

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2008年9月12日 (12.09.2008)

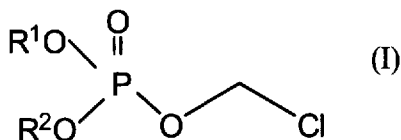
PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2008/108384 A1

- (51) 国際特許分類:  
C07F 9/09 (2006.01)
  - (21) 国際出願番号: PCT/JP2008/053905
  - (22) 国際出願日: 2008年3月5日 (05.03.2008)
  - (25) 国際出願の言語: 日本語
  - (26) 国際公開の言語: 日本語
  - (30) 優先権データ:  
特願2007-056003 2007年3月6日 (06.03.2007) JP
  - (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社 (Eisai R & D Management Co., Ltd.) [JP/JP]; 〒1128088 東京都文京区小石川四丁目6番10号 Tokyo (JP).
  - (72) 発明者; および
  - (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 佐藤 圭三 (SATO, Keizo) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 阿部 信也 (ABE, Shinya) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 吉澤 一洋 (YOSHIZAWA, Kazuhiro) [JP/JP]; 〒3140255 茨城県神栖市砂山2番地 エーザイ株式会社 鹿島事業所内 Ibaraki (JP). 若杉 和紀 (WAKASUGI, Kazunori) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 根木 茂人 (NEGI, Shigeto) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP).
  - (74) 代理人: 稲葉 良幸, 外 (INABA, Yoshiyuki et al.); 〒1066123 東京都港区六本木6-10-1 六本木ヒルズ森タワー23階 TMI 総合法律事務所 Tokyo (JP).
  - (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
  - (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書

(54) Title: COMPOSITION CONTAINING CHLOROMETHYL PHOSPHATE DERIVATIVE WITH IMPROVED STABILITY AND METHOD FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: 安定性が改善されたクロロメチルフォスフェイト誘導体を含む組成物及びその製造方法



aryl C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl group; or R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> may combine together to form a ring.)

(57) Abstract: Disclosed is a method for producing a chloromethyl phosphate derivative which is useful for producing a water-soluble prodrug. This method is excellent from the viewpoints of workability, operability and energy saving. Specifically disclosed is a method for producing a composition containing a compound represented by the formula (I) below and a tertiary amine having a boiling point not less than 150°C at a pressure of 1 atm, which comprises a step for adding the tertiary amine to the compound represented by the formula (I) below. (In the formula, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> may be the same or different and represent a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl group, a C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl group or an optionally substituted C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>

(57) 要約: 本発明は、水溶性プロドラッグの製造のために有用なクロロメチルフォスフェイト誘導体の製造方法であって、作業性、操作性及び省エネルギー性の観点から優れる製造方法等を提供することである。本発明によれば、下記式 (I) で表される化合物に、1気圧における沸点が150°C以上を有する三級アミンを添加する工程を含む、【化1】(式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、同一又は相異なって、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル基又は置換基を有してもよいC<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>アリールC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基を示し、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>とは一緒になって環を形成してもよい。)、前記式 (I) で表される化合物と前記三級アミンとを含む組成物の製造方法を提供する。

WO 2008/108384 A1

## 明 細 書

安定性が改善されたクロロメチルフォスフェイト誘導体を含む組成物及びその製造方法

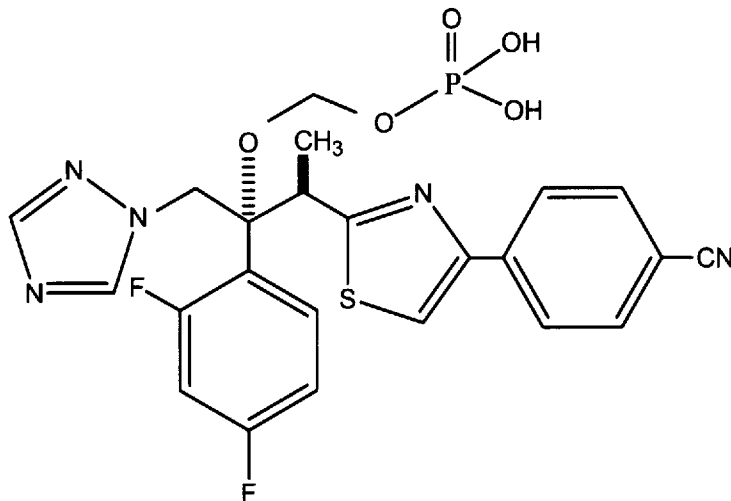
## 技術分野

[0001] 本発明は、水溶性プロドラッグを製造するためのクロロメチルフォスフェイト誘導体に係り、より詳細には、少なくとも一つの三級アミンとクロロメチルフォスフェイト誘導体を含む、保存安定性の改善された組成物及びその製造方法、並びにクロロメチルフォスフェイト誘導体の安定化方法に関する。

## 背景技術

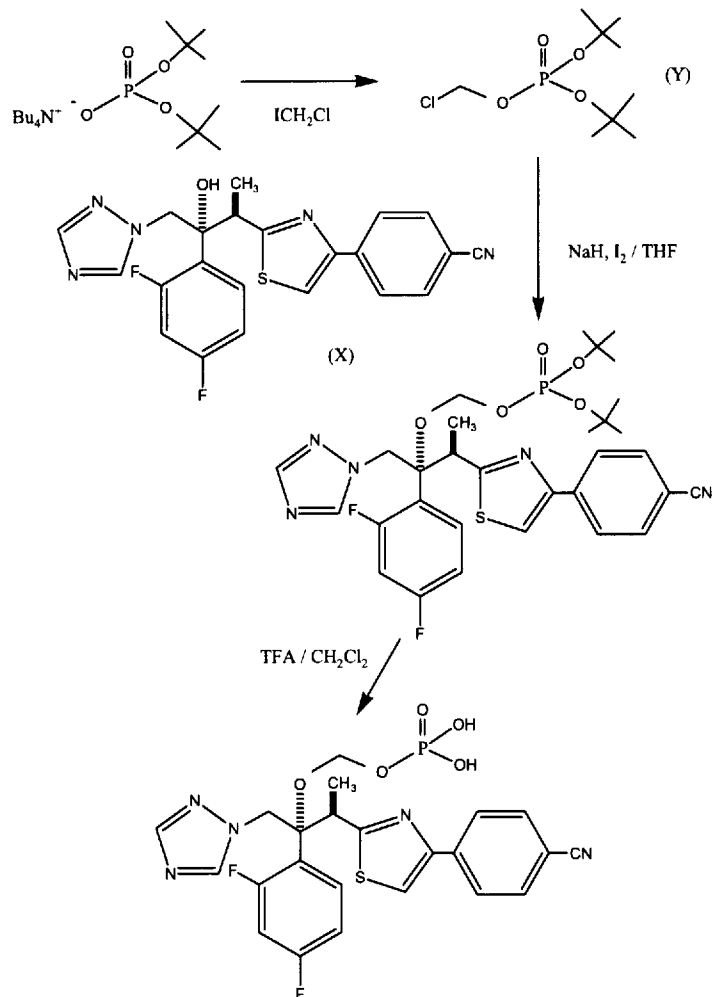
[0002] 水溶性プロドラッグの一例として、下記式にて表される化合物が知られている(たとえば、特許文献1参照)。この化合物は、重篤な全身的真菌感染の治療に有用な水溶性アゾール化合物である。

