

(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
2012 年 6 月 28 日(28.06.2012)



(10) 国際公開番号
WO 2012/086811 A1

- (51) 国際特許分類:
C07H 15/203 (2006.01) *A61P 3/04* (2006.01)
A61K 31/7034 (2006.01) *A23L 1/29* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2011/079932
- (22) 国際出願日: 2011 年 12 月 22 日(22.12.2011)
- (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 2010-286207 2010 年 12 月 22 日(22.12.2010) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 味の素株式会社 (AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒1048315 東京都中央区京橋一丁目 1 5 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 黒澤 渉 (KUROSAWA, Wataru) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 野村 健三 (NOMURA, Kenzo) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 網野 裕右 (AMINO, Yusuke) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 野草 義人 (NOGUSA, Yoshihito)

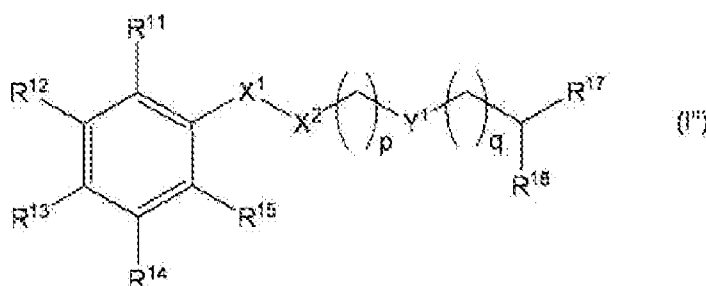
[JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 大山 夏奈 (OYAMA, Kana) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP).

- (74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目 1 番 1 号 明治安田生命大阪御堂筋ビル 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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (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, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, 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),

[続葉有]

(54) Title: FOOD INTAKE SUPPRESSANT AND ANTI-OBESITY AGENT

(54) 発明の名称: 摂食抑制剤及び抗肥満剤



(57) Abstract: The present invention provides a food intake suppressant and an anti-obesity agent containing the compounds represented by formula (I'). (In the formula, at least one of R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ and R¹⁵ is a G-O- group (where G represents a sugar moiety), while the others represent, independently, a hydrogen atom, a hydroxyl group, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkyl-carbonyloxy, or a G-O- group; X¹ represents a single bond, or a methylene group, an ethylene group, a trimethylene group, or a vinylene group; X² represents -CO-O-, or -O-CO-; p and q each represent an integer from 0 to 7 so as to satisfy a relationship of p + q = 2 to 8; Y¹ represents a methylene group, an ethylene group, or an alkenyl group with 2 to 15 carbons containing 1 to 3 double bonds (where the double bonds may be either cis or trans isomers); and R¹⁶ and R¹⁷ represent, independently, a hydrogen atom, a methyl group, or an ethyl group.)

(57) 要約:

[続葉有]

WO 2012/086811 A1



OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

本発明は、式 (I'') で表される化合物を含有する摂食抑制剤又は抗肥満剤を提供する。(式中、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は、その少なくとも1つがG-O-基である(ここで、Gは糖残基を示す。)以外は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基又はG-O-基を示し、 X^1 は単結合、或いは、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基又はビニレン基を示し、 X^2 は-CO-O-又は-O-CO-を示し、p及びqはそれぞれ $p+q=2\sim 8$ の関係を満たす0から7の整数を示し、 Y^1 はエチレン基又は1～3個の二重結合を含む炭素数2～15のアルケニレン基を示し(ここで、二重結合はシス又はトランスのいずれでもよい。)、 R^{16} 及び R^{17} は、それぞれ独立して、水素原子、メチル基又はエチル基を示す。)

明 細 書

発明の名称：摂食抑制剤及び抗肥満剤

技術分野

[0001] 本発明は、特定の化合物を含有する摂食抑制剤及び抗肥満剤に関する。

背景技術

[0002] 近年カプサイシン周辺で多数の研究が行われてきている。

特許文献1（特許第3506466号公報）には、カプサイシン配糖体等が開示されている。しかしながら、当該化合物によって、カプサイシンの辛味を軽減はできていても、高濃度の配合では必ずしも完全に辛味を消失させることはできなかった。

[0003] また、特許文献2（特開2007-326825号公報）には、（a）4-フェノキシフェニル（RS）-2-（2-ピリジルオキシ）プロピル=エチルと、（b）カプサイシノイド若しくはカプシノイド、又はその配糖体とを含有する有害生物防除組成物が開示されている。しかしながら、具体的な糖残基は示されてはおらず、またその用途は極めて限定的であった。

[0004] 一方、特許文献3（特許第4163631号公報）には、無辛味品種トウガラシの発酵組成物とその利用が開示されている。しかしながら、当該品種トウガラシ類は総じて液状を呈するため純度向上するためには、抽出やカラム精製など手法は限られていた。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特許第3506466号公報

特許文献2：特開2007-326825号公報

特許文献3：特許第4163631号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明の課題は、高濃度使用でも辛味を全く呈することなく、多様な使用

環境においても優れた安定性を有し、顕著な摂食抑制効果を示す、摂食抑制剤及び抗肥満剤を提供することである。

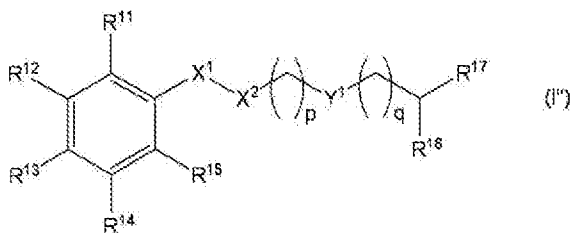
課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは鋭意検討した結果、特定の化合物によって上記課題が解決しうることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は以下の態様を含む。

〔１〕 式（１'）で表される化合物を含有する摂食抑制剤又は抗肥満剤。

[0008] [化1]



[0009] (式中、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は、その少なくとも1つがG-O-基である（ここで、Gは糖残基を示す。）以外は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基又はG-O-基を示し、

X^1 は単結合、或いは、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基又はビニレン基を示し、

X^2 は-CO-O-又は-O-CO-を示し、

p及びqはそれぞれ $p+q=2\sim 8$ の関係を満たす0から7の整数を示し、

Y^1 はエチレン基又は1～3個の二重結合を含む炭素数2～15のアルケニレン基を示し（ここで、二重結合はシス又はトランスのいずれでもよい。）、

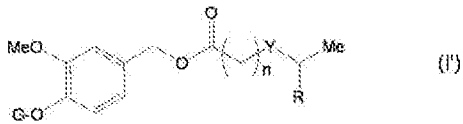
R^{16} 及び R^{17} は、それぞれ独立して、水素原子、メチル基又はエチル基を示す。）

〔２〕 式（１'）で表される化合物が、式（１'）で表される化合物である

〔１〕記載の摂食抑制剤又は抗肥満剤。

[0010]

[化2]



[0011] (式中、Yはエチレン基又はビニレン基を示し、

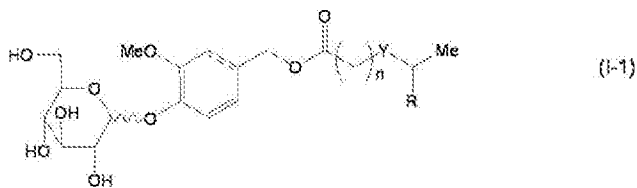
Rは水素原子又はメチル基を示し、

Gは糖残基を示し、

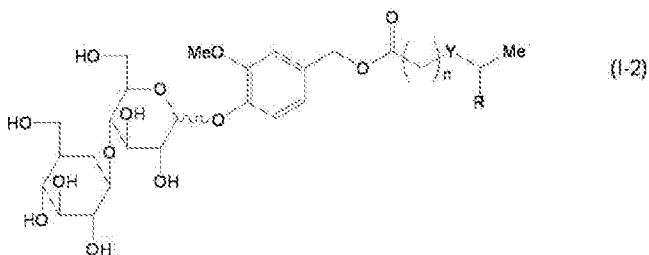
nは3～5の整数を示す。)

[3] 式(1')で表される化合物が、式(1-1)又は(1-2)で表される化合物である[2]記載の摂食抑制剤又は抗肥満剤。

[0012] [化3]



又は



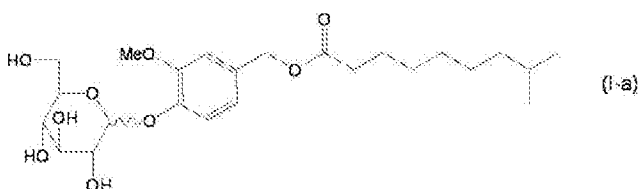
[0013] (式中、Yはエチレン基又はビニレン基を示し、

Rは水素原子又はメチル基を示し、

nは3～5の整数を示す。)

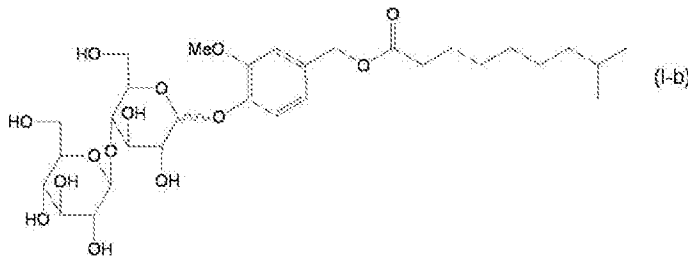
[4] 式(1-1)又は(1-2)で表される化合物が、式(1-a)で表される化合物である[3]記載の摂食抑制剤又は抗肥満剤。

[0014] [化4]



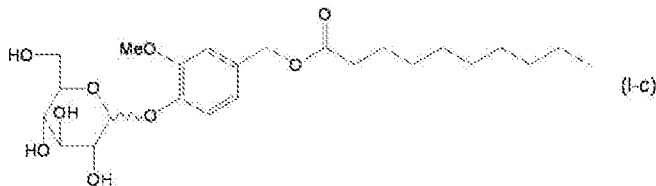
[0015] [5] 式(1-1)又は(1-2)で表される化合物が、式(1-b)で表される化合物である[3]記載の摂食抑制剤又は抗肥満剤。

[0016] [化5]



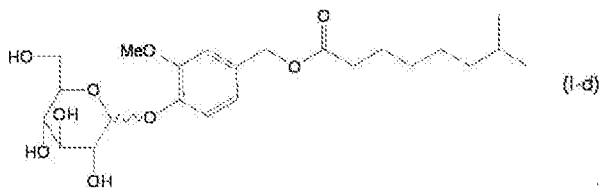
[0017] [6] 式(1-1)又は(1-2)で表される化合物が、式(1-c)で表される化合物である[3]記載の摂食抑制剤又は抗肥満剤。

[0018] [化6]



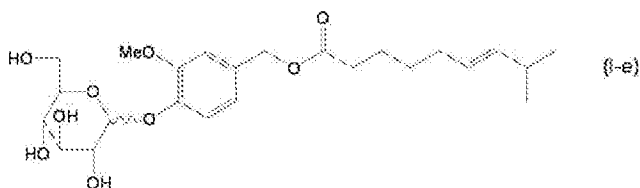
[0019] [7] 式(1-1)又は(1-2)で表される化合物が、式(1-d)で表される化合物である[3]記載の摂食抑制剤又は抗肥満剤。

[0020] [化7]



[0021] [8] 式(1-1)又は(1-2)で表される化合物が、式(1-e)で表される化合物である[3]記載の摂食抑制剤又は抗肥満剤。

[0022] [化8]



[0023] [9] Capsicum genusの植物から抽出する工程を含有することを特徴とする、[1]～[8]のいずれか1項に記載の化合物の製造方法。

〔１０〕 〔１〕～〔８〕のいずれか１項に記載の化合物を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物における肥満予防方法又は摂食抑制方法。

〔１１〕 肥満の予防又は摂食抑制に使用するための〔１〕～〔８〕のいずれか１項に記載の化合物。

〔１２〕 抗肥満剤又は摂食抑制剤を製造するための〔１〕～〔８〕のいずれか１項に記載の化合物の使用。

発明の効果

[0024] 本発明によって、高濃度使用でも辛味を全く呈することなく、多様な使用環境においても優れた安定性を有し、顕著な摂食抑制効果を示す、摂食抑制剤及び抗肥満剤を提供できるようになった。

図面の簡単な説明

[0025] [図１]実施例１～４のスキームを示す。

[図２]実施例５～７のスキームを示す。

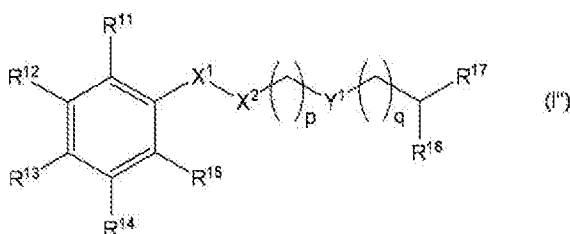
[図３]試験例１における肝臓中の粗脂質含量の測定結果を示すグラフである。

[図４]試験例１における血漿中のGPT濃度の測定結果を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0026] 本発明は、式（１'）で表される化合物を含有する摂食抑制剤又は抗肥満剤に関する。以下詳細に説明する。

[0027] [化９]



[0028] (式中、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は、その少なくとも１つがG-O-基である（ここで、Gは糖残基を示す。）以外は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基又はG-O-基を示し、

X^1 は単結合、或いは、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基又はビニレン基を示し、

X^2 は $-CO-O-$ 又は $-O-CO-$ を示し、

p 及び q はそれぞれ $p+q=2\sim 8$ の関係を満たす0から7の整数を示し、

Y^1 はエチレン基又は1～3個の二重結合を含む炭素数2～15のアルケニレン基を示し（ここで、二重結合はシス又はトランスのいずれでもよい。）、

R^{16} 及び R^{17} は、それぞれ独立して、水素原子、メチル基又はエチル基を示す。）

[0029] 糖残基とは、糖からヘミアセタール水酸基を除いた部分を意味する。糖残基としては、グルコシル基、ガラクトシル基、キシロシル基、マンノシル基等の単糖の残基、セロビオシル基、マルトシル基等の二糖の残基、マルトリオシル基等の三糖の残基、マルトテトラオシル基等の四糖の残基、マルトペンタオシル基等の五糖の残基が挙げられる。好ましくは、 G はグルコシル基又はセロビオシル基であり、より好ましくは、グルコシル基である。本発明の配糖体において、糖残基とアグリコンの結合は α -結合、 β -結合のいずれであってもよく、あるいは、 α -結合の配糖体と β -結合の配糖体の混合物であってもよい。好ましくは、 β -結合の配糖体である。 α -結合の配糖体と β -結合の配糖体の混合物の場合、 α 体と β 体の比率は任意である。例えば、 α 体： β 体の比率は、100：1～1：100が好ましく、75：1～1：75がより好ましく、50：1～1：50が更に好ましい。

