

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7538314号
(P7538314)

(45)発行日 令和6年8月21日(2024.8.21)

(24)登録日 令和6年8月13日(2024.8.13)

(51)国際特許分類		F I		
C 0 7 C	69/675 (2006.01)	C 0 7 C	69/675	C S P
A 6 1 K	31/77 (2006.01)	A 6 1 K	31/77	
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	
請求項の数 10 (全31頁) 最終頁に続く				
(21)出願番号	特願2023-180936(P2023-180936)	(73)特許権者	323005511	
(22)出願日	令和5年10月20日(2023.10.20)		ケトリピックス セラポーティクス ゲー	
(62)分割の表示	特願2021-541233(P2021-541233)		エムベーパー	
	)の分割		ドイツ連邦共和国 D-2 0 4 5 9 ハン	
原出願日	平成31年1月23日(2019.1.23)		ブルグ ヘレングラベン 3 1	
(65)公開番号	特開2024-10045(P2024-10045A)	(74)代理人	110003694	
(43)公開日	令和6年1月23日(2024.1.23)		弁理士法人有我国際特許事務所	
審査請求日	令和5年10月23日(2023.10.23)	(74)代理人	100069073	
(31)優先権主張番号	PCT/EP2019/051117		弁理士 大貫 和保	
(32)優先日	平成31年1月17日(2019.1.17)	(72)発明者	ロッホマン、ディルク	
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		ドイツ D-5 8 4 5 3 ウィッテン ア	
			ルトウールーイムハウゼン通り 9 2 ア	
			イオーアイ オレオ ゲーエムベーパー内	
		(72)発明者	ライアー、セバスチャン	
			ドイツ D-5 8 4 5 3 ウィッテン ア	
			最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 ヒドロキシカルボン酸のポリオール系エステル製造方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

3-ヒドロキシ酪酸のポリグリセロールエステルが、
一般式 (I I I b)
$$R^2O-CH_2-CH(OR^2)-CH_2-[O-CH_2-CH(OR^2)-CH_2]_p-OR^2$$
 (I I I b)
を示すこと、
一般式 (I I I b)において、
・変数 p が、整数 1～4 であること、
・R² が、お互いに独立して、水素と、ラジカル CH₃-CH(OH)-CH₂-C(O)-と、R³ が (C₁-C₂₉-アルキル)-C(O)-またはラジカル (C₁-C₂₉-アルキル)-C(O)-を示すラジカル CH₃-CH(OR³)-CH₂-C(O)-とからなる群から選択されるラジカルを示すこと、ただし少なくとも 1 つのラジカル R² が、水素を示さないことを条件とすること、且つ、少なくとも 1 つのラジカル R² が、ラジカル CH₃-CH(OH)-CH₂-C(O)-と、R³ が (C₁-C₂₉-アルキル)-C(O)-を示すラジカル CH₃-CH(OR³)-CH₂-C(O)-からなる群から選択されるラジカルを示すことを条件とすることとを特徴とする 3-ヒドロキシ酪酸のポリグリセロールエステル。

【請求項 2】

一般式 (I I I b)において、R² が、お互いに独立して、水素及びラジカル CH₃-

CH(OH)－CH₂－C(O)－からなる群から選択されたラジカルを示すものであること、ただし少なくとも1つのラジカルR²が、水素を示さないことを条件とすることを特徴とする請求項1記載の3－ヒドロキシ酪酸のポリグリセロールエステル。

【請求項3】

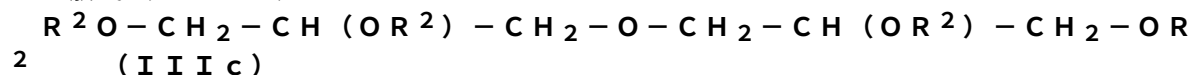
一般式(II Ib)において、R²が、お互いに独立して、ラジカルCH₃－CH(OH)－CH₂－C(O)－と、R³が(C₁－C₂₉－アルキル)－C(O)－及びラジカル(C₁－C₂₉－アルキル)－C(O)－からなる群から選択されるラジカルを示すラジカルCH₃－CH(OR³)－CH₂－C(O)－とからなる群から選択されるラジカルを示すこと、ただし少なくとも1つのラジカルR²が、ラジカルCH₃－CH(OH)－CH₂－C(O)－と、R³が(C₁－C₂₉－アルキル)－C(O)－を有するラジカルCH₃－CH(OR³)－CH₂－C(O)－とからなる群から選択されるラジカルを示すことを条件とすることを特徴とする請求項1または2記載の3－ヒドロキシ酪酸のグリセロールエステル。

10

【請求項4】

3－ヒドロキシ酪酸のグリセロールエステルが、

一般式(II Ic)



を示すこと、

一般式(II Ic)において、R²は、お互いに独立して、水素と、ラジカルCH₃－CH(OH)－CH₂－C(O)－と、R³が(C₁－C₂₉－アルキル)－C(O)－及びラジカル(C₁－C₂₉－アルキル)－C(O)－からなる群から選択されるラジカルCH₃－CH(OR³)－CH₂－C(O)－とからなる群から選択されるラジカルを示すこと、ただし少なくとも1つのラジカルR²は、水素を示さないことを条件とすること、且つ、少なくとも1つのラジカルR²は、ラジカルCH₃－CH(OH)－CH₂－C(O)－と、R³が(C₁－C₂₉－アルキル)－C(O)－を示すラジカルCH₃－CH(OR³)－CH₂－C(O)－とからなる群から選択されるラジカルを示すことを条件とすることを特徴とする請求項1または2記載の3－ヒドロキシ酪酸のポリグリセロールエステル。

20

【請求項5】

一般式(II Ic)において、R²は、お互いに独立して、水素と、ラジカルCH₃－CH(OH)－CH₂－C(O)－とからなる群から選択されるラジカルを示すこと、ただし少なくとも1つのラジカルR²は、水素を示さないことを条件とすることを特徴とする請求項4記載の3－ヒドロキシ酪酸のポリグリセロールエステル。

30

【請求項6】

一般式(II Ic)において、R²は、お互いに独立して、ラジカルCH₃－CH(OH)－CH₂－C(O)－と、R³が(C₁－C₂₉－アルキル)－C(O)－及びラジカル(C₁－C₂₉－アルキル)－C(O)－からなる群から選択されるラジカルを示すラジカルCH₃－CH(OR³)－CH₂－C(O)－とからなる群から選択されるラジカルを示すこと、ただし少なくとも1つのラジカルR²は、ラジカルCH₃－CH(OH)－CH₂－C(O)－と、R³が(C₁－C₂₉－アルキル)－C(O)－を示すラジカルCH₃－CH(OR³)－CH₂－C(O)－とからなる群から選択されるラジカルを示すことを条件とすることを特徴とする請求項4記載の3－ヒドロキシ酪酸のポリグリセロールエステル。

40

【請求項7】

請求項1または2による3－ヒドロキシ酪酸の少なくとも2つの異なるポリグリセロールエステルを含むことを特徴とする混合物。

【請求項8】

請求項1または2による3－ヒドロキシ酪酸の少なくとも1つのポリグリセロールエステルを含むことを特徴とする医薬組成物。

50

【請求項 9】

請求項 1 または 2 による 3-ヒドロキシ酪酸の少なくとも 1 つのポリグリセロールエステルを含むことを特徴とする食品生成物。

【請求項 10】

前記食品生成物が、栄養補助食品、機能性食品、新規食品、食品添加物、食品サプリメント、栄養補助食品、パワースナック、食欲抑制剤、強度スポーツサプリメント及び耐久性のスポーツサプリメントからなる群から選択されることを特徴とする請求項 9 記載の食品生成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、ケト体および関連する代謝の分野ならびに関連する疾患の治療に関する。

【0002】

特に、本発明は、3-ヒドロキシ酪酸のグリセリドを製造する方法並びにこれによって取得されまたはこれによって調合される反応生成物（いわゆる 3-ヒドロキシ酪酸のポリオールエステル、特に 3-ヒドロキシ酪酸のポリグリセロールエステル）、および、特に薬物または医薬品のような医薬組成物における、または、食品および／または食品生成物における使用、並びにそれらのさらなる適用または使用に関する。

【0003】

さらに、本発明は、本発明の方法によって得られるまたは生成される反応生成物（すなわち、3-ヒドロキシ酪酸のポリオールエステル、特に 3-ヒドロキシ酪酸のポリグリセロールエステル）を含む医薬組成物、特に薬物または医薬品に関すると共にそれらの適用または使用に関する。

20

【0004】

最後に、本発明は、本発明の方法、ならびにそれらの用途または使用に従って入手可能または製造される反応生成物（すなわち、3-ヒドロキシ酪酸のポリオールエステル、特に 3-ヒドロキシ酪酸のポリグリセロールエステル）を含有する食品および／または食品生成物、特に食品サプリメント、機能性食品、新規食品、食品添加物、食品サプリメント、ダイエット食品、パワースナック、食欲抑制剤、ならびに強度および／または耐久性スポーツサプリメントに関する。

30

【背景技術】

【0005】

人間のエネルギー代謝において、ブドウ糖は短期的に利用可能なエネルギー担体であり、水と二酸化炭素を放出することによってミトコンドリア内でエネルギーに代謝される。肝臓のグリコーゲン貯蔵は、夜の睡眠期間中にすでに空になるが、特に人間の中枢神経系（CNS）と心臓は永続的なエネルギー供給を必要とする。

【0006】

主に中枢神経系で利用できるブドウ糖の生理学的代替物は、いわゆるケト体（同義語でケトン体とも呼ばれる）である。

【0007】

40

ケト体という用語は、特に 3 つの化合物の総称であり、主に異化代謝状態（空腹、減量食、低炭水化物食など）で形成され、ケトosis（ケトン症）を生じるものである。ケト体という用語には、特に 3 つの化合物、アセトアセテート（同義語でアセタセテートとも呼ばれる）およびアセトン並びに 3-ヒドロキシ酪酸（以下、ベータヒドロキシ酪酸または BHB または 3-BHB とも呼ばれる）またはその塩（すなわち、3-ヒドロキシ酪酸またはベータヒドロキシ酪酸）を含むものであり、後者は前述の 3 つの化合物の中で最も重要である。3-ヒドロキシ酪酸またはその塩は、生理学的に（R）-エナンチオマーとして、すなわち（R）-3-ヒドロキシ酪酸（同義語として、3 位のキラリティーの中心を強調するために（3R）-3-ヒドロキシ酪酸とも呼ばれる）またはその塩を生じる。

【0008】

50

これらのケト体はまた、断食時または飢餓の間に脂肪分解によって体内に蓄積された脂質から生理学的に大量に提供され、エネルギー源のグルコースとほぼ完全に置き換えられる。

【0009】

ケト体は、ベータ酸化に由来するアセチル補酵素A（＝アセチル－C o A）から肝臓において形成される；それらは、人体においてアセチル補酵素Aの輸送可能な形を示している。しかし、ケト体を利用するためには、脳と筋肉は、ケト体をアセチル補酵素Aに戻すために要求される酵素を発現させることに最初に適応する必要がある。特に空腹時には、ケト体は、著しい量のエネルギー生産に貢献する。たとえば、しばらくすると、脳は1日のブドウ糖量の3分の1しか摂取できなくなる。

10

【0010】

生理学的に、ケト体は、脂肪酸分解の通常の間中生成物であるアセチル補酵素Aの形の活性化酢酸の2つの分子から合成され、前記中間生成物は、アセチル補酵素A単体と酵素HMG－C o Aシンターゼを使用して、中間生成物3－ヒドロキシ－3－メチルグルタリル－C o A（HMG－C o A）に延出し、最後にHMG－C o A－リアーゼがアセト酢酸を切断する。これらの3つのステップは、肝臓のミトコンドリア（リネンサイクル）でのみ行われ、3－ヒドロキシ酪酸は最終的にD－ベーターヒドロキシ酪酸デヒドロゲナーゼによってサイトゾルにおいて形成される。HMG－C o Aは、アミノ酸ロイシンの分解の最終生成物でもあると同時に、アセトアセテートは、アミノ酸フェニルアラニンとチロシンの分解中に形成される。

20

【0011】

自発的な脱炭酸は、アセトアセテートをアセトンに変化させる；それは、糖尿病患者や食事制限者の呼吸の中で時々知覚される。それは、身体においてさらに使用されることはできない。しかしながら、ケト体内のアセトンの割合は、非常に少ない。

【0012】

したがって、アセトアセテートは、生理学的に適切な形態の3ヒドロキシ酪酸または3－ヒドロキシ酪酸に還元的に変換されるが、二酸化炭素の放出を伴う生理学的に使用できないアセトンに分解することもでき、これは、重度のケトーシス、ケトアシドーシスにおいて（例えば、インスリン置換のない1型糖尿病患者において）、尿中、および呼気中で検出可能であり、嗅覚的に知覚可能である。

30

【0013】

3－ヒドロキシ酪酸は、現在、ナトリウム、マグネシウム、またはカルシウム塩としてウエイトトレーニング部門で使用され、市販されている。

【0014】

しかしながら、植物が3－ヒドロキシ酪酸を生成せず、動物の組織における3－ヒドロキシ酪酸が、ケトーシスにおいて死んで衰弱した動物でのみ発生するため、3－ヒドロキシ酪酸は知られていないか、進化の観点から人間にはごく少量しか存在しないことから、3－ヒドロキシ酪酸は、経口投与すると吐き気を引き起こす。遊離酸とその塩の形の3－ヒドロキシ酪酸も非常に苦味があり、重度の嘔吐や吐き気を引き起こす可能性がある。

【0015】

さらに、患者、特に新生児だけでなく、成人でさえも、これらの化合物が腎臓に損傷を与える可能性があるため、3－ヒドロキシ酪酸の大量の塩に恒久的に耐えることができない。

40

【0016】

さらに、3－ヒドロキシ酪酸とその塩の血漿半減期は、たとえ数グラムを摂取したとしても、ケトーシスが約3～4時間の間でしか持続しないため、非常に短いこと、つまり患者が、特に夜間において、3－ヒドロキシ酪酸またはその塩による治療の恩恵を継続的に受けることができないものである。代謝性疾患の場合、これは生命を脅かす状況につながる可能性がある。

【0017】

したがって、そのような代謝性疾患の場合、いわゆる中鎖トリグリセリド、いわゆるM

50

C Tが、現在ケト原性療法について使用される。すなわちカプロン酸、カプリル酸、およびカプリン酸の（すなわち飽和線状C₆-, C₈-, C₁₀-脂肪酸の）代謝変換が意図される。

