

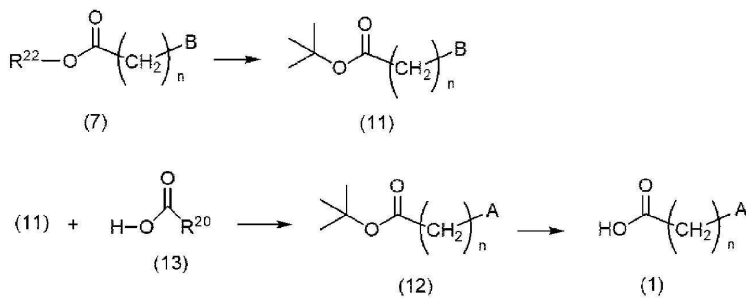
**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)**(11) 공개번호** 10-2024-0167871
(43) 공개일자 2024년11월28일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 51/09 (2006.01) C07C 319/22 (2006.01)
C07C 323/25 (2006.01) C07C 59/52 (2006.01)
C07D 211/22 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07C 51/09 (2013.01)
C07C 319/22 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7035598
(22) 출원일자(국제) 2023년03월24일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년10월24일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2023/011837
(87) 국제공개번호 WO 2023/190164
국제공개일자 2023년10월05일
- (30) 우선권주장
JP-P-2022-051920 2022년03월28일 일본(JP)
- (71) 출원인
니치유 가부시키키가이샤
일본국 도쿄도 시부야구 에비스 4초메 20반 3고
- (72) 발명자
모토우스 료스케
일본, 카나가와 2100865, 카와사키시,
카와사키구, 치도리쵸, 3-3, 씨/오 니치유 가부시
키키가이샤
오타 마사키
일본, 카나가와 2100865, 카와사키시,
카와사키구, 치도리쵸, 3-3, 씨/오 니치유 가부시
키키가이샤
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 아릴 에스테르-함유 카르복실산의 제조 방법 및 양이온성 지질의 제조 방법**(57) 요약**

본 발명은 올리고머의 생성을 억제하고 컬럼 크로마토그래피 등과 같은 생산성이 낮은 정제 단계를 필요로 하지 않는, 고순도의 아릴 에스테르-함유 카르복실산의 제조 방법 및 양이온성 지질의 제조 방법을 제공한다. 하기 단계를 포함하는, 아릴 에스테르-함유 카르복실산 (1)의 제조 방법: 1) 화합물 (7)을, 칼륨 tert-부톡시드 및 tert-부틸 알코올을 사용하여 비양성자성 용매의 존재 하에 반응시켜, 화합물 (12)를 수득하는 단계, 2) 화합물 (11)과 화합물 (13)을, 촉합제를 사용하여 반응시켜, 화합물 (12)을 수득하는 단계, 및 3) 화합물 (12)의 tert-부틸 기를 유기 용매 중의, 트리플루오로메탄설폰산, 메탄설폰산, TMS-C1와 요오드화나트륨의 조합, 또는 TMS-I를 사용하여 탈보호시켜, 화합물 (1)을 수득하는 단계 (A는 $-O-C(=O)R^{20}$ 기를 갖는 페닐 등이며, B는 히드록시 기를 갖는 페닐 등임).



(52) CPC특허분류

C07C 323/25 (2013.01)

C07C 59/52 (2013.01)

C07D 211/22 (2013.01)

C07D 405/14 (2013.01)

(72) 발명자

오조네 다이키

일본, 카나가와 2100865, 카와사키시, 카와사키구,
치도리쵸, 3-3, 씨/오 니치유 가부시키키가이샤

사토 마사유키

일본, 카나가와 2100865, 카와사키시, 카와사키구,
치도리쵸, 3-3, 씨/오 니치유 가부시키키가이샤

명세서

청구범위

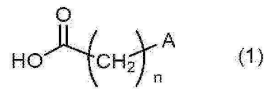
청구항 1

하기 3개의 단계를 포함하는, 하기 화학식 (1)로 표시되는 아릴 에스테르-함유 카르복실산의 제조 방법:

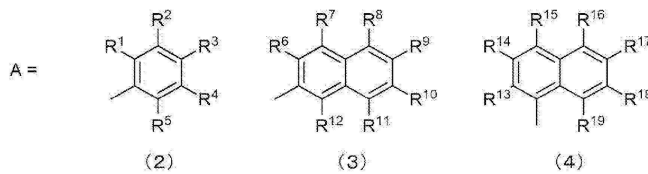
(단계 1) 하기 화학식 (7)로 표시되는 화합물을, 칼륨(potassium) tert-부톡시드 및 tert-부틸 알코올을 사용하여 비양성자성 용매(aprotic solvent)의 존재 하에 반응시켜, 하기 화학식 (11)로 표시되는 화합물을 수득하는 단계,

(단계 2) 하기 화학식 (11)로 표시되는 화합물과 하기 화학식 (13)으로 표시되는 화합물을, 축합제(condensing agent)를 사용하여 반응시켜, 하기 화학식 (12)로 표시되는 화합물을 수득하는 단계, 및

(단계 3) 하기 화학식 (12)로 표시되는 화합물의 tert-부틸 기를 유기 용매 중의, 트리플루오로메탄설폰산, 메탄설폰산, 트리메틸실릴 클로라이드 (TMS-Cl)와 요오드화나트륨의 조합, 또는 트리메틸실릴 요오다이드 (TMS-I)를 사용하여 탈보호(deprotecting)시켜, 하기 화학식 (1)로 표시되는 화합물을 수득하는 단계:



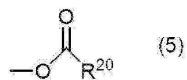
화학식 (1)에서, A는 하기 화학식 (2), (3), 또는 (4)로 표시되는 기이고, n은 메틸렌 기의 반복 단위 수를 나타내는 1 내지 10의 정수이고;



화학식 (2)에서, R¹ 내지 R⁵로부터 선택되는 적어도 하나는 하기 화학식 (5)로 표시되는 기이고, 나머지는 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐 원자, 또는 알킬 기이고;

화학식 (3)에서, R⁶ 내지 R¹²로부터 선택되는 적어도 하나는 하기 화학식 (5)로 표시되는 기이고, 나머지는 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐 원자, 또는 알킬 기이고,

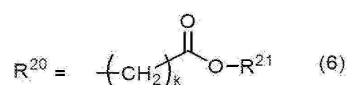
화학식 (4)에서, R¹³ 내지 R¹⁹로부터 선택되는 적어도 하나는 하기 화학식 (5)로 표시되는 기이고, 나머지는 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐 원자, 또는 알킬 기이고;



화학식 (5)에서, R²⁰은 하기에 나타낸 I, II 또는 III의 구조이며,

I: 12 내지 22개의 탄소 원자를 갖는 선형 지방족 탄화수소 기, 12 내지 37개의 탄소 원자를 갖는 분지형 지방족 탄화수소 기, 지용성 비타민 잔기, 또는 스테롤 유도체 잔기,

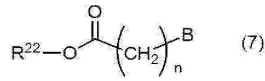
II: 하기 화학식 (6)으로 표시되는 기;



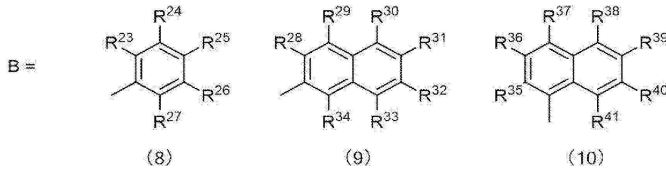
화학식 (6)에서, k는 메틸렌 기의 반복 단위 수를 나타내는 2 내지 10의 정수이고, R²¹은 12 내지 22개의 탄소 원자를 갖는 선형 지방족 탄화수소 기, 12 내지 37개의 탄소 원자를 갖는 분지형 지방족 탄화수소 기, 지용성

비타민 잔기, 또는 스테롤 유도체 잔기이고,

III: 벤젠 고리 및 구아니디노 기를 함유하고, 7개 또는 8개의 탄소 원자, 3개의 질소 원자, 및 수소 원자로 이루어진 기;



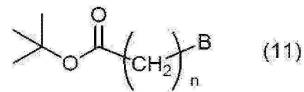
화학식 (7)에서, B는 하기 화학식 (8), (9), 또는 (10)으로 표시되는 기이고, n은 메틸렌 기의 반복 단위 수를 나타내는 1 내지 10의 정수이고, R²²는 메틸 또는 에틸이고;



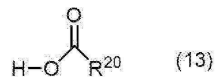
화학식 (8)에서, R²³ 내지 R²⁷로부터 선택되는 적어도 하나는 히드록시 기이고, 나머지는 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐 원자, 또는 알킬 기이고,

화학식 (9)에서, R²⁸ 내지 R³⁴로부터 선택되는 적어도 하나는 히드록시 기이고, 나머지는 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐 원자, 또는 알킬 기이고,

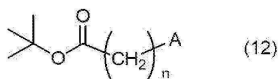
화학식 (10)에서, R³⁵ 내지 R⁴¹로부터 선택되는 적어도 하나는 히드록시 기이고, 나머지는 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐 원자, 또는 알킬 기이고;



화학식 (11)에서, B는 상기 화학식 (8), (9), 또는 (10)으로 표시되는 기이고, n은 메틸렌 기의 반복 단위 수를 나타내는 1 내지 10의 정수이고;



화학식 (13)에서, R²⁰은 상기에 나타낸 I, II, 또는 III의 구조이고;



화학식 (12)에서, A는 상기 화학식 (2), (3), 또는 (4)로 표시되는 기이고, n은 메틸렌 기의 반복 단위 수를 나타내는 1 내지 10의 정수이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 (1) 및 (12)에서의 A가 화학식 (2)로 표시되는 기이고, 화학식 (7) 및 (11)에서의 B가 화학식 (8)로 표시되는 기인, 제조 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 화학식 (2)에서, R¹ 내지 R⁵로부터 선택되는 적어도 하나가 화학식 (5)로 표시되는 기이고, 나머지는 각각 독립적으로 수소 원자이고, 화학식 (8)에서, R²³ 내지 R²⁷로부터 선택되는 적어도 하나가 히드록시 기이고, 나머지는 각각 독립적으로 수소 원자인, 제조 방법.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 화학식 (2)에서, R³은 상기 화학식 (5)로 표시되는 기이고, R¹, R², R⁴, 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소 원자이며, 화학식 (8)에서, R²⁵는 히드록시 기이고, R²³, R²⁴, R²⁶, 및 R²⁷은 각각 독립적으로 수소 원자인, 제조 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (5) 및 (13)의 R²⁰이 I 또는 II의 구조인, 제조 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, n이 1인, 제조 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 (단계 3)에서 메탄설폰산을 사용하는, 제조 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에, 상기 (단계 1)에서의 비양성자성 용매가 톨루엔인, 제조 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 (단계 2)에서의 축합제가 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드록로라이드 (EDC 히드록로라이드), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 (EDC), N,N'-디시클로헥실카르보디이미드 (DCC), 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드 (DIC)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 제조 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 (단계 3)에서의 유기 용매가 아세토니트릴, 디클로로메탄 또는 클로로포름, 또는 이의 혼합물인, 제조 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (7)에서의 R²²가 메틸인, 제조 방법.

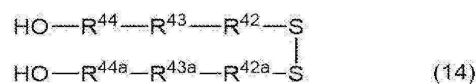
청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 (단계 1), (단계 2) 및 (단계 3), 및 (단계 4) 화학식 (1)로 표시되는 수득된 아릴 에스테르-함유 카르복실산과, 디설피드 결합, 적어도 하나의 3급 질소, 및 적어도 하나의 히드록시 기 또는 아미노 기를 갖는 화합물을 축합하는 단계를 포함하는, 양이온성 지질의 제조 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 화합물이 화학식 (14)로 표시되는 화합물이고,

상기 (단계 4)에서, 아릴 에스테르-함유 카르복실산과 화합물의 히드록시 기를 축합하여 화학식 (20)으로 표시되는 양이온성 지질을 수득하는, 제조 방법:

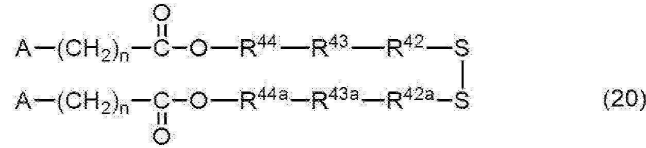


화학식 (14)에서,

R⁴² 및 R^{42a}는 각각 독립적으로 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌 기이고,

R⁴³ 및 R^{43a}는 각각 독립적으로 1 내지 6개의 탄소 원자 및 1개의 3급 아미노기를 갖는 비-시클릭(non-cyclic) 알킬 3급 아미노기, 또는 2 내지 5개의 탄소 원자 및 1 내지 2개의 3급 아미노기를 갖는 시클릭 알킬렌 3급 아미노기이고,

R⁴⁴ 및 R^{44a}는 각각 독립적으로 각각 8개 이하의 탄소 원자를 갖는 알킬렌기 또는 옥시디알킬렌기이고;



화학식 (20)에서, 각각의 기호는 상기에 정의한 바와 같다.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 아릴 에스테르를 함유하는 카르복실산의 제조 방법 및 양이온성 지질의 제조 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 아릴 에스테르를 함유하는 카르복실산은 아릴 아세트산 유도체의 비스테로이드성 항염증제로 대표되는 바와 같이 (비특허문헌 1 참조), 현재 다양한 아세트산 유도체의 의약품의 부분 구조로서 중요한 역할을 한다. 더욱이, 이들은 비특허문헌 2에서 아릴 에스테르의 높은 분해성이 mRNA 치료 약물 용도에서의 지질 나노입자 (lipid nanoparticle, LNP)의 서방성에 기여하는 것으로 나타난 바와 같이, LNP 원료의 부분 구조로서 또한 중요한 역할을 한다.

