

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6835707号
(P6835707)

(45) 発行日 令和3年2月24日(2021.2.24)

(24) 登録日 令和3年2月8日(2021.2.8)

(51) Int.Cl.	F I
C O 7 C 59/125 (2006.01)	C O 7 C 59/125 C S P E
C O 7 C 51/09 (2006.01)	C O 7 C 51/09

請求項の数 1 (全 18 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2017-512413 (P2017-512413)</p> <p>(86) (22) 出願日 平成29年3月1日(2017.3.1)</p> <p>(86) 国際出願番号 PCT/JP2017/008053</p> <p>(87) 国際公開番号 W02017/175522</p> <p>(87) 国際公開日 平成29年10月12日(2017.10.12)</p> <p>審査請求日 令和1年8月13日(2019.8.13)</p> <p>(31) 優先権主張番号 特願2016-76176 (P2016-76176)</p> <p>(32) 優先日 平成28年4月5日(2016.4.5)</p> <p>(33) 優先権主張国・地域又は機関 日本国(JP)</p> <p>前置審査</p>	<p>(73) 特許権者 000146180 株式会社MORESCO 兵庫県神戸市中央区港島南町5丁目5番3号</p> <p>(74) 代理人 110000338 特許業務法人HARAKENZO WORLD PATENT & TRADEMARK</p> <p>(72) 発明者 丸山 真吾 兵庫県神戸市中央区港島南町5丁目5番3号 株式会社MORESCO内</p> <p>審査官 二星 陽帥</p> <p style="text-align: right;">最終頁に続く</p>
---	--

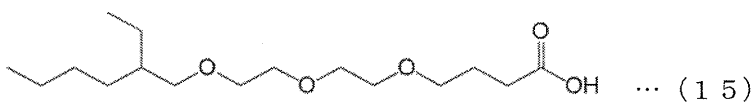
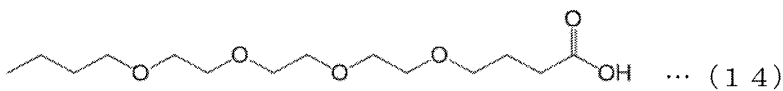
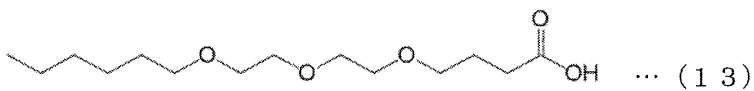
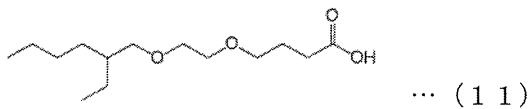
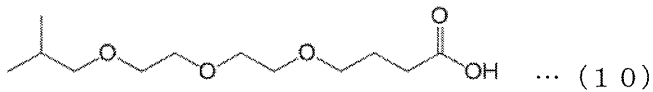
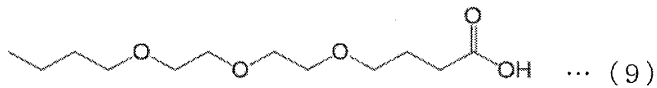
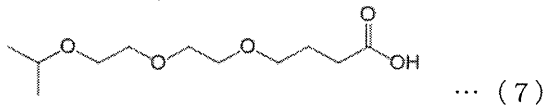
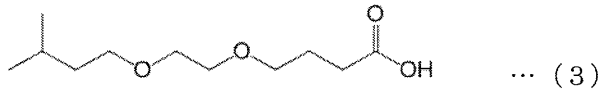
(54) 【発明の名称】 オキサ酸化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記化学式(3)、(7)、(9)~(11)及び(13)~(15)のいずれかで表される構造を有する化合物。

【化 1】



10

20

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はオキサ酸化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

皮膚症状の処置のための活性主成分として、カルボニル基の 位が酸素原子であるオキサ酸を使用することが特表 2000-511900号公報（特許文献1）に記載されている。また、カルボニル基の 位が酸素原子であるオキサ酸を薬剤に共有結合させてプロドラッグを形成することが特表 2003-513884号公報（特許文献2）に記載されている。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献1】日本国公表特許公報「特表 2000-511900号公報（2000年9月12日公開）」

【特許文献2】日本国公表特許公報「特表 2003-513884号公報（2003年4

50

月15日公開)」

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

近年、含エーテル脂肪酸系化合物であるオキサ酸化合物は、DDS（ドラッグデリバリーシステム）分野及び化粧品分野において、その重要性を増している。DDS分野における用途としては、「薬剤経口投与後の吸収促進剤としての用途」、「効能物質の経皮吸収促進剤としての用途」及び「薬理活性物質のプロドラッグ化の用途」等が挙げられる。化粧品分野における用途としては、「健康促進物質（いわゆるサプリメント）経口投与後の吸収促進剤としての用途」及び「化粧品の経皮吸収促進剤としての用途」等が挙げられる。

10

【0005】

分子量及び親水親油バランスの異なるオキサ酸を提供することは、DDS分野及び化粧品分野における製剤設計の極性コントロールに役立つと期待される。

【0006】

本発明は、前記の問題点に鑑みてなされたものであり、その目的は、分子量及び親水親油バランスの異なる多様なオキサ酸の提供を実現することにある。

【課題を解決するための手段】

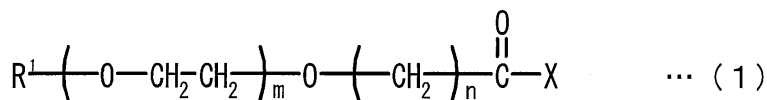
【0007】

本発明の一実施形態に係る化合物は、前記の課題を解決するために、下記式(1)

20

【0008】

【化1】



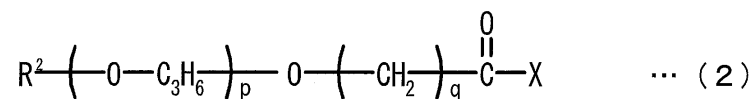
(式(1)中、 R^1 は炭素数1~36の直鎖状又は分枝状の炭化水素基であり、該炭化水素基の炭素原子の一部が酸素原子、窒素原子又は硫黄原子で置換されていてもよく、 m は0~35の整数であり、 n は2~5の整数であり、 $-C(=O)-X$ は化学反応可能な官能基である)、

又は、下記式(2)

30

【0009】

【化2】



(式(2)中、 R^2 は炭素数1~36の直鎖状又は分枝状の炭化水素基であり、該炭化水素基の炭素原子の一部が酸素原子、窒素原子又は硫黄原子で置換されていてもよく、 p は0~30の整数であり、 q は2~5の整数であり、 $-C(=O)-X$ は化学反応可能な官能基である)

