



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년02월22일
(11) 등록번호 10-0806928
(24) 등록일자 2008년02월18일

(51) Int. Cl.

C07C 55/02 (2006.01)

(21) 출원번호 10-1999-7006147
(22) 출원일자 1999년07월06일
심사청구일자 2002년12월06일
번역문제출일자 1999년07월06일
(65) 공개번호 10-2000-0069934
(43) 공개일자 2000년11월25일
(86) 국제출원번호 PCT/IL1997/000427
국제출원일자 1997년12월25일
(87) 국제공개번호 WO 1998/30530
국제공개일자 1998년07월16일
(30) 우선권주장
119971 1997년01월07일 이스라엘(IL)

(56) 선행기술조사문헌

US 3 930 024 A
US 4 689 344 A
US 4 634 795 A

전체 청구항 수 : 총 13 항

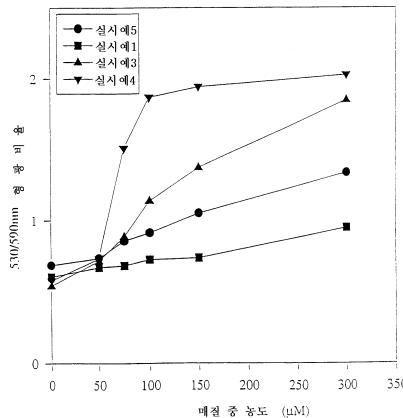
심사관 : 퇴-신건일

(54) 카르복실산, 그의 유도체 및 이들을 함유하는 약학적 조성물

(57) 요약

본 발명은 에너지 대사에 악영향을 미치지 않으면서 과지방혈증, 비만 및 손상된 글루코스 내성/비인슐린 의존성 당뇨병을 치료하기 위한 새로운 부류의 화합물, 상기 화합물을 함유하는 비만, 과지방혈증 및 성인발병형 당뇨병을 치료하기 위한 약학적 조성물에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르키즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크맨, 터키, 트리니아드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 가나, 감비아, 짐바브웨

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크맨

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀란드

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고

특허청구의 범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

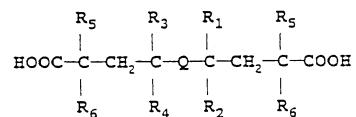
삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

다음 화학식 I을 갖는 화합물 및 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르와 아미드:

화학식 I

식 중, R_1-R_4 는 각각 독립적으로 수소 또는 비치환 또는 치환된 히드로카르빌 또는 헤테로시클릴 래디칼을 나타내고;

R_5 및 R_6 는 독립적으로 수소, 히드록실, 1 내지 5개의 탄소 원자로 된 알킬, 클로로, 브로모, 시아노, 니트로, 1 내지 5개의 탄소 원자로 된 알콕시 또는 트리플루오로메틸을 나타내며;

Q 는 2 내지 14개의 탄소 원자로 된 직쇄로 이루어진 디래디칼로서 이들 중 하나 이상은 헤테로원자에 의해 치환될 수 있고, 상기 직쇄는 불활성 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있으며 상기 탄소 또는 헤테로원자 사슬 구성원 중 하나 이상은 임의로 고리 구조의 일부를 형성하고;

단, 상기 화합물 중에서 R_1-R_4 및 R_5 와 R_6 가 모두 수소인 경우의 화합물은 제외되며;

R_5 와 R_6 가 CH_3 를 나타내고, R_1-R_4 가 H를 나타내며, Q 가 2-6 또는 10개의 탄소로 된 직쇄인 경우의 화합물은 제외되고;

R_1-R_4 가 CH_3 이고, R_5 와 R_6 가 H이며, Q 가 2-3개의 탄소로 된 직쇄인 경우의 화합물은 제외되며; 그리고,

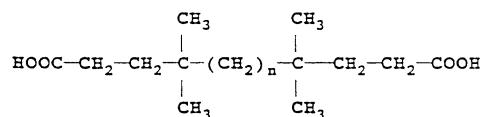
R_5 와 R_6 가 클로로 또는 브로모이고, R_1-R_4 가 H이며, Q 가 2-12개의 탄소로 된 직쇄인 경우의 화합물은 제외됨.

청구항 20

제 19 항에 있어서, R_5 와 R_6 가 독립적으로 히드록시, 메틸, 에틸, 메톡시 또는 클로로인 화합물.

청구항 21

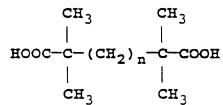
다음 화학식 II를 갖는 화합물 및 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르와 아미드:

화학식 II

식 중, n 은 6 내지 12의 정수임.

청구항 22

다음 화학식 III을 갖는 화합물 및 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르와 아미드:

화학식 III

식 중, n은 11 내지 13 및 15 내지 18의 정수임.

청구항 23

삭제

청구항 24

화합물 4,4,11,11-테트라메틸테트라데칸디오익산.

청구항 25

화합물 디에틸 4,4,13,13-테트라메틸헥사데카-2,5-11,14-테트라엔디오네이트.

청구항 26

화합물 4,4,13,13-테트라메틸헥사데칸디오익산.

청구항 27

화합물 4,4,15,15-테트라메틸옥타데칸디오익산.

청구항 28

화합물 2,2,15,15-테트라메틸헥사데칸디오익산.

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

활성 성분으로서 제21항에 따른 화합물을 함유하는 비만, 고지질혈증, 성인발병형 당뇨병 및 대사 증후군의 치료를 위한 약학적 조성물.

청구항 36

활성 성분으로서 제22항에 따른 화합물을 함유하는 비만, 고지질혈증, 성인발병형 당뇨병 및 대사 증후군의 치

료를 위한 약학적 조성물.

청구항 37

삭제

청구항 38

제35항 또는 제36항에 있어서, 투여 단위 제형 당 활성 성분의 양은 50 내지 500 mg인 것인 약학적 조성물.

청구항 39

제35항 또는 제36항에 있어서, 경구, 비경구 또는 국소 투여용인 약학적 조성물.

청구항 40

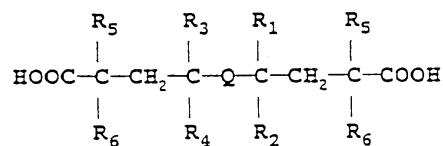
삭제

명세서

기술 분야

<1> 신규한 종류의 화합물들이 에너지 대사에 악영향을 미침이 없이 과지방혈증, 비만 및 손상된 글루코스 내성/비인슐린 의존성 당뇨병을 치료하는데 효과적인 것으로 밝혀졌다. 이 활성 화합물은 다음 화학식을 갖는다.

