

【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23年3月3日 (2011.3.3)

【公開番号】特開2009-155235(P2009-155235A)

【公開日】平成21年7月16日 (2009.7.16)

【年通号数】公開・登録公報2009-028

【出願番号】特願2007-333416(P2007-333416)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/121 (2006.01)

C 0 7 D 307/83 (2006.01)

A 6 1 K 31/343 (2006.01)

A 6 1 K 36/48 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 K 8/49 (2006.01)

A 6 1 Q 19/02 (2006.01)

A 6 1 K 8/97 (2006.01)

C 0 7 D 311/32 (2006.01)

C 0 7 D 493/04 (2006.01)

C 0 7 D 311/04 (2006.01)

C 0 7 C 49/835 (2006.01)

C 0 7 C 49/84 (2006.01)

C 0 7 D 307/86 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/121

C 0 7 D 307/83 C S P

A 6 1 K 31/343

A 6 1 K 35/78 J

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 17/00

A 6 1 K 8/49

A 6 1 Q 19/02

A 6 1 K 8/97

C 0 7 D 311/32

C 0 7 D 493/04 1 0 6 A

C 0 7 D 311/04

C 0 7 D 493/04 1 0 6 C

C 0 7 C 49/835

C 0 7 C 49/84 E

C 0 7 D 307/86

【手続補正書】

【提出日】平成22年12月27日 (2010.12.27)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

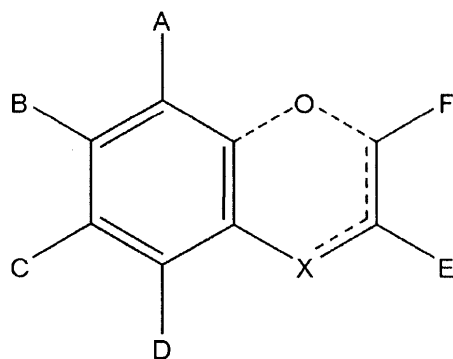
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次に示す一般式（1）で示されるフラボノイド、又は生理的に許容されるその塩からなるメラニン産生抑制剤。

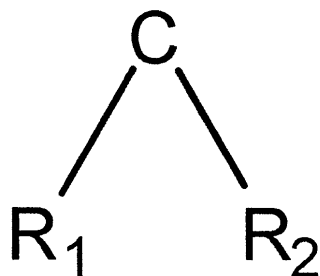
【化 1】



一般式（1）

（但し、式中 A、B、C、D はそれぞれ独立に水素原子、水酸基、炭素数 1～4 のアルキルオキシ基、炭素数 1～8 のアルキル基、炭素数 1～8 のアルケニル基を表し、且つ、少なくともひとつは酸素原子を含む基であり、前記置換基のいずれかの原子は同一分子内の他の原子と結合を形成でき、E、F は水素原子、水酸基、置換基を有してもよい炭素数 1～4 のアルキル基、置換基を有してもよい炭素数 6～12 の芳香族基を表し、該置換基は水酸基、炭素数 1～4 のアルキルオキシ基であり、X は下記に示す置換基（1）、（2）または原子無存在を表し、破線の結合はあってもなくてもよいものとする。）

【化 2】



置換基（1）

（但し、式中 R_1 、 R_2 はそれぞれ独立に水素原子又は同一分子内の他の原子と結合している酸素原子を表す。）

【化 3】

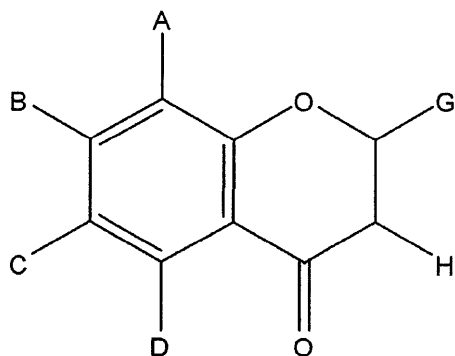


置換基（2）

【請求項 2】

次に示す一般式（2）で示されるフラボノイド又は生理的に許容されるその塩からなる、請求項 1 に記載のメラニン産生抑制剤。

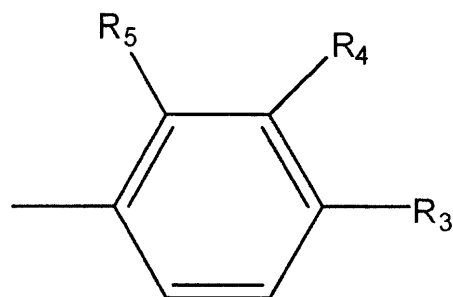
【化 4】



一般式 (2)

(但し、式中 A、B、C、D は前記と同じ基を表し、G、H はそれぞれ独立に水素原子、水酸基、又は下記置換基 (3) に表される炭素数 6 ～ 12 の芳香族基を表し、少なくとも G、H のどちらか一方は芳香族基であるものとする。)

