

(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  
2010 年 4 月 8 日(08.04.2010)

(10) 国際公開番号  
**WO 2010/038842 A1**

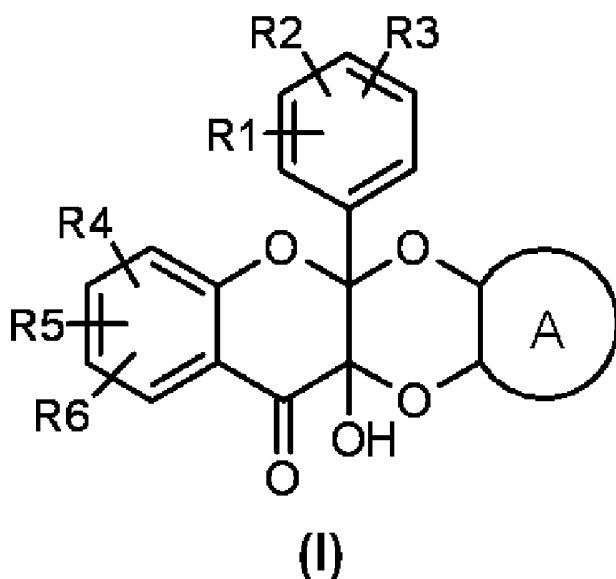
- (51) 国際特許分類:  
*C07D 493/04* (2006.01) *A61P 3/06* (2006.01)  
*A23F 3/14* (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)  
*A23L 1/30* (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)  
*A23L 2/52* (2006.01) *A61P 17/10* (2006.01)  
*A61K 31/357* (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)  
*A61K 31/7048* (2006.01) *C07H 17/04* (2006.01)  
*A61P 3/04* (2006.01) *C12P 17/06* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2009/067190
- (22) 国際出願日: 2009 年 10 月 1 日(01.10.2009)
- (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 2008-256899 2008 年 10 月 1 日(01.10.2008) 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): 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). 上林 弥生(KANBAYASHI, Yayoi)

[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, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, 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 (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, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

- (54) Title: NOVEL POLYPHENOL COMPOUND
- (54) 発明の名称: 新規ポリフェノール化合物



(57) Abstract: Disclosed is a compound represented by formula (I) [wherein the symbols are as defined in the description]. Also disclosed is a process for producing the compound. The compound has a lipase-inhibiting activity, and is therefore useful for a beverage, a food or the like.

(57) 要約: 本願は、式 (I) (式中、記号は、明細書に記載の通り。) で示される化合物、およびその製造方法を提供する。当該化合物は、リパーゼ阻害活性を有し、飲食品等に有用である。



---

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

## 明 細 書

**発明の名称：**新規ポリフェノール化合物

### 技術分野

[0001] 本発明は、リパーゼ阻害活性を有する新規ポリフェノール化合物、ならびにそれを含有する飲食品およびそれを配合した医薬組成物に関する。また、本発明は当該化合物の製造方法にも関する。

### 背景技術

[0002] 高脂肪食の摂取量の増加、ストレスによる過食、運動不足などによる、肥満の増加が問題となっている。高脂肪食摂取による肥満、食後高脂血症や脂質代謝異常症を予防、改善するため、食事由来の脂肪の体内吸収を抑制することが有用である。摂取された食物中の脂肪は、膵臓から腸管内に分泌されるリパーゼにより加水分解され、小腸から体内に吸収される。従って、このリパーゼの作用を阻害することにより、食物中の脂肪の分解を抑制することができれば、脂肪の体内への吸収を抑制することができ、高脂肪食摂取に起因する肥満、食後高脂血症及び脂質代謝異常症の予防又は改善が期待できる。さらには、内臓脂肪型肥満に伴うインスリン抵抗性や血中インスリン濃度の上昇といった糖代謝異常の改善も期待できる。

[0003] また、アクネ菌 (*Propionibacterium acnes*) などのヒトの皮膚常在菌が産生するリパーゼは、皮脂中の脂肪をグリセリンと遊離脂肪酸とに分解する。この遊離脂肪酸の中には、皮膚に悪影響を及ぼす物質が存在し、ざ瘡や面皰などの原因となることや、遊離脂肪酸がさらに分解されて、体臭の原因となることが知られている。リパーゼの作用を阻害することは、ざ瘡などの皮膚疾患や体臭の予防、改善を図る上でも有用である。

[0004] これまでに食事中の中性脂肪の吸収を阻害する食品として、膵リパーゼを阻害する作用を有するカテキン重合体を主たる成分とする飲食料（特許文献1、特許文献2）などが開発されている。

- [0005] また、リパーゼ阻害に関して、ポリフェノールが活性を有することが知られており、植物由来のタンニン（非特許文献1）、フラボノイド類、中でもガロイル基を有するエピガロカテキンガラートおよびエピカテキンガラートが強いリパーゼ阻害活性を有することなどが報告されている（非特許文献2）。
- [0006] このようなポリフェノール類のリパーゼ阻害活性の強度を比較すると、フラボノイド類などが重合化して生成する2量体や3量体は、フラボノイド単体より活性が強くなることが報告されている（特許文献1）。
- [0007] なお、ポリフェノールの重合には、ポリフェノールオキシダーゼ類が関わっていることは既に周知の事実であり、産業的にフェノール類の重合化反応に広く応用利用されている（特許文献3）。また、エピガロカテキンと没食子酸にポリフェノールオキシダーゼを添加し、食品として有用であるエピテアフラガリン類を生成するための製造方法にも利用されている（特許文献4）。
- [0008] ところが、従来提示されてきたリパーゼ阻害活性を有する上記のポリフェノール類を利用する場合、天産物であるため、採取時期や産地などで活性成分の量的かつ質的なばらつきが発生するなどの問題から、安定的にある一定水準以上の活性強度を持たせることは困難な状況であり、活性強度を安定的に担保するために成分的な濃縮などの操作が必要であった（特許文献5）。一方で、従来のポリフェノール類を実際にサプリメントなどに製剤化し経口投与等により使用した場合においても、効果を発揮する前に腸内に吸収されてしまい、有効に腸管内でリパーゼ阻害効果を発揮することができず実用上十分に満足できるものは少なかった。

## 先行技術文献

### 特許文献

- [0009] 特許文献1：特開2005-336117号公報  
特許文献2：特開2006-16367号公報  
特許文献3：特開2006-180745号公報

特許文献4：特開2007-319140号公報

特許文献5：再公表WO2005/077384号公報

### 非特許文献

[0010] 非特許文献1：J. Agric. Food Chem. 2007 May 30;55(11):4604-9

非特許文献2：J. Agric. Food Chem. 2005 Jun 1;53(11):4593-8

### 発明の概要

#### 発明が解決しようとする課題

[0011] 従って本発明においては、優れたリパーゼ阻害作用を有し、且つ腸内に吸収されにくい実用的かつ、安全性が高い、経口投与も可能である新規ポリフェノール化合物を提供することを目的とする。

#### 課題を解決するための手段

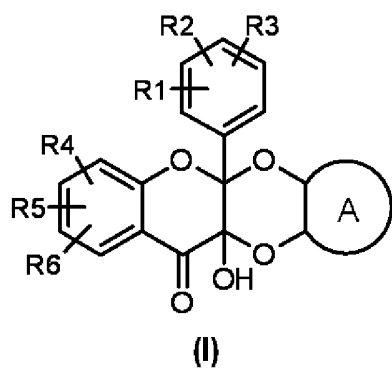
[0012] 本発明者らは、種々鋭意検討した結果、天然に存在するポリフェノール成分であるフラボノール化合物に対してカフェ酸、没食子酸、クロロゲン酸、ジカフェオイルキナ酸、カテキン、ガロカテキン、カテキンガラート、ガロカテキンガラートからなる群から選ばれた少なくとも1種以上の成分を組み合わせ、ポリフェノールオキシダーゼを添加して反応させることによりフラボノール化合物の2位、3位にカテコールが結合するという、特異的な反応を新たに見出し本発明を完成するに至った。さらに本発明者らは、その特異的な反応の結果、既知のフラボノイド二量体では殆ど見られない骨格を有し、優れたリパーゼ阻害活性を有し、かつ腸内に吸収されにくい構造を有する新規化合物が得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は

[1] 式(1)

[0013]

[化1]



[0014] 〔式（I）中、

R 1、R 2、R 3、R 4、R 5およびR 6は、それぞれ同じでも異なっても良く、

水素原子、

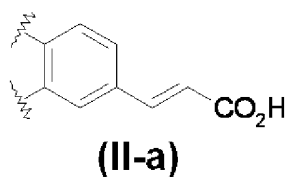
水酸基、

アルコキシ基、または

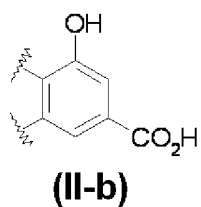
グルコース、ラムノース、フルクトース及びガラクトースからなる群より選択される1又は2個の糖からなる、糖残基であり；

環Aは、下記式（II-a）～（II-i）

[0015] [化2]

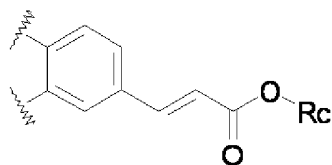


[0016] [化3]



[0017]

[化4]

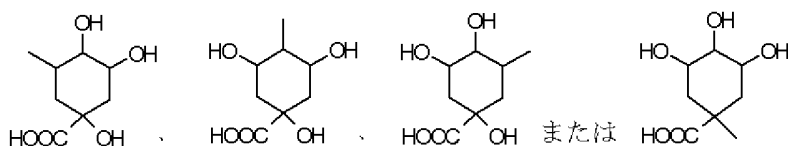


(II-c)

[0018] (式 (II-c) 中、

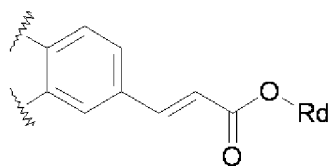
Rc は、下記式

[0019] [化5]



[0020] で示される基である。)、

[0021] [化6]

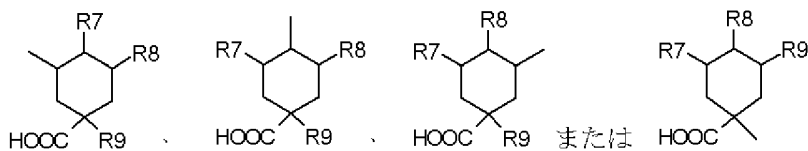


(II-d)

[0022] [式 (II-d) 中、

Rd は、下記式

[0023] [化7]

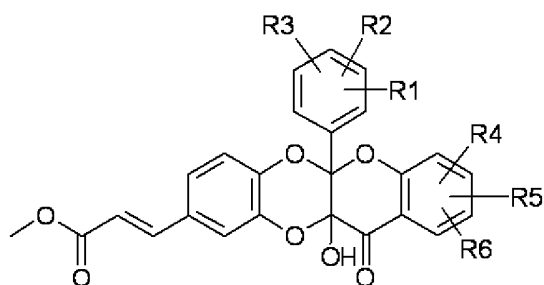


[0024] (各式中、

R7、R8およびR9のうちのいずれか1つの基は、  
式：

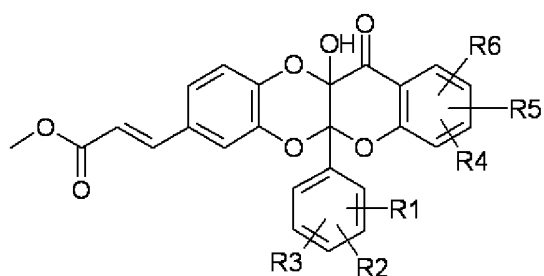
[0025]

[化8]



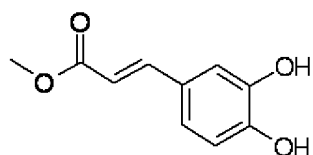
[0026] (式中、R 1、R 2、R 3、R 4、R 5およびR 6は、前記と同義である。  
 )で示される基、式：

[0027] [化9]



[0028] (式中、R 1、R 2、R 3、R 4、R 5およびR 6は、前記と同義である。  
 )で示される基、または、式：

[0029] [化10]

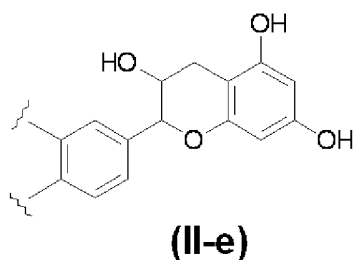


[0030] で示される基であり；そして、

R 7、R 8およびR 9のうちの残りの2つの基は、水酸基である。)

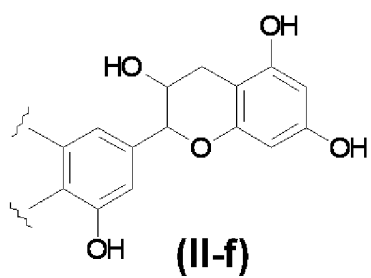
で示される基である。]、

[0031] [化11]

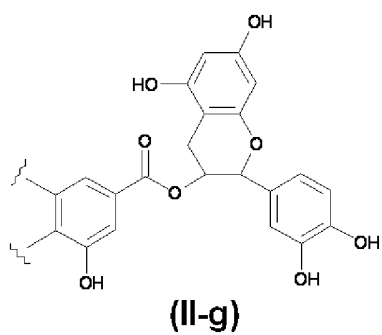




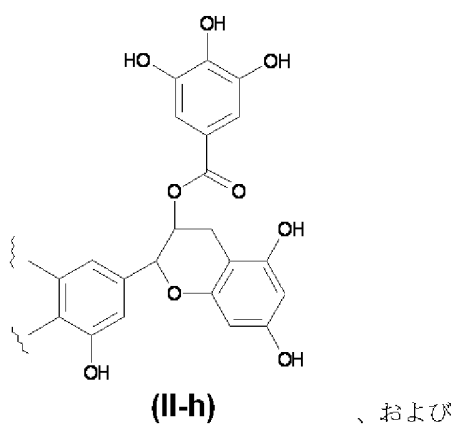
[0032] [化12]



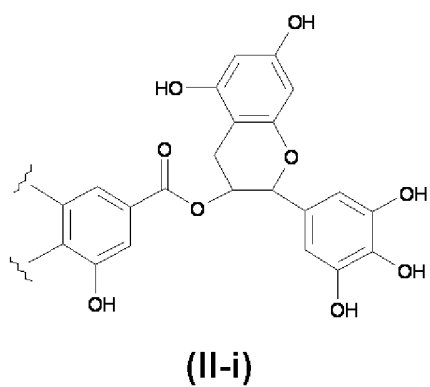
[0033] [化13]



[0034] [化14]



[0035] [化15]



[0036] から成る群より選択される環（ただし、上記環は、それぞれ隣接するジオキサン環といずれの向きで縮合していてもよい。）である。} で示される化合物（以下、化合物[ I ]、または本発明に係る化合物ということもある）；

[ 2 ] R 1、R 2、R 3、R 4、R 5 および R 6 が、それぞれ同じでも異なっても良く、

水素原子、

水酸基、

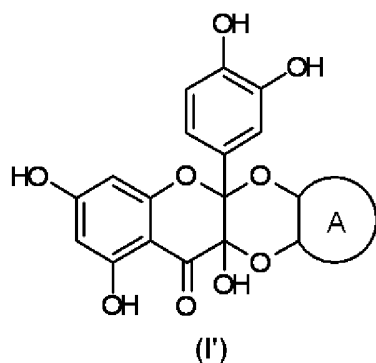
メトキシ基、または

グルコース、ラムノース、フルクトース及びガラクトースからなる群より選択される 1 又は 2 個の糖からなる、糖残基

である、上記 [ 1 ] 記載の化合物；

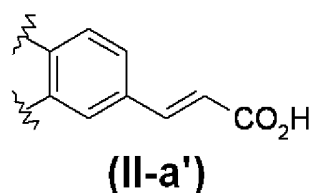
[ 3 ] 式 ( I' )

[0037] [化16]



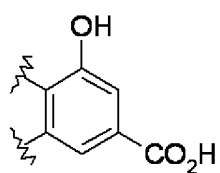
[0038] [式中、環 A は、下記式 ( I I - a' ) ~ ( I I - g' )

[0039] [化17]



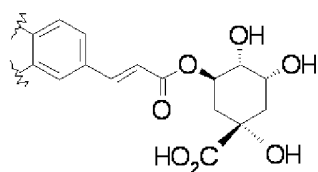
[0040]

[化18]



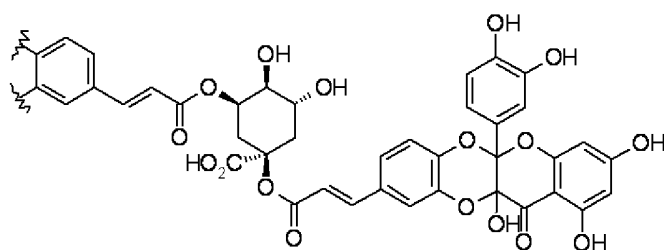
(II-b')

[0041] [化19]



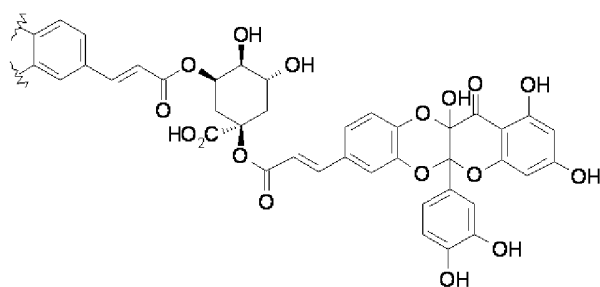
(II-c')

[0042] [化20]



(II-d')

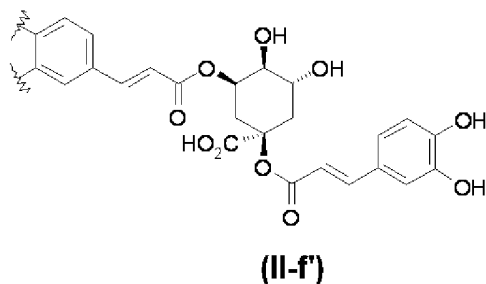
[0043] [化21]



(II-e')

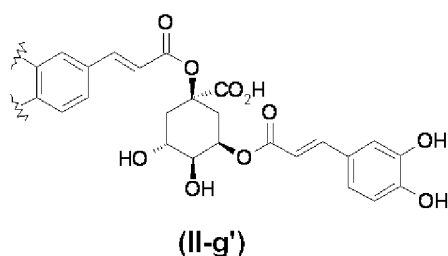
[0044]

[化22]



、および

[0045] [化23]



[0046] から成る群より選択される環（ただし、上記環は、それぞれ隣接するジオキサン環といずれの向きで縮合していてもよい。）である。］で示される、上記 [ 1 ] に記載の化合物；

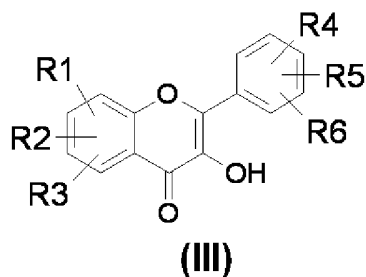
[ 4 ] 少なくとも 1 種以上のフラボノール化合物に対して、カフェ酸、没食子酸、クロロゲン酸、ジカフェオイルキナ酸、カテキン、ガロカテキン、カテキンガレートおよびガロカテキンガレートからなる群から選ばれた少なくとも 1 種以上の成分を、ポリフェノールオキシダーゼの存在下で反応させて得られる生成物；

[ 5 ] 少なくとも 1 種以上のフラボノール化合物ならびにカフェ酸、没食子酸、クロロゲン酸、ジカフェオイルキナ酸、カテキン、ガロカテキン、カテキンガレートおよびガロカテキンガレートからなる群から選ばれた少なくとも 1 種以上の成分が、天然材料から抽出されたものである、上記 [ 4 ] に記載の生成物；

[ 6 ] 式 ( I I I )

[0047]

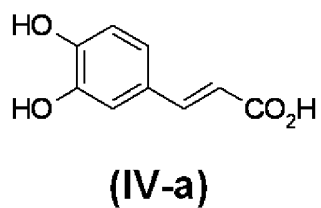
[化24]



[0048] (式中、R 1、R 2、R 3、R 4、R 5およびR 6は、上記〔1〕と同義である。)

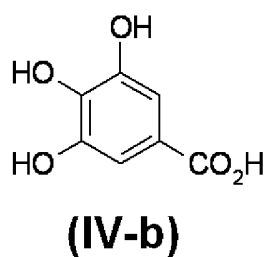
で示される少なくとも1種以上のフラボノール化合物に対して、以下の構造式、

[0049] [化25]



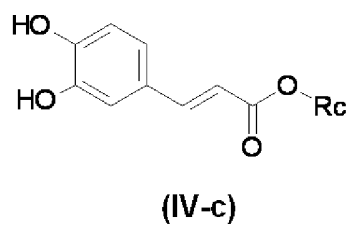
[0050] で示される化合物、

[0051] [化26]



[0052] で示される化合物、

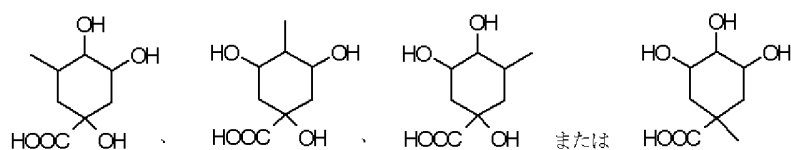
[0053] [化27]



[0054] (式 (IV-c) 中、

R c は、下記式

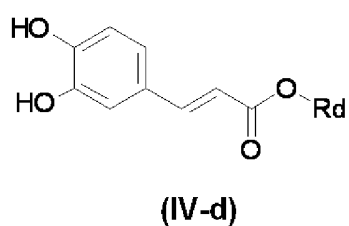
[0055] [化28]



[0056] で示される基である。)、

で示される化合物、

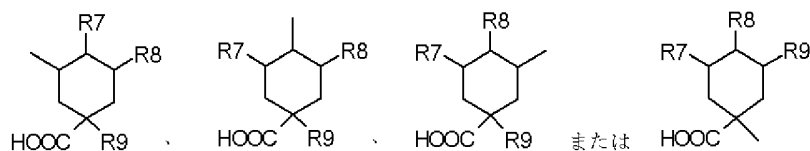
[0057] [化29]



[0058] [式 (IV-d) 中、

R d は、下記式

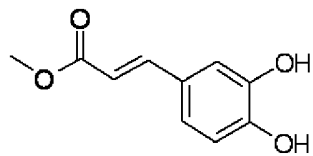
[0059] [化30]



[0060] (各式中、

R 7、R 8 および R 9 のうちのいずれか 1 つの基は、式：

[0061] [化31]



[0062] で示される基であり；そして、

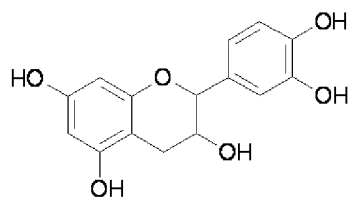
R 7、R 8 および R 9 のうちの残りの 2 つの基は、水酸基である。)

で示される基である。]

で示される化合物、

[0063]

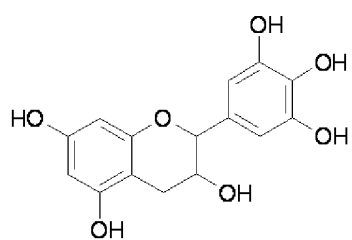
[化32]



(IV-e)

[0064] で示される化合物、

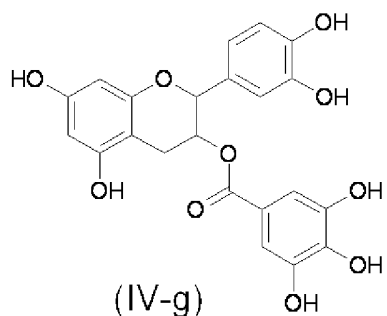
[0065] [化33]



(IV-f)

[0066] で示される化合物、

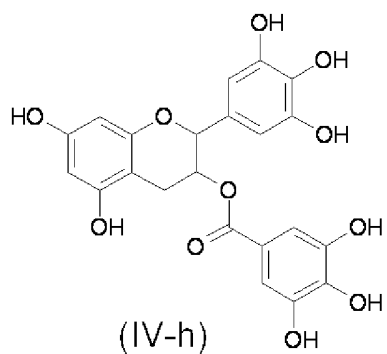
[0067] [化34]



(IV-g)

[0068] で示される化合物、および

[0069] [化35]



(IV-h)

[0070] で示される化合物

からなる群から選ばれた少なくとも 1 種以上の成分とを、ポリフェノールオキシダーゼの存在下で反応させて得られる生成物（以下、上記 [4] に記載の生成物および当該 [6] に記載の生成物を、本発明に係る生成物と総称することもある）；

[7] ケルセチンと、カフェ酸、没食子酸、クロロゲン酸およびジカフェオイルキナ酸からなる群から選ばれた少なくとも 1 種以上の成分とを、ポリフェノールオキシダーゼの存在下で反応させて得られる上記 [4] に記載の生成物；

[8] 上記 [1] に記載の化合物または上記 [4] もしくは [6] に記載の生成物を含有する飲食品組成物；

[9] 茶飲料、清涼飲料または健康食品である、上記 [8] に記載の飲食品組成物；

[10] ダイエット用飲食品である、上記 [8] に記載の飲食品組成物；

[11] リパーゼ活性阻害用飲食品である、上記 [8] に記載の飲食品組成物；

[12] 脂肪吸収抑制用飲食品である、上記 [8] に記載の飲食品組成物；

[13] 食後高脂血症、脂質代謝異常症、肥満又は糖代謝異常の改善又は予防用飲食品である、上記 [8] に記載の飲食品組成物；

[14] 飲食品としての、上記 [1] に記載の化合物または上記 [4] もしくは [6] に記載の生成物の使用；

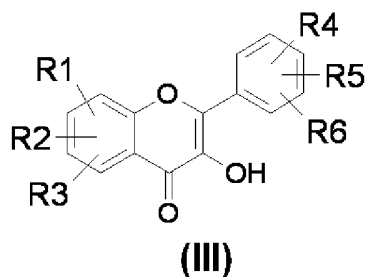
[15] 上記 [1] に記載の化合物または上記 [4] もしくは [6] に記載の生成物の有効量を、対象に摂取させることを含む、該対象におけるリパーゼ阻害方法；

[16] 上記 [1] に記載の化合物または上記 [4] もしくは [6] に記載の生成物の有効量を、対象に摂取させることを含む、該対象における脂肪吸収抑制方法；

[17] 式 (I I I)



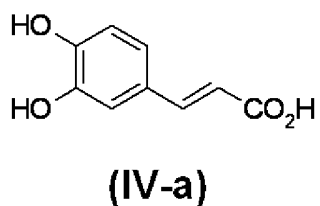
[0071] [化36]



[0072] (式中、R 1、R 2、R 3、R 4、R 5およびR 6は、上記 [ 1 ] と同義である。)

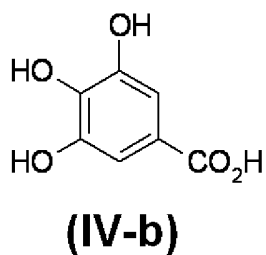
で示される少なくとも一種以上のフラボノール化合物と、  
以下の構造式、

[0073] [化37]



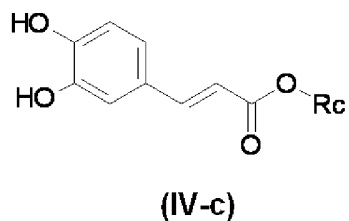
[0074] で示される化合物（即ち、カフェ酸）、

[0075] [化38]



[0076] で示される化合物（即ち、没食子酸）、

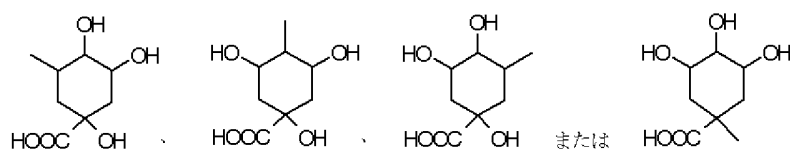
[0077] [化39]



[0078] (式 ( I V - c ) 中、

R c は、下記式

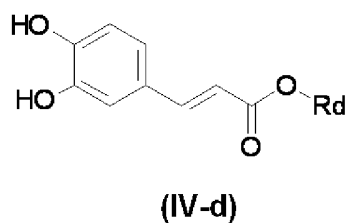
[0079] [化40]



[0080] で示される基である。)、

で示される化合物（即ち、クロロゲン酸）、

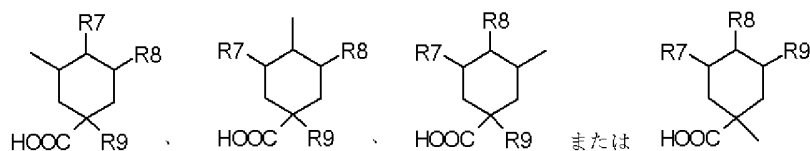
[0081] [化41]



[0082] [式 (IV-d) 中、

R d は、下記式

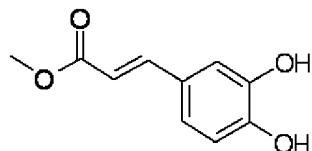
[0083] [化42]



[0084] (各式中、

R 7、R 8 および R 9 のうちのいずれか 1 つの基は、式：

[0085] [化43]



[0086] で示される基であり；そして、

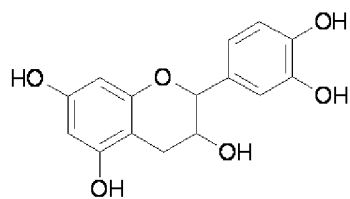
R 7、R 8 および R 9 のうちの残りの 2 つの基は、水酸基である。)

で示される基である。]

で示される化合物（即ち、ジカフェオイルキナ酸）、

[0087]

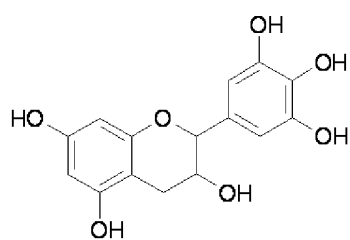
[化44]



(IV-e)

[0088] で示される化合物（即ち、カテキン）、

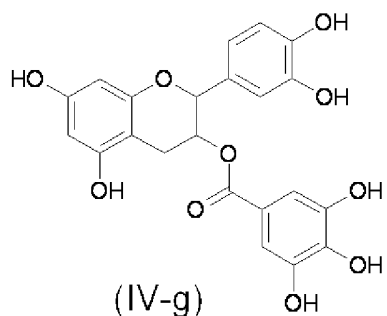
[0089] [化45]



(IV-f)

[0090] で示される化合物（即ち、ガロカテキン）、

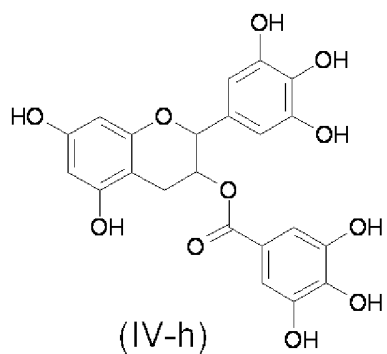
[0091] [化46]



(IV-g)

[0092] で示される化合物（即ち、カテキンガレート）、および

[0093] [化47]



(IV-h)

[0094] で示される化合物（即ち、ガロカテキンガレート）

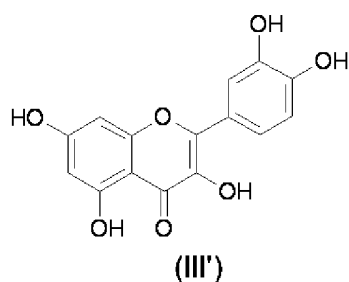
から成る群より選択される少なくとも一種以上の化合物とを、

ポリフェノールオキシダーゼの存在下で酸化重合反応させることを特徴とする、

上記 [ 1 ] に記載の化合物の製造方法；

[ 1 8 ] 式 (III' )

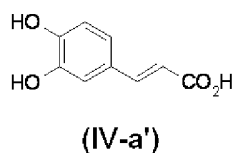
[0095] [化48]



[0096] で示される化合物（即ち、ケルセチン）と、

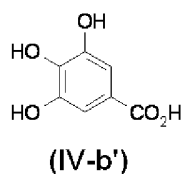
以下の構造式、

[0097] [化49]



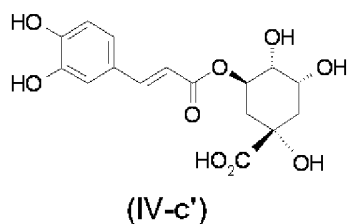
[0098] で示される化合物（即ち、カフェ酸）、

[0099] [化50]



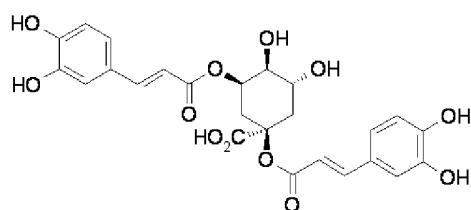
[0100] で示される化合物（即ち、没食子酸）、

[0101] [化51]



[0102] で示される化合物（即ち、クロロゲン酸）、および

[0103] [化52]



(IV-d')

[0104] で示される化合物（即ち、ジカフェオイルキナ酸）

から成る群より選択される少なくとも一種以上の化合物とを、  
ポリフェノールオキシダーゼの存在下で酸化重合反応させることを特徴とする、

上記 [ 3 ] に記載の化合物の製造方法；並びに

[ 1 9 ] 上記 [ 1 ] に記載の化合物または上記 [ 4 ] もしくは [ 6 ] に記載の生成物を含有する、医薬組成物；

[ 2 0 ] リパーゼ阻害剤である、上記 [ 1 9 ] に記載の医薬組成物；

[ 2 1 ] 脂肪吸収抑制剤である、上記 [ 1 9 ] に記載の医薬組成物；

[ 2 2 ] 食後高脂血症、脂質代謝異常症、肥満又は糖代謝異常の治療又は予防又は治療剤である、上記 [ 1 9 ] に記載の医薬組成物；

[ 2 3 ] ざ瘡の予防又は治療剤である、上記 [ 1 9 ] に記載の医薬組成物；

[ 2 4 ] 体臭の予防又は治療剤である、上記 [ 1 9 ] に記載の医薬組成物；

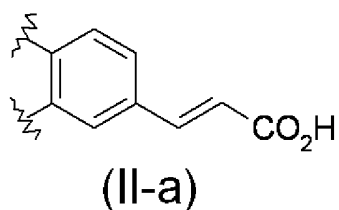
[ 2 5 ] リパーゼ阻害剤を製造するための、上記 [ 1 ] に記載の化合物または上記 [ 4 ] もしくは [ 6 ] に記載の生成物の使用；

[ 2 6 ] 脂肪吸収抑制剤を製造するための、上記 [ 1 ] に記載の化合物または上記 [ 4 ] もしくは [ 6 ] に記載の生成物の使用；

等に関する。

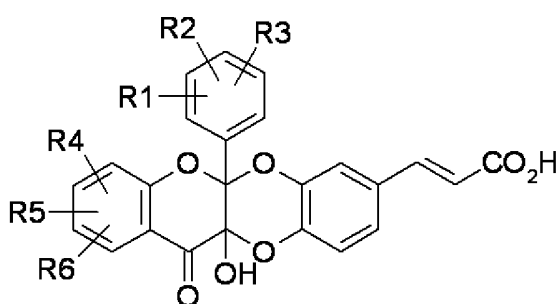
[0105] なお、上記式 ( I ) において、「ただし、上記環は、それぞれ隣接するジオキサン環といずれの向きで縮合していてもよい」との記載は、例えば、環 A が式 ( I I - a ) で表される環

[0106] [化53]



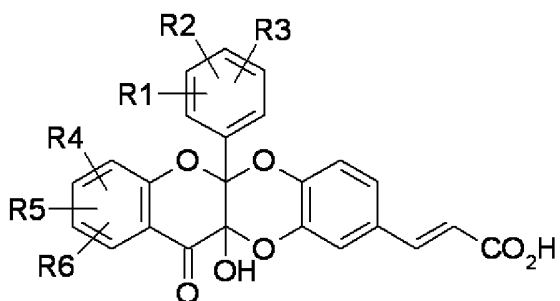
[0107] である場合、式 (II-a) は、式 (I) 中のジオキサン環との結合の形態が

[0108] [化54]



[0109] である態様、および

[0110] [化55]



[0111] である態様のいずれの位置での結合様式をも包含することを意味する。

## 発明の効果

[0112] 本発明によれば、リパーゼ阻害作用に優れた新規化合物を提供することができる。

## 図面の簡単な説明

[0113] [図1] (化合物 1) もしくは (化合物 2) を含む反応後試料溶液の HPLC チャートを示す。

[図2-1] HPLCの保持時間 42.01 分の画分から得られた (化合物 1) も

しくは（化合物 2）のマススペクトルを示す。

[図2-2] H P L Cの保持時間 4 3. 1 6 分の画分から得られた（化合物 1）もしくは（化合物 2）のマススペクトルを示す。

[図3-1] H P L Cの保持時間 4 2. 0 1 分の画分から得られた（化合物 1）もしくは（化合物 2）の U V スペクトルを示す。

[図3-2] H P L Cの保持時間 4 3. 1 6 分の画分から得られた（化合物 1）もしくは（化合物 2）の U V スペクトルを示す。

[図4]（化合物 3）もしくは（化合物 4）を含む反応後試料溶液の H P L C チャートを示す。

[図5-1] H P L Cの保持時間 2 7. 2 分の画分から得られた（化合物 3）もしくは（化合物 4）のマススペクトルを示す。

[図5-2] H P L Cの保持時間 2 8. 3 分の画分から得られた（化合物 3）もしくは（化合物 4）のマススペクトルを示す。

[図6-1] H P L Cの保持時間 2 7. 2 分の画分から得られた（化合物 3）もしくは（化合物 4）の U V スペクトルを示す。

[図6-2] H P L Cの保持時間 2 8. 3 分の画分から得られた（化合物 3）もしくは（化合物 4）の U V スペクトルを示す。

[図7]（化合物 5）もしくは（化合物 6）を含む反応後試料溶液の H P L C チャートを示す。

[図8-1] H P L Cの保持時間 3 3. 7 分の画分から得られた（化合物 5）もしくは（化合物 6）のマススペクトルを示す。

[図8-2] H P L Cの保持時間 3 4. 4 分の画分から得られた（化合物 5）もしくは（化合物 6）のマススペクトルを示す。

[図9-1] H P L Cの保持時間 3 3. 7 分の画分から得られた（化合物 5）もしくは（化合物 6）の U V スペクトルを示す。

[図9-2] H P L Cの保持時間 3 4. 4 分の画分から得られた（化合物 5）もしくは（化合物 6）の U V スペクトルを示す。

[図10-1]（化合物 7）から（化合物 1 0）の化合物群および（化合物 1 1）

から（化合物 14）の化合物群を含む反応後試料溶液の H P L C チャートを示す。

[図10-2]（化合物 11）から（化合物 14）の化合物群の  $m/z$  817 選択的イオン検出モードでのクロマトグラムを示す。

[図10-3]（化合物 7）から（化合物 10）の化合物群の  $m/z$  1117 選択的イオン検出モードでのクロマトグラムを示す。

[図11-1] H P L C の保持時間 35.0 分の画分から得られた（化合物 11）から（化合物 14）のいずれかの化合物の UV スペクトルを示す。

[図11-2] H P L C の保持時間 35.5 分の画分から得られた（化合物 11）から（化合物 14）のいずれかの化合物の UV スペクトルを示す。

[図11-3] H P L C の保持時間 35.9 分の画分から得られた（化合物 11）から（化合物 14）のいずれかの化合物の UV スペクトルを示す。

[図11-4] H P L C の保持時間 36.2 分の画分から得られた（化合物 11）から（化合物 14）のいずれかの化合物の UV スペクトルを示す。

[図11-5] H P L C の保持時間 40.8 分の画分から得られた（化合物 7）から（化合物 10）のいずれかの化合物の UV スペクトルを示す。

[図11-6] H P L C の保持時間 41.6 分の画分から得られた（化合物 7）から（化合物 10）のいずれかの化合物の UV スペクトルを示す。

[図11-7] H P L C の保持時間 45.1 分の画分から得られた（化合物 7）から（化合物 10）のいずれかの化合物の UV スペクトルを示す。

[図11-8] H P L C の保持時間 45.9 分の画分から得られた（化合物 7）から（化合物 10）のいずれかの化合物の UV スペクトルを示す。

[図12]（化合物 15）もしくは（化合物 16）を含む反応後試料溶液の H P L C チャートを示す。

[図13-1] H P L C の保持時間 38.4 分の画分から得られた（化合物 15）もしくは（化合物 16）のマスペクトルを示す。

[図13-2] H P L C の保持時間 39.2 分の画分から得られた（化合物 15）もしくは（化合物 16）のマスペクトルを示す。



[図13-3] H P L Cの保持時間39.8分の画分から得られた（化合物15）もしくは（化合物16）のマスペクトルを示す。

[図13-4] H P L Cの保持時間40.4分の画分から得られた（化合物15）もしくは（化合物16）のマスペクトルを示す。

[図14-1] H P L Cの保持時間38.4分の画分から得られた（化合物15）もしくは（化合物16）のUVスペクトルを示す。

[図14-2] H P L Cの保持時間39.2分の画分から得られた（化合物15）もしくは（化合物16）のUVスペクトルを示す。

[図14-3] H P L Cの保持時間39.8分の画分から得られた（化合物15）もしくは（化合物16）のUVスペクトルを示す。

[図14-4] H P L Cの保持時間40.4分の画分から得られた（化合物15）もしくは（化合物16）のUVスペクトルを示す。

[図15]（化合物17）もしくは（化合物18）および（化合物19）もしくは（化合物20）を含む反応後試料溶液のH P L Cチャートを示す。

[図16-1] H P L Cの保持時間19.0分の画分から得られた（化合物17）もしくは（化合物18）および（化合物19）もしくは（化合物20）のマスペクトルを示す。

[図16-2] H P L Cの保持時間20.0分の画分から得られた（化合物17）もしくは（化合物18）および（化合物19）もしくは（化合物20）のマスペクトルを示す。

[図16-3] H P L Cの保持時間33.3分の画分から得られた（化合物17）もしくは（化合物18）および（化合物19）もしくは（化合物20）のマスペクトルを示す。

[図16-4] H P L Cの保持時間34.4分の画分から得られた（化合物17）もしくは（化合物18）および（化合物19）もしくは（化合物20）のマスペクトルを示す。

[図17-1] H P L Cの保持時間19.0分の画分から得られた（化合物17）もしくは（化合物18）および（化合物19）もしくは（化合物20）のU

Vスペクトルを示す。

[図17-2] HPLCの保持時間20.0分の画分から得られた（化合物17）もしくは（化合物18）および（化合物19）もしくは（化合物20）のUVスペクトルを示す。

[図17-3] HPLCの保持時間33.3分の画分から得られた（化合物17）もしくは（化合物18）および（化合物19）もしくは（化合物20）のUVスペクトルを示す。

[図17-4] HPLCの保持時間34.4分の画分から得られた（化合物17）もしくは（化合物18）および（化合物19）もしくは（化合物20）のUVスペクトルを示す。

[図18]（化合物21）もしくは（化合物22）を含む反応後試料溶液のHPLCチャートを示す。

[図19-1] HPLCの保持時間38.2分の画分から得られた（化合物21）もしくは（化合物22）のマススペクトルを示す。

[図19-2] HPLCの保持時間39.1分の画分から得られた（化合物21）もしくは（化合物22）のマススペクトルを示す。

[図20-1] HPLCの保持時間38.2分の画分から得られた（化合物21）もしくは（化合物22）のUVスペクトルを示す。

[図20-2] HPLCの保持時間39.1分の画分から得られた（化合物21）もしくは（化合物22）のUVスペクトルを示す。

[図21]（化合物23）もしくは（化合物24）を含む反応後試料溶液のHPLCチャートを示す。

[図22-1] HPLCの保持時間43.0分の画分から得られた（化合物23）もしくは（化合物24）のマススペクトルを示す。

[図22-2] HPLCの保持時間43.4分の画分から得られた（化合物23）もしくは（化合物24）のマススペクトルを示す。

[図23-1] HPLCの保持時間43.0分の画分から得られた（化合物23）もしくは（化合物24）のUVスペクトルを示す。

[図23-2] H P L Cの保持時間4 3. 4分の画分から得られた（化合物2 3）もしくは（化合物2 4）のUVスペクトルを示す。

[図24]（化合物2 5）もしくは（化合物2 6）を含む反応後試料溶液のH P L Cチャートを示す。

[図25-1] H P L Cの保持時間4 2. 7分の画分から得られた（化合物2 5）もしくは（化合物2 6）のマススペクトルを示す。

[図25-2] H P L Cの保持時間4 3. 2分の画分から得られた（化合物2 5）もしくは（化合物2 6）のマススペクトルを示す。

[図26-1] H P L Cの保持時間4 2. 7分の画分から得られた（化合物2 5）もしくは（化合物2 6）のUVスペクトルを示す。

[図26-2] H P L Cの保持時間4 3. 2分の画分から得られた（化合物2 5）もしくは（化合物2 6）のUVスペクトルを示す。

[図27]（化合物2 7）もしくは（化合物2 8）を含む反応後試料溶液のH P L Cチャートを示す。

[図28-1] H P L Cの保持時間4 4. 5分の画分から得られた（化合物2 7）もしくは（化合物2 8）のマススペクトルを示す。

[図28-2] H P L Cの保持時間4 5. 0分の画分から得られた（化合物2 7）もしくは（化合物2 8）のマススペクトルを示す。

[図29-1] H P L Cの保持時間4 4. 5分の画分から得られた（化合物2 7）もしくは（化合物2 8）のUVスペクトルを示す。

[図29-2] H P L Cの保持時間4 5. 0分の画分から得られた（化合物2 7）もしくは（化合物2 8）のUVスペクトルを示す。

[図30]（化合物2 9）もしくは（化合物3 0）を含む反応後試料溶液のH P L Cチャートを示す。

[図31-1] H P L Cの保持時間5 2. 4分の画分から得られた（化合物2 9）もしくは（化合物3 0）のマススペクトルを示す。

[図31-2] H P L Cの保持時間5 4. 4分の画分から得られた（化合物2 9）もしくは（化合物3 0）のマススペクトルを示す。

[図32-1] H P L Cの保持時間52.4分の画分から得られた（化合物29）もしくは（化合物30）のUVスペクトルを示す。

[図32-2] H P L Cの保持時間54.4分の画分から得られた（化合物29）もしくは（化合物30）のUVスペクトルを示す。

[図33]（化合物31）もしくは（化合物32）を含む反応後試料溶液のH P L Cチャートを示す。

[図34-1] H P L Cの保持時間30.7分の画分から得られた（化合物31）もしくは（化合物32）のマスペクトルを示す。

[図34-2] H P L Cの保持時間32.1分の画分から得られた（化合物31）もしくは（化合物32）のマスペクトルを示す。

[図35-1] H P L Cの保持時間30.7分の画分から得られた（化合物31）もしくは（化合物32）のUVスペクトルを示す。

[図35-2] H P L Cの保持時間32.1分の画分から得られた（化合物31）もしくは（化合物32）のUVスペクトルを示す。

[図36] ルテオリンとカフェ酸の反応後試料溶液のH P L Cチャートを示す。

[図37] アピゲニンとカフェ酸の反応後試料溶液のH P L Cチャートを示す。

[図38-1]（化合物33）から（化合物36）よりなる化合物群および（化合物37）から（化合物40）よりなる化合物群を含む反応後試料溶液のH P L Cチャートを示す。

[図38-2]（化合物37）から（化合物40）よりなる化合物群の $m/z$  817選択的イオン検出モードでのクロマトグラムを示す。

[図38-3]（化合物33）から（化合物36）よりなる化合物群の $m/z$  1117選択的イオン検出モードでのクロマトグラムを示す。

[図39-1] H P L Cの保持時間44.6分の画分から得られた（化合物37）から（化合物40）よりなる化合物群のUVスペクトルを示す。

[図39-2] H P L Cの保持時間53.3分の画分から得られた（化合物33）から（化合物36）よりなる化合物群のUVスペクトルを示す。

**発明を実施するための形態**

[0114] 「アルコキシ基」としては、好ましくは炭素数 1 ～ 4 の直鎖又は分岐鎖状のアルコキシ基であり、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*t*-ブトキシ等が挙げられる。

[0115] 「グルコース、ラムノース、フルクトース及びガラクトースからなる群より選択される 1 又は 2 個の糖からなる、糖残基」とは、  
グルコース、ラムノース、フルクトース又はガラクトースからなる単糖残基；  
；  
グルコース、ラムノース、フルクトース及びガラクトースからなる群より選択される 2 個の糖がグリコシド結合で結合した、オリゴ糖からなる糖残基；  
等をいう。

ここで、該「糖残基」とは、フラボノール骨格の水酸基とグリコシド結合で結合している状態をいう。

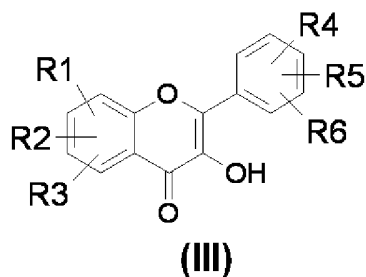
該「グルコース、ラムノース、フルクトース及びガラクトースからなる群より選択される 2 個の糖がグリコシド結合で結合した、オリゴ糖からなる糖残基」の「オリゴ糖」としては、例えば、マルトース、トレハロース、イソトレハロース、コジビオース、ソホロース、ニゲロース、ラミナリビオース、セロビオース、イソマルトース、ゲンチオビオース、ラクトース、ルチノース、2- $\text{O}$ - ( $\alpha$ -L-ラムノピラノシル)-D-グルコピラノース等が挙げられる。

該「グルコース、ラムノース、フルクトース及びガラクトースからなる群より選択される 1 ～ 2 個の糖からなる、糖残基」として、具体的には、グルコピラノシルオキシ基、ラムノピラノシルオキシ基、ガラクトピラノシルオキシ基、4- $\text{O}$ - ( $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-D-グルコピラノシルオキシ基、2- $\text{O}$ - ( $\alpha$ -L-ラムノピラノシル)-D-グルコピラノシルオキシ基等が挙げられる。

[0116] 「フラボノール化合物」とは、3 位に水酸基を有するフラボン骨格を有する化合物をいい、例えば、式 (I I I)

[0117]

[化56]

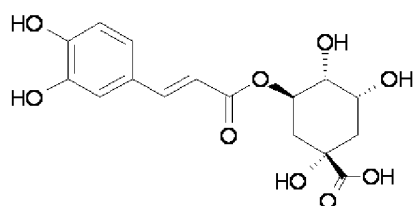


[0118] (式中、R 1、R 2、R 3、R 4、R 5およびR 6は、前記と同義である。

)で表される化合物が挙げられ、具体的にはケルセチン、イソラムネチン、ケンフェロール、タマリキセチン、ケンフェライド、ケンフェロールーフェネオスペリジン等が挙げられる。

[0119] 「クロロゲン酸」とは、キナ酸に1個のカフェ酸(上記式I V-a)がエステル結合したエステル化合物をいい、例えば、上記式(I V-c)で示される化合物等が挙げられる。クロロゲン酸として好ましくは、式：

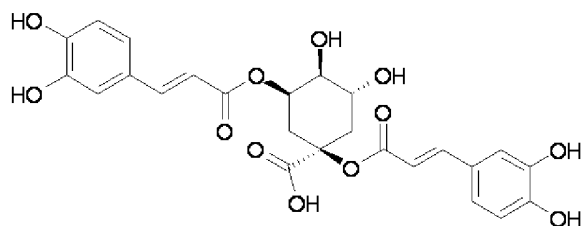
[0120] [化57]



