



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0031497  
(43) 공개일자 2011년03월28일

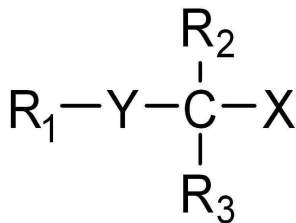
- |  |   |
|--|---|
| <p>(51) Int. Cl.<br/>A61K 31/10 (2006.01) A61K 31/22 (2006.01)<br/>C07C 317/04 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2011-7003422</p> <p>(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년07월13일<br/>심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2011년02월14일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/NO2009/000262</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2010/008299<br/>국제공개일자 2010년01월21일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>08160450.6 2008년07월15일<br/>유럽특허청(EPO)(EP)<br/>61/080,804 2008년07월15일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인<br/>프로노바 바이오파마 노르지 에이에스<br/>노르웨이, 엔-1366 리사켈, 볼스바이엔 6</p> <p>(72) 발명자<br/>홀메이데, 앤, 크리스틴<br/>노르웨이, 엔-0489 오슬로, 오리온바이엔 12<br/>호브랜드, 라그나르<br/>노르웨이, 엔-1450 네소뜨탄겐, 블룸스터바이엔 4에프<br/>브랜드방, 모르텐<br/>노르웨이, 엔-3039 드람멘, 람벤바이엔 59씨</p> <p>(74) 대리인<br/>특허법인이지</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 86 항

(54) 식품 첨가물 또는 약제로 사용되는 신규 황 함유 지질

(57) 요약

본 발명은 일반화학식 (I)의 지질화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 염의 용매화합물 또는 전구약물에 관한 것이다.

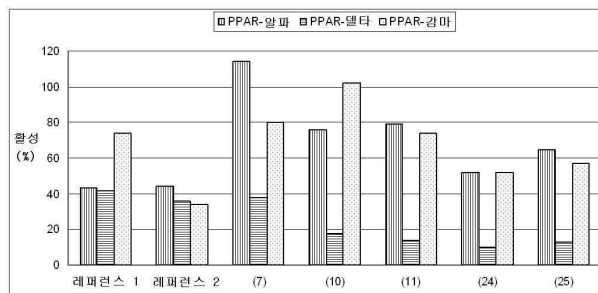


화학식 (1)

여기서 R<sub>1</sub>은 C<sub>10</sub>-C<sub>22</sub> 알킬, 1-6 이중결합을 갖는 C<sub>10</sub>-C<sub>22</sub> 알케닐, 및 1-6 삼중결합을 갖는 C<sub>10</sub>-C<sub>22</sub> 알키닐로부터 선택되고; R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 서로 같거나 다르며, 상이한 치환기의 그룹으로부터 선택될 수 있고; Y는 황, 술폭시드, 및 술포에서 선택되고; 및 X는 카르복시산 또는 이의 유도체, 카르복실릭 에스테르, 카르복실릭 무수물 또는 카르복사미드를 나타낸다.

본 발명은 또한 이러한 화합물을 포함하는 약학적 조성물 및 지질 조성물에 관한 것이며, 약제 또는 치료, 특히 심혈관계, 대사 및 염증성 질환 분야에 사용하기 위한 그러한 화합물에 관한 것이다.

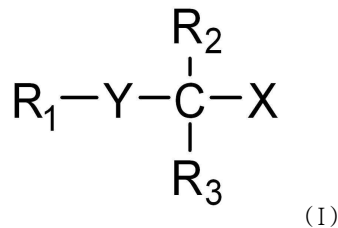
대표도 - 도1



**특허청구의 범위**

**청구항 1**

화학식 (I)의 지질화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 상기 염의 용매화합물 또는 전구약물:



R<sub>1</sub>은 C<sub>10</sub>-C<sub>22</sub> 알킬, 1-6 이중결합을 갖는 C<sub>10</sub>-C<sub>22</sub> 알케닐, 및 1-6 삼중결합을 갖는 C<sub>10</sub>-C<sub>22</sub> 알키닐로부터 선택되고;

R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub> 는 서로 같거나 다르며, 수소원자, 히드록시기, 알킬기, 할로겐 원자, 알콕시기, 아실록시기, 아실기, 알케닐기, 알키닐기, 아릴기, 알킬티오기, 알콕시카르보닐기, 카르복시기, 알킬술피닐기, 알킬술포닐기, 아미노기, 및 알킬아미노기로 이루어진 치환기의 그룹으로부터 선택될 수 있고, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 동시에 수소원자일 수는 없고; 또는

R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub> 는 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄 또는 시클로헥산과 같은 시클로알칸을 형성하기 위해 연결될 수 있고;

Y 는 황, 술폭시드, 및 술포에서 선택되고;

X 는 카르복시산 또는 이의 유도체, 카르복실릭 에스테르 또는 카르복사미드를 나타낸다.

**청구항 2**

제1항에 있어서, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 각각 독립적으로 수소원자, 알킬기, 알콕시기 또는 아릴기에서 선택되거나; 또는 R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 시클로알칸을 형성하기 위해 연결되는 지질화합물.

**청구항 3**

제2항에 있어서, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 각각 독립적으로 수소원자, 알킬기, 또는 메톡시기 또는 에톡시기에서 선택되는 지질화합물.

**청구항 4**

제2항에 있어서, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 각각 독립적으로 수소원자, 에틸, 메톡시 또는 에톡시기, 페닐로부터 선택되거나; 또는 R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 서로 연결되어 시클로부탄을 형성하는 지질화합물.

**청구항 5**

제1항에 있어서, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub> 중 하나는 수소원자이고, 나머지 하나는 히드록시기, 알킬기, 할로겐 원자, 알콕시기, 아실록시기, 아실기, 알케닐기, 알키닐기, 아릴기, 알킬티오기, 알콕시카르보닐기, 카르복시기, 알킬술피닐기, 알킬술포닐기, 아미노기, 및 알킬아미노기로 이루어진 치환기의 그룹으로부터 선택되는 지질화합물.

**청구항 6**

제1항에 있어서,  $R_2$  및  $R_3$  는 서로 같거나 다르며, 히드록시기, 알킬기, 할로겐 원자, 알콕시기, 아실록시기, 아실기, 알케닐기, 알키닐기, 아틸기, 알킬티오기, 알콕시카르보닐기, 카르복시기, 알킬술폰닐기, 알킬술폰포닐기, 아미노기, 및 알킬아미노기로 이루어진 치환기의 그룹으로부터 선택되는 지질화합물.

**청구항 7**

제6항에 있어서,  $R_2$  및  $R_3$  는 알킬기인 지질화합물.

**청구항 8**

제7항에 있어서,  $R_2$  및  $R_3$  는 서로 같거나 다르며, 메틸 또는 에틸로부터 선택되는 지질화합물.

**청구항 9**

제7항에 있어서,  $R_2$  및  $R_3$  는 에틸인 지질화합물.

**청구항 10**

전 항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_1$ 은  $C_{10}$ - $C_{22}$  알킬이고, 상기 지질화합물은 포화지방산으로부터 유래된 것인 지질화합물.

**청구항 11**

제6항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_1$ 은  $C_{10}$ - $C_{22}$  알킬이고, 상기 지질화합물은 포화지방산으로부터 유래된 것인 지질화합물.

**청구항 12**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_1$ 은 1-6 이중결합을 갖는  $C_{10}$ - $C_{22}$  알케닐인 지질화합물.

**청구항 13**

제12항에 있어서, 상기 지질화합물은 단일불포화지방산으로부터 유래된 것인 지질화합물.

**청구항 14**

제12항에 있어서, 상기 지질화합물은 다중불포화지방산으로부터 유래된 것인 지질화합물.

**청구항 15**

제12항 또는 제14항에 있어서, R<sub>1</sub>은 3-6 이중결합을 갖는 C<sub>10</sub>-C<sub>22</sub> 알케닐인 지질화합물.

**청구항 16**

제15항에 있어서, R<sub>1</sub>은 3-6 메틸렌으로 분리된 이중결합을 Z-형으로 갖는 C<sub>10</sub>-C<sub>22</sub> 알케닐인 지질화합물.

**청구항 17**

제1항에 있어서, R<sub>1</sub>은 적어도 하나의 이중결합을 Z-형으로 가지면서, 탄소 사슬의 오메가( $\omega$ ) 말단으로부터 세 번째 탄소-탄소 결합에 첫 번째 이중결합을 갖는 C<sub>14</sub>-C<sub>22</sub> 알케닐인 지질화합물.

**청구항 18**

제17항에 있어서, R<sub>1</sub>은 5-6 이중결합을 갖는 C<sub>14</sub>-C<sub>22</sub> 알케닐인 지질화합물.

**청구항 19**

제1항에 있어서, R<sub>1</sub>은 C<sub>10</sub>-C<sub>22</sub> 알키닐이고, 상기 지질화합물은 1-6 삼중결합을 포함하는 지질로부터 유래한 것인 지질화합물.

**청구항 20**

전 항 중 어느 한 항에 있어서, Y는 황인 지질화합물.

**청구항 21**

전 항 중 어느 한 항에 있어서, Y는 술폭시드인 지질화합물.

**청구항 22**

전 항 중 어느 한 항에 있어서, Y는 술폰인 지질화합물.

**청구항 23**

전 항 중 어느 한 항에 있어서, X는 에스테르, 자유산, 트리글리세리드 또는 인지질 형태의 카르복시산인 지질화합물.

**청구항 24**

제23항에 있어서, X는 에스테르, 또는 자유산 형태의 카르복시산인 지질화합물.

**청구항 25**

제23항 또는 제24항에 있어서, X는 자유산 형태의 카르복시산인 지질화합물.

**청구항 26**

제1항에 있어서, R<sub>1</sub>은 C<sub>10</sub>-C<sub>22</sub> 알킬이고, 상기 지질화합물은 포화지방산으로부터 유래되고; R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 같거나 다르며 히드록시기, 알킬기, 할로겐 원자, 알콕시기, 아실록시기, 아실기, 알케닐기, 알키닐기, 아릴기, 알킬티오기, 알콕시카르보닐기, 카르복시기, 알킬술피닐기, 알킬술포닐기, 아미노기로 이루어진 치환기의 군에서 선택될 수 있고; 및

X는 자유산 형태의 카르복시산인 지질화합물.

**청구항 27**

제26항에 있어서, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 알킬기인 지질화합물.

**청구항 28**

제1항에 있어서, 상기 지질화합물의 상기 염은 Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, 메글루민(meglumine), 트리스(히드록시메틸)아미노메탄, 디에틸아민, 아르기닌과 같은 1가 양이온이거나; Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, 에틸렌디아민, 피페라진과 같은 2가 이온이거나; 또는 키토산과 같은 다가 양이온인 지질화합물.

**청구항 29**

전 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지질화합물은 부분입체이성체(diastereomer)의 혼합물 또는 라세미체(racemate) 형태인 지질화합물.

**청구항 30**

제29항에 있어서, 상기 지질화합물은 부분입체이성체 또는 거울상이성체(enantiomer)의 형태인 지질화합물.

**청구항 31**

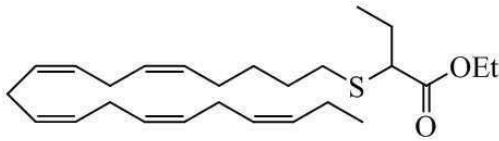
제29항에 있어서, 상기 지질화합물은 R 입체이성체의 형태인 지질화합물.

**청구항 32**

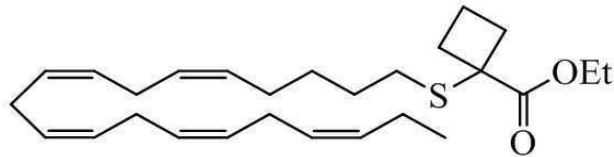
제29항에 있어서, 상기 지질화합물은 S 입체이성체의 형태인 지질화합물.

**청구항 33**

제1항에 있어서, 상기 화합물은



에틸 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐티오)부타노에이트이거나; 또는



에틸 1-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐티오)시클로부탄카르복실레이트인 지질화합물.

**청구항 34**

제1항에 있어서, R<sub>1</sub>은 C<sub>10</sub>-C<sub>22</sub> 알킬이고, 상기 지질화합물은 포화지방산으로부터 유래되고; X는 카르복시산 또는 이의 유도체, 카르복실릭 에스테르 또는 카르복사미드를 나타내고; 및 Y는 황인 지질화합물.

**청구항 35**

제1항에 있어서, R<sub>1</sub>은 1 이중결합을 갖는 C<sub>10</sub>-C<sub>22</sub> 알케닐기이고, 상기 지질화합물은 단일불포화지방산으로부터 유래되고; X는 카르복시산 또는 이의 유도체, 카르복실릭 에스테르 또는 카르복사미드를 나타내고; 및 Y는 황인 지질화합물.

**청구항 36**

제1항에 있어서, R<sub>1</sub>은 2-6 이중결합을 갖는 C<sub>10</sub>-C<sub>22</sub> 알케닐기이고, 상기 지질화합물은 다중불포화지방산으로부터 유래되고; X는 카르복시산 또는 이의 유도체, 카르복실릭 에스테르 또는 카르복사미드를 나타내고; 및 Y는 황인 지질화합물.

**청구항 37**

제1항에 있어서, R<sub>1</sub>은 C<sub>10</sub>-C<sub>22</sub> 알킬이고, 상기 지질화합물은 1-6 삼중결합을 포함하는 지질로부터 유래되고; 및 X는 카르복시산 또는 이의 유도체, 카르복실릭 에스테르 또는 카르복사미드를 나타내고; 및 Y는 황인 지질화합물.

**청구항 38**

제1항에 있어서, R<sub>1</sub>은 C<sub>10</sub>-C<sub>22</sub> 알킬, 1-6 이중결합을 갖는 C<sub>10</sub>-C<sub>22</sub> 알케닐, 및 1-6 삼중결합을 갖는 C<sub>10</sub>-C<sub>22</sub> 알킬로부터 선택되고;

X는 카르복시산 또는 이의 유도체, 카르복실릭 에스테르 또는 카르복사미드를 나타내고; 및 Y는 술폰이드 또는 술폰인 지질화합물.

**청구항 39**

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 지질화합물을 포함하는 식품 첨가 조성물.

**청구항 40**

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 지질화합물을 포함하는 약학적 조성물.

**청구항 41**

제40항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제, 또는 이들의 조합을 더 포함하는 약학적 조성물.

**청구항 42**

제40항 또는 제41항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 약학적으로 허용가능한 향산화제를 더 포함하는 약학적 조성물.

**청구항 43**

제42항에 있어서, 상기 향산화제는 토코페롤인 약학적 조성물.

**청구항 44**

제40항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 경구 투여용으로 제형된 약학적 조성물.

**청구항 45**

제44항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 캡슐 또는 정제 형태인 약학적 조성물.

**청구항 46**

제40항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 상기 지질화합물 1mg 내지 10g의 일일 투여량을 제공하도록 제형된 것인 약학적 조성물.

**청구항 47**

제46항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 상기 지질화합물 50mg 내지 1g의 일일 투여량을 제공하도록 제형된 것인 약학적 조성물.

**청구항 48**

제47항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 상기 지질화합물 50mg 내지 200mg의 일일 투여량을 제공하도록 제형된 것인 약학적 조성물.

**청구항 49**

제40항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 약제로서 또는 진단 목적으로 사용되는 것인 약학적 조성물.

**청구항 50**

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 따른 지질화합물을 포함하는 지질 조성물.

**청구항 51**

제50항에 있어서, 상기 지질 조성물의 적어도 60중량%가 상기 지질화합물로 구성되는 지질 조성물.

**청구항 52**

제50항에 있어서, 상기 지질조성물의 적어도 80중량%가 상기 지질화합물로 구성되는 지질 조성물.

**청구항 53**

제50항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적으로 허용가능한 항산화제를 더 포함하는 지질 조성물.

**청구항 54**

제53항에 있어서, 상기 항산화제는 토코페롤인 지질 조성물.

**청구항 55**

제50항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지질 조성물은 약제로 사용되는 것인 지질 조성물.

**청구항 56**

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지질 조성물은 인간 페록시좀 증식인자-활성 수용체 (PPAR) 아형  $\alpha$ ,  $\gamma$  또는  $\delta$  중 적어도 하나를 활성화 또는 조절하기 위해 사용되는 것인 지질화합물.

**청구항 57**

제56항에 있어서, 상기 화합물은 판-효능제(pan-agonist) 또는 조절제인 지질화합물.

**청구항 58**

제1항 내지 제38항에 있어서, 고이상지질혈증의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 지질화합물.

**청구항 59**

제58항에 있어서, 상기 고이상지질혈증은 고중성지방혈증(hypertriglyceridemia, HTG)인 지질화합물.

**청구항 60**

제1항 내지 제38항에 있어서, 상기 지질화합물은 트리글리세리드 수준, LDL 콜레스테롤 수준, 및/또는 VLDL 콜레스테롤 수준의 증가에 대한 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 것인 지질화합물.

**청구항 61**

제1항 내지 제38항에 있어서, 상기 지질화합물은 비만 또는 과체중 증상의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 것인 지질화합물.

**청구항 62**

제1항 내지 제38항에 있어서, 상기 지질화합물은 체중의 감량 및/또는 체중 증가의 방지에 사용하기 위한 것인 지질화합물.

**청구항 63**

제1항 내지 제38항에 있어서, 상기 지질화합물은 지방간 질환의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 것인 지질화합물.

**청구항 64**

제63항에 있어서, 상기 지방간 질환은 비-알콜성 지방간 질환(NAFLD)인 지질화합물.

**청구항 65**

제1항 내지 제38항에 있어서, 상기 지질화합물은 아테롬성 동맥경화증(atherosclerosis)의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 것인 지질화합물.

**청구항 66**

제1항 내지 제38항에 있어서, 상기 지질화합물은 심근경색(myocardial infarction)의 예방에 사용하기 위한 것인 지질화합물.

**청구항 67**

제1항 내지 제38항에 있어서, 상기 지질화합물은 말초 인슐린 저항(peripheral insulin resistance) 및/또는 당뇨병 증상의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 것인 지질화합물.

**청구항 68**

제1항 내지 제38항에 있어서, 상기 지질화합물은 2형 당뇨병의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 지질화합물.

**청구항 69**

제1항 내지 제38항에 있어서, 상기 지질화합물은 혈장 인슐린, 혈당 및/또는 혈청 트리글리세리드를 낮추는데 사용하기 위한 것인 지질화합물.

**청구항 70**

제1항 내지 제38항에 있어서, 상기 지질화합물은 염증성 질환 또는 증상의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 것인 지질화합물.

**청구항 71**

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 따른 지질화합물을 약학적으로 활성을 갖는 양으로 이를 필요로 하는 포유류에 투여하는 것을 포함하는, 인간 페록시좀 증식인자-활성 수용체 (PPAR) 아형  $\alpha$ ,  $\gamma$  또는  $\delta$  중 적어도 하나를 활성화하거나 조절하는 것과 관계가 있는 증상을 치료하는 방법.

**청구항 72**

제71항에 있어서, 상기 화합물은 판-효능제(pan-agonist) 또는 조절제인, 인간 페록시좀 증식인자-활성 수용체 (PPAR) 아형  $\alpha$ ,  $\gamma$  또는  $\delta$  중 적어도 하나를 활성화하거나 조절하는 것과 관계가 있는 증상을 치료하는 방법.

