

(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
2020年7月16日(16.07.2020)



(10) 国際公開番号

WO 2020/145282 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 311/32 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2020/000241

(22) 国際出願日: 2020年1月8日(08.01.2020)

(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 2019-003770 2019年1月11日(11.01.2019) JP
PCT/JP2019/036041 2019年9月13日(13.09.2019) JP

(71) 出願人: サントリーホールディングス株式会社(SUNTORY HOLDINGS LIMITED) [JP/JP]; 〒5308203 大阪府大阪市北区堂島浜二丁目1番40号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 吉井孝彰(YOSHII, Takaaki); 〒6190284 京都府相楽郡精華町精華台8-1-1 サントリーワールドリサーチセンター内 Kyoto (JP). 秦悠斗(HATA, Yuto); 〒6190284 京都府相楽郡精華町精華台8-1-1 サントリーワールドリサーチセンター内 Kyoto (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人 安富国際特許事務所(YASUTOMI & ASSOCIATES); 〒5320003 大阪府大阪市淀川区宮原3丁目5番36号 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, JO, JP, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(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:

一 国際調査報告(条約第21条(3))

(54) Title: PRODUCTION METHOD FOR COMPOSITION CONTAINING ISOXANTHOLUMOL

(54) 発明の名称: イソキサントフォームを含有する組成物の製造方法

(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide a production method or the like that enables obtaining of a composition containing isoxanthohumol with high isoxanthohumol yield and efficiency. The present invention pertains to a production method or the like that is for a composition containing isoxanthohumol, the method comprising: a conversion step for heating a first mixture that contains xanthohumol and a first solvent including water, and that has a pH of 8.0-13.5, to convert the xanthohumol into isoxanthohumol; a precipitate formation step for adjusting the pH of the mixture obtained in the conversion step and containing isoxanthohumol to acid to form a precipitate containing isoxanthohumol; and a precipitate collection step for collecting the precipitate containing isoxanthohumol.

(57) 要約: 本発明は、イソキサントフォームを含有する組成物を、高いイソキサントフォーム収率で、かつ効率よく得ることができる製造方法等を提供することを目的とする。本発明は、キサントフォームと、水を含む第一の溶媒とを含み、pHが8.0~13.5である第一の混合物を加熱して、上記キサントフォームをイソキサントフォームに変換する変換工程; 上記変換工程で得られるイソキサントフォームを含む混合物のpHを酸性に調整して、イソキサントフォームを含有する沈殿を生成させる沈殿生成工程; 及び、上記イソキサントフォームを含有する沈殿を回収する沈殿回収工程を含む、イソキサントフォームを含有する組成物の製造方法等に関する。

WO 2020/145282 A1

明 細 書

発明の名称： イソキサントフモールを含有する組成物の製造方法 技術分野

[0001] 本発明は、イソキサントフモールを含有する組成物の製造方法に関する。本発明はまた、キサントフモールをイソキサントフモールに変換する方法に関する。

背景技術

[0002] イソキサントフモールは、ポリフェノールの一種であり、骨密度減少の抑制等の作用を有する（特許文献１）。特許文献１には、キサントフモール含有ホップエキスを異性化して、イソキサントフモールを含有する異性化ホップエキスを得る方法が記載されている。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献１：国際公開第２００４／０８９３５９号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] 特許文献１に記載の方法では、ホップエキスを含む１Ｎ水酸化ナトリウム溶液を１時間煮沸して異性化し、次いで塩酸を添加し、得られた溶液をろ過して、ろ取物を得た後、このろ取物について液液分配抽出を行い、さらに再結晶を繰り返して純度９８％以上のイソキサントフモールを得ている。しかしながらこの方法は、イソキサントフモールの収率を向上させる改善の余地があった。

[0005] 本発明は、イソキサントフモールを含有する組成物を、高いイソキサントフモール収率で、かつ効率よく得ることができる製造方法等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

[0006] 本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究した結果、キサントフモ

ールをイソキサントフモールに変換（異性化）する際に 1 N 水酸化ナトリウム溶液（pH 13.8）中で煮沸すると、生成したイソキサントフモールの分解が起こり収率が低下することが判明した。そして研究を重ねて、上記変換の際に、キサントフモールを含む混合物の pH を特定範囲として加熱を行うと、キサントフモールをイソキサントフモールに効率よく変換することができ、しかもイソキサントフモールの分解を抑えることができることを見出した。また、上記変換の際に、キサントフモールを含む混合物の pH を特定範囲に調整すると、10～50℃でもキサントフモールをイソキサントフモールに効率よく変換することができること、変換の際の温度を 10～50℃とすると pH が高くてもイソキサントフモールの分解を抑えることができることを見出した。そして、上記のように得られるイソキサントフモールを含む混合物の pH を酸性に調整すると、混合物中のイソキサントフモールを効率よく沈殿させることができ、効率よく、かつ、高収率でイソキサントフモールを得ることができることを見出した。

[0007] すなわち、これに限定されるものではないが、本発明は以下のイソキサントフモールを含有する組成物の製造方法等に関する。

〔1〕キサントフモールと、水を含む第一の溶媒とを含み、pH が 8.0～13.5 である第一の混合物を加熱して、上記キサントフモールをイソキサントフモールに変換する変換工程；上記変換工程で得られるイソキサントフモールを含む混合物の pH を酸性に調整して、イソキサントフモールを含有する沈殿を生成させる沈殿生成工程；及び、上記イソキサントフモールを含有する沈殿を回収する沈殿回収工程を含む、イソキサントフモールを含有する組成物の製造方法。

〔2〕キサントフモールと、水を含む第二の溶媒とを含む第二の混合物の pH を 11.0 以上に調整して、10～50℃で上記キサントフモールをイソキサントフモールに変換する変換工程；上記変換工程で得られるイソキサントフモールを含む混合物の pH を酸性に調整して、イソキサントフモールを含有する沈殿を生成させる沈殿生成工程；及び、上記イソキサントフモール

を含有する沈殿を回収する沈殿回収工程を含む、イソキサントフォームを含有する組成物の製造方法。

〔３〕上記沈殿生成工程において、イソキサントフォームを含む混合物のｐＨを酸性に調整し、かつ、塩又は塩の水溶液を添加してイソキサントフォームを含有する沈殿を生成させる上記〔１〕又は〔２〕に記載の製造方法。

〔４〕上記塩又は塩の水溶液を、上記塩の濃度が１ｍＭ～２Ｍとなる量添加する上記〔３〕に記載の製造方法。

〔５〕上記沈殿生成工程において、イソキサントフォームを含む混合物のｐＨを１．０～４．０に調整する上記〔１〕～〔４〕のいずれかに記載の製造方法。

〔６〕上記沈殿回収工程で回収したイソキサントフォームを含有する沈殿を、水を含む第三の溶媒で洗浄する洗浄工程をさらに含む、上記〔１〕～〔５〕のいずれかに記載の製造方法。

〔７〕上記第一の溶媒は、水と水混和性溶媒との混合液、又は、水である上記〔１〕に記載の製造方法。

〔８〕上記第二の溶媒は、水と水混和性溶媒との混合液、又は、水である上記〔２〕に記載の製造方法。

〔９〕上記水混和性溶媒は、エタノールである上記〔７〕又は〔８〕に記載の製造方法。

〔１０〕キサントフォームと、水を含む溶媒とを含む混合物のｐＨを１１．０以上に調整して、１０～５０℃で上記キサントフォームをイソキサントフォームに変換する、キサントフォームをイソキサントフォームに変換する方法。

発明の効果

[0008] 本発明によれば、イソキサントフォームを含有する組成物を、高いイソキサントフォーム収率で、かつ効率よく得ることができる。本発明によれば、イソキサントフォームを含有する組成物を、高いイソキサントフォーム収率で、かつ効率よく得ることができる製造方法等を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0009] [図1]図1 A、図1 B及び図1 Cは、pH 10.2で、60℃（図1 A）、80℃（図1 B）又は還流条件（図1 C）でキサントフモールを変換（異性化）した場合の変換率を示すグラフである。

