

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2020년 9월 17일 (17.09.2020) **WIPO | PCT**



(10) 국제공개번호
WO 2020/184797 A1

- (51) 국제특허분류:
C07C 277/08 (2006.01) *A23L 3/3526* (2006.01)
A23L 3/3463 (2006.01) *C07C 279/14* (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2019/011982
- (22) 국제출원일: 2019년 9월 17일 (17.09.2019)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2019-0027372 2019년 3월 11일 (11.03.2019) KR
- (71) 출원인: 고려대학교 산학협력단 (**KOREA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION**)
[KR/KR]; 02841 서울시 성북구 안암로 145, Seoul (KR).
- (72) 발명자: 하덕찬 (**HA, Deok-Chan**); 02841 서울시 성북구 안암로 145, Seoul (KR). 한호규 (**HAN, Hogyu**); 02841

서울시 성북구 안암로 145, Seoul (KR). 심재호 (**SHIM, Jae Ho**); 02841 서울시 성북구 안암로 145, Seoul (KR). 광성덕 (**KWAG, Sung-Duk**); 02841 서울시 성북구 안암로 145, Seoul (KR). 이성언 (**LEE, Seong-Eon**); 02841 서울시 성북구 안암로 145, Seoul (KR).

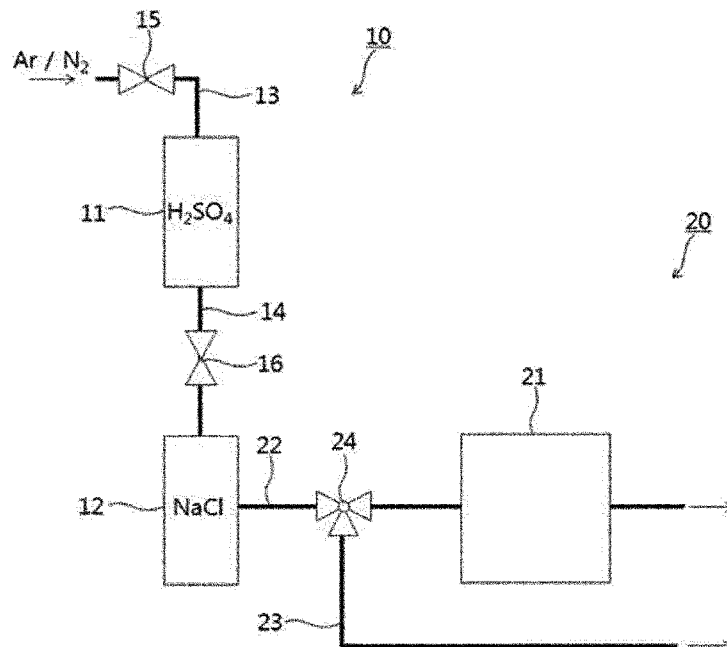
(74) 대리인: 정은열 (**JUNG, Eun Youl**); 06149 서울시 강남구 테헤란로55길 21, 402호 (정앤김 특허법률사무소), Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA,

(54) Title: ECO-FRIENDLY METHOD FOR PREPARING UNNATURAL AMINO ACID-BASED ANTIBACTERIAL AND ANTIBIOTIC PRESERVATIVE

(54) 발명의 명칭: 비천연 아미노산 기반의 항균 항생 방부제의 친환경적 제조방법

100



(57) Abstract: The present invention relates to: an eco-friendly method capable of synthesizing an unnatural amino acid-based antibacterial and antibiotic preservative, which has excellent antibacterial and antibiotic performance, in a high yield and with excellent processing efficiency; and a mass production system therefor. According to the present invention, a unnatural amino acid-based antibacterial and antibiotic preservative, which has excellent antibacterial and antibiotic performance, can be mass synthesized in a high yield and with excellent processing efficiency by an eco-friendly method, and thus the present invention can be used in various fields of the eco-friendly material industry such as that of cosmetic preservatives, food preservatives, cosmetic materials, biomedicines, functional amino acids, natural antibiotic alternatives, agrifood water preservatives, acaricides and the like such as preservatives or antibacterial



WO 2020/184797 A1

PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

and sterilizing agents.

(57) 요약서: 본 발명은 항균 및 항생 성능이 뛰어난 비천연 아미노산 기반의 항균 항생 방부제를 친환경적인 방법과 높은 수율과 우수한 공정 효율로 합성할 수 있는 방법 및 이의 대량생산 시스템에 관한 것으로서, 본 발명에 따르면 항균 및 항생 성능이 뛰어난 비천연 아미노산 기반의 항균 항생 방부제를 친환경적인 방법과 높은 수율과 우수한 공정 효율로 대량 합성할 수 있어 방부제나 항균제, 기타 살균소독제 등 화장품 방부제, 식품 보존제, 화장품 원료, 바이오 의약품, 기능성 아미노산, 천연 항생제 대체제, 농식품 용수 보존제, 진드기 살비제 등 친환경 소재 산업의 다양한 분야에서 활용할 수 있다.

명세서

발명의 명칭: 비천연 아미노산 기반의 항균 항생 방부제의 친환경적 제조방법

기술분야

- [1] 본 발명은 비천연 아미노산 기반의 항균 항생 방부제에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 항균 및 항생 성능이 뛰어난 비천연 아미노산 기반의 항균 항생 방부제를 친환경적인 방법과 높은 수율과 우수한 공정 효율로 합성할 수 있는 방법 및 이의 대량생산 시스템에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 방부제나 항생제는 현재 내성으로 인한 문제점과 슈퍼박테리아의 출현으로 새로운 기작을 가지는 제제의 개발이 요구되는 상황이며, 다양한 항균 활성을 지니는 후보 물질을 활용하여 그 문제점을 해결하려는 시도가 이루어지고 있다.
- [3] 본 발명에서 제조하고자 하는 LAE (에틸라우로일알지네이트)는 수분 함유한 물티슈 (천연펄프, 면, 텐셀 원단, 천연섬유 원단, 부직포, 합성섬유 원단, 혼방 섬유 원단 등)에 적용 될 수 있고, 다양한 식품류 등에도 적용할 수 있다.
- [4] 또한, 기존에 방부제로 현재 가장 널리 사용되고 있는 사급 암모늄계열의 세틸피리디늄클로라이드 (Cetylpyridinium chloride, CPC)는 시간이 지남에 따라 거품 생성량이 증가하게 되어 소포제를 사용하여야 하며, 이 경우 제조 공정상의 오염 및 공정의 비효율성 등 다양한 문제를 나타낸다. 또한, 미생물 오염에 취약한 현상 등의 다양한 문제점들도 존재한다. 또한, 제품의 제조 과정에서 여러 균이 증식되는데 이 중 부르크홀데리아 (*Burkholderia* sp.) 균은 제조 설비에 의해서 감염될 수 있는 문제점이 있다. 상기와 같은 이유로 세틸피리디늄 클로라이드와 같은 이러한 사급 암모늄계열의 물질들의 사용량을 현저하게 줄이거나 완전히 대체하는 새로운 방부제 개발이 시급하다고 할 수 있다.
- [5] 상기 세틸피리디늄클로라이드의 사용량을 현저하게 줄이거나 완전히 대체하는 새로운 방부제를 개발함에 따라 국내외에서 방부제 성분으로 흔하게 사용되었던 크림바졸의 사용량이 증가하고 있는 추세이다. 최근 방부제로 사용되고 있는 크림바졸 (Climbazole)은 흰색의 결정성 분말로서 미국의 환경 연구 비영리단체인 EWG 스킨딕 등급에서 0등급으로 자극도나 위험도가 다른 성분에 비해 낮은 것으로 알려져 있다. 또한, 크림바졸은 난형 비강진균과 트리코파이트균에 대해 배타적이고 지속적인 살균효과가 있는 것으로 알려져 있지만, 물에 녹지 않으며, 잠재적인 독성이 있는 유해 물질이다.
- [6] 또한, 그람음성 간균은 병원 감염의 주요 원인균으로 근래는 그 내성 범위가 정도가 더욱 심해지고 있어 경험적 항생제의 선택을 더욱 어렵게 하고 있다. 특히 우리나라에서 분리되는 그람음성 간균은 흔히 사용되는 항생제에 대한 내성률이 외국에 비하여 현저히 높을 뿐만 아니라 최근에는 내성을 보이는

그람음성 간균도 확대되고 있는 실정이다.

