



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0109095
 (43) 공개일자 2009년10월19일

(51) Int. Cl.

C07C 69/708 (2006.01) C07F 9/09 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7015780

(22) 출원일자 2008년01월02일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2009년07월27일

(86) 국제출원번호 PCT/IL2008/000013

(87) 국제공개번호 WO 2008/084472

국제공개일자 2008년07월17일

(30) 우선권주장

11/650,973 2007년01월09일 미국(US)

(71) 출원인

巴斯클라 바이오제닉스 리미티드

이스라엘 60 376 오 예후다, 조나단 네타나휴 스트리트 6

(72) 별명자

할퍼린 기데온

이스라엘 90836 하르-아다르, 하토며 스트리트 6

코발레브스키-이샤이 에티

이스라엘 42255 네타니아, 소코로브 스트리트 68

(74) 대리인

황의만

전체 청구항 수 : 총 52 항

(54) 산화 인지질류의 개선된 제조 방법

(57) 요 약

치료적으로 유익한 산화 인지질류의 공업적 제조에 있어 이용가능성이 높은 신규한 합성 경로가 개시된다. 특히, 글리세롤성 골격, 및 글리세롤성 골격에 부착된 하나 이상의 산화된 부분을 갖는 화합물을 효율적으로 제조하는 신규한 방법으로서, 칼럼 크로마토그래피가 필요 없는 방법이 개시된다. 또한, 인산염 부분과 같은 인-함유 부분을, 글리세롤성 골격을 갖는 화합물 및 그에 의해 생성 중간체에 도입하는 신규한 방법도 개시된다.

특허청구의 범위

청구항 1

글리세롤성 골격 및 하나 이상의 유리 히드록실기를 갖는 제 1 화합물을 제공하는 단계;

하나 이상의 불포화 결합, 및 상기 유리 히드록실기와 함께 에테르 결합을 생성할 수 있는 하나 이상의 반응성 기를 갖는 제 2 화합물을 제공하는 단계;

상기 제 1 화합물 및 상기 제 2 화합물을 반응시켜 제 3 화합물을 수득하는 단계로, 상기 제 3 화합물은 글리세롤성 골격 및 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 불포화 결합-함유 잔기를 갖는 단계;

상기 제 3 화합물을 분리하여 정제된 제 3 화합물을 수득하는 단계;

상기 정제된 제 3 화합물을 산화제와 반응시켜 제 4 화합물을 수득하는 단계로, 상기 제 4 화합물은 글리세롤성 골격 및 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 산화된 부분-함유 잔기를 갖는 단계; 및

상기 제 4 화합물을 분리하여 정제된 제 4 화합물을 수득함으로써, 글리세롤성 골격 및 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 하나 이상의 산화된 부분-함유 잔기를 갖는 화합물을 수득하는 단계를 포함하며,

상기 방법은 칼럼 크로마토그래피가 필요 없는 것을 특징으로 하는 글리세롤성 골격 및 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 하나 이상의 산화된 부분-함유 잔기를 갖는 화합물의 제조방법

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 제 3 화합물의 분리는,

제 3 화합물을 수집하는 단계;

용매 중의 상기 제 3 화합물의 용액을 제공하는 단계로서, 상기 용매는 상기 제 3 화합물은 용매에 가용성이나, 상기 반응 단계 중에 생성되는 불순물은 용매에 불용성이 되도록 선택되어 상기 용매 중의 상기 제 3 화합물의 용액 및 불용성 불순물을 포함하는 혼합물을 제공하는 단계;

상기 불용성 불순물을 제거하는 단계; 및

상기 용매를 제거하여 상기 정제된 제 3 화합물을 수득하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 상기 산화제가 포름산, 과산화수소, 과요오드산염, 과염소산염, 비스무트산염, 과망간산염, 아염소산염, 오존, 산화은, 사산화オス뮴 및 이들의 임의 조합으로 구성되는 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 상기 산화된 부분이 카복실산, 에스테르, 알데하이드, 아세탈, 케탈 및 디올로 구성되는 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

제 4 항에 있어서, 상기 산화된 부분이 알데하이드이고, 상기 정제된 제 3 화합물을 상기 산화제와 반응시키는 단계가:

상기 정제된 제 3 화합물을, 글리세롤성 골격, 및 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 디올-함유 잔기를 갖는 화합물로 전환시키는 단계; 및

글리세롤성 골격, 및 상기 글리세롤성 골격에 부착된 디올-함유 잔기를 갖는 상기 화합물을 산화시켜, 글리세롤성 골격, 및 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 알데하이드-함유 잔기를 갖는 상기 제 4 화합물을 수득하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법

청구항 6

제 5 항에 있어서, 상기 전환 단계가 상기 정제된 제 3 화합물을, 과산화물, 비스무트산염, 과요오드산염, 과망간산염, 및 이들의 임의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택된 제 1 산화제와 반응시키는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

제 6 항에 있어서, 상기 산화 단계가 글리세롤성 골격 및 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 디올-함유 잔기를 갖는 상기 화합물을 과산화물, 비스무트산염, 과망간산염, 및 아염소산염으로 구성되는 군으로부터 선택된 제 2 산화제와 반응시키는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

제 5 항에 있어서, 상기 제 4 화합물을 분리하는 단계는:

상기 제 4 화합물을 수집하는 단계;

상기 제 4 화합물의 수용성 부가물을 제공하는 단계;

상기 수용성 부가물을 이상계(biphasic system)가 되게 하여, 상기 부가물을 함유하는 수용액상 및 상기 산화제와의 반응 중에 생성된 수불용성 불순물을 함유하는 유기상을 제공하는 단계;

상기 수용액상을 수집하는 단계;

상기 부가물을 분해하는 단계; 및

상기 제 4 화합물을 수집하여, 상기 정제된 제 4 화합물을 수득하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 9

제 6 항에 있어서, 상기 수용성 부가물을 제공하는 단계는 상기 제 4 화합물을 지라드(Girard) 시약과 반응시키는 것을 포함하는 방법.

청구항 10

제 4 항에 있어서, 상기 산화된 부분이 카복실산이며, 상기 정제된 제 3 화합물을 상기 산화제와 반응시키는 단계는:

상기 정제된 제 3 화합물을, 글리세롤성 골격 및 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 알데하이드-함유 잔기를 갖는 화합물로 전환시키는 단계; 및

글리세롤성 골격 및 상기 글리세롤성 골격에 부착된 알데하이드-함유 잔기를 갖는 상기 화합물을 산화시켜, 글리세롤성 골격 및 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 카복실산-함유 잔기를 갖는 화합물을 수득하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 11

제 4 항에 있어서, 상기 산화된 부분이 카복실산이며, 상기 정제된 제 3 화합물을 상기 산화제와 반응시키는 단계는:

상기 정제된 제 3 화합물을, 글리세롤성 골격 및 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 에폭사이드-함유 잔기를 갖는 화합물로 전환시키는 단계; 및

글리세롤성 골격 및 상기 글리세롤성 골격에 부착된 에폭사이드-함유 잔기를 갖는 상기 화합물을 산화시켜, 글리세롤성 골격 및 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 카복실산-함유 잔기를 갖는 화합물을 수득하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 12

제 11 항에 있어서, 상기 전환 단계는 상기 제 3 화합물을 과산화물과 반응시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 13

제 4 항에 있어서, 상기 산화된 부분이 카복실산이며, 상기 정제된 제 3 화합물을 상기 산화제와 반응시키는 단계는 상기 정제된 제 3 화합물을 과망간산염 및 과요오드산염의 혼합물과 반응시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 14

제 13 항에 있어서, 상기 반응 단계가 염기의 존재하에서 실시되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 15

제 1 항에 있어서, 상기 제 1 화합물이 둘 이상의 유리 히드록실기를 가지며, 상기 방법은 상기 제 1 화합물과 제 2 화합물을 반응시키기 전에 상기 둘 이상의 기 중 하나 이상을 보호기로 보호하는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 16

제 15 항에 있어서, 상기 보호기가 트리틸인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 17

제 11 항에 있어서, 상기 제 1 화합물이 둘 이상의 유리 히드록실기를 가지며, 상기 방법은 상기 제 1 화합물과 상기 제 2 화합물을 반응시키는 단계 전에 둘 이상의 기 중 하나 이상을 보호기로 보호하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 18

제 17 항에 있어서, 상기 보호기가 트리틸인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 19

제 18 항에 있어서, 상기 제 3 화합물과 상기 산화제를 반응시키기 전에 상기 트리틸을 아세트산염, 피발산염 또는 벤조산염 음이온으로 구성되는 군에서 선택된 보호기로 치환하는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 20

제 1 항에 있어서, 글리세롤성 골격 및 상기 글리세롤성 골격에 부착된 하나 이상의 산화된 부분-함유 잔기를 갖는 상기 화합물이 상기 글리세롤성 골격에 부착된 인-함유 부분을 추가로 포함하며, 상기 방법은 제 1 화합물과 제 2 화합물을 반응시키는 단계 전에, 제 3 화합물을 분리하는 단계 전에, 제 3 화합물을 산화제와 반응시키는 단계 전에, 제 4 화합물을 분리하는 단계 전에, 또는 제 4 화합물을 분리하는 단계 후에: 상기 제 1 화합물, 제 3 화합물, 정제된 제 3 화합물, 제 4 화합물, 또는 정제된 제 4 화합물을 인-함유 부분과 반응시켜 글리세롤성 골격과 상기 글리세롤성 골격에 부착된 하나 이상의 산화된 부분-함유 잔기, 및 상기 글리세롤성 골격에 부착된 인-함유 부분을 추가로 갖는 화합물을 수득하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 21

제 20 항에 있어서, 상기 하나 이상의 인-함유 부분이 포스포디에스테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 인산염 부분인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 22

제 20 항에 있어서, 상기 인-함유 부분이 상기 화합물의 상기 글리세롤성 골격의 sn-3 위치에 부착되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 23

제 20 항에 있어서, 상기 제 1 화합물, 상기 제 3 화합물, 상기 정제된 제 3 화합물, 상기 제 4 화합물 또는 상기 정제된 제 4 화합물을 상기 인-함유 부분과 반응시키는 단계는:

유리 히드록실기를 갖는 상기 제 1 화합물, 상기 제 3 화합물, 상기 정제된 제 3 화합물, 상기 제 4 화합물 또

는 상기 정제된 제 4 화합물을 제공하는 단계;

상기 제 1 화합물, 상기 제 3 화합물, 상기 정제된 제 3 화합물, 상기 제 4 화합물, 또는 상기 정제된 제 4 화합물을, 제 2 반응성 기 및 제 3 반응성 기를 갖는, 반응성 인-함유 화합물과 반응시키는데, 상기 제 2 반응성기는 유리 히드록실기와 제 2 반응성 기를 반응시켜, 글리세롤성 골격에 부착된 반응성 인-함유 기를 갖는 상기 제 1 화합물, 상기 제 3 화합물, 상기 정제된 제 3 화합물, 상기 제 4 화합물 또는 상기 정제된 제 4 화합물을 제공하는 단계; 및

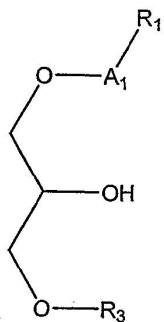
상기 반응성 인-함유 기를 상기 인-함유 부분으로 전환시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 24

제 23 항에 있어서, 상기 반응성 인-함유 화합물이 옥시염화인 (POCl_3)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 25

제 1 항에 있어서, 상기 제 1 화합물이 하기 화학식 I을 갖는 방법:



[화학식 I]

[상기 식 중,

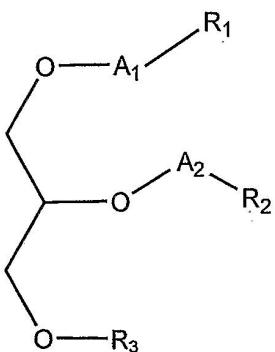
A_1 은 부재하거나, CH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$ 및 $\text{C}=\text{O}$ 로 구성되는 군에서 선택되고;

R_1 은 H 및 탄소수 1 내지 30의 탄화수소 사슬로 구성되는 군에서 선택되며; 및

R_3 은 수소, 알킬, 아릴, 인산, 포스포릴 콜린, 포스포릴 에탄올아민, 포스포릴 세린, 포스파티딜 콜린, 포스파티딜 에탄올아민, 포스파티딜 세린, 포스파티딜 카디올리핀, 포스파티딜 이노시톨, 포스포릴 카디올리핀, 포스포릴 이노시톨, 에틸포스포콜린, 포스포릴메탄올, 포스포릴에탄올, 포스포릴프로판올, 포스포릴부탄올, 포스포릴에탄올아민-N-락토오스, 포스포에탄올아민-N-[메톡시(프로필렌 글리콜)], 포스포이노시톨-4-포스페이트, 포스포이노시톨-4,5-바이포스포네이트, 파이로포스페이트, 포스포에탄올아민-디에틸렌트리아민-펜타아세테이트, 디니트로페닐-포스포에탄올아민, 포스포글리세롤로 구성되는 군에서 선택된다.

청구항 26

제 25 항에 있어서, 상기 글리세롤성 화합물 및 에테르 결합을 통해 글리세롤성 골격에 부착된 하나 이상의 산화된 부분을 갖는 화합물이 하기 화학식 II를 갖는 방법:



[화학식 II]

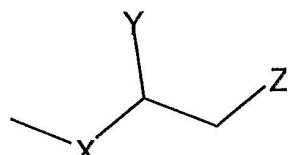
[상기 식 중,

A_1 은 CH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$ 및 C=O 로 구성되는 군에서 선택되고;

A_2 는 CH_2 이고;

R_1 은 탄소수 1 내지 30의 알킬이고;

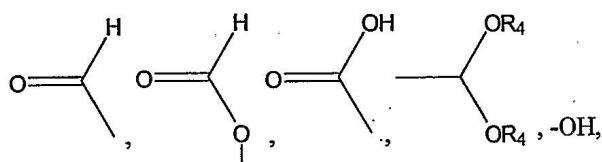
R_2 는 하기이고:



{상기 식 중, X 는 탄소수 1 내지 24의 알킬 사슬이고;

Y 는 수소, 히드록시, 알킬, 알콕시, 할라이드, 아세톡시 및 방향족 작용기로 구성되는 군에서 선택되며;

Z 는 하기로 구성되는 군에서 선택된다:



(식 중, R_4 는 알킬이거나 아릴이다}); 또한

R_3 은 수소, 알킬, 아릴, 인산, 포스포릴 콜린, 포스포릴 에탄올아민, 포스포릴 세린, 포스파티딜 콜린, 포스파티딜 에탄올아민, 포스파티딜 세린, 포스파티딜 카디올리핀, 포스파티딜 이노시톨, 포스포릴 카디올리핀, 포스포릴 이노시톨, 에틸포스포콜린, 포스포릴메탄올, 포스포릴에탄올, 포스포릴프로판올, 포스포릴부탄올, 포스포릴에탄올아민-N-락토오스, 포스포에탄올아민-N-[메톡시(프로필렌 글리콜)], 포스포이노시톨-4-포스페이트, 포스포이노시톨-4,5-바이포스포네이트, 파이로포스페이트, 포스포에탄올아민-디에틸렌트리아민-펜타아세테이트, 디니트로페닐-포스포에탄올아민, 포스포글리세롤로 이루어진 군에서 선택된다].

청구항 27

제 26 항에 있어서, 상기 A_1 은 CH_2 인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 28

글리세롤성 골격 및 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 하나 이상의 산화된 부분-함유 잔기를

갖는 화합물의 방법으로, 상기 방법은:

글리세롤성 골격 및 하나 이상의 유리 히드록실기를 갖는 제 1 화합물을 제공하는 단계;

하나 이상의 산화된 부분 및 하나 이상의 제 4 반응성 기를 갖는 제 5 화합물을 제공하는 단계;

제 1 화합물과 제 5 화합물을 반응시켜 제 6 화합물을 함유하는 반응 혼합물을 수득하며, 상기 제 6 화합물은 글리세롤성 골격, 및 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 하나 이상의 산화된 부분-함유 잔기를 갖는 화합물인 단계; 및

상기 글리세롤성 골격, 및 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 하나 이상의 산화된 부분-함유 잔기를 갖는 화합물을 분리하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 29

제 28 항에 있어서, 상기 제 1 화합물과 제 5 화합물을 반응시키는 단계가 염기의 존재 하에서 실시되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 30

제 29 항에 있어서, 상기 염기가 수소화나트륨, 수소화알루미늄리튬, 나트륨 아미드, 수산화나트륨, 수산화칼륨 및 이들의 임의 혼합물로 구성되는 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 31

제 28 항에 있어서, 상기 산화된 부분이 카복실산, 에스테르, 아실 할라이드, 알테하이드, 아세탈, 케탈 및 디올로 구성되는 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 32

제 28 항에 있어서, 상기 글리세롤성 골격, 및 글리세롤성 골격에 부착된 하나 이상의 산화된 부분-함유 잔기를 갖는 화합물이 상기 글리세롤성 골격에 부착된 인-함유 부분을 추가로 포함하며, 상기 방법은 제 1 화합물과 제 5 화합물을 반응시키는 단계 전 또는 후에, 또는 제 6 화합물을 분리하는 단계 후에:

제 1 화합물 또는 제 6 화합물을 인-함유 부분과 반응시켜, 글리세롤성 골격 및 글리세롤성 골격에 부착된 하나 이상의 산화된 부분-함유 잔기를 가지고, 글리세롤성 골격에 부착된 인-함유 부분을 추가로 갖는 화합물을 수득하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 33

제 32 항에 있어서, 상기 하나 이상의 인-함유 부분은 포스포디에스테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착되는 인산염 부분인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 34

제 32 항에 있어서, 상기 인-함유 부분이 상기 화합물의 상기 글리세롤성 골격의 sn-3 위치에 부착되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 35

제 32 항에 있어서, 상기 제 1 화합물 또는 상기 제 6 화합물을 상기 인-함유 부분과 반응시키는 단계는:

유리 히드록실기를 갖는 상기 제 1 화합물 또는 제 6 화합물을 제공하는 단계;

상기 제 1 화합물 또는 상기 제 6 화합물을, 상기 유리 히드록실기와 반응할 수 있는 제 2 반응성 기 및 제 3 반응성 기를 갖는 반응성 인-함유 화합물과 반응시켜, 반응성 인-함유 기가 거기에 부착된 상기 제 1 화합물 또는 제 6 화합물을 제공하는 단계; 및

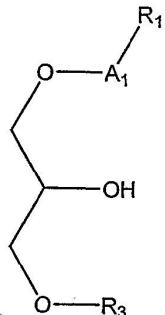
상기 반응성 인-함유 기를 상기 인-함유 부분으로 전환시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 36

제 35 항에 있어서, 상기 반응성 인-함유 화합물이 옥시염화인 (POCl_3)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 37

제 28 항에 있어서, 상기 제 1 화합물이 하기 화학식 I을 갖는 방법:



[화학식 I]

[상기 식 중,

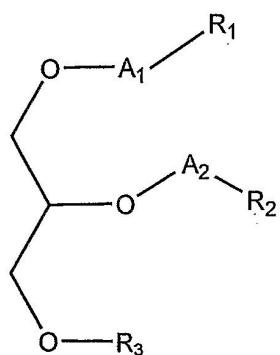
A_1 은 부재하거나, CH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$ 및 $\text{C}=\text{O}$ 로 구성되는 군에서 선택되고;

R_1 은 H 및 탄소수 1 내지 30의 탄화수소 사슬로 구성되는 군에서 선택되며; 및

R_3 은 수소, 알킬, 아릴, 인산, 포스포릴 콜린, 포스포릴 에탄올아민, 포스포릴 세린, 포스파티딜 콜린, 포스파티딜 에탄올아민, 포스파티딜 세린, 포스파티딜 카디올리핀, 포스파티딜 이노시톨, 포스포릴 카디올리핀, 포스포릴 이노시톨, 에틸포스포콜린, 포스포릴메탄올, 포스포릴에탄올, 포스포릴프로판올, 포스포릴부탄올, 포스포릴에탄올아민-N-락토오스, 포스포에탄올아민-N-[메톡시(프로필렌 글리콜)], 포스포이노시톨-4-포스페이트, 포스포이노시톨-4,5-바이포스포네이트, 파이로포스페이트, 포스포에탄올아민-디에틸렌트리아민-펜타아세테이트, 디니트로페닐-포스포에탄올아민, 포스포글리세롤로 구성되는 군에서 선택된다].

청구항 38

제 37 항에 있어서, 상기 글리세롤성 화합물 및 에테르 결합을 통해 글리세롤성 골격에 부착된 하나 이상의 산화된 부분을 갖는 화합물이 하기 화학식 II를 갖는 방법:



[화학식 II]

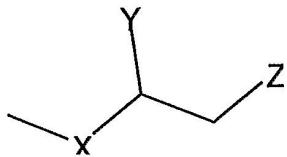
[상기 식 중,

A_1 은 CH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$ 및 $\text{C}=\text{O}$ 로 구성되는 군에서 선택되고;

A_2 는 CH_2 이고;

R_1 은 탄소수 1 내지 30의 알킬이고;

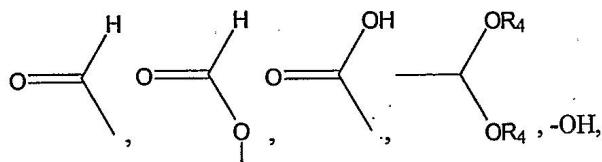
R_2 는 하기이고:



{상기 식 중, X는 탄소수 1 내지 24의 알킬 사슬이고;

Y는 수소, 히드록시, 알킬, 알콕시, 할라이드, 아세톡시 및 방향족 작용기로 구성되는 군에서 선택되며;

Z는 하기로 구성되는 군에서 선택된다:



(식 중, R_4 는 알킬이거나 아릴이다}); 또한

R_3 은 수소, 알킬, 아릴, 인산, 포스포릴 콜린, 포스포릴 에탄올아민, 포스포릴 세린, 포스파티딜 콜린, 포스파티딜 에탄올아민, 포스파티딜 세린, 포스파티딜 카디올리핀, 포스파티딜 이노시톨, 포스포릴 카디올리핀, 포스포릴 이노시톨, 에틸포스포콜린, 포스포릴메탄올, 포스포릴에탄올, 포스포릴프로판올, 포스포릴부탄올, 포스포릴에탄올아민-N-락토오스, 포스포에탄올아민-N-[메톡시(프로필렌 글리콜)], 포스포이노시톨-4-포스페이트, 포스포이노시톨-4,5-바이포스포네이트, 파이로포스페이트, 포스포에탄올아민-디에틸렌트리아민-펜타아세테이트, 디니트로페닐-포스포에탄올아민, 포스포글리세롤로 이루어진 군에서 선택된다].

청구항 39

글리세롤성 골격을 가지고 에테르 결합을 통해 골격에 부착된 산화된 부분-함유 또는 예비-산화된 부분-함유 잔기를 갖는 화합물에 인산염 부분을 도입하는 방법으로, 상기 방법은:

글리세롤성 골격, 및 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 산화된 부분-함유 또는 예비-산화된 부분-함유 잔기 및 하나 이상의 유리 히드록실기를 갖는 화합물을 제공하는 단계;

상기 화합물을, 제 2 반응성 기 및 제 3 반응성 기를 갖는 인-함유 화합물과 반응시키는데, 상기 제 2 반응성기는 상기 유리 히드록실기와 반응할 수 있는 것이어서, 산화된 부분-함유 또는 예비-산화된 부분-함유 잔기, 및 반응성 인-함유 기를 갖는 화합물을 제공 단계; 및

상기 반응성 인-함유 기를 상기 인산염 부분으로 전환시켜서, 인산염 부분을 화합물 내로 도입하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 40

제 39 항에 있어서, 상기 산화 부분이 카복실산, 에스테르, 아실 할라이드, 알데하이드, 아세탈, 디올 및 캐탈로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 41

제 39 항에 있어서, 상기 예비-산화된 부분이 불포화 부분인 것을 특징으로 하는 방법.