[0030] 水酸基の保護基としては、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例、アセチル基、プロピオニル基、ピバロイル基等）、 C_{7-12} アラルキル基（例、ベンジル基等）、 C_{6-12} アリール-カルボニル基（例、ベンゾイル基等）、トリ（ C_{1-6} アルキル）シリル基（例、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基等）、トリ（ C_{7-12} アラルキル）シリル基、ジ（ C_{6-12} アリール）（ C_{1-6} アルキル）シリル基（例、*tert*-ブチルジフェニルシリル基等）等が挙げられる。安価で有用性が高いという観点で、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例、アセチ

ル基、プロピオニル基、ピバロイル基等)、 C_{7-12} アラルキル基(例、ベンジル基)が好ましく、アセチル基、ベンジル基がより好ましく、アセチル基が更に好ましい。

[0031] C_{1-6} アルキル基とは、炭素数1～6の直鎖又は分岐のアルキル基を意味する。例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、イソプロピル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、イソペンチル基、*tert*-ペンチル基、ネオペンチル基等が挙げられる。

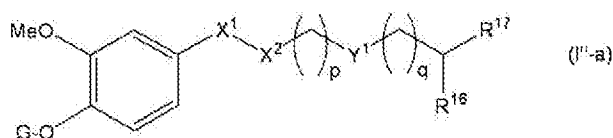
[0032] C_{1-6} アルコキシ基とは、炭素数1～6の直鎖又は分岐のアルコキシ基を意味する。例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、イソプロポキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、イソペンチルオキシ基、*tert*-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基等が挙げられる。

[0033] C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基とは、アルキル部分が炭素数1～6の直鎖又は分岐のアルキル基であるアルキル-カルボニルオキシ基を意味する。例えば、アセチルオキシ基、プロパノイルオキシ基、ブタノイルオキシ基、2-メチルプロパノイルオキシ基、ペンタノイルオキシ基、3-メチルブタノイルオキシ基、2,2-ジメチルプロパノイルオキシ基、ヘキサノイルオキシ基等が挙げられる。

[0034] 1～3個の二重結合を含む炭素数2～15のアルケニレン基としては、例えば、ビニレン、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-CH=CH-$ 等が挙げられる。ここで、二重結合はシス又はトランスのいずれでもよい。二重結合がトランスのものが好ましい。

[0035] 式(1'')で表される化合物(以下、化合物(1'')という)の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

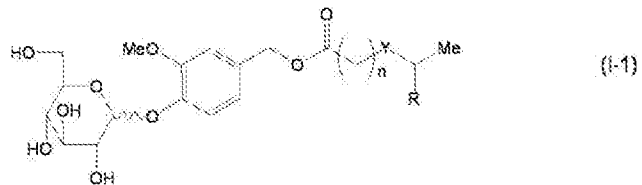
[0036] [化10]



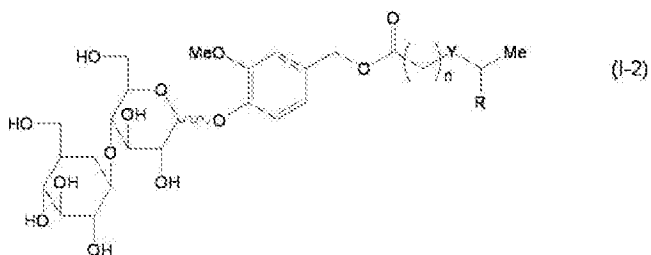
[0037] (式中、各記号は前記で定義した通りである。)

[0038] 式(1')で表される化合物(以下、化合物(1')という)の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

[0039] [化11]

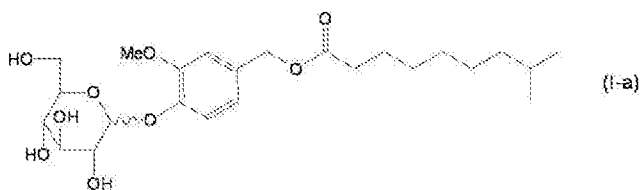


又は

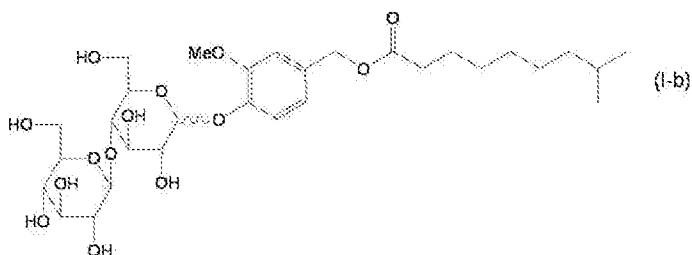


[0040] (式中、Yはエチレン基又はビニレン基を示し、
Rは水素原子又はメチル基を示し、
nは3～5の整数を示す。)

[0041] [化12]

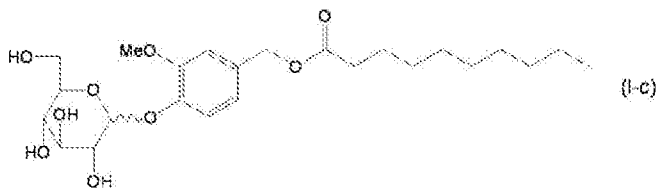


[0042] [化13]

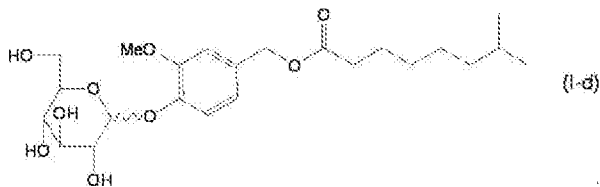


[0043]

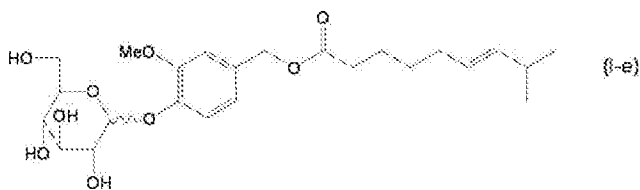
[化14]



[0044] [化15]



[0045] [化16]



[0046] 本発明で用いる化合物は、特に制限されないが、化学合成法により製造されたものでも構わず、特定の植物より抽出されたものであっても構わない。食履歴から安全性が確保されているという観点から、植物より抽出されたものが好ましく、Solanales orderの植物より抽出されたものがより好ましく、Solanaceae familyの植物より抽出されたものが更に好ましく、Capsiceae tribeの植物より抽出されたものが更に一層好ましく、Capsicum genusの植物より抽出されたものが殊更好ましい。

[0047] Capsicum genusの植物としては、特に限定されないが、具体的には、トウガラシ (Casicum annum L., Capsicum chinense)、ピーマン等が挙げられ、無辛味品種Capsicum annum L.「CH-19甘」、Capsicum chinense「Zavory Hot」、「Aji dulce strain 2」、「Belize Sweet」が好ましく、無辛味品種Capsicum annum L.「CH-19甘」がより好ましい。なお、「CH-19甘」中に、式(I-a)の化合物が存在していることをLC-MSで確認済みであり、その一方、カプシノイドの市販品中には式(I-a)の化合物が存在していないことも確認済みである。

[0048] 上記植物のどの部分を用いてもよいが、種子又は種子を含む果実を用いることが好ましい。上記植物の天然材料は、生のまま破碎、細切もしくは磨砕したものに抽出溶媒を加える他、抽出効率を考えると、乾燥、粉碎等の処理を行った後に抽出を行うことが好ましい。抽出は、植物の天然材料を抽出溶媒に浸漬して行う。抽出効率を上げるため攪拌を行ったり、抽出溶媒中でホモジナイズしてもよい。抽出温度としては、室温又は加熱下で行うことができ、1℃程度から抽出溶媒の沸点以下の温度とするのが適切であり、1℃～100℃が好ましく、20℃～90℃がより好ましい。抽出時間は、抽出溶媒の種類や抽出温度によっても異なるが、適宜設定可能であり、4時間～14日間とすることができる。抽出回数としては、1～5回行うことが好ましい。

[0049] 抽出溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等の低級アルコール；1，3-ブタンジオール、プロパンジオール、ジプロパンジオール、グリセリン等の多価アルコール；ジエチルエーテル、ジプロピルエーテル等のエーテル類；酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類；アセトン、エチルメチルケトン等のケトン類；クロロホルム、ジクロロメタン、アセトニトリル、ヘキサンなどの有機溶媒を用いることができ、これらより1種又は2種以上を選択して用いることができる。

[0050] 上記の抽出溶媒の中で、本発明においては有機溶媒、もしくは有機溶媒と水との混合溶媒が好ましく使用できる。有機溶媒としては低級アルコール、1，3-ブタンジオール、グリセリン、エーテル類、アセトン、アセトニトリル、エステル類及びヘキサンが好ましく使用でき、これらより1種又は2種以上を選択して用いることができる。また、低級アルコールとしてはメタノール及びエタノールが好ましく、エーテル類としてはジエチルエーテルが好ましく、エステル類としては酢酸エチルが好ましい。

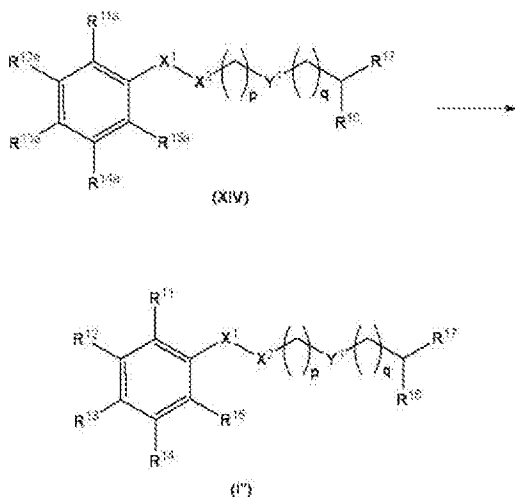
[0051] その後、必要に応じて、精製を行う場合は、炭素数1～30個の炭素鎖を結合してなる逆相系樹脂、シリカゲルを担体とする順相系樹脂、ポリスチレン系合成吸着剤（ダイヤイオンHP20、HP21、セパビーズSP825

、SP850、SP70、SP700）、ポリスチレン系合成吸着剤（セパビーズSP207）、メタクリル系合成吸着剤（ダイヤイオンHP1MG、HP2MG）によるクロマトグラフィーを用いることにより可能である。以上のクロマトグラフィーに用いる溶出溶媒としては、水その他、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等の低級アルコール；1，3-ブタンジオール、プロパンジオール、ジプロパンジオール、グリセリン等の多価アルコール；ジエチルエーテル、ジプロピルエーテル等のエーテル類；酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類；アセトン、エチルメチルケトン等のケトン類；クロロホルム、ジクロロメタン、アセトニトリル、ヘキサンなどの有機溶媒を用いることができ、これらより1種又は2種以上を選択して用いることができる。また、生理食塩水、リン酸緩衝液、リン酸緩衝化生理食塩水等を用いてもよい。

[0052] 本発明で用いる化合物の特定の化学合成法による製造方法について以下説明する。

〔製造方法1〕

[0053] [化17]



[0054] (式中、 R^{11a} 、 R^{12a} 、 R^{13a} 、 R^{14a} 及び R^{15a} は、その少なくとも1つが水酸基である以外は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基又は C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基を示し、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は、その少なくとも1つがG-O-基であ

る（ここで、Gは糖残基を示す）以外は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基又はG-O-基を示し、

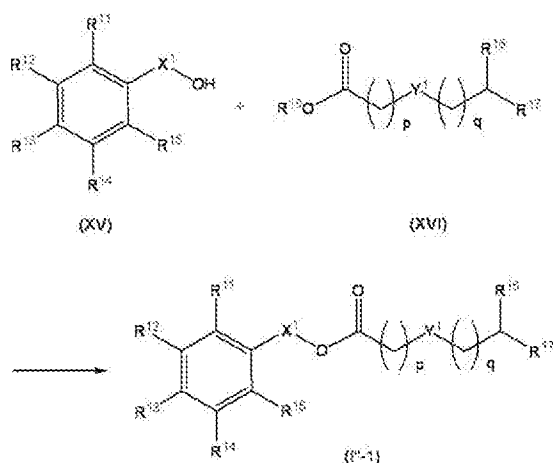
その他の記号は前記で定義した通りである。）

[0055] 化合物（I'）は、化合物（XIV）をグリコシド化することにより製造することができる。グリコシド化は、グリコシルトランスフェラーゼ（例、グルコシルトランスフェラーゼ）のような酵素を用いる方法、又は化学合成による方法で行うことができる。例えば、後記の製造方法6の工程1及び2と同様の方法で行うことができる。

[0056] 原料化合物である化合物（XIV）としては、カプシエイト、ジヒドロカプシエイト、ノルジヒドロカプシエイト、バニリル デカノエイト等のカプシノイド類、WO2007/111276、WO2008/001912に記載の方法で製造した化合物等を使用することができる。

[0057] [製造方法2]

[0058] [化18]



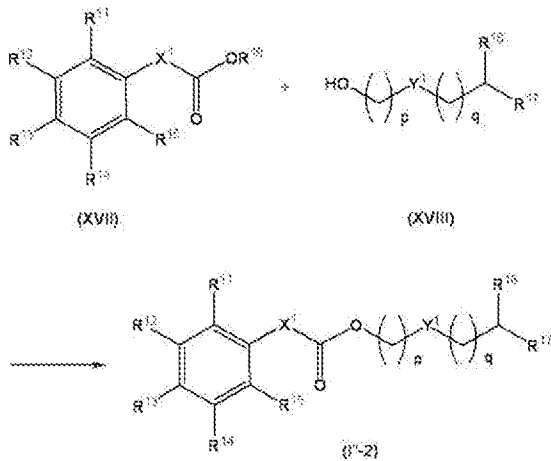
[0059] （式中、 R^{18} は水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示し、その他の記号は前記で定義した通りである。）

[0060] 式（I'）で表される化合物のうち、 X^2 が-O-CO-である化合物（I'-1）は、化合物（XV）と化合物（XVI）をエステル化することにより製造することができる。エステル化は公知の方法に従って行うことができる。例えば、後記の製造方法7の工程5と同様の方法で行うことができる。

原料化合物である化合物（X V）は、例えば、後記の製造方法 7 の工程 3 及び 4 と同様の方法で製造することができる。

[0061] [製造方法 3]

[0062] [化19]



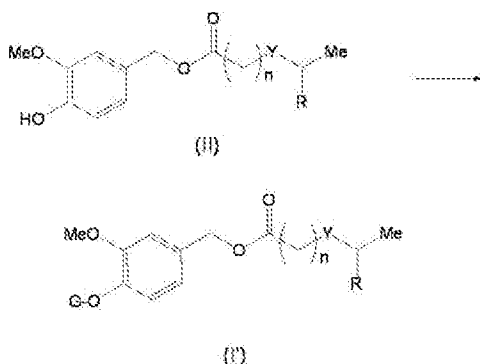
[0063] (式中、 R^{19} は水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示し、その他の記号は前記で定義した通りである。)