발명의 상세한 설명

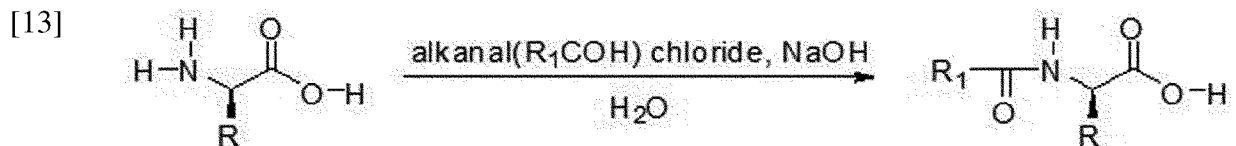
기술적 과제

- [7] 현재까지 알려진 LAE (에틸라우로일알지네이트)의 제조방법에 따르면, 저온 반응 조건 및 pH 영향을 많이 받는 조건하에서 이루어지는 제조방법이 대부분이고, 합성을 위한 시약의 사용량, 합성시간 등의 공정 비용 효율이 낮은 문제점이 있다.
- [8] 따라서, 본 발명은 이와 같은 문제점을 해결하고자 생분해성이며, 항균 및 항생 성능이 뛰어난 비천연 아미노산 기반의 항균 항생 방부제를 친환경적인 방법과 높은 수율과 우수한 공정 효율로 합성할 수 있는 방법을 제공하여 내성 문제와 슈퍼박테리아의 문제, 그리고 대량 생산의 문제점을 해결하고자 한다.
- [9] 즉, 본 발명은 아미노산으로부터 항균성 방부 효과를 지닌 방부제를 수득하는 방법으로서 사용되는 합성 장비와 이를 이용한 합성 방법을 제공하고자 한다.

과제 해결 수단

- [10] 따라서, 본 발명은 상기 과제를 해결하기 위하여 하기 단계를 포함하여 하기 [화학식 1]로 표시되는 비천연 아미노산 기반의 항균 항생 방부제의 합성방법을 제공한다.
- [11] (i) 하기 [반응식 A]에 따라 아미노산을 출발 물질로 하여 [화학식 2]로 표시되는 중간체를 수득하는 단계,

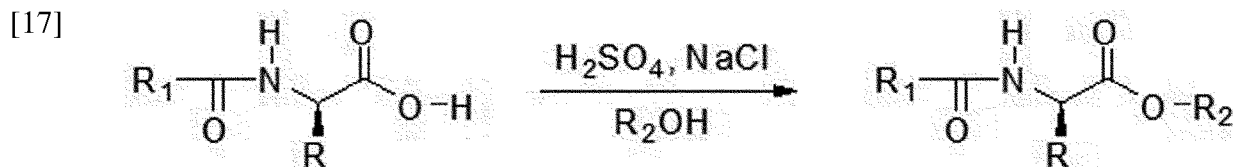
[12] [반응식 A]



[14] [화학식 2]

- [15] (ii) 하기 [반응식 B]에 따라 [화학식 2]로부터 [화학식 1]을 수득하는 단계,

[16] [반응식 B]



[18] [화학식 1]

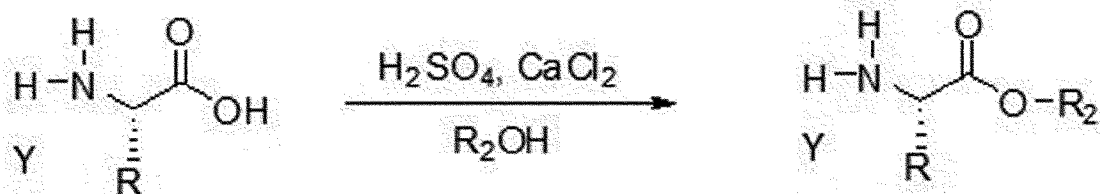
[19]

- [20] 또한, 본 발명은 상기 과제를 해결하기 위하여 하기 단계를 포함하여 하기 [화학식 3]으로 표시되는 비천연 아미노산 기반의 항균 항생 방부제의 합성방법을 제공한다.

- [21] (iii) 하기 [반응식 C]에 따라 염 존재 하에서 아미노산 유도체를 출발 물질로 하여 [화학식 4]로 표시되는 중간체를 수득하는 단계,

[22] [반응식 C]

[23]

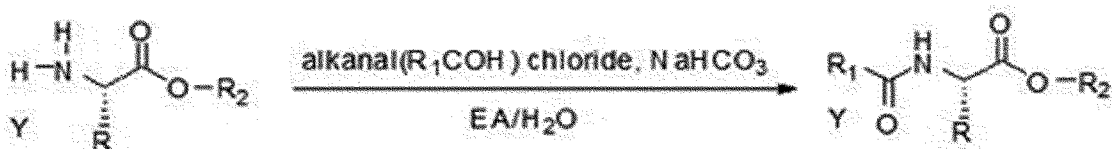


[24] [화학식 4]

[25] (iv) 하기 [반응식 D]에 따라 [화학식 4]로부터 [화학식 3]을 수득하는 단계,

[26] [반응식 D]

[27]



[28] [화학식 3]

[29] 상기 [반응식 A], [반응식 B], [반응식 C] 및 [반응식 D]에 대한 구체적인 설명과 [화학식 1] 내지 [화학식 4]의 구체적인 구조에 대해서는 후술하기로 한다.

[30]

[31] 또한, 본 발명은 이러한 제조방법에 따라 비천연 아미노산 기반의 항균 항생 방부제를 대량으로 합성 생산할 수 있는 시스템을 제공한다.

발명의 효과

[32] 본 발명에 따르면 항균 및 항생 성능이 뛰어난 비천연 아미노산 기반의 항균 항생 방부제를 친환경적인 방법과 높은 수율과 우수한 공정 효율로 대량 합성할 수 있어 방부제나 항균제, 기타 살균소독제 등 화장품 방부제, 식품 보존제, 화장품 원료, 바이오 의약품, 기능성 아미노산, 천연 항생제 대체제, 농식품 용수 보존제, 진드기 살비제 등 친환경 소재 산업의 다양한 분야에서 활용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[33] 도 1은 본 발명에 따른 아미노산 기반의 항균 항생 방부제를 제조하는 합성반응장치 시스템도이다.

[34] 도 2는 본 발명에 따른 아미노산 기반의 항균 항생 방부제를 포함하는 액상의 방부제 조성물 이미지이다.

[35] 도 3 내지 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 액상의 방부제 조성물에 대한 항균 테스트 실험 결과이고, 도 3은 대장균, 도 4는 황색포도상구균, 도 5는 칸디다균에 관한 테스트 결과이다.

[36] 도 6은 본 발명의 일 실시예에 따른 액상의 방부제 조성물에 대한 보존성 테스트 실험 결과이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

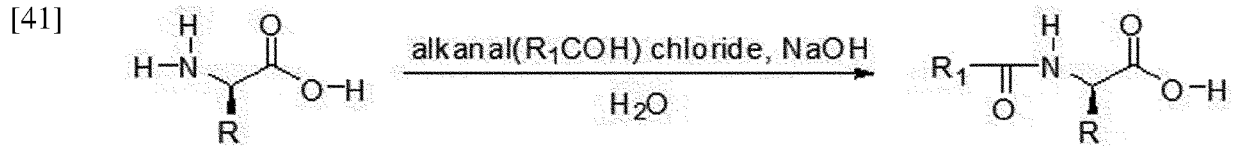
[37] 이하, 본 발명을 더욱 상세하게 설명한다.

[38] 본 발명은 하기 [화학식 1]과 같은 구조를 갖는 아미노산 기반의 항균 항생

방부제의 제조방법에 관한 것으로서, 하기 단계를 포함하여 하기 [화학식 1]로 표시되는 비천연 아미노산 기반의 항균 항생 방부제의 합성방법에 관한 것이다.