[0003] [化1]



[0004] また、この水溶性アゾール化合物は、下記スキームにて製造可能であることも知られている(前述の特許文献1参照)。

[0005] [化2]



[0006] 上記スキームにも例示されているように、水溶性プロドラッグを製造するために、クロロメチルフォスフェイト類(上記スキームのYに相当)と、例えば水酸基を有する活性薬物(上記スキームのXに相当)とを反応させることが必要である。ここで、用語「プロドラッグ」とは、ある薬物の誘導体であって、生体内で元の薬物に戻るものをいう。なお、薬物の有用性は、その水溶性の程度により限定されるため、ある活性薬物の水溶性プロドラッグ化は、しばしば、研究・開発の対象となることがある。

[0007] しかし、上記反応スキームに従って水溶性アゾール化合物を製造する場合、(1)クロロメチルフォスフェイト(Y)の原料である化合物、テトラブチルアンモニウムジ-tert-ブチルフォスフェイトの安定的供給に不安があること、(2)高い毒性を有するクロロヨードメタンを利用することから、特に、水溶性アゾール化合物の工業的製造に困難

性が生じることが予想される。

[0008] 他方、クロロメチルフォスフェイト誘導体(Y)の別の製造法も知られている(たとえば、非特許文献1参照)。この非特許文献1では、原料として、ジアルキル又はジベンジルフオスフェイトとクロロメチルクロロフォスフェイトとを用い、相間移動触媒の存在下、水-クロロメタン混合溶媒中にて、ジアルキル又はジベンジルクロロメチルフォスフェイト誘導体が製造できることが開示されている。

[0009] しかしながら、非特許文献1の製造法では、ハロゲン系溶媒を必ず用いるため、その工業化を図るためには、環境への負荷が大きく、廃液処理の煩雑さも伴う。そのため、非特許文献1に開示された製造法では、作業性、操作性及び省エネルギー性の観点から優れた製造法とはいえ、クロロメチルフォスフェイト誘導体の工業的製造法としては現実的ではない。

特許文献1:特表2004-518640号

非特許文献1:Antti Mantyla et al., Tetrahedron Letters 43 (2002) 3793-3794

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0010] 本発明の課題は、水溶性プロドラッグの製造のために有用なクロロメチルフォスフェイト誘導体に関し、毒性の高い試薬を使用せず、作業性、操作性及び省エネルギー性に優れる、クロロメチルフォスフェイト誘導体の製造方法等を提供することである。

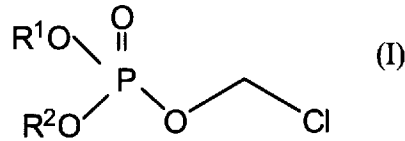
課題を解決するための手段

[0011] そこで、本発明者らは、上記事情に鑑み、クロロメチルフォスフェイト誘導体の製造法を鋭意検討した結果、作業性等に優れる製造方法を確立するとともに、実は、クロロメチルフォスフェイト誘導体自体が不安定であることを発見し、クロロメチルフォスフェイトにアミンを添加することで、クロロメチルフォスフェイトを安定化させる知見を得て、本発明を完成するに至った。加えて、クロロメチルフォスフェイトにアミンを添加した組成物において、当該組成物の取扱い中に濃縮等の操作があったとしても、アミン等が揮発しないように、特定の沸点を有するアミンを添加することが、クロロメチルフォスフェイト自体の安定化に寄与する知見に基づき、本発明を完成するに至った。

[0012] すなわち、本発明の第1の態様では、

[1] (A) 下記式 (I) で表される化合物と、

[0013] [化3]



[0014] (式中、R1及びR2は、同一又は相異なって、C1-C6アルキル基、C2-C6アルケニル基又は置換基を有してもよいC6-C14アリールC1-C6アルキル基を示し、R1とR2とは一緒になって環を形成してもよい。)

(B) 1気圧における沸点が150°C以上を有する第1の三級アミンと、  
を含む組成物、

[2] 前記第1の三級アミンとは異なる第2の三級アミンをさらに含む、前項[1]に記載の組成物、

[3] 前記第1の三級アミンは、トリ(C4-C6アルキル)アミン又はトリアルカノールアミンである、前項[1]又は[2]に記載の組成物、

[4] 前記第1の三級アミンは、トリ-n-ブチルアミン又はトリエタノールアミンである、前項[1]ないし[3]のうち何れか一項に記載の組成物、

[5] 前記第2の三級アミンは、トリ(C1-C3アルキル)アミン又はN-アルキルモルフォリンである、前項[2]ないし[4]のうち何れか一項に記載の組成物、

[6] 前記第2の三級アミンは、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン又はN-メチルモルフォリンである、前項[2]ないし[5]のうち何れか一項に記載の組成物、

[7] 前記式 (I) で表される化合物に対して、前記第1の三級アミンを少なくとも2.0 mol%含有する、前項[1]ないし[6]のうち何れか一項に記載の組成物、

[8] 前記式 (I) で表わされる化合物に対して、前記第2の三級アミンを少なくとも2.0 mol%含有する、前項[1]ないし[7]のうち何れか一項に記載の組成物、

[9] 前記R1及びR2は、同一又は相異なって、n-ブチル基、iso-ブチル基、tert-ブチル基、ビニル基、アリル基又は置換基を有してもよいベンジル基である、前項[1]

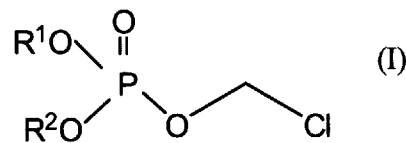
ないし[8]のうち何れか一項に記載の組成物、

[10] 前記R1及びR2は、同一又は相異なって、tert-ブチル基、アリル基又はベンジル基である、前項[1]ないし[9]のうち何れか一項に記載の組成物、  
を提供する。

[0015] また、本発明の第2の態様では、

[11] 下記式(I)で表される化合物に、1気圧における沸点が150°C以上を有する第1の三級アミンを添加する工程を含む、

[0016] [化4]



[0017] (式中、R1及びR2は、同一又は相異なって、C1-C6アルキル基、C2-C6アルケニル基又は置換基を有してもよいC6-C14アリールC1-C6アルキル基を示し、R1とR2とは一緒になって環を形成してもよい。)

前記式(I)で表される化合物と前記三級アミンとを含む組成物の製造方法、

[12] 前記第1の三級アミンとは異なる第2の三級アミンを添加する工程をさらに含む、前項[11]に記載の製造方法、

[13] 前記式(I)で表される化合物に対して、前記第1の三級アミンを少なくとも2.0 mol%添加する、前項[11]又は[12]に記載の製造方法、

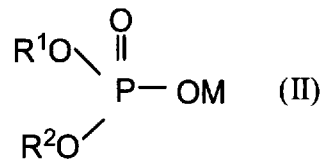
[14] 前記式(I)で表される化合物に対して、前記第2の三級アミンを少なくとも2.0 mol%添加する、前項[11]ないし[13]のうち何れか一項に記載の製造方法、

