

(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
2016 年 12 月 8 日(08.12.2016)



(10) 国際公開番号

WO 2016/195017 A1

(51) 国際特許分類:

C07C 69/732 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01)
A23D 9/007 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)
A23K 20/158 (2016.01) A61P 3/06 (2006.01)
A23L 33/12 (2016.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 8/37 (2006.01) A61Q 1/00 (2006.01)
A61K 31/231 (2006.01) A61Q 19/00 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2016/066406

(22) 国際出願日: 2016 年 6 月 2 日(02.06.2016)

(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 2015-112606 2015 年 6 月 2 日(02.06.2015) JP

(71) 出願人: 日東薬品工業株式会社(NITTO PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒6170006 京都府向日市上植野町南開 3 5 - 3 Kyoto (JP). 国立大学法人京都大学(KYOTO UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒6068501 京都府京都市左京区吉田本町 3 6 番地 1 Kyoto (JP).

(72) 発明者: 米島 靖記(YONEJIMA, Yasunori); 〒6170006 京都府向日市上植野町南開 3 5 - 3 日東薬品工業株式会社内 Kyoto (JP). 小川 順(OGAWA, Jun); 〒6068501 京都府京都市左京区吉田本町 3 6 番地 1 国立大学法人京都大学内 Kyoto (JP). 岸野 重信(KISHINO, Shigenobu); 〒

6068501 京都府京都市左京区吉田本町 3 6 番地 1 国立大学法人京都大学内 Kyoto (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, BN, 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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, 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, 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:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: 10-HYDROXY-CIS-12-OCTADECENOIC ACID ALKYL ESTER AND USE FOR SAME

(54) 発明の名称: 10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸アルキルエステル及びその用途

(57) Abstract: Provided are: a novel HYA derivative that has excellent physiological functions inherent to HYA and allows easy intake and handling; and a use for said HYA derivative. The present invention relates to: a 10-hydroxy-cis-12-octadecenoic acid alkyl ester or optical isomer thereof, or an ester of 10-hydroxy-cis-12-octadecenoic acid and a divalent alkanol or an optical isomer of said ester; and a composition (edible oil/fat, food, medicine, cosmetic etc.) that contains said esters or optical isomers thereof.

(57) 要約: HYA 本来の優れた生理学的機能を有しつつ、摂取及び取扱いが容易な新規 HYA 誘導体、及びその用途を提供する。本発明は、10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸アルキルエステル若しくはその光学異性体、又は、10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸と二価アルカノールとのエステル若しくはその光学異性体、及びそれらを含む組成物(食用油脂、食品、医薬、化粧品等)に関する。



WO 2016/195017 A1

明 細 書

発明の名称：

１０－ヒドロキシシス－１２－オクタデセン酸アルキルエステル及びその用途

技術分野

[0001] 本発明は、１０－ヒドロキシシス－１２－オクタデセン酸（以下、「HYA」と略称することがある。）のアルキルエステル、二価アルコールとのエステル、又はそれらの光学異性体に関する。また、本発明は、当該エステル又はその光学異性体の食用油脂としての用途、及び当該エステル又はその光学異性体を含む組成物（食品、医薬、化粧品、飼料等）にも関する。

背景技術

[0002] 近年、生体内に低い割合でしか存在しない、希少脂肪酸の生理学的機能が注目されている。例えば、共役リノール酸等の共役脂肪酸（非特許文献１）、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸等の ω ３系多価不飽和脂肪酸（特許文献１）が、脂質代謝改善作用や糖尿病改善作用等を有することが報告されている。前記希少脂肪酸を機能性脂質として食事において摂取することに高い関心が寄せられており、それらを含む商品（食品等）が上市されている。

[0003] 希少脂肪酸の一つに、化合物内に水酸基を有する水酸化脂肪酸がある。これまで適当な供給源がなく、その生理学的機能については十分な解析が行われていなかったが、最近、植物油に多く含まれるリノール酸等を出発原料として、酵素反応によって高効率、高選択的に製造する手段が見出された（特許文献２）。そして、各種水酸化脂肪酸の供給方法が確保されると共に、その生理学的機能に関する研究も活発に行われている。本発明者らは、水酸化脂肪酸の中でも、特に１０－ヒドロキシシス－１２－オクタデセン酸（HYA）に着目し、HYAが脂質代謝異常改善作用（特許文献３）、腸管免疫

力を高める作用（特許文献4）、腸管の炎症抑制作用（非特許文献2）等を有することを報告した。

[0004] 上記のように高純度のHYAの入手が容易となったことから、HYAを容易に摂取することができれば、その生理学的機能を生かして、HYAの有効利用が促進されることが期待される。しかし、HYAの融点は約25℃であり（ここでの「約」は±1℃を示す）、常温では固体（又は一部液体化した状態）であることから、摂取のし易さ、及び液体や固体の他の食品成分への添加や混合における取扱い性が、液体成分と比較して劣る、という問題があった。また、HYAはそれ自体が刺激性的風味を有することも、摂取の際の障害となっている。

[0005] 一方、上記課題を解決し得るようなHYAの誘導体については、これまでのところ報告されていない。

[0006] HYAのアルキルエステルについては、10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸メチル及び10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸エチルが、セバシン酸の製造中間体として使用されたという報告はあるが（特許文献5）、それらは当該製造中間体としての用途以外には利用されていない。また、10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸メチル及び10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸エチル以外のHYAのアルキルエステルは、これまでのところ報告されていない。

先行技術文献

特許文献

- [0007] 特許文献1：特表2006-521368号公報
特許文献2：国際公開第2013/168310号
特許文献3：国際公開第2014/069227号
特許文献4：国際公開第2014/129384号
特許文献5：国際公開第2014/037328号

非特許文献

- [0008] 非特許文献1：Nagao, K., J. Biosci. Bioeng., 2005, vol.100, no.2, p.15

2-157

非特許文献2 : Miyamoto, J., et al., J. Biol. Chem., 2015, 290(5), 2902-2918

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0009] 本発明における課題は、HYAの優れた生理学的機能を有しつつ、摂取及び取扱いが容易な新規HYA誘導体を提供することである。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明者らは、上記課題に鑑み鋭意研究を行なった結果、10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸アルキルエステル又はその光学異性体が、常温で液体であり、風味もよいことを明らかにし、さらに検討することにより、本発明を完成するに至った。

[0011] 即ち、本発明は下記の通りである：

[1] 10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸アルキルエステル又はその光学異性体（但し、10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸メチル及び10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸エチルを除く）。

[2] 常温で液体である、上記[1]に記載の10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸アルキルエステル又はその光学異性体。

[3] 10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸アルキルエステル又はその光学異性体を含有することを特徴とする、食用油脂。

[4] 10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸アルキルエステル又はその光学異性体を含有することを特徴とする、食品又は食品添加物。

[5] 10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸アルキルエステル又はその光学異性体を含有することを特徴とする、医薬組成物。

[6] 10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸アルキルエステル又はその光学異性体を含有することを特徴とする、肥満、糖尿病、脂質代謝異常、高脂血症、脂肪肝、潰瘍、潰瘍性大腸炎、クローン病、過敏性腸症候群

及び炎症性疾患からなる群から選択される疾患の予防又は治療剤。

[7] 10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸アルキルエステル又はその光学異性体を含有することを特徴とする、化粧品又は化粧品添加物。

[8] 10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸アルキルエステル又はその光学異性体を含有することを特徴とする、飼料又は飼料添加物。

[9] 10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸と二価アルカノールとのエステル又はその光学異性体。

[10] 常温で液体である、[9]に記載のエステル又はその光学異性体。

[11] [9] 又は [10] に記載のエステル又はその光学異性体を含有する、食品又は食品添加物。

[12] [9] 又は [10] に記載のエステル又はその光学異性体を含有する、医薬組成物。

[13] [9] 又は [10] に記載のエステル又はその光学異性体を含有する、化粧品又は化粧品添加物。

発明の効果

[0012] 本発明によれば、10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸と一価又は二価アルカノールとのエステル（10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸アルキルエステル及びアルキレングリコール10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸エステル）並びにそれらの光学異性体（以下、これらを総称して「本発明の化合物」と略記することもある。）を提供することができる。本発明の化合物は、常温で液体であり、風味がよく、摂取及び取扱いが容易なHYAの誘導体である。