[図2]図2は、pH 11.0、50℃でキサントフモールを変換した場合の変換率を示すグラフである。

[図3]図3は、pH 13.8で加熱還流してキサントフモールを変換した場合の、サンプル中のキサントフモール及びイソキサントフモールの濃度変化を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0010] 本発明の第一の態様のイソキサントフモールを含有する組成物の製造方法（以下、第一の態様の製造方法ともいう）は、キサントフモールと、水を含む第一の溶媒とを含み、pHが8.0～13.5である第一の混合物を加熱して、上記キサントフモールをイソキサントフモールに変換する変換工程；上記変換工程で得られるイソキサントフモールを含む混合物のpHを酸性に調整して、イソキサントフモールを含有する沈殿を生成させる沈殿生成工程；及び、上記イソキサントフモールを含有する沈殿を回収する沈殿回収工程を含む。

キサントフモールは、ホップ（学名：Humulus lupulus）に含まれるポリフェノールの一種である。

[0011] 本発明の第二の態様のイソキサントフモールを含有する組成物の製造方法（以下、第二の態様の製造方法ともいう）は、10～50℃で、キサントフモールと、水を含む第二の溶媒とを含む第二の混合物のpHを11.0以上に調整して、上記キサントフモールをイソキサントフモールに変換する変換工程；上記変換工程で得られるイソキサントフモールを含む混合物のpHを酸性に調整して、イソキサントフモールを含有する沈殿を生成させる沈殿生成工程；及び、上記イソキサントフモールを含有する沈殿を回収する沈殿回収工程を含む。

[0012] 本明細書中、pHは、25℃におけるpHである。pHは市販のpHメーターで測定することができる。

[0013] まず、本発明の第一の態様の製造方法における変換工程について説明する。変換工程は異性化工程ということもできる。

第一の態様の製造方法で使用される第一の混合物は、キサントフモールと、第一の溶媒とを含み、pHが8.0～13.5である混合物である。

pH8.0～13.5の溶媒中でキサントフモールを加熱すると、キサントフモールをイソキサントフモールに効率よく変換（異性化）することができる。また、上記pHであると、加熱下でイソキサントフモールが分解しにくいことから、イソキサントフモールを高収率で得ることができる。

[0014] 第一の溶媒は、水を含む溶媒であり、水と水混和性溶媒との混合液、又は、水であることが好ましい。水混和性溶媒として、例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、s-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール等の炭素数1～4の一価アルコール；エチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール等の炭素数2～4のジオール；アセトン等のケトン；テトラヒドロフラン等の環状エーテル；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；ジメチルアミン等のアミン系溶媒；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド系溶媒；アセトニトリル等のニトリル系溶媒；酢酸等の有機酸溶媒等が挙げられる。水混和性溶媒は、1種のみ使用してもよく、2種以上使用してもよい。中でも、炭素数1～4の一価アルコール、炭素数2～4のジオールが好ましく、エタノールがより好ましい。エタノールは、飲食品に広く使用可能であるため好ましい。

[0015] 第一の溶媒として使用される水と水混和性溶媒との混合液は、水混和性溶媒の濃度が30vol%（v/v%）以下が好ましく、10vol%以下がより好ましい。

キサントフモールからイソキサントフモールへの変換効率の観点から、第一の溶媒は、水の含有量が多い方が好ましく、水がより好ましい。

[0016] 第一の混合物は、キサントフモール及び第一の溶媒を含み、pHが8.0～13.5であればよく、本発明の効果を損なわない範囲で、これら以外の成分を含んでいてもよい。例えば、第一の混合物は、キサントフモール以外のホップ由来成分（ホップ由来物質ということもできる）を含んでいてもよい。第一の混合物において、キサントフモールは、植物由来原料中に含まれていてもよい。第一の混合物は、キサントフモールが溶媒に溶解又は懸濁した溶液又は懸濁液であってよい。第一の混合物は、キサントフモールを含む植物由来原料を含む混合物であってよい。

[0017] キサントフモールを含む植物由来原料として、ホップ由来原料が挙げられる。キサントフモールを含むホップ由来原料として、例えば、ホップ毬花、ホップを超臨界二酸化炭素で抽出したホップ残渣（使用済みホップともいう）、使用済みホップを水で抽出した残渣、ホップ毬果乾燥物、ホップ粉碎乾燥物等が挙げられる。

[0018] キサントフモールは、上記のホップ由来原料から溶媒を用いて抽出することで得ることができる。抽出溶媒には、水混和性溶媒（好ましくはエタノール）を含む溶媒が好ましく使用される。例えば、ホップ由来原料を、エタノール又はエタノール水溶液に浸漬して抽出する。抽出後に、ホップ由来原料残渣を抽出液から除去し、得られた抽出液を濃縮又は乾燥することにより、キサントフモールを含むホップ抽出物を得ることができる。また、上記ホップ抽出液又はその濃縮物若しくは乾燥物を、必要に応じて、クロマトグラフィー法、超臨界二酸化炭素抽出法などを用いて分離又は精製することにより、キサントフモール含有量がより多いホップ抽出物を得ることができる。本発明においては、このように得られるキサントフモールを含むホップ抽出物を用いて第一の混合物を調製することができる。また、キサントフモール又はこれを含むホップ抽出物は、市販されており、市販品を使用することもできる。市販のホップ抽出物として、例えば、ホップ毬花粉砕物をエタノールで抽出した後、超臨界二酸化炭素抽出法により分画し、キサントフモール含有量を高めたホップ抽出物（例えば、商品名Xanthohumol-enr

iched hop product (商品名)、Hopsteiner社)、キサントフモールが約80重量%含まれる製品(商品名Xanthopure、Hopsteiner社)が挙げられる。

[0019] 第一の混合物の調製方法は特に限定されず、キサントフモール又はキサントフモールを含む植物由来原料、溶媒及び塩基性物質を混合してpHを8.0～13.5とすることにより調製することができる。これらを混合する順番は特に限定されない。溶媒は、得られる混合物が水を含むものになればよく、上述した水、又は、水及び水混和性溶媒を使用することが好ましい。塩基性物質の添加には、塩基性物質の水溶液を使用してもよい。本発明の第一の態様の製造方法は、第一の混合物を調製する工程を含んでもよい。

[0020] 塩基性物質は特に限定されず、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属の水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸マグネシウム、ドロマイト等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属の炭酸塩等の1種又は2種以上を使用することができ、好ましくは水酸化ナトリウムである。塩基性物質は、第一の混合物のpHが8.0～13.5となる量を使用すればよく、塩基性物質の種類に応じて使用量を設定することができる。ただし、後の沈殿生成工程後の固液分離を考慮すると、塩基性物質は混合物中に溶解していることが好ましい。

[0021] 本発明の第一の態様の製造方法においては、第一の混合物において、固形分中のキサントフモール含有量が高いほど、得られる組成物中のイソキサントフモール含有量が高くなる傾向がある。第一の混合物中のキサントフモールの含有量は特に限定されないが、一態様においては、例えば、固形分中に60重量%以上であることが好ましく、70重量%以上がより好ましく、80重量%以上がさらに好ましく、また、99重量%以下であってよい。このような第一の混合物を用いて変換工程及び沈殿生成工程を行うことによって、イソキサントフモールを高含有する組成物を製造することができる。固形分は、溶媒以外の成分を指す。

本発明の好ましい態様においては、固形分中のイソキサントフモール含有量が、使用した第一の混合物の固形分中のキサントフモール含有量以上、好ましくは使用した第一の混合物の固形分中のキサントフモール含有量よりも高い、イソキサントフモールを含有する組成物を得ることができる。一態様においては、キサントフモール含有量が80重量%以上のホップ抽出物を使用して第一の混合物を調製することが好ましい。本発明の好ましい態様においては、例えば、固形分中のキサントフモール含有量が80重量%以上である第一の混合物を用いて変換工程及び沈殿生成工程を行うと、固形分中のイソキサントフモール含有量が83重量%以上のイソキサントフモールを含有する組成物を得ることができる。

第一の混合物の固形分中のキサントフモール含有量は上記に限定されず、別の一態様において、50重量%以下であってもよい。

また、第一の混合物中のキサントフモールの含有量は特に限定されず、例えば、0.0001重量%以上であってよく、また、5重量%以下であってよい。第一の混合物中の溶媒の含有量は、例えば、90重量%以上が好ましい。

[0022] 第一の混合物は、pHが8.0～13.5である。キサントフモールからイソキサントフモールへの変換効率及びイソキサントフモールの収率の観点から、第一の混合物のpHは、9.0以上が好ましく、10.0以上がより好ましく、また、13.0以下が好ましく、12.0以下がより好ましい。上限及び下限は、いずれの組み合わせによる範囲としてもよい。一態様において、第一の混合物のpHは、9.0～13.0が好ましく、10.0～13.0がより好ましく、10.0～12.0がさらに好ましい。

