 세계 도처에 퍼져 있으며 수백 만의 인간과 길들인 동물에 고통을 주고 있다. 증식성 피부 질환은 케라틴세포 증식, 또는 분열을 특징으로 하며, 불완전한 피부 분화와도 연관되어 있을 수 있다.

건선은 본 발명이 관련되는 증식성 피부 질환 중 가장 중대하다.

건선은 두 생물학적 특질에 의해 특징지어지는 피부의 유전적으로 결정되는 질환이다. 첫째, 가속되고 불완전한 분화와 관련된 뿌리 깊은 표피 과잉 증식이 존재한다는 점이다. 두 번째, T 림프구의 증가된 결집, 및 일부 경우에, 호중구 마이크로아브세스(microabscess)를 동반하면서 표피와 진피 모두에서 현저한 염증이 존재한다는 점이다. 건선의 많은 병리학적인 특징은 피부 표면의 0.2 mm 내에서 일어나는, 표피 세포의 증가된 증식과 함께, 표피 케라틴 세포의 성장과 성숙에서의 변경에 기인할 수 있다.

건선의 발병에 관한 종래의 조사는 표피의 증가된 증식 및 비후에 집중되었다. 정상 피부에서, 세포가 과립층을 통해 기저층으로부터 이동하기 위한 시간은 4 내지 5주이다. 건선성 병소에서, 이러한 시간은 단축된 세포 주기 시간, 증식할 수 있는 세포의 절대수 증가, 및 실제로 분열하는 세포의 증가된 비율 때문에 7 내지 10배 감소된다. 건선 환자의 임상적으로 비관련된 피부에서는 비록 상당히 더 작은 정도이기는 하지만 과증식 현상도 발현된다.

건선의 통상적인 형태인 심상성 건선은 두꺼운 은빛 인설로 덮힌 잘 구별된 홍반성 플라크를 특징으로 한다. 특징적인 발견은 피부 외상 부위에서 새로운 건선 병변이 일어나는 동형 반응(코브너 현상)이다.

병소는 종종 사지의 신근 표면에 집중되고, 손, 발톱 및 두피도 일반적으로 관련된다.

건선의 치료 노력은 세포 분열에의 직접 작용에 의해 또는 면역 반응을 감소시킴으로써 간접적으로 표피의 증식 속도를 감소시키는 것을 목표로 한다. 국소적이고 제한적인 건선 환자의 경우, 국소 코티코스테로이드의 투여가 가장 편리한 외래 환자 요법이다.

이러한 접근방법으로는 신속한 개선은 보일 수는 있지만, 유익한 단기 효능이 제한되며 만성적인 국소 코티코스테로이드 치료는 현명하지 않다. 만성 국소 코티코스테로이드 요법으로 인한 부작용으로는 피부의 위축, 사용된 제제에 대한 내성 발생(과내성), 및 치료 중단 후 질환의 심각한 악화가 포함될 수 있다. 하수체-부신 억제는 특히 제제가 체표면의 많은 부분을 피복하고 폐쇄적 드레싱하에 사용될 때, 강력한 국소용 코티코스테로이드 요법의 잠재적이고 심각한 합병증이다.

레티노이드, 특히 에트레티네이트는 단독으로 또는 PUVA와 병행하여 건선에 대한 효과적인 치료제이다. 에트레티네이트는 건선의 표피박리성 및 농포성 이종체에 특히 유리하다. 그러나, 레티노이드를 투여받은 환자에서는 몇몇 주된 잠재적 합병증을 모니터링하여야 한다. 분류로 보면, 레티노이드는 강력한 기형 발생 물질이며 적당한 피임제를 이용하고 있지 않는 가임기 여성에는 투여되지 않아야 한다.

다른 레티노이드처럼 에트레티네이트 역시도 콜레스테롤 및 트리글리세라이드 수준의 상승을 초래할 수 있으며; 따라서 식이 조절이 필요할 수 있다. 또한, 에트레티네이트는 간독성을 유발할 수 있기 때문에, 약물의 사용전 및 사용 중 정기적인 간격으로 간 기능 시험을 실시하여야 한다.

건선과 같은 피부 증식성 질환의 치료에 현재 사용되고 있는 상이한 약제 및 광화학요법의 사용에 수반되는 합병증과 부작용을 감안할 때, 케라틴 세포 증식을 억제하여 피부 증식 질환의 증후를 완화시킬 새로운 방법 및 새로운 조성물이 필요하다.

염증 및 자가면역 질환

WO 02/43728에 논의된 바와 같이, 인터루킨, 인터페론, 콜로니 자극 인자 및 TNF α 는 사이토카인으로 불리는 다양한 다기능성 단백질의 예이다. 사이토카인은 다양한 세포에 매우 낮은 농도로 존재하는 분비된 가용성 단백질 부류이다. 림프구, 염증성 조혈 세포 및 연결 조직 세포(예를 들면, 섬유아세포, 골아세포)와 같은 기타 세포는 세포 증식, 분화 및 이펙터 기능을 조절함으로써 면역, 염증, 수선 및 급성기 반응을 조절하는 다양한 사이토카인을 분비한다. 사이토카인의 효과는 특정 세포종 상의 고 친화성 수용체와의 결합을 통해 매개된다.

중요한 사이토카인은 헬퍼 T-세포, B-세포, 단핵구, 대식구 및 기타 세포 유형에 의해 생성된 35-40 kDa 펩타이드인 IL-10이다. 시험관내에서, IL-10은 IL-1 및 TNF α 를 포함한 사이토카인 생성 억제능에 의해 증명되듯이 논증된 면역억제성을 띤다.

IL-10은 또한 다른 염증성 사이토카인의 활성화를 억제하며 따라서 강력한 소염 활성을 지니고 있다.

최근에는 과도한 IL-1 및 TNF α 생성을 특징으로 하는 특정 증상의 치료에 있어서 IL-10을 투여하는 것에 관심이 가고 있다. 그러한 질환이나 증상으로는 보철용 관절 임플란트의 느슨해짐, 염증, 당뇨병, 암, 이식물 대 숙주 질환, 바이러스, 진균 및 박테리아 감염, 리포폴리사카라이드 내독소 쇼크, 골수 기능이 약화된 질환, 혈소판 감소증, 골다공증, 척추관절증, 파곳씨 병, 염증성 장 질환, 관절염, 골관절염, 자가면역 질환, 예를 들면, 류머티스성 관절염, 전신성 홍반성 낭창, 및 결합 조직 질환이 포함된다.

예를 들면, 정제된 IL-10은 시험관내에서 특정 유형의 바이러스 감염을 억제하는 것으로 나타났다. US-A-5,665,345는 IL-10을 투여함으로써 인간 세포에서 인간 면역결핍 바이러스, 레트로바이러스, 및 카포시 육종의 복제를 억제하는 방법을 개시하고 있다.

IL-10은 또한 특정 암의 치료에서의 용도에 대해서도 제안되었다. US-A-5,570,190은 급성 골수성 백혈병 및 급성 림프구성 백혈병을 앓고 있는 포유동물을 치료하기 위한 외분비 IL-10의 투여를 개시하고 있다. IL-10은 정제형 또는 재조합형으로 투여된다고 하며 급성 백혈병 아세포의 증식을 억제하는 것으로 생각된다.

마찬가지로, IL-10은 중증의 병합 면역결핍 마우스에서 골수 전이를 억제하는 것으로 나타났다.

과도한 IL-1 및 TNF α 생성을 특징으로 하는 증상 치료에 대한 상기의 기존 접근방식은 외분비 정제형 또는 재조합형 IL-10을 정맥내 투여하는 것으로 국한되어 왔다. IL-10은 단백질이므로, 단백질이 종종 용액으로부터 침출되어 정맥내 주사 세트에 사용되는 플라스틱이나 유리에 결합하기 때문에 포유동물 중으로 정맥내 주입하는 것이 곤란하다. 또한, 단백질은 종종 비혼화성이고 텍스투로스 또는 생리식염수 같은 생리학적인 용액과 혼합될 때 침전이 일어난다. 또한, 경구 및 국소 경로로는 IL-10 투여용으로 이용될 수 없다. 단백질이 위장관에서 분해되기 때문에 경구 경로도 이용할 수 없다.

상기의 접근방식 어느 것도 질환 또는 증상의 예방 및 치료를 위해 포유동물에서의 내분비 IL-10 생성을 증대시키는 것을 제안하고 있지 않다.

또한, IL-10은 대식구와 T 세포의 강력한 탈활제이며, 부적당한 생성은 각종 자가면역 및 염증 질환에 연루되어 있음이 알려져 있다.

본 연구는 본 발명 화합물이 LPS 및 PHA 자극된 IL-10을 증대시키고, 건강한 혈액 공여자로부터의 PBMC에서 PHA 자극된 IL-2 생성을 억제함을 보여준다. 첫째, 이러한 발견은 소염성 사이토카인 IL-10의 방출을 증대시키고 염증성 사이토카인 IL-2의 방출을 억제시킴에 의한 본 화합물의 현저한 소염 순효과를 제시한다. 둘째, 본 발명자들의 발견은 단핵구(즉,

LPS 자극) 및 림프구 활성화(즉, PHA 자극) 모두를 조절할 수 있음을 제시한다. 마지막으로, 건강한 혈액 공여자로부터의 활성화된 PBMC에 미치는 본 화합물의 시험관내 효과는 생체내에서 증진된 염증성 활성화를 특징으로 하는 다양한 환자 집단에서의 상황을 반영할 수 있다. 실제로, 건강한 대조군으로부터의 생체외 활성화된 PBMC는 각종 염증성 질환에서 생체내 치료적 개입을 위한 해당 표적 세포를 나타낼 수 있다.

또한, 또는 이와 달리, 본 발명의 화합물 또는 조성물은 WO-A-98-05635에 수록된 질병의 치료에 유용할 수 있다. 참조의 편의를 위하여, 병명 리스트 일부를 여기에 제공한다: 암, 염증 또는 염증성 질환, 피부병, 열, 심혈관 효과, 출혈, 응고 및 급성기 반응, 약액질, 식욕부진, 급성 감염, HIV 감염, 쇼크 상태, 이식물 대 숙주 반응, 자가면역 질환, 재관류 상해, 수막염, 편두통 및 아스피린-의존성 항-혈전증; 종양 성장, 침입 및 확산, 맥관형성, 전이, 악성 종양, 복수액 및 악성 흉막 삼출액; 뇌 허혈증, 허혈성 심질환, 골관절염, 류머티스성 관절염, 골다공증, 천식, 다발성 경화증, 신경퇴행, 알츠하이머병, 아테롬성 동맥 경화증, 발작, 맥관염, 크론씨 병 및 궤양성 대장염; 치은염, 치근막염, 건선, 아토피성 피부염, 만성 궤양, 표피수포증; 각막 궤양, 망막증 및 수술 상처 유합; 비염, 알레르기성 결막염, 습진, 아나필락시스; 재협착증, 울혈성 심마비, 자궁내막증, 아테롬성 동맥 경화증 또는 엔도스클로시스(endosclerosis).

또한, 또는 이와 달리, 본 발명의 화합물 또는 조성물은 WO-A-98/07859에 수록된 질병의 치료에 유용할 수 있다. 참고의 편의를 위하여, 병의 목록 중 일부를 여기에 제공한다: 사이토카인 및 세포 증식/분화 활성; 면역억제 또는 면역자극 활성(예를 들면, 인간 면역 결핍 바이러스 감염을 포함한 면역 결핍의 치료; 림프구 성장의 조절; 암 및 다수의 자가면역 질환의 치료, 및 이식 거부 예방 또는 종양 면역 유도); 조혈작용의 조절, 예를 들면 골수구 또는 림프구 질환의 치료; 골, 연골, 건, 인대 및 신경 조직의 성장 촉진, 예를 들면 상처의 유합, 화상, 궤양 및 치주 질환 및 신경퇴행의 치료; 여포 자극 호르몬의 억제 또는 활성화(수정능력의 조절); 화학주성 또는 화학운동 활성(예를 들면, 상해 또는 감염 부위로 특정 세포종의 이동); 지혈 또는 혈전용해 활성(예를 들면, 혈우병 및 발작의 치료); 소염 활성(예를 들면, 폐혈성 쇼크 또는 크론씨 병 치료); 항미생물제로서; 예를 들면, 대사 또는 행동의 조절제; 진통제로서; 특이적 결핍 장애 치료; 인간 또는 수의학적 의약에서 예를 들면, 건선의 치료.

추가로 또는 이와 달리, 본 발명의 조성물은 WO-A-98/09985에 수록된 질병의 치료에 유용할 수 있다. 참고의 편의를 위하여, 병의 목록 중 일부를 여기에 제공한다: 대식구 억제 및/또는 T 세포 억제 활성 및 따라서, 소염 활성; 항-면역 활성, 즉 염증과 관련되지 않은 반응을 포함한, 세포성 및/또는 체액성 면역 반응에 대한 억제 효과; 세포의 기질 성분 및 피브로blast에 부착하는 대식구 및 T 세포의 능력의 억제, 및 T 세포에서 상향 조절된 fas 수용체 발현; 류머티스성 관절염을 포함한 관절염, 과민증과 관련된 염증, 알레르기 반응, 천식, 전신성 홍반성 낭창, 콜라겐 질환 및 기타 자가면역 질환을 포함하여 원치 않는 면역 반응 및 염증, 아테롬성 동맥 경화증과 관련된 염증, 동맥 경화증, 아테롬성 동맥 경화증성 심장병, 재관류 상해, 심박동 정지, 심근 경색, 혈관 염증 장애, 호흡 곤란 증후군 또는 심폐 질환, 소화성 궤양과 관련된 염증, 궤양성 대장염 및 기타 위장관 질환, 간 섬유증, 간경변 또는 기타 간 질환, 갑상선염 또는 기타 분비선 질환, 사구체 신염 또는 기타 신장 및 비뇨기 질환, 이염 또는 이비인후과 질환, 피부염 또는 기타 피부 질환, 치주 질환 또는 기타 치과 질환, 고환염 또는 고환부고환염, 불임, 고환 외상 또는 기타 면역 관련 고환 질환, 태반 기능장애, 태반 부전증, 습관성 유산, 자간, 전(pre)-자간 및 기타 면역 및/또는 염증-관련 산부인과 질환, 후 포도막염, 중간 포도막염, 전 포도막염, 결막염, 맥락막막염, 포도막막염, 안 신경염, 안내 염증, 예를 들면 망막염 또는 포상 반점 부종, 교감신경성 안염, 공막염, 색소성 망막염, 퇴행성 안저 질환의 면역 및 염증 성분, 눈 외상의 염증 성분, 감염에 의해 유발된 눈의 염증, 증식성 유리체-망막증, 급성 허혈성 안 신경병, 예를 들면 녹내장 여과 시술 후 과도한 반흔 형성, 안구 임플란트에 대한 면역 및/또는 염증 반응 및 기타 면역 및/또는 염증-관련 안염 질환, 중추신경계(CNS) 또는 여타 기관 모두에서, 면역 및/또는 염증 억제가 유익하게 되는 자가면역 질환 또는 증상 또는 장애와 연관된 염증, 파킨슨씨 병, 파킨슨씨 병의 치료에 의한 합병증 및/또는 부작용, AIDS-관련 치매 복합 HIV-관련 뇌질환, 데빈씨 병, 시덴햄 무도병, 알츠하이머 병 및 기타 퇴행성 질환, CNS의 증상 또는 장애, 발작의 염증 성분, 후-소아마비 증후군, 정신 장애의 면역 및 염증 성분, 척수염, 뇌염, 아(sub)-급성 경화성 범(pan)-뇌염, 뇌골수염, 급성 신경병, 아급성 신경병, 만성 신경병, Guillain-Barre 증후군, 시덴햄 무도병, 중증성 근무력증, 위(pseudo)-뇌종양, 다온증후군, 헌팅턴씨 병, 근위축성 측삭 경화증, CNS 압박 또는 CNS 외상 또는 CNS의 감염의 염증 성분, 근 무영양 및 이영양의 염증 성분, 및 면역 및 염증 관련 질환, 중추 및 말초 신경계의 증상 또는 장애, 후-외상성 염증, 폐혈성 쇼크, 감염성 질환, 수술의 염증성 합병증 또는 부작용, 골수 이식 또는 기타 이식 합병증 및/또는 부작용, 예를 들면, 천연 또는 인공 세포, 조직 및 기관, 예를 들면 각막, 골수, 장기, 수정체, 페이스메이커, 천연 또는 인공 피부 조직을 이식하는 경우에 이식 거부의 예방 및/또는 치료를 위하여, 단핵구 또는 림프구의 양을 감소시킴으로써, 체액성 및/또는 세포성 면역 반응을 억제하고, 단핵구 또는 백혈구 증식성 질환, 예를 들면, 백혈병을 치료하거나 완화하기 위하여, 바이러스 보균자에 의한 감염, 또는 AIDS와 연관된 염증에 기인한 유전자 요법의 염증 및/또는 면역 합병증과 부작용.