[39] (i) 하기 [반응식 A]에 따라 아미노산을 출발 물질로 하여 [화학식 2]로 표시되는 중간체를 수득하는 단계,

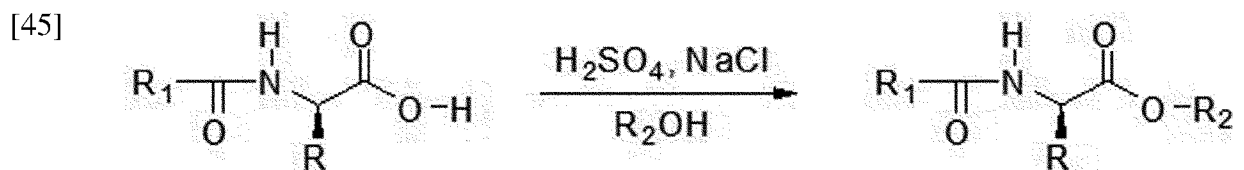
[40] [반응식 A]



[42] [화학식 2]

[43] (ii) 하기 [반응식 B]에 따라 [화학식 2]로부터 [화학식 1]을 수득하는 단계,

[44] [반응식 B]



[46] [화학식 1]

[47] 상기 식에서, R_1 및 R_2 는 서로 동일하거나 상이하고 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 20의 알킬기, 탄소수 2 내지 20의 알켄일기 및 탄소수 2 내지 20의 알킨일기 중에서 선택되고, R 은 20개 아미노산의 구조를 만족하는 곁사슬 (side chain)이다.

[48] 상기 (i) 단계는 아미노산 수용액에 수산화나트륨 (NaOH) 및 알코올을 첨가하고 교반하면서, alkanal (R_1COH) 클로라이드를 가하면서 교반하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.

[49] 상기 (ii) 단계는 상기 [화학식 2]와 알코올을 교반하면서 염산 기체를 반응시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하고, 상기 염산 기체는 반응기 구성을 특징적으로 설계하여 황산과 염화나트륨이 반응하여 생성되는 염산 기체를 이용하는 것을 특징으로 한다.

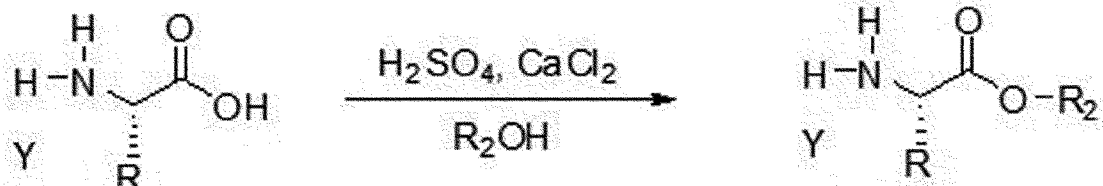
[50]

[51] 또한, 본 발명은 하기 [화학식 3]과 같은 구조를 갖는 아미노산 기반의 항균 항생 방부제의 제조방법에 관한 것으로서, 하기 단계를 포함하여 하기 [화학식 3]으로 표시되는 비천연 아미노산 기반의 항균 항생 방부제의 합성방법에 관한 것이다.

[52] (iii) 하기 [반응식 C]에 따라 염 존재 하에서 아미노산 유도체를 출발 물질로 하여 [화학식 4]로 표시되는 중간체를 수득하는 단계,

[53] [반응식 C]

[54]

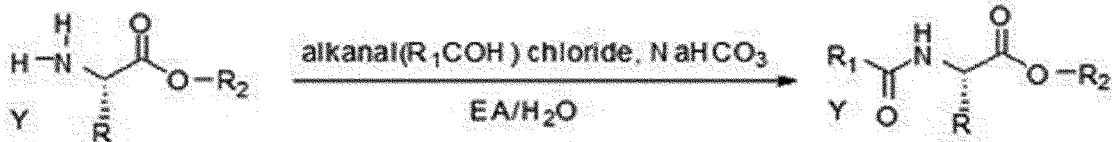


[55] [화학식 4]

[56] (iv) 하기 [반응식 D]에 따라 [화학식 4]로부터 [화학식 3]을 수득하는 단계,

[57] [반응식 D]

[58]



[59] [화학식 3]

[60] 상기 식에서, R_1 및 R_2 는 서로 동일하거나 상이하고 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 20의 알킬기, 탄소수 2 내지 20의 알켄일기 및 탄소수 2 내지 20의 알킨일기 중에서 선택되고, R 은 20개 아미노산의 구조를 만족하는 곁사슬 (side chain)이며, Y 는 염으로서 HF , HCl , HBr 및 HI 중에서 선택된다.

[61]

[62] 이러한 특징을 반영하여 본 발명은 상기 [화학식 1]로 표시되는 비천연 아미노산 기반의 항균 항생 방부제를 대량 합성할 수 있는 시스템을 제공한다.

[63] 본 발명에 따른 합성시스템은 크게 염산가스 발생부와 비천연 아미노산 기반의 항균 항생 방부제의 합성 반응부로 구성된다.

[64] 즉, 황산 용액을 수용하는 황산 용액 저장조, 소듐클로라이드를 수용하는 소듐클로라이드 저장조, 상기 황산 용액 저장조에 압축 가스를 공급하는 제1 배관, 상기 황산 용액 저장조와 상기 소듐클로라이드 저장조를 소통시키고 상기 압축 가스가 공급될 때에 상기 황산 용액을 상기 소듐클로라이드 저장조로 수송하는 제2 배관, 상기 제1 배관에 장착되는 제1 개폐밸브, 및 상기 제2 배관에 장착되는 제2 개폐밸브를 포함하여, 상기 소듐클로라이드 저장조에서 염산가스를 생성하는 염산가스 발생부;와,

[65] 상기 염산가스를 공급받아 비천연 아미노산 기반의 항균 항생 방부제를 합성하는 합성 반응조, 상기 소듐클로라이드 저장조와 상기 합성 반응조를 소통시켜 상기 염산가스를 수송하는 제3 배관, 상기 제3 배관과 연통되는 제4 배관, 및 상기 제3 배관과 상기 제4 배관의 연결부위에 장착되는 삼방 밸브(3 way valve)를 포함하는 합성 반응부;로 구성된다.

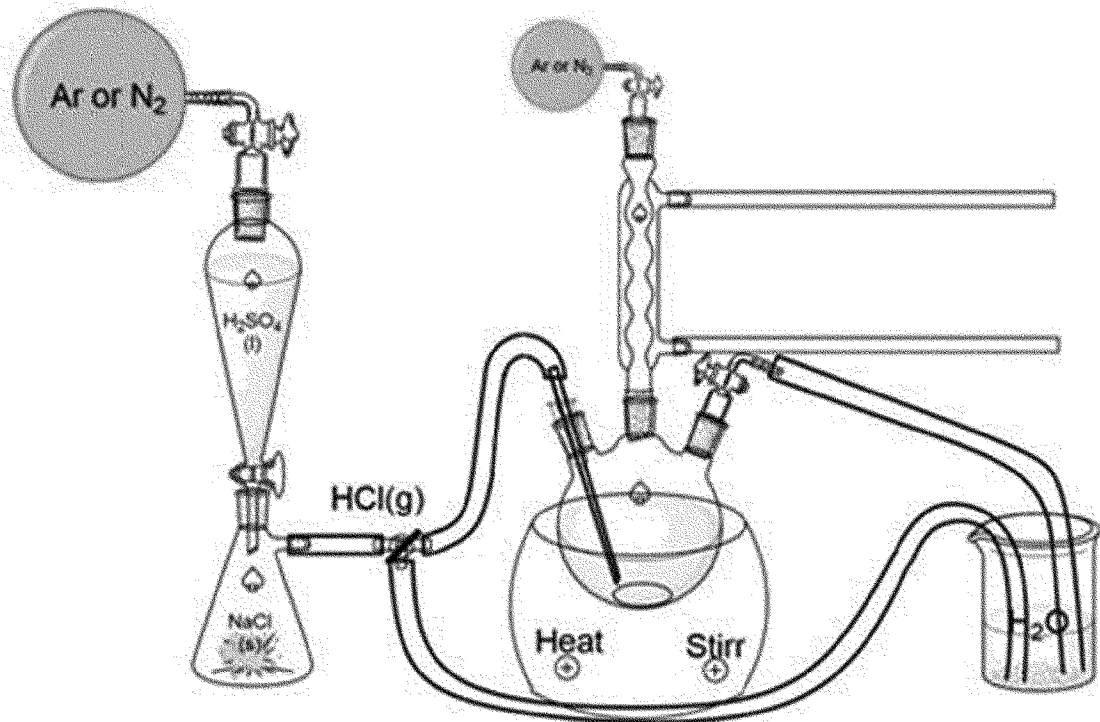
발명의 실시를 위한 형태

[66] 이하, 실시예 및 실험예를 통하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하기로 한다. 이러한 실시예 및 실험예는 본 발명을 구체적으로 예시하기 위한 것일 뿐이며, 본 발명의 범위가 이러한 실시예 및 실험예에 의하여 제한되는 것은 아니다.

