(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0057122
(43) 공개일자 2025년04월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/127 (2025.01) *A61K 31/7088* (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01) *A61K 47/16* (2006.01)
A61K 47/18 (2017.01) *A61K 47/20* (2017.01)
A61K 47/22 (2017.01) *A61K 47/28* (2017.01)
A61K 48/00 (2006.01) *A61K 9/51* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/127 (2025.01)
A61K 31/7088 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7012513(분할)
(22) 출원일자(국제) 2020년11월13일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2022-7016279
원출원일자(국제) 2020년11월13일
심사청구일자 2022년05월13일
(85) 번역문제출일자 2025년04월16일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2020/042513
(87) 국제공개번호 WO 2021/095876
국제공개일자 2021년05월20일
(30) 우선권주장
JP-P-2019-207118 2019년11월15일 일본(JP)

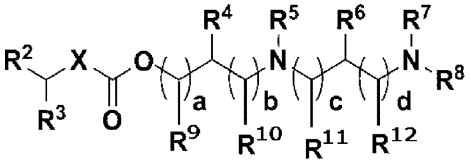
(71) 출원인
후지필름 가부시키가이샤
일본 도쿄도 미나토쿠 니시 아자부 2쵸메 26방 30고
(72) 발명자
세키구치 다카히로
일본 가나가와켕 아시가라카미군 가이세이마치 우시지마 577반치 후지필름 가부시키가이샤 나이
엔도 다이스케
일본 가나가와켕 아시가라카미군 가이세이마치 우시지마 577반치 후지필름 가부시키가이샤 나이
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 **지질 조성물**

(57) 요 약

본 발명의 과제는, 폭넓은 종류의 핵산에 대하여 우수한 핵산 송달을 실현할 수 있는 지질 조성물을 제공하는 것이다. 본 발명에 의하면, 식 (1)로 나타나는 지질 또는 그 염인 제1 지질, 스테롤류, 및 핵산을 포함하는 지질 조성물로서, 지질 조성물 중의 제1 지질의 몰수의, 지질 조성물 중의 스테롤류의 몰수에 대한 비가 0.300 이상 1.299 미만인, 지질 조성물이 제공된다.



(1)

식 중, X는 $-NR^1-$ 또는 -O-를 나타내고, R^1은, 수소 원자, 탄화 수소기 등을 나타내며, R^2 및 R^3은 각각 독립적으로, 수소 원자, 탄화 수소기 등을 나타내고, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, 및 R^{12}는 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 알킬기를 나타내며,

R^4 및 R^5, R^{10} 및 R^5, R^5 및 R^{12}, R^4 및 R^6, R^5 및 R^6, R^6 및 R^7, R^6 및 R^{10}, R^{12} 및 R^7, 및 R^7 및 R^8 중 어느 1세트 이상은 서로 연결되어 O 원자를 포함하고 있어도 되는 4~7원환을 형성해도 되고, a, b, c, 및 d는 각각 독립적으로 0~3의 정수를 나타내며, 단, a+b는 1 이상이고, c+d는 1 이상이다.

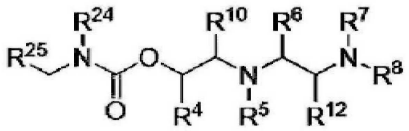
(52) CPC특허분류
A61K 47/10 (2013.01)
A61K 47/16 (2013.01)
A61K 47/18 (2013.01)
A61K 47/20 (2013.01)
A61K 47/22 (2013.01)
A61K 47/28 (2013.01)
A61K 48/00 (2024.01)
A61K 9/5123 (2013.01)
(72) 발명자
가네우미 슌
일본 가나가와켄 아시가라카미군 가이세이마치 우시지마 577반치 후지필름 가부시키가이샤 나이
노로 마사키
일본 가나가와켄 아시가라카미군 가이세이마치 우시지마 577반치 후지필름 가부시키가이샤 나이
다나베 신타로
일본 가나가와켄 아시가라카미군 가이세이마치 우시지마 577반치 후지필름 가부시키가이샤 나이
야마모토 마사히코
일본 가나가와켄 아시가라카미군 가이세이마치 우시지마 577반치 후지필름 가부시키가이샤 나이

명 세 서

청구범위

청구항 1

식 (1-1) 또는 식 (2) 로 나타내는 지질 또는 그 염인 제1 지질, 콜레스테롤, 폴리에틸렌글라이콜 구조를 갖는 지질 및 핵산을 포함하는 지질 조성물인 핵산 송달 캐리어로서, 지질 조성물 중의 제1 지질의 몰수의, 지질 조성물 중의 콜레스테롤의 몰수에 대한 비가 0.300 이상 1.299 미만인, 핵산 송달 캐리어.



(1-1)

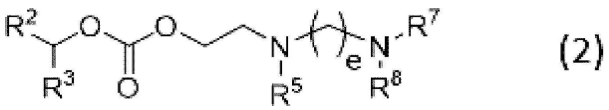
식 중,

R^{24}는, 탄소수 6~24의 탄화 수소기를 나타내며,

R^{25}는, R^{31}-L^{2}-R^{32}-로 나타나는 기를 나타내고, R^{31}은 탄소수 1~24의 탄화 수소기를 나타내며, L^{2}는, -O(CO)O-, -O(CO)-, 또는 -(CO) O- 를 나타내고, R^{32}는 2가의 연결기이며 탄소수 1~18의 탄화 수소 연결기를 나타내고,

R^{4}, R^{5}, R^{6}, R^{7}, R^{8}, R^{10}, 및 R^{12}는 각각 독립적으로, 수소 원자, 또는 치환되어도 되는 탄소수 1~18의 알킬기를 나타내며,

치환되어도 되는 탄소수 1~18의 알킬기 상의 치환기는, -O(CO)O-R^{41}, -O(CO)-R^{42}, 또는 -(CO) O-R^{43}으로 나타나는 기이고, R^{41}, R^{42} 및 R^{43}은 각각 독립적으로, 탄소수 1~18의 탄화 수소기를 나타낸다.



(2)

식 중,

R^{2} 및 R^{3} 은 각각 독립적으로, 수소 원자, 탄소수 3~24의 탄화 수소기, 또는 R^{31} -L^{2}-R^{32}-로 나타나는 기를 나타내고, 단, R^{2} 및 R^{3} 중 적어도 하나는 1 개 이상의 불포화 결합을 포함하는 탄소수 3~24의 탄화 수소기를 나타내거나 ; R^{2} 및 R^{3}이 각각 독립적으로 R^{31} -L^{2}-R^{32}-로 나타나는 기를 나타내거나 혹은 R^{2} 및 R^{3} 중 일방이 R^{31} -L^{2}-R^{32}-로 나타나는 기를 나타내고,

R^{2} 및 R^{3} 중 타방이 탄소수 3~24의 탄화 수소기를 나타내며 ;

R^{31}은 탄소수 1~24의 탄화 수소기를 나타내며,

L^{2}는, -O(CO)O-, -O(CO)-, -(CO) O-, 또는 -O- 를 나타내고,

R^{32}는 2가의 연결기이며 탄소수 1~18의 탄화 수소 연결기를 나타내고,

R^{5}, R^{7} 및 R^{8}은, 무치환의 탄소수 1~18의 알킬기, 혹은 -O(CO)-R^{42} 또는 -(CO)O-R^{43}으로 치환된 탄소수 1 ~ 18의 알킬기를 나타내고,

R^{42} 및 R^{43}은 각각 독립적으로, 탄소수 1~18의 탄화 수소기를 나타내며,

e는 2 또는 3을 나타낸다.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

폴리에틸렌글라이콜 구조를 갖는 지질이, 다이아실글리세롤 구조와 폴리에틸렌글라이콜 구조를 갖는 지질인, 핵산 송달 캐리어.

청구항 3

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

전체 지질에 대한 폴리에틸렌글라이콜 구조를 갖는 지질의 함유량이 0.2~10몰%인, 핵산 송달 캐리어.

청구항 4

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

전체 지질에 대한 제1 지질의 함유량이 20~55몰%인, 핵산 송달 캐리어.

청구항 5

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

전체 지질에 대한 콜레스테롤의 함유량이 20~70몰%인, 핵산 송달 캐리어.

청구항 6

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

전체 지질에 대한 핵산의 함유량이 1~25질량%인, 핵산 송달 캐리어.

청구항 7

청구항 1에 있어서,

식 (2)에 있어서, R^7 및 R^8은, 각각 독립적으로, 탄소수 1~4의 알킬기를 나타내는, 핵산 송달 캐리어.

청구항 8

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

세포에 핵산을 도입하기 위한 조성물인, 핵산 송달 캐리어.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은, 지질(脂質) 및 핵산(核酸)을 포함하는 지질 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 핵산을 세포에 송달(送達)할 수 있는 기술이 개발되어 온 점에서, 핵산 의약품의 개발이 활발하게 행해지고 있다. 핵산의 송달 기술의 하나로서, 핵산을 입자(리포솜 또는 지질 입자)에 내포한 핵산 함유 입자를 투여하는 방법이 알려져 있다. 이 기술에 있어서는, 아미노기 등을 갖고 저pH로 양이온이 되는 지질을 이용하여 핵산 함유 입자를 조제하고 있지만, 입자에 적절한 전하를 부여함으로써 핵산의 송달을 실현하고 있다. 예를 들면, 지질 입자에 함유시키는 화합물로서, 특허문헌 1에는, 지방족기와 아미노기를 연결하는 연결기로서 에스터기, 아세탈기 등을 갖는 화합물이 개시되어 있다. 특허문헌 2에는, 지방족기와 아미노기를 연결하는 연결기로서 바이닐옥시기나 아마이드기, 옥심기 등을 갖는 화합물이 개시되어 있다. 또한, 본 명세서 중에서는 상기, 아미노기 등을 갖고 저pH로 양이온이 되는 지질을 양이온성 지질이라고 부르는 경우가 있다.

[0003] 또, 특허문헌 3에는, 생물학적 활성제를 세포 및 조직에 송달하기 위한 양이온성 지질이 기재되어 있다. 특허문헌 4에는, 양이온성 지질로서 DLin-MC3-DMA라고 칭해지는 화합물을 포함하는 지질 나노 입자가 기재되어 있다.

[0004] 또한 핵산 함유 입자를 제조할 때에 사용하는 지질 화합물의 종류 및 조성비를 변경하는 것에 대해서도 검토되고 있다. 특허문헌 5에는, (a) 핵산; (b) 입자 중에 존재하는 총지질의 약 50mol%~약 85mol%를 구성하는 양이온성 지질; (c) 입자 중에 존재하는 총지질의 약 13mol%~약 49.5mol%를 구성하는 비양이온성 지질; 및 (d) 입자 중에 존재하는 총지질의 약 0.5mol%~약 2mol%를 구성하는, 입자의 응집을 저해하는 복합화 지질을 포함하는 핵산-지질 입자가 기재되어 있다. 특허문헌 6에는, 40~65%의 특정 구조의 양이온성 지질, 5~10%의 중성 지질, 25~40%의 스테롤, 및 0.5~10%의 PEG 또는 PEG 수식 지질을 포함하는 지질 제제가 기재되어 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0005] (특허문헌 0001) 특허문헌 1: 국제 공개공보 2010/054401호

(특허문헌 0002) 특허문헌 2: 국제 공개공보 2010/054405호

(특허문헌 0003) 특허문헌 3: 국제 공개공보 2015/095340호

(특허문헌 0004) 특허문헌 4: 미국 공개공보 2013/0245107호

(특허문헌 0005) 특허문헌 5: 국제 공개공보 2009/127060호

(특허문헌 0006) 특허문헌 6: 국제 공개공보 2010/144740호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 상기한 바와 같이, 지질 및 핵산을 포함하는 지질 조성물의 보고는 있지만, 폭넓은 종류의 핵산을 송달할 수 있는 지질 조성물이 요망되고 있다. 또, 아미노기를 갖는 지질은 독성을 갖는 것이 알려져 있는 점에서, 핵산을 더 효율적으로 송달할 수 있는 기술이 요구되고 있다.

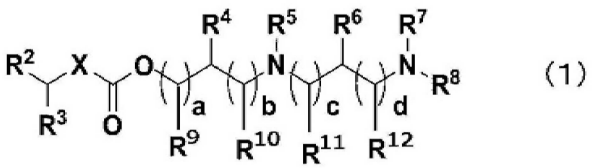
[0007] 본 발명은, 이러한 상황을 감안하여, 폭넓은 종류의 핵산에 대하여 우수한 핵산 송달을 실현할 수 있는 지질 조성물을 제공하는 것을 해결해야 할 과제로 했다.

과제의 해결 수단

[0008] 본 발명자들은, 상기 과제를 해결하기 위하여 예의 검토한 결과, 식 (1)로 나타나는 지질 또는 그 염인 제1 지질, 스테롤류, 및 핵산을 포함하는 지질 조성물에 있어서, 지질 조성물 중의 제1 지질의 몰수의, 지질 조성물 중의 스테롤류의 몰수에 대한 비를 0.300 이상 1.299 미만으로 함으로써, 우수한 핵산 송달을 달성할 수 있는 것을 확인하고, 본 발명을 완성하기에 이르렀다. 본 발명에 의하면, 이하의 발명이 제공된다.

[0009] <1> 식 (1)로 나타나는 지질 또는 그 염인 제1 지질, 스테롤류, 및 핵산을 포함하는 지질 조성물로서, 지질 조성물 중의 제1 지질의 몰수의, 지질 조성물 중의 스테롤류의 몰수에 대한 비가 0.300 이상 1.299 미만인, 지질 조성물.

[0010] [화학식 1]



(1)

[0011]

[0012] 식 중, X는 $-NR^{1}-$ 또는 -O-를 나타내고,

[0013] R^{1}은, 수소 원자, 탄소수 6~24의 탄화 수소기, 또는 R^{21}-L^{1}-R^{22}-로 나타나는 기를 나타내며, R^{21}은 탄소수 1~24의 탄화 수소기를 나타내고, L^{1}은, -O(CO)O-, -O(CO)-, -(CO)O-, -O-, 또는

[0014] [화학식 2]

[0015] 

[0016] 를 나타내며, R^{22}는 2가의 연결기이고 탄소수 1~18의 탄화 수소 연결기를 나타내며,

[0017] R^{2} 및 R^{3}은 각각 독립적으로, 수소 원자, 탄소수 3~24의 탄화 수소기, 또는 R^{31}-L^{2}-R^{32}-로 나타나는 기를 나타내고, R^{31}은 탄소수 1~24의 탄화 수소기를 나타내며, L^{2}는, -O(CO)O-, -O(CO)-, -(CO)O-, -O-, 또는

[0018] [화학식 3]

[0019] 

[0020] 를 나타내고, R^{32}는 2가의 연결기이며 탄소수 1~18의 탄화 수소 연결기를 나타내고,

[0021] R^{4}, R^{5}, R^{6}, R^{7}, R^{8}, R^{9}, R^{10}, R^{11}, 및 R^{12}는 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 치환되어도 되는 탄소수 1~18의 알킬기를 나타내며,

[0022] R^{4} 및 R^{5}, R^{10} 및 R^{5}, R^{5} 및 R^{12}, R^{4} 및 R^{6}, R^{5} 및 R^{6}, R^{6} 및 R^{7}, R^{6} 및 R^{10}, R^{12} 및 R^{7}, 및 R^{7} 및 R^{8} 중 어느 1세트 이상은 서로 연결되어 O 원자를 포함하고 있어도 되는 4~7원환을 형성해도 되고,

[0023] 치환되어도 되는 탄소수 1~18의 알킬기 상의 치환기는, 하이드록실기, 카복실기, -$NR^{45}R^{46}$으로 나타나는 아미노기, 치환 혹은 무치환의 아릴기, 치환 혹은 무치환의 헤테로아릴기, -O(CO)O-R^{41}, -O(CO)-R^{42}, -(CO)O-R^{43}, 또는 -O-R^{44}로 나타나는 기이고, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45} 및 R^{46}은 각각 독립적으로, 탄소수 1~18의 탄화 수소기를 나타내며,

[0024] 치환 혹은 무치환의 아릴기, 및 치환 혹은 무치환의 헤테로아릴기 상의 치환기는, 탄소수 1~18의 알킬기, 하이드록실기, 카복실기, -$NR^{45}R^{46}$으로 나타나는 아미노기, -O(CO)O-R^{41}, -O(CO)-R^{42}, -(CO)O-R^{43}, 또는 -O-R^{44}로 나타나는 기이고, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45} 및 R^{46}은 각각 독립적으로, 탄소수 1~18의 탄화 수소기를 나타내며,

[0025] a, b, c, 및 d는 각각 독립적으로 0~3의 정수를 나타내고, 단, a+b는 1 이상이며, c+d는 1 이상이다.

[0026] <2> 스테롤류가 콜레스테롤 또는 그 유도체인, <1>에 기재된 지질 조성물.

[0027] <3> 비이온성 친수성 고분자 구조를 갖는 지질을 더 포함하는, <1> 또는 <2>에 기재된 지질 조성물.

[0028] <4> 비이온성 친수성 고분자 구조를 갖는 지질이, 폴리에틸렌글라이콜 구조를 갖는 지질인, <3>에 기재된 지질 조성물.

[0029] <5> 폴리에틸렌글라이콜 구조를 갖는 지질이, 다이아실글리세롤 구조와 폴리에틸렌글라이콜 구조를 갖는 지질인, <4>에 기재된 지질 조성물.

[0030] <6> 전체 지질에 대한 비이온성 친수성 고분자 구조를 갖는 지질의 함유량이 0.2~10몰%인, <3> 내지 <5> 중 어느 하나에 기재된 지질 조성물.

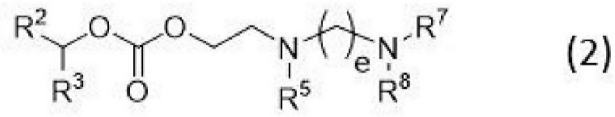
[0031] <7> 전체 지질에 대한 제1 지질의 함유량이 20~55몰%인, <1> 내지 <6> 중 어느 하나에 기재된 지질 조성물.

[0032] <8> 전체 지질에 대한 스테롤류의 함유량이 20~70몰%인, <1> 내지 <7> 중 어느 하나에 기재된 지질 조성물.

[0033] <9> 전체 지질에 대한 핵산의 함유량이 1~25질량%인, <1> 내지 <8> 중 어느 하나에 기재된 지질 조성물.

[0034] <10> 식 (1)로 나타나는 화합물이, 식 (2)로 나타나는 화합물인, <1> 내지 <9> 중 어느 하나에 기재된 지질 조성물.

[0035] [화학식 4]



(2)

[0036]

[0037] 식 중, R^2 및 R^3은 각각 독립적으로, 수소 원자, 탄소수 3~24의 탄화 수소기, 또는 R^{31}-L^2-R^{32}-로 나타나는 기를 나타내고,

[0038] R^{31}은, 탄소수 1~24의 탄화 수소기를 나타내며,

[0039] L^2는, -O(CO)O-, -O(CO)-, -(CO)O-, -O-, 또는

[0040] [화학식 5]



[0041]

[0042] 를 나타내고,

[0043] R^{32}는, 2가의 연결기이며 탄소수 1~18의 탄화 수소 연결기를 나타내고,

[0044] R^5는, 수소 원자, 또는 치환되어도 되는 탄소수 1~18의 알킬기를 나타내며,

[0045] R^7 및 R^8은, 각각 독립적으로, 수소 원자, 또는 치환되어도 되는 탄소수 1~18의 알킬기를 나타내고,

[0046] 치환되어도 되는 탄소수 1~18의 알킬기 상의 치환기는, 하이드록실기, 카복실기, -$NR^{45}R^{46}$으로 나타나는 아미노기, 치환 혹은 무치환의 아릴기, 치환 혹은 무치환의 헤테로아릴기, -O(CO)O-R^{41}, -O(CO)-R^{42}, -(CO)O-R^{43}, 또는 -O-R^{44}로 나타나는 기이고, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45} 및 R^{46}은 각각 독립적으로, 탄소수 1~18의 탄화 수소기를 나타내며,

[0047] 치환 혹은 무치환의 아릴기, 및 치환 혹은 무치환의 헤테로아릴기 상의 치환기는, 탄소수 1~18의 알킬기, 하이드록실기, 카복실기, -$NR^{45}R^{46}$으로 나타나는 아미노기, -O(CO)O-R^{41}, -O(CO)-R^{42}, -(CO)O-R^{43}, 또는 -O-R^{44}로 나타나는 기이고, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45} 및 R^{46}은 각각 독립적으로, 탄소수 1~18의 탄화 수소기를 나타내며,

[0048] e는 2 또는 3을 나타낸다.

[0049] <11> 식 (2)에 있어서,

[0050] R^2 및 R^3 중 적어도 하나는 1개 이상의 불포화 결합을 포함하는 탄소수 3~24의 탄화 수소기를 나타내거나; R^2 및 R^3이 각각 독립적으로 R^{31}-L^2-R^{32}-로 나타나는 기를 나타내거나: 혹은 R^2 및 R^3 중 일방이 R^{31}-L^2-R^{32}-로 나타나는 기를 나타내고, R^2 및 R^3 중 타방이 탄소수 3~24의 탄화 수소기를 나타내며;

[0051] R^5는, 무치환의 탄소수 1~18의 알킬기, 혹은 -O(CO)-R^{42} 또는 -(CO)O-R^{43}으로 치환된 탄소수 1~18의 알킬기를 나타내고;

[0052] R^7 및 R^8은, 각각 독립적으로, 탄소수 1~4의 알킬기를 나타내며;

[0053] R^{31}, L^2, R^{32}, R^{42} 및 R^{43}은, <10>에 있어서의 정의와 동일한 의미인,

[0054] <10>에 기재된 지질 조성물.

[0055] <12> 약학적으로 허용되는 담체를 더 포함하는, <1> 내지 <11> 중 어느 하나에 기재된 지질 조성물.

[0056] <13> 세포에 핵산을 도입하기 위한 조성물인, <1> 내지 <12> 중 어느 하나에 기재된 지질 조성물.

[0057] <14> in vivo에서의 핵산 송달을 위한 조성물인, <1> 내지 <12> 중 어느 하나에 기재된 지질 조성물.

발명의 효과

[0058] 본 발명의 지질 조성물은, 우수한 핵산 송달을 실현할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0059] 이하, 본 발명에 대하여 상세하게 설명한다.

[0060] 본 명세서에 있어서 "~"는, 그 전후에 기재되는 수치를 각각 최솟값 및 최댓값으로서 포함하는 범위를 나타낸다.

[0061] 본 발명의 지질 조성물은, 식 (1)로 나타나는 지질 또는 그 염인 제1 지질, 스테롤류, 및 핵산을 포함하는 지질 조성물로서, 지질 조성물 중의 제1 지질의 몰수의, 지질 조성물 중의 스테롤류의 몰수에 대한 비가 0.300 이상 1.299 미만인, 지질 조성물이다.

[0062] <지질 조성물 중의 제1 지질의 몰수의, 지질 조성물 중의 스테롤류의 몰수에 대한 비에 대하여>

[0063] 본 발명의 지질 조성물에 있어서는, 지질 조성물 중의 제1 지질의 몰수의, 지질 조성물 중의 스테롤류의 몰수에 대한 비는 0.300 이상 1.299 미만이며, 이로써 본 발명의 지질 조성물은, 우수한 핵산 송달을 달성할 수 있다.

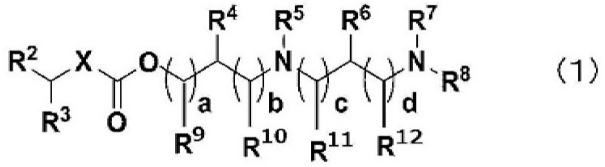
[0064] 지질 조성물 중의 제1 지질의 몰수의, 지질 조성물 중의 스테롤류의 몰수에 대한 비의 하한값은, 0.350 이상이 바람직하고, 0.400 이상, 0.500 이상, 또는 0.600 이상이어도 된다.

[0065] 지질 조성물 중의 제1 지질의 몰수의, 지질 조성물 중의 스테롤류의 몰수에 대한 비의 상한값은, 1.250 이하가 바람직하고, 1.200 이하여도 된다.

[0066] <식 (1)로 나타나는 지질 또는 그 염>

[0067] 본 발명의 지질 조성물은, 식 (1)로 나타나는 지질 또는 그 염을 포함한다.

[0068] [화학식 6]



(1)

[0069]

[0070] 식 중, X는 $-NR^{1}-$ 또는 -O-를 나타내고,

[0071] R^{1}은, 수소 원자, 탄소수 6~24의 탄화 수소기, 또는 R^{21}-L^{1}-R^{22}-로 나타나는 기를 나타내며, R^{21}은 탄소수 1~24의 탄화 수소기를 나타내고, L^{1}은, -O(CO)O-, -O(CO)-, -(CO)O-, -O-, 또는

[0072] [화학식 7]

[0073] 

[0074] 를 나타내며, R^{22}는 2가의 연결기이고 탄소수 1~18의 탄화 수소 연결기를 나타내며,

[0075] R^{2} 및 R^{3}은 각각 독립적으로, 수소 원자, 탄소수 3~24의 탄화 수소기, 또는 R^{31}-L^{2}-R^{32}-로 나타나는 기를 나타내고, R^{31}은 탄소수 1~24의 탄화 수소기를 나타내며, L^{2}는, -O(CO)O-, -O(CO)-, -(CO)O-, -O-, 또는

[0076] [화학식 8]

[0077] 

[0078] 를 나타내고, R^{32}는 2가의 연결기이며 탄소수 1~18의 탄화 수소 연결기를 나타내고,

[0079] R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, 및 R^{12}는 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 치환되어도 되는 탄소수 1~18의 알킬기를 나타내며,

[0080] R^4 및 R^5, R^{10} 및 R^5, R^5 및 R^{12}, R^4 및 R^6, R^5 및 R^6, R^6 및 R^7, R^6 및 R^{10}, R^{12} 및 R^7, 및 R^7 및 R^8 중 어느 1세트 이상은 서로 연결되어 O 원자를 포함하고 있어도 되는 4~7원환을 형성해도 되고,

[0081] 치환되어도 되는 탄소수 1~18의 알킬기 상의 치환기는, 하이드록실기, 카복실기, $-NR^{45}R^{46}$으로 나타나는 아미노기, 치환 혹은 무치환의 아릴기, 치환 혹은 무치환의 헤테로아릴기, $-O(CO)O-R^{41}$, $-O(CO)-R^{42}$, $-(CO)O-R^{43}$, 또는 $-O-R^{44}$로 나타나는 기이고, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45} 및 R^{46}은 각각 독립적으로, 탄소수 1~18의 탄화 수소기를 나타내며,

[0082] 치환 혹은 무치환의 아릴기, 및 치환 혹은 무치환의 헤테로아릴기의 치환기는, 탄소수 1~18의 알킬기, 하이드록실기, 카복실기, $-NR^{45}R^{46}$으로 나타나는 아미노기, $-O(CO)O-R^{41}$, $-O(CO)-R^{42}$, $-(CO)O-R^{43}$, 또는 $-O-R^{44}$로 나타나는 기이며, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45} 및 R^{46}은 각각 독립적으로, 탄소수 1~18의 탄화 수소기를 나타내고,

[0083] a, b, c, 및 d는 각각 독립적으로 0~3의 정수를 나타내고, 단, a+b는 1 이상이며, c+d는 1 이상이다.

[0084] R^1에 있어서의 탄소수 6~24의 탄화 수소기, 및 R^2 및 R^3에 있어서의 탄소수 3~24의 탄화 수소기로서는, 알킬기, 알켄일기 또는 알카인일기인 것이 바람직하고, 알킬기 또는 알켄일기인 것이 보다 바람직하다. 탄소수 6~24의 알킬기 및 탄소수 3~24의 알킬기는 직쇄여도 되고 분기여도 되며, 쇄상이어도 되고 환상이어도 된다. 탄소수 6~24의 알킬기는 탄소수 6~20의 알킬기인 것이 바람직하고, 탄소수 3~24의 알킬기는, 탄소수 6~20의 알킬기인 것이 보다 바람직하다. 구체적으로는, 헥실기, 헵틸기, 옥틸기, 노닐기, 데실기, 운데실기, 도데실기, 트라이데실기, 트라이메틸도데실기(바람직하게는, 3,7,11-트라이메틸도데실기), 테트라데실기, 펜타데실기, 헥사데실기, 테트라메틸헥사데실기(바람직하게는, 3,7,11,15-테트라메틸헥사데실기), 헵타데실기, 옥타데실기, 노나데실기, 아이코실기 등을 들 수 있다. 탄소수 6~24의 알켄일기 및 탄소수 3~24의 알켄일기는 직쇄여도 되고 분기여도 되며, 쇄상이어도 되고 환상이어도 된다. 탄소수 6~24의 알켄일기는 탄소수 6~20의 알켄일기인 것이 바람직하고, 탄소수 3~24의 알켄일기는, 탄소수 6~20의 알켄일기인 것이 보다 바람직하다. 구체적으로는, 헥센일기, 헵텐일기, 옥텐일기, 노넨일기, 데센일기, 운데센일기, 도데센일기, 도데카다이엔일기, 트라이데센일기, 테트라데센일기, 펜타데센일기, 헥사데센일기(바람직하게는, (Z)-헥사데카-9-엔일기), 헥사데카다이엔일기, 헵타데센일기(바람직하게는, (Z)-헵타데카-8-엔일기), 헵타데카다이엔일기(바람직하게는, (8Z,11Z)-헵타데카-8,11-다이엔일기), 옥타데센일기(바람직하게는, (Z)-옥타데카-9-엔일기), 옥타데카다이엔일기(바람직하게는, (9Z,12Z)-옥타데카-9,12-다이엔일기), 노나데센일기, 이코센일기(바람직하게는, (Z)-이코사-11-엔일기), 이코사다이엔일기(바람직하게는, (11Z,14Z)-이코사-11,14-다이엔일기), 등을 들 수 있다. 탄소수 6~24의 알카인일기는 탄소수 6~20의 알카인일기인 것이 바람직하고, 탄소수 3~24의 알카인일기는, 탄소수 6~20의 알카인일기인 것이 보다 바람직하다. 구체적으로는, 헥사인일기, 헵타인일기, 옥타인일기, 노닌일기, 데신일기, 운데신일기, 도데신일기, 테트라데신일기, 펜타데신일기, 헥사데신일기, 헵타데신일기, 옥타데신일기 등을 들 수 있다. 상기의 알켄일기는 모두 이중 결합을 1개 또는 2개 갖는 것이 바람직하고, 알카인일기는 모두 삼중 결합을 1개 또는 2개 갖는 것이 바람직하다.

[0085] R^{21} 및 R^{31}에 대한 탄소수 1~24의 탄화 수소기로서는, 탄소수 10~24의 알킬기, 탄소수 10~24의 알켄일기 또는 탄소수 10~24의 알카인일기인 것이 바람직하다. 탄소수 10~24의 알킬기는 직쇄여도 되고 분기여도 되며, 쇄상이어도 되고 환상이어도 된다. 탄소수 10~24의 알킬기는 탄소수 12~24의 알킬기인 것이 바람직하다. 구체적으로는, 데실기, 운데실기, 도데실기, 트라이데실기, 트라이메틸도데실기(바람직하게는, 3,7,11-트라이메틸도데실기), 테트라데실기, 펜타데실기, 헥사데실기, 테트라메틸헥사데실기(바람직하게는, 3,7,11,15-테트라메틸헥사데실

기), 헵타데실기, 옥타데실기, 2-뷰틸헥실기, 2-뷰틸옥틸기, 1-펜틸헥실기, 2-펜틸헵틸기, 3-펜틸옥틸기, 1-헥실헵틸기, 1-헥실노닐기, 2-헥실옥틸기, 2-헥실데실기, 3-헥실노닐기, 1-헵틸옥틸기, 2-헵틸노닐기, 2-헵틸운데실기, 3-헵틸데실기, 1-옥틸노닐기, 2-옥틸데실기, 2-옥틸도데실기, 3-옥틸운데실기, 2-노닐운데실기, 3-노닐도데실기, 2-데실도데실기, 2-데실테트라데실기, 3-데실트라이데실기, 2-(4,4-다이메틸펜탄-2-일)-5,7,7-트라이메틸옥틸기 등을 들 수 있다. 탄소수 10~24의 알켄일기는 직쇄여도 되고 분기여도 되며, 쇄상이어도 되고 환상이어도 된다. 구체적으로는, 데센일기, 운데센일기, 도데센일기, 도데카다이엔일기, 트라이데센일기(바람직하게는, (Z)-트라이데카-8-엔일기), 테트라데센일기(바람직하게는, 테트라데카-9-엔일기), 펜타데센일기(바람직하게는, (Z)-펜타데카-8-엔일기), 헥사데센일기(바람직하게는, (Z)-헥사데카-9-엔일기), 헥사데카다이엔일기, 헵타데센일기(바람직하게는, (Z)-헵타데카-8-엔일기), 헵타데카다이엔일기(바람직하게는, (8Z,11Z)-헵타데카-8,11-다이엔일기), 옥타데센일기(바람직하게는, (Z)-옥타데카-9-엔일기), 옥타데카다이엔일기(바람직하게는, (9Z,12Z)-옥타데카-9,12-다이엔일기) 등을 들 수 있다. 탄소수 10~24의 알카인일기는 직쇄여도 되고 분기여도 되며, 쇄상이어도 되고 환상이어도 된다. 구체적으로는, 데신일기, 운데신일기, 도데신일기, 테트라데신일기, 펜타데신일기, 헥사데신일기, 헵타데신일기, 옥타데신일기 등을 들 수 있다. 상기의 알켄일기는 모두 이중 결합을 1개 또는 2개 갖는 것이 바람직하고, 알카인일기는 모두 삼중 결합을 1개 또는 2개 갖는 것이 바람직하다.

[0086] R^{22} 및 R^{32}에 대한, 2가의 연결기이며 탄소수 1~18의 탄화 수소 연결기로서는, 탄소수 1~18의 알킬렌기 또는 탄소수 2~18의 알켄일렌기인 것이 바람직하다. 탄소수 1~18의 알킬렌기는 직쇄여도 되고 분기여도 되며, 쇄상이어도 되고 환상이어도 된다. 탄소수는 1~12가 바람직하고, 1~10이 보다 바람직하며, 2~10이 더 바람직하다. 구체적으로는, 메틸렌기, 에틸렌기, 트라이메틸렌기, 테트라메틸렌기, 펜타메틸렌기, 헥사메틸렌기, 헵타메틸렌기, 옥타메틸렌기, 노나메틸렌기, 데카메틸렌기, 운데카메틸렌기, 도데카메틸렌기 등을 들 수 있다. 탄소수 2~18의 알켄일렌기는 직쇄여도 되고 분기여도 되며, 쇄상이어도 되고 환상이어도 된다. 탄소수는 1~12가 바람직하고, 2~10이 보다 바람직하다.

[0087] L^1의 바람직한 범위로서는, -O(CO)O-, -O(CO)-, 또는 -(CO)O-가 바람직하고, -O(CO)- 또는 -(CO)O-가 보다 바람직하다.

[0088] L^2의 바람직한 범위로서는, -O(CO)O-, -O(CO)-, 또는 -(CO)O-가 바람직하고, -O(CO)- 또는 -(CO)O-가 보다 바람직하다.

[0089] R^4, R^6, R^9, R^{10}, R^{11}, 및 R^{12}에 대한, 치환되어도 되는 탄소수 1~18의 알킬기는, 직쇄여도 되고 분기여도 되며, 쇄상이어도 되고 환상이어도 된다. 탄소수는 1~12가 바람직하다. 구체적으로는, 메틸기, 에틸기, 프로필기, 아이소프로필기, 사이클로프로필기, 뷰틸기, 아이소뷰틸기, tert-뷰틸기, 사이클로뷰틸기, 펜틸기, 사이클로펜틸기, 헥실기, 사이클로헥실기, 헵틸기, 옥틸기, 노닐기, 데실기, 운데실기, 도데실기 등을 들 수 있다. 알킬기가 치환기를 갖는 경우의 치환기는, 하이드록실기, 카복실기, -O(CO)O-R^{41}, -O(CO)-R^{42}, -(CO)O-R^{43}, 또는 -O-R^{44}로 나타나는 기가 바람직하고, -O(CO)-R^{42} 또는 -(CO)O-R^{43}으로 나타나는 기가 보다 바람직하다.

[0090] R^5, R^7, 및 R^8에 대한, 치환되어도 되는 탄소수 1~18의 알킬기는, 직쇄여도 되고 분기여도 되며, 쇄상이어도 되고 환상이어도 된다. 탄소수는 1~12가 바람직하고, 1~8이 보다 바람직하다. 구체적으로는, 메틸기, 에틸기, 프로필기, 아이소프로필기, 사이클로프로필기, 뷰틸기, 아이소뷰틸기, tert-뷰틸기, 사이클로뷰틸기, 펜틸기, 사이클로펜틸기, 헥실기, 사이클로헥실기, 헵틸기, 옥틸기, 노닐기, 데실기, 운데실기, 도데실기 등을 들 수 있다. 알킬기가 치환기를 갖는 경우의 치환기는, 하이드록실기, 카복실기, -O(CO)O-R^{41}, -O(CO)-R^{42}, -(CO)O-R^{43}, 또는 -O-R^{44}로 나타나는 기가 바람직하고, -O(CO)-R^{42}, -(CO)O-R^{43}, 또는 -O-R^{44}로 나타나는 기가 보다 바람직하다.

[0091] O 원자를 포함하고 있어도 되는 4~7원환으로서는 아제티딘환, 피롤리딘환, 피페리딘환, 모폴린환, 아제판환을 들 수 있으며, 6원환인 것이 바람직하고, 피페리딘환, 모폴린환이 바람직하다.

[0092] R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, 및 R^{12}에 대하여, 치환되어도 되는 탄소수 1~18의 알킬기에 있어서의 치환기가 치환 혹은 무치환의 아릴기인 경우에 있어서의 아릴기로서는, 탄소수 6~22가 바람직하고, 6~18이 보다 바람직하며, 6~10이 더 바람직하다. 구체적으로는, 페닐기, 나프틸기, 안트라센일기, 페난트렌일기 등을 들 수 있다. 아

릴기 상의 치환기로서는, 탄소수 1~18의 알킬기, 하이드록실기, 카복실기, -$NR^{45}R^{46}$으로 나타나는 아미노기, -O(CO)O-R^{41}, -O(CO)-R^{42}, -(CO)O-R^{43}, 또는 -O-R^{44}로 나타나는 기가 바람직하고, 하이드록실기 또는 카복실기가 보다 바람직하다. 치환 아릴기로서는, 구체적으로는, 하이드록시페닐기, 카복시페닐기 등을 들 수 있다.

[0093] R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, 및 R^{12}에 대하여, 치환되어도 되는 탄소수 1~18의 알킬기에 있어서의 치환기가 치환 혹은 무치환의 헤테로아릴기인 경우에 있어서의 헤테로아릴기로서는, 탄소수 1~12가 바람직하고, 1~6이 보다 바람직하다. 구체적으로는, 피리딜기, 피라졸일기, 이미다졸일기, 벤즈이미다졸일기, 싸이아졸일기, 옥사졸일기 등을 들 수 있다. 헤테로아릴기 상의 치환기로서는, 탄소수 1~18의 알킬기, 하이드록실기, 카복실기, -$NR^{45}R^{46}$으로 나타나는 아미노기, -O(CO)O-R^{41}, -O(CO)-R^{42}, -(CO)O-R^{43}, 또는 -O-R^{44}로 나타나는 기가 바람직하고, 하이드록실기 또는 카복실기가 보다 바람직하다. 치환 혹은 무치환의 헤테로아릴기로서는, 구체적으로는, 하이드록시피리딜기, 카복시피리딜기, 피리도닐기 등을 들 수 있다.

[0094] R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45} 및 R^{46}에 대한 탄소수 1~18의 탄화 수소기로서는, 탄소수 1~18의 알킬기, 탄소수 2~18의 알켄일기 또는 탄소수 2~18의 알카인일기인 것이 바람직하고, 탄소수 1~18의 알킬기 또는 탄소수 2~18의 알켄일기인 것이 보다 바람직하다. 탄소수 1~18의 알킬기는 직쇄여도 되고 분기여도 되며, 쇄상이어도 되고 환상이어도 된다. 탄소수는 3~18이 바람직하고, 5~18이 보다 바람직하다. 구체적으로는, 프로필기, 아이소프로필기, 사이클로프로필기, 뷰틸기, 아이소뷰틸기, tert-뷰틸기, 사이클로뷰틸기, 펜틸기, 사이클로펜틸기, 헥실기, 사이클로헥실기, 헵틸기, 옥틸기, 노닐기, 데실기, 운데실기, 도데실기, 트라이데실기, 트라이메틸도데실기(바람직하게는, 3,7,11-트라이메틸도데실기), 테트라데실기, 펜타데실기, 헥사데실기, 헵타데실기, 옥타데실기 등을 들 수 있다. 탄소수 2~18의 알켄일기는 직쇄여도 되고 분기여도 되며, 쇄상이어도 되고 환상이어도 된다. 탄소수는 3~18이 바람직하고, 5~18이 보다 바람직하다. 구체적으로는, 알릴기, 프렌일기, 펜텐일기, 헥센일기, 헵텐일기, 옥텐일기, 노넨일기(바람직하게는, (Z)-2-노넨일기 또는, (E)-2-노넨일기), 데센일기, 운데센일기, 도데센일기, 도데카다이엔일기, 트라이데센일기(바람직하게는, (Z)-트라이데카-8-엔일기), 테트라데센일기(바람직하게는, 테트라데카-9-엔일기), 펜타데센일기(바람직하게는, (Z)-펜타데카-8-엔일기), 헥사데센일기(바람직하게는, (Z)-헥사데카-9-엔일기), 헥사데카다이엔일기, 헵타데센일기(바람직하게는, (Z)-헵타데카-8-엔일기), 헵타데카다이엔일기(바람직하게는, (8Z,11Z)-헵타데카-8,11-다이엔일기), 옥타데센일기(바람직하게는, (Z)-옥타데카-9-엔일기), 옥타데카다이엔일기(바람직하게는, (9Z,12Z)-옥타데카-9,12-다이엔일기) 등을 들 수 있다. 탄소수 2~18의 알카인일기는 직쇄여도 되고 분기여도 되며, 쇄상이어도 되고 환상이어도 된다. 탄소수는 3~18이 바람직하고, 5~18이 보다 바람직하다. 구체적으로는, 프로파길기, 뷰타인일기, 펜타인일기, 헥사인일기, 헵타인일기, 옥타인일기, 노닌일기, 데신일기, 운데신일기, 도데신일기, 테트라데신일기, 펜타데신일기, 헥사데신일기, 헵타데신일기, 옥타데신일기 등을 들 수 있다.

[0095] X가 -NR^1-을 나타낼 때, R^1이 탄소수 6~24의 탄화 수소기, 또는 R^{21}-L^1-R^{22}-로 나타나는 기를 나타내는 것이 바람직하다. 이때, R^2 및 R^3 중 일방이, 수소 원자이며; R^2 및 R^3 중 타방이, 탄소수 6~24의 탄화 수소기, 또는 R^{31}-L^2-R^{32}-로 나타나는 기를 나타내는 것이 바람직하다.

[0096] X가 -O-를 나타낼 때, R^2 및 R^3은 각각 독립적으로, 탄소수 6~24의 탄화 수소기, 또는 R^{31}-L^2-R^{32}-로 나타나는 기를 나타내는 것이 바람직하다.

[0097] R^4, R^6, R^9, R^{10}, R^{11}, 및 R^{12}는 수소 원자인 것이 바람직하다.

[0098] R^5는, 수소 원자, 탄소수 1~18의 알킬기, -O(CO)-R^{42} 또는 -(CO)O-R^{43}으로 치환되어도 되는 탄소수 1~18의 알킬기, 아릴기로 치환되어도 되는 탄소수 1~18의 알킬기, 하이드록실기로 치환되어도 되는 탄소수 1~18의 알킬기인 것이 바람직하고, 알킬기일 때 R^4, R^6, R^{10} 및 R^{12}와 서로 연결되어 O 원자를 포함하고 있어도 되는 환을 형성하고 있어도 된다. 그중에서도, 탄소수 1~18의 알킬기, -O(CO)-R^{42} 또는 -(CO)O-R^{43}으로 치환되어도 되는 탄소수 1~18의 알킬기, 아릴기로 치환되어도 되는 탄소수 1~12의 알킬기, 하이드록실기로 치환되어도 되는 탄소수 1~8의 알킬기인 것이 바람직하고, 탄소수 1~18의 알킬기, -O(CO)-R^{42} 또는 -(CO)O-R^{43}으로 치환되어도 되는 탄소수 1~18의 알킬기인 것이 보다 바람직하다.

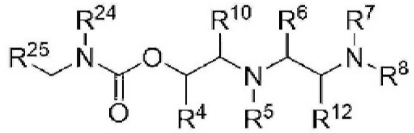
[0099] R^7 및 R^8이 각각 독립적으로, 수소 원자, 탄소수 1~18의 탄화 수소기, $-O(CO)-R^{42}$ 또는 $-(CO)O-R^{43}$으로 치환되어도 되는 탄소수 1~18의 알킬기, 아릴기로 치환되어도 되는 탄소수 1~8의 알킬기, 또는 하이드록실기로 치환되어도 되는 탄소수 1~8의 알킬기이거나, R^7 및 R^8이 서로 연결되어 O 원자를 포함하고 있어도 되는 4~7원환을 형성하고 있는 것이 바람직하다.

[0100] R^5와 R^7 또는 R^8은, 서로 연결되는 경우는 없고, 환을 형성하는 경우는 없다.

[0101] a+b는 1 또는 2인 것이 바람직하고, 1인 것이 보다 바람직하다. c+d는 1 또는 2인 것이 바람직하고, 1인 것이 보다 바람직하다.

[0102] 식 (1)로 나타나는 화합물은, 하기 식 (1-1)로 나타나는 화합물인 것이 바람직하다.

[0103] [화학식 9]

[0104] 

(1-1)

[0105] R^{24}는, 수소 원자, 탄소수 6~24의 탄화 수소기, 또는 $R^{21}-L^1-R^{22}-$로 나타나는 기를 나타내고, R^{21}은 탄소수 1~24의 탄화 수소기를 나타내며, L^1은, $-O(CO)O-$, $-O(CO)-$, $-(CO)O-$, $-O-$, 또는

[0106] [화학식 10]

[0107] 

[0108] 를 나타내고, R^{22}는 2가의 연결기이며 탄소수 1~18의 탄화 수소 연결기를 나타낸다.

[0109] R^{25}는, 수소 원자, 탄소수 3~24의 탄화 수소기, 또는 $R^{31}-L^2-R^{32}-$로 나타나는 기를 나타내고, R^{31}은 탄소수 1~24의 탄화 수소기를 나타내며, L^2는, $-O(CO)O-$, $-O(CO)-$, $-(CO)O-$, $-O-$, 또는

[0110] [화학식 11]

[0111] 

[0112] 를 나타내고, R^{32}는 2가의 연결기이며 탄소수 1~18의 탄화 수소 연결기를 나타낸다.

[0113] R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{10}, 및 R^{12}는 각각 독립적으로, 수소 원자, 또는 치환되어도 되는 탄소수 1~18의 알킬기를 나타내고,

[0114] R^4 및 R^5, R^{10} 및 R^5, R^5 및 R^{12}, R^4 및 R^6, R^5 및 R^6, R^6 및 R^7, R^6 및 R^{10}, R^{12} 및 R^7, 및 R^7 및 R^8 중 어느 1세트 이상은 서로 연결되어 O 원자를 포함하고 있어도 되는 4~7원환을 형성해도 된다. 단, 바람직하게는, R^5와 R^7 또는 R^8은, 서로 연결되는 경우는 없고, 환을 형성하는 경우는 없다.

[0115] 치환되어도 되는 탄소수 1~18의 알킬기 상의 치환기는, 하이드록실기, 카복실기, $-NR^{45}R^{46}$으로 나타나는 아미노기, 치환 혹은 무치환의 아릴기, 치환 혹은 무치환의 헤테로아릴기, $-O(CO)O-R^{41}$, $-O(CO)-R^{42}$, $-(CO)O-R^{43}$, 또는 $-O-R^{44}$로 나타나는 기이고, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45} 및 R^{46}은 각각 독립적으로, 탄소수 1~18의 탄화 수소기를 나타내며,

[0116] 치환 혹은 무치환의 아릴기, 및 치환 혹은 무치환의 헤테로아릴기 상의 치환기는, 탄소수 1~18의 알킬기, 하이드록실기, 카복실기, $-NR^{45}R^{46}$으로 나타나는 아미노기, $-O(CO)O-R^{41}$, $-O(CO)-R^{42}$, $-(CO)O-R^{43}$, 또는 $-O-R^{44}$로 나타나는 기이며, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45} 및 R^{46}은 각각 독립적으로, 탄소수 1~18의 탄화 수소기를 나타낸다.

[0117] 식 (1-1)에 있어서의 R^{4}, R^{5}, R^{6}, R^{7}, R^{8}, R^{10}, 및 R^{12}의 정의 및 바람직한 범위는 식 (1)의 것과 동일하다.

[0118] 식 (1-1)의 R^{24}는 탄소수 6~24의 알킬기 또는 알켄일기인 것이 바람직하다. 탄소수 6~24의 알킬기는 직쇄여도 되고 분기여도 되며, 쇄상이어도 되고 환상이어도 된다. 탄소수 6~24의 알킬기는 탄소수 8~20의 알킬기인 것이 바람직하다. 구체적으로는, 옥틸기, 노닐기, 데실기, 운데실기, 도데실기, 트라이데실기, 트라이메틸도데실기(바람직하게는, 3,7,11-트라이메틸도데실기), 테트라데실기, 펜타데실기, 헥사데실기, 테트라메틸헥사데실기(바람직하게는, 3,7,11,15-테트라메틸헥사데실기), 헵타데실기, 옥타데실기, 노나데실기, 아이코실기 등을 들 수 있다. 탄소수 6~24의 알켄일기는 직쇄여도 되고 분기여도 되며, 쇄상이어도 되고 환상이어도 된다. 탄소수 6~24의 알켄일기는 탄소수 8~20의 알켄일기인 것이 바람직하다. 구체적으로는, 옥텐일기, 노넨일기, 데센일기, 운데센일기, 도데센일기, 도데카다이엔일기, 트라이데센일기, 테트라데센일기, 펜타데센일기, 헥사데센일기(바람직하게는, (Z)-헥사데카-9-엔일기), 헥사데카다이엔일기, 헵타데센일기(바람직하게는, (Z)-헵타데카-8-엔일기), 헵타데카다이엔일기(바람직하게는, (8Z,11Z)-헵타데카-8,11-다이엔일기), 옥타데센일기(바람직하게는, (Z)-옥타데카-9-엔일기), 옥타데카다이엔일기(바람직하게는, (9Z,12Z)-옥타데카-9,12-다이엔일기), 노나데센일기, 이코센일기(바람직하게는, (Z)-이코사-11-엔일기), 이코사다이엔일기(바람직하게는, (11Z,14Z)-이코사-11,14-다이엔일기), 등을 들 수 있다.

[0119] 상기의 알켄일기는 모두 이중 결합을 1개 또는 2개 갖는 것이 바람직하다.

[0120] 식 (1-1)의 R^{25}는 탄소수 6~24의 알킬기 또는 알켄일기인 것이 바람직하다. 탄소수 6~24의 알킬기는 직쇄여도 되고 분기여도 되며, 쇄상이어도 되고 환상이어도 된다. 탄소수 6~24의 알킬기는 탄소수 7~20의 알킬기인 것이 바람직하다. 구체적으로는, 헥실기, 헵틸기, 옥틸기, 노닐기, 데실기, 운데실기, 도데실기, 트라이데실기, 트라이메틸도데실기(바람직하게는, 3,7,11-트라이메틸도데실기), 테트라데실기, 펜타데실기, 헥사데실기, 테트라메틸헥사데실기(바람직하게는, 3,7,11,15-테트라메틸헥사데실기), 헵타데실기, 옥타데실기 등을 들 수 있다. 탄소수 6~24의 알켄일기는 직쇄여도 되고 분기여도 되며, 쇄상이어도 되고 환상이어도 된다. 탄소수 6~24의 알켄일기는 탄소수 8~20의 알켄일기인 것이 바람직하다. 구체적으로는, 옥텐일기, 노넨일기, 데센일기, 운데센일기, 도데센일기, 도데카다이엔일기, 트라이데센일기, 테트라데센일기, 펜타데센일기, 헥사데센일기(바람직하게는, (Z)-헥사데카-9-엔일기), 헥사데카다이엔일기, 헵타데센일기(바람직하게는, (Z)-헵타데카-8-엔일기), 헵타데카다이엔일기(바람직하게는, (8Z,11Z)-헵타데카-8,11-다이엔일기), 옥타데센일기(바람직하게는, (Z)-옥타데카-9-엔일기), 옥타데카다이엔일기(바람직하게는, (9Z,12Z)-옥타데카-9,12-다이엔일기), 노나데센일기, 이코센일기(바람직하게는, (Z)-이코사-11-엔일기), 이코사다이엔일기(바람직하게는, (11Z,14Z)-이코사-11,14-다이엔일기), 등을 들 수 있다.

[0121] 상기의 알켄일기는 모두 이중 결합을 1개 또는 2개 갖는 것이 바람직하다.

[0122] 바람직한 양태에 있어서는,

[0123] X가 -O-를 나타내고;

[0124] R^{2}, R^{3}, R^{31}, L^{2}, 및 R^{32}의 정의는, 식 (1)에 있어서의 정의와 동일한 의미이며,

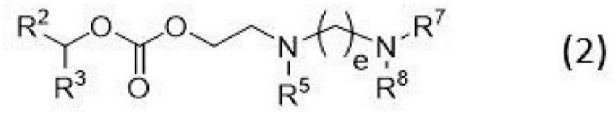
[0125] R^{4}, R^{5}, R^{6}, R^{7}, R^{8}, R^{9}, R^{10}, R^{11}, 및 R^{12}는 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 치환되어도 되는 탄소수 1~18의 알킬기를 나타내며,

[0126] 치환되어도 되는 탄소수 1~18의 알킬기 상의 치환기, 및 치환 혹은 무치환의 아릴기, 및 치환 혹은 무치환의 헤테로아릴기 상의 치환기의 정의는, 식 (1)에 있어서의 정의와 동일한 의미이며,

[0127] a+b는 1이고, c+d는 1 또는 2이다.

[0128] 더 바람직한 양태에 있어서는, 식 (1)로 나타나는 화합물이, 하기 식 (2)로 나타나는 화합물이다.

[0129] [화학식 12]



(2)

[0130]

[0131] 식 중, R^2 및 R^3은 각각 독립적으로, 수소 원자, 탄소수 3~24의 탄화 수소기, 또는 R^{31}-L^2-R^{32}-로 나타나는 기를 나타내고,

[0132] R^{31}은, 탄소수 1~24의 탄화 수소기를 나타내며,

[0133] L^2는, -O(CO)O-, -O(CO)-, -(CO)O-, -O-, 또는

[0134] [화학식 13]



[0135]

[0136] 를 나타내고,

[0137] R^{32}는, 2가의 연결기이며 탄소수 1~18의 탄화 수소 연결기를 나타내고,

[0138] R^5는, 수소 원자, 또는 치환되어도 되는 탄소수 1~18의 알킬기를 나타내며,

[0139] R^7 및 R^8은, 각각 독립적으로, 수소 원자, 또는 치환되어도 되는 탄소수 1~18의 알킬기를 나타내고,

[0140] 치환되어도 되는 탄소수 1~18의 알킬기 상의 치환기는, 하이드록실기, 카복실기, -$NR^{45}R^{46}$으로 나타나는 아미노기, 치환 혹은 무치환의 아릴기, 치환 혹은 무치환의 헤테로아릴기, -O(CO)O-R^{41}, -O(CO)-R^{42}, -(CO)O-R^{43}, 또는 -O-R^{44}로 나타나는 기이고, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45} 및 R^{46}은 각각 독립적으로, 탄소수 1~18의 탄화 수소기를 나타내며,

[0141] 치환 혹은 무치환의 아릴기, 및 치환 혹은 무치환의 헤테로아릴기 상의 치환기는, 탄소수 1~18의 알킬기, 하이드록실기, 카복실기, -$NR^{45}R^{46}$으로 나타나는 아미노기, -O(CO)O-R^{41}, -O(CO)-R^{42}, -(CO)O-R^{43}, 또는 -O-R^{44}로 나타나는 기이고, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45} 및 R^{46}은 각각 독립적으로, 탄소수 1~18의 탄화 수소기를 나타내며,

[0142] e는 2 또는 3을 나타낸다.

[0143] R^2, R^3, R^5, R^7 및 R^8의 정의는 식 (1)의 것과 동일하다.