[0121] で示される化合物等が挙げられる。

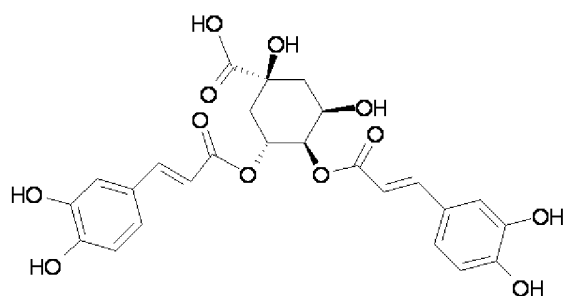
[0122] 「ジカフェオイルキナ酸」とは、キナ酸に2個のカフェ酸(上記式I V-a)がエステル結合したジエステル化合物をいい、例えば、上記式(I V-d)で示される化合物等が挙げられる。ジカフェオイルキナ酸として好ましくは、式：

[0123] [化58]



[0124] で示される化合物、式：

[0125] [化59]



[0126] で示される化合物等が挙げられる。

[0127] 本発明の態様の化合物としては、具体的に、下記合成実施例に記載の（化合物 1）から（化合物 40）の化合物が挙げられる。リパーゼ阻害活性の点から、合成実施例 1 に記載の（化合物 1）及び（化合物 2）、合成実施例 2 に記載の（化合物 3）及び（化合物 4）、合成実施例 3 に記載の（化合物 5）及び（化合物 6）、合成実施例 5 に記載の（化合物 15）及び（化合物 16）、並びに合成実施例 13 に記載の（化合物 33）、（化合物 34）、（化合物 35）、（化合物 36）、（化合物 37）、（化合物 38）、（化合物 39）及び（化合物 40）が好ましい。活性の点でより好ましくは、合成実施例 1 に記載の（化合物 1）及び（化合物 2）、並びに合成実施例 3 に記載の（化合物 5）及び（化合物 6）、合成実施例 5 に記載の（化合物 15）及び（化合物 16）、並びに合成実施例 13 に記載の（化合物 33）、（化合物 34）、（化合物 35）及び（化合物 36）である。

[0128] 本発明の更なる態様として、少なくとも 1 種以上のフラボノール化合物に対して、カフェ酸、没食子酸、クロロゲン酸、ジカフェオイルキナ酸、カテキン、ガロカテキン、カテキンガレート、およびガロカテキンガレートからなる群から選ばれた少なくとも 1 種以上の成分をポリフェノールオキシダーゼの存在下で作用させて得られる生成物が挙げられる。該生成物には、未反応物及び副生成物が混在してもよい。

本発明に係る生成物として具体的には、ケルセチン、イソラムネチン、ケンフェロール、タマリキセチン、ケンフェライド及びケンフェロール-7-ネオヘスペリジンから選ばれた少なくとも 1 種以上に対し、カフェ酸、没食子

酸、クロロゲン酸、カテキンもしくはジカフェオイルキナ酸の少なくとも 1 種以上をポリフェノールオキシダーゼと共に作用させた生成物が挙げられる。リパーゼ阻害活性の点から、ケルセチンに対し、カフェ酸、没食子酸、クロロゲン酸、カテキンおよびジカフェオイルキナ酸から選ばれた少なくとも 1 種以上をポリフェノールオキシダーゼと共に反応させた生成物が好ましい。活性の点でより好ましくは、ケルセチンに対し、カフェ酸、クロロゲン酸、カテキンおよびジカフェオイルキナ酸から選ばれた少なくとも 1 種以上をポリフェノールオキシダーゼと共に反応させた生成物が好ましい。

[0129] 上記の化合物の出発物質であるフラボノール化合物、ならびにカフェ酸、没食子酸、クロロゲン酸、ジカフェオイルキナ酸、カテキン、ガロカテキン、カテキンガラートおよびガロカテキンガラートは市販されているものを使用可能である。

あるいは、フラボノール化合物は、タマネギ、緑茶、タマネギ、リンゴ、ソバ、ダッタンソバ、ブロッコリー、ハウレン草、ケール、パセリ、松の葉、赤ワイン、ブドウ、イチヨウ葉、イラクサなどの天然材料から抽出して得ることも出来る。

また、没食子酸は、ゴボウ、レンコン、ゲンノショウコ、ラズベリー、栗皮、ガラナ、グアバ、月桂樹、ザクロ、サンザシ、ツバキ、フキタンポポなどの天然材料から抽出して得ることも出来る。

また、カフェ酸、クロロゲン酸およびジカフェオイルキナ酸は、コーヒー豆、ヨモギ、カンショ茎葉、シュンギク、コゴミ、ウド、フキ、シドケ、エゾウコギ、チョウセンアザミ、エキナセアなどの天然材料から抽出して得ることも出来る。

また、カテキン、ガロカテキン、カテキンガラートおよびガロカテキンガラートは、緑茶、烏龍茶、ココア、松樹皮、ブドウ種子などの天然材料から抽出して得ることも出来る。

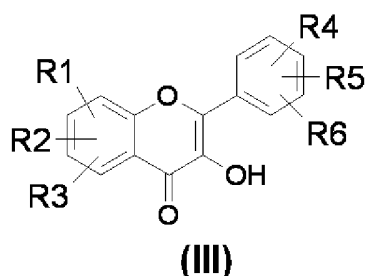
[0130] 本発明で使用するポリフェノールオキシダーゼとしては、例えばラッカーゼ、ビリルビンオキシダーゼ、パーオキシダーゼ、アスコルビン酸オキシダ



ーゼ、セルロプラスミン等を挙げることができる。その中で、収率の点でラッカーゼが好ましい。ラッカーゼは、植物、動物、微生物に広く存在することが知られており、植物由来、微生物由来のラッカーゼが好ましい。微生物由来のラッカーゼとしては、例えば細菌、真菌（糸状菌及び酵母を含む）に由来するものが挙げられる。具体的には、アスペルギルス（*Aspergillus*）属；ニューロスポラ（*Neurospora*）属；ピリキュリア・オリザエ（*P. oryzae*）などのピリキュリア（*Piricularia*）属；トラメテス・ビローサ（*T. villosa*）、トラメテス・バーシカラー（*T. versicolor*）等のハウロクタケ（*Trametes*）属；リゾクトニア・ソラニ（*R. solani*）等のリゾクトニア（*Rhizoctonia*）属；コプリヌス・シネレウス（*C. cinereus*）等のコプリヌス（*Coprinus*）属；コリオルス・ヒルスツス（*C. hirsutus*）、コリオルス・バーシカラー（*C. versicolor*）等のコリオルス（*Coriolus*）属に由来するものが例示できる。また、市販されているラッカーゼとして、「ラッカーゼダイワ Y 120」（天野エンザイム（株））等が例示される。また果実、野菜、キノコ、微生物などから調製したポリフェノールオキシダーゼを使用することもできる。これらのラッカーゼは、単独で用いても、2種以上を併用してもよい。

[0131] 酸化重合反応は、式（III）

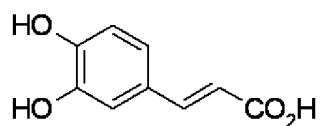
[0132] [化60]



[0133] （式中、R 1、R 2、R 3、R 4、R 5およびR 6は、上記〔1〕と同義である。）

で示される少なくとも 1 種以上のフラボノール化合物と、  
以下の構造式、

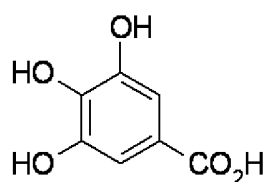
[0134] [化61]



(IV-a)

[0135] で示される化合物（即ち、カフェ酸）、

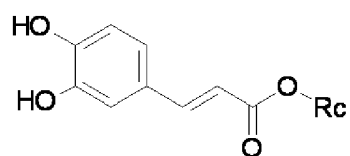
[0136] [化62]



(IV-b)

[0137] で示される化合物（即ち、没食子酸）、

[0138] [化63]

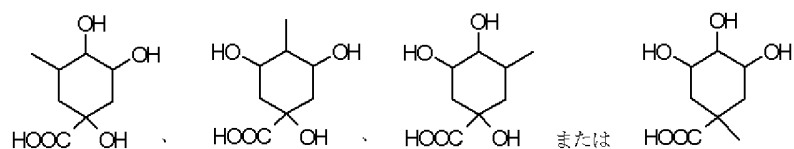


(IV-c)

[0139] （式（IV-c）中、

Rc は、下記式

[0140] [化64]

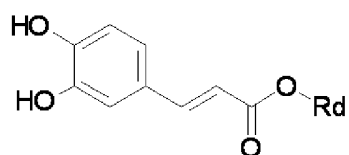


[0141] で示される基である。）、

で示される化合物（即ち、クロロゲン酸）、

[0142]

[化65]

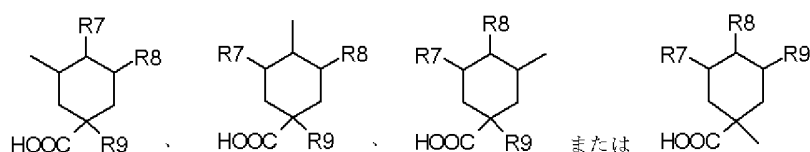


(IV-d)

[0143] [式 (IV-d) 中、

Rd は、下記式

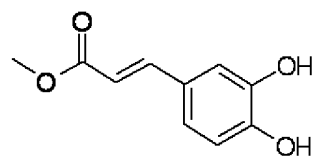
[0144] [化66]



[0145] (各式中、

R7、R8およびR9のうちのいずれか1つの基は、式：

[0146] [化67]



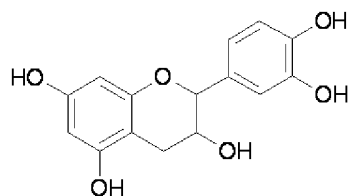
[0147] で示される基であり；そして、

R7、R8およびR9のうちの残りの2つの基は、水酸基である。）

で示される基である。]

で示される化合物（即ち、ジカフェオイルキナ酸）、

[0148] [化68]

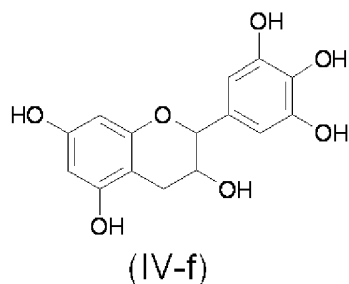


(IV-e)

[0149] で示される化合物（即ち、カテキン）、

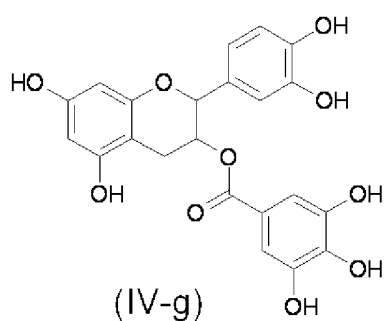
[0150]

[化69]



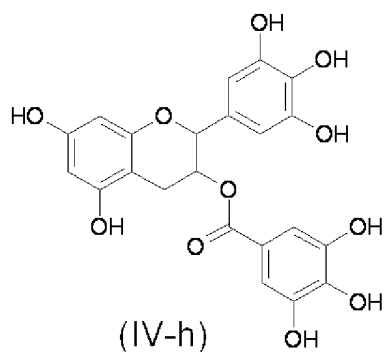
[0151] で示される化合物（即ち、ガロカテキン）、

[0152] [化70]



[0153] で示される化合物（即ち、カテキンガレート）、および

[0154] [化71]



[0155] で示される化合物（即ち、ガロカテキンガレート）

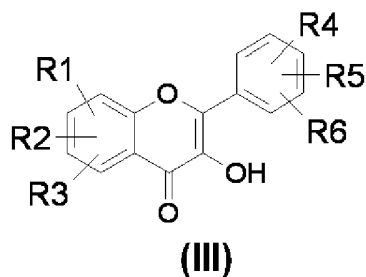
から成る群より選択される化合物の少なくとも１種以上の成分を組み合わせ、ポリフェノールオキシダーゼの存在下、pH 3～7、好ましくはpH 4～6の水溶液中で、20～80℃、好ましくは40～60℃にて、1分～60分間、好ましくは1分～30分間行う。ポリフェノールオキシダーゼであるラッカーゼダイワY120の使用量は、出発物質100mgに対して、1mg～100mg、好ましくは10mg～50mgである。当該酸化重合反

応は、反応液に対して、等量～2倍量、好ましくは等量の有機溶媒、好ましくはエタノールを加えて酵素を失活させることにより終了させることができる。

[0156] その後、必要に応じて、重合反応によって得られた生成物の精製もしくは反応位置の異なる異性体の分離を行う場合は、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HP-20、HP-21、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分離を行うことができる。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。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。また、トリフルオロ酢酸などを添加してpHを調整してもよい。

[0157] あるいは、酸化重合して得られた生成物は、式（III）

[0158] [化72]



[0159] （式中、R1、R2、R3、R4、R5およびR6は、上記[1]と同義で

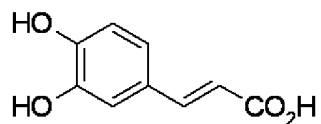
ある。)

で示される少なくとも 1 種以上のフラボノール化合物を含む天然材料に対し

、

以下の構造式、

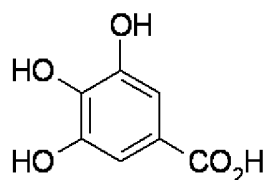
[0160] [化73]



(IV-a)

[0161] で示される化合物（即ち、カフェ酸）、

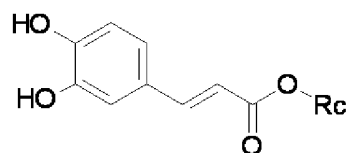
[0162] [化74]



(IV-b)

[0163] で示される化合物（即ち、没食子酸）、

[0164] [化75]

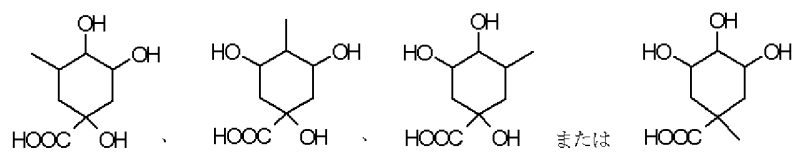


(IV-c)

[0165] (式 (IV-c) 中、

Rc は、下記式

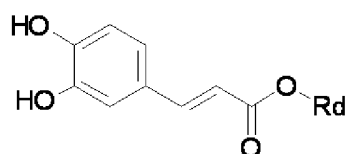
[0166] [化76]



[0167] で示される基である。)、

で示される化合物（即ち、クロロゲン酸）、

[0168] [化77]

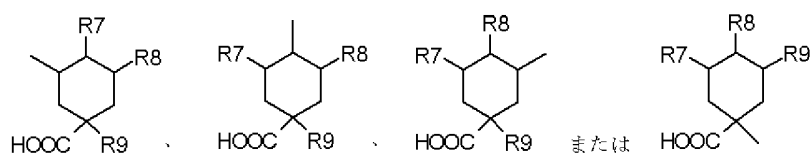


(IV-d)

[0169] [式 (IV-d) 中、

Rd は、下記式

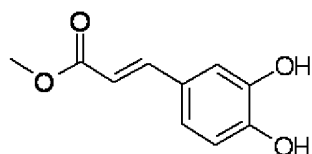
[0170] [化78]



[0171] (各式中、

R7、R8およびR9のうちのいずれか1つの基は、式：

[0172] [化79]



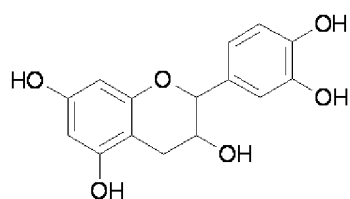
[0173] で示される基であり；そして、

R7、R8およびR9のうちの残りの2つの基は、水酸基である。）

で示される基である。]

で示される化合物（即ち、ジカフェオイルキナ酸）、

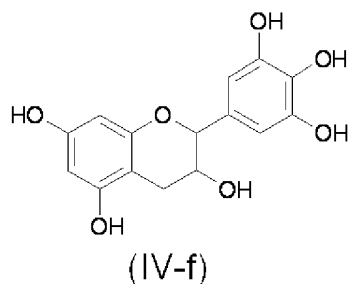
[0174] [化80]



(IV-e)

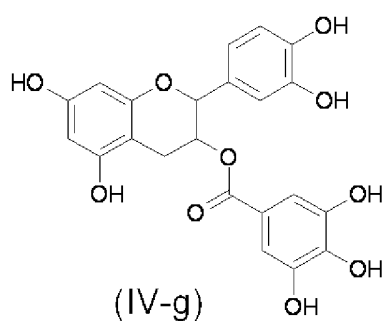
[0175] で示される化合物（即ち、カテキン）、

[0176] [化81]



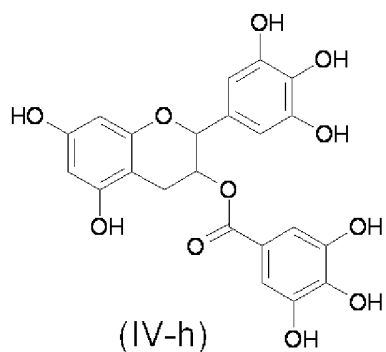
[0177] で示される化合物（即ち、ガロカテキン）、

[0178] [化82]



[0179] で示される化合物（即ち、カテキンガレート）、および

[0180] [化83]



[0181] で示される化合物（即ち、ガロカテキンガレート）

から成る群より選択される化合物の少なくとも1種以上の成分を含む天然材料を組み合わせ、同様にポリフェノールオキシダーゼで処理することによって生成することも可能である。該反応は、上記酸化重合反応と同様の条件で行うことができる。

[0182] 上記天然材料としては、植物（例、タマネギ、緑茶、タマネギ、リンゴ、ソバ、ダッタンソバ、ブロッコリー、ハウレン草、ケール、パセリ、松の葉



、赤ワイン、ブドウ、イチヨウ葉、イラクサなど）等を用いることができる。該天然材料は、破碎もしくは磨砕したものに加水した水溶液を用いる他、天然材料を以下の方法にて抽出した抽出物を同様に加水して水溶液にしたものを用いてもよい。天然材料によって、その抽出方法は若干異なることもあるが、一般的には、以下の手法によって調製される。すなわち、該天然材料は生のまま抽出に供してもよいが、抽出効率を考えると、細切、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、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、通常1℃～100℃、好ましくは20℃～90℃である。抽出時間は抽出対象となる天然材料、抽出溶媒の種類や抽出温度によっても異なるが、4時間～14日間程度とするのが適切である。

[0183] 抽出溶媒としては、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。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。

[0184] 上記の抽出溶媒の中では、本発明においては水又は有機溶媒、もしくはそれらの混合溶媒を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、酢酸エチル、アセトン、クロロホルム、ジクロロメタン、アセトニトリル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。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特に好ましく、エーテル類としては、ジエチルエーテルが特に好ましい。

- [0185] 本発明に係る化合物もしくは生成物は、優れたリパーゼ阻害作用を有し、毒性が小さいので、リパーゼに関連する状態の予防および改善に使用され得る。
- [0186] 「リパーゼを阻害する」とは、脂肪の主成分であるトリアシルグリセロールのエステル結合を加水分解する、リパーゼの酵素としての機能の特異的に阻害して、その活性を消失若しくは減弱することを意味する。例えば、後述する生理活性試験実施例の条件に基づいて、リパーゼの機能の特異的に阻害することを意味する。
- [0187] 本発明に係る化合物もしくは生成物は、優れたリパーゼ阻害作用を有するので、本発明に係る化合物もしくは生成物を、対象（例えば、哺乳動物、好ましくは、ヒト、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル）に摂取させることにより、該対象においてリパーゼを阻害し、リパーゼに関連する状態を予防および改善することができる。
- [0188] 本発明に係る化合物もしくは生成物より選択した1種又は2種以上の摂取量は、摂取対象の状態、年齢、抽出物の調製方法、摂取形態、摂取経路等によって異なるが、ヒト成人で0.01g～20g／日程度であり、好ましくは0.05g～10g／日程度、より好ましくは0.1g～3g／日程度である。これを1回に摂取させることもできるが、必要に応じて2～5回に分割して摂取させることもできる。
- [0189] 本発明によって得られた化合物もしくは生成物を、そのままでも用いることができるが、濃縮、乾固したものを水や有機溶媒に再度溶解したり、或いはリパーゼ阻害作用を損なわない範囲で脱色、脱臭、脱塩等の精製処理を行ったり、イオン交換樹脂等を用いたカラムクロマトグラフィーによる分画処理を行った後に用いてもよい。また保存のため、精製処理の後凍結乾燥し、用時に溶媒に溶解して用いることもできる。本発明においては、上記植物の上記溶媒による抽出物又は前記処理物をそのまま、或いは水、低級アルコール等の水性担体、乳剤、ゲル、クリーム等の基剤に含有させたり、粉末化或いは顆粒化して組成物とする。また、リポソーム等のベシクルやマイクロカ

プセル等に内包させることもできる。

[0190] さらに、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等のセルロース及びその誘導体、コムギデンプン、トウモロコシデンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、デキストリン等のデンプン及びその誘導体、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム等の天然高分子化合物、ブドウ糖、マルトース、ソルビトール、マルチトール、マンニトール等の糖及びその誘導体、塩化ナトリウム、炭酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム等の無機塩類などの賦形剤、グアーガム、合成ケイ酸アルミニウム、ステアリン酸、高分子ポリビニルピロリドン、乳糖などの結合剤、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000などの滑沢剤、アジピン酸、ステアリン酸カルシウム、白糖などの崩壊剤、ショ糖脂肪酸エステル、大豆レシチン、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンモノステアリン酸エステルなどの界面活性剤、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシビニルポリマー、キサンタンガム、ゼラチンなどの増粘剤、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー分散液、カラメル、カルナウバロウ、セラック、白糖、プルラン等のコーティング剤、クエン酸、クエン酸ナトリウム、酢酸、酢酸ナトリウム、水酸化ナトリウムなどのpH調整剤、アスコルビン酸、酢酸トコフェロール、天然ビタミンE、没食子酸プロピル等の抗酸化剤、アスパルテーム、カンゾウエキス、サッカリン等の矯味剤、安息香酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム、ソルビン酸、ソルビン酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸ブチル等の防腐剤、ベンガラ、黄酸化鉄、黒酸化鉄、カルミン、食用青色1号、食用黄色4号、食用黄色4号アルミニウムレーキ、食用赤色2号、銅クロロフィリンナトリウムなどの着色剤といった添加剤を含有させることができる。

[0191] 本発明に係る化合物もしくは生成物は、経口摂取の際の安全性に優れるため、経口摂取という簡便な方法で、又は外用などの方法で適用され得る。本発明においては、化合物もしくは生成物から選ばれる1種又は2種以上をそのまま摂取してもよく、また各種添加剤等とともに摂取してもよい。さらに

、各種担体又は基剤や添加剤等を使用して製剤化し、糖衣錠やフィルムコーティング剤を含む錠剤、丸剤、カプセル剤、アンプル剤、シロップ剤、懸濁剤、乳剤、エリキシル剤、ドロップス剤、トローチ剤、チュアブル剤、散剤、顆粒剤等の形状で摂取することもできる。

[0192] 本発明に係る化合物または生成物は、優れたリパーゼ阻害活性を有するので、飲食品として摂取した場合にも効果が期待できる。

[0193] 本発明の「飲食品」は、飲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、厚生労働省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、さらにダイエット用飲食品も包含される。

該「ダイエット用飲食品」としては、例えば、ダイエタリーサプリメント等が挙げられる。

[0194] 上記「飲食品」としては、例えば、茶飲料、清涼飲料、健康食品等が挙げられる。

該「茶飲料」としては、液体茶（例、液体緑茶、液体烏龍茶、液体紅茶、液体混合茶）、茶葉（例、緑茶葉、烏龍茶葉、紅茶葉、緑茶葉、混合茶葉）、茶飲料を乾燥させて得た粉末茶（例、粉末緑茶、粉末烏龍茶、粉末紅茶、粉末混合茶）等が挙げられる。

該「清涼飲料」としては、上記茶飲料以外の清涼飲料であれば特に限定されないが、例えば、ジュース、コーヒー、ココア等が挙げられる。

該「健康食品」としては、自体公知の健康食品が挙げられ特に限定されないが、例えば、錠剤、カプセル、散剤、顆粒、懸濁剤、チュアブル剤、シロップ剤等の形態に調製してもよく、また、菓子、ゼリー、アイスクリーム等の冷菓、ヨーグルトおよび牛乳等の乳製品、並びに、プリン、ムース、ババロアおよびドレッシング等の各種乳化飲食品に添加してもよい。

[0195] 本発明の飲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る、いずれも、当該技術分野で自体公知の方法により製造することができる。

[0196] 飲食品組成物における、本発明に係る化合物または生成物より選択した1種又は2種以上の含量は、植物の抽出条件や添加形態、剤形、摂取形態などにより異なるが、通常0.05重量%～100重量%、好ましくは0.5重量%～90重量%である。特に、抽出物としても、通常0.05重量%～100重量%、好ましくは0.5重量%～90重量%である。

[0197] 本発明の飲食品組成物は、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。

[0198] また、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サルなどの動物用の飼料に添加することもできる。

さらに、本発明に係る化合物または生成物を、外用剤に添加し、皮膚外用剤、香粧品等として提供することもできる。

[0199] 本発明に係る化合物または生成物は、脂肪の加水分解及び吸収を有効に阻害し、糖質の分解を有効に阻害し、更に抗酸化作用を有している。従って、本発明に係る化合物または生成物は、リパーゼに関連する疾患、例えば、脂肪吸収抑制剤、食後高脂血症、脂質代謝異常症の予防又は改善剤、抗肥満剤、インスリン抵抗性改善剤、血中インスリン濃度改善剤又は低下剤等の各種医薬組成物の活性成分として使用することができる。また、本発明に係る医薬組成物は、アクネ菌などのヒトの皮膚常在菌が産生するリパーゼを阻害し、過酸化脂質の生成を抑制することによって、ざ瘡などの細菌性リパーゼお

よび脂質の過酸化に起因する皮膚疾患や体臭の予防、改善に使用することができる。

[0200] 本発明に係る医薬組成物を使用する場合、本発明によって得られた化合物もしくは生成物より選択した1種又は2種以上の投与量は、投与対象（患者など）の状態、病態、年齢、抽出物の調製方法、剤形、投与形態、投与経路等によって異なるが、ヒト成人で0.01g～20g／日程度であり、好ましくは0.05g～10g／日程度、より好ましくは0.1g～3g／日程度である。これを1回に投与することもできるが、必要に応じて2～5回に分割して投与することもできる。

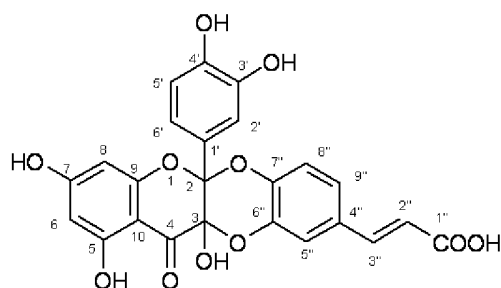
[0201] また、化合物[1]は、単一の立体異性体、ラセミ化合物、またはエナンチオマーとジアステレオマーとの混合物として存在してもよい。該化合物は、幾何異性体としても存在してもよい。そのような単一の立体異性体、ラセミ化合物及びそれらの混合物、並びに幾何異性体の全ては、本発明の範囲内にあることが意図される。

## 実施例

[0202] 次に、実施例により本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら限定されるものではない。以下に、合成実施例、合成参考例、生理活性試験実施例を記す。

[0203] 合成実施例1（構造を下記に示す化合物の合成例）

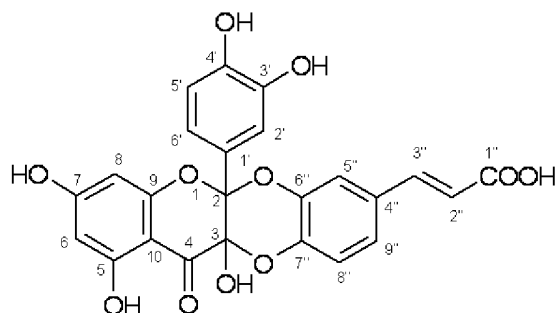
[0204] [化84]



(化合物1)

[0205]

[化85]



(化合物2)

[0206] ケルセチン・2水和物（720mg）とカフェ酸（270mg）を精製水1Lに溶解し、50℃、30分間水浴中で加温した後、精製水で5mg/mLに調製したラッカーゼダイワY120（天野エンザイム(株)）を100mL添加して1分間攪拌し、エタノール1Lを添加して酵素反応を止めた。この反応液を減圧下で濃縮乾固した試料を精製水に溶解し、セップパックC18（Waters）に負荷して精製水で洗浄後、30%エタノール水溶液100mLで溶出した。30%エタノール溶出画分を減圧下で濃縮乾固後、その画分を2mLの50%エタノール水溶液に溶解して500μLを4回に分けてインジェクションしてHPLCにより精製した。保持時間42.01分、43.16分の画分から、分子量480の2つの成分（12mgと7mg）を得た。HPLCの構成機器および測定条件は以下に示す。なお、HPLCでの分子量480の成分の検出はLC/MSにて行い、フォトダイオードアレイ検出器によって同時にUVスペクトルも測定した（図1～3参照）。LC/MSおよびフォトダイオードアレイ検出器の構成機器および測定条件を以下に示す。

（HPLC構成機器）

ポンプ：日立 Lachrom Elite L-2130（日立製作所製）

検出器：日立 Lachrom Elite L-2455（日立製作所製）

オートインジェクター：日立 Lachrom Elite L-2200（日立製作所製）

フラクションコレクター：ADVANTEC SF-3120（ADVANTEC製）

（HPLC測定条件）

カラム : CAPCELL PAK AQ S-5  $\mu$ m、20x250mm (資生堂製)

溶媒 : 0.05%トリフルオロ酢酸-35%アセトニトリル水溶液

流速 : 6 mL/min

検出波長 : 280nm

(LC/MS分析装置)

LC : Waters Alliance 2695

検出器 : Waters 2996 Photodiode array detector (Waters社製)

検出器 : Waters Quattro micro API (Waters社製)

イオン化法 : ESI

(LC/MS分析条件)

カラム : CAPCELL PAK AQ S-3  $\mu$ m、2x250mm (資生堂製)

グラジエント条件 : 0分 (A液/B液 = 100 : 0)、100分 (A液/B液 = 0 : 100)、注入量 : 1  $\mu$ L、流速 : 0.2 mL/min、溶媒 : A液 0.05%トリフルオロ酢酸-10%アセトニトリル水溶液、B液 0.05%トリフルオロ酢酸-80%アセトニトリル水溶液

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, MeOH- $d_4$ ) : 表1に示す。

$^{13}\text{C-NMR}$  (400MHz, MeOH- $d_4$ ) : 表2に示す。

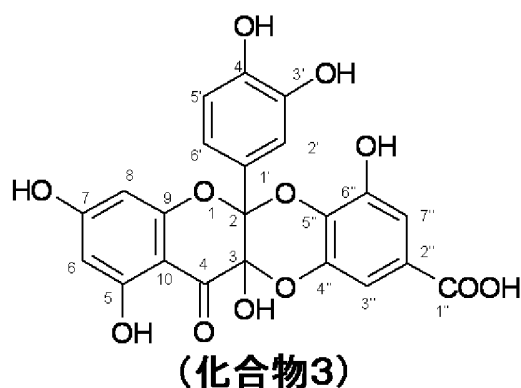
NMR測定機器は、Bruker Avance 400(400MHz) (Bruker BioSpin KK) を使用した。なお、プロトンの結している炭素の帰属は2次元NMR (HSQC) を測定して帰属を行い、全体の推定構造は2次元NMR (HMBC) によって帰属を行った。各成分のNMR解析の結果、各成分の構造的違いは平面構造として(化合物1)もしくは(化合物2)と推定されたが、NMR解析では(化合物1)と(化合物2)の区別は出来ない。

[0207] 合成実施例2 (構造を下記に示す化合物の合成例)

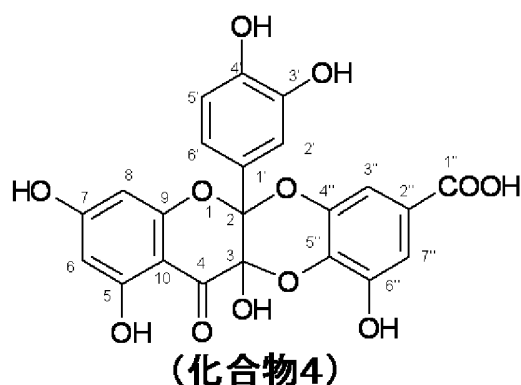
[0208]



[化86]



[0209] [化87]



[0210] ケルセチン・2水和物（720mg）と没食子酸（300mg）を精製水1Lに溶解し、50℃、30分間水浴中で加温した後、5mg/mLに調製したラッカーゼダイワY120（天野エンザイム(株)）を100mL添加して1分間攪拌し、更にエタノール1Lを添加して酵素反応を止めた。この反応液を減圧下で濃縮乾固した試料を精製水に溶解し、セップパックC18（Waters）に負荷し、精製水で洗浄後、30%エタノール水溶液100mLで溶出し、30%エタノール溶出画分を減圧下で濃縮乾固後、その画分を2mLの50%エタノール水溶液に溶解して500μLを4回に分けてインジェクションしてHPLCにより精製した。保持時間27.2分、28.3分の画分から、分子量470の1つの成分（75mg）を得た。HPLCの構成機器および測定条件は以下に示す。なお、HPLCでの分子量480の成分の検出はLC/MSにて行い、フォトダイオードアレイ検出器によって同時にUVスペクトルも測定した（図4～6参照）。LC/MSおよびフォ

トダイオードアレイ検出器の構成機器および測定条件を以下に示す。

(HPLC構成機器)

ポンプ：日立 Lachrom Elite L-2130 (日立製作所製)

検出器：日立 Lachrom Elite L-2455 (日立製作所製)

オートインジェクター：日立 Lachrom Elite L-2200 (日立製作所製)

フラクションコレクター：ADVANTEC SF-3120 (ADVANTEC製)

(HPLC測定条件)

カラム：CAPCELL PAK AQ S-5  $\mu$ m、20x250mm (資生堂製)

溶媒：0.05%トリフルオロ酢酸-25%アセトニトリル水溶液

流速：6 mL/min

検出波長：280nm

(LC/MS分析装置)

LC：Waters Alliance 2695

検出器：Waters 2996 Photodiode array detector (Waters社製)

検出器：Waters Quattro micro API (Waters社製)

イオン化法：ESI

(LC/MS分析条件)

カラム：CAPCELL PAK AQ S-3  $\mu$ m、2x250mm (資生堂製)

グラジエント条件：0分 (A液/B液=100:0)、100分 (A液/B液=0:100)、注入量：1  $\mu$ L、流速：0.2 mL/min、溶媒：A液 0.05%トリフルオロ酢酸-10%アセトニトリル水溶液、B液 0.05%トリフルオロ酢酸-80%アセトニトリル水溶液

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 表1に示す。

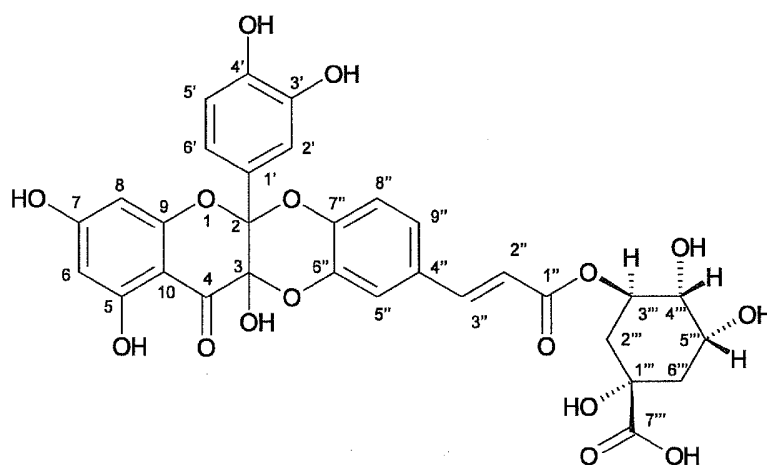
$^{13}\text{C-NMR}$  (400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 表2に示す。

NMR測定機器は、Bruker Avance 400(400MHz) (Bruker BioSpin KK) を使用した。なお、プロトンの結合している炭素の帰属は2次元NMR (HSQC) を測定して帰属を行い、全体の推定構造は2次元NMR (HMBG) によって帰属を行った。各成分のNMR解析の結果、平面構造として(化合

物 3) もしくは (化合物 4) のいずれかと推定されたが、NMR 解析では (化合物 3) と (化合物 4) の区別は出来ない。

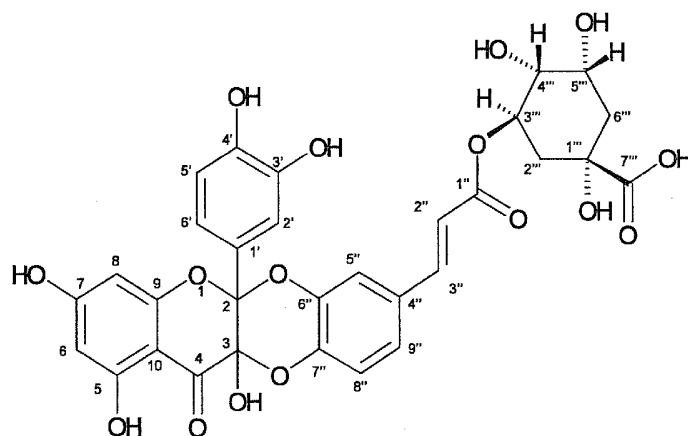
[0211] 合成実施例 3 (構造を下記に示す化合物の合成例)

[0212] [化88]



(化合物 5)

[0213] [化89]



(化合物 6)

[0214] ケルセチン・2水和物 (500mg) とクロロゲン酸 (250mg) を精製水 1000mL に溶解し、50℃、1 分間インキュベーターで加温した後、5mg/mL に調製したラッカーゼダイワ Y120 (天野エンザイム(株)) を 100μL 添加して 1 分間攪拌し、更にエタノール 1000mL を添加して酵素反応を止めた。この反応液を減圧下で濃縮乾固した試料を精製水に溶解し、セップパック C18 (Waters) に負荷し、精製水で洗浄後

、30%エタノール水溶液100mLで溶出し、40%エタノール溶出画分を減圧下で濃縮乾固後、その画分を2mLの50%エタノール水溶液に溶解して500 $\mu$ Lを4回に分けてインジェクションしてHPLCにより精製した。保持時間33.7分、34.4分の画分から、分子量654の2つの成分（10mgと3mg）を得た。HPLCの構成機器および測定条件は以下に示す。なお、HPLCでの分子量654の成分の検出はLC/MSにて行い、フォトダイオードアレイ検出器によって同時にUVスペクトルも測定した（図7～9参照）。LC/MSおよびフォトダイオードアレイ検出器の構成機器および測定条件を以下に示す。

（HPLC構成機器）

ポンプ：PU-2087 PLUS（日本分光社製）

検出器：日立 Lachrom Elite L-2455（日立製作所製）

オートインジェクター：AS-2057 PLUS（日本分光社製）

フラクションコレクター：ADVANTEC SF-3120（ADVANTEC製）

（HPLC測定条件）

カラム：CAPCELL PAK AQ S-5 $\mu$ m、50x250mm（資生堂製）

溶媒：0.05%トリフルオロ酢酸25%アセトニトリル水溶液

流速：30 mL/min

検出波長：280nm

（LC/MS分析条件）

カラム：CAPCELL PAK AQ S-3 $\mu$ m、2x250mm（資生堂製）

グラジエント条件：0分（A液／B液＝100：0）、100分（A液／B液＝0：100）、注入量：1 $\mu$ L、流速：0.2 mL/min、溶媒：A液0.05%トリフルオロ酢酸10%アセトニトリル水溶液、B液0.05%トリフルオロ酢酸80%アセトニトリル水溶液

$^1\text{H}$ -NMR（400MHz，MeOH-d<sub>4</sub>）：表1に示す。

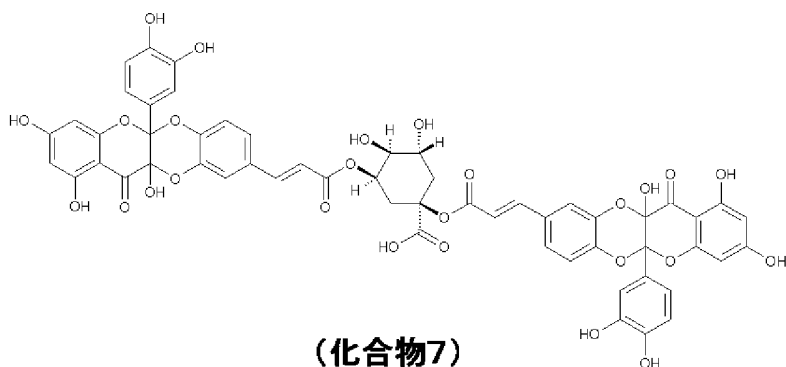
$^{13}\text{C}$ -NMR（400MHz，MeOH-d<sub>4</sub>）：表2に示す。

NMR測定機器は、Bruker Avance 400(400MHz)（Bruker BioSpin KK）を

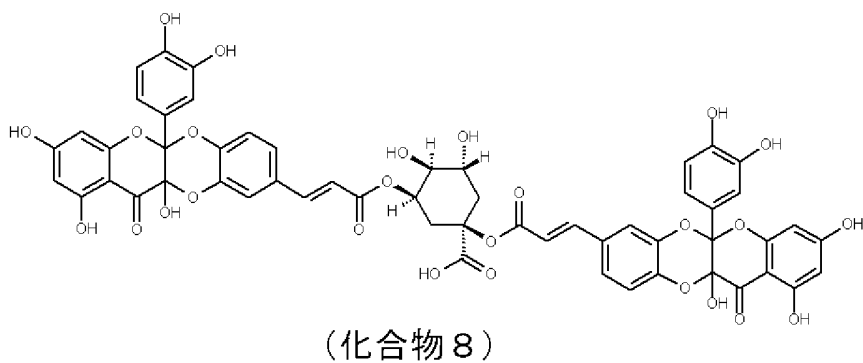
使用した。なお、プロトンの結合している炭素の帰属は2次元NMR（HSQC）を測定して帰属を行い、全体の推定構造は2次元NMR（HMBC）によって帰属を行った。各成分のNMR解析の結果、平面構造として（化合物5）もしくは（化合物6）のいずれかと推定されたが、NMR解析では（化合物5）と（化合物6）の区別はできない。

[0215] 合成実施例4（構造を下記に示す化合物の合成例）

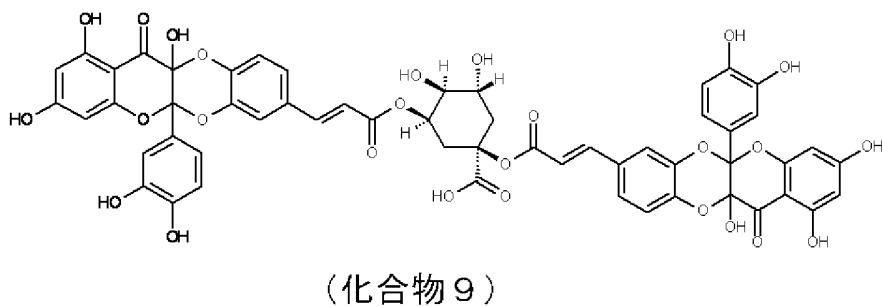
[0216] [化90]



[0217] [化91]

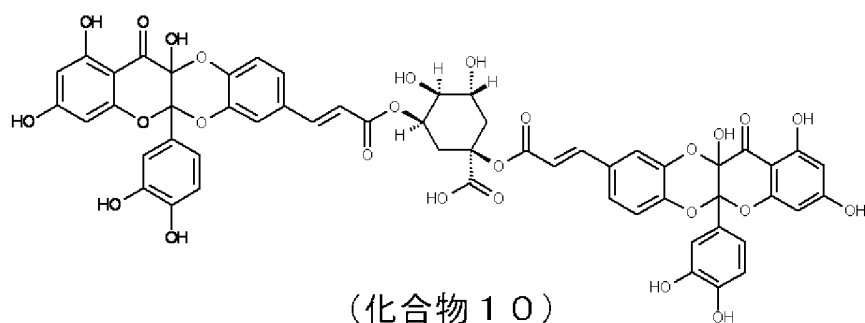


[0218] [化92]



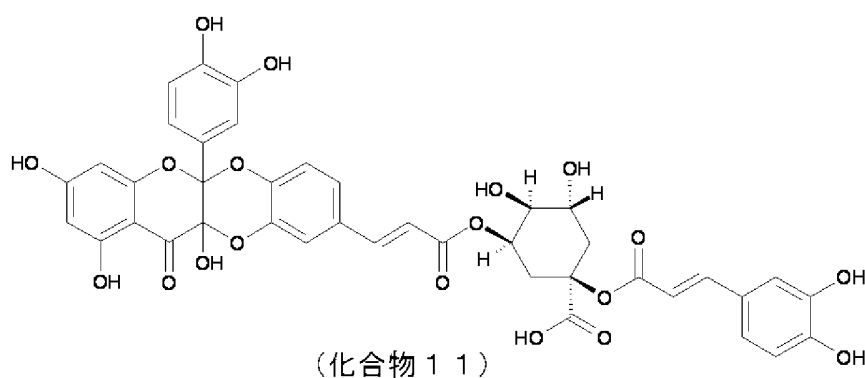
[0219]

[化93]



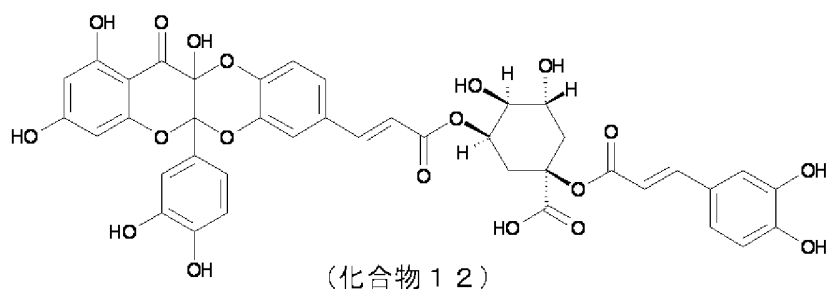
(化合物 10)

[0220] [化94]



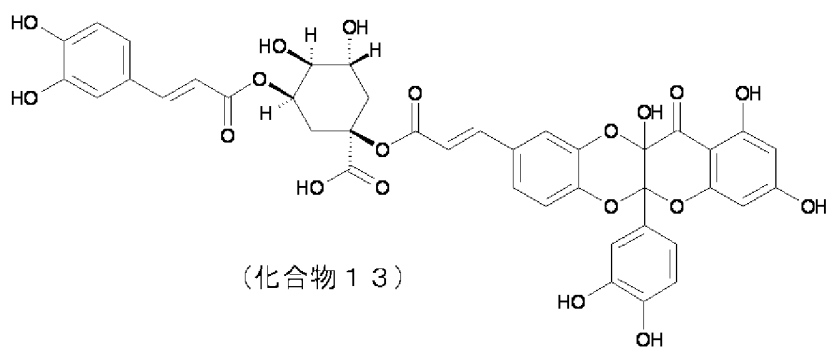
(化合物 11)

[0221] [化95]



(化合物 12)

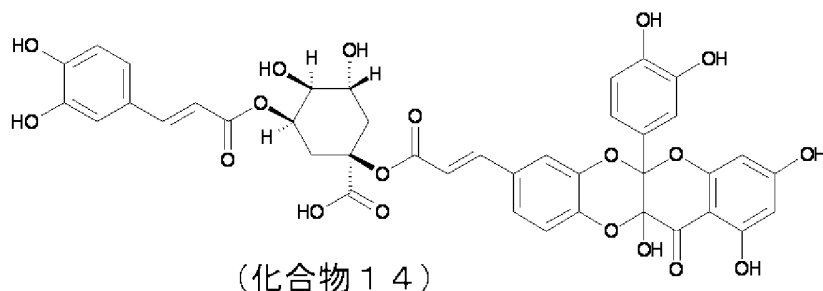
[0222] [化96]



(化合物 13)

[0223]

[化97]



[0224] ケルセチン・2水和物 ( $100\ \mu\text{g}$ ) と 1, 3-ジカフェオイルキナ酸 ( $100\ \mu\text{g}$ ) を精製水  $200\ \mu\text{L}$  に溶解し、 $50^\circ\text{C}$ 、1 分間インキュベーターで加温した後、 $5\ \text{mg/mL}$  に調製したラッカーゼダイワ Y 120 (天野エンザイム(株)) を  $10\ \mu\text{L}$  添加して 1 分間攪拌し、更にエタノール  $200\ \mu\text{L}$  を添加して酵素反応を止めた。この反応液  $1\ \mu\text{L}$  を LC/MS で選択的イオン解析モードで分析を行い、保持時間 35.0 分、35.5 分、35.9 分、36.2 分の画分から、分子量 816 の 4 つの成分も確認出来たことと、同時に測定したフォトダイオードアレイ検出器 (検出波長: 300nm) による各成分の UV スペクトルの分析の結果、ケルセチンの C 環に由来する 370 nm 近辺の吸収は消失し、A 環および B 環に由来する 280 nm 近辺の吸収のみが強く検出されることから、(化合物 11) から (化合物 14) の構造が生成していることが確認された (図 10、図 11 参照)。

また、保持時間 40.8 分、41.6 分、45.1 分、45.9 分の画分から、LC/MS で選択的イオン解析モードでの分析の結果、分子量 1116 の成分を確認出来たことと、各成分の UV スペクトルの分析の結果、ケルセチンの C 環に由来する 370 nm 近辺の吸収は消失し、A 環および B 環に由来する 280 nm 近辺の吸収のみが強く検出されることから、(化合物 7) から (化合物 10) の構造が生成していることが確認された (図 10 参照)。LC/MS およびフォトダイオードアレイ検出器の構成機器および測定条件は以下に示す。

(LC/MS 分析装置)

LC: Waters Alliance 2695

検出器：Waters 2996 Photodiode array detector (Waters社製)

検出器：Waters Quattro micro API (Waters社製)

イオン化法：ESI

$m/z$  817、 $m/z$  1117 選択的検出モード

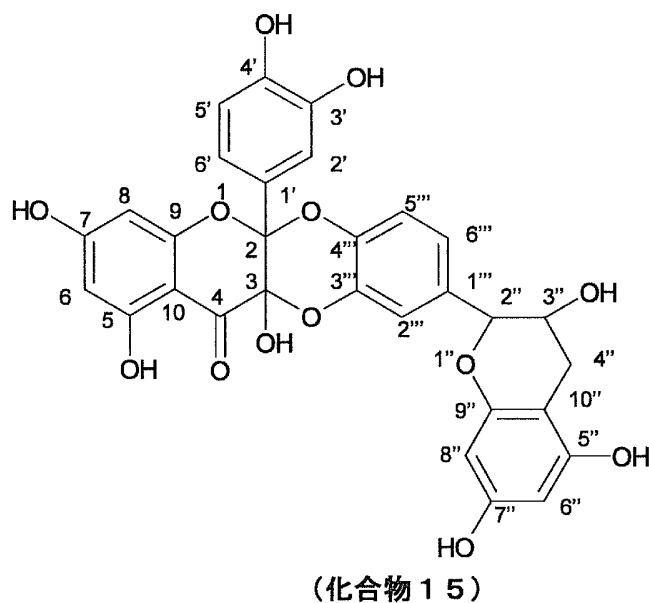
(LC/MS分析条件)

カラム：CAPCELL PAK AQ S- $3\mu\text{m}$ 、 $2\times 250\text{mm}$  (資生堂製)

