

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-510102

(P2013-510102A)

(43) 公表日 平成25年3月21日 (2013.3.21)

|                                 |                      |             |
|---------------------------------|----------------------|-------------|
| (51) Int.Cl.                    | F I                  | テーマコード (参考) |
| <b>C O 7 F</b> 9/09 (2006.01)   | C O 7 F 9/09 C S P V | 4 H O 5 O   |
| <b>C O 7 F</b> 9/6558 (2006.01) | C O 7 F 9/6558       |             |
| <b>C O 7 F</b> 9/6518 (2006.01) | C O 7 F 9/6518       |             |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 21 頁)

|               |                              |          |                      |
|---------------|------------------------------|----------|----------------------|
| (21) 出願番号     | 特願2012-537311 (P2012-537311) | (71) 出願人 | 591032596            |
| (86) (22) 出願日 | 平成22年10月8日 (2010.10.8)       |          | メルク パテント ゲゼルシャフト ミッ  |
| (85) 翻訳文提出日   | 平成24年6月28日 (2012.6.28)       |          | ト ベシュレンクテル ハフツング     |
| (86) 国際出願番号   | PCT/EP2010/006158            |          | Merck Patent Gesell  |
| (87) 国際公開番号   | W02011/054429                |          | schaft mit beschrae  |
| (87) 国際公開日    | 平成23年5月12日 (2011.5.12)       |          | nkter Haftung        |
| (31) 優先権主張番号  | 102009052034.1               |          | ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダ  |
| (32) 優先日      | 平成21年11月5日 (2009.11.5)       |          | ルムシュタット フランクフルター シュ  |
| (33) 優先権主張国   | ドイツ (DE)                     |          | トラーセ 250             |
|               |                              |          | Frankfurter Str. 25  |
|               |                              |          | O, D-64293 Darmstadt |
|               |                              |          | , Federal Republic o |
|               |                              |          | f Germany            |
|               |                              | (74) 代理人 | 100123788            |
|               |                              |          | 弁理士 宮崎 昭夫            |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 リン酸エステル合成

(57) 【要約】

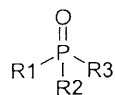
本発明は、リン酸エステルを製造する方法、および選択された化合物に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I :

## 【化 1】

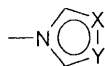


I

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、各々互いに独立して下記 a)、b) または c) を表す : 10

a) 式 I I で示されるヘテロ芳香族化合物

## 【化 2】



II

式中、(−X−Y−) は

−CH−CH−CH−、

−Z−CH−CH−、

−CH−Z−CH−、

−CH−CH−Z−、

−CH−Z−、

−Z−CH−または

−Z−Z−

20

を表し、

ここで、Z は、各々の場合互いに独立して、芳香族系を与えるように O、S、N および NH からなる群より選択される ;

b) −OR<sup>4</sup>、

式中、R<sup>4</sup> は、1 ~ 20 個の炭素原子を有する直鎖または分岐アルキル、2 ~ 20 個の炭素原子および一または二以上の二重結合を有する直鎖または分岐アルケニル、2 ~ 20 個の炭素原子および一または二以上の三重結合を有する直鎖または分岐アルキニル、または炭素原子数 1 ~ 6 のアルキル基により置換されていてよい 3 ~ 24 個の炭素原子を有する飽和、部分的もしくは完全不飽和シクロアルキルを表し、 30

ここで、R<sup>4</sup> は、−OR<sup>1</sup>、−NR<sup>1</sup><sub>2</sub>、−CN、−C(O)NR<sup>1</sup><sub>2</sub>、−COOR<sup>1</sup>、−C(=O)R<sup>1</sup>、−SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup><sub>2</sub> または芳香族基のような置換基により置換されていてよく、これらは、任意に、従来の保護基が設けられ、一または二以上の炭素原子がヘテロ原子により置換されていてよく、R<sup>1</sup> は、H、C<sub>1</sub>−C<sub>6</sub>−アルキル、C<sub>3</sub>−C<sub>7</sub>−シクロアルキル、非置換または置換フェニルを表す ;

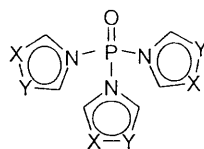
c) −O<sup>−</sup>)

で示される化合物を調製する方法であって、第 1 のステップにおいて、オキシ塩化リンを N-含有ヘテロ芳香族化合物と反応させ、次のステップにおいて、ヘテロ芳香族化合物を、任意に、OH 官能基を有する化合物により少なくとも部分的に置換することを特徴とする方法。 40

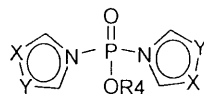
## 【請求項 2】

式 I で示される化合物が、式 I a、I b、I c、I d および I e から選択されることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法 :

