

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4932995号  
(P4932995)

(45) 発行日 平成24年5月16日 (2012.5.16)

(24) 登録日 平成24年2月24日 (2012.2.24)

(51) Int. Cl.		F I	
<b>CO7F</b>	<b>9/11</b>	<b>(2006.01)</b>	CO7F 9/11
<b>CO7F</b>	<b>9/117</b>	<b>(2006.01)</b>	CO7F 9/117
<b>CO7F</b>	<b>9/12</b>	<b>(2006.01)</b>	CO7F 9/12
<b>CO7F</b>	<b>9/655</b>	<b>(2006.01)</b>	CO7F 9/655

請求項の数 10 (全 6 頁)

(21) 出願番号	特願2000-618282 (P2000-618282)	(73) 特許権者	503129590
(86) (22) 出願日	平成12年5月12日 (2000.5.12)		バイタル ヘルス サイエンス プロブ
(65) 公表番号	特表2003-526623 (P2003-526623A)		ライアタリー リミティド
(43) 公表日	平成15年9月9日 (2003.9.9)		オーストラリア国, ビクトリア 3000
(86) 国際出願番号	PCT/AU2000/000452		, メルボルン, ウィリアム ストリート
(87) 国際公開番号	W02000/069865		90, レベル 2
(87) 国際公開日	平成12年11月23日 (2000.11.23)	(74) 代理人	100077517
審査請求日	平成19年5月8日 (2007.5.8)		弁理士 石田 敬
(31) 優先権主張番号	PQ 0374	(74) 代理人	100092624
(32) 優先日	平成11年5月14日 (1999.5.14)		弁理士 鶴田 準一
(33) 優先権主張国	オーストラリア (AU)	(74) 代理人	100087871
(31) 優先権主張番号	AU0000038		弁理士 福本 積
(32) 優先日	平成12年1月25日 (2000.1.25)	(74) 代理人	100082898
(33) 優先権主張国	オーストラリア (AU)		弁理士 西山 雅也

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 改良されたリン酸化方法及びこの方法により製造される化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

クロマノールのリン酸化方法であって、以下の工程

(a) 80 以下の温度において、追加溶媒を加えることなく、1種以上のクロマノールと  $P_4O_{10}$  との均質混合物を形成すること、及び

(b) この均質混合物を 80 以下の温度において、リン酸化されたクロマノールの二水素形態の形成が完了するまで反応させ続けることを含む方法。

【請求項 2】

工程 (a) 及び (b) における温度が 0 ~ 50 である、請求項 1 記載の方法。

10

【請求項 3】

工程 (a) 及び (b) における温度が 0 ~ 40 である、請求項 2 記載の方法。

【請求項 4】

工程 (a) 及び (b) における温度が 70 である、請求項 1 記載の方法。

【請求項 5】

クロマノールに対するリンの比が等モルである、請求項 1 又は 4 記載の方法。

【請求項 6】

クロマノールに対する  $P_4O_{10}$  の比が等モルである、請求項 2 又は 3 記載の方法。

【請求項 7】

工程 (b) における反応時間が 30 分を超えない、請求項 5 記載の方法。

20

## 【請求項 8】

工程(b)における反応時間が10分を超えない、請求項 6 記載の方法。

## 【請求項 9】

工程(a)における均質混合物が脂肪族酸の存在下において形成される、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 10】

前記脂肪族酸が遊離脂肪族酸である、請求項 9 記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

発明の分野

10

本発明は、有機ヒドロキシ基のリン酸化のための改良方法及びこの方法を用いて製造される化合物に関する。

## 【0002】

発明の背景

以下の記載は、食品補給剤に関して本発明を説明するが、同じ原理はヒドロキシ基を有する医薬品化合物のような有機ヒドロキシ基を含む他の化合物にも適用される。

## 【0003】

ホルモン、フィトステロールもしくはクロマンのような食品補給剤の使用は公知である。人が摂取するためのそのよう補給剤に伴う問題の 1 つは、その補給剤の多くが比較的水溶性であるが、人の消化管は実質的に水系であることである。この問題を克服するための従来の試みは、補給剤のオイルベース溶液を水系に組み合わせることを可能にし、この補給剤の生物活性を維持するために乳化剤を用いることを含む。これらの食品補給剤を、その固有の構造を失うことなく水溶性化合物に転化することを可能にすることが有効である。カリウムもしくはナトリウムのいずれかとのリン酸塩はすでに生体組織に見出されている。従って、リン酸塩は生体に許容されるべきである。