[0023] 第一の態様の製造方法においては、上記第一の混合物を加熱して、キサントフモールをイソキサントフモールに変換する（変換工程）。第一の混合物を加熱する際には、還流（加熱還流）を行ってもよい。加熱温度は、変換効率の観点から、好ましくは60℃以上、より好ましくは80℃以上である。設備や成分分解の観点から、加熱温度は、好ましくは120℃以下、より好ま

しくは100℃以下である。一態様において、第一の混合物を、好ましくは60～120℃、より好ましくは80～120℃、さらに好ましくは80～100℃に加熱する。還流を行う場合は、加熱温度は、第一の溶媒に応じた還流温度であることが好ましく、還流温度が上記温度範囲であることがより好ましい。

[0024] 加熱時間は、温度等に応じて設定することができるが、1分～5時間とすることができ、好ましくは10分～3時間、より好ましくは30分～2時間、さらに好ましくは30分～1時間である。一般的に加熱温度が高いほど、キサントフモールからイソキサントフモールへの変換が速やかに起こる。例えば80～120℃、好ましくは80～100℃で加熱を行う場合は、加熱時間は30分～2時間が好ましく、30分～1時間がより好ましい。変換工程においては、混合物を攪拌してもよい。

[0025] 第一の混合物を加熱すると、キサントフモールがイソキサントフモールに変換され、イソキサントフモールを含む混合物が得られる。このイソキサントフモールを含む混合物には、通常、第一の溶媒に由来する水が含まれる。キサントフモールを含む植物由来原料を含む第一の混合物を用いて上記加熱を行うと、植物由来原料に含まれるキサントフモールの抽出と、キサントフモールからイソキサントフモールへの変換とを行うことができ、イソキサントフモールを含む混合物が得られる。植物由来原料を含む第一の混合物を加熱して変換工程を行った場合は、後記の沈殿生成工程の前に、イソキサントフモールを含む混合物から植物由来原料残渣を除去することが好ましい。植物由来原料残渣の除去には、ろ過、遠心分離等の公知の分離手段を用いることができる。

[0026] 次に、本発明の第二の態様の製造方法における変換工程について説明する。第二の態様の製造方法における変換工程では、キサントフモールと、水を含む第二の溶媒とを含む第二の混合物のpHを11.0以上に調整して、10～50℃で上記キサントフモールのイソキサントフモールに変換する。pHを11.0以上とすることにより、10～50℃の温度でもキサントフ

モールが効率よくイソキサントフモールに変換される。また、温度を10～50℃とすることにより、pHが高い溶媒中でもイソキサントフモールが分解しにくく、イソキサントフモールを高収率で得ることができる。

[0027] 第二の溶媒は、水を含む溶媒であり、水と水混和性溶媒との混合液、又は、水であることが好ましく、水がより好ましい。水混和性溶媒として、エタノールがより好ましい。第二の溶媒として使用される水と水混和性溶媒との混合液及びその好ましい態様は、第一の溶媒の場合と同じである。水と水混和性溶媒との混合液は、水混和性溶媒の濃度が30vol%（v/v%）以下が好ましく、10vol%以下がより好ましい。キサントフモールからイソキサントフモールへの変換効率の観点から、第二の溶媒は、水の含有量が多い方が好ましく、水がより好ましい。

[0028] 第二の混合物は、本発明の効果を損なわない範囲で、キサントフモール及び第二の溶媒以外の成分を含んでいてもよい。例えば、第二の混合物は、キサントフモール以外のホップ由来成分（ホップ由来物質ということもできる）を含んでいてもよい。第二の混合物には、第一の混合物と同様に、キサントフモール又はこれを含むホップ抽出物を使用することができる。ホップ抽出物は上記で挙げたものなどを使用することができる。

第二の混合物において、キサントフモールは、植物由来原料中に含まれていてもよい。第二の混合物は、キサントフモールが溶媒に溶解又は懸濁した溶液又は懸濁液であってよい。第二の混合物は、キサントフモールを含む植物由来原料を含む混合物であってよい。キサントフモールを含む植物由来原料として、上記したものが挙げられる。

[0029] 第二の態様の製造方法において、第二の混合物のpHを調整する方法は特に限定されず、キサントフモール及び第二の溶媒を含む混合物のpHが11.0以上となればよい。例えば、キサントフモール及び第二の溶媒を含む混合物を調製後、pHを調整してもよく、混合物の調製とpHの調整とを同時に行ってもよい。第二の混合物のpHを調整する方法として、例えば、キサントフモール及び溶媒を混合し、これに塩基性物質を混合する方法；キサント

フモール、塩基性物質及び溶媒を混合する方法；キサントフモールを含む植物由来原料及び溶媒と混合し、これに塩基性物質を混合する方法；キサントフモールを含む植物由来原料、塩基性物質及び溶媒を混合する方法等が挙げられる。溶媒は、得られる混合物が水を含むものになればよく、上述した水、又は、水及び水混和性溶媒を使用することが好ましい。塩基性物質の添加には、塩基性物質の水溶液を使用してもよい。

塩基性物質及びその好ましい態様は、第一の態様の製造方法の場合と同じであり、好ましくは水酸化ナトリウムである。塩基性物質は、第二の混合物のpHが11.0以上となる量を使用すればよい。

[0030] 本発明の第二の態様の製造方法においては、第二の混合物において、固形分中のキサントフモール含有量が高いほど、得られる組成物中のイソキサントフモール含有量が高くなる傾向がある。第二の混合物中のキサントフモールの含有量は特に限定されないが、一態様においては、例えば、固形分中に60重量%以上であることが好ましく、70重量%以上がより好ましく、また、99重量%以下であってよい。本発明の好ましい態様においては、固形分中のイソキサントフモール含有量が、使用した第二の混合物の固形分中のキサントフモール含有量以上、好ましくは使用した第二の混合物の固形分中のキサントフモール含有量よりも高い、イソキサントフモールを含有する組成物を得ることができる。好ましい態様においては、固形分中のキサントフモール含有量が80重量%以上である第二の混合物を用いて変換工程及び沈殿生成工程を行うと、固形分中のイソキサントフモール含有量が例えば81重量%以上、好ましくは83重量%以上のイソキサントフモールを含有する組成物を得ることができる。一態様においては、キサントフモール含有量が80重量%以上のホップ抽出物を使用して第二の混合物を調製することが好ましい。第二の混合物の固形分中のキサントフモール含有量は上記に限定されず、別の一態様において、50重量%以下であってもよい。

また、第二の混合物中のキサントフモールの含有量は特に限定されず、例えば、0.0001重量%以上であってよく、また、5重量%以下であってよ

い。第二の混合物中の溶媒の含有量は、例えば、90重量%以上が好ましい。

[0031] 第二の態様の製造方法の変換工程においては、キサントフモールからイソキサントフモールへの変換効率の観点から、第二の混合物のpHを11.5以上とすることが好ましく、12.0以上とすることがより好ましく、12.5以上とすることがさらに好ましく、12.8以上とすることが特に好ましい。第二の混合物のpHは、14.0以下であり、好ましくは13.8以下である。一態様においては、第二の混合物のpHは、好ましくは11.5～14.0、より好ましくは12.0～14.0、さらに好ましくは12.5～13.8、特に好ましくは12.8～13.8とする。

[0032] 第二の態様の製造方法において、変換工程における温度は、イソキサントフモールの収率の観点から、20℃以上が好ましく、25℃以上がより好ましく、40℃以上がさらに好ましく、また、45℃以下が好ましい。一態様においては、変換工程における温度は、20～50℃が好ましく、25～50℃がより好ましく、40～50℃がさらに好ましく、40～45℃がさらに好ましい。

[0033] 変換工程の時間は特に限定されないが、pH調整後、好ましくは1分以上、より好ましくは5分以上、さらに好ましくは10分以上、また、好ましくは2時間以下、より好ましくは1時間以下である。イソキサントフモールへの変換（異性化）速度は、pHが高くなるにつれて速度が速くなる。一態様において、例えば、第二の混合物がpH12.8～13.8である場合、変換工程の時間は5～20分が好ましい。第二の混合物がpH11.5～12.5である場合、変換工程の時間は30分～1時間が好ましい。変換工程においては、混合物を攪拌してもよい。