[15] 前記式(I)で表される化合物は、

(i) パラフォルムアルデヒドとクロロスルホン酸を、塩化チオニル共存下で反応させて、クロロメチルクロロスルフォネートを得、

(ii) 相間移動触媒および塩基を含む溶媒中にて、下記式(II)で表される化合物と、

[0018] [化5]



[0019] (式中、R1及びR2は、同一又は相異なって、C1-C6アルキル基、C2-C6アルケニル基又は置換基を有してもよいC6-C14アリールC1-C6アルキル基を示し、R1とR2とは一緒になって環を形成してもよく、Mは、水素原子又はアルカリ金属を示す。)

前記クロロメチルクロロスルフォネートと反応させることにより得られる、前項[11]ないし[14]に記載の製造方法、

[16] 前記溶媒は、エーテル系溶媒である、前項[15]に記載の製造方法、

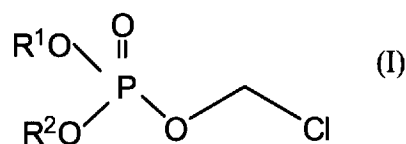
[17] 前記エーテル系溶媒は、シクロペンチルメチルエーテル又はtert-ブチルメチルエーテルである、前項[16]に記載の製造方法、

[18] 前記相間移動触媒は、硫酸水素テトラブチルアンモニウムであり、前記塩基は、リン酸水素二カリウム又は炭酸水素ナトリウムである、前項[15]ないし[17]のうち何れか一項に記載の製造方法、  
を提供する。

[0020] さらに、本発明の第3の態様では、

[19] 下記式(I)で表される化合物に、

[0021] [化6]



[0022] (式中、R1及びR2は、同一又は相異なって、C1-C6アルキル基、C2-C6アルケニル基または置換基を有してもよいC6-C14アリールC1-C6アルキル基を示し、R1とR2とは一緒になって環を形成してもよい。)

1気圧における沸点が150°C以上を有する第1の三級アミンを添加する工程を、含む、前記式(I)で表される化合物の安定化方法、  
[20] 前記式(I)で表される化合物に対して、前記第1の三級アミンを少なくとも2.0 mol%添加する、前項[19]に記載の安定化方法、  
を提供する。

### 発明の効果

[0023] 本発明に係る製造方法によれば、毒性の高い試薬やハロゲン系溶媒を使用することなく、作業性や操作性、省エネルギーの観点から優れた方法でクロロメチルフォスフェイト誘導体を製造することができるため、工業的に有用な製造方法である。また、本発明によれば、水溶性プロドラッグの製造に適用可能なクロロメチルフォスフェイト誘導体に、三級アミンを添加することにより、クロロメチルフォスフェイト誘導体の安定化が実現され、該誘導体の安定供給が可能となり、水溶性プロドラッグの工業的製造に有益である。

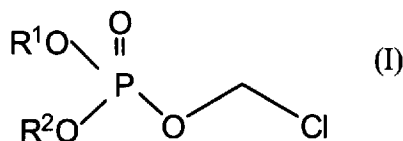
### 発明を実施するための最良の形態

[0024] 以下の実施形態は、本発明を説明するための例示であり、本発明をこの実施形態にのみ限定する趣旨ではない。本発明は、その要旨を逸脱しない限り、さまざまな形態で実施することができる。

[0025] 本発明は、毒性の高い試薬を使用せずに、作業性等に優れるクロロメチルフォスフェイト誘導体の製造法を鋭意検討していたところ、クロロメチルフォスフェイト誘導体自体が熱的に不安定であるという知見を得て、クロロメチルフォスフェイト誘導体自体を安定化させる方策を見出した。すなわち、クロロメチルフォスフェイト誘導体は、本発明に係る組成物の構成とすることでその安定化が実現される。

[0026] 本発明に係る組成物は、(A) 下記式(I)で表される化合物と、

[0027] [化7]



[0028] (式中、R1及びR2は、同一又は相異なって、C1-C6アルキル基、C2-C6アルケニル基又は置換基を有してもよいC6-C14アリールC1-C6アルキル基を示し、R1とR2とは一緒になって環を形成してもよい。)

(B)1気圧における沸点が150°C以上を有する第1の三級アミンと、を含む。

[0029] 上記式(I)で表される化合物において、本発明で用いる用語「C1-C6アルキル基」とは、炭素数が1ないし6個の直鎖状又は分枝状のアルキル基を意味する。具体的には、メチル基、エチル基、n-プロピル基、iso-プロピル基、n-ブチル基、iso-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、2,2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、n-ヘキシル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1-エチルブチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基等が挙げられ、好ましくは、メチル基、エチル基、n-プロピル基、iso-プロピル基、n-ブチル基、iso-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基等が挙げられ、より好ましくは、n-ブチル基、iso-ブチル基、tert-ブチル基が挙げられる。

[0030] 本発明で用いる用語「C2-C6アルケニル基」とは、炭素数2ないし6個の直鎖状又は分枝状のアルケニル基を意味し、具体的には、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、1,3-ヘキサジエニル基、1,5-ヘキサジエニル基等が挙げられ、好ましくは、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基が挙げられ、より

好ましくはビニル基、アリル基が挙げられる。

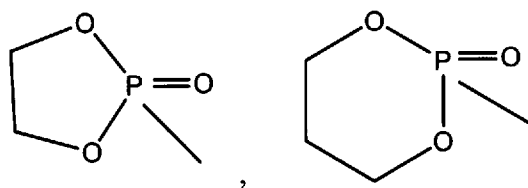
[0031] 本発明で用いる用語「置換基を有してもよいC6-C14アリールC1-C6アルキル基」における「C6-C14アリールC1-C6アルキル基」とは、前記のC1-C6アルキル基の任意の水素原子をC6-C14アリール基で置換した基を意味する。ここで、「C6-C14アリール基」とは、6ないし14個の炭素原子で構成されたアリール基を意味し、単環性環式基、二環性又は三環性環式基等の縮合環式基が含まれる。「C6-C14アリール基」における具体例としては、フェニル基、インデニル基、ナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、ビフェニル基、インダセニル基、アセナフチレニル基、フルオレニル基、フェナレニル基、フェナントレニル基、アントラセニル基、ベンゾシクロオクテニル基等が挙げられる。当該「置換基を有してもよいC6-C14アリールC1-C6アルキル基」の具体例としては、置換基を有してもよいベンジル基、置換基を有してもよいフェネチル基、置換基を有してもよいナフチルメチル基、置換基を有してもよいナルチルエチル基、置換基を有してもよいアントラセニルメチル基、置換基を有してもよいアントラセニルエチル基等が挙げられ、好ましくは、ベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基等が挙げられ、より好ましくはベンジル基が挙げられる。

[0032] また、前記「置換基を有してもよいC6-C14アリールC1-C6アルキル基」の「置換基を有していてもよい」における当該置換基の具体例としては、特に明示がない場合は、(1)ハロゲン原子(たとえば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子);(2)水酸基;(3)シアノ基;(4)ニトロ基;(5)カルボキシ基;(6)オキソ基;(7)アミノ基;(8)C1-C6アルキル基(たとえば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、iso-プロピル基、n-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、2,2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、2-メチルブチル基、n-ヘキシル基等);(9)C1-C6アルコキシ基(たとえば、メキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、iso-プロポキシ基、n-ブトキシ基、iso-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、iso-ペンチルオキシ基、sec-ペンチルオキシ基、n-ヘキシルオキシ基、iso-ヘキシルオキシ基、1,1-ジメチルプロポキシ基、1,2-ジメチルプロポキシ基、2,2-ジメチルプロポキシ基等);(10)C2-C6アルケニル基(たとえば、ビニル基、アリル基、1-プロペニル