【0018】

しかし、基本的には、製薬および臨床の観点から、3-ヒドロキシ酪酸はより効果的な医薬品-薬理学的目標分子であり、先行技術によれば、原則として多数の疾患の治療に使用できるが、生理的適合性がないため使用できない（例えば、エネルギー代謝の機能不全に関連する疾患、特にケト体代謝、または認知症、アルツハイマー病、パーキンソン病などの神経変性疾患、脂肪代謝性疾患など）。

【0019】

次の表は、純粋に例示的なものを示しているが、有効成分3-ヒドロキシ酪酸の潜在的な治療オプションまたは可能な症状を限定するものではない。

【0020】

【表1】

症状	治療効果
外傷性脳損傷	BHBの下では、神経細胞のアポトーシスとネクローシスの割合が低下する。
脳卒中	BHBの下では、神経細胞のアポトーシスとネクローシスの割合が低下する。
リフィーディング症候群	食欲不振、経腸または非経口の栄養摂取の中止および長期間の空腹の場合、デンプンまたはブドウ糖の消費は死に至る可能性がある（WHO計画のピーナッツペーストも参照）。BHBが、ここで治療薬として使用され、通常食物摂取をより迅速に得ることができる。
食欲抑制	BHBは中枢神経系（CNS）の空腹感を抑制する。
てんかん	発作の頻度を大幅に減らすための従来のケトン食療法は、患者の耐性が非常に低い。BHBはここですぐに効果的な代替手段を提供する。
アルツハイマー病、認知症	BHBの下では、患者はより良い認知能力を示す。BHBは神経変性疾患の予防にも効果的である。
脂肪酸酸化の障害（例：電子伝達タンパク質の欠陥）	エネルギー代謝に欠陥がある場合の栄養不足の補償。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0021】

したがって、特に人体または動物の身体の生理学的代謝において、3-ヒドロキシ酪酸またはその塩への直接的または間接的なアクセスを生理学的に可能にする効果的な前駆体または代謝物を見つけることができることが、製薬および臨床の観点から望ましい。

【0022】

その結果、従来技術は、3-ヒドロキシ酪酸またはその塩の生理学的に適切な前駆体または代謝産物を見つけるという試みを欠いてはいない。しかしながら、これまでのところ、従来技術において効率的な化合物は見出されていない。また、そのような化合物へのアクセスは、先行技術によれば可能ではなく、または容易に可能ではない。

【0023】

したがって、本発明の根底にある課題は、3-ヒドロキシ酪酸（すなわち、ベーターヒドロキシ酪酸またはBHBまたは3-BHB）またはそれらの塩の生理学的に適切なまたは生理学的に適合性のある前駆体および／または代謝産物を生成するための効率的な方法の提供である。

【0024】

そのような方法は、特に、効率的な方法でアクセス可能な、特に大量に、そして大量の有毒な副産物なしに、それぞれのBHB前駆体および／またはBHB代謝物を製造しなくてはならない。

【課題を解決するための手段】

【0025】

完全に驚くべき方法で、出願人は、3-ヒドロキシ酪酸（ベーターヒドロキシ酪酸またはBHBまたは3-BHB）のポリオールエステル、特にポリグリセロールエステルが、ケト体、3-ヒドロキシ酪酸またはその塩のための効率的かつ生理学的に有効なまたは生理学的に適合性のある前駆体および／または代謝物を示すことを発見し、これに関して、これらの化合物に直接的かつ効果的に、特に経済的並びに工業的に実現可能なアクセスを可能にするこれら化合物の効果的な製造方法を見いだしまたは開発することができた。

【0026】

したがって、上記の問題を解決するために、本発明は、本発明の第1の態様によれば、3-ヒドロキシ酪酸（ベーターヒドロキシ酪酸、BHBまたは3-BHB）のポリオールエステル、特にポリグリセロールエステルを製造する方法を提案する；さらに、本発明の方法の特に特別なおよび／または有利な実施形態は、関連する従属請求項の主題である。

【0027】

さらに、本発明は、本発明の第2の態様によれば、本発明の方法によって得られる反応生成物、または、それぞれの請求項による3-ヒドロキシ酪酸（ベーターヒドロキシ酪酸、BHB、または3）のポリオールエステル、特にポリグリセロールエステル、または、それぞれの請求項によってこれに関して取得可能な3-ヒドロキシ酪酸（ベーターヒドロキシ酪酸の少なくとも3つのポリオールエステル、特にポリグリセロールエステルに関するものである；さらに、本発明の方法の特に特別なおよび／または有利な実施形態は、関連する従属請求項の主題である。

【0028】

同様に、本発明は、本発明の第3の態様によれば、それぞれの独立請求項による医薬組成物、特に薬物または薬剤に関する；さらに、本発明のこの態様の特に特別なおよび／または有利な実施形態は、関連する従属請求項の主題である。

【0029】

さらに、本発明は、本発明の第4の態様によれば、それぞれの独立した請求項による人体または動物の体の疾患の治療的治療における使用のための、3-ヒドロキシ酪酸（ベーターヒドロキシ酪酸、BHBまたは3-BHB）の本発明の反応生成物、または、本発明のポリオールエステル、特にポリグリセロールエステル、予防的および／または治療的治療のための、または予防的および／または使用のための3ヒドロキシ酪酸（ベーターヒドロキシ酪酸、BHBまたは3-BHB）の少なくとも2つ、特に少なくとも3つのポリオールエステル、特にポリグリセロールエステルの本発明の混合物に関する。

【0030】

さらに、本発明は、本発明の第5の態様によれば、関連した独立請求項による予防的および／または治療的処置のため、または、人体または動物の身体の疾患の予防的および／または治療的処置のために医薬品を製造するための、3-ヒドロキシ酪酸（ベーターヒドロキシ酪酸、BHBまたは3-BHB）の本発明による反応生成物または本発明のポリオールエステル、特にポリグリセロールエステルまたは3-ヒドロキシ酪酸（ベーターヒドロキシ酪酸、BHBまたは3-BHB）の少なくとも2つ、特に少なくとも3つのポリオー

10

20

30

40

50

ルエステル、特にポリグリコールエステルの本発明の混合物の使用に関する。

【0031】

さらに、本発明は、本発明の第6の態様によれば、3-ヒドロキシ酪酸（ベーターヒドロキシ酪酸、BHBまたは3-BHB）の本発明の反応生成物の使用、または、本発明のポリオールエステル、特にポリグリセロールエステルの使用、または、関連する独立請求項による3-ヒドロキシ酪酸（ベーターヒドロキシ酪酸、BHBまたは3-BHB）の少なくとも2つ、特に少なくとも3つのポリオールエステル、特にポリグリセロールエステルの本発明の混合物の使用に関する。

【0032】

さらに、本発明は、本発明の第7の態様によれば、関連する独立請求項による食品および／または食品に関する；さらに、本発明による食品および／または食品の特に特別なおよび／または有利な実施形態は、関連する従属請求項の主題である。

【0033】

最後に、本発明は、本発明の第8の態様によれば、関連する独立請求項による3-ヒドロキシ酪酸（ベーターヒドロキシ酪酸、BHBまたは3-BHB）の本発明の反応生成物または本発明のポリオールエステル、特にポリグリセロールエステルの使用、または、食品および／または食品生成物に3-ヒドロキシ酪酸（ベーターヒドロキシ酪酸、BHBまたは3-BHB）の少なくとも2つ、特に少なくとも3つのポリオールエステル、特にポリグリセロールエステルの本発明の混合物の使用に関する；さらに、本発明による使用の特に特別なおよび／または有利な実施形態は、使用のための関連する従属請求項の主題である。

【0034】

繰り返しを回避する目的で、本発明の1つの態様に関してのみ以下に列挙される特徴、実施形態、利点などは、別の言及を要求することなしに、本発明の他の態様にも適用されることは言うまでもない。

【0035】

さらに、本発明の個々の態様および実施形態はまた、本発明の他の態様および実施形態との任意の組み合わせ、特に、すべての後方参照から生じるため、特徴および実施形態の任意の組み合わせで開示されると見なされ、特許請求の範囲は、結果として生じるすべての組み合わせの可能性に関しても広範囲に開示されていると見なされることは言うまでもない。

【0036】

以下に提供されるすべての相対的または百分率の重量ベースのデータ、特に相対的な量または重量データに関して、本発明の範囲内において、これらは、特に以下に定義するように、すべての成分または含有物を含めて、それぞれ合計が最大100%または100重量%となるように、常に当業者によって選択されるべきであることにさらに留意されたい；しかしながら、これは当業者にとって自明である。

【0037】

また、当業者は、本発明の範囲を離れることなく、必要に応じて、下記する範囲指定から逸脱することができる。

【0038】

さらに、以下に指定されるすべての値またはパラメータなどは、原則として、標準化または明示的に指定された測定方法、または当業者によく知られている決定または測定方法を使用して決定または識別できることが適用される。

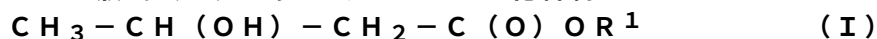
【0039】

これを述べた上で、本発明を以下により詳細に説明する。

【0040】

したがって、本発明の主題は、本発明の第1の態様によれば、3-ヒドロキシ酪酸（ベーターヒドロキシ酪酸、BHBまたは3-BHB）のポリオールエステル、特にポリグリセロールエステルを製造するための方法であって、

ここで、一般式 (I) の少なくとも 1 つの化合物



ここで、一般式 (I) において、ラジカル R^1 は、水素または C_1-C_4 -アルキル、特に C_1-C_4 -アルキル、好ましくはメチルまたはエチル、より好ましくはエチルであり、少なくとも 2 つのヒドロキシ基 (OH -基) を具備する少なくとも 1 つのポリオール (II)、特にポリグリセロールと反応するため、

反応生成物として、1 つまたは複数の 3-ヒドロキシ酪酸ポリオールエステル (III)、特に 3-ヒドロキシ酪酸ポリグリセロールエステルが得られる。

【0041】

上述したように、出願人は、非常に驚くべきことに、このように生成された 3-ヒドロキシ酪酸 (ベーター-ヒドロキシ酪酸、BHB または 3-BHB) のポリオールエステル、特にポリグリセロールエステル—同義語的に「3-ヒドロキシ酪酸ポリオールエステル、特に 3-ヒドロキシ酪酸ポリグリセロールエステル」(簡単にすると、「BHB ポリオールエステル」／「3-BHB ポリオールエステル」または「BHB ポリグリセロールエステル」／「3-BHB ポリグリセロールエステル」として参照されまたはさらに略的に、「BHB エステル」／「3-BHB エステル」として参照される) が効果的で有り、3-ヒドロキシ酪酸またはそれらの塩の生理学的に適合性のある前駆体および／または代謝物が、それらが生理学的に適合性を有することから、製薬または臨床用途で大量に使用することもできるものであることを発見した。

【0042】

本発明による製造方法を通じて初めて効率的な方法で入手可能な 3-ヒドロキシ酪酸の上記のポリオールエステル、特にポリグリセロールエステルは、遊離 3-ヒドロキシ酪酸の生理学的および薬理的に適切な代替物を示すものである。

【0043】

従来の有機合成による 3-ヒドロキシ酪酸のポリオールエステル、特にポリグリセロールエステルの製造は、3-ヒドロキシ酪酸は、重合して他の望ましくない副反応 (脱水、分解など) を受ける傾向が高まることから、複雑で費用がかかる。本発明の範囲内で、3-ヒドロキシ酪酸のポリオールエステル、特にポリグリセロールエステルを、特に 1 つの段階で、望ましくない副反応なしに製造することができる効率的に機能する製造方法を初めて提供することが可能となった。

【0044】

したがって、本発明の方法は、既知の市販の、とりわけ生理学的に無害な成分または抽出物 (出発化合物) から、3-ヒドロキシ酪酸の非毒性のポリオールエステル、特にポリグリセロールエステルを提供することを初めて可能にする。結果として得られた 3-ヒドロキシ酪酸のポリオールエステル、特にポリグリセロールエステルは、特に胃および／または腸で生理学的に分解され、有効含有物または有効成分として目標分子「3-ヒドロキシ酪酸」またはその塩を放出または生成することができる。

【0045】

さらに、前述の 3-ヒドロキシ酪酸のポリオールエステル、特にポリグリセロールエステルは、また、長期間にわたって大量に経口投与された場合 (例えば、1 日量 50 g 以上の投与) でも適合性を確保するための許容可能な味を含む。

【0046】

同様に、本発明による製造方法は、有毒な不純物を含まない 3-ヒドロキシ酪酸のポリオールエステル、特にポリグリセロールエステルを提供することを可能にする。

【0047】

さらに、適切な開始材料を使用して、この方法をエナンチオ選択的に実施することもできる。例えば、本発明によれば、製造方法は、経口投与されたとき (すなわち、腎臓を介しての排除) に、患者の腎系に負担をかけないように、生物学的に関連する形態、すなわち (R)-エナンチオマーを、特に酵素触媒作用によって濃縮されることを可能にする。ただし、原則として、特定の条件下で使用されて、(S)-エナンチオマーを濃縮するこ

10

20

30

40

50

とも可能である。

【0048】

さらに、任意のさらなる処理または精製工程を含む本発明による製造方法は、経済的に操作され、また大規模に実施されるものである。

【0049】

特に、本発明の製造方法は、市販の開始化合物を使用し、さらに、大規模な実施の場合でさえ、比較的単純なプロセス管理を可能にする。

【0050】

従来の従来技術の製造方法とは対照的に、本発明による製造方法は、複雑な出発材料を使用せず、単一のステップのみを使用する。それにもかかわらず、副生成物の形成が最小化または回避される本発明によれば、優れた生産性が達成される。

【0051】

さらに、本発明の方法は単純で経済的である。特に、本発明による方法は、通常、溶媒の非存在下および／または溶媒なしで（すなわち、質量反応として、または物質内の反応として、またはいわゆるバルク反応として）実施される；その結果、得られた反応生成物は、溶媒で汚染されておらず、方法または反応が実行された後、費用がかかり且つエネルギーを消費する方法において、溶媒を除去して廃棄したり、再利用したりする必要はない。さらに、有毒な副産物は形成されない。

