(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3636423号
(P3636423)
(45)発行日　平成17年4月6日(2005.4.6)　(24)登録日　平成17年1月14日(2005.1.14)

(51)Int.Cl.[7]	F I		
A61K 7/48	A61K	7/48	
A61K 7/00	A61K	7/00	C
// C07C 49/83	A61K	7/00	X
C07C 49/84	C07C	49/83	Z
	C07C	49/84	C

請求項の数 3　(全 21 頁)

(21)出願番号　特願平10-256771
(22)出願日　平成10年9月10日(1998.9.10)
(65)公開番号　特開平11-236328
(43)公開日　平成11年8月31日(1999.8.31)
審査請求日　平成15年7月14日(2003.7.14)
(31)優先権主張番号　特願平9-346854
(32)優先日　平成9年12月16日(1997.12.16)
(33)優先権主張国　日本国(JP)

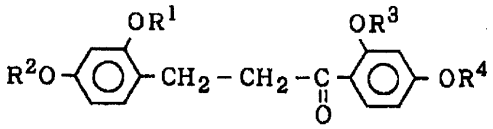
(73)特許権者　000005887
三井化学株式会社
東京都港区東新橋一丁目５番２号
(72)発明者　長友　昭憲
福岡県大牟田市浅牟田町３０番地　三井化学株式会社内
(72)発明者　和田　勝
福岡県大牟田市浅牟田町３０番地　三井化学株式会社内

審査官　福井　美穂

(56)参考文献　特開平０６－３２１７６４（ＪＰ，Ａ）
特開平０９－２２１４３９（ＪＰ，Ａ）
特開平１０－１０１５４３（ＪＰ，Ａ）
最終頁に続く

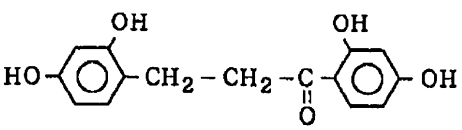
(54)【発明の名称】ハイドロカルコン誘導体を有効成分とする化粧料

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
一般式（１）
【化１】



(1)

（式中R^1～R^4はそれぞれ独立で、水素原子、炭素数１～２０の直鎖または分岐鎖のアルキル基、アルケニル基、アシル基、および、アルコキシ置換されていてもよいベンジル基を表す。）で表されるハイドロカルコン誘導体を有効成分とする化粧料。
【請求項２】
ハイドロカルコン誘導体が、式（２）
【化２】



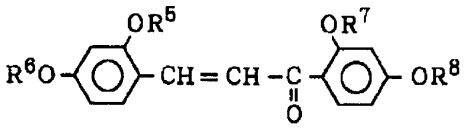
(2)

で表される１，３－ビス（２，４－ジヒドロキシフェニル）－１－プロパノンである請求項１記載の化粧料。

【請求項３】

一般式（３）

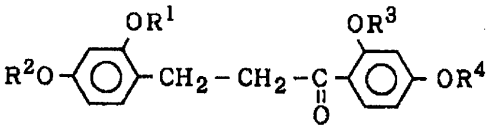
【化３】



(3)

（式中R^5～R^8はそれぞれ独立で、水素原子、炭素数１～２０の直鎖または分岐鎖のアルキル基、アルケニル基、アシル基、および、アルコキシ置換されていてもよいベンジル基を表す。）で表されるカルコン誘導体を、接触水素化還元および場合によっては脱保護する事により得られた一般式（１）

【化４】



(1)

（式中R^1～R^4はそれぞれ独立で、水素原子、炭素数１～２０の直鎖または分岐鎖のアルキル基、アルケニル基、アシル基、および、アルコキシ置換されていてもよいベンジル基を表す。）で表されるハイドロカルコン誘導体を有効成分とする化粧料。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【発明の属する技術分野】

本発明は、特定のハイドロカルコン誘導体を有効成分として配合した、皮膚安全性、保存安定性に優れた化粧料に関する。

【０００２】

【従来の技術】

太陽光線、特に紫外線により皮膚は紅斑を主体とする炎症を起こし、種々のケミカルメディエターが放出されメラノサイトを刺激する。これによりメラニン合成が促進され、皮膚の色調は変化し、黒化する。この黒化は、メラノサイトにおいて産生され、表皮細胞に受け渡されるメラニンの過剰生産が原因である。

【０００３】

従来より、皮膚の色素沈着や、しみ、そばかす等を防ぎ本来の白い肌を保つために、ビタミンＣ（アスコルビン酸）の塩や種々の誘導体、さらにハイドロキノンモノベンジルエーテル、過酸化水素等を配合した美白化粧料が提案されている。また、種々の植物抽出物や植物由来の没食子酸、ゲラニイン等を用いたものも提案されている。さらにはフロリン、フロリジン、フロレジン（特開平４－２３５１１２号公報）、ジヒドロフロレチン（ＷＯ９５／１１６６２）等のハイドロキノンまたはハイドロカルコンの誘導体がメラニン生成抑制効果を有するとの報告がある。しかし、これらは、製剤中での保存安定性が不十分であったり、紫外線による炎症を抑制する効果が劣るため色素沈着抑制効果、美白効果が十分に認められないことが多い。また、化粧料中にハイドロキノンモノベンジルエーテル等を配合すると、色素沈着皮膚を淡色化効果はあるが、アレルギー、皮膚刺激性等、皮膚の安全性の面で問題がある。さらに、各種植物抽出物は効果が不十分であったり、品質が一定しないという問題がある。

【０００４】

また、米国特許第４，９５４，６５９号明細書には、ハイドロカルコン誘導体が抗酸化作用を有するとの報告があるが、化粧料としての有用性については開示されていない。さら

に特開平５－２１３７２９号公報にはジヒドロカルコン誘導体がメラニン抑制効果に優れるとの報告があるが、効果が十分とは言えない。また、特開平９－２２１４３９号公報には高い美白効果を示すハイドロカルコン誘導体が開示されているが、その入手法において、植物抽出法では品質が一定せず、化学合成に関しては過酷な条件を必要とし、工業的製造法を確立するのは困難である等の問題点があった。

【０００５】

【発明が解決しようとする課題】

以上の様に、色素沈着抑制効果、美白効果に優れ、且つ皮膚安全性が高く、保存安定性にも優れた化粧料を工業的に得ることは困難を極めており、本発明は、これらを充たすような化粧料の開発を課題とした。

【０００６】

【課題を解決するための手段】

そこで、本発明者らは、上記問題点に鑑み鋭意検討した結果、特定のハイドロカルコン誘導体に高いチロシナーゼ活性阻害が観られ、且つ、皮膚安全性が高く、各種化粧料に配合した場合にも保存安定性に優れている事、さらには紫外線吸収能に優れ、並びに工業的に容易に製造できる事を見出し、本発明を完成するに至った。

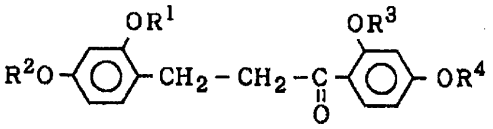
【０００７】

即ち、本発明は

一般式（１）

【０００８】

【化５】



(1)

（式中R^1～R^4はそれぞれ独立で、水素原子、炭素数１～２０の直鎖または分岐鎖のアルキル基、アルケニル基、アシル基、および、アルコキシ置換されていてもよいベンジル基を表す。）

【０００９】

で表されるハイドロカルコン誘導体を有効成分とする化粧料に関するものである。

【００１０】

【発明の実施の形態】

以下、本発明の実施の形態を詳述する。本発明の一般式（１）においてR^1～R^4はそれぞれ独立で、水素原子、炭素数１～２０アルキル基、アルケニル基、アシル基、および、アルコキシ置換されていてもよいベンジル基を表し、具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、ヘキシル、オクチル、ノニル、デシル、ドデシル、オクタデシル、エチルヘキシル等のアルキル基、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等のアルケニル基、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、デカノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、オクタデカノイル等のアシル基、ベンジル、ｐ－メトキシベンジル等の置換されていてもよいベンジル基等が挙げられる。