また、本発明の化合物は、摂取後に、体内でリパーゼ等により分子内のエステル結合が加水分解され、HYAを遊離することから、HYAを単独で摂取した場合と同様に、優れた生理学的機能（脂質代謝異常改善作用、腸管免疫力を高める作用、腸管の炎症の抑制作用等）を発揮することが期待される。

従って、上記機能を有する本発明の化合物は、食用油脂としての利用が可

能であり、また、各種食品及び食品添加物としての利用、更には、医薬品、化粧料、飼料等の様々な分野での利用が可能であることから、産業上極めて有用である。

発明を実施するための形態

[0013] 以下、本発明について詳細に説明する。

[0014] (定義)

[0015] 本明細書中、「アシル（基）」とは、アルカノイル、アルケノイル又はアロイルを意味する。

アルカノイルとは、ホルミル、直鎖又は分岐鎖アルキルカルボニルであり、例えば、ホルミル、アセチル、プロパノイル（プロピオニル）、ブタノイル（ブチリル）、イソブタノイル（イソブチリル）、ペンタノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル等が挙げられる。

アルケノイルとは、直鎖又は分岐鎖アルケニルカルボニルであり、例えば、プロペノイル（アクリリル）、ブテノイル、オレオイル等が挙げられる。

アロイルとは、アリールカルボニルであり、例えば、ベンゾイル、ナフトイル等が挙げられる。

[0016] 本明細書中、「アルキル（基）」とは、直鎖又は分岐鎖の炭素原子数1以上のアルキル基を意味し、特に炭素数の限定がない場合には、通常、 C_{1-40} アルキル基であり、好ましくは C_{1-20} アルキル基であり、特に好ましくは C_{1-6} アルキル基であり、最も好ましくは、 C_{1-3} アルキル基である。

[0017] 本明細書中、「 C_{1-40} アルキル（基）」とは、直鎖又は分岐鎖の炭素原子数1～40のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ヘキサデシル、オクタデシル、エイコシル、テトラコシル、オクタコシル、トリアコンチル、ド

トリアコンチル、ヘキサトリアコンチル、テトラコンチル等が挙げられる。

[0018] 本明細書中、「 C_{1-20} アルキル(基)」とは、直鎖又は分岐鎖の炭素原子数1~20のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ヘキサデシル、オクタデシル、エイコシル等が挙げられる。

[0019] 本明細書中、「 C_{1-6} アルキル(基)」とは、直鎖又は分岐鎖の炭素原子数1~6のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル等が挙げられる。

[0020] 本明細書中、「 C_{1-3} アルキル(基)」とは、直鎖又は分岐鎖の炭素原子数1~3のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル等が挙げられる。

[0021] 本明細書中、「10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸アルキルエステル」又は「脂肪酸のアルキルエステル」における「アルキルエステル」とは、前記定義したアルキル基を有するアルコール(一価のアルカノール)と、10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸又は脂肪酸とにより形成されるエステルを意味する。また、当該「アルキルエステル」を構成するアルキル基は置換されていてもよい。

[0022] 本明細書中、「アルキレングリコールモノ10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸エステル」及び「アルキレングリコールジ10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸エステル」は、それぞれ二価のアルカノール(アルカンジオール)と、10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン

酸とのモノエステル及びジエステルを意味する。また、当該モノエステル又はジエステルを構成するアルキレングリコールは、置換されていてもよい。

[0023] 前記における「アルキレングリコール」とは、二価の直鎖又は分岐鎖アルカノール（アルカンジオール）を意味する。本発明におけるアルキレングリコールは、通常 C_{1-8} アルキレングリコールであり、好ましくは C_{2-6} アルキレングリコールであり、より好ましくは C_{2-4} アルキレングリコールである。かかるアルキレングリコールにおける二個の水酸基は、10-ヒドロキシアシス-12-オクタデセン酸とエステルを形成できる限り、アルキレン鎖のいずれの位置に結合していてもよい。

ここで、「 C_{1-8} アルキレングリコール」とは、炭素数1～8の二価アルカノールをいい、「 C_{2-6} アルキレングリコール」とは、炭素数2～6の二価アルカノールをいい、「 C_{2-4} アルキレングリコール」とは、炭素数2～4の二価アルカノールをいう。

かかるアルキレングリコールの具体例としては、メチレングリコール（メタンジオール）、エチレングリコール（エタンジオール）、1,2-プロピレングリコール（1,2-プロパンジオール）、1,3-プロピレングリコール（1,3-プロパンジオール）、1,3-ブチレングリコール（1,3-ブタンジオール）、1,2-ペンチレングリコール（1,2-ペンタンジオール）、1,2-ヘキシレングリコール（1,2-ヘキサンジオール）、ヘキシレングリコール（2-メチル-2,4-ペンタンジオール）、1,2-オクチレングリコール（1,2-オクタンジオール）等が挙げられ、エチレングリコール（エタンジオール）、1,2-プロピレングリコール（1,2-プロパンジオール）、1,3-プロピレングリコール（1,3-プロパンジオール）、1,3-ブチレングリコール（1,3-ブタンジオール）、1,2-ペンチレングリコール（1,2-ペンタンジオール）、1,2-ヘキシレングリコール（1,2-ヘキサンジオール）、ヘキシレングリコール（2-メチル-2,4-ペンタンジオール）等が好ましく、エチレングリコール（エタンジオール）、1,2-プロピレングリコール（1,2-プロパ

ンジオール)、1,3-プロピレングリコール(1,3-プロパンジオール)、1,3-ブチレングリコール(1,3-ブタンジオール)等がより好ましい。

[0024] 本明細書中、「アルキレン(基)」とは、直鎖又は分岐鎖の炭素数1以上のアルカンの二価の置換基であり、通常 C_{1-8} アルキレン基であり、好ましくは C_{2-6} アルキレン基であり、より好ましくは C_{2-4} アルキレン基である。

[0025] 本明細書中、「 C_{1-8} アルキレン(基)」とは、直鎖又は分岐鎖の炭素数1~8のアルキレン基を意味し、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、1-メチルエチレン、ブチレン、1-メチルプロピレン、ペンチレン、1-プロピルエチレン、ヘキシレン、1-ブチルエチレン、1,1,3-トリメチルプロピレン、ヘプチレン、オクチレン、1-ヘキシルエチレン等が挙げられる。

[0026] 本明細書中、「 C_{2-6} アルキレン(基)」とは、直鎖又は分岐鎖の炭素数2~6のアルキレン基を意味し、例えば、エチレン、プロピレン、1-メチルエチレン、ブチレン、1-メチルプロピレン、ペンチレン、1-プロピルエチレン、ヘキシレン、1-ブチルエチレン、1,1,3-トリメチルプロピレン等が挙げられる。

[0027] 本明細書中、「 C_{2-4} アルキレン(基)」とは、直鎖又は分岐鎖の炭素数2~4のアルキレン基を意味し、例えば、エチレン、プロピレン、1-メチルエチレン、ブチレン、1-メチルプロピレン等が挙げられる。

[0028] 本明細書中、「置換されていてもよい」とは、1個以上の置換基を有していてもよいことを意味し、該「置換基」としては、特に限定されないが、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基(例、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-7} アルカノイルオキシ基、 C_{7-11} アロイルオキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基、 C_{6-10} アリールスルホニルオキシ基、ヒドロペルオキシ基等)、保護されていてもよいメルカプト基(例、メルカプト基、メチルチオ基、アセチルチオ基等)、保護されていてもよいカルボキシ基(例、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基等)、保護されていてもよいアミ

