(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118973994 A
(43)申请公布日 2024.11.15

(21)申请号 202380031588.4
(22)申请日 2023.03.24
(30)优先权数据
2022-051920 2022.03.28 JP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.09.27
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2023/011837 2023.03.24
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/190164 JA 2023.10.05
(71)申请人 日油株式会社
地址 日本国东京都涉谷区惠比寿四丁目20番3号
(72)发明人 元臼亮佑 太田雅已 小曾根大贵 佐藤雅之
(74)专利代理机构 上海华诚知识产权代理有限公司 31300
专利代理师 刘煜
(51)Int.Cl.
C07C 51/09(2006.01)
C07C 59/52(2006.01)
C07D 211/22(2006.01)
C07D 405/14(2006.01)

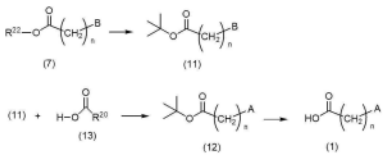
权利要求书3页 说明书22页

(54)发明名称

含有芳基酯的羧酸的制造方法和阳离子性脂质的制造方法

(57)摘要

本发明提供一种抑制低聚物的生成、且不需要柱色谱法等生产性低的纯化工序的、高纯度的含有芳基酯的羧酸的制造方法以及一种阳离子性脂质的制造方法。一种含有芳基酯的羧酸(1)的制造方法,包括下述工序:1)使用叔丁氧基钾和叔丁醇,在非质子性溶剂存在下,使化合物(7)反应,得到化合物(11)的工序;2)使用缩合剂,使化合物(11)与化合物(13)反应,得到化合物(12)的工序;3)在有机溶剂中,使用三氟甲磺酸、甲磺酸、TMS-Cl和碘化钠的组合、或TMS-I,对化合物(12)的叔丁基进行脱保护,得到化合物(1)的工序(A为具有-O-C(=O)R^{20}基团的苯基等,B为具有羟基的苯基等)。



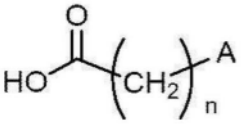
CN 118973994 A

1.一种下述通式(1)表示的含有芳基酯的羧酸的制造方法,其特征在于,包括下述3个工序:

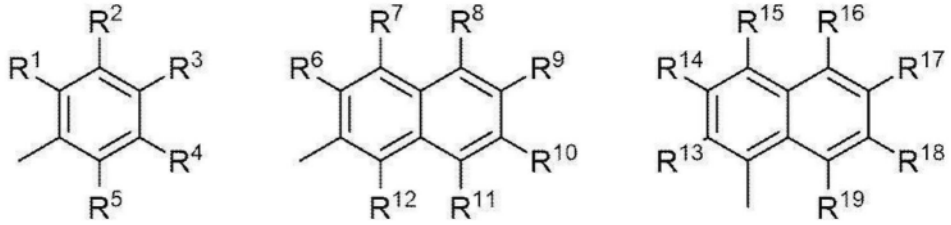
工序1:使用叔丁氧基钾和叔丁醇,在非质子性溶剂存在下,使下述通式(7)表示的化合物反应,得到下述通式(11)表示的化合物的工序,

工序2:使用缩合剂,使下述通式(11)表示的化合物与通式(13)表示的化合物反应,得到下述通式(12)表示的化合物的工序,

工序3:在有机溶剂中,使用三氟甲磺酸、甲磺酸、三甲基氯硅烷TMS-Cl与碘化钠的组合、或者、三甲基碘硅烷TMS-I,对下述通式(12)表示的化合物的叔丁基进行脱保护,得到下述通式(1)表示的化合物的工序;

　(1)

通式(1)中,A为下述通式(2)、(3)或(4)表示的基团,n为表示亚甲基的重复单元数的1～10的整数,

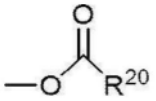
A = 

(2)　(3)　(4)

通式(2)中,选自R^1～R^5中的至少1个为下述通式(5)表示的基团,其余各自独立地为氢原子、卤素原子或烷基,

通式(3)中,选自R^6～R^{12}中的至少1个为下述通式(5)表示的基团,其余各自独立地为氢原子、卤素原子或烷基,

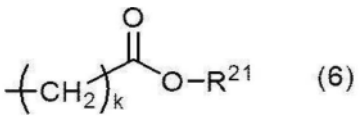
通式(4)中,选自R^{13}～R^{19}中的至少1个为下述通式(5)表示的基团,其余各自独立地为氢原子、卤素原子或烷基,

　(5)

通式(5)中,R^{20}为下述所示的I、II或III的结构,

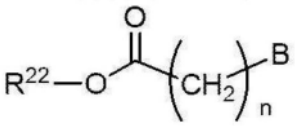
I:碳原子数12～22的直链脂肪族烃基、碳原子数12～37的支链脂肪族烃基、脂溶性维生素残基或甾醇衍生物残基,

II:下述通式(6)表示的基团:

R^{20} = 　(6)

通式(6)中,k为表示亚甲基的重复单元数的2～10的整数,R^{21}为碳原子数12～22的直链脂肪族烃基、碳原子数12～37的支链脂肪族烃基、脂溶性维生素残基或甾醇衍生物残基,

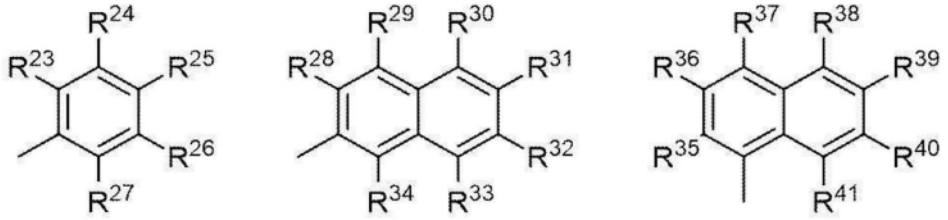
III:含有苯环和胍基、由7或8个碳原子、3个氮原子和氢原子构成的基团;



(7)

通式(7)中,B为下述通式(8)、(9)或(10)表示的基团,n为表示亚甲基的重复单元数的1～10的整数,R^{22}为甲基或乙基,

B =

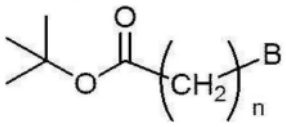


(8)　　(9)　　(10)

通式(8)中,选自R^{23}～R^{27}中的至少1个为羟基,其余各自独立地为氢原子、卤素原子或烷基,

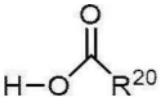
通式(9)中,选自R^{28}～R^{34}中的至少1个为羟基,其余各自独立地为氢原子、卤素原子或烷基,

通式(10)中,选自R^{35}～R^{41}中的至少1个为羟基,其余各自独立地为氢原子、卤素原子或烷基;



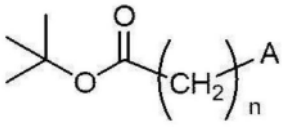
(11)

通式(11)中,B为所述通式(8)、(9)或(10)表示的基团,n为表示亚甲基的重复单元数的1～10的整数;



(13)

通式(13)中,R^{20}为所述所示的I、II或III的结构;



(12)

通式(12)中,A为所述通式(2)、(3)或(4)表示的基团,n为表示亚甲基的重复单元数的1～10的整数。

2.根据权利要求1所述的制造方法,其中,所述通式(1)和(12)中的A为所述通式(2)表示的基团,所述通式(7)和(11)中的B为所述通式(8)表示的基团。

3.根据权利要求2所述的制造方法,其中,所述通式(2)中,选自R^{1}～R^{5}中的至少1个为所述通式(5)表示的基团,其余各自独立地为氢原子;所述通式(8)中,选自R^{23}～R^{27}中的至少1个为羟基,其余各自独立地为氢原子。

4.根据权利要求2或3所述的制造方法,其中,所述通式(2)中,R^{3}为所述通式(5)表示的基团,R^{1}、R^{2}、R^{4}和R^{5}各自独立地为氢原子;所述通式(8)中,R^{25}为羟基,R^{23}、R^{24}、R^{26}和R^{27}各自独立地为氢原子。

5.根据权利要求1～4中任一项所述的制造方法,其中,所述通式(5)和(13)中的R^{20}为所述I或II的结构。

6.根据权利要求1～5中任一项所述的制造方法,其中,n为1。

7.根据权利要求1～6中任一项所述的制造方法,其中,所述工序3中,使用甲磺酸。

8.根据权利要求1～7中任一项所述的制造方法,其中,所述工序1中所述的非质子性溶剂为甲苯。

9.根据权利要求1～8中任一项所述的制造方法,其中,所述工序2中所述的缩合剂选自1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐EDC盐酸盐、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺EDC、N,N'-二环已基碳二亚胺DCC和N,N'-二异丙基碳二亚胺DIC。

10.根据权利要求1～9中任一项所述的制造方法,其中,所述工序3中所述的有机溶剂为乙腈、二氯甲烷或氯仿、或它们的混合物。

11.根据权利要求1～10中任一项所述的制造方法,其中,所述通式(7)中,R^{22}为甲基。

12.一种阳离子性脂质的制造方法,包括:

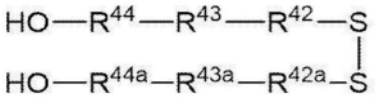
权利要求1～11中任一项所述的工序1、工序2和工序3,以及

工序4:将所得到的通式(1)表示的含有芳基酯的羧酸与具有二硫键、至少1个叔氮和至少1个羟基或氨基的化合物缩合的工序。

13.根据权利要求12所述的阳离子性脂质的制造方法,其中,

所述化合物为通式(14)表示的化合物,

所述工序4中,将所述含有芳基酯的羧酸与所述化合物的羟基缩合,得到通式(20)表示的阳离子性脂质:



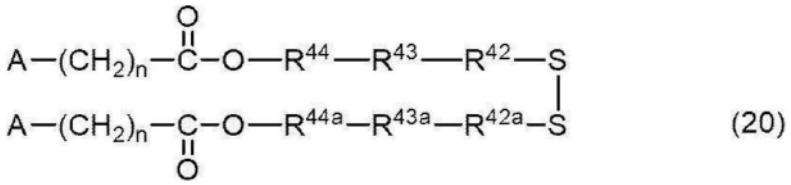
(14)

通式(14)中,

R^{42}和R^{42a}各自独立地表示碳原子数1～6的亚烷基,

R^{43}和R^{43a}各自独立地表示碳原子数为1～6并且叔氨基的数量为1的非环状的烷基叔氨基、或碳原子数为2～5并且叔氨基的数量为1～2的环状的亚烷基叔氨基,

R^{44}和R^{44a}各自独立地表示碳原子数8以下的亚烷基或氧基二亚烷基;



(20)

通式(20)中,各符号与上述同义。

含有芳基酯的羧酸的制造方法和阳离子性脂质的制造方法

技术领域

[0001] 本发明涉及含有芳基酯的羧酸的制造方法和阳离子性脂质的制造方法。

背景技术

[0002] 含有芳基酯的羧酸以芳基乙酸衍生物的非甾体抗炎药为代表(参见非专利文献1),现在作为各种各样的乙酸衍生物药品的部分结构发挥重要的作用。另外,在非专利文献2中,芳基酯的分解性高有助于mRNA治疗药用途中脂质纳米粒子(Lipid Nanoparticle;LNP)的缓释性,作为LNP原料的部分结构也发挥重要的作用。