【００１１】

本発明の一般式（１）で表されるハイドロカルコン誘導体の具体例としては、例えば、１，３－ビス（２，４－ジヒドロキシフェニル）－１－プロパノン、１，３－ビス（２，４－ジメトキシフェニル）－１－プロパノン、１，３－ビス（２，４－ジベンジルオキシフェニル）－１－プロパノン、１，３－ビス（２，４－ジアセトキシフェニル）－１－プロパノン、１，３－ビス（２，４－ジラウロイルオキシフェニル）－１－プロパノン、１－（２，４－ジベンジルオキシフェニル）－３－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－１－プロパノン、１－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－３－（２，４－ジベンジルオキシ

フェニル）－１－プロパノン、１－（２，４－ジメトキシフェニル）－３－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－１－プロパノン、１－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－３－（２，４－ジメトキシフェニル）－１－プロパノン、１－（２，４－ジアセトキシフェニル）－３－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－１－プロパノン、１－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－３－（２，４－ジアセトキシフェニル）－１－プロパノン、１－（２，４－ジラウロイルオキシフェニル）－３－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－１－プロパノン、１－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－３－（２，４－ジラウロイルオキシフェニル）－１－プロパノン、１－（２，４－ジメトキシフェニル）－３－（２，４－ジアセトキシフェニル）－１－プロパノン、１－（２，４－ジアセトキシフェニル）－３－（２，４－ジメトキシフェニル）－１－プロパノン、１－（２，４－ジメトキシフェニル）－３－（２，４－ジラウロイルオキシフェニル）－１－プロパノン、１－（２，４－ジラウロイルオキシフェニル）－３－（２，４－ジメトキシフェニル）－１－プロパノン、１，３－ビス（２－アセトキシ－４－ベンジルオキシフェニル）－１－プロパノン、１，３－ビス（４－アセトキシ－２－ベンジルオキシフェニル）－１－プロパノン、１，３－ビス（２－メトキシ－４－ベンジルオキシフェニル）－１－プロパノン、１，３－ビス（４－メトキシ－２－ベンジルオキシフェニル）－１－プロパノン、１，３－ビス（２－ラウロイルオキシ－４－ベンジルオキシフェニル）－１－プロパノン、１，３－ビス（４－ラウロイルオキシ－２－ベンジルオキシフェニル）－１－プロパノン、１，３－ビス（２－ヒドロキシ－４－メトキシフェニル）－１－プロパノン、１，３－ビス（２－メトキシ－４－ヒドロキシフェニル）－１－プロパノン、１，３－ビス（２－ヒドロキシ－４－ベンジルオキシフェニル）－１－プロパノン、１，３－ビス（２－ベンジルオキシ－４－ヒドロキシフェニル）－１－プロパノン、１，３－ビス（２－ヒドロキシ－４－ラウロイルオキシフェニル）－１－プロパノン、１，３－ビス（２－ラウロイルオキシ－４－ヒドロキシフェニル）－１－プロパノン、１，３－ビス（２－ヒドロキシ－４－アセトキシフェニル）－１－プロパノン、１，３－ビス（２－アセトキシ－４－ヒドロキシフェニル）－１－プロパノン、１－（２－アセトキシ－４－ヒドロキシフェニル）－３－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－１－プロパノン、１－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－３－（２－アセトキシ－４－ヒドロキシフェニル）－１－プロパノン、１－（２－ヒドロキシ－４－アセトキシシフェニル）－３－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－１－プロパノン、１－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－３－（２－ヒドロキシ－４－アセトキシフェニル）－１－プロパノン、１－（２－メトキシ－４－ヒドロキシフェニル）－３－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－１－プロパノン、１－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－３－（２－メトキシ－４－ヒドロキシフェニル）－１－プロパノン、１－（２－ヒドロキシ－４－メトキシフェニル）－３－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－１－プロパノン、１－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－３－（２－ヒドロキシ－４－メトキシフェニル）－１－プロパノン、１－（２－ベンジルオキシ－４－ヒドロキシフェニル）－３－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－１－プロパノン、１－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－３－（２－ベンジルオキシ－４－ヒドロキシフェニル）－１－プロパノン、１－（２－ヒドロキシ－４－ベンジルオキシフェニル）－３－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－１－プロパノン、１－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－３－（２－ヒドロキシ－４－ベンジルオキシフェニル）－１－プロパノン、１－（２－ラウロイルオキシ－４－ヒドロキシフェニル）－３－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－１－プロパノン、１－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－３－（２－ラウロイルオキシ－４－ヒドロキシフェニル）－１－プロパノン、１－（２－ヒドロキシ－４－ラウロイルオキシフェニル）－３－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－１－プロパノン、１－（２，４－ジアセトキシフェニル）－３－（２－ラウロイルオキシ－４－ヒドロキシフェニル）－１－プロパノン、１－（２－ラウロイルオキシ－４－ヒドロキシフェニル）－３－（２，４－ジアセトキシフェニル）－１－プロパノン、１－（２，４－ジアセトキシフェニル）－３－（２－ヒドロキシ－４－ラウロイルオキシフェニル）－１－プロパ

ノン、１－（２－ヒドロキシ－４－ラウロイルオキシフェニル）－３－（２，４－ジアセトキシフェニル）－１－プロパノン、１－（２，４－ジアセトキシフェニル）－３－（２－アセトキシ－４－ヒドロキシフェニル）－１－プロパノン、１－（２－アセトキシ－４－ヒドロキシフェニル）－３－（２，４－ジアセトキシフェニル）－１－プロパノン、１－（２，４－ジアセトキシフェニル）－３－（２－ヒドロキシ－４－アセトキシフェニル）－１－プロパノン、１－（２－ヒドロキシ－４－アセトキシフェニル）－３－（２，４－ジアセトキシフェニル）－１－プロパノン、１－（２，４－ジメトキシフェニル）－３－（２－メトキシ－４－ヒドロキシフェニル）－１－プロパノン、１－（２－メトキシ－４－ヒドロキシフェニル）－３－（２，４－ジメトキシフェニル）－１－プロパノン、１－（２，４－ジメトキシフェニル）－３－（２－ヒドロキシ－４－メトキシフェニル）－１－プロパノン、１－（２－ヒドロキシ－４－メトキシフェニル）－３－（２，４－ジメトキシフェニル）－１－プロパノン、１－（２，４－ジラウロイルオキシフェニル）－３－（２－ラウロイルオキシ－４－ヒドロキシフェニル）－１－プロパノン、１－（２－ラウロイルオキシ－４－ヒドロキシフェニル）－３－（２，４－ジラウロイルオキシフェニル）－１－プロパノン、１－（２，４－ジラウロイルオキシフェニル）－３－（２－ヒドロキシ－４－ラウロイルオキシフェニル）－１－プロパノン、１－（２－ヒドロキシ－４－ラウロイルオキシフェニル）－３－（２，４－ジラウロイルオキシフェニル）－１－プロパノン、１－（２，４－ジベンジルオキシフェニル）－３－（２－ベンジルオキシ－４－ヒドロキシフェニル）－１－プロパノン、１－（２－ベンジルオキシ－４－ヒドロキシフェニル）－３－（２，４－ジジベンジルオキシフェニル）－１－プロパノン、１－（２，４－ジベンジルオキシフェニル）－３－（２－ヒドロキシ－４－ベンジルオキシフェニル）－１－プロパノン、１－（２－ヒドロキシ－４－ベンジルオキシフェニル）－３－（２，４－ジベンジルオキシフェニル）－１－プロパノン等が挙げられるがこの限りではない。これらは、単独で用いても、２種以上を組み合わせて用いてもよい。