20

## 【0004】

有機ホスフェートの製造には様々な方法があるが、これらの方法のいずれも複雑なホスフェート化合物の製造に適するとは考えられていない。それは、工業スケールで用いるには適していないか又は望ましくない副生成物を形成する副反応があるからである。

## 【0005】

30

通常、リン酸化剤及びリン酸化法は、リン酸化される化合物の分解を避けるように選ばれる。穏やかな条件が必要な場合には、2,2,2-トリクロロエチルジクロロホスフェート、ジイミダゾリドクロロホスフェート及びジアナリドクロロホスフェートのようなリン酸化剤が用いられてきたが、収率が限られており、工業的方法には適さない。より厳しい条件が好ましい場合には、オキシ塩化リンが用いられてきたが、この反応は塩化水素と共に様々な副生成物を形成する。オキシ塩化リンを工業スケールにおいて用いることが適さないという事実に加え、他の問題がある。

## 【0006】

エタノール及び他の短鎖 1 級アルコールのリン酸化に  $P_4O_{10}$  (これは正確ではないが、しばしば五酸化リンと呼ばれる) が用いられてきたが、高級アルコールや複雑な分子には用いられていなかった。それは、用いられる温度が高すぎ、かなり分解するからである。 $P_4O_{10}$  が高級アルコールや複雑な分子に用いられない他の理由は、公知の  $P_4O_{10}$  が用いられる高温では多量の副生成物が形成することである。エタノールの場合でさえ、多量のジエチルホスフェート及びモノアルキルホスフェートが形成し、これらは除去しなければならない。工業的方法はエタノールに  $P_4O_{10}$  を用いているが、この反応は高温で起こるため、複雑な仕上工程が必要である。

40

## 【0007】

2 級もしくは 3 級アルコールに対しては、 $P_4O_{10}$  は脱水及び二重結合の形成を起こす。この脱水は、この反応が行われる高温においてさらに促進される。事実、これは二重結合を形成するための標準的物質及び方法である。この反応は複雑なホスフェート化合物の製

50

造には適していないと考えられている。

【0008】

$\text{POCl}_3$ の使用を可能にする低温が要求されている。それは、塩基の存在下では、低温を用いることができ、分解を避けることができるからである。 $\text{POCl}_3$ は複雑な分子をリン酸化するための好ましい方法である。

【0009】

従って、水性環境で用いることのできる、複雑な化合物をリン酸化するための方法が必要である。

【0010】

発明の概要

驚くべきことに、1級脂肪アルコール、2級アルコール(シクロヘキサノールを含む)及び芳香族アルコール(フェノール及びクロマノールを含む)のリン酸化に $\text{P}_4\text{O}_{10}$ を用いることができることを見出された。本明細書において、「複雑なアルコール」とは、1級脂肪アルコール、2級アルコール及び芳香族アルコールを意味する。さらに、一般にポリリン酸と呼ばれている部分水和 $\text{P}_4\text{O}_{10}$ によっても同様の結果が見出されるであろう。

【0011】

複雑なアルコールは、ホルモン、フィトステロール、トコフェノール(クロマン)、ビタミンK1及び他の油溶性ビタミン、食品補給剤並びに医薬品化合物、例えばアモキシシリンを含む。

【0012】

本明細書において、「均質」とは当業者に周知の技術的意味で用いる。すなわち、2つの物質が、反応が開始するようにできるだけ小さな粒子として分散して密に物理的に接触していることを意味する。反応を開始するためには表面積はできるだけ大きいべきであり、このことは更なる反応に有利である。

