



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년06월16일
(11) 등록번호 10-2265409
(24) 등록일자 2021년06월09일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/202 (2006.01) A61K 31/421 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/202 (2013.01)
A61K 31/421 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7016734(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2011년11월03일
심사청구일자 2019년06월11일
- (85) 번역문제출일자 2019년06월11일
- (65) 공개번호 10-2019-0072661
- (43) 공개일자 2019년06월25일
- (62) 원출원 특허 10-2013-7014384
원출원일자(국제) 2011년11월03일
심사청구일자 2016년11월02일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2011/002925
- (87) 국제공개번호 WO 2012/059818
국제공개일자 2012년05월10일
- (30) 우선권주장
61/410,445 2010년11월05일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
WO2010008299 A1
WO2010103402 A1

- (73) 특허권자
바스프 에이에스
노르웨이 리사켈 1327 피.오.박스 420
- (72) 발명자
호브랜드, 라그나르
노르웨이, 엔-1450 네소뜨탄겐, 블롬스터바이엔 4에프
스크재멧, 토레
노르웨이, 엔-0585 오슬로, 로세베이엔 4 에이
프레이저, 데이비드 에이.
노르웨이, 엔-0361 오슬로, 키르케베이엔 81
- (74) 대리인
특허법인이지

전체 청구항 수 : 총 19 항

심사관 : 박수진

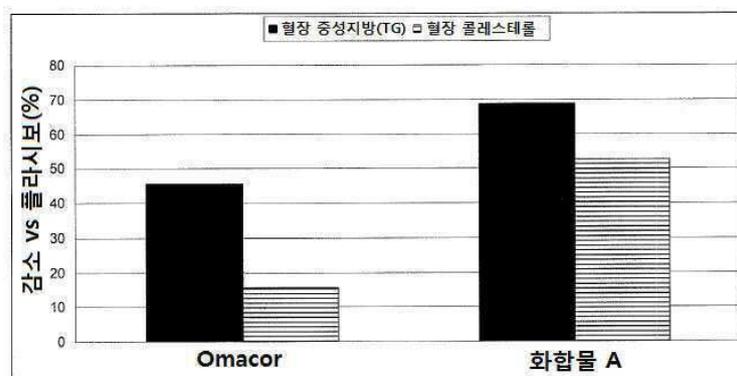
(54) 발명의 명칭 지질 화합물을 이용한 치료방법

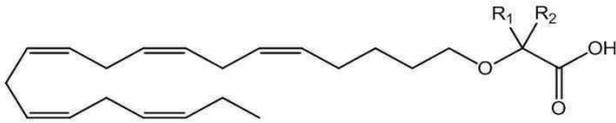
(57) 요약

화학식 (I)의 화합물:

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1





화학식 (I)

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 에스테르를 투여하는 것을 포함하는 필요로 하는 대상의 적어도 하나의 질환 또는 증상의 예방 및 치료의 방법이 공개되며, 여기서, R₁ 및 R₂는 독립적으로 수소원자 또는 선형, 분지형, 및/또는 환형의 C₁-C₆ 알킬그룹에서 선택되며, R₁ 및 R₂는 동시에 수소 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르가 아니다. 상기와 같은 질환 또는 증상은 관상심장병(coronary heart disease), 예를 들어 아테롬성 동맥경화증(atherosclerosis); 대사증후군/인슐린 저항; 및/또는 고중성지방혈증(hypertriglyceridemia, HTG), 증가된 LDL-콜레스테롤, 증가된 총-콜레스테롤, 증가된 Apo B 및 저하된 HDL-콜레스테롤과 같은 이상지질혈증과 관련된 것일 수 있다. 본 발명은 동맥경화증을 감소시키는 방법을 제공한다. 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또한 공개된다.

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 3/06 (2018.01)

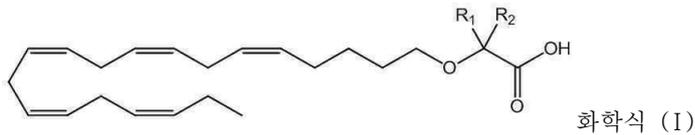
A61P 9/10 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 필요로 하는 대상의 증가된 아포리포단백질 B(apolipoprotein B, ApoB) 치료용 조성물:



여기서, R₁ 및 R₂는 수소원자, 선형 C₁-C₆ 알킬그룹, 분지형 C₁-C₆ 알킬그룹, 및 환형의 C₁-C₆ 알킬그룹에서 독립적으로 선택되며, R₁ 및 R₂는 동시에 수소가 아니다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물은 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 이들의 혼합물의 형태로 존재하는, 필요로 하는 대상의 증가된 ApoB 치료용 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, R₁ 및 R₂는 수소원자, 메틸, 에틸, n-프로필, 및 이소프로필로부터 선택되는, 필요로 하는 대상의 증가된 ApoB 치료용 조성물.

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 화합물은 R 형태로 존재하는, 필요로 하는 대상의 증가된 ApoB 치료용 조성물.

청구항 5

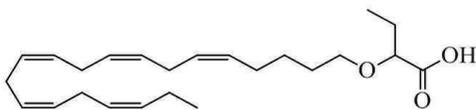
제2항에 있어서, 상기 화합물은 S 형태로 존재하는, 필요로 하는 대상의 증가된 ApoB 치료용 조성물.

청구항 6

제2항에 있어서, 상기 화합물은 라세믹 형태로 존재하는, 필요로 하는 대상의 증가된 ApoB 치료용 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 R₁은 수소이고, R₂는 에틸이며, 상기 화학식은

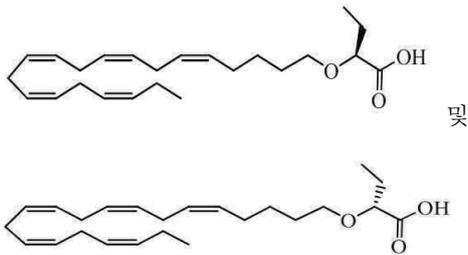


인, 필요로 하는 대상의 증가된 ApoB 치료용 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 화합물은 이의 S 또는 R 형태, 또는 이의 S 및 R 형태의 혼합물로 존재하고, 상기 S 및 R 형태는 하기 화학식으로 표현되는, 필요로 하는 대상의 증가된 ApoB 치료용 조성물:



청구항 9

제1항에 있어서, 상기 화학식(I)의 화합물의 약학적 유효량의 범위는 1회 투여당 5mg 내지 3g인, 필요로 하는 대상의 증가된 ApoB 치료용 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 대상은 인간인, 필요로 하는 대상의 증가된 ApoB 치료용 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 화합물은 1일 1회 투여되는, 필요로 하는 대상의 증가된 ApoB 치료용 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 화합물은 구강투여를 위한 약학적 조성물로 제형화되는, 필요로 하는 대상의 증가된 ApoB 치료용 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 젤라틴 캡슐 또는 타블렛의 형태인, 필요로 하는 대상의 증가된 ApoB 치료용 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 적어도 하나의 바인더, 부형제, 희석제, 또는 임의의 이들의 조합을 더 포함하는, 필요로 하는 대상의 증가된 ApoB 치료용 조성물.

청구항 15

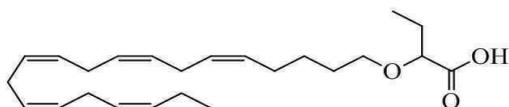
제12항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 항산화제를 더 포함하는, 필요로 하는 대상의 증가된 ApoB 치료용 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 항산화제는 토크페롤 또는 부틸 하이드록시아니솔(butylated hydroxyanisole, BHA)인, 필요로 하는 대상의 증가된 ApoB 치료용 조성물.

청구항 17

해기 식의 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일옥시)부탄산의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 필요로 하는 대상의 증가된 ApoB 수준(level) 치료용 조성물.



청구항 18

제17항에 있어서, 상기 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일옥시)부탄산의 약학적 유효량은 1회 투여당 5mg 내지 3g인, 필요로 하는 대상의 증가된 ApoB 수준(level) 치료용 조성물.

청구항 19

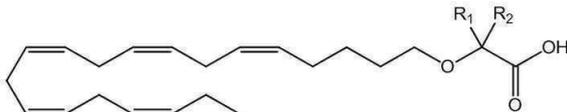
제18항에 있어서, 상기 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일옥시)부탄산은 1일 1회 투여되는, 필요로 하는 대상의 증가된 ApoB 수준(level) 치료용 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본원은 2010년 11월 5일에 출원되어 그 내용의 전체가 본원에 참조로서 포함된 미국 가출원 번호 제 61/410,445호의 우선권의 이익을 주장한다.