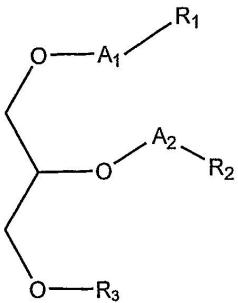
청구항 42

제 39 항에 있어서, 상기 인-함유 화합물이 $POCl_3$ 인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 43

글리세롤성 화합물 및 에테르 결합을 통해 글리세롤성 골격에 부착된 하나 이상의 산화된 부분을 갖는 하기 화

학식 II의 화합물의 제조방법으로:



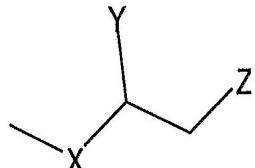
[학식 II]

[식 중, A_1 은 CH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$ 및 C=O 로 구성되는 군에서 선택되고;

A_2 는 CH_2 이고;

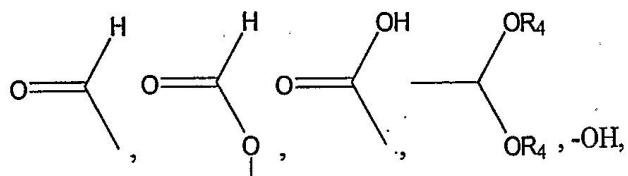
R_1 은 탄소수가 1 내지 30인 알킬이고;

R_2 는 하기이고:



{상기 식 중, X 는 탄소수가 1 내지 24인 알킬 사슬이고;

Y 는 수소, 히드록시, 알킬, 알콕시, 할라이드, 아세톡시 및 방향족 작용기로 구성되는 군에서 선택되며; 및
 Z 는 하기로 구성되는 군에서 선택된다:

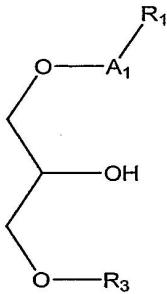


(여기서 R_4 는 알킬 또는 아릴이다}); 및

R_3 은 수소, 알킬, 아릴, 인산, 포스포릴 콜린, 포스포릴 에탄올아민, 포스포릴 세린, 포스파티딜 콜린, 포스파티딜 에탄올아민, 포스파티딜 세린, 포스파티딜 카디올리핀, 포스파티딜 이노시톨, 포스포릴 카디올리핀, 포스포릴 이노시톨, 에틸포스포콜린, 포스포릴메탄올, 포스포릴에탄올, 포스포릴프로판올, 포스포릴부탄올, 포스포릴에탄올아민-N-락토오스, 포스포에탄올아민-N-[메톡시(프로필렌 글리콜)], 포스포이노시톨-4-포스페이트, 포스포이노시톨-4,5-바이포스포네이트, 파이로포스페이트, 포스포에탄올아민-디에틸렌트리아민-펜타아세테이트, 디니트로페닐-포스포에탄올아민, 포스포글리세롤로 구성되는 군에서 선택되고,

상기 제조방법은,

글리세롤성 골격 및 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 하나 이상의 산화된 부분-함유 잔기를 가지는 하기 화학식 I의 제 1 화합물을 제공하는 단계;



[화학식 I]

하나 이상의 불포화 결합, 및 상기 유리 히드록실기와 에테르 결합을 생성할 수 있는 하나 이상의 반응성 기를 가지는 제 2 화합물을 제공하는 단계;

상기 제 1 화합물과 제 2 화합물을 반응시켜, 글리세롤성 골격과 sn-2 위치의 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 불포화 결합-함유 잔기를 가지는 제 3 화합물을 수득하는 단계;

상기 제 3 화합물을 분리하여, 정제된 제 3 화합물을 수득하는 단계;

상기 정제된 제 3 화합물을 산화제와 반응시켜, 글리세롤성 골격과 sn-2 위치의 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 산화된 부분-함유 잔기를 가지는 제 4 화합물을 수득하는 단계; 및

상기 제 4 화합물을 분리하여 정제된 제 4 화합물을 수득함으로써, 글리세롤성 골격과 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 하나 이상의 산화된 부분-함유 잔기를 가지는 화합물을 수득하는 단계를 포함하며,

상기 제조방법은 칼럼 크로마토그래피가 필요없는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 44

제 43 항에 있어서, 상기 제 3 화합물을 회수하는 단계는

제 3 화합물을 회수하는 단계;

용매 중의 제 3 화합물의 용액을 제공하는 단계로, 상기 용매는 제 3 화합물이 용매 중에 가용성이 있어 반응 중에 생성된 불순물이 용매 중에 불용성이 되도록 함으로써, 용매 중에 제 3 화합물의 용액과 불용성 불순물을 포함하는 혼합물을 제공하는 단계;

불용성 불순물을 제거하는 단계; 및

용매를 제거함으로써 정제된 제 3 화합물을 수득하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 45

제 43 항에 있어서, 상기 산화된 부분은 카복실산과 에스테르로 구성되는 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 46

제 43 항에 있어서, 상기 산화제는 과요오드산염과 과망간산염의 혼합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 47

제 46 항에 있어서, 상기 정제된 제 3 화합물과 산화제의 반응은 염기의 존재 하에서 수행되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 48

제 43 항에 있어서, 상기 R_3 는 수소이고, 상기 방법은 제 1화합물과 제 2 화합물을 반응시키기 전에 보호기를 가진 글리세롤성 골격의 sn-3 위치한 유리 히드록실기를 보호하는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 49

제 43 항에 있어서, 상기 글리세롤성 골격과 글리세롤성 골격에 부착된 하나 이상의 산화된 부분-함유 잔기를 갖는 화합물은 상기 글리세롤성 골격에 부착된 인-함유 부분을 추가로 포함하며, R₃ 은 인산, 포스포릴 콜린, 포스포릴 에탄올아민, 포스포릴 세린, 포스파티딜 콜린, 포스파티딜 에탄올아민, 포스파티딜 세린, 포스파티딜 카디올리핀, 포스파티딜 이노시톨, 포스포릴 카디올리핀, 포스포릴 이노시톨, 에틸포스포콜린, 포스포릴메탄올, 포스포릴에탄올, 포스포릴프로판올, 포스포릴부탄올, 포스포릴에탄올아민-N-락토오스, 포스포에탄올아민-N-[메톡시(프로필렌 글리콜)], 포스포이노시톨-4-포스페이트, 포스포이노시톨-4,5-바이포스포네이트, 파이로포스페이트, 포스포에탄올아민-디에틸렌트리아민-펜타아세테이트, 디니트로페닐-포스포에탄올아민, 포스포글리세롤로 구성되는 군에서 선택되며,

상기 방법은 제 4 화합물을 분리한 후에 정제된 제 4 화합물을 인-함유 부분과 반응시켜, 글리세롤성 골격과 상기 글리세롤성 골격에 부착된 하나 이상의 산화된 부분-함유 잔기를 가지며, 상기 글리세롤성 골격에 부착된 인-함유 부분을 추가로 갖는 화합물을 수득하는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 50

제 49 항에 있어서, 상기 하나 이상의 인-함유 부분은 포스포디에스테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착되는 인산염 부분인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 51

제 49 항에 있어서, 상기 정제된 제 4 화합물을 인-함유 부분과 반응시키는 단계는:

유리 히드록실기를 갖는 정제된 제 4 화합물을 제공하는 단계;

상기 정제된 제 4 화합물을 제 2 반응성 기 및 제 3 반응성 기를 갖는 반응성 인-함유 화합물과 반응시키는 단계로, 상기 제 2 반응성기는 유리 히드록실기와 제 2 반응성기와 반응할 수 있어서, 글리세롤성 골격에 부착된 반응성 인-함유 기를 갖는 제 1 화합물, 제 3 화합물, 정제된 제 3 화합물, 제 4 화합물 또는 정제된 제 4 화합물을 제공하는 단계; 및

상기 반응성 인-함유 기를 인-함유 부분으로 전환시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 52

제 51 항에 있어서, 상기 반응성 인-함유 화합물이 옥시염화인(POCl₃)인 것을 특징으로 하는 방법.

명세서

기술분야

<1>

본 발명은 합성 화학 분야에 관한 것이며, 보다 상세하게는, 산화 인지질류, 그의 유도체, 유사체 및 염의 제조에 유용한 신규 합성 방법에 관한 것이다.

배경기술

<2>

약리학 분야에서는, 수식된 인지질류가 많은 응용분야에서 알려져 있다. 미국특허 제5,985,292호에는, 인지질 함유 지용성 활성 화합물이 혼입된, 경피 및 경막 용도용 조성물이 개시되어 있다. 미국특허 제6,261,597호, 제6,017,513호 및 제4,614,796호에는, 약물 전달을 위해 리포좀 및 바이오백터 내로 혼입된 인지질 유도체가 개시되어 있다. 미국특허 제5,660,855호에는, 리포좀으로 제형된, 평활근 세포 또는 조직을 표적화하는 데 적당한 아미노만노오스-유도체화된 콜레스테롤의 지질 구조물이 개시되어 있다. 이러한 제형물은 PTCA 과정을 이용하여, 동맥에서 재협착증을 감소시키는 데 목적이 있다.

<3>

죽상경화증의 치료를 위한 리포좀의 사용은 WO 95/23592호로 공개된 PCT 특허출원서에 보다 상세히 개시되었다. 여기에는 인지질을 함유할 수 있는 단층 리포좀의 약학적 조성물이 개시되어 있다. WO 95/23592호에 개시된 리포좀은 죽상경화성 플라크로부터의 콜레스테롤 유출을 최적화시키는 목적이 있고, 통상 비-산화 인지질이다.

<4>

헬소판 활성화 인자 (PAF) 구조를 모사(mimicking)하는 수식된 인지질 유도체가 약학적으로 활성이 있어서, 혈

관 투과성, 혈압 및 심장 기능 저해 등의 기능에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 미국특허 제4,778,912호에서는, 그러한 유도체 중 한 군이 항암 활성이 있는 것으로 제시되었다.

- <5> 미국특허 제4,329,302호에는, 혈소판 활성화를 매개하는 데 사용가능한 라이소레시틴(lyssolecithin) 유도체인 합성 1-0-알킬 에테르 또는 1-0-지방 아실 포스포글리세라이드 화합물이 개시되어 있다. 미국특허 제4,329,302호에는, 라이소레시틴의 단쇄 아실화 반응이 장쇄 아실화 반응에 반하여 혈소판 활성화 거동을 갖는 화합물을 생성한다는 것과, 1-0-알킬 에테르가 PAF 모사에 있어서는 상응하는 1-0-지방 아실 유도체보다 생물학적으로 월등한 것으로 개시되어 있다.
- <6> 고혈압과 관련하여, 생물학적 활성에 대한 다양한 인지질의 구조적 효과가 Tokumura 등에 의해 (Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 1981년 7월호, 제 219 권, 제 1 호), 그리고 미국특허 제4,827,011호에서 조사되었다.
- <7> 스위스 특허 제CH 642,665호에는, 일부 생리학적 효과가 있을 수 있는 수식된 인지질 에테르 유도체가 개시되어 있다.
- <8> Davies 등 (J. Biol. Chem. 2001, 276:16015)은 산화 인지질의 퍼옥시좀 증식체(peroxisome proliferator)-활성화 수용체 아고니스트로서의 용도에 대해 지침한다.
- <9> 본 양수인에 의한 미국특허 제6,838,452호 및 WO 04/106486호 (본원에 전체가 기술된 바와 같이 참조로서 인용됨)에는, 잘 정의된 산화 인지질류를 비롯하여 기타 합성 산화 LDL (저밀도 지질단백질) 성분의 제조에 대해 개시되어 있다. 개시된 화합물은 죽상경화증 및 관련 질환을 비롯하여 자가면역 질환 및 염증성 장애의 치료에 매우 효과적인 것으로 보고되고 있다. 또한 산화 인지질이 산화 LDL에 대한 면역 반응을 조절하는 것으로도 보고되었다. 또한 보고된 바로는, 일반적으로 에테르화 산화 인지질류가 치료제로서는, 비교되는 에스테르화 산화 인지질류에 비해 월등하다.
- <10> 인지질류의 산화는 생체 내에서, 죽상판 (atheromatous plaque)에 풍부한 자유 라디칼의 작용 및 효소 반응을 통해 일어난다. 시험관 내에서는, 산화 인지질류의 제조는 보통 천연 LDL 또는 LDL 인지질 성분의 단순한 화학적 산화를 포함한다. 산화 LDL의 역할을 연구하는 연구자들은, 플라크 성분과 관련 있는 것들과 유사한 산화된, 또는 적당히 산화된 인지질 분자를 제조하기 위해, 예를 들면 제1절 이온 및 아스코르브산 (Itabe, H. 등, J. Biol. Chem. 1996; 271:33208-217) 및 황산구리 (George, J. 등, Atherosclerosis. 1998; 138:147-152; Ameli, S. 등, Arteriosclerosis Thromb Vase Biol. 1996; 16:1074-79)를 사용하였다. 유사하게 제조된 분자는 마우스에서 죽종발생(atherogenesis)과 관련 있는 자가-항원과 동일하고 (Watson A.D. 등, J. Biol. Chem. 1997; 272:13597-607), 보호성 항-죽종발생 면역 관용(antiatherogenic immune tolerance)을 유도할 수 있는 것으로 (Shoenfeld 등에 허여된 미국특허출원 제09/806,400호, 1999년 9월 30일 출원) 나타났다. 유사하게, 미국특허 제5,561,052호에는, 진단 용도로서 산화 아라키돈산 또는 리놀레산 및 산화 LDL을 제조하기 위해, 황산구리 및 수퍼옥사이드 디스뮤테이즈를 사용하여 산화 지질류 및 인지질류를 제조하는 방법이 개시되어 있다.
- <11> 산화 인지질류를 제조하기 위한 상술한 산화 기법들은 비특이적이고 산화 생성물의 혼합물을 생산하는 반응을 포함한다. 반응의 비특이성은 수율을 감소시키고, 추가적 분리 단계를 필요로 하며, 생성물이 약학적 조성물에 배합될 때 바람직하지 못한 부작용에 대한 염려를 일으킨다.
- <12> 1-팔미토일-2-(5-옥소발레로일)-sn-글리세로-3-포스포콜린 (POVPC), 및 1-팔미토일-2-글루타로일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (PGPC)과 같은 그의 유도체가, 죽종발생과 관련하여 연구되어 온 적당히 산화되고 에스테르화된 인지질류의 대표적인 예이다 (예를 들면, Boullier 등, J. Biol. Chem.. 2000, 275:9163; Subbanagounder 등, Circulation Research, 1999, pp. 311 참조). 이 부류의 산화 인지질류에 속하는 상이한 구조적 유사체의 효과가 또한 연구되었다 (예를 들면, Subbanagounder 등, Arterioscler. Thromb. Nasc. Biol. 2000, pp. 2248; Leitinger 등, Proc. Nat. Ac. Sci. 1999, 96:12010 참조).
- <13> POVPC는 통상 불포화 지방산을 가진 포스파티딜콜린을 제공하고, 상기 지방산의 불포화 결합을, 예를 들면 가오존분해 (산화성 절단)에 의해 또는 산화제로서 과요오드산염을 사용하여 산화시킴으로써 제조된다. 그러한 합성 경로는 통상 다단계 합성을 포함하며, 생성된 중간체의 대부분을 칼럼 크로마토그래피에 의해 분리해야 할 필요가 있다.
- <14> 상기 언급한 미국특허 제6,838,452호에 기재된 바와 같이, 에테르화 산화 인지질류가 유사하게, 인지질 골격에 부착된 지방산의 불포화 결합을 산화시킴으로써 제조되었다. 보다 상세하게는, 에테르화 산화 인지질류는 상기

특히의 지침에 따라, 불포화 단쇄 지방산을 글리세롤지질에 도입하고, 인산염(phosphate) 부분을 수득된 중간체에 도입하고, 지방산 사슬에 있는 불포화 결합을, (i) 디올을 수득하기 위해 과산화수소 및 포름산에 의해, 이어서 알데하이드를 수득하기 위해 과요오드산포타슘에 의해 산화시키거나; 또는 (ii) 가오존분해에 의해 산화시킴으로써, 제조되었다. 불포화 결합의 산화성 절단이 알데하이드 부분을 생성시키는 반면, 다른 산화된 부분(예를 들면, 카복실산, 아세탈 등)은 알데하이드 부분을 추가 산화시킴으로써 수득되었다. 그러한 다단계 합성 경로는 종종 비교적 낮은 전체 수율로 특징지어지고, 역시 칼럼 크로마토그래피에 의해 생성된 중간체의 대부분을 분리해야 할 필요가 있다.

<15> 상기와 같이 제조된 에스테르화된 산화 인지질류를 채택하는 생체 내 응용분야는 체내 활성 성분의 인식, 결합 및 대사작용에 노출되기 쉽다는 단점이 있는 것으로 밝혀져서, 투여량 및 투여 후의 안정성이 중요한 고려사항이 된다. 에테르화 산화 인지질류, 예컨대 미국특허 제6,838,452호 및 WO 04/106486호에 기술된 것들은 높은 생체안정성 및 높은 치료 활성을 나타낸다.

<16> 따라서 현재 알려진 에테르화 및 에스테르화 산화 인지질류의 제조방법은, 실험실 제조에는 적당하나 공업적 규모의 제조는 비효율적이고 복잡하게 만드는 복잡한 다단계 절차를 포함한다. 특히, 이러한 다단계 절차는 다양한 합성 공정 단계 중에 칼럼 크로마토그래피와 같은 공업적으로는 이용 불가능한 분리 기법을 필요로 한다.

<17> 일반적으로 산화 인지질류 및 구체적으로 에테르화 산화 인지질류의 유익한 치료 활성의 관점에서, 당해 분야에 공지된 공정의 단점 중 적어도 일부가 제거된 에테르화 산화 인지질류의 제조를 위한 개선된 방법에 대한 요구가 널리 인식되고 있고, 또 그러한 방법을 보유하는 것은 매우 유리할 것이다.

발명의 상세한 설명

<18> 발명의 개요

<19> 본 발명의 한 측면에 따르면, 글리세롤성 골격, 및 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 하나 이상의 산화된 부분-함유 잔기를 갖는 화합물을 제조하는 방법으로서, 하기:

<20> 글리세롤성 골격 및 하나 이상의 유리 히드록실기를 갖는 제 1 화합물을 제공하는 단계; 하나 이상의 불포화 결합, 및 상기 유리 히드록실기와 에테르 결합을 생성할 수 있는 하나 이상의 반응성 기를 갖는 제 2 화합물을 제공하는 단계; 제 1 화합물 및 제 2 화합물을 반응시켜 제 3 화합물을 수득하는 단계로서, 상기 제 3 화합물은 글리세롤성 골격, 및 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 불포화 결합-함유 잔기를 갖는 것인 단계; 제 3 화합물을 분리하여 정제된 제 3 화합물을 수득하는 단계; 정제된 제 3 화합물을 산화제와 반응시켜 제 4 화합물을 수득하는 단계로서, 상기 제 4 화합물은 글리세롤성 골격, 및 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 산화된 부분-함유 잔기를 갖는 것인 단계; 및 제 4 화합물을 분리하여 정제된 제 4 화합물을 수득함으로써, 글리세롤성 골격, 및 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 하나 이상의 산화된 부분-함유 잔기를 갖는 화합물을 수득하는 단계를 포함하며, 칼럼 크로마토그래피가 필요 없는 방법이 제공된다.

<21> 하기의 본 발명의 바람직한 실시양태의 추가적 특징에 따르면, 제 1 화합물과 제 2 화합물을 반응시키는 단계는 염기의 존재 하에서 수행된다.

<22> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 상기 염기는 수산화나트륨, 수산화리튬, 수산화칼슘, 수산화바륨 및 수산화포타슘으로 구성되는 군에서 선택된다.

<23> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 반응성 기는 할로겐화물이다.

<24> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 제 3 화합물을 분리하는 단계는: 제 3 화합물을 회수하는 단계; 용매 중의 제 3 화합물의 용액을 제공하는 단계로서, 상기 용매는 제 3 화합물은 용매 중에 가용성이나 반응 중에 생성된 불순물은 용매 중에 불용성이 되도록 선택함으로써, 용매 중에 제 3 화합물의 용액 및 불용성 불순물을 포함하는 혼합물을 제공하는 단계; 불용성 불순물을 제거하는 단계; 및 용매를 제거함으로써 정제된 제 3 화합물을 수득하는 단계를 포함한다.

<25> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 상기 용매는 석유 에테르, 헥산 및 벤젠으로 구성되는 군에서 선택된다.

<26> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 산화제는 포름산, 과산화수소, 과요오드산염, 과염소산염, 비스무트산염, 과망간산염, 아염소산염, 오존, 산화은, 사산화오스뮴 및 이들의 임의 조합으로 구성되는 군에서 선택된다.

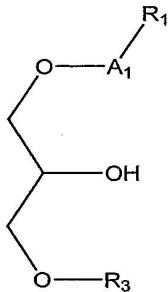
- <27> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 산화된 부분은 카복실산, 에스테르, 알데하이드, 아세탈, 케탈 및 디올로 구성되는 군에서 선택된다.
- <28> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 산화된 부분은 알데하이드이며, 정제된 제 3 화합물을 산화제와 반응시키는 단계는: 정제된 제 3 화합물을, 글리세롤성 골격, 및 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 디올-함유 잔기를 갖는 화합물로 전환시키는 단계; 및 상기 글리세롤성 골격, 및 글리세롤성 골격에 부착된 디올-함유 잔기를 갖는 화합물을 산화시킴으로써, 글리세롤성 골격, 및 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 알데하이드-함유 잔기를 갖는 제 4 화합물을 수득하는 단계를 포함한다.
- <29> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 상기 전환 단계는 정제된 제 3 화합물을, 비스무트산염, 과요오드산염, 과망간산염 및 이들의 임의 조합으로 구성되는 군에서 선택된 제 1 산화제와 반응시킴으로써 실시된다.
- <30> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 상기 산화 단계는 글리세롤성 골격, 및 상기 글리세롤성 골격에 부착된 디올-함유 잔기를 갖는 화합물을, 과요오드산염, 비스무트산염, 과망간산염 및 아염소산염으로 구성되는 군에서 선택된 제 2 산화제와 반응시킴으로써 실시된다.
- <31> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 제 4 화합물을 분리시키는 단계는: 제 4 화합물을 수집하는 단계; 제 4 화합물의 수용성 부가물을 제공하는 단계; 상기 수용성 부가물을 이상계(biphasic system)가 되도록 함으로써, 상기 첨가생성물을 함유하는 수용액상, 및 산화제와의 반응 중에 생성된 수불용성 불순물을 함유하는 유기상을 제공하는 단계; 수용액상을 수집하는 단계; 상기 부가물을 분해하는 단계; 및 제 4 화합물을 수집하여 정제된 제 4 화합물을 수득하는 단계를 포함한다.
- <32> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 수용성 부가물을 제공하는 단계는: 제 4 화합물을 지라드(Girard) 시약과 반응시키는 단계를 포함한다.
- <33> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 상기 산화된 부분은 카복실산이며, 정제된 제 3 화합물을 산화제와 반응시키는 단계는: 정제된 제 3 화합물을, 글리세롤성 골격, 및 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 알데하이드-함유 잔기를 갖는 화합물로 전환시키는 단계; 및 상기 글리세롤성 골격, 및 상기 글리세롤성 골격에 부착된 알데하이드-함유 잔기를 갖는 화합물을 산화시켜, 글리세롤성 골격, 및 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 카복실산-함유 잔기를 갖는 화합물을 수득하는 단계를 포함한다.
- <34> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 정제된 제 3 화합물을, 글리세롤성 골격, 및 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 알데하이드-함유 잔기를 갖는 화합물로 전환시키는 단계는: 정제된 제 3 화합물을, 글리세롤성 골격, 및 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 디올-함유 잔기를 갖는 화합물로 전환시키는 단계; 및 상기 글리세롤성 골격, 및 글리세롤성 골격에 부착된 디올-함유 잔기를 갖는 화합물을 산화시켜, 글리세롤성 골격, 및 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 알데하이드-함유 잔기를 갖는 화합물을 수득하는 단계를 포함한다.
- <35> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 상기 방법은 글리세롤성 골격, 및 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 알데하이드-함유 잔기를 갖는 화합물을 분리하여, 정제된, 글리세롤성 골격, 및 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 알데하이드-함유 잔기를 갖는 화합물을 수득하는 단계를 추가로 포함한다.
- <36> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 상기 분리 단계는: 글리세롤성 골격, 및 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 알데하이드-함유 잔기를 갖는 화합물을 수집하는 단계; 상기 글리세롤성 골격, 및 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 알데하이드-함유 잔기를 갖는 화합물의 수용성 부가물을 상기 기술한 바와 같이 제공하는 단계; 상기 수용성 부가물을 이상계가 되게 하여, 상기 복합체를 함유하는 수용액상, 및 전환 및/또는 산화 단계 중에 생성된 수불용성 불순물을 함유하는 유기상을 제공하는 단계; 수용액상을 수집하는 단계; 상기 부가물을 분해하는 단계; 및 글리세롤성 골격, 및 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 알데하이드-함유 잔기를 갖는 화합물을 수집함으로써, 정제된, 글리세롤성 골격, 및 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 알데하이드-함유 잔기를 갖는 화합물을 수득하는 단계를 포함한다.
- <37> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 상기 산화된 부분은 카복실산이며, 정제된 제 3 화합물을 산화제와 반응시키는 단계는: 정제된 제 3 화합물을, 글리세롤성 골격, 및 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성

골격에 부착된 에폭사이드-함유 잔기를 갖는 화합물로 전환시키는 단계; 및 상기 글리세롤성 골격, 및 글리세롤성 골격에 부착된 에폭사이드-함유 잔기를 갖는 화합물을 산화시켜, 글리세롤성 골격, 및 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 카복실기-함유 잔기를 갖는 화합물을 수득하는 단계를 포함한다.

- <38> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 상기 전환 단계는 제 3 화합물을 과산화물과 반응시키는 단계를 포함한다.
- <39> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 상기 산화된 부분은 카복실산이며, 정제된 제 3 화합물을 산화제와 반응하고, 정제된 제 3 화합물은 과망간산염과 과요오드산염의 혼합물과 반응시키는 단계를 포함한다.
- <40> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 상기 반응단계는 상기 반응 단계가 염기의 존재 하에서 수행된다.
- <41> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 제 1 화합물은 둘 이상의 유리 히드록실기를 가지며, 상기 방법은 제 1 화합물과 제 2 화합물을 반응시키는 단계 전에: 상기 두 개 이상의 기 중 하나 이상을 보호기로 보호하는 단계를 추가로 포함한다.
- <42> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 상기 보호기는 트리틸이다.
- <43> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 제 1 화합물은 둘 이상의 유리 히드록실기를 가지며, 상기 방법은 제 1 화합물과 제 2 화합물을 반응시키는 단계 전에: 상기 둘 이상의 기 중 하나 이상을 보호기, 바람직하게는 트리틸기로 보호하는 단계를 추가로 포함한다.
- <44> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 상기 방법이 상술한 바와 같이 에폭사이드-함유 화합물의 생성을 포함하는 경우, 상기 방법은 제 3 화합물과 산화제를 반응시키는 단계 전에: 상기 트리틸을 아세트산염, 피발산염 또는 벤조산염 음이온으로 구성되는 군에서 선택된 보호기로 치환하는 단계를 추가로 포함한다.
- <45> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 글리세롤성 골격, 및 상기 글리세롤성 골격에 부착된 하나 이상의 산화된 부분-함유 잔기를 갖는 화합물은 글리세롤성 골격에 부착된 인-함유 부분을 추가로 포함하며, 상기 방법은 제 1 화합물과 제 2 화합물을 반응시키는 단계 전에, 제 3 화합물을 분리하는 단계 전에, 제 3 화합물을 산화제와 반응시키는 단계 전에, 제 4 화합물을 분리하는 단계 전에, 또는 제 4 화합물을 분리하는 단계 후에: 상기 제 1 화합물, 제 3 화합물, 정제된 제 3 화합물, 제 4 화합물, 또는 정제된 제 4 화합물을 인-함유 부분과 반응시켜, 글리세롤성 골격, 및 상기 글리세롤성 골격에 부착된 하나 이상의 산화된 부분-함유 잔기를 가지고, 상기 글리세롤성 골격에 부착된 인-함유 부분을 추가로 갖는 화합물을 수득하는 단계를 추가로 포함한다.
- <46> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 상기 하나 이상의 인-함유 부분은 포스포디에스테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 인산염 부분이다.
- <47> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 상기 하나 이상의 인-함유 부분은 인산, 포스포릴 콜린, 포스포릴 에탄올아민, 포스포릴 세린, 포스포릴 카디올리핀, 포스포릴 이노시톨, 에틸포스포콜린, 포스포릴메탄올, 포스포릴에탄올, 포스포릴프로판올, 포스포릴부탄올, 포스포릴에탄올아민-N-락토오스, 포스포에탄올아민-N-[메톡시(프로필렌 글리콜)], 포스포이노시톨-4-포스페이트, 포스포이노시톨-4,5-바이포스포네이트, 파이로포스페이트, 포스포에탄올아민-디에틸렌트리아민-펜타아세테이트, 디니트로페닐-포스포에탄올아민 및 포스포글리세롤로 구성되는 군에서 선택된다.
- <48> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 상기 인-함유 부분은 상기 화합물의 글리세롤성 골격의 sn-3 위치에 부착된다.
- <49> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 상기 제 1 화합물, 제 3 화합물, 정제된 제 3 화합물, 제 4 화합물 또는 정제된 제 4 화합물을 상기 인-함유 부분과 반응시키는 단계는: 유리 히드록실기를 갖는 제 1 화합물, 제 3 화합물, 정제된 제 3 화합물, 제 4 화합물, 또는 정제된 제 4 화합물을 제공하는 단계; 상기 제 1 화합물, 제 3 화합물, 정제된 제 3 화합물, 제 4 화합물, 또는 정제된 제 4 화합물을, 제 2 반응성 기 및 제 3 반응성 기를 갖는, 반응성 인-함유 화합물과 반응시키는데, 상기 제 2 반응성기는 유리 히드록실기와 제 2 반응성 기를 반응시킬 수 있는 것이어서, 글리세롤성 골격에 부착된 반응성 인-함유 기를 갖는 제 1 화합물, 제 3 화합물, 정제된 제 3 화합물, 제 4 화합물 또는 정제된 제 4 화합물을 제공하는 단계; 및 상기 반응성 인-함유 기를 인-함유 부분으로 전환시키는 단계를 포함한다.

