

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2017年9月21日(21.09.2017)



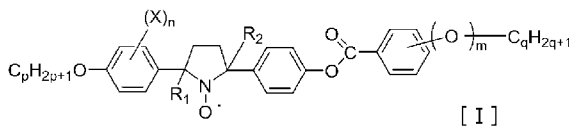
(10) 国際公開番号
WO 2017/159100 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 207/46 (2006.01) *A61K 47/22* (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01) *G01K 11/12* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2017/003741
- (22) 国際出願日: 2017年2月2日(02.02.2017)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2016-055812 2016年3月18日(18.03.2016) JP
特願 2016-192021 2016年9月29日(29.09.2016) JP
- (71) 出願人: 国立大学法人大阪大学(OSAKA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 内田 幸明(UCHIDA, Yoshiaki); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP). 秋田 拓也(AKITA, Takuya); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 鮫島 睦, 外(SAMEJIMA, Mutsumi et al.); 〒5300017 大阪府大阪市北区角田町8番1号梅田阪急ビルオフィスタワー青山特許事務所 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, 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.

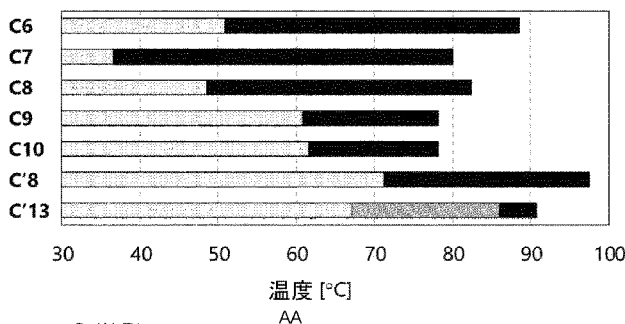
[続葉有]

(54) Title: NOVEL LIQUID CRYSTALLINE COMPOUND HAVING NITROXIDE RADICAL

(54) 発明の名称: ニトロキシドラジカルを含有する新規液晶性化合物



[I]



BB □ Cr (結晶)
CC ■ SmC* (スメクチックC*)
DD ■ N* (コレステリック)

AA... TEMPERATURE [°C]
BB... Cr (CRYSTAL)
CC... SmC* (SMECTIC C*)
DD... N* (CHOLESTERIC)

(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide: a novel liquid crystalline compound shown below which exhibits liquid crystallinity in a body temperature range; and a use of the liquid crystalline compound. (In formula [I], X represents a halogen atom or a halogenated methyl group; n represents an integer of 1 to 4; p represents an integer of 4 to 18; q represents an integer of 4 to 18; m represents 0 or 1; R₁ represents a C1-C4 lower alkyl group; and R₂ represents a C1-C4 lower alkyl group.)

(57) 要約: 体温域で液晶性を示す下記新規な液晶性化合物およびその用途を提供すること: (式[I]中、Xは、ハロゲン原子またはハロゲン化メチル基である; nは、1~4の整数を表す; pは、4~18の整数を表す; qは、4~18の整数を表す; mは、0または1である; R₁は、C1~C4の低級アルキル基を表す; そしてR₂は、C1~C4の低級アルキル基を表す。)

WO 2017/159100 A1



(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称： ニトロキシドラジカルを含有する新規液晶性化合物
技術分野

[0001] 本発明は、新規液晶性化合物、特に、ニトロキシドラジカルを含有する新規液晶性化合物に関する。

背景技術

[0002] ニトロキシドラジカルは常磁性の安定有機化合物であるため、磁石で運動を制御すること(磁気誘導)が可能な分子集合体としての応用が期待される。

[0003] 特に、ニトロキシドラジカル液晶は、物質の溶解性と流動性の高さから、ドラッグデリバリーシステム(DDS)への応用が検討されている(特許文献1、特許文献2)。ドラッグデリバリーシステムに応用する際には、体内で使用するために、体温域で液晶相を示す必要がある。

[0004] しかし、これまでのニトロキシドラジカル液晶では70～80℃以上の温度で液晶相を示すため、体温域では使用することができなかった。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特開2009-215187号公報

特許文献2：特開2009-079020号公報

発明の概要

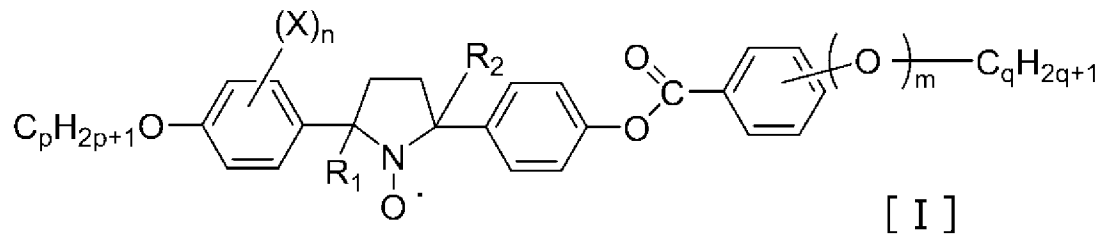
発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明は、上記事情に鑑みなされたものであって、体温域で液晶性を示す新規な化合物およびその用途を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0007] すなわち、本発明は下記式[1]で表される新規化合物に関する。

[化1]



(式[I]中、Xは、ハロゲン原子またはハロゲン化メチル基である；

nは、1～4の整数を表す；

pは、4～18の整数を表す；

qは、4～18の整数を表す；

mは、0または1である；

R_1 は、C1～C4の低級アルキル基を表す；そして

R_2 は、C1～C4の低級アルキル基を表す。)

発明の効果

[0008] 本発明は、新規化合物、具体的には新規液晶性化合物、さらに具体的にはニトロキシドラジカルを含有する新規液晶性化合物を提供する。

本発明の新規化合物は、低温域、特に、体温域でも液晶性を示す。

本発明の新規化合物は、磁気誘導が可能であり、低温域、特に、体温域でも磁気誘導可能である。

本発明の新規化合物が形成するコレステリック液晶は、温度依存性の構造色を示す。

図面の簡単な説明

[0009] [図1]液晶性化合物の温度による相変化を示す。

[図2]液晶性化合物の温度による光学特性を示す。

[図3]マイクロデバイスの模式的断面図を示す。

[図4]CLCカプセルの粒子構造を示す透過光学顕微鏡写真。

[図5]製造時の流速と製造されたCLCカプセルのサイズの関係を示すグラフ。

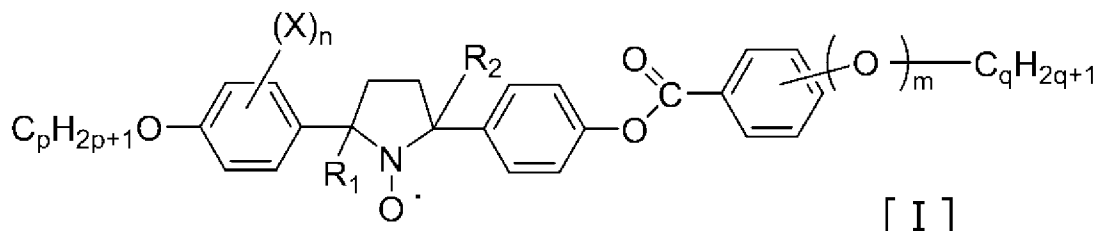
[図6]CLCカプセル粒子構造の反射光学顕微鏡写真。

[図7] C L C カプセルの温度による光学特性（反射スペクトル）を示す。

発明を実施するための形態

[0010] 本発明は、まず下記式[I]で表される新規化合物を提供する。

[化2]



[0011] 本発明は、また式[I]で示されるニトロキシドラジカルを含有する化合物からなるコレステリック液晶性を示す集合体を提供するものである。

[0012] 上記式[I]中、Xは、同一であっても、異なってもよい。

[0013] Xはハロゲン原子、具体的にはF、C l、B rまたはIを表す。好ましいハロゲン原子は、F、C l、より好ましくはFである。

[0014] Xは、ハロゲン化メチルであってもよい。ハロゲン化メチルのハロゲンとしては、F、C l、B rまたはIである。好ましいハロゲンは、F、C l、より好ましくはFである。ハロゲン化メチルは、好ましくはモノー、ジーまたはトリーハロゲン化、中でもモノー、ジーまたはトリフルオロメチル基、特にトリフルオロメチル基（パーフルオロメチル基）である。

[0015] 式中、nは1～4の整数を表す。nは、小さい方が好ましく、4，3，2，1の順で好ましい。最も好ましくは、n=1で、2位のものである。

具体的には、ニトロキシドラジカルに近い位置から、2位、2，3位、2，5位、2，6位、2，3，5位および、2，3，5，6位がXで置換可能である。

[0016] pは、4～18、好ましくは4～14、より好ましくは4～12、さらに好ましくは6～12、さらにより好ましくは6～10、さらに好ましくは7～9の整数を表す。特に好ましいpは8である。

[0017] qは、4～18、好ましくは4～14、より好ましくは4～12、さらに好ましくは6～12、さらにより好ましくは6～10の整数を表す。特に好

ましいqは7である。

[0018] mは、0または1、好ましくは1である。

[0019] $-(O)_m C_q H_{2q+1}$ 基は、メタ位またはパラ位、好ましくはパラ位にある。

[0020] R_1 は、C1～C4の低級アルキル基、好ましくはC1～C3、より好ましくはC1～C2のアルキル基である。特に好ましい R_1 は、メチル基である。

[0021] R_2 は、C1～C4の低級アルキル基、好ましくはC1～C3、より好ましくはC1～C2のアルキル基である。特に好ましい R_2 は、メチル基である。