で表される構造を有することを特徴としている。

40

【発明の効果】

【0010】

本発明によれば、分子量及び親水親油バランスの異なる多様なオキサ酸の提供を実現することができる。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】本発明の実施例1において得られた化合物の ^1H-NMR チャートを示す図である。

【図2】本発明の実施例4において得られた化合物の ^1H-NMR チャートを示す図である。

50

【図3】本発明の実施例9において得られた化合物の¹H-NMRチャートを示す図である。

【図4】本発明の実施例11において得られた化合物の¹H-NMRチャートを示す図である。

【図5】本発明の実施例12において得られた化合物の¹H-NMRチャートを示す図である。

【図6】本発明の実施例13において得られた化合物の¹H-NMRチャートを示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0012】

10

以下、本発明の実施の形態について、詳細に説明する。ただし、本発明はこれに限定されるものではなく、記述した範囲内で種々の変形を加えた態様で実施できるものである。また、本明細書中に記載された学術文献および特許文献の全てが、本明細書中において参考として援用される。なお、本明細書において特記しない限り、数値範囲を表す「A～B」は、「A以上、B以下」を意味する。

【0013】

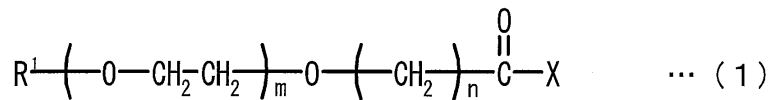
〔本発明の一実施形態に係る化合物〕

本発明の一実施形態にかかる化合物は、下記式(1)

【0014】

【化3】

20



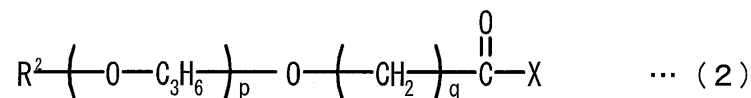
(式(1)中、R¹は炭素数1～36の直鎖状又は分枝状の炭化水素基であり、該炭化水素基の炭素原子の一部が酸素原子、窒素原子又は硫黄原子で置換されていてもよく、mは0～35の整数であり、nは2～5の整数であり、-C(=O)-Xは化学反応可能な官能基である)、

又は、下記式(2)

【0015】

【化4】

30



(式(2)中、R²は炭素数1～36の直鎖状又は分枝状の炭化水素基であり、該炭化水素基の炭素原子の一部が酸素原子、窒素原子又は硫黄原子で置換されていてもよく、pは0～30の整数であり、qは2～5の整数であり、-C(=O)-Xは化学反応可能な官能基である)

で表される構造を有している。

【0016】

上記式(1)において、R¹の炭素数は1～36であればよいが、R¹の炭素数はより好ましくは2～36であり、さらに好ましくは4～36であり、さらに好ましくは6～36であり、特に好ましくは8～36であり、最も好ましくは9～36である。ここで、R¹は、直鎖状であっても分枝状であってもよい。

40

【0017】

また、R¹は炭化水素基であってもよいし、該炭化水素基の炭素原子の一部が酸素原子、窒素原子又は硫黄原子で置換されていてもよい。

【0018】

さらに、R¹は、飽和であっても不飽和であってもよいが、より好ましくは飽和炭化水素基又は該飽和炭化水素基の炭素原子の一部が酸素原子、窒素原子又は硫黄原子で置換されている基である。

50

【0019】

mは0～35の整数であればよいが、mはより好ましくは0～20の整数である。nは2～5の整数であればよいが、nはより好ましくは3～4の整数であり、さらに好ましくは3である。

【0020】

上記式(1)における、 R^1 、m、及びnのより好ましい組合せとしては、以下の(A)～(E)の組合せを挙げることができる。

(A)： R^1 ：炭素数2～36の直鎖状又は分枝状の炭化水素基であり、該炭化水素基の炭素原子の一部が酸素原子、窒素原子又は硫黄原子で置換されていてもよい、m：0～20の整数、及びn：3または4

10

(B)： R^1 ：炭素数4～36の直鎖状又は分枝状の炭化水素基であり、該炭化水素基の炭素原子の一部が酸素原子、窒素原子又は硫黄原子で置換されていてもよい、m：0～20の整数、及びn：3または4

(C)： R^1 ：炭素数6～36の直鎖状又は分枝状の炭化水素基であり、該炭化水素基の炭素原子の一部が酸素原子、窒素原子又は硫黄原子で置換されていてもよい、m：0～20の整数、及びn：3または4

(D)： R^1 ：炭素数8～36の直鎖状又は分枝状の炭化水素基であり、該炭化水素基の炭素原子の一部が酸素原子、窒素原子又は硫黄原子で置換されていてもよい、m：0～20の整数、及びn：3または4

(E)： R^1 ：炭素数9～36の直鎖状又は分枝状の炭化水素基であり、該炭化水素基の炭素原子の一部が酸素原子、窒素原子又は硫黄原子で置換されていてもよい、m：0～20の整数、及びn：3または4

20

式(2)において、「 $-C_3H_6-$ 」と記載の2価の炭化水素基は、炭素数が3の飽和炭化水素基であれば、直鎖状であっても分枝状であってもよい。式(2)において「 $-C_3H_6-$ 」と記載の2価の炭化水素基としては、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2-CH_3)-$ 、及び $-C(CH_3)_2-$ を挙げることができる。

【0021】

また、式(2)において、 R^2 の炭素数は1～36であればよいが、 R^2 の炭素数はより好ましくは2～36であり、さらに好ましくは4～36であり、さらに好ましくは6～36であり、特に好ましくは8～36であり、最も好ましくは9～36である。ここで、 R^2 は、直鎖状であっても分枝状であってもよい。

30

【0022】

また、 R^2 は炭化水素基であってもよいし、該炭化水素基の炭素原子の一部が酸素原子、窒素原子又は硫黄原子で置換されていてもよい。

【0023】

さらに、 R^2 は、飽和であっても不飽和であってもよいが、より好ましくは飽和炭化水素基又は該飽和炭化水素基の炭素原子の一部が酸素原子、窒素原子又は硫黄原子で置換されている基である。

【0024】

pは0～30の整数であればよいが、pはより好ましくは0～20の整数である。qは2～5の整数であればよいが、qはより好ましくは3～4の整数であり、さらに好ましくは3である。

40

【0025】

上記式(2)における、 R^2 、p、及びqの好ましい組合せとしては、以下の(F)～(J)の組合せを挙げることができる。

(F)： R^2 ：炭素数2～36の直鎖状又は分枝状の炭化水素基であり、該炭化水素基の炭素原子の一部が酸素原子、窒素原子又は硫黄原子で置換されていてもよい、p：0～20の整数、及びq：3または4