[0003] 另一方面,为了制造上述含有芳基酯的化合物,使用含有芳基酯的羧酸,但是在使用具有酚性羟基的羧酸形成芳基酯的情况下,理想的是使用专利文献1等中记载的酰氯、酸酐等活性酰化剂的方法或使用DCC、聚磷酸等缩合剂的方法,但是已知上述使用缩合剂的方法中,缩合剂也作用于含有酚性羟基的化合物的羧基,生成低聚物。

[0004] 另外,已知为了使羰基具有选择性,预先通过使用酸酐或酰氯的方法将羧酸转化为活性酰基后,即使在使酚性羟基发挥作用的情况下,酚性羟基中含有的羧基也会作用于活性酰基,因此不仅形成目标芳基酯,而且形成羧基侧也起作用的异质酸酐(hetero-anhydride)(非专利文献3)。在该异质酸酐中,通过受到酚性羟基的作用,生成与使用缩合剂时相同的低聚物。

[现有技术文献]

[专利文献]

[0005] 专利文献1:日本特开2011-105667号公报

专利文献2:国际公开WO第2019/188867号

专利文献3:国际公开WO第2021/195529号

[非专利文献]

[0006] 非专利文献1:日本内科学会杂志100:2888-2901,2011

非专利文献2:先进功能材料(Adv.Funct.Mater.),30,1910575(2020)

非专利文献3:化学论文(Chem.Papers),1997,51,111-116

发明内容

[发明所要解决的问题]

[0007] 然而,由于上述低聚物具有与单体的化合物类似的反应性、性质,因此有时会引起各种副反应,或在纯化时难以除去。

[0008] 作为一例,在专利文献2的实施例中记载的4-油酰基氧基苯基乙酸的合成时,使油酸酐与4-羟基苯基乙酸反应的情况下,由于生成4-羟基苯基乙酸的低聚物,因此需要实施使用乙腈的6次提取或使用硅胶柱色谱法的纯化,相对于所使用的油酸酐,所得到的4-油酰基氧基苯基乙酸也少,因此作为一般的制造方法来说,不是可以令人满意的水平。

[0009] 另外,酚性羟基的pKa为8～11,与醇或水相比,酸性度较高,因此,已知芳基酯一般

在水或醇中的分解性高,特别是已知在碱性条件下容易分解,因此,即使在进行含有目标芳基酯的羧酸的制造方面,也成为不容忽视的问题。

[0010] 本发明鉴于上述问题,其目的在于提供抑制低聚物的生成、不需要柱色谱法等生产性低的纯化工序的、高纯度的含有芳基酯的羧酸的制造方法以及阳离子性脂质的制造方法。

[用于解决问题的手段]

[0011] 本发明人等反复深入研究后发现,通过使用叔丁氧基钾对用甲基或乙基进行了酯化的羟基芳基羧酸进行酯交换,仅向羧酸中引入叔丁基,在将羟基酯化后用特定的脱保护剂对叔丁基进行脱保护,由此可以基本上避免低聚物的副产物,可以在不实施以柱色谱法为代表的生产性低的纯化法的情况下制造高纯度的含有芳基酯的羧酸,从而完成了本发明。

[0012] 即,本发明包括以下内容。

[1]一种下述通式(1)表示的含有芳基酯的羧酸的制造方法,其特征在于,包括下述3个工序:

(工序1)使用叔丁氧基钾和叔丁醇,在非质子性溶剂存在下,使下述通式(7)表示的化合物反应,得到下述通式(11)表示的化合物的工序,

(工序2)使用缩合剂,使下述通式(11)表示的化合物与通式(13)表示的化合物反应,得到下述通式(12)表示的化合物的工序,

(工序3)在有机溶剂中,使用三氟甲磺酸、甲磺酸、三甲基氯硅烷(TMS-Cl)与碘化钠的组合、或者三甲基碘硅烷(TMS-I),对下述通式(12)表示的化合物的叔丁基进行脱保护,得到下述通式(1)表示的化合物的工序;

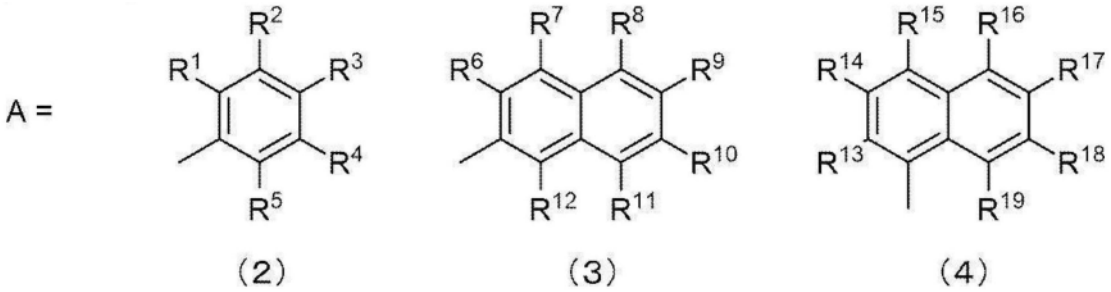
[0013] [化学式1]



(1)

[0014] 通式(1)中,A为下述通式(2)、(3)或(4)表示的基团,n为表示亚甲基的重复单元数的1～10的整数,

[0015] [化学式2]



(2) (3) (4)

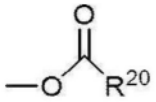
[0016] 通式(2)中,选自R^1～R^5中的至少1个为下述通式(5)表示的基团,其余各自独立地为氢原子、卤素原子或烷基,

通式(3)中,选自R^6～R^{12}中的至少1个为下述通式(5)表示的基团,其余各自独立地为氢原子、卤素原子或烷基,

通式(4)中,选自R^{13}～R^{19}中的至少1个为下述通式(5)表示的基团,其余各自独立

地为氢原子、卤素原子或烷基，

[0017] [化学式3]



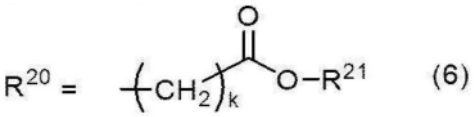
(5)

[0018] 通式(5)中，R^{20}为下述所示的I、II或III的结构，

I：碳原子数12～22的直链脂肪族烃基、碳原子数12～37的支链脂肪族烃基、脂溶性维生素残基或甾醇衍生物残基；

II：下述通式(6)表示的基团；

[0019] [化学式4]

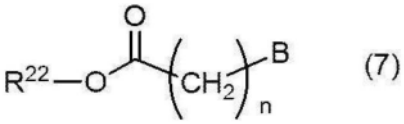


(6)

[0020] 通式(6)中，k为表示亚甲基的重复单元数的2～10的整数，R^{21}为碳原子数12～22的直链脂肪族烃基、碳原子数12～37的支链脂肪族烃基、脂溶性维生素残基或甾醇衍生物残基，

III：含有苯环和胍基、由7或8个碳原子、3个氮原子和氢原子构成的基团；

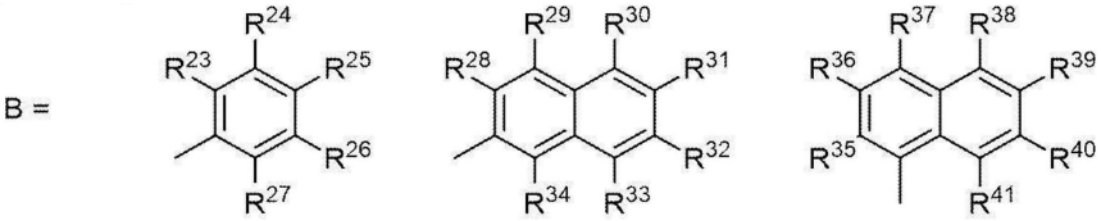
[0021] [化学式5]



(7)

[0022] 通式(7)中，B为下述通式(8)、(9)或(10)表示的基团，n为表示亚甲基的重复单元数的1～10的整数，R^{22}为甲基或乙基，

[0023] [化学式6]



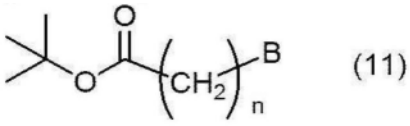
(8) (9) (10)

[0024] 通式(8)中，选自R^{23}～R^{27}中的至少1个为羟基，其余各自独立地为氢原子、卤素原子或烷基，

通式(9)中，选自R^{28}～R^{34}中的至少1个为羟基，其余各自独立地为氢原子、卤素原子或烷基，

通式(10)中，选自R^{35}～R^{41}中的至少1个为羟基，其余各自独立地为氢原子、卤素原子或烷基；

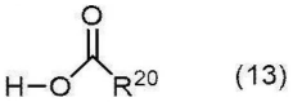
[0025] [化学式7]



(11)

[0026] 通式(11)中,B为上述通式(8)、(9)或(10)表示的基团,n为表示亚甲基的重复单元数的1～10的整数;

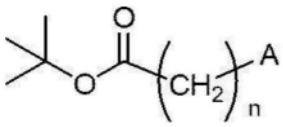
[0027] [化学式8]



(13)

[0028] 通式(13)中,R^{20}为上述所示的I、II或III的结构;

[0029] [化学式9]



(12)

[0030] 通式(12)中,A为上述通式(2)、(3)或(4)表示的基团,n为表示亚甲基的重复单元数的1～10的整数。

[0031] [2]根据[1]所述的制造方法,其中,上述通式(1)和(12)中的A为上述通式(2)表示的基团,上述通式(7)和(11)中的B为上述通式(8)表示的基团。

[0032] [3]根据[2]所述的制造方法,其中,上述通式(2)中,选自R^1～R^5中的至少1个为上述通式(5)表示的基团,其余各自独立地为氢原子;上述通式(8)中,选自R^{23}～R^{27}中的至少1个为羟基,其余各自独立地为氢原子。

[0033] [4]根据[2]或[3]所述的制造方法,其中,上述通式(2)中,R^3为上述通式(5)表示的基团,R^1、R^2、R^4和R^5各自独立地为氢原子;上述通式(8)中,R^{25}为羟基,R^{23}、R^{24}、R^{26}和R^{27}各自独立地为氢原子。

[0034] [5]根据[1]～[4]中任一项所述的制造方法,其中,上述通式(5)和(13)中的R^{20}为上述I或II的结构。

[0035] [6]根据[1]～[5]中任一项所述的制造方法,其中,n为1。

[0036] [7]根据[1]～[6]中任一项所述的制造方法,其中,上述(工序3)中,使用甲磺酸。

[0037] [8]根据[1]～[7]中任一项所述的制造方法,其中,上述(工序1)中所述的非质子性溶剂为甲苯。

[0038] [9]根据[1]～[8]中任一项所述的制造方法,其中,上述(工序2)中所述的缩合剂选自1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC盐酸盐)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(EDC)、N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC)和N,N'-二异丙基碳二亚胺(DIC)。