【００１２】

本発明の一般式（３）においてR^5～R^8はそれぞれ独立で、水素原子、炭素数１～２０アルキル基、アルケニル基、アシル基、および、アルコキシ置換されていてもよいベンジル基を表し、具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、ヘキシル、オクチル、ノニル、デシル、ドデシル、オクタデシル、エチルヘキシル等のアルキル基、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等のアルケニル基、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、デカノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、オクタデカノイル等のアシル基、ベンジル、ｐ－メトキシベンジル等の置換されていてもよいベンジル基等が挙げられる。

【００１３】

本発明の一般式（３）で表されるカルコン誘導体の具体例としては、例えば、１，３－ビス（２，４－ジヒドロキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１，３－ビス（２，４－ジメトキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１，３－ビス（２，４－ジベンジルオキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１，３－ビス（２，４－ジアセトキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１，３－ビス（２，４－ジラウロイルオキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１－（２，４－ジベンジルオキシフェニル）－３－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－３－（２，４－ジメトキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－３－（２，４－ジアセトキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－３－（２，４－ジラウロイルオキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－３－（２，４－ジラウロイ

ルオキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１－（２，４－ジメトキシフェニル）－３－（２，４－ジアセトキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１－（２，４－ジアセトキシフェニル）－３－（２，４－ジメトキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１－（２，４－ジメトキシフェニル）－３－（２，４－ジラウロイルオキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１－（２，４－ジラウロイルオキシフェニル）－３－（２，４－ジメトキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１，３－ビス（２－アセトキシ－４－ベンジルオキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１，３－ビス（４－アセトキシ－２－ベンジルオキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１，３－ビス（２－メトキシ－４－ベンジルオキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１，３－ビス（４－メトキシ－２－ベンジルオキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１，３－ビス（２－ラウロイルオキシ－４－ベンジルオキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１，３－ビス（４－ラウロイルオキシ－２－ベンジルオキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１，３－ビス（２－ヒドロキシ－４－メトキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１，３－ビス（２－メトキシ－４－ヒドロキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１，３－ビス（２－ヒドロキシ－４－ベンジルオキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１，３－ビス（２－ベンジルオキシ－４－ヒドロキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１，３－ビス（２－ヒドロキシ－４－ラウロイルオキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１，３－ビス（２－ラウロイルオキシ－４－ヒドロキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１，３－ビス（２－ヒドロキシ－４－アセトキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１，３－ビス（２－アセトキシ－４－ヒドロキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１－（２－アセトキシ－４－ヒドロキシフェニル）－３－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－３－（２－アセトキシ－４－ヒドロキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１－（２－ヒドロキシ－４－アセトキシシフェニル）－３－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－３－（２－ヒドロキシ－４－アセトキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１－（２－メトキシ－４－ヒドロキシフェニル）－３－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－３－（２－メトキシ－４－ヒドロキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１－（２－ヒドロキシ－４－メトキシフェニル）－３－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－３－（２－ヒドロキシ－４－メトキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１－（２－ベンジルオキシ－４－ヒドロキシフェニル）－３－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－３－（２－ベンジルオキシ－４－ヒドロキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１－（２－ヒドロキシ－４－ベンジルオキシフェニル）－３－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－３－（２－ヒドロキシ－４－ベンジルオキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１－（２－ラウロイルオキシ－４－ヒドロキシフェニル）－３－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－３－（２－ヒドロキシ－４－ラウロイルオキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１－（２－ラウロイルオキシ－４－ヒドロキシフェニル）－３－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－１－プロパノン、１－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－３－（２－ヒドロキシ－４－ラウロイルオキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１－（２、４－ジアセトキシフェニル）－３－（２－ラウロイルオキシ－４－ヒドロキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１－（２－ラウロイルオキシ－４－ヒドロキシフェニル）－３－（２，４－ジアセトキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１－（２，４－ジアセトキシフェニル）－３－（２－ヒドロキシ－４－ラウロイルオキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１－（２－ヒドロキシ－４－ラウロイルオキシフェニル）－３－（２，４－ジアセトキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１－（２，４－ジアセトキシフェニル）－３－（２－アセトキシ－４－ヒドロキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１－（２－アセトキシ－４

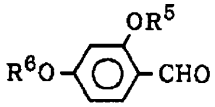
－ヒドロキシフェニル）－３－（２，４－ジアセトキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１－（２，４－ジアセトキシフェニル）－３－（２－ヒドロキシ－４－アセトキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１－（２－ヒドロキシ－４－アセトキシフェニル）－３－（２，４－ジアセトキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１－（２，４－ジメトキシフェニル）－３－（２－メトキシ－４－ヒドロキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１－（２－メトキシ－４－ヒドロキシフェニル）－３－（２，４－ジメトキシフェニル）－１－プロパノン、１－（２，４－ジメトキシフェニル）－３－（２－ヒドロキシ－４－メトキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１－（２－ヒドロキシ－４－メトキシフェニル）－３－（２，４－ジメトキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１－（２，４－ジラウロイルオキシフェニル）－３－（２－ラウロイルオキシ－４－ヒドロキシフェニル）－１－プロパノン、１－（２－ラウロイルオキシ－４－ヒドロキシフェニル）－３－（２，４－ジラウロイルオキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１－（２，４－ジラウロイルオキシフェニル）－３－（２－ヒドロキシ－４－ラウロイルオキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１－（２－ヒドロキシ－４－ラウロイルオキシフェニル）－３－（２，４－ジラウロイルオキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１－（２、４－ジベンジルオキシフェニル）－３－（２－ベンジルオキシ－４－ヒドロキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１－（２－ベンジルオキシ－４－ヒドロキシフェニル）－３－（２，４－ジジベンジルオキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１－（２，４－ジベンジルオキシフェニル）－３－（２－ヒドロキシ－４－ベンジルオキシフェニル）－２－プロペン－１－オン、１－（２－ヒドロキシ－４－ベンジルオキシフェニル）－３－（２，４－ジベンジルオキシフェニル）－２－プロペン－１－オン等が挙げられるがこの限りではない。これらは、単独で用いても、２種以上組み合わせて用いても良い。

【００１４】

本発明において、一般式（３）で表されるカルコン誘導体の製造方法は特に限定されないが、例えば、一般式（４）

【００１５】

【化６】



(4)

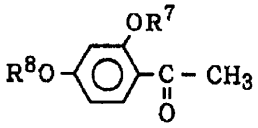
（式中R^5～R^6は、一般式（３）におけるR^5～R^6と同じ置換基を表す。）

【００１６】

で表されるベンズアルデヒド誘導体と、一般式（５）

【００１７】

【化７】



(5)

（式中R^7～R^8は、一般式（３）におけるR^7～R^8と同じ置換基を表す。）

【００１８】

で表されるアセトフェノン誘導体とを塩基または酸の存在下でアルドール縮合する事により製造することが出来る。

【００１９】

一般式（４）で表されるベンズアルデヒド誘導体の製造方法は特に限定されないが、例えば、２，４－ジヒドロキシベンズアルデヒドに、塩基存在下でベンジルクロライド、ベンジルブロマイド等のベンジルハライドまたはｐ－メトキシベンジルブロマイド等のｐ－メ

トキシベンジルハライド、ヨウ化メチル等のアルキルハライド、塩化ベンゾイル等のベンゾイルハライド、アセチルクロライド、ラウリル酸クロライド等のアシルハライド、無水酢酸、ラウリル酸無水物等の酸無水物を反応させる方法、ジメチル硫酸、ジエチル硫酸、イソブテン、塩化トリチル等のアルキル化剤等を作用させる方法が用いられる。これらは単独で用いても２種以上を組み合わせて用いてもよい。また、使用される塩基は特に限定されないが、具体例としては、取り扱いの容易な、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ｔｅｒｔ－ブトキシカリウム等のアルカリ金属アルコラート、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、キノリン等の有機塩基等が挙げられ、これらは単独で用いても２種以上を組み合わせて用いても構わない。