[67]

[68] 하기 합성예에 따른 본 발명의 일 실시예에 해당하는 N- α -Lauroyl- *D*-Arginine Ethyl ester (*D*-LAE)의 합성은 하기와 구성된 반응장치를 통하여 합성하였다.

[69]



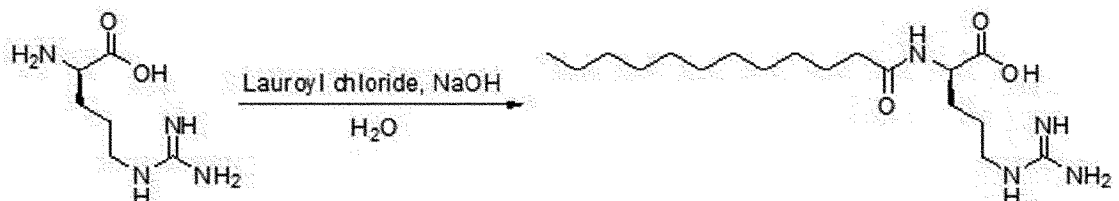
[70]

[71] 합성예 1. N- α -Lauroyl- *D*-Arginine Ethyl ester (*D*-LAE)의 합성

[72] (1) 하기 [반응식 1]에 따라 250 mL, 2 neck round bottom flask에 *D*-arginine과 증류수 50 mL을 가하여 용해시킨 다음 NaOH 9.2 g을 가하였다. 그리고 *t*-Butyl alcohol 50 mL을 가하여 교반하였다. 온도를 1 ~ 4 °C로 낮춘 뒤, Lauroyl chloride 13.2 mL를 dropwise하여 가하고 6시간 동안 빠르게 교반시켰다. 흰색 고체를 필터한 후, 85% *t*-Butyl alcohol 수용액 100 mL로 3회 씻어서 필터하였다.

[73] [반응식 1]

[74]

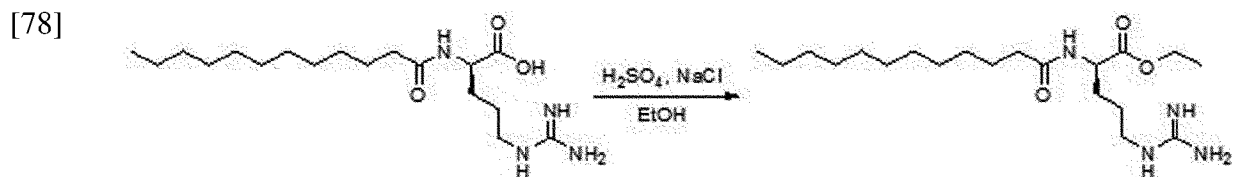


[75]

[76] (2) 하기 [반응식 2]에 따라 250 mL, 3-necks round bottom flask에 N-lauroyl- *D*-Arginine 10 g과 ethanol 100 mL를 가하여 실온 교반하고, 하기 도 1의 기체 발생장치의 Argon gas 코크를 열고 sulfuric acid 주입코크를 1/3열어 sulfuric acid 4.5 mL를 sodium chloride 9.9 g에 떨어뜨린다. 반응 용기의 토출 코크를 열고 염산주입 코크를 열어 생성된 염산 가스를 주입한다. 모두 주입 후 염산가스

주입파이프를 올려서 반응물에 닿지 않도록 하고 염산가스 주입코크를 잠근 다음 토출코크를 잠근 뒤 80 °C로 온도를 올린다. 여분의 잔여 발생 염산 가스는 수통과 연결된 토출구로 코크를 돌려두고 6시간 동안 가열 교반한다.

[77] [반응식 2]

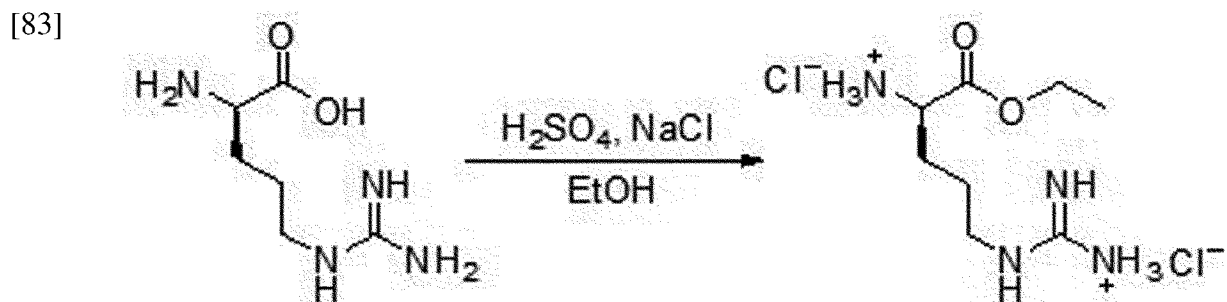


[79]

[80] 합성에 2. N-α-Lauroyl- D-Arginine Ethyl ester (D-LAE)의 합성

[81] (1) 하기 [반응식 3]에 따라 1000 mL, 3-necks round bottom flask에 D-Arginine 50 g과 ethanol 500 mL를 가하여 실온 교반한다. 기체 발생장치의 Argon gas 코크를 열고 sulfuric acid 주입 코크를 열어 sulfuric acid를 천천히 sodium chloride 고체에 떨어뜨린다. 반응 용기의 토출 코크를 열고 염산 주입 코크를 열어 생성된 염산가스를 주입한다. 모두 주입 후 염산가스 주입파이프를 올려서 반응물에 닿지 않도록 하고 염산가스 주입코크를 잠근 다음 토출코크를 잠근 뒤 80 °C로 온도를 올린다. 여분의 잔여 발생 염산가스는 수통과 연결된 토출구로 코크를 돌려두고 6시간 동안 가열 교반한다.

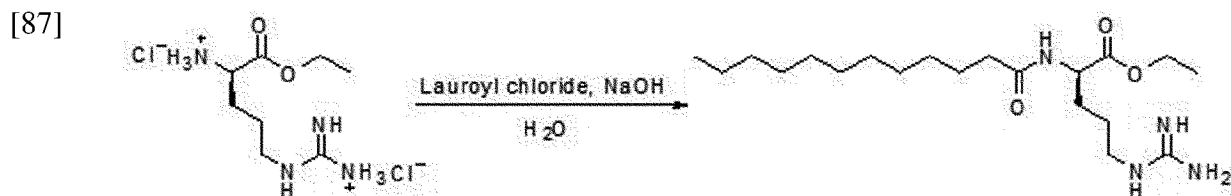
[82] [반응식 3]



[84]

[85] (2) 하기 [반응식 4]에 따라 1000 mL, 2 neck round bottom flask에 D-Arginine ethyl ester dihydrochloride 50 g과 증류수 250 mL을 가하여 용해시킨 다음에 t-Butyl alcohol 250 mL을 가하여 교반하였다. 온도를 1 ~ 4 °C로 낮춘 뒤에 Lauroyl chloride 13.2 mL를 dropwise하여 가하고 NaOH 30.7 g을 가한 뒤에 6시간 동안 빠르게 교반시켰다. 흰색 고체를 필터한 후, 5% hydrochloric acid (35% aq.) / 85% t-Butyl alcohol / 10% 증류수 500 mL로 3회 씻어서 필터하였다.

[86] [반응식 4]



[88]

[89] N- α -Lauroyl- D-Arginine Ethyl ester (D-LAE) (Yield 82%).

