

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2010-18625

(P2010-18625A)

(43) 公開日 平成22年1月28日(2010.1.28)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07F 9/10 (2006.01)	C07F 9/10 C S P B	4 C 0 7 6
A61K 9/127 (2006.01)	C07F 9/10 C	4 C 0 8 4
A61K 48/00 (2006.01)	A61K 9/127	4 C 0 8 6
A61K 31/7088 (2006.01)	A61K 48/00	4 H 0 5 0
A61K 9/08 (2006.01)	A61K 31/7088	
審査請求 有 請求項の数 13 O L (全 41 頁) 最終頁に続く		

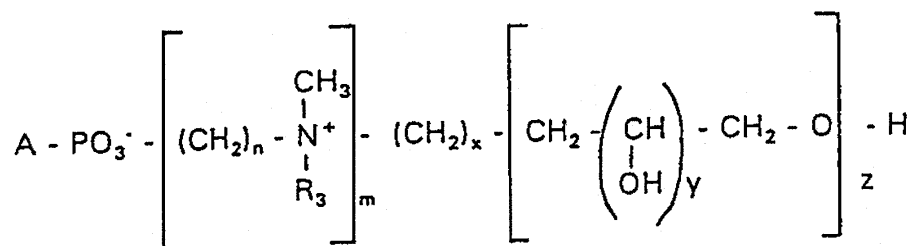
(21) 出願番号	特願2009-219177 (P2009-219177)	(71) 出願人	390040420
(22) 出願日	平成21年9月24日 (2009. 9. 24)		マックス・プランク・ゲゼルシャフト・ツ
(62) 分割の表示	特願2000-509716 (P2000-509716)		ア・フェルデルング・デア・ヴィッセンシ
	の分割		ャフテン・エー・ファオ
原出願日	平成10年8月18日 (1998. 8. 18)		Max-Planck-Gesellschaft zur Foerderung
(31) 優先権主張番号	197 35 776.8		der Wissenschaften
(32) 優先日	平成9年8月18日 (1997. 8. 18)		e. V.
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		ドイツ連邦共和国 ベルリン (番地なし)
			)
			Berlin, Germany
		(74) 代理人	100061815
			弁理士 矢野 敏雄
		(74) 代理人	100094798
			弁理士 山崎 利臣
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 リン脂質類似化合物

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】医薬品の輸送のためのリポソーム成分として、水中で溶解が困難な医薬品のための溶解媒介剤として使用できる新規なリン脂質類似化合物を提供する。

【解決手段】一般式 (I) で示される化合物。



10

本化合物は新規であり、かつリポソーム成分、溶解媒介剤および医薬品として適切である。

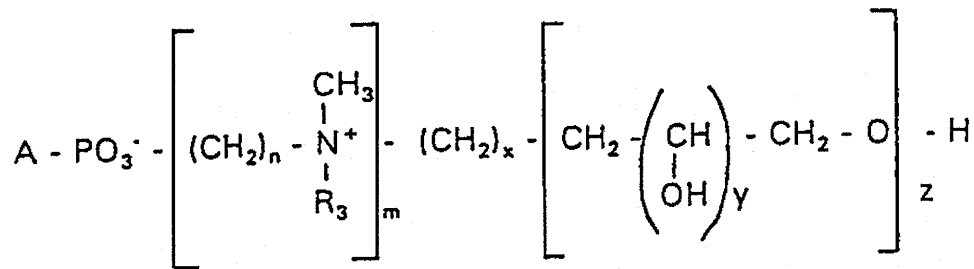
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) :

【化 1】

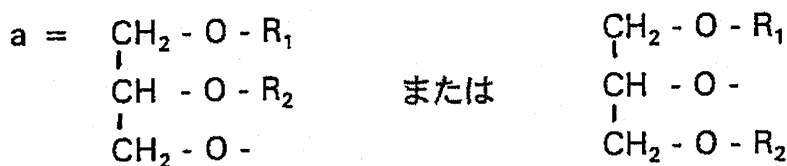


10

[式中、

A は、

【化 2】

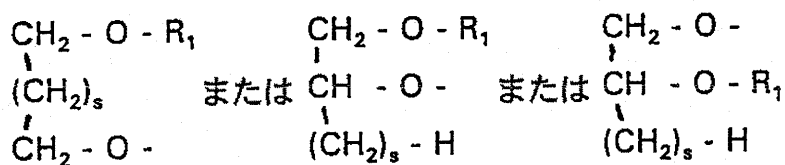


20

または

【化 3】

b =



(上記式中、 R_1 および R_2 は、相互に無関係に水素、飽和または不飽和のアシル基またはアルキル基を表し、該基は場合により分枝鎖状であるか、および/または置換されていてもよく、かつアシルおよびアルキル中の炭素原子の和は 16 ~ 44 C 原子であり、s は、0 ~ 8 の整数を表す)

c = 式 $RO-$ の第一級または第二級アルコールの基であり、その際、R は主として 12 ~ 30 個の炭素原子のシス-二重結合を有する飽和または不飽和のアルキル基を表し、

n は、2 ~ 8 の整数を表し、

R_3 は、

a = 1, 2-ジヒドロキシプロピルであってもよく、または

z > 0 の場合、b = 1 ~ 3 個の C 原子を有するアルキルであってもよく、または

n ≠ 2 および z = 0 の場合、c = 1 ~ 3 個の C 原子を有するアルキルであってもよく、

m = 1 または 2 であり、

x = 0 ~ 8 の整数であり、

z = 1 ~ 5 に関しては、y = 1 であるか、または

z = 1 に関しては、1 ~ 4 であり、

z = 0 ~ 5 の整数を表す] の化合物。

【請求項 2】

m = 1 である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

m = 1、x = 0、y = 1、z = 1 である、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4】

30

40

50

- m = 1、x = 0、y = 1、z = 2 である、請求項 2 記載の化合物。
- 【請求項 5】
- m = 1、x = 0、y = 1、z = 3 である、請求項 2 記載の化合物。
- 【請求項 6】
- m = 1、x = 0、y = 1、z = 4 である、請求項 2 記載の化合物。
- 【請求項 7】
- m = 1、x = 1 ~ 3、z = 0 である、請求項 2 記載の化合物。
- 【請求項 8】
- m = 1、x = 1、z = 0 である、請求項 7 記載の化合物。
- 【請求項 9】 10
- n = 2 ~ 6 である、請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項記載の化合物。
- 【請求項 10】
- n = 2 ~ 4 である、請求項 9 記載の化合物。
- 【請求項 11】
- R₃ が、CH₃ 基を表す、請求項 1 から 10 までのいずれか 1 項記載の化合物。
- 【請求項 12】
- A が、式 a の基を表す、請求項 1 から 11 までのいずれか 1 項記載の化合物。
- 【請求項 13】
- A が、式 a の基を表し、かつ R₁ および R₂ の 1 つが、H または 1 ~ 3 個の C 原子を有するアルキル鎖である、請求項 1 から 11 までのいずれか 1 項記載の化合物。 20
- 【請求項 14】
- A が、式 a の基を表し、かつ n = 3 ~ 6 である、請求項 1 から 13 までのいずれか 1 項記載の化合物。
- 【請求項 15】
- n = 3 である、請求項 14 記載の化合物。
- 【請求項 16】
- n = 4 である、請求項 14 記載の化合物。
- 【請求項 17】
- A が、式 b の基を表す、請求項 1 から 11 までのいずれか 1 項記載の化合物。
- 【請求項 18】 30
- n = 2 である、請求項 14 または 15 記載の化合物。
- 【請求項 19】
- n = 3 である、請求項 1 から 11 までのいずれか 1 項記載の化合物。
- 【請求項 20】
- n = 4 である、請求項 1 から 11 までのいずれか 1 項記載の化合物。
- 【請求項 21】
- A が、式 c の基を表す、請求項 1 から 11 までのいずれか 1 項記載の化合物。
- 【請求項 22】
- n = 3 である、請求項 21 記載の化合物。
- 【請求項 23】 40
- リン脂質および／またはアルキルリン脂質、場合によりコレステリンおよび請求項 1 記載の一般式 (I) の化合物またはその塩 1 ~ 50 モル% を含有するリポソームであり、その際、コレステリン、リン脂質、アルキルリン脂質および式 (I) の化合物は合計で 100 モル% である。
- 【請求項 24】
- 遺伝子輸送媒体としての請求項 1 記載の一般式 (I) の化合物の使用。
- 【請求項 25】
- 水不溶性作用物質のための溶剤としての請求項 1 記載の一般式 (I) の化合物の使用。
- 【請求項 26】
- R₁ が、エルシン酸基を表す、請求項 25 記載の使用。 50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬品の輸送のためのリポソーム成分として、水中で溶解が困難な医薬品のための溶解媒介剤として、およびまた例えばガンおよびリーシュマニア症のような病気に対する作用物質自体として使用することができる新規のリン脂質類似化合物、この新規化合物を含有しているリポソーム、このリポソームを含有している医薬品組成物、および医薬品の製造方法に関する。

【0002】

本発明は特に、定義される親水基を含有しているホスファチジル化合物、ならびに血清中で短縮または延長された寿命を有し、かつ適切に特定の細胞、例えば腫瘍細胞により収容されうるリポソームに関する。

【背景技術】

【0003】

従来のリポソームは、血清中で最大5時間までの滞留時間を有する。しかし特にリポソームを製剤学的な作用物質のためのキャリアとして使用する場合、血液循環中で、特に選択された目的細胞中での収容に関連してリポソームのできる限り長い滞留時間が望まれる。

【0004】

さらにいわゆる「ステルスリポソーム(stealth-Liposomen)」が開発されたが、これは延長された寿命を有する。この「ステルスリポソーム」は、ホスファチジル化合物をベースとして構成されており、これは延長されたポリエチレングリコール基を有している。該ポリエチレングリコール基は、目標とされる延長された寿命にとって分子量2000~3000の場合に最も有効であることが判明した。ポリエチレングリコール基を有するこの「ステルスリポソーム」もしくはホスファチジル化合物の実質的な欠点は特に、これが正確に定義された化合物ではないことである。というのもポリエチレングリコール基は種々の鎖長を有しているからである。しかしいわゆる「ステルスリポソーム」は、ホスフェート基に基づいてリポソーム膜中に常に負の表面電荷を有している。従って本出願以前の特許出願第19622224. 9号の課題は、リポソームの寿命を向上し、かつ正確に記載することができる組成を有し、同様にホスフェートエステルひいては負の電荷を使用した化合物を提供することであった。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】特許出願第19622224. 9号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

これに対して本発明の課題は、この負の表面電荷を回避し、かつオリゴグリセリン基または糖基が、窒素原子を介して構造に結合する化合物を提供することである。窒素基の正の電荷によりホスフェートの負の電荷は相殺されるか、または分子中で2個の窒素原子を使用する場合には過剰補償される。

【課題を解決するための手段】

【0007】

この課題は本発明により、一般式 I :

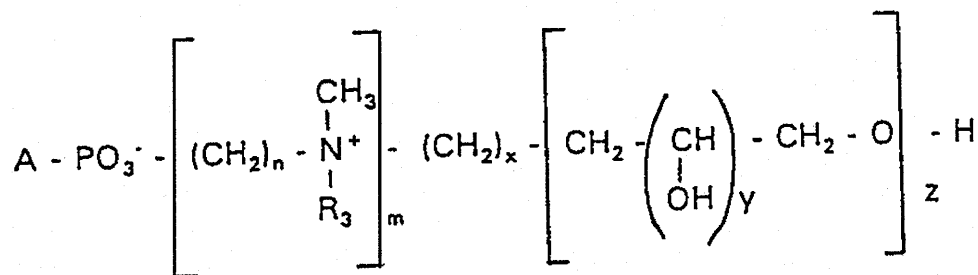
10

20

30

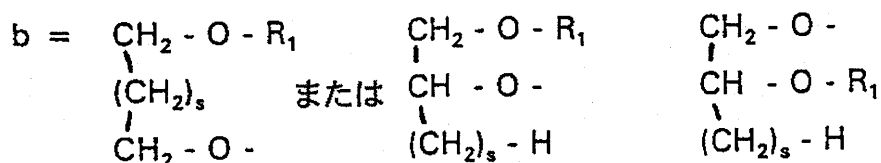
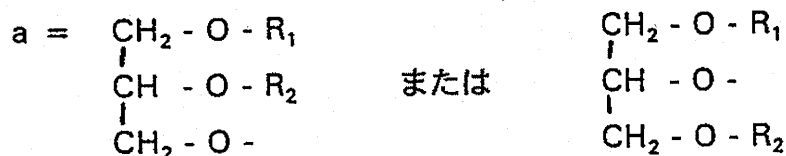
40

【化 1】



〔式中、Aは、

【化 2】



であり、その際、 R_1 および R_2 は、相互に無関係に水素、飽和または不飽和のアシル基またはアルキル基を表し、該基は場合により分枝鎖状であるか、および／または置換されていてもよく、その際、アシルおよびアルキル中の炭素原子の和は 16 ～ 44 C 原子であり、

s は、0 ～ 8 の整数を表し、

c は、式 $RO-$ の第一級または第二級アルコールの基であり、その際、 R は主として 12 ～ 30 個の炭素原子のシス二重結合を有する飽和または不飽和アルキル基を表し、

n は、2 ～ 8 の整数を表し、

R_3 は、

a は、1, 2-ジヒドロキシプロピルであってもよく、または

b は、 $z > 0$ の場合、1 ～ 3 個の C 原子を有するアルキルであってもよく、または

c は、 $n \neq 2$ および $z = 0$ の場合、1 ～ 3 個の C 原子を有するアルキルであってもよく

m は、1 または 2 であり、

x は、0 ～ 8 の整数であり、

y は、 $z = 1 \sim 5$ に関しては 1 であるか、または

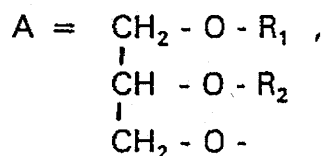
$z = 1$ に関しては 1 ～ 4 であり、

z は、0 ～ 5 の整数を表す] の化合物により解決される。

【0008】

式中で同時に、

【化 3】



$m = 1$ 、 $n = 2$ 、 $x = 0$ 、 $z \neq 0$ ではなく、かつ R_3 がアルキル基を表す化合物は有利で

ある。

【0009】

ここに記載された物質中で使用される構造要素は、任意で変化してもよく、かつその都度の使用に応じて適合させることができる。

【0010】

構造パラメータAを介して、例えば脂肪酸およびアルキル基の鎖長により、主として分子の無極の割合を変化させることができる。極性の割合の変性は、ホスフェート基、窒素原子およびこれらと結合したオリゴグリセリンにより可能である。

【0011】

一般式Iにより包括される化合物は、優れた生物学的特性を有しており、かつ

10

- 1) 目的細胞中での作用物質の適切な富化のためのリボソーム成分、
- 2) 静脈内適用が困難な物質、例えばタキソールのための溶解媒介剤、
- 3) ガンおよび原虫症に対する作用物質

として使用される。

【0012】

異なった適用範囲において特に重要である化合物を、以下に詳細に説明する。この場合、交差が存在する。というのも構造特徴Aを有する二置換されたグリセリンは、膜安定化特性 ($R_1 + R_2 > 20C$ 原子) も、膜不安定化特性 ($R_1 + R_2 < 20C$ 原子) も有していることができるからである。特に膜形成およびミセル形成の境界範囲は、ここでは特に興味を持たれる。

20

【0013】

第一級または第二級アミンとエポキシドとの反応により新規の分子を容易に製造できることは、すべての構造に共通している。例えば1, 2-ジパルミトイル-sn-グリセロール-3-ホスホ-(N-メチル)-エタノールアミンからベンジルグリシドールを用いて、窒素のところでの触媒による脱ベンジル化およびメチル化により、レシチンに類似した構造を有するリン脂質が生じ、これをリボソーム成分として使用する。