【００２０】

一般式（５）で表されるアセトフェノン誘導体の製造方法は特に限定されないが、例えば、２，４－ジヒドロキシアセトフェノンに、塩基存在下でベンジルクロライド、ベンジルブロマイド等のベンジルハライドまたはｐ－メトキシベンジルブロマイド等のｐ－メトキシベンジルハライド、ヨウ化メチル等のアルキルハライド、塩化ベンゾイル等のベンゾイルハライド、アセチルクロライド、ラウリル酸クロライド等のアシルハライド、無水酢酸、ラウリル酸無水物等の酸無水物を反応させる方法、ジメチル硫酸、ジエチル硫酸、イソブテン、塩化トリチル等のアルキル化剤等を作用させる方法が用いられる。これらは単独で用いても２種以上を組み合わせて用いてもよい。また、使用される塩基は特に限定されないが、具体例として、取り扱いの容易な、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ｔｅｒｔ－ブトキシカリウム等のアルカリ金属アルコラート、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、キノリン等の有機塩基等が挙げられ、これらは単独で用いても２種以上を組み合わせて用いてもよい。

【００２１】

一般式（４）で表されるベンズアルデヒド誘導体と、一般式（５）で表されるアセトフェノン誘導体とをアルドール縮合してカルコン誘導体を製造する際に、触媒として用いられる塩基は特に限定されないが、通常、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ｔｅｒｔ－ブトキシカリウム等のアルカリ金属アルコラート等が用いられる。その使用量は、反応温度、反応濃度、置換基の種類等により異なるが、通常、原料（ベンズアルデヒド誘導体またはアセトフェノン誘導体）に対して５～２００モル％が用いられる。この範囲以外の使用量では、反応速度が著しく遅いか、または副反応が促進される。

【００２２】

また、触媒として酸を使用する場合、その酸の種類も特に限定されないが、通常、塩酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等が用いられる。その使用量も反応条件等により異なるが、通常、原料（ベンズアルデヒド誘導体またはアセトフェノン誘導体）に対して５～３００モル％が用いられる。この範囲以外の使用量では、反応速度が著しく遅いか、または副反応が促進される。

【００２３】

アルドール縮合時の反応温度は、原料の種類、触媒の種類、触媒の量により異なり、特に限定されないが、通常は－１０℃～２００℃で行い、０℃～１５０℃が好ましい。この範囲以外の反応温度では反応が著しく遅くなるかまたは副反応が抑制できない。

【００２４】

以上の様にして得られた、一般式（３）で表されるカルコン誘導体は、反応液のまま次工程に用いてもよいし、単離して用いてもよい。単離方法は特に限定されないが、例えば、反応液から濃縮、再結晶、再沈澱等の操作により単離する。単離したカルコン誘導体は、溶媒の付着したウエットケーキのまま使用してもよいし、乾燥して用いてもよい。

【００２５】

一般式（３）で表されるカルコン誘導体は、本発明のハイドロカルコン誘導体の中間体と

しても使用される。本発明においては、一般式（３）で表されるカルコン誘導体を接触水素化還元および場合によっては脱保護する事により一般式（１）のハイドロカルコン誘導体を製造することができる。

【００２６】

接触水素化還元の方法は特に限定されないが、通常、溶剤に溶解または懸濁させたカルコン誘導体を、触媒存在下で水素と接触させることにより行なわれる。接触水素化還元に用いられる水素は、水素ガスとして反応系に装入してもよいし、蟻酸アンモニウム等を用いて反応系内で発生させてもよい。接触水素化還元する際に用いられる触媒は特に限定されないが、一般的な水添反応に使用できる触媒であれば何ら問題なく使用できる。具体例としては白金系、パラジウム系、ルテニウム系、ロジウム系、ニッケル系触媒が挙げられる。その使用量も特に限定されないが、通常は、基質に対して０．００１ｗｔ％～１００ｗｔ％程度が用いられる。接触水素化還元する際の反応温度は特に限定されず、反応圧力、触媒の種類により異なるが、通常は、０℃～１００℃で行われる。この範囲以外では反応速度が著しく遅くなるかまたは副反応が促進される。接触水素化還元する際の反応圧力は特に限定されないが、通常は常圧～ゲージ圧１ＭＰａで充分である。これ以上のゲージ圧では副反応が促進される事がある。接触水素化還元する際使用される溶剤は、有機合成反応一般に用いられる溶剤であれば何ら問題なく使用できる。例えば、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素、Ｎ，Ｎ’－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドン、１，３－ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド、スルホラン等の非プロン性極性溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の環状エーテル等が挙げられる。これらは単独でも２種以上混合して用いてもよい。

【００２７】

接触水素化還元後は、反応液そのままで次の工程に用いてもよいし、触媒を濾別した溶液のまま、あるいは触媒濾別後に単離して用いてもよい。単離方法は特に限定されないが、濃縮、再結晶、貧溶媒による再沈澱等により晶析し、濾過、デカント、遠心分離などの固液分離操作により単離する方法が挙げられる。単離した結晶は溶媒が付着したウエットケーキのまま用いてもよいし、乾燥した後に用いてもよい。

【００２８】

脱保護反応は有機合成反応一般に用いられる常法に従って行う事ができる。ここで、本発明における保護基とは、一般式（１）および一般式（３）における水酸基の保護基を意味する。例えば、アシル型保護基は酸または塩基による加水分解、アルキルエーテル型保護基は三臭化ホウ素、臭化水素／酢酸、トリフルオロ酢酸等による処理、トリチルエーテル保護基は酢酸、トリフルオロ酢酸等による処理により行うことができる。また、ベンジルエーテルおよびｐ－メトキシベンジルエーテル保護基は接触水素化還元により除去されるので、脱保護工程を特別に設ける事はない。例えば、一般式（３）において水酸基保護基が全てベンジル基および／またはｐ－メトキシベンジル基の場合は、接触水素化還元により、１，３－ビス（２，４－ジヒドロキシフェニル）－１－プロパノンが製造される。

【００２９】

また、本発明においては、保護基を組み合わせることで脱保護に選択性を付与することもできる。即ち、２種以上保護基を使用した場合には、脱保護反応の条件を選択することで、特定の保護基を残したままにする事もできる。

【００３０】

また、本発明においては、式（２）で表される１，３－ビス（２，４－ジヒドロキシフェニル）－１－プロパノンにアルキル化剤、アシル化剤等を作用させて一般式（１）で表されるハイドロカルコン誘導体を製造してもよい。アルキル化剤としては、ベンジルブロマイド、ベンジルクロライド等のベンジルハライド、塩化メチル、ヨウ化メチル等のハロゲン化アルキル、ジメチル硫酸、ジエチル硫酸、イソブテン、塩化トリチル等が挙げられる。また、アシル化剤としては、アセチルクロライド、ラウロイルクロライド、ベンゾイルクロライド等のカルボン酸クロライド、無水酢酸、ラウリル酸無水物等のカルボン酸無水

物が挙げられる。これらは単独で用いてもよいし、２種以上を組み合わせて用いてもよい。この際の反応温度は特に限定されず、通常は－２０～２０℃、好ましくは０℃～１５０℃で行う。また、必要に応じて触媒を添加してもよい。触媒としては通常塩基が用いられる。塩基の種類は特に限定されないが、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ｔｅｒｔ－ブトキシカリウム等のアルカリ金属アルコラート等が用いられる。