ノ基（例、アミノ基、メチルアミノ基、アセチルアミノ基、ジメチルアミノ基等）、アシル基（例、 C_{1-7} アルカノイル基、 C_{7-11} アロイル基等）、 C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、ニトロ基、シアノ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、オキシラニル基、 C_{6-10} アリール基等が挙げられる。また、複数の置換基が存在する場合、各置換基は、同一であっても異なってもよい。

[0029] 本明細書中、「保護されていてもよい水酸基」、「保護されていてもよいメルカプト基」、「保護されていてもよいカルボキシ基」または「保護されていてもよいアミノ基」とは、「保護基」で保護されていてもよい水酸基、メルカプト基、カルボキシ基、またはアミノ基を意味する。当該「保護基」としては、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons刊（1980）に記載の水酸基、メルカプト基、カルボキシ基、またはアミノ基の保護基を使用することができ、例えば、 C_{1-6} アルキル基、 C_{7-14} アラルキル基、 C_{6-10} アリール基、 C_{1-7} アルカノイル基、 C_{7-14} アラルキルーカルボニル基、トリ C_{1-6} アルキルシリル基等の保護基が挙げられる。上記の保護基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基又はニトロ基により更に置換されていてもよい。また、「保護されていてもよい水酸基」、「保護されていてもよいメルカプト基」、「保護されていてもよいカルボキシ基」、または「保護されていてもよいアミノ基」には、水酸基、メルカプト基、カルボキシ基またはアミノ基に、糖、アミノ酸、脂肪酸、核酸、リン酸、硫酸等の天然物由来の基が結合した基も包含される。

[0030] （本発明の化合物）

[0031] 本発明の一の態様として、本発明の化合物は、10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸アルキルエステル又はその光学異性体（以下、本明細書にて「本発明の化合物（1）」ということがある）である。

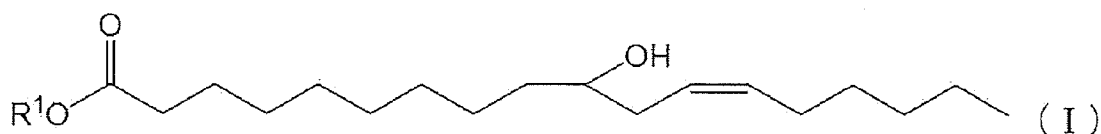
また、本発明の別の態様として、本発明の化合物は、10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸と、二価のアルカノールとから形成されるモノ

エステル（「アルキレングリコールモノ１０－ヒドロキシ－シス－１２－オクタデセン酸エステル」ともいう）又はその光学異性体（以下、本明細書にて「本発明の化合物（２）」ということがある）である。

本発明のさらに別の態様として、本発明の化合物は、１０－ヒドロキシ－シス－１２－オクタデセン酸と、二価のアルカノールとから形成されるジエステル（「アルキレングリコールジ１０－ヒドロキシ－シス－１２－オクタデセン酸エステル」ともいう）又はその光学異性体（以下、本明細書にて「本発明の化合物（３）」ということがある）である。

[0032] 本発明の化合物（１）は、具体的には、下記式（Ⅰ）：

[0033] [化1]



[0034] （式中、 R^1 は、置換されていてもよいアルキル基を示す。）

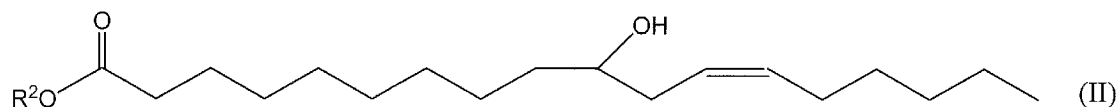
で表される１０－ヒドロキシ－シス－１２－オクタデセン酸アルキルエステル又はその光学異性体である。

[0035] 式（Ⅰ）中、 R^1 で示される置換されていてもよいアルキル基については、上記に定義した通りである。

[0036] 本発明の化合物（１）は、１種の一価アルカノールと、１０－ヒドロキシ－シス－１２－オクタデセン酸とから形成されるエステルであってもよく、また、２種以上の一価アルカノールと、１０－ヒドロキシ－シス－１２－オクタデセン酸とから形成されるエステルの混合物であってもよい。

[0037] 本発明の化合物（２）は、具体的には、下記式（Ⅱ）：

[0038] [化2]



[0039] （式中、 R^2 は、置換されていてもよいアルキレングリコールの残基を示す。）

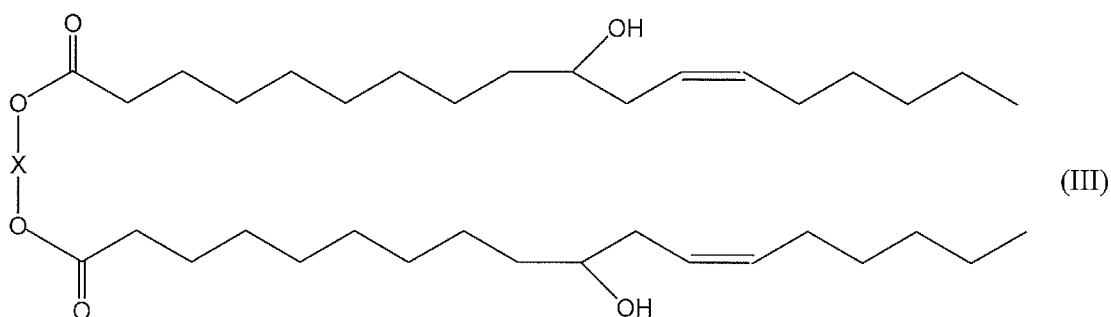
で表されるアルキレングリコールモノ 10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸エステル又はその光学異性体である。

式 (I I) 中、 R^2 で示される置換されていてもよいアルキレングリコールの残基は、上記に定義したアルキレングリコールの残基である。

[0040] 本発明の化合物 (2) は、1 種の二価アルカノール (アルキレングリコール) と、10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸とから形成されるモノエステルであってもよく、また、2 種以上の二価アルカノール (アルキレングリコール) と、10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸とから形成されるモノエステルの混合物であってもよい。

[0041] 本発明の化合物 (3) は、具体的には、下記式 (I I I) :

[0042] [化3]



[0043] (式中、X は、置換されていてもよいアルキレン基を示す。)

で表されるアルキレングリコールジ 10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸エステル又はその光学異性体である。

式 (I I I) 中、X で示される置換されていてもよいアルキレン基については、上記にて定義した通りである。

[0044] 本発明の化合物 (3) は、1 種の二価アルカノール (アルキレングリコール) と、10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸とから形成されるジエステルであってもよく、また、2 種以上の二価アルカノール (アルキレングリコール) と、10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸とから形成されるジエステルの混合物であってもよい。

[0045] 本発明の化合物 (1) ~ (3) が、光学異性体、立体異性体、位置異性体等の異性体を有する場合には、いずれの異性体も、またそれらの混合物も、

本発明の化合物（１）～（３）にそれぞれ包含される。公知の合成手法、分離手法（再結晶化法、光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーによる分離、酵素法等）等により、それぞれを光学的に純粋な化合物として得ることができる。それら光学異性体は、混合した状態で用いてもよく、それぞれ分離して得た光学的に純粋な化合物を単独で用いてもよく、それらを組み合わせて用いてもよい。

[0046] 本発明の化合物（１）～（３）は、常温において液体であることが望ましい。本明細書において、常温とは、第十六改正日本薬局方通則、第十七改正日本薬局方通則で規定されている常温（１５℃～２５℃）をいう。

なお、本発明の化合物のうち、本発明の化合物（２）及び（３）は、食品又は食品添加物としても利用することができるが、後述する医薬組成物のうち、非経口投与される組成物としての利用、及び、化粧品又は化粧品添加物としての利用に特に適する。