基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、1-ブテニル基等); (11) C2-C6アルキニル基(たとえば、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、1-エチニル-2-プロピニル基、1-メチル-2-プロピニル基等); (12) C3-C8シクロアルキル基(たとえば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等); (13) C3-C8シクロアルケニル基(たとえば、シクロプロペン-1-イル、シクロプロペン-3-イル、シクロブテン-1-イル、シクロブテン-3-イル、1, 3-シクロブタジエン-1-イル、シクロペンテン-1-イル、シクロペンテン-3-イル、シクロペンテン-4-イル、1, 3-シクロペンタジエン-1-イル、1, 3-シクロペンタジエン-2-イル、1, 3-シクロペンタジエン-5-イル、シクロヘキセン-1-イル、シクロヘキセン-3-イル、シクロヘキセン-4-イル、1, 3-シクロヘキサジエン-1-イル、1, 3-シクロヘキサジエン-2-イル、1, 3-シクロヘキサジエン-5-イル、1, 4-シクロヘキサジエン-3-イル、1, 4-シクロヘキサジエン-1-イル等); (14) C2-C7アシル基(たとえば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基等); (15)ホルミル基、等を含む置換基群が挙げられ、「置換基を有していてもよい」とは、上記の置換基群から選ばれる1種以上の基1~5個を置換基として有していてもよい。

[0033] 本発明で用いる用語「R1とR2とは一緒になって環を形成してもよい」とは、リン原子を含み、5~8員環(置換基を有していてもよく、飽和であっても、部分飽和であっても、不飽和であってもよい。)を形成することを意味する。用語「R1とR2とは一緒になって環を形成してもよい」の具体例としては、

[0034] [化8]



[0035] で表される部分構造等を挙げることができる。

[0036] なお、本発明に用いるクロロメチルフォスフェイト誘導体は、活性薬物との反応後、加水分解されて水溶性プロドラッグに変換する観点から、R1及びR2で表される基は、水酸基の保護基であることが望ましい。

[0037] 本発明で用いる用語「三級アミン」とは、アンモニアの水素が3つとも水素原子以外の基により置換されている化合物を意味する。本発明に係る組成物は、前述の式(I)で表わされる化合物と、1気圧における沸点が150°C以上を有する第1の三級アミンとを含む。ここで、第一の三級アミンが有する沸点としては、組成物に含有される三級アミンの不揮発性を考慮して、1気圧における沸点が160°C以上が好ましく、180°C以上がより好ましい。加えて、本発明に係る組成物では、前記第1の三級アミンとは異なる第2の三級アミンを含むことが好ましい。

[0038] 本発明において、1気圧における沸点が150°C以上を有する第1の三級アミンとして、トリ(C4-C6)アルキルアミンやトリアルカノールアミンを挙げることができる。ここで、トリ(C4-C6)アルキルアミンにおける「C4-C6アルキル」とは、炭素数が4ないし6個の直鎖状又は分枝状のアルキル基を意味する。具体的には、n-ブチル基、isobutyl基、sec-butyl基、tert-butyl基、n-pentyl基、1,1-dimethylpropyl基、1,2-dimethylpropyl基、2,2-dimethylpropyl基、1-ethylpropyl基、n-hexyl基、1-ethyl-2-methylpropyl基、1,1,2-trimethylpropyl基、1-ethylbutyl基、1-methylbutyl基、2-methylbutyl基、1,1-dimethylbutyl基、1,2-dimethylbutyl基、2,2-dimethylbutyl基、1,3-dimethylbutyl基、2,3-dimethylbutyl基、2-ethylbutyl基、2-methylpentyl基、3-methylpentyl基等が挙げられ、好ましくは、n-propyl基、n-butyl基、tert-butyl基、n-pentyl基等が挙げられ、より好ましくは、n-butyl基、tert-butyl基が挙げられる。

本発明で用いるトリ(C4-C6)アルキルアミンの具体例としては、トリ-n-butylアミン、トリ-tert-butylアミン、トリ-n-pentylアミン、トリ-n-hexylアミンが挙げられ、トリ-n-butylアミン、トリ-n-pentylアミンが好ましい。なお、トリ-n-butylアミンの1気圧における沸点は、216°Cである。

[0039] また、本発明で用いる「トリアルカノールアミン」の「アルカノール」とは、炭素数1ない

し6の炭化水素(アルカン)の1個又は複数個の水素が水酸基によって置換されたアルコール化合物である。アルコールの具体例としては、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、2-メチル-2-プロパノール等を挙げることができる。本発明で用いるトリアルカノールアミンの具体例としては、トリメタノールアミン、トリエタノールアミン等を挙げることができ、トリエタノールアミンが好ましい。なお、トリエタノールアミンの1気圧における沸点は、193°Cである。

[0040] 本発明で用いる第2の三級アミンの具体例としては、トリ(C1-C3アルキル)アミン、N-アルキルモルフォリン、ジ(N-アルキル)ピペラジン又はN-アルキルピペリジン等を挙げることができる。ここで、トリ(C1-C3アルキル)アミンにおける「C1-C3アルキル」とは、炭素数が1ないし3個の直鎖状又は分岐状のアルキル基を意味する。具体的には、メチル基、エチル基、n-プロピル基、iso-プロピル基が挙げられる。本発明で用いるトリ(C1-C3アルキル)アミンの具体例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリス(メキシエチル)アミン、トリプロピルアミン、N, N-ジイソプロピルメチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等を挙げることができ、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミンが好ましい。なお、N, N-ジイソプロピルエチルアミンの1気圧における沸点は、127°Cである。