[0022] ドキシル基(2,5-ジメチルピロリジルオキシ基)の2つの不斉中心に結合したフェニル基(又はアルキル基)はトランスの配置であることが好ましい。

[0023] また、ドキシル基の2つの不斉中心に結合したフェニル基(又はアルキル基)は、トランス(S, S)体、トランス(R, R)体、シス(S, R)体およびシス(R, S)体が存在する。

[0024] 好ましくは、ドキシル基の2つの不斉中心に結合したフェニル基(又はアルキル基)はトランス(±)体、トランス(S, S)体、トランス(R, R)体であり、中でも、相転移の観点からトランス(S, S)体またはトランス(R, R)体が好ましく、ee(鏡像異性体過剰率)が高いほどより好ましい。

キラル分取カラムで光学分割することにより、各異性体を分取することができる。

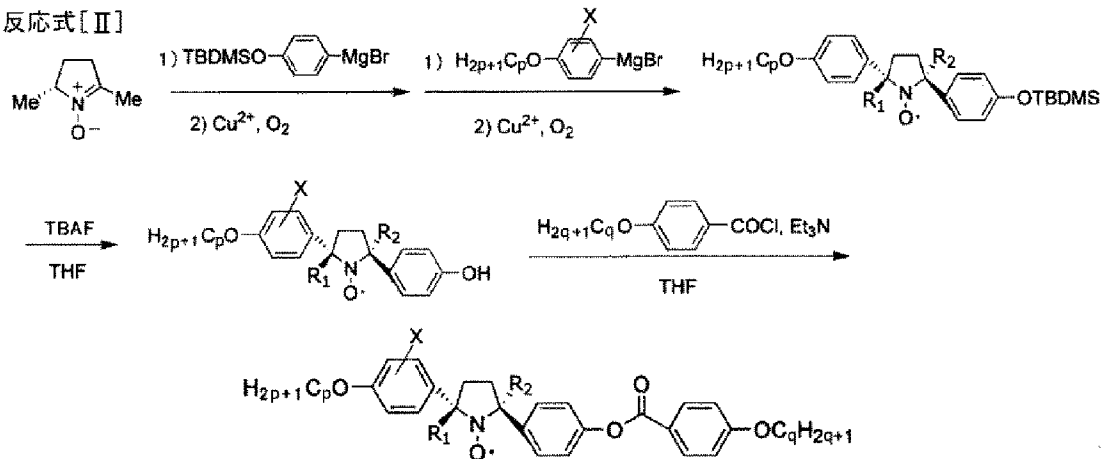
[0025] さらに、棒状液晶について、ベンゼン環の代わりにシクロヘキサン環を用いても液晶性を示すことがあるということは一般的に知られているので、式[1]において、 $-(O)_m C_q H_{2q+1}$ 基が結合するベンゼン環に変えて、シクロヘキサン環を適用した構造も本発明に含まれる。

[0026] 上記ドキシル基を持つ分子は、基本的には下記合成反応式[11]を参考にして得られる。

[0027]

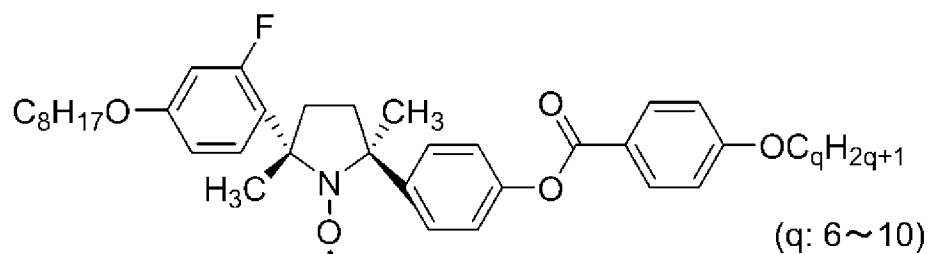
[化3]

反応式[II]



[0028] より詳細には、実施例で示した下記化合物（式[III]）：

[化4]



[III]

を製造することができる。

その際に、例えばAngew. Chem. Int. Ed., 43, 3677-3682(2004)、Ferroelectrics, 343, 119-125 (2006)、Adv. Mater., 18, 477-480 (2006)などに記載された方法が参考になる。

[0029] 式[Ⅰ]で示されるニトロキシドラジカルを含有する新規化合物は、低温域でコレステリック液晶性を示し、特に、体温域内でコレステリック液晶性を示す。「体温域」は、35℃～40℃の温度範囲を意味している。

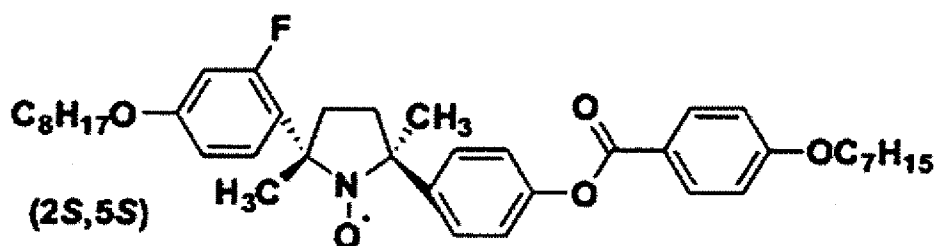
[0030] 本発明において、「低温域でコレステリック液晶性を示す」とは、「本発明の式[Ⅰ]で表される化合物(結晶)を、20℃から昇温速度5℃/分で加熱し始め、体温域、例えば、36℃でコレステリック液晶相を示し始める」ことを

意味している。「コレステリック液晶相を示し始める」ことは、偏光顕微鏡観察、示差走査熱量測定をすることにより確認することができる。なお、「コレステリック液晶相」とは、一般的に理解されている「螺旋構造を有するネマチック液晶相」を意味している。

[0031] 低温域でコレステリック液晶性を示す」観点からは、上記式において、 q が6～10、好ましくは、6～8、より好ましくは7である。

[0032] 例えば、下記化合物：

[化5]



は、温度約36℃でコレステリック液晶相を示し始め、約80℃までコレステリック液晶相を示す。

[0033] 式[1]で示されるニトロキシドラジカルを含有する新規液晶性化合物は、液晶状態で磁気的特性を有している。該磁気的特性は、永久磁石に引き連れられて動く特性をいう。この特性は、固体状では観測されず、液晶状態でのみ発現する。

[0034] 必要な磁石の磁力は0.1テスラ以上である。実用的な0.1から0.5テスラ（1テスラ=10000ガウス=10000エルステッド）の磁力で磁気的特性を発現できる。それより高い磁石の磁力でもよいことは言うまでもない。

[0035] 本発明の液晶性化合物は、体温域の水溶液中に該液晶性化合物の集合体（液晶滴、液晶粒子、液晶カプセルをも含む）として分散させることができる。水溶液の媒体は、純粋な水、生理食塩水、界面活性剤溶液等が使用可能である。

液晶化合物の集合体の分散体の形態、粒径、濃度等の特性は、用途に合わせて適宜選定するようにすればよい。

[0036] 本発明の液晶性化合物は、体温域でのコレステリック液晶相を示すので、液晶性化合物の集合体中に所望の薬剤を含ませることにより、ドラッグデリバリーシステム（DDS）の担体として使用することができる。適用できる薬剤としては、薬剤が本発明の液晶性化合物が溶解できる溶媒に溶解できる限り特に限定されるものではない。ニトロキシドラジカルは抗酸化性と抗還元性を有しているので、酸化や還元からの保護が必要とされる薬剤のDDSへの適用に適しているといえる。

[0037] 液晶性化合物の集合体は、本発明の液晶性化合物をエーテルや、メタノール、エタノール等の低級アルコール類等の該液晶性化合物と反応しない揮発性溶媒に溶解し、該溶液を水、生理食塩水、輸液、血液等の不溶性液体上又は液体中に分散させ、該揮発性溶媒を除去することで得ることができる。DDSの担体として使用する場合は、液晶性化合物と、その他所望の化合物（薬剤等）とともに、溶解し上記手順を踏み、その集合体を作製するようにすればよい。その他、具体的な作製条件、得られる粒径等は、特許文献1における第[0026]段～第[0030]段を参考にできる。該箇所を本願明細書の一部としてここにそのまま引用するものとする。

[0038] 本発明の液晶性化合物の磁気的特性を利用すると磁気誘導が可能であり、直接法DDSを実行することが可能となる。

[0039] DDS、直接DDS法への適用に関しては、例えば、特許文献1の第0033段～第0035段、特許文献2の第0036段～第0037段を参照することができる。該記載を本明細書の一部とする。

[0040] 式[1]で示されるニトロキシドラジカルを含有する新規液晶性化合物は、温度依存性の構造色を示す。本発明の液晶性化合物は、不斉炭素を有しており、螺旋構造をとる液晶相を形成する。螺旋構造をとる液晶相は、その螺旋の周期に対応した光を反射し、温度依存性の構造色を示す性質を有している。「構造色」とは、螺旋構造の周期に対応して反射される光のことを意味している。本発明の液晶性化合物は、例えば、温度55℃～80℃の温度範囲で、赤～青の範囲で色を変えることができる。温度を上げると、構造色は短

波長側にシフトする。また、構造色は、キラル剤、例えば、2, 5-ビス-[4'-(ヘキシルオキシ)フェニル-4-カルボニル]-1, 4; 3, 6-ジアンハイドライド-D-ソルビトール等を加えて、その濃度を変えることにより調整でき、55℃～80℃という範囲以外でも機能させることができる。

[0041] 本発明の液晶性化合物は、温度によって色が変化するため、温度計または温度センサーとして応用することができる。例えば、上記磁気的特性を併せて利用することにより、磁場誘導することによって、色を観測することで、温度の空間分布を調べることが可能になる。