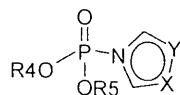
## 【化 3】



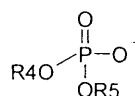
1a



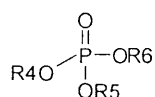
1b



1c



1d



1e

10

20

30

40

50

(式中、R 5 および R 6 は、各々互いに独立しておよび R 4 から独立して、1 ～ 2 0 個の炭素原子を有する直鎖または分岐アルキル、2 ～ 2 0 個の炭素原子および一または二以上の二重結合を有する直鎖または分岐アルケニル、2 ～ 2 0 個の炭素原子および一または二以上の三重結合を有する直鎖または分岐アルキニル、または、炭素原子数 1 ～ 6 のアルキル基により置換されていてよい 3 ～ 2 4 個の炭素原子を有する飽和、部分的もしくは完全不飽和シクロアルキルを表し、

ここで、R 5 および R 6 は、 $-OR^1$ 、 $-NR^{1_2}$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^{1_2}$ 、 $-COOR^1$ 、 $-C(=O)R^1$ 、 $-SO_2NR^{1_2}$  または芳香族基のような置換基により置換されていてよく、これらは、任意に、従来の保護基が設けられ、一または二以上の炭素原子がヘテロ原子により置換されていてよく、 $R^1$  は、H、 $C_1-C_6$ -アルキル、 $C_3-C_7$ -シクロアルキル、非置換または置換フェニルを表し、

基 X、Y および R 4 は、請求項 1 による意味を有する)。

## 【請求項 3】

第 1 のステップの反応を非プロトン性溶媒、好ましくはアセトニトリル、酢酸エチル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、テトラメチルシラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトン、ジエチルエーテル、メチル tert-ブチルエーテル、シクロヘキサン、ジメチルアセトアミド、スルホラン、N-メチルピロリドンおよびジクロロメタンからなる群より選択される非プロトン性溶媒中で行うことを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の方法。

## 【請求項 4】

第 1 のステップの反応を N-含有塩基、好ましくは第 3 アルキルアミンから選択される N-含有塩基の存在下に行うことを特徴とする、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 5】

第 1 のステップの反応を室温で、または冷却、好ましくは 0 °C より高い温度に冷却して行うことを特徴とする、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 6】

OH 官能基を有する化合物が、生体分子または生体分子誘導体、好ましくはモノアルコール、ジオール、トリオール、テトラオール、糖、ポリオール、OH-含有アミノ酸または OH-含有核酸から選択されるものであることを特徴とする、請求項 1 から 5 のいずれかに記載の方法。

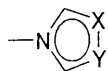
## 【請求項 7】

OH-含有化合物との反応が、室温または低温、好ましくは0℃未満、特に好ましくは-25℃未満の温度で行われることを特徴とする、請求項1から6のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 8】

最終ステップにおいて式：

## 【化 4】



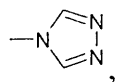
10

で示される基を7以上のpHで加水分解することにより化合物Idを調製することを特徴とする、請求項1から7のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 9】

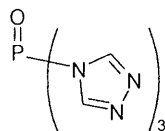
N-含有芳香族化合物が

## 【化 5】



であり、式：

## 【化 6】



20

で示される化合物が第1ステップで調製されることを特徴とする、請求項1から8のいずれかに記載の方法。

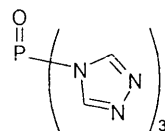
## 【請求項 10】

式Iで示される化合物がsyn-グリセロ-3-ホスホコリンであることを特徴とする、請求項1から9のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 11】

リン酸化剤としての式：

## 【化 7】



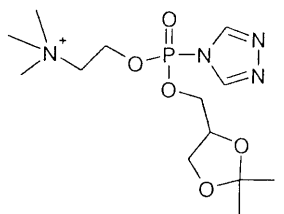
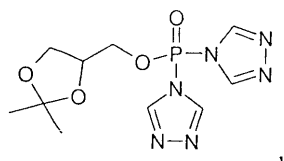
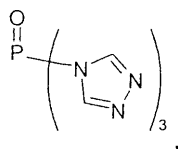
30

で示される化合物の使用。

## 【請求項 12】

前記化合物が

## 【化 8】



10

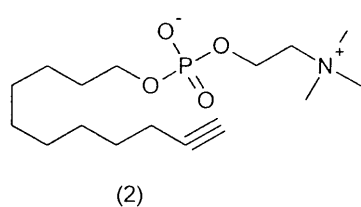
20

から選択されることを特徴とする、請求項 1 に記載の式 I で示される化合物。

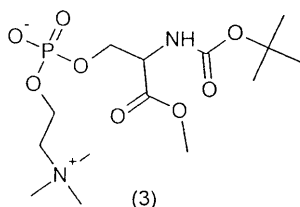
## 【請求項 1 3】

式 (2)、(3)、(4) または (5) で示される化合物から選択される化合物：

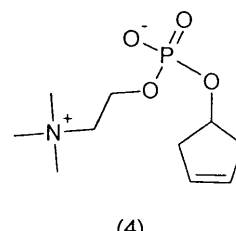
## 【化 9】



(2)

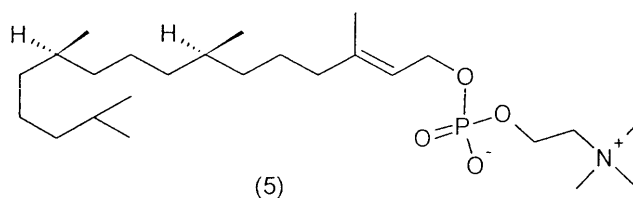


(3)