[0144] 식 (2)에 있어서, 바람직하게는, R^7 및 R^8은, 각각 독립적으로, 수소 원자, 또는 탄소수 1~18의 알킬기를 나타내고, R^5에 대한, 치환되어도 되는 탄소수 1~18의 알킬기 상의 치환기는, 하이드록실기, 치환 혹은 무치환의 아릴기, -O(CO)O-R^{41}, -O(CO)-R^{42}, -(CO)O-R^{43}, 또는 -O-R^{44}로 나타나는 기이며, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45} 및 R^{46}은 각각 독립적으로, 탄소수 1~18의 탄화 수소기를 나타내고, 치환 혹은 무치환의 아릴기 상의 치환기는, 탄소수 1~18의 알킬기, 하이드록실기, 카복실기, -$NR^{45}R^{46}$으로 나타나는 아미노기, -O(CO)O-R^{41}, -O(CO)-R^{42}, -(CO)O-R^{43}, 또는 -O-R^{44}로 나타나는 기이며, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45} 및 R^{46}은 각각 독립적으로, 탄소수 1~18의 탄화 수소기를 나타낸다.

[0145] 식 (2)에 있어서, 더 바람직하게는, R^2 및 R^3은 각각 독립적으로, 탄소수 3~24의 탄화 수소기, 또는 R^{31}-L^2-R^{32}-로 나타나는 기를 나타내고, L^2는, -O(CO)-, 또는 -(CO)O-를 나타내며, R^7 및 R^8은, 각각 독립적으로, 수소 원자, 또는 탄소수 1~18의 알킬기를 나타내고, 치환되어도 되는 탄소수 1~18의 알킬기 상의 치환기는, 무치환의

아릴기, -O(CO)-R^{42}, 또는 -(CO)O-R^{43}이며, R^{42} 및 R^{43}은 각각 독립적으로, 탄소수 1~18의 탄화 수소기를 나타낸다.

[0146] 식 (2)에 있어서, 더 바람직하게는, R^{2} 및 R^{3}은 각각 독립적으로, 수소 원자, 또는 탄소수 3~24의 탄화 수소기를 나타내고, R^{7} 및 R^{8}은, 각각 독립적으로, 수소 원자, 또는 탄소수 1~18의 알킬기를 나타내며, 치환되어도 되는 탄소수 1~18의 알킬기 상의 치환기는, 무치환의 아릴기, -O(CO)-R^{42}, 또는 -(CO)O-R^{43}으로 나타나는 기이고, R^{42}, 및 R^{43}은 각각 독립적으로, 탄소수 1~18의 탄화 수소기를 나타낸다.

[0147] 식 (2)에 있어서, 바람직하게는, R^{2} 및 R^{3} 중 적어도 일방이, R^{31}-L^{2}-R^{32}-로 나타나는 기를 나타내고, L^{2}는, -O(CO)-, 또는 -(CO)O-를 나타내며, R^{7} 및 R^{8}은, 각각 독립적으로, 수소 원자, 또는 탄소수 1~18의 알킬기를 나타내고, 치환되어도 되는 탄소수 1~18의 알킬기 상의 치환기는, 무치환의 아릴기, -O(CO)-R^{42}, 또는 -(CO)O-R^{43}으로 나타나는 기이며, R^{42}, 및 R^{43}은 각각 독립적으로, 탄소수 1~18의 탄화 수소기를 나타낸다.

[0148] 식 (2)에 있어서, 더 바람직하게는, R^{2} 및 R^{3}이 각각 독립적으로, R^{31}-L^{2}-R^{32}-로 나타나는 기를 나타내고, L^{2}는, -O(CO)-, 또는 -(CO)O-를 나타내며, R^{7} 및 R^{8}은, 각각 독립적으로, 수소 원자, 또는 탄소수 1~18의 알킬기를 나타내고, 치환되어도 되는 탄소수 1~18의 알킬기 상의 치환기는, 무치환의 아릴기, -O(CO)-R^{42}, 또는 -(CO)O-R^{43}으로 나타나는 기이며, R^{42}, 및 R^{43}은 각각 독립적으로, 탄소수 1~18의 탄화 수소기를 나타낸다.

[0149] 식 (2)에 있어서, 바람직하게는, R^{2} 및 R^{3} 중 일방이, R^{31}-L^{2}-R^{32}-로 나타나는 기를 나타내고, R^{2} 및 R^{3} 중 타방이, 탄소수 3~24의 탄화 수소기를 나타내며, L^{2}는, -O(CO)-, 또는 -(CO)O-를 나타내고, R^{7} 및 R^{8}은, 각각 독립적으로, 수소 원자, 또는 탄소수 1~18의 알킬기를 나타내고, 치환되어도 되는 탄소수 1~18의 알킬기 상의 치환기는, 무치환의 아릴기, -O(CO)-R^{42}, 또는 -(CO)O-R^{43}으로 나타나는 기이며, R^{42}, 및 R^{43}은 각각 독립적으로, 탄소수 1~18의 탄화 수소기를 나타낸다.

[0150] 식 (2)에 있어서, 더 바람직하게는, R^{2} 및 R^{3} 중 일방이, R^{31}-L^{2}-R^{32}-로 나타나는 기를 나타내고, R^{2} 및 R^{3} 중 타방이, 탄소수 6의 탄화 수소기를 나타내며, L^{2}는, -O(CO)-, 또는 -(CO)O-를 나타내고, R^{7} 및 R^{8}은, 각각 독립적으로, 수소 원자, 또는 탄소수 1~18의 알킬기를 나타내며, 치환되어도 되는 탄소수 1~18의 알킬기 상의 치환기는, -O(CO)-R^{42}, 또는 -(CO)O-R^{43}으로 나타나는 기이고, R^{42}, 및 R^{43}은 각각 독립적으로, 탄소수 1~18의 탄화 수소기를 나타낸다.

[0151] 식 (2)에 있어서, 더 바람직하게는, R^{2} 및 R^{3} 중 일방이, R^{31}-L^{2}-R^{32}-로 나타나는 기를 나타내고, R^{2} 및 R^{3} 중 타방이, 탄소수 6의 탄화 수소기를 나타내며, L^{2}는, -O(CO)-, 또는 -(CO)O-를 나타내고, R^{5}는, 수소 원자, 또는 탄소수 1~18의 알킬기를 나타내며, R^{7} 및 R^{8}은, 각각 독립적으로, 수소 원자, 또는 탄소수 1~18의 알킬기를 나타낸다.

[0152] 식 (2)에 있어서, 더 바람직하게는, R^{2} 및 R^{3} 중 일방이, R^{31}-L^{2}-R^{32}-로 나타나는 기를 나타내고, R^{2} 및 R^{3} 중 타방이, 탄소수 6의 탄화 수소기를 나타내며, L^{2}는, -O(CO)-, 또는 -(CO)O-를 나타내고, R^{5}는, 수소 원자, 또는 탄소수 1~18의 알킬기를 나타내며, R^{7} 및 R^{8}은, 각각 독립적으로, 수소 원자, 또는 탄소수 1~18의 알킬기를 나타내고, e는 2를 나타낸다.

[0153] 식 (2)에 있어서, 더 바람직하게는, R^{2} 및 R^{3} 중 일방이, R^{31}-L^{2}-R^{32}-로 나타나는 기를 나타내고, R^{2} 및 R^{3} 중 타방이, 탄소수 3~5의 탄화 수소기를 나타내며, L^{2}는, -O(CO)-, 또는 -(CO)O-를 나타내고, R^{5}는, 수소 원자, 또는 탄소수 1~18의 알킬기를 나타내며, R^{7} 및 R^{8}은, 각각 독립적으로, 수소 원자, 또는 탄소수 1~18의 알킬기를 나타낸다.

[0154] 식 (2)에 있어서, 더 바람직하게는, R^2 및 R^3 중 일방이, R^{31}-L^2-R^{32}-로 나타나는 기를 나타내고, R^2 및 R^3 중 타방이, 탄소수 3~5의 탄화 수소기를 나타내며, L^2는, -O(CO)-, 또는 -(CO)O-를 나타내고, R^5는, 수소 원자, 또는 탄소수 1~18의 알킬기를 나타내며, R^7 및 R^8은, 각각 독립적으로, 수소 원자, 또는 탄소수 1~18의 알킬기를 나타내고, e는 2를 나타낸다.

[0155] 식 (2)에 있어서, 더 바람직하게는, R^2 및 R^3 중 일방이, R^{31}-L^2-R^{32}-로 나타나는 기를 나타내고, R^2 및 R^3 중 타방이, 탄소수 6의 탄화 수소기를 나타내며, L^2는, -O(CO)-, 또는 -(CO)O-를 나타내고, R^5는, 수소 원자, 또는 치환된 탄소수 1~18의 알킬기를 나타내며, R^7 및 R^8은, 각각 독립적으로, 수소 원자, 또는 탄소수 1~18의 알킬기를 나타내고, 치환된 탄소수 1~18의 알킬기 상의 치환기는, -O(CO)-R^{42}, 또는 -(CO)O-R^{43}으로 나타나는 기이며, R^{42}, 및 R^{43}은 각각 독립적으로, 탄소수 1~18의 탄화 수소기를 나타낸다.

[0156] 식 (2)에 있어서, 더 바람직하게는, R^2 및 R^3 중 일방이, R^{31}-L^2-R^{32}-로 나타나는 기를 나타내고, R^2 및 R^3 중 타방이, 탄소수 6의 탄화 수소기를 나타내며, L^2는, -O(CO)-, 또는 -(CO)O-를 나타내고, R^5는, 수소 원자, 또는 치환된 탄소수 1~18의 알킬기를 나타내며, R^7 및 R^8은, 각각 독립적으로, 수소 원자, 또는 탄소수 1~18의 알킬기를 나타내고, 치환된 탄소수 1~18의 알킬기 상의 치환기는, -O(CO)-R^{42}, 또는 -(CO)O-R^{43}으로 나타나는 기이며, R^{42}, 및 R^{43}은 각각 독립적으로, 탄소수 1~18의 탄화 수소기를 나타내고, e는 2를 나타낸다.

[0157] 식 (2)에 있어서, 바람직한 양태는,

[0158] R^2 및 R^3 중 적어도 하나는 1개 이상의 불포화 결합을 포함하는 탄소수 3~24의 탄화 수소기를 나타내거나; R^2 및 R^3이 각각 독립적으로 R^{31}-L^2-R^{32}-로 나타나는 기를 나타내거나: 혹은 R^2 및 R^3 중 일방이 R^{31}-L^2-R^{32}-로 나타나는 기를 나타내고, R^2 및 R^3 중 타방이 탄소수 3~24의 탄화 수소기를 나타내며;

[0159] R^5는, 무치환의 탄소수 1~18의 알킬기, 혹은 -O(CO)-R^{42} 또는 -(CO)O-R^{43}으로 치환된 탄소수 1~18의 알킬기를 나타내고;

[0160] R^7 및 R^8은, 각각 독립적으로, 탄소수 1~4의 알킬기를 나타내는;

[0161] (여기에서, R^{31}, L^2, R^{32}, R^{42}, 및 R^{43}은, 식 (2)에 있어서의 정의와 동일한 의미이다)

[0162] 경우이다.

[0163] 식 (1)로 나타나는 화합물은 염을 형성하고 있어도 된다.

[0164] 염기성기에 있어서의 염으로서는, 예를 들면, 염산, 브로민화 수소산, 질산 및 황산 등의 광산의 염; 폼산, 아세트산, 시트르산, 옥살산, 푸마르산, 말레산, 석신산, 말산, 타타르산, 아스파라진산, 트라이클로로아세트산 및 트라이플루오로아세트산 등의 유기 카복실산의 염; 및 메테인설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 메시틸렌설폰산 및 나프탈렌설폰산 등의 설폰산의 염을 들 수 있다.

[0165] 산성기에 있어서의 염으로서는, 예를 들면, 나트륨 및 칼륨 등의 알칼리 금속과의 염; 칼슘 및 마그네슘 등의 알칼리 토류 금속과의 염; 암모늄염; 및 트라이메틸아민, 트라이에틸아민, 트라이뷰틸아민, 피리딘, N,N-다이메틸아닐린, N-메틸피페리딘, N-메틸모폴린, 다이에틸아민, 다이사이클로헥실아민, 프로카인, 다이벤질아민, N-벤질-β-펜에틸아민, 1-에펜아민 및 N,N'-다이벤질에틸렌다이아민 등의 함질소 유기 염기와의 염 등을 들 수 있다.

[0166] 상기한 염 중에서, 바람직한 염으로서는, 약리학적으로 허용되는 염을 들 수 있다.

[0167] 식 (1)로 나타나는 화합물의 바람직한 구체예로서는, 후기(後記)하는 실시예 1~실시예 135에 기재된 화합물을 들 수 있지만, 본 발명이 이것에 의하여 한정되어 해석되는 것은 아니다.

[0168] 실시예 1~실시예 135에 기재된 화합물은, 각각 화합물 1~화합물 135라고 칭한다.

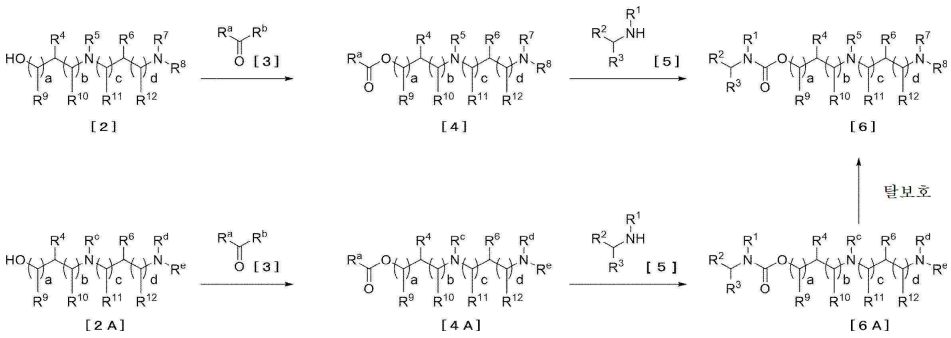
[0169] 상기 중에서도, 화합물 24, 화합물 30, 화합물 31, 화합물 50, 화합물 56, 화합물 69, 화합물 88, 화합물 89, 화합물 91, 화합물 93, 화합물 103, 화합물 112, 화합물 118, 화합물 119, 화합물 134 및 화합물 135가 특히 바람직하다.

[0170] 식 (1)로 나타나는 화합물의 제조법에 대하여 설명한다.

[0171] 식 (1)로 나타나는 화합물은, 공지의 방법을 조합함으로써 제조할 수 있지만, 예를 들면, 이하에 나타내는 제조법에 따라, 제조할 수 있다.

[0172] [제조법 1]

[0173] [화학식 14]



[0174]

[0175] “식 중, R^a 및 R^b는, 탈리기를; R^c, R^d 및 R^e는, 아미노 보호기 또는 이미노 보호기를; R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11} 및 R^{12}는, 상기와 동일한 의미를 갖는다.” 탈리기로서, 예를 들면, 클로로기, 플루오로기, 브로모기, 트라이클로로메톡시기, 4-나이트로-페녹시기, 2,4-다이나이트로페녹시기, 2,4,6-트라이클로로페녹시기, 펜타플루오로페녹시기, 2,3,5,6-테트라플루오로페녹시기, 이미다졸일기, 트라이아졸일기, 3,5-다이옥소-4-메틸-1,2,4-옥사다이아졸리딜기, N-하이드록시석신이미딜기 등을 들 수 있다. 아미노 보호기 또는 이미노 보호기로서, 예를 들면, tert-뷰톡시카보닐기, 벤질옥시카보닐기, 2-나이트로벤젠설폰일기, 벤질기 등을 들 수 있다.

[0176] (1-1)

[0177] 식 [3]의 화합물로서, 예를 들면, 클로로폼산 4-나이트로페닐, 1,1'-카보닐다이이미다졸, 트라이포스젠 및 포스젠 등이 알려져 있다.

[0178] 식 [4]의 화합물은, 염기의 존재하, 식 [2]의 화합물을 식 [3]의 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0179] 이 반응에 사용되는 용매로서는, 반응에 영향을 미치지 않는 것이라면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면, 할로젠 탄화 수소류, 에터류, 에스터류, 아마이드류, 나이트릴류, 설폭사이드류 및 방향족 탄화 수소류를 들 수 있으며, 이들 용매는 혼합하여 사용해도 된다.

[0180] 바람직한 용매로서는, 에터류를 들 수 있으며, 테트라하이드로퓨란이 보다 바람직하다.

[0181] 용매의 사용량은, 특별히 한정되지 않지만, 식 [2]의 화합물에 대하여, 1~500배량(v/w)이면 된다.

[0182] 이 반응에 이용되는 염기로서는, 무기 염기 또는 유기 염기를 들 수 있다. 염기는 유기 염기가 바람직하고, 구체적으로는, 트라이에틸아민, N,N-다이아이소프로필에틸아민, 4-메틸모폴린, 피리딘, 또는 N,N-다이메틸아미노피리딘 등을 들 수 있다.

[0183] 염기의 사용량은, 식 [2]의 화합물에 대하여, 1~50배몰, 바람직하게는, 1~10배몰이면 된다.

[0184] 식 [3]의 화합물의 사용량은, 특별히 한정되지 않지만, 식 [2]의 화합물에 대하여, 0.3~10배량(v/w)이면 된다.

[0185] 이 반응은, -30~150℃, 바람직하게는 0~100℃에서 5분간~48시간 실시하면 된다.

[0186] (1-2)

[0187] 식 [5]의 화합물로서, 예를 들면, 다이((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-다이엔-1-일)아민 및 다이헥사데실아민 등이 알려져 있다.

[0188] 식 [6]의 화합물은, 염기의 존재하, 식 [4]의 화합물을 식 [5]의 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0189] 이 반응에 사용되는 용매로서는, 반응에 영향을 미치지 않는 것이라면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면, 할로젠 탄화 수소류, 에터류, 에스터류, 아마이드류, 나이트릴류, 설폭사이드류 및 방향족 탄화 수소류를 들 수 있으며, 이들 용매는 혼합하여 사용해도 된다.

[0190] 바람직한 용매로서는, 에터류를 들 수 있으며, 테트라하이드로퓨란이 보다 바람직하다.

[0191] 용매의 사용량은, 특별히 한정되지 않지만, 식 [4]의 화합물에 대하여, 1~500배량(v/w)이면 된다.

[0192] 이 반응에 이용되는 염기로서는, 무기 염기 또는 유기 염기를 들 수 있다. 염기는 유기 염기가 바람직하고, 구체적으로는, 트라이에틸아민, N,N-다이아이소프로필에틸아민, 4-메틸모폴린, 피리딘, 또는 N,N-다이메틸아미노피리딘 등을 들 수 있다.

[0193] 염기의 사용량은, 식 [4]의 화합물에 대하여, 1~50배몰, 바람직하게는, 1~10배몰이면 된다.

[0194] 식 [5]의 화합물의 사용량은, 특별히 한정되지 않지만, 식 [4]의 화합물에 대하여, 1~10배량(v/w)이면 된다.

[0195] 이 반응은, -30~150℃, 바람직하게는 0~100℃에서 5분간~48시간 실시하면 된다.

[0196] (1-3)

[0197] 식 [2A]의 화합물로서, 예를 들면, tert-뷰틸(2-((tert-뷰톡시카보닐)아미노)에틸)(2-하이드록시에틸)카바메이트 및 tert-뷰틸(2-((2-하이드록시에틸)(메틸)아미노)에틸)카바메이트 등이 알려져 있다.

[0198] 식 [6A]의 화합물은, 염기의 존재하, 식 [2A]의 화합물을 식 [3]의 화합물과 반응시킨 후, 염기의 존재하, 식 [4A]의 화합물을 식 [5]의 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0199] 이 반응은, 제조법 (1-1) 및 (1-2)에 준하여 행하면 된다.

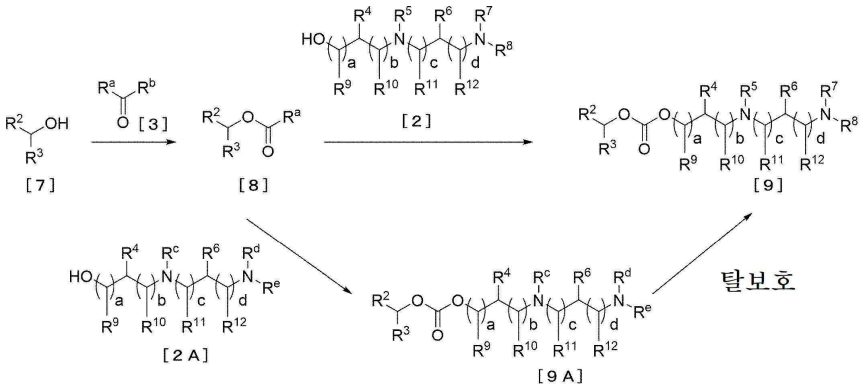
[0200] (1-4)

[0201] 식 [6]의 화합물은, 식 [6A]의 화합물을 탈보호함으로써 제조할 수 있다.

[0202] 이 반응은, 예를 들면, T. W. 그린(T. W. Greene), 프로텍티브 · 그룹스 · 인 · 오가닉 · 신더시스(Protective Groups in Organic Synthesis) 제4판, 제696~926페이지, 2007년, 존 · 와일리 · 앤 · 선즈사(John Wiley & Sons, INC.)에 기재된 방법에 준하여 행하면 된다.

[0203] [제조법 2]

[0204] [화학식 15]



[0205]

[0206] “식 중, R^a 및 R^b는, 탈리기를; R^c, R^d 및 R^e는, 아미노 보호기 또는 이미노 보호기를; R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11} 및 R^{12}는, 상기와 동일한 의미를 갖는다.” 탈리기로서, 예를 들면, 클로로기, 플루오로기, 브로모기, 트라이클로로메톡시기, 4-나이트로-페녹시기, 2,4-다이나이트로페녹시기, 2,4,6-트라이클로로페녹시기, 펜타플루오로페녹시기, 2,3,5,6-테트라플루오로페녹시기, 이미다졸일기, 트라이아졸일기, 3,5-다이옥소-4-메틸-1,2,4-옥사다이아졸리딜기, N-하이드록시석신이미딜기 등을 들 수 있다. 아미노 보호기 또는 이미노 보호기로서, 예를 들면, tert-뷰톡시카보닐기, 벤질옥시카보닐기, 2-나이트로벤젠설폰일기, 벤질기 등을 들 수 있

다.

[0207] (2-1)

[0208] 식 [3]의 화합물로서, 예를 들면, 클로로폼산 4-나이트로페닐, 1,1'-카보닐다이이미다졸, 트라이포스젠 및 포스젠 등이 알려져 있다.

[0209] 식 [8]의 화합물은, 염기의 존재하, 식 [7]의 화합물을 식 [3]의 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0210] 이 반응은, 제조법 (1-1)에 준하여 행하면 된다.

[0211] (2-2)

[0212] 식 [9]의 화합물은, 염기의 존재하, 식 [8]의 화합물을 식 [2]의 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0213] 이 반응에 사용되는 용매로서는, 반응에 영향을 미치지 않는 것이라면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면, 할로젠 탄화 수소류, 에터류, 에스터류, 아마이드류, 나이트릴류, 설폭사이드류 및 방향족 탄화 수소류를 들 수 있으며, 이들 용매는 혼합하여 사용해도 된다.

[0214] 바람직한 용매로서는, 에터류를 들 수 있으며, 테트라하이드로퓨란이 보다 바람직하다.

[0215] 용매의 사용량은, 특별히 한정되지 않지만, 식 [8]의 화합물에 대하여, 1~500배량(v/w)이면 된다.

[0216] 이 반응에 이용되는 염기로서는, 무기 염기 또는 유기 염기를 들 수 있다. 염기는 유기 염기가 바람직하고, 구체적으로는, 트라이에틸아민, N,N-다이아이소프로필에틸아민, 4-메틸모폴린, 피리딘, 또는 N,N-다이메틸아미노피리딘 등을 들 수 있다.

[0217] 염기의 사용량은, 식 [8]의 화합물에 대하여, 1~50배몰, 바람직하게는, 1~10배몰이면 된다.

[0218] 식 [2]의 화합물의 사용량은, 특별히 한정되지 않지만, 식 [8]의 화합물에 대하여, 1~10배량(v/w)이면 된다.

[0219] 이 반응은, -30~150℃, 바람직하게는 0~100℃에서 5분간~48시간 실시하면 된다.

[0220] (2-3)

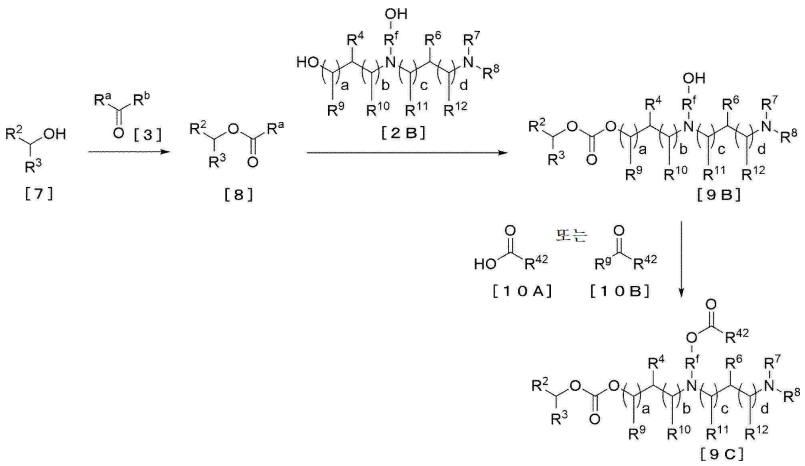
[0221] 식 [2A]의 화합물은, 예를 들면, tert-뷰틸(2-((tert-뷰톡시카보닐)아미노)에틸)(2-하이드록시에틸)카바메이트 및 tert-뷰틸(2-((2-하이드록시에틸)(메틸)아미노)에틸)카바메이트 등이 알려져 있다.

[0222] 식 [9]의 화합물은, 염기의 존재하, 식 [8]의 화합물을 식 [2A]의 화합물과 반응시킨 후, 염기의 존재하, 식 [9A]의 화합물을 탈보호함으로써 제조할 수 있다.

[0223] 이 반응은, 제조법 (2-2) 및 (1-4)에 준하여 행하면 된다.

[0224] [제조법 3]

[0225] [화학식 16]



[0226]

[0227] “식 중, R^a, R^b 및 R^g는, 탈리기를; R^f는, 탄소수 1~18의 알킬기를; R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{42}는, 상기와 동일한 의미를 갖는다.” 탈리기로서, 예를 들면, 클로로기, 플루오로기, 브로모기,

트라이클로로메톡시기, 4-나이트로-페녹시기, 2,4-다이나이트로페녹시기, 2,4,6-트라이클로로페녹시기, 펜타플루오로페녹시기, 2,3,5,6-테트라플루오로페녹시기, 이미다졸일기, 트라이아졸일기, 3,5-다이옥소-4-메틸-1,2,4-옥사다이아졸리딜기, N-하이드록시석신이미딜기 등을 들 수 있다.

[0228] (3-1)

[0229] 식 [3]의 화합물로서, 예를 들면, 클로로폼산 4-나이트로페닐, 1,1'-카보닐다이이미다졸, 트라이포스젠 및 포스젠 등이 알려져 있다.

[0230] 식 [8]의 화합물은, 염기의 존재하, 식 [7]의 화합물을 식 [3]의 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0231] 이 반응은, 제조법 (1-1)에 준하여 행하면 된다.

[0232] (3-2)

[0233] 식 [2B]의 화합물로서, 예를 들면, 2,2'-((2-(다이에틸아미노)에틸)아잔다이일)비스(에탄-1-올) 및 2,2'-((3-(다이에틸아미노)프로필)아잔다이일)비스(에탄-1-올) 등이 알려져 있다.

[0234] 식 [9B]의 화합물은, 염기의 존재하, 식 [8]의 화합물을 식 [2B]의 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0235] 이 반응은, 제조법 (2-2)에 준하여 행하면 된다.

[0236] (3-3)

[0237] 식 [10A]의 화합물로서, 예를 들면, 도데칸산, 데칸산, 노난산 및 옥탄산 등이 알려져 있다.

[0238] 식 [9C]의 화합물은, 축합제 또는 산할로젠화물의 존재하, 염기의 존재하, 식 [9B]의 화합물을 식 [10A]의 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0239] 이 반응에 사용되는 용매로서는, 반응에 영향을 미치지 않는 것이라면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면, 할로젠 탄화 수소류, 에터류, 에스터류, 아마이드류, 나이트릴류, 설폭사이드류 및 방향족 탄화 수소류를 들 수 있으며, 이들 용매는 혼합하여 사용해도 된다.

[0240] 바람직한 용매로서는, 에터류를 들 수 있으며, 테트라하이드로퓨란이 보다 바람직하다.

[0241] 용매의 사용량은, 특별히 한정되지 않지만, 식 [9B]의 화합물에 대하여, 1~500배량(v/w)이면 된다.

[0242] 이 반응에 이용되는 염기로서는, 무기 염기 또는 유기 염기를 들 수 있다. 염기는 유기 염기가 바람직하고, 구체적으로는, 트라이에틸아민, N,N-다이아이소프로필에틸아민, 4-메틸모폴린, 피리딘, 또는 N,N-다이메틸아미노피리딘 등을 들 수 있다.

[0243] 염기의 사용량은, 식 [9B]의 화합물에 대하여, 1~50배몰, 바람직하게는, 1~10배몰이면 된다.

[0244] 이 반응에 사용되는 축합제로서는, 예를 들면, N,N'-다이사이클로헥실카보다이이미드 및 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드 등의 카보다이이미드류; 카보닐다이이미다졸 등의 카보닐류; 다이페닐포스포릴아자이드 등의 산아자이드류; 다이에틸포스포릴사이아나이드 등의 산사이아나이드류; 2-에톡시-1-에톡시카보닐-1,2-다이하이드로퀴놀린; O-벤조트라이아졸-1-일-1,1,3,3-테트라메틸우로늄=헥사플루오로포스페이트 및 O-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄=헥사플루오로포스페이트 등을 들 수 있다.

[0245] 이 반응에 사용되는 산할로젠화물로서는, 예를 들면, 염화 아세틸 및 트라이플루오로아세틸 클로라이드 등의 카복실산 할로젠화물류; 염화 메테인설폰일 및 염화 토실 등의 설폰산 할로젠화물류; 클로로폼산 에틸 및 클로로폼산 아이소뷰틸 등의 클로로폼산 에스터류 등을 들 수 있다.

[0246] 식 [10A]의 화합물의 사용량은, 특별히 한정되지 않지만, 식 [9B]의 화합물에 대하여, 1~10배량(v/w)이면 된다.

[0247] 이 반응은, -30~150℃, 바람직하게는 0~100℃에서 5분간~48시간 실시하면 된다.

[0248] (3-4)

[0249] 식 [10B]의 화합물로서, 예를 들면, 도데칸산 클로라이드, 데칸산 클로라이드, 노난산 클로라이드 및 옥탄산 클로라이드 등이 알려져 있다.

[0250] 식 [9C]의 화합물은, 염기의 존재하, 식 [9B]의 화합물을 식 [10B]의 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0251] 식 [10B]의 화합물은, 식 [10A]의 화합물을 싸이오닐 클로라이드 또는 옥살일 클로라이드 등과 반응시킴으로써

제조할 수 있다.

[0252] 이 반응에 사용되는 용매로서는, 반응에 영향을 미치지 않는 것이라면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면, 할로젠 탄화 수소류, 에터류, 에스터류, 아마이드류, 나이트릴류, 설폭사이드류 및 방향족 탄화 수소류를 들 수 있으며, 이들 용매는 혼합하여 사용해도 된다.

[0253] 바람직한 용매로서는, 에터류를 들 수 있으며, 테트라하이드로퓨란이 보다 바람직하다.

[0254] 용매의 사용량은, 특별히 한정되지 않지만, 식 [9B]의 화합물에 대하여, 1~500배량(v/w)이면 된다.

[0255] 이 반응에 이용되는 염기로서는, 무기 염기 또는 유기 염기를 들 수 있다.

[0256] 염기의 사용량은, 식 [9B]의 화합물에 대하여, 1~50배몰, 바람직하게는, 1~10배몰이면 된다.

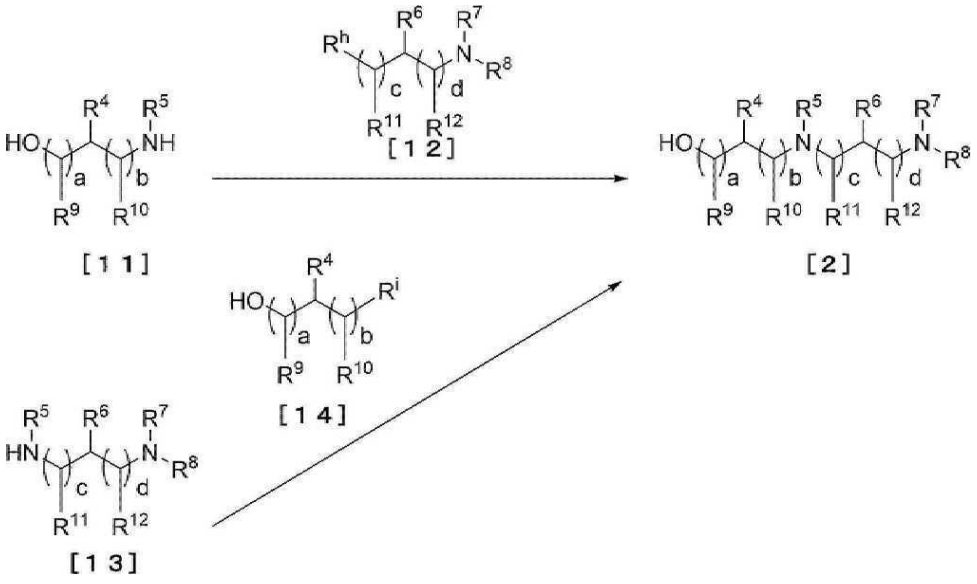
[0257] 식 [10B]의 화합물의 사용량은, 특별히 한정되지 않지만, 식 [2B]의 화합물에 대하여, 1~10배량(v/w)이면 된다.

[0258] 이 반응은, -30~150℃, 바람직하게는 0~100℃에서 5분간~48시간 실시하면 된다.

[0259] 다음으로 본 발명의 화합물의 제조의 원료인 식 [2]의 화합물의 합성에 대하여 설명한다.

[0260] [제조법 4]

[0261] [화학식 17]



[0262]

[0263] “식 중, R^h 및 R^i는, 탈리기를; R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11} 및 R^{12}는 상기와 동일한 의미를 갖는다.” 탈리기로서, 예를 들면, 클로로기, 브로모기, 아이오도기, 메테인설폰일기, 4-톨루엔설폰일기, 클로로메테인설폰일기, 트라이플루오로메테인설폰일기 등을 들 수 있다.

[0264] (4-1)

[0265] 식 [12]의 화합물로서, 예를 들면, 2-클로로-N,N-다이메틸에탄-1-아민, 4-(2-클로로에틸)모폴린 및 2-클로로-N,N-다이에틸에탄-1-아민, 2-브로모-N,N-다이에틸에탄-1-아민, 3-클로로-N,N-다이에틸에탄-1-아민 등이 알려져 있다.

[0266] 식 [2]의 화합물은, 염기의 존재하 혹은 부존재하, 식 [11]의 화합물을 식 [12]의 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0267] 이 반응에 사용되는 용매로서는, 반응에 영향을 미치지 않는 것이라면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면, 알코올류, 할로젠 탄화 수소류, 에터류, 에스터류, 아마이드류, 나이트릴류, 설폭사이드류, 방향족 탄화 수소류 및 물을 들 수 있으며, 이들 용매는 혼합하여 사용해도 된다.

[0268] 용매의 사용량은, 특별히 한정되지 않지만, 식 [11]의 화합물에 대하여, 1~500배량(v/w)이면 된다.

[0269] 이 반응에 이용되는 염기로서는, 무기 염기 또는 유기 염기를 들 수 있다. 염기의 사용량은, 식 [11]의 화합물

에 대하여, 1~10000배몰, 바람직하게는, 1~5000배몰이면 된다.

[0270] 식 [12]의 화합물의 사용량은, 특별히 한정되지 않지만, 식 [11]의 화합물에 대하여, 1~10배량(v/w)이면 된다.

[0271] 이 반응은, -30~150℃, 바람직하게는 0~100℃에서 5분간~48시간 실시하면 된다.

[0272] (4-2)

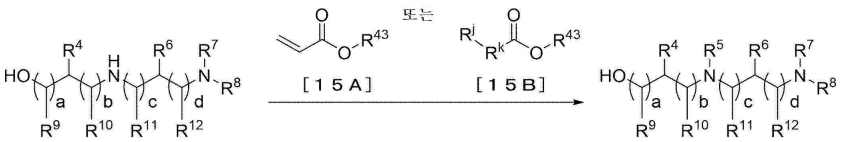
[0273] 식 [14]의 화합물로서, 예를 들면, 2-브로모에탄-1-올 및 3-브로모프로판-1-올 등이 알려져 있다.

[0274] 식 [2]의 화합물은, 염기의 존재하 혹은 부존재하, 식 [13]의 화합물을 식 [14]의 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0275] 이 반응은, 제조법 (4-1)에 준하여 행하면 된다.

[0276] [제조법 5]

[0277] [화학식 18]



[0278] [2C] [2]

[0279] "식 중, R^j는, 탈리기를; R^k는, 탄소수 1~18의 알킬기를; R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{43}은 상기와 동일한 의미를 갖는다." 탈리기로서, 예를 들면, 클로로기, 브로모기, 아이오도기, 메테인설폰일기, 4-톨루엔설폰일기, 클로로메테인설폰일기, 트라이플루오로메테인설폰일기 등을 들 수 있다.

[0280] (5-1)

[0281] 식 [15A]의 화합물로서, 예를 들면, 헵틸아크릴레이트 등이 알려져 있다.

[0282] 식 [2]의 화합물은, 염기의 존재하 혹은 부존재하, 식 [2C]의 화합물을 식 [15A]의 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0283] 이 반응에 사용되는 용매로서는, 반응에 영향을 미치지 않는 것이라면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면, 알코올류, 할로젠 탄화 수소류, 에터류, 에스터류, 아마이드류, 나이트릴류, 설폭사이드류, 방향족 탄화 수소류 및 물을 들 수 있으며, 이들 용매는 혼합하여 사용해도 된다.

[0284] 바람직한 용매로서는, 에터류 또는 나이트릴류를 들 수 있으며, 테트라하이드로퓨란 또는 아세토나이트릴이 보다 바람직하다.

[0285] 용매의 사용량은, 특별히 한정되지 않지만, 식 [2C]의 화합물에 대하여, 1~500배량(v/w)이면 된다.

[0286] 이 반응에 이용되는 염기로서는, 무기 염기 또는 유기 염기를 들 수 있다.

[0287] 염기의 사용량은, 식 [2C]의 화합물에 대하여, 1~10000배몰, 바람직하게는, 1~5000배몰이면 된다.

[0288] 식 [15A]의 화합물의 사용량은, 특별히 한정되지 않지만, 식 [13]의 화합물에 대하여, 1~10배량(v/w)이면 된다.

[0289] 이 반응은, -30~150℃, 바람직하게는 0~100℃에서 5분간~48시간 실시하면 된다.

[0290] (5-2)

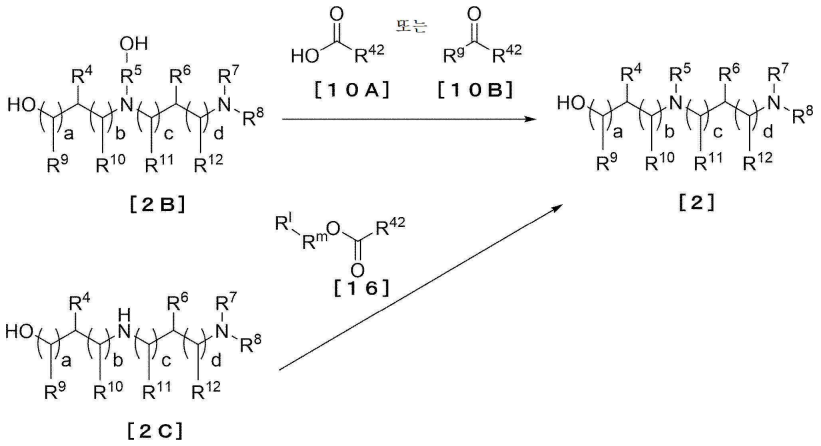
[0291] 식 [15B]의 화합물로서, 예를 들면, 3-클로로프로판산 헵틸 등이 알려져 있다.

[0292] 식 [2]의 화합물은, 염기의 존재하 혹은 부존재하, 식 [2C]의 화합물을 식 [15B]의 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0293] 이 반응은, 제조법 (4-1)에 준하여 행하면 된다.

[0294] [제조법 6]

[0295] [화학식 19]



[0296]

[0297] “식 중, R^g 및 R^l은, 탈리기를; R^m은, 탄소수 1~18의 알킬기를; R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{42}는 상기와 동일한 의미를 갖는다.” 탈리기로서, 예를 들면, 클로로기, 브로모기, 아이오도기, 메테인설폰일기, 4-톨루엔설폰일기, 클로로메테인설폰일기, 트라이플루오로메테인설폰일기, 트라이클로로메톡시기, 4-나이트로-페녹시기, 2,4-다이나이트로페녹시기, 2,4,6-트라이클로로페녹시기, 펜타플루오로페녹시기, 2,3,5,6-테트라플루오로페녹시기, 이미다졸일기, 트라이아졸일기, 3,5-다이옥소-4-메틸-1,2,4-옥사다이아졸리딜기, N-하이드록시석신이미딜기 등을 들 수 있다.

[0298] (6-1)

[0299] 식 [10A]의 화합물로서, 예를 들면, 도데칸산, 데칸산, 노난산 및 옥탄산 등이 알려져 있다.

[0300] 식 [2]의 화합물은, 축합제 또는 산할로젠화물의 존재하, 염기의 존재하, 식 [2B]의 화합물을 식 [10A]의 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0301] 이 반응은, 제조법 (3-3)에 준하여 행하면 된다.

[0302] (6-2)

[0303] 식 [10B]의 화합물로서, 예를 들면, 도데칸산 클로라이드, 데칸산 클로라이드, 노난산 클로라이드 및 옥탄산 클로라이드 등이 알려져 있다.

[0304] 식 [2]의 화합물은, 염기의 존재하, 식 [2B]의 화합물을 식 [10B]의 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0305] 이 반응은, 제조법 (3-4)에 준하여 행하면 된다.

[0306] (6-3)

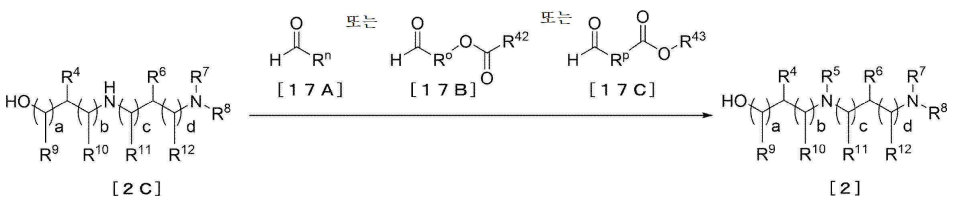
[0307] 식 [16]의 화합물로서, 예를 들면, 3-클로로프로판산 헵틸 등이 알려져 있다.

[0308] 식 [2]의 화합물은, 염기의 존재하 혹은 부존재하, 식 [2C]의 화합물을 식 [16]의 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0309] 이 반응은, 제조법 (4-1)에 준하여 행하면 된다.

[0310] [제조법 7]

[0311] [화학식 20]



[0312]

[0313] "식 중, R^n, R^o 및 R^p는, 탄소수 1~17의 알킬기를; R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{42} 및 R^{43}은 상기와 동

일한 의미를 갖는다."

[0314] (7-1)

[0315] 식 [17A]의 화합물로서, 예를 들면, 폼알데하이드, 아세트알데하이드, 프로파날, 뷰타날, 펜타날, 헥사날, 헵타날 및 옥타날 등이 알려져 있다.

[0316] 식 [2]의 화합물은, 환원제의 존재하, 환원 촉매의 존재하 혹은 부존재하, 산의 존재하 혹은 부존재하, 식 [2C]의 화합물을 식 [17A]의 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0317] 이 반응에 사용되는 용매로서는, 반응에 영향을 미치지 않는 것이라면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면, 알코올류, 할로젠 탄화 수소류, 에터류, 에스터류, 아마이드류, 나이트릴류, 설폭사이드류, 방향족 탄화 수소류 및 물을 들 수 있으며, 이들 용매는 혼합하여 사용해도 된다.

[0318] 용매의 사용량은, 특별히 한정되지 않지만, 식 [2C]의 화합물에 대하여, 1~500배량(v/w)이면 된다.

[0319] 이 반응에 이용되는 산으로서는, 무기산 또는 유기산을 들 수 있다.

[0320] 산의 사용량은, 식 [2C]의 화합물에 대하여, 0.01~10000배몰, 바람직하게는, 0.05~100배몰이면 된다.

[0321] 이 반응에 사용되는 환원제로서는, 예를 들면, 트라이아세톡시 수소화 붕소 나트륨, 사이아노 수소화 붕소 나트륨, 2-피콜린보레인, 폼산 및 수소 등을 들 수 있다.

[0322] 이 반응에 사용되는 환원 촉매로서는, 예를 들면, 팔라듐-탄소, 수산화 팔라듐-탄소, 백금-탄소, 로듐-탄소 및 루테늄-탄소 등을 들 수 있다.

[0323] 식 [17A]의 화합물의 사용량은, 특별히 한정되지 않지만, 식 [13]의 화합물에 대하여, 1~10배량(v/w)이면 된다.

[0324] 이 반응은, -30~150℃, 바람직하게는 0~100℃에서 5분간~48시간 실시하면 된다.

[0325] (7-2)

[0326] 식 [17B]의 화합물로서, 예를 들면, 2-옥소에틸옥타노에이트 및 2-옥소에틸노나노에이트 등이 알려져 있다.

[0327] 식 [2]의 화합물은, 환원제의 존재하, 환원 촉매의 존재하 혹은 부존재하, 산의 존재하 혹은 부존재하, 식 [2C]의 화합물을 식 [17B]의 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0328] 이 반응은, 제조법 (7-1)에 준하여 행하면 된다.

[0329] (7-3)

[0330] 식 [17C]의 화합물로서, 예를 들면, 헵틸 3-옥소프로파노에이트 및 옥틸 3-옥소프로파노에이트 등이 알려져 있다.

[0331] 식 [2]의 화합물은, 환원제의 존재하, 환원 촉매의 존재하 혹은 부존재하, 산의 존재하 혹은 부존재하, 식 [2C]의 화합물을 식 [17C]의 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0332] 이 반응은, 제조법 (7-1)에 준하여 행하면 된다.

[0333] 상기한 제조법에서 사용되는 화합물에 있어서, 이성체(예를 들면, 광학 이성체, 기하 이성체 및 호변 이성체 등)가 존재하는 경우, 이들 이성체도 사용할 수 있다.

[0334] 또, 용매화물, 수화물 및 다양한 형상의 결정이 존재하는 경우, 이들 용매화물, 수화물 및 다양한 형상의 결정도 사용할 수 있다.

[0335] 상기한 제조법에서 사용되는 화합물에 있어서, 예를 들면, 아미노기, 하이드록실기 또는 카복실기 등을 갖고 있는 화합물은, 미리 이들 기를 통상의 보호기로 보호해 두고, 반응 후, 자체 공지의 방법으로 이들 보호기를 탈리할 수 있다.

[0336] 상기한 제조법으로 얻어지는 화합물은, 예를 들면, 축합, 부가, 산화, 환원, 전위, 치환, 할로젠화, 탈수 혹은 가수분해 등의 자체 공지의 반응에 사용함으로써, 또는, 그들의 반응을 적절히 조합함으로써, 다른 화합물로 유도할 수 있다.

[0337] 본 발명의 지질 조성물에 있어서, 전체 지질에 대한 식 (1)로 나타나는 지질 또는 그 염의 함유량은, 20몰% 이상 55몰% 이하인 것이 바람직하고, 22몰% 이상 55몰% 이하인 것이 보다 바람직하다. 핵산이 mRNA인 경우에는,

전체 지질에 대한 식 (1)로 나타나는 지질 또는 그 염의 함유량은, 25몰% 이상 52몰% 이하인 것이 보다 바람직하고, 32몰% 이상 48몰% 이하인 것이 더 바람직하다. 핵산이 siRNA인 경우에는, 전체 지질에 대한 식 (1)로 나타나는 지질 또는 그 염의 함유량은, 32몰% 이상 55몰% 이하인 것이 보다 바람직하며, 37몰% 이상 55몰% 이하인 것이 더 바람직하고, 47몰% 이상 55몰% 이하인 것이 특히 바람직하다.

[0338] <스테롤류>

[0339] 본 발명의 지질 조성물은, 스테롤류를 포함한다.

[0340] 본 발명의 지질 조성물에 있어서는, 유상(油相)에 스테롤류를 포함함으로써, 막유동성을 저하시켜, 지질 입자의 안정화 효과를 얻을 수 있다.

[0341] 스테롤류로서는, 특별히 한정되지 않지만, 콜레스테롤, 파이토스테롤(시토스테롤, 스티그마스테롤, 푸코스테롤, 스피나스테롤, 브라시카스테롤 등), 에르고스테롤, 콜레스타논, 콜레스테논, 코프로스탄올, 콜레스테릴-2'-하이드록시에틸에터, 콜레스테릴-4'-하이드록시뷰틸에터 등을 들 수 있다. 이들 중에서도, 콜레스테롤 또는 그 유도체가 바람직하다.

[0342] 본 발명의 지질 조성물에 있어서, 전체 지질에 대한 스테롤류의 함유량은, 20몰%~70몰%인 것이 바람직하다. 핵산이 mRNA인 경우에는, 전체 지질에 대한 스테롤류의 함유량은, 30몰%~66몰%인 것이 보다 바람직하고, 30~60몰%인 것이 더 바람직하다. 핵산이 siRNA인 경우에는, 전체 지질에 대한 스테롤류의 함유량은, 45몰%~68몰%인 것이 보다 바람직하고, 45몰%~63몰%인 것이 더 바람직하며, 45몰%~52몰%인 것이 특히 바람직하다.

[0343] <비이온성 친수성 고분자 구조를 갖는 지질>

[0344] 본 발명의 지질 조성물은, 비이온성 친수성 고분자 구조를 갖는 지질을 포함한다.

[0345] 유상에 비이온성 친수성 고분자 구조를 갖는 지질을 포함함으로써, 지질 입자의 분산 안정화 효과를 얻을 수 있다.

[0346] 비이온성 친수성 고분자의 예로서는, 특별히 한정되지 않지만, 비이온성의 바이닐계 고분자, 비이온성 폴리아미노산, 비이온성 폴리에스터, 비이온성 폴리에터, 비이온성 천연 고분자, 비이온성 개변(改變) 천연 고분자, 이들 중 2종 이상의 고분자를 구성 단위로 하는 블록 중합체 또는 그래프트 공중합체를 들 수 있다.

[0347] 이들 비이온성 친수성 고분자 중, 바람직하게는 비이온성 폴리에터, 비이온성 폴리에스터, 비이온성 폴리아미노산 혹은 비이온성 합성 폴리펩타이드이고, 더 바람직하게는 비이온성 폴리에터 또는 비이온성 폴리에스터, 더 바람직하게는 비이온성 폴리에터 또는 비이온성 모노알콕시폴리에터이며, 특히 바람직하게는 폴리에틸렌글라이콜(폴리에틸렌글라이콜은, 이하에 있어서 PEG라고도 칭한다)이다. 즉, 비이온성 친수성 고분자 구조를 갖는 지질로서는, 폴리에틸렌글라이콜 구조를 갖는 지질인 것이 바람직하다.

[0348] 비이온성 친수성 고분자를 갖는 지질로서는, 특별히 한정되지 않지만, PEG 수식 포스포에탄올아민, 다이아실글리세롤 PEG 유도체, 다이알킬글리세롤 PEG 유도체, 콜레스테롤 PEG 유도체, 세라마이드 PEG 유도체 등을 들 수 있다. 이들 중에서도, 다이아실글리세롤 PEG가 바람직하다. 즉, 폴리에틸렌글라이콜 구조를 갖는 지질로서는, 다이아실글리세롤 구조와 폴리에틸렌글라이콜 구조를 갖는 지질인 것이 바람직하다. 다이아실글리세롤 부분의 아실기는, 탄소수 12~22의 아실기인 것이 보다 바람직하다.

[0349] 비이온성 친수성 고분자를 갖는 지질이 PEG쇄를 갖는 경우, PEG쇄의 중량 평균 분자량은, 500~5000이 바람직하고, 750~3000이 보다 바람직하다.

[0350] 비이온성 친수성 고분자쇄는, 분기되어 있어도 되고, 하이드록시메틸기와 같은 치환기를 갖고 있어도 된다.

[0351] 본 발명의 지질 조성물에 있어서, 전체 지질에 대한 비이온성 친수성 고분자 구조를 갖는 지질의 함유량은, 0.2몰%~10몰%인 것이 바람직하고, 0.2몰%~5몰%가 보다 바람직하다. 핵산이 mRNA인 경우에는, 전체 지질에 대한 비이온성 친수성 고분자 구조를 갖는 지질의 함유량은, 0.2몰%~5몰%인 것이 보다 바람직하고, 0.2몰%~3몰%인 것이 더 바람직하며, 0.5몰%~2.5몰%인 것이 가장 바람직하다. 핵산이 siRNA인 경우에는, 전체 지질에 대한 비이온성 친수성 고분자 구조를 갖는 지질의 함유량은, 0.2몰%~2.3몰%인 것이 보다 바람직하고, 1.2몰%~2.3몰%인 것이 더 바람직하다.

[0352] <쌍성 이온성 지질>

[0353] 본 발명의 지질 조성물은, 쌍성 이온성 지질을 포함하고 있어도 되고, 또는 쌍성 이온성 지질을 포함하지 않아

도 된다.

[0354] 쌍성 이온성 지질로서는, 인지질이 바람직하다. 인지질로서는, 특별히 한정되지 않지만, 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 스핑고미엘린 등을 들 수 있으며, 포스파티딜콜린 및 포스파티딜에탄올아민이 바람직하다. 또, 쌍성 이온성 지질로서는, 단독이어도 되고, 복수의 상이한 쌍성 이온성 지질을 조합해도 된다.

[0355] 포스파티딜콜린으로서는, 특별히 한정되지 않지만, 대두 레시틴(SPC), 수소 첨가 대두 레시틴(HSPC), 난황 레시틴(EPC), 수소 첨가 난황 레시틴(HEPC), 1,2-다이미리스톨일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DMPC), 1,2-다이팔미토일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DPPC), 1,2-다이스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DSPC), 1-팔미토일-2-올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린(POPC), 1,2-다이올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DOPC) 등을 들 수 있다.

[0356] 상기 중에서도, 1,2-다이미리스톨일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DMPC), 1,2-다이팔미토일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DPPC), 1,2-다이스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DSPC), 1,2-다이올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DOPC)이 보다 바람직하다.

[0357] 포스파티딜에탄올아민으로서는 특별히 한정되지 않지만, 1,2-다이미리스톨일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민(DMPE), 1,2-다이팔미토일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민(DPPE), 1,2-다이스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민(DSPE), 1,2-다이올레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민(DOPE), 1,2-다이리놀레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민(DLoPE), 1,2-다이피탄오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민(D(Phy)PE), 1-팔미토일 2-올레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민(POPE), 1,2-다이테트라데실-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민, 1,2-다이헥사데실-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민, 1,2-다이옥타데실-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민, 1,2-다이피탄일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 등을 들 수 있다.

[0358] 상기 중에서도, 1,2-다이올레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민(DOPE)이 보다 바람직하다.

[0359] 스핑고미엘린으로서는, 특별히 한정되지 않지만, 난황 유래 스핑고미엘린, 우유 유래 스핑고미엘린 등을 들 수 있다.

[0360] 본 발명의 지질 조성물에 있어서, 전체 지질에 대한 쌍성 이온성 지질의 함유량은, 0몰%~35몰%인 것이 바람직하다. 핵산이 mRNA인 경우에는, 전체 지질에 대한 쌍성 이온성 지질의 함유량은, 0몰%~35몰%인 것이 바람직하고, 0몰%~30몰%인 것이 보다 바람직하며, 0몰%~25몰%인 것이 더 바람직하다. 핵산이 siRNA인 경우에는, 전체 지질에 대한 쌍성 이온성 지질의 함유량은, 0몰%인 것이 바람직하다.

[0361] 본 발명의 지질 조성물이, 쌍성 이온성 지질을 포함하는 경우에는, 전체 지질에 대한 쌍성 이온성 지질의 함유량의 하한은 특별히 한정되지 않지만, 일반적으로는 0.5몰% 이상이고, 바람직하게는 1몰% 이상이고, 더 바람직하게는 2몰% 이상이다.

