



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 36 940 T2 2008.08.14**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 178 994 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 36 940.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/AU00/00452**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 924 987.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2000/069865**

(86) PCT-Anmeldetag: **12.05.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **23.11.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **13.02.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **31.10.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **14.08.2008**

(51) Int Cl.⁸: **C07F 9/11 (2006.01)**

C07F 9/117 (2006.01)

C07F 9/12 (2006.01)

C07F 9/655 (2006.01)

C07F 9/09 (2006.01)

C07F 9/6561 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

PQ037499 14.05.1999 AU

PCT/AU00/00038 25.01.2000 WO

(73) Patentinhaber:

**Vital Health Sciences Pty Ltd., Melbourne,
Victoria, AU**

(74) Vertreter:

Vossius & Partner, 81675 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

WEST, Simon Michael, Williamstown, VIC 3016, AU

(54) Bezeichnung: **VERBESSERTES VERFAHREN ZUR PHOSPHORYLIERUNG**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Die Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Phosphorylierung von organischen Hydroxylgruppen und die Verbindungen, die unter Verwendung dieses Verfahrens hergestellt werden.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Während die folgende Erläuterung die Erfindung im Hinblick auf Nahrungsergänzungsmittel beleuchtet, wird angenommen, dass dieselben Prinzipien bei anderen Verbindungen Anwendung finden, die organische Hydroxylgruppen enthalten, wie Arzneistoffe mit Hydroxylgruppen.

[0003] Die Anwendung von Nahrungsergänzungsmitteln ist bekannt, beispielsweise Hormone, Phytoesterole oder Chromane. Eines der Probleme, die bei solchen Ergänzungsmitteln für die menschliche Nahrungsaufnahme angetroffen werden, ist, dass viele der Ergänzungsmittel in Wasser verhältnismäßig unlöslich sind, der menschliche Verdauungstrakt aber ein im Wesentlichen wässriges System ist. Frühere Versuche, dieses Problem zu überwinden, schließen die Verwendung von Emulgiermitteln ein, um zu ermöglichen, dass sich eine Lösung auf Öl-Basis des Ergänzungsmittels mit einem wässrigen System vereinigt, und so die Bioverfügbarkeit des Ergänzungsmittels beizubehalten. Folglich wäre es von Nutzen, diese Nahrungsergänzungsmittel in wasserlösliche Verbindungen umwandeln zu können, ohne die ihnen eigene Struktur zu stören. Phosphatsalze mit entweder Kalium oder Natrium finden sich bereits in biologischem Gewebe. Deshalb sollten Phosphatsalze vom Körper vertragen werden.

[0004] Es gibt ein vielfältiges Fachgebiet für die Herstellung von organischen Phosphaten, jedoch wird keines dieser Verfahren als geeignet für die Herstellung von komplexen Phosphatverbindungen angesehen, da sie entweder nicht zur Anwendung in einem kommerziellen Maßstab geeignet sind oder es Nebenreaktionen gibt, die unerwünschte Nebenprodukte ergeben.

[0005] Beispielsweise wird die Herstellung von organischen Phosphaten in den Druckschriften WO 96/17852 (Phosphorsäuremonoester), WO 96/09305 (Phosphorsäuremonoester), US 4,141,938 (Säure-Orthophosphorsäureester-Gemische), US 4,874,883 (Monoalkylphosphorsäureester), US 5,138,084 (4-O-Phosphate von Dopamin und Dopaminderivaten), US 5,554,781 (Monoalkylphosphorsäureester), JP 8311085 (basisches Aminosäuresalz von dimerisiertem, verzweigtem Alkylphosphat), JP 8193089 (Phosphorsäureester), JP 7316170 (Phosphorsäuremonoester), JP 62195393 (Camptothecin-

derivat), JP 59157091 (Phosphorsäureester) und JP 10045783 (Hydroxychromansäurederivatphosphorsäureester) beschrieben.

