

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0091150

(43) 공개일자 2021년07월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07C 65/28 (2006.01) A61K 31/135 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01) C07C 229/54 (2006.01)
C07C 233/46 (2006.01) C07C 317/44 (2006.01)
C07C 323/62 (2006.01) C07C 65/21 (2006.01)
C07C 69/76 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07C 65/28 (2013.01)
A61K 31/135 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2021-7014095

(22) 출원일자(국제) 2019년10월10일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2021년05월10일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2019/001139

(87) 국제공개번호 WO 2020/074964

국제공개일자 2020년04월16일

(30) 우선권주장

62/744,461 2018년10월11일 미국(US)

(71) 출원인

바스프 에이에스

노르웨이 리사켈 1327 피.오.박스 420

(72) 발명자

스크재렛, 토레

노르웨이, 0586 오슬로, 로세바인 4 에이

프레이저, 데이비드 알랜

노르웨이, 1365 블룸멘홀름, 오크세호베드바인 12

스테이네거, 힐데 헤르만센

노르웨이, 0781 오슬로, 스코그리 그베인 35

(74) 대리인

특허법인이지

전체 청구항 수 : 총 216 항

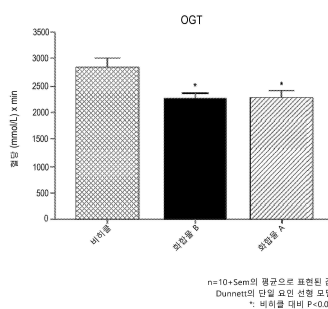
(54) 발명의 명칭 방향족 화합물 및 이의 약학적 용도

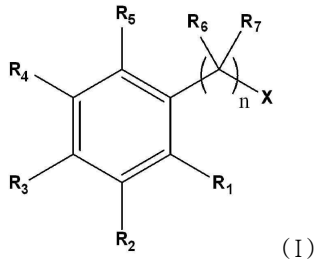
(57) 요약

본 개시는 일반식 (I)의 화합물에 관한 것으로서:

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1





여기에서, R1, R2, R3, R4, R5, R6 및 R7은 상이한 치환기로부터 선택될 수 있으며; n은 0, 1, 또는 2이고; 및 X는 히드록시메틸이나 카르복실산 또는 이의 유도체, 예를 들어 카르복실산에스테르와 같은 카르복실레이트, 글리세라이드, 무수물, 인지질, 카르복사미드, 인지질 또는 이의 전구약물이며; 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물이다. 본 개시는 또한 본 개시에 따른 적어도 하나의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 및 지질 조성물에 관한 것이며, 특히, 대사 질환 및 간 질환, 가령 비 알코올성 지방간 질환 및 담즙 정체(cholestasis) 질환과 관련된 질환의 치료를 위한 약물로서의 용도 또는 치료로서의 용도를 위한 이러한 화합물에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/192 (2013.01)

A61P 1/16 (2018.01)

A61P 3/00 (2018.01)

C07C 229/54 (2013.01)

C07C 233/46 (2013.01)

C07C 317/44 (2013.01)

C07C 323/62 (2013.01)

C07C 65/21 (2013.01)

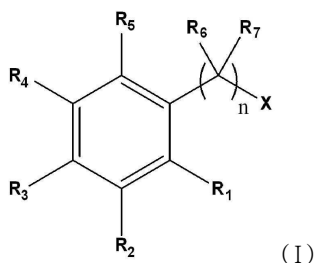
C07C 69/76 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물:



여기에서,

- R_1 은 C1-C12 알킬기, C1-C12 히드록시알킬기, C1-C12 할로알킬기, 3-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-4개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C12 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C12 할로알케닐기, 1-3개의 삼중결합을 갖는 C3-C12 알키닐기, C(O)R8기, OR8기, S(O) n R8기 또는 NR8R9기, 페닐기 또는 벤질기이고;
- R_2 , R_3 및 R_4 는 동일하거나 상이하며, 수소원자 또는 할로겐원자로부터 독립적으로 선택되며; 및
- R_5 는 C4-C12 알킬기, C4-C12 히드록시알킬기, C4-C12 할로알킬기, 4-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-4개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C4-C12 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C4-C12 할로알케닐기, 1-3개의 삼중결합을 갖는 C4-C12 알키닐기, C(O)R10기, OR10기, S(O) n R10기 또는 NR9R10기이고;
- R_6 및 R_7 는 동일하거나 상이하며, 수소원자 및 C1-C6 알킬기로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 R_6 및 R_7 은 함께 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄 또는 시클로헥산과 같은 시클로알킬기를 형성할 수 있으며;
- R_8 은 C1-C11 알킬기, C2-C11 히드록시알킬기, C2-C11 할로알킬기, 4-11개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C11 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-11개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 할로알케닐기 또는 1-3개의 삼중결합을 갖는 C3-C11 알키닐기이고;
- R_9 은 수소원자 또는 C1-C11 알킬기이며;
- R_{10} 은 C3-C11 알킬기, C3-C11 히드록시알킬기, C3-C11 할로알킬기, 4-11개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C11 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-11개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C11 할로알케닐기, 또는 1-3개의 삼중결합을 갖는 C3-C11 알키닐기이고;
- R_{11} 은 C1-C4 알킬기이며;
- R_{12} 및 R_{13} 은 수소원자 및 C1-C4 알킬기로부터 독립적으로 선택되고;
- X 는 히드록시메틸 또는 카르복실산 또는 이의 유도체이며, 여기에서, 상기 유도체는 카르복실산에스테르와 같은 카르복실레이트, 글리세라이드, 무수물, 카르복사미드, 또는 인지질 또는 이의 전구 약물이고;
- Y 는 산소 원자, 황 원자 또는 NR12R13기이며;
- m 은 3 또는 4이고; 및
- n 은 0, 1 또는 2이다;

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 2

제1항에 있어서,

- R1은 C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 3-4개의 원자를 가지며, 그 중 1개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 또는 OR11기이며; 및
- R5는 C4-C9 알킬기, C4-C9 히드록시알킬기, C4-C9 할로알킬기, 4-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 C4-C9 알키닐기, C(O)R14기, OR14기, S(O)_nR14기 또는 NR9R14기이고;

여기에서,

- R14는 C3-C8 알킬기, C3-C8 히드록시알킬기, C3-C8 할로알킬기, 4-8개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C3-C8 알케닐기, 1개의 이중결합 및 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C3-C8 할로알케닐기 또는 1-2개의 삼중결합을 갖는 C3-C8 알키닐기인,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

R1은 C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 3-4개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 또는 -O-(C1-C4) 알킬기인,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

R1은 C1-C2 알킬기 또는 -O-(C1-C2) 알킬기인,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 R5는, C4-C9 알킬기, C4-C9 히드록시알킬기, C4-C9 할로알킬기, 4-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, -O-(C3-C8) 알킬기, -O-(C3-C8) 히드록시알킬기, -O-(C3-C8) 할로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알케닐기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -O- 헤테로알킬기, 5-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이며, 1개의 이중결합을 갖는 -O- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알키닐기, -S-(C3-C8) 알킬기, -S-(C3-C8) 히드록시알킬기, -S-(C3-C8) 할로알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -S- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알케닐기, 5-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이며, 1개의 이중결합을 갖는 S- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알키닐기인,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 R5는 C5-C8 직쇄 알킬기, 1개의 이중결합을 갖는 C6-C8 알케닐기, -O-(C4-C6) 알킬기, -O-(C4-C6) 히드록시알킬기, -O-(C4-C6) 할로알킬기, 4-6 개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이고, 상기 헤테로원자는 O 인 -O- 헤테로알킬기, 1개의 이중결합을 갖는 -O-(C5-C8) 알케닐기이며, 일부 실시예에서, 상기 이중결합은 ω -3 위치에 있고, 일부 실시예에서, 상기 이중결합은 Z 구성에 있는,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 R2, R3 및 R4는 각각 수소원자인,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 8

제1항에 있어서,

- R1은 C1-C2 알킬기, C1-C2 히드록시알킬기, 또는 -O-(C1-C2) 알킬기이고;
- R2, R3 및 R4는 각각 수소원자이며; 및
- R5는 C4-C9 알킬기, 4-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, -O-(C3-C8) 알킬기, -O-(C3-C8) 히드록시알킬기, -O-(C3-C8) 할로알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -O- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알케닐기, 5-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이며, 1개의 이중결합을 갖는 -O- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 할로알케닐기, -S-(C3-C8) 알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -S- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알케닐기, 또는 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이며, 1개의 이중결합을 갖는 S- 헤테로알케닐기인,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 9

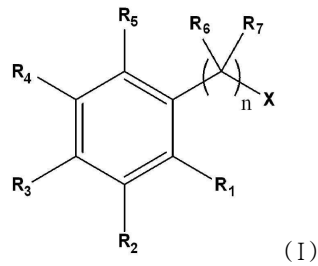
제1항에 있어서,

- R1은 C1-C2 알킬기 또는 -O-(C1-C2) 알킬기이고;
- R2, R3 및 R4는 각각 수소원자이며; 및
- R5는 C5-C8 직쇄 알킬기, 1 개의 이중결합을 갖는 C6-C8 알케닐기, -O-(C4-C6) 알킬기, -O-(C4-C6) 히드록시알킬기, -O-(C4-C6) 할로알킬기, 4-6 개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이며, 상기 헤테로원자는 O 인 -O- 헤테로알킬기, 1개의 이중결합을 갖는 -O-(C5-C8) 알케닐기인,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 10

화학식 (I)의 화합물:



여기에서,

- R1은 C1-C12 알킬기, C1-C12 히드록시알킬기, C1-C12 할로알킬기, 3-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-4개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C12 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C12 할로알케닐기, 1-3개의 삼중결합을 갖는 C3-C12 알키닐기, C(O)R8기, OR8기, S(O)nR8기 또는 NR8R9기, 페닐기 또는 벤질기이고;
- R2는 C4-C12 알킬기, C4-C12 히드록시알킬기, C4-C12 할로알킬기, 4-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-4개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C4-C12 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C4-C12 할로알케닐기, 1-3개의 삼중결합을 갖는 C4-C12 알키닐기, C(O)R10기, OR10기, S(O)nR10기 또는 NR9R10기이며;
- R3, R4는 동일하거나 상이하며, 수소원자 또는 할로겐원자로부터 선택될 수 있고;
- R5는 C1-C12 알킬기, C1-C12 히드록시알킬기, C1-C12 할로알킬기, 3-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-4개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C12 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C12 할로알케닐기, 1-3개의 삼중결합을 갖는 C3-C12 알키닐기, C(O)R8기, OR8기, S(O)nR8기 또는 NR8R9기, 페닐기, 또는 벤질기이며;
- 단, R1이 OR11기이고, R5가 수소원자, 할로알킬기, C1-C4 알킬기, OR11기, SR11기 또는 NR12R13기이면, R2는 C4-C6알킬기, C4-C6 알케닐기, C4-C6 알키닐기, 또는 C4-C6 알킬-Y-기가 아니며;
- R6 및 R7은 동일하거나 상이하며, 수소원자 및 C1-C6 알킬기로부터 독립적으로 선택되고, 여기에서 R6 및 R7은 함께 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄 또는 시클로헥산과 같은 시클로알킬기를 형성할 수 있고;
- R8은 C1-C11 알킬기, C2-C11 히드록시알킬기, C2-C11 할로알킬기, 4-11개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C11 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-11개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 할로알케닐기 또는 1-3개의 삼중결합을 갖는 C3-C11 알키닐기이며;
- R9는 수소원자 또는 C1-C11 알킬기이고;
- R10은 C3-C11 알킬기, C3-C11 히드록시알킬기, C3-C11 할로알킬기, 4-11개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C11 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-11개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C11 할로알케닐기, 또는 1-3개의 삼중결합을 갖는 C3-C11 알키닐기이며;
- R11은 C1-C4 알킬기이고;
- R12 및 R13은 수소원자 및 C1-C4 알킬기로부터 독립적으로 선택되며;
- X는 히드록시메틸 또는 카르복실산 또는 이의 유도체이고, 여기에서, 상기 유도체는 카르복실산에스테르와 같은 카르복실레이트, 글리세라이드, 무수물, 카르복사미드, 또는 인지질 또는 이의 전구 약물이며;
- Y는 산소 원자, 황 원자 또는 NR12R13기이고;

- m은 3 또는 4이며; 및
- n은 0, 1 또는 2이다;

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물로서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 2-메틸-3-(펜틸옥시)벤조산은 아닌, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 11

제10항에 있어서,

- R1은 C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 또는 3-4 개의 원자를 가지며, 그 중 1개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기이고;
- R2는 C4-C9 알킬기, C4-C9 히드록시알킬기, C4-C9 할로알킬기, 4-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 C4-C9 알키닐기, C(O)R14기, OR14기, S(O)nR14기 또는 NR9R14기이며; 및
- R5는 수소원자, 할로젠원자, C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 또는 3-4 개의 원자를 가지며, 그 중 1개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기이고;

여기에서,

- R14는 C3-C8 알킬기, C3-C8 히드록시알킬기, C3-C8 할로알킬기, 4-8개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C3-C8 알케닐기, 1개의 이중결합 및 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C3-C8 할로알케닐기 또는 1-2개의 삼중결합을 갖는 C3-C8 알키닐기인,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서,

상기 R1은 C1-C3 알킬기, C1-C3 히드록시알킬기, C1-C2 할로알킬기 또는 페닐기인,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 13

제10항 또는 제11항에 있어서,

상기 R1은 C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 3-4개의 원자를 가지며, 그 중 1개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기 또는 페닐기인,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 14

제10항 또는 제11항에 있어서,

상기 R1은 C1-C3 알킬기, C1-C3 히드록시알킬기, C1-C2 할로알킬기 또는 페닐기인,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 15

제10항 또는 제11항에 있어서,

상기 R1은 메틸기 또는 에틸기인,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 16

제10항 또는 제11항에 있어서,

상기 R1은 메틸기인,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 17

제10항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 R2는 C4-C9 알킬기, C4-C9 히드록시알킬기, C4-C9 할로알킬기, 4-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 C4-C9 알키닐기, -O-(C3-C8) 알킬기, -O-(C3-C8) 히드록시알킬기, -O-(C3-C8) 할로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알케닐기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -O- 헤테로알킬기, 5-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이며, 1개의 이중결합을 갖는 -O- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알키닐기, -S-(C3-C8) 알킬기, -S-(C3-C8) 히드록시알킬기, -S-(C3-C8) 할로알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -S- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알케닐기, 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이며, 1개의 이중결합을 갖는 S- 헤테로알케닐기, -C(O)-(C3-C8) 알킬기, -S(O)-(C3-C8) 알킬기, -S(O)2-(C3-C8) 알킬기, 수소원자 및 C3-C8 알킬기를 갖는 아민기, 수소원자 및 (C1-C6) 케톤기를 갖는 아민기 또는 C1-C9 알킬기 및 C3-C8 알킬기를 갖는 아민기인,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 18

제10항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 R2는 C4-C9 알킬기, 4-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, -O-(C3-C8) 알킬기, -O-(C3-C8) 히드록시알킬기, -O-(C3-C8) 할로알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -O- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C4-C8) 알케닐기, 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이며, 1개의 이중결합을 갖는 -O- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C4-C8) 할로알케닐기, -S-(C3-C8) 알킬기, 4-8개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -S- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C4-C8) 알케닐기, 또는 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개 원자가 헤테로원자이며, 1개의 이중결합을 갖는 -S- 헤테로알케닐기인,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 19

제10항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 R2는 C5-C8 직쇄 알킬기, 1개의 이중결합을 가지며, 상기 이중결합은 ω -3 위치에 있는 C6-C8 알케닐기, -O-(C4-C6) 직쇄 알킬기, 또는 1개의 이중결합을 가지고, 상기 이중결합은 ω -3 위치에 있는 -O-(C5-C8) 알케닐기인,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 20

제10항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 R5는 C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 또는 3-4개의 원자를 가지며, 그 중 1개의 원자는 헤테로원자인 헤테로알킬기인,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 21

제10항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 R3, R4 및 R5는 각각 수소원자인,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 22

제10항에 있어서,

- R1은 메틸기 또는 에틸기이고;
- R2는 C5-C8 직쇄 알킬기, 1개의 이중결합을 가지며, 상기 이중결합은 ω -3 위치에 있는 C6-C8 알케닐기, -O-(C4-C6) 직쇄 알킬기, 또는 1개의 이중결합을 가지고, 상기 이중결합은 ω -3 위치에 있는 -O-(C5-C8) 알케닐기이며;
- R3, R4, 및 R5는 각각 수소원자이고;
- n은 0 또는 1이며;
- R6 및 R7은 동일하거나 상이하고, 수소원자 및 메틸기로부터 독립적으로 선택되며; 및
- X는 히드록시메틸기, 카르복실산, 카르복사미드, 및 아세테이트기와 같은 카르복실산에스테르로부터 선택되는,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 23

제10항에 있어서,

- R1은 메틸기이고;
- R2는 C5-C8 직쇄 알킬기, 1개의 이중결합을 가지며, 상기 이중결합은 ω -3 위치에 있는 C6-C8 알케닐기, -O-(C4-C6) 직쇄 알킬기, 또는 1개의 이중결합을 가지고, 상기 이중결합은 ω -3 위치에 있는 -O-(C5-C8) 알케닐기이며;

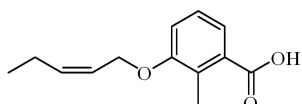
- R3, R4, 및 R5는 각각 수소원자이고;
- n은 0이며; 및
- X는 카르복실산인,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 24

제10항에 있어서,

상기 화합물은

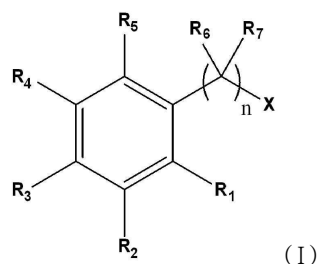


(Z)-2-메틸-3-(펜트-2-엔-1-일옥시)벤조산인,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 25

화학식 (I)의 화합물:



여기에서,

· R1은 C1-C12 알킬기, C1-C12 히드록시알킬기, C1-C12 할로알킬기, 3-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-4개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C12 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C12 할로알케닐기, 1-3개의 삼중결합을 갖는 C3-C12 알키닐기, C(O)R8기, OR8기, S(O)nR8기 또는 NR8R9기, 페닐기 또는 벤질기이고;

· R2 및 R4는 동일하거나 상이하며, 수소원자 및 할로겐원자로부터 독립적으로 선택되며;

· R3는 C4-C12 알킬기, C4-C12 히드록시알킬기, C4-C12 할로알킬기, 4-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-4개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C4-C12 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C4-C12 할로알케닐기, 1-3개의 삼중결합을 갖는 C4-C12 알키닐기, C(O)R10기, OR10기, S(O)nR10기 또는 NR9R10기이고;

· R5는 수소원자, 할로겐원자, C1-C12 알킬기, C1-C12 히드록시알킬기, C1-C12 할로알킬기, 3-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-4개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C12 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C12 할로알케닐기, 1-3개의 삼중결합을 갖는 C3-C12 알키닐기, C(O)R8기, OR8기, S(O)nR8기 또는 NR8R9기, 페닐기, 또는 벤질기이며;

· 단, R1이 할로알킬기, C1-C4 알킬기, SR11기 또는 NR12R13기이고, R5가 수소원자 또는 OR11기이면, R3는 C4-C6알킬기, C4-C6 알케닐기, C4-C6 알키닐기, 또는 C4-C6 알킬-Y-기가 아니고;

- 단, R1이 OR11기이고, R5가 수소원자, 할로알킬기, C1-C4 알킬기, OR11기, SR11기 또는 NR12R13기이면 R3는 C4-C6알킬기, C4-C6 알케닐기, C4-C6 알키닐기, 또는 C4-C6 알킬-Y-기가 아니며;
- R6 및 R7은 동일하거나 상이하며, 수소원자 및 C1-C6 알킬기로부터 독립적으로 선택되고, 여기에서 R6 및 R7은 함께 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄 또는 시클로헥산과 같은 시클로알킬기를 형성할 수 있고;
- R8은 C1-C11 알킬기, C2-C11 히드록시알킬기, C2-C11 할로알킬기, 4-11개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C11 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-11개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 할로알케닐기 또는 1-3개의 삼중결합을 갖는 C3-C11 알키닐기이며;
- R9은 수소원자 또는 C1-C11 알킬기이고;
- R10은 C3-C11 알킬기, C3-C11 히드록시알킬기, C3-C11 할로알킬기, 4-11개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C11 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-11개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C11 할로알케닐기, 또는 1-3개의 삼중결합을 갖는 C3-C11 알키닐기이며;
- R11은 C1-C4 알킬기이고;
- R12 및 R13은 수소원자 및 C1-C4 알킬기로부터 독립적으로 선택되며;
- X는 히드록시메틸 또는 카르복실산 또는 이의 유도체이고, 여기에서, 상기 유도체는 카르복실산에스테르와 같은 카르복실레이트, 글리세라이드, 무수물, 카르복사미드, 또는 인지질 또는 이의 전구 약물이며;
- Y는 산소 원자, 황 원자 또는 NR12R13기이고;
- m은 3 또는 4이며; 및
- n은 0, 1 또는 2이다;

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 26

제25항에 있어서,

- R1은 C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 3-4개의 원자를 가지며, 그 중 1개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 또는 OR11기이고;
- R3는 C4-C9 알킬기, C4-C9 히드록시알킬기, C4-C9 할로알킬기, 4-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 C4-C9 알키닐기, C(0)R14기, OR14기, S(0)nR14기 또는 NR9R14기이며; 및
- R5는 수소원자, 할로젠원자, C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 3-4개의 원자를 가지며, 그 중 1개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 또는 OR11기이고;
- 단, R1이 할로알킬기 또는 C1-C4 알킬기이고, R5가 수소원자 또는 OR11기이면, R3는 C4-C6알킬기, C4-C6 알케닐기, C4-C6 알키닐기, 또는 C4-C6 알킬-Y기가 아니며; 및
- 단, R1이 OR11기이고, R5가 수소원자, 할로알킬기, C1-C4 알킬기, 또는 OR11기이면, R3는 C4-C6알킬기, C4-C6 알케닐기, C4-C6 알키닐기, 또는 C4-C6 알킬-Y기가 아니며;

여기에서,

- R14는 C3-C8 알킬기, C3-C8 히드록시알킬기, C3-C8 할로알킬기, 4-8개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C3-C8 알케닐기, 1개의 이중결합 및 4-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C3-C8 할로알케닐기 또는 1-2개의 삼중결합을 갖는 C3-C8 알키닐기인,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 27

제25항에 있어서,

- R1은 C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 3-4 개의 원자를 가지며, 그 중 1개는 헤테로원자인 헤테로알킬기이고;
- R3은 C4-C9 알킬기, C4-C9 히드록시알킬기, C4-C9 할로알킬기, 4-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자는 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자는 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 C4-C9 알키닐기, -O-(C3-C8) 알킬기, -O-(C3-C8) 히드록시알킬기, -O-(C3-C8) 할로알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -O- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알케닐기, 5-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이고 1개의 이중결합을 갖는 -O- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알키닐기, -S-(C3-C8) 알킬기, -S-(C3-C8) 히드록시알킬기, -S-(C3-C8) 할로알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -S- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알케닐기, 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이고, 1개의 이중결합을 갖는 -S- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 할로알케닐기, 또는 1-2개의 삼중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알키닐기이고; 및
- R5는 C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 3-4개의 원자를 가지며, 그 중 1개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기인,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 28

제25항에 있어서,

- R1은 3-4 개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자인 헤테로알킬기이고;
- R3은 C4-C9 알킬기, C4-C9 히드록시알킬기, C4-C9 할로알킬기, 4-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자는 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자는 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 C4-C9 알키닐기, -O-(C3-C8) 알킬기, -O-(C3-C8) 히드록시알킬기, -O-(C3-C8) 할로알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -O- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알케닐기, 5-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이고 1개의 이중결합을 갖는 -O- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알키닐기, -S-(C3-C8) 알킬기, -S-(C3-C8) 히드록시알킬기, -S-(C3-C8) 할로알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -S- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알케닐기, 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이고, 1개의 이중결합을 갖는 -S- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 할로알케닐기, 또는 1-2개의 삼중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알키닐기이고; 및
- R5는 수소원자 또는 -O-(C1-C4) 알킬기인,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 29

제25항에 있어서,

- R1은 C1-C2 알킬기 또는 -O-(C1-C2) 알킬기이고;
- R3은 4-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합 및 5-

9개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2 개는 헤테로원자인 -O- 헤테로알킬기, 1 개의 이중결합을 가지며, 상기 이중결합은 ω -3 위치에 있는 -O-(C4-C8) 알케닐기, 5-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이고, 1개의 이중결합을 가지며, 상기 이중결합은 ω -3 위치에 있는 -O- 헤테로알케닐기이며; 및

- R5는 수소원자, C1-C2 알킬기 또는 -O-(C1-C4) 알킬기인,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 30

제25항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서,

R₂ 및 R₄는 각각 수소원자인,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 31

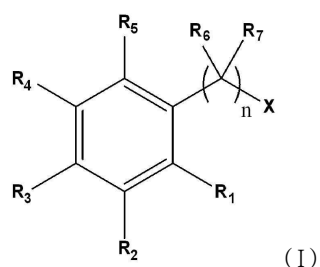
제25항에 있어서,

- R1은 C1-C2 알킬기 또는 -O-(C1-C2) 알킬기이고;
- R3은 1 개의 이중결합을 가지고, 상기 이중결합은 ω -3 위치에 있는 -O-(C4-C8) 알케닐기이며;
- R2와 R4는 모두 수소원자이고;
- R5는 수소원자, C1-C2 알킬기, 또는 -O-(C1-C4) 알킬기이며;
- n은 0이고; 및
- X는 카르복실산인,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 32

화학식 (I)의 화합물:



여기에서,

- R1은 C1-C12 알킬기, C1-C12 히드록시알킬기, C1-C12 할로알킬기, 3-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-4개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C12 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C12 할로알케닐기, 1-3개의 삼중결합을 갖는 C3-C12 알키닐기, C(O)R₈기, OR₈기, S(O)_nR₈기 또는 NR₈R₉기, 페닐기 또는 벤질기이고;
- R2 및 R3는 동일하거나 상이하며, 수소원자 및 할로겐원자로부터 독립적으로 선택되며;
- R4는 C4-C12 알킬기, C4-C12 히드록시알킬기, C4-C12 할로알킬기, 4-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-4개 원

자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C4-C12 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C4-C12 할로알케닐기, 1-3개의 삼중결합을 갖는 C4-C12 알키닐기, C(O)R10기, OR10기, S(O)nR10기 또는 NR9R10기이고;

- R5는 수소원자, 할로젠원자, C1-C12 알킬기, C1-C12 히드록시알킬기, C1-C12 할로알킬기, 3-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-4개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C12 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C12 할로알케닐기, 1-3개의 삼중결합을 갖는 C3-C12 알키닐기, C(O)R8기, OR8기, S(O)nR8기 또는 NR8R9기, 페닐기, 또는 벤질기이며;

- 단, R1이 할로알킬기, C1-C4 알킬기, OR11기, SR11기 또는 NR12R13기이고, R5가 수소원자 또는 OR11기이면, R4는 C4-C6알킬기, C4-C6 알케닐기, C4-C6 알키닐기, 또는 C4-C6 알킬-Y기가 아니며;

- R6 및 R7은 동일하거나 상이하며, 수소원자 및 C1-C6 알킬기로부터 독립적으로 선택되고, 여기에서 R6 및 R7은 함께 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄 또는 시클로헥산과 같은 시클로알킬기를 형성할 수 있고;

- R8은 C1-C11 알킬기, C2-C11 히드록시알킬기, C2-C11 할로알킬기, 4-11개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C11 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-11개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 할로알케닐기 또는 1-3개의 삼중결합을 갖는 C3-C11 알키닐기이며;

- R9은 수소원자 또는 C1-C11 알킬기이고;

- R10은 C3-C11 알킬기, C3-C11 히드록시알킬기, C3-C11 할로알킬기, 4-11개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C11 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-11개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C11 할로알케닐기, 또는 1-3개의 삼중결합을 갖는 C3-C11 알키닐기이며;

- R11은 C1-C4 알킬기이고;

- R12 및 R13은 수소원자 및 C1-C4 알킬기로부터 독립적으로 선택되며;

- X는 히드록시메틸 또는 카르복실산 또는 이의 유도체이고, 여기에서, 상기 유도체는 카르복실산에스테르와 같은 카르복실레이트, 글리세라이트, 무수물, 카르복사미드, 또는 인지질 또는 이의 전구 약물이며;

- Y는 산소 원자, 황 원자 또는 NR12R13기이고;

- m은 3 또는 4이며; 및

- n은 0, 1 또는 2이다;

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 33

제32항에 있어서,

- R1은 C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 3-4개의 원자를 가지며, 그 중 1개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기 또는 OR11기이고;

- R4는 C4-C9 알킬기, C4-C9 히드록시알킬기, C4-C9 할로알킬기, 4-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 C4-C9 알키닐기, C(O)R14기, OR14기, S(O)nR14기 또는 NR9R14기이며; 및

- R5는 수소원자, 할로젠원자, C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 3-4개의 원자를 가지며, 그 중 1개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기 또는 OR11기이고;

- 단, R1이 할로알킬기, C1-C4 할로알킬기 또는 OR11기이고, R5가 수소원자 또는 OR11기이면, R4는 C4-C6알킬기, C4-C6 알케닐기, C4-C6 알키닐기, 또는 C4-C6 알킬-Y기가 아니며;

여기에서,

- R14는 C3-C8 알킬기, C3-C8 히드록시알킬기, C3-C8 할로알킬기, 4-8개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C3-C8 알케닐기, 1개의 이중결합 및 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C3-C8 할로알케닐기 또는 1-2개의 삼중결합을 갖는 C3-C8 알키닐기인,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 34

제32항에 있어서,

- R1은 C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 3-4 개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 또는 페닐기이고;

- R4는 C4-C9 알킬기, C4-C9 히드록시알킬기, C4-C9 할로알킬기, 4-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 C4-C9 알키닐기, -O-(C3-C8) 알킬기, -O-(C3-C8) 히드록시알킬기, -O-(C3-C8) 할로알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -O- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알케닐기, 5-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1개는 헤테로원자이고 1개의 이중결합을 갖는 -O- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알키닐기, -S-(C3-C8) 알킬기, -S-(C3-C8) 히드록시알킬기, -S-(C3-C8) 할로알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -S- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알케닐기, 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개는 헤테로원자이고, 1개의 이중결합을 갖는 -S- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알키닐기, -C(O)-(C3-C8) 알킬기, -S(O)-(C3-C8) 알킬기, 또는 -S(O)2-(C3-C8) 알킬기이며; 및

- R5는 C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 3-4개의 원자를 가지며, 그 중 1 개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기인,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 35

제32항에 있어서,

- R1은 3-4 개의 원자를 가지며, 그 중 1개의 원자는 헤테로원자인 헤테로알킬기 또는 페닐기이고;

- R4는 C4-C9 알킬기, C4-C9 히드록시알킬기, C4-C9 할로알킬기, 4-9 개의 원자를 가지고, 그 중 1-3개의 원자는 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자는 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 C4-C9 알키닐기, -O-(C3-C8) 알킬기, -O-(C3-C8) 히드록시알킬기, -O-(C3-C8) 할로알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -O- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알케닐기, 5-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1개는 헤테로원자이고 1개의 이중결합을 갖는 -O- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알키닐기, -S-(C3-C8) 알킬기, -S-(C3-C8) 히드록시알킬기, -S-(C3-C8) 할로알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -S- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알케닐기, 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개는 헤테로원자이고, 1개의 이중결합을 갖는 -S- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알키닐기, -C(O)-(C3-C8) 알킬기, -S(O)-(C3-C8) 알킬기, 또는 -S(O)2-(C3-C8) 알킬기이며; 및

- R5는 수소원자, 할로젠원자 또는 -O-(C1-C4) 알킬기인,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 36

제32항에 있어서,

- R1은 C1-C4 알킬기, C1-C4 할로알킬기 또는 -O-(C1-C4) 알킬기이고;
- R4는 C4-C9 알킬기, C4-C9 히드록시알킬기, C4-C9 할로알킬기, 4-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 C4-C9 알키닐기, -O-(C3-C8) 알킬기, -O-(C3-C8) 히드록시알킬기, -O-(C3-C8) 할로알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -O- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C4-C8) 알케닐기, 5-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1개는 헤테로원자이고, 1개의 이중결합을 갖는 -O- 헤테로알케닐기; 및
- R5는 C1-C4 알킬기 또는 C1-C4 할로알킬기인,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 37

제32항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 R2 및 R3은 각각 수소원자인,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 38

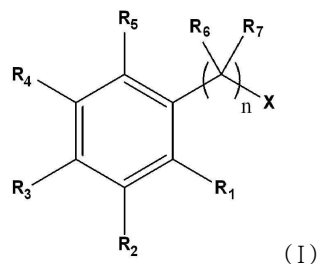
제32항에 있어서,

- R1은 C1-C2 알킬기 또는 -O-(C1-C2) 알킬기이고;
- R4는 1 개의 이중결합을 가지며, 상기 이중결합은 ω -3 위치에 있는 -O-(C4-C8) 알케닐기 또는 -C(O)-(C3-C8) 알킬기;
- R5는 수소원자, 할로겐원자, C1-C2 알킬기 또는 -O-(C1-C2) 알킬기이며;
- R2 및 R3은 각각 수소원자이고;
- n은 0이며; 및
- X는 카르복실산인,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 39

화학식 (I)의 화합물:



여기에서,

- R1은 C1-C12 알킬기, C1-C12 히드록시알킬기, C1-C12 할로알킬기, 3-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-4개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C12 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C12 할로알케닐기, 1-3개의 삼중결합을 갖는 C3-C12 알키닐기, C(O)R8기, OR8기, S(O)nR8기, NR8R9기 또는 페닐기이고;
 - R2는 C4-C12 알킬기, C4-C12 히드록시알킬기, C4-C12 할로알킬기, 4-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-4개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C4-C12 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C4-C12 할로알케닐기, 1-3개의 삼중결합을 갖는 C4-C12 알키닐기, C(O)R10기, OR10기, S(O)nR10기 또는 NR9R10기이며;
 - R3는 수소원자 또는 할로젠원자이고;
 - R4는 C4-C12 알킬기, C4-C12 히드록시알킬기, C4-C12 할로알킬기, 4-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-4개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C4-C12 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C4-C12 할로알케닐기, 1-3개의 삼중결합을 갖는 C4-C12 알키닐기, C(O)R10기, OR10기, S(O)nR10기 또는 NR9R10기이며;
 - R5는 수소원자, 할로젠원자, C1-C12 알킬기, C1-C12 히드록시알킬기, C1-C12 할로알킬기, 3-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-4개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C12 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C12 할로알케닐기, 1-3개의 삼중결합을 갖는 C3-C12 알키닐기, C(O)R8기, OR8기, S(O)nR8기, NR8R9기 또는 페닐기이며;
 - R6 및 R7은 동일하거나 상이하며, 수소원자 및 C1-C6 알킬기로부터 독립적으로 선택되고, 여기에서 R6 및 R7은 함께 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄 또는 시클로헥산과 같은 시클로알킬기를 형성할 수 있고;
 - R8은 C1-C11 알킬기, C2-C11 히드록시알킬기, C2-C11 할로알킬기, 4-11개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C11 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-11개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 할로알케닐기 또는 1-3개의 삼중결합을 갖는 C3-C11 알키닐기이며;
 - R9은 수소원자 또는 C1-C11 알킬기이고;
 - R10은 C3-C11 알킬기, C3-C11 히드록시알킬기, C3-C11 할로알킬기, 4-11개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C11 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-11개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C11 할로알케닐기, 또는 1-3개의 삼중결합을 갖는 C3-C11 알키닐기이며;
 - R11은 C1-C4 알킬기이고;
 - R12 및 R13은 수소원자 및 C1-C4 알킬기로부터 독립적으로 선택되며;
 - X는 히드록시메틸 또는 카르복실산 또는 이의 유도체이고, 여기에서, 상기 유도체는 카르복실산에스테르와 같은 카르복실레이트, 글리세라이드, 무수물, 카르복사미드, 또는 인지질 또는 이의 전구 약물이며;
 - Y는 산소 원자, 황 원자 또는 NR12R13기이고;
 - m은 3 또는 4이며; 및
 - n은 0, 1 또는 2이다;
- 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 40

제39항에 있어서,

- R1은 C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 3-4개의 원자를 가지며, 그 중 1개 원자가 헤테

테로원자인 헤테로알킬기, 또는 OR11기이고;

- R2는 C4-C9 알킬기, C4-C9 히드록시알킬기, C4-C9 할로알킬기, 4-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 5-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자이며 1-2개의 이중결합을 갖는 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 C4-C9 알키닐기, C(O)R14기, OR14기, S(O)nR14기 또는 NR9R14기이며;

- R4는 C4-C9 알킬기, C4-C9 히드록시알킬기, C4-C9 할로알킬기, 4-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 C4-C9 알키닐기, C(O)R14기, OR14기, S(O)nR14기, 또는 NR9R14기이고; 및

- R5는 수소원자, 할로젠원자, C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 3-4개의 원자를 가지며, 그 중 1개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 또는 OR11기이며;

여기에서,

- R14는 C3-C8 알킬기, C3-C8 히드록시알킬기, C3-C8 할로알킬기, 4-8개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C3-C8 알케닐기, 1개의 이중결합 및 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C3-C8 할로알케닐기 또는 1-2개의 삼중결합을 갖는 C3-C8 알키닐기인,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 41

제39항 또는 제40항에 있어서,

상기 R2 및 R4는 동일하거나 상이하며 독립적으로 C4-C9 알킬기, C4-C9 히드록시알킬기, C4-C9 할로알킬기, 4-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, -O-(C3-C8) 알킬기, -O-(C3-C8) 히드록시알킬기, -O-(C3-C8) 할로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알케닐기, 4-8개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -O- 헤테로알킬기, 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개는 헤테로원자이고 1개의 이중결합을 갖는 -O- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알키닐기, -S-(C3-C8) 알킬기, -S-(C3-C8) 히드록시알킬기, -S-(C3-C8) 할로알킬기, 4-8개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -S- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알케닐기, 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개는 헤테로원자이고, 1개의 이중결합을 갖는 -S- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 할로알케닐기, 또는 1-2개의 삼중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알키닐기로부터 선택되는,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 42

제39항 또는 제40항에 있어서,

상기 R2 및 R4는 동일하거나 상이하며 독립적으로 C4-C8 직쇄 알킬기, 1개의 이중결합을 갖는 C6-C8 알케닐기, -O-(C4-C6) 알킬기, -O-(C4-C6) 히드록시알킬기, -O-(C4-C6) 할로알킬기, 4-6개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이고, 상기 헤테로원자는 O인 -O- 헤테로알킬기, 1개의 이중결합을 갖는 -O-(C5-C8) 알케닐기로부터 선택되며, 일부 실시예에서, 상기 이중결합은 ω-3 위치에 있는,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 43

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 R1 및 R5는 동일하거나 상이하며, -O-(C1-C4) 알킬기 또는 -O-(C1-C4) 알킬기로부터 독립적으로 선택되는, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 44

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 R1은 C1-C4 알킬기 또는 -O-(C1-C4) 알킬기이며, R5는 수소원자인,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 45

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 R5는 수소원자인,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 46

제39항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 R3는 수소원자인,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 47

제39항에 있어서,

- R1은 메틸기 또는 -OCH₃이고;
- R2 및 R4는 동일하거나 상이하며 C4-C8 직쇄 알킬기, -O-(C4-C6) 알킬기 및 4-6개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이고, 상기 헤테로원자는 O인 -O- 헤테로알킬기로부터 독립적으로 선택되며;
- R3는 수소원자이고;
- R5는 수소원자, 메틸기 또는 -OCH₃이며;
- n은 0이고; 및
- X는 카르복실산인,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 48

제1항 내지 제21항, 제25항 내지 제30항, 제32항 내지 제37항 또는 제39항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 X는 카르복실레이트, 글리세라이트, 무수물, 카르복사미드 및 인지질로부터 선택되는 카르복실산 유도체인,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 49

제1항 내지 제21항, 제25항 내지 제30항, 제32항 내지 제37항 또는 제39항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 X는 카르복실산에스테르인,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 50

제1항 내지 제21항, 제25항 내지 제30항, 제32항 내지 제37항 또는 제39항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 X는 N-메틸 카르복사미드, N,N-디메틸 카르복사미드, N-에틸 카르복사미드 및 N,N-디에틸 카르복사미드로부터 선택되는 카르복사미드인,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 51

제1항 내지 제21항, 제25항 내지 제30항, 제32항 내지 제37항 또는 제39항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 X는 트리글리세라이드, 1,2-디글리세라이드, 1,3-디글리세라이드, 1-모노글리세라이드 또는 2-모노글리세라이드로부터 선택되는,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 52

제1항 내지 제21항, 제25항 내지 제30항, 제32항 내지 제37항 또는 제39항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 X는 카르복실산, 카르복사미드 또는 히드록시메틸인,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 53

제1항 내지 제21항, 제25항 내지 제30항, 제32항 내지 제37항 또는 제39항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 X는 카르복실산인,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 54

제1항 내지 제21항, 제25항 내지 제30항, 제32항 내지 제37항 또는 제39항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 n은 1 또는 2이고, R6 및 R7은 동일하거나 상이하며, 수소원자 및 C1-C6 알킬기로부터 독립적으로 선택되는,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 55

제1항 내지 제21항, 제25항 내지 제30항, 제32항 내지 제37항 또는 제39항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 n은 1 또는 2이고, R6 및 R7은 함께 시클로프로판, 시클로부텐, 시클로펜탄 또는 시클로헥산으로부터 선택되는 시클로알킬기를 형성하는,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 56

제1항 내지 제21항, 제25항 내지 제30항, 제32항 내지 제37항 또는 제39항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 n은 0인,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 57

제1항, 제10항, 제25항, 제32항 또는 제39항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물의 염은 Li⁺, Na⁺, K⁺, Mg²⁺ 또는 Ca²⁺로부터 선택되는 1가 양이온을 포함하는,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 58

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 부분입체 이성질체들의 혼합물 또는 라세미체 형태인,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 59

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 부분입체 이성질체 또는 거울상 이성질체(enantiomer) 형태인,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 60

제59항에 있어서,

상기 화합물은 그의 R 입체이성체 형태인,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 61

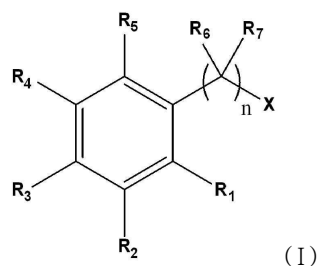
제59항에 있어서,

상기 화합물은 그의 S 입체이성체 형태인,

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 62

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물:



여기에서,

- R1은 C1-C12 알킬기, C1-C12 히드록시알킬기, C1-C12 할로알킬기, 3-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-4개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C12 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C12 할로알케닐기, 1-3개의 삼중결합을 갖는 C3-C12 알키닐기, C(O)R8기, OR8기, S(O)nR8기 또는 NR8R9기, 페닐기 또는 벤질기이고;
- R2는 C4-C12 알킬기, C4-C12 히드록시알킬기, C4-C12 할로알킬기, 4-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-4개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C4-C12 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C4-C12 할로알케닐기, 1-3개의 삼중결합을 갖는 C4-C12 알키닐기, C(O)R10기, OR10기, S(O)nR10기 또는 NR9R10기이며;
- R3, R4는 동일하거나 상이하며, 수소원자 또는 할로겐원자로부터 선택될 수 있고;
- R5는 C1-C12 알킬기, C1-C12 히드록시알킬기, C1-C12 할로알킬기, 3-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-4개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C12 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C12 할로알케닐기, 1-3개의 삼중결합을 갖는 C3-C12 알키닐기, C(O)R8기, OR8기, S(O)nR8기 또는 NR8R9기, 페닐기, 또는 벤질기이며;
- 단, R1이 OR11기이고, R5가 수소원자, 할로알킬기, C1-C4 알킬기, OR11기, SR11기 또는 NR12R13기이면, R2는 C4-C6알킬기, C4-C6 알케닐기, C4-C6 알키닐기, 또는 C4-C6 알킬-Y-기가 아니며;
- R6 및 R7은 동일하거나 상이하며, 수소원자 및 C1-C6 알킬기로부터 독립적으로 선택되고, 여기에서 R6 및 R7은 함께 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄 또는 시클로헥산과 같은 시클로알킬기를 형성할 수 있고;
- R8은 C1-C11 알킬기, C2-C11 히드록시알킬기, C2-C11 할로알킬기, 4-11개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C11 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-11개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 할로알케닐기 또는 1-3개의 삼중결합을 갖는 C3-C11 알키닐기이며;
- R9은 수소원자 또는 C1-C11 알킬기이고;
- R10은 C3-C11 알킬기, C3-C11 히드록시알킬기, C3-C11 할로알킬기, 4-11개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의

원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C11 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-11개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C11 할로알케닐기, 또는 1-3개의 삼중결합을 갖는 C3-C11 알키닐기이며;

- R11은 C1-C4 알킬기이고;
- R12 및 R13은 수소원자 및 C1-C4 알킬기로부터 독립적으로 선택되며;
- X는 히드록시메틸 또는 카르복실산 또는 이의 유도체이고, 여기서, 상기 유도체는 카르복실산에스테르와 같은 카르복실레이트, 글리세라이드, 무수물, 카르복사미드, 또는 인지질 또는 이의 전구 약물이며;
- Y는 산소 원자, 황 원자 또는 NR12R13기이고;
- m은 3 또는 4이며; 및
- n은 0, 1 또는 2이다;

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 63

제62항에 있어서,

- R1은 C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 또는 3-4 개의 원자를 가지며, 그 중 1개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기이고;
- R2는 C4-C9 알킬기, C4-C9 히드록시알킬기, C4-C9 할로알킬기, 4-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 C4-C9 알키닐기, C(O)R14기, OR14기, S(O)nR14기 또는 NR9R14기이며; 및
- R5는 수소원자, 할로젠원자, C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 또는 3-4 개의 원자를 가지며, 그 중 1개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기이고;

여기에서,

- R14는 C3-C8 알킬기, C3-C8 히드록시알킬기, C3-C8 할로알킬기, 4-8개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C3-C8 알케닐기, 1개의 이중결합 및 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C3-C8 할로알케닐기 또는 1-2개의 삼중결합을 갖는 C3-C8 알키닐기인,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 64

제62항 또는 제63항에 있어서,

상기 R1은 C1-C3 알킬기, C1-C3 히드록시알킬기, C1-C2 할로알킬기 또는 페닐기인,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 65

제62항 또는 제63항에 있어서,

상기 R1은 C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 3-4개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테

로원자인 헤테로알킬기, 또는 페닐기인,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 66

제62항 또는 제63항에 있어서,

상기 R1은 C1-C3 알킬기, C1-C3 히드록시알킬기, C1-C2 할로알킬기, 또는 페닐기인,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 67

제62항 또는 제63항에 있어서,

상기 R1은 메틸기 또는 에틸기인,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 68

제62항 또는 제63항에 있어서,

상기 R1은 메틸기인,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 69

제62항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 R2는 C4-C9 알킬기, C4-C9 히드록시알킬기, C4-C9 할로알킬기, 4-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 C4-C9 알키닐기, -O-(C3-C8) 알킬기, -O-(C3-C8) 히드록시알킬기, -O-(C3-C8) 할로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알케닐기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -O- 헤테로알킬기, 5-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이며, 1개의 이중결합을 갖는 -O- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알키닐기, -S-(C3-C8) 알킬기, -S-(C3-C8) 히드록시알킬기, -S-(C3-C8) 할로알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -S- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알케닐기, 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이며, 1개의 이중결합을 갖는 S- 헤테로알케닐기, -C(O)-(C3-C8) 알킬기, -S(O)-(C3-C8) 알킬기, -S(O)2-(C3-C8) 알킬기, 수소원자 및 C3-C8 알킬기를 갖는 아민기, 수소원자 및 (C1-C6) 케톤기를 갖는 아민기 또는 C1-C9 알킬기 및 C3-C8 알킬기를 갖는 아민기인,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 70

제62항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 R2는 C4-C9 알킬기, 4-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, -O-(C3-C8) 알킬기, -O-(C3-C8) 히드록시알킬기, -O-(C3-C8) 할로알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -O- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C4-C8) 알케닐기, 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이며, 1개의 이중결합을 갖는 -O- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C4-C8) 할로알케닐기, -S-(C3-C8) 알킬기, 4-8개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -S- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C4-C8) 알케닐기, 또는 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개 원자가 헤테로원자이며, 1개의 이중결합을 갖는 -S- 헤테로알케닐기인,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 71

제62항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 R2는 C5-C8 직쇄 알킬기, 1개의 이중결합을 가지며, 상기 이중결합은 ω -3 위치에 있는 C6-C8 알케닐기, -O-(C4-C6) 직쇄 알킬기, 또는 1개의 이중결합을 가지고, 상기 이중결합은 ω -3 위치에 있는 -O-(C5-C8) 알케닐기인,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 72

제62항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 R5는 C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 또는 3-4개의 원자를 가지며, 그 중 1개의 원자는 헤테로원자인 헤테로알킬기인,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 73

제62항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 R3, R4 및 R5는 각각 수소원자인,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 74

제62항에 있어서,

- R1은 메틸기 또는 에틸기이고;
- R2는 C5-C8 직쇄 알킬기, 1개의 이중결합을 가지며, 상기 이중결합은 ω -3 위치에 있는 C6-C8 알케닐기, -O-(C4-C6) 직쇄 알킬기, 또는 1개의 이중결합을 가지고, 상기 이중결합은 ω -3 위치에 있는 -O-(C5-C8) 알케닐기

이며;

- R3, R4, 및 R5는 각각 수소원자이고;
- n은 0 또는 1이며;
- R6 및 R7은 동일하거나 상이하고, 수소원자 및 메틸기로부터 독립적으로 선택되며; 및
- X는 히드록시메틸기, 카르복실산, 카르복사미드, 및 아세테이트기와 같은 카르복실산에스테르로부터 선택되는,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 75

제62항에 있어서,

- R1은 메틸기이고;
- R2는 C5-C8 직쇄 알킬기, 1개의 이중결합을 가지며, 상기 이중결합은 ω -3 위치에 있는 C6-C8 알케닐기, -O-(C4-C6) 직쇄 알킬기, 또는 1개의 이중결합을 가지고, 상기 이중결합은 ω -3 위치에 있는 -O-(C5-C8) 알케닐기이며;
- R3, R4, 및 R5는 각각 수소원자이고;
- n은 0이며; 및
- X는 카르복실산인,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 76

제62항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 X는 카르복실레이트, 글리세라이드, 무수물, 카르복사미드 및 인지질로부터 선택되는 카르복실산 유도체인,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 77

제62항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 X는 카르복실산에스테르인,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 78

제62항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 X는 N-메틸 카르복사미드, N,N-디메틸 카르복사미드, N-에틸 카르복사미드 및 N,N-디에틸 카르복사미드로부터 선택되는 카르복사미드인,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 79

제62항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 X는 트리글리세라이드, 1,2-디글리세라이드, 1,3-디글리세라이드, 1-모노글리세라이드 또는 2-모노글리세라이드로부터 선택되는,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 80

제62항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 X는 카르복실산, 카르복사미드 또는 히드록시메틸인,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 81

제62항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 X는 카르복실산인,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 82

제62항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 n은 1 또는 2이고, R6 및 R7은 동일하거나 상이하며, 수소원자 및 C1-C6 알킬기로부터 독립적으로 선택되는,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 83

제62항 내지 제73항, 또는 제76항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 n은 1 또는 2이고, R6 및 R7은 함께 시클로프로판, 시클로부텐, 시클로펜탄 또는 시클로헥산으로부터 선택되는 시클로알킬기를 형성하는,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 84

제62항 내지 제73항, 또는 제76항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서,

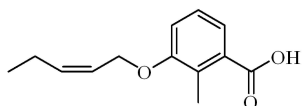
상기 n은 0인,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 85

제62항에 있어서,

상기 화합물은



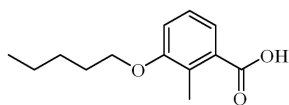
(Z)-2-메틸-3-(펜트-2-엔-1-일옥시)벤조산인,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 86

제62항에 있어서,

상기 화합물은



2-메틸-3-(펜틸옥시)벤조산인,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 87

제62항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 Li⁺, Na⁺, K⁺, Mg²⁺ 또는 Ca²⁺로부터 선택되는 1가 양이온을 포함하는 염인,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 88

제62항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 부분입체 이성질체들의 혼합물 또는 라세미체 형태인,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 89

제62항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 부분입체 이성질체 또는 거울상 이성질체 형태인,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 90

제89항에 있어서,

상기 화합물은 그의 R 입체이성체 형태인,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 91

제89항에 있어서,

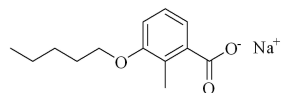
상기 화합물은 그의 S 입체이성체 형태인,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

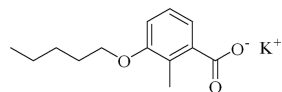
청구항 92

제62항에 있어서,

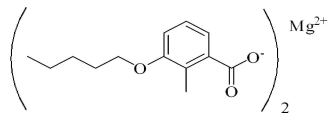
상기 화합물은 하기:



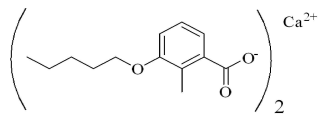
2-메틸-3-(펜틸옥시)벤조산나트륨염;



2-메틸-3-(펜틸옥시)벤조산칼륨염;



2-메틸-3-(펜틸옥시)벤조산마그네슘염; 및



2-메틸-3-(펜틸옥시)벤조산칼슘염;

으로부터 선택되는 염인,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물

또는 이의 전구약물.

청구항 93

제1항 내지 제11항 또는 제25항 내지 제61항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 94

제62항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서,

약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제, 또는 이들의 조합을 추가로 포함하는,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 95

제62항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서,

약학적으로 허용가능한 항산화제를 추가로 포함하는,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 96

제62항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 경구 투여를 위해 제형화된,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 97

제96항에 있어서,

상기 화합물은 젤라틴 캡슐, 태블릿, 또는 카시에(cachet) 형태인,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 98

제62항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 비경구 투여를 위해 제형화된,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 99

제98항에 있어서,

상기 화합물은 정맥 내 투여를 위해 제형화된,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 100

제62항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 1일 투여량으로 5mg 내지 2g의 범위로 투여되는,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 101

제100항에 있어서,

상기 1일 투여량은 25mg 내지 750g의 범위인,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 102

제100항에 있어서,

상기 1일 투여량은 40mg 내지 300mg의 범위인,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 103

제100항에 있어서,

상기 1일 투여량은 10mg 내지 75mg의 범위인,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 104

제100항에 있어서,

상기 1일 투여량은 30mg 내지 70mg의 범위인,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 105

제100항에 있어서,

상기 1일 투여량은 20mg 내지 100mg의 범위인,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 106

제100항에 있어서,

상기 1일 투여량은 25mg 내지 75mg의 범위인,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 107

제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서,

약물로서 사용하기 위한,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 108

제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서,

혈장 트리글리세라이드 및/또는 총 콜레스테롤을 감소시키는데 사용하기 위한,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 109

제108항에 있어서,

증가된 혈장 트리글리세라이드 및/또는 총 콜레스테롤을 가진 개체에서 사용되는,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 110

제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서,

이상지질혈증을 치료하는데 사용하기 위한,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 111

제110항에 있어서,

상기 이상지질혈증은 고중성지질혈증인,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 112

제110항에 있어서,

상기 이상지질혈증은 고콜레스테롤혈증인,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 113

제110항 내지 제112항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 이상지질혈증의 치료는 예방을 위한 것인,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 114

제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서,

대사 증후군을 치료하는데 사용하기 위한,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 115

제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서,

혈장 인슐린 수준을 감소시키는데 사용하기 위한,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 116

제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서,

공복 혈장 인슐린 수준을 감소시키는데 사용하기 위한,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 117

제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서,

포도당 저항성을 증가시키는데 사용하기 위한,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 118

제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서,

식후 포도당 수준을 감소시키는데 사용하기 위한,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 119

제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서,

당뇨병을 치료하는데 사용하기 위한,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 120

제119항에 있어서,

상기 당뇨병은 제2형 당뇨병인,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 121

제119항 또는 제120항에 있어서,

상기 당뇨병의 치료는 예방을 위한 것인,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 122

제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서,

공복 혈당 수준을 감소시키는데 사용하기 위한,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 123

제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서,

체중을 감소시키는데 사용하기 위한,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 124

제123항에 있어서,

비만 또는 과체중의 개체에서 사용되는,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 125

제123항 또는 제124항에 있어서,

대사 증후군을 가진 개체에서 사용되는,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 126

제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서,

비 알코올성 지방간 질환을 치료하는데 사용하기 위한,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 127

제126항에 있어서,

상기 비 알코올성 지방간 질환은 비 알코올성 지방간염인,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 128

제127항에 있어서,

상기 비 알코올성 지방간염의 치료는 예방을 위한 것인,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 129

제127항 또는 제128항에 있어서,

상기 사용은 간섬유증의 발병을 감소시키거나, 예방적으로 치료하고, 또는 기존의 간섬유증을 감소시키는,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 130

제127항 내지 제129항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 사용은 간 염증의 발병을 감소시키거나, 예방적으로 치료하고, 또는 기존의 간 염증을 감소시키는,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 131

제126항 내지 제130항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 사용은 간지방증의 발병을 감소시키거나, 예방적으로 치료하고, 또는 기존의 간지방증을 감소시키는,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 132

제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서,

간 담즙성 장애를 치료하는데 사용하기 위한,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 133

제132항에 있어서,

상기 간 담즙성 장애는 경화성 담관염(sclerosing cholangitis) 또는 원발성 담즙성 담관염(primary biliary cholangitis)인,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 134

제132항 또는 제133항에 있어서,

상기 치료는 예방을 위한 것인,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 135

제132항 내지 제134항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 사용은 담즙염 항상성(bile salt homeostatis)을 개선시키는,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 136

제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서,

간 염증의 발병을 감소시키거나 예방적으로 치료하고, 또는 간 담즙성 장애에서의 기존의 간 염증을 감소시키는 데 사용되는,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 137

제136항에 있어서,

상기 간 담즙성 장애는 경화성 담관염 또는 원발성 담즙성 담관염인,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 138

제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서,

비경구 영양 관련 간 질환(PNALD)을 치료하는데 사용하기 위한,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 139

제138항에 있어서,

상기 치료는 예방을 위한 것인,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 140

제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서,

PNALD에서 담즙염 항상성을 개선하는데 사용하기 위한,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 141

제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서,

PNALD에서 간 지방증의 발병을 감소시키거나 예방적으로 치료하고, 또는 PNALD에서 기존의 간 지방증을 감소시키는데 사용하기 위한,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 142

제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서,

PNALD에서 간 염증의 발병을 감소시키거나 예방적으로 치료하고, 또는 PNALD에서 기존의 간 염증을 감소시키는데 사용하기 위한,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 143

제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서,

PNALD에서 간 섬유증의 발병을 감소시키거나 예방적으로 치료하고, 또는 PNALD에서 기존의 간 섬유증을 감소시키는데 사용하기 위한,

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 이의 전구약물.

청구항 144

제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 약학적으로 활성인 양을 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서의 혈장 트리글리세라이드 및/또는 총 콜레스테롤을 감소시키는 방법.

청구항 145

제144항에 있어서,

상기 이를 필요로 하는 개체는 증가된 혈장 트리글리세라이드 및/또는 총 콜레스테롤을 갖는 방법.

청구항 146

제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 약학적으로 활성인 양을 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서의 이상지질혈증을 치료하는 방법.

청구항 147

제146항에 있어서,

상기 이상지질혈증은 고중성지질혈증인 방법.

청구항 148

제146항에 있어서,

상기 이상지질혈증은 고콜레스테롤혈증인 방법.

청구항 149

제146항 내지 제148항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 이상지질혈증의 치료는 예방을 위한 것인 방법.

청구항 150

제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 약학적으로 활성인 양을 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서의 대사 증후군을 치료하는 방법.

청구항 151

제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 약학적으로 활성인 양을 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서의 혈장 인슐린 수준을 감소시키는 방법.