[90] White solid, melting point 57 °C, Exact MASS 384.3100 ESI-MS; m/z 385.3172 (m+H);

[91] ¹H NMR: δ H (CDCl₃), 0.89 [t, 3H, (CH₃ alkyl chain)], 1.29 [m, 18H, (9CH₂, alkyl chain)], 1.62-1.78 [m, 4H, (-CH₂-CH₂-CONH-), (CH₂-CH₂-NH-C(=NH)-NH₂)], 2.03 [s, 1H, (-NH-C(=NH)-NH₂)], 2.29 [t, 2H, (-CH₂CONH-)], 3.24-3.42 [m, 2H, (CH₂-NH-C(=NH)-NH₂)], 4.2 [m, 2H, (-OCH₂-CH₃)], 4.44 [1H, (-NH-CHCOO-)], 7.19 [4H, (-NH-C(=NH)-NH₂)], 7.91 [1H, (-NH-CH-COO)]

[92]

[93] 합성예 3

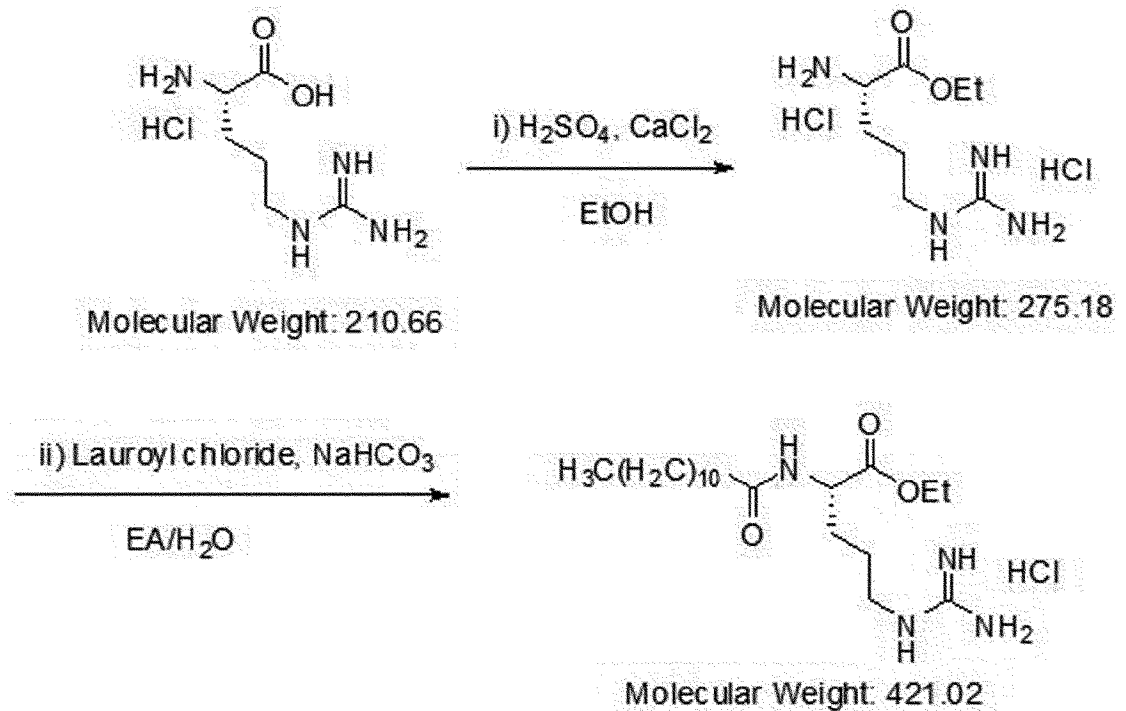
[94] [표 1]

Compounds	MW (g/mol)	Mole	EQ	Amount	Density(g/cm ³)
L-Arginine HCl	210.66	0.01	1	21g	
H ₂ SO ₄	98.08	0.025	2.5	25 g(14 mL)	1.84
CaCl ₂	110.98	0.0275	2.75	31g	
EtOH				200 mL	
Lauroyl chloride	218.76	0.0096	0.96	21 g(22 mL)	0.946
H ₂ O				200 mL	
NaHCO ₃	87.01	0.06	6	52 g	
EA				200 mL	

[95] 하기 [반응식 5]에 따라 two necks round bottom flask 100 mL에 L-Arginine HCl 21 g과 CaCl₂ 31 g을 가하고 EtOH 200 mL를 가하여 10분간 교반하고, H₂SO₄ 14 mL을 가하고 100 °C에서 12시간 동안 reflux 하였다. 실온으로 쿨링한 후에, 감압농축하여 EtOH를 제거하고, 반응 침전물에 증류수 200 mL를 가하여 교반하며 분산시킨다. NaHCO₃ 52 g을 천천히 가한 다음 에틸아세테이트 (EA) 200 mL을 가하여 교반하고, Lauroyl chloride 22 mL을 천천히 가하고 실온에서 3시간 교반한다. 반응혼합물을 교반하며 진한 염산으로 pH 4 내지 5 사이를 맞추고 EA 200 mL를 더 가한 후, 유기층을 분리한 후에, 유기층을 MgSO₄로 수분을 제거하고 필터한 후 감압농축하여 흰색 파우더의 Etyhl lauroyl arginate HCl (95%, 40g)을 얻는다.

[96] [반응식 5]

[97]



[98]

[99] 실시예 및 실험예

[100] (1) 상기 합성에 1 및 2에 따라 합성된 *N*- α -Lauroyl-*D*-Arginine Ethyl ester (*D*-LAE)를 하기 도 2와 같이 액상의 샘플 L 방부제로 조성한 후에, 각각 대장균, 황색포도상구균 및 칸디다균 각각에 대하여 『KCL-FIR-1002:2018』 시험 방법에 따라 항균 테스트한 실험한 결과는 아래 [표 2]와 같다.

[101] [표2]

시험 항목		시험방법	시험결과			환경
			초기농도(CFU/mL)	24시간후(C FU/mL)	세균감소 율	
항균시험 대장균	BLANK	KCL-FIR-100 2:2018	1.8×10^4	1.2×10^5	-	37 ± 0.2 ($^{\circ}\text{C}$)
	샘플 L		1.8×10^4	<10	99.9	
황색포도 상구균	BLANK		3.5×10^4	5.9×10^4	-	
	샘플 L		3.5×10^4	<10	99.9	
칸디다균	BLANK		1.9×10^4	1.4×10^5	-	
	샘플 L		1.9×10^4	<10	99.9	

[102] 상기 [표 2]에 대한 결과 사진을 하기 도 3 내지 도 5에 각각 나타내었으며, [표 2] 및 도 3 내지 도 5에서 본 발명에 따라 합성된 *N*- α -Lauroyl-*D*-Arginine Ethyl ester (*D*-LAE)가 갖는 항균성능이 매우 우수함을 확인할 수 있다.

[103]

[104] (2) 상기 합성에 1 및 2에 따라 합성된 N- α -Lauroyl- *D*-Arginine Ethyl ester (*D*-LAE)를 하기 도 2와 같이 액상의 샘플 L 방부제로 조성한 후에, 밀폐 용기에 면 80 g에 물 100 g과 방부제 1 g을 희석한 후에 일주일 동안 온돌 바닥 (2일), 그리고 책상 위에서 5일 동안 방치하여 보존성 테스트를 하였으며, 그 결과를 하기 [표 3] 및 도 6과 같다.

[105] [표3]

구분	안식향산나트륨	샘플 L	VP3	자몽종자추출물
색상	변화가 적음	색상변화 나타남	색상변화 나타남	색상변화 심함
냄새	약간	적음	심함	심함
곰팡이	내부에서 약간	나타나기 시작함	내부에서 나타남	심함
전분농출	적음	약간	많음	많음

[106] 상기 [표 3] 및 도 6 (① 안식향산나트륨/② 샘플 L/③ VP3/④ 자몽종자추출물)에서 보는 바와 같이, 본 발명에 따른 N- α -Lauroyl- *D*-Arginine Ethyl ester (*D*-LAE)가 안식향산나트륨에 비해서는 색상 변화, 곰팡이 발생 정도, 전분 농출 면에서 다소 낮은 효과를 보이지만, 냄새 면에서는 오히려 더 우수함을 확인할 수 있고, VP3와 자몽종자추출물에 비해서는 모두 우수한 효과를 보여 보존성 테스트에서도 높은 효과를 확인할 수 있다.