【0014】

長鎖のアルキル基またはアシル基を1つだけ有する化合物は、第一級または第二級アミンを介してエポキシドに結合する場合には、別の興味深い特性を有しており、これは以下の記載から明らかになる。これは静脈内適用が困難な作用物質のための優れた溶解媒介剤であり、それどころかガンおよびリーシュマニア症に対する直接的な作用物質でもある。

30

【0015】

式Iのホスファチジル化合物の親水基の、この本発明の根底にある段階的な構成は、正確に定義された該化合物の組成を得ることを可能にする。

【0016】

従って式Iの本発明による化合物は、特定されていない組成および鎖長の種々の分子の混合物ではなく、適切に所望の構造が得られるものである。このことは所望の生成物が、式I中で $y = 1$ および $z = 2$ を有するN, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシプロピル-3, 1-O, O-ジヒドロキシプロピル)-アンモニウム誘導体である場合、該化合物は化学的に定義されており、かつ $y = 1$ および $z = 1$ または $y = 1$ および $z = 3$ などの割合を有していないことを意味する。有利には実質的にその他の鎖長を有していない、完全に特定された鎖長のヒドロキシプロピル誘導体を使用する。

40

【0017】

本発明によれば、式Iの化合物は、定義された構造の単一の化合物である。有利には該化合物は、 z の値に関して99%以上が一貫している。しかし z の値に関して99.9%以上の単一性を有する化合物を提供することもまた可能である。

【0018】

有利には該化合物は、窒素に1~5個のヒドロキシプロピレン単位、有利には1~3個のヒドロキシプロピレン単位を有するヒドロキシプロピレン誘導体である。この場合、2-ヒドロキシプロピル基を介して窒素原子と結合している1, 3-結合した直鎖状のオリ

50

ゴグリセリン基が有利である。

【0019】

式 RO- を有する A=c のための基は、第一級または第二級アルコールから誘導される。 RO- が第二級アルコールに由来する場合、 C_2 原子、 C_3 原子または C_4 原子に酸素を有している基が有利である。

【0020】

基 R_1 および R_2 は、本発明により有利には相互に無関係に水素、飽和または不飽和アシル基またはアルキル基を表し、該基は場合により分枝鎖状であるか、および／または置換されていてもよく、その際、アシルおよびアルキル中の炭素原子の和は16～44である。

10

【0021】

本発明のもう1つの対象は、リン脂質および／またはアルキルリン脂質、場合によりコレステリンおよび1～50モル%の一般式Iの化合物を含有するリポソームである。

【0022】

リン脂質および／またはアルキルリン脂質は、例えば定義された構造のジアシルグリセロホスホ化合物であってもよい。一般に脂質のこれらの成分を定義された構造の化合物として使用することができる。

【0023】

$y > 1$ の場合、基 $-\text{CH}_2(\text{CHOH})_y-\text{CH}_2-\text{OH}$ は、有利には $y = 2$ に関して3個のヒドロキシル基、 $y = 3$ に関して4個のヒドロキシル基および $y = 4$ に関して5個のヒドロキシル基を有する糖アルコールに由来する。このような基の例は、 $y = 4$ に関してはマンニト誘導体、 $y = 3$ に関してはリキシト誘導体(Lyxitderivate)および $y = 2$ に関してはトレイト誘導体(Threitderivate)である。

20

【0024】

本発明によるリポソームは、血液循環中で明らかに変化した半減期を有する。 $m = 1$ を有するリポソームは、外側へ向かって中性であり、かつ血液中での高められた滞留時間を有しており、他方、 $m = 2$ を有するリポソームは正の過剰電荷に基づいて膜中で、短時間循環するのみである。

【0025】

本発明のもう1つの対象は、上記のリポソームと該リポソーム中に包接された1種または複数の製薬学的な作用物質を、場合により製薬学的に通例の希釈剤、助剤、担体および充填剤と一緒に含有している製薬学的組成物である。

30

【0026】

作用物質として通例、リポソームを用いて一般に血漿中に導入することができるすべての作用物質を使用することができる。有利な有効物質群は、一方では細胞増殖抑制剤、特にアントラシクリン(Anthracyclin)抗生物質、例えばドキソルビシン(Doxorubicin)、エピルビシン(Epirubicin)またはダウノマイシンであり、その際、ドキソルビシンが特に有利である。その他の有利な細胞増殖抑制剤は、イダルビシン(Idarubicin)、ヘキサデシルホスホコリン、1-オクタデシル-2-メチル-ラケ-グリセロ-3-ホスホコリン、5-フルオロウラシル、シス-白金錯体、例えばカルボプラチンおよびノバントロン(Novantron)ならびにマイトマイシンである。

40

【0027】

その他の有利な作用物質群は、免疫変性物質、例えばサイトキンであり、その際、これらのなかでも再びインターフェロンおよび特に α -インターフェロンが特に有利であり、抗真菌性の作用を有する物質(例えばアンホテリシンB)および原虫症(マラリア、トリパノソーマ症およびリーシュマニア症の感染)に対する作用物質である。タキソールは作用物質として同様に有利である。

【0028】

もう1つの有利な作用物質群は、細胞崩壊性の作用物質であり、これは例えばDE4132345A1号に記載されている。ミルテフォシン(Miltefosin)、エーデルフォシン(E

50

delfosin)、イルモフォシン(Ilmofofosin)ならびにS R I 6 2 - 8 3 4は有利である。拡大されたアルキル鎖を有するアルキルホスホコリン、例えばエルシルホスホコリンおよび拡大されたホスホー窒素-間隔を有するエルシルホスホコリンは特に有利である。

【0029】

本発明のもう1つの対象は、抗腫瘍剤を製造するための本発明によるリポソームの使用であり、この場合、作用物質は特に有利にはドキソルビシンである。

【0030】

本発明のもう1つの対象は、細胞増殖に影響を与えるための薬剤を製造するための本発明によるリポソームの使用であり、その際、作用物質はサイトカイン、特に有利には α -インターフェロンである。

10

【0031】

本発明によるリポソームは、自体公知の方法によりこのために通例の装置を用いて製造することができる。一般に式Iの化合物1~50モル%を含有する溶液を含めてリポソームの種々の成分を脂質懸濁液にし、次いで該懸濁液を高圧下でノズルまたは穿孔板を介してプレスし、その際、穿孔板の開口部の大きさにより、得られるリポソームの大きさを制御することができる。リポソーム中の脂質懸濁液の変換のための適切な措置は当業者に公知である。有利には一般式Iの化合物5~55モル%を、コレステリン35~60モル%およびリン脂質および/またはアルキルリン脂質40~60モル%を、脂質懸濁液に変換し、該懸濁液を次いで適切な措置により自体公知の方法でリポソームにする。このような公知の方法は、本発明によるリポソームおよび1種または複数種の製薬学的作用物質を含有する製薬学的な調製物の製造のためにも使用することができる。水不溶性作用物質の包接のために、この場合、作用物質を脂質成分と一緒に溶解させ、他方、水溶性作用物質の包接のために脂質フィルムに、水溶性作用物質を含有している水溶液を添加する。

20

【0032】

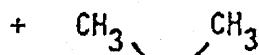
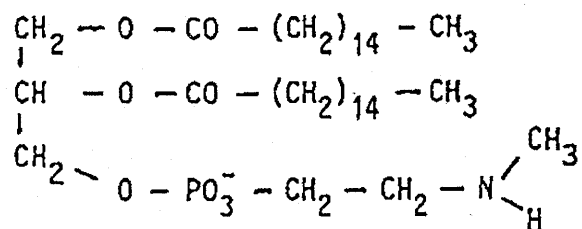
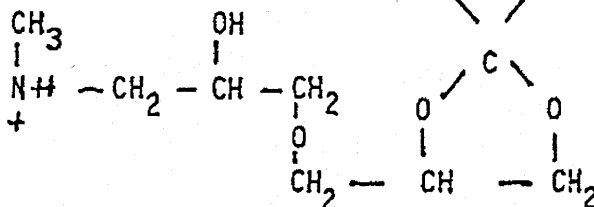
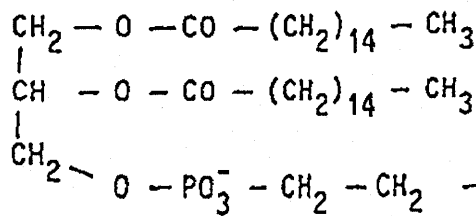
出発リン脂質を、文献に記載の方法により製造する(DE 3 1 3 0 8 6 7 A 1号、Eibl et al., Chem. Phys. Lipids 28 (1981), 1-5, 41 (1986), 53-63および47 (1988), 47-53)。特にここでは1997年2月17日出願のPCT/EP 97/00749号に記載されている方法をあげることができる。従って式Iの本発明による化合物は以下のようにして製造することができる:

例 ($A = a$; $n = 2$; $m = 1$; $y = 1$; $z = 2$)

30

(1, 2-ジプラミトイル-sn-グリセロール-3-ホスホー(N-メチル)-エタノールアミンと1, 2-イソプロピリデン-グリセロールグリシドールとの反応)

【化4】

(THF: Na₂CO₃ in H₂O; pH ~ 0)

【0033】

n = 3 ~ 10 ; m = 1 ; y = 1 ; z = 1 ~ 5 を有する化合物も相応する反応を実施することができる。x = 2 および 3 に関する出発化合物は、ケファリンおよび N-メチルケファリンであり、その表示は詳細に記載した。その製造がドイツ特許出願第 1 9 6 2 2 2 2 4 号の「ホスファチジルオリゴグリセリン」に記載されている相応するグリシドールとの反応は、所望の生成物へとつながり、その際、2 相系 THF - Na₂CO₃ / NaHCO₃ 1 : 1 (H₂O 中 0.5 M、pH 9 ~ 10) における付加を実施する。しかしこの pH 値の場合、脂肪酸エステル加水分解は観察されない。

【0034】

ジオレイル化合物の表示のために、1, 2-ジオレイオール-sn-グリセロ-3-ホスホ-(N-メチル)-エタノールアミンを製造しなくてはならない。これは以下の反応式により達成される：

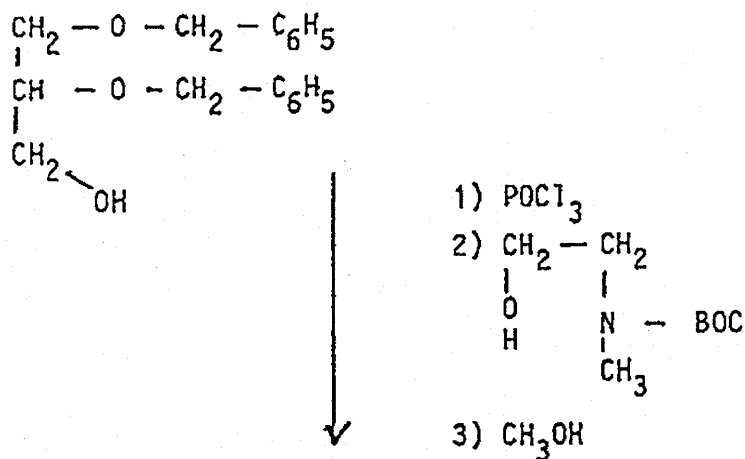
10

20

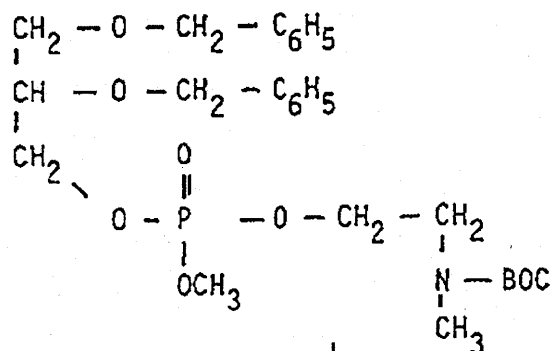
30

40

【化 5】



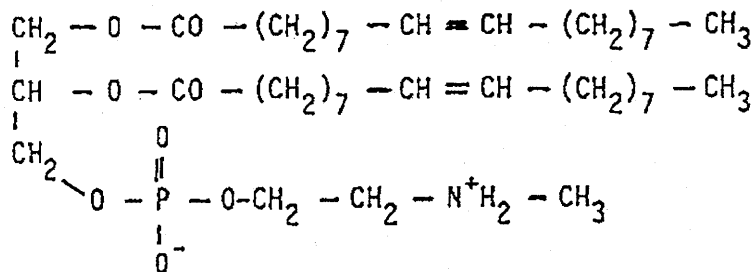
10



20

- 4) 触媒による水素化分解
- 5) 塩化オレオイルを用いたアシル化
- 6) LiBr
- 7) BOC ab

30



40

【0035】

同様にして不飽和化合物を一般に製造する。

【0036】

相応して $n = 4 \sim 8$ を有する化合物を製造することができる。というのも相応する末端アルカノールアミンは市販されており、かつ $\text{N}-\text{BOC}$ 保護された化合物に変換させることができるからである。

【0037】

従って本出願の実験の部により裏付けられるリボソーム成分の合成のための例を記載することができる。実施例から明らかであるように、鎖長、シス二重結合の数および分岐

50

度において異なっている任意の脂肪酸エステルおよびアルキルエーテル組合せを製造することができる。

【0038】

例化合物1～279のRF値を、 $\text{CHCl}_3 / \text{CH}_3\text{OH}$ （酢酸/ H_2O ：100/60/20/5体積%）系中で測定した。該値はグループごとに極めて密集しており、以下の通りである：

RF	化合物番号：
0.10～0.15	129～135
0.15～0.20	117～128；167、172；209～216
0.20～0.25	70～84；98～116；151～166；197～208
0.25～0.30	45～69；136～150；183～196；262～272
0.30～0.35	25～44；173～182；255～261；273～279
0.35～0.40	1～24
0.40～0.45	85～97
0.30～0.40	217～240
0.20～0.30	241～254

10

【実施例】

【0039】

A) エルコイループロパンジオールー（1，3）－ホスホ－N，N，N－トリメチループロピルアンモニウムの製造（例176）

20

エルコイループロパンジオールー（1，3）

プロパンジオールー（1，3）153g（分子量76.1；2モル）をTHF1l中に溶解させ、トリエチルアミン60g（分子量101.2；0.6モル）および4－ジメチルアミノピリジン7.3g（分子量122.2；0.06モル）を添加し、かつ水浴中で20℃に温度処理する。恒常的な攪拌下に反応混合物中で温度が30℃を越えないように、THF500ml中の塩化エルコイル178g（分子量35.0；0.5モル）を徐々に滴加する。滴加後にさらに30分間30℃に加熱し、ジイソプロピルエーテル1.5lおよび1Nの HCl 1.5lを添加する。良好な振とうおよび相分離の後で、上部のエーテル相を再度1%の NaCl 溶液を用いて洗浄し、真空下に45℃で回転蒸発させる。残留物をヘキサン2l中に取り、かつ－20℃に冷却する。白色の結晶を吸引濾過し、かつ真空下で乾燥させる。純粋なエルコイループロパンジオールー（1，3）の収量は123g（分子量396.7；62%）である。該物質は薄層クロマトグラフィーによれば純粋である（エーテル／ペンタン／酢酸200/200/2中でのRf値0.3；体積%）。

30

【0040】

マイクロ分析

$\text{C}_{25}\text{H}_{48}\text{O}_3$ 計算値：C 75.70；H 12.20；O 12.10
測定値：C 75.81；H 12.16；=、－