【００３１】

本発明の、ハイドロカルコン誘導体の単離方法は特に限定されないが、通常は、反応液に濃縮、再結晶、再沈澱等の操作を行う事により晶析させ、濾過、デカント、遠心分離等の固液分離操作により単離を行う。得られた結晶は、さらにカラムクロマトグラフィー、再結晶等の精製操作を行ってもよい。

【００３２】

本発明の化粧料には、一般式（１）で表されるハイドロカルコン誘導体を、単独で、または２種以上を組み合わせて配合する事ができ、その配合量は特に限定されないが、全組成中の０．０００１ｗｔ％～３０ｗｔ％、特に０．００１ｗｔ％～２０ｗｔ％が好ましい。この範囲内では本発明の効果得るのに充分であり、且つ、使用時の感触が良好で、さらに個々の剤型を安定に保つ事ができる。

【００３３】

本発明の化粧料は、種々の剤型にする事ができるが、常法に従って、柔軟性化粧水、収斂性化粧水、洗浄用化粧水等化粧水類、エモリエント乳液、モイスチュア乳液、ナリシング乳液、クレンジング乳液等の乳液類、エモリエントクリーム、モイスチュアクリーム、マッサージクリーム、クレンジングクリーム、メイクアップクリーム等のクリーム類、口紅、ファンデーション等のメーキャップ類、パック類、洗顔料等の剤型にするのが好ましい。

【００３４】

本発明の化粧料は、本発明の効果を損ねない範囲でハイドロカルコン誘導体以外の任意の成分を配合する事ができる。例えば、タール系色素、酸化鉄等の着色顔料、尿素、メチルパラベン、エチルパラペン、プロピルパラペン、安息香酸ナトリウム等の防腐剤、脂肪酸セッケン、セチル硫酸ナトリウム、Ｎ－ステアロイル－Ｌ－グルタミン酸ナトリウム等の陰イオン界面活性剤、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン多価アルコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、多価アルコール脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル等の非イオン界面活性剤、テトラアルキルアンモニウム塩等の陽イオン界面活性剤、ベタイン型、スルホベタイン型、スルホアミノ酸型等の両性界面活性剤、レシチン、リゾフォスファチジルコリン等の天然系界面活性剤、酸化チタン等の顔料、ジブチルヒドロキシトルエン等の抗酸化剤、キレート剤、各種ビタミン、水、アルコール、紫外線吸収剤、香料、油分、湿潤剤、保湿剤、増粘剤、各種アミノ酸、各種動植物抽出エキス等が挙げられる。さらに、アスコルビン酸、アスコルビン酸誘導体、コウジ酸、アルブチン等の美白成分も配合する事ができる。これらの成分を配合した化粧料は、日焼け止め化粧料、皮膚保護用化粧料等の薬用化粧料あるいは医薬部外品としても提供することができる。

【００３５】

【実施例】

以下、実施例により本発明を詳細に説明するが、本発明は実施例のみに限定されるものではない。

【００３６】

また、本実施例において使用した各種試験方法は以下の通りである。

（ａ）チロシナーゼ活性阻害試験

マックルベイン緩衝液（ｐＨ＝６．８）１ｍｌに０．３ｍｇ／ｍｌ濃度のチロシン溶液１ｍｌと各試料溶液０．９ｍｌを加え、３７℃にて１０分間の予備保温を行った。これに１

ｍｇ／ｍｌ濃度のチロシナーゼ（シグマ社製）０．１ｍｌを加え、３７℃にて１５分間加温した後、分光光度計を用いて、波長４７５ｎｍにて吸光度（Ａ）を測定した。一方、チロシナーゼの代わりに緩衝液０．１ｍｌを加えたものの吸光度（Ｂ）、試料溶液の代わりに緩衝液０．９ｍｌを加えたものの吸光度（Ｃ）、さらに試料溶液とチロシナーゼの代わりに緩衝液１．０ｍｌを加えたものの吸光度（Ｄ）をそれぞれ測定して、下式

【００３７】

【数１】

$$\text{阻害率}(\%) = [1-(A-B)/(C-D)] \times 100$$

【００３８】

に従い阻害率（％）を算出した。

【００３９】

（ｂ）皮膚色明度回復試験

被験者２０名の左右上腕内側部皮膚にＵＶ－Ｂ領域の紫外線の最小紅斑量の１．２倍量を３日間連続照射し、初回照射後１週間目に実施例の試料塗布部と比較例のベース塗布部の２ケ所の皮膚の基準明度（Ｌｏ値、Ｌｏ’値）を測定した。引き続いて、１日３回ずつ試料とベースを塗布し、塗布開始２、４週間後の試料塗布部とベース塗布部皮膚の皮膚明度（Ｌｎ値、Ｌｎ’値）を測定して、表１の判定基準により色素沈着皮膚色の回復評価を行った。尚、皮膚の明度は、色彩色差計（ミノルタ（株）製、形式ｔｙｐｅ　ＣＲ－３２１）を用いて測定した。また、評価は被験者２０名の４週間後の評価点の平均値で示した。

【００４０】

【表１】

表１

判定基準 皮膚明度の回復値の差が下式を満足する試料	評価点
$\Delta L-\Delta L' \geqq 4.0$ ΔL ： 試料塗布部位の回復値 (L_n-L_o) $\Delta L'$ ： ベース塗布部位の回復値 $(L_n'-L_o')$	5
$4.0 > \Delta L-\Delta L' \geqq 2.5$	4
$2.5 > \Delta L-\Delta L' \geqq 1.5$	3
$1.5 > \Delta L-\Delta L' \geqq 0.5$	2
$0.5 > \Delta L-\Delta L'$	1

【００４１】

（ｃ）美白実用試験夏期の太陽光に３時間（１日１．５時間で２日間）曝された被験者２０名の前腕屈側部皮膚を対象として、左前腕屈側部皮膚には太陽光に曝された日より、実施例の試料を、右前腕屈側部皮膚には太陽光に曝された日より、比較例のベースを朝夕１回ずつ８週間連続塗布した。尚、評価はベース塗布部より試料塗布の皮膚淡色化効果が強いことが確認された被験者の人数で示した。

【００４２】

（ｄ）光パッチ試験

被験者２５名の前腕屈側部皮膚に実施例、比較例の試料０．０５ｇを塗布した直径１．１ｃｍパッチテスト用絆創膏を用いて２４時間クローズドパッチを行った。パッチテスト用絆創膏を除去後、夏期の太陽光を６時間（１日３時間で２日間）照射した。評価は、表２

の判定基準に従い、被験者２５名の皮膚の状態を評価判定した。判定結果は、最終照射２４時間後に、（±）以上の人数で示した。

【００４３】

【表２】

表２

判定基準	評価
紅斑・浮腫・水疱	（＋＋＋）
紅斑・浮腫	（＋＋）
紅斑	（＋）
軽微な紅斑	（±）
無反応	（－）

【００４４】

（ｅ）保存安定性試験

実施例、比較例の試料を４５℃の恒温槽に入れて経時変化を観察し、表３の判定基準に従って評価した。尚、「異常」とは、（１）変色、変臭が生じる、（２）化粧水で沈澱が生じる、（３）乳化物で相分離が生じる、現象を意味する。