[0042] 本発明の集合体は、上記で説明した本発明の化合物の有する特徴、すなわち、低温域、特に、体温域でコレステリック液晶性、低温域、特に、体温域での磁気特性、および温度依存性の構造色を示す。

[0043] 本発明の液晶性化合物は、該液晶滴の中に水滴を包含した液晶カプセルの形態に形成可能である。本発明において液晶カプセルとは、コア・シェル構造の液晶滴を意味しており、コアは水溶液、シェルは該コアを覆い、本発明の液晶性化合物で構成されている。

[0044] 本発明の液晶カプセルは、本発明の液晶化合物の有する特性を発揮させることができ、上記した用途への展開が可能である。すなわち、液晶カプセル（以下、「CLCカプセル」ということもある。）は、体温域でコレステリック液晶特性を示すことができ、また、磁気誘導可能であり、それらの特性を利用して、DDS、温度計等へ用途展開することができる。

[0045] 本発明のCLCカプセルは、例えば、マイクロ流体デバイスで製造することができる。マイクロ流体デバイスの使用は、本発明の液晶性化合物が、体温域の低い温度で液晶転移が可能のために可能となるものである。マイクロ流体デバイスの技術は、A. Rotem, et al. Lab Chip 12, 4263 (2012)や、A. S. Utada, et al. Science 308, 537 (2005)等すでに種々知られており、それらの技術を含め、公知の技術を適用することができる。

[0046] 本発明のCLCカプセルは、例えば、図3に示したようなマイクロ流体デ

バイスで製造することができる。図3に示したマイクロ流体デバイスは、角柱部材4内部の角形流路に、注入管5および回収管6を備えた構成をしている。角柱部材4、注入管5および回収管6は、例えばガラスで構成することが可能である。注入管5および回収管6は、例えば、キャピラリーを使用して構成することができる。

[0047] C L Cカプセルの作製は、注入管5から水溶液2を一定の流速で、角形流路のうち注入管の方向からは液晶1を一定の流速で、角形流路のうちもう一方の注入管と反対方向からは同じ水溶液2'（外水相）を一定の流速で注入する。液晶と水溶液が出会う界面でカプセルが形成され、C L Cカプセルが水溶液の中に分散した状態で回収管内部へと回収される。注入管5から注入する水溶液2として、所望の化合物等を溶解、分散させた水溶液を使用すれば、それらの化合物等を液晶カプセルに内包させることができる。また、本発明のC L Cカプセルを外水相と共に使用する場合は、外水相に所望の化合物等を溶解、分散させた水溶液を使用するようにしてもよい。

[0048] 角柱部材4、注入管5および回収管6の径、流速等を適宜変更設定することにより、コア外径、シェル外径の種々異なるC L Cカプセルを製造することができる。シェル外径（平均）で1 μ m～1 mmの範囲で、コア外径（平均）で1 μ m～1 mmの範囲で調整可能である。なお、本発明において、径（平均）は、数平均粒径で表した値である。

[0049] C L Cカプセルを製造する際に使用する水溶液は、所望の水溶液を使用することができる。水溶液の溶媒は、水であり、本発明の液晶化合物を溶解させない濃度でメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、アセトン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）等使用可能である。該水溶液には所望の物質を含有させることができる。例えば、D D Sとして使用する場合は、生理食塩水中に所定の薬剤を所定の量含有させた水溶液を使用できる。得られたC L Cカプセルの分散液は、そのままD D S溶液として使用することができる。薬剤の種類、濃度は適宜設定すればよい。ニトロキシドラジカルは抗酸化性と抗還元

性を有しているため、内包薬剤は酸化や還元からの保護が必要とされる薬剤の適用に適しているといえる。本発明のCLCカプセルは、体温域で使用でき、特に、本発明の液晶性化合物の磁気的特性を利用し、磁気誘導が可能であり、生体への直接DDSとしての適用が期待されるものである。

[0050] 溶媒は、水に代えて、本発明の液晶化合物を溶解しない溶媒、例えば、シリコンオイルやフッ素オイル等々を使用することもできる。

[0051] CLCカプセルを製造する際、液晶化合物は、流動性をよくするために、沸点の低い溶媒、例えば、アセトン、プロパノール、イソプロパノール、アセトン、テトラヒドロフラン等を添加して粘度を調整して使用することが望ましい。このような溶媒は、カプセル形成の際に接触する水溶液へ除去され、得られるCLCカプセルの液晶シェル中には存在しない。

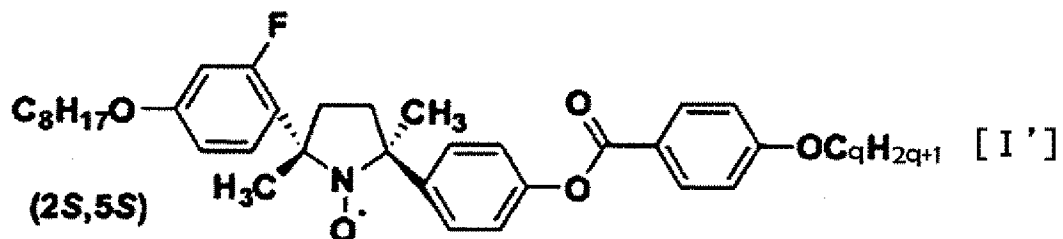
[0052] 本発明のCLCカプセルは、色素をコアに含ませるか、または色素をシェルに含ませることにより全方位レーザーとして機能させることができる。

実施例

[0053] 以下、具体的に実施例を用いて本発明を説明するが、本発明はそれらの実施例に限定的に解釈されるべきでなく、本発明の概念に接した当業者が想到し、実施可能であると観念するであろうあらゆる技術的思想、その具体的態様が本発明に含まれるものとして理解されるべきものである。

[0054] 下記式[I '] で表される化合物を、下記反応式[I V]に従って合成した。

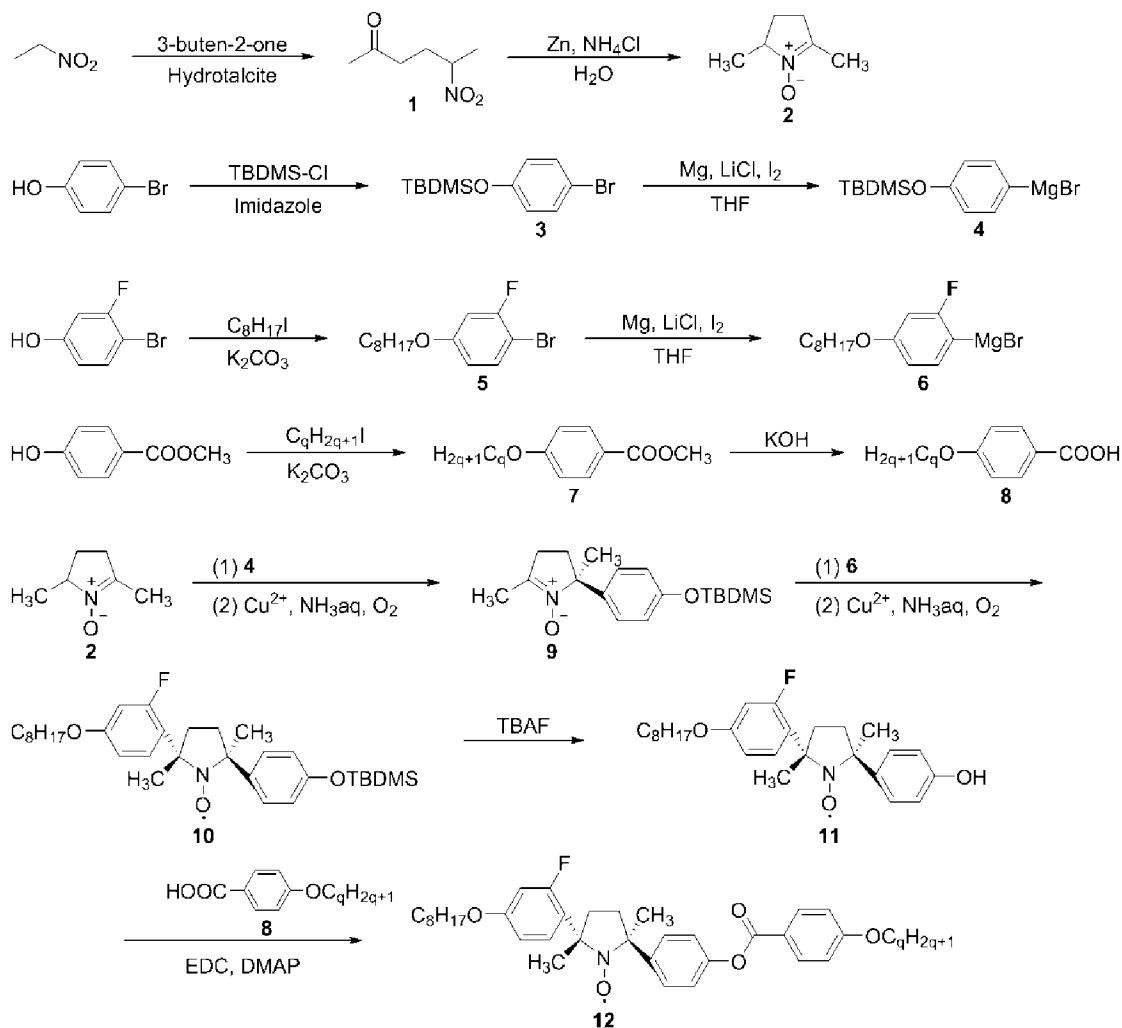
[0055] [化6]



[0056]

[化7]

[反応式IV]



[0057] 溶媒には全て和光純薬工業株式会社から購入したものを用いた。Grignard 反応、脱保護に用いるテトラヒドロフラン (THF) は、市販品をナトリウム/ベンゾフェノンから蒸留した後に用いた。