[0039] [10]根据[1]～[9]中任一项所述的制造方法,其中,上述(工序3)中所述的有机溶剂为乙腈、二氯甲烷或氯仿、或它们的混合物。

[0040] [11]根据[1]～[10]中任一项所述的制造方法,其中,上述通式(7)中,R^{22}为甲基。

[0041] [12]一种阳离子性脂质的制造方法,包括:

[1]～[11]中任一项所述的(工序1)、(工序2)和(工序3),

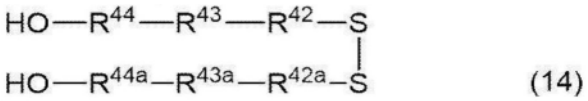
(工序4)将所得到的通式(1)表示的含有芳基酯的羧酸与具有二硫键、至少1个叔氮和至少1个羟基或氨基的化合物缩合的工序。

[0042] [13]根据[12]所述的阳离子性脂质的制造方法,其中,

上述化合物是通式(14)表示的化合物,

上述(工序4)中,将上述含有芳基酯的羧酸与上述化合物的羟基缩合,得到通式(20)表示的阳离子性脂质:

[0043] [化学式10]



(14)

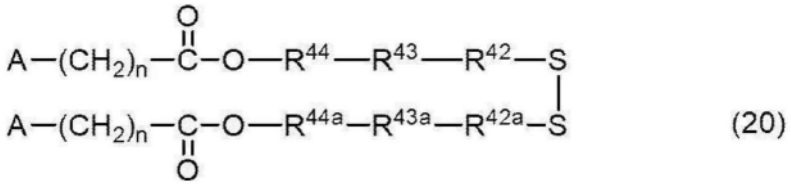
[0044] 通式(14)中,

R^{42}和R^{42a}各自独立地表示碳原子数1~6的亚烷基,

R^{43}和R^{43a}各自独立地表示碳原子数为1~6并且叔氨基的数量为1的非环状烷基叔氨基、或碳原子数为2~5并且叔氨基的数量为1~2的环状亚烷基叔氨基,

R^{44}和R^{44a}各自独立地表示碳原子数8以下的亚烷基或氧基二亚烷基;

[0045] [化学式11]



(20)

[0046] 通式(20)中,各符号与上述同义。

[发明的效果]

[0047] 本发明的制造方法可以基本上避免低聚物的副产物。进一步地,可以抑制芳基酯的分解,不需要如柱色谱法那样的生产性低的纯化工序,可以提供高纯度的含有芳基酯的羧酸,因此也可以作为特别要求高纯度品的医药领域的原料的制造方法使用。

另外,在使用如专利文献2所示的含有芳基酯的羧酸作为原料的阳离子性脂质的合成中,可以基本上避免来自低聚物的杂质的生成地合成。

具体实施方式

[0048] 以下,说明本发明的实施方式,但本发明不限于此。需要说明的是,以下的实施方式中,分别对含有芳基酯的羧酸的制造方法和阳离子性脂质的制造方法进行说明。

[0049] [含有芳基酯的羧酸的制造方法]

本发明是包括工序1~工序3的、通式(1)表示的含有芳基酯的羧酸的制造方法。

通式(1)和(12)中,A为通式(2)、(3)或(4)表示的基团,优选为通式(2)表示的基团。

通式(1)和(12)中,n为表示亚甲基的重复单元数的1~10的整数,优选为1~5的整数,更优选为1。

[0050] 通式(2)中,选自R^1~R^5中的至少1个为通式(5)表示的基团,优选地,选自R^1~R^5中的1个为通式(5)表示的基团。

通式(2)的R^1~R^5中,除通式(5)表示的基团以外的其余取代基各自独立地为氢原子、卤素原子或烷基,优选为氢原子。

[0051] 通式(3)中,选自R^6~R^{12}中的至少1个为通式(5)表示的基团,优选地,选自R^6~R^{12}中的1个为通式(5)表示的基团。

通式(3)的R^6～R^{12}中,除通式(5)表示的基团以外的其余取代基各自独立地为氢原子、卤素原子或烷基,优选为氢原子。

[0052] 通式(4)中,选自R^{13}～R^{19}中的至少1个为通式(5)表示的基团,优选地,选自R^{13}～R^{19}中的1个为通式(5)表示的基团。

通式(4)的R^{13}～R^{19}中,除通式(5)表示的基团以外的其余取代基各自独立地为氢原子、卤素原子或烷基,优选为氢原子。

[0053] 本发明中,"烷基"可为直链或支链的。该烷基的碳原子数优选为1～6,更优选为1～4。作为烷基,具体地可以举出甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、1,2-二甲基丙基、2-甲基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基等,优选甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基。

[0054] 通式(5)和(13)中,R^{20}为上述所示的I、II或III的结构,优选I或II的结构,最优选I的结构。

[0055] I的结构为碳原子数12～22的直链脂肪族烃基、碳原子数12～37的支链脂肪族烃基、脂溶性维生素残基或甾醇衍生物残基。脂肪族烃基可为直链或支链,可以为饱和或不饱和。

[0056] 在通式(5)和(13)的R^{20}为I中记载的直链脂肪族烃基时,该R^{20}的碳原子数为12～22,优选为12～20,更优选为14～20。具体地,可以举出十二烷基、十三烷基、十四烷基、十五烷基、十六烷基、十七烷基、十八烷基、十九烷基、二十烷基、二十一烷基、二十二烷基、十二碳烯基、十三碳烯基、十四碳烯基、十五碳烯基、十六碳烯基、十七碳烯基、十八碳烯基、十九碳烯基、二十碳烯基、二十一碳烯基、二十二碳烯基、十二碳二烯基、十三碳二烯基、十四碳二烯基、十五碳二烯基、十六碳二烯基、十七碳二烯基、十八碳二烯基、十九碳二烯基、二十碳二烯基、二十一碳二烯基(henicosadienyl group)、二十一碳二烯基(heneicosadienyl group)、二十二碳二烯基、十八碳三烯基、二十碳三烯基、二十碳四烯基、二十碳五烯基、二十二碳六烯基等。

[0057] 在通式(5)和(13)的R^{20}为I中记载的支链脂肪族烃基时,该R^{20}的碳原子数为12～37,优选为14～37。具体地为异硬脂基、1-已基庚基、1-已基壬基、1-辛基壬基、1-辛基十一烷基、1-癸基十一烷基、1-十二烷基十三烷基、1-十四烷基十五烷基、1-十六烷基十七烷基、1-十八烷基十九烷基等,优选为1-已基庚基、1-已基壬基、1-辛基壬基、1-辛基十一烷基、1-癸基十一烷基、1-十二烷基十三烷基、1-十四烷基十五烷基、1-十六烷基十七烷基。

[0058] 在通式(5)和(13)中的R^{20}为I,并且脂肪族烃基为不饱和时,该脂肪族烃基的碳原子数为12～22,优选为12～20,更优选为14～20。该脂肪族烃基中包含的不饱和键的数量通常为1～6,优选为1～3,更优选为1。不饱和键包括碳-碳双键和碳-碳三键,优选碳-碳双键。作为具有不饱和键的碳原子数12～22的脂肪族烃基,具体地,可以举出十二碳烯基、十三碳烯基、十四碳烯基、十五碳烯基、十六碳烯基、十七碳烯基、十八碳烯基、十九碳烯基、十二碳二烯基、十三碳二烯基、十四碳二烯基、十五碳二烯基、十六碳二烯基、十七碳二烯基、十八碳二烯基、十九碳二烯基、二十碳二烯基、二十一碳二烯基、二十二碳二烯基、十八碳三烯基、二十碳三烯基、二十碳四烯基、二十碳五烯基、二十二碳六烯基等。

[0059] 本发明中,作为脂溶性维生素残基,可以举出来自脂溶性维生素的残基、或者将脂

溶性维生素中的官能团即羟基转换为其它反应性官能团的残基等。例如,可以举出具有通过从脂溶性维生素中除去羟基而得到的结构的1价基团、或者具有通过从脂溶性维生素的羟基中除去氢原子而得到的结构的1价基团等。作为脂溶性维生素,可以举出视黄醇、麦角固醇、7-脱氢胆固醇、钙化醇、胆钙化醇(cholecalciferol)、二氢麦角钙化醇、二氢速甾醇(dihydrotachysterol)、生育酚、生育三烯酚(tocotrienol)等,优选生育酚。

[0060] 本发明中,作为甾醇衍生物残基,可以举出来自甾醇衍生物的残基、或者将甾醇衍生物中的官能团即羟基转换为其它反应性官能团的残基等。例如,可以举出具有通过从甾醇衍生物中除去羟基而得到的结构的1价基团、或者具有通过从甾醇衍生物的羟基中除去氢原子而得到的结构的1价基团等。作为甾醇衍生物,可以举出胆固醇、胆甾烯醇(cholestanol)、豆甾醇、β-谷甾醇、羊毛甾醇和麦角固醇等,优选胆固醇或胆甾烯醇。

[0061] 在通式(5)和(13)的R^{20}为I并且为脂溶性维生素残基时,例如,可以举出具有从脂溶性维生素中除去羟基而得到的结构的1价基团。作为脂溶性维生素,具体地,可以举出视黄醇、麦角固醇、7-脱氢胆固醇、钙化醇、胆钙化醇、二氢麦角钙化醇、二氢速甾醇、生育酚、生育三烯酚等,优选生育酚。

[0062] 在通式(5)和(13)的R^{20}为I并且为甾醇衍生物残基时,例如,可以举出具有通过从甾醇衍生物中除去羟基而得到的结构的1价基团等。作为甾醇衍生物,具体地,可以举出胆固醇、胆甾烯醇、豆甾醇、β-谷甾醇、羊毛甾醇和麦角固醇等,优选胆固醇或胆甾烯醇。

[0063] II的结构为上述通式(6)表示的基团,k为表示亚甲基的重复单元数的2～10的整数,优选为2～7的整数。

[0064] 通式(6)中的R^{21}为碳原子数12～22的直链脂肪族烃基、碳原子数12～37的支链脂肪族烃基、脂溶性维生素残基或甾醇衍生物残基。脂肪族烃基可为直链或支链的,可为饱和或不饱和的。

[0065] 在通式(6)的R^{21}为直链脂肪族烃基时,该R^{21}的碳原子数为12～22,优选为12～20,更优选为14～20。具体地,可以举出十二烷基、十三烷基、十四烷基、十五烷基、十六烷基、十七烷基、十八烷基、十九烷基、二十烷基、二十一烷基、二十二烷基、十二碳烯基、十三碳烯基、十四碳烯基、十五碳烯基、十六碳烯基、十七碳烯基、十八碳烯基、十九碳烯基、二十碳烯基、二十一碳烯基、二十二碳烯基、十二碳二烯基、十三碳二烯基、十四碳二烯基、十五碳二烯基、十六碳二烯基、十七碳二烯基、十八碳二烯基、十九碳二烯基、二十碳二烯基、二十一碳二烯基(henicosadienyl group)、二十一碳二烯基(heneicosadienyl group)、二十二碳二烯基、十八碳三烯基、二十碳三烯基、二十碳四烯基、二十碳五烯基、二十二碳六烯基等。