[0002] 본원에 개시된 내용은 화학식 (I)의 화합물:



화학식 (I)

[0003] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 에스테르의 약학적 유효량을 대상에 투여하는 것을 포함하는 필요로 하는 대상의 적어도 하나의 질환 또는 증상의 예방 및 치료의 방법에 관한 것이며,

[0004] 여기서, R₁ 및 R₂는 독립적으로 수소원자 또는 선형, 분지형, 및/또는 환형의 C₁-C₆ 알킬그룹에서 선택되며, R₁ 및 R₂는 동시에 수소가 아니다. 상기와 같은 질환 및/또는 증상은, 예를 들어, 심혈관 기능, 면역 기능, 및/또는 인슐린 활성과 관련이 있을 수 있다. 본 발명에 개시된 내용은 또한 아테롬성 동맥경화증(atherosclerosis)의 치료 및/또는 이의 발병의 진행을 감소 및/또는 늦추는 방법을 제공한다.

배경 기술

[0005] 오메가-3 지방산을 포함하는 식이성 다중불포화지방산(PUFAs)은 혈장 지질 수준, 심혈관 및 면역 기능, 인슐린 활성, 신경의 발생, 및 시각 기능의 조절과 같은 정상인의 건강 및 만성질환에 영향을 미치는 다양한 생리 과정에 영향을 미친다.

[0006] 오메가-3 지방산, 예를 들어, (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜탄산(EPA) 및 (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-도코사-4,7,10,13,16,19-헥사엔산(DHA)은 혈장 지질 수준, 심혈관 및 면역 기능, 인슐린 활성, 신경의 발생, 및 시각 기능을 조절한다. 오메가-3 지방산은 예를 들어 고혈압 및 고중성지방혈증(Hypertriglyceridemia, HTG)과 같은 심혈관성 질환의 위험인자와, 응고인자 VII-인지질 복합체 활성화에 이로운 영향을 나타내는 것으로 알려져 왔다. 오메가-3 지방산은 혈청 중성지방(triglycerides)을 낮추고, 혈청 HDL 콜레스테롤을 증가시키며, 최대혈압 및 최소혈압 및/또는 심박수를 낮추며, 혈액 응고인자 VII-인지질 복합체 활성을 낮추는 것으로 알려져 왔다.

[0007] 인간의 경우, 콜레스테롤 및 중성지방은 초고속원심분리를 통해 고밀도 지질단백질(HDL), 중밀도 지질단백질(IDL), 저밀도 지질단백질(LDL), 및 초저밀도 지질단백질(VLDL)의 분획으로 분리될 수 있는 혈중 지질단백질 복합체의 일부이다. 콜레스테롤 및 중성지방은 간에서 합성되며, VLDL에 결합하여 혈장으로 방출된다. 비정상적으로 높은 혈중 콜레스테롤 및/또는 지질수치를 갖는 증상은 고콜레스테롤혈증, 고지혈증(고리포단백혈증), HTG, 및 혼합형 이상지질혈증을 포함한다. 높은 수치의 총 콜레스테롤(total-C), LDL-C, 및 아포지질단백질 B100(LDL 및 VLDL의 세포막 복합체)는 인간의 관상동맥성 심장질환(CHD)을 촉진할 수 있다. 실제로, NCEP ATP III(National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III)의 보고서는 CHD의 근본적인 예방을 위한 우선 치료 목적으로 비-HDL 콜레스테롤의 저감을 들고 있다.

[0008] HDL-C 및 이의 수송 복합체, 아포리포단백질 A의 감소 또한 CHD의 발병과 연관되어 있다. 인간의 심혈관계 이환율(morbidity) 및 사망률은 총콜레스테롤 수치 및 LDL-C와 상관관계에 있으며, HDL-C의 수치와는 역상관계에 있다.

[0009] 높은 LDL/비-LDL 콜레스테롤, 고중성지방혈증(HTG), 및 낮은 HDL 콜레스테롤은 대사증후군의 양상을 나타내는 인자이며, 이는 대사착점(metabolic origin)의 지질 및 비-지질성 위험인자(예를 들어, 고혈압)에 대한 선택을 의미한다. 대사증후군은 정상적인 인슐린 활성이 훼손된 인슐린 저항이라 불리는 일반적인 대사 이상과도 밀접

하게 연관되어 있다.

[0011] NCEP ATP III(National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III)는 HTG의 저감 및 비-HDL 콜레스테롤의 저감과 같이 대사증후군과 연관되어 있는 지질 및 비-지질 인자들의 치료를 CHD의 근본적인 예방을 위한 2차 목표로 제안하고 있다.

[0012] 긴 사슬 오메가-3 지방산인 EPA 및 DHA에 대해서는, HTG 치료 및 CHD와 연관된 고혈압 및 전혈전단계(prothrombotic state)와 같은 다른 위험 인자에 대한 이로온 효과에 대해 잘 알려져 있다. 그러나, LDL과 같은 다른 심혈관계 위험인자에 대한 제한적인 생물학적 영향으로 인해, 이들의 생물학적 효과를 증가시키는 것이 요구되고 있다. 몇몇 연구진이 오메가-3 지방산의 생물학적 효과에 영향을 줄 수 있는 화학적 변성에 대해 연구한 바 있다. Rossmeisl et al. (*Obesity*, Jan. 15, 2009); Flock et al. (*Acta Chemica Scandinavica*, 53:436, 1999); Pitt et al. (*Synthesis*, 1240-42, 1997) 참조.

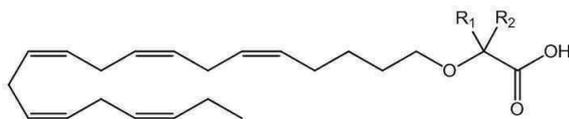
발명의 내용

해결하려는 과제

[0013] 본원은 화학식 (I)의 화합물의 약학적 유효량을 대상에 투여하는 것을 포함하는 필요로 하는 대상의 적어도 하나의 질환 또는 증상의 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다.

과제의 해결 수단

[0014] 본원에 개시된 내용은 화학식 (I)의 화합물:

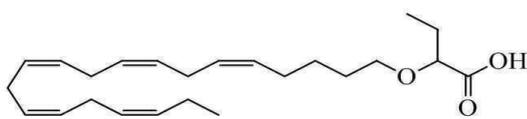


화학식 (I)

[0015] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 에스테르를 대상에 투여하는 것을 포함하는 필요로 하는 대상의 적어도 하나의 질환 또는 증상의 예방 및 치료의 방법에 관한 것이며, 여기서, R₁ 및 R₂는 독립적으로 수소원자 또는 선형, 분지형, 및/또는 환형의 C₁-C₆ 알킬그룹에서 선택되며, R₁ 및 R₂는 동시에 수소가 아니다.

[0017] 적어도 하나의 실시예에 있어서, 상기 적어도 하나의 질환 또는 증상은 아테롬성 동맥경화증(atherosclerosis), 말초 인슐린 저항(Peripheral insulin resistance), 당뇨 증상, 또는 이상 지질혈증 증상에서 선택된다.

[0018] 또한, 본원에 개시된 내용은 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일옥시)부탄산:



[0019] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르의 약학적 유효량을 대상에 투여하는 것을 포함하는, 필요로 하는 대상의 아테롬성 동맥경화증의 발병을 줄이는 방법을 포함한다.

발명의 효과

[0021] 본원은 아테롬성동맥경화증의 발병을 감소, 및/또는 늦추는 방법을 포함한다. 본원의 상기 방법은, 예를 들어, 혈장 인슐린, 혈당, 및 혈청 중성지방 중 적어도 하나를 필요한 대상에서 감소시킬 수 있다. 본원은 증가된 중성지방 수치, 증가된 VLDL/LDL 콜레스테롤 수치 및 낮은 HDL 콜레스테롤 수치 중 적어도 하나를 필요한 대상에서 치료 및/또는 예방하는 방법을 또한 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0022] 도 1은 본원에 따른 화합물 A(0.3mmol/kg) 또는 Omacor™(3.3mmol/kg) 투여 후 APOE*3Leiden 마우스의 콜레스테롤 및 중성지방 수치를 나타낸다.

도 2는 본원에 따른 화합물 A 또는 페노피브레이트(fenofibrate) 투여 후 APOE*3Leiden.CETP 마우스의 콜레스테

롤 및 중성지방 수치를 나타낸다.

도 3은 본원에 따른 화합물 A 또는 페노피브레이트(fenofibrate) 투여 후 APOE*3Leiden.CETP 마우스의 HDL 수치를 나타낸다.

도 4는 본원에 따라 화합물 A 또는 페노피브레이트(fenofibrate), 또는 음성 대조군 투여 후 APOE*3Leiden.CETP 마우스의 총콜레스테롤 수치를 나타낸다.

도 5는 본원에 따른 화합물 A) 또는 페노피브레이트(fenofibrate), 또는 음성 대조군 투여 후 APOE*3Leiden.CETP 마우스의 HDL 수치를 나타낸다.