Wako : 和光純薬工業株式会社

TCI : 東京化成工業株式会社

[0058] なお、各段階の生成物の同定は、元素分析 (2400IIモデル ; PerkinElmer社製) ; E S R測定 (JES-FE1XGモデル ; JEOL社製) 、 I R (IRAffinity-1モデル ; SHIMADZU社製) 、 N M R (JNM-ECS400モデル ; JEOL社製) 、マスペクトル (JMS-700モデル ; JEOL社製) により適宜行った。

[0059] ニトロケトン1の合成

まず、3-ブテン-2-オン (3-buten-2-one) (TCI) 中の安定化剤を蒸留によって取り除いた。3-buten-2-one (400 mmol) とニトロエタン (nitroethane) (440 mmol、TCI) をメタノール (300 mL) に加え、30分間攪拌した。ハイドロタルサイト系固体触媒キョーワード1000 (協和化学工業株式会社) を8 g加え、反応完了まで室温で攪拌を続けた。ろ過によって触媒を取り除き、溶媒を留去した後、残渣を減圧蒸留することで、ニトロケトン1を得た (収率 ~80%)。

[0060] ジメチルニトロン2の合成

ニトロケトン1 (300 mmol)、 NH_4Cl (300 mmol、Wako) と水 (500 mL) をアイスバス中で攪拌し、Zn粉末 (1.2 mol、Wako) を反応液温度が 10°C を超えないようにゆっくり加えた。その後、室温までゆっくりと昇温しながら一晩攪拌を続けた。反応液をろ過し、得られたろ液を濃縮した後、クロロホルム (50 mL $\times$ 4) で抽出した。抽出液を無水 MgSO_4 で乾燥し、溶媒を留去した。その後さらに減圧蒸留を行い、オイル状のジメチルニトロン2をラセミ体として得た (収率 ~60%)。

[0061] TBDMS保護ブロモフェノール3の合成

4-ブロモフェノール (4-bromophenol) (100 mmol、Aldrich) と t -ブチルジメチルクロロシラン (tert-butyldimethylchlorosilane) (TBDMS) (99 mmol、TCI) をジメチルホルムアミド (DMF、120 mL) に溶解させ、イミダゾール (Imidazole) (250 mmol、Wako) を加え、室温で攪拌した。3時間後、飽和 NaHCO_3 水溶液 (50 mL) を加え、ヘキサンで抽出 (75 mL $\times$ 1, 50 mL $\times$ 2) した。有機相を1N NaOH 水溶液 (50 mL)、飽和 NaCl 水溶液 (100 mL $\times$ 4) でそれぞれ洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥後、溶媒を留去し、TBDMS保護ブロモフェノール3を得た (収率90%)。

[0062] 4-ブロモ-3-フルオロフェノール (4-bromo-3-fluorophenol) (100 mmol、Wako) と K_2CO_3 (200 mmol、Wako) にDMF (150 mL) を加え、窒素雰囲気下 60°C で60分間攪拌した。1-ヨードオクタン (99 mmol) を加え、 60°C で一晩攪拌を続けた。脱イオン水 (300 mL) を加えると、生成物がオイルとして析出し

た。この溶液をヘキサン (50 mL ×4) で抽出し、抽出液を1N NaOH水溶液 (100 mL)、飽和NaCl水溶液 (100 mL×4) でそれぞれ洗浄し、有機相を無水MgSO₄で乾燥後、溶媒を留去し、5を得た (収率90%)。

[0063] アルコキシ安息香酸8の合成

q = 6の場合

4-ヒドロキシ安息香酸メチル (3.0 g、20 mmol、TCI) とK₂CO₃ (5.5 g、40 mmol、Wako) をDMF (30 mL) に溶解させ60° Cで攪拌した。60分後、1-ヨードヘキサン (4.0 g、19 mmol、TCI) を加え、12時間60° Cで攪拌を続けた。脱イオン水 (100 mL) を加えると、生成物7が結晶として析出した。これをヘキサン (50 mL ×3) で抽出した後、1N NaOH水溶液 (50 mL) と飽和NaCl水溶液 (50 mL×3) で洗浄し、溶媒を減圧留去した。得られた白色固体をエタノール (30 mL) に溶解させ、25% KOH水溶液 (20 mL) を加え、16時間加熱還流を行った。その後、2N HClを水溶液が酸性になるまで滴下し、室温で6時間攪拌した。溶液をろ過し、白色結晶を減圧加熱下でよく乾燥させ、4-(ヘキシルオキシ)安息香酸8を得た (3.8 g、収率86%)。

[0064] q = 7の場合

4-ヒドロキシ安息香酸メチル (4.6 g、30 mmol、TCI) とK₂CO₃ (8.3 g、60 mmol、Wako) をDMF (45 mL) に溶解させ60° Cで攪拌した。60分後、1-ヨードヘプタン (6.6 g、29 mmol、Wako) を加え、12時間60° Cで攪拌を続けた。脱イオン水 (150 mL) を加えると、生成物7が結晶として析出した。これをヘキサン (50 mL ×3) で抽出した後、1N NaOH水溶液 (50 mL) と飽和NaCl水溶液 (50 mL×3) で洗浄し、溶媒を減圧留去した。得られた白色固体をエタノール (50 mL) に溶解させ、25% KOH水溶液 (30 mL) を加え、16時間加熱還流を行った。その後、2N HClを水溶液が酸性になるまで滴下し、室温で6時間攪拌した。溶液をろ過し、白色結晶を減圧加熱下でよく乾燥させ、4-(ヘプチルオキシ)安息香酸8を得た (6.4 g、収率90%)。

[0065] q = 8の場合

4-ヒドロキシ安息香酸メチル (3.0 g、20 mmol、TCI) とK₂CO₃ (5.5 g、20

mmol、Wako) をDMF (30 mL) に溶解させ60° Cで撹拌した。60分後、1-ヨードオクタン (4.8 g、19 mmol、Wako) を加え、12時間60° Cで撹拌を続けた。脱イオン水 (100 mL) を加えると、生成物7が結晶として析出した。これをヘキサン (50 mL ×3) で抽出した後、1N NaOH水溶液 (50 mL) と飽和NaCl水溶液 (50 mL×3) で洗浄し、溶媒を減圧留去した。得られた白色固体をエタノール (20 mL) に溶解させ、25% KOH水溶液 (20 mL) を加え、16時間加熱還流を行った。その後、2N HClを水溶液が酸性になるまで滴下し、室温で6時間撹拌した。溶液をろ過し、白色結晶を減圧加熱下でよく乾燥させ、4-(オクチルオキシ)安息香酸8を得た (3.8 g、収率76%)。

[0066] q = 9の場合

4-ヒドロキシ安息香酸メチル (1.5 g、10 mmol、TCI) とK₂CO₃ (2.8 g、20 mmol、Wako) をDMF (15 mL) に溶解させ60° Cで撹拌した。60分後、1-ヨードノナン (2.5 g、9.9 mmol、TCI) を加え、12時間60° Cで撹拌を続けた。脱イオン水 (50 mL) を加えると、生成物7が結晶として析出した。これをヘキサン (50 mL ×3) で抽出した後、1N NaOH水溶液 (50 mL) と飽和NaCl水溶液 (50 mL×3) で洗浄し、溶媒を減圧留去した。得られた白色固体をエタノール (20 mL) に溶解させ、25% KOH水溶液 (20 mL) を加え、16時間加熱還流を行った。その後、2N HClを水溶液が酸性になるまで滴下し、室温で6時間撹拌した。溶液をろ過し、白色結晶を減圧加熱下でよく乾燥させ、4-(ノニルオキシ)安息香酸8を得た (2.4 g、収率90%)。

[0067] q = 10の場合

4-ヒドロキシ安息香酸メチル (1.5 g、10 mmol、TCI) とK₂CO₃ (2.8 g、20 mmol、Wako) をDMF (15 mL) に溶解させ60° Cで撹拌した。60分後、1-ヨードデカン (2.7 g、9.9 mmol、TCI) を加え、12時間60° Cで撹拌を続けた。脱イオン水 (50 mL) を加えると、生成物7が結晶として析出した。これをヘキサン (50 mL ×3) で抽出した後、1N NaOH水溶液 (50 mL) と飽和NaCl水溶液 (50 mL×3) で洗浄し、溶媒を減圧留去した。得られた白色固体をエタノール (20 mL) に溶解させ、25% KOH水溶液 (20 mL) を加え、16時間加熱還流を行

った。その後、2N HClを水溶液が酸性になるまで滴下し、室温で6時間撹拌した。溶液をろ過し、白色結晶を減圧加熱下でよく乾燥させ、4-(ドデシルオキシ)安息香酸8を得た (2.2 g、収率80%)。

[0068] TBDMS保護ジアリールニトロキシド10の合成

グリニャール (Grignard) 反応と酸化反応を2度ずつ行うことで10を得た。

Mg (30 mmol、Acros Organics) とLiCl (33 mmol、Wako) を2口フラスコにとり、加熱減圧によって試薬とフラスコを良く乾燥させた後、フラスコをN₂で満たした。これにTHF (30 mL) を加え、反応開始の触媒としてヨウ素 (関東化学株式会社) を一欠片加えた。よく乾燥させておいた3 (30 mmol) をTHF (5 mL) で希釈し、これを加えることで反応を開始させ、0° Cで撹拌を続けることでGrignard試薬4を得た。他方で、よく乾燥させておいたジメチルニترون2 (20 mmol) をN₂で満たした別の2口フラスコに入れ、THF (10 mL) を加え、-98° Cに冷却し、Grignard試薬4を滴下した。ゆっくり昇温した後室温で一晩撹拌を続けた。翌日、反応液に飽和NH₄Cl水溶液 (100 mL) を注ぎ、ジクロロメタン (50 mL ×3) で抽出した。無水MgSO₄で乾燥後、溶媒留去を行った。残渣をメタノール (200 mL) に溶解させ、28% NH₃水 (5 mL、Wako) とCu(OAc)₂ · H₂O (1.0 mmol、関東化学株式会社) を加え、液が濃青色に変化するまで激しく撹拌し、反応液を減圧濃縮し、メタノールを完全に留去した。残渣にジクロロメタン (100 mL) と飽和NaHCO₃水溶液 (100 mL) を加え、有機相を分離した後、水相をジクロロメタン (50 mL) で抽出した。有機相を無水MgSO₄で乾燥後、溶媒を留去しニترون9を得た。