화학식 I



<2>

식 중, $\text{R}_1\text{-}\text{R}_4$ 는 독립적으로 수소 또는 비치환 또는 치환된 히드로카르빌 또는 헤테로시클릴 래디칼이고;

<4>

R_5 및 R_6 는 독립적으로 수소, 히드록실, 저급 알킬, 클로로, 브로모, 시아노, 니트로, 저급 알콕시 또는 트리플루오로메틸을 나타내며;

<5>

Q 는 2 내지 14개의 탄소 원자로된 직쇄로 이루어진 디래디칼 (diradical)로서 이들 중 하나 이상은 헤테로원자에 의해 치환될 수 있고, 상기 직쇄는 불활성 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있으며 상기 탄소 또는 헤테로원자 사슬 구성원 중 하나 이상은 임의로 고리 구조의 일부를 형성하고 여기서 하나 또는 두개 모두의 카르복실기는 생체내에서 가수분해 가능한 생리적으로 허용되는 치환기에 의해 치환될 수 있다.

<6>

본 발명은 또한 상기 화학식 I의 화합물을 함유하는, 비만, 과지방혈증 및 성인발병성 (maturity-onset) 비만을 치료하기 위한 약학적 조성물도 제공한다.

배경 기술

<7>

이상지방단백질혈증 (dyslipoproteinemia: 파콜레스테린혈증-파트리글리세라이드혈증의 복합어), 저-HDL-콜레스테롤, 비만 (특히 상체 비만), 비인슐린-의존성 당뇨병 (NIDDM: noninsulin-dependent diabetes mellitus)을 유발하는 손상된 글루코스 내성 (IGT: impaired glucose tolerance)은 서구화된 사회에서 생활하는 사람들에게 흔히 일어나는 질병이다. 과인슐린혈증을 통해 개시 및 서로 관련된 이들 네가지 질병은 종종 서로 공존할 뿐만 아니라, 관상 심장질환으로 이르게하는 동맥경화성 혈관질환을 상승적으로, 그리고 개별적으로 촉진시킨다. 이와 같이, 상기 네가지 질병으로 된 죽음의 사중주 (X-증후군 (Syndrome-X), 대사적 증후군 (Metabolic Syndrome))는 연령층이 증가할수록 많이 발생하고 70세 가량의 연령층에서는 만성적인 비율을 차지한다. 이와 같은 죽음의 사중주에 대한 총체적인 치료적 접근뿐만 아니라 죽음의 사중주를 구성하는 질병에 대해 개별적으로 대응하는 것은 풍요로운 서구사회에 있어서 가장 중요한 의학적 도전으로 여겨지고 있다.

<8>

파콜레스테롤혈증/파트리글리세라이드혈증에 걸린 많은 환자들이 식이요법에 대해서는 잘 반응하지 않거나 전혀 반응하지 않는 것으로 밝혀졌기 때문에 과지방혈증 약물로 장기간 치료받게 된다. LDL 수용체를 업조절

(upregulate)하기 위해 고안된 담즙산 암류제 (sequestrants)와 HMG-CoA 리덕타제 저해제는 분리된 과콜레스테롤 혈중에 대해 매우 효과적이다. 그러나, 이를 두가지 모두 혈장내 트리글리세라이드를 저하시키는 것과 혈장의 HDL 수준을 증가시키는데는 그 효과가 매우 저조하기 때문에 과트리글리세라이드 혈증-과콜레스테롤 혈증의 결합된 모드 (이상지방단백질 혈증 환자의 >70%를 차지함) 또는 감소된 혈장 HDL을 갖는 분리된 과트리글리세라이드 혈증은 물론 현재 동맥경화성 심장혈관 질환에 있어 독립적으로 위험을 야기하는 것으로 인식되는 식후 키로미크론-부화 상태 (postprandial chylomicrons-rich phase)를 적절히 치료하는데는 부족하다. 분리된 과트리글리세라이드 혈증은 그러나 니코틴산 또는 피브레이트 (fibrate)류의 약물로 치료될 수 있다. 하지만, 니코틴산에 대한 순응도는 매우 저조하고, WHO의 철저한 클로피브레이트 연구 아래, 피브레이트 약물이 전체적인 사망률을 저하시킨다는 것은 크게 의문시되고 있다. 또한, 피브레이트 약물은 혈장 콜레스테롤을 감소시키는데 있어서 단지 극히 미약하게 효과가 있는 반면, 니코틴산은 전혀 효과가 없기 때문에 과트리글리세라이드 혈증-과콜레스테롤 혈증의 복합 환자는 복합치료를 받을 수 밖에 없다 (예컨대 HMG-CoA 리덕타제 저해제/니코틴산).

<9>

체중감량 수단은 기본적으로 체중을 감소시키기 위해 식이요법과 운동요법을 촉진하는게 기초한다. 그러나, 대부분의 비만 환자들은 식이요법이나 운동요법에 대해 부적절하게 반응하는 것으로 밝혀졌고, 특히, 장기간에 걸쳐 시험될 경우에는 더욱 그러하다. 식이 및 운동요법에 의해 개시된 체중감량 상태를 5년간 유지시킬 수 있는 확률은 10% 미만이다. 이와 같이 실패율이 큰 것은 주로 대사적인 요인 때문인데, 즉, 식이요법 결과로 체중을 감소시키는데는 항상 기초대사율의 소와 전체 에너지 소모의 감소가 수반됨에 따라, 식이요법을 실시하는 당뇨병 환자들은 막다른 골목에 처하게 되는 것이다. 현재 에너지 흡수를 변동시키는데 기초한 항비만 약물은 시상하부의 포만감 중추를 약화시키도록 고안된 식욕감퇴에 기초하고 있다. 이 약물들은 중간 및 장기간에 걸쳐서는 효과가 없는 것으로 보고되었고, 이들 중 몇몇 약물들은 주로 폐 고혈압을 일으킬 수 있다. 마찬가지로, 열량소모는 자유롭게 이루어지도록 하면서 총 체중 열량 소비를 변화시키는데 기초한 항비만 약물은 현재 없는 실정이다. 말초적으로 활동하는 발열성 β 3-아드레날린 아고ニ스트가 갈색 지방 조직 β -아드레노 수용체를 촉진할 수 있는 능력에 기초해서 선택되고 있고, 실제로 설치류에 있어서 발열을 유도할 수 있을 것이다. 그러나, 열량을 자유롭게 소모시킨다는 이러한 약제들이 인체에서 효과적인지는 여전히 의문시되며, 이들의 광범한 조직 특이성 (예컨대 골격 근육, 심근층, 대장)은 비특이적인 아드레날린 유도 효과를 야기시킬 수도 있을 것으로 예상된다.