[0034] 第二の混合物のpHを11.0以上にすることによって、キサントフモールがイソキサントフモールに変換され、イソキサントフモールを含む混合物が得られる。

変換工程で得られるイソキサントフモールを含む混合物には、通常、第二の

溶媒に由来する水が含まれる。キサントフモールを含む植物由来原料を含む第二の混合物を用いて変換工程を行うと、植物由来原料に含まれるキサントフモールの抽出と、キサントフモールからイソキサントフモールへの変換とを行うことができ、イソキサントフモールを含む混合物が得られる。植物由来原料を含む第二の混合物を用いて変換工程を行った場合は、後記の沈殿生成工程の前に、イソキサントフモールを含む混合物から植物由来原料残渣を除去することが好ましい。植物由来原料残渣の除去には、上記の公知の分離手段を用いることができる。

[0035] 本発明の第一の態様の製造方法及び第二の態様の製造方法においては、上記変換工程により、イソキサントフモールを含む混合物が得られる。以下では、本発明の第一の態様の製造方法及び第二の態様の製造方法を、まとめて本発明の製造方法ともいう。

本発明の製造方法においては、変換工程で得られるキサントフモールを含む混合物のpHを酸性に調整することにより、イソキサントフモールを含有する沈殿を生成させることができる（沈殿生成工程）。沈殿生成工程において、イソキサントフモールの収率が向上する観点から、イソキサントフモールを含む混合物の温度は50℃以下が好ましく、10～50℃がより好ましく、10～30℃がさらに好ましく、15～27℃がさらにより好ましく、15～25℃が特に好ましい。

[0036] 沈殿生成工程においては、イソキサントフモールを含む混合物のpHを酸性に調整すればよいが、イソキサントフモールの収率が向上する観点から、pHを1.0～4.0に調整することが好ましく、1.5～2.5に調整することがより好ましい。pHの調整は、混合物に酸を添加することにより行うことができる。酸は、酸の溶液を添加してもよい。

[0037] 酸としては、塩酸、リン酸、硫酸、硝酸等の無機酸；クエン酸、酢酸、酪酸、乳酸、コハク酸、マレイン酸、リンゴ酸、シュウ酸等の有機酸等が挙げられる。これらは1種用いてもよく、2種以上を組み合わせ用いてもよい。好ましくは、無機酸であり、塩酸、リン酸がより好ましい。

[0038] 一態様において、沈殿生成工程においては、イソキサントフォームを含む混合物のpHを酸性に調整し、塩又は塩の水溶液を添加してイソキサントフォームを含有する沈殿を生成させることが好ましい。塩又は塩の水溶液を添加すると、イソキサントフォームの収率がより向上する。pHの調整と、塩又は塩の水溶液の添加の順番は特に限定されず、どちらを先に行ってもよく、これらを同時に行ってもよい。好ましくは、pHを調整後に塩又は塩の水溶液を添加する。

[0039] 塩としては、無機塩又は有機塩を使用することができる。無機塩として、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化リチウム、臭化ナトリウム、臭化カリウム、臭化リチウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、ヨウ化リチウム等のアルカリ金属のハロゲン化物；塩化カルシウム、塩化マグネシウム、臭化カルシウム、臭化マグネシウム等のアルカリ土類金属のハロゲン化物；硫酸ナトリウム、硫酸カリウム、硫酸マグネシウム、硫酸アンモニウム等の硫酸塩等が挙げられる。有機塩としては、有機酸塩が挙げられる。有機酸塩として、クエン酸三ナトリウム等が挙げられる。塩は、1種用いてもよく、2種以上を組み合わせ用いてもよい。塩は、水溶性の塩が好ましい。水溶性の塩を使用すると、後述する洗浄工程を行うことにより、沈殿から塩を除去することができ、イソキサントフォームの含有量を高めることができる。塩として、塩化ナトリウム、塩化カリウムがより好ましく、塩化ナトリウムがさらに好ましい。

[0040] 上記塩又は塩の水溶液は、上記塩の濃度が1 mM～2 Mとなる量添加することが好ましい。上記量の塩を添加すると、イソキサントフォームの収率が向上する。上記塩又は塩の水溶液は、塩の濃度が10 mM～1.8 Mとなる量添加することが好ましく、10 mM～100 mMとなる量添加することがより好ましい。上記の塩の濃度は、添加した塩の濃度である。

[0041] pHを酸性に調整した後、沈殿を生成させる時間は特に限定されず、適宜設定することができる。一態様において、0.1分～24時間が好ましく、10分～24時間がより好ましい。pHを酸性に調整した後は、イソキサント

フモールが沈殿しやすくするために、混合物を一定時間（例えば、１０分～２４時間、好ましくは３０分～１時間）、１５～２５℃とすることが好ましい。

[0042] 上記のように生成した沈殿には、イソキサントフモールが含まれる。生成したイソキサントフモールを含有する沈殿を回収する（沈殿回収工程）。沈殿の回収は、ろ過、遠心分離等の公知の方法で行うことができる。回収した沈殿は、イソキサントフモールを含有する組成物として使用することができる。所望により沈殿から溶媒を除去して、イソキサントフモールを含有する粉末を得ることもできる。溶媒の除去は、真空乾燥等の公知の方法で行うことができる。

[0043] 本発明の製造方法は、本発明の効果を損なわない範囲で、上記以外の工程を含んでいてもよい。本発明の製造方法においては、回収したイソキサントフモールを含む沈殿を、水を含む第三の溶媒で洗浄する工程（洗浄工程）を行うことが好ましい。水を含む溶媒で上記沈殿を洗浄することにより、得られるイソキサントフモールを含有する組成物中のイソキサントフモール含有量を高めることができる。つまりイソキサントフモールの純度を高めることができる。洗浄に用いられる第三の溶媒は特に限定されないが、水又はエタノール水溶液が好ましく、水がより好ましい。第三の溶媒の使用量は、例えば、沈殿に対して重量比で１０倍以上が好ましく、５０倍以上がより好ましく、また、５００倍以下が好ましく、３００倍以下がより好ましい。第三の溶媒の使用量は、例えば、沈殿に対して重量比で１０～５００倍が好ましく、５０～３００倍がより好ましい。

[0044] 洗浄は、沈殿と第三の溶媒とを接触させればよい。洗浄後の沈殿を、イソキサントフモールを含有する組成物として使用することができる。一態様においては、洗浄後、沈殿から溶媒を除去することが好ましい。溶媒の除去は、真空乾燥等の公知の方法で行うことができる。このように得られるイソキサントフモールを含む粉末は、本発明におけるイソキサントフモールを含有する組成物として使用することができる。

[0045] 本発明により得られるイソキサントフモールを含有する組成物は、イソキサントフモールを60重量%以上含有するものであることが好ましく、70～99重量%含有するものであることがより好ましい。このようにイソキサントフモール含有量が高い組成物は、高純度イソキサントフモールとして使用することができる。イソキサントフモールの含有量は、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いて測定することができる。測定条件は、実施例に記載の条件を採用することができる。

本発明により得られるイソキサントフモールを含有する組成物は、例えば、健康食品などの飲食品、医薬品、これらの原料の製造等に広く使用することができる。一態様において、本発明のイソキサントフモールを含有する組成物の製造方法は、高純度イソキサントフモールの製造方法として使用することができる。

[0046] 本発明は、以下のキサントフモールをイソキサントフモールに変換する方法（以下、本発明の変換方法ともいう）も包含する。

キサントフモールと、水を含む溶媒とを含む混合物のpHを11.0以上に調整して、10～50℃で上記キサントフモールをイソキサントフモールに変換する、キサントフモールをイソキサントフモールに変換する方法。

本発明の変換方法を用いると、キサントフモールをイソキサントフモールに効率よく変換することができる。また、生成したイソキサントフモールの分解を抑制することができる。水を含む溶媒及びその好ましい態様は、第二の態様の製造方法における第二の溶媒と同じである。本発明の変換方法の好ましい態様は、上述した本発明の第二の態様の製造方法における変換工程の好ましい態様と同じである。本発明の変換方法で得られるイソキサントフモールを含む混合物について、上記の沈殿生成工程等を行ってもよい。一態様において、上記の沈殿生成工程及び回収工程、並びに、所望により洗浄工程を行うことにより、イソキサントフモールを含む混合物からイソキサントフモールを精製することができる。