【0052】

本発明による製造方法は、通常、3-ヒドロキシ酪酸の別々のポリオールエステル、特にポリグリセロールエステルの混合物、すなわちお互いに異なっている3-ヒドロキシ酪酸の少なくとも2つ、特に少なくとも3つのポリオールエステル、特にポリグリセロールエステルの混合物を、結果として生じる。得られた生の反応生成物または生の混合物は、公知の方法、特に残っている開始化合物および／または存在する副生成物を除去することによって精製することができ、さらに、必要に応じて、公知の方法、特に蒸留および／またはクロマトグラフィーによって分離される（例えば、個々のポリオールエステル、すなわち、3-ヒドロキシ酪酸のモノー、ジマー、トリマー等のポリオールエステルへの分画、または、個々の濃縮および劣化した部分を有する画分への分画等）。

【0053】

本発明の特定の実施形態によれば、一般式（I）の化合物は、ラセミ形態または（R）エナンチオマーの形態のいずれかで使用することができる。（R）-配置は、一般式（I）の化合物の3位にあるキラル炭素原子を参照する。

【0054】

本発明によれば、一般式（I）において、ラジカルR1がエチルを表す場合が好ましい。

【0055】

換言すれば、本発明によれば、一般式（I）の化合物として、式 $\text{CH}_3-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5$ の3-ヒドロキシ酪酸エチルエステル（3-ヒドロキシ酪酸エチル）が好ましい。

【0056】

これにより、特に効率的なプロセス制御と高生産性が可能になり、副生成物の形成が最小限に抑えられる。さらに、3-ヒドロキシ酪酸エチルエステルも大量に市販されており、遊離酸（すなわち、3-ヒドロキシ酪酸）よりも効率的に変換することもできる。特に、3-ヒドロキシ酪酸エチルエステルは、開始化合物として酢酸エチルのクライゼン縮合によって、大規模に得ることができる。

【0057】

特に、本発明の方法において、反応は、溶媒の非存在下および／または溶媒なしで実施される。これは、反応が質量の反応として、または物質の反応として、またはいわゆるバルク反応として実行されることを意味する。これは、得られた反応生成物が溶媒で汚染されておらず、方法または反応が実行された後、費用がかかり、エネルギーを消費する方法において溶媒を除去して廃棄または再利用する必要がないという利点を有する。驚くべき

ことに、それにもかかわらず、この方法または反応は、著しい副生成物の形なしに、高い変換率および生産性で実行される。

【0058】

本発明の特定の実施形態によれば、前記反応は、触媒、特に酵素および／または金属含有および／または金属ベースの酸性または塩基性触媒の存在下で、好ましくは酵素の存在下で実行されるものである。この特定の実施形態では、触媒は反応後に再利用されることが好ましい。

【0059】

しかしながら、この特定の実施形態の代替として、自己触媒的にまたは触媒の非存在下で反応を実施することも可能である。しかしながら、触媒の使用が好ましい。

【0060】

上記のように、本発明によれば、反応は、触媒としての酵素の存在下で実施することができる。

【0061】

これに関連して、酵素は、特に、シンテターゼ（リガーゼ）、カタラーゼ、エステラーゼ、リパーゼ、およびそれらの組み合わせから選択することができる。

本発明によれば、シンテターゼ（同義リガーゼ）は、特にリガーゼのクラスからの酵素である；リガーゼは、共有結合による2つ以上の分子の結合を触媒する酵素である。本発明の意味でのカタラーゼは、特に、過酸化水素を酸素および水に変換することができる酵素である。エステラーゼという用語は、特に、エステルをアルコールと酸に加水分解的に分解することができる酵素を示す（鹸化）；したがって、これらは特に加水分解酵素であり、脂肪分解エステラーゼはリパーゼとも呼ばれる。本発明の意味でのリパーゼは、特に、グリセリドなどの脂質から遊離脂肪酸を分解することができる酵素である（脂肪分解）。

【0062】

本発明の範囲内で、触媒として使用される酵素は、特にカンジダアンタルクティカ、ムコールミエハイ（リゾムコールミエハイ）、サーモマイセスランギノサス、カンジダルゴーサ、ニホンコウジカビ、シュードモナスフルオレッセンス、リゾープスデレマおよびシュードモナス属細菌およびそれらの組み合わせに由来することが可能であり、好ましくはカンジダアンタルクティカ、ムコールミエハイ（リゾムコールミエハイ）およびサーモマイセスランギノサスに由来するものである。

【0063】

特定の実施形態によれば、前記酵素は、固定化形態で、担体上に、好ましくはポリマー担体上に、好ましくはポリマー有機担体上に、より好ましくは疎水性を有して、さらにより好ましくはポリ（メタ）アクリル樹脂系の担体上に固定化して使用することができる。

【0064】

一般的な触媒の使用に関して上で説明したように、酵素が触媒として使用される場合、反応後に酵素を再利用することが好ましい。

【0065】

本発明の製造方法の枠内で、触媒としての酵素の存在下で反応を実施する場合、10℃～80℃の範囲内、特に20℃～80℃の範囲、好ましくは25℃～75℃の範囲内、より好ましくは45℃～75℃の範囲内、さらにより好ましくは50℃～70℃の範囲内の温度で反応を実施することが好ましい。

【0066】

酵素を触媒として使用する場合、使用される酵素の量は広範囲で変動する可能性がある。特に、前記酵素は、開始化合物（I）および（II）の総量に基づいて、0.001重量%～20重量%の範囲内、特に0.01重量%～15重量%の範囲内、好ましくは0.1重量%～15重量%の範囲内、好ましくは0.5重量%～10重量%の範囲の量で使用されるものである。それにもかかわらず、本発明の範囲を離れることなく、個々の場合または特定の用途のために、上記の量から離れる場合もある。

【0067】

本発明の特定の実施形態によれば、反応が触媒としての酵素の存在下で実施される場合、加えられる圧力範囲はまた、広い範囲内で変化することができる。特に、反応が触媒としての酵素の存在下で行われる場合、前記反応は、触媒としての酵素の存在下で、0.0001バール～10バールの範囲内、特に0.001バール～5バールの範囲内、好ましくは0.01バール～2バールの範囲内、より好ましくは0.05バール～1バールの範囲内の圧力で、さらにより好ましくは約1バールの圧力で実行される。

【0068】

本発明の代替の実施形態によれば、反応は、金属含有および／または金属ベースの酸性または塩基性触媒の存在下で実施することができる。

【0069】

金属含有および／または金属ベースの酸性または塩基性触媒の存在下で、反応が行われる本発明のこの代替実施形態によれば、触媒は、特に(i)例えば、NaOH、KOH、LiOH、Ca(OH)₂、NaOMe、KOMeおよびNa(OBu-tert.)のような塩基性触媒、特にアルカリまたはアルカリ土類水酸化物およびアルカリまたはアルカリ土類アルコール酸塩、(ii)例えば硫酸、塩酸、リン酸、硝酸、スルホン酸、メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸およびカルボン酸のような酸性触媒、特に鉱酸および有機酸、(iii)テトラブチレートチタン、スズ酸、酢酸亜鉛、三塩化アルミニウムおよびトリイソプロピルアルミニウムなどのルイス酸、特にチタン、スズ、亜鉛およびアルミニウム化合物に基づくルイス酸、および(iv)特にゼオライト、モンモリロナイト、モルデナイト、ハイドロタルサイト、アルミナなどのケイ酸鉱物、ゲルマネート、炭酸塩、酸化アルミニウム、およびそれらの組み合わせに基づく不均一系触媒、から選択することができる。

【0070】

この実施形態によれば、特にアルカリまたはアルカリ土類アルコール酸塩を触媒として使用することができる。

【0071】

特に、また、この実施形態によれば、金属含有および／または金属ベースの酸性または塩基性触媒に基づく触媒は、反応後に再利用されることが好ましい。

【0072】

本発明の特定の実施形態によれば、反応が、金属含有および／または金属ベースの酸性または塩基性触媒の存在下で実施される場合、温度は、広い範囲内で変化させることができる。特に、反応は、金属含有および／または金属ベースの酸性または塩基性触媒の存在下で、20℃～150℃の範囲内、特に50℃～140℃の範囲内、好ましくは70℃～130℃の範囲内、より好ましくは80℃～125℃の範囲内、さらにより好ましくは100℃～120℃の範囲内の温度で実施することができる。

【0073】

さらに、またこの実施形態によれば、触媒（すなわち、金属含有および／または金属ベースの酸性または塩基性触媒）もまた、広い量範囲内で変化させることができる：例えば、金属含有および／または金属ベースの酸性または塩基性触媒に基づく触媒は、開始化合物(I)および(II)の総量に基づいて、0.01～30重量%の範囲内、特に0.05～15重量%の範囲内、好ましくは0.1～15重量%の範囲内、好ましくは0.2～10重量%の範囲内の量で使用することができる。それにもかかわらず、本発明の範囲を離れることなく、特定の用途または個々の場合について上記の量から逸脱することも可能である。

【0074】

本発明のこの特定の実施形態によれば、反応が、金属含有および／または金属ベースの酸性または塩基性触媒の存在下で実施される場合、圧力範囲は、広い範囲内で等しく変化し得る。特に、反応は、金属含有および／または金属ベースの酸性または塩基性触媒の存在下で、0.0001バール～10バールの範囲内、特に0.001バール～5バールの範囲内、好ましくは0.01バール～2バールの範囲内、より好ましくは0.05バール

10

20

30

40

50

～１バールの範囲内、さらにより好ましくは約１バールの圧力で実施することができる。

【００７５】

開始材料または開始化合物の量に関する限り、これはまた、広い範囲内で変化させることができる。

【００７６】

特に副生成物の最小化に関して、プロセスの経済性および方法の過程の最適化を考慮すると、ポリオール（ⅠⅠ）、特にグリセロールのヒドロキシル基に基づく一般式（Ⅰ）の化合物が、等モル量から２００モル％のモル過剰までのモル量で、特に等モル量から１５０モル％のモル過剰までのモル量で、好ましくは等モル量から１００モル％のモル過剰までのモル量で使用されることが有利である。

【００７７】

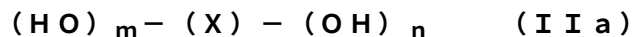
同様に、プロセスの経済性および方法の過程の最適化を考慮すると、特に副生成物を最小化することに関して、一般式（Ⅰ）の化合物およびポリオール（ⅠⅠ、特にポリグリセロールが、１：１～１０：１の範囲内、特に２：１～８：１の範囲内、好ましくは３：１～６：１の範囲内の一般式（Ⅰ）の化合物／ポリオール（ⅠⅠ）のモル比で使用される場合が利益的である。

【００７８】

本発明による方法において使用可能なポリオール（ⅠⅠ）に関する限り、ポリオール（ⅠⅠ）が少なくとも３つのヒドロキシル基を具備する場合が特に好ましい。

【００７９】

本発明の方法の特別な実施例によれば、ポリオール（ⅠⅠ）が一般式（ⅠⅠａ）



に対応することが特に提供されることが好ましい。

この一般式（ⅠⅠａ）において、

・ X は、有機ラジカルであって、特に、４～２０個の炭素原子および場合により１～９個の酸素原子を含む優先的に飽和した有機ラジカル、アルキルラジカルまたは（ポリ）アルキルエーテルラジカル、特に（ポリ）アルキレングリコールラジカルから優先的に選択され、より好ましくは $C_4 - C_{20}$ -アルキルラジカルまたは $C_4 - C_{20}$ -（ポリ）アルキルエーテルラジカル、特に $C_4 - C_{20}$ -（ポリ）アルキレングリコールラジカルから選択されるもの；および

・ 変数 m と n は、それぞれお互いに独立しており、１～１０までの整数を示すものである。

【００８０】

特に、本発明によれば、これに関連して、ポリオール（ⅠⅠ）のヒドロキシル基は、ラジカル X の任意の位置にあり、優先的に、少なくとも１つのヒドロキシル基が末端である（すなわち、一級ヒドロキシル基である）ことが好ましい。

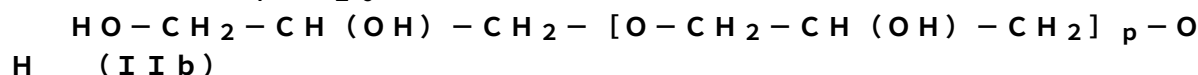
これは、特に、ヒドロキシル基が有機ラジカル X の任意の位置に配置または提供され得ることを意味する。（ただし、好ましくは、少なくとも１つのヒドロキシル基が末端である、および／または一級ヒドロキシル基であるということが条件である）。

【００８１】

特に、本発明の方法の範囲内で使用できるポリオール（ⅠⅠ）は、ポリエーテルポリオールおよびアルカンポリオールおよびそれらの組み合わせ、特に $C_4 - C_{20}$ -ポリエーテルポリオールおよび $C_4 - C_{20}$ -アルカンポリオール、好ましくは $C_4 - C_{20}$ -ポリエーテルポリオールおよび $C_4 - C_{20}$ -アルカンジオール、より好ましくはポリエーテルポリオール、さらにより好ましくは $C_4 - C_{20}$ -ポリエーテルポリオールから選択されることが好ましい。

【００８２】

本発明による方法の特別な実施形態によれば、ポリオール（ⅠⅠ）は、ポリエーテルポリオール、特に $C_4 - C_{20}$ -ポリエーテルポリオール、好ましくは、一般式（ⅠⅠｂ）



10

20

30

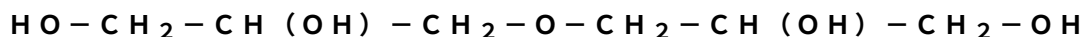
40

50

のポリグリセロールから選択されることが好ましい。尚、一般式 (I I b) において、変数 p は、1～4の整数、特に1または2、好ましくは1を示すものである。

【0083】

本発明による方法の特別な実施形態によれば、前記ポリオール (I I) は、式 (I I c)



(I I c)

のジグリセロールであることが好ましい。

【0084】

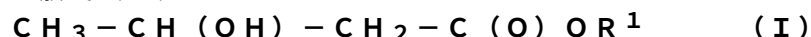
本発明による方法のさらに特別な実施形態によれば、ポリオール (I I) は、

アルカンジオール、特に C_4-C_{20} -アルカンジオール、優先的に線状または分枝状のアルカンジオール、好ましくは線状または分枝状の C_4-C_{20} -アルカンジオール、より好ましくは線状 C_4-C_{20} -アルカンジオール、さらにより好ましくは少なくとも1つの末端および／または一級ヒドロキシル基を有する線状 C_4-C_{20} -アルカンジオール、さらにより好ましくは、ペンタンジオール、特に1, 2ペンタンジオールから選択することが好ましい。