[0069] 得られたニترون9に、先と同様の方法で調製したGrignard試薬6を-98° Cで加え、ゆっくり昇温した後、室温で一晩撹拌を続けた。翌日、反応液に飽和NH₄Cl水溶液 (50 mL) を注ぎ、ジクロロメタン (50 mL ×2) で抽出を行った。無水MgSO₄で乾燥後、溶媒を留去し、残渣をメタノール (200 mL) に溶解させ、28% NH₃水 (5 mL) とCu(OAc)₂ · H₂O (1.0 mmol) を加え、液が濃青色に変化するまで激しく撹拌した後、反応液を減圧濃縮した。残渣にジクロロメタン (100 mL) と飽和NaHCO₃ (100 mL) 水溶液を加え、有機相を分離した後、

水相をジクロロメタン (50 mL) で抽出した。有機相を無水MgSO₄で乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (関東化学株式会社、ヘキサン/ジエチルエーテル=9/1) で精製し、TBDMS保護ジアリールニトロキシド10をラセミ体として得た (粗収率 ニトロン2から ~30%)。

[0070] 脱保護

TBDMS保護10 (5.0 mmol) をTHF (100 mL) に溶解させ、0° Cでテトラブチルアンモニウムフルオライド (Tetrabutylammonium fluoride) (1 mol/L THF溶液、TCI) を7 mL滴下し、20分間攪拌した。反応終結を確認後、この溶液に飽和NH₄Cl水溶液 (50 mL) を加え、ジエチルエーテルで抽出を行った (50 mL ×2)。有機相を飽和NaCl水溶液で洗浄した後、無水MgSO₄で乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/2-プロパノール=9/1) で精製し、フェノール性ジアリールニトロキシド11を得た (収率 ニトロン2から10~20%)。

[0071] 光学分割

キラル分取カラム (CHIRALCEL OD-H, 20 mm × 250 mm、粒径 (Particle size) 5 μm、DAICEL) を用いて、フェノール性ジアリールニトロキシド11をSS体とRR体に光学分割した。カラム温度は40° C、移動相はヘキサン/2-プロパノール=9/1とした。以下のエステル化には、トランス (S, S) 体またはトランス (R, R) のいずれかを用いた。いずれも99% ee以上であった。

[0072] エステル化

q = 6の場合

フェノール性ジアリールニトロキシド11 (0.071 g、0.17 mmol) と4-(ヘキシルオキシ)安息香酸8 (0.089 g、0.40 mmol) をジクロロメタン (50 mL) に溶解させた。この溶液にカルボジイミド系縮合剤1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドハイドロクロライド (1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride) (EDC · HCl、0.077 g、0.40 mmol、TCI) とN,N-ジメチル-4-アミノピリジン (N,N-dimethyl-4-aminopyridine

) (DMAP、0.015 g、0.12 mmol、TCI) を加え、エステル形成させた。飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/ジクロロメタン=2/8) と再結晶 (ヘキサン/2-プロパノール) によって精製しキラル常磁性液晶12(トランス (R, R) 体) を得た (0.056 g、収率52%)。

[0073] q = 7の場合

フェノール性ジアリールニトロキシド11 (0.094 g、0.22 mmol) と4-(ヘプチルオキシ)安息香酸8 (0.095 g、0.40 mmol) をジクロロメタン (50 mL) に溶解させた。この溶液にEDC・HCl (0.077 g、0.40 mmol、TCI) とDMAP (0.015 g、0.12 mmol、TCI) を加え、エステル形成させた。飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/ジクロロメタン=2/8) と再結晶 (ヘキサン/エタノール) によって精製しキラル常磁性液晶12 (トランス (S, S) 体) を得た (0.063 g、収率44%)。

[0074] q = 8の場合

フェノール性ジアリールニトロキシド11 (0.086 g、0.20 mmol) と4-(オクチルオキシ)安息香酸8 (0.060 g、0.24 mmol) をジクロロメタン (40 mL) に溶解させた。この溶液にEDC・HCl (0.046 g、0.24 mmol、TCI) とDMAP (0.012 g、0.1 mmol、TCI) を加え、エステル形成させた。飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/ジエチルエーテル=8/2) と再結晶 (ヘキサン) によって精製しキラル常磁性液晶12(トランス (R, R) 体) を得た (0.062 g、収率47%)。

[0075] q = 9の場合

フェノール性ジアリールニトロキシド11 (0.083 g、0.19 mmol) と4-(ノニルオキシ)安息香酸8 (0.054 g、0.20 mmol) をジクロロメタン (5 mL) に溶解させた。この溶液にEDC・HCl (0.045 g、0.23 mmol、TCI) とDMAP (0.0071 g、0.058 mmol、TCI) を加え、エステル形成させた。飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/ジエチルエーテル=8/2) と再結晶 (ヘキサン/ジエチルエーテル) によって精製しキラル常磁性液晶12(トランス (R, R) 体) を得た (0.090 g、収率70%)。

[0076] $q = 10$ の場合

フェノール性ジアリールニトロキシド11 (0.065 g、0.15 mmol) と4-(ドデシルオキシ)安息香酸8 (0.043 g、0.15 mmol) をジクロロメタン (3 mL) に溶解させた。この溶液にEDC・HCl (0.032 g、0.17 mmol、TCI) とDMAP (0.0037 g、0.03 mmol、TCI) を加え、エステル形成させた。飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/ジエチルエーテル=8/2) と再結晶 (ヘキサン/2-プロパノール) によって精製しキラル常磁性液晶12(トランス (R, R) 体) を得た (0.065 g、収率63%)。

[0077] 以上得られた液晶性化合物を夫々、

液晶性化合物C 6 ($q = 6$ に対応) ;

液晶性化合物C 7 ($q = 7$ に対応) ;

液晶性化合物C 8 ($q = 8$ に対応) ;

液晶性化合物C 9 ($q = 9$ に対応) ;

液晶性化合物C 10 ($q = 10$ に対応)

とする。

[0078] 下記表1に液晶性化合物C 6～C 10を同定するために行った元素分析結果、ESR測定、比旋光度 ($g/100\text{ ml}$) の結果を示した。

[0079]

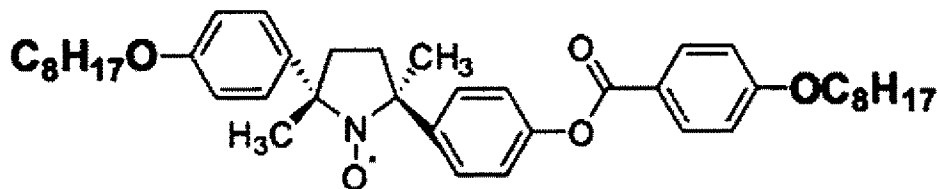
[表1]

液晶性化合物	E S R 測定		元素分析				比旋光度 (C = 濃度 (g / 1 0 0 m l))	e e (%)
	g 値	a N (mT)		C	H	N		
C 6	2.0061	1.32	予想値	74.02	8.12	2.21	96.3405 (0.0352)	99.5
			実測値	73.96	7.93	2.22		
C 7	2.0061	1.32	予想値	74.27	8.26	2.17	-59.2566 (0.0484)	99.6
			実測値	74.24	8.11	2.16		
C 8	2.0061	1.32	予想値	74.51	8.39	2.12	108.6207 (0.0406)	99.7
			実測値	74.48	8.40	2.14		
C 9	2.0061	1.32	予想値	74.74	8.51	2.08	91.6961 (0.0566)	99.7
			実測値	74.76	8.67	2.07		
C 1 0	2.0061	1.32	予想値	74.97	8.63	2.03	83.7736 (0.0424)	99.0
			実測値	74.96	8.67	2.05		

[0080] 比較液晶性化合物

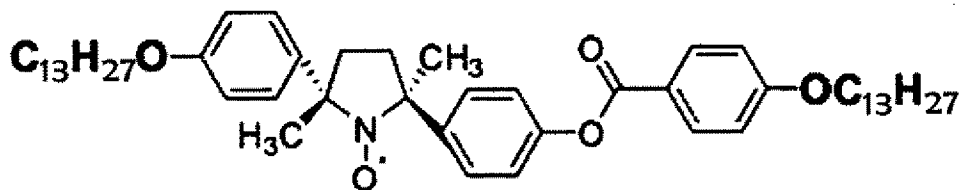
比較液晶性化合物として、以下の２種類の化合物を用いた。それぞれ、比較液晶性化合物C 8'、比較液晶性化合物C 1 3' という。

[0081] [化8]



[比較液晶化合物C8']

[化9]



[比較液晶化合物C13']

[0082] なお、比較液晶性化合物C 8'（トランス（S，S）体）は、Angew. Chem. Int. Ed., 43, 3677-3682(2004)に記載の方法により調製した。