**청구항 73**

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 따른 지질화합물의 약학적으로 유효한 양을 이를 필요로 하는 포유류에 투여하는 것을 포함하는 고이상지질혈증의 예방 및/또는 치료 방법.

**청구항 74**

제73항에 있어서, 상기 고이상지질혈증은 고중성지방혈증(hypertriglyceridemia, HTG)인 고이상지질혈증의 예방 및/또는 치료 방법.

**청구항 75**

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 지질화합물의 약학적으로 유효한 양을 이를 필요로 하는 포유류에 투여하는 것을 포함하는, 트리글리세리드 수준, LDL 콜레스테롤 수준, 및/또는 VLDL 콜레스테롤 수준의 증가에 대한 예방 및/또는 치료 방법.

**청구항 76**

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 지질화합물의 약학적으로 유효한 양을 이를 필요로 하는 포유류에 투여하는 것을 포함하는, 비만 또는 과체중 증상의 치료 및/또는 예방 방법.

**청구항 77**

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 지질화합물의 약학적으로 유효한 양을 이를 필요로 하는 포유류에 투여하는 것을 포함하는, 체중의 감량 및/또는 체중 증가의 방지 방법.

**청구항 78**

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 지질화합물의 약학적으로 유효한 양을 이룰 필요로 하는 포유류에 투여하는 것을 포함하는, 지방간 질환의 치료 및/또는 예방 방법.

**청구항 79**

제78항에 있어서, 상기 지방간 질환은 비-알콜성 지방간 질환(NAFLD)인 지방간 질환의 치료 및/또는 예방 방법

**청구항 80**

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 지질화합물의 약학적으로 유효한 양을 이룰 필요로 하는 포유류에 투여하는 것을 포함하는, 아테롬성 동맥경화증(atherosclerosis)의 치료 및/또는 예방 방법.

**청구항 81**

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 지질화합물의 약학적으로 유효한 양을 이룰 필요로 하는 포유류에 투여하는 것을 포함하는, 심근 경색의 예방 방법.

**청구항 82**

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 지질화합물의 약학적으로 유효한 양을 이룰 필요로 하는 포유류에 투여하는 것을 포함하는, 말초 인슐린 저항(peripheral insulin resistance) 및/또는 당뇨병 증상의 치료 및/또는 예방 방법.

**청구항 83**

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 지질화합물의 약학적으로 유효한 양을 이룰 필요로 하는 포유류에 투여하는 것을 포함하는, 2형 당뇨병의 치료 및/또는 예방 방법.

**청구항 84**

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 지질화합물의 약학적으로 유효한 양을 이룰 필요로 하는 포유류에 투여하는 것을 포함하는, 혈장 인슐린, 혈당 및/또는 혈청 트리글리세리드를 낮추는 방법.

**청구항 85**

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 지질화합물의 약학적으로 유효한 양을 이룰 필요로 하는 포유류에 투여하는 것을 포함하는, 염증성 질환 또는 증상의 치료 및/또는 예방 방법.

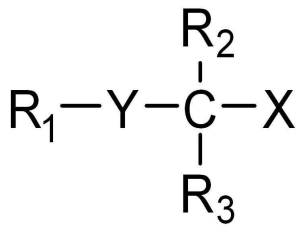
**청구항 86**

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 따른 지질화합물의 제조 방법.

**명세서**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 일반화학식 (I)의 지질화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 상기 염의 용매화합물 또는 전구약물에 관한 것이다.



[0002] 화학식 (I)

[0003] 여기서

[0004] ● R<sub>1</sub>은 C<sub>10</sub>-C<sub>22</sub> 알킬, 1-6 이중결합을 갖는 C<sub>10</sub>-C<sub>22</sub> 알케닐, 및 1-6 삼중결합을 갖는 C<sub>10</sub>-C<sub>22</sub> 알키닐로부터 선택되고;

[0005] ● R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub> 는 서로 같거나 다르며, 수소원자, 히드록시기, 알킬기, 할로젠 원자, 알콕시기, 아실록시기, 아실기, 알케닐기, 알키닐기, 아릴기, 알킬티오기, 알콕시카보닐기, 카르복시기, 알킬술피닐기, 알킬술포닐기, 아미노기, 및 알킬아미노기로 이루어진 치환기의 그룹으로부터 선택될 수 있으며, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 동시에 수소원자일 수는 없고; 또는

[0006] ● R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub> 는 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄 또는 시클로헥산과 같은 시클로알칸을 형성하기 위해 연결될 수 있고;

[0007] ● Y 는 황, 술폭시드, 및 술포에서 선택되고;

[0008] ● X 는 카르복시산 또는 이의 유도체, 카르복실릭 에스테르 또는 카르복사미드를 나타낸다.

[0009] R<sub>2</sub>와 R<sub>3</sub>가 서로 다른 경우, 화학식 (I)의 화합물은 입체이성체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 화학식 (I)의 화합물의 모든 광학 이성체 및 이들의 혼합물을 포함하는 것으로 이해될 것이다.

[0010] 본 발명은 또한 이러한 화합물을 포함하는 약학적 조성물 및 지질 조성물에 관한 것이며, 특히 심혈관, 대사 및 염증성 질환 분야와 관련성이 있는 질환의 치료를 위한 약제로서의 용도를 위한 이러한 화합물에 관한 것이다.

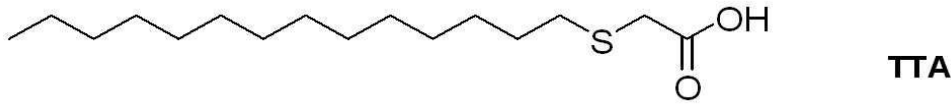
**배경 기술**

[0011] 현재까지 지방산의 유사체 및 통상적인 건강 및 급성 질환에 미치는 다양한 생리학적 기전에 대한 이들의 효과에 대하여 많은 연구가 진행되어 왔다.

[0012] 예를 들면, 식이성 다중불포화지방산(PUFAs)은 혈장의 지질 수준, 심혈관 및 면역 기능, 인슐린의 활성, 및 신경의 발생 및 시각 기능을 조절하는 것으로 나타난 바 있다.

[0013] 테트라데실티오아세트산 (TTA)은 개질된 지방산으로서, 생체 및 시험관 수준 모두에서 다양하고 강력한 효과를 나타낸다.

[0014] TTA는 천연의 지방산과 매우 유사한 특성을 가지며, 미토콘드리아의 베타-산화에 의해 산화될 수 없다는 점에서 주요한 차이점이 있으나, 다른 지방산의 산화를 현저히 증가시킨다. TTA에 베타-산화가 일어날 수 없다는 사실에도 불구하고, 대부분의 과정에서 정상적인 포화지방산으로 대사된다.



[0015]

[0016] TTA는 그 자체의 자유 라디칼 제거 능력을 통한 항산화제로서뿐만 아니라, 항산화 방어 체계를 변화시키는 활성을 통해 각기 다른 수준에서의 산화적 상태에 영향을 미친다.

[0017] TTA의 첨가는 혈장 내 저밀도 지질단백질(LDL) 입자의 산화적 변조를 방지하고 지질 과산화물의 생성을 줄인다.

[0018] 황을 3-위치에 갖는 몇몇 다중불포화지방산 유도체가 제조된 바 있다(Flock et al, Acta Chemica Scand., 1999, 53, 436). 메틸 (모두-Z)-3-티아-6,9,12,15-옥타데카테트라에노에이트가 위스타 랫(Wistar rat) 모델에서 시험되었으며, 그 효과가 TTA와 비교되었다. 그 결과는 포화 및 불포화지방산 모두 혈장 트리글리세리드를 유사한 정도로 낮추는 것으로 나타났다(Willumsen et al, J. Lipid Mediators Cell Signalling, 1997, 17, 115).

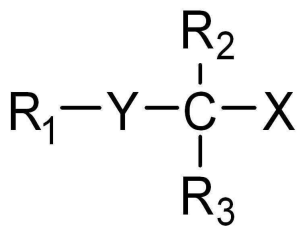
[0019] 화학식 (I)의 신규 지방산 유도체는 TTA 및 (모두-Z)-3-6,9,12,15-옥타데카테트라엔산 보다 PPAR $\alpha$  및 PPAR $\gamma$  수용체에 대한 친화도가 더 높다는 놀라운 사실이 발견되었다. 또한, 일반화학식 (I)로 표현되는 지방산 유도체는 이상지질혈증 쥐에서 트리글리세리드, 콜레스테롤 및 자유 지방산 수준을 TTA 및 (모두-Z)-3-6,9,12,15-옥타데카테트라엔산에 비해 더 많이 감소시켰다.

[0020]

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0021] 본 발명의 목적은 3-티아(thia) 지방산보다 개선된 생물학적 활성을 갖는 지질화합물을 제공하는 것이다. 이러한 목적은 화학식 (I)의 지질화합물에 의해 달성된다.



[0022] 화학식 (I)

[0023] 특히, 본 발명은 일반화학식 (I)의 지질화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 상기 염의 용매화합물 또는 전구약물에 관한 것이다.

[0024] 여기서:

[0025] ● R<sub>1</sub>은 C<sub>10</sub>-C<sub>22</sub> 알킬, 1-6 이중결합을 갖는 C<sub>10</sub>-C<sub>22</sub> 알케닐, 및 1-6 삼중결합을 갖는 C<sub>10</sub>-C<sub>22</sub> 알키닐로부터 선택되고;

[0026] ● R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub> 는 서로 같거나 다르며, 수소원자, 히드록시기, 알킬기, 할로젠 원자, 알콕시기, 아실록시기, 아실기, 알케닐기, 알키닐기, 아릴기, 알킬티오기, 알콕시카보닐기, 카르복시기, 알킬술폰기, 알킬술폰기, 아미노기, 및 알킬아미노기로 이루어진 치환기의 그룹으로부터 선택될 수 있고, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 동시에 수소원자일 수는 없고, 또는

[0027] ● R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub> 는 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄 또는 시클로헥산과 같은 시클로알칸을 형성하기 위해 연

결될 수 있고;

- [0028] ● Y 는 황, 술폰시드, 및 술폰에서 선택되고;
- [0029] ● X 는 카르복시산 또는 이의 유도체, 카르복실릭 에스테르 또는 카르복사미드를 나타낸다.

**과제의 해결 수단**

- [0030] 본 발명에 따른 화합물에 있어서, 상기 알킬기는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸 sec-부틸, 및 n-헥실로 이루어진 군에서 선택될 수 있고; 상기 알케닐기는 알릴(allyl), 2-부테닐, 및 3-헥세닐로 이루어진 군에서 선택될 수 있고; 상기 알킬닐기는 프로파질, 2-부티닐, 및 3-헥시닐로 이루어진 군에서 선택될 수 있고; 상기 할로겐 원자는 플루오린, 클로린, 브로민, 및 이오딘으로 이루어진 군에서 선택될 수 있고; 상기 알콕시기는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, sec-부톡시, 페녹시, 벤질톡시, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, 및 OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>로 이루어진 군에서 선택될 수 있고; 상기 아실록시기는 아세톡시, 프로피옥시, 및 부티록시로 이루어진 군에서 선택될 수 있고; 상기 아릴기는 페닐기이고; 상기 알킬티오기는 메틸티오, 에틸티오, 이소프로필티오, 및 페닐티오로 이루어진 군에서 선택될 수 있고; 상기 알콕시카르보닐기는 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 및 부톡시카르보닐로 이루어진 군에서 선택될 수 있고; 상기 알킬술피닐기는 메탄술피닐, 에탄술피닐, 및 이소프로판술피닐로 이루어진 군에서 선택될 수 있고; 상기 알킬술폰닐기는 메탄술폰닐, 에탄술폰닐, 및 이소프로판술폰닐로 이루어진 군에서 선택될 수 있고; 상기 알킬아미노기는 메틸아미노, 디메틸아미노, 에틸아미노, 및 디에틸아미노로 이루어진 군에서 선택될 수 있고; 상기 카르복실레이트기는 에틸 카르복실레이트, 메틸 카르복실레이트, n-프로필 카르복실레이트, 이소프로필 카르복실레이트, n-부틸 카르복실레이트, sec-부틸 카르복실레이트, 및 n-헥실 카르복실레이트로 이루어진 군에서 선택될 수 있고; 상기 카르복사미드기는 N-메틸 카르복사미드, N,N-디메틸 카르복사미드, N-에틸 카르복사미드 및 N,N-디에틸 카르복사미드와 같은 카르복사미드로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.
- [0031] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 화학식 (I)의 화합물의 R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub> 치환기 중의 하나는 수소이고, 나머지 하나는 히드록시기, 알킬기, 할로겐 원자, 알콕시기, 아실록시기, 아실기, 알케닐기, 알킬닐기, 아릴기, 알킬티오기, 알콕시카르보닐기, 카르복시기, 알킬술피닐기, 알킬술폰닐기, 아미노기, 및 알킬아미노기로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0032] 바람직한 실시예에서, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 각각 독립적으로 수소원자, 알킬기, 알콕시기 또는 아릴기에서 선택되거나; 또는 시클로알칸을 형성하기 위해 R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 연결될 수 있다.
- [0033] 다른 바람직한 실시예에서, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 각각 독립적으로 수소원자, 알킬기, 또는 메톡시기 또는 에톡시기로부터 선택된다.
- [0034] 또 다른 바람직한 실시예에서, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 각각 독립적으로 수소원자, 에틸, 메톡시 또는 에톡시기, 페닐로부터 선택되거나; 또는 R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 연결되어 시클로부탄기를 형성한다.
- [0035] 본 발명의 다른 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치환기 R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub> 는 같거나 다르며, 히드록시기, 알킬기, 할로겐 원자, 알콕시기, 아실록시기, 아실기, 알케닐기, 알킬닐기, 아릴기, 알킬티오기, 알콕시카르보닐기, 카르복시기, 알킬술피닐기, 알킬술폰닐기, 아미노기로 이루어진 치환기의 군에서 선택될 수 있다. 바람직하게는 R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 메틸, 에틸, n-프로필로부터 선택되는 알킬기이며, 보다 바람직하게는 메틸 또는 에틸이며, 가장 바람직하게는 R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 에틸이다.
- [0036] 본 발명의 실시예에서 화학식 (I)의 화합물의 R<sub>1</sub> 치환기는 C<sub>10</sub>-C<sub>20</sub>의 알킬이고, 상기 화합물은 포화된 지방산으로

부터 유래된 것이다.

[0037] 바람직하게는, 화학식 (I)의 화합물의 R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub> 치환기는 같거나 다르며, 상기에서 언급된 치환기의 군에서 선택될 수 있고, 상기 치환기 R<sub>1</sub>은 C<sub>10</sub>-C<sub>22</sub>의 알킬이며, 상기 화합물은 포화지방산으로부터 유래된 것이다.

[0038] 다중불포화지방산으로부터 유래된 경우, R<sub>1</sub>은 일반적으로 2-6 이중결합, 예를 들면 3-6 이중결합, 예를 들면 3-6 메틸렌으로 분리된 이중결합을 Z-형(configuration)으로 갖는 C<sub>10</sub>-C<sub>22</sub> 알케닐이다. 예를 들면, R<sub>1</sub>은:

[0039] ● 4 메틸렌으로 분리된 이중결합을 Z-형으로 갖는 C<sub>15</sub> 알케닐

[0040] ● 3-5 이중결합을 갖는 C<sub>18</sub> 알케닐, 예를 들어 5 메틸렌으로 분리된 이중결합을 Z-형으로 갖는 C<sub>18</sub> 알케닐

[0041] ● 탄소사슬의 오메가(ω) 말단으로부터 세 번째 탄소-탄소 결합에 첫 번째 이중결합을 갖고, 적어도 하나의 이중결합을 Z-형으로 갖는 C<sub>14</sub>-C<sub>22</sub> 알케닐기

[0042] ● 5 메틸렌으로 분리된 이중결합을 Z-형으로 갖는 C<sub>20</sub> 알케닐

[0043] ● 6 메틸렌으로 분리된 이중결합을 Z-형으로 갖는 C<sub>22</sub> 알케닐이다.

[0044] 또한, R<sub>1</sub>은 C<sub>10</sub>-C<sub>22</sub> 알킬, 예를 들면 1-6 삼중결합을 갖는 C<sub>16</sub>-C<sub>22</sub> 알킬일 수 있다.

[0045] 본 발명의 일 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치환기 Y는 황이다.

[0046] 본 발명의 다른 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치환기 Y는 술폭시드이다.

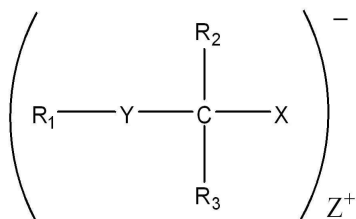
[0047] 본 발명의 또 다른 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물의 치환기 Y는 술폰이다.

[0048] 본 발명의 일 실시예에서 화학식 (I)의 화합물의 치환기 X는 에스테르, 자유산, 트리글리세리드 또는 인지질 형태의 카르복시산이다.

[0049] 바람직하게는, 상기 치환기 X는 에스테르, 또는 자유산 형태의 카르복시산이고, 보다 바람직하게는, X는 자유산 형태의 카르복시산이다.

[0050] 본 발명의 다른 실시예에서, 상기 치환기 R<sub>1</sub>은 C<sub>10</sub>-C<sub>22</sub>의 알킬이고, 상기 지질화합물은 포화지방산으로부터 유래되고; R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 같거나 다르고, 히드록시기, 알킬기, 할로젠 원자, 알콕시기, 아실록시기, 아실기, 알케닐기, 알킬닐기, 아릴기, 알킬티오기, 알콕시카르보닐기, 카르복시기, 알킬술폰닐기, 알킬술폰닐기, 아미노기로 이루어진 군에서 선택될 수 있고; 바람직하게는 R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 알킬기이고, X는 자유산 형태의 카르복시산이다.