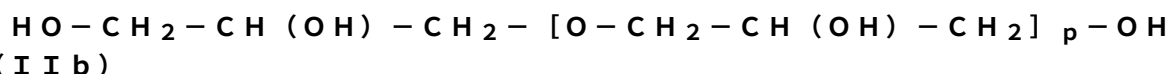
【0085】

本発明の好ましい実施形態によれば、本発明のこの態様による本発明は、3-ヒドロキシ酪酸 (ベーターヒドロキシ酪酸、BHBまたは3-BHB) のポリオールエステル、特にポリグリセロールエステルを製造するための方法、特に上記で定義された方法に関するもので、

一般式 (I)



であって、一般式 (I) において、ラジカル R^1 が、水素または C_1-C_4 -アルキル、特に C_1-C_4 -アルキル、好ましくはメチルまたはエチル、より好ましくはエチルを示す少なくとも1つの化合物が、少なくとも2つのヒドロキシル基 (OH-基) を具備する少なくとも1つのポリオール (I I)、特にポリグリセロールと反応し、前記ポリオール (I I) が、ポリエーテルポリオール、特に C_4-C_{20} -ポリエーテルポリオール、好ましくは一般式 (I I b)

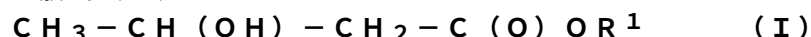


のポリグリセロールから選択され、一般式 (I I b) において、変数 p は、1～4の整数、特に1または2、好ましくは1を示すものであり、これによって、反応生成物として、1つまたは複数の3-ヒドロキシ酪酸ポリオールエステル (I I I)、特に3-ヒドロキシ酪酸ポリグリセロールエステルが得られるものである。

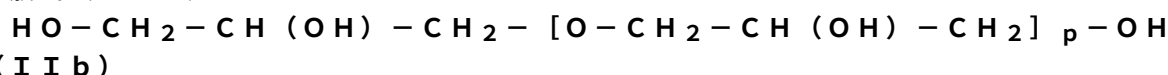
【0086】

本発明の別の好ましい実施形態によれば、本発明のこの態様による本発明は、3-ヒドロキシ酪酸 (ベーターヒドロキシ酪酸、BHBまたは3-BHB) のポリオールエステル、特にポリグリセロールエステルを製造するための方法、特に上記で定義された方法に関するもので、

一般式 (I)



であって、一般式 (I) において、ラジカル R^1 がエチルを示す少なくとも1つの化合物が、少なくとも2つのヒドロキシル基 (OH-基) を具備する少なくとも1つのポリオール (I I)、特にポリグリセロールと反応し、前記ポリオール (I I) が、一般式 (I I b)



のポリグリセロールから選択され、一般式 (I I b) において、変数 p は、1または2、好ましくは1を示すものであり、これによって、反応生成物として、1つまたは複数の3-ヒドロキシ酪酸ポリオールエステル (I I I)、特に3-ヒドロキシ酪酸ポリグリセロ

10

20

30

40

50

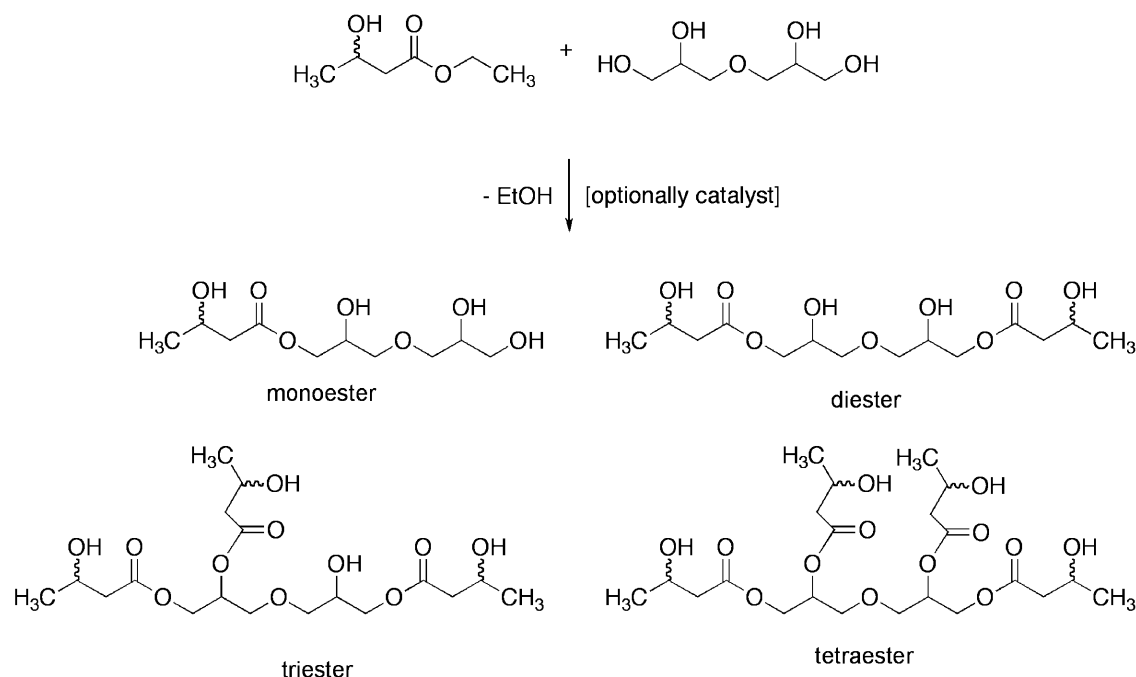
ールエステルが得られるものである。

【0087】

以下の反応または合成スキームは、本発明によれば特に好ましいアプローチを示している（反応制御に応じて、個々のエステルまたはそれらの2つ以上の混合物のいずれかが得られる）：

【0088】

【化1】



【0089】

本発明による方法において、反応の間、一般式（I V）

R^1-OH (I V)

による化合物が、同時に形成され、

ここで、一般式（I V）において、ラジカル R^1 は、水素または C_1-C_4 -アルキル、特に C_1-C_4 -アルキル、好ましくはメチルまたはエチル、より好ましくはエチルを示すものである。

【0090】

特に、これに関連して、一般式（I V）による化合物が、反応から除去され、特に好ましくは蒸留による連続的な除去によって連続的に除去されることが好ましい。このようにして、反応平衡は効率的に反応生成物の側にシフトする。また、このようにして副生成物の形成が最小限に抑えられるか、防止される。

【0091】

本発明の製造方法の範囲内で、反応生成物、特に反応生成物の組成、特に様々な3-ヒドロキシ酪酸ポリオールエステルz（I I I）の存在、特に3-ヒドロキシ酪酸ポリグリセロールエステル、および混合物の場合のそれらの比率は、反応条件によって、特に反応温度（変換温度）を選択することによって、特に反応圧力（変換圧力）を選択することによって、および／または、触媒を提供し、種類および／または量に関してそのような触媒を選択することにより、および／または開始化合物（抽出物）の量を選択することによって、および／または、上で定義された一般式（I V）による化合物の除去を提供することによって、制御および／または調節することができる。

【0092】

反応後、得られた反応生成物は、さらなる精製または後処理ステップに供することができる。

【0093】

これに関連して、得られた反応生成物は、反応が実行された後に分画することができ、特に蒸留によって分画することができる。

【0094】

また、未反応の開始化合物（I）および／または（II）は、反応生成物から分離され、その後再利用される。

【0095】

本発明による製造方法の特別な実施形態によれば、反応が行われた後も反応生成物中にまだ存在するヒドロキシル基は、少なくとも部分的に、好ましくは完全に、官能化、特にエステル化されるように、特に進行することが可能である。特に、反応の後に、まだ存在するヒドロキシル基の部分的、特に完全な官能化、特にエステル化が続く可能性がある。

10

【0096】

本発明の方法のこの特定の実施形態では、特に、ヒドロキシル基の官能化、特にエステル化は、カルボン酸無水物、特にC₂-C₃₀-カルボン酸無水物、好ましくはC₂-C₁₀-カルボン酸無水物、好ましくはC₇-カルボン酸無水物との反応によって実施することができる。C₂-C₃₀-カルボン酸無水物、好ましくはC₂-C₁₀-カルボン酸無水物、好ましくはC₇-カルボン酸無水物は、線状（直鎖）または分枝状、飽和またはモノ-またはポリ不飽和C₂-C₃₀-カルボン酸無水物、好ましくはC₂-C₁₀-カルボン酸無水物、好ましくはC₇-カルボン酸無水物であり得る。

20

【0097】

反応後にまだ存在するヒドロキシル基の官能化、特にエステル化を含む本発明による特に好ましいアプローチは、以下の反応または合成スキームによって示される（ここで、反応中の反応制御に応じて、個々のエステルまたはそれらの2つ以上のそれぞれの混合物のいずれかが得られ、以下の反応または合成スキームにおいて、ラジカルRは、式C₁H₃-（CH₂）_x=0-28-C（O）-）のラジカルを示す）。

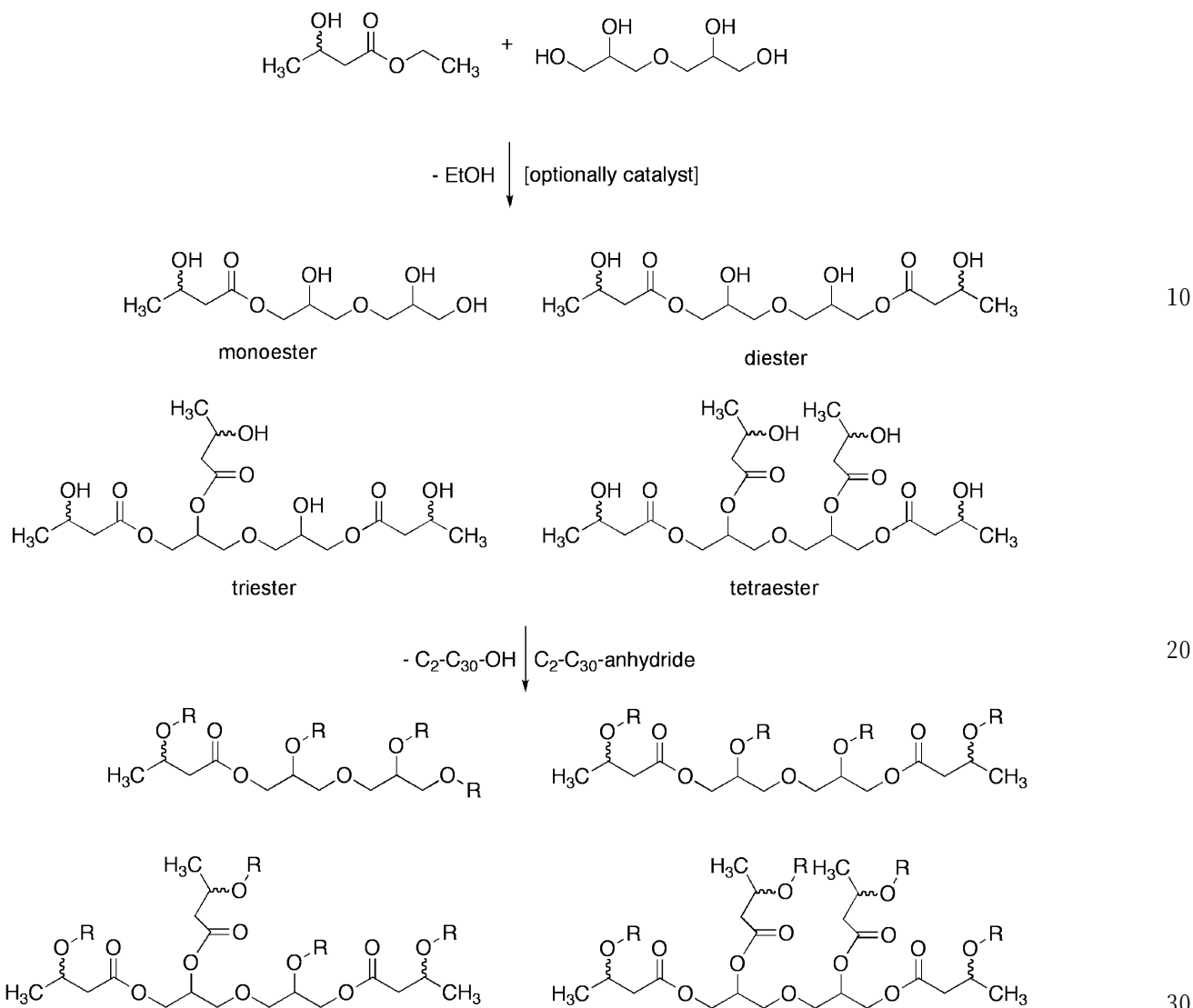
【0098】

30

40

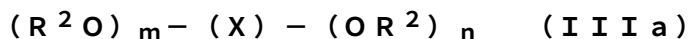
50

【化 2】



【0099】

本発明の方法の範囲内で、反応生成物として、一般式（ⅠⅠⅠa）



の1つ以上の3-ヒドロキシ酪酸ポリオールエステル（ⅠⅠⅠ）、特に3-ヒドロキシ酪酸ポリグリセロールエステルが得られることが好ましい。尚、一般式（ⅠⅠⅠa）において、

・Xは、有機ラジカル、特に4～20個の炭素原子を含み、任意に1～9個の酸素原子を含み、アルキルラジカルまたは（ポリ）アルキルエーテルラジカル、特に（ポリ）アルキレングリコールから選択され、より好ましくは優先的に選択される優先的に飽和した有機ラジカルを表す。ラジカル、より好ましくは、 C_4-C_{20} -アルキルラジカルまたは C_4-C_{20} -（ポリ）アルキルエーテルラジカル、特に C_4-C_{20} -（ポリ）アルキレングリコールラジカルから選択される；

・変数mおよびnは、それぞれお互いに独立しており、1～10までの整数を示す；

・ R^2 は、お互いに独立して、水素、ラジカル $\text{CH}_3-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ または $\text{R}^3 = (\text{C}_1-\text{C}_{29}-\text{アルキルを有するラジカル})-\text{CH}_3-\text{CH}(\text{OR}^3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ を示すものであるが、ただし少なくとも1つのラジカル R^2 、特に少なくとも2つのラジカル R^2 、特に少なくとも2つのラジカル R^2 が水素を示さないことを条件として、且つ、ただし少なくとも1つのラジカル R^2 、特に少なくとも2つのラジカル R^2 が、ラジカル $\text{CH}_3-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ または $\text{R}^3 = (\text{C}_1-\text{C}_{29}-\text{ア$