<10>

IGT 및 명백한 NIDDM을 치료하기 위해 현재 이용가능한 약학적 수단은 지난 30여년간 사용되어 온 2가지 경구 하이포글리세리드 약제형으로 이루어져 있다. 설포닐우레아 (sulphonylureas)는 말초 인슐린 내성을 극복하기 위해 췌장의 인슐린 분비를 촉진시키는 한편, 바이구아나이드 (biguanides)는 말초 인슐린 활성을 증가시키는 것으로 주장되고 있다. 설포닐우레아의 유행은 망막, 신장, 신경 및 기타 다른 조직에서 당뇨병성 미세혈관 질환을 촉진시키는 혈중 글루코스를 어떤 맷가를 치루고서라도, 심지어 췌장 인슐린 분비를 증가시키는 한이 있더라도 정상화시켜야만 한다는 오래된 믿음에서 비롯된 것이다. 이러한 치료적 접근은 NIDDM 발병의 자연적인 경과를 지배하는 과인슐린혈증 상태 또는 비만-유도성 IGT의 경과가 인식되지 못한 시기에 개시되었다. 유지된 고인슐린 혈증에 의해 강제된 병리학적 후속편도 아님. 또한, 설포닐우레아 (인슐린과 마찬가지로)는 체중을 증가시키는 경향이 있기 때문에 인슐린 내성과 당뇨병-유도된 거대혈관 질환에 이르게 하는 상보적인 고인슐린혈증 (동맥경화성 심장혈관 질환)을 더 촉진시킨다. 바이구아나이드류는 췌장의 인슐린 분비를 자극하지 않으면서 인슐린-매개성 글루코스 치치를 가능하게 해주는 것으로 주장되고 있다. 그러나, 이들의 치료/독성 지수가 낮고 락트산 산성증 유도에 비추어 볼 때 매우 비만한 경우를 제외하고는 바이구아나이드를 단독요법으로 사용하는 것이 만장일치적으로 권장되지는 않는다. 지난 10년간, 과학자들은 이상지방단백질 혈증, 비만, NIDDM, 고혈압, 감소된 피브린 용해 및 기타 몇몇 병리학 (예컨대 고뇨산혈증) 간의 병인학-병생리학적 연관성에 대해 점차 인지하게 되어, 현재는 문제의 병리학이 단지 증상 통일화의 반영에 지나지 않는다는 것을 깨닫게 되었다. 동맥경화성 심장혈관성 질환에 이르게하는, 이러한 증상은 서구 사회에서 사망률과 질병률의 주요한 위험 요소인 것으로 인식되고 있다. 이 증상을 약학적으로 치료하기 위해서는 그의 개별적으로 구별되는 카테고리 각각을 별도로 치료하는 것보다는 총체적인 접근이 요구된다. 그러나 이러한 이론에 입각하여 고안된 약물은 아직까지 없다.

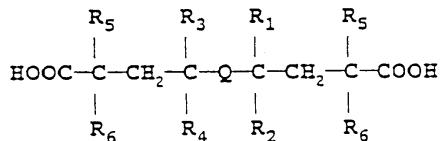
<11>

β , β' 탄소 원자상에 히드로카르빌 치환된 14, 20 탄소 원자 사슬 길이의 α , ω -디알카노인산, 이들의 염 및 에스테르 유도체들이 Bar-Tana의 미국특허 제 4,634,795호, 4,689,344호 및 4,711,896호에서 저지질, 체중감량 및 항당뇨병발생 활성을 지니는 것으로 개시된 바 있다. 그러나, 대사 증후군 및 그와 관련된 병인학의 치료에 만성적인 약물 복용이 필요할 것이라는 사실로 인해 종래 설명된 β , β' -치환된 α , ω -디알카노인산과 비교할 때 보다 효능이 우수한 새로운 화합물에 대해 집중적인 연구 조사가 이루어지게 되었다.

발명의 상세한 설명

<12> 본 발명에 따라, 혈중 지질 수준을 놀라울 정도로 효과적으로 감소시키는 새로운 부류의 화합물이 밝혀졌다. 본 발명의 새로운 화합물들은 또한 에너지 대사에 악영향을 미치지 않으면서 열량생산적 항당뇨병 (NIDDM) 활성도 갖는 것으로 밝혀졌다. 뿐만 아니라, 이들 화합물 중 몇가지의 효능은 종전의 β , β' -치환된 α , ω -디알카노인산에 대해 보고된 것보다 훨씬 우수한 것이다. 본 발명에 따라 제공되는 신규한 화합물들은 다음 화학식 I을 갖는 α , ω -디알카노인산 및 그의 카르복실기의 생체내 가수분해가능한 관능 유도체이다.

화학식 I



<14>

(식 중, R_1 - R_4 는 독립적으로 수소 또는 비치환 또는 치환된 히드로카르빌기를 나타내고;

<16> R_5 와 R_6 는 독립적으로 수소, 히드록실, 저급 알킬, 클로로, 브로모, 시아노, 니트로, 저급 알콕시 또는 트리플루오로메틸을 나타내며;

<17> Q는 2 내지 14개의 탄소원자 직쇄로 이루어진 디래디칼로서, 이들 중 하나 이상은 혼테로원자에 의해 치환될 수 있고, 상기 직쇄는 불활성 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있으며 상기 탄소 또는 혼테로원자 사슬 구성원 중 하나 이상은 임의로 고리 구조의 일부를 형성한다)

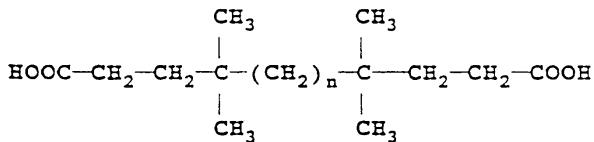
<18> 본 발명의 범위에는 생체내에서 가수분해되어 화학식 I의 유리 이산 (free diacids)를 생산하는 상기 화학식 I의 화합물의 α 및/또는 ω 카르복시기의 유도체가 포함된다. 이러한 적당한 유도체들로는 무엇보다도 약학적으로 허용가능한 무기 또는 유기 양이온과의 염, 특히, 알칼리 금속염, 알칼리토 금속염, 암모늄염 및 치환된 암모늄염; 에스테르, 특히 저급 알킬 에스테르; 아미드, 모노- 및 디-치환 아미드; 및 무수물, 예컨대 저급 알카노인산; 및 화학식 I의 분자내에서 유리 히드록시 치환기 (또는 치환기들)에 의한 카르복실기 중 어느 하나 또는 두개 모두의 폐환에 의해 형성된 락톤을 들 수 있다.