(4)

30



(5)

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

40

## 【0001】

本発明は、リン酸エステルの調製方法、および選択された化合物に関する。

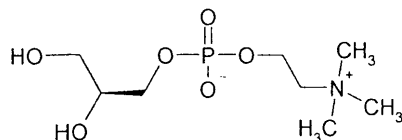
## 【背景技術】

## 【0002】

合成構成要素である *syn*-グリセロ-3-ホスホコリン (GPC) は、鏡像異性的に純粋なリン脂質の合成のための重要な前駆体である。

## 【0003】

## 【化 1】



s y n－グリセロー３－ホスホコリン

## 【０００４】

すなわち、GPCは、例えば、製薬関連脂質および類脂質の合成のための重要な中間体である。さらに、GPCは、損傷された神経組織に正常化作用を及ぼすようであるので、アルツハイマー病の治療のための薬剤として用いられている。GPCの全合成は既知である。WO 2007/145476 (特許文献1)は、塩化ホルホコリンとR-(+)-グリシドールとの反応を利用する、GPCの調製方法を記載している。EP 0486100 A1は、最初にイソプロピリデングリセロールを2-クロロ-2-オキサー3,3,2-ジオキソホスホランと反応させる、GPCの調製方法を開示している。トリメチルアミンとの反応、および得られる産物の加水分解によりGPCが得られる。

10

## 【０００５】

これらの既知の合成方法にもかかわらず、GPCは、通常、大豆／鶏卵レシチンから大規模に得られている。天然供給源からの単離は、既知の全合成改良法によりも廉価のようである。

20

## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

## 【０００６】

【特許文献1】国際公開第2007/145476号パンフレット

## 【発明を実施するための形態】

## 【０００７】

従って、本発明の目的は、リン酸エステルの調製のための別の合成法を提供することにある。

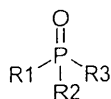
## 【０００８】

従って、本発明は、式 I :

30

## 【０００９】

## 【化 2】



I

## 【００１０】

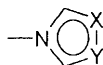
(式中、R1、R2およびR3は、各々互いに独立して下記a)、b)またはc)を表す：

a) 式 I I で示されるヘテロ芳香族化合物

40

## 【００１１】

## 【化 3】

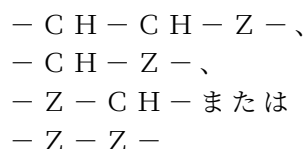


II

## 【００１２】

式中、(−X−Y−)は  
 −CH−CH−CH−、  
 −Z−CH−CH−、  
 −CH−Z−CH−、

50



を表し、

ここで、Zは、各々の場合互いに独立して、芳香族系を与えるようにO、S、NおよびNHからなる群より選択される；

b)  $-\text{OR}_4$ 、

式中、 $\text{R}_4$ は、1～20個の炭素原子を有する直鎖または分岐アルキル、2～20個の炭素原子および一または二以上の二重結合を有する直鎖または分岐アルケニル、2～20個の炭素原子および一または二以上の三重結合を有する直鎖または分岐アルキニル、または、炭素原子数1～6のアルキル基により置換されていてよい3～24個の炭素原子を有する飽和、部分的もしくは完全不飽和シクロアルキルを表し、

10

ここで、 $\text{R}_4$ は、 $-\text{OR}^1$ 、 $-\text{NR}^1_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1_2$ 、 $-\text{COOR}^1$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^1_2$ または芳香族基のような置換基により置換されていてよく、これらは、任意に、従来の保護基が設けられ、一または二以上の炭素原子がヘテロ原子により置換されていてよく、 $\text{R}^1$ は、H、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ -アルキル、 $\text{C}_3-\text{C}_7$ -シクロアルキル、非置換または置換フェニルを表す；

c)  $-\text{O}^-$

で示される化合物を調製する方法であって、第1のステップにおいて、オキシ塩化リンをN-含有ヘテロ芳香族化合物と反応させ、次のステップにおいて、ヘテロ芳香族化合物を、任意に、OH官能基を有する化合物により少なくとも部分的に置換することを特徴とする方法に関する。

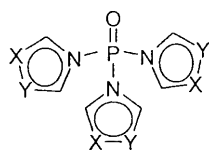
20

【0013】

式Iで示される化合物が、式Ia、Ib、Ic、IdおよびIeから選択される方法が好ましい：

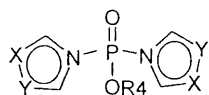
【0014】

【化4】

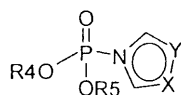


Ia

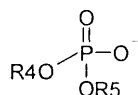
30



Ib

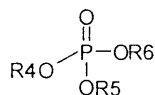


Ic



Id

40



Ie

【0015】

(式中、 $\text{R}_5$ および $\text{R}_6$ は、各々互いに独立しておよび $\text{R}_4$ から独立して、1～20個の炭素原子を有する直鎖または分岐アルキル、2～20個の炭素原子および一または二以上の二重結合を有する直鎖または分岐アルケニル、2～20個の炭素原子および一または二