エルコイループロパンジオールー（1，3）－ホスホ－N－メチループロピルアンモニウム

40

THF15ml中の塩化酸化リン24.2g（分子量153.33；0.16モル）を氷浴中で0℃に冷却する。攪拌下で、反応混合物中の温度が15℃を越えないように、THF250ml中のエルコイループロパンジオールー（1，3）60g（分子量396.7；0.15モル）およびトリエチルアミン17.2g（分子量101.19；0.17モル）の溶液を滴加する。該溶液の滴加後に反応混合物の温度を20℃にし、かつさらに30分間攪拌する。

【0041】

生じたエルコイループロパンジオールー（1，3）－二塩化リン酸の目的生成物への変換を、N－メチルプロパノールアミンとの反応により中間的な六員環を経由して行う。このために温度が35℃を越えないように、該反応混合物に攪拌下でTHF250ml中のN

50

ーメチルプロパノールアミン 16 g (分子量 89.14; 0.18 モル) およびトリエチルアミン 35.4 g (分子量 101.19; 0.35 モル) を滴加する。滴加後に該反応混合物をさらに 30 分間、25℃に保持する。沈殿した塩酸トリエチルアミンを濾別する。濾液は中間生成物 (CHCl₃/酢酸エステル 1:1 中での Rf 0.25; 体積%) を含有しており、これを 2 N の HCl 60 ml の添加により開環下でエルコイループロパンジオールー (1, 3) -ホスホーN-メチループロピルアンモニウム (CHCl₃/CH₃OH/酢酸/H₂O 100/80/10/5 中での Rf 0.45、体積%) に変換させる。生成物の THF 溶液に 0.2 M のリン酸ナトリウム溶液 (pH ~ 8.0) 200 ml を添加し、かつ pH 6 ~ 7 にする。アセトン 1 l の添加により生成物を沈殿させ、かつ 4℃での吸引濾過により結晶を単離する。エルコイループロパンジオールー (1, 3) -ホスホーN-メチループロピルアンモニウムは、時としてわずかに不純物を含有している。精製のためにシリカゲルで CHCl₃/CH₃OH/H₂O を用いたクロマトグラフィーを使用する。エルコイループロパンジオールー (1, 3) に対する純粋な生成物の収量は 65 g である (分子量 547.8; 79%)。

10

【0042】

マイクロ分析

C₂₉H₅₈NO₆P 計算値: C 63.59、H 10.67、N 2.56、
O 17.53、P 5.66
測定値: C 63.34、H 10.49、N 2.49、
O —、P 5.59

20

エルコイループロパンジオールー (1, 3) -ホスホーN, N, N-トリメチループロピルアンモニウム

エルコイループロパンジオールー (1, 3) -ホスホーN-メチループロピルアンモニウム 54.8 g (分子量 547.8; 0.1 モル) に、THF 800 ml および H₂O 800 ml 中の K₂CO₃ 83 g (0.6 モル) を添加する。50℃に加熱し、かつ 2 相の溶液が得られる。強攪拌下で THF 200 ml 中のトルエンスルホン酸メチルエステル 74.5 g (分子量 186.23; 0.4 モル) を滴加し、かつ還流下で煮沸する。反応は 60 分後に終了する。生成物としてエルコイループロパンジオールー (1, 3) -ホスホーN, N, N-トリメチループロピルアンモニウム (CHCl₃/CH₃OH/酢酸/H₂O 100/80/10/5 中での Rf 値 0.1、体積%) が THF 相からアセトン 1.2 l を用いて沈殿し、該沈殿物を CHCl₃ 300 ml 中に取り、濾過し、かつ再度アセトン 1.2 l で沈殿する。生成物が完全に純粋でない場合、精製のためにシリカゲルで CHCl₃/CH₃OH/H₂O を用いてクロマトグラフィーを使用することができる。N-メチルー化合物に対する純粋な生成物の収率は、49 g (分子量 575.8 M 85%) である。

30

【0043】

マイクロ分析

C₃₁H₆₂NO₆P 計算値: C 64.66; H 10.85; N 2.43;
O 16.67; P 5.38
測定値: C 64.38; H 10.81; N 2.39;
O —; P 5.27

40

B) エルコイループロパンジオールー (1, 3) -ホスホーN, N-ジメチルーN- (ヒドロキシプロピル-ジヒドロキシプロピル) -プロピルアンモニウム (例 155) の製造

この化合物を製造するために中間生成物エルコイループロパンジオールー (1, 3) -ホスホーN-メチループロピルアンモニウムを使用することができる。1 回の反応でまずエポキシドと反応させ、かつ直接さらに最終生成物にメチル化する。

【0044】

エルコイループロパンジオールー (1, 3) -ホスホーN-メチループロピルアンモニウム 54.8 g (分子量 547.8; 0.1 モル) に、THF 800 ml および H₂O

50

800 ml 中の K_2CO_3 83 g (0.6 モル) を添加する。50 °C に加熱し、かつ 2 相の溶液が得られる。強撹拌下で THF 200 ml 中の 1, 2-イソプロピリデン-グリセロール-3, 1-グリシドール 21 g (分子量 188.2; 0.11 モル) からなる溶液を滴加し、かつ温度を 60 °C に上昇させる。反応混合物をわずかな還流下で 2 時間煮沸し、かつ THF 100 ml 中の トルエン スルホン酸 メチル エステル 37 g (分子量 186.23, 0.2 モル) を添加する。還流下で 2 時間の煮沸後に反応は終了する。THF 相を 45 °C で十分に回転蒸発させ、かつ イソプロピリデン 保護基の除去のために 70 % の酢酸 300 ml と共に 残留物を 60 ~ 65 °C に加熱する。該反応混合物に、 $CHCl_3$ 1 l / CH_3OH 1 l / 1 % の $NaCl$ 溶液 1 l からなる混合物を添加し、良好に振とうし、かつ真空下で下部の $CHCl_3$ 相から溶剤を除去する。残留物を $CHCl_3$ 400 ml 中に取り、かつアセトン 1.6 l を用いて沈殿させる。精製のために、シリカゲルで $CHCl_3$ / CH_3OH / H_2O を用いてクロマトグラフィーを使用することができる。エルコイル-プロパンジオール-(1, 3)-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(ヒドロキシプロピル-3, 1-ジヒドロキシプロピル)-プロピルアンモニウム (分子量 709.94; 65 %) が得られる。

10

【0045】

以下に記載する化合物はすべてこの一般的な製造方法により、窒素のところでヒドロキシル化された化合物でもヒドロキシル化されていない化合物でも製造することができる。

【0046】

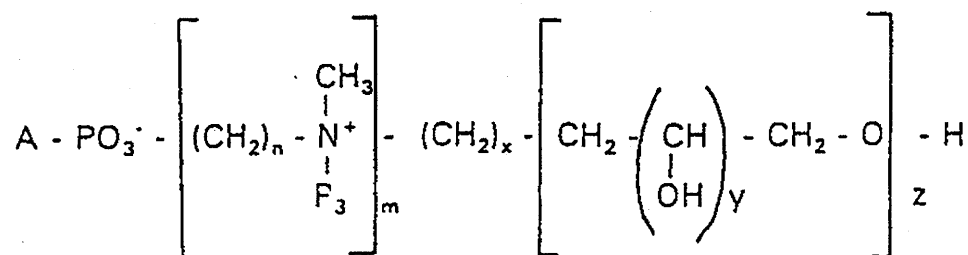
2 鎖のグリセロール-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピルアルキルアンモニウム-化合物のための例

20

($A = a$; $n = 2 \sim 6$; R_3, CH_3 ; $m = 1$; $x = 0$; $y = 1$; $z = 1$)

式 I :

【化 6】



30

1) 1, 2-ジパルミトイル-sn-グリセロール-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-エチルアンモニウム ($n = 2$)

($R_1, R_2 = CO - (CH_2)_{14} - CH_3$)

$C_{42}H_{84}NO_{10}P$ (794.10)

2) 1, 2-ジステアロイル-sn-グリセロール-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-エチルアンモニウム ($n = 2$)

($R_1, R_2 = CO - (CH_2)_{16} - CH_3$)

$C_{46}H_{92}NO_{10}P$ (850.20)

40

3) 1, 2-ジミリストイル-sn-グリセロール-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-エチルアンモニウム ($n = 2$)

($R_1, R_2 = CO - (CH_2)_{12} - CH_3$)

$C_{38}H_{76}NO_{10}P$ (737.99)

4) 1, 2-ジエルシル-sn-グリセロール-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-エチルアンモニウム ($n = 2$)

($R_1, R_2 = CO - (CH_2)_{11} - CH=CH - (CH_2)_7 - CH_3$)

$C_{54}H_{104}NO_{10}P$ (958.39)

5) 1, 2-ジオレオイル-sn-グリセロール-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-エチルアンモニウム ($n = 2$)

50

- ($R_1, R_2 = CO - (CH_2)_7 - CH = CH - (CH_2)_7 - CH_3$)
 $C_{46}H_{88}NO_{10}P$ (846.17)
 6) 1-ステアロイル-2-オレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-エチルアンモニウム ($n=2$)
 ($R_1 = CO - (CH_2)_{16} - CH_3$; $R_2 = CO - (CH_2)_{17} - CH = CH - (CH_2)_7 - CH_3$)
 $C_{46}H_{90}NO_{10}P$ (848.19)
 7) 1-ステアロイル-2-ミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-エチルアンモニウム ($n=2$)
 ($R_1 = CO - (CH_2)_{16} - CH_3$; $R_2 = CO - (CH_2)_{12} - CH_3$) 10
 $C_{42}H_{84}NO_{10}P$ (794.10)
 8) 1-ステアロイル-2-ラウロイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-エチルアンモニウム ($n=2$)
 ($R_1 = CO - (CH_2)_{16} - CH_3$; $R_2 = CO - (CH_2)_{10} - CH_3$)
 $C_{40}H_{80}NO_{10}P$ (766.04)
 9) 1-ラウロイル-2-ステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-エチルアンモニウム ($n=2$)
 ($R_1 = CO - (CH_2)_{10} - CH_3$; $R_2 = CO - (CH_2)_{16} - CH_3$)
 $C_{40}H_{80}NO_{10}P$ (766.04)
 10) 1-エルコイル-2-オレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-エチルアンモニウム ($n=2$) 20
 ($R_1 = CO - (CH_2)_{11} - CH = CH - (CH_2)_7 - CH_3$)
 ($R_2 = CO - (CH_2)_7 - CH = CH - (CH_2)_7 - CH_3$)
 $C_{50}H_{96}NO_{10}P$ (902.28)
 11) 1-オレオイル-2-エルシル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-エチルアンモニウム ($n=2$)
 ($R_1 = CO - (CH_2)_7 - CH = CH - (CH_2)_7 - CH_3$)
 ($R_2 = CO - (CH_2)_{11} - CH = CH - (CH_2)_7 - CH_3$)
 $C_{50}H_{96}NO_{10}P$ (902.28)
 12) 1, 2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-エチルアンモニウム ($n=3$) 30
 ($R_1, R_2 = Cl - (CH_2)_{14} - CH_3$)
 $C_{43}H_{86}NO_{10}P$ (808.12)
 13) 1, 2-ジエルシル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-エチルアンモニウム ($n=3$)
 ($R_1, R_2 = CO - (CH_2)_{11} - CH = CH - (CH_2)_7 - CH_3$)
 $C_{55}H_{106}NO_{10}P$ (972.413)
 14) 1, 2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-エチルアンモニウム ($n=3$)
 ($R_1, R_2 = CO - (CH_2)_7 - CH = CH - (CH_2)_7 - CH_3$) 40
 $C_{47}H_{90}NO_{10}P$ (860.20)
 15) 1-ステアロイル-2-オレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-エチルアンモニウム ($n=3$)
 ($R_1 = CO - (CH_2)_{16} - CH_3$; $R_2 = CO - (CH_2)_7 - CH = CH - (CH_2)_7 - CH_3$)
 $C_{47}H_{92}NO_{10}P$ (862.21)
 16) 1-ステアロイル-2-ラウロイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-エチルアンモニウム ($n=3$)
 ($R_1 = CO - (CH_2)_{16} - CH_3$; $R_2 = CO - (CH_2)_{10} - CH_3$) 50
 $C_{41}H_{82}NO_{10}P$ (780.07)

17) 1, 2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-ブチルアンモニウム (n=4)

(R₁, R₂ = CO-(CH₂)₁₄-CH₃)

C₄₄H₈₈NO₁₀P (822.15)

18) 1, 2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-ブチルアンモニウム (n=4)

(R₁, R₂ = CO-(CH₂)₇-CH=CH-(CH₂)₇-CH₃)

C₄₈H₉₂NO₁₀P (874.23)

19) 1, 2-ジェルシル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-ブチルアンモニウム (n=4)

(R₁, R₂ = CO-(CH₂)₇-CH=CH-(CH₂)₇-CH₃)

C₅₆H₁₀₈NO₁₀P (986.44)

20) 1-ステアロイル-2-オレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-ブチルアンモニウム (n=4)

(R₁ = CO-(CH₂)₁₆-CH₃, R₂ = CO-(CH₂)₇-CH=CH-(CH₂)₇-CH₃)

C₄₈H₉₄NO₁₀P (876.24)

21) 1-ステアロイル-2-ラウロイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-ブチルアンモニウム (n=4)

(R₁ = CO-(CH₂)₁₆-CH₃, R₂ = CO-(CH₂)₁₀-CH₃)

C₄₂H₈₄NO₁₀P (794.10)

22) 1, 2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-ヘキシルアンモニウム (n=6)

(R₁, R₂ = CO-(CH₂)₁₄-CH₃)

C₄₂H₈₄NO₁₀P (794.10)

23) 1, 2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-ヘキシルアンモニウム (n=6)

(R₁, R₂ = CO-(CH₂)₇-CH=CH-(CH₂)₇-CH₃)

C₅₀H₉₆NO₁₀P (902.28)

24) 1, 2-ジェルシル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-ヘキシルアンモニウム (n=6)

(R₁, R₂ = CO-(CH₂)₁₁-CH=CH-(CH₂)₇-CH₃)

C₅₈H₁₁₂NO₁₀P (1014.49)。

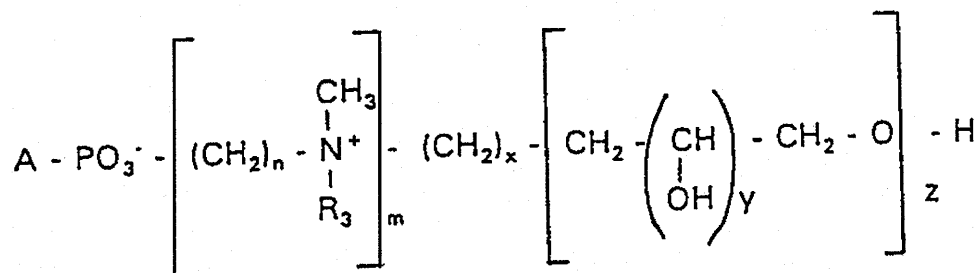
【0047】

2鎖のグリセロ-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-ジヒドロキシプロピル)-アルキルアンモニウム化合物のための例

(A = a ; n = 2 ~ 6 ; R₃, O₃ ; m = 1 ; x = 0 ; y = 1 ; z = 2)

式 I :

【化7】



25) 1, 2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-ジヒドロキシプロピル)-エチルアンモニウム (n=2)