ルキル) - C (O) を有するラジカル $\text{CH}_3 - (\text{CH}(\text{OR}^3) - \text{CH}_2 - \text{C}(\text{O}) -$ を示すことを条件とする。

【0100】

特に、基 $\text{R}^2\text{O}-$ は、ラジカル X の任意の位置にあり得る（好ましくは、少なくとも1つのグループ $\text{R}^2\text{O}-$ が末端である）。

【0101】

特に、上記の一般式 (III a) では、 R^2 は、お互いに独立して、水素またはラジカル $\text{CH}_3 - \text{CH}(\text{OH}) - \text{CH}_2 - \text{C}(\text{O}) -$ を示すことが好ましいが、ただし少なくとも1つのラジカル R^2 、特に少なくとも2つのラジカル R^2 が水素を示さないことを条件とする。

【0102】

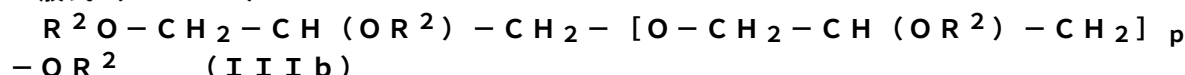
特に、上記の一般式 (III a) において、 R^2 は、お互いに独立して、ラジカル $\text{CH}_3 - \text{CH}(\text{OH}) - \text{CH}_2 - \text{C}(\text{O}) -$ または $\text{R}^3 = (\text{C}_1 - \text{C}_{29} - \text{アルキル}) - \text{C}(\text{O}) -$ であるラジカル $\text{CH}_3 - \text{CH}(\text{OR}^3) - \text{CH}_2 - \text{C}(\text{O}) -$ またはラジカル $(\text{C}_1 - \text{C}_{29} - \text{アルキル}) - \text{C}(\text{O}) -$ を示すものであるが、ただし少なくとも1つのラジカル R^2 、特に少なくとも2つのラジカル R^2 が、ラジカル $\text{CH}_3 - \text{CH}(\text{OH}) - \text{CH}_2 - \text{C}(\text{O}) -$ または $\text{R}^3 = (\text{C}_1 - \text{C}_{29} - \text{アルキル}) - \text{C}(\text{O}) -$ であるラジカル $\text{CH}_3 - \text{CH}(\text{OR}^3) - \text{CH}_2 - \text{C}(\text{O}) -$ を示すことを条件とする。

【0103】

特に、上記の一般式 (III a) において、 $\text{C}_1 - \text{C}_{29} - \text{アルキル}$ ラジカルは、線状（直鎖）または分枝状、飽和またはモノまたはポリ不飽和の $\text{C}_1 - \text{C}_{29} - \text{アルキル}$ ラジカルであることが好ましい； $\text{C}_1 - \text{C}_{29} - \text{アルキル}$ ラジカルは、 $\text{C}_1 - \text{C}_9 - \text{アルキル}$ ラジカル（特に、線状または分枝状、飽和またはモノまたはポリ不飽和の $\text{C}_1 - \text{C}_9$ ラジカル）であることが好ましい。

【0104】

特に、本発明による製造方法において、反応生成物として、
一般式 (III b)



の1つ以上の3-ヒドロキシ酪酸ポリオールエステル (III)、特に3-ヒドロキシ酪酸ポリグリセロールエステルが得られるものである。尚、一般式 (III b) において、

・変数 p は、1~4、特に1または2、好ましくは1の整数を示すこと、

・ R^2 が、お互いに独立して、水素と、ラジカル $\text{CH}_3 - \text{CH}(\text{OH}) - \text{CH}_2 - \text{C}(\text{O}) -$ と、 R^3 が $(\text{C}_1 - \text{C}_{29} - \text{アルキル}) - \text{C}(\text{O}) -$ またはラジカル $(\text{C}_1 - \text{C}_{29} - \text{アルキル}) - \text{C}(\text{O}) -$ を示すラジカル $\text{CH}_3 - \text{CH}(\text{OR}^3) - \text{CH}_2 - \text{C}(\text{O}) -$ とからなる群から選択されるラジカルを示すこと、ただし少なくとも1つのラジカル R^2 が、水素を示さないことを条件とすること、且つ、少なくとも1つのラジカル R^2 が、ラジカル $\text{CH}_3 - \text{CH}(\text{OH}) - \text{CH}_2 - \text{C}(\text{O}) -$ と、 R^3 が $(\text{C}_1 - \text{C}_{29} - \text{アルキル}) - \text{C}(\text{O}) -$ を示すラジカル $\text{CH}_3 - \text{CH}(\text{OR}^3) - \text{CH}_2 - \text{C}(\text{O}) -$ からなる群から選択されるラジカルを示すことを条件とする。

【0105】

特に、上記の一般式 (III b) において、 R^2 は、お互いに独立して、水素またはラジカル $\text{CH}_3 - \text{CH}(\text{OH}) - \text{CH}_2 - \text{C}(\text{O}) -$ を示すものであるが、ただし少なくとも1つのラジカル R^2 、特に少なくとも2つのラジカル R^2 は、水素を示さないことが条件である。

【0106】

特に、一般式 (III b) において、 R^2 は、お互いに独立して、ラジカル $\text{CH}_3 - \text{CH}(\text{OH}) - \text{CH}_2 - \text{C}(\text{O}) -$ または $\text{R}^3 = (\text{C}_1 - \text{C}_{29} - \text{アルキル}) - \text{C}(\text{O}) -$ であるラジカル $\text{CH}_3 - \text{CH}(\text{OR}^3) - \text{CH}_2 - \text{C}(\text{O}) -$ またはラジカル $(\text{C}_1 - \text{C}_{29} - \text{アルキル}) - \text{C}(\text{O}) -$ を示すものであるが、ただし少なくとも1つのラジカル R^2 、

特に少なくとも2つのラジカル R^2 は、 $CH_3-CH(OH)-CH_2-C(O)-$ または $R^3=(C_1-C_{29}-アルキル)-C(O)-$ であるラジカル $CH_3-CH(OR^3)-CH_2-C(O)-$ を示すことが条件である。

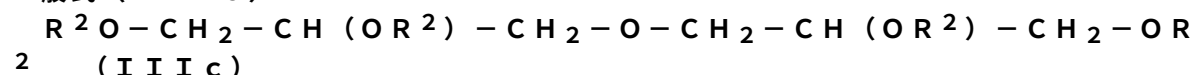
【0107】

特に、上記の一般式(IIIb)において、 C_1-C_{29} -アルキルラジカルは、線状(直鎖)または分枝状、飽和またはモノ-またはポリ不飽和 C_1-C_{29} -アルキルラジカルであり、好ましくは C_1-C_{29} -アルキルラジカルは、 C_1-C_9 -アルキルラジカル(特に、線状または分枝状、飽和またはモノ-またはポリ不飽和の C_1-C_9 -ラジカル)であることが好ましい。

【0108】

本発明の方法の特別な実施形態によれば、反応生成物として、

一般式(IIIc)



の1つ以上の3-ヒドロキシ酪酸ポリオールエステル(III)、特に3-ヒドロキシ酪酸ポリグリセロールエステルが得られ、

一般式(IIIc)において、 R^2 が、お互いに独立して、水素、ラジカル $CH_3-CH(OH)-CH_2-C(O)-$ または $R^3=(C_1-C_{29}-アルキル)-C(O)-$ であるラジカル $CH_3-CH(OR^3)-CH_2-C(O)-$ またはラジカル $(C_1-C_{29}-アルキル)-C(O)-$ を示すものであるが、ただし少なくとも1つのラジカル R^2 、特に少なくとも2つのラジカル R^2 が、水素を示さないことが条件であり、且つ、少なくとも1つのラジカル R^2 、特に少なくとも2つのラジカル R^2 が、ラジカル $CH_3-CH(OH)-CH_2-C(O)-$ または $R^3=(C_1-C_{29}-アルキル)-C(O)-$ であるラジカル $CH_3-CH(OR^3)-CH_2-C(O)-$ を示すことが条件である。

【0109】

特に、上記の一般式(IIIc)において、 R^2 は、お互いに独立して、水素またはラジカル $CH_3-CH(OH)-CH_2-C(O)-$ を示すものであるが、ただし、少なくとも1つのラジカル R^2 、特に少なくとも2つのラジカル R^2 が、水素を示さないことが条件である。

【0110】

特に、上記の一般式(IIIc)において、 R^2 は、お互いに独立して、水素と、ラジカル $CH_3-CH(OH)-CH_2-C(O)-$ と、 R^3 が $(C_1-C_{29}-アルキル)-C(O)-$ 及びラジカル $(C_1-C_{29}-アルキル)-C(O)-$ からなる群から選択されるラジカル $CH_3-CH(OR^3)-CH_2-C(O)-$ とからなる群から選択されるラジカルを示すこと、ただし、少なくとも1つのラジカル R^2 、特に少なくとも2つのラジカル R^2 が、ラジカル $CH_3-CH(OH)-CH_2-C(O)-$ と、 R^3 が $(C_1-C_{29}-アルキル)-C(O)-$ を示すラジカル $CH_3-CH(OR^3)-CH_2-C(O)-$ とからなる群から選択されるラジカルを示すことが条件である。

【0111】

特に、上記の一般式(IIIc)において、 C_1-C_{29} -アルキルラジカルは、線状(直鎖)または分枝状、飽和またはモノ-またはポリ不飽和の C_1-C_{29} -アルキルラジカルであることが好ましい； C_1-C_{29} -アルキルラジカルは、 C_1-C_9 -アルキルラジカル(特に、線状または分枝状、飽和またはモノ-またはポリ不飽和の C_1-C_9 -ラジカル)であることが好ましい。

【0112】

本発明の方法の別の特別な実施形態によれば、反応生成物として、特に上記で定義されるように、互いに異なる少なくとも2つの3-ヒドロキシ酪酸ポリオールエステル(III)、3-ヒドロキシ酪酸ポリグリセロールエステルの混合物が得られる。

【0113】

本発明の方法の別の特別な実施形態によれば、反応生成物として、特に上記で定義され

10

20

30

40

50

るように、互いに異なる少なくとも3つの3-ヒドロキシ酪酸ポリオールエステル（ⅠⅠⅠ）、特に3-ヒドロキシ酪酸ポリグリセロールエステルの混合物が得られる。

【0114】

前述のように、本発明による方法は、通常、溶媒の非存在下および／または溶媒なしで（すなわち、質量反応として、または物質内の反応として、またはいわゆるバルク反応として）実施される。これは、得られた反応生成物が溶媒で汚染されておらず、方法または反応が実行された後、溶媒を除去して廃棄したり、費用がかかりエネルギーを消費する方法で再利用したりする必要がないという利点がある。それにもかかわらず、驚くべきことに、この方法または反応は、高い変換率および生産性で進行し、少なくとも本質的に、著しい副生成物の形成はない。

10

【0115】

さらなる主題は、本発明の第2の態様によれば、本発明の方法に従って得られる反応生成物またはそれぞれ上記で定義された本発明の反応生成物（すなわち、1つ以上の3-ヒドロキシ酪酸ポリオールエステル、特に3-ヒドロキシ酪酸ポリグリセロールエステル、またはそれらの混合物）である。

【0116】

特に、本発明の方法に従って得られる反応生成物（すなわち（化学）生成物または生成混合物）または上記で定義される本発明の反応生成物は、それぞれ、一般式（ⅠⅠⅠa）



で示される1つ以上の3-ヒドロキシ酪酸ポリオールエステル（ⅠⅠⅠ）、特に3-ヒドロキシ酪酸ポリグリセロールエステルを含むことができ、

20

この一般式（ⅠⅠⅠa）において、

- ・Xは、有機ラジカル、特に4～20個の炭素原子を含み、任意に1～9個の酸素原子を含み、アルキルラジカルまたは（ポリ）アルキルエーテルラジカル、特に（ポリ）アルキレングリコールラジカル、より好ましくはC₄－C₂₀－アルキルラジカルまたはC₄－C₂₀－（ポリ）アルキルエーテルラジカル、特にC₄－C₂₀－（ポリ）アルキレングリコールラジカルから選択される好ましくは飽和した有機ラジカルを示すものであり、
- ・変数mとnは、それぞれお互いに独立しており、1～10までの整数を示すものであり、
- ・R²は、お互いに独立して、水素、ラジカルCH₃－CH(OH)－CH₂－C(O)－またはR³＝(C₁－C₂₉－アルキル)－C(O)－であるラジカルCH₃－CH(OR³)－CH₂－C(O)－またはラジカル(C₁－C₂₉－アルキル)－C(O)－を示すものであるが、ただし、少なくとも1つのラジカルR²、特に少なくとも2つのラジカルR²が水素を示さないということが条件であり、且つ、少なくとも1つのラジカルR²、特に少なくとも2つのラジカルR²が、CH₃－CH(OH)－CH₂－C(O)－またはR³が(C₁－C₂₉－アルキル)－C(O)－であるラジカルCH₃－CH(OR³)－CH₂－C(O)－を示すということが条件である；

30

特に、基R²OがラジカルXの任意の位置にあり、好ましくは少なくとも1つの基R²Oが末端である。

【0117】

特に、これに関連して、一般式（ⅠⅠⅠa）において、R²は、お互いに独立して、水素またはラジカルCH₃－CH(OR³)－CH₂－C(O)－を示すものであるが、ただし、少なくとも1つのラジカルR²、特に少なくとも2つのラジカルR²は、水素を示さないのが条件である。

40

【0118】

特に、一般式（ⅠⅠⅠa）では、R²は、お互いに独立して、ラジカルCH₃－CH(OH)－CH₂－C(O)－またはR³＝(C₁－C₂₉－アルキル)－C(O)－であるラジカルCH₃－CH(OR³)－CH₂－C(O)－またはラジカル(C₁－C₂₉－アルキル)－C(O)－を示すものであるが、ただし、少なくとも1つのラジカルR²、特に少なくとも2つのラジカルR²が、CH₃－CH(OH)－CH₂－C(O)－またはR³が(C₁－C₂₉－アルキル)－C(O)－であるラジカルCH₃－CH(OR³)－CH