50

以上の三重結合を有する直鎖または分岐アルキニル、または、炭素原子数 1 ～ 6 のアルキル基により置換されていてよい 3 ～ 24 個の炭素原子を有する飽和、部分的もしくは完全不飽和シクロアルキルを表し、

ここで、R 5 および R 6 は、 $-OR^1$ 、 $-NR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^{12}$ 、 $-COOR^1$ 、 $-C(=O)R^1$ 、 $-SO_2NR^{12}$  または芳香族基のような置換基により置換されていてよく、これらは、任意に、従来の保護基が設けられ、一または二以上の炭素原子がヘテロ原子により置換されていてよく、 $R^1$  は、H、 $C_1-C_6$ -アルキル、 $C_3-C_7$ -シクロアルキル、非置換または置換フェニルを表し、

基 X、Y および R 4 は、先に定義した意味を有する)。

#### 【0016】

1 ～ 20 個の炭素原子を有する直鎖または分岐アルキルは、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、プロピル、ブチル、sec-ブチルまたはtert-ブチルであり、さらに、ペンチル、1-、2-または3-メチルブチル、1, 1-, 1, 2-または2, 2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、ヘプチル、1-エチルペンチル、オクチル、1-エチルヘキシル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシルまたはエイコシルでもある。

#### 【0017】

2 ～ 20 個の炭素原子を有し、さらに、複数の二重結合が存在してよい直鎖または分岐アルケニルは、例えば、アリル、2-または3-ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニル、さらに、4-ペンテニル、イソペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、 $-C_9H_{17}$ 、 $-C_{10}H_{19} \sim -C_{20}H_{39}$ ；好ましくは、アリル、2-または3-ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニル、さらに好ましくは、4-ペンテニル、イソペンテニルまたはヘキセニルである。

#### 【0018】

2 ～ 20 個の炭素原子を有し、さらに、複数の三重結合が存在してよい直鎖または分岐アルキニルは、例えば、エチニル、1-または2-プロピニル、2-または3-ブチニル、さらに、4-ペンチニル、3-ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、 $-C_9H_{15}$ 、 $-C_{10}H_{17} \sim -C_{20}H_{37}$ ；好ましくは、エチニル、1-または2-プロピニル、2-または3-ブチニル、4-ペンチニル、3-ペンチニルまたはヘキシニルである。

#### 【0019】

3 ～ 24 個の炭素原子を有する飽和、部分的もしくは完全不飽和シクロアルキルは、従って、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、フェニルまたはシクロヘプテニルであり、その各々が  $C_1 \sim C_6$ -アルキル基により置換されていてよい。

#### 【0020】

本発明の意味における完全不飽和置換基は、芳香族置換基を意味するとも解される。その例は、ベンジル、フェニル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルペンチルまたはフェニルヘキシルである。

#### 【0021】

基 R 4、R 5 および R 6 は、好ましくは、互いに独立して、一または二以上の OH 官能基、糖基、アミノ酸基または核酸基により任意に置換されていてよい炭化水素基からなる群より選択される。基 R 4、R 5 および R 6 は、特に好ましくは、互いに独立して、以下の化合物から選択される。

#### 【0022】

10

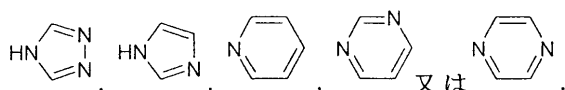
20

30

40

CC1(C)OCC(C)OC1     CCC(O)CO     CC[N+](C)(C)C

## 【化 6】



【 0 0 2 6 】

20

【 0 0 2 8 】

30

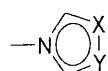
【 0 0 2 9 】

40

【 0 0 3 1 】

【 0 0 3 2 】

## 【化 7】



## 【0033】

で示される基を7以上のpHで加水分解することにより化合物I dを調製する最終的合成ステップを含んでよい。

## 【0034】

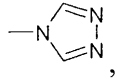
前述した個々のステップのそれぞれの産物は、各々、中間体として単離してよい。あるいは、合成をワンポット合成として行うことができる。ワンポットプロセスでの式Iで示される化合物の調製方法が好ましい。