치료

인간 또는 인간을 제외한 동물에 이로울 수 있는 치료 용도를 포함한다.

포유류 치료가 특히 바람직하다. 인간 및 동물 치료 모두 본 발명의 범위 내에 있다.

치료는 기존의 증상과 관련이 있을 수 있거나 예방(prophylactic)일 수 있다. 치료는 성인, 청소년, 유산, 태아를 대상으로 하거나, 이들의 일부(예를 들면 기관, 조직, 세포 또는 핵산 분자)를 대상으로 할 수 있다.

치료에 사용하기 위한 활성 약제는 적절한 경로와 적절한 투여량으로 투여될 수 있다. 투여량은 광범위한 범위에서 치료의 속성, 치료할 개인의 연령 및 상태 등에 따라 다양할 수 있으며, 의사라면 궁극적으로 사용할 적절한 투여량을 결정할 수 있을 것이다. 그러나, 임의의 특정한 투여량에 구속받지 않고, 본 발명의 화합물의 1일 투여량 1 μ g 내지 1mg/kg 체중이 적합할 수 있다. 이러한 투여는 적절한 빈도로 반복될 수 있다. 부작용이 진행된다면, 권장 임상학적 절차에 따라 그 투여량 및/또는 빈도를 감소시킬 수 있다.

다형성(Polymorphic) 형태(S)/비대칭 탄소(S)

본 발명의 약제는 다형성 형태로 존재할 수 있다. 본 발명의 약제는 하나 이상의 비대칭 탄소원자를 함유할 수 있고, 따라서 2개 이상의 입체 이성질체 형태로 존재한다. 약제가 알케닐 또는 알케닐렌 기를 함유하면, 시스(E) 및 트랜스(Z) 이성질체가 존재할 수도 있다. 본 발명은 상기 약제의 개별적인 입체 이성질체를 포함하고, 경우에 따라 이들의 토토머(tautomer) 형태를 이들의 혼합물과 함께 포함한다.

부분 입체 이성질체 또는 시스 및 트랜스 이성질체의 분리는 종래의 기술, 예를 들면 상기 약제의 입체 이성질체 혼합물 또는 그의 적절한 염 또는 유도체의 분별 결정법, 크로마토그래피 또는 HPLC에 의해 수행할 수 있다. 상기 약제 화합물의 개별적인 거울상 이성질체(enantiomer)가 또한 상응하는 광학적으로 순수한 중간체로부터 제조될 수 있거나 또는 예를 들면 적절한 키랄(chiral) 담지체를 사용하여 상응하는 라세메이트의 HPLC에 의한 분별력에 의하거나, 또는 상응하는 라세메이트(racemate)와 필요한 경우 적절한 광학적 활성인 산 또는 염기와의 반응에 의해 형성된 부분 입체 이성질체 염의 분별 결정화법에 의해 제조될 수 있다.

동위원소 변형체

본 발명은 또한 상기 약제 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 모든 적절한 동위원소 변형체를 포함한다. 본 발명에 따른 약제 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 동위원소 변형체는 하나 이상의 원자가 동일한 원자수를 갖지만 자연에서 통상 발견되는 원자 질량과는 다른 원자 질량을 갖는 원자에 의해 치환되는 변형체로서 정의된다. 상기 약제 및 그의 약제학적으로 허용되는 염으로 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소, 및 염소의 동위원소, 예를 들면 각각 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F 및 ^{36}Cl 을 포함한다. 본 발명의 약제 및 그의 약제학적으로 허용되는 염의 특정 동위원소 변형체, 예를 들면 ^3H 또는 ^{14}C 와 같은 방사성 동위원소가 혼입되어 있는 것들은 약물 및 기질 조직 분포 연구에 유용하다. 삼중수소, 즉 ^3H , 및 탄소-14, 즉 ^{14}C , 동위원소는 특히 제조 용이성과 분리 용이성 때문에 특히 바람직하다. 또한, 중수소, 즉 ^2H 와 같은 동위원소로 치환하면, 대사 안정성에 기인한 치료적 이점, 예를 들면 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건을 제공할 수 있으므로, 일부 환경에서는 바람직할 수 있다. 본 발명의 약제 및 그의 약제학적으로 허용되는 염의 동위원소 변형체는 일반적으로 적절한 시약의 적절한 동위원소 변형체를 사용하여 종래의 절차에 따라 제조된다.

프로-드러그

본 발명의 약제가 프로드러그로부터 유도될 수 있음은 본 기술 분야의 당업자에게는 명백할 것이다. 프로드러그는 약리학 활성을 가지거나 또는 가질 수 없는 실체이지만, 투여한 다음(경구 또는 비경구 투여), 체내에서 생활성(예를 들면 대사 작용)을 나타내어 약리학적으로 활성인 본 발명의 약제를 형성할 수 있다. 프로드러그의 예는 특정한 보호된 작용기(들)을 갖고 약리학 활성을 가질 수 없지만 일부 경우에는 가질 수 있는 실체를 포함하지만, 투여한 다음(경구 또는 비경구 투여), 체내에서 생활성(예를 들면 대사 작용)을 나타내어 약리학적으로 활성인 본 발명의 약제를 형성할 수 있다.

프로-잔기

예를 들면 "Design of Prodrugs" by H. Bundgaard, Elsevier, 1985(본 명세서에 참고 문헌으로 그 내용이 포함되어 있음)에 기재된 바와 같이 "프로-잔기"로서 알려져 있는 일부 잔기는 상기 약제의 적절한 관능성에 초점을 맞춘 것임은 또한 명백할 것이다. 이러한 프로드러그는 또한 본 발명의 범위 내에 포함된다.

유도체

본 명세서에서 사용되고 있는 용어 "유도체" 또는 "유도화된"은 약제의 화학적 변형을 포함한다. 이러한 화학적 변형의 일례로서, 할로기, 알킬기, 아실기 또는 아미노기에 의한 수소의 치환일 수 있다.

화학적 변형

본 발명의 일 실시형태에 있어서, 상기 약제는 화학적으로 변형된 약제일 수 있다.

본 발명에 따른 약제의 화학적 변형은 약제 및 표적 간의 수소 결합 상호 작용, 전하 상호 작용, 소수성 상호 작용, 반 데르 발스 상호 작용 또는 쌍극자 상호 작용을 강화 또는 감소시킬 수 있다.

일요지에 있어서, 상기 확인된 약제는 다른 화합물의 개발을 위한 모델(예를 들면 기초 물질)로서 작용할 수 있다.

하기 실시예를 통해 본 발명을 더욱 상세히 설명한다.

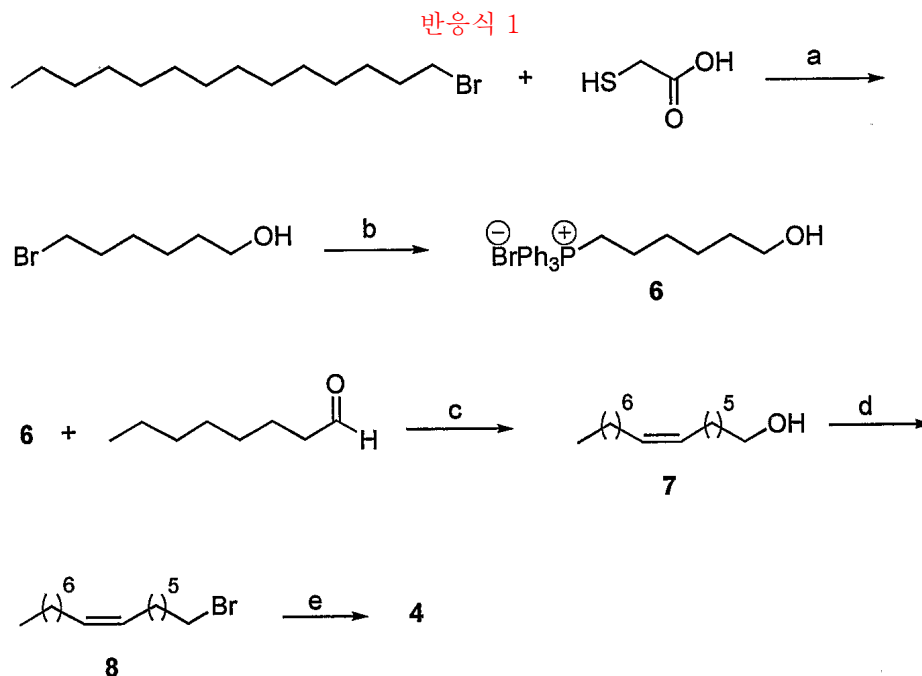
실시예

상기 지방산을 포함하는 본 발명의 인지질, 트리글리세라이드 및 기타 지질(천연 또는 비-천연)(2.3장에서 제안하고 있는 지질을 포함)은 TTA와 같은 지방산과 유사한 치료 및 생물학적 특성을 나타낼 것이다. 이에 따라, 티아-지방산 유도체를 함유하는 다양한 인지질, 트리글리세라이드 및 기타 비-천연 지질을 합성하였다. TTA 3에 대한 생물학적 효과(혈장 지질 수준과 간의 지방산 산화에 대해) 비교하기 위해 몇몇 실시예에서 생체내 실험(웅성 위스타 쥐에서)을 수행하였다. 정맥내 투여를 용이하게 하기 위해 TTA 및 TTA 인지질을 리포솜에 혼입하는 생체 내 연구를 수행하였다.

지방산의 합성

본 발명에서 사용하기 위한 지방산 유도체는 WO 01/68502의 개시 내용에 따라 합성할 수 있다.

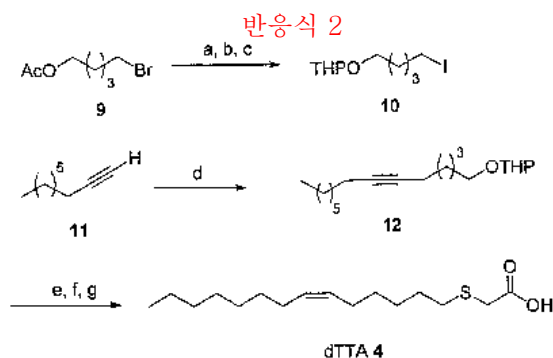
지방산 3 및 4를 합성하기 위한 절차가 반응식 1에 나타나 있다. 먼저, 티오아세트산과 테트라데실 브로마이드를 소듐 메톡사이드의 존재하에서 축합하고, 산성화하여 82%의 수율로 무색 고체로서 TTA를 수득하였다.



(a) NaOMe, MeOH, r.t., 2d; 이후 H^+ , 82%;(b) PPh_3 , AcOH, 환류, 6d, 98%;(c) NaH, DMSO, 이후 옥탈알데히드, 0°C, 54%;(d) PBr_3 , 피리딘, Et_2O , 70%;(e) 티오아세트산, NaOMe, MeOH 이후, 8.96%.

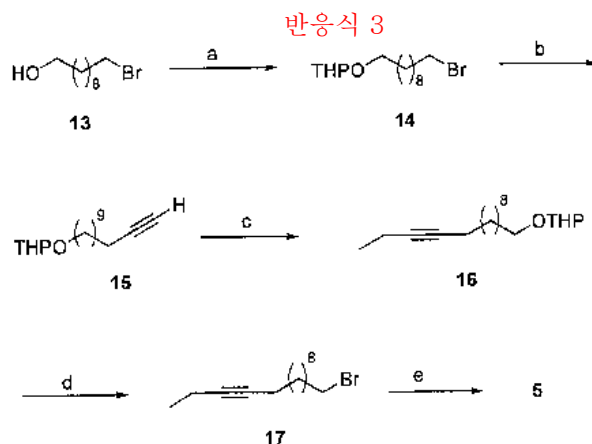
시스-알켄 유사체 4의 합성은 포스포늄염 6 및 1-옥탄알 사이의 위티히(Wittig) 반응으로 진행하여 시스-알켄 알코올 7(59% 수율)을 수득한다.⁷ 알코올의 브롬화 반응 및 티오아세트산의 디소듐염과의 후속 반응 결과, 원하는 지방산 dTTA 4(2단계에 대한 수율 67%)를 수득하였다.

위티히 반응의 시스/트랜스 선택성의 불확정성에 의해, 보다 많은 시스-선택적인 방법이 이용되었다(반응식 2). 따라서, 아세테이트 9를 p-TsOH와 가수분해하고, 그 결과 얻어진 1차 알코올은 THP-보호되고 브로마이드는 핑켈스타인(Finkelstein) 할로젠 교환 반응을 통해 요오드화물로 변형됨으로써, 3단계에 대한 양호한 70%의 수율로 10을 수득하였다. 이후, 요오드화물 10을 in situ 생성된 알킬닐 리티아에트 11과 반응시켜 보호된 알킬닐 알코올 12를 수득하였다(76% 수율). 이 단계에서, 상기 알켄은 시스-선택적 린들러(Lindlar) 수소화 반응에 의해 생성되었으며, 양호한 수율(93%)로 원활하게 진행하였다. GC-MS 분석을 통해 시스 잔기의 균질성이 있음을 확인하였다. 상기 보호된 알코올을 단일 단계로 브로마이드 8로 변형시키고, 이어서 염기 존재하에서 티오아세트산으로 처리하여 원하는 지방산 4(dTTA)를 74%의 수율(2단계)로 수득하였다.



(a) pTsOH, MeOH, Δ ; (b) DHP, PPTS, CH_2Cl_2 , r.t.; (c) NaI, 아세톤, Δ , 3단계에 대한 수율 > 70%; (d) n-BuLi, THF/HMPA, 0°C , 이후 2-(3-요오도펜톡시)테트라히드로피란, 76%; (e) 린들러 촉매, H_2 , 퀴놀린, 헥산, 93%; (f) PPh_3Br_2 , PPh_3 , CH_2Cl_2 , 0°C , 86%; (g) 티오아세트산, NaOMe, MeOH, 이후, 8, > 85%

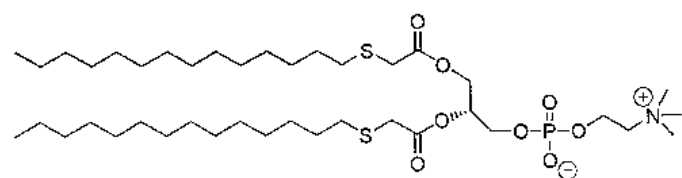
알킨 유사체 5를 상술한 바와 유사한 방식으로 합성하였다. 10-브로모데칸-1-올의 THP-보호 결과 14를 수득하였다 (74% 수율)(반응식 3).⁸ 이렇게 얻어진 브로마이드 14를 이후 리튬 아세틸라이드로 처리하여 65%의 수율로 말단 알킨 15를 수득하였다.⁹ n-부틸 리튬으로 상기 알킬을 탈보호한 결과, 얻어진 리티에이트를 에틸 요오다이드로 HMPA의 존재하에서 처리하여, 알킬화 알킨 16을 수득하였다.⁹ 상기 합성을 4의 합성과 유사한 방식으로 종결시켜 원하는 tTTA 5를 총 수율 35%로 수득하였다.