50

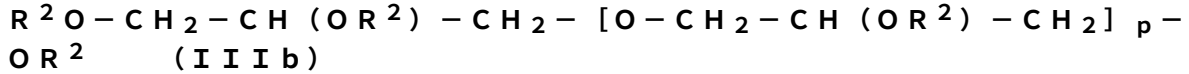
$2-C(O)-$ を示すということが条件である。

【0119】

特に、上記の一般式 (I I I a) において、 C_1-C_{29} -アルキルラジカルは、線状 (直鎖) または分枝状、飽和またはモノまたはポリ不飽和の C_1-C_{29} -アルキルラジカルであることが好ましい; C_1-C_{29} -アルキルラジカルは、 C_1-C_9 -アルキルラジカル (特に、線状または分枝状、飽和またはモノまたはポリ不飽和の C_1-C_9 ラジカル) であることが好ましい。

【0120】

特に、反応生成物は、一般式 (I I I b)



の1つ以上の3-ヒドロキシ酪酸ポリオールエステル (I I I)、特に3-ヒドロキシ酪酸ポリグリセロールエステルを含むことができ、

一般式 (I I I b) において、

- ・変数 p は、1~4、特に1または2、好ましくは1の整数を示すものであり、
- ・ R^2 は、お互いに独立して、水素、ラジカル $CH_3-CH(OH)-CH_2-C(O)-$ または $R^3 = (C_1-C_{29}\text{-アルキル})-C(O)-$ であるラジカル $CH_3-CH(OR^3)-CH_2-C(O)-$ またはラジカル $(C_1-C_{29}\text{-アルキル})-C(O)-$ を示すものであるが、ただし、少なくとも1つのラジカル R^2 、特に少なくとも2つのラジカル R^2 が水素を示さないということが条件であり、且つ、少なくとも1つのラジカル R^2 、特に少なくとも2つのラジカル R^2 が、 $CH_3-CH(OH)-CH_2-C(O)-$ または R^3 が $(C_1-C_{29}\text{-アルキル})-C(O)-$ であるラジカル $CH_3-CH(OR^3)-CH_2-C(O)-$ を示すということが条件である。

【0121】

特に、これに関連して、一般式 (I I I b) において、 R^2 は、お互いに独立して、水素またはラジカルラジカル $CH_3-CH(OH)-CH_2-C(O)-$ を示すものであるが、ただし少なくとも1つのラジカル R^2 、特に少なくとも2つのラジカル R^2 は、水素を示さないことが条件である。

【0122】

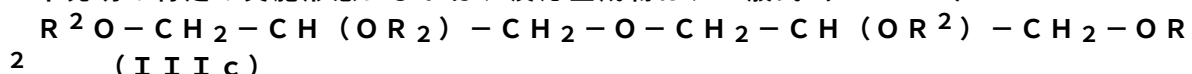
特に、一般式 (I I I b) では、 R^2 は、お互いに独立して、ラジカル $CH_3-CH(OH)-CH_2-C(O)-$ またはラジカル R^3 が $(C_1-C_{29}\text{-アルキル})-C(O)-$ であるラジカル $CH_3-CH(OR^3)-CH_2-C(O)-$ またはラジカル $(C_1-C_{29}\text{-アルキル})-C(O)-$ を示すものであるが、ただし、少なくとも1つのラジカル R^2 、特に少なくとも2つのラジカル R^2 は、 $CH_3-CH(OH)-CH_2-C(O)-$ または R^3 が $(C_1-C_{29}\text{-アルキル})-C(O)-$ であるラジカル $CH_3-CH(OR^3)-CH_2-C(O)-$ を示すということが条件である。

【0123】

特に、一般式 (I I I b) において、 C_1-C_{29} -アルキルラジカルは、線状 (直鎖) または分枝状、飽和またはモノまたはポリ不飽和の C_1-C_{29} -アルキルラジカルであることが好ましい; C_1-C_{29} -アルキルラジカルは、 C_1-C_9 -アルキルラジカル (特に、線状または分枝状、飽和またはモノまたはポリ不飽和の C_1-C_9 ラジカル) であることが好ましい。

【0124】

本発明の特定の実施形態によれば、反応生成物は、一般式 (I I I c)



の1つ以上の3-ヒドロキシ酪酸ポリオールエステル (I I I)、特に3-ヒドロキシ酪酸ポリグリセロールエステルを特に含むことができものであり、

一般式 (I I I c) において、 R^2 は、お互いに独立して、水素、ラジカル $CH_3-CH(OH)-CH_2-C(O)-$ またはラジカル R^3 が $(C_1-C_{29}\text{-アルキル})-C(O)-$

O) -であるラジカル $\text{CH}_3-\text{CH}(\text{OR}^3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ またはラジカル $(\text{C}_1-\text{C}_{29}-\text{アルキル})-\text{C}(\text{O})-$ を示すものであるが、ただし、少なくとも1つのラジカル R^2 、少なくとも2つのラジカル R^2 が、水素を示さないことが条件であり、且つ、少なくとも1つのラジカル R^2 、少なくとも2つのラジカル R^2 が、ラジカル $\text{CH}_3-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ またはラジカル R^3 が $(\text{C}_1-\text{C}_{29}-\text{アルキル})-\text{C}(\text{O})-$ であるラジカル $\text{CH}_3-\text{CH}(\text{OR}^3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ を示すことが条件である。

【0125】

特に、一般式 (I I I c) では、 R^2 は、お互いに独立して、水素またはラジカル $\text{CH}_3-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ を示すものであるが、少なくとも1つのラジカル R^2 、特に少なくとも2つのラジカル R^2 は、水素を示さないことが条件である。

10

【0126】

特に、一般式 (I I I c) において、 R^2 は、お互いに独立して、ラジカル $\text{CH}_3-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ またはラジカル R^3 が $(\text{C}_1-\text{C}_{29}-\text{アルキル})-\text{C}(\text{O})-$ であるラジカル $\text{CH}_3-\text{CH}(\text{OR}^3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ またはラジカル $(\text{C}_1-\text{C}_{29}-\text{アルキル})-\text{C}(\text{O})-$ を示すものであるが、ただし、少なくとも1つのラジカル R^2 、特に少なくとも2つのラジカル R^2 は、ラジカル $\text{CH}_3-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ またはラジカル R^3 が $(\text{C}_1-\text{C}_{29}-\text{アルキル})-\text{C}(\text{O})-$ であるラジカル $\text{CH}_3-\text{CH}(\text{OR}^3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ を示すことが条件である。

20

【0127】

特に、一般式 (I I I c) において、 C_1-C_{29} -アルキルラジカルは、線状（直鎖）または分枝状、飽和またはモノーまたはポリ不飽和の C_1-C_{29} -アルキルラジカルであることが好ましい； C_1-C_{29} -アルキルラジカルは、 C_1-C_9 -アルキルラジカル（特に、線状または分枝状、飽和またはモノーまたはポリ不飽和の C_1-C_9 ラジカル）であることが好ましい。

【0128】

特定の実施形態によれば、反応生成物は、特に上記で定義されるように、互いに異なる、少なくとも2つの3-ヒドロキシ酪酸ポリオールエステル (I I I)、特に3-ヒドロキシ酪酸ポリグリセロールエステルの混合物を含むことが好ましい。

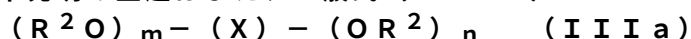
【0129】

別の特定の実施形態によれば、反応生成物は、特に上記で定義されるように、互いに異なる少なくとも3つの3-ヒドロキシ酪酸ポリオールエステル (I I I)、特に3-ヒドロキシ酪酸ポリグリセロールエステルの混合物を含むことが好ましい。

30

【0130】

本発明の主題はまた、一般式 (I I I a)



の3-ヒドロキシ酪酸ポリオールエステル、特に3-ヒドロキシ酪酸ポリグリセロールエステルであり、

一般式 (I I I a) において、

- ・Xは、有機ラジカル、特に4～20個の炭素原子を含み、任意で1～9個の酸素原子を含み、アルキルラジカルまたは（ポリ）アルキルエーテルラジカル、特に（ポリ）アルキレングリコール、好ましくは C_4-C_{20} -アルキルラジカルまたは C_4-C_{20} -（ポリ）アルキルエーテルラジカル、特に C_4-C_{20} -（ポリ）アルキレングリコールラジカルから選択される好ましくは飽和有機ラジカルを示すものであり、

40

- ・変数mおよびnは、それぞれお互いに独立しており、1～10までの整数を示すものであり、

- ・ R^2 は、お互いに独立して、水素、ラジカル $\text{CH}_3-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ またはラジカル R^3 が $(\text{C}_1-\text{C}_{29}-\text{アルキル})-\text{C}(\text{O})-$ であるラジカル $\text{CH}_3-\text{CH}(\text{OR}^3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ またはラジカル $(\text{C}_1-\text{C}_{29}-\text{アルキル})-\text{C}(\text{O})-$ を示すものであるが、ただし少なくとも1つのラジカル R^2 、特に少なくとも2つのラ

50

ジカル R^2 が、水素を示さないことを条件とし、且つ、少なくとも1つのラジカル R^2 、特に少なくとも2つのラジカル R^2 は、ラジカル $CH_3-CH(OH)-CH_2-C(O)-$ またはラジカル R^3 が $(C_1-C_{29}-アルキル)-C(O)-$ であるラジカル $CH_3-CH(OR^3)-CH_2-C(O)-$ を示すことを条件とする；

特に、基 R^2O- がラジカル X の任意の位置にあり、少なくとも1つの基 R^2O- が末端であることが好ましい。

【0131】

特に、一般式 (III a) において、 R^2 は、お互いに独立して、水素またはラジカル $CH_3-CH(OH)-CH_2-C(O)-$ 示すものであるが、ただし少なくとも1つのラジカル R^2 、特に少なくとも2つのラジカル R^2 は、水素を示さないことを条件とする。

10

【0132】

特に、一般式 (III a) において、 R^2 は、お互いに独立して、ラジカル $CH_3-CH(OH)-CH_2-C(O)-$ またはラジカル R^3 が $(C_1-C_{29}-アルキル)-C(O)-$ であるラジカル $CH_3-CH(OR^3)-CH_2-C(O)-$ またはラジカル $(C_1-C_{29}-アルキル)-C(O)-$ を示すものであるが、ただし、少なくとも1つのラジカル R^2 、特に少なくとも2つのラジカル R^2 は、ラジカル $CH_3-CH(OH)-CH_2-C(O)-$ またはラジカル R^3 が $(C_1-C_{29}-アルキル)-C(O)-$ であるラジカル $CH_3-CH(OR^3)-CH_2-C(O)-$ を示すことを条件とする。

【0133】

特に、一般式 (III a) において、 C_1-C_{29} -アルキルラジカルは、線状（直鎖）または分枝状、飽和またはモノまたはポリ不飽和の C_1-C_{29} -アルキルラジカルであることが好ましい； C_1-C_{29} -アルキルラジカルは、 C_1-C_9 -アルキルラジカル（特に、線状または分枝状、飽和またはモノまたはポリ不飽和の C_1-C_9 ラジカル）であることが好ましい。

20

【0134】

本発明の別の主題はまた、特に上記で定義されるように、3-ヒドロキシ酪酸ポリオールエステル、特に3-ヒドロキシ酪酸ポリグリセロールエステルであり、

3-ヒドロキシ酪酸ポリオールエステルは、一般式 (III b)

$R^2O-CH_2-CH(OR^2)-[O-CH_2-CH(OR^2)-CH_2]_p-OR^2$ (III b)

30

に対応するものであり、

一般式 (III b) において、

- 変数 p は、1～4、特に1または2、好ましくは1の整数を示すものであり、
- R^2 は、お互いに独立して、水素、ラジカル $CH_3-CH(OH)-CH_2-C(O)-$ またはラジカル R^3 が $(C_1-C_{29}-アルキル)-C(O)-$ であるラジカル $CH_3-CH(OR^3)-CH_2-C(O)-$ またはラジカル $(C_1-C_{29}-アルキル)-C(O)-$ を示すものであるが、ただし、少なくとも1つのラジカル R^2 、特に少なくとも2つのラジカル R^2 は、水素を示さないことを条件とし、且つ、少なくとも1つのラジカル R^2 、特に少なくとも2つのラジカル R^2 が、ラジカル $CH_3-CH(OH)-CH_2-C(O)-$ またはラジカル R^3 が $(C_1-C_{29}-アルキル)-C(O)-$ であるラジカル $CH_3-CH(OR^3)-CH_2-C(O)-$ を示すことを条件とする。

40

【0135】

特に、一般式 (III b) において、 R^2 は、お互いに独立して、水素またはラジカル $CH_3-CH(OH)-CH_2-C(O)-$ を示すものであるが、ただし少なくとも1つのラジカル R^2 、特に少なくとも2つのラジカル R^2 は、水素を示さないことを条件とする。

【0136】

さらに、一般式 (III b) において、 R^2 は、お互いに独立して、ラジカル $CH_3-CH(OH)-CH_2-C(O)-$ またはラジカル R^3 が $(C_1-C_{29}-アルキル)-C(O)-$ であるラジカル $CH_3-CH(OR^3)-CH_2-C(O)-$ またはラジカル $(C$

50

C_1-C_{29} -アルキル) - C (O) - を示すものであるが、ただし、少なくとも1つのラジカル R^2 、特に少なくとも2つのラジカル R^2 が、ラジカル $CH_3-CH(OH)-CH_2-C(O)-$ またはラジカル R^3 が $(C_1-C_{29}$ -アルキル) - C (O) - であるラジカル $CH_3-CH(OR^3)-CH_2-C(O)-$ を示すことを条件とする。

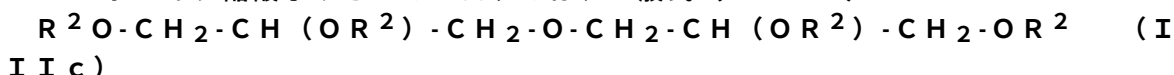
【0137】

特に、一般式 (I I I b) において、 C_1-C_{29} -アルキルラジカルは、線状 (直鎖) または分枝状、飽和またはモノ-またはポリ不飽和の C_1-C_{29} -アルキルラジカルであることが好ましい; C_1-C_{29} -アルキルラジカルは、 C_1-C_9 -アルキルラジカル (特に、線状または分枝状、飽和またはモノ-またはポリ不飽和の C_1-C_9 ラジカル) であることが好ましい。