[0003] 다른 한편으로는, 상기의 아릴 에스테르를 함유하는 화합물을 제조하기 위해, 아릴 에스테르를 함유하는 카르복실산을 사용한다. 페놀성 히드록실기를 갖는 카르복실산을 사용하여 아릴 에스테르를 형성하고자 하는 경우, 특허문헌 1 등에 기재된 바와 같은 산 클로라이드, 산 무수물 등과 같은 활성 아실화제를 사용하는 방법 또는 DCC, 폴리인산 등과 같은 축합제(condensing agent)를 사용하는 방법이 바람직한 것으로 생각된다. 그러나, 상기의 축합제를 사용하는 방법에서, 페놀성 히드록실기를 함유하는 화합물의 카르복실기에도 축합제가 작용하여 올리고머를 생성한다는 것이 알려져 있다.

[0004] 또한, 카르보닐기에 선택성을 부여하기 위해, 미리 카르복실산을 산 무수물이나 산 클로라이드를 사용한 방법에 의해 활성 아실기로 전환한 후, 페놀성 히드록실기를 반응시킨 경우에도, 페놀성 히드록실기에 함유된 카르복실기가 활성 아실기에 작용하여 원하는 아릴 에스테르뿐만 아니라 카르복실기가 작용하는 헤테로 산 무수물도 형성된다는 것이 알려져 있다 (비특허문헌 3). 이 헤테로 산 무수물에서, 페놀성 히드록실기의 작용은 축합제를 사용한 경우에서와 유사한 올리고머를 생성한다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0005] (특허문헌 0001) [특허문헌 1]
 (특허문헌 0002) JP 2011-105667 A
 (특허문헌 0003) [특허문헌 2]
 (특허문헌 0004) WO 2019/188867
 (특허문헌 0005) [특허문헌 3]
 (특허문헌 0006) WO 2021/195529

비특허문헌

- [0006] (비특허문헌 0001) [비특허문헌 1]
(비특허문헌 0002) The Journal of the Japanese Society of Internal Medicine 100:2888-2901, 2011
(비특허문헌 0003) [비특허문헌 2]
(비특허문헌 0004) Adv. Funct. Mater. 30, 1910575 (2020)
(비특허문헌 0005) [비특허문헌 3]
(비특허문헌 0006) Chem. Papers, 1997, 51, 111-116

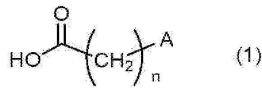
발명의 내용

해결하려는 과제

- [0007] 그러나, 상기 올리고머는 단량체 화합물과 유사한 반응성 및 특성을 가지고 있기 때문에, 이들은 때때로 다양한 부반응을 일으키거나 정제 동안 제거하기 어려울 수 있다.
- [0008] 일 실시양태로서, 특허문헌 2의 실시예에 기재된 4-올레오일옥시페닐아세트산의 합성 동안 올레산 무수물을 4-히드록시페닐아세트산과 반응시키는 경우, 4-히드록시페닐아세트산의 올리고머가 생성되므로, 아세토니트릴을 사용한 6회 추출 및 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 사용한 정제를 실시할 필요가 있으며, 사용된 올레산 무수물에 대해 수득된 4-올레오일옥시페닐아세트산의 양이 적다. 따라서, 일반적인 제조 방법으로는 만족할 만한 수준이 아니다.
- [0009] 더욱이, 페놀성 히드록실 기의 pKa는 8 내지 11로 알코올 및 물과 비교하여 산성도가 높기 때문에, 아릴 에스테르는 일반적으로 물 또는 알코올 중에서의 분해성이 높은 것으로 알려져 있으며, 특히 염기성 조건 하에 쉽게 분해되는 것으로 알려져 있기 때문에, 원하는 아릴 에스테르를 함유하는 카르복실산을 제조할 때 무시할 수 없는 문제를 일으킨다.
- [0010] 본 발명은, 상기의 문제점을 감안하여, 올리고머의 생성을 억제하고 컬럼 크로마토그래피 등과 같은 생산성이 낮은 정제 단계를 필요로 하지 않는, 고순도의 아릴 에스테르를 함유하는 카르복실산의 제조 방법 및 양이온성 지질의 제조 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

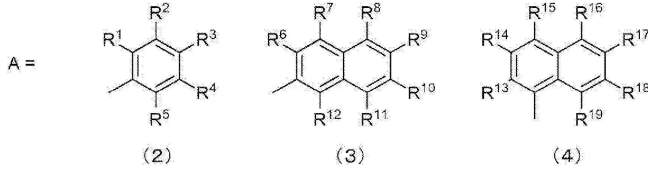
- [0011] 본 발명자들은 집중적인 연구를 수행한 결과, 메틸 기 또는 에틸 기로 에스테르화된 히드록시아릴카르복실산을, 칼륨(potassium) tert-부톡시드를 사용하여 에스테르 교환함으로써, 카르복실산에만 tert-부틸 기를 도입하고, 히드록시 기를 에스테르화 후에 특정의 탈보호제(deprotecting agent)로 tert-부틸 기를 탈보호(deprotecting)함으로써, 올리고머의 부생성(by-production)을 본질적으로 회피하고, 컬럼 크로마토그래피로 대표되는 생산성이 낮은 정제 방법을 수행하지 않고도 고순도의 아릴 에스테르를 함유하는 카르복실산을 제조할 수 있다는 것을 밝혀내어, 본 발명을 완성하게 되었다.
- [0012] 즉, 본 발명은 다음을 포함한다:
- [0013] [1] 하기 3개의 단계를 포함하는, 하기 화학식 (1)로 표시되는 아릴 에스테르-함유 카르복실산의 제조 방법:
- [0014] (단계 1) 하기 화학식 (7)로 표시되는 화합물을, 칼륨 tert-부톡시드 및 tert-부틸 알코올을 사용하여 비양성자성 용매(aprotic solvent)의 존재 하에 반응시켜, 하기 화학식 (11)로 표시되는 화합물을 수득하는 단계,
- [0015] (단계 2) 하기 화학식 (11)로 표시되는 화합물과 하기 화학식 (13)으로 표시되는 화합물을, 촉합제를 사용하여 반응시켜, 하기 화학식 (12)로 표시되는 화합물을 수득하는 단계, 및
- [0016] (단계 3) 하기 화학식 (12)로 표시되는 화합물의 tert-부틸 기를 유기 용매 중의, 트리플루오로메탄설폰산, 메탄설폰산, 트리메틸실릴 클로라이드 (TMS-Cl)와 요오드화나트륨의 조합, 또는 트리메틸실릴 요오다이드 (TMS-I)를 사용하여 탈보호시켜, 하기 화학식 (1)로 표시되는 화합물을 수득하는 단계:



[0017]

[0018]

화학식 (1)에서, A는 하기 화학식 (2), (3), 또는 (4)로 표시되는 기이고, n은 메틸렌 기의 반복 단위 수를 나타내는 1 내지 10의 정수이고;



[0019]

[0020]

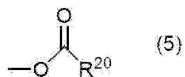
화학식 (2)에서, R¹ 내지 R⁵로부터 선택되는 적어도 하나는 하기 화학식 (5)로 표시되는 기이고, 나머지는 각각 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자, 또는 알킬 기이고,

[0021]

화학식 (3)에서, R⁶ 내지 R¹¹로부터 선택되는 적어도 하나는 하기 화학식 (5)로 표시되는 기이고, 나머지는 각각 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자, 또는 알킬 기이고,

[0022]

화학식 (4)에서, R¹² 내지 R¹⁹로부터 선택되는 적어도 하나는 하기 화학식 (5)로 표시되는 기이고, 나머지는 각각 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자, 또는 알킬 기이고;



[0023]

[0024]

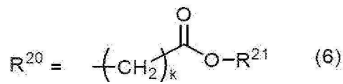
화학식 (5)에서, R²⁰은 하기에 나타낸 I, II 또는 III의 구조이며,

[0025]

I: 12 내지 22개의 탄소 원자를 갖는 선형 지방족 탄화수소 기, 12 내지 37개의 탄소 원자를 갖는 분지형 지방족 탄화수소 기, 지용성 비타민 잔기, 또는 스테롤 유도체 잔기,

[0026]

II: 하기 화학식 (6)으로 표시되는 기;



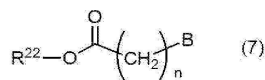
[0027]

[0028]

화학식 (6)에서, k는 메틸렌 기의 반복 단위 수를 나타내는 2 내지 10의 정수이고, R²¹은 12 내지 22개의 탄소 원자를 갖는 선형 지방족 탄화수소 기, 12 내지 37개의 탄소 원자를 갖는 분지형 지방족 탄화수소 기, 지용성 비타민 잔기, 또는 스테롤 유도체 잔기이고,

[0029]

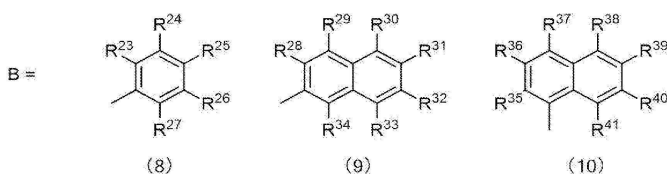
III: 벤젠 고리 및 구아니디노 기를 함유하고, 7개 또는 8개의 탄소 원자, 3개의 질소 원자, 및 수소 원자로 이루어진 기;



[0030]

[0031]

화학식 (7)에서, B는 하기 화학식 (8), (9), 또는 (10)으로 표시되는 기이고, n은 메틸렌 기의 반복 단위 수를 나타내는 1 내지 10의 정수이고, R²²는 메틸 또는 에틸이고;



[0032]

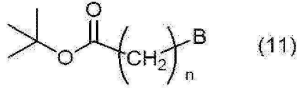
[0033]

화학식 (8)에서, R²³ 내지 R²⁷로부터 선택되는 적어도 하나는 히드록시 기이고, 나머지는 각각 독립적으로 수소

원자, 할로겐 원자, 또는 알킬 기이고,

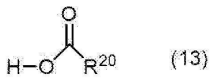
[0034] 화학식 (9)에서, R²⁸ 내지 R³⁴로부터 선택되는 적어도 하나는 히드록시 기이고, 나머지는 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐 원자, 또는 알킬 기이고,

[0035] 화학식 (10)에서, R³⁵ 내지 R⁴¹로부터 선택되는 적어도 하나는 히드록시 기이고, 나머지는 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐 원자, 또는 알킬 기이고;



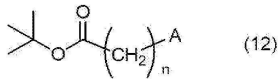
[0036]

[0037] 화학식 (11)에서, B는 상기 화학식 (8), (9), 또는 (10)으로 표시되는 기이고, n은 메틸렌 기의 반복 단위 수를 나타내는 1 내지 10의 정수이고;



[0038]

[0039] 화학식 (13)에서, R²⁰은 상기에 나타낸 I, II, 또는 III의 구조이고;



[0040]

[0041] 화학식 (12)에서, A는 상기 화학식 (2), (3), 또는 (4)로 표시되는 기이고, n은 메틸렌 기의 반복 단위 수를 나타내는 1 내지 10의 정수이다.

[0042] [2] [1]에 있어서, 상기 화학식 (1) 및 (12)에서의 A가 상기 화학식 (2)로 표시되는 기이고, 상기 화학식 (7) 및 (11)에서의 B가 상기 화학식 (8)로 표시되는 기인, 제조 방법.

[0043] [3] [2]에 있어서, 상기 화학식 (2)에서, R¹ 내지 R⁵로부터 선택되는 적어도 하나가 상기 화학식 (5)로 표시되는 기이고, 나머지는 각각 독립적으로 수소 원자이고, 상기 화학식 (8)에서, R²³ 내지 R²⁷로부터 선택되는 적어도 하나가 히드록시 기이고, 나머지는 각각 독립적으로 수소 원자인, 제조 방법.

[0044] [4] [2] 또는 [3]에 있어서, 상기 화학식 (2)에서, R³은 상기 화학식 (5)로 표시되는 기이고, R¹, R², R⁴, 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소 원자이며, 상기 화학식 (8)에서, R²⁵는 히드록시 기이고, R²³, R²⁴, R²⁶, 및 R²⁷은 각각 독립적으로 수소 원자인, 제조 방법.

[0045] [5] [1] 내지 [4] 중 어느 하나에 있어서, 상기 화학식 (5) 및 (13)의 R²⁰이 상기 I 또는 II의 구조인, 제조 방법.

[0046] [6] [1] 내지 [5] 중 어느 하나에 있어서, n이 1인, 제조 방법.

[0047] [7] [1] 내지 [6] 중 어느 하나에 있어서, 상기 (단계 3)에서 메탄설포산을 사용하는, 제조 방법.

[0048] [8] [1] 내지 [7] 중 어느 하나에 있어서, 상기 (단계 1)에서의 비양성자성 용매가 톨루엔인, 제조 방법.

[0049] [9] [1] 내지 [8] 중 어느 하나에 있어서, 상기 (단계 2)에서의 촉합제가 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드록로라이드 (EDC 히드록로라이드), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 (EDC), N,N'-디시클로헥실카르보디이미드 (DCC), 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드 (DIC)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 제조 방법.

[0050] [10] [1] 내지 [9] 중 어느 하나에 있어서, 상기 (단계 3)에서의 유기 용매가 아세토니트릴, 디클로로메탄 또는 클로로포름, 또는 이의 혼합물인, 제조 방법.

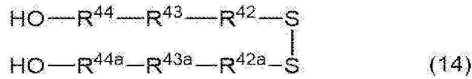
[0051] [11] [1] 내지 [10] 중 어느 하나에 있어서, 상기 화학식 (7)에서의 R²²가 메틸인, 제조 방법.

