

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2015-137277

(P2015-137277A)

(43) 公開日 平成27年7月30日(2015.7.30)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 317/20</b> (2006.01)	C07D 317/20 CSP	4C086
<b>A61K 31/357</b> (2006.01)	A61K 31/357	
<b>A61P 1/16</b> (2006.01)	A61P 1/16	

審査請求 有 請求項の数 7 O L (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願2014-85186 (P2014-85186)  
 (22) 出願日 平成26年4月17日 (2014.4.17)  
 (31) 優先権主張番号 103102539  
 (32) 優先日 平成26年1月23日 (2014.1.23)  
 (33) 優先権主張国 台湾 (TW)

(71) 出願人 513212800  
 緑茵生技股▲ふん▼有限公司  
 Greenyn Biotechnology Co., Ltd  
 台湾台中市北区青島路3段136號  
 No. 136, Sec. 3, Qingdao Rd., North Dist., Taichung City 404, Taiwan

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 トランス-2-ノナデシル-4-ヒドロキシメチル-1、3-ジオキサラン化合物とその調製方法

(57) 【要約】

【課題】本発明はトランス-2-ノナデシル-4-ヒドロキシメチル-1、3-ジオキサラン化合物と調製方法に関する。

【解決手段】まず、アルコールとクロロクロム酸ピリジニウムを酸化反応させ、更に得られた産物をアセタール反応させ、その後、トランス-2-ノナデシル-4-ヒドロキシメチル-1、3-ジオキサラン化合物を精製することができる。これにより、効率的に該化合物の生産率を高くし、かつ生産コストを低減することができる。

【選択図】 図 1

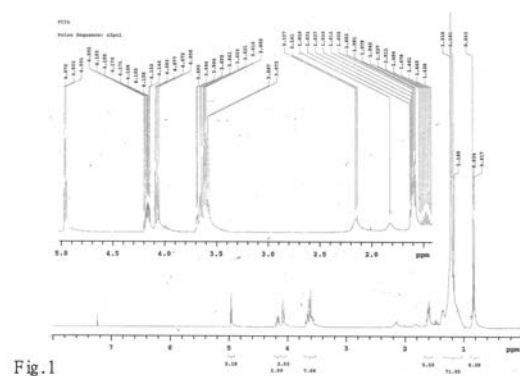
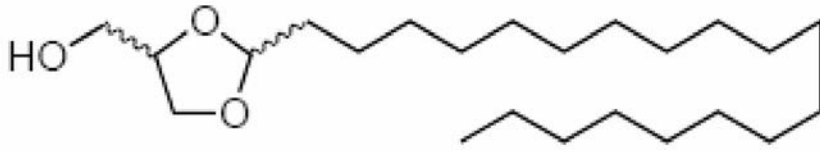


Fig.1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

【化 1】



10

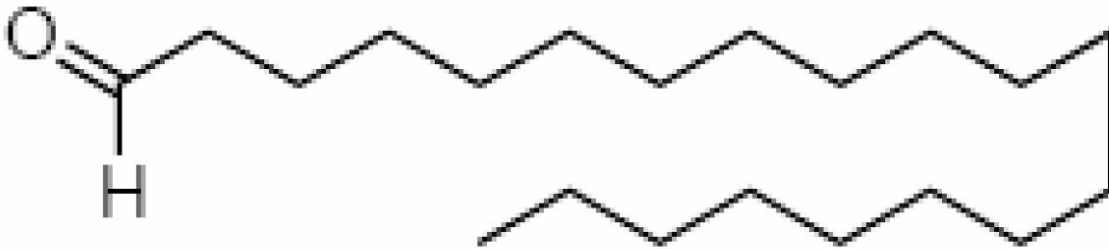
## 化学式 (I)

化学式 (I) の化合物、又は、その医薬上で受けられる塩。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の化学式 (I) の化合物またはその医薬上で受けられる塩の調製方法において、

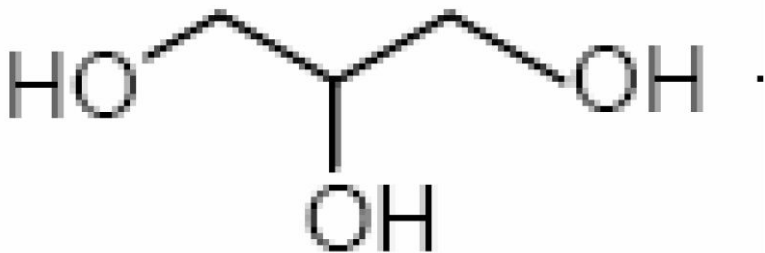
【化 2】



20

## 化学式 (II)

30



40

## 化学式 (III)

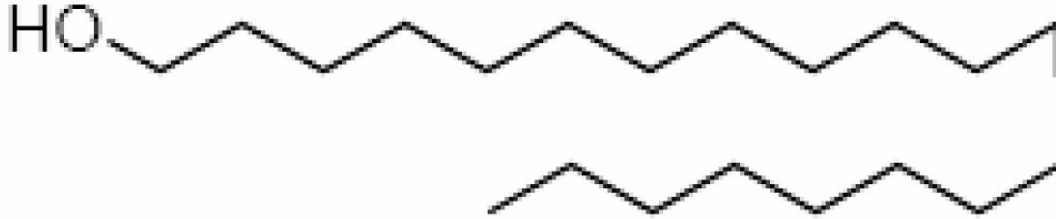
50

化学式 (II) の化合物と、化学式 (III) の化合物をアセタール反応させて化学式 (I) の化合物を含む混合物を得る、

調製方法。

【請求項 3】

【化 3】



10

## 化学式 (IV)。

20

化学式 (II) の化合物は、化学式 (IV) の化合物とクロクロム酸ピリジニウム (pyridinium chlorochromate) が有機溶媒内で酸化反応を行って得られていることを特徴とする請求項 2 に記載の調製方法。

【請求項 4】

アセタール反応では酸系触媒が存在することを特徴とする請求項 2 に記載の調製方法。

【請求項 5】

前記化学式 (I) の化合物を含む混合物は、分離方法によって精製されていることを特徴とする請求項 1 に記載の化学式 (I) の化合物またはその医薬上で受けられる塩の調製方法。

30

【請求項 6】

肝臓疾病を治療する医薬組成物の調製に用いる請求項 1 に記載の化合物の用途。

【請求項 7】

前記肝臓疾病は肝線維化に関する疾病である、ことを特徴とする請求項 6 に記載の化合物の用途。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、化合物とその調製方法に関し、特にトランス-2-ノナデシル-4-ヒドロキシメチル-1,3-ジオキサラン化合物とその調製方法に関する。

40

【背景技術】

【0002】

現在、肝臓病は現代人の健康に対して憂慮になっている。更に詳しくは、アルコール、薬物、毒物またはウイルスなどの因子は慢性肝臓を持続または繰返して発生させる実質性炎症で、肝臓細胞を持続に損傷させており、嚴重の場合は、壊死までに至っている。これにより、脂肪肝、肝硬変などの肝臓疾病の高リスクに直面した場合、肝臓に発展する可能性が極めて高くなる。肝線維化は慢性肝臓の損傷による病理現象で、主に肝細胞が持続または長期損傷された時、肝線維の結合組織の増殖と分解が不平衡して、肝臓内の細胞外マトリックスを過度沈積し、肝線維化、即ち慢性肝臓疾病が肝硬変又は肝臓に変化する1つの必須過程になっている。

50

## 【 0 0 0 3 】

肝線維化は逆転が不可能な過程ではない。現在の臨床ではコルヒチン、副腎皮質素、インターフェロンなどのような少数の有効薬物を供給して肝線維化を治療している。該薬物は副作用が依然として存在し、かつ一部の肝線維化を阻止するのみで、線維化を全面的に抑制する効果は達していない。西洋薬以外の漢方薬は肝線維化を治療する中草薬、例えば丹参、サンシチニンジン、鼈甲、柴胡などが多く存在する。中草薬は人体に対して副作用が少ないが、長期間服用しなければその効果を発揮することができないため、コストが高く、かつ中草薬の由来が不明な場合は、不純成分が混雑されてその効果に影響を与えるおそれがある。

## 【 0 0 0 4 】

更に、一部の食材は免疫力を強化する性能を有し、肝臓疾病を治療する治療効果を有する。例えばシジミは、毎日大量に服用することで効果を発揮するため、実施上では疾病の治療が困難になっている。上記の欠乏を防ぐため、台湾特許登録番号第1370747号にはシジミ肉を先にアルコールで抽出した後、更にカラム精製方法によって、肝線維化を抵抗する活性物質を得る手段が公開されている。従来技術における抽出と精製方法は繁雑な手順によって活性物質を得ることができる。換言すれば、従来技術における方法は、1、大量のシジミを素材とする必要があるため、量産コストが非常に高くなり、2、少なくとも2回の精製手順によって活性物質を得るため、生産率が低い、欠陥を有する。

## 【 0 0 0 5 】

そのため、従来技術では依然として肝線維化に対して、具体的な治療効果を有し、かつ副作用の低い有効成分が欠陥する。そのため、現在、主な課題としては製造コストが低く、副作用が低く、かつ肝線維化を有効的に抑制する物質を開発することである。

## 【 発明の概要 】

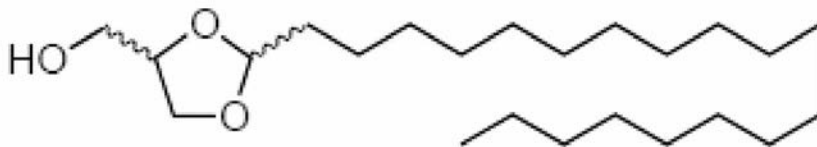
## 【 発明が解決しようとする課題 】

## 【 0 0 0 6 】

本発明の主な目的は、トランス-2-ノナデシル-4-ヒドロキシメチル-1,3-ジオキサラン化合物 (trans-2-nonadecyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolane)、又は、その医薬上で受けられる塩類を提供する。該トランス-2-ノナデシル-4-ヒドロキシメチル-1,3-ジオキサラン化合物は化学式(1)に示される。

## 【 0 0 0 7 】

## 【 化 1 】



## 化学式 (I)

## 【 0 0 0 8 】

本発明の他の目的は、トランス-2-ノナデシル-4-ヒドロキシメチル-1,3-ジオキサラン化合物、又は、その医薬上で受けられる塩の調製方法を提供する。

## 【 課題を解決するための手段 】

## 【 0 0 0 9 】

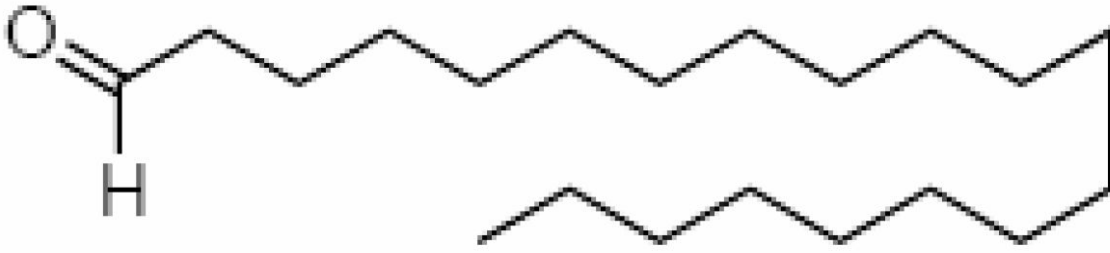
10

20

30

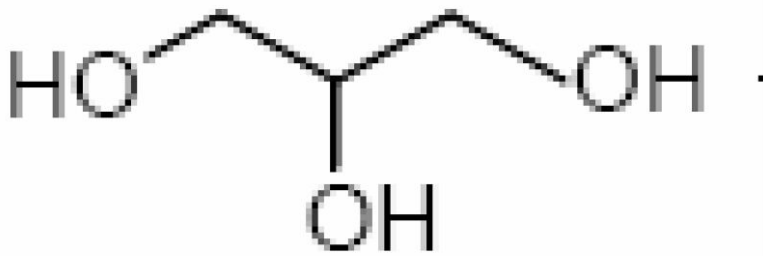
40

【化 2】



10

化学式 (II)



20

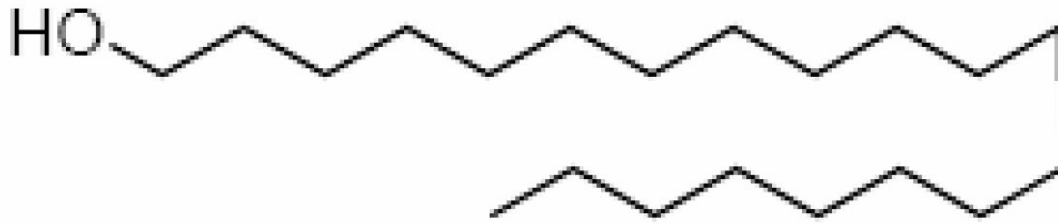
化学式 (III)

30

化学式 (II) の化合物と化学式 (III) の化合物をアセタール反応させて、化学式 (I) の化合物を含む混合物を得ることができる。

【 0 0 1 0 】

【化3】



10

## 化学式 (IV)。

【0011】

本発明の実施例において、化学式(II)の化合物は、化学式(IV)がクロロクロム酸ピリジニウム (pyridinium chlorochromate) と共に有機溶媒内で酸化反応を行って形成されている。

20

【0012】

本発明の実施例において、アセタール反応では酸系触媒が存在する。

本発明の実施例において、該化学式(1)の化合物を含む混合物は分離方法によって精製され、該分離方法はカラムクロマトグラフィ、溶離または当業者が熟知する方法を含んでいるが、これに限定されない。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】図1は、本発明における実施例2により得られた活性成分の<sup>1</sup>H-NMRスペクトログラムを示す。

30

【図2】図2は、本発明における実施例2により得られた活性成分の<sup>13</sup>C-NMRスペクトログラムを示す。

【図3】図3は、本発明における実施例2により得られた活性成分のマスペクトルを示す。

【発明を実施するための形態】

【0014】

以下、いくつかの実施例により、本発明を更に詳細に説明する。

【0015】

&lt;実施例1&gt;

化学式(1)の化合物の調製

40

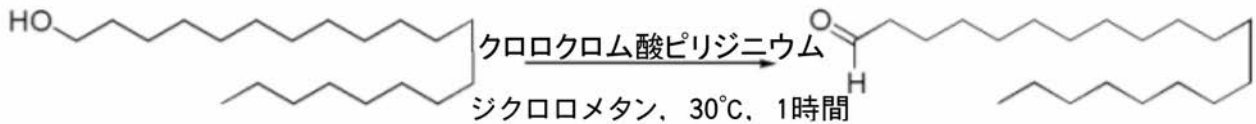
先ず、等量の化学式(IV)の化合物とクロロクロム酸ピリジニウム (pyridinium chlorochromate、PCC) を共にジクロロメタン (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 内に溶解して、30℃で攪拌混合する。本実施例の中で、化学式(IV)の化合物とクロロクロム酸ピリジニウムはそれぞれ1グラムで、ジクロロメタンは20ミリリットルである。化学式(IV)の化合物とクロロクロム酸ピリジニウムを有するジクロロメタンをセライト (celite) により空気抽出・ろ過を行うことでろ過液が得られ、その後、該ろ過液を減圧濃縮して化学式(II)の化合物が得られることができる。化学式(II)は白色固体である。

【0016】

前記化学反応の反応化学式は下記に示される。

50

## 【化4】



## 【0017】

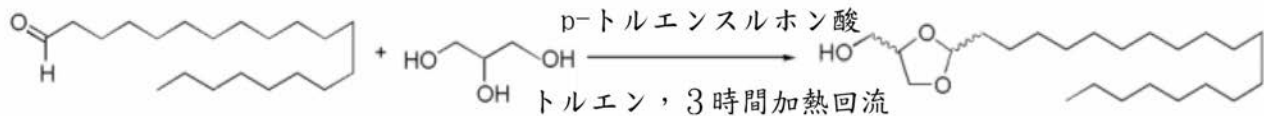
化学式(II)の化合物を50ミリリットルのトルエン(toluene)に溶解し、700ミリグラムの化学式(III)の化合物を添加する。化学式(III)と300ミリグラムのp-トルエンスルホン酸(p-toluenesulfonic acid、TsOH)を、3時間加熱して回流させる。反応が終わった溶液を減圧濃縮方法によってトルエンを除去し、更に濃度が1%の炭酸ナトリウム水溶液(Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)を20ミリリットル添加し、酢酸エチル(ethyl acetate)を用いて3回抽出する。抽出液を収集し、減圧濃縮方法によって酢酸エチルを除去して、混合物を得ることができ、該混合物は化学式(I)の化合物を含む。

10

## 【0018】

前記化学反応の反応化学式は下記に示される。

## 【化5】



20

## 【0019】

化学式(I)の化合物を得るため、該混合物を5ミリリットルのヘキサンに溶解して、シリカゲルカラムクロマトグラフィ法により白色の化学式(I)の化合物を約260ミリグラム分離し、その中で、シリカゲルカラムクロマトグラフィ法で使用される溶離液がヘキサン/酢酸エチル(9:1)である。

## 【0020】

<実施例2>

シジミを精製することによって肝臓保護機能を有する活性成分

30

従来技術において、65キログラムのシジミを取って、殻を剥くことで約27.7キログラムのシジミ肉を得る。シジミ肉を熱風で乾燥し、乾燥後のシジミ肉の重量が約2.5キログラムで、更に乾燥されたシジミ肉量の3倍のアルコール内に浸漬し、抽出を行って、約1キログラムのシジミ酒抽出物を得る。

## 【0021】

900グラムの該シジミ酒抽出物と水と酢酸エチルを体積比1:2:3で混合し、更に分液漏斗を用いて酢酸エチル層を分離・抽出し、該酢酸エチル層を濃縮して凍結乾燥させることにより、酢酸エチルのシジミ酒抽出物が得られ、かつ900グラムの酢酸エチル層を取ってカラムクロマトグラフィにより分離し、シリカゲル(40~63孔)により吸着させる。ヘキサノール:酢酸エチルの比例が10:1、5:1、3:1、1:1、1:3、1:5、1:10とメタノールによって溶離された18段階の溶出物を得る。該18段階の溶出物を薄層クロマトグラフィ法(thin layer chromatography、TLC)で分析して、約1グラムの肝臓保護機能を有する活性成分を分離させることができ、その中で、該活性成分の肝臓保護効果は台湾特許登録番号第1370747号に開示されているため、ここでは説明しない。

40

## 【0022】

該活性成分は白色の固体状で、融点が約51 で、比旋光度[ ]がD25+1.15(c0.75メタノール)で、薄層クロマトグラフィ法において、ヘキサノール/酢酸エチルの4:1の条件の時、該活性成分のRf値が0.3である。更に詳しくは、該活性成分をプロトン核磁気共鳴光度計(1H-NMR)と炭素13核磁気共鳴光度計(<sup>13</sup>C-NMR)により分析し、得られたスペクトルを図1及び図2に示す。ここで、使用される溶剤が重水素化クロロホルム(CDC13)で

50

、プロトン核磁気共鳴光度計が400MHzである。図1に示された該活性成分の  $^1\text{H}$  値が4.96 (1H、t、J=4.8 Hz、H-2)、4.17 (1H、m、H-4)、4.08 (1H、dd、J=8.4、6.4 Hz、H-5<sub>a</sub>)、3.67 (1H、dd、J=11.6、3.6 Hz、H-6<sub>b</sub>)、3.62 (1H、dd、J=8.4、7.2 Hz、H-5<sub>b</sub>)、3.58 (1H、dd、J=11.6、5.6 Hz、H-6<sub>b</sub>)、2.15 (1H、br. s、6-OH)、1.59 - 1.63 (2H、m、H-1')、1.27 - 1.43 (2H、m、H-2')、1.01 - 1.25 (32H、br s、H-3' - 18')、0.87 (t、3H、J=6.6 Hz、H-19') であり、図2に示されたように、化学式(1)の化合物の  $^{13}\text{C}$  値は、104.7 (C-2)、76.1 (C-5)、66.5 (C-4)、62.6 (C-6)、34.1 (C-1')、31.9 (C-17')、29.3 - 29.9 (C-3' - 16')、24.0 (C-2')、22.7 (C-18')、14.1 (C-19') である。

【0023】

かつ、該活性成分を電子衝撃 - 質量分光分析器 (Electron Impact-Mass Spectrophotometer、EI-MS) により分析し、その結果を図3に示す。図3により、化学式(1)の化合物の分子イオンピーク[M]<sup>+</sup> 質量電荷比 (m/z) 及び相対強度 (%) が370 (20)、355 (65)、341 (22)、327 (11)、267 (5)、185 (3)、157 (9)、103 (100)、57 (51) である。

10

【0024】

実施例1により得られた化学式(1)の化合物と実施例2により得られた活性成分により、本発明の方法により得られた化学式(1)の化合物は実施例2により得られた活性成分の構造と一致することがわかり、換言すれば、本発明による化学式(1)の化合物は肝臓疾病、特に肝線維化と関連する肝臓疾病の予防または治療効果を有するため、有効量の化学式(1)の化合物を医薬組成物の有効成分として、或いは日常栄養補充品として調製することができる。更に、実施例2における従来方法による場合、27.7キログラムのシジミ肉を用いて、1グラムだけの活性成分を得ることができ、その生産率が0.004%のみである。これに比べて、本発明による方法では2グラムの素材から260ミリグラムの化学式(1)の化合物を得ることができ、その生産率が13%で、従来技術の方法に比べて明らかに高い。そのため、本発明の調製方法は化学式(1)の化合物の生産率を有効に高めることができると同時に、調製コストを低減する効果を有する。

20

【0025】

以上は各実施例を用いて本発明を詳細に説明したが、当業者が本発明の精神から離脱しない状態で、本発明の明細書における実施例に対して行ういかなる簡単な修正または変化は、本発明の特許請求の範囲内に属するべきである。