<19> R_1 - R_4 의 정의 중 "히드로카르빌 (hydrocarbyl)"에는 예컨대 임의로 치환된 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬 등이 포함된다.

<20> 본 발명에 따른 바람직한 화합물들은 R_1 - R_4 가 각각 저급 알킬이고 Q는 탄소원자 2 내지 14개의 직쇄 폴리메틸렌 사슬인 상기 화학식 I의 화합물; 및 생체내에서 가수분해가능한 그의 관능적 유도체들이다.

<21> 본 발명에서 특히 바람직한 화합물들은 다음 화학식 II를 갖는 화합물 및 생체내에서 가수분해가능한 관능적 유도체이거나 또는 다음 화학식 III을 갖는 화합물 및 생체내에서 가수분해가능한 관능적 유도체이다:

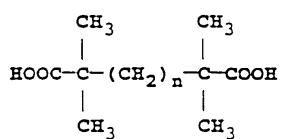
화학식 II



<22>

(식 중, n은 6 내지 12의 정수임)

화학식 III



<24>

<25> (식 중, n은 10 내지 16의 정수임)

<26> 본 발명에 따른 화학식 I의 신규한 화합물들은 공지의 방법에 따라 제조할 수 있으며 그 중 몇몇은 후술하는 실시예를 통해 설명하였다.

<27> 또 다른 측면에서, 본 발명은 활성성분으로서 상기 화학식 I의 신규한 화합물과 약리적 담체 또는 희석제를 포함하는, 비만, 고지방혈증, 당뇨병 또는 대사성 증후군 (Metabolic Syndrome)의 치료를 위한 약학적 조성물을 제공한다. 이 약학적 조성물은 주로 경구 투여용이지만, 비경구 또는 국소 투여될 수도 있다. 이들 약학적 조성물은 바람직하게는 단위 투여 형태로서 예컨대 정제, 캡슐제, 로제제, 알약, 분제 및 수용액 및 비수성용액 또는 혼탁액일 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 또한 예컨대 젤라틴, 설탕, 전분, 셀룰로스 유도체, 지방산 및 그의 염, 식물성 오일, 글리세린, 글라이콜, 물, 수성 염수 또는 인산염 완충용액 등과 같은 통상적인 약학적 고체 또는 액체 담체 또는 희석제를 포함하는 것이 바람직하다. 본 발명의 조성물은 또한 약학적 조성물에 일반적으로 사용되는 기타 병용가능한 물질과 예컨대 착색제, 풍미성분 및 보존제와 같은 기타 첨가제를 포함할 수도 있다.

<28> 본 발명에 따른 약학적 조성물은 각각의 단위가 상기 화학식 I의 활성성분을 50 내지 500 mg 함유하는 단위 투여 단위 형태인 것이 바람직하다. 본 발명에 따른 상기 화학식 I의 화합물의 1일 투여량은 개별 환자의 연령, 필요 및 내성에 따라 달라질 것이지만 대략 1일 50 내지 5,000 mg 범위가 될 것이다.

<29> 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물의 약학적 활성은 표준 방법에 따른 래트에서의 생체내 실험과 간세포에서의 생체외 실험에 의해 입증될 수 있었다. 이들 실험중 몇가지를 다음에 상세히 후술한다.

<30> 래트에서의 생체내 및 간세포에서의 실험

<31> 실험 예 I

<32> 래트 (각각의 처리군 당 n=5)에게 Purina 사료를 6일간 자유롭게 먹도록 하고, 사료에는 화학식 II의 0.1% (w/w) γ , γ '-메틸 치환된 α , ω -디오익산을 보강하였다 (실시예 1, 실시예 3, 실시예 4). 생체내 생물학적 효과를 음식물 흡수, 혈장 트리글리세라이드, 혈장 콜레스테롤 및 혈장 글루코스에 대해 평가하였다. 결과를 다음 표 I에 나타내었다.

표 I

<33>

	미처리군	실시예 1	실시예 3	실시예 4
혈장 트리글리세라이드(mg%)	63.9±24.1	24.8±3.9	28.8±7.4	23.9±10.3
혈장 콜레스테롤 (mg%)	66.3±5.6	64.1±12.0	62.4±13.3	56.8±10.3
혈장 글루코스 (mg%)	141.2±10.7	127.8±6.6	138.8±2.7	139.0±9.0
음식물 흡수 (g/d)	19.1±1.7	18.6±2.1	19.3±1.1	19.1±1.2

<34>

실험 예 II

<35>

래트 (각각의 처리군 당 n=5)에게 Purina 사료를 5일간 자유롭게 먹도록 하고, 사료에는 γ , γ '-메틸 치환된 α , ω -헥사데칸디오익산 (화학식 II, 실시예 3) 또는 β , β '-메틸 치환된 α , ω -헥사데칸디오익산 (미국특허 제 4,634,795호)을 0.09% (w/w)을 보강하였다. 생체내 생물학적 효과를 혈장 트리글리세라이드, 혈장 콜레스테롤 (apo)C-III, 혈장 인슐린 및 혈장 중 각 약물의 정상상태 농도 (Css)에 대해 평가하였다. β , β '-치환된 화합물에 대한 γ , γ '-치환된 화합물 (실시예 3)의 상대적인 폴드 (fold) 효능을, 얻어진 각각의 Css에 의해 관찰된 효과를 정상화시킴으로써 산출하였다. 결과를 다음 표 II에 나타내었다.