산업상 이용가능성

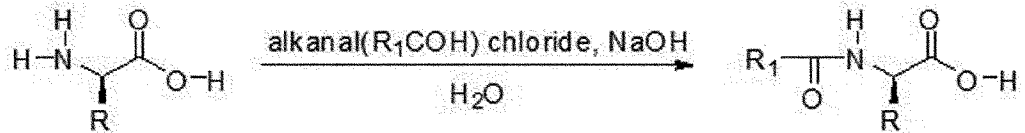
[107] 본 발명에 따르면 향균 및 항생 성능이 뛰어난 비천연 아미노산 기반의 향균 항생 방부제를 친환경적인 방법과 높은 수율과 우수한 공정 효율로 대량 합성할 수 있어 방부제나 향균제, 기타 살균소독제 등 화장품 방부제, 식품 보존제, 화장품 원료, 바이오 의약품, 기능성 아미노산, 천연 항생제대체제, 농식품 용수 보존제, 진드기 살비제 등 친환경 소재 산업의 다양한 분야에서 활용할 수 있다.

청구범위

[청구항 1] 하기 단계를 포함하여 하기 [화학식 1]로 표시되는 비천연 아미노산 기반의 항균 항생 방부제의 합성방법:

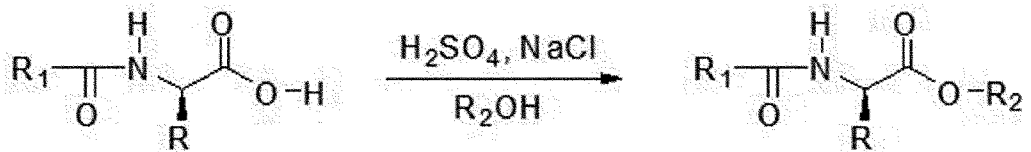
(i) 하기 [반응식 A]에 따라 아미노산을 출발 물질로 하여 [화학식 2]로 표시되는 중간체를 수득하는 단계,

[반응식 A]



[화학식 2]

(ii) 하기 [반응식 B]에 따라 [화학식 2]로부터 [화학식 1]을 수득하는 단계,
[반응식 B]



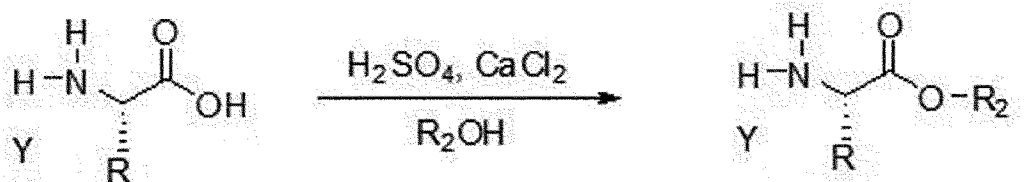
[화학식 1]

상기 식에서, R¹ 및 R²는 서로 동일하거나 상이하고 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 20의 알킬기, 탄소수 2 내지 20의 알켄일기 및 탄소수 2 내지 20의 알킨일기 중에서 선택되고, R은 20개 아미노산의 구조를 만족하는 곁사슬 (side chain)이다.

[청구항 2] 하기 단계를 포함하여 하기 [화학식 3]으로 표시되는 비천연 아미노산 기반의 항균 항생 방부제의 합성방법:

(iii) 하기 [반응식 C]에 따라 염 존재 하에서 아미노산 유도체를 출발 물질로 하여 [화학식 4]로 표시되는 중간체를 수득하는 단계,

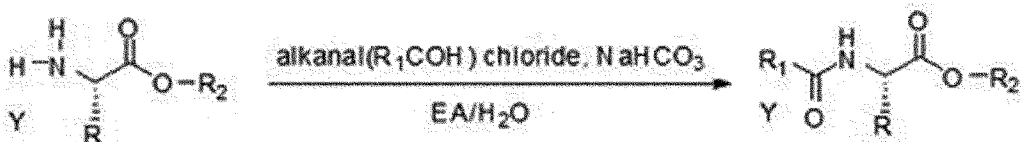
[반응식 C]



[화학식 4]

(iv) 하기 [반응식 D]에 따라 [화학식 4]로부터 [화학식 3]을 수득하는 단계,

[반응식 D]



[화학식 3]

상기 식에서, R_1 및 R_2 는 서로 동일하거나 상이하고 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 20의 알킬기, 탄소수 2 내지 20의 알켄일기 및 탄소수 2 내지 20의 알킨일기 중에서 선택되고, R은 20개 아미노산의 구조를 만족하는 곁사슬 (side chain)이며, Y는 염으로서 HF, HCl, HBr 및 HI 중에서 선택된다.

[청구항 3]

제1항에 있어서,

상기 (ii) 단계는 상기 [화학식 2]와 알코올을 교반하면서 염산 기체를 반응시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 비천연 아미노산 기반의 항균 항생 방부제의 합성방법.

[청구항 4]

제3항에 있어서,

상기 염산 기체는 황산과 염화나트륨이 반응하여 생성되는 염산 기체를 이용하는 것을 특징으로 하는 비천연 아미노산 기반의 항균 항생 방부제의 합성방법.

[청구항 5]

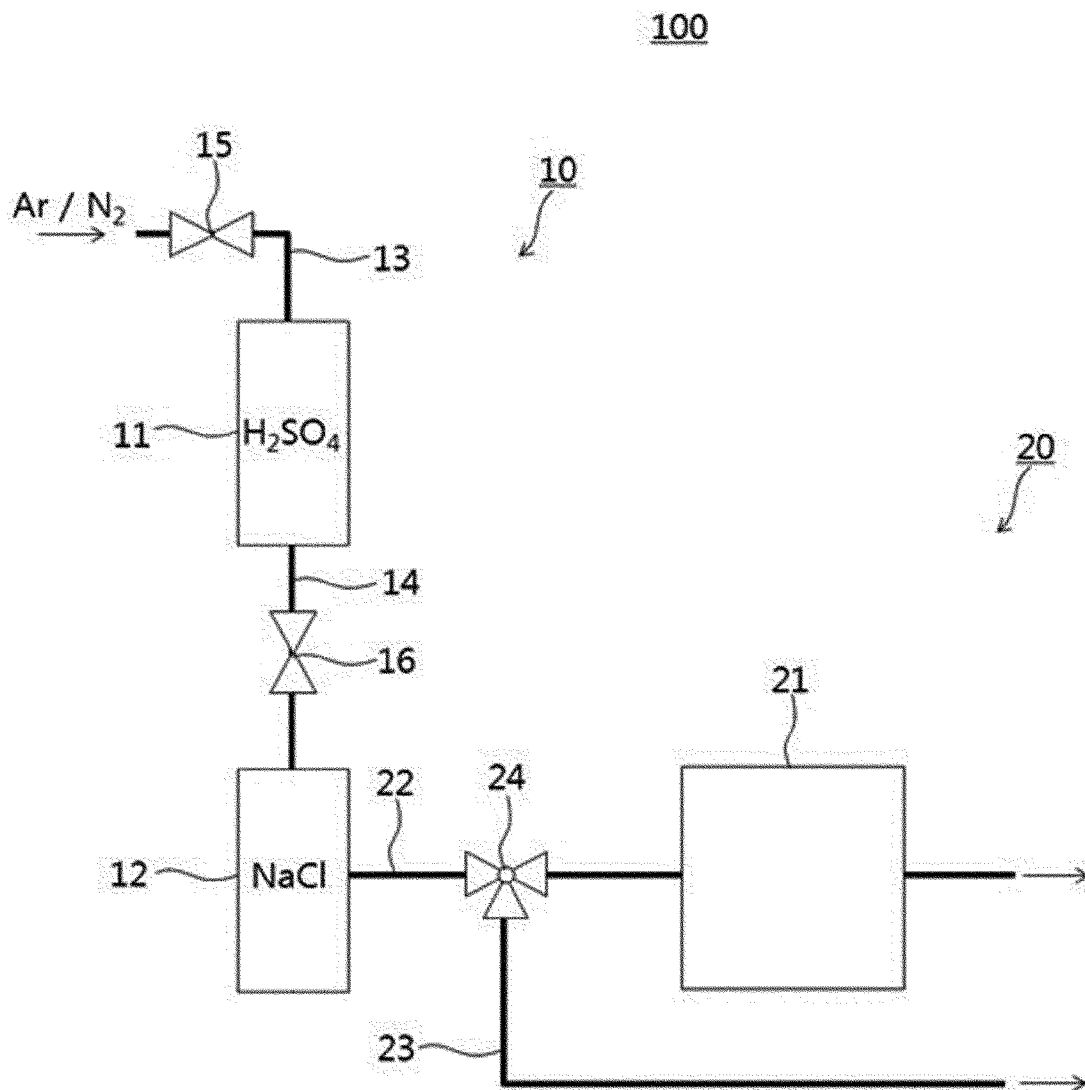
제1항에 따른 [화학식 1]로 표시되는 비천연 아미노산 기반의 항균 항생 방부제의 합성 시스템으로서,