比較液晶性化合物C 1 3'（トランス（S，S）体）は、Ferroelectrics, 343, 119-125（2006）に記載の方法により調製した。

[0083] 相の温度変化

本発明の液晶性化合物C 6～C 1 0および比較液晶性化合物C 8' およびC 1 3' を、偏光顕微鏡（B X 5 1：O l y m p u s社製）と示差走査熱量計（D S C－6 0：S H I M A D Z U社製）を使用し、2 0℃から昇温速度5℃/分で加熱し始め、1 1 0℃まで加熱し、相の温度変化を評価した。結果を図1に示す。

[0084] 図1に示されているように、本発明の液晶性化合物は、温度約3 6℃～約8 8℃でコレステリック相を示した。それに対して、比較液晶性化合物は、温度7 0℃を越えないとコレステリック相を示さなかった。本発明の液晶性化合物は、体温域でコレステリック相を示すことが分る。

[0085] 磁性特性

本発明の液晶性化合物C 6 ～C 1 0について以下のようにして磁性特性を評価した。

本発明の液晶性化合物C 6 ～C 1 0をそれぞれ0. 4 gをエーテル2 mLに溶解した。得られた溶解液を温水を満たした容器（5 0℃）に滴下し、液晶溶液を浮かべた。有機液晶分子を保温下で放置してエーテルを蒸発除去し、水面に液晶性化合物の粒子状の集合体を形成した。この液晶性化合物の集合体は液晶性を示していた。雰囲気温度（2 0℃）環境下、水面に分散した集合体の一つに最大磁場0. 5 テスラの永久磁石を接近させ、永久磁石を動かしたところ、それに伴い、集合体が動くことが観測された。

[0086] 本発明の液晶性化合物C 6 ～C 1 0について以下のようにして光学特性を評価した。

本発明の液晶性化合物C 6 ～C 1 0を水平配向処理したサンドイッチセルに封入することによりサンプルを調製し、顕微鏡（BX 5 1 : O l y m p u s 社製）と分光器（QE 6 5 P r o : O c e a n O p t i c s 社製）を使用し、コレステリック液晶相の可視光反射を観測した。結果を図2に示す。（図中、「d c」は、「℃」を示す。）

[0087] 図2に示されているように、コレステリック液晶相の可視光の選択反射が見られた。測定温度が5 5℃の時は、赤色であり、測定温度が8 0℃の時は青色を反射した。また、温度3 6度では、赤外領域の光を反射した。温度を調整することにより、青色から赤色まで反射光の色を変化させることができる。また、反射光により、環境温度が分ることになる。

[0088] C L Cカプセルの作製

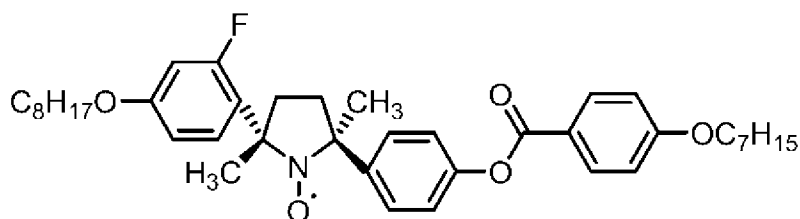
図3に示した構成のマイクロ流体デバイス（ガラス製）を使用し、PVAポリビニルアルコール水溶液でコア部が、本発明の液晶性化合物でシェル部が構成されているC L Cカプセルを製造した。角柱部材4は、外側の一片が1. 4 0 mm、内側の一片が1. 0 0 mmの断面正方形の角キャピラリーを使用し、注入管5、回収管6は、外径が0. 9 7 mm、内径が0. 7 0 mmの丸

キャピラリーを使用加工し、マイクロ流体デバイス（ガラス製）を構成したものである。

[0089] 流入管からはPVA水溶液を1.5 mL/hrの流速で、角形流路のうち注入管の方向から、本発明の液晶性化合物（常磁性液晶）を1.5～3.0 mL/hrの流速で、もう一方の注入管と反対方向からはPVA水溶液を10 mL/hrの流速で注入した。本発明の液晶性化合物（常磁性液晶）とPVA水溶液が出会う界面でカプセルが形成され、該カプセルは回収管内部へと回収された。

[0090] 本実施形態では、シェル部を構成する液晶化合物として下記構造を有する液晶性化合物を用いた。

[化10]



[0091] コア部および外水相には、10%PVA水溶液が用いられた。この際、本発明の液晶性化合物（常磁性液晶）にはその粘度を調整する目的で、アセトン（25wt%）を添加した。アセトン添加によって、等方相への相転移が誘起され、カプセル形成に容易な粘度に調整することができる。添加したアセトンはカプセル形成の際に接触する外水相へ除去することが可能である。作製直後のカプセルには、液晶相に特有な分子配向欠陥構造に由来する模様が確認でき、アセトンが除去されていることが確認できた（図4）。

[0092] 作製したCLCカプセルは、45℃で、10%PVA水溶液に静置することで分子配向を揃えることが可能である。配向を揃えた状態で、カプセルの大きさおよび、シェル部の厚みを、顕微鏡観察することにより測定した。その結果を図5に示す。図5中、「●」は外径、「○」は内径、「×」はシェル部厚み（=(外径-内径)/2）を示している。

[0093] 図5に示すように、およそ550 μmのCLCカプセルを作製することができた。また、流速を調整することで、シェル部の厚みを約30から60 μmの範囲で

調整することができた。

[0094] C L Cカプセルの構造色

作製したC L Cカプセルの温度依存性の構造色を観察した。観察は、反射型光学顕微鏡に分光器を接続することにより行った。図6は、60℃の環境下で観測されたC L Cカプセルの反射顕微鏡写真である。図6からわかるように、粒子の中心部が、呈色していることにより、C L Cカプセルは、液晶相の周期的ならせん超構造に依存する構造色、すなわち、コレステリック液晶の周期的ならせん構造に見られる選択反射光を反射していることがわかる。

[0095] 中心部における反射光のスペクトルの温度依存性を図7に示す。図7から解るように、C L Cカプセルからの構造色は温度依存性を示す。このことはシェルを構成している液晶のらせん超構造の周期が温度依存していることに起因するものである。図7に示すように、作製したC L Cカプセルの色は、可視光域の範囲で温度によって調整可能である。なお、「らせん超構造」における「超」は、分子構造ではないという意味で超という語を使用している。その意味を理解した上であれば、「らせん超構造」との表現は、単に「らせん構造」と表現と同義である。

[0096] C L Cカプセルの磁気誘導

作製したC L Cカプセルは水中で磁気誘導可能であった。カプセルに磁石を近づけると、カプセルは磁石に引きつけられた。またのその速度は、カプセルが磁石に近づくほど、つまり磁場勾配が大きくなるほど大きくなった。また、この過程においてカプセルの構造は保持されており、磁気誘導下において安定であった。

産業上の利用可能性

[0097] 本発明が提供した新規液晶性化合物は、体温域でコレステリック液晶性示し、磁気誘導可能であり、その特徴を利用したドラッグデリバリーシステムへの利用が可能である。

また、本発明が提供した新規液晶性化合物は、温度計、温度センサー利用

が可能である。

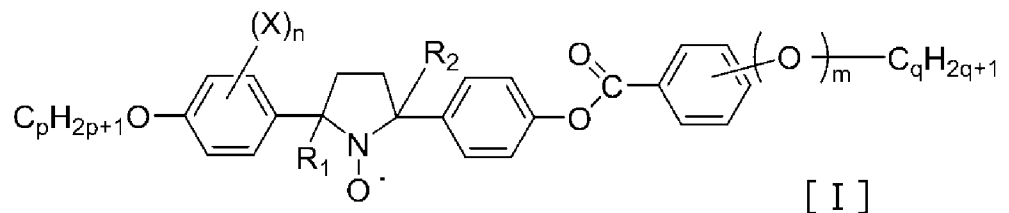
符号の説明

- [0098]
- 1 液晶
 - 2 水溶液
 - 2' 水溶液
 - 3 液晶カプセル
 - 4 角柱部材
 - 5 注入管
 - 6 回収管

請求の範囲

[請求項1] 下記式[I]で表される化合物：

[化1]