(G)： R^2 ：炭素数4～36の直鎖状又は分枝状の炭化水素基であり、該炭化水素基の

50

炭素原子の一部が酸素原子、窒素原子又は硫黄原子で置換されていてもよい、 $p : 0 \sim 20$ の整数、及び $q : 3$ または 4

(H) : R^2 : 炭素数 $6 \sim 36$ の直鎖状又は分枝状の炭化水素基であり、該炭化水素基の炭素原子の一部が酸素原子、窒素原子又は硫黄原子で置換されていてもよい、 $p : 0 \sim 20$ の整数、及び $q : 3$ または 4

(I) : R^2 : 炭素数 $8 \sim 36$ の直鎖状又は分枝状の炭化水素基であり、該炭化水素基の炭素原子の一部が酸素原子、窒素原子又は硫黄原子で置換されていてもよい、 $p : 0 \sim 20$ の整数、及び $q : 3$ または 4

(J) : R^2 : 炭素数 $9 \sim 36$ の直鎖状又は分枝状の炭化水素基であり、該炭化水素基の炭素原子の一部が酸素原子、窒素原子又は硫黄原子で置換されていてもよい、 $p : 0 \sim 20$ の整数、及び $q : 3$ または 4

10

上記式(1)及び(2)において、 $-C(=O)-X$ は化学反応可能な官能基であればよい。 $-C(=O)-X$ が化学反応可能な官能基であれば、薬剤、生理活性物質、生体機能分子等に存在する官能基と反応する。それゆえ、本発明の一実施形態にかかる化合物を、薬剤の吸収促進剤としての用途、薬理活性物質のプロドラッグ化用途に好適に用いることができる。

【0026】

$-C(=O)-X$ は、より具体的には、活性エステル基、アルデヒド基、カルボキシマレイミド基、カルボキシ基、カルバモイル基、カルバゾイル基、及び、ハロホルミル基よりなる群から選択されることが好ましい。

20

【0027】

前記活性エステルとしては、より具体的には、 X が、スクシンイミジルオキシ基、4-ニトロフェノキシ基、フタルイミジルオキシ基、1-イミダゾリル基、ペンタフルオロフェノキシ基、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ基、7-アザベンゾトリアゾール-1-イルオキシ基等である活性エステルを挙げることができる。また、ハロホルミル基としては、フルオロホルミル基、クロロホルミル基、プロモホルミル基、及び、ヨードホルミル基を挙げることができる。

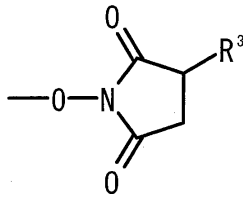
【0028】

中でも、上記式(1)及び(2)において、 X は、下記式(a)から(k)で表される基であることがより好ましい。

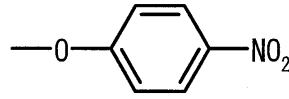
30

【0029】

【化5】



(a)

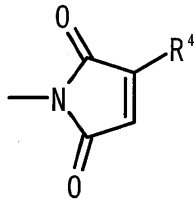


(b)



(c)

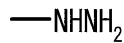
10



(d)



(e)



(f)



(g)

20



(h)



(i)



(j)



(k)

式(a)中、R³は水素原子又はスルホ基である。前記スルホ基としては、例えばスルホン酸ナトリウム及びスルホン酸カリウムを挙げることができる。R³はより好ましくは水素原子である。式(d)中、R⁴は水素原子又は炭素数1~5の直鎖状又は分枝状の炭化水素基である。

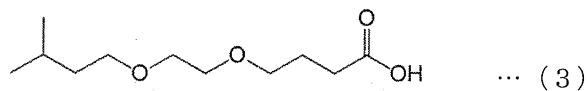
【0030】

本発明の一実施形態に係る化合物のより具体的な一例としては、下記式(3)~(15)で表される構造を有する化合物を挙げることができる。

30

【0031】

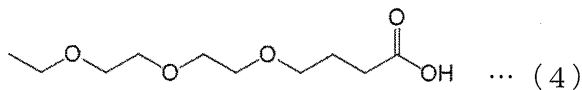
【化6】



... (3)

【0032】

【化7】

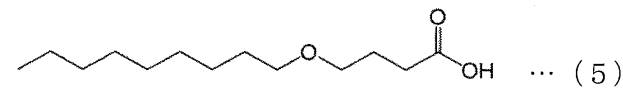


... (4)

40

【0033】

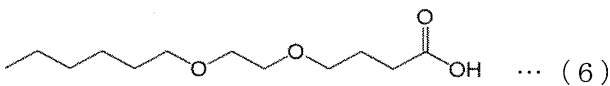
【化8】



... (5)

【0034】

【化9】

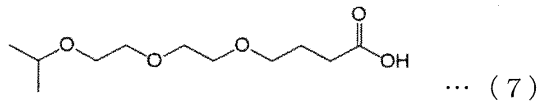


... (6)

50

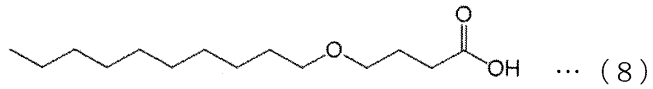
【0035】

【化10】



【0036】

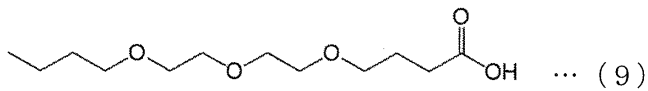
【化11】



10

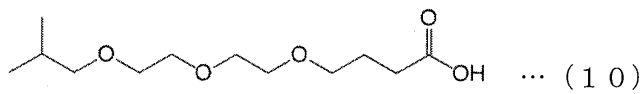
【0037】

【化12】



【0038】

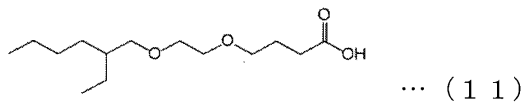
【化13】



20

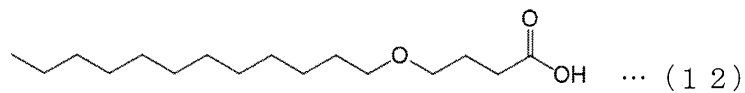
【0039】

【化14】



【0040】

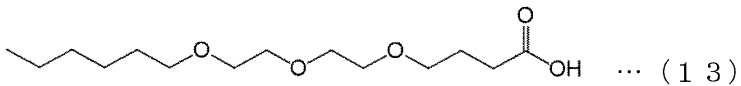
【化15】



30

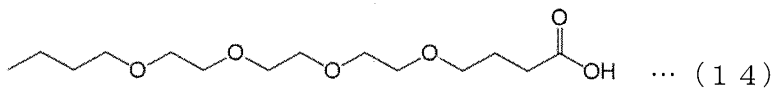
【0041】

【化16】



【0042】

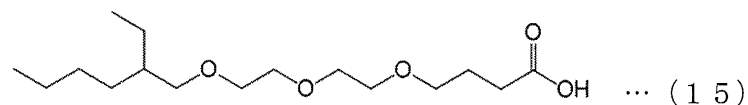
【化17】



40

【0043】

【化18】



本発明の一実施形態に係る化合物にはHLB値の異なる多様なオキサ酸が含まれる。本発明の一実施形態に係る化合物のHLB値は好ましくは3～15であり、より好ましくは3～9である。