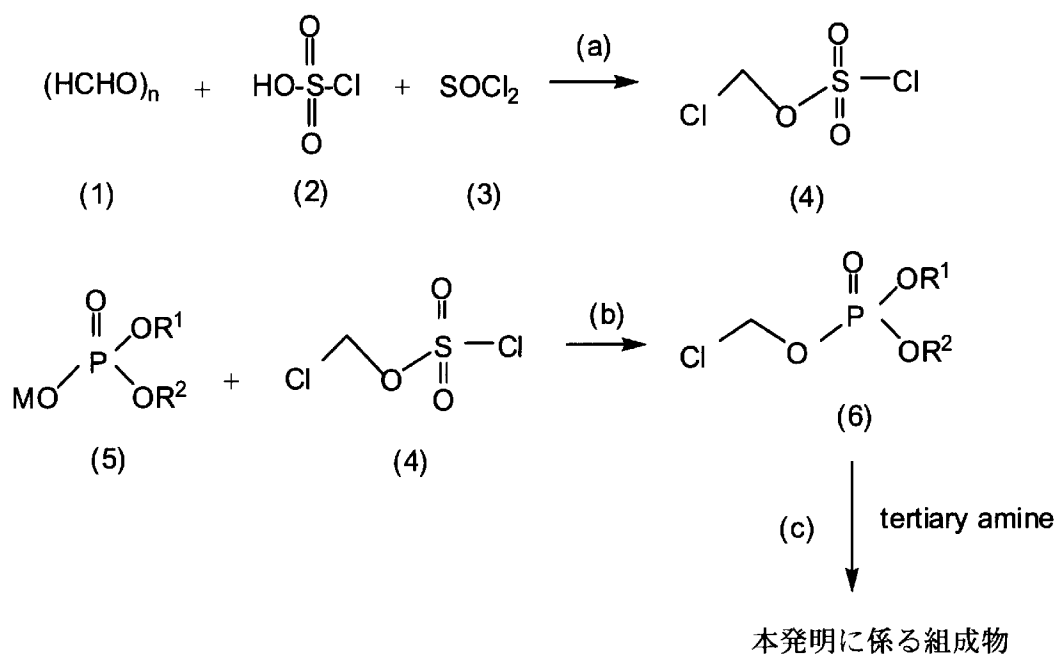
N-アルキルモルフォリン、ジ(N-アルキル)ピペラジン又はN-アルキルピペリジンにおける「アルキル」とは、置換基を有してもよい前述のC1-C6アルキルや、C1-C6シクロアルキルをいう。好ましくは、N-メチルモルフォリン、N-エチルモルフォリン、ジ(N-メチル)ピペラジン、ジ(N-エチル)ピペラジン、N-メチルピペリジン、N-エチルピペリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン等が挙げられ、より好ましくは、N-メチルモルフォリンが挙げられる。なお、N-メチルモルフォリンの沸点は、115-116°C/750mmHgである。

本発明に係る組成物の長期間保存の観点から、必要に応じて添加される第2の三級アミンとしては、N, N-ジイソプロピルエチルアミンやN-メチルモルフォリン等が、特に好ましい。

[0041] 本発明に係る組成物において、前記第1の三級アミンは、上記式(I)で表される化合物に対して、少なくとも2.0mol%、好ましくは少なくとも3.0mol%、より好ましくは少なくとも4.0mol%、さらに好ましくは少なくとも5.0mol%含有する。また、本発明に係る組成物において、前記第2の三級アミンは、上記式(I)で表される化合物に対して、少なくとも2.0mol%、好ましくは少なくとも3.0mol%、より好ましくは少なくとも4.0mol%、さらに好ましくは少なくとも5.0mol%含有する。このように、かかる量の第1の三級アミンを存在させることにより、その機構は明確ではないが、クロロメチルフォスフェイト誘導体の保存時の安定性が確保でき、必要に応じて、水溶性プロドラッグの製造に利用可能となる。特に、本発明に係る組成物が、濃縮等の操作を受けても、1気圧における沸点が150°C以上を有する三級アミンが含まれていることから、本発明に係る組成物から三級アミンが揮発する可能性は低く、長期間安定化を維持できる。なお、三級アミンの共存下であっても、クロロメチルフォスフェイト誘導体自体と活性薬物との反応性に影響を与えないように、活性薬物の持つ官能基に応じて三級アミンを適宜選択することができる。

[0042] 本発明に係る組成物は、下記スキームに示す各工程を含む製造方法により製造することができる。

[0043] [化9]



[0044] なお、上記スキーム中、R1及びR2は、前記と同じ定義である。また、Mは、水素原子又はナトリウム、カリウム等のアルカリ金属を示す。さらに、以下に記載する「室温」とは、15～30℃付近をいう。

[0045] 工程(a)について

工程(a)は、化合物(1)、(2)及び(3)を利用して、化合物(4)を製造する工程である。具体的には、クロロメチルクロロスルフォネート(化合物(4))は、パラフォルムアルデヒド(化合物(1))とクロロスルホン酸(化合物(2))とを反応させて製造することができる。パラフォルムアルデヒドは、常温では固体であるため、加熱下の反応溶液に添加すると危険である。そこで、本工程では、塩化チオニル(化合物(3))を共存させることにより、溶液状態で工程(a)における反応を進行させることができ、約80℃の反応温度で、収率向上等の好ましい結果を得ることができる。なお、本工程に利用する原料は、市販品をそのまま用いることができる。

[0046] 本工程(a)における反応温度は、特に限定されないが、室温～85℃、好ましくは室温～80℃であり、反応時間は、特に限定されないが、通常1～20時間、好ましくは1～10時間、より好ましくは1～5時間である。なお、本工程の反応条件として、化合物(3)である塩化チオニルを、化合物(1)及び(2)を仕込んだ後に滴下しても、化合物(1)に塩化チオニルを滴下した後に、化合物(2)を加えてもよい。工程(a)の反応終了後、常法の後処理により、化合物(4)を得ることができる。

[0047] 工程(b)について

工程(b)は、工程(a)にて得られた化合物(4)と、化合物(5)とを反応させて、クロロメチルフォスフェイト誘導体である化合物(6)を得る工程である。特に、本工程に使用する溶媒は、反応を阻害せずに出発物質をある程度溶解するものであれば、特に限定されないが、水と、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエトキシエタン、シクロペンチルメチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル等のエーテル系有機溶媒との混合溶媒等が挙げられる。反応溶媒としては、反応収率の観点から、水とシクロペンチルメチルエーテルの混合溶媒や、水とtert-ブチルメチルエーテルの混合溶媒が好ましい。このように、工程(b)では、ハロゲン系溶媒を利用する必要がないことから、工業的製造へ応用した場合には、環境への負荷が少なく、作

業性に優れる。なお、本工程に利用する原料は、市販品をそのまま用いることができ、市販品から当業者に公知の方法で製造することもできる。化合物(5)の具体例として、ジブチルフォスフェイト及びジベンジルフォスフェイトは市販品をそのまま用いることができ、ジアリルフォスフェイトは、Muller, E. In Methoden Der Organischen Chemie (Houben-Wely); Georg Thieme: Stuttgart, Germany, 1964; Vol. 12/2, pp. 286-90に記載された方法にしたがって製造でき、ジ-tert-ブチルフォスフェイトは、Zwierzak, A.; Kluba, M. Tetrahedron 1971, 27, pp. 3163-3170に記載された方法にしたがって市販品から製造できる。

[0048] また、工程(b)において、前述の混合溶媒中で、相間移動触媒と塩基を利用する。本発明で用いる相間移動触媒の具体例としては、特に限定されないが、テトラブチルアンモニウムクロライド、硫酸水素テトラブチルアンモニウム、テトラブチルフォスフォニウムクロライド、トリオクチルメチルアンモニウムクロライド等が挙げられ、反応収率の観点から、好ましくは、硫酸水素テトラブチルアンモニウムが挙げられる。さらに、本発明において相間移動触媒とともに用いられる塩基の具体例としては、特に限定されないが、リン酸水素二カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等が挙げられ、塩基自体の溶解性や反応収率の観点から、好ましくは、リン酸水素二カリウム、炭酸水素ナトリウムが挙げられる。

[0049] 本工程(b)の反応温度は、特に限定されないが、通常氷冷～溶媒の還流温度であり、好ましくは氷冷～室温である。また、本工程(b)の反応時間は、特に限定されないが、通常1～15時間、好ましくは1時間～10時間、より好ましくは1時間～5時間である。