## 【0035】

N-含有芳香族化合物が

## 【0036】

## 【化8】



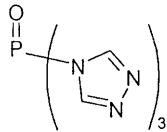
10

## 【0037】

であり、式：

## 【0038】

## 【化9】



20

## 【0039】

で示される化合物が第1ステップで調製されることを特徴とする、前述の方法が特に好ましい。

## 【0040】

式Iで示される化合物がsyn-グリセロ-3-ホスホコリンであることを特徴とする方法が特別に好ましい。

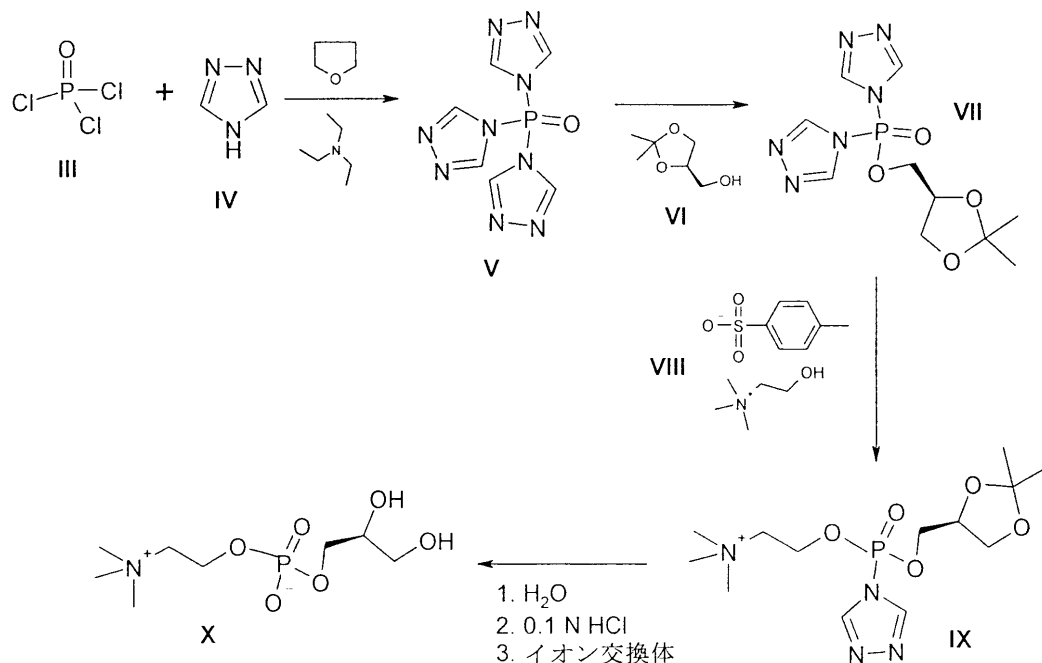
## 【0041】

本発明の方法は、このように、syn-グリセロ-3-ホスホコリンの調製を可能にする。これをスキーム1に示す。

30

## 【0042】

## 【化 10】



10

20

## 【0043】

この合成の出発点として、オキシ塩化リン（I I I）がトリエチルアミンの存在下にトリアゾール（I V）と反応してリン酸化剤（V）を得、これが、選択的に、その場で、キラル合成構成要素（V I）と反応してモノエステル（V I I）を得る。次に、トシル酸コリン（V I I I）を加え、付加体（I X）が形成し、これを経て、3つの簡単なステップにおいて、所望の最終産物 G P C（X）に変換する。この合成における中間体を、各々、単離することができる、あるいは、反応系列をワンポット合成として行うことができる。

## 【0044】

ここで、試薬（V）が非常に穏やかなリン酸化剤であることが有利である。P O C l<sub>3</sub> を直接用いると、複数の変性産物が得られる。キラル合成構成要素（V I）はかなり酸感受性であり、P O C l<sub>3</sub> との直接反応には不適である。

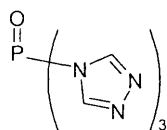
30

## 【0045】

従って、本発明は、同様に、リン酸化試薬としての式：

## 【0046】

## 【化 11】



40

## 【0047】

で示される化合物（試薬 V）の使用に関する。

## 【0048】

さらに、ここに記載の合成により、全ステップを通して約 70 から 90 % を超える収率が達成可能になる。純度が高い結晶性の G P C を得ることができることが、さらなる利点である。

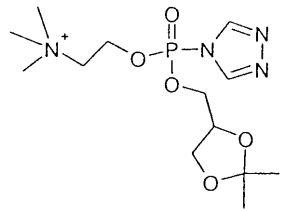
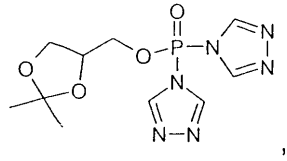
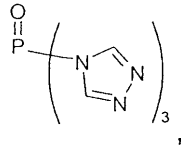
## 【0049】

本発明は、さらに、

## 【0050】

50

## 【化 1 2】



10

20

## 【0051】

から選択されることを特徴とする、先に記載の式 I で示される化合物に関する。

## 【0052】

本発明の化合物は、本発明の方法を利用して調製することができ、例えば、医薬活性化化合物の合成における価値ある中間体として適している。

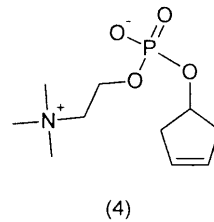
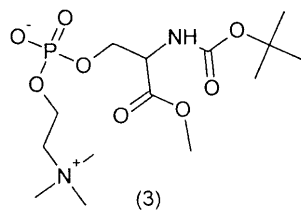
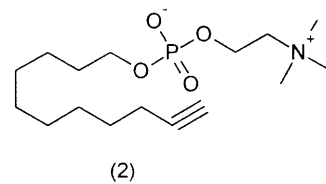
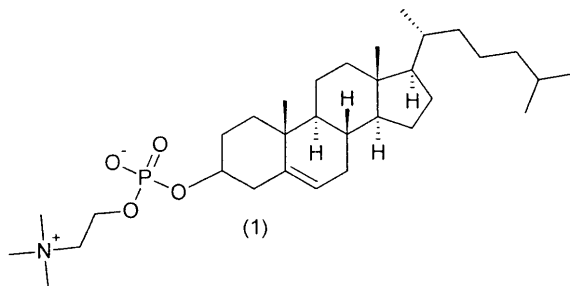
## 【0053】