[0052] [12] [1] 내지 [11] 중 어느 하나의 (단계 1), (단계 2) 및 (단계 3), 및

[0053] (단계 4) 화학식 (1)로 표시되는 수득된 아릴 에스테르-함유 카르복실산과, 디설피드 결합, 적어도 하나의 3급 질소, 및 적어도 하나의 히드록시 기 또는 아미노 기를 갖는 화합물을 축합하는 단계를 포함하는, 양이온성 지질의 제조 방법.

[0054] [13] [12]에 있어서, 상기 화합물이 화학식 (14)로 표시되는 화합물이고,

[0055] 상기 (단계 4)에서, 상기 아릴 에스테르-함유 카르복실산과 상기 화합물의 히드록시 기를 축합하여 화학식 (20)으로 표시되는 양이온성 지질을 수득하는, 제조 방법:

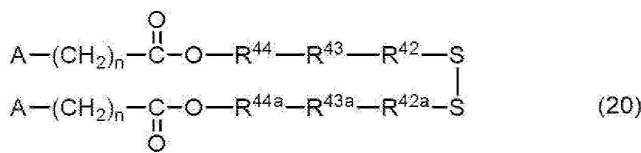


[0056] 화학식 (14)에서,
[0057]

[0058] R^{42} 및 R^{42a} 는 각각 독립적으로 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌 기이고,

[0059] R^{43} 및 R^{43a} 는 각각 독립적으로 1 내지 6개의 탄소 원자 및 1개의 3급 아미노 기를 갖는 비-시클릭(non-cyclic) 알킬 3급 아미노 기, 또는 2 내지 5개의 탄소 원자 및 1 내지 2개의 3급 아미노 기를 갖는 시클릭 알킬렌 3급 아미노 기이고,

[0060] R^{44} 및 R^{44a} 는 각각 독립적으로 각각 8개 이하의 탄소 원자를 갖는 알킬렌 기 또는 옥시디알킬렌 기이고;



[0061] 화학식 (20)에서, 각각의 기호는 상기에 정의한 바와 같다.
[0062]

발명의 효과

[0063] 본 발명의 제조 방법은 본질적으로 올리고머의 부생성을 피할 수 있다. 더욱이, 아릴 에스테르의 분해를 억제할 수 있고, 컬럼 크로마토그래피와 같은 생산성이 낮은 정제 단계를 필요로 하지 않고 고순도의 아릴 에스테르를 함유하는 카르복실산을 제공할 수 있다. 따라서, 상기 방법은 특히 고순도 제품이 요구되는 의약 분야의 원료의 제조 방법으로서도 적용가능하다.

[0064] 더욱이, 특허문헌 2에 나타난 바와 같이 아릴 에스테르를 함유하는 카르복실산을 원료로서 사용하는 양이온성 지질의 합성에 있어서, 올리고머로부터 유래하는 불순물의 생성을 본질적으로 피하면서 상기 지질을 합성하는 것이 가능하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0065] 이하, 본 발명의 실시양태를 설명하지만, 본 발명은 이에 제한되지 않는다. 하기 실시양태에서, 아릴 에스테르를 함유하는 카르복실산의 제조 방법 및 양이온성 지질의 제조 방법을 설명한다.

[0066] [아릴 에스테르-함유 카르복실산의 제조 방법]

[0067] 본 발명은 단계 1 내지 단계 3을 포함하는, 화학식 (1)로 표시되는 아릴 에스테르-함유 카르복실산의 제조 방법을 제공한다.

[0068] 화학식 (1) 및 (12)에서, A는 화학식 (2), (3), 또는 (4)로 표시되는 기, 바람직하게는 화학식 (2)로 표시되는 기이다.

[0069] 화학식 (1) 및 (12)에서, n은 1 내지 10의 정수, 바람직하게는 1 내지 5의 정수, 보다 바람직하게는 1이며, 이는 메틸렌 기의 반복 단위 수를 나타낸다.

[0070] 화학식 (2)에서, R^1 내지 R^5 로부터 선택되는 적어도 하나는 화학식 (5)로 표시되는 기이고, 바람직하게는 R^1 내지 R^5 로부터 선택되는 하나는 화학식 (5)로 표시되는 기이다.

- [0071] 화학식 (2)의 R^1 내지 R^5 에서, 화학식 (5)로 표시되는 기 이외의 나머지 치환기는 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐 원자, 또는 알킬 기, 바람직하게는 수소 원자이다.
- [0072] 화학식 (3)에서, R^6 내지 R^{12} 로부터 선택되는 적어도 하나는 화학식 (5)로 표시되는 기이고, 바람직하게는 R^6 내지 R^{12} 로부터 선택되는 하나는 화학식 (5)로 표시되는 기이다.
- [0073] 화학식 (3)의 R^6 내지 R^{12} 에서, 화학식 (5)로 표시되는 기 이외의 나머지 치환기는 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐 원자, 또는 알킬 기, 바람직하게는 수소 원자이다.
- [0074] 화학식 (4)에서, R^{13} 내지 R^{19} 로부터 선택되는 적어도 하나는 화학식 (5)로 표시되는 기이고, 바람직하게는 R^{13} 내지 R^{19} 로부터 선택되는 하나는 화학식 (5)로 표시되는 기이다.
- [0075] 화학식 (4)의 R^{13} 내지 R^{19} 에서, 화학식 (5)로 표시되는 기 이외의 나머지 치환기는 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐 원자, 또는 알킬 기, 바람직하게는 수소 원자이다.
- [0076] 본 발명에서, "알킬 기"는 선형 또는 분지형일 수 있다. 알킬 기의 탄소수는 바람직하게는 1 내지 6, 보다 바람직하게는 1 내지 4이다. 알킬 기의 구체적인 예는 메틸 기, 에틸 기, 프로필 기, 이소프로필 기, n-부틸 기, sec-부틸 기, 이소부틸 기, tert-부틸 기, 펜틸 기, 이소펜틸 기, 네오펀틸 기, tert-펜틸 기, 1,2-디메틸프로필 기, 2-메틸부틸 기, 2-메틸펜틸 기, 3-메틸펜틸 기, 2,2-디메틸부틸 기, 2,3-디메틸부틸 기 등, 바람직하게는 메틸 기, 에틸 기, 프로필 기, 이소프로필 기, n-부틸 기, sec-부틸 기, 이소부틸 기, tert-부틸 기를 포함한다.
- [0077] 화학식 (5) 및 (13)에서, R^{20} 은 상기에 나타난 I, II 또는 III의 구조, 바람직하게는 I 또는 II의 구조, 가장 바람직하게는 I의 구조이다.
- [0078] I의 구조는 12 내지 22개의 탄소 원자를 갖는 선형 지방족 탄화수소 기, 12 내지 37개의 탄소 원자를 갖는 분지형 지방족 탄화수소 기, 지용성 비타민 잔기, 또는 스테롤 유도체 잔기이다. 지방족 탄화수소 기는 선형 또는 분지형일 수 있으며, 이는 포화 또는 불포화일 수 있다.
- [0079] 화학식 (5) 및 (13)의 R^{20} 이 I에 기재된 선형 지방족 탄화수소 기인 경우, R^{20} 의 탄소수는 12 내지 22, 바람직하게는 12 내지 20, 보다 바람직하게는 14 내지 20이다. 이의 구체적인 예는 도데실 기, 트리데실 기, 테트라데실 기, 펜타데실 기, 헥사데실 기, 헵타데실 기, 옥타데실 기, 노나데실 기, 이코실 기, 헤니코실 기, 도코실 기, 도데세닐 기, 트리데세닐 기, 테트라데세닐 기, 펜타데세닐 기, 헥사데세닐 기, 헵타데세닐 기, 옥타데세닐 기, 노나데세닐 기, 이코세닐 기, 헤니코세닐 기, 도코세닐 기, 도데카디에닐 기, 트리데카디에닐 기, 테트라데카디에닐 기, 펜타데카디에닐 기, 헥사데카디에닐 기, 헵타데카디에닐 기, 옥타데카디에닐 기, 노나데카디에닐 기, 이코사디에닐 기, 헤니코사디에닐 기, 헤네이코사디에닐 기, 도코사디에닐 기, 옥타데카트리에닐 기, 이코사트리에닐 기, 이코사테트라에닐 기, 이코사펜타에닐 기, 도코사헥사에닐 기 등을 포함한다.
- [0080] 화학식 (5) 및 (13)의 R^{20} 이 I에 기재된 분지형 지방족 탄화수소 기인 경우, R^{20} 의 탄소수는 12 내지 37, 바람직하게는 14 내지 37이다. 이의 구체적인 예는 이소스테아릴 기, 1-헥실헵틸 기, 1-헥실노닐 기, 1-옥틸노닐 기, 1-옥틸운데실 기, 1-데실운데실 기, 1-도데실트리데실 기, 1-테트라데실펜타데실 기, 1-헥사데실헵타데실 기, 1-옥타데실노나데실 기 등, 바람직하게는, 1-헥실헵틸 기, 1-헥실노닐 기, 1-옥틸노닐 기, 1-옥틸운데실 기, 1-데실운데실 기, 1-도데실트리데실 기, 1-테트라데실펜타데실 기, 및 1-헥사데실헵타데실 기를 포함한다.
- [0081] 화학식 (5) 및 (13)의 R^{20} 이 I에 기재된 불포화 지방족 탄화수소 기인 경우, 지방족 탄화수소 기의 탄소수는 12 내지 22, 보다 바람직하게는 12 내지 20, 보다 바람직하게는 14 내지 20이다. 지방족 탄화수소 기는 일반적으로 1 내지 6, 바람직하게는 1 내지 3, 보다 바람직하게는 1개의 불포화 결합을 함유한다. 불포화 결합은 탄소-탄소 이중 결합 및 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하지만, 이는 보다 바람직하게는 탄소-탄소 이중 결합이다. 불포화 결합(들) 및 12 내지 22개의 탄소 원자를 갖는 지방족 탄화수소 기의 구체적인 예는 도데세닐 기, 트리데세닐 기, 테트라데세닐 기, 펜타데세닐 기, 헥사데세닐 기, 헵타데세닐 기, 옥타데세닐 기, 노나데세닐 기, 도데카디에닐 기, 트리데카디에닐 기, 테트라데카디에닐 기, 펜타데카디에닐 기, 헥사데카디에닐 기, 헵타데카디에닐 기, 옥타데카디에닐 기, 노나데카디에닐 기, 이코사디에닐 기, 헤니코사디에닐 기, 도코사디에닐 기, 옥타

데카트리에닐 기, 이코사트리에닐 기, 이코사테트라에닐 기, 이코사펜타에닐 기, 도코사헥사에닐 기 등을 포함한다.

[0082] 본 발명에서, 지용성 비타민 잔기의 예는 지용성 비타민으로부터 유래된 잔기 또는 지용성 비타민의 관능기인 히드록실 기가 또 다른 반응성 관능기로 전환된 잔기 등을 포함한다. 예는 지용성 비타민으로부터 히드록실 기를 제거하여 수득한 구조를 갖는 1가의 기, 지용성 비타민의 히드록실 기로부터 수소 원자를 제거하여 수득한 구조를 갖는 1가의 기 등을 포함한다. 지용성 비타민은 레티놀, 에르고스테롤, 7-데히드로콜레스테롤, 칼시페롤, 콜레칼시페롤, 디히드로에르고칼시페롤, 디히드로타키스테롤, 토코페롤, 토코트리에놀 등, 바람직하게는 토코페롤을 포함한다.

[0083] 본 발명에서, 스테롤 유도체 잔기의 예는 스테롤 유도체로부터 유래된 잔기, 또는 스테롤 유도체의 관능기인 히드록실 기가 또 다른 반응성 관능기로 전환된 잔기 등을 포함한다. 예는 스테롤 유도체로부터 히드록실 기를 제거하여 수득한 구조를 갖는 1가의 기, 스테롤 유도체의 히드록실 기로부터 수소 원자를 제거하여 수득한 구조를 갖는 1가의 기 등을 포함한다. 스테롤 유도체는 콜레스테롤, 콜레스타놀, 스티그마스테롤, β -시토스테롤, 라노스테롤, 에르고스테롤 등, 바람직하게는 콜레스테롤 또는 콜레스타놀이다.

[0084] 화학식 (5) 및 (13)의 R^{20} 이 I에서 지용성 비타민 잔기인 경우, 이의 예는 지용성 비타민으로부터 히드록실 기를 제거하여 수득한 구조를 갖는 1가의 기를 포함한다. 지용성 비타민의 구체적인 예는 레티놀, 에르고스테롤, 7-데히드로콜레스테롤, 칼시페롤, 콜레칼시페롤, 디히드로에르고칼시페롤, 디히드로타키스테롤, 토코페롤, 토코트리에놀 등, 바람직하게는 토코페롤을 포함한다.

[0085] 화학식 (5) 및 (13)의 R^{20} 이 I에서 스테롤 유도체 잔기인 경우, 이의 예는 스테롤 유도체로부터 히드록실 기를 제거하여 수득한 구조를 갖는 1가의 기 등을 포함한다. 스테롤 유도체의 구체적인 예는 콜레스테롤, 콜레스타놀, 스티그마스테롤, β -시토스테롤, 라노스테롤, 에르고스테롤 등을 포함하며, 이는 바람직하게는 콜레스테롤 또는 콜레스타놀이다.

[0086] II의 구조는 상기 화학식 (6)으로 표시되는 기이고, k는 메틸렌 기의 반복 단위 수를 나타내는, 2 내지 10, 바람직하게는 2 내지 7의 정수이다.

[0087] 화학식 (6)의 R^{21} 은 12 내지 22개의 탄소 원자를 갖는 선형 지방족 탄화수소 기, 12 내지 37개의 탄소 원자를 갖는 분지형 지방족 탄화수소 기, 지용성 비타민 잔기, 또는 스테롤 유도체 잔기이다. 지방족 탄화수소 기는 선형 또는 분지형일 수 있으며, 포화 또는 불포화일 수 있다.