상기 합성시스템은,

황산 용액을 수용하는 황산 용액 저장조, 소듐클로라이드를 수용하는 소듐클로라이드 저장조, 상기 황산 용액 저장조에 압축 가스를 공급하는 제1 배관, 상기 황산 용액 저장조와 상기 소듐클로라이드 저장조를 소통시키고 상기 압축 가스가 공급될 때에 상기 황산 용액을 상기 소듐클로라이드 저장조로 수송하는 제2 배관, 상기 제1 배관에 장착되는 제1 개폐밸브, 및 상기 제2 배관에 장착되는 제2 개폐밸브를 포함하여, 상기 소듐클로라이드 저장조에서 염산가스를 생성하는 염산가스 발생부; 및

상기 염산가스를 공급받아 비천연 아미노산 기반의 항균 항생 방부제를 합성하는 합성 반응조, 상기 소듐클로라이드 저장조와 상기 합성 반응조를 소통시켜 상기 염산가스를 수송하는 제3 배관, 상기 제3 배관과 연통되는 제4 배관, 및 상기 제3 배관과 상기 제4 배관의 연결부위에 장착되는 삼방 밸브(3 way valve)를 포함하는 합성 반응부; 를 포함하는 비천연 아미노산 기반의 항균 항생 방부제의 합성 시스템.

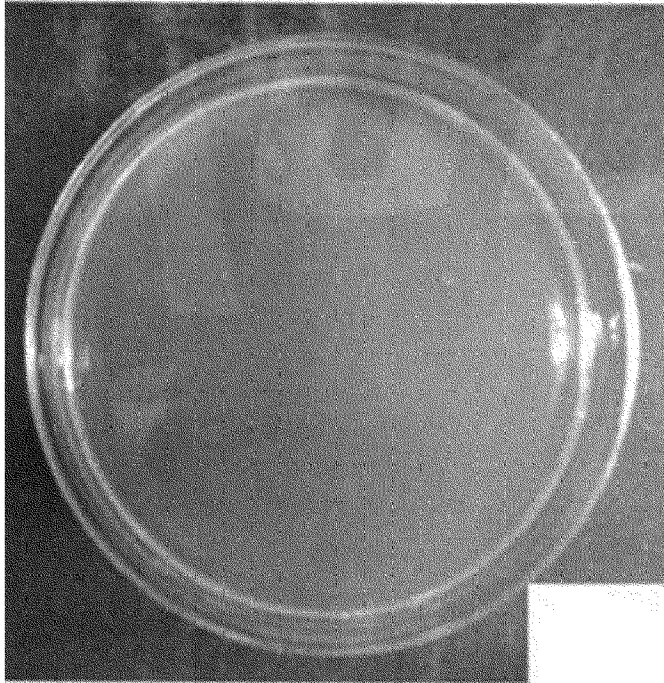
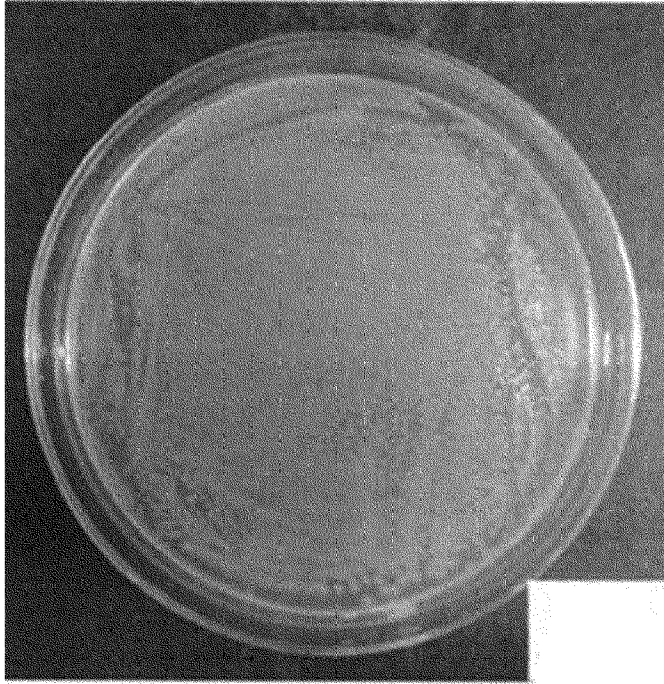
[도1]



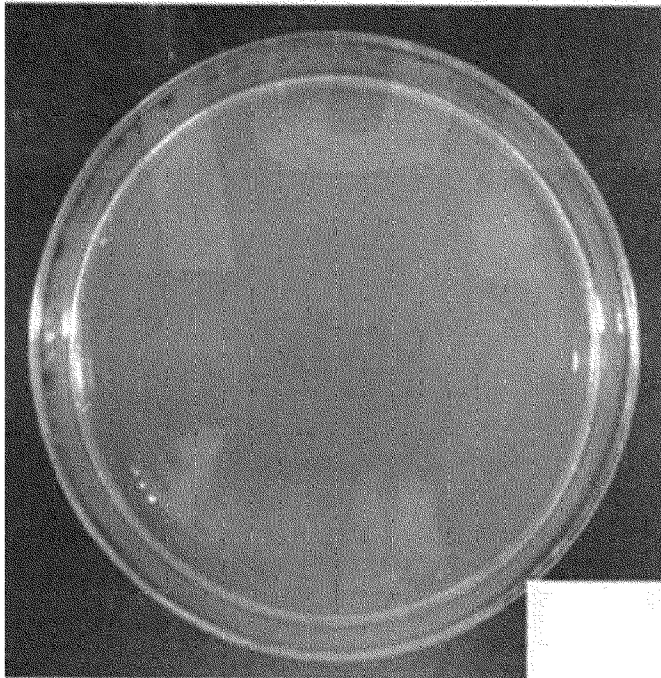
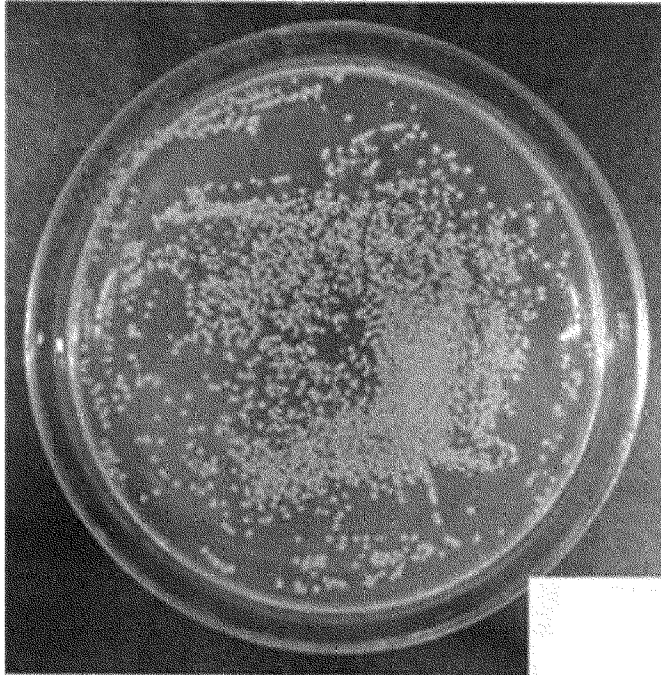
[도2]