청구항 152

제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 약학적으로 활성인 양을 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서의 공복 혈장 인슐린 수준을 감소시키는 방법.

청구항 153

제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 약학적으로 활성인 양을 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서의 포도당 저항성을 증가시키는 방법.

청구항 154

제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 약학적으로 활성인 양을 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서의 식후 포도당 수준을 감소시키는 방법.

청구항 155

제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 약학적으로 활성인 양을 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서의 공복 혈당 수준을 감소시키는 방법.

청구항 156

제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 약학적으로 활성인 양을 투여하는 단계를

포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서의 당뇨병을 치료하는 방법.

청구항 157

제156항에 있어서,

상기 당뇨병은 제2형 당뇨병인 방법.

청구항 158

제156항 또는 제157항에 있어서,

상기 당뇨병의 치료는 예방을 위한 것인 방법.

청구항 159

제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 약학적으로 활성인 양을 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서의 체중을 감소시키는 방법.

청구항 160

제159항에 있어서,

상기 개체는 비만이거나 과체중인 개인인 방법.

청구항 161

제159항 또는 제160항에 있어서,

상기 개체는 대사 증후군을 가진 개인인 방법.

청구항 162

제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 약학적으로 활성인 양을 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서의 비 알코올성 지방간 질환을 치료하는 방법.

청구항 163

제162항에 있어서,

상기 비 알코올성 지방간 질환은 비 알코올성 지방간 염증인 방법.

청구항 164

제163항에 있어서,

상기 비 알코올성 지방간염의 치료는 예방을 위한 것인 방법.

청구항 165

제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 약학적으로 활성인 양을 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서의 간 섬유증의 발병을 감소시키거나 예방적으로 치료하고, 또는 기존의 간 섬유증을 감소시키는 방법.

청구항 166

제163항 내지 제165항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 방법은 간 염증의 발병을 감소시키거나 예방적으로 치료하고, 또는 기존 간 염증을 감소시키는 방법.

청구항 167

제162항 내지 제166항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 방법은 간 지방증의 발병을 감소시키거나 예방적으로 치료하고, 또는 기존 간 지방증을 감소시키는 방법.

청구항 168

제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 약학적으로 활성인 양을 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서의 간 담즙성 장애를 치료하는 방법.

청구항 169

제168항에 있어서,
상기 간 담즙성 장애는 경화성 담관염 또는 원발성 담즙성 담관염인 방법.

청구항 170

제168항 또는 제169항에 있어서,
상기 치료는 예방을 위한 것인 방법.

청구항 171

제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 약학적으로 활성인 양을 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서의 담즙염 항상성을 개선하는 방법.

청구항 172

제168항 내지 제170항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 방법은 담즙염 항상성을 개선하는 방법.

청구항 173

제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 약학적으로 활성인 양을 투여하는 단계를

포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서의 간 염증의 발병을 감소시키거나 예방적으로 치료하고, 또는 간 담즙성 장애에서의 기존 간 염증을 감소시키는 방법.

청구항 174

제173항에 있어서,

상기 간 담즙성 장애는 경화성 담관염 또는 원발성 담즙성 담관염인 방법.

청구항 175

제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 약학적으로 활성인 양을 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서의 비경구 영양 관련 간 질환(PNALD)을 치료하는 방법.

청구항 176

제175항에 있어서,

상기 치료는 예방을 위한 것인 방법.

청구항 177

제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 약학적으로 활성인 양을 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체의 PNALD에서의 담즙염 항상성을 개선하는 방법.

청구항 178

제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 약학적으로 활성인 양을 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체의 PNALD에서의 간 지방증의 발병을 감소시키거나 예방적으로 치료하고, 또는 PNALD에서의 기존의 간 지방증을 감소시키는 방법.

청구항 179

제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 약학적으로 활성인 양을 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체의 PNALD에서의 간 염증의 발병을 감소시키거나 예방적으로 치료하고, 또는 PNALD에서의 기존의 간 염증을 감소시키는 방법.

청구항 180

제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 약학적으로 활성인 양을 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체의 PNALD에서의 간 섬유증의 발병을 감소시키거나 예방적으로 치료하고, 또는 PNALD에서의 기존의 간 섬유증을 감소시키는 방법.

청구항 181

약학적으로 활성인 양을 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서의 혈장 트리글리세라이드 및/또는 총 콜레스테롤을 감소시키기 위한, 제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 용도.

청구항 182

제181항에 있어서,

상기 이를 필요로 하는 개체는 증가된 혈장 트리글리세라이드 및/또는 총 콜레스테롤을 갖는 용도.

청구항 183

약학적 조성물의 약학적으로 활성인 양을 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서의 이상지질혈증을 치료하기 위한, 제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 용도.

청구항 184

제183항에 있어서,

상기 이상지질혈증은 고중성지질혈증인 용도.

청구항 185

제183항에 있어서,

상기 이상지질혈증은 고콜레스테롤혈증인 용도.

청구항 186

제183항 내지 제185항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 이상지질혈증의 치료는 예방을 위한 것인 용도.

청구항 187

약학적 조성물의 약학적으로 활성인 양을 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서의 대사 증후군을 치료하기 위한, 제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 용도.

청구항 188

약학적 조성물의 약학적으로 활성인 양을 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서의 혈장 인슐린 수준을 감소시키기 위한, 제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 용도.

청구항 189

약학적 조성물의 약학적으로 활성인 양을 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서의 공복 혈장 인슐린 수준을 감소시키기 위한, 제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 용도.

청구항 190

약학적 조성물의 약학적으로 활성인 양을 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서의 포도당 저항

성을 증가시키기 위한, 제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 용도.

청구항 191

약학적 조성물의 약학적으로 활성인 양을 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서의 식후 포도당 수준을 감소시키기 위한, 제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 용도.

청구항 192

약학적 조성물의 약학적으로 활성인 양을 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서의 공복 혈당 수준을 감소시키기 위한, 제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 용도.

청구항 193

약학적 조성물의 약학적으로 활성인 양을 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서의 당뇨병을 치료하기 위한, 제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 용도.

청구항 194

제193항에 있어서,

상기 당뇨병은 제2형 당뇨병인 용도.

청구항 195

제193항 또는 제194항에 있어서,

상기 당뇨병의 치료는 예방을 위한 것인 용도.

청구항 196

약학적 조성물의 약학적으로 활성인 양을 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서의 체중을 감소시키기 위한, 제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 용도.

청구항 197

제196항에 있어서,

상기 개체는 비만이거나 과체중인 개인인 용도.

청구항 198

제196항 또는 제197항에 있어서,

상기 개체는 대사 증후군을 가진 개인인 용도.

청구항 199

약학적 조성물의 약학적으로 활성인 양을 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서의 비 알코올성 지방간 질환을 치료하기 위한, 제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 용도.

청구항 200

제199항에 있어서,

상기 비 알코올성 지방간 질환은 비 알코올성 지방간염인 용도.

청구항 201

제200항에 있어서,

상기 비 알코올성 지방간염의 치료는 예방을 위한 것인 용도.

청구항 202

약학적 조성물의 약학적으로 활성인 양을 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서의 간 섬유증의 발병을 감소시키거나 예방적으로 치료하고, 또는 기존의 간 섬유증을 감소시키기 위한, 제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 용도.

청구항 203

제199항 내지 제202항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은 간 염증의 발병을 감소시키거나 예방적으로 치료하고, 또는 기존 간 염증을 감소시키는 용도.

청구항 204

제199항 내지 제203항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은 간 지방증의 발병을 감소시키거나 예방적으로 치료하고, 또는 기존 간 지방증을 감소시키는 용도.

청구항 205

약학적 조성물의 약학적으로 활성인 양을 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서의 간 담즙성 장애를 치료하기 위한, 제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 용도.

청구항 206

제205항에 있어서,

상기 간 담즙성 장애는 경화성 담관염 또는 원발성 담즙성 담관염인 용도.

청구항 207

제205항 또는 제206항에 있어서,

상기 치료는 예방을 위한 것인 용도.

청구항 208

약학적 조성물의 약학적으로 활성인 양을 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서의 담즙염 항상성을 개선하기 위한, 제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 용도.

청구항 209

제205항 내지 제208항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 방법은 담즙염 항상성을 개선하는 것인 용도.

청구항 210

약학적 조성물의 약학적으로 활성인 양을 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서의 간 염증의 발병을 감소시키거나 예방적으로 치료하고, 또는 간 담즙성 장애에서의 기존 간 염증을 감소시키기 위한, 제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 따른 약학적 화합물의 용도.

청구항 211

제210항에 있어서,
상기 간 담즙성 장애는 경화성 담관염 또는 원발성 담즙성 담관염인 용도.

청구항 212

약학적 조성물의 약학적으로 활성인 양을 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서의 비경구 영양 관련 간 질환(PNLD)을 치료하기 위한, 제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 용도.

청구항 213

제212항에 있어서,
상기 치료는 예방을 위한 것인 용도.

청구항 214

약학적 조성물의 약학적으로 활성인 양을 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체의 PNLD에서의 담즙염 항상성을 개선하기 위한, 제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 용도.

청구항 215

약학적 조성물의 약학적으로 활성인 양을 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체의 PNLD에서의 간 지방증의 발병을 감소시키거나 예방적으로 치료하고, 또는 PNLD에서의 기존의 간 지방증을 감소시키기 위한, 제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 용도.

청구항 216

약학적 조성물의 약학적으로 활성인 양을 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체의 PNALD에서의 간 염증의 발병을 감소시키거나 예방적으로 치료하고, 또는 PNALD에서의 기존의 간 염증을 감소시키기 위한, 제62항 내지 제106항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 용도.

발명의 설명**기술 분야**

[0001] 본 출원은 2018년 10월 11일에 출원된 미국 가특허출원 제62/744,461호에 대한 우선권 주장 출원이고, 이의 내용은 본 명세서에 참고로서 포함된다.

[0002] 본 발명은 치환된 아로마틱 화합물(이하, 방향족 화합물이라고 함), 이의 제조를 위한 방법, 이를 포함하는 약학적 조성물 및 이를 필요로 하는 대상의 다양한 질병 및 질환의 치료를 위한 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 비만과 그 동반 질환, 예를 들어 제2형 당뇨병 및 고지혈증의 증가하는 전 세계적 유행은 공중 보건 (사망률 및 발병율)과 이러한 질환을 치료하는 데 필요한 이용 가능한 공중 보건 자원 모두에 막대한 부담을 주고 있다.

[0004] 고지혈증을 치료하는 현재 약물 (예를 들어, 스타틴, 오메가-3 지방산, 피브레이트)은 대부분 혈당 조절에 중립적인 영향을 미치는 반면, 혈당 조절을 표적으로 하는 약물, 예를 들어, 인슐린, 티아졸리디논(thiazolidinediones, TZD)은 체중에 대해 부정적인 영향을 나타내며, (TZD의 경우)에는 다른 원치않는 부작용을 나타내어, 사용이 제한되어 있다.

[0005] 고지혈증 및 제2형 당뇨병 외에도 비-알코올성 지방간 질환(NAFLD)의 유병률이 현저하게 증가하였다. NAFLD는 비만 및 제2형 당뇨병 유행병과 관련하여 서양 인구에서 가장 흔한 만성 간 질환이 되었다. 간 염증 및 간세포의 팽창과 관련된 NAFLD의 한 형태인 비-알코올성 지방간염 (NASH)의 유병률은 미국에서 2015년에서 2030년 사이에 63% 증가할 것으로 예상되는데 (Estes, *Hepatology*, 2018; 67 (1): 123-133), 여기에서 NASH는 2020년까지 간 이식의 주요 원인이 될 것으로 예상된다. 염증이 아닌 간 섬유증(hepatic fibrosis)은 NASH 환자의 사망률 및 발병율과 관련이 있으므로, 섬유증의 진행을 예방하거나, 회귀를 유도하는 약물 역시 생물 의학 연구의 초점이 된다.

[0006] 따라서, 인슐린 민감성 약물과 통상적으로 관련된 부작용 (예를 들어, 체중 증가)없이 고지혈증과 혈당 조절을 동시에 타겟으로 하는 신규 화합물의 개발이 바람직한 목표이다. 이러한 화합물은 부가적으로, 간 섬유증을 추가로 예방하거나 되돌리고, 간 지방증을 감소시킬 수 있다면 훨씬 더 매력적일 것이다. 본 발명은 신규 치료 방법, 화합물, 및 약학적 조성물에 대한 이러한 요구를 다룬다.

발명의 내용**해결하려는 과제****과제의 해결 수단**

[0007] 본 발명은 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 그 염의 용매화물, 또는 이의 전구약물, 이들 화합물의 약학적 조성물, 이들의 제조 방법, 및 다양한 질병과 질환의 치료에서 이들 화합물 또는 약학적 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0008] 본 발명의 바람직한 측면은 그룹 (2)에 의해 기술된 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 다른 측면은 그룹 (1)에 의해 기술된 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 다른 측면은 그룹 (3)에 의해 기술된 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 다른 측면은 그룹 (4)에 의해 기술된 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 또 다른 측면은 그룹 (5)에 의해 기술된 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다.

[0009] 본 발명의 측면들은 그룹 (1), (2), (3), (4), 또는 (5) 중 임의의 것에 의해 기술된 화학식(I)의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다. 염은 나트륨, 칼륨, 칼슘, 및 마그네슘으로부터 선택될 수 있다.

- [0010] 본 발명의 측면들은 그룹 (1), (2), (3), (4), 또는 (5) 중 임의의 것에 의해 기술된 화학식(I)의 화합물의 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 바람직한 측면은 그룹 (2)에 의해 기술된 화학식(I)의 화합물의 약학적으로 허용가능한 조성물에 관한 것이다.
- [0011] 본 발명의 측면들은 화학식(I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 그 염의 용매화물, 또는 이의 전구약물, 또는 대사 질환 및 간 질환과 관련된 질병의 치료에 사용하기 위한 이들 화합물의 약학적 조성물의 용도에 관한 것이다. 추가로, 본 발명은 하기 용도를 위한 화학식(I)의 화합물 또는 그의 염의 약학적 조성물에 관한 것이다:
- [0012] · 간 염증 치료;
 - [0013] · 포도당 내성 증가 및/또는 식후 포도당 수준 감소;
 - [0014] · 공복 혈당 수준 감소;
 - [0015] · 공복 혈장 인슐린 수준 감소를 포함한 혈장 인슐린 수준 감소;
 - [0016] · 제2형 당뇨병과 같은 당뇨병 질환 치료;
 - [0017] · 혈장 중성 지방 및/또는 총 콜레스테롤 감소;
 - [0018] · 체중 증가 치료;
 - [0019] · 대사 증후군 치료;
 - [0020] · 고중성지방혈증 및/또는 고콜레스테롤혈증과 같은 이상지질혈증의 치료;
 - [0021] · 비-알코올성 지방간염을 포함한 비-알코올성 지방간 질환 치료;
 - [0022] · 비-알코올성 지방간염에서 간 섬유증의 예방적 치료나 발병 감소 또는 기존 간 섬유증 감소;
 - [0023] · 지방증의 예방적 치료나 발병 감소 또는 간 지방증 감소;
 - [0024] · 비경구 영양 관련 간 질환 치료(PNLD);
 - [0025] · 경화성 담관염 치료; 및
 - [0026] · 간 담즙 장애 치료.
- [0027] 본 발명은 또한 약학적 유효량의 화학식(I)의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 그 염의 용매화물, 또는 이의 전구 약물, 또는 이들 화합물의 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 열거된 질환의 치료 방법에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0028] 도 1은 *ob/ob* AMLN 마우스에서 식후 혈당에 대한 화합물 B 및 화합물 A의 효과를 도시한다.
- 도 2는 *ob/ob* AMLN 마우스에서 식후 혈당에 대한 화합물 B 및 화합물 A의 4 주 치료 효과를 도시한다.
- 도 3은 *ob/ob* AMLN 마우스에서 공복 인슐린에 대한 화합물 B 및 화합물 A의 4 주 치료 효과를 도시한다.
- 도 4는 *ob/ob* AMLN 마우스에서 공복 혈당에 대한 화합물 B 및 화합물 A의 4 주 치료 효과를 도시한다.
- 도 5는 *ob/ob* AMLN 마우스에서 간 콜라겐 1a1 유전자 발현에 대한 화합물 B 및 화합물 A의 4 주 치료 효과를 도시한다.
- 도 6은 *ob/ob* AMLN 마우스에서 간 S1c10a2 유전자 발현에 대한 화합물 B 및 화합물 A의 4 주 치료 효과를 도시한다.
- 도 7은 *ob/ob* AMLN 마우스에서 간 S1c51b 유전자 발현에 대한 화합물 B 및 화합물 A의 4 주 치료 효과를 도시한다.
- 도 8은 *ob/ob* AMLN 마우스에서 간 ABCC2 유전자 발현에 대한 화합물 B 및 화합물 A의 4 주 치료 효과를 도시한다.
- 도 9는 *ob/ob* AMLN 마우스에서 간 CYP7A1 유전자 발현에 대한 화합물 B 및 화합물 A의 4 주 치료 효과를 도시한다.

다.

도 10은 *ob/ob* AMLN 마우스에서 간 CD68 유전자 발현에 대한 화합물 B 및 화합물 A의 4 주 치료 효과를 도시한다.

도 11은 *ob/ob* AMLN 마우스에서 상대적 체중에 대한 화합물 B 및 화합물 A 및 피오글리타존의 4 주 치료 효과를 도시한다.

도 12는 *ob/ob* AMLN 마우스에서 간 저밀도 지질 단백질 수용체(LDLr) 유전자 발현에 대한 화합물 B 및 화합물 A의 4 주 치료 효과를 도시한다.

도 13은 C57BL/6 마우스의 간 지방증에 대한 중쇄 트리글리세라이드(MCT) 또는 화합물 A와 조합된 경구 비경구 영양(PN) 식이의 19일간 효과를 일반식(chow diet) 대조군과 비교하여 도시한다.

도 14는 C57BL/6 마우스의 간 지방증에 대한 MCT, Omegaven[®], 화합물 A, 또는 화합물 B와 조합된 경구 PN 식이의 19일간 효과를 일반식 대조군과 비교하여 도시한다. 헤모톡실린 및 에오신(H & E) 염색된 마우스 간 세포가 다음에 대해 400 배로 확대되었다: (A) 일반식 대조군; 및 (B) 구강 위관(orogastric gavage)을 통해 식염수를 투여한 PN-식이 마우스. 화살표는 지질 축적을 나타낸다.

도 15는 C57BL/6 마우스의 간 지방증에 대한 MCT, Omegaven[®], 화합물 A, 또는 화합물 B와 조합된 경구 PN 식이의 19일간 효과를 일반식 대조군과 비교하여 도시한다. 헤모톡실린 및 에오신(H & E) 염색된 마우스 간 세포가 다음에 대해 400 배로 확대되었다: (A) 구강 위관을 통해 중쇄 트리글리세라이드(MCT)를 투여한 PN-식이 마우스; 및 (B) 구강 위관을 통해 Omegaven[®]을 투여한 PN-식이 마우스. 화살표는 지질 축적을 나타낸다.

도 16은 C57BL/6 마우스의 간 지방증에 대한 MCT, Omegaven[®], 화합물 A, 또는 화합물 B와 조합된 경구 PN 식이의 19일간 효과를 일반식 대조군과 비교하여 도시한다. 헤모톡실린 및 에오신(H & E) 염색된 마우스 간 절편(section)이 다음에 대해 400 배로 확대되었다: (A) 구강 위관을 통해 0.3mmol 화합물 A로 처리한 PN-식이 마우스; 및 (B) 구강 위관을 통해 0.6 mmol 화합물 A로 처리된 PN-식이 마우스. 화살표는 지질 축적을 나타낸다.

도 17은 C57BL/6 마우스의 간 지방증에 대한 MCT, Omegaven[®], 화합물 A, 또는 화합물 B와 조합된 경구 PN 식이의 19일간 효과를 일반식 대조군과 비교하여 도시한다. 헤모톡실린 및 에오신(H & E) 염색된 마우스 간 절편이 다음에 대해 400 배로 확대되었다: (A) 구강 위관을 통해 0.3mmol 화합물 B로 처리한 PN-식이 마우스; 및 (B) 구강 위관을 통해 0.6 mmol 화합물 B로 처리한 PN-식이 마우스. 화살표는 지질 축적을 나타낸다.

도 18은 C57BL/6 마우스에서 MCT, Omegaven[®], 화합물 A, 또는 화합물 B와 조합된 경구 PN 식이의 19일간 효과를 일반식 대조군과 비교하여 다음에 대해 도시한다: (A) 체질량; 및 (B) 간/체질량; 및 (C) 비장/체질량.

도 19는 19일간 C57BL/6 마우스의 체질량을 다음에 대해 도시한다: (A) 일반식(chow-fed diet); (B) 정맥 내 투여된 식염수 및 MCT의 구강 위관 공급과 조합된 PN 식이; (C) 정맥 내 투여된 Intralipid[®] 및 MCT의 구강 위관 공급과 조합된 PN 식이; (D) 정맥 내 투여된 Omegaven[®] 및 MCT의 구강 위관 공급과 조합된 PN 식이; (E) 정맥 내 투여된 식염수 및 0.6mmol 화합물 A의 구강 위관 공급과 조합된 PN 식이; (F) 정맥 내 투여된 Intralipid[®] 및 0.6mmol 화합물 A의 구강 위관 공급과 조합된 PN 식이; 및 (G) 정맥 내 투여된 Omegaven[®] 및 0.6mmol 화합물 A의 구강 위관 공급과 조합된 PN 식이.

도 20은 19일간, 정맥 내 투여된 식염수, Intralipid[®], 또는 Omegaven[®] 및 구강 위관 공급에 의해 투여된 MCT 또는 화합물 A와 조합된 PN-식이 C57BL/6 마우스에 대한 효과를 다음에 대해 도시한다: (A) 체질량의 % 변화; 및 (B) 정규화된 간 질량.

도 21은 19일간, 정맥 내 투여된 식염수, Intralipid[®], 또는 Omegaven[®] 및 구강 위관 공급에 의해 투여된 MCT 또는 화합물 A와 조합된 PN-식이 C57BL/6 마우스에 대한 효과를 다음에 대해 도시한다: (A) 정규화된 신장 질량; 및 (B) 정규화된 비장 질량.

도 22는 C57BL/6 마우스의 간 지방증에 대한 MCT 또는 화합물 A의 구강 위관 공급과 조합된 정맥 내 식염수, Intralipid[®] 또는 Omegaven[®]을 사용한 경구 PN 식이의 효과를 도시한다. 헤모톡실린 및 에오신(H & E) 염색된

마우스 간 절편이 다음에 대해 400 배로 확대되었다: (A) 일반식 대조군; 및 (B) 정맥 내 식염수 및 MCT의 구강 위관 공급과 조합된 PN 식이.

도 23은 C57BL/6 마우스의 간 지방증에 대한 MCT 또는 화합물 A의 구강 위관 공급과 조합된 정맥 내 식염수, Intralipid[®], 또는 Omegaven[®]을 사용한 경구 PN 식이의 효과를 도시한다. 헤모톡실린 및 에오신(H & E) 염색된 마우스 간 절편이 다음에 대해 400 배 확대되었다: (A) 정맥 내 Intralipid[®] 및 MCT의 구강 위관 공급과 조합된 PN 식이; 및 (B) 정맥 내 Omegaven[®] 및 MCT의 구강 위관 공급과 조합된 PN 식이.

도 24는 C57BL/6 마우스의 간 지방증에 대한 MCT 또는 화합물 A의 구강 위관 공급과 조합된 정맥 내 식염수, Intralipid[®], 또는 Omegaven[®]을 사용한 경구 PN 식이의 효과를 도시한다. 헤모톡실린 및 에오신(H & E) 염색된 마우스 간 절편이 다음에 대해 400 배로 확대되었다: (A) 정맥 내 식염수 및 0.6mmol 화합물 A의 구강 위관 공급과 조합된 PN 식이; 및 (B) 정맥 내 Intralipid[®] 및 0.6 mmol 화합물 A의 구강 위관 공급과 조합된 PN 식이.

도 25는 C57BL/6 마우스의 간 지방증에 대한 MCT 또는 화합물 A의 구강 위관 공급과 조합된 정맥 내 식염수, Intralipid[®], 또는 Omegaven[®]을 사용한 경구 PN 식이의 효과를 도시한다. 헤모톡실린 및 에오신(H & E) 염색된 마우스 간 절편이 정맥 내 Omegaven[®] 및 0.6mmol 화합물 A의 구강 위관 공급과 조합된 PN 식이에 대해 400 배 확대되었다.

도 26은 C57BL/6 마우스의 간 지방증에 대한 MCT 또는 화합물 A의 구강 위관 공급과 조합된 정맥 내 식염수, Intralipid[®], 또는 Omegaven[®]을 사용한 경구 PN 식이의 효과를 도시한다. 오일 레드 O 염색된 마우스 간 절편이 다음에 대해 400배 확대되었다: (A) 일반식 대조군; 및 (B) 정맥 내 식염수 및 MCT의 구강 위관 공급과 조합된 PN 식이.

도 27은 C57BL/6 마우스의 간 지방증에 대한 MCT 또는 화합물 A의 구강 위관 공급과 조합된 정맥 내 식염수, Intralipid[®], 또는 Omegaven[®]을 사용한 경구 PN 식이의 효과를 도시한다. 오일 레드 O 염색된 마우스 간 절편이 다음에 대해 400 배 확대되었다: (A) 정맥 내 Intralipid[®] 및 MCT의 구강 위관 공급과 조합된 PN 식이; 및 (B) 정맥 내 Omegaven[®] 및 MCT의 구강 위관 공급과 조합된 PN 식이.

도 28은 C57BL/6 마우스의 간 지방증에 대한 MCT 또는 화합물 A의 구강 위관 공급과 조합된 정맥 내 식염수, Intralipid[®], 또는 Omegaven[®]을 사용한 경구 PN 식이의 효과를 도시한다. 오일 레드 O 염색된 마우스 간 절편이 다음에 대해 400 배 확대되었다: (A) 정맥 내 식염수 및 0.6mmol 화합물 A의 구강 위관 공급과 조합된 PN 식이; 및 (B) 정맥 내 Intralipid[®] 및 0.6 mmol 화합물 A의 구강 위관 공급과 조합된 PN 식이.

도 29는 C57BL/6 마우스의 간 지방증에 대한 MCT 또는 화합물 A의 구강 위관 공급과 조합된 정맥 내 식염수, Intralipid[®], 또는 Omegaven[®]을 사용한 경구 PN 식이의 효과를 도시한다. 오일 레드 O 염색된 마우스 간 절편이 다음에 대해 400 배 확대되었다: 정맥 내 Omegaven[®] 및 0.6mmol 화합물 A의 구강 위관 공급과 조합된 PN 식이.

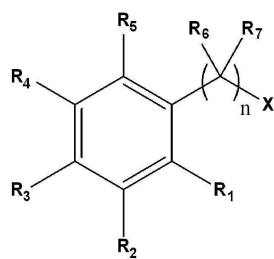
도 30은 C57BL/6 마우스의 간 지방증에 대한 MCT 또는 화합물 A의 구강 위관 공급과 조합된 정맥 내 식염수, Intralipid[®], 또는 Omegaven[®]을 사용한 경구 PN 식이에 대한 Oil Red O 조직학 정량화를 일반식 대조군과 비교하여 다음에 대해 도시한다: (A) 일반식 대조군

도 31은 APOE^{*} 3Leiden 마우스에서 4주에 걸쳐 트리글리세라이드 수준에 대한 화합물 A, 화합물 C, 및 참조 화합물(참조 1 및 참조 2)의 효과를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

본 발명의 화합물

본 개시는 일반식(I)의 방향족 화합물에 관한 것이다:



(I)

그룹 I

예를 들어, 본 개시는 그룹 (1)에 의해 기술된 식(I)의 화합물 또는 약학적 허용가능한 염, 용매화물, 그 염의 용매화물 또는 이의 전구 약물에 관한 것이다. 여기에서:

• R₁은 C1-C12 알킬기, C1-C12 히드록시알킬기, C1-C12 할로알킬기, 3-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-4개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C12 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C12 할로알케닐기, 1-3개의 삼중결합을 갖는 C3-C12 알키닐기, C(O)R₈기, OR₈기, S(O)_nR₈기 또는 NR₈R₉기, 페닐기 또는 벤질기이고;

• R₂, R₃ 및 R₄는 동일하거나 상이하며, 수소원자 또는 할로젠원자로부터 독립적으로 선택되며; 및

• R₅는 C4-C12 알킬기, C4-C12 히드록시알킬기, C4-C12 할로알킬기, 4-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-4개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C4-C12 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C4-C12 할로알케닐기, 1-3개의 삼중결합을 갖는 C4-C12 알키닐기, C(O)R₁₀기, OR₁₀기, S(O)_nR₁₀기 또는 NR₉R₁₀기이고;

• R₆ 및 R₇는 동일하거나 상이하며, 수소원자 및 C1-C6 알킬기로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 R₆ 및 R₇은 함께 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 또는 시클로헥산과 같은 시클로알킬기를 형성할 수 있으며;

• R₈은 C1-C11 알킬기, C2-C11 히드록시알킬기, C2-C11 할로알킬기, 4-11개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C11 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-11개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 할로알케닐기, 또는 1-3개의 삼중결합을 갖는 C3-C11 알키닐기이고;

• R₉는 수소원자 또는 C1-C11 알킬기이며;

• R₁₀은 C3-C11 알킬기, C3-C11 히드록시알킬기, C3-C11 할로알킬기, 4-11개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C11 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-11개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C11 할로알케닐기, 또는 1-3개의 삼중결합을 갖는 C3-C11 알키닐기이고;

• R₁₁은 C1-C4 알킬기이며;

• R₁₂ 및 R₁₃은 수소원자 및 C1-C4 알킬기로부터 독립적으로 선택되고;

• X는 히드록시메틸 또는 카르복실산 또는 이의 유도체이며, 여기에서 상기 유도체는 카르복실산 에스테르와 같은 카르복실레이트, 글리세라이드, 무수물, 카르복사미드, 또는 인지질 또는 이의 전구 약물이고;

• Y는 산소 원자, 황 원자, 또는 NR₁₂R₁₃기이고;

• m은 3 또는 4이고; 및

• n은 0, 1 또는 2이다.

그룹 2

본 개시는 또한, 그룹 (2)에 의해 기술된 식(I)의 화합물 또는 약학적 허용가능한 염, 용매화물, 그 염의 용매화물 또는 이의 전구 약물에 관한 것이다. 여기에서:

• R₁은 C1-C12 알킬기, C1-C12 히드록시알킬기, C1-C12 할로알킬기, 3-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-4개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C12 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-12개의 원

자를 가지며, 그 중 1-3개 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C12 할로알케닐기, 1-3개의 삼중결합을 갖는 C3-C12 알키닐기, C(O)R8기, OR8기, S(O)nR8기 또는 NR8R9기, 페닐기, 또는 벤질기이고;

- [0050] · R2는 C4-C12 알킬기, C4-C12 히드록시알킬기, C4-C12 할로알킬기, 4-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-4개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C4-C12 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C4-C12 할로알케닐기, 1-3개의 삼중결합을 갖는 C4-C12 알키닐기, C(O)R10기, OR10기, S(O)nR10기, 또는 NR9R10기이고;
- [0051] · R3, R4는 동일하거나 상이하며, 수소원자 또는 할로젠원자로부터 선택될 수 있고;
- [0052] · R5는 수소원자, 할로젠 원자, C1-C12 알킬기, C1-C12 히드록시알킬기, C1-C12 할로알킬기, 3-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-4개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C12 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C12 할로알케닐기, 1-3개의 삼중결합을 갖는 C3-C12 알키닐기, C(O)R8기, OR8기, S(O)nR8기 또는 NR8R9기, 페닐기, 또는 벤질기이고;
- [0053] · 단, R1이 OR11기이고, R5가 수소원자, 할로알킬기, C1-C4 알킬기, OR11기, SR11기 또는 NR12R13기이면, R2는 C4-C6알킬기, C4-C6 알케닐기, C4-C6 알키닐기, 또는 C4-C6 알킬-Y-기가 아니며;
- [0054] · R6 및 R7은 동일하거나 상이하며, 수소원자 및 C1-C6 알킬기로부터 독립적으로 선택되고, 여기에서 R6 및 R7은 함께 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 또는 시클로헥산과 같은 시클로알킬기를 형성할 수 있고;
- [0055] · R8은 C1-C11 알킬기, C2-C11 히드록시알킬기, C2-C11 할로알킬기, 4-11개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C11 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-11개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 할로알케닐기, 또는 1-3개의 삼중결합을 갖는 C3-C11 알키닐기이며;
- [0056] · R9은 수소원자 또는 C1-C11 알킬기이고;
- [0057] · R10은 C3-C11 알킬기, C3-C11 히드록시알킬기, C3-C11 할로알킬기, 4-11개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C11 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-11개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C11 할로알케닐기, 또는 1-3개의 삼중결합을 갖는 C3-C11 알키닐기이고;
- [0058] · R11은 C1-C4 알킬기이고;
- [0059] · R12 및 R13은 수소원자 및 C1-C4 알킬기로부터 독립적으로 선택되며;
- [0060] · X는 히드록시메틸 또는 카르복실산 또는 이의 유도체이고, 여기에서 상기 유도체는 카르복실산 에스테르와 같은 카르복실레이트, 글리세라이드, 무수물, 카르복사미드, 또는 인지질 또는 이의 전구 약물이며;
- [0061] · Y는 산소 원자, 황 원자, 또는 NR12R13기이고;
- [0062] · m은 3 또는 4이고; 및
- [0063] · n은 0, 1 또는 2이다.
- [0064] **그룹 3**
- [0065] 본 개시는 또한, 그룹 (3)에 의해 기술된 식(I)의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 그 염의 용매화물 또는 이의 전구 약물에 관한 것이다. 여기에서:
- [0066] · R1은 C1-C12 알킬기, C1-C12 히드록시알킬기, C1-C12 할로알킬기, 3-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-4개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C12 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C12 할로알케닐기, 1-3개의 삼중결합을 갖는 C3-C12 알키닐기, C(O)R8기, OR8기, S(O)nR8기 또는 NR8R9기, 페닐기 또는 벤질기이고;
- [0067] · R2 및 R4는 동일하거나 상이하며, 수소원자 및 할로젠원자로부터 독립적으로 선택되며;
- [0068] · R3는 C4-C12 알킬기, C4-C12 히드록시알킬기, C4-C12 할로알킬기, 4-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-4개 원

자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C4-C12 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C4-C12 할로알케닐기, 1-3개의 삼중결합을 갖는 C4-C12 알키닐기, C(O)R10기, OR10기, S(O)nR10기 또는 NR9R10기이고;

[0069] · R5는 수소원자, 할로젠원자, C1-C12 알킬기, C1-C12 히드록시알킬기, C1-C12 할로알킬기, 3-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-4개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C12 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C12 할로알케닐기, 1-3개의 삼중결합을 갖는 C3-C12 알키닐기, C(O)R8기, OR8기, S(O)nR8기 또는 NR8R9기, 페닐기, 또는 벤질기이며;

[0070] · 단, R1이 할로알킬기, C1-C4 알킬기, SR11기 또는 NR12R13기이고, R5가 수소원자 또는 OR11기이면, R3는 C4-C6 알킬기, C4-C6 알케닐기, C4-C6 알키닐기, 또는 C4-C6 알킬-Y-기가 아니고;

[0071] · 단, R1이 OR11기이고, R5가 수소원자, 할로알킬기, C1-C4 알킬기, OR11기, SR11기 또는 NR12R13기이면, R3는 C4-C6 알킬기, C4-C6 알케닐기, C4-C6 알키닐기, 또는 C4-C6 알킬-Y-기가 아니며;

[0072] · R6 및 R7은 동일하거나 상이하며, 수소원자 및 C1-C6 알킬기로부터 독립적으로 선택되고, 여기에서 R6 및 R7은 함께 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 또는 시클로헥산과 같은 시클로알킬기를 형성할 수 있고;

[0073] · R8은 C1-C11 알킬기, C2-C11 히드록시알킬기, C2-C11 할로알킬기, 4-11개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C11 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-11개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 할로알케닐기, 또는 1-3개의 삼중결합을 갖는 C3-C11 알키닐기이며;

[0074] · R9은 수소원자 또는 C1-C11 알킬기이고;

[0075] · R10은 C3-C11 알킬기, C3-C11 히드록시알킬기, C3-C11 할로알킬기, 4-11개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C11 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-11개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C11 할로알케닐기, 또는 1-3개의 삼중결합을 갖는 C3-C11 알키닐기이며;

[0076] · R11은 C1-C4 알킬기이고;

[0077] · R12 및 R13은 수소원자 및 C1-C4 알킬기로부터 독립적으로 선택되며;

[0078] · X는 히드록시메틸 또는 카르복실산 또는 이의 유도체이고, 여기에서, 상기 유도체는 카르복실산에스테르와 같은 카르복실레이트, 글리세라이드, 무수물, 카르복사미드, 또는 인지질 또는 이의 전구 약물이며;

[0079] · Y는 산소 원자, 황 원자, 또는 NR12R13기이고;

[0080] · m은 3 또는 4이고; 및

[0081] · n은 0, 1 또는 2이다.

[0082] 그룹 4

[0083] 본 개시는 또한, 그룹 (4)에 의해 기술된 식(I)의 화합물 또는 약학적 허용가능한 염, 용매화물, 그 염의 용매 화물 또는 이의 전구 약물에 관한 것이다. 여기에서:

[0084] · R1은 C1-C12 알킬기, C1-C12 히드록시알킬기, C1-C12 할로알킬기, 3-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-4개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C12 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C12 할로알케닐기, 1-3개의 삼중결합을 갖는 C3-C12 알키닐기, C(O)R8기, OR8기, S(O)nR8기 또는 NR8R9기, 페닐기, 또는 벤질기이고;

[0085] · R2 및 R3는 동일하거나 상이하며, 수소원자 및 할로젠원자로부터 독립적으로 선택되며;

[0086] · R4는 C4-C12 알킬기, C4-C12 히드록시알킬기, C4-C12 할로알킬기, 4-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-4개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C4-C12 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C4-C12 할로알케닐기, 1-3개의 삼중결합을 갖는 C4-C12 알키닐기, C(O)R10기, OR10기, S(O)nR10기, 또는 NR9R10기이고;

- [0087] · R5는 수소원자, 할로젠원자, C1-C12 알킬기, C1-C12 히드록시알킬기, C1-C12 할로알킬기, 3-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-4개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C12 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C12 할로알케닐기, 1-3개의 삼중결합을 갖는 C3-C12 알키닐기, C(O)R8기, OR8기, S(O)nR8기 또는 NR8R9기, 페닐기, 또는 벤질기이고;
- [0088] · 단, R1이 할로알킬기, C1-C4 알킬기, OR11기, SR11기 또는 NR12R13기이고, R5가 수소원자 또는 OR11기이면, R4는 C4-C6알킬기, C4-C6 알케닐기, C4-C6 알키닐기, 또는 C4-C6 알킬-Y-기가 아니며;
- [0089] · R6 및 R7은 동일하거나 상이하며, 수소원자 및 C1-C6 알킬기로부터 독립적으로 선택되고, 여기에서 R6 및 R7은 함께 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 또는 시클로헥산과 같은 시클로알킬기를 형성할 수 있고;
- [0090] · R8은 C1-C11 알킬기, C2-C11 히드록시알킬기, C2-C11 할로알킬기, 4-11개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C11 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-11개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 할로알케닐기, 또는 1-3개의 삼중결합을 갖는 C3-C11 알키닐기이며;
- [0091] · R9은 수소원자 또는 C1-C11 알킬기이고;
- [0092] · R10은 C3-C11 알킬기, C3-C11 히드록시알킬기, C3-C11 할로알킬기, 4-11개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C11 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-11개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C11 할로알케닐기, 또는 1-3개의 삼중결합을 갖는 C3-C11 알키닐기이며;
- [0093] · R11은 C1-C4 알킬기이고;
- [0094] · R12 및 R13은 수소원자 및 C1-C4 알킬기로부터 독립적으로 선택되며;
- [0095] · X는 히드록시메틸 또는 카르복실산 또는 이의 유도체이고, 여기에서, 상기 유도체는 카르복실산에스테르와 같은 카르복실레이트, 글리세라이드, 무수물, 카르복사미드, 또는 인지질 또는 이의 전구 약물이며;
- [0096] · Y는 산소 원자, 황 원자, 또는 NR12R13기이고;
- [0097] · m은 3 또는 4이고; 및
- [0098] · n은 0, 1 또는 2이다.
- [0099] **그룹 5**
- [0100] 본 개시는 또한, 그룹 (5)에 의해 기술된 식(I)의 화합물 또는 약학적 허용가능한 염, 용매화물, 그 염의 용매화물 또는 이의 전구 약물에 관한 것이다. 여기에서:
- [0101] · R1은 C1-C12 알킬기, C1-C12 히드록시알킬기, C1-C12 할로알킬기, 3-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-4개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C12 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C12 할로알케닐기, 1-3개의 삼중결합을 갖는 C3-C12 알키닐기, C(O)R8기, OR8기, S(O)nR8기, NR8R9기, 또는 페닐기이고;
- [0102] · R2는 C4-C12 알킬기, C4-C12 히드록시알킬기, C4-C12 할로알킬기, 4-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-4개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C4-C12 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C4-C12 할로알케닐기, 1-3개의 삼중결합을 갖는 C4-C12 알키닐기, C(O)R10기, OR10기, S(O)nR10기, 또는 NR9R10기이며;
- [0103] · R3는 수소원자 또는 할로젠원자이고;
- [0104] · R4는 C4-C12 알킬기, C4-C12 히드록시알킬기, C4-C12 할로알킬기, 4-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-4개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C4-C12 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C4-C12 할로알케닐기, 1-3개의 삼중결합을 갖는 C4-C12 알키닐기, C(O)R10기, OR10기, S(O)nR10기, 또는 NR9R10기이며;
- [0105] · R5는 수소원자, 할로젠원자, C1-C12 알킬기, C1-C12 히드록시알킬기, C1-C12 할로알킬기, 3-12개의 원자를

가지며, 그 중 1-4개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C12 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-12개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C12 할로알케닐기, 1-3개의 삼중결합을 갖는 C3-C12 알키닐기, C(O)R8기, OR8기, S(O)nR8기, NR8R9기, 또는 페닐기이며;

[0106] · R6 및 R7은 동일하거나 상이하며, 수소원자 및 C1-C6 알킬기로부터 독립적으로 선택되고, 여기에서 R6 및 R7은 함께 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄 또는 시클로헥산과 같은 시클로알킬기를 형성할 수 있고;

[0107] · R8은 C1-C11 알킬기, C2-C11 히드록시알킬기, C2-C11 할로알킬기, 4-11개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C11 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-11개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 할로알케닐기, 또는 1-3개의 삼중결합을 갖는 C3-C11 알키닐기이며;

[0108] · R9은 수소원자 또는 C1-C11 알킬기이고;

[0109] · R10은 C3-C11 알킬기, C3-C11 히드록시알킬기, C3-C11 할로알킬기, 4-11개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C11 알케닐기, 1-3개의 이중결합 및 5-11개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-3개의 이중결합을 갖는 C3-C11 할로알케닐기, 또는 1-3개의 삼중결합을 갖는 C3-C11 알키닐기이며;

[0110] · R11은 C1-C4 알킬기이고;

[0111] · R12 및 R13은 수소원자 및 C1-C4 알킬기로부터 독립적으로 선택되며;

[0112] · X는 히드록시메틸 또는 카르복실산 또는 이의 유도체이고, 여기에서, 상기 유도체는 카르복실산에스테르와 같은 카르복실레이트, 글리세라이드, 무수물, 카르복사미드, 또는 인지질 또는 이의 전구 약물이며;

[0113] · Y는 산소 원자, 황 원자, 또는 NR12R13기이고;

[0114] · m은 3 또는 4이고; 및

[0115] · n은 0, 1 또는 2이다.

[0116] 일부 실시예에서, 일반식(I)의 방향족 화합물은 하기의 그룹 (I), (II), (III), (IV), 또는 (V)의 화합물의 실시예에 의해 기술된다.

[0117] 그룹 I

[0118] 일부 실시예에서, 그룹(1)에 의해 기술된 식(I)의 화합물을 개시한다.

[0119] · R1은 C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 3-4개의 원자를 가지며, 그 중 1개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, C(O)R11기, OR11기, S(O)nR8기, NR8R9기, 페닐기, 또는 벤질기이고; 및

[0120] · R5는 C4-C9 알킬기, C4-C9 히드록시알킬기, C4-C9 할로알킬기, 4-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 C4-C9 알키닐기, C(O)R14기, OR14기, S(O)nR14기, 또는 NR9R14기이고;

[0121] 여기에서,

[0122] · R14는 C3-C8 알킬기, C3-C8 히드록시알킬기, C3-C8 할로알킬기, 4-8개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C3-C8 알케닐기, 1개의 이중결합 및 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C3-C8 할로알케닐기, 또는 1-2개의 삼중결합을 갖는 C3-C8 알키닐기이다.

[0123] 그룹 2

[0124] 일부 실시예에서, 그룹(2)에 의해 기술된 식(I)의 화합물을 개시한다:

[0125] · R1은 C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 3-4개의 원자를 가지며, 그 중 1개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, C(O)R11기, OR11기, S(O)nR11기 또는 NR9R11기, 페닐기, 또는 벤질기이고;

[0126] · R2는 C4-C9 알킬기, C4-C9 히드록시알킬기, C4-C9 할로알킬기, 4-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개 원자가

헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 C4-C9 알키닐기, C(O)R14기, OR14기, S(O)nR14기, 또는 NR9R14기이며; 및

[0127] · R5는 수소원자, 할로젠원자, C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 3-4개의 원자를 가지며, 그 중 1개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, C(O)R11기, OR11기, S(O)nR11기, NR9R11기, 페닐기, 또는 벤질기이고;

[0128] · 단, R1이 OR11기이고, R5가 수소원자, 할로알킬기, C1-C4 알킬기, OR11기, SR11기 또는 NR12R13기이면, R2는 C4-C6알킬기, C4-C6 알케닐기, C4-C6 알키닐기, 또는 C4-C6 알킬-Y-기가 아니며;

[0129] 여기에서,

[0130] · R14는 C3-C8 알킬기, C3-C8 히드록시알킬기, C3-C8 할로알킬기, 4-8개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C3-C8 알케닐기, 1개의 이중결합 및 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C3-C8 할로알케닐기, 또는 1-2개의 삼중결합을 갖는 C3-C8 알키닐기이다.

[0131] 그룹 3

[0132] 일부 실시예에서, 그룹(3)에 의해 기술된 식(I)의 화합물을 개시한다:

[0133] · R1은 C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 3-4개의 원자를 가지며, 그 중 1개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, C(O)R11기, OR11기, S(O)nR11기, NR9R11기, 페닐기, 또는 벤질기이고;

[0134] · R3는 C4-C9 알킬기, C4-C9 히드록시알킬기, C4-C9 할로알킬기, 4-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 C4-C9 알키닐기, C(O)R14기, OR14기, S(O)nR14기, 또는 NR9R14기이며; 및

[0135] · R5는 수소원자, 할로젠원자, C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 3-4개의 원자를 가지며, 그 중 1개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, C(O)R11기, OR11기, S(O)nR11기, NR9R11기, 페닐기, 또는 벤질기이고;

[0136] · 단, R1이 할로알킬기, C1-C4 알킬기, SR11기 또는 NR12R13기이고, R5가 수소원자 또는 OR11기이면, R3는 C4-C6 알킬기, C4-C6 알케닐기, C4-C6 알키닐기, 또는 C4-C6 알킬기가 아니며; 및

[0137] · 단, R1이 OR11기이고, R5가 수소원자, 할로알킬기, C1-C4 알킬기, OR11기, SR11기 또는 NR12R13기이면, R3는 C4-C6 알킬기, C4-C6 알케닐기, C4-C6 알키닐기, 또는 C4-C6 알킬-Y-기가 아니며;

[0138] 여기에서,

[0139] · R14는 C3-C8 알킬기, C3-C8 히드록시알킬기, C3-C8 할로알킬기, 4-8개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C3-C8 알케닐기, 1개의 이중결합 및 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C3-C8 할로알케닐기, 또는 1-2개의 삼중결합을 갖는 C3-C8 알키닐기이다.

[0140] 그룹 4

[0141] 일부 실시예에서, 그룹(4)에 의해 기술된 식(I)의 화합물을 개시한다:

[0142] · R1은 C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 3-4개의 원자를 가지며, 그 중 1개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, C(O)R11기, OR11기, S(O)nR11기, NR9R11기, 페닐기, 또는 벤질기이고;

[0143] · R4는 C4-C9 알킬기, C4-C9 히드록시알킬기, C4-C9 할로알킬기, 4-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 C4-C9 알키닐기, C(O)R14기, OR14기, S(O)nR14기, 또는 NR9R14기이며; 및

[0144] · R5는 수소원자, 할로젠원자, C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 3-4개의 원자를 가지며, 그 중 1개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, C(O)R11기, OR11기, S(O)nR11기, NR9R11기, 페닐기 또는 벤

질기이고;

[0145] · 단, R1이 C1-C4 할로알킬기, C1-C4 알킬기, OR11기, SR11기 또는 NR12R13기이고, R5가 수소원자 또는 OR11기이면, R4는 C4-C6알킬기, C4-C6 알케닐기, C4-C6 알키닐기, 또는 C4-C6 알킬-Y기가 아니며;

[0146] 여기에서,

[0147] · R14는 C3-C8 알킬기, C3-C8 히드록시알킬기, C3-C8 할로알킬기, 4-8개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C3-C8 알케닐기, 1개의 이중결합 및 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C3-C8 할로알케닐기, 또는 1-2개의 삼중결합을 갖는 C3-C8 알키닐기이다.

[0148] 그룹 5

[0149] 일부 실시예에서, 그룹(5)에 의해 기술된 식(I)의 화합물을 개시한다:

[0150] · R1은 C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 3-4개의 원자를 가지며, 그 중 1개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, C(O)R11기, OR11기, S(O)nR11기, NR9R11기, 또는 페닐기이고;

[0151] · R2는 C4-C9 알킬기, C4-C9 히드록시알킬기, C4-C9 할로알킬기, 4-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 C4-C9 알키닐기, C(O)R14기, OR14기, S(O)nR14기, 또는 NR9R14기이며;

[0152] · R4는 C4-C9 알킬기, C4-C9 히드록시알킬기, C4-C9 할로알킬기, 4-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 C4-C9 알키닐기, C(O)R14기, OR14기, S(O)nR14기, 또는 NR9R14기이고; 및

[0153] · R5는 수소원자, 할로겐원자, C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 3-4개의 원자를 가지며, 그 중 1개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, C(O)R11기, OR11기, S(O)nR11기, NR9R11기, 페닐기, 또는 벤질기이며;

[0154] 여기에서,

[0155] · R14는 C3-C8 알킬기, C3-C8 히드록시알킬기, C3-C8 할로알킬기, 4-8개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C3-C8 알케닐기, 1개의 이중결합 및 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C3-C8 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 C3-C8 알키닐기이다.

[0156] 일부 실시예에서, 일반식(I)의 방향족 화합물은 하기의 그룹 (I), (II), (III), (IV), 또는 (V)의 화합물의 실시예에 의해 기술된다.

[0157] 그룹 I

[0158] 일부 실시예에서, 그룹(1)에 의해 기술된 식(I)의 화합물을 개시한다.

[0159] · R1은 C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 3-4개의 원자를 가지며, 그 중 1개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 또는 OR11기이고; 및

[0160] · R5는 C4-C9 알킬기, C4-C9 히드록시알킬기, C4-C9 할로알킬기, 4-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 C4-C9 알키닐기, C(O)R14기, OR14기, S(O)nR14기, 또는 NR9R14기이며;

[0161] 여기에서,

[0162] · R14는 C3-C8 알킬기, C3-C8 히드록시알킬기, C3-C8 할로알킬기, 4-8개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C3-C8 알케닐기, 1개의 이중결합 및 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C3-C8 할로알케닐기, 또는 1-2개의 삼중결합을 갖는 C3-C8 알키닐기이다.

[0163] **그룹 2**

[0164] 일부 실시예에서, 그룹(2)에 의해 기술된 식(I)의 화합물을 개시한다:

[0165] · R1은 C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 또는 3-4개의 원자를 가지며, 그 중 1개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기이고;

[0166] · R2는 C4-C9 알킬기, C4-C9 히드록시알킬기, C4-C9 할로알킬기, 4-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 C4-C9 알키닐기, C(O)R14기, OR14기, S(O)nR14기, 또는 NR9R14기이며; 및

[0167] · R5는 수소원자, 할로겐원자, C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 3-4개의 원자를 가지며, 그 중 1개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기이고;

[0168] 여기에서,

[0169] · R14는 C3-C8 알킬기, C3-C8 히드록시알킬기, C3-C8 할로알킬기, 4-8개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C3-C8 알케닐기, 1개의 이중결합 및 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C3-C8 할로알케닐기, 또는 1-2개의 삼중결합을 갖는 C3-C8 알키닐기이다.

[0170] **그룹 3**

[0171] 일부 실시예에서, 그룹(3)에 의해 기술된 식(I)의 화합물을 개시한다:

[0172] · R1은 C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 3-4개의 원자를 가지며, 그 중 1개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 또는 OR11기이고;

[0173] · R3는 C4-C9 알킬기, C4-C9 히드록시알킬기, C4-C9 할로알킬기, 4-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 C4-C9 알키닐기, C(O)R14기, OR14기, S(O)nR14기, 또는 NR9R14기이며; 및

[0174] · R5는 수소원자, 할로겐원자, C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 3-4개의 원자를 가지며, 그 중 1개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 또는 OR11기이고;

[0175] · 단, R1이 할로알킬기 또는 C1-C4 알킬기이고, R5가 수소원자 또는 OR11기이면, R3는 C4-C6 알킬기, C4-C6 알케닐기, C4-C6 알키닐기, 또는 C4-C6 알킬-Y기가 아니며; 및

[0176] · 단, R1이 OR11기이고, R5가 수소원자, 할로알킬기, C1-C4 알킬기, 또는 OR11기이면, R3는 C4-C6 알킬기, C4-C6 알케닐기, C4-C6 알키닐기, 또는 C4-C6 알킬-Y기가 아니며;

[0177] 여기에서,

[0178] · R14는 C3-C8 알킬기, C3-C8 히드록시알킬기, C3-C8 할로알킬기, 4-8개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C3-C8 알케닐기, 1개의 이중결합 및 4-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C3-C8 할로알케닐기, 또는 1-2개의 삼중결합을 갖는 C3-C8 알키닐기이다.

[0179] **그룹 4**

[0180] 일부 실시예에서, 그룹(4)에 의해 기술된 식(I)의 화합물을 개시한다:

[0181] · R1은 C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 3-4개의 원자를 가지며, 그 중 1개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 또는 OR11기이고;

[0182] · R4는 C4-C9 알킬기, C4-C9 히드록시알킬기, C4-C9 할로알킬기, 4-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 C4-C9 알키닐기, C(O)R14기, OR14기, S(O)nR14기, 또는 NR9R14기이며; 및

- [0183] · R5는 수소원자, 할로젠원자, C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 3-4개의 원자를 가지며, 그 중 1개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 또는 OR11기이고;
- [0184] · 단, R1이 할로알킬기, C1-C4 할로알킬기, 또는 OR11기이고, R5가 수소원자 또는 OR11기이면, R4는 C4-C6 알킬기, C4-C6 알케닐기, C4-C6 알키닐기, 또는 C4-C6 알킬-Y기가 아니며;
- [0185] 여기에서,
- [0186] · R14는 C3-C8 알킬기, C3-C8 히드록시알킬기, C3-C8 할로알킬기, 4-8개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C3-C8 알케닐기, 1개의 이중결합 및 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C3-C8 할로알케닐기, 또는 1-2개의 삼중결합을 갖는 C3-C8 알키닐기이다.
- [0187] **그룹 5**
- [0188] 일부 실시예에서, 그룹(5)에 의해 기술된 식(I)의 화합물을 개시한다:
- [0189] · R1은 C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 3-4개의 원자를 가지며, 그 중 1개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 또는 OR11기이고;
- [0190] · R2는 C4-C9 알킬기, C4-C9 히드록시알킬기, C4-C9 할로알킬기, 4-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 5-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자이며, 1-2개의 이중결합을 갖는 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 C4-C9 알키닐기, C(O)R14기, OR14기, S(O)nR14기, 또는 NR9R14기이며;
- [0191] · R4는 C4-C9 알킬기, C4-C9 히드록시알킬기, C4-C9 할로알킬기, 4-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 C4-C9 알키닐기, C(O)R14기, OR14기, S(O)nR14기, 또는 NR9R14기이고; 및
- [0192] · R5는 수소원자, 할로젠원자, C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 3-4개의 원자를 가지며, 그 중 1개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 또는 OR11기이며;
- [0193] 여기에서,
- [0194] · R14는 C3-C8 알킬기, C3-C8 히드록시알킬기, C3-C8 할로알킬기, 4-8개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C3-C8 알케닐기, 1개의 이중결합 및 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C3-C8 할로알케닐기, 또는 1-2개의 삼중결합을 갖는 C3-C8 알키닐기이다.
- [0195] **실시예**
- [0196] 하기 실시예는 그룹 (1), (2), (3), (4), 또는 (5) 중 어느 하나에 의해 기술된 식(I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0197] ‘알킬(alkyl)’은 직쇄, 분지쇄 또는 고리형 알킬기를 의미한다. 적어도 일부 실시예에서, 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, n-프로필, 이소프로필, 부틸, n-부틸, sec-부틸, 펜틸, n-펜틸, 헥실, n-헥실, 헵틸, n-헵틸, 옥틸, n-옥틸, 노닐, n-노닐, 데실, 및 n-데실로부터 선택될 수 있다.
- [0198] ‘알케닐(alkenyl)’은 직쇄 또는 분지쇄 알케닐기를 의미한다. 적어도 일부 실시예에서, 알케닐기는 알릴, 2-부테닐, 3-헥세닐, 4-헵테닐, 5-옥테닐 및 6-노네 nil로부터 선택될 수 있다. 일부 실시예에서, 알케닐기는 1개의 이중결합을 갖는다. 일부 실시예에서, 알케닐기는 2개의 이중결합을 갖는다. 일부 실시예에서, 알케닐기는 3개의 이중결합을 갖는다. 일부 실시예에서, 알케닐기는 ω -3 이중결합을 갖는다. 일부 실시예에서, 알케닐기는 1개의 이중결합을 가지며 ω -3 위치에 있다. 일부 실시예에서, 알케닐기는 ω -3 위치에 1개의 이중결합을 갖는 C4-C9 직쇄 알케닐기이다. 일부 실시예에서, 이중결합은 Z 구성이다.
- [0199] 일부 실시예에서 알케닐기는 1-3개의 이중결합을 갖고 각각의 이중결합은 Z 구성이다. 일부 실시예에서, 알케닐기는 ω -3 위치에 1개의 이중결합을 갖는 C5-C9 직쇄 알케닐기이고 Z 구성에 있다.
- [0200] 일부 실시예에서, 알케닐기는 ω -3 위치에서 1개의 이중결합을 갖는 C5 직쇄 알케닐기이다. 일부 실시예에서, 알케닐기는 ω -3 위치에서 1개의 이중결합을 갖는 C6 직쇄 알케닐기이다. 일부 실시예에서, 알케닐기는 ω -3 위

치에서 1개의 이중결합을 갖는 C7 직쇄 알케닐기이다. 일부 실시예에서, 알케닐기는 ω -3 위치에서 1 개의 이중결합을 갖는 C8 직쇄 알케닐기이다. 일부 실시예에서, 이중결합은 Z 구성이다.

[0201] '알키닐(alkynyl)'은 직쇄 또는 분지쇄 알키닐기를 의미한다. 일부 실시예에서, 알키닐기는 1-3개의 삼중결합을 갖는 C4-C12 알키닐 그룹으로부터 선택될 수 있다. 일부 실시예에서, 알키닐기는 1 개의 삼중결합을 갖는다. 일부 실시예에서, 알키닐기는 1 개의 삼중결합을 갖는 C5-C10 알키닐 그룹으로부터 선택될 수 있다. 일부 실시예에서, 삼중결합은 ω -3 위치에 있다.