[0066] 在通式(6)的R^{21}为支链脂肪族烃基时,该R^{21}的碳原子数为12～37,优选为14～37。具体地,可以举出异硬脂基、1-己基庚基、1-己基壬基、1-辛基壬基、1-辛基十一烷基、1-癸基十一烷基、1-十二烷基十三烷基、1-十四烷基十五烷基、1-十六烷基十七烷基、1-十八烷基十九烷基等,特别优选1-己基庚基、1-己基壬基、1-辛基壬基、1-辛基十一烷基、1-癸基十一烷基、1-十二烷基十三烷基、1-十四烷基十五烷基、1-十六烷基十七烷基。

[0067] 在通式(6)的R^{21}为脂肪族烃基且不饱和时,该脂肪族烃基的碳原子数为12～22,优选为12～20,更优选为14～20。该脂肪族烃基中含有的不饱和键的数量通常为1～6个,优选为1～3个,更优选为1个。不饱和键包括碳-碳双键和碳-碳三键,优选碳-碳双键。作为具有不饱和键的碳原子数12～22的脂肪族烃基,具体地,可以举出十二碳烯基、十三碳烯基、十

四碳烯基、十五碳烯基、十六碳烯基、十七碳烯基、十八碳烯基，十九碳烯基、十二碳二烯基、十三碳二烯基、十四碳二烯基、十五碳二烯基、十六碳二烯基、十七碳二烯基、十八碳二烯基、十九碳二烯基、二十碳二烯基、二十一碳二烯基、二十二碳二烯基、十八碳三烯基、二十碳三烯基、二十碳四烯基、二十碳五烯基、二十二碳六烯基等。

[0068] 在通式(6)的R^{21}为脂溶性维生素残基时，例如，可以举出具有通过从脂溶性维生素中除去羟基而得到的结构的1价基团。作为脂溶性维生素，具体地，可以举出视黄醇、麦角固醇、7-脱氢胆固醇、钙化醇、胆钙化醇、二氢麦角钙化醇、二氢速甾醇、生育酚、生育三烯酚等，优选生育酚。

[0069] 在通式(6)的R^{21}为甾醇衍生物残基时，例如，可以举出具有通过从甾醇衍生物中除去羟基而得到的结构的1价基团等。作为甾醇衍生物，具体地，可以举出胆固醇、胆甾烯醇、豆甾醇、β-谷甾醇、羊毛甾醇和麦角固醇等，优选胆固醇或胆甾烯醇。

[0070] III的结构为含有苯环和胍基、由7或8个碳原子、3个氮原子和氢原子构成的基团，优选为含有苯环和胍基、由7个碳原子、3个氮原子和氢原子构成的基团。此处，碳原子数是包括苯环和胍基中的碳原子数在内的整个基团的总数。氮原子数是胍基中的氮原子的数量。III的结构更优选为被胍基取代的苯基。

[0071] 通式(7)和(11)中，B为通式(8)、(9)或(10)表示的基团，优选为通式(8)表示的基团。另外，R^{22}为甲基或乙基，优选为甲基。

通式(7)和(11)中，n为表示亚甲基的重复单元数的1～10的整数，优选为1～5的整数，更优选为1。

[0072] 通式(8)中，选自R^{23}～R^{27}中的至少1个为羟基，优选地，选自R^{23}～R^{27}中的1个为羟基。

通式(8)的R^{23}～R^{27}中，除羟基以外的其余取代基各自独立地为氢原子、卤素原子或烷基，优选为氢原子。

优选的实施方式中，通式(8)中，R^{25}为羟基，R^{23}、R^{24}、R^{26}和R^{27}各自独立地为氢原子。

[0073] 通式(9)中，选自R^{28}～R^{34}中的至少1个为羟基，优选地，选自R^{28}～R^{34}中的1个为羟基。

通式(9)的R^{28}～R^{34}中，除羟基以外的其余取代基各自独立地为氢原子、卤素原子或烷基，优选为氢原子。

[0074] 通式(10)中，选自R^{35}～R^{41}中的至少1个为羟基，优选地，选自R^{35}～R^{41}中的1个为羟基。

通式(10)的R^{35}～R^{41}中，除羟基以外的其余取代基各自独立地为氢原子、卤素原子或烷基，优选为氢原子。

[0075] (工序1)

工序1是下述工序：使用叔丁氧基钾和叔丁醇，在非质子性溶剂存在下，使通式(7)表示的化合物反应，得到通式(11)表示的化合物的工序。

[0076] 在工序1中使用的叔丁氧基钾的使用量过多时，搅拌变得困难，在该使用量过少时，反应不进行。因此，相对于通式(7)表示的化合物，叔丁氧基钾的使用量优选为1.0～5.0当量，更优选为1.5～4.0当量。

[0077] 在工序1中使用的叔丁醇的使用量过多时，反应体系变得稀薄，反应不进行，在该

使用量过少时,搅拌变得困难。因此,相对于通式(7)表示的化合物,叔丁醇的使用量优选为5～20重量倍,更优选为7～10重量倍。

[0078] 工序1中使用的非质子性溶剂出于防止叔丁醇的凝固的目的而使用,因此需要与叔丁醇相容并且在熔点为0℃以下时是非反应性的。具体地,优选苯、甲苯,更优选甲苯。

[0079] 在工序1中使用的非质子性溶剂的使用量过多时,反应体系变得稀薄,反应不进行,在该使用量过少时,叔丁醇凝固,搅拌变得困难。因此,相对于通式(7)表示的化合物,非质子性溶剂的使用量优选为1～10重量倍,更优选为1～2重量倍。

[0080] 对工序1的反应时的温度没有特别限制,只要反应体系不固化,另外在反应溶剂的沸点以下的温度下可以控制即可,但优选为0～80℃,更优选为10～60℃。对反应时间没有特别限制,但优选为1～72小时,更优选为1～24小时。

[0081] 在工序1的反应后,可以不需要柱色谱法之类的生产性低的纯化工序,通过一般的公知技术进行纯化。具体地,可以进行用于除去亲水性杂质的水洗、利用离子交换树脂等的吸附纯化、用于除去溶剂的浓缩等。

[0082] (工序2)

工序2是下述工序:使用缩合剂,使通式(11)表示的化合物与通式(13)表示的化合物反应,得到通式(12)表示的化合物的工序。

[0083] 对工序2中使用的缩合剂没有限制,只要是通常的酯化反应中使用的试剂即可,没有限制,但优选能够在温和的条件下反应的碳二亚胺系缩合剂。具体地,为选自1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC盐酸盐;1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide Hydrochloride))、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(EDC;1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide))、N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC;N,N-二环己基碳化亚胺(N,N'-Dicyclohexylcarbodiimide))、和N,N'-二异丙基碳二亚胺(DIC;N,N'-二异丙基碳酰亚胺(N,N'-diisopropylcarbodiimide))中的缩合剂,更优选为EDC盐酸盐。相对于通式(11)表示的化合物的羟基,工序2中使用的缩合剂的使用量优选为0.9～3.0当量,更优选为1.0～2.0当量。另外,工序2的反应中,作为添加剂,可以添加4-二甲基氨基吡啶(DMAP)、三乙胺、三异丙胺、三丁胺等。相对于通式(11)表示的化合物的羟基,添加剂的使用量优选为0.1～0.5当量,更优选为0.1～0.3当量。

[0084] 对工序2中使用的溶剂没有特别限制,只要是原料可溶解且非质子性的溶剂即可,没有限制。具体地,可以举出氯仿、二氯甲烷、乙酸乙酯、甲苯,优选为氯仿、二氯甲烷。相对于通式(11)表示的化合物,工序2中使用的溶剂的使用量优选为3～50重量倍,更优选为5～20重量倍。

[0085] 对工序2的反应时的温度没有特别限制,但优选为0～80℃,更优选为10～30℃。对反应时间没有特别限制,但优选为1～72小时,更优选为1～24小时。

[0086] 在工序2的反应后,可以不需要柱色谱法之类的生产性低的纯化工序,通过一般的公知技术进行纯化。具体地,可以进行用于除去亲水性杂质的水洗、利用离子交换树脂等的吸附纯化、用于除去溶剂的浓缩等。

[0087] (工序3)

工序3是下述工序:在有机溶剂中,使用三氟甲磺酸、甲磺酸、三甲基氯硅烷(TMS-

Cl;Trimethylsilyl Chloride)和碘化钠的组合、或者三甲基碘硅烷(TMS-I;Trimethylsilyl iodide),对通式(12)表示的化合物的叔丁基进行脱保护,得到通式(1)表示的化合物的工序。

[0088] 对工序3中使用的有机溶剂没有特别限定,只要是通式(12)所示的化合物可溶、可以容易减压蒸馏除去的有机溶剂即可。具体地,可以使用乙腈、二氯甲烷、氯仿等,可使用单一的溶剂,或者可混合2种以上。

[0089] 相对于通式(12),工序3中使用的有机溶剂的量优选为2～30重量倍的量,更优选为5～20重量倍。在有机溶剂的量过多时,反应体系变得稀薄,反应不能进行,在有机溶剂的量过少时,存在芳基酯被试剂分解的可能性。

[0090] 工序3中,使用三氟甲磺酸、甲磺酸、TMS-Cl和碘化钠的组合、或者TMS-I中的任一种,对通式(12)表示的化合物的叔丁基进行脱保护。

[0091] 在通式(5)的R^{20}为I、脂肪族烃基为饱和的情况下,或者在通式(5)的R^{20}为II、通式(6)的R^{21}的脂肪族烃基为饱和的情况下,三氟甲磺酸、甲磺酸、TMS-Cl和碘化钠的组合、或者TMS-I的任一种均没有问题。

[0092] 在通式(5)的R^{20}为I、脂肪族烃基为不饱和的情况下,或者在通式(5)的R^{20}为II、通式(6)的R^{21}的脂肪族烃基为不饱和的情况下,TMS-Cl和碘化钠的组合、或者TMS-I与不饱和键反应,因此不能使用。因此,使用三氟甲磺酸或甲磺酸中的任一种。

[0093] 相对于通式(12),工序3中使用的三氟甲磺酸、甲磺酸、TMS-Cl和碘化钠的组合、或者TMS-I的量优选为0.5～6当量,更优选为1～4当量。在试剂的量过少时,反应不进行,在试剂的量过多时,存在芳基酯被试剂分解的可能性。

[0094] 工序3的反应温度优选为10～40℃,更优选为20～30℃。在温度过低时,反应不进行,在温度过高时,存在芳基酯分解的可能性。对反应时间没有特别限制,但优选为1～72小时,更优选为1～24小时。

[0095] 在工序3的反应后,可以通过一般的公知技术进行纯化。具体地,可以进行用于除去亲水性杂质的水洗、利用离子交换树脂等的吸附纯化、使用晶析的纯化、用于除去溶剂的浓缩等。

[0096] 本发明的制造方法中使用的通式(7)表示的化合物和通式(13)表示的化合物可以作为市售品获得,或者可以根据本身公知的方法制造。

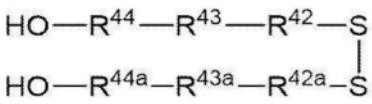
[0097] [阳离子性脂质的制造方法]