実施例

[0047] 以下、本発明を実施例によりさらに詳しく説明するが、これにより本発明の範囲を限定するものではない。実施例中、％は、特に断らない場合は重量％を指す。

[0048] サンプル中のキサントフモール及びイソキサントフモールの量は、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により測定した。

<HPLCシステム>

高压グラジェントポンプ：LC-30AD×2台（（株）島津製作所）

オートサンプラー：SIL-30AC（（株）島津製作所）

カラムオーブン：CTO-20AC（（株）島津製作所）

フォトダイオードアレイ検出器：SPD-M20A（（株）島津製作所）

<HPLC測定条件>

カラム：YMC-Triart C18、2.1×150mm（（株）ワイエムシー）

移動相：A液：0.1vol％ギ酸蒸留水、B液：0.1vol％ギ酸アセトニトリル

グラジェント条件（B液濃度（％）は、vol％）：0～6分までB液50％保持、6～8分でB液100％まで直線的にグラジェント溶出、8～15分までB液100％保持、15～16分でB液50％に戻し、16～20分で平衡化。

カラム温度：40℃

流速：0.2mL／分

注入量：2μL

検出波長：イソキサントフモールはUV286nm、キサントフモールはUV367nm

サンプルが粉末の場合は、サンプルを0.02mg／mLとなるように20vol％アセトニトリル水溶液に溶解してHPLC測定用サンプルを調製し、上記の条件で分析してイソキサントフモール及びイソキサントフモールの量を測定した。溶液のサンプルは、そのまま上記の条件で分析した。

[0049] pH (25℃) は、LAQUA (F-74BW) (製品名、HORIBA社製) で測定した。

[0050] <参考例1>

(サンプル調製)

キサントフモールを約80%含むホップ抽出物 (Hopsteiner社製の製品名Xanthopure) 1.0gを三角フラスコに仕込み、30mMの水酸化ナトリウム水溶液100mLを添加した。得られたキサントフモール溶液のpHは10.2であった。

[0051] (異性化)

スターラーを添加し、60℃、80℃又は還流条件 (98~100℃) にてキサントフモール溶液を2時間反応させて異性化 (キサントフモールからイソキサントフモールへの変換) を行った。なお、このとき経時サンプリングを行い、サンプル中のイソキサントフモール及びキサントフモールの濃度を測定した。

[0052] 採取したサンプルに含まれるキサントフモール (XN) 及びイソキサントフモール (IX) の合計量 (ppm) を100%とした場合の、該サンプル中のXN (ppm) の割合 (%)、IX (ppm) の割合 (%) を、変換率とした。ppmは、重量ppmである。

[0053] 図1A、図1B及び図1Cに、pH10.2で、60℃、80℃又は還流条件 (98~100℃) でキサントフモールを変換 (異性化) した場合の変換率を示す (図1Aは60℃、図1Bは80℃、図1Cは還流条件)。図1A、図1B及び図1C中、黒丸 (●) はキサントフモール、白丸 (○) はイソキサントフモールである。

なお、異性化前のサンプルに含まれるXN及びIXの割合は、XNが100% (IX0%) であった。加熱2時間後のサンプルに含まれるXN及びIXの割合 (変換率) は、60℃の加熱では、XN63%、IX37%であり、80℃の加熱ではXN8%、IX92%となり、還流温度での加熱の場合、XN6%、IX94%であった。また、反応後のサンプル中のキサントフモ

ール及びイソキサントフモールの合計濃度を、仕込み（異性化前のサンプル）のキサントフモール濃度で割り、下記計算式により分解率を求めた。何れの条件においても分解率は1.0%未満であった。

分解率(%) = $100 - 100 \times (\text{反応後のXN及びIX合計濃度}) / (\text{仕込みのXN濃度})$

[0054] <参考例2>

(サンプル調製)

キサントフモールを約70%含むホップ抽出物0.5gを三口フラスコに仕込み、pH10.2～13.7の水酸化ナトリウム水溶液50mLを添加して、キサントフモール溶液を得た。より詳細には、pH10.2 (NaOH 30mM)、pH11.7 (NaOH 50mM)、pH12.9 (NaOH 100mM)、pH13.4 (NaOH 250mM)、又は、pH13.7 (NaOH 500mM)の水酸化ナトリウム水溶液を使用した。

[0055] (異性化)

上記キサントフモール溶液をオイルバスにて還流状態(98～100℃)にし、1.5時間加熱を行った後、サンプリングを行った。キサントフモール及びイソキサントフモールの濃度(ppm)を測定し、反応後のキサントフモール及びイソキサントフモールの合計濃度を仕込みのキサントフモール濃度で割り、参考例1と同様に分解率を求めた。結果を表1に示す。上記の加熱下では、pHが13.5を超えると著しくキサントフモールとイソキサントフモールが分解することが分かった。

[0056] [表1]

pH	分解率[%]
10.2	1
11.7	1
12.9	1
13.4	9
13.7	29

[0057] 参考例1と同様に、イソキサントフモール及びキサントフモールの合計に対するイソキサントフモールの割合(変換率)を求めた。上記加熱後のサンプル

ル中のイソキサントフモールの割合（変換率）は、pH 10.2では92%、pH 11.7では93%、pH 12.9では89%、pH 13.4では95%、pH 13.7では91%であった。

[0058] <比較例1>

（サンプル調製）

キサントフモールを約80%含むホップ抽出物（Hopsteiner社製の製品名Xanthopure）1.0gを10mLの100vol%エタノール水溶液で溶解して、キサントフモール溶液を得た。

[0059] （異性化）

1Mの水酸化ナトリウム水溶液10mLと蒸留水80mLを三口フラスコに仕込み、オイルバスにて還流状態にした。上記キサントフモール溶液を混合し（混合物のpH：13.8）、200分間還流条件で加熱を行い、異性化を行った。なお、このとき、経時サンプリングを行い、キサントフモール及びイソキサントフモールの濃度（ppm）を測定した。結果を図3に示す。

[0060] 図3は、pH 13.8で加熱還流してキサントフモールを変換した場合の、サンプル中のキサントフモール及びイソキサントフモールの濃度変化を示すグラフである。黒丸はキサントフモール、白丸はイソキサントフモールである。キサントフモール及びイソキサントフモールの合計濃度を「×」で示した。変換の際にpH 13.8で加熱を行うと、生成したイソキサントフモールが経時的に減少した。pH 13.8で200分加熱後のキサントフモール及びイソキサントフモールの合計濃度を、仕込みのキサントフモール濃度で割り、参考例1と同様に分解率を求めた。分解率は、56%であった。

[0061] 上記より、pH 9.0～13.5でキサントフモールを加熱すると、キサントフモールをイソキサントフモールに変換（異性化）することができ、かつ、イソキサントフモールの分解を抑えることができることが分かった。

[0062] <実施例1>

（サンプル調製）

キサントフモールを約70%含むホップ抽出物1.0gを三角フラスコに仕

込み、40 mMの水酸化ナトリウム水溶液100 mLを添加した。得られたキサントフモール溶液のpHは11.0であった。異性化前のサンプルに含まれるXN及びIXの割合は、XNが100%（IX0%）であった。

[0063] （異性化）

スターラーを添加し、50℃にてキサントフモール溶液を1.5時間反応させた。なお、このとき、経時サンプリングを行い、サンプル中のイソキサントフモール及びキサントフモール濃度を測定し、参考例1と同様に変換率を求めた。

[0064] 結果を図2に示す。図2は、pH11.0、50℃でキサントフモールを変換した場合の変換率を示すグラフである。図2中、黒丸はキサントフモール、白丸はイソキサントフモールである。参考例1と同じ方法で分解率を求めたところ、分解率は1.0%未満であった。

[0065] ＜実施例2～6及び比較例2～3＞

（サンプル調製）

キサントフモールを約70%含むホップ抽出物1.0gを三角フラスコに仕込み、pH9.8（比較例2）、pH10.2（比較例3）、pH11.7（実施例2）、pH12.9（実施例3）、pH13.4（実施例4）、pH13.7（実施例5）、又は、pH13.8（実施例6）の水酸化ナトリウム水溶液100 mLを添加した。