도 6은 본원에 따른 화합물 A, 페노피브레이트(fenofibrate), 또는 음성 대조군 투여 후 APOE*3Leiden.CETP 마우스의 병변 영역(diseased lesion area)를 나타낸다.

도 7은 본원에 따른 화합물 A, 페노피브레이트(fenofibrate), 또는 음성 대조군 투여 후 APOE*3Leiden.CETP 마우스의 미발병 영역(undiseased lesion area)를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

상세한 설명

본 발명의 세부적인 측면이 하기에 보다 상세하게 기술된다. 명확한 기재를 위해 본원에서 사용되고, 밝혀지는 용어 및 정의는 그 의미를 본원의 공개범위 이내에서 표현하기 위한 것이다.

단수형태의 단어일지라도, 문맥상 다르게 표현하고 있지 않은 이상 복수의 참조를 포함한다.

용어 "대략" 및 "약"은 참조된 숫자 또는 수치에 거의 같음을 의미한다. 본원에 사용된 "대략" 및 "약"의 경우, 일반적으로 특정 양, 빈도, 또는 수치의 ±5%까지를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

용어 "치치", "치료하기" 및 "치료"는 인간 또는 인간이 아닌 포유류를 이롭게 할 수 있는 임의의 치료법 상의 적용을 의미한다. 인간 및 수의과적 치료 모두 본원의 공개내용에 포함된다. 치료는 현재하는 증상에 대한 것일 수도 있고, 예방을 위한, 즉, 질병의 방지를 위한 것일 수 있다.

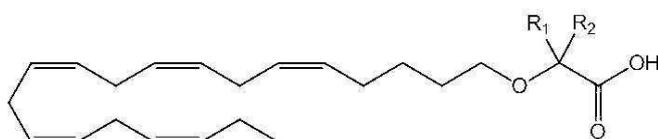
본원에 사용된 용어 "투여", "투여하다"는 (1) 건강 전문가 또는 그의 권위있는 기관 또는 그의 지시하에 화합물 또는 조성물을 본원에 따라 제공, 공여, 투약 및/또는 처방하거나, (2) 인간 환자 또는 남성 또는 여성, 인간이 아닌 포유류에 의해 본원에 따른 화합물 또는 조성물을 삽입(put into), 섭취(teke) 또는, 소비하는 것을 의미한다.

용어 "약학적 유효량"은 원하는 약학적 및/또는 치료적 효과를 얻기에 충분한 양, 즉, 공개된 화합물의 사용 목적에 효과적인 양을 의미한다. 각각의 대상/환자의 유효량은 다를 수 있으며, 공개된 화합물의 최적화된 유효량 범위를 결정하는 것은 당업계의 기술의 범위 이내이다. 일반적으로, 본원에 공개된 화합물의 투여량은 대상/환자의 타입, 연령, 체중, 성별, 섭식, 및/또는 의학적 상태와 같은 다양한 요인에 따라 결정될 수 있다.

용어 "약학적 조성물"은 의학적 용도에 적합한 임의의 형태의 본원에 따른 화합물을 의미한다.

화학식(I)의 화합물은 다양한 형태의 이성질체로 존재할 수 있으며, 이는 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 본 발명은 화학식(I)의 모든 광학 이성질체 및 이들의 혼합물을 포함하는 것으로 이해될 수 있을 것이다. 따라서, 부분입체이성질체, 라세미체, 및/또는 거울상이성질체로 존재하는 화학식(I)의 화합물은 본원의 범위 내에 있다.

본원은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르의 약학적 유효량을 대상에 투여하는 것을 포함하는 필요로 하는 대상의 적어도 하나의 질환 또는 증상의 예방 또는 치료 방법을 포함한다:



화학식 (I)

여기서, R₁ 및 R₂는 수소원자 또는 선형, 분지형, 및/또는 환형의 C₁-C₆ 알킬그룹에서 독립적으로 선택되며, R₁ 및 R₂는 동시에 수소가 아니다.

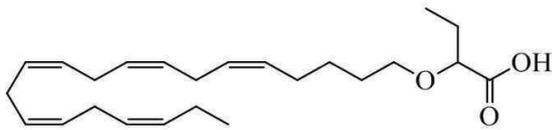
[0035] 적어도 하나의 실시예에 있어서, R₁ 및 R₂는 수소원자, 메틸, 에틸, n-프로필, 및 이소프로필로부터 선택된다.

[0036] 적어도 하나의 실시예에 있어서, 상기 화합물은 거울상 이성질체(R 또는 S), 부분입체 이성질체, 또는 이들의 혼합물과 같은 다양한 이성질체로 존재한다.

[0037] 적어도 하나의 실시예에 있어서, 상기 화합물은 라세믹 형태로 존재한다.

[0038] 화학식(I)에 따른 화합물이 적어도 하나의 입체중심(stereogenic center)를 갖는 반대 이온의 염인 경우, 또는 적어도 하나의 입체중심을 갖는 알코올의 에스테르인 경우, 상기 화합물은 다중의 입체중심을 가질 수 있다. 이러한 경우, 본원의 화합물은 부분입체 이성질체로 존재할 수 있다. 따라서, 적어도 하나의 실시예에 있어서, 본원의 화합물은 적어도 하나의 부분입체 이성질체로 존재한다.

[0039] 적어도 하나의 실시예에 있어서, 본원에 공개된 화합물은 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일옥시)부탄산이다:



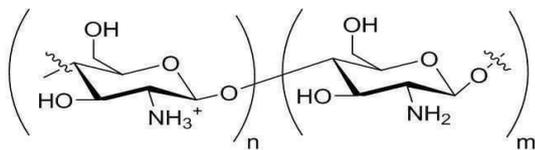
[0040]

[0041] 적어도 하나의 실시예에 있어서, 적어도 하나의 질환 또는 증상이 아테롬성 동맥경화증(atherosclerosis), 말초 인슐린 저항(Peripheral insulin resistance), 당뇨 증상, 또는 이상 지질혈증 증상에서 선택된다.

[0042] 적어도 하나의 실시예에 있어서, 혈중 콜레스테롤 농도가 감소되며, 중성지방이 감소되며, HDL이 증가되며, 및/또는 아테롬성 동맥경화증의 발병이 감소된다.

[0043] 화학식(I)의 화합물은 예를 들어 2010년 5월 7일 PCT 출원 번호 제 PCT/IB10/001251호의 기재 및 하기의 실시예 1-11에 따라 제조될 수 있다. 실시예 1-11은 예시적인 것이며, 당업자는 화학식(I)의 범주 내에서 다른 화합물을 얻기 위해 이들과 같은 일반적인 방법을 어떻게 적용할 것인지를 이해할 것이다. 본원의 화합물은 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르의 형태로 존재할 수 있다. 예를 들어 화학식(I)의 화합물은 인지질, 중성지방(triglyceride), 1,2-디글리세라이드, 1,3-디글리세라이드, 1-모노글리세라이드, 또는 2-모노글리세라이드와 같은 에스테르 형태일 수 있다.

[0044] 본원에 적합한 염은, 이에 국한되는 것은 아니나, NH₄⁺의 염; Li⁺, Na⁺, K⁺, Mg⁺, 또는 Ca²⁺와 같은 금속이온; tert-부틸 암모늄, (3S,5S,7S)-아다만탄-1-암모늄, 1,3-디히드록시-2-(히드록시메틸)프로판-2-암모늄, 프로톤화 아미노피리딘(예를 들어, 피리딘-2-암모늄)과 같은 프로톤화(protonated) 1차 아민; 디에틸암모늄, 2,3,4,5,6-펜타히드록시-N-메틸hexan-1-암모늄, N-에틸나프탈렌-1-암모늄과 같은 프로톤화 2차 아민, 4-메틸모르폴린-4-이움과 같은 프로톤화 3차 아민 및 아미노((4-아미노-4-카르복시부틸)아미노)메탄이미늄(methaniminium)과 같은 프로톤화 구아니딘 또는 1H-이미다졸-3-이움과 같은 프로톤화 헤테로사이클을 포함한다. 적합한 염의 또 다른 예는 에탄-1,2-디아미늄 또는 피페라진-1,4-다이움과 같은 디프로톤화 디아민이 있다. 본원에 따른 다른 염은 프로톤화 키토산을 포함할 수 있다:



[0045]

[0046] 본원은 화학식 (I)의 화합물의 약학적 유효량을 대상에 투여하는 것을 포함하는 적어도 이를 필요로 하는 대상의 하나의 질환 또는 증상의 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다. 상기 대상은 인간 또는 인간이 아닌 포유류일 수 있다. 본원의 상기 화합물은 약학적 조성물의 형태와 같은 약품으로 투여될 수 있다.