표 II

<36>

	미처리군	β , β '-메틸-헥사데칸 α , ω -디오익산	γ , γ '-메틸-헥사데칸 α , ω -디오익산(실시예3)	폴드 효과 (γ , γ ' / β , β)
혈장 트리글리세라이드(mg%)	61.0±13.5	19.7±4.0	19.9±7.4	8.2
혈장 apo C-III (mg%)	33.0±10.0	11.0±3.7	12.0±4.6	7.7
혈장 인슐린 (U/ml)	31.02±6.5	23.0±3.4	16.0±6.1	15.2
Css (g/ml)		97.4±12.6	12.0±1.2	

<37> 실험예 III

<38> α, α' -메틸 치환된 α, ω -테트라데칸디오익산을 이용하고 실험조건을 실험예 II와 동일하게 하였다. 결과를 다음 표 III에 나타내었다.

<39> 폴드 효능은 β, β' -치환된 화합물에 대해 α, α' -치환된 화합물 (실시예 6)에 의해 상대적으로 유도된 각각의 효과를 나타낸다.

표 III

<40>

	미처리군	β, β' -메틸-헥사데칸 α, ω -디오익산	α, α' -메틸-헥사데칸 α, ω -디오익산(실시예6)	폴드 효과 ($\alpha, \alpha / \beta, \beta$)
혈장 트리글리세라이드(mg%)	211.2±81.5	79.5±9.2	44.5±14.0	1.78
혈장 콜레스테롤 (mg%)	101.5±15	84.0±9.3	69.5±9.7	1.2
혈장 apo C-III (mg%)	276±31	63±10	17±14	3.7
혈장 글루코스 (mg%)	112±5	114±6	104±4	1.1
혈장 인슐린 (U/ml)	28.9±13.1	25.4±5.5	27.2±7.3	1.0

<41> 실험예 IV

<42> JC-1 염료가 로딩된 분리된 간세포에서 화학식 I의 화합물에 의한 산화적 포스포릴화의 언커플링을 평가하고 (M. Rees와, Meth. Enzymol. 260, 406 (1995)), 설명된 바와 같이 첨가된 화학식 I의 화합물의 존재 하에 인큐베이션시켰다. JC-1 형광은 MACSCAN 유동 사이토메트리를 이용하여 측정하였다. 세포질의 모노머성 염료는 530 nm에서 방출되는 반면 (488nm에서 여기될 때), 미토콘드리아내 응집된 염료의 형광은 590 nm로 이동하였다. 530/590 형광 비율은 따라서, 영향을 받은 세포의 우세한 미토콘드리아 내막 전위의 결과로서 염료의 세포질/미토콘드리아 분포를 반영하는 것이다. 530/590 비율이 높을수록 첨가된 이펙터에 의해 유도된 언커플링 및 열량 발생의 정도도 높다. 결과를 첨부된 도 1에 나타내었다.

<43>

요약

<44> 화학식 I의 화합물의 생물학적 효과와 관련하여 다음의 결론에 이르렀다:

<45>

(a) 활성 화합물은 강력한 저질혈증화제 (hypolipidemics)이다. 전체적인 저지질혈증 효과는 혈장 apo C-III의 감소에 기인하는 활성화 혈장 지질단백질 클리어런스에 기초한다.

<46>

(b) 활성 화합물은 유글리세미아 (euglycemia)를 유지시키는데 필요한 혈장 인슐린 농도에 의해 반영되는 바와 같이 강력한 인슐린 증감제이다. 인슐린 증감화작용은 IGT/NIDDM을 치료하는데 있어서 이들 화합물을 이용하는 기초를 형성할 수 있다.

<47>

(c) 활성 화합물은 미토콘드리아 막 전위의 감소 결과, 열량발생의 증가를 유도한다. 이들 화합물에 의해 유도된 언커플링은 비만을 치료하는데 있어서 이들 화합물을 이용할 수 있는 기초가 될 수 있다.

<48>

(d) 이들 화합물은 대사 중후군의 총체적인 치료적 접근방식을 제공할 수 있다. 이들의 효능은 동종 β, β' -치환된 화합물에 비해 훨씬 뛰어나다.

실시예

<50>

실시예 1: 4,4,11,11-테트라메틸테트라데칸디오익산

<51>

35-38°C로 유지된 벤젠 120 ml 중 트리페닐포스핀 26.2 g (0.1 mol)의 교반 용액에 에틸 브로모아세테이트 (14.4g, 0.094 mol)을 30분에 걸쳐 적가하였다. 실온에서 다시 12시간 교반한 후 침전물을 여과하고 헥산으로 2회 세정하여 34.7g (86%)의 (카르보에톡시메틸)-트리페닐포스포늄 브로마이드를 얻었다. 용점 159-160°C. 소량의 페놀프탈레인을 함유하는 클로로포름 200ml 및 물 500ml 중 브로마이드 118.4g (0.276 mol)의 교반 혼탁액에 10% 수산화나트륨 수용액 115ml를 5°C에서 냉각시키면서 적가하였다. 외부 냉각없이 30분간 더 교반한 다음 클로로포름 500ml를 첨가하여 투명층을 얻었다. 클로로포름 100ml로 수축을 3회 추출하고 결합된 클로로포름 분획

을 황산나트륨을 이용하여 건조시킨 다음 진공농축하여 써다. 벤젠과 헥산의 1:1 혼합물 180 ml로부터 잔사를 결정화시켜 순수한 (카르보에톡시메틸렌)트리페닐포스포란 86.2g (90%)을 얻었다. 용점 119-120°C.

<52> 것 중류된 이소부티랄데히드 68 g (0.94 mol) 및 40% 포르말린 70 ml의 교반 혼합물에 탄산칼륨 (56g)을 아르곤 분위기 하에 1시간 동안 수차례에 나누어 첨가하였다. 첨가시 온도는 10-15°C로 유지하였다. 온도를 25°C로 상승시키는 한편 아르곤 하에서 12시간 동안 더 교반하고 물을 100 ml 첨가하여 백색 혼탁액으로 만들었다. 혼합물을 클로로포름 40ml로 4회 추출하고 결합된 추출물을 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 진공농축시켰다. 20-cm Vigreux 컬럼을 통해 나머지 액체 (냉각시 응고함)을 중류시킴으로써 2,2-디메틸-3-히드록시-프로판을 93.0g (97%)을 얻었다. 비점 83-86°C/15 Torr, 용점 90-93°C.