【化 5】



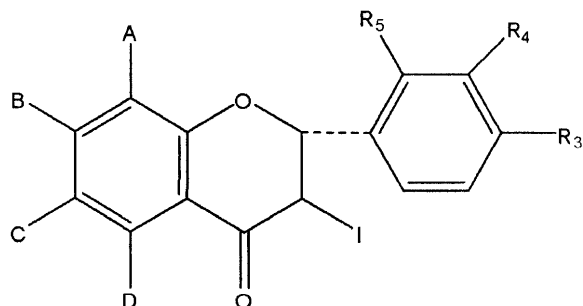
置換基 (3)

(但し、式中 R_3 、 R_4 、 R_5 はそれぞれ独立に水素原子、水酸基、炭素数 1 ～ 4 のアルキルオキシ基、他の同一分子内の原子と結合している酸素原子又は炭素数 4 ～ 6 のアルケニル基を表す。)

【請求項 3】

次に示す一般式 (3) で示されるフラバノン誘導体又は生理的に許容されるその塩からなる、請求項 1 に記載のメラニン産生抑制剤。

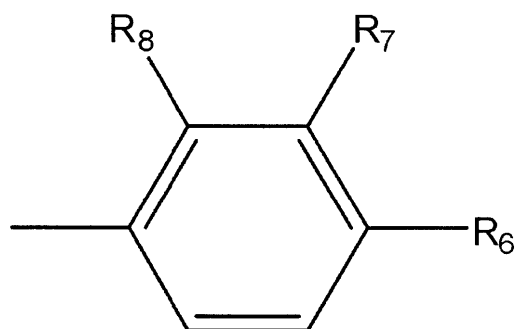
【化 6】



一般式 (3)

(但し、式中 A、B、C、D、 R_3 、 R_4 、 R_5 は前記と同じ基を表し、式中 I は水素原子、水酸基、又は下記置換基 (4) に表される炭素数 6 ～ 12 の芳香族基であるものとする。破線は一般式 (3) 中に表される置換基を有することも出来るし、水素原子に置き換えることも出来る。)

【化 7】



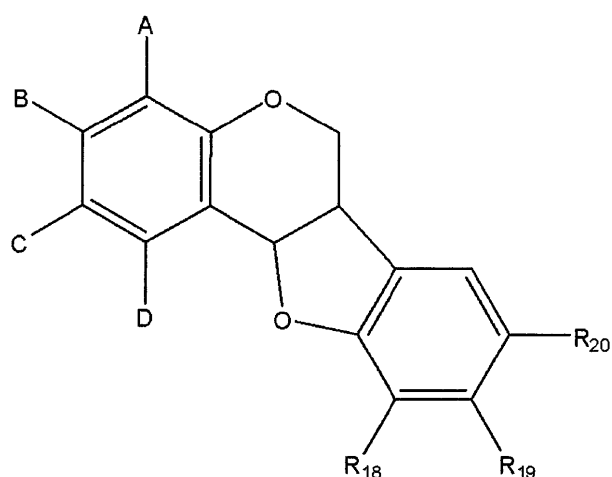
置換基 (4)

(但し、式中 R_6 、 R_7 、 R_8 はそれぞれ独立に水素原子、水酸基、炭素数1～4のアルキルオキシ基、他の同一分子内の原子と結合している酸素原子又は炭素数4～6のアルケニル基を表す。)

【請求項 4】

次に示す一般式(8)で示される化合物又は生理的に許容されるその塩からなる、メラニン産生抑制剤。

【化 8】



一般式 (8)

(但し、式中A、B、C、Dは前記と同じ基を表し、 R_{18} 、 R_{19} はそれぞれ独立に水素原子、水酸基、炭素数1～4のアルキルオキシ基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルケニル基から選ばれる基であり、前記置換基のいずれかの原子は同一分子内の他の原子と結合を形成でき、 R_{20} は水酸基、炭素数1～4のアルキルオキシ基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルケニル基を表す。)