[0202] '히드록시알킬(hydroxyalkyl)'은 직쇄 또는 분지쇄 알킬기의 히드록시 유도체를 의미한다. 일부 실시예에서, 히드록시알킬기는 C1-C12 히드록시알킬기, C2-C11 히드록시알킬기, C1-C6 히드록시알킬기, 또는 C1-C4 히드록시알킬기로부터 선택될 수 있다. 일부 실시예에서, 히드록시알킬기는 히드록시메틸기, 히드록시에틸기, 히드록시프로필기, 또는 히드록시부틸기로부터 선택될 수 있다.

[0203] '헤테로알킬(heteroalkyl)'은 S, O 및 N으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 지칭하며, 여기에서 알킬쇄는 임의로 하나 이상의 히드록시기, 하나 이상의 할로겐원자 및/또는 카르보닐기를 함유할 수 있다.

[0204] 헤테로알킬기는 방향족 고리에 대해 사슬의 첫번째 위치에 헤테로원자를 포함할 수 없다. 예를 들어, 화학식 -OC6H13을 갖는 기는 상기 정의에서 헤테로알킬기가 아니다.

[0205] 히드록시알킬기는 상기 정의에서 헤테로알킬기로 간주되지 않는다. 예를 들어, 화학식 -C6H12OH를 갖는 기는 상기 정의에서 헤테로알킬기가 아니다. 화학식 -C4H8OC2H4OH를 갖는 기는 7 개의 원자를 갖는 헤테로알킬기로 간주되며, 그 중 하나는 헤테로원자(산소)이고, 히드록시기를 추가로 포함한다.

[0206] 일부 실시예에서, 헤테로알킬기는 3-12개의 원자를 갖는다. 일부 실시예에서, 헤테로알킬기는 3-9 개의 원자를 갖는다. 일부 실시예에서, 헤테로알킬기는 4-8 개의 원자를 갖는다. 일부 실시예에서, 헤테로알킬기는 5 개 또는 6 개의 원자를 갖는다. 일부 실시예에서, 헤테로알킬기는 1-3개의 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시예에서, 헤테로알킬기는 3-9 개의 원자를 가지며 그 중 1-3은 헤테로원자이다.

[0207] 일부 실시예에서, 헤테로알킬기는 4-8 개의 원자를 가지며 그 중 하나는 헤테로원자이다. 일부 실시예에서, 헤테로원자는 헤테로알킬기의 두번째 위치에 있다. 일부 실시예에서, 헤테로원자는 헤테로알킬기의 세 번째 위치에 있다. 일부 실시예에서, 헤테로원자는 헤테로알킬기의 네 번째 위치에 있다. 일부 실시예에서, 헤테로원자는 산소이다. 일부 실시예에서, 헤테로원자는 황이다. 일부 실시예에서, 헤테로알킬기의 화학식은 -CH2OC4H9, -C2H4OC3H7, -C2H4OC2H3, -C3H6OCH3, -CH2OC5H11, -CH2OC3H7, -C2H4OC3H7, -C3H6OC2H7으로부터 선택될 수 있다.

[0208] '알킬-Y(alkyl-Y-)'기는 방향족 고리에 대해 α 위치에 1 개의 헤테로원자를 갖는 헤테로알킬기이다. Y는 산소 원자, 황 원자 및 NR12NR13 기에서 선택될 수 있으며, 여기에서 R12 및 R13은 수소기 및 C1-C4 기로부터 독립적으로 선택된다. 예를 들어, 일부 실시예에서, Y는 산소일 수 있다. 일부 실시예에서, C4 알킬-Y-기는 화학식 -OC4H9 또는 -SC4H9를 갖는다. 일부 실시예에서, C5 알킬-Y-기는 화학식 -OC5H11 또는 -SC5H11을 갖는다. 일부 실시예에서, C6 알킬-Y-기는 화학식 -OC6H13 또는 -SC6H13을 갖는다.

[0209] '헤테로알케닐(heteroalkenyl)'은 주쇄에 S, O 및 N으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는, 직쇄 또는 분지쇄 알케닐기를 지칭하며, 여기에서 알케닐 사슬은 임의로 히드록시 그룹, 할로겐원자 및/또는 카보닐 그룹을 함유할 수 있다. 일부 실시예에서, 헤테로원자는 황이다. 일부 실시예에서, 헤테로원자는 산소이다. 일부 실시예에서, 알케닐기는 2 개의 이중결합을 갖는다. 일부 실시예에서, 알케닐기는 3 개의 이중결합을 갖는다. 일부 실시예에서, 알케닐기는 ω -3 이중결합을 갖는다. 일부 실시예에서, 알케닐기는 1 개의 이중결합을 가지며 ω -3 위치에 있다. 일부 실시예에서, 헤테로알케닐기는 3-9 개의 원자를 가지며, 이 중 1 개의 원자는 헤테로원자이고 1개의 이중결합을 갖는다. 일부 실시예에서, 헤테로알케닐기는 6-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1 개의 원자는 헤테로원자이고 1 개의 이중결합을 가지며, 여기에서 헤테로원자는 산소이고 이중결합은 ω -3 위치에 있다. 일부 실시예에서, 이중결합은 Z 구성이다.

[0210] 헤테로원자는 헤테로알케닐기의 첫 번째 또는 마지막 위치에 있을 수 없다. 예를 들어, 헤테로알케닐기는 방향족 고리에 대한 사슬의 첫 번째 위치에 헤테로원자를 포함할 수 없다. 예를 들어, 화학식 -OCH2CH=CHCH2CH3을 갖는 기는 상기 정의에서 헤테로알킬기가 아니다.

[0211] '할로알킬(haloalkyl)'은 하나 이상의 수소원자가 할로겐원자로 치환된 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 의미한다.

예를 들어, 할로젠원자는 불소, 염소, 브롬 및 요오드로부터 선택될 수 있다. 일부 실시예에서, 할로젠원자는 F이다. 일부 실시예에서, 할로알킬기는 -CF₃기를 함유한다.

[0212] 일부 실시예에서, 할로알킬기는 또한 헤테로알킬기 일 수 있다. 일부 실시예에서, 할로알킬은 6-9 개의 원자를 갖는 헤테로알킬기일 수 있으며, 이 중 1-3개의 원자는 헤테로원자이다. 일부 실시예에서, 할로알킬기는 1개의 헤테로원자를 갖는 헤테로알킬기이다. 일부 실시예에서, 헤테로원자는 산소 원자이다. 일부 실시예에서, 할로젠원자는 불소이다.

[0213] '할로알케닐(haloalkenyl)'은 하나 이상의 수소원자가 할로젠원자로 치환된 직쇄 또는 분지쇄 알케닐기를 의미합니다. 예를 들어, 할로젠원자는 불소, 염소, 브롬 및 요오드로부터 선택될 수 있다.

[0214] 일부 실시예에서, 할로알케닐기는 또한 헤테로알케닐기일 수 있다.

[0215] 일부 실시예에서, X는 카르복실산이다. 일부 실시예에서, X는 카르복실산 유도체이다. 일부 실시예에서, X는 카르복실레이트, 글리세라이드, 무수물, 카르복사미드 및 인지질로부터 선택될 수 있다. 일부 실시예에서, X는 카르복실산에스테르와 같은 카르복실레이트이다. 일부 실시예에서, X는 아세테이트기와 같은 카르복실산에스테르이다. 일부 실시예에서, X는 글리세라이드이고, 일부 실시예에서, 글리세라이드는 트리글리세라이드, 1,2-디글리세라이드, 1,3 디글리세라이드, 1-모노글리세라이드, 또는 2-모노글리세라이드의 형태일 수 있다. 일부 실시예에서, X는 무수물(anhydride)이다. 일부 실시예에서, X는 카르복사미드이고, 일부 실시예에서, 상기 카르복사미드는 N-메틸카르복사미드, N,N-디메틸카르복사미드, N-에틸카르복사미드 및 N,N-디에틸카르복사미드로부터 선택될 수 있다. 일부 실시예에서, X는 인지질이다.

[0216] 일부 실시예에서, n은 0이다. 일부 실시예에서 X는 카르복실산, 카르복사미드, 또는 히드록시메틸이다. 일부 실시예에서, n은 0이고 X는 카르복실산이다. 일부 실시예에서, n은 0이고 X는 화학식 -C(O)NH₂를 갖는 카르복사미드이다. 일부 실시예에서, n은 0이고 X는 히드록시메틸이다.

[0217] 일부 실시예에서, n은 1 또는 2이다. 일부 실시예에서 n은 1 또는 2이고 R₆ 및 R₇은 동일하거나 상이하고 수소 원자 및 C1-C6 알킬기로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시예에서, R₆ 및 R₇은 함께 시클로프로판, 시클로부텐, 시클로펜탄, 또는 시클로헥산과 같은 시클로알킬기를 형성할 수 있다. 일부 실시예에서, n은 1 또는 2이고 X는 히드록시메틸기, 카르복실산, 카르복실산에스테르 또는 카르복사미드로부터 선택된다.

[0218] 일부 실시예에서, n은 1이고 R₆ 및 R₇은 동일하거나 상이하고 독립적으로 수소원자 및 C1-C2 알킬기로부터 선택된다. 일부 실시예에서, n은 1이고 R₆ 및 R₇은 모두 수소원자이다. 일부 실시예에서, n은 1이고 R₆ 및 R₇은 모두 메틸기이다. 일부 실시예에서, R₆는 메틸기이고 R₇은 수소이다. 일부 실시예에서, n은 1이고, R₆ 및 R₇은 모두 수소원자이며, X는 카르복실산이다. 일부 실시예에서, n은 1이고, R₆ 및 R₇은 모두 메틸기이며, X는 카르복실산이다. 일부 실시예에서, n은 1이고, R₆ 및 R₇은 모두 수소원자이며, X는 아세테이트기이다.

[0219] 일부 실시예에서, X는 히드록시메틸기, 카르복실산, 카르복실산에스테르, 및 카르복사미드로부터 선택될 수 있다.

[0220] 그룹 1 실시예

[0221] 다음 실시예는 그룹 (1)에 의해 기술된 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다.

[0222] 일부 실시예에서, R₁은 C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 3-4 개의 원자를 가지며, 그 중 1개는 헤테로원자인 헤테로알킬기, 또는 -O-(C1-C4) 알킬기이다.

[0223] 일부 실시예에서, R₅는 C4-C9 알킬기, C4-C9 히드록시알킬기, C4-C9 할로알킬기, 4-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 C4-C9 알키닐기, -O-(C3-C8) 알킬기, -O-(C3-C8) 히드록시알킬기, -O-(C3-C8) 할로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알케닐기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -O- 헤테로알킬기, 5-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이며, 1개의 이중결합을 갖는 -O- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알키닐기, -S-(C3-C8) 알킬기, -S-(C3-C8) 히드록시알킬기, -S-(C3-C8) 할로알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -S-헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알케닐기, 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이며, 1개의 이중결합을 갖는 -S-헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알키닐기, -C(O)-(C3-C8) 알킬기, -S(O)-(C3-C8) 알킬기, -S(O)2-(C3-C8) 알킬기,

수소원자와 C3-C8 알킬기를 갖는 아민기, 수소원자와 (C1-C6) 케톤기를 갖는 아민기, 또는 C1-C9 알킬기와 C3-C8 알킬기를 갖는 아민기이다.

[0224] 일부 실시예에서, R5는 C4-C9 알킬기, C4-C9 히드록시알킬기, C4-C9 할로알킬기, 4-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 C4-C9 알키닐기, -O-(C3-C8) 알킬기, -O-(C3-C8) 히드록시알킬기, -O-(C3-C8) 할로알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -O- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알케닐기, 5-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이며, 1개의 이중결합을 갖는 -O- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알키닐기, -S-(C3-C8) 알킬기, -S-(C3-C8) 히드록시알킬기, -S-(C3-C8) 할로알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -S- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알케닐기, 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이며, 1개의 이중결합을 갖는 -S- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 할로알케닐기, 또는 1-2 개의 삼중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알키닐기이다.

[0225] 일부 실시예에서, R1은 C1-C2 알킬기, C1-C2 히드록시알킬기, C1-C2 할로알킬기, 또는 -O-(C1-C2) 알킬기이다. 일부 실시예에서, R5는 C4-C9 알킬기, C4-C9 히드록시알킬기, C4-C9 할로알킬기, 4-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, -O-(C3-C8) 알킬기, -O-(C3-C8) 히드록시알킬기, -O-(C3-C8) 할로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알케닐기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -O- 헤테로알킬기, 5-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이며, 1개의 이중결합을 갖는 -O- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알키닐기, -S-(C3-C8) 알킬기, -S-(C3-C8) 히드록시알킬기, -S-(C3-C8) 할로알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -S- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알케닐기, 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이며, 1개의 이중결합을 갖는 -S- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 할로알케닐기, 또는 1-2개의 삼중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알키닐기이다.

[0226] 일부 실시예에서, R1은 C1-C2 알킬기, C1-C2 히드록시알킬기, 또는 -O-(C1-C2) 알킬기이다. 일부 실시예에서, R5는 C4-C9 알킬기, 4-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, -O-(C3-C8) 알킬기, -O-(C3-C8) 히드록시알킬기, -O-(C3-C8) 할로알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -O- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알케닐기, 5-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이며, 1개의 이중결합을 갖는 -O- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 할로알케닐기, -S-(C3-C8) 알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -S- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알케닐기, 또는 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이며, 1개의 이중결합을 갖는 -S- 헤테로알케닐기이다.

[0227] 일부 실시예에서, R1은 C1-C2 알킬기 또는 -O-(C1-C2) 알킬기이다. 일부 실시예에서, R5는 C5-C8 직쇄 알킬기, 1개의 이중결합을 갖는 C6-C8 알케닐기, -O-(C4-C6) 알킬기, -O-(C4-C6) 히드록시알킬기, -O-(C4-C6) 할로알킬기, 4-6 개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이고, 상기 헤테로원자는 O인 -O- 헤테로알킬기, 1개의 이중결합을 갖는 -O-(C5-C8) 알케닐기이다. 일부 실시예에서, 상기 이중결합은 ω -3 위치에 있다. 일부 실시예에서, 상기 이중결합은 Z 구성에 있다.

[0228] 일부 실시예에서, R1은 메틸기이다. 일부 실시예에서, R1은 -OCH₃이다. 일부 실시예에서, R5는 -O-(C3-C8) 알킬기이고 화학식 -OC₃H₇, -OC₄H₉, -OC₅H₁₁, -OC₆H₁₃, -OC₇H₁₅, 또는 -OC₈H₁₇을 가질 수 있다. 일부 실시예에서, R5는 -S-(C3-C8) 알킬기이고 화학식 -SC₃H₇, -SC₄H₉, -SC₅H₁₁, -SC₆H₁₃, -SC₇H₁₅, 또는 -SC₈H₁₇을 가질 수 있다. 일부 실시예에서, R5는 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알케닐기이고 화학식 -OCH₂CH=CHCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH=CHCH₂CH₃, -O(CH₂)₃CH=CHCH₂CH₃, 또는 -O(CH₂)₄CH=CHCH₂CH₃를 가질 수 있다. 일부 실시예에서, R5는 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알케닐기이고 화학식 -SCH₂CH=CHCH₂CH₃, -S(CH₂)₂CH=CHCH₂CH₃, -S(CH₂)₃CH=CHCH₂CH₃, 또는 -S(CH₂)₄CH=CHCH₂CH₃를 가질 수 있다.

[0229] 일부 실시예에서, R₂, R₃, 및 R₄는 각각 수소원자이다. 일부 실시예에서, R₂, R₃, 및 R₄ 중 하나 이상은 할로젠 원자이다. 일부 실시예에서, R₂, R₃, 및 R₄ 중 하나 이상은 불소원자이다.

[0230] 일부 실시예에서, R1은 메틸기 또는 -OCH₃이고; R5는 C4-C8 알킬기, -O-(C4-C8) 알킬기, 1개의 이중결합을 갖는

C4-C8 알케닐기, 또는 1개의 이중결합을 갖는 -O-(C4-C8) 알케닐기이며; R2, R3, 및 R4는 각각 수소원자이고; n은 0이며; X는 카르복실산이다.

[0231] 일부 실시예에서, n은 0이다. 다른 실시예에서, n은 1이다. 다른 실시예에서, n은 2이다. 일부 실시예에서 n은 1 또는 2이고 R6 및 R7은 동일하거나 상이하며 독립적으로 수소원자 및 C1-C6 알킬기로부터 선택된다. 일부 실시예에서, R6 및 R7은 함께 시클로프로판, 시클로부텐, 시클로펜탄, 또는 시클로헥산과 같은 시클로알킬기를 형성할 수 있다.

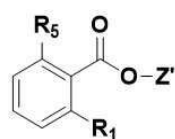
[0232] 일부 실시예에서, n은 0이다. 일부 실시예에서 X는 카르복실산, 카르복사미드, 히드록시메틸, 또는 아세테이트기와 같은 카르복실산에스테르이다. 일부 실시예에서, n은 0이고 X는 카르복실산이다. 일부 실시예에서, n은 0이고 X는 화학식 -C(O)NH₂를 갖는 카르복사미드이다. 일부 실시예에서, n은 0이고 X는 히드록시메틸이다.

[0233] 일부 실시예에서, n은 1 또는 2이다. 일부 실시예에서 n은 1 또는 2이고 R6 및 R7은 동일하거나 상이하고 수소원자 및 C1-C6 알킬기로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시예에서, R6 및 R7은 함께 시클로프로판, 시클로부텐, 시클로펜탄, 또는 시클로헥산과 같은 시클로알킬기를 형성할 수 있다. 일부 실시예에서, n은 1 또는 2이고 X는 히드록시메틸기, 카르복실산, 카르복사미드, 또는 아세테이트기와 같은 카르복실산에스테르로부터 선택된다.

[0234] 일부 실시예에서, n은 1이고 R6 및 R7은 동일하거나 상이하고 독립적으로 수소원자 및 C1-C2 알킬기로부터 선택된다. 일부 실시예에서, n은 1이고 R6 및 R7은 모두 수소원자이다. 일부 실시예에서, n은 1이고 R6 및 R7은 모두 메틸기이다. 일부 실시예에서, R6은 메틸기이고 R7은 수소이다. 일부 실시예에서, n은 1이고, R6 및 R7은 모두 수소원자이며, X는 카르복실산이다. 일부 실시예에서, n은 1이고, R6 및 R7은 모두 메틸기이고, X는 카르복실산이다.

[0235] 일부 실시예에서, X는 히드록시메틸기, 카르복실산, 카르복사미드, 및 아세테이트기와 같은 카르복실산에스테르로부터 선택될 수 있다.

[0236] 일부 실시예에서, 그룹 (1)에 의해 기술된 화학식(I)의 화합물은 화학식(IA)로 개시된다:



[0237] (IA)

[0238] 여기에서, R1 및 R5는 각각 그룹 (1)에 대한 전술한 실시예 중 어느 하나에 의해 정의된다. 일부 실시예에서, Z'는 H 또는 C1-C4 알킬기이다.

[0239] 일부 실시예에서 R1은 C1-C2 알킬기 또는 -O-(C1-C2) 알킬기이다. 일부 실시예에서, R5는 C5-C8 직쇄 알킬기, 1개의 이중결합을 갖는 C6-C8 알케닐기, -O-(C4-C6) 알킬기, -O-(C4-C6) 히드록시알킬기, -O-(C4-C6) 할로알킬기, 4-6개의 원자를 가지며, 그 중 1개는 헤테로원자이고, 상기 헤테로원자는 0인 -O- 헤테로알킬기, 1개의 이중결합을 갖는 -O-(C5-C8) 알케닐기이다. 일부 실시예에서 이중결합은 ω-3 위치에 있다. 일부 실시예에서 이중결합은 Z 구성이다. 일부 실시예에서, Z'는 H이다. 일부 실시예에서 Z'는 메틸 또는 에틸기이다.

[0240] 그룹 2 실시예

[0241] 다음 실시예는 그룹 (2)에 의해 기술된 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다.

[0242] 일부 실시예에서, R1은 C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 3-4개의 원자를 가지며, 그 중 1개는 헤테로원자인 헤테로알킬기, 또는 페닐기이다.

[0243] 일부 실시예에서, R2는 C4-C9 알킬기, C4-C9 히드록시알킬기, C4-C9 할로알킬기, 4-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 C4-C9 알키닐기, -O-(C3-C8) 알킬기, -O-(C3-C8) 히드록시알킬기, -O-(C3-C8) 할로알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -O- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알케닐기, 5-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이며, 1개의 이중결합을 갖는 -O- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알키닐기, -S-(C3-C8) 알킬기, -S-(C3-C8) 히드록시알킬기, -S-(C3-C8) 할로알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -S-

헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알케닐기, 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이며, 1개의 이중결합을 갖는 S- 헤테로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알키닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알키닐기, -C(O)-(C3-C8) 알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -C(O)- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -C(O)-(C3-C8) 알케닐기, -S(O)-(C3-C8) 알킬기, 4-8개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -S(O)- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S(O)-(C3-C8) 알케닐기, 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이며, 1개의 이중결합을 갖는 -S(O)- 헤테로알케닐기, -S(O)2-(C3-C8) 알킬기, 4-8개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -S(O)2- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S(O)2-(C3-C8) 알케닐기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -S(O)2- 헤테로알킬기; 수소원자 및 C3-C8 알킬기를 갖는 아민기; 수소원자 및 C3-C8 알킬기를 갖는 아민기; 수소원자 및 4-8개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 헤테로알킬기를 갖는 아민기; 수소원자 및 케톤기를 갖는 아민기; C1-C9 알킬기 및 C3-C8 알킬기를 갖는 아민기; C1-C9 알킬기 및 4-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자인 헤테로알킬기를 갖는 아민기, 또는 C1-C9 알킬기와 1-2개의 이중결합을 갖는 C3-C8 알케닐기를 갖는 아민기이다.

[0244] 일부 실시예에서, R1은 C1-C3 알킬기, C1-C3 히드록시알킬기, C1-C2 할로알킬기, 또는 페닐기이다. 일부 실시예에서, R1은 메틸기, 에틸기, 이소프로필기, -CF3기, -(CH2)3OH기, 및 페닐기로부터 선택된다.

[0245] 일부 실시예에서, R2는 C4-C9 알킬기, C4-C9 히드록시알킬기, C4-C9 할로알킬기, 4-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 C4-C9 알키닐기, -O-(C3-C8) 알킬기, -O-(C3-C8) 히드록시알킬기, -O-(C3-C8) 할로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알케닐기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -O- 헤테로알킬기, 5-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이며, 1개의 이중결합을 갖는 -O- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알키닐기, -S-(C3-C8) 알킬기, -S-(C3-C8) 히드록시알킬기, -S-(C3-C8) 할로알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -S- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알케닐기, 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이며, 1개의 이중결합을 갖는 S- 헤테로알케닐기, -C(O)-(C3-C8) 알킬기, -S(O)-(C3-C8) 알킬기, -S(O)2-(C3-C8) 알킬기, 수소원자 및 C3-C8 알킬기를 갖는 아민기, 수소원자 및 (C1-C6) 케톤기를 갖는 아민기, 또는 C1-C9 알킬기 및 C3-C8 알킬기를 갖는 아민기이다.

[0246] 일부 실시예에서, R1은 C1-C3 알킬기 또는 C1-C3 히드록시알킬기이다. 일부 실시예에서, R2는 C4-C9 알킬기, 4-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, -O-(C3-C8) 알킬기, -O-(C3-C8) 히드록시알킬기, -O-(C3-C8) 할로알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -O- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C4-C8) 할로알케닐기, 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이며, 1개의 이중결합을 갖는 O- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C4-C8) 할로알케닐기, -S-(C3-C8) 알킬기, 4-8개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -S- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C4-C8) 알케닐기, 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이며 1개의 이중결합을 갖는 -S- 헤테로알케닐기; -C(O)-(C3-C8) 알킬기, -S(O)-(C3-C8) 알킬기, -S(O)2-(C3-C8) 알킬기, 수소원자 및 C3-C8 알킬기를 갖는 아민기, 수소원자 및 (C1-C6) 케톤기를 갖는 아민기; C1-C9 알킬기 및 C3-C8 알킬기를 갖는 아민기이다.

[0247] 일부 실시예에서, R1은 C1-C2 알킬기, 또는 C1-C2 히드록시알킬기이다. 일부 실시예에서, R2는 C4-C9 알킬기, 4-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, -O-(C3-C8) 알킬기, -O-(C3-C8) 히드록시알킬기, -O-(C3-C8) 할로알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -O- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C4-C8) 알케닐기, 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이며, 1개의 이중결합을 갖는 -O- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C4-C8) 할로알케닐기, -S-(C3-C8) 알킬기, 4-8개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -S- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C4-C8) 알케닐기, 또는 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이며 1개의 이중결합을 갖는 -S- 헤테로알케닐기이다.

[0248] 일부 실시예에서, R2는 C5-C8 직쇄 알킬기, 1개의 이중결합을 가지며, 상기 이중결합은 ω -3 위치에 있는 C6-C8 알케닐기, -O-(C4-C6) 직쇄 알킬기, 또는 1개의 이중결합을 가지며, 상기 이중결합은 ω -3 위치에 있는 -O-(C5-

C8) 알케닐기이다.

- [0249] 일부 실시예에서, R1은 C1-C2 알킬기, 또는 C1-C2 히드록시알킬기이며, R2는 C5-C8 직쇄 알킬기, 1개의 이중결합을 갖는 C6-C8 알케닐기, -O-(C4-C6) 알킬기, -O-(C4-C6) 히드록시알킬기, -O-(C4-C6) 할로알킬기, 4-6 개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이고, 상기 헤테로원자는 O인 -O- 헤테로알킬기, 1개의 이중결합을 갖는 -O-(C5-C8) 알케닐기이다.
- [0250] 일부 실시예에서, R1은 메틸기 또는 에틸기이며, R2는 C5-C8 직쇄 알킬기, 1개의 이중결합을 갖는 C6-C8 알케닐기, -O-(C4-C6) 직쇄 알킬기, -O-(C4-C6) 히드록시알킬기, -O-(C4-C6) 할로알킬기, 4-6 개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이고, 상기 헤테로원자는 O인 -O- 헤테로알킬기, 1개의 이중결합을 갖는 -O-(C5-C8) 알케닐기이다.
- [0251] 일부 실시예에서, R1은 메틸기 또는 에틸기이며, R2는 C5-C8 직쇄 알킬기, 1개의 이중결합을 가지며, 상기 이중결합은 ω -3 위치에 있는 C6-C8 알케닐기, -O-(C4-C6) 직쇄 알킬기, 또는 1개의 이중결합을 갖는 -O-(C5-C8) 알케닐기이다.
- [0252] 일부 실시예에서, R1은 메틸기이며, R2는 C5-C8 직쇄 알킬기, 1개의 이중결합을 가지며, 상기 이중결합은 ω -3 위치에 있는 C6-C8 알케닐기, -O-(C4-C6) 직쇄 알킬기, 또는 1개의 이중결합을 가지며, 상기 이중결합은 ω -3 위치에 있는 -O-(C5-C8) 알케닐기이다. 일부 실시예에서, 상기 이중결합은 Z 구성으로 되어 있다.
- [0253] 일부 실시예에서, R1은 메틸기이다. 일부 실시예에서, R2는 -O-(C3-C8) 알킬기이며, 화학식 -OC3H7, -OC4H9, -OC5H11, -OC6H13, -OC7H15, 또는 -OC8H17을 가질 수 있다. 일부 실시예에서, R2는 -S-(C3-C8) 알킬기이고, 화학식 -SC3H7, -SC4H9, -SC5H11, -SC6H13, -SC7H15, 또는 -SC8H17을 가질 수 있다. 일부 실시예에서, R2는 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알케닐기이고, 화학식 -OCH2CH=CHCH2CH3, -O(CH2)2CH=CHCH2CH3, -O(CH2)3CH=CHCH2CH3, 또는 -O(CH2)4CH=CHCH2CH3를 가질 수 있다. 일부 실시예에서, R2는 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알케닐기이고 화학식 -SCH2CH=CHCH2CH3, -S(CH2)2CH=CHCH2CH3, -S(CH2)3CH=CHCH2CH3, 또는 -S(CH2)4CH=CHCH2CH3를 가질 수 있다.
- [0254] 일부 실시예에서, R3, R4 및 R5는 각각 수소원자이다. 일부 실시예에서, R5는 C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 또는 3-4 개의 원자를 가지며, 그 중 1개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기이다. 일부 실시예에서, R3, R4 및 R5 중 하나 이상은 할로젠원자이다. 일부 실시예에서, R2, R3 및 R4 중 하나 이상은 불소원자이다. 일부 실시예에서, R3 및 R5는 각각 수소원자이고 R4는 불소원자이다.
- [0255] 일부 실시예에서, n은 0이다. 다른 실시예에서, n은 1이다. 다른 실시예에서, n은 2이다. 일부 실시예에서 n은 1 또는 2이고 R6 및 R7은 동일하거나 상이하며 독립적으로 수소원자 및 C1-C6 알킬기로부터 선택된다. 일부 실시예에서, R6 및 R7은 함께 시클로프로판, 시클로부텐, 시클로펜탄, 또는 시클로헥산과 같은 시클로알킬기를 형성할 수 있다.
- [0256] 일부 실시예에서, n은 0이다. 일부 실시예에서 X는 카르복실산, 카르복사미드, 히드록시메틸, 또는 아세테이트기와 같은 카르복실산에스테르이다. 일부 실시예에서, n은 0이고 X는 카르복실산이다. 일부 실시예에서, n은 0이고 X는 화학식 -C(O)NH2를 갖는 카르복사미드이다. 일부 실시예에서, n은 0이고 X는 히드록시메틸이다.
- [0257] 일부 실시예에서, n은 1 또는 2이다. 일부 실시예에서 n은 1 또는 2이고 R6 및 R7은 동일하거나 상이하고 독립적으로 수소원자 및 C1-C6 알킬기로부터 선택된다. 일부 실시예에서, R6 및 R7은 함께 시클로프로판, 시클로부텐, 시클로펜탄, 또는 시클로헥산과 같은 시클로알킬기를 형성할 수 있다. 일부 실시예에서, n은 1 또는 2이고 X는 히드록시메틸기, 카르복실산, 카르복사미드, 또는 아세테이트기와 같은 카르복실산에스테르로부터 선택된다.
- [0258] 일부 실시예에서, n은 1이고 R6 및 R7은 동일하거나 상이하고 독립적으로 수소원자 및 C1-C2 알킬기로부터 선택된다. 일부 실시예에서, n은 1이고 R6 및 R7은 모두 수소원자이다. 일부 실시예에서, n은 1이고 R6 및 R7은 모두 메틸기이다. 일부 실시예에서, R6은 메틸기이고 R7은 수소이다. 일부 실시예에서, n은 1이고, R6 및 R7은 모두 수소원자이며, X는 카르복실산이다. 일부 실시예에서, n은 1이고, R6 및 R7은 모두 메틸기이고, X는 카르복실산이다.
- [0259] 일부 실시예에서, X는 히드록시메틸기, 카르복실산, 카르복사미드, 및 아세테이트기와 같은 카르복실산에스테르로부터 선택될 수 있다.

[0260] 일부 실시예에서:

[0261] · R1은 메틸기 또는 에틸기이고;

[0262] · R2는 C5-C8 직쇄 알킬기, 1개의 이중결합을 가지며, 상기 이중결합은 ω -3 위치에 있는 C6-C8 알케닐기, -O-(C4-C6) 직쇄 알킬기, 또는 1개의 이중결합을 가지고, 상기 이중결합은 ω -3 위치에 있는 -O-(C5-C8) 알케닐기이며;

[0263] · R3, R4, 및 R5는 각각 수소원자이고;

[0264] · n은 0 또는 1이며;

[0265] · R6 및 R7은 동일하거나 상이하고, 수소원자 및 메틸기로부터 독립적으로 선택되며; 및

[0266] · X는 히드록시메틸기, 카르복실산, 카르복사미드, 및 아세테이트기와 같은 카르복실산에스테르로부터 선택된다.

[0267] 일부 실시예에서:

[0268] · R1은 메틸기이고;

[0269] · R2는 C5-C8 직쇄 알킬기, 1개의 이중결합을 가지며, 상기 이중결합은 ω -3 위치에 있는 C6-C8 알케닐기, -O-(C4-C6) 직쇄 알킬기, 또는 1개의 이중결합을 가지고, 상기 이중결합은 ω -3 위치에 있는 -O-(C5-C8) 알케닐기이며;

[0270] · R3, R4, 및 R5는 각각 수소원자이고;

[0271] · n은 0이며; 및

[0272] · X는 카르복실산이다.

[0273] 일부 실시예에서:

[0274] · R1은 메틸기이고;

[0275] · R2는 C5-C8 직쇄 알킬기, 1개의 이중결합을 가지며, 상기 이중결합은 ω -3 위치에 있는 C6-C8 알케닐기, -O-(C4-C6) 직쇄 알킬기, 또는 1개의 이중결합을 가지고, 상기 이중결합은 ω -3 위치에 있는 -O-(C5-C8) 알케닐기이며;

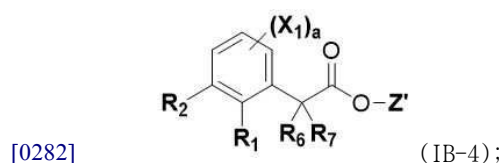
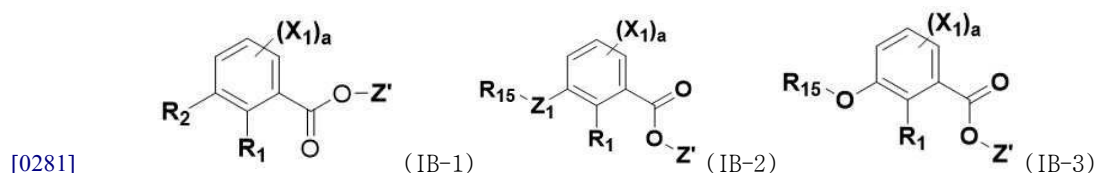
[0276] · R3, R4, 및 R5는 각각 수소원자이고;

[0277] · n은 1이며;

[0278] · R6 및 R7은 각각 수소원자이고,

[0279] · 및 X는 카르복실산이다.

[0280] 일부 실시예에서, 그룹(2)에 의해 기술된 화학식(I)의 화합물은 하기 화학식 (IB-1), (IB-2), (IB-3), 또는 (IB-4)에 의해 개시된다.



[0283] 여기에서 R1, R2, R6, 및 R7은 각각 전술한 그룹(2)의 실시예 중 어느 하나에 의해 정의되고, 일부 실시예에서:

[0284] · X1은 할로젠원자이고;

- [0285] · a는 0 또는 1이며;
- [0286] · Z'는 H 또는 C1-C4 알킬기이고;
- [0287] · R1은 C1-C4 알킬기이며;
- [0288] · R1은 메틸기 또는 에틸기이고;
- [0289] · R2는 C5-C8 직쇄 알킬기, 1 개의 이중결합을 가지며, 상기 이중결합이 $\omega-3$ 위치에 있는 C6-C8 알케닐기, -O-(C4-C6) 직쇄 알킬기, 또는 1개의 이중결합을 가지며, 상기 이중결합이 $\omega-3$ 위치에 있는 -O-(C5-C8) 알케닐기이고;
- [0290] · R6 및 R7은 동일하거나 상이하며 수소원자 및 C1-C6 알킬기로부터 독립적으로 선택되며;
- [0291] · Z1은 -O-, -S(O)_n-, 또는 -N(R14)-이고;
- [0292] · R14는 C3-C8 알킬기, C3-C8 히드록시알킬기, C3-C8 할로알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C3-C8 알케닐기, 1개의 이중결합 및 5-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C3-C8 할로알케닐기, 또는 1-2개의 삼중결합을 갖는 C3-C8 알키닐기이며;
- [0293] · R15는 C4-C9 알킬기, C4-C9 히드록시알킬기, C4-C9 할로알킬기, 4-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 C4-C9 알키닐기, C(O)R14기, OR14기, S(O)_nR14기, 또는 NR9R14기이고; 및
- [0294] · R9는 수소원자 또는 C1-C11 알킬기이다.
- [0295] 일부 실시예에서, R1은 C1-C2 알킬기 또는 -O-(C1-C2) 알킬기이다. 일부 실시예에서, R5는 C5-C8 직쇄 알킬기, 1 개의 이중결합을 갖는 C6-C8 알케닐기, -O-(C4-C6) 알킬기, -O-(C4-C6) 히드록시알킬기, -O-(C4-C6) 할로알킬기, 4-6 개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이고, 상기 헤테로원자가 O인 -O- 헤테로알킬기, 1개의 이중결합을 갖는 -O-(C5-C8) 알케닐기. 일부 실시예에서 상기 이중결합은 $\omega-3$ 위치에 있다. 일부 실시예에서 상기 이중결합은 Z 구성을 가진다. 일부 실시예에서, Z'는 H이다. 일부 실시예에서 Z'는 메틸 또는 에틸기이다. 일부 실시예에서, R6 및 R7은 동일하거나 상이하고 수소원자 및 C1-C6 알킬기로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시예에서, R6 및 R7은 함께 시클로프로판, 시클로부텐, 시클로펜탄, 또는 시클로헥산과 같은 시클로알킬기를 형성할 수 있다.
- [0296] 일부 실시예에서, R2는 C4-C9 알킬기, C4-C9 히드록시알킬기, C4-C9 할로알킬기, 4-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 C4-C9 알키닐기, -O-(C3-C8) 알킬기, -O-(C3-C8) 히드록시알킬기, -O-(C3-C8) 할로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알케닐기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -O- 헤테로알킬기, 5-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이고 1 개의 이중결합을 갖는 -O- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알키닐기, -S-(C3-C8) 알킬기, -S-(C3-C8) 히드록시알킬기, -S-(C3-C8) 할로알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -S- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알케닐기, 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이고, 1개의 이중결합을 갖는 -S- 헤테로알케닐기, -C(O)-(C3-C8) 알킬기, -S(O)-(C3-C8) 알킬기, -S(O)2-(C3-C8) 알킬기, 수소원자 및 C3-C8 알킬기를 갖는 아민기, 수소원자 및 (C1-C6) 케톤기를 갖는 아민기, 또는 C1-C9 알킬기 및 C3-C8 알킬기를 갖는 아민기이다.
- [0297] **그룹 3 실시예**
- [0298] 다음 실시예는 그룹 (3)에 의해 기술 된 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0299] 일부 실시예에서, R3은 C4-C9 알킬기, C4-C9 히드록시알킬기, C4-C9 할로알킬기, 4-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 C4-C9 알키닐기, -O-(C3-C8) 알킬기, -O-(C3-C8) 히드록시알킬기, -O-(C3-C8) 할로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알케닐기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -O- 헤테로알킬기, 5-8 개의 원자

를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이고, 1 개의 이중결합을 갖는 -O- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알키닐기, -S-(C3-C8) 알킬기, -S-(C3-C8) 히드록시알킬기, -S-(C3-C8) 할로알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -S- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알케닐기, 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개는 헤테로원자이고 1 개의 이중결합을 갖는 S- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알키닐기, -C(0)-(C3-C8) 알킬기, -S(0)-(C3-C8) 알킬기, -S(0)2-(C3-C8) 알킬기, 수소원자와 C3-C8 알킬기를 갖는 아민기, 수소원자와 (C1-C6) 케톤기를 갖는 아민기, 또는 C1-C9 알킬기 및 C3-C8 알킬기를 갖는 아민기이다.

[0300] 일부 실시예에서,

[0301] · R1은 C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 3-4 개의 원자를 가지며, 그 중 1개는 헤테로원자인 헤테로알킬기이고;

[0302] · R3은 C4-C9 알킬기, C4-C9 히드록시알킬기, C4-C9 할로알킬기, 4-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자는 헤테로원자이고, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자는 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 C4-C9 알키닐기, -O-(C3-C8) 알킬기, -O-(C3-C8) 히드록시알킬기, -O-(C3-C8) 할로알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -O- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알케닐기, 5-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이고 1개의 이중결합을 갖는 -O- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알키닐기, -S-(C3-C8) 알킬기, -S-(C3-C8) 히드록시알킬기, -S-(C3-C8) 할로알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -S- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알케닐기, 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이고, 1개의 이중결합을 갖는 -S- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 할로알케닐기, 또는 1-2개의 삼중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알키닐기이고; 및

[0303] · R5는 C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 3-4개의 원자를 가지며, 그 중 1개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기이다.

[0304] 일부 실시예에서,

[0305] · R1은 3-4 개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자인 헤테로알킬기이고;

[0306] · R3은 C4-C9 알킬기, C4-C9 히드록시알킬기, C4-C9 할로알킬기, 4-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자는 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자는 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 C4-C9 알키닐기, -O-(C3-C8) 알킬기, -O-(C3-C8) 히드록시알킬기, -O-(C3-C8) 할로알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -O- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알케닐기, 5-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이고 1개의 이중결합을 갖는 -O- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알키닐기, -S-(C3-C8) 알킬기, -S-(C3-C8) 히드록시알킬기, -S-(C3-C8) 할로알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -S- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알케닐기, 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이고, 1개의 이중결합을 갖는 -S- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 할로알케닐기, 또는 1-2개의 삼중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알키닐기이고; 및

[0307] · R5는 수소원자 또는 -O-(C1-C4) 알킬기이다.

[0308] 일부 실시예에서,

[0309] · R1은 C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 또는 3-4 개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자인 헤테로알킬기이고;

[0310] · R3은 4-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합 및 5-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자는 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -O- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알케닐기, 5-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이고 1개의 이중결합을 갖는 -O- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알키닐기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로

원자인 -S- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알케닐기, 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이고, 1개의 이중결합을 갖는 -S- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 할로알케닐기, 또는 1-2개의 삼중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알키닐기이며; 및

[0311] · R5는 수소원자, 할로젠원자, C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 3-4개의 원자를 가지며, 그 중 1개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기이다.

[0312] 일부 실시예에서,

[0313] · R1은 -O-(C1-C4) 알킬기이고;

[0314] · R3은 4-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합 및 5-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자는 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -O- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알케닐기, 5-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이고 1개의 이중결합을 갖는 -O- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알키닐기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -S- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알케닐기, 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이고, 1개의 이중결합을 갖는 -S- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 할로알케닐기, 또는 1-2개의 삼중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알키닐기이며; 및

[0315] · R5는 수소원자, 할로젠원자, C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 3-4개의 원자를 가지며, 그 중 1개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 또는 -O-(C1-C4) 알킬기이다.

[0316] 일부 실시예에서,

[0317] · R1은 C1-C2 알킬기 또는 -O-(C1-C2) 알킬기이고;

[0318] · R3은 4-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합 및 5-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개는 헤테로원자인 -O- 헤테로알킬기, 1 개의 이중결합을 가지며, 상기 이중결합은 ω -3 위치에 있는 -O-(C4-C8) 알케닐기, 5-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이고, 1개의 이중결합을 가지며, 상기 이중결합은 ω -3 위치에 있는 -O- 헤테로알케닐기이며; 및

[0319] · R5는 수소원자, C1-C2 알킬기 또는 -O-(C1-C4) 알킬기이다.

[0320] 일부 실시예에서,

[0321] · R1은 C1-C2 알킬기 또는 -O-(C1-C2) 알킬기이고;

[0322] · R3은 1 개의 이중결합을 가지고, 상기 이중결합은 ω -3 위치에 있는 -O-(C4-C8) 알케닐기이며;

[0323] · R2와 R4는 모두 수소원자이고;

[0324] · R5는 수소원자, C1-C2 알킬기, 또는 -O-(C1-C4) 알킬기이며;

[0325] · n은 0이고; 및

[0326] · X는 카르복실산이다.

[0327] 일부 실시예에서, R2 및 R4는 각각 수소원자이다. 일부 실시예에서, R2, R4 중 어느 하나 또는 R2 및 R4 모두는 할로젠원자이다. 일부 실시예에서, R2 또는 R4 중 어느 하나 또는 R2 및 R4 모두는 불소원자이다.

[0328] 일부 실시예에서, n은 0이다. 다른 실시예에서, n은 1이다. 다른 실시예에서, n은 2이다. 일부 실시예에서 n은 1 또는 2이고 R6 및 R7은 동일하거나 상이하며 독립적으로 수소원자 및 C1-C6 알킬기로부터 선택된다. 일부 실시예에서, R6 및 R7은 함께 시클로프로판, 시클로부텐, 시클로펜탄, 또는 시클로헥산과 같은 시클로알킬기를 형성할 수 있다.

[0329] 일부 실시예에서, n은 0이다. 일부 실시예에서 X는 카르복실산, 카르복사미드, 히드록시메틸, 또는 아세테이트기와 같은 카르복실산에스테르이다. 일부 실시예에서, n은 0이고 X는 카르복실산이다. 일부 실시예에서, n은 0이고 X는 화학식 -C(O)NH₂를 갖는 카르복사미드이다. 일부 실시예에서, n은 0이고 X는 히드록시메틸이다.

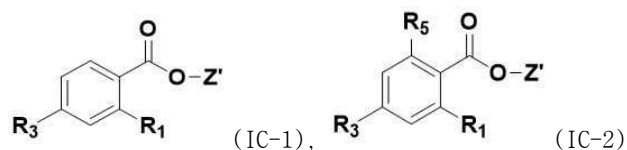
[0330] 일부 실시예에서, n은 1 또는 2이다. 일부 실시예에서 n은 1 또는 2이고 R6 및 R7은 동일하거나 상이하고 독립

적으로 수소원자 및 C1-C6 알킬기로부터 선택된다. 일부 실시예에서, R6 및 R7은 함께 시클로프로판, 시클로부텐, 시클로펜탄, 또는 시클로헥산과 같은 시클로알킬기를 형성 할 수 있다. 일부 실시예에서, n은 1 또는 2이고 X는 히드록시메틸기, 카르복실산, 카르복사미드, 또는 아세테이트기와 같은 카르복실산에스테르로부터 선택된다.

[0331] 일부 실시예에서, n은 1이고 R6 및 R7은 동일하거나 상이하고 독립적으로 수소원자 및 C1-C2 알킬기로부터 선택된다. 일부 실시예에서, n은 1이고 R6 및 R7은 모두 수소원자이다. 일부 실시예에서, n은 1이고 R6 및 R7은 모두 메틸기이다. 일부 실시예에서, R6은 메틸기이고 R7은 수소이다. 일부 실시예에서, n은 1이고, R6 및 R7은 모두 수소원자이고, X는 카르복실산이다. 일부 실시예에서, n은 1이고, R6 및 R7은 모두 메틸기이고, X는 카르복실산이다.

[0332] 일부 실시예에서, X는 히드록시메틸기, 카르복실산, 카르복사미드, 및 아세테이트기와 같은 카르복실산에스테르로부터 선택될 수 있다.

[0333] 일부 실시예에서, 그룹 (3)에 의해 기재된 화학식(I)의 화합물은 화학식 (IC-1) 또는 (IC-2)로 기재된다:



[0335] 여기에서 R1, R3, 및 R5는 각각 그룹 (3)에 대한 전술한 실시예 중 어느 하나에 의해 정의된다.

[0336] 일부 실시예에서, Z'는 H 또는 C1-C4 알킬이다. 일부 실시예에서, Z'는 H이다. 일부 실시예에서, Z'는 메틸 또는 에틸이다.

[0337] 일부 실시예에서, R1은 C1-C2 알킬기 또는 -O-(C1-C2) 알킬기이다.

[0338] 일부 실시예에서, R3은 C4-C9 알킬기, C4-C9 히드록시알킬기, C4-C9 할로알킬기, 4-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 C4-C9 알키닐기, -O-(C3-C8) 알킬기, -O-(C3-C8) 히드록시알킬기, -O-(C3-C8) 할로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알케닐기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -O- 헤테로알킬기, 5-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이며, 1개의 이중결합을 갖는 -O- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알키닐기, -S-(C3-C8) 알킬기, -S-(C3-C8) 히드록시알킬기, -S-(C3-C8) 할로알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -S- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알케닐기, 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이고, 1개의 이중결합을 갖는 -S- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알키닐기, -C(O)-(C3-C8) 알킬기, -S(O)-(C3-C8) 알킬기, -S(O)2-(C3-C8) 알킬기, 수소원자와 C3-C8 알킬기를 갖는 아민기, 수소원자와 (C1-C6) 케톤기를 갖는 아민기, 또는 C1-C9 알킬기와 C3-C8 알킬기를 갖는 아민기이다.

[0339] 일부 실시예에서, R5는 수소원자, 할로젠원자, C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 3-4개의 원자를 가지며, 그 중 1 개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 또는 -O-(C1-C4) 알킬기이다.

[0340] 그룹 4 실시예

[0341] 다음 실시예는 그룹 (4)에 의해 기술된 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다.

[0342] 일부 실시예에서, R4는 C4-C9 알킬기, C4-C9 히드록시알킬기, C4-C9 할로알킬기, 4-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 C4-C9 알키닐기, -O-(C3-C8) 알킬기, -O-(C3-C8) 히드록시알킬기, -O-(C3-C8) 할로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알케닐기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -O- 헤테로알킬기, 5-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이고, 1개의 이중결합을 갖는 -O- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알키닐기, -S-(C3-C8) 알킬기, -S-(C3-C8) 히드록시알킬기, -S-(C3-C8) 할로알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -S-

헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알케닐기, 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이고 1개의 이중결합을 갖는 -S- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알키닐기, -C(O)-(C3-C8) 알킬기, -S(O)-(C3-C8) 알킬기, -S(O)2-(C3-C8) 알킬기, 수소원자와 C3-C8 알킬기를 갖는 아민기, 수소원자와 (C1-C6) 케톤기를 갖는 아민기, 또는 C1-C9 알킬기와 C3-C8 알킬기를 갖는 아민기이다.

[0343] 일부 실시예에서,

[0344] · R1은 C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 3-4 개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 또는 페닐기이고;

[0345] · R4는 C4-C9 알킬기, C4-C9 히드록시알킬기, C4-C9 할로알킬기, 4-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 C4-C9 알키닐기, -O-(C3-C8) 알킬기, -O-(C3-C8) 히드록시알킬기, -O-(C3-C8) 할로알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -O- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알케닐기, 5-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1개는 헤테로원자이고 1개의 이중결합을 갖는 -O- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알키닐기, -S-(C3-C8) 알킬기, -S-(C3-C8) 히드록시알킬기, -S-(C3-C8) 할로알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -S- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알케닐기, 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개는 헤테로원자이고, 1개의 이중결합을 갖는 -S- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알키닐기, -C(O)-(C3-C8) 알킬기, -S(O)-(C3-C8) 알킬기, 또는 -S(O)2-(C3-C8) 알킬기이며; 및

[0346] · R5는 C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 3-4개의 원자를 가지며, 그 중 1 개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기이다.

[0347] 일부 실시예에서,

[0348] · R1은 3-4 개의 원자를 가지며, 그 중 1개의 원자는 헤테로원자인 헤테로알킬기 또는 페닐기이고;

[0349] · R4는 C4-C9 알킬기, C4-C9 히드록시알킬기, C4-C9 할로알킬기, 4-9 개의 원자를 가지고, 그 중 1-3개의 원자는 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자는 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 C4-C9 알키닐기, -O-(C3-C8) 알킬기, -O-(C3-C8) 히드록시알킬기, -O-(C3-C8) 할로알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -O- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알케닐기, 5-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1개는 헤테로원자이고 1개의 이중결합을 갖는 -O- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알키닐기, -S-(C3-C8) 알킬기, -S-(C3-C8) 히드록시알킬기, -S-(C3-C8) 할로알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -S- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알케닐기, 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개는 헤테로원자이고, 1개의 이중결합을 갖는 -S- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알키닐기, -C(O)-(C3-C8) 알킬기, -S(O)-(C3-C8) 알킬기, 또는 -S(O)2-(C3-C8) 알킬기이며; 및

[0350] · R5는 수소원자, 할로젠원자 또는 -O-(C1-C4) 알킬기이다.

[0351] 일부 실시예에서,

[0352] · R1은 페닐기이고;

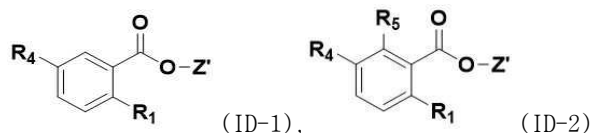
[0353] · R4는 C4-C9 알킬기, C4-C9 히드록시알킬기, C4-C9 할로알킬기, 4-9 개의 원자를 가지며, 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, -O-(C3-C8) 알킬기, -O-(C3-C8) 히드록시알킬기, -O-(C3-C8) 할로알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -O- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C4-C8) 알케닐기, 5-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이고, 1개의 이중결합을 갖는 -O- 헤테로알케닐기이며; 및

[0354] · R5는 수소원자, 할로젠원자, C1-C4 알킬기, C1-C4 할로알킬기, 3-4 개의 원자를 가지며, 그 중 1개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기; 또는 -O-(C1-C4) 알킬기이다.

- [0355] 일부 실시예에서,
- [0356] · R1은 C1-C4 알킬기, C1-C4 할로알킬기, -O-(C1-C4) 알킬기, 3-4 개의 원자를 가지며, 그 중 1개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 또는 페닐기이고;
- [0357] · R4는 C4-C9 알킬기, C4-C9 히드록시알킬기, C4-C9 할로알킬기, 4-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 C4-C9 알키닐기, -O-(C3-C8) 알킬기, -O-(C3-C8) 히드록시알킬기, -O-(C3-C8) 할로알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -O- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알케닐기, 5-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1개는 헤테로원자이고, 1개의 이중결합을 갖는 -O- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알키닐기, -S-(C3-C8) 알킬기, -S-(C3-C8) 히드록시알킬기, -S-(C3-C8) 할로알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 -S- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알케닐기, 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개는 헤테로원자이고, 1개의 이중결합을 갖는 -S- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알키닐기, -C(O)-(C3-C8) 알킬기, -S(O)-(C3-C8) 알킬기, 또는 -S(O)2-(C3-C8) 알킬기이며; 및
- [0358] · R5는 C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 또는 3-4개의 원자를 가지며, 그 중 1개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기이다.
- [0359] 일부 실시예에서,
- [0360] · R1은 C1-C4 알킬기, C1-C4 할로알킬기 또는 -O-(C1-C4) 알킬기이고;
- [0361] · R4는 C4-C9 알킬기, C4-C9 히드록시알킬기, C4-C9 할로알킬기, 4-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 C4-C9 알키닐기, -O-(C3-C8) 알킬기, -O-(C3-C8) 히드록시알킬기, -O-(C3-C8) 할로알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -O- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C4-C8) 알케닐기, 5-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1개는 헤테로원자이고, 1개의 이중결합을 갖는 -O- 헤테로알케닐기; 및
- [0362] · R5는 C1-C4 알킬기 또는 C1-C4 할로알킬기이다.
- [0363] 일부 실시예에서,
- [0364] · R1은 C1-C4 알킬기 또는 -O-(C1-C4) 알킬기이고;
- [0365] · R4는 C4-C9 알킬기, -O-(C3-C8) 알킬기 또는 -C(O)-(C3-C8) 알킬기이며; 및
- [0366] · R5는 C1-C4 알킬기 또는 C1-C4 할로알킬기이다.
- [0367] 일부 실시예에서,
- [0368] · R1은 C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 3-4 개의 원자를 가지며, 그 중 1개는 헤테로원자인 헤테로알킬기, -O-(C1-C4) 알킬기, 또는 페닐기이고;
- [0369] · R4는 4-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합 및 5-9개의 원자를 가지고, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 4-8개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개는 헤테로원자인 -O- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알케닐기, 5-8 개의 원자를 가지고, 그 중 1개는 헤테로원자이며, 1개의 이중결합을 갖는 -O- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알키닐기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개는 헤테로원자인 -S- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알케닐기, 5-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1개는 헤테로원자이고, 1개의 이중결합을 갖는 -S- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알키닐기, -C(O)-(C3-C8) 알킬기, -S(O)-(C3-C8) 알킬기, 또는 -S(O)2-(C3-C8) 알킬기이며; 및
- [0370] · R5는 수소원자, 할로젠원자, C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 3-4 개의 원자를 가지며, 그 중 1 개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기이다.
- [0371] 일부 실시예에서,

- [0372] · R1은 C1-C2 알킬기, C1-C2 할로알킬기, -O-(C1-C2) 알킬기, 또는 페닐기이고;
- [0373] · R4는 4-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합 및 5-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1개의 이중결합을 가지며, 상기 이중결합은 ω -3 위치에 있는 -O-(C4-C8) 알케닐기, 5-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1개는 헤테로원자이고, 1개의 이중결합을 가지며, 상기 이중결합은 ω -3 위치에 있는 -O- 헤테로알케닐기이며; 및
- [0374] · R5는 수소원자, 할로젠원자, C1-C2 알킬기 또는 -O-(C1-C2) 알킬기이다.
- [0375] 일부 실시예에서,
- [0376] · R1은 C1-C2 알킬기 또는 -O-(C1-C2) 알킬기이고;
- [0377] · R4는 1-2개의 이중결합 및 5-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자는 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1개의 이중결합을 가지며, 상기 이중결합은 ω -3 위치에 있는 -O-(C4-C8) 알케닐기, 5-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1개는 헤테로원자이고, 1개의 이중결합을 가지며, 상기 이중결합은 ω -3 위치에 있는 -O- 헤테로알케닐기이고; 및
- [0378] · R5는 수소원자, 할로젠원자, C1-C2 알킬기, 또는 -O-(C1-C2) 알킬기이다.
- [0379] 일부 실시예에서,
- [0380] · R1은 C1-C2 알킬기 또는 -O-(C1-C2) 알킬기이고;
- [0381] · R4는 1 개의 이중결합을 가지며, 상기 이중결합은 ω -3 위치에 있는 -O-(C4-C8) 알케닐기 또는 -C(O)-(C3-C8) 알킬기이고;
- [0382] · R5는 수소원자, 할로젠원자, C1-C2 알킬기, 또는 -O-(C1-C2) 알킬기이며;
- [0383] · R2 및 R3은 각각 수소원자이고;
- [0384] · n은 0이며; 및
- [0385] · X는 카르복실산이다.
- [0386] 일부 실시예에서, R2 및 R3은 각각 수소원자이다. 일부 실시예에서, R2, R4 중 어느 하나 또는 R2 및 R4 모두는 할로젠원자이다. 일부 실시예에서, R2, R4 중 어느 하나 또는 R2 및 R4 둘 모두는 불소원자이다.
- [0387] 일부 실시예에서, n은 0이다. 다른 실시예에서, n은 1이다. 다른 실시예에서, n은 2이다. 일부 실시예에서 n은 1 또는 2이고 R6 및 R7은 동일하거나 상이하며 독립적으로 수소원자 및 C1-C6 알킬기로부터 선택된다. 일부 실시예에서, R6 및 R7은 함께 시클로프로판, 시클로부텐, 시클로펜탄 또는 시클로헥산과 같은 시클로알킬기를 형성할 수 있다.
- [0388] 일부 실시예에서, n은 0이다. 일부 실시예에서 X는 카르복실산, 카르복사미드, 히드록시메틸, 또는 아세테이트기와 같은 카르복실산에스테르이다. 일부 실시예에서, n은 0이고 X는 카르복실산이다. 일부 실시예에서, n은 0이고 X는 화학식 -C(O)NH₂를 갖는 카르복사미드이다. 일부 실시예에서, n은 0이고 X는 히드록시메틸이다.
- [0389] 일부 실시예에서, n은 1 또는 2이다. 일부 실시예에서 n은 1 또는 2이고 R6 및 R7은 동일하거나 상이하고 수소원자 및 C1-C6 알킬기로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시예에서, R6 및 R7은 함께 시클로프로판, 시클로부텐, 시클로펜탄, 또는 시클로헥산과 같은 시클로알킬기를 형성할 수 있다. 일부 실시예에서, n은 1 또는 2이고 X는 히드록시메틸기, 카르복실산, 카르복사미드, 또는 아세테이트기와 같은 카르복실산에스테르로부터 선택된다.
- [0390] 일부 실시예에서, n은 1이고 R6 및 R7은 동일하거나 상이하고 독립적으로 수소원자 및 C1-C2 알킬기로부터 선택된다. 일부 실시예에서, n은 1이고 R6 및 R7은 모두 수소원자이다. 일부 실시예에서, n은 1이고 R6 및 R7은 모두 메틸기이다. 일부 실시예에서, R6은 메틸기이고 R7은 수소이다. 일부 실시예에서, n은 1이고, R6 및 R7은 모두 수소원자이고, X는 카르복실산이다. 일부 실시예에서, n은 1이고, R6 및 R7은 모두 메틸기이고, X는 카르복실산이다.
- [0391] 일부 실시예에서, X는 히드록시메틸기, 카르복실산, 카르복사미드, 및 아세테이트기와 같은 카르복실산에스테르로부터 선택될 수 있다.