[0088] 화학식 (6)의 R^{21} 이 선형 지방족 탄화수소 기인 경우, R^{21} 의 탄소수는 12 내지 22, 바람직하게는 12 내지 20, 보다 바람직하게는 14 내지 20이다. 이의 구체적인 예는 도데실 기, 트리데실 기, 테트라데실 기, 펜타데실 기, 헥사데실 기, 헵타데실 기, 옥타데실 기, 노나데실 기, 이코실 기, 헤니코실 기, 도코실 기, 도데세닐 기, 트리데세닐 기, 테트라데세닐 기, 펜타데세닐 기, 헥사데세닐 기, 헵타데세닐 기, 옥타데세닐 기, 노나데세닐 기, 이코세닐 기, 헤니코세닐 기, 도코세닐 기, 도데카디에닐 기, 트리데카디에닐 기, 테트라데카디에닐 기, 펜타데카디에닐 기, 헥사데카디에닐 기, 헵타데카디에닐 기, 옥타데카디에닐 기, 노나데카디에닐 기, 이코사디에닐 기, 헤니코사디에닐 기, 헤네이코사디에닐 기, 도코사디에닐 기, 옥타데카트리에닐 기, 이코사트리에닐 기, 이코사테트라에닐 기, 이코사펜타에닐 기, 도코사헥사에닐 기 등을 포함한다.

[0089] 화학식 (6)의 R^{21} 이 분지형 지방족 탄화수소 기인 경우, R^{21} 의 탄소수는 12 내지 37, 바람직하게는 14 내지 37이다. 이의 구체적인 예는 이소스테아릴 기, 1-헥실헵틸 기, 1-헥실노닐 기, 1-옥틸노닐 기, 1-옥틸운데실 기, 1-데실운데실 기, 1-도데실트리데실 기, 1-테트라데실펜타데실 기, 1-헥사데실헵타데실 기, 1-옥타데실노나데실 기 등, 특히 바람직하게는 1-헥실헵틸 기, 1-헥실노닐 기, 1-옥틸노닐 기, 1-옥틸운데실 기, 1-데실운데실 기, 1-도데실트리데실 기, 1-테트라데실펜타데실 기 및 1-헥사데실헵타데실 기를 포함한다.

[0090] 화학식 (6)의 R^{21} 이 불포화 지방족 탄화수소 기인 경우, 지방족 탄화수소 기의 탄소수는 12 내지 22, 바람직하게는 12 내지 20, 보다 바람직하게는 14 내지 20이다. 지방족 탄화수소 기에 포함된 불포화 결합의 수는 일반적으로 1 내지 6, 바람직하게는 1 내지 3, 보다 바람직하게는 1이다. 불포화 결합은 탄소-탄소 이중 결합 및 탄소-탄소 삼중 결합, 바람직하게는 탄소-탄소 이중 결합을 포함한다. 불포화 결합(들) 및 12 내지 22개의 탄소 원자를 갖는 지방족 탄화수소 기의 구체적인 예는 도데세닐 기, 트리데세닐 기, 테트라데세닐 기, 펜타데세닐 기, 헥사데세닐 기, 헵타데세닐 기, 옥타데세닐 기, 노나데세닐 기, 도데카디에닐 기, 트리데카디에닐 기, 테트

라테카디에닐 기, 펜타데카디에닐 기, 헥사데카디에닐 기, 헵타데카디에닐 기, 옥타데카디에닐 기, 노나데카디에닐 기, 이코사디에닐 기, 헤니코사디에닐 기, 도코사디에닐 기, 옥타데카트리에닐 기, 이코사트리에닐 기, 이코사테트라에닐 기, 이코사펜타에닐 기, 도코사헥사에닐 기 등을 포함한다.

- [0091] 화학식 (6)의 R^{21} 이 지용성 비타민 잔기인 경우, 이의 예는 지용성 비타민으로부터 히드록실 기를 제거하여 수득한 구조를 갖는 1가의 기를 포함한다. 지용성 비타민의 구체적인 예는 레티놀, 에르고스테롤, 7-데히드로콜레스테롤, 칼시페롤, 콜레칼시페롤, 디히드로에르고칼시페롤, 디히드로타키스테롤, 토코페롤, 토코트리에놀 등, 바람직하게는 토코페롤을 포함한다.
- [0092] 화학식 (6)의 R^{21} 이 스테롤 유도체 잔기인 경우, 이의 예는 스테롤 유도체로부터 히드록실 기를 제거하여 수득한 구조를 갖는 1가의 기 등을 포함한다. 스테롤 유도체의 구체적인 예는 콜레스테롤, 콜레스타놀, 스티그마스테롤, β -시토스테롤, 라노스테롤, 및 에르고스테롤 등을 포함하며, 이는 바람직하게는 콜레스테롤 또는 콜레스타놀이다.
- [0093] III의 구조는 벤젠 고리 및 구아니디노 기를 함유하고, 7 또는 8개의 탄소 원자, 3개의 질소 원자, 및 수소 원자로 이루어진 기이고, 바람직하게는 벤젠 고리 및 구아니디노 기를 함유하고, 7개의 탄소 원자, 3개의 질소 원자, 및 수소 원자로 이루어진 기이다. 여기서, 탄소 원자의 수는 벤젠 고리 및 구아니디노 기의 탄소 원자의 수를 포함한 전체 기의 총 수이다. 질소 원자의 수는 구아니디노 기의 질소 원자의 수이다. III의 구조는 보다 바람직하게는 구아니디노 기로 치환된 페닐 기이다.
- [0094] 화학식 (7) 및 (11)에서, B는 화학식 (8), (9), 또는 (10)으로 표시되는 기이고, 바람직하게는 화학식 (8)로 표시되는 기이다. 더욱이, R^{22} 는 메틸 또는 에틸이며, 바람직하게는 메틸이다.
- [0095] 화학식 (7) 및 (11)에서, n은 메틸렌 기의 반복 단위 수를 나타내는 1 내지 10의 정수이고, 바람직하게는 1 내지 5의 정수, 보다 바람직하게는 1이다.
- [0096] 화학식 (8)에서, R^{23} 내지 R^{27} 로부터 선택되는 적어도 하나는 히드록시 기이고, 바람직하게는 R^{23} 내지 R^{27} 로부터 선택되는 하나는 히드록시 기이다.
- [0097] 화학식 (8)의 R^{23} 내지 R^{27} 에서, 히드록시 기를 제외한 나머지 치환기는 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐 원자, 또는 알킬 기, 바람직하게는 수소 원자이다.
- [0098] 바람직한 실시양태에서, 화학식 (8)에서, R^{25} 는 히드록시 기이고, R^{23} , R^{24} , R^{26} , 및 R^{27} 은 각각 독립적으로 수소 원자이다.
- [0099] 화학식 (9)에서, R^{28} 내지 R^{34} 로부터 선택되는 적어도 하나는 히드록시 기이고, 바람직하게는 R^{28} 내지 R^{34} 로부터 선택되는 하나는 히드록시 기이다.
- [0100] 화학식 (9)의 R^{28} 내지 R^{34} 에서, 히드록시 기를 제외한 나머지 치환기는 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐 원자, 또는 알킬 기, 바람직하게는 수소 원자이다.
- [0101] 화학식 (10)에서, R^{35} 내지 R^{41} 로부터 선택되는 적어도 하나는 히드록시 기이고, 바람직하게는 R^{35} 내지 R^{41} 로부터 선택되는 하나는 히드록시 기이다.
- [0102] 화학식 (10)의 R^{35} 내지 R^{41} 에서, 히드록시 기를 제외한 나머지 치환기는 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐 원자, 또는 알킬 기, 바람직하게는 수소 원자이다.
- [0103] (단계 1)
- [0104] 단계 1은 화학식 (7)로 표시되는 화합물을, 칼륨 tert-부톡시드 및 tert-부틸 알코올을 사용하여 비양성자성 용매의 존재 하에 반응시켜, 화학식 (11)로 표시되는 화합물을 수득하는 단계이다.
- [0105] 단계 1에서 사용하는 칼륨 tert-부톡시드의 양이 너무 많으면, 교반이 어려워지며, 한편 양이 너무 적으면, 반응이 진행되지 않는다. 따라서, 사용되는 칼륨 tert-부톡시드의 양은 화학식 (7)로 표시되는 화합물에 대해 바람직하게는 1.0 내지 5.0 당량, 보다 바람직하게는 1.5 내지 4.0 당량이다.

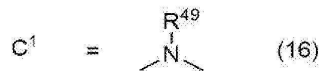
- [0106] 단계 1에서 사용하는 tert-부틸 알코올의 양이 너무 많으면, 반응계가 회석되어 반응이 진행되지 않으며, 한편 양이 너무 적으면 교반이 어려워진다. 따라서, 사용되는 tert-부틸 알코올의 양은 화학식 (7)로 표시되는 화합물에 대해 바람직하게는 5 내지 20 중량배, 보다 바람직하게는 7 내지 10 중량배이다.
- [0107] 단계 1에서 사용되는 비양성자성 용매는 tert-부틸 알코올의 응고를 방지하기 위해 사용되므로, tert-부틸 알코올과 상용성이어야 하고, 0°C 이하의 융점을 가져야 하고, 비반응성이어야 한다. 구체적으로, 벤젠 및 톨루엔이 바람직하고, 톨루엔이 보다 바람직하다.
- [0108] 단계 1에서 사용되는 비양성자성 용매의 양이 너무 많으면, 반응계가 회석되어 반응이 진행되지 않으며, 한편 양이 너무 적으면 tert-부틸 알코올이 응고되어 교반이 어려워진다. 따라서, 사용되는 비양성자성 용매의 양은 화학식 (7)로 표시되는 화합물에 대해, 바람직하게는 1 내지 10 중량배, 보다 바람직하게는 1 내지 2 중량배이다.
- [0109] 단계 1에서 반응 온도는 반응계가 응고되지 않고 반응 용매의 비점 이하의 온도로 제어할 수 있는 한 특별히 제한되지 않는다. 이는 바람직하게는 0 내지 80°C, 보다 바람직하게는 10 내지 60°C이다. 반응 시간은 특별히 제한되지 않으며, 바람직하게는 1 내지 72시간, 보다 바람직하게는 1 내지 24시간이다.
- [0110] 단계 1의 반응 후, 컬럼 크로마토그래피와 같은 생산성이 낮은 정제 단계를 필요로 하지 않고 일반적으로 공지된 기술에 의해 정제를 수행할 수 있다. 구체적으로, 친수성 불순물을 제거하기 위한 물 세척, 이온 교환 수지를 사용한 흡착 정제, 용매를 제거하기 위한 농축 등을 수행할 수 있다.
- [0111] (단계 2)
- [0112] 단계 2는 화학식 (11)로 표시되는 화합물과 화학식 (13)으로 표시되는 화합물을 축합제를 사용하여 반응시켜, 화학식 (12)로 표시되는 화합물을 수득하는 단계이다.
- [0113] 단계 2에서 사용되는 축합제는 일반적인 에스테르화 반응에서 사용되는 시약이라면 제한이 없으며, 온화한 조건 하에 반응할 수 있는 카르보디이미드계 축합제가 바람직하다. 구체적으로, 이는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드록로라이드 (EDC 히드록로라이드), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 (EDC), N,N'-디시클로헥실카르보디이미드 (DCC), 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드 (DIC), 보다 바람직하게는 EDC 히드록로라이드로 이루어진 군으로부터 선택된다. 단계 2에서 사용되는 축합제의 양은 화학식 (11)로 표시되는 화합물의 히드록시 기에 대해, 바람직하게는 0.9 내지 3.0 당량, 보다 바람직하게는 1.0 내지 2.0 당량이다. 게다가, 단계 2의 반응에서, 4-디메틸아미노피리딘(DMAP), 트리에틸아민, 트리아소프로필아민, 트리부틸아민 등을 첨가제로서 첨가할 수 있다. 사용되는 첨가제의 양은 화학식 (11)로 표시되는 화합물의 히드록시 기에 대해, 바람직하게는 0.1 내지 0.5 당량, 보다 바람직하게는 0.1 내지 0.3 당량이다.
- [0114] 단계 2에서 사용되는 용매는 원료를 용해시킬 수 있는 비양성자성 용매라면 특별히 제한되지 않는다. 구체적인 예는 클로로포름, 디클로로메탄, 에틸 아세테이트, 및 톨루엔, 바람직하게는 클로로포름 및 디클로로메탄을 포함한다. 단계 2에서 사용되는 용매의 양은 화학식 (11)로 표시되는 화합물에 대해, 바람직하게는 3 내지 50 중량배, 보다 바람직하게는 5 내지 20 중량배이다.
- [0115] 단계 2의 반응 온도는 특별히 제한되지 않으며, 바람직하게는 0 내지 80°C, 보다 바람직하게는 10 내지 30°C이다. 반응 시간은 특별히 제한되지 않으며, 바람직하게는 1 내지 72시간, 보다 바람직하게는 1 내지 24시간이다.
- [0116] 단계 2의 반응 후, 컬럼 크로마토그래피와 같은 생산성이 낮은 정제 단계를 필요로 하지 않고 일반적으로 공지된 기술에 의해 정제를 수행할 수 있다. 구체적으로, 친수성 불순물을 제거하기 위한 물 세척, 이온 교환 수지를 사용한 흡착 정제, 용매를 제거하기 위한 농축 등을 수행할 수 있다.
- [0117] (단계 3)
- [0118] 단계 3은 화학식 (12)로 표시되는 화합물의 tert-부틸 기를 유기 용매 중의, 트리플루오로메탄설포산, 메탄설포산, 트리메틸실릴 클로라이드 (TMS-Cl)와 요오드화나트륨의 조합, 또는 트리메틸실릴 요오다이드 (TMS-I)를 사용하여 탈보호시켜, 화학식 (1)로 표시되는 화합물을 수득하는 단계이다.
- [0119] 단계 3에서 사용되는 유기 용매는 화학식 (12)로 표시되는 화합물을 용해시키고 감압 하에 쉽게 증발시킬 수 있는 한 특별히 제한되지 않는다. 구체적으로, 아세트ونی트릴, 디클로로메탄, 클로로포름 등을 사용할 수 있으며, 단일 용매 또는 2종 이상의 용매의 혼합물을 사용할 수 있다.

