

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成16年10月28日(2004.10.28)

【公開番号】特開2000-247874(P2000-247874A)

【公開日】平成12年9月12日(2000.9.12)

【出願番号】特願平11-52082

【国際特許分類第7版】

A 6 1 K 31/12

A 6 1 K 7/00

A 6 1 K 7/50

A 6 1 K 31/00

C 0 7 C 49/84

【F I】

A 6 1 K 31/12

A 6 1 K 7/00 C

A 6 1 K 7/00 X

A 6 1 K 7/00 M

A 6 1 K 7/50

A 6 1 K 31/00 6 1 7

C 0 7 C 49/84 C

【手続補正書】

【提出日】平成15年10月23日(2003.10.23)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】請求項1

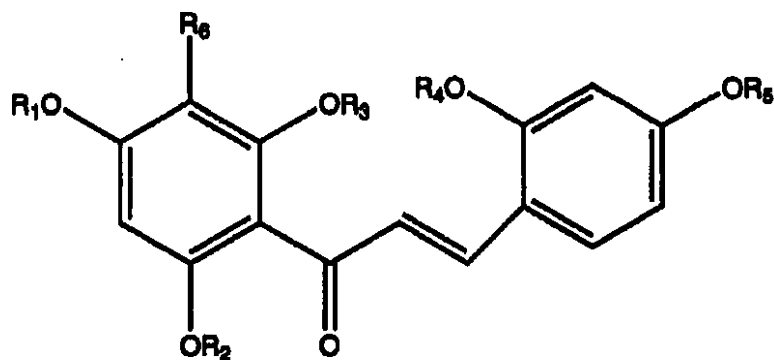
【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項1】

一般式(I)に表される化合物及び/又はその塩からなるメラニン産生抑制剤。

【化1】



一般式(I)

(但し、式中 R₁、R₂、R₃、R₄ 及び R₅ はそれぞれ独立に、水素原子、炭素数1~4のアシル基、炭素数1~4のアルキル基を表し、R₆ は炭素数9~12の分岐、環状構造を有していても良い、少なくとも2個の炭素-炭素二重結合を有する、アルケニル基を表す。)

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

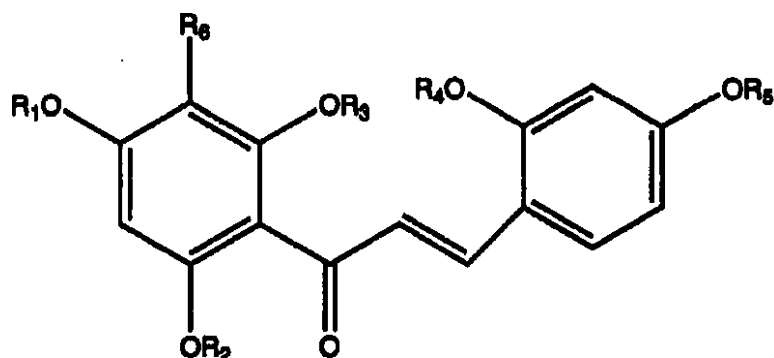
【補正対象項目名】 0 0 0 6

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 0 6 】

【化 3】



一般式 (I)

(但し、式中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 はそれぞれ独立に、水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアシル基、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を表し、 R_6 は炭素数 9 ~ 12 の分岐、環状構造を有していても良い、少なくとも 2 個の炭素-炭素二重結合を有する、アルケニル基を表す。)