[0066] （異性化）

スターラーを添加し、室温（25℃）にてキサントフモール溶液を1時間反応させた。反応後のイソキサントフモール及びキサントフモール濃度を測定し、参考例1と同様にイソキサントフモール及びキサントフモールの合計に対するイソキサントフモールの割合（変換率）を求めた。この変換率（イソキサントフモールの割合）（%）を表2に示す。

pH11.7～13.8では、室温下でキサントフモールからイソキサントフモールへの変換が進行した。pH11.7では、反応時間30分でイソキサントフモールの割合（変換率）が71%となった。pH12.9では反応

時間が10分でイソキサントフモールの割合が90%以上となった。pH 13.4～13.8では、反応時間が5分でイソキサントフモールの割合が90%以上となった。参考例1と同じ方法で分解率を求めたところ、実施例2～6（pH 11.7～13.8）のいずれの条件でも、分解率は1.0%未満であった。

[0067] [表2]

	pH	変換率[%]
比較例2	9.8	2
比較例3	10.2	8
実施例2	11.7	74
実施例3	12.9	94
実施例4	13.4	93
実施例5	13.7	92
実施例6	13.8	93

[0068] pHを11.0以上、50℃以下の条件でもキサントフモールをイソキサントフモールに変換することができ、かつイソキサントフモールの分解を抑えることができることが分かった。

[0069] <実施例7>

（サンプル調製）

キサントフモールを約80%含むホップ抽出物（Hopsteiner社製の製品名Xanthopure）20.0gを200mLのエタノールで溶解して、キサントフモール溶液を得た。

[0070] （異性化）

100mMの水酸化ナトリウム水溶液600mLと蒸留水1200mLを三口フラスコに仕込み、マントルヒーター（大科電器株式会社製）にて還流状態にした。この溶液に上記キサントフモール溶液を混合し、pH 10.2で、還流条件で1時間加熱を行い、異性化（キサントフモールからイソキサントフモールへの変換）を行った。

[0071] （沈殿生成）

異性化後の混合物を25℃まで冷却し、これに1.0M塩酸を60mL添加し、pHを2.0に調整して沈殿を析出させた。その後、200gのNaC

I を添加してさらに沈殿を得た。添加した NaCl 濃度は、1.7 M であった。得られた沈殿を回収するために、ブフナー漏斗にて濾過を行った後、1 L の蒸留水で沈殿物を洗浄し、真空乾燥させて、イソキサントフモールを含有する粉末 18.9 g を得た。得られたイソキサントフモール含有粉末を HPLC により分析したところ、イソキサントフモール純度（イソキサントフモール含有量）は 81 % であった。イソキサントフモールの収率は、93 % であった。収率は、使用したホップ抽出物に含まれるキサントフモール重量を 100 % とした換算値である。

[0072] <実施例 8>

（サンプル調製）

キサントフモールを約 80 % 含むホップ抽出物（Hopsteiner 社製の製品名 Xanthopure）1.0 g を 10 mL のエタノールで溶解して、キサントフモール溶液を得た。

[0073] （異性化）

100 mM の水酸化ナトリウム水溶液 30 mL と蒸留水 60 mL を三口フラスコに仕込み、オイルバスにて還流状態にした。この溶液に上記キサントフモール溶液を混合し（混合物の pH : 10.2）、還流条件で 1.5 時間加熱を行い、異性化を行った。

[0074] （沈殿生成）

異性化後の混合物を 25 °C まで冷却し、これに 75 % リン酸を 232 μ L 添加し、pH 2.0 に調整した。その後、得られた沈殿を回収するために、ブフナー漏斗にて濾過を行った後、200 mL の蒸留水で沈殿物を洗浄し、真空乾燥させて、イソキサントフモールを含有する粉末 0.8 g を得た。得られたイソキサントフモール含有粉末を HPLC により分析したところ、イソキサントフモール純度は 90 % であった。イソキサントフモールの収率は、90 % であった。

[0075] <実施例 9>

（サンプル調製）

キサントフモールを約80%含むホップ抽出物（Hopsteiner社製の製品名Xanthopure）1.0gを三口フラスコに仕込み、30mMの水酸化ナトリウム水溶液100mLを添加した。得られたキサントフモール溶液のpHは10.2であった。

[0076] （異性化）

オイルバスにてキサントフモール溶液を還流状態（98～100℃）にして、1時間異性化を行った。

[0077] （沈殿生成）

異性化後の混合物を25℃まで冷却し、これに75重量%リン酸を232μL添加し、pH2.0に調整した。その後、得られた沈殿を回収するために、ブフナー漏斗にて濾過を行った後、200mLの蒸留水で沈殿物を洗浄し、真空乾燥させて、イソキサントフモールを含有する粉末0.89gを得た。得られたイソキサントフモール含有粉末をHPLCにより分析したところ、イソキサントフモール純度は83%であった。イソキサントフモールの収率は、92%であった。

[0078] ＜比較例4＞

（サンプル調製）

キサントフモールを約80%含むホップ抽出物（Hopsteiner社製の製品名Xanthopure）1.0gを10mLのエタノールで溶解して、キサントフモール溶液を得た。

[0079] （異性化）

100mMの水酸化ナトリウム水溶液30mLと蒸留水60mLを三口フラスコに仕込み、オイルバスにて還流状態にした。上記キサントフモール溶液を混合し（混合物のpH：10.2）、1時間加熱を行い、異性化を行った。

[0080] （沈殿生成）

異性化後の混合物を25℃まで冷却し、中和（酸添加）をせずにブフナー漏斗にて濾過を行った後、200mLの蒸留水で沈殿物を洗浄した。濾液と洗

浄液を成分分析し、仕込んだキサントフモールがどの程度溶出しているかを検討した。その結果、仕込んだキサントフモールに対して、重量換算で75%のイソキサントフモールが濾液に溶出していることが分かった。

[0081] 実施例7～9より、キサントフモールを異性化した後、pHを酸性に調整することにより、生成したイソキサントフモールを効率よく沈殿させることができた。異性化後にpHを酸性にしなかった比較例4では、イソキサントフモールの大半が溶液中に存在していたことから、イソキサントフモールの大半を回収することができなかった。キサントフモールをイソキサントフモールに変換後、pHを酸性にすることにより、イソキサントフモールを沈殿として高収率で回収することができた。

[0082] <実施例10>

(サンプル調製)

キサントフモールを約90%含むホップ抽出物(Hopsteiner社製の製品名Xantho-Flav__New)5.0gを二口フラスコに仕込み、30mMの水酸化ナトリウム水溶液500mLを添加した。得られたキサントフモール溶液のpHは10.2であった。

[0083] (異性化)

オイルバスにてキサントフモール溶液を還流状態(120℃)にして、1時間異性化を行った。

[0084] (沈殿生成)

異性化後の混合物を25℃まで冷却し、これに75重量%リン酸を添加し、pH2.2に調整して沈殿を析出させた。その後、攪拌しながら0.3gのNaClを添加してさらに沈殿を得た。添加したNaCl濃度は、10mMであった。得られた沈殿を回収するために、ブフナー漏斗にて吸引濾過を行った後、500mLの蒸留水で沈殿物を洗浄し、真空乾燥させて、イソキサントフモールを含有する粉末4.85gを得た。得られたイソキサントフモール含有粉末をHPLCにより分析したところ、イソキサントフモール純度(イソキサントフモール含有量)は87%であった。イソキサントフモール

の収率は、93%であった。

請求の範囲

- [請求項1] キサントフモールと、水を含む第一の溶媒とを含み、pHが8.0～13.5である第一の混合物を加熱して、前記キサントフモールをイソキサントフモールに変換する変換工程；
前記変換工程で得られるイソキサントフモールを含む混合物のpHを酸性に調整して、イソキサントフモールを含有する沈殿を生成させる沈殿生成工程；及び、
前記イソキサントフモールを含有する沈殿を回収する沈殿回収工程を含む、イソキサントフモールを含有する組成物の製造方法。
- [請求項2] キサントフモールと、水を含む第二の溶媒とを含む第二の混合物のpHを11.0以上に調整して、10～50℃で前記キサントフモールをイソキサントフモールに変換する変換工程；
前記変換工程で得られるイソキサントフモールを含む混合物のpHを酸性に調整して、イソキサントフモールを含有する沈殿を生成させる沈殿生成工程；及び、
前記イソキサントフモールを含有する沈殿を回収する沈殿回収工程を含む、イソキサントフモールを含有する組成物の製造方法。
- [請求項3] 前記沈殿生成工程において、イソキサントフモールを含む混合物のpHを酸性に調整し、かつ、塩又は塩の水溶液を添加してイソキサントフモールを含有する沈殿を生成させる請求項1又は2に記載の製造方法。
- [請求項4] 前記塩又は塩の水溶液を、前記塩の濃度が1mM～2Mとなる量添加する請求項3に記載の製造方法。
- [請求項5] 前記沈殿生成工程において、イソキサントフモールを含む混合物のpHを1.0～4.0に調整する請求項1～4のいずれか一項に記載の製造方法。
- [請求項6] 前記沈殿回収工程で回収したイソキサントフモールを含有する沈殿を、水を含む第三の溶媒で洗浄する洗浄工程をさらに含む、請求項1～