[0392] 일부 실시예에서, 그룹 (4)에 의해 기술된 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (ID-1) 또는 (ID-2)에 의해 개시된다:



[0393] 여기서 R1, R4 및 R5는 각각 그룹 (4)에 대한 전술 한 실시예 중 어느 하나에 의해 정의된다.

[0395] 일부 실시예에서, Z'는 H 또는 C1-C4 알킬이다. 일부 실시예에서, Z'는 H이다. 일부 실시예에서, Z'는 메틸 또는 에틸이다.

[0396] 일부 실시예에서, R1은 C1-C2 알킬기, C1-C2 할로알킬기, -O-(C1-C2) 알킬기, 또는 페닐기이다.

[0397] 일부 실시예에서, R4는 C4-C9 알킬기, C4-C9 히드록시알킬기, C4-C9 할로알킬기, 4-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 C4-C9 알키닐기, -O-(C3-C8) 알킬기, -O-(C3-C8) 히드록시알킬기, -O-(C3-C8) 할로알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -O- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C4-C8) 알케닐기, 5-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1개는 헤테로원자이고, 1개의 이중결합을 갖는 -O- 헤테로알케닐기이다.

[0398] 일부 실시예에서, R5는 수소원자, 할로젠원자, C1-C2 알킬기, 또는 -O-(C1-C2) 알킬기이다.

[0399] 그룹 5 실시예

[0400] 다음 실시예는 그룹 (5)에 의해 기술된 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다.

[0401] 일부 실시예에서,

[0402] · R1은 C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 3-4 개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 또는 -O-(C1-C4) 알킬기이고;

[0403] · 일부 실시예에서, R2 및 R4는 동일하거나 상이하며 독립적으로 C4-C9 알킬기, C4-C9 히드록시알킬기, C4-C9 할로알킬기, 4-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 C4-C9 알키닐기, -O-(C3-C8) 히드록시알킬기, -O-(C3-C8) 할로알킬기, 1-2 개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알케닐기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -O- 헤테로알킬기, 5-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1개는 헤테로원자이고 1개의 이중결합을 갖는 -O- 헤테로알케닐기, 1-2 개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알키닐기, -S-(C3-C8) 알킬기, -S-(C3-C8) 히드록시알킬기, -S-(C3-C8) 할로알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -S- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알케닐기, 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개는 헤테로원자이고, 1개의 이중결합을 갖는 -S- 헤테로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알키닐기, -C(O)-(C3-C8) 알킬기, -S(O)-(C3-C8) 알킬기, -S(O)2-(C3-C8) 알킬기, 수소원자 및 (C1-C6) 케톤기를 갖는 아민기, 및 C1-C9 알킬기 및 C3-C8 알킬기를 갖는 아민기로부터 선택되고; 및

[0404] · R5는 수소원자, 할로젠원자, C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 3-4개의 원자를 가지며, 그 중 1 개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 또는 O-(C1-C4) 알킬기이다.

[0405] 일부 실시예에서, R2 및 R4는 동일하거나 상이하며 독립적으로 C4-C9 알킬기, C4-C9 히드록시알킬기, C4-C9 할로알킬기, 4-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, -O-(C3-C8) 알킬기, -O-(C3-C8) 히드록시알킬기, -O-(C3-C8) 할로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알케닐기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -O- 헤테로알킬기, 5-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1개는 헤테로원자이고 1개의 이중결합을 갖는 -O- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 할로알케닐기, 1-2개의 삼중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알키닐기, -S-(C3-C8) 알킬기, -S-(C3-C8) 히드록시알킬기, -S-(C3-C8) 할로알킬기, 4-8개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -S- 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알케닐기, 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개는 헤테로원자이고, 1개의 이중결합을 갖는 -S- 헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 할로알케닐기, 또는 1-2개의 삼중결합

을 갖는 -S-(C3-C8) 알킬닐기로부터 선택된다.

- [0406] 일부 실시예에서, R2 및 R4는 동일하거나 상이하며 독립적으로 C4-C9 알킬기, 4-9 개의 원자를 가지며, 그 중 1-3개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 C4-C9 알케닐기, 1-2개의 이중결합 및 5-9개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개의 원자가 헤테로원자인 헤테로알케닐기, -O-(C3-C8) 알킬기, -O-(C3-C8) 히드록시알킬기, -O-(C3-C8) 할로알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -O-헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알케닐기, 5-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1개는 헤테로원자이고 1개의 이중결합을 갖는 -O-헤테로알케닐기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 할로알케닐기, -S-(C3-C8) 알킬기, 4-8 개의 원자를 가지며, 그 중 1-2개가 헤테로원자인 -S-헤테로알킬기, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알케닐기, 또는 5-8개의 원자를 가지며, 그 중 1개는 헤테로원자이고, 1개의 이중결합을 갖는 -S-헤테로알케닐기로부터 선택된다.
- [0407] 일부 실시예에서, R2 및 R4는 동일하거나 상이하며 독립적으로 C4-C8 직쇄 알킬기, 1개의 이중결합을 갖는 C6-C8 알케닐기, -O-(C4-C6) 알킬기, -O-(C4-C6) 히드록시알킬기, -O-(C4-C6) 할로알킬기, 4-6 개의 원자를 가지며, 그 중 1개가 헤테로원자이고, 상기 헤테로원자는 0인 -O-헤테로알킬기, 1개의 이중결합을 갖는 -O-(C5-C8) 알케닐기로부터 선택된다. 일부 실시예에서, 상기 이중결합은 ω -3 위치에 있다. 일부 실시예에서, 상기 이중결합은 Z 구성으로 되어있다.
- [0408] 일부 실시예에서, R2 및 R4는 동일하거나 상이하며, 독립적으로 C4-C8 알킬기 또는 -O-(C3-C8) 알킬기로부터 선택되고, -C4H9, -C5H11, -C6H13, -C7H15, -C8H17, -OC3H7, -OC4H9, -OC5H11, -OC6H13, -OC7H15, 또는 -OC8H17을 가질 수 있다. 일부 실시예에서, R2 및 R4 동일하거나 상이하며, 독립적으로 -S-(C3-C8) 알킬기로부터 선택되고, 화학식 -SC3H7, -SC4H9, -SC5H11, -SC6H13, -SC7H15, 또는 -SC8H17을 가질 수 있다. 일부 실시예에서, R2 및 R4는 동일하거나 상이하며, 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알케닐기로부터 독립적으로 선택되고, 화학식 -OCH2CH=CHCH2CH3, -O(CH2)2CH=CHCH2CH3, -O(CH2)3CH=CHCH2CH3, 또는 -O(CH2)4CH=CHCH2CH3를 가질 수 있다. 일부 실시예에서, R2 및 R4는 동일하거나 상이하며, 1-2개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알케닐기로부터 독립적으로 선택되고, 화학식 -SCH2CH=CHCH2CH3, -S(CH2)2CH=CHCH2CH3, -S(CH2)3CH=CHCH2CH3, 또는 -S(CH2)4CH=CHCH2CH3를 가질 수 있다.
- [0409] 일부 실시예에서, R2 및 R4는 동일하거나 상이하며, C4-C8 직쇄 알킬기, -O-(C4-C6) 알킬기, 4-6개의 원자를 가지며, 그 중 1개는 헤테로원자이고 상기 헤테로원자는 0인 -O-헤테로알킬기이며;
- [0410] 일부 실시예에서, R1 및 R5는 동일하거나 상이하며 C1-C4 알킬기로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시예에서, R1 및 R5는 동일하거나 상이하며 메틸기 또는 에틸기로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시예에서, R1 및 R5는 동일하고 모두 메틸기이다.
- [0411] 일부 실시예에서, R1 및 R5는 동일하거나 상이하고 -O-(C1-C4) 알킬기로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시예에서, R1 및 R5는 모두 -OCH3이다.
- [0412] 일부 실시예에서, R5는 수소원자이다. 일부 실시예에서 R1은 C1-C4 알킬기 또는 -O-(C1-C4) 알킬기이고 R5는 수소원자이다. 일부 실시예에서, R1은 메틸기 또는 에틸기이고 R5는 수소원자이다. 일부 실시예에서, R1은 -OCH3 또는 -OCH2CH3이고 R5는 수소원자이다. 일부 실시예에서, R5는 할로겐원자이다. 일부 실시예에서, R5는 불소원자이다.
- [0413] 일부 실시예에서, R3은 수소원자이다. 다른 실시예에서, R3은 할로겐원자이다. 일부 실시예에서, R3은 불소원자이다.
- [0414] 일부 실시예에서,
- [0415] • R1은 메틸기 또는 -OCH3이고;
- [0416] • R2 및 R4는 동일하거나 상이하며 C4-C8 직쇄 알킬기, -O-(C4-C6) 알킬기 및 원자가 4-6 개이며, 그 중 1개가 헤테로원자이고, 상기 헤테로원자는 0인 -O-헤테로알킬기로부터 독립적으로 선택되며;
- [0417] • R3는 수소원자이고;
- [0418] • R5는 수소원자, 메틸기, 또는 -OCH3이며;
- [0419] • n은 0이고; 및

- [0420] · X는 카르복실산이다.
- [0421] 일부 실시예에서,
- [0422] · R1은 메틸기 또는 -OCH₃이고;
- [0423] · R2 및 R4는 동일하며 C4-C8 직쇄 알킬기 및 -O-(C4-C6) 알킬기로부터 선택되며;
- [0424] · R3은 수소원자이고;
- [0425] · R5는 수소원자, 메틸기, 또는 -OCH₃이며;
- [0426] · n은 0이고; 및
- [0427] · X는 카르복실산이다.

[0428] 일부 실시예에서, n은 0이다. 다른 실시예에서, n은 1이다. 다른 실시예에서, n은 2이다. 일부 실시예에서 n은 1 또는 2이고 R6 및 R7은 동일하거나 상이하며 수소원자 및 C1-C6 알킬기로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시예에서, R6 및 R7은 함께 시클로프로판, 시클로부텐, 시클로펜탄 또는 시클로헥산과 같은 시클로알킬기를 형성할 수 있다.

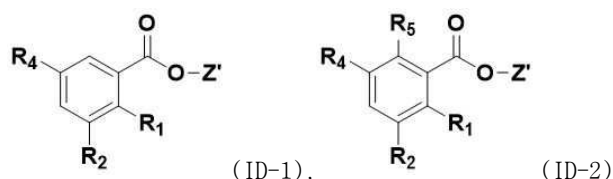
[0429] 일부 실시예에서, n은 0이다. 일부 실시예에서 X는 카르복실산, 카르복사미드, 히드록시메틸, 또는 아세테이트기와 같은 카르복실산에스테르이다. 일부 실시예에서, n은 0이고 X는 카르복실산이다. 일부 실시예에서, n은 0이고 X는 화학식 -C(O)NH₂를 갖는 카르복사미드이다. 일부 실시예에서, n은 0이고 X는 히드록시메틸이다.

[0430] 일부 실시예에서, n은 1 또는 2이다. 일부 실시예에서 n은 1 또는 2이고 R6 및 R7은 동일하거나 상이하고 수소원자 및 C1-C6 알킬기로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시예에서, R6 및 R7은 함께 시클로프로판, 시클로부텐, 시클로펜탄 또는 시클로헥산과 같은 시클로알킬기를 형성할 수 있다. 일부 실시예에서, n은 1 또는 2이고 X는 히드록시메틸기, 카르복실산, 카르복사미드, 또는 아세테이트기와 같은 카르복실산에스테르로부터 선택된다.

[0431] 일부 실시예에서, n은 1이고 R6 및 R7은 동일하거나 상이하고 독립적으로 수소원자 및 C1-C2 알킬기로부터 선택된다. 일부 실시예에서, n은 1이고 R6 및 R7은 모두 수소원자이다. 일부 실시예에서, n은 1이고 R6 및 R7은 모두 메틸기이다. 일부 실시예에서, R6은 메틸기이고 R7은 수소이다. 일부 실시예에서, n은 1이고, R6 및 R7은 모두 수소원자이며, X는 카르복실산이다. 일부 실시예에서, n은 1이고, R6 및 R7은 모두 메틸기이고, X는 카르복실산이다.

[0432] 일부 실시예에서, X는 히드록시메틸기, 카르복실산, 카르복사미드, 및 아세테이트기와 같은 카르복실산에스테르로부터 선택될 수 있다.

[0433] 일부 실시예에서, 그룹 (5)에 의해 기술된 화학식(I)의 화합물은 화학식 (IE-1) 또는 (IE-2)에 의해 개시된다:



[0434] 여기서 R1, R2, R4 및 R5는 각각 그룹 (5)에 대한 전술한 실시예 중 어느 하나에 의해 정의된다.

[0435] 일부 실시예에서, Z'는 H 또는 C1-C4 알킬이다. 일부 실시예에서, Z'는 H이다. 일부 실시예에서, Z'는 메틸 또는 에틸이다.

[0436] 일부 실시예에서, R1은 C1-C4 알킬기, C1-C4 히드록시알킬기, C1-C4 할로알킬기, 3-4 개의 원자를 가지며, 그중 1개는 헤테로원자인 헤테로알킬기, 또는 -O-(C1-C4) 알킬기이다.

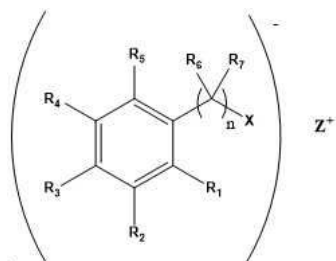
[0437] 일부 실시예에서, R2 및 R4는 동일하거나 상이하고 C4-C8 알킬기 또는 -O-(C3-C8) 알킬기로부터 독립적으로 선택되며 화학식 -C4H9, -C5H11, -C6H13, -C7H15, -C8H17, -OC3H7, -OC4H9, -OC5H11, -OC6H13, -OC7H15, 또는 -OC8H17을 가질 수 있다. 일부 실시예에서, R2 및 R4는 동일하거나 상이하고 -S-(C3-C8) 알킬기로부터 독립적으로 선택되며, 화학식 -SC3H7, -SC4H9, -SC5H11, -SC6H13, -SC7H15, 또는 -SC8H17를 가질 수 있다. 일부 실시예에서, R2 및 R4는 동일하거나 상이하고 1-2개의 이중결합을 갖는 -O-(C3-C8) 알케닐기로부터 독립적으로 선택되고 화학식 -OCH₂CH=CHCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH=CHCH₂CH₃, -O(CH₂)₃CH=CHCH₂CH₃, 또는 -O(CH₂)₄CH=CHCH₂CH₃를 가질

수 있다. 일부 실시예에서, R2 및 R4는 동일하거나 상이하고, 1 내지 2 개의 이중결합을 갖는 -S-(C3-C8) 알케닐기로부터 독립적으로 선택되며, 화학식 -SCH2CH=CHCH2CH3, -S(CH2)2CH=CHCH2CH3, -S(CH2)3CH=CHCH2CH3, 또는 -S(CH2)4CH=CHCH2CH3를 가질 수 있다.

[0439] 일부 실시예에서, R5는 수소원자, 메틸기 또는 -OCH3이다. 일부 실시예에서 R5는 불소원자이다.

[0440] 염(salts)

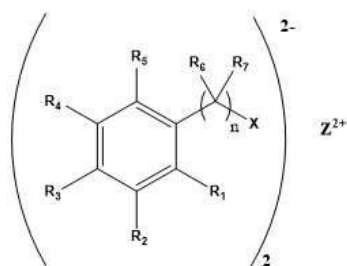
[0441] 본 개시는 또한, 화학식 (I)의 화합물의 염에 관한 것이다. 이러한 염은 하기와 같이 나타낼 수 있으며,



[0442]

[0443] 여기에서, X는 COO-이고 Z+는 NH4+ 일 수 있으며; Li+, Na+, K+, Mg2+, 또는 Ca2+와 같은 금속 이온; tert-부틸 암모늄, (3S,5S,7S)-아다만탄-1-암모늄, 1,3-디히드록시-2-(히드록시메틸)프로판-2-암모늄, 양성자화된 아미노피리딘 (예: 피리딘-2-암모늄)과 같은 양성자화된 1차 아민; 디에틸암모늄, 2,3,4,5,6-펜타 히드록시-N-메틸헥산-1-암모늄, N-에틸나프탈렌-1-암모늄과 같은 양성자화된 2차 아민, 4-메틸몰폴린-4-움과 같은 양성자화된 3차 아민, 2-히드록시-N, N, N-트리메틸 에탄-1-암모늄과 같은 4차 아민 및 아미노((4-아미노-4-카르복시부틸)아미노)메탄이미늄과 같은 양성자화된 구아니딘 또는 1H-이미다졸-3-움과 같은 양성자화된 헤테로사이클일 수 있다. 적합한 염의 추가적인 예는 에탄-1,2-디아민 또는 피페라진-1,4-디늄과 같은 이양성자화된 디아민의 염을 포함한다.

[0444] 또는, 하기와 같이 나타낼 수 있다.



[0445]

[0446] 여기에서 X=COO-이고, Z2+는 Mg2+ 또는 Ca2+, 또는 에탄-1,2-디아민 또는 피페라진-1,4-디늄과 같은 이양성자화된 디아민일 수 있다.

[0447] 약학적으로 허용되는 염의 예는 또한 예를 들어 약학적 염: 속성, 선택 및 사용, 2nd Revised Edition, P. Heinrich Stahl (편집자), Camille G. Wermuth (편집자)에 설명되어 있다.

[0448] 본 발명의 특정 화합물은 쓰비터 이온 형태로 존재할 수 있고 본 발명은 이들 화합물의 쓰비터 이온 형태 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0449] 본 개시 내용은 또한 화학식(I)의 화합물의 전구 약물에 관한 것이다. 이러한 전구 약물의 예는 아미노산을 포함하는 알코올 또는 아민과 화학식(I)로 정의된 유리 산의 반응시 수득되는 약학적 허용가능한 에스테르 또는 아마이드를 포함한다.

[0450] 화학식(I)의 화합물은 입체 이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 화학식(I)의 화합물 및 이들 혼합물의 모든 광학 이성질체를 포함하는 것으로 이해될 것이다. 따라서, 부분입체 이성질체, 라세미체 및 거울상 이성질체로 존재하는 화학식(I)의 화합물은 본 개시 내용의 범위 내에 포함된다. 본 개시 내용은 또한 약제로서 사용하기 위한 화학식(I)에 따른 하나 이상의 지질 화합물에 관한 것이다.

[0451] 또한, 화학식(I)의 특정 화합물은 예를 들어 수화된 형태와 같은 용매화된 형태뿐만 아니라 용매화되지 않은 형태로 존재할 수 있음을 이해해야 한다. 본 발명은 생물학적 활성을 갖는 이러한 모든 용매화된 형태를 포함하는

것으로 이해되어야 한다.

[0452] 제형(formulations)

[0453] "약학적 조성물"은 의료 목적으로 사용하기에 적합한 임의의 형태의 본 발명에 따른 화합물이다. 용어 "약학적으로 허용되는"은 과도한 독성, 비 호환성, 불안정성, 자극, 알레르기 반응 및 이와 유사한 성질없이, 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는, 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 약물, 의약, 불활성 성분 등을 의미한다.

[0454] "약학적으로 허용되는 비히클"은 화합물과 함께 투여되는 희석제, 보조제, 부형제, 또는 담체를 의미한다. 약학적으로 허용되는 비히클은 예를 들어 용매 또는 물, 에탄올, 폴리올(예: 글리세롤, 프로필렌글리콜, 및 액체 폴리에틸렌글리콜), 이들의 적합한 혼합물 및 식물성 오일을 함유하는 분산매질일 수 있다. 약학적으로 허용되는 비히클의 추가 예는 다음을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다: 주사 용수 USP; 염화나트륨 주사, 링거 주사, 포도당 주사, 포도당 및 염화나트륨 주사 및 젖산 링거 주사와 같은 수성 비히클; 이에 제한되지 않지만, 에틸알코올, 폴리에틸렌글리콜, 및 폴리프로필렌글리콜과 같은 수-혼화성 비히클; 및 이에 제한되지 않지만, 옥수수유, 면실유, 땅콩유, 참기름, 에틸 올레이트, 이소프로필 미리스테이트, 및 벤질 벤조에이트와 같은 비 수성 비히클을 포함한다.

[0455] 항균제 및 항진균제를 첨가하여 미생물 작용을 예방할 수 있다. 이러한 제제의 예는 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 티메로살 등이다. 등장제가 제제에 포함될 수 있다. 등장제의 예는 조성물 내에 당, 염화나트륨, 또는 만니톨 및 소르비톨과 같은 폴리알코올을 포함한다.

[0456] 본 발명의 화합물은 이용 가능한 기술 및 절차를 사용하여 약학적 조성물로 투여하기 전에 제형화 될 수 있다. 예를 들어, 약학적 조성물은 국소, 경구, 정맥 내 (iv), 근육 내 (im), 데포-근육 내 (depo-im), 피하 (sc), 데포-피하 (depo-sc), 설하, 비강 내, 척수강 내 국소, 또는 직장 경로 투여에 적합한 방식으로 제형화될 수 있다.

[0457] 바람직하게는, 본 발명의 화합물(들)은 경구 투여되거나 정맥 내 투여 될 수 있다. 제형은 편리하게 단위 투여 형태로 제공될 수 있고 약학 분야에 잘 알려진 임의의 방법으로 제조될 수 있다. 이러한 치료적으로 유용한 조성물에서 치료제의 양은 적절한 투여가 얻어지도록 하는 양이다.

[0458] 본 발명의 화합물 및 조성물은 통상적인 경구 투여 형태로 제형화 될 수 있다. 예를 들어, 정제, 코팅된 정제, 캡슐, 분말, 과립, 용액, 분산액, 현탁액, 시럽, 에멀전, 스프레이 등을 들 수 있고, 기존의 부형제, 예를 들어 용매, 희석제, 결합제, 감미료, 방향제, pH 조절제, 점도 조절제, 항산화제 (예: 토코페롤), 옥수수 전분, 유당, 포도당, 미정질 셀룰로스, 마그네슘 스테아레이트, 폴리비닐 피롤리돈, 구연산, 타르타르산, 물, 에탄올, 글리세롤, 소르비톨, 폴리에틸렌글리콜, 프로필렌 글리콜, 세틸 스테아릴 알코올, 카르복시 메틸 셀룰로오스 또는 경질 지방 또는 이들의 적합한 혼합물과 같은 지방 물질 등을 사용하여 제형화될 수 있다. 당 업계에 잘 알려진 통상적인 제형 기술이 사용될 수 있다.

[0459] 경구 투여에 적합한 본 발명의 제형은 캡슐 (예: 경질 또는 연질 셀룰라틴 캡슐), 카시에(cachet), 알약, 정제, 로젠지, 분말, 과립, 펠릿, 당의정, 예를 들어 코팅 된 (예: 장용 코팅 되었거나) 또는 코팅되지 않은 당의정, 수성 또는 비 수성 액체의 용액 또는 현탁액, 수중유 또는 유중수 액체 에멀전, 또는 엘릭서나 시럽, 또는 사탕형 알약(pastilles) 또는 구강 세정제 등의 형태일 수 있으며, 각각 본 발명 화합물의 미리 정해진 양을 유효 성분으로 함유한다. 본 발명의 화합물은 또한 볼루스(bolus), 연약(electuary) 또는 페이스트로 투여되거나, 또는 대상의 식단에 직접 포함될 수 있다. 더욱이, 특정 실시예에서, 이들 펠릿은 (a) 즉시 또는 신속한 약물 방출을 제공하거나(즉, 코팅이 없음); (b) 코팅되어, 예를 들어 시간이 지남에 따라 지속적인 약물 방출을 제공하거나; 또는 (c) 더 나은 위장 내약성을 위해 장용 코팅으로 코팅되도록 제형화될 수 있다. 코팅은 통상적인 방법, 전형적으로 pH 또는 시간-의존적 코팅에 의해 달성될 수 있으며, 따라서 본 발명의 화합물(들)은 원하는 위치 근처에서 또는 원하는 작용을 연장하기 위해 다양한 시간에 방출된다. 이러한 투여 형태는 전형적으로 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 히드록시 프로필 메틸 셀룰로스 프탈레이트, 에틸 셀룰로스, 왁스, 및 셀락 중 하나 이상을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0460] 경구 투여를 위한 고체 투여 형태에서 본 발명의 화합물은 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘, 또는 다음 중 임의의 것: 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨, 또는 규산; 결합제, 예를 들어 카르복시 메틸 셀룰로오스, 알지네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로스 또는 아카시아; 글리세롤과 같은 보습제; 한천, 탄산 칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염, 및 탄산나트륨과 같은 붕해제; 파라

핀과 같은 용액 지연제; 4차 암모늄 화합물과 같은 흡수 촉진제; 예를 들어, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노 스테아레이트와 같은 습윤제; 카올린 및 벤토나이트 점토와 같은 흡수제; 활석, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌글리콜, 소듐 라우릴 설페이트 및 이들 혼합물과 같은 윤활제; 및 착색제와 같은 약학적으로 허용가능한 하나 이상의 담체와 혼합될 수 있다. 캡슐, 정제 및 알약의 경우, 약학적 조성물은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 젤라틴 또는 유당과 같은 부형제 및 고 분자량 폴리에틸렌글리콜 등을 사용하여 연질 및 경질 충전 젤라틴 캡슐의 충전제로 사용될 수 있다.

[0461] 구강 조성물은 액체 용액, 에멀전, 현탁액 등을 포함한다. 이러한 조성물의 제조에 적합한 약학적으로 허용되는 비히클은 당 업계에 잘 알려져 있다. 시럽, 엘릭서, 에멀전 및 현탁액에 대한 담체의 일반적인 구성 요소에는 에탄올, 글리세롤, 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 액상 수크로스, 소르비톨 및 물이 포함된다. 현탁액의 경우, 전형적인 현탁제는 메틸 셀룰로오스, 소듐 카르복시 메틸 셀룰로오스, 트라가칸트 및 알긴산나트륨을 포함하고; 전형적인 습윤제는 레시틴 및 폴리소르베이트 80을 포함하며; 및 전형적인 보존제는 메틸 파라벤과 소듐 벤조에이트를 포함한다. 경구 액체 조성물은 또한 감미료, 향미제 및 착색제와 같은 하나 이상의 성분을 함유할 수 있다.

[0462] 주사용(예를 들어, 정맥을 통한)에 적합한 약학적 제제는 멸균된 수용액(수용성인 경우)이나 분산액, 및 멸균 주사용 용액이나 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함할 수 있다. 분산액은 염기성 분산 매질 및 상기 열거된 것들로부터 필요한 기타 성분을 함유하는 멸균 비히클에 치료제를 혼입시킴으로써 제조될 수 있다. 멸균 주사용 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 제조 방법은 진공 건조 및 동결 건조로써, 활성 성분(즉, 치료제)의 분말과 이전에 멸균-여과된 용액으로부터의 추가적인 바람직한 성분의 합을 제조한다. 주사 가능한 조성물의 장기간 흡수는 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어 알루미늄 모노스테아레이트 또는 젤라틴을 조성물에 포함시킴으로써 획득될 수 있다.

[0463] 주사용 조성물은 멸균되어야 하며 주사가 용이할 정도로 유동적이어야 한다. 제조 및 보관 조건 하에서 안정해야 하며 박테리아 및 곰팡이와 같은 미생물의 오염 작용에 대해 보존되어야 한다. 멸균 주사용 용액은 필요에 따라 상기 열거된 성분의 하나 또는 조합과 함께 적절한 용매에 필요한 양의 치료제를 혼입한 다음 여과 멸균함으로써 제조될 수 있다.

[0464] 본 발명에 따른 화합물은 비경구, 복강 내, 척추 내, 또는 뇌내 투여 될 수 있다. 이러한 조성물의 경우, 본 발명의 화합물은 글리세롤, 액상 폴리에틸렌글리콜 및 이들 혼합물 및 오일에서 제조될 수 있다. 일반적인 보관 및 사용 조건 하에서, 이 제제는 미생물의 성장을 방지하기 위해 방부제를 포함할 수 있다.

[0465] 흡입에 의한 에어로졸로서 투여하기에 적합한 약학적 제형이 또한 제공된다. 이들 제형은 본원에서 임의의 화학식의 원하는 화합물의 용액 또는 현탁액 또는 이러한 화합물(들)의 복수의 고체 입자를 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 화합물의 금속염은 흡입 투여를 위한 활성 약학적 성분(API)의 미세 입자 제조에 적합한 물리적 화학적 특성을 가질 것으로 예상되지만 이들 화합물의 유리 산 형태는 그렇지 않다. 원하는 제제를 작은 챔버에 넣고 분무할 수 있다. 분무는 압축 공기 또는 초음파 에너지에 의해 수행되어 제제 또는 염을 포함하는 복수의 액체 방울 또는 고체 입자를 형성할 수 있다. 액체 방울 또는 고체 입자는 약 0.5 내지 약 5 마이크로미터 범위의 입자 크기를 가져야 한다. 상기 고체 입자는 미분화(micronization)와 같은 당 업계에 공지된 임의의 적절한 방식으로 본원에 기재된 임의의 화학식의 고체 제제 또는 이의 염을 가공함으로써 획득될 수 있다. 고체 입자 또는 액적의 크기는 예를 들어 약 1 내지 약 2 마이크로미터일 것이다. 이러한 관점에서, 상기 목적을 달성하기 위해 상용 분무기를 사용할 수 있다. 에어로졸로서 투여하기에 적합한 약학적 제형은 액체 형태일 수 있고, 상기 제형은 물을 포함하는 담체에 본원에 기재된 임의의 화학식의 수용성 제제 또는 이의 염을 포함할 것이다. 분무될 때 원하는 크기 범위 내에서 액적을 형성하도록 충분히 제형의 표면 장력을 낮추는 계면 활성제가 존재할 수 있다.

[0466] 본 발명의 조성물은 또한, 예를 들어, 대상의 표피 또는 상피 조직 상에 조성물을 직접 놓거나 퍼는 방법, 또는 "패치"를 통해 경피적으로 환자에게 국소 투여 될 수 있다. 이러한 조성물은 예를 들어 로션, 크림, 용액, 젤, 에멀전 및 고체를 포함한다. 이러한 국소 조성물은 본 발명 화합물의 유효량, 일반적으로 약 0.01 % 내지 약 10 % (w/w), 또는 약 0.1 % 내지 약 5 % (w/w), 또는 약 1 % 내지 약 5 % (w/w)를 포함할 수 있다. 국소 투여에 적합한 담체는 전형적으로 연속적인 막으로 피부에 제자리에 남아 있고, 땀이나 물에 담그어도 제거되지 않는다. 일반적으로, 상기 담체는 본질적으로 유기적이며, 그 안에서 치료제가 분산되거나 용해될 수 있다. 상기 담체는 약학적으로 허용되는 연화제, 유화제, 증점제, 용매 등을 포함할 수 있다. 상기 담체는 바니시(vernix)를 포함할 수 있다. 국소 제형은 보호제, 흡착제, 완화제, 완화제, 보존제, 향산화제, 보습제, 완충제,

가용화제, 피부 침투제 및 계면 활성제와 같은 하나 이상의 부형제를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

- [0467] 적합한 보호제 및 흡착제는 분진 분말, 징크 스테아레이트, 콜로디온, 디메티콘, 실리콘, 탄산 아연, 알로에 베라겔 및 기타 알로에 제품, 비타민 E 오일, 알라토인, 글리세린, 페트폴라툼 및 산화 아연을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 적합한 완화제는 벤조인, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 및 폴리비닐 알코올을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.
- [0468] 적합한 연화제는 동물 및 식물성 지방 및 오일, 미리스틸 알코올, 명반 및 알루미늄 아세테이트를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 적합한 방부제는 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 세트리미드(cetrimide), 테쿠알리늄 클로라이드 및 세틸피리디늄 클로라이드와 같은 4차 암모늄 화합물; 질산 페닐 수은, 아세트산 페닐 수은 및 티메로살 등의 수은제; 알코올성 제제, 예를 들어 클로로부탄올, 페닐에틸 알코올, 및 벤질 알코올; 항균 에스테르, 예를 들어 파라히드록시 벤조산의 에스테르; 및 클로르헥시딘, 클로로크레졸, 벤조산 및 폴리믹신과 같은 기타 항균제를 포함한다.
- [0469] 적합한 항산화제는 아스코르브산 및 그의 에스테르, 중아황산나트륨, 부틸화 히드록시 톨루엔, 부틸화 히드록시 아니솔, 토코페롤, 및 EDTA와 시트르산과 같은 킬레이트제를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.
- [0470] 적합한 보습제는 글리세린, 소르비톨, 폴리에틸렌글리콜, 요소, 및 프로필렌글리콜을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 본 발명에 사용하기에 적합한 완충제는 아세테이트 완충제, 시트레이트 완충제, 인산염 완충제, 젖산 완충제, 및 붕산염 완충제를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.
- [0471] 적합한 가용화제는 4차 염화 암모늄, 시클로텍스트린, 벤질 벤조에이트, 레시틴, 및 폴리소르베이트를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.
- [0472] 적합한 피부 침투제는 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 옥틸페닐폴리에틸렌글리콜, 올레산, 폴리에틸렌글리콜 400, 프로필렌글리콜, N-데실메틸설폭사이드, 지방산 에스테르 (예: 이소프로필 미리스테이트, 메틸라우레이트, 글리세롤 모노올레이트, 및 프로필렌글리콜 모노올레이트); 및 N-메틸피롤리돈을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.
- [0473] 대상 제제의 시스템적 전달을 달성하는 데 유용한 다른 조성물은 설하, 협측(buccal) 및 비강 투여 형태를 포함할 수 있다. 이러한 조성물은 전형적으로 수크로스, 소르비톨 및 만니톨과 같은 하나 이상의 가용성 충전제 물질; 및 결합제, 예컨대 아카시아, 미결정 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스 및 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스를 포함한다. 활택제, 윤활제, 감미료, 착색제, 항산화제 및 향료도 포함될 수 있다.
- [0474] **용도(use)**
- [0475] 화학식(I)의 화합물 및 그의 제약 제제는 다양한 질병 및 장애의 치료에 사용될 수 있다. 특히, 화학식(I)의 화합물은 이상지질혈증, 대사 증후군, 비 알코올성 지방간 질환, 및 담즙 정체와 관련된 질병 및 장애의 치료에 유용하다.
- [0476] "치료"는 인간 또는 비인간 포유 동물에 유익할 수 있는 임의의 치료 적용을 포함한다. 인간 및 수의학적 치료 모두 본 발명의 범위 내에 있다. 치료는 기존 질환에 관한 것이거나 예방적, 즉 사전적일 수 있다.
- [0477] 이상지질혈증 및 대사 증후군
- [0478] 고 LDL / 비-HDL 콜레스테롤, 고 중성지방혈증 (HTG) 및 저 HDL 콜레스테롤과 같은 요인은 대사성 기원의 지질 및 비-지질 (예: 고혈압) 위험 요인의 집합을 나타내는 대사 증후군의 특징이다. 대사 증후군은 인슐린의 정상적인 활동이 손상되는 인슐린 저항성이라고 불리는 일반화된 대사 장애와 밀접하게 관련되어 있다. 질환은 비정상적으로 높은 혈중 콜레스테롤 및/또는 지질 값을 특징으로 하며 고 콜레스테롤 혈증, 고지질 혈증 (고지단백 혈증), HTG, 및 혼합 이상지질혈증을 포함한다. 고지혈증을 치료하는 현재 약물(예: 스타틴, 오메가-3 지방산, 피브레이트)은 대부분 혈당 조절에 중립적인 영향을 미치는 반면, 혈당 조절을 표적으로 하는 약물, 예를 들어, 인슐린, 티아졸리딘디온(TZD)은 체중 및 (TZD의 경우) 사용을 제한하는 기타 원치 않는 부작용을 나타낸다.
- [0479] 화학식(I)의 화합물은 놀랍게도 고지방, 고 콜레스테롤 식이를 먹인 APOE * 3 라이젠 마우스에서 혈장 중성 지방 및 총 콜레스테롤 수치를 감소시키는 것으로 밝혀졌다. 추가로, 화학식(I)의 화합물은 또한 ob/ob 마우스 모델에서 식후 총 혈장 포도당 수준을 감소시키고, 공복 포도당 수준을 감소시키며, 공복 혈장 인슐린 수준을 감소시킴으로써 혈당 조절을 개선한다는 것이 놀랍게도 발견되었다. 놀랍게도 혈당 조절을 목표로 하는 현재 약물 (예: 인슐린, 티아졸리딘디온)과는 달리, 화학식(I)의 화합물은 또한 이 모델에서 체중을 줄이는 것으로 밝혀졌다.

다.

- [0480] 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물을 사용하여 혈장 트리글리세라이드 및/또는 총 콜레스테롤을 감소시킬 수 있다. 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 고 중성지방혈증 및/또는 고 콜레스테롤 혈증과 같은 이상지질혈증 상태를 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 고 중성지방혈증 및/또는 고 콜레스테롤 혈증과 같은 이상지질혈증의 치료는 예방적일 수 있다.
- [0481] 일부 실시예는 혈장 중성 지방 및/또는 총 콜레스테롤을 감소시키기 위한 화학식(I)의 화합물의 사용을 포함할 수 있다. 일부 실시예는 고 중성 지방 혈증 및/또는 고 콜레스테롤 혈증과 같은 이상지질증 상태를 치료하기 위한 화학식(I)의 화합물의 사용을 포함할 수 있다. 사용은 예방적일 수 있다.
- [0482] 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 혈장 트리글리세라이드 및/또는 총 콜레스테롤을 감소시키기 위한 약제의 제조에 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 고 트리글리세라이드 혈증 및/또는 고 콜레스테롤 혈증과 같은 이상 지질 증 상태를 치료하기 위한 약제의 제조에 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 사용 또는 치료는 예방적일 수 있다.
- [0483] 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물을 사용하여 혈장 인슐린 수준을 감소시킬 수 있다. 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 공복 혈장 인슐린 수준을 감소시키기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 포도당 내성을 증가시키고/시키거나 식후 포도당 수준을 감소시키기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 공복 혈당 수준을 감소시키기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 제2형 당뇨병과 같은 당뇨병 질환을 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 제2형 당뇨병과 같은 당뇨병 질환의 치료는 예방적일 수 있다.
- [0484] 일부 실시예는 혈장 인슐린 수준을 감소시키기 위한 화학식(I)의 화합물의 사용을 포함할 수 있다. 일부 실시예는 공복 혈장 인슐린 수준을 감소시키기 위한 화학식(I)의 화합물의 사용을 포함할 수 있다. 일부 실시예는 내성을 증가시키고/시키거나 식후 포도당 수준을 감소시키기 위한 화학식(I)의 화합물의 사용을 포함할 수 있다. 일부 실시예는 공복 혈당 수준을 감소시키기 위한 화학식(I)의 화합물의 사용을 포함할 수 있다. 일부 실시예는 제 2 형 당뇨병과 같은 당뇨병 상태를 치료하기 위한 화학식(I)의 화합물의 사용을 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 상기 사용은 예방적일 수 있다.
- [0485] 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 혈장 인슐린 수준을 감소시키기 위한 약제의 제조에 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 공복 혈장 인슐린 수준을 감소시키기 위한 약제의 제조에 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 상기 화학식(I)의 화합물은 포도당 내성을 증가시키고/시키거나 식후 포도당 수준 감소를 위한 약물의 제조에 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 공복 혈당 수준을 감소시키기 위한 약물의 제조에 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 제2형 당뇨병과 같은 당뇨병 상태를 치료하기 위한 약물의 제조에 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 사용 또는 치료는 예방적일 수 있다.
- [0486] 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 체중을 감소시키기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 과체중 개체에서 체중을 감소시키기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물을 사용하여 대사 증후군이 있는 개체의 체중을 줄일 수 있다.
- [0487] 일부 실시예는 체중 감소를 위한 화학식(I)의 화합물의 사용을 포함할 수 있다. 일부 실시예는 과체중 개체의 체중을 감소시키기 위한 화학식(I)의 화합물의 사용을 포함할 수 있다. 일부 실시예는 대사 증후군을 가진 개체에서 체중을 감소시키기 위한 화학식(I)의 화합물의 사용을 포함할 수 있다.
- [0488] 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 체중 감소를 위한 약제의 제조에 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 과체중 개체에서 체중을 감소시키기 위한 약제의 제조에 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 대사 증후군이 있는 개체에서 체중을 감소시키기 위한 약제의 제조에 사용될 수 있다.
- [0489] 비 알코올성 지방간 질환 및 지방간염
- [0490] 비 알코올성 지방간 질환 (NAFLD)은 알코올 섭취로 인한 것이 아닌 단리된 간세포증(조직학적으로 간세포의 5 % 이상)을 포함하여 간에 지질 축적을 특징으로 하는 다양한 간 질환을 포함한다. NAFLD 환자의 하위 그룹은 비 알코올성 지방간염(NASH)으로 알려진 질환인 간지방증(hepatosteatosis) 외에도 간 세포 손상 및 염증을 가지고 있다. NASH는 간경변, 간부전, 및 간세포 암 (HCC)의 위험을 극적으로 증가시킨다.
- [0491] NASH의 주요 조직학적 구성 요소는 지방증, 간세포 팽창, 및 소엽 염증이며; 섬유증은 NASH의 조직학적 정의의 일부가 아니다. 간세포 팽창은 일반적으로 정상 간세포 직경의 1.5-2배의 세포 비대로 정의되며, 산소가 희박화

된 세포질을 가지고, 섬유증과 상관 관계가 있다고 밝혀졌으며 간 손상과 관련이 있는 것으로 나타났다. 그러나 간 생검에서의 섬유증의 정도(단계)는 예후를 예측하는 반면, 간 생검에서 염증 및 괴사의 정도(등급)는 그렇지 않다. 임상 결과에서 섬유증의 중요성에도 불구하고, NASH 치료를 위한 신규 유효 약물의 규제 승인은 섬유증 악화없이 임상 NAFLD 활성 점수(NAS 스코어)와 관련이 있다. NAS 스코어는 지방증, 소염 염증 및 간세포 팽창을 다룬다.

[0492] *ob/ob* AMLN-식이 마우스 NASH 모델에서의 새로운 발견은 화학식(I)의 화합물이 치료 4 주 후 간 섬유증에 관여하는 핵심 유전자인 알파-1 1형 콜라겐 1의 간 발현을 현저하게 감소시킨다는 것이다. 또한, 상기 모델에서 화학식(I)의 화합물은 간 대식세포의 마커이자, 염증의 지표인 CD68의 간 발현을 감소시키는 것으로 밝혀졌다. 화학식(I)의 화합물은 또한 고-탄수화물 무-지방 식이를 먹인 마우스에서 간지방증을 현저하게 감소시키는 것으로 밝혀졌다.

[0493] 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 NAFLD를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, NAFLD의 치료는 예방적일 수 있다. 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물을 사용하여 NASH를 치료할 수 있다. 일부 실시예에서, NASH의 치료는 예방적일 수 있다. 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 간 섬유증의 발병을 감소 또는 예방적으로 치료하거나 NASH에서 기존 간 섬유증을 감소시키는 데 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 간 염증의 발생을 감소 또는 예방적으로 치료하거나 NASH에서 기존의 간 염증을 감소시키는 데 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 간 지방증의 발병을 감소 또는 예방적으로 치료하거나 NAFLD 또는 NASH에서 기존의 간 지방증을 감소시키는 데 사용될 수 있다.

[0494] 일부 실시예는 NAFLD를 치료하기 위한 화학식(I)의 화합물의 사용을 포함할 수 있다. 일부 실시예는 NASH를 치료하기 위한 화학식(I)의 화합물의 사용을 포함할 수 있다. 일부 실시예는 간 섬유증의 발병을 치료하거나 NASH에서 기존 간 섬유증을 감소시키기 위한 화학식(I)의 화합물의 사용을 포함할 수 있다. 일부 실시예는 간 염증의 발병을 치료하거나 NASH에서 기존의 간 염증을 감소시키기 위한 화학식(I)의 화합물의 사용을 포함할 수 있다. 일부 실시예는 간 지방증의 발병을 감소 또는 예방적으로 치료하거나 NAFLD 또는 NASH에서 기존의 간 지방증을 감소시키기 위한 화학식(I)의 화합물의 사용을 포함할 수 있다.

[0495] 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 NAFLD를 치료하기 위한 약제의 제조에 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, NAFLD의 치료는 예방적일 수 있다. 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 NASH를 치료하기 위한 약제의 제조에 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, NASH의 치료는 예방적일 수 있다. 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 간 섬유증의 발병을 감소 또는 예방적으로 치료하거나 NASH에서 존재하는 간 섬유증을 감소시키기 위한 약제의 제조에 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 간 염증의 발병을 감소 또는 예방적으로 치료하거나 NASH에서 기존의 간 염증을 감소시키기 위한 약제의 제조에 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 간 지방증의 발병을 감소 또는 예방적으로 치료하거나 NAFLD 또는 NASH에서 기존의 간 지방증을 감소시키기 위한 약제의 제조에 사용될 수 있다.

[0496] 담즙 정체(cholestasis)

[0497] 담즙 정체는 담즙 흐름의 감소 또는 중단으로 담즙염 항상성 손상을 초래한다. 원발성 담즙성 담관염(primary biliary cholangitis) 및 경화성 담관염(sclerosing cholangitis)과 같은 간 담즙 장애 및 비경구 영양 관련 간 질환(PNLD)을 포함한 여러 간 질환이 담즙 정체와 관련이 있다. NAFLD와 NASH는 또한 손상된 담즙염 항상성과 연관되어 있다.

[0498] 원발성 담즙성 담관염은 담관이 점진적으로 악화되어 담즙산이 간에 머무르는 것을 특징으로 한다. 경화성 담관염은 간내 및 간의 담관의 염증 및 섬유증으로 인해 정상적으로 담낭에서 담즙이 배출되도록 하는 담관의 협착을 초래한다. 이러한 장애는 간 염증, 섬유증, 및 간경변으로 이어질 수 있다.

[0499] 비경구 영양(PN)은 장내 경로를 통해 영양분을 흡수할 수 없는 장 부전 환자를 위한 생명을 구하는 치료법이다. 그러나 장기 PN 의존으로 인해 환자는 간 지방증, 염증, 및 담즙 정체를 특징으로 하는 PN 관련 간 질환(PNLD)이 발병할 위험이 있으며, 치료하지 않으면, 간 섬유증 및 간경변, 간 이식을 요하는 말기 간 질환 및 사망으로 발전할 수 있다.

[0500] 담즙 정체의 원인인 손상된 담즙염 항상성은 담즙산 합성에서 속도 제한 단계를 매개하는 CYP7A1의 발현 증가 및 Mrp2를 통한 빌리루빈의 세관 분비를 조절하는 ABBC2의 간 발현 감소와 관련이 있는 것으로 나타났다. CYP7A1 및 ABBC2의 조절 장애는 PNLD 모델에서 발생하는 것으로 나타났다. Zhan 등, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.*, 2016; 310(2): G93-G102; Koelfat 등, *Clin Nutr.*, 2017; 36 (5): 1403-1410.

- [0501] 새로운 발견은 화학식 (I)의 화합물이 *ob/ob* AMLN-식이 마우스 모델에서 담즙염 항상성과 관련된 유전자의 간 발현에 영향을 미친다는 것이다. 구체적으로, 화학식(I)의 화합물은 동시에 CYP7A1 발현을 감소시키고 ABBC2 발현을 증가시켰으며, 이는 PNALD 및 담즙 정체와 관련된 다른 간담도 질환의 치료 또는 예방에 유리할 수 있다.
- [0502] 또 다른 새로운 발견은 화학식(I)의 화합물이 경구 PN 식이 마우스 모델에서 간 지방증을 감소시킨다는 것이다. 또한, 화학식(I)의 화합물은 *ob/ob* AMLN-식이 마우스 모델에서 알파-1 1형 콜라겐 발현을 감소시키는 것으로 밝혀졌으며, 이는 섬유증의 감소 또는 예방 치료 및/또는 기존 섬유증의 감소 및 간 섬유증을 특징으로 하는 장애에 유리할 수 있다.
- [0503] 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물을 사용하여 간 담즙 장애를 치료할 수 있다. 일부 실시예에서, 간 담즙 장애의 치료는 예방적이다. 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물을 사용하여 경화성 담관염을 치료할 수 있다. 일부 실시예에서, 경화성 담관염의 치료는 예방적일 수 있다. 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물을 사용하여 원발성 담즙성 담관염을 치료할 수 있다. 일부 실시예에서, 원발성 담즙성 담관염의 치료는 예방적일 수 있다. 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 담즙염 항상성을 개선하는데 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 경화성 담관염 또는 원발성 담즙성 담관염과 같은 간 담즙 장애에서 담즙염 항상성을 개선하는데 사용될 수 있다.
- [0504] 일부 실시예는 간 담즙 장애를 치료하기 위한 화학식(I)의 화합물의 사용을 포함할 수 있다. 일부 실시예는 경화성 담관염을 치료하기 위한 화학식(I)의 화합물의 사용을 포함할 수 있다. 일부 실시예는 담즙성 담관염을 치료하기 위한 화학식(I)의 화합물의 사용을 포함할 수 있다. 일부 실시예는 담즙염 항상성을 개선하기 위한 화학식(I)의 화합물의 사용을 포함할 수 있다. 일부 실시예는 경화성 담관염 또는 원발성 담즙성 담관염과 같은 간 담즙 장애에서 담즙염 항상성을 개선하기 위한 화학식(I)의 화합물의 사용을 포함할 수 있다.
- [0505] 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 간 담즙 장애를 치료하기 위한 약제의 제조에 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 간 담즙 장애의 치료는 예방적이다. 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 경화성 담관염을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 경화성 담관염의 치료는 예방적일 수 있다. 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 원발성 담즙성 담관염을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 원발성 담즙성 담관염의 치료는 예방적일 수 있다. 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 담즙염 항상성을 개선하기 위한 약제의 제조에 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 경화성 담관염 또는 원발성 담즙성 담관염과 같은 간 담즙 장애에서의 담즙염 항상성을 개선하기 위한 약제의 제조에 사용될 수 있다.
- [0506] 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 경화성 담관염 또는 원발성 담관염과 같은 간 담즙 장애에서 간 염증의 발병을 감소 또는 예방적으로 치료하거나 기존 간 염증을 감소시키는 데 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 간 섬유증의 발병을 감소 또는 예방적으로 치료하거나 경화성 담관염 또는 원발성 담즙성 담관염과 같은 간 담즙 장애에서 기존 간 섬유증을 감소시키는 데 사용될 수 있다.
- [0507] 일부 실시예는 간 염증의 발병을 감소 또는 예방적으로 치료하거나 경화성 담관염 또는 원발성 담관염과 같은 간 담즙 장애에서 기존 간 염증을 감소시키기 위한 화학식(I)의 화합물의 사용을 포함할 수 있다. 일부 실시예는 간 섬유증의 발병을 감소 또는 예방적으로 치료하거나 경화성 담관염 또는 원발성 담즙성 담관염과 같은 간 담즙 장애에서 기존의 간 섬유증을 감소시키기 위한 화학식(I)의 화합물의 사용을 포함할 수 있다.
- [0508] 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 간 염증의 발병을 감소 또는 예방적으로 치료하거나 경화성 담관염 또는 원발성 담관염과 같은 간 담즙 장애에서 기존의 간 염증을 감소시키기 위한 약제의 제조에 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 간 섬유증의 발병을 감소 또는 예방적으로 치료하거나 경화성 담관염 또는 원발성 담즙성 담관염과 같은 간 담즙 장애에서 기존의 간 섬유증을 감소시키기 위한 약제의 제조에 사용될 수 있다.
- [0509] 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물을 사용하여 PNALD를 치료할 수 있다. 일부 실시예에서, PNALD의 치료는 예방적일 수 있다. 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물을 사용하여 PNALD에서 담즙염 항상성을 개선할 수 있다. 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 PNALD에서 간 지방증의 발병을 감소 또는 예방적으로 치료하거나 기존의 간 지방증을 감소시키기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 PNALD에서 간 염증의 발병을 감소 또는 예방적으로 치료하거나 기존의 간 염증을 감소시키는 데 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 PNALD에서 간 섬유증의 발병을 감소 또는 예방적으로 치료하거나 기존의 간 섬유증을 감소시키는 데 사용될 수 있다.

- [0510] 일부 실시예는 PNALD를 치료하기 위한 화학식(I)의 화합물의 사용을 포함할 수 있다. 일부 실시예는 PNALD에서 담즙염 항상성을 개선하기 위한 화학식(I)의 화합물의 사용을 포함할 수 있다. 일부 실시예는 PNALD에서 간 염증의 발병을 감소 또는 예방적으로 치료하거나 기존의 간 염증을 감소시키기 위한 화학식(I)의 화합물의 사용을 포함할 수 있다. 일부 실시예는 PNALD에서 간 섬유증의 발병을 감소 또는 예방적으로 치료하거나 기존의 간 섬유증을 감소시키기 위한 화학식(I)의 화합물의 사용을 포함할 수 있다.
- [0511] 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 PNALD 치료용 약제의 제조에 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, PNALD의 치료는 예방적일 수 있다. 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 PNALD에서 담즙염 항상성을 개선하기 위한 약제의 제조에 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 간 지방증의 발병을 감소 또는 예방적으로 치료하거나 PNALD에서 기존의 간 지방증을 감소시키기 위한 약제의 제조에 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 PNALD에서 간 염증의 발병을 감소 또는 예방적으로 치료하거나 기존 간 염증을 감소시키기 위한 약제의 제조에 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 간 섬유증의 발병을 감소시키거나 예방적으로 치료하고, 또는 PNALD에서의 기존 간 섬유증을 감소시키기 위한 약물의 제조에 사용될 수 있다.
- [0512] **복용량 및 투여**
- [0513] 화학식(I)의 화합물과 같은, 개시된 화합물의 적합한 1일 투여량은 약 5mg 내지 약 2g, 예컨대 약 25mg 내지 약 1g 범위 일 수 있다. 예를 들어, 일부 실시예에서, 1일 용량은 약 10mg 내지 약 1g, 약 25mg 내지 약 750mg, 약 30mg 내지 약 600mg, 약 35mg 내지 약 500mg, 약 40mg 내지 약 300 mg, 약 45 mg 내지 약 250 mg, 약 50 mg 내지 약 200 mg, 약 20 내지 약 100 mg, 또는 약 25 내지 약 75 mg의 범위일 수 있다. 적어도 하나의 실시예에서, 1일 용량은 약 30mg 내지 약 70mg 범위이다. 하나 이상의 실시예에서, 1일 용량은 약 10mg, 약 15mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 35mg, 약 40mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 55mg, 약 60 mg, 약 65 mg, 약 70 mg, 약 75 mg, 약 80 mg, 약 85 mg, 약 90 mg, 약 95 mg, 약 100 mg, 약 110 mg, 약 120 mg, 약 125 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 약 150 mg, 약 160 mg, 약 170 mg, 약 175 mg, 약 180 mg, 약 190 mg, 약 200 mg, 약 225 mg, 약 250 mg, 약 275 mg, 약 300 mg, 약 325 mg, 약 350 mg, 약 375 mg, 약 400 mg, 약 450 mg, 약 500 mg, 약 550 mg, 약 600 mg, 약 650 mg, 약 700 mg, 약 750 mg, 약 800 mg, 약 850 mg, 또는 약 900 mg이다. 화합물(들)은 예를 들어 1일 1회, 2회, 또는 3회 투여 될 수 있다. 하나 이상의 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 용량 당 약 20mg 내지 약 300mg 범위의 양으로 투여된다. 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 약 25 mg 내지 약 100 mg 범위의 양으로 투여된다. 하나 이상의 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 1일 1회 투여된다.
- [0514] 일부 실시예에서, 용량은 1일 1회 용량 또는 1일 다중 용량으로 제공 될 수 있다. 예를 들어, 1일 용량은 1일 2회, 1일 3회, 또는 1일 4회 용량으로 제공 될 수 있다. 일부 실시예에서, 1일 용량은 1일 단일 용량으로 제공된다.
- [0515] 일부 실시예에서, 용량은 매일 투여되지 않을 수 있다. 일부 실시예에서, 용량은 격일, 3 일마다, 4 일마다, 주당 2회, 또는 주당 1회 투여 될 수 있다.
- [0516] 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 30mg의 용량으로 1일 1회 투여된다. 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 40mg의 용량으로 1일 1회 투여된다. 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 50mg의 용량으로 1일 1회 투여된다. 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 75 mg의 용량으로 1일 1회 투여된다. 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 100 mg의 용량으로 1일 1회 투여된다. 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 150 mg의 용량으로 1일 1회 투여된다. 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 200mg의 용량으로 1일 1회 투여된다. 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 250mg의 용량으로 1일 1회 투여된다. 일부 실시예에서, 화학식(I)의 화합물은 300mg의 용량으로 1일 1회 투여된다.
- [0517] "약학적으로 활성인 양"은 원하는 약리학 적 및/또는 치료적 효과를 초래할 양, 즉 의도된 목적을 달성하는 데 효과적인 조합 제품의 양에 관한 것이다. 개별 환자의 필요는 다양할 수 있지만, 조합 제품의 유효량에 대한 최적 범위의 결정은 당 업계의 기술 내에 있다. 일반적으로, 본 발명의 조합 제품으로 질환을 치료하기 위한 투여 요법은 환자의 유형, 연령, 체중, 성별, 식이 요법 및 의학적 상태를 포함하는 다양한 요인에 따라 선택된다.
- [0518] 달리 명시되지 않는 한, 명세서 및 청구범위에 사용된 성분, 반응 조건, 농도, 특성 등의 양을 표현하는 모든 숫자는 모든 경우에 용어 "약(about)"에 의해 수정되는 것으로 이해되어야 한다. 최소한 각 수치 매개 변수는 보고된 유효 자릿수를 고려하고 일반적인 반올림 기법을 적용하여 해석되어야 한다. 따라서, 반대로 지시되지 않는 한, 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 기재된 수치 파라미터는 획득하고자 하는 특성에 따라 달라질 수 있

는 근사치이다. 실시예의 넓은 범위를 설명하는 수치 범위 및 매개 변수가 근사치 임에도 불구하고, 특정 실시예에서 설명된 수치는 가능한 한 정확하게 보고된다. 그러나 모든 수치에는 본질적으로 실험, 테스트 측정, 통계 분석 등의 변화로 인한 특정 오류가 포함된다.

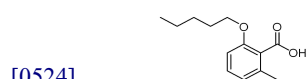
[0519] 본 발명은 본 명세서에 나타난 실시예에 한정되는 것이 아니라 본 명세서에 개시된 원리 및 신규한 특징과 일치하는 가장 넓은 범위에 따른다. 당업자는 단지 일상적인 실험을 사용하여 본원에 설명된 특정 절차, 실시예, 청구범위 및 실시예에 대한 수많은 등가물을 인식하거나 확인할 수 있다. 이러한 등가물은 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 간주된다. 개시된 발명은 본 발명을 제한하는 것으로 해석되어서는 안되는, 하기 실시예에 의해 추가로 설명된다.

[0520] **화학식 (I)의 화합물의 실시예**

[0521] 본 개시는 화학식 (I)의 화합물의 제한되지 않은 하기 실시예들에 관한 것이다.

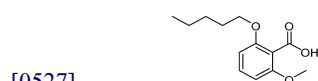
[0522] **그룹 1**

[0523] 실시예 1.



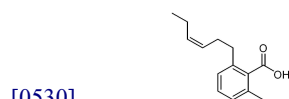
[0525] 2-메틸-6-(펜틸옥시)벤조산

[0526] 실시예 2.



[0528] 2-메톡시-6-(펜틸옥시)벤조산

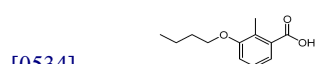
[0529] 실시예 3.



[0531] (Z)-2-(헥스-3-엔-1-일)-6-메틸벤조산

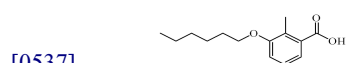
[0532] **그룹 2**

[0533] 실시예 1.



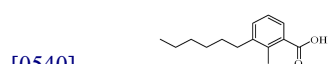
[0535] 3-부톡시-2-메틸벤조산

[0536] 실시예 2.



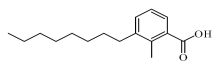
[0538] 3-(헥실옥시)-2-메틸벤조산

[0539] 실시예 3.