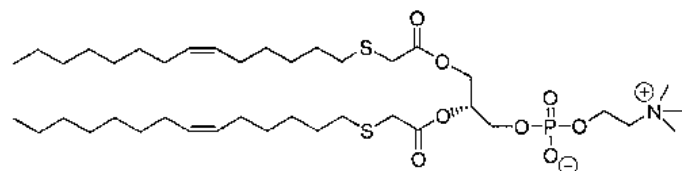
(a) DHP, PPTS, CH_2Cl_2 , r.t. 74%; (b) 리튬 아세틸라이드, DMSO, 65%; (c) n-BuLi, THF/HMPA, EtI, 0°C ; (d) PPh_3Br_2 , PPh_3 , CH_2Cl_2 , 2단계에 대해 87%; (e) 티오아세트산, NaOMe, MeOH 이후 17, 86%

2.2 인지질 유도체의 합성

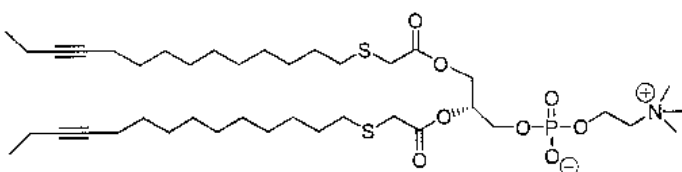
포스파티딜콜린(PC) 유도체 1 1,2-디테트라데실티오아세트오일-sn-글리세로-3-포스포콜린(TTA-PC, 18)의 합성이 반응식 4에 나타나 있다. 이후, 유사체 dTTA-PC 19 및 tTTA-PC 20을 유사한 방식으로 합성하였다.



TTA-PC 18

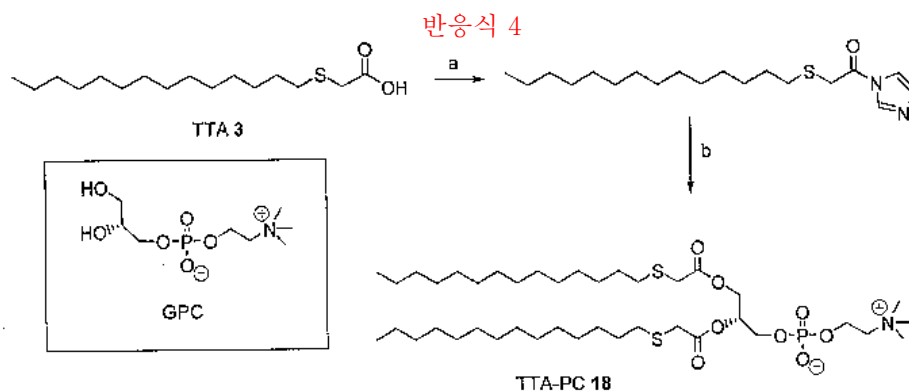


dTTA-PC 19



tTTA-PC 20

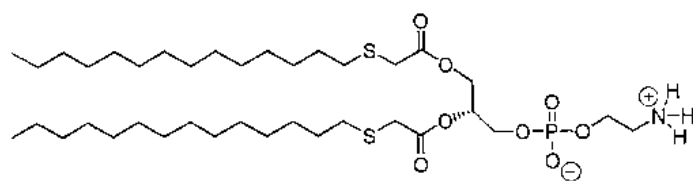
지방산 이미다졸리드와 같은 활성화된 지방산으로 *sn*-글리세로-3-포스포콜린(GPC)을 활성화하는 것은 포스파티딜콜린 합성에 있어 표준 과정이다. 통상적으로, DMSO 음이온 존재하에서 용매로서 DMSO를 사용하여 수행한다. 어떠한 라세믹화(racemisation)는 보고되지 않았다.¹⁰



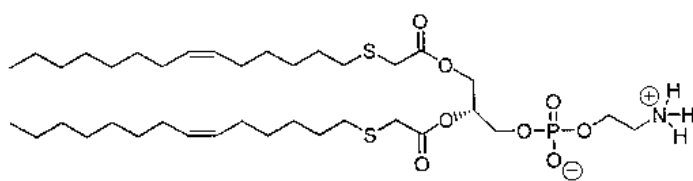
(a) CDI, CHCl_3 ; (b) GPC, CdCl_2 , DMSO, DBU; 5h, 56%

따라서, 문헌 절차¹⁰를 약간 변형하여 TTA 3를 N,N-카르보닐디이미다졸리드(CDI)로 이미다졸리드로서 활성화하였다. 카르복실(II) 부생물로서 *sn*-글리세로-3-포스포콜린(GPC)을 DBU(라세미세이션을 방지하는 장애 염기(hindered base)) 존재하에서 상기 이미다졸리드와 반응시켜 처리하고 정제한 후 원하는 TTA-PC 18을 황색 왁스 고체로서 56%의 수율로 수득하였다. 유사하게, *d*TTA-PC 19 및 *l*TTA-PC 20를 각각 65 및 57%의 수율로 수득하였다.

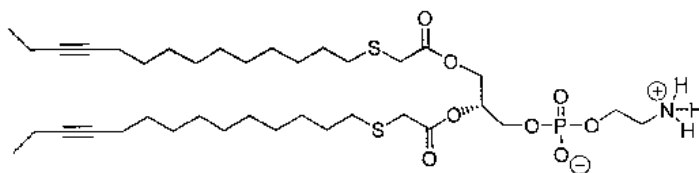
포스파티딜에탄올아민(PE) 유도체 1,2-디테트라데실티오아세토일-*sn*-글리세로-3-포스포에탄올아민(TTA-PE, 21)의 합성이 반응식 4에 나타나 있다. 유사체 *d*TTA-PE 22 및 *l*TTA-PE 23을 유사한 방식으로 합성하였다.



TTA-PE 21

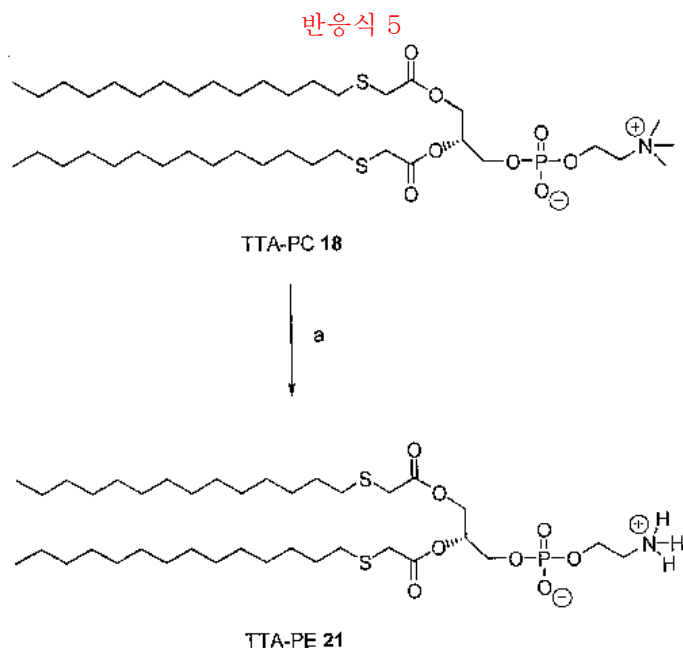


*d*TTA-PE 22



*l*TTA-PE 23

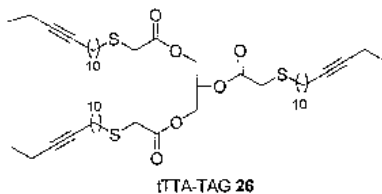
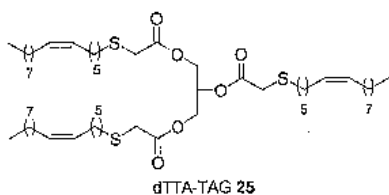
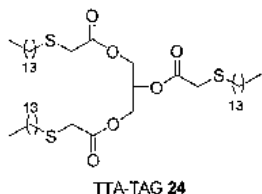
Wang¹¹등이 제시한 절차를 약간 변형하여 포스파티딜콜린으로부터 포스파티딜에탄올아민으로의 요구되는 효소적 트랜스포스파티딜레이션을 수행하였다.



(a) PLD, 30℃, pH 6.5, 2상계, 에탄올아민, 4h, 94%

합성한 TTA-PC 18를 출발 물질로 하여 과량의 에탄올아민의 존재하에서 포스포리파아제 D(PLD)로 효소적 트랜스포스파티딜레이션을 통해 TTA-PE 21을 담황색 왁스 고체로서 양호한 수율(94%)로 수득하였다. 유사하게, *d*TTA-PE 22 및 *l*TTA-PE 23를 각각 89 및 86%의 수율로 수득하였다.

트리아실글리세라이드, TTA-TAG 24, *d*TTA-TAG 25, 및 *l*TTA-TAG 26을 각각 HBTU/DMAP 결합 조건을 이용하여 TTA 3, *d*TTA 4 및 *l*TTA 5를 글리세롤에 결합함으로써 합성하였다. 원하는 트리글리세라이드를 양호한 수율로 수득하였다(예를 들면, TTATAG 24는 85%의 수율임).



2.2. 3 생물학적 결과

웅성 위스타 쥐(각 처리군 당 4-5마리)에게 TTA, TTA-PC 또는 TTA-TAG를 TTA와 동물량의 투여량(1mmole/일/kg 체중)으로 6일 동안 투여하였다. 대조군 쥐에는 0.5% CMC 만을 투여하였다. 이들 쥐를 희생시키고, 지질 저하 효과에 대해 평가한 결과, 지방산 산화를 증가시켰고, 주요 미토콘드리아 효소인 카르니틴팔미토일트랜스퍼라아제-II, 3-히드록시-3-메틸글루타릴-CoA 신타아제 및 지방 아실-CoA 옥시다아제의 활성을 증가시켰다.

또 다른 연구에서는, 웅성 위스타 쥐(각 처리군 당 4마리)를 꼬리 정맥을 통해 TTA(60 μ moles TTA), TTA-PC(50 μ moles TTA)를 함유하거나 또는 어떠한 TTA(DMPC)도 함유하지 않은 리포솜을 주사하였다. 주사한 지 1.5 또는 3시간 후에, 이들 쥐를 치사시키고, 혈장을 수거하여 트리아실글리세롤 및 콜레스테롤 수준을 측정하였다.

에스테르화된 TTA의 지질 저하 효과

표 1로부터 알 수 있는 바와 같이, 대조군에 비해 모든 처리군에서 혈장 트리아실글리세롤 및 콜레스테롤 수준이 유의적으로 감소하였다. 가장 큰 감소(60%)는 TTA-PC에 의해 발생하였고, 이는 비-에스테르화된 TTA에 비해 유의적으로 혈장 트리아실글리세롤 수준을 감소시켰다.

표 1.
웅성 위스타 쥐에서의 혈장 지질(mmol/L)에 대한 에스테르화된 TTA 및 비-에스테르화된 TTA의 효과

처리군	트리아실글리세롤	콜레스테롤
대조군	1.20 $\pm$ 0.35	1.84 $\pm$ 0.25
TTA	0.64 $\pm$ 0.31 ^a	1.14 $\pm$ 0.23 ^a
TTA-PC	0.47 $\pm$ 0.21 ^{a,b}	0.74 $\pm$ 0.20 ^a
TTA-TAG	0.56 $\pm$ 0.21 ^a	1.18 $\pm$ 0.12 ^a

웅성 위스타 쥐(각 처리군 당 4-5마리)에게 TTA, TTA-PC 또는 TTA-TAG를 TTA와 동물량의 투여량(1mmole/일/kg 체중)으로 6일 동안 투여하였다. 대조군 쥐에는 0.5% CMC 만을 투여하였다.

^a 대조군과 유의적으로 다름 (0,5% CMC), $p < 0.05$.

^b 비에스테르화된 TTA와 유의적으로 다름, $p < 0.05$.

에스테르화된 TTA는 간의 지질 함량을 감소시킨다.

표 2로부터 알 수 있는 바와 같이, 에스테르화된 TTA를 공급한 결과 대조군에 비해 간의 트리아실글리세롤 수준이 유의적으로 감소하였고, 가장 큰 감소(30%)는 TTA-PC에 의해 발생하였다. 이는 지방간과 관련한 병리학적 상태에 대한 유의한 효과를 나타내는 것이다.

표 2.
웅성 위스타 쥐에서의 간의 트리아실글리세롤 함량(1 μ mol/mg 단백질)에 대한 에스테르화된 TTA 및 비-에스테르화된 TTA의 효과

처리군	트리아실글리세롤
대조군	3.71 $\pm$ 0.50
TTA	3.09 $\pm$ 0.96
TTA-PC	2.53 $\pm$ 0.43 ^a
TTA-TAG	2.88 $\pm$ 0.50 ^a

웅성 위스타 쥐(각 처리군 당 4-5마리)에게 TTA, TTA-PC 또는 TTA-TAG를 TTA와 동물량의 투여량(1mmole/일/kg 체중)으로 6일 동안 투여하였다. 대조군 쥐에는 0.5% CMC 만을 투여하였다.

^a 대조군과 유의적으로 다름 (0,5% CMC), $p < 0.05$.

에스테르화된 TTA에 의한 지방산 산화의 증가

증가된 지방산 산화는 TTA의 지질 저하 효과 다음으로 중요한 인자이다. 이렇게 증가된 지방산 이화작용은 에스테르화 반응에서 이용할 수 있는 지방산의 양을 감소시키고, 이로 인해 간에 의한 VLDL의 생산 및 분비를 감소시킨다. 표 3으로부터 알 수 있는 바와 같이, 모든 3개의 공급 처방 대조군에 비해 팔미토일-공효소 A의 산화를 유의적으로 증가시켰으며, 이때 TTA-PC는 다른 2개의 처리군과 비교하여 약간 큰 효과를 가졌다.

표 3.
쥐의 간 호모게네이트에서 팔미토일-CoA 산화에 대한 에스테르화된 TTA 및 비-에스테르화된 TTA의 효과

처리군	산화된 Palm-CoA (nmol/mg/min)
대조군	0.75 $\pm$ 0.06

TTA	1.32 ± 0.22^a
TTA-PC	1.39 ± 0.15^a
TA-TAG	1.37 ± 0.08^a

웅성 위스타 쥐(각 처리군 당 4-5마리)에게 TTA, TTA-PC 또는 TTA-TAG를 TTA와 동물량의 투여량(1mmole/일/kg 체중)으로 6일 동안 투여하였다. 대조군 쥐에는 0.5% CMC 만을 투여하였다.

^a 대조군과 유의적으로 다름 (0,5% CMC), $p < 0.05$.

에스테르화된 TTA에 의해 카르니틴팔미토일트랜스퍼라아제-II의 활성이 증가된다.

카르니틴팔미토일트랜스퍼라아제-II는 지방산을 미토콘드리아로 수송하기 위한 중요한 효소이다. TTA는 CPT-II 활성에 있어 증가를 유도하였고, TTA에 의해 유발되는 증가된 지방산 산화 다음으로 중요한 인자라는 것이 밝혀졌다. 표 4로부터 알 수 있는 바와 같이, 3개의 모든 처리군은 상기 효소의 활성을 유의적으로 증가시켰고, 이러한 증가는 비-에스테르화된 TTA 보다는 TTA-PC에서 유의적으로 큰 증가를 나타내었다.

표 4.
미토콘드리아 카르니틴팔미토일트랜스퍼라아제-II 활성에 대한 에스테르화된 TTA 및 비-에스테르화된 TTA의 효과

처리군	효소 활성 (nmol/mg/min)
대조군	8.32 ± 1.42
TTA	19.51 ± 5.50^a
TTA-PC	$31.96 \pm 2.63^{a,b}$
TA-TAG	17.88 ± 4.37^a

웅성 위스타 쥐(각 처리군 당 4-5마리)에게 TTA, TTA-PC 또는 TTA-TAG를 TTA와 동물량의 투여량(1mmole/일/kg 체중)으로 6일 동안 투여하였다. 대조군 쥐에는 0.5% CMC 만을 투여하였다.

^a 대조군과 유의적으로 다름 (0,5% CMC), $p < 0.05$.

^b 비에스테르화된 TTA와 유의적으로 다름, $p < 0.05$.

3-히드록시-3-메틸글루타릴-CoA 신타아제의 활성은 에스테르화된 TTA에 의해 증가된다.