- <50> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 상기 반응성 인-함유 화합물은 옥시염화인 (POCl_3)이다.
- <51> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 상기 반응 단계는 염기의 존재 하에서 수행된다.
- <52> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 상기 인-함유 부분은 인산이고, 상기 전환 단계는 상기 반응성 인-함유 기를 가수분해하는 단계를 포함한다.
- <53> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 상기 인-함유 부분은 아미노알킬기를 포함하고, 상기 전환 단계는 상기 반응성 인-함유 기를 아미노알킬기의 유도체와 반응시키는 단계를 포함하는데, 상기 유도체는 제 3 반응성 기와 반응할 수 있도록 선택된다.
- <54> 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 글리세롤성 골격, 및 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 하나 이상의 산화된 부분-함유 잔기를 갖는 화합물을 제조하는 또 다른 방법으로서, 상기 방법은 글리세롤성 골격 및 하나 이상의 유리 히드록실기를 갖는 제 1 화합물을 제공하는 단계; 하나 이상의 산화된 부분 및 하나 이상의 제 4 반응성 기를 갖는 제 5 화합물을 제공하는 단계; 제 1 화합물과 제 5 화합물을 반응시켜 제 6 화합물을 함유하는 반응 혼합물을 수득하는데, 상기 제 6 화합물은 글리세롤성 골격, 및 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 하나 이상의 산화된 부분-함유 잔기를 갖는 화합물인 단계; 및 상기 글리세롤성 골격, 및 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 하나 이상의 산화된 부분-함유 잔기를 갖는 화합물을 분리하는 단계를 포함한다.
- <55> 하기에 본 발명의 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 상기 제 1 화합물과 제 5 화합물의 반응단계는 염기의 존재 하에서 실시된다.
- <56> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 상기 염기는 수소화나트륨, 수소화알루미늄리튬, 나트륨 아미드, 수산화나트륨, 수산화칼륨 및 이들의 임의 혼합물로 구성되는 군에서 선택된다.
- <57> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 상기 제 4 반응성 기는 할로겐화물이다.
- <58> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 상기 산화된 부분은 카복실산, 에스테르, 아실 할라이드, 알데하이드, 아세탈, 케탈 및 디올로 구성되는 군에서 선택된다.
- <59> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 상기 제 5 화합물은 4 개 미만의 탄소 원자를 포함한다.
- <60> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 상기 제 5 화합물은 5 개 초과의 탄소 원자를 포함한다.
- <61> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 상기 제 1 화합물은 둘 이상의 유리 히드록실기를 가지며, 상기 방법은 제 1 화합물과 제 5 화합물을 반응시키는 단계 전에: 상기 둘 이상의 기 중 하나 이상을 보호기로 보호하는 단계를 추가로 포함한다.
- <62> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 상기 보호기는 트리틸이다.
- <63> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 상기 글리세롤성 골격, 및 글리세롤성 골격에 부착된 하나 이상의 산화된 부분-함유 잔기를 갖는 화합물은 상기 글리세롤성 골격에 부착된 인-함유 부분을 추가로 포함하며, 상기 방법은 제 1 화합물과 제 5 화합물을 반응시키는 단계 전에 또는 후에, 또는 제 6 화합물을 분리하는 단계 후에: 상기 기술한 바와 같이, 제 1 화합물 또는 제 6 화합물을 인-함유 부분과 반응시켜, 글리세롤성 골격, 및 글리세롤성 골격에 부착된 하나 이상의 산화된 부분-함유 잔기를 가지고, 글리세롤성 골격에 부착된 인-함유 부분을 추가로 갖는 화합물을 수득하는 단계를 추가로 포함한다.
- <64> 하기에 기술된 본 발명의 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 본원에 기술된 방법 중 어느 것에서나, 제 1 화합물은 탄소수 1 내지 30의 알킬렌 사슬을 하나 이상 추가로 포함한다.
- <65> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 상기 알킬렌 사슬은 에테르 결합을 통해 글리세롤성 골격에 부착되어 있다.
- <66> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 상기 알킬렌 사슬은 제 1 화합물의 글리세롤성 골격의 sn-1 위치에 부착되어 있다.
- <67> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 상기 산화된 부분-함유 잔기는 상기 화합물의 sn-2 위치에 부착되어 있으며, 또한 상기 글리세롤성 골격의 유리 히드록실기 중 하나 이상은 제 1 화합물의 sn-2 위치에 있다.

<68> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 상기 제 1 화합물은 하기 화학식 I을 갖는다:



<69>

[화학식 I]

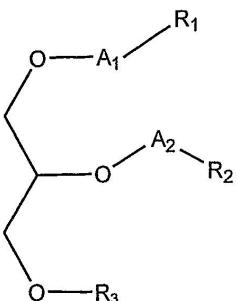
<71> [식 중,

<72> A_1 은 부재하거나, CH_2 , $CH=CH$ 및 $C=O$ 로 구성되는 군에서 선택되고;

<73> R_1 은 H 및 탄소수 1 내지 30의 탄화수소 사슬로 구성되는 군에서 선택되며; 또한

<74> R_3 은 수소, 알킬, 아릴, 인산, 포스포릴 콜린, 포스포릴 에탄올아민, 포스포릴 세린, 포스파티딜 콜린, 포스파티딜 에탄올아민, 포스파티딜 세린, 포스파티딜 카디올리핀, 포스파티딜 이노시톨, 포스포릴 카디올리핀, 포스포릴 이노시톨, 에틸포스포콜린, 포스포릴메탄올, 포스포릴에탄올, 포스포릴프로판올, 포스포릴부탄올, 포스포릴에탄올아민-N-락토오스, 포스포에탄올아민-N-[메톡시(프로필렌 글리콜)], 포스포이노시톨-4-포스페이트, 포스포이노시톨-4,5-바이포스포네이트, 파이로포스페이트, 포스포에탄올아민-디에틸렌트리아민-펜타아세테이트, 디니트로페닐-포스포에탄올아민, 포스포글리세롤로 구성되는 군에서 선택된다].

<75> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 상기 글리세롤성 화합물 및 에테르 결합을 통해 글리세롤성 골격에 부착된 하나 이상의 산화된 부분을 갖는 화합물을 하기 화학식 II를 갖는다:



<76>

[화학식 II]

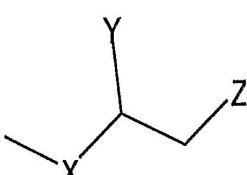
<78> [식 중,

<79> A_1 은 CH_2 , $CH=CH$ 및 $C=O$ 로 구성되는 군에서 선택되고;

<80> A_2 는 CH_2 이고;

<81> R_1 은 탄소수 1 내지 30의 알킬이고;

<82> R_2 는 하기이고:

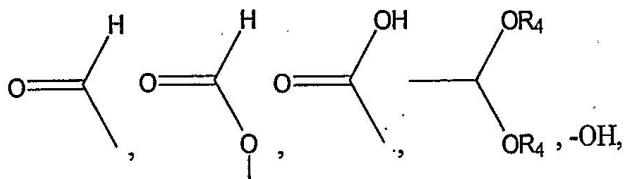


<83>

<84> {식 중, X는 탄소수 1 내지 24의 알킬 사슬이고;

<85> Y는 수소, 히드록시, 알킬, 알콕시, 할라이드, 아세톡시 및 방향족 작용기로 구성되는 군에서 선택되며;

<86> Z는 하기로 구성되는 군에서 선택된다:



<87>

(여기서 R₄는 알킬이거나 아릴이다}); 또한

<89> R₃은 수소, 알킬, 아릴, 인산, 포스포릴 콜린, 포스포릴 에탄올아민, 포스포릴 세린, 포스파티딜 콜린, 포스파티딜 에탄올아민, 포스파티딜 세린, 포스파티딜 카디올리핀, 포스파티딜 이노시톨, 포스포릴 카디올리핀, 포스포릴 이노시톨, 에틸포스포콜린, 포스포릴메탄올, 포스포릴에탄올, 포스포릴프로판올, 포스포릴부탄올, 포스포릴에탄올아민-N-락토오스, 포스포에탄올아민-N-[메톡시(프로필렌 글리콜)], 포스포이노시톨-4-포스페이트, 포스포이노시톨-4,5-바이포스포네이트, 파이로포스페이트, 포스포에탄올아민-디에틸렌트리아민-펜타아세테이트, 디니트로페닐-포스포에탄올아민, 포스포글리세롤로 구성되는 군에서 선택된다].

<90> 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 글리세롤성 골격을 가지고, 거기에 에테르 결합을 통해 부착된 산화된 부분-함유 또는 예비-산화된 부분-함유 잔기를 갖는 화합물에 인산염 부분을 도입하는 방법으로서, 글리세롤성 골격, 및 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 산화된 부분-함유 또는 예비-산화된 부분-함유 잔기, 및 하나 이상의 유리 히드록실기를 갖는 화합물을 제공하는 단계; 상기 화합물을, 제 2 반응성 기 및 제 3 반응성 기를 갖는 인-함유 화합물과 반응시키는데, 상기 제 2 반응성 기는 상기 유리 히드록실기와 반응할 수 있는 것 이어서, 산화된 부분-함유 또는 예비-산화된 부분-함유 잔기, 및 반응성 인-함유 기를 갖는 화합물을 제공하는 단계; 및 상기 반응성 인-함유 기를 인산염 부분으로 전환시켜서, 인산염 부분을 상기 화합물 내로 도입하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.

<91> 하기에 기술된 본 발명의 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 상기 글리세롤성 골격을 갖는 화합물은 탄소수 1 내지 30의 알킬렌 사슬을 하나 이상 포함한다.

<92> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 상기 알킬렌 사슬은 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착되어 있다.

<93> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 상기 알킬렌 사슬은 상기 화합물의 글리세롤성 골격의 sn-1 위치에 부착되어 있다.

<94> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 상기 산화 부분은 카복실산, 에스테르, 아실 할라이드, 알데하이드, 아세탈, 디올 및 케탈로 구성되는 군에서 선택된다.

<95> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 상기 예비-산화된 부분은 불포화 부분이다.

<96> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 상기 인-함유 화합물은 POC₃이다.

<97> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 상기 반응 단계는 염기의 존재 하에서 수행된다.

<98> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 상기 염기는 삼차 아민이다.

<99> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 상기 인-함유 화합물은 POCl₃이고, 상기 반응성 인-함유 기는 디클로로포스페이트 기이다.

<100> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 상기 글리세롤성 골격을 갖는 화합물은 거기에 에테르 결합을 통해 부착된 예비-산화된 부분-함유 잔기를 갖는다.

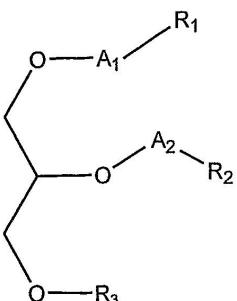
<101> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 상기 인산염 부분은 인산, 포스포릴 콜린, 포스포릴 에탄올아민, 포스포릴 세린, 포스포릴 카디올리핀, 포스포릴 이노시톨, 포스포릴 카디올리핀, 에틸포스포콜린, 포스포릴메탄올, 포스포릴에탄올, 포스포릴프로판올, 포스포릴부탄올, 포스포릴에탄올아민-N-락토오스, 포스포에탄올

아민-N-[메톡시(프로필렌 글리콜)], 포스포이노시톨-4-포스페이트, 포스포이노시톨-4,5-바이포스포네이트, 파이로포스페이트, 포스포에탄올아민-디에틸렌트리아민-펜타아세테이트, 디니트로페닐-포스포에탄올아민, 포스포글리세롤로 구성되는 군에서 선택된다.

<102> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 상기 인산염 부분은 인산이고, 상기 전환 단계는 반응성 인-함유 기를 가수분해하는 단계를 포함한다.

<103> 기술된 바람직한 실시양태의 또 다른 특징에 따르면, 상기 인산염 부분은 알킬아미노기를 포함하고, 상기 전환 단계는 반응성 인-함유 부분을 아미노알킬의 유도체와 반응시키는 단계를 포함하는데, 상기 유도체는 상기 반응성 인-함유 기와 반응할 수 있는 것이다.

<104> 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 상기 글리세롤성 화합물 및 에테르 결합을 통해 글리세롤성 골격에 부착된 하나 이상의 산화된 부분을 갖는 하기 화학식 II의 화합물의 제조방법을 제공하며;



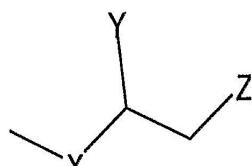
<105>

[화학식 II]

<107> [식 중, A_1 은 CH_2 , $CH=CH$ 및 $C=O$ 로 구성되는 군에서 선택되고; A_2 는 CH_2 이고; R_1 은 탄소수가 1 내지 30인 알킬이고;

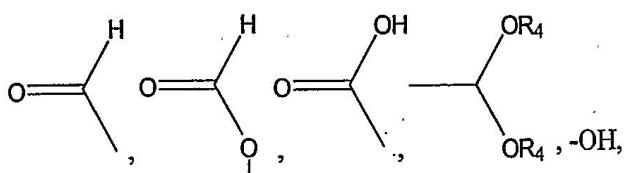
<108>

R_2 는 하기이고:



<109>

<110> {식 중, X는 탄소수가 1 내지 24인 알킬 사슬이고; Y는 수소, 히드록시, 알킬, 알콕시, 할라이드, 아세톡시 및 방향족 작용기로 구성되는 군에서 선택되며; 및 Z는 하기로 구성되는 군에서 선택된다:



<111>

(여기서 R_4 는 알킬 또는 아릴이다}); 및

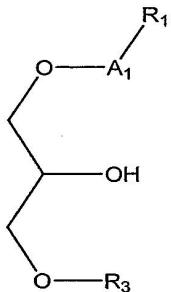
<113>

R_3 은 수소, 알킬, 아릴, 인산, 포스포릴 콜린, 포스포릴 에탄올아민, 포스포릴 세린, 포스파티딜 콜린, 포스파티딜 에탄올아민, 포스파티딜 세린, 포스파티딜 카디올리핀, 포스파티딜 이노시톨, 포스포릴 카디올리핀, 포스포릴 이노시톨, 에틸포스포콜린, 포스포릴메탄올, 포스포릴에탄올, 포스포릴프로판올, 포스포릴부탄올, 포스포릴에탄올아민-N-락토오스, 포스포에탄올아민-N-[메톡시(프로필렌 글리콜)], 포스포이노시톨-4-포스페이트, 포스포이노시톨-4,5-바이포스포네이트, 파이로포스페이트, 포스포에탄올아민-디에틸렌트리아민-펜타아세테이트, 디니트로페닐-포스포에탄올아민, 포스포글리세롤로 구성되는 군에서 선택된다].

<114>

상기 제조방법은,

<115> 글리세롤성 골격 및 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 하나 이상의 산화된 부분-함유 잔기를 가지는 하기 화학식 I의 제 1 화합물을 제공하는 단계;



<116>

[화학식 I]

<118> 하나 이상의 불포화 결합, 및 상기 유리 히드록실기와 에테르 결합을 생성할 수 있는 하나 이상의 반응성 기를 가지는 제 2 화합물을 제공하는 단계;

<119> 상기 제 1 화합물과 제 2 화합물을 반응시켜, 글리세롤성 골격과 sn-2 위치의 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 불포화 결합-함유 잔기를 가지는 제 3 화합물을 수득하는 단계;

<120> 상기 제 3 화합물을 분리하여, 정제된 제 3 화합물

<121> 을 수득하는 단계;

<122> 상기 정제된 제 3 화합물을 산화제와 반응시켜, 글리세롤성 골격과 sn-2 위치의 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 산화된 부분-함유 잔기를 가지는 제 4 화합물을 수득하는 단계; 및

<123> 상기 제 4 화합물을 분리하여 정제된 제 4 화합물을 수득함으로써, 글리세롤성 골격과 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 하나 이상의 산화된 부분-함유 잔기를 가지는 화합물을 수득하는 단계를 포함하며,

<124> 상기 제조방법은 칼럼 크로마토그래피가 필요 없다.

<125> 후술하는 본 발명의 바람직한 실시양태의 또다른 특징에 따르면, 상기 제 3 화합물을 회수하는 단계는 제 3 화합물을 회수하는 단계; 용매 중의 제 3 화합물의 용액을 제공하는 단계로, 상기 용매는 제 3 화합물이 용매 중에 가용성이 있어 반응중에 생성된 불순물이 용매 중에 불용성이 되도록 함으로써, 용매 중에 제 3 화합물의 용액과 불용성 불순물을 포함하는 혼합물을 제공하는 단계; 불용성 불순물을 제거하는 단계; 및 용매를 제거함으로써 정제된 제 3 화합물을 수득하는 단계를 포함한다.

<126> 기술된 바람직한 실시양태의 또다른 특징에 따르면, 산화된 부분은 카복실산과 에스테르로 구성되는 군에서 선택된다

<127> 기술된 바람직한 실시양태의 또다른 특징에 따르면, 산화제는 과요오드산염과 과망간산염의 혼합물을 포함한다.

<128> 기술된 바람직한 실시양태의 또다른 특징에 따르면, 정제된 제 3 화합물과 산화제의 반응은 염기의 존재 하에서 수행된다.

<129> 기술된 바람직한 실시양태의 또다른 특징에 따르면, R₃은 수소이고, 상기 방법은 제 1 화합물과 제 2 화합물을 반응시키기 전에 보호기를 가진 글리세롤성 골격의 sn-3 위치한 유리 히드록실기를 보호하는 단계를 추가로 포함한다.

<130> 기술된 바람직한 실시양태의 또다른 특징에 따르면, 상기 글리세롤성 골격과 글리세롤성 골격에 부착된 하나 이상의 산화된 부분-함유 잔기를 갖는 화합물은 상기 글리세롤성 골격에 부착된 인-함유 부분을 추가로 포함하며, R₃은 인산, 포스포릴 콜린, 포스포릴 에탄올아민, 포스포릴 세린, 포스파티딜 콜린, 포스파티딜 에탄올아민, 포스파티딜 세린, 포스파티딜 카디올리핀, 포스파티딜 이노시톨, 포스포릴 카디올리핀, 포스포릴 이노시톨, 에틸 포스포콜린, 포스포릴메탄올, 포스포릴에탄올, 포스포릴프로판올, 포스포릴부탄올, 포스포릴에탄올아민-N-락토오스, 포스포에탄올아민-N-[메톡시(프로필렌 글리콜)], 포스포이노시톨-4-포스페이트, 포스포이노시톨-4,5-바이포스포네이트, 파이로포스페이트, 포스포에탄올아민-디에틸렌트리아민-펜타아세테이트, 디니트로페닐-포스포에탄올아민, 포스포글리세롤로 구성되는 군에서 선택되며, 상기 방법은 제 4 화합물을 분리한 후에 정제된 제 4

화합물을 인-함유 부분과 반응시켜, 글리세롤성 골격과 상기 글리세롤성 골격에 부착된 하나 이상의 산화된 부분-함유 잔기를 가지며, 상기 글리세롤성 골격에 부착된 인-함유 부분을 추가로 갖는 화합물을 수득하는 단계를 추가로 포함한다.

- <131> 기술된 바람직한 실시양태의 또다른 특징에 따르면, 상기 하나 이상의 인-함유 부분은 포스포디에스테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 인산염 부분이다.
- <132> 기술된 바람직한 실시양태의 또다른 특징에 따르면, 상기 정제된 제 4 화합물을 인-함유 부분과 반응시키는 단계는: 유리 히드록실기를 갖는 정제된 제 4 화합물을 제공하는 단계; 상기 정제된 제 4 화합물을 제 2 반응성기 및 제 3 반응성기를 갖는 반응성 인-함유 화합물과 반응시키는 단계로, 상기 제 2 반응성기는 유리 히드록실기와 제 2 반응성기와 반응할 수 있어서, 글리세롤성 골격에 부착된 반응성 인-함유 기를 갖는 제 1 화합물, 제 3 화합물, 정제된 제 3 화합물, 제 4 화합물 또는 정제된 제 4 화합물을 제공하는 단계; 및 상기 반응성 인-함유 기를 인-함유 부분으로 전환시키는 단계를 포함한다.
- <133> 기술된 바람직한 실시양태의 또다른 특징에 따르면, 상기 반응성 인-함유 화합물은 옥시염화인 (POC_1_3)이다.
- <134> 본 발명은 산화 인지질류의 대량 제조에 유익하게 사용될 수 있는 신규한 합성 경로를 제공함으로써 현재 알려진 구성의 단점을 성공적으로 해결한다.
- <135> 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 분야의 당업자가 공통적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기술된 것과 유사하거나 균등한 방법 및 물질이 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있으나, 적당한 방법 및 물질이 하기에 기재된다. 논쟁이 있을 경우에는 정의를 포함한 본 명세서가 지배할 것이다. 또한, 물질, 방법, 및 실시예는 단지 예시적일 뿐이며 본 발명을 제한하려는 것은 아니다.
- <136> 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "혼합물"은 하나 이상의 물질을 포함하는 물질로, 예를 들면 균일 용액, 혼탁액, 분산액, 이상(biphasic) 용액 등과 같은 임의의 형태의 혼합물이다.
- <137> 본 출원서에서 사용된 바와 같은 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 문맥상 분명하게 다른 의미를 갖지 않는 이상 복수의 참조를 포함한다.
- <138> 본 개시를 통틀어서, 본 발명의 다양한 측면은 범위 형태로 나타내어질 수 있다. 범위 형태의 기재는 단지 편리성 및 단순성을 위한 것이며 본 발명의 범위에 대한 불가변의 한정을 뜻하는 것으로 이해되어서는 안 된다. 따라서, 범위의 기재는 모든 가능한 하위범위를 비롯하여 상기 범위 내의 개별적 수치를 구체적으로 개시하는 것으로 인식되어야 한다. 예를 들면, 1 내지 6과 같은 범위의 기재는 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 6, 3 내지 6 등과 같은 하위범위를 비롯하여, 상기 범위 내의 개별적 숫자, 예를 들면 1, 2, 3, 4, 5 및 6을 구체적으로 개시하는 것으로 인식되어야 한다. 이는 범위의 폭에 상관없이 적용된다.
- <139> 수치 범위가 본원에 표시될 때마다, 상기 표시된 범위 내의 임의의 언급된 수치 (분수 또는 정수)를 포함하는 것을 의미한다. 첫 번째 표시숫자와 두 번째 표시숫자 "사이의 범위"란 구절, 및 첫 번째 표시숫자 "내지" 두 번째 표시숫자 "의 범위"는 본원에서 상호교환적으로 사용되며, 첫 번째와 두 번째 표시숫자를 모두 포함하고, 그 사이의 모든 분수 및 정수를 포함하는 것을 의미한다.
- <140> 본원 전체에 사용되는 바와 같은 용어 "포함하다(comprising)", "포함하다(includign)" 및 "함유하다(containing)"는 최종 결과에 영향을 미치지 않는 다른 단계 및 성분이 첨가될 수 있음을 의미한다. 이러한 용어는 용어 "이루어지다" 및 "본질적으로 이루어지다"를 내포한다.
- <141> "본질적으로 이루어지다"란 구절은 조성물 또는 방법이 부가적 성분 및/또는 단계를 포함할 수는 있으나, 그 부가적 성분 및/또는 단계가 청구된 조성물 또는 방법의 기본적이고 신규한 특성을 실질적으로 변경하지 않을 경우에만 그렇다는 것을 의미한다.
- <142> 용어 "방법" 또는 "공정"은 주어진 임무를 완수하기 위한 방식, 수단, 기법 및 절차로서, 화학, 약리학, 생물학, 생화학 및 의학 분야의 숙련가에게 알려지거나, 이들에 의해 공지된 방식, 수단, 기법 및 절차로부터 용이하게 개발되는 방식, 수단, 기법 및 절차를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 것을 가리킨다.
- <143> 용어 "인지질"은 본원에서 비-극성 지질 기 및 매우 극성인 말단 인산염 기를 포함하는 화합물을 총체적으로 기술하도록 사용된다. 한 특정하고 자연에서 가장 우세한 인지질 화합물 족은 포스포글리세라이드 족의 화합물이다. 용어 "인지질"은 따라서 달리 표시되지 않는 한, 통상 본원 전체에서 포스포글리세라이드를 기재하는 것으로

로 사용된다.