接着,对阳离子性脂质的制造方法进行说明。本发明的阳离子性脂质的制造方法包括:上述的含有芳基酯的羧酸的制造方法中的(工序1)、(工序2)和(工序3),以及

(工序4)将所得到的通式(1)表示的含有芳基酯的羧酸与具有二硫键、至少1个叔氮和至少1个羟基或氨基的化合物缩合的工序。叔氮的数量优选为1～4个,更优选为1或2个。羟基或氨基的数量优选为1～3个,更优选为1或2个。

该工序4中使用的化合物优选为以下通式(14)表示的化合物。

[0098] [化学式12]



(14)

[0099] 通式(14)中,R^{42}和R^{42a}各自独立地表示碳原子数1～6的亚烷基,可为直链状,或者

可具有支链,但优选直链状。该亚烷基的碳原子数优选为1～4,更优选为1～2。作为碳原子数1～6的亚烷基,具体地,可以举出亚甲基、亚乙基、三亚甲基、异亚丙基、四亚甲基、异亚丁基、五亚甲基、新亚戊基等。R^{42}和R^{42a}优选各自独立地为亚甲基、亚乙基、三亚甲基、异亚丙基或四亚甲基,最优选各自为亚乙基。R^{42}可与R^{42a}相同或不同,但优选地,R^{42}与R^{42a}为相同的基团。

[0100] R^{43}和R^{43a}各自独立地表示碳原子数为1～6、并且叔氨基的数量为1的非环状的烷基叔氨基、或者碳原子数为2～5、并且叔氨基的数量为1～2的环状的亚烷基叔氨基,优选地,各自独立地为碳原子数为2～5、并且叔氨基的数量为1～2的环状的亚烷基叔氨基。

[0101] 碳原子数为1～6、并且叔氨基的数量为1的非环状的烷基叔氨基中的碳原子数1～6的烷基可为直链状、支链状或环状。该烷基的碳原子数优选为1～3。作为碳原子数1～6的烷基,具体地,可以举出甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、1,2-二甲基丙基、2-甲基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、环己基等,优选甲基、乙基、丙基或异丙基,最优选甲基。

[0102] 碳原子数为1～6、并且叔氨基的数量为1的非环状的烷基叔氨基的优选的具体结构由C^1表示。

[0103] [化学式13]

$$C^1 = \begin{array}{c} R^{49} \\ | \\ N \\ \diagup \quad \diagdown \end{array} \qquad (16)$$

[0104] C^1的R^{49}表示碳原子数1～6的烷基,可为直链状、支链状、环状。该烷基的碳原子数优选为1～3。作为碳原子数1～6的烷基,具体地,可以举出甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、1,2-二甲基丙基、2-甲基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、环己基等,优选甲基、乙基、丙基或异丙基,最优选甲基。

[0105] 碳原子数为2～5、并且叔氨基的数量为1～2的环状的亚烷基叔氨基中的碳原子数优选为4～5。作为碳原子数为2～5、并且叔氨基的数量为1～2的环状的亚烷基叔氨基,具体地,可以举出亚氮杂环丙烷基(aziridylene group)、亚氮杂环丁烷基(azetidylene group)、亚吡咯烷基(pyrrolidylene group)、亚哌啶基(piperidylene group)、亚咪唑烷基(imidazolidylene group)、亚哌嗪基(piperazylene group),优选为亚吡咯烷基、亚哌啶基、亚哌嗪基,最优选为亚哌啶基。

[0106] 碳原子数为2～5、并且叔氨基的数量为1的环状的亚烷基叔氨基的优选的具体结构由C^2表示。

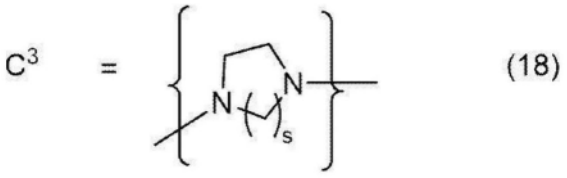
[0107] [化学式14]

$$C^2 = \left\{ \begin{array}{c} \\ N \\ \diagup \quad \diagdown \\ \quad (\quad)_r \end{array} \right\} \qquad (17)$$

[0108] C^2的r为1或2。在r为1时,C^2为亚吡咯烷基,在r为2时,C^2为亚哌啶基。

[0109] 碳原子数为2～5、并且叔氨基的数量为2的环状的亚烷基叔氨基的优选的具体结构由C^3表示。

[0110] [化学式15]



(18)

[0111] C^3的s为1或2。在s为1时，C^3为亚咪唑烷基，在s为2时，C^3为亚哌嗪基。

[0112] R^{43}可与R^{43a}相同或不同，但优选地，R^{43}与R^{43a}为相同的基团。

[0113] R^{44}和R^{44a}各自独立地表示碳原子数8以下的亚烷基或氧基二亚烷基，优选地，各自独立地为碳原子数8以下的亚烷基。

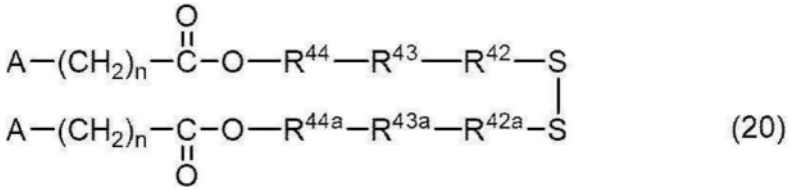
[0114] R^{44}和R^{44a}表示的碳原子数8以下的亚烷基可为直链状，或者可具有支链，但优选为直链状。该亚烷基中含有的碳原子数优选为6以下，最优选为4以下。作为碳原子数8以下的亚烷基，具体地，可以举出亚甲基、亚乙基、亚丙基、异亚丙基、四亚甲基、异亚丁基、五亚甲基、六亚甲基、七亚甲基、八亚甲基等，优选亚甲基、亚乙基、亚丙基、四亚甲基，最优选为亚乙基。

[0115] R^{44}和R^{44a}表示的碳原子数8以下的氧基二亚烷基是指介入有醚键的亚烷基(亚烷基-O-亚烷基)，2个存在的亚烷基的碳原子数的合计为8以下。此处，2个存在的亚烷基可相同或不同，但优选相同。作为碳原子数8以下的氧基二亚烷基，具体地，可以举出氧基二亚甲基、氧基二亚乙基、氧基二亚丙基、氧基二亚丁基等。优选氧基二亚甲基、氧基二亚乙基、氧基二亚丙基，最优选氧基二亚乙基。

[0116] R^{44}可与R^{44a}相同或不同，但优选地，R^{44}与R^{44a}为相同的基团。

[0117] 在工序4中使用的具有二硫键、至少1个叔氮和至少1个羟基或氨基的化合物为通式(14)表示的化合物时，阳离子性脂质为通式(20)表示的化合物。

[0118] [化学式16]

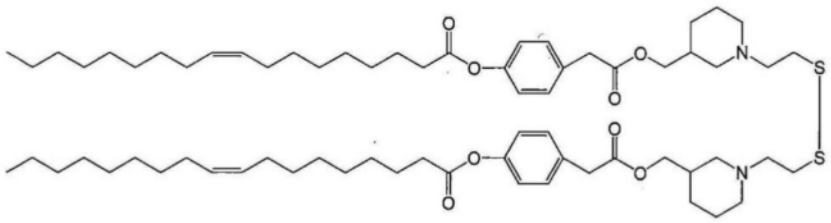
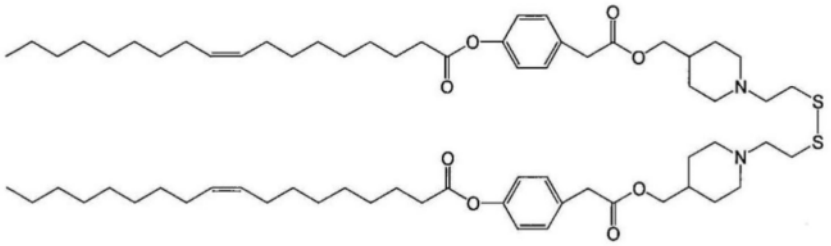
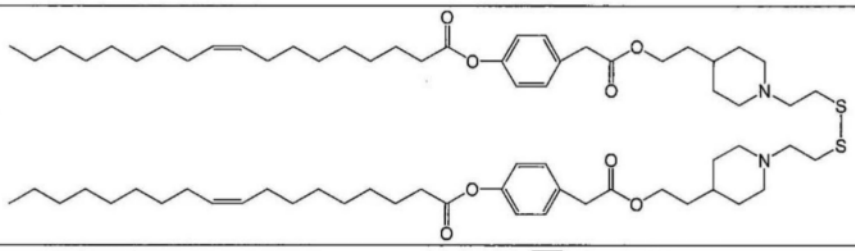
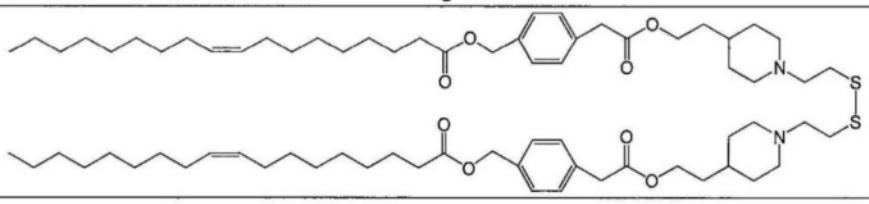
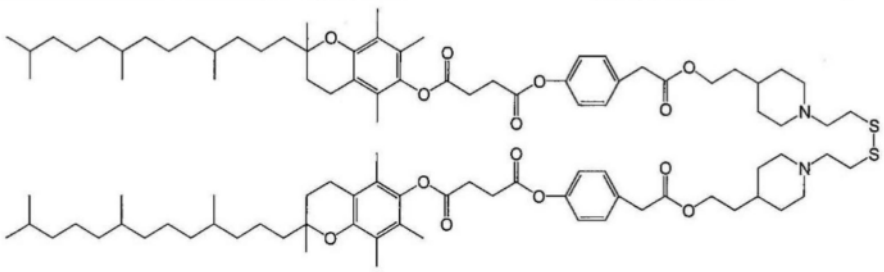


(20)