[0047] （本発明の化合物の製造方法）

[0048] 本発明の化合物の製法は、特に限定されないが、例えば、HYA又はその活性化体（例、酸ハライド、活性エステル、酸無水物等）をアルカノール（一価又は二価のアルカノール）と反応させて、エステル化する製法（製法１）、並びに、HYA又はその活性化体（例、酸ハライド、活性エステル、酸無水物等）と、脂肪酸のアルキルエステル又はアルキレングリコールエステル（以下、脂肪酸エステルと略記する）とを、エステル交換反応させる製法（製法２）が挙げられる。製法や反応条件の選択の際には、原料化合物や生成物の安定性等を考慮して好ましいものを選択することができ、また、複数の製法を組み合わせることもできる。更に必要に応じて、保護、脱保護等の反応工程を適宜組み込むこともできる。

[0049] 上記各製法に使用するHYAは、特許文献２に記載の方法等により調製することができる。上記各製法に使用するアルカノール、及び脂肪酸若しくはその活性化体（例、酸ハライド、活性エステル、酸無水物等）は、市販品を利用するか、市販の原料化合物から自体公知の方法、若しくはそれに準ずる

方法に従って合成し、利用することができる。

[0050] 以下、本発明の化合物の製法 1 について説明する。

[0051] 製法 1 のエステル化工程は、酵素反応又は化学反応を用いて行うことができるが、反応操作が簡便で、反応条件も緩和な酵素反応を用いるのが好ましい。

[0052] 製法 1 のエステル化反応に用いる酵素としては、本発明の化合物に変換し得るものであれば特に制限されないが、例えば、リパーゼ、エステラーゼ等が挙げられ、中でも、リパーゼが好ましい。

リパーゼは、ノボザイムズ（Novozymes）社、天野エンザイム株式会社、名糖産業株式会社、シグマーアルドリッチ社等から市販品として入手することができる。

[0053] 製法 1 で反応基質として用いるアルカノールとしては、HYA とのエステル化反応によって本発明の化合物が得られる一価又は二価のアルカノールであれば、特に制限なく使用することができる。

一価のアルカノールとしては、炭素数 1 ～ 40 のアルカノールが挙げられるが、中でも、メタノール、エタノール、プロパノール等が好ましい。

二価のアルカノールとしては、炭素数 1 ～ 8 のアルカンジオールが挙げられるが、炭素数 2 ～ 6 のアルカンジオールが好ましく、炭素数 2 ～ 4 のアルカンジオール、例えば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がより好ましい。

[0054] 製法 1 のエステル化工程においては、反応生成物である本発明の化合物（1）～（3）が加水分解せぬように、反応基質や溶媒中の水分含有量は可能な限り少ないことが望ましい。反応は、無溶媒で行うか、種々の非水溶媒（例えば、*n*-ヘプタン、*n*-ヘキサン、イソオクタン等の非極性溶媒）中で行うことができるが、無溶媒での反応がより好ましい。更に、水を反応系から除いて反応の平衡を移動させ、エステル化反応を促進したり、使用する反応基質や溶媒への水分含有量を低減させるために、減圧下で反応を行うこともできる。

- [0055] 製法1における反応温度は、溶媒の有無、溶媒を使用する場合は溶媒の種類、酵素の種類や反応基質であるHYAの状態（活性化体の種類等）、アルコールの種類等により異なるが、通常4℃～100℃であり、好ましくは20℃～70℃であり、より好ましくは30℃～50℃である。
- [0056] 製法1における反応時間は、溶媒の有無、溶媒を使用する場合は溶媒の種類、酵素の種類や反応基質であるHYAの状態（活性化体の種類）、アルコールの種類等により異なるが、通常1時間～168時間であり、好ましくは5時間～48時間である。
- [0057] 製法1の反応基質として用いるHYAとアルコールの使用量は、用いるアルコールの種類にも依存するが、HYAに対して10重量%～1000重量%が好ましく、30重量%～500重量%がより好ましく、50重量%～300重量%が特に好ましい。
- [0058] 製法1で反応基質として用いるHYAに対する酵素の使用量は、1重量%～100重量%が好ましく、1重量%～50重量%がより好ましく、1重量%～20重量%が特に好ましい。
- [0059] 上記製法1において用いられる酵素反応に使用する酵素は、各種担体に固定化されたものでもよく、遊離型のものでもよいが、固定化されたものは、無水の反応系又は水分が少ない反応系でも活性が高く、また回収して繰り返し使用することができる点でより好ましい。上記酵素は、いずれも、精製されたものであってもよく、粗精製物であってもよい。あるいは、大腸菌等の菌体にて発現させて、その菌体自体を用いてもよく、その菌体の培養液を用いてもよい。
- [0060] （本発明の食用油脂）
- [0061] 本発明は、本発明の化合物を含有する食用油脂（以下、本明細書において「本発明の食用油脂」ともいう）を提供する。
- すなわち、本発明の化合物は、単独で、又は他の食用油脂に配合して食用油脂とすることができる。本発明の食用油脂における本発明の化合物の含有量は、特に限定されないが、食用油脂全量当たり通常5重量%以上であり、

20重量%以上とすることが好ましく、50重量%以上とすることがより好ましく、優れた風味及び生理学的機能が得られるという点では、単独で食用油脂として使用することが特に好ましい。

[0062] 本発明の食用油脂には、本発明の特徴を損なわない範囲で、例えば、食用油脂に用いられる一般的な成分（食品添加物等）を含有させることができる。これらの成分としては、例えば、乳化剤、酸化・劣化防止剤、消泡剤、結晶調整剤等が挙げられる。

[0063] 乳化剤としては、例えば、グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、ポリグリセリン縮合リシノレイン酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、プロピレングルコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、有機酸モノグリセリド等が挙げられる。

酸化・劣化防止剤としては、例えば、トコフェロール類、フラボン誘導体、没食子酸誘導体、カテキン及びそのエステル、リグナン類（例えばセサミンなど）、フキ酸、セサモール、テルペン類等が挙げられる。

消泡剤としては、例えば、シリコーン油等が挙げられる。

結晶調整剤としては、例えば、トリアシルグリセロール、ジアシルグルセロール、モノ脂肪酸グリセリル、ヘプタ脂肪酸デカグリセリル、デカ脂肪酸デカグリセリル、ワックス類、ステロールエステル類等が挙げられる。

また、香辛料や着色剤等も添加することができる。香辛料としては、例えば、カプサイシン、アネトール、オイゲノール、シネオール、ジンゲロン等が挙げられる。着色剤としては、例えば、カロテン、アスタキサンチン等が挙げられる。

[0064] さらに、本発明の食用油脂には、必要に応じて各種栄養素（糖質、タンパク質等）、各種ビタミン類（ビタミンA、ビタミンB₁、ビタミンB₂、ビタミンB₆、ビタミンC、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンK等）、各種ミネラル類（マグネシウム、亜鉛、鉄、ナトリウム、カリウム、セレン等）を含有させることもできる。

[0065] (本発明の食品又は食品添加物)

[0066] 本発明は、本発明の化合物を含有する食品又は食品添加物（以下、本明細書において「本発明の食品又は食品添加物」ともいう）を提供する。

本発明の食品又は食品添加物は、溶液、懸濁物、乳化物、ゲル、粉末、固体成形物等、経口摂取可能な形態であればよく、特に限定されるものではない。

本発明の食品又は食品添加物の具体例としては、サプリメント（散剤、顆粒剤、ソフトカプセル、ハードカプセル、錠剤、チュアブル錠、速崩錠、シロップ、液剤等）、飲料（炭酸飲料、乳酸飲料、スポーツ飲料、果汁飲料、野菜飲料、豆乳飲料、コーヒー飲料、茶飲料、粉末飲料、濃縮飲料、栄養飲料、アルコール飲料等）、菓子（グミ、ゼリー、ガム、チョコレート、クッキー、キャンデー、キャラメル、和菓子、スナック菓子等）、即席食品類（即席麺、レトルト食品、缶詰、電子レンジ食品、即席スープ・みそ汁類、フリーズドライ食品等）、油脂食品（マヨネーズ、ドレッシング、バター、クリーム、マーガリン等）、小麦粉製品（パン、パスタ、麺、ケーキミックス、パン粉等）、調味料（ソース、トマト加工調味料、風味調味料、調理ミックス、つゆ類等）、畜産加工品（畜肉ハム・ソーセージ等）等が挙げられる。