[0064] 式 (1'') で表される化合物のうち、 X^2 が $-CO-O-$ である化合物 (1''-2) は、化合物 (XV I I) と化合物 (XV I I I) をエステル化することにより製造することができる。エステル化は公知の方法に従って行うことができる。例えば、後記の製造方法 7 の工程 5 と同様の方法で行うことができる。

原料化合物である化合物 (XV I I) は、例えば、後記の製造方法 7 の工程 3 及び 4 と同様の方法で製造することができる。

[0065] [製造方法 4]

[0066] [化20]



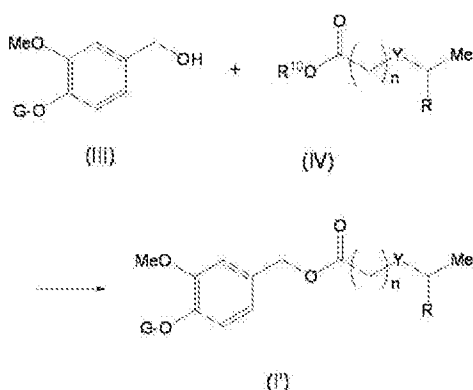
[0067] (式中、各記号は前記で定義した通りである。)

[0068] 化合物(1')は、化合物(11)をグリコシド化することにより製造することができる。グリコシド化は、グリコシルトランスフェラーゼ(例、グルコシルトランスフェラーゼ)のような酵素を用いる方法、又は化学合成による方法で行うことができる。例えば、後記の製造方法6の工程1及び2と同様の方法で行うことができる。

原料化合物である化合物(11)としては、カプシエイト、ジヒドロカプシエイト、ノルジヒドロカプシエイト、バニリル デカノエイト等のカプシノイド類、WO2007/111276、WO2008/001912に記載の方法で製造した化合物等を使用することができる。

[0069] [製造方法5]

[0070] [化21]



[0071] (式中、R¹⁰は水素原子又はC₁₋₆アルキル基を示し、その他の記号は前記で定義した通りである。)

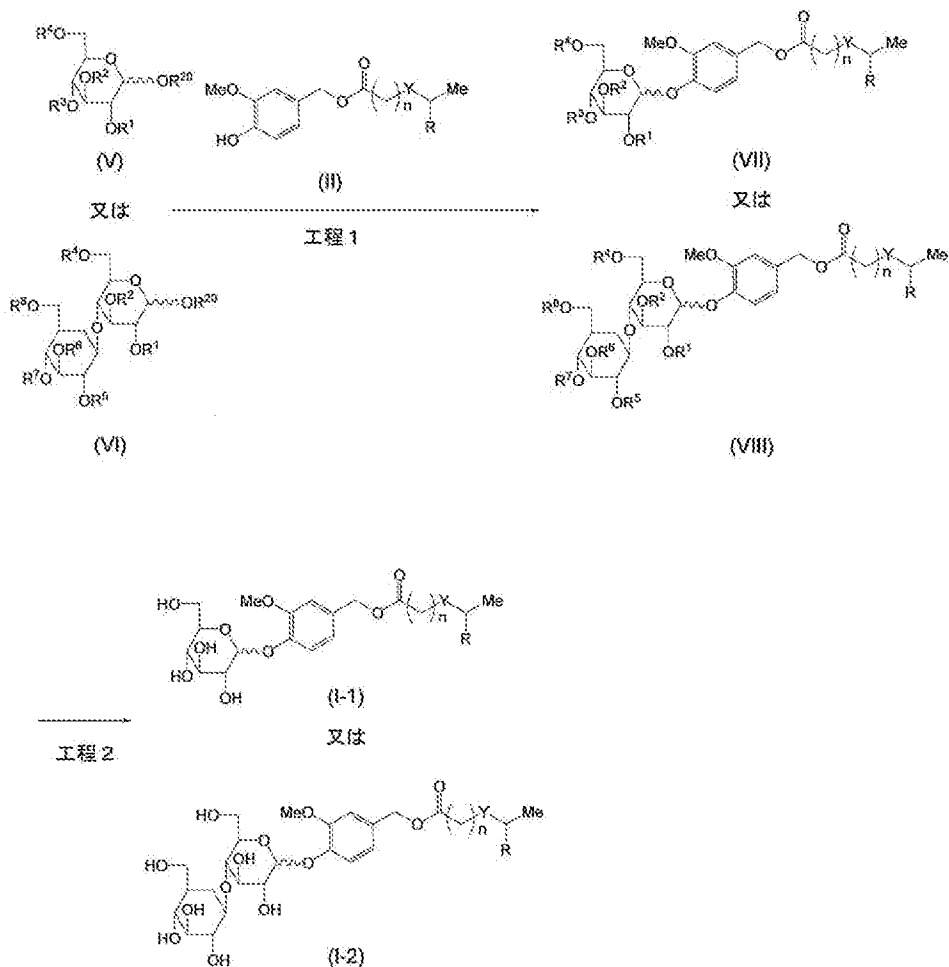
[0072] 化合物(1')は、化合物(111)と化合物(1V)を反応させることにより製造することができる。本反応は、例えば、後記の製造方法7の工程5と同様の方法で行うことができる。

原料化合物である化合物(111)は、例えば、後記の製造方法7の工程3及び4と同様の方法で製造することができる。

[0073] 式(1')で表される化合物のうち、式(1-1)又は(1-2)で表される化合物は、以下に説明する製造方法6により製造することができる。

[0074] [製造方法6]

[0075] [化22]



[0076] (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 は、それぞれ独立して、水酸基の保護基を示し、 R^{20} は水素原子又は水酸基の保護基を示し、その他の記号は前記で定義した通りである。)

[0077] 工程 1

化合物 (V I I) 又は (V I I I) は、化合物 (I I) と、化合物 (V) 又は (V I) を反応させることにより製造することができる。

R^{20} が水素原子の場合、化合物(VII)又は(VIII)は、化合物(II)と、化合物(V)又は(VI)を脱水縮合反応に付すことにより製造することができる。

脱水縮合反応の条件は、反応が進行する限り特に限定されず、好ましくは、光延反応により行うことができる。

脱水縮合反応は、アゾジカルボン酸エステル及びホスフィンの存在下、化合物（I I）と、化合物（V）又は（V I）を反応させることにより行うことができる。

アゾジカルボン酸エステルとしては、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジメチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボン酸ジ-*tert*-ブチル、アゾジカルボン酸ジベンジル、アゾジカルボン酸ビス（2，2，2-トリクロロエチル）、1，1'-（アゾジカルボニル）ジピペリジン、1，1'-アゾビス（N，N-ジメチルホルムアミド）等が挙げられる。

ホスフィンとしては、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリ-*tert*-ブチルホスフィン、トリヘキシルホスフィン、トリオクチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、フェノキシジフェニルホスフィン、イソプロピルジフェニルホスフィン、ジフェニル-2-ピリジルホスフィン、4-（ジメチルアミノ）フェニルジフェニルホスフィン、ジエチルフェニルホスフィン、ジシクロヘキシルフェニルホスフィン等が挙げられる。

化合物（V）又は（V I）の使用量は、化合物（I I）1モルに対して、0.5～3モル、好ましくは、1～2モルである。アゾジカルボン酸エステルの使用量は、化合物（I I）1モルに対して、0.5～3モル、好ましくは、1～2モルである。ホスフィンの使用量は、化合物（I I）1モルに対して、0.5～3モル、好ましくは、1～2モルである。

本反応は溶媒中で行うことが好ましい。溶媒は、反応が進行する限り特に限定されず、例えば、トルエン、キシレン、ベンゼン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、*tert*-ブチルメチルエーテル、ジエチルエーテル等のエーテル類；ジクロロメタン、1，2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；又はその混合物等が挙げられる。

反応温度は、反応が進行しさえすれば特に制限はないが、下限値は10℃以上が好ましく、20℃以上がより好ましく、30℃以上が更に好ましく、

40℃以上が更に一層好ましい。一方、上限値は80℃以下が好ましく、70℃以下がより好ましい。反応時間は、反応が進行しさえすれば特に制限はないが、下限値は、10分以上が好ましく、30分以上がより好ましく、1時間以上が更に好ましく、2時間以上が更に一層好ましい。一方、上限値は72時間以下が好ましく、48時間以下がより好ましく、24時間以下が更に好ましく、20時間以下が更に一層好ましい。

R²⁰が水酸基の保護基の場合、化合物(VII)又は(VIII)は、化合物(II)と、化合物(V)又は(VI)をルイス酸の存在下で反応させることにより製造することができる。

ルイス酸としては、BF₃、BF₃・OEt₂、BCl₃、TiCl₄、TiBr₄、SnCl₄、SbCl₅、SbF₅、FeCl₃、ZnCl₂、ZnBr₂、AlCl₃、AlBr₃等が挙げられる。好ましくは、BF₃、BF₃・OEt₂が用いられる。

化合物(V)又は(VI)の使用量は、化合物(II)1モルに対して、0.5～3モル、好ましくは、1～2モルである。ルイス酸の使用量は、化合物(II)1モルに対して、0.01～10モル、好ましくは、0.05～5モルである。

本反応は溶媒中で行うことが好ましい。溶媒は、反応が進行する限り特に限定されず、例えば、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；トルエン、キシレン、ベンゼン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；又はその混合物等が挙げられる。

反応温度は、-100℃～140℃、好ましくは、-80℃～80℃である。反応時間は、1時間～48時間、好ましくは、2時間～24時間である。

[0078] 工程2

化合物(I-1)又は(I-2)は、化合物(VII)又は(VIII)の水酸基の保護基を脱保護することにより製造することができる。

保護基の脱保護は、自体公知の方法で行うことができる。例えば、保護基がC₁₋₆アルキル-カルボニル基の場合、塩基の存在下で加水分解することにより脱保護することができる。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機アミンが挙げられる。

塩基の使用量は、化合物(V I I)又は(V I I I) 1モルに対して、5～200モル、好ましくは、40～140モルである。

本反応は溶媒中で行うことが好ましい。溶媒は、反応が進行する限り特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；水；又はその混合物等が挙げられる。

反応温度は、10℃～90℃、好ましくは、50℃～70℃である。反応時間は、5時間～48時間、好ましくは、20時間～30時間である。

[0079] 保護基がC₁₋₆アルキル-カルボニル基の場合、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール溶媒中、リパーゼ等の酵素の存在下で脱保護を行うことにより、アグリコンのエステル結合を分解することなく、C₁₋₆アルキル-カルボニル基を選択的に除去することができる。リパーゼとしては、脱アセチル化酵素等のエステラーゼを使用することができる。

リパーゼの使用量は、化合物(V I I)又は(V I I I) 1gに対して、0.001～1g、好ましくは、0.01～0.5gである。

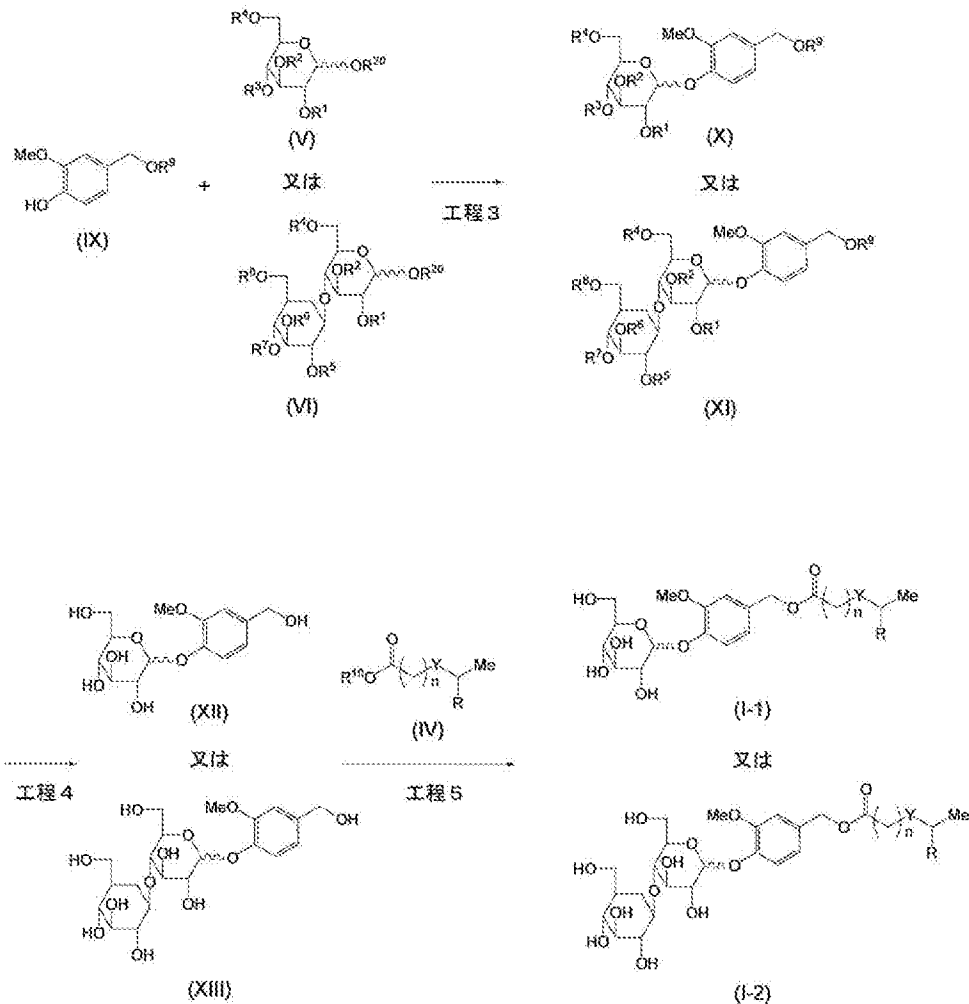
反応温度は、10℃～80℃、好ましくは、25℃～70℃である。反応時間は、1時間～96時間、好ましくは、10時間～48時間である。

[0080] 原料化合物である化合物(V)又は(V I)は、市販の1, 2, 3, 4, 6-ペンターO-アセチル-β-D-グルコピラノース又はα-D-セロビオース オクタアセテートを、N, N-ジメチルホルムアミド中で酢酸アンモニウムと反応させることにより、或いはテトラヒドロフラン中、ベンジルアミンなどと反応させることにより製造することができる。

[0081] 式(I')で表される化合物のうち、式(I-1)又は(I-2)で表される化合物は、以下に説明する製造方法7により製造することができる。

[0082] [製造方法7]

[0083] [化23]