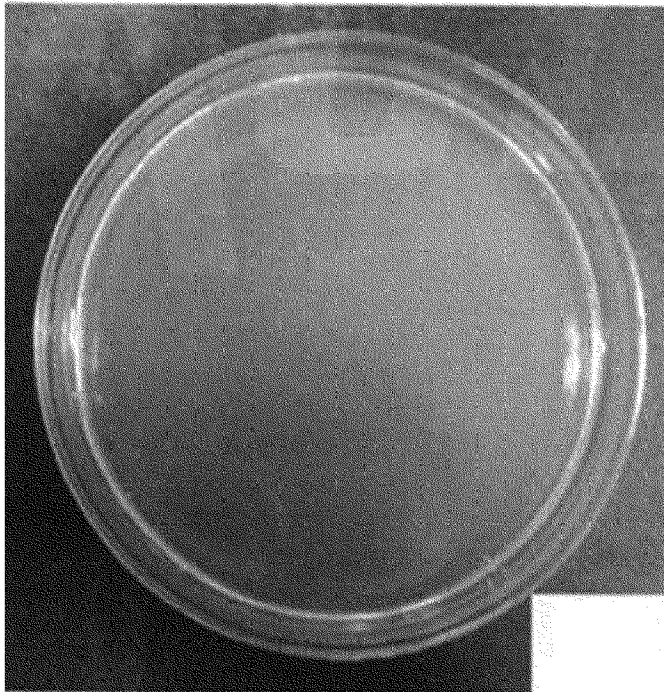
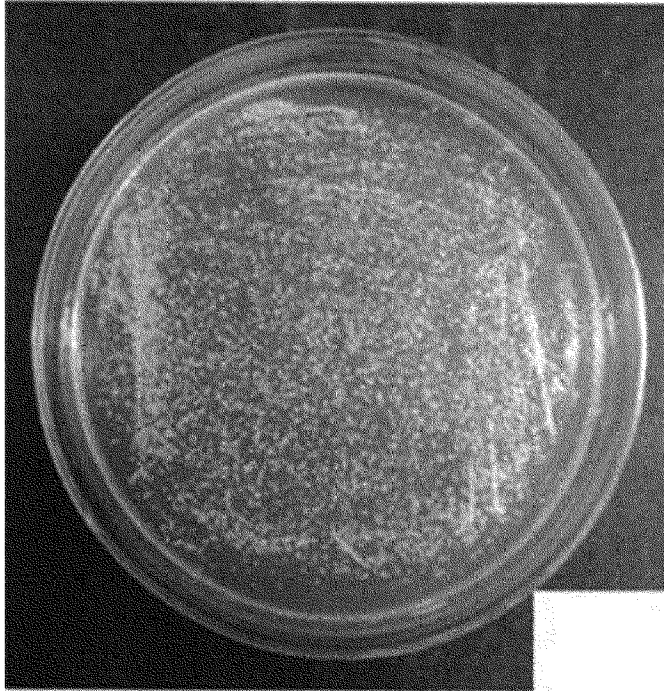
[도3]



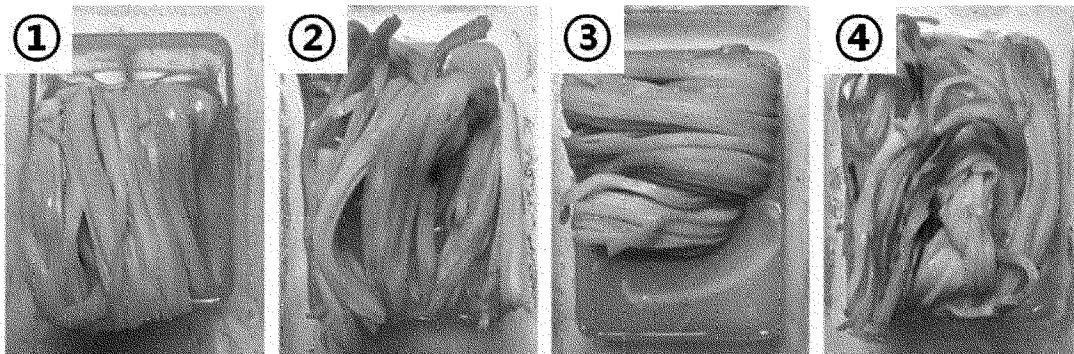
[도4]



[도5]



[도6]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2019/011982

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 277/08(2006.01)i, A23L 3/3463(2006.01)i, A23L 3/3526(2006.01)i, C07C 279/14(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C 277/08; A61K 7/475; A61K 8/00; B01F 00/00; C07C 279/14; A23L 3/3463; A23L 3/3526

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above

Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal), STN (Registry, Caplus, Casreact) & Keywords: unnatural amino acid, antimicrobial, antibiotic, preservative

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SINGARE, P. U. et al. Cationic surfactants from arginine: synthesis and physicochemical properties. Am. J. Chem. 2012, vol. 2, no. 4, pages 186-190 See abstract; page 186, left column, paragraph [1]; figures 1, 2.	2
A		1,3-5
X	CN 108101812 A (CHENGDU AO FEI BIOCHEMICALS CO., LTD.) 01 June 2018 See abstract; paragraphs [0002]-[0005], [0035]-[0038]; claims 1-8.	2
X	CN 107286059 A (WUHAN JASON BIOTECH CO., LTD.) 24 October 2017 See abstract; paragraphs [0002]-[0003]; claims 1-7.	2
A	US 5100655 A (TAKANO, S. et al.) 31 March 1992 See example 1.	1-5
A	US 2006-0111258 A1 (TOBITA, K. et al.) 25 May 2006 See paragraphs [0055], [0086].	1-5



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 JANUARY 2020 (15.01.2020)

Date of mailing of the international search report

15 JANUARY 2020 (15.01.2020)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsu-ro, Seo-gu,
Daejeon, 35208, Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2019/011982

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
CN 108101812 A	01/06/2018	None	
CN 107286059 A	24/10/2017	None	
US 5100655 A	31/03/1992	EP 0320976 A1	21/06/1989
		JP 02-000764 A	05/01/1990
		JP 02-080667 A	20/03/1990
		JP 02-131130 A	18/05/1990
		JP 2541297 B2	09/10/1996
US 2006-0111258 A1	25/05/2006	EP 1623972 A1	08/02/2006
		WO 2004-099121 A1	18/11/2004

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

C07C 277/08(2006.01)i, A23L 3/3463(2006.01)i, A23L 3/3526(2006.01)i, C07C 279/14(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

C07C 277/08; A61K 7/475; A61K 8/00; B01F 00/00; C07C 279/14; A23L 3/3463; A23L 3/3526

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부검색 시스템), STN (Registry, Caplus, Casreact) & 키워드: 비천연 아미노산 (unnatural amino acid), 항균 (antimicrobial), 항생 (antibiotic), 방부제 (preservative)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	SINGARE, P. U. 등, "Cationic surfactants from arginine: synthesis and physicochemical properties", Am. J. Chem., 2012, 2권, 4호, 페이지 186-190 초록; 페이지 186, 좌컬럼, 단락 1; 도면 1, 2	2
A		1,3-5
X	CN 108101812 A (CHENGDU AO FEI BIOCHEMICALS CO., LTD.) 2018.06.01 요약; 단락 [0002]-[0005], [0035]-[0038]; 청구항 1-8	2
X	CN 107286059 A (WUHAN JASON BIOTECH CO., LTD.) 2017.10.24 요약; 단락 [0002]-[0003]; 청구항 1-7	2
A	US 5100655 A (TAKANO, S. 등) 1992.03.31 실시예 1	1-5
A	US 2006-0111258 A1 (TOBITA, K. 등) 2006.05.25 단락 [0055], [0086]	1-5

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

“D” 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌

“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후 “X”에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일

2020년 01월 15일 (15.01.2020)

국제조사보고서 발송일

2020년 01월 15일 (15.01.2020)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

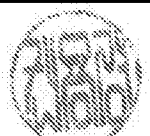
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

권용정

전화번호 +82-42-481-3371



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
CN 108101812 A	2018/06/01	없음	
CN 107286059 A	2017/10/24	없음	
US 5100655 A	1992/03/31	EP 0320976 A1 JP 02-000764 A JP 02-080667 A JP 02-131130 A JP 2541297 B2	1989/06/21 1990/01/05 1990/03/20 1990/05/18 1996/10/09
US 2006-0111258 A1	2006/05/25	EP 1623972 A1 WO 2004-099121 A1	2006/02/08 2004/11/18