[0047] 본원에 기재된 조성물은 적어도 하나의 화학식(I)의 화합물 및 선택적으로 적어도 하나의 비활성 약학적 첨가제, 즉, 부형제를 포함할 수 있다. 비활성 부형제는 용해제, 현탁제, 농축제, 희석제, 예멸전화제, 안정화제, 보존제, 보호제, 착색제, 착향제, 및/또는 최신의 활성 첨가제를 적용가능하고 효과적인 제형으로, 안전하고 편리하게 및/또는 그렇지 않으면 용도에 부합하도록 할 수 있다. 부형제의 예로는, 이에 국한되는 것은 아니나, 용매, 담체, 희석제, 결합제, 필러, 감미제, 아로마, pH 조정제, 점도 조정제, 향산화제, 증량제, 보습제,

붕해제, 용액 완연제, 흡수촉진제, 습윤제, 흡수제, 운환제, 착색제, 분산제, 및 보존제를 포함할 수 있다. 부형제는 하나 이상의 역할 또는 기능을 가질 수 있거나, 하나 이상의 그룹으로 분류될 수도 있다; 분류는 단지 설명을 위한 것이며, 제한하기 위한 것은 아니다. 몇몇 실시예에서, 예를 들면, 적어도 하나의 부형제는 옥수수 전분, 젓당, 포도당, 결정셀룰로스, 스테아린산마그네슘, 폴리비닐피롤리돈, 시트르산, 타르타르산, 물, 에탄올, 글리세롤, 솔비톨, 폴리에틸렌글리콜, 프로필렌 글리콜, 세틸스테아릴 알코올, 카르복시메틸셀룰로스, 및 고형지방 또는 적합한 이들의 혼합물과 같은 지방 물질로부터 선택될 수 있다. 몇몇 실시예에서, 본원에 공개된 조성물은 적어도 하나의 화학식(I)의 화합물 및 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 향산화제, 예를 들어, 토코페롤 및 3-BHA를 포함한다.

[0048] 본원에 공개된 조성물은 예를 들어, 타블렛이나 젤라틴 소프트 또는 하드 캡슐과 같은 구강투여를 위한 제형으로 제조될 수 있다. 투여를 위한 형태는 구형, 계란형, 타원형, 육면체형, 규칙적인 형태, 및/또는 불규칙적인 형태 등과 같이 구강 투여를 위한 임의의 형태일 수 있다. 당업계에 알려진 전형적인 제형화 기술이 본원의 공개내용에 따른 화합물의 제형에 적용될 수 있다. 몇몇 실시예에서, 상기 조성물은 젤라틴 캡슐 또는 타블렛의 형태일 수 있다.

[0049] 화학식(I)의 적합한 일일 투여량은 약 5mg 내지 약 3g의 범위일 수 있다. 예를 들어, 몇몇 실시예에 있어서, 상기 일일 투여량은 약 5mg 내지 약 1g, 약 10mg 내지 약 1g, 약 10mg 내지 약 800mg, 약 10mg 내지 약 600mg, 약 10mg 내지 약 500mg, 약 50mg 내지 약 500mg이다. 적어도 하나의 실시예에 있어서, 일일 투여량은 약 50mg 내지 약 500mg의 범위이다. 상기 화합물은 예를 들어, 하루 1회, 2회, 또는 3회 투여될 수 있다. 적어도 하나의 실시예에 있어서, 상기 화학식(I)의 화합물은 1회 투여당 약 10mg 내지 약 500mg의 범위로 투여된다. 적어도 하나의 실시예에 있어서, 상기 화학식(I)의 화합물은 1일 1회 투여된다.

[0050] 본원에 공개된 화학식(I)의 화합물은 관상동맥성심장병(CHD)와 관련된 적어도 하나의 질환, 증상 또는 위험인자를 치료 및/또는 예방하기 위해 투여될 수 있다. 예를 들어, 몇몇 실시예에 있어서, 적어도 하나의 질환 또는 증상은 아테롬성동맥경화증; 말초 인슐린 저항성 및/또는 타입 2 당뇨와 같은 당뇨 증상; 고중성지질혈증(HTG), 증가된 총콜레스테롤, 증가된 비-HDL 콜레스테롤, 증가된 LDL-콜레스테롤, 증가된 ApoB, 낮은 HDL-콜레스테롤, 1차 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 및 비가족성), 혼합형 이상지질혈증(프레드릭슨 타입 IIa 및 IIb), 1차 이상베타리포프로테인혈증(프레드릭슨 타입 III); 대사증후군; 비만 또는 과체중 증상; 및 비-알코올성 지방 간 질환(NAFLD)와 같은 지방간 질환으로부터 선택된다.

[0051] 적어도 하나의 실시예에 있어서, 적어도 하나의 질환 또는 증상은 아테롬성동맥경화증이다. 예를 들어, 본원은 아테롬성동맥경화증의 발병을 감소, 및/또는 늦추는 방법을 더 포함한다. 본원의 상기 방법은, 필요로 하는 대상의, 예를 들어, 혈장 인슐린, 혈당, 및 혈청 중성지방 중 적어도 하나를 감소시킬 수 있다. 본원은 필요로 하는 대상의 증가된 중성지방 수치, 증가된 VLDL/LDL 콜레스테롤 수치 및 낮은 HDL 콜레스테롤 수치 중 적어도 하나를 치료 및/또는 예방하는 방법을 또한 제공한다.

[0052] 본 발명자들은 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일옥시)부탄산과 같은 화학식(I)의 화합물이 현저하게 우수한 약학적 활성을 나타냄을 발견하였다. 본원의 화학식(I)의 화합물은 EPA 및 DHA와 같이 자연적으로 나타나는 오메가-3 지방산에 비해 개선된 생물학적 활성을 나타낼 수 있다.

[0053] 몇몇 실시예에 있어서, 예를 들어, 화학식(I)의 화합물은 근육병(myopathy), 담석증(gallstone), 및 소화불량(dyspepsia)과 같은 피브레이트와 관련된 부작용이 없어도, 예를 들어, 페노피브레이트와 같은 기타의 콜레스테롤 저감 약제와 대등하거나 높은 생물학적 활성을 나타낼 수 있다.

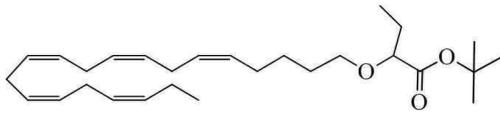
[실시예]

[0055] 본원의 공개내용은 하기로 제한되지 않는 실시예들을 통해 더 기술될 수 있으며, 상기 실시예에서는 숙련된 화학자에게 알려진 기본적인 기술 및 이들 실시예에 기술된 것과 동등한 기술들이 적절한 부분에 사용될 수 있다. 당업자는 추가적인 실시예들이 본원에 제공된 공개내용과 일관되는 것으로 이해할 것이다.

[0056] 달리 언급되지 않는다면, 반응은 실온에서 실시되었으며, 통상적으로 18-25°C에서 무수(anhydrous)상태의 HPLC 등급 용매를 이용하였다. 증류는 진공상태에서 로터리식 증류기를 이용하여 수행되었다. 칼럼 크로마토그래피는 실리카 겔 상에서 플래시(Flash)법으로 수행되었다. 핵자기공명(NMR) 시프트 수치는 Bruker Advance DPX 200 또는 300 기기로 측정되었으며, 피크의 배수는 다음과 같이 기술되었다: s, 단일; d, 이중; dd 겹이중(double doublet); t, 삼중; q, 4중; p, 5중; m, 다중; br, 광폭(broad). 질량 스펙트라는 G1956A 질량 스펙트로미터(electrospray, 3000V)를 이용하여 양 및 음의 이온화 모드로 스위칭하며 측정하였다. 측정된 수율은 예시가 되

는 것이며, 얻을 수 있는 최고 수율을 반드시 의미하는 것은 아니다.