【0013】

従って、以下の工程を含む複雑なアルコールをリン酸化する方法が提供される。

(a)80 以下の温度において、1種以上の複雑なアルコールと $\text{P}_4\text{O}_{10}$ 又は部分水和 $\text{P}_4\text{O}_{10}$ 又はこれらの混合物との均質混合物を形成すること、及び

(b)この均質混合物を80 以下の温度において、リン酸化された複雑なアルコールの二水素形態の形成が実質的に完了するまで反応させ続けること。

【0014】

工程(a)及び(b)において、温度は、複雑なアルコールの分解が最小になるが、反応が十分に進行するに十分な温度である。

【0015】

複雑なアルコールは、反応が進行するためには液相中又は溶液中に存在すべきである。この複雑なアルコールが所望の反応温度において液体ではない場合、この複雑なアルコールは $\text{P}_4\text{O}_{10}$ も可溶である溶媒に溶解させる必要がある。

【0016】

好ましくは、最小の分解を望む場合、反応を行う温度は0~50 である。より好ましくは、この温度は0~40 である。

【0017】

好ましくは、工程(b)における時間が最小である場合、反応が行われる温度は約70 である。

【0018】

複雑なアルコールに対する $\text{P}_4\text{O}_{10}$ の比は反応が行われる温度によってきまる。高温においては、複雑なアルコールに対するリンの比は実質的に等モルである。すなわち、温度が高いほど、より効率的にホスフェート基が消費される。低温では、複雑なアルコールに対する $\text{P}_4\text{O}_{10}$ の比は実質的に等モルである。

【0019】

工程(b)における時間は、リン酸化剤の比における温度によってきまる。等モルのリンが

10

20

30

40

50

存在する場合、好ましくはこの時間は約30分を超えない。等モルの  $P_4O_{10}$  が存在する場合、好ましくはこの時間は約10分を超えない。

【0020】

反応温度の選択は、複雑なアルコールの価格によってきまる。例えば、アモキシシリンは高価であり、従ってアモキシシリンの分解を最小にすることが好ましい。

【0021】

低温を用い、未反応物質が存在する場合、この未反応物質は再利用される。例えば、温度が0~40である場合、この方法は未反応物質をさらに  $P_4O_{10}$  及び複雑なアルコールと混合する工程を含み、工程(a)と(b)を繰り返す。

【0022】

リン酸化された複雑なアルコールは公知の方法により、酸として又は塩（通常カリウムもしくはナトリウム）回収される。例えば、工程(b)からの反応混合物を水酸化カリウムもしくはナトリウムで中和し、次いで水を蒸発させることにより塩が回収される。

【0023】

圧力は通常大気圧である。この温度において高い圧力を用いる利点はないからである。

【0024】

均質混合物は公知の方法を用いて形成する。均質混合物を得るためには激しく攪拌することが通常必要である。実験室においては、乳鉢と乳棒を用いる。工業プラントでは、高速剪断ミキサーを用いる。

【0025】

好ましい態様によれば、工程(a)における均質混合物の形成は、蟻酸及び酢酸を除く脂肪族カルボン酸の存在下で行われる。ここで「脂肪族酸」とは蟻酸および酢酸を除くあらゆる脂肪族カルボン酸を意味する。好ましくは、この脂肪族酸は遊離脂肪族酸である。その例は、オレイン酸及びステアリン酸を含む。この脂肪族酸は反応用の触媒として作用し、副反応を低下させる。好ましくは、複雑なアルコールを溶解させるために溶媒を用いる場合、この溶媒は遊離脂肪族酸である。

【0026】

本発明の他の態様によれば、上記方法により製造される複雑なアルコールのホスフェート誘導体が提供される。

【0027】

実施例

本発明を以下の実施例を参照してさらに説明する。

実施例 1

$P_4O_{10}$  (0.28g) を1-ドデカノール(0.18g)及びステアリン酸(0.02g)に加えた。この混合物を20~25において5分間激しく攪拌した。この生成物をマススペクトロメトリーにより分析し、1-ドデカノールホスフェートの形成が示された。