[0006] Normalerweise werden Phosphorylierungsreagenzien und -verfahren gewählt, um merkliche Zersetzung der Verbindung, die phosphoryliert wird, zu vermeiden. Wenn milde Bedingungen erforderlich sind, dann sind Reagenzien, wie 2:2:2-Trichlorethyl-dichlorphosphat, Diimidazolidchlorphosphat und Di-analidchlorphosphat, eingesetzt worden, weisen aber begrenzte Ausbeuten auf, die für kommerzielle Verfahren nicht angemessen sind. Wenn härtere Bedingungen durchführbar sind, dann ist Phosphoroxchlorid verwendet worden, aber die Reaktion ergibt eine Vielzahl von Nebenprodukten zusammen mit Chlorwasserstoff. Es gibt weitere Probleme, die mit der Tatsache verbunden sind, dass Phosphoroxchlorid schwierig zu handhaben ist, was dieses Reagenz zur Verwendung im kommerziellen Maßstab ungeeignet macht.

[0007] Obwohl P_4O_{10} [das oft fälschlicherweise als Phosphorpentoxid bezeichnet wird] zur Phosphorylierung von Ethanol und anderen kurzkettigen primären Alkoholen verwendet worden ist, wurde es nicht für höhere Alkohole und komplexe Moleküle verwendet, da die verwendeten Temperaturen zu hoch sind und es beträchtliche Zersetzung gibt. Ein weiterer Grund, warum P_4O_{10} nicht für höhere Alkohole und komplexe Moleküle verwendet wird, ist, dass bei den höheren Temperaturen, die bei bekannten P_4O_{10} -Verfahren verwendet werden, eine beträchtliche Menge an Nebenprodukten gebildet wird. Selbst bei Ethanol gibt es eine beträchtliche Menge an Diethylphosphat ebenso wie an Monoalkylphosphat, das erzeugt wird, und diese Substanzen müssen entfernt werden. Kommerzielle Verfahren verwenden P_4O_{10} mit Ethanol, aber es gibt eine komplizierte Vorgehensweise zur Aufarbeitung, da die Reaktion bei hoher Temperatur stattfindet.

[0008] Ferner bewirkt P_4O_{10} bei sekundären oder tertiären Alkoholen Dehydratation und Bildung einer Doppelbindung. Diese Dehydratation wird weiter durch die hohen Temperaturen gefördert, bei denen diese Reaktion stattfindet. In der Tat ist dies ein Standardreagens und -verfahren zur Erzeugung einer Doppelbindung. Diese Reaktion wird somit als ungeeignet zur Herstellung von komplexen Phosphatverbindungen angesehen.

[0009] Es ist Notwendigkeit für niedrigere Temperaturen, die zur Verwendung von $POCl_3$ geführt hat, da in Gegenwart einer Base eine niedrigere Temperatur verwendet werden kann und Zersetzung vermieden wird. $POCl_3$ ist das bevorzugte Verfahren zum Phosphorylieren von komplexen Molekülen.

[0010] Es gibt deshalb einen Bedarf an einem zu-

verlässigen Verfahren zum Phosphorylieren von komplexen Verbindungen, so dass diese Verbindungen in wässrigen Umgebungen verwendet werden können.

Zusammenfassung der Erfindung

[0011] Es wurde überraschenderweise festgestellt, dass P_4O_{10} verwendet werden kann, um primäre Fettalkohole, sekundäre Alkohole (einschließlich Cyclohexanole) und aromatische Alkohole (einschließlich Phenole und Chromanole) zu phosphorylieren. In dieser Beschreibung und in den Ansprüchen bezieht sich der Begriff „komplexe Alkohole“ auf primäre Fettalkohole, sekundäre Alkohole und aromatische Alkohole.

[0012] Die komplexen Alkohole schließen Hormone, Phytosterole, Tocopherole (Chromane), Vitamin K1 und weitere, öllösliche Vitamine und Nahrungsergänzungsmittel ebenso wie Arzneistoffe ein, wie Amoxycillin.