グラジエント条件：0分 (A液/B液 = 100 : 0)、100分 (A液/B液 = 0 : 100)、注入量： $1\mu\text{L}$ 、流速：0.2 mL/min、溶媒：A液 0.05%トリフルオロ酢酸-10%アセトニトリル水溶液、B液 0.05%トリフルオロ酢酸-80%アセトニトリル水溶液

[0225] 合成実施例 5 (構造を下記に示す化合物の合成例)

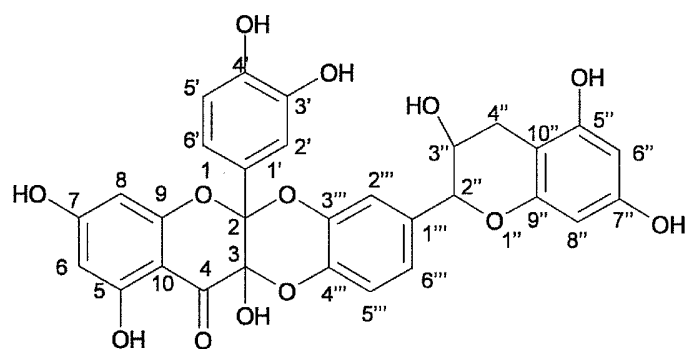
[0226] [化98]



[0227]



[化99]



(化合物 16)

[0228] ケルセチン・2水和物 (720mg) とカテキン 1 水和物 (200mg) を精製水 1000mL に溶解し、50℃、30 分間水浴中で加温した後、5mg/mL に調製したラッカーゼダイワ Y120 (天野エンザイム (株)) を 100mL 添加して 1 分間攪拌し、更にエタノール 1000mL を添加して酵素反応を止めた。この反応液を減圧下で濃縮乾固した試料を精製水に溶解し、セップパック C18 (Waters) に負荷し、精製水で洗浄後、30% エタノール水溶液 100mL で溶出し、30% エタノール溶出画分を減圧下で濃縮乾固後、以下の分取 HPLC により精製した。保持時間 38.4 分、39.2 分、39.8 分、40.4 分の画分から、分子量 590 の 4 つの成分を得た。なお、HPLC での分子量 590 の成分の検出は LC/MS にて行い、フォトダイオードアレイ検出器によって同時に UV スペクトルも測定した (図 12 ~ 14 参照)。LC/MS およびフォトダイオードアレイ検出器の構成機器および測定条件を以下に示す。

(HPLC 構成機器)

ポンプ：日立 Lachrom Elite L-2130 (日立製作所製)

検出器：日立 Lachrom Elite L-2455 (日立製作所製)

オートインジェクター：日立 Lachrom Elite L-2200 (日立製作所製)

フラクションコレクター：ADVANTEC SF-3120 (ADVANTEC 製)

(HPLC 測定条件)

カラム：CAPCELL PAK AQ S-5 $\mu$ m、20x250mm (資生堂製)

溶媒：0.05% トリフルオロ酢酸 25% アセトニトリル水溶液

流速：6 mL/min

検出波長：280nm

（LC/MS分析装置）

LC：Waters Alliance 2695

検出器：Waters 2996 Photodiode array detector（Waters社製）

検出器：Waters Quattro micro API（Waters社製）

イオン化法：ESI

（LC/MS分析条件）

カラム：CAPCELL PAK AQ S-3 $\mu$ m、2x250mm（資生堂製）

グラジエント条件：0分（A液/B液＝100：0）、100分（A液/B液＝0：100）、注入量：1 $\mu$ L、流速：0.2 mL/min、溶媒：A液0.05%トリフルオロ酢酸10%アセトニトリル水溶液、B液0.05%トリフルオロ酢酸80%アセトニトリル水溶液

$^1\text{H}$ -NMR（400MHz, MeOH- $d_4$ ）：表1に示す。

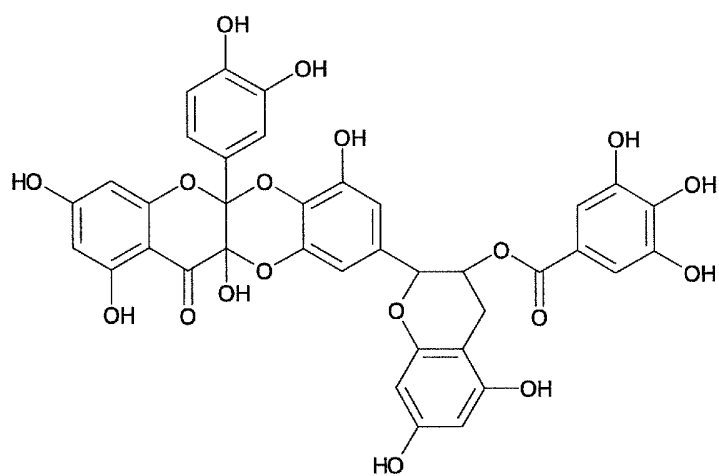
$^{13}\text{C}$ -NMR（400MHz, MeOH- $d_4$ ）：表2に示す。

NMR測定機器は、Bruker Avance 400（400MHz）（Bruker BioSpin KK）を使用した。なお、プロトンの結合している炭素の帰属は2次元NMR（HSQC）を測定して帰属を行い、全体の推定構造は2次元NMR（HMBC）によって帰属を行った。各成分のNMR解析の結果、平面構造として（化合物15）もしくは（化合物16）のいずれかと推定されたが、NMR解析では（化合物15）と（化合物16）の区別はできない。

[0229] 合成実施例6（構造を下記に示す化合物の合成例）

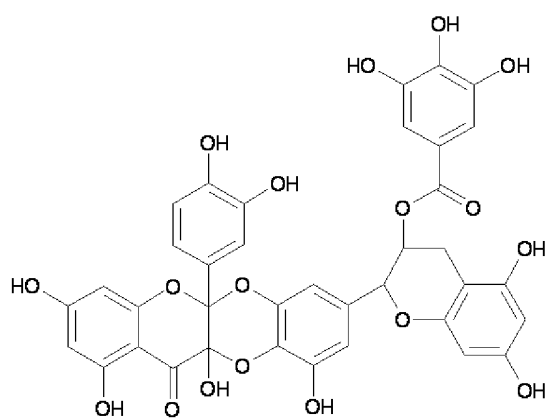
[0230]

[化100]



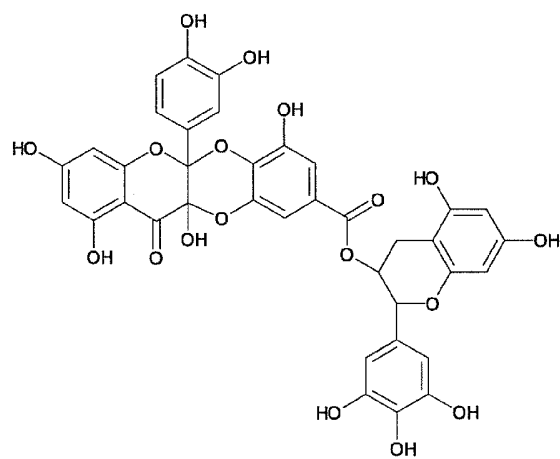
(化合物 17)

[0231] [化101]



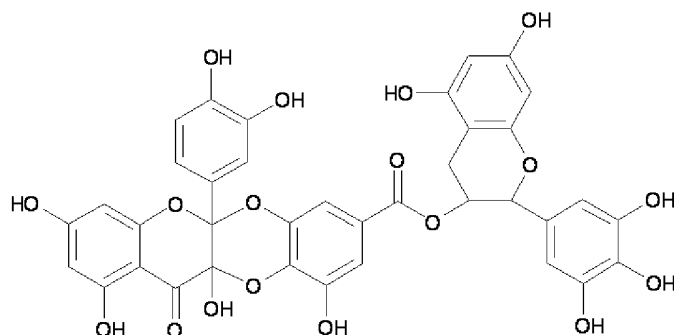
(化合物 18)

[0232] [化102]



(化合物 19)

[0233] [化103]



(化合物 20)

[0234] ケルセチン・2水和物 (100  $\mu$ g) と (–) –エピガロカテキンガラート (100  $\mu$ g) を精製水200  $\mu$ Lに溶解し、50℃、1分間でインキュベーターで加温した後、5mg/mLに調製したラッカーゼダイワY120 (天野エンザイム (株)) を10  $\mu$ L添加して1分間攪拌し、更にエタノール200  $\mu$ Lを添加して酵素反応を止めた。この反応液をLC/MSで分析を行い、保持時間19.0分、20.0分、33.3分、34.4分の画分から、分子量758の4つの成分を確認出来た。同時にフォトダイオードアレイ検出器によってUVスペクトルも測定した (図15～17参照)。各成分のUVスペクトルの分析の結果、ケルセチンのC環に由来する370nm近辺の吸収は消失し、A環およびB環とガロイル基に由来する280nm近辺の吸収のみが強く検出されることから、(化合物17) から (化合物20) の構造が生成していることが確認された。また、保持時間33.3分と34.4分のピークに関しては、マスマスペクトルでガロイル基が脱離したフラグメントイオンm/z 589.3が検出されていたことから、保持時間33.3分と34.4分のピークは、それぞれ (化合物17) もしくは (化合物18) であることが推定された。LC/MSおよびフォトダイオードアレイ検出器の構成機器および測定条件を以下に示す。

(LC/MS分析装置)

LC: Waters Alliance 2695

検出器: Waters 2996 Photodiode array detector (Waters社製)

検出器: Waters Quattro micro API (Waters社製)

イオン化法：ESI

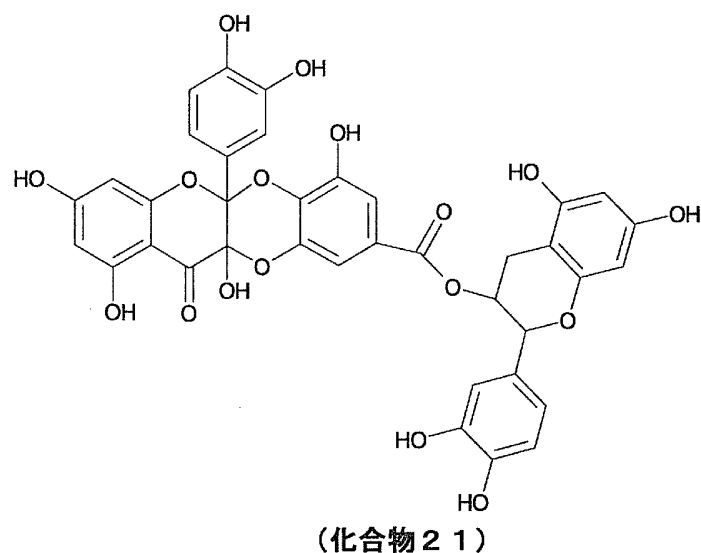
(LC/MS分析条件)

カラム：CAPCELL PAK AQ S-3 $\mu$ m、2x250mm (資生堂製)

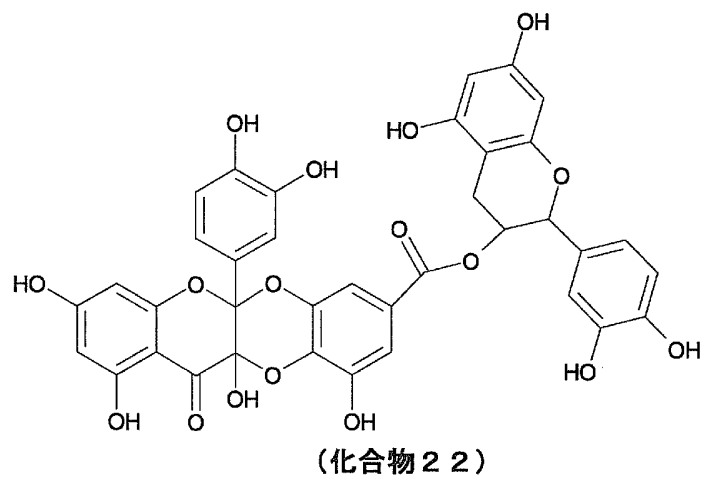
グラジエント条件：0分 (A液/B液=100:0)、100分 (A液/B液=0:100)、注入量：1 $\mu$ L、流速：0.2 mL/min、溶媒：A液0.05%トリフルオロ酢酸10%アセトニトリル水溶液、B液0.05%トリフルオロ酢酸80%アセトニトリル水溶液

[0235] 合成実施例6 (構造を下記に示す化合物の合成例)

[0236] [化104]



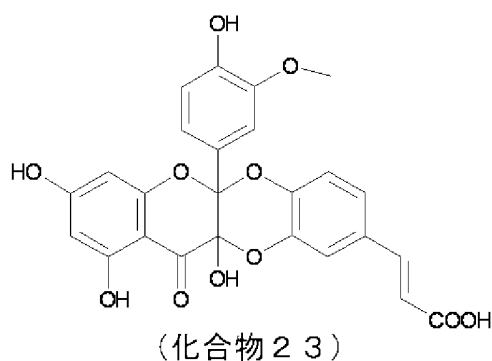
[0237] [化105]



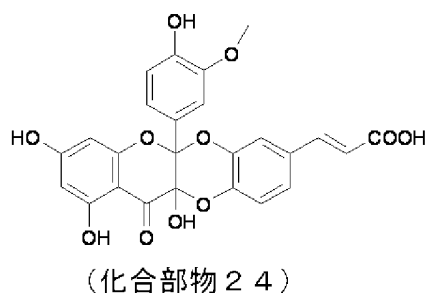
[0238] ケルセチン・2水和物 (100  $\mu$ g) とカテキンガレート1水和物 (100  $\mu$ g) を精製水200  $\mu$ Lに溶解し、50℃、1分間でインキュベーターで加温した後、5mg/mLに調製したラッカーゼダイワY120 (天野エンザイム (株)) を10  $\mu$ L添加して1分間攪拌し、更にエタノール200  $\mu$ Lを添加して酵素反応を止めた。この反応液1  $\mu$ LをLC/MSで分析を行い、保持時間38.2分、39.1分の画分から、分子量742の4つの成分を確認出来た。同時にフォトダイオードアレイ検出器によってUVスペクトルも測定した (図18~20参照)。LC/MSおよびフォトダイオードアレイ検出器の構成機器および測定条件を以下に示す。各成分のUVスペクトルの分析の結果、ケルセチンのC環に由来する370nm近辺の吸収は消失し、A環およびB環とガロイル基に由来する280nm近辺の吸収のみが強く検出されること、およびガロイル基が脱離したフラグメントが観測されなかった為、カテキンガレートのガロイル基と結合している (化合物21) と (化合物22) の構造が生成していることが確認された。

[0239] 合成実施例7 (構造を下記に示す化合物の合成例)

[0240] [化106]



[0241] [化107]



[0242] イソラムネチン (100  $\mu$ g) とカフェ酸 (100  $\mu$ g) を精製水200

$\mu\text{L}$ に溶解し、 $50^{\circ}\text{C}$ 、1分間インキュベーターで加温した後、 $5\text{mg}/\text{mL}$ に調製したラッカーゼダイワY120（天野エンザイム（株））を $10\mu\text{L}$ 添加して1分間攪拌し、更にエタノール $200\mu\text{L}$ を添加して酵素反応を止めた。この反応液 $1\mu\text{L}$ をLC/MSで分析を行い、保持時間43.0分、43.4分の画分から、分子量494の2つの成分を確認出来た。同時にフォトダイオードアレイ検出器によってUVスペクトルも測定した（図21～23参照）。各成分のUVスペクトルの分析の結果、イソラムネチンのC環に由来する $370\text{nm}$ 近辺の吸収は消失し、A環およびB環に由来する $280\text{nm}$ 近辺の吸収のみが強く検出されることから、（化合物23）もしくは（化合物24）の構造が生成していることが確認された。LC/MSおよびフォトダイオードアレイ検出器の構成機器および測定条件を以下に示す。

（LC/MS分析装置）

LC：Waters Alliance 2695

検出器：Waters 2996 Photodiode array detector（Waters社製）

検出器：Waters Quattro micro API（Waters社製）

イオン化法：ESI

（LC/MS分析条件）

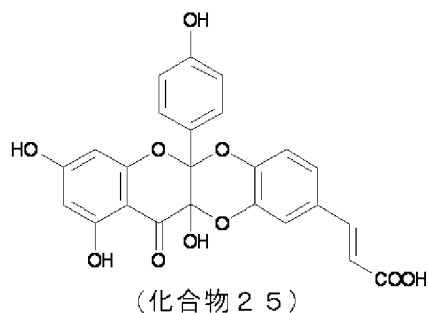
カラム：CAPCELL PAK AQ S- $3\mu\text{m}$ 、 $2\times 250\text{mm}$ （資生堂製）

グラジエント条件：0分（A液/B液＝100：0）、100分（A液/B液＝0：100）、注入量： $1\mu\text{L}$ 、流速： $0.2\text{mL}/\text{min}$ 、溶媒：A液0.05%トリフルオロ酢酸10%アセトニトリル水溶液、B液0.05%トリフルオロ酢酸80%アセトニトリル水溶液

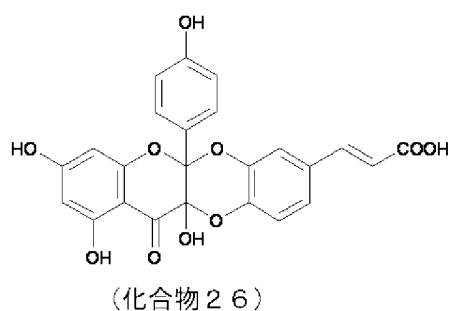
[0243] 合成実施例8（構造を下記に示す化合物の合成例）

[0244]

[化108]



[0245] [化109]



[0246] ケンフェロール (100  $\mu$ g) とカフェ酸 (100  $\mu$ g) を精製水 200  $\mu$ L に溶解し、50°C、1 分間インキュベーターで加温した後、5 mg/mL に調製したラッカーゼダイワ Y120 (天野エンザイム (株)) を 10  $\mu$ L 添加して 1 分間攪拌し、更にエタノール 200  $\mu$ L を添加して酵素反応を止めた。この反応液 1  $\mu$ L を LC/MS で分析を行い、保持時間 42.7 分、43.2 分の画分から、分子量 464 の 2 つの成分を確認出来た。同時にフォトダイオードアレイ検出器によって UV スペクトルも測定した (図 24 ~ 26 参照)。各成分の UV スペクトルの分析の結果、ケンフェロールの C 環に由来する 370 nm 近辺の吸収は消失し、A 環および B 環に由来する 280 nm 近辺の吸収のみが強く検出されることから、(化合物 25) もしくは (化合物 26) の構造が生成していることが確認された。LC/MS およびフォトダイオードアレイ検出器の構成機器および測定条件を以下に示す。

(LC/MS 分析装置)

LC: Waters Alliance 2695

検出器: Waters 2996 Photodiode array detector (Waters 社製)



検出器：Waters Quattro micro API（Waters社製）

イオン化法：ESI

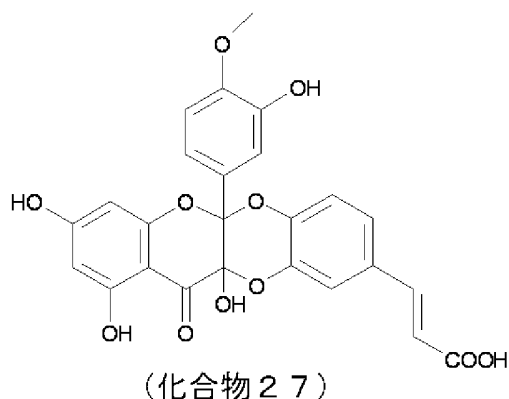
（LC/MS分析条件）

カラム：CAPCELL PAK AQ S-3 $\mu$ m、2x250mm（資生堂製）

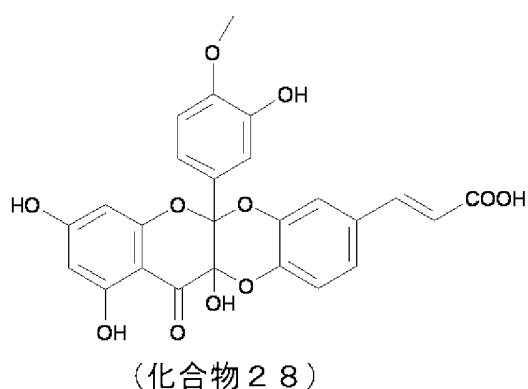
グラジエント条件：0分（A液／B液＝100：0）、100分（A液／B液＝0：100）、注入量：1 $\mu$ L、流速：0.2 mL/min、溶媒：A液0.05%トリフルオロ酢酸10%アセトニトリル水溶液、B液0.05%トリフルオロ酢酸80%アセトニトリル水溶液

[0247] 合成実施例9（構造を下記に示す化合物の合成例）

[0248] [化110]



[0249] [化111]



[0250] タマリキセチン（100 $\mu$ g）とカフェ酸（100 $\mu$ g）を精製水200 $\mu$ Lに溶解し、50℃、1分間インキュベーターで加温した後、5mg/mLに調製したラッカーゼダイワY120（天野エンザイム（株））を10 $\mu$ L添加して1分間攪拌し、更にエタノール200 $\mu$ Lを添加して酵素反応を

止めた。この反応液1  $\mu$ LをLC/MSで分析を行い、保持時間44.5分、45.0分の画分から、分子量494の2つの成分を確認出来た。同時にフォトダイオードアレイ検出器によってUVスペクトルも測定した（図27～29参照）。LC/MSおよびフォトダイオードアレイ検出器の構成機器および測定条件を以下に示す。

（LC/MS分析装置）

LC：Waters Alliance 2695

検出器：Waters 2996 Photodiode array detector（Waters社製）

検出器：Waters Quattro micro API（Waters社製）

イオン化法：ESI

（LC/MS分析条件）

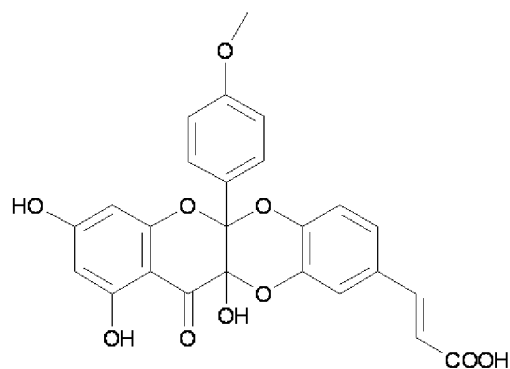
カラム：CAPCELL PAK AQ S-3  $\mu$ m、2x250mm（資生堂製）

グラジエント条件：0分（A液／B液＝100：0）、100分（A液／B液＝0：100）、注入量：1  $\mu$ L、流速：0.2 mL/min、溶媒：A液0.05%トリフルオロ酢酸10%アセトニトリル水溶液、B液0.05%トリフルオロ酢酸80%アセトニトリル水溶液

各成分のUVスペクトルの分析の結果、タマリキセチンのC環に由来する370 nm近辺の吸収は消失し、A環およびB環に由来する280 nm近辺の吸収のみが強く検出されることから、（化合物27）もしくは（化合物28）の構造が生成していることが確認された。

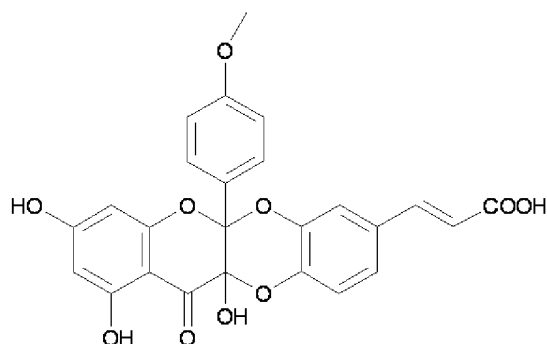
[0251] 合成実施例10（構造を下記に示す化合物の合成例）

[0252] [化112]



（化合物29）

[0253] [化113]



(化合物 30)

[0254] ケンフェライド (100  $\mu$ g) とカフェ酸 (100  $\mu$ g) を精製水 200  $\mu$ L に溶解し、50°C、1 分間インキュベーターで加温した後、5 mg/mL に調製したラッカーゼダイワ Y120 (天野エンザイム (株)) を 10  $\mu$ L 添加して 1 分間攪拌し、更にエタノール 200  $\mu$ L を添加して酵素反応を止めた。この反応液 1  $\mu$ L を LC/MS で分析を行い、保持時間 52.4 分、54.4 分の画分から、分子量 478 の 2 つの成分を確認出来た。同時にフォトダイオードアレイ検出器によって UV スペクトルも測定した (図 30 ~ 32 参照)。各成分の UV スペクトルの分析の結果、ケンフェライドの C 環に由来する 370 nm 近辺の吸収は消失し、A 環および B 環に由来する 280 nm 近辺の吸収のみが強く検出されることから、(化合物 29) もしくは (化合物 30) の構造が生成していることが確認された。LC/MS およびフォトダイオードアレイ検出器の構成機器および測定条件を以下に示す。

(LC/MS 分析装置)

LC: Waters Alliance 2695

検出器: Waters 2996 Photodiode array detector (Waters 社製)

検出器: Waters Quattro micro API (Waters 社製)

イオン化法: ESI

(LC/MS 分析条件)

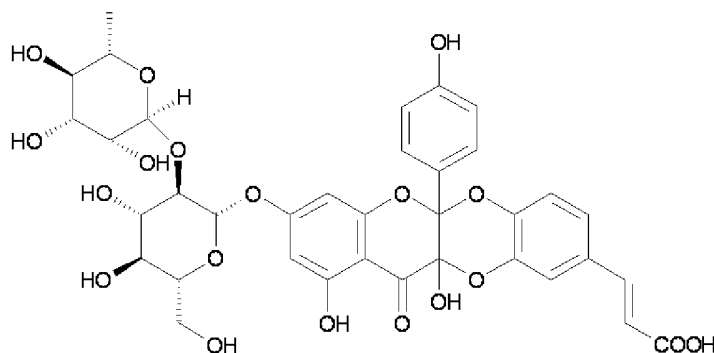
カラム: CAPCELL PAK AQ S-3  $\mu$ m、2x250mm (資生堂製)

グラジエント条件: 0 分 (A 液/B 液 = 100 : 0)、100 分 (A 液/B 液 =

0 : 100)、注入量:  $1\mu\text{L}$ 、流速:  $0.2\text{ mL/min}$ 、溶媒: A液0.05%トリフルオロ酢酸10%アセトニトリル水溶液、B液0.05%トリフルオロ酢酸80%アセトニトリル水溶液

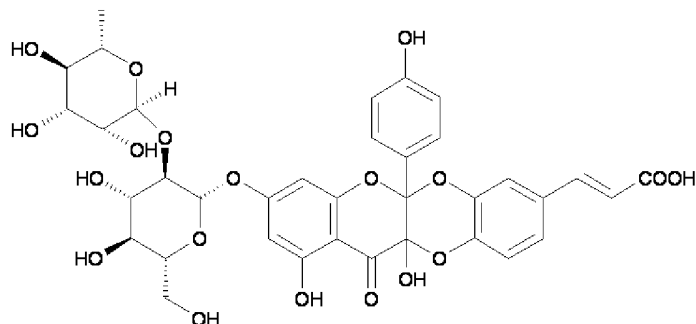
[0255] 合成実施例 11 (構造を下記に示す化合物の合成例)

[0256] [化114]



(化合物 31)

[0257] [化115]



(化合物 32)

[0258] ケンフェロール-7-ネオヘスペリジン ( $100\mu\text{g}$ ) とカフェ酸 ( $100\mu\text{g}$ ) を精製水  $200\mu\text{L}$  に溶解し、 $50^\circ\text{C}$ 、1分間インキュベーターで加温した後、 $5\text{ mg/mL}$  に調製したラッカーゼダイワ Y120 (天野エンザイム (株)) を  $10\mu\text{L}$  添加して1分間攪拌し、更にエタノール  $200\mu\text{L}$  を添加して酵素反応を止めた。この反応液  $1\mu\text{L}$  を LC/MS で分析を行い、保持時間  $30.7$  分、 $32.1$  分の画分から、分子量  $772$  の2つの成分と、また、糖が外れたアグリコンのフラグメントピークである  $m/z$  465 が確認された。同時にフォトダイオードアレイ検出器によって UV スペクトルも測定した (図 33 ~ 35 参照)。各成分の UV スペクトルの分析の結果、ケンフェロール-7-

ネオヘスペリジンのC環に由来する370nm近辺の吸収は消失し、A環およびB環に由来する280nm近辺の吸収のみが強く検出されることから、  
 (化合物31)もしくは(化合物32)の構造が生成していることが確認された。LC/MSおよびフォトダイオードアレイ検出器の構成機器および測定条件を以下に示す。

(LC/MS分析装置)

LC: Waters Alliance 2695

検出器: Waters 2996 Photodiode array detector (Waters社製)

検出器: Waters Quattro micro API (Waters社製)

イオン化法: ESI

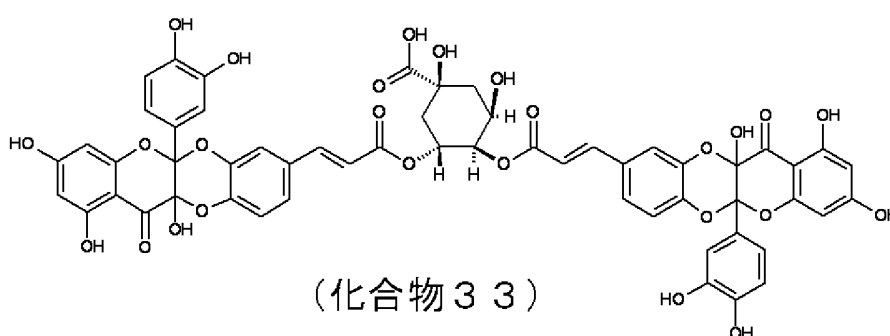
(LC/MS分析条件)

カラム: CAPCELL PAK AQ S-3 $\mu$ m、2x250mm (資生堂製)

グラジエント条件: 0分 (A液/B液=100:0)、100分 (A液/B液=0:100)、  
 注入量: 1 $\mu$ L、流速: 0.2 mL/min、溶媒: A液0.05%トリフルオロ酢酸10%アセトニトリル水溶液、  
 B液0.05%トリフルオロ酢酸80%アセトニトリル水溶液

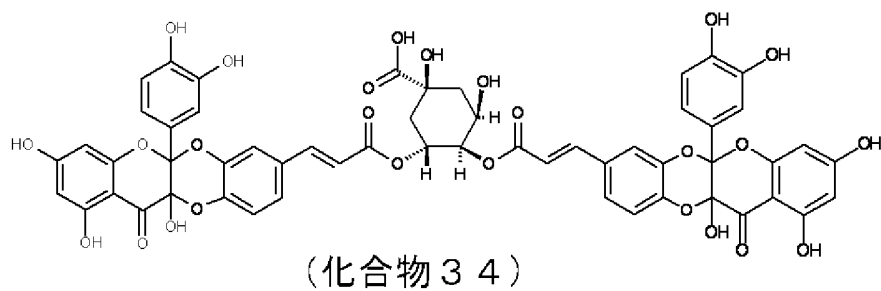
# [0259] 合成実施例 13

[化116]

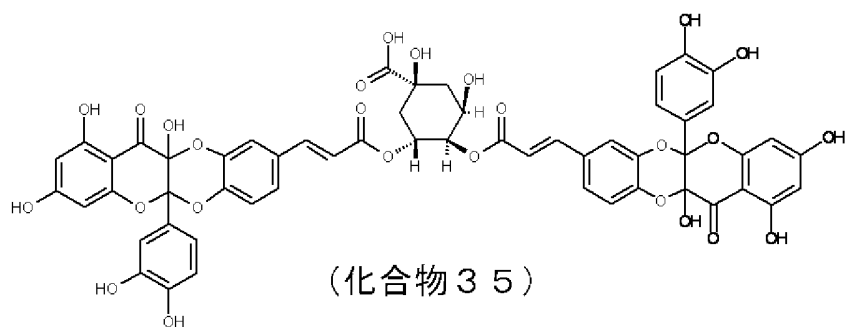


[0260]

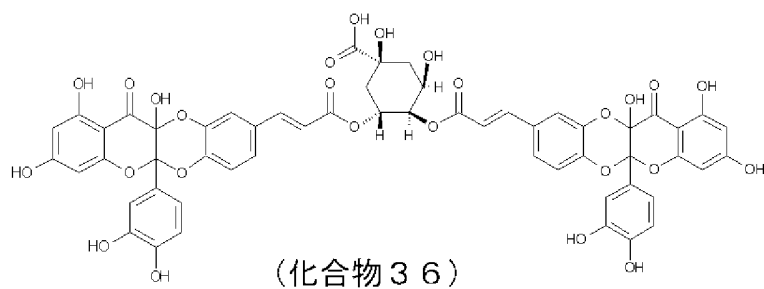
[化117]



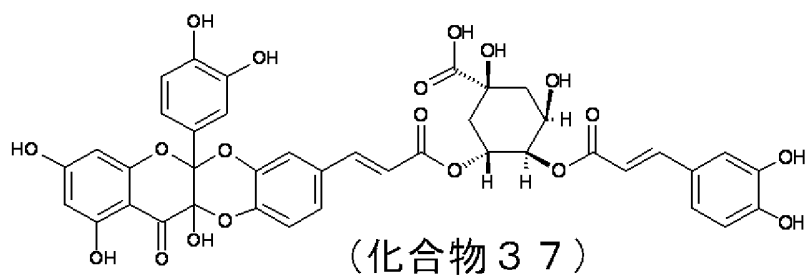
[0261] [化118]



[0262] [化119]

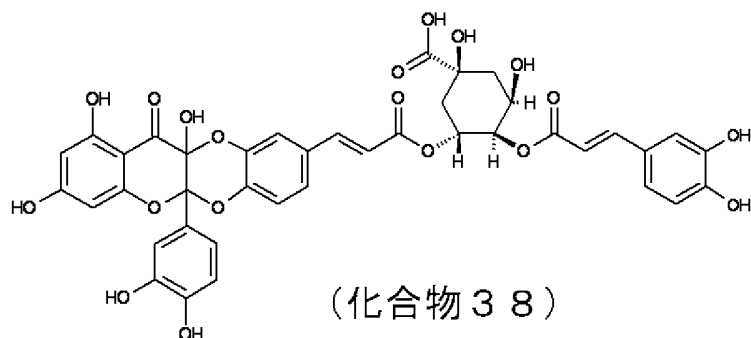


[0263] [化120]

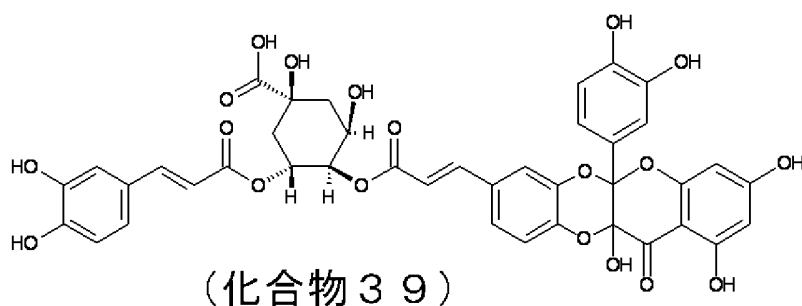


[0264]

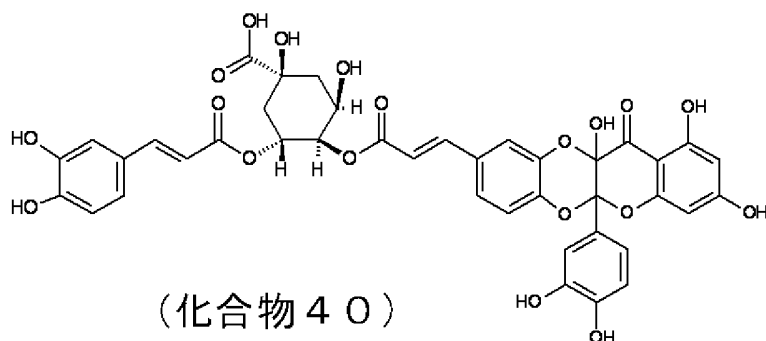
[化121]



[0265] [化122]



[0266] [化123]



[0267] ケルセチン・2水和物 (100  $\mu$ g) と 3, 4-ジカフェオイルキナ酸 (100  $\mu$ g) を精製水 200  $\mu$ L に溶解し、50℃、1 分間インキュベーターで加温した後、5 mg/mL に調製したラッカーゼダイワ Y120 (天野エンザイム (株)) を 10  $\mu$ L 添加して 1 分間攪拌し、更にエタノール 200  $\mu$ L を添加して酵素反応を止めた。この反応液 1  $\mu$ L を LC/MS で選択的イオン解析モードで分析を行い、保持時間 4.4 分、5.3 分の画分から、分子量 816 の 4 つの成分も確認出来たことと、同時に測定したフォトダイオードアレイ検出器 (検出波長: 300nm) による各成分の UV スペクトル

の分析の結果、ケルセチンのC環に由来する370nm近辺の吸収は消失し、A環およびB環に由来する280nm近辺の吸収のみが強く検出されることから、(化合物37)から(化合物40)の構造が生成していることが確認された(図38、図39参照)。

また、LC/MSで選択的イオン解析モードでの分析の結果、分子量1116の成分を確認出来たことと、各成分のUVスペクトルの分析の結果、ケルセチンのC環に由来する370nm近辺の吸収は消失し、A環およびB環に由来する280nm近辺の吸収のみが強く検出されることから、(化合物33)から(化合物36)の構造が生成していることが確認された(図38、図39参照)。LC/MSおよびフォトダイオードアレイ検出器の構成機器および測定条件は以下に示す。

(LC/MS分析装置)

LC: Waters Alliance 2695

検出器: Waters 2996 Photodiode array detector (Waters社製)

検出器: Waters Quattro micro API (Waters社製)

イオン化法: ESI

m/z 817、m/z 1117 選択的検出モード

(LC/MS分析条件)

カラム: CAPCELL PAK AQ S-3 $\mu$ m、2x250mm (資生堂製)

グラジエント条件: 0分 (A液/B液=100:0)、100分 (A液/B液=0:100)、注入量: 1 $\mu$ L、流速: 0.2 mL/min、溶媒: A液0.05%トリフルオロ酢酸10%アセトニトリル水溶液、B液0.05%トリフルオロ酢酸80%アセトニトリル水溶液

#### [0268] 合成参考例 1

ルテオリン (100 $\mu$ g) とカフェ酸 (100 $\mu$ g) を精製水200 $\mu$ Lに溶解し、50°C、1分間インキュベーターで加温した後、5mg/mLに調製したラッカーゼダイワY120 (天野エンザイム(株)) を10 $\mu$ L添加して1分間攪拌し、更にエタノール200 $\mu$ Lを添加して酵素反応を止め



た。この反応液1  $\mu$  LをLC/MSで分析を行い、ルテオリンとカフェ酸が結合した時に生成すると予想される分子量464の成分の検出を試みたが、確認出来ず、ルテオリン（保持時間36.9分、分子量286）とカフェ酸（保持時間14.5分、分子量180）のピークが検出されただけであった（図36参照）。従って、ルテオリンを基質に用いた場合、反応しないことが確認出来た。

LC/MSおよびフォトダイオードアレイ検出器の構成機器および測定条件は以下に示す。

（LC/MS分析装置）

LC : Waters Alliance 2695

検出器 : Waters 2996 Photodiode array detector (Waters社製)

検出器 : Waters Quattro micro API (Waters社製)

イオン化法 : ESI

（LC/MS分析条件）

カラム : CAPCELL PAK AQ S-3  $\mu$  m、2x250mm（資生堂製）

グラジエント条件 : 0分（A液/B液=100:0）、100分（A液/B液=0:100）、注入量 : 1  $\mu$  L、流速 : 0.2 mL/min、溶媒 : A液0.05%トリフルオロ酢酸10%アセトニトリル水溶液、B液0.05%トリフルオロ酢酸80%アセトニトリル水溶液

#### [0269] 合成参考例2

アピゲニン（100  $\mu$  g）とカフェ酸（100  $\mu$  g）を精製水200  $\mu$  Lに溶解し、50°C、1分間インキュベーターで加温した後、5 mg/mLに調製したラッカーゼダイワY120（天野エンザイム（株））を10  $\mu$  L添加して1分間攪拌し、更にエタノール200  $\mu$  Lを添加して酵素反応を止めた。この反応液1  $\mu$  LをLC/MSで分析を行い、アピゲニンとカフェ酸が結合した時に生成すると予想される分子量448の成分の検出を試みたが、確認出来ず、アピゲニン（保持時間41.7分、分子量270）とカフェ酸（保持時間13.9分、分子量180）のピークが検出されただけであった（

図37参照)。従って、アピゲニンを基質に用いた場合、反応しないことが確認出来た。

LC/MSおよびフォトダイオードアレイ検出器の構成機器および測定条件は以下に示す。

(LC/MS分析装置)

LC: Waters Alliance 2695

検出器: Waters 2996 Photodiode array detector (Waters社製)

検出器: Waters Quattro micro API (Waters社製)

イオン化法: ESI

(LC/MS分析条件)

カラム: CAPCELL PAK AQ S-3  $\mu$ m、2x250mm (資生堂製)

グラジエント条件: 0分 (A液/B液=100:0)、100分 (A液/B液=0:100)、注入量: 1  $\mu$ L、流速: 0.2 mL/min、溶媒: A液0.05%トリフルオロ酢酸10%アセトニトリル水溶液、B液0.05%トリフルオロ酢酸80%アセトニトリル水溶液

#### [0270] 生理活性試験実施例

上記の合成実施例1、合成実施例2、合成実施例3、合成実施例5及び合成実施例13で得られた化合物、並びに合成実施例1、合成実施例2及び合成実施例5の方法で各反応基質化合物を0.3モルずつ反応させて得られた、酵素処理反応粗生成物 (即ち、未精製の生成物) について、リパーゼ阻害活性を測定した。リパーゼ阻害活性の測定は、ブタ由来の豚リパーゼ (シグマ社製) を用い、基質として4-メチルウンベリフェリルオレート (4-Methylumbelliferyl oleate; 4-MUO) (シグマ社製) を用いて、以下の条件下で行った。各合成実施例の化合物の試験試料は20mMになるようにジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、混合物 (反応前) および反応粗生成物の試験試料は、仕込みの各反応基質化合物の合計重量で計算して、それぞれ1.68mg/mL (合成実施例1および2)、2.43mg/mL (合成実施例5) となる量をジメチルスルホキシド

ド（DMSO）に溶解し、該溶液 5  $\mu$ L と酵素溶液（0.25 mg/mL ブタ由来腓リパーゼのリン酸緩衝化生理食塩水（PBS）の溶液）45  $\mu$ L とを5分間混合した後、基質溶液（100 mM 4-MUO PBS 溶液）50  $\mu$ L を添加し、37°C で30分間反応させた後、直ちに励起波長 355 nm、蛍光波長 460 nm で4-MUO の分解に起因する蛍光強度を測定した。なお、DMSO 5  $\mu$ L をそれぞれ対照として用い、合成実施例化合物添加時及び対照化合物添加時のそれぞれにおいて、酵素を添加せずPBSのみを添加して測定したものをブランクとした。各試料のリパーゼ阻害活性を、250  $\mu$ M もしくは84  $\mu$ g/mL のときのリパーゼ阻害活性（%）、または  $IC_{50}$ （ $\mu$ M）、 $IC_{50}$ （ $\mu$ g/mL）として、以下の表3～表5に示した。リパーゼ阻害活性（%）は、次式により算出した。なお、蛍光検出器は、SPECTRA MAX GEMINI EM（Molecular Devices 社）を使用した。

$$\text{リパーゼ阻害活性（\%）} = \{ 1 - (EM_s - EM_{sb}) / (EM_c - EM_{cb}) \} \times 100$$

$EM_s$  : 合成実施例化合物添加時における4-MUO分解物の蛍光強度

$EM_{sb}$  : 合成実施例化合物添加時におけるブランクの蛍光強度

$EM_c$  : 対照化合物添加時における4-MUO分解物の蛍光強度

$EM_{cb}$  : 対照化合物添加時におけるブランクの蛍光強度

[0271]

[表1-1]

表1-1  $^1\text{H}$ -NMR解析結果 ( $\delta$ )

位置	化合物1もしくは化合物2	化合物1もしくは化合物2	化合物3もしくは化合物4	化合物5もしくは化合物6	化合物5もしくは化合物6
6	5.95 (1H, d, J=2.1 Hz)	5.92 (1H, d, J=2.1 Hz)	5.94 (1H, d, J=2.1 Hz)	5.92 (1H, d, J=2.1 Hz)	5.92 (1H, d, J=2.0 Hz)
8	5.96 (1H, d, J=2.1 Hz)	5.93 (1H, d, J=2.1 Hz)	5.96 (1H, d, J=2.1 Hz)	5.93 (1H, d, J=2.1 Hz)	5.93 (1H, d, J=2.0 Hz)
2'	7.23 (1H, d, J=2.3 Hz)	7.22 (1H, d, J=2.3 Hz)	7.27 (1H, d, J=2.3 Hz)	7.21 (1H, d, J=2.3 Hz)	7.22 (1H, d, J=2.2 Hz)
5'	6.71 (1H, d, J=8.5 Hz)	6.68 (1H, d, J=8.5 Hz)	6.69 (1H, d, J=8.5 Hz)	6.68 (1H, d, J=8.4 Hz)	6.68 (1H, d, J=8.5 Hz)
6'	7.06 (1H, d, J=8.5, 2.3 Hz)	7.04 (1H, d, J=8.5, 2.3 Hz)	7.09 (1H, d, J=8.5, 2.3 Hz)	7.03 (1H, d, J=8.4, 2.3 Hz)	7.04 (1H, d, J=8.5, 2.2 Hz)
2''	6.39 (1H, d, J=15.9 Hz)	6.45 (1H, d, J=15.9 Hz)	—	6.41 (1H, d, J=15.9 Hz)	6.43 (1H, d, J=15.2 Hz)
3''	7.61 (1H, d, J=15.9 Hz)	7.62 (1H, d, J=15.9 Hz)	7.14 (1H, d, J=1.6 Hz)	7.63 (1H, d, J=15.9 Hz)	7.65 (1H, d, J=15.2 Hz)
4''	—	—	—	—	—
5''	7.25 (1H, d, J=2.0 Hz)	7.32 (1H, d, J=1.9 Hz)	—	7.24 (1H, d, J=2.0 Hz)	7.35 (1H, m)
6''	—	—	—	—	—
7''	—	—	7.24 (1H, d, J=1.6 Hz)	—	—
8''	7.09 (1H, d, J=8.3 Hz)	6.98 (1H, d, J=8.4 Hz)	—	7.07 (1H, d, J=8.4 Hz)	7.00 (1H, d, J=8.3 Hz)
9''	7.28 (1H, d, J=8.3, 2.0 Hz)	7.24 (1H, d, J=8.4, 1.9 Hz)	—	7.27 (1H, d, J=8.4, 2.0 Hz)	7.26 (1H, m)
2'''	—	—	—	2.20 (2H, m)	2.20 (2H, m)
3'''	—	—	—	5.33 (1H, m)	5.33 (1H, m)
4'''	—	—	—	3.72 (1H, dd, J=3.1, 8.4 Hz)	3.73 (1H, m)
5'''	—	—	—	4.16 (1H, d, J=5.1 Hz)	4.17 (1H, m)
6'''	—	—	—	2.04 (2H, m)	2.04 (2H, m)

[0272]

[表1-2]

表1-2  $^1\text{H}$ -NMR解析結果 ( $\delta$ )

位置	化合物15もしくは16	化合物15もしくは16	化合物15もしくは16	化合物15もしくは16
6	6.00 (1H, s)	5.96 (1H, s)	5.98 (1H, s)	5.98 (1H, s)
8	6.00 (1H, s)	5.96 (1H, s)	5.97 (1H, s)	5.97 (1H, s)
2'	7.19 (1H, d, J=2.2 Hz)	7.13 (1H, d, J=2.2 Hz)	7.14 (1H, d, J=2.3 Hz)	7.13 (1H, d, J=2.0 Hz)
5'	6.73 (1H, d, J=8.4 Hz)	6.68 (1H, d, J=8.4 Hz)	6.68 (1H, d, J=8.0 Hz)	6.68 (1H, d, J=8.4 Hz)
6'	6.97 (1H, dd, J=2.2, 8.4 Hz)	6.91 (1H, dd, J=2.2, 8.4 Hz)	6.92 (1H, dd, J=2.3, 8.0 Hz)	6.92 (1H, dd, J=2.0, 8.4 Hz)
2''	4.61 (1H, d, J=8.0 Hz)	4.62 (1H, d, J=7.5 Hz)	4.60 (1H, d, J=7.9 Hz)	4.59 (1H, d, J=7.9 Hz)
3''	3.92 (1H, m)	3.88 (1H, m)	3.91 (1H, m)	3.89 (1H, m)
4''	2.79 (1H, dd, J=5.4, 16.0 Hz)	2.68 (1H, dd, J=5.0, 15.9 Hz)	2.74 (1H, dd, J=5.3, 15.9 Hz)	2.75 (1H, dd, J=5.3, 16.0 Hz)
5''	2.42 (1H, dd, J=8.6, 16.0 Hz)	2.38 (1H, dd, J=8.0, 15.9 Hz)	2.39 (1H, dd, J=8.5, 15.9 Hz)	2.39 (1H, dd, J=8.4, 16.0 Hz)
6''	5.75 (1H, d, J=1.6 Hz)	5.72 (1H, d, J=2.0 Hz)	5.72 (1H, d, J=2.2 Hz)	5.73 (1H, d, J=1.6 Hz)
7''	—	—	—	—
8''	5.96 (1H, d, J=1.7 Hz)	5.91 (1H, d, J=2.0 Hz)	5.92 (1H, d, J=2.2 Hz)	5.92 (1H, d, J=1.7 Hz)
9''	—	—	—	—
2'''	7.03 (1H, m)	6.98 (1H, d, J=1.5 Hz)	7.04 (1H, d, J=1.5 Hz)	7.05 (1H, m)
3'''	—	—	—	—
4'''	—	—	—	—
5'''	7.11 (1H, d, J=8.2 Hz)	7.06 (1H, d, J=8.4 Hz)	6.97 (1H, d, J=8.0 Hz)	6.97 (1H, d, J=8.3 Hz)
6'''	7.08 (1H, dd, J=1.5, 8.5 Hz)	7.00 (1H, m)	7.00 (1H, dd, J=1.5, 8.0 Hz)	7.00 (1H, m)

[0273]

[表2-1]

表2-1  $^{13}\text{C}$ -NMR解析結果 ( $\delta$ )

位置	化合物1もしくは化合物2	化合物1もしくは化合物2	化合物3もしくは化合物4	化合物5もしくは化合物6	化合物5もしくは化合物6
2	102.4	101.8	102.2	102.4	102.2
3	92.3	92.1	92.2	92.3	92.5
4	190.3	189.8	190.4	190.3	190.2
5	161.6	161.2	161.5	161.6	161.6
6	98.3	97.9	98.4	98.4	98.4
7	170.1	169.7	169.8	170.1	170.1
8	97.7	97.3	97.8	97.7	97.7
9	165.8	165.4	165.8	165.8	165.8
10	101.7	101.3	101.7	101.7	101.7
1'	127.2	126.9	127.1	127.2	127.2
2'	117.2	116.8	117.5	117.2	117.2
3'	146.2	145.8	146.2	146.2	146.2
4'	148.4	148.0	148.5	148.4	148.4
5'	115.8	115.5	115.9	115.9	115.9
6'	121.7	121.3	121.9	121.7	121.7
1''	170.8	170.5	170.1	168.5	168.6
2''	118.8	118.3	125.9	118.5	118.3
3''	146.0	145.7	111.8	146.1	146.1
4''	131.3	130.7	147.6	131.3	131.1
5''	118.3	117.7	135.5	118.4	118.1
6''	143.1	142.4	143.3	143.1	142.7
7''	144.4	144.8	112.8	144.5	145.0
8''	119.1	119.0	—	119.1	119.4
9''	124.5	124.4	—	124.7	124.9
1'''	—	—	—	73.8	76.6
2'''	—	—	—	39.2	39.2
3'''	—	—	—	71.7	71.7
4'''	—	—	—	72.6	72.6
5'''	—	—	—	73.8	73.8
6'''	—	—	—	38.6	38.6
7'''	—	—	—	177.4	170.1