【００４５】

【表３】

表３

判定基準	評価
１０日間で異常が認められる場合	×
１ヶ月で異常が認められる場合	△
３ヶ月で異常が認められる場合	○
４ヶ月で異常が認められない場合	◎

【００４６】

製造例１

２，４－ジヒドロキシベンズアルデヒド（ＤＨＢＡ）７２．７ｇ（０．５ｍｏｌ）をアセトニトリル３００ｇに溶解し、炭酸カリウム１６２．５ｇ（１．０ｍｏｌ）を添加し、次いでベンジルブロマイド１７７．０ｇ（１．０ｍｏｌ）を滴下装入し、還流下で８時間反応させた。反応懸濁液を濾過した後、濾液を濃縮し析出した結晶を濾過、洗浄、乾燥し、２，４－ジベンジルオキシベンズアルデヒド（ＤＢＢＡ）１３６．１ｇを得た。高速液体クロマトグラフィーによる分析の結果、収率は８５．４％／ＤＨＢＡであった。また、２，４－ジヒドロキシアセトフェノン（ＤＨＡＰ）７７．６３ｇ（０．５ｍｏｌ）をアセトニトリル３００ｇに溶解し、炭酸カリウム１６２．６ｇ（１．０ｍｏｌ）を添加し、次いでベンジルブロマイド１７７．０ｇ（１．０ｍｏｌ）を滴下装入して、還流下で８時間反応させた。反応懸濁液を濾過した後、濾液を濃縮し析出した結晶を濾過、洗浄、乾燥し、２，４－ジベンジルオキシアセトフェノン（ＤＢＡＰ）１４１．５ｇを得た。高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）による分析の結果、収率は８５．２％／ＤＨＡＰであった。

【００４７】

上記の操作で得られたＤＢＢＡ６７．０ｇ（０．２０ｍｏｌ）とＤＢＡＰ６７．８ｇ（０．２０ｍｏｌ）をエタノール５００ｇに溶解し、２０ｗｔ％ナトリウムエトキシド／エタノール溶液２２．５ｇ（０．０６７ｍｏｌ）を添加し、５０℃で３０時間反応させた。反応懸濁液を濾過し、得られた湿体を少量の冷エタノールで洗浄した後、水で洗浄し、乾燥して、１，３－ビス（２，４－ジベンジルオキシフェニル）－２－プロペン－１－オンの黄色結晶１２４．８ｇを得た。また、ＨＰＬＣによる分析の結果、純度換算収率は９８．６％であった。

1Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ6）、ＩＲ（ＫＢｒ錠剤法）、ＭＳ（ＥＩ法）により構造確認を行った。

1Ｈ－ＮＭＲ（－Ｏ－ＣＨ2－Ｐｈ：５．１５～５．２１ｐｐｍ、ベンジル基芳香環：７．２７～７．４９ｐｐｍ、芳香環：６．５６ｐｐｍ、６．７３ｐｐｍ、６．８２ｐｐｍ、６．９０ｐｐｍ、７．２８ｐｐｍ、７．６０ｐｐｍ、－ＣＨ＝ＣＨ－：７．８２ｐｐｍ）尚、二重結合部分はトランス体であった。

ＩＲ（α、β不飽和カルボニル：１６００ｃｍ-1、１６５０ｃｍ-1、モノ置換ベンゼン：６９７ｃｍ-1、７３４ｃｍ-1）

ＭＳ（ｍ／ｚ＝６３２、５２５、９１）

【００４８】

実施例１

製造例１で得られた１，３－ビス（２，４－ジベンジルオキシフェニル）－２－プロペン－１－オン（ＴＢ－ｃｈａｌｃｏｎｅと略）２９．３６ｇ（０．０４５ｍｏｌ）をＴＨＦ１００ｇとエタノール２０ｇの混合溶媒に溶解し、５ｗｔ％－Ｐｄ／Ｃ０．９ｇを添加して、水素圧（ゲージ圧）０．４９ＭＰａ（５ｋｇ／ｃｍ2）、５０℃で５時間反応させた。反応液を濾過し触媒を除去した後、濾液を濃縮し、濃縮液を水に排出して再沈澱させ、得られた結晶を濾過、洗浄、乾燥して、１，３－ビス（２，４－ジヒドロキシフェニル）－１－プロパノンの白色結晶１０．５ｇを得た。また、ＨＰＬＣによる分析の結果、純度換算収率は８６．０％／ＴＢ－ｃｈａｌｃｏｎｅであった。

1Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ6）、ＩＲ（ＫＢｒ錠剤法）、ＭＳ（ＥＩ法）により構造確認を行った。

1Ｈ－ＮＭＲ（－ＣＨ2－：２．７３ｐｐｍ、３．１０ｐｐｍ、芳香環プロトン：６．１２ｐｐｍ、６．２５ｐｐｍ、６．２８ｐｐｍ、６．３５ｐｐｍ、６．８４ｐｐｍ、７．７９ｐｐｍ、－ＯＨ：９．３１ｐｐｍ、１２．７ｐｐｍ）

ＩＲ（－ＣＯ－：１６１６ｃｍ-1、－ＯＨ：３３００ｃｍ-1、３３９２ｃｍ-1）

ＭＳ（ｍ／ｚ＝２７４、２５６、１６４）

【００４９】

製造例２

製造例１で得られたＤＢＡＰ２５．７ｇ（０．０７５ｍｏｌ）と２，４－ジメトキシベンズアルデヒド１２．７ｇ（０．０７５ｍｏｌ）を１００ｇのエタノールに溶解し、２０ｗｔ％ナトリウムエトキシド／エタノール溶液１０．２ｇ（０．０３ｍｏｌ）を装入し４５℃／１１ｈｒ反応させた。反応後に得られて沈澱を濾取し、水洗、乾燥して３６．０６ｇの１－（２，４－ジベンジルオキシフェニル）－３－（２，４－ジメトキシフェニル）－２－プロペン－１－オン（以下ＢＭ－ｃｈａｌｃｏｎｅと略）を得た。ＨＰＬＣ分析の結果、純度換算収率は９８．１％／ＤＢＡＰであった。

【００５０】

実施例２

製造例２で得られたＢＭ－ｃｈａｌｃｏｎｅ２４．０３ｇ（０．０５ｍｏｌ）をＴＨＦ１００ｇとエタノール２０ｇの混合溶媒に溶解し、５ｗｔ％－Ｐｄ／Ｃ１．４４ｇを添加して、水素圧（ゲージ圧）０．４９ＭＰａ（５ｋｇ／ｃｍ2）、５０℃で２時間反応させた。反応液を濾過し触媒を除去した後、濾液を濃縮、晶析し、得られた結晶を濾過、洗浄、乾燥して、１－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－３－（２，４－ジメトキシフェニル）－１－プロパノンの白色結晶１３．２ｇを得た。また、ＨＰＬＣによる分析の結果、純