10

20

30

40

50

- (R_1 、 $R_2 = CO - (CH_2)_{14} - CH_3$)
 $C_{45}H_{90}NO_{12}P$ (868.18)
 26) 1, 2-ジステアロイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-ジヒドロキシプロピル)-エチルアンモニウム ($n=2$)
- (R_1 、 $R_2 = CO - (CH_2)_{16} - CH_3$)
 $C_{49}H_{98}NO_{12}P$ (924.28)
 27) 1, 2-ジェルコイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-ジヒドロキシプロピル)-エチルアンモニウム ($n=2$) 10
- (R_1 、 $R_2 = CO - (CH_2)_{11} - CH=CH - (CH_2)_7 - CH_3$)
 $C_{57}H_{110}NO_{12}P$ (1032.47)
 28) 1, 2-ジオレオイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-ジヒドロキシプロピル)-エチルアンモニウム ($n=2$)
- (R_1 、 $R_2 = CO - (CH_2)_7 - CH=CH - (CH_2)_7 - CH_3$)
 $C_{49}H_{94}NO_{12}P$ (920.25)
 29) 1-ステアロイル-2-オレオイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-ジヒドロキシプロピル)-エチルアンモニウム ($n=2$) 20
- ($R_1 = CO - (CH_2)_{16} - CH_3$ 、 $R_2 = CO - (CH_2)_7 - CH=CH - (CH_2)_7 - CH_3$)
 $C_{49}H_{96}NO_{12}P$ (922.27)
 30) 1-ステアロイル-2-ラウロイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-ジヒドロキシプロピル)-エチルアンモニウム ($n=2$)
- ($R_1 = CO - (CH_2)_{16} - CH_3$ 、 $R_2 = CO - (CH_2)_{10} - CH_3$)
 $C_{43}H_{86}NO_{12}P$ (840.12)
 31) 1-エルコイル-2-オレオイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-ジヒドロキシプロピル)-エチルアンモニウム ($n=2$) 30
- ($R_1 = CO - (CH_2)_{11} - CH=CH - (CH_2)_7 - CH_3$;
 $R_2 = CO - (CH_2)_7 - CH=CH - (CH_2)_7 - CH_3$)
 $C_{53}H_{102}NO_{12}P$ (976.36)
 32) 1-オレオイル-2-エルコイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-ジヒドロキシプロピル)-エチルアンモニウム ($n=2$)
- ($R_1 = CO - (CH_2)_7 - CH=CH - (CH_2)_7 - CH_3$;
 $R_2 = CO - (CH_2)_{11} - CH=CH - (CH_2)_7 - CH_3$)
 $C_{53}H_{102}NO_{12}P$ (976.36) 40
- 33) 1, 2-ジパルミトイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-ジヒドロキシプロピル)-プロピルアンモニウム ($n=3$)
- (R_1 、 $R_2 = CO - (CH_2)_{14} - CH_3$)
 $C_{46}H_{92}NO_{12}P$ (882.20)
 34) 1, 2-ジステアロイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-ジヒドロキシプロピル)-プロピルアンモニウム ($n=3$)
- (R_1 、 $R_2 = CO - (CH_2)_{16} - CH_3$)
 $C_{50}H_{100}NO_{12}P$ (938.31) 50

35) 1, 2-ジエルコイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-ジヒドロキシプロピル)-プロピルアンモニウム (n=3)

(R₁、R₂=CO-(CH₂)₁₁-CH=CH-(CH₂)₇-CH₃)

C₅₈H₁₁₂NO₁₂P (1046.49)

36) 1, 2-ジオレオイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-ジヒドロキシプロピル)-プロピルアンモニウム (n=3)

(R₁、R₂=CO-(CH₂)₇-CH=CH-(CH₂)₇-CH₃)

C₅₀H₉₆NO₁₂P (934.28)

37) 1-ステアロイル-2-オレオイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-ジヒドロキシプロピル)-プロピルアンモニウム (n=3)

(R₁=CO-(CH₂)₁₆-CH₃、R₂=CO-(CH₂)₇-CH=CH-(CH₂)₇-CH₃)

C₅₀H₉₈NO₁₂P (936.29)

38) 1-ステアロイル-2-ラウロイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-ジヒドロキシプロピル)-プロピルアンモニウム (n=3)

(R₁=CO-(CH₂)₁₆-CH₃、R₂=CO-(CH₂)₁₀-CH₃)

C₄₄H₈₈NO₁₂P (854.15)

39) 1, 2-ジオレオイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-ジヒドロキシプロピル)-ブチルアンモニウム (n=4)

(R₁、R₂=CO-(CH₂)₇-CH=CH-(CH₂)₇-CH₃)

C₅₁H₉₈NO₁₂P (948.30)

40) 1, 2-ジエルコイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-ジヒドロキシプロピル)-ブチルアンモニウム (n=4)

(R₁、R₂=CO-(CH₂)₁₁-CH=CH-(CH₂)₇-CH₃)

C₅₉H₁₁₄NO₁₂P (1060.52)

41) 1-ステアロイル-2-オレオイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-ジヒドロキシプロピル)-ブチルアンモニウム (n=4)

(R₁=CO-(CH₂)₁₆-CH₃、R₂=CO-(CH₂)₇-CH=CH-(CH₂)₇-CH₃)

C₅₁H₁₀₀NO₁₂P (950.32)

42) 1-ステアロイル-2-ラウロイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-ジヒドロキシプロピル)-ブチルアンモニウム (n=4)

(R₁=CO-(CH₂)₁₆-CH₃、R₂=CO-(CH₂)₁₀-CH₃)

C₄₅H₉₀NO₁₂P (868.175)

43) 1, 2-ジオレオイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-ジヒドロキシプロピル)-ヘキシルアンモニウム (n=6)

(R₂、R₂=CO-(CH₂)₇-CH=CH-(CH₂)₇-CH₃)

C₅₃H₁₀₂NO₁₂P (976.358)

44) 1, 2-ジエルコイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-ジヒドロキシプロピル)-ヘキシルアンモニウム (n=6)

10

20

30

40

50

($R_1, R_2 = CO - (CH_2)_{11} - CH = CH - (CH_2)_7 - CH_3$)
 $C_{61}H_{118}NO_{12}P$ (1088.57)。

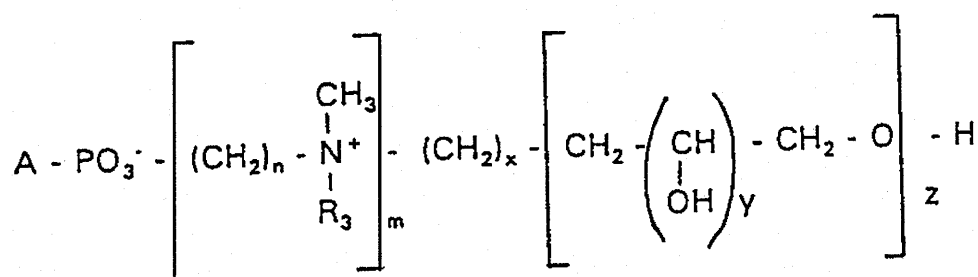
【0048】

2鎖のグリセロ-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-ジヒドロキシプロピル)-アルキルアンモニウム-化合物のための例

($A = a$; $n = 2 \sim 8$; R_3, CH_3 ; $m = 1$; $x = 0$; $y = 1$; $z = 3$)

式 I :

【化8】



10

45) 1, 2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-2-ヒドロキシプロピル-3, 1-ジヒドロキシプロピル)-エチルアンモニウム ($n = 2$)

20

(以下ではN-(2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-2-ヒドロキシプロピル-3, 1-ジヒドロキシプロピル)をN-(HP₁-HP₂-diHP₃)と省略する)

$C_{48}H_{96}NO_{14}P$ (942.25)

46) 1, 2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-エチルアンモニウム ($n = 2$)

$C_{52}H_{104}NO_{14}P$ (998.36)

47) 1, 2-ジェルコイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-エチルアンモニウム ($n = 2$)

$C_{60}H_{116}NO_{14}P$ (1106.54)

48) 1, 2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-エチルアンモニウム ($n = 2$)

30

$C_{52}H_{100}NO_{14}P$ (994.33)

49) 1-ステアロイル-2-オレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-エチルアンモニウム ($n = 2$)

$C_{52}H_{102}NO_{14}P$ (996.35)

50) 1-ステアロイル-2-ラウロイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-エチルアンモニウム ($n = 2$)

$C_{46}H_{92}NO_{14}P$ (914.20)

51) 1-パルミトイル-2-ラウロイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-エチルアンモニウム ($n = 2$)

40

$C_{44}H_{88}NO_{14}P$ (886.15)

52) 1, 2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-プロピルアンモニウム ($n = 3$)

$C_{49}H_{98}NO_{14}P$ (956.28)

53) 1, 2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-プロピルアンモニウム ($n = 3$)

$C_{53}H_{106}NO_{14}P$ (1012.39)

54) 1, 2-ジェルコイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-プロピルアンモニウム ($n = 3$)

$C_{61}H_{118}NO_{14}P$ (1120.57)

50

55) 1, 2-ジオレオイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N- (HP₁-HP₂-diHP₃)-プロピルアンモニウム (n=3)

C₅₃H₁₀₂NO₁₄P (1008.36)

56) 1-ステアロイル-2-オレオイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N- (HP₁-HP₂-diHP₃)-プロピルアンモニウム (n=3)

C₅₃H₁₀₄NO₁₄P (1010.37)

57) 1-ステアロイル-2-ラウロイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N- (HP₁-HP₂-diHP₃)-プロピルアンモニウム (n=3)

C₄₇H₉₄NO₁₄P (928.23)

58) 1-パルミトイル-2-ラウロイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N- (HP₁-HP₂-diHP₃)-プロピルアンモニウム (n=3)

C₄₅H₉₀NO₁₄P (900.17)

59) 1, 2-ジパルミトイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N- (HP₁-HP₂-diHP₃)-ブチルアンモニウム (n=4)

C₅₀H₁₀₀NO₁₄P (970.31)

60) 1, 2-ジステアロイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N- (HP₁-HP₂-diHP₃)-ブチルアンモニウム (n=4)

C₅₄H₁₀₈NO₁₄P (1026.41)

61) 1, 2-ジエルコイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N- (HP₁-HP₂-diHP₃)-ブチルアンモニウム (n=4)

C₆₂H₁₂₀NO₁₄P (1134.60)

62) 1, 2-ジオレオイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N- (HP₁-HP₂-diHP₃)-ブチルアンモニウム (n=4)

C₅₄H₁₀₄NO₁₄P (1022.38)

63) 1, 2-ジパルミトイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N- (HP₁-HP₂-diHP₃)-ヘキシルアンモニウム (n=6)

C₅₂H₁₀₄NO₁₄P (998.36)

64) 1, 2-ジステアロイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N- (HP₁-HP₂-diHP₃)-ヘキシルアンモニウム (n=6)

C₅₆H₁₁₂NO₁₄P (1054.47)

65) 1, 2-ジエルコイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N- (HP₁-HP₂-diHP₃)-ヘキシルアンモニウム (n=6)

C₆₄H₁₂₄NO₁₄P (1162.65)

66) 1, 2-ジオレオイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N- (HP₁-HP₂-diHP₃)-ヘキシルアンモニウム (n=6)

C₅₆H₁₀₈NO₁₄P (1050.44)

67) 1, 2-ジステアロイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N- (HP₁-HP₂-diHP₃)-オクチルアンモニウム (n=8)

C₅₈H₁₁₆NO₁₄P (1082.52)

68) 1, 2-ジオレオイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N- (HP₁-HP₂-diHP₃)-オクチルアンモニウム (n=8)

C₅₈H₁₁₂NO₁₄P (1078.49)

69) 1, 2-ジエルコイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N- (HP₁-HP₂-diHP₃)-オクチルアンモニウム (n=8)

C₆₆H₁₂₈NO₁₄P (1190.70)。

【0049】

2鎖のグリセロ-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-ジヒドロキシプロピル)-アルキルアンモニウム-化合物のための例

(A=a; n=2, 3; R₃, O₃; m=1; x=0; y=1; z=4)

10

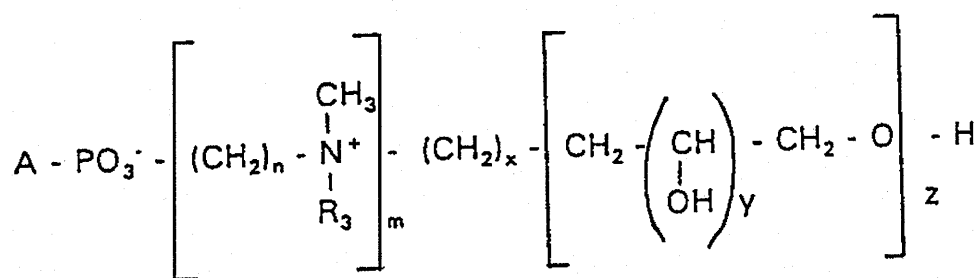
20

30

40

50

式 I :
【化 9】



10

70) 1, 2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-ヒドロキシプロピル-3, 1-ジヒドロキシプロピル-エチルアンモニウム (n=2) (以下ではN-[2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-ジヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-ジヒドロキシプロピル]をN-(HP₁-HP₂-HP₃-diHP₄)と省略する。

【0050】

C₅₁H₁₀₂NO₁₆P (1016.33)

71) 1, 2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(HP₁-HP₂-HP₃-diHP₄)-エチルアンモニウム (n=2)

20

C₅₅H₁₁₀NO₁₆P (1072.44)

72) 1, 2-ジェルコイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(HP₁-HP₂-HP₃-diHP₄)-エチルアンモニウム (n=2)

C₆₃H₁₂₂NO₁₆P (1180.62)

73) 1, 2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(HP₁-HP₂-HP₃-diHP₄)-エチルアンモニウム (n=2)

C₅₅H₁₀₆NO₁₆P (1068.41)

74) 1-ステアロイル-2-オレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(HP₁-HP₂-HP₃-diHP₄)-エチルアンモニウム (n=2)

C₅₅H₁₀₈NO₁₆P (1070.42)

30

75) 1-ステアロイル-2-ラウロイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(HP₁-HP₂-HP₃-diHP₄)-エチルアンモニウム (n=2)

C₄₉H₉₈NO₁₆P (988.28)

76) 1-パルミトイル-2-ラウロイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(HP₁-HP₂-HP₃-diHP₄)-エチルアンモニウム (n=2)

C₄₇H₉₄NO₁₆P (960.23)

77) 1, 2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(HP₁-HP₂-HP₃-diHP₄)-プロピルアンモニウム (n=3)

C₅₂H₁₀₄NO₁₆P (1030.36)

78) 1, 2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(HP₁-HP₂-HP₃-diHP₄)-プロピルアンモニウム (n=3)

40

C₅₆H₁₁₂NO₁₆P (1086.47)

79) 1, 2-ジェルコイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(HP₁-HP₂-HP₃-diHP₄)-プロピルアンモニウム (n=3)

80) 1, 2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(HP₁-HP₂-HP₃-diHP₄)-プロピルアンモニウム (n=3)

C₅₆H₁₀₈NO₁₆P (1082.43)

81) 1-ステアロイル-2-ラウロイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(HP₁-HP₂-HP₃-diHP₄)-プロピルアンモニウム (n=3)

C₅₀H₁₀₀NO₁₆P (1002.31)

50

82) 1-ステアロイル-2-オレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(HP₁-HP₂-HP₃-diHP₄)-プロピルアンモニウム (n=3)

C₅₆H₁₁₀NO₁₆P (1084.45)

83) 1-アラキノイル-2-オレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(HP₁-HP₂-HP₃-diHP₄)-プロピルアンモニウム (n=3)

C₅₈H₁₁₄NO₁₆P (1112.50)

84) 1-ベヘノイル-2-オレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(HP₁-HP₂-HP₃-diHP₄)-プロピルアンモニウム (n=3)