[0274]

[表2-2]

表2-2  $^{13}\text{C}$ -NMR解析結果 ( $\delta$ )

位置	化合物15もしくは16	化合物15もしくは16	化合物15もしくは16	化合物15もしくは16
2	100.5	100.5	99.0	100.5
3	90.6	90.7	89.2	90.7
4	188.1	188.1	186.6	188.1
5	100.2	100.2	98.7	100.2
6	159.7	159.7	158.2	159.7
7	96.5	96.5	95.0	96.5
8	168.1	168.1	166.6	168.1
9	97.4	97.4	95.8	97.4
10	163.4	163.4	161.9	163.4
1'	125.1	125.1	123.6	125.1
2'	116.1	116.1	114.6	116.1
3'	147.2	147.2	145.7	147.2
4'	145.0	145.0	143.5	145.0
5'	115.1	115.1	113.6	115.1
6'	119.6	119.6	118.1	120.0
1''	81.0	80.6	79.3	81.0
2''	66.6	66.5	65.1	66.6
3''	28.8	28.4	27.2	28.8
4''	156.9	156.9	155.4	156.9
5''	94.2	94.2	92.7	94.2
6''	156.5	156.5	155.0	156.6
7''	95.7	95.7	94.2	95.7
8''	155.6	155.5	154.0	155.6
9''	99.5	99.3	97.9	99.5
1'''	134.9	134.9	133.1	134.6
2'''	116.6	116.5	114.8	116.3
3'''	140.6	140.6	139.0	140.5
4'''	140.1	140.0	138.7	140.2
5'''	116.8	116.9	115.8	117.2
6'''	122.3	121.8	120.7	122.4
7'''	—	—	—	—

[0275]

[表3]

表 3. リパーゼ阻害試験

試料	濃度	リパーゼ阻害活性 (%)
ケルセチン	250 $\mu$ M	64.3
カフェ酸	250 $\mu$ M	14.0
没食子酸	250 $\mu$ M	50.0
(化合物 1) もしくは (化合物 2)	250 $\mu$ M	95.5
(化合物 3) もしくは (化合物 4)	250 $\mu$ M	87.2
ケルセチンとカフェ酸の混合物 (反応前)	84 $\mu$ g/mL	44.9
ケルセチンと没食子酸の混合物 (反応前)	85 $\mu$ g/mL	79.0
ケルセチンとカフェ酸の反応粗生成物	84 $\mu$ g/mL	93.2
ケルセチンと没食子酸の反応粗生成物	85 $\mu$ g/mL	93.1

[0276] [表4]

表 4. リパーゼ阻害試験

試料	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
(化合物 1) と (化合物 2) の混合物	11
(化合物 3) と (化合物 4) の混合物	23
(化合物 5) と (化合物 6) の混合物	11
(化合物 15) と (化合物 16) の混合物	17
(化合物 33) から (化合物 36) の混合物	12
(化合物 37) から (化合物 40) の混合物	25

[0277] [表5]

表 5. リパーゼ阻害試験

試料		IC <sub>50</sub> ( $\mu$ g/mL)
合成実験例 1	ケルセチンとカフェ酸の混合物 (反応前)	46
	ケルセチンとカフェ酸の反応粗生成物	36
合成実験例 2	ケルセチンと没食子酸の混合物 (反応前)	22
	ケルセチンと没食子酸の反応粗生成物	16
合成実験例 5	ケルセチンとカテキンの混合物 (反応前)	88
	ケルセチンとカテキンの反応粗生成物	17

[0278] 以上の結果から、本発明に係る化合物または生成物は、優れたリパーゼ阻害活性を有することが示された。



## 産業上の利用可能性

[0279] 本発明によれば、リパーゼ阻害作用に優れた新規化合物を提供することができる。当該化合物は、安全性が高く経口摂取が可能であり、特に高脂肪食摂取に起因する食後高脂血症や脂質代謝異常症を予防又は改善し、さらには肥満の予防、改善に有効で、インスリン抵抗性、血中インスリン濃度の上昇といった糖代謝異常の予防、改善効果も期待される。また、当該化合物を用いることにより、アクネ菌 (*Propionibacterium acnes*) などヒトの皮膚常在菌が産生するリパーゼを阻害することによって、ざ瘡などの細菌性リパーゼに起因する皮膚疾患や体臭の予防、改善を図り得る。

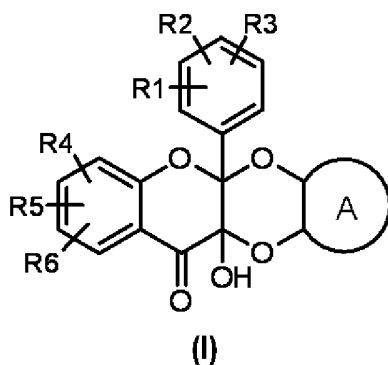
[0280] 本出願は、日本で出願された特願2008-256899を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

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)

[化1]



[式 (I) 中、

R 1、R 2、R 3、R 4、R 5 および R 6 は、それぞれ同じでも異なっても良く、

水素原子、

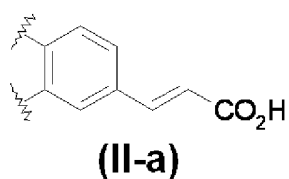
水酸基、

アルコキシ基、または

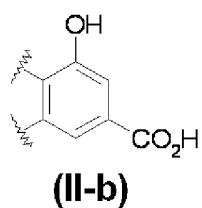
グルコース、ラムノース、フルクトース及びガラクトースからなる群より選択される 1 又は 2 個の糖からなる、糖残基であり；

環 A は、下記式 (II-a) ~ (II-c)

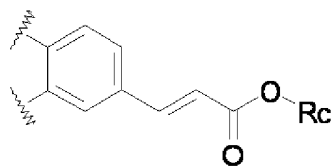
[化2]



[化3]



[化4]

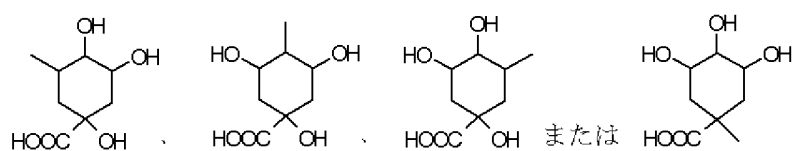


(II-c)

(式 (I I - c) 中、

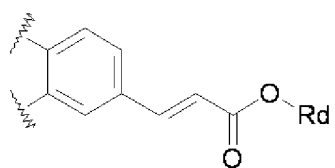
R c は、下記式

[化5]



で示される基である。)、

[化6]

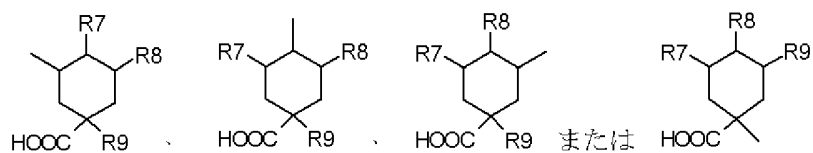


(II-d)

[式 (I I - d) 中、

R d は、下記式

[化7]

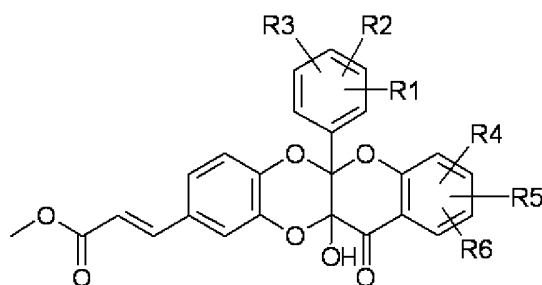


(各式中、

R 7、R 8 および R 9 のうちのいずれか 1 つの基は、

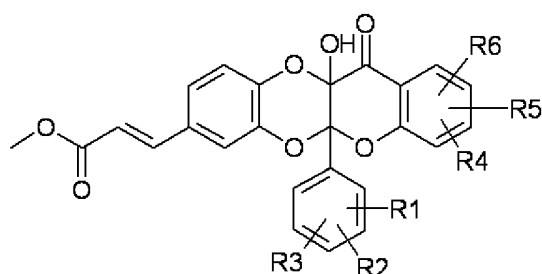
式：

[化8]



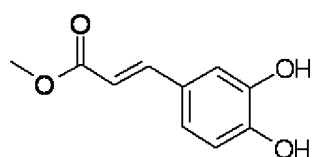
(式中、R 1、R 2、R 3、R 4、R 5およびR 6は、前記と同義である。)で示される基、式：

[化9]



(式中、R 1、R 2、R 3、R 4、R 5およびR 6は、前記と同義である。)で示される基、または、式：

[化10]

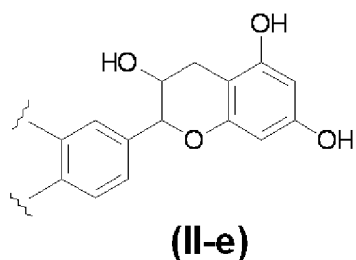


で示される基であり；そして、

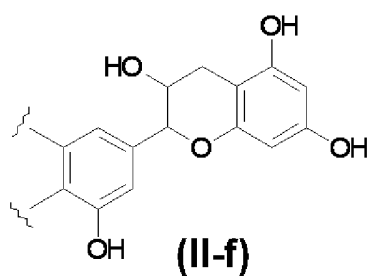
R 7、R 8およびR 9のうちの残りの2つの基は、水酸基である。)

で示される基である。]、

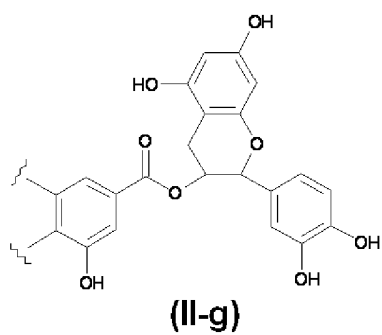
[化11]



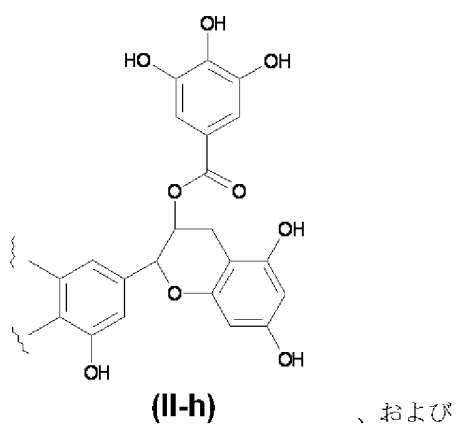
[化12]



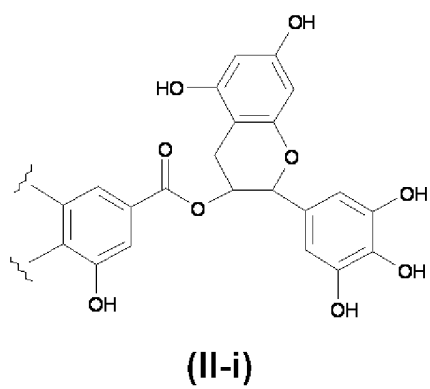
[化13]



[化14]



[化15]

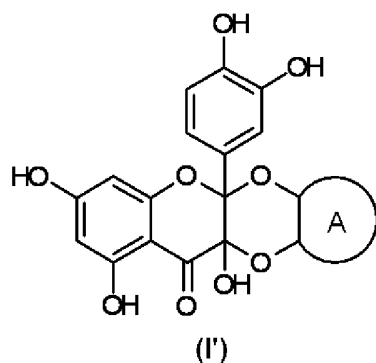


から成る群より選択される環（ただし、上記環は、それぞれ隣接するジオキサン環といずれの向きで縮合していてもよい。）である。〕で示される化合物。

[請求項2] R 1、R 2、R 3、R 4、R 5およびR 6が、それぞれ同じでも異なっても良く、  
水素原子、  
水酸基、  
メトキシ基、または  
グルコース、ラムノース及びガラクトースからなる群より選択される1又は2個の糖からなる、糖残基である、請求項1記載の化合物。

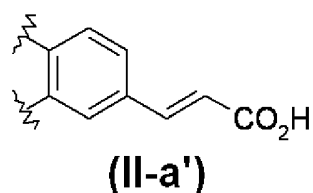
[請求項3] 式（I'）

[化16]

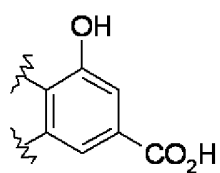


[式中、環Aは、下記式（II-a'）～（II-g'）

[化17]

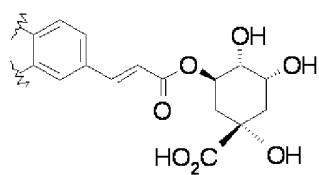


[化18]



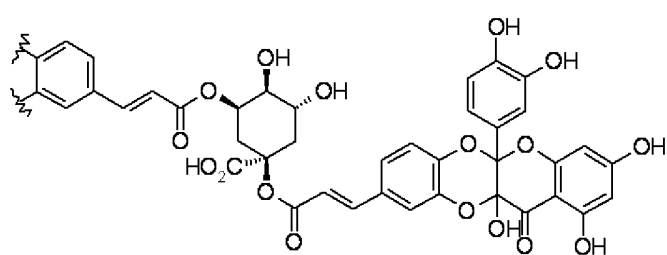
(II-b')

[化19]



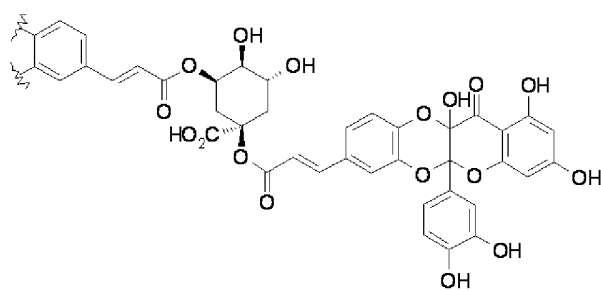
(II-c')

[化20]



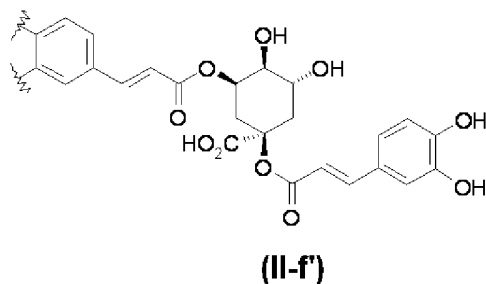
(II-d')

[化21]



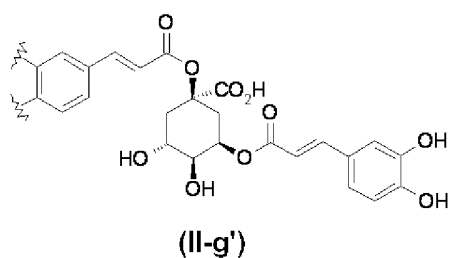
(II-e')

[化22]



、および

[化23]



から成る群より選択される環（ただし、上記環は、それぞれ隣接するジオキサン環といずれの向きで縮合していてもよい。）である。］で示される、請求項 1 に記載の化合物。

[請求項4]

少なくとも 1 種以上のフラボノール化合物に対して、カフェ酸、没食子酸、クロロゲン酸、ジカフェオイルキナ酸、カテキン、ガロカテキン、カテキンガラートおよびガロカテキンガラートからなる群から選ばれた少なくとも 1 種以上の成分を、ポリフェノールオキシダーゼの存在下で反応させて得られる生成物。

[請求項5]

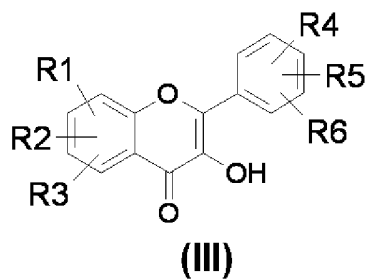
少なくとも 1 種以上のフラボノール化合物ならびにカフェ酸、没食子酸、クロロゲン酸、ジカフェオイルキナ酸、カテキン、ガロカテキン、カテキンガラートおよびガロカテキンガラートからなる群から選ばれた少なくとも 1 種以上の成分が、天然材料から抽出されたものである、請求項 4 に記載の生成物。

[請求項6]

式 ( I I I )



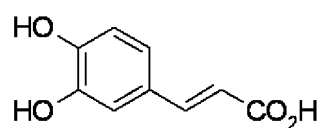
[化24]



(式中、R 1、R 2、R 3、R 4、R 5 および R 6 は、請求項 1 と同義である。)

で示される少なくとも 1 種以上のフラボノール化合物に対して、  
以下の構造式、

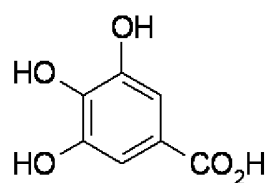
[化25]



**(IV-a)**

で示される化合物、

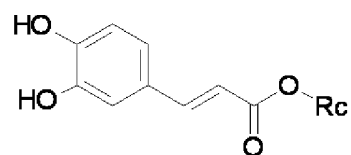
[化26]



**(IV-b)**

で示される化合物、

[化27]

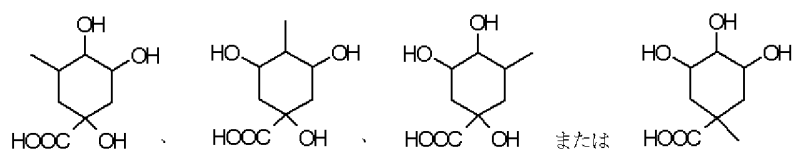


**(IV-c)**

(式 (IV-c) 中、

R<sub>c</sub> は、下記式

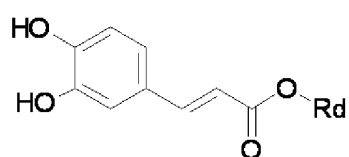
[化28]



で示される基である。）、

で示される化合物、

[化29]

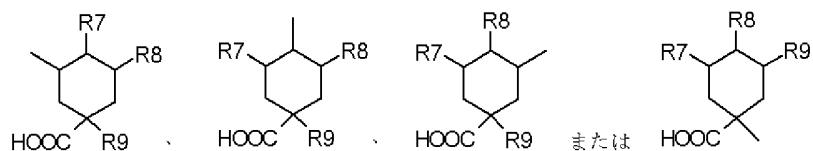


(IV-d)

[式 (IV-d) 中、

R<sub>d</sub> は、下記式

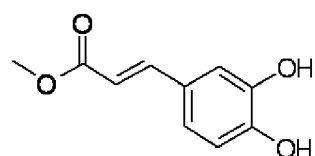
[化30]



(各式中、

R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>のうちのいずれか1つの基は、式：

[化31]



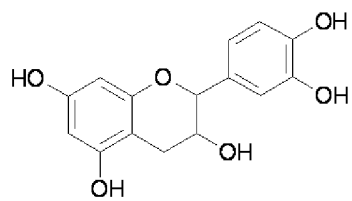
で示される基であり；そして、

R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>のうちの残りの2つの基は、水酸基である。）

で示される基である。]

で示される化合物、

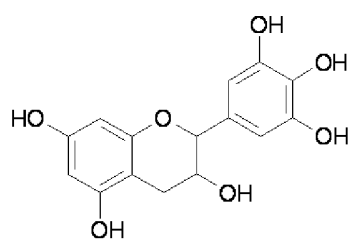
[化32]



(IV-e)

で示される化合物、

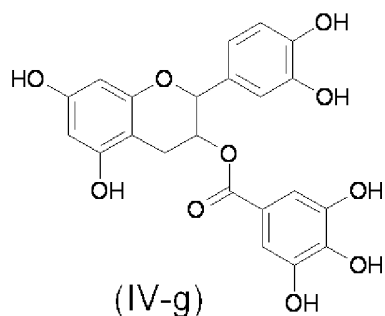
[化33]



(IV-f)

で示される化合物、

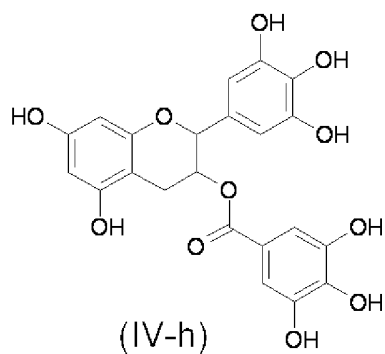
[化34]



(IV-g)

で示される化合物、および

[化35]



(IV-h)

で示される化合物

からなる群から選ばれた少なくとも 1 種以上の成分とを、ポリフェノールオキシダーゼの存在下で反応させて得られる生成物。

[請求項7] ケルセチンと、カフェ酸、没食子酸、クロロゲン酸およびジカフェオイルキナ酸からなる群から選ばれた少なくとも 1 種以上の成分とを、ポリフェノールオキシダーゼの存在下で反応させて得られる請求項 4 に記載の生成物。

[請求項8] 請求項 1 に記載の化合物または請求項 4 もしくは請求項 6 に記載の生成物を含有する飲食品組成物。

[請求項9] 茶飲料、清涼飲料または健康食品である、請求項 8 に記載の飲食品組成物。

[請求項10] ダイエット用飲食品である、請求項 8 に記載の飲食品組成物。

[請求項11] リパーゼ活性阻害用飲食品である、請求項 8 に記載の飲食品組成物。  
。

[請求項12] 脂肪吸収抑制用飲食品である、請求項 8 に記載の飲食品組成物。

[請求項13] 食後高脂血症、脂質代謝異常症、肥満又は糖代謝異常の改善又は予防用飲食品である、請求項 8 に記載の飲食品組成物。

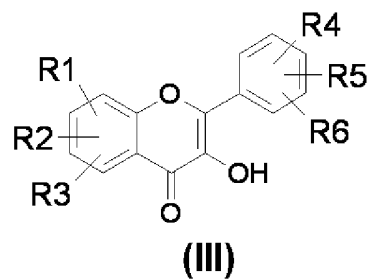
[請求項14] 飲食品としての、請求項 1 に記載の化合物または請求項 4 もしくは請求項 6 に記載の生成物の使用。

[請求項15] 請求項 1 に記載の化合物または請求項 4 もしくは請求項 6 に記載の生成物の有効量を、対象に摂取させることを含む、該対象におけるリパーゼ阻害方法。

[請求項16] 請求項 1 に記載の化合物または請求項 4 もしくは請求項 6 に記載の生成物の有効量を、対象に摂取させることを含む、該対象における脂肪吸収抑制方法。

[請求項17] 式 ( I I I )

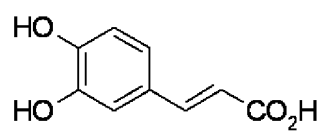
[化36]



(式中、R 1、R 2、R 3、R 4、R 5およびR 6は、請求項 1 と同義である。)

で示される少なくとも 1 種以上のフラボノール化合物と、  
以下の構造式、

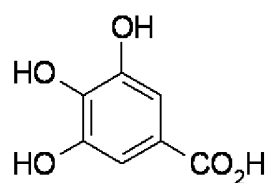
[化37]



**(IV-a)**

で示される化合物、

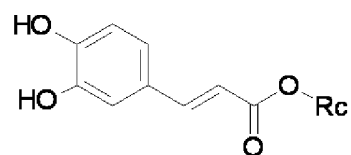
[化38]



**(IV-b)**

で示される化合物、

[化39]

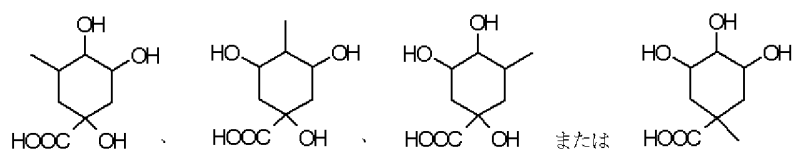


**(IV-c)**

(式 (IV-c) 中、

R<sub>c</sub> は、下記式

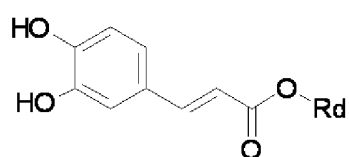
[化40]



で示される基である。）、

で示される化合物、

[化41]

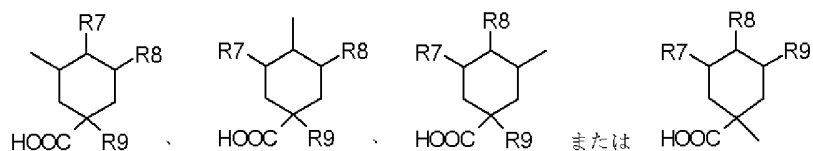


(IV-d)

[式 (IV-d) 中、

R<sub>d</sub> は、下記式

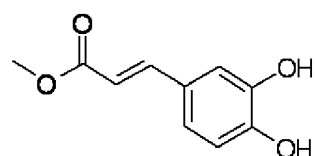
[化42]



(各式中、

R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>のうちのいずれか1つの基は、式：

[化43]



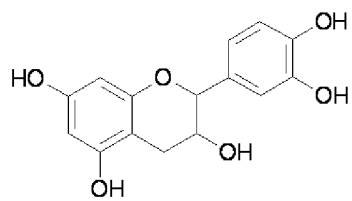
で示される基であり；そして、

R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>のうちの残りの2つの基は、水酸基である。）

で示される基である。]

で示される化合物、

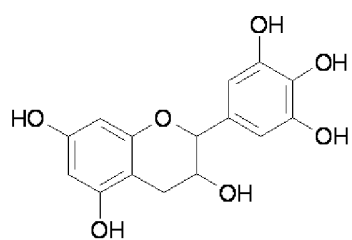
[化44]



(IV-e)

で示される化合物、

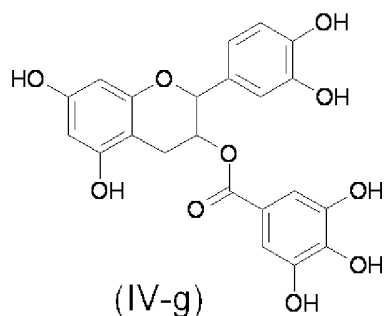
[化45]



(IV-f)

で示される化合物、

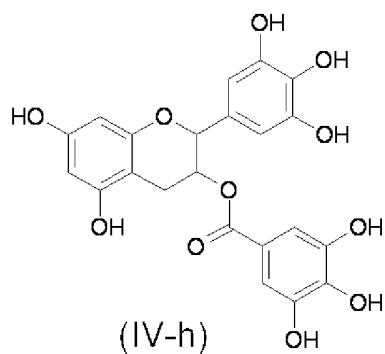
[化46]



(IV-g)

で示される化合物、および

[化47]



(IV-h)

で示される化合物

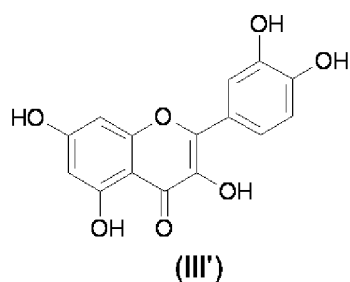
から成る群より選択される少なくとも 1 種以上の化合物とを、

ポリフェノールオキシダーゼの存在下で酸化重合反応させることを特徴とする、

請求項 1 に記載の化合物の製造方法。

[請求項 18] 式 (III') )

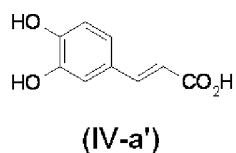
[化 48]



で示される化合物と、

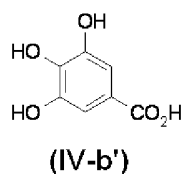
以下の構造式、

[化 49]



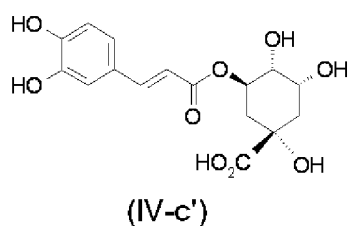
で示される化合物、

[化 50]



で示される化合物、

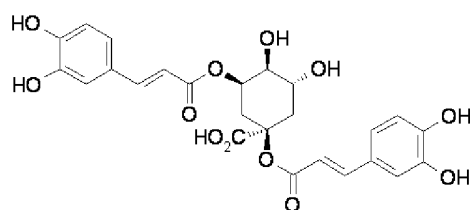
[化 51]





で示される化合物、および

[化52]



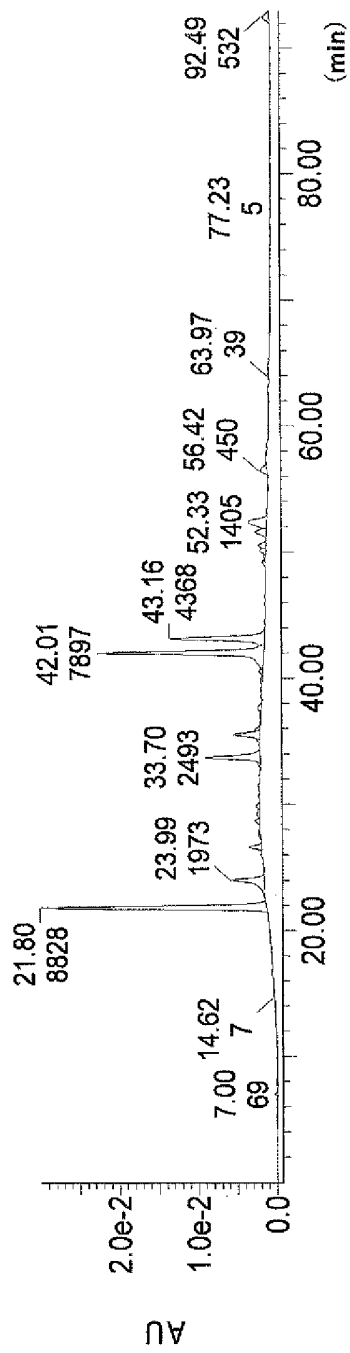
(IV-d')

で示される化合物

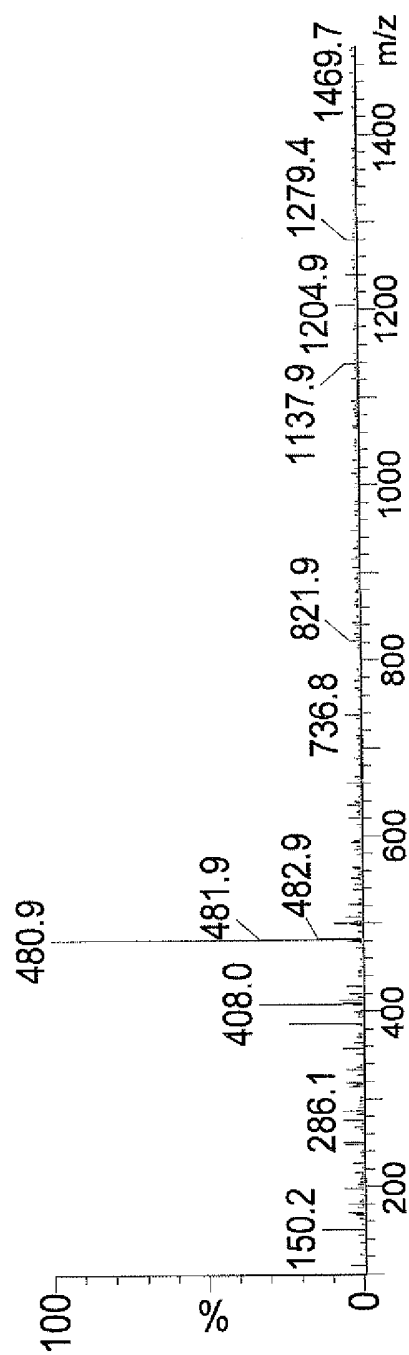
から成る群より選択される少なくとも 1 種以上の化合物とを、  
ポリフェノールオキシダーゼの存在下で酸化重合反応させることを特  
徴とする、

請求項 3 に記載の化合物の製造方法。

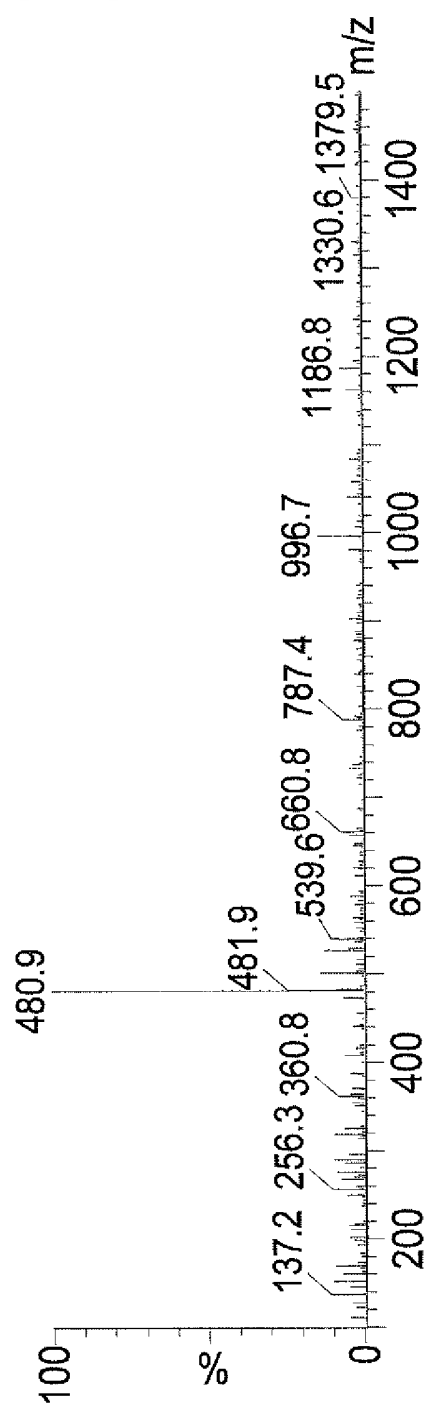
[図1]



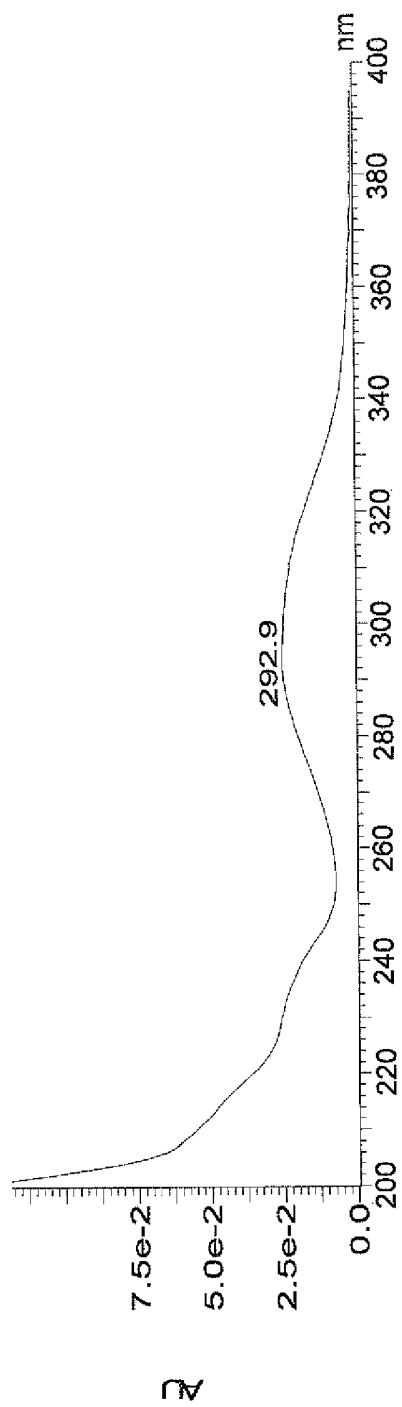
[図2-1]



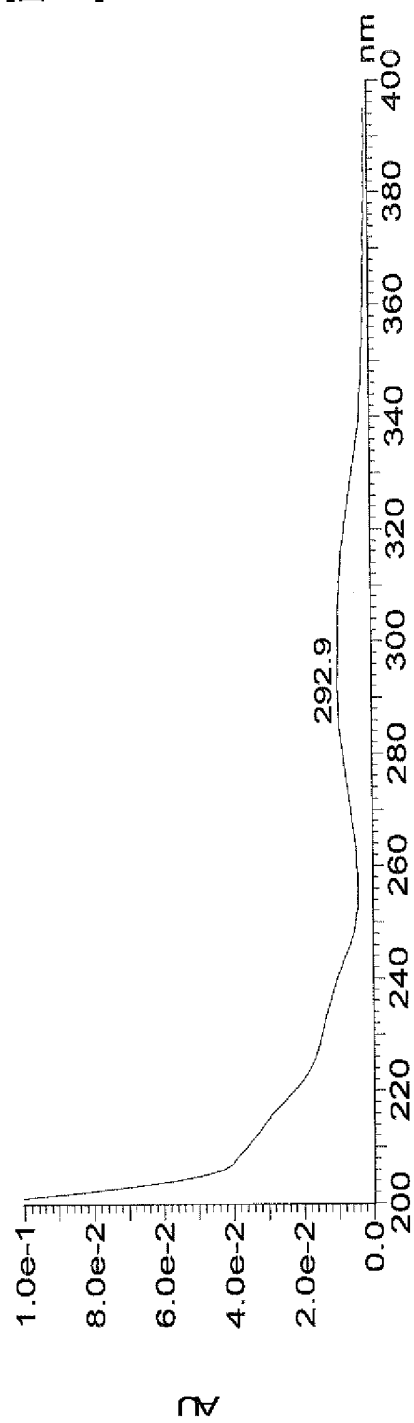
[図2-2]



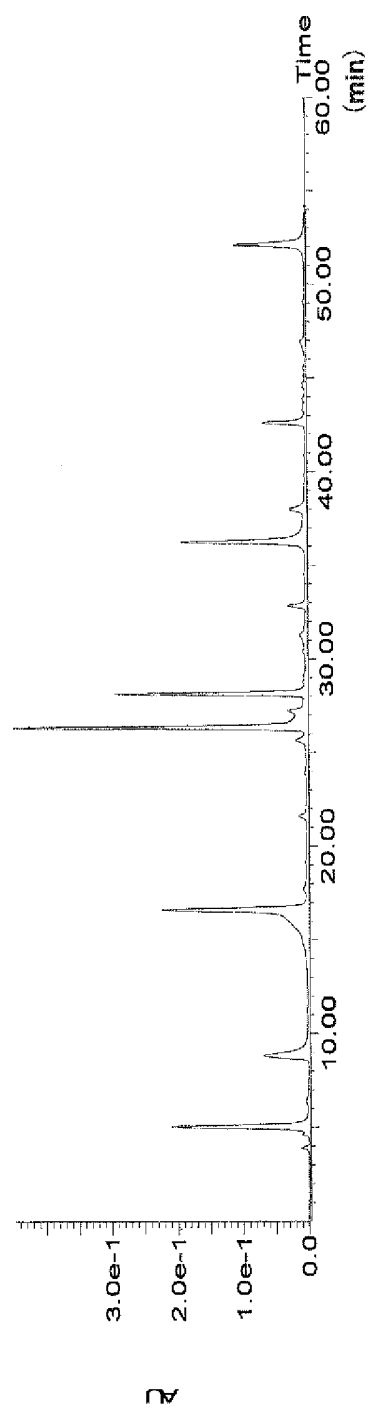
[図3-1]



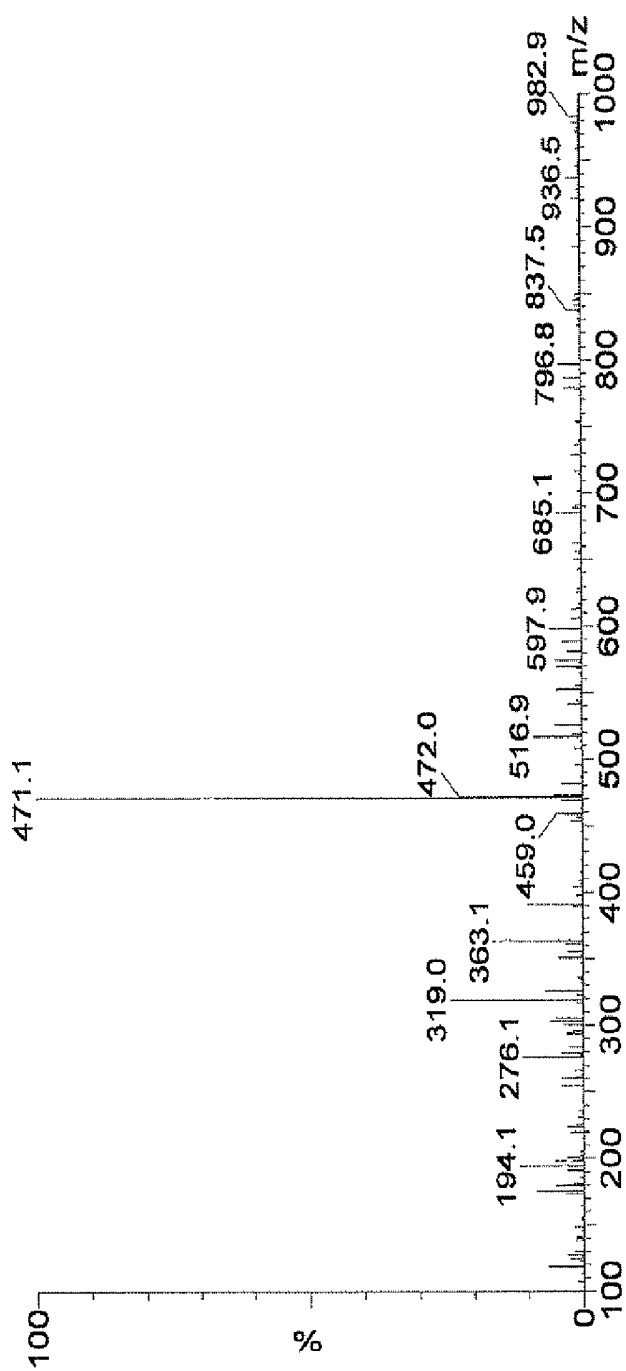
[図3-2]



[図4]

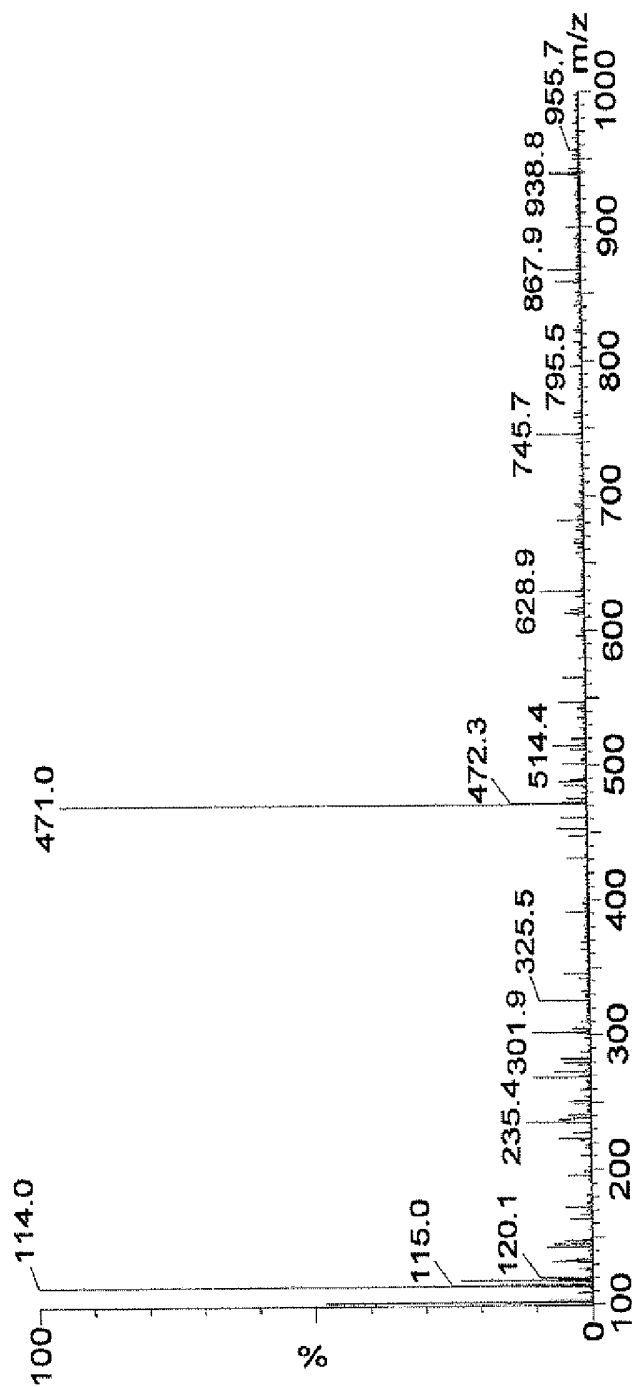


[図5-1]

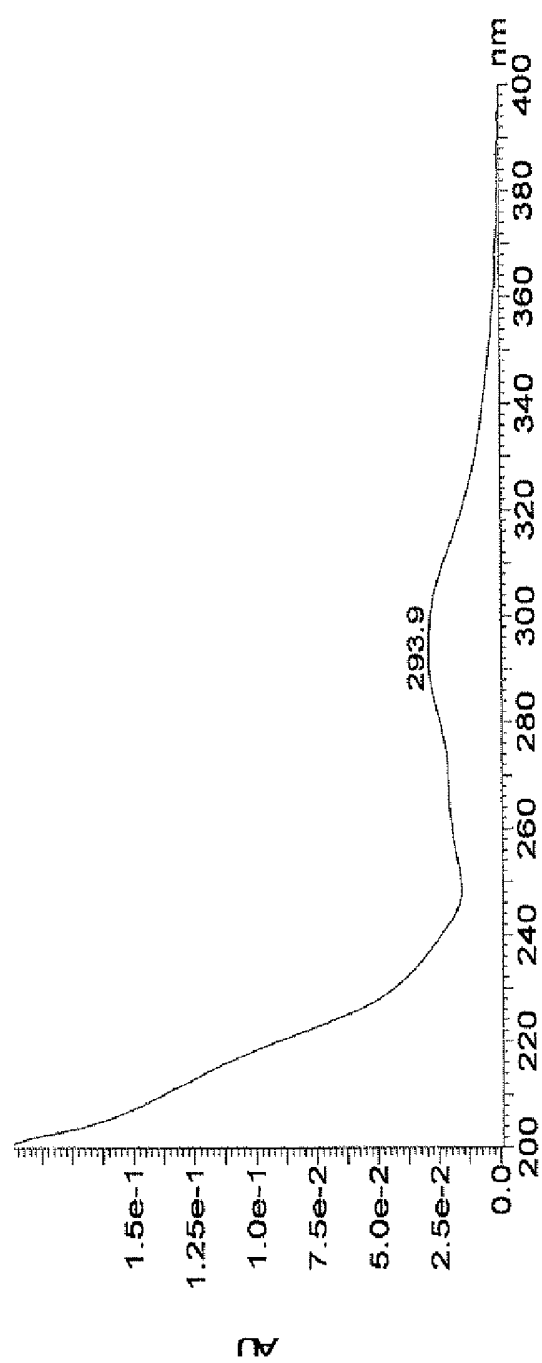




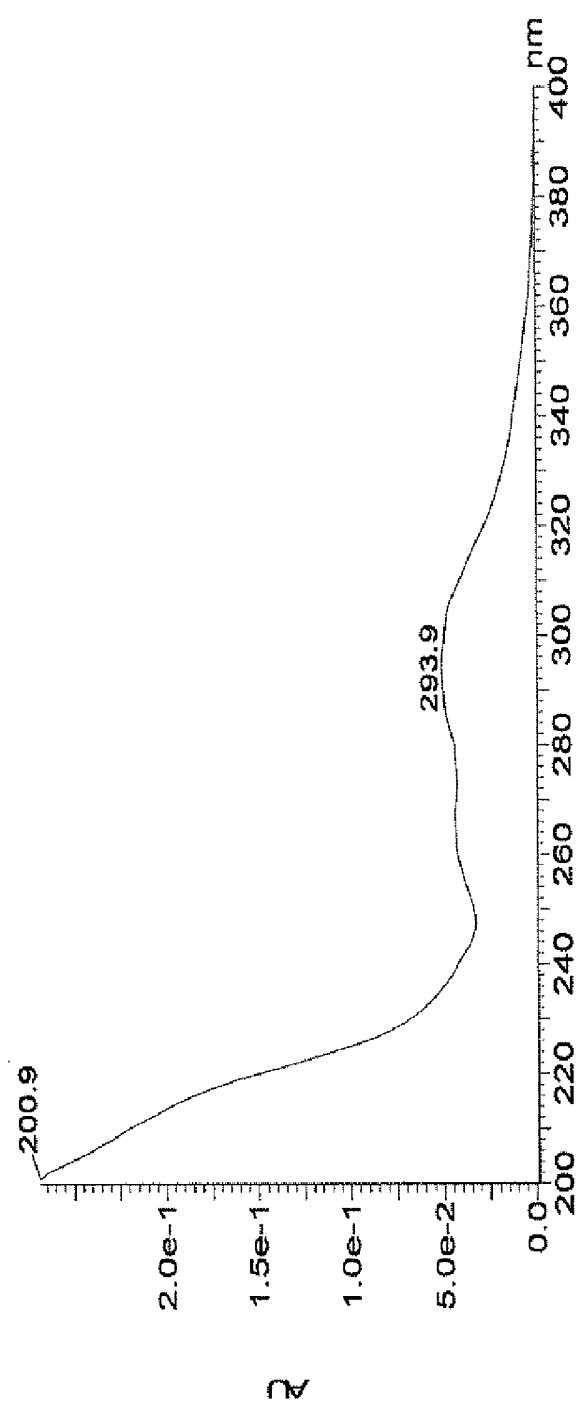
[図5-2]



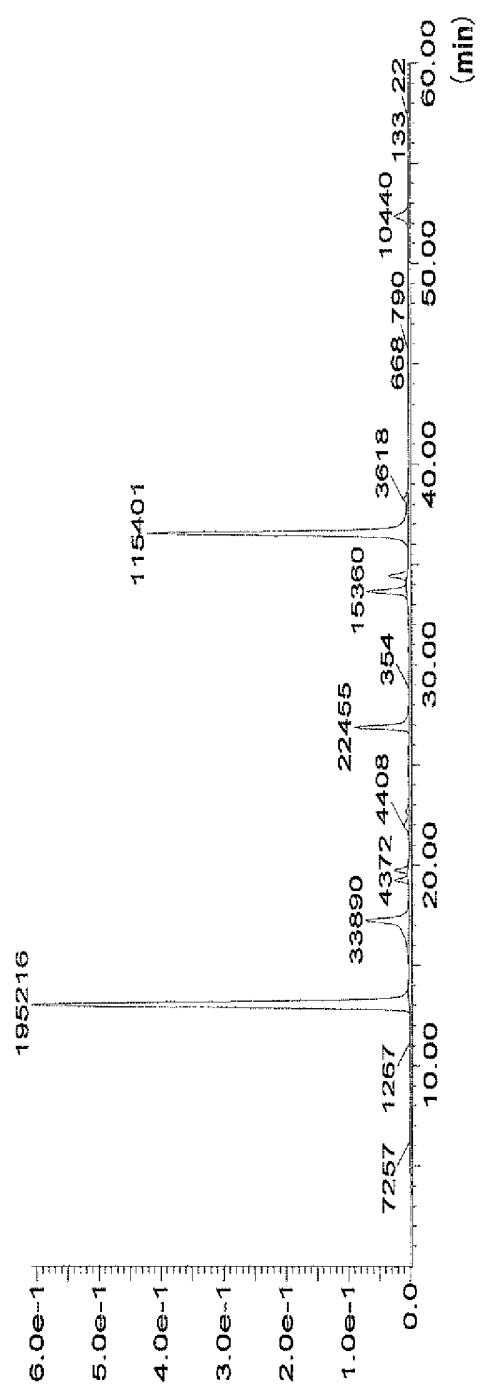
[図6-1]