本発明の方法を利用して調製することができるさらなる化合物は、例えば、式 (1) ~ (5) で示される化合物である。

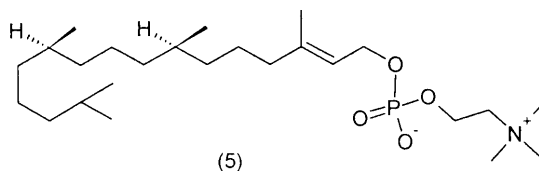
## 【0054】

## 【化 1 3】

30



40



50

## 【0055】

コレステリルホスホコリン(1)は文献から知られている化合物である(Gotth et al. Chemistry & Biodiversity 2006, 3, 198-209)。両親媒性の物質(1)は、リポソームの形成動態に強力な影響を及ぼすようである。

## 【0056】

式(2)～(5)で示される化合物は、非常に広範囲の化合物の合成における価値ある出発材料として作用することができ、従って、同様に、本発明の課題である。式(2)で示される化合物は、例えばシャープレス(Sharpless)により導入された「クリックケミストリー」を利用して、末端アルキンの特異的官能化を奏するものである。式(3)で示される直交保護セリン誘導体は、例えば、特定の官能化により新規脂質または類脂質に直接変換することができる。式(4)で示される化合物は、脂質の配座的制限シクロペンタノイド類似体を提供できるようにする。化合物(4)を、例えばジオール誘導体に変換した後、複数の新規脂質化合物が調製されることが考えられる。不飽和フィチル誘導体(5)は、同様に、複数の新規エーテル脂質のための構成要素として作用することができる。

## 【0057】

以下の実施例は、本発明を、制限することなく説明しようとするものである。本発明は、特許請求された範囲において対応して実施することができる。実施例から出発して、可能な変形を設けることもできる。すなわち、実施例に記載の反応の特徴および条件は、詳細に記載されていないが請求の範囲の保護の範囲内には収まる他の反応に適用することも

## 【実施例】

## 【0058】

(実施例1) グリセロホスホコリン(GPC)の合成

バッチ:

イソプロピリデングリセロール 25.83 g

オキシ塩化リン 29.94 g

トリエチルアミン 59.31 g + 10 g

トリアゾール 40.5 g + 2 g

THF(乾燥) 500 ml

トシル酸コリン 53.79 g

H<sub>2</sub>O 50 ml

70%メタノール/水 300 ml

0.1 N HCl 50 ml

高純度アンバーライト混合床イオン交換体(Roth製) 900 g

エタノール(無水) 400 ml

(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>MoO<sub>4</sub> 1 g

Ce(IV)SO<sub>4</sub> 20 mg

10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>。

## 【0059】

まず、THF 400 ml中のトリアゾール40.5 g(0.564 mol)をアルゴン雰囲気下に2リットルガラス装置に導入し、トリエチルアミン59.31 g(0.564 mol)を加え、混合物を5～10℃で30分間攪拌する。次に、THF(無水)50 ml中のオキシ塩化リン29.94 g(0.194 mol)を10分間かけて滴下する。添加中の温度は、10℃を超えて上昇してはならない。続いて、懸濁液を10℃でさらに2時間攪拌する。沈殿した結晶を濾過し、濾液を-10℃に冷却し、次に、THF 50 mlに溶解されたイソプロピリデングリセロール25.83 g(0.195 mol)を1時間かけて滴下する。添加中、温度を0℃未満に維持する。次に、混合物を0℃～10℃でさらに5時間攪拌する。続いて、粉碎し乾燥されたトシル酸コリン53.79 gを10分間かけて導入し、懸濁液を室温でさらに24時間攪拌する。H<sub>2</sub>O 50 mlを添加後、バツ

チを室温でさらに5時間攪拌し、4℃で一晩放置する。沈殿を濾過し、溶液を真空下に20%まで減少させる。70%メタノール／水(300ml)を加え、0.1NのHClを用いてpHを2に調節する。続いて、溶液を一晩攪拌する。次に、溶液を混合床イオン交換体で処理(3×300g)し、精製を薄層クロマトグラフィー(Merck silica gel 60F<sub>254</sub>)によりモニターする(溶離液70%メタノール／水、R<sub>f</sub>値GPC=0.25)。噴霧試薬:(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>MoO<sub>4</sub>(1g)およびCe(IV)SO<sub>4</sub>(20mg)を10%H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>20mlに溶解する。プレートに噴霧した後150~200℃に加熱する。このようにしてリン化合物を青色に染める。イオン交換体で処理後、混合物をロータリーエバポレーター内で透明粘性油状物が形成するまで蒸発させる。ロータリーエバポレーター内で50℃にてエタノールを用いて繰り返して蒸発させると、まず、結晶スラリーが形成され、これは、オイルポンプ真空により乾燥後、完全に晶出する。収率:分散性の吸湿性の著しい無色結晶(スキーム1におけるX)22g(45%)