C₆₀H₁₁₈NO₁₆P (1140.56)。

【0051】

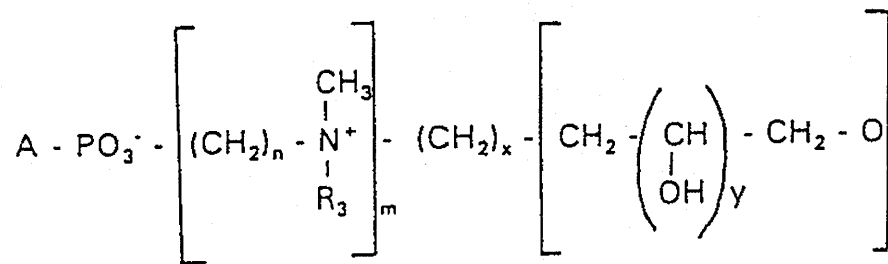
10

窒素のところでヒドロキシル化されていない2鎖のグリセロ-ホスホ化合物のための例

(A=a; n=2~6; m=1; x=1; z=0)

式I:

【化10】



20

85) 1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N, N-トリメチル-プロピルアンモニウム

C₄₅H₈₆NO₈P (800.15)

86) 1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N, N-トリメチル-ブチルアンモニウム

C₄₆H₈₈NO₈P (814.17)

87) 1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N, N-トリメチル-ペンチルアンモニウム

C₄₇H₉₀NO₈P (828.20)

88) 1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N, N-トリメチル-ヘキシルアンモニウム

C₄₈H₉₂NO₈P (842.23)

89) 1-ステアロイル-2-オレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N, N-トリメチル-プロピルアンモニウム

C₄₅H₈₈NO₈P (802.16)

90) 1-ステアロイル-2-オレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N, N-トリメチル-ブチルアンモニウム

C₄₆H₉₀NO₈P (816.19)

91) 1-パルミトイル-2-ラウロイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N, N-トリメチル-プロピルアンモニウム

C₃₇H₇₄NO₈P (691.97)

92) 1-オレオイル-2-ラウロイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N, N-トリメチル-プロピルアンモニウム

C₃₉H₇₆NO₈P (718.00)

93) 1-エルコイル-2-オレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N, N-トリメチル-プロピルアンモニウム

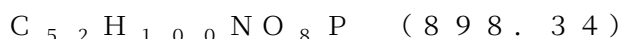
C₄₉H₉₄NO₈P (856.26)

50

94) 1-エルコイル-2-オレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N, N-トリメチル-ブチルアンモニウム



95) 1-エルコイル-2-オレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N, N-トリメチル-ヘキシルアンモニウム



96) 1-ネルボノイル-2-ラウロイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N, N-トリメチル-プロピルアンモニウム



97) 1-ネルボノイル-2-オレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N, N-トリメチル-プロピルアンモニウム



【0052】

2) 溶解媒介剤

ここに記載した化合物からの特定の物質、特にエタノール中に溶解性のものは、水中で難溶性の物質のための優れた溶解媒介剤であることが判明した。従って例えばタキソールを容易な方法で静脈内に適用できる形にすることができる。同様に、例えばタキシテール、シクロスポリン、コレステリンおよびこれらの誘導体、ステロイド、コルチゾンおよび類似体、エルシルホスホコリン（ゲル状の構造の溶解）が良好に可溶性であることが判明した。

【0053】

特にここでホスフェートとアンモニウムとの間に3個のC原子の間隔を有する（一般式I中でn=3）物質、例えば例14、85、111、139、144、176からの物質が有利であることが証明された。この目的のために単純な物質、1-エルコイル-プロパンジオール-（1,3）-ホスホ-N, N, N-トリメチル-プロピルアンモニウム（176）が著しく好適である。この物質はトン単位の規模で高い収率で製造することができる。

【0054】

有利には該溶解媒介剤は単鎖状の化合物、つまりA=aの場合、R₁およびR₂の1つが水素であるか、または1~3個のC原子を有するアルキルである。

【0055】

静脈内適用のためのタキソール

無水エタノール7.95g中のタキソール0.3gおよび物質No. 176 1.75gの溶液を製造する。該溶液を無菌濾過し、かつ使用まで4℃で保管する。

【0056】

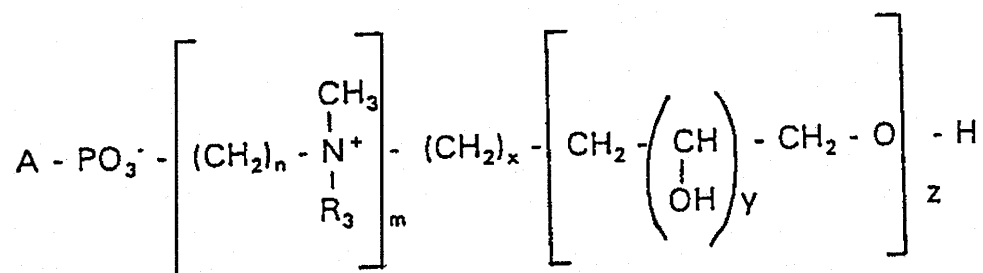
静脈内投与のために、母液を生理食塩水を用いて1:10~1:100に希釈する。

【0057】

単鎖状のグリセロ-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-アルキルアンモニウム-化合物のための例

(A=a; n=2~6; R₃=CH₃; m=1, x=0, y=1, z=1)

【化11】



98) 1-パルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(di

- HP) - エチルアンモニウム ($n = 2$)
 $C_{26}H_{54}NO_9P$ (555. 69)
 99) 1-ステアロイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N- (d i
 HP) - エチルアンモニウム ($n = 2$)
 $C_{28}H_{58}NO_9P$ (583. 74)
 100) 1-アラキノイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N- (d
 i HP) - エチルアンモニウム ($n = 2$)
 $C_{30}H_{62}NO_9P$ (611. 79)
 101) 1-ベヘニオール-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N- (d
 i HP) - エチルアンモニウム ($n = 2$) 10
 $C_{32}H_{66}NO_9P$ (639. 85)
 102) 1-エルコイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N- (d i
 HP) - エチルアンモニウム ($n = 2$)
 $C_{32}H_{64}NO_9P$ (637. 83)
 103) 1-ネルボノイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N- (d
 i HP) - エチルアンモニウム ($n = 2$)
 $C_{34}H_{68}NO_9P$ (665. 88)
 104) 1-O-ヘキサデシル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-
 (d i HP) - エチルアンモニウム ($n = 2$)
 105) 1-O-オクタデシル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N- 20
 (d i HP) - エチルアンモニウム ($n = 2$)
 $C_{28}H_{60}NO_8P$ (569. 76)
 106) 1-O-エイコサニル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-
 (d i HP) - エチルアンモニウム ($n = 2$)
 $C_{30}H_{64}NO_8P$ (597. 81)
 107) 1-O-ベヘニル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N- (d
 i HP) - エチルアンモニウム ($n = 2$)
 $C_{32}H_{68}NO_8P$ (625. 86)
 108) 1-パルミトイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N- (d
 i HP) - プロピルアンモニウム ($n = 3$) 30
 $C_{27}H_{56}NO_9P$ (569. 71)
 109) 1-ステアロイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N- (d
 i HP) - プロピルアンモニウム ($n = 3$)
 $C_{29}H_{60}NO_9P$ (597. 77)
 110) 1-ベヘノイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N- (d i
 HP) - プロピルアンモニウム ($n = 3$)
 $C_{33}H_{68}NO_9P$ (653. 87)
 111) 1-エルコイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N- (d i
 HP) - プロピルアンモニウム ($n = 3$)
 $C_{33}H_{66}NO_9P$ (651. 86) 40
 112) 1-ネルボノイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N- (d
 i HP) - プロピルアンモニウム ($n = 3$)
 $C_{35}H_{70}NO_9P$ (679. 91)
 113) 1-ステアロイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N- (d
 i HP) - ブチルアンモニウム ($n = 4$)
 $C_{30}H_{62}NO_9P$ (611. 79)
 114) 1-エルコイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N- (d i
 HP) - ブチルアンモニウム ($n = 4$)
 $C_{34}H_{68}NO_9P$ (665. 88)
 115) 1-ステアロイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N- (d 50

i H P) -ヘキシルアンモニウム (n = 6)

C₃₂H₆₆NO₉P (639.85)

116) 1-エルコイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(di H P) -ヘキシルアンモニウム (n = 6)

C₃₆H₇₂NO₉P (693.94)。

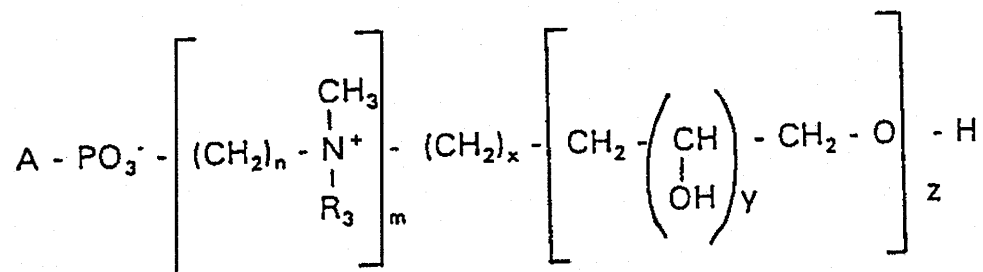
【0058】

単鎖のグリセロ-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-ジヒドロキシプロピル)-アルキルアンモニウム-化合物のための例
(A = 0; n = 2 ~ 6; R₃, CH₃; m = 1; x = 0; y = 1; z = 2)

式 I :

10

【化12】



117) 1-ステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(H P₁-di H P₂)-エチルアンモニウム (n = 2)

20

C₃₁H₆₄NO₁₁P (657.82)

118) 1-アラキノイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(H P₁-di H P₂)-エチルアンモニウム (n = 2)

C₃₃H₆₈NO₁₁P (685.87)

119) 1-エルコイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(H P₁-di H P₂)-エチルアンモニウム (n = 2)

C₃₅H₇₀NO₁₁P (711.91)

120) 1-ネルボノイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(H P₁-di H P₂)-エチルアンモニウム (n = 2)

30

C₃₇H₇₄NO₁₁P (739.96)

121) 1-O-オクタデシル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(H P₁-di H P₂)-エチルアンモニウム (n = 2)

C₃₁H₆₆NO₁₀P (643.83)

122) 1-O-ベヘニル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(H P₁-di H P₂)-エチルアンモニウム (n = 2)

C₃₅H₇₄NO_P (699.94)

123) 1-ステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(H P₁-di H P₂)-プロピルアンモニウム (n = 3)

C₃₂H₆₆NO₁₁P (671.84)

40

124) 1-エルコイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(H P₁-di H P₂)-プロピルアンモニウム (n = 3)

C₃₆H₇₂NO₁₁P (725.94)

125) 1-エルコイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(H P₁-di H P₂)-ブチルアンモニウム (n = 4)

C₃₇H₇₄NO₁₁P (739.98)

126) 1-エルコイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(H P₁-di H P₂)-ヘキシルアンモニウム (n = 6)

C₃₉H₇₈NO₁₁P (768.04)

127) 1-ネルボノイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(H

50

$P_1 - d i H P_2$) - プロピルアンモニウム ($n = 3$)

$C_{38}H_{76}NO_{11}P$ (754.01)

128) 1-ネルボノイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N- ($H P_1 - d i H P_2$) - ブチルアンモニウム ($n = 4$)

$C_{39}H_{78}NO_{11}P$ (768.04)。

【0059】

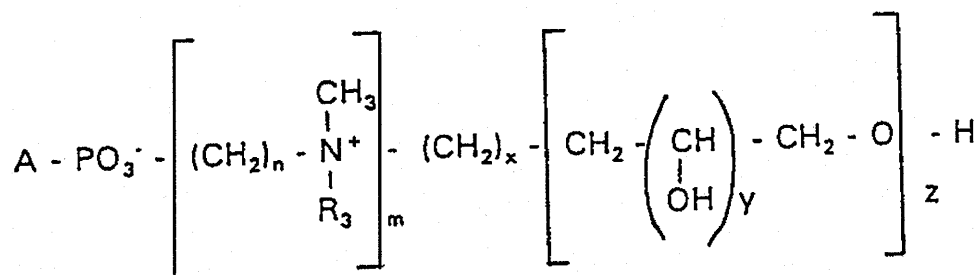
単鎖のグリセロ-ホスホ-N, N-ジメチル-N- (2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0-0, 0-2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-ジヒドロキシプロピル) - アルキルアンモニウム-化合物のための例

($A = a$; $n = 2 \sim 6$; R_3 , CH_3 ; $n = 1$; $x = 0$; $y = 1$; $z = 3$)

10

式 I :

【化13】



20

129) 1-ステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N- ($H P_1 - H P_2 - d i H P_3$) - エチルアンモニウム ($n = 2$)

$C_{34}H_{70}NO_{13}P$ (731.90)

130) 1-エルコイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N- ($H P_1 - H P_2 - d i H P_3$) - エチルアンモニウム ($n = 2$)

$C_{38}H_{76}NO_{13}P$ (785.99)

131) 1-ネルボノイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N- ($H P_1 - H P_2 - d i H P_3$) - エチルアンモニウム ($n = 2$)

$C_{40}H_{80}NO_{13}P$ (814.04)

132) 1-エルコイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N- ($H P_1 - H P_2 - d i H P_3$) - プロピルアンモニウム ($n = 3$)

$C_{39}H_{78}NO_{13}P$ (800.01)

30

133) 1-ネルボノイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N- ($H P_1 - H P_2 - d i H P_3$) - プロピルアンモニウム ($n = 3$)

$C_{41}H_{82}NO_{13}P$ (828.07)

134) 1-エルコイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N- ($H P_1 - H P_2 - d i H P_3$) - ブチルアンモニウム ($n = 4$)

$C_{40}H_{80}NO_{13}P$ (814.04)

135) 1-エルコイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N- ($H P_1 - H P_2 - d i H P_3$) - ヘキシルアンモニウム ($n = 6$)

$C_{42}H_{84}NO_{13}P$ (842.09)。

40

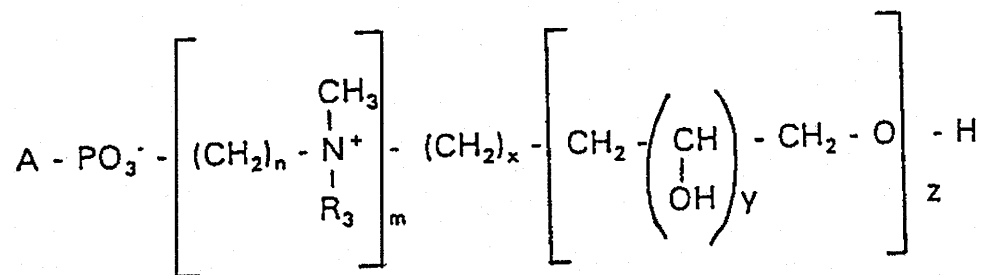
【0060】

窒素のところでヒドロキシル化されていない単鎖のグリセロ-ホスホ-化合物のための例

($A = a$; $n = 3$; R_3 , CH_3 ; $m = 1$; $x = 1$; $z = 0$)

式 I :

【化 1 4】



136) 1-パルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N, N-トリメチルプロピルアンモニウム (n=3) 10

C₂₅H₅₂NO₇P (509.66)

137) 1-ステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N, N-トリメチルプロピルアンモニウム (n=3)

C₂₇H₅₆NO₇P (537.71)