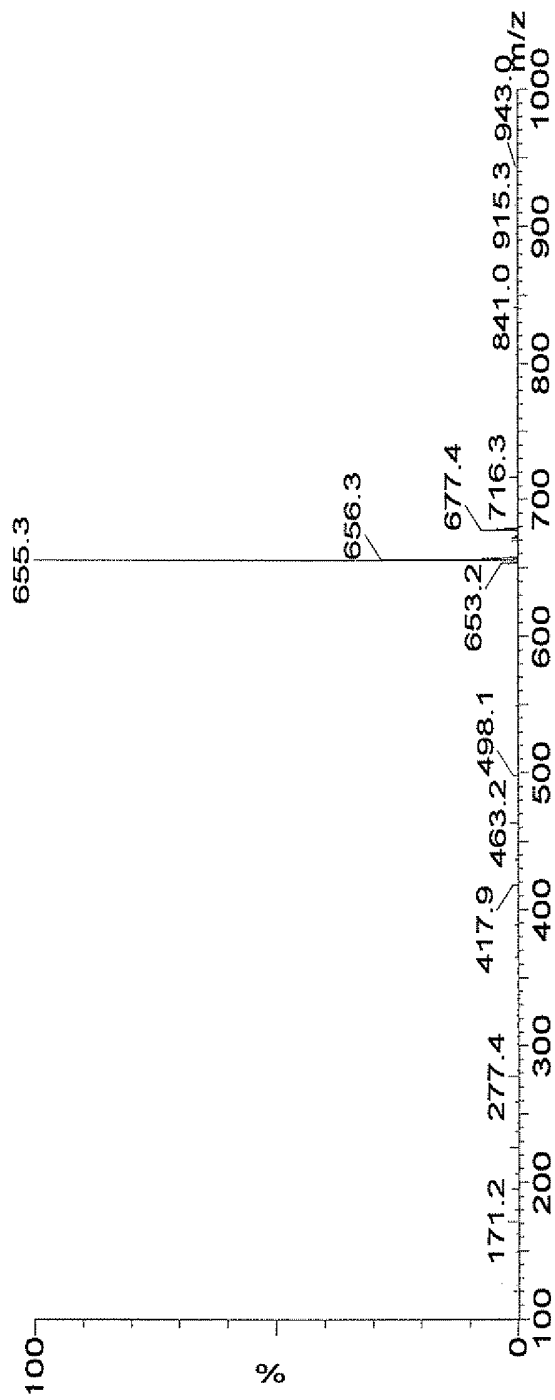
[図6-2]



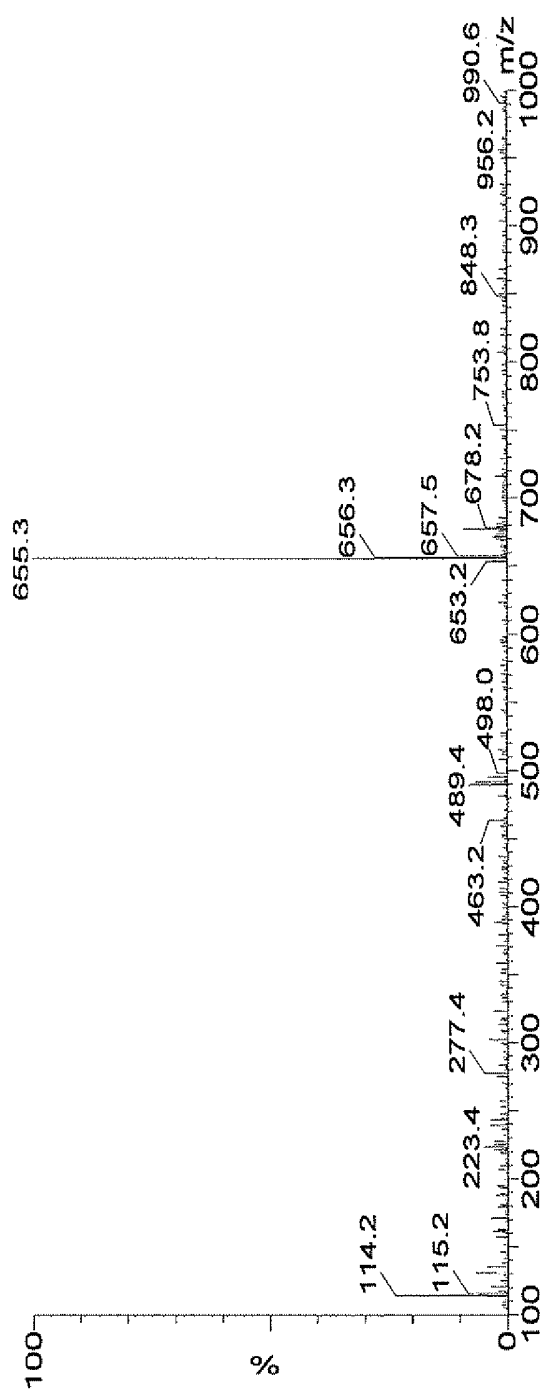
[ 7 ]



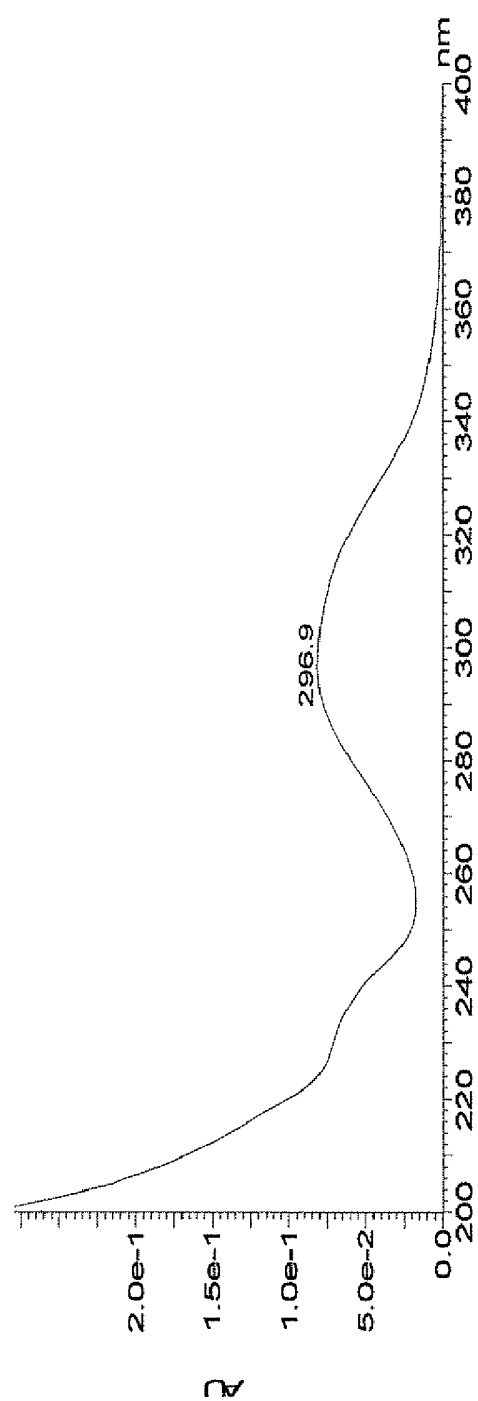
[図8-1]



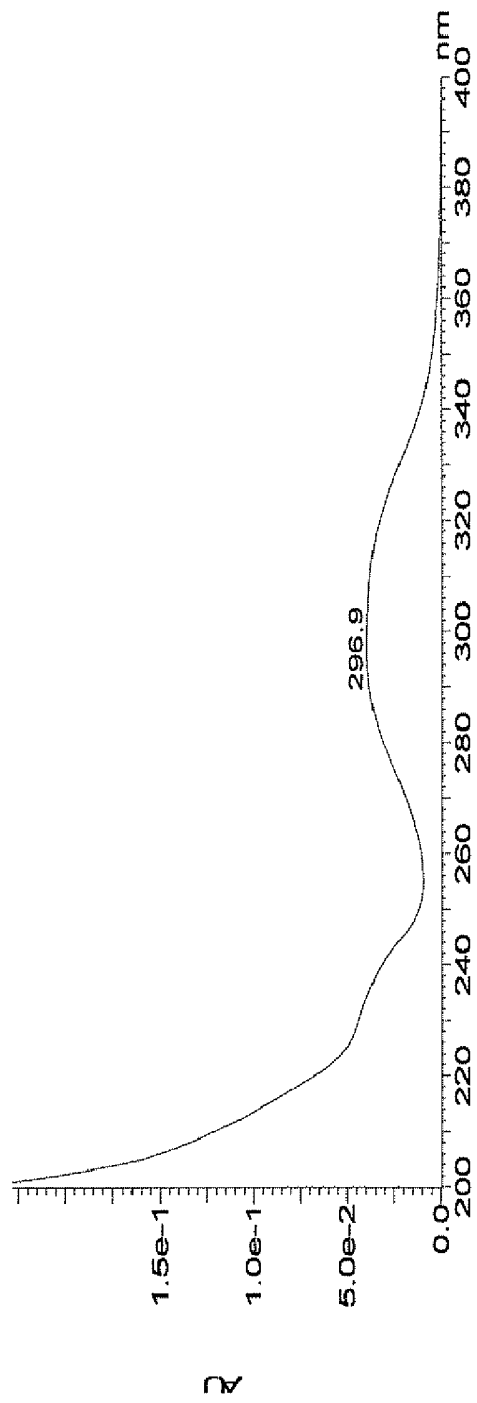
[図8-2]



[図9-1]

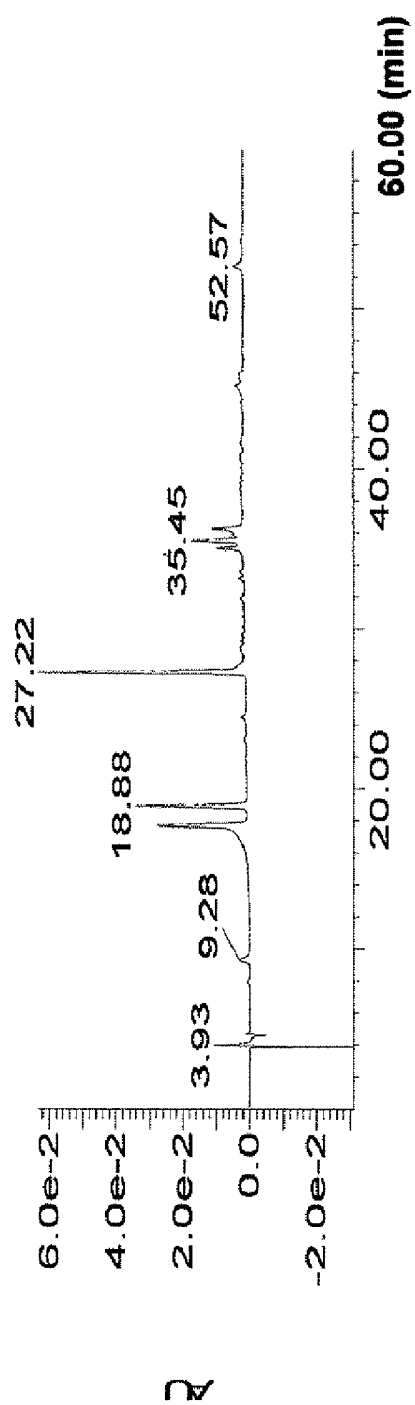


[図9-2]

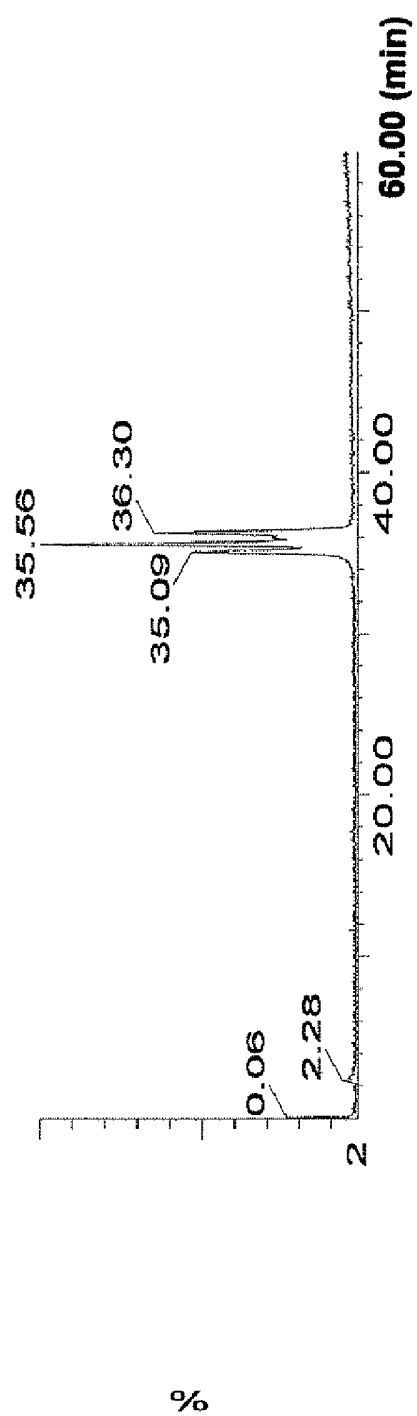




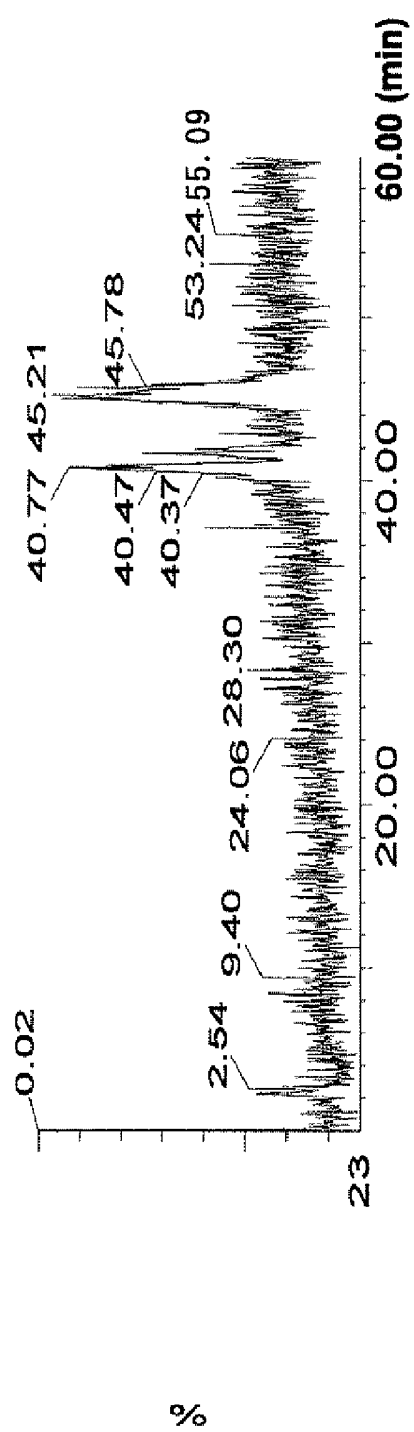
[図10-1]



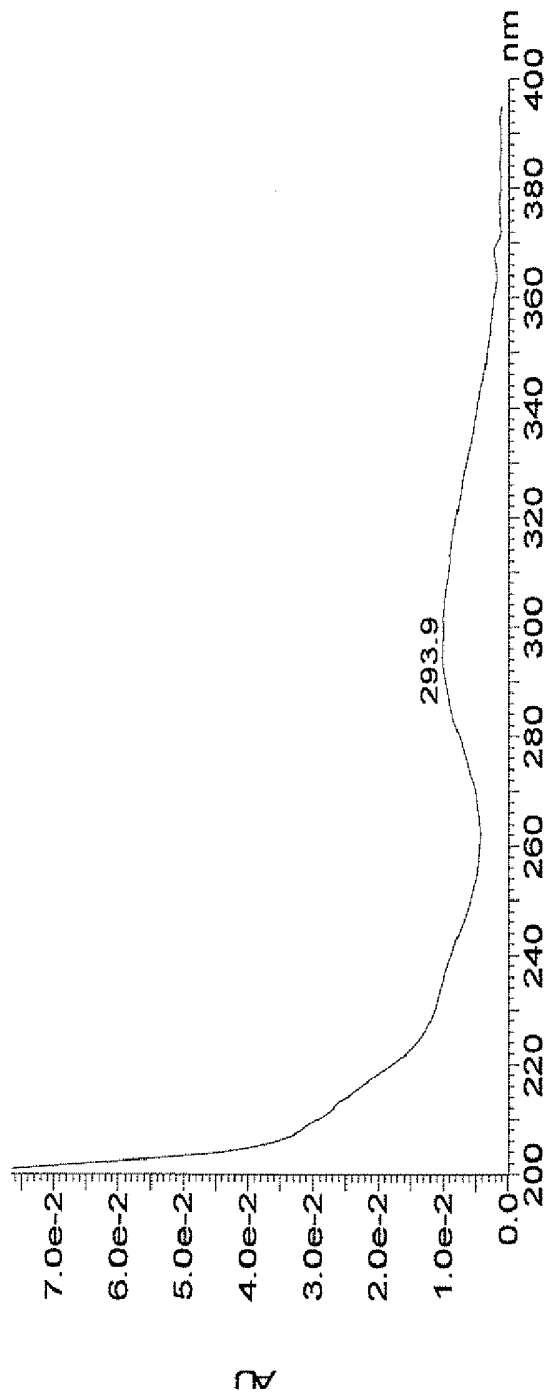
[図10-2]



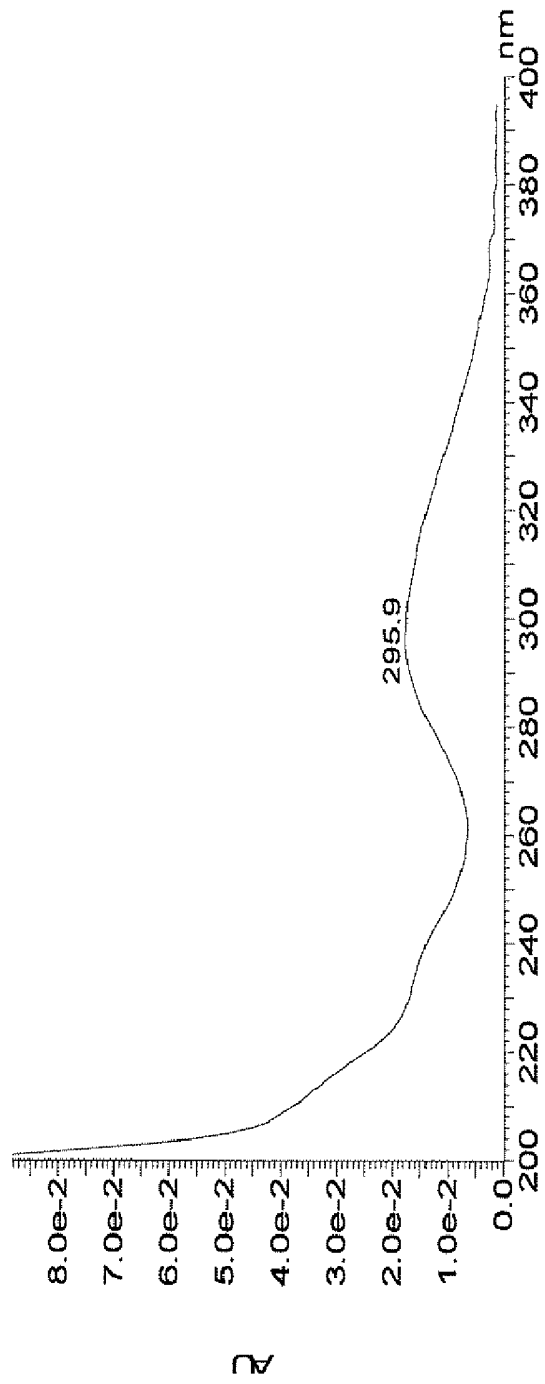
[図10-3]



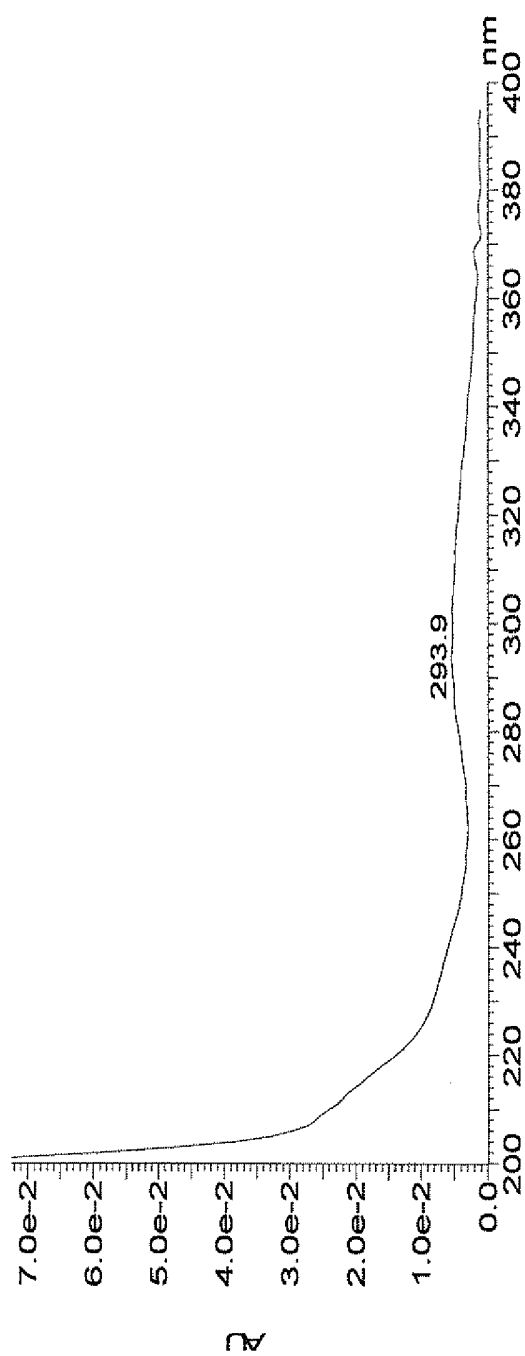
[図11-1]



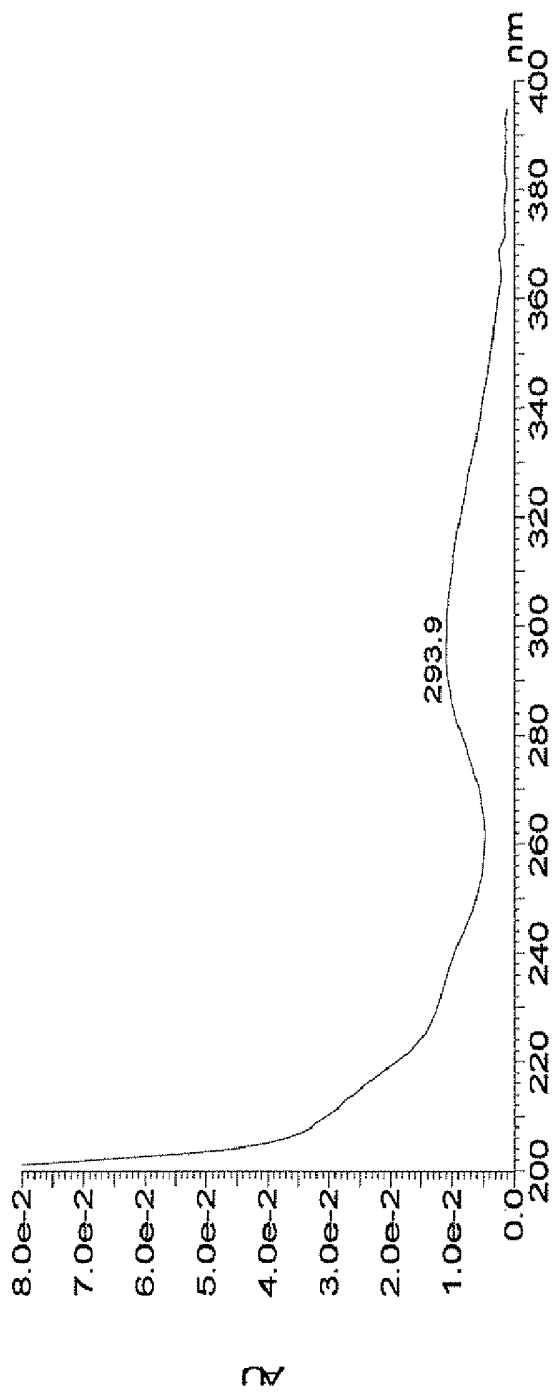
[図11-2]



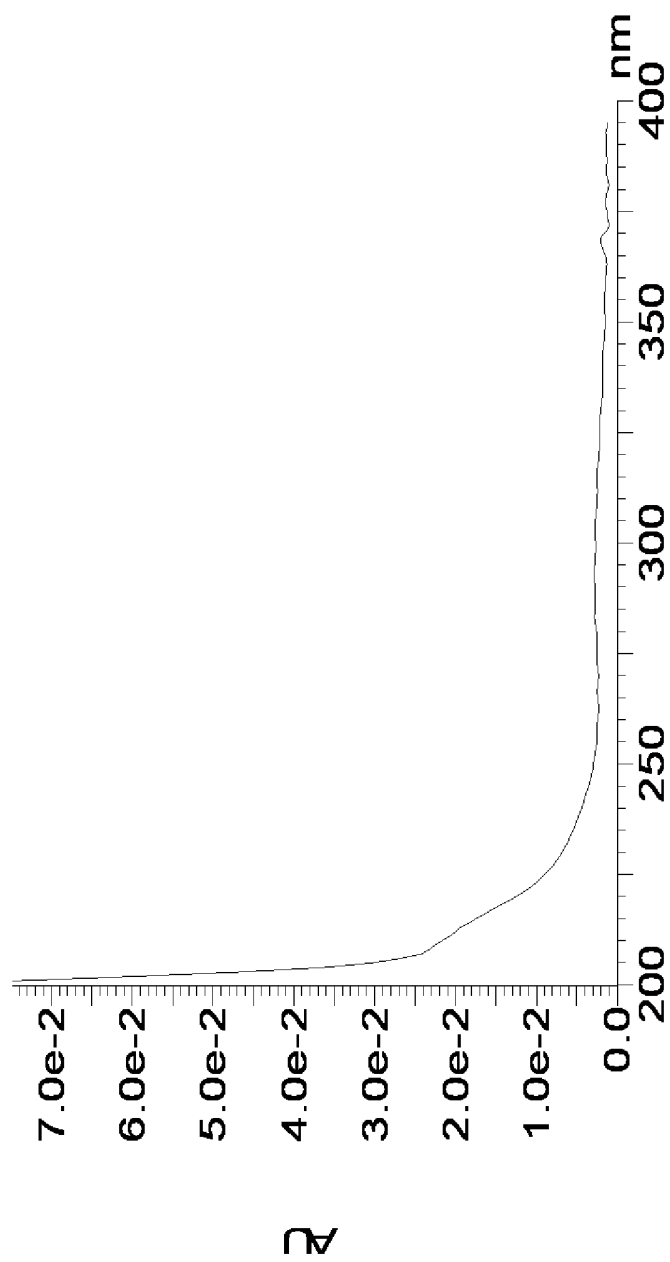
[図11-3]



[図11-4]

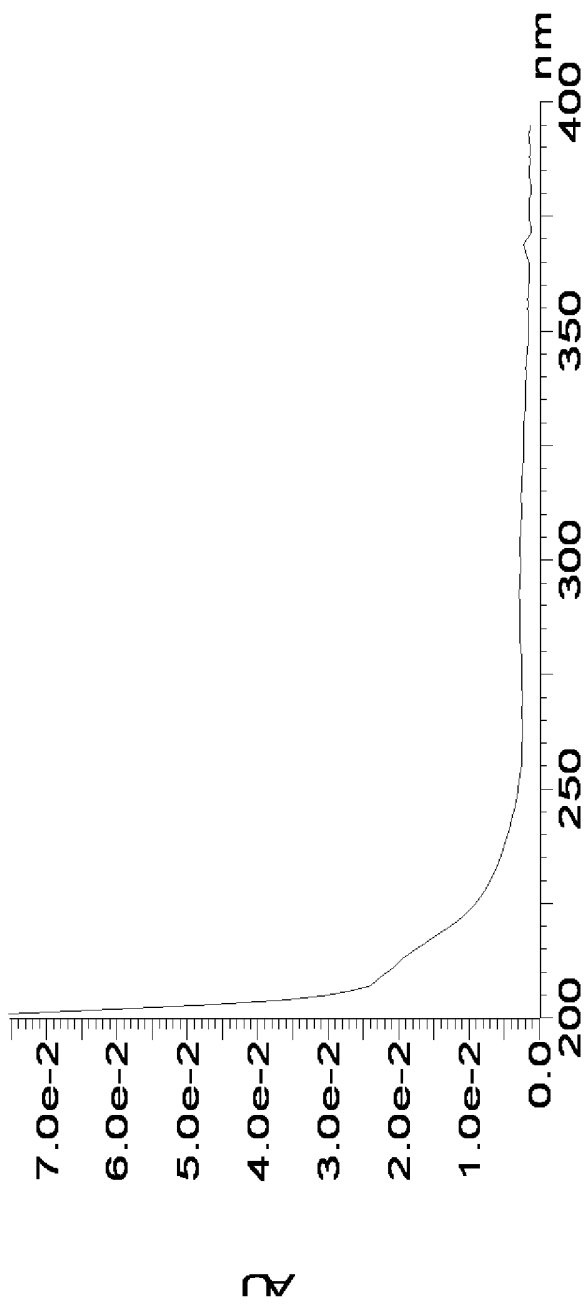


[図11-5]

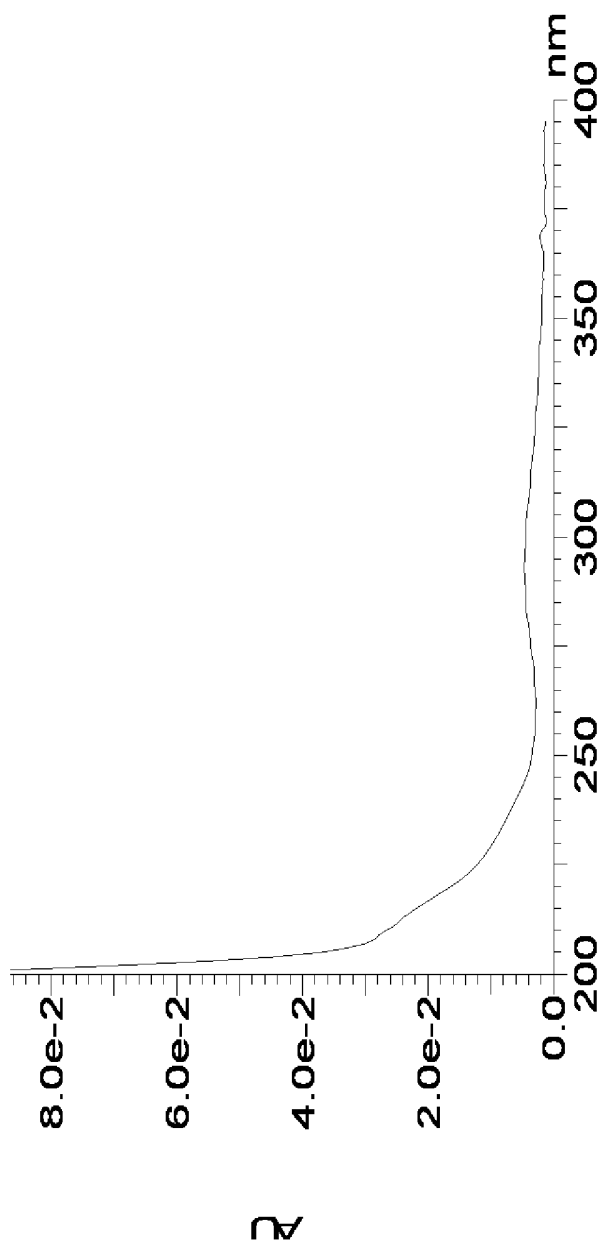




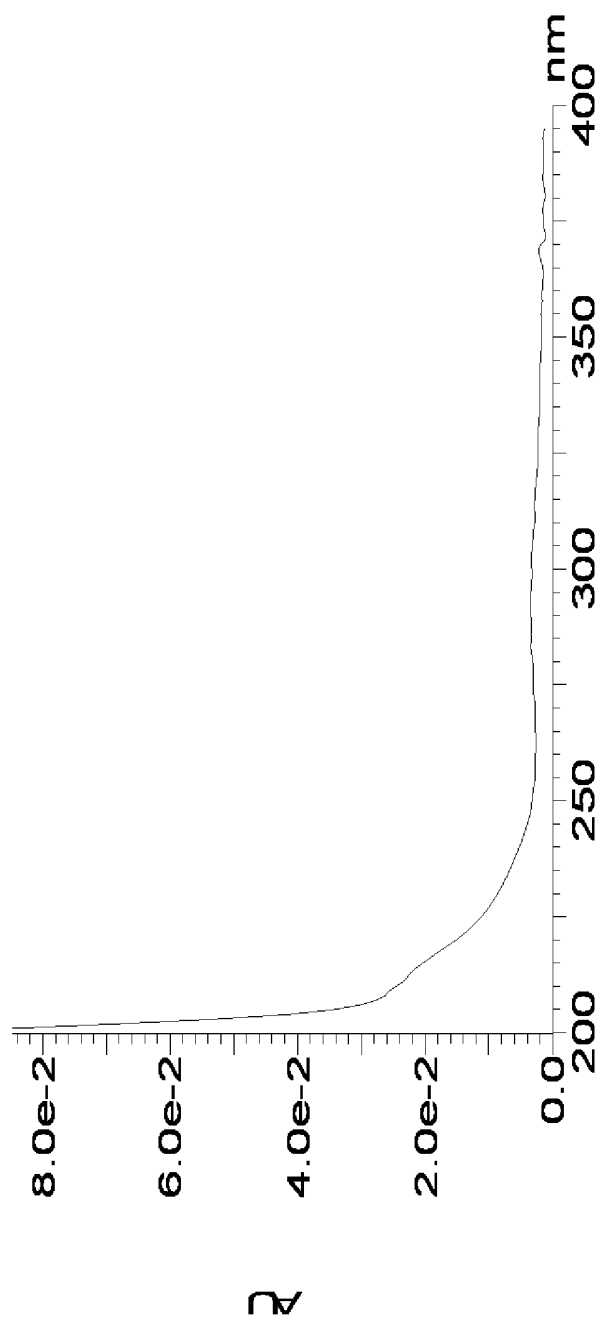
[図11-6]



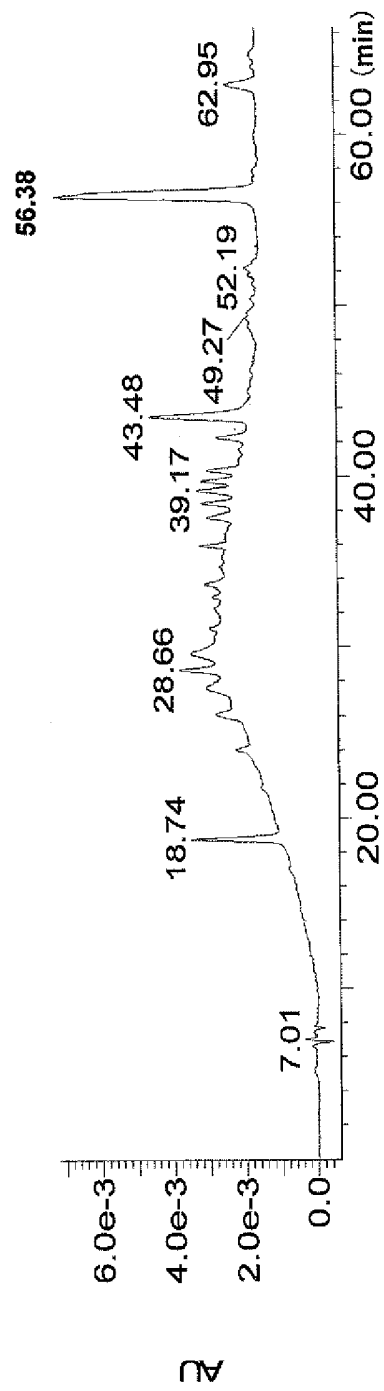
[図11-7]



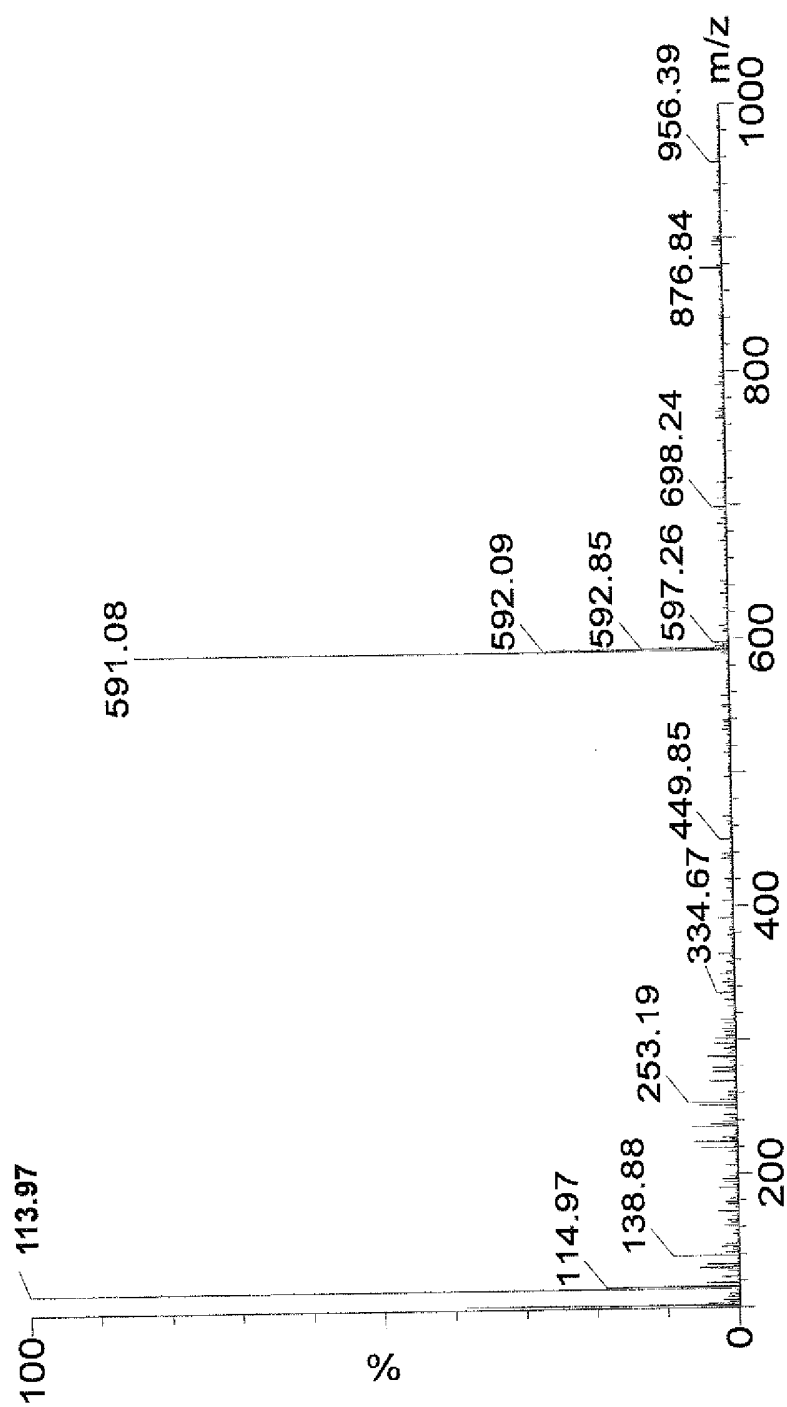
[図11-8]



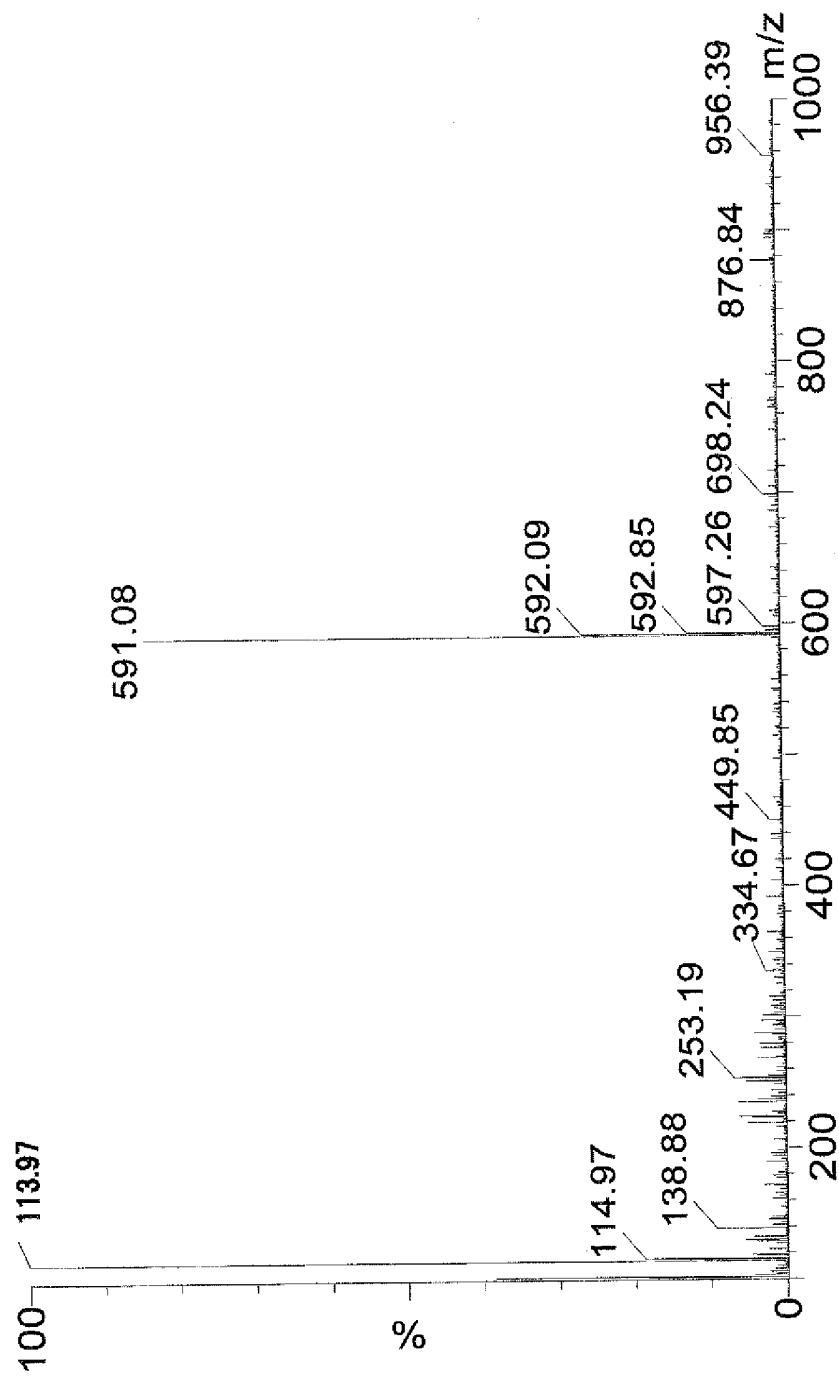
[12]



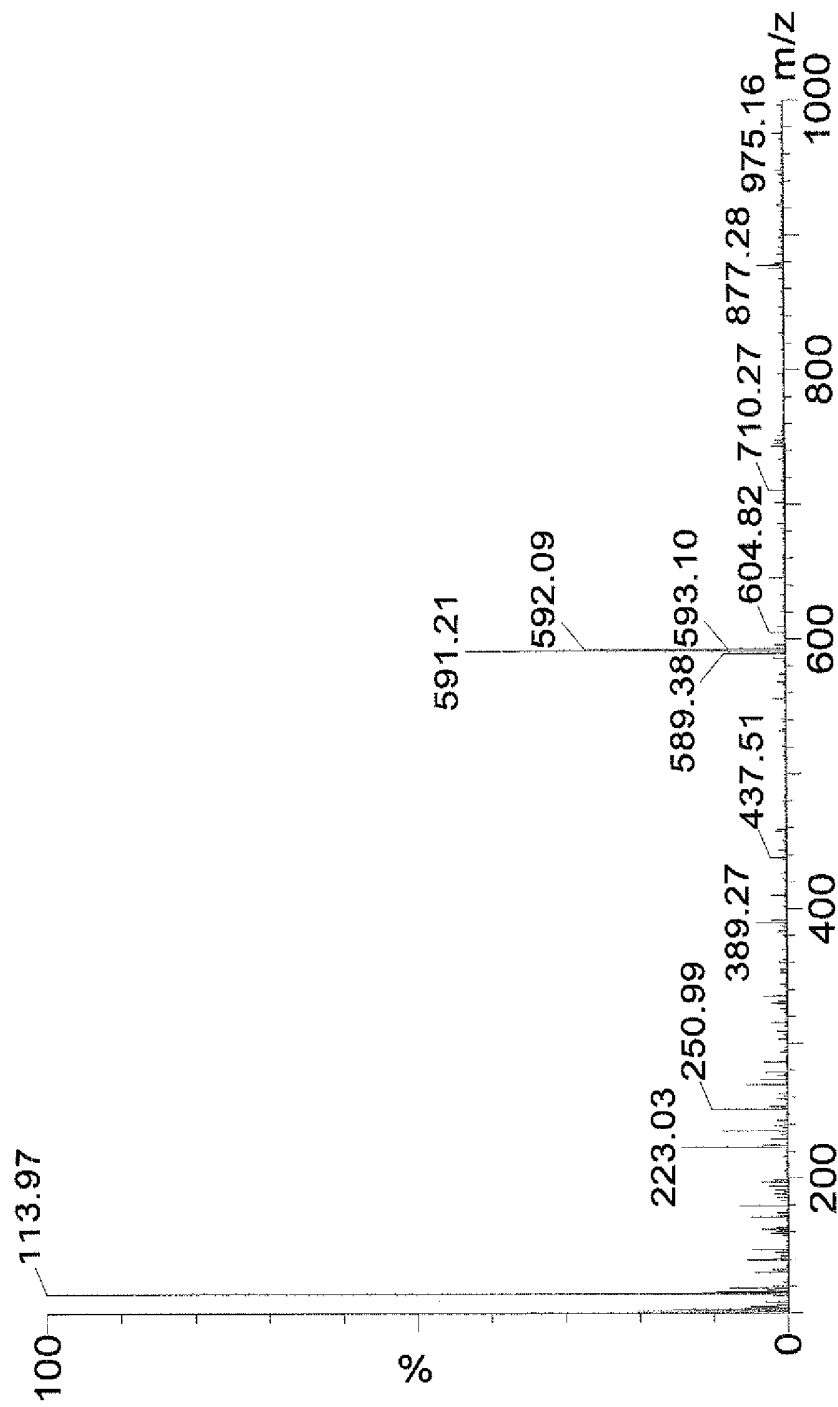
[図13-1]



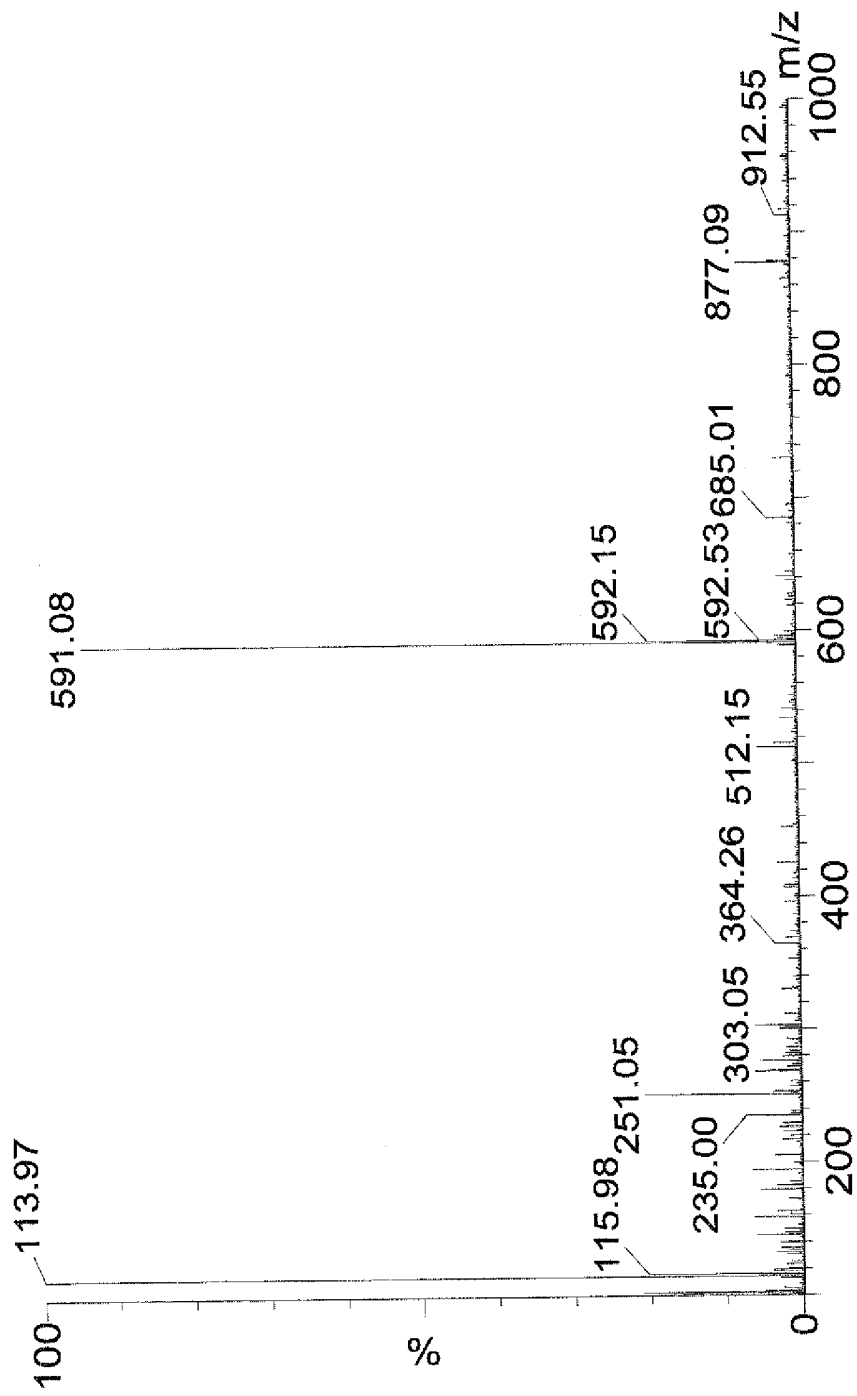
[図13-2]



[図13-3]