[0084] (式中、 R^9 は水酸基の保護基を示し、 R^{20} は水素原子又は水酸基の保護基を示し、その他の記号は前記で定義した通りである。)

[0085] 工程 3

化合物 (X) 又は (XI) は、化合物 (IX) と、化合物 (V) 又は (VI) を反応させることにより製造することができる。

本反応は、製造方法 6 の工程 1 と同様の方法で行うことができる。

[0086] 工程 4

化合物 (XII) 又は (XIII) は、化合物 (X) 又は (XI) の水酸基の保護基を脱保護することにより得ることができる。

保護基の脱保護は、自体公知の方法で行うことができる。例えば、保護基が C_{1-6} アルキル-カルボニル基の場合、塩基の存在下で加水分解することにより

より行うことができる。塩基としては、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド等の金属アルコキシド；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物等が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物（X）又は（X I）1モルに対して、0.01～10モル、好ましくは、0.05～1モルである。

本反応は溶媒中で行うことが好ましい。溶媒は、反応が進行する限り特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；水；又はその混合物等が挙げられる。

反応温度は、10℃～80℃、好ましくは、20℃～30℃である。反応時間は、30分間～15時間、好ましくは、1時間～5時間である。

反応終了後、反応混合物を強酸性陽イオン交換樹脂で中和し、樹脂を濾別し、濾液を濃縮することにより、化合物（X I I）又は（X I I I）を得ることができる。

[0087] 工程5

化合物（I-1）又は（I-2）は、化合物（X I I）又は（X I I I）と、化合物（I V）を反応させることにより製造することができる。

本反応は、エステラーゼ、特にリパーゼの存在下で行うことが好ましい。リパーゼとしては、Novozym 435（ノボザイムズ社）、Lipozyme RM IM（ノボザイムズ社）、リパーゼPS Amano（天野エンザイム社）等の固定化酵素を使用することができる。

R¹⁰が水素原子である化合物（I V）を使用する場合、硫酸マグネシウム等の脱水剤を反応液中に添加することが好ましい。

化合物（I V）の使用量は、化合物（X I I）又は（X I I I）1モルに対して、0.5～50モル、好ましくは、1.0～15モルである。リパーゼの使用量は、化合物（X I I）又は（X I I I）1gに対して、0.001～1g、好ましくは、0.01～0.5gである。脱水剤の使用量は、化合物（X I I）又は（X I I I）1gに対して、0.1～10g、好ましくは、0.5～5gである。

本反応は無溶媒で行うことが好ましいが、溶媒を用いることもできる。溶媒は、反応が進行する限り特に限定されず、例えば、アセトン、エチルメチルケトン等のアセトン類；酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル類；1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；又はその混合物等が挙げられる。

反応温度は、10℃～80℃、好ましくは、25℃～70℃である。反応時間は、1時間～96時間、好ましくは、10時間～48時間である。

[0088] 原料化合物である化合物（IX）は、R⁹がC₁₋₆アルキル-カルボニル基の場合、バニリルアルコールとC₁₋₆アルキル-カルボン酸エステル（例、酢酸エチル）をリパーゼの存在下で反応させることにより製造することができる。本反応は、製造方法7の工程5と同様の方法で行うことができる。

[0089] 本発明で用いる化合物（以下、本発明の化合物という）は、優れた摂食抑制作用を有し、摂食抑制剤として使用可能である。更に付随して、肥満抑制作用、脂肪蓄積抑制作用、交感神経賦活作用、血行促進作用を有し、抗肥満剤、体重増加抑制剤として使用可能である。また、本発明の化合物は、肝障害のマーカーであるGPT値の上昇抑制作用を有するため、脂肪の過剰摂取によって引き起こされる脂肪肝改善剤としても使用できる。

[0090] 本発明の化合物は、上記効果を有するため、医薬品組成物、食品組成物に使用することができる。本発明の化合物は、1種又は2種以上の混合物として上記組成物に含有させることができる。

[0091] 本発明の化合物は、優れた摂食抑制作用及びGPT値の上昇抑制作用を有するため、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、マウス、ラット等の哺乳動物に対し医薬品として使用することができる。本発明の化合物は、そのままあるいは自体公知の方法に従って、医薬的に許容し得る担体とともに混合した医薬品組成物として、通常経口が好ましいが、非経口（例えば、静脈内、皮下、筋肉内、坐薬、注腸、軟膏、貼布、舌下、点眼、吸入等のルート）により投与することもできる。上記目的のために用いる投与量は、目的とする治療効果、投与

方法、治療期間、年齢、体重等により決定されるが、通常成人一日あたりの投与量として経口投与の場合で0.01mg～20g、好ましくは0.1mg～10g程度を1日1回又は数回に分けて投与する。また、上記医薬品組成物中の本発明の化合物の含有量は、組成物全体の0.01質量%～100質量%である。

[0092] 本発明の医薬品組成物における医薬的に許容し得る担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、水溶性高分子、塩基性無機塩；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等があげられる。また、必要に応じて、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、酸味剤、発泡剤、香料等の添加物を用いることもできる。

[0093] このような医薬品組成物の剤形としては、例えば、錠剤、散剤、丸剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、液剤、糖衣剤、デポー剤、シロップ剤、懸濁剤、乳剤、トローチ剤、舌下剤、貼付剤、口腔内崩壊剤（錠）、吸入剤、注腸剤、軟膏剤、テープ剤、点眼剤にしてよく、普通の製剤助剤を用いて常法に従って製造することができる。

[0094] 本発明の医薬品組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。以下に、製剤の具体的な製造法について詳述する。

例えば、本発明の化合物を経口用製剤として調製する場合には賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤等を加えた後、常法により例えば錠剤、散剤、丸剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、溶液剤、糖衣剤、デポー剤、またはシロップ剤等とする。賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、ソルビット、結晶セルロース等が、結合剤としては例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガカント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ポリビニルピロリドン等が、崩壊剤としては例えばデンプン、寒天

、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストラン、ペクチン等が、滑沢剤としては例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤または顆粒剤には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差しつかえない。

[0095] 注射剤を調製する場合には必要によりpH調整剤、緩衝剤、安定化剤、保存剤等を添加し、常法により皮下、筋肉内、静脈内注射剤とする。

[0096] 本発明の化合物を含有する食品組成物は、摂食抑制用の食品、食欲抑制用の食品、又は、ダイエット用食品として使用することが好ましい。更に、同用途にて、特定保健用食品として使用することが好ましい。

[0097] 本発明の「食品」は、食品全般を意味するが、いわゆる健康食品を含む一般食品の他、消費者庁の保健機能食品制度に規定される特定保健用食品や栄養機能食品をも含むものであり、さらにダイエタリーサプリメントも包含される。

本発明の食品組成物の形態は特に限定はなく、経口摂取できる形態であればいずれの形態であってもよい。

例えば、粉末、顆粒、タブレット、ハードカプセル、ソフトカプセル、液体（飲料、ゼリー飲料など）、キャンディ、チョコレート等を挙げることができ、いずれも、当該技術分野で自公知の方法により製造することができる。

食品組成物における本発明の化合物の配合量は、指示された範囲の適当な用量が得られるように適宜決められる。

[0098] 本発明の食品組成物は、必要に応じて、他の食品添加剤を使用することができる。このような食品添加剤としては、味を調整改良する果汁、デキストリン、環状オリゴ糖、糖類（果糖、ブドウ糖等の単糖類及び多糖類）、酸味料、香料、抹茶粉末など、またテクスチャーを改善する乳化剤、コラーゲン

、全粉乳、増粘多糖類や寒天など、更にはビタミン類、卵殻カルシウム、パントテン酸カルシウム、その他ミネラル類、ローヤルゼリー、プロポリス、蜂蜜、食物繊維、アガリクス、キチン、キトサン、フラボノイド類、カロテノイド類、ルテイン、漢方生薬、コンドロイチン、各種アミノ酸等の通常健康食品等の成分として使用されているものを挙げることができる。

実施例

[0099] 以下、実施例により本発明を詳細に説明する。これらは本発明の好ましい実施態様であり、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。実施例1～7のスキームを図1及び図2に示す。

[0100] [実施例1]

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノース (2)

1,2,3,4,6-ペンタ-O-アセチル- β -D-グルコピラノース(1) (50.0 g, 128 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (120 ml) に室温にて溶解した後、氷浴を用いて冷却した。この溶液に酢酸アンモニウム (20.0 g, 260 mmol) を加えた後、氷浴を外し、室温にて21.5時間攪拌した。薄層クロマトグラフィー(TLC)にて原料の残存を確認したため、氷浴を用いて反応液を冷却し、酢酸アンモニウム (5.0 g, 65 mmol) を加えた。続いて氷浴を外し、室温にて3時間攪拌後、TLCにて原料消失を確認した。反応容器を氷浴にて冷却して水 (600 ml) をゆっくりと加えた後、氷浴を外し、室温にてジエチルエーテル (400 ml) で5回抽出を行った。合わせた有機層を15%食塩水 (100 ml) で洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過を行い、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (グラジエント; 酢酸エチル:n-ヘキサン = 40:60 $\rightarrow$ 68:32) にて精製し、2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノース(2) (38.5 g, 111 mmol, 収率86%) を無色透明の油状物として得た。 $^1\text{H-NMR}$ の解析結果、 α 体： β 体の比が約3：2の混合物であった。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.02 (s, 3H) , 2.04 (s, 3H) , 2.09 (s, 3H) , 2.10 (s, 3H) , 3.76 (ddd, 1/2H, J=2.4 Hz, 4.9 Hz, 10.1 Hz) , 3.78-3.95 (brs, 1H) , 4.01-4.10 (m, 1/2H) , 4.10-4.31 (m, 2H) , 4.71-4.79

(m, 1/2H) , 4.86–4.93 (m, 1H) , 5.08 (dd, 1H, J=10.1 Hz, 10.1 Hz) , 5.25 (dd, 1/2H, J=10.1 Hz, 10.1 Hz) , 5.43–5.49 (m, 1/2H) , 5.54 (dd, 1/2H, J=10.1 Hz, 10.1 Hz) . ESIMS (m/z) : 371.1 ([M+Na]⁺) .

[0101] 0-[4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-メトキシベンジル]-8-メチルノナン酸エステル (3)

アルゴン雰囲気下、2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノース(2) (21.6 g, 62.0 mmol) をトルエン (160 ml) に溶解し、トリフェニルホスフィン (16.2 g, 61.8 mmol) 及びジヒドロカプシエイト (12.0 g, 38.9 mmol) を室温にて加えた。続いて氷浴を用いて反応液を冷却し、アゾジカルボン酸ジエチル2.2 Mトルエン溶液 (28 ml, 61.6 mmol) を滴下した。20分間攪拌した後に氷浴を外して室温に昇温し、更に16時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮した後、不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (グラジエント; 酢酸エチル:n-ヘキサン = 15:85 → 46:54) で精製し、β体0-[4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-メトキシベンジル]-8-メチルノナン酸エステル(3)とα体の混合物 (¹H-NMRの解析結果、β体:α体の比が約7:1; 18.9 g, 29.6 mmol, 収率76%) を淡黄色の油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.86 (d, 6H, J=6.6 Hz) , 1.10–1.19 (m, 2H) , 1.23–1.37 (m, 6H), 1.44–1.58 (m, 1H) , 1.64 (tt, 2H, J=7.5 Hz, 7.5 Hz) , 2.04 (s, 3H) , 2.05 (s, 3H) , 2.08 (s, 3H) , 2.08 (s, 3H) , 2.35 (t, 2H, J=7.5 Hz) , 3.77 (ddd, 1H, J=2.5 Hz, 5.0 Hz, 10.0 Hz) , 3.83 (s, 3H) , 4.17 (dd, 1H, J=2.5 Hz, 12.2 Hz) , 4.29 (dd, 1H, J=5.0 Hz, 12.2 Hz) , 4.94–4.98 (m, 1H) , 5.05 (s, 2H) , 5.12–5.22 (m, 1H) , 5.26–5.31 (m, 2H) , 6.85–6.92 (m, 2H) , 7.10 (d, 1H, J=8.1 Hz) . ESIMS (m/z) : 661.2 ([M+Na]⁺) , 677.2 ([M+K]⁺) .

[0102] 0-[4-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-メトキシベンジル]-8-メチルノナン酸エステル (4)

β体0-[4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-

メトキシベンジル]-8-メチルノナン酸エステル(3)と α 体の混合物 (β 体： α 体の比が約7：1；18.9 g, 29.6 mmol) を室温にてメタノール (250 ml) に溶解した後、氷浴を用いて反応液を冷却した。トリエチルアミン (250 ml, 1.79 mol) を加えた後、氷浴を外して17時間加熱還流を行った。反応液を室温に戻し、溶媒を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (グラジエント；メタノール：酢酸エチル = 2:98 $\rightarrow$ 11:89) にて精製し、 β 体0-[4-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-3-メトキシベンジル]-8-メチルノナン酸エステル(4)と α 体の混合物 ($^1\text{H-NMR}$ の解析結果、 β 体： α 体の比が約8：1；7.24 g, 15.4 mmol, 収率52%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, methanol- d_4) δ : 0.90 (d, 6H, $J=6.7$ Hz) , 1.14–1.23 (m, 2H), 1.26–1.39 (m, 6H), 1.46–1.58 (m, 1H) , 1.63 (tt, 2H, $J=7.5$ Hz , 7.5 Hz) , 2.36 (t, 2H, $J=7.5$ Hz) , 3.40–3.55 (m, 4H) , 3.68–3.74 (m, 1H) , 3.85–3.92 (m, 1H) , 3.88 (s, 3H) , 4.92 (d, 1H, $J=7.5$ Hz) , 5.07 (s, 2H) , 6.93 (dd, 1H, $J=2.0$ Hz, 8.3 Hz) , 7.03 (d, 1H, $J=2.0$ Hz) , 7.16 (d, 1H, $J=8.3$ Hz) . ESIMS (m/z) : 493.1 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) , 509.0 ($[\text{M}+\text{K}]^+$) .

本固体を特許文献1 (特許第3506466号公報) と同じ方法により、濃度 $>10^{-3}$ モルで辛味の官能評価を行ったが、「－」すなわち、辛味を全く呈さなかった。

[0103] [実施例2]

4-アセトキシメチル-2-メトキシフェノール (6)

バニリルアルコール(5) (10.3 g, 66.8 mmol) を室温にて酢酸エチル (160 ml) に溶解した後、Novozym 435 (2.00 g) を加え、65°Cで69時間攪拌した。続いて反応液を室温に戻し、酵素を濾別して濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (グラジエント；酢酸エチル： n -ヘキサン = 19:81 $\rightarrow$ 40:60) にて精製し、4-アセトキシメチル-2-メトキシフェノール(6) (11.8 g, 59.8 mmol, 収率89%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.10 (s, 3H) , 3.91 (s, 3H) , 5.04 (s, 2H

), 5.79 (brs, 1H), 6.88-6.94 (m, 3H) .