3-히드록시-3-메틸글루타릴-CoA 신타아제는 미토콘드리아에서 케톤체(ketone body)의 생산 속도-제한 효소로 생각된다. 케톤체 생산은 일반적으로 지방산 산화가 증가할수록 증가하여 말초 조직에서 에너지 생산을 위한 연료를 제공한다. 상기 효소의 활성은 대조군에 비해 모든 처리군에 의해 실질적으로 증가하였고, TTA-PC 투여 후 증가된 활성은 비-에스테르화된 TTA를 투여한 후 증가된 활성에 비해 3배 이상 높았다(표 5).

표 5.
쥐 간 호메게네이트에서 3-히드록시-3-메틸글루타릴-CoA 신타아제 활성에 대한 에스테르화된 TTA 및 비-에스테르화된 TTA의 효과

처리군	효소 활성 (nmol/mg/min)
대조군	28.23 ± 4.43
TTA	45.72 ± 5.98^a
TTA-PC	$97.77 \pm 20.51^{a,b}$
TA-TAG	40.35 ± 6.16^a

웅성 위스타 쥐(각 처리군 당 4-5마리)에게 TTA, TTA-PC 또는 TTA-TAG를 TTA와 동물량의 투여량(1mmole/일/kg 체중)으로 6일 동안 투여하였다. 대조군 쥐에는 0.5% CMC 만을 투여하였다.

^a 대조군과 유의적으로 다름 (0,5% CMC), $p < 0.05$.

^b 비에스테르화된 TTA와 유의적으로 다름, $p < 0.05$.

지방 아실-CoA 옥시다아제의 활성은 에스테르화된 TTA에 의해 증가된다.

지방 아실-CoA 옥시다아제는 설치류에서 지방산의 과산화소체(peroxisomal) 산화 반응에서 속도 결정 효소이다. 유전자 발현이 지질 이화작용의 조절에서 중요한 전사 인자인 PPARα에 의해 조절되는 많은 효소 중 하나이다. 상기 효소는

PPAR α 의 리간드인 화합물에 대한 우수한 표지자(marker)로서 생각된다. 상기 효소의 활성은 대조군에 비해 모든 처리군에 의해 증가하였고, PC-TTA 투여 후 증가된 활성은 비-에스테르화된 TTA 투여 후 증가된 활성에 비해 유의적으로 높았다(표 6).

표 6.
쥐 간 호메게네이트에서 지방 아실-CoA 옥시다아제 활성에 대한 에스테르화된 TTA 및 비-에스테르화된 TTA의 효과

처리군	효소 활성(nmol/mg/min)
대조군	16.50 $\pm$ 4.74
TTA	63.10 $\pm$ 35.84 ^a
TTA-PC	129.48 $\pm$ 15.05 ^{a,b}
TA-TAG	49.87 $\pm$ 22.51 ^a

웅성 위스타 쥐(각 처리군 당 4-5마리)에게 TTA, TTA-PC 또는 TTA-TAG를 TTA와 동물량의 투여량(1mmole/일/kg 체중)으로 6일 동안 투여하였다. 대조군 쥐에는 0.5% CMC 만을 투여하였다.

^a 대조군과 유의적으로 다름 (0.5% CMC), $p < 0.05$.

^b 비에스테르화된 TTA와 유의적으로 다름, $p < 0.05$.

리포솜에서 제형화된 TTA 및 PC-TTA는 혈장 지질을 감소시킨다.

TTA를 리포솜으로 제형화하면 다른 용액에서 보다 정맥내 주사에 대해 높은 TTA 농도를 가능하게 한다. TTA 또는 TTA-PC를 리포솜으로 혼입하고, TTA를 함유하지 않은 DMPC 리포솜과 비교하였다. 주사한 지 1.5 또는 3시간 후에 트리아실글리세롤 및 콜레스테롤의 혈장 수준을 측정할 때, 표 7로부터 알 수 있는 바와 같이 리포솜에 주사한 TTA 및 TTA-PC는 DMPC와 비교하여 혈장 콜레스테롤 및 트리아실글리세롤을 낮추고, 감소된 트리아실글리세롤 수준은 DMPC 주사한 후에 비해 유의적으로 낮을 수 있다.

표 7.
웅성 위스타 쥐에서 혈장 지질(mmol/L)에 대한 리포솜을 함유하는 에스테르화된 TTA 및 비-에스테르화된 TTA의 효과

제형	트리아실글리세롤 1.5h	트리아실글리세롤 3h	콜레스테롤 1.5h	콜레스테롤 3h
DMPC 리포솜	-	1.97 $\pm$ 0.28	-	1.80 $\pm$ 0.24
TTA리포솜	1.68 $\pm$ 0.20	1.38 $\pm$ 0.28 ^a	1.56 $\pm$ 0.09	1.58 $\pm$ 0.08
TTA-PC 리포솜	1.00 $\pm$ 0.14 ^{a,b}	1.69 $\pm$ 0.60	1.67 $\pm$ 0.31	1.52 $\pm$ 0.29

웅성 위스타 쥐(각 처리군 당 4마리)에게 꼬리 정맥을 통해 TTA(60 μ moles TTA), TTA-PC(50 μ moles TTA)를 함유하는 리포솜 또는 TTA(DMPC/SA)를 전혀 함유하지 않는 리포솜을 주사하였다. 주사한지 1.5 또는 3시간 후에, 쥐를 치사시키고, 혈장을 수거하여 트리아실글리세롤 및 콜레스테롤 수준을 측정하였다.

^a DMPC와 유의적으로 다름, $p < 0.05$.

2.2.4 논의: 생물학적 효과

대사 증후군은 손상된 인슐린 민감도, 혈중 지질 이상(증가된 TAG, 감소된 HDL, 증가된 소밀 LDL 및 연장된 식후 지혈증(prandial lipaemia), 복부 비만 및 고혈압을 특징으로 하는 복잡한 상태를 말한다. 이러한 증상은 혈장 지방산 수준의 증가 및 골격근에서의 트리아실글리세롤 축적과 관련이 있다. 지질 대사 이상은 상술한 장애의 진행에 중추적인 역할을 한다. 이러한 대사작용의 조절은 복잡하고, 지질 대사물, 매개체 및 다양한 전사 인자의 범위에 의해 영향을 받는 것으로, 이는 이해의 범위를 뛰어 넘는 복잡한 상호작용을 의미한다.

비만과 2형 당뇨병 간의 관계는 인슐린에 대한 전신 반응성에 대한 과체지방의 부작용 때문으로, 탄수화물과 지질 대사에 대한 인슐린의 활성 손상을 초래하며, 이는 보상성(compensatory) 고인슐린혈증으로 발병한다.

지방질 조직 질량은 인슐린 내성 및 대사 증후군의 진행 및 병인(pathogenesis)에 대한 주요 결정 인자이다. 대부분의 명백한 형태의 인슐린 내성에 있어서 프랭크(frank) 당뇨병 정도로 명백한 반면, 그리 심각하지 않은 정도의 인슐린 내성은 대사 증후군(또는 증후군 X)으로 명명된 다발성-성분 장애를 초래한다.

통상의 물리적 활성 및 체중 감소는 인슐린 민감도 및 대사 증후군의 특징을 증가시키는 명백한 증가가 있다. 또한 이는 체지방량 감소를 반영한다. 따라서, 지방질 조직 질량, 골격근의 트리아실글리세롤 함량 감소 및 혈장 지방산 수준의 감소는 지질 장애에 유리하게 영향을 주며 인슐린 민감도를 개선할 것이라고 믿는 강력한 이유이다.

상기 대사 증후군은 세계 보건 기구와 미국 국가 콜레스테롤 교육 프로그램(NCEP) 성인 치료 패널(ATPIII)에 의한 임상 결과로서 정의되어 왔다[Curr Opin Lipidol, Volume 14 (3), pp329-332]. 이러한 정의는 상기 증후군의 불균일성을 반영하는 것이다. 세계 보건 기구의 정의는 손상된 글루코오스 내성 또는 2형 당뇨병 및/또는 인슐린 내성 이외에도 복부 비만, 고지혈증, 고혈압 및 미세알부민뇨(microalbuminuria) 중 2개를 포함한다. 한편, NCEP 정의에 따르면, 다음 중 3개 이상을 포함한다: 절식 혈장 글루코오스 수준의 증가(6.0mmol/l 이상), 트리글리세라이드 농도 증가(> 1.6mmol/l), 낮은 DL 콜레스테롤(여성 < 1.3mmol/l, 남성 < 1mmol/l), 혈압 증가(> = 130/85 mmHg) 및 복부 비만(남자 허리 둘레 > 102 cm 및 여자 허리 둘레 > 88 cm).

이들 질환은 발병 및 진행에 있어서 증가 추세에 있으며(선진국 및 개발 도상국 모두), 사망률, 이환율(morbidity) 및 개인, 조합 및 사회 의료비 증가의 원인이 되고 있다. 이들은 종종 치료가 어려워 좌절된다. 과학적 접근에 따르면, 이들 질환 및 상태는 그 기원이나 병리학에 있어 복잡하고, 단지 부분적으로만 이해되고 있다.

지난 5년간, 2형 당뇨병과 비만에 대한 신규한 해결 약물이 소개되어 왔다. 이들은 2형 당뇨병에 대한 로시글리타존(rosiglitazone)(SmithKline Beecham's Avandia), 및 피오글리타존(pioglitazone)(Lilly's Actos), 및 비만에 대한 오르리스트아트(orlistat)(Roche's Xenical) 및 시부트라민(sibutramine)(Knoll AG's Meridia)를 포함한다.

본 발명의 화합물(TTA-PC and TTA-TAG)은 지방산 산화를 증가시키고 혈장 및 간의 지질 수준을 감소하는 것으로 나타났다. TTA와 유사한 예상된 생물학적 대사 경로에 대한 이들 신규한 지질의 구조적 관계에 의해, 본 발명의 화합물은 비만, 당뇨병, 고인슐린혈증 및 지방간 및 고혈압의 예방 및/또는 치료에 대해 사용할 수 있다고 예상된다. 이러한 바람직한 효과는 지방산 산화 및 혈장 및 간의 지질에 대한 정성적인 유사한 효과를 갖는 모 지방산 유사체 테트라데실티오아세트산(TTA)에 대해서도 증명되어 왔다. TTA는 고인슐린혈증, 다당증, 지방간 및 비만을 개선하는 것으로 밝혀졌다(WO 01/68582).

S 또는 Se로 치환된 지방산 유사체는 헤테로 원자의 존재에 의해 항-산화성을 갖는 것으로 증명되었다(WO 97/03663). 유사한 분자 구조에 의해, 본 발명의 화합물들도 또한 항-산화성을 가질 것으로 예상되며, 따라서 저밀도 지질단백질의 산화적 변형을 억제할 수 있다.

S 및 Se 치환된 지방산을 갖는 분자 구조의 유사성에 의해, 테트라데실티오아세트산 및 테트라데실 셀레노아세트산에 대해 밝혀진 바와 같이(WO 02/43728), 본 발명의 화합물 또한 항-염증성을 가질 것으로 예상된다.

혈관 재협착(restenosis) 및 죽상경화증(atherosclerosis)의 방법은 관련이 있지만, 유사하지는 않다. 혈관 재협착은 풍선 관상 동맥 확장술(coronary angioplasty, PTCA)의 사용 후 또는 스텐트(stent)의 혈관벽 내 삽입 후 혈관 손상에 대한 반응으로, 염증 반응과 산화적 응력과 관련이 있다. 콜라겐 양의 변화 및 콜라겐 브릿징 이외에, 혈관벽에서 평활근 세포의 증식 및 이동에 의한 루멘(lumen)의 협착을 초래하는 회복 과정이다. 따라서, 본 발명의 화합물들은 재협착 과정을 억제할 것으로 예상된다. 또한, 이들은 염증성 장애의 예방 및/또는 치료에 효과가 있을 것으로 예상된다(TTA에 대한 WO 02/43728 비교).

또한, 본 발명의 화합물들은 다른 헤테로 치환된 지방산 유사체에 대해 밝혀진 바 대로 특정 암세포 및 평활근 세포의 증식을 억제할 것으로 예상된다. 따라서, 이들 화합물은 피부 세포의 증식 감소 및 분화 감소와 관련이 있는 증식성 피부 장애의 예방 및/또는 치료에 효과적일 수 있다(TTA에 대한 WO02/26218 비교).

나아가, 이들 화합물들은 종양의 성장을 억제하는데 효과가 있을 것이고, 종양 전이성의 억제, 즉, 2차 종양의 형성을 억제하기 위해 사용될 수 있을 것으로 예상된다(TTA에 대한 WO 02/03983 비교)

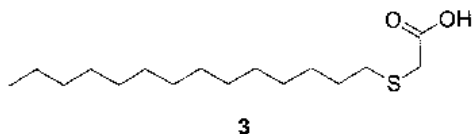
2.3 실험

2.3.1 화학 실험

일반적 절차:

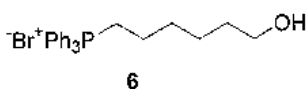
건조된 CH_2Cl_2 를 아인산 펜톡사이드로 증류하였고, 다른 용매들은 필요할 때마다 구입하거나 미리-건조하였다. 미리-코팅된 이면 플레이트 Merck-Kieselgel 60 F254 알루미늄 상에서 박층 크로마토그래피(TLC)를 수행하였고, 자외선으로 관찰하였다. 요오드, 산성 암모늄 몰리브데이트(IV), 산성 에탄올성 바닐린, 필요한 경우 다른 시약을 사용하였다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피를 Merck-Kieselgel 60 (230-400 mesh) 상에서 수행하였다. 적외선 스펙트럼은 NaCl 플레이트를 사용하여 Jasco FT/IR 620 상에서 기록하였다. 질량 스펙트럼은 Bruker Esquire 3000, VG-7070B 또는 JEOL SX-102 기구를 사용하여 기록하였다. ^1H 및 ^{13}C NMR 스펙트럼은 내부 마탕값으로서 잔류 동위원소 용매(CHCl_3 , $\delta_{\text{H}} = 7.26$ ppm)를 사용하여 Bruker DRX300, Advance 400 Ultrashield 또는 Jeol GX-270Q 상에서 기록하였다(s = 단일 피크, d = 이중 피크, t = 삼중 피크, q = 사중 피크, quin = 오중 피크). 달리 언급하지 않은 한, 모든 화학 약품들은 Sigma-Aldrich 또는 Lancaster로부터 구입하여 사용하였다. FCC는 실리카겔 상 플래쉬 칼럼 크로마토그래피를 의미한다.

테트라데실티오아세트산 (TTA) 3



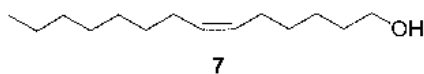
MeOH (150 ml) 중 티아아세트산(3.32g, 36.0mmol)을 NaOMe(MeOH 중 25%, 12g, 0.08 mol) 및 테트라데실 브로마이드(10.0g, 0.036 mol)로 연속 처리하고, 상온에서 48시간 동안 격렬하게 교반하였다. 상기 혼합물을 H₂O에 붓고, pH 2로 산성화(진한 질산)하고, 디에틸 에테르로 추출하였다. 건조(MgSO₄)하고 진공 농축하여 조생성물(crude) 고체를 수득하고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(FCC)로 정제(헥산 중 25% EtOAc 내지 헥산 중 35% EtOAc)하여 무색 고체로서 3을 수득하였다(8.6g, 82%); m.p. 64-66°C(문헌치 65-67°C); δ_H (300 MHz, CDCl₃) 0.89 (t, 3H, J 6.7 Hz), 1.27 (m, 22H), 1.32 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 2.67 (t, 2H, J 7.4) 및 3.28 (s, 2H); MS(FAB⁺) 289 (M+H)⁺, 288 M⁺; HRMS: 측정치 M⁺ 288.211823. C₁₆H₃₂O₂S에 대한 계산치: M 288.212302.