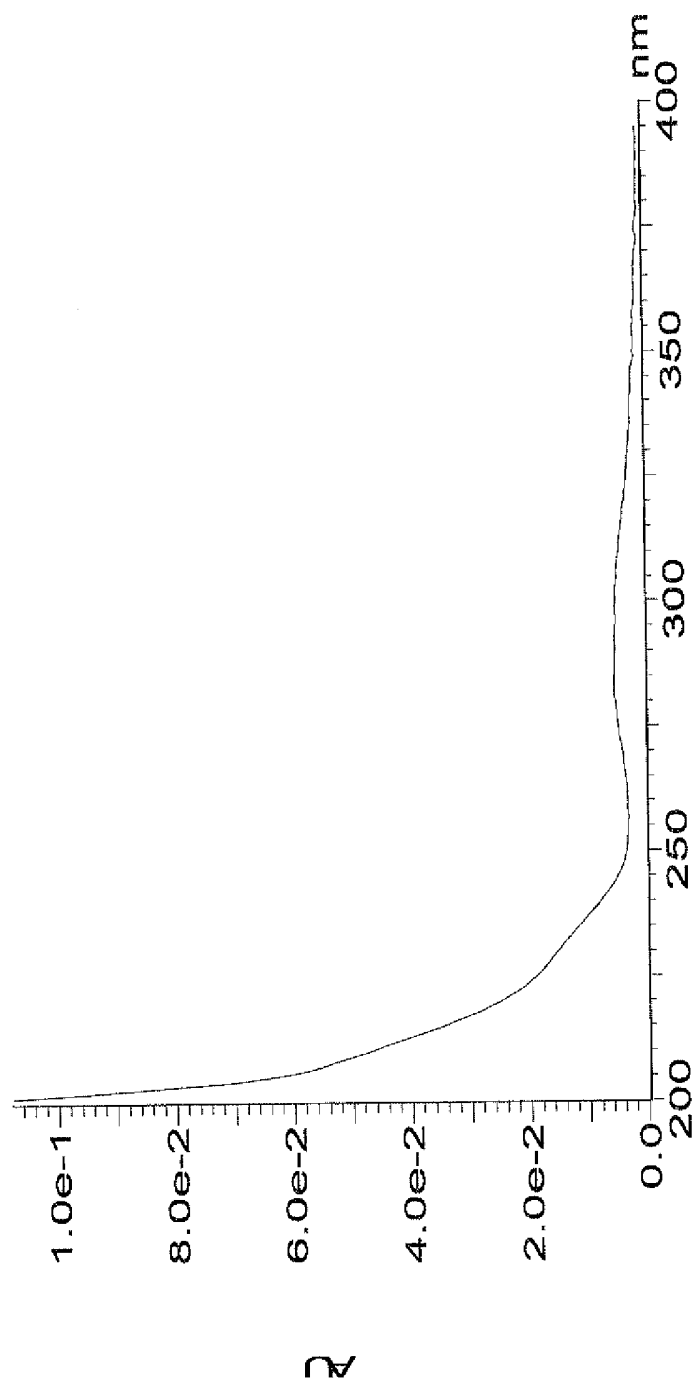


[図13-4]

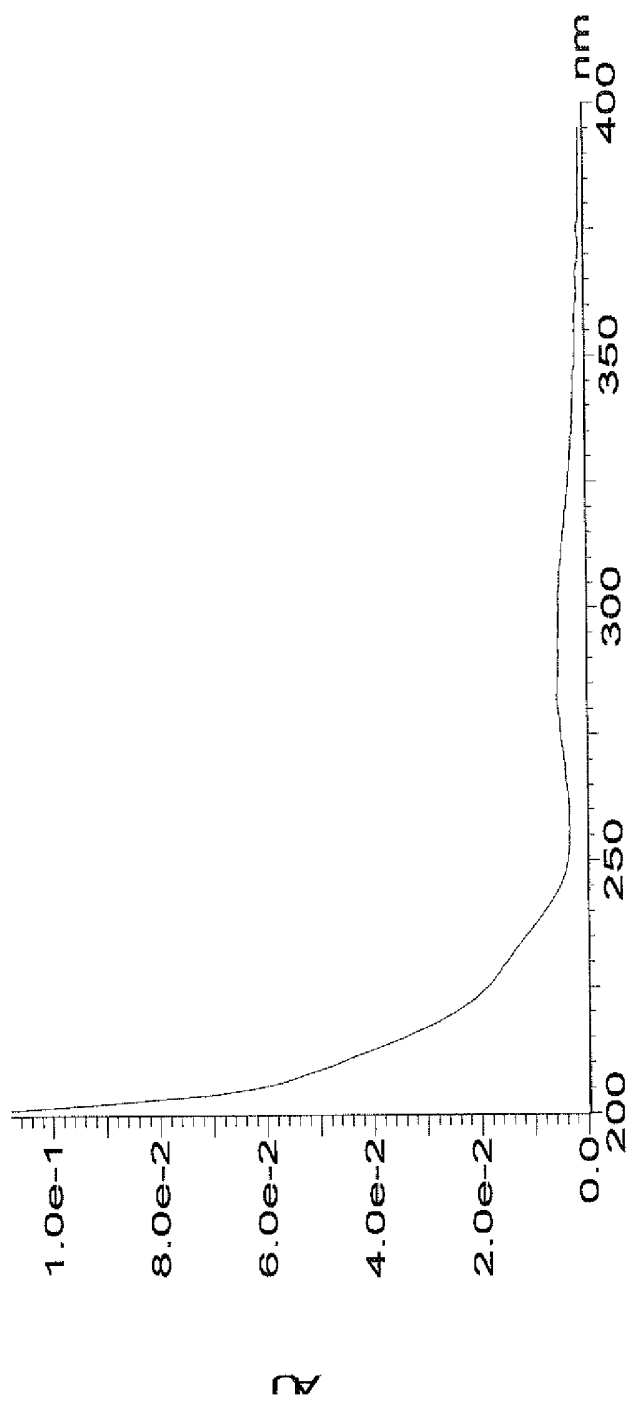




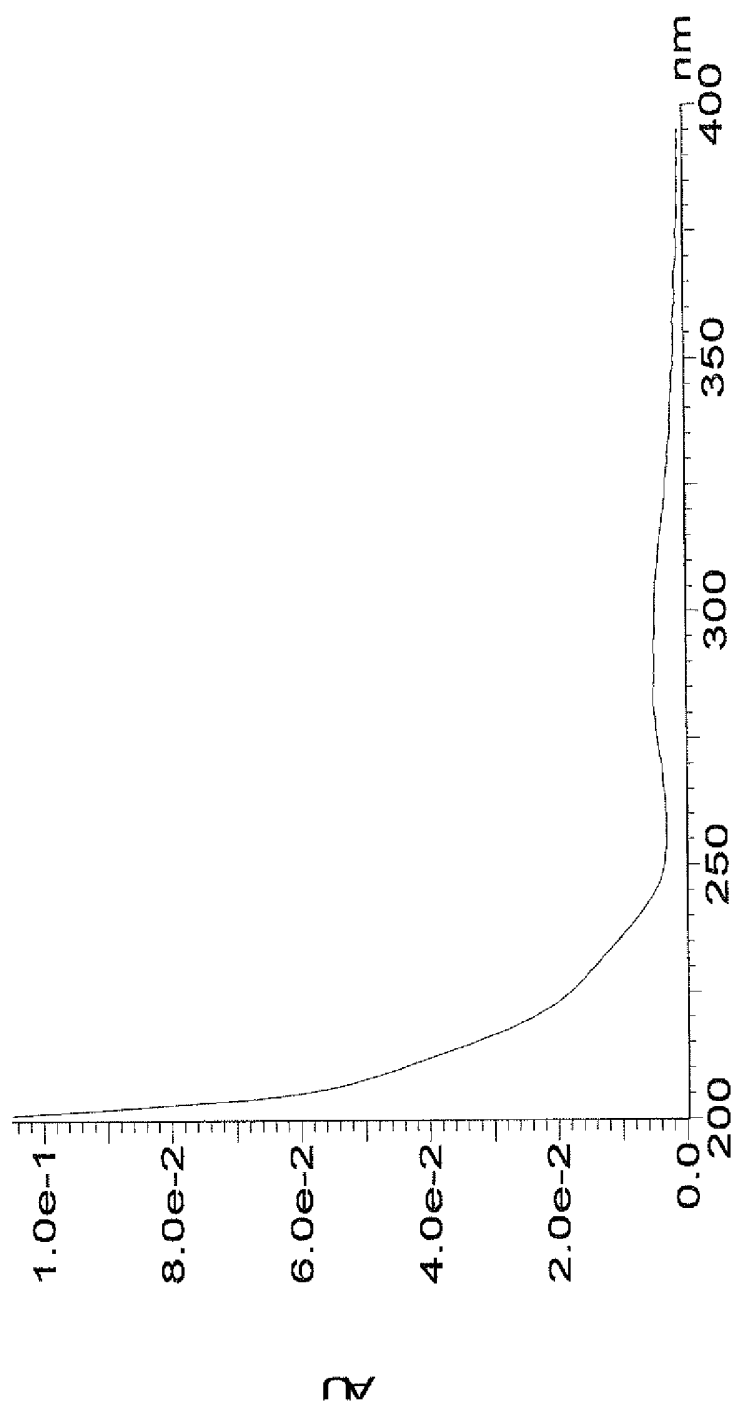
[図14-1]



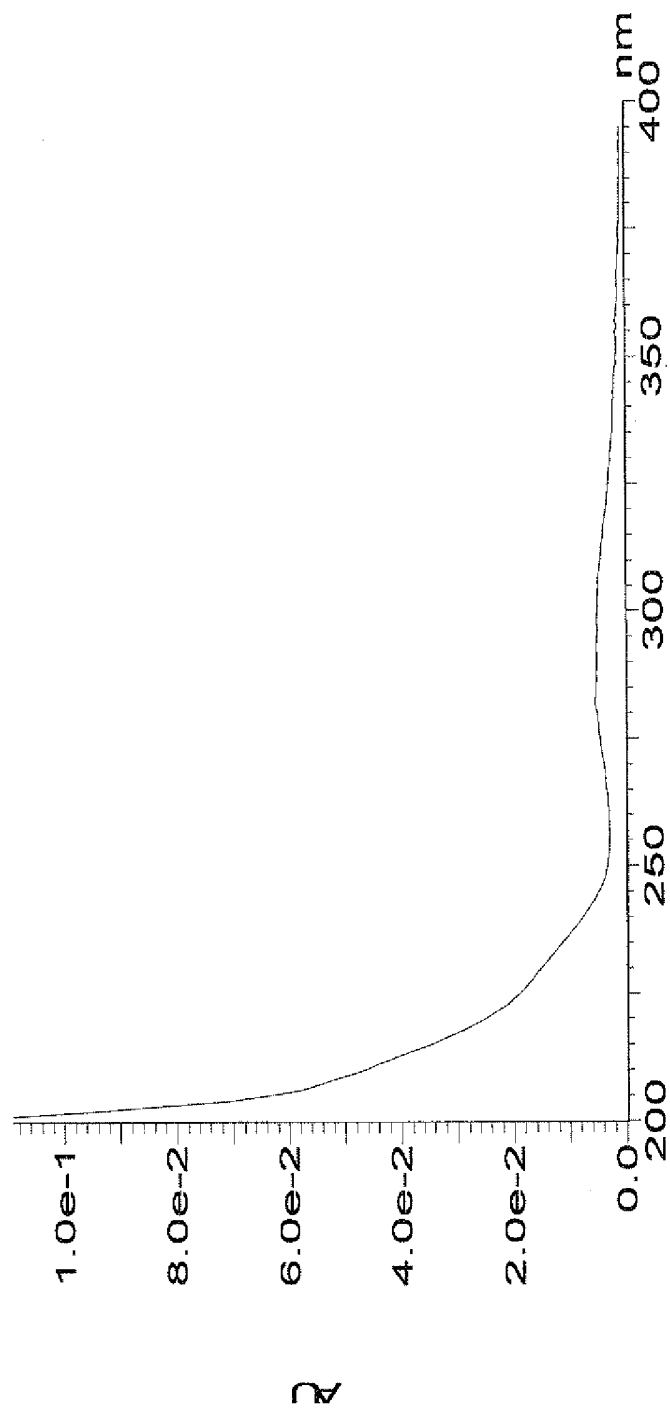
[図14-2]



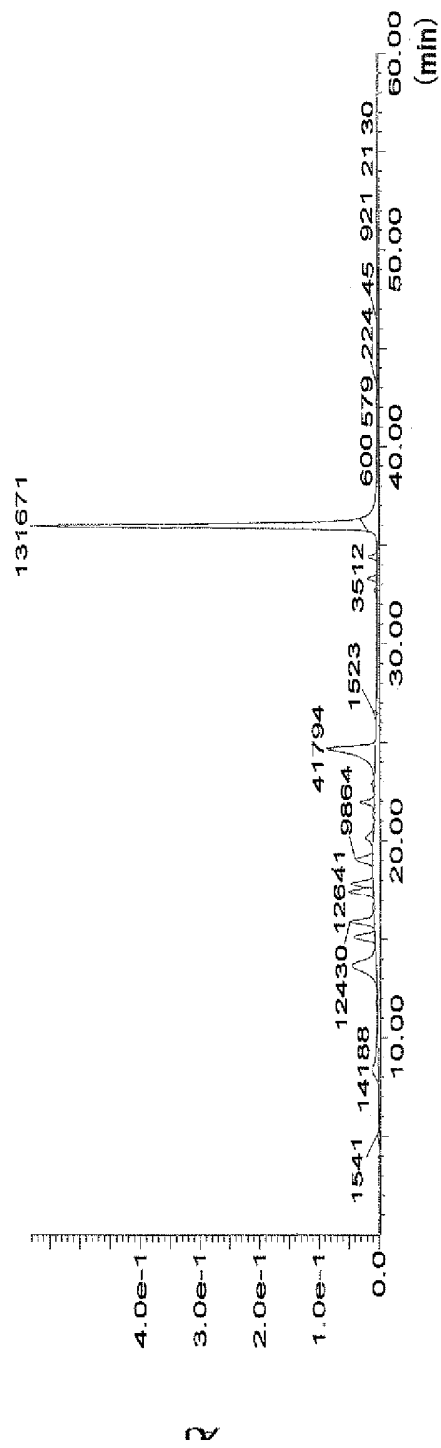
[図14-3]



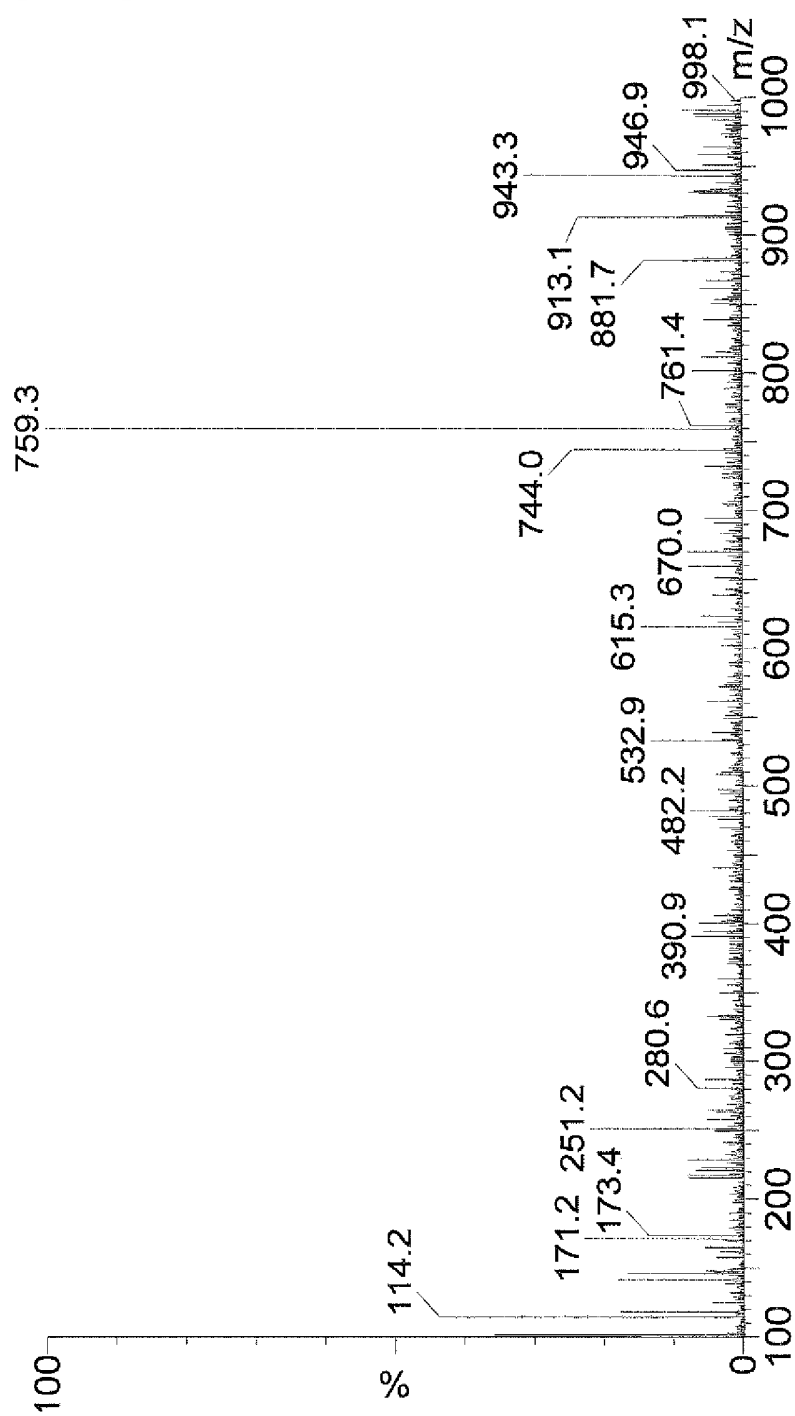
[図14-4]



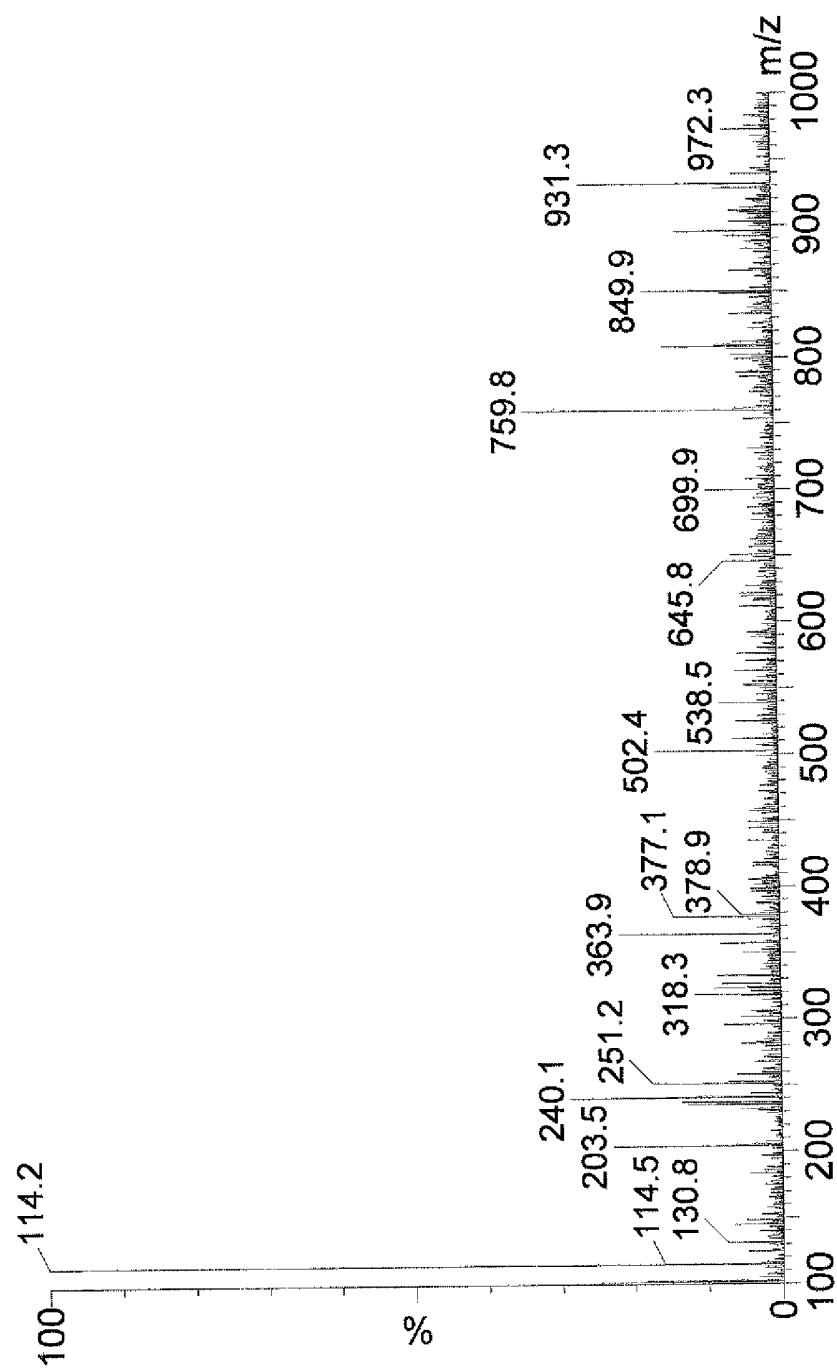
[図15]



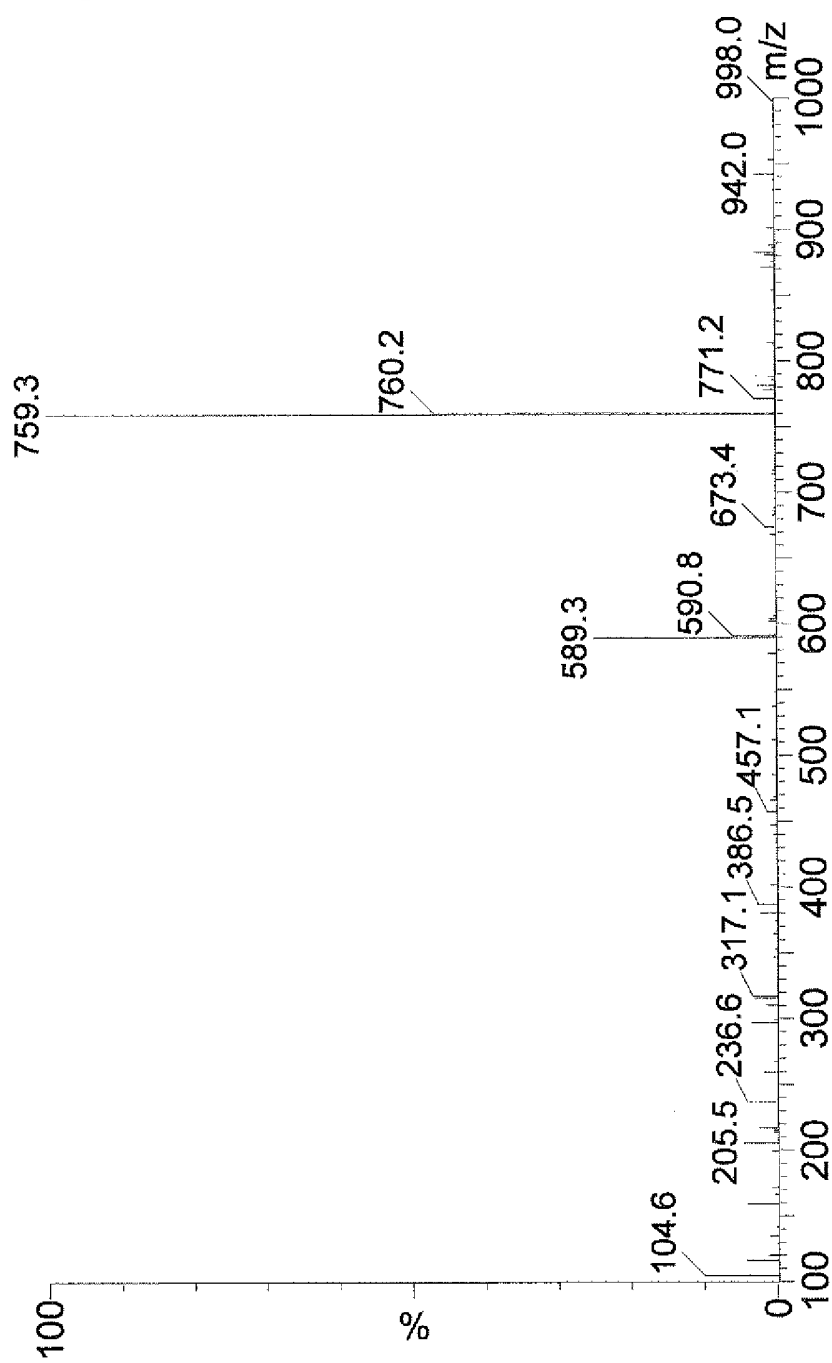
[図16-1]



[図16-2]

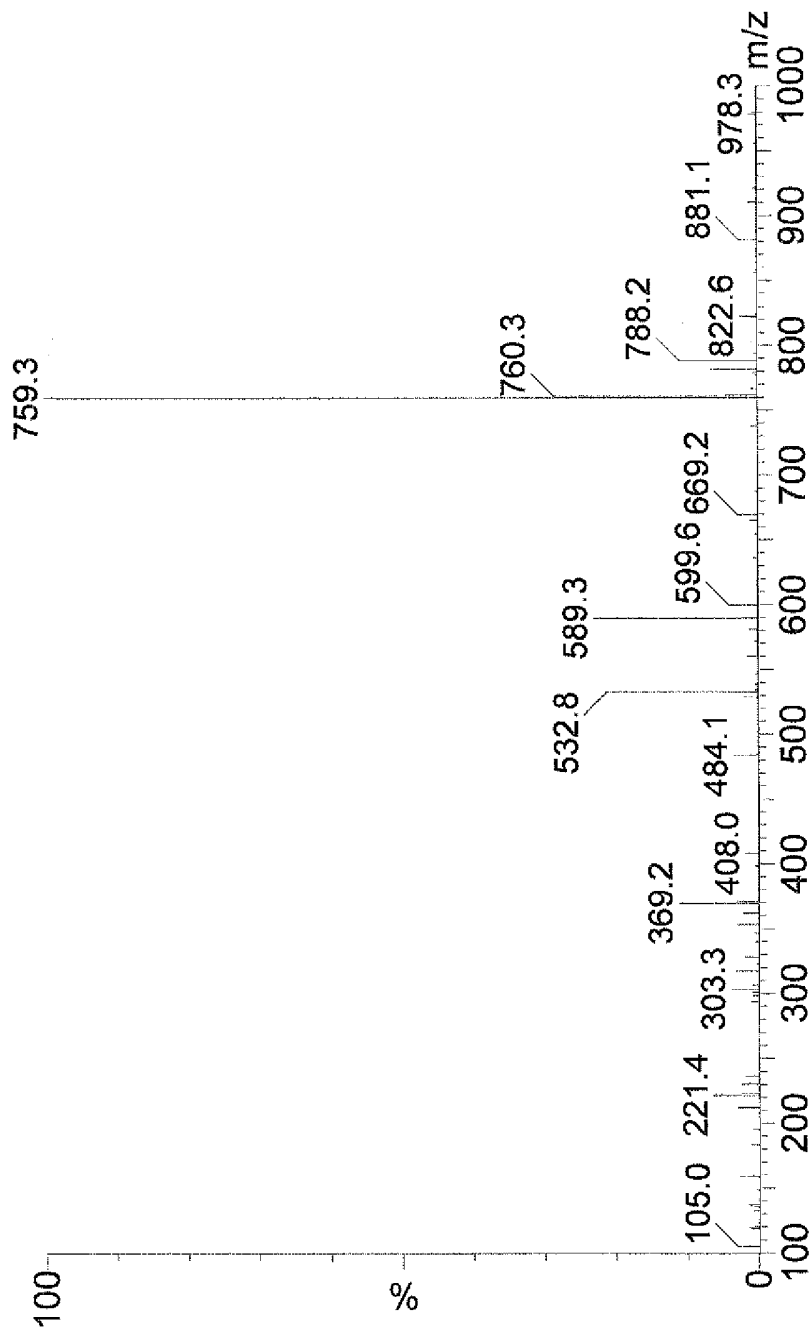


[図16-3]

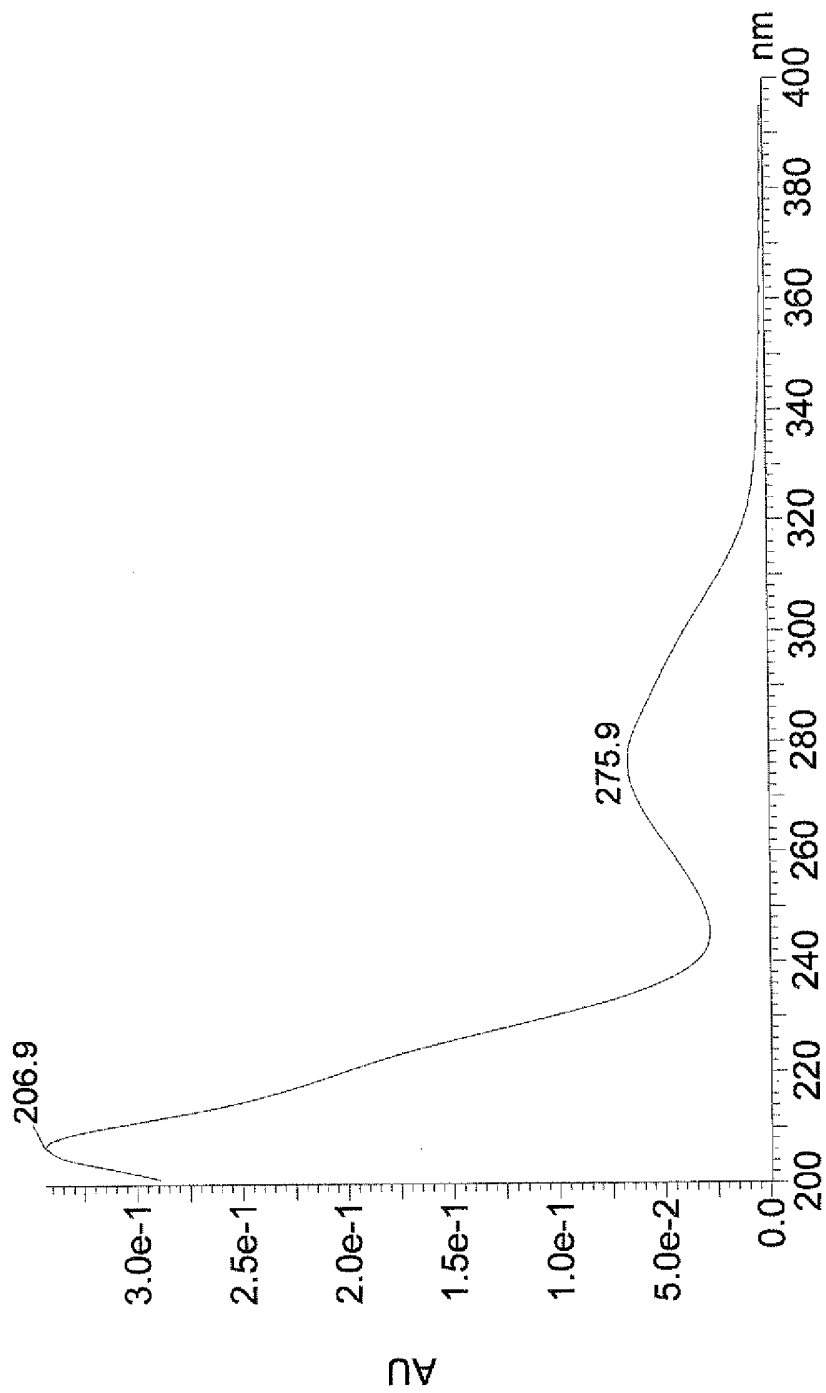




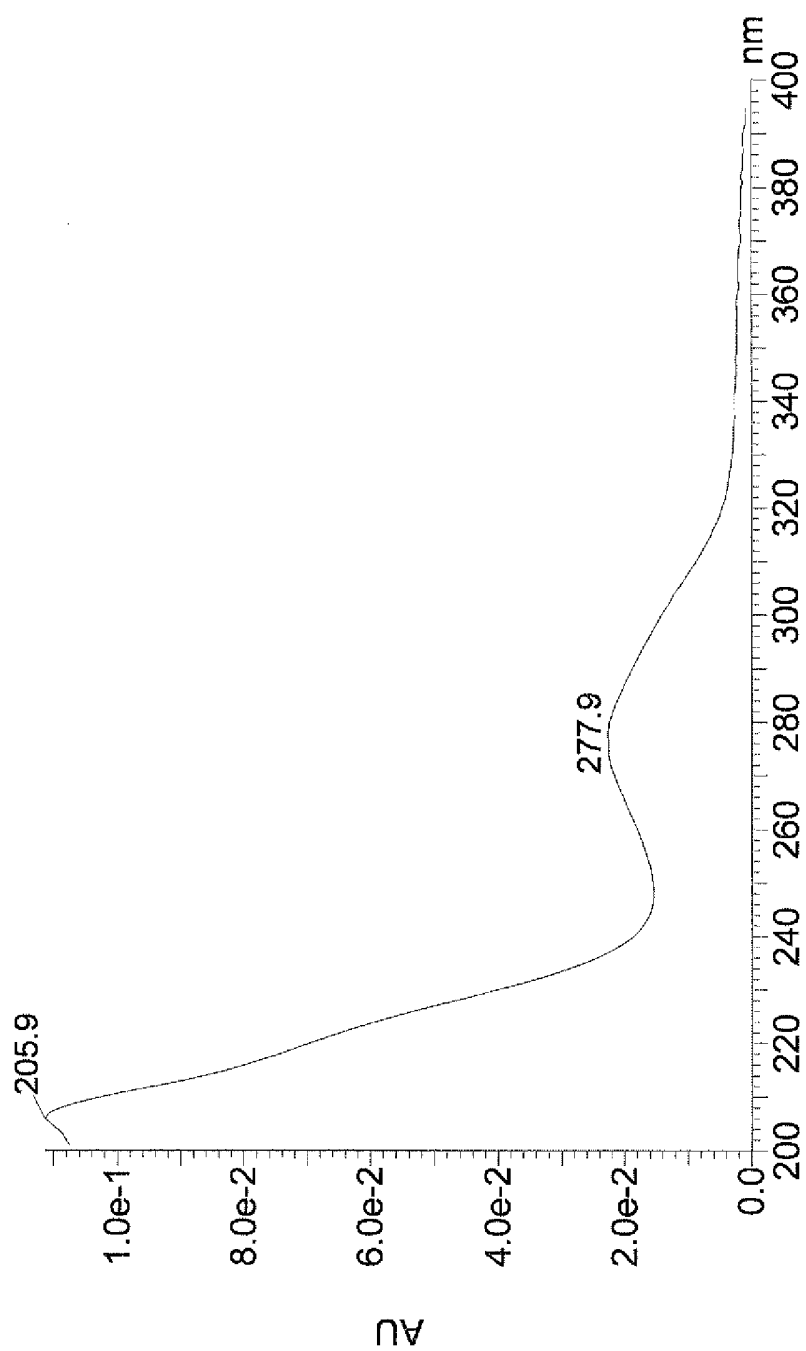
[図16-4]



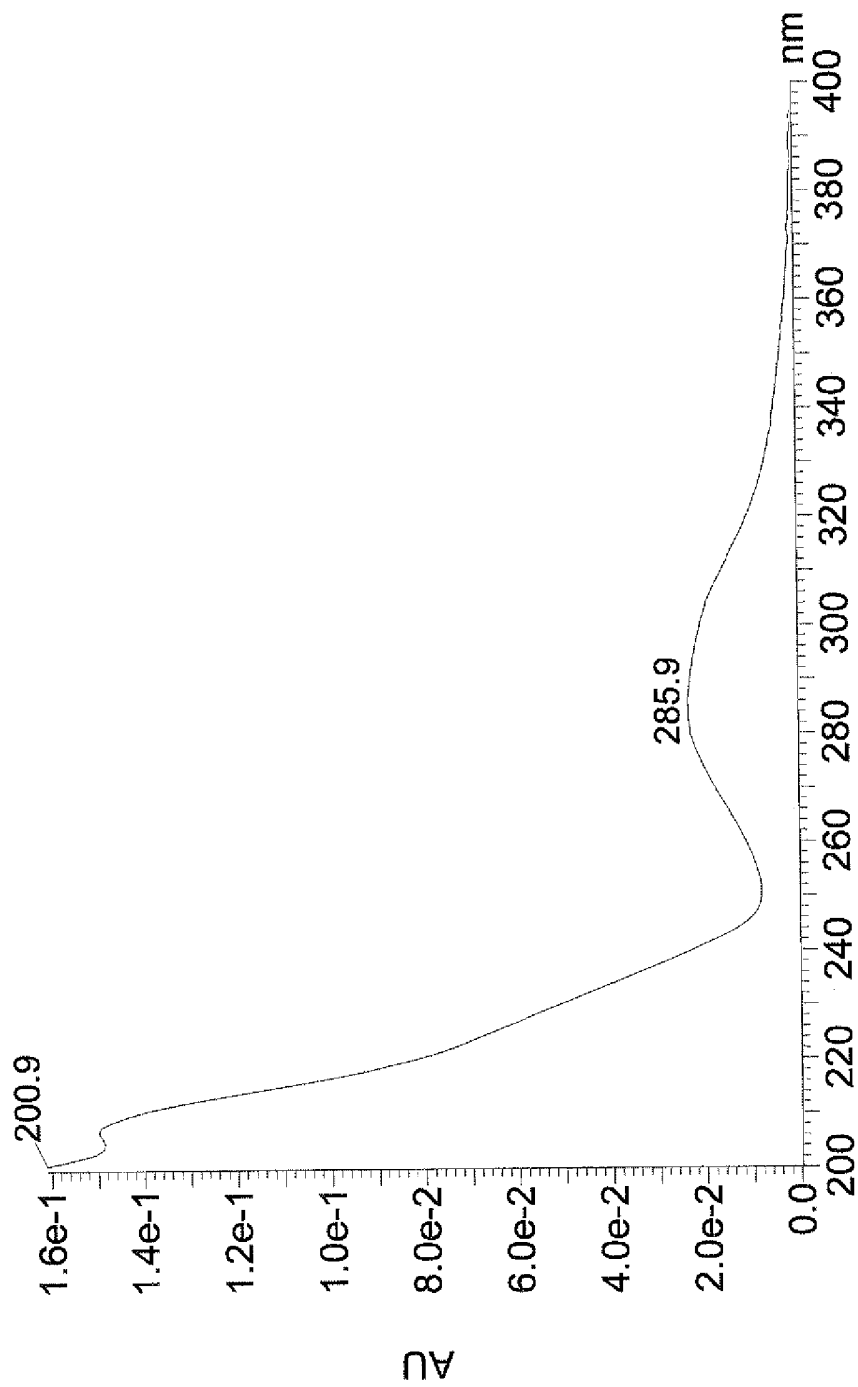
[図17-1]



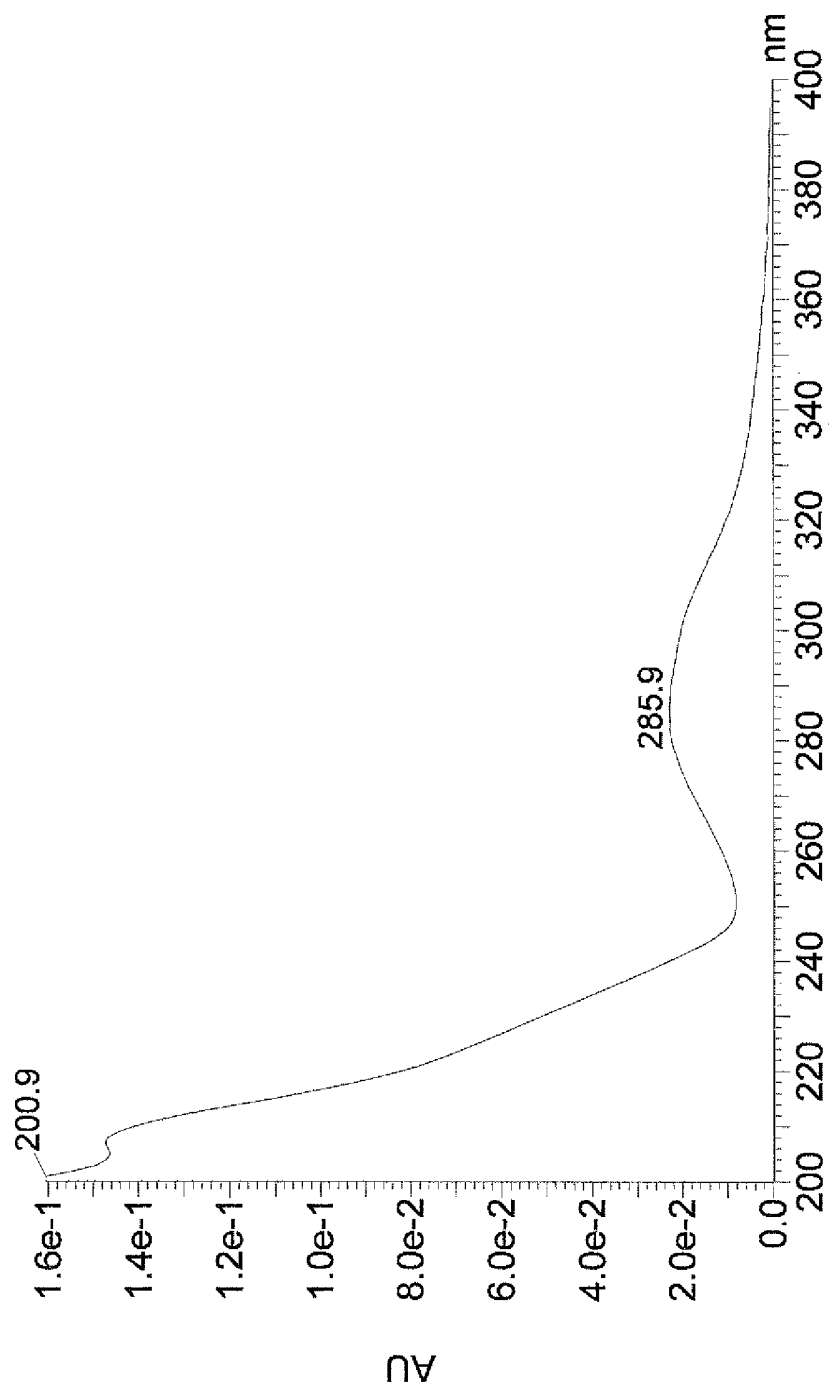
[図17-2]



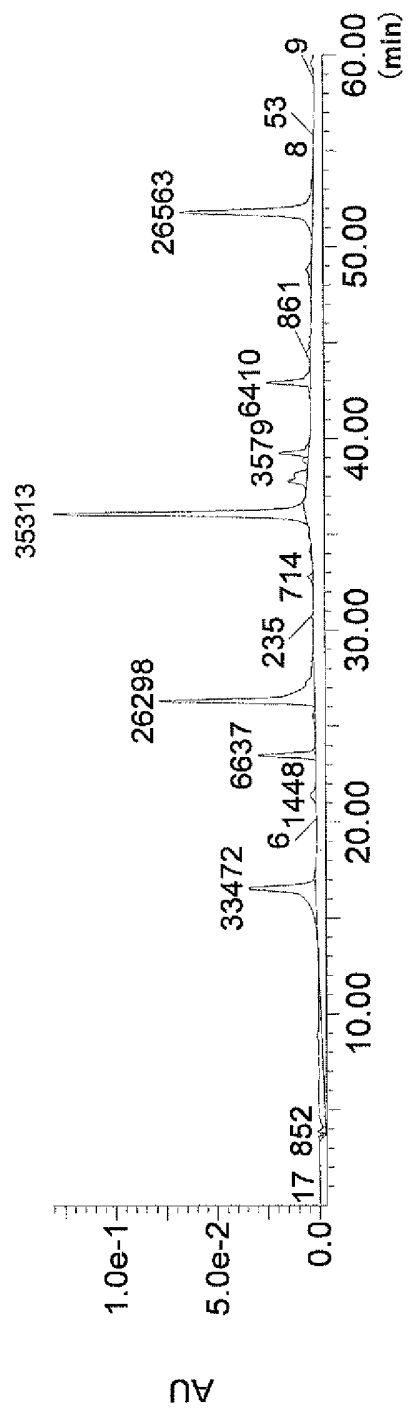
[図17-3]



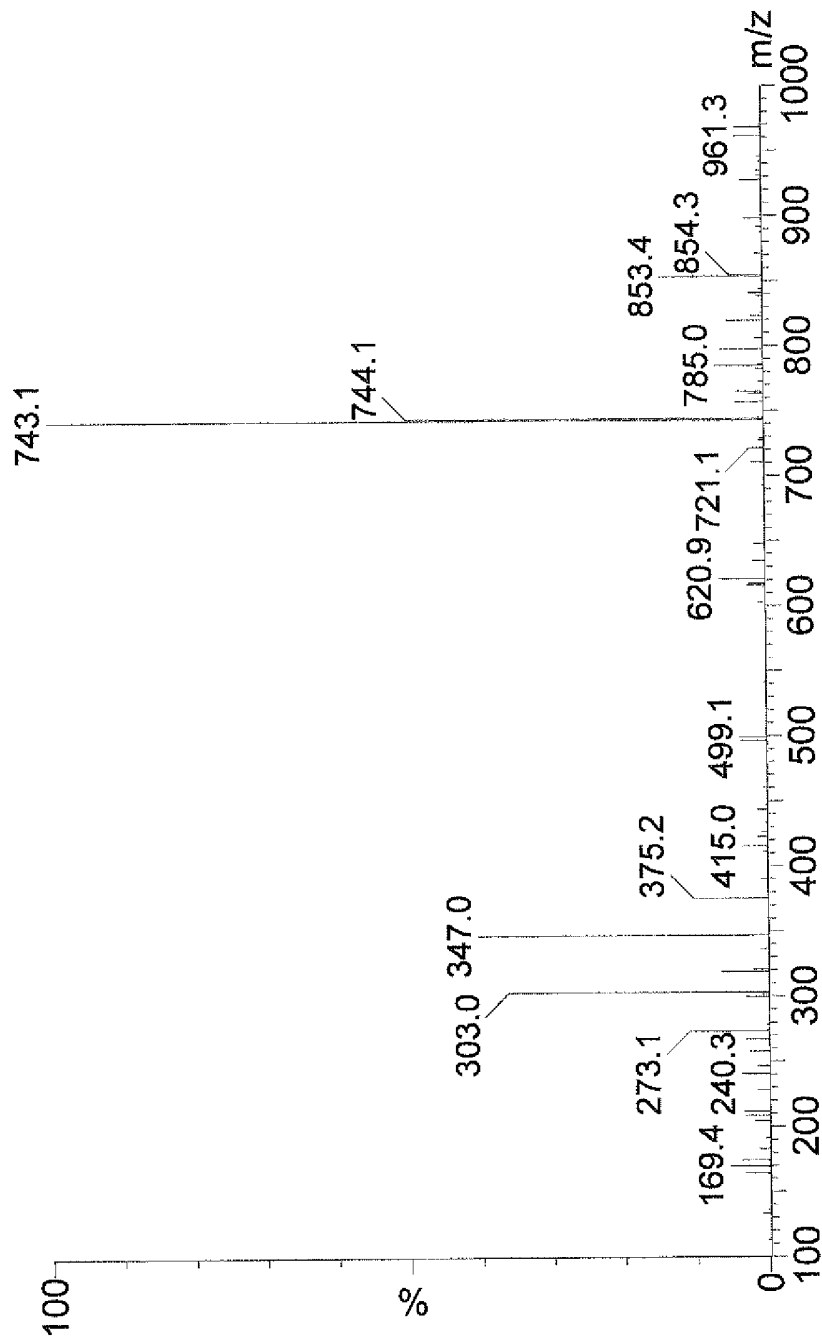
[図17-4]



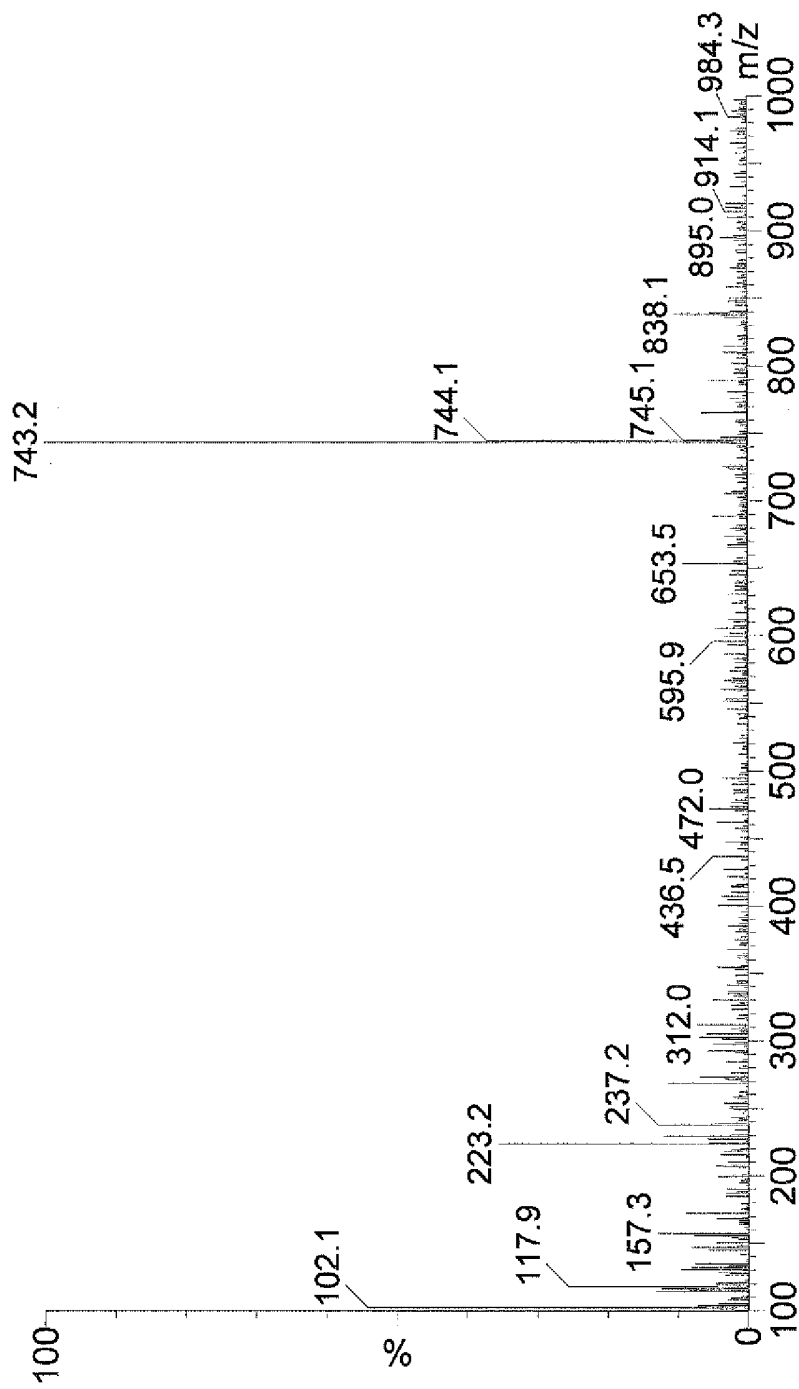
[ 18 ]



[図19-1]