- [0120] 단계 3에서 사용되는 유기 용매의 양은 화학식 (12)에 대해, 바람직하게는 2 내지 30 중량배, 보다 바람직하게는 5 내지 20 중량배이다. 유기 용매의 양이 너무 많으면, 반응계가 희석되어 반응이 진행되지 않으며, 한편 양이 너무 적으면, 아릴 에스테르가 시약에 의해 분해될 수 있다.
- [0121] 단계 3에서, 화학식 (12)로 표시되는 화합물의 tert-부틸 기는 트리플루오로메탄설폰산, 메탄설폰산, TMS-Cl과 요오드화나트륨의 조합, 또는 TMS-I 중 어느 하나를 사용하여 탈보호된다.
- [0122] 화학식 (5)의 R²⁰이 I의 포화 지방족 탄화수소 기이거나, 화학식 (5)의 R²⁰이 II이고, 화학식 (6)의 R²¹의 지방족 탄화수소 기가 포화인 경우, 트리플루오로메탄설폰산, 메탄설폰산, TMS-Cl과 요오드화나트륨의 조합, 또는 TMS-I 중 어느 것이라도 문제없이 사용할 수 있다.
- [0123] 화학식 (5)의 R²⁰이 I의 불포화 지방족 탄화수소 기이거나, 화학식 (5)의 R²⁰이 II이고, 화학식 (6)의 R²¹의 지방족 탄화수소 기가 불포화인 경우, TMS-Cl과 요오드화나트륨의 조합, 또는 TMS-I는 이들이 불포화 결합과 반응하기 때문에 사용할 수 없다. 따라서, 트리플루오로메탄설폰산 또는 메탄설폰산 둘 중 어느 하나를 사용한다.
- [0124] 단계 3에서 사용되는 트리플루오로메탄설폰산, 메탄설폰산, TMS-Cl과 요오드화나트륨의 조합, 또는 TMS-I의 양은 화학식 (12)에 대해, 바람직하게는 0.5 내지 6 당량, 보다 바람직하게는 1 내지 4 당량이다. 시약의 양이 너무 적으면 반응이 진행되지 않으며, 한편 양이 너무 많으면 시약에 의해 아릴 에스테르가 분해될 수 있다.
- [0125] 단계 3의 반응 온도는 바람직하게는 10 내지 40℃, 보다 바람직하게는 20 내지 30℃이다. 온도가 너무 낮으면 반응이 진행되지 않으며, 한편 온도가 너무 높으면 아릴 에스테르가 분해될 수 있다. 반응 시간은 특별히 제한되지 않으며, 바람직하게는 1 내지 72시간, 보다 바람직하게는 1 내지 24시간이다.
- [0126] 단계 3의 반응 후, 일반적으로 공지된 기술에 의해 정제를 수행할 수 있다. 구체적으로, 친수성 불순물을 제거하기 위한 물 세척, 이온 교환 수지를 사용한 흡착 정제, 결정화를 사용한 정제, 용매를 제거하기 위한 농축 등을 수행할 수 있다.
- [0127] 본 발명의 제조 방법에서 사용되는 화학식 (7)로 표시되는 화합물 및 화학식 (13)으로 표시되는 화합물은 시판품으로서 입수가 가능하거나 자체 공지된 방법에 따라 제조할 수 있다.
- [0128] [양이온성 지질의 제조 방법]
- [0129] 다음으로, 양이온성 지질의 제조 방법에 대해 설명한다. 본 발명의 양이온성 지질의 제조 방법은 상기에 기재한 아릴 에스테르 함유-카르복실산의 상기 제조 방법에서의 (단계 1), (단계 2) 및 (단계 3), 및
- [0130] (단계 4) 화학식 (1)로 표시되는 수득된 아릴 에스테르-함유 카르복실산과 디설피드 결합, 적어도 하나의 3급 질소, 및 적어도 하나의 히드록실 기 또는 아미노 기를 갖는 화합물을 축합하는 단계를 포함한다. 3급 질소의 수는 바람직하게는 1 내지 4, 보다 바람직하게는 1 또는 2이다. 히드록실 기 또는 아미노 기의 수는 바람직하게는 1 내지 3, 보다 바람직하게는 1 또는 2이다.
- [0131] 단계 4에서 사용되는 화합물은 바람직하게는 하기 화학식 (14)로 표시되는 화합물이다.
- $$\begin{array}{c}
 \text{HO}-\text{R}^{44}-\text{R}^{43}-\text{R}^{42}-\text{S} \\
 | \\
 \text{HO}-\text{R}^{44a}-\text{R}^{43a}-\text{R}^{42a}-\text{S}
 \end{array}
 \quad (14)$$
- [0132]
- [0133] 화학식 (14)에서, R⁴² 및 R^{42a}는 각각 독립적으로 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌 기이고, 선형 또는 분지형일 수 있으며, 바람직하게는 선형이다. 알킬렌 기의 탄소수는 바람직하게는 1 내지 4, 보다 바람직하게는 1 내지 2이다. 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌 기의 구체적인 예는 메틸렌 기, 에틸렌 기, 트리메틸렌 기, 이소프로필렌 기, 테트라메틸렌 기, 이소부틸렌 기, 펜타메틸렌 기, 네오펜틸렌 기 등을 포함한다. 바람직하게는, R⁴² 및 R^{42a}는 각각 독립적으로 메틸렌 기, 에틸렌 기, 트리메틸렌 기, 이소프로필렌 기 또는 테트라메틸렌 기이고, 가장 바람직하게는 에틸렌 기이다. R⁴² 및 R^{42a}는 동일하거나 상이할 수 있으며, R⁴²는 바람직하게는 R^{42a}와 동일한 기이다.
- [0134] R⁴³ 및 R^{43a}는 각각 독립적으로 1 내지 6개의 탄소 원자 및 1개의 3급 아미노 기를 갖는 비-시클릭 알킬 3급 아미노 기, 또는 2 내지 5개의 탄소 원자 및 1 내지 2개의 3급 아미노 기를 갖는 시클릭 알킬렌 3급 아미노 기

고, 바람직하게는 각각 독립적으로 2 내지 5개의 탄소 원자 및 1 내지 2개의 3급 아미노기를 갖는 시클릭 알킬렌 3급 아미노기이다.

[0135] 1 내지 6개의 탄소 원자 및 1개의 3급 아미노기를 갖는 비-시클릭 알킬 3급 아미노기 중 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬기는 선형, 분지형 또는 시클릭일 수 있다. 알킬기는 바람직하게는 1 내지 3의 탄소수를 갖는다. 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬기의 구체적인 예는 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, sec-부틸기, 이소부틸기, tert-부틸기, 펜틸기, 이소펜틸기, 네오펜틸기, t-펜틸기, 1,2-디메틸프로필기, 2-메틸부틸기, 2-메틸펜틸기, 3-메틸펜틸기, 2,2-디메틸부틸기, 2,3-디메틸부틸기, 시클로헥실기 등을 포함하고, 바람직하게는 메틸기, 에틸기, 프로필기 또는 이소프로필기, 가장 바람직하게는 메틸기이다.

[0136] 1 내지 6개의 탄소 원자 및 1개의 3급 아미노기를 갖는 비-시클릭 알킬 3급 아미노기의 바람직한 구체적인 구조는 C¹로 표시된다.



[0137]

[0138] C¹의 R⁴⁹는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬기이고, 선형, 분지형 또는 시클릭일 수 있다. 알킬기는 바람직하게는 1 내지 3의 탄소수를 가진다. 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬기의 구체적인 예는 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, sec-부틸기, 이소부틸기, tert-부틸기, 펜틸기, 이소펜틸기, 네오펜틸기, t-펜틸기, 1,2-디메틸프로필기, 2-메틸부틸기, 2-메틸펜틸기, 3-메틸펜틸기, 2,2-디메틸부틸기, 2,3-디메틸부틸기, 시클로헥실기 등을 포함한다. R⁴⁹는 바람직하게는 메틸기, 에틸기, 프로필기 또는 이소프로필기, 가장 바람직하게는 메틸기이다.

[0139] 2 내지 5개의 탄소 원자 및 1 내지 2개의 3급 아미노기를 갖는 시클릭 알킬렌 3급 아미노기의 탄소수는 바람직하게는 4 내지 5이다. 2 내지 5개의 탄소 원자 및 1 내지 2개의 3급 아미노기를 갖는 시클릭 알킬렌 3급 아미노기는 구체적으로 아지리딘렌기, 아제티딘렌기, 피롤리딘렌기, 피페리딘렌기, 이미다졸리딘렌기, 또는 피페라질렌기, 바람직하게는 피롤리딘렌기, 피페리딘렌기, 또는 피페라질렌기, 가장 바람직하게는 피페리딘렌기이다.

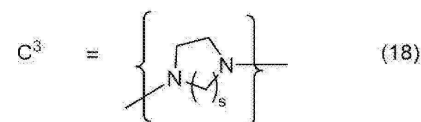
[0140] 2 내지 5개의 탄소 원자 및 1개의 3급 아미노기를 갖는 시클릭 알킬렌 3급 아미노기의 바람직한 구체적인 구조는 C²로 표시된다.



[0141]

[0142] C²의 r은 1 또는 2이다. r이 1인 경우, C²는 피롤리딘렌기이고, r이 2인 경우, C²는 피페리딘렌기이다.

[0143] 2 내지 5개의 탄소 원자 및 2개의 3급 아미노기를 갖는 시클릭 알킬렌 3급 아미노기의 바람직한 구체적인 구조는 C³로 표시된다.



[0144]

[0145] C³의 s는 1 또는 2이다. s가 1인 경우, C³는 이미다졸리딘렌기이고, s가 2인 경우, C³는 피페라질렌기이다.

[0146] R⁴³은 R^{43a}와 동일하거나 상이할 수 있으며, R⁴³은 바람직하게는 R^{43a}와 동일한 기이다.

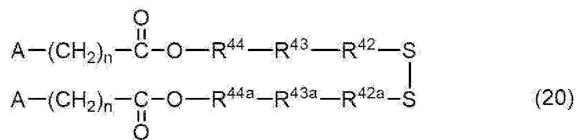
[0147] R⁴⁴ 및 R^{44a}는 각각 독립적으로 각각 8개 이하의 탄소 원자를 갖는 알킬렌기 또는 옥시디알킬렌기이고, 바람직하게는 각각 독립적으로 8개 이하의 탄소 원자를 갖는 알킬렌기이다.

[0148] R⁴⁴ 및 R^{44a}로 표시되는 8개 이하의 탄소 원자를 갖는 알킬렌 기는 선형 또는 분지형일 수 있으며, 바람직하게는 선형이다. 알킬렌 기에 함유된 탄소수는 바람직하게는 6 이하, 가장 바람직하게는 4 이하이다. 8개 이하의 탄소 원자를 갖는 알킬렌 기의 구체적인 예는 메틸렌 기, 에틸렌 기, 프로필렌 기, 이소프로필렌 기, 테트라메틸렌 기, 이소부틸렌 기, 펜타메틸렌 기, 헥사메틸렌 기, 헵타메틸렌 기, 옥타메틸렌 기 등을 포함하며, 바람직하게는 메틸렌 기, 에틸렌 기, 프로필렌 기, 테트라메틸렌 기이고, 가장 바람직하게는 에틸렌 기이다.

[0149] R⁴⁴ 및 R^{44a}로 표시되는 8개 이하의 탄소 원자를 갖는 옥시디알킬렌 기는 에테르 결합(알킬렌-O-알킬렌)을 통해 알킬렌 기를 함유하며, 여기서 존재하는 두 알킬렌 기의 총 탄소수는 8 이하이다. 존재하는 두 알킬렌 기는 동일하거나 상이할 수 있으며, 바람직하게는 동일하다. 8개 이하의 탄소 원자를 갖는 옥시디알킬렌 기의 구체적인 예는 옥시디메틸렌 기, 옥시디에틸렌 기, 옥시디프로필렌 기, 옥시디부틸렌 기 등을 포함한다. 바람직하게는 이는 옥시디메틸렌 기, 옥시디에틸렌 기 또는 옥시디프로필렌 기이고, 가장 바람직하게는 옥시디에틸렌 기이다.

[0150] R⁴⁴는 R^{44a}와 동일하거나 상이할 수 있으며, R⁴⁴는 바람직하게는 R^{44a}와 동일한 기이다.

[0151] 단계 4에서 사용되는 디설피드 결합, 적어도 하나의 3급 질소, 및 적어도 하나의 히드록실 기 또는 아미노 기를 갖는 화합물이 화학식 (14)로 표시되는 화합물인 경우, 양이온성 지질은 화학식 (20)으로 표시되는 화합물이다.



[0152]

[0153] 화학식 (20)에서, 각각의 기호는 상기에 정의된 바와 같다.