5 のいずれか一項に記載の製造方法。

[請求項7] 前記第一の溶媒は、水と水混和性溶媒との混合液、又は、水である請求項 1 に記載の製造方法。

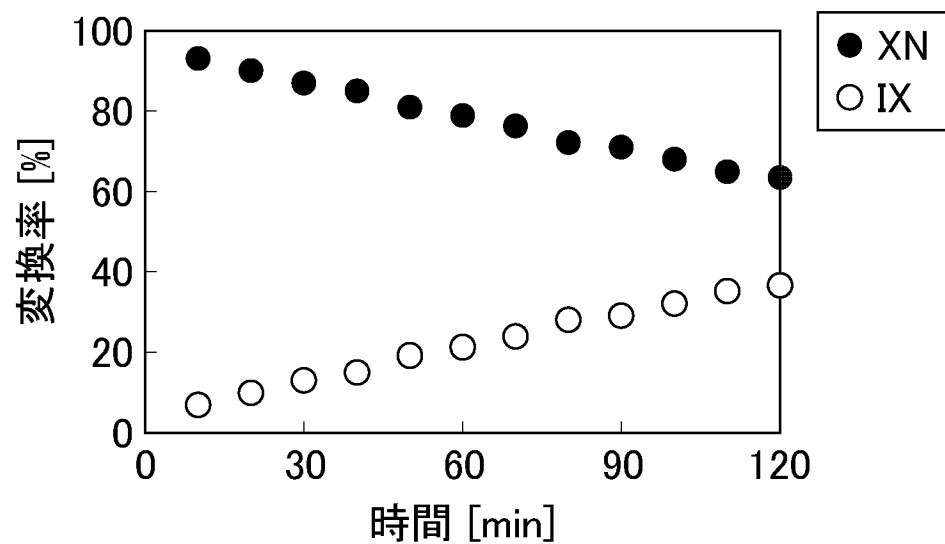
[請求項8] 前記第二の溶媒は、水と水混和性溶媒との混合液、又は、水である請求項 2 に記載の製造方法。

[請求項9] 前記水混和性溶媒は、エタノールである請求項 7 又は 8 に記載の製造方法。

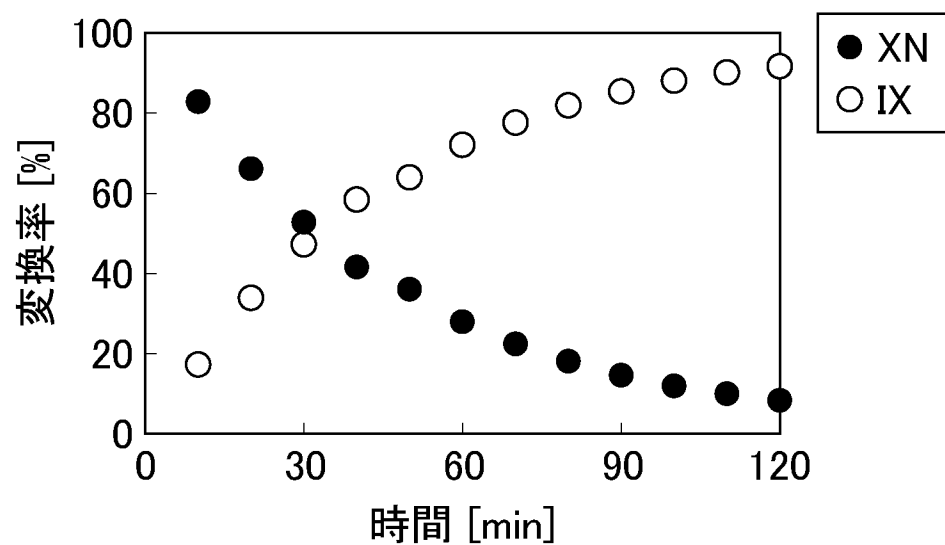
[請求項10] キサントフモールと、水を含む溶媒とを含む混合物の pH を 11.0 以上に調整して、10～50℃で前記キサントフモールをイソキサントフモールに変換する、キサントフモールをイソキサントフモールに変換する方法。

[図1]