[0104] 4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-メトキシベンジル アセテート (7)

アルゴン雰囲気下、2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノース(2) (576 mg, 1.65 mmol) を室温にてトルエン (5 ml) に溶解し、トリフェニルホスフィン (423 mg, 1.61 mmol) 及び4-アセトキシメチル-2-メトキシフェノール(6) (204 mg, 1.04 mmol) を加えた。続いて氷浴を用いて反応液を冷却し、アゾジカルボン酸ジエチル2.2 Mトルエン溶液 (0.75 ml, 1.65 mmol) を滴下した後、氷浴を外して室温に昇温し、3時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (グラジエント; 酢酸エチル:n-ヘキサン = 20:80 → 61:39) にて精製し、4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-メトキシベンジルアセテート(7) (335 mg, 0.637 mmol, 収率61%) を無色油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.05 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 3.77 (ddd, 1H, J=2.5 Hz, 5.1 Hz, 9.9 Hz), 3.84 (s, 3H), 4.17 (dd, 1H, J=2.5 Hz, 12.2 Hz), 4.29 (dd, 1H, J=5.1 Hz, 12.2 Hz), 4.94-4.98 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 5.14-5.20 (m, 1H), 5.26-5.33 (m, 2H), 6.89 (dd, 1H, J=2.0 Hz, 8.0 Hz), 6.92 (d, 1H, J=2.0 Hz), 7.10 (d, 1H, J=8.0 Hz) . ESIMS (m/z) : 549.0 ([M+Na]⁺), 565.0 ([M+K]⁺) .

[0105] 4-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-メトキシベンジルアルコール (8)

4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-メトキシベンジル アセテート(7) (333 mg, 0.632 mmol) をメタノール (2 ml) に懸濁させ、氷浴中でナトリウムメトキシド 5 Mメタノール溶液 (20 μl, 0.10 mmol) を加えた。氷浴を外して室温に昇温して2時間攪拌した後、更にナトリウムメトキシド0.5 Mメタノール溶液 (0.12 ml, 0.06 mmol) を加えて1時間攪拌した。反応溶液を強酸性陽イオン交換樹脂 (Amberlite IR120B H AG)

で中和処理した後、樹脂を濾別し、濾液を減圧濃縮して4-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-3-メトキシベンジルアルコール(8) (147 mg, 0.465 mmol, 収率74%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, methanol- d_4) δ : 3.40–3.55 (m, 4H) , 3.67–3.75 (m, 1H) , 3.85–3.92 (m, 1H) , 3.89 (s, 3H) , 4.56 (s, 2H) , 4.89 (d, 1H, $J=7.9$ Hz) , 6.90 (dd, 1H, $J=1.9$ Hz, 8.1 Hz) , 7.04 (d, 1H, $J=1.9$ Hz) , 7.15 (d, 1H, $J=8.1$ Hz) . ESIMS (m/z) : 339.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) .

[0106] 0-[4-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-3-メトキシベンジル]-8-メチルノナン酸エステル (4)

4-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-3-メトキシベンジルアルコール(8) (142 mg, 0.447 mmol) を室温にてアセトン (5 ml) に溶解し、8-メチルノナン酸 (94.5 mg, 0.548 mmol) 、Novozym 435 (30.9 mg) 及び硫酸マグネシウム (143 mg) を加えた後、50°Cに昇温して26時間攪拌した。反応途中にアセトンが蒸発したため、適宜アセトンを加えて補充した。続いて反応液を室温に戻し、固体を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (グラジエント; メタノール:酢酸エチル:n-ヘキサン = 0:41:59 $\rightarrow$ 0:100:0 $\rightarrow$ 11:89:0) にて精製し、 β 体0-[4-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-3-メトキシベンジル]-8-メチルノナン酸エステル(4)と α 体の混合物 ($^1\text{H-NMR}$ の解析結果、 β 体: α 体の比が約7:1 ; 117 mg, 0.249 mmol, 収率56%) を淡黄色固体として得た。

[0107] [実施例3]

D-セロビオース 2,2',3,3',4',6,6'-ヘプタアセテート (10)

α -D-セロビオース オクタアセテート(9) (2.01 g, 2.96 mmol) を室温にてN,N-ジメチルホルムアミド (8 ml) に溶解した後、氷浴を用いて反応液を冷却し、酢酸アンモニウム (473.5 mg, 6.14 mmol) を加えた。氷浴を外して室温に昇温して17時間攪拌した後、反応液を60°Cに昇温して更に3.5時間攪拌した。氷浴を用いて反応液を冷却し、水 (45 ml) をゆっくり加えた後、氷浴を外して室温にて酢酸エチル (40 ml) で4回抽出を行った。合わせた有機層

を水 (40 ml)、続いて15%食塩水 (40 ml) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、固体を濾別後、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (グラジエント; 酢酸エチル:n-ヘキサン = 62:38 → 83:17) にて精製し、D-セロビオース 2,2',3,3',4',6,6'-ヘプタアセテート(10) (1.33 g, 2.09 mmol, 収率71%) を無色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.98 (s, 3H) , 2.01 (s, 3H) , 2.03 (s, 3H) , 2.03 (s, 3H) , 2.07 (s, 3H) , 2.08 (s, 3H) , 2.13 (s, 3H) , 3.67 (ddd, 1H, J=2.3, 4.3 Hz, 9.8 Hz) , 3.72-3.81 (m, 1H) , 3.80 (dd, 1H, J=9.4 Hz, 9.8 Hz) , 4.04 (dd, 1H, J=2.3 Hz, 12.4 Hz) , 4.11 (dd, 1H, J=4.3 Hz, 11.9 Hz) , 4.17 (ddd, 1H, J=1.7 Hz, 4.3 Hz, 9.8 Hz) , 4.37 (dd, 1H, J=4.3 Hz, 12.4 Hz) , 4.48-4.57 (m, 2H) , 4.82 (dd, 1H, J=3.7 Hz, 10.2 Hz) , 4.89-4.96 (m, 1H) , 5.04-5.25 (m, 2H) , 5.36 (d, 1H, J=3.7 Hz) 5.50 (dd, 1H, J=9.4 Hz, 10.2 Hz) . ESIMS (m/z) : 659.0 ([M+Na]⁺) , 675.1 ([M+K]⁺) .

[0108] 0-[4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-メトキシベンジル]-8-メチルノナン酸エステル (11)

アルゴン雰囲気下、D-セロビオース 2,2',3,3',4',6,6'-ヘプタアセテート (10) (1.47 g, 2.31 mmol) を室温にてテトラヒドロフラン (7.5 ml) とトルエン (7.5 ml) に溶解し、トリフェニルホスフィン (978 mg, 3.73 mmol) 及びジヒドロカプシエイト (1.15 g, 3.73 mmol) を加えた。続いて氷浴を用いて反応液を冷却し、アゾジカルボン酸ジエチル2.2 Mトルエン溶液 (1.7 ml, 3.74 mmol) を滴下した後、室温に昇温して6時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、不溶物を濾別した後、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (グラジエント; 酢酸エチル:n-ヘキサン = 41:59 → 62:38) にて精製し、β体0-[4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-メトキシベンジル]-8-メチルノナン酸エステル(11)とα体の混合物 (¹H-NMRの

解析結果、 β 体： α 体の比が約5：1；1.39 g, 1.50 mmol, 収率65%)を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.86 (d, 6H, $J=6.7$ Hz) , 1.11–1.19 (m, 2H) , 1.22–1.37 (m, 6H), 1.44–1.59 (m, 1H) , 1.60–1.69 (m, 2H) , 1.99 (s, 3H) , 2.02 (s, 3H) , 2.04 (s, 3H) , 2.06 (s, 3H) , 2.07 (s, 3H) , 2.10 (s, 3H) , 2.12 (s, 3H) , 2.35 (t, 2H, $J=7.5$ Hz) , 3.63–3.72 (m, 2H) , 3.77–3.91 (m, 1H) , 3.82 (s, 3H) , 4.07 (dd, 1H, $J=2.4$ Hz, 12.4 Hz) , 4.11–4.35 (m, 2H) , 4.38 (dd, 1H, $J=4.4$ Hz, 12.4 Hz) , 4.46–4.58 (m, 1H) , 4.54 (d, 1H, $J=7.9$ Hz) , 4.91 (d, 1H, $J=9.1$ Hz) , 4.94 (dd, 1H, $J=7.9$ Hz, 9.4 Hz) , 5.05 (s, 2H) , 5.05–5.29 (m, 3H) , 6.87 (d, 1H, $J=2.0$ Hz, 8.1 Hz) , 6.89 (d, 1H, $J=2.0$ Hz) , 7.06 (d, 1H, $J=8.1$ Hz) . ESIMS (m/z) : 949.5 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) , 965.5 ($[\text{M}+\text{K}]^+$) .

[0109] 0-[4-(β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)- β -D-グルコピラノシルオキシ)-3-メトキシベンジル]-8-メチルノナン酸エステル (12)

β 体0-[4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-トリ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-3-メトキシベンジル]-8-メチルノナン酸エステル(11)と α 体の混合物 (β 体： α 体の比が約5：1；225 mg, 0.243 mmol)を室温にてメタノール (2 ml) に溶解し、氷浴を用いて反応液を冷却した。トリエチルアミン (2 ml, 14.3 mmol) を加えた後、氷浴を外して18時間加熱還流を行った。続いて反応液にメタノール (2 ml) 、トリエチルアミン (2 ml, 14.3 mmol) を加え、更に7時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧濃縮した後、残渣をODSカラムクロマトグラフィー (グラジエント；水：メタノール = 57:43 $\rightarrow$ 32:68) にて精製した。精製が不十分であったため、得られたサンプルを更にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (グラジエント；メタノール：酢酸エチル = 12:88 $\rightarrow$ 21:79) にて精製し、 β 体0-[4-(β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)- β -D-グルコピラノシルオキシ)-3-メトキシベンジル]-8-メチルノナン酸エステル(12)と α 体の混合物 ($^1\text{H-NMR}$ の解析結果、 β 体： α 体の比が約4：1；52.3 mg, 0.0827 mmol,

収率34%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, methanol- d_4) δ : 0.89 (d, 6H, $J=6.7$ Hz) , 1.14–1.23 (m, 2H), 1.25–1.39 (m, 6H), 1.46–1.57 (m, 1H) , 1.58–1.68 (m, 2H) , 2.36 (t, 2H, $J=7.5$ Hz) , 3.22–3.44 (m, 4H) , 3.53–3.76 (m, 5H) , 3.85–3.98 (m, 3H) , 3.88 (s, 3H) , 4.47 (d, 1H, $J=7.9$ Hz) , 4.96 (d, 1H, $J=7.3$ Hz) , 5.07 (s, 2H) , 6.93 (dd, 1H, $J=1.9$ Hz, 8.3 Hz) , 7.03 (d, 1H, $J=1.9$ Hz) , 7.14 (d, 1H, $J=8.3$ Hz) . ESIMS (m/z) : 655.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) , 670.9 ($[\text{M}+\text{K}]^+$) .

[0110] [実施例4]

4-(2,3,4,6-テトラ-0-アセチル- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-トリ-0-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-3-メトキシベンジル アセテート (13)

アルゴン雰囲気下、D-セロビオース 2,2',3,3',4',6,6'-ヘプタアセテート (10) (500 mg, 0.785 mmol) を室温にてテトラヒドロフラン (1.5 ml) とトルエン (1.5 ml) に溶解し、トリフェニルホスフィン (333 mg, 1.27 mmol) 及び4-アセトキシメチル-2-メトキシフェノール(6) (244 mg, 1.24 mmol) を加えた。氷浴を用いて反応液を冷却し、アゾジカルボン酸ジエチル2.2 Mトルエン溶液 (0.58 ml, 1.28 mmol) を滴下した後、氷浴を外して室温に昇温し、4時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、不溶物を濾別した後、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (グラジエント; 酢酸エチル:n-ヘキサン = 53:47 $\rightarrow$ 74:26) にて精製し、4-(2,3,4,6-テトラ-0-アセチル- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-トリ-0-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-3-メトキシベンジル アセテート (13) (360 mg, 0.442 mmol, 収率56%) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.99 (s, 3H) , 2.02 (s, 3H) , 2.04 (s, 3H) , 2.05 (s, 3H) , 2.07 (s, 3H) , 2.10 (s, 3H) , 2.10 (s, 3H) , 2.11 (s, 3H) , 3.64–3.72 (m, 2H) , 3.81–3.92 (m, 1H) , 3.82 (s, 3H) , 4.07 (dd, 1H, $J=2.2$ Hz, 12.4 Hz) , 4.14 (dd, 1H, $J=5.4$ Hz, 11.9 Hz) , 4

.39 (dd, 1H, J=4.5 Hz, 12.4 Hz) , 4.53 (dd, 1H, J=2.1 Hz, 11.9 Hz) ,
 4.54 (d, 1H, J=8.0 Hz) , 4.91 (d, 1H, J=7.6 Hz) , 4.94 (dd, 1H, J=8.0
 Hz, 9.2 Hz) , 5.02-5.09 (m, 4H) , 5.04 (s, 2H) , 6.87 (dd, 1H, J=1.9
 Hz, 8.1 Hz) , 6.90 (d, 1H, J=1.9 Hz) , 7.06 (d, 1H, J=8.1 Hz) . ESIM
 S (m/z) : 837.2 ([M+Na]⁺) , 853.2 ([M+K]⁺) .

[0111] 4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-
 O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-メトキシベンジルアルコール
 (14)

4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-
 O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-メトキシベンジル アセテ-
 ート(13) (355 mg, 0.436 mmol) を室温にてメタノール (1 ml) に溶解し、
 氷浴を用いて反応液を冷却した。ナトリウムメトキシド 0.5 Mメタノール溶
 液 (260 μl, 0.13 mmol) を加えた後、氷浴を外して室温に昇温して1.5時間
 攪拌した。反応溶液を強酸性陽イオン交換樹脂 (Amberlite IR120B H AG) で
 中和処理した後、樹脂を濾別し、濾液を減圧濃縮してβ体4-(2,3,4,6-テトラ
 -O-アセチル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-アセチル-β-D-
 グルコピラノシルオキシ)-3-メトキシベンジルアルコール(14)とα体の混合
 物 (¹H-NMRの解析結果、β体：α体の比が約7：1；207 mg, 0.435 mmol, 収
 率>99%) を無色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, methanol-d₄) δ : 3.23-3.45 (m, 5H) , 3.52-3.75 (m, 5H
) , 3.85-3.95 (m, 2H) , 3.88 (s, 3H) , 4.46 (d, 1H, J=7.9 Hz) , 4.56
 (s, 2H) , 4.94 (d, 1H, J=7.5 Hz) , 6.90 (dd, 1H, J=1.8 Hz, 8.3 Hz)
 , 7.04 (d, 1H, J=1.8 Hz) , 7.13 (d, 1H, J=8.3 Hz) . ESIMS (m/z) : 501
 .1 ([M+Na]⁺) , 542.9 ([M+K]⁺) .