(6-히드록시헥실)트리페닐포스포늄 브로마이드 6



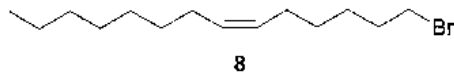
아세트니트릴(100 ml) 중 6-브로모-1-헥산올 (5.0g, 27.6mmol) 및 트리페닐포스핀(7.6g, 28.2mmol)을 6시간 동안 환류한 다음, 용매를 진공 건조하여 조생성물 6(12.0g, 98%)을 수득하였다; δ_H (300 MHz, CDCl₃) 1.53 (m, 4H), 1.69 (m, 4H), 3.65 (m, 2H), 3.73 (m, 3H), 7.7-7.9 (m, 15H).

(Z)-6-테트라데센-1-올 7



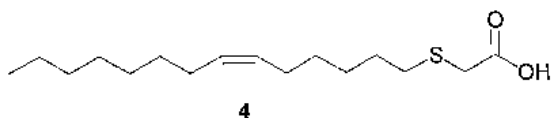
뜨거운 DMSO(3 ml) 중 (6-히드록시헥실)트리페닐포스포늄 브로마이드 6(0.5g, 1.13mmol)를 얼음조에서 냉각하면서 메틸sul피닐메타나이드 이온(80분동안 N₂ 하 70-75°C에서 NaH(57 mg, 2.37mmol) 및 DMSO (1 ml)로부터 제조)의 THF 용액에 첨가하였다. 포스포란 연황색 용액을 상온에서 10분 동안 교반한 다음, 0°C에서 옥탄알(0.159g, 1.25mmol)로 처리하였다. 20분 동안 교반한 다음, 상기 반응 혼합물을 5 ml의 H₂O에 붓고, 에테르로 수회 추출하였다. MgSO₄로 건조하고 농축하여 잔류물을 얻고, 상기 잔류물을 FCC에 의해 정제하여(헥산 중 14% EtOAc) 7(0.13g, 54%, 문헌치 60%)를 수득하였다; δ_H (270 MHz, CDCl₃) 0.86 (3H, t, J 6.5 Hz), 1.10-1.43 (16H, m), 1.55 (2H, m), 2.00 (4H, m), 3.6 (2H, t, J 6.5 Hz) 및 5.3-5.4 (2H, m).

시스-1-브로모-테트라데크-6-엔 8



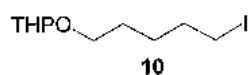
0°C에서 디클로로메탄(100 ml) 중 알코올 7(115 mg, 0.541mmol)를 탄소 테트라브로마이드(395 mg, 1.20mmol) 및 트리페닐포스핀 (312 mg, 1.20mmol)으로 연속적으로 처리하고, 2시간에 걸쳐 교반하에서 상온까지 승온하였다. 상기 반응 혼합물을 물로 분쇄(triturated)하고, 메틸렌 클로라이드로 추출하고, 건조한 다음(MgSO₄), 진공 농축하였다. 얻어진 조생성물을 용출액으로서 헥산을 사용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 순수한 8을 얻은 오일로서 수득하였다(105 mg, 0.381mmol, 70%); δ_H (270 MHz, CDCl₃); 0.87 (3H, t, J 6.1 Hz), 1.1-1.65 (14H, m), 1.85 (2H, quin, J 7.0), 2.03 (4H, m), 3.4 (2H, t, J 6.8) 및 5.35 (4H, m); δ_C (67.5 MHz, CDCl₃) 27.06, 27.32 27.72, 27.91, 28.04, 28.96, 29.32, 29.37, 29.71, 29.83, 31.96, 32.82, 34.01, 129.31, 130.47.

시스-테트라데크-6-엔티아아세트산 (d TTA) 4



메탄올(20 ml) 중 티오아세트산 (35 mg, 0.38mmol)을 소듐 메톡사이드(50 mg, 0.9144mmol)와 브로마이드 8(105 mg, 0.381mmol)로 연속 처리하고, 상온에서 2일 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물로 희석하고, 차가운 진한 염산으로 산성화하였다. 얻어진 수성층을 헥산으로 추출하고, 건조하고(MgSO₄), 진공 농축하여 조 잔류물을 수득하고 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(용출액: 구배 용출액 헥산 중 65-75% EtOAc) 정제하여 점성 오일로서 순수한 4를 수득하였다(105mg, 0.367mmol, 96%); δ_H (270 MHz, CDCl₃) 0.86 (3H, t, J 6.8), 1.35 (14H, m), 1.60 (2H, m), 2.00(4H, m), 2.65 (2H, t, J 7.4), 3.24 (2H, s), 5.34 (2H, m) 및 10.0(1H, br s); δ_C (67.5 MHz, CDCl₃) 14.20, 22.76, 27.09, 27.31, 28.45, 28.89, 29.32, 29.35, 29.35, 29.83, 31.95, 32.82, 33.54, 129.44, 130.36 및 176.77; MS (CI) 304 (M + NH₄)⁺; HRMS: 측정치 [M+ NH₄]⁺ 304.230876. C₁₆H₃₄NO₂S에 대한 계산치: [M+ NH₄]⁺ 304.231026.

2-(5-요오도-펜틸옥시)-테트라히드로피란 10



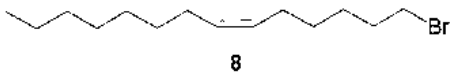
표제 화합물 10을 5-브로모-펜틸 아세테이트 9로부터 3 단계로 Bestmann and Gunawardenal 방법¹⁰을 이용하여 합성하였다. 그 결과, 9(58.8g, 0.281 mol)로부터 순수한 요오드화물 10을 수득하였다(54.7g, 0.183mol, 65%); δ_H (270 MHz, CDCl₃) 1.40-1.90 (12H, m), 3.17 (2H, t, J 6.9), 3.30-3.55 (2H, m), 3.69-3.90 (2H, m) 및 4.55(1H, m); δ_C (67.5 MHz, CDCl₃) 7.05, 19.75, 25.54, 27.38, 28.74, 30.82, 33.42, 62.47, 67.28, 69.65, 73.45, 98.97 및 116.07; MS (EI) 297 (M-H)⁺; HRMS: 측정치 [M-H]⁺ 297.034067. C₁₀H₁₈O₂I에 대한 계산치: [M-H]⁺ 297.035157.

2-테트라데크-6-이닐옥시-테트라히드로피란 12



THF (20 ml) 중 1-노닐 11 (1.0g, 8.06mmol)을 0℃에서 n-BuLi(헥산 중 1.7 M, 6.6 ml, 0.011mmol)로 처리하고, 얻어진 담황색 용액을 15분간 교반하였다. 이후, HMPA(15ml)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 15분동안 0℃에서 더 교반하였다. 이렇게 얻어진 암황색/오렌지색 용액을 0℃에서 10(3.6g, 0.0121 mol)에 첨가하여 용액 중 색 변화가 연황색으로 즉시 변화하였다. 이 연황색 용액을 상온에서 밤새 교반하고, 이 단계에서 물로 분쇄하고, 헥산으로 추출하였다. 상기 헥산 추출물을 물로 잘 세척하고, 건조(MgSO₄)하고 진공 농축하여 연황색 잔류물을 얻은 후, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(용출액-헥산 중 8.5% EtOAc)로 정제하여 순수한 12(1.6g, 70%)를 수득하였다; δ_H (270 MHz, CDCl₃) 0.86 (3H, t, J 6.2), 1.15-1.85 (13H, m), 2.11 (4H, m), 3.30-3.55 (2H, m), 3.69-3.90 (2H, m) 및 4.56 (1H, m); δ_C (67.5 MHz, CDCl₃) 14.17, 18.82, 18.82, 19.74, 22.71, 25.57, 25.57, 28.91, 28.91, 29.08, 29.24, 29.38, 30.49, 30.84, 31.84, 62.40, 67.57, 67.57, 98.90. MS (EI) 295 (M+H)⁺; HRMS: 측정치 295.2616 [M+H]⁺. C₁₉H₃₅O₂에 대한 계산치: 295.263706 [M+H]⁺.

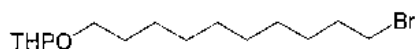
시스-1-브로모-테트라데크-6-엔 8



알킨 12 (150 mg, 0.509mmol), 퀴놀린 (0.18 ml, 1.50mmol) 및 린들라 촉매 (Pd, 5% wt. % 탄산 칼슘 상, 납으로 독성화, 100 mg) 혼합물을 H₂ 분위기(풍선 압력)하 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 셀라이트 여과에 의해 고체 잔류물을 제거한 후, 여액을 물로 세척하고, 헥산으로 추출하고, 건조하고(MgSO₄), 농축하여 조 잔류물을 얻은 후, 더 이상 정제하지 않았다. 상기 잔류물을 0℃의 디클로로메탄에 용해시키고, 혼합물을 트리페닐포스핀(52 mg, 0.20mmol)과 트리페닐포스핀 디브로마이드(236 mg, 0.56mmol)로 연속 처리한 후, 얻어진 혼합물을 1시간 동안 0℃에서 교반하였다. 이후, 얻어진 혼합물을 10% 탄산칼슘 수용액, 물로 세척하고, 건조하였다(MgSO₄). 농축하여 조 잔류물을 수득하고, 플래쉬 칼럼 크로

마토그래피(용출액-헥산)로 정제하여 순수한 8(81%)을 수득하였다; δ_H (270 MHz, $CDCl_3$); 0.87 (3H, t, J 6.1 Hz), 1.1-1.65 (14H, m), 1.85 (2H, quin, J 7.0), 2.03 (4H, m), 3.4 (2H, t, J 6.8) 및 5.35 (4H, m); δ_C (67.5 MHz, $CDCl_3$) 27.06, 27.32, 27.72, 27.91, 28.04, 28.96, 29.32, 29.37, 29.71, 29.83, 31.96, 32.82, 34.01, 129.31, 130.47.

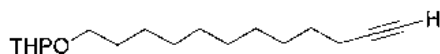
2-(10-브로모데실옥시)테트라히드로피란 14



14

1-브로모데칸-1-올 13(5.0g, 21.1 mmol)을 0°C에서 무수 메틸렌 클로라이드(100ml) 중 디히드로피란(2.14g, 25.4 mmol) 및 피리리딘-*p*-톨루엔 술포네이트(약 0.1g)으로 처리하고, 상온에서 8시간 동안 교반하였다. 반응을 10% $NaHCO_3$ 로 정지시키고, 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 얻어진 유기 추출물을 염수 및 물로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 용매를 진공 제거하여 오일을 수득하고, FCC(헥산 중 4-8% Et_2O)에 의해 정제하였다. 순수한 14를 점성 오일로서 수득하였다(5.0g, 15.5 mmol, 73%); δ_H (270 MHz, $CDCl_3$) 1.27-1.91(22H, m), 3.36(2H, t, J 6.9Hz), 3.34-3.90(4H, m) 및 4.55(1H, m); MS (FAB⁺) 321M⁺, HMRS: 측정치, 319.127007(M-H)⁺. $C_{15}H_{28}BrO_2$ 에 대한 계산치 319.127267(M-H)⁺.

2-(도데크-11-이닐-1-옥시)테트라히드로피란 15



15

무수 DMSO(15ml)를 건조 N_2 분위기하 리튬아세틸라이드(1.47g, 15.2mmol)에 첨가하였다. 상기 혼합물을 5°C에서 10분 동안 교반한 다음, DMSO(4ml) 중 14(3g, 11.3mmol)을 적하 처리하였다. 얻어진 혼합물을 5°C에서 3시간 동안 교반하고, 상온까지 밤새 승온한 다음, 얼음 물로 반응을 정지한 후, 수회 에테르로 추출하였다. 상기 에테르 추출물을 물로 수회 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 진공 농축하여 조생성물을 수득하였다. FCC(헥산 중 4% $EtOAc$)에 의해 정제하여 순수한 15(1.95g, 65%)를 수득하였다; δ_H (270 MHz, $CDCl_3$) 1.20-1.50 (12H, m), 1.50-1.88 (10H, m), 1.95(1H, t, J 2.6 Hz), 2.19(2H, dt, J 2.6, 7.0Hz), 3.35-3.92(4H, m) 및 4.58(1H, m); HRMS: 측정치 267.231735 (M+H)⁺. $C_{17}H_{31}O_2$ 에 대한 계산치: 267.232406(M+H)⁺.

2-테트라데크-11-이닐옥시-테트라히드로피란 16



16

알킨 16을 알킬 12와 동일한 방식으로 합성하였다. 그 결과, 말단 알킨 15(5.09g, 0.0191몰) 및 에틸 요오다이드(5.46g, 0.031mol)로부터 조생성물 16을 수득하고, 더 이상 정제하지 않고 다음 단계, 즉 브로마이드 17의 합성 단계에서 직접 사용하였다.

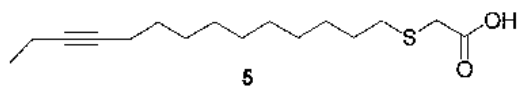
14-브로모-테트라데크-3인 17



17

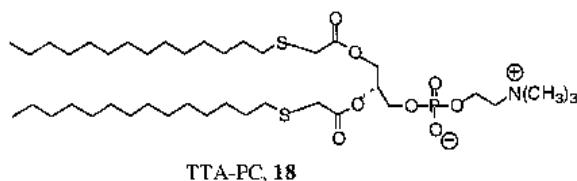
0°C에서 디클로로메탄(150ml) 중 알킬 에테르 16(5.62g, 0.0191mol)을 탄소 테트라브로마이드(8.23g, 0.0248몰) 및 트리페닐포스핀(13g, 0.050mol)로 연속하여 처리한 후, 상온에서 5시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 실리카겔로 처리하고, 용매를 진공 건조하에서 제거하고, 건조된 잔류물을 준비된 플래쉬 칼럼 상에 로딩하였다. 헥산으로 용출하여 순수한 브로마이드 17을 수득하였다(15로부터 87%); δ_H (270 MHz, $CDCl_3$) 1.10(3H, t, J 7.4), 1.27-1.54(14H, m), 1.84(2H, quin, J 7.3), 2.15(4H, m) 및 3.40(2H, t, J 6.8). δ_C (100 MHz, $CDCl_3$) 12.82, 14.79, 27.28, 29.23, 29.26, 29.4, 29.53, 29.80, 29.80, 30.11, 33.04, 79.96(quaternary) 및 82.00(quaternary).

테트라데크-11-이닐티오아세트산 (tTTA) 5



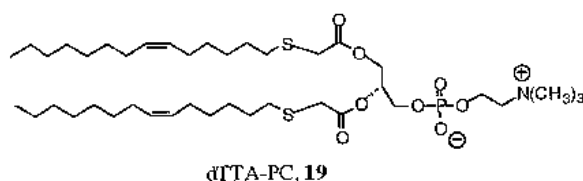
산 5를 화합물 3 및 4와 동일한 방식으로 합성하였다. 그 결과, 브로마이드 17 (4.4g, 15.98mmol) 및 티오아세트산 (1.5 g, 16.2 mmol)로부터 조생성물로서 산을 수득하고, 헥산으로 재결정하여 순수한 산 5(3.90g, 86%)를 백색 고체로서 수득하였다; δ_{H} (270MHz, CDCl_3) 1.10(3H, t, J 7.30), 1.20-1.50(14H), 1.60(2H, m), 2.15(4H, m), 2.64(2H, t, J 7.30), 3.25(2H, s) 및 11.0(1H, br, s); δ_{C} (67.5 MHz, CDCl_3) 12.49, 14.47, 18.80, 28.80, 28.95, 28.95, 29.21, 29.21, 29.21, 29.51, 32.88, 33.56, 79.82, 81.80 및 176.51; MS(CI) 302 ($\text{M} + \text{NH}_4$)⁺, HMRS: 측정치 302.214964. $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{NO}_2\text{S}$ 에 대한 계산치: 302.215376 ($\text{M} + \text{NH}_4$)⁺.