【0138】

この場合も、本発明の別の主題は、特に上記で定義されているような3-ヒドロキシ酪酸ポリオールエステル、特に3-ヒドロキシ酪酸ポリグリセロールエステルであり、

3-ヒドロキシ酪酸ポリオールエステルは、一般式 (I I I c)



に対応し、

一般式 (I I I c) において、 R^2 は、お互いに独立して、水素、ラジカル $CH_3-CH(OH)-CH_2-C(O)-$ またはラジカル R^3 が $(C_1-C_{29}$ -アルキル) - C (O) - であるラジカル $CH_3-CH(OR^3)-CH_2-C(O)-$ またはラジカル $(C_1-C_{29}$ -アルキル) - C (O) - を示すものであるが、ただし少なくとも1つのラジカル R^2 、特に少なくとも2つのラジカル R^2 は、水素を示さないことを条件するものであり、且つ、少なくとも1つのラジカル R^2 、特に少なくとも2つのラジカル R^2 が、ラジカル $CH_3-CH(OH)-CH_2-C(O)-$ またはラジカル R^3 が $(C_1-C_{29}$ -アルキル) - C (O) - であるラジカル $CH_3-CH(OR^3)-CH_2-C(O)-$ を示すことを条件とする。

【0139】

特に、一般式 (I I I c) において、 R^2 は、お互いに独立して、水素またはラジカル $CH_3-CH(OH)-CH_2-C(O)-$ を示すものであるが、ただし少なくとも1つのラジカル R^2 、特に少なくとも2つのラジカル R^2 は、水素を示すことを条件とする。

【0140】

さらに、一般式 (I I I c) において、 R^2 は、お互いに独立して、ラジカル $CH_3-CH(OH)-CH_2-C(O)-$ またはラジカル R^3 が $(C_1-C_{29}$ -アルキル) - C (O) - であるラジカル $CH_3-CH(OR^3)-CH_2-C(O)-$ またはラジカル $(C_1-C_{29}$ -アルキル) - C (O) - を示すものであるが、ただし、少なくとも1つのラジカル R^2 、特に少なくとも2つのラジカル R^2 が、ラジカル $CH_3-CH(OH)-CH_2-C(O)-$ またはラジカル $R^3 = (C_1-C_{29}$ -アルキル) - C (O) - であるラジカル $CH_3-CH(OR^3)-CH_2-C(O)-$ を示すことを条件とする。

【0141】

特に、一般式 (I I I c) において、 C_1-C_{29} -アルキルラジカルは、線状 (直鎖) または分枝状、飽和またはモノ-またはポリ不飽和の C_1-C_{29} -アルキルラジカルであることが好ましい; C_1-C_{29} -アルキルラジカルは、 C_1-C_9 -アルキルラジカル (特に、線状または分枝状、飽和またはモノ-またはポリ不飽和の C_1-C_9 ラジカル) であることが好ましい。

【0142】

本発明のこの態様による本発明のさらなる主題は、特別な実施形態によれば、上記で定義されているような互いに異なる少なくとも2つの3-ヒドロキシ酪酸ポリオールエステル、特に3-ヒドロキシ酪酸ポリグリセロールエステルを含む混合物である。

【0143】

この場合も、本発明のこの態様による本発明のさらなる主題は、さらなる特別な実施形

態によれば、上述したように、お互い異なっている少なくとも3つの3-ヒドロキシ酪酸ポリオールエステル、特に3-ヒドロキシ酪酸ポリグリセロールエステルを含む混合物である。

【0144】

本発明の方法によって得られる反応生成物、または、それぞれが上記で定義された本発明の反応生成物、および／または、本発明の製造方法によって得られる3-ヒドロキシ酪酸ポリオールエステル、特に3-ヒドロキシ酪酸ポリグリセロールエステル、または、それぞれが上記で定義された本発明の3-ヒドロキシ酪酸ポリオールエステル、特に3-ヒドロキシ酪酸ポリグリセロールエステル、および／または、本発明の製造方法によって得られる混合物、または、それぞれが上記で定義された本発明の混合物が、従来技術と比較して多数の利点および特別な特徴を含むものである。

10

【0145】

本発明によって得られる反応生成物、または、それぞれが上記に定義された本発明の反応生成物、および／または、本発明の製造方法によって得られる3-ヒドロキシ酪酸ポリオールエステル、特に3-ヒドロキシ酪酸ポリグリセロールエステル、および／または、本発明の製造方法によって得られる混合物、または、それぞれが上記に定義された本発明の混合物が、一方では、特に胃腸管で、3-ヒドロキシ酪酸またはその塩に生理学的に変換され、他方では、特に非毒性および許容可能な官能特性に関して、優れた生理学的適合性または耐容性を同時に含むことから、3-ヒドロキシ酪酸またはその塩の前駆体または代謝物として、適しているということは、驚くべきことに、出願人によって見出された。

20

【0146】

さらに、本発明の方法によって得られる反応生成物、または、それぞれが上記に定義された本発明の反応生成物、および／または、本発明の方法によって得られる3-ヒドロキシ酪酸ポリオールエステル、特に3-ヒドロキシ酪酸ポリグリセロールエステル、または、それぞれが上記に定義された本発明の3-ヒドロキシ酪酸ポリオールエステル、特に3-ヒドロキシ酪酸ポリグリセロールエステル、および／または、本発明の製造方法によって得られる混合物、または、それぞれが上記に定義された本発明の混合物が、合成ベースにおいて商業規模においてですら大量にそして要求される薬学的または薬理学的品質において容易にアクセス可能であり入手可能である。

【0147】

さらに、本発明の方法によって得られる反応生成物、または、上記で定義された本発明の反応生成物、および／または、本発明の製造方法によって得られる3-ヒドロキシ酪酸ポリオールエステル、特に3-ヒドロキシ酪酸ポリグリセロールエステル、または、それぞれが上記で定義される本発明のヒドロキシ酪酸ポリオールエステル、特に3-ヒドロキシ酪酸ポリグリセロールエステル、および／または、本発明の製造方法によって得られる混合物、または、それぞれが上記で定義される本発明の混合物は、必要に応じて、鏡像異性的に純粋または鏡像異性的に濃縮された形態において提供される。

30

【0148】

それぞれ本発明の方法によって得られる反応生成物、または、それぞれが上記に定義された本発明の反応生成物、および／または、本発明の製造方法によって3-ヒドロキシ酪酸ポリオールエステル、特に3-ヒドロキシ酪酸ポリグリセロールエステル、および／または、本発明の製造方法によって得られる混合物、または、それぞれが上記で定義される本発明の混合物は、必要に応じて、人体または動物体のケト体療法に関して、効率的な薬理学的薬物目標を示すものである。

40

【0149】

以下、本発明の残りの態様について、より詳細に説明する。

【0150】

本発明のさらなる主題は、本発明の第3の態様によれば、本発明の製造方法に従って得られる反応生成物、または、それぞれが上記に定義された本発明の反応生成物、および／または、本発明の製造方法によって得られる3-ヒドロキシ酪酸ポリオールエステル、特

50

に3-ヒドロキシ酪酸ポリグリセロールエステル、または、それぞれが上記に定義された本発明の3-ヒドロキシ酪酸ポリオールエステル、特に3-ヒドロキシ酪酸ポリグリセロールエステル、または、それぞれが上記に定義された本発明の3-ヒドロキシ酪酸ポリオールエステル、特に3-ヒドロキシ酪酸ポリグリセロール、および/または、本発明の製造方法に従って得られる混合物、または、それぞれが上記で定義された本発明の混合物を含む医薬組成物、薬物または薬剤である。

【0151】

特に、本発明のこの態様によれば、本発明は、人体または動物体の疾患の予防的および/または治療的処置のための、または予防的および/または治療的処置における使用のための医薬組成物に関する。これは、特にエネルギー代謝の障害に関連する病気、特に頭蓋脳外傷、脳卒中、低酸素症などのケトボディ代謝、心筋梗塞、リフィーディング症候群、食欲不振、てんかんなどの心血管疾患、認知症、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患、グルコーストランスポーター欠損症（GLUT1欠損症）、VLEFADなどの脂肪代謝性疾患、およびミトコンドリアチオラーゼ欠損症、ハンチントン病などのミトコンドリア病、T細胞リンパ腫、星状細胞腫、膠芽腫などの癌、HIV、リウマチ性関節炎や尿路関節炎などのリウマチ性疾患、慢性炎症性腸疾患、特に潰瘍性大腸炎やクローン病などの消化管の疾患、スフィンゴリピドー症などのライソゾーム病、特にニーマンピック病、糖尿病、そして化学療法の効果または副作用と関連している。

【0152】

この場合も、本発明のさらなる主題は、本発明の第4の態様によれば、特にエネルギー代謝の障害に関連する病気、特に頭蓋脳外傷、脳卒中、低酸素症などのケトボディ代謝、心筋梗塞、リフィーディング症候群、食欲不振、てんかんなどの心血管疾患、認知症、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患、グルコーストランスポーター欠損症（GLUT1欠損症）、VLEFADなどの脂肪代謝性疾患、およびミトコンドリアチオラーゼ欠損症、ハンチントン病などのミトコンドリア病、T細胞リンパ腫、星状細胞腫、膠芽腫などの癌、HIV、リウマチ性関節炎や尿路関節炎などのリウマチ性疾患、慢性炎症性腸疾患、特に潰瘍性大腸炎やクローン病などの消化管の疾患、スフィンゴリピドー症などのライソゾーム病、特にニーマンピック病、糖尿病、そして化学療法の効果または副作用と関連している疾患に関する予防的および/または治療的処置のための、または、予防的および/または治療的処置における使用のための、本発明の製造方法によって得られる反応生成物、または、それぞれが上記に定義された本発明の反応生成物、および/または、本発明の製造方法によって得られる3-ヒドロキシ酪酸ポリオールエステル、特に3-ヒドロキシ酪酸ポリグリセロールエステル、または、それぞれが上記に定義される本発明の3-ヒドロキシ酪酸ポリオールエステル、特に3-ヒドロキシ酪酸ポリグリセロールエステル、および/または、本発明の製造方法によって得られる混合物、または、それぞれが上記に定義される本発明の混合物である。

【0153】

同様に、本発明のさらなる主題は、本発明の第5の態様によれば、特に頭蓋脳外傷、脳卒中、低酸素症などのエネルギー代謝、特にケト体代謝の障害に関連する疾患、心筋梗塞、リフィーディング症候群、食欲不振、てんかんなどの心血管疾患、認知症、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患、グルコーストランスポーター欠損症（GLUT1欠損症）、VLEFADなどの脂肪代謝性疾患、およびミトコンドリアチオラーゼ欠損症、ハンチントン病などのミトコンドリア病、T細胞リンパ腫、星状細胞腫、膠芽腫などの癌、HIV、リウマチ性関節炎や尿路関節炎などのリウマチ性疾患、慢性炎症性腸疾患、特に潰瘍性大腸炎やクローン病などの消化管の疾患、スフィンゴリピドー症などのライソゾーム病、特にニーマンピック病、真性糖尿病、および化学療法の効果または副作用の予防的および/または治療的処置のための、または、予防的および/または治療的処置のための薬剤を製造するための、本発明の製造方法によって得られる反応生成物の使用、または、それぞれが上記に定義される反応生成

物、および／または、本発明の製造方法によって得られる3-ヒドロキシ酪酸ポリオールエステル、特に3-ヒドロキシ酪酸ポリグリセロールエステル、または、それぞれが上記に定義された本発明の3-ヒドロキシ酪酸ポリオールエステル、特に3-ヒドロキシ酪酸ポリグリセロールエステル、および／または、本発明の製造方法によって得られる混合物、または、それぞれが上記に定義された本発明の混合物である。

【0154】

同様に、本発明の第6の態様によると、本発明のさらなる主題は、予防的および／または治療的治療のため、または、予防的および／または治療的治療のための薬剤の製造のため、または、飢餓、食事療法または低炭水化物栄養などの異化代謝状態のための適用のための、本発明によって得られる反応生成物、または、それぞれが上記に定義された本発明の反応生成物、および／または、本発明の製造方法によって得られる3-ヒドロキシ酪酸ポリオールエステル、特に3-ヒドロキシ酪酸ポリグリセロールエステル、または、それぞれが上記に定義された本発明の3-ヒドロキシ酪酸ポリオールエステル、特に3-ヒドロキシ酪酸ポリグリセロールエステル、および／または、本発明の製造方法によって得られる混合物、または、それぞれが上記に定義された本発明の混合物の使用である。

【0155】

同様に、本発明の第7の態様によると、本発明のさらなる主題は、本発明によって得られる反応生成物、または、それぞれが上記に定義された本発明の反応生成物、および／または、本発明の製造方法によって得られる3-ヒドロキシ酪酸ポリオールエステル、特に3-ヒドロキシ酪酸ポリグリセロールエステル、または、それぞれが上記に定義された本発明の3-ヒドロキシ酪酸ポリオールエステル、特に3-ヒドロキシ酪酸ポリグリセロールエステル、および／または、本発明の製造方法によって得られる混合物、または、それぞれが上記に定義された本発明の混合物を具備する食品および／または食品生成物である。

【0156】

特定の実施形態によれば、食品および／または食品生成物は、本質的に、栄養補助食品、機能性食品、新規食品、食品添加物、食品サプリメント、栄養補助食品、パワースナック、食欲抑制剤または強度および／または耐久性のスポーツサプリメントであることが好ましい。

【0157】

最後に、本発明のさらに別の主題は、本発明の第8の態様によれば、本発明の製造方法によって得られる上記で定義された反応生成物および／または本発明の製造方法によって得られる上記で定義された混合物の食品および／または食品生成物における使用である。

【0158】

本発明のこの態様によれば、食品および／または食品生成物は、特に、栄養補助食品、機能性食品、新規食品、食品添加物、食品サプリメント、栄養補助食品、パワースナック、食欲抑制剤、または、強度および／または耐久性のスポーツサプリメントであることが好ましい。

【0159】

本発明のさらなる実施形態、修正および変形は、本発明の範囲を離れることなく明細書を読む場合に、当業者によって容易に認識または実現可能である。

【発明を実施するための形態】

【0160】

本発明は、本発明を限定することを意図するものではなく、本発明の例示的かつ非限定的な実施および構成を説明することのみを意図する以下の実施例によって説明されるものである。