[0067] 本発明の食品又は食品添加物における本発明の化合物の含有量は、食品又は食品添加物の全量に対し、5重量%～90重量%であり、好ましくは10重量%～80重量%であり、より好ましくは20重量%～70重量%である。

本発明の食品又は食品添加物の1日あたりの摂取量は、摂取させる対象者の年齢、摂取により改善等が期待される症状や状態及びその重篤度、食品等の剤形等に応じて適宜設定されるが、本発明の化合物の摂取量が後述する1日あたりの投与量と同程度となるように設定されることが好ましい。

[0068] 本発明の食品又は食品添加物には、必要に応じて各種栄養素（糖質、タンパク質等）、各種ビタミン類（ビタミンA、ビタミンB₁、ビタミンB₂、ビ

タミンB₆、ビタミンC、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンK等)、各種ミネラル類(マグネシウム、亜鉛、鉄、ナトリウム、カリウム、セレン等)、食物繊維、生理学的機能の報告された食品(ロイヤルゼリー、プロポリス、アガリクス等)等を配合することができる。

また、本発明の食品又は食品組成物には、必要に応じて一般的な食品用添加剤、例えば乳化剤(グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル等)、増粘安定剤(ペクチン、カルボキシメチルセルロースナトリウム等)、酸化防止剤(混合ビタミンE、エリソルビン酸ナトリウム等)、保存料(安息香酸ナトリウム、ソルビン酸等)、光沢剤(セラック、ミツロウ等)、甘味料(キシリトール、アスパルテーム等)、酸味料(クエン酸、リンゴ酸等)、苦味料(カフェイン、ナリンジン等)、調味料(L-グルタミン酸ナトリウム、5'-イノシン酸二ナトリウム等)、着色料(クチナシ黄色素、赤色2号等)、香料(オレンジ香料、バニリン等)、製造用剤(かん水、結着剤等)等を添加することができる。

[0069] 本発明の食品又は食品添加物は、本発明の化合物に、必要に応じて、上記した各種栄養素、各種ビタミン類等や、一般的な食品用添加剤を加えて、一般的な製造方法により調製することができる。

[0070] なお、上記した本発明の食用油脂、及び食品又は食品添加物には、健康食品、機能性食品、保健機能食品(例えば、特定保健用食品、機能性表示食品等)、特別用途食品(例えば、病者用食品等)、疾病リスク低減表示を付した食用油脂及び食品等に分類されるものも包含される。

ここで、「疾病リスク低減表示」としては、例えば、HYAにより症状を改善し得る疾患を治療、改善、抑制、及び／又は予防するためのものである旨の表示が挙げられる。従って、本発明の食用油脂、食品又は食品添加物は、HYAにより症状を改善し得る疾患、例えば、肥満、糖尿病、脂質代謝異常、高脂血症、脂肪肝、炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病、偽膜性腸炎等)、潰瘍、過敏性腸症候群、及びその他の種々の炎症性疾患(例えば、痛風、関節炎、多発性神経炎、多発性神経根炎、肝炎、気管支炎、肺炎、

腎炎、膀胱炎、歯周病、皮膚炎、アトピー性皮膚炎等）を改善、及び／又は予防するためのものである旨の表示を付した食用油脂、食品又は食品添加物として提供することができる。

[0071] （本発明の医薬組成物）

[0072] 本発明は、本発明の化合物を含有する医薬組成物（以下、本明細書において「本発明の医薬組成物」ともいう）を提供する。

本発明の医薬組成物は、動物に対し、H Y Aにより症状を改善し得る疾患、例えば、肥満、糖尿病、脂質代謝異常、高脂血症、脂肪肝、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病、偽膜性腸炎等）、潰瘍、過敏性腸症候群、及びその他の種々の炎症性疾患（例えば、痛風、関節炎、多発性神経炎、多発性神経根炎、肝炎、気管支炎、肺炎、腎炎、膀胱炎、歯周病、皮膚炎、アトピー性皮膚炎等）を予防するための予防剤、又は治療、改善、抑制するための治療剤として用いることができる。

ここで、「動物」としては、ヒトをはじめ、イヌ、ネコ、ウサギ、ハムスター、ラット、マウス、ウシ、ブタ、ヒツジ、ウマ、ロバ、ラクダ等の哺乳動物が挙げられる。

[0073] 本発明の医薬組成物は、特に制限されることなく、例えば、散剤、顆粒剤、丸剤、ソフトカプセル、ハードカプセル、錠剤、チュアブル錠、速崩錠、シロップ剤、液剤、懸濁剤、乳剤等の各種剤形の経口製剤；坐剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、貼付剤、吸入剤、注射剤等の非経口製剤として提供され得る。

本発明の医薬組成物は、本発明の化合物に、必要に応じて各種添加剤を加え、一般的な製剤化手段、例えば第十六改正日本薬局方製剤総則〔2〕製剤各条、第十七改正日本薬局方製剤総則〔3〕製剤各条等に記載された方法等に従って、製造することができる。

[0074] 本発明において、製剤化のために用いることができる添加剤としては、特に制限されないが、例えば、大豆油、サフラワー油、オリーブ油、胚芽油、ひまわり油、牛脂、いわし油等の動植物性油脂；ポリエチレングリコール、

プロピレングリコール、グリセリン、ソルビトール等の多価アルコール；ソルビタン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル等の界面活性剤；精製水、滅菌精製水、注射用水、生理食塩液、エタノール、イソプロパノール等の溶剤；乳糖、デンプン、結晶セルロース、D-マンニトール、大豆レシチン、アラビアガム、ソルビトール液、水飴等の賦形剤；アルファー化デンプン、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、セラック等の結合剤；クロスポビドン、ポビドン、デキストリン等の崩壊剤；ケイ酸マグネシウム、ステアリン酸アルミニウム、タルク等の滑沢剤；アスパルテーム、カンゾウエキス、サッカリンナトリウム等の甘味剤；黄色酸化鉄、褐色酸化鉄、黒酸化鉄、食用青色1号、食用赤色2号等の着色剤；塩酸、クエン酸、クエン酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のpH調整剤；ビターエッセンス等の香料等を挙げることができる。

なお、液体製剤とする場合は、用時に水又は他の適切な溶媒に溶解又は懸濁して用いる固形の製剤としてもよい。また、錠剤や顆粒剤には、周知の方法でコーティングを施してもよい。

[0075] 本発明の医薬組成物においては、本発明の効果を損なわない範囲で、本発明の化合物とともに、本発明の医薬組成物が改善又は予防し得る上記疾患に対する治療用薬物を併用してもよい。

本発明の医薬組成物において併用し得る薬物（以下、本明細書において「併用薬物」ともいう）としては、例えば、スルホニル尿素薬（トルブタミド、グリクロピラミド、グリブゾール、グリメピリド等）、ビッグアニド薬（塩酸メトホルミン等）、 α -グルコシダーゼ阻害薬（ボグリボース、アカルボース等）、チアゾリジン誘導体（塩酸ピオグリタゾン等）等の糖尿病治療薬；スタチン類（プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、ピタバスタチンカルシウム等）、陰イオン交換樹脂（コレスチラミン、コレスチミド等）、フィブラート系薬（クロフィブラート、クリノフィブラート等）、ニコチン酸系薬（ニコチン酸トコフェロール、ニコモール等）等の高脂血症治療