[0541] 3-헥실-2-메틸벤조산

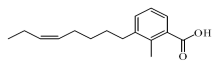
[0542] 실시예 4.



[0543]

[0544] 2-메틸-3-옥틸벤조산

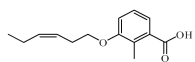
[0545] 실시예 5.



[0546]

[0547] (Z)-2-메틸-3-(옥트-5-엔-1-일)벤조산

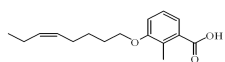
[0548] 실시예 6.



[0549]

[0550] (Z)-3-(헥스-3-엔-1-일옥시)-2-메틸벤조산

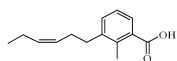
[0551] 실시예 7.



[0552]

[0553] (Z)-2-메틸-3-(옥트-5-엔-1-일옥시)벤조산

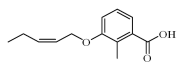
[0554] 실시예 8.



[0555]

[0556] (Z)-3-(헥스-3-엔-1-일)-2-메틸벤조산

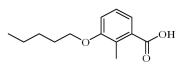
[0557] 실시예 9.



[0558]

[0559] (Z)-2-메틸-3-(펜트-2-엔-1-일옥시)벤조산 ("화합물 B")

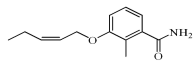
[0560] 실시예 10.



[0561]

[0562] 2-메틸-3-(펜틸옥시)벤조산 ("화합물 A")

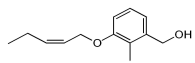
[0563] 실시예 11.



[0564]

[0565] (Z)-2-메틸-3-(펜트-2-엔-1-일옥시)벤즈아미드 ("화합물 C")

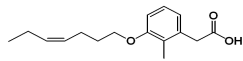
[0566] 실시예 12.



[0567]

[0568] (Z)-(2-메틸-3-(펜트-2-엔-1-일옥시)페닐)메탄올

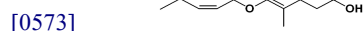
[0569] 실시예 13.



[0570]

[0571] (*Z*)-2-(3-(헵트-4-엔-1-일옥시)-2-메틸페닐)아세트산

[0572] 실시예 14.



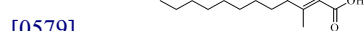
[0574] (*Z*)-2-(2-메틸-3-(펜트-2-엔-1-일옥시)페닐)아세트산

[0575] 실시예 15.



[0577] (*Z*)-2-에틸-3-(펜트-2-엔-1-일옥시)벤조산

[0578] 실시예 16.



[0580] 2-메틸-3-옥틸벤조산

[0581] 실시예 17.



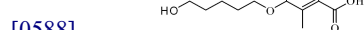
[0583] 3-(2-에톡시에톡시)-2-메틸벤조산

[0584] 실시예 18.



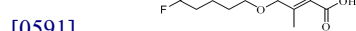
[0586] 2-메틸-3-(펜트-2-인-1-일옥시)벤조산

[0587] 실시예 19.



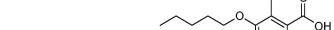
[0589] 3-((5-히드록시펜틸)옥시)-2-메틸벤조산

[0590] 실시예 20.



[0592] 2-메틸-3-((5,5,5-트리플루오로펜틸)옥시)벤조산

[0593] 실시예 21.



[0595] 3-(펜틸옥시)-2-(트리플루오로메틸)벤조산

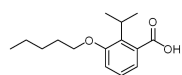
[0596] 실시예 22.



[0598] 6-(펜틸옥시)-[1,1'-비페닐]-2-카르복실산

[0599] 실시예 23.

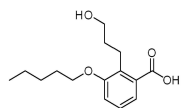
[0600]



[0601] 2-이소프로필-3-(펜틸옥시)벤조산

[0602] 실시예 24.

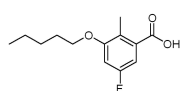
[0603]



[0604] 2-(3-히드록시프로필)-3-(펜틸옥시)벤조산

[0605] 실시예 25.

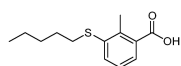
[0606]



[0607] 5-플루오로-2-메틸-3-(펜틸옥시)벤조산

[0608] 실시예 26.

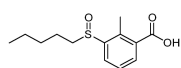
[0609]



[0610] 2-메틸-3-(펜틸티오)벤조산

[0611] 실시예 27.

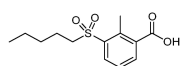
[0612]



[0613] 2-메틸-3-(펜틸설피닐)벤조산

[0614] 실시예 28.

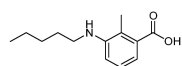
[0615]



[0616] 2-메틸-3-(펜틸설포닐)벤조산

[0617] 실시예 29.

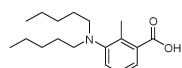
[0618]



[0619] 2-메틸-3-(펜틸아미노)벤조산

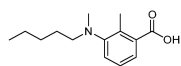
[0620] 실시예 30.

[0621]



[0622] 3-(디펜틸아미노)-2-메틸벤조산

[0623] 실시예 31.

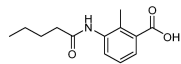


[0624]

[0625] 2-메틸-3-(메틸(펜틸)아미노)벤조산

[0626]

실시예 32.

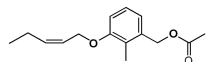


[0627]

[0628] 2-메틸-3-펜탄아미도벤조산

[0629]

실시예 33.

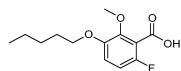


[0630]

[0631] (Z)-2-메틸-3-(펜트-2-엔-1-일옥시)벤질 아세테이트

[0632]

실시예 34.

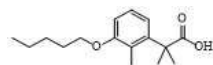


[0633]

[0634] 6-플루오로-2-메톡시-3-(펜틸옥시)벤조산

[0635]

실시예 35.

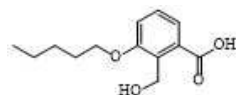


[0636]

[0637] 2-메틸-2-(2-메틸-3-(펜틸옥시)페닐)프로판논산

[0638]

실시예 36.

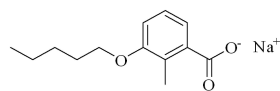


[0639]

[0640] 2-(히드록시메틸)-3-(펜틸옥시)벤조산

[0641]

실시예 37.

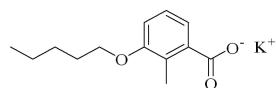


[0642]

[0643] 2-메틸-3-(펜틸옥시)벤조산나트륨염

[0644]

실시예 38.

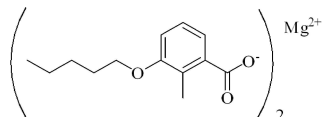


[0645]

[0646] 2-메틸-3-(펜틸옥시)벤조산칼륨염

[0647]

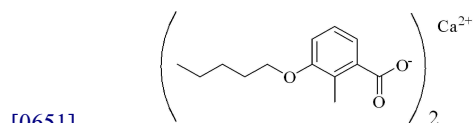
실시예 39.



[0648]

[0649] 2-메틸-3-(펜틸옥시)벤조산마그네슘염

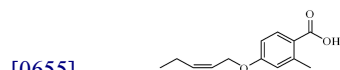
[0650] 실시예 40.



[0652] 2-메틸-3-(펜틸옥시)벤조산칼슘염

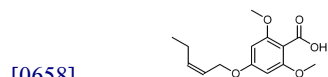
[0653] **그룹 3**

[0654] 실시예 1.



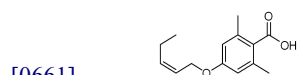
[0656] (Z)-2-메틸-4-(펜트-2-엔-1-일옥시)벤조산

[0657] 실시예 2.



[0659] (Z)-2,6-디메톡시-4-(펜트-2-엔-1-일옥시)벤조산

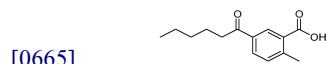
[0660] 실시예 3.



[0662] (Z)-2,6-디메틸-4-(펜트-2-엔-1-일옥시)벤조산

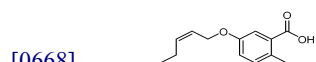
[0663] **그룹 4**

[0664] 실시예 1.



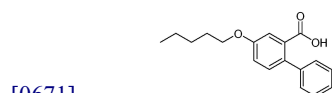
[0666] 5-헥사노일-2-메틸벤조산

[0667] 실시예 2.



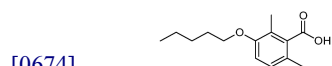
[0669] (Z)-2-메틸-5-(펜트-2-엔-1-일옥시)벤조산

[0670] 실시예 3.



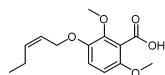
[0672] 4-(펜틸옥시)-[1,1'-비페닐]-2-카르복실산

[0673] 실시예 4.



[0675] 2,6-디메틸-3-(펜틸옥시)벤조산

[0676] 실시예 5.

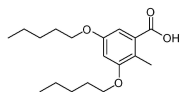


[0677]

[0678] (Z)-2,6-디메톡시-3-(펜트-2-엔-1-일옥시)벤조산

[0679] **그룹 5**

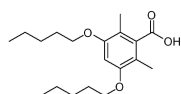
[0680] 실시예 1.



[0681]

[0682] 2-메틸-3,5-비스(펜틸옥시)벤조산

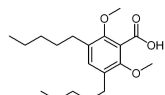
[0683] 실시예 2.



[0684]

[0685] 2,6-디메틸-3,5-비스(펜틸옥시)벤조산

[0686] 실시예 3.



[0687]

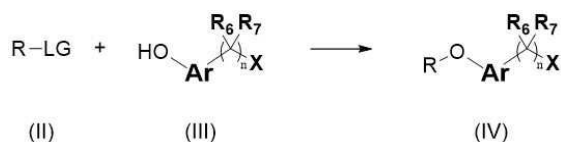
[0688] 2,6-디메톡시-3,5-디펜틸벤조산

[0689] **본원에 기술된 화합물들을 위한 일반적인 합성 방법**

[0690] 일반적으로, 본 발명의 모든 화합물은 쉽게 이용 가능하고/하거나 통상적으로 제조 가능한 출발 물질, 시약 및 통상적인 합성 절차를 사용하여 통상적인 방법에 의해 제조될 수 있다. 주요 합성 단계는 교차-커플링 반응, 미츠노부형 반응과 같은 에테르 형성 반응, 프리델-크라프트 반응, 방향족 친핵성 치환 반응, 및 관능기 상호 전환(FGI) 반응을 포함할 수 있다. 또한, 일부 반응에서 화합물의 민감한 기를 보호하는 것이 필요하거나 / 바람직할 수 있음이 인식될 것이다. 적합한 보호기 및 상이한 치환체를 보호 및 탈 보호하기 위한 방법은 당업자에게 잘 알려져 있다. 통상적인 보호기는 표준 관행에 따라 사용될 수 있다. 약학적으로 허용되는 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 산 부분(moiety)을 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 염은 현장에서 또는 별도의 단계에서 제조될 수 있다.

[0691] 일반식 (I)의 화합물은 하기 일반 절차에 의해 제조될 수 있다.

[0692] **방법 I:**



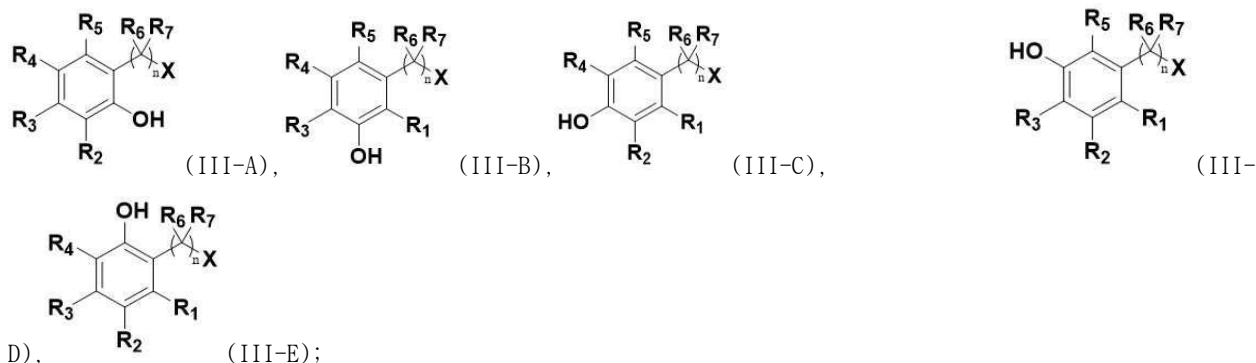
[0693]

[0694] 화학식 (II) 및 (III)의 화합물은 상업적으로 입수 가능하거나, 문헌에 공지되어 있거나, 당 업계에 공지된 표준 공정에 의해 제조된다. 화학식(II)의 화합물에 존재하는 이탈기(LG)는 예를 들어 메실레이트, 토실레이트, 또는 브롬이나 염소와 같은 적합한 할로젠일 수 있다. R은 알킬, 알케닐 및 알키닐기로부터 선택된 임의로 치환된 기이다. Ar은 R1, R2, R3, R4 및 R5에서 선택된 4 개의 치환기를 포함하는 페닐 고리이다. 치환기 R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, 및 X는 각각 임의로 보호기를 포함하는 화학식(I)에 대한 전술한 실시예 중 어느 하나를 포함한다. 당업자는 원하는 결과에 기초하여 적합한 보호기를 선택할 수 있을 것이다.

[0695] 방법 I을 사용하여, 화학식(III)의 알코올은 NaH와 같은 금속 수소화물, NaOH와 같은 금속 수산화물, NaOEt와

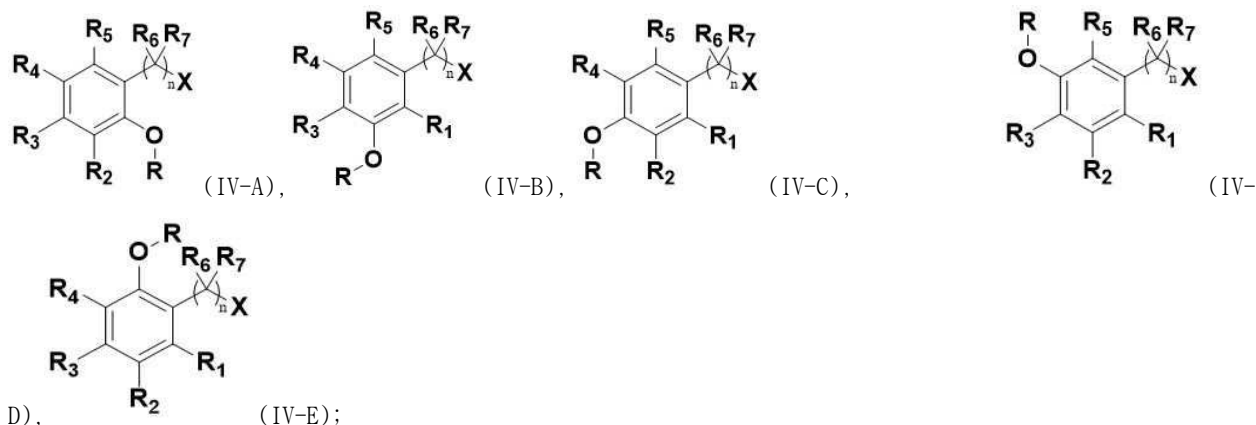
같은 금속 알콕사이드, n-부틸리튬과 같은 금속 탄소음이온(carbanion), 또는 K₂CO₃와 같은 금속 탄산염 등의 염기 존재하, 적절한 용매 또는 용매 시스템에서 화학식(II)의 화합물과 치환 반응으로 반응할 수 있다. 적절한 용매 시스템은 선택적으로 추가적인 열(heat)의 존재하에 2 상 혼합물 및 상 이동 촉매의 사용을 포함할 수 있다. 방법 I은 또한 보호기를 추가 및 제거하는 선택적 단계를 포함할 수 있다. 예를 들어, 보호기의 제거는 에스테르기를 카르복실산으로 전환하는 것을 포함할 수 있다. 방법 I의 일부 실시예는 화학식(IV)의 화합물을 제공하기 위해 촉매 및/또는 열을 사용하는 것을 포함할 수 있다.

[0696] 일부 실시예에서, 화학식(III)의 화합물은 화학식 (IIIA) 내지 (IIIE) 중 어느 하나에 의해 기술될 수 있다:



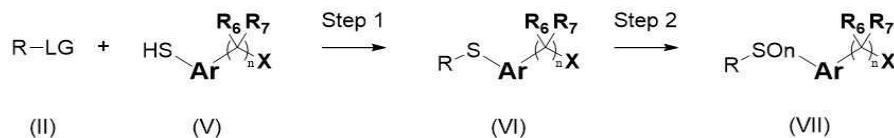
[0698] 여기에서, 치환체 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ 및 X 각각은 전술하는 화학식 (I)의 실시예 중 어느 하나를 포함한다.

[0699] 일부 실시예에서, 화학식(IV)의 화합물은 화학식 (IV-A) 내지 (IV-E) 중 어느 하나를 포함할 수 있다:



[0701] 여기에서, 치환체 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ 및 X 각각은 전술하는 화학식 (I)의 실시예 중 어느 하나를 포함하며; 그리고 여기에서 R은 알킬기, 알케닐기 및 알키닐기로부터 임의적으로 선택되는 치환된 기이다.

[0702] 방법 II:



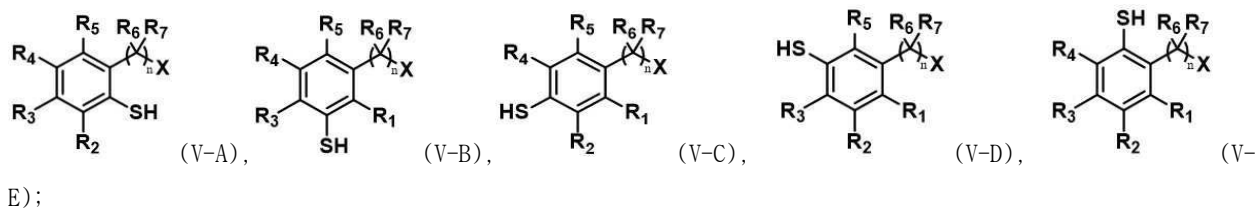
[0704] 화학식 (II) 및 (V)의 화합물은 상업적으로 이용가능하거나 문헌에 공지되어 있거나 당 업계에 공지된 표준 공정에 의해 제조된다. 화학식(II)의 화합물에 존재하는 이탈기(LG)는 예를 들어 메실레이트, 토실레이트, 또는 브롬이나 염소와 같은 적합한 할로겐일 수 있다. R은 알킬, 알케닐 및 알키닐기로부터 임의로 선택되는 치환된 기이다. Ar은 R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅에서 선택된 4개의 치환기를 포함하는 페닐 고리이다. 치환기 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ 및 X는 각각 임의로 보호기를 포함하는 화학식(I)에 대한 전술한 실시예 중 어느 하나를 포함한다.

[0705] 방법 II를 사용하여, 화학식 (V)의 티올은 NaH와 같은 금속 수소화물, NaOH와 같은 금속 수산화물, K₂CO₃와 같은 금속 탄산염, 또는 Et₃N과 같은 유기 염기 등의 염기의 존재하, 적절한 용매 또는 용매 시스템에서 화학식

(II)의 화합물과 치환 반응으로 반응하여 화학식 (VI)의 화합물을 형성한다 (단계 1). 적합한 용매 시스템은 2 상 혼합물 및 선택적으로 추가 열(heat)의 존재하에 상 이동 촉매의 사용을 포함할 수 있다. 방법 II는 또한 보호기를 추가하고 제거하는 선택적 단계를 포함할 수 있다. 예를 들어, 보호기의 제거는 에스테르기를 카르복실산으로 전환하는 것을 포함할 수 있다. 방법 II의 일부 실시예는 화학식 (VII)의 화합물을 제공하기 위해 촉매 및/또는 열을 사용하는 단계를 포함할 수 있다.

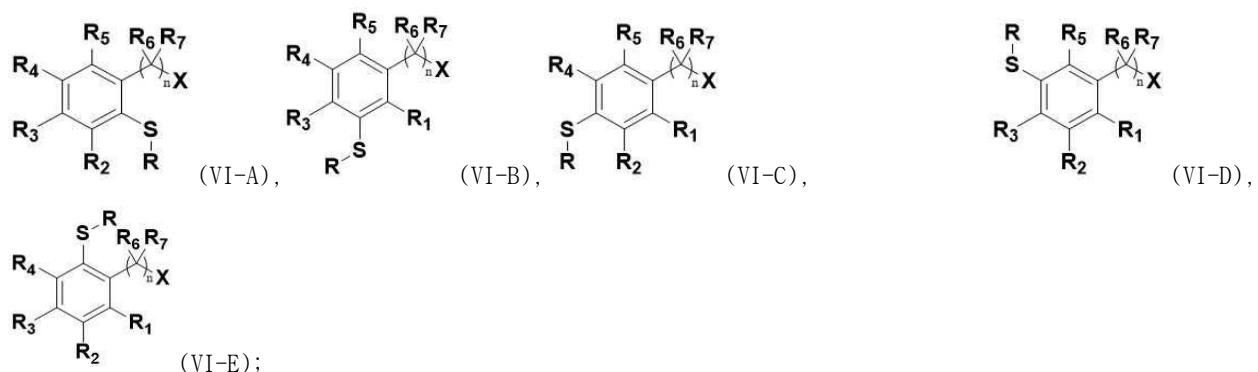
[0706] 화합물 (VI)의 상응하는 설폰사이드 및 설폰은 티오에테르를 적절한 산화제로 산화시켜 제조할 수 있다 (단계 2). 산화제의 예는 m-클로로-퍼벤조산 (MCPBA), 과산화수소 (H₂O₂) 및 옥손 (과산화황산 칼륨)이다. 1 당량 이하의 산화제를 사용하게 되면, 주요 생성물은 일반적으로 설폰사이드 (n=1)이다. 과량의 산화제를 사용하면 일반적으로 주요 생성물이 설폰 (n=2)이다.

[0707] 일부 실시예에서, 화학식 (V)의 화합물은 화학식 (V-A) 내지 (V-E) 중 어느 하나로 기술될 수 있다:



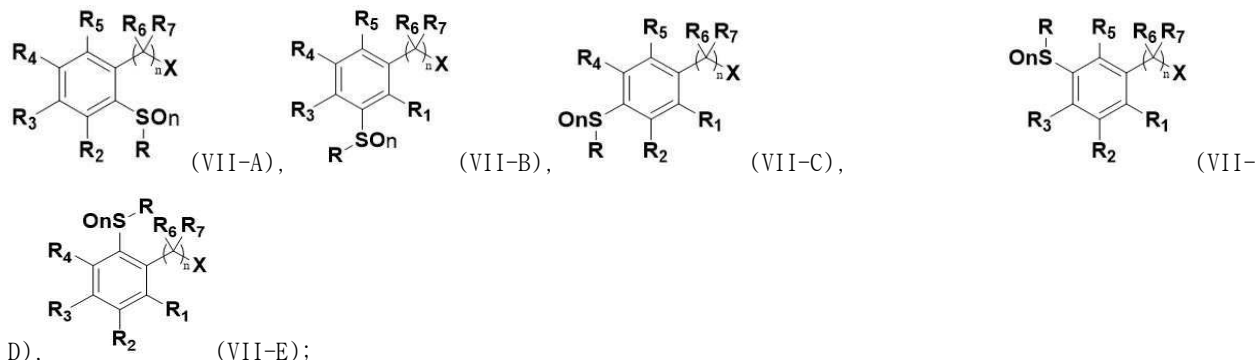
[0709] 여기에서, 치환체 R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 및 X 각각은 전술하는 화학식 (I)의 실시태양 중 어느 하나에 따른 기를 포함한다.

[0710] 일부 실시태양에서, 화학식 (VI)의 화합물은 화학식 (VI-A) 내지 (VI-E) 중 어느 하나를 포함할 수 있다:



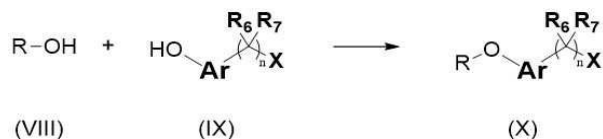
[0712] 여기에서, 치환체 R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 및 X 각각은 전술하는 화학식 (I)의 실시태양 중 어느 하나를 포함하며; 그리고 여기에서 R은 알킬, 알케닐 및 알킬닐기로부터 임의로 선택되는 치환기이다.

[0713] 일부 실시태양에서, 화학식 (VII)의 화합물은 화학식 (VII-A) 내지 (VII-E) 중 어느 하나로 기술될 수 있다:



[0715] 여기에서, 치환체 R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 및 X 각각은 전술하는 화학식 (I)의 실시태양 중 어느 하나를 포함하며; 그리고 여기에서 R은 알킬, 알케닐 및 알킬닐기로부터 임의로 선택되는 치환기이고, n은 1 또는 2이다.

[0716] 방법 III:



[0717]

[0718] 화학식 (VIII) 및 (IX)의 화합물은 상업적으로 입수 가능하거나, 문헌에 공지되어 있거나, 당 업계에 공지된 표준 공정에 의해 제조된다. R은 알킬, 알케닐 또는 알키닐기 및 아릴과 같은 방향족기로부터 임의로 선택된 치환기이다. Ar은 R1, R2, R3, R4, 및 R5에서 선택된 4 개의 치환기를 포함하는 페닐 고리이다. 치환기 R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 및 X는 각각 임의로 보호기를 포함하는 화학식(I)에 대한 전술한 실시예 중 어느 하나를 포함한다.

[0719]

방법 III을 사용함으로써, 화학식(IX)의 알코올은 당업자에게 친숙한 방법을 사용하여 고전적 또는 비 고전적 미츠노부 조건 하에서 화학식 (VIII)의 화합물과 반응할 수 있다. 방법 III은 또한 보호기를 추가하고 제거하는 선택적 단계를 포함할 수 있다. 예를 들어, 보호기의 제거는 에스테르기를 카르복실산으로 전환하는 것을 포함할 수 있다. 방법 III의 일부 실시예는 화학식 X의 화합물을 제공하기 위해 촉매 및/또는 열을 사용하는 것을 포함할 수 있다.

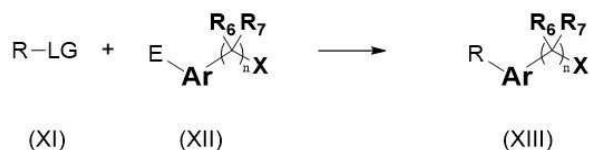
[0720]

일부 실시예에서, 화학식 (IX)의 화합물은 상술한 바와 같이, 화학식 (III), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), 또는 (III-E)의 화합물에 의해 기술될 수 있다.

[0721]

일부 실시예에서, 화학식 (X)의 화합물은 상술한 바와 같이, 화학식 (IV), (IV-A), (IV-B), (IV-C), (IV-D), 또는 (IV-E)의 화합물로 기술될 수 있다.

[0722] 방법 IV:



[0723]

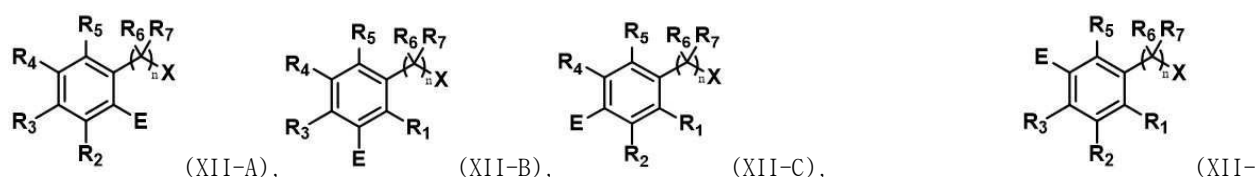
[0724] 화학식 (XI) 및 (XII)의 화합물은 상업적으로 입수 가능하거나, 문헌에 공지되어 있거나, 당 업계에 공지된 표준 공정에 의해 제조된다. 화학식 (XI)의 화합물에 존재하는 이탈기(LG)는 예를 들어 하이드라이드, 트리플레이트, 토실레이트, 또는 브롬이나 요오드화물과 같은 적절한 할로젠일 수 있다. 화학식 (XII)의 화합물에 존재하는 이탈기(E)는 붕소, 구리, 마그네슘, 실리콘, 주석 또는 아연을 기반하는 원소이다. R은 알킬, 알케닐, 알키닐기 및 아릴과 같은 방향족기로부터 임의로 선택되는 치환기이다. Ar은 R1, R2, R3, R4 및 R5에서 선택된 4 개의 치환기를 포함하는 페닐 고리이다. 치환기 R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 및 X는 각각 임의로 보호기를 포함하는 화학식(I)에 대한 전술한 실시예 중 어느 하나를 포함한다.

[0725]

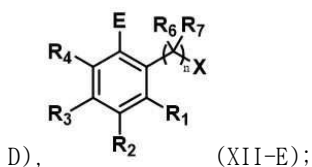
방법 IV는 금속 촉매, 예를 들어 팔라듐, 구리, 철, 코발트 또는 니켈 기반 착물의 도움으로 단편 (XI) 및 (XII)가 함께 결합되어, 단편 사이에서 탄소-탄소 결합을 형성하는 다양한 교차 커플링 반응을 나타낸다. 이러한 교차 커플링 반응은 당업자에게 친숙한 방법을 사용하여 고전적 또는 비 고전적인 Heck, Kumada, Negishi, Sonogashira, Stille 또는 Suzuki 조건 하에서 수행될 수 있다. 당업자는 원하는 결과를 기반으로 적합한 이탈기 (LG' 및 E), 촉매 및 반응 조건을 선택할 수 있을 것이다. 방법 IV는 또한 보호기를 추가 및 제거하는 선택적 단계를 포함할 수 있다. 예를 들어, 보호기의 제거는 에스테르기를 카르복실산으로 전환하는 것을 포함할 수 있다. 방법 IV의 일부 실시예는 화학식 (XIII)의 화합물을 제공하기 위해 촉매 및/또는 열을 사용하는 단계를 포함할 수 있다.

[0726]

일부 실시예에서, 화학식 (XII)의 화합물은 화학식 (XII-A) 내지 (XII-E) 중 어느 하나로 기술될 수 있다:

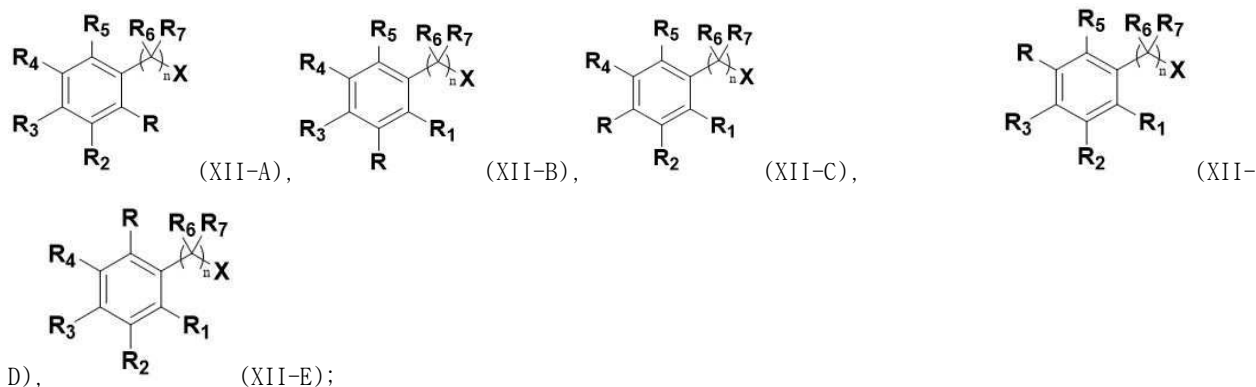


[0727]



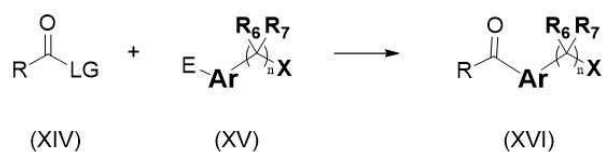
[0728] 여기에서, 치환체 R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 및 X는 각각 전술하는 화학식 (I)의 실시태양 중 어느 하나에 따른 기를 포함한다.

[0729] 일부 실시태양에서, 화학식 (XIII)의 화합물은 화학식 (XIII-A) 내지 (XIII-E) 중 어느 하나로 기술될 수 있다:



[0731] 여기에서, 치환체 R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 및 X는 각각 전술하는 화학식(I)의 실시태양 중 어느 하나를 포함할 수 있으며; 그리고 여기에서 R은 알킬, 알케닐, 알킬닐기, 및 방향족기로부터 임의로 선택되는 치환기이다.

[0732] 방법 V:



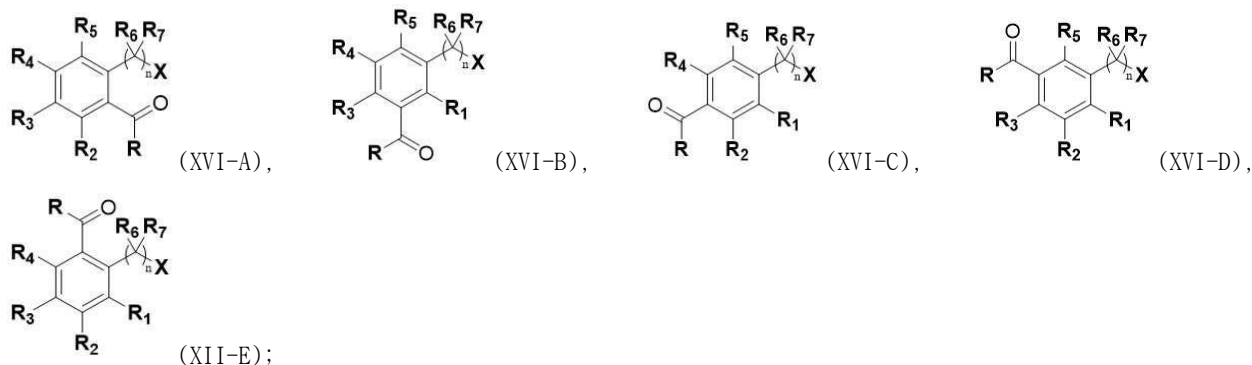
[0733] 화학식 (XIV) 및 (XV)의 화합물은 상업적으로 입수 가능하거나, 문헌에 공지되어 있거나, 당 업계에 공지된 표준 공정에 의해 제조된다. 화학식 (XIV)의 화합물에 존재하는 LG-기는 예를 들어 염소와 같은 할로젠 또는 티오알킬기(SR')일 수 있다. 화학식 (XV)의 화합물에 존재하는 기(E)는 Sn(알킬)3기 또는 BR2기 (즉, 보론산 또는 사이클릭이나 비 사이클릭 보론산 에스테르)일 수 있다. R은 알킬, 알케닐, 또는 아릴기이다. Ar은 R1, R2, R3, R4, 및 R5에서 선택된 4 개의 치환기를 포함하는 페닐 고리이다. 치환기 R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, 및 X는 각각 임의로 보호기를 포함하는 화학식(I)에 대한 전술한 실시예 중 어느 하나를 포함한다.

[0735] 방법 V는 단편 (XIV) 및 (XV)가 금속 촉매, 예를 들어 팔라듐 또는 구리 기반의 착물의 도움으로 함께 결합되는 교차 커플링 반응을 나타낸다. 이러한 교차 커플링 반응은 당업자에게 익숙한 방법을 사용하여 고전적 또는 비 고전적인 Stille 또는 Liebeskind-Srogl 커플링 조건 하에서 수행될 수 있다. 당업자는 원하는 결과에 기초하여 적합한 이탈기 (LG 및 E), 촉매 및 반응 조건을 선택할 수 있을 것이다. 방법 V는 또한 보호기를 추가하고 제거하는 선택적 단계를 포함할 수 있다. 예를 들어, 보호기의 제거는 에스테르기를 카르복실산으로 전환하는 단계를 포함할 수 있다. 방법 V의 일부 실시예는 화학식 (XVI)의 화합물을 제공하기 위해 촉매 및/또는 열을 사용하는 단계를 포함할 수 있다.

[0736] 화학식 (XVI)의 화합물은 또한 화학식 (XV)의 화합물이 화학식 R-LG의 화합물과 반응할 때 형성될 수 있으며, 여기에서 LG-기는 예를 들어 트리플레이트 또는 브롬, 염소 또는 요오드와 같은 할로젠일 수 있고, CO 존재하, 고전적 또는 비-고전적인 Stille-카보닐성 교차 커플링 조건하에서 반응할 수 있다.

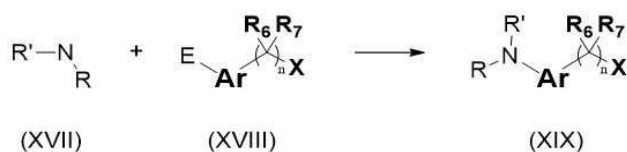
[0737] 일부 실시태양에서, 화학식 (XV)의 화합물은 상술한 바와 같이, 화학식 (XII), (XII-A), (XII-B), (XII-C), (XII-D), 또는 (XII-E)의 화합물로 기술될 수 있다.

[0738] 일부 실시태양에서, 화학식 XVI의 화합물은 화학식 (XVI-A) 내지 (XVI-E) 중 어느 하나에 의해 기술될 수 있다:



[0740] 여기서, 치환체 R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 및 X 각각은 전술하는 화학식(I)의 화합물 중 어느 하나를 포함하며; 그리고 여기에서 R은 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 방향족기로부터 임의로 선택된 치환기이다.

[0741] 방법 VI:

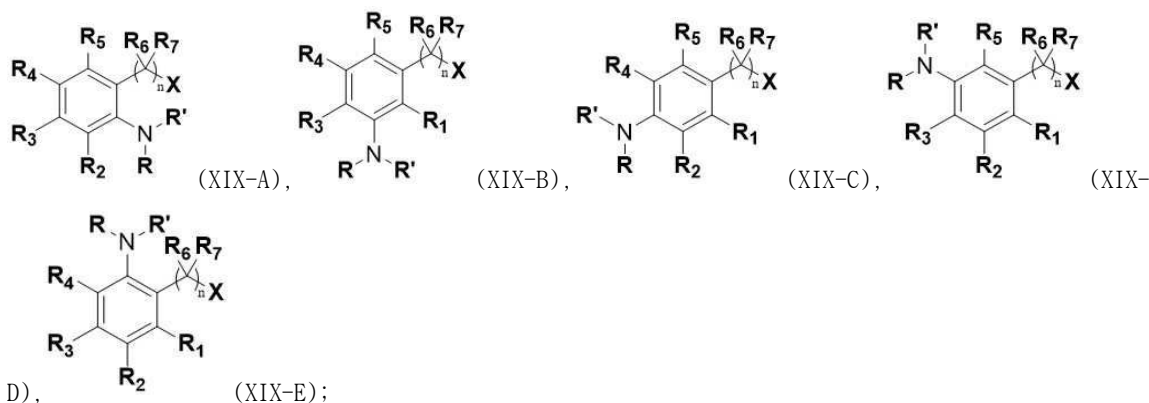


[0743] 화학식 (XVII) 및 (XVIII)의 화합물은 상업적으로 이용가능하거나 문헌에 공지되어 있거나 당 업계에 공지된 표준 공정에 의해 제조된다. 화학식 (XVII)의 화합물에 존재하는 R 및 R'-기는 동일하거나 상이할 수 있으며, 예를 들어 알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 아릴기, -COR"기, 또는 H 원자로부터 임의적으로 선택될 수 있고, 단 R 및 R' 모두 H 원자는 될 수 없다. R"기는 H 원자 또는 -COR 기를 제외하고 R 및 R'과 동일할 수 있다. 화학식 (XVIII)의 화합물에 존재하는 이탈기(E)는 예를 들어 0-트리플레이트 (OTf), 염소, 브롬 또는 요오드화물과 같은 적절한 할로젠, 또는 보론 산(boronic acid)일 수 있다. Ar은 R1, R2, R3, R4 및 R5에서 선택된 4개의 치환기를 포함하는 페닐 고리이다. 치환기 R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 및 X는 각각 임의로 보호기를 포함하는, 화학식(I)에 대한 전술한 실시예 중 어느 하나를 포함한다.

[0744] 방법 VI는 2개의 단편 (XVII) 및 (XVIII)이 금속 촉매, 예를 들어 팔라듐 또는 구리를 기반으로 하는 착체의 도움으로 함께 결합되는 교차 커플링 반응을 나타낸다. 이러한 교차 커플링 반응은 당업자에게 친숙한 방법을 사용하여 고전적 또는 비-고전적인 Buchwald-Hartwig 아민화 또는 Chan-Lam 커플링 조건 하에서 수행될 수 있다. 당업자는 원하는 결과에 기초하여 적합한 이탈기(LG), 촉매 및 반응 조건을 선택할 수 있을 것이다. 방법 VI는 보호기를 추가 및 제거하는 선택적 단계도 포함될 수 있다. 예를 들어, 보호기의 제거는 에스테르기를 카르복실산으로 전환하는 단계를 포함할 수 있다. 방법 VI의 일부 실시예는 화학식 (XIX)의 화합물을 제공하기 위해 촉매 및/또는 열을 사용하는 단계를 포함할 수 있다.

[0745] 일부 실시예에서, 화학식(XVIII)의 화합물은 상술한 바와 같이, 화학식 (XV), (XV-A), (XV-B), (XV-C), (XV-D), 또는 (XV-E)의 화합물에 의해 기술될 수 있다.

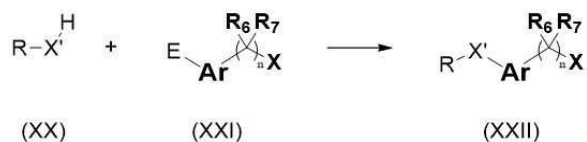
[0746] 일부 실시예에서, 화학식 (XIX)의 화합물은 화학식 (XIX-A) 내지 (XIX-E) 중 어느 하나에 의해 기술될 수 있다:



[0748] 여기서, 치환기 R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 및 X 각각은 전술하는 화학식 (I)의 실시태양 중 어느 하나를 포

함하며; 그리고 여기에서 화학식 (XVII)의 화합물에 존재하는 R 및 R'기는 동일하거나 상이할 수 있으며, 예를 들어 알킬기, 알케닐기, 알킬닐기, 아릴기, -COR"기, 또는 H 원자로부터 임의로 선택되는 치환기일 수 있는데, 단, R 및 R'가 모두 H 원자일 수 없다. 상기 R"기는 H 원자 또는 -COR기를 제외하고는 R 및 R'와 동일할 수 있다.

방법 VII:

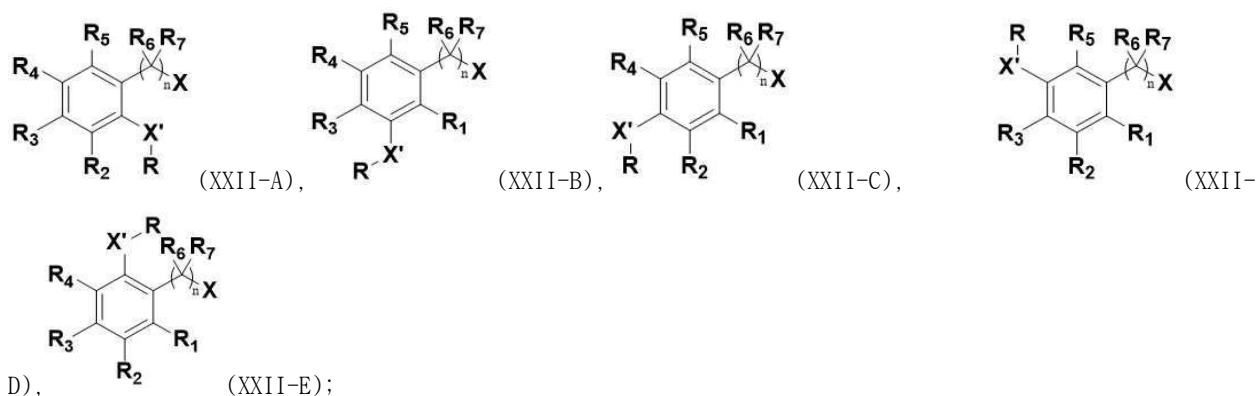


화학식 (XX) 및 (XXI)의 화합물은 상업적으로 입수 가능하거나, 문헌에 공지되어 있거나, 당 업계에 공지된 표준 공정에 의해 제조된다. 화학식 XX의 화합물에 존재하는 R-기는 예를 들어 알킬기, 알케닐기, 알키닐기 및 아릴기로부터 임의로 선택된 치환기일 수 있다. X '는 0 또는 S이다. 화학식 (XXI)의 화합물에 존재하는 이탈기 (E)는 예를 들어 0-트리플레이트 (OTf), 또는 염소, 브롬 또는 요오드화물과 같은 적절한 할로젠, 또는 보론산일 수 있다. Ar은 R1, R2, R3, R4 및 R5에서 선택된 4 개의 치환기를 포함하는 페닐 고리이다. 치환기 R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 및 X는 각각 임의로 보호기를 포함하는 화학식(I)에 대한 전술 한 실시예 중 어느 하나를 포함한다.

방법 VII는 2개의 단편 (XX) 및 (XXI)가 금속 촉매, 예를 들어 팔라듐 또는 구리를 기반으로 하는 착체의 도움으로 함께 결합되는 교차 커플링 반응을 나타낸다. 이러한 교차-커플링 반응은 당업자에게 익숙한 방법을 사용하여 고전적 또는 비-고전적 Buchwald-Hartwig 반응, Ullman 축합 또는 Chan-Lam 커플링형 조건 하에서 수행될 수 있다. 당업자는 원하는 결과에 기초하여 적합한 이탈기 (E), 촉매 및 반응 조건을 선택할 수 있을 것이다. 방법 VII는 또한 보호기를 추가하고 제거하는 선택적 단계를 포함할 수 있으며, 예를 들어 보호기의 제거는 에스테르기를 카르복시산으로 전환하는 단계를 포함할 수 있다. 방법 VII의 일부 실시예는 화학식 XXII의 화합물을 제공하기 위해 촉매 및/또는 염을 사용하는 단계를 포함할 수 있다.

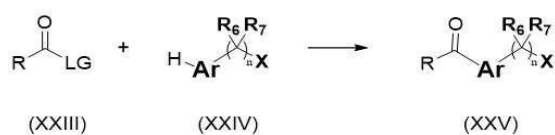
일부 실시예에서, 화학식 (XXI)의 화합물은 상술한 바와 같이, 화학식 (XV), (XV-A), (XV-B), (XV-C), (XV-D), 또는 (XV-E)의 화합물에 의해 기술될 수 있다.

일부 실시예에서, 화학식 (XXII)의 화합물은 화학식 (XXII-A) 내지 (XXII-E)의 화학식 중 어느 하나에 의해 기술될 수 있다:



여기에서, 치환기 R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 및 X 각각은 화학식 (I)에 대한 전술하는 실시태양 중 어느 하나를 포함하며; n은 0, 1 또는 2이고; 및 R은 알킬, 알케닐 및 알킬닐기로부터 임의로 선택되는 치환기이다.

방법 VIII:

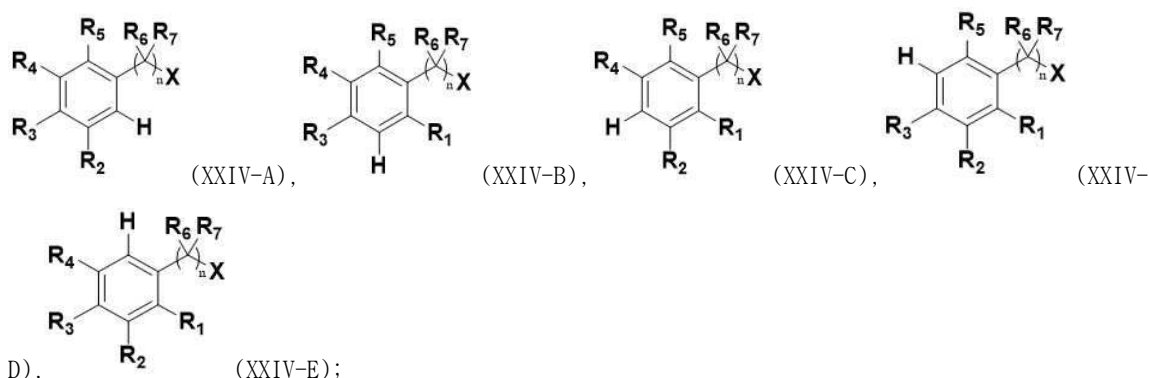


화학식 (XXIII) 및 (XXIV)의 화합물은 상업적으로 입수 가능하거나, 문헌에 공지되어 있거나, 당 업계에 공지된

표준 공정에 의해 제조된다. 화학식 (XXIII)의 화합물에 존재하는 LG-기는 예를 들어 염소와 같은 할로젠 또는 RCOO-기일 수 있다. R은 알킬, 알케닐, 또는 아릴기이다. Ar은 R1, R2, R3, R4, 및 R5에서 선택된 4 개의 치환기를 포함하는 페닐 고리이다. 치환기 R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, 및 X는 각각 임의로 보호기를 포함하는, 화학식(I)에 대한 전술 한 실시예 중 어느 하나를 포함한다.

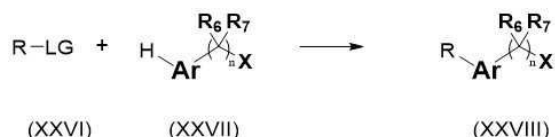
[0760] 방법 VIII는 단편 (XXIII) 및 (XXIV)가 루이스 산, 예를 들어 알루미늄, 철, 아연, 붕소 또는 티타늄을 기반으로 하는 착체의 도움으로 함께 결합되는 친전자성 방향족 치환 반응을 나타낸다. 이러한 반응은 당업자에게 친숙한 방법을 사용하여 고전적 또는 비-고전적 프리델 크래프트 아실화 커플링 조건 하에서 수행될 수 있다. 당업자는 원하는 결과에 기초하여 적합한 이탈기(LG), 촉매 및 반응 조건을 선택할 수 있을 것이다. 방법 VIII는 또한 보호기를 추가하고 제거하는 선택적 단계를 포함할 수 있다. 예를 들어, 보호기의 제거는 에스테르기를 카르복실산으로 전환하는 단계를 포함할 수 있다. 방법 VIII의 일부 실시예는 화학식 (XXV)의 화합물을 제공하기 위해 촉매 및/또는 열을 사용하는 단계를 포함할 수 있다.

[0761] 일부 실시태양에서, 화학식 (XXIV)의 화합물은 화학식 (XXIV-A) 내지 (XXIV-E) 중 어느 하나에 의해 기술될 수 있다:



[0763] 일부 실시태양에서, 화학식 (XXV)의 화합물은 상술한 바와 같이, 화학식 (XVI), (XVI-A), (XVI-B), (XVI-C), (XVI-D), 또는 (XVI-E)의 화합물에 의해 기술될 수 있다.

[0764] **방법 IX:**



[0766] 화학식 (XXVI) 및 (XXVII)의 화합물은 상업적으로 이용가능하거나 문헌에 공지되어 있거나 당 업계에 공지된 표준 공정에 의해 제조된다. 화학식 (XXIII)의 화합물에 존재하는 LG-기는 예를 들어 염소와 같은 할로젠일 수 있다. R은 알킬, 알케닐, 또는 아릴기이다. Ar은 R1, R2, R3, R4 및 R5에서 선택된 4 개의 치환기를 포함하는 페닐 고리이다. 치환기 R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 및 X는 각각 임의로 보호기를 포함하는 화학식(I)에 대한 전술한 실시예 중 어느 하나를 포함한다.

[0767] 방법 IX는 단편 (XXIII) 및 (XXIV)가 루이스 산, 예를 들어, 알루미늄, 철, 아연, 붕소, 또는 티타늄을 기반으로 하는 착체의 도움으로 함께 결합되는 친전자성 방향족 치환 반응을 나타낸다. 이들 반응은 당업자에게 친숙한 방법을 사용하여 고전적 또는 비-고전적 프리델 크래프트 알킬화 커플링 조건 하에서 수행될 수 있다. 당업자는 원하는 결과에 기초하여 적합한 이탈기(LG), 촉매 및 반응 조건을 선택할 수 있을 것이다. 방법 IX는 또한 보호기를 추가 및 제거하는 선택적 단계를 포함할 수 있다. 예를 들어, 보호기의 제거는 에스테르기를 카르복실산으로 전환하는 단계를 포함할 수 있다. 방법 IX의 일부 실시예는 화학식 (XXVIII)의 화합물을 제공하기 위해 촉매 및/또는 열을 사용하는 단계를 포함할 수 있다.

[0768] 일부 실시예에서, 화학식 (XXVII)의 화합물은 상술한 바와 같이, 화학식 (XXIV), (XXIV-A), (XXIV-B), (XXIV-C), (XXIV-D), 또는 (XXIV-E)의 화합물에 의해 기술될 수 있다.

[0769] 일부 실시예에서, 화학식 (XXVIII)의 화합물은 상술한 바와 같이, 화학식 (XVI), (XVI-A), (XVI-B), (XVI-C), (XVI-D), 또는 (XVI-E)의 화합물에 의해 기술될 수 있다.

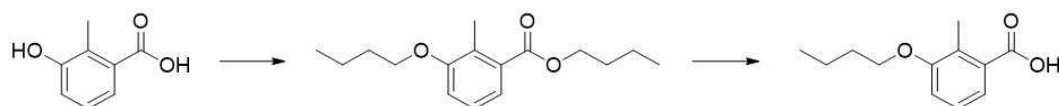
[0770] 이하의 예시 부분은 화학식(I)의 화합물의 합성에 대한 일반적인 도식 및 구체적이지만 비 제한적인 예를 제공한다.

[0771] **합성 실시예**

[0772] 본 개시 내용은 하기 비-제한적인 실시예에 의해 추가로 기술될 수 있으며, 여기에서 숙련된 화학자에게 알려진 표준 기술 및 이들 실시예에 기재된 것과 유사한 기술이 적절한 경우에 사용될 수 있다. 숙련된 기술자는 본원에 제공된 개시 내용과 일치하는 추가 실시예를 고려할 것임을 이해할 수 있다.

[0773] 달리 명시되지 않는 한, 반응은 무수 조건 하에서 HPLC 등급의 용매를 사용하여 실온, 일반적으로 18-25℃ 범위에서 수행되었다. 증발은 진공에서 회전 증발에 의해 수행되었다. 컬럼 크로마토그래피는 실리카겔상에서 플래시 절차에 의해 수행되었다. 핵자기공명 (NMR) 시프트 값은 Bruker Avance DPX 200이나 300, 또는 AVII 400 기지에서 다음과 같이 피크 다중도를 사용하여 기록되었다: s, 단일선; d, 이중선; dd, 이중 이중선; t, 삼중선; q, 사중선; p, 오중선; m, 다중선; br, 브로드(broad). 질량 스펙트럼은 양이온화 및 음이온화 모드를 전환하는 G1956A 질량 분석기 (전기 분무, 3000V)로 기록되었다. 보고된 수율은 예시이며 달성 가능한 최대 수율을 반드시 나타내는 것은 아니다.

[0774] **실시예 1: 3-부톡시-2-메틸 벤조산의 제조:**



[0775]

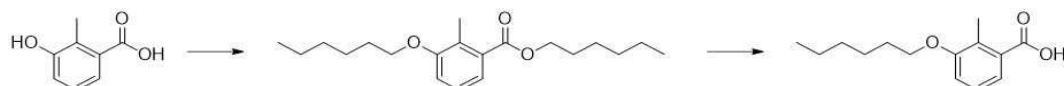
[0776] 1 단계:

[0777] DMF (30ml) 중의 3-히드록시-2-메틸 벤조산 (0.913g, 6mmol) 용액에 탄산칼륨 (3.32g, 24.00mmol) 및 1-요오도부탄 (2.05ml, 18.01mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 물 (300ml)을 첨가하고 상기 혼합물을 디에틸에테르 (200ml)로 추출하였다. 유기상을 염수 (200ml)로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄), 여과하고 진공에서 농축하여 부틸 3-부톡시-2-메틸 벤조에이트 (1.55g, 5.86mmol, 98 % 수율)을 고체로 수득하였다. MS (전기 분무): 287.0 [M+Na]⁺.

[0778] 2 단계:

[0779] THF (10ml) 중의 부틸 3-부톡시-2-메틸 벤조에이트 (1.6g, 6.0mmol) 용액에 H₂O (5ml) 중의 LiOH * H₂O (1.0g, 23.8mmol) 용액을 첨가하고 혼합물을 70℃ 에서 밤새 가열하였다. TLC는 반응을 보이지 않았다. EtOH (5ml)를 첨가하고 혼합물을 70℃에서 3박동안 가열하고 실온으로 냉각시켰으며 1M HCl로 pH 1-2로 산성화시켰다. 혼합물을 EtOAc (100 ml)로 추출하고 유기상을 염수 (100 ml)로 세척하고 건조 (Na₂SO₄), 여과하고 진공에서 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc w/5% HCOOH 90/10)로 3-부톡시-2-메틸 벤조산 (0.81g, 3.85mmol, 63.6 % 수율)을 고체로 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.61 (dd, 1H), 7.33-7.16 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.01 (t, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.94-1.74 (m, 2H), 1.67-1.45 (m, 2H), 1.02 (t, 3H). MS (전기 분무): 207.0 [M-H]⁻.

[0780] **실시예 2: 3-(헥실옥시)-2-메틸벤조산의 제조:**



[0781]

[0782] 1 단계:

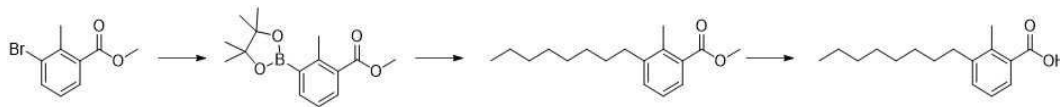
[0783] DMF (10ml) 중의 3-히드록시-2-메틸 벤조산 (0.913g, 6.00mmol) 용액에 K₂CO₃ (2.49g, 18.02mmol)를 첨가하고 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 1-요오도헥산 (3.6ml, 24.39mmol)을 첨가하고 혼합물을 밤새 교반하였다. Et₂O (100ml)를 첨가하고 생성된 혼합물을 염수 (2x25ml)로 세척하였다. 상을 분리하고 유기층을 진공에서 농축하여 헥실 3-(헥실옥시)-2-메틸 벤조에이트 (1.92 g, 5.99 mmol, 100 % 수율)를 얻었다.

[0784] 2 단계:

[0785] THF (20ml) 중 헥실 3-(헥실옥시)-2-메틸 벤조에이트 (1.92g, 5.99mmol) 용액에 물 (10ml) 중 LiOH * H₂O (2.1g, 50.0mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 2박동안, 50℃에서 1박동안 교반하였다. 반응은 불완전하였다.

혼합물을 진공에서 농축하고, 디옥산 (20.00ml) 및 물 (20.00ml)에 용해시키고 3시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 냉각시키고 6M HCl (15ml)로 산성화하고 Et2O (2x50ml)로 추출하였다. 조합된 유기상을 건조 (Na2SO4), 여과 및 진공에서 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, 헵탄:EtOAc = 0:100, 10:90)로 정제하여 3-(헥실옥시)-2-메틸 벤조산(0.33g, 1.41mmol, 23.6 % 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.68-7.56 (m, 1H), 7.31-7.17 (m, 1H), 7.10-7.01 (m, 1H), 4.00 (t, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.60-1.47 (m, 2H), 1.44-1.30 (m, 4H), 1.00-0.86 (m, 3H). MS (전기 분무): 235.1 [M-H]⁻.

[0786] 실시예 3: 2-메틸-3-옥틸벤조산의 제조:



[0787] 1 단계:

DMSO (250ml)에 녹인 메틸 3-브로모-2-메틸 벤조에이트 (4.8g, 21mmol) 용액에 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보로란) (5.3g, 21mmol), AcOK (6.17g, 62.9mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ ([1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II)) (0.613 g, 0.838 mmol)을 N₂-대기 하 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 120 °C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (300 ml)로 희석하고 셀라이트 패드를 통해 여과하였으며 물 (2x200 ml)로 세척하였다. 수성상을 EtOAc (150 ml)로 추출하였다. 조합된 유기상을 염수 (150ml)로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄), 여과하였으며 진공에서 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc 98/2-95/5)로 메틸 2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일) 벤조에이트 (2.3g, 8.3mmol, 40% 수율)를 오일상으로 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.88-7.75 (m, 2H), 7.19 (t, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 1.34 (s, 12H).