[0362] <핵산>

[0363] 본 발명의 지질 조성물은 핵산을 포함한다. 핵산으로서는 플라스미드, 1개쇄 DNA, 2개쇄 DNA, siRNA(small interfering RNA), miRNA(micro RNA), mRNA, 안티센스 핵산, 리보자임, 압타머, saRNA, sgRNA 등을 들 수 있으며, 어느 것을 포함해도 된다. 또, 수식화된 핵산을 포함해도 된다.

[0364] 본 발명의 지질 조성물에 있어서, 전체 지질에 대한 핵산의 함유량은, 바람직하게는 0.5~50질량%이며, 보다 바람직하게는 1~25질량%이고, 더 바람직하게는 1.5~20질량%이며, 특히 바람직하게는 2~15질량%이다. 또, 핵산에 대한 전체 지질의 함유율은, 바람직하게는 2~200이고, 보다 바람직하게는 4~200이며, 더 바람직하게는 6~100이고, 특히 바람직하게는 8~75이다.

[0365] <지질 조성물의 제조 방법>

[0366] 본 발명의 지질 조성물의 제조 방법에 대하여 설명한다.

[0367] 지질 조성물의 제조 방법은 한정되지 않지만, 지질 조성물의 구성 성분 모두 또는 일부의 유용성 성분을 유기 용매 등에 용해시켜 유상으로 하고, 수용성 성분을 물에 용해시켜 수상으로 하며, 유상과 수상을 혼합하여 제조할 수 있다. 혼합에는 마이크로 믹서를 사용해도 되고, 호모지나이저 등의 유화기, 초음파 유화기, 고압 분사 유화기 등에 의하여 유화시켜도 된다.

[0368] 혹은, 지질을 포함하는 용액을 증발기 등에 의한 감압 건고 또는 분무 건조기 등에 의한 분무 건조 등에 의하여 지질을 포함하는 건조한 혼합물을 조제하고, 이 혼합물을 수계 용매에 첨가하여, 추가로 상술한 유화기 등으로

유화시킴으로써 제조할 수도 있다.

[0369] 핵산을 포함하는 지질 조성물의 제조 방법의 일례로서는,

[0370] 지질 조성물의 구성 성분을 유기 용매에 용해하여 유상을 얻는 공정 (a);

[0371] 공정 (a)에서 얻은 유상과, 핵산 등의 수용성 성분을 포함하는 수상을 혼합하는 공정 (b);

[0372] 공정 (b)에서 얻은 유상 및 수상을 포함하는 혼합액을 희석하여, 지질 입자의 분산액을 얻는 공정 (c);

[0373] 공정 (c)에서 얻어진 지질 입자의 분산액으로부터 상기 유기 용매를 제거하는 공정 (d);

[0374] 공정 (d)에서 얻어진 지질 입자의 분산액의 농도를 조절하는 공정 (e)를 포함하는 방법을 들 수 있다.

[0375] 공정 (a)에 있어서는, 지질로 분류되는 구성 성분을, 유기 용매(에탄올 등의 알코올, 또는 에스터 등)에 용해시키는 것을 포함한다. 유기 용매에 용해시킨 후의 총지질 농도는 특별히 한정되지 않지만, 일반적으로는 1mmol/L~100mmol/L이고, 바람직하게는 5mmol/L~50mmol/L이며, 보다 바람직하게는 10mmol/L~30mmol/L이다.

[0376] 공정 (b)에 있어서, 수상은, 핵산(예를 들면, siRNA, 안티센스 핵산, miRNA(micro RNA), mRNA 등)을, 물 또는 완충액에 용해시킴으로써 얻을 수 있다. 필요에 따라 산화 방지제 등의 성분을 첨가할 수 있다. 수상과 유상을 혼합하는 비율(질량비)은, 5:1~1:1이 바람직하고, 4:1~2:1이 보다 바람직하다.

[0377] 공정 (d)에 있어서, 지질 입자의 분산액으로부터 유기 용매를 제거하는 방법으로서는, 특별히 한정되지 않고, 일반적인 수법을 사용할 수 있지만, 예를 들면, 인산 완충 생리 식염수, 수크로스·트리스 완충액 등의 용액을 이용하여 투석을 행함으로써 유기 용매를 제거할 수 있다.

[0378] 공정 (e)에 있어서, 공정 (d)에서 얻어진 분산액의 농도를 조정할 수 있다. 희석하는 경우는, 인산 완충 생리 식염수, 생리 식염수, 수크로스·트리스 완충액 등의 용액을 희석액으로서 이용하여 적절한 농도로 희석할 수 있다. 농축하는 경우는, 공정 (d)에서 얻어진 분산액을 한외 여과막을 이용한 한외 여과 등에 의하여 농축할 수 있다. 농축한 분산액을 그대로 이용해도 바람직하고, 농축한 후에 상기 희석액을 이용하여 원하는 농도로 조정해도 바람직하다.

[0379] 공정 (d)에 있어서의 투석이나, 공정 (e)에 있어서의 희석에 있어서 이용할 수 있는 용액으로서는, 부형제(賦形劑), 완충제를 첨가해도 된다. 부형제로서는 당류를 들 수 있다. 당류로서는, 예를 들면 수크로스, 트레할로스, 말토오스, 글루코스, 락토스, 프룩토스, 만니톨, 소비톨, 이노시톨, 자일리톨 등을 들 수 있다. 완충제로서는, 예를 들면, ACES, BES, Bicine, CAPS, CHES, DIPSO, EPPS, HEPES, HEPPSO, MES, MOPS, MOPSO, TAPS, TAPSO, TES, Tricine 등을 들 수 있다.

[0380] 본 발명의 지질 입자의 분산액을 의약 조성물로 하기 위하여, 무균 여과를 행하는 것이 바람직하다. 여과 방법으로서는, 중공사(中空絲)막, 역침투막, 멤브레인 필터 등을 이용하여, 지질 입자의 분산액으로부터 불필요한 것을 제거할 수 있다. 본 발명에서는, 특별히 한정되지 않지만, 멸균할 수 있는 구멍 직경을 갖는 필터(바람직하게는 0.2μm의 여과 멸균 필터)에 의하여 여과하는 것이 바람직하다. 또, 무균 여과를 행하는 것은, 공정 (c) 또는 공정 (d) 후가 바람직하다.

[0381] 또한 필요에 따라 본 발명의 지질 입자의 분산액을, 동결이나 동결 건조를 실시할 수 있다. 본 발명의 지질 입자의 분산액은, 일반적인 방법에 의하여 동결이나 동결 건조를 실시할 수 있고, 그 수법은 특별히 한정되지 않는다.

[0382] <지질 조성물에 대하여>

[0383] 본 발명의 조성물은, 지질 입자로 구성되는 것이 바람직하다. 지질 입자란, 지질로 구성되는 입자를 의미하고, 지질이 응집되어 있는 지질 응집체, 미셀, 리포솜으로부터 선택되는 어느 하나의 구조를 갖는 조성물이 포함되지만, 지질을 포함하는 조성물인 한 지질 입자의 구조는 이들에 한정되지 않는다. 리포솜으로서는, 지질 이중층 구조를 갖고, 내부에 수상을 가지며, 이중막이 단층의 리포솜, 다수층상으로 겹쳐진 다중층 리포솜이 있다. 본 발명에는 어느 쪽의 리포솜이 포함되어도 된다.

[0384] 지질 입자의 형태는, 전자 현미경 관찰 또는 X선을 이용한 구조 해석 등에 의하여 확인할 수 있다. 예를 들면, Cryo 투과형 전자 현미경 관찰(CryoTEM법)을 이용한 방법에 의하여, 리포솜과 같이 지질 입자가 지질 2분자 막 구조(라멜라 구조) 및 내수층을 갖는 구조인지, 입자 내부에 전자 밀도가 높은 코어를 갖고, 지질을 비롯한 구성 성분이 채워진 구조를 갖고 있는지, 등을 확인할 수 있다. X선 소각(小角) 산란(SAXS) 측정에 의해서도, 지

질 입자에 대한 지질 2분자 막구조(라멜라 구조)의 유무를 확인할 수 있다.

[0385] 지질 입자의 입자경은 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 10~1000nm이고, 보다 바람직하게는 30~500nm이며, 더 바람직하게는 50~250nm이고, 특히 바람직하게는 50~200nm이다. 지질 입자의 입자경은, 일반적인 방법(예를 들면, 동적 광산란법, 레이저 회절법 등)에 의하여 측정할 수 있다.

[0386] <지질 조성물의 이용>

[0387] 본 발명에 있어서의 지질 조성물의 이용의 일례로서는, 핵산을 포함하는 지질 조성물을 세포에 도입함으로써, 세포에 핵산(예를 들면, 유전자 등)을 도입할 수 있다. 또, 본 발명에 있어서의 지질 조성물에, 의약 용도를 갖는 핵산을 포함하는 경우, 지질 조성물은 핵산 의약으로서 생체에 투여할 수 있다. 즉, 본 발명의 지질 조성물은, 바람직하게는, 세포에 핵산을 도입하기 위한 조성물이다.

[0388] 본 발명에 있어서의 지질 조성물을 핵산 의약으로서 사용하는 경우에는, 본 발명의 지질 조성물은 단독으로 또는 약학적으로 허용되는 담체(투여 매체라고도 한다. 예를 들면, 생리 식염수 또는 인산 완충액)와 혼합하여, 생체에 투여할 수 있다.

[0389] 약학적으로 허용되는 담체와의 혼합물 중에 있어서의 지질 조성물(지질 입자)의 농도는, 특별히 한정되지 않고, 일반적으로는 0.05질량% 내지 90질량%로 할 수 있다. 또, 본 발명의 지질 조성물을 포함하는 핵산 의약은, 약학적으로 허용되는 다른 첨가 물질, 예를 들면, pH 조정 완충제, 침투압 조정제 등을 첨가해도 된다.

[0390] 본 발명의 지질 조성물을 포함하는 핵산 의약을 투여할 때의 투여 경로는, 특별히 한정되지 않고, 임의의 방법으로 투여할 수 있다. 투여 방법으로서는, 경구 투여, 비경구 투여(관절 내 투여, 정맥 내 투여, 동맥 내 투여, 피하 투여, 피 내 투여, 유리체 내 투여, 복강 내 투여, 근육 내 투여, 질 내 투여, 방광 내 투여, 수막강 내 투여, 폐투여, 직장 투여, 결장 투여, 뺨 투여, 코 투여, 대조(大槽) 내 투여, 흡입 등)를 들 수 있다. 비경구 투여가 바람직하고, 투여 방법으로서는 정맥 주사, 피하 주사, 피 내 주사 또는 근육 내 주사가 바람직하다. 본 발명의 지질 조성물을 포함하는 핵산 의약은, 질환 부위에 직접 주사함으로써 투여할 수도 있다.

[0391] 본 발명의 지질 조성물의 제형은, 특별히 한정되지 않지만, 경구 투여를 행하는 경우에는, 본 발명의 지질 조성물은, 적당한 부형제와 조합하여, 정제, 트로치제, 캡슐제, 환제, 현탁제, 시럽제 등의 형태로 사용할 수 있다. 또, 비경구 투여를 행하는 경우에는, 본 발명의 지질 조성물과, 산화 방지제, 완충제, 정균약, 및 등장멸균 주사제, 현탁화제, 용해 보조제, 점조(粘稠)화제, 안정화제 또는 보존료 등의 첨가제를 적절히 조합할 수 있다.

[0392] <핵산 송달 캐리어>

[0393] 본 발명의 지질 조성물은, 높은 내포율로 핵산을 유지하는 것이 가능하기 때문에, 핵산 송달 캐리어로서 매우 유용하다. 본 발명을 이용한 핵산 송달 캐리어에 의하면, 예를 들면, 지질 조성물을, in vitro 또는 in vivo로 세포에 트랜스펙션을 함으로써, 세포에 핵산 등을 도입할 수 있다. 또, 본 발명을 이용한 핵산 송달 캐리어는, 핵산 의약에 있어서의 핵산 송달 캐리어로서도 유용하다. 즉, 본 발명의 지질 조성물은, in vitro 또는 in vivo(바람직하게는 in vivo)에서의 핵산 송달을 위한 조성물로서 유용하다.

[0394] 다음으로, 본 발명에 대하여 실시예를 들어 설명하지만, 본 발명은, 이들에 한정되는 것은 아니다.

[0395] 실시예

[0396] 특별히 기재가 없는 경우, 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제는, 자동 정제 장치 ISOLERA(Biotage사) 또는 중압 액체 크로마토그래프 YFLC W-prep 2XY(야마젠 주식회사)를 사용했다.

[0397] 특별히 기재가 없는 경우, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 있어서의 담체는, Chromatorex Q-Pack SI 50(후지 실리시아 가가쿠 주식회사), 하이 플래시 칼럼 W001, W002, W003, W004 또는 W005(야마젠 주식회사)를 사용했다.

[0398] NH 실리카겔은, Chromatorex Q-Pack NH 60(후지 실리시아 가가쿠 주식회사)을 사용했다.

[0399] NMR 스펙트럼은, 내부 기준으로서 테트라메틸실레인을 이용하고, Bruker AV300(Bruker사제) 또는 Bruker AV400(Bruker사제)을 이용하여 측정하며, 전체 δ값을 ppm으로 나타냈다.

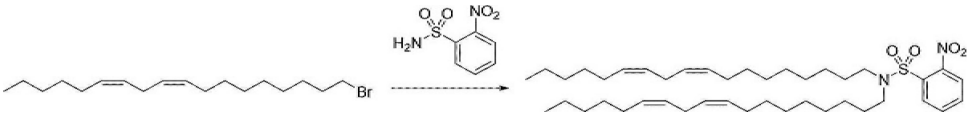
[0400] MS 스펙트럼은, ACQUITY SQD LC/MS System(Waters사제)을 이용하여 측정했다.

[0401] <화합물의 합성>

[0402] [실시예 1]

[0403] (1)

[0404] [화학식 21]

[0405] 

[0406] (6Z,9Z)-18-브로모옥타데카-6,9-다이엔(131g), 2-나이트로벤젠설폰아마이드(34.4g)의 N,N-다이메틸폼아마이드(830mL) 용액에, 탄산 칼륨(70.4g), 아이오딘화 나트륨(2.54g)을 더하여, 80℃에서 5시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 헥세인(300mL) 및 물(600mL)을 더했다. 유기층을 분취한 후, 얻어진 혼합물을 실리카젤 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인)로 정제하여, 2-나이트로-N,N-다이((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-다이엔-1-일)벤젠설폰아마이드(96.7g)를 얻었다.

[0407] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 8.03-7.99 (1H, m), 7.69-7.58 (3H, m), 5.43-5.28 (8H, m), 3.26 (4H, t, J=6.0Hz), 2.77 (4H, t, J=6.0Hz), 2.09-2.00 (8H, m), 1.56-1.45 (4H, m), 1.40-1.19 (32H, m), 0.89 (6H, t, J=6.0Hz).

[0408] (2)

[0409] [화학식 22]

[0410] 

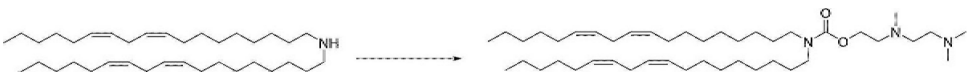
[0411] 2-나이트로-N,N-다이((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-다이엔-1-일)벤젠설폰아마이드(96.7g), 도데케인싸이올(54.9mL), 아세토나이트릴(400mL) 및 테트라하이드로퓨란(400mL)의 혼합물에, 10.0mol/L 수산화 칼륨 수용액(47.5mL)을 더하여, 40℃에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 헥세인(400mL), tert-뷰틸메틸에터(100mL) 및 물(200mL)을 더하여, 유기층을 분취 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카젤 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인)로 정제하여, 다이((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-다이엔-1-일)아민 57.7g을 얻었다.

[0412] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.43-5.28 (8H, m), 2.77 (4H, t, J=6.0Hz), 2.58 (4H, t, J=6.0Hz), 2.09-1.99 (8H, m), 1.56-1.45 (4H, m), 1.40-1.19 (32H, m), 0.89 (6H, t, J=6.0Hz).

[0413] MSm/z(M+H): 514.

[0414] (3)

[0415] [화학식 23]

[0416] 

[0417] 클로로폼산 4-나이트로페닐(11.7g)의 테트라하이드로퓨란(150mL) 용액에, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에탄-1-올(9.36mL)을 더하여, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에, 다이((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-다이엔-1-일)아민(15.0g), 트라이에틸아민(16.3mL)을 더하여, 50℃에서 4시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 아세트산 에틸(150mL) 및 물(100mL)을 더하여, 유기층을 분취 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압 증류 제거하여, 얻어진 잔류물을 실리카젤 칼럼 크로마토그래피(메탄올-클로로폼)로 정제했다. 얻어진 유상물을 실리카젤 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인, NH 실리카젤)로 정제하여, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에틸 다이((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-다이엔-1-일)카바메이트(11.2g)를 얻었다.

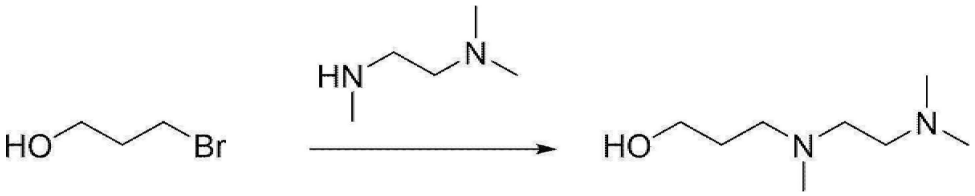
[0418] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.42-5.23 (8H, m), 4.17 (2H, t, J=6.0Hz), 3.26-3.08 (4H, m), 2.77 (4H, t, J=6.0Hz), 2.67 (2H, t, J=6.0Hz), 2.54 (2H, t, J=6.0Hz), 2.39 (2H, t, J=6.0Hz), 2.32 (3H, s), 2.24 (6H, s), 2.12-1.97 (8H, m), 1.57-1.43 (4H, m), 1.42-1.18 (32H, m), 0.89 (6H, t, J=6.0Hz).

[0419] MSm/z(M+H): 687.

[0420] [실시예 2]

[0421] (1)

[0422] [화학식 24]

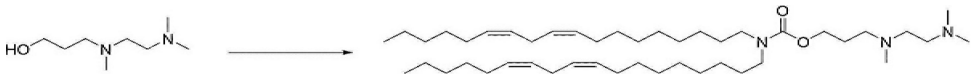
[0423] 

[0424] 3-브로모프로판-1-올(1.67mL)의 에탄올(10mL) 용액에, N,N,N'-트라이메틸에테인-1,2-다이아민(5mL)을 더하여, 60℃에서 8시간 교반했다. 반응 혼합물의 용매를 감압 증류 제거하여, 얻어진 잔류물을 실리카젤 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인, NH 실리카젤)로 정제하여, 3-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)프로판-1-올(1.2g)를 얻었다.

[0425] MSm/z(M+H): 161.

[0426] (2)

[0427] [화학식 25]

[0428] 

[0429] 실시예 1(3)에 있어서, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 3-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)프로판-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 1(3)과 동일한 방법으로, 3-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)프로필다이((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-다이엔-1-일)카바메이트를 얻었다.

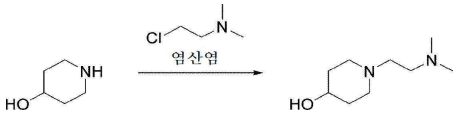
[0430] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.44-5.27 (8H, m), 4.09 (2H, t, J=6.0Hz), 3.25-3.09 (4H, m), 2.77 (4H, t, J=6.0Hz), 2.50-2.34 (6H, m), 2.25 (3H, s), 2.24 (6H, s), 2.10-1.99 (8H, m), 1.86-1.74 (2H, m), 1.58-1.43 (4H, m), 1.42-1.18 (32H, m), 0.89 (6H, t, J=6.0Hz)

[0431] MSm/z(M+H): 701.

[0432] [실시예 3]

[0433] (1)

[0434] [화학식 26]

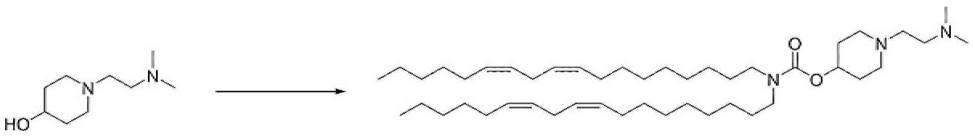
[0435] 

[0436] 피페리딘-4-올(2.0g), 2-클로로-N,N-다이메틸에탄-1-아민 염산염(5.69g)의 물(5mL) 용액에, 12.0mol/L 수산화나트륨 수용액(5mL)을 더하여, 실온에서 9시간 교반했다. 반응 혼합물에, 다이클로로메테인 및 물을 더하여, 유기층을 분취하고, 수층을 다이클로로메테인으로 추출했다. 유기층과 추출액을 함께, 무수 황산 나트륨으로 건조하고, 용매를 감압 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카젤 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인, NH 실리카젤)로 정제하여, 1-(2-(다이메틸아미노)에틸)피페리딘-4-올(1.3g)을 얻었다.

[0437] MSm/z(M+H): 173.

[0438] (2)

[0439] [화학식 27]

[0440] 

[0441] 실시예 1(3)에 있어서, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 1-(2-(다이메틸아미노)에틸)피페리딘-4-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 1(3)과 동일한 방법으로, 1-(2-(다이메틸아미노)에틸)피페리딘-4-일 다이((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-다이엔-1-일)카바메이트를 얻었다.

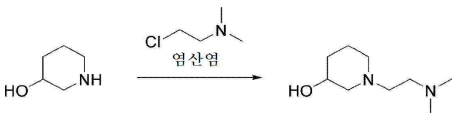
[0442] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.43-5.28 (8H, m), 4.75-4.66 (1H, m), 3.24-3.10 (4H, m), 2.77 (4H, t, J=6.0Hz), 2.72-2.60 (2H, m), 2.50-2.39 (4H, m), 2.37-2.27 (2H, m), 2.24 (6H, s), 2.09-1.99 (8H, m), 1.97-1.85 (2H, m), 1.76-1.65 (2H, m), 1.66-1.58 (8H, m), 1.56-1.43 (4H, m), 1.41-1.19 (32H, m), 0.89 (6H, t, J=6.0Hz).

[0443] MSm/z(M+H): 713.

[0444] [실시예 4]

[0445] (1)

[0446] [화학식 28]

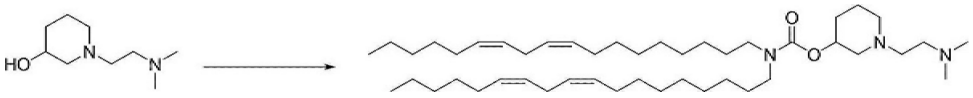
[0447] 

[0448] 실시예 3(1)에 있어서, 피페리딘-4-올을 이용한 대신에 피페리딘-3-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 3(1)과 동일한 방법으로, 1-(2-(다이메틸아미노)에틸)피페리딘-3-올을 얻었다.

[0449] MSm/z(M+H): 173.

[0450] (2)

[0451] [화학식 29]

[0452] 

[0453] 실시예 1(3)에 있어서, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 1-(2-(다이메틸아미노)에틸)피페리딘-3-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 1(3)과 동일한 방법으로, 1-(2-(다이메틸아미노)에틸)피페리딘-3-일 다이((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-다이엔-1-일)카바메이트를 얻었다.

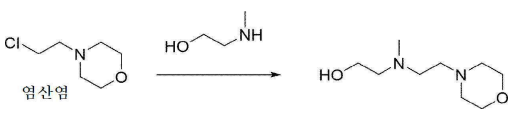
[0454] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.43-5.28 (8H, m), 4.78-4.68 (1H, m), 3.26-3.06 (4H, m), 2.94-2.87 (1H, m), 2.77 (4H, t, J=6.0Hz), 2.70-2.61 (1H, m), 2.52-2.38 (4H, m), 2.24 (6H, s), 2.16-1.99 (10H, m), 1.97-1.87 (1H, m), 1.77-1.43 (7H, m), 1.41-1.19 (32H, m), 0.89 (6H, t, J=6.0Hz).

[0455] MSm/z(M+H): 713.

[0456] [실시예 5]

[0457] (1)

[0458] [화학식 30]

[0459] 

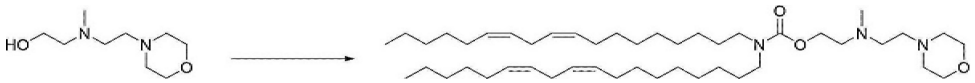
[0460] 2-(메틸아미노)에탄-1-올(3.0g), 탄산 칼륨(22.1g)의 에탄올(60mL) 현탁액에, 4-(2-클로로에틸)모폴린 염산염

(14.9g)을 더하여, 60℃에서 4시간, 환류하에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각한 후, 불용물을 여과하여, 용매를 감압 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인, NH 실리카겔)로 정제하여, 2-(메틸(2-모폴리노에틸)아미노)에탄-1-올(5.5g)을 얻었다.

[0461] MSm/z(M+H): 189.

[0462] (2)

[0463] [화학식 31]

[0464] 

[0465] 실시예 1(3)에 있어서, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2-(메틸(2-모폴리노에틸)아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 1(3)과 동일한 방법으로, 2-(메틸(2-모폴리노에틸)아미노)에틸 다이((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-다이엔-1-일)카바메이트를 얻었다.

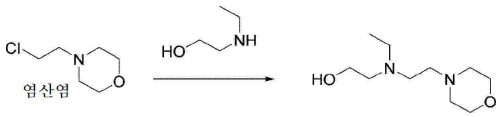
[0466] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.46-5.25 (8H, m), 4.16 (2H, t, J=6.0Hz), 3.71 (4H, t, J=6.0Hz), 3.25-3.09 (4H, m), 2.27 (4H, t, J=6.0Hz), 2.67 (2H, t, J=6.0Hz), 2.62-2.53 (2H, m), 2.52-2.42 (6H, m), 2.32 (3H, s), 2.11-1.97 (8H, m), 1.55-1.44 (4H, m), 1.42-1.17 (32H, m), 0.89 (6H, t, J=6.0Hz).

[0467] MSm/z(M+H): 729.

[0468] [실시예 6]

[0469] (1)

[0470] [화학식 32]

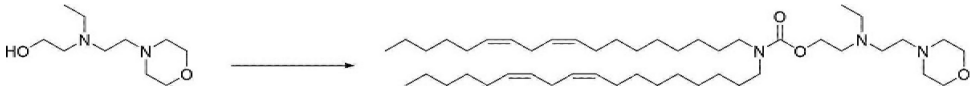
[0471] 

[0472] 실시예 5(1)에 있어서, 2-(메틸아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2-(에틸아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 5(1)과 동일한 방법으로, 2-(에틸(2-모폴리노에틸)아미노)에탄-1-올을 얻었다.

[0473] MSm/z(M+H): 203.

[0474] (2)

[0475] [화학식 33]

[0476] 

[0477] 실시예 1(3)에 있어서, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2-(에틸(2-모폴리노에틸)아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 1(3)과 동일한 방법으로, 2-(에틸(2-모폴리노에틸)아미노)에틸 다이((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-다이엔-1-일)카바메이트를 얻었다.

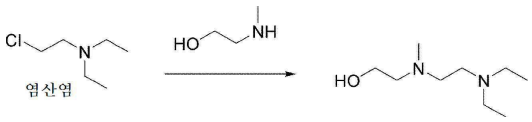
[0478] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.45-5.24 (8H, m), 4.12 (2H, t, J=6.0Hz), 3.70 (4H, t, J=6.0Hz), 3.27-3.06 (4H, m), 2.82-2.69 (6H, m), 2.69-2.54 (4H, m), 2.52-2.39 (6H, m), 2.12-1.97 (8H, m), 1.55-1.42 (4H, m), 1.41-1.17 (32H, m), 1.03 (3H, t, J=6.0Hz), 0.89 (6H, t, J=6.0Hz).

[0479] MSm/z(M+H): 743.

[0480] [실시예 7]

[0481] (1)

[0482] [화학식 34]

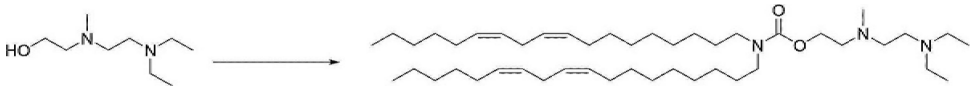
[0483] 

[0484] 실시예 5(1)에 있어서, 4-(2-클로로에틸)모폴린 염산염을 이용한 대신에 2-클로로-N,N-다이에틸에탄-1-아민 염산염을 이용하는 것 이외에는 실시예 5(1)과 동일한 방법으로, 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에탄-1-올을 얻었다.

[0485] MSm/z(M+H): 175.

[0486] (2)

[0487] [화학식 35]

[0488] 

[0489] 실시예 1(3)에 있어서, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 1(3)과 동일한 방법으로, 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에틸 다이((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-다이엔-1-일)카바메이트를 얻었다.

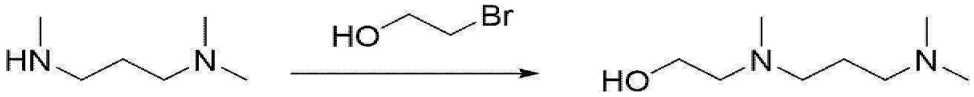
[0490] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.45-5.26 (8H, m), 4.16 (2H, t, J=6.0Hz), 3.25-3.09 (4H, m), 2.77 (4H, t, J=6.0Hz), 2.67 (2H, t, J=6.0Hz), 2.60-2.49 (8H, m), 2.32 (3H, s), 2.12-1.96 (8H, m), 1.56-1.44 (4H, m), 1.42-1.17 (32H, m), 1.02 (6H, t, J=6.0Hz), 0.89 (6H, t, J=6.0Hz).

[0491] MSm/z(M+H): 715.

[0492] [실시예 8]

[0493] (1)

[0494] [화학식 36]

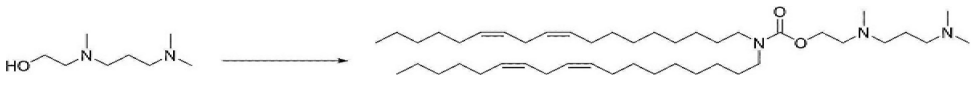
[0495] 

[0496] 실시예 2(1)에 있어서, 3-브로모프로판-1-올을 이용한 대신에 2-브로모에탄-1-올을, N,N,N'-트라이메틸에테인-1,2-다이아민을 이용한 대신에 N,N,N'-트라이메틸프로페인-1,3-다이아민을 이용하는 것 이외에는 실시예 2(1)과 동일한 방법으로, 2-((3-(다이메틸아미노)프로필)(메틸)아미노)에탄-1-올을 얻었다.

[0497] MSm/z(M+H): 161.

[0498] (2)

[0499] [화학식 37]

[0500] 

[0501] 실시예 1(3)에 있어서, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2-((3-(다이메틸아미노)프로필)(메틸)아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 1(3)과 동일한 방법으로, 2-((3-(다이메틸아미노)프로필)(메틸)아미노)에틸 다이((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-다이엔-1-일)카바메이트를 얻었다.

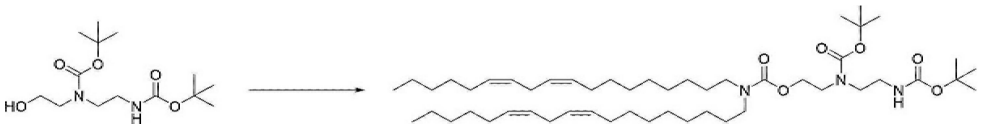
[0502] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.43-5.28 (8H, m), 4.16 (2H, t, J=6.0Hz), 3.25-3.10 (4H, m), 2.77 (4H, t, J=6.0Hz), 2.63 (2H, t, J=6.0Hz), 2.42 (2H, t, J=6.0Hz), 2.28 (3H, s), 2.27 (2H, t, J=6.0Hz), 2.21 (6H, s), 2.04 (8H, q, J=6.0 Ha), 1.67-1.58 (2H, m), 1.56-1.43 (4H, m), 1.40-1.19 (32H, m), 0.89 (6H, t, J=6.0Hz).

[0503] MSm/z(M+H): 701.

[0504] [실시예 9]

[0505] (1)

[0506] [화학식 38]

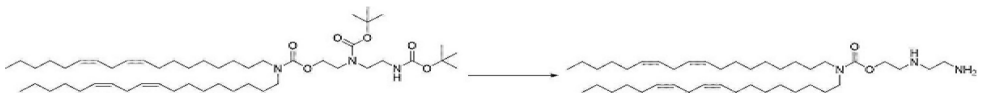
[0507] 

[0508] 실시예 1(3)에 있어서, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 tert-뷰틸(2-((tert-뷰톡시카보닐)아미노)에틸)(2-하이드록시에틸)카바메이트를 이용하는 것 이외에는 실시예 1(3)과 동일한 방법으로, 2-((tert-뷰톡시카보닐)(2-((tert-뷰톡시카보닐)아미노)에틸)아미노)에틸 다이((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-다이엔-1-일)카바메이트를 얻었다.

[0509] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.44-5.27 (8H, m), 4.20-4.09 (1H, m), 3.51-3.10 (10H, m), 2.77 (4H, t, J=6.0Hz), 2.10-1.99 (8H, m), 1.64-1.48 (4H, m), 1.41-1.23 (32H, m), 0.89 (6H, t, J=6.0Hz).

[0510] (2)

[0511] [화학식 39]

[0512] 

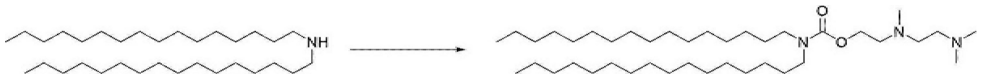
[0513] 2-((tert-뷰톡시카보닐)(2-((tert-뷰톡시카보닐)아미노)에틸)아미노)에틸 다이((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-다이엔-1-일)카바메이트(0.6g), 물(0.2mL) 및 다이클로로메테인(0.5mL)의 혼합물에, 트라이플루오로아세트산(2mL)을 더하여, 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 톨루엔을 더하여, 용매를 감압 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카젤 칼럼 크로마토그래피(메탄올-클로로폼, NH 실리카젤)로 정제하여, 2-((2-아미노에틸)아미노)에틸 다이((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-다이엔-1-일)카바메이트(0.3g)를 얻었다.

[0514] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.43-5.28 (8H, m), 4.18 (2H, t, J=6.0Hz), 3.24-3.11 (4H, m), 2.87 (2H, t, J=6.0Hz), 2.80 (2H, t, J=6.0Hz), 2.77 (4H, t, J=6.0Hz), 2.70 (2H, t, J=6.0Hz), 2.09-2.00 (8H, m), 1.59-1.44 (4H, m), 1.40-1.19 (32H, m), 0.89 (6H, t, J=6.0Hz).

[0515] MSm/z(M+H): 645.

[0516] [실시예 10]

[0517] [화학식 40]

[0518] 

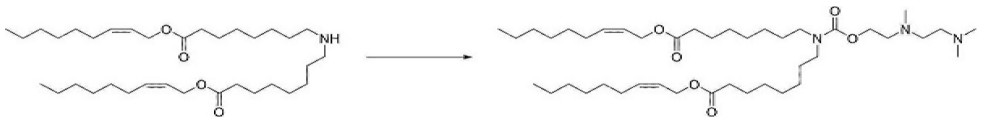
[0519] 실시예 1(3)에 있어서, 다이((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-다이엔-1-일)아민을 이용한 대신에 다이헥사데실아민을 이용하는 것 이외에는 실시예 1(3)과 동일한 방법으로, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에틸 다이헥사데실카바메이트를 얻었다.

[0520] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.17 (2H, t, J=6.0Hz), 3.23-3.12 (4H, m), 2.67 (2H, t, J=6.0Hz), 2.54 (2H, t, J=6.0Hz), 2.39 (2H, t, J=6.0Hz), 2.32 (3H, s), 2.24 (6H, s), 1.55-1.38 (4H, m), 1.35-1.18 (52H, m), 0.88 (6H, t, J=6.0Hz).

[0521] MSm/z(M+H): 639.

[0522] [실시예 11]

[0523] [화학식 41]

[0524] 

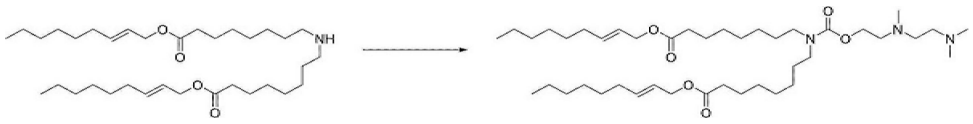
[0525] 실시예 1(3)에 있어서, 다이((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-다이엔-1-일)아민을 이용한 대신에, WO2016/081029A1에 기재된 방법에 따라 합성한 다이((Z)-논-2-엔-1-일)8,8'-아자네딜다이옥타노에이트를 이용하는 것 이외에는 실시예 1(3)과 동일한 방법으로, (Z)-논-2-엔-1-일 2,5-다이메틸-10-(8-(((Z)-논-2-엔-1-일)옥시)-8-옥소옥틸)-9-옥소-8-옥사-2,5,10-트라이아자옥타데칸-18-오에이트를 얻었다.

[0526] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.70-5.46 (4H, m), 4.61 (4H, d, J=6.0Hz), 4.16 (2H, t, J=6.0Hz), 3.23-3.09 (4H, m), 2.66 (2H, t, J=6.0Hz), 2.61-2.45 (2H, m), 2.42-2.25 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.23 (6H, s), 2.15-2.05 (4H, m), 1.65-1.56 (4H, m), 1.55-1.43 (4H, m), 1.39-1.20 (32H, m), 0.88 (6H, t, J=6.0Hz).

[0527] MSm/z(M+H): 723.

[0528] [실시예 12]

[0529] [화학식 42]

[0530] 

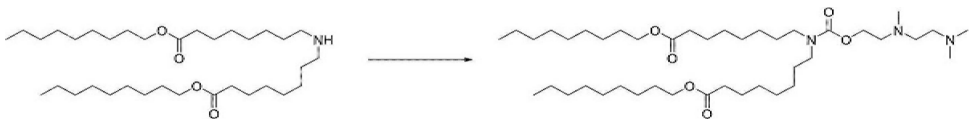
[0531] 실시예 1(3)에 있어서, 다이((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-다이엔-1-일)아민을 이용한 대신에, WO2016/081029A1에 기재된 방법에 따라 합성한 다이((E)-논-2-엔-1-일) 8,8'-아자네딜다이옥타노에이트를 이용하는 것 이외에는 실시예 1(3)과 동일한 방법으로, (E)-논-2-엔-1-일 2,5-다이메틸-10-(8-(((E)-논-2-엔-1-일)옥시)-8-옥소옥틸)-9-옥소-8-옥사-2,5,10-트라이아자옥타데칸-18-오에이트를 얻었다.

[0532] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.83-5.70 (2H, m), 5.61-5.49 (2H, m), 4.50 (4H, d, J=6.0Hz), 4.16 (2H, t, J=6.0Hz), 3.24-3.09 (4H, m), 2.67 (2H, t, J=6.0Hz), 2.54 (2H, t, J=6.0Hz), 2.38 (2H, t, J=6.0Hz), 2.31 (3H, s), 2.24 (6H, s), 2.09-2.00 (4H, m), 1.65-1.56 (4H, m), 1.55-1.44 (4H, m), 1.41-1.23 (32H, m), 0.88 (6H, t, J=6.0Hz).

[0533] MSm/z(M+H): 723.

[0534] [실시예 13]

[0535] [화학식 43]

[0536] 

[0537] 실시예 1(3)에 있어서, 다이((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-다이엔-1-일)아민을 이용한 대신에, WO2016/081029A1에 기재된 방법에 따라 합성한 다이노닐 8,8'-아자네딜다이옥타노에이트를 이용하는 것 이외에는 실시예 1(3)과 동일한 방법으로, 노닐 2,5-다이메틸-10-(8-(노닐옥시)-8-옥소옥틸)-9-옥소-8-옥사-2,5,10-트라이아자옥타데칸-18-오에이트를 얻었다.

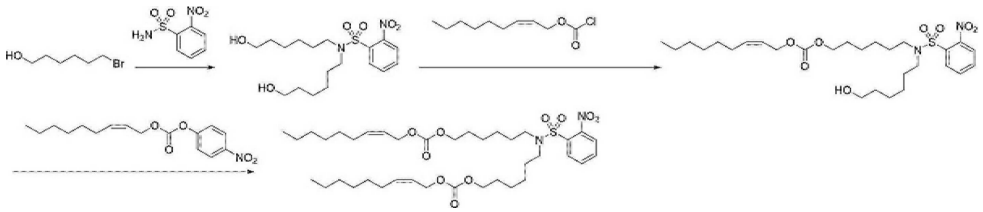
[0538] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.20-4.01 (6H, m), 3.24-3.09 (4H, m), 2.71-2.51 (4H, m), 2.44-2.38 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.26 (6H, s), 1.79-1.43 (12H, m), 1.37-1.23 (40H, m), 0.88 (6H, t, J=6.0Hz).

[0539] MSm/z(M+H): 727.

[0540] [실시예 14]

[0541] (1)

[0542] [화학식 44]



[0543]

[0544] 실시예 1(1)에 있어서, (6Z,9Z)-18-브로모옥타데카-6,9-다이엔을 이용한 대신에 6-브로모헥산-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 1(1)과 동일한 방법으로, N,N-비스(6-하이드록시헥실)-2-나이트로벤젠설폰아마이드를 얻었다.

[0545] 얻어진 N,N-비스(6-하이드록시헥실)-2-나이트로벤젠설폰아마이드(2.13g), 트라이에틸아민(0.58mL) 및 테트라하이드로퓨란(5mL)의 혼합물에, (Z)-논-2-엔-1-일 카보노클로라이데이트(3.15g)를 더하여, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 물 및 아세트산 에틸을 더하여, 유기층을 분취하고, 물로 세정 후, 무수 황산 나트륨으로 건조하고, 감압하 용매를 증류 제거하여, (Z)-6-((N-(6-하이드록시헥실)-2-나이트로페닐)설폰아마이드)헥실 논-2-엔-1-일 카보네이트(1.67g)를 얻었다.

[0546] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 8.04-7.97 (1H, m), 7.71-7.59 (3H, m), 5.72-5.51 (2H, m), 4.68 (2H, d, J=6.0Hz), 4.12 (2H, t, J=6.0Hz), 3.65-3.59 (2H, m), 3.30-3.24 (4H, m), 2.14-2.07 (2H, m), 1.66-1.48 (8H, m), 1.40-1.22 (16H, m), 0.88 (3H, t, J=6.0Hz).

[0547] 얻어진 (Z)-6-((N-(6-하이드록시헥실)-2-나이트로페닐)설폰아마이드)헥실 논-2-엔-1-일 카보네이트(1.67g), (Z)-4-나이트로페닐 논-2-엔-1-일 카보네이트(1.84g), 트라이에틸아민(1.7mL) 및 테트라하이드로퓨란(17mL)의 혼합물에, 4-다이메틸아미노피리딘(0.37g)을 더하여, 50℃에서 6시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각한 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인)로 정제하여, (((2-나이트로페닐)설폰일)아자네딜)비스(헥세인-6,1-다이일) 다이((Z)-논-2-엔-1-일)비스(카보네이트)(1.96g)를 얻었다.

[0548] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 8.04-7.97 (1H, m), 7.71-7.59 (3H, m), 5.72-5.51 (4H, m), 4.68 (4H, d, J=6.0Hz), 4.12 (4H, t, J=6.0Hz), 3.27 (4H, t, J=6.0Hz), 2.14-2.07 (4H, m), 1.66-1.48 (8H, m), 1.40-1.22 (24H, m), 0.88 (6H, t, J=6.0Hz).

[0549] (2)

[0550] [화학식 45]



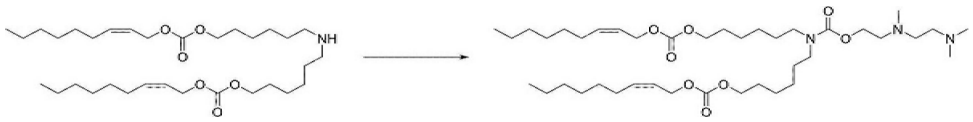
[0551]

[0552] (((2-나이트로페닐)설폰일)아자네딜)비스(헥세인-6,1-다이일) 다이((Z)-논-2-엔-1-일)비스(카보네이트)(1.01g), 도데케인-1-싸이올(1.05mL) 및 아세토나이트릴(10mL)의 혼합물에, 탄산 세슘(2.51g)을 더하여, 50℃에서 10시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 물 및 아세트산 에틸을 더하여, 유기층을 분취하고, 무수 황산 나트륨으로 건조한 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인)로 정제하여, 아자네딜비스(헥세인-6,1-다이일) 다이((Z)-논-2-엔-1-일)비스(카보네이트)(1.59g)를 얻었다.

[0553] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.73-5.50 (4H, m), 4.68 (4H, d, J=6.0Hz), 4.12 (4H, t, J=6.0Hz), 2.61 (4H, t, J=6.0Hz), 2.15-2.05 (4H, m), 1.73-1.46 (8H, m), 1.42-1.24 (24H, m), 0.88 (6H, t, J=6.0Hz).

[0554] (3)

[0555] [화학식 46]

[0556] 

[0557] 실시예 1(3)에 있어서, 다이((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-다이엔-1-일)아민을 이용한 대신에 아자네딜비스(헥세인-6,1-다이일) 다이((Z)-논-2-엔-1-일)비스(카보네이트)를 이용하는 것 이외에는 실시예 1(3)과 동일한 방법으로, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에틸 비스(6-(((((Z)-논-2-엔-1-일)옥시)카보닐)옥시)헥실)카바메이트를 얻었다.

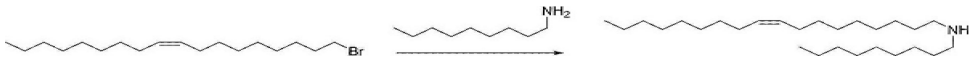
[0558] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.73-5.50 (4H, m), 4.67 (4H, d, J=6.0Hz), 4.20-4.08 (6H, m), 3.24-3.10 (4H, m), 2.66 (2H, d, J=6.0Hz), 2.53 (2H, t, J=6.0Hz), 2.38 (2H, t, J=6.0Hz), 2.31 (3H, s), 2.24 (6H, s), 2.15-2.06 (4H, m), 1.72-1.45 (8H, m), 1.42-1.23 (24H, m), 0.88 (6H, t, J=6.0Hz).

[0559] MSm/z(M+H): 727.

[0560] [실시예 15]

[0561] (1)

[0562] [화학식 47]

[0563] 

[0564] 노네인-1-아민(1.95g) 및 탄산 칼륨(1.87g)의 N,N-다이메틸폼아마이드(20mL) 현탁액에, (Z)-1-브로모옥타데카-9-엔(4.53g)을 더하여, 80℃에서 9시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 물(40mL) 및 헥세인(40mL)을 더했다. 유기층을 분취한 후, 감압하 용매를 증류 제거하여, 얻어진 잔류물을 실리카젤 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인)로 정제하여, (Z)-N-노닐옥타데카-9-엔-1-아민(1.72g)을 얻었다.

[0565] MSm/z(M+H): 394.

[0566] (2)

[0567] [화학식 48]

[0568] 

[0569] 실시예 1(3)에 있어서, 다이((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-다이엔-1-일)아민을 이용한 대신에 (Z)-N-노닐옥타데카-9-엔-1-아민을 이용하는 것 이외에는 실시예 1(3)과 동일한 방법으로, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에틸 (Z)-노닐(옥타데카-9-엔-1-일)카바메이트를 얻었다.

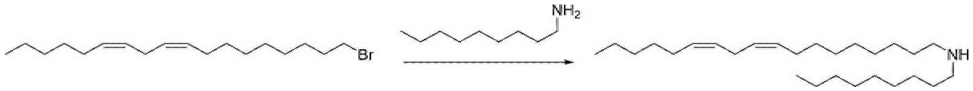
[0570] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.41-5.29 (2H, m), 4.17 (2H, t, J=6.0Hz), 3.24-3.11 (4H, m), 2.68 (2H, t, J=6.0Hz), 2.54 (2H, t, J=6.0Hz), 2.38 (2H, t, J=6.0Hz), 2.32 (3H, s), 2.24 (6H, s), 2.08-1.93 (4H, m), 1.56-1.43 (4H, m), 1.38-1.18 (34H, m), 0.89 (6H, t, J=6.0Hz).

[0571] MSm/z(M+H): 567.

[0572] [실시예 16]

[0573] (1)

[0574] [화학식 49]

[0575] 

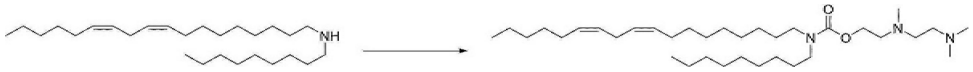
[0576] 실시예 15(1)에 있어서, (Z)-1-브로모옥타데카-9-엔을 이용한 대신에 (6Z,9Z)-18-브로모옥타데카-6,9-다이엔을 이용하는 것 이외에는 실시예 15(1)과 동일한 방법으로, (9Z,12Z)-N-노닐옥타데카-9,12-다이엔-1-아민을

얻었다.

[0577] MSm/z(M+H): 392.

[0578] (2)

[0579] [화학식 50]

[0580] 

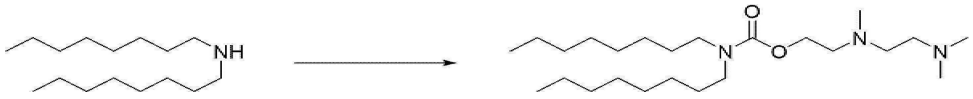
[0581] 실시예 1(3)에 있어서, 다이((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-다이엔-1-일)아민을 이용한 대신에 (9Z,12Z)-N-노닐옥타데카-9,12-다이엔-1-아민을 이용하는 것 이외에는 실시예 1(3)과 동일한 방법으로, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에틸 노닐((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-다이엔-1-일)카바메이트를 얻었다.

[0582] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.43-5.29 (4H, m), 4.17 (2H, t, J=6.0Hz), 3.25-3.11 (4H, m), 2.77 (2H, t, J=6.0Hz), 2.68 (2H, t, J=6.0Hz), 2.54 (2H, t, J=6.0Hz), 2.38 (2H, t, J=6.0Hz), 2.32 (3H, s), 2.24 (6H, s), 2.10-1.99 (4H, m), 1.56-1.43 (4H, m), 1.41-1.19 (28H, m), 0.92-0.85 (6H, m).

[0583] MSm/z(M+H): 565.

[0584] [실시예 17]

[0585] [화학식 51]

[0586] 

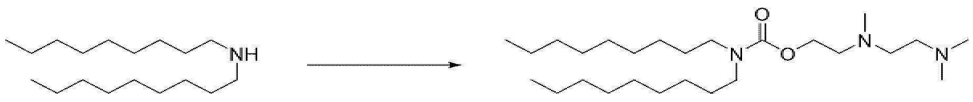
[0587] 실시예 1(3)에 있어서, 다이((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-다이엔-1-일)아민을 이용한 대신에 다이옥틸아민을 이용하는 것 이외에는 실시예 1(3)과 동일한 방법으로, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에틸 다이옥틸카바메이트를 얻었다.

[0588] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.17 (2H, t, J=6.0Hz), 3.24-3.12 (4H, m), 2.68 (2H, t, J=6.0Hz), 2.54 (2H, t, J=6.0Hz), 2.39 (2H, t, J=6.0Hz), 2.32 (3H, s), 2.24 (6H, s), 1.55-1.43 (4H, m), 1.34-1.19 (20H, m), 0.88 (6H, t, J=6.0Hz).

[0589] MSm/z(M+H): 414.

[0590] [실시예 18]

[0591] [화학식 52]

[0592] 

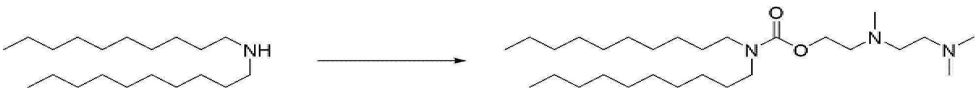
[0593] 실시예 1(3)에 있어서, 다이((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-다이엔-1-일)아민을 이용한 대신에 다이노닐아민을 이용하는 것 이외에는 실시예 1(3)과 동일한 방법으로, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에틸 다이노닐카바메이트를 얻었다.

[0594] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.17 (2H, t, J=6.0Hz), 3.24-3.12 (4H, m), 2.68 (2H, t, J=6.0Hz), 2.54 (2H, t, J=6.0Hz), 2.39 (2H, t, J=6.0Hz), 2.32 (3H, s), 2.24 (6H, s), 1.55-1.43 (4H, m), 1.34-1.19 (24H, m), 0.88 (6H, t, J=6.0Hz).

[0595] MSm/z(M+H): 442.

[0596] [실시예 19]

[0597] [화학식 53]

[0598] 

[0599] 실시예 1(3)에 있어서, 다이((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-다이엔-1-일)아민을 이용한 대신에 다이데실아민을 이용하는 것 이외에는 실시예 1(3)과 동일한 방법으로, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에틸 다이데실카바메이트를 얻었다.

[0600] ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 4.17 (2H, t, J=6.0Hz), 3.23-3.12 (4H, m), 2.67 (2H, t, J=6.0Hz), 2.54 (2H, t, J=6.0Hz), 2.39 (2H, t, J=6.0Hz), 2.32 (3H, s), 2.24 (6H, s), 1.55-1.38 (4H, m), 1.35-1.18 (28H, m), 0.88 (6H, t, J=6.0Hz).

[0601] MSm/z(M+H): 470.

[0602] [실시예 20]

[0603] (1)

[0604] [화학식 54]

[0605] 

[0606] WO2010/054401A1에 기재된 방법에 따라 합성한 (6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트라이아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-올(5.0g), 트라이에틸아민(4.0mL) 및 테트라하이드로퓨란(25mL)의 혼합물에, 클로로폼산 4-나이트로페닐(3.8g)을 더하여, 실온에서 6시간 교반했다. 반응 혼합물에 물 및 아세트산 에틸을 더하여, 유기층을 분취하고, 물로 세정 후, 무수 황산 나트륨으로 건조하고, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카젤 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인)로 정제하여, (6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트라이아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일(4-나이트로페닐)카보네이트(6.25g)를 얻었다.

[0607] ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 8.31-8.24 (2H, m), 7.42-7.35 (2H, m), 5.44-5.27 (8H, m), 4.87-4.76 (1H, m), 2.77 (4H, t, J=6.0Hz), 2.11-1.99 (8H, m), 1.74-1.57 (4H, m), 1.44-1.21 (36H, m), 0.89 (6H, t, J=6.0Hz).

[0608] (2)

[0609] [화학식 55]

[0610] 

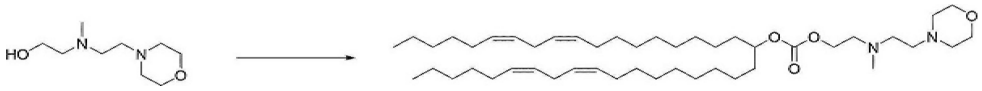
[0611] (6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트라이아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일(4-나이트로페닐)카보네이트(0.89g), 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에탄-1-올(0.30mL), 트라이에틸아민(0.27mL) 및 테트라하이드로퓨란(5mL)의 혼합물에, 4-다이메틸아미노피리딘(0.23g)을 더하여, 60℃에서 6시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 물 및 아세트산 에틸을 더하여, 유기층을 분취하고, 물로 세정 후, 무수 황산 나트륨으로 건조하고, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카젤 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인)로 정제하여, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에틸((6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트라이아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일)카보네이트(0.36g)를 얻었다.

[0612] ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 5.44-5.27 (8H, m), 4.73-4.62 (1H, m), 4.22 (2H, t, J=6.0Hz), 2.77 (4H, t, J=6.0Hz), 2.71 (2H, t, J=6.0Hz), 2.58-2.50 (2H, m), 2.43-2.35 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.24 (6H, s), 2.11-1.97 (8H, m), 1.63-1.48 (4H, m), 1.42-1.19(36H, m), 0.89 (6H, t, J=6.0Hz).

[0613] MSm/z(M+H): 702.

[0614] [실시예 21]

[0615] [화학식 56]

[0616] 

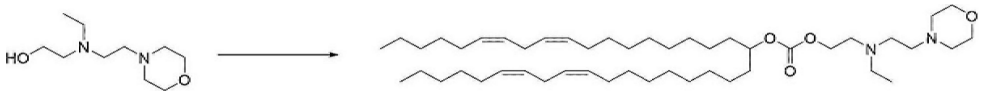
[0617] 실시예 20(2)에 있어서, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 실시예 5(1)에서 합성한 2-(메틸(2-모폴리노에틸)아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 20(2)와 동일한 방법으로, 2-(메틸(2-모폴리노에틸)아미노)에틸((6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트라이아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일)카보네이트를 얻었다.