薬；サリチル酸製剤（メサラジン等）、持続性サルファ薬（サラゾスルファピリジン等）、副腎皮質ステロイド（ベタメタゾン、プレドニゾロン等）、分子標的治療薬（インフリキシマブ、アダリムマブ等）、免疫抑制剤（アザチオプリン等）等の炎症性腸疾患（クローン病、潰瘍性大腸炎、偽膜性腸炎等）治療薬；抗コリン薬（塩酸ピペタナート、臭化メペンゾラート等）、消化管運動調節薬（トリメブチン等）、合成高分子化合物（ポリカルボフィルカルシウム等）、乳酸菌製剤等の過敏性腸症候群治療薬；痛風発作予防薬（コルヒチン等）、尿酸排泄促進薬（プロベネシド、ブコローム、ベンズブロマロン等）、尿酸生成抑制薬（アロプリノール等）等の痛風治療薬；非ステロイド抗炎症薬（メフェナム酸、ケトプロフェン、ジクロフェナクナトリウム等）、生物活性薬（シクロスポリン等）等の関節炎、神経炎治療薬；インターフェロン製剤（インターフェロン β 、インターフェロン $\alpha-2a$ 等）、抗肝炎ウイルス薬（リバビリン、ラミブジン等）、肝機能改善薬（グリチルリチン製剤、グルクロン酸、チオプロニン等）等の肝炎治療薬； β -刺激薬（塩酸エフェドリン、d,l-塩酸メチルエフェドリン、塩酸トリメトキノール等）、テオフィリン薬（ジプロフィリン、アミノフィリン等）、抗コリン薬（臭化チオトロピウム水和物等）等の気管支炎治療薬；マクロライド系抗菌薬（クラリスロマイシン、アジスロマイシン等）、ニューキノロン系抗菌薬（レボフロキサシン、ガレノキサシン等）等の肺炎治療薬；アンジオテンシン変換酵素阻害薬（マレイン酸エナラプリル、塩酸デラプリル等）、アンジオテンシンII受容体拮抗薬（ロサルタンカリウム、カンデサルタンシレキセチル等）等の腎炎治療薬；ニューキノロン系抗菌薬（オフロキサシン、レボフロキサシン、ノルフロキサシン等）、ペニシリン系抗菌薬（アモキシシリン、アンピシリン、クロキサシリン等）、セフェム系抗菌薬（塩酸セフカペンピボキシル、塩酸セフォチアムヘキセチル等）、漢方薬（八味地黄丸、猪苓湯等）等の膀胱炎治療薬；セフェム系抗菌薬（セファレキシン等）、殺菌剤（塩化ベンゼトニウム、塩酸クロルヘキシジン等）等の歯周病治療薬；非ステロイド抗炎症薬（ブフェキサマク、ウフェナマート等）、鎮痒薬（

クロタミトン等)等の皮膚炎、アトピー性皮膚炎治療薬；免疫調整薬（タクロリムス水和物等）等のアトピー性皮膚炎治療薬等が挙げられる。

[0076] 本発明の医薬組成物を注射剤等の非経口製剤とする場合には、該組成物は、特に制限されないが、例えば、静脈内、腹腔内、筋肉内、皮下、経皮、関節内、滑液嚢内、骨膜内、舌下、口腔内等に投与することが好ましく、特に静脈内又は腹腔内に投与することが好ましい。静脈内投与は、点滴投与、ボラス投与のいずれであってもよい。

[0077] 本発明の医薬組成物における本発明の化合物の含有量は、本発明の医薬組成物の全量に対し、5重量%～100重量%であり、好ましくは10重量%～90重量%であり、より好ましくは20重量%～80重量%である。

[0078] 本発明の医薬組成物の投与量は、投与対象動物の種類、年齢及び体重、症状及び重篤度、医薬組成物の剤形、投与方法、併用薬物の種類等に応じて適宜決定することができる。例えば、本発明の医薬組成物をヒトに経口投与する場合、有効成分であるHYAに換算した総量として、成人1日当たり0.02mg/kg体重～100mg/kg体重、好ましくは0.2mg/kg体重～50mg/kg体重の範囲で投与することができ、また、ヒトに非経口的に投与する場合は、0.002mg/kg体重～50mg/kg体重、好ましくは0.02mg/kg体重～50mg/kg体重の範囲で投与することができる。前記の量は、経口投与、非経口投与のいずれの場合も、1日1回もしくは数回（2～5回）に分けて投与することができる。

また、本発明の医薬組成物の投与期間は、投与する動物の状態、症状および重篤度等に応じて、適宜決定することができ、通常1日間～90日間であり、好ましくは7日間～30日間である。

[0079] （本発明の化粧料又は化粧料添加物）

[0080] 本発明は、本発明の化合物を含有する化粧料又は化粧料添加物（以下、本明細書において、「本発明の化粧料又は化粧料添加物」ともいう）を提供する。

本発明の化粧料は、本発明の化合物に、必要に応じて各種添加剤を加え、

上記した医薬組成物の製造方法に準じて調製することができる。

本発明の化粧品は、クリーム、ゲル、乳液、美容液、ローション、マイクロエマルジョンエッセンス、パック等の皮膚用化粧品；ファンデーション、口紅、アイシャドー、チークカラー等のメイクアップ化粧品；クレンジングオイル、クレンジングクリーム等の洗浄用化粧品；シャンプー、コンディショナー等の毛髪用化粧品；入浴剤等の種々の形状の化粧品とすることができる。

本発明の化粧品には、本発明の特徴を損なわない範囲で、抗しわ・抗老化剤、抗炎症剤、肌荒れ防止剤、細胞賦活・創傷治癒剤、美白剤等の活性成分や、油剤（動植物性油脂、ロウ、エステル、高級脂肪酸、高級脂肪族アルコール等）、界面活性剤、溶剤、増粘剤、保湿剤、抗酸化剤、防腐剤、pH調整剤、顔料、香料等、化粧品に一般的に使用される添加剤を添加することができる。

[0081] 本発明の化粧品添加物は、本発明の化合物に、必要に応じて、上記した油剤、界面活性剤、溶剤、増粘剤、顔料等を加え、上記医薬組成物の製造方法に準じて、油状、懸濁液状、乳状、ペースト状、粉末状、顆粒状等の形態とすることができる。

[0082] 本発明の化粧品又は化粧品添加物における本発明の化合物の含有量は、本発明の化粧品等の全量に対し、5重量%～70重量%であり、好ましくは10重量%～60重量%であり、より好ましくは20重量%～50重量%である。

[0083] （本発明の飼料又は飼料添加物）

[0084] 本発明は、本発明の化合物を含有する飼料又は飼料添加物（以下、本明細書において「本発明の飼料又は飼料添加物」ということもある）を提供する。

本発明の飼料又は飼料添加物は、油剤、懸濁剤、乳剤、ゲル、粉末、顆粒、錠剤等の形態とすることができる。

本発明の飼料又は飼料添加物としては、ペットフード、畜産又は水産養殖

飼料添加物等が挙げられる。

本発明の飼料又は飼料用添加物は、本発明の化合物を、飼料用賦形物質、希釈物質等と混合して、通常の方法に従って調製することができる。

飼料用賦形物質、希釈物質は、本発明の特徴を損なわない限り、特に制限なく用いることができ、例えば、アラビアゴム、カラギーナン、寒天、キサンタンガム、キトサン、セルロース、ローカストビーンガム等の多糖；ブドウ糖、乳糖、麦芽糖、白糖等の単糖または二糖；グリセリン、ソルビトール、D-マンニトール等の糖アルコール；アルブミン、カゼイン、グルテン、ゼラチン等のタンパク質；きな粉、小麦粉、大豆粉、トウモロコシ粉等の穀物粉；トルラ酵母、パン酵母、ビール酵母等の酵母；硬化油、植物性油脂、動物性油脂等の油脂；カオリン、ゼオライト、タルク、バーミキュライト、ベントナイト等の粘土鉱物；珪藻土、含水二酸化ケイ素、ケイ酸、軽質無水ケイ酸、無水ケイ酸、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム等のケイ酸またはその塩；軽質流動パラフィン、流動パラフィン等の炭化水素；カルナウバロウ等のロウ等が挙げられる。

また、さらに、本発明の飼料又は飼料添加物には、本発明の特徴を損なわない限り、グリシン、DL-アラニン、L-グルタミン酸ナトリウム等のアミノ酸又はその塩；L-アスコルビン酸、エルゴカルシフェロール、塩酸チアミン、コレカルシフェロール、ビタミンA粉末、ビタミンD粉末、リボフラビン等のビタミン；塩化カリウム、クエン酸鉄、グルコン酸カルシウム等のミネラル；アスタキサンチン、カンタキサンチン等の色素等、栄養成分補給用の添加剤を添加することができる。