【0028】

実施例 2

主にベータシトステロール、スチマステロール及びカンパステロールを含むフィトステロール抽出物(0.4g)をポリリン酸(0.8g)と20~25において、乳鉢及び乳棒を用いて0.5時間混合し、次いで室温に12時間放置した。この生成物をアセトニトリルで希釈し、マススペクトロメトリーにより分析し、ステロールのモノホスフェートの存在が示された。

【0029】

実施例 3

17ベータエストラジオール(0.27g)をポリリン酸(0.3g)と20~25において、乳鉢及び乳棒を用いて0.5時間混合し、次いで室温に12時間放置した。この生成物をアセトニトリルで希釈し、マススペクトロメトリーにより分析し、17ベータエストラジオールモノホスフェートが形成したことが示された。

【0030】

実施例 4

10

20

30

40

50

アルファフィロキノン（又はビタミンK1）（5gのオレイン酸中0.45g）を $P_4O_{10}$ と20～25において、乳鉢及び乳棒を用いて0.5時間混合し、次いで室温に12時間放置した。この生成物を分析し、モノホスフェートが形成したことが示された。

【0031】

実施例5

$P_4O_{10}$  (165.1g)をトコフェロール(1kg)に加え、70において30分間攪拌した。この混合物は変色し、褐色/黒色の物質になり、とても粘稠になった。次いでこの物質を水(10L)中で30分間機械攪拌機で激しく攪拌し、スラリーを形成した。次いでこのスラリーを遠心し、水を捨て、ペレットを集めた。次いでこのペレットをARエタノール(10L)に溶解した。次いでナトリウム(160.4g)をこの溶液にゆっくり加え、磁気攪拌機で攪拌した。次いでこの混合物を濾過し、再びARエタノール(10L)に懸濁し、加熱して還流し、未反応トコフェロール及び脂肪酸を溶解させた。熱い分散液を冷却し、濾過してリン酸二ナトリウムトコフェロールを回収した。

10

【0032】

実施例6

$P_4O_{10}$  (3.0g)をドーパミンヒドロクロリド(2.0g)とステアリン酸(0.04g)の混合物に加え、混合した。得られた不均一な固体に水(0.3～0.5ml)を加え、発熱反応(～50)を起こした。得られたスラリーを2～3分間攪拌し、次いで水(50ml)を加え、混合物を完全に溶解させた。この混合物をマススペクトロメトリーにより分析し、ドーパミンホスフェート及び無機ホスフェートが見出された。

20

【0033】

実施例7

三水和アモキシシリン(2g)、ステアリン酸(0.04g)及び $P_4O_{10}$ (1.4g)において上記方法(実施例6)を繰り返した。得られた混合物はアモキシシリンホスフェート及び無機ホスフェートを含んでいた。

【0034】

実施例8

コレステロール(2.0g)、ステアリン酸(0.04g)及び $P_4O_{10}$ (1.5g)において上記方法(実施例6)を繰り返した。反応混合物を水(50ml)に分散させ、次いで遠心してコレステロール相を回収した。この相を分析し、見反応コレステロール及びコレステロールホスフェートを含んでいることが見出された。

30

【0035】

この新規リン酸化法は様々な化合物に用いることができ、明らかに広い用途を有することが理解されるであろう。

本明細書において、「含む」とは、添加剤を排除するものではない。

改良及び変形は当業者に明白であろう。そのような改良及び変形は本発明の範囲内である。

。

---

フロントページの続き

(74)代理人 100081330

弁理士 樋口 外治

(72)発明者 ウエスト, シモン マイケル

オーストラリア国, ビクトリア 3016, ウィリアムズタウン, バードン ストリート 3

審査官 神野 将志

(56)参考文献 特開平08-231564(JP, A)

特開昭63-093791(JP, A)

特公昭50-022535(JP, B1)

特公昭52-039013(JP, B1)

特開平10-045783(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07F 9/11-9/12、9/655