<53> 건조 디클로로메탄 (150ml) 중 (카르보에톡시메틸렌)트리페닐포스포란 (75g, 0.22 mol) 및 2,2-디메틸-3-히드록시프로판알 (22g, 0.22 mol)의 용액을 46시간 환류시켰다. 이어서 용매를 증발시키고 매우 얇은 컬럼을 통해 조질의 생성물을 15 Torr에서 증류시켰다. 40-cm Widmer 컬럼을 통해 재증류시킴으로써 중류물을 2 분획으로 분리하였다. 첫번째 분획으로부터 에틸 트랜스-4,4-디메틸-5-히드록시펜-2-테노에이트 22.3g (60%)을 얻었다. 비점 133-136°C/15 Torr, nD23 1.4641.

1H NMR (CDCl₃): δ = 1.10 [s, 6H, C(CH₃)₂], 1.25 (t, 3H, CH₃CH₂), 3.40 (s, 2H, CH₂), 3.80 (br. s, 1H, OH), 4.15 (q, 2H, CH₂CH₃), 5.80 (d, 1H, J = 16 Hz, 3-H), 6.94 (d, 1H, J = 16 Hz, 2-H)

<54>

C₉H₁₆O₃에 대한 분석. 계산치, C, 62.76; H, 9.36

<56>

실측치, C, 62.92; H, 9.50.

<57>

무수 디클로로메탄 900ml 중 크롬 트리옥사이드-페리딘 복합체 70g (0.27 mol)의 교반 혼탁액에 디클로로메탄 100ml 중 에틸 트랜스-4,4-디메틸-5-히드록시펜-2-테노에이트 (8.6g, 0.05 mol)을 첨가하였다. 불용성의 검은색 잔사를 에테르 100 ml로 3회로 나누어 철저히 세정하였다. 결합된 유기용액을 실리카겔 컬럼 (3.5cm, 25 cm)를 통해 통과시키고 용매를 증발에 의해 제거하였다. 20cm Widmar 컬럼을 통해 잔사 오일을 증류시켜 에틸 4-메틸-4-포르밀펜-2-테노에이트 8.0g (94%)을 얻었다. 비점, 110-111°C/15 Torr, nD18 1.4605.

1H NMR (CDCl₃): δ = 1.30 [s, 6H, C(CH₃)₂], 1.45 (t, 3H, CH₃CH₂), 4.15 (q, 2H, CH₂CH₃), 5.85 (d, 1H, J = 16 Hz, 3-H), 6.90 (d, 1H, J = 16 Hz, 2-H), 9.45 (s, 1H, CHO).

<58>

C₉H₁₄O₃에 대한 분석. 계산치, C, 63.51; H, 8.29

<60>

실측치, C, 63.53; H, 8.38.

<61>

디메틸포름아미드 125 ml 중 트리페닐포스핀 26.2 g (0.1 mol)의 용액에 포름산 5방울과 디브로모부탄 8.64g (0.04 mol)을 첨가하고 혼합물을 3시간 환류시킨 다음, 냉각시키고 에테르 150ml로 희석하였다. 형성된 침전물을 여과하고, 에테르로 세척한 다음 건조시켰다. 조질의 생성물을 메탄을 35 ml로 용해시키고 에테르 80ml로 침전시켜 부탄-1,4-비스(트리페닐포스포늄)디브로마이드 25.2g (85.2% 수율)을 얻었다. 용점 302-303°C.

<62>

아르곤 충전된 1L 들이 3-가지 달린 플라스크에 건조 테트라히드로퓨란 600ml (리튬 알루미늄 하이드라이드로 환류시키고 대기압하에 증류시킴)와 부탄-1,4-비스(트리페닐-포스포늄)디브로마이드 (13.4g, 0.018mol) (오산화인을 이용하여 3일 이상 건조시킴)를 넣고 미세한 혼탁액이 형성될 때까지 아르곤 하에서 격렬히 교반하였다. 이어서 에테르 중 페닐리튬 1.80M 용액 20 ml를 1시간 동안 적가하였다. 적색 용액을 실온에서 4시간 교반하고 에틸 4-메틸-4-포르밀펜-2-테노에이트 6.12g (0.036 mol)을 한번에 첨가하였다. 얻어진 백색 혼탁액을 실온에서 10시간 교반하고 2시간 환류시켰다. 반응 혼합물을 여과하고 농축시켜 황색의 점성 오일을 얻었다. 이 오일에 에테르 150ml를 첨가한 후, 용액을 한번 더 여과하여 써다. 여액을 농축시켜 오일 5.82g을 얻고 이를 톨루엔 30ml로 희석하고 Al₂O₃로 여과시킨 다음 톨루엔에 의해 실리카겔 용리시켰다. 용매를 증발시켜 디에틸 4,4,11,11-테트라메틸테트라데카-2,5,9,12-테트라엔디오네이트 3.82g을 얻었다.

<63>

이론적인 부피의 수소가 흡수될 때까지 메탄을 50ml 중 4,4,11,11-테트라메틸테트라데카-2,5,9,12-테트라엔디오네이트 2.98 g (8.1mmol) 용액을 0.2g Pt (R. Adams, V. Voorhees 및 R. L. Shriner, Org. Synth. 8, 92 (1928)에 따라 제조됨)를 이용하여 수소첨가시켰다. 여액을 농축시켜 오일을 얻고 이를 톨루엔 30ml로 희석한

다음 툴루엔에 의해 용리된 실리카겔과 Al_2O_3 를 통해 여과시켰다. 용매를 증발시켜 오일을 얻었다. 25% NaOH 용액 25ml와 몇 방울의 에탄올을 상기 오일에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 50–60°C에서 2시간 가열한 다음 친한 염산으로 산성화시키고 클로로포름으로 추출하였다. 결합된 클로로포름 추출물을 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 중류시킨 다음 잔사를 헥산으로부터 재결정시켜 4,4,11,11-테트라메틸-테트라데칸디오인산 2.06g (81%)을 얻었다. 용점 88–89°C.

1H NMR (CDCl_3):

(= 0.86 [s, 12H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 1.05 1.38 (m, 16H, CH_2), 1.52 (m, 4H, 3,12- CH_2),
 <64> 2.30 (t, 4H, 2,13 CH_2), 9.50 (br. s, 2H, COOH)

$\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_4$ 에 대한 분석. 계산치, C, 68.75; H, 10.90

<66> 실측치, C, 68.95; H, 10.96.