[0013] In dieser Beschreibung wird das Wort „innig“ derart verwendet, dass es seine technische Bedeutung andeutet, wie sie Fachleuten bekannt ist. Das heißt, um anzudeuten, dass zwei Substanzen in sehr engem physikalischen Kontakt sind, wobei sie als Teilchen dispergiert sind, die so klein wie möglich sind, so dass eine Reaktion ausgelöst wird. Es muss eine möglichst große Oberfläche geben, um die Reaktion auszulösen, und dies ist auch für die weitere Reaktion von Vorteil.

[0014] Demgemäß wird ein Verfahren zur Phosphorylierung von komplexen Alkoholen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus primären Fettalkoholen, sekundären Alkoholen, aromatischen Alkoholen und Mischungen davon, bereitgestellt, das die folgenden Schritte umfasst:

- (a) Bilden eines innigen Gemischs eines oder mehrerer komplexer Alkohole und P_4O_{10} bei einer Temperatur unter 80°C in Abwesenheit zusätzlicher Lösemittel; und
- (b) Gestatten, dass das innige Gemisch für eine Zeitspanne bei einer Temperatur unter 80°C weiter reagiert, bis die Bildung der Dihydrogenform des phosphorylierten komplexen Alkohols im Wesentlichen abgeschlossen ist.

[0015] Es versteht sich, dass in den Schritten (a) und (b) die Temperatur ausreicht, um sicherzustellen, dass es minimale Zersetzung der komplexen Alkohole gibt, die Reaktion aber immer noch in einem zufriedenstellenden Maße fortschreitet.

[0016] Die komplexen Alkohole müssen bei der gewünschten Temperatur der Reaktion in einer flüssigen Phase vorliegen. Fachleuten ist klar, dass einige komplexe Alkohole kommerziell in einem stabilisie-

renden Medium geliefert werden. Solche komplexen Alkohole können in diesem Verfahren verwendet werden, ohne das stabilisierende Medium zu entfernen.

[0017] Vorzugsweise liegt, wenn minimale Zersetzung erwünscht ist, die Temperatur, bei der die Reaktion durchgeführt wird, im Bereich von 0 bis 50°C . Stärker bevorzugt liegt die Temperatur im Bereich von 0 bis 40°C .

[0018] Vorzugsweise beträgt, wenn die Zeitspanne in Schritt (b) minimiert wird, die Temperatur, bei der die Reaktion durchgeführt wird, etwa 70°C .

[0019] Das Verhältnis von P_4O_{10} zu den komplexen Alkoholen hängt von der Temperatur ab, bei der die Reaktion stattfindet. Bei den höheren Temperaturen ist das Verhältnis von Phosphor zu den komplexen Alkoholen im Wesentlichen äquimolar. Das heißt, bei den höheren Temperaturen gibt es effizienteren Verbrauch der Phosphatgruppen. Bei den niedrigeren Temperaturen ist das Verhältnis von P_4O_{10} zu den komplexen Alkoholen im Wesentlichen äquimolar.

[0020] Die Zeitspanne in Schritt (b) hängt von der Temperatur bei dem Verhältnis der Reagenzien ab. Wenn es äquimolaren Phosphor gibt, überschreitet die Zeitspanne vorzugsweise nicht etwa 30 Minuten. Wenn es äquimolares P_4O_{10} gibt, überschreitet die Zeitspanne vorzugsweise nicht etwa 10 Minuten.

[0021] Die Wahl der Temperatur, bei der die Reaktion stattfindet, hängt von den Kosten für die komplexen Alkohole ab. Beispielsweise ist Amoxycillin teuer, deshalb wird es bevorzugt, die Zersetzung von Amoxycillin zu minimieren.

[0022] Wenn niedrigere Temperaturen verwendet werden und es nicht umgesetzte Reagenzien gibt, können die nicht umgesetzten Reagenzien rezykliert werden. Beispielsweise würde, wenn die Temperatur zwischen 0 bis 40°C liegt, das Verfahren ferner einen Schritt umfassen, wo die nicht umgesetzten Reagenzien mit mehr P_4O_{10} und komplexem Alkohol gemischt und die Schritte (a) und (b) wiederholt würden.