[0085] 本発明の飼料又は飼料添加物における本発明の化合物の含有量は、本発明の飼料等の全量に対し、1重量%～70重量%であり、好ましくは3重量%～50重量%であり、より好ましくは5重量%～30重量%である。

実施例

[0086] 以下に実施例及び実験例を挙げて、本発明を更に具体的に説明するが、これによって本発明が限定されるものではなく、また本発明の範囲を逸脱しな

い範囲で変化させてもよい。

[0087] 以下の実施例において、プロトン核磁気共鳴 (^1H NMR) スペクトルは、ブルカー (Br u k e r) 社製 A V A N C E 1 1 1 5 0 0 を用い、重クロロホルムを溶媒として測定した。 ^1H NMR についてのデータは、化学シフト (δ p p m)、多重度 (s = シングレット、d = ダブルレット、t = トリプレット、q = カルテット、m = マルチプレット、d d = ダブルダブルレット、d t = ダブルトリプレット、t t = トリプルトリプレット、b r s = ブロードシングレット、s e p = セプテット)、カップリング定数 (H z)、積分及び割当てとして報告する。

高分解能質量スペクトル解析は、株式会社島津製作所製高速液体クロマトグラフ質量分析計 (L C M S) (L C M S - 2 0 2 0) を用いて実施した。

融点 (m p) 測定は、株式会社アナテック・ヤナコ製融点測定器 (M P - J 3) を用いて行った。

[0088] 以下の実施例において、本発明の化合物 (1) ~ (3) は、上記の製法 1 に従って製造した。本発明の化合物の製造に使用したアルコール (エタノール、プロパノール及びエチレングリコール) は、市販品 (和光純薬工業株式会社製) を使用し、H Y A は、特許文献 2 に記載の方法で調製して用いた。その他の原料化合物及び試薬は、市販品をそのまま使用するか、又は自体公知の方法、若しくはこれらに準ずる方法に従って製造することができる。

[0089] [実施例 1] 本発明の化合物 (1) : 1 0 - ヒドロキシシス - 1 2 - オクタデセン酸エチル

1 0 0 m L の反応容器 (メジウム瓶) に H Y A (5 g)、エステル交換酵素 (リパーゼ) (ノボザイムズ (N o v o z y m e s) 社、リポザイム (L i p o z y m e) R M I M、1 g)、エタノール (5 g) を投入し、反応系の気相部分を窒素ガスで置換した後、4 0 °C で 2 8 時間、攪拌した。ろ紙を用いてエステル交換酵素をろ過して除去した後、濃縮することにより、1 0 - ヒドロキシシス - 1 2 - オクタデセン酸エチル (5. 5 g ; 収率 1 0 0 %) を得た。

融点：−20℃以下；

^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) : (δ) ppm : 0.89 (t, 3H, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.30 (m, 19H), 1.46 (m, 2H), 1.61 (tt, 2H, $J=7.3, 7.3\text{ Hz}$), 2.05 (dt, 2H, $J=7.0, 7.3\text{ Hz}$), 2.21 (dd, 2H, $J=6.8, 6.8\text{ Hz}$), 2.28 (t, 2H, $J=7.6\text{ Hz}$), 3.61 (tt, 1H, $J=5.9, 6.0\text{ Hz}$), 4.12 (q, 2H, $J=7.2\text{ Hz}$), 5.40 (dt, 1H, $J=7.5, 11.0\text{ Hz}$), 5.57 (dt, 1H, $J=7.4, 10.9\text{ Hz}$) ;

MS (ESI) : $\text{M}^+ 326$ 。

[0090] [実施例2] 本発明の化合物(1) : 10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸プロピル

100mLの反応容器(メジウム瓶)にHYA(0.5g)、エステル交換酵素(リパーゼ)(ノボザイムズ(Novozymes)社、リポザイム(Lipzyme) RM1M、0.1g)、プロパノール(0.5g)を投入し、反応系の気相部分を窒素ガスで置換した後、40℃で14.5時間、攪拌した。ろ紙を用いてエステル交換酵素をろ過して除去した後、濃縮することにより、10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸プロピル(0.5g; 収率88%)を得た。

融点：−20℃以下；

^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) : (δ) ppm : 0.89 (t, 3H, $J=6.9\text{ Hz}$), 0.95 (t, 3H, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.30 (m, 16H), 1.47 (m, 2H), 1.64 (m, 4H), 2.05 (dt, 2H, $J=5.7, 7.6\text{ Hz}$), 2.21 (dd, 2H, $J=6.6, 6.6\text{ Hz}$), 2.30 (t, 2H, $J=7.6\text{ Hz}$), 3.61 (tt, 1H, $J=5.9, 6.0\text{ Hz}$), 4.02 (t, 2H, $J=6.7\text{ Hz}$), 5.40 (dt, 1H, $J=6.8, 10.9\text{ Hz}$), 5.57 (dt, 1H, $J=7.3, 10.9\text{ Hz}$) ;

MS (ESI) : $M^+ 340$ 。

[0091] [実施例3] 本発明の化合物(2) : エチレングリコールモノ10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸エステル、及び本発明の化合物(3) : エチレングリコールジ10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸エステル

100 mLの反応容器(メジウム瓶)にHYA (0.5 g)、エステル交換酵素(リパーゼ) (ノボザイムズ (Novozymes) 社、リポザイム (Lipzyme) RM1M、0.1 g)、エチレングリコール (260.7 mg) を投入し、反応系の気相部分を窒素ガスで置換した後、40℃で72時間、撹拌した。ろ紙を用いてエステル交換酵素をろ過して除去した後、中圧シリカゲルクロマトグラフィー (「フラッシュ自動精製装置 Isolera One」、バイオタージ (Biotage) 社製、カラム : 「SNAP Ultra」、バイオタージ (Biotage) 社製、ヘキサン : 酢酸エチル = 90 : 10 ~ 50 : 50 で溶出) により単離精製し、エチレングリコールモノ10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸エステル (315.6 mg) 及びエチレングリコールジ10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸エステル (152.7 mg) を得た。

エチレングリコールモノ10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸エステル

融点 : 8 ~ 9℃以下 ;

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) : (δ) ppm :

0.89 (t, 3H, $J=7.0$ Hz), 1.30 (m, 16H), 1.46 (m, 2H), 1.63 (tt, 2H, $J=7.3, 7.3$ Hz), 1.84 (brs, 1H), 2.05 (dt, 2H, $J=5.2, 6.5$ Hz), 2.21 (dd, 2H, $J=6.5, 6.5$ Hz), 2.35 (t, 2H, $J=7.5$ Hz), 3.48 (brs, 1H), 3.61 (tt, 1H, $J=5.8, 6.2$ Hz), 4.21 (t, 2H, $J=1.7$ Hz), 5.40 (dt, 1H, $J=7.5, 11.0$ Hz), 5.57 (dt, 1H, $J=7.5, 11.0$ Hz)

= 7.4, 10.9 Hz) ;

MS (ESI) : M⁺ 342。

エチレングリコールジ10-ヒドロキシーシス-12-オクタデセン酸エステル

融点 : 22 °C ;

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) : (δ) ppm :

0.89 (t, 6H, J = 7.0 Hz), 1.30 (m, 32H), 1.46 (m, 4H), 1.62 (tt, 4H, J = 7.1, 9.1 Hz), 2.05 (dt, 4H, J = 6.1, 7.4 Hz), 2.21 (dd, 4H, J = 6.7, 6.7 Hz), 2.32 (m, 4H), 3.48 (brs, 2H), 3.61 (tt, 2H, J = 5.8, 6.3 Hz), 4.27 (brs, 4H), 5.40 (dt, 2H, J = 7.5, 11.0 Hz), 5.57 (dt, 2H, J = 7.3, 11.0 Hz) ;