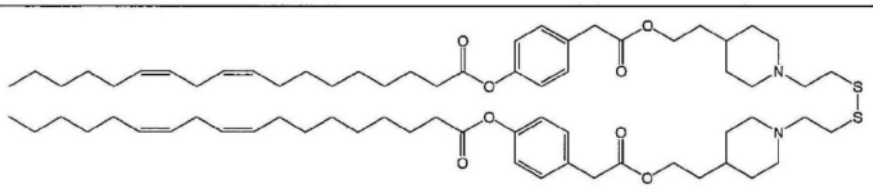
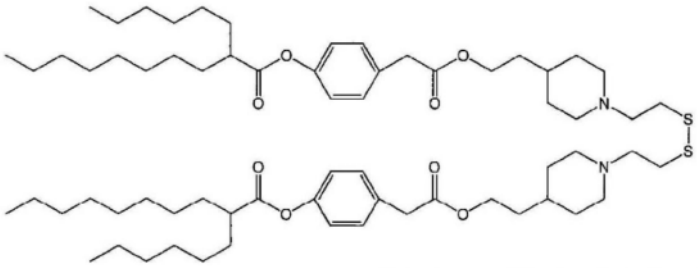
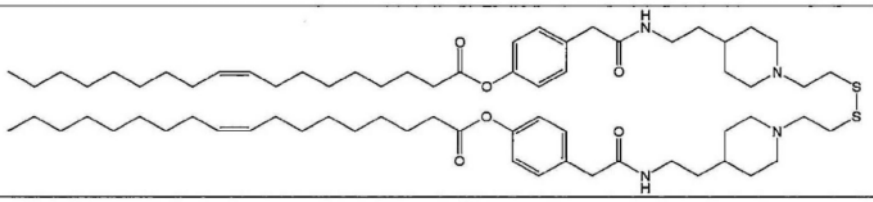
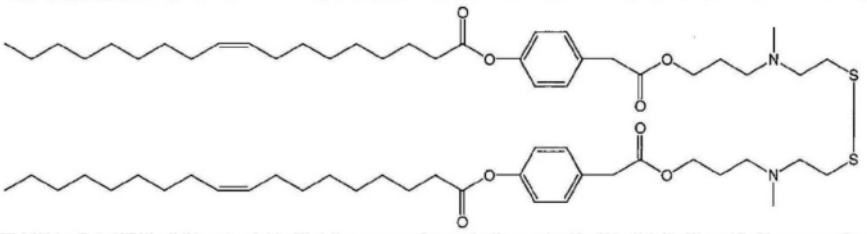
[0119] 通式(20)中，各符号与上述同义。

[0120] 作为阳离子性脂质的具体示例，可以举出以下的O-Ph-P3C1、O-Ph-P4C1、O-Ph-P4C2、O-Bn-P4C2、E-Ph-P4C2、L-Ph-P4C2、HD-Ph-P4C2、O-Ph-酰胺-P4C2、O-Ph-C3M。

[0121] [表1-1]

阳离子性脂质的名称	结构
O-Ph-P3C1	
O-Ph-P4C1	
O-Ph-P4C2（或者SS-OP）	
O-Bn-P4C2	
E-Ph-P4C2（或者SS-EP）	

[0122] [表1-2]

阳离子性脂质的名称	结构
L-Ph-P4C2	
HD-Ph-P4C2	
O-Ph-酰胺-P4C2	
O-Ph-C3M	

[0123] 工序4为下述工序:将通式(1)表示的含有芳基酯的羧酸与具有二硫键、至少1个叔氮和至少1个羟基或氨基的化合物缩合的工序。在优选的实施方式中,工序4为下述工序:将通式(1)表示的含有芳基酯的羧酸与上述的通式(14)表示的化合物的羟基缩合的工序。

对工序4中使用的缩合反应没有限制,只要使用一般的公知技术即可,但优选使用缩合剂进行反应。

[0124] 对工序4中使用的缩合剂没有限制,只要是通常的酯化反应中使用的试剂即可,但优选可以在温和的条件下反应的碳二亚胺系缩合剂。具体地,为选自1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC盐酸盐;1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide Hydrochloride))、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(EDC;1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide))、N,N'-二环已基碳二亚胺(DCC;N,N-二环已基碳化亚胺(N,N'-Dicyclohexylcarbodiimide)、和N,N'-二异丙基碳二亚胺(DIC;N,N'-二异丙基碳酰亚胺(N,N'-diisopropylcarbodiimide))中的缩合剂,更优选为EDC盐酸盐或EDC。相对于通式(14)表示的化合物的羟基,工序4中使用的缩合剂的使用量优选为0.9~3.0当量,更优选为1.0~2.0当量。另外,工序4的反应中,作为添加剂,可以添加4-二甲基氨基吡啶(DMAP)、三乙胺、三异丙胺、三丁胺等。相对于通式(14)表示的化合物的羟基,添加剂的使用量优选为0.1~0.5当量,更优选为0.1~0.3当量。

[0125] 对工序4中使用的溶剂没有特别限制,只要是原料可溶解且非质子性的溶剂即可。具体地,可以举出氯仿、二氯甲烷、乙酸乙酯、甲苯,优选为氯仿、二氯甲烷。相对于通式(14)表示的化合物,工序4中使用的溶剂的使用量优选为3～50重量倍,更优选为5～40重量倍。

[0126] 对工序4的反应时的温度没有特别限制,但优选为0～80℃,更优选为10～30℃。对反应时间没有特别限制,但优选为1～72小时,更优选为1～24小时。

[0127] 在工序4的反应后,可以通过一般的公知技术进行纯化。作为一例,可以进行用于除去亲水性杂质的水洗、利用离子交换树脂等的吸附纯化、用于除去溶剂的浓缩等。

[0128] 工序4中使用的通式(14)表示的化合物可以通过公知方法(例如,US2014/0335157A1、WO2016/121942A1中记载的方法)制造。

[实施例]

[0129] 以下,对本发明的实施例进行更详细的说明,但本发明不限于该实施例。

实施例中的"室温"通常是指约10～30℃,但不严格限定。

[0130] [实施例1]

工序1:4-羟基苯基乙酸叔丁酯的合成

在叔丁氧基钾(关东化学株式会社制造)338g(3.01mol)中,添加叔丁醇1600g和甲苯400g,使其溶解。向其中添加在4-羟基苯基乙酸甲酯(东京化成工业株式会社制造)250g(1.50mol)中添加叔丁醇400g和甲苯100g并使其溶解而得到的溶液后,在室温下反应16小时。在反应溶液中,添加在甲醇1000g中稀释了磷酸400g的溶液进行中和后,过滤分离析出的盐,用蒸发器浓缩滤液。在浓缩物中添加5%的碳酸氢钠水溶液1313g后,进行2次使用二氯甲烷1250g的萃取。在回收通过2次萃取而得到的二氯甲烷层并且混合后,添加50g氧化镁·氧化铝吸附剂KW-2000(协和化学工业株式会社制造),在室温下搅拌30分钟。在过滤分离KW-2000后,用蒸发器浓缩所得到的溶液。重复进行2次在浓缩物中添加甲苯750g、再次用蒸发器进行浓缩的操作后,将所得到的结晶进行真空干燥,得到4-羟基苯基乙酸叔丁酯225g(收率72mol%/4-羟基苯基乙酸甲酯)。

[0131] 4-羟基苯基乙酸叔丁酯的^{1}H-NMR谱(600MHz,CD_3OD)δ1.42(s,9H),δ3.40(s,2H),δ4.85(s,1H),δ6.70-6.73(d,2H),δ6.70-7.06(d,2H)

[0132] 工序2:4-油酰基氧基苯基乙酸叔丁酯的合成

在4-羟基苯基乙酸叔丁酯225g(1.08mol)中,添加氯仿2250g,使其溶解后,添加油酸(日油株式会社制造)299g(1.06mol)、DMAP(广荣化学株式会社制造)26g(0.22mol)和EDC盐酸盐(东京化成工业株式会社制造)269g(1.40mol),在室温下反应1小时。将反应后的溶液用0.1mol/L的盐酸2250g洗涤1次,用5%碳酸氢钠水溶液2250g洗涤1次,用离子交换水2250g洗涤1次后,用蒸发器浓缩。在浓缩物中添加已烷2250g后,添加硅胶PSQ100B(富士硅化学株式会社制造)45g,在室温下搅拌30分钟。在将PSQ100B过滤分离后,将滤液用蒸发器浓缩,将浓缩物真空干燥,得到4-油酰基氧基苯基乙酸叔丁酯486g(收率95mol%/4-羟基苯基乙酸叔丁酯)。

[0133] 4-油酰基氧基苯基乙酸叔丁酯的^{1}H-NMR谱(600MHz,$CDCl_3$)δ0.87-0.89(t,3H),δ1.20-1.57(m,29H),δ1.72-1.77(m,2H),δ2.00-2.10(m,4H)、δ2.52-2.55(t,2H)、δ3.50(s,2H)、δ5.30-5.40(m,2H)、δ7.02-7.30(d,2H)、δ7.26-7.28(d,2H)

[0134] 工序3:4-油酰基氧基苯基乙酸的合成

在4-油酰基氧基苯基乙酸叔丁酯298g(0.63mol)中,添加乙腈1192g和氯仿1192g,使其溶解后,添加在乙腈298g和氯仿298g中稀释了甲磺酸96.9g(1.01mol)的溶液,在室温下反应2小时。对反应后的溶液,使用离子交换水1490g进行3次洗涤后,用蒸发器进行浓缩。对浓缩后的粗产物使用己烷894g进行重结晶,回收结晶,得到4-油酰基氧基苯基乙酸159g(收率61mol%/4-油酰基氧基苯基乙酸叔丁酯)(收率:59mol%/油酸)。

[0135] 4-油酰基氧基苯基乙酸的^{1}H-NMR谱(600MHz,$CDCl_3$)δ0.89-0.91(t,3H),δ1.20-1.57(m,20H),δ1.72-1.85(m,2H),δ2.00-2.10(m,4H)、δ2.52-2.70(t,2H)、δ3.66(s,2H)、δ5.30-5.40(m,2H)、δ7.02-7.30(d,2H)、δ7.28-7.32(d,2H)

[0136] [实施例2]

工序1:4-羟基苯基乙酸叔丁酯的合成

按照实施例1的工序1中所述的方法合成标题化合物。

[0137] 工序2:4-(2-十六烷基十八烷酰基氧基)苯基乙酸叔丁酯的合成

在4-羟基苯基乙酸叔丁酯1.3g(6.2mmol)中,添加氯仿13.2g,使其溶解后,添加2-十六烷基十八烷酸(东京化成工业株式会社制造)3.0g(5.9mmol)、DMAP(广荣化学株式会社制造)148mg(1.3mmol)和EDC盐酸盐(东京化成工业株式会社制造)1.3g(6.8mmol),在室温下反应2小时。将反应后的溶液用0.1mol/L的盐酸13.0g洗涤1次,用5%碳酸氢钠水溶液13.0g洗涤1次,用离子交换水13.0g洗涤1次后,用蒸发器浓缩。在浓缩物中添加己烷13g后,添加PSQ100B(富士硅化学株式会社制造)260mg,在室温下搅拌30分钟。在将PSQ100B过滤分离后,用蒸发器浓缩滤液,将浓缩物真空干燥,得到4-(2-十六烷基十八烷酰基氧基)苯基乙酸叔丁酯3.7g(收率:86mol%/4-羟基苯基乙酸叔丁酯)。

[0138] 4-(2-十六烷基十八烷酰基氧基)苯基乙酸叔丁酯的^{1}H-NMR谱(600MHz,$CDCl_3$)δ0.87-0.90(t,6H),δ1.10-1.90(m,69H),δ2.50-2.60(m,1H)、δ3.51(s,2H)、δ7.00-7.01(d,2H)、δ7.26-7.28(d,2H)