[0023] Die phosphorylierten komplexen Alkohole können entweder als die Säure oder als ein Salz (üblicherweise Kalium oder Natrium) unter Verwendung von Verfahren, die Fachleuten bekannt sind, gewonnen werden. Beispielsweise kann das Reaktionsgemisch aus Schritt (b) mit Kalium- oder Natriumhydroxid neutralisiert, dann das Wasser verdampft werden, um das Salz zu gewinnen.

[0024] Der Druck ist typischerweise Normaldruck, da es keinen Vorteil der Verwendung von höheren Drücken bei diesen Temperaturen gibt.

[0025] Das innige Gemisch wird unter Verwendung von Verfahren gebildet, die Fachleuten bekannt sind. Kräftiges Mischen ist typischerweise notwendig, um ein inniges Gemisch zu erreichen. In einem Labor können eine Reibschale und Pistill verwendet werden. In einer industriellen Anlage wurde ein stark scherender Mischer verwendet werden.

[0026] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform wird die Bildung des innigen Gemischs in Schritt (a) in Gegenwart einer aliphatischen Carbonsäure durchgeführt, wobei Ameisen- und Essigsäure ausgeschlossen sind. In dieser Beschreibung und in den Ansprüchen bezieht sich der Begriff „aliphatische Säure“ auf jede aliphatische Carbonsäure, ausgenommen Ameisensäure und Essigsäure. Vorzugsweise ist die aliphatische Säure eine freie Fettsäure. Beispiele schließen Ölsäure und Stearinsäure ein. Die aliphatische Säure fungiert als ein Katalysator für die Reaktion und verringert die Nebenreaktionen.

[0027] Gemäß einer weiteren Form der Erfindung wird ein Phosphatderivat eines komplexen Alkohols bereitgestellt, das mit dem vorstehenden Verfahren hergestellt wurde.

Beispiele

[0028] Die Erfindung wird nun ferner unter Bezug auf die folgenden nicht begrenzenden Beispiele erläutert und veranschaulicht.

Beispiel 1

[0029] P_4O_{10} (0,28 g) wurde zu 1-Dodecanol (0,18 g) und Stearinsäure (0,02 g) zugegeben. Das Gemisch wurde 5 min lang bei 20 bis 25°C kräftig gerührt. Das Produkt wurde mittels Elektrospray-Massenspektrometrie analysiert, was die Bildung von 1-Dodecanolphosphat zeigte.

Beispiel 2

[0030] P_4O_{10} (165,1 g) wurde Tocopherol (1 kg) zugegeben und 30 Minuten lang bei 70°C miteinander gerührt. Das Gemisch verfärbte sich, wodurch sich ein braun/schwarzes Material ergab, das sehr viskos wurde. Das Material wurde dann 30 Minuten lang kräftig mit einem mechanischen Rührer in Wasser (10 l) gemischt, wodurch sich eine Aufschlammung bildete. Die Aufschlammung wurde dann zentrifugiert, das Wasser verworfen und das Pellet gesammelt. Das Pellet wurde dann in AR-Ethanol (10 l) gelöst. Dann wurde langsam Natrium (160,4 g) der Lösung zugegeben und mit einem Magnetrührer gerührt. Das Gemisch wurde dann filtriert, erneut in AR-Ethanol (10 l) suspendiert und zum Rückfluss erhitzt, wobei derart das nicht umgesetzte Tocopherol und Fettsäure gelöst wurden. Die heiße Dispersion wurde abgekühlt und filtriert, wodurch Dinatriumtoco-

pherolphosphat gewonnen wurde.