<67> 실시예 2: 디에틸 4,4,13,13-테트라메틸헥사데카-2,5,11,14-테트라엔디오네이트

<68> 디메틸포름아미드 60ml 중 트리페닐포스핀 13.1g (0.05 mol)의 용액에 1,6-디브로모헥산 4.88g (0.02 mol)과 포름산 1방울을 첨가하고 이 혼합물을 3시간 환류시킨 다음 냉각하고 에테르 20ml로 희석하였다. 형성된 침전물을 여과하고, 에테르 30ml로 세척한 다음 건조시켰다. 조질의 생성물을 메탄올 25ml 중에서 가열하면서 용해시킨 다음 에테르 40ml로 침전시켜 헥산-1,6-비스(트리페닐포스포늄)디브로마이드 12.6g (82.0%)을 얻었다. 용점 312–313°C.

<69> 헥산-1,6-비스(트리페닐-포스포늄)디브로마이드 (8.28g, 0.011 mol)(오산화인을 이용하여 36시간 이상 건조시킴)과 건조 테트라히드로퓨란 550 ml (리튬 알루미늄 하이드라이드로 환류시키고 대기압하에 중류시킴)를 아르곤으로 충전된 건조한 1 L 들이 3-가지 달린 플라스크에 넣고 미세한 혼탁액이 형성될 때까지 아르곤 하에서 격렬히 교반하였다. 이어서 에테르 중 페닐리튬 1.375M 용액 17ml를 30분간 적가하였다. 적색 용액을 실온에서 4시간 교반하고 건조 테트라히드로퓨란 50ml 중 에틸 4-메틸-4-포르밀펜-2-테노에이트 (실시예 2에서 제조된 바와 같음) 3.6g (0.021 mol)를 한번에 첨가하였다. 얻어진 백색 혼탁액을 실온에서 10시간 교반하고 2시간 환류시켰다. 반응 혼합물을 여과하고 농축시켜 황색의 점성 오일을 얻었다. 이 오일에 에테르 100ml를 첨가하고, 용액을 한번 더 여과하였다. 여액을 농축시켜 오일 3.7g을 얻고 이를 툴루엔 20ml로 희석한 다음 Al_2O_3 로 여과시킨 다음 실리카겔 컬럼 (100g; 툴루엔으로 용출시킴) 상에서 크로마토그래피시켜 디에틸 4,4,13,13-테트라메틸헥사데카-2,5,11,14-테트라엔디오네이트 25g (59% 수율)을 얻었다. 이 에스테르는 TLC (Silufol UV 254, CHCl_3 , Rf 0.75) 상에서 1개의 스폷을 나타내었다.

1H NMR (CDCl_3): (= 1.18

[s, -12H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 1.25 (t, $J = 6$ Hz, 6H, CH_3CH_2), 1.05 1.38 (m, 4H, 8,9- CH_2),
 <70> 1.85 2.05 (m, 4H, 7,10- CH_2), 4.15 (q, 2H, $J = 6$ Hz, CH_2CH_3), 5.22 5.30 (m, 4H, 5,6,11,12- CH), 5.75 (d, 2H, $J = 14$ Hz, 3,14- CH), 7.05 (d, 2H, 2,15- CH).

<71> 실시예 3: 4,4,13,13-테트라메틸헥사데칸디오익산

<72> Pt 0.3g을 함유하는 메탄올 50ml 중 실시예 2의 용액 5.43g (0.014mol)을 수소첨가시키고 실시예 1에 설명된 바와 같이 가수분해시켜 4,4,13,13-테트라메틸헥사데칸디오익산 3.52g (74%)을 얻었다. 용점 85–86°C.

1H NMR

(CDCl_3): (= 0.86 [s, 12H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 1.05 1.38 (m, 20H, CH_2), 1.52 (m, 4H, 3,14- CH_2), 2.30 (t, 4H, 2,15- CH_2), 9.50 (br. s, 2H, COOH)

<74> $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{O}_4$ 에 대한 분석. 계산치, C, 70.13; H, 11.18

<75> 실측치, C, 70.07; H, 11.02.

<76> 실시예 4: 4,4,15,15-테트라메틸옥타데칸디오익산

<77> 디메틸포름아미드 125 ml 중 트리페닐포스핀 26.2g (0.1 mol)의 용액에 포름산 5방울과 1,8-디브롬옥탄 10.88g (0.04 mol)을 첨가하고 이 혼합물을 3시간 환류시킨 다음 냉각하고 에테르 150ml로 희석하였다. 얻어진 침전물

을 여과하고 에테르로 세척한 다음 건조시켰다. 조질의 생성물을 메탄올 35ml에 용해시키고 에테르 80ml로 침전시켜 옥탄-1,8-비스(트리페닐포스포늄)디브로마이드 27.1g (85.2%)을 얻었다. 용점 255-257°C.

1H NMR (CDCl₃): (= 0.7 1.3 [m, 12H,

<78> (CH₂)₆], 3.0-3.3 (m, 4H, 2PCH₂), 7.1-7.5 (m, 30H, 2PPh₃).

<79> C₄₄H₄₆Br₂P₂에 대한 분석. 계산치, Br, 20.06

<80> 실측치, Br, 20.22.

<81> 아르곤 충전시킨 건조한 1-L 들이 3-가지 달린 플라스크에 옥탄-1,8-비스(트리페닐포스포늄)디브로마이드 (14.34g, 0.018 mol) (오산화인을 이용하여 진공 데시케이터 내에서 10일 이상 건조시킴)와 건조한 테트라히드로퓨란 400ml (리튬 알루미늄 하이드라이드로 환규시키고 대기압하에 중류시킴)를 넣고 아르곤 하에서 미세한 혼탁액이 형성될 때까지 격렬하게 교반하였다. 이어서 에테르 중 페닐리튬 1.86M 용액 20ml를 30분간 적가하였다. 적색 용액을 실온에서 2.5시간 동안 교반하고 에틸 4-메틸-포르밀펜-2-테노에이트 6.12g (0.036 mol) (실시 예 1에서 제조된 바와 같음)을 한번에 첨가하였다. 얻어진 백색 혼탁액을 여과 및 농축시켜 점성 오일을 얻었다. 이 오일에 에테르 150ml를 첨가한 후 용액을 1회 더 여과시켰다. 여액을 농축시켜 오일 6.69g을 얻고 이를 툴루엔 30ml로 희석한 다음 툴루엔으로 용리시킨 실리카겔 및 Al₂O₃를 통해 여과시켰다. 용매를 증발시켜 디에틸 4,4,15,15-테트라메틸옥타데카-2,5,13,16-테트라엔디오네이트 4.33 g을 얻었다.