MS (ESI) : M⁺ 623。

[0092] [比較例] 10-ヒドロキシーシス-12-オクタデセン酸 (HYA)

比較例として、特許文献2に記載の方法により調製したHYAを用いた。

[0093] [実験例1]

実施例1及び2の化合物、並びに比較例のHYAが、常温(15°C~25°C)で液体であるか、固体であるかについて、目視することにより確認した。

[0094] その結果、実施例1及び2の化合物は、常温で液体であり、比較例のHYAは、常温で固体であった。

従って、10-ヒドロキシーシス-12-オクタデセン酸(HYA)をエチルエステル又はプロピルエステルとした本発明の化合物は、常温において液体状態で存在することが分かった。

[0095] [実験例2]

実施例1の化合物と、比較例のHYAの風味について、パネラー(10名)による官能評価(以下味覚試験という)を実施した。パネラーは、5mg

の試料（試料名は、試験時にパネラーに対して秘匿した）を摂取した後に、五味（旨味・苦味・酸味・塩味・甘味）、刺激性及び油臭を評価し、さらに総合評価を行った。

各評価は、次の通り５段階の評価とし、１０名のパネラーの評価点の平均値を算出した。

五味（旨味・苦味・酸味・塩味・甘味）：強い（５点）～弱い（１点）

刺激性：弱い（５点）～強い（１点）

油臭：弱い（５点）～強い（１点）

総合評価：うまい（５点）～まずい（１点）

[0096] その結果、下表１に示されるように、比較例のHYAには、強い刺激性和中程度の油臭が認められたのに対し、本発明の実施例１の化合物については、比較例に比べて旨味及び甘味の評価が高く、また刺激性が顕著に低減されており、油臭もやや低減された。さらに、総合評価も高いものであった。

[0097] [表１]

	常温 での 状態	味覚試験の結果							
		五味					刺激 性	油臭	総合評 価
		旨味	苦味	酸味	塩味	甘味			
実施例１	液体	3.0	2.5	1.5	2.0	3.0	3.0	3.5	3.5
比較例	固体	1.5	3.5	1.5	1.5	1.0	1.0	3.0	1.5

[0098] 以上の結果より、本発明の化合物は融点の低下により、常温で液体で存在し得ることがわかった。また、実施例１の化合物については刺激性を有さず、強い旨味を呈することを確認することができた。

産業上の利用可能性

[0099] 本発明の化合物は、常温で液体であり、風味もよく、摂取及び取扱いが容易であることを見出した。また、本発明の化合物は、摂取後に体内でリパーゼ等によって、エステル結合が加水分解され、HYAを遊離することから、HYA自体を単独で摂取した場合と同様に、優れた生理学的機能（脂質代謝異常改善作用、腸管免疫力を高める作用、腸管の炎症の抑制作用等）を発揮

することが期待されることから、上記機能を活かした食用油脂としての利用、各種食品及び食品添加物としての利用、更には、医薬品、化粧品、飼料等の様々な分野での利用が可能であるという点において、産業上極めて有用である。

[0100] 本出願は、日本国で出願された特願2015-112606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。

請求の範囲

- [請求項1] 10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸アルキルエステル又はその光学異性体（但し、10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸メチル及び10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸エチルは除く）。
- [請求項2] 常温で液体である、請求項1に記載の10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸アルキルエステル又はその光学異性体。
- [請求項3] 10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸アルキルエステル又はその光学異性体を含有することを特徴とする、食用油脂。
- [請求項4] 10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸アルキルエステル又はその光学異性体を含有することを特徴とする、食品又は食品添加物。
- [請求項5] 10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸アルキルエステル又はその光学異性体を含有することを特徴とする、医薬組成物。
- [請求項6] 10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸アルキルエステル又はその光学異性体を含有することを特徴とする、肥満、糖尿病、脂質代謝異常、高脂血症、脂肪肝、潰瘍性大腸炎、クローン病、潰瘍、過敏性腸症候群及び炎症性疾患からなる群から選択される疾患の予防又は治療剤。
- [請求項7] 10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸アルキルエステル又はその光学異性体を含有することを特徴とする、化粧品又は化粧品添加物。
- [請求項8] 10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸アルキルエステル又はその光学異性体を含有することを特徴とする、飼料又は飼料添加物。
- [請求項9] 10-ヒドロキシシス-12-オクタデセン酸と二価アルカノールとのエステル又はその光学異性体。
- [請求項10] 常温で液体である、請求項9に記載のエステル又はその光学異性体

。

[請求項11] 請求項9又は10に記載のエステル又はその光学異性体を含有する
、食品又は食品添加物。

[請求項12] 請求項9又は10に記載のエステル又はその光学異性体を含有する
、医薬組成物。

[請求項13] 請求項9又は10に記載のエステル又はその光学異性体を含有する
、化粧品又は化粧品添加物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/066406

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C69/732(2006.01)i, A23D9/007(2006.01)i, A23K20/158(2016.01)i, A23L33/12(2016.01)i, A61K8/37(2006.01)i, A61K31/231(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i,
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)

C07C69/732, A23D9/007, A23K20/158, A23L33/12, A61K8/37, A61K31/231, A61P1/04, A61P1/16, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61Q1/00, A61Q19/00

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	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2013/168310 A1 (Kyoto University), 14 November 2013 (14.11.2013), claims 1, 2; paragraphs [0010], [0012], [0017], [0068] to [0073]; examples 7, 8 & US 2015/0125911 A1 claims 1, 2; paragraphs [0016], [0018], [0023], [0087] to [0093]; examples 7, 8	1-13
Y	WO 2014/037328 A1 (BASF SE), 13 March 2014 (13.03.2014), page 6, lines 29 to 31 & JP 2015-529075 A & US 2015/0259713 A1 & EP 2706117 A1 & CN 104704124 A	1-13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search
28 July 2016 (28.07.16)

Date of mailing of the international search report
09 August 2016 (09.08.16)

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/JP2016/066406

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2009-51732 A (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 12 March 2009 (12.03.2009), claims 1, 4 to 10; paragraphs [0019], [0022] & WO 2007/069758 A1	1-13
A	Journal of the American Oil Chemists'Society, 1992, Vol.69, No.6, P.575-578	1,2
A	International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 2015.01.01, Vol.6, No.1, P.239-246	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/066406

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

A61P3/10(2006.01)i, A61Q1/00(2006.01)i, A61Q19/00(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07C69/732(2006.01)i, A23D9/007(2006.01)i, A23K20/158(2016.01)i, A23L33/12(2016.01)i, A61K8/37(2006.01)i, A61K31/231(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61Q1/00(2006.01)i, A61Q19/00(2006.01)i

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))

Int.Cl. C07C69/732, A23D9/007, A23K20/158, A23L33/12, A61K8/37, A61K31/231, A61P1/04, A61P1/16, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61Q1/00, A61Q19/00

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	1971-2016年
日本国実用新案登録公報	1996-2016年
日本国登録実用新案公報	1994-2016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)

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
Y	W0 2013/168310 A1 (国立大学法人京都大学) 2013. 11. 14, 請求項 1、2、段落 [0010]、[0012]、[0017]、[0068] - [0073]、実施例 7、8 & US 2015/0125911 A1, 請求項 1、2、段落 [0016]、[0018]、[0023]、[0087] - [0093]、実施例 7、8	1-13
Y	W0 2014/037328 A1 (BASF SE) 2014. 03. 13, 第 6 頁第 29-31 行 & JP 2015-529075 A & US 2015/0259713 A1 & EP 2706117 A1 & CN 104704124 A	1-13

☒ 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

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

28. 07. 2016

国際調査報告の発送日

09. 08. 2016

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/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)

斉藤 貴子

4 H

4509

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

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
Y	JP 2009-51732 A (明治製菓株式会社) 2009.03.12, 請求項 1、4 - 10、段落【0019】、【0022】 & WO 2007/069758 A1	1 - 13
A	Journal of the American Oil Chemists' Society, 1992, Vol.69, No.6, P.575-578	1、2
A	International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 2015.01.01, Vol.6, No.1, P.239-246	1