度換算収率は８７．０％／ＢＭ－ｃｈａｌｃｏｎｅであった。
1Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ6）、ＩＲ（ＫＢｒ錠剤法）、ＭＳ（ＥＩ法）により構造確認を行った。
1Ｈ－ＮＭＲ（－ＣＨ2－：２．８、３．１、－ＯＣＨ3：３．７３、３．７７、芳香環プロトン：６．２６、６．３６、６．４４、６．５２、７．０７、７．７７、－ＯＨ：１０．５、１２．６
ＩＲ（－ＣＯ－：１６１０～１５９２ｃ-1、－ＯＨ：３２５７ｃｍ－１）
ＭＳ（ｍ／ｚ＝３０２、１６５、１５１、１３７）
【００５１】
実施例３
製造例１で得られたＤＢＢＡ３２．８ｇ（０．１０ｍｏｌ）と２，４－ジメトキシアセトフェノン１８．３９ｇ（０．１０ｍｏｌ）を１５０ｇのエタノールに溶解し、２０ｗｔ％ナトリウムエトキシド／エタノール溶液１３．６ｇ（０．０４ｍｏｌ）を装入して、４５℃／２８ｈｒ反応させた。得られた反応液を濃縮して１－（２，４－ジメトキシフェニル）－３－（２，４－ジベンジルオキシフェニル）－２－プロペン－１－オン（以下ＭＢ－ｃｈａｌｃｏｎｅと略）を得た。得られたＭＢ－ｃｈａｌｃｏｎｅ２４ｇ（０．１０ｍｏｌ）をＴＨＦ１００ｇとエタノール２０ｇの混合溶媒に溶解し、１．４４ｇの５ｗｔ％－Ｐｄ／Ｃを添加し、水素圧（ゲージ圧）０．４９ＭＰａ（５ｋｇ／ｃｍ2）　で５０℃／３ｈｒ反応させた。得られた反応液を濾過して触媒を除去した後、濃縮し、水に排出して再沈澱させ、得られた沈澱を濾過、洗浄、乾燥して１２．２ｇの１－（２，４－ジメトキシフェニル）－３－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－１－プロパノンを得た。純度換算収率は８４．５％／ＭＢ－ｃｈａｌｃｏｎｅであった。
【００５２】
参考例１～２
製造例１で得られた１，３－ビス（２，４－ジベンジルオキシフェニル）－２－プロペン－１－オンを有効成分として表４に記載の組成で二相型ローションを調製し、前記（ａ）～（ｅ）の試験を行った。尚、有効成分１，３－ビス（２，４－ジベンジルオキシフェニル）－２－プロペン－１－オンの配合量は０．０１ｗｔ％（参考例１）、０．２ｗｔ％（参考例２）とした。
【００５３】
（１）調整法
表４記載の配合量において、Ｂ成分を０．０１ｗｔ％または０．２０ｗｔ％、Ａ成分中に均一に溶解し、得られた溶液とＣ成分を均一に混合攪拌分散し、容器に充填し製品とした。使用時には内容物を良く振って均一に分散して使用した。
（２）特性
諸試験を実施した結果を表５に示す。
【００５４】
実施例４～５
１，３－ビス（２，４－ジベンジルオキシフェニル）－２－プロペン－１－オンの代わりに、実施例１で得られた１，３－ビス（２，４－ジヒドロキシフェニル）－１－プロパノンを使用した以外は、参考例１～２と同様に試験を行った。結果を表５に示す。尚、有効成分１，３－ビス（２，４－ジヒドロキシフェニル）－１－プロパノンの配合量は０．０１ｗｔ％（実施例４）、０．２ｗｔ％（実施例４）とした。
【００５５】
参考例３～４
１，３－ビス（２，４－ジベンジルオキシフェニル）－２－プロペン－１－オンの代わりに、製造例２で得られた１－（２，４－ジベンジルオキシフェニル）－３－（２，４－ジメトキシフェニル）－２－プロペン－１－オンを使用した以外は参考例１～２と同様に試験を行った。結果を表５に示す。尚、有効成分１－（２，４－ジベンジルオキシフェニル）－３－（２，４－ジメトキシフェニル）－２－プロペン－１－オンの配合量は０．０１

ｗｔ％（参考例３）、０．２ｗｔ％（参考例４）とした。

【００５６】

実施例６～７

１，３－ビス（２，４－ジベンジルオキシフェニル）－２－プロペン－１－オンの代わりに、実施例２で得られた１－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－３－（２，４－ジメトキシフェニル）－１－プロパノンを使用した以外は、参考例１～２と同様に試験を行った。結果を表５に示す

尚、有効成分１－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－３－（２，４－ジメトキシフェニル）－１－プロパノンの配合量は０．０１ｗｔ％（実施例６）、０．２ｗｔ％（実施例７）とした。

【００５７】

実施例８～９

１，３－ビス（２，４－ジベンジルオキシフェニル）－２－プロペン－１－オンの代わりに、実施例３で得られた１－（２，４－ジメトキシフェニル）－３－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－１－プロパノンを使用した以外は参考例１～２と同様に試験を行った。結果を表５に示す。尚、有効成分１－（２，４－ジメトキシフェニル）－３－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－１－プロパノンの配合量は０．０１ｗｔ％（実施例８）、０．２ｗｔ％（実施例９）とした。

【００５８】

比較例１

参考例１～２の操作において、有効成分である１，３－ビス（２，４－ジベンジルオキシフェニル）－２－プロペン－１－オンを配合せずに上記（ａ）～（ｅ）の試験を行った。結果を表５に示す。

【００５９】

【表４】

表４

原　料　成　分	配合量（wt％）
（A）・オリーブ油	１５．０
・ミリスチン酸イソプロピル	５．０
・ポリオキシエチレンノニルフェノールエーテル	０．５
（B）・１，３－ビス（２，４－ジベンジルオキシフェニル）－１－プロパン	表５に記載
（C）・グリセリン	５．０
・メチルパラベン	０．１
・エタノール	７．０
・蒸留水	バランス量

【００６０】

【表５】

表５

配合量（wt%）	チロシナーゼ活性阻外試験（阻害率%）	皮膚明度回復試験	美白実用試験（人数）	パッチ試験（人数）	保存安定性試験
参考例１					
０．０１wt%	７５．２	２．８９	１２	０	◎
参考例２					
０．２０wt%	９５．１	３．２２	１４	０	◎
実施例４					
０．０１wt%	１００．０	３．６９	１５	０	◎
実施例５					
０．２０wt%	１００．０	４．０３	１８	０	◎
参考例３					
０．０１wt%	７４．９	２．７７	１０	０	◎
参考例４					
０．２０wt%	９５．０	３．２１	１４	０	◎
実施例６					
０．０１wt%	９０．１	３．２０	１２	０	◎
実施例７					
０．２０wt%	９８．２	３．５９	１５	０	◎
実施例８					
０．０１wt%	８８．５	３．１８	１２	０	◎
実施例９					
０．２０wt%	９８．０	３．５８	１６	０	◎
比較例１					
配合せず	０	１．２２	２	０	◎

【００６１】

参考例５～６

表６の原料組成において、製造例１で得られた１，３－ビス（２，４－ジベンジルオキシフェニル）－２－プロペン－１オンを有効成分として配合して、スキンクリームを調製し、前記（ａ）～（ｅ）の試験を実施した。

尚、有効成分１，３－ビス（２，４－ジベンジルオキシフェニル）－２－プロペン－１－オンの配合量は０．０１ｗｔ％（参考例５）および０．２０ｗｔ％（参考例６）とした。

【００６２】

（１）調製法

表４記載のＢ成分を０．０１および０．２０ｗｔ％、Ａ成分に混合し、均一に加熱溶解して温度を８０℃にした。次いでＡ成分中にＣ成分を注入攪拌混合した後、攪拌しながら３０℃まで冷却し製品とした。

（２）特性

諸試験を実施した結果を表７に示す。

【００６３】

実施例１０～１１

表６の原料組成において、１，３－ビス（２，４－ジベンジルオキシフェニル）－２－プロペン－１－オンの代わりに、実施例１で得られた１，３－ビス（２，４－ジヒドロキシフェニル）－１－プロパノンを有効成分として配合して、スキンクリームを調製し、参考例５～６と同様に試験を行った。結果を表７に示す。尚、有効成分１，３－ビス（２，４－ジヒドロキシフェニル）－１－プロパノンの配合量は０．０１ｗｔ％（実施例１０）お