1,2-디테트라데실티오아세트오일- sn -글리세로-3-포스포콜린 (TTA-PC, 18)



무수 CHCl_3 (5 ml) 중 TTA 3(231 mg, 0.80mmol)의 교반 중인 용액에 N,N-카르보닐디이미다졸(CDI; 162 mg, 1.00mmol)를 N_2 분위기하에서 첨가하였다. 별도로, 열을 약간 가하면서 sn-글리세로-3-포스포콜린: 염화카드륨(II) 부생물(GPC; 137 mg, 0.30mmol, 1당량)을 DMSO (5 ml)에 용해시켰다. 상기 용액에, DBU(120 μl , 0.80mmol)를 첨가하였다. 상기 CHCl_3 용액에 CHCl_3 (2 ml)를 더 첨가하여 DMSO 용액으로 캐놀라를 통해 옮겼다. 7시간 후, 얻어진 조 반응 혼합물을 0.1 M 아세트산 (20 ml)으로 중화시킨 다음, CHCl_3 : MeOH (총 부피 150 ml) 2: 1 혼합물로 추출하고, H_2O : MeOH (100ml $\rightarrow$ 250 ml) 혼합물로 총 5번 단계별로 추출하고, 각각 역-추출(back-extracting)하였다. 연달아 유기 분획물을 조합하고, 진공 농축하고, 물과 메탄올을 벤젠으로 공비시켰다. 잔류 오렌지-갈색 점성 오일을 SiO_2 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 [CH_2Cl_2 : MeOH: H_2O , 77.54: 20.23: 2.23]에 의해 정제하여 TTA-PC 18을 비-백색 왁스상 고체를 수득하였다(135 mg, 56 %): R_f 0.33 [CH_2Cl_2 : MeOH: H_2O , 65: 25: 4]; ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ_{H} 0.82 (6H, t, J= 6.5 Hz, 2 CH_2CH_3), 1.15-1.39(44 H, 2 m, 22 CH_2), 1.47-1.65 (4H, m, 2 CH_2CH_3), 2.54-2.61 (4H, 2 x t, J = 7.2 Hz, 2 $\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CO}_2$), 3.20 및 3.23 (2 x 1H, 2s, 2 $\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CO}_2$), 3.34 (9H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_3$) 3.59 - 3.67 (2H, m, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3$), 3.87-3.98 (2 H, m, 글리세롤-C3- $\text{H}_{a,b}$), 4.07-4.15 (1H, dd, 2J = 12.0Hz, 3J = 7.8 Hz, 글리세롤-Cl- H_b), 4.26-4.33 (2 H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3$), 4.34-4.39 (1H, dd, 2J = 12.0 Hz, 3J = 2.5 Hz, 글리세롤-Cl- H_a), 5.13-5.22 (1H, m, 글리세롤-C2-H), ^{13}C NMR (67.5 MHz, CDCl_3) δ_{C} 170.44, 170.19 (2 CO), 71.66 (d, J_{CP} = 7.74 Hz, $\text{POCH}_2\text{CHCH}_2$), 66.30 (d, J_{CP} = 4.67 Hz, $\text{POCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3$), 63.63($\text{POCH}_2\text{CHCH}_2$), 63.28 (d, J_{CP} = 25.2 Hz, POCH_2 [글리세롤]), 59.38 (d, J_{CP} = 21.2 Hz, POCH_2 [콜린]), 54.42 ($\text{N}(\text{CH}_3)_3$), 33.66, 33.50, 32.80, 32.73, 29.77(40 x CH_2), 29.43, 28.91, 28.89, 28.89, 22.75, 14.18 (2 CH_3); m/z (FAB⁺) 820 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$), 798($[\text{M} + \text{H}]^+$); HRMS: $\text{C}_{40}\text{H}_{81}\text{NO}_8\text{PS}_2$ 에 대한 계산치: 798.514126. 측정치: 798. 510895 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

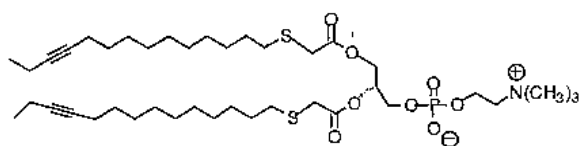
1,2-디(시스-테트라데크-6-에닐티오아세트오일)- sn -글리세로-3-포스포콜린 (d TTA-PC, 19)



무수 CHCl_3 (5 ml) 중 dTTA 4 (229 mg, 0.80mmol)의 교반 용액에 N,N-카르보닐디이미다졸(CDI ; 162 mg, 1.00mmol)을 N_2 분위기하에서 첨가하였다. 별도로, 열을 약간 가하면서 sn-글리세로-3-포스포콜린: 염화카드륨(II) 부생물(GPC; 137 mg, 0.30mmol, 1당량)을 DMSO (5 ml)에 용해시켰다. 상기 용액에, DBU(120 μl , 0.80mmol)를 첨가하였다. 상기 CHCl_3 용액에 CHCl_3 (2 ml)를 더 첨가하여 DMSO 용액으로 캐놀라를 통해 옮겼다. 7시간 후, 얻어진 조 반응 혼합물을 0.1 M 아세트산 (20 ml)으로 중화시킨 다음, CHCl_3 : MeOH (총 부피 150 ml) 2: 1 혼합물로 추출하고, H_2O : MeOH (100ml $\rightarrow$ 250 ml) 혼합물로 총 5번 단계별로 추출하고, 각각 역-추출하였다. 연달아 유기 분획물을 조합하고, 진

공 농축하고, 물과 메탄올을 벤젠으로 공비시켰다. 잔류 오렌지-갈색 점성 오일을 SiO₂ 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 [CH₂Cl₂ : MeOH: H₂O, 77.54 : 20.23 : 2.23]에 의해 정제하여 TTA-PC 19를 비-백색 왁스상 고체를 수득하였다(155 mg, 65%): R_f 0.33 [CH₂Cl₂ : MeOH: H₂O, 65: 25: 4] ; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ_H 0.82 (6 H, t, J= 6.5 Hz, 2CH₂CH₃), 1.15-1.39 (28 H, 2 m, 14CH₂), 1.47-1.65 (4H, m, 2CH₂CH₃), 1.92-2.07 (8H, m, 2 CH₂CH=CHCH₂), 2.54-2.61 (4H, 2 x t, J= 7.2 Hz, 2CH₂SCH₂CO₂), 3.20 및 3.23 (2 x 1H, 2s, 2CH₂SCH₂CO₂), 3.34 (9H, s, N(CH₃)₃), 3.59-3.67 (2H, m, CH₂N(CH₃)₃), 3.87-3.98 (2H, m, 글리세롤-C3-H_{a,b}), 4.07-4.15 (1H, dd, ²J=12.0 Hz, ³J= 7.8 Hz, 글리세롤-C1-H_b), 4.26-4.33 (2 H, m, CH₂CH₂N(CH₃)₃), 4.34-4.39 (1 H, dd, ²J= 12.0 Hz, ³J= 2.5 Hz, 글리세롤-C1-H_a), 5.13-5.27 (1H, m, 글리세롤-C2-H) 및 5.25-5.38 (4H, m, 2 CH=CH); ¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃) δ_c 170.36, 170.09 (2 CO), 130.29, 129.38 (2C=C), 71.58 (d, J_{CP} = 7.74 Hz, POCH₂CHCH₂), 66.30 (d, J_{CP} = 4.67 Hz, POCH₂CH₂N(CH₃)₃), 63.63(POCH₂CHCH₂), 63.16 (d, J_{CP} = 25.2 Hz, POCH₂ [글리세롤]), 59.38 (d, J_{CP} = 21.2 Hz, POCH₂ [콜린]), 54.42 (N(CH₃)₃), 33.60, 33.46, 32.72, 32.64, 31.91, 29.77, 29.40, 29.32, 29.28, 28.96, 28.47, 27.29, 27.11, 22.75 및 14.18 (2CH₃); m/z (FAB⁺) 816 ([M + Na]⁺), 794 ([M+H]⁺); HRMS: C₄₀H₇₇NO₈PS₂에 대한 계산치: 794.482826. 측정치: 794.480957 ([M+H]⁺).

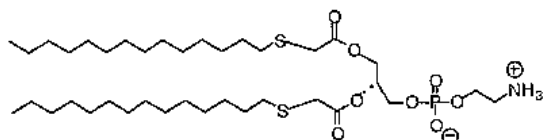
1,2-디(테트라데크-11-이닐티오아세트일)- sn-글리세로-3-포스포콜린(tTTA-PC, 20)



tTTA-PC, 20

무수 CHCl₃ (5 ml) 중 tTTA 5 (228 mg, 0.80mmol)의 교반 용액에 N,N-카르보닐디이미다졸(CDI; 162 mg, 1.00mmol)을 N₂ 분위기하에서 첨가하였다. 별도로, 열을 약간 가하면서 sn-글리세로-3-포스포콜린: 염화카드륨(II) 부생물(GPC; 137 mg, 0.30mmol, 1당량)을 DMSO (5 ml)에 용해시켰다. 상기 용액에, DBU(120μl, 0.80mmol)를 첨가하였다. 상기 용액을 CHCl₃(2 ml)를 더 첨가하여 DMSO 용액으로 캐를라를 통해 옮겼다. 7시간 후, 얻어진 조 반응 혼합물을 0.1 M 아세트산 (20 ml)으로 중화시킨 다음, CHCl₃ : MeOH (총 부피 150 ml) 2: 1 혼합물로 추출하고, H₂O : MeOH (100ml -> 250 ml) 혼합물로 총 5번 단계별로 추출하고, 각각 역-추출하였다. 연달아 유기 분획물을 조합하고, 진공 농축하고, 물과 메탄올을 벤젠으로 공비시켰다. 잔류 오렌지-갈색 점성 오일을 SiO₂ 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 [CH₂Cl₂ : MeOH: H₂O, 77.54 : 20.23 : 2.23]에 의해 정제하여 TTA-PC 20를 비-백색 왁스상 고체를 수득하였다(135 mg, 57%): R_f 0.33 [CH₂Cl₂ : MeOH: H₂O, 65: 25: 4]; ¹H NMR (270 MHz, POCH₂CH₂N(CH₃)₃), δ_H 1.09(6H, t, J=6.9Hz, 2CH₂CH₃), 1.15-1.60(32H,m, 16CH₂), 2.0-2.17(CH₂C≡CCH₂), 2.56(4H, 2xt, J=7.2Hz, 2CH₂SCH₂CO₂), 3.20 및 3.23(2x1H, 2s, 2CH₂SCH₂CO₂), 3.34(9H, s, N(CH₃)₃), 3.59-3.67(2H, m, CH₂N(CH₃)₃), 3.87-3.98(2H, m, glycerol-C3-H_{a,b}), 4.07-4.15(1H, dd, ²J=12.0Hz, ³J=7.8Hz, glycerol-C1-H_b), 4.26-4.33(2H,m,CH₂CH₂N(CH₃)₃), 4.34-4.39(1H, dd, ²J=12.0Hz, ³J=2.5Hz, glycerol-C1-H_a), 5.13-5.27(1H,m, glycerol-C2-H); ¹³CNMR(67.5MHz, CDCl₃)δ_c170.36, 170.09(2CO), 81.6 및 79.58(2C≡C), 71.61(d,J_{CP}=7.74Hz, POCH₂CHCH₂), 66.35(d,J_{CP}=4.67Hz, POCH₂CH₂N(CH₃)₃), 63.65(POCH₂CHCH₂), 63.22(d, J_{CP} = 25.2 Hz, POCH₂ [글리세롤]), 59.33 (d, J_{CP} = 21.2 Hz, POCH₂ [콜린]), 54.47 (N(CH₃)₃), 33.64, 33.50, 32.79, 32.72, 29.56, 29.56, 29.32, 29.21, 29.21, 29.03, 28.92, 28.87, 18.76, 14.45 및 12.46 (2CH₃); m/z (FAB⁺) 812 ([M + Na]⁺), 790 ([M+H]⁺); HRMS: C₄₀H₇₃NO₈PS₂에 대한 계산치: 790.451526. 측정치: 790.453156 ([M+H]⁺).

1,2-디테트라데실티오아세트일- sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (TTA-PE, 21)

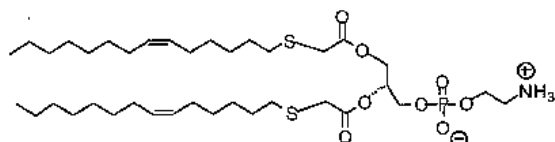


TTA-PE, 21

pH 6.5(아세트산으로 pH 조절)의 100mM NaOAc/50 mM CaCl₂ 완충액(0.625 ml) 중 에탄올아민 (91μl, 1.50mmol, 6 당량)의 용액을 30℃에서 CHCl₃ (5 ml) 중 교반 중인 18의 용액(135 mg, 0.169mmol, 1당량)에 첨가하였다. 상기 얻어진 2상계에 PLD(상기 완충액 440μl 중 310 단위, pH 6.5)를 첨가하고, 반응 혼합물을 30℃에서 3시간 동안 교반하였다. 또한, PLD(35 단위)를 첨가하였다. 10시간 후, 수상을 15ml로 희석하고, 조 유기 물질을 CHCl₃ : MeOH, 2: 1 (30 ml x 3)로 세척함으로써 추출하였다. 얻어진 유기층을 조합하고, H₂O (15 ml)로 세척한 다음, 진공 농축하고, SiO₂ 플래쉬 칼럼

크로마토그래피[CH₂Cl₂ : MeOH:H₂O, 77.54 : 20.23 : 2.23]하여 정제하였다. 표제 화합물 21을 매우 담황색인 왁스상 고체로서 수득하였다(120 mg, 94%): R_f 0.32[CH₂Cl₂ : MeOH: H₂O, 65: 25: 4]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 0.85 (6H, t, J= 6.9 Hz, 2CH₂CH₃), 1.15-1.41 (44H, 2 m, 22CH₂), 1.50-1.62 (4H, m, 2CH₂CH₃), 2.58 (4H, 2 t, J= 6.9Hz, 2(CH₂SCH₂CO₂), 3.05-3.13 (2 H, m, CH₂NH₃), 3.20 및 3.24 (2H, 2s, 2CH₂SCH₂CO₂), 3.85-3.91 (2 H, m, 글리세롤-C3-H_{ab}), 3.97-4.05 (2H, m, CH₂CH₂NH₃), 4.09-4.14 (1 H, dd, ²J= 12.0 Hz, ³J= 6.4 Hz, 글리세롤-Cl-H_b), 4.30-4.35 (1H, dd, ²J=11.8 Hz, ³J= 2.6 Hz, 글리세롤-Cl-H_a), 5.14-5.20 (1H, m, 글리세롤-C2-H), 8.20-8.60 (br s, NH₃); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) 170.29, 170.13 (2 CO), 71.28 (d, J_{CP} = 27.6 Hz, POCH₂CHCH₂), 63.73 (d, J_{CP} = 22.0 Hz, POCH₂ [글리세롤]), 63.25(POCH₂CHCH₂), 62.40 (m, POCH₂ [콜린]), 40.49 (CH₂NH₃), 33.59, 33.42, 32.81, 32.75, 32.01, 29.81 (14CH₂), 29.46, 29.09, 28.97, 28.93, 22.77 및 14.19.