138) 1-ベヘノイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N, N-トリメチルプロピルアンモニウム (n=3)

C₃₁H₆₄NO₇P (593.82)

139) 1-エルコイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N, N-トリメチルプロピルアンモニウム (n=3) 20

C₃₁H₆₂NO₇P (591.81)

140) 1-ネルボノイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N, N-トリメチルプロピルアンモニウム (n=3)

C₃₃H₆₆NO₇P (619.86)。

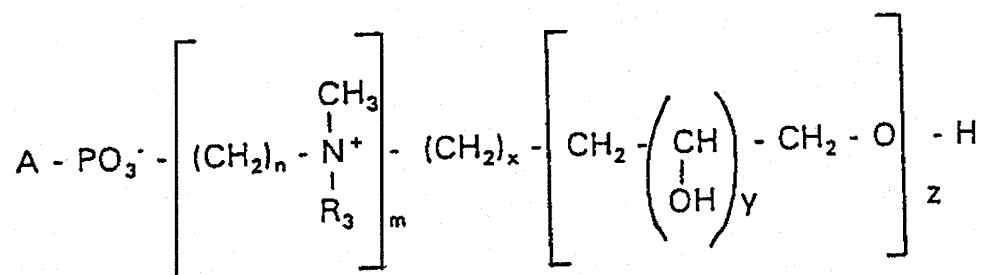
【0061】

ω, ω'-アルカンジオール-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-アルキルアンモニウム-化合物のための例

(A=b; n=2~4; R₃, CH₃; m=1; x=0; y=1; z=1)

式 I:

【化 1 5】



141) 1-ステアロイル-エチレングリコール-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-エチルアンモニウム (n=2) 40

C₂₇H₅₆NO₈P (553.71)

142) 1-ベヘノイル-プロパンジオール-(1, 3)-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-エチルアンモニウム (n=2)

C₃₂H₆₆NO₈P (623.85)

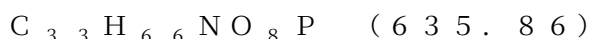
143) 1-ステアロイル-プロパンジオール-(1, 3)-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-エチルアンモニウム (n=2)

C₂₈H₅₈NO₈P (567.74)

144) 1-エルコイル-プロパンジオール-(1, 3)-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-エチルアンモニウム (n=2)

C₃₂H₆₄NO₈P (621.83) 50

145) 1-エルコイル-プロパンジオール-(1, 3)-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-プロピルアンモニウム (n=3)



146) 1-エルコイル-プロパンジオール-(1, 3)-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-ブチルアンモニウム (n=4)



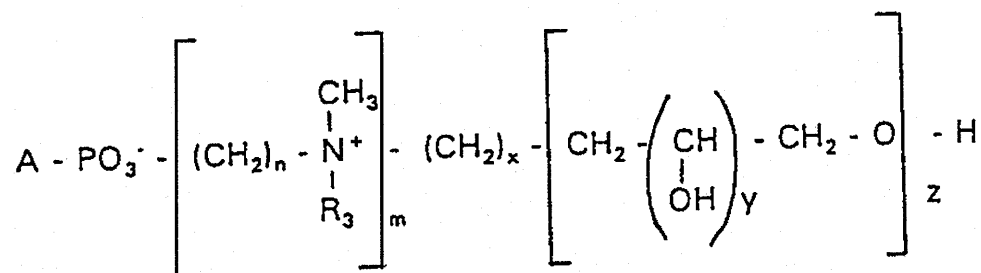
【0062】

アルカンジオール-(1, 2)-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-アルキルアンモニウム-化合物のための例

(A=b; n=2~4; R₃, CH₃; m=1; x=0; y=1; z=1)

式 I :

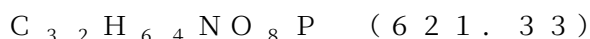
【化16】



10

20

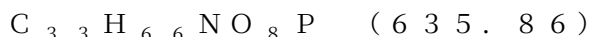
147) 1-エルコイル-プロパンジオール-(1, 2)-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-エチルアンモニウム



148) 1-エルコイル-プロパンジオール-(1, 2)-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-エチルアンモニウム



149) 2-エルコイル-プロパンジオール-(1, 2)-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-プロピルアンモニウム



150) 1-エルコイル-プロパンジオール-(1, 2)-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-ブチルアンモニウム



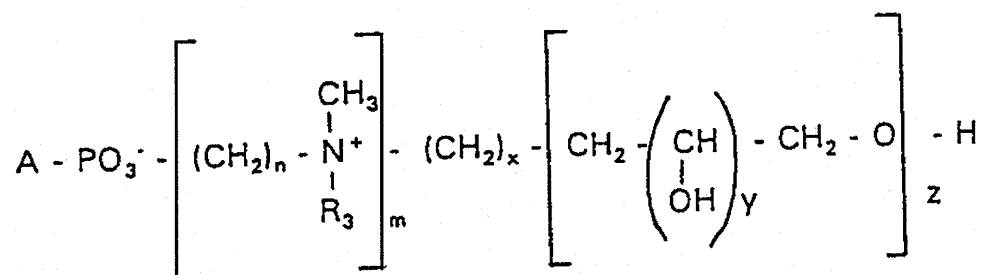
【0063】

ω, ω'-アルカンジオール-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシプロピル)-3, 1-0, 0-ジヒドロキシプロピル)-アルキルアンモニウム-化合物のための例

(A=b; n=2~4; R₃, CH₃; m=1; x=0; y=1; z=2)

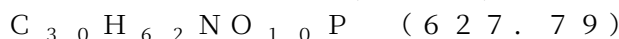
式 I :

【化17】



40

151) 1-ステアロイル-エチレングリコール-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシプロピル)-3, 1-0, 0-ジヒドロキシプロピル)-エチルアンモニウム



50

152) 1-ベヘノイル-プロパンジオール-(1, 3)-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-ジヒドロキシプロピル)-エチルアンモニウム

$C_{35}H_{72}NO_{10}P$ (697.93)

153) 1-ステアロイル-プロパンジオール-(1, 3)-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシプロピル)-3, 1-0, 0-ジヒドロキシプロピル-エチルアンモニウム

$C_{31}H_{64}NO_{10}P$ (641.82)

154) 1-エルコイル-プロパンジオール-(1, 3)-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-ジヒドロキシプロピル)-エチルアンモニウム

$C_{35}H_{70}NO_{10}P$ (695.91)

155) 1-エルコイル-プロパンジオール-(1, 3)-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-ジヒドロキシプロピル)-プロピルアンモニウム

$C_{36}H_{72}NO_{10}P$ (709.94)

156) 1-エルコイル-プロパンジオール-(1, 3)-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-ジヒドロキシプロピル)-ブチルアンモニウム

$C_{37}H_{74}NO_{10}P$ (723.96)

157) 1-エルコイル-ブタンジオール-(1, 4)-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-ジヒドロキシプロピル)-プロピルアンモニウム

$C_{37}H_{74}NO_{10}P$ (723.96)

158) 1-エルコイル-ヘキサジオール-(1, 6)-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-ジヒドロキシプロピル)-プロピルアンモニウム

$C_{39}H_{78}NO_{10}P$ (752.02)

159) 1-エルコイル-オクタンジオール-(1, 8)-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-ジヒドロキシプロピル)-プロピルアンモニウム

$C_{41}H_{82}NO_{10}P$ (780.07)。

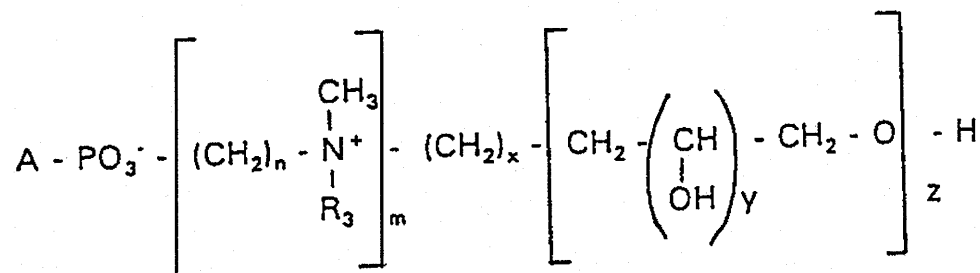
【0064】

アルカンジオール-(1, 2)-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-ジヒドロキシプロピル)-アルキルアンモニウム-化合物のための例

(A=b; n=2~4; R₃=CH₃; m=1; x=0; y=1; z=2)

式 I:

【化18】



160) 2-エルコイル-プロパンジオール-(1, 2)-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-ジヒドロキシプロピル)-エチルアンモニウム

10

20

30

40

50

$C_{35}H_{70}NO_{10}P$ (695.91)
 161) 1-エルコイル-プロパンジオール-(1, 2)-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-ジヒドロキシプロピル)-エチルアンモニウム

$C_{35}H_{70}NO_{10}P$ (695.91)
 162) 2-エルコイル-プロパンジオール-(1, 2)-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-ジヒドロキシプロピル)-プロピルアンモニウム

$C_{36}H_{72}NO_{10}P$ (709.94)
 163) 1-エルコイル-プロパンジオール-(1, 2)-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-ジヒドロキシプロピル)-ブチルアンモニウム

$C_{37}H_{74}NO_{10}P$ (723.96)
 164) 1-エルコイル-ブタンジオール-(1, 2)-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-ジヒドロキシプロピル)-プロピルアンモニウム

$C_{37}H_{74}NO_{10}P$ (723.96)
 165) 1-エルコイル-ヘキサジオール-(1, 2)-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-ジヒドロキシプロピル)-プロピルアンモニウム

$C_{39}H_{78}NO_{10}P$ (752.02)
 166) 1-エルコイル-オクタジオール-(1, 2)-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-ジヒドロキシプロピル)-プロピルアンモニウム

$C_{41}H_{82}NO_{10}P$ (780.07)。

【0065】

ω, ω' -アルカンジオール-N, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-ジヒドロキシプロピル)-アルキルアンモニウム化合物のための例

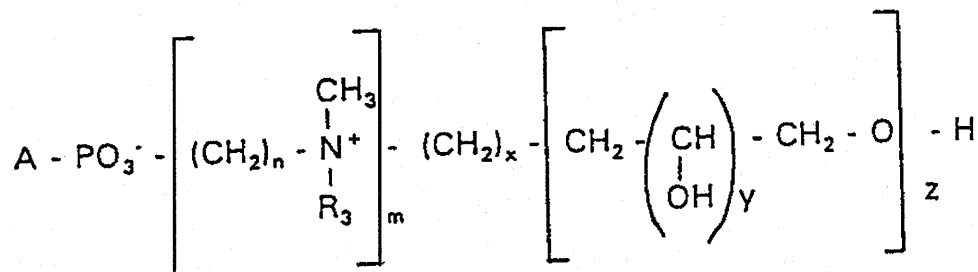
(略号: HP = 2-ヒドロキシプロピル、

d i HP = ジヒドロキシプロピル)

(A = b ; n = 2 ~ 6 ; R、CH₃ ; m = 1 ; x = 0 ; y = 1 ; z = 3)

式 I :

【化19】



167) 1-オレオイル-エチレングリコール-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(HP₁-HP₂-d i HP₃)-エチルアンモニウム

$C_{34}H_{68}NO_{12}P$ (713.88)

168) 1-エルコイル-プロパンジオール-(1, 3)-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(HP₁-HP₂-d i HP₃)-エチルアンモニウム

$C_{38}H_{76}NO_{12}P$ (769.99)

169) 1-オレオイル-プロパンジオール-(1, 3)-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(HP₁-HP₂-d i HP₃)-プロピルアンモニウム

$C_{35}H_{70}NO_{12}P$ (727.91)
 170) 1-エルコイル-プロパンジオール- (1, 3) -ホスホ-N, N-ジメチル-
 N- (HP₁-HP₂-diHP₃) -プロピルアンモニウム

$C_{39}H_{78}NO_{12}P$ (784.01)
 171) 1-エルコイル-プロパンジオール- (1, 3) -ホスホ-N, N-ジメチル-
 N- (HP₁-HP₂-diHP₃) -ブチルアンモニウム

$C_{40}H_{80}NO_{12}P$ (798.04)
 172) 1-エルコイル-プロパンジオール- (1, 3) -ホスホ-N, N-ジメチル-
 N- (HP₁-HP₂-diHP₃) -ヘキシルアンモニウム

$C_{42}H_{84}NO_{12}P$ (826.10)。

10

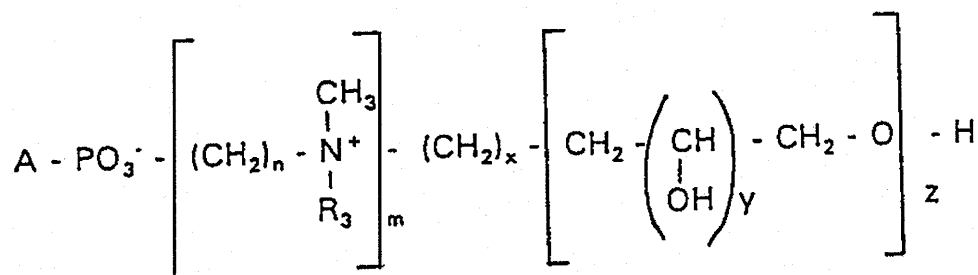
【0066】

窒素のところでヒドロキシル化されていないアルカンジオール-ホスホ化合物のため
 の例

(A=b; n=2~6; R, CH₃; m=1; x=1; z=0)

式 I :

【化20】



20

173) 1-エルコイル-エチレングリコール-ホスホ-N, N, N-トリメチル-プロ
 ピルアンモニウム

$C_{30}H_{60}NO_6P$ (561.78)

174) 1-アラキノイル-プロパンジオール- (1, 3) -ホスホ-N, N, N-トリ
 メチル-プロピルアンモニウム

$C_{29}H_{69}NO_6P$ (549.77)

30

175) 1-ステアロイル-プロパンジオール- (1, 3) -ホスホ-N, N, N-トリ
 メチル-プロピルアンモニウム

$C_{27}H_{56}NO_6P$ (521.71)

176) 1-エルコイル-プロパンジオール- (1, 3) -ホスホ-N, N, N-トリメ
 チル-プロピルアンモニウム

$C_{31}H_{62}NO_6P$ (575.81)

177) 1-エルコイル-プロパンジオール- (1, 3) -ホスホ-N, N, N-トリメ
 チル-ブチルアンモニウム

$C_{32}H_{64}NO_6P$ (589.83)

178) 1-エルコイル-プロパンジオール- (1, 3) -ホスホ-N, N, N-トリメ
 チル-ペンチルアンモニウム

40

$C_{33}H_{66}NO_6P$ (603.86)

179) 1-エルコイル-プロパンジオール- (1, 2) -ホスホ-N, N, N-トリメ
 チル-プロピルアンモニウム

$C_{31}H_{62}NO_6P$ (575.81)

180) 2-エルコイル-プロパンジオール- (1, 2) -ホスホ-N, N, N-トリメ
 チル-プロピルアンモニウム

$C_{31}H_{62}NO_6P$ (575.81)

181) 1-エルコイル-プロパンジオール- (1, 2) -ホスホ-N, N, N-トリメ
 チル-ブチルアンモニウム

50

$C_{32}H_{64}NO_6P$ (589.83)

182) 1-エルコイル-プロパンジオール-(1,2)-ホスホ-N,N,N-トリメチル-ヘキシルアンモニウム

$C_{34}H_{68}NO_6P$ (617.92)。

3) 作用物質

アルキルホスホコリンは、ホスフェート-アンモニウムの間隔が2個のC原子である、つまりホスホコリン(一般式I中で $n=2$)に相応する場合にのみ抗腫瘍作用を有していることが以前の研究で確認された。 $n>2$ の間隔を有する化合物は効果がない。この以前の研究の場合、作用物質は経口投与された。