[0050] 工程(c)について

本工程(c)は、工程(b)で得られた(化合物6)に、三級アミンを添加する工程である。添加方法としては、特に限定されないが、前述の工程(b)の終了後に、化合物(6)を取り出さずに、化合物(6)を含む有機層からなる反応溶液に三級アミンを添加し、もしくは水洗後の有機層に三級アミンを添加し、次いで、有機層を減圧濃縮して、本発明に係る組成物を得ることができる。ここで、本工程(c)で用いられる三級アミンとは、前述の第1の三級アミンである。なお、前述の工程(b)の終了後に、化合物(6)を

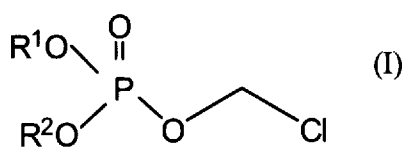
含む反応溶液を、無機の塩基性物質(水和物であっても、無水物であってもよい)を含む水溶液で洗浄し、次いで、有機層に前記第2の三級アミンを添加して水洗し、有機層に第1のアミンを加えてから減圧濃縮すると、化合物(6)の保存安定性にとっては好適である。無機の塩基性物質の具体例としては、特に限定されないが、リン酸三リチウム、リン酸三ナトリウム、リン酸三カリウム、リン酸二水素リチウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二カリウム等が挙げられる。

[0051] 前述のように、有機層を減圧濃縮する場合には、減圧濃縮する前に添加する三級アミンは、少なくとも本発明で用いる第1の三級アミンであることが、濃縮時にアミンが揮発する可能性が低くなる。また、水洗時に添加するアミンは、必ずしも第2の三級アミンである必要はなく、第1の三級アミンも使用できる。

[0052] 第1及び第2の三級アミンの添加量としては、保存安定性を確保する観点から、得られた化合物(6)に対して、少なくとも2.0mol%添加し、好ましくは、少なくとも3.0mol%、より好ましくは、少なくとも4.0mol%、さらに好ましくは、少なくとも5.0mol%を添加する。

[0053] 次に、本発明に係る安定化方法について説明する。本発明に係る安定化方法は、下記式(I)で表される化合物(6)

[0054] [化10]



[0055] (式中、R1及びR2は、前記と同じ定義である。)に、1気圧における沸点が150°C以上を有する第1の三級アミンを添加する工程を含む。第1の三級アミンの添加方法は、特に限定されず、前述の化合物(6)の製造にて説明したように、化合物(6)を含む反応溶液の濃縮前に、所定の量の第1の三級アミンを添加することができる。

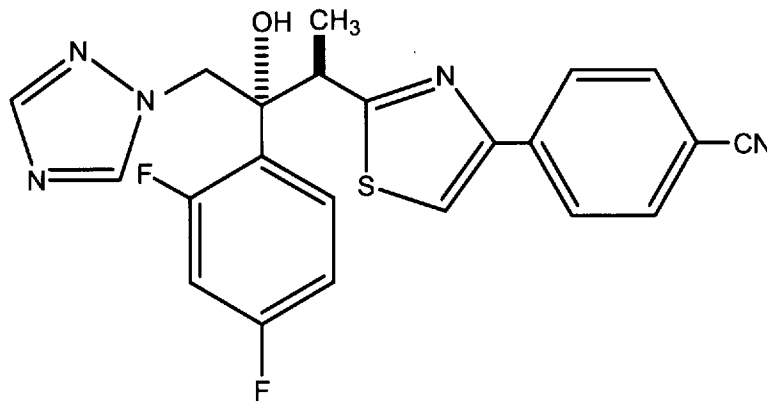
[0056] 保存安定性を確保する観点から、第1の三級アミンの添加量は、化合物(6)に対して、少なくとも2.0mol%添加し、好ましくは、少なくとも3.0mol%、より好ましくは、

少なくとも4.0mol%、さらに好ましくは、少なくとも5.0mol%である。なお、保存安定性の評価は、保存前後におけるガスクロマトグラフィーや高速液体クロマトグラフィーによる化合物(6)に由来するピーク面積の算出や、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{31}\text{P-NMR}$ 測定による積分値からの算出により行うことができる。

[0057] 本発明によれば、化合物(6)に、第1及び/又は第2の三級アミンを添加することにより、化合物(6)自体の保存安定性が改善される。

ところで、三級アミンの添加により、化合物(6)の反応試薬としての性質に悪影響があるようでは、反応試薬としての役割を果たさないことになる。しかしながら、本発明に係る組成物では、化合物(6)に対して、10mol%の量の三級アミンを添加しても、水酸基を有する活性薬物との反応には影響はなかった。具体的には、米国特許第5,648,372号に開示された、三級水酸基を有する(2R, 3R)-3-[4-(4-シアノフェニル)チアゾール-2-イル]-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-ブタン-2-オール(下記化学式参照)と、化合物(6)の一つである、ジ-tert-ブチルクロロメチルフォスフェイトとトリ-n-ブチルアミンとを含む組成物との間で、良好に反応が進行し、フォスフェイトの導入が容易に行われた。

[0058] [化11]



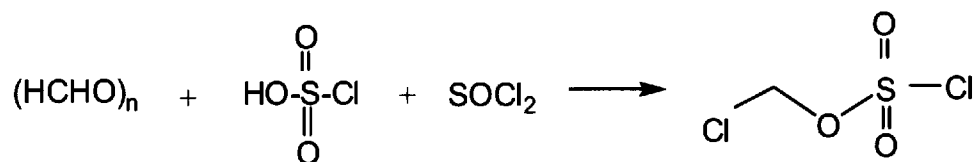
[0059] 実施例

以下では、実施例等を示し、本発明をより具体的に説明するが、これらの記載は例示的なものであって、本発明は、如何なる場合も、これらに限定されるものではない。

## [0060] 製造例1

クロロメチルクロロスルフォネートの合成

## [0061] [化12]

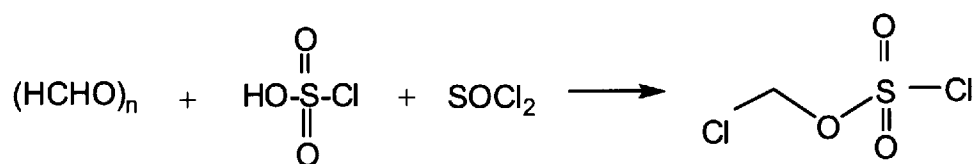


[0062] 100mL四頸フラスコにパラホルムアルデヒド(10g)を加え、氷水浴中で攪拌した。クロロスルホン酸(24mL)を内温が80°C以下で滴下し、室温で1時間攪拌後、塩化チオニル(22mL)を滴下した。滴下終了後、60°Cで3時間加熱し、冷却した。氷水(400mL)に反応液を滴下して、分液した。水洗後、有機層にMgSO<sub>4</sub>を加え、有機層と同量のヘキサンで希釈し、濾別した。濾液を減圧濃縮し、得られた残滓を減圧蒸留して標記化合物を無色透明な液体として15g得た。(BP 50~60°C/18~20 mmHg) (収率30%)