【0044】

例えば、本発明の一実施形態に係る化合物の上述した組合せが(E)または(J)であ

50

る場合は、かかる化合物は、低い範囲のHLB値を有し、そのHLB値は3～5である。

【0045】

また、例えば、上記式(1)における R^1 の炭素数が2～3である場合、或いは、上記式(2)における R^2 の炭素数が2～3である場合は、かかる R^1 または R^2 を有する化合物は、高い範囲のHLB値を有し、そのHLB値は8～9である。

【0046】

本発明の一実施形態に係る化合物はこのように親水親油バランスの異なる多様なオキサ酸を含むので、DDS分野及び化粧品分野における製剤設計の極性コントロールに好適に用いることができる。

【0047】

ここで、本発明においてHLB値とは、デイビス法により算出されたHLB値をいう。デイビス法とは、分子を基(原子団)に分割し、種々の基に対して与えられた基特有の基数(HLB Group Number)を用いてHLB値を算出する方法で、具体的には、Gas/Liquid and Liquid/Liquid Interfaces. Proceedings of 2nd International Congress Surface Activity, Butterworths, London 1957の第429ページ - 第431ページの「The hydrophilic-lipophilic balance(HLB) of the emulsifier」に基づき算出される。

【0048】

〔本発明の一実施形態に係る化合物の製造方法〕

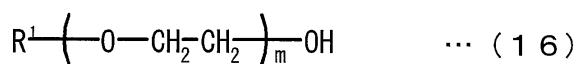
本発明の一実施形態に係る化合物は、例えば以下に示す方法によって製造することができる。但し、本発明の一実施形態に係る化合物の製造方法は下記に示す方法に限定されるものではない。

【0049】

まず、環状ラクトンと、それぞれ下記式(16)及び(17)で表されるアルコールとをエステル化及びエーテル化反応させる。次に、この反応により得られた生成物を加水分解することによって、それぞれ、上記式(1)及び(2)で表される化合物であってXが-OHであるカルボン酸を得る。その後、得られたカルボン酸のカルボキシ基を、エステル化反応、アミド化反応、その他の公知の種々の官能基相互変換反応によって誘導体化することにより、上記式(1)及び(2)で表される構造を有する化合物を得ることができる。

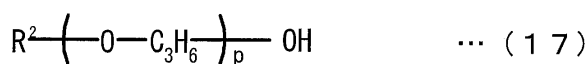
【0050】

【化19】



【0051】

【化20】



即ち、本発明の一実施形態に係る上記式(1)で表される構造を有する化合物の製造方法の一例は、(i)環状ラクトンと上記式(16)で表される構造を有するアルコールとを反応させる工程と、(ii)前記(i)の工程で得られた生成物を加水分解する工程とを少なくとも含んでいる。本発明の一実施形態に係る上記式(1)で表される構造を有する化合物の製造方法の当該一例は、さらに、(iii)前記(ii)の工程で得られた式(1)で表される化合物であってXが-OHである化合物(カルボン酸)のカルボキシ基を誘導体化する工程を含んでもよい。

【0052】

また、本発明の一実施形態に係る上記式(2)で表される構造を有する化合物の製造方法の一例は、(i)環状ラクトンと上記式(17)で表される構造を有するアルコールとを反応させる工程と、(ii)前記(i)の工程で得られた生成物を加水分解する工程と

10

20

30

40

50

を少なくとも含んでいる。本発明の一実施形態に係る上記式(2)で表される構造を有する化合物の製造方法の当該一例は、さらに、(iii)前記(ii)の工程で得られた式(2)で表される化合物であってXが-OHである化合物(カルボン酸)のカルボキシル基を誘導体化する工程を含んでいてもよい。

【0053】

ここで、上記式(1)及び(2)で表される化合物の製造方法において用いられる環状ラクトンとしては、例えば、 ϵ -プロピオラクトン、 γ -ブチロラクトン、 δ -バレロラクトン及び ϵ -カプロラクトン等を挙げることができる。

【0054】

また、本発明の一実施形態に係る化合物は、上述した反応を十分に行った後に、公知の方法、例えば、減圧蒸留、シリカゲルクロマトグラフィー及び晶析等を用いて生成物を適宜精製することによって、生理活性タンパク質、ペプチド、抗体、核酸および低分子薬剤などの生体機能分子の吸収促進剤として用いることができる。さらに、リポソーム及びポリマーミセルなどの薬剤キャリアの化学修飾剤や同キャリアの吸収促進剤として用いることもできる。

10

【0055】

なお、本発明の一実施形態に係る化合物には、勿論、上記精製を行う前の化合物も、上記精製を行った後の化合物も含まれる。

【0056】

本発明は上述した各実施形態に限定されるものではなく、請求項に示した範囲で種々の変更が可能であり、異なる実施形態にそれぞれ開示された技術的手段を適宜組み合わせて得られる実施形態についても本発明の技術的範囲に含まれる。

20

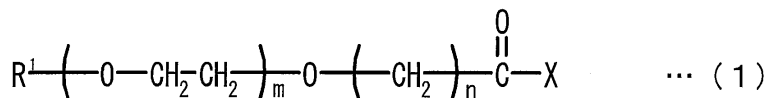
【0057】

本願発明は以下の構成を有するものである。

〔1〕下記式(1)

【0058】

【化21】

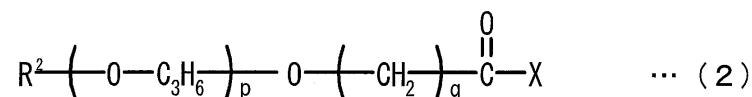


30

(式(1)中、 R^1 は炭素数1~36の直鎖状又は分枝状の炭化水素基であり、該炭化水素基の炭素原子の一部が酸素原子、窒素原子又は硫黄原子で置換されていてもよく、 m は0~35の整数であり、 n は2~5の整数であり、 $-C(=O)-X$ は化学反応可能な官能基である)、又は、下記式(2)

【0059】

【化22】



40

(式(2)中、 R^2 は炭素数1~36の直鎖状又は分枝状の炭化水素基であり、該炭化水素基の炭素原子の一部が酸素原子、窒素原子又は硫黄原子で置換されていてもよく、 p は0~30の整数であり、 q は2~5の整数であり、 $-C(=O)-X$ は化学反応可能な官能基である)で表される構造を有する化合物。