[0112] O-[4-(β-D-グルコピラノシル-(1→4)-β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-メ
 トキシベンジル]-8-メチルノナン酸エステル (12)

β体4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-
 -トリ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-メトキシベンジルアル

コール(14)と α 体の混合物 (β 体： α 体の比が約7：1；216 mg, 0.452 mmol) と8-メチルノナン酸メチルエステル (866 mg, 4.65 mmol) を室温にて混合した後、Novozym 435 (46.8 mg) を加えた。反応液を50℃で40時間攪拌した後、昇温して加熱還流条件下、更に8時間攪拌した。続いてアセトン (5 ml) を加え、更に16時間加熱還流を行った。続いて反応液を室温に戻し、反応液にメタノール (20 ml) を加えた後、酵素を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣をODSカラムクロマトグラフィー (グラジエント；水：メタノール = 58:42 $\rightarrow$ 33:67) にて精製し、 β 体0-[4-(β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)- β -D-グルコピラノシルオキシ)-3-メトキシベンジル]-8-メチルノナン酸エステル(12)と α 体の混合物 ($^1\text{H-NMR}$ の解析結果、 β 体： α 体の比が約9：1；75.1 mg, 0.119 mmol, 収率26%) を無色固体として得た。

[0113] [実施例5]

0-[4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-3-メトキシベンジル]-デカン酸エステル (15)

アルゴン雰囲気下、2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノース(2) (5.72 g, 16.4 mmol) をトルエン (35 ml) に溶解し、トリフェニルホスフィン (4.28 g, 16.3 mmol) 及びバニリル デカノエイト (3.16 g, 10.2 mmol) を室温にて加えた。続いて氷浴を用いて反応液を冷却し、アゾジカルボン酸ジエチル2.2 Mトルエン溶液 (7.5 ml, 16.5 mmol) を滴下した。5分間攪拌した後に氷浴を外して室温に昇温し、22時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮した後、不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (グラジエント；酢酸エチル:n-ヘキサン = 15:85 $\rightarrow$ 46:54) で精製し、 β 体0-[4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-3-メトキシベンジル]-デカン酸エステル(15)と α 体の混合物 ($^1\text{H-NMR}$ の解析結果、 β 体： α 体の比が約7：1；4.71 g, 7.37 mmol, 収率72%) を淡黄色の油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (t, 3H, $J=6.9$ Hz) , 1.20-1.34 (m, 12H) , 1.59-1.65 (m, 2H) , 2.04 (s, 3H) , 2.04 (s, 3H) , 2.08 (s, 3H) , 2

.08 (s, 3H) , 2.34 (t, 2H, J=7.5 Hz) , 3.76 (ddd, 1H, J=2.4 Hz, 5.0 Hz, 10.0 Hz) , 3.82 (s, 3H) , 4.16 (dd, 1H, J=2.4 Hz, 12.2 Hz) , 4.28 (dd, 1H, J=5.0 Hz, 12.2 Hz) , 4.93-4.98 (m, 1H) , 5.05 (s, 2H) , 5.13-5.19 (m, 1H) , 5.25-5.31 (m, 2H) , 6.86 (dd, 1H, J=1.9 Hz, 8.1 Hz) , 6.89 (d, 1H, J=1.9 Hz) , 7.09 (d, 1H, J=8.1 Hz) . ESIMS (m/z) : 661.0 ([M+Na]⁺) , 677.3 ([M+K]⁺) .

[0114] 0-[4-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-メトキシベンジル]-デカン酸エステル (16)

β体0-[4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-メトキシベンジル]-デカン酸エステル(15)とα体の混合物(β体:α体の比が約7:1; 3.90 g, 6.11 mmol)を室温にてメタノール(51 ml)に溶解した後、氷浴を用いて反応液を冷却した。トリエチルアミン(51.2 ml, 367 mmol)を加えた後、氷浴を外して22時間加熱還流を行った。反応液を室温に戻し、溶媒を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(グラジエント; メタノール:酢酸エチル = 2:98 → 11:89)にて精製し、β体0-[4-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-メトキシベンジル]-デカン酸エステル(16)とα体の混合物(¹H-NMRの解析結果、β体:α体の比が約9:1; 2.01 g, 4.27 mmol, 収率70%)を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, methanol-d₄) δ : 0.90 (t, 3H, J=6.6 Hz) , 1.24-1.36 (m, 12H) , 1.61 (tt, 2H, J=7.3 Hz, 7.3 Hz) , 2.34 (t, 2H, J=7.3 Hz) , 3.35-3.56 (m, 4H) , 3.65-3.73 (m, 1H) , 3.86 (s, 3H) , 3.86-3.89 (m, 1H) , 4.90 (d, 1H, J=7.3 Hz) , 5.05 (s, 2H) , 6.91 (dd, 1H, J=1.9 Hz, 8.3 Hz) , 7.00 (d, 1H, J=1.9 Hz) , 7.15 (d, 1H, J=8.3 Hz) . ESIMS (m/z) : 493.2 ([M+Na]⁺) , 509.2 ([M+K]⁺) .

[0115] [実施例6]

0-[4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-メトキシベンジル]-7-メチルオクタン酸エステル (17)

アルゴン雰囲気下、2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノース(2) (

5.62 g, 16.1 mmol) をトルエン (35 ml) に溶解し、トリフェニルホスフィン (4.28 g, 16.3 mmol) 及びノルジヒドロカプシエイト (2.98 g, 10.1 mmol) を室温にて加えた。続いて氷浴を用いて反応液を冷却し、アゾジカルボン酸ジエチル 2.2 M トルエン溶液 (7.5 ml, 16.5 mmol) を滴下した。5分間攪拌した後に氷浴を外して室温に昇温し、18時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮した後、不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (グラジエント; 酢酸エチル:n-ヘキサン = 24:76 → 45:55) で精製し、 β 体 0-[4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-3-メトキシベンジル]-7-メチルオクタン酸エステル(17)と α 体の混合物 ($^1\text{H-NMR}$ の解析結果、 β 体: α 体の比が約 7 : 1 ; 4.16 g, 6.66 mmol, 収率66%) を淡黄色の油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.85 (d, 6H, $J=6.7$ Hz) , 1.11–1.19 (m, 2H) , 1.23–1.36 (m, 4H), 1.45–1.56 (m, 1H), 1.60–1.68 (m, 2H), 2.04 (s, 3H) , 2.04 (s, 3H) , 2.08 (s, 3H) , 2.08 (s, 3H) , 2.34 (t, 2H, $J=7.5$ Hz) , 3.76 (ddd, 1H, $J=2.5$ Hz, 5.0 Hz, 10.0 Hz) , 3.82 (s, 3H) , 4.16 (dd, 1H, $J=2.5$ Hz, 12.2 Hz) , 4.28 (dd, 1H, $J=5.0$ Hz, 12.2 Hz) , 4.93–4.97 (m, 1H) , 5.05 (s, 2H) , 5.10–5.21 (m, 1H) , 5.23–5.32 (m, 2H) , 6.86 (dd, 1H, $J=1.9$ Hz, 8.0 Hz) , 6.90 (d, 1H, $J=1.9$ Hz) , 7.09 (d, 1H, $J=8.0$ Hz) . ESIMS (m/z) : 647.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) , 663.3 ($[\text{M}+\text{K}]^+$) .

[0116] 0-[4-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-3-メトキシベンジル]-7-メチルオクタン酸エステル (18)

β 体 0-[4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-3-メトキシベンジル]-7-メチルオクタン酸エステル(17)と α 体の混合物 (β 体: α 体の比が約 7 : 1 ; 3.36 g, 5.38 mmol) を室温にてメタノール (46 ml) に溶解した後、氷浴を用いて反応液を冷却した。トリエチルアミン (46.0 ml, 330 mmol) を加え、氷浴を外して23時間加熱還流を行った。反応液を室温に戻し、溶媒を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (グラジエント; メタノール:酢酸エチル = 2:98 → 11:89) にて精製し

、 β 体0-[4-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-3-メトキシベンジル]-7-メチルオクタン酸エステル(18)と α 体の混合物 ($^1\text{H-NMR}$ の解析結果、 β 体： α 体の比が約9：1；1.71 g, 3.75 mmol, 収率70%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, methanol- d_4) δ : 0.89 (d, 6H, $J=6.7$ Hz) , 1.14–1.23 (m, 2H), 1.25–1.37 (m, 4H), 1.46–1.58 (m, 1H) , 1.58–1.68 (m, 2H) , 2.36 (t, 2H, $J=7.4$ Hz) , 3.40–3.58 (m, 4H) , 3.68–3.76 (m, 1H) , 3.86–3.90 (m, 1H) , 3.87 (s, 3H) , 4.92 (d, 1H, $J=7.3$ Hz) , 5.07 (s, 2H) , 6.93 (dd, 1H, $J=1.9$ Hz, 8.3 Hz) , 7.03 (d, 1H, $J=1.9$ Hz) , 7.16 (d, 1H, $J=8.3$ Hz) . ESIMS (m/z) : 479.0 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) , 495.2 ($[\text{M}+\text{K}]^+$) .

[0117] [実施例7]

0-[4-(2,3,4,6-テトラ-0-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-3-メトキシベンジル]-8-メチル-6-ノネン酸エステル (19)

アルゴン雰囲気下、2,3,4,6-テトラ-0-アセチル-D-グルコピラノース(2) (6.03 g, 17.3 mmol) をトルエン (35 ml) に溶解し、トリフェニルホスフィン (4.54 g, 17.3 mmol) 及びカプシエイト (3.27 g, 10.7 mmol) を室温にて加えた。続いて氷浴を用いて反応液を冷却し、アゾジカルボン酸ジエチル2.2 Mトルエン溶液 (7.8 ml, 17.2 mmol) を滴下した。5分間攪拌した後に氷浴を外して室温に昇温し、17時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮した後、不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (グラジエント；酢酸エチル： n -ヘキサン = 25:75 $\rightarrow$ 46:54) で精製し、 β 体0-[4-(2,3,4,6-テトラ-0-アセチル- β -D-グルコピラノシルオキシ)-3-メトキシベンジル]-8-メチル-6-ノネン酸エステル(19)と α 体の混合物 ($^1\text{H-NMR}$ の解析結果、 β 体： α 体の比が約6：1；4.58 g, 7.19 mmol, 収率67%)を淡黄色の油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.95 (d, 6H, $J=6.7$ Hz) , 1.33–1.43 (m, 2H) , 1.60–1.68 (m, 2H), 1.94–2.02 (m, 2H), 2.04 (s, 3H) , 2.04 (s, 3H) , 2.08 (s, 3H) , 2.08 (s, 3H) , 2.16–2.27 (m, 1H), 2.35 (t, 2H, $J=7.5$ Hz) , 3.76 (ddd, 1H, $J=2.4$ Hz, 5.0 Hz, 9.9 Hz) , 3.82 (s, 3H), 4.16

(dd, 1H, J=2.4 Hz, 12.2 Hz), 4.28 (dd, 1H, J=5.0 Hz, 12.2 Hz), 4.94-4.97 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 5.16 (dd, 1H, J=9.9, 9.9 Hz), 5.25-5.41 (m, 4H), 6.87 (dd, 1H, J=1.8 Hz, 8.1 Hz), 6.89 (d, 1H, J=1.8 Hz), 7.09 (d, 1H, J=8.1 Hz). ESIMS (m/z): 659.3 ([M+Na]⁺), 675.3 ([M+K]⁺).

[0118] 0-[4-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-メトキシベンジル]-8-メチル-6-ノネン酸エステル (20)

β体0-[4-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-メトキシベンジル]-8-メチル-6-ノネン酸エステル(19)とα体の混合物(β体:α体の比が約6:1; 4.00 g, 6.28 mmol)を室温にてメタノール(53 ml)に溶解した後、氷浴を用いて反応液を冷却した。トリエチルアミン(53.0 ml, 380 mmol)を加え、氷浴を外して70℃に昇温し、23時間攪拌した。反応液を室温に戻し、溶媒を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(グラジエント; メタノール:酢酸エチル = 2:98 → 11:89)にて精製し、β体0-[4-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-メトキシベンジル]-8-メチル-6-ノネン酸エステル(20)とα体の混合物(¹H-NMRの解析結果、β体:α体の比が約6:1; 2.08 g, 4.44 mmol, 収率71%)を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, methanol-d₄) δ: 0.97 (d, 6H, J=6.8 Hz), 1.33-1.43 (m, 2H), 1.58-1.68 (m, 2H), 1.96-2.04 (m, 2H), 2.17-2.31 (m, 1H), 2.37 (t, 2H, J=7.3 Hz), 3.40-3.59 (m, 4H), 3.67-3.76 (m, 1H), 3.86-3.93 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.92 (d, 1H, J=7.5 Hz), 5.07 (s, 2H), 5.30-5.48 (m, 2H), 6.93 (dd, 1H, J=2.1 Hz, 8.3 Hz), 7.03 (d, 1H, J=2.1 Hz), 7.16 (d, 1H, J=8.3 Hz). ESIMS (m/z): 491.1 ([M+Na]⁺), 507.1 ([M+K]⁺).