【請求項 5】

請求項1乃至請求項4のメラニン産生抑制剤を含有することを特徴とする、皮膚外用剤。

【請求項 6】

前記化合物がマメ科ハギ属トウクサハギから抽出されたものであることを特徴とする、請求項5に記載の皮膚外用剤。

【請求項 7】

前記化合物が外用剤全体に対して0.00001質量%～10質量%含有することを特徴とする、請求項5又は請求項6に記載の皮膚外用剤。

【請求項 8】

化粧料であることを特徴とする、請求項5乃至請求項7のいずれか1項に記載の皮膚外用剤。

【請求項 9】

医薬部外品であることを特徴とする、請求項 5 乃至請求項 8 のいずれか 1 項に記載の皮膚外用剤。

【請求項 10】

美白化粧品であることを特徴とする、請求項 5 乃至請求項 9 のいずれか 1 項に記載の皮膚外用剤。

【請求項 11】

メラニン産生抑制効果を有することを特徴とする、請求項 5 乃至請求項 10 のいずれか 1 項に記載の皮膚外用剤。

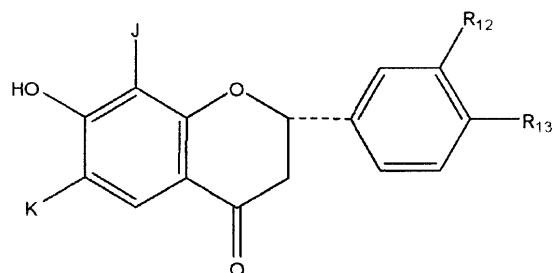
【請求項 12】

前記化合物を 0.00001～10 質量% 含有するマメ科植物の抽出物であることを特徴とする、請求項 5 乃至請求項 11 のいずれか 1 項に記載の皮膚外用剤。

【請求項 13】

前記一般式 (1) に表される化合物において、次に示す一般式 (5) で示される化合物又は生理的に許容されるその塩。

【化 9】



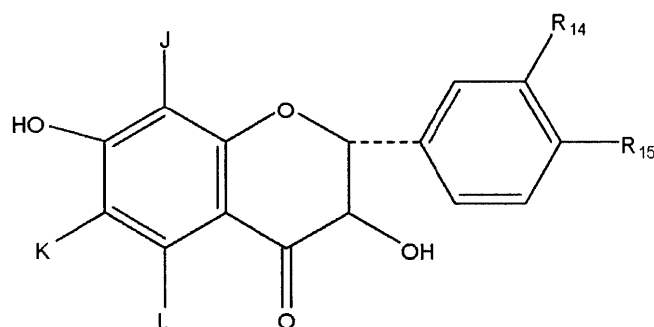
一般式 (5)

(但し、式中 J、K はそれぞれ独立に水素原子、水酸基、炭素数 1～4 のアルキルオキシ基、炭素数 1～8 のアルキル基、炭素数 1～8 のアルケニル基を表す。R₁₂、R₁₃ はそれぞれ独立に水素原子、炭素数 1～4 のアルキルオキシ基、炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 1～6 のアルケニル基、他の同一分子内原子と結合している酸素分子を表す。破線は一般式 (5) 中に表される置換基を有することも出来るし、水素原子に置き換えることも出来る。)

【請求項 14】

前記一般式 (1) に表される化合物において、次に示す一般式 (6) で示される化合物又は生理的に許容されるその塩。

【化 10】



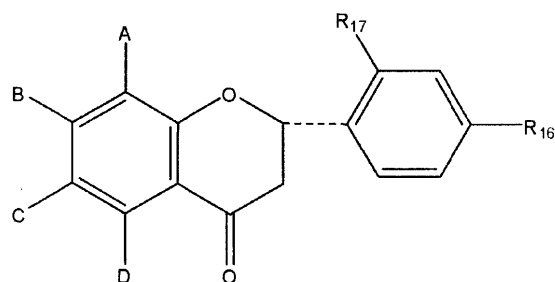
一般式 (6)

(但し、式中 J、K は前記と同じ基を表し、L は水素原子、水酸基を表し、R₁₄、R₁₅ はそれぞれ独立に水素原子、水酸基、炭素数 1～4 のアルキルオキシ基、炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 1～6 のアルケニル基を表す。破線は一般式 (6) 中に表される置換基を有することも出来るし、水素原子に置き換えることも出来る。)

【請求項 15】

前記一般式（１）に表される化合物において、次に示す一般式（７）で示される化合物又は生理的に許容されるその塩。

【化１１】



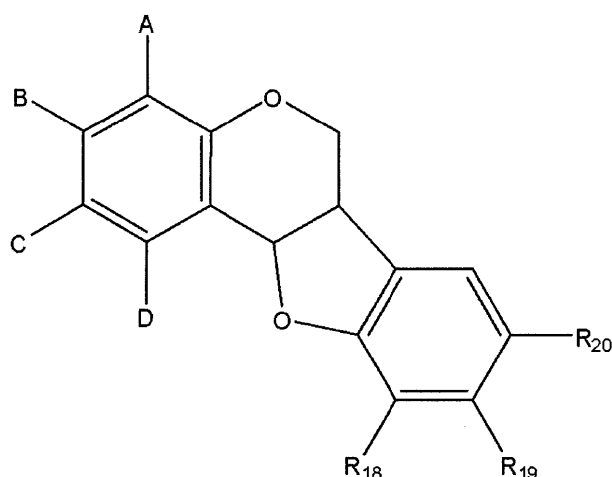
一般式（７）

（但し、式中 A、B、C、D は前記と同じ基を表し、R₁₆ は水酸基、炭素数 1～4 のアルキルオキシ基、炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 1～6 のアルケニル基を表し、R₁₇ は水素原子、水酸基、炭素数 1～4 のアルキルオキシ基、炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 1～6 のアルケニル基を表す。破線は一般式（７）中に表される置換基を有することも出来るし、水素原子に置き換えることも出来る。）