## [0063] 製造例2

クロロメチルクロロスルフォネートの合成

## [0064] [化13]



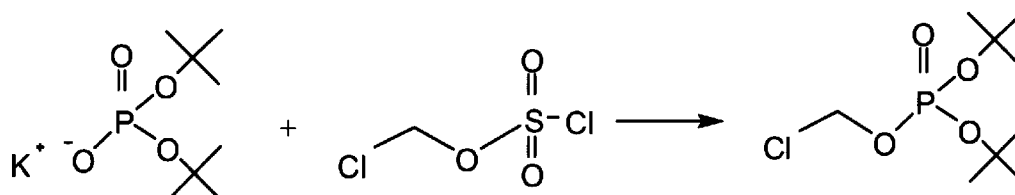
[0065] 200mL四頸フラスコにパラホルムアルデヒド(10g)を加え、氷水浴中で攪拌した。塩化チオニル(22mL)を滴下し、続いてクロロスルホン酸(24mL)を滴下した。室温で4時間攪拌後、60°Cで14時間加熱し、冷却した。氷水(400mL)に反応液を滴下して、分液した。水洗後、有機層にMgSO<sub>4</sub>を加え、有機層と同量のヘキサンで希釈し、濾過した。減圧濃縮後、得られた残滓を減圧蒸留して標記化合物を無色透明

な液体として7.9g得た。(BP 54°C/15 mmHg) (収率16%)

[0066] 実施例1

ジ-tert-ブチルクロロメチルフォスフェイトの合成

[0067] [化14]



[0068] 2L四頸丸底フラスコに、メカニカル攪拌機、温度計を付け、ポタシウム ジ-tert-ブチルフォスフェイト(100g)、リン酸水素二カリウム(561.2g)、硫酸水素テトラブチルアンモニウム(13.7g)、tert-ブチルメチルエーテル(400mL)と水(700mL)を投入し、水浴で冷やしながら攪拌した。内温が23°Cで、クロロメチルクロスルフォネート(99.7g)を、内温が28°C以下で、2時間かけて滴下した。滴下終了後、2時間攪拌し、水(300mL)を投入して下層を分液し、有機層を5N水酸化ナトリウム水溶液(600mL)、2Mリン酸水素二カリウム水溶液(600mL)で洗浄した。有機層にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(10.4g)を投入し、水(200mL)で洗浄した。さらに、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(10.4g)を投入し、水(200mL)で洗浄後、トリ-n-ブチルアミン(1.49g)、を加え、無水硫酸ナトリウム(20g)で有機層を乾燥させた。硫酸ナトリウムをろ過後、バス温35°Cに設定し減圧濃縮後、トリ-n-ブチルアミン(0.75g)を加えて混合し、標記化合物を92.6g得た(収89%)。

なお、ガスクロマトグラフィーでの分析により、得られた標記化合物にはN,N-ジイソプロピルエチルアミン(3.1%)とトリ-n-ブチルアミン(2.0%)が含有しており、原料のポタシウム ジ-tert-ブチルフォスフェイトに対してそれぞれ5.5mol%と2.5mol%であり、三級アミンとして合計8.0mol%であった。さらに得られたジ-tert-ブチルクロロメチルフォスフェイトに対してはそれぞれ6.6mol%と3.0mol%であり、三級アミンとして合計9.6mol%であった。

また、標記化合物を得た直後の含量(純度)は94%であり、室温にて3週間密封保

管した後の含量(純度)は92%であった。含量(純度)は4-チオメチルアセトフェンを内部標準物質にした<sup>1</sup>H-NMR測定にて算出した。

[0069] 実施例2

<トリ-n-ブチルアミン添加の安定性実験>

温度計を付けた100mL二頸丸底フラスコに、ポタシウム ジーtert-ブチルフォスフェイト(6g)、リン酸水素二カリウム(16.6g)、硫酸水素テトラブチルアンモニウム(0.81g)、tert-ブチルメチルエーテル(28mL)と水(21mL)を投入し、水浴で冷やしながら攪拌した。内温が21°Cで、クロロメチルクロロスルフォネート(5.88g)をtert-ブチルメチルエーテル(5.88mL)に溶解した溶液を、内温が25°C以下で、2時間かけて滴下した。滴下終了後、2時間攪拌し、水(21mL)とtert-ブチルメチルエーテル(28mL)を投入して下層を分液し、有機層を2M リン酸水素二カリウム水溶液(21mL)で洗浄した。水(21mL)で2回洗浄後、バス温35°Cに設定し減圧濃縮し標記化合物を5.38g得た(収率86%)。

得られた標記化合物の半分2.69gにトリ-n-ブチルアミン(0.11g)を加え、残りの標記化合物の半分2.69gには何も添加せず、40°Cで12時間、さらに50°Cで12時間密封保管し、保管前後での含量(純度)を確認した後、さらに、50°Cで10時間密封保管を継続し、含量(純度)を確認した。なお、加えたトリ-n-ブチルアミンの添加量は、原料のポタシウム ジーtert-ブチルフォスフェイトに対しては5mol%であり、得られたジーtert-ブチルクロロメチルフォスフェイトに対しては6mol%であった。

その結果、保管前はそれぞれ92%と96%の含量(純度)であったものが40°Cで12時間、さらに50°Cで12時間密封保管後では89%と70%であり、さらに50°Cで10時間密封保管した後には87%と0%(完全に分解)であり、トリ-n-ブチルアミンを添加したものは安定であった。含量(純度)は4-チオメチルアセトフェンを内部標準物質にした<sup>1</sup>H-NMR測定にて算出した。

[0070] [表1]

保管条件	含量 (%)	
	TBA添加	無添加
initial	92%*	96%
40℃で12H後、さらに50℃ で12H密封保管	89%	70%
さらに50℃で10H密封保管	87%	0%

\*:TBA添加分だけ含量が低くなっている。

\*:表中のTBAとは、トリ-n-ブチルアミンを指す。

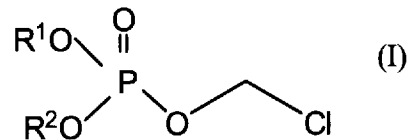
[0071] 以上より、ジ-tert-ブチルクロロメチルフォスフェイトに、1気圧における沸点が150℃以上である三級アミンとしてのトリ-n-ブチルアミンを存在させることにより、当該フォスフェイト自体の安定性が顕著に改善されたことが確認できた。

#### 産業上の利用可能性

[0072] 本発明に係る製造方法によれば、毒性の高い試薬やハロゲン系溶媒を使用することなく、作業性や操作性、省エネルギーの観点から優れた方法でクロロメチルフォスフェイト誘導体を製造することができるため、工業的に有用な製造方法である。また、本発明によれば、水溶性プロドラッグの製造に適用可能なクロロメチルフォスフェイト誘導体に、三級アミンを添加することにより、クロロメチルフォスフェイト誘導体の安定化が実現され、該誘導体の安定供給が可能となり、水溶性プロドラッグの工業的製造に有益である。

## 請求の範囲

- [1] (A) 下記式 (I) で表される化合物と、  
[化1]



(式中、R1及びR2は、同一又は相異なって、C1-C6アルキル基、C2-C6アルケニル基又は置換基を有してもよいC6-C14アリールC1-C6アルキル基を示し、R1とR2とは一緒になって環を形成してもよい。)