【0067】

10

意外なことに、2より大きいホスフェート-アンモニウム間隔を有するエルシルホスホ化合物は、この物質を静脈内に適用すると、以下の比較が示すような、優れた、しかもアルキルホスホコリンに勝る抗腫瘍作用を有していることを確認した。

エルシルホスホコリン(一般式I中で $n=2$)

該物質は水中でゲル状の構造を形成し、かつ従って比較的高い濃度では静脈内の適用が困難である。エルシルホスホコリンは動物モデル中でメチルニトロソ尿素誘発された乳ガンにわずかな長時間作用を有しているのみである。治療の中断のすでに7日後に再び腫瘍成長が観察される。

エルシル-ホスホ-N,N,N-トリメチル-プロピルアンモニウム($n=3$)

20

該物質は水中で易溶性であり、ゲルを形成せず、かつ問題なく静脈内に投与することができる。従って該物質は、溶解媒介剤として使用することができる。しかし上記の動物モデルでの該物質の長時間作用は特に顕著かつ印象的である。治療の中断の4週間後でさえ新たな腫瘍成長は観察されない。

【0068】

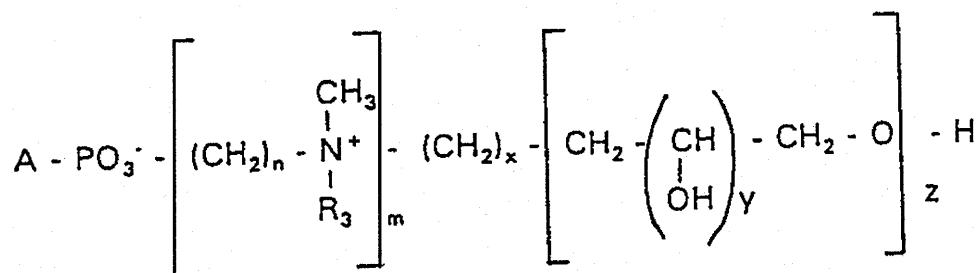
アルキル-ホスホ-N,N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-アルキルアンモニウム-化合物のための例

($A=c$; $n=2\sim6$; R_3, CH_3 ; $m=1$; $x=0$; $y=1$; $z=1$)

式I

【化21】

30



183) ヘキサデシル-ホスホ-N,N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-エチルアンモニウム

$C_{23}H_{50}NO_6P$ (467.62)

40

184) オクタデシル-ホスホ-N,N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-エチルアンモニウム

$C_{25}H_{54}NO_6P$ (495.68)

185) エルシル-ホスホ-N,N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-エチルアンモニウム

$C_{29}H_{60}NO_6P$ (549.77)

186) エルシル-ホスホ-N,N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-プロピルアンモニウム

$C_{30}H_{62}NO_6P$ (563.80)

187) エルシル-ホスホ-N,N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-ブチルアン

50

モニウム

$C_{31}H_{64}NO_6P$ (577.82)

188) エルシルーホスホーN, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-ヘキシルアンモニウム

$C_{33}H_{68}NO_6P$ (605.88)

189) オレイル-ホスホーN, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-エチルアンモニウム

$C_{25}H_{52}NO_6P$ (493.66)

190) オレイル-ホスホーN, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-プロピルアンモニウム

$C_{26}H_{54}NO_6P$ (507.69)

191) オレイル-ホスホーN, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-ブチルアンモニウム

$C_{27}H_{56}NO_6P$ (521.21)

192) (Z-11)-エイコセニル-ホスホーN, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-エチルアンモニウム

$C_{27}H_{56}NO_6P$ (521.21)

193) (Z-11)-エイコセニル-ホスホーN, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-プロピルアンモニウム

$C_{28}H_{58}NO_6P$ (535.74)

194) (Z-11)-エイコセニル-ホスホーN, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-ブチルアンモニウム

$C_{29}H_{60}NO_6P$ (549.77)

195) (Z-11)-エイコセニル-ホスホーN, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-ペンチルアンモニウム

$C_{30}H_{62}NO_6P$ (563.80)

196) (Z-11)-エイコセニル-ホスホーN, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-ヘキシルアンモニウム

$C_{31}H_{64}NO_6P$ (577.82)。

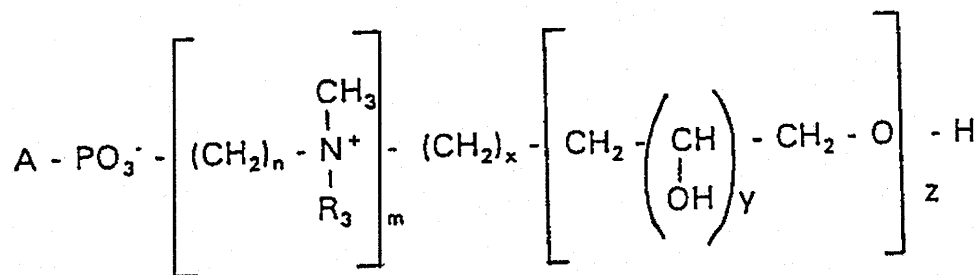
【0069】

アルキル-ホスホーN, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシプロピル-1, 2-ジヒドロキシプロピル)-アルキルアンモニウムのための例

(A = c ; n = 2 ~ 6 ; R₃、CH₃ ; m = 1 ; x = 0 ; y = 1 ; z = 2)

式 I :

【化22】



197) ヘキサデシル-ホスホーN, N-ジメチル-N-(HP₁-diHP₂)-エチルアンモニウム

$C_{26}H_{56}NO_8P$ (541.70)

198) オクタデシル-ホスホーN, N-ジメチル-N-(HP₁-diHP₂)-エチルアンモニウム

$C_{28}H_{60}NO_8P$ (569.76)

199) エルシル-ホスホーN, N-ジメチル-N-(HP₁-diHP₂)-エチルア

10

20

30

40

50

ンモニウム

C₃₂H₆₆NO₈P (623.85)200) エルシルーホスホーN, N-ジメチル-N-(HP₁-diHP₂)-プロピルアンモニウムC₃₃H₆₈NO₈P (637.87)201) エルシルーホスホーN, N-ジメチル-N-(HP₁-diHP₂)-ブチルアンモニウムC₃₄H₇₀NO₈P (651.90)202) エルシルーホスホーN, N-ジメチル-N-(HP₁-diHP₂)-ヘキシルアンモニウムC₃₆H₇₄NO₈P (679.95)203) オレイルーホスホーN, N-ジメチル-N-(HP₁-diHP₂)-エチルアンモニウムC₂₈H₅₈NO₈P (567.74)204) オレイルーホスホーN, N-ジメチル-N-(HP₁-diHP₂)-ピルアンモニウムC₂₉H₆₀NO₈P (581.77)205) オレイルーホスホーN, N-ジメチル-N-(HP₁-diHP₂)-ブチルアンモニウムC₃₀H₆₂NO₈P (595.79)206) (Z-11)-エイコセニルーホスホーN, N-ジメチル-N-(HP₁-diHP₂)-エチルアンモニウムC₃₀H₆₂NO₈P (595.79)207) (Z-11)-エイコセニルーホスホーN, N-ジメチル-N-(HP₁-diHP₂)-プロピルアンモニウムC₃₀H₆₄NO₈P (609.82)208) (Z-11)-エイコセニルーホスホーN, N-ジメチル-N-(HP₁-diHP₂)-ブチルアンモニウムC₃₂H₆₆NO₈P (623.85)。

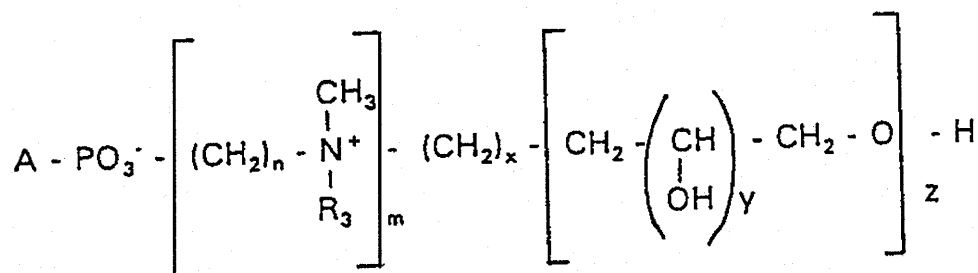
【0070】

アルキル-ホスホーN, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-ヒドロキシプロピル-3, 1-0, 0-1, 2-ジヒドロキシプロピル)-アルキルアンモニウム-化合物のための例

(A=c; n=2~4; R₃, CH₃; m=1; x=0; y=1; z=3)

式 I :

【化23】

209) ヘキサデシルーホスホーN, N-ジメチル-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-エチルアンモニウムC₂₉H₆₂NO₁₀P (615.78)210) オクタデシルーホスホーN, N-ジメチル-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-エチルアンモニウムC₃₁H₆₆NO₁₀P (643.83)

10

20

30

40

50

2 1 1) オレオールーホスホーN, N-ジメチル-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)
-エチルアンモニウム

C₃₁H₆₄NO₁₀P (641.82)

2 1 2) (Z-11)-エイコセニル-ホスホーN, N-ジメチル-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)
-エチルアンモニウム

C₃₃H₆₈NO₁₀P (669.87)

2 1 3) (Z-11)-エイコセニル-ホスホーN, N-ジメチル-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)
-プロピルアンモニウム

C₃₄H₇₀NO₁₀P (683.90)

2 1 4) (Z-11)-エイコセニル-ホスホーN, N-ジメチル-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)
-ブチルアンモニウム

C₃₅H₇₂NO₁₀P (697.93)

2 1 5) エルシルーホスホーN, N-ジメチル-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)
-エチルアンモニウム

C₃₅H₇₂NO₁₀P (697.93)

2 1 6) エルシルーホスホーN, N-ジメチル-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)
-プロピルアンモニウム

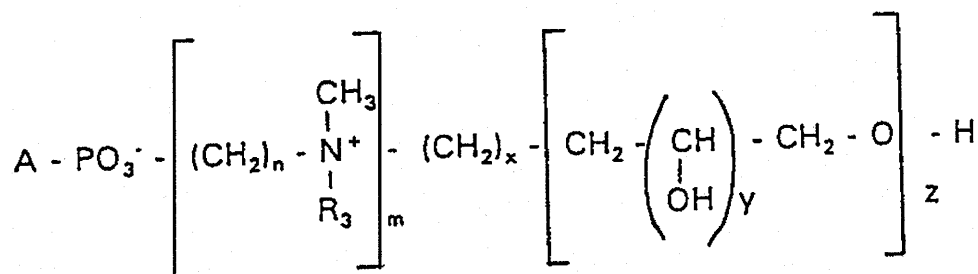
C₃₆H₇₄NO₁₀P (711.95)。

【0071】

窒素のところにジヒドロキシアルキル基を有していないアルキルホスホー化合物のため
の例

(A=a; n=3~6; R₃=CH₃; m=1; x=1~3; z=0)

【化24】



30

2 1 7) エルシルーホスホーN, N, N-トリメチル-プロピルアンモニウム

C₂₈H₅₈NO₄P (503.74)

2 1 8) エルシルーホスホーN, N-ジメチル-N-エチル-プロピルアンモニウム

C₂₉H₆₀NO₄P (517.77)

2 1 9) エルシルーホスホーN, N-ジメチル-N-プロピル-プロピルアンモニウム

C₃₀H₆₂NO₄P (531.80)

2 2 0) エルシルーホスホーN, N-ジメチル-N-アリル-プロピルアンモニウム

C₃₀H₆₀NO₄P (529.78)

前記の系中での物質217~240のRf値: Rf0.30~0.40

2 2 1) (Z)-10-ドコセニル-2-ホスホーN, N, N-トリメチル-プロピル
アンモニウム

C₂₈H₅₈NO₄P (503.74)

2 2 2) (Z)-10-ドコセニル-2-ホスホーN, N-ジメチル-N-エチル-プロ
ピルアンモニウム

C₂₉H₆₀NO₄P (517.77)

2 2 3) エルシルーホスホーN, N, N-トリメチル-ブチルアンモニウム

C₂₉H₆₀NO₄P (517.77)

2 2 4) エルシルーホスホーN, N-ジメチル-N-エチル-ブチルアンモニウム

C₃₀H₆₂NO₄P (531.80)

50

2 2 5) エルシルーホスホーN, N-ジメチル-N-プロピル-ブチルアンモニウム

$C_{31}H_{64}NO_4P$ (545. 82)

2 2 6) (Z)-10-ドコセニル-2-ホスホーN, N, N-トリメチル-ブチルアンモニウム

$C_{29}H_{60}NO_4P$ (517. 77)

2 2 7) (Z)-11-エイコセニル-ホスホーN, N, N-トリメチル-プロピルアンモニウム

$C_{26}H_{54}NO_4P$ (475. 69)

2 2 8) (Z)-11-エイコセニル-ホスホーN, N-ジメチル-N-エチル-プロピルアンモニウム

$C_{27}H_{56}NO_4P$ (489. 72)

2 2 9) (Z)-11-エイコセニル-ホスホーN, N-ジエチル-N-メチル-プロピルアンモニウム

$C_{28}H_{58}NO_4P$ (503. 74)

2 3 0) (Z)-11-エイコセニル-ホスホーN, N-ジメチル-N-プロピル-プロピルアンモニウム

$C_{28}H_{58}NO_4P$ (503. 74)

2 3 1) (Z)-11-エイコセニル-ホスホーN, N, N-トリメチル-ブチルアンモニウム

$C_{27}H_{56}NO_4P$ (489. 72)

2 3 2) (Z)-11-エイコセニル-ホスホーN, N-ジメチル-N-エチル-ブチルアンモニウム

$C_{28}H_{58}NO_4P$ (503. 74)

2 3 3) (Z)-11-エイコセニル-ホスホーN, N-ジメチル-N-プロピル-ブチルアンモニウム

$C_{29}H_{60}NO_4P$ (517. 77)

2 3 4) (Z)-11-エイコセニル-ホスホーN, N-ジメチル-N-アルキル-ブチルアンモニウム

$C_{29}H_{58}NO_4P$ (575. 75)

2 3 5) オレイル-ホスホーN, N, N-トリメチル-プロピルアンモニウム

$C_{24}H_{50}NO_4P$ (447. 64)

2 3 6) オレイル-ホスホーN, N-ジメチル-N-エチル-プロピルアンモニウム

$C_{25}H_{52}NO_4P$ (461. 66)

2 3 7) オレイル-ホスホーN, N-ジメチル-N-プロピレン-プロピルアンモニウム

$C_{26}H_{54}NO_4P$ (475. 69)

2 3 8) オレイル-ホスホーN, N, N-トリメチル-ブチルアンモニウム

$C_{25}H_{52}NO_4P$ (461. 66)

2 3 9) オレイル-ホスホーN, N-ジメチル-N-エチル-ブチルアンモニウム

$C_{26}H_{54}NO_4P$ (475. 69)

2 4 0) オレイル-ホスホーN, N-ジメチル-N-プロピル-ブチルアンモニウム

$C_{27}H_{56}NO_4P$ (489. 72)。

【0072】

アルキル化された(エーテル)-リゾレシチン上に構成され、かつ窒素のところでヒドロキシル化されている作用物質

(A=a; n=2~4; R₃、CH₃; m=1; x=0; y=1; z=1、2)

式 I :