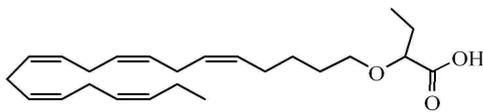
[0057] 실시예 1: tert-부틸 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일옥시)부타노에이트의 제조:



[0058]

[0059] 상온의 질소분위기 하에 (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-올, (3.50g, 12.1 mmol)을 포함하는 톨루엔(35mL) 용액에 테트라부틸암모늄 클로라이드(0.55g, 1.98 mmol)가 첨가되었다. 소듐 하이드록사이드(50%(w/w), 11.7mL) 수용액이 상온에서 강하게 교반되면서 첨가된 다음, t-부틸 2-브로모부티레이트(5.41g, 24.3mmol)가 첨가되었다. 상기 혼합물은 50℃로 가열되어 추가적인 t-부틸 2-브로모부티레이트가 1.5시간 후(2.70g, 12.1mmol), 3.5시간 후(2.70g, 12.1mmol) 및 4.5시간 후(2.70g, 12.1 mmol)에 부가되었으며, 총 12시간 동안 교반되었다. 상온으로 냉각 후, 얼음물(25mL)이 첨가되어 상기 결과물은 2개의 상으로 분리되었다. 유기물 상(Organic phase)은 NaOH(5%) 및 브린의 혼합물로 세정되었으며, 건조(MgSO₄), 여과 및 농축되었다. 잔여물은 실리카 겔 상에서 헵탄 및 에틸 아세테이트(100:0 → 95:5)의 극성이 증가하는 혼합물을 용출액으로 사용하여 플래시 크로마토그래피로 순화되었다. 적절한 분획의 농축으로 표제 화합물(title compound) 1.87g(36% 수율)이 오일로 얻어졌다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.85-0.10 (m, 6H), 1.35-1.54 (m, 11H), 1.53-0.87 (m, 4H), 1.96-0.26 (m, 4H), 2.70-0.02 (m, 8H), 3.31 (dt, 1H), 3.51-0.67 (m, 2H), 5.10-0.58 (m, 10H).

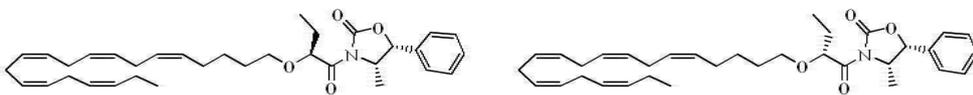
[0060] 실시예 2: 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔일옥시)부탄산 (화합물 A)의 제조:



[0061]

[0062] tert-부틸 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일옥시)부타노에이트 (19.6 g, 45.5 mmol)가 디클로로메탄 (200 mL)에 용해된 후 질소 분위기하에 준치되었다. 트리플루오르 아세트산(50 mL)이 부가된 후 상기 반응 혼합물은 상온에서 1시간 동안 교반되었다. 물이 첨가된 후 수상(aqueous phase)이 디클로로메탄으로 2회 추출되었다. 상기 혼합된 유기 추출물은 브린으로 세정되었으며, 건조(Na₂SO₄), 여과 및 농축되었다. 잔여물은 실리카 겔 상에서 헵탄, 에틸 아세테이트 및 포름산의 극성이 증가하는 혼합물 (90:10:1 → 80:20:1)을 용출액으로 플래시 크로마토그래피에 투입되었다. 적절한 분획의 농축으로 표제 화합물 12.1 g(71% 수율)이 오일로 얻어졌다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.90-1.00 (m, 6H), 1.50 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.10 (m, 4H), 2.80-2.90 (m, 8H), 3.50 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.75 (t, 1H), 5.30-5.50 (m, 10H); MS (전기분무): 373.2 [M-H]⁻.

[0063] 실시예 3: (4S,5R)-3-((S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔일옥시)부타노일)-4-메틸-5-페닐옥사졸리딘-2-온 및 (4S,5R)-3-((R)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔일옥시)부타노일)-4-메틸-5-페닐옥사졸리딘-2-온의 제조:



[0064]

[0065] DMAP(1.10 g, 8.90 mmol) 및 DCC(1.90 g, 9.30 mmol)가 0℃ 질소 분위기에서 유지된 무수(dry) 디클로로메탄 (100 mL)내 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔일옥시)부탄산 (3.20 g, 8.50 mmol)의 혼합물에 첨가되었다. 상기 혼합물은 0℃ 에서 20 분간 교반되었다. (4S,5R)-4-메틸-5-페닐옥사졸리딘-2-온(1.50 g, 8.50 mmol)이 첨가되고, 이로서 형성된 탁한 혼합물은 상온에서 5일간 교반되었다. 상기 혼합물은 감소된 압력 하에서 여과 및 농축되어 2개의 부분입체이성질체의 혼합물인 원하는 산물을 포함하는 조산물(crude product)이 얻어졌다. 잔여물은 실리카 겔 상에서 헵탄 내 15% 에틸 아세테이트를 용출액으로 사용하여 플래시 크로마토그래피로 순화되었다. 상기 2개의 부분입체이성질체는 분리되어 적절한 분획이 농축되었다. (4S,5R)-3-((S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔일옥시)부타노일)-4-메틸-5-페닐옥사졸리딘-2-온이 1.1 g (40% 수율)의 오일로 우선 얻어졌다. (4S,5R)-3-((R)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔일옥시)부타노일)-4-메틸-5-페닐옥사졸리딘-2-온은 0.8 g (30% 수율)의 오일로 후순 얻어졌다.

시)부타노일)-4-메틸-5-페닐옥사졸리딘-2-온이 0.95 g(34% 수율)의 오일로 얻어졌다.

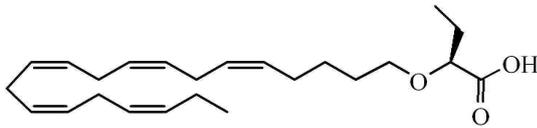
[0066] (4S,5R)-3-((S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐옥시)부타노일)-4-메틸-5-페닐옥사졸리딘-2-온(E1):

[0067] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.90 (d, 3H), 1.00 (t, 3H), 1.07 (t, 3H), 1.45-1.57 (m, 2H), 1.62-1.76 (m, 3H), 1.85-1.95 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 4H), 2.87 (m, 8H), 3.39 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 4.85-4.92 (m, 2H), 5.30-5.45 (m, 10H), 5.75 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.43 (m, 3H).

[0068] (4S,5R)-3-((R)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐옥시)부타노일)-4-메틸-5-페닐옥사졸리딘-2-온(E2):

[0069] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.98 (d, 3H), 0.99 (t, 3H), 1.08 (t, 3H), 1.40-1.52 (m, 2H), 1.55-1.75 (m, 3H), 1.80-1.90 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 4H), 2.84 (m, 8H), 3.39 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 4.79 (pent, 1H), 4.97 (dd, 1H), 5.30-5.45 (m, 10H), 5.71 (d, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.43 (m, 3H).

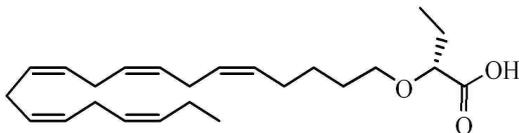
[0070] **실시예 4: (S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐옥시)부탄산(화합물 B)의 제조:**



[0071]

[0072] 과산화수소 (물 내 35%, 0.75 mL, 8.54 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트 (0.18 g, 4.27 mmol)가 질소분위기 하 0°C에서 유지된 테트라하이드로퓨란 (12 mL) 및 물 (4 mL) 내의 (4S,5R)-3-((S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐옥시)부타노일)-4-메틸-5-페닐옥사졸리딘-2-온(1.10 g, 2.13 mmol) 용액에 첨가되었다. 상기 반응 혼합물은 0°C에서 30동안 교반되었다. 10% Na₂SO₃ (aq) (30 mL)가 첨가되고, pH가 2M HCl로 ~2로 조정되었으며, 상기 혼합물은 헵탄 (30 mL)으로 2회 추출되었다. 상기 혼합된 유기 추출물은 건조 (Na₂SO₄), 여과 및 농축되었다. 잔여물은 실리카 겔 상에서 헵탄 및 에틸 아세테이트 (98:8 → 1:1)의 증가하는 극성혼합물을 용출액으로 사용하는 플래시 크로마토그래피에 투입되었다. 적절한 분획의 농축으로 0.48 g (60 % 수율)의 표제 화합물이 오일로 얻어졌다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.90-1.00 (m, 6H), 1.48 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 2.10 (m, 4H), 2.80-2.90 (m, 8H), 3.55 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.88 (t, 1H), 5.35-5.45 (m, 10H); MS (전기분무): 373.3 [M-H]⁻; [α]_D +37° (c=0.104, 에탄올).

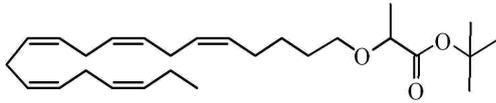
[0073] **실시예 5: (R)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐옥시)부탄산(화합물 C)의 제조:**



[0074]

[0075] 과산화수소(물 내 35%, 0.75 mL, 8.54 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트 (0.18 g, 4.27 mmol)가 질소분위기 하 0°C에서 유지된 테트라하이드로퓨란 (12 mL) 및 물 (4 mL) 내의 (4S,5R)-3-((S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐옥시)부타노일)-4-메틸-5-페닐옥사졸리딘-2-온(1.10 g, 2.13 mmol) 용액에 첨가되었다. 상기 반응 혼합물은 0°C에서 30동안 교반되었다. 10% Na₂SO₃ (aq) (30 mL)가 첨가되고, pH가 2M HCl를 이용하여 ~2로 조정되었으며, 상기 혼합물은 헵탄 (30 mL)으로 2회 추출되었다. 상기 혼합된 유기 추출물은 건조 (Na₂SO₄), 여과 및 농축되었다. 잔여물은 실리카 겔 상에서 헵탄 및 에틸 아세테이트 (98:8 → 1:1)의 증가하는 극성혼합물을 용출액으로 사용하는 플래시 크로마토그래피에 투입되었다. 적절한 분획의 농축으로 0.19 g (29 % 수율)의 표제 화합물이 오일로 얻어졌다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.90-1.00 (m, 6H), 1.48 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 2.10 (m, 4H), 2.80-2.90 (m, 8H), 3.55 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.88 (t, 1H), 5.35-5.45 (m, 10H); MS (전기분무): 373.3 [M-H]⁻; [α]_D -31° (c=0.088, 에탄올).