[0618] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.46-5.25 (8H, m), 4.73-4.61 (1H, m), 4.21 (2H, t, J=6.0Hz), 3.71 (4H, t, J=6.0Hz), 2.77 (4H, t, J=6.0Hz), 2.71 (2H, t, J=6.0Hz), 2.62-2.54 (2H, m), 2.51-2.43 (6H, m), 2.32 (3H, s), 2.13-1.98 (8H, m), 1.65-1.46 (4H, m), 1.43-1.20 (36H, m), 0.89 (6H, t, J=6.0Hz).

[0619] MSm/z(M+H): 744.

[0620] [실시예 22]

[0621] [화학식 57]

[0622] 

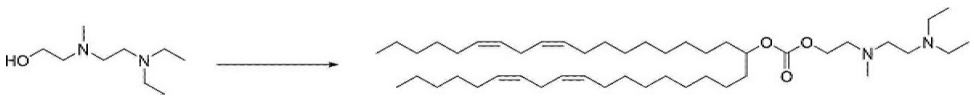
[0623] 실시예 20(2)에 있어서, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 실시예 6(1)으로 합성한 2-(에틸(2-모폴리노에틸)아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 20(2)와 동일한 방법으로, 2-(에틸(2-모폴리노에틸)아미노)에틸((6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트라이아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일)카보네이트를 얻었다.

[0624] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.45-5.26 (8H, m), 4.74-4.60 (1H, m), 4.17 (2H, t, J=6.0Hz), 3.71 (4H, t, J=6.0Hz), 2.84-2.72 (6H, m), 2.70-2.54 (4H, m), 2.52-2.39 (6H, m), 2.12-1.94 (8H, m), 1.66-1.47 (4H, m), 1.44-1.18 (36H, m), 1.03 (3H, t, J=6.0Hz), 0.89 (6H, t, J=6.0Hz).

[0625] MSm/z(M+H): 758.

[0626] [실시예 23]

[0627] [화학식 58]

[0628] 

[0629] 실시예 20(2)에 있어서, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 실시예 7(1)으로 합성한 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 20(2)과 동일한 방법으로, 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에틸((6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트라이아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일)카보네이트를 얻었다.

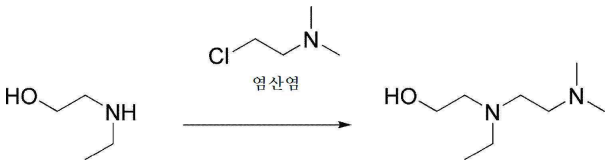
[0630] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.44-5.27 (8H, m), 4.72-4.61 (1H, m), 4.21 (2H, t, J=6.0Hz), 2.77 (4H, t, J=6.0), 2.70 (2H, t, J=6.0Hz), 2.59-2.49 (8H, m), 2.31 (3H, s), 2.14-1.94 (8H, m), 1.64-1.47 (4H, m), 1.43-1.19 (36H, m), 1.02 (6H, t, J=6.0Hz), 0.89 (6H, t, J=6.0Hz).

[0631] MSm/z(M+H): 730.

[0632] [실시예 24]

[0633] (1)

[0634] [화학식 59]

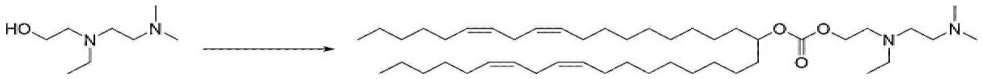
[0635] 

[0636] 실시예 5(1)에 있어서, 4-(2-클로로에틸)모폴린 염산염을 이용한 대신에 2-클로로-N,N-다이메틸에탄-1-아민 염산염을, 2-(메틸아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2-(에틸아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 5(1)과 동일한 방법으로, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(에틸)아미노)에탄-1-올을 얻었다.

[0637] MSm/z(M+H): 161.

[0638] (2)

[0639] [화학식 60]

[0640] 

[0641] 실시예 20(2)에 있어서, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(에틸)아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 20(2)와 동일한 방법으로, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(에틸)아미노)에틸((6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트라이아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일)카보네이트를 얻었다.

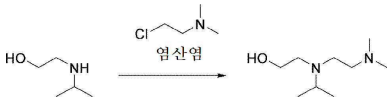
[0642] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.45-5.26 (8H, m), 4.73-4.61 (1H, m), 4.18 (2H, t, J=6.0Hz), 2.83-2.71 (6H, m), 2.67-2.55 (4H, m), 2.42-2.33 (2H, m), 2.24 (6H, s), 2.12-1.98 (8H, m), 1.64-1.50 (4H, m), 1.45-1.19 (36H, m), 1.03 (3H, t, J=6.0Hz), 0.89 (6H, t, J=6.0Hz).

[0643] MSm/z(M+H): 716.

[0644] [실시예 25]

[0645] (1)

[0646] [화학식 61]

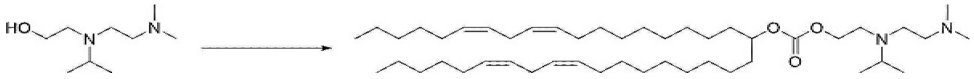
[0647] 

[0648] 실시예 5(1)에 있어서, 4-(2-클로로에틸)모폴린 염산염을 이용한 대신에 2-클로로-N,N-다이메틸에탄-1-아민 염산염을, 2-(메틸아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2-(아이소프로필아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 5(1)과 동일한 방법으로, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(아이소프로필)아미노)에탄-1-올을 얻었다.

[0649] MSm/z(M+H): 175.

[0650] (2)

[0651] [화학식 62]

[0652] 

[0653] 실시예 20(2)에 있어서, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(아이소프로필)아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 20(2)와 동일한 방법으로, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(아이소프로필)아미노)에틸((6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트라이아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일)카보네이트를 얻었다.

[0654] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.46-5.26 (8H, m), 4.73-4.61 (1H, m), 4.10 (2H, t, J=6.0Hz), 2.98-2.85 (1H, m), 2.77

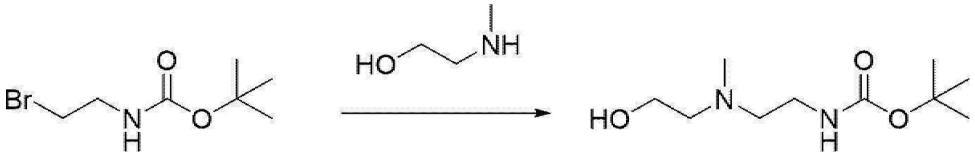
(4H, t, J=6.0Hz), 2.69 (2H, t, J=6.0Hz), 2.60-2.52 (2H, m), 2.37-2.29 (2H, m), 2.24 (6H, s), 2.10-1.99 (8H, m), 1.58-1.49 (4H, m), 1.45-1.20 (36H, m), 0.99 (6H, d, J=6.0Hz), 0.89 (6H, t, J=6.0Hz).

[0655] MSm/z(M+H): 730.

[0656] [실시예 26]

[0657] (1)

[0658] [화학식 63]

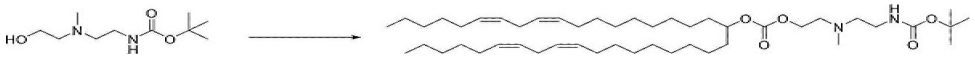
[0659] 

[0660] 실시예 5(1)에 있어서, 4-(2-클로로에틸)모폴린 염산염을 이용한 대신에 tert-뷰틸(2-브로모에틸)카바메이트를 이용하는 것 이외에는 실시예 5(1)과 동일한 방법으로, tert-뷰틸(2-((2-하이드록시에틸)(메틸)아미노)에틸)카바메이트를 얻었다.

[0661] MSm/z(M+H): 219.

[0662] (2)

[0663] [화학식 64]

[0664] 

[0665] 실시예 20(2)에 있어서, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 tert-뷰틸(2-((2-하이드록시에틸)(메틸)아미노)에틸)카바메이트를 이용하는 것 이외에는 실시예 20(2)와 동일한 방법으로, tert-뷰틸(2-((2-(((((6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트라이아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일)옥시)카보닐)옥시)에틸)(메틸)아미노)에틸)카바메이트를 얻었다.

[0666] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.45-5.26 (8H, m), 5.04 (1H, bs), 4.76-4.62 (1H, m), 4.20 (2H, t, J=6.0Hz), 3.25-3.12 (2H, m), 2.77 (4H, t, J=6.0Hz), 2.68 (2H, t, J=6.0Hz), 2.52 (2H, t, J=6.0Hz), 2.28 (3H, s), 2.12-1.96 (8H, m), 1.62-1.50 (4H, m), 1.45 (9H, s), 1.62-1.50 (36H, m), 0.89 (6H, t, J=6.0Hz).

[0667] MSm/z(M+H): 774.

[0668] (3)

[0669] [화학식 65]

[0670] 

[0671] 실시예 9(2)에 있어서, 2-((tert-뷰톡시카보닐)(2-((tert-뷰톡시카보닐)아미노)에틸)아미노)에틸 다이((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-다이엔-1-일)카바메이트를 이용한 대신에 실시예 26(2)로 합성한 tert-뷰틸(2-((2-(((((6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트라이아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일)옥시)카보닐)옥시)에틸)(메틸)아미노)에틸)카바메이트를 이용하는 것 이외에는 실시예 9(2)와 동일한 방법으로, 2-((2-아미노에틸)(메틸)아미노)에틸((6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트라이아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일)카보네이트를 얻었다.

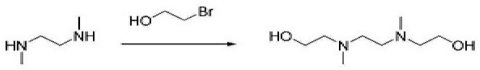
[0672] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.45-5.26 (8H, m), 4.73-4.61 (1H, m), 4.22 (2H, t, J=6.0Hz), 2.82-2.72 (6H, m), 2.68 (2H, t, J=6.0Hz), 2.47 (2H, t, J=6.0Hz), 2.29 (3H, s), 2.11-1.98 (8H, m), 1.62-1.44 (4H, m), 1.42-1.19 (36H, m), 0.89 (6H, t, J=6.0Hz).

[0673] MSm/z(M+H): 674.

[0674] [실시예 27]

[0675] (1)

[0676] [화학식 66]

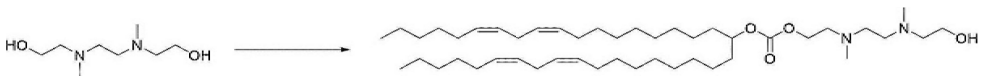
[0677] 

[0678] N,N'-다이메틸에테인-1,2-다이아민(5.0g) 및 탄산 칼륨(17.2g)의 에탄올(50mL) 현탁액에, 2-브로모에탄-1-올(14.2g)을 더하여, 60℃에서 5시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 불용물을 여과한 후, 용매를 감압 증류 제거하여, 2,2'-(에테인-1,2-다이일비스(메틸아자네딜))비스(에탄-1-올)(10.2g)을 얻었다.

[0679] MSm/z(M+H): 177.

[0680] (2)

[0681] [화학식 67]

[0682] 

[0683] 실시예 20(2)에 있어서, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2,2'-(에테인-1,2-다이일비스(메틸아자네딜))비스(에탄-1-올)을 이용하는 것 이외에는 실시예 20(2)와 동일한 방법으로, (6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트라이아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일(2-((2-((2-하이드록시에틸)(메틸)아미노)에틸)(메틸)아미노)에틸)카보네이트를 얻었다.

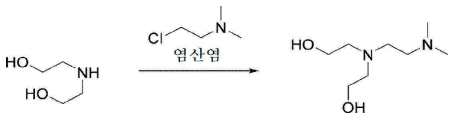
[0684] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.44-5.27 (8H, m), 4.73-4.61 (1H, m), 4.23 (2H, t, J=6.0Hz), 3.56 (2H, t, J=6.0Hz), 2.82-2.67 (6H, m), 2.58-2.52 (6H, m), 2.31 (6H, s), 2.11-1.99 (8H, m), 1.63-1.46 (4H, m), 1.42-1.20 (36H, m), 0.89 (6H, t, J=6.0Hz).

[0685] MSm/z(M+H): 732.

[0686] [실시예 28]

[0687] (1)

[0688] [화학식 68]

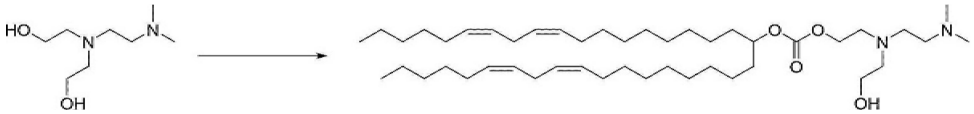
[0689] 

[0690] 실시예 5(1)에 있어서, 2-(메틸아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2,2'-아자네딜비스(에탄-1-올)을, 4-(2-클로로에틸)모폴린 염산염을 이용한 대신에 2-클로로-N,N-다이메틸에탄-1-아민 염산염을 이용하는 것 이외에는 실시예 5(1)과 동일한 방법으로, 2,2'-((2-(다이메틸아미노)에틸)아자네딜)비스(에탄-1-올)을 얻었다.

[0691] MSm/z(M+H): 177.

[0692] (2)

[0693] [화학식 69]

[0694] 

[0695] 실시예 20(2)에 있어서, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2,2'-((2-(다이메틸아미노)에틸)아자네딜)비스(에탄-1-올)을 이용하는 것 이외에는 실시예 20(2)와 동일한 방법으로, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(2-하이드록시에틸)아미노)에틸)((6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트라이아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일)카보네이트를 얻었다.

[0696] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.45-5.25 (8H, m), 4.73-4.62 (1H, m), 4.21 (2H, t, J=6.0Hz), 3.53 (2H, t, J=6.0Hz),

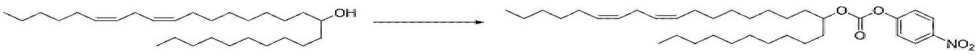
2.89 (2H, t, J=6.0Hz), 2.77 (4H, t, J=6.0Hz), 2.73-2.64 (4H, m), 2.37 (2H, t, J=6.0Hz), 2.23 (6H, s), 2.10-1.98 (8H, m), 1.65-1.46 (4H, m), 1.43-1.18 (36H, m), 0.89 (6H, t, J=6.0Hz).

[0697] MSm/z(M+H): 732.

[0698] [실시예 29]

[0699] (1)

[0700] [화학식 70]

[0701] 

[0702] WO2015/005253A1에 기재된 방법에 따라 합성한 ((19Z,22Z)-옥타코사-19,22-다이엔-11-올(1.0g), 트라이에틸아민(1.0mL) 및 테트라하이드로퓨란(5.0mL)의 혼합물에, 클로로폼산 4-나이트로페닐(1.0g)을 더하여, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 물 및 아세트산 에틸을 더하여, 유기층을 분취하고, 무수 황산 나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카젤 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인)로 정제하여, 4-나이트로페닐((19Z,22Z)-옥타코사-19,22-다이엔-11-일)카보네이트(2.0g)를 얻었다.

[0703] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 8.28 (2H, d, J=9.0Hz), 7.38 (2H, d, J=9.0Hz), 5.43-5.28 (4H, m), 4.87-4.77 (1H, m), 2.77 (2H, t, J=6.0Hz), 2.10-1.99 (4H, m), 1.76-1.60 (4H, m), 1.43-1.20 (32H, m), 0.92-0.83 (6H, m).

[0704] (2)

[0705] [화학식 71]

[0706] 

[0707] 실시예 20(2)에 있어서, (6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트라이아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일(4-나이트로페닐)카보네이트를 이용한 대신에 4-나이트로페닐((19Z,22Z)-옥타코사-19,22-다이엔-11-일)카보네이트를 이용하는 것 이외에는 실시예 20(2)와 동일한 방법으로, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에틸((19Z,22Z)-옥타코사-19,22-다이엔-11-일)카보네이트를 얻었다.

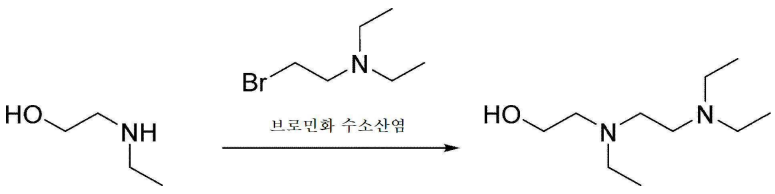
[0708] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.44-5.26 (4H, m), 4.73-4.62 (1H, m), 4.22 (2H, t, J=6.0Hz), 2.77 (2H, t, J=6.0Hz), 2.71 (2H, t, J=6.0Hz), 2.54 (2H, t, J=6.0Hz), 2.39 (2H, t, J=6.0Hz), 2.31 (3H, s), 2.24 (6H, s), 2.11-1.97 (4H, m), 1.65-1.45 (4H, m), 1.42-1.19 (32H, m), 0.93-0.84 (6H, m).

[0709] MSm/z(M+H): 580.

[0710] [실시예 30]

[0711] (1)

[0712] [화학식 72]

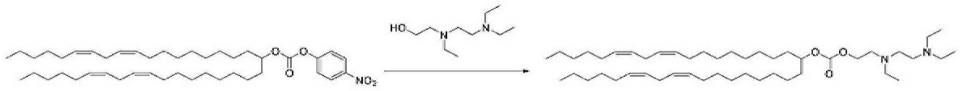
[0713] 

[0714] 2-(에틸아미노)에탄-1-올(4.0g), 2-브로모-N,N-다이에틸에탄-1-아민브로민화 수소산염(17.6g) 및 에탄올(80mL)의 혼합물에, 탄산 칼륨(18.6g)을 더하여, 가열 환류하에서 7시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 불용물을 여과하여, 용매를 감압 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카젤 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인, NH 실리카젤)로 정제하여, 담황색 유상물의 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(에틸)아미노)에탄-1-올(6.5g)을 얻었다.

[0715] MSm/z(M+H): 189.

[0716] (2)

[0717] [화학식 73]



[0718]

[0719] 실시예 20(2)에 있어서, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(에틸)아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 20(2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(에틸)아미노)에틸((6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트라이아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일)카보네이트를 얻었다.

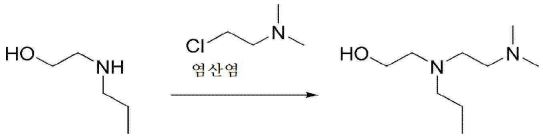
[0720] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.45-5.26 (8H, m), 4.72-4.60 (1H, m), 4.17 (2H, t, J=6.6Hz), 2.83-2.69 (6H, m), 2.65-2.46 (10H, m), 2.13-1.96 (8H, m), 1.65-1.47 (4H, m), 1.43-1.20 (36H, m), 1.09-0.98 (9H, m), 0.89 (6H, t, J=6.6Hz).

[0721] MSm/z(M+H): 744.

[0722] [실시예 31]

[0723] (1)

[0724] [화학식 74]



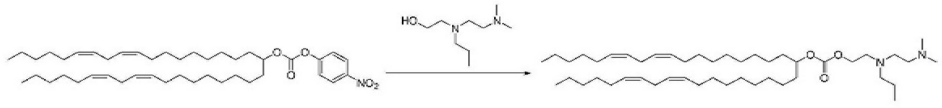
[0725]

[0726] 2-(프로필아미노)에탄-1-올(2.0g), 2-클로로-N,N-다이메틸에탄-1-아민 염산염(4.2g) 및 에탄올(40mL)의 혼합물에, 탄산 칼륨(8.0g)을 더하여, 가열 환류하에서 9시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 불용물을 여과하여, 용매를 감압 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인, NH 실리카겔)로 정제하여, 황색 유상물의 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(프로필)아미노)에탄-1-올(0.87g)을 얻었다.

[0727] MSm/z(M+H): 175.

[0728] (2)

[0729] [화학식 75]



[0730]

[0731] 실시예 20(2)에 있어서, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(프로필)아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 20(2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(프로필)아미노)에틸((6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트라이아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일)카보네이트를 얻었다.

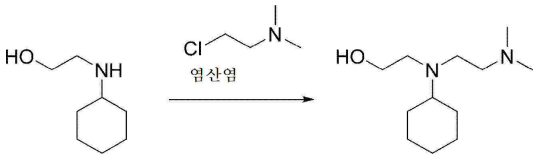
[0732] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.45-5.26 (8H, m), 4.73-4.61 (1H, m), 4.17 (2H, t, J=6.0Hz), 2.85-2.70 (6H, m), 2.66-2.56 (2H, m), 2.51-2.41 (2H, m), 2.41-2.32 (2H, m), 2.24 (6H, s), 2.12-1.95 (8H, m), 1.66-1.18(42H, m), 0.96-0.81 (9H, m).

[0733] MSm/z(M+H): 730.

[0734] [실시예 32]

[0735] (1)

[0736] [화학식 76]

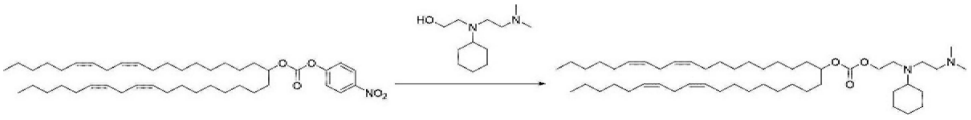
[0737] 

[0738] 실시예 31(1)에 있어서, 2-(프로필아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2-(사이클로헥실아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 31(1)과 동일한 방법으로, 황색 유상물의 2-(사이클로헥실(2-(다이메틸아미노)에틸)아미노)에탄-1-올을 얻었다.

[0739] MSm/z(M+H): 215.

[0740] (2)

[0741] [화학식 77]

[0742] 

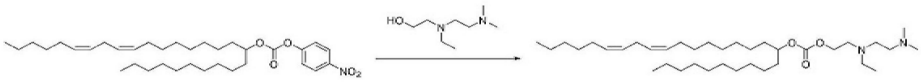
[0743] 실시예 20(2)에 있어서, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2-(사이클로헥실(2-(다이메틸아미노)에틸)아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 20(2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-(사이클로헥실(2-(다이메틸아미노)에틸)아미노)에틸((6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트라이아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일)카보네이트를 얻었다.

[0744] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.45-5.25 (8H, m), 4.74-4.59 (1H, m), 4.08 (2H, t, J=6.6Hz), 2.85-2.70 (6H, m), 2.68-2.57 (2H, m), 2.48-2.37 (1H, m), 2.37-2.29(2H, m), 2.24 (6H, s), 2.13-1.94 (8H, m), 1.85-1.69 (4H, m), 1.66-1.49 (4H, m), 1.46-1.09 (42H, m), 0.89 (6H, t, J=6.6Hz).

[0745] MSm/z(M+H): 770.

[0746] [실시예 33]

[0747] [화학식 78]

[0748] 

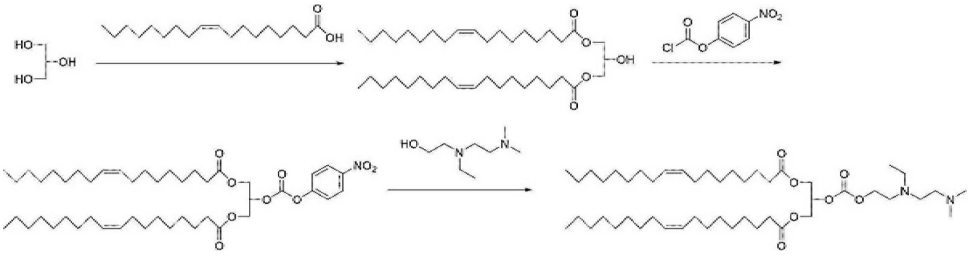
[0749] 실시예 29(2)에 있어서, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(에틸)아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 29(2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(에틸)아미노)에틸((19Z,22Z)-옥타코사-19,22-다이엔-11-일)카보네이트를 얻었다.

[0750] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.45-5.27 (4H, m), 4.73-4.62 (1H, m), 4.18 (2H, t, J=4.8Hz), 2.83-2.71 (4H, m), 2.67-2.55 (4H, m), 2.42-2.34 (2H, m), 2.24 (6H, s), 2.12-1.97 (4H, m), 1.67-1.47 (4H, m), 1.43-1.19 (32H, m), 1.03 (3H, t, J=5.4Hz), 0.95-0.82 (6H, m).

[0751] MSm/z(M+H): 594.

[0752] [실시예 34]

[0753] [화학식 79]



[0754]

[0755] 프로페인-1,2,3-트라이올(2.0g), 올레산(12.3g), 4-다이메틸아미노피리딘(5.3g) 및 테트라하이드로퓨란(100mL)의 혼합물에, N,N'-다이사이클로헥실카보다이이미드(9.0g)를 더하여, 실온에서 12시간 교반했다. 반응 혼합물에 물 및 아세트산 에틸을 더하여, 유기층을 분취하고, 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정 후, 무수 황산 나트륨으로 건조하고, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인)로 정제하여, 무색 유상물의 2-하이드록시프로페인-1,3-다이일다이올리에이트(2.5g)를 얻었다.

[0756] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.41-5.28 (4H, m), 4.22-4.04 (5H, m), 2.35 (4H, t, J=7.2Hz), 2.05-1.97 (8H, m), 1.68-1.56 (4H, m), 1.40-1.23 (40H, m), 0.88 (6H, t, J=7.5Hz).

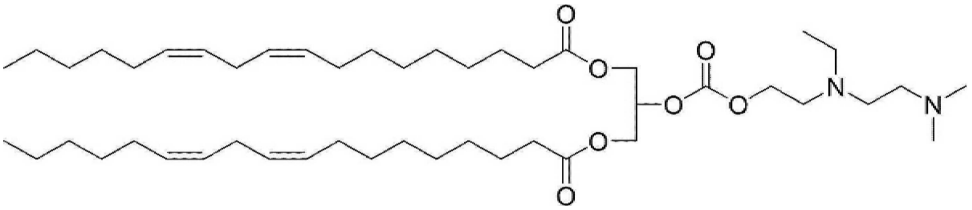
[0757] 2-하이드록시프로페인-1,3-다이일다이올리에이트(500mg), 트라이에틸아민(0.34mL) 및 테트라하이드로퓨란(5mL)의 혼합물에, 클로로폼산 4-나이트로페닐(246mg)을 더하여, 실온에서 5시간 교반했다. 반응 혼합물에 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(에틸)아미노)에탄-1-올(0.26g), 트라이에틸아민(0.23mL) 및 4-다이메틸아미노피리딘(0.20g)을 더하여, 70℃에서 5시간 교반했다. 반응 혼합물에 물 및 아세트산 에틸을 더하여, 유기층을 분취하고, 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정 후, 무수 황산 나트륨으로 건조하고, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(메탄올-아세트산 에틸) 및 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인, NH 실리카겔)로 정제하여, 무색 유상물의 2-(((2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(에틸)아미노)에톡시)카보닐)옥시)프로페인-1,3-다이일다이올리에이트(74mg)를 얻었다.

[0758] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.42-5.27 (4H, m), 5.13-5.04 (1H, m), 4.38-4.27 (2H, m), 4.25-4.10 (4H, m), 2.83-2.73 (2H, m), 2.67-2.54 (4H, m), 2.43-2.29 (6H, m), 2.24 (6H, s), 2.08-1.93 (8H, m), 1.68-1.46 (4H, m), 1.40-1.18 (40H, m), 1.03 (3H, t, J=5.1Hz), 0.88 (6H, t, J=5.4Hz).

[0759] MSm/z(M+H): 808.

[0760] [실시예 35]

[0761] [화학식 80]



[0762]

[0763] 실시예 34에 있어서, 올레산을 이용한 대신에 (9Z,12Z)-옥타데카-9,12-다이엔산을 이용하는 것 이외에는 실시예 34와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-(((2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(에틸)아미노)에톡시)카보닐)옥시)프로페인-1,3-다이일(9Z,9'Z,12Z,12'Z)-비스(옥타데카-9,12-다이에노에이트)를 얻었다.

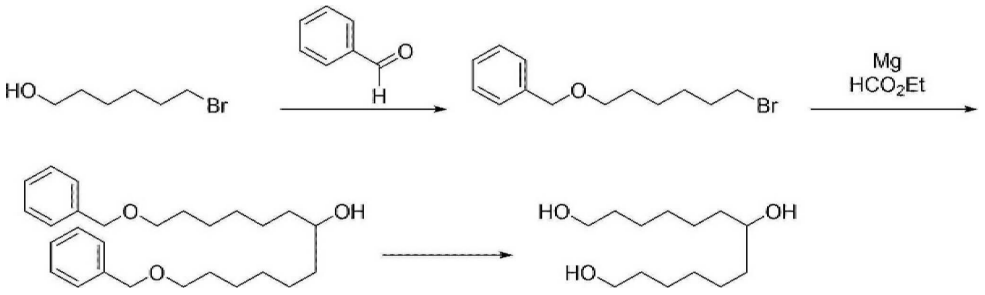
[0764] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.44-5.28 (8H, m), 5.13-5.03 (1H, m), 4.38-4.29 (2H, m), 4.25-4.13 (4H, m), 2.83-2.72 (6H, m), 2.66-2.55 (4H, m), 2.42-2.28 (6H, m), 2.24 (6H, s), 2.13-1.95 (8H, m), 1.68-1.50 (4H, m), 1.42-1.23 (28H, m), 1.03 (3H, t, J=5.4Hz), 0.89 (6H, t, J=5.4Hz).

[0765] MSm/z(M+H): 804.

[0766] [실시예 36]

[0767] (1)

[0768] [화학식 81]

[0769] 

[0770] 벤즈알데하이드(30.0g), 6-브로모헥산-1-올(56.1g), 트라이에틸실레인(67.5mL), 톨루엔(300mL)의 혼합물에, 빙랭하에서 삼불화 붕소 다이에틸에터 착체(46.2mL)를 더하여, 동온도에서 40분 교반했다. 반응 혼합물에 물을 더하여, 유기층을 분취하고, 포화 탄산 수소 나트륨 수용액으로 세정 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카젤 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인)로 정제하여, 무색 유상물의 (((6-브로모헥실)옥시)메틸)벤젠(73.5g)을 얻었다.

[0771] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 7.38-7.23 (5H, m), 4.50 (2H, s), 3.47 (2H, t, J=6.6Hz), 3.40 (2H, t, J=6.6Hz), 1.92-1.81 (2H, m), 1.68-1.58 (2H, m), 1.52-1.35 (4H, m).

[0772] (((6-브로모헥실)옥시)메틸)벤젠(66.7g) 및 테트라하이드로퓨란(200mL)의 혼합물을, 마그네슘(7.5g) 및 테트라하이드로퓨란(40mL)의 혼합물에 적하하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 빙랭하에서 폼산 에틸(8.3g) 및 테트라하이드로퓨란(100mL)의 혼합물을 더하여, 동온도에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 빙랭하에서10% 황산 수용액(330mL)에 부어 넣은 후, 헥세인(300mL)을 더하여, 유기층을 분취하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조한 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔류물에, 테트라하이드로퓨란(200mL), 에탄올(100mL) 및 10mol/L 수산화 칼륨 수용액을 더하여, 40℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 헥세인(200mL) 및 물(100mL)을 더하여, 유기층을 분취한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카젤 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인)으로 정제하여, 무색 유상물의 1,13-비스(벤질옥시)트라이데칸-7-올(25.3g)을 얻었다.

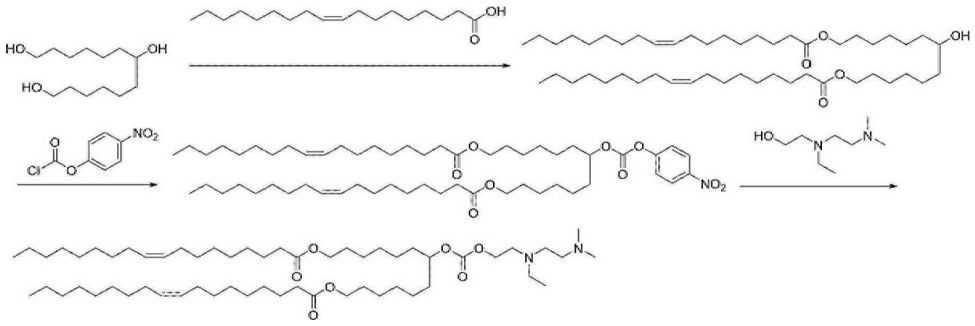
[0773] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 7.36-7.24 (10H, m), 4.50 (4H, s), 3.61-3.54 (1H, m), 3.46 (4H, t, J=6.6Hz), 1.68-1.56 (4H, m), 1.48-1.26 (16H, m).

[0774] 1,13-비스(벤질옥시)트라이데칸-7-올(24.0g), 10% 수산화 팔라듐-탄소(10.0g) 및 메탄올(240mL)의 혼합물을, 수소 분위기하, 50℃에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 불용물을 셀라이트 여과한 후, 감압하에서 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔류물에 아세트산 에틸(40mL)을 더하여, 고형물을 여과 채취하고, 아세트산 에틸로 세정 후, 감압하에서 건조시켜, 백색 고체의 트라이데케인-1,7,13-트라이올(11.7g)을 얻었다.

[0775] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3.70-3.55 (5H, m), 1.64-1.24 (20H, m).

[0776] (2)

[0777] [화학식 82]

[0778] 

[0779] 트라이데케인-1,7,13-트라이올(5.0g), 올레산(13.4g), 트라이에틸아민(18.2mL), 4-다이메틸아미노피리딘(0.26g) 및 N,N-다이메틸폼아마이드(25mL)의 혼합물에, 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드 염산염(10.3g)을 더하여, 실온에서 15시간 교반했다. 반응 혼합물에 물 및 아세트산 에틸을 더하여, 유기층을 분취하고, 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정 후, 무수 황산 나트륨으로 건조하고, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인)로 정제하여, 무색 유상물의 7-하이드록시트라이데케인-1,3-다이일다이올리에이트(3.6g)를 얻었다.

[0780] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.41-5.28 (4H, m), 4.06 (4H, t, J= 6.6Hz), 3.63-3.53 (1H, m), 2.29 (4H, t, J=7.2Hz), 2.06-1.96 (8H, m), 1.68-1.20 (64H, m), 0.88 (6H, t, J=7.2Hz).

[0781] 7-하이드록시트라이데케인-1,3-다이일다이올리에이트(400mg), 트라이에틸아민(0.22mL) 및 테트라하이드로퓨란(4mL)의 혼합물에, 클로로폼산 4-나이트로페닐(161mg)을 더하여, 실온에서 5시간 교반했다. 반응 혼합물에 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(에틸)아미노)에탄-1-올(0.26g), 트라이에틸아민(0.22mL) 및 4-다이메틸아미노피리딘(0.19g)을 더하여, 70℃에서 4시간 교반했다. 반응 혼합물에 물 및 아세트산 에틸을 더하여, 유기층을 분취하고, 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(메탄올-아세트산 에틸) 및 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인, NH 실리카겔)로 정제하여, 무색 유상물의 7-(((2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(에틸)아미노)에톡시)카보닐)옥시)트라이데케인-1,13-다이일다이올리에이트(138mg)를 얻었다.

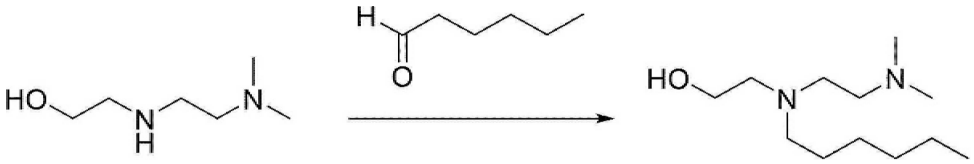
[0782] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.41-5.26(4H, m), 4.72-4.63 (1H, m), 4.18 (2H, t, J=6.4Hz), 4.04 (4H, t, J=6.8Hz), 2.77 (2H, t, J=6.8Hz), 2.66-2.56 (4H, m), 2.43-2.34 (2H, m), 2.34-2.25 (4H, m), 2.24 (6H, s), 2.09-1.94 (8H, m), 1.70-1.47 (12H, m), 1.44-1.19 (52H, m), 1.03 (3H, t, J=7.2), 0.88 (6H, t, J=6.8Hz).

[0783] MSm/z(M+H): 948.

[0784] [실시예 37]

[0785] (1)

[0786] [화학식 83]

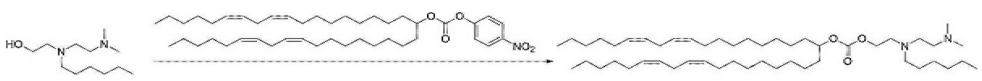
[0787] 

[0788] 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)아미노)에탄-1-올(250mg), 헥사날(0.35mL), 아세트산(0.16mL) 및 테트라하이드로퓨란(2.5mL)의 혼합물에, 수소화 트라이아세톡시붕소 나트륨(1.8g)을 더하여, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 빙랭하에서 메탄올을 더하여, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인, NH 실리카겔)로 정제하여, 무색 유상물의 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(헥실)아미노)에탄-1-올(400mg)을 얻었다.

[0789] MSm/z(M+H): 217.

[0790] (2)

[0791] [화학식 84]

[0792] 

[0793] 실시예 20(2)에 있어서, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(헥실)아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 20(2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(헥실)아미노)에틸((6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트라이아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일)카보네이트를 얻었다.

[0794] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.45-5.27 (8H, m), 4.72-4.62 (1H, m), 4.17 (2H, t, J=6.4Hz), 2.84-2.71 (6H, m), 2.65-2.57 (2H, m), 2.53-2.54 (2H, m), 2.41-2.32 (2H, m), 2.23 (6H, s), 2.12-1.97 (8H, m), 1.68-1.49 (4H,

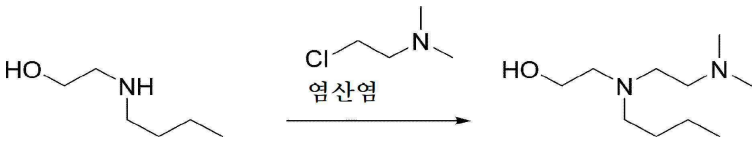
m), 1.48-1.20 (44H, m), 0.97-0.83 (9H, m).

[0795] MSm/z(M+H): 772.

[0796] [실시예 38]

[0797] (1)

[0798] [화학식 85]

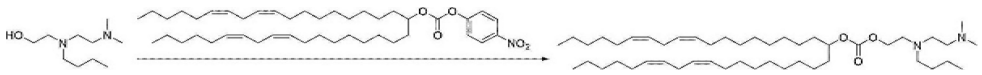
[0799] 

[0800] 실시예 31(1)에 있어서, 2-(프로필아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2-(뷰틸아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 31(1)과 동일한 방법으로, 황색 유상물의 2-(뷰틸(2-(다이메틸아미노)에틸)아미노)에탄-1-올을 얻었다.

[0801] MSm/z(M+H): 189.

[0802] (2)

[0803] [화학식 86]

[0804] 

[0805] 실시예 20(2)에 있어서, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2-(뷰틸(2-(다이메틸아미노)에틸)아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 20(2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-(뷰틸(2-(다이메틸아미노)에틸)아미노)에틸((6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트라이아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일)카보네이트를 얻었다.

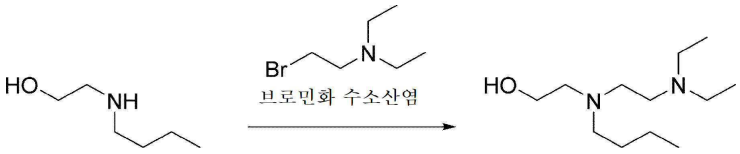
[0806] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.44-5.26 (8H, m), 4.72-4.61 (1H, m), 4.17 (2H, t, J=6.4Hz), 2.84-2.71 (6H, m), 2.67-2.57 (2H, m), 2.54-2.44 (2H, m), 2.42-2.33 (2H, m), 2.23 (6H, s), 2.12-1.96 (8H, m), 1.67-1.48 (4H, m), 1.48-1.19 (40H, m), 0.97-0.84 (9H, m).

[0807] MSm/z(M+H): 744.

[0808] [실시예 39]

[0809] (1)

[0810] [화학식 87]

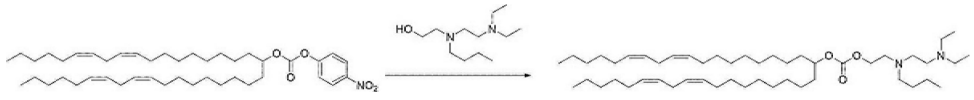
[0811] 

[0812] 실시예 30(1)에 있어서, 2-(에틸아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2-(뷰틸아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 30(1)과 동일한 방법으로, 담황색 유상물의 2-(뷰틸(2-(다이에틸아미노)에틸)아미노)에탄-1-올을 얻었다.

[0813] MSm/z(M+H): 217.

[0814] (2)

[0815] [화학식 88]

[0816] 

[0817] 실시예 20(2)에 있어서, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2-(뷰틸(2-(다이에틸아미노)에틸)아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 20(2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-(뷰틸(2-(다이에틸아미노)에틸)아미노)에틸((6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트라이아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일)카보네이트를 얻었다.

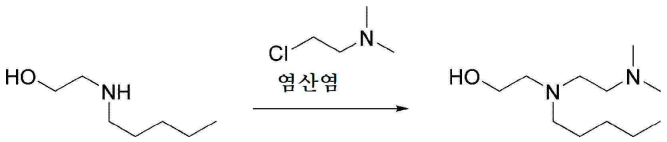
[0818] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.43-5.28 (8H, m), 4.71-4.62 (1H, m), 4.16 (2H, t, J=6.4Hz), 2.83-2.70 (6H, m), 2.65-2.43 (10H, m), 2.11-1.96 (8H, m), 1.65-1.49 (4H, m), 1.46-1.19 (40H, m), 1.02 (6H, t, J=7.2Hz), 0.96-0.83 (9H, m).

[0819] MSm/z(M+H): 772.

[0820] [실시예 40]

[0821] (1)

[0822] [화학식 89]

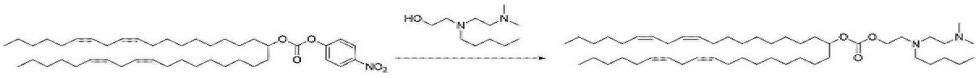
[0823] 

[0824] 실시예 31(1)에 있어서, 2-(프로필아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2-(펜틸아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 31(1)과 동일한 방법으로, 갈색 유상물의 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(펜틸)아미노)에탄-1-올을 얻었다.

[0825] MSm/z(M+H): 203.

[0826] (2)

[0827] [화학식 90]

[0828] 

[0829] 실시예 20(2)에 있어서, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(펜틸)아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 20(2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(펜틸)아미노)에틸((6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트라이아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일)카보네이트를 얻었다.

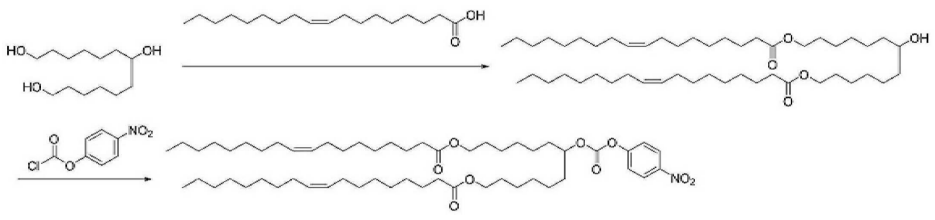
[0830] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.43-5.26 (8H, m), 4.72-4.61 (1H, m), 4.17 (2H, t, J=6.0Hz), 2.83-2.70 (6H, m), 2.65-2.57 (2H, m), 2.53-2.43 (2H, m), 2.41-2.32 (2H, m), 2.23 (6H, s), 2.11-1.97 (8H, m), 1.65-1.49 (4H, m), 1.48-1.19 (42H, m), 0.95-0.83 (9H, m).

[0831] MSm/z(M+H): 758.

[0832] [실시예 41]

[0833] (1)

[0834] [화학식 91]

[0835] 

[0836] 트라이데케인-1,7,13-트라이올(5.0g), 올레산(13.4g), 트라이에틸아민(18.2mL), 4-다이메틸아미노피리딘(0.26g) 및 N,N-다이메틸폼아마이드(25mL)의 혼합물에, 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드 염산염(10.3g)을 더하여, 실온에서 15시간 교반했다. 반응 혼합물에 물 및 아세트산 에틸을 더하여, 유기층을 분취하고, 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정 후, 무수 황산 나트륨으로 건조하고, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인)로 정제하여, 무색 유상물의 7-하이드록시트라이데케인-1,3-다이일다이올리에이트(3.6g)를 얻었다.

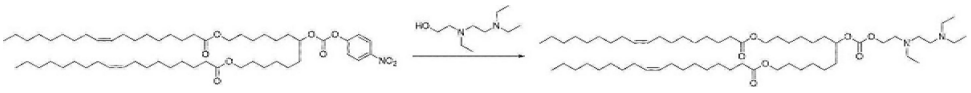
[0837] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.41-5.28 (4H, m), 4.06 (4H, t, J= 6.6Hz), 3.63-3.53 (1H, m), 2.29 (4H, t, J=7.2Hz), 2.06-1.96 (8H, m), 1.68-1.20 (64H, m), 0.88 (6H, t, J=7.2Hz).

[0838] 7-하이드록시트라이데케인-1,3-다이일다이올리에이트(3.6g), 트라이에틸아민(2.0mL) 및 테트라하이드로퓨란(36mL)의 혼합물에, 클로로폼산 4-나이트로페닐(1.4g)을 더하여, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 물 및 아세트산 에틸을 더하여, 유기층을 분취하고, 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정 후, 무수 황산 나트륨으로 건조하고, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인)로 정제하여, 담황색 유상물의 7-(((4-나이트로페녹시)카보닐)옥시)트라이데케인-1,13-다이일다이올리에이트(4.1g)를 얻었다.

[0839] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 8.28 (2H, dd, J=7.2Hz, 2.1Hz), 7.39 (2H, dd, J=7.2Hz, 2.1Hz), 5.40-5.28 (4H, m), 4.86-4.76 (1H, m), 4.06 (4H, t, J=6.6Hz), 2.29 (4H, t, J=7.2Hz), 2.05-1.96 (8H, m), 1.74-1.56 (12H, m), 1.42-1.21 (52H, m), 0.88 (6H, t, J=7.2Hz).

[0840] (2)

[0841] [화학식 92]

[0842] 

[0843] 7-(((4-나이트로페녹시)카보닐)옥시)트라이데케인-1,13-다이일다이올리에이트(2.0g), 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(에틸)아미노)에탄-1-올(1.2g), 트라이에틸아민(0.91mL) 및 테트라하이드로퓨란(20mL)의 혼합물에, 4-다이메틸아미노피리딘(0.79g)을 더하여, 가열 환류하에서 8시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 물 및 아세트산 에틸을 더하여, 유기층을 분취하며, 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정 후, 무수 황산 나트륨으로 건조하고, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(메탄올-아세트산 에틸) 및 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인, NH 실리카겔)로 정제하여, 무색 유상물의 7-(((2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(에틸)아미노)에톡시)카보닐)옥시)트라이데케인-1,13-다이일다이올리에이트(1.7g)를 얻었다.

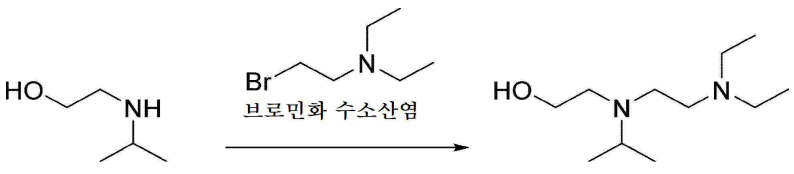
[0844] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.39-5.27 (4H, m), 4.71-4.62 (1H, m), 4.17 (2H, t, J=6.4Hz), 4.04 (4H, t, J=6.8Hz), 2.76 (2H, t, J=6.0Hz), 2.66-2.46 (10H, m), 2.29 (4H, t, J=7.6Hz), 2.08-1.94 (8H, m), 1.69-1.48 (12H, m), 1.41-1.19 (52H, m), 1.07-0.97 (9H, m), 0.88 (6H, t, J=7.2Hz).

[0845] MSm/z(M+H): 976.

[0846] [실시예 42]

[0847] (1)

[0848] [화학식 93]

[0849] 

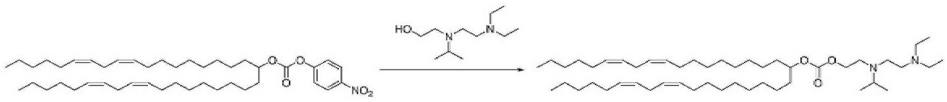
[0850] 2-(아이소프로필아미노)에탄-1-올(2.0g), 2-브로모-N,N-다이에틸에탄-1-아민브로민화 수소산염(7.6g) 및 에탄올(20mL)의 혼합물에, 탄산 칼륨(8.0g)을 더하여, 가열 환류하에서 7시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각

하고, 불용물을 여과하여, 용매를 감압 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인, NH 실리카겔)로 정제하여, 담황색 유상물의 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(아이소프로필)아미노)에탄-1-올(3.5g)을 얻었다.

[0851] MSm/z(M+H): 203.

[0852] (2)

[0853] [화학식 94]

[0854] 

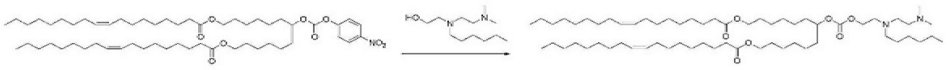
[0855] 실시예 20(2)에 있어서, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(아이소프로필)아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 20(2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(아이소프로필)아미노)에틸((6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트라이아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일)카보네이트를 얻었다.

[0856] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.45-5.27 (8H, m), 4.72-4.61 (1H, m), 4.10 (2H, t, J=6.8Hz), 2.96-2.85 (1H, m), 2.83-2.74 (4H, m), 2.68 (2H, t, J=6.8Hz), 2.60-2.41 (8H, m), 2.12-1.96 (8H, m), 1.65-1.48 (4H, m), 1.45-1.19 (36H, m), 1.10-0.95 (12H, m), 0.89 (6H, t, J=6.8Hz).

[0857] MSm/z(M+H): 758.

[0858] [실시예 43]

[0859] [화학식 95]

[0860] 

[0861] 실시예 41(2)에 있어서, 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(에틸)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(헥실)아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 41(2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 7-(((2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(헥실)아미노)에톡시)카보닐)옥시)트라이데케인-1,13-다이일다이올리에이트를 얻었다.

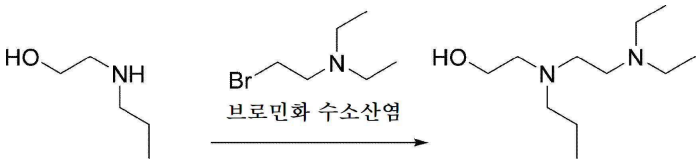
[0862] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.42-5.26 (4H, m), 4.73-4.60 (1H, m), 4.17 (2H, t, J=5.7Hz), 4.04 (4H, t, J=6.6Hz), 2.76 (2H, t, J=6.6Hz), 2.67-2.56 (2H, m), 2.55-2.44 (2H, m), 2.42-2.34 (2H, m), 2.29 (4H, t, J=7.5Hz), 2.23 (6H, s), 2.10-1.93 (8H, m), 1.69-1.49 (12H, m), 1.48-1.19 (60H, m), 0.95-0.81 (9H, m).

[0863] MSm/z(M+H): 1004.

[0864] [실시예 44]

[0865] (1)

[0866] [화학식 96]

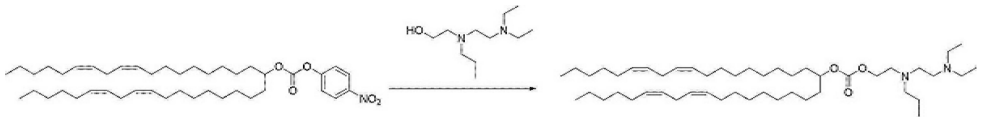
[0867] 

[0868] 실시예 30(1)에 있어서, 2-(에틸아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2-(프로필아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 30(1)과 동일한 방법으로, 담황색 유상물의 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(프로필)아미노)에탄-1-올을 얻었다.

[0869] MSm/z(M+H): 203.

[0870] (2)

[0871] [화학식 97]

[0872] 

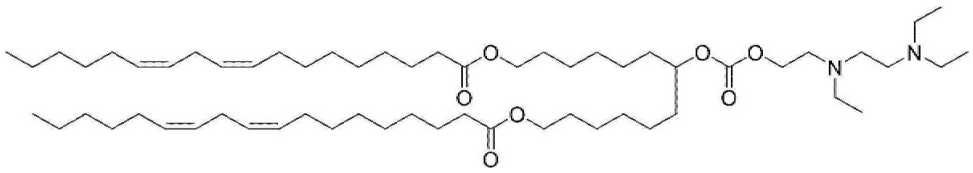
[0873] 실시예 20(2)에 있어서, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(프로필)아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 20(2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(프로필)아미노)에틸((6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트라이아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일)카보네이트를 얻었다.

[0874] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.46-5.24 (8H, m), 4.73-4.61 (1H, m), 4.16 (2H, t, J=6.6Hz), 2.83-2.70 (6H, m), 2.65-2.41 (10H, m), 2.11-1.96 (8H, m), 1.64-1.51 (4H, m), 1.49-1.21 (38H, m), 1.02 (6H, t, J=7.2Hz), 0.95-0.81 (9H, m).

[0875] MSm/z(M+H): 758.

[0876] [실시예 45]

[0877] [화학식 98]

[0878] 

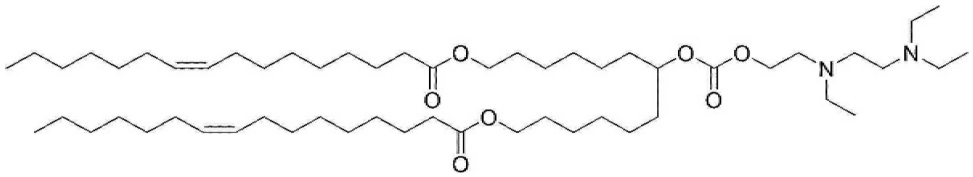
[0879] 실시예 41(1) 및 (2)에 있어서, 올레산을 이용한 대신에 (9Z,12Z)-옥타데카-9,12-다이엔산을 이용하는 것 이외에는 실시예 41(1) 및 (2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 7-(((2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(에틸)아미노)에톡시)카보닐)옥시)트라이데케인-1,13-다이일(9Z,9'Z,12Z,12'Z)-비스(옥타데카-9,12-다이에노에이트)를 얻었다.

[0880] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.46-5.24 (8H, m), 4.73-4.61 (1H, m), 4.17 (2H, t, J=6.6Hz), 4.04 (4H, t, J=6.6Hz), 2.83-2.71 (6H, m), 2.66-2.47 (10H, m), 2.29 (4H, t, J=8.1Hz), 2.13-1.96 (8H, m), 1.69-1.50 (12H, m), 1.44-1.21 (40H, m), 1.08-0.97 (9H, m), 0.89 (6H, t, J=6.6Hz).

[0881] MSm/z(M+H): 972.

[0882] [실시예 46]

[0883] [화학식 99]

[0884] 

[0885] 실시예 41(1) 및 (2)에 있어서, 올레산을 이용한 대신에 (Z)-헥사데카-9-엔산을 이용하는 것 이외에는 실시예 41(1) 및 (2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 7-(((2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(에틸)아미노)에톡시)카보닐)옥시)트라이데케인-1,13-다이일(9Z,9'Z)-비스(헥사데카-9-에노에이트)를 얻었다.

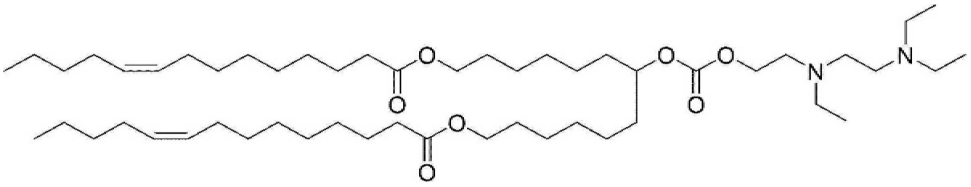
[0886] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.40-5.27 (4H, m), 4.73-4.61 (1H, m), 4.17 (2H, t, J=6.6Hz), 4.04 (4H, t, J=6.6Hz), 2.76 (2H, t, J=6.6Hz), 2.66-2.45 (10H, m), 2.29 (4H, t, J=7.2Hz), 2.09-1.93(8H, m), 1.70-1.48 (12H,

m), 1.43-1.20 (44H, m), 1.11-0.97 (9H, m), 0.88 (6H, t, J=6.6Hz).

[0887] MSm/z(M+H): 920.