[0119] [試験例1]

試験例で使用した配糖体ジヒドロカプシエイト(配糖体DCTと略す)は、実施例1で製造した0-[4-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-メトキシベンジル

] -8-メチルノナン酸エステル (4) ($^1\text{H-NMR}$ の解析結果、 β 体： α 体の比が約8：1)である。

配糖体DCTを配合比0.459%(w/w)で30%ラードを含むAIN-93組成の餌に配合し(配糖体DCT食、配糖体食又はGDCTと略す)、マウスに摂取させたところ、配糖体DCTの長期摂取がマウスの摂食量を抑え、体重増加を抑制することを確認した。対照として、7%ラードを含むAIN-93組成の餌(通常食、又はLFと略す)、30%ラードを含むAIN-93組成の餌(高脂肪食、又はHFと略す)、ジヒドロカプシエイト0.3%(w/w)を配合した高脂肪食(DCT食、又はDCTと略す)をマウスに摂取させた。

[0120] 以下、試験方法の詳細を示す。7週齢の雄性C57BL/6Jマウス46匹(チャールズリバー社製)を2週間馴化し、平均体重が同じになるように4群に分けて、各群に表1に示す組成の餌をそれぞれ56日間自由に摂取させた。体重と摂食量を3-4日毎に測定した。その後、麻酔下で採血を行い、肝臓と脂肪組織を摘出し、重量を測定した。肝臓についてはFolch法を用いて肝臓中に含まれる粗脂質含量を測定した。血液については、遠心分離により血漿を分離し、富士ドライケムスライドGPT/ALT(FUJIFILM社製)を用いて、肝障害マーカーであるGPTを測定した。

[0121] 配糖体DCTを配合した高脂肪食を摂取したマウスは、高脂肪食のみを摂取したマウスと比較して有意に体重が減少し、通常食レベルまで正常化した(表2)。さらに、ジヒドロカプシエイト(DCT)を摂取した群よりも体重増加は有意に抑えられており、配糖体化された本発明の物質はアグリコン体よりも優れた抗肥満作用を示すことが示唆された(表2)。肝臓重量、脂肪組織重量も高脂肪食を摂取したマウスやDCTを摂取したマウスよりも有意に低値を示し、脂肪蓄積抑制作用が認められた(表3)。試験期間中の総摂食カロリーは、本発明の物質を摂取したマウスでは他の群と比較して有意に減少していた(表4)。この結果は、本発明の物質が摂食抑制作用を有することを示唆している。さらに、肝臓中の脂質含量および、肝障害マーカーである血漿中のGPT濃度を測定した。結果を図3及び図4に示す。通常食を摂取したLF群と比

較して、高脂肪食のみを摂取したHF群は脂質含量やGPT値が有意に増加した。DCTを高脂肪食と同時に摂取すると肝臓への脂肪の蓄積やGPT値の上昇は抑制されたが、配糖体化されたDCTを摂取するとさらに有意に脂肪の蓄積、GPT値の上昇を低下させることが判明した。この結果は、配糖体化されたDCTが脂肪の過剰摂取によって引き起こされる脂肪肝を改善することを示唆していることが分かった。

[0122] [表1]

表 1 試験食組成

(%)	*GDCT 0.159%分炭水化物置き換えする			
	通常食	高脂肪食	DCT 食	配糖体DCT食
コーンスターチ	39.7488	22.4825	22.4825	22.3631
ビタミンフリーカゼイン	20.00	20.00	20.00	20.00
α-スターチ	13.2000	7.4661	7.4661	7.4265
スクロース	10.00	10.00	10.00	10.00
ラクト	7.00	30.00	30.00	30.00
セルロース	5.00	5.00	5.00	5.00
ビタミン混合(AIN93)	1.00	1.00	1.00	1.00
ミネラル混合(AIN93G)	3.50	3.50	3.50	3.50
シスチン	0.30	0.30	0.30	0.30
重酒石酸コリン	0.25	0.25	0.25	0.25
TBHQ	0.0014	0.0014	0.0014	0.0014
DCT			0.3	
配糖体DCT				0.459
	100.0	100.0	100.3	100.3

[0123] [表2]

表 2 体重

	通常食	高脂肪食	DCT食	配糖体食
試験食開始0日 (g)	24.7 ± 0.3	24.7 ± 0.2	24.7 ± 0.2	24.7 ± 0.2
試験食開始56日 (g)	33.1 ± 0.8 ^a	43.8 ± 1.0 ^b	42.3 ± 0.7 ^b	35.1 ± 0.9 ^a

Values are means ± SEM (n=11-12)

異符号間で p<0.05 Tukey-Kramer test

[0124] [表3]

表 3 肝臓、腸間膜脂肪組織重量

	通常食	高脂肪食	DCT食	配糖体食
肝臓 (g)	1.19 ± 0.04 ^a	1.91 ± 0.15 ^b	1.60 ± 0.08 ^b	1.15 ± 0.02 ^a
腸間膜脂肪 (g)	0.59 ± 0.06 ^a	1.58 ± 0.13 ^b	1.40 ± 0.09 ^b	0.72 ± 0.07 ^a

Values are means ± SEM (n=11-12)

異符号間で p<0.05 Tukey-Kramer test

[0125] [表4]

表4 摂取カロリー量

	通常食	高脂肪食	DCT食	配糖体食
総摂取カロリー量(kcal)	790.2 ± 6.36 ^a	797.3 ± 18.99 ^a	802.1 ± 7.24 ^a	721.1 ± 16.87 ^b

Values are means ± SEM

異符号間で p<0.05 Tukey-Kramer test

産業上の利用可能性

[0126] 本発明によって、高濃度使用でも辛味を全く呈することなく、多様な使用環境においても優れた安定性を有し、顕著な摂食抑制効果を示す、摂食抑制剤及び抗肥満剤を提供できるようになった。

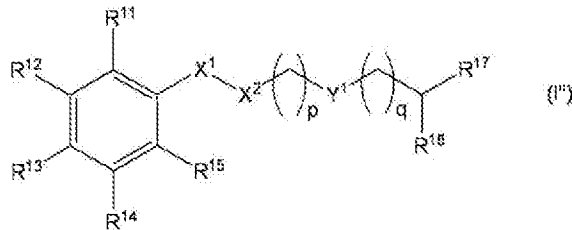
[0127] 本出願は、日本で出願された特願2010-286207を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

本発明がその好ましい態様を参照して提示又は記載される一方、本明細書中において、添付の請求の範囲で包含される発明の範囲を逸脱することなく、形態や詳細の様々な変更をなし得ることは当業者に理解されるであろう。本明細書中に示され又は参照されたすべての特許、特許公報及びその他の刊行物は、参照によりその全体が取り込まれる。

請求の範囲

[請求項1] 式 (I'') で表される化合物を含有する摂食抑制剤又は抗肥満剤。

[化1]



(式中、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は、その少なくとも1つがG-O-基である(ここで、Gは糖残基を示す。)以外は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基又はG-O-基を示し、 X^1 は単結合、或いは、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基又はビニレン基を示し、

X^2 は-CO-O-又は-O-CO-を示し、

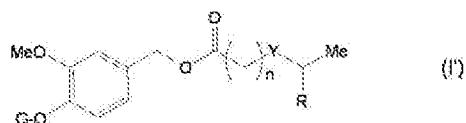
p及びqはそれぞれ $p+q=2\sim 8$ の関係を満たす0から7の整数を示し、

Y^1 はエチレン基又は1～3個の二重結合を含む炭素数2～15のアルケニレン基を示し(ここで、二重結合はシス又はトランスのいずれでもよい。)、

R^{16} 及び R^{17} は、それぞれ独立して、水素原子、メチル基又はエチル基を示す。)

[請求項2] 式 (I'') で表される化合物が、式 (I') で表される化合物である請求項1記載の摂食抑制剤又は抗肥満剤。

[化2]



(式中、Yはエチレン基又はビニレン基を示し、

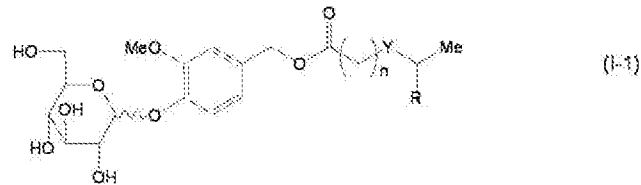
Rは水素原子又はメチル基を示し、

Gは糖残基を示し、

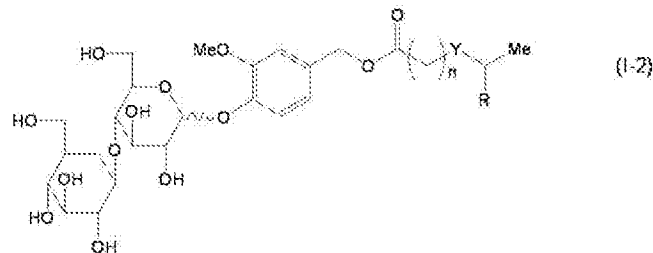
nは3～5の整数を示す。）

[請求項3] 式(1')で表される化合物が、式(1-1)又は(1-2)で表される化合物である請求項2記載の摂食抑制剤又は抗肥満剤。

[化3]



又は



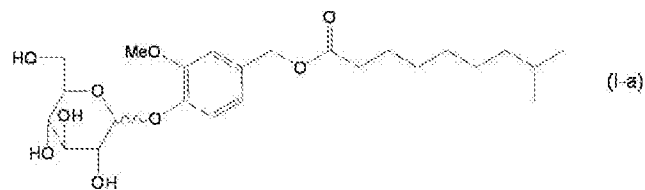
(式中、Yはエチレン基又はビニレン基を示し、

Rは水素原子又はメチル基を示し、

nは3～5の整数を示す。)

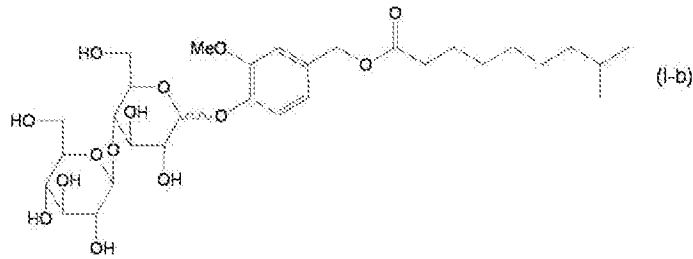
[請求項4] 式(1-1)又は(1-2)で表される化合物が、式(1-a)で表される化合物である請求項3記載の摂食抑制剤又は抗肥満剤。

[化4]



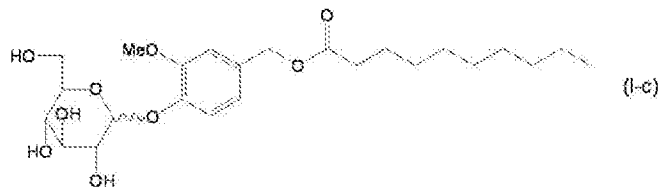
[請求項5] 式(1-1)又は(1-2)で表される化合物が、式(1-b)で表される化合物である請求項3記載の摂食抑制剤又は抗肥満剤。

[化5]



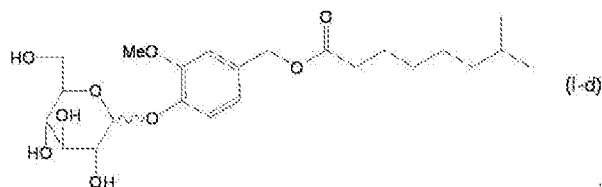
[請求項6] 式 (I-1) 又は (I-2) で表される化合物が、式 (I-c) で表される化合物である請求項3記載の摂食抑制剤又は抗肥満剤。

[化6]



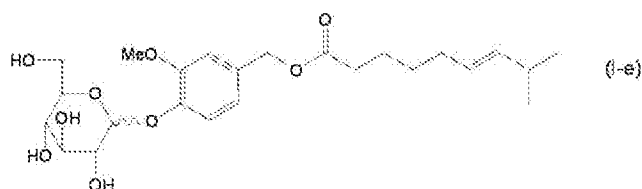
[請求項7] 式 (I-1) 又は (I-2) で表される化合物が、式 (I-d) で表される化合物である請求項3記載の摂食抑制剤又は抗肥満剤。

[化7]



[請求項8] 式 (I-1) 又は (I-2) で表される化合物が、式 (I-e) で表される化合物である請求項3記載の摂食抑制剤又は抗肥満剤。

[化8]



[請求項9] Capsicum genusの植物から抽出する工程を含有することを特徴とする、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物の製造方法。

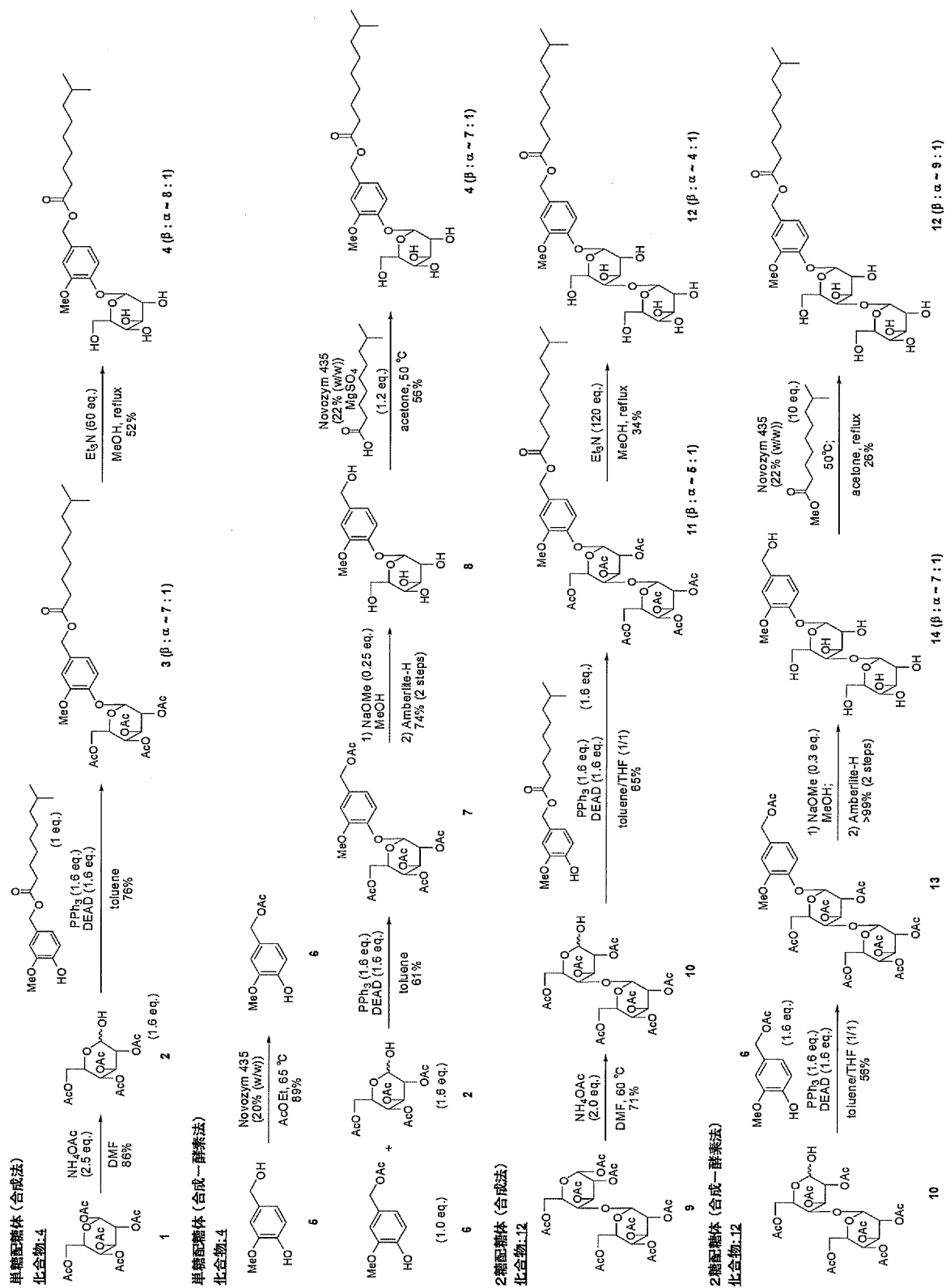
[請求項10] 請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物における肥満予防方法又は摂食