10

#### 【0060】

<sup>1</sup>H-および<sup>31</sup>P-NMRスペクトル:

Bruker Advance 500(DRX)スペクトロメーター(<sup>1</sup>H共鳴振動数500MHz);溶媒は特記しない限りCDCl<sub>3</sub>;対照物質<sup>1</sup>H-NMR:内部標準としてのテトラメチルシラン、<sup>31</sup>P-NMR:外部標準としてのD<sub>2</sub>O中のリン酸

DMSO中の産物グリセロホスホコリン(X)の<sup>1</sup>H-NMR:5.60ppm s, 4.93ppm s, 4.05ppm s, 3.65-3.71ppm m, 3.47-3.53ppm m, 3.13ppm s。

20

#### 【0061】

表1は、前記方法により調製された実施例として選択された化合物の特徴的<sup>31</sup>P-NMRシグナルを示す。

#### 【0062】

#### 【表1】

表1:リン酸エステルの<sup>31</sup>P-NMRシグナル

| (スキーム1中の)化合物 | <sup>31</sup> P-NMRシグナル(ppm) |
|--------------|------------------------------|
| V            | -22.8                        |
| VII          | -12.2                        |
| IX           | -6.7                         |
| X            | 0.04                         |

30

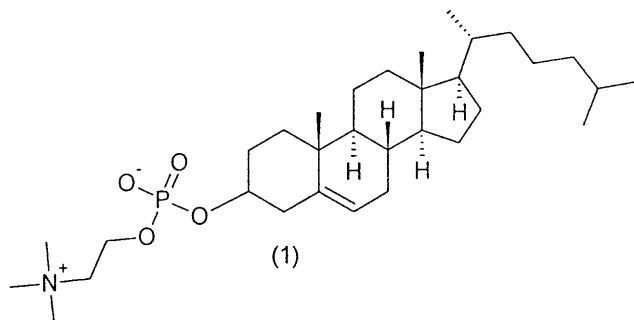
#### 【0063】

(実施例2)コレステリルホスホコリンの合成

#### 【0064】

#### 【化14】

40



#### 【0065】

50

まず、クロロホルム（乾燥）0.2リッター中のトリアゾール3.2g（0.038mol）を、アルゴン雰囲気下に1リッターガラス装置に導入し、ジイソプロピルエチルアミン6g（0.038mol）を加え、混合物を室温で20分間攪拌する。次に、混合物を0℃に冷却し、次に、オキシ塩化リン1.98g（0.013mol）（クロロホルム10ml中）を30分間かけて滴下する。続いて、懸濁液を0℃でさらに0.5時間攪拌し、次に、-40℃に冷却する。ジメチルアミノピリジン0.5gおよびジイソプロピルエチルアミン1.66g（0.013mol）を加える。次に、トシル酸コリン3.7g（0.0129mol）を固体状で、激しく攪拌しつつ-40℃にて一度に加える。

#### 【0066】

続いて、懸濁液をさらに2時間攪拌する。2時間後、コレステロール5.0g（0.0129mol）を-40℃にて10分間かけて導入する。次に、混合物を-40℃にてさらに1時間攪拌する。次に、H<sub>2</sub>O200mlを加え、混合物を室温まで温める。メチルtert-ブチルエーテル0.5リッターを加えて、相分離を行う。有機相を廃棄し、水相を振とうしつつさらにクロロホルムで3回洗う。次に、混合床イオン交換体0.2kgを水溶液に加え、それを、次に、室温で2時間攪拌する。

#### 【0067】

イオン交換体で処理後、混合物を濾過し、イオン交換体をさらに70%メタノール／水で2回洗う。併せた溶液をロータリーエバポレーター内で蒸発させて、白色固形物を得る。収率は、分散性の微結晶性産物としてコレステリルホスホコリン（1）4.6g（64%）である。

#### 【0068】

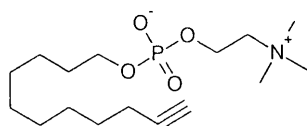
産物の<sup>1</sup>H-NMR（500MHz，CDCl<sub>3</sub>）：δ（ppm）=5.14（s，br，1H），4.05（s，（br），1H），3.70（m，1H），3.39（m，2H），3.05（s，9H），2.0（m，2H），1.80（m，3H），1.50-0.85（m，27H），0.75（d，j=7Hz，3H），0.69（d，j=6Hz，6H），0.50（s，3H）。

#### 【0069】

（実施例3）リン酸2-（トリメチルアンモニオ）エチルウンデク-10-イニルの合成

#### 【0070】

#### 【化15】



(2)