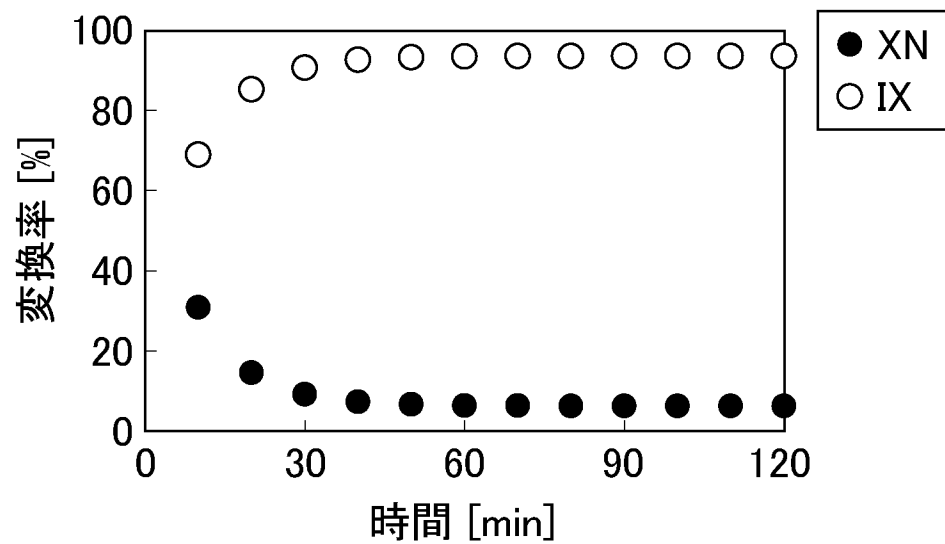
A 60°C



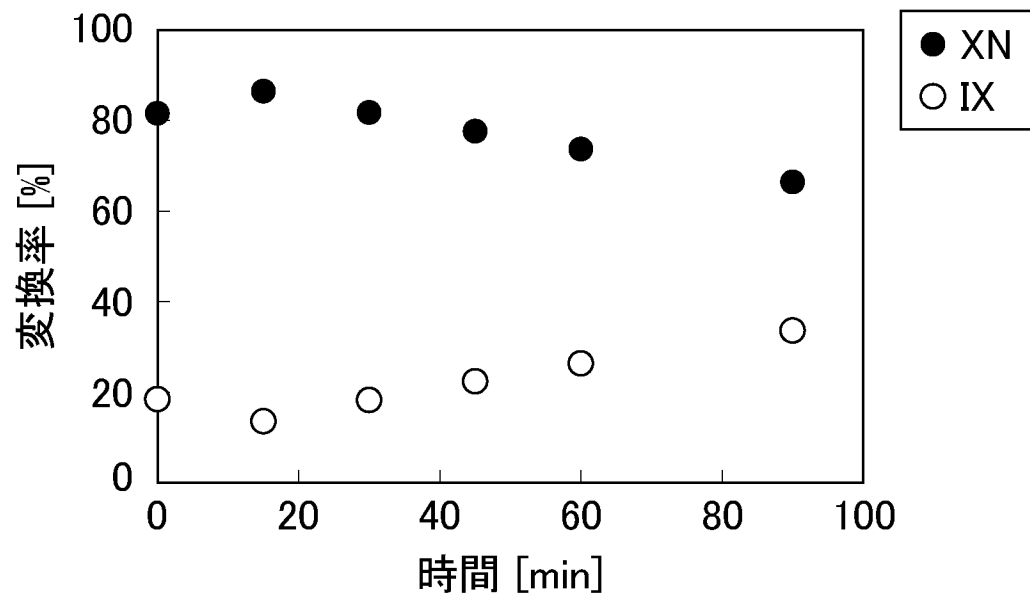
B 80°C



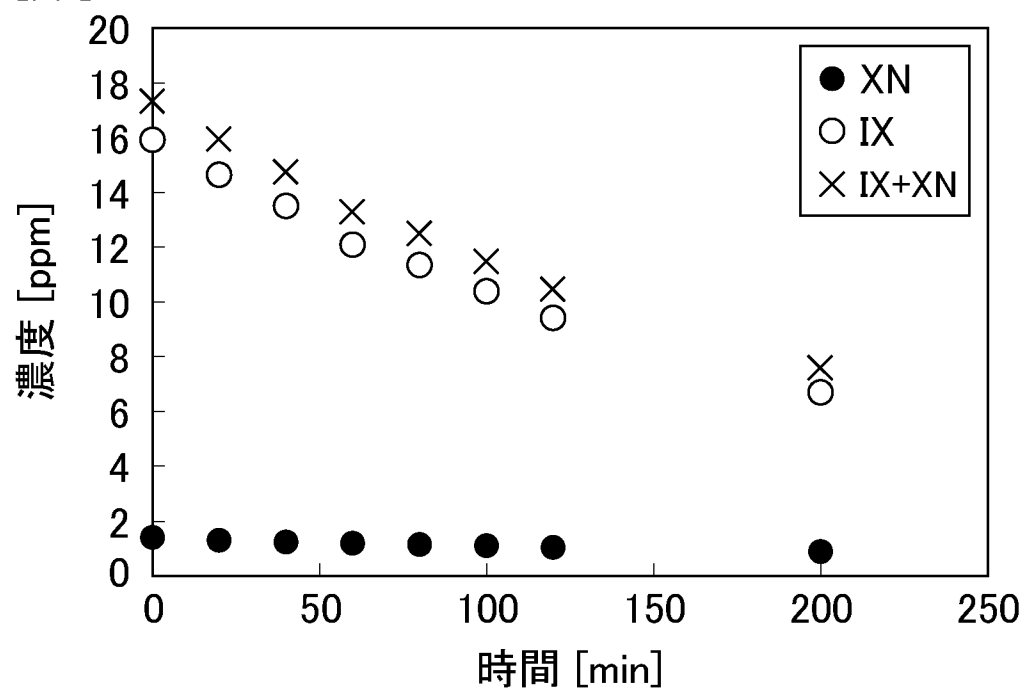
C 還流条件



[図2]



[図3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/000241

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl. C07D311/32 (2006.01) i

FI: C07D311/32

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)

Int. Cl. C07D311/32

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

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996

Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2020

Registered utility model specifications of Japan 1996-2020

Published registered utility model applications of Japan 1994-2020

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

GApplus/REGISTRY (STN); CASREACT (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/089359 A1 (KIRIN BEER KABUSHIKI KAISHA) 21 October 2004, claims, examples	1-10
X	FU, M, et al. Production of 8-Prenylnaringenin from Isoxanthohumol through Biotransformation by Fungi Cells, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2011, vol. 59, no. 13, pp. 7419-7426, DOI:10.1021/jf2011722, page 7420 "Preparation of IXN"	1-10

☒ 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
19.02.2020

Date of mailing of the international search report
03.03.2020

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/JP2020/000241

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	STOMPOR, M, et al., Synthesis and biological evaluation of 4'-O-acetylisoxanthohumol and its analogues as antioxidant and antiproliferative agents, <i>Acta Biochimica Polonica</i> , 2017, vol. 64, no. 3, pages 577-583, DOI:10.18388/abp.2017_1608, page 578, "Chemical synthesis of isoxanthofumol (2) and its derivatives (3 and 4)"	1-10
X	WILHELM, H, et al., An efficient synthesis of the phytoestrogen 8-prenylnaringenin from xanthohumol by a novel demethylation process, <i>Tetrahedron</i> , 2006, vol. 62, no. 29, pages 6961-6966, DOI:10.1016/j.tet.2006.04.060, page 6964, "3.1.1."	1-10
A	STEVENS, J.F. et al., Prenylflavonoids from <i>Humulus lupulus</i> , <i>Phytochemistry</i> , 1997, vol. 44, no. 8, pages 1575-1585, DOI:10.1016/50031-9422(96)00744-3, page 1583 "Isoxanthohumol (7)"	1-10
A	JP 2011-140477 A (TOHOKU UNIVERSITY) 21 July 2011, example 5	1-10
A	WO 2012/172090 A1 (AIGNER, Ludwig) 20 December 2012, example 7	1-10
A	JP 2008-538208 A (HOPSTEINER HALLER TAUER HOPFENVEREDELUNGSGESELLSCHAFT MBH) 16 October 2008, paragraph [0024]	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2020/000241

Patent Documents referred to in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2004/089359 A1	21.10.2004	US 2007/0059393 A1 claims, examples EP 1618875 A1 CN 1791393 A (Family: none)	
JP 2011-140477 A	21.07.2011		
WO 2012/172090 A1	20.12.2012	US 2014/0349919 A1 example 7 EP 2720693 A1	
JP 2008-538208 A	16.10.2008	US 2009/0227806 A1 paragraph [0028] WO 2006/099914 A1	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） C07D 311/32(2006.01)i FI: C07D311/32		
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）） C07D311/32		
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 1971-2020年 日本国実用新案登録公報 1996-2020年 日本国登録実用新案公報 1994-2020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） CAplus/REGISTRY (STN); CASREACT (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
X	WO 2004/089359 A1（麒麟麦酒株式会社）21.10.2004（2004-10-21） 請求の範囲、実施例	1-10
X	FU, M. et al., Production of 8-Prenylnaringenin from Isoxanthohumol through Biotransformation by Fungi Cells, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2011, Vol.59, No.13, pp.7419-7426, DOI 10.1021/jf2011722 第7420頁の「Preparation of IXN」の項	1-10
X	STOMPOR, M. et al., Synthesis and biological evaluation of 4'-O-acetylisoxanthohumol and its analogues as antioxidant and antiproliferative agents, Acta Biochimica Polonica, 2017, Vol.64, No.3, pp.577-583, DOI 10.18388/abp.2017_1608 第578頁の「Chemical synthesis of isoxanthofumol (2) and its derivatives (3 and 4)」の項	1-10
X	WILHELM, H. et al., An efficient synthesis of the phytoestrogen 8-prenylnaringenin from xanthohumol by a novel demethylation process, Tetrahedron, 2006, Vol.62, No.29, pp.6961-6966, DOI 10.1016/j.tet.2006.04.060 第6964頁の「3.1.1.」の項	1-10
☒ 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、一般的な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抵触するものではなく、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 19.02.2020		国際調査報告の発送日 03.03.2020
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		権限のある職員（特許庁審査官） 神谷 昌克 4P 8379 電話番号 03-3581-1101 内線 3492

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
A	STEVENS, J.F. et al., Prenylflavonoids from Humulus lupulus, Phytochemistry, 1997, Vol.44, No.8, pp.1575-1585, DOI 10.1016/S0031-9422(96)00744-3 第1583頁の「Isoxanthohumol(7)」の項	1-10
A	JP 2011-140477 A (国立大学法人東北大学) 21.07.2011 (2011 - 07 - 21) 実施例 5	1-10
A	WO 2012/172090 A1 (AIGNER, Ludwig) 20.12.2012 (2012 - 12 - 20) 実施例 7	1-10
A	JP 2008-538208 A (ホブシュタイナー・ハルータウアー ホップフェンフェドルン グゴゼルシャフト エムペーハー) 16.10.2008 (2008 - 10 - 16) 段落[0024]	1-10

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2020/000241

引用文献			公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO	2004/089359	A1	21.10.2004	US 2007/0059393 A1 特許請求の範囲, 実施例 EP 1618875 A1 CN 1791393 A	
JP	2011-140477	A	21.07.2011	(ファミリーなし)	
WO	2012/172090	A1	20.12.2012	US 2014/0349919 A1 実施例 7 EP 2720693 A1	
JP	2008-538208	A	16.10.2008	US 2009/0227806 A1 段落[0028] WO 2006/099914 A1	