よび０．２０ｗｔ％（実施例１１）とした。
【００６４】
参考例７～８
表６の原料組成において、１，３－ビス（２，４－ジベンジルオキシフェニル）－２－プロペン－１－オンの代わりに、製造例２で得られた１－（２，４－ジベンジルオキシフェニル）－３－（２，４－ジメトキシフェニル）－２－プロペン－１－オンを有効成分として配合してスキンクリームを調製し、参考例５～６と同様に試験を行った。結果を表７に示す。尚、有効成分１－（２，４－ジベンジルオキシフェニル）－３－（２，４－ジメトキシフェニル）－２－プロペン－１－オンの配合量は０．０１ｗｔ％（参考例７）、０．２０ｗｔ％（参考例８）とした。
【００６５】
実施例１２～１３
表６の原料組成において、１，３－ビス（２，４－ジベンジルオキシフェニル）－２－プロペン－１－オンの代わりに、実施例２で得られた１－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－３－（２，４－ジメトキシフェニル）－１－プロパノンを有効成分として配合してスキンクリームを調製し、参考例５～６と同様に試験を行った。結果を表７に示す。　尚、有効成分１－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－３－（２，４－ジメトキシフェニル）－１－プロパノンの配合量は０．０１ｗｔ％（実施例１２）、０．２０ｗｔ％（実施例１３）とした。
【００６６】
実施例１４～１５
表６の原料組成において、１，３－ビス（２，４－ジベンジルオキシフェニル）－２－プロペン－１－オンの代わりに、実施例３で得られた１－（２，４－ジメトキシフェニル）－３－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－１－プロパノンを有効成分として配合してスキンクリームを調製し、参考例５～６と同様に試験を行った。結果を表７に示す。　尚、有効成分１－（２，４－ジメトキシフェニル）－３－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－１－プロパノンの配合量は０．０１ｗｔ％（実施例１４）、０．２０ｗｔ％（実施例１５）とした。
【００６７】
比較例２
参考例５～６操作において、有効成分１，３－ビス（２，４－ジベンジルオキシフェニル）－２－プロペン－１－オンを配合せずに諸試験を実施した。結果を表７に示す。
【００６８】
【表６】

表6

原料成分	配合量（wt%）
（A）・スクワラン	10.0
・オリーブ油	10.0
・固形パラフィン	5.0
・セタノール	4.0
・ソルビタンモノステアレート	2.0
・ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート（20E.O.）	2.0
（B）・1,3－ビス（2,4－ジベンジルオキシフェニル）－1－プロパン	表7に記載
（C）・グリセリン	5.0
・メチルパラベン	0.1
・蒸留水	バランス量

【0069】
【表7】

表7

配合量（wt%）	チロシナーゼ活性疎外試験（阻害率%）	皮膚明度回復試験	美白実用試験（人数）	パッチ試験（人数）	保存安定性試験
参考例5 0.01wt%	78.2	2.89	12	0	◎
参考例6 0.20wt%	96.1	3.44	15	0	◎
実施例10 0.01wt%	100.0	3.25	14	0	◎
実施例11 0.20wt%	100.0	4.06	16	0	◎
参考例7 0.01wt%	76.1	2.77	10	0	◎
参考例8 0.20wt%	95.2	3.21	14	0	◎
実施例12 0.01wt%	90.8	3.20	12	0	◎
実施例13 0.20wt%	98.5	3.59	15	0	◎
実施例14 0.01wt%	88.7	3.18	12	0	◎
実施例15 0.20wt%	98.3	3.58	16	0	◎
比較例2 配合せず	0	1.29	1	0	◎

【0070】
参考例9～11

（メラノーマ細胞淡色化試験）各試料のメラニン色素合成抑制効果をＢ１６メラノーマ細胞を細胞増殖性に悪影響のない濃度で培養した時の細胞色の変化で測定した。
Ｂ１６メラノーマ細胞を６０ｍｍシャーレに１×１０５個播種し、２４時間後に製造例１で得られた１，３－ビス（２，４－ジベンジルオキシフェニル）－２－プロペン－１－オンを培地に添加して５日間培養した。培養後トリプシン処理により回収した細胞をリン酸緩衝液０．３ｍｌに懸濁し、超音波粉砕を行った後、４Ｎ－ＮａＯＨを０．３ｍｌ添加して、６０℃で２時間インキュベートした。４００ｎｍで吸光度測定を行い、コントロールを１００％としたときの放出メラニン量を算出し、表８に示した。尚、有効成分１，３－ビス（２，４－ジベンジルオキシフェニル）－２－プロペン－１－オンの添加量は０．０１μｇ／ｍｌ（参考例９）、０．０３μｇ／ｍｌ（参考例１０）、０．３０μｇ／ｍｌ（参考例１１）とした。

【００７１】

実施例１６～１８

（メラノーマ細胞淡色化試験）１，３－ビス（２，４－ジベンジルオキシフェニル）－２－プロペン－１－オンの代わりに、実施例１で得られた１，３－ビス（２，４－ジヒドロキシフェニル）－１－プロパノンを使用した以外は、参考例９～１１と同様に試験を行なった。結果を表８に示した。

【００７２】

参考例１２～１４

（メラノーマ細胞淡色化試験）１，３－ビス（２，４－ジベンジルオキシフェニル）－２－プロペン－１－オンの代わりに、製造例２で得られた１－（２，４－ジベンジルオキシフェニル）－３－（２，４－ジメトキシフェニル）－２－プロペン－１－オンを使用した以外は参考例９～１１と同様に試験を行った。結果を表８に示した。

【００７３】

実施例１９～２１

（メラノーマ細胞淡色化試験）１，３－ビス（２，４－ジベンジルオキシフェニル）－２－プロペン－１－オンの代わりに、実施例２で得られた１－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－３－（２，４－ジメトキシフェニル）－１－プロパノンを使用した以外は参考例９～１１と同様に試験を行った。結果を表８に示した。

【００７４】

実施例２２～２４

（メラノーマ細胞淡色化試験）１，３－ビス（２，４－ジベンジルオキシフェニル）－２－プロペン－１－オンの代わりに、実施例３で得られた１－（２，４－ジメトキシフェニル）－３－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－１－プロパノンを用いた以外は参考例９～１１と同様に試験を行った。結果を表８に示した。

【００７５】

比較例３～５

１，３－ビス（２，４－ジベンジルオキシフェニル）－２－プロペン－１－オンの代わりに、ハイドロカルコンの１種である、ジヒドロフロレチンを用いて参考例９～１１と同様の試験を行なった。結果を表８に示した。

【００７６】

【表８】

表８

	配合化合物	配合量（μg/ml）	メラニン生成量(%)
参考例９	１，３－ビス（２，４－ジベンジルオキシフェニル）－２－プロペン－１－オン	０．０１	４２
参考例10		０．０３	２９
参考例11		０．３０	２１
実施例16	１，３-ビス（２，４-ジヒドロキシフェニル）－１－プロパンノン	０．０１	３２
実施例17		０．０３	１１
実施例18		０．３０	８
参考例12	１－（２，４-ジベンジルオキシフェニル）－３－（２，４－ジメトキシフェニル）-２-プロペン-１-オン	０．０１	５５
参考例13		０．０３	３９
参考例14		０．３０	３０
実施例19	１－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－３－（２，４－ジメトキシフェニル）－１－プロパンノン	０．０１	４２
実施例20		０．０３	２８
実施例21		０．３０	１８
実施例22	１－（２，４－ジメトキシフェニル）－３－（２，４－ジヒドロキシフェニル）－１－プロパノン	０．０１	４７
実施例23		０．０３	３１
実施例24		０．３０	２４
比較例３	ジヒドロフロレチン	０．０１	９１
比較例４		０．０３	８２
比較例５		０．３０	６４

【００７７】

表５および表７に示した様に、本発明のハイドロカルコン誘導体は、諸試験の総てにおいて明らかに良好な結果を示した。また、ヒト皮膚での諸試験においても皮膚刺激は生じなかった。

さらに、表８に示した様に、比較例のジヒドロフロレチンに比べて、本発明のハイドロカルコン誘導体は低濃度でＢ１６メラノーマ細胞からのメラニン放出を抑制した。

【００７８】

【発明の効果】

本発明のハイドロカルコン誘導体を有効成分とする化粧料は、紫外線による皮膚の色素沈着抑制効果に優れ、且つ、皮膚の色素沈着を速やかに淡色化する効果を有し、皮膚刺激が無く、保存安定性にも優れている。また、本発明のハイドロカルコン誘導体は工業的に製造することも容易である。

フロントページの続き

(58)調査した分野(Int.Cl.[7], ＤＢ名)
A61K 7/00-7/50