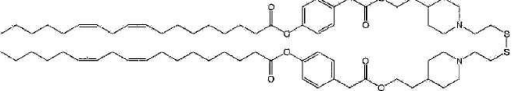
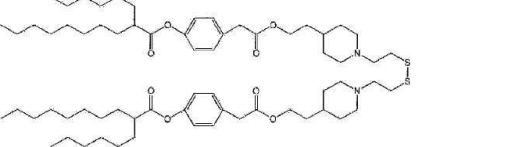
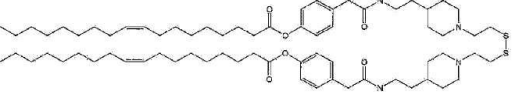
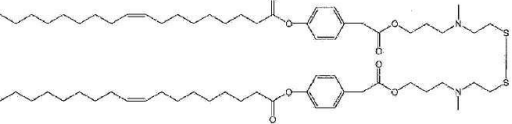
[0154] 양이온성 지질의 구체적인 예는 하기 O-Ph-P3C1, O-Ph-P4C1, O-Ph-P4C2, O-Bn-P4C2, E-Ph-P4C2, L-Ph-P4C2, HD-Ph-P4C2, O-Ph-아미드-P4C2, 및 O-Ph-C3M을 포함한다.

[0155] [표 1-1]

양이온성 지질의 명칭	구조
O-Ph-P3C1	
O-Ph-P4C1	
O-Ph-P4C2 (또는 SS-OP)	
O-Bn-P4C2	
E-Ph-P4C2 (또는 SS-EP)	

[0156]

[0157] [표 1-2]

양이온성 지질의 명칭	구조
L-Ph-P4C2	
HD-Ph-P4C2	
O-Ph-아미드-P4C2	
O-Ph-C3M	

[0158]

[0159]

단계 4는 화학식 (1)로 표시되는 아릴 에스테르-함유 카르복실산과 디설피드 결합, 적어도 하나의 3급 질소, 및 적어도 하나의 히드록시 기 또는 아미노 기를 갖는 화합물을 축합하는 단계이다. 바람직한 실시양태에서, 단계 4는 화학식 (1)로 표시되는 아릴 에스테르-함유 카르복실산과 상기에 기재된 화학식 (14)로 표시되는 화합물의 히드록시 기를 축합하는 단계이다.

[0160]

단계 4에서 사용되는 축합 반응은 일반적으로 공지된 기술을 사용하는 한 제한이 없지만, 반응은 바람직하게는 축합제를 사용하여 수행된다.

[0161]

단계 4에서 사용되는 축합제는 일반적인 에스테르화 반응에서 사용되는 시약인 한 제한이 없으며, 온화한 조건에서 반응할 수 있는 카르보디이미드계 축합제가 바람직하다. 구체적으로, 이는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드록로라이드 (EDC 히드록로라이드), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 (EDC), N,N'-디시클로헥실카르보디이미드 (DCC), 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드 (DIC)로 이루어진 군에서 선택된 축합제이고, 보다 바람직하게는 EDC 히드록로라이드 또는 EDC이다. 단계 4에서 사용되는 축합제의 양은 화학식 (14)로 표시되는 화합물의 히드록시 기에 대해, 바람직하게는 0.9 내지 3.0 당량, 보다 바람직하게는 1.0 내지 2.0 당량이다. 게다가, 단계 4의 반응에서, 4-디메틸아미노피리딘 (DMAP), 트리에틸아민, 트리이소프로필아민, 트리부틸아민 등을 첨가제로서 첨가할 수 있다. 사용되는 첨가제의 양은 화학식 (14)로 표시되는 화합물의 히드록시 기에 대해, 바람직하게는 0.1 내지 0.5 당량, 보다 바람직하게는 0.1 내지 0.3 당량이다.

[0162]

단계 4에서 사용되는 용매는 원료를 용해시킬 수 있는 비양성자성 용매라면 특별히 제한되지 않는다. 구체적인 예는 클로로포름, 디클로로메탄, 에틸 아세테이트, 및 톨루엔, 바람직하게는 클로로포름 및 디클로로메탄을 포함한다. 단계 4에서 사용되는 용매의 양은 화학식 (14)로 표시되는 화합물에 대해, 바람직하게는 3 내지 50 중량배, 보다 바람직하게는 5 내지 40 중량배이다.

[0163]

단계 4의 반응 온도는 특별히 제한되지 않으며, 바람직하게는 0 내지 80°C, 보다 바람직하게는 10 내지 30°C이다. 반응 시간은 특별히 제한되지 않으며, 바람직하게는 1 내지 72시간, 보다 바람직하게는 1 내지 24시간이다.

[0164]

단계 4의 반응 후, 일반적으로 공지된 기술에 의해 정제를 수행할 수 있다. 한 실시양태로서, 친수성 불순물을 제거하기 위한 물 세척, 이온 교환 수지를 사용한 흡착 정제, 용매를 제거하기 위한 농축 등을 수행할 수 있다.

[0165]

단계 4에서 사용되는 화학식 (14)로 표시되는 화합물은 공지된 방법 (예를 들어, US 2014/0335157A1 및 WO 2016/121942A1에 기재된 방법)에 의해 제조될 수 있다.

[0166]

본 발명의 실시예는 이하에서 더 상세히 설명하지만, 본 발명은 실시예에 의해 어떤 식으로든 제한되지 않는다.

[0167]

실시예에서 실온은 일반적으로 약 10 내지 30°C를 의미하나, 이에 엄격히 제한되지는 않는다.

- [0168] [실시예 1]
- [0169] 단계 1: tert-부틸 4-히드록시페닐아세테이트의 합성
- [0170] 칼륨 tert-부톡사이드 (칸토 카가쿠 가부시카가이샤(KANTO CHEMICAL CO., INC.)에 의해 제조) (338 g, 3.01 mol)를 tert-부틸 알코올 (1600 g) 및 톨루엔 (400 g)에 용해시켰다. tert-부틸 알코올 (400 g) 및 톨루엔 (100 g) 중 메틸 4-히드록시페닐아세테이트 (도쿄 카세이 고교 가부시카가이샤(Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.)에 의해 제조) (250 g, 1.50 mol)의 용액을 첨가하고 혼합물을 실온에서 16시간 동안 반응시켰다. 메탄올 (1000 g) 중 인산 (400 g)의 용액을 첨가하여 반응 용액을 중화시키고 침전된 염을 여과해 냈다(filtered off). 여액을 증발기에서 농축시켰다. 농축물에 5% 탄산수소나트륨 수용액 (1313 g)을 첨가하고 혼합물을 디클로로메탄 (1250 g)으로 2회 추출하였다. 2회 추출에 의해 수득한 디클로로메탄 층을 수집하고 혼합한 다음에, 50 g의 산화마그네슘-산화알루미늄 흡착제 KW-2000 (교와 카가쿠 고교 가부시카가이샤(Kyowa Chemical Industry Co., Ltd.)에 의해 제조)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. KW-2000을 여과해 낸 후, 수득된 용액을 증발기에서 농축시켰다. 농축물에 750 g의 톨루엔을 첨가하고 증발기에서 다시 농축시켰다. 이 조작을 2회 반복하고, 수득된 결정을 진공 건조시켜 tert-부틸 4-히드록시페닐아세테이트 (225 g, 수율 72 mol%/메틸 4-히드록시페닐아세테이트)를 수득하였다.
- [0171] tert-부틸 4-히드록시페닐아세테이트의 ¹H-NMR 스펙트럼 (600 MHz, CD₃OD) δ 1.42 (s, 9H), δ 3.40 (s, 2H), δ 4.85 (s, 1H), δ 6.70-6.73 (d, 2H), δ 6.70-7.06 (d, 2H)
- [0172] 단계 2: tert-부틸 4-올레오일옥시페닐아세테이트의 합성
- [0173] tert-부틸 4-히드록시페닐아세테이트 (225 g, 1.08 mol)를 클로로포름 (2250 g)에 용해시킨 후, 올레산 (니치유 가부시카가이샤(NOF CORPORATION)에 의해 제조) (299 g, 1.06 mol), DMAP (코에이 카가쿠 가부시카가이샤(KOEI CHEMICAL CO., LTD.)에 의해 제조) (26 g, 0.22 mol) 및 EDC 히드로클로라이드 (도쿄 카세이 고교 가부시카가이샤에 의해 제조) (269 g, 1.40 mol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 반응시켰다. 반응 후 용액을 0.1 mol/L 염산 (2250 g)으로 1회, 5% 탄산수소나트륨 수용액 (2250 g)으로 1회, 그리고 이온교환수 (2250 g)로 1회 세척하고, 증발기에서 농축시켰다. 농축물에 헥산 (2250 g)을 첨가하고 실리카겔 PSQ100B (후지 실리시아 카가쿠 가부시카가이샤(Fuji Silysia Chemical Ltd.)에 의해 제조) (45 g)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. PSQ100B를 여과해 내고, 여액을 증발기에서 농축시키고, 농축물을 진공 건조시켜 tert-부틸 4-올레오일옥시페닐아세테이트 (486 g, 수율 95 mol%/tert-부틸 4-히드록시페닐아세테이트)를 수득하였다.
- [0174] tert-부틸 4-올레오일옥시페닐아세테이트의 ¹H-NMR 스펙트럼 (600 MHz, CDCl₃) δ 0.87-0.89 (t, 3H), δ 1.20-1.57 (m, 29H), δ 1.72-1.77 (m, 2H), δ 2.00-2.10 (m, 4H), δ 2.52-2.55 (t, 2H), δ 3.50 (s, 2H), δ 5.30-5.40 (m, 2H), δ 7.02-7.30 (d, 2H), δ 7.26-7.28 (d, 2H)
- [0175] 단계 3: 4-올레오일옥시페닐아세트산의 합성
- [0176] tert-부틸 4-올레오일옥시페닐아세테이트 (298 g, 0.63 mol)를 아세트ونی트릴 (1192 g) 및 클로로포름 (1192 g)에 용해시키고, 아세트ونی트릴 (298 g) 및 클로로포름 (298 g) 중 메탄설폰산 (96.9 g, 1.01 mol)의 용액을 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 반응시켰다. 반응 후의 용액을 이온교환수 (1490 g)로 3회 세척하고 증발기에서 농축시켰다. 농축 후의 조생성물을 헥산 (894 g)으로부터 재결정화하고, 결정을 수집하여 4-올레오일옥시페닐아세트산 (159 g, 수율 61 mol%/tert-부틸 4-올레오일옥시페닐아세테이트) (수율: 59 mol%/올레산)을 수득하였다.
- [0177] 4-올레오일옥시페닐아세트산의 ¹H-NMR 스펙트럼 (600 MHz, CDCl₃) δ 0.89-0.91 (t, 3H), δ 1.20-1.57 (m, 20H), δ 1.72-1.85 (m, 2H), δ 2.00-2.10 (m, 4H), δ 2.52-2.70 (t, 2H), δ 3.66 (s, 2H), δ 5.30-5.40 (m, 2H), δ 7.02-7.30 (d, 2H), δ 7.28-7.32 (d, 2H)
- [0178] [실시예 2]
- [0179] 단계 1: tert-부틸 4-히드록시페닐아세테이트의 합성
- [0180] 표제 화합물을 실시예 1, 단계 1에 기재된 방법에 의해 합성하였다.
- [0181] 단계 2: tert-부틸 4-(2-헥사데실옥타데카노일옥시)페닐아세테이트의 합성