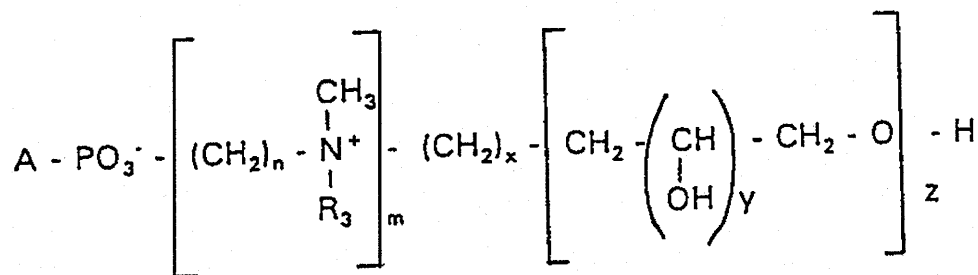
10

20

30

40

【化 25】



- 241) 1-O-オクタデシル-2-O-メチル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-エチルアンモニウム (n=2) 10
 $C_{29}H_{62}NO_8P$ (583.78)
- 242) 3-O-オクタデシル-2-O-メチル-sn-グリセロ-1-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-エチルアンモニウム (n=2)
 $C_{29}H_{62}NO_8P$ (583.78)
- 243) 1-O-オクタデシル-2-O-t-ブチル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-エチルアンモニウム (n=2)
 $C_{32}H_{68}NO_8P$ (625.86)
- 244) 3-O-オクタデシル-2-O-t-ブチル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-エチルアンモニウム (n=2) 20
 $C_{32}H_{68}NO_8P$ (625.86)
- 245) 1-O-オクタデシル-2-O-メチル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-プロピルアンモニウム (n=3)
 $C_{30}H_{64}NO_8P$ (597.81)
- 246) 1-O-オクタデシル-2-O-メチル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-ブチルアンモニウム (n=4)
 $C_{31}H_{66}NO_8P$ (611.84)
- 247) 1-O-エルシル-2-O-メチル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-エチルアンモニウム (n=2)
 $C_{33}H_{68}NO_8P$ (637.87) 30
- 248) 1-O-エルシル-2-O-メチル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-プロピルアンモニウム (n=3)
 $C_{34}H_{70}NO_8P$ (651.90)
- 249) 1-O-オクタデシル-2-O-メチル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(HP₁-diHP₂)-エチルアンモニウム (n=2)
 $C_{32}H_{68}NO_{10}P$ (657.86)
- 250) 1-O-オクタデシル-2-O-t-ブチル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(HP₁-diHP₂)-エチルアンモニウム (n=2)
 $C_{35}H_{74}NO_{10}P$ (699.94)
- 251) 1-O-オクタデシル-2-O-メチル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(HP₁-diHP₂)-プロピルアンモニウム (n=3) 40
 $C_{33}H_{70}NO_{10}P$ (671.89)
- 252) 1-O-オクタデシル-2-O-t-ブチル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(HP₁-diHP₂)-プロピルアンモニウム (n=3)
 $C_{36}H_{76}NO_{10}P$ (713.97)
- 253) 1-O-オクタデシル-2-O-t-ブチル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(HP₁-diHP₂)-ブチルアンモニウム (n=4)
 $C_{37}H_{78}NO_{10}P$ (727.99)
- 254) 1-O-エルシル-2-O-メチル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N-ジメチル-N-(HP₁-diHP₂)-ブチルアンモニウム (n=4) 50

$C_{38}H_{78}NO_{10}P$ (739.01)。

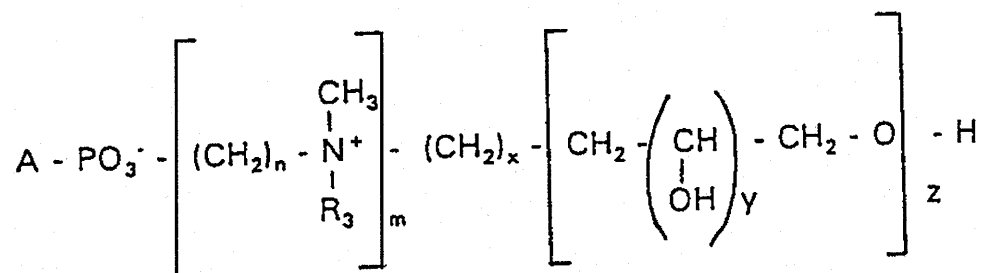
【0073】

アルキル化された（エーテル）ーリゾレシチン上に構成され、かつ窒素のところでヒドロキシル化されていない作用物質

(A = a ; n = 3, 4 ; R₃、CH₃ ; m = 1 ; x = 1 ; z = 0)

式 I :

【化26】



10

255) 1-O-エルシル-2-O-メチル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N, N-トリメチル-プロピルアンモニウム (n = 3)

$C_{32}H_{66}NO_6P$ (591.85)

256) 1-O-エルシル-3-O-メチル-sn-グリセロ-2-ホスホ-N, N, N-トリメチル-プロピルアンモニウム (n = 3)

20

$C_{32}H_{66}NO_6P$ (591.85)

257) 1-O-(Z)-11-エイコセニル-2-O-メチル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N, N-トリメチル-プロピルアンモニウム (n = 3)

$C_{30}H_{62}NO_6P$ (563.80)

258) 1-O-(Z)-11-エイコセニル-2-O-t-ブチル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N, N-トリメチル-プロピルアンモニウム (n = 3)

$C_{33}H_{68}NO_6P$ (605.88)

259) 1-O-オレイル-2-O-t-ブチル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N, N-トリメチル-プロピルアンモニウム (n = 3)

$C_{31}H_{64}NO_6P$ (577.82)

30

260) 1-O-(Z)-11-エイコセニル-2-O-t-ブチル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N, N-ブチルアンモニウム (n = 4)

$C_{34}H_{70}NO_6P$ (619.90)

261) 1-O-オレイル-2-O-t-ブチル-sn-グリセロ-3-ホスホ-N, N, N-ブチルアンモニウム (n = 4)

$C_{32}H_{66}NO_6P$ (591.85)。

【0074】

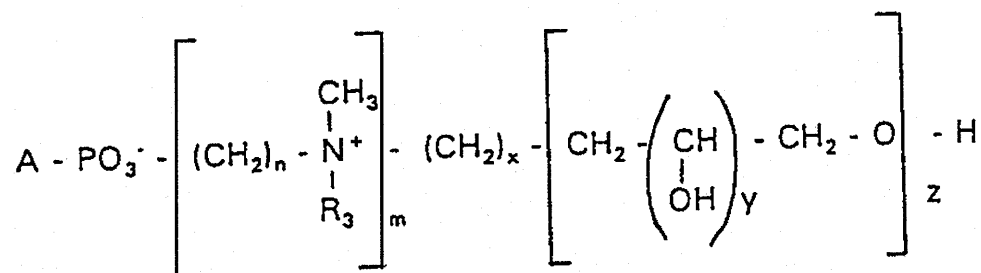
アルカンジオールホスホ化合物上に構成され、かつ窒素のところでヒドロキシル化されている作用物質

(A = b ; n = 2, 3 ; R₃、CH₃ ; m = 1 ; x = 0 ; y = 1 ; z = 1)

40

式 I :

【化27】



50

262) 1-O-エルシル-エチレングリコール-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-エチルアンモニウム

$C_{31}H_{64}NO_7P$ (593.82)

263) 1-O-エルシル-プロパンジオール-(1, 3)-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-エチルアンモニウム

$C_{32}H_{66}NO_7P$ (607.85)

264) 1-O-エルシル-プロパンジオール-(1, 2)-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-エチルアンモニウム

$C_{32}H_{66}NO_7P$ (607.85)

265) 2-O-エルシル-プロパンジオール-(1, 2)-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-エチルアンモニウム

$C_{32}H_{66}NO_7P$ (607.85)

266) 1-O-(Z)-11-エイコセニル-プロパンジオール-(1, 2)-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-エチルアンモニウム

$C_{30}H_{62}NO_7P$ (579.49)

267) 2-O-(Z)-11-エイコセニル-プロパンジオール-(1, 2)-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-エチルアンモニウム

$C_{30}H_{62}NO_7P$ (579.49)

268) 1-O-オレイル-プロパンジオール-(1, 2)-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-エチルアンモニウム

$C_{28}H_{58}NO_7P$ (551.74)

269) 2-O-オレイル-プロパンジオール-(1, 2)-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-エチルアンモニウム

$C_{28}H_{58}NO_7P$ (551.74)

270) 2-O-オクタデシル-プロパンジオール-(1, 2)-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-エチルアンモニウム

$C_{28}H_{60}NO_7P$ (553.76)

271) 1-O-オクタデシル-プロパンジオール-(1, 2)-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-プロピルアンモニウム

$C_{29}H_{62}NO_7P$ (626.24)

272) 2-O-オクタデシル-プロパンジオール-(1, 2)-ホスホ-N, N-ジメチル-N-ジヒドロキシプロピル-プロピルアンモニウム

$C_{29}H_{62}NO_7P$ (626.24)。

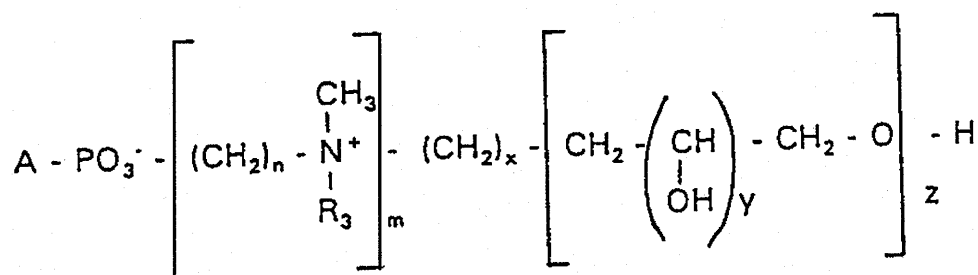
【0075】

アルカンジオールホスホ化合物上に構成され、かつ窒素のところでヒドロキシル化されていない作用物質

(A = b ; n = 3 ; R₃、CH₃ ; m = 1 ; x = 1 ; z = 0)

式 I :

【化28】



273) 1-O-エルシル-プロパンジオール-(1, 2)-ホスホ-N, N, N-トリメチル-プロピルアンモニウム

$C_{31}H_{64}NO_5P$ (562.82)

10

20

30

40

50

274) 1-O-エルシループロパンジオール-(1, 2)-ホスホ-N, N, N-トリメチル-プロピルアンモニウム



275) 1-O-(Z)-11-エイコセニル-プロパンジオール-(1, 3)-ホスホ-N, N, N-トリメチル-プロピルアンモニウム



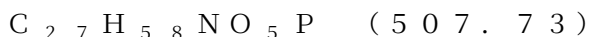
276) 1-O-オレイル-プロパンジオール-(1, 2)-ホスホ-N, N, N-トリメチル-プロピルアンモニウム



277) 2-O-オレイル-プロパンジオール-(1, 2)-ホスホ-N, N, N-トリメチル-プロピルアンモニウム



278) 1-O-オクタデシル-プロパンジオール-(1, 2)-ホスホ-N, N, N-プロピルアンモニウム



279) 2-O-オクタデシル-プロパンジオール-(1, 2)-ホスホ-N, N, N-トリメチル-プロピルアンモニウム



【手続補正書】

【提出日】平成21年10月26日(2009.10.26)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

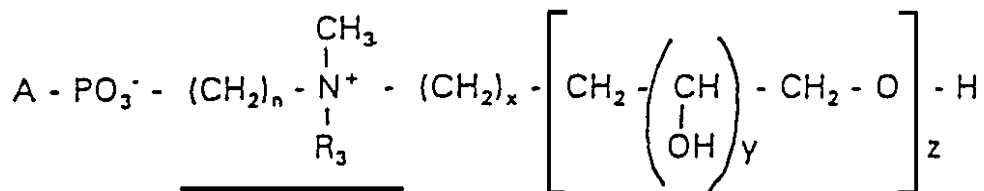
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(I)：

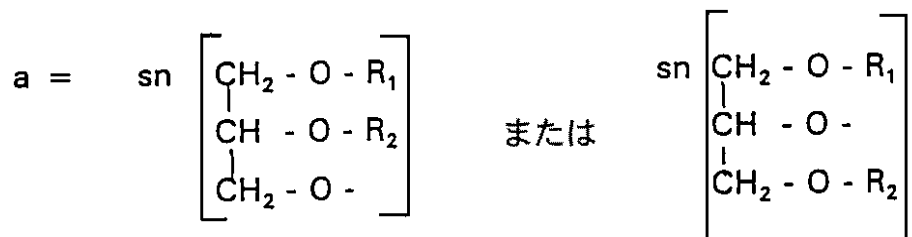
【化1】



[式中、

Aは、

【化2】



(上記式中、 R_1 および R_2 は、相互に無関係に水素、飽和または不飽和のアシル基またはアルキル基を表し、該基は非分枝鎖状または分枝鎖状であるか、および／または置換されているかまたは非置換であり、かつアシルおよびアルキル中の炭素原子の和は16～44である)

を表し、

n は、2～8の整数を表し、

R_3 は、

$a = 1$, 2-ジヒドロキシプロピル、または

$b = 1 \sim 3$ 個のC原子を有するアルキルであり、かつ

$x = 0$ 、 $y = 1$ 、 $z = 2$ 、3または4である」の化合物。

【請求項2】

$n = 2 \sim 6$ である、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

$n = 2 \sim 4$ である、請求項2記載の化合物。

【請求項4】

R_3 が、 CH_3 基を表す、請求項1から3までのいずれか1項記載の化合物。

【請求項5】

R_1 および R_2 の1つが、Hまたは1～3個のC原子を有するアルキル鎖である、請求項1から4までのいずれか1項記載の化合物。

【請求項6】

$n = 3 \sim 6$ である、請求項1から5までのいずれか1項記載の化合物。

【請求項7】

$n = 3$ である、請求項6記載の化合物。

【請求項8】

$n = 4$ である、請求項6記載の化合物。

【請求項9】

リン脂質および／またはアルキルリン脂質、場合によりコレステリンおよび請求項1記載の一般式(I)の化合物またはその塩1～50モル%を含有するリボソームであり、その際、コレステリン、リン脂質、アルキルリン脂質および式(I)の化合物は合計で100モル%であるリボソーム。

【請求項10】

遺伝子輸送媒体としての請求項1記載の一般式(I)の化合物の使用。

【請求項11】

水不溶性作用物質のための溶剤としての請求項1記載の一般式(I)の化合物の使用。

【請求項12】

R_1 が、エルシン酸基を表す、請求項11記載の使用。

【請求項13】

製薬学的組成物において、その中に1種以上の製薬学的作用物質が包接されている請求項10記載のリボソームを、場合により製薬学的に通例の希釈剤、助剤、担体および充填剤と一緒に含有していることを特徴とする、製薬学的組成物。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/24 (2006.01)		A 6 1 K 9/08	
A 6 1 K 31/685 (2006.01)		A 6 1 K 47/24	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 K 31/685	
A 6 1 P 33/02 (2006.01)		A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K 31/337 (2006.01)		A 6 1 P 33/02	
		A 6 1 K 31/337	

(74)代理人 100099483

弁理士 久野 琢也

(74)代理人 100114890

弁理士 アインゼル・フェリックス＝ラインハルト

(72)発明者 ハンス＝イェルク アイブル

ドイツ連邦共和国 ボーヴェンデン ハイニンリッヒ＝デッペーリング 2 2

Fターム(参考) 4C076 AA11 AA19 BB11 CC27 CC34 DD15E DD15F DD63E DD63F FF15
 FF16 GG45 GG46
 4C084 AA13 MA05 MA16 MA24 MA66 NA13 ZB261
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC02 DA41 EA16 MA01 MA02 MA04 MA05
 MA07 MA16 MA24 MA66 NA13 NA14 ZB26 ZB38
 4H050 AA01 AA03 AB80