(B) 1気圧における沸点が150°C以上を有する第1の三級アミンと、  
を含む組成物。

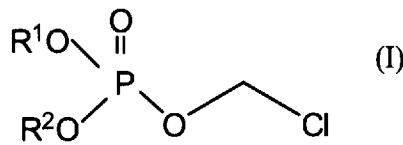
- [2] 前記第1の三級アミンとは異なる第2の三級アミンをさらに含む、請求項1に記載の組成物。
- [3] 前記第1の三級アミンは、トリ(C4-C6アルキル)アミン又はトリアルカノールアミンである、請求項1又は2に記載の組成物。
- [4] 前記第1の三級アミンは、トリ-n-ブチルアミン又はトリエタノールアミンである、請求項1ないし3のうち何れか一項に記載の組成物。
- [5] 前記第2の三級アミンは、トリ(C1-C3アルキル)アミン又はN-アルキルモルフォリンである、請求項2ないし4のうち何れか一項に記載の組成物。
- [6] 前記第2の三級アミンは、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン又はN-メチルモルフォリンである、請求項2ないし5のうち何れか一項に記載の組成物。
- [7] 前記式 (I) で表される化合物に対して、前記第1の三級アミンを少なくとも2.0mol%含有する、請求項1ないし6のうち何れか一項に記載の組成物。
- [8] 前記式 (I) で表わされる化合物に対して、前記第2の三級アミンを少なくとも2.0mol%含有する、請求項1ないし7のうち何れか一項に記載の組成物。
- [9] 前記R1及びR2は、同一又は相異なって、n-ブチル基、iso-ブチル基、tert-ブ

チル基、ビニル基、アリル基又は置換基を有してもよいベンジル基である、請求項1ないし8のうち何れか一項に記載の組成物。

[10] 前記R1及びR2は、同一又は相異なって、tert-ブチル基、アリル基又はベンジル基である、請求項1ないし9のうち何れか一項に記載の組成物。

[11] 下記式(I)で表される化合物に、1気圧における沸点が150°C以上を有する第1の三級アミンを添加する工程を含む、

[化2]



(式中、R1及びR2は、同一又は相異なって、C1-C6アルキル基、C2-C6アルケニル基又は置換基を有してもよいC6-C14アリーールC1-C6アルキル基を示し、R1とR2とは一緒になって環を形成してもよい。)

前記式(I)で表される化合物と前記三級アミンとを含む組成物の製造方法。

[12] 前記第1の三級アミンとは異なる第2の三級アミンを添加する工程をさらに含む、請求項11に記載の製造方法。

[13] 前記式(I)で表される化合物に対して、前記第1の三級アミンを少なくとも2.0mol%添加する、請求項11又は12に記載の製造方法。

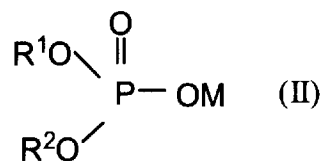
[14] 前記式(I)で表される化合物に対して、前記第2の三級アミンを少なくとも2.0mol%添加する、請求項11ないし13のうち何れか一項に記載の製造方法。

[15] 前記式(I)で表される化合物は、

(i) パラフォルムアルデヒドとクロロスルホン酸を、塩化チオニル共存下で反応させて、クロロメチルクロロスルフォネートを得、

(ii) 相間移動触媒および塩基を含む溶媒中にて、下記式(II)で表される化合物と、

[化3]



(式中、R1及びR2は、同一又は相異なつて、C1-C6アルキル基、C2-C6アルケニル基又は置換基を有してもよいC6-C14アリールC1-C6アルキル基を示し、R1とR2とは一緒になつて環を形成してもよく、Mは、水素原子又はアルカリ金属を示す。)

前記クロロメチルクロスルフォネートと反応させることにより得られる、請求項11ないし14に記載の製造方法。

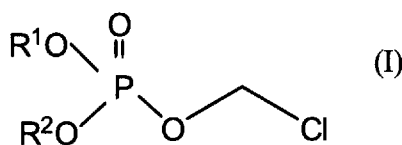
[16] 前記溶媒は、エーテル系溶媒である、請求項15に記載の製造方法。

[17] 前記エーテル系溶媒は、シクロペンチルメチルエーテル又はtert-ブチルメチルエーテルである、請求項16に記載の製造方法。

[18] 前記相間移動触媒は、硫酸水素テトラブチルアンモニウムであり、前記塩基は、リン酸水素二カリウム又は炭酸水素ナトリウムである、請求項15ないし17のうち何れか一項に記載の製造方法。

[19] 下記式(I)で表される化合物に、

[化4]



(式中、R1及びR2は、同一又は相異なつて、C1-C6アルキル基、C2-C6アルケニル基または置換基を有してもよいC6-C14アリールC1-C6アルキル基を示し、R1とR2とは一緒になつて環を形成してもよい。)

1気圧における沸点が150°C以上を有する第1の三級アミンを添加する工程を、含む、前記式(I)で表される化合物の安定化方法。

- [20] 前記式(I)で表される化合物に対して、前記第1の三級アミンを少なくとも2.0mol %添加する、請求項19に記載の安定化方法。

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/JP2008/053905

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
C07F9/09 (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)  
C07F9/09

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2008	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2008

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2001-527083 A (The University of Kansas), 25 December, 2001 (25.12.01), Claims; reaction scheme II; example 2 & US 5985856 A & EP 1051181 A & WO 1999/033846 A2	1, 7, 11, 13, 19-20 2-6, 8-10, 12, 14-18
A	JP 7-258238 A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 09 October, 1995 (09.10.95), & DE 69500274 C	1-20
P, X	WO 2007/032263 A1 (Eisai R & D Management Co., Ltd.), 22 March, 2007 (22.03.07), (Family: none)	1-20

Further documents are listed in the continuation of Box C.       See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 25 March, 2008 (25.03.08)	Date of mailing of the international search report 08 April, 2008 (08.04.08)
--	---

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2008/053905

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2007/097386 A1 (Eisai R & D Management Co., Ltd.), 30 August, 2007 (30.08.07), (Family: none)	1-20

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07F9/09(2006.01)i			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07F9/09			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2008年 日本国実用新案登録公報 1996-2008年 日本国登録実用新案公報 1994-2008年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAplus(STN), REGISTRY(STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
X A A PX PX	JP 2001-527083 A (ザ・ユニバーシティ・オブ・カンザス) 2001.12.25, 特許請求の範囲、反応スキーム I I 及び実施例 2 & US 5985856 A & EP 1051181 A & WO 1999/033846 A2 JP 7-258238 A (参天製薬株式会社) 1995.10.09, & DE 69500274 C WO 2007/032263 A1 (エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメ ント株式会社) 2007.03.22, (ファミリーなし) WO 2007/097386 A1 (エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメ ント株式会社) 2007.08.30, (ファミリーなし)	1, 7, 11, 13 , 19-20 2-6, 8-10, 12 , 14-18 1-20 1-20 1-20	
☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。		☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。	
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献	
国際調査を完了した日 25.03.2008		国際調査報告の発送日 08.04.2008	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 本堂 裕司	4H 9049
		電話番号 03-3581-1101	内線 3443