- [0182] tert-부틸 4-히드록시페닐아세테이트 (1.3 g, 6.2 mmol)를 클로로포름 (13.2 g)에 용해시키고, 2-헥사데실옥타데칸산 (도쿄 카세이 고교 가부시키키가이샤에 의해 제조) (3.0 g, 5.9 mmol), DMAP (코에이 카가쿠 가부시키키가이샤에 의해 제조) (148 mg, 1.3 mmol) 및 EDC 히드로클로라이드 (도쿄 카세이 고교 가부시키키가이샤에 의해 제조) (1.3 g, 6.8 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 2시간 동안 반응시켰다. 반응 후 용액을 0.1 mol/L 염산 (13.0 g)으로 1회, 5% 탄산수소나트륨 수용액 (13.0 g)으로 1회, 그리고 이온교환수 (13.0 g)로 1회 세척하고 증발기에서 농축시켰다. 농축물에 헥산 (13 g)을 첨가한 다음에, PSQ100B (후지 실리시아 카가쿠 가부시키키가이샤에 의해 제조) (260 mg)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. PSQ100B를 여과해 내고, 여액을 증발기에서 농축시키고, 농축물을 진공 건조시켜 tert-부틸 4-(2-헥사데실옥타데카노일옥시)페닐아세테이트 (3.7 g, 수율: 86 mol%/tert-부틸 4-히드록시페닐아세테이트)를 수득하였다.
- [0183] tert-부틸 4-(2-헥사데실옥타데카노일옥시)페닐아세테이트의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼 (600 MHz, CDCl_3) δ 0.87-0.90 (t, 6H), δ 1.10-1.90 (m, 69H), δ 2.50-2.60 (m, 1H), δ 3.51 (s, 2H), δ 7.00-7.01 (d, 2H), δ 7.26-7.28 (d, 2H)
- [0184] 단계 3: 4-(2-헥사데실옥타데카노일옥시)페닐아세트산의 합성
- [0185] tert-부틸 4-(2-헥사데실옥타데카노일옥시)페닐아세테이트 (3.7 g, 5.3 mmol)를 클로로포름 (29.3 g)에 용해시키고, 클로로포름 (7.3 g) 중 메탄설폰산 (0.8 g, 8.3 mmol)의 용액을 첨가하고 혼합물을 실온에서 3시간 동안 반응시켰다. 반응 후의 용액을 이온교환수 (36.6 g)로 3회 세척하고 증발기에서 농축시켰다. 농축 후의 조생성물을 헥산 (18.6 g)으로부터 재결정화하고, 결정을 수집하여 4-(2-헥사데실옥타데카노일옥시)페닐아세트산 (2.9 g, 수율: 84 mol%/tert-부틸 4-(2-헥사데실옥타데카노일옥시)페닐아세테이트)를 수득하였다.
- [0186] 4-(2-헥사데실옥타데카노일옥시)페닐아세트산의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼 (600 MHz, CDCl_3) δ 0.87-0.90 (t, 6H), δ 1.10-1.90 (m, 60H), δ 2.50-2.60 (m, 1H), δ 3.51 (s, 2H), δ 7.00-7.01 (d, 2H), δ 7.26-7.28 (d, 2H)
- [0187] [실시에 3]
- [0188] 단계 1: tert-부틸 4-히드록시페닐아세테이트의 합성
- [0189] 표제 화합물을 실시에 1, 단계 1에 기재된 방법에 의해 합성하였다.
- [0190] 단계 2: tert-부틸 4-(D- α -토코페롤 헤미석시닐옥시)페닐아세테이트의 합성
- [0191] tert-부틸 4-히드록시페닐아세테이트 (1.0 g, 4.8 mmol)를 클로로포름 (20.0 g)에 용해시키고, D- α -토코페롤 석시네이트 (도쿄 카세이 고교 가부시키키가이샤에 의해 제조) (2.5 g, 4.7 mmol), DMAP (코에이 카가쿠 가부시키키가이샤에 의해 제조) (120 mg, 1.0 mmol) 및 EDC 히드로클로라이드 (도쿄 카세이 고교 가부시키키가이샤에 의해 제조) (1.2 g, 6.2 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 2시간 동안 반응시켰다. 반응 후의 용액을 0.1 mol/L 염산 (20 g)으로 1회, 5% 탄산수소나트륨 수용액 (20 g)으로 1회, 그리고 이온교환수 (20 g)로 1회 세척하고 증발기에서 농축시켰다. 농축물에 헥산 (20 g)을 첨가한 다음에, PSQ100B (후지 실리시아 카가쿠 가부시키키가이샤에 의해 제조) (200 mg)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. PSQ100B를 여과해 내고, 여액을 증발기에서 농축시키고, 농축물을 진공 건조시켜 tert-부틸 4-(D- α -토코페롤 헤미석시닐옥시)페닐아세테이트 (2.5 g, 수율: 80 mol%/tert-부틸 4-히드록시페닐아세테이트)를 수득하였다.
- [0192] tert-부틸 4-(D- α -토코페롤 헤미석시닐옥시)페닐아세테이트의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼 (600 MHz, CDCl_3) δ 0.80-0.90 (t, 12H), δ 1.0-1.9 (m, 35H), δ 1.96 (s, 3H) δ 2.00 (s, 3H), δ 2.08 (s, 3H), δ 2.55-2.60 (t, 2H), δ 2.81-2.84 (t, 2H), δ 2.91-2.94 (t, 2H), δ 3.50 (s, 2H), δ 7.02-7.30 (d, 2H), δ 7.26-7.28 (d, 2H)
- [0193] 단계 3: 4-(D- α -토코페롤 헤미석시닐옥시)페닐아세트산의 합성
- [0194] tert-부틸 4-(D- α -토코페롤 헤미석시닐옥시)페닐아세테이트 (1.4 g, 2.0 mmol)를 클로로포름 (12.0 g)에 용해시키고, 클로로포름 (2.0 g) 중 메탄설폰산 (0.3 g, 3.2 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 반응시켰다. 반응 후의 용액을 이온교환수 (12.1 g)로 3회 세척하고 증발기에서 농축시켰다. 농축 후의 조생성물을 헥산 (4.5 g)으로부터 재결정화하고, 결정을 수집하여 4-(D- α -토코페롤 헤미석시닐옥시)페닐아세트산 (0.6 g, 수율: 55 mol%/tert-부틸 4-(D- α -토코페롤 헤미석시닐옥시)페닐아세테이트)를 수득하였다.

- [0195] 4-(D- α -토코페롤 헤미석시닐옥시)페닐아세트산의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼 (600 MHz, CDCl_3) δ 0.80-0.90 (t, 12H), δ 1.0-1.9 (m, 26H), δ 1.96 (s, 3H) δ 2.00 (s, 3H), δ 2.08 (s, 3H), δ 2.55-2.60 (t, 2H), δ 2.81-2.84 (t, 2H), δ 2.91-2.94 (t, 2H), δ 3.66 (s, 2H), δ 7.02-7.30 (d, 2H), δ 7.28-7.32 (d, 2H)
- [0196] [실시예 4]
- [0197] 단계 1: tert-부틸 4-히드록시페닐아세테이트의 합성
- [0198] 표제 화합물을 실시예 1, 단계 1에 기재된 방법에 의해 합성하였다.
- [0199] 단계 2: tert-부틸 4-리놀레오일옥시페닐아세테이트의 합성
- [0200] tert-부틸 4-히드록시페닐아세테이트 (1.0 g, 4.8 mmol)를 클로로포름 (10.0 g)에 용해시키고, 리놀레산 (니치유 가부시키가이샤에 의해 제조) (1.0 g, 4.7 mmol), DMAP (코에이 카가쿠 가부시키가이샤에 의해 제조) (120 mg, 1.0 mmol) 및 EDC 히드록로라이드 (도쿄 카세이 고교 가부시키가이샤에 의해 제조) (1.2 g, 6.2 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 2시간 동안 반응시켰다. 반응 후의 용액을 0.1 mol/L 염산 (10 g)으로 1회, 5% 탄산수소나트륨 수용액 (10 g)으로 1회, 그리고 이온교환수 (10 g)로 1회 세척하고 증발기에서 농축시켰다. 농축물에 헥산 (10 g)을 첨가한 다음에, PSQ100B (후지 실리시아 카가쿠 가부시키가이샤에 의해 제조) (200 mg)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. PSQ100B를 여과해 내고, 여액을 증발기에서 농축시키고, 농축물을 진공 건조시켜 tert-부틸 4-리놀레오일옥시페닐아세테이트 (1.8 g, 수율: 80 mol%/tert-부틸 4-히드록시페닐아세테이트)를 수득하였다.
- [0201] tert-부틸 4-리놀레오일옥시페닐아세테이트의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼 (600 MHz, CDCl_3) δ 0.87-0.90 (t, 3H), δ 1.20-1.40 (m, 23H), δ 1.55-1.62 (m, 2H), δ 1.97-2.07 (m, 4H), δ 2.27-2.30 (t, 2H), δ 2.76-2.78 (t, 2H), δ 3.50 (s, 2H), δ 5.32-5.39 (m, 4H), δ 7.02-7.30 (d, 2H), δ 7.26-7.28 (d, 2H)
- [0202] 단계 3: 4-리놀레오일옥시페닐아세트산의 합성
- [0203] tert-부틸 4-리놀레오일옥시페닐아세테이트 (1.0 g, 2.0 mmol)를 아세트니트릴 (4.0 g) 및 클로로포름 (4.0 g)에 용해시키고, 아세트니트릴 (1.0 g) 및 클로로포름 (1.0 g) 중 메탄설폰산 (0.3 g, 3.2 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 반응시켰다. 반응 후의 용액을 이온교환수 (10.0 g)로 3회 세척하고 증발기에서 농축시켰다. 농축 후의 조생성물을 헥산 (3 g)으로부터 재결정화하고, 결정물을 수집하여 4-리놀레오일옥시페닐아세트산 (0.5 g, 수율: 60 mol%/tert-부틸 4-리놀레오일옥시페닐아세테이트)을 수득하였다.
- [0204] 4-리놀레오일옥시페닐아세트산의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼 (600 MHz, CDCl_3) δ 0.87-0.90 (t, 3H), δ 1.20-1.40 (m, 14H), δ 1.55-1.62 (m, 2H), δ 1.97-2.07 (m, 4H), δ 2.27-2.30 (t, 2H), δ 2.76-2.78 (t, 2H), δ 3.66 (s, 2H), δ 5.32-5.39 (m, 4H), δ 7.02-7.30 (d, 2H), δ 7.28-7.32 (d, 2H)
- [0205] [실시예 5]
- [0206] 단계 1: tert-부틸 4-히드록시페닐아세테이트의 합성
- [0207] 표제 화합물을 실시예 1, 단계 1에 기재된 방법에 의해 합성하였다.
- [0208] 단계 2: tert-부틸 4-(2-헥실데카노일옥시)페닐아세테이트의 합성
- [0209] tert-부틸 4-히드록시페닐아세테이트 (1.0 g, 4.8 mmol)를 클로로포름 (10.0 g)에 용해시키고, 2-헥실데칸산 (도쿄 카세이 고교 가부시키가이샤에 의해 제조) (1.2 g, 4.7 mmol), DMAP (코에이 카가쿠 가부시키가이샤에 의해 제조) (120 mg, 1.0 mmol) 및 EDC 히드록로라이드 (도쿄 카세이 고교 가부시키가이샤에 의해 제조) (1.2 g, 6.2 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 2시간 동안 반응시켰다. 반응 후의 용액을 0.1 mol/L 염산 (10 g)으로 1회, 5% 탄산수소나트륨 수용액 (10 g)으로 1회, 그리고 이온교환수 (10 g)로 1회 세척하고 증발기에서 농축시켰다. 농축물에 헥산 (10 g)을 첨가한 다음에, PSQ100B (후지 실리시아 카가쿠 가부시키가이샤에 의해 제조) (200 mg)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. PSQ100B를 여과해 내고, 여액을 증발기에서 농축시키고, 농축물을 진공 건조시켜 tert-부틸 4-(2-헥실데카노일옥시)페닐아세테이트 (1.7 g, 수율: 80 mol%/tert-부틸 4-히드록시페닐아세테이트)를 수득하였다.
- [0210] tert-부틸 4-(2-헥실데카노일옥시)페닐아세테이트의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼 (600 MHz, CDCl_3) δ 0.77-0.89 (t, 6H),

δ 1.27-1.42 (m, 29H), δ 1.71-1.77 (m, 4H), δ 2.52-2.56 (m, 1H), δ 3.50 (s, 2H), δ 7.02-7.30 (d, 2H), δ 7.26-7.28 (d, 2H)

[0211]

단계 3: 4-(2-헥실테카노일옥시)페닐아세트산의 합성

[0212]

tert-부틸 4-(2-헥실테카노일옥시)페닐아세테이트 (1.0 g, 2.2 mmol)를 아세토니트릴 (4.0 g) 및 클로로포름 (4.0 g)에 용해시키고, 아세토니트릴 (1.0 g) 및 클로로포름 (1.0 g) 중 메탄설폰산 (0.3 g, 3.6 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 반응시켰다. 반응 후의 용액을 이온교환수 (10.0 g)로 3회 세척하고 증발기에서 농축시켰다. 농축 후의 조생성물을 헥산 (3 g)으로부터 재결정화하고, 결정을 수집하여 4-(2-헥실테카노일옥시)페닐아세트산 (0.5 g, 수율: 55 mol%/tert-부틸 4-(2-헥실테카노일옥시)페닐아세테이트)을 수득하였다.

[0213]

4-(2-헥실테카노일옥시)페닐아세트산의 ¹H-NMR 스펙트럼 (600 MHz, CDCl₃) δ 0.77-0.89 (t, 6H), δ 1.27-1.42 (m, 20H), δ 1.71-1.77 (m, 4H), δ 2.52-2.56 (m, 1H), δ 3.64 (s, 2H), δ 7.03-7.06 (m, 2H), δ 7.28-7.31 (m, 2H)

[0214]

[실시예 6]

[0215]

단계 1: tert-부틸 4-히드록시페닐아세테이트의 합성

[0216]

표제 화합물을 실시예 1, 단계 1에 기재된 방법에 의해 합성하였다.

[0217]

단계 2: tert-부틸 4-(9-(헵타데칸-9-일옥시)-9-옥소노나노일옥시)페닐아세테이트의 합성

[0218]

tert-부틸 4-히드록시페닐아세테이트 (1.0 g, 4.8 mmol)를 클로로포름 (10.0 g)에 용해시키고, 9-(헵타데칸-9-일옥시)-9-옥소노난산 (특허문헌 3에 기재된 방법에 의해 합성됨) (2.0 g, 4.7 mmol), DMAP (코에이 카가쿠 가부시키키가이샤에 의해 제조) (120 mg, 1.0 mmol) 및 EDC 히드로클로라이드 (도쿄 카세이 고교 가부시키키가이샤에 의해 제조) (1.2 g, 6.2 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 반응시켰다. 반응 후의 용액을 0.1 mol/L 염산 (15 g)으로 1회, 5% 탄산수소나트륨 수용액 (15 g)으로 1회, 그리고 이온교환수 (15 g)로 1회 세척하고 증발기에서 농축시켰다. 농축물에 헥산 (15 g)을 첨가한 다음에, PSQ100B (후지 실리시아 카가쿠 가부시키키가이샤에 의해 제조) (200 mg)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. PSQ100B를 여과해 내고, 여액을 증발기에서 농축시키고, 농축물을 진공 건조시켜 tert-부틸 4-(9-(헵타데칸-9-일옥시)-9-옥소노나노일옥시)페닐아세테이트 (2.4 g, 수율 80 mol%/tert-부틸 4-히드록시페닐아세테이트)를 수득하였다.

[0219]

tert-부틸 4-(9-(헵타데칸-9-일옥시)-9-옥소노나노일옥시)페닐아세테이트의 ¹H-NMR 스펙트럼 (600 MHz, CDCl₃) δ 0.84-0.90 (t, 6H), δ 1.20-1.40 (m, 39H), δ 1.55-1.70 (m, 4H), δ 1.40-1.50 (m, 4H), δ 2.25-2.34 (m, 4H), δ 4.80-4.90 (m, 1H), δ 3.50 (s, 2H), δ 7.02-7.30 (d, 2H), δ 7.26-7.28 (d, 2H)

[0220]

단계 3: 4-(9-(헵타데칸-9-일옥시)-9-옥소노나노일옥시)페닐아세트산의 합성

[0221]

tert-부틸 4-(9-(헵타데칸-9-일옥시)-9-옥소노나노일옥시)페닐아세테이트 (1.2 g, 2.0 mmol)를 클로로포름 (10.0 g)에 용해시키고, 클로로포름 (2.0 g) 중 메탄설폰산 (0.3 g, 3.2 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 반응시켰다. 반응 후의 용액을 이온교환수 (14.0 g)로 3회 세척하고 증발기에서 농축시켰다. 농축 후 조생성물을 헥산 (3.6 g)으로부터 재결정화하고, 결정을 수집하여 4-(9-(헵타데칸-9-일옥시)-9-옥소노나노일옥시)페닐아세트산 (0.6 g, 수율 55 mol%/tert-부틸 4-(9-(헵타데칸-9-일옥시)-9-옥소노나노일옥시)페닐아세테이트)을 수득하였다.