Beispiel 3

[0031] P_4O_{10} (3,0 g) wurde einem Gemisch aus Dopaminhydrochlorid (2,0 g) und Stearinsäure (0,04 g) zugegeben, dann miteinander gemischt. Zu dem resultierenden heterogenen Feststoff wurde Wasser (0,3 bis 0,5 ml) gegeben, was eine exotherme Reaktion (~50°C) bewirkte. Die resultierende Aufschlammung wurde 2 bis 3 Minuten lang gerührt, dann wurde Wasser (50 ml) zugegeben, wobei das Gemisch vollständig gelöst wurde. Das Gemisch wurde unter Verwendung von Elektrospray-Massenspektrometrie analysiert, wobei Dopaminphosphat und anorganische Phosphate festgestellt wurden.

Beispiel 4

[0032] Die vorstehende Vorgehensweise (Beispiel 3) wurde mit Amoxicillin-Trihydrat (2 g), Stearinsäure (0,04 g) und P_4O_{10} (1,4 g) wiederholt. Das Produktgemisch enthielt Amoxicillinphosphat und anorganische Phosphate.

Beispiel 5

[0033] Die vorstehende Vorgehensweise (Beispiel 3) wurde mit Cholesterol (2,0 g), Stearinsäure (0,04 g) und P_4O_{10} (1,5 g) wiederholt. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser (50 ml) dispergiert, dann zentrifugiert, wodurch die Cholesterolphase gewonnen wurde. Diese Phase wurde analysiert, und von ihr wurde festgestellt, dass sie nicht umgesetztes Cholesterol und Cholesterolphosphat enthielt.

[0034] Das neuartige Verfahren zur Phosphorylierung wurde erfolgreich für viele nützliche Verbindungen verwendet, und Fachleuten ist klar, dass es offensichtlich breitere Anwendung findet.

[0035] Das Wort ‚umfassend‘ und Formen des Worts ‚umfassend‘, wie sie in dieser Beschreibung und in den Ansprüchen verwendet werden, begrenzen die beanspruchte Erfindung nicht dahin gehend, dass irgendwelche Variationen oder Ergänzungen ausgeschlossen sind.

[0036] Modifikationen und Verbesserungen an der Erfindung sind für Fachleute leicht ersichtlich. Solche Modifikationen und Verbesserungen sollen innerhalb des Umfangs dieser Erfindung liegen.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Phosphorylierung von komplexen Alkoholen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus primären Fettalkoholen, sekundären Alkoholen, aromatischen Alkoholen und Mischungen davon, das die folgenden Schritte umfasst:

(a) Bilden eines innigen Gemisches eines oder mehrerer komplexer Alkohole und P_4O_{10} bei einer Temperatur unter $80^\circ C$ in Abwesenheit zusätzlicher Lösemittel; und

(b) Gestatten, dass das innige Gemisch für eine Zeitspanne bei einer Temperatur unter $80^\circ C$ weiter reagiert, bis die Bildung der Dihydrogenform des phosphorylierten komplexen Alkohols im Wesentlichen abgeschlossen ist.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Temperatur in den Schritten (a) und (b) im Bereich von 0 bis $50^\circ C$ liegt.

3. Verfahren nach Anspruch 2, wobei die Temperatur in den Schritten (a) und (b) im Bereich von 0 bis $40^\circ C$ liegt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Temperatur in den Schritten (a) und (b) etwa $70^\circ C$ beträgt.

5. Verfahren nach einem beliebigen der Ansprüche 1 oder 4, wobei das Verhältnis von Phosphor zu komplexen Alkoholen im Wesentlichen äquimolar ist.

6. Verfahren nach einem beliebigen der Ansprüche 2 oder 3, wobei das Verhältnis von P_4O_{10} zu komplexen Alkoholen im Wesentlichen äquimolar ist.

7. Verfahren nach Anspruch 5, wobei die Zeitspanne in Schritt (b) etwa 30 Minuten nicht überschreitet.

8. Verfahren nach Anspruch 6, wobei die Zeitspanne in Schritt (b) etwa 10 Minuten nicht überschreitet.

9. Verfahren nach einem beliebigen der vorhergehenden Ansprüche, wobei das innige Gemisch in Schritt (a) in Gegenwart einer aliphatischen Säure gebildet wird.

10. Verfahren nach Anspruch 9, wobei die aliphatische Säure eine freie Fettsäure ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen