

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5758587号
(P5758587)

(45) 発行日 平成27年8月5日(2015.8.5)

(24) 登録日 平成27年6月12日(2015.6.12)

(51) Int.Cl.

F 1

C O 7 D 233/64 (2006.01)

C O 7 D 233/64 1 0 6

請求項の数 5 (全 10 頁)

(21) 出願番号	特願2010-111168 (P2010-111168)	(73) 特許権者	500187395
(22) 出願日	平成22年5月13日 (2010.5.13)		堀越 智
(65) 公開番号	特開2011-236181 (P2011-236181A)		埼玉県朝霞市本町2-3-33-1007
(43) 公開日	平成23年11月24日 (2011.11.24)	(73) 特許権者	598069939
審査請求日	平成25年5月10日 (2013.5.10)		阿部 正彦
前置審査			千葉県野田市大殿井58-71
		(73) 特許権者	508059487
			アクティブ株式会社
			千葉県野田市山崎2641 東京理科大学内
		(74) 代理人	100081282
			弁理士 中尾 俊輔
		(74) 代理人	100085084
			弁理士 伊藤 高英

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ビニルイミダゾール類の光異性化方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

密閉容器内にマイクロ波が照射されることによって紫外線を発光するガスが封入された前記紫外線を全方位に向けて出射する無電極の紫外線光源を、ビニルイミダゾール類の水溶液中に配置し、前記水溶液中の前記紫外線光源に対して前記水溶液の外部からマイクロ波を照射することにより、前記ビニルイミダゾール類を、前記紫外線光源から出射される紫外線によって光異性化するビニルイミダゾール類の光異性化方法であって、前記水溶液を循環流路内において循環させるとともに前記紫外線光源を前記循環流路内の所定の光源配置位置に配置した第2の環境の下で、前記水溶液に対する前記紫外線光源を用いた紫外線の照射を行うとともに、前記第2の環境の下で前記水溶液に対する前記紫外線の照射を行う場合に、前記光源配置位置における前記水溶液の温度が前記ビニルイミダゾール類の光異性化の促進に適した所定温度である0℃超2℃以下になるように前記水溶液を所定の冷却位置において冷却することを特徴とするビニルイミダゾール類の光異性化方法。

【請求項 2】

前記密閉容器の形状を、球状、楕円球状、カプセル形状、棒状または平板状に形成することを特徴とする請求項1に記載のビニルイミダゾール類の光異性化方法。

【請求項 3】

ビニルイミダゾール類の水溶液を紫外線照射による前記ビニルイミダゾール類の光異性化の促進に適した所定温度に制御しつつ、前記水溶液に対して紫外線光源を用いて紫外線を照射することを特徴とする請求項1または請求項2に記載のビニルイミダゾール類の光

10

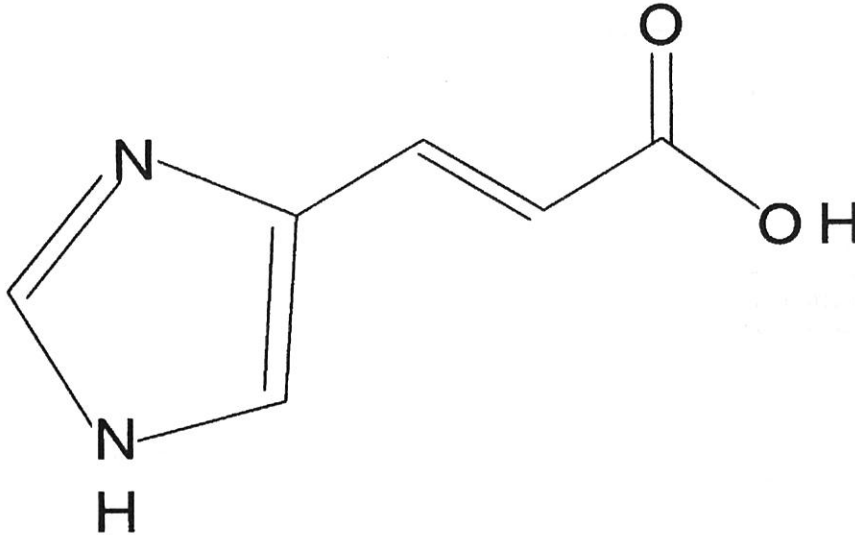
20

異性化方法。

【請求項 4】

前記ビニルイミダゾール類は、次の構造式

【化 1】



で示されるイミダゾールアクリル酸誘導体であることを特徴とする請求項 1 乃至請求項 3 のいずれか 1 項に記載のビニルイミダゾール類の光異性化方法。

【請求項 5】

前記ビニルイミダゾール類は、ウロカニン酸のトランス体であり、前記光異性化によってウロカニン酸のシス体を得ることを特徴とする請求項 4 に記載のビニルイミダゾール類の光異性化方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

本発明は、ビニルイミダゾール類の光異性化方法に係り、特に、紫外線照射によるビニルイミダゾール類の光異性化に好適なビニルイミダゾール類の光異性化方法に関する。

【背景技術】

【0002】

従来から、皮膚角層中に存在するトランス(trans)-ウロカニン酸は、紫外線暴露による光異性化によってシス(cis)-ウロカニン酸に変換され、変換されたシス-ウロカニン酸は、その免疫抑制作用によって皮膚を防御することが知られている。

【0003】

ここで、ある種のアトピー疾患や炎症皮膚は、ウロカニン酸の代謝前駆物質であるフィラグリンやヒスチジンの不足ないし欠損によってウロカニン酸が産生されないことが原因ともいわれており、シス-ウロカニン酸は、このような疾患の治療や予防への効能が期待されている（例えば、特許文献 1 参照）。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献 1】特表 2006-520369 号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

50

前述のように、シス-ウロカニン酸は、トランス体への紫外線照射による光異性化によって発生することは知られているが、このようなシス-ウロカニン酸を迅速に製造するための実用的な方法は依然として確立されていない。一般に、紫外線照射による光化学反応には、水銀ランプが設置された化学反応装置が用いられるが、このような化学反応装置は、透明均一溶媒系以外では反応原料への均一かつ効率的な目的紫外線暴露量を確保することが困難であるため、シス-ウロカニン酸の製造にそのまま適用したとしても迅速な製造は期待できない。

【0006】

そこで、本発明は、このような点に鑑みなされたものであり、ビニルイミダゾール類の光異性化を迅速に行うことができるビニルイミダゾール類の光異性化方法を提供すること

10

を目的とするものである。

【課題を解決するための手段】

【0007】

前述した目的を達成するため、本発明に係るビニルイミダゾール類の光異性化方法は、密閉容器内にマイクロ波が照射されることによって紫外線を発光するガスが封入された前記紫外線を全方位に向けて出射する無電極の紫外線光源を、ビニルイミダゾール類の水溶液中に配置し、前記水溶液中の前記紫外線光源に対して前記水溶液の外部からマイクロ波を照射することにより、前記ビニルイミダゾール類を、前記紫外線光源から出射される紫外線によって光異性化することを特徴としており、前記水溶液を循環流路内において循環させるとともに前記紫外線光源を前記循環流路内の所定の光源配置位置に配置した第2の環境の下で、前記水溶液に対する前記紫外線光源を用いた紫外線の照射を行うとともに、前記第2の環境の下で前記水溶液に対する前記紫外線の照射を行う場合に、前記光源配置位置における前記水溶液の温度が前記ビニルイミダゾール類の光異性化の促進に適した所定温度である0℃超2℃以下になるように前記水溶液を所定の冷却位置において冷却することを特徴としている。

20

【0008】

そして、このような方法によれば、紫外線光源によってビニルイミダゾール類の水溶液に紫外線を効率的に照射することができるので、ビニルイミダゾール類の光異性化を迅速に行うことができ、循環流路内において、ビニルイミダゾール類の光異性化を迅速に行うことができ、さらに、ビニルイミダゾール類の水溶液を循環流路内に循環させて光源配置位置における光異性化を繰り返す場合に、当該水溶液の冷却によって当該水溶液の光源配置位置における温度を光異性化の促進に適した所定温度である0℃超2℃以下に制御することができるので、当該水溶液を光源配置位置において迅速に光異性化することができる。

30

【0013】

さらにまた、前記密閉容器の形状を、球状、楕円球状、カプセル形状、棒状または平板状等に形成してもよい。

【0014】

そして、このような方法によれば、紫外線光源の外形を反応容器内または循環流路内への配置に適した簡易な形状にすることができる。

40

【0015】

また、本発明に係るビニルイミダゾール類の光異性化方法は、ビニルイミダゾール類の水溶液を紫外線照射による前記ビニルイミダゾール類の光異性化の促進に適した所定温度に制御しつつ、前記水溶液に紫外線光源を用いて紫外線を照射することを特徴としている。

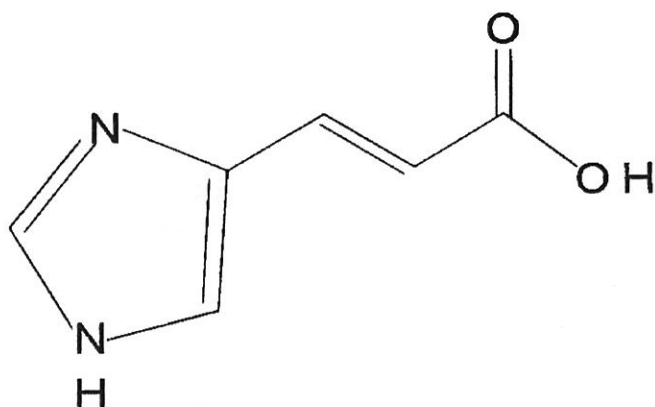
【0016】

そして、このような方法によれば、ビニルイミダゾール類の水溶液を光異性化の促進に適した温度に制御することができるので、ビニルイミダゾール類の光異性化を迅速に行うことができる。

【0017】

50

さらに、前記ビニルイミダゾール類は、次の構造式【化1】



10

で示されるイミダゾールアクリル酸誘導体であってもよい。

【0018】

そして、このような方法によれば、イミダゾールアクリル酸誘導体の光異性を迅速に行うことができる。

【0019】

さらにまた、前記ビニルイミダゾール類は、ウロカニン酸のトランス体であり、前記光異性化によってウロカニン酸のシス体を得てもよい。

20

【0020】

そして、このような方法によれば、ウロカニン酸のシス体を迅速に製造することができる。

【発明の効果】

【0021】

本発明によれば、ビニルイミダゾール類の光異性を迅速に行うことができる。

【図面の簡単な説明】

【0022】

【図1】本発明に係るビニルイミダゾール類の光異性化方法の実施形態において、紫外線光源の一例を示す図

30

【図2】本発明に係るビニルイミダゾール類の光異性化方法の実施形態において、マイクロ波を照射する第1の環境を示す図

【図3】本発明に係るビニルイミダゾール類の光異性化方法の実施形態において、マイクロ波を照射する第2の環境を示す図

【図4】本発明に係るビニルイミダゾール類の光異性化方法の実施例において、トランス-ウロカニン酸のシス化を示す概念図

【図5】本発明に係るビニルイミダゾール類の光異性化方法の実施例において、光異性化試験の試験結果を示すグラフ

【図6】本発明に係るビニルイミダゾール類の光異性化方法の実施例において、第1の補足的な光異性化試験の試験結果を示すグラフ

40

【図7】本発明に係るビニルイミダゾール類の光異性化方法の実施例において、第2の補足的な光異性化試験の試験結果を示すグラフ

【図8】本発明に係るビニルイミダゾール類の光異性化方法の実施例において、第3の補足的な光異性化試験の試験結果を示すグラフ

【発明を実施するための形態】

【0023】

以下、本発明に係るビニルイミダゾール類の光異性化方法の実施形態について、図1乃至図8を参照して説明する。

【0024】

50

ともに反応容器 5 内に收容した環境である。この反応容器 5 としては、マイクロ波の透過性に優れた公知の好適な材質（例えば、石英ガラス等）からなるものを使用すればよい。なお、図 2 においては、無電極ランプ 1 およびウロカニン酸水溶液 4 が收容された反応容器 5 を、マグネトロン発振器 6 および導波管 7 を備えた反応室 8 内に配置している。このような第 1 の環境においては、マグネトロン発振器 6 から出力されたマイクロ波を、導波管 7 を介して反応容器 5 側に導いた上で、反応容器 5 内の無電極ランプ 1 にウロカニン酸水溶液 4 の外部から照射することができる。

【0032】

一方、第 2 の環境は、図 3 に示すように、ウロカニン酸水溶液 4 を循環流路 10 内において循環させるとともに、光源配置位置としての循環流路 10 内の所定のランプ配置位置に無電極ランプ 1 を配置した環境である。循環流路 10 としては、マイクロ波の透過性に優れた好適な材質（例えば、石英ガラス等）からなるものを使用することが望ましい。なお、図 3 においては、循環流路 10 内に、無電極ランプ 1 を上流側および下流側から挟む網状の一对のランプ支持部材 11, 12 を配置し、これらランプ支持部材 11, 12 によって、ウロカニン酸水溶液 4 の流動を許容しつつランプ配置位置を確保している。また、図 3 においては、循環流路 10 の上流端と下流端との間にウロカニン酸水溶液 4 の貯留タンク 14 を配置している。さらに、図 3 においては、循環流路 10 の上流端近傍に、貯留タンク 14 内のウロカニン酸水溶液 4 を循環流路 10 内に循環させるポンプ 15 を配置している。ここで、貯留タンク 14 内に貯留されたウロカニン酸水溶液 4 は、ポンプ 15 によって循環流路 10 内を循環した後に再び貯留タンク 14 内に貯留され、その後再びポンプ 15 によって循環流路 10 内を循環することを繰り返すことになる。さらにまた、図 3 においては、循環流路 10 におけるランプ配置位置の外側に、導波管 7 およびマグネトロン発振器 6 を配置している。このような第 2 の環境においては、マグネトロン発振器 6 から出力されたマイクロ波を、導波管 7 を介して循環流路 10 側に導いた上で循環流路 10 内の無電極ランプ 1 にウロカニン酸水溶液 4 の外部から照射することができる。

【0033】

そして、このようにして無電極ランプ 1 にマイクロ波が照射されると、前述のように、無電極ランプ 1 内の放電ガス 3 が励起されて全方位に向けて紫外線が出射される。これにより、無電極ランプ 1 の周囲のウロカニン酸水溶液 4 に対して紫外線を満遍なく照射することができ、ウロカニン酸水溶液 4 を効率的かつ迅速に光異性化することができる。

【0034】

ところで、ウロカニン酸水溶液 4 にマイクロ波を照射する際には、このマイクロ波のエネルギーによってウロカニン酸水溶液 4 が加熱されて温度上昇が生じることになる。また、後述のように、本発明者は、ウロカニン酸水溶液 4 の温度がトランス-ウロカニン酸の光異性化の速度に与える影響を検証し、温度がある程度低い方がトランス-ウロカニン酸の迅速な光異性化に適することを見出した。

【0035】

そこで、前述した第 2 の環境の下でマイクロ波照射を行う場合には、ランプ配置位置におけるウロカニン酸水溶液 4 の温度がトランス-ウロカニン酸の光異性化の促進に適した所定温度になるように、ウロカニン酸水溶液 4 を所定の冷却位置において冷却することが望ましい。この冷却位置は、循環流路 10 上におけるランプ配置位置または、これに対する上流側の位置であってもよく、あるいは、貯留タンク 14 であってもよい。また、冷却方法としては、水冷や水浴等の公知の冷却方法を用いればよい。さらに、このような温度制御のために、ランプ配置位置に、ウロカニン酸水溶液 4 の温度を測定するための公知の温度測定手段の配置をともなればよいことは勿論である。さらにまた、このような温度制御は、手動作業を介した制御であってもよいし、コンピュータを用いた自動制御であってもよい。

【0036】

このようにすれば、ウロカニン酸水溶液 4 を循環流路 10 内において循環させてランプ配置位置における光異性化を繰り返す場合に、マイクロ波による加熱にかかわらず、ラン

10

20

30

40

50

ブ配置位置におけるウロカニン酸水溶液 4 の温度を前記光異性化の促進に適した所定温度に制御することができるので、ウロカニン酸水溶液 4 をより迅速に光異性化することができる。

【実施例】

【0037】

次に、本実施例においては、図 3 に示した本発明の方法を用いたウロカニン酸水溶液の光異性化試験を行った。この際に、ウロカニン酸水溶液 300 mL を、ポンプ 15 を用いて毎分 460 mL の流速で循環流路 10 内を循環させつつ、無電極ランプ 1 を用いて図 4 に示すような光異性化を繰り返し行った。また、このとき無電極ランプ 1 としては、定格電力が 100 W のものを用いた。

10

【0038】

また、比較例として、ウロカニン酸水溶液 30 mL を反応容器内に溜めた上で、市販の水銀ランプによって反応容器内のウロカニン酸水溶液に紫外線を照射することにより、従来の方法を用いた光異性化試験を行った。このとき、水銀ランプとしては、定格電力が 200 W のものを用いた。

【0039】

なお、無電極ランプ 1 は、水銀ランプに比べて光強度（光の強さ）が 1.4 倍であった。

【0040】

そして、これらの試験結果は、図 5 に示すようになった。

20

【0041】

図 5 に示すように、本発明の方法によれば、マイクロ波の照射開始から 5 分でシスーウロカニン酸の濃度が最大値 0.05 mM（ミリモラ）に達するのに対して、従来の方法では、同濃度に達するまで 10 分の照射時間を要することが分かる。なお、シスーウロカニン酸の濃度は、高速液体クロマトグラフィー等の公知の濃度測定手段を用いて測定することができる。また、本発明の方法によれば、従来の方法に比べて 10 倍の体積のウロカニン酸水溶液に 2 倍の速度で光異性化を行うことができることが分かる。単位体積に換算すれば、本発明の方法が、従来の方法に比べて 20 倍も光異性化効率に優れているといえることができる。また、本発明の方法によれば、このような効率的な光異性化を低消費電力で行うことができる。

30

【0042】

次に、図 3 に示した本発明の方法を用いた第 1 の補足的な試験として、ランプ配置位置におけるウロカニン酸水溶液の温度の条件（反応温度）を異ならせた光異性化試験を行った。ただし、無電極ランプ 1 によって出射される紫外線の光の強さ（光強度）は一定とした。そして、この試験の結果は図 6 に示すようになった。

【0043】

図 6 に示すように、シスーウロカニン酸の濃度が 0.05 mM となるまでに要するマイクロ波の照射時間は、反応温度が 2 °C の場合が 20 分であるのに対して、反応温度が 20 °C および 100 °C の場合には 30 分以上となることが分かる。このことから、図 6 の各反応温度の中では、ウロカニン酸水溶液の迅速な光異性化に最適な反応温度は 2 °C であるといえる。

40

【0044】

なお、この検証結果を受けて、前述のようなウロカニン酸水溶液を冷却する方法を採用する場合には、ウロカニン酸水溶液の目標温度（所定温度）を 2 °C あるいは 0 °C 超 2 °C 以下としてもよい。

【0045】

次に、図 3 に示した本発明の方法を用いた第 2 の補足的な試験として、無電極ランプ 1 の光強度を異ならせた光異性化試験を行った。なお、無電極ランプ 1 の光強度を異ならせるためには、マイクロ波の出力や放電ガス 3 の混合比や封入圧力等を調整すればよい。

【0046】

50

そして、この試験の結果は図7に示すようになった。

【0047】

図7に示すように、 440 W/cm^2 、 220 W/cm^2 および 110 W/cm^2 の各光強度の中で、ウロカニン酸水溶液の迅速な光異性化に最適な光強度は 440 W/cm^2 であることが分かる。このことから、無電極ランプ1の紫外線の光強度を強くすれば、より迅速な光異性化を実現することができるといえる。

【0048】

次に、図3に示した本発明の方法を用いた第3の補足的な試験として、ウロカニン酸水溶液の流速を異ならせた光異性化試験を行った。ただし、無電極ランプ1の光強度は一定とした。そして、この試験の結果は図8に示すようになった。

10

【0049】

図8に示すように、流速を2倍にしても光異性化の速度に大きな変化はないことが分かる。

【0050】

なお、本発明は、前述した実施の形態に限定されるものではなく、必要に応じて種々変更することができる。

【0051】

例えば、ウロカニン酸水溶液の温度を光異性化の促進に適した所定温度に制御できるのであれば、図3に示したような無電極ランプ1を用いたウロカニン酸水溶液の冷却（温度制御）をとともなう光異性化に限定する必要はなく、無電極ランプ1以外の紫外線光源（例えば、水銀ランプ等）を用いて光異性化を行うようにしてもよい。この場合には、ウロカニン酸水溶液を反応容器内に収容して、その外側に紫外線光源を配置してもよいし、ウロカニン酸水溶液を循環流路内において循環させて、循環流路上の所定の位置の外側に紫外線光源を配置してもよい。

20

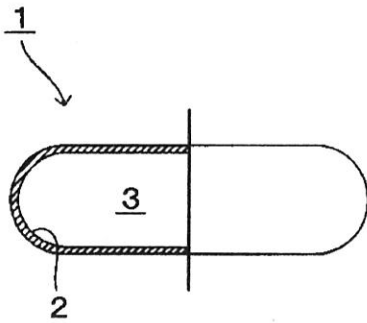
【符号の説明】

【0052】

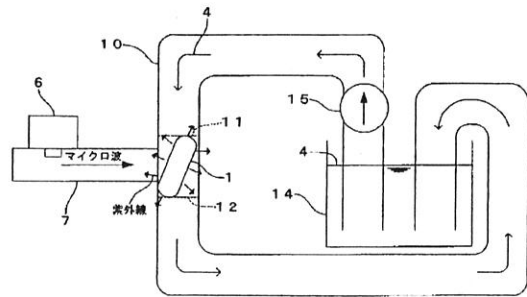
- 1 無電極ランプ
- 2 密閉容器
- 3 ガス
- 4 ウロカニン酸水溶液

30

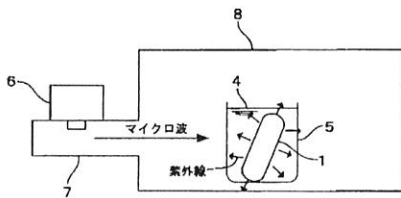
【図1】



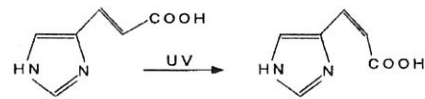
【図3】



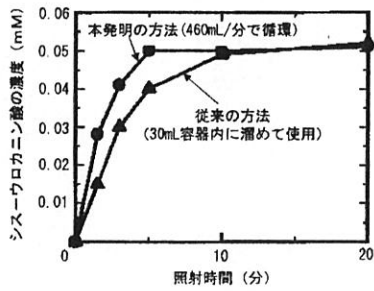
【図2】



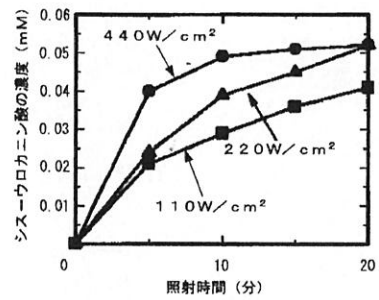
【図4】



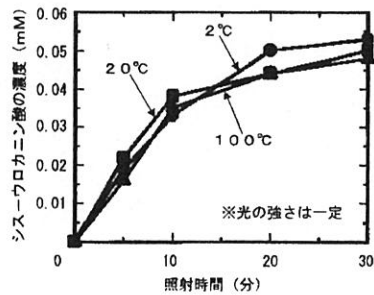
【図5】



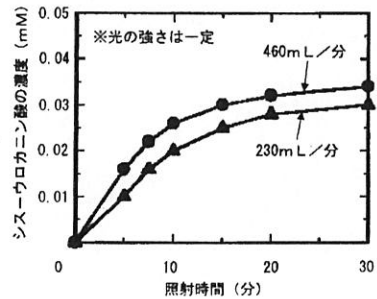
【図7】



【図6】



【図8】



フロントページの続き

- (74)代理人 100115314
弁理士 大倉 奈緒子
- (74)代理人 100117190
弁理士 玉利 房枝
- (72)発明者 堀越 智
埼玉県春日部市牛島422-1 エスポワール巻番102
- (72)発明者 阿部 正彦
千葉県野田市大殿井58-71
- (72)発明者 湯浅 真
埼玉県草加市手代町50-134
- (72)発明者 長濱 正光
埼玉県北葛飾郡松伏町松伏2535-1
- (72)発明者 木戸 茂
福島県石川郡石川町双里字白坂下44
- (72)発明者 佐藤 彰
千葉県野田市山崎776-2 荒井コーポ206
- (72)発明者 坂本 一民
神奈川県川崎市多摩区中野島6-29-1-401

審査官 早乙女 智美

- (56)参考文献 特開平07-002670 (JP, A)
特開2008-159387 (JP, A)
第4版 実験化学講座11 反応と速度, 丸善株式会社, 1993年 2月 5日, p. 175-186
- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 233/64
CAplus/REGISTRY (STN)