(式[I]中、Xは、ハロゲン原子またはハロゲン化メチル基である

；

n は、1 ～ 4 の整数を表す；

p は、4 ～ 18 の整数を表す；

q は、4 ～ 18 の整数を表す；

m は、0 または 1 である；

R₁ は、C 1 ～ C 4 の低級アルキル基を表す；そして

R₂ は、C 1 ～ C 4 の低級アルキル基を表す。) 。

[請求項2] ドキシル基の2つの不斉中心に結合したメチル基がトランス（±）体、トランス（S，S）体、またはトランス（R，R）体である、請求項1に記載の化合物。

[請求項3] q が、6 ～ 10 の整数である、請求項1または請求項2に記載の化合物。

[請求項4] p が、7 ～ 9 の整数である、請求項1 ～ 3 いずれかに記載の化合物。

[請求項5] p が8であり、q が、6 ～ 10 の整数である、請求項1または2に記載の化合物。

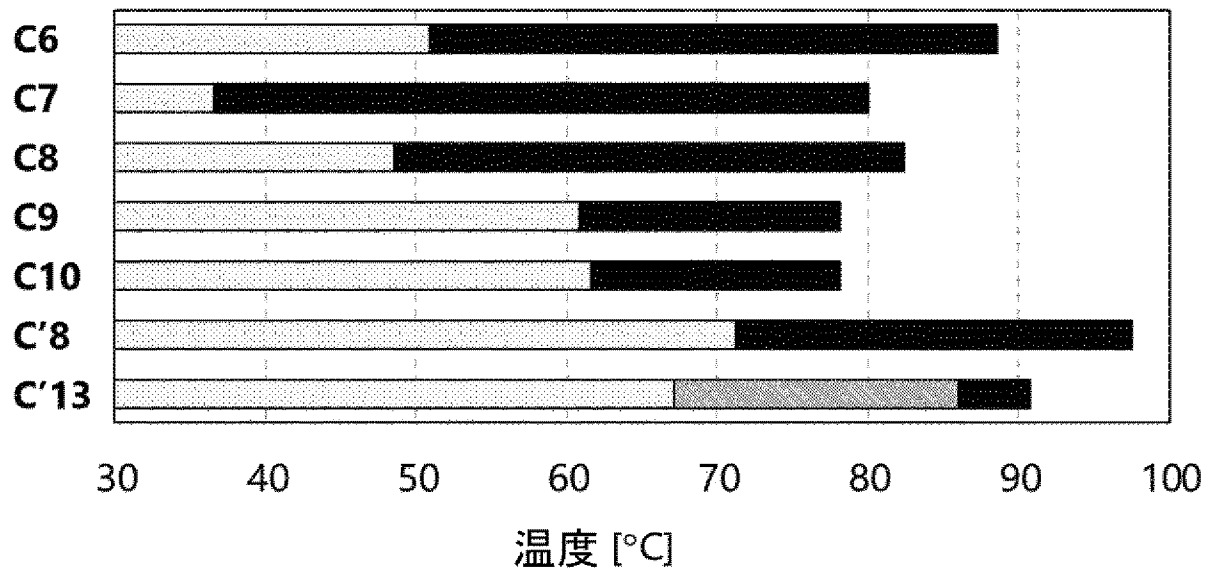
[請求項6] X が、F である、請求項1 ～ 5 いずれかに記載の化合物。

[請求項7] 請求項1 ～ 請求項6 いずれかに記載の化合物からなる、集合体。

[請求項8] 請求項1 ～ 請求項6 いずれかに記載の化合物を体温域で使用方法。

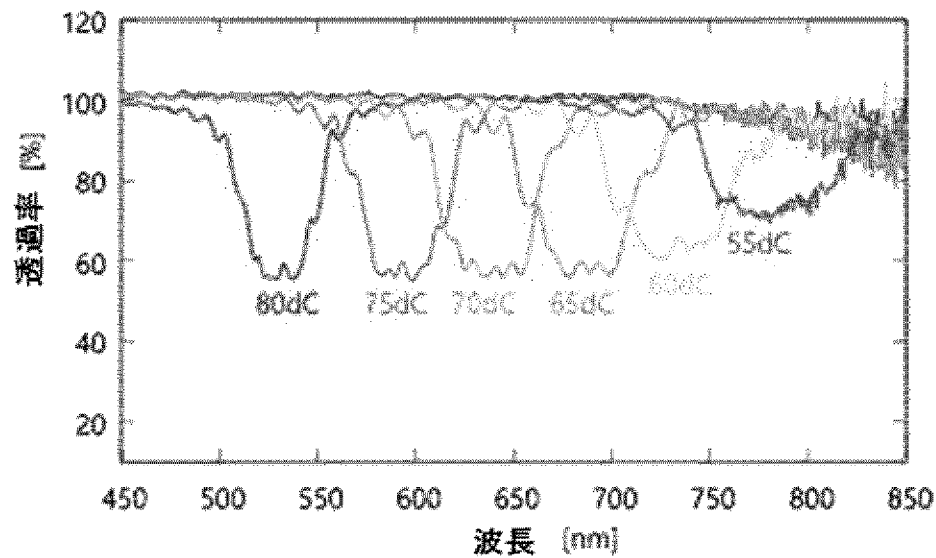
- [請求項9] 請求項7に記載の集合体を体温域で使用方法。
- [請求項10] 請求項1～請求項6いずれかに記載の化合物を構成要素として含む温度センサー。
- [請求項11] コアシェル構造のカプセルであって、コアが水溶液で構成され、シェルが請求項1～請求項6いずれかに記載の化合物を含む液晶で構成されている、液晶カプセル。

[図1]

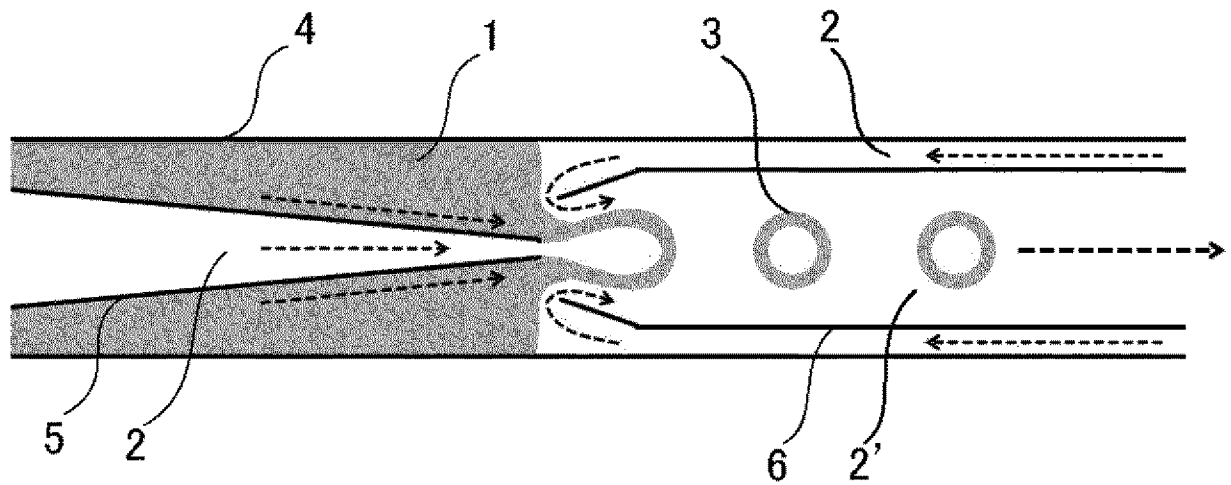


- Cr (結晶)
- SmC* (スメクチックC*)
- N* (コレステリック)

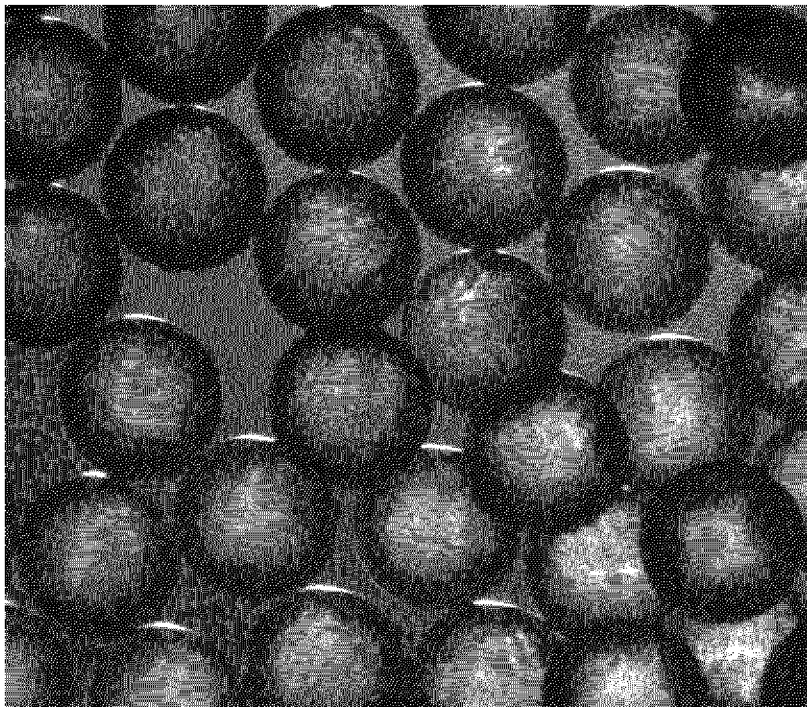
[図2]



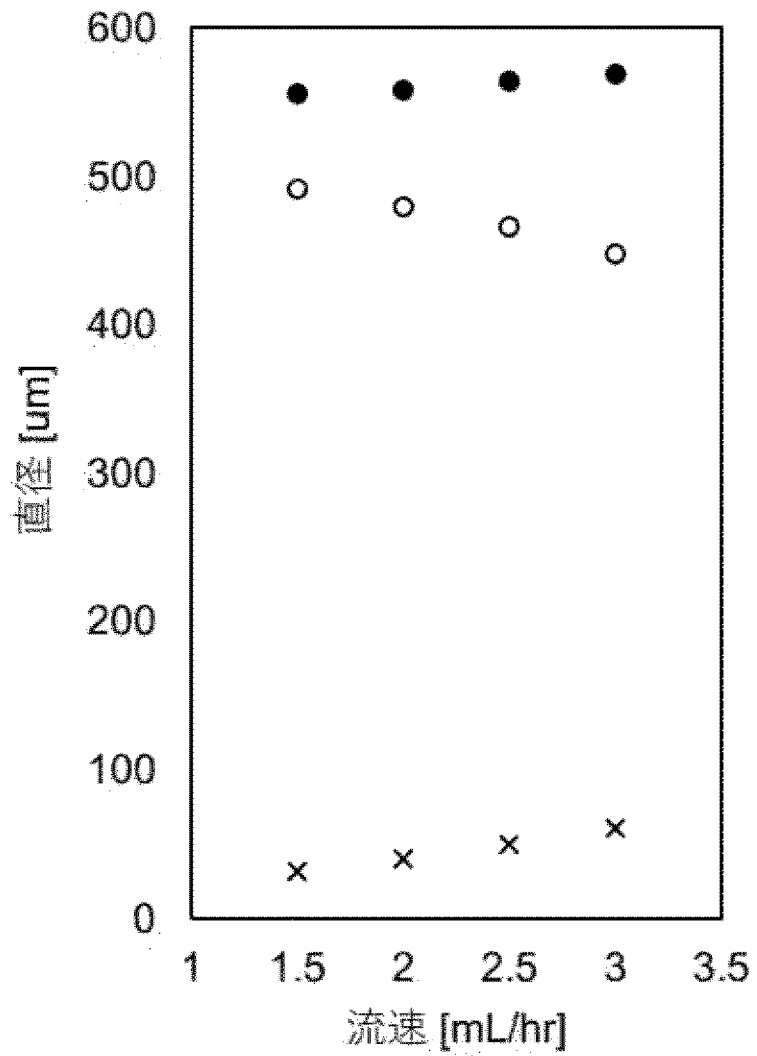
[図3]