[0888] [실시예 47]

[0889] [화학식 100]



[0890]

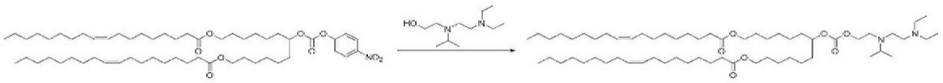
[0891] 실시예 41(1) 및 (2)에 있어서, 올레산을 이용한 대신에 (Z)-테트라데크-9-엔산을 이용하는 것 이외에는 실시예 41(1) 및 (2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 7-(((2 - ((2-(다이에틸아미노)에틸)(에틸)아미노)에톡시)카보닐)옥시)트라이데케인-1,13-다이일(9Z,9'Z)-비스(테트라데카-9-에노에이트)를 얻었다.

[0892] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.44-5.24 (4H, m), 4.73-4.61 (1H, m), 4.17 (2H, t, J=6.0Hz), 4.04 (4H, t, J=6.6Hz), 2.76 (2H, t, J=6.6Hz), 2.67-2.46 (10H, m), 2.29 (4H, t, J=7.8Hz), 2.11-1.92 (8H, m), 1.71-1.47 (12H, m), 1.45-1.21 (36H, m), 1.09-0.96 (9H, m), 0.95-0.83 (6H, m).

[0893] MSm/z(M+H): 864.

[0894] [실시예 48]

[0895] [화학식 101]



[0896]

[0897] 실시예 41(1) 및 (2)에 있어서, 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(에틸)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(아이소프로필)아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 41(1) 및 (2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 7-(((2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(아이소프로필)아미노)에톡시)카보닐)옥시)트라이데케인-1,13-다이일다이올리에이트를 얻었다.

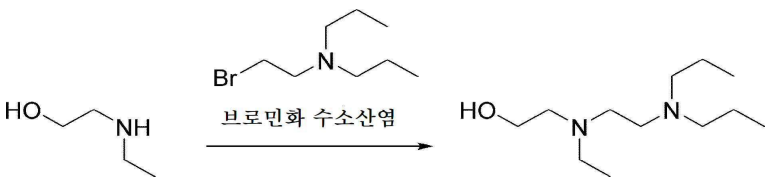
[0898] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.41-5.27 (4H, m), 4.72-4.61 (1H, m), 4.17-3.99 (6H, m), 2.95-2.86 (1H, m), 2.68 (2H, t, J=6.4Hz), 2.60-2.42 (8H, m), 2.28 (4H, t, J=8.0Hz), 2.08-1.93 (8H, m), 1.69-1.48 (12H, m), 1.43-1.20 (52H, m), 1.09-0.95 (12H, m), 0.88 (6H, t, J=6.8Hz).

[0899] MSm/z(M+H): 990.

[0900] [실시예 49]

[0901] (1)

[0902] [화학식 102]



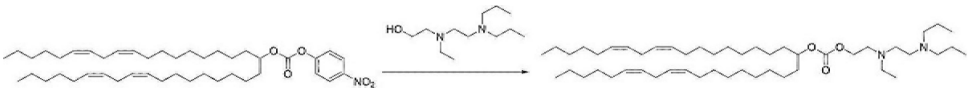
[0903]

[0904] 실시예 30(1)에 있어서, 2-브로모-N,N-다이에틸에탄-1-아민브로민화 수소산염을 이용한 대신에 N-(2-브로모에틸)-N-프로필프로페인-1-아민브로민화 수소산염을 이용하는 것 이외에는 실시예 30(1)과 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-((2-(다이프로필아미노)에틸)(에틸)아미노)에탄-1-올을 얻었다.

[0905] MSm/z(M+H): 217.

[0906] (2)

[0907] [화학식 103]

[0908] 

[0909] 실시예 20(2)에 있어서, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2-((2-(다이프로필아미노)에틸)(에틸)아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 20(2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-((2-(다이프로필아미노)에틸)(에틸)아미노)에틸((6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트라이아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일)카보네이트를 얻었다.

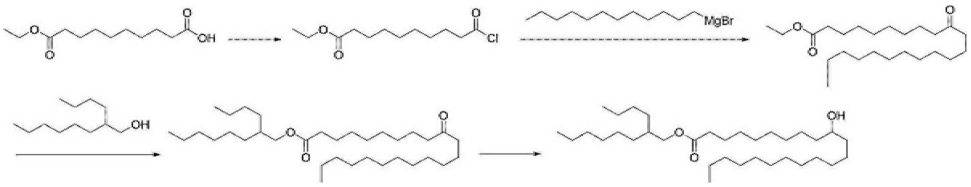
[0910] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.45-5.26 (8H, m), 4.74-4.61 (1H, m), 4.17 (2H, t, J=6.0Hz), 2.84-2.70 (6H, m), 2.65-2.46 (6H, m), 2.43-2.31 (4H, m), 2.13-1.97 (8H, m), 1.66-1.52 (4H, m), 1.50-1.21 (40H, m), 1.03 (3H, t, J=6.6Hz), 0.95-0.80 (12H, m).

[0911] MSm/z(M+H): 772.

[0912] [실시예 50]

[0913] (1)

[0914] [화학식 104]

[0915] 

[0916] 10-에톡시-10-옥소데칸산(22.0g), 염화 싸이오닐(22.0mL) 및 N,N-다이메틸폼아마이드(0.1mL)의 혼합물을, 가열 환류하에서 1시간 30분 교반했다. 용매를 감압 증류 제거하여, 담황색 유상물의 에틸 10-클로로-10-옥소데카노에이트를 조(粗)생성물로서 얻었다.

[0917] 염화 아연(II)(13.0g)의 테트라하이드로퓨란(284mL) 현탁액에, -78℃에서 1.0mol/L 도데실마그네슘 브로마이드-다이에틸에터 용액(190mL)을 적하하고, 0℃까지 승온한 후, 동온도에서 30분 교반했다. 반응 혼합물에 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(2.8g) 및 에틸 10-클로로-10-옥소데카노에이트를 더하여, 0℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 1.0mol/L 염산 수용액(50mL) 및 아세트산 에틸을 더하여, 유기층을 분취하고, 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정 후, 무수 황산 나트륨으로 건조하고, 용매를 감압 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인)로 정제하여, 갈색 유상물의 에틸 10-옥소도코세인산(13.2g)을 얻었다.

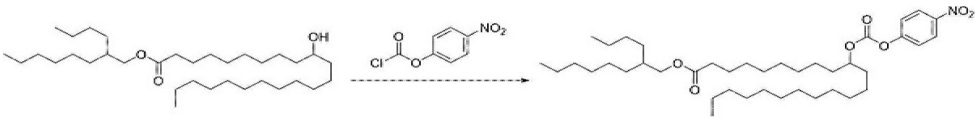
[0918] 에틸 10-옥소도코세인산(22.0g) 및 2-뷰틸옥탄-1-올(31.9g)의 혼합물에, 오쏘타이타늄산 테트라아이소프로필(1.7g)을 더하여, 110℃에서 17시간 교반했다. 반응 혼합물에 물 및 아세트산 에틸을 더하여, 유기층을 분취하고, 무수 황산 나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인)로 정제하여, 담황색 고체의 2-뷰틸옥틸 10-옥소도코세인산(11.7g)을 얻었다.

[0919] 2-뷰틸옥틸 10-옥소도코세인산(11.7g), 메탄올(47mL) 및 테트라하이드로퓨란(47mL)의 혼합물에, 빙랭하에서 수소화 붕소 나트륨(4.2g)을 더하여, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 얼음 및 물의 혼합물에 부어 넣은 후, 1.0mol/L 염산 수용액(22mL)을 더하여, 유기층을 분취하고, 무수 황산 나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인)로 정제하여, 백색 고체의 2-뷰틸옥틸 10-하이드록시도코사노에이트(7.8g)를 얻었다.

[0920] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3.96-3.98 (2H, d), 3.58 (1H, s), 2.27-2.31 (2H, t), 1.60-1.63 (2H, t), 1.38-1.43 (6H, d), 1.26-1.29 (46H, m), 0.86-0.89 (9H, m).

[0921] (2)

[0922] [화학식 105]

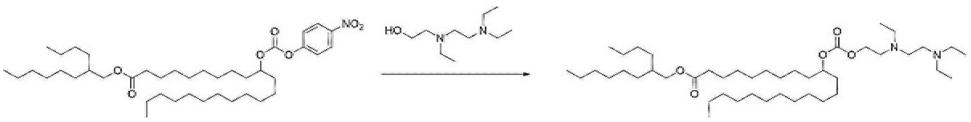
[0923] 

[0924] 2-뷰틸옥틸 10-하이드록시도코사노에이트(500mg), 트라이에틸아민(0.43mL) 및 테트라하이드로퓨란(5mL)의 혼합물에, 클로로폼산 4-나이트로페닐(408mg)을 더하여, 실온에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물에 물 및 아세트산 에틸을 더하여, 유기층을 분취하고, 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정 후, 황산 나트륨으로 건조하며, 용매를 감압 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카젤 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인)로 정제하여, 무색 유상물의 2-뷰틸옥틸 10-(((4-나이트로페녹시)카보닐)옥시)도코사노에이트(750mg)를 얻었다.

[0925] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 8.28 (2H, dd, J=7.2Hz, 2,1Hz), 7.39 (2H, dd, J=7.2Hz, 2.1Hz), 4.86-4.77 (1H, m), 3.97 (2H, d, J=6.0Hz), 2.30 (2H, t, J=7.2Hz), 1.74-1.55 (7H, m), 1.40-1.21 (46H, m), 0.92-0.85 (9H, m).

[0926] (3)

[0927] [화학식 106]

[0928] 

[0929] 실시예 41(2)에 있어서, 7-(((4-나이트로페녹시)카보닐)옥시)트라이데케인-1,13-다이일다이올리에이트를 이용한 대신에 2-뷰틸옥틸 10-(((4-나이트로페녹시)카보닐)옥시)도코사노에이트를 이용하는 것 이외에는 실시예 41(2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-뷰틸옥틸 12-도데실-3,6-다이에틸-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헨이코산-21-오에이트를 얻었다.

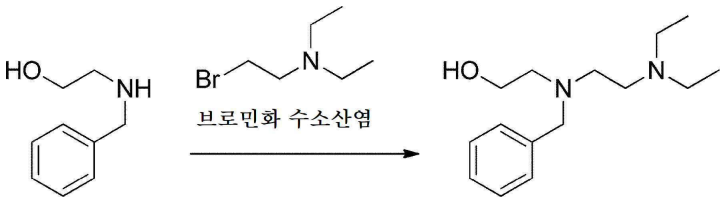
[0930] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.73-4.61 (1H, m), 4.17 (2H, t, J=6.6Hz), 3.97 (2H, d, J=6.0Hz), 2.76 (2H, t, J=6.6Hz), 2.67-2.46 (10H, m), 2.29 (2H, t, J=7.8Hz), 1.67-1.48 (7H, m), 1.39-1.18 (46H, m), 1.10-0.98 (9H, m), 0.96-0.82 (9H, m).

[0931] MSm/z(M+H): 740.

[0932] [실시예 51]

[0933] (1)

[0934] [화학식 107]

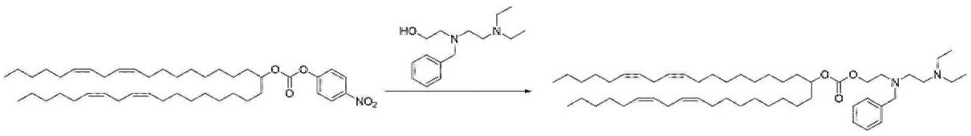
[0935] 

[0936] 실시예 30(1)에 있어서, 2-(에틸아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2-(벤질아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 30(1)과 동일한 방법으로, 담황색 유상물의 2-(벤질(2-(다이에틸아미노)에틸)아미노)에탄-1-올을 얻었다.

[0937] MSm/z(M+H): 251.

[0938] (2)

[0939] [화학식 108]

[0940] 

[0941] 실시예 20(2)에 있어서, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2-(벤질(2-(다이에틸아미노)에틸)아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 20(2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-(벤질(2-(다이에틸아미노)에틸)아미노)에틸((6Z,9Z,28Z,31Z) - 헵타트라이아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일)카보네이트를 얻었다.

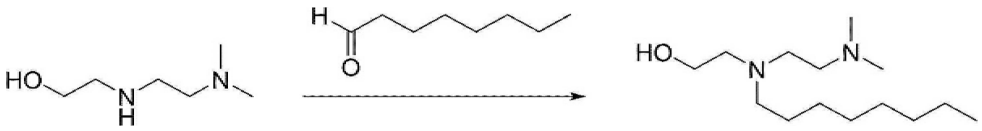
[0942] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 7.36-7.19 (5H, m), 5.46-5.27 (8H, m), 4.72-4.61 (1H, m), 4.18 (2H, t, J=6.0Hz), 3.68 (2H, s), 2.84-2.73 (6H, m), 2.69-2.42 (8H, m), 2.13-1.97 (8H, m), 1.65-1.49 (4H, m), 1.42-1.19 (36H, m), 0.98 (6H, t, J=7.2Hz), 0.89 (6H, t, J=6.6Hz).

[0943] MSm/z(M+H): 806.

[0944] [실시예 52]

[0945] (1)

[0946] [화학식 109]

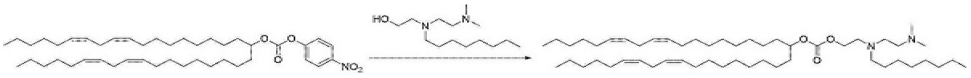
[0947] 

[0948] 실시예 37(1)에 있어서, 헥사날을 이용한 대신에 옥타날을 이용하는 것 이외에는 실시예 37(1)과 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-((2-다이메틸아미노)에틸)(옥틸)아미노)에탄-1-올을 얻었다.

[0949] MSm/z(M+H): 245.

[0950] (2)

[0951] [화학식 110]

[0952] 

[0953] 실시예 20(2)에 있어서, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2-((2-다이메틸아미노)에틸)(옥틸)아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 20(2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(옥틸)아미노)에틸((6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트라이아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일)카보네이트를 얻었다.

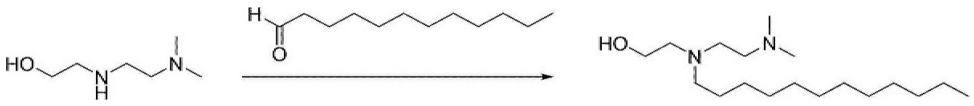
[0954] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.45-5.24 (8H, m), 4.73-4.62 (1H, m), 4.17 (2H, t, J=6.0Hz), 2.84-2.71 (6H, m), 2.67-2.56 (2H, m), 2.53-2.43 (2H, m), 2.43-2.31 (2H, m), 2.23 (6H, s), 2.12-1.96 (8H, m), 1.66-1.51 (4H, m), 1.47-1.19 (48H, m), 0.96-0.80 (9H, m).

[0955] MSm/z(M+H): 800.

[0956] [실시예 53]

[0957] (1)

[0958] [화학식 111]

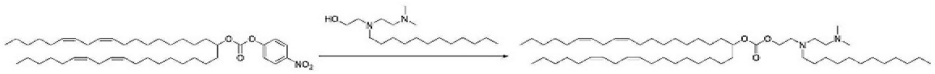
[0959] 

[0960] 실시예 37(1)에 있어서, 헥사날을 이용한 대신에 도데카날을 이용하는 것 이외에는 실시예 37(1)과 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(도데실)아미노)에탄-1-올을 얻었다.

[0961] MSm/z(M+H): 301.

[0962] (2)

[0963] [화학식 112]



[0964]

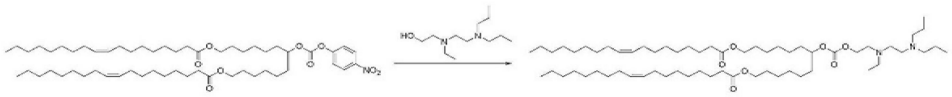
[0965] 실시예 20(2)에 있어서, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(도데실)아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 20(2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(도데실)아미노)에틸((6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트라이아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일)카보네이트를 얻었다.

[0966] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.46-5.25 (8H, m), 4.72-4.61 (1H, m), 4.17 (2H, t, J=6.6Hz), 2.85-2.70 (6H, m), 2.66-2.57 (2H, m), 2.54-2.43 (2H, m), 2.42-2.32 (2H, m), 2.23 (6H, s), 2.11-1.97 (8H, m), 1.66-1.50 (4H, m), 1.47-1.17 (56H, m), 0.97-0.81 (9H, m).

[0967] MSm/z(M+H): 856.

[0968] [실시예 54]

[0969] [화학식 113]



[0970]

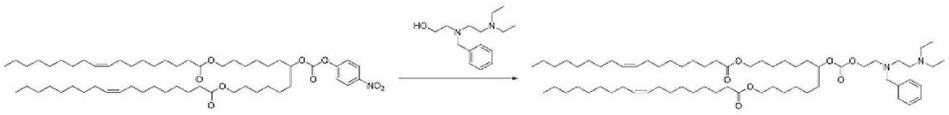
[0971] 실시예 41(2)에 있어서, 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(에틸)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2-((2-(다이프로필아미노)에틸)(에틸)아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 41(2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 7-(((2-((2-(다이프로필아미노)에틸)(에틸)아미노)에톡시)카보닐)옥시)트라이데케인-1,13-다이일다이올리에이트를 얻었다.

[0972] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.41-5.26 (4H, m), 4.73-4.60 (1H, m), 4.17 (2H, t, J=6.0Hz), 4.04 (4H, t, J=6.6Hz), 2.75 (2H, t, J=6.6Hz), 2.65-2.46 (6H, m), 2.43-2.34 (4H, m), 2.28 (4H, t, J=7.2Hz), 2.10-1.95 (8H, m), 1.69-1.51 (12H, m), 1.50-1.19 (56H, m), 1.03 (3H, t, J=7.5Hz), 0.94-0.81 (12H, m).

[0973] MSm/z(M+H): 1004.

[0974] [실시예 55]

[0975] [화학식 114]



[0976]

[0977] 실시예 41(2)에 있어서, 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(에틸)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2-(벤질(2-(다이에틸아미노)에틸)아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 41(2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 7-(((2-(벤질(2-(다이에틸아미노)에틸)아미노)에톡시)카보닐)옥시)트라이데케인-1,13-다이일다이올리에이트를 얻었다.

[0978] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 7.36-7.17 (5H, m), 5.42-5.27 (4H, m), 4.71-4.61 (1H, m), 4.19 (2H, t, J=6.6Hz), 4.04 (4H, t, J=7.2Hz), 3.68 (2H, s), 2.79 (2H, t, J=6.0Hz), 2.67-2.42 (8H, m), 2.28 (4H, t, J=8.1Hz), 2.08-

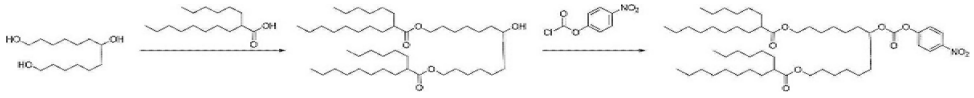
1.93 (8H, m), 1.69-1.49 (12H, m), 1.42-1.20 (52H, m), 0.97 (6H, t, J=7.2Hz), 0.88 (6H, t, J=6.6Hz).

[0979] MSm/z(M+H): 1038.

[0980] [실시예 56]

[0981] (1)

[0982] [화학식 115]

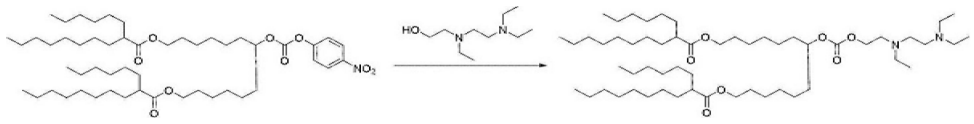
[0983] 

[0984] 실시예 41(1)에 있어서, 올레산을 이용한 대신에 2-헥실데칸산을 이용하는 것 이외에는 실시예 41(1)과 동일한 방법으로, 무색 유상물의 7-(((4-나이트로페녹시)카보닐)옥시)트라이데케인-1,13-다이일비스(2-헥실데카노에이트)를 얻었다.

[0985] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 8.28 (2H, dd, J=7.2Hz, 2,1Hz), 7.39 (2H, dd, J=7.2Hz, 2.1Hz), 4.86-4.76 (1H, m), 4.07 (4H, t, J=6.6Hz), 2.36-2.25 (2H, m), 1.72-1.20 (68H, m), 0.87 (12H, t, J=6.0Hz).

[0986] (2)

[0987] [화학식 116]

[0988] 

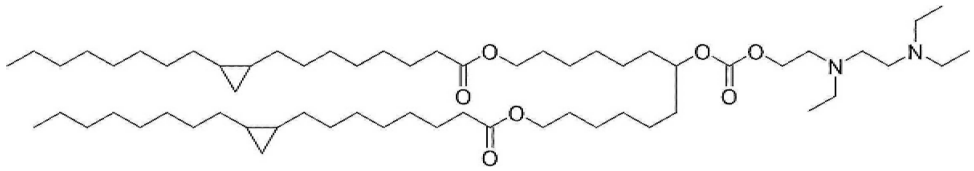
[0989] 실시예 41(2)에 있어서, 7-(((4-나이트로페녹시)카보닐)옥시)트라이데케인-1,13-다이일다이올리에이트를 이용한 대신에 7-(((4-나이트로페녹시)카보닐)옥시)트라이데케인-1,13-다이일비스(2-헥실데카노에이트)를 이용하는 것 이외에는 실시예 41(2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 7-(((2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(에틸)아미노)에톡시)카보닐)옥시)트라이데케인-1,13-다이일비스(2-헥실데카노에이트)를 얻었다.

[0990] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.73-4.61 (1H, m), 4.17 (2H, t, J=6.6Hz), 4.05 (4H, t, J=6.6Hz), 2.76 (2H, t, J=6.6Hz), 2.67-2.46 (10H, m), 2.36-2.23 (2H, m), 1.68-1.16 (68H, m), 1.09-0.97 (9H, m), 0.94-0.81 (12H, m).

[0991] MSm/z(M+H): 924.

[0992] [실시예 57]

[0993] [화학식 117]

[0994] 

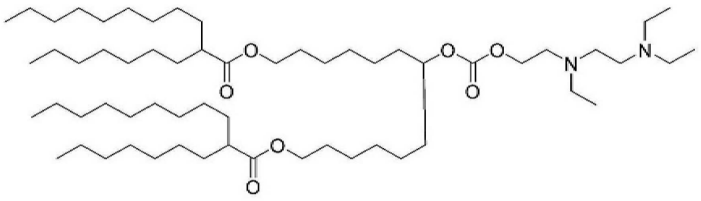
[0995] 실시예 41(1) 및 (2)에 있어서, 올레산을 이용한 대신에 European Journal of Medicinal Chemistry, 2016, 109, p 134-145에 기재된 방법에 따라 합성한 8-(2-옥틸사이클로프로필)옥탄산을 이용하는 것 이외에는 실시예 41(1) 및 (2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 7-(((2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(에틸)아미노)에톡시)카보닐)옥시)트라이데케인-1,13-다이일비스(8-(2-옥틸사이클로프로필)옥탄산))을 얻었다.

[0996] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.72-4.62 (1H, m), 4.18 (2H, t, J=6.6Hz), 4.05 (4H, t, J=6.6Hz), 2.76 (2H, t, J=6.6Hz), 2.66-2.47 (10H, m), 2.29 (4H, t, J=8.1Hz), 1.69-1.48 (12H, m), 1.45-1.08 (60H, m), 1.08-0.97 (9H, m), 0.88 (6H, t, J=7.2Hz), 0.71-0.51 (6H, m), -0.29 - -0.38 (2H, m).

[0997] MSm/z(M+H): 1004.

[0998] [실시예 58]

[0999] [화학식 118]



[1000]

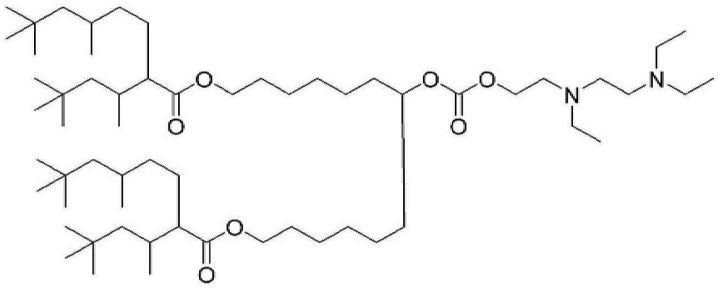
[1001] 실시예 41(1) 및 (2)에 있어서, 올레산을 이용한 대신에 2-헵틸운데칸산을 이용하는 것 이외에는 실시예 41(1) 및 (2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 7-(((2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(에틸)아미노)에톡시)카보닐)옥시)트라이데케인-1,13-다이일비스(2-헵틸운데칸산)을 얻었다.

[1002] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.72-4.62 (1H, m), 4.17 (2H, t, J=6.6Hz), 4.05 (4H, t, J=6.6Hz), 2.76 (2H, t, J=5.7Hz), 2.65-2.47 (10H, m), 2.36-2.24 (2H, m), 1.69-1.17 (76H, m), 1.08-0.98 (9H, m), 0.88 (12H, t, J=7.5Hz).

[1003] MSm/z(M+H): 980.

[1004] [실시예 59]

[1005] [화학식 119]



[1006]

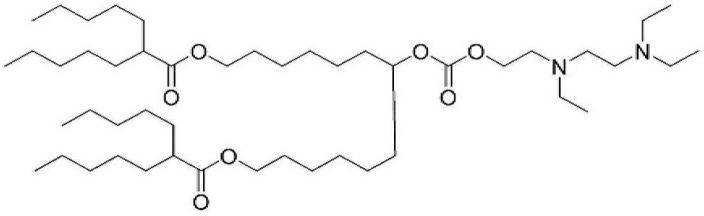
[1007] 실시예 41(1) 및 (2)에 있어서, 올레산을 이용한 대신에 2-(4,4-다이메틸펜탄-2-일)-5,7,7-트라이메틸옥탄산을 이용하는 것 이외에는 실시예 41(1) 및 (2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 7-(((2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(에틸)아미노)에톡시)카보닐)옥시)트라이데케인-1,13-다이일비스(2-(4,4-다이메틸펜탄-2-일)-5,7,7-트라이메틸옥타노에이트)를 얻었다.

[1008] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.73-4.62 (1H, m), 4.17 (2H, t, J=6.6Hz), 4.11-3.95 (4H, m), 2.76 (2H, t, J=6.0Hz), 2.65-2.46 (10H, m), 2.19-2.06 (2H, m), 1.86-1.13 (40H, m), 1.10-0.79 (57H, m).

[1009] MSm/z(M+H): 980.

[1010] [실시예 60]

[1011] [화학식 120]



[1012]

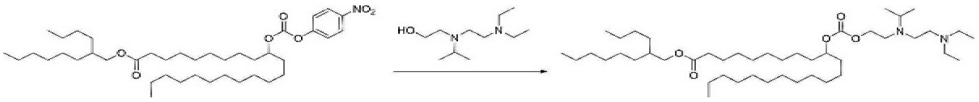
[1013] 실시예 41(1) 및 (2)에 있어서, 올레산을 이용한 대신에 2-펜틸헵탄산을 이용하는 것 이외에는 실시예 41(1) 및 (2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 7-(((2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(에틸)아미노)에톡시)카보닐)옥시)트라이데케인-1,13-다이일비스(2-펜틸헵타노에이트)를 얻었다.

[1014] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.73-4.61 (1H, m), 4.17 (2H, t, J=6.6Hz), 4.05 (4H, t, J=6.6Hz), 2.76 (2H, t, J=6.0Hz), 2.65-2.47 (10H, m), 2.37-2.25 (2H, m), 1.69-1.19 (52H, m), 1.07-0.98 (9H, m), 0.87 (12H, t, J=6.6Hz).

[1015] MSm/z(M+H): 812.

[1016] [실시예 61]

[1017] [화학식 121]



[1018]

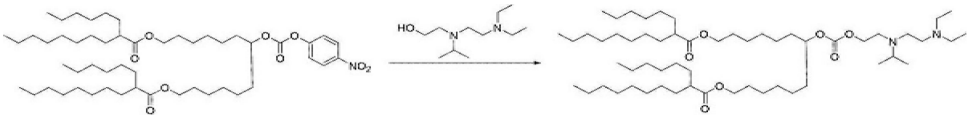
[1019] 실시예 50(3)에 있어서, 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(에틸)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(아이소프로필)아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 50(3)과 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-뷰틸옥틸 12-도데실-3-에틸-6-아이소프로필-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헨이코산-21-오에이트를 얻었다.

[1020] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.73-4.60 (1H, m), 4.10 (2H, t, J=6.6Hz), 3.97 (2H, d, J=6.0Hz), 2.97-2.85 (1H, m), 2.68 (2H, t, J=7.2Hz), 2.60-2.41 (8H, m), 2.29 (2H, t, J=7.8Hz), 1.66-1.48 (7H, m), 1.40-1.20 (46H, m), 1.07-0.95 (12H, m), 0.94-0.81 (9H, m).

[1021] MSm/z(M+H): 754.

[1022] [실시예 62]

[1023] [화학식 122]



[1024]

[1025] 실시예 56(2)에 있어서, 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(에틸)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(아이소프로필)아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 56(2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 7-(((2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(아이소프로필)아미노)에톡시)카보닐)옥시)트라이데케인-1,13-다이일비스(2-헥실데카노에이트)를 얻었다.

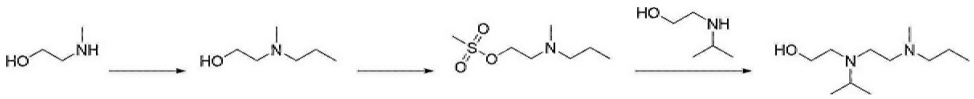
[1026] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.73-4.61 (1H, m), 4.15-3.99 (6H, m), 2.97-2.84 (1H, m), 2.68 (2H, t, J=6.6Hz), 2.60-2.41 (8H, m), 2.37-2.23 (2H, m), 1.69-1.16 (68H, m), 1.10-0.95 (12H, m), 0.87 (12H, t, J=6.6Hz).

[1027] MSm/z(M+H): 938.

[1028] [실시예 63]

[1029] (1)

[1030] [화학식 123]

[1031] 

[1032] 2-(메틸아미노)에탄-1-올(3g), 탄산 칼륨(6.6g), 1-브로모프로페인(5.6mL) 및 아세토나이트릴(30mL)의 혼합물을 60℃에서 9시간 30분간 교반했다. 반응 혼합물에, 포화 탄산 수소 나트륨 수용액을 더하여, 클로로폼으로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조했다. 감압하에서 용매를 증류 제거하여, 무색 유상물의2-(메틸(프로필)아미노)에탄-1-올(4.3g)을 얻었다.

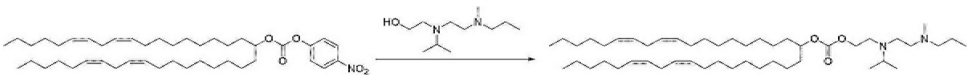
[1033] MSm/z(M+H): 118.

[1034] 2-(메틸(프로필)아미노)에탄-1-올(1.2g) 및 아세토나이트릴(10mL)의 혼합물에, 빙랭하에서 메테인설폰산 무수물(1.9g)을 적하하고, 0℃에서 30분간 교반한 후, 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에, 2-(아이소프로필아미노)에탄-1-올(2.0g) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민(2.0mL)을 더하여, 70℃에서 25시간 30분간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각한 후, 탄산 칼륨 및 물을 더하여, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조했다. 감압하에서 용매를 증류 제거하여, 얻어진 잔사를 실리카젤 칼럼 크로마토그래피(메탄올-클로로폼)로 정제하여, 황색 유상물의 2-(아이소프로필(2-(메틸(프로필)아미노)에틸)아미노)에탄-1-올(0.3g)을 얻었다.

[1035] MSm/z(M+H): 203.

[1036] (2)

[1037] [화학식 124]

[1038] 

[1039] 실시예 20(2)에 있어서, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2-(아이소프로필(2-(메틸(프로필)아미노)에틸)아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 20(2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의
(6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트라이아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일(2-(아이소프로필(2-(메틸(프로필)아미노)에틸)아미노)에틸)카보네이트를 얻었다.

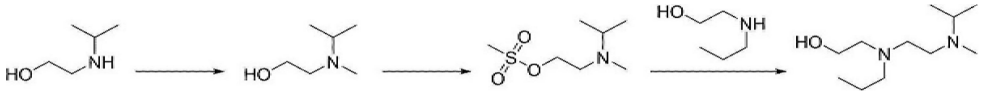
[1040] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.45-5.26 (8H, m), 4.73-4.62 (1H, m), 4.09 (2H, t, J=6.6Hz), 2.97-2.86 (1H, m), 2.77 (4H, t, J=6.0Hz), 2.69 (2H, t, J=7.2Hz), 2.62-2.51 (2H, m), 2.44-2.35 (2H, m), 2.35-2.27 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.11-1.96 (8H, m), 1.66-1.20 (42H, m), 0.98 (6H, d, J=6.6Hz), 0.94-0.82 (9H, m).

[1041] MSm/z(M+H): 758.

[1042] [실시예 64]

[1043] (1)

[1044] [화학식 125]

[1045] 

[1046] 2-(아이소프로필아미노)에탄-1-올(3g)의 다이클로로메테인(30mL) 용액에, 빙랭하에서 아이오딘화 메틸(1.9mL)을 적하했다. 동온도에서 1시간 15분간 교반한 후, 실온에서 6시간 50분간 교반했다. 반응 혼합물에, 탄산 칼륨 및 물을 더하여, 클로로폼으로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조했다. 감압하에서 용매를 증류 제거하여, 얻어진 잔사를 실리카젤 칼럼 크로마토그래피(메탄올-클로로폼, NH 실리카젤)로 정제하여, 무색 유상물의 2-(아이소프로필(메틸)아미노)에탄-1-올(2.2g)을 얻었다.

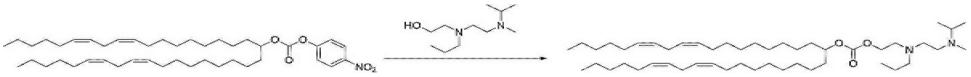
[1047] MSm/z(M+H)⁺: 118.

[1048] 2-(아이소프로필(메틸)아미노)에탄-1-올(1.5g), N,N-다이아이소프로필에틸아민(2.5mL) 및 아세토나이트릴(15mL)의 혼합물에, 빙랭하에서 메테인설폰산 무수물(2.6g)을 더하여, 실온에서 4시간 50분간 교반했다. 반응 혼합물에, 2-(프로필아미노)에탄-1-올(4.3mL)을 더하여, 70℃에서 23시간 30분간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각한 후, 포화 탄산 수소 나트륨 수용액을 더하여, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조했다. 감압하에서 용매를 증류 제거하여, 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(메탄올-클로로폼)로 정제하여, 황색 유상물의 2-((2-(아이소프로필(메틸)아미노)에틸)(프로필)아미노)에탄-1-올(0.7g)을 얻었다.

[1049] MSm/z(M+H)⁺: 203.

[1050] (2)

[1051] [화학식 126]

[1052] 

[1053] 실시예 20(2)에 있어서, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2-((2-(아이소프로필(메틸)아미노)에틸)(프로필)아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 20(2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 (6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트라이아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일(2-((2-(아이소프로필(메틸)아미노)에틸)(프로필)아미노)에틸)카보네이트를 얻었다.

[1054] ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 5.46-5.26 (8H, m), 4.74-4.60 (1H, m), 4.17 (2H, t, J=6.6Hz), 2.87-2.70 (7H, m), 2.65-2.54 (2H, m), 2.51-2.40 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.12-1.95 (8H, m), 1.64-1.20 (42H, m), 1.00 (6H, d, J=6.6Hz), 0.94-0.81 (9H, m).

[1055] MSm/z(M+H)⁺: 758.

[1056] [실시예 65]

[1057] (1)

[1058] [화학식 127]

[1059] 

[1060] 60wt% 수소화 나트륨(1.7g)의 테트라하이드로퓨란(60mL) 현탁액에, 빙랭하에서 2-(다이에톡시포스포릴)아세트산 에틸(9.4mL)을 적하하고, 동온도에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 헵타데칸-9-온(1.5g)을 더하여, 가열 환류하에서 16시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 반응 혼합물을 얼음물에 부어 넣은 후, 아세트산 에틸을 더했다. 유기층을 분취하고, 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정한 후, 감압하 용매를 증류 제거하여, 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인)로 정제하여, 무색 유상물의 에틸 3-옥틸운데카-2-에노에이트(1.2g)를 얻었다.

[1061] ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 5.61 (1H, s), 4.14 (2H, q, J=6.6Hz), 2.58 (2H, t, J=7.2Hz), 2.12 (2H, t, J=7.2Hz), 1.50-1.20 (27H, m), 0.91-0.85 (6H, m).

[1062] 에틸 3-옥틸운데카-2-에노에이트(1.2g), 10% 팔라듐-탄소(0.35g), 및 메탄올(24mL)의 혼합물에, 폼산 암모늄(1.4g)을 더하여, 가열 환류하에서 4시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 불용물을 셀라이트 여과한 후, 감압하에서 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인)로 정제하여, 무색 유상물의 3-옥틸운데칸산 에틸(1.1g)을 얻었다.

[1063] ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 4.12 (2H, q, J=7.2Hz), 2.21 (2H, d, J=6.6Hz), 2.05-2.04 (1H, m), 1.34-1.20 (31H, m), 0.88 (6H, 6.6Hz).

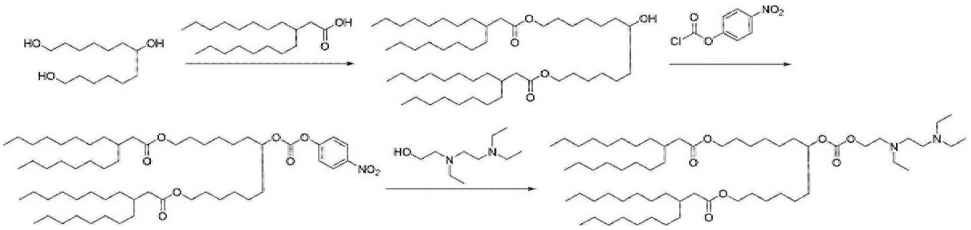
[1064] 3-옥틸운데칸산 에틸(1.1g) 및 에탄올(10mL)의 혼합물에, 5mol/L 수산화 나트륨 수용액(5mL)을 더하여, 80℃에서 5시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 산성이 될 때까지 1mol/L 염산 수용액을 더한 후, 아세

트산 에틸을 더했다. 유기층을 분취하고, 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정한 후, 감압하 용매를 증류 제거하여, 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인)로 정제하여, 무색 유상물의 3-옥틸운데칸산(1.1g)을 얻었다.

[1065] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 2.28 (2H, d, J=6.6Hz), 1.90-1.79 (1H, m), 1.35-1.19 (28H, m), 0.88 (6H, t, J=6.6Hz).

[1066] (2)

[1067] [화학식 128]

[1068] 

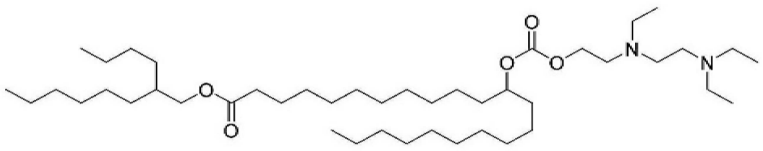
[1069] 실시예 41(1) 및 (2)에 있어서, 올레산을 이용한 대신에 3-옥틸운데칸산을 이용하는 것 이외에는 실시예 41(1) 및 (2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 7-(((2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(에틸)아미노)에톡시)카보닐)옥시)트라이데케인-1,13-다이일비스(3-옥틸운데칸산)을 얻었다.

[1070] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.74-4.62 (1H, m), 4.17 (2H, t, J=6.6Hz), 4.04 (4H, t, J=6.6Hz), 2.76 (2H, t, J=6.6Hz), 2.66-2.47 (10H, m), 2.22 (4H, d, J=6.6Hz), 1.90-1.76 (2H, m), 1.70-1.17 (76H, m), 1.10-0.97 (9H, m), 0.88 (12H, t, J=6.6Hz).

[1071] MSm/z(M+H): 1008

[1072] [실시예 66]

[1073] [화학식 129]

[1074] 

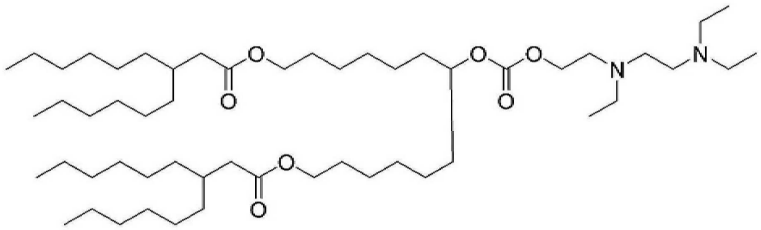
[1075] 실시예 50(1), (2) 및 (3)에 있어서, 10-에톡시-10-옥소데칸산을 이용한 대신에 12-에톡시-12-옥소도데칸산을, 1.0mol/L 도데실마그네슘 브로마이드-다이에틸에터 용액을 이용한 대신에 1.0mol/L 데실마그네슘 브로마이드-다이에틸에터 용액을 이용하는 것 이외에는 실시예 50(1), (2) 및 (3)과 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-뷰틸옥틸 12-데실-3,6-다이에틸-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자트리코산-23-오에이트를 얻었다.

[1076] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.73-4.61 (1H, m), 4.17 (2H, t, J=6.6Hz), 3.97(2H, d, J=5.7Hz), 2.76 (2H, t, J=6.6Hz), 2.66-2.46 (10H, m), 2.30 (2H, t, J=7.2Hz), 1.70-1.47 (7H, m), 1.41-1.20 (46H, m), 1.11-0.98 (9H, m), 0.95-0.82 (9H, m).

[1077] MSm/z(M+H): 740.

[1078] [실시예 67]

[1079] [화학식 130]



[1080]

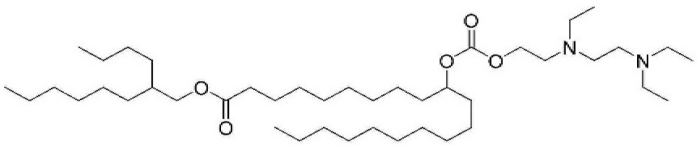
[1081] 실시예 65(1) 및 (2)에 있어서, 헵타데칸-9-온을 이용한 대신에 트라이데칸-7-온을 이용하는 것 이외에는 실시예 65(1) 및 (2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 7-(((2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(에틸)아미노)에톡시)카보닐)옥시)트라이데케인-1,13-다이일비스(3-헥실노난산)을 얻었다.

[1082] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.73-4.62 (1H, m), 4.17 (2H, t, J=6.6Hz), 4.04 (4H, t, J=6.6Hz), 2.76 (2H, t, J=6.6Hz), 2.67-2.45 (10H, m), 2.22 (4H, d, J=6.6Hz), 1.89-1.77 (2H, m), 1.67-1.17 (60H, m), 1.08-0.98 (9H, m), 0.88 (12H, t, J=6.6Hz).

[1083] MSm/z(M+H): 896.

[1084] [실시예 68]

[1085] [화학식 131]



[1086]

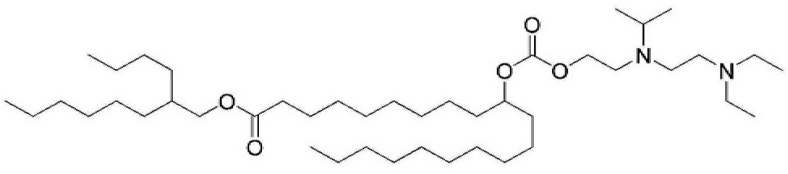
[1087] 실시예 50(1), (2) 및 (3)에 있어서, 1.0mol/L 도데실마그네슘 브로마이드-다이에틸에터 용액을 이용한 대신에 1.0mol/L 데실마그네슘 브로마이드-다이에틸에터 용액을 이용하는 것 이외에는 실시예 50(1), (2) 및 (3)과 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-뷰틸옥틸 12-데실-3,6-다이에틸-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헨이코산-21-오에이트를 얻었다.

[1088] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.73-4.60 (1H, m), 4.17 (2H, t, J=6.6Hz), 3.97 (2H, J=5.4Hz), 2.76 (2H, t, J=6.0Hz), 2.67-2.46 (10H, m), 2.29 (2H, t, J=7.8Hz), 1.68-1.50. (7H, m), 1.39-1.20 (42H, m), 1.07-0.98 (9H, m), 0.94-0.83 (9H, m).

[1089] MSm/z(M+H): 712.

[1090] [실시예 69]

[1091] [화학식 132]



[1092]

[1093] 실시예 68에 있어서, 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(에틸)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(아이소프로필)아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 68과 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-뷰틸옥틸 12-데실-3-에틸-6-아이소프로필-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헨이코산-21-오에이트를 얻었다.

[1094] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.73-4.61 (1H, m), 4.10 (2H, t, J=6.6Hz), 3.97 (2H, d, J=6.0Hz), 2.99-2.83 (1H, m), 2.68 (2H, t, J=6.6Hz), 2.62-2.41 (8H, m), 2.29 (2H, t, J=7.2Hz), 1.69-1.47 (7H, m), 1.40-1.19 (42H,

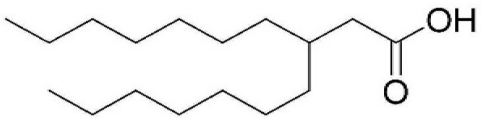
m), 1.10-0.96 (12H, m), 0.94-0.83 (9H, m).

[1095] MSm/z(M+H): 726.

[1096] [실시예 70]

[1097] (1)

[1098] [화학식 133]

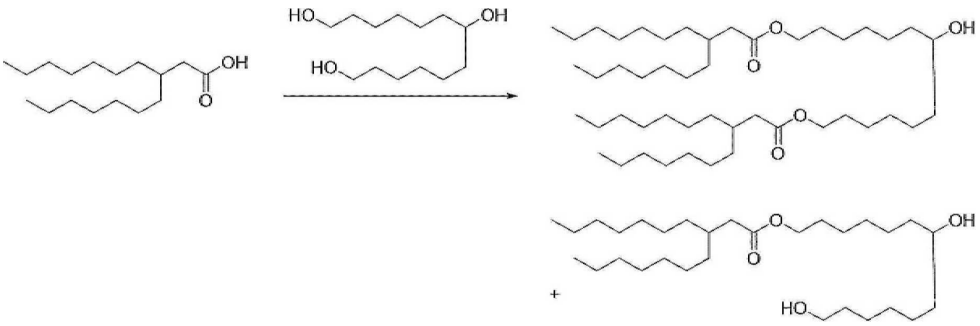
[1099] 

[1100] 실시예 65(1)에 있어서, 헵타데칸-9-온을 이용한 대신에 펜타데칸-8-온을 이용하는 것 이외에는 실시예 65(1)과 동일한 방법으로, 무색 유상물의 3-헵틸데칸산을 얻었다.

[1101] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 2.28 (2H, d, J=6.6Hz), 1.90-1.79 (1H, m), 1.35-1.19 (24H, m), 0.88 (6H, t, J=6.6Hz).

[1102] (2)

[1103] [화학식 134]

[1104] 

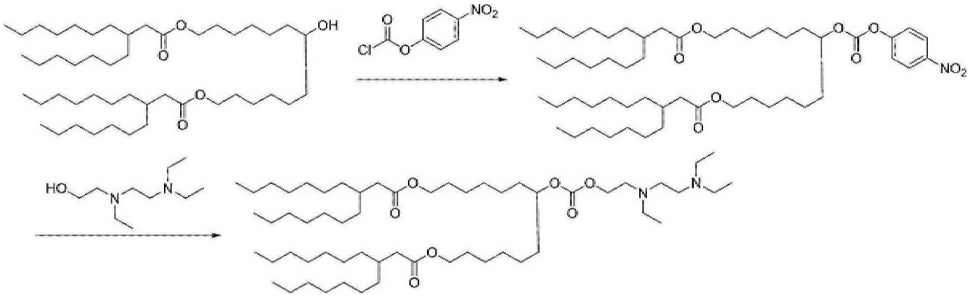
[1105] 3-헵틸데칸산(974mg), 트라이데케인-1,7,13-트라이올(2.49g), 트라이에틸아민(3.5mL), 4-다이메틸아미노피리딘(51mg) 및 다이클로로메테인(20mL)의 혼합물에, 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드 염산염(1.07g)을 더하여, 실온에서 4일간 교반했다. 반응 혼합물에 물 및 아세트산 에틸을 더하여, 유기층을 분취하고, 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정 후, 무수 황산 나트륨으로 건조하고, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카젤 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인)로 정제하여, 무색 유상물의 7-하이드록시트라이데케인-1,13-다이일비스(3-헵틸데카노에이트)(1.03g) 및 무색 유상물의 7,13-다이하이드록시트라이데실 3-헵틸데카노에이트(1.03g)를 얻었다.

[1106] 7-하이드록시트라이데케인-1,13-다이일비스(3-헵틸데카노에이트) ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.05(4H, t, J=6.6Hz), 3.61-3.54 (1H, m), 2.22 (4H, d, J=7.2Hz), 1.88-1.20 (70H, m), 0.88 (12H, t, J=6.6Hz).

[1107] 7,13-다이하이드록시트라이데실 3-헵틸데카노에이트 ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.05(2H, t, J=6.6Hz), 3.68-3.55 (3H, m), 2.22 (2H, d, J=6.6Hz), 1.88-1.77 (1H, m), 1.68-1.20 (44H, m), 0.88 (6H, t, J=6.6Hz).

[1108] (3)

[1109] [화학식 135]



[1110]

[1111] 실시예 20(1) 및 (2)에 있어서, (6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트라이아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-올을 이용한 대신에 7-하이드록시트라이데케인-1,13-다이일비스(3-헵틸데카노에이트)를, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(에틸)아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 20(1) 및 (2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 7-(((2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(에틸)아미노)에톡시)카보닐)옥시)트라이데케인-1,13-다이일비스(3-헵틸데카노에이트)를 얻었다.

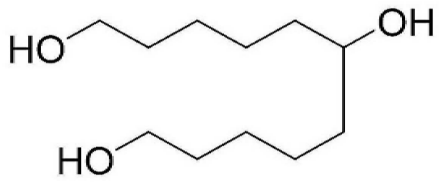
[1112] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.73-4.61 (1H, m), 4.17 (2H, t, J=6.6Hz), 4.04 (4H, t, J=7.2Hz), 2.76 (2H, t, J=6.0Hz), 2.66-2.46 (10H, m), 2.22 (4H, d, J=7.2Hz), 1.91-1.76 (2H, m), 1.67-1.15 (68H, m), 1.08-0.97 (9H, m), 0.88 (12H, t, J=6.6Hz).

[1113] MSm/z(M+H): 952.

[1114] [실시예 71]

[1115] (1)

[1116] [화학식 136]



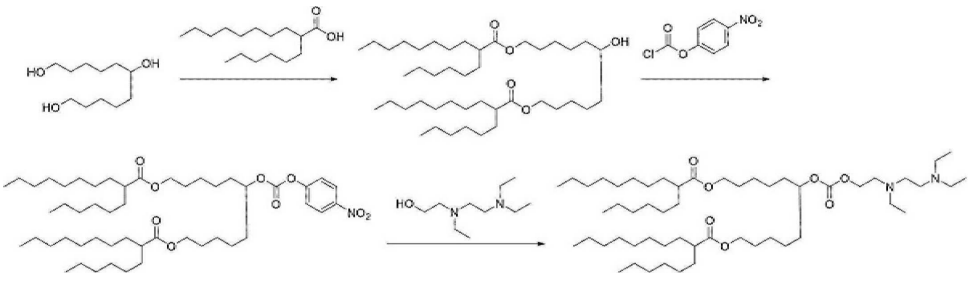
[1117]

[1118] 실시예 36(1)에 있어서, 6-브로모헥산-1-올을 이용한 대신에, 5-브로모펜탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 36(1)과 동일한 방법으로, 백색 고체의 운데케인-1,6,11-트라이올을 얻었다.

[1119] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3.70-3.55 (5H, m), 1.64-1.24 (16H, m).

[1120] (2)

[1121] [화학식 137]



[1122]

[1123] 실시예 56(1) 및 (2)에 있어서, 트라이데케인-1,7,13-트라이올을 이용한 대신에, 운데케인-1,6,11-트라이올을 이용하는 것 이외에는 실시예 56(1) 및 (2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 6-(((2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(에틸)아미노)에톡시)카보닐)옥시)운데케인-1,11-다이일비스(2-헥실데카노에이트)를 얻었다.

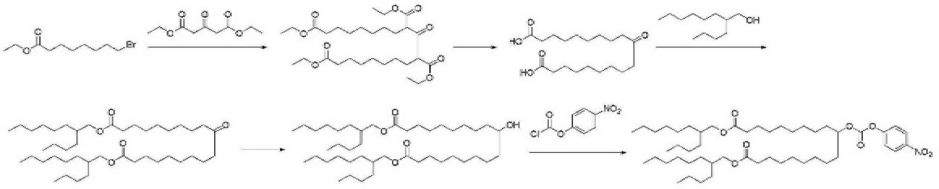
[1124] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.72-4.63 (1H, m), 4.17 (2H, t, J=6.6Hz), 4.05 (4H, t, J=6.6Hz), 2.76 (2H, t, J=6.6Hz), 2.66-2.47 (10H, m), 2.37-2.23 (2H, m), 1.71-1.18 (64H, m), 1.10-0.98 (9H, m), 0.88 (12H, t, J=7.2Hz).

[1125] MSm/z(M+H): 896.

[1126] [실시예 72]

[1127] (1)

[1128] [화학식 138]

[1129] 

[1130] 3-옥소펜테인 이산 다이에틸(4.0g) 및 20% 나트륨에톡사이드-에탄올 용액(6.7g)의 혼합물을, 80℃에서 20분간 교반한 후, 에틸 8-브로모옥타노에이트(5.0g)를 더하여, 4시간 교반했다. 반응 혼합물에20% 나트륨에톡사이드-에탄올 용액(6.7g)을 더하여, 5분간 교반한 후, 에틸 8-브로모옥타노에이트(5.0g)를 더하여, 3시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각한 후, 헥세인 및 20% 염화 암모늄 수용액(10mL)을 더하여, 유기층을 분리한 후, 감압하 용매를 증류 제거하여, 테트라에틸9-옥소헵타데케인-1,8,10,17-테트라카복실레이트(10.3g)를 조생성물로서 얻었다.

[1131] 얻어진 테트라에틸9-옥소헵타데케인-1,8,10,17-테트라카복실레이트(2.5g), 아세트산(4.0mL) 및 30% 염산 수용액(8.0mL)의 혼합물을, 115℃에서 6시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각한 후, 감압하 용매를 증류 제거하여, 물 및 아세톤을 더했다. 고형물을 여과 채취하고, 물 및 아세톤으로 세정 후, 감압하에서 건조시켜, 백색 고체의 10-옥소노나데칸이산(0.6g)을 얻었다.

[1132] ^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 2.38 (4H, t, J=7.2Hz), 2.18 (4H, t, J=7.2Hz), 1.54-1.38 (8H, m), 1.31-1.18 (16H, m).

[1133] 10-옥소노나데칸이산(610mg), 2-뷰틸옥탄-1-올(663mg), 트라이에틸아민(1.25mL), 4-다이메틸아미노피리딘(217mg) 및 다이클로로메테인(6mL)의 혼합물에, 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드 염산염(853mg)을 더하여, 실온에서 2일간 교반했다. 반응 혼합물에10% 황산 수소 칼륨 수용액(12mL), 헥세인(6mL) 및 아세트산 에틸(6mL)을 더하여, 유기층을 분취한 후, 무수 황산 나트륨으로 건조하고, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카젤 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인)로 정제하여, 무색 유상물의 비스(2-뷰틸옥틸)10-옥소노나데칸이산(612mg)을 얻었다.

[1134] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3.97 (4H, d, J=6.0Hz), 2.38 (4H, t, J=7.2Hz), 2.30 (4H, t, J=7.2Hz), 1.66-1.49 (10H, m), 1.36-1.23 (48H, m), 0.92-0.83 (12H, m).

[1135] 비스(2-뷰틸옥틸)10-옥소노나데칸이산(612mg) 및 메탄올(6mL)의 혼합물에, 빙랭하에서 수소화 붕소 나트륨(35mg)을 더하여, 동온도에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 빙랭하에서10% 황산 수소 칼륨 수용액(6mL) 및 헥세인(6mL)을 더하여, 유기층을 분취하고, 무수 황산 나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카젤 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인)로 정제하여, 무색 유상물의 비스(2-뷰틸옥틸)10-하이드록시노나데케인다이온산(369mg)을 얻었다.

[1136] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3.97 (4H, d, J=6.0Hz), 3.62-3.52 (1H, m), 2.30 (4H, t, J=7.2Hz), 1.66-1.53 (10H, m), 1.45-1.20 (52H, m), 0.92-0.83 (12H, m).