<82> Ni 0.5g을 함유하는 에탄올 50ml 중 디에틸 4,4,15,15-테트라메틸옥타데카-2,5,13,16-테트라엔디오네이트 2.26g (5.4mmol) 용액 (H. Adkins, Org. Syntheses Col. 3, 180 (1955)에 따라 제조함)을 이론적 부피의 수소가 흡수될 때까지 수소첨가시킨 다음 여과하였다. 여액을 실시 예 1에 설명된 바와 같이 가공시켜 산 1.24g (62% 수율)을 얻었다. 용점 71-72°C.

1H NMR (CDCl₃): (= 0.86 [s, 12H, C(CH₃)₂], 1.05 1.38 (m, 24H,

<83> CH₂), 1.52 (m, 4H, 3,16-CH₂), 2.30 (t, 4H, 2,17-CH₂), 9.50 (br. s, 2H, COOH).

<84> C₂₂H₄₂O₄에 대한 분석. 계산치, C, 71.30; H, 12.42

<85> 실측치, C, 71.35; H, 11.35.

<86> 실시 예 5: 2,2,13,13-테트라메틸테트라데칸디오익산

<87> THF 60 ml 중 디이소프로필아민 8.1 g (80 mmol)에 헥산 중 부틸리튬 1.88 N 용액 43 ml (80 mmol)를 첨가하였다. 동일 온도에서 30분간 교반한 후, 이소부티르산 3.5g (40 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 실온까지 점차 송온시키고 3시간 교반한 다음 15°C로 다시 냉각한 후 1,10-디브로모데칸 (4.5 g, 15 mmol)을 한번에 첨가하였다. 실온에서 3시간 교반한 후 반응물에 12% 염산 40ml를 첨가하여 반응을 중지시키는 한편 냉수로 냉각시켰다. 수층을 벤젠으로 추출하고 물로 세척한 다음 MgSO₄로 건조시켰다. 용매를 제거한 후 잔사를 결정화시켰다. 생성물을 헥산으로부터 재결정시켜 2,2,13,13-테트라메틸 테트라데칸디오익산 3.4 g (72%)을 얻었다. 용점 86-87.5°C.

1H NMR (CDCl₃) delta 1.18 (s, 12H, CH₃), 1.20-1.32 (br. m, 16H, CH₂), 1.52

<88> (br. t, 4H, β-CH₂).

<89> 실시 예 6: 2,2,15,15-테트라메틸헥사데칸디오익산

<90> Ar하 15°C에서 부틸리튬의 2.1N 헥산 용액 38.3ml (80 mmol) 및 THF 60 ml 디이소프로필아민 8.1g (80 mmol)로부터 제조된 리튬 디이소프로필아미드 용액에 이소부티르산 3.5g (40 mmol)을 첨가하였다.

<91> 이 혼합물을 실온에서 3시간 교반하고 15°C로 다시 냉각시켰다. 이어서 1,12-디브로모도데칸 3.3 g (10 mmol)을 한번에 첨가하고, 온도를 20°C로 점차 송온시킨 다음 반응물을 밤새 교반하였다. 12% 염산을 이용하여 반응을 염산 중에서 중지시키고 벤젠으로 추출한 다음 물로 세척하고 건조시켰다. 생성물을 헥산으로부터 결정화시켜 2,2,15,15-테트라메틸헥사데칸디오익산 2.6 g (71%)을 얻었다. 용점 90-91°C.

1H NMR (CDCl₃) delta 1.18 (s, 12H, CH₃), 1.20-1.35 (br. m, 20H, CH₂), 1.50

<92> (br. t, 4H, β-CH₂).

<93> 실시예 7: 2,2,17,17-테트라메틸옥사데칸디오익산

<94> 실온에서 벤젠 중 벤조일 포옥사이드 0.5g 및 1,13-테트라데카디엔 4.0g (20.6 mmol)의 용액에 HBr을 첨가시킴으로써 1,14-디브로모테트라데칸을 제조하였다. 이 혼합물을 2시간 교반하고 벤젠 용리액을 이용하여 Al_2O_3 (4 12 cm) 상에서 크로마토그래피시켰다. 1,14-디브로모테트라데칸을 분리하고 헥산으로부터 재결정시켜 6.8 g (93.1%)을 얻었다. 용점 50°C.

<95> 15-5°C, 아르곤 분위기 하 THF 40 ml 중 디이소프로필아민 3.0g (30 mmol)에 헥산 중 부틸리튬 17.2N 용액 17.5 ml (30 mmol)를 적가함으로써 2,2,17,17-테트라메틸옥타데칸디오익산을 제조하였다. 다음 30분 동안 혼합물을 20°C로 냉각하고 이소부티르산 1.3g (15 mmol)을 첨가하였다. 온도를 20°C로 점차 증가시키고 3시간 동안 계속 교반시켰다. 반응 혼합물을 다시 -15°C로 냉각시킨 다음 제조된 1,14-디브로모테트라데칸 (0.2g, 3.4 mmol)을 한번에 첨가하였다. 온도를 20°C로 승온시키고 반응물을 밤새 교반하였다. 반응물을 엄유에서 12% 염산으로 급냉시키고 벤젠으로 추출한 다음 물로 세척 및 건조시켰다. 생성물을 헥산으로부터 결정화시키고 2,2,17,17-테트라메틸옥타데칸디오익산 1.0g (80%)을 얻었다. 용점 94-96°C (헥산으로부터).

<96> 실측치 %: C 71.10; H 11.40

<97> 계산치 %: C 71.30; H 11.42.

1H NMR (CDCl_3) delta 1.18 (s, 12H, CH_3), 1.25 (br. s, 24H, CH_2), 1.51

<98> (br. t, 4H, $\beta\text{-CH}_2$).

도면의 간단한 설명

<49> 도 1은 JC-1 염료가 로딩된 분리된 간세포에서 화학식 I의 화합물에 의한 산화적 포스포릴화의 언커플링을 평가 결과를 530/590 nm 형광 비율 대 매질 중에서의 농도 함수 그래프로 나타낸 도면이다.

도면

도면1