[0222]

tert-부틸 4-(9-(헵타데칸-9-일옥시)-9-옥소노나노일옥시)페닐아세테이트의 ¹H-NMR 스펙트럼 (600 MHz, CDCl₃) δ 0.84-0.90 (t, 6H), δ 1.20-1.40 (m, 30H), δ 1.55-1.70 (m, 4H), δ 1.40-1.50 (m, 4H), δ 2.25-2.34 (m, 4H), δ 4.80-4.90 (m, 1H), δ 3.66 (s, 2H), δ 7.02-7.30 (d, 2H), δ 7.28-7.32 (d, 2H)

[0223]

[실시예 7]

[0224]

단계 1: tert-부틸 4-히드록시페닐아세테이트의 합성

[0225]

칼륨 tert-부톡시드 (칸토 카가쿠 가부시키키가이샤에 의해 제조) (6077 g, 54.2 mol)를 tert-부틸 알코올 (19.20 kg) 및 톨루엔 (4800 g)에 용해시켰다. tert-부틸 알코올 (4800 g) 및 톨루엔 (1200 g) 중 메틸 4-히드록시페닐아세테이트 (도쿄 카세이 고교 가부시키키가이샤에 의해 제조) (3000 g, 18.1 mol)의 용액을 첨가하고

혼합물을 40℃에서 2시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 메탄올 (12.00 kg) 중 인산 (6300 g)의 용액으로 중화시키고, 침전된 염을 여과해 내고, 여액을 증발기에서 농축시켰다. 농축물에 5% 탄산수소나트륨 수용액 (15.75 kg)을 첨가하고 혼합물을 디클로로메탄 (25.50 kg)으로 2회 추출하였다. 2회 추출에 의해 수득한 디클로로메탄 층을 수집하여 혼합하고, 산화마그네슘-산화알루미늄 흡착제 KW-2000 (교와 카가쿠 고교 가부시카이가이샤에 의해 제조) (600 g)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. KW-2000을 여과해 내고, 수득된 용액을 증발기에서 농축시켰다. 농축물에 톨루엔 (9000 g)을 첨가하고 혼합물을 증발기에서 다시 농축시켰다. 이 조작을 2회 반복하고, 수득된 결정을 진공 건조시켜 tert-부틸 4-히드록시페닐아세테이트 (2935 g, 수율 78 mol%/메틸 4-히드록시페닐아세테이트)를 수득하였다.

[0226] 단계 2: tert-부틸 4-올레오일옥시페닐아세테이트의 합성

[0227] tert-부틸 4-히드록시페닐아세테이트 (20.0 g, 0.096 mol)를 클로로포름 (200 g)에 용해시키고, 올레산 (니치유 가부시카이가이샤에 의해 제조) (29.9 g, 0.106 mol), DMAP (2.35 g, 0.019 mol) 및 EDC 히드록로클라이드 (도쿄 카세이 고교 가부시카이가이샤에 의해 제조) (23.9 g, 0.125 mol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 반응시켰다. 반응 후의 용액을 이온교환수 (200 g)로 1회, 0.1 mol/L 염산 (200 g)과 tert-부틸 알코올 (100 g)로 1회, 5% 탄산수소나트륨 수용액 (200 g)으로 1회, 그리고 이온교환수 (100 g)로 1회 세척하고 증발기에서 농축시켰다. 농축물에 헥산 (200 g)을 첨가한 다음에, 실리카겔 PSQ100B (후지 실리시아 카가쿠 가부시카이가이샤(Fuji Silysia Chemical Ltd.)에 의해 제조) (4 g)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. PSQ100B를 여과해 내고, 하이드로탈사이트 흡착제 KW-1000 (교와 카가쿠 고교 가부시카이가이샤에 의해 제조) (20 g)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. KW-1000를 여과해 내고, 여액을 증발기에서 농축시키고, 농축물을 진공 건조시켜 tert-부틸 4-올레오일옥시페닐아세테이트 (42.7 g, 수율 94 mol%/tert-부틸 4-히드록시페닐아세테이트)를 수득하였다.

[0228] 단계 3: 4-올레오일옥시페닐아세트산의 합성

[0229] tert-부틸 4-올레오일옥시페닐아세테이트 (25.0 g, 0.053 mol)를 아세트니트릴 (100 g)에 용해시키고, 아세트니트릴 (25 g) 중 메탄술폰산 (8.13 g, 0.085 mol)의 용액을 첨가하고 혼합물을 실온에서 2시간 동안 반응시켰다. 반응 후의 용액에 클로로포름 (125 g)을 첨가하고, 혼합물을 이온교환수 (125 g)로 3회 세척하였다. 세척 후, DMAP (1.29 g, 0.011 mol) 및 이온교환수 (25 g)를 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하고, 0.1 mol/L 염산 (125 g)으로 1회 그리고 이온교환수 (125 g)로 2회 세척하였다. 증발기에서 농축한 후, 농축물을 헥산 (68 g)으로부터 재결정화하고, 결정을 수집하여 4-올레오일옥시페닐아세트산 (16.0 g, 수율 73 mol%/tert-부틸 4-올레오일옥시페닐아세테이트)을 수득하였다.

[0230] [비교예 1]

[0231] 특허문헌 2에 기재된 방법

[0232] 올레산 무수물의 합성

[0233] 올레산 (니치유 가부시카이가이샤에 의해 제조) (7.0 g, 24.8 mmol)을 실온에서 클로로포름 (56 g)에 용해시키고, 혼합물을 10-15℃로 냉각시켰다. 여기에 클로로포름 (14 g)에 용해된 DCC (오사카 고세이 카가쿠 유기카가쿠 켄큐조(Synthetic Chemical Laboratories, Inc.)에 의해 제조) (2.5 g, 12.1 mmol)의 현탁액에 적가하고, 혼합물을 10 내지 25℃에서 2시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 여과하고, 여액을 증발기에서 농축시켰다. 수득된 농축물을 헥산 (21 g)에 재용해시키고, 불용성 물질을 여과에 의해 제거하였다. 수득된 여액을 증발기에서 농축시켜 올레산 무수물 (6.0 g)을 수득하였다.

[0234] 4-올레오일옥시페닐아세트산의 합성

[0235] 올레산 무수물 (4.3 g, 7.9 mmol) 및 4-히드록시페닐아세트산 (도쿄 카세이 고교 가부시카이가이샤에 의해 제조) (0.6 g, 3.9 mmol)을 클로로포름 (65 g)에 용해시켰다. 여기에 DMAP (코에이 카가쿠 가부시카이가이샤에 의해 제조) (0.2 g, 1.6 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 9시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 10% 아세트산 수용액 (22 g)으로 2회 그리고 이온교환수 (22 g)로 2회 세척하였다. 황산마그네슘 (칸토 카가쿠 가부시카이가이샤에 의해 제조) (1.3 g)을 유기 층에 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 황산마그네슘을 여과해 내고, 여액을 증발기에서 농축시켰다. 농축물을 헥산 (28 g)에 재용해시키고, 불용성 물질을 여과해 내고, 여액을 아세트니트릴 (168 g)로 6회 추출하였다. 아세트니트릴 층을 회수하고 증발기에서 농축시켜 실시예 1에서와 동일한 4-올레오일옥시페닐아세트산 (1.8 g)을 수득하였다 (수율: 37 mol%/4-히드록시페닐아세트산) (수율: 24 mol%/올

레산) (실시에 1의 수율 참조: 59 mol%/올레산).

[0236] 4-올레오일옥시페닐아세트산의 ¹H-NMR 스펙트럼 (600 MHz, CDCl₃) δ 0.89-0.91 (t, 3H), δ 1.20-1.57 (m, 20H), δ 1.72-1.85 (m, 2H), δ 2.00-2.10 (m, 4H), δ 2.52-2.70 (t, 2H), δ 3.66 (s, 2H), δ 5.30-5.40 (m, 2H), δ 7.02-7.30 (d, 2H), δ 7.28-7.32 (d, 2H)

[0237] [분석 방법]

[0238] 실시예 1 내지 7 및 비교예 1에서 반응 후의 용액 100 μL를 채취하여 디테로클로로포름 1 mL와 혼합한 다음에, ¹H-NMR 측정을 수행하였다. 4-히드록시페닐아세트산 구조의 벤질 위치에 상응하는 3.5 ppm 내지 4.0 ppm의 모든 피크의 적분값 (이론적 적분값: 2)을 2.000으로 설정하고, 4-히드록시페닐아세트산의 올리고머에 특이적인 3.84 ppm의 메틸렌 피크의 적분값을 취득하여, 4-히드록시페닐아세트산 구조에 대한 올리고머의 몰량을 계산하였다. 적분값은 0.001까지 검출하도록 설정하였으므로, 검출 한계는 0.05 mol% (=0.001/2.000)가 되었음을 주목한다. 결과를 표 2에 나타냈다.

[0239] [표 2]

반응 후의 샘플	올리고머 양 (mol %) 4-히드록시페닐아세트산의 몰량에 대해
실시예 1	불검출
실시예 2	불검출
실시예 3	불검출
실시예 4	불검출
실시예 5	불검출
실시예 6	불검출
실시예 7	불검출
비교예 1	10.73

[0240]

[0241] 상기 결과로부터, 실시예에서는 어떤 올리고머도 검출되지 않았고, 비교예 1과 비교하여 올리고머의 양이 성공적으로 감소되었다. 따라서, 본 제조 방법은 제약품 및 이의 원료로서 사용되는 화학 물질의 제조 방법으로서 유용하다.

[0242] [실시예 8]

[0243] 단계 4: O-Ph-P4C2의 합성

[0244] US2014/0335157A1에 기재된 방법에 의해 합성한 비스{2-[4-(2-히드록시에틸)피페리딜]에틸}디설피드 (디-4PE-형태) (48.0 g, 0.13 mol), 실시예 1의 방법에 의해 취득한 4-올레오일옥시페닐아세트산 (111.5 g, 0.27 mol), 및 DMAP (6.2 g, 0.05 mol)를 실온에서 디클로로메탄 (1680 g)에 용해시켰다. EDC (73.3 g, 0.38 mol)를 여기에 첨가하고, 혼합물을 20-30°C에서 21시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 이온 교환수 (1200 g)로 2회 세척하고, 유기 층을 증발기에서 농축시켜 조생성물 (161 g)을 취득하였다. 취득된 조생성물을 컬럼 정제하여 O-Ph-P4C2 (117.5 g)를 취득하였다.

[0245] O-Ph-P4C2의 ¹H-NMR 스펙트럼 (600 MHz, CDCl₃) δ 0.86-0.90 (t, 6H), δ 1.22-1.42 (m, 46H), δ 1.54-1.76 (m, 12H), δ 1.94-2.03 (m, 12H), δ 2.52-2.56 (m, 4H), δ 2.62-2.66 (m, 4H), δ 2.80-2.89 (m, 8H), δ 3.59 (s, 4H), δ 4.11-4.14 (t, 4H), δ 5.34-5.37 (m, 4H), δ 7.02-7.05 (m, 4H), δ 7.26-7.30 (m, 4H)

[0246] [실시예 9]

[0247] 단계 4: E-Ph-P4C2의 합성

[0248] 디-4PE 형태 (0.350 g, 0.929 mmol), 실시예 3에 의해 취득한 4-(D-α-토코페롤 헤미석시닐옥시)페닐아세트산 (1.04 g, 1.95 mmol), 및 DMAP (0.0454 g, 0.372 mmol)를 실온에서 클로로포름 (10.5 g)에 용해시켰다. 여기에 EDC (0.534 g, 2.79 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 30-35°C에서 4시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 20% 염수 (7.00 g)로 2회 세척하고 황산마그네슘 (0.350 g)을 사용하여 탈수시켰다. 황산마그네슘을 여과해 내고, 여액을 증발기에서 농축시켜 조생성물 (1.31 g)을 취득하였다. 취득된 조생성물을 컬럼 정제하여 E-Ph-P4C2

(0.860 g)를 수득하였다.

[0249] E-Ph-P4C2의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼 (600 MHz, CDCl_3) δ 0.83-0.87 (m, 24H), δ 1.02-1.85 (m, 66H), δ 1.94-1.98 (m, 10H), δ 2.00 (s, 6H), δ 2.08 (s, 6H), δ 2.53-2.66 (m, 8H), δ 2.71-2.85 (m, 8H), δ 2.85-2.95 (m, 8H), δ 3.65 (s, 4H), δ 4.11-4.14 (t, 4H), δ 7.05-7.08 (m, 2H), δ 7.27-7.31 (m, 2H)

[0250] [산업상 이용 가능성]

[0251] 본 발명의 제조 방법은 고순도가 요구되는 의약품의 원료, LNP 원료 등의 제조 방법으로서 이용가능하다. 본 발명의 제조 방법에 의해 제조되는 양이온성 지질은 LNP 원료로서 유용하다.

[0252] 본 출원은 일본에서 출원된 특허 출원 번호 2022-051920에 기초하고 있으며, 이의 내용은 본 명세서에 전부 포함된다.