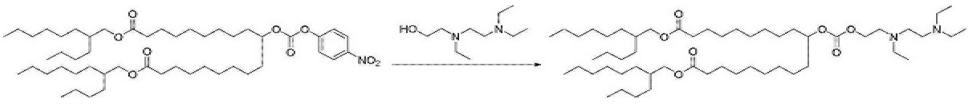
[1137] 비스(2-뷰틸옥틸)10-하이드록시노나데케인다이온산(369mg), 트라이에틸아민(0.30mL) 및 테트라하이드로퓨란(2mL)의 혼합물에, 클로로폼산 4-나이트로페닐(218mg)을 더하여, 실온에서 17시간 교반했다. 반응 혼합물에 물 및 아세트산 에틸을 더하여, 유기층을 분취하고, 물로 세정 후, 무수 황산 나트륨으로 건조하고, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카젤 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인)로 정제하여, 무색 유상

물의 비스(2-뷰틸옥틸)10-(((4-나이트로페녹시)카보닐)옥시)노나데칸다이오에이트(436mg)를 얻었다.

[1138] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 8.28 (2H, dd, J=7.2Hz, 1.8Hz), 7.38 (2H, dd, J=7.2Hz, 1.8Hz), 4.86-4.74 (1H, m), 3.97 (4H, d, J=6.0Hz), 2.30 (4H, t, J=7.2Hz), 1.66-1.53 (10H, m), 1.45-1.20 (52H, m), 0.92-0.83 (12H, m).

[1139] (2)

[1140] [화학식 139]

[1141] 

[1142] 실시예 41(2)에 있어서, 7-(((4-나이트로페녹시)카보닐)옥시)트라이데케인-1,13-다이일다이올리에이트를 이용한 대신에 비스(2-뷰틸옥틸)10-(((4-나이트로페녹시)카보닐)옥시)노나데케인다이오에이트를 이용하는 것 이외에는 실시예 41(2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 비스(2-뷰틸옥틸)10-(((2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(에틸)아미노)에톡시)카보닐)옥시)노나데칸지오에이트를 얻었다.

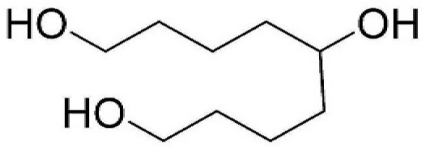
[1143] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.71-4.62 (1H, m), 4.17 (2H, t, J=6.6Hz), 3.96 (4H, d, J=6.0Hz), 2.76 (2H, t, J=6.6Hz), 2.64-2.48 (10H, m), 2.29 (4H, t, J=7.2Hz), 1.66-1.50 (10H, m), 1.36-1.20 (52H, m), 1.03 (3H, t, J=7.2Hz), 1.02 (6H, t, J=7.2Hz), 0.93-0.84 (12H, m).

[1144] MSm/z(M+H): 896.

[1145] [실시예 73]

[1146] (1)

[1147] [화학식 140]

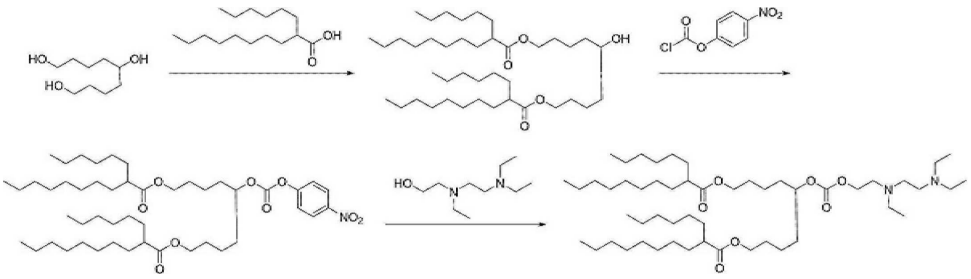
[1148] 

[1149] 실시예 36(1)에 있어서, 6-브로모헥산-1-올을 이용한 대신에, 4-브로모뷰탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 36(1)과 동일한 방법으로, 백색 고체의 노네인-1,5,9-트라이올을 얻었다.

[1150] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3.70-3.55 (5H, m), 1.64-1.24 (12H, m).

[1151] (2)

[1152] [화학식 141]

[1153] 

[1154] 실시예 56(1) 및 (2)에 있어서, 트라이데케인-1,7,13-트라이올을 이용한 대신에, 노네인-1,5,9-트라이올을 이용하는 것 이외에는 실시예 56(1) 및 (2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 5-(((2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(에틸)아미노)에톡시)카보닐)옥시)노네인-1,9-다이일비스(2-헥실데카노에이트)를 얻었다.

[1155] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.74-4.63 (1H, m), 4.17 (2H, t, J=5.7Hz), 4.05 (4H, t, J=6.6Hz), 2.76 (2H, t,

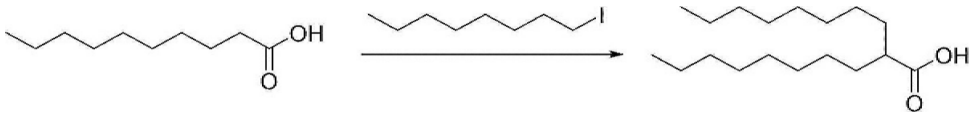
J=6.6Hz), 2.66-2.48 (10H, m), 2.36-2.24 (2H, m), 1.70-1.16 (60H, m), 1.09-0.98 (9H, m), 0.88 (12H, t, J=6.6Hz).

[1156] MSm/z(M+H): 868.

[1157] [실시예 74]

[1158] (1)

[1159] [화학식 142]

[1160] 

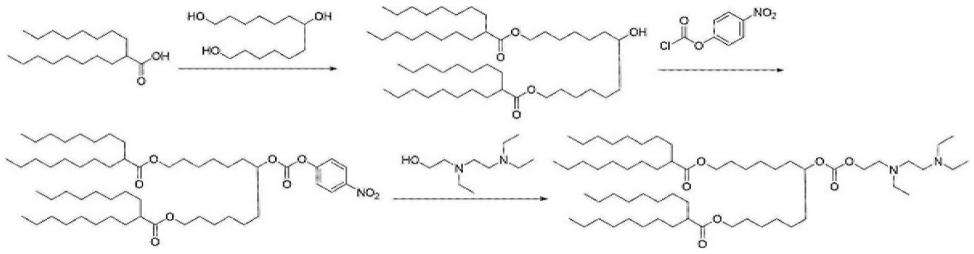
[1161] 60wt% 수소화 나트륨의 테트라하이드로퓨란(30mL) 현탁액에, 빙랭하에서 데칸산(3.0g)을 적하하고, 동온도에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 동온도에서 1.5mol/L 리튬다이아이소프로필아마이드-테트라하이드로퓨란-헵테인-에틸벤젠용액(13.9mL)을 더하여, 실온에서 30분간 교반한 후, 1-아이오도옥테인(3.8mL)을 적하하고, 45℃에서 6시간 교반했다.

[1162] 반응 혼합물을 빙랭하에서 1mol/L 염산 수용액 및 아세트산 에틸의 혼합물에 부어 넣은 후, 유기층을 분취하여, 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조한 후, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카젤 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인)로 정제하여, 황색 유상물의 2-옥틸데칸산(2.62g)을 얻었다.

[1163] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 2.43-2.30 (1H, m), 1.72-1.20 (28H, m), 0.88 (6H, t, J=6.6Hz).

[1164] (2)

[1165] [화학식 143]

[1166] 

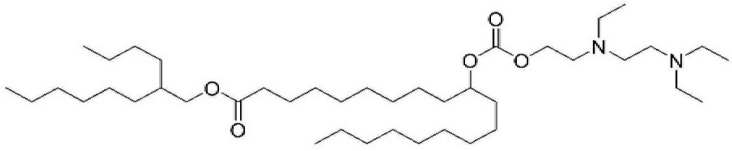
[1167] 실시예 41(1) 및 (2)에 있어서, 올레산을 이용한 대신에 2-옥틸데칸산을 이용하는 것 이외에는 실시예 41(1) 및 (2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 7-(((2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(에틸)아미노)에톡시)카보닐)옥시)트라이데케인-1,13-다이일비스(2-옥틸데카노에이트)를 얻었다.

[1168] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.73-4.60 (1H, m), 4.17 (2H, t, J=6.6Hz), 4.05 (4H, t, J=6.6Hz), 2.76 (2H, t, J=6.0Hz), 2.66-2.47 (10H, m), 2.37-2.24 (2H, m), 1.70-1.16 (76H, m), 1.11-0.98 (9H, m), 0.88 (12H, t, J=6.6Hz).

[1169] MSm/z(M+H): 980.

[1170] [실시예 75]

[1171] [화학식 144]

[1172] 

[1173] 실시예 50에 있어서, 1.0mol/L 도데실마그네슘 브로마이드-다이에틸에터 용액을 이용한 대신에 1.0mol/L 노닐마

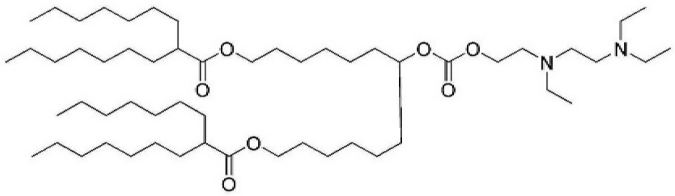
그네슘 브로마이드-다이에틸에터 용액을 이용하는 것 이외에는 실시예 50과 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-뷰틸옥틸 3,6-다이에틸-12-노닐-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헨이코산-21-오에이트를 얻었다.

[1174] ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 4.73-4.60 (1H, m), 4.18 (2H, t, J=6.6Hz), 3.97 (2H, d, J=5.7Hz), 2.76 (2H, t, J=6.6Hz), 2.66-2.47 (10H, m), 2.30(2H, t, J=7.8Hz), 1.69-1.47 (7H, m), 1.41-1.19 (40H, m), 1.09-0.97 (9H, m), 0.94-0.83 (9H, m).

[1175] MSm/z(M+H): 698.

[1176] [실시예 76]

[1177] [화학식 145]



[1178]

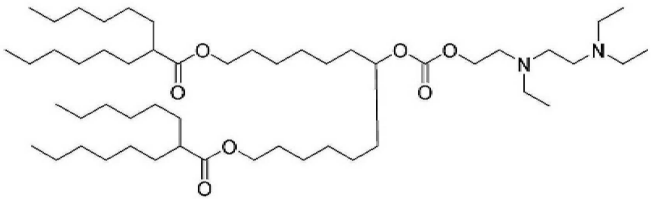
[1179] 실시예 74(1) 및 (2)에 있어서, 데칸산을 이용한 대신에 노난산을, 1-아이오도옥테인을 이용한 대신에 1-아이오도헵테인을 이용하는 것 이외에는 실시예 74(1) 및 (2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 7-(((2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(에틸)아미노)에톡시)카보닐)옥시)트라이데케인-1,13-다이일비스(2-헵틸노난산)을 얻었다.

[1180] ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 4.73-4.61 (1H, m), 4.18 (2H, t, J=6.6Hz), 4.05 (4H, t, J=6.6Hz), 2.76 (2H, t, J=6.6Hz), 2.66-2.48 (10H, m), 2.37-2.23 (2H, m), 1.68-1.16 (68H, m), 1.08-0.97 (9H, m), 0.87 (12H, t, J=6.6Hz).

[1181] MSm/z(M+H): 924.

[1182] [실시예 77]

[1183] [화학식 146]



[1184]

[1185] 실시예 74(1) 및 (2)에 있어서, 데칸산을 이용한 대신에 옥탄산을, 1-아이오도옥테인을 이용한 대신에 1-아이오도헥세인을 이용하는 것 이외에는 실시예 74(1) 및 (2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 7-(((2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(에틸)아미노)에톡시)카보닐)옥시)트라이데케인-1,13-다이일비스(2-헥실옥타노에이트)를 얻었다.

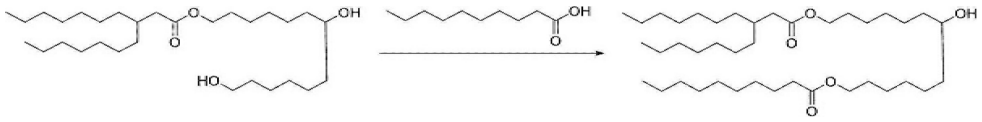
[1186] ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 4.73-4.60 (1H, m), 4.17 (2H, t, J=6.6Hz), 4.05 (4H, t, J=6.6Hz), 2.76 (2H, t, J=6.6Hz), 2.67-2.45 (10H, m), 2.37-2.24 (2H, m), 1.72-1.15 (60H, m), 1.12-0.96 (9H, m), 0.87 (12H, t, J=6.6Hz).

[1187] MSm/z(M+H): 868.

[1188] [실시예 78]

[1189] (1)

[1190] [화학식 147]



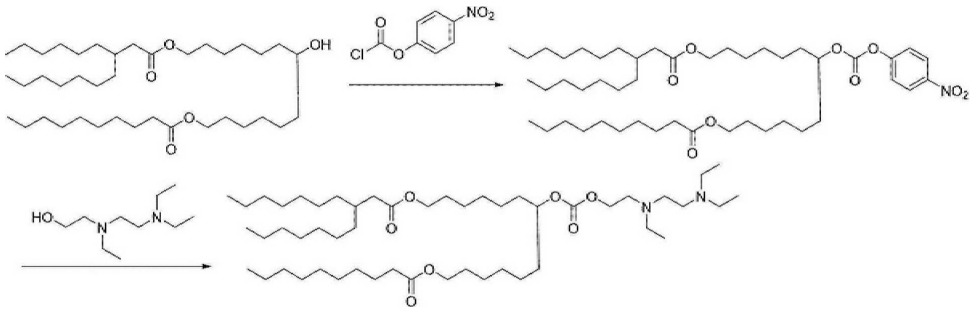
[1191]

[1192] 실시예 70(1) 및 (2)에서 합성한 7,13-다이하이드록시트라이데실 3-헵틸데카노에이트(500mg), 데칸산(195mg), 트라이에틸아민(0.43mL), 4-다이메틸아미노피리딘(38mg) 및 다이클로로메테인(10mL)의 혼합물에, 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드 염산염(126mg)을 더하여, 실온에서 18시간 교반했다. 반응 혼합물에 물 및 아세트산 에틸을 더하여, 유기층을 분취하고, 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정한 후, 무수 황산 나트륨으로 건조하여, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카젤 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인)로 정제하여, 무색 유상물의 13-(데칸오일옥시)-7-하이드록시트라이데실 3-헵틸데카노에이트(469mg)를 얻었다.

[1193] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.06 (4H, t, J=6.6Hz), 3.63-3.53 (1H, m), 2.29 (2H, t, J=7.2Hz), 2.22 (2H, d, J=7.2Hz), 1.88-1.78 (1H, m), 1.68-1.20 (60H, m), 0.88 (9H, t, J=6.6Hz).

[1194] (2)

[1195] [화학식 148]



[1196]

[1197] 실시예 20(1) 및 (2)에 있어서, (6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트라이아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-올을 이용한 대신에 13-(데칸오일옥시)-7-하이드록시트라이데실 3-헵틸데카노에이트를, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(에틸)아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 20(1) 및 (2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 12-(6-(데칸오일옥시)헥실)-3,6-다이에틸-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아조옥타데칸-18-일3-헵틸데카노에이트를 얻었다.

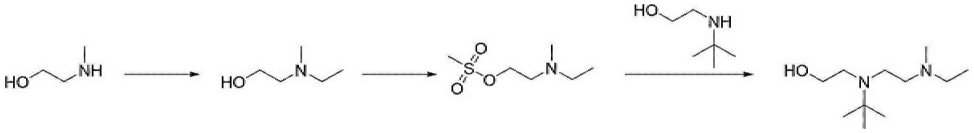
[1198] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.72-4.61 (1H, m), 4.17 (2H, t, J=6.0Hz), 4.04 (4H, t, J=6.6Hz), 2.76 (2H, t, J=6.6Hz), 2.67-2.45 (10H, m), 2.29 (2H, t, J=8.1Hz), 2.22 (2H, d, J=7.2Hz), 1.87-1.78 (1H, m), 1.70-1.18 (58H, m), 1.11-0.97 (9H, m), 0.93-0.82 (9H, m).

[1199] MSm/z(M+H): 854.

[1200] [실시예 79]

[1201] (1)

[1202] [화학식 149]



[1203]

[1204] 2-(메틸아미노)에탄-1-올(3.0g)의 아세토나이트릴 용액(30mL)에, 빙랭하에서 아이오딘화 에틸(3.4mL)을 적하하고, 동온도에서 1시간 45분간 교반한 후, 60℃에서 3시간 10분간 교반했다. 반응 혼합물에, 탄산 칼륨 및 물을 더하여, 클로로폼으로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조했다. 감압하에서 용매를 증류 제거하여, 무색 유상물의 2-(에틸(메틸)아미노)에탄-1-올(3.4g)을 얻었다.

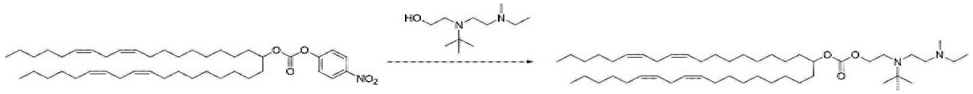
[1205] MSm/z(M+H): 104.

[1206] 2-(에틸(메틸)아미노)에탄-1-올(3.0g), 4-다이메틸아미노피리딘(0.36g), N,N-다이아이소프로필에틸아민(9.9mL) 및 테트라하이드로퓨란(60mL)의 혼합물에, 빙랭하에서 메테인설폰산 무수물(7.6g)의 테트라하이드로퓨란 용액(20mL)을 적하하고, 0℃에서 15분간 교반한 후, 실온에서 3시간 45분간 교반했다. 반응 혼합물에, 2-(tert-뷰틸아미노)에탄-1-올(6.0g), 아이오딘화 나트륨(0.45g) 및 물(1mL)을 더하여, 75℃에서 30시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각한 후, 감압하에서 용매를 증류 제거한 후, 물 및 2mol/L 수산화 나트륨 수용액을 더하여, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조했다. 감압하에서 용매를 증류 제거하여, 얻어진 잔류물을 실리카젤 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인, NH 실리카젤)로 정제하여, 황색 유상물의 2-(tert-뷰틸(2-(에틸(메틸)아미노)에틸)아미노)에탄-1-올(0.15g)을 얻었다.

[1207] MSm/z(M+H): 203.

[1208] (2)

[1209] [화학식 150]

[1210] 

[1211] 실시예 20(2)에 있어서, 2-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2-(tert-뷰틸(2-(에틸(메틸)아미노)에틸)아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 20(2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-(tert-뷰틸(2-(에틸(메틸)아미노)에틸)아미노)에틸((6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트라이아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일)카보네이트를 얻었다.

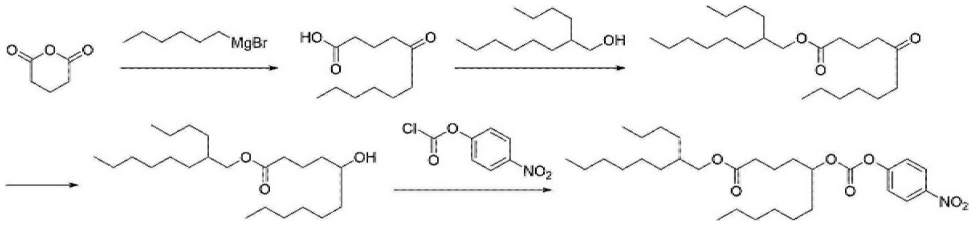
[1212] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.44-5.25 (8H, m), 4.73-4.62 (1H, m), 4.06 (2H, t, J=7.5Hz), 2.84-2.73 (6H, m), 2.72-2.59 (2H, m), 2.50-2.34 (4H, m), 2.25 (3H, s), 2.11-1.97 (8H, m), 1.65-1.48 (4H, m), 1.43-1.19 (36H, m), 1.12-1.01 (12H, m), 0.89 (6H, t, J=6.6Hz).

[1213] MSm/z(M+H): 758.

[1214] [실시예 80]

[1215] (1)

[1216] [화학식 151]

[1217] 

[1218] 글루타르산 무수물(27.3g)의 테트라하이드로퓨란(273mL) 용액에, 빙랭하에서 1mol/L 헥실마그네슘 브로마이드-테트라하이드로퓨란 용액(200mL)을 적하하고, 동온도에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 빙랭하에서 2mol/L 염산 수용액(240mL)을 더한 후, 아세트산 에틸(270mL)을 더하여, 유기층을 분취하고, 물 및 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정하여, 무수 황산 마그네슘으로 건조 후, 용매를 감압 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카젤 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인)로 정제한 후, 헥세인(10mL)을 더하여, 고형물을 여과 채취하고, 헥세인으로 세정 후, 감압하에서 건조시켜, 백색 고체의 5-옥소운데칸산(16.0g)을 얻었다.

[1219] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 2.50 (2H, t, J=7.2Hz), 2.40 (4H, t, J=7.2Hz), 2.02-1.80 (2H, m), 1.63-1.48 (2H, m), 1.37-1.20 (6H, m), 0.88 (3H, t, J=6.6Hz).

[1220] 5-옥소운데칸산(4.0g), 2-뷰틸옥탄-1-올(3.7g), 트라이에틸아민(8.4mL), 4-다이메틸아미노피리딘(1.22g) 및 다이클로로메테인(40mL)의 혼합물에, 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드 염산염(5.8g)을 더하여, 40℃에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물에 물 및 아세트산 에틸을 더하여, 유기층을 분취하고, 물로 세정 후, 무

수 황산 마그네슘으로 건조하여, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카젤 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인)로 정제하여, 무색 유상물의 2-뷰틸옥틸5-옥소운데칸산(7.3g)을 얻었다.

[1221] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3.97 (2H, d, J=5.1Hz), 2.47 (2H, t, J=7.2Hz), 2.39 (2H, t, J=7.2Hz), 2.33 (2H, t, J=7.2Hz), 1.95-1.83 (2H, m), 1.66-1.49 (3H, m), 1.36-1.20 (22H, m), 0.92-0.82 (9H, m).

[1222] 2-뷰틸옥틸5-옥소운데칸산(7.3g), 테트라하이드로퓨란(35mL), 및 메탄올(35mL)의 혼합물에, 빙랭하에서 수소화 붕소 나트륨(1.1g)을 더하여, 동온도에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 빙랭하에서 2.0mol/L 염산 수용액(35mL) 및 헥세인(35mL)을 더하여, 유기층을 분취한 후, 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카젤 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인)로 정제하여, 무색 유상물의 2-뷰틸옥틸5-하이드록시운데카노에이트(6.3g)를 얻었다.

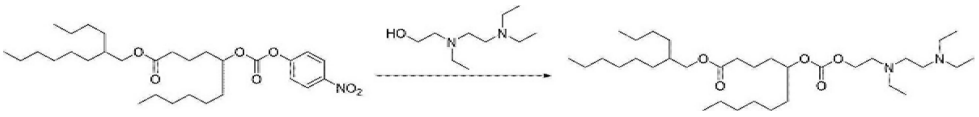
[1223] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3.97 (2H, d, J=5.7Hz), 3.65-3.53 (1H, m), 2.35 (2H, t, J=7.2Hz), 1.87-1.20 (32H, m), 0.92-0.84 (9H, m).

[1224] 2-뷰틸옥틸5-하이드록시운데카노에이트(1.62g), 트라이에틸아민(2.38mL) 및 테트라하이드로퓨란(16mL)의 혼합물에, 클로로폼산 4-나이트로페닐(1.71g)을 더하여, 실온에서 4시간 교반했다. 반응 혼합물에 물 및 아세트산 에틸을 더하여, 유기층을 분취하고, 물로 세정 후, 무수 황산 나트륨으로 건조하고, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카젤 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인)로 정제하여, 무색 유상물의 2-뷰틸옥틸5-(((4-나이트로페녹시)카보닐)옥시)운데칸산(1.99g)을 얻었다.

[1225] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 8.28 (2H, d, J=9.3Hz), 7.39 (2H, d, J=9.3Hz), 4.88-4.77 (1H, m), 3.99 (2H, d, J=6.0Hz), 2.41-2.31 (2H, m), 1.80-1.48 (7H, m), 1.44-1.20 (24H, m), 0.92-0.83 (9H, m).

[1226] (2)

[1227] [화학식 152]

[1228] 

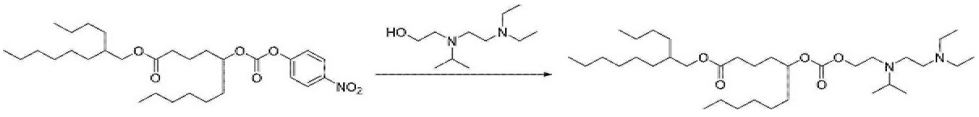
[1229] 2-뷰틸옥틸5-(((4-나이트로페녹시)카보닐)옥시)운데칸산(500mg), 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(에틸)아미노)에탄-1-올(527mg), 트라이에틸아민(0.787mL) 및 테트라하이드로퓨란(2.5mL)의 혼합물에, 4-다이메틸아미노피리딘(342mg)을 더하여, 60℃에서 10시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 물 및 아세트산 에틸을 더하여, 유기층을 분취하며, 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정 후, 무수 황산 나트륨으로 건조하고, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카젤 칼럼 크로마토그래피(메탄올-아세트산 에틸) 및 실리카젤 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인, NH 실리카젤)로 정제하여, 무색 유상물의 2-뷰틸옥틸 3,6-다이에틸-12-헥실-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헥사데칸-16-오에이트(356mg)를 얻었다.

[1230] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.73-4.64 (1H, m), 4.22-4.12 (2H, m), 3.97 (2H, d, J=5.1Hz), 2.76 (2H, t, J=6.6Hz), 2.64-2.49 (10H, m), 2.32 (2H, t, J=6.6Hz), 1.73-1.50 (7H, m), 1.36-1.20 (24H, m), 1.06-0.99 (9H, m), 0.92-0.84 (9H, m).

[1231] MSm/z(M+H): 586.

[1232] [실시예 81]

[1233] [화학식 153]

[1234] 

[1235] 실시예 80(2)에 있어서, 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(에틸)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(아이소프로필)아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 80(2)와 동일한 방법으로, 무색

유상물의 2-뷰틸옥틸 3-에틸-12-헥실-6-아이소프로필-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헥사데칸-16-오에이트를 얻었다.

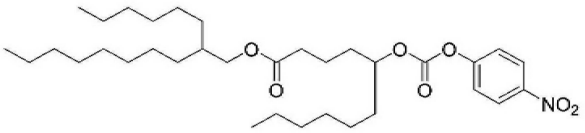
[1236] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.73-4.64 (1H, m), 4.15-4.04 (2H, m), 3.97 (2H, d, J=5.4Hz), 2.97-2.83 (1H, m), 2.68 (2H, t, 6.6Hz), 2.58-2.43 (8H, m), 2.32 (2H, t, J=6.6Hz), 1.73-1.50 (7H, m), 1.36-1.20 (24H, m), 1.06-0.96 (12H, m), 0.92-0.84 (9H, m).

[1237] MSm/z(M+H): 600.

[1238] [실시예 82]

[1239] (1)

[1240] [화학식 154]

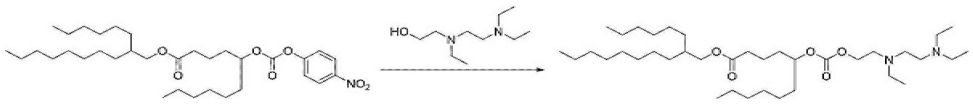
[1241] 

[1242] 실시예 80(1)에 있어서, 2-뷰틸옥탄-1-올을 이용한 대신에 2-헥실데칸-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 80(1)과 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-헥실데실5-(((4-나이트로페녹시)카보닐)옥시)운데칸산을 얻었다.

[1243] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 8.27 (2H, dd, J=6.6Hz, 1.8Hz), 7.38 (2H, dd, J=6.6Hz, 1.8Hz), 4.88-4.78 (1H, m), 3.98 (2H, d, J=6.0Hz), 2.41-2.30 (2H, m), 1.79-1.53 (7H, m), 1.42-1.20 (32H, m), 0.92-0.83 (9H, m).

[1244] (2)

[1245] [화학식 155]

[1246] 

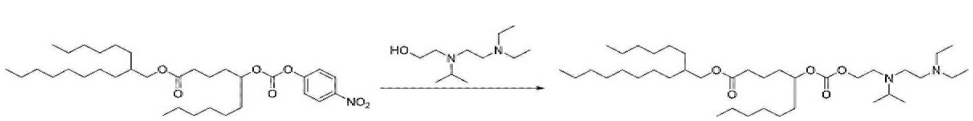
[1247] 실시예 80(2)에 있어서, 2-뷰틸옥틸5-(((4-나이트로페녹시)카보닐)옥시)운데칸산을 이용한 대신에 2-헥실데실5-(((4-나이트로페녹시)카보닐)옥시)운데칸산을 이용하는 것 이외에는 실시예 80(2)과 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-헥실데실 3,6-다이에틸-12-헥실-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헥사데칸-16-오에이트를 얻었다.

[1248] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.73-4.64 (1H, m), 4.23-4.12 (2H, m), 3.97 (2H, d, J=5.7Hz), 2.76 (2H, t, J=6.6Hz), 2.64-2.48 (10H, m), 2.32 (2H, t, J=6.6Hz), 1.75-1.50 (7H, m), 1.36-1.20 (32H, m), 1.06-0.99 (9H, m), 0.92-0.84 (9H, m).

[1249] MSm/z(M+H): 642.

[1250] [실시예 83]

[1251] [화학식 156]

[1252] 

[1253] 실시예 82(2)에 있어서, 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(에틸)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(아이소프로필)아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 82(2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-헥실데실 3-에틸-12-헥실-6-아이소프로필-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헥사데칸-16-오에이트를 얻었다.

[1254] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.73-4.64 (1H, m), 4.17-4.03 (2H, m), 3.97 (2H, d, J=6.0Hz), 2.97-2.84 (1H, m), 2.68 (2H, t, J=6.6Hz), 2.57-2.42 (8H, m), 2.32 (2H, t, J=6.6Hz), 1.73-1.50 (7H, m), 1.38-1.19 (32H, m),

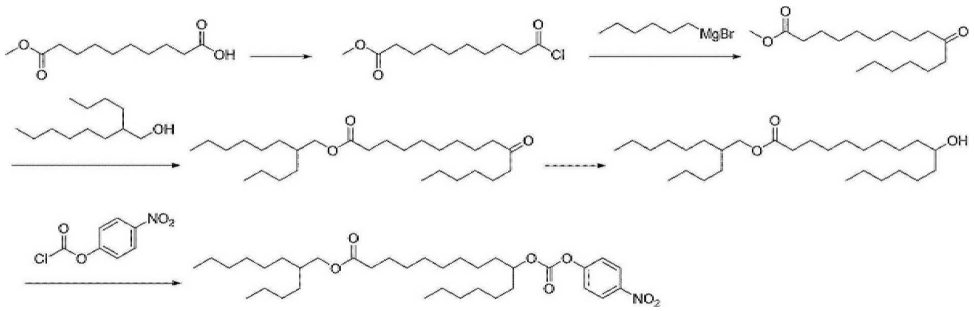
1.06-0.96 (12H, m), 0.92-0.84 (9H, m).

[1255] MSm/z(M+H): 656.

[1256] [실시예 84]

[1257] (1)

[1258] [화학식 157]

[1259] 

[1260] 10-메톡시-10-옥소데칸산(47.6g), 염화 싸이오닐(47.6mL) 및 N,N-다이메틸폼아마이드(0.1mL)의 혼합물을, 가열 환류하에서 1시간 교반했다. 용매를 감압 증류 제거하여, 갈색 유상물의 메틸 10-클로로-10-옥소데카노에이트(59.7g)를 얻었다.

[1261] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3.67 (3H, s), 2.88 (2H, t, J=7.2Hz), 2.30 (2H, t, J=7.2Hz), 1.75-1.57 (4H, m), 1.38-1.25 (8H, m).

[1262] 염화 아연(II)(30.0g)의 테트라하이드로퓨란(500mL) 현탁액에, -78℃에서 1.0mol/L 헥실마그네슘 브로마이드-다이에틸에터 용액(440mL)을 적하하고, 0℃까지 승온한 후, 동온도에서 30분 교반했다. 반응 혼합물에 빙랭하에서 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(6.4g)을 더한 후, 메틸 10-클로로-10-옥소데카노에이트(59.7g)를 동온도에서 적하하고, 동온도에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 1.0mol/L 염산 수용액(200mL) 및 아세트산 에틸(600mL)을 더하여, 유기층을 분취하고, 포화 염화 나트륨 수용액(560mL)으로 세정 후, 무수 황산 나트륨으로 건조하여, 용매를 감압 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인)로 정제하여, 백색 고체의 10-옥소헥사데칸산 메틸(50.6g)을 얻었다.

[1263] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3.67 (3H, s), 2.38 (4H, t, J=7.2Hz), 2.30 (2H, t, 7.2Hz), 1.65-1.49 (6H, m), 1.35-1.20 (14H, m), 0.88 (3H, t, J=7.2Hz).

[1264] 10-옥소헥사데칸산 메틸(15.0g) 및 2-뷰틸옥탄-1-올(14.7g)의 혼합물에, 오쏘타이타늄산 테트라아이소프로필(1.5g)을 더하여, 110℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 물(1mL)을 더하여, 실온에서 15분간 교반한 후, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인)로 정제하여, 무색 유상물의 2-뷰틸옥틸 10-옥소헥사데카노에이트(21.6g)를 얻었다.

[1265] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3.97 (2H, d, J=5.6Hz), 2.38 (4H, t, J=7.6Hz), 2.29 (2H, t, J=7.6Hz), 1.65-1.50 (7H, m), 1.35-1.20 (30H, m), 0.92-0.83 (9H, m).

[1266] 2-뷰틸옥틸 10-옥소헥사데카노에이트(21.6g), 메탄올(86mL) 및 테트라하이드로퓨란(86mL)의 혼합물에, 빙랭하에서 수소화 붕소 나트륨(2.8g)을 더하여, 동온도에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물을 얼음(80g) 및 물(80g)의 혼합물에 부어 넣은 후, 1.0mol/L 염산 수용액(110mL) 및 아세트산 에틸(200mL)을 더하여, 유기층을 분취한 후, 포화 염화 나트륨 수용액(200mL)으로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인)로 정제하여, 무색 유상물의 2-뷰틸옥틸 10-하이드록시헥사데카노에이트(18.0g)를 얻었다.

[1267] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3.97 (2H, d, J=6.0Hz), 3.61-3.54 (1H, m), 2.30 (2H, t, J=7.6Hz), 1.65-1.56 (3H, m), 1.48-1.22 (38H, m), 0.92-0.83 (9H, m).

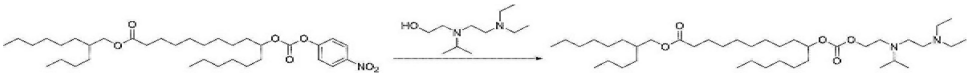
[1268] 2-뷰틸옥틸 10-하이드록시헥사데카노에이트(1.50g), 트라이에틸아민(1.43mL) 및 테트라하이드로퓨란(15mL)의 혼

합물에, 클로로폼산 4-나이트로페닐(1.03g)을 더하여, 실온에서 4시간 교반했다. 반응 혼합물에 물 및 아세트산 에틸을 더하여, 유기층을 분취하고, 물로 세정 후, 무수 황산 나트륨으로 건조하고, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카젤 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인)로 정제하여, 무색 유상물의 2-뷰틸옥틸 10-(((4-나이트로페녹시)카보닐)옥시)헥사데칸산(2.07g)을 얻었다.

[1269] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 8.28 (2H, dd, J=7.2Hz, 2.1Hz), 7.39 (2H, dd, J=7.2Hz, 2.1Hz), 4.86-4.76 (1H, m), 3.97 (2H, d, J=5.7Hz), 2.30 (2H, t, J=7.2Hz), 1.74-1.20 (41H, m), 0.92-0.85 (9H, m).

[1270] (2)

[1271] [화학식 158]

[1272] 

[1273] 2-뷰틸옥틸 10-(((4-나이트로페녹시)카보닐)옥시)헥사데칸산(300mg), 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(아이소프로필)아미노)에탄-1-올(304mg), 트라이에틸아민(0.211mL) 및 테트라하이드로퓨란(6mL)의 혼합물에, 4-다이메틸아미노피리딘(183mg)을 더하여, 80℃에서 8시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 물 및 아세트산 에틸을 더하여, 유기층을 분취하며, 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정 후, 무수 황산 나트륨으로 건조하고, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카젤 칼럼 크로마토그래피(메탄올-아세트산 에틸) 및 실리카젤 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인, NH 실리카젤)로 정제하여, 무색 유상물의 2-뷰틸옥틸 3-에틸-12-헥실-6-아이소프로필-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헨이코산-21-오에이트(296mg)를 얻었다.

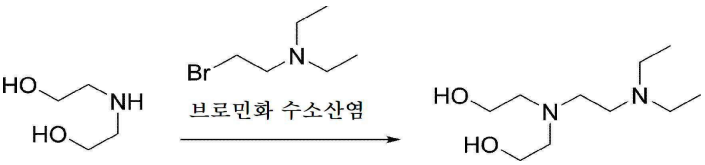
[1274] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.73-4.61 (1H, m), 4.10 (2H, t, J=6.6Hz), 3.97 (2H, d, J=6.0Hz), 2.97-2.85 (1H, m), 2.68 (2H, t, J=7.2Hz), 2.63-2.40 (8H, m), 2.29 (2H, t, J=7.2Hz), 1.68-1.47 (7H, m), 1.40-1.19 (34H, m), 1.10-0.96 (12H, m), 0.95-0.79 (9H, m).

[1275] MSm/z(M+H): 670.

[1276] [실시예 85]

[1277] (1)

[1278] [화학식 159]

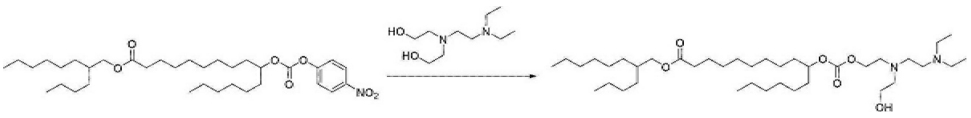
[1279] 

[1280] 2,2'-아잔다이일비스(에탄-1-올)(2.0g), 2-브로모-N,N-다이에틸에탄-1-아민브로민화 수소산염(7.4g) 및 에탄올(40mL)의 혼합물에, 탄산 칼륨(7.9g)을 더하여, 가열 환류하에서 8시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 불용물을 여과하여, 용매를 감압 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카젤 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인, NH 실리카젤)로 정제하여, 담황색 유상물의 2,2'-((2-(다이에틸아미노)에틸)아잔다이일)비스(에탄-1-올)(2.3g)을 얻었다.

[1281] MSm/z(M+H): 205.

[1282] (2)

[1283] [화학식 160]

[1284] 

[1285] 실시예 84(2)에 있어서, 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(아이소프로필)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2,2'-((2-(다이에틸아미노)에틸)아잔다이일)비스(에탄-1-올)을 이용하는 것 이외에는 실시예 84(2)와 동일한 방법으

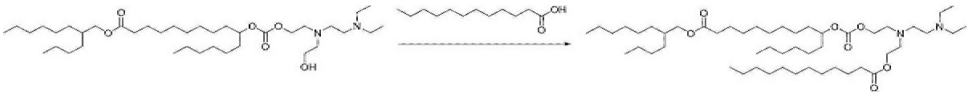
로, 무색 유상물의 2-뷰틸옥틸 3-에틸-12-헥실-6-(2-하이드록시에틸)-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헨이코산-21-오에이트를 얻었다.

[1286] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.75-4.61 (1H, m), 4.21 (2H, t, J=6.6Hz), 3.97 (2H, d, J=5.7Hz), 3.55 (2H, t, J=5.1Hz), 2.89 (2H, t, J=6.6Hz), 2.76-2.65 (4H, m), 2.64-2.41 (6H, m), 2.30 (2H, t, J=8.1Hz), 1.72-1.45 (7H, m), 1.40-1.20 (34H, m), 1.13-0.98 (6H, m), 0.96-0.81 (9H, m).

[1287] MSm/z(M+H): 672.

[1288] [실시예 86]

[1289] [화학식 161]



[1290]

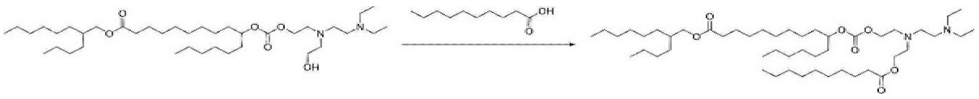
[1291] 실시예 85(2)에서 합성한 2-뷰틸옥틸 3-에틸-12-헥실-6-(2-하이드록시에틸)-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헨이코산-21-오에이트(250mg), 도데칸산(112mg), 트라이에틸아민(0.31mL), 4-다이메틸아미노피리딘(136mg) 및 다이클로로메테인(5mL)의 혼합물에, 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드 염산염(142mg)을 더하여, 실온에서 6시간 교반했다. 반응 혼합물에 물 및 아세트산 에틸을 더하여, 유기층을 분취하고, 물로 세정 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하여, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카젤 칼럼 크로마토그래피(메탄올-아세트산 에틸) 및 실리카젤 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인, NH 실리카젤)로 정제하여, 무색 유상물의 2-뷰틸옥틸 6-(2-(도데칸오일옥시)에틸)-3-에틸-12-헥실-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헨이코산-21-오에이트(177mg)를 얻었다.

[1292] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.72-4.60 (1H, m), 4.21-4.08 (4H, m), 3.97 (2H, d, J=6.0Hz), 2.88-2.75 (4H, m), 2.73-2.43 (8H, m), 2.29 (4H, t, J=7.5Hz), 1.70-1.46 (9H, m), 1.39-1.18 (50H, m), 1.12-0.97 (6H, m), 0.95-0.81 (12H, m) .

[1293] MSm/z(M+H): 854.

[1294] [실시예 87]

[1295] [화학식 162]



[1296]

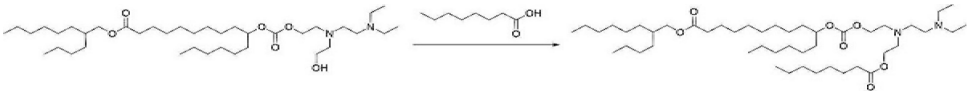
[1297] 실시예 86에 있어서, 도데칸산을 이용한 대신에 데칸산을 이용하는 것 이외에는 실시예 86과 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-뷰틸옥틸 6-(2-(데칸오일옥시)에틸)-3-에틸-12-헥실-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헨이코산-21-오에이트를 얻었다.

[1298] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.72-4.61 (1H, m), 4.22-4.07 (4H, m), 3.97 (2H, d, J=6.0Hz), 2.89-2.77 (4H, m), 2.74-2.43 (8H, m), 2.30 (4H, t, J=8.1Hz), 1.68-1.46 (9H, m), 1.40-1.18 (46H, m), 1.13-0.97 (6H, m), 0.95-0.80 (12H, m).

[1299] MSm/z(M+H): 826.

[1300] [실시예 88]

[1301] [화학식 163]



[1302]

[1303] 실시예 86에 있어서, 도데칸산을 이용한 대신에 옥탄산을 이용하는 것 이외에는 실시예 86과 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-뷰틸옥틸 3-에틸-12-헥실-6-(2-(옥탄오일옥시)에틸)-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헨이

코산-21-오에이트를 얻었다.

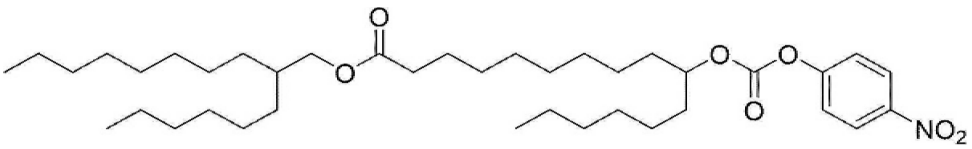
[1304] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.71-4.62 (1H, m), 4.20-4.08 (4H, m), 3.97 (2H, d, J=5.6Hz), 2.89-2.77 (4H, m), 2.73-2.42 (8H, m), 2.29 (4H, t, J=7.6Hz), 1.68-1.48 (9H, m), 1.39-1.18 (42H, m), 1.10-0.98 (6H, m), 0.94-0.81 (12H, m).

[1305] MSm/z(M+H): 798.

[1306] [실시예 89]

[1307] (1)

[1308] [화학식 164]

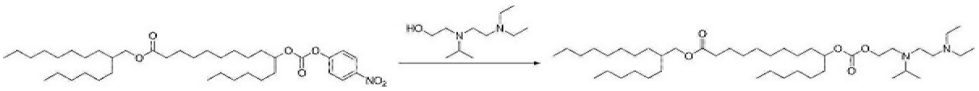
[1309] 

[1310] 실시예 84(1)에 있어서, 2-뷰틸옥탄-1-올을 이용한 대신에 2-헥실데칸-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 84(1)과 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-헥실데실 10-(((4-나이트로페녹시)카보닐)옥시)헥사데카노에이트를 얻었다.

[1311] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 8.28 (2H, dd, J=7.2Hz, 2.4Hz), 7.39 (2H, dd, J=7.2Hz, 2.4Hz), 4.85-4.77 (1H, m), 3.97 (2H, d, J=5.6Hz), 2.30 (2H, t, J=7.6Hz), 1.72-1.20 (49H, m), 0.92-0.85 (9H, m).

[1312] (2)

[1313] [화학식 165]

[1314] 

[1315] 실시예 84(2)에 있어서, 2-뷰틸옥틸 10-(((4-나이트로페녹시)카보닐)옥시)헥사데칸산을 이용한 대신에 2-헥실데실 10-(((4-나이트로페녹시)카보닐)옥시)헥사데카노에이트를 이용하는 것 이외에는 실시예 84(2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-헥실데실 3-에틸-12-헥실-6-아이소프로필-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헨이코산-21-오에이트를 얻었다.

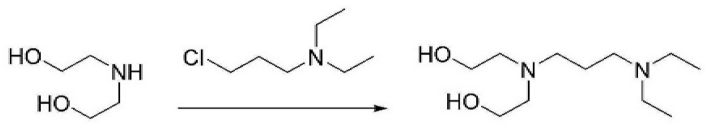
[1316] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.72-4.61 (1H, m), 4.10 (2H, t, J=6.6Hz), 3.97 (2H, d, J=5.7Hz), 2.97-2.87 (1H, m), 2.68 (2H, t, J=6.6Hz), 2.62-2.40 (8H, m), 2.29 (2H, t, J=7.2Hz), 1.69-1.49 (7H, m), 1.40-1.19 (42H, m), 1.12-0.95 (12H, m), 0.93-0.82 (9H, m).

[1317] MSm/z(M+H): 726.

[1318] [실시예 90]

[1319] (1)

[1320] [화학식 166]

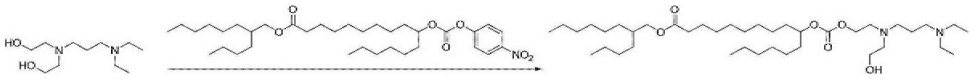
[1321] 

[1322] 실시예 85(1)에 있어서, 2-브로모-N,N-다이에틸에탄-1-아민브로민화 수소산염을 이용한 대신에 3-클로로-N,N-다이에틸프로페인-1-아민을 이용하는 것 이외에는 실시예 85(1)과 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2,2'-((3-(다이에틸아미노)프로필)아잔다이일)비스(에탄-1-올)을 얻었다.

[1323] MSm/z(M+H): 219.

[1324] (2)

[1325] [화학식 167]

[1326] 

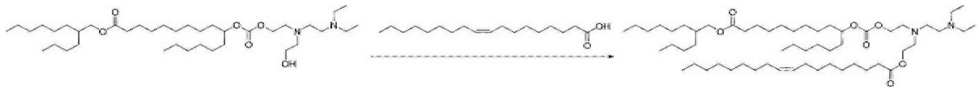
[1327] 실시예 85(2)에 있어서, 2,2'-((2-(다이에틸아미노)에틸)아잔다이일)비스(에탄-1-올)을 이용한 대신에 2,2'-((3-(다이에틸아미노)프로필)아잔다이일)비스(에탄-1-올)을 이용하는 것 이외에는 실시예 85(2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-뷰틸옥틸 3-에틸-13-헥실-7-(2-하이드록시에틸)-11-옥소-10,12-다이옥사-3,7-다이아자도코산-22-오에이트를 얻었다.

[1328] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.73-4.61 (1H, m), 4.17 (2H, t, J=6.0Hz), 3.97 (2H, d, J=6.0Hz), 3.58 (2H, t, J=5.4Hz), 2.76 (2H, t, J=5.7Hz), 2.67-2.40 (10H, m), 2.30 (2H, t, J=8.1Hz), 1.76-1.46 (9H, m), 1.38-1.19 (34H, m), 1.12-0.98 (6H, m), 0.94-0.82 (9H, m).

[1329] MSm/z(M+H): 686.

[1330] [실시예 91]

[1331] [화학식 168]

[1332] 

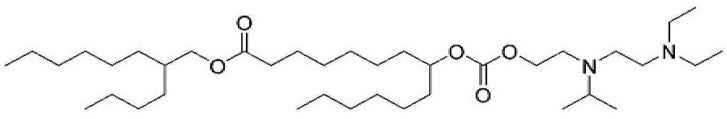
[1333] 실시예 86에 있어서, 도데칸산을 이용한 대신에 올레산을 이용하는 것 이외에는 실시예 86과 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-뷰틸옥틸 3-에틸-12-헥실-6-(2-(올레오일옥시)에틸)-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헨이코산-21-오에이트를 얻었다.

[1334] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.38-5.28 (2H, m), 4.72-4.63 (1H, m), 4.21-4.06 (4H, m), 3.97 (2H, d, J=6.0Hz), 2.90-2.76 (4H, m), 2.74-2.44 (8H, m), 2.29 (4H, t, J=7.8Hz), 2.07-1.93 (4H, m), 1.68-1.45 (9H, m), 1.38-1.17 (54H, m), 1.11-0.96 (6H, m), 0.94-0.81 (12H, m).

[1335] MSm/z(M+H): 936.

[1336] [실시예 92]

[1337] [화학식 169]

[1338] 

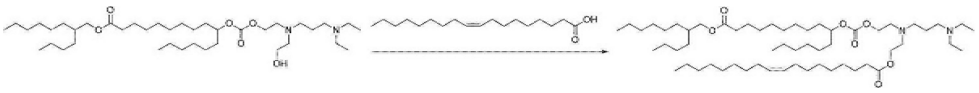
[1339] 실시예 84(1) 및 (2)에 있어서, 10-메톡시-10-옥소데칸산을 이용한 대신에 8-메톡시-8-옥소옥탄산을 이용하는 것 이외에는 실시예 84(1) 및 (2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-뷰틸옥틸 3-에틸-12-헥실-6-아이소프로필-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자노나데칸-19-오에이트를 얻었다.

[1340] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.72-4.59 (1H, m), 4.17-4.04 (2H, m), 3.97 (2H, d, J=5.4Hz), 2.97-2.84 (1H, m), 2.69 (2H, t, J=6.6Hz), 2.64-2.42 (8H, m), 2.29 (2H, t, J=7.2Hz), 1.68-1.46 (7H, m), 1.40-1.18 (30H, m), 1.14-0.94 (12H, m), 0.93-0.82 (9H, m).

[1341] MSm/z(M+H): 642.

[1342] [실시예 93]

[1343] [화학식 170]



[1344]

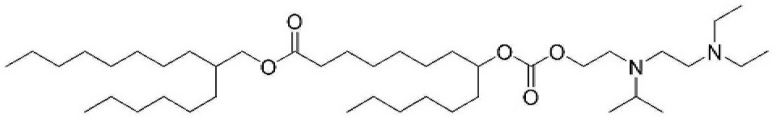
[1345] 실시예 86에 있어서, 2-뷰틸옥틸 3-에틸-12-헥실-6-(2-하이드록시에틸)-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헨이코산-21-오에이트를 이용한 대신 2-뷰틸옥틸 3-에틸-13-헥실-7-(2-하이드록시에틸)-11-옥소-10,12-다이옥사-3,7-다이아자도코산-22-오에이트를, 도데칸산을 이용한 대신에 올레산을 이용하는 것 이외에는 실시예 86과 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-뷰틸옥틸 3-에틸-13-헥실-7-(2-(올레오일옥시)에틸)-11-옥소-10,12-다이옥사-3,7-다이아자도코산-22-오에이트를 얻었다.

[1346] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.42-5.27 (2H, m), 4.72-4.59 (1H, m), 4.21-4.07 (4H, m), 3.97 (2H, d, J=6.0Hz), 2.86-2.71 (4H, m), 2.65-2.35 (8H, m), 2.29 (4H, t, J=7.2H), 2.07-1.94 (4H, m), 1.70-1.48 (11H, m), 1.41-1.19 (54H, m), 1.11-0.97 (6H, m), 0.96-0.82 (12H, m).

[1347] MSm/z(M+H): 950.

[1348] [실시예 94]

[1349] [화학식 171]



[1350]

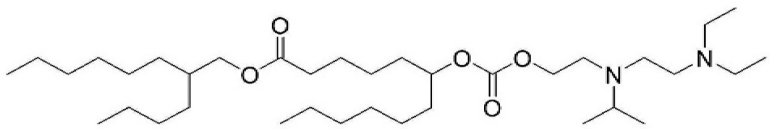
[1351] 실시예 92에 있어서, 2-뷰틸옥탄-1-올을 이용한 대신에 2-헥실데칸-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 92와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-헥실데실 3-에틸-12-헥실-6-아이소프로필-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자노나데칸-19-오에이트를 얻었다.

[1352] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.71-4.62 (1H, m), 4.16-4.04 (2H, m), 3.96 (2H, d, J=6.0Hz), 2.97-2.85 (1H, m), 2.68 (2H, t, J=6.6Hz), 2.64-2.41 (8H, m), 2.29 (2H, t, J=7.5Hz), 1.70-1.47 (7H, m), 1.41-1.19 (38H, m), 1.11-0.95 (12H, m), 0.93-0.83 (9H, m).

[1353] MSm/z(M+H): 698.

[1354] [실시예 95]

[1355] [화학식 172]



[1356]

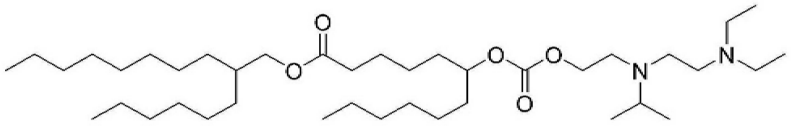
[1357] 실시예 84(1) 및 (2)에 있어서, 10-메톡시-10-옥소데칸산을 이용한 대신에 6-메톡시-6-옥소헥산산을 이용하는 것 이외에는 실시예 84(1) 및 (2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-뷰틸옥틸 3-에틸-12-헥실-6-아이소프로필-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헵타데칸-17-오에이트를 얻었다.

[1358] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.73-4.61 (1H, m), 4.16-4.04 (2H, m), 3.96 (2H, d, J=5.7Hz), 2.97-2.85 (1H, m), 2.68 (2H, t, J=6.6Hz), 2.63-2.42 (8H, m), 2.30 (2H, t, J=8.1Hz), 1.69-1.49 (7H, m), 1.44-1.20 (26H, m), 1.12-0.95 (12H, m), 0.94-0.82 (9H, m).

[1359] MSm/z(M+H): 614.

[1360] [실시예 96]

[1361] [화학식 173]



[1362]

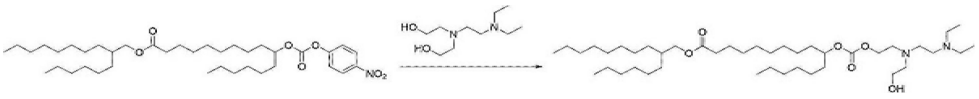
[1363] 실시예 95에 있어서, 2-뷰틸옥탄-1-올을 이용한 대신에 2-헥실데칸-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 95와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-헥실데실 3-에틸-12-헥실-6-아이소프로필-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헵타데칸-17-오에이트를 얻었다.

[1364] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.73-4.62 (1H, m), 4.17-4.04 (2H, m), 3.96 (2H, d, J=5.7Hz), 2.98-2.83 (1H, m), 2.68 (2H, t, J=6.6Hz), 2.62-2.41 (8H, m), 2.30 (2H, t, J=7.8Hz), 1.69-1.49 (7H, m), 1.42-1.18 (34H, m), 1.12-0.96 (12H, m), 0.93-0.81 (9H, m).

[1365] MSm/z(M+H): 670.