1,2-디(시스-테트라데크-6-에닐티오아세트일)- sn -글리세로-3-포스포에탄올아민 (d TTA-PE, 22)

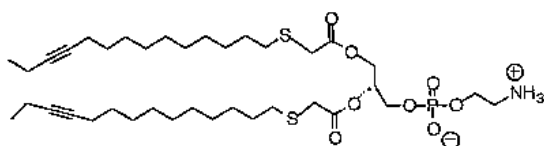


dTTA-PE, 22

pH 6.5(아세트산으로 pH 조절)의 100mM NaOAc/50 mM CaCl₂ 완충액(0.625 ml) 중 에탄올아민 (91μl, 1.50mmol, 6 당량)의 용액을 30℃에서 CHCl₃ (5 ml) 중 교반 중인 19의 용액(188mg, 0.237mmol, 1당량)에 첨가하였다. 상기 얻어진 2상계에 PLD(상기 완충액 440μl 중 250 단위, pH 6.5)를 첨가하고, 반응 혼합물을 30℃에서 3시간 동안 교반하였다. 또한, PLD(35 단위)를 첨가하였다. 10시간 후, 수상을 15ml로 희석하고, 조 유기 물질을 CHCl₃ : MeOH, 2: 1 (30 ml x 3)로 세척함으로써 추출하였다. 얻어진 유기층을 조합하고, H₂O (15 ml)로 세척한 다음, 진공 농축하고, SiO₂ 플래쉬 칼럼 크로마토그래피[CH₂Cl₂ : MeOH:H₂O, 77.54 : 20.23 : 2.23]하여 정제하였다. 표제 화합물 22를 매우 담황색인 왁스상 고체로서 수득하였다(158 mg, 89%): R_f 0.32 [CH₂Cl₂ : MeOH: H₂O, 65: 25:41; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 0.85 (6H, t, J= 6.9 Hz, 2CH₂CH₃), 1.15-1.41 (36 H, 2 m, 18CH₂), 1.50-1.62 (4 H, m, 2CH₂CH₃) 1.90-1.21 (8H, m, 2CH₂CH=CHCH₂), 2.58 (4H, 2t, J= 6.9 Hz, 2CH₂SCH₂CO₂), 3.05-3.13 (2H, m, CH₂NH₃), 3.20 및 3.24 (2 H, 2 s, 2CH₂SCH₂CO₂), 9 Hz, 2CH₂SCH₂CO₂), 3.05-3.13 (2H, m, CH₂NH₃), 3.20 및 3.24 (2H, 2s, 2CH₂SCH₂CO₂), 3.85-3.91 (2H, m, 글리세롤-C3-H_{ab}), 3.97-4.05 (2 H, m, CH₂CH₂NH₃), 4.09-4.14 (1 H, dd, 2J= 12.0Hz, 3J= 6.4 Hz, 글리세롤-Cl-H_b), 4.30-4.35 (1H, dd, 2J= 11.8Hz, ³J= 2.6 Hz, 글리세롤-Cl-H_a), 5.14-5.20 (1 H, m, 글리세롤-C2-H), 5.22-5.32 (4 H, m, 2CH=CH), 8.20-8.60 (br s, NH₃); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_c 170.28, 170.11(2 CO), 130.29, 129.41 (2C=C), 71.28 (d, J_{CP} = 27.6 Hz, POCH₂CHCH₂), 63.73 (m, POCH₂ [글리세롤]), 63.25(POCH₂CHCH₂), 62.40 (m, POCH₂ [콜린]), 40.49 (CH₂NH₃), 33.58, 33.41, 32.72, 32.67, 31.94, 29.82, 29.46, 29.35, 29.31, 28.99, 28.55, 28.52, 27.32, 27.16, 22.75 및 14.18 (2CH₃); m/z (FAB⁺) 748([M + Na]⁺), 770

([M + H]⁺); HRMS: C₃₇H₆₇NO₈PS₂에 대한 계산치: 748.404576. 측정치: 748.404526([M + H]⁺).

1,2-디(테트라데크-11-이닐티오아세트일)- sn -글리세로-3-포스포에탄올아민 (t TTA-PE, 23)

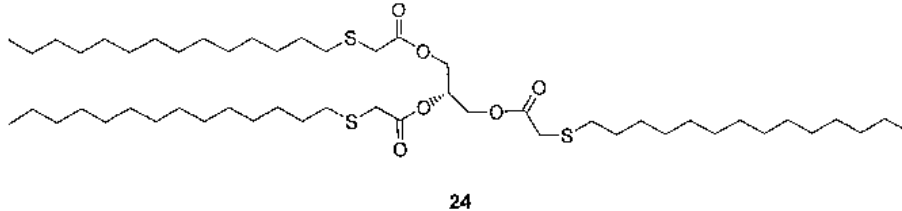


tTTA-PE, 23

pH 6.5(아세트산으로 pH 조절)의 100mM NaOAc/50 mM CaCl₂ 완충액(0.625 ml) 중 에탄올아민 (91μl, 1.50mmol, 6 당량)의 용액을 30℃에서 CHCl₃ (5 ml) 중 교반 중인 20의 용액(185 mg, 0.234mmol, 1당량)에 첨가하였다. 상기 얻어진 2상계에 PLD(상기 완충액 440μl 중 250 단위, pH 6.5)를 첨가하고, 반응 혼합물을 30℃에서 3시간 동안 교반하였다. 또한, PLD(35 단위)를 첨가하였다. 10시간 후, 수상을 15ml로 희석하고, 조 유기 물질을 CHCl₃ : MeOH, 2: 1 (30 ml x 3)로 세척함으로써 추출하였다. 얻어진 유기층을 조합하고, H₂O (15 ml)로 세척한 다음, 진공 농축하고, SiO₂ 플래쉬 칼럼 크로마토그래피[CH₂Cl₂ : MeOH:H₂O, 77.54 : 20.23 : 2.23]하여 정제하였다. 표제 화합물 23를 매우 담황색인 왁스상 고체로서 수득하였다(151 mg, 86%): R_f 0.32[CH₂Cl₂ : MeOH: H₂O, 65: 25: 4]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 1.09 (6 H, t, J= 6.9 Hz, 2CH₂CH₃), 1.15-1.60 (32 H, m, 8 CH₂), 2.0-2.17(CH₂C≡CCH₂), 2.56 (4 H, 2 x t, J= 7.2 Hz,

$2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CO}_2$), 3.05-3.13 (2 H, m, CH_2NH_3), 3.20 및 3.23 (2 x 1 H, 2 s, $2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CO}_2$), 3.85-3.91 (2H, m, 글리세롤- $\text{C3-H}_{a,b}$), 3.97-4.05 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3$), 4.09-4.14 (1 H, dd, $^2J = 12.0$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz, 글리세롤- Cl-H_b), 4.30-4.35 (1H, m, 글리세롤- Cl-H_a), 5.14-5.20 (1 H, m, 글리세롤- C2-H), 8.20-8.60 (br s, NH_3); ^{13}C NMR (67.5 MHz, CDCl_3) δ 170.27, 170.11 (2CO), 81.60 및 79.58 ($2\text{C}\equiv\text{C}$), 71.28 (d, $J_{\text{CP}} = 27.6$ Hz, $\text{POCH}_2\text{CHCH}_2$), 63.70 (d, $J_{\text{CP}} = 22.0$ Hz, POCH_2 [글리세롤]), 63.22 ($\text{POCH}_2\text{CHCH}_2$), 62.35 (m, POCH_2 [콜린]), 40.47 (CH_2NH_3), 33.58, 33.41, 32.78, 32.72, 29.61 (3CH_2), 29.56, 29.37, 29.23 (3CH_2), 29.04, 28.95 (2CH_2), 28.88, 18.79, 14.45 및 12.47 (2CH_3).

1.2.3-트리테트라데실티오아세토일-*sn*-글리세롤 (TTA-TAG, 24)



디메틸아미노피리딘 (2.08g, 17.00mmol), 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로니움헥사플루오로포스페이트 (HBTU; 6.45g, 17.00mmol) 및 글리세롤 (0.45g, 4.95mmol)을 교반 중인 무수 CHCl_3 (120ml) 중 TTA 3(5.00g, 17.00mmol)의 용액에 N_2 분위기하에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 24시간 동안 상온에서 교반하였다. 얻어진 조 반응 혼합물을 7% 시트르산으로 세척하고, 얻어진 유기상을 MgSO_4 으로 건조하였다. 잔류 고체를 SiO_2 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 [Et_2O : 헥산, 1: 5]으로 정제하여 TTA-TAG 24를 백색 고체로서 수득하였다(3.80g, 85%); R_f 0.35 [Et_2O : 헥산, 1: 5]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (9H, t, $J = 6.0$ Hz, $3\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.23-1.41 (66 H, 2 m, 33CH_2), 1.55-1.63 (6 H, m, $3\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.62 (4 H, t, $J = 7.6$, $\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CO}_2$), 2.63 (4 H, t, $J = 7.6$, $\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CO}_2$), 3.15 (6 H, s, $\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CO}_2$), 4.19 (2H, dd, $^2J = 12.0$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz, 글리세롤- Cl-H_a 및 글리세롤- C3-H_a), 4.32 (2 H, dd, $^2J = 12.0$ Hz, $^3J = 4.4$ Hz, 글리세롤- Cl-H_b 및 글리세롤- C3-H_b), 5.30-5.35 (1 H, m, 글리세롤- C2-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.08, 169.77 (3 CO), 69.69 (글리세롤-C2), 62.66 (글리세롤-Cl 및 글리세롤-C3), 33.45, 33.34, 32.81, 32.77, 31.97, 29.73, 29.74, 29.66, 29.58, 29.41, 29.28, 29.0, 28.84, 28.81, 22.74, 14.17 (3 CH_3); m/z (ESI) 925([M+Na] $^+$).

2.3.4 생물학적 실험 방법

동물과 처리군

실험 개시시에 200-250g 중량의 웅성 위스타 찰스 리버 쥐를 온도($22\pm 1^\circ\text{C}$) 및 광-조절실 (오전 7시-오후 7시 동안 광을 비춤)의 금속 와이어 사육실에서 사육하였다. 이들에게 먹이와 물을 자유로이 먹게 하였다. 이들에게 유지 먹이 보다 많은 표준 실험실 쥐 먹이 R-34-EWOS-ALAB (EWOS Sweden)를 공급하였다. 각 사육실 당 2마리의 쥐를 사육하였다. 이들 동물을 실험 개시 전 5일 이상 동안 적응시켰다. 체중 증가 및 먹이 섭취량을 매일 기록하였다. TTA 및 에스테르화된 TTA (1,2-디(1,2-디(테트라데실티오아세토일)-*sn*-글리세로-3-포스포콜린 (TTA-PC) 및 글리세릴 1,2,3-트리(테트라데실티오아세테이트) (트리아실글리세롤) (TTA-TAG))를 0.5 % 카르보메틸셀룰로오스(CMC)에 현탁시키고, 최종 부피 0.8-1.2 ml로 6일 동안 1일 1회 위장 삽입술로 투여하였다.

실험 종결시, 동물들을 플루오란 (0.4 ml/100g 체중)로 마취시키고, 심장 천자(cardiac puncture)를 실시하여 배큐테이너(vacutainer)를 함유하는 EDTA 중 혈액 샘플을 채취하였다. 혈액을 준비하고, 트리아실글리세롤 및 콜레스테롤을 Monotest 효소 키트(Boehringer Mannheim, Germany)를 이용하여 측정하였다.

탈핵(post-nuclear) 및 미토콘드리아 분획물의 제조 및 효소 활성의 측정

각 웅성 위스타 쥐로부터 새로이 분리한 간을 얼음-차가운 수크로오스 완충액(0.25M 수크로오스, 10mM HEPES(pH 7.4) 및 2mM EDTA)에서 균질화하였다. 탈핵 및 미토콘드리아 분획물을 DeDuve 등에 따른 분취 시차(preparative differential) 원심분리법을 사용하여 제조하였다. 13 변형, 순도 및 수율을 문헌 14에 기재한 바대로 실시하였다. 산 수용성 생성물은 문헌 15에 기재되어 있는 바대로 기질로서 [$1-^{14}\text{C}$]-팔미토일-CoA (Radiochemical Centre, Amersham, England)을 사용하여 탈핵 분획물에서 측정하였다. 카르니틴 팔미토일트랜스퍼라아제-II 활성을 Bremer가 기재한 바대로 미토콘드리아 분획물에서 측정하였고, $^3\text{-H}$ -히드록시-3-메틸글루타릴-CoA 신타아제를 탈핵 분획물에서 Clinkenbeard 등 17 에 따라 측정하였다. 지방 아실-CoA 옥시다아제를 Small 등 18에 기재된 결합 분석법으로 탈핵 분획물에서 측정하였다. 과산화수소의 생성을 팔미토일-CoA의 존재하에서 디글로로플루오로세인 흡광도 증가를 기록하여 측정하였다.

리포솜의 제제화 및 투여

일반적인 절차.

1,2-디미리스토일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린 (DMPC) 및 스테아르산(SA)을 Sigma-Aldrich로부터 구입하였다. 테트라데실티오아세트산 (TTA) 및 1,2- 디테트라데실티오아세트일-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(TTA-PC)을 본 발명자의 실험실에서 합성하였다. 지질 모액(5 mg/ml)을 디클로로메탄 중에 제조하고, -20℃에서 저장하였다. 디클로로메탄을 새로이 증류하고 PBS(10 mM 포스페이트 완충액, 150 mM NaCl, pH 7.4)을 리포솜 수화를 위해 사용하였다.

리포솜의 제조. 디클로로메탄 중 관련 지질 혼합물을 50ml 둥근 바닥 플라스크에서 박층으로서 건조하였다. PBS를 상기 지질 필름에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 10분 동안 40-50℃의 수조에서 진탕하였다. 얻어진 리포솜 현탁액을 5분 동안 초음파 처리하였다.

시차 주사 열량계(DSC). 가열 속도 1℃/분으로 5℃에서 60℃까지 가열하여 VP-DSC Microcalorimeter (MicroCal Incorporated)를 이용하여 열분석도(thermogram)를 얻었다. 상전이 온도(Tc)는 최고 온도를 바탕으로 측정하였다.

광자 상관 분광법(PCS). N4 plus MD submicron 입자 분석기(Beckman Coulter, High Wycombe, Buckinghamshire, U.K.)입도를 이용하여 입도를 측정하였다. 모든 측정은 20℃에서 진행하였고, 평형 시간은 1분, 개별적인 작동시간은 300 초로 하여 90℃에서 기록하였다. 완충액의 굴절율은 1.333으로 고정하였다. 평균 입도 및 표준 분포를 계산하기 위해 내내 단일 모드 분석법을 사용하였다.

제타 전위(ZP). 제타 전위는 Delsa 440 SX (Beckman Coulter, High Wycombe, Buckinghamshire, U. K.)상에서 표준 전하 전기 영동법을 이용하여 측정하였다.

TTA 리포솜

TTA를 DMPC/TTA 리포솜 계로서 제형화하였다. DMPC: TTA 리포솜의 상이한 물비를 분석하고, 특성화하였다. TTA의 정맥내 주사를 위해 사용한 최종 제형은 PBS 중 DMPC/TTA (1:1)이었다. 제조하고 주사한 TTA의 농도는 표 8에 나타나 있다.

표 8.

리포솜	TTA cc. (mg/ml)	총 지질 cc. (mg/ml)	PCS(nm)
TTA	8.94	28.64	265.3±114.3

TTA-PC 리포솜

TTA-PC 리포솜을 TTA-PC 단독으로부터 초기에 제형화하였지만, 달성 가능한 가장 높은 농도는 지질 2.5mg/ml로 측정되었다. 최고 농도를 얻기 위해, TTA-PC 리포솜을 스테아르산으로 안정화하였다. TTA-PC의 정맥내 주사를 위해 사용된 최종 제형은 PBS 중 TTA-PC:SA (2:1)이었다. 제조하고 주사한 TTA-PC의 농도는 표 9에 나타나 있다. 이들 투여량은 TTA-PC 중 존재하는 잠재적 TTA의 양에 대해 계산하였다.

표 9.

리포솜	TTA-PC cc. (mg/ml)	총 지질 cc. (mg/ml)	PCS(nm)
TTA	12.5	14.72	209.1±84.6

상기 리포솜들을 표에 기재된 농도로 인산염 완충된 식염수에 현탁시키고, 상기 용액을 초음파 처리한 후 사용하였다. 비-에스테르화된 TTA(10mmoles/L)을 NaOH의 동몰량에 용해한 후 200mg/ml 알부민 주사액("Octapharma")에 용해시켰다. 최종 pH는 7.0이었다. 쥐들을 플루오란 (0.4 ml/100g 체중)으로 마취시킨 후, 리포솜 또는 TTA 용액(1ml)을 꼬리 정맥을 통해 주사하였다. 이들 쥐를 상술한 바와 같이 처사시켰다.

본 명세서에서 언급하고 있는 모든 문헌은 본 명세서에 참고 문헌으로서 포함되는 것이다. 기재하고 있는 본 발명의 방법 및 시스템의 다양한 변형 및 변경은 본 발명의 범위 및 정신으로부터 벗어나지 않는 범위에서 본 기술 분야의 당업자에게는 명백할 것이다. 구체적인 바람직한 실시형태를 들어 본 발명의 기재하였지만, 본 발명의 청구범위가 이들 구체적인 실시형태로 한정되지 않음은 물론이다. 실제로, 본 발명을 수행하기 위해 기재한 형태에 대한 다양한 변형은 화학 또는 관련 분야의 당업자에게는 명백한 것이며, 후술하는 청구범위 내에 포함되는 것이다.