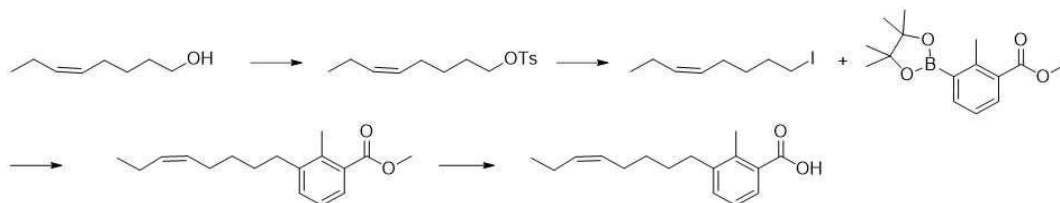
[0790] 2 단계:

DMF (25ml) 중의 메틸 2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일) 벤조에이트 (0.537g, 1.943mmol)의 용액에 LiOtBu (0.311g, 3.89mmol), CuI (0.056g, 0.292mmol) 및 1-요오도옥탄 (0.526ml, 2.92mmol)을 N₂-대기하에서 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 밤새 교반하고 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 Et₂O (150ml)로 희석하고 실리카 패드를 통해 여과하였으며, EtOAc (150ml)로 세척하였다. 여과액을 농축하고 플래쉬 (헵탄/EtOAc 99/1, 98/2)로 정제하여 메틸 2-메틸-3-옥틸 벤조에이트 (320 mg, 1.22 mmol, 62.8 % 수율)를 오일로 얻었다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.58-7.47 (m, 1H), 7.22-7.12 (m, 1H), 7.10-7.01 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.62-2.53 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.53-1.42 (m, 2H), 1.32-1.14 (m, 10H), 0.80 (t, 3H).

[0792] 3 단계:

N₂-대기 하에서 에탄올 (10ml)에 녹인 메틸 2-메틸-3-옥틸 벤조에이트 (300 mg, 1.143 mmol) 용액에 물 (5ml)에 녹인 LiOHxH₂O (384 mg, 9.15 mmol) 용액을 첨가하고 혼합물을 70°C에서 2 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 1M HCl (aq)로 pH 1-2로 산성화하였으며, EtOAc (2x50ml)로 추출하고 염수 (100ml)로 세척하고 건조 (Na₂SO₄) 및 여과하여 진공에서 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc/HCOOH 90/10/0.1-88/12/0.1)로 2-메틸-3-옥틸 벤조산 (200mg, 0.767mmol, 67.1 % 수율)을 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 2.73-2.65 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.63-1.53 (m, 2H), 1.43-1.25 (m, 10H), 0.91 (t, 3H). MS (전기 분무): 247.1 [M-H]⁻.

[0794] 실시예 4: (Z)-2-메틸-3-(옥트-5-엔-1-일)벤조산의 제조:



[0795] 1 단계:

0°C, N₂-분위기 하에서 CH₂Cl₂ (50ml) 중의 (Z)-옥트-5-엔-1-올 (5.88ml, 39.0mmol) 용액에 4-메틸벤젠-1-설포닐 클로라이드 (14.87 g, 78 mmol)에 이어 TEA (7.89 g 78 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 3시간

동안 교반하고 얼음물 (100ml)에 붓고 CH₂Cl₂ (2x100ml)로 추출하였다.

[0798]

조합된 유기상을 진공에서 농축시켰다. 잔류물에 피리딘 (13ml)과 물 (10ml)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 헵탄 (200ml)을 첨가하고 유기층을 물 (100ml), 1M HCl (수성, 100ml), 염수 (100ml)로 세척하였으며, 건조 (Na₂SO₄) 및 여과하고 진공에서 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc 90/10)를 이용하여 (Z)-옥트-5-엔-1-일 4-메틸 벤젠 설포네이트 (8.6 g, 30.5 mmol, 78 % 수율)를 오일상으로 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 5.40-5.25 (m, 1H), 5.24-5.08 (m, 1H), 3.98 (t, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.02-1.76 (m, 4H), 1.70-1.50 (m, 2H), 1.43-1.15 (m, 2H), 0.98-0.75 (m, 3H). MS (전기 분무): 305.0 [M+Na]⁺.

[0799]

2 단계:

[0800]

아세톤 (25ml) 중의 (Z)-옥트-5-엔-1-일 4-메틸벤젠설포네이트 (2.0g, 7.1mmol)의 용액에 요오드화나트륨 (1.7g, 11.3mmol)을 첨가하고 혼합물을 2박 동안 주변 온도에서 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축시켰다. Et₂O (100ml)를 첨가하고 생성된 유기상을 물 (2x100ml) 및 염수 (100ml)로 세척하였으며, 건조 (Na₂SO₄) 및 여과하고 진공에서 농축하여 (Z)-8-요오도옥트-3-엔을 오일상으로 수득하였다 (1.1g, 4.6mmol, 65.2% 수율). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.50-5.26 (m, 2H), 3.21 (t, 2H), 2.13-1.97 (m, 4H), 1.93-1.79 (m, 2H), 1.56-1.43 (m, 2H), 0.98 (t, 3H).

[0801]

3 단계:

[0802]

DMF (40ml) 중의 메틸 2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일) 벤조에이트 (0.8g, 2.9mmol)의 용액에 리튬-부톡사이드 (0.464g, 5.79mmol), 구리 (I) 요오드화물 (0.083g, 0.435mmol) 및 (Z)-8-요오도옥트-3-엔 (1.035g, 4.35mmol)을 N₂-분위기 하에서 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하고 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물을 Et₂O (150ml)로 희석하고 실리카 패드를 통해 여과하였으며 EtOAc (150ml)로 세척하였다. 여과액을 농축하고 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc 99/1, 98/2)로 정제하여 (Z)-메틸 2-메틸-3-(옥트-5-엔-1-일) 벤조에이트 (0.3g, 1.2 mmol, 40% 수율)를 오일상으로 수득하였다. MS (전기 분무): 283.1 [M+Na]⁺.

[0803]

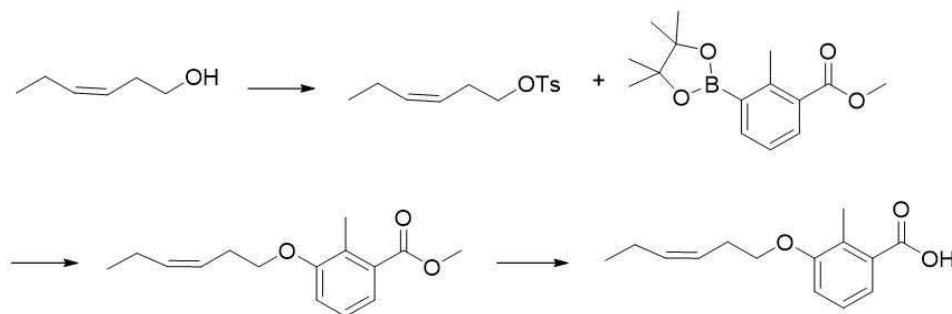
4 단계:

[0804]

N₂-분위기 하에서 EtOH (10ml) 중의 (Z)-메틸 2-메틸-3-(옥트-5-엔-1-일) 벤조에이트 (284mg, 1.09mmol)의 용액에, 물 (5ml)에 넣은 수산화리튬 일수화물 (366mg, 8.73mmol)용액을 첨가하고 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1M HCl (aq)로 pH 1-2로 산성화하고 EtOAc (2x50 ml)로 추출하였으며, 염수 (100 ml)로 세척하고 건조 (Na₂SO₄) 및 여과하여 진공에서 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc/HCOOH 80/10/0.1)로 정제하고, 이어서 분취 HPLC를 이용하여 (Z)-2-메틸-3-(옥트-5-엔-1-일) 벤조산 (125mg, 0.498mmol, 45.6 % 수율)을 오일상으로 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 11.83 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.15-7.06 (m, 1H), 5.39-5.16 (m, 2H), 2.65-2.56 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.05-1.92 (m, 4H), 1.57-1.47 (m, 2H), 1.41-1.33 (m, 2H), 0.89 (t, 3H). MS (전기 분무): 245.1 [M-H]⁻.

[0805]

실시예 5: (Z)-3-(헥스-3-엔-1-일옥시)-2-메틸벤조산의 제조



[0806]

[0807]

1 단계:

[0808]

0℃, N₂-분위기 하에서 CH₂Cl₂ (50ml) 중의 (Z)-헥스-3-엔-1-올 (5.0g, 50mmol) 용액에 4-메틸 벤젠-1-설포닐 클로라이드 (19.0g, 100mmol)에 이어 TEA (10.1g, 100mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물 (100ml)에 붓고 CH₂Cl₂ (2x100ml)로 추출하였다. 조합된 유기상을 진공에서 농축시켰다. 잔류물에 피리딘 (13ml)과 물 (10ml)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 헵탄

(200ml)을 첨가하고 유기층을 물 (100ml), 1M HCl (수성, 100ml) 및 염수 (100ml)로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄) 및 여과하여 진공에서 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc 90/10)를 이용하여 (Z)-헥스-3-에닐 4-메틸 벤젠 설포네이트 (10.8 g, 42.5 mmol, 85% 수율)를 오일상으로 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 5.50-5.38 (m, 1H), 5.21-5.05 (m, 1H), 3.96 (t, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.35 (q, 2H), 2.00-1.88 (m, 2H), 0.89 (t, 3H). MS (전기 분무): 277.0 [M+Na]⁺.

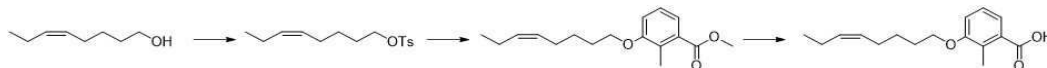
[0809] 2 단계:

[0810] DMF (35ml) 중의 메틸 2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일) 벤조에이트 (0.77g, 2.79mmol)의 용액에 N₂-분위기 하에서 LiOtBu (0.298g, 3.72mmol), CuI (0.035g, 0.186mmol) 및 (Z)-헥스-3-에닐 4-메틸 벤젠 설포네이트 (0.473g, 1.859mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60 °C에서 밤새 교반하고 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 Et₂O (100ml)로 희석하고 실리카 패드를 통해 여과하였으며, EtOAc (100ml)로 세척하였다. 여과액을 농축하고 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc 100/1)로 정제하여 (Z)-메틸 3-(헥스-3-엔-1-일옥시)-2-메틸 벤조에이트 (0.35 g, 1.409 mmol, 76% 수율)를 오일상으로 수득하였다. (¹H NMR에 의한 불순한 상태).

[0811] 3 단계:

[0812] 에탄올 (20ml) 중의 (Z)-메틸 3-(헥스-3-엔-1-일옥시)-2-메틸벤조에이트 (0.35g, 1.41mmol) (불순한)의 용액에 N₂-분위기하에 물 (10ml)에 넣은 LiOH * H₂O (0.472g, 11.28mmol) 용액을 첨가하고 혼합물을 40°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 2M HCl (수성, 3ml)로 pH를 1-2로 산성화하였으며, Et₂O (2x50ml)로 추출하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc w/5% HCOOH 95/5-90/10)를 이용하여 100 mg의 불순한 생성물을 얻었으며, 이를 분취용 HPLC로 정제하여 (Z)-3-(헥스-3-엔-1-일옥시)-2-메틸 벤조산 (0.10g, 0.42mmol, 30 % 수율)을 고체상으로 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.40 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.09 (d, 1H), 5.65-5.44 (m, 2H), 4.04 (t, 2H), 2.66-2.52 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.23-2.08 (m, 2H), 1.03 (t, 3H). MS (전기 분무): 233.0 [M-H]⁻.

[0813] **실시예 6: (Z)-2-메틸-3-(옥트-5-엔-1-일옥시)벤조산의 제조**



[0814]

[0815] 1 단계:

[0816] 0°C, N₂-분위기 하에서 CH₂Cl₂ (50ml) 중의 (Z)-옥트-5-엔-1-올 (5.88ml, 39.0mmol) 용액에 4-메틸벤젠-1-설포닐 클로라이드 (14.87 g, 78.0 mmol)에 이어 TEA (7.89 g, 78.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 3 시간 동안 교반하고 얼음물 (100ml)에 붓고 CH₂Cl₂ (2x100ml)로 추출하였다.

[0817] 조합된 유기상을 진공에서 농축시켰다. 잔류물에 피리딘 (13ml)과 물 (10ml)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 헵탄 (200ml)을 첨가하고 유기층을 물 (100ml), 1M HCl (수성, 100ml), 염수 (100ml)로 세척하고 건조 (Na₂SO₄) 및 여과하여 진공에서 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc 90/10)를 이용하여 (Z)-옥트-5-엔-1-일 4-메틸벤젠 설포네이트 (8.6 g, 30.5 mmol, 78 % 수율)를 오일상으로 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 5.40-5.25 (m, 1H), 5.24-5.08 (m, 1H), 3.9S (t, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.02-1.76 (m, 4H), 1.70-1.50 (m, 2H), 1.43-1.15 (m, 2H), 0.98-0.75 (m, 3H). MS (전기 분무): 305.0 [M+Na]⁺.

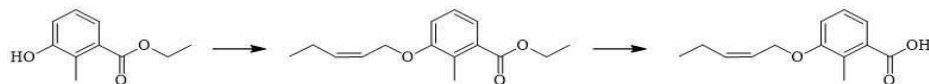
[0818] 2 단계:

[0819] DMF (30ml) 중의 메틸 2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일) 벤조에이트 (0.75g, 2.72mmol)의 용액에 N₂-분위기 하에서 LiOtBu (0.290g, 3.62mmol), CuI (0.069g, 0.362mmol) 및 (Z)-옥트-5-엔-1-일 4-메틸벤젠 설포 네이트 (0.511g, 1.811mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 60°C에서 밤새 교반하고 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물을 Et₂O (100ml)로 희석하고 실리카 패드를 통해 여과하였으며, EtOAc (100ml)로 세척하였다. 여과액을 농축하고 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc 100/1)로 정제하여 (Z)-메틸 2-메틸-3-(옥트-5-엔-1-일옥시) 벤조에이트 (0.22 g, 0.78 mmol, 44% 수율)를 오일상으로 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.36 (d, 1H), 7.19-7.07 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.48-5.24 (m, 2H), 3.95 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.14-1.95 (m, 4H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.59-1.48 (m, 2H), 0.98-0.90 (m, 3H).

[0820] 3 단계:

[0821] N₂-분위기 하에서 EtOH (25ml) 중의 (Z)-메틸 2-메틸-3-(옥트-5-엔-1-일옥시) 벤조에이트 (220mg, 0.796mmol) 의 용액에, 물 (10ml)에 넣은 LiOH·H₂O (267mg, 6.37mmol) 용액을 첨가하고 혼합물을 밤새 40℃에서 교반하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 3M HCl (수정, 1ml)로 pH 1-2로 산성화하고, Et₂O (2x20ml)로 추출하였으며, 건조 (Na₂SO₄) 및 여과하여 진공에서 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc w/5% HCOOH 95/5-90/10)로 150mg 생성물을 얻었다. 분취용 HPLC로 정제하여 (Z)-2-메틸-3-(옥트-5-엔-1-일옥시) 벤조산 (60 mg, 0.228 mmol, 28.6 % 수율)을 고체로 얻었다. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.39 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.09 (d, 1H), 3.51-5.29 (m, 2H), 4.04 (t, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.24-2.00 (m, 4H), 1.95-1.76 (m, 2H), 1.68-1.52 (m, 2H), 1.00 (t, 3H). MS (전기 분무): 261.1 [M-H]⁻.

[0822] **실시예 7: (Z)-2-메틸-3-(펜트-2-엔-1-일옥시)벤조산("화합물 B")의 제조**



[0823]

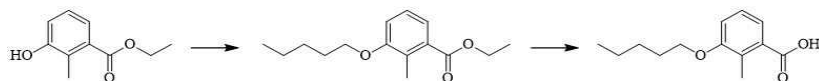
[0824] 1 단계:

[0825] 0℃, N₂-분위기하에서 건조 THF (600ml) 중의 트리페닐포스핀 (26.4g, 101mmol) 용액에, 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (20.5ml, 105mmol)를 적가하였다. 생성된 현탁액을 30분 동안 교반한 후 THF(200 ml)에 녹인 (Z)-펜트-2-엔-1-올 (7.89g, 92.0mmol) 용액 및 에틸 3-히드록시-2-메틸 벤조에이트 (16.5g, 92mmol)를 적가하였다. 냉각장치를 제거하고 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하고 진공에서 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc 97/3)를 이용하여 에틸 (Z)-2-메틸-3-(펜트-2-엔-1-일옥시) 벤조에이트 (16.5g, 66.4mmol, 72.6 % 수율)를 오일상으로 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.37 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 5.71 - 5.57 (m, 2H), 4.64 - 4.52 (m, 2H), 4.33 (q, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.19 - 2.02 (m, 2H), 1.37 (t, 3H), 1.00 (t, 3H).

[0826] 2 단계:

[0827] N₂-분위기 하에서 EtOH (200ml)에 녹인 에틸 (Z)-2-메틸-3-(펜트-2-엔-1-일옥시) 벤조에이트 (16.4g, 66.0mmol) 용액에, 물 (100ml)에 넣은 수산화리튬 일수화물 (22.2g, 528mmol)용액을 첨가하고 혼합물 50℃에서 1시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 3M HCl (aq)로 pH를 1-2로 산성화하였으며, EtOAc (2x300ml)로 추출하고 염수 (300ml)로 세척하였으며, 건조 (Na₂SO₄) 및 여과하고 진공에서 농축하여 조 생성물 14.5g을 수득하였다. 상기 조 생성물을 헵탄/EtOAc (약 90/10)으로부터 재결정하여 (Z)-2-메틸-3-(펜트-2-엔-1-일옥시) 벤조산 (12.6g, 55.9mmol, 85 % 수율)을 고체상으로 얻었다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 12.11 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 5.74 ~ 5.55 (m, 2H), 4.64 ~ 4.56 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.21 - 2.07 (m, 2H), 1.01 (t, 3H). MS (전기 분무): 219.1 [M-H]⁻.

[0828] **실시예 8: 2-메틸-3-(펜틸옥시)벤조산("화합물 A")의 제조::**



[0829]

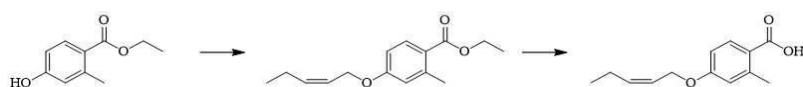
[0830] 1 단계:

[0831] 0℃, N₂-분위기하에서 THF (200ml) 중의 트리페닐포스핀 (13.0g, 49.5mmol) 용액에 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (10.2ml, 51.8mmol)를 적가하였다. 상기 현탁액을 30분 동안 교반한 후, THF (50ml) 중의 1-펜탄올 (4.9ml, 45mmol) 및 에틸 3-히드록시-2-메틸 벤조에이트 (8.1g, 45mmol) 용액을 적가하였다. 냉각장치를 제거하고 상기 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하고 진공에서 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc-98/2)를 이용하여, 에틸 3-히드록시-2-메틸 벤조에이트 (8.9g, 35.6mmol, 79 % 수율)를 오일상으로 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.35 (dd, 1H), 7.20-7.06 (m, 1H), 6.95-6.91 (m, 1H), 4.33 (q, 2H), 3.94 (t, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.51-1.28 (m, 7H), 0.92 (t, 3H). MS (전기 분무): 273.2 [M+Na]⁺.

[0832] 2 단계:

[0833] N₂-분위기 하에서 EtOH (100ml)에 녹인 에틸 3-히드록시-2-메틸 벤조에이트 (8.9g, 35.6mmol) 용액에, 물 (50ml)에 녹인 수산화리튬 일수화물 (11.9g, 284mmol) 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 3M HCl (aq)로 pH ~ 1-2로 산성화하고 EtOAc (2x300ml)로 추출하였으며, 물 (300ml) 및 염수 (300ml)로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄) 및 여과하였으며, 진공에서 농축하여 2-메틸-3-(펜틸옥시) 벤조산 (7.7g, 34.0mmol, 96 % 수율)을 고체상으로 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 12.24 (s, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 3.96 (t, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.55-1.31 (m, 4H), 0.93 (t, 3H). MS (전기 분무): 221.1 [M-H]⁻.

[0834] **실시예 9: (Z)-2-메틸-4-(펜트-2-엔-1-일옥시)벤조산의 제조:**



[0835]

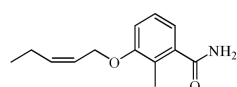
[0836] 1 단계:

[0837] 0°C, N₂-분위기 하에서 THF (200ml) 중의 트리페닐포스핀 (13.4g, 51.1mmol) 용액에 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (10.4ml, 53.4mmol)를 적가하였다. 생성된 현탁액을 30분 동안 교반한 후 THF(50ml) 중의 시스-2-펜텐-1-올 (4g, 46mmol) 및 에틸 4-히드록시-2-메틸 벤조에이트 (8.37g, 46.4mmol) 용액을 적가하였다. 냉각장치를 제거하고 황색 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하고 진공에서 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc 98/2-95/5)로 에틸 (Z)-2-메틸-4-(펜트-2-엔-1-일옥시) 벤조에이트 (9.5g, 38.3mmol, 82 % 수율)를 오일상으로 수득하였다.

[0838] 2 단계:

[0839] N₂-분위기하에서 에탄올 (100ml)에 녹인 에틸 (Z)-2-메틸-4-(펜트-2-엔-1-일옥시) 벤조에이트 (9.5g, 38.3mmol) 용액에 물 (50ml) 중의 수산화리튬 일수화물 (12.8g, 306mmol) 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 3M HCl (aq)로 pH ~ 1-2로 산성화하고, EtOAc (2x150ml)로 추출하고, 물 (100ml) 및 염수 (100ml)로 세척하였으며, 건조 (Na₂SO₄) 및 여과하고 진공에서 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc/HCOOH 90/10/0.5-85/15/0.5)를 이용하여 (Z)-2-메틸-4-(펜트-2-엔-1-일옥시) 벤조산 (4.9g, 22mmol, 57% 수율)을 고체상으로 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.09 - 7.99 (m, 1H), 6.80 - 6.70 (m, 2H), 5.79 - 5.49 (m, 2H), 4.61 (d, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.15 (p, 2H), 1.02 (t, 3H). MS (전기 분무): 219.1 [M-H]⁻.

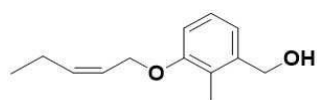
[0840] **실시예 10: (Z)-2-메틸-3-(펜트-2-엔-1-일옥시)벤즈아마이드("화합물 C")의 제조**



[0841]

[0842] DCM (50ml) 중의 (Z)-2-메틸-3-(펜트-2-엔-1-일옥시) 벤조산 (2.0g, 9.1mmol) 용액에, HBTU (4.13g, 10.90mmol)에 이어서 TEA (1.58ml, 11.35mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 20 분 동안 교반하고 암모니아(물 중 28 %) (3.14ml, 45.4mmol)를 첨가하였다. 30 분 동안 교반한 후, 1M HCl (100ml) 및 tert-부틸 메틸 에테르 (200ml)를 첨가하였다. 상을 분리하고 유기상을 포화 NaHCO₃ (100ml) 및 염수 (100ml)로 세척하고 건조(Na₂SO₄) 및 여과하여 진공에서 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc/HCOOH-65/35/0.5)를 이용하여, (Z)-2-메틸-3-(펜트-2-엔-1-일옥시) 벤즈아מיד (1.4 g, 6.3 mmol, 69.3 % 수율)를 고체상으로 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.16-7.12 (m, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.68-5.54 (m, 2H), 4.63-4.51 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.20-2.02 (m, 2H), 1.00 (t, 3H). MS (전기 분무): 220.1 [M+H]⁺.

[0843] **실시예 11: (Z)-(2-메틸-3-(펜트-2-엔-1-일옥시)페닐)메탄올의 제조:**

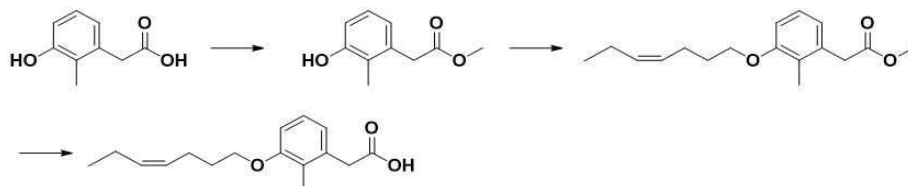


[0844]

[0845] N₂ 분위기하에서 무수 THF (25ml)에 녹인 리튬 알루미늄 하이드라이드 (0.564ml, 13.66mmol)의 현탁액을 0°C까

지 냉각한 후, 에틸 (Z)-2-메틸-3-(헵트-2-엔-1-일옥시)벤조에이트(3.08 g, 12.40 mmol) 용액을 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 물 40ml를 적가한 후, 1M HCl (80ml)을 첨가하였다. 냉각 수조를 제거하고 상기 반응 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 t-부틸 메틸 에테르 (2 x 200ml)로 추출하고, 유기상을 1M HCl (100ml)로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄) 및 여과하였으며, 감압하에 농축시켰다. 헵탄-헵탄:EtOAc (90:10)로 용리하는 실리카겔(80g)상의 플래쉬 크로마토그래피를 이용하여 (Z)-2-(2-메틸-3-(헵트-2-엔-1-일옥시)페닐)메탄올 (2.39g, 11.48 mmol, 92 % 수율)을 고체상으로 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.14 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.76-5.49 (m, 2H), 4.68 (d, 2H), 4.65-4.50 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.19-1.92 (m, 2H), 1.50 (t, 1H), 1.01 (dd, 3H). MS (전기 분무): 229.1 [M+Na]⁺.

[0846] 실시예 12: (Z)-2-(3-(헵트-4-엔-1-일옥시)-2-메틸페닐)아세트산의 제조:



[0847]

[0848] 1 단계:

[0849] 메탄올 (100ml)에 녹인 2-(3-히드록시-2-메틸페닐) 아세트산 (27.7g, 167mmol)의 혼합물에 황산 (1ml, 167mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 환류에서 60시간 동안 교반하였다. 메탄올은 감압하에 부분적으로 증발되었다. EtOAc (1000 ml)를 잔류물에 첨가하였다. 상기 혼합물을 NaHCO₃ (300ml) 및 염수 (300ml)로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄) 및 여과하여 감압하에 농축시켰다. 헵탄-헵탄:EtOAc (80:20)로 용리하는 실리카겔 (500g) 상의 건식 플래쉬 크로마토그래피를 이용하여 메틸 2-(3-히드록시-2-메틸페닐) 아세테이트 (13.15g, 73.0mmol, 43.8 % 수율)를 고체상으로 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 6.98 (t, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 2.16 (s, 3H).

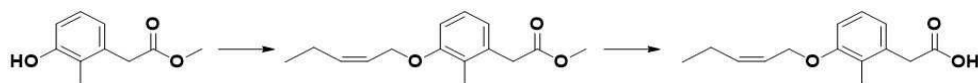
[0850] 2 단계:

[0851] 0℃, N₂-분위기하에서 건조 THF (125ml) 중의 트리페닐포스핀 (6.41g, 24.44mmol) 용액에 디이소프로필 아조디 카르복실레이트 (5ml, 25.4mmol)를 적가 하였다. 상기 반응 혼합물을 0℃에서 35분 동안 교반한 후, 무수 THF(45ml) 중의 메틸 2-(3-히드록시-2-메틸페닐) 아세테이트 (4g, 22.2mmol) 및 시스-4-헵텐-1-올 (3ml, 22.3mmol)을 적가하였다. 냉각 수조를 제거하고 반응 혼합물을 실온에서 17.5 시간 동안 교반하고 감압 하에서 농축하였다. 헵탄-헵탄:EtOAc (98: 2)로 용리하는 실리카겔 (200g)상의 플래쉬 크로마토그래피를 이용하여 메틸 (Z)-2-(3-(헵트-4-엔-1-일옥시)-2-메틸페닐) 아세테이트(4.18 g, 15.12 mmol, 68.1 % 수율)를 오일상으로 수득 하였다. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.08 (t, 1H), 6.76 (dd, 2H), 5.52 - 5.19 (m, 2H), 3.93 (t, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 2.23 (dd, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.10 - 1.93 (m, 2H), 1.91 - 1.75 (m, 2H), 0.92 (t, 3H). MS (전기 분무): 299.2 [M+Na]⁺.

[0852] 3 단계:

[0853] 에탄올 (55ml) 중의 메틸 (Z)-2-(3-(헵트-4-엔-1-일옥시)-2-메틸페닐) 아세테이트 (4.15g, 15.02mmol) 용액에 물 (55ml) 중의 수산화리튬 일수화물(5.04g, 120mmol) 용액을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 아르곤으로 씻어 내고 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. 6 M HCl을 첨가하여 pH 1로 만들었다. 상기 혼합물을 EtOAc (200 ml x 2)로 추출하고, 건조 (MgSO₄) 및 여과하였으며 감압하에 농축하였다. 헵탄-헵탄:EtOAc (80:20)로 용리하는 실리카겔 (80g)상의 플래쉬 크로마토 그래피를 이용하여 (Z)-2-(3-(헵트-4-엔-1-일옥시)-2-메틸페닐) 아세트산 (3.69 g, 13.22 mmol, 88 % 수율)을 정치(standing) 시 고형화되는 오일상으로서 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.08 (t, 1H), 6.77 (t, 2H), 5.37 (dt, 2H), 3.93 (t, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.33 - 2.10 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 1.94 - 1.78 (m, 2H), 0.92 (t, 3H).

[0854] 실시예 13: (Z)-2-(2-메틸-3-(펜트-2-엔-1-일옥시)페닐)아세트산의 제조::



[0855]

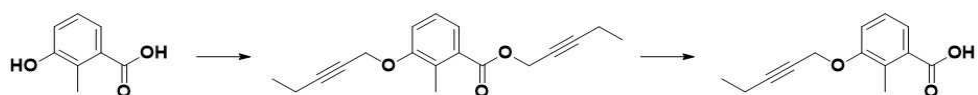
[0856] 1 단계:

[0857] 0℃, N₂-분위기하에서 무수 THF (125ml) 중의 트리페닐포스핀 (6.40g, 24.42mmol) 용액에 (E)-다이소프로필 디아젠-1,2-디카복실레이트 (5ml, 25.4mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃ 30분 동안 교반한 후, 무수 THF (45ml) 중의 메틸 2-(3-히드록시-2-메틸페닐) 아세테이트 (4g, 22.2mmol) 및 (Z)-펜트-2-엔-1-올 (2.24ml, 22.20mmol)의 용액을 적가하였다. 냉각 수조를 제거하고 반응 혼합물을 실온에서 67.5 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 헵탄-헵탄:EtOAc (98: 2)로 용리하는 실리카겔 (80g)상의 플래시 크로마토그래피를 이용하여 메틸 (Z)-2-(2-메틸-3-(펜트-2-엔-1-일옥시) 페닐) 아세테이트 (3.67g, 14.78mmol, 66.6 % 수율)를 오일상으로 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, CDC13) δ 7.08 (t, 1H), 6.79 (t, 2H), 5.72 - 5.41 (m, 2H), 4.56 (d, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 2.23 - 2.03 (m, 5H), 1.00 (t, 3H). MS (전기 분무): 271.2 [M+Na]⁺.

[0858] 2 단계:

[0859] 에탄올 (55ml) 중의 메틸 (Z)-2-(2-메틸-3-(펜트-2-엔-1-일옥시)페닐) 아세테이트 (3.67g, 14.78mmol)의 용액에, 물 (55ml) 중의 수산화리튬 일수화물(4.96g, 118mmol) 용액을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 아르곤으로 씻어 내고 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. 6 M HCl을 첨가하여 pH 1이 되도록 하였다. 상기 혼합물을 MTBE (200 ml x 2)로 추출하고, 건조 (MgSO₄) 및 여과하였으며, 감압하에 농축하였다. 헵탄-헵탄:EtOAc (80:20)로 용리하는 실리카겔 (80g)상의 플래시 크로마토그래피로 정제하여, (Z)-2-(2-메틸-3-(펜트-2-엔-1-일옥시)페닐) 아세트산 (2.96 g, 12.33 mmol, 83 % 수율)을 고체상으로 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, CDC13) δ 7.10 (t, 1H), 6.80 (dd, 2H), 5.77 - 5.45 (m, 2H), 4.56 (d, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.25 - 2.05 (m, 5H), 1.01 (t, 3H).

[0860] 실시예 14: 2-메틸-3-(펜트-2-인 -1-일옥시)벤조산의 제조



[0861]

[0862] 1 단계:

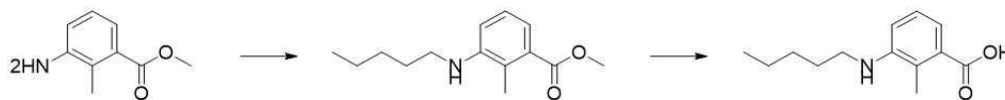
[0863] 5mL 디메틸포름아마이드 중의 3-히드록시-*o*-톨루산 (0.20g, 1.32mmol), 1-브로모-2-펜틴 (0.49g, 3.3mmol) 및 탄산 칼륨 (0.64g, 4.6mmol)을 포함하는 혼합물을 질소하 실온에서 밤새 교반하였다. 분별 깔때기로 옮긴 후 물 (50 mL)을 첨가하고 혼합물을 50 mL 디에틸에테르로 2회 추출하였다. 조합된 유기상을 25 mL 물로 2회 및 이어서 25 mL 포화 NaCl(수성)로 세척하고, MgSO₄로 건조시켰다. 감압하에 여과 및 용매를 제거한 후, 조 생성물을 *n*-헵탄 중 4 % 에틸아세테이트로 용리 된 실리카 컬럼에서 정제하였다. 순수한 분획으로부터 용매를 증발시킨 후, 0.33g의 펜트-2-인 -1-일 2-메틸-3-(펜트-2-인 -1-일옥시) 벤조에이트를 오일상으로 수득하였다(88 % 수율). ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.46 (dd, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 4.86 (t, 2H), 4.67 (t, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.21 (m, 4H), 1.13 (t, 3H), 1.11 (t, 3H). ¹³C NMR (100MHz, 클로로포름-*d*) δ 167.50, 156.59, 131.49, 129.63, 126.07, 123.07, 116.01, 89.80, 89.13, 74.44, 73.64, 57.46, 53.36, 13.80, 13.79, 13.13, 12.70, 12.69. MS (ESI, 포지티브 모드) *m/z* 307.1 [M+Na]⁺.

[0864] 2 단계:

[0865] 40 mL 1:1 테트라히드로푸란/물 중의 펜트-2-인 -1-일 2-메틸-3-(펜트-2-인 -1-일옥시) 벤조에이트 (0.32 g, 1.13 mmol) 용액에 수산화리튬 일수화물(2.02 g, 48 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 3일 동안 교반하였다. TLC상에서 완전한 전환이 관찰된 후, 혼합물을 100 mL 0.5 M HCl(수성)로 약산성 pH가 되도록 중화시켰다. 생성물을 2 x 100 mL 에틸아세테이트로 추출하고 이어서 포화 NaCl (수성)로 세척하였으며, MgSO₄로 건조하였다. 여과 및 용매를 제거하고 50 mL 1:1 메탄올/물로부터 재결정화에 의해 정제된 고체를 얻었다. 생성물을 여과하고 진공하에 건조시켜 표제 화합물 0.19g (77 % 수율)을 얻었다. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.62 (dd, 1H), 7.24-7.15 (m, 2H), 4.70 (t, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.21 (qt, 2H), 1.12 (t, 3H). ¹³C NMR

(100MHz, 클로로포름-d) δ 173.76, 156.70, 130.70, 130.50, 126.12, 123.94, 116.84, 89.90, 74.39, 57.54, 13.80, 13.28, 12.70. MS (ESI, 네거티브 모드) m/z 217.1 [M-H]⁻.

[0866] **실시예 15: 2-메틸-3-(펜틸아미노)벤조산의 제조**



[0867]

[0868]

1 단계:

[0869]

10mL 디메틸 포름 아미드 중의 메틸 3-아미노-2-메틸 벤조에이트 (0.41g, 2.46mmol), 1-요오도 펜탄 (0.4mL, 3.1mmol) 및 탄산 칼륨 (0.83g, 6.01mmol)의 혼합물을 100℃에서 2 시간 교반하고, 물 100mL로 희석하였으며, 2 x 100mL 디에틸에테르로 추출하였다. 조합된 유기상을 50 mL 물 및 50 mL 포화 NaCl(수성)으로 세척하였다. MgSO₄로 건조하고 이어 감압 하에서 여과 및 용매를 제거한 후, 조 생성물을 n-헵탄 중의 5 % 에틸아세테이트로 용리된 실리카 컬럼에서 정제하였다. 순수한 분획을 조합하고, 용매를 감압하에 증발시켜 0.31 g의 메틸 2-메틸-3-(펜틸아미노) 벤조에이트를 오일상으로 수득하였다(60 % 수율). ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.14-7.08 (m, 2H), 6.72 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.61 (br s, 1H), 3.13 (t, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.66 (m, 2H), 1.43-1.31 (m, 4H), 0.91 (t, 3H). ¹³C NMR (100MHz, 클로로포름-d) δ 169.70, 147.22, 131.51, 126.49, 122.34, 118.15, 112.78, 52.11, 44.36, 29.60, 29.39, 22.73, 14.25, 13.77. MS (ESI, 포지티브 모드) m/z 258.1 [M+Na]⁺.

[0870]

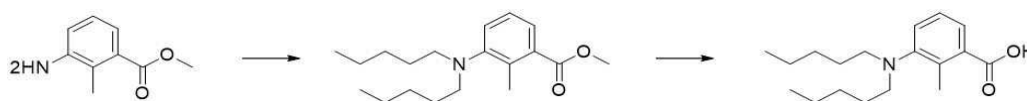
2 단계:

[0871]

40 mL 1:1 테트라하이드로퓨란/물 중의 메틸 2-메틸-3-(펜틸아미노) 벤조에이트 (0.30 g, 1.27 mmol) 용액에 수산화리튬 일수화물 (1.92 g, 46 mmol)을 첨가하고 혼합물을 60℃에서 2일간 교반하였다. 느린 반응 진행으로 인해 온도가 환류를 위해 증가하였으며, 더 많은 수산화리튬 일수화물 (1.01 g, 24 mmol)이 첨가되었다. 몇 시간 후, 상기 혼합물을 0.5M HCl (수성) 140mL로 약산성 pH가 되도록 중화시켰다. 생성물을 2 x 100 mL 에틸아세테이트로 추출하고 이어서 포화 NaCl (수성)로 세척하였으며 MgSO₄로 건조하였다. 여과 및 용매를 제거하여 조 생성물을 얻었으며, 이를 n-헵탄 중의 25 % 에틸아세테이트로 용리된 실리카 컬럼상에서 정제하였다. 순수한 분획을 조합한 후, 용매를 감압하에 제거하여 고체 형태의 표제 화합물 0.15g (53 % 수율)을 얻었다. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.30 (dd, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 3.14 (t, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.71 - 1.64 (m, 2H), 1.45-1.32 (m, 4H), 0.92 (t, 3H). ¹³C NMR (100MHz, 클로로포름-d) δ 174.63, 147.34, 130.04, 126.55, 123.50, 119.25, 113.80, 44.43, 29.61, 29.39, 22.73, 14.26, 13.84. MS (ESI, 네거티브 모드) m/z 220.1 [M-H]⁻.

[0872]

실시예 16: 3-(디펜틸아미노)-2-메틸벤조산의 제조:



[0873]

[0874]

1 단계:

[0875]

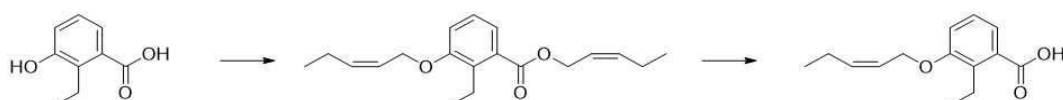
5mL 디메틸포름아미드 중의 메틸 3-아미노-2-메틸 벤조에이트 (0.37g, 2.23mmol), 1-요오도펜탄 (0.9mL, 6.9mmol) 및 탄산칼륨 (0.70g, 5.1mmol)의 혼합물을 100℃에서 교반하였다. 반응 1일 후 불완전한 전환으로 인해 1-요오도펜탄 (0.9 mL, 6.9 mmol)을 더 추가하고 혼합물을 100℃에서 추가로 3시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 100 mL 물과 함께 분별 깔때기로 옮기고, 2 x 100 mL 디에틸에테르로 추출하였다. 조합된 유기상을 물 50 mL로 2회 세척한 다음, 50 mL 포화 NaCl (수성)로 세척하였다. MgSO₄로 건조하고 감압 하에 여과 및 용매 제거한 후, 조 생성물을 n-헵탄 중의 3 % 에틸아세테이트로 용리된 실리카 컬럼에서 정제하였다. 순수한 분획을 조합하고, 용매를 감압하에 증발시켜 0.49g의 메틸 3-(디펜틸아미노)-2-메틸 벤조에이트를 오일상으로 수득하였다(72 % 수율). ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.48 (dd, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.14 (t, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.87 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 1.36 (m, 4H), 1.29-1.14 (m, 8H), 0.83 (t, 3H). ¹³C NMR (100MHz, 클로로포름-d) δ 169.31, 151.73, 136.64, 132.17, 126.10, 125.53, 124.97, 54.17, 52.08, 29.71, 26.92, 22.75, 15.71, 14.30. MS (ESI, 포지티브 모드) m/z 306.2 [M+H]⁺, 328.2 [M+Na]⁺.

[0876]

2 단계:

[0877] 1:1 테트라히드로푸란/물 40mL에 녹인 메틸 3-(디펜틸아미노)-2-메틸 벤조에이트 (0.48g, 1.57mmol) 용액에 수산화리튬 일수화물 (2.23g, 53mmol)을 첨가하고 혼합물을 60℃에서 4일간 교반하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 110 mL 0.5 M HCl (수성)로 약산성 pH로 중화시켰다. 생성물을 2 x 100 mL 에틸 아세테이트로 추출하고, 이어서 포화 NaCl(수성)로 세척하였으며, MgSO₄로 건조하였다. 여과 및 용매를 제거하여 조 생성물을 얻었으며, 이를 실리카 컬럼상에서 정제하였는데, n-헵탄 중의 5 % 내지 10 % 에틸아세테이트의 구배로 용리하였다. 조합된 순수한 분획으로부터 용매를 감압하에 제거하여 0.33g의 표제 화합물을 정지(standing) 시 고형화되는 오일상으로 수득하였다(72 % 수율). ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.72 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 2.93 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 1.46-1.38 (m, 4H), 1.34-1.19 (m, 8H), 0.88 (t, 6H). ¹³C NMR (100MHz, 클로로포름-d) δ 174.25, 151.87, 137.86, 130.98, 127.04, 126.08, 125.58, 54.20, 29.71, 26.92, 22.76, 15.93, 14.31. MS (ESI, 네거티브 모드) m/z 290.2 [M-H]⁻.

[0878] **실시예 17: (Z)-2-메틸-3-(펜트-2-엔-1-일옥시)벤조산의 제조:**



[0879]

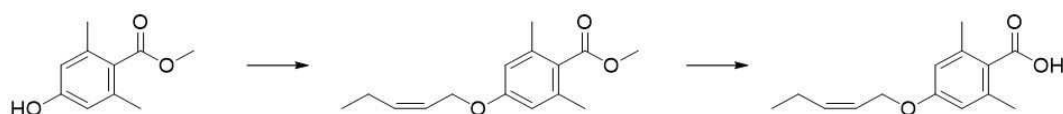
[0880] 1 단계:

[0881] DMF (10mL) 중의 2-에틸-3-히드록시 벤조산 (166mg, 1.0mmol) 용액에 탄산 칼륨 (0.55g, 4.0mmol)에 이어 (Z)-1-브로모펜트-2-엔 (0.59g, 4.0mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 1시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 상기 혼합물을 물에 붓고 EtOAc (x3)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄) 및 여과하였으며, 농축하여 300 mg (99 % 수율)의 (Z)-펜트-2-엔-1-일 2-에틸-3-((Z)-펜트-2-엔-1-일)옥시) 벤조에이트를 오일상으로 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.39 - 7.27 (m, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.74 - 5.52 (m, 4H), 4.82 (d, 2H), 4.58 (d, 2H), 2.89 (dd, 3H), 2.23 - 2.04 (m, 4H), 1.18 - 1.10 (m, 3H), 1.05 - 0.94 (m, 6H). MS (ESI, 포지티브 모드) m / z 325.1 [M+Na]⁺.

[0882] 2 단계:

[0883] 에탄올(10mL) 중의 (Z)-펜트-2-엔-1-일 2-에틸-3-((Z)-펜트-2-엔-1-일)옥시) 벤조에이트 (300 mg, 0.92 mmol) 용액에 10M NaOH (10mL)를 첨가하고 반응 혼합물을 90℃에서 3 일간 교반하였다. 실온으로 냉각한 후 에탄올을 제거하고 1M HCl을 첨가하였다. 수성 상을 EtOAc(x2)로 추출하고, 조합된 유기상을 염수로 세척하였으며, 건조 (Na₂SO₄), 여과 및 농축하였다. 건식 컬럼 진공 크로마토그래피 (헵탄:EtOAc-80:20)로 정제하여 122 mg (57 % 수율)의 표제 화합물을 고체상으로 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, 1H), 7.19 (td, 1H), 7.02 (d, 1H), 5.65 (dd, 2H), 4.60 (d, 2H), 3.08 - 2.95 (m, 2H), 2.21 - 2.05 (m, 2H), 1.22 - 1.12 (m, 3H), 1.01 (t, 3H). MS (ESI, 네거티브 모드) m/z 233.1 [M-H]⁻.

[0884] **실시예 18: (Z)-2,6-디메틸-4-(펜트-2-엔-1-일옥시)벤조산의 제조:**



[0885]

[0886] 1 단계:

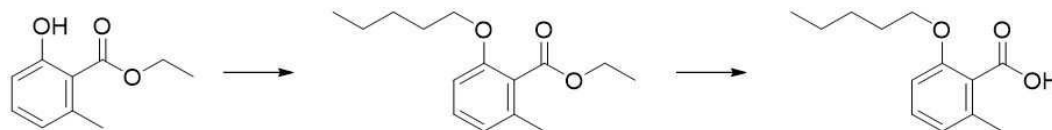
[0887] DMF (5mL)에 녹인 메틸 4-하이드록시-2,6-디메틸 벤조에이트 (100mg, 0.55mmol)의 용액에 탄산 칼륨 (167mg, 1.22mmol)에 이어 (Z)-1-브로모펜트-2-엔(182 mg, 1.22 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 90℃에서 1시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 상기 혼합물을 물에 붓고 EtOAc (x3)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄), 여과 및 농축하여 130 mg (95 % 수율)의 메틸 (Z)-2,6-디메틸-4-(펜트-2-엔-1-일옥시) 벤조에이트를 오일상으로 수득하였다.

[0888] 2 단계:

[0889] 에탄올 (10mL) 중의 메틸 (Z)-2,6-디메틸-4-(펜트-2-엔-1-일옥시) 벤조에이트 (130mg, 0.52mmol) 용액에 10M NaOH (10mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 90℃에서 3일간 교반하였다. 실온으로 냉각한 후 에탄올을 제거하고 1M HCl을 첨가하였다. 수성 상을 EtOAc (x2)로 추출하고, 조합된 유기상을 염수로 세척하였으며, 건조 (Na₂SO₄) 및 여과하고 농축하여 113 mg (93 % 수율)의 표제 화합물을 고체상에서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ

6.59 (s, 2H), 5.70-5.58 (m, 2H), 4.56 (d, 2H), 2.41 (s, 6H), 2.22 - 2.06 (m, 2H), 1.01 (t, 3H). MS (ESI, 네거티브 모드) m / z 233.1 [M-H]⁻.

실시예 19: 2-메틸-6-(펜틸옥시)벤조산의 제조:



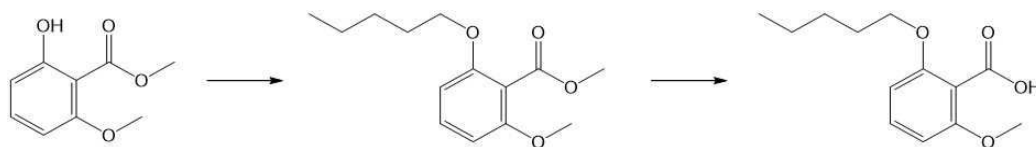
1 단계:

DMF (10ml) 중의 6-메틸살리실산 에틸에스테르 (0.73g, 4.05mmol) 용액에 탄산칼륨 (1.12g, 8.10mmol)에 이어 1-요오도펜탄 (1.0ml, 8.10mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 물에 붓고 EtOAc (x3)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄), 여과 및 농축하여 에틸 2-메틸-6-(펜틸옥시) 벤조에이트 1.00g (99 % 수율)을 황색 오일상으로 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.18 (t, 1H), 6.73 (dd, 2H), 4.36 (q, 2H), 3.94 (t, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.72 (dd, 2H), 1.48 - 1.23 (m, 8H), 0.89 (t, 3H). MS (ESI, 포지티브 모드) m/z 273.1 [M+Na]⁺.

2 단계:

THF (10ml) 및 물 (10ml) 중의 에틸 2-메틸-6-(펜틸옥시) 벤조에이트 (1.00g, 3.99mmol) 용액에 LiOH · H₂O (0.83g, 20mmol)를 첨가하고, 실온에서 교반하였다. TLC는 전환을 보이지 않았다. 5M NaOH (10ml) 및 에탄올 (10ml)을 첨가하고 반응 혼합물을 밤새 가열 환류시켰다. 실온으로 냉각한 후, 회전 증발기에서 에탄올과 THF를 제거하고 1M HCl을 첨가하고 수성상을 EtOAc (x3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄), 여과 및 농축하였다. 건식 컬럼 진공 크로마토그래피 (헵탄:EtOAc 95:5 - 90:10-80:20 - 70:30)로 정제하여 0.154 g (17 % 수율)의 표제 화합물을 고체상으로 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.29 (t, 1H), 6.85 (dd, 2H), 4.09 (t, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.91 - 1.77 (m, 2H), 1.51 - 1.27 (m, 4H), 0.91 (t, 3H). MS (ESI, 네거티브 모드) m / z 221.1 [M-H]⁻.

실시예 20: 2-메톡시-6-(펜틸옥시)벤조산의 제조



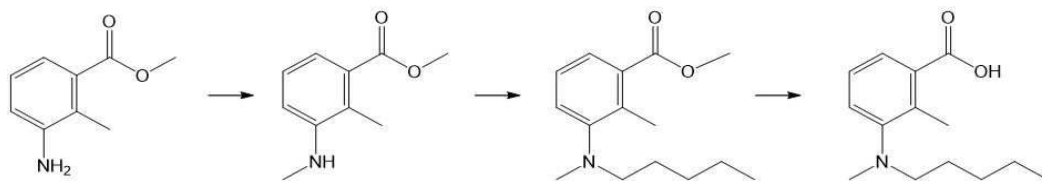
1 단계:

DMF (10ml) 중의 메틸 2-히드록시-6-메톡시 벤조에이트 (0.74g, 4.05mmol) 용액에 탄산 칼륨 (1.12g, 8.10mmol)에 이어 1-요오도 펜탄 (1.0ml, 8.10mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 밤새 가열 하였다. 실온으로 냉각 한 후, 혼합물을 물에 붓고 EtOAc (x3)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄), 여과 및 농축하여 1.00 g (98 %)의 메틸 2-메톡시-6-(펜틸옥시) 벤조에이트를 오일상으로서 수 득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.24 (m, 1H), 6.52 (dd, 2H), 3.96 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 1.82 - 1.67 (m, 2H), 1.45 - 1.25 (m, 4H), 0.90 (t, 3H). MS (ESI, 포지티브 모드) m/z 275.1 [M+Na]⁺.

2 단계:

THF (10ml) 및 물 (10ml) 중의 메틸 2-메톡시-6-(펜틸옥시) 벤조에이트 (1.00g, 3.96mmol) 용액에 LiOH · H₂O (0.83g, 20mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. TLC는 전환을 보이지 않았다. 5M NaOH (10ml) 및 에탄올 (10ml)을 첨가하고 반응 혼합물을 밤새 가열 환류시켰다. 실온으로 냉각한 후, 회전 증발기에서 에탄올 및 THF를 제거하고, 1M HCl을 첨가하였으며, 수성상을 EtOAc (x3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄), 여과 및 농축하였다. 건식 컬럼 진공 크로마토그래피 (헵탄:EtOAc 95:5 - 90:10-80:20 - 70:30)로 정제하여 0.22 g (23 % 수율)의 표제 화합물을 고체상으로 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.23 (dd, 1H), 6.51 (d, 2H), 3.97 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.92 - 1.59 (m, 2H), 1.54 - 1.13 (m, 4H), 0.85 (t, 3H). MS (ESI, 네거티브 모드) m / z 237.1 [M-H]⁻.

실시예 21: 2-메틸-3-(메틸(펜틸)아미노)벤조산의 제조



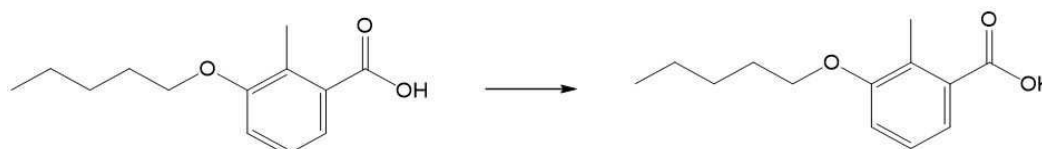
1 단계:

DMF (16ml) 중의 메틸 3-아미노-2-메틸 벤조에이트 (1.00g, 6.02mmol)의 용액에 DIPEA (2.3ml, 13.2mmol) 및 요오도메탄 (0.83ml, 13.3mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉된 용기에서 70℃에서 6.5 시간 동안 가열하고 실온으로 냉각시켰다. NaOH (50ml, 1M)를 첨가하고 수성 상을 EtOAc (x2)로 추출하였다. 유기층을 건조 (Na₂SO₄), 여과 및 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄:EtOAc 85:15)로 정제하여 0.52 g (49 % 수율)의 메틸 2-메틸-3-(메틸아미노) 벤조 에이트를 고체상으로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.22 - 7.05 (m, 2H), 6.72 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.28 (s, 3H). MS (ESI, 포지티브 모드) m/z 180.1 [M+H]⁺.

2 단계:

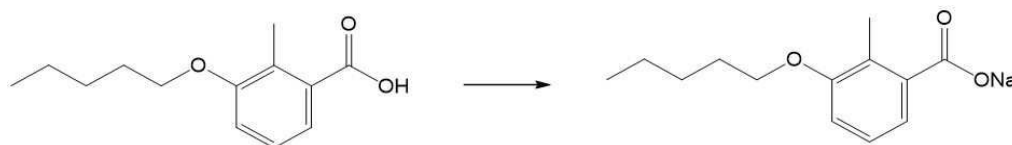
DMF (5ml) 중의 메틸 2-메틸-3-(메틸아미노) 벤조에이트 (0.51g, 2.85mmol) 용액에 탄산칼륨 (0.47g, 3.41mmol)에 이어 1-요오도펜탄 (0.74ml, 5.7mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 100℃에서 밤새 가열하였다. 반응이 느리므로, 1-요오도펜탄의 신규 양(0.7ml 및 1ml)을 2시간 이내에 첨가하고 가열을 2시간 동안 계속 하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 물에 붓고 EtOAc (x3)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄), 여과 및 농축시켰다. 알킬화 후, 조 생성물을 100℃에서 에탄올 (10ml) 및 5M NaOH (10ml) 내에서 1 시간 동안 가열하여 직접 가수분해하였다. 에탄올을 제거한 후, 1M HCl을 첨가하고 수성 상을 EtOAc (x3)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄), 여과 및 농축시켰다. 건식 컬럼 진공 크로마토그래피 (헵탄:EtOAc 80:20-70:30)는 0.29g (43 % 수율)의 표제 화합물을 고체상으로서 수득 하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.68 (dd, 1H), 7.38 - 7.09 (m, 2H), 2.96 - 2.74 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.56 (s, 2H), 1.49 (dd, 2H), 1.35 - 1.19 (m, 3H), 0.86 (t, 3H). MS (ESI, 네거티브 모드) m/z 234.1 [M-H]⁻.

실시예 22: 2-메틸-3-(펜틸옥시)벤조산칼륨염의 제조



수산화칼륨 (0.33g, 5mmol)을 초음파 처리와 함께 에탄올 (abs. 30ml)에 용해시켰다. 이 용액에 2-메틸-3-(펜틸 옥시) 벤조산 (1.11g, 5mmol)을 첨가하고 생성된 용액을 2시간 동안 교반한 다음 증발 건조시켰다. 생성물 칼륨 염을 물 (10ml)에 재용해시키고 밤새 동결 건조시켜 1.28g (98.5 % 수율)의 표제 화합물을 고체상으로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.01 - 6.83 (m, 2H), 6.73 - 6.63 (m, 1H), 3.89 (t, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.70 (dd, 2H), 1.50 - 1.24 (m, 4H), 0.90 (t, 3H). ¹³C NMR (101MHz, DMSO) δ 172.46, 156.46, 146.05, 124.89, 122.28, 119.55, 109.12, 67.54, 28.63, 27.94, 21.92, 14.00, 12.99.

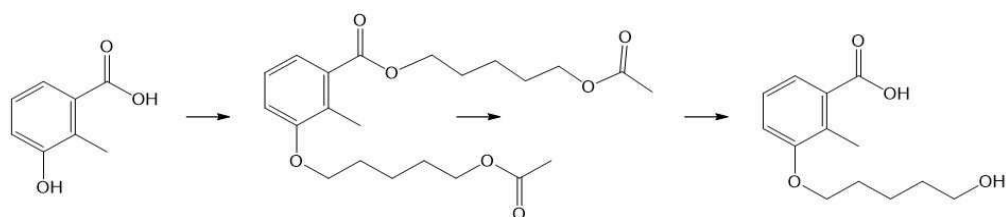
실시예 23: 2-메틸-3-(펜틸옥시)벤조산염나트륨의 제조



수산화나트륨 (0.20g, 5mmol)을 초음파 처리와 함께 에탄올 (abs. 20ml)에 용해시켰다. 이 용액에 2-메틸-3-(펜틸 옥시) 벤조산 (1.11g, 5mmol)을 첨가하고 생성된 용액을 2시간 동안 교반한 다음 증발 건조시켰다. 생성물 나트륨 염을 물 (10ml)에 현탁시키고 밤새 동결 건조시켜 1.18g (97 % 수율)의 표제 화합물을 고체상으로서 수득하였다.

였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 6.97 (q, 2H), 6.75 (dd, 1H), 3.91 (t, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.71 (dd, 2H), 1.56 - 1.24 (m, 4H), 0.90 (t, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, DMSO) δ 172.92, 156.56, 143.74, 125.11, 123.06, 119.91, 110.03, 67.63, 28.61, 27.93, 21.92, 14.00, 12.95.

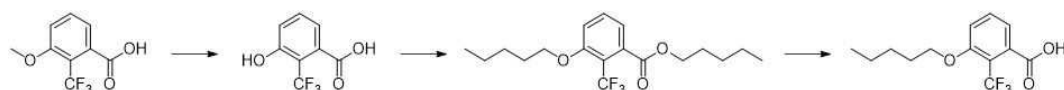
[0914] 실시예 24: 3-((5-히드록시펜틸)옥시)-2-메틸벤조산의 제조:



[0915]

[0916] DMF (20ml) 중의 3-히드록시-2-메틸 벤조산 (1.52g, 10.0mmol) 용액에 탄산 칼륨 (3.00g, 22.0mmol) 및 요오드화 칼륨 (1.6g, 10mmol)을 첨가한 다음 이어서, 5-브로모펜틸 아세테이트 (4.60g, 22.0mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 물에 붓고 EtOAc (x3)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄), 여과 및 농축시켰다. 잔류물을 에탄올 (10ml) 및 5M NaOH (10ml)에서 1.5 시간 동안 100℃에서 가열하여 직접 가수분해 하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄:EtOAc 80:20 - 70:30 - 50:50 - EtOAc)로 정제하여 0.98g (41 % 수율)의 표제 생성물을 고체상으로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.28 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.09 (d, 1H), 3.97 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.85 - 1.61 (m, 2H), 1.57 - 1.32 (m, 4H). MS (ESI, 네거티브 모드) m / z 237.1 [M-H]⁻.