[0139] 工序3:4-(2-十六烷基十八烷酰基氧基)苯基乙酸的合成

在4-(2-十六烷基十八烷酰基氧基)苯基乙酸叔丁酯3.7g(5.3mmol)中,添加氯仿29.3g,使其溶解后,添加在氯仿7.3g中稀释了甲磺酸0.8g(8.3mmol)的溶液,在室温下反应3小时。对反应后的溶液,使用离子交换水36.6g进行3次洗涤后,用蒸发器进行浓缩。对浓缩后的粗产物使用己烷18.6g进行重结晶,回收结晶,得到4-(2-十六烷基十八烷酰基氧基)苯基乙酸2.9g(收率:84mol%/4-(2-十六烷基十八烷酰基氧基)苯基乙酸叔丁酯)。

[0140] 4-(2-十六烷基十八烷酰基氧基)苯基乙酸的^{1}H-NMR谱(600MHz,$CDCl_3$)δ0.87-0.90(t,6H),δ1.10-1.90(m,60H),δ2.50-2.60(m,1H),δ3.51(s,2H)、δ7.00-7.01(d,2H),δ7.26-7.28(d,2H)

[0141] [实施例3]

工序1:4-羟基苯基乙酸叔丁酯的合成

按照实施例1的工序1中所述的方法合成标题化合物。

[0142] 工序2:4-(D-α-生育酚半琥珀酰基氧基)苯基乙酸叔丁酯的合成

在4-羟基苯基乙酸叔丁酯1.0g(4.8mmol)中,添加氯仿20.0g,使其溶解后,添加D-α-生育酚琥珀酸酯(东京化成工业株式会社制造)2.5g(4.7mmol)、DMAP(广荣化学株式会社制造)120mg(1.0mmol)和EDC盐酸盐(东京化成工业株式会社制造)1.2g(6.2mmol),在室温

下反应2小时。将反应后的溶液用0.1mol/L的盐酸20g洗涤1次,用5%碳酸氢钠水溶液20g洗涤1次,用离子交换水20g洗涤1次后,用蒸发器浓缩。在浓缩物中添加己烷20g后,添加PSQ100B(富士硅化学株式会社制造)200mg,在室温下搅拌30分钟。在将PSQ100B过滤分离后,用蒸发器浓缩滤液,将浓缩物真空干燥,得到4-(D-α-生育酚半琥珀酰基氧基)苯基乙酸叔丁酯2.5g(收率:80mol%/4-羟基苯基乙酸叔丁酯)。

[0143] 4-(D-α-生育酚半琥珀酰基氧基)苯基乙酸叔丁酯的^{1}H-NMR谱(600MHz,$CDCl_3$)δ0.80-0.90(t,12H),δ1.0-1.9(m,35H),δ1.96(s,3H),δ2.00(s,3H),δ2.08(s,3H),δ2.55-2.60(t,2H),δ2.81-2.84(t,2H),δ2.91-2.94(t,2H),δ3.50(s,2H),δ7.02-7.30(d,2H),δ7.26-7.28(d,2H)

[0144] 工序3:4-(D-α-生育酚半琥珀酰基氧基)苯基乙酸的合成

在4-(D-α-生育酚半琥珀酰基氧基)苯基乙酸叔丁酯1.4g(2.0mmol)中,添加氯仿12.0g,使其溶解后,添加在2.0g氯仿中稀释了甲磺酸0.3g(3.2mmol)的溶液,在室温下反应3小时。对反应后的溶液,使用离子交换水12.1g进行3次洗涤后,用蒸发器进行浓缩。对浓缩后的粗产物使用己烷4.5g进行重结晶,回收结晶,得到4-(D-α-生育酚半琥珀酰基氧基)苯基乙酸0.6g(收率:55mol%/4-(D-α-生育酚半琥珀酰基氧基)苯基乙酸叔丁酯)。

[0145] 4-(D-α-生育酚半琥珀酰基氧基)苯基乙酸的^{1}H-NMR谱(600MHz,$CDCl_3$)δ0.80-0.90(t,12H),δ1.0-1.9(m,26H),δ1.96(s,3H),δ2.00(s,3H)、δ2.08(s,3H),δ2.55-2.60(t,2H),δ2.81-2.84(t,2H),δ2.91-2.94(t,2H),δ3.66(s,2H)、δ7.02-7.30(d,2H),δ7.28-7.32(d,2H)

[0146] [实施例4]

工序1:4-羟基苯基乙酸叔丁酯的合成

按照实施例1的工序1中所述的方法合成标题化合物。

[0147] 工序2:4-亚油酰基氧基苯基乙酸叔丁酯的合成

在4-羟基苯基乙酸叔丁酯1.0g(4.8mmol)中,添加氯仿10.0g,使其溶解后,添加亚油酸(日油株式会社制造)1.0g(4.7mmol)、DMAP(广荣化学株式会社制造)120mg(1.0mmol)和EDC盐酸盐(东京化成工业株式会社制造)1.2g(6.2mmol),在室温下反应2小时。将反应后的溶液用0.1mol/L的盐酸10g洗涤1次,用5%碳酸氢钠水溶液10g洗涤1次,用离子交换水10g洗涤1次后,用蒸发器浓缩。在浓缩物中添加己烷10g后,添加PSQ100B(富士硅化学株式会社制造)200mg,在室温下搅拌30分钟。在将PSQ100B过滤分离后,用蒸发器浓缩滤液,将浓缩物真空干燥,得到4-亚油酰基氧基苯基乙酸叔丁酯1.8g(收率:80mol%/4-羟基苯基乙酸叔丁酯)。

[0148] 4-亚油酰基氧基苯基乙酸叔丁酯的^{1}H-NMR谱(600MHz,$CDCl_3$)δ0.87-0.90(t,3H),δ1.20-1.40(m,23H),δ1.55-1.62(m,2H),δ1.97-2.07(m,4H),δ2.27-2.30(t,2H),δ2.76-2.78(t,2H),δ3.50(s,2H),δ5.32-5.39(m,4H),δ7.02-7.30(d,2H),δ7.26-7.28(d,2H)

[0149] 工序3:4-亚油酰基氧基苯基乙酸的合成

在4-亚油酰基氧基苯基乙酸叔丁酯1.0g(2.0mmol)中,添加乙腈4.0g和氯仿4.0g,使其溶解后,添加在乙腈1.0g和氯仿1.0g中稀释了甲磺酸0.3g(3.2mmol)的溶液,在室温下反应3小时。对反应后的溶液,使用离子交换水10.0g进行3次洗涤后,用蒸发器进行浓缩。对浓缩后的粗产物使用己烷3g进行重结晶,回收结晶,得到4-亚油酰基氧基苯基乙酸0.5g(收

率:60mol%/4-亚油酰基氧基苯基乙酸叔丁酯)。

[0150] 4-亚油酰基氧基苯基乙酸的^{1}H-NMR谱(600MHz,$CDCl_3$)δ0.87-0.90(t,3H),δ1.20-1.40(m,14H),δ1.55-1.62(m,2H),δ1.97-2.07(m,4H),δ2.27-2.30(t,2H),δ2.76-2.78(t,2H),δ3.66(s,2H),δ5.32-5.39(m,4H),δ7.02-7.30(d,2H),δ7.28-7.32(d,2H)

[0151] [实施例5]

工序1:4-羟基苯基乙酸叔丁酯的合成

按照实施例1的工序1中所述的方法合成标题化合物。

[0152] 工序2:4-(2-己基癸酰基氧基)苯基乙酸叔丁酯的合成

在4-羟基苯基乙酸叔丁酯1.0g(4.8mmol)中,添加氯仿10.0g,使其溶解后,添加2-己基癸酸(东京化成工业株式会社制造)1.2g(4.7mmol)、DMAP(广荣化学株式会社制造)120mg(1.0mmol)和EDC盐酸盐(东京化成工业株式会社)1.2g(6.2mmol),在室温下反应2小时。将反应后的溶液用0.1mol/L的盐酸10g洗涤1次,用5%碳酸氢钠水溶液10g洗涤1次,用离子交换水10g洗涤1次后,用蒸发器浓缩。在浓缩物中添加己烷10g后,添加PSQ100B(富士硅化学株式会社)200mg,在室温下搅拌30分钟。在将PSQ100B过滤分离后,用蒸发器浓缩滤液,将浓缩物真空干燥,得到4-(2-己基癸酰基氧基)苯基乙酸叔丁酯1.7g(收率:80mol%/4-羟基苯基乙酸叔丁酯)。

[0153] 4-(2-己基癸酰基氧基)苯基乙酸叔丁酯的^{1}H-NMR谱(600MHz,$CDCl_3$)δ0.77-0.89(t,6H),δ1.27-1.42(m,29H),δ1.71-1.77(m,4H),δ2.52-2.56(m,1H)、δ3.50(s,2H),δ7.02-7.30(d,2H),δ7.26-7.28(d,2H)

[0154] 工序3:4-(2-己基癸酰基氧基)苯基乙酸的合成

在4-(2-己基癸酰基氧基)苯基乙酸叔丁酯1.0g(2.2mmol)中,添加乙腈4.0g和氯仿4.0g,使其溶解后,添加在乙腈1.0g和在氯仿1.0g中稀释了甲磺酸0.3g(3.6mmol)的溶液,在室温下反应3小时。对反应后的溶液,使用离子交换水10.0g进行3次洗涤后,用蒸发器进行浓缩。对浓缩后的粗产物使用己烷3g进行重结晶,回收结晶,得到4-(2-己基癸酰基氧基)苯基乙酸0.5g(收率:55mol%/4-(2-己基癸酰基氧基)苯基乙酸叔丁酯)。

[0155] 4-(2-己基癸酰基氧基)苯基乙酸的^{1}H-NMR谱(600MHz,$CDCl_3$)δ0.77-0.89(t,6H),δ1.27-1.42(m,20H),δ1.71-1.77(m,4H),δ2.52-2.56(m,1H),δ3.64(s,2H),δ7.03-7.06(m,2H),δ7.28-7.31(m,2H)

[0156] [实施例6]

工序1:4-羟基苯基乙酸叔丁酯的合成

按照实施例1的工序1中所述的方法合成标题化合物。

[0157] 工序2:4-(9-(十七烷-9-基氧基)-9-氧代壬酰基氧基)苯基乙酸叔丁酯的合成

在4-羟基苯基乙酸叔丁酯1.0g(4.8mmol)中,添加氯仿10.0g,使其溶解后,添加9-(十七烷-9-基氧基)-9-氧代壬酸(通过专利文献3中记载的方法合成)2.0g(4.7mmol)、DMAP(广荣化学株式会社制造)120mg(1.0mmol)和EDC盐酸盐(东京化成工业株式会社制造)1.2g(6.2mmol),在室温下反应2小时。将反应后的溶液用0.1mol/L的盐酸15g洗涤1次,用5%碳酸氢钠水溶液15g洗涤1次,用离子交换水15g洗涤1次后,用蒸发器浓缩。在浓缩物中添加己烷15g后,添加PSQ100B(富士硅化学株式会社制造)200mg,在室温下搅拌30分钟。在将PSQ100B过滤分离后,将滤液用蒸发器浓缩,将浓缩物真空干燥,得到4-(9-(十七烷-9-基氧