〔2〕前記式(1)中、 R^1 は炭素数2~36の直鎖状又は分枝状の炭化水素基であり、該炭化水素基の炭素原子の一部が酸素原子、窒素原子又は硫黄原子で置換されていてもよく、 m は0~20の整数であり、 n は3~4の整数であり、前記式(2)中、 R^2 は炭素数2~36の直鎖状又は分枝状の炭化水素基であり、該炭化水素基の炭素原子の一部が酸素原子、窒素原子又は硫黄原子で置換されていてもよく、 p は0~20の整数であり、 q は3~4の整数である、〔1〕に記載の化合物。

〔3〕前記式(1)中、 R^1 は炭素数4~36の直鎖状又は分枝状の炭化水素基であり、

50

該炭化水素基の炭素原子の一部が酸素原子、窒素原子又は硫黄原子で置換されていてもよく、 m は0～20の整数であり、 n は3～4の整数であり、前記式(2)中、 R^2 は炭素数4～36の直鎖状又は分枝状の炭化水素基であり、該炭化水素基の炭素原子の一部が酸素原子、窒素原子又は硫黄原子で置換されていてもよく、 p は0～20の整数であり、 q は3～4の整数である、〔1〕又は〔2〕に記載の化合物。

〔4〕前記式(1)中、 R^1 は炭素数6～36の直鎖状又は分枝状の炭化水素基であり、該炭化水素基の炭素原子の一部が酸素原子、窒素原子又は硫黄原子で置換されていてもよく、 m は0～20の整数であり、 n は3～4の整数であり、前記式(2)中、 R^2 は炭素数6～36の直鎖状又は分枝状の炭化水素基であり、該炭化水素基の炭素原子の一部が酸素原子、窒素原子又は硫黄原子で置換されていてもよく、 p は0～20の整数であり、 q は3～4の整数である、〔1〕～〔3〕のいずれかに記載の化合物。

10

〔5〕前記式(1)中、 R^1 は炭素数8～36の直鎖状又は分枝状の炭化水素基であり、該炭化水素基の炭素原子の一部が酸素原子、窒素原子又は硫黄原子で置換されていてもよく、 m は0～20の整数であり、 n は3～4の整数であり、前記式(2)中、 R^2 は炭素数8～36の直鎖状又は分枝状の炭化水素基であり、該炭化水素基の炭素原子の一部が酸素原子、窒素原子又は硫黄原子で置換されていてもよく、 p は0～20の整数であり、 q は3～4の整数である、〔1〕～〔4〕のいずれかに記載の化合物。

〔6〕前記式(1)中、 R^1 は炭素数9～36の直鎖状又は分枝状の炭化水素基であり、該炭化水素基の炭素原子の一部が酸素原子、窒素原子又は硫黄原子で置換されていてもよく、 m は0～20の整数であり、 n は3～4の整数であり、前記式(2)中、 R^2 は炭素数9～36の直鎖状又は分枝状の炭化水素基であり、該炭化水素基の炭素原子の一部が酸素原子、窒素原子又は硫黄原子で置換されていてもよく、 p は0～20の整数であり、 q は3～4の整数である、〔1〕～〔5〕のいずれかに記載の化合物。

20

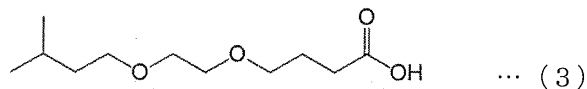
〔7〕前記式(1)中、 n は3であり、前記式(2)中、 q は3である、〔1〕～〔6〕のいずれかに記載の化合物。

〔8〕前記式(1)中、 R^1 は直鎖状の炭化水素基であり、前記式(2)中、 R^2 は直鎖状の炭化水素基である、〔1〕～〔7〕のいずれかに記載の化合物。

〔9〕下記化学式(3)～(15)のいずれかで表される構造を有する化合物。

【0060】

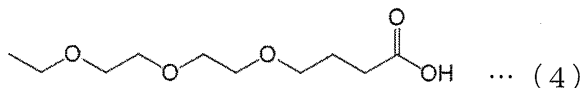
【化23】



30

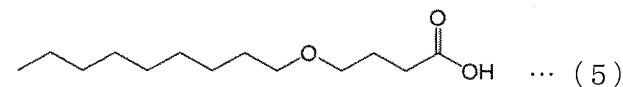
【0061】

【化24】



【0062】

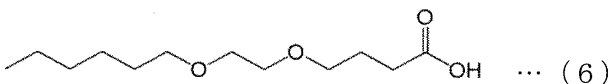
【化25】



40

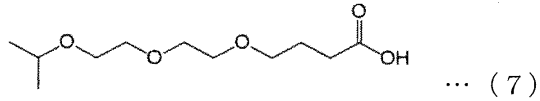
【0063】

【化26】



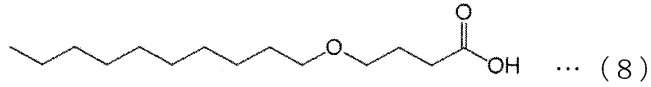
【0064】

【化27】



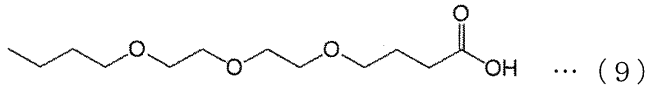
【0065】

【化28】



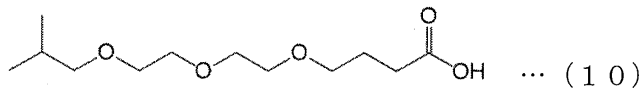
【0066】

【化29】



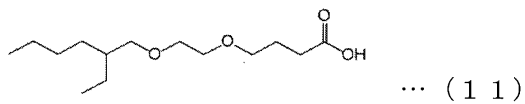
【0067】

【化30】



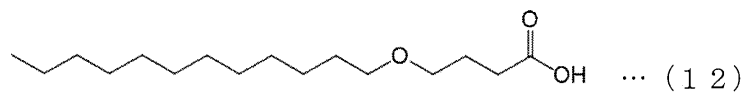
【0068】

【化31】



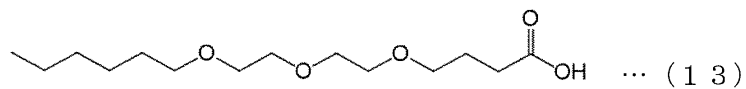
【0069】

【化32】



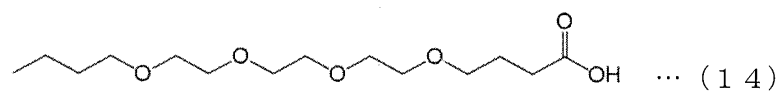
【0070】

【化33】



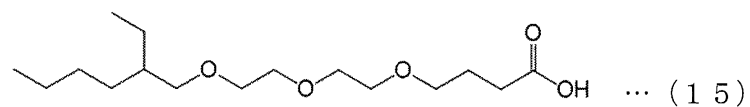
【0071】

【化34】



【0072】

【化35】



【実施例】

【0073】

以下、本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明は実施例によって限定されるものではない。

【0074】

〔実施例1：式(3)で表される化合物の製造〕

10

20

30

40

50

脱水塔を備えた10リットルのガラス容器に、 $\text{-ブチロラクトン} 861 \text{ g}$ と、 R^1 が $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-CH}_3$ であり、 m が1である上記式(16)で表されるアルコール1320 gと、 p -トルエンスルホン酸19 gとを入れ、120 で64時間攪拌し反応させた。その後、400 Pa、150 で未反応物を蒸留除去して粗生成物を得た。得られた粗生成物に、水4000 gと水酸化カリウム112 gとを加え、80 で2時間攪拌することにより加水分解を行った。その後、反応液が酸性になるまで塩酸を加え、これを静置後、有機層を分取した。この有機層を10重量%の酢酸ナトリウム水溶液で3回洗浄した後、400 Pa、155~165 で、式(3)で表される化合物160 gを留分として分取した。得られた化合物の $^1\text{H-NMR}$ チャートを図1に、HLBを表1に示す。

10

【0075】

〔実施例2：式(4)で表される化合物の製造〕

脱水塔を備えた10リットルのガラス容器に、 $\text{-ブチロラクトン} 861 \text{ g}$ と、 R^1 が $\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ であり、 m が2である上記式(16)で表されるアルコール1341 gと、 p -トルエンスルホン酸19 gとを入れ、120 で64時間攪拌し反応させた。その後、400 Pa、150 で未反応物を蒸留除去して粗生成物を得た。得られた粗生成物に、水4000 gと水酸化カリウム112 gとを加え、80 で2時間攪拌することにより加水分解を行った。その後、反応液が酸性になるまで塩酸を加え、これを静置後、有機層を分取した。この有機層を10重量%の酢酸ナトリウム水溶液で3回洗浄した後、400 Pa、155~165 で、式(4)で表される化合物140 gを留分として分取した。得られた化合物のHLBを表1に示す。

20

【0076】

〔実施例3：式(5)で表される化合物の製造〕

脱水塔を備えた10リットルのガラス容器に、 $\text{-ブチロラクトン} 861 \text{ g}$ と、 R^1 が $\text{-(CH}_2\text{)}_8\text{-CH}_3$ であり、 m が0である上記式(16)で表されるアルコール1443 gと、 p -トルエンスルホン酸19 gとを加え、120 で64時間攪拌し反応させた。その後、400 Pa、150 で未反応物を蒸留除去して粗生成物を得た。得られた粗生成物に、水4000 gと水酸化カリウム112 gとを加え、80 で2時間攪拌することにより加水分解を行った。その後、反応液が酸性になるまで塩酸を加え、これを静置後、有機層を分取した。この有機層を10重量%の酢酸ナトリウム水溶液で3回洗浄した後、400 Pa、165~175 で、式(5)で表される化合物184 gを留分として分取した。得られた化合物のHLBを表1に示す。

30

【0077】

〔実施例4：式(6)で表される化合物の製造〕

脱水塔を備えた10リットルのガラス容器に、 $\text{-ブチロラクトン} 861 \text{ g}$ と、 R^1 が $\text{-(CH}_2\text{)}_5\text{-CH}_3$ あり、 m が1である上記式(16)で表されるアルコール1462 gと、 p -トルエンスルホン酸19 gとを加え、120 で64時間攪拌し反応させた。その後、400 Pa、150 で未反応物を蒸留除去して粗生成物を得た。得られた粗生成物に、水4000 gと水酸化カリウム112 gとを加え、80 で2時間攪拌することにより加水分解を行った。その後、反応液が酸性になるまで塩酸を加え、これを静置後、有機層を分取した。この有機層を10重量%の酢酸ナトリウム水溶液で3回洗浄した後、400 Pa、165~175 で、式(6)で表される化合物163 gを留分として分取した。得られた化合物の $^1\text{H-NMR}$ チャートを図2に、HLBを表1に示す。

40

【0078】

〔実施例5：式(7)で表される化合物の製造〕

脱水塔を備えた10リットルのガラス容器に、 $\text{-ブチロラクトン} 861 \text{ g}$ と、 R^1 が $\text{-CH(CH}_3\text{)-CH}_3$ であり、 m が2である上記式(16)で表されるアルコール1482 gと、 p -トルエンスルホン酸19 gとを加え、120 で64時間攪拌し反応させた。その後、400 Pa、150 で未反応物を蒸留除去して粗生成物を得た。得られた粗生成物に、水4000 gと水酸化カリウム112 gとを加え、80 で2時間攪拌す

50

ることにより加水分解を行った。その後、反応液が酸性になるまで塩酸を加え、これを静置後、有機層を分取した。この有機層を10重量%の酢酸ナトリウム水溶液で3回洗浄した後、400 Pa、165~175 で、式(7)で表される化合物153 gを留分として分取した。得られた化合物のHLBを表1に示す。

【0079】

〔実施例6：式(8)で表される化合物の製造〕

脱水塔を備えた10リットルのガラス容器に、 - ブチロラクトン861 gと、 R^1 が $\text{-}(\text{CH}_2)_9\text{-CH}_3$ であり、 m が0である上記式(16)で表されるアルコール1583 gと、 p -トルエンスルホン酸19 gとを加え、120 で64時間攪拌し反応させた。その後、400 Pa、150 で未反応物を蒸留除去して粗生成物を得た。得られた粗生成物に、水4000 gと水酸化カリウム112 gとを加え、80 で2時間攪拌することにより加水分解を行った。その後、反応液が酸性になるまで塩酸を加え、これを静置後、有機層を分取した。この有機層を10重量%の酢酸ナトリウム水溶液で3回洗浄した後、400 Pa、170~180 で、式(8)で表される化合物208 gを留分として分取した。得られた化合物のHLBを表1に示す。

10

【0080】

〔実施例7：式(9)で表される化合物の製造〕

脱水塔を備えた10リットルのガラス容器に、 - ブチロラクトン861 gと、 R^1 が $\text{-}(\text{CH}_2)_3\text{-CH}_3$ であり、 m が2である上記式(16)で表されるアルコール1622 gと、 p -トルエンスルホン酸19 gとを加え、120 で64時間攪拌し反応させた。その後、400 Pa、150 で未反応物を蒸留除去して粗生成物を得た。得られた粗生成物に、水4000 gと水酸化カリウム112 gとを加え、80 で2時間攪拌することにより加水分解を行った。その後、反応液が酸性になるまで塩酸を加え、これを静置後、有機層を分取した。この有機層を10重量%の酢酸ナトリウム水溶液で3回洗浄した後、400 Pa、165~175 で、式(9)で表される化合物186 gを留分として分取した。得られた化合物のHLBを表1に示す。

20

【0081】

〔実施例8：式(10)で表される化合物の製造〕

脱水塔を備えた10リットルのガラス容器に、 - ブチロラクトン861 gと、 R^1 が $\text{-CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_3$ であり、 m が2である上記式(16)で表されるアルコール1622 gと、 p -トルエンスルホン酸19 gとを加え、120 で64時間攪拌し反応させた。その後、400 Pa、150 で未反応物を蒸留除去して粗生成物を得た。得られた粗生成物に、水4000 gと水酸化カリウム112 gとを加え、80 で2時間攪拌することにより加水分解を行った。その後、反応液が酸性になるまで塩酸を加え、これを静置後、有機層を分取した。この有機層を10重量%の酢酸ナトリウム水溶液で3回洗浄した後、400 Pa、165~175 で、式(10)で表される化合物149 gを留分として分取した。得られた化合物のHLBを表1に示す。

30

【0082】

〔実施例9：式(11)で表される化合物の製造〕

脱水塔を備えた10リットルのガラス容器に、 - ブチロラクトン861 gと、 R^1 が $\text{-CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)\text{-}(\text{CH}_2)_3\text{-CH}_3$ であり、 m が1である上記式(16)で表されるアルコール1742 gと、 p -トルエンスルホン酸19 gとを加え、120 で64時間攪拌し反応させた。その後、400 Pa、150 で未反応物を蒸留除去して粗生成物を得た。得られた粗生成物に、水4000 gと水酸化カリウム112 gとを加え、80 で2時間攪拌することにより加水分解を行った。その後、反応液が酸性になるまで塩酸を加え、これを静置後、有機層を分取した。この有機層を10重量%の酢酸ナトリウム水溶液で3回洗浄した後、400 Pa、180~190 で、式(11)で表される化合物211 gを留分として分取した。得られた化合物の $^1\text{H-NMR}$ チャートを図3に、HLBを表1に示す。

40

【0083】

50

〔実施例10：式(12)で表される化合物の製造〕

脱水塔を備えた10リットルのガラス容器に、 β -ブチロラクトン861gと、 R^1 が $-(CH_2)_{11}-CH_3$ であり、 m が0である上記式(16)で表されるアルコール1863gと、 p -トルエンスルホン酸19gとを加え、120で64時間攪拌し反応させた。その後、400Pa、150で未反応物を蒸留除去して粗生成物を得た。得られた粗生成物に、水4000gと水酸化カリウム112gとを加え、80で2時間攪拌することにより加水分解を行った。その後、反応液が酸性になるまで塩酸を加え、これを静置後、有機層を分取した。この有機層を10重量%の酢酸ナトリウム水溶液で3回洗浄した後、400Pa、195~205で、式(12)で表される化合物232gを留分として分取した。得られた化合物のHLBを表1に示す。

10

【0084】

〔実施例11：式(13)で表される化合物の製造〕

脱水塔を備えた10リットルのガラス容器に、 β -ブチロラクトン861gと、 R^1 が $-(CH_2)_5-CH_3$ であり、 m が2である上記式(16)で表されるアルコール1903gと、 p -トルエンスルホン酸19gとを加え、120で64時間攪拌し反応させた。その後、400Pa、150で未反応物を蒸留除去して粗生成物を得た。得られた粗生成物に、水4000gと水酸化カリウム112gとを加え、80で2時間攪拌することにより加水分解を行った。その後、反応液が酸性になるまで塩酸を加え、これを静置後、有機層を分取した。この有機層を10重量%の酢酸ナトリウム水溶液で3回洗浄した後、400Pa、190~200で、式(13)で表される化合物221gを留分として分取した。得られた化合物の 1H -NMRチャートを図4に、HLBを表1に示す。

20

【0085】

〔実施例12：式(14)で表される化合物の製造〕

脱水塔を備えた10リットルのガラス容器に、 β -ブチロラクトン861gと、 R^1 が $-(CH_2)_3-CH_3$ であり、 m が3である上記式(16)で表されるアルコール2063gと、 p -トルエンスルホン酸19gとを加え、120で64時間攪拌し反応させた。その後、400Pa、150で未反応物を蒸留除去して粗生成物を得た。得られた粗生成物に、水4000gと水酸化カリウム112gとを加え、80で2時間攪拌することにより加水分解を行った。その後、反応液が酸性になるまで塩酸を加え、これを静置後、有機層を分取した。この有機層を10重量%の酢酸ナトリウム水溶液で3回洗浄した後、400Pa、190~200で、式(14)で表される化合物175gを留分として分取した。得られた化合物の 1H -NMRチャートを図5に、HLBを表1に示す。

30

【0086】

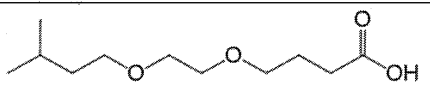
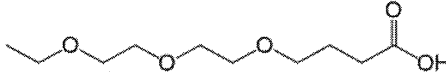

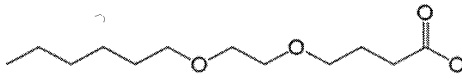
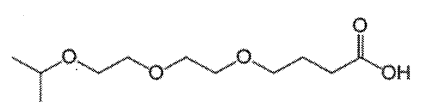
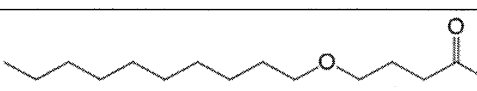
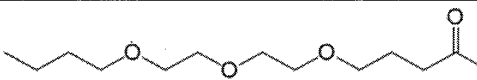
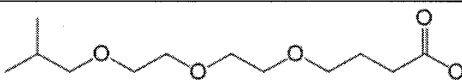
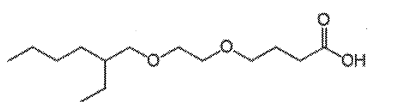
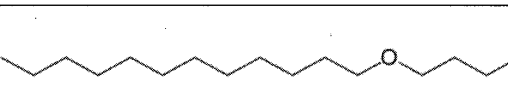
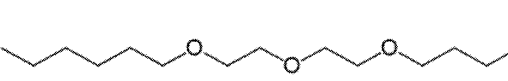
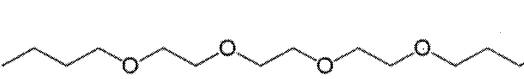
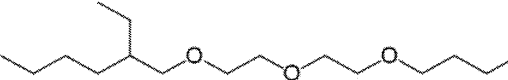
〔実施例13：式(15)で表される化合物の製造〕