[0917] 실시예 25: 3-(펜틸옥시)-2-(트리플루오로메틸)벤조산의 제조



[0918]

[0919] 1 단계:

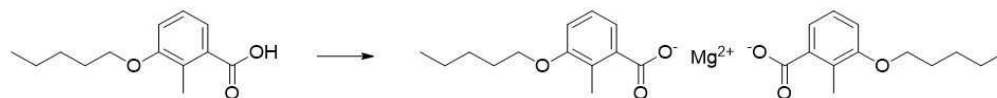
[0920] 질소 분위기 하에서 10 mL 디클로로메탄 중의 3-메톡시-(2-트리플루오로메틸) 벤조산 (0.51g, 2.3mmol)의 얼음으로 냉각시킨 현탁액에 순수한 삼브롬화붕소 (2mL, 21mmol)를 첨가하였다. 2 시간 반응 후, 5mL 물을 적가하여 반응을 조심스럽게 중지시켰다. 혼합물을 물 50 mL를 사용하여 분별 깔때기로 옮기고 산 중간체를 에틸 아세테이트 50 mL로 2회 추출하였다. 조합된 유기상을 이어서 50 mL 포화 NaCl (수성)로 세척하고 황산 마그네슘으로 건조하였다. 감압 하에서 여과 및 용매를 제거한 후, 조(crude) 산 중간체를 디메틸포름아마이드 10mL에 용해시키고, 이어서 탄산칼륨 (1.06g, 7.67mmol) 및 1-요오도펜탄 (0.71mL, 5.4mmol)을 첨가하였다. 생성물의 형성은 실온에서 1시간 시점에서 TLC를 통해 관찰된 반면, 완전한 전환은 추가 1시간 동안 50℃로 천천히 가열하여 달성할 수 있었다. 반응 혼합물을 물 100 mL와 함께 분별 깔때기로 옮기고 디에틸에테르로 2회 추출하였다. 조합된 유기상을 물 50 mL로 2회 및 50 mL 포화 NaCl (수성)로 세척하였다. 황산 마그네슘으로 건조한 후 용매를 감압하에 제거하였다. 상기 조 생성물을 95:5 n-헵탄/에틸아세테이트로 용리시킨 실리카 컬럼상에서 정제하여 용매 제거 후, 0.40g의 펜틸 3-(펜틸옥시)-2-(트리플루오로메틸) 벤조에이트 (2단계에 걸쳐 50%)를 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.46 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 4.26 (t, 2H), 4.02 (t, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.48-1.30 (m, 8H), 0.93-0.87 (m, 6H). ^{13}C NMR (100MHz, 클로로포름-d) δ 168.74, 157.87 (q, JC-F=2Hz), 134.77 (q, JC-F=3Hz), 133.08, 123.48 (q, JC-F=274Hz), 119.47, 115.92 (q, JC-F=31Hz), 114.59, 69.49, 66.46, 28.88, 28.25, 28.16, 28.14, 22.50, 22.48, 14.17, 14.14. MS (ESI, 포지티브 모드) m / z 369.1 [M+Na]⁺, 111.1 ("기본 피크").

[0921] 2 단계:

[0922] 10 mL 절대 에탄올 중의 펜틸 3-(펜틸옥시)-2-(트리플루오로메틸) 벤조에이트 (0.20 g, 0.58 mmol) 용액에. 10 mL의 10 M 수산화칼륨 (수성)을 첨가하였다. 2.5 시간 환류 후, 상기 반응 혼합물을 빙욕에 넣고 110 mL 1.0 M HCl (수성)로 급냉시켰다. 조 생성물을 2 x 100 mL 에틸 아세테이트를 사용하여 추출하였다. 조합된 유기상을 포화 NaCl(수성)로 세척하고, 이어서 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 여과 후, 용매를 감압 하에서 제거하여 조 생성물을 고체상으로 얻었다. 40:60 n-헵탄/에틸아세테이트로 등분비적으로(isocratically) 용리시킨 실리카 컬럼상에서 정제하여 0.06 g의 표제 생성물을 고체상으로서 수득하였다(수율 37 %). ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 9.89 (brs, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.11-7.08 (m, 2H), 4.05 (t, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.48-1.32 (m, 4H),

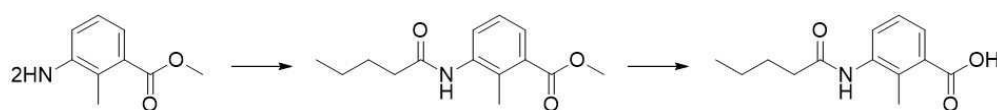
0.92 (t, 3H). ¹³C NMR (100MHz, 클로로포름-d) δ 173.74, 158.00 (q, JC-F=1Hz), 133.29 (q, JC-F=3Hz), 133.19, 123.32 (q, JC-F=274Hz), 119.56, 116.04 (q, JC-F=31Hz), 115.32, 69.59, 28.87, 28.16, 22.50, 14.18. MS (ESI, 네거티브 모드) m/z 275.0 [M-H]⁻.

실시예 26: 2-메틸-3-(펜틸옥시)벤조산마그네슘염의 제조



에탄올 (abs. 50ml) 및 물 (50ml) 중의 2-메틸-3-(펜틸옥시) 벤조산 (111mg, 0.50mmol) 용액에 수산화마그네슘 (15mg, 0.25mmol)을 첨가하였다. 반응을 50℃에서 1시간 동안 교반한 다음 증발 건조시켰다 (116 mg, ~ 양량 수율). ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.19 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 6.89 (d, 1H), 3.93 (t, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.82 - 1.63 (m, 2H), 1.51 - 1.25 (m, 4H), 0.89 (t, 3H). ¹³C NMR (101MHz, DMSO) δ 174.78, 156.67, 139.43, 125.30, 124.88, 120.87, 111.77, 67.77, 28.53, 27.89, 21.89, 13.96, 12.81.

실시예 27: 2-메틸-3-펜탄아미도벤조산의 제조



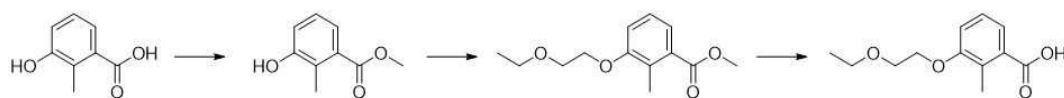
1 단계:

0℃에서 EtOAc (10ml)에 녹인 메틸 3-아미노-2-메틸 벤조에이트 (0.5g, 3.0mmol)의 교반 용액에 Et3N (0.44ml, 3.15mmol)에 이어 발레릴 클로라이드 (0.37ml, 3.15 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 염수에 붓고 수성 상을 EtOAc (x3)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na2SO4), 여과 및 농축하여 0.4 g (58 % 수율)의 메틸 2-메틸-3-펜탄아미도 벤조에이트를 고체상으로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl3) δ 7.88 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.50 - 2.33 (m, 5H), 1.71 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 0.92 (t, 3H). MS (ESI, 포지티브 모드) m/z 272.1 [M+Na]⁺.

2 단계:

에탄올 (20ml) 중의 메틸 2-메틸-3-펜탄아미도벤조에이트 (0.41g, 1.64mmol)의 용액에 2.5M NaOH (20ml)를 첨가하고 반응 혼합물을 95℃에서 30분 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 회전 증발기에서 에탄올을 제거하고 1 M HCl을 첨가하였으며, 수성 상을 EtOAc (x3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 건조 (Na2SO4), 여과 및 농축하여 0.30 g (78 % 수율)의 표제 화합물을 고체상으로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.92 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 2.43 - 2.23 (m, 5H), 1.58 (tt, 2H), 1.35 (tq, 2H), 0.91 (t, 3H). MS (ESI, 네거티브 모드) m/z 234.1 [M-H]⁻.

실시예 28: 3-(2-에톡시에톡시)-2-메틸벤조산의 제조



1 단계:

3-히드록시-2-메틸 벤조산 (3.0g, 19.7mmol)을 메탄올 (30ml)에서 0.5ml H2SO4의 존재하에 90℃에서 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 회전 증발기에서 메탄올을 제거하고 1M HCl (100ml)을 첨가하였다. 수성 상을 EtOAc (x3)로 추출하고 조합된 유기상을 염수로 세척하였으며, 건조 (Na2SO4), 여과 및 농축하여 고체로서 3.2g (98 % 수율)의 메틸 3-히드록시-2-메틸 벤조에이트를 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl3) δ 7.39 (dd, 1H), 7.08 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 5.43 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

2 단계:

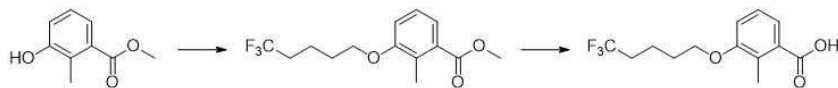
DMF (10ml) 중의 메틸 3-히드록시-2-메틸 벤조에이트 (0.83g, 5.00mmol) 용액에 탄산칼륨 (1.38g, 10.0mmol) 및 요오드화칼륨 (0.83g, 5.00mmol)을 첨가한 다음 2-브로모에틸 에틸 에테르 (0.7ml, 6.00mmol)를

첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하면서 100℃로 가열 하였다. 30분 후, 더 많은 2-브로모에틸 에틸 에테르 (0.5ml, 4.3mmol)를 첨가하고 가열을 추가로 45 분 동안 계속하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 물에 붓고 EtOAc (x3)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄), 여과 및 농축시켰다. 건식 컬럼 진공 크로마토그래피 (헵탄:EtOAc 95:5-90:10-80:20)로 정제하여 0.85 g (71 % 수율)의 메틸 3-(2-에톡시 에톡시)-2-메틸 벤조에이트를 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 3.59 (q, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.21 (t, 3H). MS (ESI, 포지티브 모드) m/z 261.1 [M+Na]⁺.

[0938] 3 단계:

[0939] 에탄올 (25ml) 중의 메틸 3-(2-에톡시 에톡시)-2-메틸 벤조에이트 (0.85g, 3.57mmol) 용액에 2.5M NaOH (25ml)를 첨가하고 반응 혼합물을 95℃에서 15분 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 한 후, 회전 증발기에서 에탄올을 제거하고 1 M HCl을 첨가하여 수성 상을 EtOAc (x3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄), 여과 및 농축하여 0.73 g (91 %)의 표제 화합물을 고체상으로서 수득 하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 12.25 (s, 1H), 7.72 - 7.55 (m, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.67 (q, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.29 (t, 3H). MS (ESI, 네거티브 모드) m/z 223.1 [M-H]⁻.

[0940] 실시예 29: 2-메틸-3-((5,5,5-트리플루오로펜틸)옥시)벤조산의 제조



[0941]

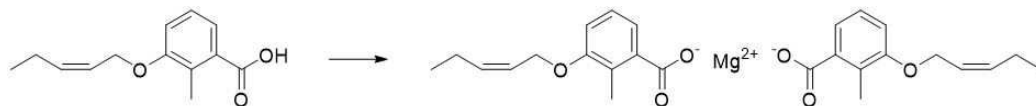
[0942] 1 단계:

[0943] DMF (10ml) 중의 메틸 3-히드록시-2-메틸 벤조에이트 (0.50g, 3.00mmol) 용액에 탄산 칼륨 (0.83g, 6.00mmol) 및 요오드화 칼륨 (0.50g, 3.00mmol)을 첨가한 다음 5-브로모-1,1,1-트리플루오로펜탄 (1.00g, 4.80mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1.5 시간 동안 교반하면서 100℃로 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 물에 붓고 EtOAc (x3)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄), 여과 및 농축시켰다. 건식 컬럼 진공 크로마토그래피 (헵탄:EtOAc 95:5-90:10)는 0.67 g (77 % 수율)의 메틸 2-메틸-3-((5,5,5-트리플루오로펜틸)옥시) 벤조에이트를 고체상으로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 3.97 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.27 - 2.08 (m, 2H), 1.97 - 1.85 (m, 2H), 1.85 - 1.69 (m, 2H). MS (ESI, 포지티브 모드) m/z 313.1 [M+Na]⁺.

[0944] 2 단계:

[0945] 에탄올 (25ml) 중의 메틸 2-메틸-3-((5,5,5-트리플루오로펜틸)옥시) 벤조에이트 (0.66g, 2.27mmol)의 용액에 2.5M NaOH (25ml)를 첨가하고 반응 혼합물을 95℃에서 30분 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 회전 증발기에서 에탄올을 제거하고 1 M HCl을 첨가하여 수성 상을 EtOAc (x3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄), 여과 및 농축하여 0.57 g (90 % 수율)의 표제 화합물을 고체상으로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 12.04 (brs, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 3.99 (t, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.26 - 2.09 (m, 2H), 1.98 - 1.75 (m, 4H). MS (ESI, 네거티브 모드) m/z 275.1 [M-H]⁻.

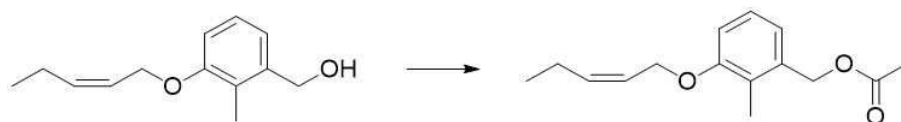
[0946] 실시예 30: (Z)-2-메틸-3-(펜트-2-엔-1-일옥시)벤조산 마그네슘염의 제조:



[0947]

[0948] 수산화마그네슘 (15 mg, 0.25 mmol)을 에탄올 (abs. 50 ml) 및 물 (50 ml) 중의 용액 (Z)-2-메틸-3-(펜트-2-엔-1-일옥시) 벤조산 (110 mg, 0.50 mmol)에 첨가하였다. 반응을 50℃에서 1 시간 동안 교반한 다음 증발 건조시켜 고체상으로서 표제 화합물의 정량적 수율을 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.19 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 6.91 (d, 1H), 5.73 - 5.50 (m, 2H), 4.57 (d, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.22 - 1.99 (m, 2H), 0.95 (t, 3H).

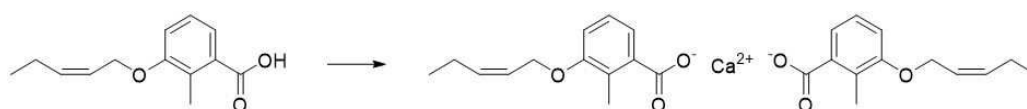
[0949] 실시예 31: (Z)-2-메틸-3-(펜트-2-엔-1-일옥시)벤질아세트산 마그네슘염의 제조:



[0950]

[0951] 0℃에서 DCM (20ml) 중의 (Z)-2-메틸-3-(펜트-2-엔-1-일옥시)페닐)메탄올 (206mg, 1.00mmol)의 용액에 Et₃N (0.16 ml, 1.2 mmol)에 이어 아세틸 클로라이드 (85 μ l, 1.2 mmol)를 첨가하였다. 빙욕을 제거하고 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고 수성 상을 EtOAc (x3)로 추출하였다. 조합된 유기상을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄), 여과 및 농축시켰다. 잔류물을 건조 컬럼 진공 크로마토그래피 (헵탄:EtOAc 구배)로 정제하여 235 mg (95 % 수율)의 표제 화합물을 액체상으로 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.14 (t, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 5.76 - 5.54 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.58 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.15 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.02 (t, 3H). MS (ESI, 포지티브 모드) m/z 271.1 [M+Na]⁺.

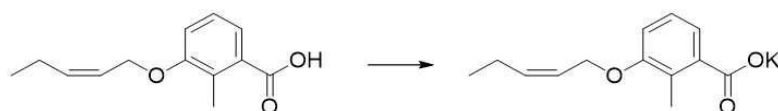
[0952] 실시예 32: (Z)-2-메틸-3-(펜트-2-엔-1-일옥시)벤조산 칼슘염의 제조:



[0953]

[0954] 수산화칼슘 (19mg, 0.25mmol)을 에탄올 (abs. 50ml) 및 물 (50ml) 중의 (Z)-2-메틸-3-(펜트-2-엔-1-일옥시) 벤조산 (110mg, 0.50mmol) 용액에 첨가하였다. 반응을 50℃에서 1 시간 동안 교반한 다음 증발 및 건조하여 고체 로서 표제 화합물의 정량적 수율을 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.16 (d, 1H), 7.04 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 5.70 - 5.54 (m, 2H), 4.57 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 0.96 (t, 3H). ¹³C NMR (101MHz, DMSO) δ 174.92, 156.30, 135.20, 125.11, 124.84, 124.43, 120.89, 111.51, 63.92, 20.63, 14.01, 13.02.

[0955] 실시예 33: (Z)-2-메틸-3-(펜트-2-엔-1-일옥시)벤조산 칼륨염의 제조



[0956]

[0957] 수산화칼륨 (0.33g, 5mmol)을 초음파 처리와 함께 에탄올 (abs. 30ml)에 용해시켰다. 상기 용액에 (Z)-2-메틸-3-(펜트-2-엔-1-일옥시) 벤조산 (1.10 g, 5 mmol)을 첨가하고 혼합물을 완전히 용해될 때까지 초음파 처리하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반한 다음 증발 건조시켰다. 생성물 칼륨염을 물 (10ml)에 재용해시키고 밤새 동결 건조하여 1.28g (99 % 수율)의 표제 화합물을 고체상으로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.10 - 6.88 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.73 - 5.50 (m, 2H), 4.55 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.21 - 2.05 (m, 2H), 0.98 (t, 3H). ¹³C NMR (101MHz, DMSO) δ 173.10, 156.22, 145.50, 134.99, 125.08, 124.90, 122.85, 120.07, 109.85, 63.85, 20.70, 14.05, 13.18.

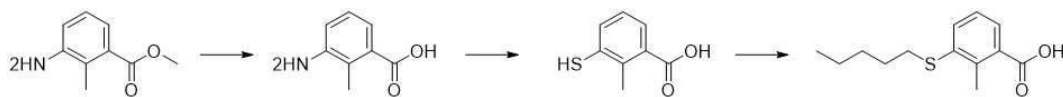
[0958] 실시예 34: (Z)-2-메틸-3-(펜트-2-엔-1-일옥시)벤조산 나트륨염의 제조



[0959]

[0960] 수산화나트륨 (0.20g, 5mmol)을 초음파 처리와 함께 에탄올 (abs. 20ml)에 용해시켰다. 이 용액에 (Z)-2-메틸-3-(펜트-2-엔-1-일옥시) 벤조산 (1.10 g, 5 mmol)을 첨가하고 혼합물을 완전히 용해될 때까지 초음파 처리하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반한 다음 증발 건조시켰다. 생성물 나트륨 염을 물 (10ml)에 재용해시키고 밤새 동결 건조시켜 1.20g (99 % 수율)의 표제 화합물을 고체상으로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.00-6.94 (m, 2H), 6.76 (m, 1H), 5.65-5.57 (m, 2H), 4.55 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.20 - 2.04 (m, 2H), 0.96 (t, 3H). ¹³C NMR (101MHz, DMSO) δ 173.29, 156.19, 144.80, 135.03, 125.02, 124.92, 122.95, 120.06, 110.06, 63.81, 20.64, 14.02, 13.07.

[0961] 실시예 35: 2-메틸-3-(펜틸티오)벤조산의 제조



[0962]

[0963] 1 단계:

[0964] THF (50ml) 중의 메틸 3-아미노-2-메틸 벤조에이트 (2.30g, 13.9mmol) 용액에 물 (50ml) 중의 수산화리튬 (6.24g, 150mmol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2.5 시간 동안 교반하면서 95℃로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 3M HCl로 산성화하고 수성 상을 EtOAc (x3)로 추출하였다. 조합된 유기상을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄), 여과 및 농축하여 1.00 g (48 % 수율)의 3-아미노-2-메틸 벤조산을 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.10 - 6.86 (m, 2H), 6.76 (dd, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.18 (s, 3H). MS (ESI, 네거티브 모드) m/z 150.1 [M-H]⁻.

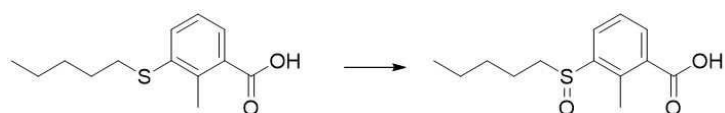
[0965] 2 단계:

[0966] 3-아미노-2-메틸 벤조산 (0.60g, 3.96mmol)을 얼음 (1.62g) 및 진한 염산 (0.80g)과 함께 반응 플라스크에 넣고 0℃로 냉각시켰다. 물 (1.62g) 중의 아질산나트륨 (0.27g, 3.91mmol) 용액을 적가하였다. 별도의 플라스크에서 탄산나트륨 (0.50g, 4.72mmol) 및 에틸크산토겐산 칼륨염 (0.63g, 3.96mmol)을 물 (2.7g)에 용해시키고 현탁액을 70℃로 가열하였다. 미리 형성된 디아조늄 용액을 조심스럽게 첨가하고 1시간 동안 계속 가열한 후, 물 (1.62g) 중의 수산화나트륨 (0.63g, 15.8mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 2 시간 동안 가열하고 냉각시켰으며, 염산으로 산성화시켰다. 침전된 생성물을 여과하고 건조하여 3-머캅토-2-메틸 벤조산 0.55g (83 % 수율)을 고체로 수득하였다. MS (ESI, 네거티브 모드) m/z 167.1 [M-H]⁻.

[0967] 3 단계:

[0968] 0℃에서, DMF (2ml) 중의 3-머캅토-2-메틸 벤조산 (168mg, 1.00mmol) 용액에 탄산 칼륨 (0.69g, 5.00mmol)을 첨가한 다음, 이어서 요오도펜탄 (0.50ml, 4.00mmol)을 첨가하였다. 빙욕을 제거하고 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하였으며, 건조 (Na₂SO₄), 여과 및 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄:EtOAc 구배)는 80 mg (34 % 수율)의 표제 화합물을 고체상으로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.32 - 7.13 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.46 - 1.22 (m, 4H), 0.89 (t, 3H). MS (ESI, 네거티브 모드) m/z 237.1 [M-H]⁻.

[0969] 실시예 36: 2-메틸-3-(펜틸설피닐)벤조산의 제조



[0970]

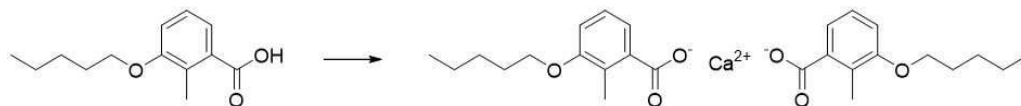
[0971] 2-메틸-3-(펜틸티오) 벤조산 (119.1mg, 0.500mmol)을 메탄올 10mL에 용해시키고 빙욕에서 냉각시켰다. 2 mL 물에 녹인 메타과요오드산 나트륨염 (124.6 mg, 0.583 mmol) 용액을 5분에 걸쳐 적가한 후 빙욕을 제거하고 혼합물을 실온에서 1일 동안 교반하도록 두었다. 상기 반응 혼합물을 1M HCl (수성)과 포화 상태의 NaCl (수성)의 1:1 혼합물을 사용하여 분리 깔때기로 옮기고, 생성물을 2 x 100 mL 에틸 아세테이트를 사용하여 추출하였다. 조합된 유기상을 50 mL 포화 NaCl (수성)로 세척한 후, MgSO₄ 상에서 후속 건조시켰으며, 감압 하에서 여과 및 용매 제거 후 조 생성물을 수득하였다. n-헵탄 중 75%-100% 에틸 아세테이트의 구배 용리를 사용하여 실리카 컬럼에서 정제한 후 순수한 생성물을 얻었다. 순수한 분획으로부터 용매를 제거한 후, 표제 화합물을 오일상으로서 수득하였고, 이는 정치 시 고형화되었다 (40.2 mg, 32 % 수율). ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.98 (brs, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.49-1.26 (m, 4H), 0.87 (s, 3H). ¹³C NMR (100MHz, 클로로포름-d) δ 171.19, 144.23, 136.92, 133.76, 130.61, 128.48, 127.26, 55.49, 30.92, 22.48, 22.27, 16.77, 14.02. MS (ESI, 네거티브 모드) m/z 253.1 [M-H]⁻.

실시예 37: 2-메틸-3-(펜틸설포닐)벤조산의 제조



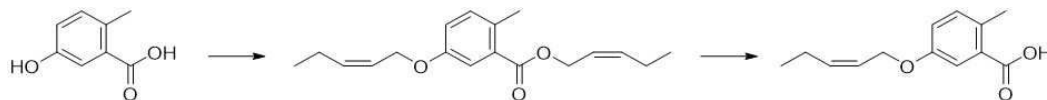
2-메틸-3-(펜틸티오) 벤조산 (125.5mg, 0.527mmol) 및 과망간산 칼륨 (332mg, 2.10mmol)을 각각 10mL 물에 현탁 및 용해시킨 다음 10 % NaOH (수성) 5 방울을 첨가하였다. 상기 혼합물을 1시간 동안 가열 환류시켰다. 빙욕에서 냉각한 후, 희석된 H₂SO₄ (수성)를 첨가하여 pH ~2로 맞추고, 고체 NaHSO₃를 첨가하여 과망간산염을 급냉시켰다. 상기 혼합물을 추가로 50 mL 물을 사용하여 분별 깔때기로 옮기고, 각 추출 사이에 묶은 H₂SO₄ (수성)로 산성화하면서 3 x 50 mL 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기상을 50 mL 포화 NaCl (aq.)로 세척하고, MgSO₄로 건조하였으며, 감압 하에서 여과 및 용매를 제거하였다. 조 생성물은 n-헵탄 중 에틸 아세테이트의 구배를, 50%-100%로 용리하는 실리카 컬럼을 사용하여 정제되었다. 목적하는 분획으로부터 용매를 제거하여 표제 화합물을 고체상으로 수득하였다 (15.6 mg, 11 % 수율). ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.26 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 3.18 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 4H), 0.85 (s, 3H). ¹³C NMR (100MHz, 클로로포름-d) δ 172.11, 140.32, 139.75, 136.16, 134.56, 132.48, 126.56, 55.76, 30.56, 22.30 (대략 2 개의 공명), 17.66, 13.88. MS (ESI, 네거티브 모드) m/z 269.0 [M-H]⁻.

실시예 38: 2-메틸-3-(펜틸옥시)벤조산 칼슘염의 제조



수산화칼슘 (19mg, 0.25mmol)을 에탄올 (abs. 50ml) 및 물 (50ml) 중의 2-메틸-3-(펜틸티오) 벤조산 (111mg, 0.50mmol) 용액에 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 1 시간 동안 교반한 다음 증발 건조시켰다 (양 수율). ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.12 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.82 (d, 1H), 3.92 (t, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.59 - 1.21 (m, 4H), 0.90 (t, 3H). ¹³C NMR (101MHz, DMSO) δ 156.61, 125.10, 124.15, 120.63, 110.90, 67.67, 28.56, 27.89, 21.89, 13.96, 12.90 (과도한 신호 확장으로 인해 2개의 공명이 식별되지 않음).

실시예 39: (Z)-2-메틸-5-(펜트-2-엔-1-일옥시)벤조산의 제조



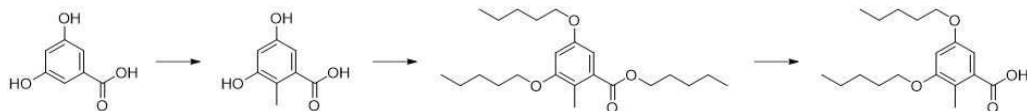
1 단계:

DMF (10ml) 중의 5-하이드록시-2-메틸 벤조산 (278mg, 1.82mmol) 용액에 탄산 칼륨 (1.80g, 13.0mmol)에 이어 (Z)-1-브로모펜트-2-엔 (1.93g, 13.0mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 90℃에서 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 상기 혼합물을 물에 붓고 EtOAc(x3)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄), 여과 및 농축하여 500 mg (95 % 수율)의 (Z)-펜트-2-엔-1-일 2-메틸-5-(((Z)-펜트-2-엔-1-일)옥시) 벤조에이트를 오일상으로 수득하였다. MS (ESI, 포지티브 모드) m/z 311.1 [M+Na]⁺.

2 단계:

에탄올 (25ml) 중의 (Z)-펜트-2-엔-1-일 2-메틸-5-(((Z)-펜트-2-엔-1-일)옥시) 벤조에이트 (500 mg, 1.73 mmol) 용액에 2.5M NaOH(10ml)를 첨가하고, 반응 혼합물을 95℃에서 40 분 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후 에탄올을 제거하고 1M HCl을 첨가하였다. 수성 상을 EtOAc (x2)로 추출하고, 조합된 유기 상을 염수로 세척하였으며, 건조 (Na₂SO₄), 여과 및 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄:EtOAc 70:30)로 정제하여 350 mg (92 % 수율)의 표제 화합물을 고체상으로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 12.35 (brs, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 5.93-5.86 (m, 0.30H), 5.71-5.59 (m, 1.7H), 4.59 (d, 1.4H), 4.49 (d, 0.60H), 2.57 (s, 3H), 2.21-2.07 (m, 2H), 1.02 (t, 3H). (1H NMR은 일부 생성물이 (E) 구성에 있음을 보여주었다). MS (ESI, 네거티브 모드) m/z 219.1 [M-H]⁻.

실시예 40: 2-메틸-3,5-비스(펜틸옥시)벤조산의 제조



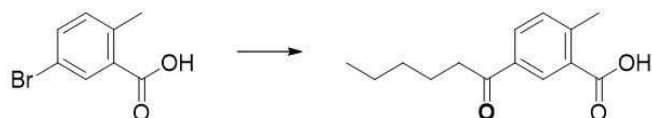
1 단계:

피페리딘 (7.6ml, 77mmol)을 아세트산 (4.5ml) 중의 CH₂O (37 %, 5.43ml, 72.6mmol)의 교반된 용액에 천천히 첨가하였다. 병육으로 가끔 냉각하여 온도를 18-25℃로 유지하였다. 30분 동안 계속 교반하였다. 별도의 플라스크에 38 % 수성 EtOH (23ml) 중의 3,5-디히드록시벤조산 (10g, 65.0mmol) 용액을 준비하였다. 이 용액에 상기 Mannich 용액의 1/3을 실온에서 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후 상기 용액의 나머지를 첨가하고 밤새 계속 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, EtOAc로 세척하였으며, 건조하여 중간체 3,5-디히드록시-2-(피페리딘-1-일 메틸) 벤조산 15.59g (96 % 수율)을 수득하였다. MeOH (20ml), 물 (1.5ml) 및 피페리딘 (1ml)에 녹인 상기 화합물 (2g, 7.96mmol)을 Pd/C (0.2g)의 존재하에 밤새 (벌룬(balloon)) 수소화하여 360mg (27 % 수율)의 3,5-디히드록시-2-메틸 벤조산을 고체상으로 수득하였다.

2 단계:

DMF (10ml)에 녹인 3,5-디히드록시-2-메틸 벤조산 (360mg, 2.14mmol) 용액에 탄산 칼륨 (1.38g, 10.0mmol)에 이어 1-요오도펜탄 (1.3ml, 10.5mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 90℃에서 9시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 물에 붓고 EtOAc (x3)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄), 여과 및 농축하여 중간체 펜틸 2-메틸-3,5-비스(펜틸옥시) 벤조에이트를 오일로서 수득하였다. 이 화합물을 에탄올 (20ml)에 용해시키고 2.5M NaOH 20ml와 함께 4 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각한 후 에탄올을 제거하고 1M HCl을 첨가하였다. 수성 상을 EtOAc (x3)로 추출하고, 조합된 유기 상을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄), 여과 및 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄:EtOAc 70:30)로 정제하여 200 mg (30 % 수율)의 표제 화합물을 고체상으로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.07 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 3.99-3.91 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.84-1.74 (m, 4H), 1.49-1.33 (m, 8H), 0.94-0.91 (m, 6H). MS (ESI, 네거티브 모드) m/z 307.2 [M-H]⁻.

실시예 41: 5-헥사노일-2-메틸벤조산의 제조



무수 THF (10ml) 중의 5-브로모-2-메틸 벤조산 (215mg, 1.00mmol) 용액에 BuLi (헥산 중 2.5M, 0.84ml, 2.10mmol)를 -78℃에서 첨가하였다. 5분 후 건조 THF (2ml) 중의 헥사노일 클로라이드 (0.35ml, 2.45mmol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 -78℃에서 45 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1M HCl에 붓고 EtOAc (x2)로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄), 여과 및 농축하였다. 잔류 물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄:EtOAc, 0-50 % EtOAc)로 정제하여 37 mg (16 % 수율)의 표제 화합물을 고체상으로서 수득하였다. MS (ESI, 네거티브 모드) m/z 233.1 [M-H]⁻.

생물학적 실시예

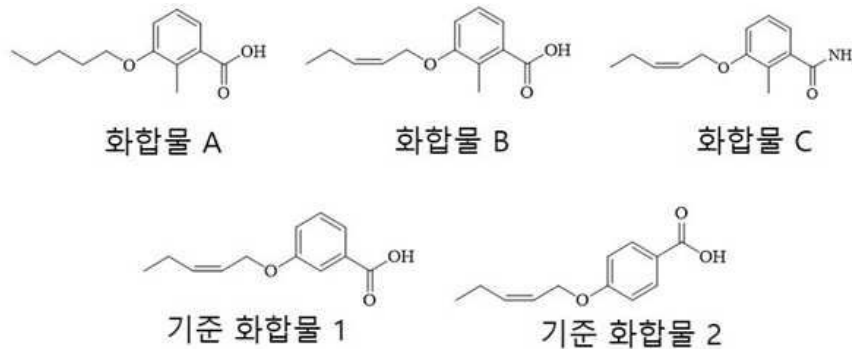
고지방 식이를 먹인 APOE * 3Leiden 마우스에서 혈장 지질에 대한 화합물 B 및 화합물 A의 효과 평가.

APOE * 3Leiden 마우스는 인간 아포지질단백질 C1 (APOC1) 이외에 인간 아포지질단백질 E3 (APOE3)의 변이체를 발현한다. APOE * 3Leiden 마우스는 주로 VLDL/LDL 크기의 지질단백질 분획에 국한된 상승된 혈장 콜레스테롤 및 중성 지방 수준을 나타낸다.

연구는 0.25% 콜레스테롤 w/w과 함께 반합성(semi-synthetic) 고지방 식이 (24% 지방 w/w)에 놓인 APOE * 3Leiden 마우스 (13-15 주령)에서 수행되었다. 4주간의 런-인(run-in) 기간 후, 마우스를 각각 5 마리씩 그룹으로 나누고 화합물 A, 화합물 B 또는 비히클 단독 투여를 시작하였다. 화합물 B 및 화합물 A 모두는 식이를 통해 0.3mmol/kg bw/ 하루의 용량으로 투여되었다. 혼합을 용이하게 하기 위해 해바라기 기름 (10ml v / w)을 비히클로 사용하였다. 치료 4주 후 마우스를 CO₂ 질식으로 희생시키고 혈장 콜레스테롤과 트리글리세라이드를 시판 키

트 (Roche® / Hitachi®)를 사용하여 측정하였다.

[0997] 상기 기재된 바와 같이 수행된 추가 연구에서, 화합물 A, 화합물 B 및 화합물 C의 효과를 기준 화합물 1 ((Z)-3-(펜트-2-엔-1-일옥시) 벤조산) 및 기준 화합물 2 ((Z)-4-(펜트-2-엔-1-일옥시) 벤조산)의 트리글리세라이드 수준에 미치는 효과와 비교하였다. 모든 화합물은 0.3mmol/kg bw/day의 용량으로 투여되었다. 이 연구의 결과는 실시예 17에 기술되어 있다.



[0998]

[0999] *ob/ob* AMLN 마우스에서 혈당 조절 및 간 표적 유전자 발현에 대한 화합물 B 및 화합물 A의 효과 평가

[1000] *ob/ob* 마우스는 콜레스테롤 (2 %)과 40 % 지방 (18 % 트랜스 지방산 포함) 및 20 % 과당이 고 칼로리 식이 (즉, AMLN 식이)에 추가될 때 지속적으로 섬유증 (간) 경향을 나타낸다. AMLN 식이를 섭취한 *ob/ob* 마우스 ('*ob/ob* AMLN 마우스'라고 명명)는 동일한 식이를 먹인 야생형 C57BL/6 마우스 (AMLN 마우스)에 비해 짧은 기간 (≤ 12 주) 내에 지방 간 염증 및 섬유증을 발생시킨다. *ob/ob* AMLN 마우스는 또한 혈당 조절에 대한 효과를 연구할 수 있는 NASH의 비만식이 유도 모델을 제공한다.

[1001] 30 마리의 수컷 *ob/ob* 마우스 (5주령)에게 15주 동안 AMLN 식이를 공급한 다음, 화합물 B 또는 화합물 A (모두 0.3mmol/kg bw day)를 투여받거나 투여받지 않은 군(비히클)을 군당 10 마리씩 3 개군으로 무작위로 배정하고 추가로 4 주 동안 유지하였다. 혈장 지질 농도 (LDLR), 간 섬유증 (col1A1), 담즙산 수송 / 재 흡수 (Slc51b 및 Slc10a2) 및 염증 (CD68)을 조절하는 주요 유전자의 간 발현 평가는 4 주 시점에서 RNA 시퀀싱을 통해 이루어졌다. 혈당 조절에 대한 화합물 B 및 화합물 A의 효과를 평가하기 위해, 경구 포도당 내성 테스트 (OGTT)도 3주 시점에서 수행되었다. 추가 마우스군 (n=5)도 PPAR- γ 작용제 (pioglitazone, 30mg / kg bw day)로 처리하여 체중에 대한 효과를 비교하는 실험도 포함시켰다.

[1002] 경구 비경구 영양 (PN) 식이를 먹인 C57BL/6 마우스에서 간 지방증에 대한 화합물 A 및 화합물 B의 효과 평가

[1003] 실험 시작시 6-8 주령의 수컷 C57BL/6 마우스를 모든 실험 그룹에 사용하였다. 마우스에게 표준 설치류 사료 (chow) (칼로리 구성: 단백질 26 %, 지방 14 %, 탄수화물 60 %)와 물 또는 신생아 중환자실에서 사용되는 PN 식이를 모방한 비경구 영양 (PN) 용액의 자유식이를 먹였다. PN 용액은 무 지방, 고 탄수화물 액체식이(1리터기준, 20% 포도당, 2% 필수 및 비필수 아미노산, 0.2% 소아 미량 원소, 0.5% 소아 종합 비타민, 30mEq 나트륨, 20mEq 칼륨, 15mEq 칼슘 (칼슘 글루코네이트로서), 10mEq의 마그네슘, 10mEq의 인산염, 5mEq의 아세트이트 및 30mEq의 염화물)였는데, 케이지 당 단일 50mL 병으로 투여했으며, 마우스들이 자유식으로 섭취하였다. PN 식이 자유 섭취는 마우스에서 보다 심각한 간 손상의 전조인 간 지방증을 유발하여 PNALD에 대한 모델을 제공하는 것으로 입증되었다. Prince 등, JPEN J Parenter Enteral Nutr., 2014; 38(5): 608-616.

[1004] 초기 실험에서는 화합물 A만 테스트하였다. 이 실험의 결과는 실시예 14에 기재되어 있다.

[1005] 실험 시작 6주령의 수컷 C57BL/6 마우스를 3개의 그룹으로 나누었다(그룹당 10 마리의 마우스). 한 그룹은 표준 설치류 사료와 물을 자유롭게 먹였다. 표준 설치류 사료를 먹인 그룹은 실험 기간 동안 추가 치료를 받지 않았으며 음성 대조군으로 사용되었다. 다른 두 그룹은 상술한 PN 식이를 먹였다.

[1006] PN 식이 요법을 받은 두 그룹 중 한 그룹은 중쇄 트리글리세라이드 오일 (MCT) (Nestle™ HealthCare Nutrition, Florham Park, NJ)을 매일 7.4g의 지방/kg 체중의 투여량으로 구강 위관을 통해 투여 받았다. 다른 그룹의 경우 MCT는 구강 위관을 통해 화합물 A (0.3mmol / kg bw day)를 전달하기 위한 비히클로 기능하였다.

[1007] 19 일의 처리 후, 간을 조달하고 고정하였으며, 드라이아이스에 냉동시킨 다음 Oil Red O 분석을 위해 -80°C에

보관하였다.

- [1008] 후속 실험에서, 화합물 A와 화합물 B는 모두 두가지 투여량으로 테스트되었다. 이 실험의 결과는 실시예 15에 기재되어 있다.
- [1009] 실험 시작시 6-8 주령의 수컷 C57BL/6 마우스를 모든 실험 그룹에 사용하였다. 한 그룹은 표준 설치류 사료와 물을 자유롭게 먹었다. 표준 설치류 사료를 먹인 그룹은 실험 기간 동안 추가 처리를 받지 않았으며 음성 대조군으로 사용되었다. 7 개의 다른 그룹 (그룹당 10 마리 마우스)에 상술한 PN 용액을 임의로 공급 하였다.
- [1010] PN 식이를 받은 7 개 그룹 중 각 그룹은 19일 동안 격일로 투여되는 다음 구강 위관 프로토콜 중 하나를 받았다.
- [1011] (1) 식염수: Omegaven® 그룹과 함께 등부피적으로 투여되는 식염수;
- [1012] (2) MCT: 중쇄 트리글리세라이드 오일 (MCT) (Nestle TM HealthCare Nutrition, Florham Park, NJ), 7.4g의 지방/kg 체중의 투여량으로 투여;
- [1013] (3) Omegaven®: 2.4g 지방/kg 체중의 투여량의 Omegaven® (시판의 생선 기름 지질 에멀전);
- [1014] (4) 화합물 A LOW: 0.3mmol/kg bw day의 투여량의 화합물 A (MCT에서 0.0375mmol/mL로 희석하여, 7.4g의 MCT/kg 중량을 투여함);
- [1015] (5) 화합물 A HI: 0.6mmol/kg bw day의 투여량의 화합물 A (MCT에서 0.075mmol/mL로 희석하여, 7.4g의 MCT/kg 중량을 투여함);
- [1016] (6) 화합물 B LOW: 0.3mmol/kg bw day의 투여량의 화합물 B (MCT에서 0.0375mmol/mL로 희석하여, 7.4g의 MCT/kg 중량을 투여함); 및
- [1017] (7) 화합물 B HI: 0.6mmol/kg bw day의 투여량의 화합물 B (MCT에서 0.075mmol/mL로 희석하여 7.4g의 MCT/kg 중량을 투여 함).
- [1018] 처리 19일 후, 간, 신장, 및 비장을 포함한 장기를 채취하여 각 그룹 간의 상대적 중량을 분석하였다. 간은 또한 드라이아이스에서 고정 및 냉동한 다음, 헤마톡실린 및 에오신 (H & E) 염색 분석 및 Oil Red O 분석을 위해 -80°C에 보관하였다.
- [1019] **식염수, Intralipid® 또는 Omegaven®을 정맥으로 투여한 C57BL/6 마우스에서 간 지방중에 대한 화합물 A의 효과 평가**
- [1020] 실험 시작시 6-8 주령의 수컷 C57BL/6 마우스를 모든 실험에 사용하였다. 한 그룹은 표준 설치류 사료와 물을 자유롭게 먹었다. 6개의 다른 그룹 (그룹당 10 마리의 마우스)에게 상기 기재된 바와 같이 비경구 영양 (PN) 용액을 자유롭게 공급 하였다.
- [1021] PN을 먹인 그룹은 이틀에 한 번씩 식염수를 꼬리 혈관주사로, 2.4g/kg/일로 투여되는 Omegaven® 또는 2.4g/kg/일로 투여되는 Intralipid® (시판의 대두유 지질 에멀전)를 투여하고 구강 위관 영양법으로, 0.6 mmol/kg bw로 투여되는 MCT 또는 화합물 A로 처리하였다(격일). 정맥 식염수는 Intralipid® 그룹에 대해 등부피적이었다. MCT 구강 위관 영양법은 화합물 A 처리(200 μl)에 대해 등부피적이었다. 6개의 실험적 PN 식이 그룹이 아래에 나열되어 있다.
- [1022] (1) 식염수 (정맥 주사) + PN + MCT (위관)
- [1023] (2) Intralipid® (정맥 주사) + PN + MCT (위관)
- [1024] (3) Omegaven® (정맥 주사) + PN + MCT (위관)
- [1025] (4) 식염수 (정맥 주사) + PN + 화합물 A (위관)
- [1026] (5) Intralipid® (정맥 주사) + PN + 화합물 A (위관)
- [1027] (6) Omegaven® (정맥 주사) + PN + 화합물 A (위관)
- [1028] 정맥 내 지질은 비 단백질, 비 탄수화물 칼로리의 공급원으로 PN 식이에 사용된다. 그러나 콩 기반 Interlipid®와 같은 식물 기반 정맥 내 지질 에멀전은 비경구 영양 관련 간 질환 (PNALD)에 기여하는 것으로 나타났다. Javid 등, J. Pediatr. Surg., 2005; 40: 1446-1453. Omegaven®의 정맥 투여는 마우스의 PN 식단으로 인한 간

지방증을 개선하는 것으로 나타났다. Meisel 등, J. Pediatr. Surg., 2011; 46: 666-667.

- [1029] 실시예 1.
- [1030] *ob/ob* AMLN 마우스에서 식후 혈당(AUC 0-240분)에 대한 화합물 B 및 화합물 A (모두 0.3mmol/kg bw day)의 효과: 3 주 치료 후 경구 포도당 부하에 대한 반응에서 화합물 B와 화합물 A 모두 총 혈장 포도당(0-240분 사이의 곡선 아래 면적)이 비히클에 비해 현저히 감소되었다(도 1).
- [1031] 실시예 2.
- [1032] *ob/ob* AMLN 마우스에서 식후 혈당에 대한 화합물 B 및 화합물 A (모두 0.3mmol/kg bw day)의 4주 치료의 효과: 3 주 치료 후 경구 포도당 부하에 대한 반응에서 화합물 B와 화합물 A 모두 혈장 포도당이 비히클에 비해 30 및 60분에서 현저히 감소되었다(도 2).
- [1033] 실시예 3.
- [1034] *ob/ob* AMLN 마우스에서 공복 인슐린에 대한 화합물 B 및 화합물 A (모두 0.3mmol/kg bw day)의 4주 치료의 효과: 4 주 치료 후 화합물 B와 화합물 A 모두($P < 0.05$) 공복 혈장 인슐린(0-240분 사이의 곡선 아래 면적)이 비히클에 비해 감소되었다(도 3).
- [1035] 실시예 4.
- [1036] *ob/ob* AMLN 마우스에서 공복 혈당에 대한 화합물 B 및 화합물 A (모두 0.3mmol/kg bw day)의 4 주 치료의 효과: 4주 치료 후 화합물 B와 화합물 A 모두 공복 혈장 포도당(0-240분 사이의 곡선 아래 면적)이 비히클에 비해 현저하게 감소되었다(도 4).
- [1037] 실시예 5.
- [1038] *ob/ob* AMLN 마우스에서 간 콜라겐 1a1 유전자 발현에 대한 화합물 B 및 화합물 A (모두 0.3mmol/kg bw day)의 4 주 치료의 효과: 4주 치료 후 화합물 B와 화합물 A 모두 Col1a1 (간 섬유증에 관여하는 핵심 유전자)의 간 발현이 비히클에 비해 현저하게 감소되었다(도 5).
- [1039] 실시예 6.
- [1040] *ob/ob* AMLN 마우스에서 간 Slc10a2 유전자 발현에 대한 화합물 B 및 화합물 A (모두 0.3mmol/kg bw day)의 4 주 치료의 효과: 4주 치료 후 화합물 A는 Slc10a2(회장(ileum)에서 포합 담즙산의 재흡수를 조절하는 정단(apical) 나트륨 의존성 담즙산 수송체[ASBT]에 대한 코드)의 간 발현을 비히클에 비해 현저하게 감소시킨다(도 6)
- [1041] 실시예 7.
- [1042] *ob/ob* AMLN 마우스에서 간 Slc51b 유전자 발현에 대한 화합물 B 및 화합물 A (모두 0.3mmol/kg bw day)의 4 주 치료의 효과: 4주 치료 후 화합물 A는 Slc51b(담즙산의 재흡수를 조절하는 유기 용질 수송체 베타[OSTb]에 대한 코드)의 간 발현을 비히클에 비해 현저하게 감소시킨다(도 7).
- [1043] 실시예 8.
- [1044] *ob/ob* AMLN 마우스에서 간 ABCC2 유전자 발현에 대한 화합물 B 및 화합물 A (모두 0.3mmol/kg bw day)의 4 주 치료의 효과: 4주 치료 후 화합물 A는 ABCC2(빌리루빈의 세관 유출을 조절하는 Mrp2 코드)의 간 발현을 비히클에 비해 현저히 증가시킨다(도 8).
- [1045] 실시예 9.
- [1046] *ob/ob* AMLN 마우스에서 간 CYP7A1 유전자 발현에 대한 화합물 B 및 화합물 A (모두 0.3mmol/kg bw day)의 4 주 치료의 효과: 4 주 치료 후 화합물 A는 CYP7A1의 간 발현을 감소시킨다. CYP7A1은 간 담즙산 합성에서 속도 제한 효소이다(도 9).
- [1047] 실시예 10.
- [1048] *ob/ob* AMLN 마우스에서 간 CD68 유전자 발현에 대한 화합물 B 및 화합물 A (모두 0.3mmol/kg bw day)의 4 주 치료의 효과: 4주 치료 후 화합물 A는 CD68 (간 대식세포의 마커)의 간 발현을 비히클에 비해 현저하게 감소시킨다(도 10).

[1049]

[1050] 실시예 11.

[1051] 고지방, 고 콜레스테롤 식이를 먹인 APOE*3Leiden 마우스의 혈장 중성 지방(TG) 및 총 콜레스테롤에 대한 화합물 B 및 화합물 A의 4 주 치료의 효과: 4주 치료 후 반응에서 화합물 B (2회 용량) 및 화합물 A는 모두 비히클에 비해 총 혈장 콜레스테롤 및 TG를 현저하게 감소시킨다(표 1).

표 1

[1052]

화합물	투여량 (Dose, mmol/kg bw/day)	대조군에 대한 혈장 TG의 감소 (%)	대조군에 대한 혈장 콜레스테롤의 감소 (%)
화합물 B	0.1	45**	24**
화합물 B	0.3	63**	27**
화합물 A	0.1	79***	30***

[1053]

대조군 대비 P<0.01, *대조군에 대해 P<0.005

[1054]

실시예 12.

[1055]

ob/ob AMLN 마우스에서 상대적 체중에 대한 화합물 B 및 화합물 A (모두 0.3 mmol/kg bw day) 및 피오글리타존 (pioglitazone)의 4주 치료의 효과: 피오글리타존(30 mg/kg bw day)은 체중을 현저히 증가시켰지만, 화합물 B는 효과가 없었으며, 화합물 A는 4주 치료 후 비히클에 비해 체중을 유의하게 감소시켰다(도 11).

[1056]

실시예 13.

[1057]

ob/ob AMLN 마우스에서 간 저밀도 지질 단백질 수용체 (LDLR) 유전자 발현에 대한 화합물 B 및 화합물 A (모두 0.3 mmol / kg bw day)의 4주 치료의 효과: 4주 치료 후, 화합물 B와 화합물 A 모두 간 LDLR(혈장 동맥 경화성 지질단백질의 간 흡수를 조절하는 핵심 유전자) 발현을 비히클에 비해 크게 증가시킨다(도 12).

[1058]

실시예 14.

[1059]

C57BL/6 마우스의 간 지방증에 대한 중쇄 트리글리세라이드 (MCT) 또는 화합물 A와 조합된 19 일간의 경구 PN 식이의 효과: MCT가 아닌 화합물 A는 경구 PN 식이에 의해 유도된 지방증 발병을 예방하였는데, 이는 분리된 간 절편에서 Red Oil O 염색으로 입증되었다(도 13). 사료를 먹인 마우스와 화합물 A를 먹인 마우스 모두에서 정상적인 간 구조가 관찰되었다.

[1060]

실시예 15.

[1061]

C57BL/6 마우스의 간 지방증에 대한 식염수, 중쇄 트리글리세라이드 (MCT), Omegaven®, 화합물 A 또는 화합물 B의 구강 위관 영양법 처리와 조합된 19 일간의 경구 PN 식이의 효과: MCT가 아닌 화합물 A 및 화합물 B는 경구 PN 식이에 의해 유도된 지방증 발병을 예방하였는데, 이는 분리된 간 절편에서 H & E 염색에 의해 입증되었다 (도 14-17). 모든 마우스에서 정상적인 간 구조가 관찰되었다. 화살표는 지질 축적을 표시하는데 사용되었다.

[1062]

체질량, 간/체질량 및 비장/체질량은 또한 모든 그룹에 대해 분석되었으며(도 18), 이는 고용량 및 저용량의 화합물 A 및 B로 처리된 마우스의 체질량, 간/체질량 및 비장/체질량은 사료를 먹인 그룹 또는 PN-식이 식염수 그룹과 유의한 차이를 보이지 않았다.

[1063]

실시예 16.

[1064]

C57BL/6 마우스의 간 지방증에 대한 MCT 또는 화합물 A의 구강 위관 영양법 투여와 조합된 정맥 내 식염수, Intralipid® 또는 Omegaven®을 사용한 경구 PN 식이에 대한 사료처리의 효과: 화합물 A를 사용한 치료는 모든 그룹(정맥 식염수, Intralipid®, 또는 Omegaven®)에 대한 경구 PN 식이에 의해 유도된 지방증 발병을 예방하였는데, 분리된 간 절편에서의 H & E 염색으로 입증되었다(도 22-25). 화살표는 지질 축적을 표시하는데 사용되었다.

[1065]

분리된 간 절편에서의 Oil Red O 염색은 또한 화합물 A 치료가 모든 그룹 (정맥 식염수, Intralipid® 또는 Omegaven®)에 대한 지방증의 발병을 예방했음을 보여주었다(도 26-29). 화살표는 지질 축적을 표시하는데 사용

되었다. 지질 축적의 정상화는 화합물 A가 사료 공급 대조군과 비교하여 지방증의 발병을 예방한다는 것을 확인하였다(도 30).

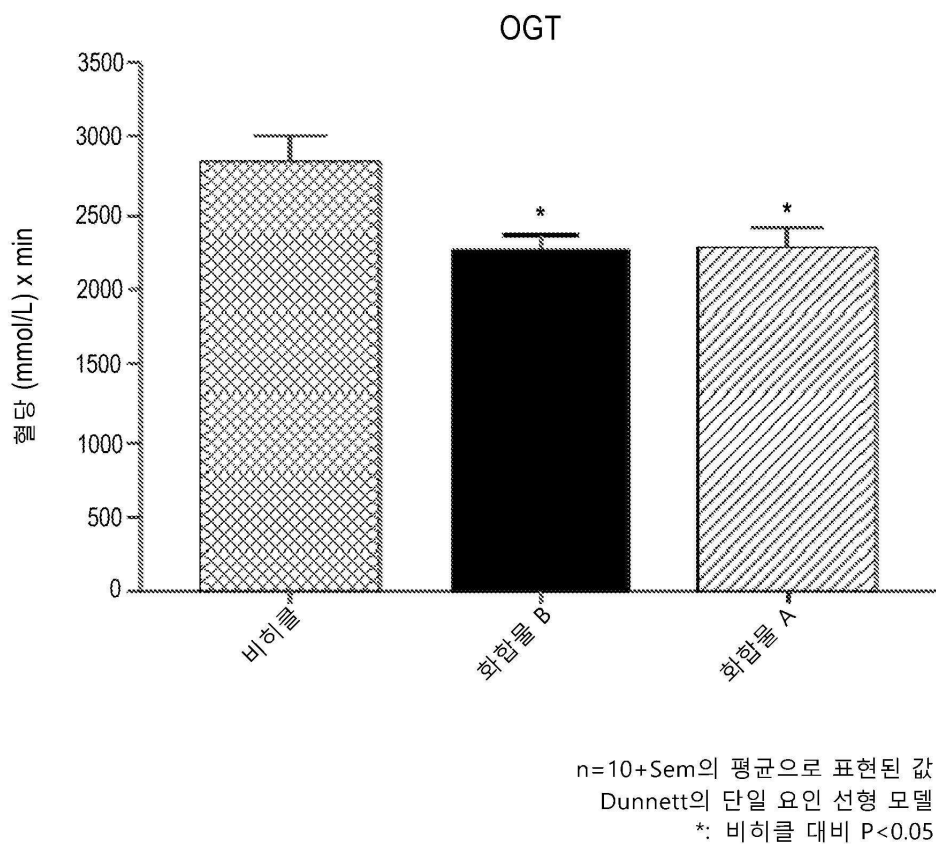
[1066] 19 일간 체질량을 분석하였다(도 19-21). 정규화된 신체, 간, 신장, 및 비장 질량 값도 분석되었으며, 이는 화합물 A로 처리된 마우스에 대한 이러한 값이 다른 실험 그룹과 유의한 차이를 보이지 않음을 입증하였다(도 20-21).

[1067] 실시예 17

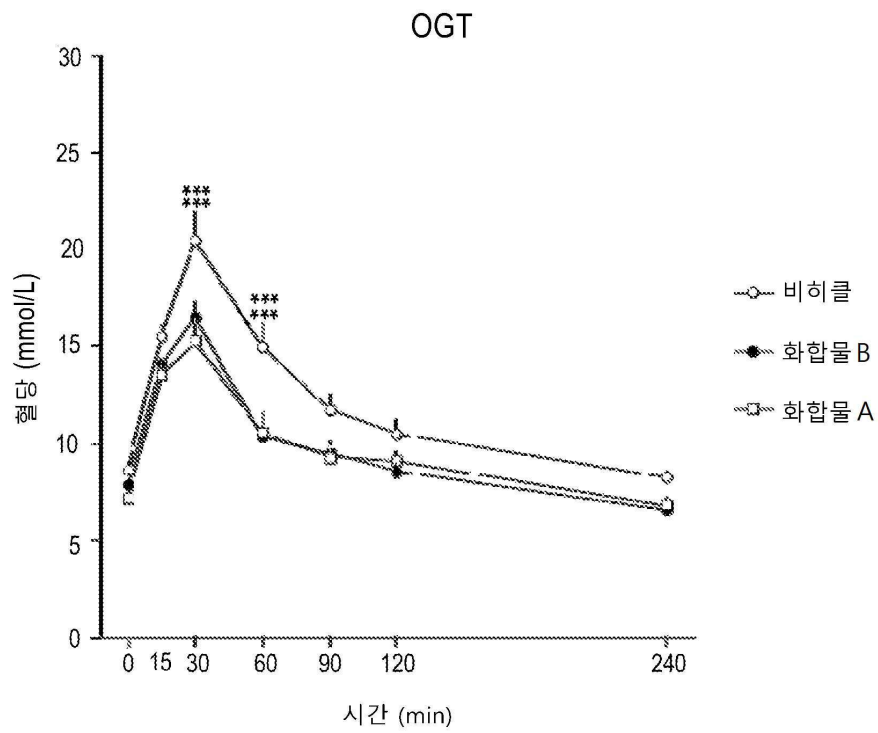
[1068] APOE*3Leiden 마우스에서 화합물 A의 트리글리세라이드 수준에 대한 4주간 치료의 효과: 화합물 A는 4주간에 걸쳐 트리글리세라이드 수준을 현저히 감소시켰다(도 31). 참조 화합물 1 및 2는 트리글리세라이드 수준에 영향을 미쳤다.