基)-9-氧代壬酰基氧基)苯基乙酸叔丁酯2.4g(收率80mol%/4-羟基苯基乙酸叔丁酯)。

[0158] 4-(9-(十七烷-9-基氧基)-9-氧代壬酰基氧基)苯基乙酸叔丁酯的^{1}H-NMR谱(600MHz,$CDCl_3$)δ0.84-0.90(t,6H),δ1.20-1.40(m,39H),δ1.55-1.70(m,4H),δ1.40-1.50(m,4H),δ2.25-2.34(m,4H),δ4.80-4.90(m,1H),δ3.50(s,2H),δ7.02-7.30(d,2H),δ7.26-7.28(d,2H)

[0159] 工序3:4-(9-(十七烷-9-基氧基)-9-氧代壬酰基氧基)苯基乙酸的合成

在4-(9-(十七烷-9-基氧基)-9-氧代壬酰基氧基)苯基乙酸叔丁酯1.2g(2.0mmol)中,添加氯仿10.0g,使其溶解后,添加在氯仿2.0g中稀释了甲磺酸0.3g(3.2mmol)的溶液,在室温下反应3小时。对反应后的溶液,使用离子交换水14.0g进行3次洗涤后,用蒸发器进行浓缩。对浓缩后的粗产物使用己烷3.6g进行重结晶,回收结晶,得到4-(9-(十七烷-9-基氧基)-9-氧代壬酰基)氧基苯基乙酸0.6g(收率55mol%/4-(9-(十七烷-9-基氧基)-9-氧代壬酰基氧基)苯基乙酸叔丁酯)。

[0160] 4-(9-(十七烷-9-基氧基)-9-氧代壬酰基氧基)苯基乙酸的^{1}H-NMR谱(600MHz,$CDCl_3$)δ0.84-0.90(t,6H),δ1.20-1.40(m,30H),δ1.55-1.70(m,4H),δ1.40-1.50(m,4H),δ2.25-2.34(m,4H),δ4.80-4.90(m,1H),δ3.66(s,2H),δ7.02-7.30(d,2H),δ7.28-7.32(d,2H)

[0161] [实施例7]

工序1:4-羟基苯基乙酸叔丁酯的合成

在叔丁氧基钾(关东化学(株)制)6077g(54.2mol)中,添加叔丁醇19.20kg和甲苯4800g,使其溶解。向其中添加在4-羟基苯基乙酸甲酯(东京化成工业株式会社制造)3000g(18.1mol)中添加叔丁醇4800g和甲苯1200g并使其溶解而得到的溶液后,在40℃下反应2小时。在反应溶液中,添加在甲醇12.00kg中稀释了磷酸6300g的溶液,进行中和后,将析出的盐过滤分离,用蒸发器浓缩滤液。在浓缩物中添加5%碳酸氢钠水溶液15.75kg后,进行2次使用二氯甲烷25.50kg的萃取。回收通过2次萃取而得到的二氯甲烷层,进行混合后,添加氧化镁·氧化铝吸附剂KW-2000(协和化学工业株式会社制造)600g,在室温下搅拌30分钟。在将KW-2000过滤分离后,将所得到的溶液用蒸发器浓缩。在重复进行2次在浓缩物中添加甲苯9000g、再次用蒸发器进行浓缩的操作后,将所得到的结晶真空干燥,得到4-羟基苯基乙酸叔丁酯2935g(收率78mol%/4-羟基苯基乙酸甲酯)。

[0162] 工序2:4-油酰基氧基苯基乙酸叔丁酯的合成

在4-羟基苯基乙酸叔丁酯20.0g(0.096mol)中,添加氯仿200g,使其溶解后,添加油酸(日油株式会社制造)29.9g(0.106mol)、DMAP 2.35g(0.019mol)和EDC盐酸盐(东京化成工业株式会社制造)23.9g(0.125mol),在室温下反应1小时。将反应后的溶液用离子交换水200g洗涤1次,用0.1mol/L的盐酸200g和叔丁醇100g洗涤1次,用5%碳酸氢钠水溶液200g洗涤1次,用离子交换水100g洗涤1次后,用蒸发器浓缩。在浓缩物中添加己烷200g后,添加硅胶PSQ100B(富士硅化学株式会社制造)4g,在室温下搅拌30分钟。在将PSQ100B过滤分离后,添加水滑石吸附剂KW-1000(协和化学工业株式会社制造)20g,在室温下搅拌30分钟。在将KW-1000过滤分离后,用蒸发器浓缩,将浓缩物真空干燥,得到4-油酰基氧基苯基乙酸叔丁酯42.7g(收率94mol%/4-羟基苯基乙酸叔丁酯)。

[0163] 工序3:4-油酰基氧基苯基乙酸的合成

4-油酰基氧基苯基乙酸叔丁酯25.0g(0.053mol)中,添加乙腈100g,使其溶解后,添加在乙腈25g中稀释了甲磺酸8.13g(0.085mol)的溶液,在室温下反应2小时。在对反应后的溶液添加氯仿125g后,使用离子交换水125g进行3次洗涤。洗涤后,添加DMAP 1.29g(0.011mol)和离子交换水25g,搅拌30分钟,使用0.1mol/L的盐酸125g洗涤1次,使用离子交换水125g洗涤2次。用蒸发器浓缩后,使用已烷68g进行重结晶,回收结晶,得到4-油酰基氧基苯基乙酸16.0g(收率73mol%/4-油酰基氧基苯基乙酸叔丁酯)。

[0164] [比较例1]

专利文献2中记载的方法

油酸酐的合成

在室温下将油酸(日油株式会社制造)7.0g(24.8mmol)溶解在氯仿56g中,冷却至10~15℃。向其中滴加用氯仿14g溶解有DCC((株)大阪合成有机化学研究所制造)2.5g(12.1mmol)的悬浮液,在10~25℃下反应2小时。在过滤反应溶液后,通过蒸发器浓缩滤液。将所得到的浓缩物再溶解在已烷21g中,通过过滤除去不溶物。将所得到的滤液用蒸发器浓缩,得到油酸酐6.0g。

[0165] 4-油酰基氧基苯基乙酸的合成

将油酸酐4.3g(7.9mmol)和4-羟基苯基乙酸(东京化成工业株式会社制造)0.6g(3.9mmol)溶解在氯仿65g中。向其中添加DMAP(广荣化学株式会社制造)0.2g(1.6mmol),在室温下反应9小时。将反应溶液用10%乙酸水溶液22g洗涤2次,用离子交换水22g洗涤2次后,向有机层中添加硫酸镁(关东化学株式会社制造)1.3g,搅拌30分钟。在将硫酸镁过滤分离后,用蒸发器浓缩滤液。将浓缩物用已烷28g再溶解,在将不溶物过滤分离后,进行6次使用乙腈17g的萃取。回收乙腈层,用蒸发器浓缩,得到1.8g的与实施例1相同的4-油酰基氧基苯基乙酸(收率:37mol%/4-羟基苯基乙酸(收率:24mol%/油酸)(cf.实施例1收率:59mol%/油酸)。

[0166] 4-油酰基氧基苯基乙酸的^{1}H-NMR谱(600MHz,$CDCl_3$)δ0.89-0.91(t,3H),δ1.20-1.57(m,20H),δ1.72-1.85(m,2H),δ2.00-2.10(m,4H),δ2.52-2.70(t,2H),δ3.66(s,2H),δ5.30-5.40(m,2H),δ7.02-7.30(d,2H),δ7.28-7.32(d,2H)

[0167] [分析方法]

取100μL的实施例1~7和比较例1的反应后的溶液,与1mL氘代氯仿混合后,实施^{1}H-NMR测定。4-羟基苯基乙酸结构的相当于苄基位(理论积分值:2)的3.5ppm~4.0ppm的峰的全部积分值设定为2.000,求出4-羟基苯基乙酸的低聚物特有的亚甲基峰3.84ppm的积分值,由此算出相对于4-羟基苯基乙酸结构的低聚物的摩尔量。另外,由于积分值设定为检测到0.001为止,因此检测限为0.05mol%(=0.001/2.000)。结果示于表2。

[0168] [表2]

反应后的样品	低聚物量（mol%） 相对于4-羟基苯基乙酸的摩尔量
实施例1	未检出
实施例2	未检出
实施例3	未检出
实施例4	未检出
实施例5	未检出
实施例6	未检出
实施例7	未检出
比较例1	10.73

[0169] 根据以上的结果,在实施例中低聚物未检出,与比较例1相比成功地抑制低聚物量,因此本制造方法作为药品及用作其原料的化学物质的制造方法是有用的。

[0170] [实施例8]

工序4:O-Ph-P4C2的合成

在室温下将按照US2014/0335157A1中记载的方法合成的双{2-[4-(2-羟乙基)哌啶基]乙基}二硫化物(di-4PE体)48.0g(0.13mol)、通过实施例1的方法得到的4-油酰基氧基苯基乙酸111.5g(0.27mol)和DMAP 6.2g(0.05mol)溶解在二氯甲烷1680g中。向其中添加EDC 73.3g(0.38mol),在20～30℃下反应21小时。将反应溶液用离子交换水1200g洗涤2次后,用蒸发器浓缩有机层,得到161g粗产物。将所得到的粗产物进行柱纯化,得到O-Ph-P4C2117.5g。

[0171] O-Ph-P4C2的^{1}H-NMR谱(600MHz,$CDCl_3$)δ0.86-0.90(t,6H),δ1.22-1.42(m,46H),δ1.54-1.76(m,12H),δ1.94-2.03(m,12H)、δ2.52-2.56(m,4H)、δ2.62-2.66(m,4H)、δ2.80-2.89(m,8H)、δ3.59(s,4H),δ4.11-4.14(t,4H),δ5.34-5.37(m,4H),δ7.02-7.05(m,4H),δ7.26-7.30(m,4H)

[0172] [实施例9]

工序4:E-Ph-P4C2的合成

在室温下将di-4PE体0.350g(0.929mmol)、通过实施例3的方法得到的4-(D-α-生育酚半琥珀酰基氧基)苯基乙酸1.04g(1.95mmol)和DMAP 0.0454g(0.372mmol)溶解在氯仿10.5g中。向其中添加EDC 0.534g(2.79mmol),在30～35℃下反应4小时。将反应溶液用20%盐水7.00g洗涤2次后,用硫酸镁0.350g脱水。在将硫酸镁过滤后,用蒸发器浓缩滤液,得到粗产物1.31g。将所得到的粗产物进行柱纯化,得到E-Ph-P4C20.860g。

[0173] E-Ph-P4C2的^{1}H-NMR谱(600MHz,$CDCl_3$)δ0.83-0.87(m,24H),δ1.02-1.85(m,66H),δ1.94-1.98(m,10H),δ2.00(s,6H)、δ2.08(s,6H),δ2.53-2.66(m,8H),δ2.71-2.85(m,8H),δ2.85-2.95(m,8H),δ3.65(s,4H),δ4.11-4.14(t,4H),δ7.05-7.08(m,2H),δ7.27-7.31(m,2H)

[产业上的可利用性]

[0174] 本发明的制造方法可以用作要求高纯度品的药品的原料、LNP原料等的制造方法。

通过本发明的制造方法制造的阳离子性脂质作为LNP原料是有用的。

[0175] 本申请基于在日本提出申请的专利申请2022-051920,其内容全部包含在本说明书中。