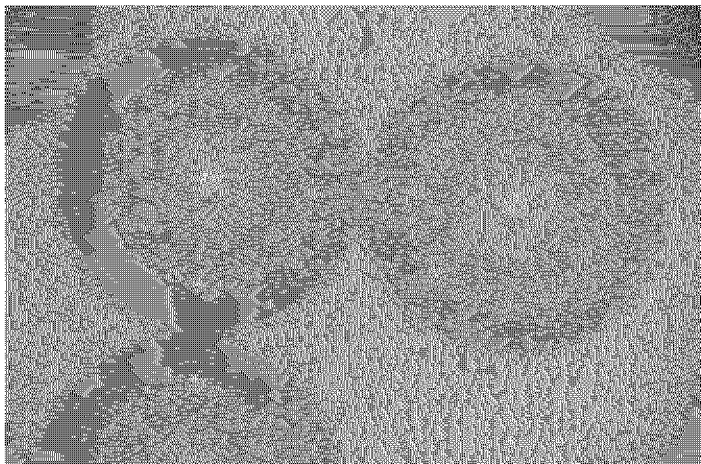
[図4]



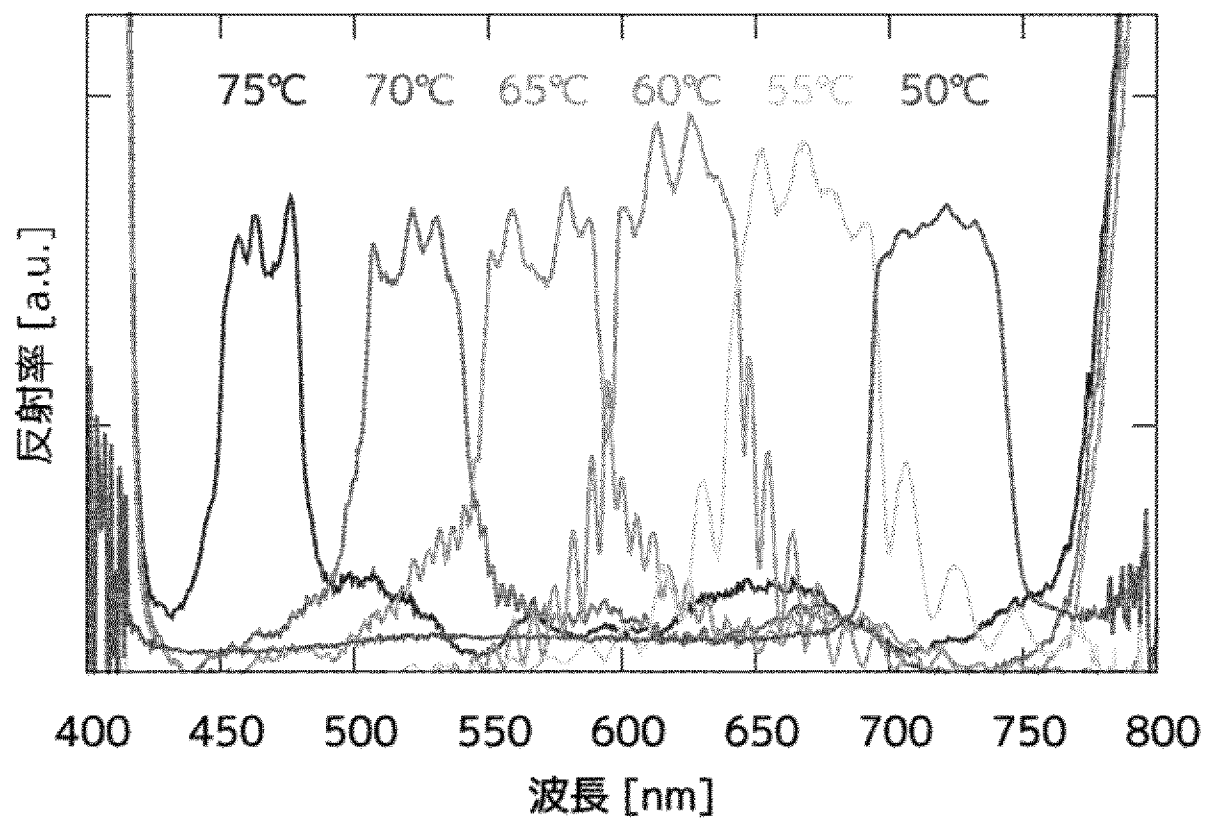
[図5]



[図6]



[図7]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/003741

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D207/46(2006.01)i, A61K9/50(2006.01)i, A61K47/22(2006.01)i, G01K11/12(2006.01)i

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)

C07D207/46, A61K9/50, A61K47/22, G01K11/12

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

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2017

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2017 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2017

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII), CApplus/REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2009-079020 A (Toray Fine Chemicals Co., Ltd.), 16 April 2009 (16.04.2009), entire text; particularly, claims; formula 1; paragraphs [0003], [0014], [0025] to [0026]; examples (Family: none)	1-11
Y	Takuya AKITA et al., "Chiral Jojisei Ekisho Zairyo no Gosei to Soten'i Kyodo", 95th Annual Meeting of the Chemical Society of Japan in Spring (2015) Koen Yokoshu III, 11 March 2015 (11.03.2015), page 640	1-11

☒ 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 application or patent 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
17 April 2017 (17.04.17)Date of mailing of the international search report
25 April 2017 (25.04.17)Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/003741

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Yoshiaki UCHIDA, "Expansion of temperature ranges of LC phaes of all-organic paramagnetic LC materials", Reports of Toyoda Physical and Chemical Research Institute, 2014, (67), pages 105 to 106, ISSN: 0372-039X	1-11
Y	Takuya AKITA et al., "Nitroxide Radical Kagobutsu no Ekishoso Ondo Han'i ni Okeru Chikanki Koka", 94th Annual Meeting of the Chemical Society of Japan in Spring (2014) Koen Yokoshu III, 12 March 2014 (12.03.2014), page 738	1-11
Y A	UCHIDA, Y. et al., Size Control of Cholesteric Liquid Crystalline Microcapsules, Molecular Crystals and Liquid Crystals, 2015, 613, pp. 82-87, ISSN: 1542-1406	11 1-10
A	AKITA, T. et al., Terminal Fluorinated Nitroxide Radical Liquid Crystalline Compounds, Molecular Crystals and Liquid Crystals, 2015, 613, pp. 174-180, ISSN: 1542-1406	1-11
A	JP 2009-215187 A (Toray Fine Chemicals Co., Ltd.), 24 September 2009 (24.09.2009), entire text (Family: none)	1-11
A	JP 2012-188388 A (Kyoto University), 04 October 2012 (04.10.2012), entire text (Family: none)	1-11
A	JP 2012-188389 A (Kyoto University), 04 October 2012 (04.10.2012), entire text (Family: none)	1-11

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D207/46(2006.01)i, A61K9/50(2006.01)i, A61K47/22(2006.01)i, G01K11/12(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D207/46, A61K9/50, A61K47/22, G01K11/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2017年
日本国実用新案登録公報	1996-2017年
日本国登録実用新案公報	1994-2017年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), Cplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 2009-079020 A (東レ・ファインケミカル株式会社) 2009.04.16, 全文、特に、特許請求の範囲、式1、段落[0003], [0014], [0025]-[0026]、実施例(ファミリーなし)	1-11
Y	秋田拓也ら, キラル常磁性液晶材料の合成と相転移挙動, 日本化学 会第95春季年会(2015)講演予稿集 III, 2015.03.11, p. 640	1-11
Y	内田幸明, 純有機磁性液晶の液晶温度範囲の拡大, 豊田研究報告, 2014, (67), pp. 105-106, ISSN: 0372-039X	1-11

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17.04.2017

国際調査報告の発送日

25.04.2017

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

早乙女 智美

4 P

3759

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	秋田拓也ら, ニトロキシドラジカル化合物の液晶相温度範囲における置換基効果, 日本化学会第 94 春季年会 (2014) 講演予稿集 III, 2014.03.12, p. 738	1-11
Y	UCHIDA, Y. et al., Size Control of Cholesteric Liquid Crystalline Microcapsules, Molecular Crystals and Liquid Crystals, 2015, 613, pp. 82-87, ISSN: 1542-1406	11
A		1-10
A	AKITA, T. et al., Terminal Fluorinated Nitroxide Radical Liquid Crystalline Compounds, Molecular Crystals and Liquid Crystals, 2015, 613, pp. 174-180, ISSN: 1542-1406	1-11
A	JP 2009-215187 A (東レ・ファインケミカル株式会社) 2009.09.24, 全文 (ファミリーなし)	1-11
A	JP 2012-188388 A (国立大学法人京都大学) 2012.10.04, 全文 (ファミリーなし)	1-11
A	JP 2012-188389 A (国立大学法人京都大学) 2012.10.04, 全文 (ファミリーなし)	1-11