[1366] [실시예 97]

[1367] [화학식 174]



[1368]

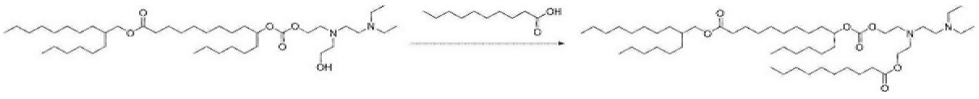
[1369] 실시예 85에 있어서, 2-뷰틸옥틸 10-(((4-나이트로페녹시)카보닐)옥시)헥사데칸산을 이용한 대신에 2-헥실데실 10-(((4-나이트로페녹시)카보닐)옥시)헥사데카노에이트를 이용하는 것 이외에는 실시예 85와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-헥실데실 3-에틸-12-헥실-6-(2-하이드록시에틸)-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헨이코산-21-오에이트를 얻었다.

[1370] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.73-4.61 (1H, m), 4.20 (2H, t, J=6.6Hz), 3.96 (2H, d, J=5.4Hz), 3.54 (2H, t, J=5.4Hz), 2.89 (2H, t, J=6.0Hz), 2.76-2.63 (4H, m), 2.62-2.42 (6H, m), 2.29 (2H, t, J=7.5Hz), 1.72-1.46 (7H, m), 1.39-1.18 (42H, m), 1.04 (6H, t, J=7.2Hz), 0.94-0.80 (9H, m).

[1371] MSm/z(M+H): 728.

[1372] [실시예 98]

[1373] [화학식 175]



[1374]

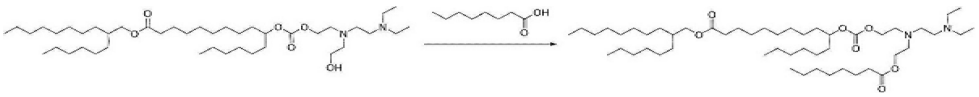
[1375] 실시예 86에 있어서, 2-뷰틸옥틸 3-에틸-12-헥실-6-(2-하이드록시에틸)-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헨이코산-21-오에이트를 이용한 대신에 2-헥실데실 3-에틸-12-헥실-6-(2-하이드록시에틸)-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헨이코산-21-오에이트를, 도데칸산을 이용한 대신에 데칸산을 이용하는 것 이외에는 실시예 86과 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-헥실데실6-(2-(데칸오일옥시)에틸)-3-에틸-12-헥실-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헨이코산-21-오에이트를 얻었다.

[1376] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.72-4.63 (1H, m), 4.22-4.08 (4H, m), 3.96 (2H, d, J=5.4Hz), 2.88-2.76 (4H, m), 2.75-2.43 (8H, m), 2.29 (4H, t, J=7.2Hz), 1.68-1.50 (9H, m), 1.39-1.16 (54H, m), 1.03 (6H, t, J=6.6Hz), 0.95-0.82 (12H, m).

[1377] MSm/z(M+H): 882.

[1378] [실시예 99]

[1379] [화학식 176]



[1380]

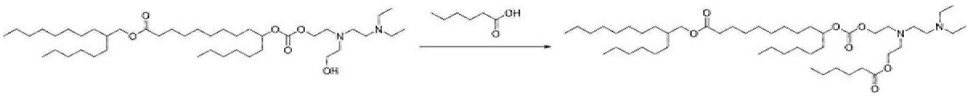
[1381] 실시예 98에 있어서, 데칸산을 이용한 대신에 옥탄산을 이용하는 것 이외에는 실시예 98과 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-헥실데실 3-에틸-12-헥실-6-(2-(옥탄오일옥시)에틸)-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헨이코산-21-오에이트를 얻었다.

[1382] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.72-4.61 (1H, m), 4.21-4.07 (4H, m), 3.96 (2H, d, J=5.1Hz), 2.90-2.76 (4H, m), 2.76-2.42 (8H, m), 2.29 (4H, t, J=7.8Hz), 1.68-1.47 (9H, m), 1.39-1.19 (50H, m), 1.12-0.96 (6H, m), 0.95-0.82 (12H, m).

[1383] MSm/z(M+H): 854.

[1384] [실시예 100]

[1385] [화학식 177]



[1386]

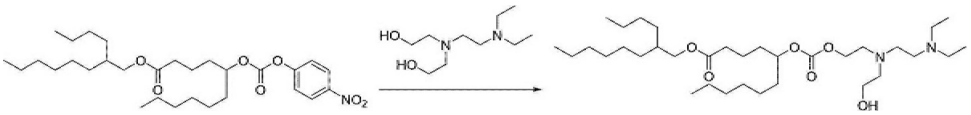
[1387] 실시예 98에 있어서, 데칸산을 이용한 대신에 헥산산을 이용하는 것 이외에는 실시예 98과 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-헥실데실 3-에틸-6-(2-(헥산오일옥시)에틸)-12-헥실-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헨이코산-21-오에이트를 얻었다.

[1388] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.72-4.61 (1H, m), 4.21-4.07 (4H, m), 3.96 (2H, d, J=5.7Hz), 2.90-2.77 (4H, m), 2.73-2.41 (8H, m), 2.29 (4H, t, J=7.2Hz), 1.70-1.46 (9H, m), 1.42-1.18 (46H, m), 1.13-0.97 (6H, m), 0.95-0.81 (12H, m).

[1389] MSm/z(M+H): 826.

[1390] [실시예 101]

[1391] [화학식 178]



[1392]

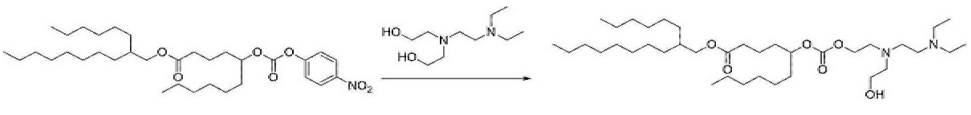
[1393] 실시예 80(2)에 있어서, 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(에틸)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2,2'-((2-(다이에틸아미노)에틸)아잔다이일)비스(에탄-1-올)을 이용하는 것 이외에는 실시예 80(2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-뷰틸옥틸 3-에틸-12-헥실-6-(2-하이드록시에틸)-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헥사데칸-16-오에이트를 얻었다.

[1394] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.75-4.64 (1H, m), 4.25-4.15 (2H, m), 3.97 (2H, d, J=6.0Hz), 3.54 (2H, t, J=5.4Hz), 2.89 (2H, t, J=6.6Hz), 2.75-2.63 (4H, m), 2.60-2.42 (6H, m), 2.33 (2H, t, J=6.6Hz), 1.73-1.50 (7H, m), 1.39-1.20 (24H, m), 1.03 (6H, t, J=7.2Hz), 0.95-0.81 (9H, m).

[1395] MSm/z(M+H): 602.

[1396] [실시예 102]

[1397] [화학식 179]



[1398]

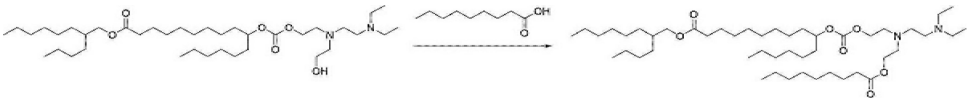
[1399] 실시예 85(2)에 있어서, 2-뷰틸옥틸 10-(((4-나이트로페녹시)카보닐)옥시)헥사데칸산을 이용한 대신에 2-헥실데실5-(((4-나이트로페녹시)카보닐)옥시)운데칸산을 이용하는 것 이외에는 실시예 85(2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-헥실데실 3-에틸-12-헥실-6-(2-하이드록시에틸)-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헥사데칸-16-오에이트를 얻었다.

[1400] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.75-4.63 (1H, m) 4.25-4.14 (2H, m), 3.97 (2H, d, J=6.0Hz), 3.54 (2H, t, J=4.8Hz), 2.89 (2H, t, J=6.0Hz), 2.76-2.63 (4H, m), 2.60-2.43 (6H, m), 2.33 (2H, t, J=7.5Hz), 1.73-1.48 (7H, m), 1.40-1.17 (32H, m), 1.03 (6H, t, J=7.2Hz), 0.96-0.78 (9H, m).

[1401] MSm/z(M+H): 658.

[1402] [실시예 103]

[1403] [화학식 180]

[1404] 

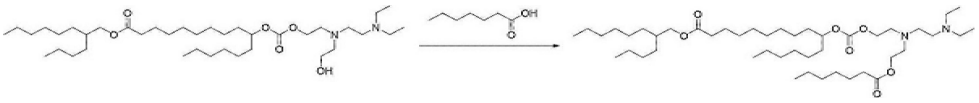
[1405] 실시예 86에 있어서, 도데칸산을 이용한 대신에 노난산을 이용하는 것 이외에는 실시예 86과 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-뷰틸옥틸 3-에틸-12-헥실-6-(2-(노난오일옥시)에틸)-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헨이코산-21-오에이트를 얻었다.

[1406] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.72-4.61 (1H, m), 4.21-4.09 (4H, m), 3.97 (2H, d, J=6.0Hz), 2.88-2.47 (4H, m), 2.72-2.62 (2H, m), 2.58-2.46 (6H, m), 2.29 (4H, t, J=7.8Hz), 1.69-1.50 (9H, m), 1.40-1.19 (44H, m), 1.01 (6H, t, J=7.2Hz), 0.95-0.82 (12H, m).

[1407] MSm/z(M+H): 812.

[1408] [실시예 104]

[1409] [화학식 181]

[1410] 

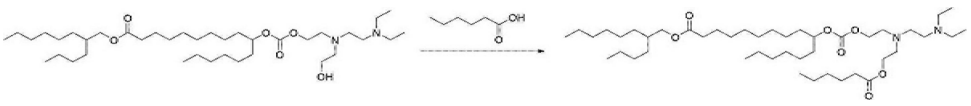
[1411] 실시예 86에 있어서, 도데칸산을 이용한 대신에 헵탄산을 이용하는 것 이외에는 실시예 86과 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-뷰틸옥틸 3-에틸-6-(2-(헵탄오일옥시)에틸)-12-헥실-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헨이코산-21-오에이트를 얻었다.

[1412] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.72-4.60 (1H, m), 4.20-4.06 (4H, m), 3.97 (2H, d, J=5.1Hz), 2.89-2.76 (4H, m), 2.71-2.62 (2H, m), 2.58-2.46 (6H, m), 2.30 (4H, t, J=8.1Hz), 1.68-1.47 (9H, m), 1.39-1.19 (40H, m), 1.02 (6H, t, J=6.6Hz), 0.95-0.83 (12H, m).

[1413] MSm/z(M+H): 784.

[1414] [실시예 105]

[1415] [화학식 182]

[1416] 

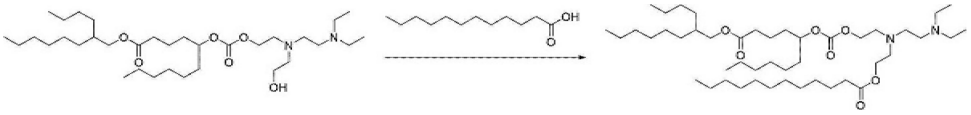
[1417] 실시예 86에 있어서, 도데칸산을 이용한 대신에 헥산산을 이용하는 것 이외에는 실시예 86과 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-뷰틸옥틸 3-에틸-6-(2-(헥산오일옥시)에틸)-12-헥실-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헨이코산-21-오에이트를 얻었다.

[1418] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.73-4.61 (1H, m), 4.21-4.08 (4H, m), 3.97 (2H, d, J=5.4Hz), 2.89-2.76 (4H, m), 2.72-2.62 (2H, m), 2.59-2.45 (6H, m), 2.30 (4H, t, J=8.1Hz), 1.71-1.47 (9H, m), 1.40-1.19 (38H, m), 1.02 (6H, t, J=6.6Hz), 0.94-0.82 (12H, m).

[1419] MSm/z(M+H): 770.

[1420] [실시예 106]

[1421] [화학식 183]



[1422]

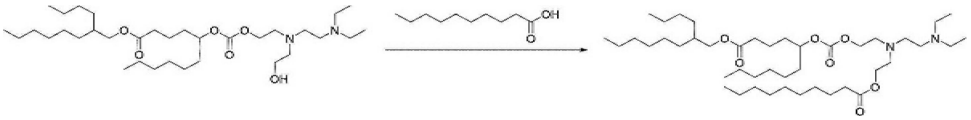
[1423] 실시예 86에 있어서, 2-뷰틸옥틸 3-에틸-12-헥실-6-(2-하이드록시에틸)-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헨이코산-21-오에이트를 이용한 대신에 2-뷰틸옥틸 3-에틸-12-헥실-6-(2-하이드록시에틸)-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헥사데칸-16-오에이트를 이용하는 것 이외에는 실시예 86과 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-뷰틸옥틸 6-(2-(도데칸오일옥시)에틸)-3-에틸-12-헥실-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헥사데칸-16-오에이트를 얻었다.

[1424] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.74-4.64 (1H, m), 4.21-4.07 (4H, m), 3.97 (2H, d, J=6.0Hz), 2.89-2.76 (4H, m), 2.72-2.63 (2H, m), 2.58-2.46 (6H, m), 2.37-2.25 (4H, m), 1.74-1.50 (9H, m), 1.39-1.19 (40H, m), 1.02 (6H, t, J=6.6Hz), 0.95-0.83 (12H, m).

[1425] MSm/z(M+H): 784.

[1426] [실시예 107]

[1427] [화학식 184]



[1428]

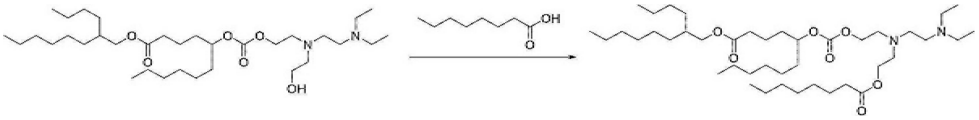
[1429] 실시예 106에 있어서, 도데칸산을 이용한 대신에 데칸산을 이용하는 것 이외에는 실시예 106과 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-뷰틸옥틸 6-(2-(데칸오일옥시)에틸)-3-에틸-12-헥실-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헥사데칸-16-오에이트를 얻었다.

[1430] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.74-4.64 (1H, m), 4.22-4.07 (4H, m), 3.97 (2H, d, J=6.0Hz), 2.88-2.75 (4H, m), 2.72-2.62 (2H, m), 2.58-2.46 (6H, m), 2.37-2.25 (4H, m), 1.74-1.52 (9H, m), 1.40-1.19 (36H, m), 1.02 (6H, t, J=7.2Hz), 0.94-0.82 (12H, m).

[1431] MSm/z(M+H): 756.

[1432] [실시예 108]

[1433] [화학식 185]



[1434]

[1435] 실시예 106에 있어서, 도데칸산을 이용한 대신에 옥탄산을 이용하는 것 이외에는 실시예 106과 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-뷰틸옥틸 3-에틸-12-헥실-6-(2-(옥탄오일옥시)에틸)-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헥사데칸-16-오에이트를 얻었다.

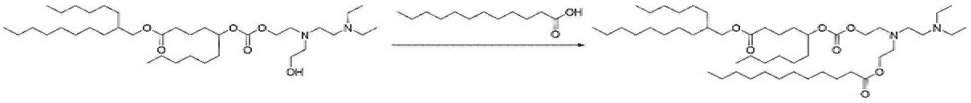
[1436] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.74-4.64 (1H, m), 4.21-4.08 (4H, m), 3.97 (2H, d, J=6.0Hz), 2.88-2.76 (4H, m), 2.72-

2.62 (2H, m), 2.58-2.46 (6H, m), 2.37-2.27 (4H, m), 1.74-1.50 (9H, m), 1.40-1.19 (32H, m), 1.02 (6H, t, J=7.2Hz), 0.95-0.83 (12H, m).

[1437] MSm/z(M+H): 728.

[1438] [실시예 109]

[1439] [화학식 186]



[1440]

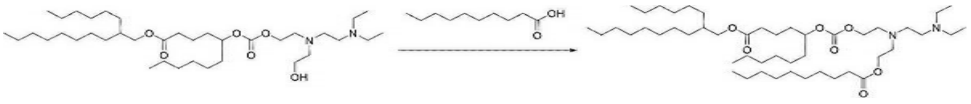
[1441] 실시예 86에 있어서, 2-뷰틸옥틸 3-에틸-12-헥실-6-(2-하이드록시에틸)-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헨이코산-21-오에이트를 이용한 대신에 2-헥실데실 3-에틸-12-헥실-6-(2-하이드록시에틸)-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헥사데칸-16-오에이트를 이용하는 것 이외에는 실시예 86과 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-헥실데실6-(2-(도데칸오일옥시)에틸)-3-에틸-12-헥실-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헥사데칸-16-오에이트를 얻었다.

[1442] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.74-4.64 (1H, m), 4.21-4.06 (4H, m), 3.97 (2H, d, J=5.4Hz), 2.88-2.76 (4H, m), 2.71-2.63 (2H, m), 2.57-2.46 (6H, m), 2.36-2.25 (4H, m), 1.72-1.52 (9H, m), 1.39-1.20 (48H, m), 1.02 (6H, t, J=7.5Hz), 0.95-0.81 (12H, m).

[1443] MSm/z(M+H): 840.

[1444] [실시예 110]

[1445] [화학식 187]



[1446]

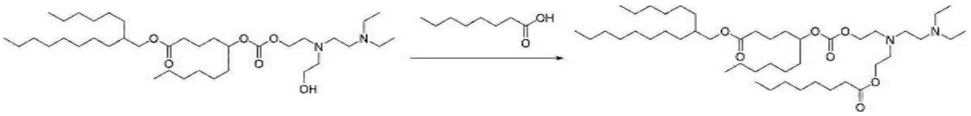
[1447] 실시예 109에 있어서, 도데칸산을 이용한 대신에 데칸산을 이용하는 것 이외에는 실시예 109와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-헥실데실6-(2-(데칸오일옥시)에틸)-3-에틸-12-헥실-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헥사데칸-16-오에이트를 얻었다.

[1448] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.75-4.63 (1H, m), 4.21-4.07 (4H, m), 3.97 (2H, d, J=5.7Hz), 2.88-2.76 (4H, m), 2.71-2.62 (2H, m), 2.58-2.45 (6H, m), 2.36-2.26 (4H, m), 1.73-1.52 (9H, m), 1.38-1.19 (44H, m), 1.02 (6H, t, J=7.2Hz), 0.95-0.81 (12H, m).

[1449] MSm/z(M+H): 812.

[1450] [실시예 111]

[1451] [화학식 188]



[1452]

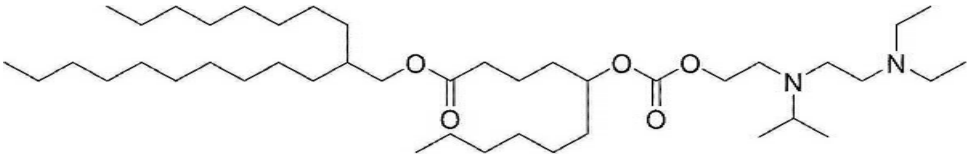
[1453] 실시예 109에 있어서, 도데칸산을 이용한 대신에 옥탄산을 이용하는 것 이외에는 실시예 109와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-헥실데실 3-에틸-12-헥실-6-(2-(옥탄오일옥시)에틸)-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헥사데칸-16-오에이트를 얻었다.

[1454] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.75-4.63 (1H, m), 4.22-4.07 (4H, m), 3.96 (2H, d, J=5.1Hz), 2.88-2.76 (4H, m), 2.71-2.63 (2H, m), 2.58-2.45 (6H, m), 2.37-2.24 (4H, m), 1.74-1.52 (9H, m), 1.39-1.19 (40H, m), 1.02 (6H, t, J=6.6Hz), 0.96-0.83 (12H, m).

[1455] MSm/z(M+H): 784.

[1456] [실시예 112]

[1457] [화학식 189]



[1458]

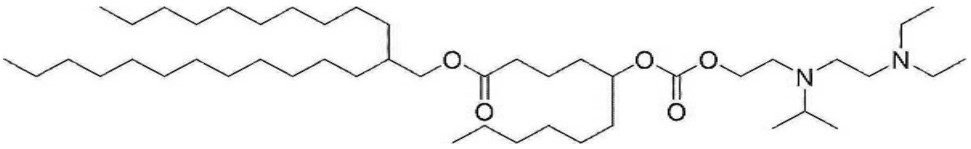
[1459] 실시예 80(1) 및 (2)에 있어서, 2-뷰틸옥탄-1-올을 이용한 대신에 2-옥틸도데칸-1-올을, 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(에틸)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(아이소프로필)아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 80(1) 및 (2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-옥틸도데실 3-에틸-12-헥실-6-아이소프로필-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헥사데칸-16-오에이트를 얻었다.

[1460] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.75-4.63 (1H, m), 4.18-4.02 (2H, m), 3.96 (2H, d, J=6.0Hz), 2.97-2.83 (1H, m), 2.68 (2H, t, J=7.2Hz), 2.60-2.41 (8H, m), 2.32 (2H, t, J=6.6Hz), 1.74-1.50 (7H, m), 1.39-1.16 (40H, m), 1.09-0.95 (12H, m), 0.93-0.80 (9H, m).

[1461] MSm/z(M+H): 712.

[1462] [실시예 113]

[1463] [화학식 190]



[1464]

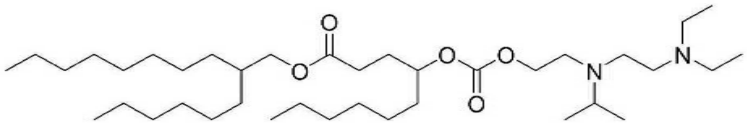
[1465] 실시예 80(1) 및 (2)에 있어서, 2-뷰틸옥탄-1-올을 이용한 대신에 2-데실테트라데칸-1-올을, 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(에틸)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(아이소프로필)아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 80(1) 및 (2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-데실테트라데실 3-에틸-12-헥실-6-아이소프로필-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헥사데칸-16-오에이트를 얻었다.

[1466] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.75-4.63 (1H, m), 4.17-4.02 (2H, m), 3.96 (2H, d, J=5.4Hz), 2.97-2.85 (1H, m), 2.68 (2H, t, J=6.6Hz), 2.60-2.42 (8H, m), 2.32 (2H, t, J=7.2Hz), 1.74-1.49 (7H, m), 1.39-1.17 (48H, m), 1.09-0.95 (12H, m), 0.94-0.81 (9H, m).

[1467] MSm/z(M+H): 768.

[1468] [실시예 114]

[1469] [화학식 191]



[1470]

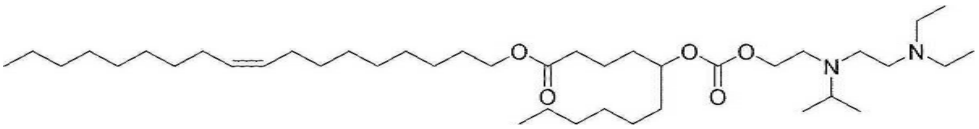
[1471] 실시예 84(1) 및 (2)에 있어서, 10-메톡시-10-옥소데칸산을 이용한 대신에 4-에톡시-4-옥소뷰탄산을, 2-뷰틸옥탄-1-올을 이용한 대신에 2-헥실데칸-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 84(1) 및 (2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-헥실데실 3-에틸-12-헥실-6-아이소프로필-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자펜타데칸-15-오에이트를 얻었다.

[1472] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.77-4.67 (1H, m), 4.18-4.04 (2H, m), 3.97 (2H, d, J=5.4Hz), 2.97-2.84 (1H, m), 2.68 (2H, t, J=7.5Hz), 2.61-2.30 (10H, m), 2.02-1.78 (2H, m), 1.70-1.48 (3H, m), 1.41-1.17 (32H, m), 1.11-0.95 (12H, m), 0.94-0.81 (9H, m).

[1473] MSm/z(M+H): 642.

[1474] [실시예 115]

[1475] [화학식 192]



[1476]

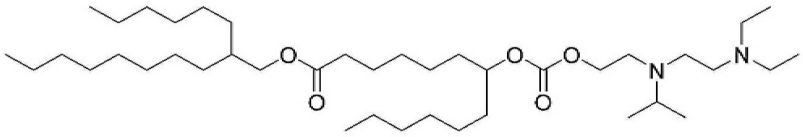
[1477] 실시예 80(1) 및 (2)에 있어서, 2-뷰틸옥탄-1-올을 이용한 대신에 (Z)-옥타데카-9-엔-1-올을, 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(에틸)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(아이소프로필)아미노)에탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 80(1) 및 (2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 (Z)-옥타데카-9-엔-1-일 3-에틸-12-헥실-6-아이소프로필-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헥사데칸-16-오에이트를 얻었다.

[1478] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.41-5.26 (2H, m), 4.74-4.64 (1H, m), 4.15-4.01 (4H, m), 2.97-2.85 (1H, m), 2.68 (2H, t, J=6.6Hz), 2.60-2.42 (8H, m), 2.31 (2H, t, J=7.2Hz), 2.08-1.94 (4H, m), 1.74-1.50 (10H, m), 1.41-1.19 (28H, m), 1.07-0.95 (12H, m), 0.92-0.82 (6H, m).

[1479] MSm/z(M+H): 682.

[1480] [실시예 116]

[1481] [화학식 193]



[1482]

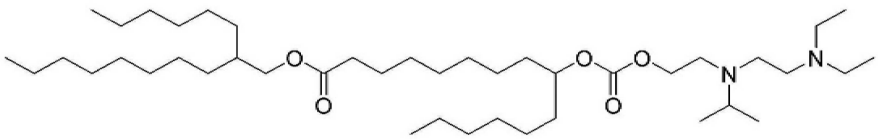
[1483] 실시예 84(1) 및 (2)에 있어서, 10-메톡시-10-옥소데칸산을 이용한 대신에 7-에톡시-7-옥소헵탄산을, 2-뷰틸옥탄-1-올을 이용한 대신에 2-헥실데칸-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 84(1) 및 (2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-헥실데실 3-에틸-12-헥실-6-아이소프로필-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아조옥타데칸-18-오에이트를 얻었다.

[1484] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.72-4.62 (1H, m), 4.17-4.03 (2H, m), 3.96 (2H, d, J=6.0Hz), 2.97-2.85 (1H, m), 2.68 (2H, t, J=7.5Hz), 2.60-2.41 (8H, m), 2.29 (2H, t, J=7.8Hz), 1.68-1.48 (7H, m), 1.41-1.18 (36H, m), 1.08-0.95 (12H, m), 0.93-0.81 (9H, m).

[1485] MSm/z(M+H): 684.

[1486] [실시예 117]

[1487] [화학식 194]



[1488]

[1489] 실시예 84(1) 및 (2)에 있어서, 10-메톡시-10-옥소데칸산을 이용한 대신에 9-메톡시-9-옥소노난산을, 2-뷰틸옥탄-1-올을 이용한 대신에 2-헥실데칸-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 84(1) 및 (2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-헥실데실 3-에틸-12-헥실-6-아이소프로필-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자이코산-20-오에이트를 얻었다.

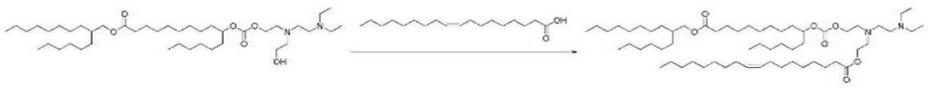
[1490] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.73-4.61 (1H, m), 4.15-4.03 (2H, m), 3.96 (2H, d, J=5.1Hz), 2.98-2.84 (1H, m), 2.68

(2H, t, J=6.6Hz), 2.60-2.42 (8H, m), 2.29 (2H, t, J=7.2Hz), 1.68-1.47 (7H, m), 1.40-1.19 (40H, m), 1.08-0.95 (12H, m), 0.93-0.81 (9H, m).

[1491] MSm/z(M+H): 712.

[1492] [실시예 118]

[1493] [화학식 195]



[1494]

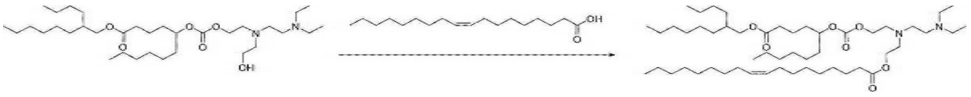
[1495] 실시예 98에 있어서, 데칸산을 이용한 대신에 올레산을 이용하는 것 이외에는 실시예 98과 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-헥실데실 3-에틸-12-헥실-6-(2-(올레오일옥시)에틸)-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헨이코산-21-오에이트를 얻었다.

[1496] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.38-5.28 (2H, m), 4.71-4.61 (1H, m), 4.21-4.08 (4H, m), 3.96 (2H, d, J=6.0Hz), 2.87-2.76 (4H, m), 2.71-2.63 (2H, m), 2.57-2.45 (6H, m), 2.29 (4H, t, J=7.2Hz), 2.06-1.94 (4H, m), 1.67-1.49 (9H, m), 1.39-1.18 (62H, m), 1.02 (6H, t, J=7.2Hz), 0.95-0.82 (12H, m).

[1497] MSm/z(M+H): 992.

[1498] [실시예 119]

[1499] [화학식 196]



[1500]

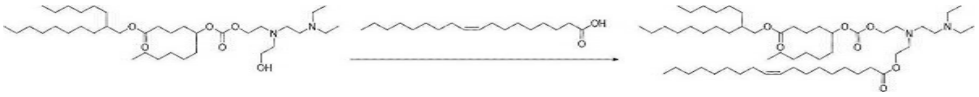
[1501] 실시예 106에 있어서, 도데칸산을 이용한 대신에 올레산을 이용하는 것 이외에는 실시예 106과 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-뷰틸옥틸 3-에틸-12-헥실-6-(2-(올레오일옥시)에틸)-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헥사데칸-16-오에이트를 얻었다.

[1502] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.40-5.28 (2H, m), 4.74-4.63 (1H, m), 4.22-4.07 (4H, m), 3.97 (2H, d, J=6.0Hz), 2.88-2.76 (4H, m), 2.73-2.62 (2H, m), 2.59-2.45 (6H, m), 2.37-2.25 (4H, m), 2.08-1.94 (4H, m), 1.73-1.50 (9H, m), 1.41-1.18 (44H, m), 1.02 (6H, t, J=6.6Hz), 0.96-0.82 (12H, m).

[1503] MSm/z(M+H): 866.

[1504] [실시예 120]

[1505] [화학식 197]



[1506]

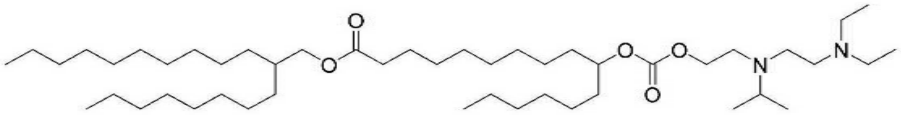
[1507] 실시예 109에 있어서, 도데칸산을 이용한 대신에 올레산을 이용하는 것 이외에는 실시예 109와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-헥실데실 3-에틸-12-헥실-6-(2-(올레오일옥시)에틸)-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헥사데칸-16-오에이트를 얻었다.

[1508] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.40-5.28 (2H, m), 4.73-4.64 (1H, m), 4.21-4.07 (4H, m), 3.96 (2H, d, J=5.1Hz), 2.88-2.76 (4H, m), 2.72-2.62 (2H, m), 2.58-2.45 (6H, m), 2.37-2.24 (4H, m), 2.07-1.94 (4H, m), 1.73-1.51 (9H, m), 1.39-1.19 (52H, m), 1.02 (6H, t, J=6.6Hz), 0.94-0.81 (12H, m).

[1509] MSm/z(M+H): 922.

[1510] [실시예 121]

[1511] [화학식 198]



[1512]

[1513] 실시예 84(1) 및 (2)에 있어서, 2-뷰틸옥탄-1-올을 이용한 대신에 2-옥틸도데칸-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 84(1) 및 (2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-옥틸도데실 3-에틸-12-헥실-6-아이소프로필-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헨이코산-21-오에이트를 얻었다.

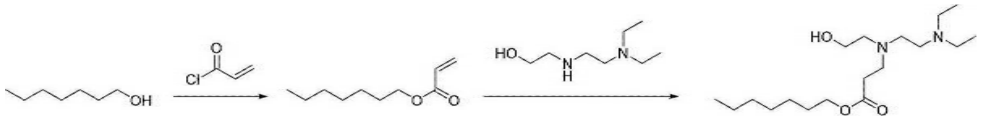
[1514] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.73-4.61 (1H, m), 4.15-4.06 (2H, m), 3.96 (2H, d, J=6.0Hz), 2.97-2.84 (1H, m), 2.68 (2H, t, J=6.6Hz), 2.59-2.42 (8H, m), 2.29 (2H, t, J=8.1Hz), 1.68-1.48 (7H, m), 1.38-1.19 (50H, m), 1.09-0.96 (12H, m), 0.93-0.82 (9H, m).

[1515] MSm/z(M+H): 782.

[1516] [실시예 122]

[1517] (1)

[1518] [화학식 199]

[1519] 

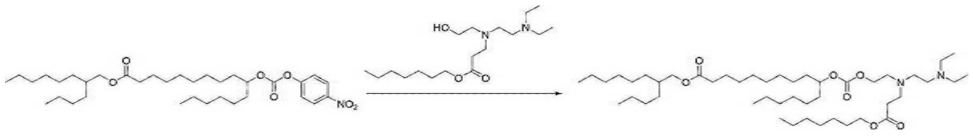
[1520] 헵탄-1-올(0.86mL), 트라이에틸아민(1.55mL) 및 테트라하이드로퓨란(5.00mL)의 혼합물에, 빙랭하에서 아크릴산 클로라이드(0.45mL)를 더하여, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 물 및 아세트산 에틸을 더하여, 유기층을 분취하고, 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정 후, 무수 황산 나트륨으로 건조하고, 감압하 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인)로 정제하여, 무색 유상물의 헵틸 아크릴레이트(0.57g)를 얻었다.

[1521] 얻어진 헵틸아크릴레이트(0.57g), 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)아미노)에탄-1-올 이염산염(0.52g) 및 테트라하이드로퓨란(10mL)의 혼합물에, 트라이에틸아민(1.24mL)을 더하여, 가열 환류하에서 8시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 용매를 감압 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인, NH 실리카겔)로 정제하여, 무색 유상물의 헵틸 3-((2-(다이에틸아미노)에틸)(2-하이드록시에틸)아미노)프로파노에이트(0.21g)를 얻었다.

[1522] MSm/z(M+H): 331.

[1523] (2)

[1524] [화학식 200]

[1525] 

[1526] 실시예 84(2)에 있어서, 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(아이소프로필)아미노)에탄-1-올을 이용한 대신에 헵틸 3-((2-(다이에틸아미노)에틸)(2-하이드록시에틸)아미노)프로파노에이트를 이용하는 것 이외에는 실시예 84(2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-뷰틸옥틸 3-에틸-6-(3-(헵틸옥시)-3-옥소프로필)-12-헥실-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헨이코산-21-오에이트를 얻었다.

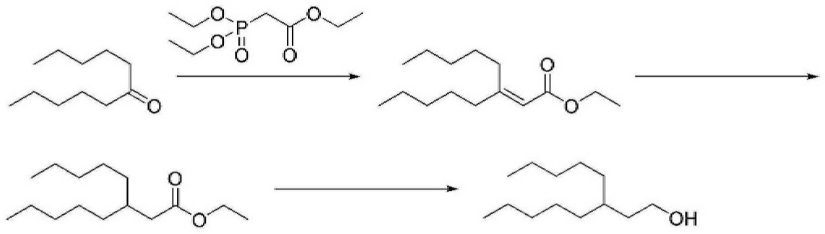
[1527] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.72-4.61 (1H, m), 4.20-4.11 (2H, m), 4.06 (2H, t, J=6.6Hz), 3.96 (2H, d, J=6.0Hz), 2.87 (2H, t, J=6.6Hz), 2.77 (2H, d, J=6.0Hz), 2.64-2.41 (10H, m), 2.29 (2H, t, J=7.2Hz), 1.66-1.50 (9H, m), 1.37-1.22 (42H, m), 1.02 (6H, t, J=6.6Hz), 0.92-0.84 (12H, m).

[1528] MSm/z(M+H): 798.

[1529] [실시예 123]

[1530] (1)

[1531] [화학식 201]



[1532]

[1533] 60wt% 수소화 나트륨(3.3g)의 테트라하이드로퓨란(80mL) 현탁액에, 빙랭하에서 2-(다이에톡시포스포릴)아세트산 에틸(18.8mL)을 적하하고, 동온도에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 운데칸-6-온(2.0g)을 더하여, 가열 환류하에서 5시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 반응 혼합물을 얼음물에 부어 넣은 후, 아세트산 에틸을 더했다. 유기층을 분취하고, 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정한 후, 감압하 용매를 증류 제거하여, 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인)로 정제하여, 무색 유상물의 에틸 3-펜틸옥트-2-에노에이트(2.8g)를 얻었다.

[1534] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.61 (1H, s), 4.14 (2H, q, J=6.6Hz), 2.58 (2H, t, J=7.2Hz), 2.12 (2H, t, J=7.2Hz), 1.50-1.20 (15H, m), 0.89 (6H, t, J=6.6Hz).

[1535] 에틸 3-펜틸옥트-2-에노에이트(2.8g), 10% 팔라듐-탄소(0.84g), 및 메탄올(56mL)의 혼합물에, 폼산 암모늄(4.4g)을 더하여, 가열 환류하에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 불용물을 셀라이트 여과한 후, 감압하에서 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인)로 정제하여, 무색 유상물의 3-펜틸옥탄산 에틸(2.8g)을 얻었다.

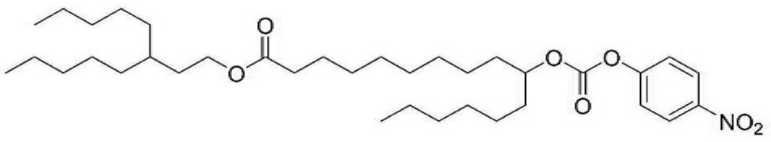
[1536] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.12 (2H, q, J=7.2Hz), 2.22 (2H, t, J=6.6Hz), 2.05-2.04 (1H, m), 1.34-1.20 (19H, m), 0.88 (6H, t, J=6.6Hz).

[1537] 2.5mol/L 수소화 리튬알루미늄-테트라하이드로퓨란 용액(9.3mL) 및 테트라하이드로퓨란(50mL)의 혼합물에, 3-펜틸옥탄산 에틸(2.8g)의 테트라하이드로퓨란(10mL) 용액을 빙랭하에서 적하하고, 동온도에서 30분간 교반한 후, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 아세트산 에틸을 더하여, 빙랭하에서 얼음물에 부어 넣은 후, 불용물을 셀라이트 여과했다. 유기층을 분취하고, 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정 후, 무수 황산 나트륨으로 건조하고, 감압하에서 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인)로 정제하여, 무색 유상물의 3-펜틸옥탄-1-올(2.2g)을 얻었다.

[1538] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3.71-3.62 (2H, m), 1.57-1.49 (2H, m), 1.35-1.20 (17H, m), 0.88 (6H, t, J=6.6Hz).

[1539] (2)

[1540] [화학식 202]



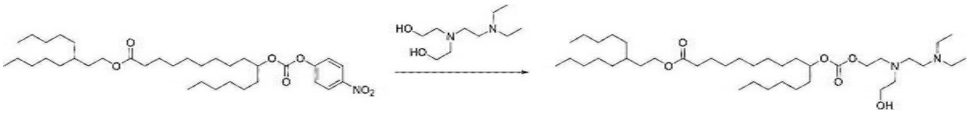
[1541]

[1542] 실시예 84(1)에 있어서, 2-뷰틸옥탄-1-올을 이용한 대신에 3-펜틸옥탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 84(1)과 동일한 방법으로, 무색 유상물의 3-펜틸옥틸 10-(((4-나이트로페녹시)카보닐)옥시)헥사데칸산을 얻었다.

[1543] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 8.31-8.25 (2H, m), 7.41-7.36 (2H, m), 4.86-4.77 (1H, m), 3.97 (2H, d, J=5.4Hz), 2.30 (2H, t, J=7.5Hz), 1.72-1.20 (43H, m), 0.92-0.85 (9H, m).

[1544] (3)

[1545] [화학식 203]

[1546] 

[1547] 실시예 85(2)에 있어서, 2-뷰틸옥틸 10-(((4-나이트로페녹시)카보닐)옥시)헥사데칸산을 이용한 대신에 3-펜틸옥틸 10-(((4-나이트로페녹시)카보닐)옥시)헥사데칸산을 이용하는 것 이외에는 실시예 85(2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 3-펜틸옥틸 3-에틸-12-헥실-6-(2-하이드록시에틸)-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헨이코산-21-오에이트를 얻었다.

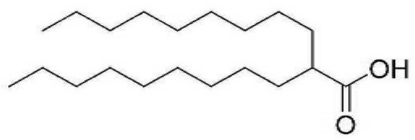
[1548] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.74-4.06 (1H, m), 4.20 (2H, t, J=6.0Hz), 4.08 (2H, t, J=6.6Hz), 3.54 (2H, t, J=4.5Hz), 2.88 (2H,, t, J=5.7Hz), 2.75-2.63 (4H, m), 2.60-2.41 (6H, m), 2.28 (2H, t, J=7.8Hz), 1.72-1.47 (8H, m), 1.44-1.14 (35H, m), 1.03 (6H, t, J=7.2Hz), 0.94-0.81 (9H, m).

[1549] MSm/z(M+H): 686.

[1550] [실시예 124]

[1551] (1)

[1552] [화학식 204]

[1553] 

[1554] 실시예 74(1)에 있어서, 데칸산을 이용한 대신에 운데칸산을, 1-아이오도옥테인을 이용한 대신에 1-아이오도노네인을 이용하는 것 이외에는 실시예 74(1)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-노닐운데칸산을 얻었다.

[1555] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 2.29-2.41 (1H, m), 1.68-1.20 (32H, m), 0.88 (6H, t, J=6.6Hz).

[1556] (2)

[1557] [화학식 205]

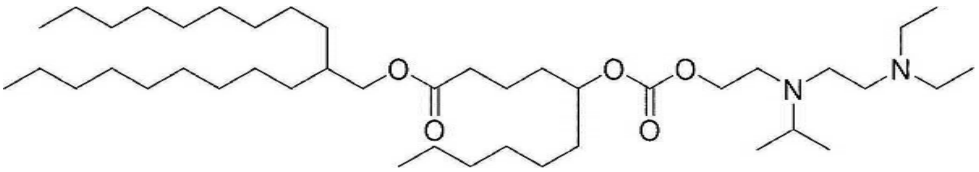
[1558] 

[1559] 2.5mol/L 수소화 리튬알루미늄-테트라하이드로퓨란 용액(7.6mL) 및 테트라하이드로퓨란(60mL)의 혼합물에, 2-노닐운데칸산(3.0g)의 테트라하이드로퓨란(10mL) 용액을 빙랭하에서 적하하고, 동온도에서 30분간 교반한 후, 실온에서 6시간 교반했다. 반응 혼합물에 아세트산 에틸을 더하여, 빙랭하에서 얼음물에 부어 넣은 후, 불용물을 셀라이트 여과했다. 유기층을 분취하고, 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정 후, 무수 황산 나트륨으로 건조하고, 감압하에서 용매를 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카젤 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인)로 정제하여, 무색 유상물의 2-노닐운데칸-1-올(2.8g)을 얻었다.

[1560] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3.57-3.51 (2H, m), 1.50-1.20 (33H, m), 0.88 (6H, t, J=6.6Hz).

[1561] (3)

[1562] [화학식 206]



[1563]

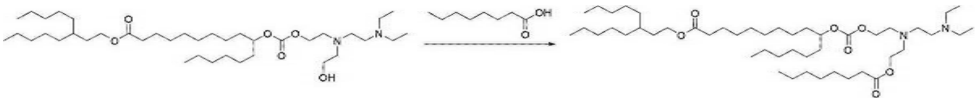
[1564] 실시예 84(1) 및 (2)에 있어서, 2-뷰틸옥탄-1-올을 이용한 대신에 2-노닐운데칸-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 84(1) 및 (2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-노닐운데실 3-에틸-12-헥실-6-아이소프로필-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헥사데칸-16-오에이트를 얻었다.

[1565] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.76-4.62 (1H, m), 4.18-4.02 (2H, m), 3.96 (2H, d, J=5.7Hz), 2.97-2.84 (1H, m), 2.68 (2H, t, J=7.2Hz), 2.60-2.42 (8H, m), 2.36-2.27 (2H, m), 1.76-1.49 (7H, m), 1.39-1.19 (40H, m), 1.09-0.94 (12H, m), 0.93-0.83 (9H, m).

[1566] MSm/z(M+H): 712.

[1567] [실시예 125]

[1568] [화학식 207]



[1569]

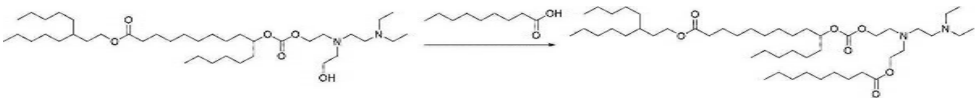
[1570] 실시예 86에 있어서, 2-뷰틸옥틸 3-에틸-12-헥실-6-(2-하이드록시에틸)-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헨이코산-21-오에이트를 이용한 대신에 3-펜틸옥틸 3-에틸-12-헥실-6-(2-하이드록시에틸)-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헨이코산-21-오에이트를, 도데칸산을 이용한 대신에 옥탄산을 이용하는 것 이외에는 실시예 86과 동일한 방법으로, 무색 유상물의 3-펜틸옥틸 3-에틸-12-헥실-6-(2-(옥탄오일옥시)에틸)-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헨이코산-21-오에이트를 얻었다.

[1571] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.72-4.61 (1H, m), 4.21-4.02 (6H, m), 2.88-2.75 (4H, m), 2.71-2.62 (2H, m), 2.58-2.45 (6H, m), 2.34-2.22 (4H, m), 1.68-1.48 (10H, m), 1.44-1.17 (43H, m), 1.02 (6H, t, J=6.6Hz), 0.94-0.81 (12H, m).

[1572] MSm/z(M+H): 812.

[1573] [실시예 126]

[1574] [화학식 208]



[1575]

[1576] 실시예 86에 있어서, 2-뷰틸옥틸 3-에틸-12-헥실-6-(2-하이드록시에틸)-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헨이코산-21-오에이트를 이용한 대신에 3-펜틸옥틸 3-에틸-12-헥실-6-(2-하이드록시에틸)-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헨이코산-21-오에이트를, 도데칸산을 이용한 대신에 노난산을 이용하는 것 이외에는 실시예 86과 동일한 방법으로, 무색 유상물의 3-펜틸옥틸 3-에틸-12-헥실-6-(2-(노난오일옥시)에틸)-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헨이코산-21-오에이트를 얻었다.

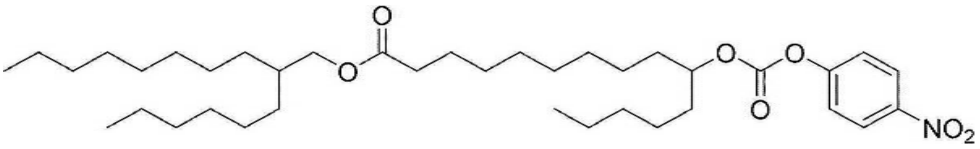
[1577] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.73-4.59 (1H, m), 4.23-4.01 (6H, m), 2.90-2.76 (4H, m), 2.72-2.62 (2H, m), 2.58-2.45 (6H, m), 2.35-2.22 (4H, m), 1.69-1.47 (10H, m), 1.44-1.18 (45H, m), 1.02 (6H, t, J=7.5Hz), 0.96-0.80 (12H, m).

[1578] MSm/z(M+H): 826.

[1579] [실시예 127]

[1580] (1)

[1581] [화학식 209]

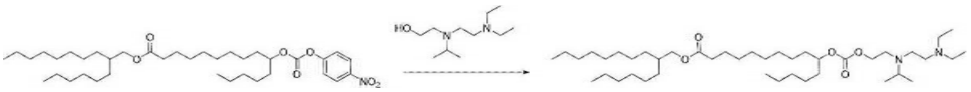
[1582] 

[1583] 실시예 84(1)에 있어서, 1.0mol/L 헥실마그네슘 브로마이드-다이에틸에터 용액을 이용한 대신에 1.0mol/L 펜틸마그네슘 브로마이드-테트라하이드로퓨란 용액을, 2-뷰틸옥탄-1-올을 이용한 대신에 2-헥실데칸-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 84(1)과 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-헥실데실 10-(((4-나이트로페녹시)카보닐)옥시)펜타데칸산을 얻었다.

[1584] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 8.31-8.25 (2H, m), 7.41-7.35 (2H, m), 4.87-4.75 (1H, m), 3.96 (2H, d, J=6.0Hz), 2.30 (2H, t, J=7.2Hz), 1.72-1.20 (47H, m), 0.93-0.83 (9H, m).

[1585] (2)

[1586] [화학식 210]

[1587] 

[1588] 실시예 84(2)에 있어서, 2-뷰틸옥틸 10-(((4-나이트로페녹시)카보닐)옥시)헥사데칸산을 이용한 대신에 2-헥실데실 10-(((4-나이트로페녹시)카보닐)옥시)펜타데칸산을 이용하는 것 이외에는 실시예 84(2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-헥실데실 3-에틸-6-아이소프로필-10-옥소-12-펜틸-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헨이코산-21-오에이트를 얻었다.

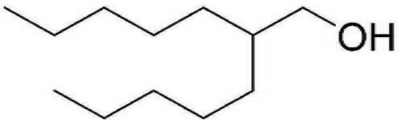
[1589] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.72-4.62 (1H, m), 4.10 (2H, t, J=6.6Hz), 3.96 (2H, d, J=6.0Hz), 2.98-2.82 (1H, m), 2.68 (2H, t, J=6.6Hz), 2.59-2.42 (8H, m), 2.29 (2H, t, J=7.2Hz), 1.66-1.47 (7H, m), 1.40-1.18 (40H, m), 1.06-0.96 (12H, m), 0.92-0.84 (9H, m).

[1590] MSm/z(M+H): 712.

[1591] [실시예 128]

[1592] (1)

[1593] [화학식 211]

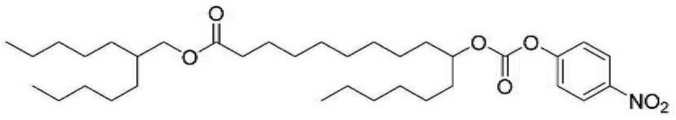
[1594] 

[1595] 실시예 124(2)에 있어서, 2-노닐운데칸산을 이용한 대신에 2-펜틸헵탄산을 이용하는 것 이외에는 실시예 124(2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-펜틸헵탄-1-올을 얻었다.

[1596] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3.57-3.51 (2H, m), 1.50-1.20 (17H, m), 0.88 (6H, t, J=6.6Hz).

[1597] (2)

[1598] [화학식 212]



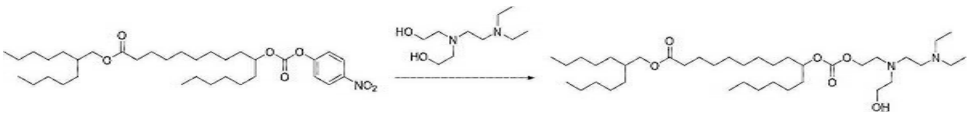
[1599]

[1600] 실시예 84(1)에 있어서, 2-뷰틸옥탄-1-올을 이용한 대신에 2-펜틸헵탄-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 84(1)과 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-펜틸헵틸 10-(((4-나이트로페녹시)카보닐)옥시)헥사데칸산을 얻었다.

[1601] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 8.28 (2H, dd, J=7.2Hz, 2.1Hz), 7.39 (2H, dd, J=7.2Hz, 2.1Hz), 4.86-4.76 (1H, m), 3.97 (2H, d, J=6.0Hz), 2.30 (2H, t, J=7.2Hz), 1.74-1.20 (41H, m), 0.92-0.85 (9H, m).

[1602] (3)

[1603] [화학식 213]



[1604]

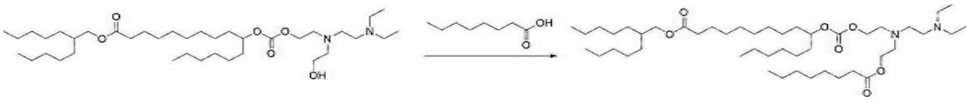
[1605] 실시예 85(2)에 있어서, 2-뷰틸옥틸 10-(((4-나이트로페녹시)카보닐)옥시)헥사데칸산을 이용한 대신에 2-펜틸헵틸 10-(((4-나이트로페녹시)카보닐)옥시)헥사데칸산을 이용하는 것 이외에는 실시예 85(2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-펜틸헵틸 3-에틸-12-헥실-6-(2-하이드록시에틸)-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헨이코산-21-오에이트를 얻었다.

[1606] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.73-4.61 (1H, m), 4.20 (2H, t, J=6.0Hz), 3.97 (2H, d, J=5.4Hz), 3.54 (2H, t, J=4.5Hz), 2.88 (2H, t, J=6.6Hz), 2.74-2.64 (4H, m), 2.59-2.44 (6H, m), 2.29 (2H, t, J=7.2Hz), 1.75-1.45 (7H, m), 1.40-1.19 (34H, m), 1.02 (6H, t, J=7.2Hz), 0.92-0.84 (9H, m).

[1607] MSm/z(M+H): 672.

[1608] [실시예 129]

[1609] [화학식 214]



[1610]

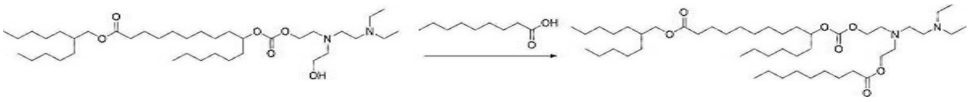
[1611] 실시예 86에 있어서, 2-뷰틸옥틸 3-에틸-12-헥실-6-(2-하이드록시에틸)-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헨이코산-21-오에이트를 이용한 대신에 2-펜틸헵틸 3-에틸-12-헥실-6-(2-하이드록시에틸)-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헨이코산-21-오에이트를, 도데칸산을 이용한 대신에 옥탄산을 이용하는 것 이외에는 실시예 86과 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-펜틸헵틸 3-에틸-12-헥실-6-(2-(옥탄오일옥시)에틸)-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헨이코산-21-오에이트를 얻었다.

[1612] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.73-4.61 (1H, m), 4.21-4.07 (4H, m), 3.97 (2H, d, J=5.4Hz), 2.88-2.77 (4H, m), 2.72-2.62 (2H, m), 2.58-2.45 (6H, m), 2.29 (4H, t, J=7.2Hz), 1.69-1.48 (9H, m), 1.41-1.18 (42H, m), 1.02 (6H, t, J=7.2Hz), 0.94-0.82 (12H, m).

[1613] MSm/z(M+H): 798.

[1614] [실시예 130]

[1615] [화학식 215]



[1616]

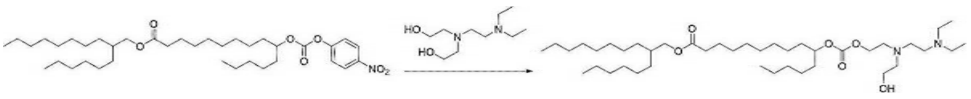
[1617] 실시예 86에 있어서, 2-뷰틸옥틸 3-에틸-12-헥실-6-(2-하이드록시에틸)-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헨이코산-21-오에이트를 이용한 대신에 2-펜틸헵틸 3-에틸-12-헥실-6-(2-하이드록시에틸)-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헨이코산-21-오에이트를, 도데칸산을 이용한 대신에 노난산을 이용하는 것 이외에는 실시예 86과 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-펜틸헵틸 3-에틸-12-헥실-6-(2-(노난오일옥시)에틸)-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헨이코산-21-오에이트를 얻었다.

[1618] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.72-4.61 (1H, m), 4.22-4.08 (4H, m), 3.97 (2H, d, J=6.0Hz), 2.88-2.75 (4H, m), 2.72-2.62 (2H, m), 2.60-2.46 (6H, m), 2.29 (4H, t, J=7.5Hz), 1.70-1.47 (9H, m), 1.41-1.18 (44H, m), 1.02 (6H, t, J=6.6Hz), 0.95-0.81 (12H, m).

[1619] MSm/z(M+H): 812.

[1620] [실시예 131]

[1621] [화학식 216]



[1622]

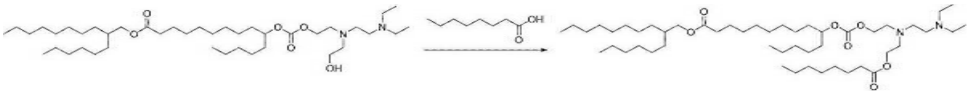
[1623] 실시예 85(2)에 있어서, 2-뷰틸옥틸 10-(((4-나이트로페녹시)카보닐)옥시)헥사데칸산을 이용한 대신에 2-헥실데실 10-(((4-나이트로페녹시)카보닐)옥시)펜타데칸산을 이용하는 것 이외에는 실시예 85(2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-헥실데실 3-에틸-6-(2-하이드록시에틸)-10-옥소-12-펜틸-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헨이코산-21-오에이트를 얻었다.