#### 【0071】

実施例2に記載と類似の手順により、リン酸2-（トリメチルアンモニオ）エチルウンデク-10-イニル（2）3.8gを無定形粉末として得る。収率：71%

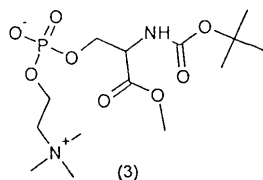
産物の<sup>1</sup>H-NMR（500MHz，CDCl<sub>3</sub>）：δ（ppm）=4.29（s，br，2H），3.90（m，2H），3.68（m，2H），3.24（s，9H），2.35（s，1H），2.22（m，2H），1.65（m，2H），1.53（m，2H），1.45-1.3（m，10H）。

#### 【0072】

（実施例4）リン酸2-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）-3-メトキシ-3-オキソプロピル2-（トリメチルアンモニオ）エチルの合成

#### 【0073】

## 【化 1 6】



## 【0 0 7 4】

実施例 2 に記載と類似の手順により、リン酸 2-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）-3-メトキシ-3-オキソプロピル 2-（トリメチルアンモニオ）エチル（3） 3.8 g を無色油状物として得る。収率：81%

10

産物の <sup>1</sup>H-NMR（500 MHz, CDCl<sub>3</sub>）：δ（ppm）= 4.49（s, b r, 1H）, 4.28（m, 3H）, 4.15（m, 1H）, 3.67（m, 2H）, 3.36（s, 9H）, 3.36（s, 3H）, 3.23（s, 9H）, 1.46（s, 9H）。

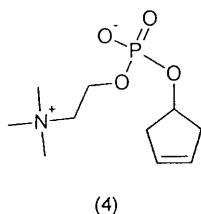
## 【0 0 7 5】

（実施例 5）リン酸シクロペント-3-エニル 2-（トリメチルアンモニオ）エチルの合成

## 【0 0 7 6】

## 【化 1 7】

20



## 【0 0 7 7】

実施例 2 に記載と類似の手順により、リン酸シクロペント-3-エニル 2-（トリメチルアンモニオ）エチル（4） 2.6 g を無色油状物として得る。収率：61%

産物の <sup>1</sup>H-NMR（500 MHz, CDCl<sub>3</sub>）：δ（ppm）= 5.75（s, 2H）, 4.91（s, 1H）, 4.21（m, 2H）, 3.89（m, 2H）, 3.21（s, 9H）, 2.65（m, 2H）, 2.45（m, 2H）。

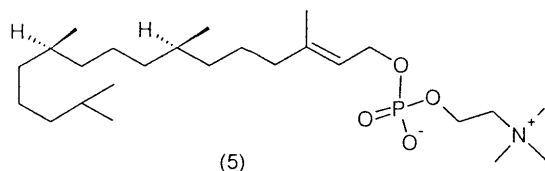
30

## 【0 0 7 8】

（実施例 6）フィチルホスホコリンの合成

## 【0 0 7 9】

## 【化 1 8】



40

## 【0 0 8 0】

実施例 2 に記載と類似の手順により、フィチルホスホコリン（5） 1.8 g を無定形粉末として得る。収率：52%

産物の <sup>1</sup>H-NMR（500 MHz, CDCl<sub>3</sub>）：δ（ppm）= 5.35（m, 1H）, 4.40（m, 2H）, 4.31（m, 2H）, 3.81（m, 2H）, 3.59（m, 2H）, 3.31（s, 9H）, 1.6（s, 3H）, 1.6-0.9（m, 18H）, 0.82（m, 12H）。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2010/006158

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07F9/10 C07F9/22

ADD.

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)

C07F

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                            | Relevant to claim No. |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | EP 0 486 100 A1 (MAGIS FARMACEUTICI [IT])<br>20 May 1992 (1992-05-20)<br>cited in the application<br>page 3, compound V;<br>page 2, line 38 - page 3, line 46 | 1-13                  |

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

## \* Special categories of cited documents:

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

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

\*A\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 December 2010

Date of mailing of the international search report

14/01/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schmid, Arnold

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/006158

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 0486100                                | A1                  | 20-05-1992 IT 1245736 B    | 14-10-1994          |

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2010/006158

**A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
 INV. C07F9/10 C07F9/22  
 ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

**B. RESEARCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
 C07F

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile                                                                 | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| A          | EP 0 486 100 A1 (MAGIS FARMACEUTICI [IT])<br>20. Mai 1992 (1992-05-20)<br>in der Anmeldung erwähnt<br>page 3, compound V;<br>Seite 2, Zeile 38 - Seite 3, Zeile 46 | 1-13               |

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

20. Dezember 2010

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

14/01/2011

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2200 HV Rijswijk  
 Tel.: (+31-70) 340-2040,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Schmid, Arnold

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2010/006158

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |           |            |
|----------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|-----------|------------|
| EP 0486100                                         | A1                            | 20-05-1992                        | IT                            | 1245736 B | 14-10-1994 |

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100106138

弁理士 石橋 政幸

(74)代理人 100127454

弁理士 緒方 雅昭

(72)発明者 グルエゼンカンフ、 カールーハインツ

ドイツ連邦共和国 4 5 2 3 9 エッセン ツェレスティーンシュトラッセ 4

Fターム(参考) 4H050 AA01 AA02 AA03 AB81 AB84 AC40 BB12 BB25 BE54 WA15

WA17 WA23 WA27