참고문헌

1a. WO-A-01/68582(PCT/NO01/00082)

1b. WO-A-99/58121(PCT/NO99/00135)

1c. WO-A-99/58122(PCT/NO99/00136)

- 1a. WO-A-99/58123(PCT/NO99/00149)
2. Berg, R.K. and Hvattuu, E.; pharmac. Ther. (1994), 61, 345.
3. Skrede, S. et al; biochim. Biophys. Acta(1997), 1344, 115.
4. EP-A-0345038
5. WO-A-97/03663(PCT/NO95/00195)
6. WO-A-02/03983(PCT/NO01/00301)
7. Horiike, M; Masaru, T. and Hirano, C.; Agric. Biol. Chem., (1978), 42(10), 1963.
8. Skarma, A.; Chattopadhyay, J.; J. Org. Chem., (1998), 63, 6128
9. Jayasuriya, N.; Bosak, S.; Regan, S.L.; J. Am. Chem. Soc., (1990), 112, 5844
10. A. Hermetter and F. Paltauf; Chemistry and Physics of Lipids, (1981), 28, 111-115.
11. Wang, P., Schuster, M. Wang, Y.F., Wong, C.H. J. Am Chem Soc. (1993), 115, 10487-10491.
12. Bestmann and Gunawarden; Synthesis, (1992), 1239.
13. De Duve, C., et al., Biochem. J. , 60, 604-617 1955.
14. Garras, A., et al., Biochim. Biophys. Acta, 1255, 154-160 1995.
15. Willumsen, N., et al., J. Lipid Res. , 34,13-22 1993.
16. Bremer, J., Biochim. Biophys. Acta, 665, 628-631 1981.
17. Clinkenbeard, K. D., et al., J. Biol. Chem, 250, 3108-3116 1975.
18. Small, GM et.al. Biochem. J. 227, 205-210, 1985.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

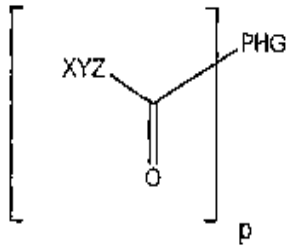
하나 이상의 비-극성 잔기 및 극성 잔기를 포함하는 지질 화합물로서, 상기 비-극성 잔기 각각 또는 하나 이상은 화학식 X-Y-Z-(상기 식에서, X는 히드록카르빌 사슬이고, Y는 하나 이상의 S, Se, SO₂, SO 및 O로부터 선택되고, Z는 선택적인 히드록카르빌기임)를 가지며, 상기 극성 잔기는 화학식 -[C(O)]_mPHG(상기 식에서, PHG는 극성 머리기이고, m은 비-극성 잔기의 수임)를 갖는 지질 화합물.

청구항 2.

제 1항에 있어서, 각 비-극성 잔기는 화학식 X-Y-Z-(상기 식에서, X는 히드록카르빌 사슬이고, Y는 하나 이상의 S, Se, SO₂, SO 및 O로부터 선택되고, Z는 선택적인 히드록카르빌기임)를 갖는 화합물.

청구항 3.

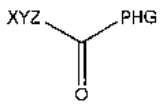
제 1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물:



상기 식에서, p는 1 내지 10, 바람직하게는 1, 2 또는 3이고, X, Y 및 Z는 서로 독립적으로 선택된다.

청구항 4.

제 1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물:

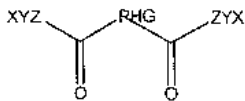


청구항 5.

제 1항에 있어서, 2 이상의 비-극성 잔기 각각이 화학식 X-Y-Z-의 비-극성 잔기로부터 독립적으로 선택되는 2 이상의 비-극성 잔기를 포함하는 화합물.

청구항 6.

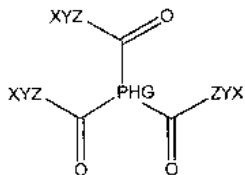
제 3항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물:



상기 식에서, 각 X, Y 및 Z는 서로 독립적으로 선택된다.

청구항 7.

제 5항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물:



상기 식에서, 각 X, Y 및 Z는 서로 독립적으로 선택된다.

청구항 8.

제 1항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 극성 머리기는 인지질, 세라마이드, 트리아실글리세롤, 리소인지질, 포스파티딜세린, 글리세롤, 알코올, 알콕시 화합물, 모노아실글리세롤, 강글리오시드, 스펅고미엘린, 세레브로시드, 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜리노시톨(PI), 디아실글리세롤, 포스파티드산, 글리세로카르보하이드레이트, 폴리알코올 및 포스파티딜글리세롤로부터 유도되는 화합물.

청구항 9.

제 8항에 있어서, 상기 극성 머리기가 인지질로부터 유도되는 화합물.

청구항 10.

제 9항에 있어서, 상기 인지질이 중성 또는 음이온성 인지질인 화합물.

청구항 11.

제 10항에 있어서, 상기 인지질이 포스파티딜콜린(PC) 및 포스파티딜에탄올아민(PE)로부터 선택되는 화합물.

청구항 12.

제 1항 내지 제 11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 극성 머리기(PHG)가 화학식 -W-링커-HG(상기 식에서, W는 CH_2 , O, NR^1 및 S로부터 선택되며, R^1 는 H 또는 히드로카르빌기이고, 링커는 선택적인 링커기이며, HG는 머리기임)를 갖는 화합물.

청구항 13.

제 1항 내지 제 12항 중 어느 한 항에 있어서, X는 경우에 따라 치환된 알킬, 경우에 따라 치환된 알케닐 및 경우에 따라 치환된 알키닐로부터 선택되는 작용기인 화합물.

청구항 14.

제 1항 내지 제 13항 중 어느 한 항에 있어서, X는 비치환된 알킬, 비치환된 알케닐 및 비치환된 알키닐로부터 선택되는 작용기인 화합물.

청구항 15.

제 1항 내지 제 14항 중 어느 한 항에 있어서, X는 비치환된 C_6 - C_{24} 알킬, 비치환된 C_6 - C_{24} 알케닐 및 비치환된 C_6 - C_{24} 알키닐로부터 선택되는 작용기인 화합물.

청구항 16.

제 1항 내지 제 15항 중 어느 한 항에 있어서, X는 비치환된 C_{10} - C_{18} 알킬, 비치환된 C_{10} - C_{18} 알케닐, 및 비치환된 C_{10} - C_{18} 알키닐로부터 선택되는 작용기인 화합물.

청구항 17.

제 1항 내지 제 16항 중 어느 한 항에 있어서, X는 비치환된 C_{14} 알킬, 비치환된 C_{14} 알케닐, 및 비치환된 C_{14} 알키닐로부터 선택되는 작용기인 화합물.

청구항 18.

제 1항 내지 제 17항 중 어느 한 항에 있어서, X 는 탄화수소 사슬인 화합물.

청구항 19.

제 1항 내지 제 18항 중 어느 한 항에 있어서, Y는 S 및 Se로부터 선택되는 화합물.

청구항 20.

제 19항에 있어서, 상기 Y는 S인 화합물.

청구항 21.

제 1항 내지 제 20항 중 어느 한 항에 있어서, Z는 알킬기인 화합물.

청구항 22.

제 1항 내지 제 21항 중 어느 한 항에 있어서, Z는 C_1-C_{10} , 바람직하게는 C_1-C_6 , 바람직하게는 C_1-C_3 알킬기인 화합물.

청구항 23.

제 1항 내지 제 22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Z는 $-CH_2-$ 인 화합물.

청구항 24.

제 1항 내지 제 23항 중 어느 한 항에 있어서, Y-Z는 함께 작용기 $[Y^1-CH_2]_n$ (상기 식에서, Y^1 는 S, Se, SO_2 , SO, 및 O로부터 선택되며, Y^1 이 CH_2 일 때, 사슬 X-Y-Z는 짝수개의 원자를 함유하고, n은 1 내지 20의 정수임)를 나타내는 화합물.

청구항 25.

제 24항에 있어서, Y^1 는 S, Se, SO_2 , SO, 및 O로부터 선택되는 화합물.

청구항 26.

제 25항에 있어서, Y^1 는 S 및 Se로부터 선택되는 화합물.

청구항 27.

제 26항에 있어서, 상기 Y^1 는 S인 화합물.

청구항 28.

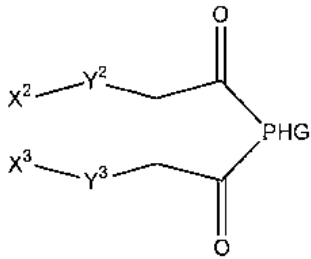
제 24항 내지 제 26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 n은 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 바람직하게는 1, 2 또는 3인 화합물.

청구항 29.

제 24항 내지 제 27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 n은 1인 화합물.

청구항 30.

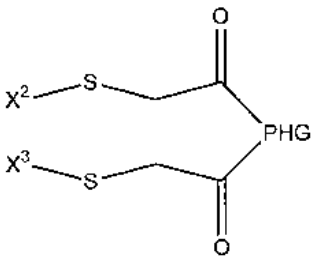
제 1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물:



상기 식에서, Y² 및 Y³는 독립적으로 S 또는 Se이고, X² 및 X³는 독립적으로 비치환된 C₁₀-C₁₈ 알킬, 비치환된 C₁₀-C₁₈ 알케닐 및 비치환된 C₁₀-C₁₈ 알키닐로부터 선택된다.

청구항 31.

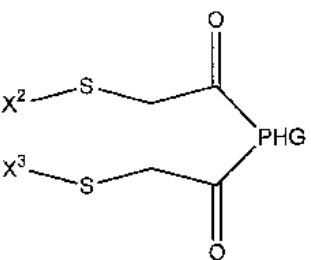
제 1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물:



상기 식에서 X² 및 X³는 독립적으로 비치환된 C₁₀-C₁₈ 알킬, 비치환된 C₁₀-C₁₈ 알케닐 및 비치환된 C₁₀-C₁₈ 알키닐로부터 선택된다.

청구항 32.

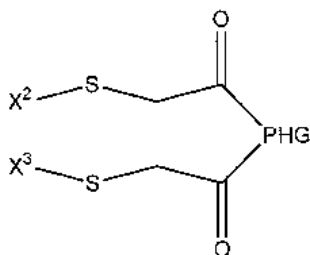
제 1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물:



상기 식에서 X² 및 X³는 독립적으로 비치환된 C₁₄ 알킬, 비치환된 C₁₄ 알케닐 및 비치환된 C₁₄ 알키닐로부터 선택된다.

청구항 33.

제 1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물:



상기 식에서 X^2 및 X^3 는 독립적으로 $CH_3(CH_2)_{13}-$, $CH_3(CH_2)_6CH=CH(CH_2)_5-$, 및 $CH_3CH_2C\equiv C(CH_2)_{10}-$ 로부터 선택된다.

청구항 34.

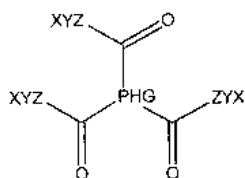
제 30항 내지 제 33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 극성 머리기는 인지질의 극성 머리기로부터 유도되는 화합물.

청구항 35.

제 34항에 있어서, 상기 인지질이 포스파티딜콜린(PC) 또는 포스파티딜에탄올아민(PE)인 화합물.

청구항 36.

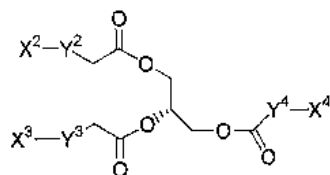
제 1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물:



상기 식에서, 각 W, X, Y 및 Z는 서로 독립적으로 선택된다.

청구항 37.

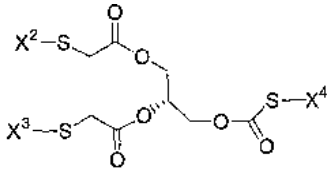
제 36항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물:



상기 식에서 Y^2 , Y^3 및 Y^4 는 독립적으로 S 또는 Se이고, X^2 , X^3 및 X^4 는 독립적으로 $C_{10}-C_{18}$ 알킬, $C_{10}-C_{18}$ 알케닐 및 $C_{10}-C_{18}$ 알키닐로부터 선택된다.

청구항 38.

제 36항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는 화합물:



상기 식에서 X^2 , X^3 및 X^4 는 독립적으로 C_{10} - C_{18} 알킬, C_{10} - C_{18} 알케닐 및 C_{10} - C_{18} 알키닐로부터 선택된다.

청구항 39.

리포솜 및 제 1항 내지 제 38항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 조합물.

청구항 40.

제 1항 내지 제 38항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 경우에 따라 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제 또는 보조제와 혼합되는 제 39항에 따른 조합물을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 41.

제 40항에 있어서, 국소 투여가능한 약제학적 조성물.

청구항 42.

제 40항에 있어서, 비경구 투여가능한 약제학적 조성물.

청구항 43.

제 42항에 있어서, 상기 정맥내 투여가능한 약제학적 조성물.

청구항 44.

제 1항 내지 제 38항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 제 39항에 따른 조합물의 의약적 용도.

청구항 45.

증후군 X, 비만, 고혈압, 지방간, 당뇨병, 다당증, 고인슐린혈증, 협착증으로부터 선택되는 증상을 치료 및/또는 예방하기 위한 약제의 제조에 있어서, 제 1항 내지 제 38항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 용도.

청구항 46.

포유류의 혈중 콜레스테롤 및 트리글리세라이드의 농도를 낮추고/또는 저밀도 지질단백질의 산화적 변형을 억제하기 위한 약제의 제조에 있어서, 제 1항 내지 제 38항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 용도.

청구항 47.

제 1항 내지 제 38항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 필요로 하는 인간 또는 인간을 제외한 동물에 투여하는 것을 포함하는, 체중 감소 또는 지방 질량을 감소시키기 위한 방법.

청구항 48.

제 1항 내지 제 38항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 동물에 투여하는 것을 포함하는, 동물의 지방 분포 및 함량을 변형시키기 위한 방법.

청구항 49.

종양 성장의 억제 및/또는 예방을 위한 약제의 제조에 있어서, 제 1항 내지 제 38항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 용도.

청구항 50.

제 1항 내지 제 38항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 1차 및 2차 전이성 신생물을 치료 및/또는 억제하기 위한 방법.

청구항 51.

증식성 피부 장애의 예방 및/또는 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서, 제 1항 내지 제 38항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 용도.

청구항 52.

피부 세포의 증식 억제 및/또는 분화 유도를 위한 약제의 제조에 있어서, 제 1항 내지 제 38항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 용도.

청구항 53.

염증성 장애의 예방 및/또는 치료를 위한 약제의 제조에 있어서, 제 1항 내지 제 38항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 용도.

청구항 54.

제 1항 내지 제 38항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 포유류 세포 또는 조직에서 인터루킨-10(IL-10)의 내분비 생산을 강화하기 위한 방법.

청구항 55.

제 1항 내지 제 38항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 포유류 세포 또는 조직에서 인터루킨-2(IL-2)의 내분비 생산을 억제하기 위한 방법.

청구항 56.

자극된 말초혈 단핵구(PBMC)의 증식을 억제하기 위한 약제의 제조에 있어서, 제 1항 내지 제 38항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 용도.

요약

본 발명은 하나 이상의 비-극성 잔기 및 극성 잔기를 포함하는 지질 화합물을 제공하는 것으로, 상기 비-극성 잔기 각각 또는 하나 이상은 화학식 $X-Y-Z-$ (상기 식에서, X는 히드록카르빌 사슬이고, Y는 하나 이상의 S, Se, SO_2 , SO 및 O로부터 선택되고, Z는 선택적인 히드록카르빌기임)를 가지며, 상기 극성 잔기는 화학식 $-[C(O)]_mPHG$ (상기 식에서, PHG는 극성 머리기이고, m은 비-극성 잔기의 수임)를 가진다.

색인어

인지질, 유사체, 비만, 고혈압, 지방간, 당뇨병, 다당증, 고인슐린혈증, 협착증, 증후군 X, 극성 머리기