【実施例】

【0161】

使用される略語

- ・ 3-BHB-エチル = 3-ヒドロキシ酪酸エチルエステル（開始化合物）
- ・ 3-BHB-FS = 3-ヒドロキシ酪酸（反応副生成物）

10

20

30

40

50

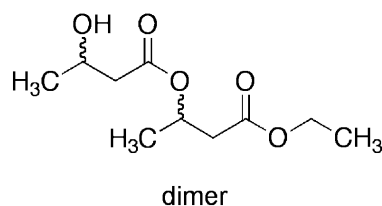
・ P G (2) = ジグリセロール : $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{OH}$

・ n . d . = 未定

・ 3 - B H B - ダイマー = 下記する式の反応副生成物

【 0 1 6 2 】

【 化 3 】



10

【 0 1 6 3 】

製造例

本発明の製造方法は、以下の実施例によって説明される。関連する一般的な反応スキームは、一般的な説明部分に示され、説明される。

【 0 1 6 4 】

3 - B H B - ジグリセロールエステル混合物の製造

デフレグメーター（部分コンデンサー）と蒸留ブリッジを備えた 4 , 0 0 0 m l マルチネックフラスコに、3 0 0 0 g (R) / (S) - 3 - ヒドロキシ酪酸エチルエステル（すなわちラセミ化合物）、4 5 0 g のジグリセロール、1 4 g の固定化酵素（カンジダアンタルクティカに由来するポリマー支持体上の C A L B リパーゼ、例えばシグマアルドリッチ社またはメルクグループ製の N o v o z y m（登録商標）4 3 5 またはストレムケミカルズ社製の L i p o z y m（登録商標）4 3 5）が提供される。

20

【 0 1 6 5 】

反応混合物が、7 0 ° C で、真空下（< 5 0 0 ミリバール）において 5 0 時間攪拌される。次に、酵素を濾別して再利用し、過剰の 3 - ヒドロキシ酪酸エチルエーテルを真空下で蒸留除去する。必得られた残留物は、高真空で 2 ~ 4 時間蒸気（蒸気温度：1 6 0 ° C）処理される。

30

【 0 1 6 6 】

分析検査によると、残留物は、1 7 % の 3 - B H B - モノ - ジグリセロールエステル、4 6 % の 3 - B H B - ジ - ジグリセロールエステル、2 2 % の 3 - B H B - トリ - ジグリセロールエステル、2 % の 3 - B H B - テトラ - ジグリセロールエステル、2 % の 3 - ヒドロキシ酪酸、7 % の 3 - ヒドロキシ酪酸ダイマーおよび 2 % のジグリセロールからなる。特性評価は、G C、G P C および G C - M C によって実行される。

【 0 1 6 7 】

精製の過程で、抽出物と反応副生成物が除去され、純粋な混合物が得られる。混合物の一部をクロマトグラフィーによって分離され、純粋な物質として異なるジグリセロールエステル（すなわち、純粋な 3 - B H B - モノ - ジグリセロールエステル、純粋な 3 - B H B - ジ - ジグリセロールエステル、純粋な 3 - B H B - トリ - ジグリセロールエステルおよび純粋な 3 - B H B - テトラ - ジグリセロールエステル）を得ることができる。混合物の別の部分は、分画蒸留による分離にかけられる。

40

【 0 1 6 8 】

3 - B H B - ジグリセロールエステル混合物のさらなる製造

前のテストは、触媒として、酵素の代わりにナトリウムメチラート（N a O M e）（1 重量%）を使用し、1 0 0 ~ 1 2 0 ° C の温度で繰り返される（4 0 モル% 過剰の 3 - B H B エチルエステル）。同等の結果が得られる。精製と分離または分画は同じ方法で行われる。

【 0 1 6 9 】

50

3-BHB-ジグリセロールエステル混合物のさらなる製造

触媒としてナトリウムメチラート (NaOMe) を使用した以前の実験が、他のポリオール (つまり、ポリグリセロール PG (3) および 1, 2-ペンタンジオール) で繰り返される。同等の結果が得られる。精製と分離または分画は同じ方法で行われる。

【0170】

その他の製造例

多価アルコールに基づくさまざまなポリオール成分は、3-BHB-エチルエステルと酵素的に反応する。

選択されたポリアルコールは、1, 2-ペンタンジオールとジグリセロール PG (2) である。それぞれのアルコールは、固定化酵素 (カンジダアンタルクティカ由来のポリマー支持体上の CALB リパーゼ、例えば、シグマ-アルドリッチ社またはメルク社の Novozym (登録商標) 435 または ストレムケミカルズ社の Lipozym (登録商標) 435) と、70℃で24時間反応する (いずれの場合も、1重量%の酵素と40モル%過剰の3-BHB-エチルエーテル)。

【0171】

前述のポリアルコール 1, 2-ペンタンジオールおよびジグリセロール PG (2) は、前述の酵素によって効率的に目的の生成物に変換される。これにより、以前の実験と同等の結果が得られる。また、精製と分離または分画は同じ方法で行われる。

【0172】

実験は、酵素の代わりに触媒としてナトリウムメチラート (NaOMe) を使用し、100~120℃の温度で繰り返される。これにより、同等の結果が得られる。また、精製と分離または分画は同じ方法で行われる。

【0173】

特に3-BHB-PG (2) エステルは、わずかに苦味があるだけなので、特にこれらのエステルは治療用途に効率的な製品群である。したがって、ポリアルコールとしての酵素とジグリセロール PG (2) を使用した前述の実験は、より大規模 (2~4 kg) で実行される。

【0174】

最初に、前の実験の化学量論的反応条件は、2 kg のスケールで適用される (40モル%過剰の3-BHBエチルエステル、1重量%の酵素)。15時間後、反応混合物の一部 (約200 g) を取り出して、さらにテストする。これはモノ/ジ-PG (2) エステル混合物である。その後、さらに約2 kg の3-BHB-エチルエステルを加える。この量は、(R)-エナンチオマーですでに計算されている100モル%の超過分に相当する。この目的は、完全なエステルを生成することである。約20~30時間後、一定含有量のジ-PG (2) エステルが得られることがわかる。モノPG (2) エステル部分が減少し、トリPG (2) エステル部分が増加する。さらなる分析 (GPC) は、テトラPG (2) エステルも形成されていることを示している。

【0175】

過剰の3-BHB-エチルエステルを蒸留した後、最初に得られた (低沸点) モノ/ジ-PG (2) -エステル混合物はわずかに苦い味がするが、より高い (高沸点) ジー/トリ-テトラ-PG (2) -エステル混合物は、わずかに強い苦味がある。ただし、両方の混合物は官能的に許容され、互換性がある。さらに、それらはまだ生のエステルであり、それはまだ例えば3-BHB-ダイマーを含み、純粋な物質としても苦味を有する。

【0176】

残留開始化合物および反応副生成物を除去してさらに精製した後、官能特性が大幅に改善された純粋な混合物が得られる。

【0177】

再びさらなる生産例

塩基性触媒作用によるジグリセロールと3-ヒドロキシ酪酸エチルエステルの3-BHB-ジグリセロールエステル混合物の製造

デフレグメーター（部分凝縮器）と蒸留ブリッジを備えた1,000mlのマルチネックフラスコに、350gの(R)/(S)-3-ヒドロキシ酪酸エチルエステル（ラセミ）と110gのジグリセロールが、80℃のN₂雰囲気下で提供される。100℃のメタノール中の30重量%のナトリウムメトキシド溶液（NaOMe溶液）15gを反応混合物に滴下して加える。次に、真空を徐々に100ミリバール未満に下げ、反応混合物をさらに12時間攪拌する。次に、過剰の3-BHB-エチルエステルを減圧下（<20mbar）で蒸留除去する。反応生成物は、3-BHB-ジグリセロールエステル混合物である。

【0178】

酵素触媒作用によるジグリセロールと3-ヒドロキシ酪酸エチルエステルの3-BHB-ジグリセロールエステル混合物の製造

3,000gの(R)/(S)-3-ヒドロキシ酪酸エチルエステル（ラセミ）、450gのジグリセロール、および14gの固定化酵素（CALB）が、デフレグメーター（部分凝縮器）と蒸留ブリッジを備えた4,000mlマルチネックフラスコに入れられる。反応混合物を70℃で真空下（<500mbar）において50時間攪拌する。次に、酵素を濾別し、過剰の3-ヒドロキシ酪酸エチルエステルを真空下で蒸留除去する。得られた残留物を高真空（蒸気温度：160℃）で2～4時間蒸気処理する。分析検査後、残留物は、17%のモノジグリセロールエステル、46%のジグリセロールエステル、22%のトリグリセロールエステル、2%のテトラグリセロールエステル、2%の3-ヒドロキシ酪酸、7%の3-ヒドロキシ酪酸ダイマーおよび2%ジグリセロールからなる。特性評価は、GC、GPCおよびGC-MSによって実行される。

【0179】

機能化テスト

前の実験で得られたより高い（高沸点）ジ-トリ-PG（2）エステル混合物は、その後、C₇-無水物との反応によって官能化され、すべてのOH基で完全にエステル化された生成物が得られる。対応する一般的な反応スキームは、一般的な記載部分に示され、説明される。

【0180】

実験は、適切な分析によって確認されるように、C₇-無水物との反応による意図された官能化が所望の生成物（すなわち、遊離OH基のエステル化）をもたらすことを示している。

【0181】

適切な分析によって確認されたように、同等の官能化実験は、より高級なカルボン酸無水物（それぞれC₁₀-、C₂₀-、C₂₈-カルボン酸無水物）でも実行され、類似の結果（すなわち、遊離OH基のエステル化）につながる。

【0182】

生理学的応用試験：インビトロ消化試験

本発明の3-BHB-PG（2）エステル混合物の消化実験（分割または切断実験）

切断実験により、本発明によって生成され、ダイマーなどの反応副生成物を含む3-BHB-PG（2）エステルまたはそれらの混合物が、ヒトの胃腸管で切断され得ることが示される。

【0183】

本発明の方法により得られた3-BHB-モノジグリセロールエステル、3-BHB-ジグリセロールエステル、3-BHB-トリグリセロールエステルおよび3-BHB-テトラグリセロールエステルの精製混合物は、一方では開始混合物として使用され、他方では本発明による方法によって得られた3-BHB-モノジグリセロールエステルおよび3-BHB-ジグリセロールエステルの精製された混合物として使用される。

【0184】

体に近い条件下での切断実験では、2つの培地が調査される。

10

20

30

40

50

- ・胃をシミュレーションする FaSSGF
- ・腸管をシミュレーションする FaSSIF

【0185】

どちらの培地も、英国のバイオレリーバント（登録商標）社製である。さらに、いくつかの実験では、ブタの膵臓が追加される（Panzytrat（登録商標）40,000、アラガン社）。

【0186】

Panzytrat（登録商標）を含む FaSSGF または Panzytrat（登録商標）を含まない FaSSIF 培地での切断実験の結果（両方とも 35℃、24 時間）は、サンプルが Panzytrat（登録商標）を含む FaSSGF 条件下および Panzytrat（登録商標）FaSSGF 条件下で加水分解することを示している。これは主に、培地の pH 値が低い（pH=1.6）ためである。FaSSIF 条件下では、Panzytrat（登録指標）を使用した低い変換が行われる。

【0187】

すべての実験で、カスケード（テトラエステルがトリエステルになり、トリエステルがジエステルになるなど）が、目的の遊離酸 3-BHB または 3-BHB-FS が得られるまで連続することがわかる。

【0188】

本発明の 3-BHB-PG（2）-エステル混合物のさらなる消化実験（切断実験）
パンクレアチンによる切断実験

3-BHB-モノ-ジグリセロールエステル、3-BHB-ジ-ジグリセロールエステル、3-BHB-トリ-ジグリセロールエステルおよび 3-BHB-テトラ-ジグリセロールエステルに基づいて上記のように調製した 2 g の混合物は、50 g の水に溶解され、0.5 g（1 重量%）のパンクレアチンが加えられる。パンクレアチンは、アラガン社から市販されている製品 Panzytrat（登録商標）40,000 の形で使用される。混合物全体を 50℃ のホットプレート上で攪拌する。反応の過程は、酸価を経時的に継続的に記録することによって測定および監視される。酸価は観察期間中に増加する（3-BHB-ジグリセロールエステル混合物の遊離酸への開裂）。パンクレリパーゼによる本発明によるエステルの混合物の水性開裂の変換／時間経過は、経時的な酸価の増加を含み、抽出物混合物の遊離酸への所望の分解を実証する。これは適切な分析によって確認される。実験は、本発明による開始混合物（抽出物混合物）が、対応するケト体療法のための 3-ヒドロキシ酪酸の適切な生理学的前駆体であることを証明している。

【0189】

テストは繰り返され、純粋な形の個々のエステルに基づいて検証される。同等の結果が得られる。つまり、3-BHB-モノ-ジグリセロールエステルと 3-BHB-ジ-ジグリセロールエステル、および 3-BHB-トリ-ジグリセロールエステルと 3-BHB-テトラ-ジグリセロールエステルの両方が、パンクレアチンによって、遊離 3-ヒドロキシ酪酸に分断される。

【0190】

前述の開裂実験は、3-ヒドロキシ酪酸のポリオールエステル、特にポリグリセロールエステルが、特に生理学的に適合性または生理学的に適合性の形で存在するそれらの意図された効果に関して、遊離ヒドロキシ酪酸またはその塩の効率的な前駆体または代謝物であることを証明している。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 2 3 L 33/12 (2016.01)	A 2 3 L 33/12
C 0 7 C 69/708 (2006.01)	C 0 7 C 69/708 Z
C 0 7 B 61/00 (2006.01)	C 0 7 B 61/00 3 0 0

ルトゥールーイムハウゼン通り92 アイオーアイ オレオ ゲーエムベーハー内

(72)発明者 シュテアー、ミヒャエル
ドイツ D-58453 ウィッテン アルトゥールーイムハウゼン通り92 アイオーアイ オレオ
ゲーエムベーハー内

審査官 増永 淳司

(56)参考文献 特表2015-514104 (JP, A)
国際公開第2004/108740 (WO, A2)
特表2012-500264 (JP, A)
国際公開第2010/021766 (WO, A1)
特開2011-219713 (JP, A)
国際公開第2018/011366 (WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C 0 7 C 69/675
A 6 1 K 31/77
A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/08
A 6 1 P 3/04
A 2 3 L 33/12
C 0 7 C 69/708
C 0 7 B 61/00
CAplus/REGISTRY (STN)