【 図 1 】

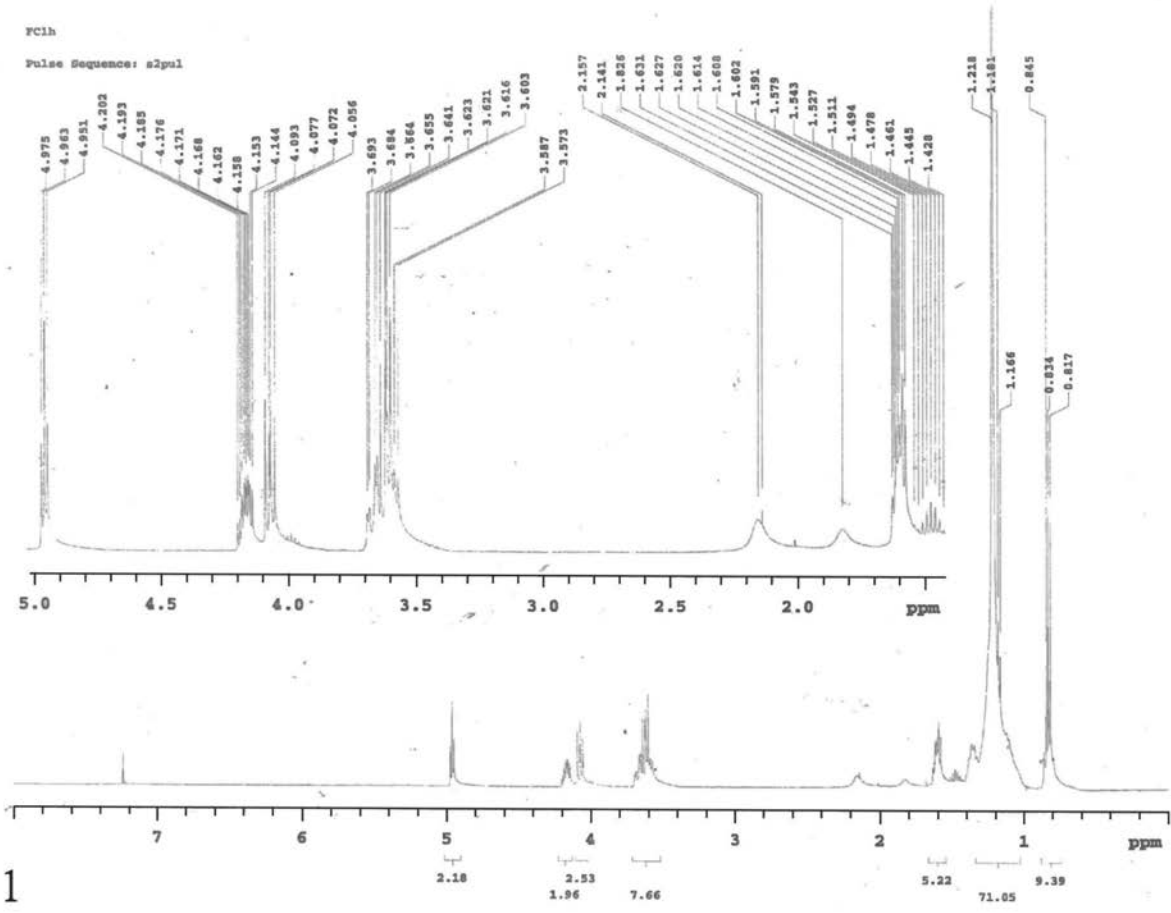


Fig.1

【 図 2 】

FC-1c  
Pulse Sequence: s2pul

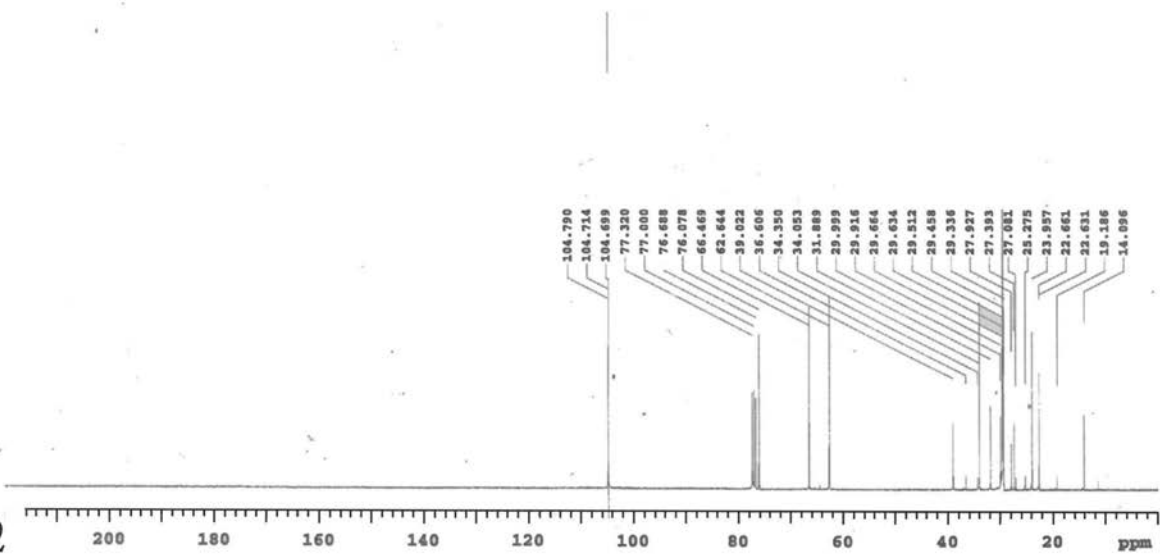


Fig. 2

【 図 3 】

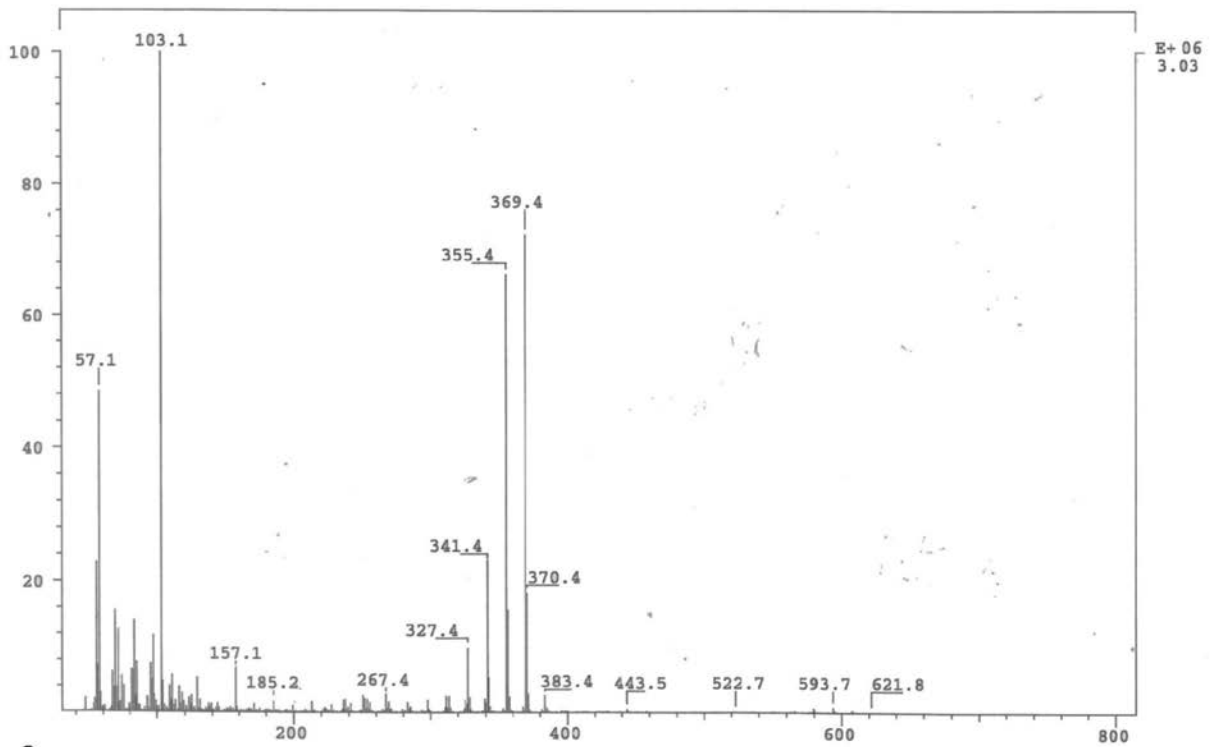


Fig. 3

## フロントページの続き

- (71)出願人 514097484  
潘敏雄  
Min - Hsiung Pan  
台湾高雄市左營區立明街97號  
No. 97, Liming St., Zuoying Dist., Kaohsiung City 813, Taiwan
- (74)代理人 110001139  
S K 特許業務法人
- (74)代理人 100130328  
弁理士 奥野 彰彦
- (74)代理人 100130672  
弁理士 伊藤 寛之
- (72)発明者 潘敏雄  
台湾高雄市左營區立明街97號
- (72)発明者 張志益  
台湾屏東縣内 郷老 べい 村學府路1號
- (72)発明者 吳嘉利  
台湾台中市北區青島路3段136號
- (72)発明者 徐榜奎  
台湾台中市北區青島路3段136號
- Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BA12 MA01 MA04 NA14 ZA75