[1624] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.74-4.62 (1H, m), 4.20 (2H, t, J=6.0Hz), 3.96 (2H, d, J=5.7Hz), 3.54 (2H, t, J=4.5Hz), 2.89 (2H, t, J=6.0Hz), 2.75-2.64 (4H, m), 2.60-2.43 (6H, m), 2.29 (2H, t, J=7.8Hz), 1.67-1.49 (7H, m), 1.41-1.19 (40H, m), 1.02 (6H, t, J=7.2Hz), 0.94-0.82 (9H, m).

[1625] MSm/z(M+H): 714.

[1626] [실시예 132]

[1627] [화학식 217]



[1628]

[1629] 실시예 86에 있어서, 2-뷰틸옥틸 3-에틸-12-헥실-6-(2-하이드록시에틸)-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헨이코산-21-오에이트를 이용한 대신에 2-헥실데실 3-에틸-6-(2-하이드록시에틸)-10-옥소-12-펜틸-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헨이코산-21-오에이트를, 도데칸산을 이용한 대신에 옥탄산을 이용하는 것 이외에는 실시예 86과 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-헥실데실 3-에틸-6-(2-(옥탄오일옥시)에틸)-10-옥소-12-펜틸-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헨이코산-21-오에이트를 얻었다.

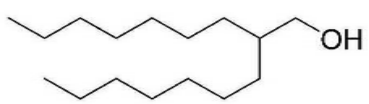
[1630] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.72-4.61 (1H, m), 4.22-4.06 (4H, m), 3.96 (2H, d, J=6.0Hz), 2.88-2.76 (4H, m), 2.72-2.62 (2H, m), 2.58-2.45 (6H, m), 2.29 (4H, t, J=7.2Hz), 1.68-1.48 (9H, m), 1.39-1.18 (48H, m), 1.02 (6H, t, J=6.6Hz), 0.94-0.82 (12H, m).

[1631] MSm/z(M+H): 840.

[1632] [실시예 133]

[1633] (1)

[1634] [화학식 218]

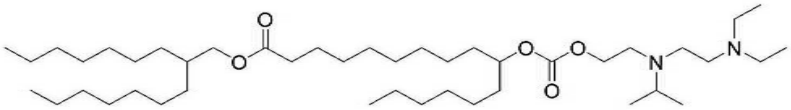
[1635] 

[1636] 실시예 124(1) 및 (2)에 있어서, 운데칸산을 이용한 대신에 노난산을, 1-아이오도노네인을 이용한 대신에 1-아이오도헵테인을 이용하는 것 이외에는 실시예 124(1) 및 (2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-헵틸노난-1-올을 얻었다.

[1637] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3.57-3.51 (2H, m), 1.50-1.20 (25H, m), 0.88 (6H, t, J=6.6Hz).

[1638] (2)

[1639] [화학식 219]

[1640] 

[1641] 실시예 84(1) 및 (2)에 있어서, 2-뷰틸옥탄-1-올을 이용한 대신에 2-헵틸노네인-1-올을 이용하는 것 이외에는 실시예 84(1) 및 (2)와 동일한 방법으로, 무색 유상물의 2-헵틸노닐 3-에틸-12-헥실-6-아이소프로필-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헨이코산-21-오에이트를 얻었다.

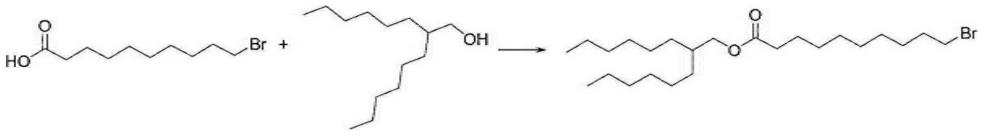
[1642] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.72-4.62 (1H, m), 4.10 (2H, t, J=6.6Hz), 3.96 (2H, d, J=6.0Hz), 2.97-2.85 (1H, m), 2.68 (2H, t, J=6.9Hz), 2.60-2.41 (8H, m), 2.29 (2H, t, J=7.2Hz), 1.67-1.47 (7H, m), 1.39-1.19 (42H, m), 1.08-0.95 (12H, m), 0.94-0.82 (9H, m).

[1643] MSm/z(M+H): 726.

[1644] [실시예 134]

[1645] (1)

[1646] [화학식 220]

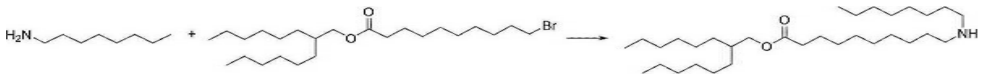
[1647] 

[1648] 10-브로모데칸산(4.0g)의 다이클로로메테인(80mL) 용액에, 2-헥실-1-옥탄올(4.4g), 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 염산염(3.9g), 4-다이메틸아미노피리딘(0.9g), 및 트라이에틸아민(8.6mL)을 실온에서 더하여, 동온도에서 하룻밤 교반했다. 반응 혼합물에, 아세트산 에틸 및 물을 더했다. 유기층을 분취하고, 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정 후, 무수 황산 나트륨으로 건조시켜, 용매를 감압 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카젤 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인)로 정제하여, 무색 유상물의 10-브로모데칸산2-헥실옥틸(3.4g)을 얻었다.

[1649] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3.97 (2H, d, J=6.0Hz), 3.41 (2H, t, J=6.6Hz), 2.30 (2H, t, J=7.5Hz), 1.91-1.78 (2H, m), 1.69-1.19 (33H, m), 0.89 (6H, t, J=7.5Hz).

[1650] (2)

[1651] [화학식 221]



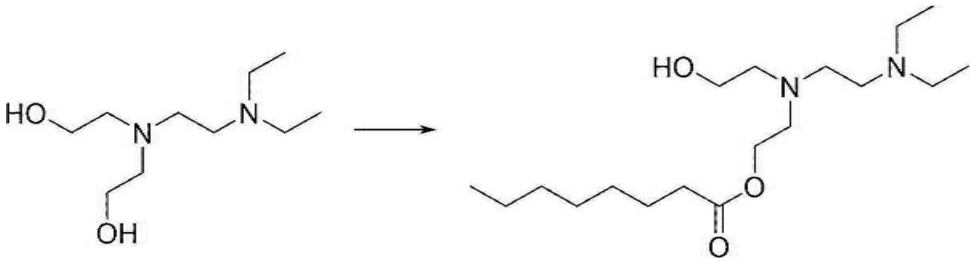
[1652]

[1653] 10-브로모데칸산 2-헥실옥틸(1.0g)의 N,N-다이메틸폼아마이드(5mL) 용액에, N-옥틸아민(1.1mL) 및 탄산 칼륨(1.9g)을 실온에서 더하여, 60℃에서 4시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각한 후, 아세트산 에틸 및 물을 더했다. 유기층을 분취하고, 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정 후, 무수 황산 나트륨으로 건조시켜, 용매를 감압 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(메탄올-아세트산 에틸)로 정제하여, 담황색 유상물의 10-(옥틸아미노)데칸산 2-헥실옥틸(806mg)을 얻었다.

[1654] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3.97 (2H, d, J=6.0Hz), 2.58 (4H, t, J=7.2Hz), 2.29 (2H, t, J=7.2Hz), 1.68-1.20 (47H, m), 0.92-0.84 (9H, m).

[1655] (3)

[1656] [화학식 222]



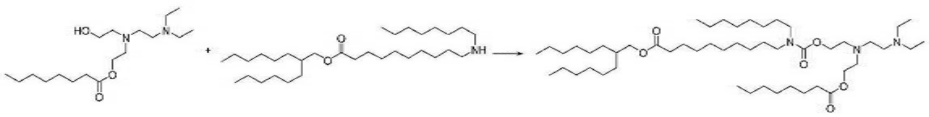
[1657]

[1658] 2,2'-((2-(다이에틸아미노)에틸)아잔다이일)비스(에탄-1-올)(1.0g)의 다이클로로메테인(20mL) 용액에, 옥탄산(0.79mL), 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 염산염(1.4g), 4-다이메틸아미노피리딘(1.2g) 및 트라이에틸아민(2.1mL)을 실온에서 더하여, 동온도에서 12시간 교반했다. 반응 혼합물에 아세트산 에틸 및 물을 더했다. 유기층을 분취하고, 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정 후, 무수 황산 나트륨으로 건조시켜, 용매를 감압 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인, NH 실리카겔)로 정제하여, 무색 유상물의 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(2-하이드록시에틸)아미노)에틸옥타노에이트(541mg)를 얻었다.

[1659] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.15 (2H, t, J=5.4Hz), 3.54 (2H, t, J=5.4Hz), 2.84 (2H, t, J=6.0Hz), 2.72-2.63 (4H, m), 2.59-2.44 (6H, m), 2.30 (2H, t, J=7.2Hz), 1.78-1.19 (10H, m), 1.03 (6H, t, J=7.2Hz), 0.88 (3H, t, J=6.6Hz).

[1660] (4)

[1661] [화학식 223]



[1662]

[1663] 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(2-하이드록시에틸)아미노)에틸옥타노에이트(500mg)의 테트라하이드로퓨란(6mL) 용액에, 4-나이트로페닐클로로폼에이트(311mg)를 실온에서 더하여, 동온도에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에, 10-(옥틸아미노)데칸산 2-헥실옥틸(300mg) 및 트라이에틸아민(0.34mL)을 실온에서 더하여, 60℃에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각한 후, 아세트산 에틸 및 물을 더했다. 유기층을 분취하고, 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정 후, 무수 황산 나트륨으로 건조시켜, 용매를 감압 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(메탄올-아세트산 에틸) 및 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인, NH 실리카겔)로 정제하여, 무색 유상물의 2-헥실옥틸 3-에틸-6-(2-(옥탄오일옥시)에틸)-11-옥틸-10-옥소-9-옥사-3,6,11-트라이아자헨이코산-21-오에이트(117mg)를 얻었다.

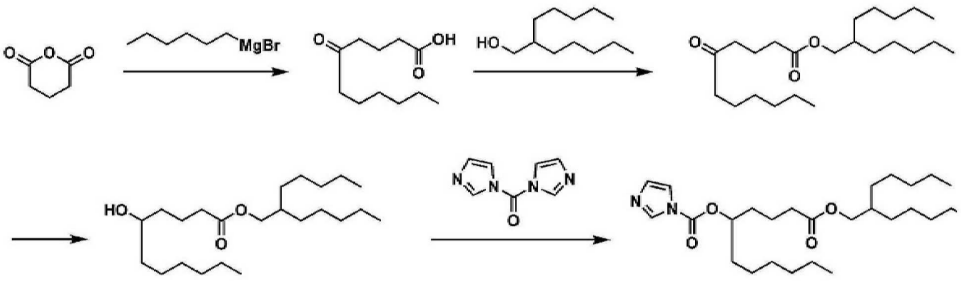
[1664] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.16-4.07 (4H, m), 3.97 (2H, d, J=6.0Hz), 3.24-3.09 (4H, m), 2.84-2.75 (4H, m), 2.71-2.61 (2H, m), 2.58-2.46 (6H, m), 2.34-2.23 (4H, m), 1.68-1.42 (5H, m), 1.36-1.18 (52H, m), 1.02 (6H, t, J=7.5Hz), 0.93-0.83 (12H, m).

[1665] MSm/z(M+H): 853.

[1666] [실시예 135]

[1667] (1)

[1668] [화학식 224]



[1669]

[1670] 글루타르산 무수물(27.3g)의 테트라하이드로퓨란(273mL) 용액에, 빙랭하에서 1mol/L 헥실마그네슘 브로마이드-테트라하이드로퓨란 용액(200mL)을 적하하고, 동온도에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 빙랭하에서 2mol/L 염산 수용액(240mL)을 더한 후, 아세트산 에틸(270mL)을 더하여, 유기층을 분취하고, 물(80mL) 및 포화 염화 나트륨 수용액(80mL)으로 세정하여, 무수 황산 마그네슘으로 건조 후, 용매를 감압 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인)로 정제한 후, 헥세인(10mL)을 더하여, 고형물을 여과 채취하고, 헥세인(10mL)으로 세정 후, 감압하에서 건조시켜, 백색 고체의 5-옥소운데칸산(16.0g)을 얻었다.

[1671] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 2.50 (2H, t, J=7.2Hz), 2.40 (4H, t, J=7.2Hz), 2.02-1.80 (2H, m), 1.63-1.48 (2H, m), 1.37-1.20 (6H, m), 0.88 (3H, t, J=6.6Hz).

[1672] 5-옥소운데칸산(2.8g), 2-펜틸헵탄-1-올(2.3g), 및 톨루엔(5.6mL)의 혼합물에, p-톨루엔설폰산 일수화물(0.13g)을 더하여, 110℃에서 1.5시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각한 후, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인)로 정제하여, 무색 유상물의 2-펜틸헵틸 5-옥소운데카노에이트(3.8g)를 얻었다.

[1673] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3.97 (2H, d, J=5.1Hz), 2.47 (2H, t, J=7.2Hz), 2.39 (2H, t, J=7.2Hz), 2.33 (2H, t, J=7.2Hz), 1.95-1.83 (2H, m), 1.66-1.49 (3H, m), 1.36-1.20 (22H, m), 0.92-0.82 (9H, m).

[1674] 2-펜틸헵틸 5-옥소운데카노에이트(3.8g), 메탄올(15mL) 및 톨루엔(15mL)의 혼합물에, 빙랭하에서 수소화 붕소 나트륨(0.47g)을 더하여, 동온도에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물을 동온도에서 물(6mL)을 더하고, 1.0mol/L 염산 수용액(6mL)을 더하여, 유기층을 분취하며, 무수 황산 나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압 증류 제거했다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸-헥세인)로 정제하여, 담황색 유상물의 2-펜틸헵틸 5-하이드록시운데카노에이트(3.5g)를 얻었다.

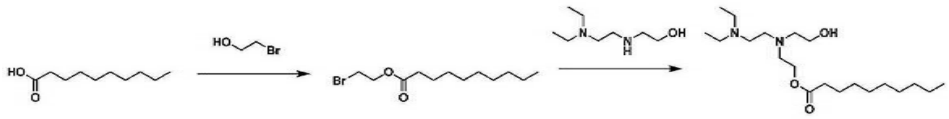
[1675] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3.97 (2H, d, J=5.7Hz), 3.65-3.53 (1H, m), 2.35 (2H, t, J=7.2Hz), 1.87-1.20 (32H, m), 0.92-0.84 (9H, m).

[1676] 2-펜틸헵틸 5-하이드록시운데카노에이트(0.50g)의 테트라하이드로퓨란(5.0mL) 용액에, 1,1'-카보닐다이이미다졸(0.33g)을 더하여, 실온에서 30시간 교반했다. 반응 혼합물에 물(10mL) 및 헥세인(20mL)을 더하고, 유기층을 분취한 후, 물 및 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정하며, 무수 황산 나트륨으로 건조 후, 용매를 감압 증류 제거하여, 담황색 유상물의 1-옥소-1-((2-펜틸헵틸)옥시)운데칸-5-일 1H-이미다졸-1-카복실레이트(0.64g)를 얻었다.

[1677] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 8.14-8.12 (1H, m), 7.43-7.41 (1H, m), 7.08-7.06 (1H, m), 5.11-5.04 (1H, m), 3.97 (2H, d, J=5.6Hz), 2.38-2.32 (2H, m), 1.80-1.54 (7H, m), 1.40-1.22 (24H, m), 0.91-0.85 (9H, m).

[1678] (2)

[1679] [화학식 225]



[1680]

[1681] 데칸산(15.8g), 2-브로모에탄올(10.0g), 및 톨루엔(30mL)의 혼합물에, p-톨루엔설폰산 일수화물(0.41g)을 더하여, 130℃에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각한 후, 물(100mL)을 더하여, 유기층을 분취했다. 10% 탄산 수소 나트륨 수용액(55mL) 및 포화 염화 나트륨 수용액(50mL)으로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 후, 용매를 감압 증류 제거하여, 담황색 유상물의 데칸산 2-브로모에틸(22.2g)을 얻었다.

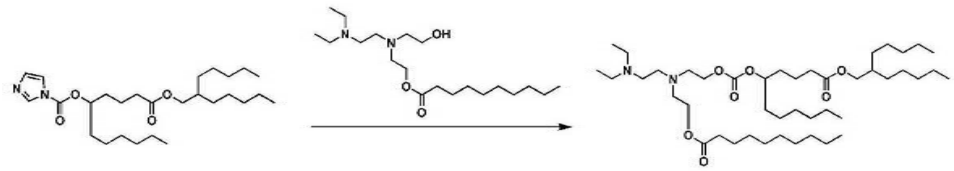
[1682] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.38 (2H, t, J=6.4Hz), 3.51 (2H, t, J=6.4Hz), 2.35 (2H, t, J=7.6Hz), 1.68-1.60 (2H, m), 1.35-1.20 (12H, m), 0.88 (3H, t, J=7.2Hz).

[1683] 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)아미노)에탄-1-올(5.0g), 탄산 칼륨(8.6g) 및 아세토나이트릴(25mL)의 혼합물에, 데칸산 2-브로모에틸(9.6g)을 더하여, 80℃에서 1.5시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각한 후, 물(25mL) 및 아세트산 에틸(50mL)을 더하고, 유기층을 분취하여, 용매를 감압 증류 제거했다. 얻어진 잔류물에 30% 염산 수용액(12.5mL), 물(12.5mL) 및 아세트산 에틸(50mL)을 더하여, 수성층을 분취했다. 얻어진 수성층에 10% 수산화 나트륨 수용액(55mL)을 더하고, pH 10으로 조정한 후, 아세트산 에틸을 더하며, 유기층을 분취하여, 무수 황산 나트륨으로 건조했다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(NH 실리카 젤, 아세트산 에틸-헥세인)로 정제하여, 무색 유상물의 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(2-하이드록시에틸)아미노)데칸산 에틸(2.54g)을 얻었다.

[1684] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.15 (2H, t, J=6.0Hz), 3.55-3.53 (2H, m), 2.84 (2H, t, J=6.0Hz), 2.71-2.64 (4H, m), 2.58-2.45 (6H, m), 2.30 (2H, t, J=7.2Hz), 1.64-1.57 (2H, m), 1.35-1.22 (12H, m), 1.03 (6H, t, J=7.2Hz), 0.88 (3H, t, J=7.2Hz).

[1685] (3)

[1686] [화학식 226]



[1687]

[1688] 1-옥소-1-((2-펜틸헵틸)옥시)운데칸-5-일 1H-이미다졸-1-카복실레이트(0.64g), 2-((2-(다이에틸아미노)에틸)(2-하이드록시에틸)아미노)데칸산 에틸(0.56g) 및 아세토나이트릴(2.5mL)의 혼합물에, 탄산 칼륨(0.20g)을 더하여, 80℃에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각한 후, 아세트산 에틸(5mL)을 더하고, 불용물을 여과하여, 용매를 감압 증류 제거했다. 얻어진 잔류물에 아세트산 에틸(20mL)을 첨가 후, 물(10mL) 및 포화 염화 나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조 후, 용매를 감압 증류 제거하며, 얻어진 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(메탄올-아세트산 에틸-헥세인)로 정제하여, 무색 유상물로서 2-펜틸헵틸 6-(2-(데칸오일옥시)에틸)-3-에틸-12-헥실-10-옥소-9,11-다이옥사-3,6-다이아자헥사데칸-16-오에이트(0.68g)를 얻었다.

[1689] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.72-4.65 (1H, m), 4.22-4.09 (4H, m), 3.97 (2H, d, J=5.6Hz), 2.86-2.77 (4H, m), 2.70-2.64 (2H, m), 2.55-2.48 (6H, m), 2.35-2.27 (4H, m), 1.71-1.55 (9H, m), 1.36-1.20 (36H, m), 1.02 (6H, t, J=7.2Hz), 0.94-0.82 (12H, m).

[1690] MSm/z(M+H): 755.

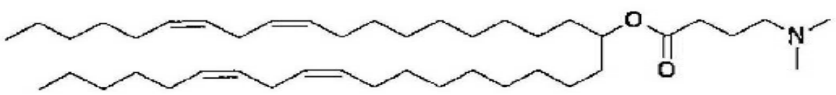
[1691] 시험예 1: 핵산 지질 입자의 제작과 마우스에 있어서의 리포터 단백 녹다운율의 측정

[1692] <핵산 지질 입자의 조제>

[1693] 상기 실시예에 있어서 제조한 화합물 24, 화합물 30, 화합물 31, 화합물 50, 화합물 56, 화합물 69, 화합물 88, 화합물 89, 화합물 103, 화합물 112, 화합물 118, 화합물 119, 및 화합물 134를, 제1 지질로서 사용했다.

[1694] 또, 비교용으로는, 이하의 구조를 갖는 지질(비교 화합물 C)을 특허문헌 6에 기재된 방법으로 합성하여 사용했다.

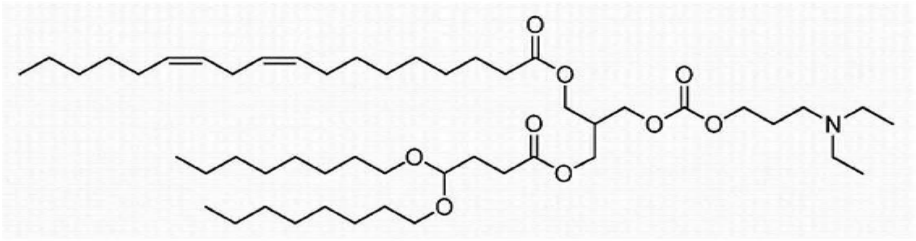
[1695] [화학식 227]

[1696] 

[1697] 비교용으로는, 이하의 구조를 더 갖는 지질(비교 화합물 D)을, 특허문헌 3에 기재된 방법으로 합성하여 사용했다.

[1698] WO2015/95340의 실시예 13의 화합물의 구조

[1699] [화학식 228]

[1700] 

[1701] 상기의 제1 지질, DSPC(1,2-다이스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린(1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine), 제품명: COATSOME MC-8080; NOF corporation), 콜레스테롤(제품명: Cholesterol HP; 닛폰 세이카 주식회사), DMG-PEG2000(제품명: SUNBRIGHT(R) GM-020; NOF corporation)을, 표 1에 기재된 몰비로, 총지질 농도가 20mmol/L가 되도록 에탄올에 용해시켜, 유상을 얻었다.

[1702] Molecular Therapy(2009) 17, 878페이지에 기재된 배열의 siFVII 5mg을 멸균수 1mL에 용해하고, pH 4의 10mmol/L 아세트산 버퍼로 핵산 농도가 19.7μmol/L가 되도록 희석하여 수상을 얻었다. 계속해서 수상과 유상의 체적비가 수상:유상=3:1이 되도록 시린지 펌프를 이용하여 마이크로 믹서(일본 특허공보 제5288254호를 참조)로 혼합하고, 혼합액을 인산 완충 생리 식염수(PBS)로 2배 희석하여 핵산 지질 입자의 분산물을 얻었다.

[1703] 지질 조성물 중의 제1 지질의 몰수의, 지질 조성물 중의 스테롤류의 몰수에 대한 비를 표 1에 기재했다.

[1704] 혼합 시의 전체 지질에 대한 핵산의 중량비도 표 1에 기재했다.

[1705] [표 1]

	제1 지질	지질 조성비(몰%)				제1 지질의 몰수의 스테롤류의 몰수에 대한 비	전체 지질에 대한 핵산의 중량비
		제1 지질	인지질 DSPC	콜레스테롤	PEG 지질 DME-PEG2000		
비교예 201	비교 화합물 C	50	10	38.5	1.5	1.299	6.7%
비교예 201	화합물 24	50	10	38.5	1.5	1.299	6.3%
비교예 203	화합물 30	50	10	38.5	1.5	1.299	6.2%
비교예 204	화합물 31	50	10	38.5	1.5	1.299	6.3%
실시예 201	화합물 24	50	0	48.5	1.5	1.031	7.2%
실시예 202	화합물 30	50	0	48.5	1.5	1.031	7.1%
실시예 203	화합물 31	50	0	48.5	1.5	1.031	7.1%
비교예 205	비교 화합물 C	50	10	38.5	1.5	1.299	6.7%
비교예 206	화합물 50	50	10	38.5	1.5	1.299	6.3%
실시예 204	화합물 50	50	0	48.5	1.5	1.031	6.8%
실시예 205	화합물 56	50	0	48.5	1.5	1.031	5.7%
실시예 206	화합물 88	50	0	48.5	1.5	1.031	6.3%
실시예 207	화합물 89	50	0	48.5	1.5	1.031	6.7%
실시예 208	화합물 103	50	0	48.5	1.5	1.031	6.2%
실시예 209	화합물 112	50	0	48.5	1.5	1.031	6.8%
실시예 210	화합물 118	50	0	48.5	1.5	1.031	5.5%
실시예 211	화합물 119	50	0	48.5	1.5	1.031	6.0%
실시예 212	화합물 69	50	0	48.5	1.5	1.031	6.7%
실시예 213	화합물 88	40	0	58.5	1.5	0.684	6.8%
실시예 214	화합물 88	50	0	48.5	1.5	1.031	6.3%
실시예 215	화합물 88	40	0	59.5	0.5	0.672	7.0%
실시예 216	화합물 88	50	0	48	2	1.042	6.2%
실시예 217	화합물 89	45	0	53.5	1.5	0.841	6.9%
실시예 218	화합물 56	50	0	48.5	1.5	1.031	5.4%
실시예 219	화합물 88	50	0	48.5	1.5	1.031	6.1%

[1706]

[1707] <입자경의 측정>

[1708] 지질 입자의 입자경은, 지질 입자 분산액에 대하여, 원액인 상태로 측정했다.

[1709] 측정 결과를 표 2에 나타낸다.

[1710] <siRNA의 내포율의 평가>

[1711] (총 핵산 농도 정량)

[1712] 핵산을 유지하는 지질 입자 60μL에, 3mol/L 아세트산 나트륨 수용액 30μL와 글리코젠 9μL를 첨가하고, 계속해서 에탄올 1.5mL를 첨가함으로써 지질을 용해하여, 핵산만을 침전시켰다. 그 후, 원심분리를 행하여, 상등액을 제거했다. 15분 이상 풍건시킨 후, 물을 더하여, 재용해시켜, 나노 드롭 NF1000(Thermo Fisher Scientific)를 이용하여 농도 측정함으로써, 총 핵산 농도를 정량했다.

[1713] (외수상에 있어서의 핵산 농도의 정량)

[1714] Quant-iT RiboGreen RNA Assay Kit(Thermo Fisher Scientific)를 이용하여, 프로토콜에 따라 정량했다. 먼저, 상술한 키트에 포함되는 20×TE 버퍼를 물로 희석하여, 1×TE 버퍼로 했다. 또한, TE는, Tris/EDTA(에틸렌다이아민 사아세트산)를 나타낸다. 외수상의 핵산만을 정량하기 위하여, 핵산을 유지하는 지질 입자 분산액을 1×TE 버퍼로 10000배로 희석했다.

[1715] 10000배로 희석한 지질 입자 분산액 100μL를, 96웰 플레이트에 넣고, 계속해서 1×TE 버퍼로 2000배로 희석한 RiboGreen 시약(상기한 Quanti-iT Ribogreen RNA Assay Kit에 포함되어 있는 시약) 100μL를 샘플에 더하여, 플레이트 리더 Infinite F200(TECAN)을 이용하여 형광(여기 파장: 485nm, 형광 파장: 535nm)을 측정함으로써,

외수상에 있어서의 핵산 농도를 정량했다.

[1716] (내포율의 산출)

[1717] 상술한 공정에서 얻어진 총 핵산 농도 및 외수상에서의 핵산 농도의 정량 결과를 이용하여, 하기 식에 따라, 핵산 지질 입자의 핵산 내포율을 산출했다.

[1718] 핵산 내포율(%)=(총 핵산 농도-외수상에 있어서의 핵산 농도)÷총 핵산 농도×100

[1719] 산출의 결과를 표 2에 나타낸다.

[1720] <Factor VII(FVII) 단백 측정>

[1721] Factor VII(FVII) 단백 측정은, Nature Biotechnology(2010) 28, 172-176에 기재된 방법에 따랐다. C57BL6/J 마우스를 랜덤으로 군별(n=3)했다. <핵산 지질 입자의 조제>에 있어서 조제한 핵산 지질 입자의 분산액을 0.1mg/kg이 되도록 미정맥(尾靜脈) 투여했다. 또, 비교용으로는 동체적의 PBS를 미정맥 투여했다. 투여 24시간 후에 후대정맥으로부터 채혈을 행하여, 혈장을 얻었다. 얻어진 혈장을 이용하여 Biophen FVII assay kit(Aniara)를 사용하여 FVII 단백량을 정량했다.

[1722] PBS 투여군의 각 개체의 혈장 샘플 중의 FVII양을 100%로 하여, 각 개체의 혈장 샘플 중의 FVII양의 상대 비율을 측정값으로 했다. 결과를 표 2에 나타낸다.

[1723] [표 2]

	입자경(nm)	내포율(%)	상대 FVII 단백질량 (%)
비교예 201	65.9	74	30
비교예 201	68.4	83	44
비교예 203	65.9	82	35
비교예 204	73.7	82	23
실시예 201	79.1	81	18
실시예 202	76.8	80	13
실시예 203	76.8	74	10
비교예 205	66.7	86	34
비교예 206	66.2	82	23
실시예 204	73.3	81	16
실시예 205	81.9	64	1
실시예 206	77.4	53	3
실시예 207	74.5	64	5
실시예 208	73.2	56	3
실시예 209	74.6	74	4
실시예 210	81.7	62	14
실시예 211	72.5	65	4
실시예 212	75.8	71	3
실시예 213	70.7	93	5
실시예 214	72.8	90	2
실시예 215	151.1	47	16
실시예 216	69.7	89	3
실시예 217	74.3	93	9
실시예 218	86.2	93	1
실시예 219	79.5	86	4

[1724]

[1725] 비교예의 핵산 지질 조성물과 비교하여, 본 발명의 핵산 지질 조성물은, 강한 FVII 억제 활성을 나타내고, 우수한 핵산 송달 효과를 나타냈다.

[1726] 시험예 2: 약물 동태(PK) 데이터(간장 집적)의 측정

[1727] <핵산 지질 입자의 조제>

[1728] 상기 실시예에 있어서 제조한 화합물 56, 화합물 88, 및 화합물 89를, 제1 지질로서 사용했다. 시험예 1의 <핵산 지질 입자의 조제>와 동일하게 하여, 표 3에 기재된 핵산 지질 입자의 분산물을 얻었다.

[1729] 지질 조성물 중의 제1 지질의 몰수의, 지질 조성물 중의 스테롤류의 몰수에 대한 비를 표 3에 기재했다.

[1730] 혼합 시의 전체 지질에 대한 핵산의 중량비도 표 3에 기재했다.

[1731] [표 3]

	제1 지질	지질 조성비(몰%)				제1 지질의 몰수의 스테롤류의 몰수에 대한 비	전체 지질에 대한 핵산의 중량비
		제1 지질	인지질 DSPC	콜레스테롤	PEG 지질 DME-PEG2000		
비교예 301	화합물 56	50	10	38.5	1.5	1.299	5.4%
실시예 301	화합물 56	50	0	48.5	1.5	1.031	5.7%
비교예 302	화합물 88	50	10	38.5	1.5	1.299	5.9%
실시예 302	화합물 88	50	0	48.5	1.5	1.031	6.3%
비교예 303	화합물 89	50	10	38.5	1.5	1.299	6.3%
실시예 303	화합물 89	50	0	48.5	1.5	1.031	6.7%

[1732]

[1733] <입자경의 측정>

[1734] 지질 입자의 입자경은, 시험예 1과 동일하게 행했다.

[1735] 측정 결과를 표 4에 나타낸다.

[1736] <siRNA의 내포율의 평가>

[1737] siRNA의 내포율의 평가는, 시험예 1과 동일하게 행했다.

[1738] 산출의 결과를 표 4에 나타낸다.

[1739] <간장 집적의 측정>

[1740] C57BL6/J 마우스에 <핵산 지질 입자의 조제>에 있어서 조제한 핵산 지질 입자의 분산액을 0.1mg/kg이 되도록 미정맥 투여했다. 투여 24시간 후에 간장을 적출하고, 액체 질소로 급속 동결한 후, 멀티 비즈 쇼커로 동결 분쇄했다. 빙상에서 융해 후, 0.25% Triton-PBS를 첨가하여, 간장 호모지네이트를 얻었다. 얻어진 간장 호모지네이트를 Taqman MicroRNA Reverse Transcription kit(Applied Biosystems, 4366597), FactorVII 역전사 프라이머(Applied Biosystems)를 사용하여 역전사했다. 역전사한 샘플을 Taqman MGB 유전자 발현 키트(Applied Biosystems, 4324036), Taqman Universal PCR Master Mix, No AmpErase UNG(Applied Biosystems, 4364341)를 사용하여 Real-time PCR에 의하여 정량했다.

[1741] 측정의 결과를 표 4에 나타낸다.

[1742] [표 4]

	입자경(nm)	내포율(%)	간장 집적
비교예 301	72.0	65	5.2
실시예 301	81.9	64	6.3
비교예 302	77.6	44	5.7
실시예 302	77.4	53	9.0
비교예 303	74.5	61	3.5
실시예 303	74.5	64	3.9

[1743]

[1744] 비교예의 핵산 지질 조성물과 비교하여, 본 발명의 핵산 지질 조성물은, 간장에 강하게 집적하는 것이 나타났다.

[1745] 시험예 3: mRNA 내포 지질 입자의 조제와 마우스에 있어서의 리포터 단백 발현율의 측정

[1746] <EPO mRNA 내포 지질 입자의 조제>

[1747] 표 5에 기재된 화합물, 1,2-다이스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린(제품명: COATSOME(R) MC-8080; NOF corporation), L-α-다이올레오일포스파티딜에탄올아민(제품명: COATSOME(R) MC-8181; NOF corporation), 콜레스테롤(제품명: Cholesterol HP; 니혼 파인 케미컬 주식회사), 1,2-다이미리스톨일-rac-글리세로-3-(메틸폴리옥시에틸렌 2000)(이하, DMG-PEG2000)(제품명: SUNBRIGHT(R) GM-020; NOF corporation)을, 표 5에 기재된 몰비로, 총지질 농도가 20mmol/L가 되도록 에탄올에 용해시켜, 유상을 얻었다.

[1748] EPO mRNA(제품명: CleanCap EPO mRNA(5moU); TriLink)를 pH 4의 50mmol/L 시트르산 버퍼로, 총지질 농도의 mRNA 농도에 대한 중량비가 약 16:1~64:1이 되도록 희석하여 수상을 얻었다. 계속해서 수상과 유상의 체적비가 수상:유상=3:1이 되도록 NanoAssemblr(Precision NanoSystems)을 사용하여 혼합하고, 혼합액을 인산 완충 생리식염수(PBS)로 1.5배 희석하여 mRNA 지질 입자의 분산액을 얻었다. 이 분산액을 10% 수크로스 수용액으로 투석 카세트(Slide-A-Lyzer G2, MWCO: 10kD, Thermo Fisher Scientific)를 이용하여 투석함으로써 에탄올의 제거를 행하여, EPO mRNA 내포 지질 입자를 얻었다.

[1749] <FLuc mRNA 내포 지질 입자의 조제>

[1750] 표 6에 기재된 화합물, 1,2-다이스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린(제품명: COATSOME(R) MC-8080; NOF corporation), L-α-다이올레오일포스파티딜에탄올아민(제품명: COATSOME(R) MC-8181; NOF corporation), 콜레스테롤(제품명: Cholesterol HP; 니혼 파인 케미컬 주식회사), 1,2-다이미리스톨일-rac-글리세로-3-(메틸폴리옥시에틸렌 2000)(이하, DMG-PEG2000)(제품명: SUNBRIGHT(R) GM-020; NOF corporation)을, 표 6에 기재된 몰비로, 총지질 농도가 20mmol/L가 되도록 에탄올에 용해시켜, 유상을 얻었다.

[1751] FLuc mRNA(제품명: CleanCap FLuc mRNA(5moU); TriLink)를 pH 4의 50mmol/L 시트르산 버퍼로, 총지질 농도의 mRNA 농도에 대한 중량비가 약 19:1~64:1이 되도록 희석하여 수상을 얻었다. 계속해서 수상과 유상의 체적비가 수상:유상=3:1이 되도록 NanoAssemblr(Precision NanoSystems)을 사용하여 혼합하고, 혼합액을 인산 완충 생리식염수(PBS)로 1.5배 희석하여 mRNA 지질 입자의 분산액을 얻었다. 이 분산액을 10% 수크로스 수용액으로 투석 카세트(Slide-A-Lyzer G2, MWCO: 10kD, Thermo Fisher Scientific)를 이용하여 투석함으로써 에탄올의 제거를 행하여, FLuc mRNA 내포 지질 입자를 얻었다.

[1752] [표 5]

[1753]

	제1 지질	지질 조성비(몰%)					제1 지질의 몰수의 스테롤류의 몰수에 대한 비	전체 지질에 대한 핵산의 질량비
		제1 지질	인지질		콜레스테롤	PEG 지질		
			DSPC	DOPE		DME-PEG2000		
비교예 401	비교 화합물 D	45	9		44	2	1.023	5.3%
실시예 401	화합물 88	35		30	34.5	0.5	1.014	1.6%
실시예 402	화합물 56	35		30	34.5	0.5	1.014	1.6%
비교예 402	화합물 88	50	45		3.5	1.5	14.286	3.1%
실시예 403	화합물 88	35		30	33.5	1.5	1.045	1.6%
실시예 404	화합물 88	25		10	63.5	1.5	0.394	3.1%
비교예 403	화합물 88	50		45	3.5	1.5	14.286	6.3%
비교예 404	화합물 88	50	10		38.5	1.5	1.299	1.6%
실시예 405	화합물 88	35		30	33.5	1.5	1.045	1.6%
실시예 406	화합물 88	35		10	53.5	1.5	0.654	3.1%
실시예 407	화합물 88	35	0		63.5	1.5	0.551	3.1%
실시예 408	화합물 56	35		30	33.5	1.5	1.045	1.6%
실시예 409	화합물 56	35		10	53.5	1.5	0.654	3.1%
실시예 410	화합물 91	35		10	53.5	1.5	0.654	3.1%
실시예 411	화합물 93	35		10	53.5	1.5	0.654	3.1%
실시예 412	화합물 134	35		10	53.5	1.5	0.654	3.1%
실시예 413	화합물 134	35	0		63.5	1.5	0.551	3.1%
비교예 405	비교 화합물 D	45	9		44	2	1.023	5.3%
실시예 414	화합물 88	35	0		63.5	1.5	0.551	3.1%
실시예 415	화합물 88	35		5	58.5	1.5	0.598	3.1%

[1754] [표 6]

	제1 지질	지질 조성비(몰%)					제1 지질의 몰수의 스테롤류의 몰수에 대한 비	전체 지질에 대한 핵산의 질량비
		제1 지질	인지질		콜레스테롤	PEG 지질		
			DSPC	DOPE		DME-PEG2000		
실시예 501	화합물 56	35		30	34.5	0.5	1.014	1.6%
실시예 502	화합물 88	35		30	34.5	0.5	1.014	1.6%
비교예 501	비교 화합물 D	45	9		44	2	1.023	5.3%
실시예 503	화합물 56	35		30	34.5	0.5	1.014	1.6%
실시예 504	화합물 56	35		30	33.5	1.5	1.045	1.6%
실시예 505	화합물 56	35		30	32.5	2.5	1.077	1.6%
실시예 506	화합물 56	35		30	31.5	3.5	1.111	1.6%
실시예 507	화합물 88	35		30	34.5	0.5	1.014	1.6%
실시예 508	화합물 88	35		30	33.5	1.5	1.045	1.6%
비교예 502	비교 화합물 D	45	9		44	2	1.023	5.3%

[1755]

[1756] <입자경의 측정>

[1757] mRNA 내포 지질 입자의 입자경은, 지질 입자 분산액에 대하여, 제타 전위·입경 측정 시스템 ELS-Z2(오쓰카 덴시)를 이용하고, 인산 완충 생리 식염수(PBS)로 10배 희석하여, 측정했다. 결과를 표 7 및 표 8에 나타낸다.

[1758] <mRNA의 내포율의 평가>

[1759] (총 mRNA 농도 정량)

[1760] mRNA를 유지하는 지질 입자 30~60μL에, 3mol/L 아세트산 나트륨 수용액 15~30μL와 글리코젠 4.5~9μL를 첨가하고, 계속해서 에탄올 0.75~1.5mL를 첨가함으로써 지질을 용해하여, mRNA만을 침전시켰다. 그 후, 원심분리를 행하여, 상등액을 제거했다. 15분 이상 풍건시킨 후, 물을 더하여 재용해시키고, 나노 드롭 NF1000(Thermo Fisher Scientific)을 이용하여 농도 측정함으로써, 총 mRNA 농도를 정량했다.

[1761] (외수상에 있어서의 mRNA 농도의 정량)

[1762] Quant-iT RiboGreen RNA Assay Kit(Thermo Fisher Scientific)를 이용하여, 프로토콜에 따라 정량했다. 먼저, 상술한 키트에 포함되는 20×TE 버퍼를 물로 희석하여, 1×TE 버퍼로 했다. 또한, TE는, Tris/EDTA(에틸렌다이아민 사아세트산)를 나타낸다. 외수상의 mRNA만을 정량하기 위하여, mRNA를 유지하는 지질 입자 분산액을 1×TE 버퍼로 10000배로 희석했다. 10000배로 희석한 지질 입자 분산액 100μL를, 96웰 플레이트에 넣고, 계속해서 1×TE 버퍼로 2000배로 희석한 RiboGreen 시약(상기한 Quanti-iT Ribogreen RNA Assay Kit에 포함되어 있는 시약) 100μL를 샘플에 더여, 플레이트 리더 Infinite F200(TECAN)을 이용하여 형광(여기 파장: 485nm, 형광 파장: 535nm)을 측정함으로써, 외수상에 있어서의 mRNA 농도를 정량했다.

[1763] (내포율의 산출)

[1764] 상술한 공정에서 얻어진 총 mRNA 농도 및 외수상에서의 mRNA 농도의 정량 결과를 이용하여, 하기 식에 따라, mRNA 지질 입자의 mRNA 내포율을 산출했다. 결과를 표 7 및 표 8에 나타낸다.

[1765] mRNA 내포율(%)=(총 mRNA 농도-외수상에 있어서의 mRNA 농도)÷총 mRNA 농도×100

[1766] <EPO 효소 활성 측정>

[1767] C57BL/6J 마우스에 상기 <EPO mRNA 내포 지질 입자의 조제>에 있어서 조제한 mRNA 지질 입자의 분산액을 mRNA 투여량으로서 0.1mg/kg이 되도록 정맥 투여했다. 투여 20~24시간 후에 후대정맥으로부터 채혈을 행하여, 혈장을 얻었다. 얻어진 혈장을 이용하여 ab119522 Erythropoietin (EPO) Human Elisa Kit(Abcam)를 사용하여 인간 EPO 효소 활성을 정량했다.

[1768] 결과를 표 7에 나타낸다.

[1769] <Luciferase 발광 측정>

[1770] C57BL/6J 마우스에, 상기 <FLuc mRNA 내포 지질 입자의 조제>에 있어서 조제한 mRNA 지질 입자의 분산액을 0.1mg/kg이 되도록 미정맥 투여했다. 투여 5시간 후에 150mg/kg의 D-루시페린칼륨(후지필름 와코 준야쿠(주))을

복강 내 투여하고, 방혈에 의한 안락사 처치 후, 간장을 채취했다. IVIS Imaging System(PerkinElmer)을 이용하여 그 발광 강도를 정량했다.

[1771] 결과를 표 8에 나타낸다. 표 8에 있어서의 Luciferase[P/S]는, Photons/sec(광의 강도)를 나타낸다.

[1772] [표 7]

	입자경(nm)	내포율(%)	EPO[mU/mL]
비교예 401	65.0	86	1100
실시예 401	126.0	91	62717
실시예 402	108.0	93	39146
비교예 402	132.5	86	-
실시예 403	69.0	90	3812
실시예 404	85.9	91	11202
비교예 403	111.3	90	-
비교예 404	186.7	100	369
실시예 405	70.9	100	6222
실시예 406	78.0	100	29879
실시예 407	134.0	100	64968
실시예 408	67.7	93	31451
실시예 409	59.9	91	25468
실시예 410	64.4	93	4455
실시예 411	84.1	95	2378
실시예 412	79.1	91	3863
실시예 413	86.8	98	21632
비교예 405	60.3	77	852
실시예 414	98.8	97	40213
실시예 415	101.5	96	19728

[1773]

[1774] [표 8]

	입자경(nm)	내포율(%)	Luciferase[P/S]
실시예 501	111.9	57	3.8.E+09
실시예 502	139.3	73	1.3.E+09
비교예 501	56.6	91	1.0.E+08
실시예 503	116.7	82	2.9.E+09
실시예 504	74.8	85	4.4.E+09
실시예 505	59.3	81	9.0.E+08
실시예 506	53.3	75	9.1.E+08
실시예 507	134.4	91	2.9.E+09
실시예 508	82.9	89	1.4.E+09
비교예 502	139.2	76	6.9.E+08

[1775]

[1776] 비교예의 핵산 지질 조성물과 비교하여, 본 발명의 핵산 지질 조성물은, 리포터 단백 발현율의 억제 활성이 강한 것이 나타났다.

[1777] 시험예 4: mRNA 내포 지질 입자의 조제와 마우스에 있어서의 리포터 단백 발현율의 측정

[1778] <핵산 지질 입자의 조제>

[1779] 상기 실시예에 있어서 제조한 화합물 107, 129, 135를, 제1 지질로서 사용했다.

[1780] <EPO mRNA 내포 지질 입자의 조제>

[1781] 표 9에 기재된 화합물, 1,2-다이스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린(제품명: COATSOME(R) MC-8080; NOF corporation), 1,2-다이올레오일포스파티딜에탄올아민(제품명: COATSOME(R) ME-8181; NOF corporation), 콜레스테롤(제품명: Cholesterol HP; 니혼 파인 케미컬 주식회사), 1,2-다이미리스톨일-rac-글리세로-3-(메틸폴리옥시에틸렌 2000)(이하, DMG-PEG2000)(제품명: SUNBRIGHT(R) GM-020; NOF corporation)을, 표 9에 기재된 몰비로, 총지질 농도가 12.5mmol/L가 되도록 에탄올에 용해시켜, 유상을 얻었다.

[1782] EPO mRNA(제품명: CleanCap EPO mRNA(5moU); TriLink)를 pH 4의 50mmol/L 시트르산 버퍼로, 유상과의 혼합 후에 총지질과 mRNA의 중량비가 약 16:1~64:1이 되도록, mRNA를 CA 버퍼로 용해하여 수상을 얻었다. 계속해서 수상과 유상의 체적비가 수상:유상=3:1이 되도록 NanoAssemblr(Precision NanoSystems)을 사용하여 혼합하고, 혼합액을 인산 완충 생리 식염수(PBS)로 1.5배 희석하여 mRNA 지질 입자의 분산액을 얻었다. 이 분산액을 8% 수크로스를 포함하는 20mM 트리스 완충액에 대하여 투석 카세트(Slide-A-Lyzer G2, MWCO: 10kD, Thermo Fisher Scientific)를 이용하여 투석함으로써 에탄올의 제거를 행하여, EPO mRNA 내포 지질 입자를 얻었다.

[1783] [표 9]

[1784]

	제1 지질	지질 조성비(몰%)					제1 지질의 몰수의 스테롤류의 몰수에 대한 비	전체 지질에 대한 핵산의 질량비
		제1 지질	인지질		콜레스테롤	PEG 지질		
			DSPC	DOPE		DME-PEG2000		
비교예 601	비교 화합물 D	45	9		44	2	1.023	5.3%
실시예 601	화합물 107	45		10	43.5	1.5	1.034	3.1%
실시예 602	화합물 129	45		10	43.5	1.5	1.034	3.1%
실시예 603	화합물 135	45		10	43.5	1.5	1.034	3.1%

[1785] <FLuc mRNA 내포 지질 입자의 조제>

[1786] 표 10에 기재된 화합물, 1,2-다이올레오일포스파티딜에탄올아민(제품명: COATSOME(R) ME-8181; NOF corporation), 1,2-다이올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린(이하, DOPC)(제품명: COATSOME(R) MC-8181; NOF corporation), 콜레스테롤(제품명: Cholesterol HP; 니혼 파인 케미컬 주식회사), 1,2-다이미리스톨일-rac-글리세로-3-(메틸폴리옥시에틸렌 2000)(이하, DMG-PEG2000)(제품명: SUNBRIGHT(R) GM-020; NOF corporation)을, 표 10에 기재된 몰비로, 총지질 농도가 12.5mmol/L가 되도록 에탄올에 용해시켜, 유상을 얻었다.

[1787] FLuc mRNA(제품명: CleanCap FLuc mRNA; TriLink)를 pH 4의 50mmol/L 시트르산 버퍼로, 유상과의 혼합 후에 총지질과 mRNA의 중량비가 약 16:1~64:1이 되도록, mRNA를 CA 버퍼로 용해하여 수상을 얻었다. 계속해서 수상과 유상의 체적비가 수상:유상=3:1이 되도록 NanoAssemblr(Precision NanoSystems)을 사용하여 혼합하고, 혼합액을 인산 완충 생리 식염수(PBS)로 1.5배 희석하여 mRNA 지질 입자의 분산액을 얻었다. 이 분산액을 8% 수크로스를 포함하는 20mM 트리스 완충액에 대하여 투석 카세트(Slide-A-Lyzer G2, MWCO: 10kD, Thermo Fisher Scientific)를 이용하여 투석함으로써 에탄올의 제거를 행하여, FLuc mRNA 내포 지질 입자를 얻었다.

[1788] [표 10]

	제1 지질	지질 조성비(몰%)					제1 지질의 몰수의 스테롤류의 몰수에 대한 비	전체 지질에 대한 핵산의 질량비
		제1 지질	인지질		콜레스테롤	PEG 지질		
			DOPE	DOPC		DME-PEG2000		
실시예 604	화합물 107	45	10		43.5	1.5	1.034	1.6%
실시예 605	화합물 107	45	10		43.5	1.5	1.034	5.0%
실시예 606	화합물 135	45		10	43.5	1.5	1.034	3.1%
실시예 607	화합물 135	45			53.5	1.5	0.928	3.1%
실시예 608	화합물 88	45	10		43.5	1.5	1.034	1.6%
실시예 609	화합물 88	40	10		48.5	1.5	0.825	1.6%
실시예 610	화합물 107	45	10		43.5	1.5	1.034	3.1%
실시예 611	화합물 107	45		10	43.5	1.5	1.034	3.1%
실시예 612	화합물 107	45			53.5	1.5	0.841	3.1%
실시예 613	화합물 135	45	10		43.5	1.5	1.034	3.1%
실시예 614	화합물 135	40	10		48.5	1.5	1.034	3.1%
실시예 615	화합물 135	45		10	43.5	1.5	1.034	3.1%
실시예 616	화합물 135	45	10		43.5	1.5	1.034	5.0%
실시예 617	화합물 135	40	10		48.5	1.5	1.034	5.0%
실시예 618	화합물 135	45		10	43.5	1.5	1.034	5.0%

[1789]

[1790] <입자경의 측정>

[1791] mRNA 내포 지질 입자의 입자경은, 지질 입자 분산액에 대하여, 제타 전위·입경 측정 시스템 ELS-Z2(오쓰카 덴시)를 이용하고, 인산 완충 생리 식염수(PBS)로 5배 희석하여, 측정했다. 결과를 표11 및 표 12에 나타낸다.

[1792] <mRNA의 내포율의 평가>

[1793] (총 mRNA 농도 정량)

[1794] mRNA 및 mRNA를 내포하는 지질 입자 100μL에, 메탄올 900μL 첨가함으로써 지질을 용해하고, 흡광도계(Thermo Fisher Scientific)를 이용하여 260nm의 흡광도를 측정함으로써, 총 mRNA 농도를 정량했다.

[1795] (외수상에 있어서의 mRNA 농도의 정량)

[1796] Quant-iT RiboGreen RNA Assay Kit(Thermo Fisher Scientific)를 이용하여, 프로토콜에 따라 정량했다. 먼저, 상술한 키트에 포함되는 20×TE 버퍼를 물로 희석하여, 1×TE 버퍼로 했다. 또한, TE는, Tris/EDTA(에틸렌다이아민 사아세트산)를 나타낸다. 외수상의 핵산만을 정량하기 위하여, mRNA를 유지하는 지질 입자 분산액을 1×TE 버퍼로 50배로 희석했다. 50배로 희석한 지질 입자 분산액 100μL를, 96웰 플레이트에 넣고, 계속해서 1×TE 버퍼로 2000배로 희석한 RiboGreen 시약(상기한 Quanti-iT Ribogreen RNA Assay Kit에 포함되어 있는 시약) 100μL를 샘플에 더하여, 플레이트 리더 Infinit F200(TECAN)을 이용하여 형광(여기 파장: 485nm, 형광 파장: 535nm)을 측정함으로써, 외수상에 있어서의 mRNA 농도를 정량했다.

[1797] (내포율의 산출)

[1798] 상술한 공정에서 얻어진 총 mRNA 농도 및 외수상에서의 mRNA 농도의 정량 결과를 이용하여, 하기 식에 따라, 핵산 지질 입자의 mRNA 내포율을 산출했다. 결과를 표11 및 표 12에 나타낸다.

[1799] mRNA 내포율(%)=(총 mRNA 농도-외수상에 있어서의 mRNA 농도)÷총 mRNA 농도×100

[1800] <EPO 효소 활성 측정>

[1801] ICR 마우스에 상기 <EPO mRNA 내포 지질 입자의 조제>에 있어서 조제한 mRNA 지질 입자의 분산액을 mRNA 투여량으로서 0.1mg/kg이 되도록 정맥 투여했다. 투여 6시간 후에 후대정맥으로부터 채혈을 행하여, 혈장을 얻었다. 얻어진 혈장을 이용하여 ab119522 Erythropoietin (EPO) Human Elisa Kit(Abcam)를 사용하여 인간 EPO 효소 활성을 정량했다.

[1802] 결과를 표 11에 나타낸다.

[1803] [표 11]

	입자경(nm)	내포율(%)	EPO[mU/mL]
비교예 601	97.6	93.2	1.02.E+05
실시예 601	88.9	98.1	2.69.E+05
실시예 602	90.2	99.5	2.53.E+05
실시예 603	82.5	99.6	6.49.E+05
실시예 604	109.6	99.7	6.10.E+05
실시예 605	90.8	99.6	3.90.E+05
실시예 606	118.3	99.3	4.17.E+05
실시예 607	106.2	97.5	5.30.E+05

[1804]

[1805] 비교예의 핵산 지질 조성물과 비교하여, 본 발명의 핵산 지질 조성물은, 리포터 단백 발현율이 높은 것이 나타났다.

[1806] <Luciferase 발광 측정>

[1807] ICR 마우스에, 상기 <FLuc mRNA 내포 지질 입자의 조제>에 있어서 조제한 mRNA 지질 입자의 분산액을 mRNA 투여량으로서 1μg이 되도록 배측으로부터 대퇴직근 내에 단회 투여했다. 투여 5시간 50분 후에 150mg/kg의 D-루시페린칼륨(후지필름 와코 준야쿠(주))을 복강 내 투여하고, 아이소플루란 가스 마취하, 투여 6시간 후에 복와위(伏臥位)에서의 IVIS Imaging System(PerkinElmer)을 이용하여 발광을 측정했다. 투여한 측의 하지(下肢)가 모두 들어오도록 ROI를 설정하고, Living Image Software(PerkinElmer)로 발광량(Photons/Sec)을 정량했다.

[1808] 결과를 표 12에 나타낸다.

[1809] [표 12]

	입자경(nm)	내포율(%)	Total flux(p/s)
실시예 608	83.9	100	3.79E+08
실시예 609	83.5	100	4.60E+08
실시예 610	82.9	100	1.69E+09
실시예 611	126.4	98.8	1.08E+09
실시예 612	114.8	97.5	1.50E+09
실시예 613	85.9	99.7	7.74.E+08
실시예 614	83.7	99.4	8.62.E+08
실시예 615	148.6	98.5	7.03.E+08
실시예 616	93.6	98.8	1.21.E+09
실시예 617	86.6	98.4	1.08.E+09
실시예 618	148.3	97.6	3.96.E+08

[1810]

[1811] 비교예의 핵산 지질 조성물과 비교하여, 본 발명의 핵산 지질 조성물은, 양호한 발광을 나타냈다.