도면

도면1

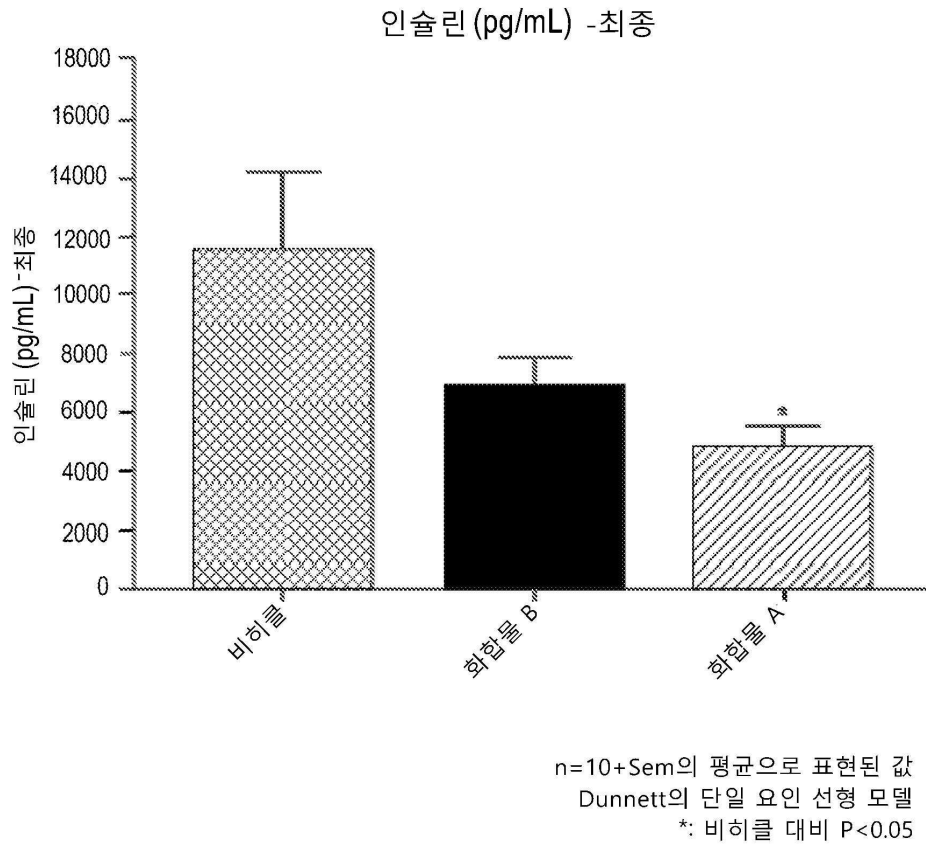


도면2

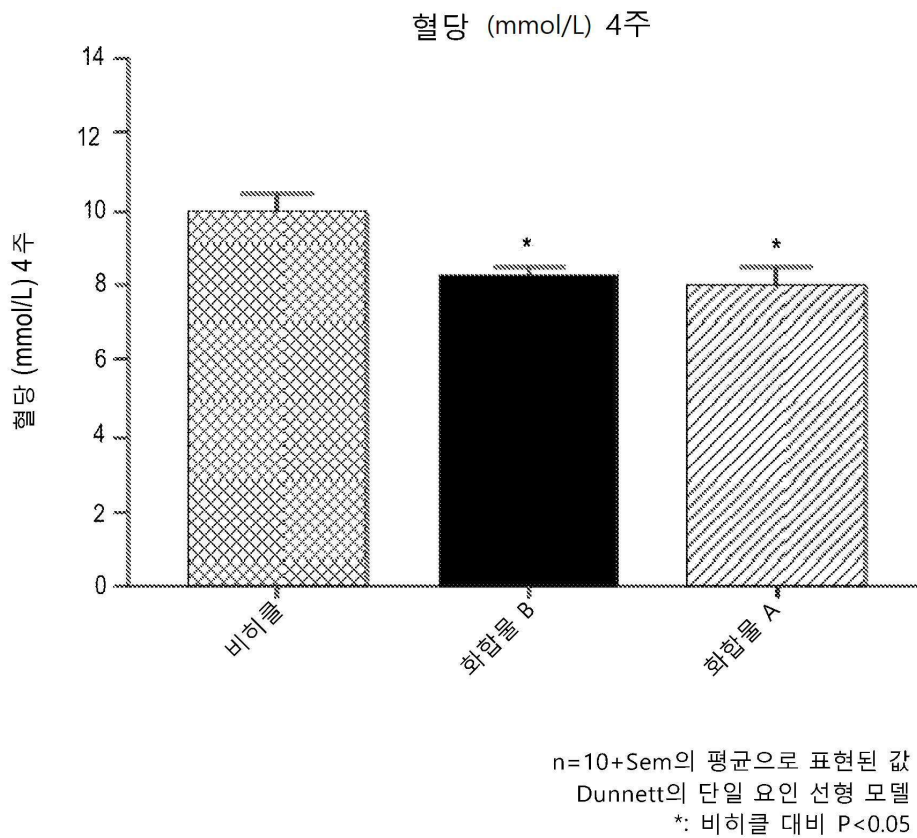


n=10+Sem의 평균으로 표현된 값
Dunnett의 단일 요인 선형 모델
***: 비히클 대비 P<0.001

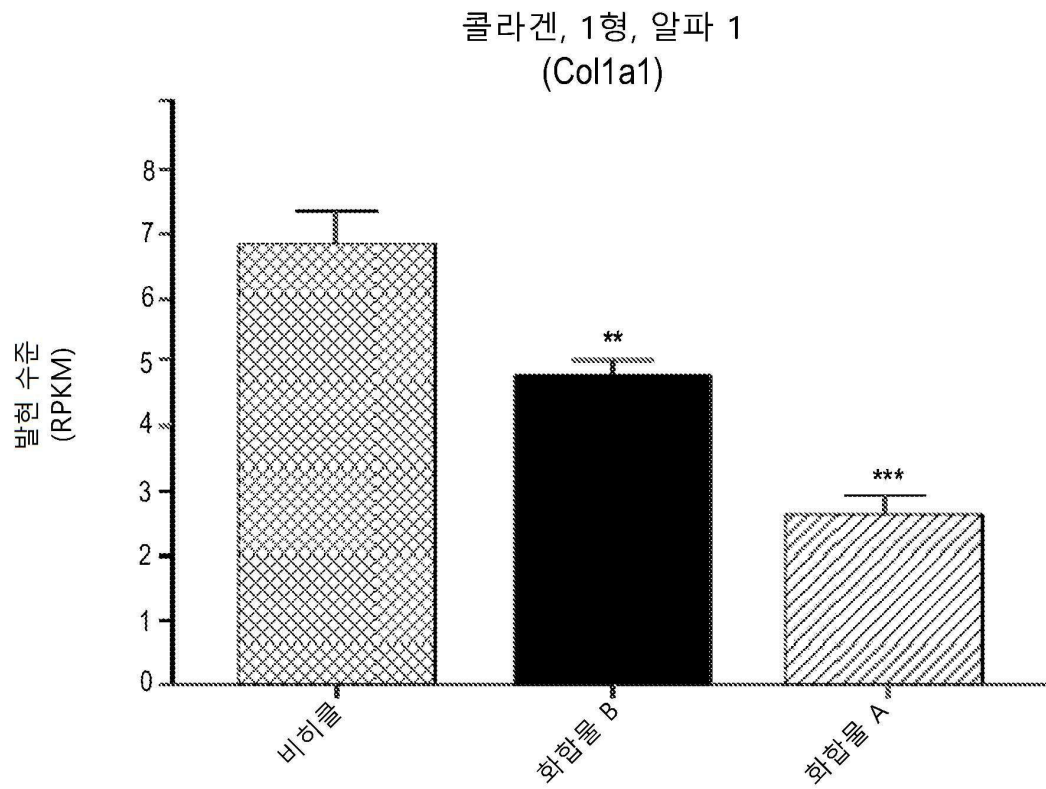
도면3



도면4

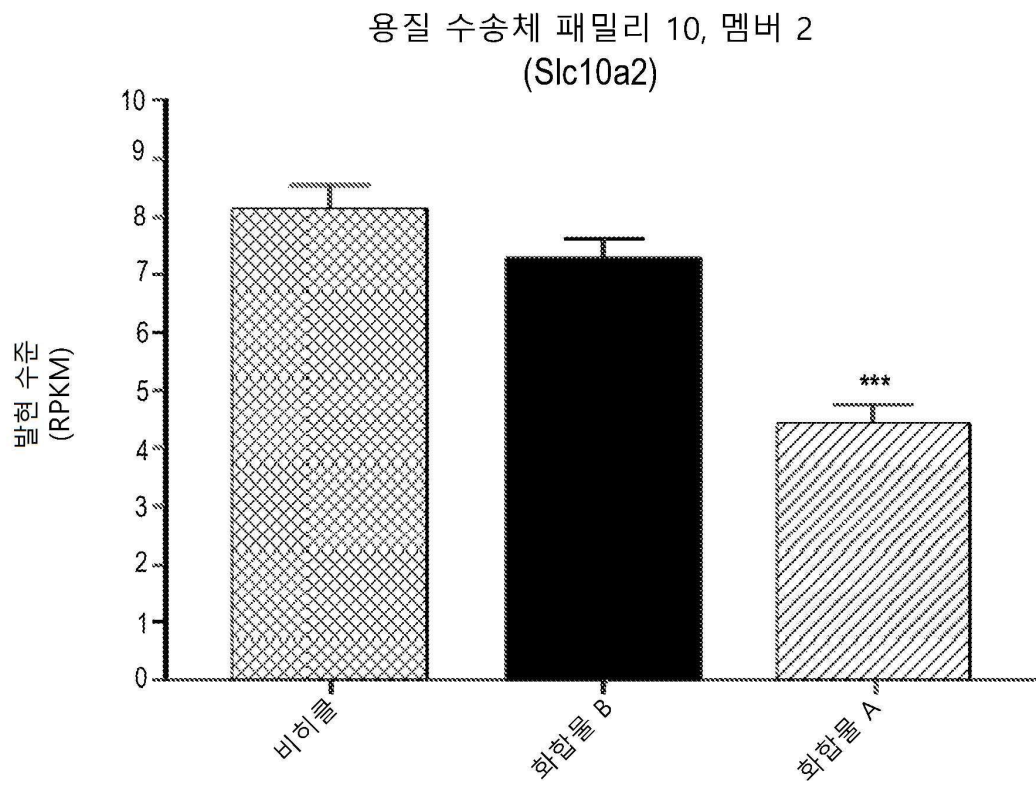


도면5



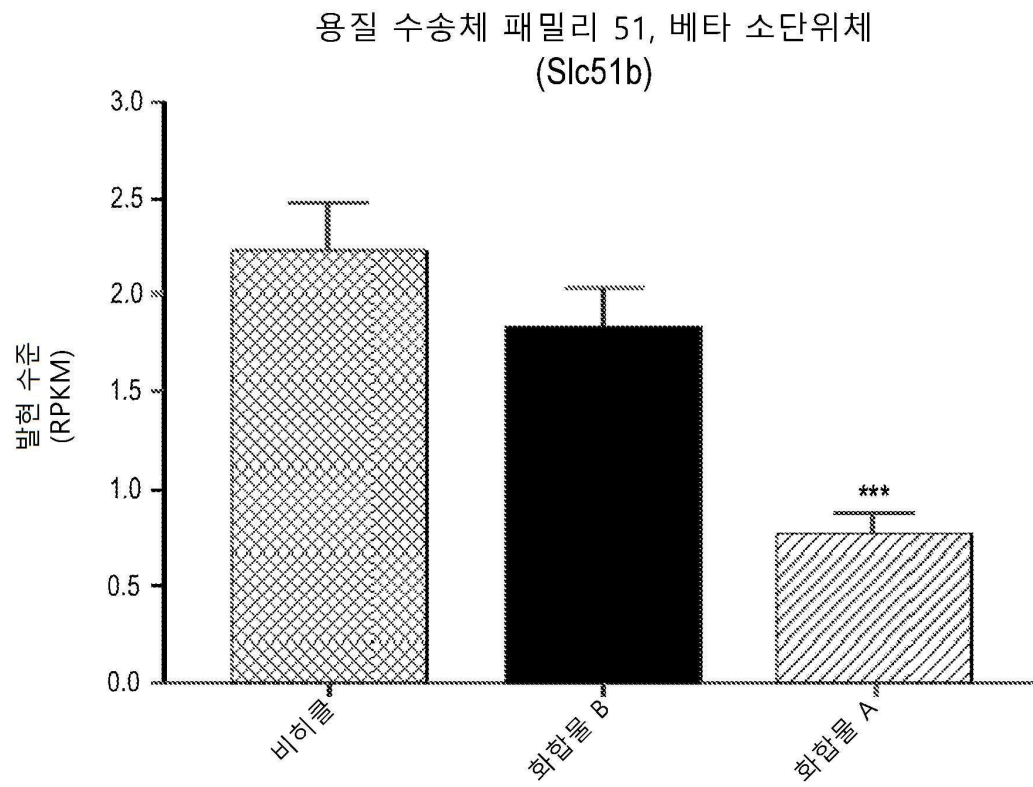
n=7+SEM의 평균으로 표현된 값
Dunnett의 단일 요인 선형 모델
비히클 대비 **: P<0.01, ***: P<0.001

도면6



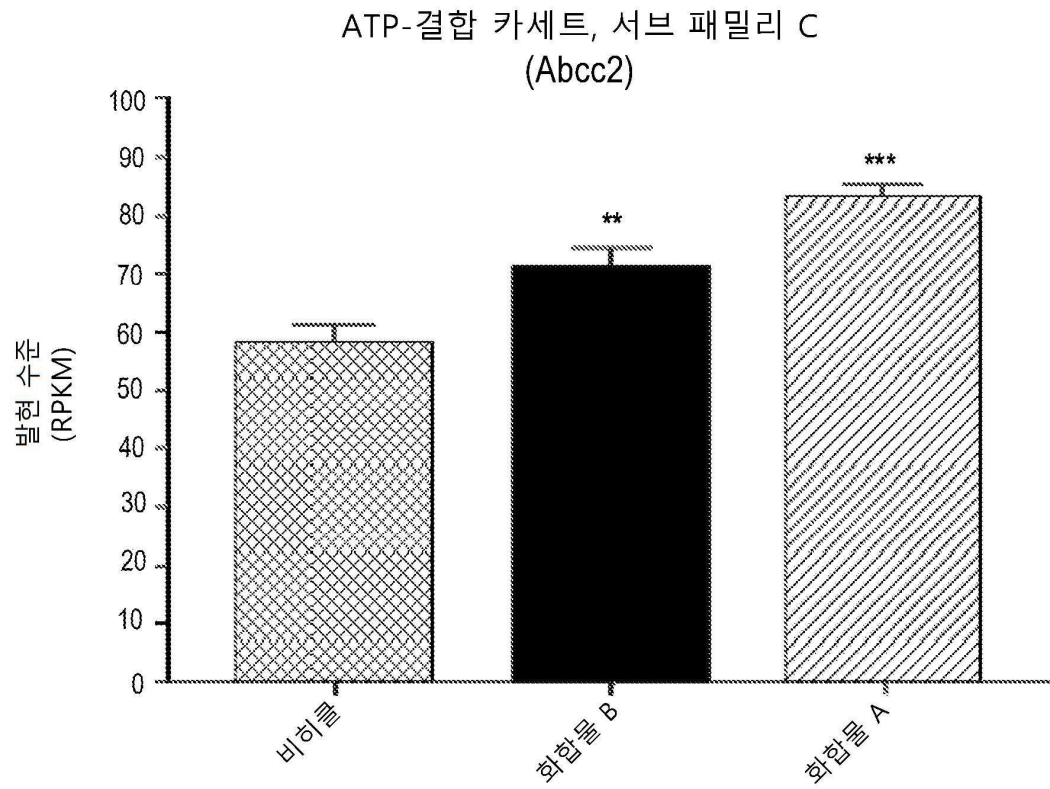
n=7+SEM의 평균으로 표현된 값
Dunnett의 단일 요인 선형 모델
***: 비히클 대비 $P < 0.001$

도면7



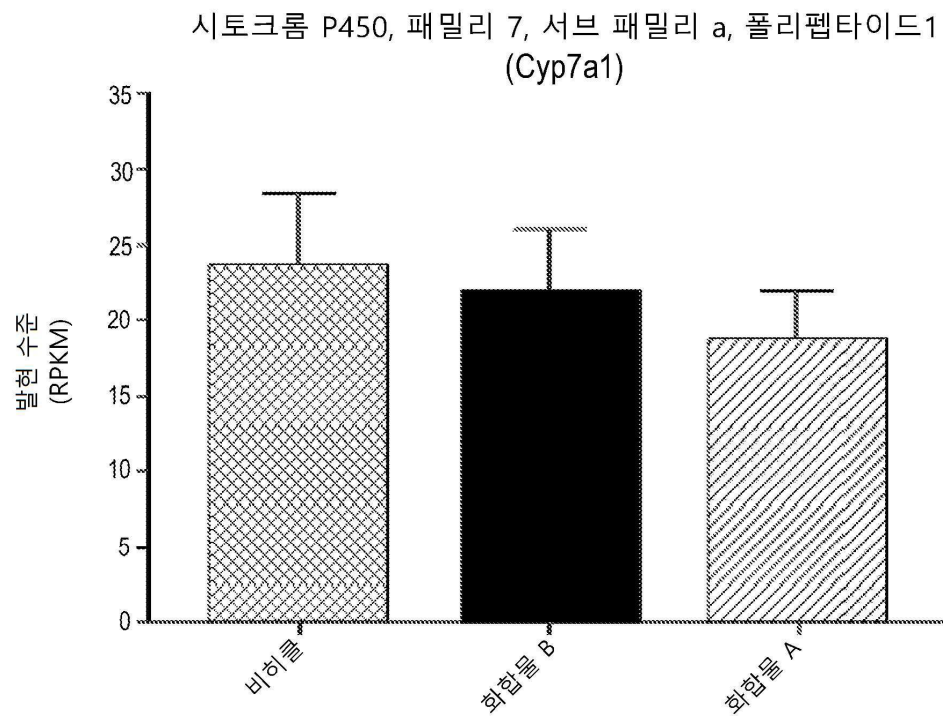
n=7+SEM의 평균으로 표현된 값
Dunnett의 단일 요인 선형 모델
***: 비히클 대비 $P < 0.001$

도면8



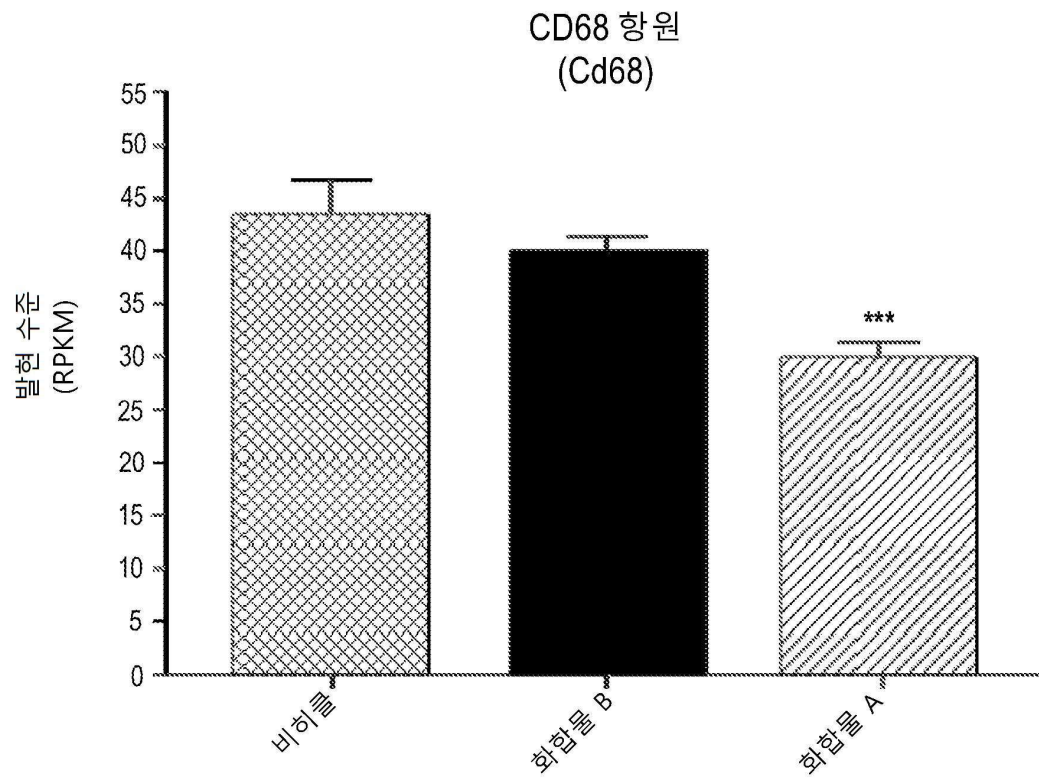
n=7+SEM의 평균으로 표현된 값
Dunnett의 단일 요인 선형 모델
비히클 대비 **: P<0.01, ***: P<0.001

도면9



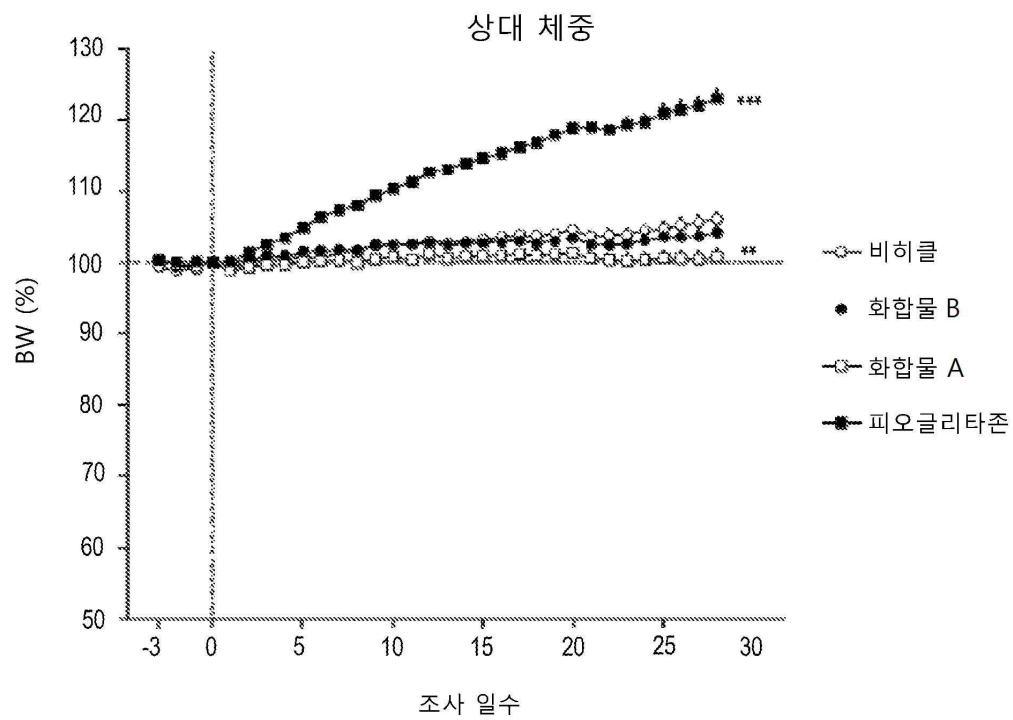
n=7+SEM의 평균으로 표현된 값
Dunnett의 단일 요인 선형 모델
유의수준 0.05에서 차이 없음

도면10



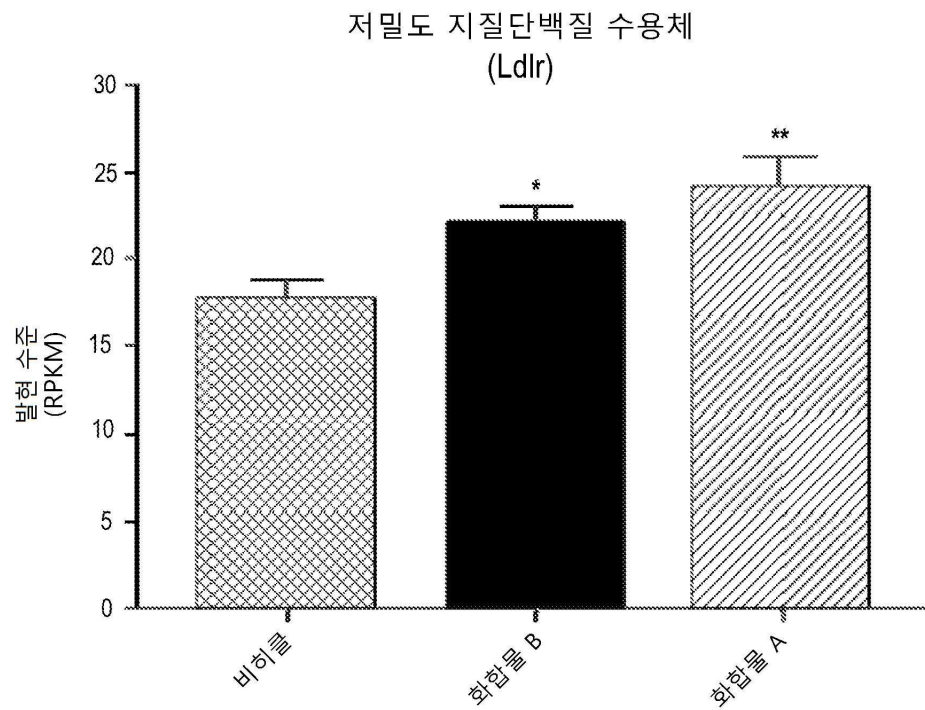
n=7+SEM의 평균으로 표현된 값
Dunnett의 단일 요인 선형 모델
*: 비히클 대비 P<0.001

도면11



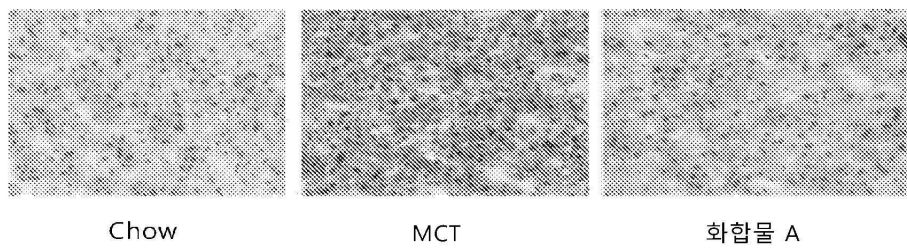
n=9-10 + SEM의 평균으로 표현된 값
Dunnett의 단일 요인 선형 모델
비히클 대비 **: $P < 0.01$, ***: $P < 0.001$

도면12



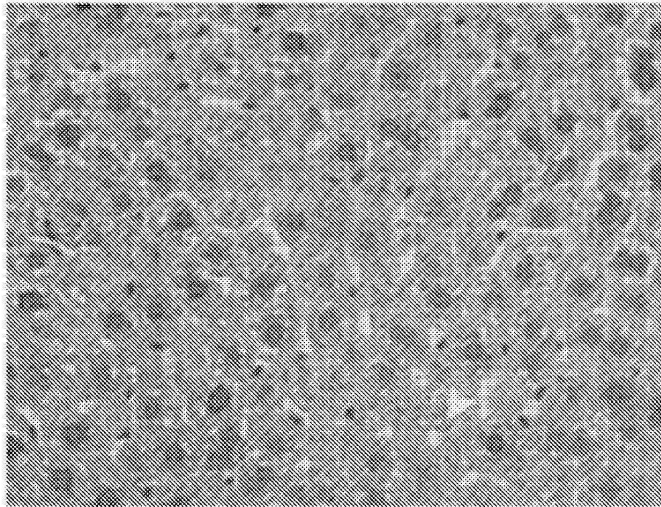
n=7+SEM의 평균으로 표현된 값
Dunnett의 단일 요인 선형 모델
비히클 대비 *: P<0.05, **: P<0.01

도면13



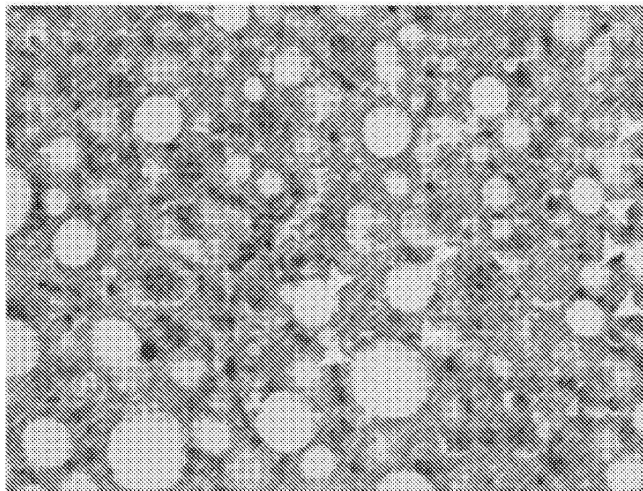
도면14

A.



Chow

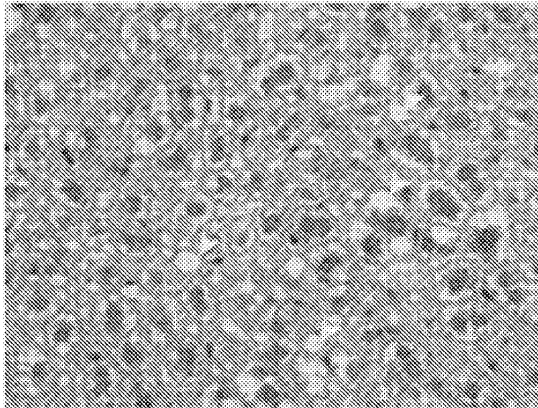
B.



PN + OG 식염수

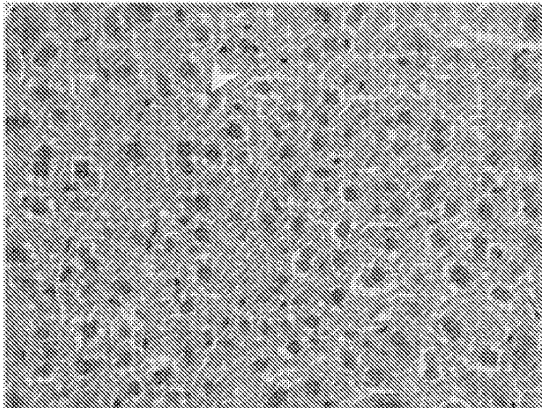
도면15

A.



PN + OG MCT

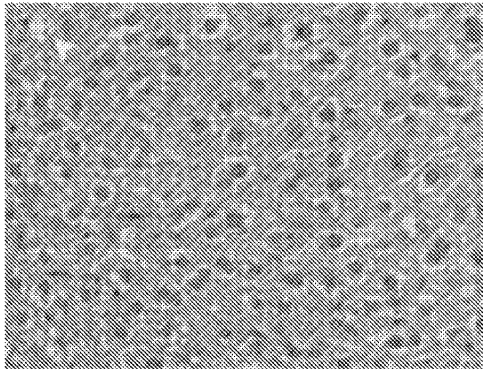
B.



PN + OG Omegaven

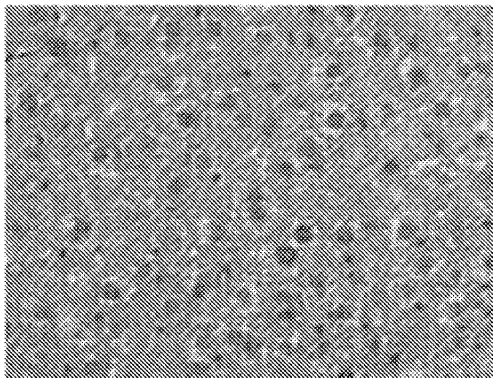
도면16

A.



PN + OG 0.3 mmol
화합물 A

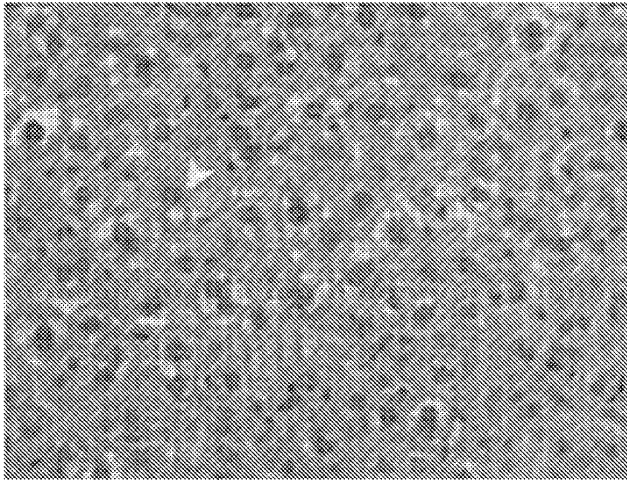
B.



PN + OG 0.6 mmol
화합물 A

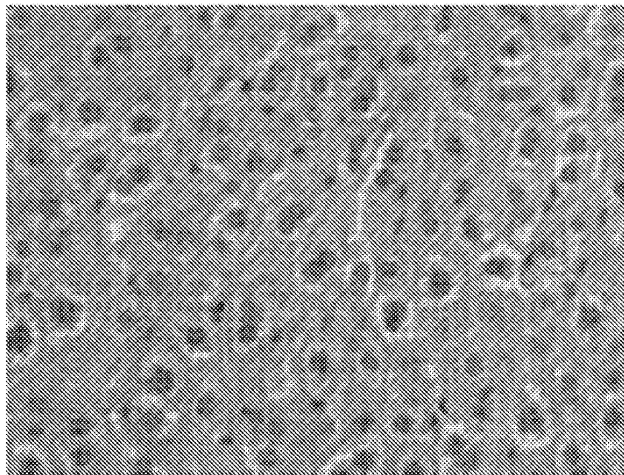
도면17

A.



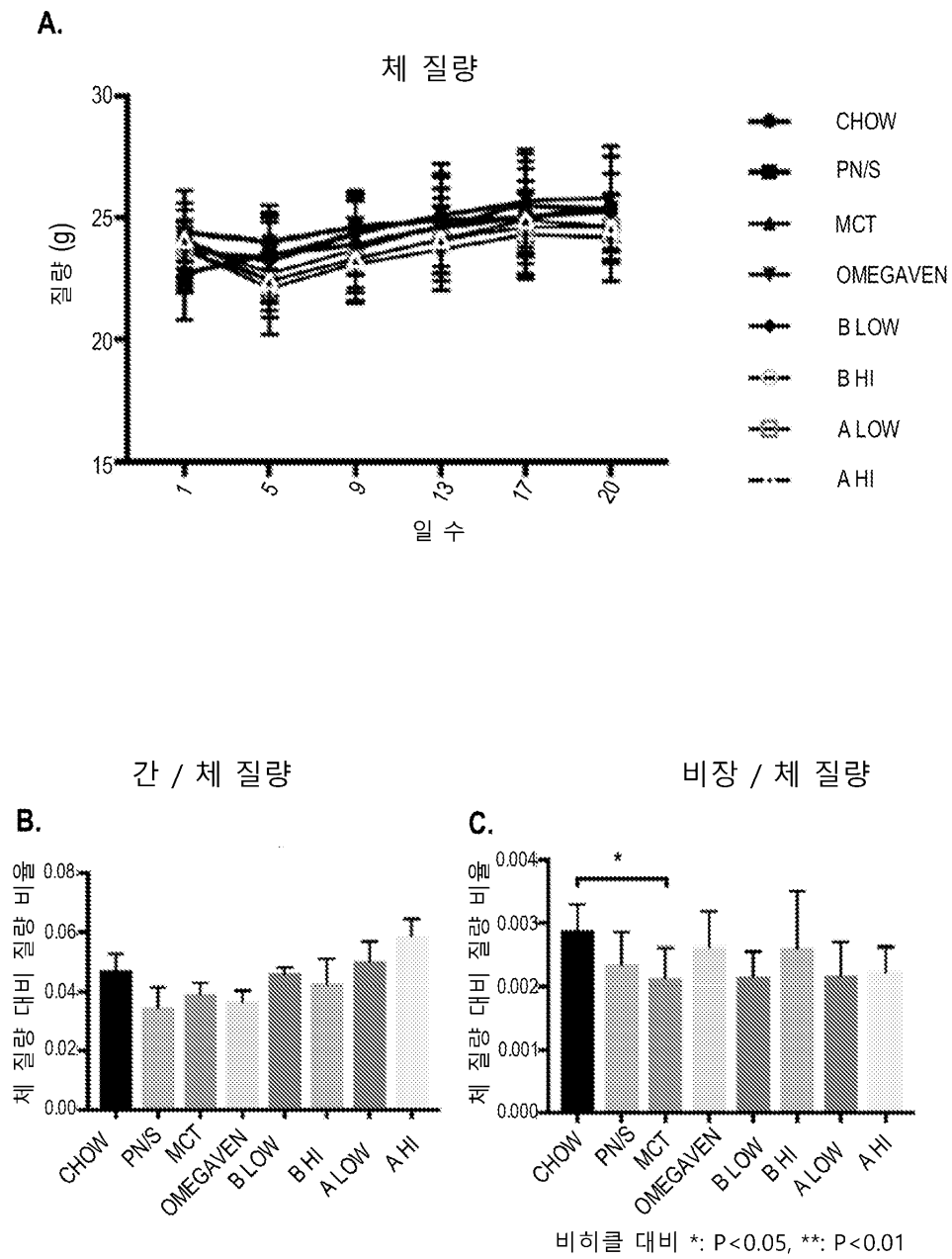
PN + OG 0.3 mmol
화합물 B

B.

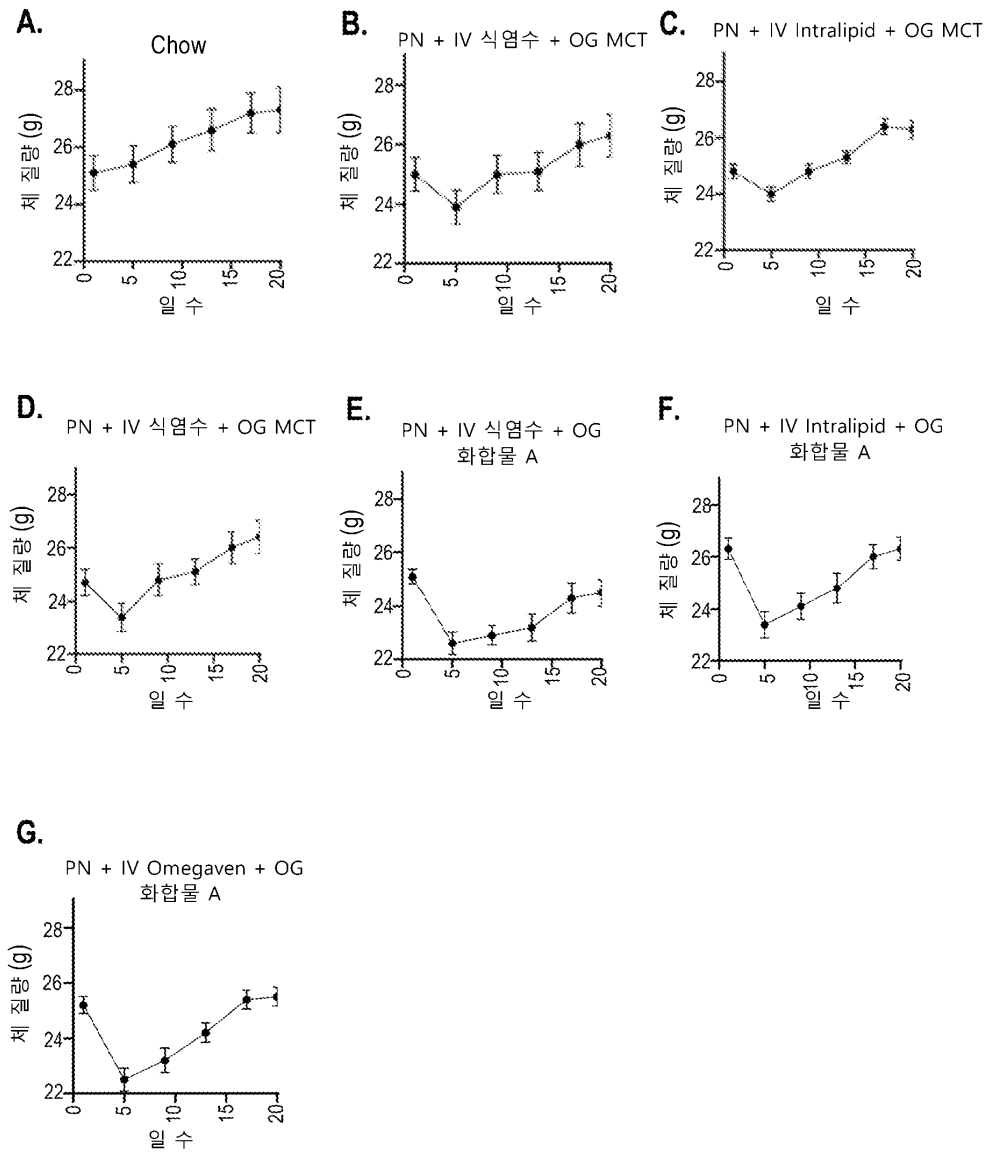


PN + OG 0.6 mmol
화합물 B

도면18

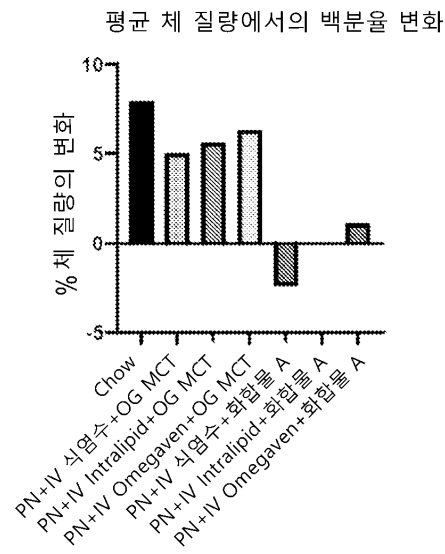


도면19

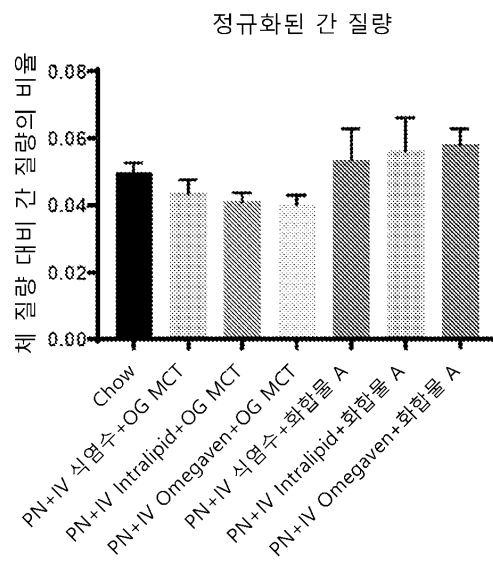


도면20

A.

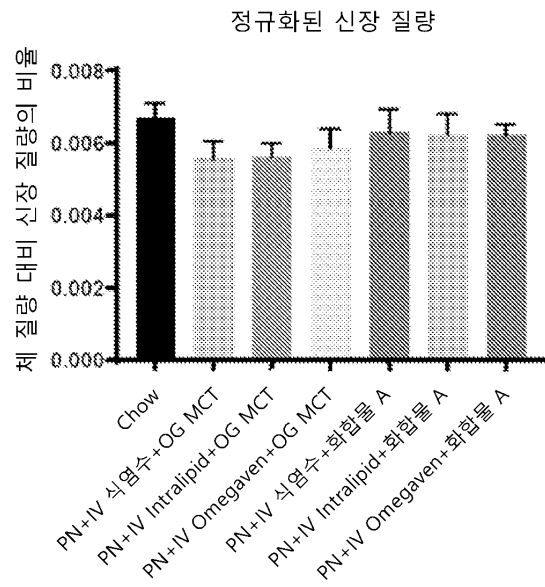


B.

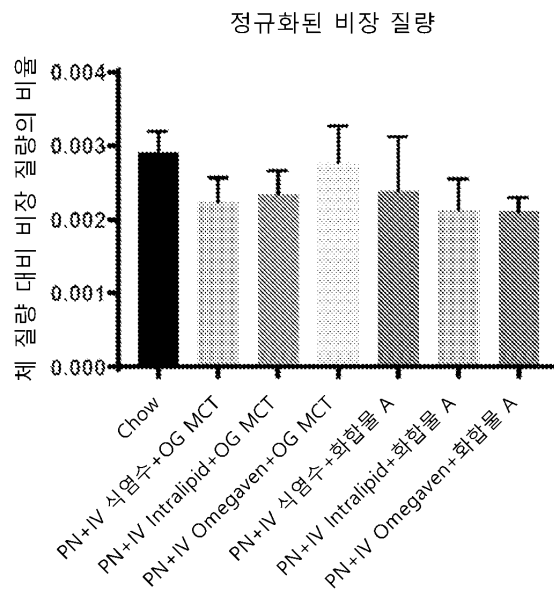


도면21

A.

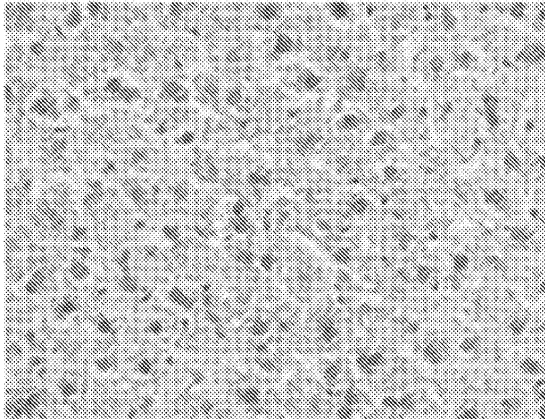


B.



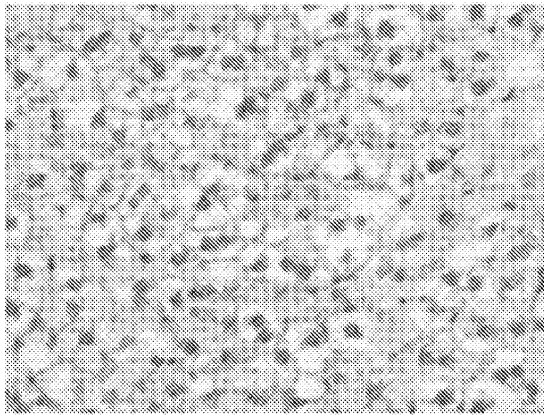
도면22

A.



Chow

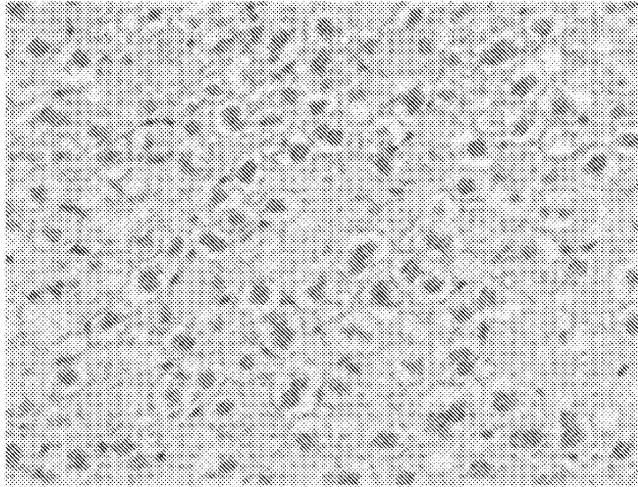
B.



PN + IV 식염수 + OG MCT

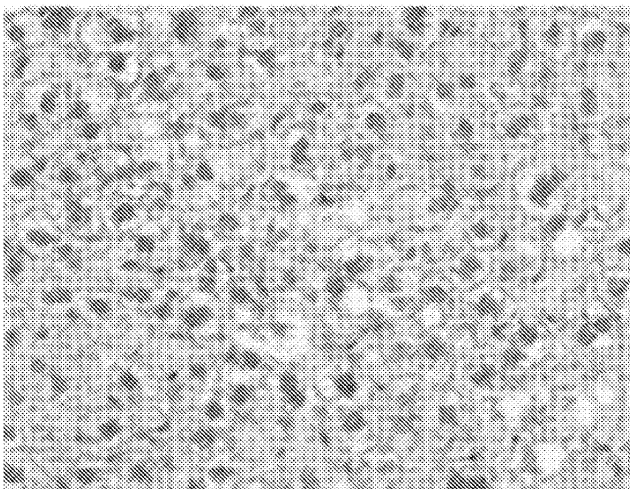
도면23

A.



PN + IV Intralipid + OG MCT

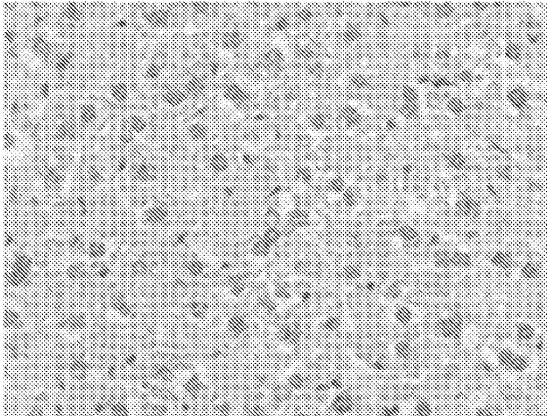
B.



PN + IV Omegaven + OG MCT

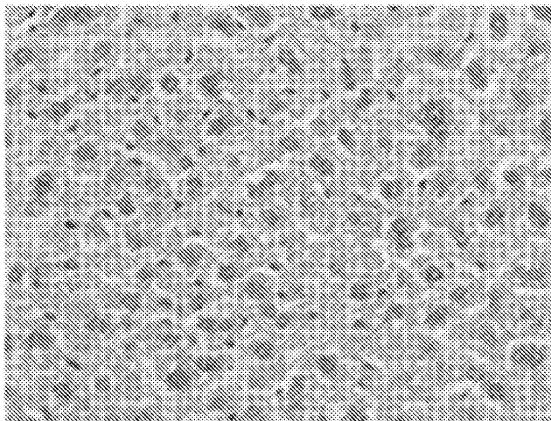
도면24

A.



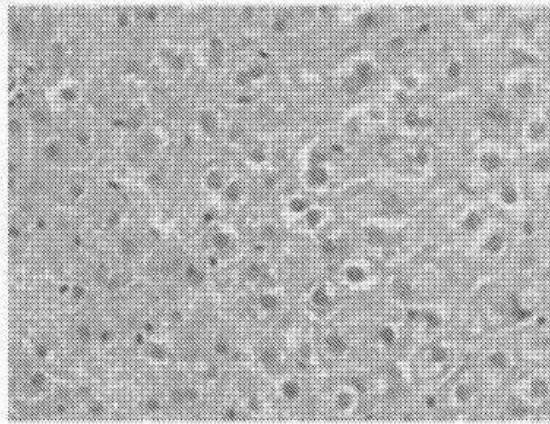
PN + IV 식염수 + OG 화합물 A

B.



PN + IV Intralipid + OG 화합물 A

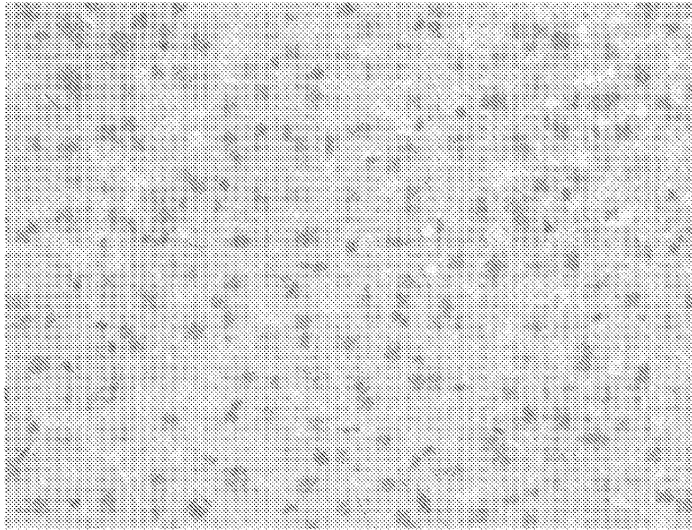
도면25



PN + IV Omegaven + OG 화합물 A

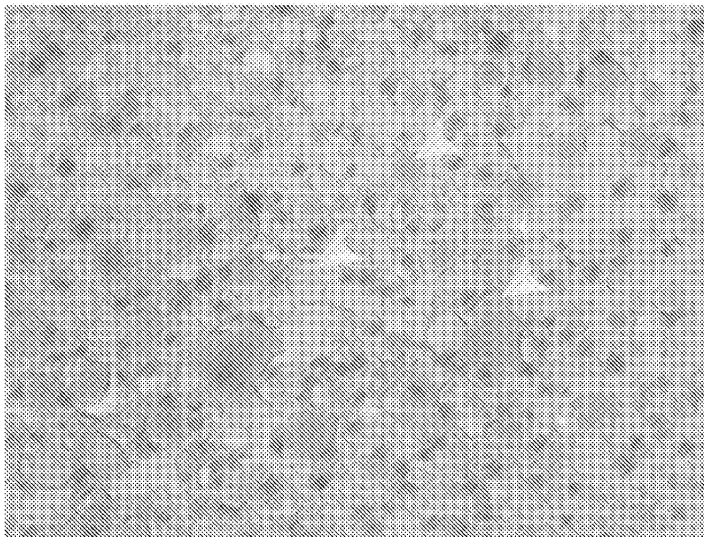
도면26

A.



Chow

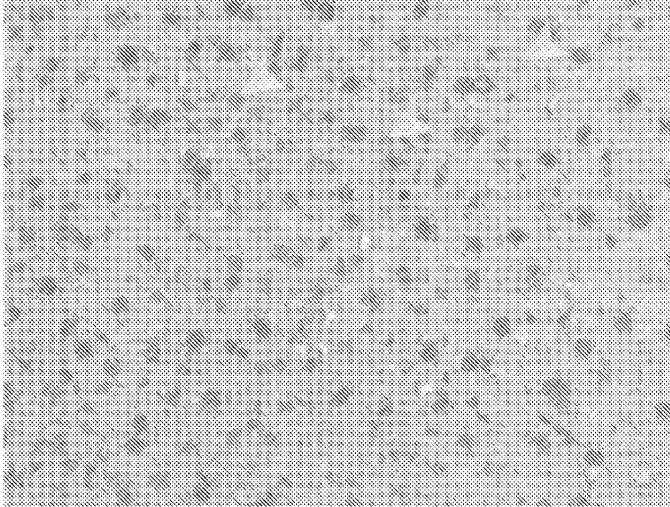
B.



PN + IV 식염수 + OG MCT

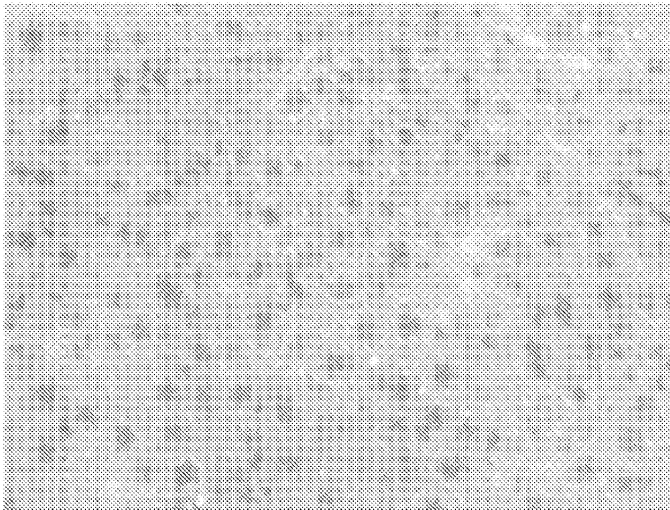
도면27

A.



PN + IV Intralipid + OG MCT

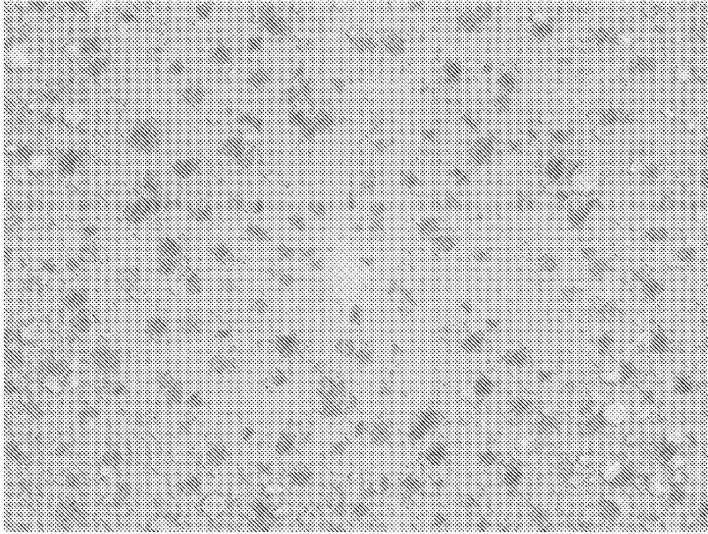
B.



PN + IV Omegaven + OG MCT

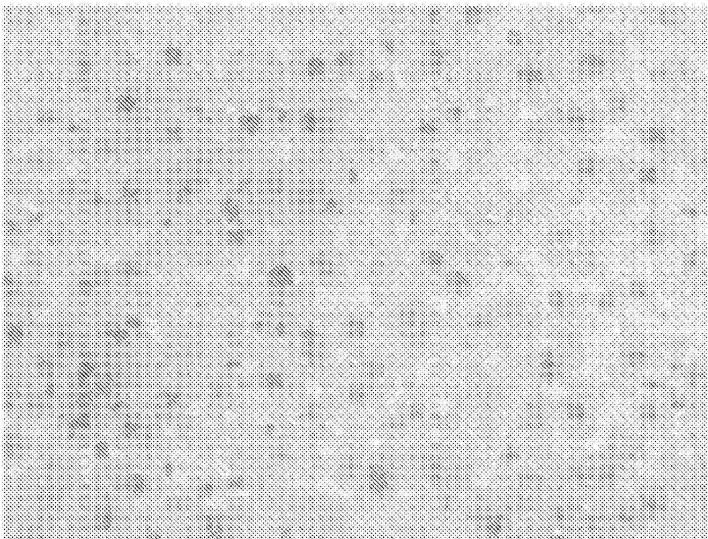
도면28

A.



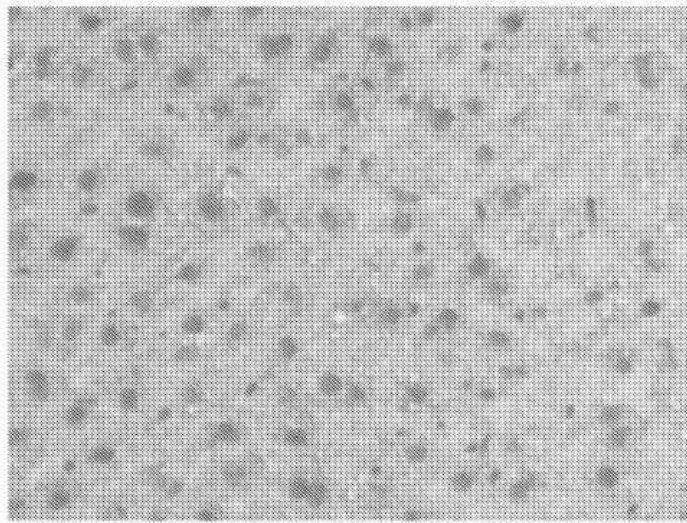
PN + IV 식염수 + 화합물 A

B.



PN + IV Intralipid + OG 화합물 A

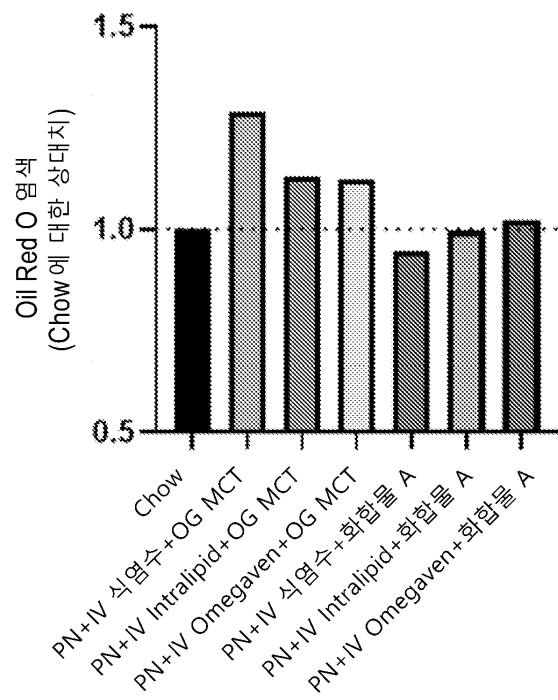
도면29



PN + IV Omegaven + OG 화합물 A

도면30

간 Oil Red O 조직 정량화



도면31

트리글리세라이드