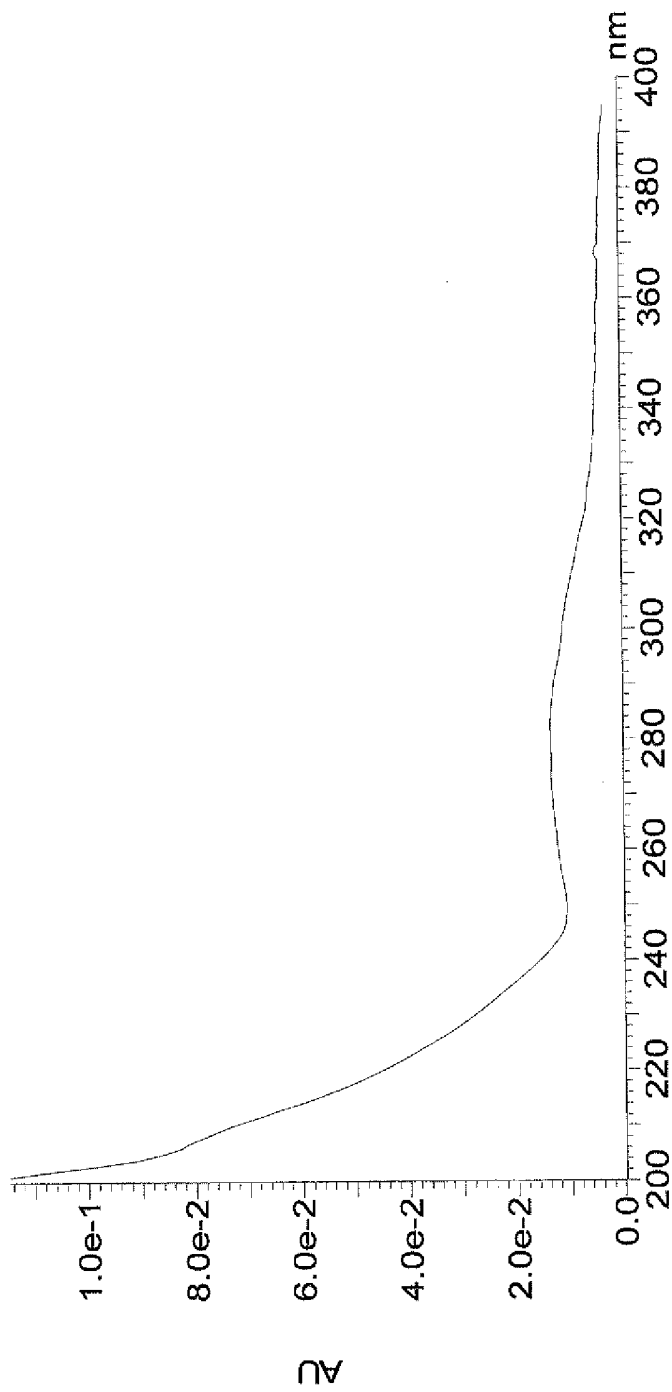


[図19-2]

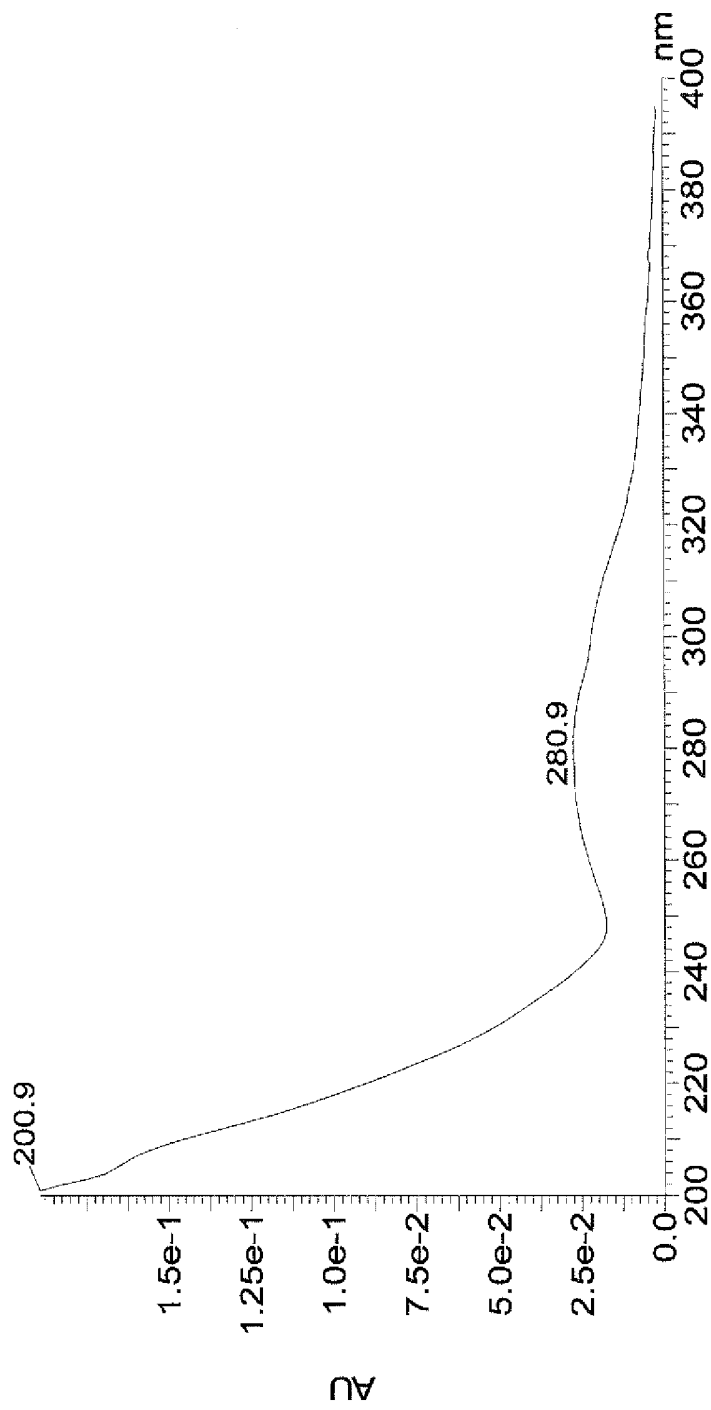




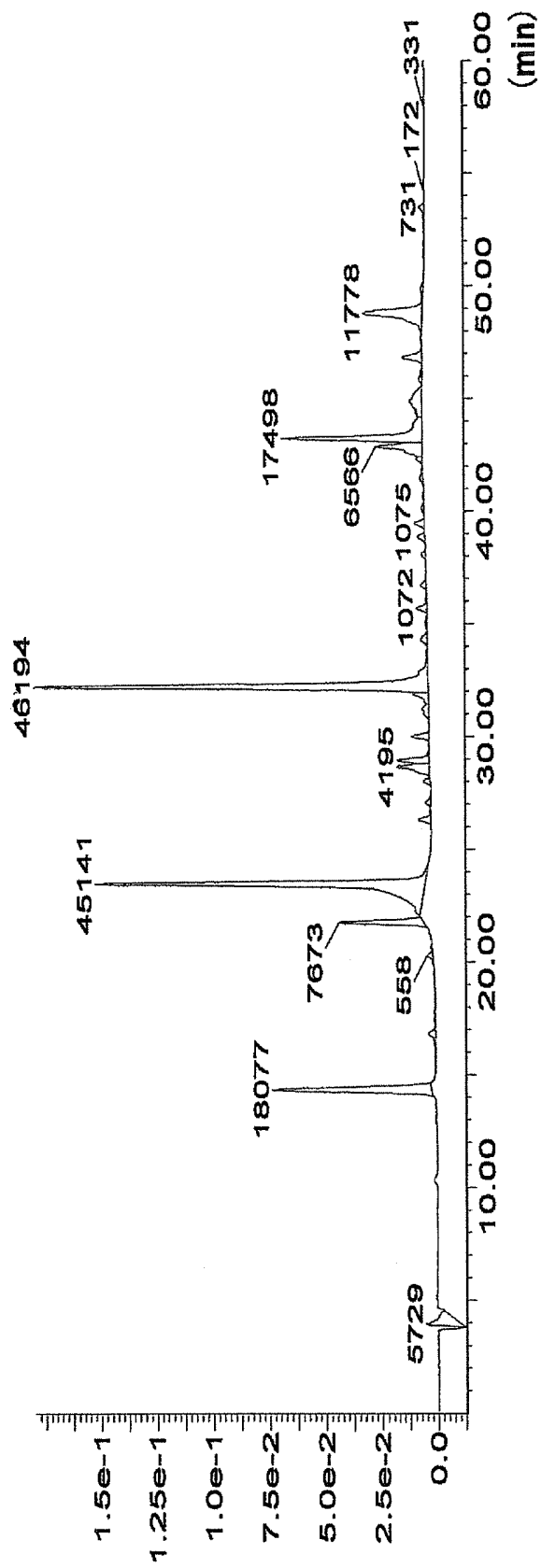
[図20-1]



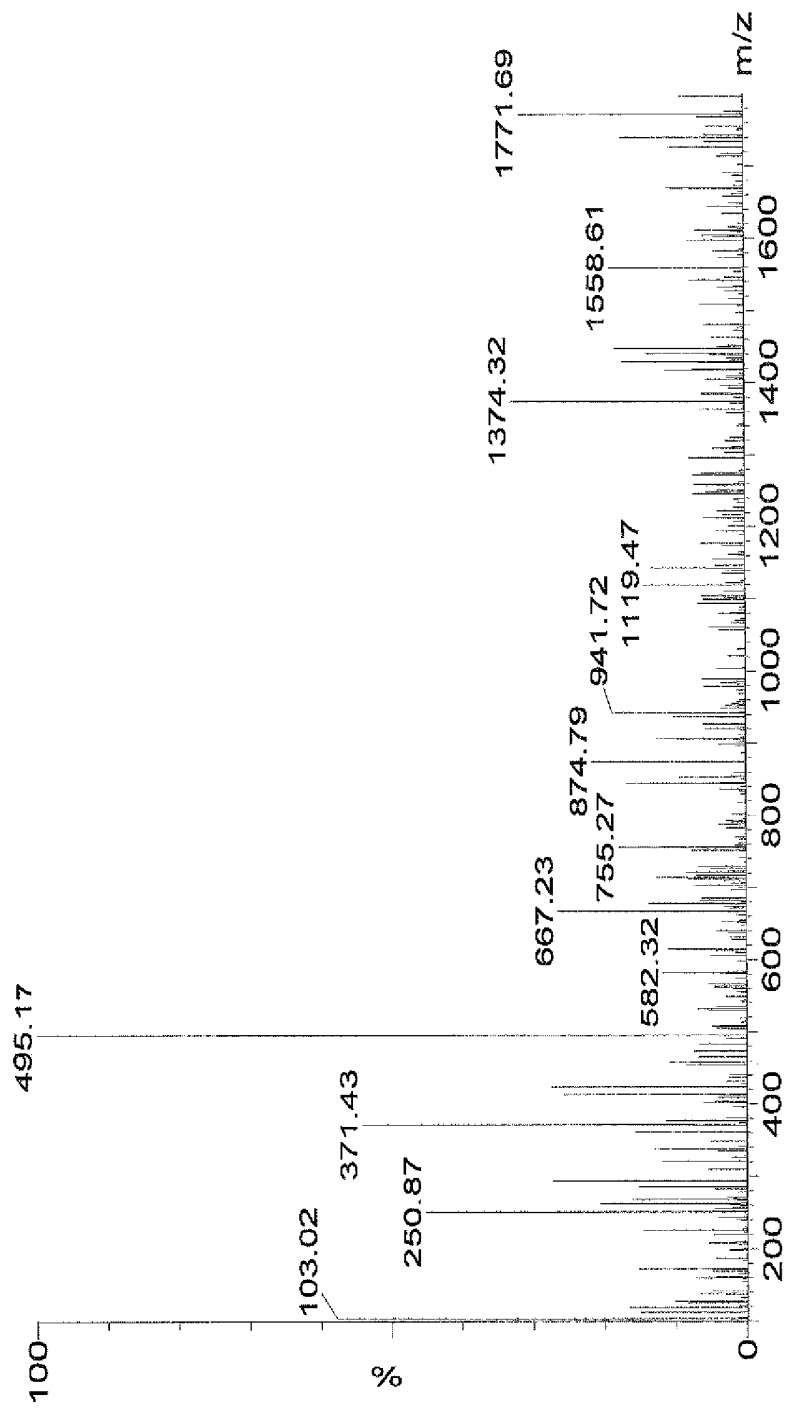
[図20-2]



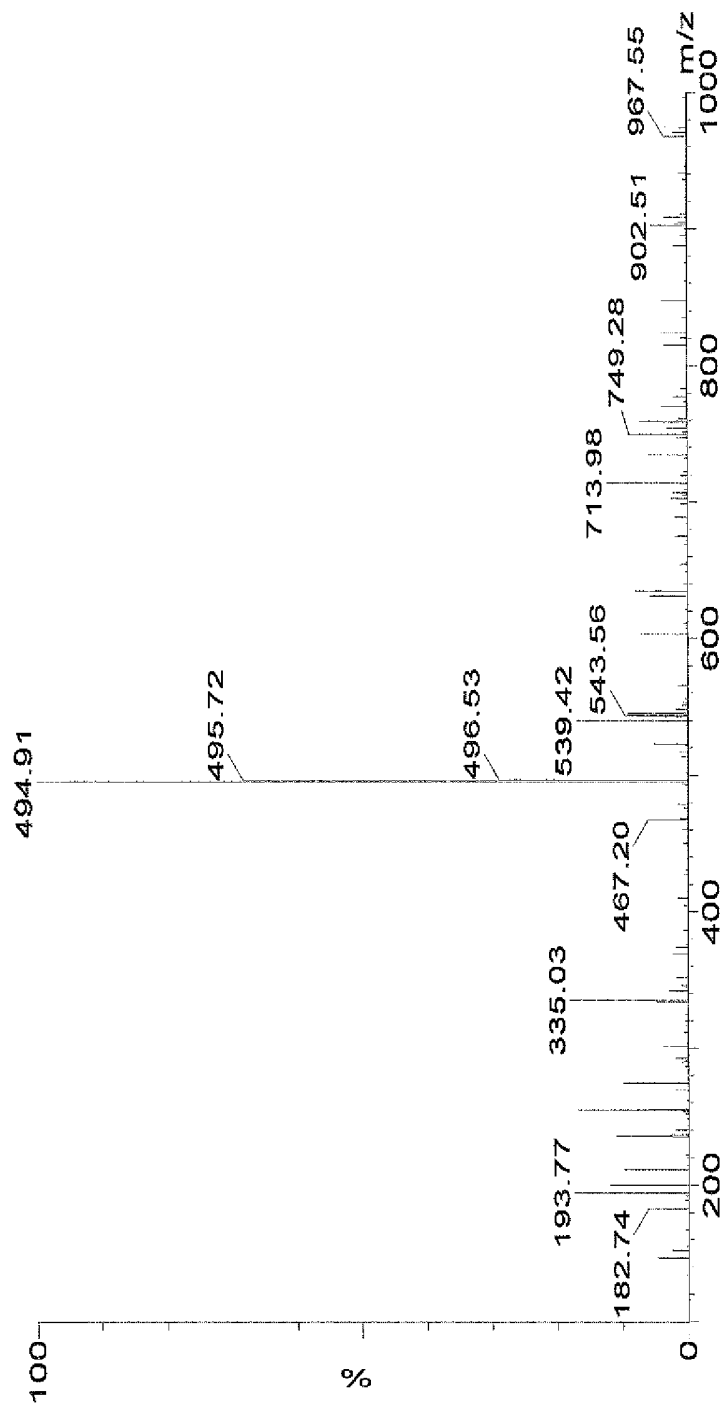
[図21]



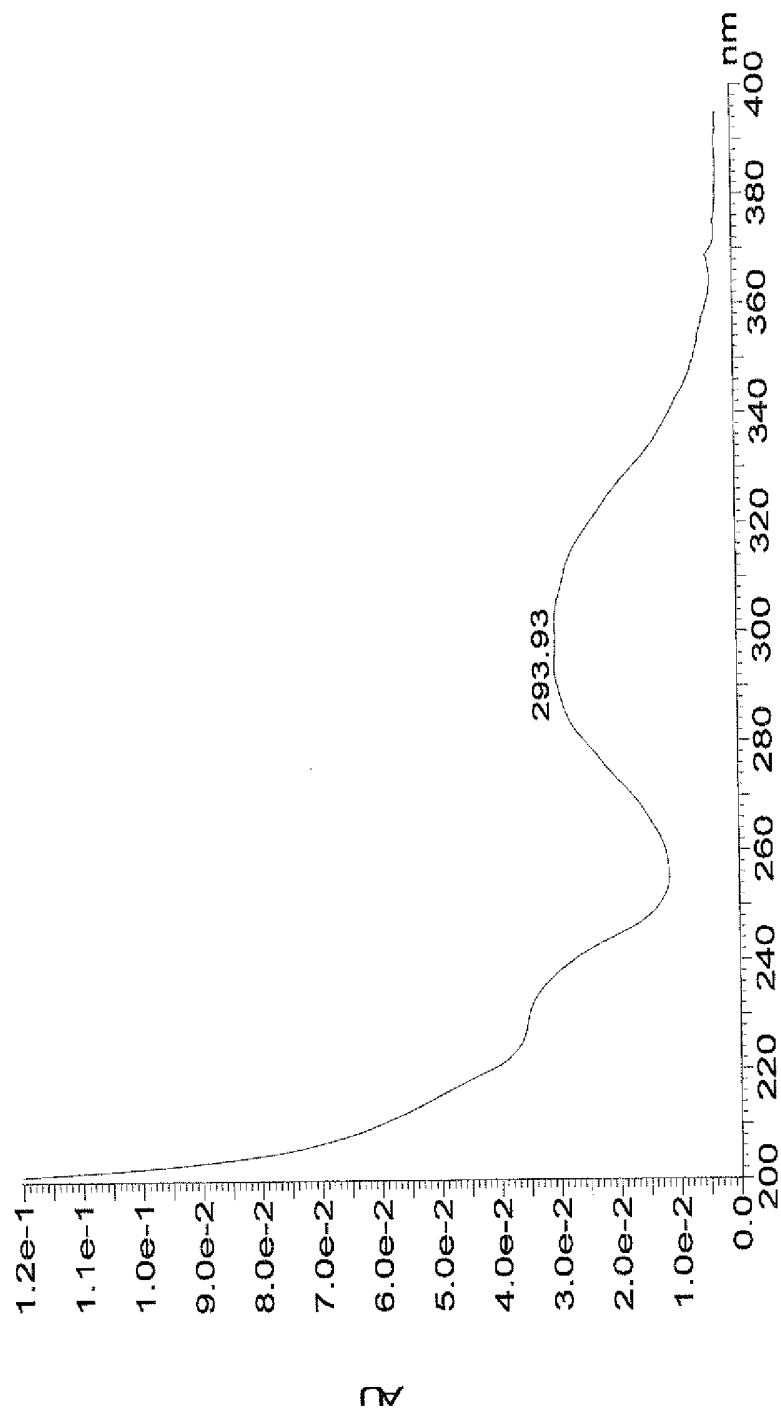
[図22-1]



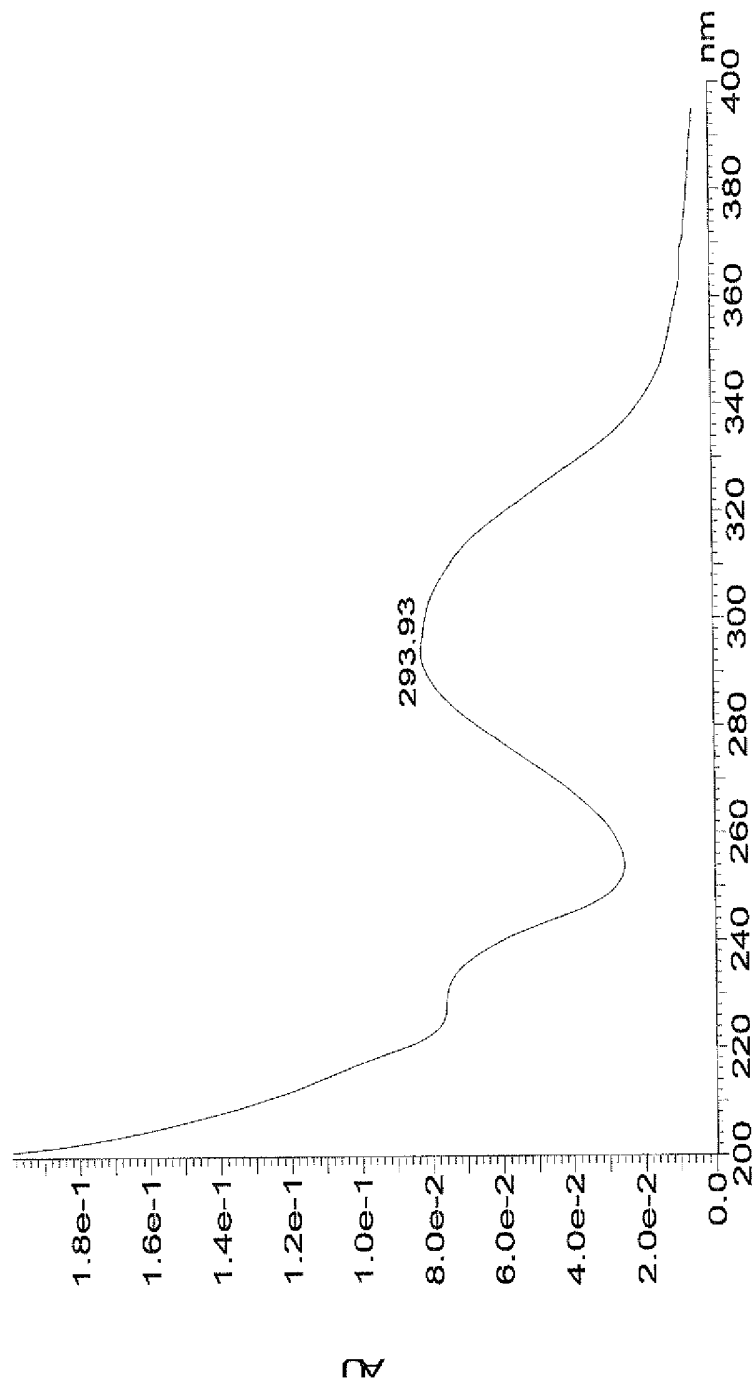
[図22-2]



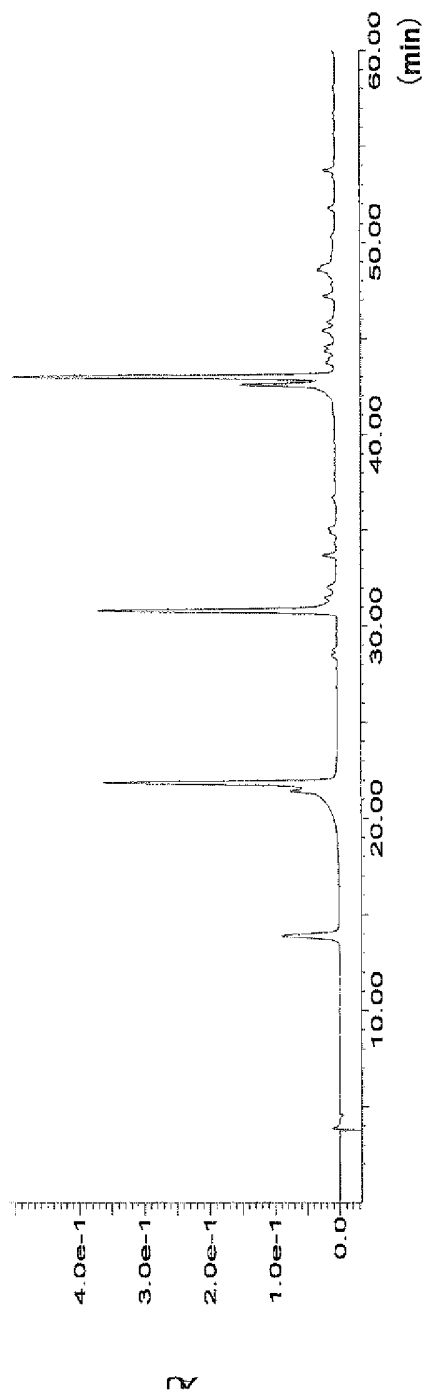
[図23-1]



[図23-2]

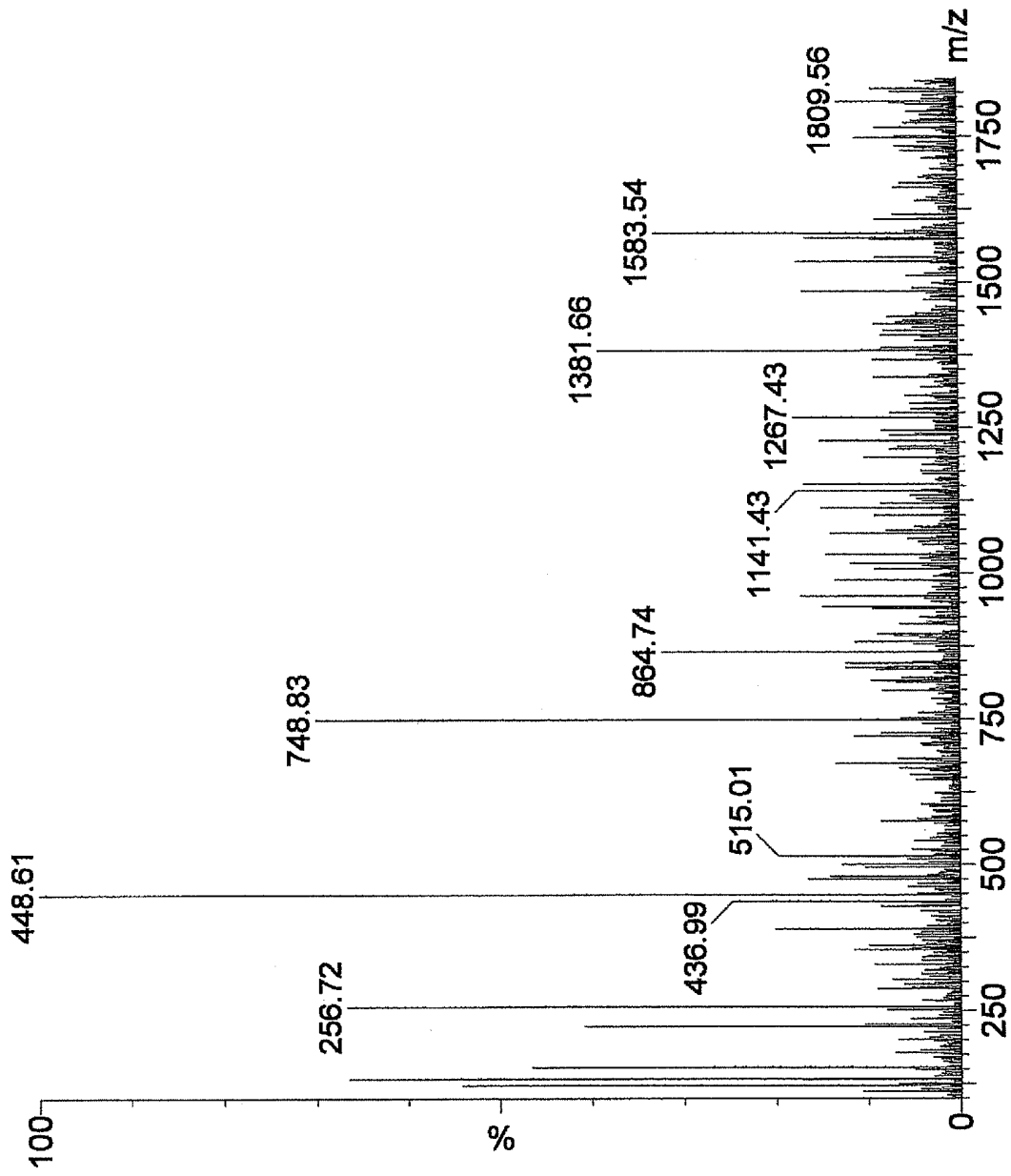


[図24]

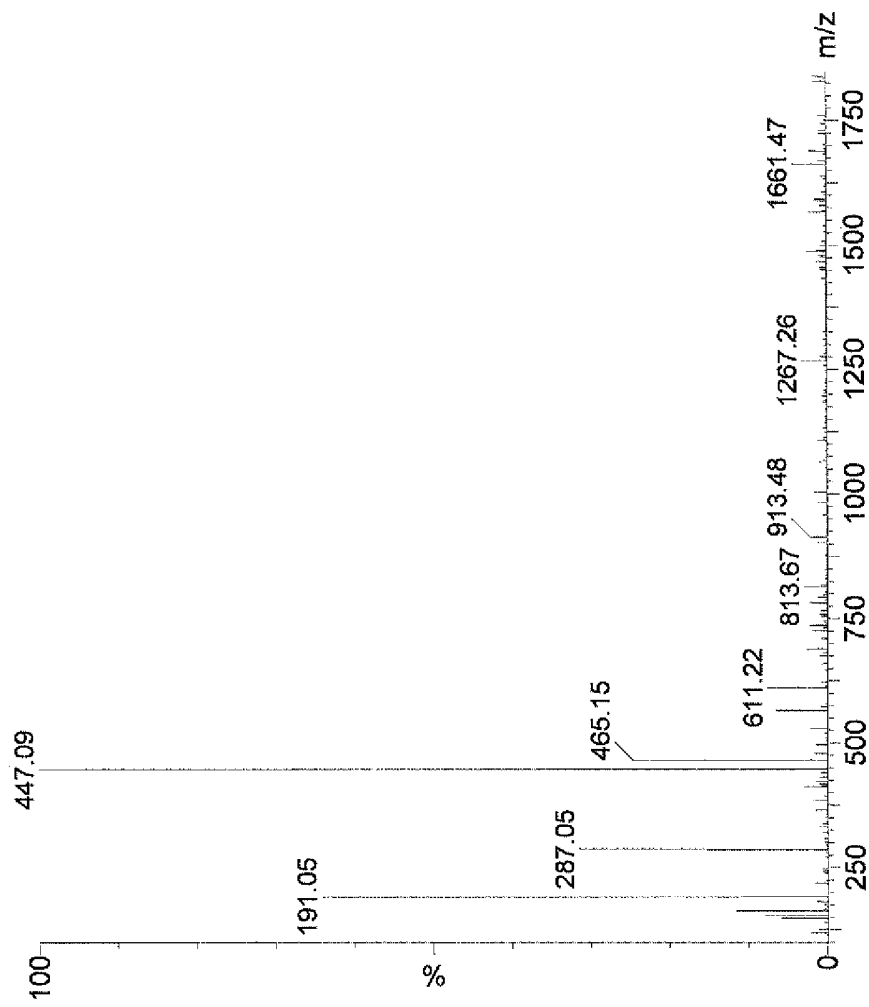




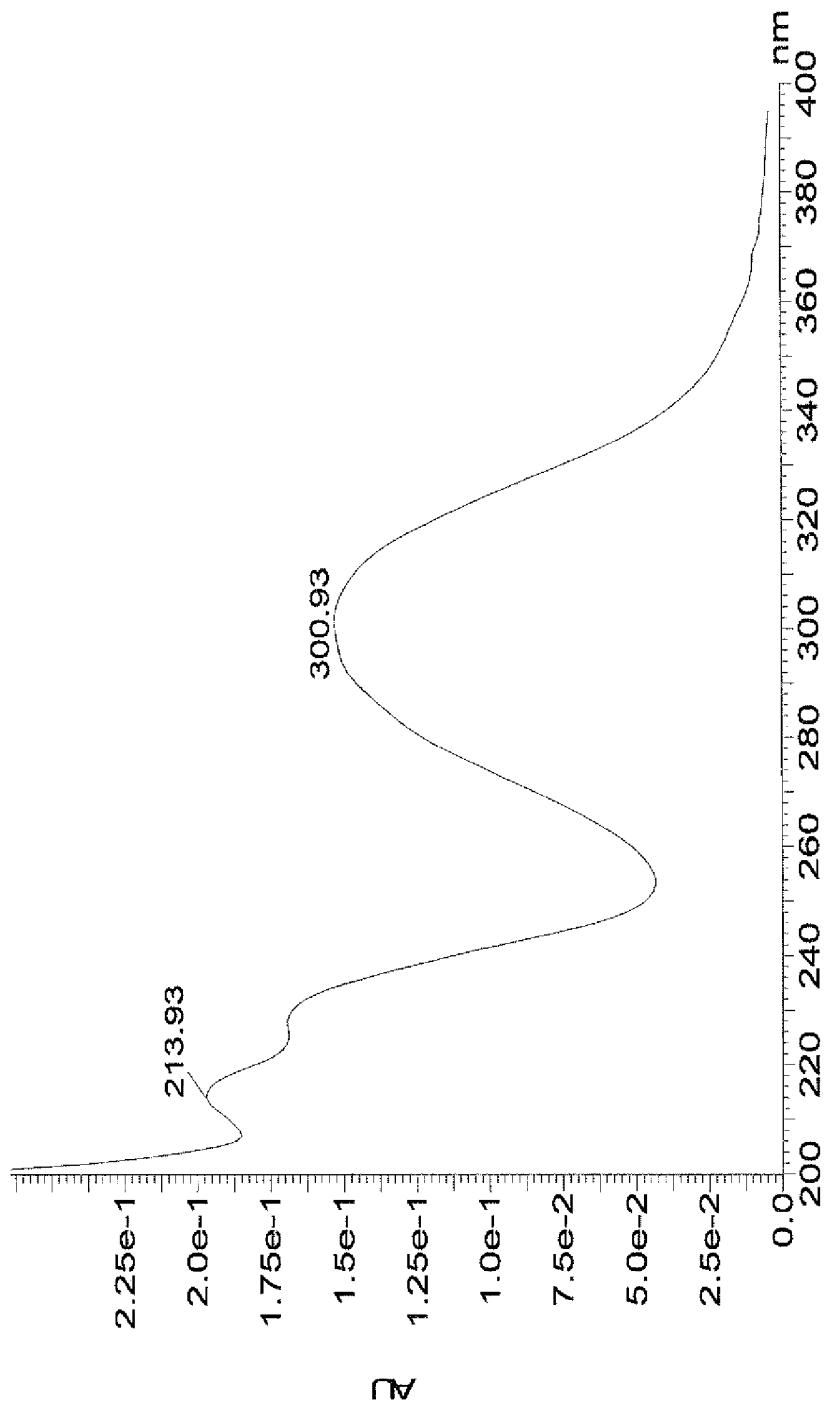
[図25-1]



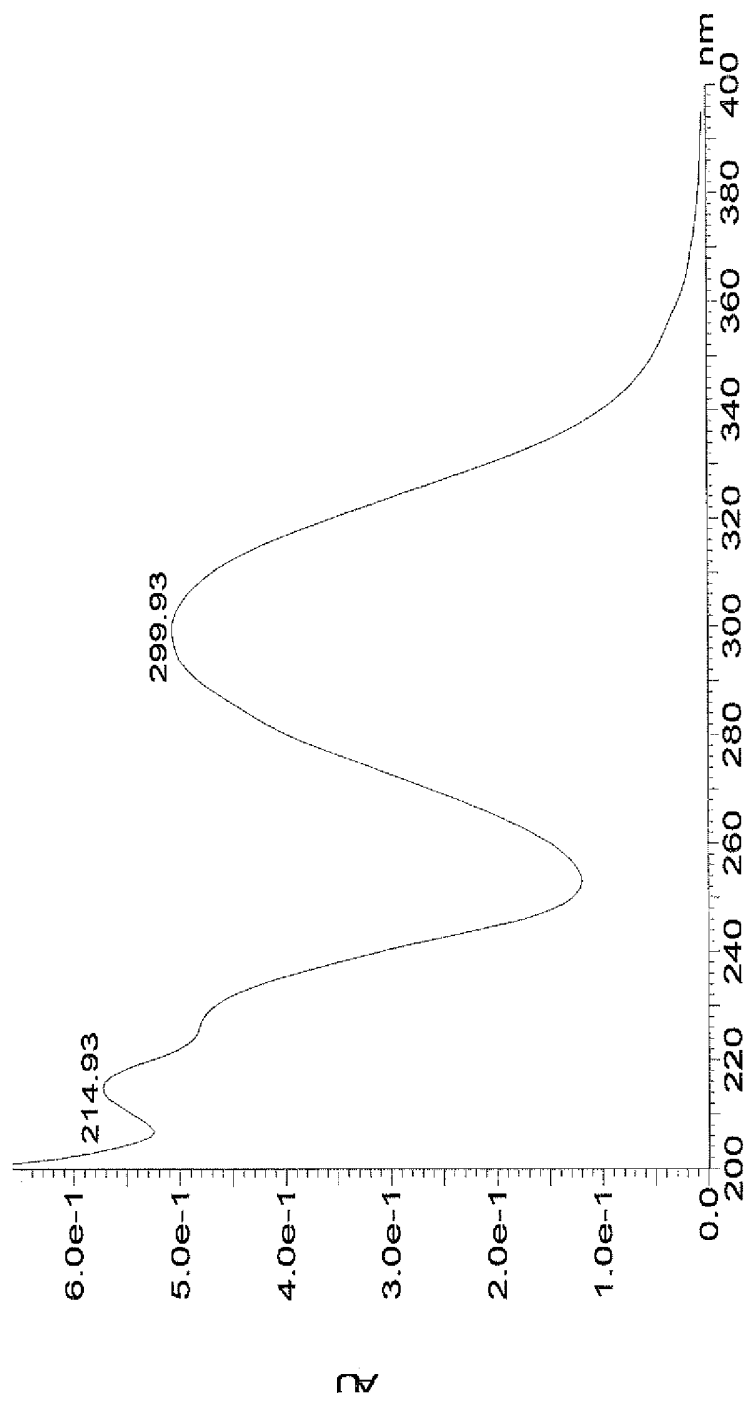
[図25-2]



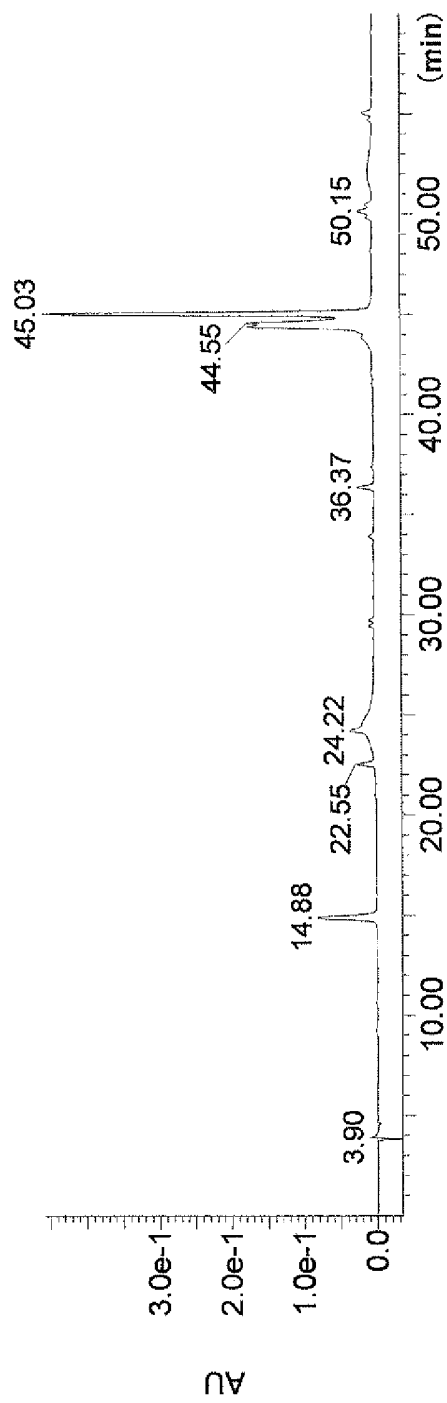
[図26-1]



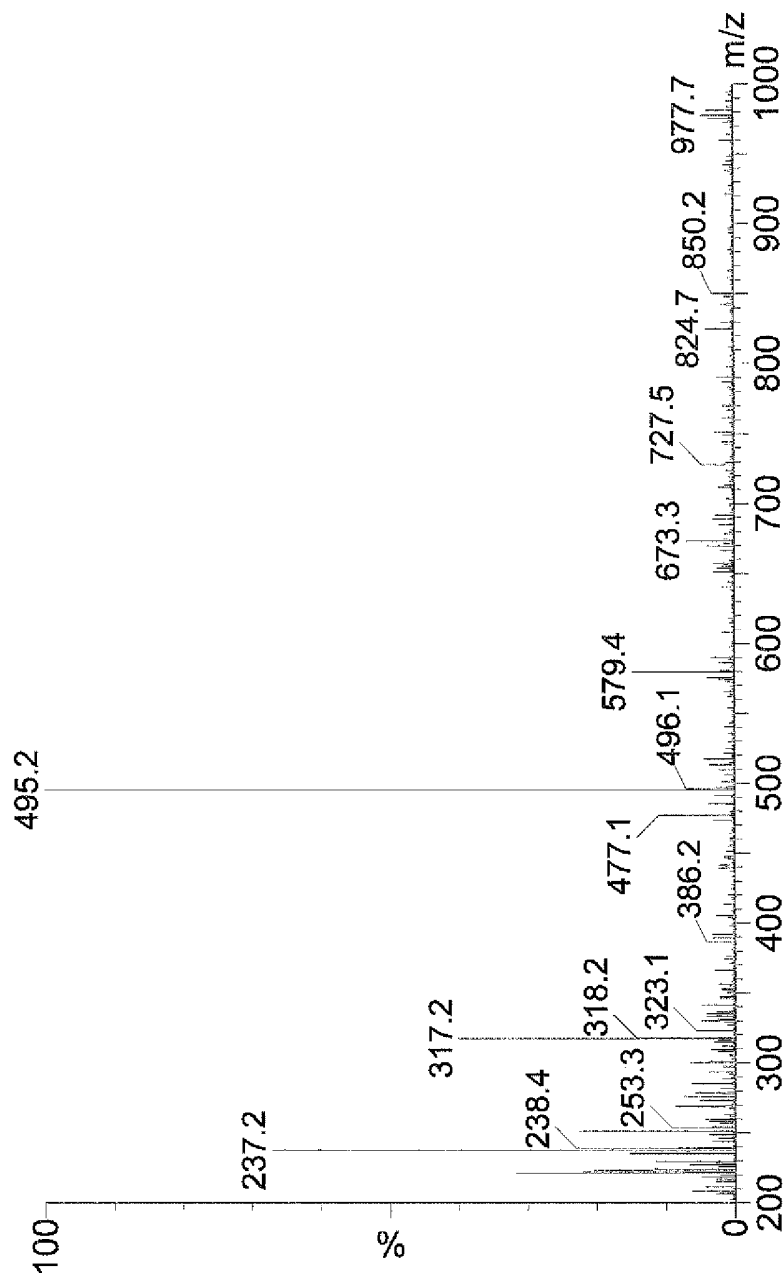
[図26-2]



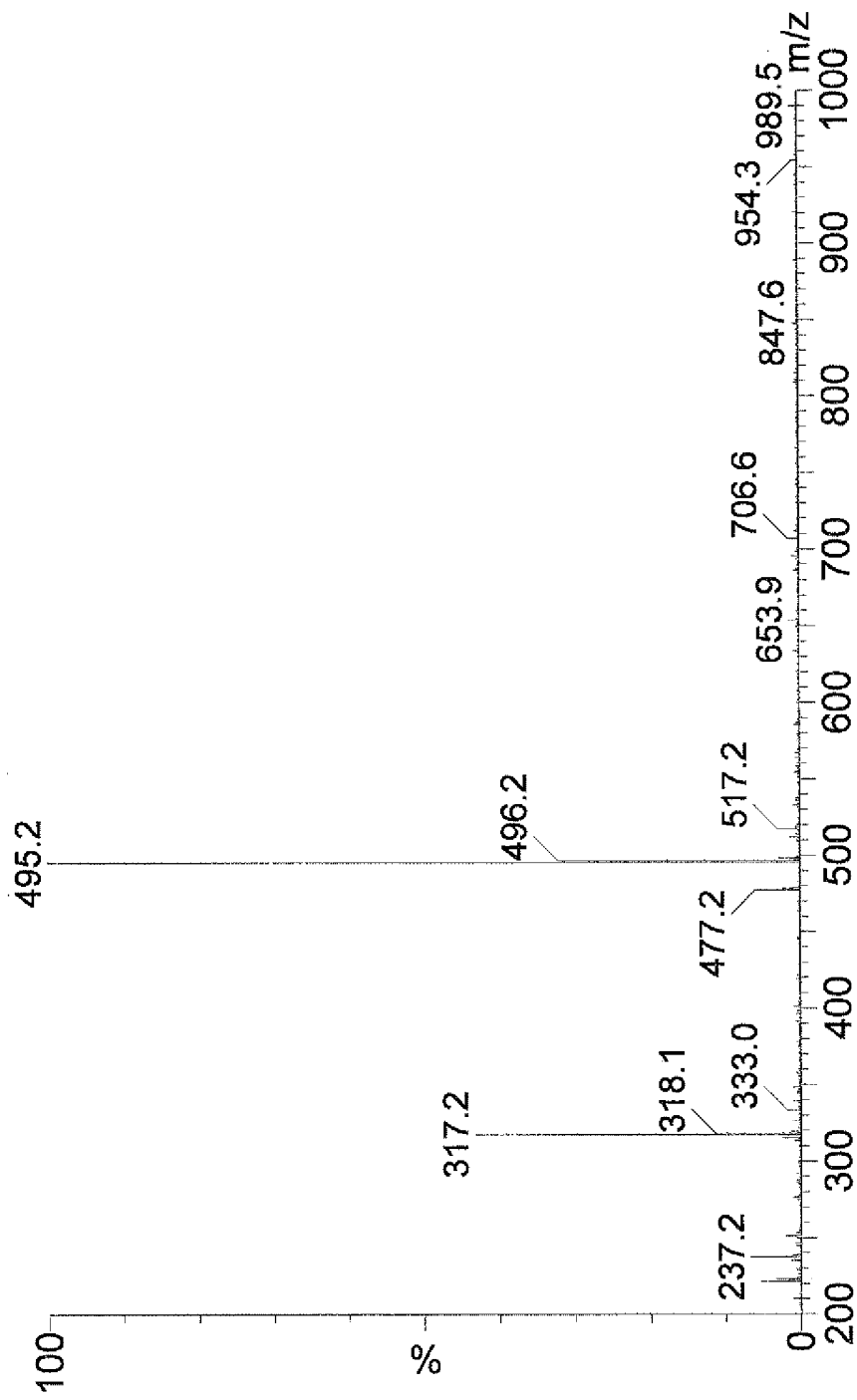
[図27]



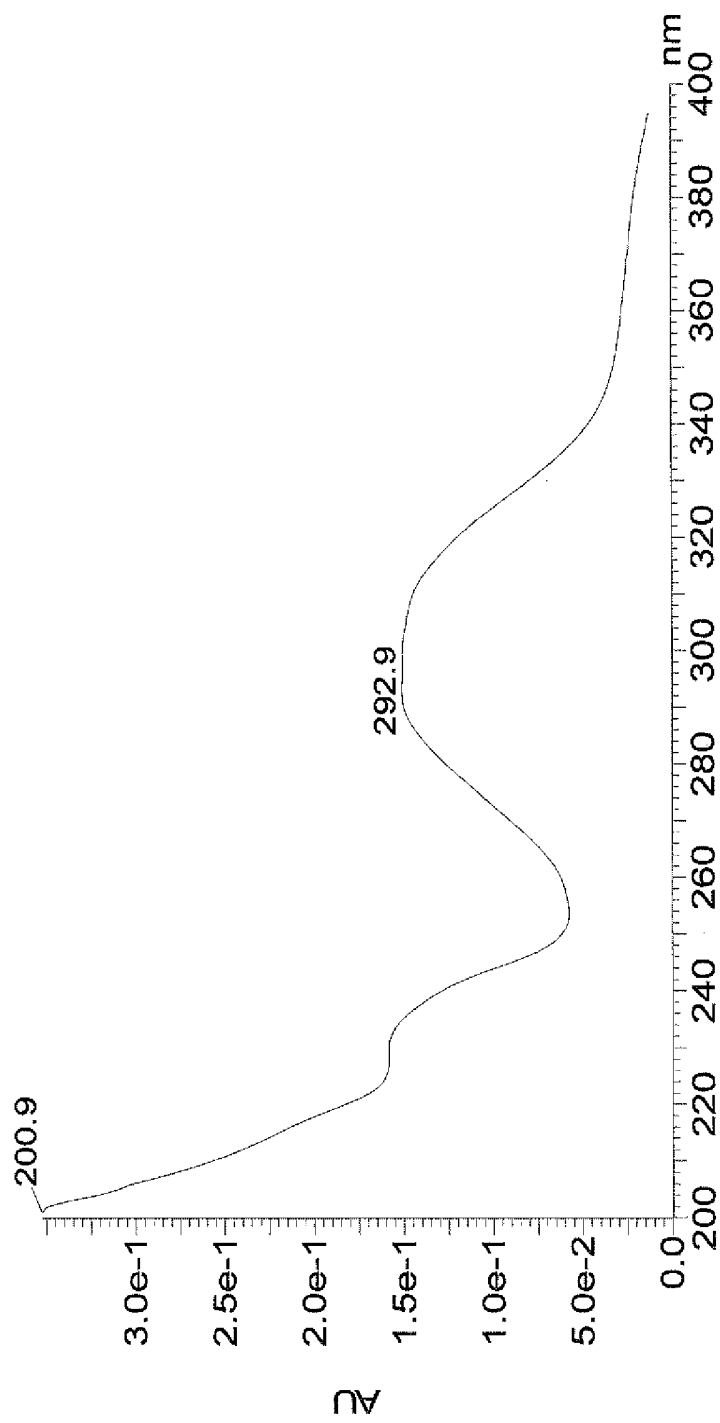
[図28-1]



[図28-2]

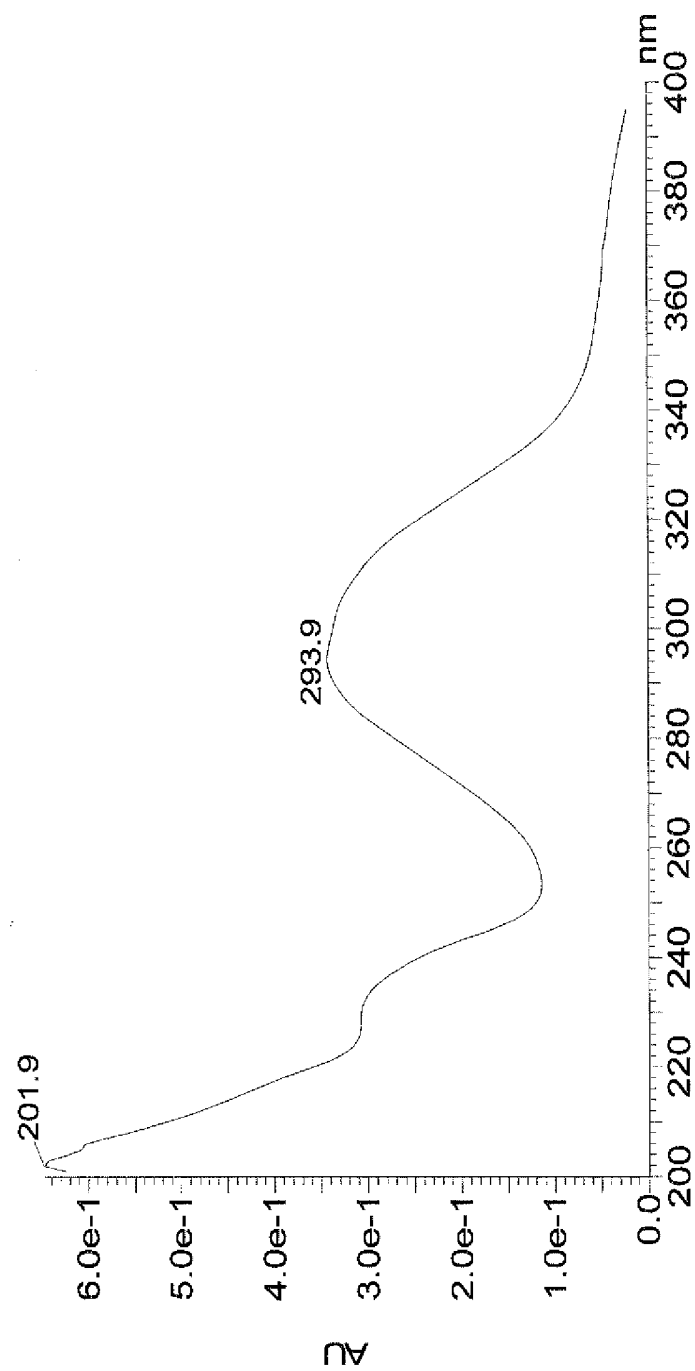


[図29-1]