抑制方法。

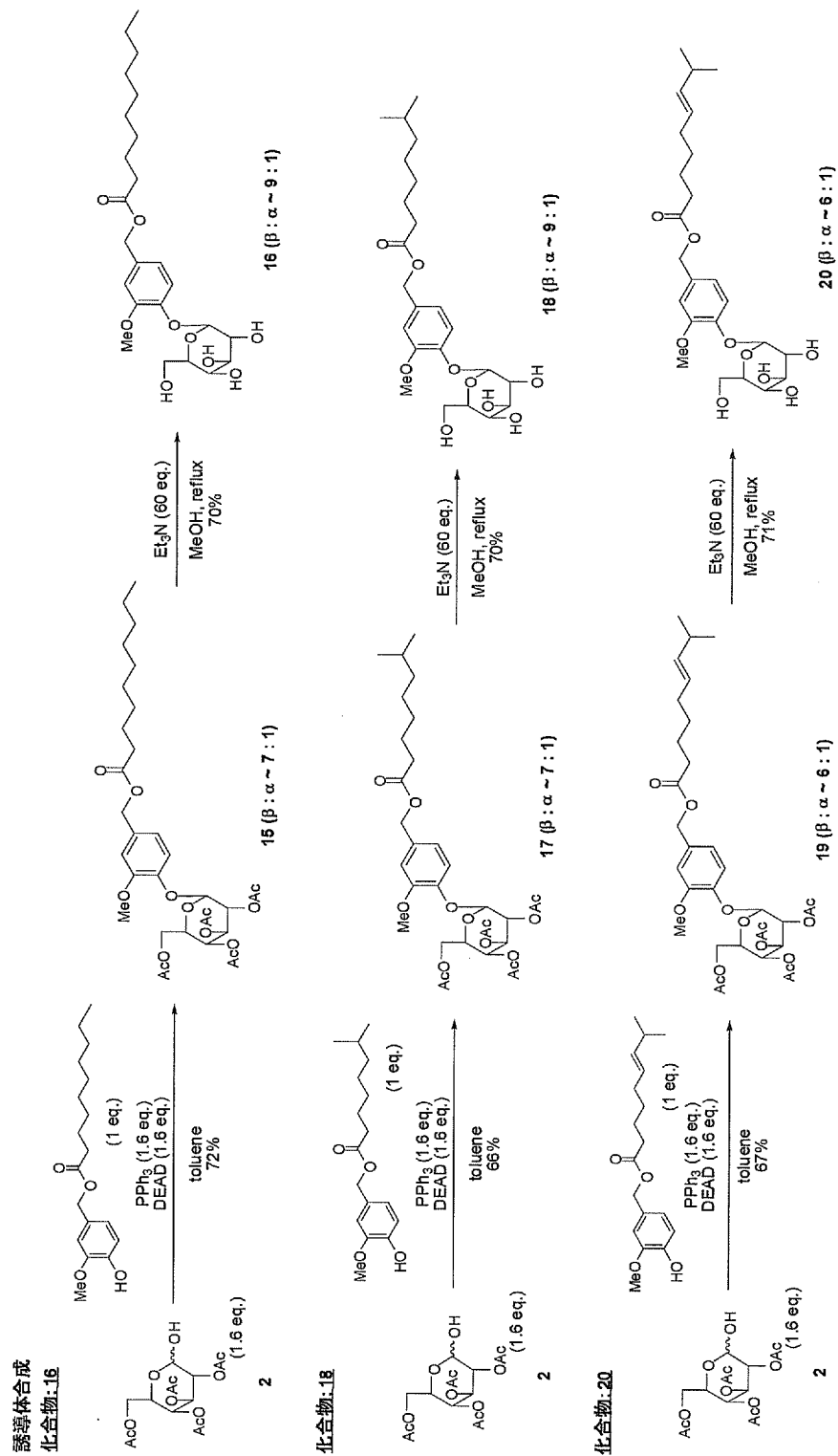
[請求項11] 肥満の予防又は摂食抑制に使用するための請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[請求項12] 抗肥満剤又は摂食抑制剤を製造するための請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

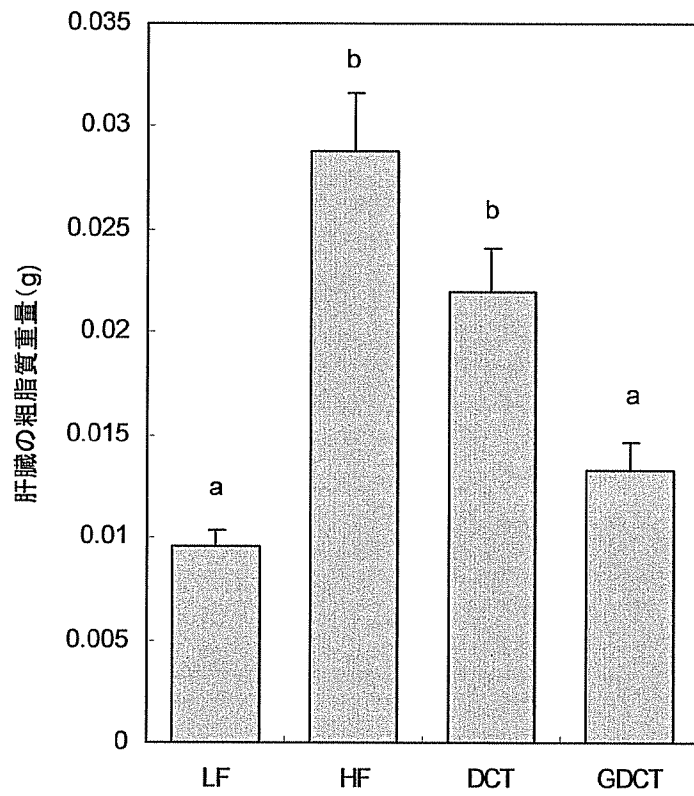
[図1]



[図2]

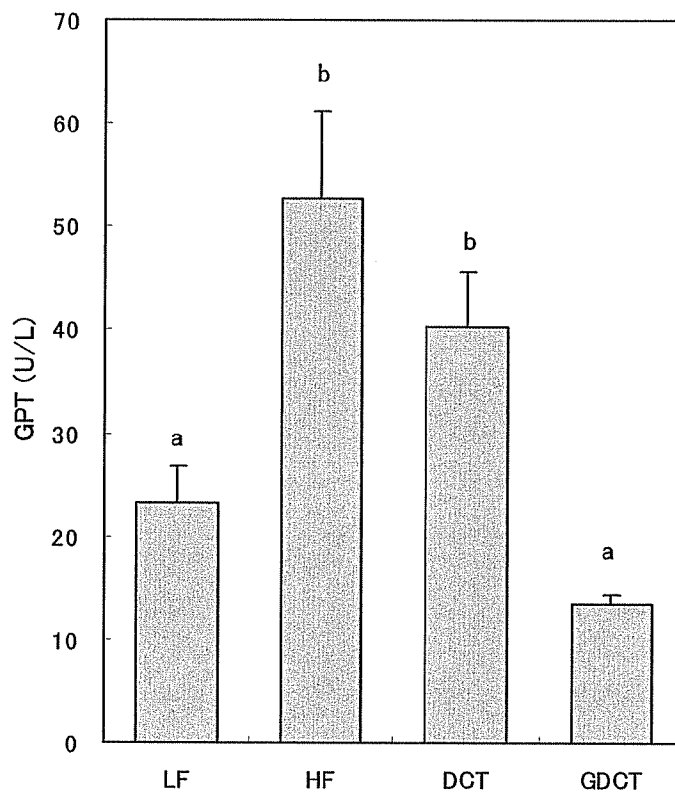


[図3]



Mean $\pm$ SE (n=11-12) 異符号間で $p < 0.05$

[図4]



血漿中の GPT 濃度

Mean $\pm$ SE (n=11-12) 異符号間で p<0.05

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/079932

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07H15/203(2006.01)i, A61K31/7034(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A23L1/29(2006.01)n

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)

C07H15/203, A61K31/7034, A61P3/04, A23L1/29

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

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2012

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2012 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2012

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII), CAPLUS(STN), REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 11-071225 A (L'Oreal), 16 March 1999 (16.03.1999), claim 1; examples & EP 895779 A1 & CN 1208608 A & KR 99013691 A & US 6306376 B1	11 1-9,12
X A	JP 07-173046 A (Shiseido Co., Ltd.), 11 July 1995 (11.07.1995), paragraphs [0008] to [0009]; table 1 & EP 649648 A2 & US 5700784 A & KR 307850 B	11 1-9,12
X A	EP 597776 A1 (L'OREAL S.A.), 18 May 1994 (18.05.1994), claims 1, 8; examples; page 4 (Family: none)	11 1-9,12



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

06 March, 2012 (06.03.12)

Date of mailing of the international search report

19 March, 2012 (19.03.12)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/079932

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	KOTO, S. et al, α -Glucosylation of phenols with tetra-O-benzyl- α -D-glucose, Bulletin of the Chemical Society of Japan, 1981, Vol.54, No.6, p.1895-1896; table 2	11 1-9, 12
A	US 2003/153030 A1 (OTTO R), 14 August 2003 (14.08.2003), example 1 & WO 2001/46452 A1 & EP 1240349 A1	1-9, 11-12
A	JP 08-268858 A (Shiseido Co., Ltd.), 15 October 1996 (15.10.1996), paragraphs [0004], [0011] to [0013]; tables (Family: none)	1-9, 11-12
A	JP 08-268869 A (Shiseido Co., Ltd.), 15 October 1996 (15.10.1996), examples; paragraphs [0003], [0018] to [0020]; tables (Family: none)	1-9, 11-12
A	JP 08-268870 A (Shiseido Co., Ltd.), 15 October 1996 (15.10.1996), examples; paragraphs [0004], [0013] to [0015]; tables (Family: none)	1-9, 11-12
A	JP 08-268868 A (Shiseido Co., Ltd.), 15 October 1996 (15.10.1996), paragraphs [0003], [0017] to [0019]; tables (Family: none)	1-9, 11-12
A	WU, X. et al, Chemical constituents of Lavandula angustifolia, Huaxue Xuebao, 2007, Vol.65, No.16, p.1649-1653; fig. 1	1-9, 11-12
A	YANG, L. et al, High-performance liquid chromatography-diode array detection/ electrospray ionization mass spectrometry for the simultaneous analysis of cis-, trans- and dihydro- 2-glucosyloxycinnamic acid derivatives from Dendrobium medicinal plants, Rapid Communications in Mass Spectrometry, 2007, Vol.21, No.12, p.1833-1840; page 1651	1-9, 11-12
A	MORIKAWA, T. et al, Bioactive constituents from chinese natural medicines. XIV. New glycosides of β -carboline-type alkaloid, neolignan, and phenylpropanoid from Stellaria dichotoma L. var. lanceolata and their antiallergic activities, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 2004, Vol.52, No.10, p.1194-1199; chart 1, page 1197	1-9, 11-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/079932

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 10
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 10 involves "a method for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy" and thus relates to a subject matter on which this International Searching Authority is not required to carry out a search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C）） Int.Cl. C07H15/203(2006.01)i, A61K31/7034(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A23L1/29(2006.01)n			
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（I P C）） Int.Cl. C07H15/203, A61K31/7034, A61P3/04, A23L1/29			
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 1 9 2 2 - 1 9 9 6 年 日本国公開実用新案公報 1 9 7 1 - 2 0 1 2 年 日本国実用新案登録公報 1 9 9 6 - 2 0 1 2 年 日本国登録実用新案公報 1 9 9 4 - 2 0 1 2 年			
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII), CAplus(STN), REGISTRY(STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	
X	JP 11-071225 A（ロレアル）1999.03.16； 請求項1、実施例等	11	
A	& EP 895779 A1 & CN 1208608 A & KR 99013691 A & US 6306376 B1	1-9, 12	
X	JP 07-173046 A（株式会社資生堂）1995.07.11； 【0008】～【0009】、【表1】等	11	
A	& EP 649648 A2 & US 5700784 A & KR 307850 B	1-9, 12	
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 0 6 . 0 3 . 2 0 1 2		国際調査報告の発送日 1 9 . 0 3 . 2 0 1 2	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（I S A / J P） 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官（権限のある職員） 早川 裕之 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4 P 4 5 0 0

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	EP 597776 A1 (L' OREAL SA) 1994.05.18;	11
A	請求項 1 および 8、実施例、4 頁等 (ファミリーなし)	1-9, 12
X	KOTO, S. et al, α -Glucosylation of phenols with tetra-O-benzyl- α -D-glucose, Bulletin of the Chemical Society of Japan, 1981,	11
A	Vol.54, No.6, p.1895-1896; テーブル 2 等	1-9, 12
A	US 2003/153030 A1 (OTTO R) 2003.08.14; 実施例 1 等 & WO 2001/46452 A1 & EP 1240349 A1	1-9, 11-12
A	JP 08-268858 A (株式会社資生堂) 1996.10.15; 【0004】、【0011】～【0013】、【表】等 (ファミリーなし)	1-9, 11-12
A	JP 08-268869 A (株式会社資生堂) 1996.10.15; 実施例、【0003】、【0018】～【0020】、【表】等 (ファミリーなし)	1-9, 11-12
A	JP 08-268870 A (株式会社資生堂) 1996.10.15; 実施例、【0004】、【0013】～【0015】、【表】等 (ファミリーなし)	1-9, 11-12
A	JP 08-268868 A (株式会社資生堂) 1996.10.15; 【0003】、【0017】～【0019】、【表】等 (ファミリーなし)	1-9, 11-12
A	WU, X. et al, Chemical constituents of Lavandula angustifolia, Huaxue Xuebao, 2007, Vol.65, No.16, p.1649-1653; 図 1 等	1-9, 11-12
A	YANG, L. et al, High-performance liquid chromatography-diode array detection/electrospray ionization mass spectrometry for the simultaneous analysis of cis-, trans- and dihydro- 2-glucosyloxycinnamic acid derivatives from Dendrobium medicinal plants, Rapid Communications in Mass Spectrometry, 2007, Vol.21, No.12, p.1833-1840; 1651 頁等	1-9, 11-12
A	MORIKAWA, T. et al, Bioactive constituents from chinese natural medicines. XIV. New glycosides of β -carboline-type alkaloid, neolignan, and phenylpropanoid from Stellaria dichotoma L. var. lanceolata and their antiallergic activities, Chemical &	1-9, 11-12

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求項 10 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求項 10 は、「手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法」を包含するものであり、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。

2. ☐ 請求項 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求項 は、従属請求の範囲であって P C T 規則 6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
	Pharmaceutical Bulletin, 2004, Vol.52, No.10, p.1194-1199; チャート1、1197頁等	