<144> 용어 "포스포글리세라이드"는 따라서 본원에서 글리세롤성 골격, 하나 이상의 지질 부분 및 하나 이상의 인산염 말단기를 가지며, 이들이 글리세롤성 골격에 부착되어 있는 화합물을 기재하는 것으로 사용된다. 천연 글리세롤지질의 대부분은 두 개의 지질 부분이 글리세롤성 골격의 sn-1 및 sn-2 위치에 부착되어 있고, 하나의 인산염 부분이 sn-3 위치에 부착되어 있다.

<145> 용어 "산화 인지질"은 따라서 본원에서 인지질을 비롯하여, 이 용어가 하기에 기재되는 바와 같이 하나 이상의 산화된 부분을 포함하는 포스포글리세라이드를 기재하는 것으로 사용된다. 통상, 산화 인지질에서는, 산화된 부분이 지질 부분 내에 포함된다.

<146> 용어 "글리세롤지질"은 글리세롤성 골격 및 거기에 부착된 하나 또는 두 개의 지질 부분을 갖는 화합물을 기재한다. 지질 부분은 에스테르 및/또는 에테르 결합을 통해 글리세롤성 골격에 부착될 수 있다.

<147> 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "지질"은 3 내지 30 개의 탄소 원자를 갖는 탄화수소 잔기를 기재한다. 천연 화합물에서는, 인지질 및 글리세롤지질 내 지질이 지방산에서 유래하며, 따라서 0-아실 (에스테르) 결합을 통해 골격에 부착된다. 본원에서는, 지질 부분은 에테르 또는 에스테르 결합을 통해 골격에 부착될 수 있다.

<148> 본원에서 사용된 바와 같은, 인지질 또는 글리세롤지질에 관한 용어 "모노-에스테르화" 및 "디-에스테르화"는 산화되거나 비-산화된 인지질 또는 글리세롤지질로서, 그 중 각각 하나 또는 두 개의 지질 부분이 에스테르 (예를 들면, 0-지방 아실) 결합을 통해 글리세롤성 골격에 부착되어 있는 것을 기재한다.

<149> 본원에서 사용된 바와 같은, 인지질 또는 글리세롤지질에 관한 용어 "모노-에테르화" 및 "디-에테르화"는 산화되거나 비-산화된 인지질 또는 글리세롤지질로서, 그 중 각각 하나 또는 두 개의 지질 부분이 에테르 결합을 통해 글리세롤성 골격에 부착되어 있는 것을 기재한다.

<150> 용어 "포스포글리세롤"은 글리세롤성 골격, 및 거기의 한 위치에 부착된 인산염 기를 갖는 화합물을 기재한다.

<151> 용어 "포스포글리세라이드"는 글리세롤성 골격, 거기에 부착된 하나 또는 두 개의 지질 부분 및 인산염 부분을 갖는 화합물을 기재한다.

<152> 용어 "모노-에테르화 포스포글리세라이드"는 지질 부분이 에테르 결합을 통해 글리세롤성 골격에 부착되어 있는 포스포글리세라이드를 기재한다.

<153> 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "부분"은 화합물의 일부를 생성하는 기능성 물질 또는 기를 기재한다.

<154> 용어 "잔기"는 당해 분야에 잘 알려져 있는 바와 같이, 또 다른 문자에 연결된 한 문자의 주요부분을 기재하는 것으로 사용되었다.

발명의 상세한 설명

<156> 본 발명은 산화된 인지질을 제조하는 신규 방법으로서, 그러한 산화된 인지질의 대규모화된 생산에 효율적으로 사용될 수 있는 방법에 관한 것이다. 상세하게는 본 발명은 산화된 부분을 글리세롤성 골격을 가지는 화합물에 도입하는 신규한 방법으로서, 더 나아가 그러한 화합물에 인-함유 부분을 도입하는 방법에 관한 것이다. 본원에 기재된 신규한 방법들은 칼럼 크로마토그래피를 이용하지 않고 일반적으로 상업적으로 이용가능하며 친환경적인 반응물을 사용한다.

<157> 본 발명에 따른 신규한 합성 방법의 원리 및 작동은 하기 설명을 참조하여 더욱 잘 이해될 것이다.

<158> 본 발명의 하나 이상의 실시양태를 상세히 설명하기 전에, 본 발명은 하기 설명에 기술되어 있거나 또는 실시예에서 예시되어 있는 상세 사항으로 그 적용이 한정되지 않는다는 것으로 이해되어야 할 것이다. 본 발명은 다른 실시양태가 가능하거나 또는 여러 가지 방식으로 실현 또는 실행될 수 있다. 또한, 본 명세서에서 사용된 문장 및 용어들은 설명의 목적으로 사용된 것이고 제한적으로 해석되어서는 안 된다는 것을 밝힌다.

<159> 전술한 바와 같이, 잘 정의되고, 합성으로 제조된, 산화 인지질류가 산화된 LDL에 대한 면역 반응을 조절할 수 있고 따라서 자가면역 질환과 염증성 질환은 물론 죽상경화증 및 관련 질환의 치료에 매우 효과적이라는 것이 최근 보고되었다. 에테르화된 산화 인지질류가 일반적으로 치료제로서, 비견되는 에스테르화된 산화 인지질류 보다 우수하다는 것이 또한 보고되어 있다.

<160> 이러한 매우 유익한 산화 인지질류는, 예를 들어, 미국 특허 제6,838,452호 및 WO 04/106486호에 상세히 설명되어 있는 바와 같이, 지질 잔기, 인산염 잔기 및 산화된 부분-함유 지질 잔기가 부착되어 있는, 글리세롤성 골격

을 통상 포함한다.

<161> 상기 추가 논의된 바와 같이, 그러한 잘 정의된 합성 산화 인지질류를 제조하는 현재 공지된 방법들은 다단계 합성법을 포함한다. 이러한 다단계 합성법들이 비교적 효율적이고, 보통 내지 양호한 수율을 보이는 것으로 나타나고 있지만, 이러한 방법들은 그 합성법 전체에 걸쳐서 생성되는 다양한 중간체의 까다로운 분리 및 정제가 요구되는 과정을 시행해야 하는 필요성에 의해 제한된다. 특히 이러한 과정들은 일반적으로 칼럼 크로마토그래피를 포함하나, 이것은 당업자들에게 널리 공지된 바와 같이 산업적으로 적용할 수 없거나, 적어도 비용, 복잡성 및 위험할 수 있고 폐기물 처리에 특별한 관심을 요할 수도 있는 과량의 유기 용제 사용의 관점에서 비효율적이다. 이러한 방법에서, 칼럼 크로마토그래피를 사용하는 필요성은, 이러한 다단계 합성법 중에 발생하는 최종 산물은 물론 중간물을 추출, 결정화 등과 같은 더 통상적인 기술로 분리 및/또는 정제할 수 없다는 사실에 기인한다.

<162> 그러한 합성적으로 제조된 산화 인지질류가 이례적으로 유익한 치료 활성을 나타내고 있기 때문에, 이러한 화합물들을 고순도 수준으로 제조하는 것이 매우 절실히 요구되고 있다. 더욱이, 그러한 산화 인지질류의 제조가 다단계 합성법을 포함하기 때문에, 그러한 공정을 합당한 수율로 그리고 부산물을 최소화하는 방식으로 수행하기 위해 상기 중간체들을 정제하는 것이 요구되고 있다.

<163> 산화 인지질류를 제조하는 신규의 방법으로서, 이러한 화합물의 대규모화된 생산에 효율적으로 사용될 수 있고, 칼럼 크로마토그래피와 같은 번거로운 기술들을 사용하는 필요성을 우회할 수 있는 방법을 모색하는 중에, 본 발명자들은, 칼럼 크로마토그래피를 사용하는 단점을 피하고 상대적으로 높은 수율의 순수 화합물을 얻는, 글리세롤성 골격을 갖는 화합물에 산화된 부분 및/또는 인산염 부분을 도입하는 신규한 합성법을 고안하고 성공적으로 실행하였다. 본 명세서에서 설명된 방법들은 또한 통상 상업적으로 이용가능하고 위험하지 않은 반응물을 사용하며, 그의 산업적 이용가능성을 또한 제공한다.

<164> 본 명세서에서 설명된 신규한 합성 방법들은 하기와 같이 나눌 수 있다.:

<165> (i) 불포화 부분을 도입하고 및 그 불포화 부분을 산화시켜, 산화된 부분을 글리세롤성 골격을 가지는 화합물에 도입하는 신규한 방법으로서, 상기 산화시, 상기 산화된 부분-함유 화합물이 수용성 부가물에 의해 분리 정제하는 방법;

<166> (ii) 불포화 부분을 도입하고 및 그 불포화 부분을 산화시켜, 산화된 부분을 글리세롤성 골격을 가지는 화합물에 도입하는 신규한 방법으로서, 상기 산화가 에폭사이드 중간체를 경유하고 선택적 보호기의 존재 하에서 수행하는 방법;

<167> (iii) 불포화 부분을 도입하고 및 그 불포화 부분을 산화시켜, 산화된 부분을 글리세롤성 골격을 가지는 화합물에 도입하는 신규한 방법으로서, 상기 산화가 단일 상-분리 수단에 의해 산화된 생성물을 직접 분리정제하는 방법; 및

<168> (iv) 산화된 부분을 직접 도입함으로써, 산화된 부분을 글리세롤성 골격을 가지는 화합물에 도입하는 신규한 방법; 및

<169> (v) 반응성 인-함유 기를 도입함으로써, 인산염 부분을, 산화되거나 예비-산화된 부분이 선택적으로 부착되어 있는 글리세롤지질에 도입하는 신규 방법.

<170> 산화된 부분-함유 잔기가 에테르 결합을 통해 상기 골격에 부착되어 있는 산화 인지질류의 우수한 성능으로 인해, 이러한 방법들은 모두 산화된 부분-함유 잔기를 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격으로 부착하는 것으로 지향되고 있다.

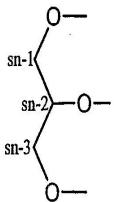
<171> 후술하는 실시예에서 증명되는 바와 같이, 이러한 방법들을 사용하여, 잘 정의된 산화 인지질류를 상대적으로 높은 수율 및 순도로 성공적으로 제조하였다.

<172> 따라서, 본 발명의 한 측면에 따르면, 글리세롤성 골격, 및 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 하나 이상의 산화된 부분-함유 잔기를 가지는 화합물을 제조하는 방법으로서, 칼럼 크로마토그래피가 필요 없는 방법이 제공된다. 본 발명의 이러한 측면에 따르면, 상기 방법은:

<173> 글리세롤성 골격 및 하나 이상의 유리 히드록실기를 가지는 제 1 화합물을 제공하는 단계;

<174> 하나 이상의 불포화 결합, 및 상기 유리 히드록실기와 에테르 결합을 생성할 수 있는 하나 이상의 반응성 기를 가지는 제 2 화합물을 제공하는 단계;

- <175> 상기 제 1 화합물을 및 제 2 화합물을 반응시켜, 글리세롤성 골격, 및 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 불포화 결합-함유 잔기를 가지는 제 3 화합물을 수득하는 단계;
- <176> 상기 제 3 화합물을 분리하여, 정제된 제 3 화합물을 수득하는 단계;
- <177> 상기 정제된 제 3 화합물을 산화제와 반응시켜, 글리세롤성 골격, 및 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 산화된 부분-함유 잔기를 가지는 제 4 화합물을 수득하는 단계; 및
- <178> 상기 제 4 화합물을 분리하여 정제된 제 4 화합물을 얻음으로써, 글리세롤성 골격, 및 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 하나 이상의 산화된 부분-함유 잔기를 가지는 화합물을 수득하는 단계에 의해 수행된다.
- <179> 본 명세서에서 사용되는 "글리세롤성 골격을 가지는 화합물"은 본 명세서에서 "글리세롤성 화합물" 또는 "글리세롤 화합물"로 상호교환적으로 언급되는데 하기 구조를 포함하는 화합물을 설명하는 것이다:



- <180>
- <181> 상기 화합물이 글리세롤일 때, sn-1, sn-2 및 sn-3 각각의 글리세롤 위치는 유리 히드록실기에 의해 치환된다.
- <182> 본 명세서 전체에 걸쳐 사용되는 어구 "산화된 부분" 및 "산화된 부분-함유 잔기"는 상호교환적으로 사용되는 것으로서, 이의 탄소 원자 중 하나 이상이 산소 원자에 의해 치환된 유기 부분을 설명하는 것이다. 비제한적 예로서, 알데하이드, 카복실산, 카복실산 에스테르, 디올, 아세탈 및 케탈이 있다. 어구 "산화된 부분-함유 잔기를 가지는 화합물" 및 "산화된 부분-함유 화합물"은 또한 본 명세서에서 상호 교환적으로 사용될 수 있다.
- <183> 본 발명의 상기 측면에 따른 방법은 불포화 부분을 글리세롤성 화합물로 도입하고, 상기 불포화 결합을 산화성 절단 처리하는 것에 기초하고 있다. 그러나, 그러한 합성 경로는 글리세롤성 산화 인지질류의 현재 공지된 합성법에서 사용되고 있는 바, 본 발명자들은 산화된 부분이 부착되어 있는 글리세롤성 화합물이 칼럼 크로마토그래피를 사용하지 않고 분리 정제될 수 있는 공정을 고안하고 성공적으로 실행하였다.
- <184> 상기 불포화 부분을 상기 글리세롤성 화합물에 도입하는 것은, 예를 들어, 미국 특허 제6,838,452호에 기재된 바와 같이, 당해 분야에 공지된 기술을 사용함으로써 통상 실행된다.
- <185> 글리세롤성 골격 및 하나 이상의 유리 히드록실기를 가지는 제 1 화합물을 출발 물질로서 선택한다.
- <186> 본원에서 제 2 화합물로도 불리는, 불포화 부분 및 제 1 반응성 기를 가지는 화합물을 상업적으로, 또는 당해 분야의 공지된 방법을 사용하여 수득하고, 글리세롤성 출발 물질과 반응시킨다.
- <187> 상기 제 1 반응성 기는 상기 유리 히드록실기와 반응할 수 있는 것으로 선택된다. 상기 유리 히드록실기와 반응하여 에테르 결합을 생성하는 것은 통상 친핵성 메커니즘을 통해 수행되며, 따라서 상기 제 1 반응성 기는 바람직하게는 좋은 이탈기로 특징지어지고, 예를 들어 할라이드, 설포네이트 및 임의의 다른 이탈기일 수 있다.
- <188> 바람직하게는, 상기 반응성 기는 할라이드이고, 더욱 바람직하게는 브로마이드이다.
- <189> 상기 제 2 화합물은 바람직하게는 상기 불포화 부분이 그 말단부에 존재하여 후술하는 산화 반응을 용이하게 하도록 선택된다. 용어 "불포화 부분"은 본 명세서에서, 두 개 이상의 탄소 원자가 그 사이에 불포화 결합, 예를 들어, 이중 결합 또는 삼중 결합, 바람직하게는 이중 결합에 의해 연결되어 있는 것을 포함하는 부분을 의미한다.
- <190> 또한 바람직하게는, 상기 제 2 화합물은 4 내지 30 개 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 4 내지 27 개 탄소 원자, 보다 더 바람직하게는 4 내지 16 개 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 4 내지 10개 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 4 내지 8 개 탄소 원자를 가지는 것이고, 가장 바람직하게는, 상기 제 2 화합물이 6 개 탄소 원자를 가지는 것이다.
- <191> 본 명세서에서 설명된 상기 제 1 화합물 및 상기 제 2 화합물을 반응시키는 단계는 통상 염기의 존재 하에서 실행된다. 본 발명의 이러한 맥락에 사용되는 적절한 염기는, 비제한적으로, 수산화나트륨, 수산화리튬, 수산화

칼슘, 수산화바륨 및 수산화포타슘과 같은 무기 염기를 포함한다.

<192> 상기 제 1 화합물 및 상기 제 2 화합물을 반응시키는 단계는 통상 용매의 존재 하에서 수행된다. 본 발명의 이러한 맥락에 사용되는 적절한 용매는, 비제한적으로, 석유 에테르, 헥산, 벤젠 및 톨루엔과 같은 비극성 용매를 포함한다.

<193> 상기 반응을 선택적으로 수행할 필요가 있는 경우, 즉, 상기 불포화 부분을 글리세롤성 골격의 특정 위치에 도입하는 경우, 존재한다면, 반응하는 히드록실 이외의 유리 히드록실기는 반응 전에 보호해야만 한다.

<194> 따라서, 그러한 경우, 본 발명의 상기 측면에 따른 방법은 경우에 따라, 그리고 바람직하게는, 상기 제 1 화합물 및 상기 제 2 화합물을 반응시키기 전에, 상기 제 1 화합물 내에 존재할 수도 있는 하나 이상의 부가적 유리 히드록실기를 보호하는 단계를 추가로 포함한다.

<195> 공지된 히드록실-보호기 중 임의의 것을 본 발명의 이러한 맥락에 사용할 수 있다. 본 발명의 상기 측면의 바람직한 실시양태에 따르면, 상기 보호기는 트리틸이다.

<196> 트리틸은 크기가 큰 기로서, 통상 입체 부자유로 인하여 선택적 보호기로서 작용한다. 따라서, 하나 이상의 유리 히드록실기를 가지는 글리세롤성 화합물을 반응시키는 동안, 통상 상기 트리틸 기가 덜 부자유한 기와 반응 할 것이다.

<197> 전술한바, 그리고 미국 특허 제6,838,452호 및 WO 04/106486호에 상세히 논의된 바와 같이, 산화된 부분이 부착되는 글리세롤성 골격의 위치는 그 화합물의 활성에 영향을 미친다. 그러므로, 상기 산화된 부분-함유 잔기가 소망의 위치에 부착되도록, 본 명세서에서 기술된 글리세롤성 화합물의 제조를 선택적으로 수행하는 것이 매우 유익하다. 미국 특허 제6,838,452호에 또한 입증된 바와 같이, 상기 글리세롤성 골격의 *sn*-2 위치에 부착된 산화된 부분-함유 잔기를 가지는 산화 인지질류는 우수한 성능을 나타낸다.

<198> 이를 위해, 그 큰 크기로 인하여, *sn*-1 및/또는 *sn*-3 위치에서의 히드록실 말단기의 보호를 수행하면서, 상기 *sn*-2 위치에서의 히드록실기를 다음 치환을 위해 이용가능하게 남겨두게 되므로, 전술한 제 2 화합물을 상기 글리세롤성 골격에 도입하는 동안 트리틸 기를 보호기로 사용하는 것이 매우 유익하다. 일단 상기 제 1 화합물 및 제 2 화합물 간의 반응이 완료되면, 글리세롤성 골격, 및 에테르 결합을 통해 상기 골격에 부착된 불포화 부분-함유 잔기를 가지는 화합물을 포함하는 반응 혼합물이 수득된다. 그러한 화합물은 본 명세서상에서 제 3 화합물로서 상호교환적으로 지칭된다.

<199> 사용되는 출발 물질에 따라서, 상기 제 3 화합물은 상기 글리세롤성 골격 내에 존재할 수 있는 유리 히드록실기들을 보호하는 하나 이상의 보호기를 추가로 포함할 수 있다.

<200> 다음, 상기 제 3 화합물을, 보호되었든지 또는 탈보호되었든지 간에, 상기 반응 혼합물로부터 분리되어 정제된 화합물을 수득한다.

<201> 바람직한 일 실시양태에서, 상기 제 3 화합물을 분리하는 단계는 먼저 생성된 제 3 화합물을 수집함으로써 수행된다. 상기 제 3 화합물을 수집하는 단계는 일반적으로 추출, 용매 제거, 여과 등, 및 이의 조합 등의 통상적인 기술을 사용하여 수행된다. 일단 수집되면, 미정제 생성물을 용매에 용해시키는데, 상기 용매는 상기 제 3 화합물은 그 중에 가용성이지만, 제 1 및 제 2 화합물들 사이의 반응 중에 생성된 불순물은 그 중에 불용성이 되도록 선택된다.

<202> 본 명세서상에서 사용되는 바와 같이, 용어 "불순물"은 최종 미정제 생성물에 존재하고 생성물 자체는 아닌 임의의 물질을 기술하는 것으로서, 예를 들어, 미반응 출발 물질들 및 부산물들을 포함한다.

<203> 그러한 용매를 사용하여, 상기 제 3 화합물이 용해된 그러한 용매의 용액 및 불용성 물질을 포함하는 혼합물을 수득하게 된다. 본 발명의 이러한 맥락에 사용될 수 있는 적절한 용매는, 비제한적으로, 석유 에테르, 헥산, 벤젠, 헵탄 및 톨루엔과 같은 비극성 용매를 포함한다. 바람직하게는 상기 용매는 석유 에테르이다. 보다 바람직하게는 용매는 헥산이다.

<204> 다음, 상기 불용성 불순물들을 혼합물로부터, 바람직하게는 여과하여 제거하고, 용매를 제거하고, 및 정제된 제 3 화합물을 수득하는데, 이의 정제 과정에서 칼럼 크로마토그래피를 사용할 필요는 피하게 된다.

<205> 다음, 상기 정제된 제 3 화합물을 산화제와 반응시켜 상기 불포화 부분을 산화시킴으로써, 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 골격에 부착된 산화된 부분-함유 잔기를 갖는 제 4 화합물을 수득한다.

- <206> 상기 산화제는, 하기 상세히 설명되는 바와 같이, 소망하는 산화된 부분에 따라서 선택되며, 예를 들어 과산화물, 과요오드산염, 비스무트산염, 과망간산염, 아염소산염, 오존, 산화온, 사산화오스뮴 및 이의 임의의 조합일 수 있다.
- <207> 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "과요오드산염"은 식 XIO_4 를 가지는 화합물을 지칭하는바, 여기서 X는 수소 (과요오드산의 경우) 또는 금속의 일가 양이온 (예, 나트륨, 칼륨)일 수 있다. 바람직한 과요오드산염은 과요오드산나트륨($NaIO_4$)이다.
- <208> 용어 "비스무트산염"은 식 $XBiO_3$ 를 가지는 화합물을 지칭하는바, 여기서 X는 수소 또는 금속의 일가 양이온 (예를 들어, 나트륨, 칼륨)일 수 있다.
- <209> 용어 "과망간산염"은 식 $XMnO_4$ 를 가지는 화합물을 지칭하는바, 여기서 X는 수소 또는 금속의 일가 양이온 (예, 나트륨, 칼륨)일 수 있다. 바람직한 과망간산염은 과망간산칼륨($KMnO_4$)이다
- <210> 용어 "아염소산염"은 식 $XCIO_2$ 를 가지는 화합물을 지칭하는바, 여기서 X는 수소 또는 금속의 일가 양이온 (예, 나트륨, 칼륨)일 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "과산화물"은 식 R-O-O-H을 가지는 화합물을 지칭하는 것으로, 여기서 R은, 본 명세서상에서 정의되는 바와 같은 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 옥시알킬, 옥시시클로알킬 및 옥시아릴일 수 있다.
- <211> 본 명세서를 통틀어 사용되는바, 용어 "알킬"은 칙쇄 및 분지쇄 기를 포함하는 포화 지방족 탄화수소를 지칭한다. 바람직하게는, 알킬 기는 1 내지 20개 탄소 원자를 가진다.
- <212> "시클로알킬"기는 전-탄소 단일 고리형 또는 축합 고리 (즉, 인접한 한 쌍의 탄소 원자들을 공유하는 고리) 기로서, 상기 고리 중 하나 이상이 완전히 공액된 파이-전자 시스템을 갖지 않는 것을 지칭한다. 시클로알킬 기의 비제한적인 예는 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜坦, 시클로펜텐, 시클로헥산, 시클로헥사디엔, 시클로헵坦, 시클로헵타트리엔, 및 아다만탄을 포함한다.
- <213> "아릴"기는 전-탄소 단일고리형 또는 축합-고리 다중고리형 (즉, 인접한 한 쌍의 탄소 원자들을 공유하고 있는 고리) 기로서, 완전히 공액된 파이-전자 시스템을 가지는 것을 지칭한다. 아릴 기의 비제한적인 예는 페닐, 나프탈레닐 및 안트라세닐을 포함한다.
- <214> 용어 "옥시알킬", "옥시시클로알킬" 및 "옥시아릴"은 $R'-C(=O)-$ 기를 설명하는바, 여기서 R' 는 각각, 알킬, 시클로알킬 또는 아릴이며, 따라서 상기 과산화물은 페옥시카복실산이 된다.
- <215> 바람직하게는, 상기 과산화물은 과산화수소 또는 페옥시카복실산(예, 과산화벤조산)이다.
- <216> 따라서, 본 발명의 상기 측면의 일 실시양태에서는, 상기 산화된 부분이 알데하이드이고, 상기 제 3 화합물을 산화제와 반응시키는 단계는 먼저 상기 제 3 화합물내의 불포화 부분을 디올 부분으로, 바람직하게는 본 명세서 상에서 제 1 산화제로 지칭되는 산화제에 의해 전환시키고; 다음으로 제 2 산화제에 의해 상기 디올 부분을 상기 알데하이드 부분으로 추가 산화시킴으로써 수행된다.
- <217> 상기 제 1 및 제 2 산화제는 동일 또는 상이할 수 있고, 예를 들면 과산화물, 과요오드산염, 비스무트산염, 과망간산염, 아염소산염, 오존 및 이들의 임의의 조합물일 수 있다.
- <218> 제 1 및 제 2 산화제가 동일한 경우에는, 사용되는 산화제에 따라서, 상기 불포화 부분을 디올 부분으로 전환시키는 단계 및 상기 디올 부분을 산화시키는 단계를 동시에 수행할 수 있다. 이러한 관점에서 사용될 수 있는 적절한 산화제는 불포화 부분의 산화적 절단을 유도할 수 있는 산화제, 예를 들어, 오존, 사산화오스뮴 및 과망간산칼륨을 포함한다.
- <219> 제 1 및 제 2 산화제가 상이한 경우, 바람직하게는 상기 제 1 산화제는 과산화수소와 같은 과산화물이고, 제 2 산화제는 예를 들어, 과요오드산염 또는 비스무트산염이다.
- <220> 상기 전환 및 산화 공정이 수행되는 반응 조건은 사용되는 산화제에 따라 결정된다.
- <221> 본 발명의 상기 측면의 바람직한 실시양태에서는, 상기 제 1 및 제 2 산화제가 상이하고, 상기 불포화 부분을 디올 부분으로 전화시키는 단계 및 상기 디올 부분을 산화시키는 단계를 연속적으로 수행한다. 또한 본 발명의 상기 측면의 바람직한 실시양태에 따르면, 일단 상기 디올을 수득하면, 상기 보호기가 존재하는 경우에는 이를 제거하여 세 개 이상의 유리 히드록실기를 가지는 화합물 (본원에서는 트리올)을 수득한다. 그러한 화합물은,

알데하이드로 산화되기 전에, 후술하는 실시예에서 증명되는 바와 같이 (실시예 1 참조), 그것의 독특한 화학적 특징으로 인해 결정화에 의해 용이하게 정제될 수 있다. 일단 정제되면, sn-1 및/또는 sn-3 위치에서의 유리 히드록실기의 선택적인 보호를 다음 합성 단계 전에 수행할 수 있다.