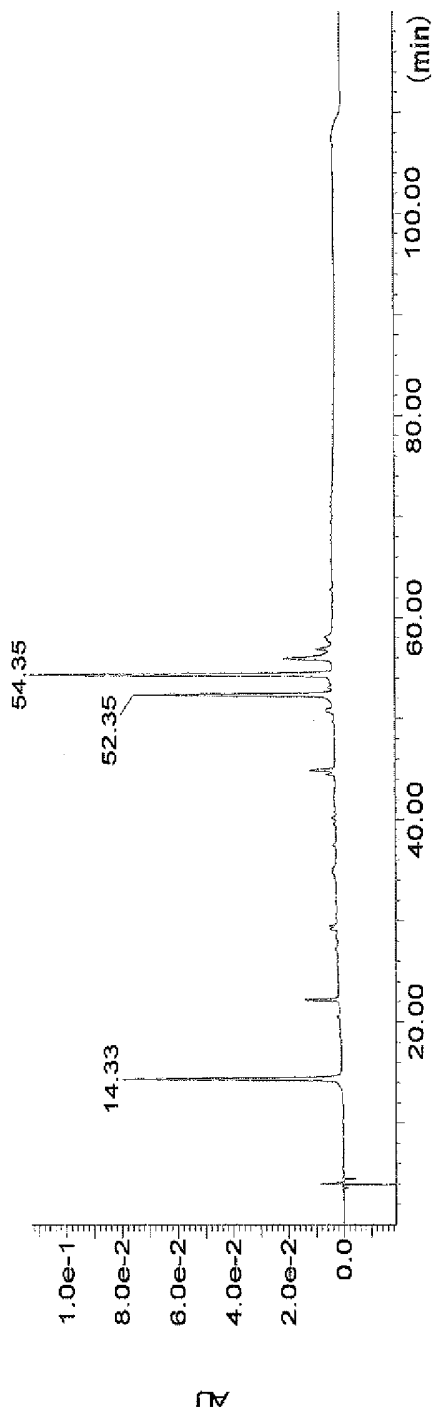




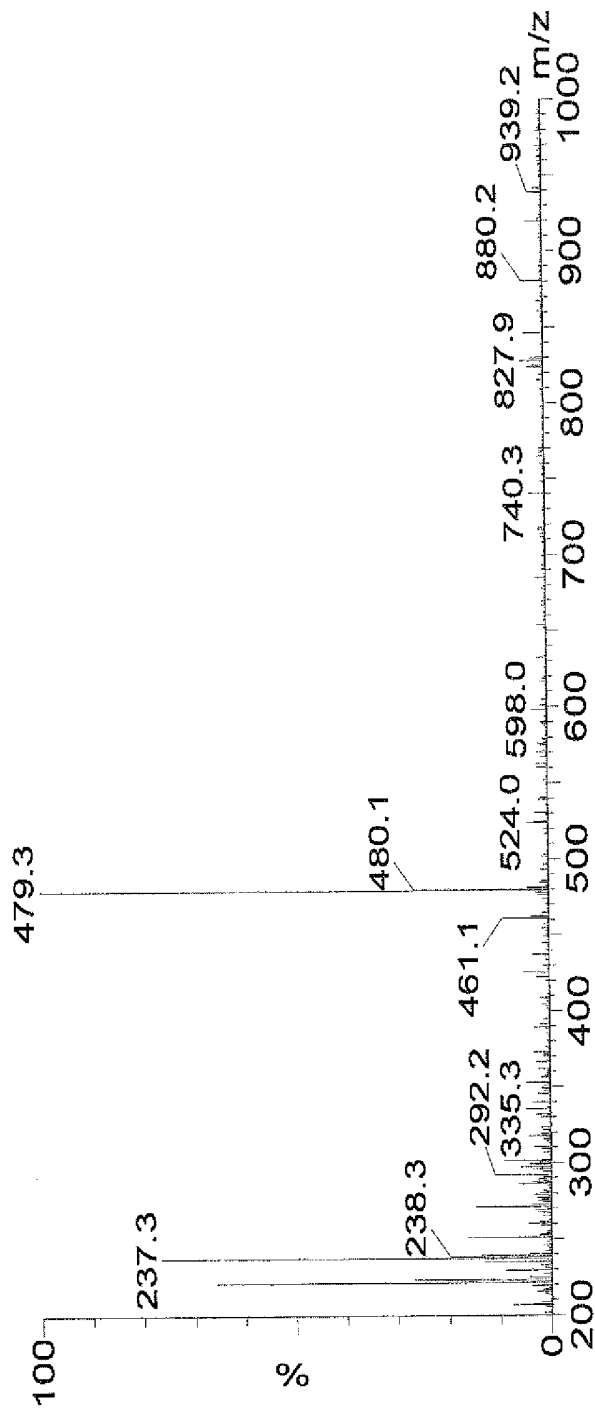
[図29-2]



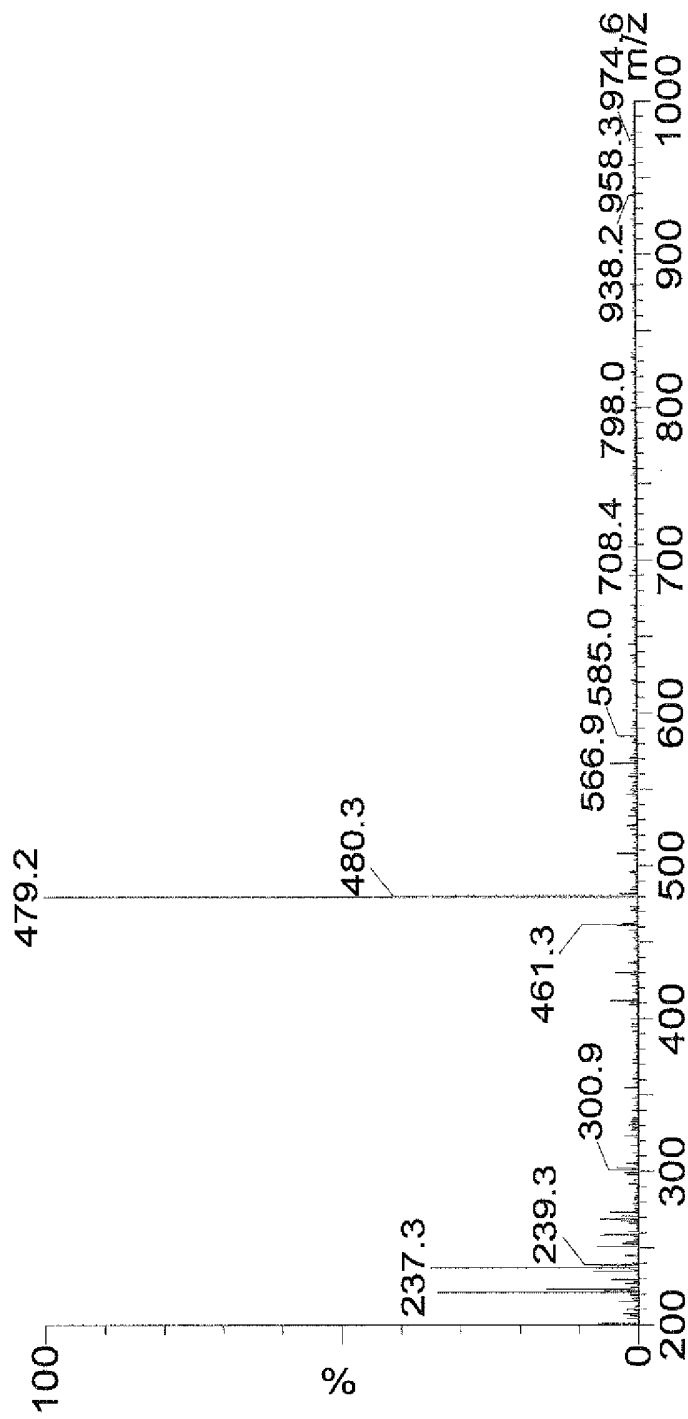
[図30]



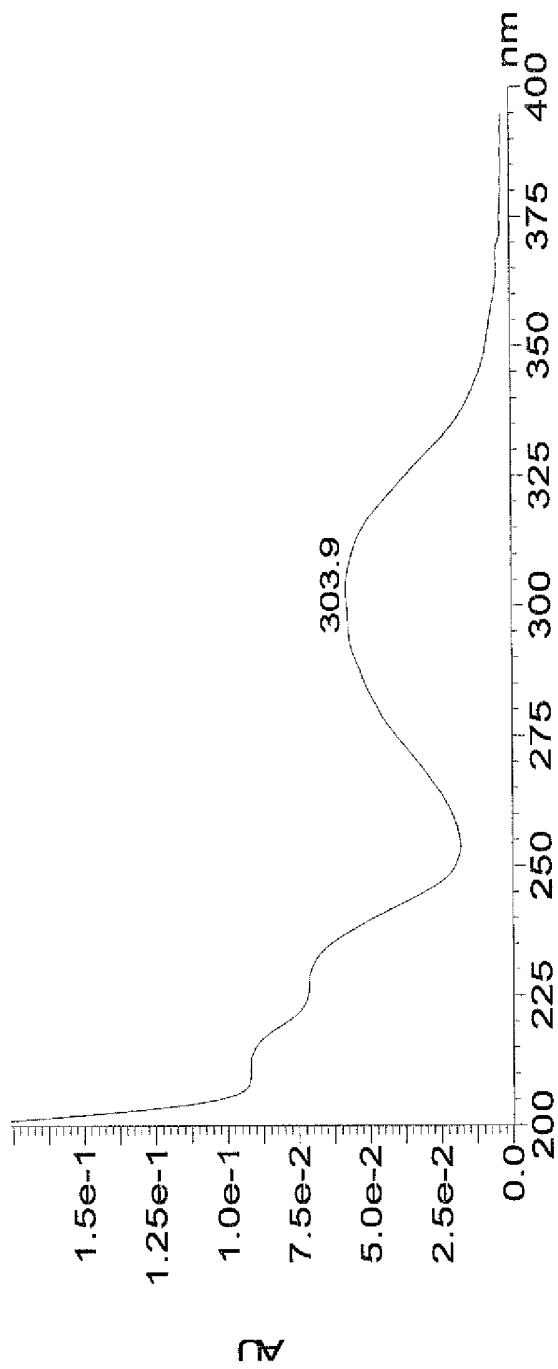
[図31-1]



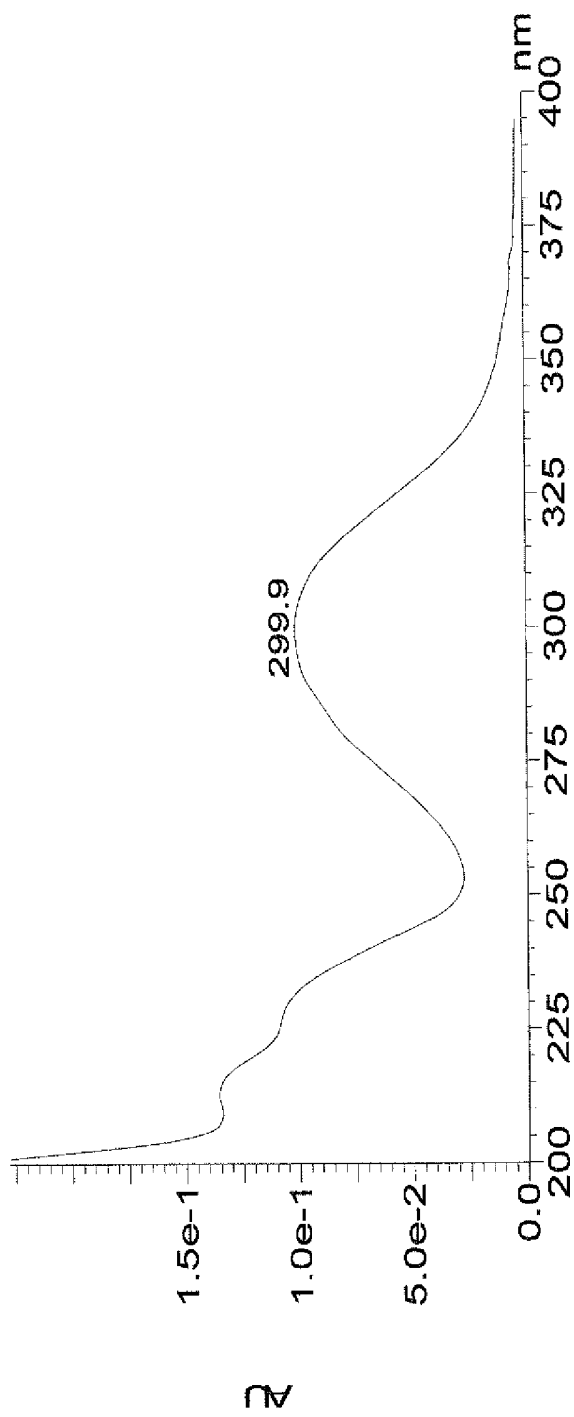
[図31-2]



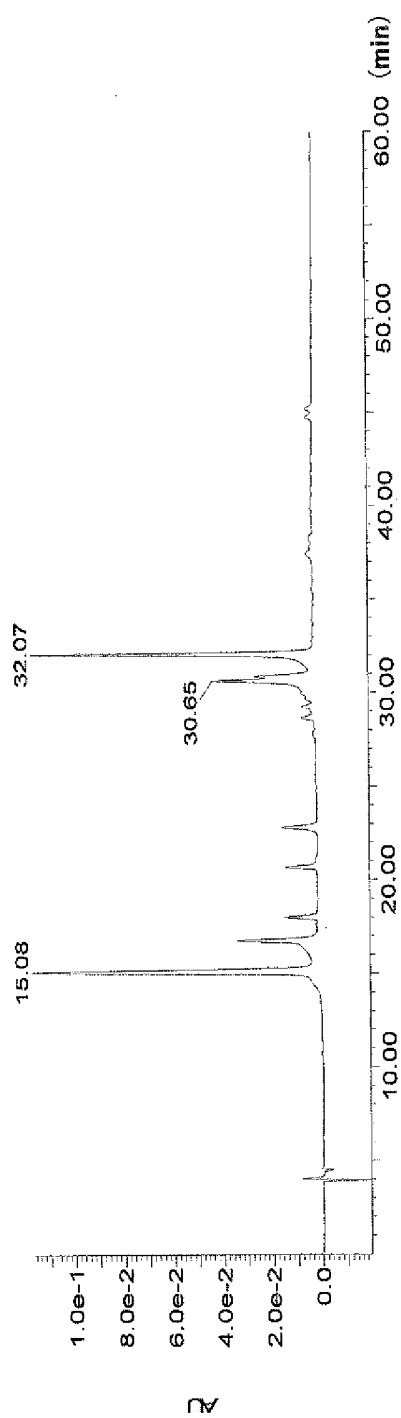
[図32-1]



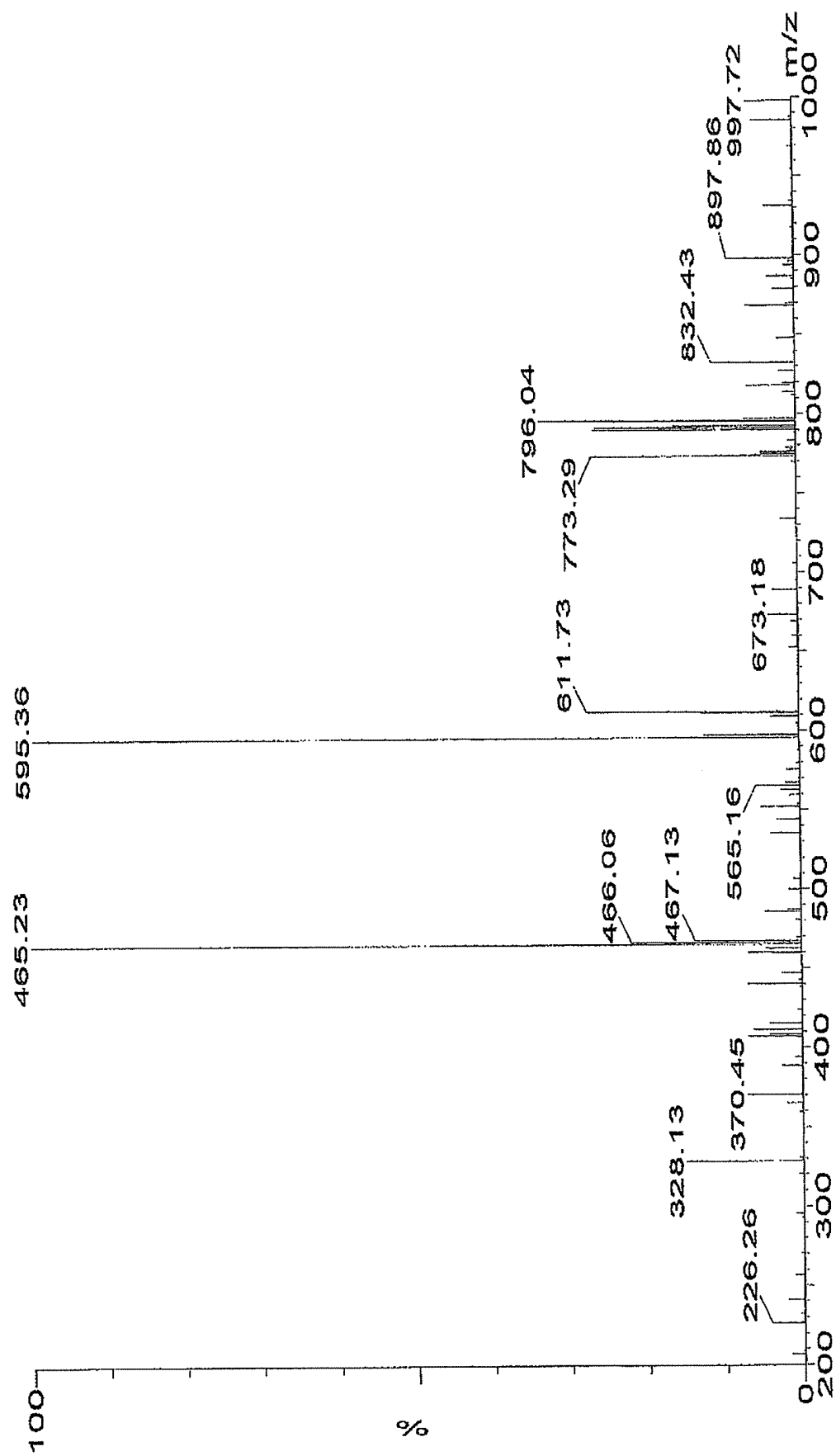
[図32-2]



[図33]

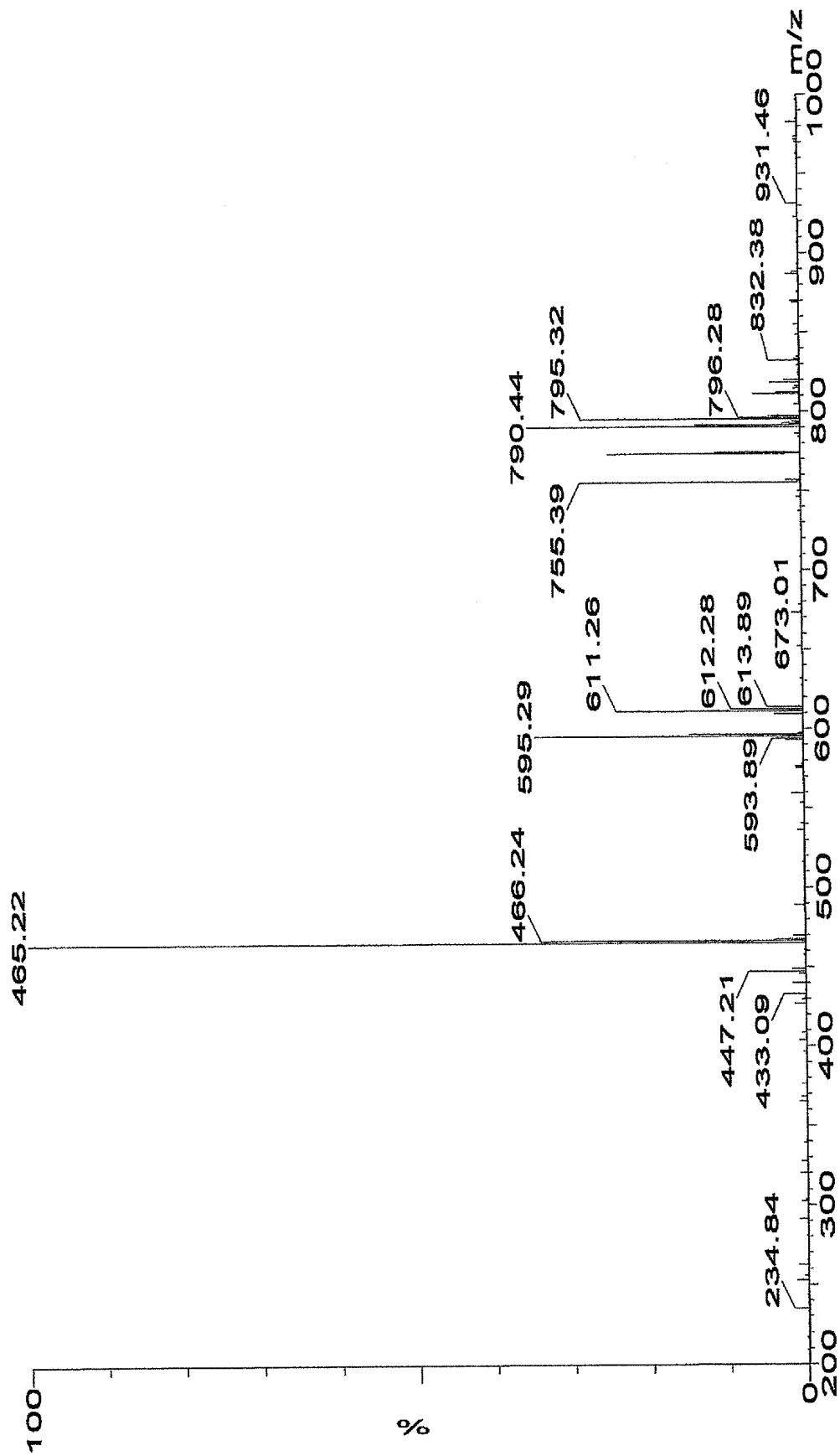


[図34-1]

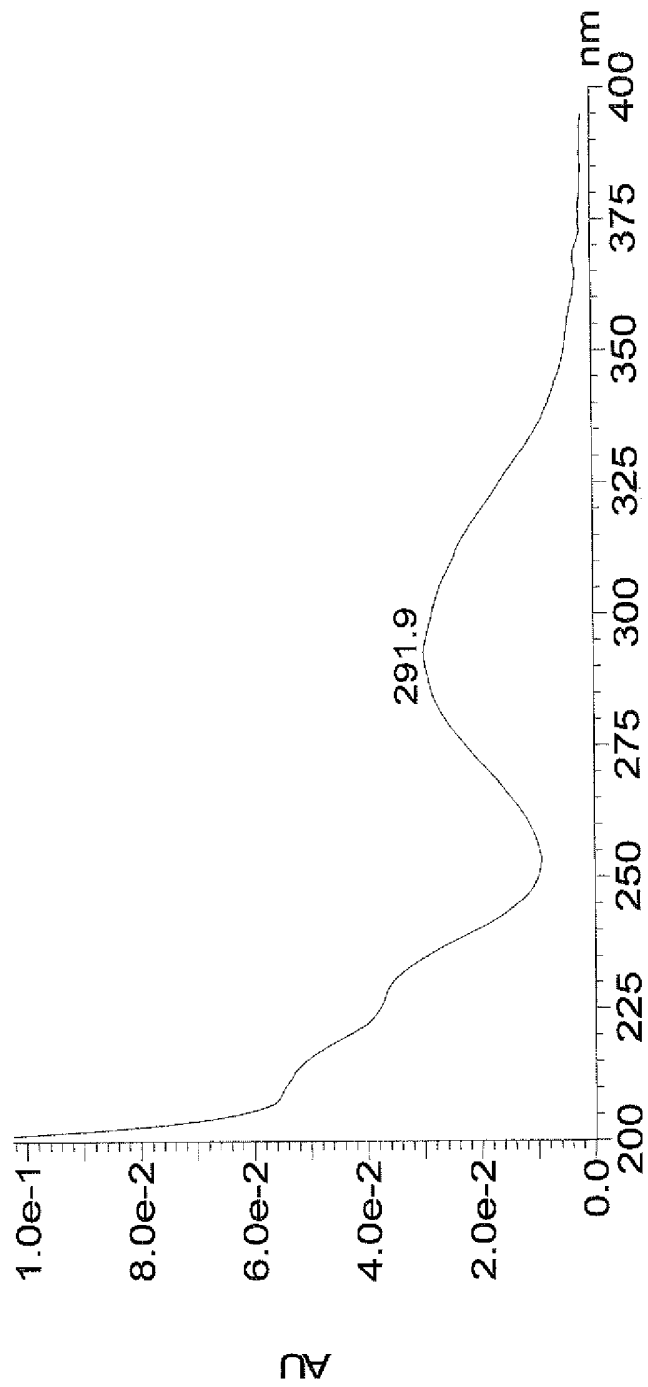




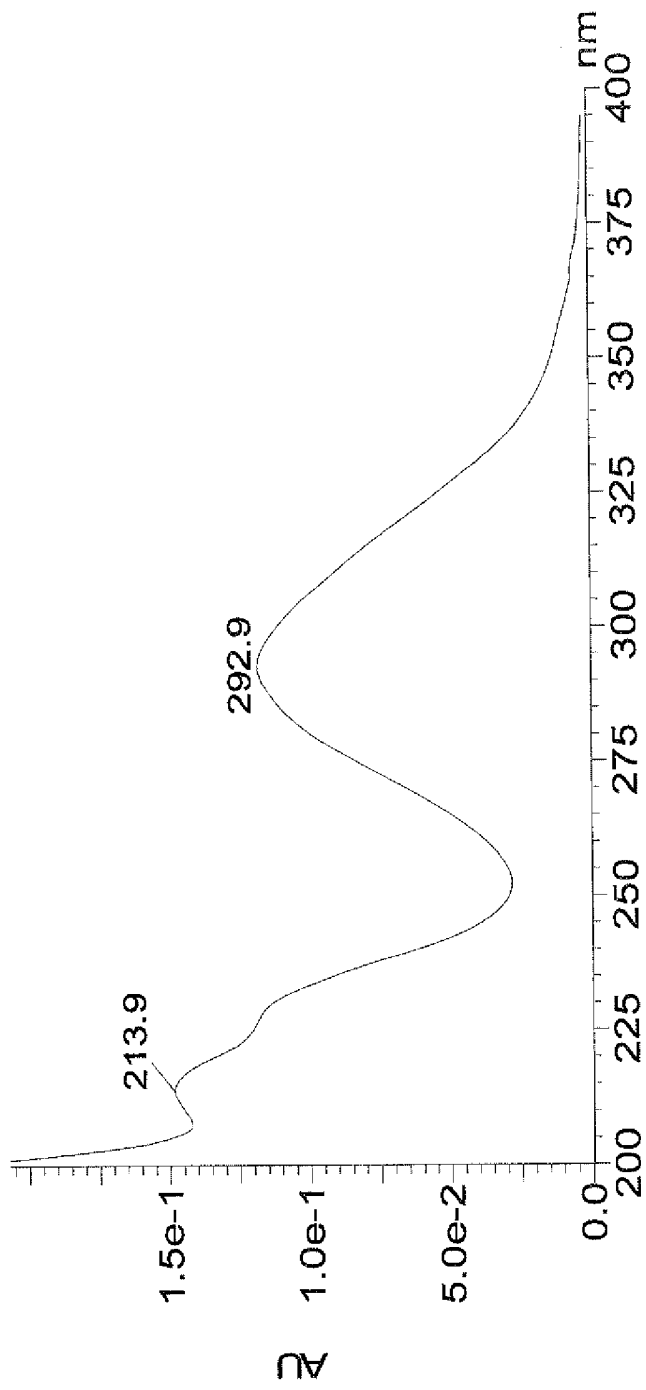
[図34-2]



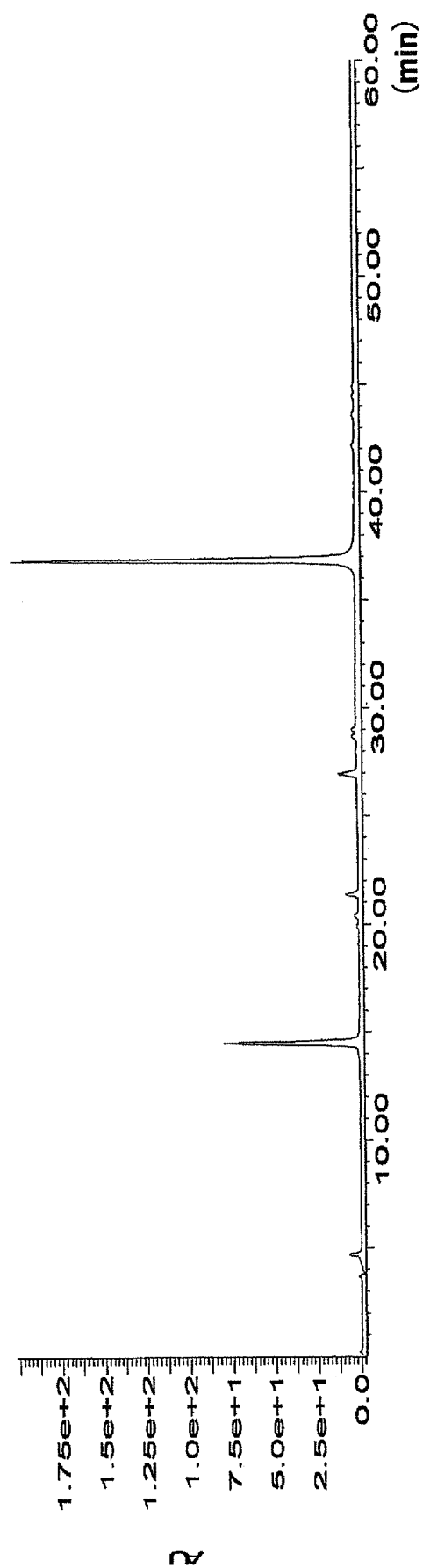
[図35-1]



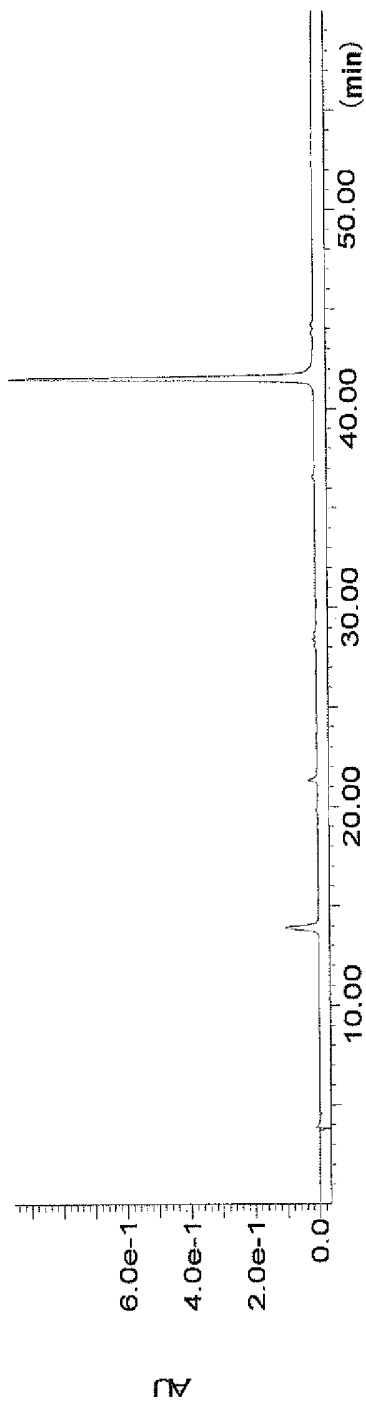
[図35-2]



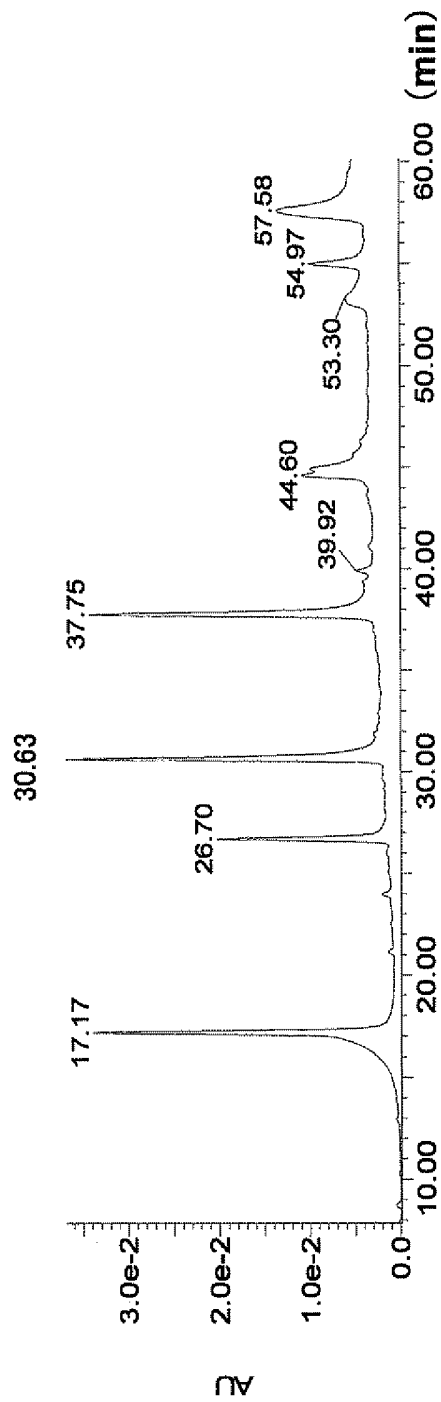
[図36]



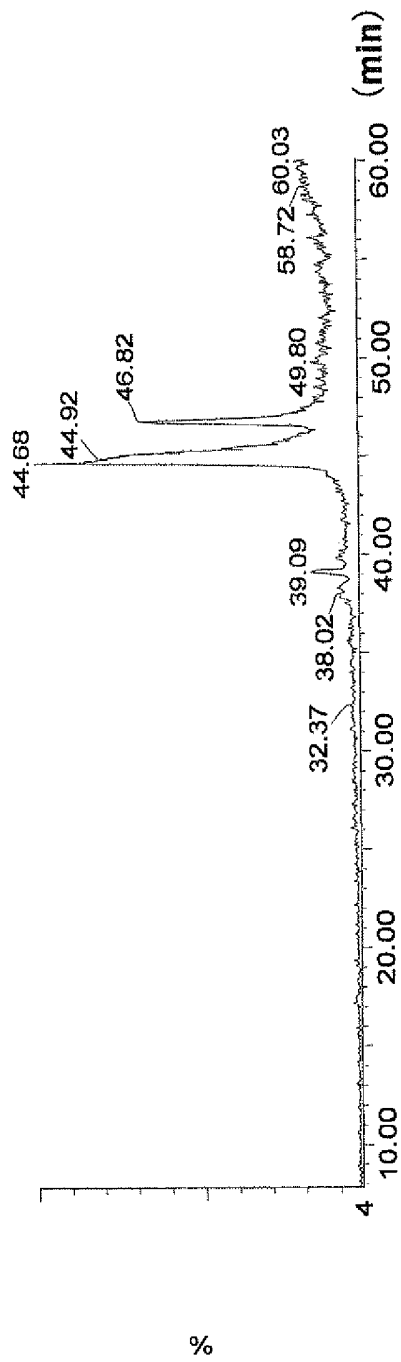
[図37]



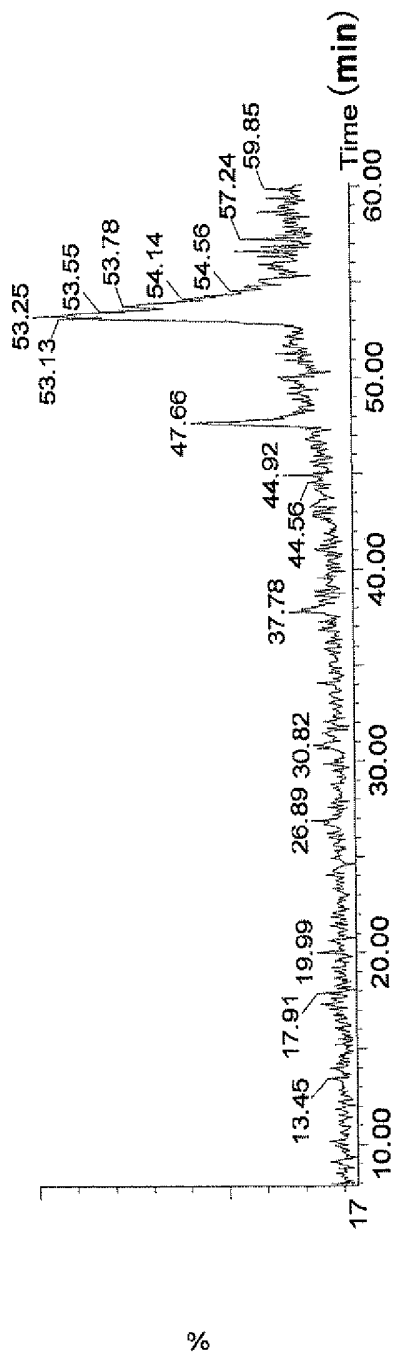
[図38-1]



[図38-2]

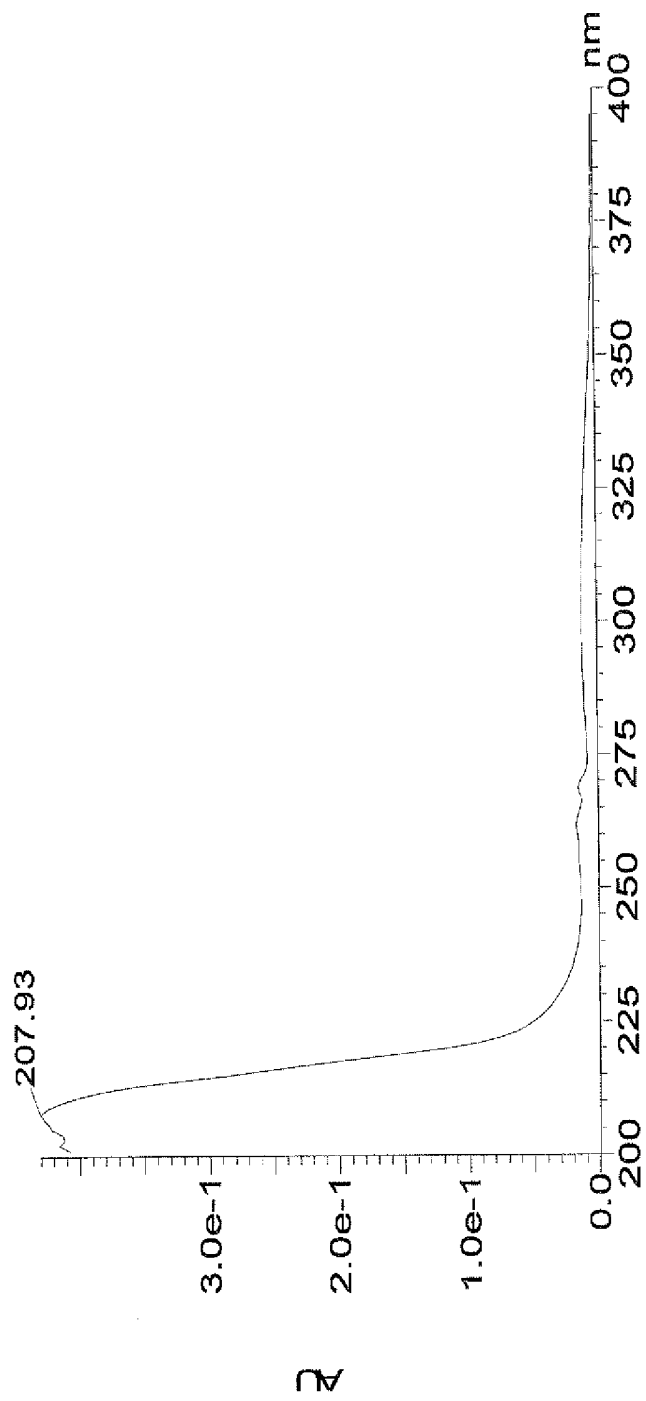


[ 38-3]

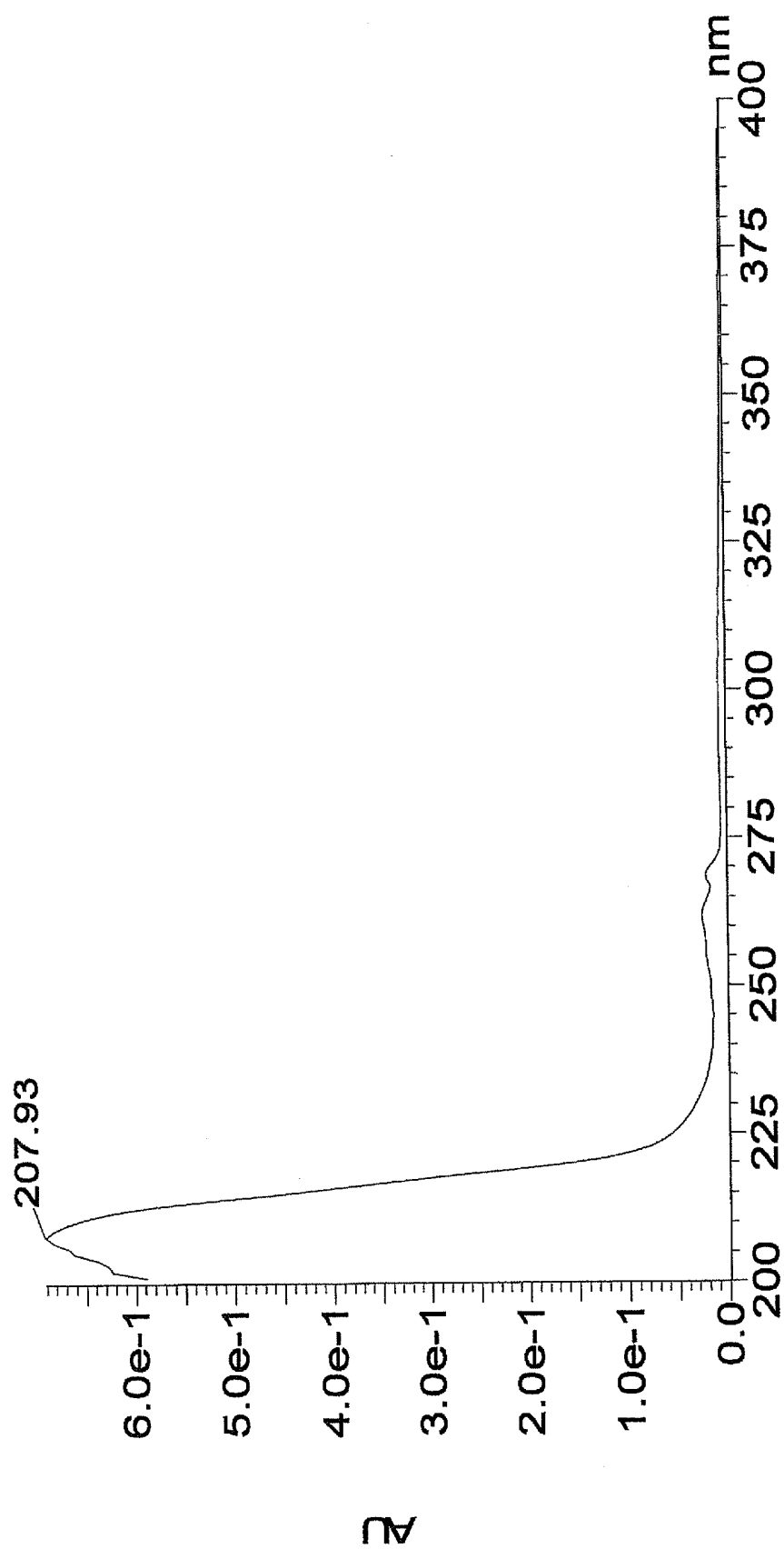




[図39-1]



[図39-2]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/067190

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

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)

C07D493/04, A23F3/14, A23L1/30, A23L2/52, A61K31/357, A61K31/7048, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P17/00, A61P17/10, A61P43/00, C07H17/04, C12P17/06

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	1996-2009
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2009	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2009

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

CAplus (STN), REGISTRY (STN), JSTPlus (JDreamII), JMEDPlus (JDreamII)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MOHAMED, G.A., Alliuocide G, a new flavonoid with potent $\alpha$ -amylase inhibitory activity from Allium cepa L, ARKIVOC(Gainesville, FL, United States), 2008.04, No.11, p.202-209, entire text	1-14, 17-18
A	FURUSAWA, M. et al, Cell growth inhibition by membrane-active components in brownish scale of onion, Journal of Health Science, 2006, Vol.52, No.5, p.578-584, entire text	1-14, 17-18
A	LY, T.N. et al, Antioxidative Compounds from the Outer Scales of Onion, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2005, Vol.53, No.21, p.8183-8189, entire text	1-14, 17-18

☒ 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

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
10 November, 2009 (10.11.09)Date of mailing of the international search report  
24 November, 2009 (24.11.09)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/067190

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FURUSAWA, M. et al, Anti-platelet and membrane-rigidifying flavonoids in brownish scale of onion, Journal of Health Science, 2003, Vol.49, No.6, p.475-480, entire text	1-14, 17-18
A	WO 03/057700 A1 (Sansho Seiyaku Co., Ltd.), 17 July 2003 (17.07.2003), entire text (Family: none)	1-14, 17-18
A	JP 2005-336117 A (Suntory Ltd.), 08 December 2005 (08.12.2005), entire text & US 2008/0275258 A1 & EP 1754702 A1 & WO 2005/116005 A1	1-14, 17-18
A	JP 2006-16367 A (Suntory Ltd.), 19 January 2006 (19.01.2006), entire text & US 2008/0306284 A1 & EP 1767205 A1 & WO 2006/004109 A1	1-14, 17-18
A	JP 2003-12536 A (Maruzen Pharmaceuticals Co., Ltd.), 15 January 2003 (15.01.2003), entire text (Family: none)	1-14, 17-18
A	KUSANO, R. et al., Polymer-like polyphenols of black tea and their lipase and amylase inhibitory activities, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 2008.03, Vol.56, No.3, p.266-272, entire text	1-14, 17-18

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/067190

## Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

*C07D493/04(2006.01)i, A23F3/14(2006.01)i, A23L1/30(2006.01)i,  
A23L2/52(2006.01)i, A61K31/357(2006.01)i, A61K31/7048(2006.01)i,  
A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i,  
A61P17/00(2006.01)i, A61P17/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,  
C07H17/04(2006.01)i, C12P17/06(2006.01)n*

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

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2009/067190

**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.: 15-16  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The inventions as set forth in claims 15 to 16 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
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.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2009/067190

&lt;Subject of search&gt;

Claims 4-7 include an extremely wide variety of products which are defined by a production process comprising reacting at least one flavonol compound with a specific compound such as caffeic acid in the presence a polyphenol oxidase. Claims 4-7 include all of the products produced by the production process. However, those compounds which are disclosed in the description in the meaning within PCT Article 5 are just some of the claimed products. Therefore, these claims are not supported in the meaning within PCT Article 6.

Such being the case, the search was made on the part disclosed in and supported by the description, i.e., the compounds claimed in claim 1 based on the compounds each having a structure that is defined specifically in the description.

## A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. 特別ページ参照

## 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. C07D493/04, A23F3/14, A23L1/30, A23L2/52, A61K31/357, A61K31/7048, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P17/00, A61P17/10, A61P43/00, C07H17/04, C12P17/06

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 0 9 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 9 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 9 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(STN), REGISTRY(STN), JSTPlus(JDreamII), JMEDPlus(JDreamII)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	MOHAMED, G. A., Alliuocide G, a new flavonoid with potent $\alpha$ -amylase inhibitory activity from Allium cepa L, ARKIVOC(Gainesville, FL, United States), 2008.04, No.11, p.202-209, 全文	1 - 1 4, 1 7 - 1 8
A	FURUSAWA, M. et al, Cell growth inhibition by membrane-active components in brownish scale of onion, Journal of Health Science, 2006, Vol.52, No.5, p.578-584, 全文	1 - 1 4, 1 7 - 1 8

☒ 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

1 0 . 1 1 . 2 0 0 9

国際調査報告の発送日

2 4 . 1 1 . 2 0 0 9

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1 0 0 - 8 9 1 5

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）

井上 明子

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

4 P

3 2 3 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
A	LY, T. N. et al, Antioxidative Compounds from the Outer Scales of Onion, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2005, Vol. 53, No. 21, p. 8183-8189, 全文	1 - 1 4, 1 7 - 1 8
A	FURUSAWA, M. et al, Anti-platelet and membrane-rigidifying flavonoids in brownish scale of onion, Journal of Health Science, 2003, Vol. 49, No. 6, p. 475-480, 全文	1 - 1 4, 1 7 - 1 8
A	WO 03/057700 A1 (三省製薬株式会社) 2003. 07. 17, 全文 (ファミリーなし)	1 - 1 4, 1 7 - 1 8
A	JP 2005-336117 A (サントリー株式会社) 2005. 12. 08, 全文 & US 2008/0275258 A1 & EP 1754702 A1 & WO 2005/116005 A1	1 - 1 4, 1 7 - 1 8
A	JP 2006-16367 A (サントリー株式会社) 2006. 01. 19, 全文 & US 2008/0306284 A1 & EP 1767205 A1 & WO 2006/004109 A1	1 - 1 4, 1 7 - 1 8
A	JP 2003-12536 A (丸善製薬株式会社) 2003. 01. 15, 全文 (ファミリーなし)	1 - 1 4, 1 7 - 1 8
A	KUSANO, R. et al., Polymer-like polyphenols of black tea and their lipase and amylase inhibitory activities, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 2008. 03, Vol. 56, No. 3, p. 266-272, 全文	1 - 1 4, 1 7 - 1 8

## 発明の属する分野の分類

C07D493/04(2006.01)i, A23F3/14(2006.01)i, A23L1/30(2006.01)i, A23L2/52(2006.01)i, A61K31/357(2006.01)i, A61K31/7048(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P17/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07H17/04(2006.01)i, C12P17/06(2006.01)n

## 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 1 5 - 1 6 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 1 5 - 1 6 の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。
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。

### ＜調査の対象について＞

請求項４－７は、１種以上のフラボノール化合物に対して、カフェ酸等の特定の化合物をポリフェノールオキシダーゼ存在下で反応させて得られるという製法により定義された、非常に多数の生成物を包含する。そして、請求項４－７は、そのような製法で製造されたあらゆる生成物を包含するものであるが、PCT第５条の意味において明細書に開示されているのは、クレームされた生成物のごくわずかな部分にすぎず、PCT第６条の意味での裏付を欠いている。

よって、調査は、明細書に開示され、裏付けられている部分、すなわち明細書で具体的に構造が特定された化合物に基づいて、請求項１に記載の化合物について行った。