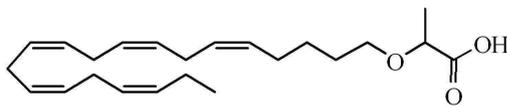
[0076] **실시예 6:** tert-부틸 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐옥시)프로피오에이트의 제조:



[0077]

[0078] (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-올, (1.00 g, 3.47 mmol), 테트라부틸암모늄 클로라이드 (0.24 g, 0.87 mmol) 및 t-부틸 α-브로모프로피오네이트 (3.62 g, 17.3 mmol)의 혼합물이 톨루엔(36 mL)에 용해되어 질소 분위기 하에 준치되었다. 강한 교반하에 소듐 하이드록사이드(50%, 8 mL)의 수용액이 천천히 첨가되어 상기 결과의 혼합물이 상온에서 20시간 동안 교반되었다. 물이 첨가되어 상기 혼합물은 에테르로 3회 추출되었다. 상기 혼합된 유기 추출물은 브린으로 세정되었으며, 건조 (Na₂SO₄), 여과 및 농축되었다. 잔여물은 실리카 겔 상에서 헵탄 내 2% 에틸 아세테이트를 용출액으로 플래시 크로마토그래피를 통해 순화되었다. 적절한 분획의 농축으로 1.40 g (90% 수율)의 표제화합물이 오일로 얻어졌다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.95 (t, 3H), 1.41 (d, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.48-1.66 (m, 4H), 2.05 (m, 4H), 2.83 (m, 8H), 3.35 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.79 (q, 1H), 5.32-5.44 (m, 10H).

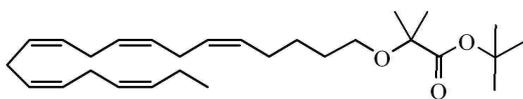
[0079] **실시예 7:** 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐옥시)프로피온산:



[0080]

[0081] 트리플루오르 아세트산(2 mL) 이 디클로로메탄 (10 mL) 내 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐옥시)프로피오네이트 (1.40 g, 3.36 mmol) 의 용액에 첨가되고, 상기 반응 혼합물은 상온에서 3시간 동안 교반되었다. 디에틸 에테르 (50 mL)이 부가되어 상기 유기상(organic phase)은 물 (30 mL)로 세정되고, 건조 (Na₂SO₄) 및 농축되었다. 잔여물은 실리카 겔 상에서 헵탄, 에틸 아세테이트 및 포름산(95:5:0.25 → 80:20:1)의 용출액으로 증가하는 극성 혼합물을 이용한 플래시 크로마토그래피에 투입되었다. 적절한 분획의 농축으로 0.67 g 의 약간 불순한 산물이 얻어졌다. 이 물질은 헵탄 (15 mL)에 용해되어, 물(5 mL)로 3회 세정되었으며, 건조 (Na₂SO₄), 여과 및 농축되었으며, 0.50 g (41% 수율) 의 표제 화합물이 오일로 얻어졌다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.99 (t, 3H), 1.40-1.48 (m, 5H), 1.67 (m, 2H), 2.09 (m, 4H), 2.80-2.60 (m, 8H), 3.53 (m, 2H), 4.01 (q, 1H), 5.31-5.47 (m, 10H); MS (전기분무): 359.2 [M-H]⁻.

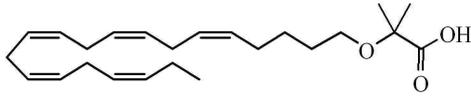
[0082] **실시예 8:** tert-부틸 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타에닐옥시)-2-메틸프로피오에이트의 제조:



[0083]

[0084] (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-올, (0.83 g, 3.14 mmol), 테트라 부틸암모늄 클로라이드 (0.24 g, 0.85 mmol) 및 t-부틸 -브로모 이소부티레이트(3.50 g, 15.7 mmol)의 혼합물이 톨루엔 (15 mL)에 용해되어 질소 분위기 하에 준치되었다. 상온에서 강하게 교반되며 소듐 하이드록사이드(50%, 5 mL)의 수용액이 천천히 첨가되었다. 상기 결과 혼합물은 60℃로 가열되어 6시간 동안 교반되었다. 상기 혼합물은 냉각된 후 물이 첨가되고 에테르로 3회 추출되었다. 상기 혼합된 유기 추출물은 브린으로 세정되었으며, 건조 (Na₂SO₄), 여과 및 농축되었다. 잔여물은 실리카 겔 상에서 헵탄 내 5-10% 농도구배를 갖는 에틸 아세테이트를 용출액으로 이용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 순화되었다. 적절한 분획의 농축으로 0.60 g (44% 수율)의 표제 화합물이 오일로 얻어졌다. MS (전기분무): 453.3 [M+Na]⁺.

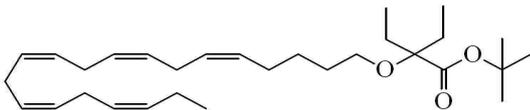
[0085] **실시예 9: 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔일옥시)-2-메틸프로피온산의 제조:**



[0086]

[0087] 질소분위기 하에서 디클로로메탄 (20 mL) 내 tert-부틸 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔일옥시)-2-메틸프로피노에이트 (600 mg, 1.39 mmol) 용액에 트리플루오르 아세트산(5 mL)이 첨가되고, 상기 반응 혼합물은 상온에서 2시간 동안 교반되었다. 물이 첨가되고 상기 수상(aqueous phase)은 디클로로메탄으로 2회 추출되었다. 상기 혼합된 유기 추출물은 브린으로 세정되었으며, 건조 (Na₂SO₄), 여과 및 농축되었다. 잔여물은 실리카 겔 상에서 용출액으로 헵탄, 에틸 아세테이트 및 포름산 (80:20:1)을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 더 순화되었다. 적절한 분획은 농축되었으며, 그 잔여물(135mg)은 실리카 겔 상에서 용출액으로 헵탄 내 5-10% 농도구배를 갖는 에틸 아세테이트를 이용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 순화되었다. 적절한 분획의 농축으로 80 mg의 다소 불순한 산물이 얻어졌다. 이 물질은 헵탄 (5 mL)에 용해되어, 물(5 mL)로 2회 세정되었으며, 건조 (Na₂SO₄), 여과 및 농축되어 0.40mg (8% 수율)의 표제 화합물이 오일로 얻어졌다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.99 (t, 3H), 1.47 (s, 6H), 1.64 (m, 2H), 2.07 (m, 4H), 2.81-2.88 (m, 8H), 3.46 (t, 2H), 5.29-5.44 (m, 10H); MS (전기분무): 373.3 [M-H]⁻.

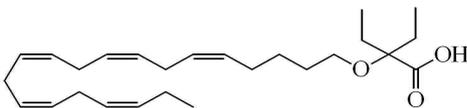
[0088] **실시예 10: tert-부틸 2-에틸-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일옥시)부타노에이트의 제조:**



[0089]

[0090] tert-부틸 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일옥시)부타노에이트 (480 mg, 1.11 mmol) 이 질소 분위기 하에서 -70°C로 유지된 무수 테트라하이드로퓨란 (10 mL) 내 리튬 디이소프로필아민 (LDA) (2.0 M, 750 μl, 1.50 mmol) 용액에 30분을 넘도록 한 방울씩 첨가되었다. 상기 결과 혼합물은 30분 동안 교반되었다. 에틸 아이오다이드 (312 mg, 2.00 mmol)가 일부분(one portion)으로 첨가되었으며, 상기 결과 혼합물은 1시간 동안 상온으로 승온되었다. 상기 결과 혼합물은 상온에서 17시간 동안 교반되었다. 상기 혼합물은 포화된 NH₄Cl (aq.) (50 mL)에 부어졌으며, 헵탄 (2 × 50 mL)으로 추출되었다. 상기 혼합된 유기상은 브린(50 mL), 0.25 M HCl (50 mL) 및 브린(50 mL)으로 연속해서 세정되었으며, 건조 (MgSO₄), 여과 및 농축되었다. 잔여물은 실리카 겔 상에서 용출액으로 헵탄 및 에틸 아세테이트(100:0 → 95:5)의 증가하는 극성 혼합물을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 순화되었다. 적절한 분획의 농축으로 343 mg (67% 수율)의 표제 화합물이 오일로 얻어졌다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.84 (t, 6H), 0.99 (td, 3H), 1.35-1.55 (m, 11H), 1.54-1.69 (m, 2H), 1.68-1.87 (m, 4H), 1.99-2.24 (m, 4H), 2.74-2.99 (m, 8H), 3.31 (t, 2H), 5.23-5.52 (m, 10H); MS (전기분무): 401.3 [M-1]⁻.