【手続補正 3】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 0 0 7

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 0 7 】

【発明の実施の形態】

(1) 本発明のメラニン産生抑制剤

本発明のメラニン産生抑制剤は、上記一般式 (I) に表される化合物及びノ又はその塩からなる。一般式 (I) に表される化合物は置換基により多くのものが存在するが、これらの中では、化学構造式 1 に表されるクラリジンが特に好ましい。これは優れたメラニン産生抑制作用を有するからである。この様な構造を有する化合物は、アシル化フェノールとアルデヒドの縮合法やフラボンの開環法等により化学合成することもできるし、クジン (ソフォラーエ・ラディクス *Sophorae radix*、ソフォラ・フラベセンス・アイクス *Sophora flavescens*. Aix) 等の植物の植物体に天然物として多く含まれているので、これらの植物体の抽出物を精製して得ることもできる。例えば、これらの植物体にメタノールなどの溶媒を加え、室温であれば数日、沸点付近の温度であれば数時間浸漬し、濾過した後濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等の方法で精製すれば得ることが出来る。本発明では、これら何れの方法で製造された一般式 (I) に表される化合物であってもメラニン産生抑制剤として使用できる。これらの化合物は何れも優れた安全性とメラニン産生抑制作用とを有する。更に、これらはフェノール性の水酸基を有している場合があるので、この水素原子をカチオンで置き換えた塩として使用することも可能であり、この様な塩も本発明の技術的範囲に属する。塩としては、生理的に許容されるものであれば特段の限定なく使用することが出来、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリエチルアミン塩やトリエタノールアミン塩などの有機アミン塩、リジン塩やアルギニン塩などの塩基性アミノ酸塩等が好ましく例示できる。更に、該水酸基は、常法に従って、アセチルクロリド等のアシル化剤によりアシル化したり、メチルアイオダイドなどのアルキル化剤によりアルキル化して使用することもでき、これらも本発明の技術的範囲に属する。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0011

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0011】

本発明では、上記必須成分以外に、通常皮膚外用剤で使用される、任意成分を含有することが出来る。かかる任意成分としては、ワセリンやマイクロクリスタリンワックス等のような炭化水素類、ホホバ油やゲイロウ等のエステル類、牛脂、オリーブ油等のトリグリセライド類、セタノール、オレイルアルコール等の高級アルコール類、ステアリン酸、オレイン酸等の脂肪酸、グリセリンや1,3-ブタンジオール等の多価アルコール類、非イオン界面活性剤、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤、両性界面活性剤、エタノール、カーボポール等の増粘剤、防腐剤、紫外線吸収剤、抗酸化剤、色素、粉体類等が好ましく例示できる。勿論、既にメラニン産生抑制作用が知られている、ビタミンCとその誘導体、ハイドロキノンとその誘導体、レゾルシノールとその誘導体等を含有することも可能である。本発明の皮膚外用剤は上記必須成分と任意成分とを常法に従って処理することにより得ることが出来る。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0013

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0013】

<実施例1>

メラニン産生抑制作用

上記本発明のメラニン産生抑制剤である一般式(I)に表される化合物及び/又はその塩の内、クラリジン(化学構造式1)について、メラニン産生抑制作用をマウスメラノーマB-16細胞を用いて、メラニン産生抑制作用を調べた。即ち、プラスチック培養フラスコ(25cm²)内の10%FBS加MEM培地に 9×10^4 個のマウスメラノーマB-16細胞を播種し、5%炭酸ガス加気流中37℃で培養した。播種24時間後、最終濃度 1×10^{-3} (W/V)%となるように、上記メラニン産生抑制剤をDMSOに溶解させて加え、更に2日間培養した。この際、DMSOは最終濃度で0.2%を越えないように注意した。培養終了後、培地を除き、磷酸緩衝生理食塩水液で洗浄後、トリプシン処理し細胞を剥離させ、遠心分離により細胞を回収し、細胞数より細胞毒性を、細胞の色よりメラニン産生抑制作用を判定した。判定基準は細胞毒性が、++：検体無添加(対照)に比し著しく少ない、+：対照に比し明らかに少ない、±：対照に比しやや少ない、-：対照に比し同程度であり、メラニン産生抑制作用は、++：対照に比し著しく白い、+：対照に比し明らかに白い、±：対照に比しやや白い、-：対照同程度に黒いであった。結果を表1に示す。これより、本発明のメラニン産生抑制剤は細胞毒性が低いにもかかわらずメラニン産生抑制作用に優れることがわかる。