脱水塔を備えた10リットルのガラス容器に、 β -ブチロラクトン861gと、 R^1 が $-CH_2-CH(CH_2-CH_3)-(CH_2)_3-CH_3$ であり、 m が2である上記式(16)で表されるアルコール2183gと、 p -トルエンスルホン酸19gとを加え、120で64時間攪拌し反応させた。その後、400Pa、150で未反応物を蒸留除去して粗生成物を得た。得られた粗生成物に、水4000gと水酸化カリウム112gとを加え、80で2時間攪拌することにより加水分解を行った。その後、反応液が酸性になるまで塩酸を加え、これを静置後、有機層を分取した。この有機層を10重量%の酢酸ナトリウム水溶液で3回洗浄した後、400Pa、200~215で、式(15)で表される化合物305gを留分として分取した。得られた化合物の 1H -NMRチャートを図6に、HLBを表1に示す。

40

【0087】

【表 1】

実施例	構造	HLB
1		6.95
2		8.725
3		4.7
4		6.475
5		8.25
6		4.225
7		7.775
8		7.775
9		5.525
10		3.275
11		6.825
12		8.125
13		5.875

【産業上の利用可能性】

【0088】

本発明の一実施形態に係る化合物は、DDS分野及び化粧品分野における吸収促進剤としての用途、薬理活性物質のプロドラッグ化用途等に用いることができ、非常に有用である。

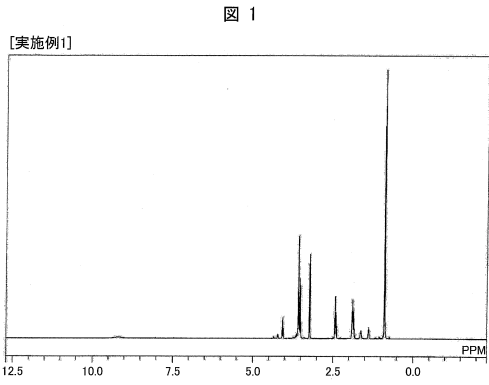
10

20

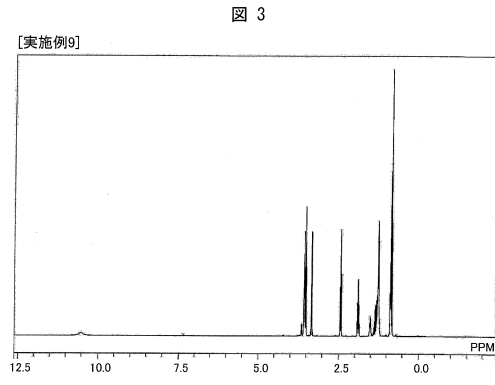
30

40

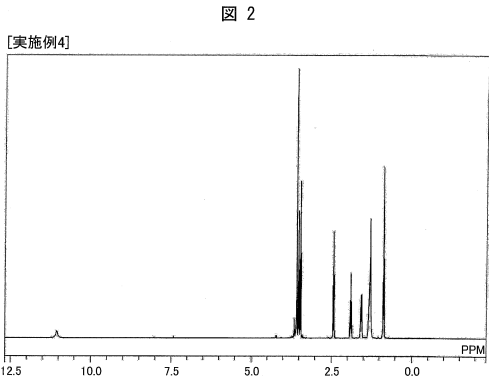
【 図 1 】



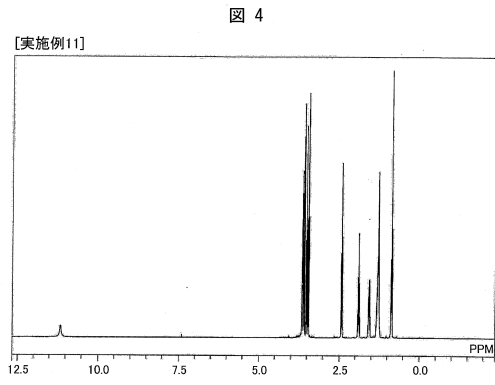
【 图 3 】



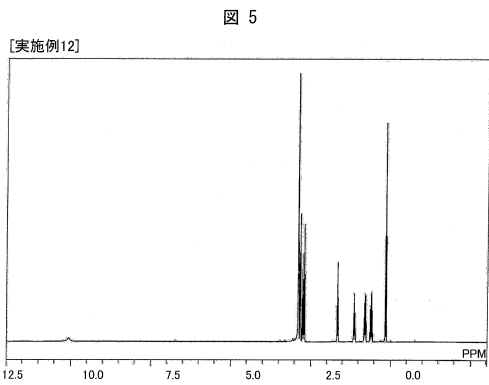
【 图 2 】



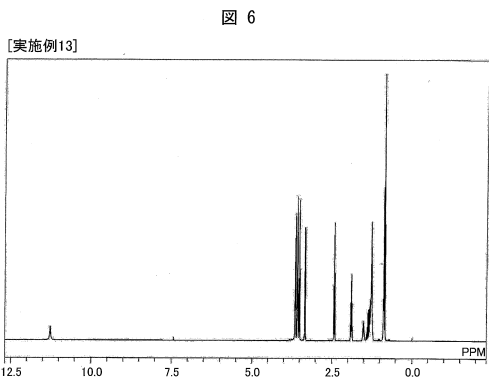
【 图 4 】



【 图 5 】



【 图 6 】



フロントページの続き

- (56)参考文献 米国特許第05747537(US,A)
特開2012-106948(JP,A)
特開平11-246473(JP,A)
英国特許出願公開第01165199(GB,A)
特表2004-509159(JP,A)
米国特許第05859052(US,A)
特開平05-271181(JP,A)
特開平02-001425(JP,A)
特開昭61-200975(JP,A)
特開昭55-141480(JP,A)
特表2008-506782(JP,A)
特表2014-507527(JP,A)
特開平8-059545(JP,A)
特表平6-500315(JP,A)
特開2008-225166(JP,A)
TAUBITZ, J. et al., On the Importance of the Nature of Hydrogen Bond Donors in Multiple Hydrogen Bond Systems, *Eur. J. Org. Chem.*, 2008年, pp. 5922-5927
ADAM, W. et al., Hydroxylation of Carboxylic Acids with Molecular Oxygen Catalyzed by the R Oxidase of Peas (*Pisum sativum*): A Novel Biocatalytic Synthesis of Enantiomerically Pure (R)-2-Hydroxy Acids, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998年, Vol. 120, pp. 11044-11048

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 53/122
C07C 51/09
CAplus/REGISTRY(STN)