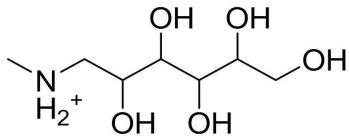
[0051] 본 발명은 또한 화학식 (I)의 화합물의 염에 관한 것이다. 이러한 염은 하기와 같이 나타날 수 있으며,



[0052]

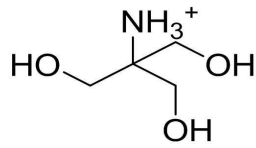
[0053] 여기서 X는 COO<sup>-</sup>이고,

[0054] Z<sup>+</sup>는 Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>,



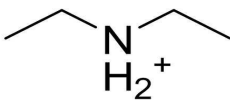
[0055]

[0056] 메글루민(Meglumine),



[0057]

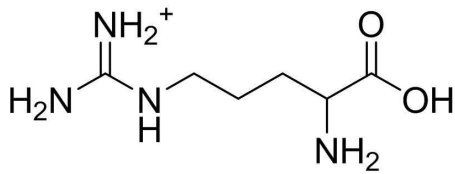
[0058] 트리스(히드록시메틸)아미노메탄(Tris(hydroxymethyl)aminomethane),



[0059]

[0060] 디에틸아민,

[0061] 및

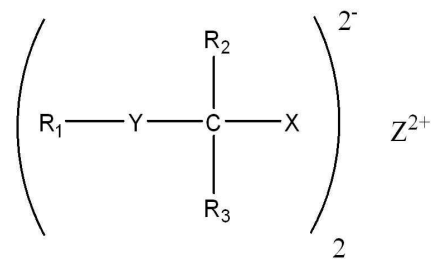


[0062]

[0063] 아르기닌

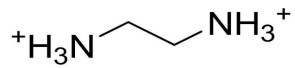
[0064] 으로 이루어진 군에서 선택되거나;

[0065] 또는,



[0066]

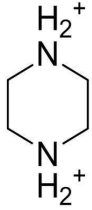
[0067] 으로 나타낼 수 있으며, 여기서  $X=COO^-$ 이고,  $Z^{2+}$ 는  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,



[0068]

[0069] 에틸렌디아민,

[0070] 및

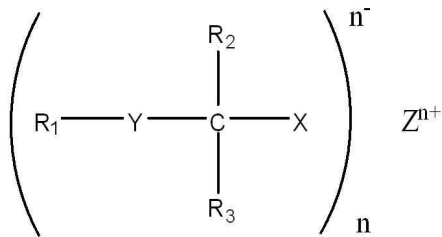


[0071]

[0072] 피페라진

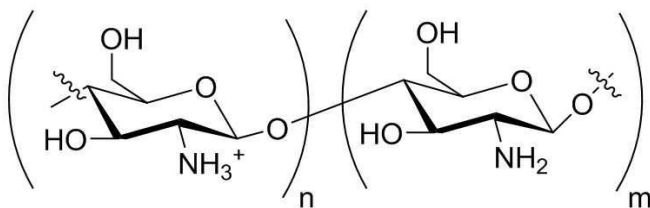
[0073] 으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0074] 또 다른 대표적인 염은



[0075] 이고,

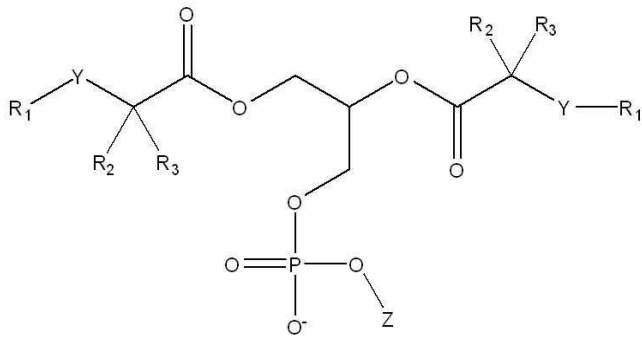
[0076] 여기서  $X$ 는  $COO^-$ 이고,  $Z^{n^+}$ 는



[0077]

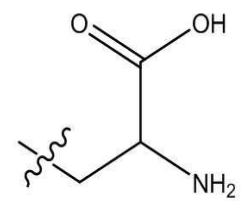
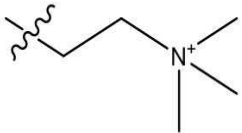
[0078] 키토산이다.

[0079] 화학식 (I)의 화합물이 인지질의 형태인 경우, 이러한 화합물은 하기의 화학식(II-IV)와 같이 표현될 수 있고,

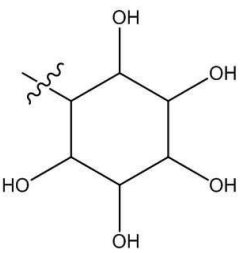


[0080] (II)

[0081] 여기서 Z는

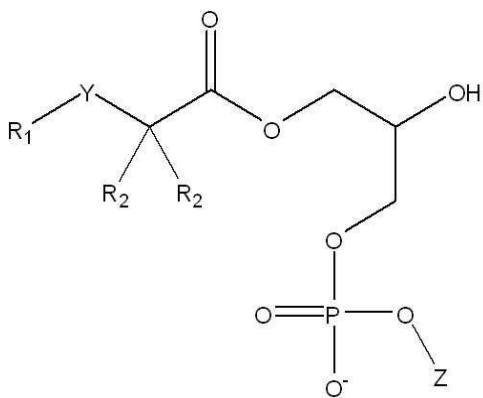


[0082] , 또는



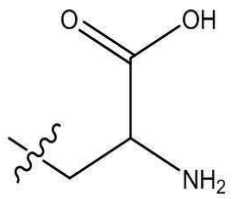
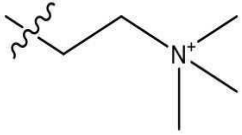
[0083] 이고:

[0084] 및

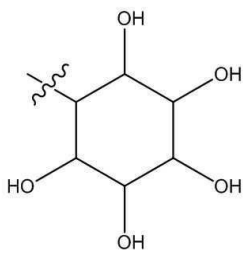


[0085] (III)

[0086] 여기서 Z는

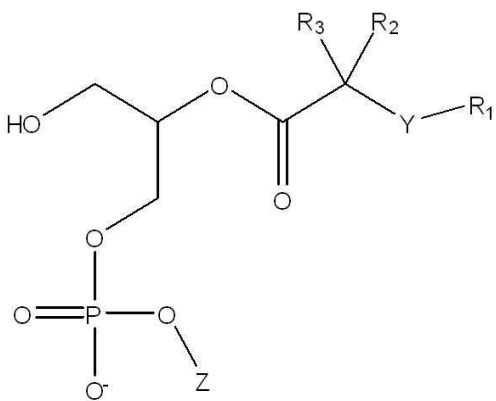


[0087] , 또는



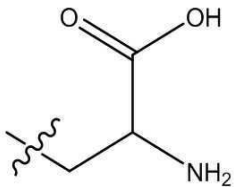
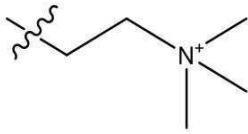
[0088] 이고:

[0089] 및

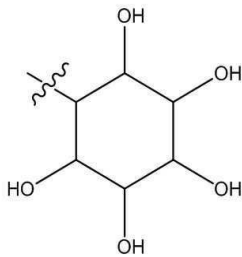


[0090] (IV)

[0091] 여기서, Z는

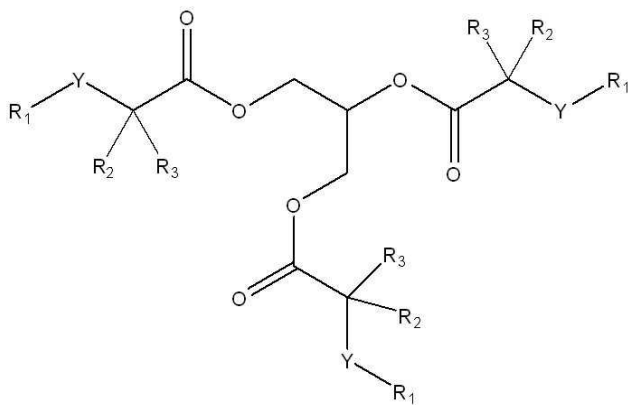


[0092] , 또는

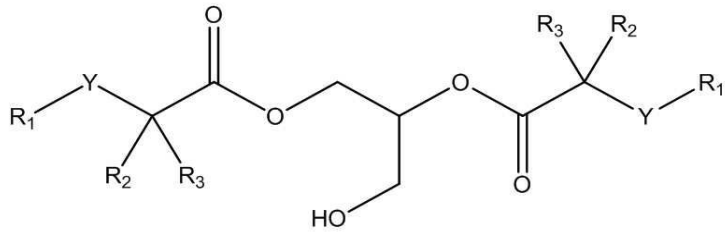


[0093] 이다.

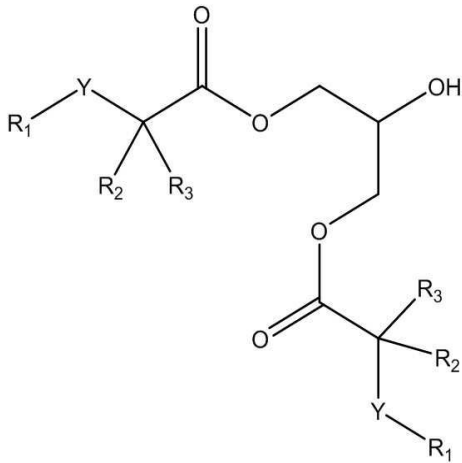
[0094] 또한, X가 트리글리세리드, 1,2-디글리세리드, 1,3-디글리세리드, 1-모노글리세리드 및 2-모노글리세리드 형태의 카르복시산인 경우의 화학식 (I)의 화합물도 본 발명에 포함된다. 이들은 하기 화학식 (V), (VI), (VII), (VIII) 및 (IX)로 각각 표현된다.



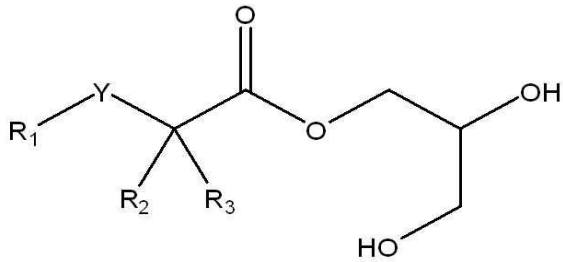
[0095] (V)



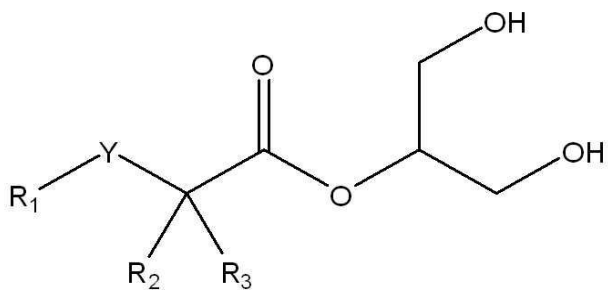
[0096] (VI)



[0097] (VII)



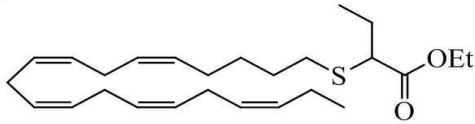
[0098] (VIII)



[0099] (IX)

[0100] 화학식 (I)의 화합물은 입체이성체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 화학식 (I)의 화합물의 모든 광학이성체 및 이들의 혼합물을 포함하는 것으로 이해될 것이다. 따라서, 부분입체이성체(diastereomer), 라세미체(racemate) 및 거울상이성체(enantiomer)로 존재하는 화학식 (I)의 화합물이 포함된다.

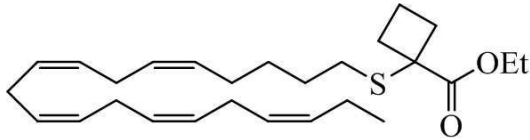
[0101] 본 발명의 바람직한 실시예에서 화학식 (I)의 화합물은



[0102]

[0103] 에틸 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐티오)부타노에이트이다.

[0104] 본 발명의 다른 바람직한 실시예에서 화학식 (I)의 화합물은



[0105]

[0106] 에틸 1-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐티오)-시클로부탄카르복실레이트이다.

[0107] 본 발명은 또한 약제로서의 용도를 위한 화학식 (I)에 따른 지질화합물에 관한 것이다.

[0108] 다른 측면에 있어서, 본 발명은 화학식 (I)의 지질화합물을 포함하는 식품 보조제, 식품 첨가제, 또는 뉴트라슈 티컬(neutraceutical) 제제를 제공한다.

[0109] 이러한 식품 보조제는 어떠한 투여경로를 통해서도 투여될 수 있도록 제조될 수 있다. 예를 들면, 상기 식품 보조제는 액상 영양제 또는 음료로 투여될 수 있다.

[0110] 상기 식품 보조제는 젤라틴 캡슐과 같은 캡슐의 형태일 수 있으며, 상기 캡슐은 착향될 수 있다.

[0111] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공하며, 바람직하게는 하나 또는 그 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제(excipients)를 수반한다.

[0112] 본 발명의 신규 지질화합물 및 조성물은 예를 들어 용매, 희석제, 결합제, 감미제, 아로마, pH 조절제, 점도 조절제, 항산화제, 옥수수전분, 젓당, 과당, 미세결정 셀룰로오스, 마그네슘 스테아레이트, 폴리비닐피롤리돈, 시트르산, 타르타르산, 물, 에탄올, 글리세롤, 솔비톨, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 세틸스테아릴 알콜, 카르복시메틸셀룰로오스 또는 고형지방과 같은 지방 물질(substances) 또는 적합한 이들의 혼합물을 등을 예로 들 수 있는 통상적인 부형제를 이용하여 예를 들어 타블렛, 피복된 정제, 캡슐, 분말, 과립제, 용액, 분산액, 현탁액, 시럽, 에멀전, 스프레이 등의 통상적인 구강 투여 형태로 제조될 수 있다. 당업계에 잘 알려져 있는 통상적인 제형 기술이 사용될 수 있다.

[0113] 상기 조성물은 또한 통상적인 투여 경로, 즉 구강투여를 통해 투여될 수 있다. 구강투여가 가능한 조성물의 용도로는 예를 들어 정제, 피복된 정제, 캡슐, 시럽, 기타 등등이 특히 바람직하다.

[0114] 화학식 (I)의 화합물의 적합한 일일 투여량은 상기 화합물 1mg 내지 10g; 50mg 내지 1g, 또는 50mg 내지 200mg 이다.

[0115] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 약제로 사용될 수 있다.

[0116] 본 발명은 또한 화학식 (I)에 따른 지질화합물을 포함하는 지질 조성물에 관한 것이다. 적합하게는, 상기 지질 조성물의 적어도 60중량%, 또는 적어도 80중량%이 상기 화합물로 이루어진다.

[0117] 상기 지질 조성물은 토크페롤과 같이 약학적으로 허용가능한 항산화제를 더 포함할 수 있다.

[0118] 또한, 본 발명은 약제로서의 용도를 위한 지질 조성물에 관한 것이다.

[0119] 또한, 본 발명은 화학식 (I)에 따른 지질화합물의 하기와 같은 용도에 관한 것이다:

[0120] ● 인간 페록시좀 증식인자 활성 수용체(PPAR)의 아형(isoform)  $\alpha$ ,  $\gamma$  또는  $\delta$  중 적어도 하나를 활성화시키며, 여기서 상기 화합물은 예를 들어 판-효능제(pan-agonist) 또는 조절제이다.

[0121] ● 고중성지방혈증(hypertriglyceridemia, HTG)과 같은 고이상지질혈증(dyslipidemic condition)의 예방 및/또

는 치료.

- [0122] ● 트리글리세리드 수준, LDL 콜레스테롤 수준, 및/또는 VLDL 콜레스테롤 수준의 증가에 대한 예방 및/또는 치료.
- [0123] ● 비만 또는 과체중 증상의 치료 및/또는 예방
- [0124] ● 체중의 감량 및/또는 체중 증가의 방지
- [0125] ● 비-알콜성 지방간 질환(NAFLD)와 같은 지방간 질환의 치료 및/또는 예방
- [0126] ● 아테롬성 동맥경화증(atherosclerosis)의 치료 및/또는 예방
- [0127] ● 심근경색(myocardial infarction)의 예방
- [0128] ● 말초 인슐린 저항(peripheral insulin resistance) 및/또는 당뇨병 증상의 치료 및/또는 예방
- [0129] ● 2형 당뇨병의 치료 및/또는 예방
- [0130] ● 혈장 인슐린, 혈당 및/또는 혈청 트리글리세리드의 저감
- [0131] ● 염증성 질환 또는 증상의 치료 및/또는 예방

[0132] 본 발명은 또한 상기 언급된 증상의 치료를 위한 화학식 (I)의 지질화합물에 관한 것이며, 이를 필요로 하는 포유류에게 약학적으로 활성을 갖는 양의 화학식 (I)에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 목록의 증상의 치료 및 예방 방법에 관한 것이다.

[0133] 또한, 본 발명은 화학식 (I)의 지질화합물을 제조하는 방법을 포함한다. 원료 물질은 식물, 미생물 및/또는 수산 어유(fish oil)와 같은 동물 원천으로부터 유래된 것일 수 있다. 바람직하게는 수산 유지(marine oil) 또는 크릴 유지(krill 유지)가 사용된다.

### 발명의 효과

[0134] 본 발명은 또한 이러한 화합물을 포함하는 약학적 조성물 및 지질 조성물에 관한 것이며, 약제 또는 치료, 특히 심혈관계, 대사 및 염증성 질환 분야에 사용하기 위한 그러한 화합물에 관한 것이다.

### 도면의 간단한 설명

- [0135] 도 1은 물질의 PPAR 선택성을 나타낸다.
- 도 2는 비치환된 참조 물질, 참조 3 및 2와 세 가지 검사 물질, (7), (10) 및 (12)의 선택성을 나타낸다.
- 도 3 내지 도 6은 화합물 (10)의 투여결과를 나타낸다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

#### [0136] 본 발명의 상세한 설명

[0137] 본 발명은 상기에 나타난 바와 같은 화학식 (I)의 화합물이 현저하게 우수한 약학적 활성을 나타냄을 발견하였다.

[0138] 본원에서 사용되는 용어 "지질화합물"은 예를 들어 포화지방산, 단일불포화지방산, 다중불포화지방산 및 1-6 삼중결합을 포함하는 지질과 같은 지방산 유사체에 관한 것이다.

[0139] "약학적으로 유효한 양"은 원하는 대로의 약학적 및/또는 치료상의 효과를 나타낼 수 있는 양, 즉 의도한 목적을 달성하기에 효과적인 조합 산물(combination product)의 양에 관한 것이다. 환자 개개인에 따라 필요량이 다를 수 있으나, 조합 산물의 효과적인 양을 결정하는 것은 업계의 기술범위 내에 속한다. 일반적으로, 본 발명의

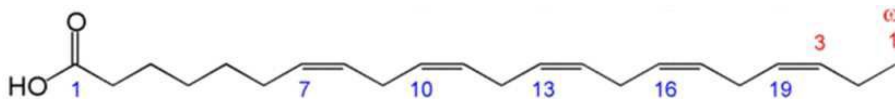
조합 산물을 이용하여 증상을 치료하기 위한 투여 요법은 환자의 타입, 연령, 체중, 성별, 식이 및 의학적 상태 등 다양한 요인에 맞게 선택된다.

[0140] "약학적 조성물"은 의학적 목적으로 사용하기에 적합한 모든 형태의 본 발명에 따른 지질화합물을 의미한다.

[0141] "치료"는 인간 또는 비-인간인 포유류에게 이로운 효과를 줄 수 있는 모든 치료적 적용을 포함한다. 본 발명의 범주에는 인간 및 수의학적 치료가 모두 포함된다. 치료는 현존하는 증상에 대한 것이거나 예방적인 것일 수 있다.

[0142] **명명법 및 용어**

[0143] 지방산은 카르복시기(COOH)를 한 쪽 말단( $\alpha$ )에 가지며, (일반적으로) 메틸기를 다른 쪽 말단( $\omega$ )에 갖는 직쇄의 탄화수소이다. 화학분야에서, 탄소원자에 대한 번호부여는  $\alpha$  말단으로부터 시작된다.



[0144]

[0145] 상기  $\alpha$  탄소는 작용기에 결합된 탄소 이후의 첫 번째 탄소를 의미하며, 두 번째 탄소가  $\beta$  탄소가 된다.

[0146] 본원에서 "메틸렌으로 분리된 이중결합"은 지질화합물의 탄소 사슬의 이중결합 사이에 메틸기가 위치하여 분리되는 경우에 관한 것이다.

[0147] **본 발명의 상세한 설명**

[0148] 본 발명자들은 하기의 카테고리 A-E에 나타나 있는 지질화합물이 특히 바람직함을 발견하였다.

[0149] **카테고리 A**

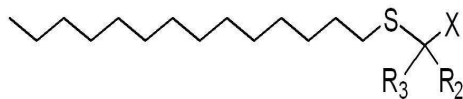
[0150] ● 포화지방산으로부터 유래

[0151] ●  $R_1$ 은  $C_{10}$ - $C_{22}$  알킬

[0152] ● X는 카르복시산 또는 이의 유도체, 카르복실릭 에스테르 또는 카르복사미드를 나타냄.

[0153] 예 i:

[0154]  $R_1=C_{14}$ , Y=S



[0155]

[0156] **카테고리 B**

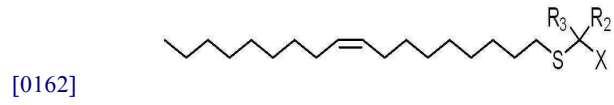
[0157] ● 단일불포화지방산으로부터 유래

[0158] ●  $R_1$ 은 1 이중결합을 갖는  $C_{10}$ - $C_{22}$  알킬

[0159] ● X는 카르복시산 또는 이의 유도체, 카르복실릭 에스테르 또는 카르복사미드를 나타냄.

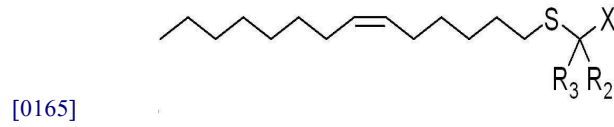
[0160] 예 ii:

[0161]  $R_1=C_{18}$ ,  $Y=S$



[0163] 예 iii:

[0164]  $R_1=C_{14}$ ,  $Y=S$

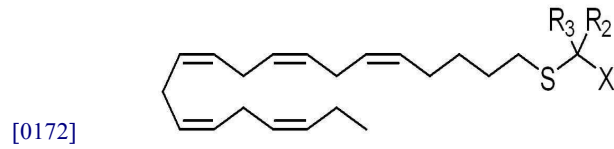


[0166] **카테고리 C**

- [0167] ● 다중불포화지방산으로부터 유래
- [0168] ●  $R_1$ 은 2-6 이중결합을 갖는  $C_{10}-C_{22}$  알케닐
- [0169] ● X는 카르복시산 또는 이의 유도체, 카르복실릭 에스테르 또는 카르복사미드를 나타냄.

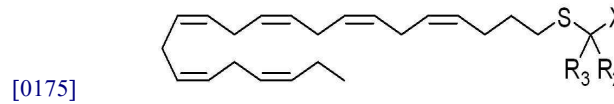
[0170] 예 iv:

[0171]  $R_1= 5$  메틸렌으로 분리된 이중결합을 Z-형으로 갖는  $C_{20}$ ,  $Y=S$



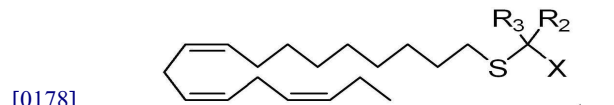
[0173] 예 v:

[0174]  $R_1= 6$  메틸렌으로 분리된 이중결합을 Z-형으로 갖는  $C_{22}$ ,  $Y=S$



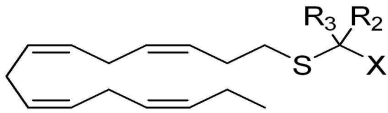
[0176] 예 vi:

[0177]  $R_1= 3$  메틸렌으로 분리된 이중결합을 Z-형으로 갖는  $C_{18}$ ,  $Y=S$



[0179] 예 vii:

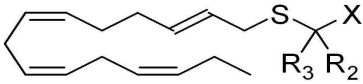
[0180]  $R_1 = 4$  메틸렌으로 분리된 이중결합을 Z-형으로 갖는  $C_{15}$ ,  $Y=S$



[0181]

[0182] 예 viii:

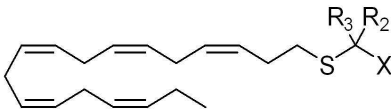
[0183]  $R_1 = 3$  메틸렌으로 분리된 이중결합을 Z-형으로 갖고, 1 이중결합을 E-형으로 갖는  $C_{15}$ ,  $Y=S$



[0184]

[0185] 예 ix:

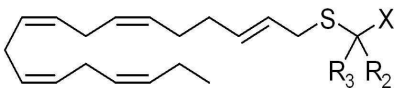
[0186]  $R_1 = 5$  메틸렌으로 분리된 이중결합을 Z-형으로 갖는  $C_{18}$ ,  $Y=S$



[0187]

[0188] 예 x:

[0189]  $R_1 = 4$  메틸렌으로 분리된 이중결합을 Z-형으로 갖고 1 이중결합을 E-형으로 갖는  $C_{18}$ ,  $Y=S$



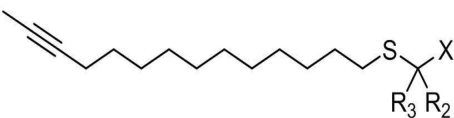
[0190]

[0191] **카테고리 D**

- [0192] ● 1-6 삼중결합을 포함하는 지질로부터 유래
- [0193] ●  $R_1$ 은  $C_{10}$ - $C_{22}$  알킬닐
- [0194] ● X는 카르복시산 또는 이의 유도체, 카르복실릭 에스테르 또는 카르복사미드.

[0195] 예 xi:

[0196]  $R_1$ 은 1 삼중결합을 갖는  $C_{14}$ ,  $Y=S$



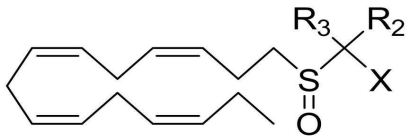
[0197]

[0198] **카테고리 E**

- [0199] ● R<sub>1</sub>은 C<sub>10</sub>-C<sub>22</sub> 알킬, 1-6 이중결합을 갖는 C<sub>10</sub>-C<sub>22</sub> 알케닐, 및 1-6 삼중결합을 갖는 C<sub>10</sub>-C<sub>22</sub> 알키닐로부터 선택됨
- [0200] ● X는 카르복시산 또는 이의 유도체, 카르복실릭 에스테르 또는 카르복사미드를 나타냄
- [0201] ● Y는 술폭시드 또는 술포.

[0202] 예 xii:

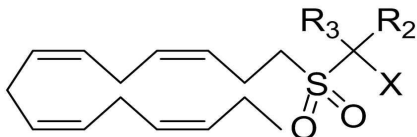
[0203] R<sub>1</sub>은 4 메틸렌으로 분리된 이중결합을 Z-형으로 갖는 C<sub>15</sub>, Y=SO



[0204]

[0205] 예 xiii:

[0206] R<sub>1</sub>은 4 메틸렌으로 분리된 이중결합을 Z-형으로 갖는 C<sub>15</sub>, Y=SO<sub>2</sub>



[0207]

[0208] 본 발명에 따른 바람직한 지질화합물의 구체적인 예시는 다음과 같다:

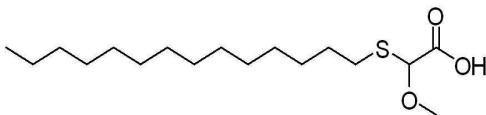
[0209] **카테고리 A - 포화지방산**



[0210]

[0211] 2-(테트라데실티오)부탄산 (1)

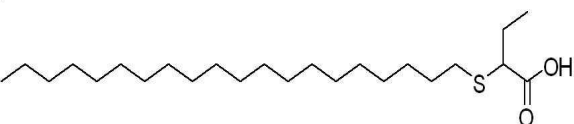
[0212] R<sub>1</sub>=C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>, R<sub>2</sub>=에틸, R<sub>3</sub>=수소원자, Y=S 및 X=COOH



[0213]

[0214] 2-메톡시-2-(테트라데실티오)아세트산 (2)

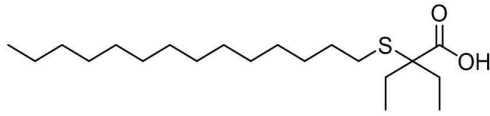
[0215] R<sub>1</sub>=C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>, R<sub>2</sub>=메톡시, R<sub>3</sub>=수소원자, Y=S 및 X=COOH



[0216]

[0217] 2-(이코실티오)부탄산 (3)

[0218]  $R_1=C_{20}H_{41}$ ,  $R_2=에틸$ ,  $R_3=수소원자$ ,  $Y=S$  및  $X=COOH$

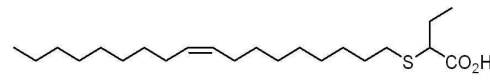


[0219]

[0220] 2-에틸-2-(테트라데실티오)부탄산 (4)

[0221]  $R_1=C_{14}H_{29}$ ,  $R_2=R_3=에틸$ ,  $Y=S$  및  $X=COOH$

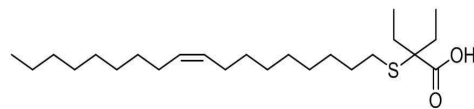
[0222] **카테고리 B-단일불포화지방산**



[0223]

[0224] 2-에틸-3-티아-12Z-헤네이코사노인산 (5)

[0225]  $R_1=C_{18}H_{35}$ ,  $R_2=에틸$ ,  $R_3=수소원자$ ,  $Y=S$  및  $X=COOH$

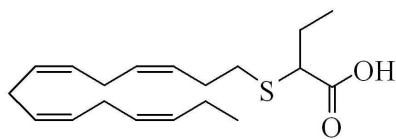


[0226]

[0227] (Z)-2-에틸-2-(옥타덱-9-에닐티오)부탄산 (6)

[0228]  $R_1=C_{18}H_{35}$ ,  $R_2=R_3=에틸$ ,  $Y=S$  및  $X=COOH$

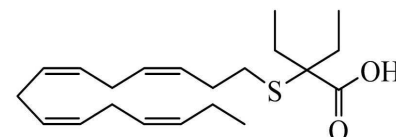
[0229] **카테고리 C - 다중불포화지방산 유도체:**



[0230]

[0231] 2-((3Z,6Z,9Z,12Z)-펜타테카-3,6,9,12-테트라에닐티오)부탄산 (7)

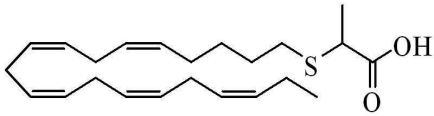
[0232]  $R_1=C_{15}H_{23}$ ,  $R_2=에틸$ ,  $R_3=수소원자$ ,  $Y=S$  및  $X=COOH$



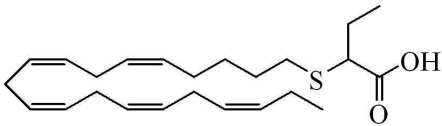
[0233]

[0234] 2-에틸-2-((3Z,6Z,9Z,12Z)-펜타테카-3,6,9,12-테트라에닐티오)부탄산 (8)

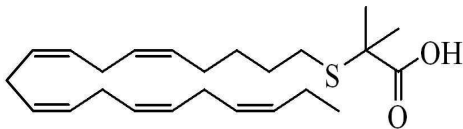
[0235]  $R_1=C_{15}H_{23}$ ,  $R_2=R_3=에틸$ ,  $Y=S$  및  $X=COOH$



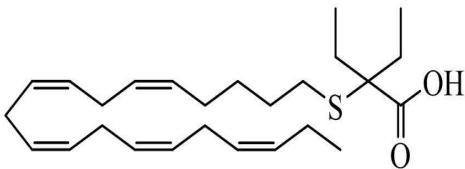
- [0236]
- [0237] 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐티오)프로판산 (9)
- [0238]  $R_1=C_{20}H_{31}$ ,  $R_2=메틸$ ,  $R_3=수소원자$ ,  $Y=S$  및  $X=COOH$



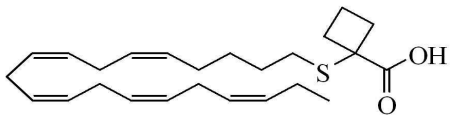
- [0239]
- [0240] 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐티오)부탄산 (10)
- [0241]  $R_1=C_{20}H_{31}$ ,  $R_2=에틸$ ,  $R_3=수소원자$ ,  $Y=S$  및  $X=COOH$



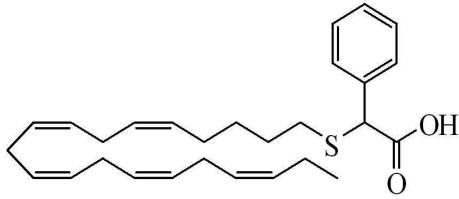
- [0242]
- [0243] 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐티오)-2-메틸프로판산 (11)
- [0244]  $R_1=C_{20}H_{31}$ ,  $R_2=메틸$ ,  $R_3=메틸$ ,  $Y=S$  및  $X=COOH$



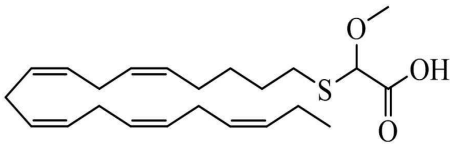
- [0245]
- [0246] 2-에틸-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐티오)부탄산 (12)
- [0247]  $R_1=C_{20}H_{31}$ ,  $R_2=R_3=에틸$ ,  $Y=S$  및  $X=COOH$



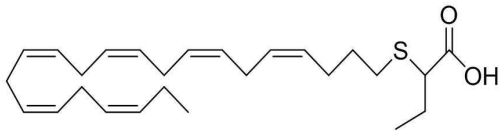
- [0248]
- [0249] 1-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐티오)시클로부탄카르복시산 (13)
- [0250]  $R_1=C_{20}H_{31}$ ,  $R_2$  및  $R_3$  가 결합하여 시클로부탄 고리를 형성,  $Y=S$  및  $X=COOH$



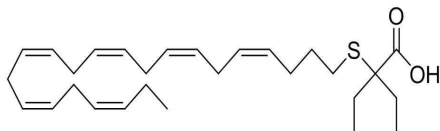
- [0251]
- [0252] 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐티오)-2-페닐아세트산 (14)
- [0253]  $R_1=C_{20}H_{31}$ ,  $R_2$ =페닐,  $R_3$ =수소원자,  $Y=S$  및  $X=COOH$



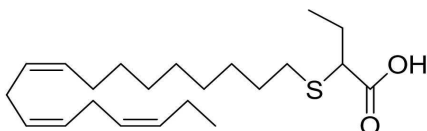
- [0254]
- [0255] 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐티오)-2-메톡시아세트산 (15)
- [0256]  $R_1=C_{20}H_{31}$ ,  $R_2$ =메톡시,  $R_3$ =수소원자,  $Y=S$  및  $X=COOH$



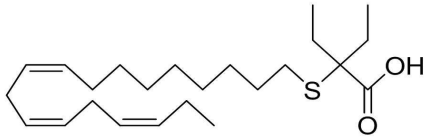
- [0257]
- [0258] 2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-도코사-4,7,10,13,16,19-헥사에닐티오)부탄산 (16)
- [0259]  $R_1=C_{22}H_{33}$ ,  $R_2$ =에틸,  $R_3$ =수소원자,  $Y=S$  및  $X=COOH$



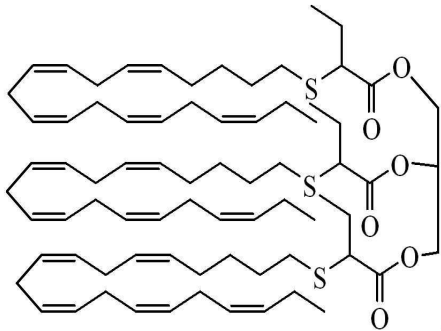
- [0260]
- [0261] 2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-도코사-4,7,10,13,16,19-헥사에닐티오)-2-에틸부탄산 (17)
- [0262]  $R_1=C_{22}H_{33}$ ,  $R_2=R_3$ =에틸,  $Y=S$  및  $X=COOH$



- [0263]
- [0264] 2-((9Z,12Z,15Z)-옥타데카-9,12,15-트리에닐티오)부탄산 (18)
- [0265]  $R_1=C_{18}H_{31}$ ,  $R_2$ =에틸,  $R_3$ =수소원자,  $Y=S$  및  $X=COOH$

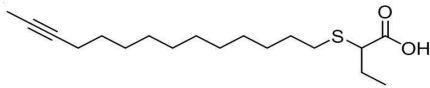


- [0266]
- [0267] 2-에틸-2-((9Z, 12Z, 15Z)-옥타데카-9, 12, 15-트리에닐티오)부탄산 (19)
- [0268]  $R_1=C_{18}H_{31}$ ,  $R_2=R_3$ =에틸,  $Y=S$  및  $X=COOH$

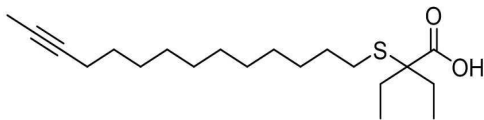


- [0269]
- [0270] 프로판-1,2,3-트리일 트리스(2-((5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-이코사-5, 8, 11, 14, 17-펜타에닐티오)부타노에이트) (20)
- [0271]  $R_1=C_{20}H_{31}$ ,  $R_2$ =에틸,  $R_3$ =수소원자,  $Y=S$  및  $X$ =트리글리세리드 형태의 카르복시산

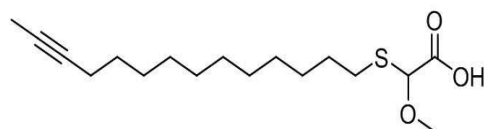
[0272] **카테고리 D - 삼중결합을 포함하는 지방산:**



- [0273]
- [0274] 2-(테트라덱-12-이닐티오)부탄산 (21)
- [0275] (2-(tetradec-12-ynylthio)butanoic acid) (21)
- [0276]  $R_1=C_{14}H_{25}$ ,  $R_2$ =에틸,  $R_3$ =수소원자,  $Y=S$  및  $X=COOH$



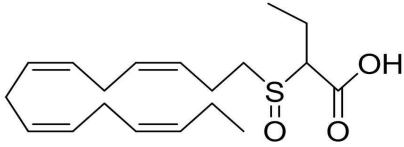
- [0277]
- [0278] 2-에틸-2-(테트라덱-12-이닐티오)부탄산 (22)
- [0279]  $R_1=C_{14}H_{25}$ ,  $R_2=R_3$ =에틸,  $Y=S$  및  $X=COOH$



- [0280]
- [0281] 2-메톡시-2-(테트라덱-12-이닐티오)아세트산 (23)

[0282]  $R_1=C_{14}H_{25}$ ,  $R_2$ =메톡시,  $R_3$ =수소원자,  $Y=S$  및  $X=COOH$

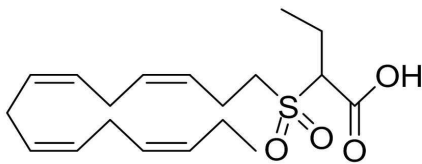
[0283] **카테고리 E - 술폰 및 술폭시드:**



[0284]

[0285] 2-((3Z,6Z,9Z,12Z)-펜타데카-3,6,9,12-테트라에닐술폰)부탄산 (24)

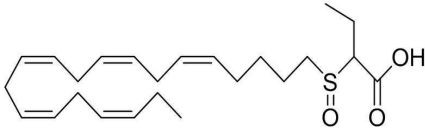
[0286]  $R_1=C_{15}H_{23}$ ,  $R_2$ =에틸,  $R_3$ =수소원자,  $Y=SO$  및  $X=COOH$



[0287]

[0288] 2-((3Z,6Z,9Z,12Z)-펜타데카-3,6,9,12-테트라에닐술폰)부탄산 (25)

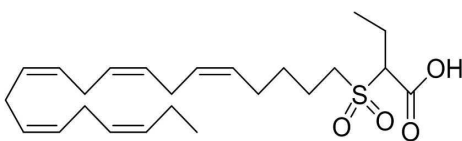
[0289]  $R_1=C_{15}H_{23}$ ,  $R_2$ =에틸,  $R_3$ =수소원자,  $Y=SO_2$  및  $X=COOH$



[0290]

[0291] 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐술폰)부탄산 (26)

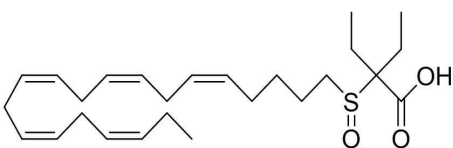
[0292]  $R_1=C_{20}H_{31}$ ,  $R_2$ =에틸,  $R_3$ =수소원자,  $Y=SO$  및  $X=COOH$



[0293]

[0294] 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐술폰)부탄산 (27)

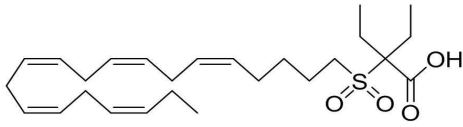
[0295]  $R_1=C_{20}H_{31}$ ,  $R_2$ =에틸,  $R_3$ =수소원자,  $Y=SO_2$  및  $X=COOH$



[0296]

[0297] 2-에틸-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐술폰)부탄산 (28)

[0298]  $R_1=C_{20}H_{31}$ ,  $R_2=R_3=에틸$ ,  $Y=SO$  및  $X=COOH$



[0299] 2-에틸-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐술포닐)부탄산 (29)

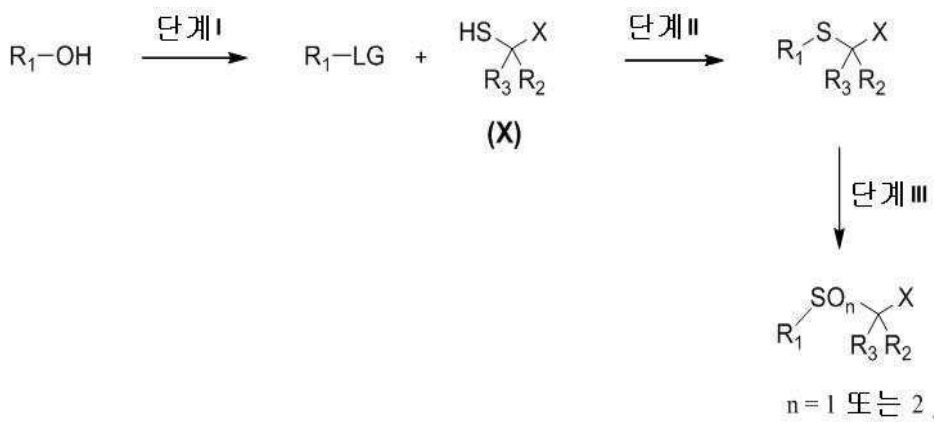
[0300]  $R_1=C_{20}H_{31}$ ,  $R_2=R_3=에틸$ ,  $Y=SO_2$  및  $X=COOH$

[0302] 상기 카테고리 A-E의 화합물은,  $R_2$  및  $R_3$ 가 다른 경우, 모든 광학이성체 및 이의 혼합물을 포함하는 입체 이성체의 형태로 존재할 수 있다. 따라서, 상기 화합물은 부분입체이성체, 라세미체 및 거울상입체이성체로 존재할 수 있다.

[0303] 본원에 기재된 화합물의 일반적인 합성 방법

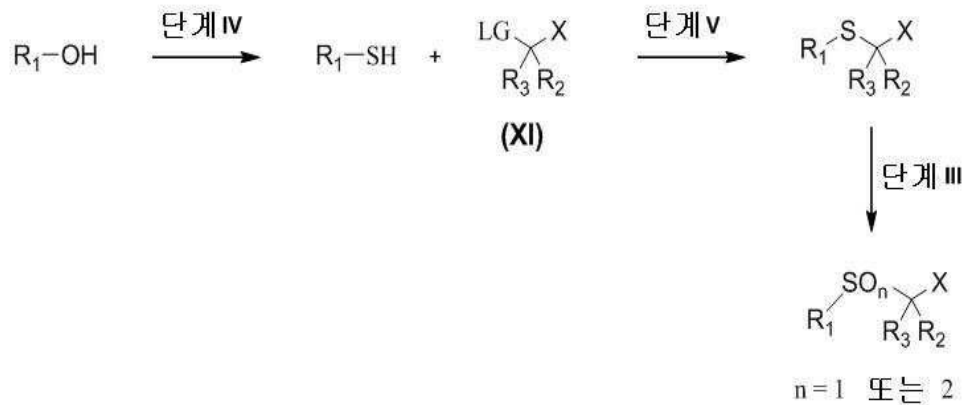
[0304] 일반 화학식 (I)의 화합물은 하기의 일반적인 과정에 의해 제조될 수 있다:

[0305] 방법 I



[0306]

[0307] **방법 II**



[0308] **방법 I**

[0309] 방법 I 및 II에 기재된 알코올은 자연상태로 형성되는 지방산; 예를 들어 알파-리놀레산, 공액 리놀레산, 에이코사펜타에노산 (EPA), 등등과 같은 카르복실릭 에스테르로부터 -10 내지 0°C 조건에서 리튬알루미늄히이드라이드 또는 디이소부틸알루미늄히이드라이드와 같은 환원제로 환원되어 직접 제조될 수 있다. 상기 알코올은 또한 Holmeide et al. (*J.Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2000, 2271)에 기재된 바와 같이 다중불포화지방산 EPA 및 DHA의 분해에 의해 제조될 수 있다. 이 경우, 정제된 EPA 또는 DHA로 시작할 수 있으나, EPA 및 DHA가 혼합된 상태의 어유 (fish oil)로 시작하는 것 또한 가능하다.

[0310] 화학식 (X) 및 (XI)의 화합물은 시판되고 있거나, 문헌에 공개되어 있거나, 기술 분야에 잘 알려진 표준 과정에 의해 제조된다. 화학식 (XI)에 존재하는 이탈기 (leaving group, LG)는, 예를 들어, 메실레이트, 토실레이트, 또는 브로민과 같은 적절한 할로젠일 수 있다.

[0311] 방법 I을 사용한 결과 알코올은 당업자에게 익숙한 방법 (단계 1)에 의해, 관능기 상호변환을 사용하여 말단의 수산화 그룹이 적절한 이탈기 (LG)로 변환된 화합물로 변환될 수 있다. 적절한 이탈기는 브로민, 메실레이트 및 토실레이트를 포함한다. 이러한 화합물은 염기의 존재 하에서 적절하게 치환된 티올 아세트산 유도체 (X)와 치환반응으로 추가적으로 반응될 수 있다 (단계 II).

[0312] 방법 II를 사용하면, 알코올은 당업자에게 익숙한 방법에 의해 상응하는 티올로 변환될 수 있다(단계 IV). 티올은 이후 적절한 용매계에서 염기의 존재하에서 화학식 (XI)의 화합물과 치환반응으로 추가적으로 반응될 수 있다 (단계 V).

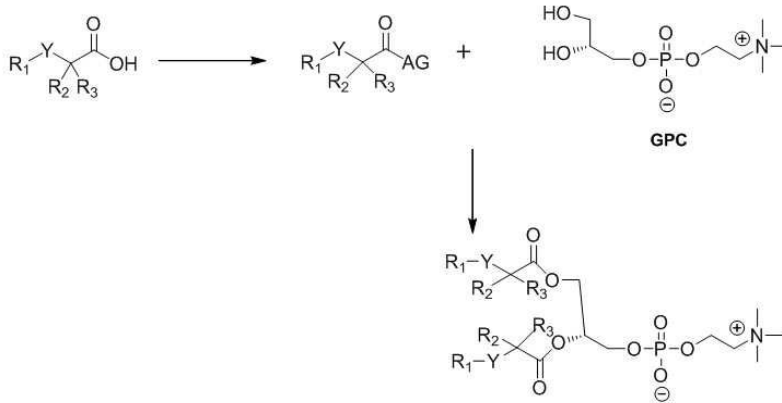
[0313] 상응하는 술폭시드 및 술폰 (Y = SO or SO<sub>2</sub>)은 적절한 산화제와 티오에테르 (Y = S)의 산화에 의해 제조될 수 있다 (단계 III). 산화제의 예는 m-클로로-퍼벤조산(MCPBA), 과산화수소 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 및 옥손 (포타슘 퍼옥시모노술포이트)이다. 1 당량 또는 그 이하의 산화제를 사용함에 의해, 주요 생성물은 술폭시드일 것이다. 과량의 산화제를 사용함에 의해, 주요 생성물은 술폰일 것이다.

[0314] 사용된 산 유도체가 카르복실릭 에스테르인 경우, 자유 지방산을 얻기 위해 가수분해가 수행될 수 있다. 에틸 그룹의 메틸과 같이 에스테르화된 그룹은, 예를 들어, 알칼리 메탈 히드록시드, 예를 들어, LiOH, NaOH 또는 KOH와 같은 염기를 사용한 알칼린 가수분해에 의해 제거되거나, 또는 적절한 용매계에서 무기염, 예를 들어 LiCl과 같은 무기염과 함께 유기 염기, 예를 들어 Et<sub>3</sub>N를 사용하여 제거될 수 있다. tert-부틸 그룹은 용매계에서 예를 들어, 산, 예를 들어 트리플루오르아세트산 또는 포름산과 같은 유기산으로 처리함에 의해 제거될 수 있다. 벤질 그룹과 같은 아릴메틸 그룹은 적절한 용매계에서 예를 들어, 팔라듐-on-탄소와 같은 촉매로 수소화에 의해 제거될 수 있다.

[0315] 방법 I 또는 II에 따른 화학식 I의 화합물 제조는 입체 이성체의 혼합물로 생성될 수 있다. 필요한 경우, 이러한 이성체는 키랄 용해제에 의해 및/또는 당업자에게 잘 알려진 방법을 통한 키랄 컬럼 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있다.

[0316] **방법 III**

[0317] X는 카르복실산이며 인지질 형태인 화학식 (I)의 화합물은 하기 과정을 통해 제조될 수 있다.



[0318]

[0319] sn-글리세로-3-포스포클로린 (GPC)와 지방산 이미다졸라이드와 같은 활성화된 지방산과의 아실화는 포스파티딜 클로린 합성에서 표준 절차이다. 이는 일반적으로 DMSO 음이온 존재하에서 용매로써 DMSO와 함께 수행된다 (Hermetter; *Chemistry and Physics of lipids*, 1981, 28, 111). 카드뮴(II) 부가 생성물과 같은 sn-글리세로-3-포스포클로린은 또한 각각의 지방산의 포스파티딜클로린을 제조하기 위해 DBU (1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔)의 존재 하에서 이미다졸리드 활성화된 지방산과 반응할 수 있다 (국제 출원 번호 PCT/GB2003/002582). 효소 트랜스포스파티딜화는 포스파티딜클로린이 포스파티딜에탄올아민으로 변환을 초래할 수 있다 (Wang *et al*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, 115, 10487).

[0320] 인지질은 또한 효소 에스테르화 및 인지질의 트랜스에스테르화 또는 인지질의 효소 트랜스포스파티딜화에 의해 제조될 수 있다 (Hosokawa, *J. Am. Oil Chem. Soc.* 1995, 1287, Lilja-Hallberg, *Biocatalysis*, 1994, 195).

[0321] **방법 IV**

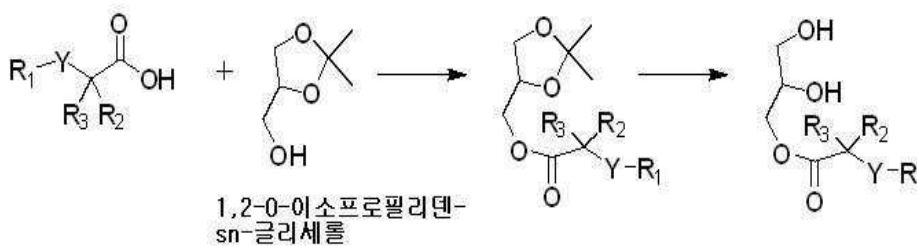
[0322] X가 트리글리세리드 형태인 카르복실산인 화학식 (I)의 화합물은 하기 과정을 통해 제조될 수 있다. 과량의 지방산은 디메틸아미노피리딘 (DMAP) 및 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로니움헥사플루오르포스페이트 (HBTU)를 사용하여 글리세롤과 연결될 수 있다.

[0323] **방법 V**

[0324] X가 디글리세리드 형태인 카르복실산인 화학식 (I)의 화합물은 1,3-디시클로헥실카본다이미드 (DCC) 및 4-디메틸아미노피리딘 (DMAP)의 존재 하에서 지방산 (2 당량)과 글리세롤 (1 당량)의 반응에 의해 제조될 수 있다.

[0325] **방법 VI**

[0326] X가 모노글리세리드 형태인 카르복실산인 화학식 (I)의 화합물은 하기 과정을 통해 제조될 수 있다.

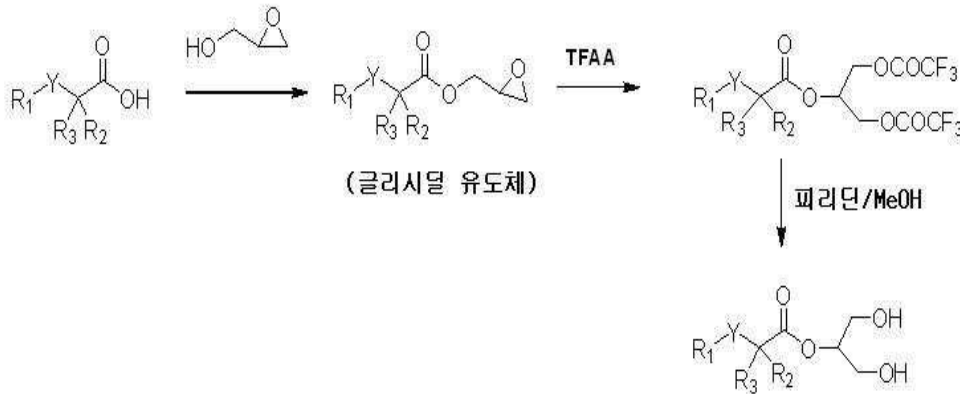


[0327]

[0328] 클로로포름에서 DCC 및 DMAP를 사용한 1,2-O-이소프로필리덴-sn-글리세롤과 지방산의 아실화는 모노디에노일글리세롤을 제공한다. 이소프로필리덴 그룹의 탈보호화는 보호된 글리세롤을 산성 (HCl, 아세트산 등)으로 처리함

에 의해 수행될 수 있다 (O'Brian, *J.Org.Chem.*, 1996, 5914).

[0329] 2-위치에 지방산을 가진 모노글리세리드의 제조를 위한 몇몇 합성방법이 존재한다. 이중 한 방법은 글리시딜 유도체를 제조하기 위해 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드트라이드로클로라이드 (EDC) 및 4-디메틸아미노피리딘 (DMAP)의 존재 하에서 지방산과 글리시딜과의 에스테르화를 사용한다. Trans-에스테르화 전에 글리시딜 유도체와 무수 트리플루오르아세트산 (TFAA)와의 처리는 모노글리세리드를 제공한다 (Parkkari et al, *Bioorg. Med.Chem.Lett.* 2006, 2437).



[0330]

[0331] 지방산 유도체의 모노-, 디- 및 트리-글리세리드의 제조를 위한 다른 방법은 국제 특허 출원, PCT/FR02/02831에 기재되어 있다.

[0332] 지방산에서 모노-, 디-, 트리-글리세리드로의 변환을 위한 효소적 방법을 사용하는 것 또한 가능하다. 진균 *Mucor miehei*로 부터의 1,3-위치특이성 리파아제는 폴리불포화지방산 및 글리세롤로부터 트리글리세리드 또는 디글리세리드의 제조를 위해 사용될 수 있다. 다른 리파아제, *Candida antarctica*로 부터의 비-위치특이성 효모 리파아제는 다중불포화지방산으로부터 트리글리세리드를 생산하는데 매우 효과적이다 (Haraldsson, *Pharmazie*, 2000, 3).

[0333] 화학식(I)의 특정 지방산 유도체의 제조, 특성화(characterization) 및 생물학적 시험(biological testing)

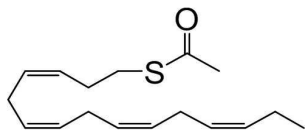
[0334] 본 발명은 능숙한 화학자 에게 알려진 표준 기술인 하기 비-제한적인 실시예에 의해 추가적으로 기재될 것이며, 이 실시예에 기재된 유사한 기술은 적절히 사용될 수 있다. 다른 언급이 없는 한:

- [0335] ● 증발은 감압 하에서 회전 증발에 의해 수행된다;
- [0336] ● 모든 반응은 무수 상태 하에서 HPLC 등급의 용매와 실온에서, 일반적으로 18-25° C 사이에서 수행된다;
- [0337] ● 컬럼 크로마토그래피는 실리카겔 40-63 μm (Merck) 상의 플래쉬 과정에 의해 또는 미리 패킹된 실리카겔 컬럼 “MiniVarioFlash”, “SuperVarioFlash”, “SuperVarioPrep” 또는 “EasyVarioPrep” (Merck)를 사용한 아르멘 스팟플래쉬(Armen Spotflash)에 의해 수행된다;
- [0338] ● 수율은 오직 실례로 제공되며 반드시 최대 실현 가능한 것은 아니다;
- [0339] ● 핵자기공명(NMR) 쉬프트 값은 부르크어 어드벤스 DPX 200 또는 300 기구에서 기록되며 피크 다중성은 하기와 같이 나타낸다: s, 싱글렛; d, 더블렛; dd, 더블 더블렛; t, 트리플렛; q, 쿼텟; p, 펜텟; m, 멀티플렛; br, 브로드;
- [0340] ● 질량 스펙트럼은 LC/MS 분광계로 기록되었다. 분리는 기울기 용리로 Eclipse XDB-C18 2.1 x 150 mm 컬럼 상의 Agilent 1100 시리즈 모듈을 사용하여 수행되었다. 용리액으로써 0.01% 트리플루오르아세트산 또는 0.005% 소듐 포메이트를 포함하는 버퍼 내의 5-95 % 아세트오니트릴의 기울기가 사용되었다. 질량 스펙트럼은 양성 및 음성 이온화 모드를 스위칭한 G 1956 A 질량 분광계(전기 분무, 3000 V)로 기록되었다.

[0341] 중간체의 제조

[0342] 실시예 1:

[0343] S-(3Z,6Z,9Z,12Z)-펜타데카-3,6,9,12-테트라에닐 에탄티오에이트의 제조.



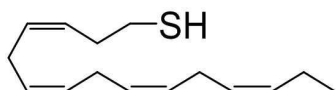
[0344]

[0345] 불활성 대기 하에서 트리페닐포스핀 (PPh<sub>3</sub>) (41.7 g, 159 mmol)은 0℃에서 건식 테트라히드로퓨란 (THF) (250 mL)에 용해되었고, 디이소프로필 아조디카르보실레이트(DIAD) (30.8 mL, 159 mmol)이 첨가되었다. 혼합물은 0℃에서 40분 동안 교반되었고 이후 건식 THF (250 mL) 내의 (all-Z)-3,6,9,12-펜타데카테트라엔올 (17.5 g, 79.4 mmol) 및 티오아세트산 (11.4 mL, 159 mmol)의 용액이 방울단위로 첨가되었다. 생성된 탁한 혼합물은 0℃에서 40분 동안, 이후 대기 온도로 2시간 동안 교반되었다. 헵탄이 첨가되었고(300 mL), 혼합물은 10분 동안 교반되었으며, 침전된 흰 고체는 여과에 의해 제거되었다. 이 과정은 2회 반복되었으며, 최종적으로 농축 후의 잔여물은 헵탄 (100 mL)에서 16 시간 동안 교반되었다. 잔여물의 여과 및 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄 내 1% EtOAc)에 의한 정제는 표제 화합물 13.7 g (62% 수율)을 오일로 수득하였다.

[0346] <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.96 (t, 3H), 2.05 (m, 2H), 2.31 (s+m, 5H), 2.76-2.92 (m, 8H), 5.32-5.45 (m, 8H).

[0347] 실시예 2:

[0348] (3Z,6Z,9Z,12Z)-펜타데카-3,6,9,12-테트라엔-1-티올의 제조.



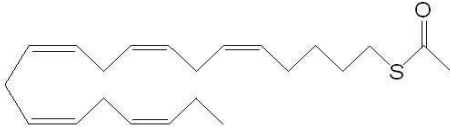
[0349]

[0350] 불활성 대기 하의 0℃에서 건식 디에틸 에테르 (100 mL)에 LiAlH<sub>4</sub> (2.05 g, 54.1 mmol)를 부유시켰다. 이 부유물에 건식 디에틸 에테르 (50 mL) 내의 S-(3Z,6Z,9Z,12Z)-펜타데카-3,6,9,12-테트라에닐 에탄티오에이트 (13.7 g, 49.2 mmol)가 서서히 첨가되었고, 생성된 회색 혼합물은 0℃에서 10분 동안, 이후 대기 온도에서 30분 동안 교반되었다. 혼합물은 ~5℃로 냉각되었고, pH=2가 될 때까지 1M HCl이 첨가되었으며 셀라이트의 숯 패드를 통해 여과되었다. 패드는 물 및 디에틸 에테르로 세척되었고, 상(phase)은 분리되었으며 액체상은 디에틸 에테르 (각 100 mL)로 2회 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과되었으며 감압 하에서 농축되어 표제 화합물의 7.8 g (67 % 수율)을 오일로 수득하였다.

[0351] <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.96 (t, 3H), 2.06 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.81 (m, 6H), 5.28-5.54 (m, 8H); MS (ESI): 235 [M-H]<sup>-</sup>.

[0352] 실시예 3:

[0353] S-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐 에탄에티오에이트의 제조.



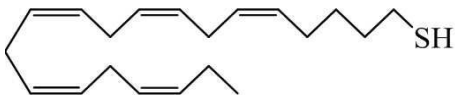
[0354]

[0355] 불활성 대기하에서 트리페닐포스핀 (21.0 g, 80 mmol)은 0°C에서 건식 THF (170 mL)에 용해되었고 DIAD (15.8 mL, 80 mmol)가 서서히 첨가되었다. 40분 후 0°C에서 흰 부유물에 건식 THF (50 mL) 내의 (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-올 (11.5 g, 40 mmol) 및 티오아세트산 (5.7 mL, 80 mmol)이 서서히 15분 동안 첨가되었다. 생성된 탁한 혼합물은 0°C에서 30분 동안, 이어서 대기 온도에서 1.5 시간 동안 교반되었다. 헥산 (200 mL)이 첨가되었고, 혼합물은 10분 동안 교반되었으며 침전된 흰 고체는 여과에 의해 제거되고 헥산 (150 mL)으로 세척하였다. 잔여물은 대부분의 THF를 제거하기 위해 농축되었으며 대기에서 18 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 여과, 농축되었고 헥산(200 mL)이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 2시간 동안 교반되었고, 여과 및 증발되었다. 잔여물은 EtOAc : 헥산 (2 : 98), 이어서 EtOAc : 헥산 (4 : 96) 및 마지막으로 EtOAc : 헥산 (5 : 95)를 사용한 실리카겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제되었다. 적절한 분획의 농축은 표제 화합물 11.0 g (79 % 수율) 오일로 수득하였다.

[0356] <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.95 (t, 3H, J=7.5 Hz), 1.40 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 2.06 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.77-2.87 (m, 10H), 5.25-5.42 (m, 10H); MS(CI (CH<sub>4</sub>)): 387 [M+C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 375 [M+C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 347 [M+H]<sup>+</sup>, 333 [M-CH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 305 [R-SH]<sup>+</sup>.

[0357] 실시예 4:

[0358] (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-티올의 제조.



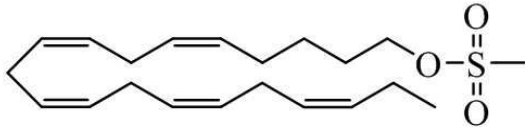
[0359]

[0360] S-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐 에탄에티오에이트 (7.00 g, 20.2 mmol)는 무수 포타슘 카보네이트, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.79 g, 20.2 mmol)가 한 번에 첨가되기 이전에, 오일의 액적이 용해될 때 까지 10분 동안 교반에 의해 메탄올 (100 mL)에 용해되었다. 혼합물은 1시간 동안 교반되었고 대기 온도에서 20분 동안 교반되었으며 1 M HCl (50 mL) 및 물 (150 mL)의 첨가에 의해 켄칭되었다. 흰색의 흐린 혼합물에 Et<sub>2</sub>O (250 mL)가 첨가되었으며, 상기 상(phase)은 분리되었다. 상기 액상은 Et<sub>2</sub>O (2x250 mL)로 용출되었다. 혼합된 유기상은 브라인 (250 mL)으로 세척되었고 건조 (MgSO<sub>4</sub>) 되었다. 여과 및 증발은 표제 화합물 (5.99 g, 97 % 수율)을 오일로 제공하고 이는 추가적인 정제 없이 사용되었다.

[0361] <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.96 (t, 3H, J=7.5 Hz), 1.31 (t, 1H, J=7.8 Hz), 1.44 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 2.06 (m, 4H), 2.51 (m, 2H), 2.77-2.85 (m, 8H), 5.28-5.41 (m, 10H);MS (CI (CH<sub>4</sub>)): 345 [M+C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 333 [M+C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 305 [M+H]<sup>+</sup>, 271 [M-SH]<sup>+</sup>.

[0362] 실시예 5:

[0363] (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐 메탄술포네이트의 제조.



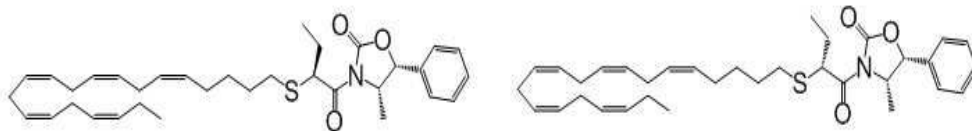
[0364]

[0365] 질소 하에서 0°C를 유지하며 Et<sub>3</sub>N (1.50 mL, 10.8 mmol) 및 메탄술포닐 클로라이드 (402 mL, 5.20 mmol)는 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) 내의 (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-올 (1.15g, 4.0 mmol)의 용액에 첨가되었다. 혼합물은 한 시간 동안 0°C에서 교반되었고 차가운 물 (100 g)에 투하되어 수용액 상(water phase)은 Et<sub>2</sub>O (50 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기 추출물에 0.5 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (35 mL)이 첨가되고 유기상은 건조되기 (Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 10 gram) 전에 NaHCO<sub>3</sub> (sat. aq.) (25 mL)로 세척되었다. 여과 및 감압 하에서의 농축은 1.24 g의 크루드 오일을 수득하였다. 아르펜 상에서 정제, 15-40 mm Merck 실리카 30 g으로 패키징된 SVP D26 컬럼, 플로우 20 mL/min, UV 210 nm 및 15 mL 분획으로 수집, 은 기울기 용리(gradient elution) : (헵탄 : EtOAc (100 : 0)으로 시작하여 10분 동안 10 % EtOAc로 증가, 5분 동안 20 % EtOAc로 증가(10 분 유지), 5분 동안 40 % EtOAc으로 증가(0 분 유지))를 사용하여 수행되었다. 분획 6-14는 표제 화합물 1.16g (79 % 수율)을 오일로 제공하였다.

[0366] <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.97 (t, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 2.03-2.15 (m, 4H), 2.76-2.86 (m, 8H), 2.99 (s, 3H), 4.22 (t, 2H), 5.27-5.40 (m, 10H); MS (전기 분무): 389.2 [M+Na]<sup>+</sup>.

[0367] 실시예 6:

[0368] (4S,5R)-3-((S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐티오)부타노일)-4-메틸-5-페닐록사졸리딘-2-온 및 (4S,5R)-3-((R)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐티오)부타노일)-4-메틸-5-페닐록사졸리딘-2-온의 제조.



[0369]

[0370] 질소 하에서 0°C를 유지하며 건식 디클로로메탄 (40 mL) 내의 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐티오)부탄산의 혼합물이 DMAP (1.0 g, 9.5 mmol) 및 1,3-디시클로헥실카보이미드 (DCC) (1.8 g, 8.7 mmol)에 첨가되었다. 생성된 혼합물은 0°C에서 20분 동안 교반되고, (4S,5R)-4-메틸-5-페닐-2-옥사졸리딘 (1.7 g, 9.5 mmol)이 첨가되었고 생성된 탁한 혼합물은 대기 온도에서 24 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 여과되었고 감압된 압력하에서 농축되어 2 개의 부분입체이성체(diastereomers)의 혼합물로서 바람직한 생성물을 포함하는 크루드 생성물을 제공한다. 잔여물은 용리액으로써 헵탄 내의 2% 에틸 에세테이트를 사용한 실리카 겔 상의 아르펜 스팟플래쉬 기구 상의 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제되었다. 2개의 부분입체이성체는 분리되었고 적절한 분획은 농축되었다. (4S,5R)-3-((R)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐티오)부타노일)-4-메틸-5-페닐록사졸리딘-2-온이 먼저 용리되어 0.95 g (47 % 수율)이 오일로 얻어졌다. 1.47g의 (4S,5R)-3-((S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐티오)부타노일)-4-메틸-5-페닐록사졸리딘-2-온이 오일로 얻어졌다.

[0371] (4S,5R)-3-((R)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐티오)부타노일)-4-메틸-5-페닐록사졸리딘-2-온(E1):

[0372] <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.93-1.06 (m, 9H), 1.45-1.60 (m, 4H), 1.75-1.85 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 5H), 2.55-2.70 (m, 2H), 2.87 (m, 8H), 4.69 (t, 1H), 4.79 (p, 1H), 5.30-5.45 (m, 10H), 5.72 (d, 1H), 7.32

(m, 2H), 7.43 (m, 3H).

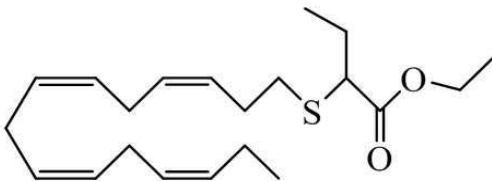
[0373] (4S,5R)-3-((S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐티오)부타노일)-4-메틸-5-페닐록사졸리딘-2-온:

[0374]  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.93 (d, 3H), 0.99 (t, 3H), 1.05 (t, 3H), 1.40-1.56 (m, 4H), 1.50-1.75 (m, 1H), 2.00-2.15 (m, 5H), 2.47-2.65 (m, 2H), 2.83 (m, 8H), 4.62 (t, 1H), 4.85 (p, 1H), 5.25-5.45 (m, 10H), 5.70 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.43 (m, 3H).

[0375] 표적 분자(target molecules)의 제조

[0376] 실시예 7:

[0377] 에틸 2-((3Z,6Z,9Z,12Z)-펜타데카-3,6,9,12-테트라에닐티오)부타노에이트(30)의 제조.



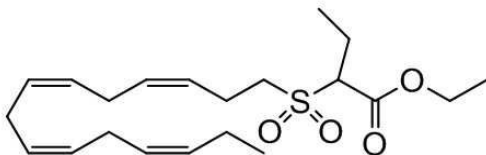
[0378]

[0379] 불활성 대기 하에서 건식 디메틸포름아미드 (DMF) (70 mL) 내의 (3Z,6Z,9Z,12Z)-펜타데카-3,6,9,12-테트라엔-1-티올 (9.80 g, 41.5 mmol)의 용액에 0°C에서 NaH (미네랄 오일 내 60%, 1.82 g, 45.6 mmol)가 첨가되었고, 상기 온도에서 10분 동안 교반되었다. 에틸 브로모부틸레이트 (6.39 mL, 43.5 mmol)가 첨가되었고 혼합물은 대기 온도에서 30분 동안 교반되었다. 혼합물은 포화된  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (150 mL)과 헵탄 (150 mL)으로 분리되었다. 수용액 층은 헵탄으로 2회 추출 (각 100 mL)되었고, 혼합된 유기 추출물은 물 (100 mL) 및 브라인 (100 mL)으로 세척되었다. 유기상은 건조( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과 및 농축되었다. 잔여물은 실리카겔 상의 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄 : EtOAc 99 : 1, 이후 95 : 5)에 의해 정제되었다. 적절한 분획의 농축은 표제 화합물 14.1 g (97% 수율)을 오일로 제공하였다.

[0380]  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.92-1.01 (2 x t, 6H), 1.27 (t, 3H), 1.60-1.80 (m, 1H), 1.80-1.95 (m, 1H), 2.00-2.15 (m, 2H), 2.25-2.45 (m, 2H), 2.60-2.75 (m, 2H), 2.80 (m, 6H), 3.15 (t, 1H), 4.17 (q, 2H), 5.31-5.43 (m, 8H); MS (ESI): 373  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

[0381] 실시예 8:

[0382] 에틸 2-((3Z,6Z,9Z,12Z)-펜타데카-3,6,9,12-테트라에닐술포닐)부타노에이트(31)의 제조.



[0383]

[0384] 불활성 대기 하에서 에틸 2-((3Z,6Z,9Z,12Z)-펜타데카-3,6,9,12-테트라에닐티오)부타노에이트 (2.7 g, 7.7 mmol)은 건식  $\text{CHCl}_3$  (40 mL)에 용해되었고 용액은 -20°C로 냉각되었다. 건식  $\text{CHCl}_3$  (10 mL)에 용해된 *meta*-클로로퍼옥시벤조산 (*m*CPBA) (~77%, 4.0 g, 18 mmol)이 서서히 첨가되었고 생성된 용액은 -20°C에서 30분 동안 교반되었고, 천천히 대기 온도에 도달된 뒤 아침까지 교반되었다. 용매는 감압 하에서 증발되었고, 잔여물에 헵탄 (30 mL)이 첨가되었으며, 생성된 흰 침전물은 여과에 의해 제거되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되었고,

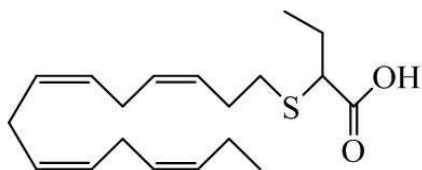
잔여물에 헵탄 (10 mL)이 첨가되었다. 생성된 흰 침전물은 다시 여과에 의해 제거되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되었고 잔여물은 실리카겔 상의 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄 : EtOAc 4 : 1)에 의해 정제되었다. 적절한 분획의 농축은 표제 화합물 0.37 g (13% 수율)을 오일로 제공하였다.

[0385]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.96 (t, 3H), 1.03 (t, 3H), 1.31 (t, 3H), 2.02-2.15 (m, 4H), 2.62 (m, 2H), 2.82 (m, 6H), 3.05 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.70 (dd,  $J=10.3$  Hz,  $J=4.7$  Hz, 1H), 4.28 (q, 2H), 5.26-5.41 (m, 7H), 5.46-5.52 (m, 1H); MS (전기 분무): 405.2  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

[0386] 실시예 9:

[0387] 2-((3Z,6Z,9Z,12Z)-펜타데카-3,6,9,12-테트라에닐티오)부탄산(7)의 제조.

[0388]



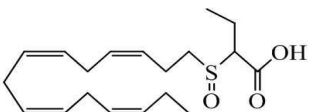
[0389] 에틸 2-((3Z,6Z,9Z,12Z)-펜타데카-3,6,9,12-테트라에닐티오)부타노에이트 (14.1 g, 40.2 mmol)는 에탄올 (200 mL)에 용해되었고, 물 (50 mL) 내의 LiOH x H<sub>2</sub>O (13.5 g, 322 mmol)의 용액이 첨가되었다. 생성된 탁한 용액은 불활성 대기 하에서 90분 동안 70°C에서 교반되었고, 냉각되었으며 물 (100 mL) 및 3M HCl을 pH=2가 될 때까지 첨가하였다. 혼합물은 헵탄으로 3회 (각 100 mL) 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 감압 하에서 농축되어 표제 화합물 11.8 g (91 % 수율)을 오일로 제공하였다.

[0390]  $^1\text{H}$ -NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.91-1.06 (2 x t,  $J=7.2$  Hz,  $J=7.5$  Hz, 6H), 1.60-1.80 (m, 1H), 1.80-1.95 (m, 1H), 2.05 (p,  $J=7.2$  Hz, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.60-2.75 (m, 2H), 2.75-2.90 (m, 6H), 3.14 (t,  $J=7.1$  Hz, 1H), 5.31-5.47 (m, 8H); MS (ESI): 321  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

[0391] 실시예 10:

[0392] 2-((3Z,6Z,9Z,12Z)-펜타데카-3,6,9,12-테트라에닐설피닐)부탄산(24)의 제조.

[0393]

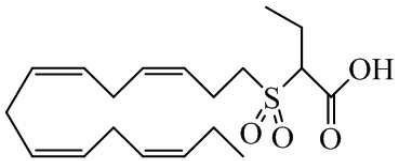


[0394] 2-((3Z,6Z,9Z,12Z)-펜타데카-3,6,9,12-테트라에닐티오)부탄산 (0.20 g, 0.62 mmol)은 건식  $\text{CHCl}_3$  (10 mL)에 용해되었고 용액은 불활성 대기 하에서 -20°C로 냉각되었다. 건식  $\text{CHCl}_3$  (2 mL)에 용해된 mCPBA (~77 %, 0.15 g, 0.68 mmol)이 서서히 첨가되었고, 생성된 용액은 35분 동안 -20°C에서 교반되었다. 용매는 감압 하에서 증발되었고, 잔여물에 헵탄 (10 mL)이 첨가되었으며, 생성된 흰 침전물은 여과에 의해 제거되었다. 침전물은 감압 하에서 농축되었고, 잔여물에 헵탄 (10 mL)이 첨가되었다. 생성된 흰 침전물은 다시 여과에 의해 제거되었다. 침전물은 감압 하에서 농축되었고 잔여물은 실리카겔 상의 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄 : EtOAc + <sup>w</sup>/1% HCOOH 4 : 1 - 1 : 1)에 의해 정제되었다. 적절한 분획의 농축은 표제 화합물 100 mg (48% 수율)을 오일로 제공하였다.

[0395]  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.95 (t, 3H), 1.10 (2 x q, 3H), 1.70-1.80 (m, 1H), 2.05 (m, 3.5H), 2.20-2.40 (m, 0.5H), 2.60 (m, 2H), 2.81 (m, 7H), 2.90-3.00 (m, 0.5H), 3.10-3.25 (m, 1H), 3.70 (dd, 0.5H), 5.25-5.55 (m, 8H); MS (전기 분무): 337.1  $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0396] 실시예 11:

[0397] 2-((3Z,6Z,9Z,12Z)-펜타테카-3,6,9,12-테트라에닐술포닐)부탄산(25)의 제조.



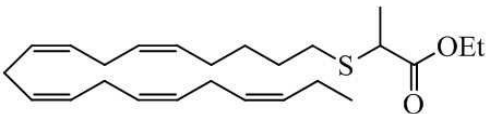
[0398]

[0399] 에틸 2-((3Z,6Z,9Z,12Z)-펜타테카-3,6,9,12-테트라에닐술포닐)부타노에이트 (370 mg, 0.97 mmol)는 에탄올 (10 mL)에 용해되었고 물 내의 LiOH (1 M, 3.9 mL, 3.9 mmol)의 용액이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 3시간 동안 60°C에서 교반되고, 냉각되어, pH=2가 될 때까지 0.1 M HCl이 첨가되고 디에틸 에테르 (각 15 mL)로 2회 추출되었다. 혼합된 유기층은 브라인 (15 mL)으로 세척, 건조, 여과, 감압 하에서 농축되어 실리카겔 상의 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄 : EtOAc<sup>w</sup>/5% HCOOH 4 : 1)에 의해 정제되었다. 적절한 분획의 농축은 표제 화합물 250 mg (73% 수율)을 오일로 제공하였다.

[0400] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d 0.96 (t, 3H), 1.09 (t, 3H), 2.02-2.25 (m, 4H), 2.65 (m, 2H), 2.82 (m, 6H), 3.10 (m, 1H), 3.20 (m, 1H),

[0401] 실시예 12:

[0402] 에틸 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐티오)프로파노에이트(32)의 제조.



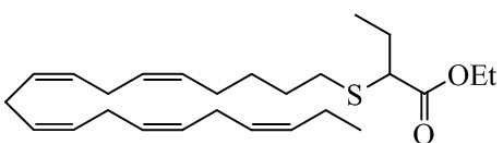
[0403]

[0404] 불활성 대기 하에서 (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-티올 (305 mg, 1.00 mmol)은 0°C를 유지하며 건식 DMF (10 mL) 내의 NaH (미네랄 오일 내 60%, 44 mg, 1.10 mmol) 용액에 첨가되었다. 10분 후, 에틸 브로모프로피오네이트(136 μL, 1.05mmol)가 첨가되고 1.5 시간 동안 0°C에서 교반되었다. 반응 혼합물은 sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) 및 헵탄 (50 mL)에 첨가되었다. 상은 분리되었고 수용액 상은 헵탄 (2x25 mL)으로 추출되었다. 혼합된 유기물은 브라인 (25 mL)으로 세척, 건조 (MgSO<sub>4</sub>), 여과 및 증발하여 오일로 크루드 표제 화합물 376 mg을 제공하였다. 기울기 용리 (순수 헵탄으로 시작하여 단계적으로 헵탄:EtOAc 95:5로 증가)을 사용한 플래쉬 크로마토그래피에 의한 정제는 표제 화합물 318 mg (79% 수율)을 오일로 제공하였다.

[0405] <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.95 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 1.41 (d, 3H), 1.44 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 2.06 (m, 4H), 2.60 (m, 2H), 2.71-2.85 (m, 8H), 3.36 (d, 1H), 4.17 (m, 2H), 5.25-5.40 (m, 10H); MS (CI (CH<sub>4</sub>)): 445 [M+C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 433 [M+C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 405 [M+H]<sup>+</sup>, 359 [M-OEt]<sup>+</sup>, 331 [M-CO<sub>2</sub>Et]<sup>+</sup>, 303 [R-S]<sup>nt</sup>.

[0406] 실시예 13:

[0407] 에틸 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐티오)부타노에이트(33)의 제조.



[0408]

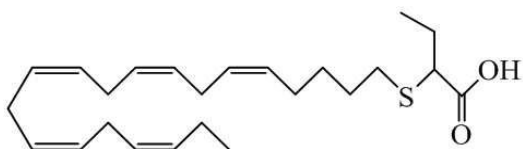
[0409] 불활성 기체 하에서 건식 DMF (10 mL) 내의 (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-티올 (305 mg,

1.00 mmol) 용액에 0°C에서 NaH (미네랄 오일 내의 60%, 44 mg, 1.1 mmol)이 첨가되었다. 15분 후에 에틸 브로모부티레이트 (154 μL, 1.05 mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 1시간 동안 0°C에서 교반되었다. Sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl (20 mL), 물 (20 mL) 및 헵탄 (50 mL)이 첨가되었다 상은 분리되었으며 수용액 상은 헵탄 (2x25 mL)으로 추출되었다. 혼합된 유기물은 물 (25 mL) 및 브라인 (25 mL)으로 세척, 건조 (MgSO<sub>4</sub>), 여과 및 증발하여 오일의 크루드 표제 화합물 379 mg을 제공하였다. 기울기 용리 (순수 헵탄으로 시작하여 단계적으로 헵탄 : EtOAc 95 : 5로 증가)을 사용하여 실리카겔 상의 플래쉬 크로마토그래피에 의한 정제는 표제 화합물 345 mg (82 % 수율)을 오일로 제공하였다.

[0410] <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.93-1.00 (m, 6H), 1.25 (t, 3H), 1.44 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.07 (m, 4H), 2.57 (m, 2H), 2.73-2.88 (m, 8H), 3.12 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 5.27-5.46 (m, 10H); MS (CI (CH<sub>4</sub>)): 459 [M+C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 447 [M+C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 419 [M+H]<sup>+</sup>, 373 [M-OEt]<sup>+</sup>, 345 [M-CO<sub>2</sub>Et]<sup>+</sup>, 303 [R-S]<sup>+</sup>.

[0411] 실시예 14:

[0412] 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐티오)부탄산(10)의 제조.



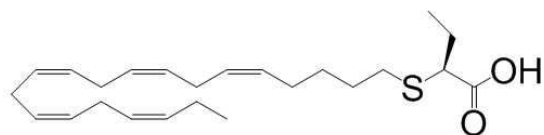
[0413]

[0414] 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐티오)부타노에이트 (209 mg, 0.50 mmol)는 에탄올 (2.5 mL)에 용해되었고, 물 (2.5 mL) 내의 LiOH x H<sub>2</sub>O (168 mg, 4.0 mmol) 용액에 첨가되었다. 생성된 탁한 용액은 불활성 대기 하에서 2시간 동안 70°C에서 교반되었고, 냉각하여 pH = 1-2 가 될 때까지 물 (10 mL) 및 1 M HCl (5 mL)을 첨가하였다. 혼합물은 헵탄 (2x20 mL) 및 디 에틸 에테르 (20 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기층은 건조 (MgSO<sub>4</sub>), 여과 및 감압 하에서 농축되어 오일로 크루드 표제 화합물 154 mg을 제공하였다. 기울기 용리 (순수 헵탄으로 시작하여 단계적으로 헵탄:EtOAc (5 % HOAc과 함께) 80 : 20으로 증가)을 사용한 실리카겔 상의 플래쉬 크로마토그래피에 의한 정제는 표제 화합물 151 mg (77 % 수율)을 오일로 제공하였다.

[0415] <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.95 (t, 3H), 1.02 (t, 3H), 1.46 (m, 2H), 1.52-1.78 (m, 3H), 1.90 (m, 1H), 2.05 (m, 4H), 2.63 (m, 2H), 2.75-2.90 (m, 8H), 3.14 (t, 1H) (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 5.27-5.46 (m, 10H).

[0416] 실시예 15:

[0417] (S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐티오)부탄산(34)의 제조.



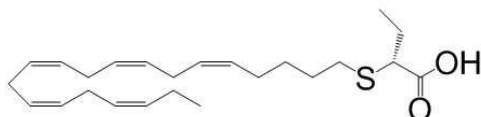
[0418]

[0419] 질소 하에서 과산화수소 (물 내 30 %, 0.71 mL, 6.91 mmol) 및 리튬 히드록시드 모노히드레이트 (0.15 g, 3.46 mmol)는 0°C를 유지하며 테트라히드로푸란 (12 mL) 및 물 (4 mL) 내의 (4S,5R)-3-((S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐티오)부타노일)-4-메틸-5-페닐록사졸리딘-2-온 (0.95 g, 1.73 mmol)의 용액에 첨가되었다. 반응 혼합물은 30분 동안 0°C에서 교반되었다. 10% Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (aq) (30 mL)이 첨가되고 pH는 5M HCl로 ~2로 조절되었으며 혼합물은 헵탄 (30 mL)으로 2회 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 농축되었다. 잔여물은 용리액으로 헵탄 및 에틸 아세테이트의 극성 혼합물을 점진적으로 사용 (98 : 8->1 : 1)한 실리카겔 상의 플래쉬 크로마토그래피가 수행되었다. 적절한 분획의 농축은 표제 생성물 0.15 g (17 % 수율)을 오일로 제공하였다.

[0420]  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.00 (t, 3H), 1.07 (t, 3H), 1.46 (m, 2H), 1.60-1.75 (m, 3H), 1.85 (m, 1H), 2.10 (m, 4H), 2.66 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 8H), 3.21 (t, 1H), 5.35-5.45 (m, 10H); MS (전기분무): 389.3  $[\text{M-H}]^-$ ;  $[\alpha]_D -49^\circ$  (c=0.12, 에탄올).

[0421] 실시예 16:

[0422] (R)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐티오)부탄산(35)의 제조.



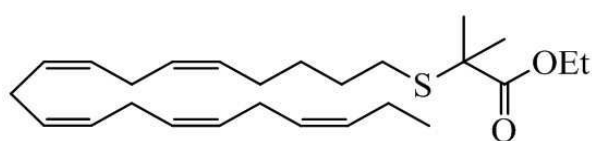
[0423]

[0424] 질소 하에서 과산화수소 (물 내 30 %, 1.04 mL, 10.2 mmol) 및 리튬 히드록시드 모노히드레이트 (0.21 g, 5.09 mmol)는  $0^\circ\text{C}$ 를 유지하며 테트라히드로퓨란 (15 mL) 및 물 (5 mL) 내의 (4S,5R)-3-((R)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐티오)부타노일)-4-메틸-5-페닐록사졸리딘-2-온 (1.40 g, 2.55 mmol) 용액에 첨가되었다. 반응 혼합물은 45분 동안  $0^\circ\text{C}$ 에서 교반되었다. 10%  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (aq) (35 mL)가 첨가되었고, pH 는 5M HCl로 ~2로 조절되었으며, 혼합물은 헵탄 (35 mL)으로 2회 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은 건조 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과 및 농축되었다. 잔여물은 용리액으로 헵탄 및 에틸 아세테이트의 극성 혼합물을 점진적으로 사용(98 : 8  $\rightarrow$  1 : 1)한 실리카겔 상의 플래쉬 크로마토그래피가 수행되었다. 적절한 분획의 농축은 표제 생성물 0.17 g (22 % 수율)을 오일로 제공하였다.

[0425]  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.00 (t, 3H), 1.07 (t, 3H), 1.46 (m, 2H), 1.60-1.75 (m, 3H), 1.85 (m, 1H), 2.10 (m, 4H), 2.66 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 8H), 3.21 (t, 1H), 5.35-5.45 (m, 10H); MS (전기분무): 389.3  $[\text{M-H}]^-$ ;  $[\alpha]_D +50^\circ$  (c=0.14, 에탄올).

[0426] 실시예 17:

[0427] 에틸 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐티오)-2-메틸프로파노에이트(36)의 제조.



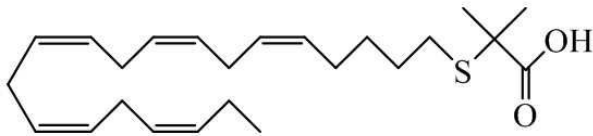
[0428]

[0429] 불활성 대기하에서 건조 DMF (10 mL) 내의 (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-티올 (305 mg, 1.00 mmol) 용액에  $0^\circ\text{C}$ 에서 NaH(미네랄 오일 내 60 %, 44 mg, 1.1 mmol)을 첨가하였다. 15분 후에 에틸 2-브로모-2-메틸부티레이트 (154  $\mu\text{L}$ , 1.05 mmol)가 첨가되었고, 혼합물은 1.5 시간 동안  $0^\circ\text{C}$ 에서 교반되었다. 반응 혼합물은 sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL)의 첨가에 의해 쉼팅되었다. 물 (20 mL) 및 헵탄 (50 mL)이 첨가되었고 상은 분리되었다. 수용액상은 헵탄 (2x25 mL)으로 추출되었다. 혼합된 유기물은 물 (25 mL) 및 브라인 (2x25 mL)으로 세척, 건조 ( $\text{MgSO}_4$ ), 여과 및 증발되어 오일의 크루드 표제 화합물 377 mg을 제공하였다. 등용매(isocratic) 용리액 (헵탄:EtOAc 98:2)을 사용한 실리카겔 상의 플래쉬 크로마토그래피에 의한 정제는 표제 화합물 307 mg (77 % 수율)을 오일로 제공하였다.

[0430]  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.95 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 1.42 (m, 2H), 1.48 (s, 6H), 1.54 (m, 2H), 2.06 (m, 4H), 2.58 (m, 2H), 2.71-2.85 (m, 8H), 4.15 (m, 2H), 5.22-5.48 (m, 10H); MS (CI ( $\text{CH}_4$ )): 459  $[\text{M}+\text{C}_3\text{H}_5]^+$ , 447  $[\text{M}+\text{C}_2\text{H}_5]^+$ , 419  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 373  $[\text{M}-\text{OEt}]^+$ , 345  $[\text{M}-\text{CO}_2\text{Et}]^+$ , 303  $[\text{R}-\text{S}]^{n+}$ .

[0431] 실시예 18:

[0432] 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐티오)-2-메틸프로판산(11)의 제조.



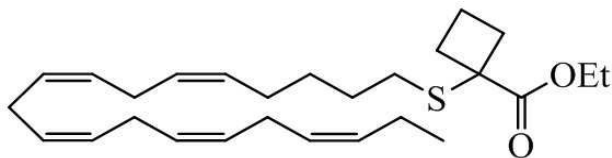
[0433]

[0434] 에틸 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐티오)-2-메틸프로판오에이트 (209 mg, 0.50 mmol) 는 에탄올 (2.5 mL)에 용해되었고 물 (2.5 mL) 내의 LiOH x H<sub>2</sub>O (168 mg, 4.0 mmol) 용액에 첨가되었다. 생성된 탁한 용액은 불활성 대기 하에서 2시간 동안 70°C에서 교반되었고, 냉각되어, pH = 1-2가 되도록 물 (10 mL) 및 1 M HCl (5 mL)이 첨가되었다. 혼합물은 헵탄 (3x20 mL)으로 3회 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은 건조 (MgSO<sub>4</sub>), 여과, 감압 하에서 농축되어 기울기 용리 (순수 헵탄으로 시작하여 단계적으로 헵탄:EtOAc (5 % HOAc 와 함께) 80 : 20으로 증가)을 사용한 실리카겔 상의 플래쉬 크로마토그래피에 의한 정제는 표제 화합물 78 mg (40 %)을 오일로 제공하였다.

[0435] <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.95 (t, 3H), 1.35-1.66 (m, 4H), 1.50 (s, 6H), 2.07 (m, 4H), 2.63 (t, 3H), 2.70-2.92 (m, 8H), 5.13-5.50 (m, 10H).

[0436] 실시예 19:

[0437] 에틸 1-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐티오)시클로부탄카르복실레이트(37)의 제조.



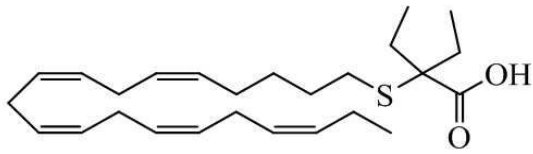
[0438]

[0439] 불활성 대기하에서 건조 DMF (10 mL) 내의 (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜텐-1-티올 (305 mg, 1.00 mmol)의 용액에 0°C에서 NaH (미네랄 오일 내 60 %, 44 mg, 1.1 mmol)이 첨가되었다. 15분 후에 에틸 2-브로모-시클로부탄 카르복실레이트 (170 μL, 1.05 mmol)가 첨가되었고, 혼합물은 0°C에서 1.5 시간 동안 교반 되었다. 반응은 sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl (20 mL)의 첨가에 의해 퀘칭되었다. 헵탄 (50 mL)이 첨가되고 상은 분리되었다. 수용액상은 헵탄 (2x25 mL)으로 추출되었다. 혼합된 유기물은 물 (25 mL) 및 브라인 (25 mL)으로 세척, 건조 (MgSO<sub>4</sub>), 여과 및 증발되어 오일로 크루드 표제 화합물 409 mg을 제공하였다. 등용매(isocratic) 용리액 (헵탄:아세톤 98:2)을 사용한 실리카겔 상의 플래쉬 크로마토그래피에 의한 정제는 표제 화합물 243 mg (56 % 수율)을 오일로 제공하였다.

[0440] <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.95 (t, 3H), 1.27 (t, 3H), 1.42 (d, 3H), 1.54 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.96-2.23 (m, 7H), 2.51 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.73-2.90 (m, 8H), 4.18 (m, 2H), 5.23-5.43 (m, 10H); MS (CI (CH<sub>4</sub>)): 471 [M+C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 459 [M+C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 431 [M+H]<sup>+</sup>, 385 [M-OEt]<sup>+</sup>, 357 [M-CO<sub>2</sub>Et]<sup>+</sup>, 303 [R-S]<sup>++</sup>.

[0441] 실시예 20:

[0442] 2-에틸-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐티오)부탄산(**12**)의 제조.



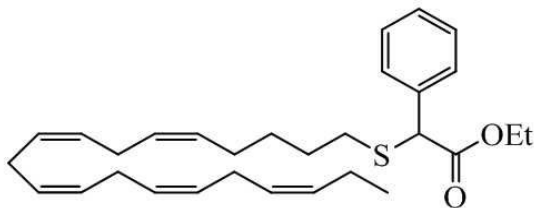
[0443]

[0444] 불활성 대기 하에서 NaOEt (EtOH 내 21 wt.%, 0.37 mL, 0.98 mmol)는 건식 EtOH (7 mL) 내의 2-메틸캅토-2-에틸 부티르산 (0.08 g, 0.49 mmol)의 용액에 서서히 0°C를 유지하며 첨가되었다. 생성된 혼합물은, 건식 EtOH (3 mL) 내의 (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐 메탄술포네이트 (0.15 g, 0.41 mmol) 용액이 서서히 첨가되기 전에, 30분 동안 0°C에서 교반되었다. 생성된 탁한 혼합물은 24 시간 동안 대기 온도에서 교반되었고, NH<sub>4</sub>Cl (sat.)(aq.) (15 mL)이 투하되었으며, EtOAc (2x20 mL)으로 2회 추출되기 이전에, pH ~2가 되도록 3M HCl이 첨가되었다. 혼합된 유기 추출물은 브라인 (10 mL)으로 세척, 건조 (MgSO<sub>4</sub>), 여과 및 감압 하에서 증발되었다. 잔여물은 용리액으로 헵탄 내에 10-25 % 에틸 아세테이트의 기울기를 사용한 실리카겔 상의 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제되었다. 적절한 분획의 농축은 표제 화합물 0.12 g (70 % 수율)을 오일로 제공하였다.

[0445] <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.88-1.02 (m, 9H), 1.45-1.58 (2xm, 4H), 1.72 (m, 2H), 1.82 (m, 2H) 2.09 (m, 4H), 2.53 (t, 2H), 2.76-2.86 (m, 8H), 5.29-5.39 (m, 10H). MS (전기분무): 417.3 [M-H]<sup>-</sup>;

[0446] 실시예 21:

[0447] 에틸-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐티오)-2-페닐아세테이트(**38**)의 제조.



[0448]

[0449] 불활성 대기 하에서 건식 DMF (10 mL) 내의 (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-티올 (305 mg, 1.00 mmol)의 용액에 0°C에서 NaH (미네랄 오일 내 60 %, 44 mg, 1.1 mmol)을 첨가하였다. 15분 후에 에틸 2-브로모-페닐 아세테이트 (255 mg, 1.05 mmol)가 첨가되었고, 혼합물은 0°C에서 1.5 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl (25 mL)의 첨가에 의해 켄칭되었다. 헵탄 (50 mL)이 첨가되었고 상은 분리되었다. 수용액 상은 헵탄 (2x25 mL)으로 추출되었다. 혼합된 유기물은 물 (25 mL) 및 브라인 (25 mL)으로 세척, 여과 및 증발되어 오일로 크루드 표제 화합물 453 mg을 제공하였다. 등용매(isocratic) 용리액 (헵탄 : EtOAc 98 : 2)을 사용한 실리카겔 상의 플래쉬 크로마토그래피에 의한 정제는 표제화합물 177 mg (38 % 수율)을 오일로 제공하였다.

[0450] <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.95 (t, 3H), 1.24 (t, 3H), 1.41 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.67-2.92 (m, 8H), 4.17 (m, 2H), 4.53 (s, 1H), 5.21-5.46 (m, 10H), 7.27-7.35 (m, 3H), 7.43-7.46 (m, 2H); MS (CI (CH<sub>4</sub>)): 507 [M+C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 495 [M+C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 467 [M+H]<sup>+</sup>, 421 [M-OEt]<sup>+</sup>, 393 [M-CO<sub>2</sub>Et]<sup>+</sup>, 303 [R-S]<sup>n+</sup>.

[0451] 생물학적 시험(Biological testing)

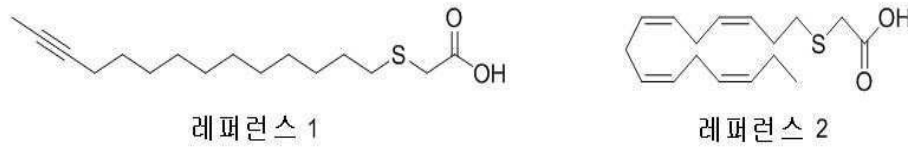
[0452] 실시예 22:

[0453] 시험관 내 PPAR 활성의 평가.

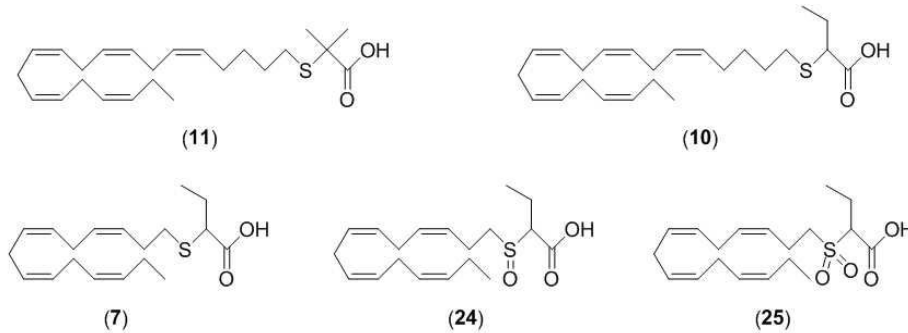
[0454] 분석은 시험관 내에서 세 가지 안정한 리포터 셀 라인, 효모 활성인자 GAL4 DNA 결합 도메인 (DBD)이 융합된 인간 PPAR α, 인간 PPAR δ 또는 인간 PPAR γ의 리간드 결합 도메인 (LBD)을 포함하는 키메라 단백질을 각각 나타내는, PPAR α, PPAR δ 또는 PPAR γ에서 수행되었다.

[0455] 루시페라아제 (Luc) 리포터 유전자는 β-글로빈 프로모터 이전의 GAL4 인식 서열의 펜타머(pentamer)에 의해 구동된다. GAL4-PPAR α, GAL4-PPAR δ 및 GAL4-PPAR γ 키메라 수용체의 사용은 내인성 수용체(endogenous receptors)로부터 백그라운드 활성의 제거 및 동일한 수용체 유전자와 세 가지 PPAR 아형(subtypes)에 걸쳐 상대적 활성의 정량을 허용한다.

[0456] 2개의 비치환된 참조 물질, 레퍼런스 1 및 2와 5개의 시험 물질, (7), (10), (11), (24) 및 (25)는 10 μM의 농도에서 검사 되었다. 검사된 물질의 구조식을 하기에 나타내었다:



[0457]



[0458]

[0459] 물질의 PPAR 선택성은 알려진 100% 활성의 약물 참조 (PPAR α을 위해 1 μM GW7647, PPAR δ을 위해 1 μM L-165041 및 PPAR γ을 위해 1 μM BRL49653) 세트와 비교에 의해 측정되었다.

[0460] 결과는 도 1에 나타내었다.

[0461] 실시예 23:

[0462] 시험관 내 PPARα 활성의 평가(농도 응답 데이터)

[0463] 평가는 일시적으로 형질감염된 HEK293 세포에서 5xGAL4-지점 구동 *Photinus pyralis* 루시페라아제 수용체 구조와 함께 GAL4-DNA 결합 도메인- PPAR α-LBD 융합 구조를 포함하는 포유류-온(one)-혼성 평가 (M1H)를 사용하여 시험관 내에서 수행되었다.

[0464] 화합물 (12) 및 양성 대조군 (GW7647)은 다른 농도에서 검사되었다. 결과는 표 1에 나타내었다.

**표 1**

[0465]

PPAR α		
화합물	EC50 (nM)	효능 (%)
GW7647	0.45	100
(12)	286	84

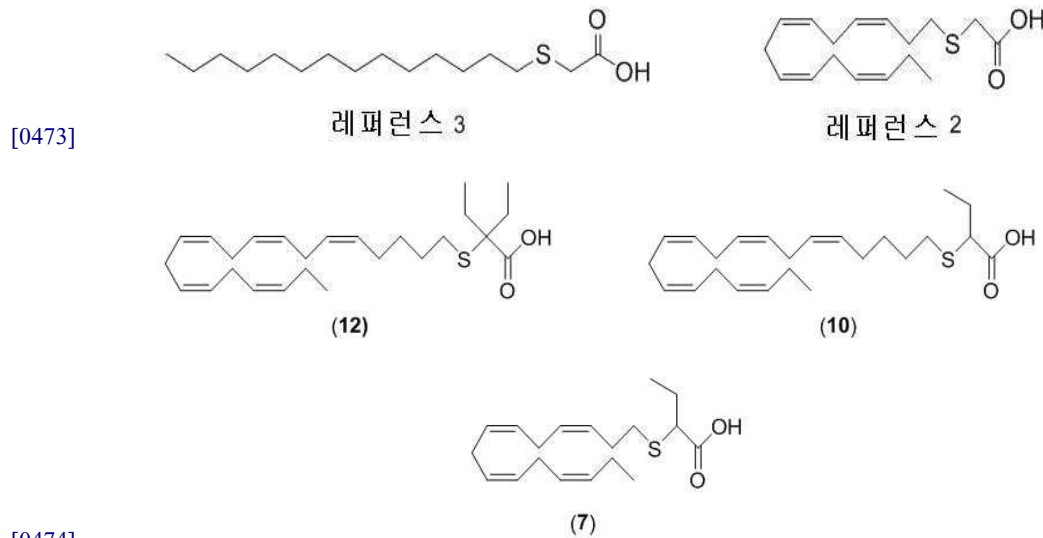
[0466] 실시예 24:

- [0467] 비정상 지혈증 모델(APOE\*3Leiden 형질전환 생쥐)에서의 생체 수준에서 지질 대사 효과의 평가.
- [0468] 동물 모델은 혈장 지단백질 레벨, 지단백질 프로필, 이의 지질혈저하 약물(스타틴, 피브레이트 등과 같은)에 대한 반응성 및 영양에 관하여 인간의 상황을 대표하는 것이 입증되었다. 또한, 플라즈마 콜레스테롤 APOE\*3Leiden의 레벨에 따라 생쥐는 세포 구성과 형태학적 및 면역조직화학적 특성에 관하여 인간에게서 발견되는 것과 닮은 대동맥 내의 죽상경화증병변이 발병했다.
- [0469] 암컷 APOE\*3Leiden 생쥐는 반-합성 웨스턴-유형 식단 (WTD, 15% 코코아 버터, 40% 설탕 및 0.25% 콜레스테롤; 모두 w/w)이 공급되었다. 이 식단과 함께 플라즈마 콜레스테롤 레벨은 약 12-15 mmol/l의 레벨로 다소 상승된 레벨에 도달하였다. 4주의 기간 이후, 생쥐는 플라즈마 콜레스테롤, 트리글리세리드 및 체중에 부합된 생쥐 10 마리 각각은 세 그룹으로 하위-분류되었다 (t=0).

[0470] 검사 물질은 웨스턴-유형 식단과 혼합되어 경구 투여되었다. 화합물의 혼합을 용이하게 하기 위해 해바라기 오일이 10 mL/kg 식단의 전체 오일 부피로 첨가되었다.

[0471] 3주의 치료 (t = 3 주) 이후에 플라즈마 케톤체 및 자유 지방산을 측정하기 위해 생쥐는 밤새(o/n) 단식시키고 혈액 샘플을 채취하였다. t = 0 및 4 주에서 혈액 샘플은 플라즈마 콜레스테롤 및 트리글리세리드의 측정을 위해 4-시간 단식 주기 이후에 채취하였다.

[0472] 2 개의 비치환된 참조 물질, 레퍼런스 3 및 2와 세 가지 검사 물질, (7), (10) 및 (12)는 0.3 mmol/kg 체중/일 로 투여되었다. 검사된 물질의 구조식은 하기에 보여지는 바와 같다:



- [0474]
- [0475] 결과는 도 2에 나타내었다.

- [0476] 실시예 25:
- [0477] 당뇨병 유형-II 모델 내에서 글루코즈 대사 효과의 평가 (수컷 ob/ob 생쥐)
- [0478] Ob/ob 생쥐는 유형 II 당뇨병을 위한 모델로 사용될 수 있다. 생쥐는 렙틴 결핍을 초래하는 비만 자연 돌연변이 (Lep<sup>ob</sup>)에 대해 동형이다. 또한 비만 이 외에 (ob/ob 생쥐는 야생형 대조군의 정상 체중의 3배에 이를 수 있다), ob/ob 생쥐는 고혈당증, 글루코즈 불내증, 상승된 플라즈마 인슐린, 불임, 상처 치유 장애, 및 너하수체와 부신 둘다에서의 호르몬 분비 증가의 당뇨병 유형 II-와 같은 증상을 나타낸다.

[0479] 암컷 ob/ob 생쥐는 새로운 환경에 순응을 위해 몇 주 동안 정상 저-지방 식단이 공급되었다. 순응 기간 이후 생쥐는 체중, 플라즈마 글루코즈 및 인슐린에 부합된 생쥐 10마리 각각은 세 그룹으로 하위-분류되었다 (t=0).

[0480] 모든 화합물은 AM II 식단과 혼합되어 경구 투여되었다. 화합물의 혼합을 용이하게 하기위해 해바라기 오일이

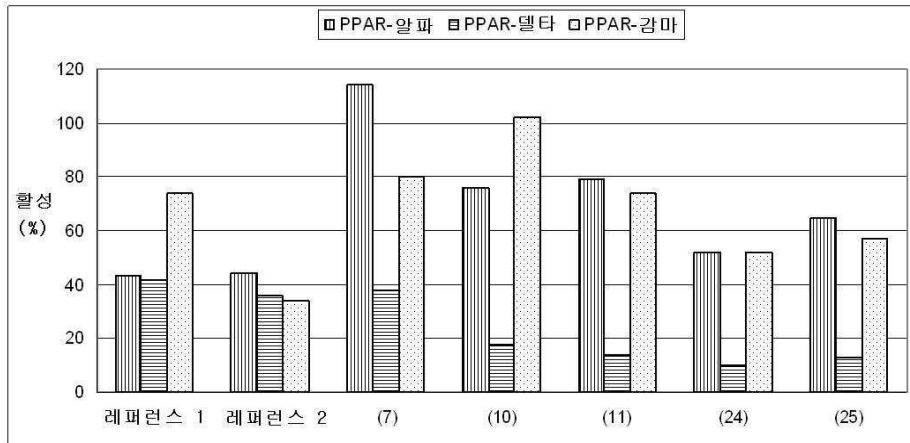
10 ml/kg 식단의 전체 오일 부피로 첨가되었다.

[0481] t=0, 2 및 4 주에서의 체중 및 음식 섭취량이 측정되었다. t=0, 2 및 4 주(week)에서의 혈액 샘플을 혈액 HbA1 전체와 플라즈마 글루코즈, 인슐린, 콜레스테롤 및 트리글리세리드 측정을 위해 4 시간-단식 주기 이후에 채취되었다.

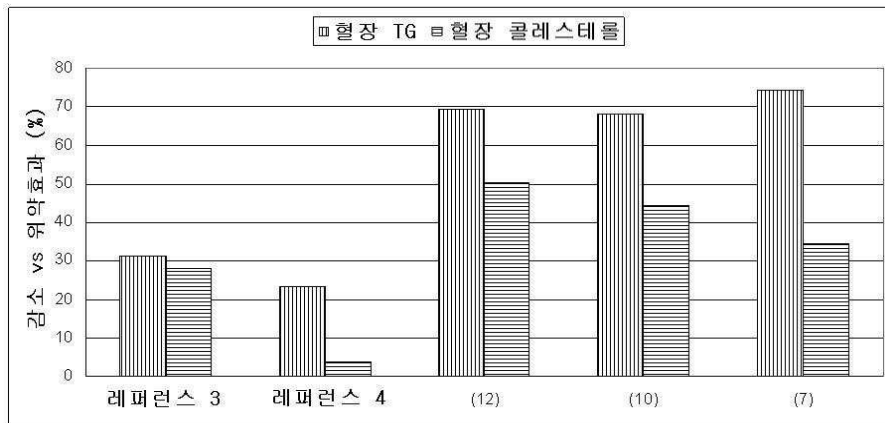
[0482] 피오글리타존은 참조로써 사용되었다 (15 mg/kg bw/day). 화합물 (10)은 0.6 mmol/kg 체중/일로 투여되었다. 결과 (t = 4)는 도 3-6에 나타내었다.

**도면**

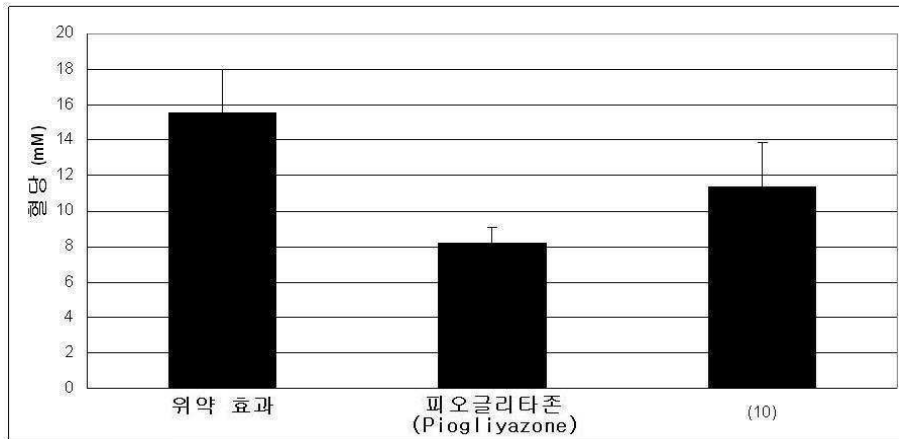
**도면1**



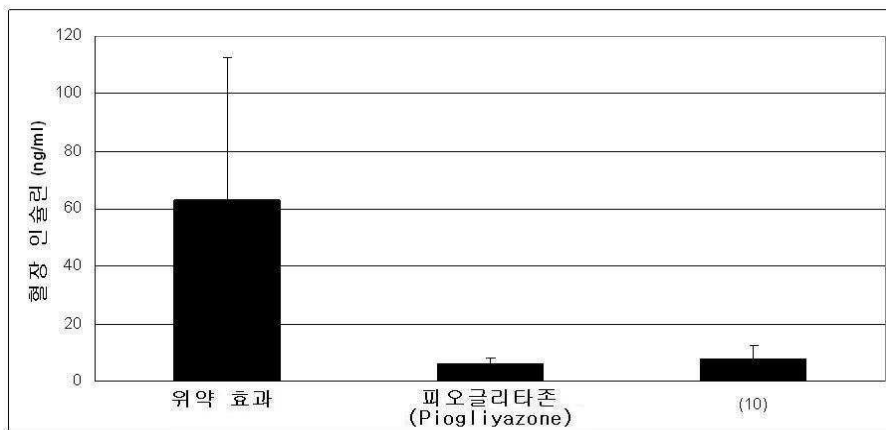
**도면2**



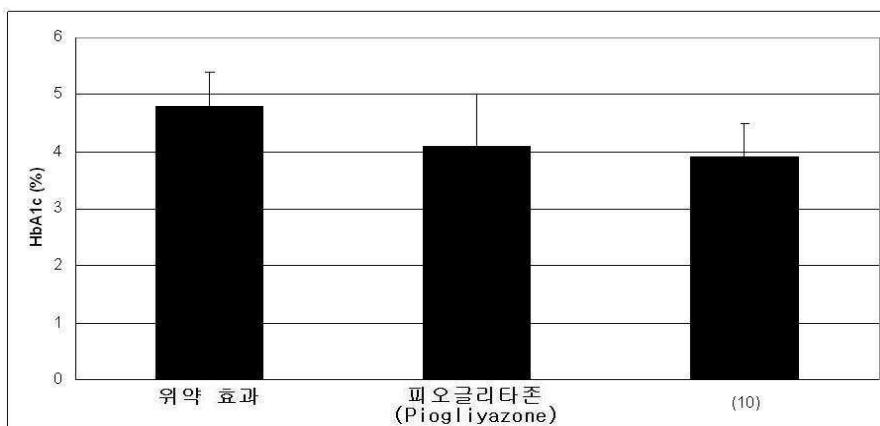
도면3



도면4



도면5



도면6