[0091] **실시예 11: 2-에틸-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일옥시)부탄산의 제조:**

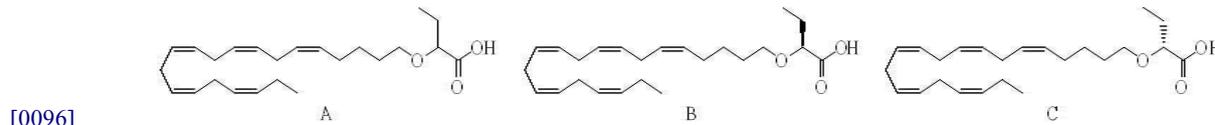


[0092]

[0093] 포름산(5 ml) 및 tert-부틸 2-에틸-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-이코사-5,8,11,14,17-펜타엔-1-일옥시)부타노에이트 (250 mg, 0.55 mmol)의 혼합물이 4.5시간 동안 질소 분위기 하에서 강하게 교반되었다. 포름산은 진공상태로 제거되었다. 잔여물은 실리카 겔 상에서 헵탄 및 에틸 아세테이트(100:0 → 80:20)의 증가하는 극성 혼합물을 용출액으로 사용하는 플래시 크로마토그래피로 순화되었다. 적절한 분획의 농축으로 163 mg (74% 수율)의 표제 화합물이 오일로 얻어졌다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.86 (t, 6H), 0.99 (t, 3H), 1.36 - 1.57 (m, 2H), 1.68 (dd, 2H), 1.73 - 1.98 (m, 4H), 2.11 (tt, 4H), 2.70 - 3.01 (m, 8H), 3.39 (t, 2H), 5.20 - 5.56 (m, 10H). MS (electrospray): 481.4 [M+Na]⁺.

[0094] **실시예 12: PPAR 활성의 인비트로 측정**

[0095] 화합물 (A)-(C) 및 양성대조군이 6가지 다른 농도로 2회 테스트되었다:



[0097] 양성대조군은 GW7647 (PPAR α), GW501516 (PPAR δ) 및 로시글리타존(PPAR γ)이었다. 대조군의 효능은 100%로 설정되었다.

[0098] 분석은 GAL4-DNA 결합 도메인-PPAR-LBD 융합 컨스트럭트와 함께 5xGAL4-사이트 드리븐 *Photinus pyralis* 루시퍼라아제 리포터 컨스트럭트가 일시적으로 형질전환된 HEK293 세포를 포함하는 포유류-원 하이브리드 분석(MIH)을 이용하여 인비트로 조건으로 수행되었다. 상기 세포는 4-6시간 동안 형질전환되어 화합물이 첨가되기 전 철야배양되었다. 화합물 배양은 16-20시간 동안 수행되었다. 항시발현 프로모터로 발현되는 레닐라 레니포미스 루시퍼라아제(Renilla reniformis luciferase)가 실험의 정확성을 개선하기 위해 내부 대조군으로 포함되었다. 결과는 표 1에 나타나 있다.

표 1

[0099] PPAR 활성의 인비트로 측정결과

화합물	PPAR α		PPAR δ		PPAR γ	
	EC ₅₀	효능	EC ₅₀	효능	EC ₅₀	효능
양성대조군	0.45 nM	100%	0.33 nM	100%	22 nM	100%
A	307 nM	82%	비활성	비활성	806 nM	22%
B	405 nM	86%	비활성	비활성	644 nM	27%
C	167 nM	54%	비활성	비활성	515 nM	25%

[0100] **실시예 13: 이상지질혈증 마우스 모델 (APOE*3Leiden 형질전환 마우스)에서의 지질 대사의 인 비보 측정**

[0101] 이상지질혈증 마우스 모델은 혈장 지질단백질 수준에 대해 인간의 상태를 나타낼 수 있고, 스타틴 및 피브레이트와 같은 고지혈증 치료약, 및 영양조정(nutritional intervention)에 대해서도 인간의 조건과 상응하는 것으로 증명된 바 있다. 또한, 혈장 콜레스테롤 수준에 따라 APOE*3Leiden 마우스는 아테롬성 동맥경화증의 병변이 대동맥에서 발병하며, 이는 세포의 조성 및 형태 및 면역조직학적 특성에서 인간과 유사한 것이다.

[0102] 암컷 APOE*3Leiden 마우스들이 반-합성 웨스턴 타입 식이요법(semi-synthetic Western-type diet (WTD, 15% 코코아 버터, 40% 슈크로스 및 0.25% 콜레스테롤; 모두 w/w))에 투입되었다. 이 식이요법을 통해 혈장 콜레스테롤의 수치가 약 12-15 mmol/l로 다소 증가되었다. 4주간의 런-인 피리어드(run-in period) 후, 마우스들은 혈장 콜레스테롤, 중성지방(triglycerides) 및 체중(t=0)에 따라 10마리씩 서브그룹으로 나뉘어졌다.

[0103] 테스트 물질은 웨스턴-타입 식이와 혼합되도록 구강으로 투여되었다. 화합물의 혼합을 촉진하기 위해, 해바라기 오일이 식이 당 총 오일 부피 10 mL/kg가 되도록 첨가되었다. 상기 실시예 2의 화합물 (A)는 0.3 mmol/kg bw/day로 테스트되었다. 기준 화합물인 오메가-3 에시드 에틸 에스테르(Omacor™/Lovaza™)이 3.3 mmol/kg bw/day로 테스트되었다. t = 0 및 4 주에, 섭식 4시간 후 혈액 샘플이 채취되어 혈장 콜레스테롤 및 중성지방이 측정되었다. 결과는 도 1에 나타나 있다.

[0104] **실시예 14: 이상지질혈증 마우스 모델(APOE*3Leiden.CETP 형질전환 마우스)의 지질대사 인비보 측정**

[0105] APOE*3Leiden.CETP 형질전환 마우스는 인간 콜레스테롤 에스테르 전송 단백질이 APOE*3Leiden 형질전환 마우스에 도입된 것이다. 이를 통해 보다 인간과 유사한 지질단백질의 프로필을 나타내게 되었으며, 혈장 HDL 및 중성지방 수준에 대한 약물의 효과를 테스트하는데 매우 적합하다.

[0106] 암컷 APOE*3Leiden.CETP 마우스들이 반-합성 변형 웨스턴 타입 식이요법(semi-synthetic Western-type diet (0.15% 콜레스테롤 및 15% 포화지방; 모두 w/w))에 투입되었다. 이러한 식이요법을 통해 혈장 콜레스테롤의 수치가 약 13-15 mmol/l, 중성지방 수치는 3 mmol/l로 다소 증가되었다. 4주간의 런-인 피리어드(run-in

period) 후, 마우스들은 1차적으로 혈장 콜레스테롤, 중성지방(triglycerides) 및 체중(t=0)에 따라, 2차적으로 HDL-콜레스테롤(t=0)에 따라 6마리씩 서브그룹으로 나누어졌다.

[0107] 테스트 물질은 웨스턴-타입 식이와 혼합되도록 구강으로 투여되었다. t = 0 및 4 주에, 섭식 4시간후 혈액 샘플이 채취되어 혈장 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 중성지방이 측정되었다. 상기 실시예 2 의 화합물 (A)는 0.18 mmol/kg bw/day로 테스트되었다. 기준 화합물(페노피브레이트)은 10 mg/kg bw/day로 테스트되었다. 결과는 도 2 및 3에 나타나 있다.

[0108] **실시예 15: 마우스 모델(APOE*3Leiden.CETP 형질전환 마우스)에서 아테롬성동맥경화증 발병 효과에 대한 인비보 측정**

[0109] APOE*3Leiden.CETP 형질전환 마우스는 혈장 지질단백질 수준에 대해 인간의 상태를 나타낼 수 있고, (스타틴 및 피브레이트 등등과 같은) 고지혈증 치료약, 및 영양조정(nutritional intervention)에 대해서도 인간의 조건과 상응하는 것으로 증명된 바 있다. APOE*3Leiden.CETP 마우스의 아테롬성 동맥경화증의 대동맥에서의 병변발생은 세포의 조성 및 형태 및 면역조직학적 특성에서 인간에서 발견되는 것과 유사한 것이다.