<222> 다음, 이와 같이 생성된 알데하이드-함유 글리세롤성 화합물을 반응 혼합물로부터 분리하고 정제한다.

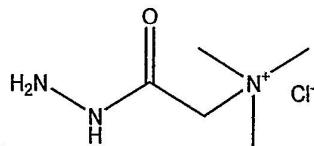
<223> 본 발명의 상기 측면의 바람직한 실시양태에서는, 상기 알데하이드가 그의 수용성 부가물을 생성함으로써 정제된다.

<224> 따라서, 일단 상기 산화제(들)와의 반응이 완료되면, 상기 알데하이드-함유 제 4 화합물을 전술한 바와 같이 통상의 기술을 사용하여 수집하고, 그 후 미정제 생성물을 이의 수용성 부가물로 전환시킨다. 이상계 (biphasic system)에서 그러한 전환을 수행함으로써, 상기 수용성 부가물을 함유하는 수용액상 및 수불용성 불순물을 함유하는 유기상을 수득한다. 상기 산화 반응 중에 생성된 부산물 및 미반응 물질의 대부분이 유기 물질이어서, 그러한 물질들은 수용액상을 수집함으로써 상기 수용성 부가물로부터 용이하게 분리된다. 다음, 상기 수용성 부가물을 분해함으로써 상기 알데하이드-함유 화합물을 회수한다.

<225> 본 발명의 이러한 맥락에 사용될 수 있는 적절한 수용성 부가생성물은 바람직하게는 알데하이드-함유 화합물을 지라드 (Girard) 시약과 반응시킴으로써 얻는다.

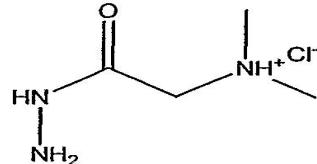
<226> 지라드 시약은 카보닐-함유 화합물과 수용성 히드라존 부가물을 생성할 수 있는 일군의 물질들이고, 따라서 카보닐-함유 화합물을 다른 유기 비-카보닐성 화합물로부터 분리할 수 있게 한다. 지라드 시약은 세미카바자이드의 이온성 유도체이다.

<227> T 형태는 (카복시메틸)트리메틸암모늄 클로라이드 히드라자이드이다:



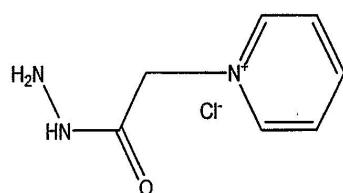
<228>

<229> D 형태는 (카복시메틸)디메틸암모늄 클로라이드 히드라자이드이다:



<230>

<231> 그리고, P 형태는 1-(카복시메칠)파리디늄 클로라이드 히드라자이드이다:



<232>

<233> 따라서, 지라드 시약을 사용하여 상기 알데하이드-함유 화합물을 그의 수용성 부가물로 전환시킴으로써, 정제된 제 4 화합물을 칼럼 크로마토그래피를 사용하지 않고 용이하고도 편리하게 수득한다.

<234> 상기 산화된 부분이 카복실산인 경우, 상기 제 3 화합물을 산화제와 반응시키는 단계는 먼저 알데하이드-함유 화합물을 경우에 따라, 그리고 바람직하게는 전술한 바와 같이 제공하고, 경우에 따라, 그리고 바람직하게는 정제된 알데하이드-함유 화합물을 전술한 방법을 사용하여 제공한 후, 상기 알데하이드를 카복실산으로 추가 산화시킴으로써 수행될 수 있다.

<235> 상기 알데하이드를 카복실산으로 산화시키는 단계는 바람직하게는, 상기 알데하이드를 아염소산염과 같은 산화제와 반응시킴으로써 수행된다.

- <236> 대안적으로, 상기 불포화 부분은 에폭사이드 중간체를 통해 카복실산으로 산화될 수 있다.
- <237> 따라서, 상기 제 3 화합물을 산화제와 반응시키는 단계는 상기 불포화 부분을 에폭사이드로 전환시키고, 이 에폭사이드를 카복실산으로 전환시킴으로써 수행될 수 있다. 바람직하게는, 상기 에폭사이드를 카복실산으로 전환시키는 단계는 상기 에폭사이드를 디올로 전환시키고 및 상기 디올을 산화시켜 상기 카복실산 부분을 수득함으로써 수행된다.
- <238> 상기 제 3 화합물을 에폭사이드로 전환시키는 단계는 바람직하게는 상기 제 3 화합물을 상기 정의한 바와 같이, 과산화물과 반응시킴으로써, 더욱 바람직하게는 퍼옥시카복실산과 반응시킴으로써 수행된다.
- <239> 상기 에폭사이드를 디올로 전환시키는 단계는 바람직하게는 상기 에폭사이드를 과염소산 (HClO_4)과 반응시킴으로써 수행된다. 대안적으로, 상기 에폭사이드는 황산과 반응시킴으로써 디올로 전환된다.
- <240> 다음, 상기 디올을 제 3 산화제와 반응시킴으로써 카복실산으로 전환시킨다. 상기 제 3 산화제는 과요오드산염, 비스무트산염, 과망간산염, 아염소산염 및 이의 임의의 조합으로부터 선택될 수 있다. 바람직하게는, 상기 디올은 과요오드산염과 반응시킨 후 아염소산염과 반응시킴으로써 카복실산으로 전환시킨다.
- <241> 이어서, 이렇게 수득된, 글리세롤성 골격, 및 에테르 결합을 통해 상기 골격에 부착된 카복실산-함유 부분을 갖는 제 4 화합물을 정제하여 정제된 생성물을 얻는다.
- <242> 본 발명자는 놀랍게도, 에폭사이드 중간체를 통해 얻어진 제 4 화합물은, 이의 유리 히드록실기가 아세트산염, 피발산염 또는 벤조산염 음이온과 같은 보호기에 의해 보호되는 경우, 칼럼 크로마토그래피 사용 없이 용이하게 정제될 수 있다는 것을 발견하였다.
- <243> 전술한 바와 같이, 유리 히드록실기는, 글리세롤성 골격 내에 존재하는 경우에는, 보호되는 것이 바람직하며, 여기서 바람직한 선택적 보호기는 트리틸기이다. 그러나, 트리틸이 대형의, 크기가 큰 비극성 부분이기 때문에, 이의 존재는 일부 경우에 다양한 중간체 및 최종 생성물의 분리 및 정제 과정을 복잡하게 할 수 있다.
- <244> 본 발명자는 이제 트리틸기와 관련된 제한을: (i) 상기에서 광범위하게 설명한 바와 같이 알데하이드-함유 화합물을, 그의 수용성 부가물의 생성을 통해 분리함으로써; 또는 (ii) 제 2 화합물의 도입 후, 상기 트리틸 보호기를 부피가 덜 큰 기로 대체함으로써 용이하게 우회할 수 있다는 것을 밝혀냈다. 또한, 전술한 바와 같이, 상기 제 3 화합물을 산화시키는 단계가 디올의 생성을 포함하는 경우, 일단 디올이 생성되면, 상기 트리틸 보호기를 제거하고 수득된 트리올을 결정화에 의해 분리할 수 있다.
- <245> 본 발명의 바람직한 실시양태에 따르면, 상기 공정은, 상기 정제된 제 3 화합물을 제공한 후 및/또는 상기 제 3 화합물과 산화제를 반응시키기 전에, 상기 트리틸기를 아세트산염, 피발산염 또는 벤조산염 음이온으로 구성되는 군으로부터 선택된 보호기로 대체하는 단계를 추가로 포함한다.
- <246> 상기 트리틸 보호기를 대체하는 단계는 상기 트리틸기를 제거하여 유리 히드록실기를 얻고, 상기 히드록실기를 소정의 보호기로 보호함으로써 수행될 수 있다.
- <247> 상기 히드록실기를 아세테이트기로 보호하는 단계는 상기 제 3 화합물을 예를 들어, 아세트산 무수물과 반응시킴으로써 용이하게 수행된다. 상기 히드록실기를 피발로에이트기로 보호하는 단계는 상기 제 3 화합물을 예를 들어, 피발로일 클로라이드와 반응시킴으로써 용이하게 수행된다. 상기 히드록실기를 벤조에이트 기로 보호하는 단계는 상기 제 3 화합물을 예를 들어, 벤조일 클로라이드와 반응시킴으로써 용이하게 수행될 수 있다.
- <248> 전술한 바와 같이, 아세트산염, 피발산염 또는 벤조산염 음이온 보호기를 가지는 제 4 화합물을 정제하는 단계는 통상적인 추출법에 의해서, 바람직하게는 추출과정 중에 실리카겔을 사용하면서 수행될 수 있다.
- <249> 후술하는 실시예에서 증명되는 바와 같이 (실시예 2 참조), 아세테이트 보호기를 가지는 에폭사이드-함유 중간체의 생성을 통해, 에테르 결합을 통해 골격에 부착된 산화된 부분-함유 기를 갖는 글리세롤성 화합물을 제조하면 고도로 정제된 화합물 및 높은 반응 수율을 얻을 수 있음을 발견하였다.
- <250> 본 발명자들은 산화된 부분과 같은 카복실산을 갖는 제 4 화합물은 본원에서 기술한 제 3 화합물을 산화제로 과요오드산염과 과망간산염의 혼합물과 반응시켜 쉽게 얻을 수 있다는 곳을 추가로 발견하였다.
- <251> 제 3 화합물을 카복실산-함유 화합물로 직접 전환하는 것은 산화공정 중에 생성된 중간체를 정제하는 필요성을 없애고 합성단계의 수를 감소시키기 때문에 전 공정을 보다 효율적으로 할 수 있어 매우 유리하다. 더욱이, 본 공정에서 이용된 산화제는 안전하고 위험하지 않다.

- <252> 즉, 본 발명의 보다 바람직한 실시양태에 따르면, 산화된 부분은 카복실산이며, 제 3 화합물의 산화는 과요오드 산염과 과망간산염의 혼합물과 반응시켜 수행된다.
- <253> 이러한 반응은 바람직하게는 염기의 존재하에 수행된다. 본 발명의 실시에 사용하기 적합한 염기로는 탄산나트륨과 중탄산나트륨이 있다.
- <254> 전술한 바와 같이, 상기 수득한 제 4 화합물이 보호기를 가지는 경우, 일단 상기 제 4 화합물이 수득되고, 분리되고, 임의로 정제시, 상기 보호기는 제거된다.
- <255> 산화된 부분이 카복실산인 경우 제 4 화합물을 보호기를 제거하면 쉽게 분리되며, 카복실산 부분 및 히드록시 부분을 갖는 화합물이 얻어진다.
- <256> 상술한 바와 유사한 방법으로 제 3 화합물을 분리, 정제하는 경우, 제 4 화합물은 산화공정 중에 생성된 불순물은 용해하지 못하고, 제 4 화합물은 용해하는 용매에 의해 용해되어 쉽게 정제된다.
- <257> 더욱이, 제 4 화합물은 용매 중에 용해되고, 보호기는 용매 중에 용해되지 않는 그러한 용매가 선택된다. 그래서, 동일한 합성단계에서 산화반응 동안 생성된 보호기와 불순물을 제거하는 용매를 포함하는 조건하에서 보호기의 제거가 수행된다.
- <258> 이러한 용매를 사용하는 경우, 혼합물은 용매 중에 용해된 제 4 화합물 용액과 불순물과 수득된 보호기와 같은 불용성 물질을 포함한다. 본 발명에 사용하기에 적합한 용매로는 한정 없이, 석유 에테르, 헥산, 벤젠, 햅탄, 및 톨루엔과 같은 비극성 용매, 에틸아세테이트 및 이의 혼합물과 같은 반극성 용매가 있다. 바람직하게는, 용매는 석유 에테르 또는 헥산 및/또는 에틸 아세테이트와 이의 혼합물이다.
- <259> 이어서, 여과에 의해 불용성 물질들을 제거한 후, 용매를 제거한 후 정제공정에서 칼럼 크로마토그래피 사용 필요성을 회피하고, 생성되는 여러 중간체의 추가적인 다중 정제 공정의 필요성을 회피하면서 정제된 제 4 화합물을 수득한다.
- <260> 상기 산화된 부분이 에스테르인 경우, 상기 공정은 카복실산-함유 화합물을 제공한 후 상기 카복실산을 에스테르로 전환시킴으로써 수행된다. 이것은 당해 분야에 공지된 절차를 사용하여 용이하게 수행될 수 있다. 예시 공정으로는 이후 기재되는 실시예에 기술되어 있다.(참조 실시예 1, 6 및 7).
- <261> 전술한 바와 같이, 글리세롤성 골격, 및 이 글리세롤성 골격에 부착된 하나 이상의 산화된 부분-함유 잔기를 가지며, 글리세롤성 골격에 부착된 인-함유 부분, 바람직하게는 인산염-함유 부분을 추가로 가지는 화합물은 산화인지질류로서 알려져 있고, 다양한 상태를 치료하는 데 매우 유익하다. 따라서, 본 명세서에서 설명된 방법은 경우에 따라, 그리고 바람직하게는 그러한 인-함유 부분을 글리세롤성 골격에 도입하는 단계를 추가로 포함한다.
- <262> 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 어구 "인-함유 부분"은 본 명세서에서 정의한 바대로, 하나 이상의 인 원자를 포함하는 부분을 설명하는 것이다. 대표적인, 비제한적 예는, 인산염류, 포스포네이트류, 포스파인류, 포스파인 옥사이드류, 포스파이트류, 파이로포스페이트류 등을 포함한다.
- <263> 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "포스포네이트"는 $-P(=O)(OR')(OR)$ 기를 지칭하는바, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 수소, 또는 치환 또는, 본 명세서상에서 정의한 바대로, 비치환된 알킬, 시클로알킬 또는 아릴기이다.
- <264> 용어 "포스포닐"은 $-PR'R'$ 기를 지칭하며, 여기서 R' 및 R"는 상기 정의한 바와 같다.
- <265> 용어 "포스파인 옥사이드"는 $-P(=O)(R')(R")$ 말단기 또는 $-P(=O)(R')-$ 연결기를 지칭하는 것으로, 이러한 어구들은 상기 정의한 바와 같고, 여기서 R' 및 R"는 상기 정의한 바와 같다.
- <266> 용어 "파이로포스페이트"는 $-O-P(=O)(OR')-O-P(=O)(OR')(OR")$ 기를 지칭하는 것으로, R', R"는 본 명세서상에서 정의한 바와 같고, 및 R'"는 R'' 또는 R"로 정의된다.
- <267> 용어 "포스파이트"는 $-O-PH(=O)(OR')$ 기를 지칭하는 것으로, R'는 본 명세서상에서 정의한 바와 같다.
- <268> 용어 "인산염"은 $-O-P(=O)_2(OR')$ 기를 지칭하는 것으로, R'는 본 명세서상에서 정의한 바와 같다.
- <269> 용어 "티오포스페이트"는 $-O-P(=O)(S)(OR')$ 기를 지칭하는 것으로, R'는 본 명세서상에서 정의한 바와 같다.
- <270> 인-함유 부분을 상기 글리세롤성 화합물에 도입하는 단계는 제 1 화합물 및 제 2 화합물을 반응시키기 전, 상기

제 3 화합물을 분리하기 전, 상기 제 3 화합물을 상기 산화제와 반응시키기 전, 제 4 화합물을 분리하기 전 또는 제 4 화합물을 분리한 후에 수행할 수 있고, 당해 분야의 공지된 임의의 방법을 사용하여 수행될 수 있다.

<271> 인-함유 부분을 글리세롤성 화합물을 가지는 화합물로 도입하는 단계는 따라서:

전술한, 상기 제 1 화합물, 상기 제 3 화합물, 상기 정제된 제 3 화합물, 상기 제 4 화합물 또는 상기 정제된 제 4 화합물 중 임의의 것과 인-함유 부분을 반응시켜 글리세롤성 골격 및 이 글리세롤성 골격에 부착된 하나 이상의 산화된 부분-함유 잔기를 가지고, 및 상기 글리세롤성 골격에 부착된 인-함유 부분을 추가로 가지는 화합물을 수득함으로써 수행된다.

<273> 본 발명의 바람직한 실시양태에 따라서, 상기 인-함유 부분은 포스포디에스테르 결합을 통해 글리세롤성 골격에 부착된 인산염 부분이다.

<274> 따라서, 상기 인-함유 부분은, 예를 들어, 인산, 포스포릴 콜린, 포스포릴 에탄올아민, 포스포릴 에탄올아민, 포스포릴 세린, 포스포릴 카디올리핀, 포스포릴 이노시톨, 에틸포스포콜린, 포스포릴메탄올, 포스포릴에탄올, 포스포릴프로판올, 포스포릴부탄올, 포스포릴에탄올아민-N-락토오스, 포스포에탄올아민-N-[메톡시(프로필렌 글리콜)], 포스포이노시톨-4-포스페이트, 포스포이노시톨-4,5-바이포스포네이트, 파이로포스페이트, 포스포에탄올아민-디에틸렌트리아민-펜타아세테이트, 디니트로페닐- 포스포에탄올아민 및 포스포글리세롤일 수 있다.

<275> 바람직하게는 상기 인-함유 부분은 글리세롤성 골격의 sn-3 위치에 부착되며 따라서, 그러한 부분의 도입은 선택적으로, 상기 반응하는 화합물 내에 존재하는 다른 유리 히드록실기를 적절하게 보호함으로써, 또는 소정의 위치에서 보호된 히드록실기를 탈보호시킴으로써 수행된다.

<276> 현재 공지된 산화 인지질류의 제조 방법에 있어서, 상기 인-함유 부분은 통상 산화된 부분 함유 화합물의 공급 전에 도입된다.

<277> 또한, 상기 인-함유 부분이 상기와 같은 화합물에서 널리 사용되고 유익한 부분인 포스포릴 콜린인 경우, 현재 공지된 방법들은 예를 들어, 트리메틸아민과 같은 유독하고 비-환경친화적인 시약을 포함하는 N-알킬화 반응을 포함한다.

<278> 본 발명자들은 이제, (i) 인-함유 부분이 산화된 부분-함유 화합물을 제공한 후에 용이하게 도입될 수 있다는 것과; (ii) 인-함유 부분의 도입은 반응성 인-함유 중간체를 통해 효과적으로 수행될 수 있다는 것을 발견하였다.

<279> 전술한 바에 의거하여, 본 발명자들은 인-함유 부분을, 글리세롤성 골격, 및 에테르 결합을 통해 상기 골격에 부착된 산화된 부분-함유 잔기를 가지는 화합물로 도입하는 신규한 방법을 고안하였고 성공적으로 실행하였다.

<280> 이 방법은, 상기 산화된 부분-함유 화합물을 제조하는 전술한 방법과 조합하여, 치료적으로 유익한, 전술한 산화 인지질류를 제조하는 데 유익하게 사용될 수 있다.

<281> 따라서, 본 발명의 바람직한 실시양태에 따르면, 상기 인-함유 부분의 도입은 상기 제 3 화합물의 제조 후, 또는 제 4 화합물의 제조 후에 수행되는데, 후자가 더 바람직하다. 그러나, 본 명세서에서 제시된 인-함유 부분은 또한 다른 단계에서도 적용가능하다는 것을 밝히는 바이다.

<282> 따라서 인-함유 부분을 글리세롤성 화합물에 도입하는 단계는, 본 실시양태에 따르면, 전술한 바와 같이, 유리 히드록실기를 가지는, 제 1 화합물, 제 3 화합물, 정제된 제 3 화합물, 제 4 화합물 또는 정제된 제 4 화합물을 반응성 인-함유 화합물과 반응시켜 반응성 인-함유 기를 가지는 화합물을 생성하고; 상기 반응성 인-함유 기를 상기 인-함유 부분으로 전환시킴으로써 수행된다.

<283> 상기 반응성 인-함유 화합물은, 상기 반응시 글리세롤성 골격에 부착된 반응성 인-함유 기가 수득되도록 선택된다. 그러므로, 상기 반응성 인-함유 화합물은 제 2 반응성 기 및 제 3 반응성 기를 가지는 것으로 선택되어지는 바, 상기 제 2 반응성 기는 상기 유리 히드록실기와 반응할 수 있는 것으로서 선택되고 상기 제 3 반응성 기는 상기 인-함유 기를 상기 인-함유 부분으로 전환 시킬 수 있는 것으로서 선택된다.

<284> 유리 히드록실기와 반응할 수 있는 반응성 기는, 예를 들어, 할라이드류, 설포닐 클로라이드류, 아실 할라이드류 등을 포함한다.

<285> 바람직하게는, 상기 제 2 반응기는 할라이드이고 더욱 바람직하게는 클로라이드이다.

<286> 전술한 바와 같이, 바람직한 인-함유 부분은 인산염 부분이지만, 상기 인-함유 화합물을 소망하는 인-함유 부분

으로 전환시키는 단계는 인산-에스테르 결합 생성을 포함한다. 그러한 결합은, 예를 들어, 포스포릴 클로라이드와 같은 인산 유도체를 히드록시-함유 부분과 반응시킴으로써 얻어질 수 있다.

<287> 따라서, 바람직한 실시양태에 따르면, 상기 반응성 인-함유 화합물은 옥시염화인 (POCl_3)이고, 따라서 상기 제 3 및 제 2 반응성 기는 둘 다 클로라이드류이고 인-함유 반응성 기를 가지는 화합물은 글리세롤성 골격 및 이에 부착된 포스포릴 클로라이드 잔기를 가진다.

<288> 상기 제 1 화합물, 상기 제 3 화합물, 정제된 제 3 화합물, 제 4 화합물 또는 정제된 제 4 화합물을 옥시염화인과 반응시키는 단계는 통상 염기의 존재하에서 수행된다. 적절한 염기는, 유기 및 무기 염기를 포함하며, 유기 염기가 바람직하다. 따라서, 상기 반응은 예를 들어, 트리알킬아민 (즉, 트리에틸아민)과 같은 염기의 존재하에서 바람직하게 수행된다.

<289> 이러한 반응은 또한 바람직하게는 용매, 바람직하게는 THF와 같은 극성 용매의 존재하에서 수행된다.

<290> 전술한 방법에 의해 수득된, 포스포릴 클로라이드-함유 글리세롤성 함유 화합물은 임의의 소망하는 인-함유 부분으로 용이하게 전환될 수 있고, 따라서 매우 유익한 중간체이다.

<291> 그러므로, 예를 들어, 이것은 후술하는 실시예에서 예증되는 바와 같이, 단순한 가수분해에 의해 인산으로 전환될 수 있다.

<292> 대안적으로, 이것은 히드록시-함유 부분과, 또한 경우에 따라, 그리고 바람직하게는 물과도 반응하여 다른 인산 염 부분을 수득할 수 있다.

<293> 치료적 산화 인지질류 (예를 들어, 포스포릴 콜린, 포스포릴 에탄올아민)에 혼입된 바람직한 인산염 부분은 추가로 N-알킬화될 수 있는 아미노 알킬기를 포함한다.

<294> 상기 포스포릴 클로라이드 중간체를 그러한 인산염 부분으로 전환하는 단계는 따라서, 상기 제 3 반응성 기 (클로라이드 기임)와 반응할 수 있도록 선택된, 소망하는 아미노알킬 기의 유도체와의 반응에 의해 용이하게 수행될 수 있다.

<295> 따라서, 예를 들어, 아미노 알킬-함유 인산염 부분은 상기 포스포릴 클로라이드 중간체와 아미노알코올과 반응시킴으로써 수득할 수 있다. 원한다면, 이후로 상기 아미노알코올을 추가 알킬화시켜, 포스포릴 콜린 부분의 경우에서처럼 N-알킬화된 아미노알킬 포스페이트 부분을 생성할 수 있다.

<296> 전술한 방법을 사용하여 글리세롤성 골격에 부착된 그러한 N-알킬화된 아미노알킬 포스페이트 부분을 얻는 것은, 그러한 화합물을 얻는 데 통상 사용되는 트리메틸아민과 같은 유독 물질 사용의 필요를 없애기 때문에 매우 유익하다.

<297> 전술한 바와 같이, 인-함유 부분의 도입은, 산화된 부분-함유 잔기를 상기 글리세롤 화합물에 도입하기 전 또는 도입한 후에 수행될 수 있다. 후술하는 실시예에서 증명되는 바와 같이, 포스포릴 콜린 부분을 산화된 부분-함유 잔기 또는 불포화 부분-함유 잔기를 가지는 글리세롤성 화합물로 성공적으로 도입하였다 (참조 실시예 4 및 5). 따라서, 본 명세서에서 제시된 반응성 인-함유 중간체를 통한 인산염 부분을 도입하는 방법은, 에테르 결합을 통해 부착된 산화된 또는 예비 산화된 부분을 가지는 글리세롤성 화합물로써 수행될 수 있다. 산화 인지질류를 제조하는 개선된 방법을 모색하는 중에, 본 발명자는 에테르 결합을 통해 부착된 산화된 부분을 가지는 글리세롤성 화합물을 제조하는 추가의 방법을 고안하고 실행하였고, 이는 산화된 부분-함유 잔기를 글리세롤성 화합물로 직접적으로 도입함으로써 수행된다.

<298> 따라서, 본 발명의 다른 관점에 따라서, 글리세롤성 골격 및 이 글리세롤성 골격에 에테르 결합을 통해 부착된 하나 이상의 산화된 부분-함유 잔기를 가지는 화합물을 제조하는 방법을 제공하며, 이는:

<299> 전술한 바와 같이 글리세롤성 골격 및 하나 이상의 유리 히드록실기를 가지는 제 1 화합물을 제공하고;

<300> 전술한 바와 같이, 하나 이상의 산화된 부분 및 하나 이상의 제 4 반응성 기를 가지는 제 5 화합물을 제공하고;

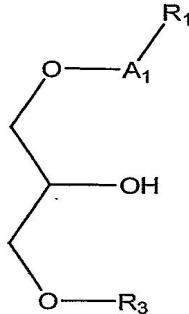
<301> 상기 제 1 화합물 및 상기 제 5 화합물을 반응시켜 글리세롤성 골격 및 이 글리세롤성 골격에 에테르 결합을 통해 부착된 하나 이상의 산화된 부분-함유 잔기를 가지는 화합물인, 제 6 화합물을 함유하는 반응 혼합물을 생성하고; 및

<302> 글리세롤성 골격 및 이 글리세롤성 골격에 에테르 결합을 통해 부착된 하나 이상의 산화된 부분-함유 잔기를 가지는 화합물을 분리함으로써 실행된다.

- <303> 그러므로, 본 발명의 이러한 관점에 따른 공정은 전술한 제 1 화합물을 상기 제 1 화합물의 히드록실기와 반응 할 수 있는, 즉 본 명세서에서 제 4 반응성 기로 명명된, 반응성 기 및 산화된 부분을 가지는 화합물과 반응시키는 것을 포함한다. 그러한 화합물은 본 명세서에서 제 5 화합물로 칭한다.
- <304> 상기 제 5 화합물 내의 산화된 부분은 전술한 산화된 부분들 중 임의의 하나 일 수 있는바, 즉, 알데하이드, 디올, 카복실산, 에스테르, 아세탈 및 케탈일 수 있다. 선택적으로, 상기 산화된 부분은 반-산화된 부분, 즉, 산화제와 반응하지 않고 소망하는 산화된 부분으로 용이하게 전환되는 그러한 부분일 수 있다. 그러한 반-산화된 부분의 예는 니트릴이고, 이는 단순한 가수분해에 의해 카복실산으로 전환될 수 있다.
- <305> 상기 제 5 화합물 내의 제 4 반응성기는 상기 제 1 반응성 기에 대해 본 명세서에서 전술한 바와 같고, 바람직하게는 할라이드이고 더욱 바람직하게는 브로마이드이다.
- <306> 제 1 화합물 및 제 5 화합물을 반응시키는 것은 바람직하게는 염기의 존재 하에서 실행된다. 예를 들어, 수소화나트륨, 수산화칼륨, 리튬 알루미늄 하이드라이드, 소듐 아마이드, 수산화나트륨 및 이의 임의의 혼합물과 같은 비교적 강한 무기 염기가 바람직하다.
- <307> 그러한 반응 조건에서, 4 또는 5 개 탄소 원자를 가지는 제 5 화합물은 반응 중에 고리화될 수 있고 따라서 반응 효율에 역영향을 끼친다.
- <308> 따라서, 바람직하게는 상기 제 5 화합물은 4 개 미만 또는 5 개 초과의 탄소 원자를 가진다.
- <309> 전술한 바와 같이, 상기 제 1 화합물이 하나 초과의 그에 부착된 히드록실기를 가지는 경우, 상기 히드록실기는 선택적으로 그리고 바람직하게 상기 제 1 및 제 5 화합물을 반응시키기 전에 보호기에 의해 보호된다.
- <310> 일단 제 6 화합물이 수득되면, 상기 보호기를 제거할 수 있고 상기 화합물을 통상적인 정제법을 사용하여 정제된다.
- <311> 본 발명의 이러한 측면에 따른 상기 방법은 전술한 산화된 부분-함유 화합물을 일 단계 합성법으로 제조할 수 있기 때문에 매우 유익하다.
- <312> 이 방법을 사용하면, 제 5 화합물과의 반응 전 또는 후에, 상기 상세히 전술한 인-함유 부분을 도입함으로써 산화된 인지질을 용이하게 얻을 수 있다. 상기 인-함유 부분의 도입은 바람직하게는 상기 제시된 방법을 사용하여 바람직하게 수행된다.
- <313> 본 명세서에서 설명된 방법 중 임의의 방법에 있어서, 상기 제 1 화합물은 이에 부착된 알킬렌 사슬을 포함한다. 바람직하게는, 상기 알킬렌 사슬은 상기 제 1 화합물의 sn-1 위치에 부착되어 있다.
- <314> 예를 들어, 에스테르 결합 또는 에테르 결합을 통해 상기 글리세롤성 화합물에 알킬렌 사슬을 부착할 수 있다. 바람직하게는 상기 알킬렌 사슬은 에테르 결합을 통해 부착되어, 최종 생성물이 디에테르화된 글리세롤성 화합물인 것이다.
- <315> 따라서, 본 명세서에서 설명된 방법의 각각에서는, 상기 제 1 화합물은 본 명세서에서 정의한 바와 같이 글리세롤지질이고, 바람직하게는 지질 부분이 글리세롤의 sn-1 위치에 부착된 모노에테르화된 글리세롤지질이다. 그러한 제 1 화합물은 그러므로 하나의 유리 히드록실기를 가지며, 이는 전술한 바와 같이, 바람직하게는 임의의 반응 전에 보호된다.
- <316> 따라서, 상기 제 1 화합물은, 예를 들어, 글리세롤, 글리세롤지질, 모노-에테르화 글리세롤지질, 디-에테르화 글리세롤지질, 포스포글리세롤, 포스포글리세라이드, 모노-에테르화 포스포글리세라이드 및 라이소레시틴일 수 있다.
- <317> 상기 상세히 논의된 바와 같이, 상기 산화된 부분-함유 잔기가 상기 글리세롤성 골격에 부착되는 위치는 수득된 화합물의 활성에 영향을 끼치고, 따라서 상기 논의된 바와 같이, 반응을 선택적으로 수행하는 것이 바람직하다.
- <318> 바람직하게는 본 명세서에서 설명된 방법 중 임의의 방법에 있어서, 상기 산화된 부분-함유 잔기는 상기 화합물의 sn-2 위치에 부착된다. 따라서, 제 1 화합물을 적절히 선택하고/하거나 보호함으로써, 상기 산화된 부분-함유 잔기의 선택적 부착이 수행된다.

<319>

따라서 본 발명의 바람직한 실시양태에서는, 상기 제 1 화합물은 하기 화학식 I을 가진다:



<320>

[화학식 I]

<321>

[식 중:

<323>

A₁은 부재하거나, CH₂, CH=CH 및 C=O로 구성되는 군으로부터 선택되고;

<324>

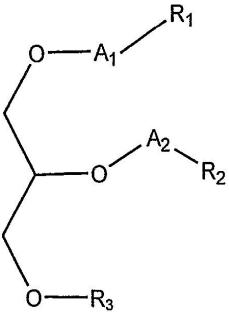
R₁은 H, 및 1 내지 30 개 탄소 원자를 가지는 탄화수소 사슬로 구성되는 군으로부터 선택되고; 또한

<325>

R₃는 수소, 알킬, 아릴, 인산, 포스포릴 콜린, 포스포릴 에탄올아민, 포스포릴 세린, 포스파티딜 콜린, 포스파티딜 에탄올아민, 포스파티딜 세린, 포스파티딜 카디올리핀, 포스파티딜 이노시톨, 포스포릴 카디올리핀, 포스포릴 이노시톨, 에틸포스포콜린, 포스포릴메탄올, 포스포릴에탄올, 포스포릴프로판올, 포스포릴부탄올, 포스포릴에탄올아민-N-락토오스, 포스포에탄올아민-N-[메톡시(프로필렌 글리콜)], 포스포이노시톨-4-포스페이트, 포스포이노시톨-4,5-바이포스포네이트, 파이로포스페이트, 포스포에탄올아민-디에틸렌트리아민-펜타아세테이트, 디니트로페닐-포스포에탄올아민, 및 포스포글리세롤로 구성되는 군으로부터 선택된다.

<326>

따라서 상기 설명된 방법 중 임의의 방법을 사용하여, 하기 화학식 II를 가지는 화합물을 얻을 수 있다:



<327>

[화학식 II]

<328>

[식 중:

<330>

A₁은 CH₂, CH=CH 및 C=O로 구성되는 군으로부터 선택되고 바람직하게는 CH₂이고;

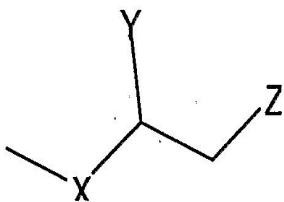
<331>

A₂는 CH₂이고;

<332>

R₁은 1 내지 30개 탄소 원자를 가지는 알킬이고;

<333>

R₂는

<334>

{식 중:

<336>

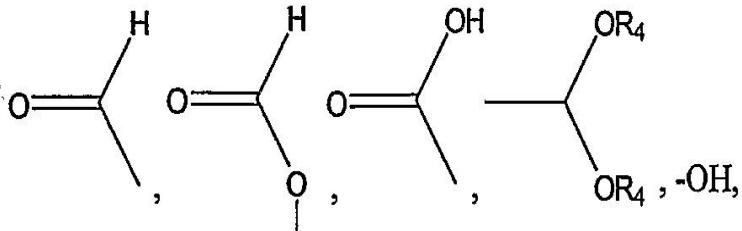
X는 1 내지 24 개 탄소 원자를 가지는 알킬이고;

<337>

Y는 수소, 히드록시, 알킬, 알콕시, 할라이드, 아세톡시 및 방향족 작용기로 구성되는 군으로부터 선택되고; 또한

<338>

Z는



<339>

으로 구성되는 군으로부터 선택되는데,

<340>

여기서, R₄는 알킬 또는 아릴이다}; 또한

<342>

R₃는 수소, 알킬, 아릴, 인산, 포스포릴 콜린, 포스포릴 에탄올아민, 포스포릴 세린, 포스파티딜 콜린, 포스파티딜 에탄올아민, 포스파티딜 세린, 포스파티딜 카디올리핀, 포스파티딜 이노시톨, 포스포릴 카디올리핀, 포스포릴 이노시톨, 에틸포스포콜린, 포스포릴메탄올, 포스포릴에탄올, 포스포릴프로판올, 포스포릴부탄올, 포스포릴에탄올아민-N-락토오스, 포스포에탄올아민-N-[메톡시(프로필렌 글리콜)], 포스포이노시톨-4-포스페이트, 포스포이노시톨-4,5- 바이포스포네이트, 파이로포스페이트, 포스포에탄올아민-디에틸렌트리아민-펜타아세테이트, 디니트로페닐-포스포에탄올아민, 포스포글리세롤로 구성되는 군으로부터 선택된다.

<343>

이하 실시예에서 증명되었듯이, 상술한 공정은 산화된 인지질류, 특히 1-헥사데실-2-(4'-카복실)부틸-3-포스포콜린(또한 당해 기술분야에서 CI-201로 공지됨)과 같은 치료학적으로 유익한 산화된 인지질류의 제조에 사용될 수 있다. 예를 들어, 하기 실시예 6에 기술된 공정을 이용하면, 1-헥사데실-2-(4'-카복실)부틸-3-포스포콜린은 수십 Kg의 산업용 규모로 제조가능하다.

<344>

본 발명의 부가적 목적, 장점 및 신규 특징은, 제한적으로 의도되지 않은 하기 실시예를 검토할 때 당해 분야의 통상의 기술을 가진 자에게는 명백하게 될 것이다. 더욱이, 상기 설명된 바와 같이 그리고 후술되는 청구 범위에서 청구되는 바와 같이, 본 발명의 다양한 실시양태 및 관점들 각각은 하기 실시예에서 실험적 근거를 제공하게 된다.

실 시 예

<345>

다음 실시예 및 상기의 상세한 설명을 참고하여 지금부터 본 발명을 비제한적인 방법으로 설명하고자 한다.

<346>

일반적인 합성경로:

<347>

본 발명의 지침에 따르면, 산화 인지질류를 제조하는데 사용되는 몇 가지 일반적 합성 개념은 다음과 같다:

<348>

(i) 실시예 1과 반응식 I 내지 V에 예시된 바와 같이, 글리세롤지질에 불포화 잔기를 부착하고 불포화 결합을 산화시키면서, 산화된 생성물을 분리하기 위해 지라드 시약 및/또는 트리올-함유 화합물의 결정화를 사용하는

것을 통한, 에테르 결합을 통해 하나 이상의 산화된 부분-함유 잔기가 부착된 글리세롤지질 화합물의 제조;

<349> (ii) 실시예 2와 반응식 VI 내지 X에 예시된 바와 같이, 글리세롤지질에 불포화 잔기를 부착하고 에폭사이드 종간체를 통해 불포화 결합을 산화시키면서, 아세톡시 보호기를 사용하는 것을 통한, 에테르 결합을 통해 하나 이상의 산화된 부분- 함유 잔기가 부착된 글리세롤지질 화합물의 제조;

<350> (iii) 실시예 3 및 5와 반응식 XI에 예시된 바와 같이, 산화된 부분-함유 화합물을 직접 도입하는 것을 통한, 에테르 결합을 통해 하나 이상의 산화된 부분-함유 잔기가 부착된 글리세롤지질의 제조;

<351> (iv) 실시예 4 및 5와 반응식 XII 내지 XIV에 예시된 바와 같이, 반응성 중간체를 생성하기 위해 반응성 인-함유 화합물 (예를 들면, 이염화인)을 사용하는, 에테르 결합을 통해 1 또는 2개의 산화된 (또는 예비-산화된) 부분-함유 잔기가 부착된 글리세롤지질 화합물로의 반응성 인-함유 부분의 도입.

<352> 실시예 1

과요오드산염 및 지라드 T 시약을 이용한 rac-1-헥사데실-2-(5'-펜탄산 메틸 에스테르)-글리세롤의 제조

본 실시예에서는, 글리세롤성 골격에 불포화 부분을 도입하고, 그 후 포름산, 과산화수소 및 과요오드산염으로 산화시킨다. 이어서, 그와 같이 생성된 산화생성물을 지라드 시약으로 정제하였다.

대표 실시예로서, rac-1-헥사데실-2-(5'-펜탄산 메틸 에스테르)-글리세롤의 제조가 기술된다.

<356> rac-1-헥사데실-2-(5'-펜탄산 메틸 에스테르)-글리세롤은 하기 반응식 I 내지 V에 기술되었듯이, 본 발명의 침에 따라서 제조된다.

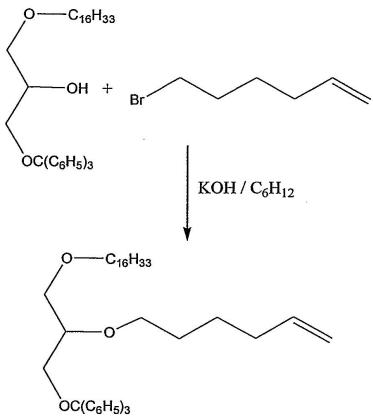
<357> 1-헥사데실-3-트리틸글리세롤을 미국특허 제6,838,452호에 기술된 바와 같이 제조하였다. 간단히 말해, D-아세톤 글리세롤(4 g), 분말화 수산화포타슘(약 10 g) 및 헥사데실 브로마이드(9.3 g)를 벤젠(100 ml) 중에서 5시간 동안 교반 및 환류시키면서, 생성된 물을 공비중류에 의해 제거하였다 (W.J. Baumann 및 H.K. Mangold, J. Org. Chem. 29:3055, 1964 와 F. Paltauf, Monatsh. 99:1277, 1968를 비교). 용매 부피를 서서히 약 20 ml까지 감소시키고, 수득된 혼합물을 실온으로 냉각하고, 에테르(100 ml)에 용해시켰다. 수득된 용액을 물(2 x 50 ml)로 세척하고, 감압하에 용매를 제거하였다. 메탄올:물:진한 황산의 90:10:5 혼합물 100 ml를 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 10분간 환류하였다. 생성물을 에테르(20 ml)로 추출하고, 중화될 때까지 물(50 ml), 10% 수산화나트륨(20 ml), 및 다시 물(20 ml씩 수 회)로 연속적으로 세척하였다. 감압하에 용매를 제거하고, 헥산으로부터 생성물(8.8 g)을 결정화하여 7.4 g의 순수한 1-헥사데실-글리세롤을 수득하였다.

<358> 1-헥사데실옥시-글리세롤(7.9 g), 트리페닐클로로메탄(8.4 g) 및 무수 쇠리딘(40 ml)을 100°C에서 12시간 가열하였다. 냉각 후, 300 ml의 에테르 및 150 ml의 빙냉수를 첨가하고, 반응 혼합물을 분별 할때기로 옮겼다. 유기상을 50 ml의 빙냉수, 1%의 탄산포타슘 용액(염기성이 될 때까지) 및 50 ml의 물로 연속해서 세척한 후, 무수 황산나트륨으로 건조하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 150 ml의 따뜻한 석유 에테르에 용해시키고, 수득된 용액을 4°C에서 밤새 냉각하였다. 침전물의 여과 후, 여액을 증발시키고, 잔류물을 -30°C에서 20 ml의 에틸아세테이트로부터 재결정화하여 8.2 g의 1-헥사데실-3-트리틸글리세롤을 수득하였고, 융점은 49°C였다.

<359> 하기 반응식 I에 나타낸 바와 같이, 1-헥사데실-3-트리틸글리세롤(14.78 g, 0.0265 몰), 6-브로모-1-헥산(4.85 g) 및 분말화 수산화포칼륨(약 10 g)을 헥산(200 ml) 중에서 6시간 동안 교반 및 환류하면서, 생성된 물을 공비중류에 의해 제거하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물(3 x 100 ml)로 세척하고, 감압하에 용매를 제거하였다. 잔류물을 클로로포름(50 ml)에 용해시키고, 실리카겔 60(12.5 g) 상에서 여과하여 정제하였다. 감압하에 클로로포름을 제거하고, 잔류물을 석유 에테르(100 ml)에 용해시켰다. 용액을 밤새 4°C로 유지하였고, 그동안 부산물의 침전이 일어났다. 감압하에 용매를 여과제거하여 12.5 g(0.0190 몰)의 1-헥사데실-2-(5'헥세닐)-3-트리틸글리세롤을 수득하였다(수율 72%).

<360>

반응식 I



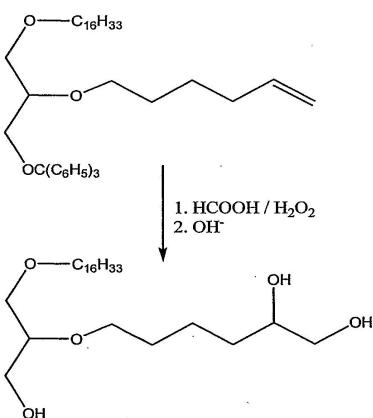
<361>

<362>

1-헥사데실-2-(5'헥세닐)-3-트리틸글리세롤(19.80 g)을 포름산(100 ml)에 용해시켰다. 노란색의 용액을 실온에서 2시간 교반한 후, 얼음조에서 냉각하였다. 과산화수소 33%(25 ml)를 얼음냉각된 용액에 50분간 적하하였다. 반응 혼합물을 색상은 거의 즉시 노란색에서 흰색으로 변하였다. 첨가를 완료한 후, 얼음조에서 추가로 4시간을 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 얼음(150 g)에 쏟아 붓고 에테르로 추출(3 x 100 ml)하였다. 주황색 에테르 용액을 물(100 ml)로 세척하고 감압하에 용매를 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄(150 ml)에 용해시킨 후, 중탄산나트륨 포화용액(100 ml)으로 세척하고, 감압하에 용매를 제거하였다. 잔류물을 고온의 헥산(250 ml)에 용해시켰다. 흰색 화합물의 침전을 즉시 얻었다. 용액을 밤새 4°C로 유지하였다. 침전물(0.53 g)을 여과한 후, 감압하에 용매를 제거하여 20.03g의 노란색 유성 잔류물을 수득하였다. 이 잔기를 이소프로판올(200 ml)에 용해시키고 수산화나트륨 수용액(50 ml의 물에 용해된 17 g)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 90°C에서 2시간 동안 가열한 후, 냉각하고, 얼음(150 g) 위에 쏟아 부었다. 이어서 혼합물을 디클로로메탄(3 x 100 ml)으로 추출하고, 유기상을 물(100 ml) 및 포화 인산이수소나트륨 수용액으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 감압하에 제거한 후, 10.77 g의 미정제 생성물을 수득하였다. 이어서, 미정제 생성물을 80% 메탄올(100 ml)에 용해시키고, 이 용액을 밤새 4°C로 유지하였다. 침전물을 여과하고, 감압하에 대부분의 용매를 제거하였다. 디클로로메탄(3 x 100 ml)으로 추출하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 감압하에 용매를 제거하였다. 헥산(250 ml)으로부터 재결정화하여, 7.44 g의 순수한 1-헥사데실-2-(5',6'-디히드록시-헥사닐)-글리세롤을 수득하였다.

<363>

반응식 II



<364>

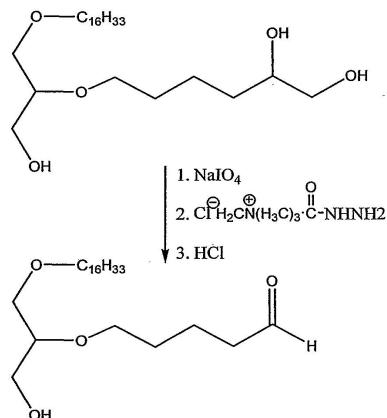
<365>

하기 반응식 III에 도시한 바와 같이, 1-헥사데실-2-(5',6'-디히드록시-헥사닐)-글리세롤(7.84 g)을 이소프로판올(50 ml) 및 물(12 ml)에 용해하였다. NaIO_4 (9 g)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 물(50 ml)을 침가하고, 반응 혼합물을 클로로포름(3 x 50 ml)으로 추출하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조 후 여과하고, 감압하에 용매를 제거하여 5.56 g을 얻었다. 미정제 생성물을 에탄올(60 ml) 및 빙초산(2.3 g)에 용해시켰다. 지라드 시약 T(5.6 g)을 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 얼음조에서 냉각시키고, 알칼리성 용액(45 ml의 물 중 2.3 g)을 첨가하고, 이 혼합물을 에테르(3 x 25 ml)로

추출하였다. 에테르상을 물로 세척하고, 그 물을 알칼리성 상과 합했다. 수용액상을 진한 HCl(4.4 ml)로 산성화하고, 에테르(3 x 25 ml)로 추출하였다. 물, 중탄산나트륨 포화용액(3 x 25 ml), 물(2 x 25 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄상에서 건조하고, 감압하에 용매를 제거하여, 1.95 g(0.0049 몰)의 1-헥사데실-2-(5'-옥소-펜타닐)-글리세롤을 수득하였다(수율 26.9%).

<366>

반응식 III



<367>

<368>

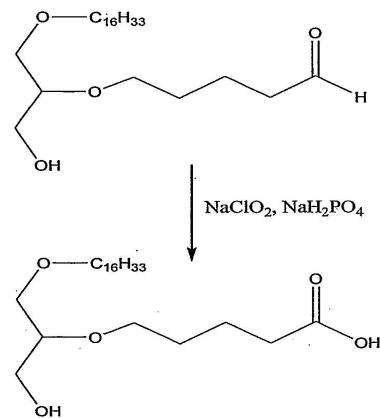
하기 반응식 IV에 도시된 바와 같이, 1-헥사데실-2-(5'-옥소펜틸)-글리세롤(4.80 g)을 무수 트리에틸아민(57 ml)에 용해시켰다. 무수 아세트산(20 ml)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음(100 g) 위에 쏟아 부은 후, 디클로로메탄(3 x 100 ml)으로 추출하였다. 유기상을 물(100 ml), 둑은 염산(100 ml), 물(100 ml), 중탄산나트륨 포화용액(100 ml) 및 다시 물(100ml)로 연속적으로 세척한 후, 무수 황산나트륨상에서 건조하였다. 용매를 감압하에 제거하여 4.54 g의 1-헥사데실-2-(5'-옥소펜틸)-2-아세테이트 글리세롤을 수득하였다(수율 86%).

<369>

1-헥사데실-2-(5'-옥소펜틸)-2-아세테이트 글리세롤(3.94 g)을 t-부탄올(75 ml)에 용해시켰다. 아염소산나트륨(6.85 g) 및 인산이수소나트륨 이수화물(15.50 g)을 물(75 ml)에 용해시켰다. 수용액을 알코올 용액에 가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 분별 깔때기로 옮긴 후, 디클로로메탄(3 x 100 ml)으로 추출하였다. 합친 유기상을 물(2 x 100 ml)로 세척하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 메탄올(80 ml) 및 10% NaOH(20 ml) 수용액에 용해시키고, 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 메탄올 용액을 톨루엔과 헥산(1:1)(2 x 50 ml)의 혼합물로 추출하고, 얼음조에서 냉각하고, pH가 5~6이 될 때까지 진한 HCl을 서서히 첨가하였다. 이어서, 용액을 디클로로메탄(2 x 100 ml)으로 추출하였다. 합친 유기상을 물(100 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄상에서 건조 후, 감압하에 용매를 제거하여, 2.07 g의 미정제 생성물을 수득하였다. 헥산(20 ml)으로부터 재결정화하여 1.3 g의 순수한 1-헥사데실-2-(4'-카복시)부틸--글리세롤을 수득하였다(수율 35%).

<370>

반응식 IV



<371>

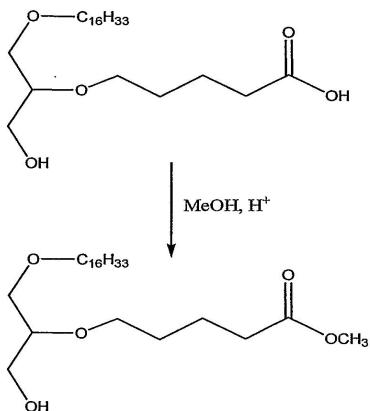
<372>

반응식 V에 도시한 바와 같이, 잔류물에 메탄올(100 ml) 및 10% NaOH 수용액(20 ml)을 첨가하고, 수득된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 석유 에테르/톨루엔(1:1, v/v)의 혼합물로 추출하고, 메탄올 상을 진

한 HCl으로 pH=0으로 산성화하고, 클로로포름(3 x 50 ml)으로 추출하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔류물을 메탄올(20 ml)에 용해하였다. 진한 HCl(3방울)을 가하고, 용액을 실온에서 밤새 교반한 후, 클로로포름(2x 50 ml)으로 추출하였다. 합친 클로로포름 상을 물(2 x 50 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄상에서 건조하고, 감압하에 용매를 제거하여, 0.77 g(0.00179 몰)의 rac-헥사데실-2-(5'-펜탄산 메틸 에스테르)-글리세롤을 수득하였다.(수율 96.7%).

<373>

반응식 V



<374>

실시예 2

과요오드산염 및 아세테이트 보호기를 사용한 rac-1-헥사데실-2-(5'-펜탄산 메틸 에스테르)-글리세롤의 제조

<375>

본 실시예에서는, 불포화 부분이 글리세롤성 골격에 도입되며, 그 후 무수 아세트산, 4-클로로벤조페옥소산, HClO₄, 과요오드산염 및 메탄올에 의해 에폭사이드를 통해 에스테르로 산화된다. 중간체의 효율적인 분리는 아세테이트 보호기를 사용하여 반응을 함으로써 수행된다.

<376>

대표적인 실시예로서, rac-1-헥사데실-2-(5'-펜탄산 메틸 에스테르)-글리세롤의 제조를 기술한다.

<377>

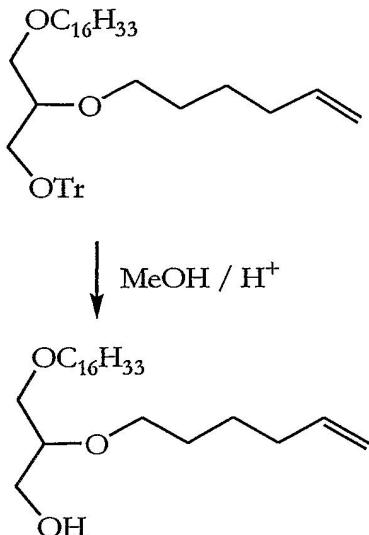
rac-1-헥사데실-2-(5'-펜탄산 메틸 에스테르)-글리세롤은 하기 반응식 VI 내지 X에 기재된 바와 같이 본 발명의 지침에 따라 제조된다.

<378>

하기 반응식 VI에 도시한 바와 같이, 상기 실시예 1에 기술된 바와 같이 제조된 1-헥사데실-2-(5'-헥세닐)-3-트리틸글리세롤(4.90 g)을 메탄올(30 ml)과 진한 염산(3 ml)의 혼합물에 용해시키고, 수득된 용액을 4시간 동안 환류시킨다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 얼음(100 ml)에 붓고, 클로로포름(3 x 50 ml)으로 추출하였다. 유기상을 물(100 ml), 중탄산나트륨 수용액(100 ml) 및 다시 물(100 ml)로 세척하였다. 그 후, 유기상을 무수 Na₂SO₄상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 제거하여 3.75 g의 잔류물을 얻었다. 잔류물을 n-헥산에 용해시키고, 4°C에서 밤새 유지하였다. 침전물을 여과하고 용매를 제거하여 3.17 g을 수득하였으며, 이를 클로로포름(200 ml)에 용해시키고, 실리카겔(45 g)에 첨가하였다. 이 용액을 여과하고, 실리카겔을 클로로포름:메탄올(200 ml, 9:1) 및 클로로포름:메탄올(200 ml, 1:1)의 혼합물로 다시 추출하였다. 마지막 2회 분의 추출액을 합하고, 감압하에 용매를 제거하여 2.56 g의 1-헥사데실-2-(5'-헥세닐)-글리세롤을 수득하였다(수율 84%).

<381>

반응식 VI



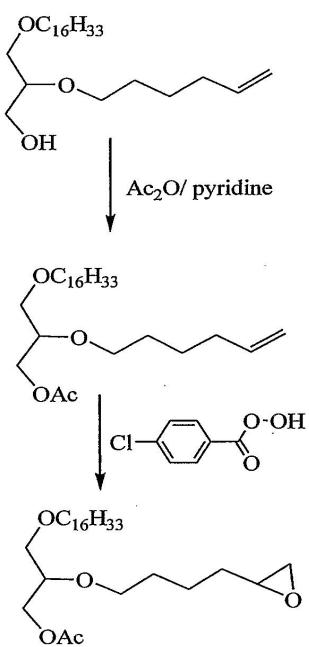
<382>

<383>

하기 반응식 VII에 도시한 바와 같이, 무수 피리딘(5 ml) 및 무수 아세트산(3 ml)을 수득한 1-헥사데실-2-(5'-헥세닐)-글리세롤에 첨가하고, 반응 혼합물을 70°C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 열음(25 g)에 붓고, 헥산(3 x 25 ml)으로 추출하였다. 추출액을 물(25 ml), 둑은 황산 수용액(25 ml), 물(25 ml), 중탄산나트륨 수용액(25 ml) 및 물로 연속적으로 세척하였다. 무수 Na₂SO₄상에서 건조 후, 여과하고, 용매를 제거하여 2.60 g을 얻었다. 잔류물을 디클로로메탄(50 ml)에 용해시키고 3-클로로페њ조산(3.84 g)을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 감압하에 용매를 약 20 ml로 줄이고, n-헥산(100 ml)을 첨가하였다. 여과 후, 용매를 증발건조하였다. 잔류물을 n-헥산(100 ml)에 용해시키고, 알칼리성 용액(50 ml의 물 중 0.4 g의 NaOH)을 첨가하고, 상을 분리하였다. 유기상을 물(25 ml), 중탄산나트륨 수용액(25 ml), 물(25 ml)로 연속적으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 제거하여 2.40 g의 1-헥사데실-2-(5',6'-에폭시헥사닐)-3-아세테이트 글리세롤을 수득하였다(수율 82%).

<384>

반응식 VII



<385>

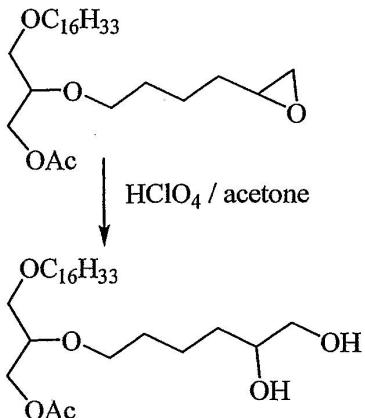
<386>

하기 반응식 VII에 도시한 바와 같이, 1-헥사데실-2-(5',6'-에폭시헥사닐)-3-아세테이트 글리세롤을 아세톤(50 ml)에 용해하였다. 7% HClO₄(5 ml)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 40시간 동안 교반하였다. 물(50 ml)을 첨가하고, 반응 혼합물을 클로로포름(3 x 50 ml)으로 추출하였다. 유기상을 물(25 ml), 중탄산나트륨 수용

액(25 ml) 및 물(25 ml)로 연속적으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 제거하여 2.29 g의 유성 잔류물을 얻었다. 잔류물을 클로로포름(200 ml)에 용해시키고, 실리카겔(30 g)에 첨가하였다. 이 용액을 여과하고, 실리카겔을 클로로포름:메탄올(200 ml, 8:2)의 혼합물로 다시 추출하였다. 두 번째 추출물에서, 감압하에 용매를 제거하여 1.45 g의 1-헥사데실-2-(5', 6'-디히드록시헥사닐)-3-아세테이트-글리세롤을 수득하였다.

<387>

반응식 VIII



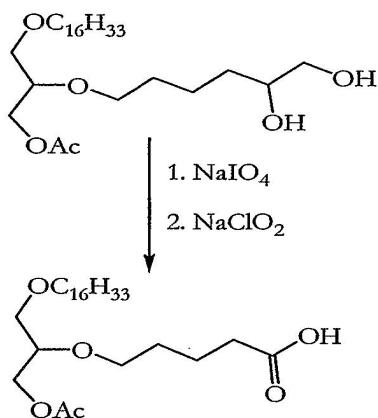
<388>

<389>

하기 반응식 IX에 도시한 바와 같이, 1-헥사데실-2-(5', 6'-디히드록시헥사닐)-3-아세테이트 글리세롤을 이소프로판올(50 ml)에 용해하였다. 과요오드산나트륨 수용액(50 ml의 물 중 1.45 g)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 클로로포름(3 x 50 ml)으로 추출하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 감압하에 용매를 제거하여 0.96 g을 얻었다. 잔류물을 t-부탄올(50 ml)에 용해시키고, 아염소산나트륨(1.66 g) 및 인산이수소나트륨 이수화물(3.76 g)의 수용액(50 ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 교반하고, 클로로포름(2 x 50 ml)으로 추출하고, 감압하에 용매를 제거하였다. 잔류물을 클로로포름:헥산(200 ml, 1:1)의 혼합물에 용해시키고 실리카겔(15 g)에 첨가하였다. 용액을 여과하고, 실리카겔을 클로로포름(200 ml)과 클로로포름:메탄올(200 ml, 9:1)로 다시 추출하였다. 마지막 추출물에서 나온 용매를 감압하에 제거하여 0.92 g의 1-헥사데실-2-(4-카복시부틸)-3-아세테이트 글리세롤을 수득하였다.

<390>

반응식 IX



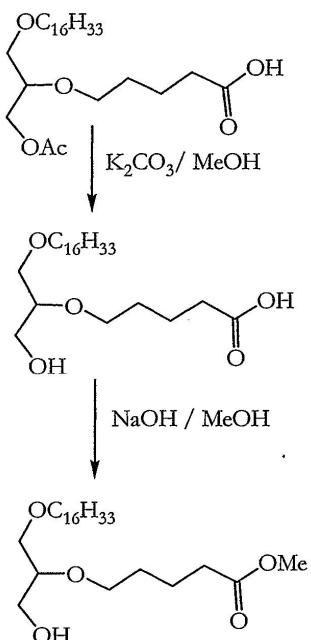
<391>

<392>

하기 반응식 X에 도시한 바와 같이, 1-헥사데실-2-(4'-카복시부틸)-3-아세테이트 글리세롤을 메탄올과 10% NaOH 수용액의 8:2 혼합물 50 ml에 용해시킨 후, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 격렬하게 교반하였다. 반응 혼합물을 톨루엔:석유 에테르(2 x 25 ml, 1:1)의 혼합물로 추출하였다. 메탄올 상을 pH가 약 0에 이를 때까지 진한 HCl 으로 산성화한 후, 클로로포름(2 x 25 ml)으로 추출하였다. 감압하에 용매를 제거하고, 잔류물을 메탄올(10 ml)에 용해하였다. 진한 HCl (2 방울)을 첨가하고, 그 용액을 실온에서 밤새 교반한 후, 클로로포름(2 x 25 ml)으로 추출하고, 유기상을 연속적으로 물(25 ml), 중탄산나트륨 수용액(25 ml), 물(25 ml)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조 후, 여과하고 용매를 제거하여 0.86 g의 순수한 rac-1-헥사데실-2-(5'-펜탄산 메틸 에스테르)-글리세롤을 수득하였다.

<393>

반응식 X



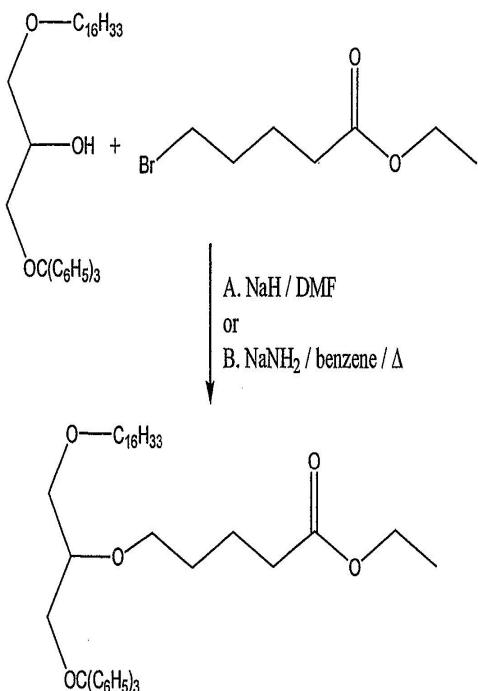
<394>

실시예 3

<395> 산화된 부분의 직접 도입에 의한 *rac*-1-헥사데실-2-(5'-펜탄산 에틸 에스테르)-글리세롤의 제조- 루트 I<396> <397> *rac*-1-헥사데실-2-(5'-펜탄산 에틸 에스테르)-글리세롤을 하기 반응식 XI에 기술된 바와 같이, 본 발명의 지침에 따라서 제조한다.

<398>

반응식 XI



<399>

<400> 1-헥사데실-3-트리틸글리세롤을, 예를 들면 상기 실시예 1에 기술된 바와 같이, 또는 미국특허 제6,838,425호에 기술된 바와 같이 제조한다.

<401>

자석 교반기가 장착된 3구 플라스크에 1.0 g(1.8 mmole)의 1-헥사데실-3-트리틸글리세롤, 0.78 g(3.6 mmole)의 5-브로모발레르산 에틸 에스테르 및 75 ml의 디메틸포름아마이드(DMF)를 첨가한다. 교반된 용액에, 25 ml의 디

메틸포름아마이드 중에 용해된 0.20 g(5 mmole)의 NaH(광유 중 60% 분산액)를 15분에 걸쳐 적하한 후, 반응이 완료될 때까지 추가로 1시간 동안 교반을 계속하였다. 물(50 ml)을 첨가하고, 혼합물을 에테르(3 x 50 ml)로 추출하였다. 유기상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 감압하에 용매를 제거하였다. 미정제 생성물을 실리카 상에 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다.

<402> 상술한 바와 같이 트리틸기를 탈보호(deprotection)하여 최종 생성물을 수득하였다.

실시예 4

글리세롤지질 화합물로 인-함유 부분의 도입

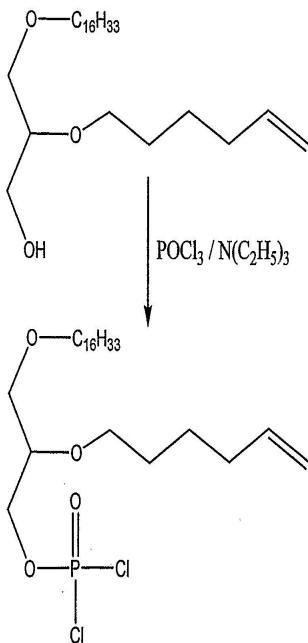
본 발명의 지침에 따라 반응성 인-함유 부분을, 에테르-결합을 통해 하나 또는 두 개의 산화된 (또는 예비-산화된) 부분-함유 잔기가 부착된 글리세롤지질 화합물에 도입한다. 반응성 인-함유 부분의 도입은, 예를 들면 옥시염화인과 같은 인-함유 화합물을 사용하여 실시한다. 경우에 따라, 반응성 인-함유 부분의 도입에 이어서, 반응성 인-함유 부분을 인산염 부분으로 전환시킨다.

rac-1-헥사데실-2-(5'-헥세닐)-3-디클로로포스페이트의 제조:

대표 실시예로서, *rac*-1-헥사데실-2-(5'-헥세닐)-3-디클로로포스페이트는 하기 반응식 XII에 기술된 바와 같이, 본 발명의 지침에 따라서 제조하였다.

<408>

반응식 XII



<409>

<410> 그래서, 0.24 ml(0.39 g, 2.53 mmole)의 POCl_3 및 10 ml의 테트라히드로푸란(THF)을, 자석 교반기가 장착된 얼음으로 냉각된 3구 플라스크에 투입한다. 교반된 용액에 0.87 g(2.2 mmole)의 *rac*-1-헥사데실-2-(5'-헥세닐)-글리세롤, 0.34 ml(0.25 g, 2.44 mmole)의 트리에틸아민 및 50 ml의 테트라히드로푸란(THF)의 혼합물을 25분에 걸쳐 적하하고, 얼음조에서 추가로 10분간 교반을 계속하고, 23°C에서 45분간 교반을 추가로 계속한다.

<411>

rac-1-헥사데실-2-(5'-헥세닐)-3-디클로로포스페이트를 가수분해하여 다음과 같이 상응하는 포스파티드산을 제조한다.

<412>

1 g의 얼음을 반응 혼합물에 첨가하고, 30분간 교반을 계속한다. 이어서, 물(50 ml)을 첨가하고 그 생성물을 클로로포름:MeOH(2:1, v/v, 3 x 25 ml)의 혼합물로 추출한다. 유기상을 물로 세척하고, 감압하에 용매를 제거한다.

<413>

대안적으로, 하기에 예시하였듯이 *rac*-1-헥사데실-2-(5'-헥세닐)-3-디클로로포스페이트를 다양한 알킬아민 유도체와 반응시켜 포스포글리세라이드를 제조하였다.

<414>

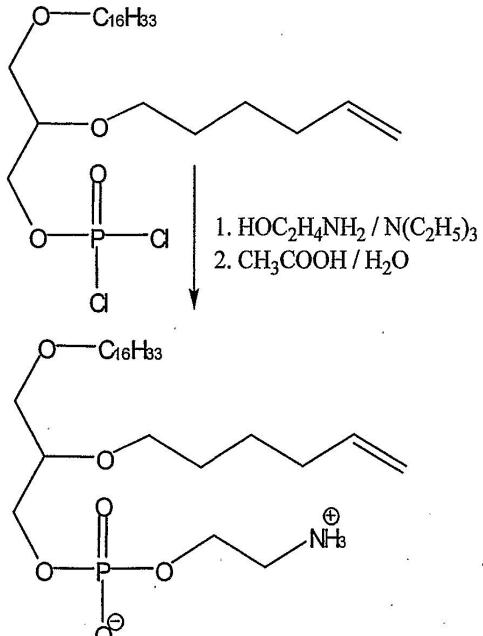
rac-1-헥사데실-2-(5'-헥세닐)-3-디클로로포스페이트로부터 *rac*-1-헥사데실-2-(5'-헥세닐)-3-포스포에탄올아민

의 제조:

<415> rac-1-헥사데실-2-(5'-헥세닐)-3-포스포에탄올아민을 하기 반응식 XIII에 기술된 바와 같이 본 발명의 지침에 따라서 제조하였다.

<416>

반응식 XIII



<417>

<418>

바로 위의 실시예 2에서 기술한 바와 같이 제조된 THF 중의 rac-1-헥사데실-2-(5'-헥세닐)-3-디클로로포스페이트 용액을 얼음조에서 냉각시켰다. 이 용액에 0.16 ml(0.16 g, 2.7 mmole)의 에탄올아민, 0.34 ml(0.25 g, 2.4 mmole)의 트리에틸아민 및 50 ml의 THF의 혼합물을 10분간에 걸쳐 적하하였다. 모든 용액을 첨가한 후, 수득된 용액을 추가로 20분간 교반한 후, 얼음조에서 제거하고 실온에서 밤새 교반하였다.

<419>

여과지(Whatman #2)를 사용하여 용액을 여과하였다. 여과지에 남아 있는 잔류물을 감압하에 건조하여 1.2 g의 미백색 잔류물을 수득하였다.

<420>

1.2 g의 미백색 잔류물을 24 ml의 빙초산 및 10 ml의 물의 혼합물에 용해시키고, 70°C에서 1시간 동안 유지시키고, 실온으로 냉각시켰다. 생성물의 50 ml의 2:1 클로로포름:메탄올 추출 용액으로 2회 세척하여 아세트산 용액으로부터 추출하였다. 추출 용액의 용매를 증발시켜 0.94 g(1.7 mmol)의 rac-1-헥사데실-2-(5'-헥세닐)-3-포스포에탄올아민을, rac-1-헥사데실-2-(5'-헥세닐)-글리세롤에 대해 85%의 수율로 수득하였다.

<421>

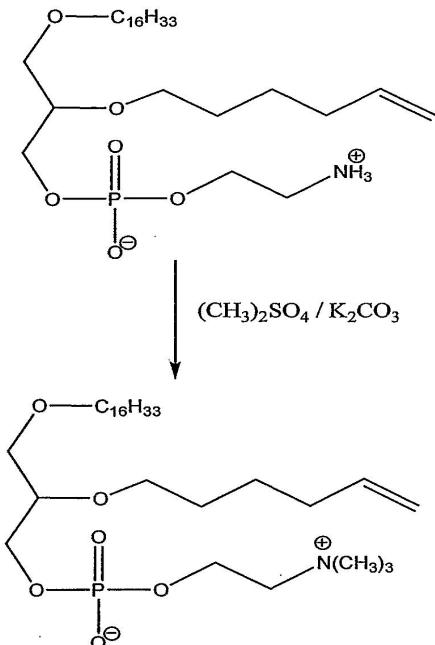
<422> rac-1-헥사데실-2-(5'-헥세닐)-3-포스포에탄올아민으로부터 rac-1-헥사데실-2-(5'-헥세닐)-3-포스포콜린의 제조:

<423>

rac-1-헥사데실-2-(5'-헥세닐)-3-포스포콜린을 하기 반응식 XIV에 기술된 바와 같이, 본 발명의 지침에 따라서 제조하였다.

<424>

반응식 XIV



<425>

<426>

자석 교반기가 장착된 3구 플라스크에, 0.50 g(0.99 mmole)의 rac-1-헥사데실-2-(5'-헥세닐)-3-포스포에탄올아민, 50 ml의 이소프로판올 및 18 ml의 CH₂Cl₂를 첨가하였다. 교반하면서, 0.5 g의 K₂CO₃와 10 ml의 물의 혼합물을 첨가하고, 용액의 온도를 약 35°C 내지 약 40°C로 유지하면서, 1.0 ml(1.3 g, 11 mmole)의 디메틸설페이트 및 10 ml의 이소프로판올의 혼합물을 45분에 걸쳐 적하하였다. 모든 용액을 첨가한 후, 용액을 추가로 90분간 교반하였다. 용액을 실온으로 냉각하였다. 수득된 생성물을 50 ml의 2:1 클로로포름:메탄올 용액으로 3회 세척하여 용액으로부터 추출하였다. 용액의 용매를 증발시켜, rac-1-헥사데실-2-(5'-헥세닐)-3-포스포에탄올아민에 대해 92% 수율에 상당하는 0.50 g(0.82 mmole)의 rac-1-헥사데실-2-(5'-헥세닐)-3-포스포콜린을 수득하였다.

<427>

순도는 클로로포름:메탄올:물(70:26:4)의 용출 용매를 사용하여 알루미나 상의 박막 크로마토그래피로 확인하였다. ¹³C-NMR을 이용하여 rac-1-헥사데실-2-(4'-헥세닐)-3-포스포콜린의 동일성을 확인하였다.

<428>

실시예 5

<429>

1-헥사데실-2-(4'-카복시메틸)부틸-3-포스포콜린의 제조:

<430>

1-헥사데실-2-(5'-카복시메틸)부틸-글리세롤(0.86 g), 0.34 g(2.6 mmole)의 트리에틸아민 및 50 ml의 테트라하이드로푸란의 용액을 25분간에 걸쳐, 0.24 ml(0.39 g, 2.6 mmole)의 POCl₃ 및 10 ml의 테트라하이드로푸란(THF)의 빙냉 용액에 적하하였다. 수득된 혼합물을 열음조에서 10분간 추가로 교반한 후, 실온(23°C)에서 45분간 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 열음조에서 냉각시키고, THF(50 ml)중 에탄올아민(0.16 ml) 및 트리에틸아민(0.64 ml)의 용액을 격렬히 교반하면서 적하하였다. 열음조에서 10분간 추가로 교반한 후, 실온에서 또한 밤새 교반을 계속하였다. 이어서 반응 혼합물을 여과하고 감압하에 용매를 추출하였다. 잔류물을 아세트산(24 ml) 및 물(10 ml)의 혼합물에 용해시키고, 용액을 1시간 동안 70°C로 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 클로로포름(2 x 25 ml)으로 추출하고 감압하에 용매를 제거하였다. 잔류물을 이소프로판올(50 ml) 및 디클로로메탄(18 ml)의 혼합물에 용해시켰다. 물(10 ml)에 녹인 탄산칼륨(5.0 g)을 가하고, 수득된 혼합물을 35-40°C로 가온하였다. 이어서, 10 ml의 이소프로판올 중 디메틸설페이트(1 ml)의 용액을 45분간에 걸쳐 적하하였다. 90분 후에, 혼합물을 클로로포름(3 x 50 ml)으로 추출한 후, 감압하에 용매를 제거하여 1.10 g의 1-헥사데실-2-(4'-카복시메틸)부틸-3-포스포콜린을 수득하였다(수율 92%).

<431>

1-헥사데실-2-(4'-카복시메틸)부틸-3-포스포콜린의 제조:

<432>

1-헥사데실-2-(4'-카복시메틸)부틸-3-포스포콜린을 메탄올(25 ml)에 용해하였다. 90% 메탄올(20 ml)에 용해된 수산화나트륨(1.0 g)을 메탄올 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 pH는 인산이수소나트륨을 첨가하여 4로 조절하였다. 물(50 ml) 및 클로로포름(50 ml)을 첨가하고, 유기상을 수집하

고, 감압하에 용매를 제거하였다. 잔류물을 클로로포름에 용해시키고, 무수 NaSO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 감압하에 용매를 제거하였다. 1-헥사데실-2-(4'-카복시)부틸-3-포스포콜린(0.71 g)을 수득하였다(수율 66%).

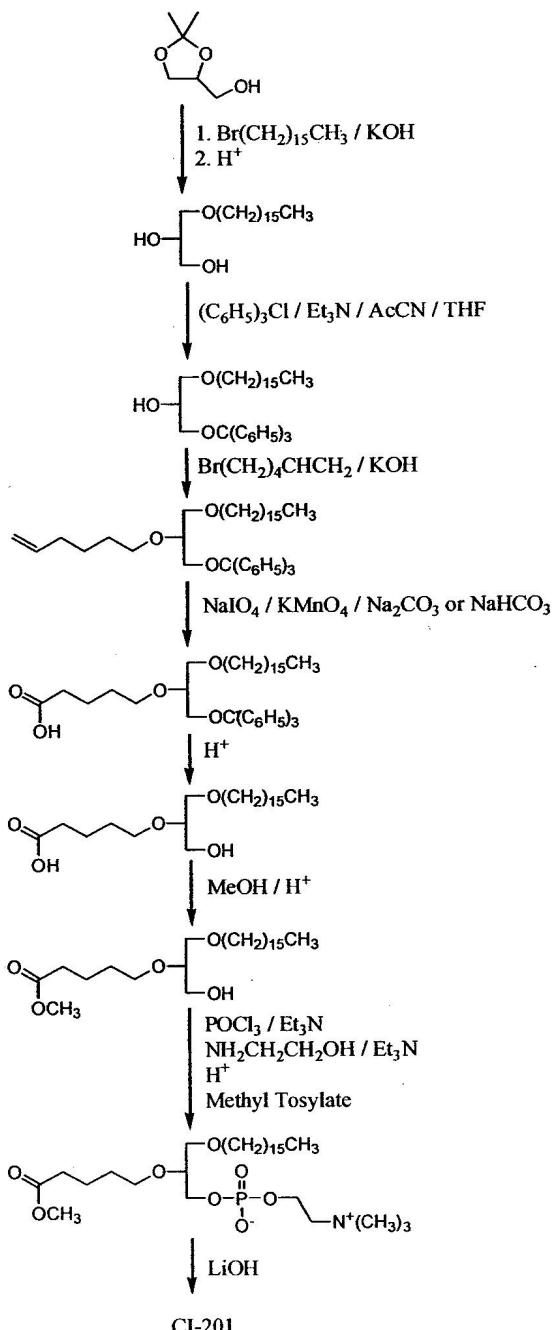
<433> 실시예 6

<434> 불포화 결합의 직접 산화를 경유한 1-헥사데실-2-(4'-카복시)부틸-3-포스포콜린(CI-201)의 제조(확장가능한 공정)

<435> 생성물의 산업용 제조용으로 쉽게 스케일-업이 가능한 1-헥사데실-2-(4'-카복시)부틸-3-포스포콜린(CI-201)의 제조방법은 하기 반응식 XV에 기술되어 있다.

<436>

반응식 XV



<437>

<438> 본 공정에서, 1-헥사데실-2-(5'-헥세닐)-3-트리틸글리세롤을 직접 산화시켜 1단계 공정에서 상응하는 카복실산을 수득하였으며, 중간체의 힘든 분리를 요하는 다단계 공정을 경유한 산화 과정의 필요성을 회피하였다. 산화 단계는 안전하고, 효율적이며, 덜 힘든 산화제를 사용하여 수행한다. 중간체의 정제공정은 산업적으로 적용불가능한 칼럼 크로마토그래피의 사용을 피하면서 수행하였다.

<439> 이 공정은 산업적인 제조(CI-201)를 위해 효율적으로 스케일-업하였다.

1-헥사데실-글리세롤의 제조:

<441> (R)-(-)-2,2-디메틸-1,3-디옥살란-4-메탄올(11 g), 분말상 수산화칼륨(20 g) 및 헥사데실 브로마이드(27.96 g)을 틀루엔(150 ml)에 넣고 6시간 교반 및 환류하면서 공비중류과정에서 생성된 물을 제거하였다. 용매의 부피는 점차적으로 40 ml로 감소하였다. 반응혼합물을 실온으로 냉각하고, 물을 가하고(100 ml), 얻어진 혼합물을 디클로로메탄(3 x 75 ml)으로 추출하였다. 합친 유기상을 물(50 ml)로 세척하고 감압하에 용매를 제거하였다. 잔류물을 메탄올:물:진한 염산(90:10:5)의 혼합물 200 ml에 용해하고, 여기서 얻은 용액을 2시간 환류시킨 후, 실온으로 냉각하고 물(100 ml)을 가하였다. 생성물을 디클로로메탄(3 x 100 ml)으로 추출하고, 유기상을 물(100 ml), 탄산나트륨 포화용액(100 ml), 및 물(100 ml)로 다시 계속해서 세척하였다. 감압하에 용매를 제거하고, 생성물을 헥산(200 ml)으로 결정화하고, 감압하에 데시케이터에서 건조하여 21.69 g(수율 82%)의 순수한 1-헥사데실-글리세롤을 얻었다.

1-헥사데실-3-트리틸-글리세롤의 제조:

<443> 1-헥사데실옥시-글리세롤(20 g)과 트리페닐클로로메탄(21.29 g)을 THF(369 ml)와 무수 아세토니트릴(93 ml)에 투입하였다. 트리에틸아민(17.75 ml)을 가하고 반응 혼합물을 17시간 동안 환류하였다. 이어서, 반응혼합물을 실온으로 냉각하고 얼음(100 g)에 빗고 분별 깔때기로 옮기고, 에테르로 추출하였다. 유기상을 물(200 ml), 끓은(1.5%) H₂SO₄(2 x 200 ml), 물(200 ml), 중탄산나트륨 포화용액(200 ml) 및 물(200 ml)로 다시 세척하고, 무수황산나트륨상에서 건조시켜 용매를 제거하고, 감압하여 36.86 g의 원생성물을 수득하였다.

<444> 잔류물을 뜨거운 헥산(200 ml)에 용해시키고, 얻어진 용액을 4°C로 밤새 냉각하였다. 최종 침전물을 여과하여 23.77 g의 정제화합물을 수득하였다. 감압하에 모액으로부터 용매를 제거하여 추가로 정제화합물을 회수하고, 잔류물을 다시 뜨거운 헥산(50 ml)에 용해시켰다. 얻어진 용액을 4°C로 밤새 냉각하고, 침전물을 여과하여 추가로 6.94 g의 생성물을 얻었으며, 수득한 총 함량은 30.71 g이었다.

1-헥사데실-2-(5'-헥세닐)-3-트리틸글리세롤의 제조:

<446> 1-헥사데실-3-트리글리세롤(19.94 g), 6-브로모-1-헥산(6.98 g, 5.73 ml) 및

<447> 분말상 수산화칼륨(15 g)을 헥산(350 ml)에 넣고, 8시간 동안 교반 및 환류를 실시하면서 공비중류 과정에서 생성된 물을 제거하였다. 이어서, 반응혼합물을 실온으로 냉각하고 분별 깔때기로 옮기고 물(2 x 200 ml)로 세척하였다. 이어서 감압하에 용매를 제거하고 잔류물을 헥산(150 ml)에 용해시키고 물(2 x 200 ml)로 다시 세척하였다. 부산물의 침전이 일어나는 동안 유기상을 4°C로 밤새 유지시켰다. 감압하에 용매를 여과제거하여 19.86 g(수율 86.6%)의 1-헥사데실-2-(5'-헥세닐)-3-트리틸글리세롤을 수득하였다.

1-헥사데실-2-(4'-카복시)부틸-sn-글리세롤의 제조:

<449> 온도계와 적하 깔때기가 장착된 3구 등근바닥 플라스크에 과요오드산나트륨(150.16 g, 702 mmol, 9당량)을 500 ml의 물에 혼탁하였다. 중탄산나트륨(7.21 g, 85.8 mmol, 1.1 당량)과 과망간산칼륨(2.47 g, 15.6 mmol, 0.2 당량)을 가한 후, 혼탁액을 40°C로 가열하였다. 1-헥사데실-2-(5'-헥세닐)-3-트리틸글리세롤(50.00 g, 78.0 mmol)을 t-부탄올(500 ml)에 용해한 후 이 용액을 NaIO₄/KMnO₄ 혼합물에 1시간에 걸쳐 가하였다. 1.5 시간 후, TLC로 분석한 결과 80%의 전환율을 나타내었다. 과망간산칼륨(0.62 g, 3.9 mmol, 0.05 당량)을 추가로 첨가하고, 혼합물을 1.5 시간 교반하였다. TLC로 분석한 결과 5% 이하의 출발물질을 나타내었다. 이어서 반응혼합물을 실온으로 냉각하고 분별 깔때기로 옮겼다.

<450> 중간체인 1-헥사데실-2-(4'-카복시)부틸-3-트리글리세롤을 헥산(200 ml)로 추출하였다. 유기상을 100 ml의 물에 용해된 Na₂S₂O₅(15 g) 용액으로 세척하였다. 유기상에 끓은 염산(13 ml의 물에 0.65 ml의 진한 HCl)을 가하고 감압하에 200 ml의 용매를 증류하였다. 잔여 투명한 용액을 6시간 동안 80°C로 가열하였다. TLC로 분석한 결과 중간체인 1-헥사데실-2-(4'-카복시)부틸-3-트리글리세롤이 5% 이하로 나타났다. 200 ml의 용매를 추가로 증류하여 제거하였다.

<451> 잔유물을 100 ml의 물과 10 ml의 30% NaOH로 처리하여 pH=12에 도달하였다. 침전된 트리페닐메탄올을 여과제거하고, 10 ml의 물로 4회 세척하였다. 여액을 50 ml의 헥산과 50 ml의 에틸아세테이트 혼합물로 추출하여 남아 있는 트리페닐메탄올과 불순물을 제거하였다. 수용액상으로 존재하는 1-헥사데실-2-(4'-카복시)부틸-sn-글리세롤의 나트륨염을 진한 염산(8.45 ml, 101.4 mmol, 1.3 당량, pH=1)으로 양자화시켰다. 결과로 얻은 유리 카복

실산을 헥산(100 ml)으로 추출하였다. 증발건조 및 100 ml의 헥산으로 공증발시켜 27.00 g의 원 1-헥사데실-2-(4'-카복시)부틸-sn-글리세롤을 수득하였다.

<452> 원생성물을 아세톤과 헥산(7 ml/68 ml)의 혼합물에 용해시키고, 0°C로 냉각하여 결정화하였다. 침전물을 여과하고 차가운 헥산(2 x 7 ml)으로 세척한 후 건조하였다. 회색의 고형분(20.90 g, 50.2 mmol, 63.4% 수율)의 1-헥사데실-2-(4'-카복시)부틸-sn-글리세롤을 수득하였다.

1-헥사데실-2-(4'-카복시메틸)부틸-sn-글리세롤의 제조:

<454> 1-헥사데실-2-(4'-카복시)부틸-sn-글리세롤(15.0 g, 36.0 mmol)을 메탄올(100 ml)에 용해시키고, 진한 염산(3 ml)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응혼합물이 pH=7에 도달할 때까지 트리에틸아민을 가하였다. 용액을 분별 깔때기로 옮긴 후, 헥산(2 x 200 ml)으로 추출하였다. 유기상을 물로 세척하고 증발건조 및 100 ml의 헥산으로 공증발시켜 14.92 g의 1-헥사데실-2-(4'-카복시메틸)부틸-sn-글리세롤(34.65 mmol, 96.2%)을 수득하였다.

1-헥사데실-2-(4'-카복시메틸)부틸-sn-글리세로-3-포스포콜린의 제조:

<456> 500 ml THF중의 1-헥사데실-2-(4'-카복시메틸)부틸-글리세롤(8.60 g, 19.97 mmol) 및 트리에틸아민(2.63 g, 3.62 ml, 26 mmol) 용액을 얼음으로 냉각시킨 100 ml THF중의 POCL₃(3.90 g, 2.40 ml, 26 mmol) 용액에 25분간에 걸쳐 적하하였다. 얻어진 혼합물을 얼음조에서 추가로 10분간 교반한 후 실온(23°C)에서 45분간 교반하였다. 이어서, THF(500 ml)중의 에탄올아민(1.6 ml) 및 트리에틸아민(6.4 ml) 용액을 격렬한 교반하에 얼음-냉각된 반응혼합물에 적하하였다. 얼음조에서 추가로 10분간 교반하고, 실온에서 밤새 교반하였다.

<457> 이어서 반응혼합물을 여과하고, 감압하에 용매를 제거하였다. 잔류물을 아세트산(24 ml)과 물(100 ml)의 혼합물에 용해하고 70°C로 1시간 가열하였다. 반응혼합물을 실온으로 냉각하고 디클로로메탄(2 x 250 ml)으로 추출하였다. 감압하에 용매를 제거하여 원 1-헥사데실-2-(4'-카복시메틸)부틸-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민을 수득하였다.

<458> 원 1-헥사데실-2-(4'-카복시메틸)부틸-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민을 이소프로판올(500 ml)과 디클로로메탄(180 ml)의 혼합물에 용해하였다. 물(100 ml) 중의 탄산칼륨(50 g) 용액을 가하여 pH를 11 이상으로 하고 100 ml의 이소프로판올 중의 메틸토실레이트(11.15 g)를 45분에 걸쳐 적하하는 동안 상기 용액을 35~40°C로 유지하였다. 90분 후에 혼합물을 염산으로 산성화하였다. 물(100 ml)과 디클로로메탄(550 ml)을 가하자 상분리가 일어났다. 유기상을 물(100 ml)로 세척하고, 감압하에 용매를 제거하여 11.0 g의 1-헥사데실-2-(5'-카복시메틸)부틸-3-포스포콜린(18.46 ml, 수율 92.45%)을 수득하였다.

1-헥사데실-2-(4'-카복시)부틸-3-포스포콜린의 제조:

<460> 1-헥사데실-2-(4'-카복시메틸)부틸-3-포스포콜린을 이소프로판올(250 ml)에 용해하였다. 수산화 리튬 제1수화물(1.68 g)을 반응혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이소프로판올을 증류에 의해 부분 증발시키고, 염산을 가하여 반응 pH를 산성화하였다. 물(250 ml)을 가하고, 용액을 디클로로메탄(2 x 250 ml)으로 추출하였다. 이어서 용매를 감압 제거하고, 디클로로메탄으로 공증발하여 원 1-헥사데실-2-(5'-카복시)부틸-3-포스포콜린을 수득하였다.

<461> 원 1-헥사데실-2-(4'-카복시)부틸-3-포스포콜린을 실리카겔 칼럼상에서 크로마토그래피로 정제하였다. 디클로로메탄에 이어, 디클로로메탄, 메탄올, 물, 및 트리에틸아민의 혼합물을 사용하여 칼럼으로부터 생성물을 용출하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합치고 증발하였다. 7.10 g의 순수한 1-헥사데실-2-(4'-카복시)부틸-3-포스포콜린(12.2 mmol, 수율 66.1%)을 수득하였다.

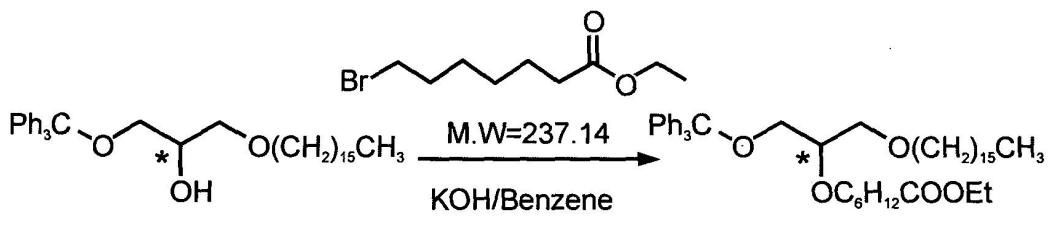
실시예 7

산화된 부분의 직접 도입에 의한 1-헥사데실-2-(6'-카복시)헥사닐-sn-글리세로-3포스포콜린의 제조- 루트 II

1-헥사데실-2-(6'-카복시에틸)헥사닐-3-트리틸-sn-글리세롤의 제조:

<465>

반응식 XVI



<466>

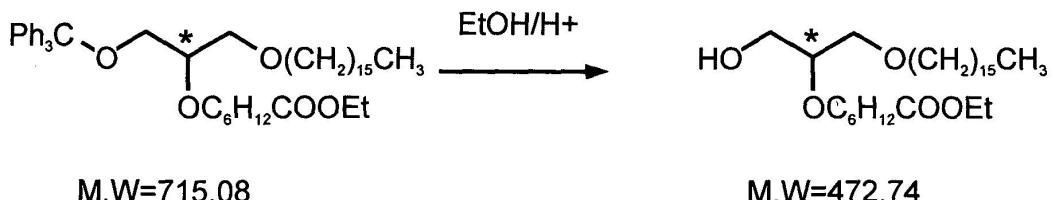
<467> 벤젠(70 ml) 중의 1-헥사데실-3트리틸-sn-글리세롤(5.0 g, 8.95 mmol), 및 에틸-7브로모-헵타노에이트(2 ml, 2.44 g, 10.29 mmol) 용액에 분말상 KOH(23 g)을 첨가하였다. 반응혼합물을 14시간 동안 교반 및 환류시키면서 공비 증류과정에서 생성된 물을 제거하였다. 반응혼합물을 실온으로 냉각하고, 물(3 x 70ml)로 세척하고 무수 황산나트륨상에서 건조하였다. 감압하에 용매를 제거하고 잔류물을 헥산(25 ml)에 용해시키고 4°C로 냉각하였다. 부산물이 침전하였으며 이를 여과하였다. 감압하에 용매를 제거하여 백색 고형분(6.99 mmol, 수율 78.1 %)의 1-헥사데실-2-(6'-카복시에틸)헥사닐-3-트리틸-sn-글리세롤을 수득하였다.

<468>

1-헥사데실-2-(6'-카복시에틸)헥사닐-sn-글리세롤의 제조:

<469>

반응식 XVII



<470>

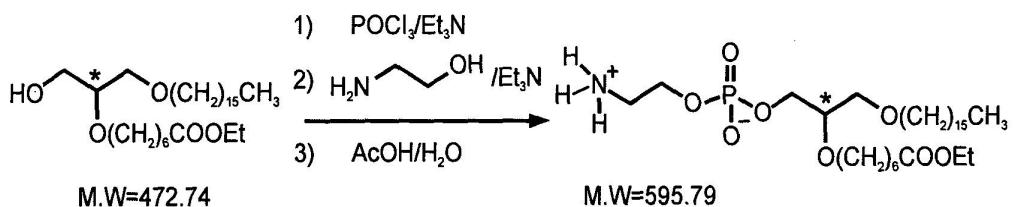
<471> 에탄올(90 ml) 중의 1-헥사데실-2-(6'-카복시에틸)헥사닐-3-트리틸-sn-글리세롤(5.0 g, 7 mmol) 용액에 진한 염산(32%, 20 ml)을 서서히 첨가하였다. 반응혼합물을 4시간 동안 교반 및 환류시킨 후 실온으로 냉각하고, 얼음에 부은 뒤 디에틸 에테르(3 x 100 ml)로 추출하였다. 유기상을 물(100 ml), 중탄산나트륨 포화용액(100 ml)과 물(100 ml)로 세척하였다. 무수황산나트륨상에서 건조 및 여과한 후 용매를 감압하에 제거하였다. N-헥산을 가하고, 혼합물을 밤새 4°C로 유지하였다. 침전물 여과 후, 노란색 용액을 실온으로 가온한 후 감압하에 용매를 제거하여 3.1 g의 황색 오일을 얻었다. 잔류물을 실리카 젤 칼럼(140 g)상에서 크로마토그래피로 정제하였다. 300 ml의 클로로포름으로 용출을 시작하자 극성이 300 ml CHCl3:EtOAc 90%:10%에서 300 ml CHCl3:EtOAc 80%:20%로, 300 ml CHCl3:EtOAc 70%:30%로 증가하였으며 최종에는 300 ml CHCl3:EtOAc 60%:40%로 증가하였다. 마지막 2개의 용출 혼합액으로부터 용출된 분획으로부터 회수한 생성물을 회수하였으며, 분획을 합친 후 감압하에 용매를 제거하였다. 1.34 g의 무색 오일을 수득하였으며, 오산화인(무수인산)으로 감압하여 용매를 제거하여 무색 고형분(2.83 mmol, 수율 40.5%)의 1-헥사데실-2-(6'-카복시에틸)헥사닐-sn-글리세롤을 수득하였다.

<472>

1-헥사데실-2-(6'-카복시에틸)헥사닐-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민의 제조:

<473>

반응식 XVIII



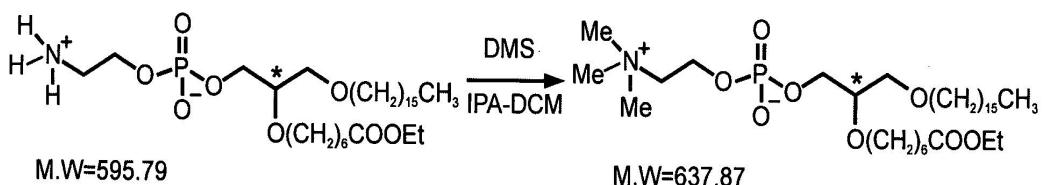
<474>

<475> 1-헥사데실-2-(6'-카복시에틸)헥사닐-sn-글리세롤(1.34 g, 2.83 mmol)을 15 ml의 THF에 용해시켰다. 상기 용액을 얼음으로 냉각시킨 10 ml THF중의 POCl3(0.8 ml, 8.5 mmol) 용액에 15분간에 걸쳐 적하하였다. 냉각하에

10분간 교반을 계속한 후 실온에서 추가로 45분간 교반을 계속하였다. THF(25ml)중의 에탄올아민(0.52 ml, 8.5 mmol)과 트리에틸아민(2.4 ml) 용액을 얼음으로 냉각된 혼합물에 15분간에 걸쳐 적하하였다. 10분간 교반을 계속한 후, 냉각조를 제거하고, 반응혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응혼합물을 여과하고 감압하여 용매를 제거하였다. 잔류물을 아세트산(24 ml)과 물(10 ml)의 혼합물에 용해한 후 70°C로 1시간 가열하였다. 이어서, 혼합물을 클로로포름(3 x 50 ml)로 세척하고, 유기상을 물(2 x 50 ml)로 세척한 후, 감압하여 용매를 제거하여 황색 오일상의 원료 1-헥사데실-2-(6'-카복시에틸)헥사닐-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 1.87 g을 수득하였다.

1-헥사데실-2-(6'-카복시에틸)헥사닐-sn-글리세로-3-포스포콜린의 제조:

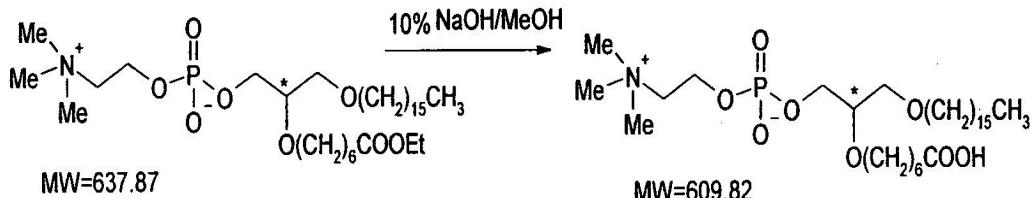
반응식 XIX



1-헥사데실-2-(6'-카복시에틸)헥사닐-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민을 이소프로판올(50 ml)과 디클로로메탄(18 ml)의 혼합물에 용해하였다. 물(10 ml) 중의 탄산칼륨(2.17 g) 용액을 분간에 걸쳐 적하하면서 온도를 30~40°C로 유지하였다. 이소프로판올(10 ml) 중의 디메틸설레이트(1.52 ml, 15.69 mmol) 용액을 40°C에서 10분간에 걸쳐 적하한 후, 반응혼합물을 40°C에서 90분간 교반하였다. 유기상을 물(50 ml)로 세척하고 감압하에 용매를 제거하여 왁스상의 1-헥사데실-2-(6'-카복시에틸)헥사닐-sn-글리세로-3-포스포콜린 1.8 g을 수득하였다.

1-헥사데실-2-(6'-카복시)헥사닐-sn-글리세로-3-포스포콜린의 제조:

반응식 XX



메탄올(50 ml) 중의 1-헥사데실-2-(6'-카복시에틸)헥사닐-sn-글리세로-3-포스포콜린(1.8 g, 2.82 mmol) 혼합물에 10% 수산화나트륨 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 교반하였다. 인산이수소나트륨을 첨가하여 반응의 pH를 4~5로 조정하고, 물(70 ml)과 클로로포름(70 ml)을 첨가하였다. 상 분리가 일어났으며 감압하에 용매를 제거하였다. 잔류물을 클로로포름에 용해시키고, 무수황산나트륨상에서 건조 후, 여과, 감압하에 용매를 제거하여 백색 왈스상의 원생설탕 1.29 g을 수득하였다.

원생성물을 실리카 겔 칼럼(62 g)상에서 크로마토그래피로 정제하였다. 200 ml의 CHCl₃로 용출을 시작하자 200 ml CHCl₃:MeOH 80% 비극성 잔류물로 용출하였으며, 극성이 200 ml CHCl₃:MeOH:물 70%:26%:4%로 증가하였으며, 최종적으로 300 ml CHCl₃:MeOH:물 60%:35%:5%로 증가하였다. 생성물을 최종 혼합물로 용출하였다. 분획을 회수하고, 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 클로로포름에 용해시키고, 무수황산나트륨상에서 건조 후 감압하에 용매를 제거하였다. 생성물을 오산화인으로 감압하에 건조하였다. 백색 왁스상의 1-헥사데실-2-(6'-카복시)헥사닐-sn-글리세로-3-포스포콜린 1.0 g을 수득하였다.

명확성을 위해 별도의 실시양태에 기재된 본 발명의 특정한 특징들은 단일 실시양태와 결합하여 제공될 수 있다. 거꾸로 말하면, 하나의 실시양태에 기술된 본 발명의 여러 특징은 별개로 또는 어떤 적당한 결합으로 제공될 수 있다.

비록 본 발명의 구체적인 실시양태와 결합하여 본 발명을 기술하였지만, 해당 기술분야의 당업자가 대안, 수정 및 변화를 할 수 있음을 명백하다. 따라서, 모든 대안, 수정 및 변화는 첨부된 광범위한 특허청구범위 및 정신

에 포함된다. 각각의 개별 간행물, 특허 또는 특허출원이 구체적으로 및 개별적으로 참조를 위해 본 명세서에 포함되어 언급되는 동일한 범위까지 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허 및 특허출원은 모두 참조를 위해 본 명세서에 포함시켰다. 더욱이, 본 출원서에 언급된 어떤 참고문헌에 대한 인용 또는 확인은 이러한 참고문헌이 본 발명의 선행기술로서 이용가능한 것으로 허가사항으로 생각되지 않는다.