[0110] 암컷 APOE*3Leiden.CETP 마우스들이 15% 콜레스테롤 및 15% 포화지방의 웨스턴-타입 식이요법(WTD)에 투입되었으며; 그 결과 혈장 콜레스테롤의 수치가 약 13-15 mM이 되었다. 3주 간의 WTD 런-인 피리어드(run-in period) 후, 15마리의 마우스들은 대조군(무처리), 상기 실시예 2의 화합물 A, 페노피브레이트 및 저-콜레스테롤 식이의 4개 서브 그룹으로 나누어졌다. 상기 그룹은 식후 4시간(t=0)의 체중, 총 혈장 콜레스테롤(TC), HDL 콜레스테롤(HDL-C) 및 중성지방(TG)과 매칭된다.

[0111] 테스트 물질은 웨스턴-타입 식이와 혼합되도록 구강으로 투여되었다. 화합물의 혼합을 촉진하기 위해, 해바라기 오일이 식이 당 총 오일 부피 10 mL/kg가 되도록 첨가되었다. 화합물 (A)는 최초 0.1 mmol/kg bw/day로 테스트 되었으며, 4주차에는 0.04 mmol/kg bw/day로 감소되었다; 최초의 투입량은 VLDL/LDL콜레스테롤을 25-30% 줄이는데 소요되는 투여량을 정하기 위한 선행 투여량-검색 연구에 근거한 것이다. 페노피브레이트 투여량은 최초 10 mg/kg bw/day이었으며, 이후 4.2 mg/kg bw/day로 줄여 화합물 A에 의해 유도되는 VLDL/LDL 콜레스테롤의 저감과 상응하도록 하였다.

[0112] t=0 및 t=17 주에 4시간 섭식 후 혈액 샘플이 채취되어, 혈장 콜레스테롤 및 중성지방이 측정되었다. 대동맥 기부(aortic root, 전체 병변 영역)의 아테롬성동맥경화증의 발병여부가 마우스의 희생 후 관찰되었다.

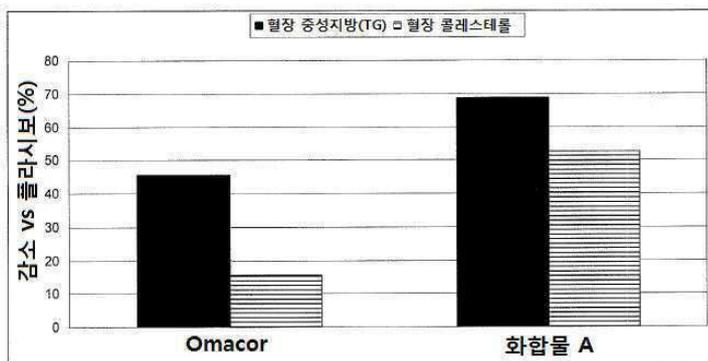
[0113] 총 콜레스테롤(mM), HDL 콜레스테롤(mM), 병변영역($\mu\text{m}^2 \times 1000$) 및 미발병 영역(%)이 도 4, 5, 6 및 7에 각각 나타나 있다.

[0114] 도 4 및 5에 나타나 있는 바와 같이, 화합물 A는 대조군에 비해 유의적으로 총 콜레스테롤 수치를 저감시키며 ($p < 0.001$), 유의적으로 HDL 콜레스테롤을 증가시키는($p < 0.003$) 것으로 나타났다. 또한, 화합물 A는 대조군(도 6 및 7)에 비해 유의적으로 병변 영역($p < 0.003$) 및 미발병 영역(undiseased segment)($p < 0.003$)을 감소시켰다.

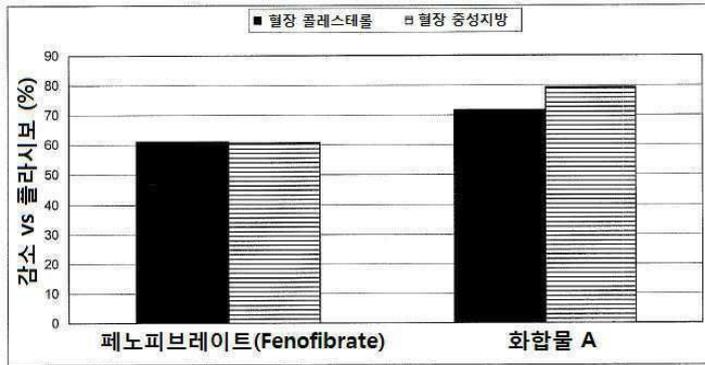
[0115] 이러한 결과는 화합물 A가 지질 프로필에 유리한 영향을 미치며, APOE*3Leiden.CETP 형질전환 마우스에 있어서 아테롬성동맥경화증의 발병을 감소시킴을 나타낸다.

도면

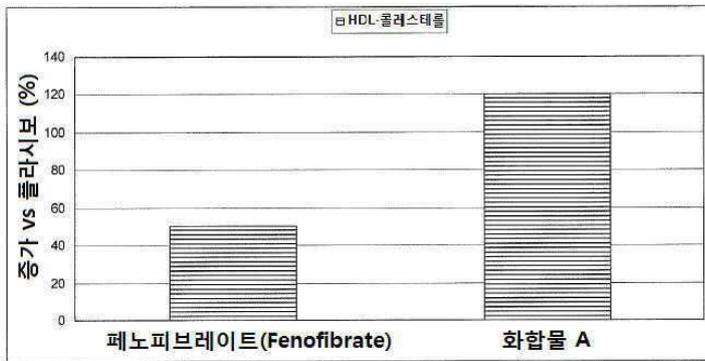
도면1



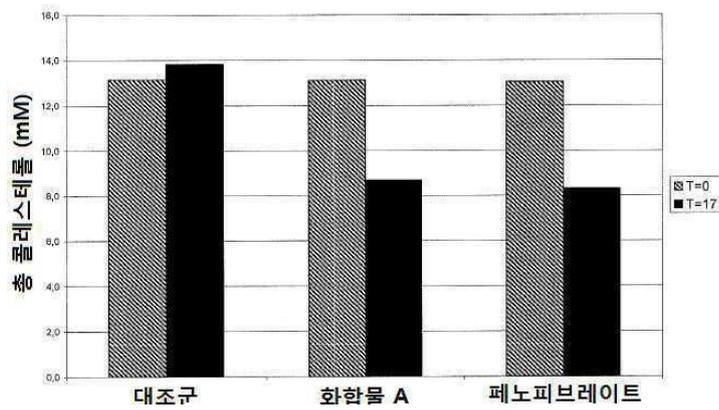
도면2



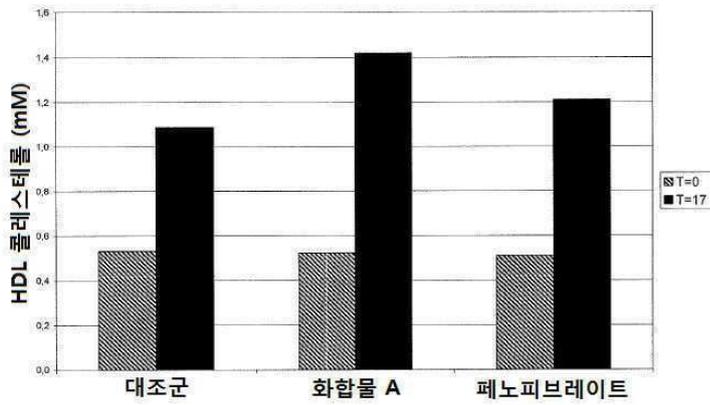
도면3



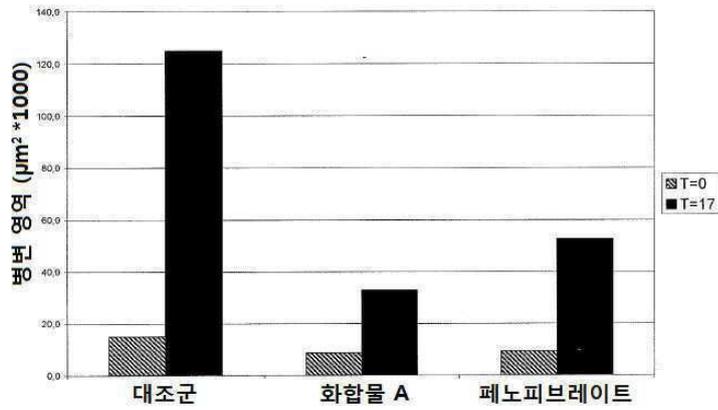
도면4



도면5



도면6



도면7