【請求項 16】

前記一般式（１）に表される化合物において、次に示す一般式（８）で示される化合物又は生理的に許容されるその塩。

【化１２】



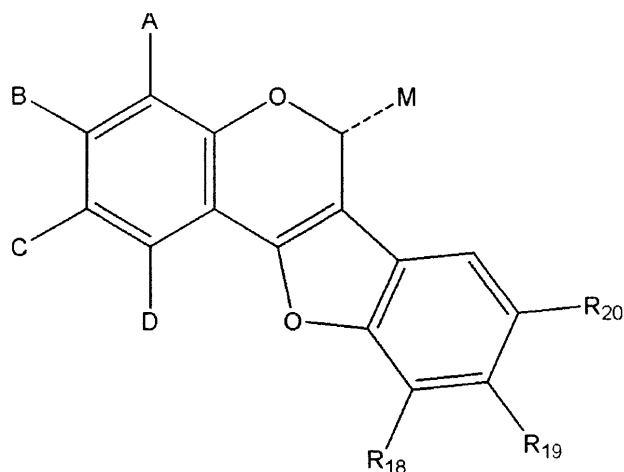
一般式（８）

（但し、式中 A、B、C、D は前記と同じ基を表し、R₁₈、R₁₉ はそれぞれ独立に水素原子、水酸基、炭素数 1～4 のアルキルオキシ基、炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 1～6 のアルケニル基から選ばれる基であり、前記置換基のいずれかの原子は同一分子内の他の原子と結合を形成でき、R₂₀ は水酸基、炭素数 1～4 のアルキルオキシ基、炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 1～6 のアルケニル基を表す。）

【請求項 17】

前記一般式（１）に表される化合物において、次に示す一般式（９）で示される化合物又は生理的に許容されるその塩。

【化 1 3】



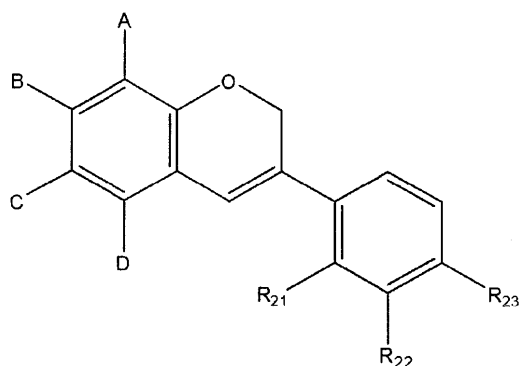
一般式 (9)

(但し、式中A、B、C、D、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} は前記と同じ基を表し、Mは水素原子、酸素原子、水酸基を表す。破線はあってもなくてもよい。)

【請求項 1 8】

前記一般式 (1) に表される化合物において、次に示す一般式 (10) で示される化合物又は生理的に許容されるその塩。

【化 1 4】



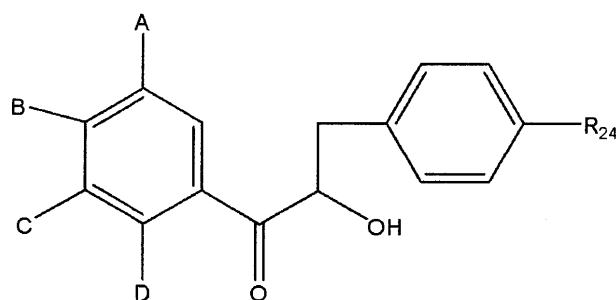
一般式 (10)

(但し、式中A、B、C、Dは前記と同じ基を表し、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} はそれぞれ独立に水素原子、水酸基、炭素数1～4のアルキルオキシ基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルケニル基を表す。)

【請求項 1 9】

前記一般式 (1) に表される化合物において、次に示す一般式 (11) で示される化合物又は生理的に許容されるその塩。

【化 1 5】



一般式 (11)

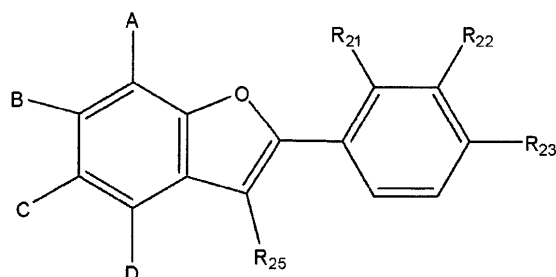
(但し、式中A、B、C、Dは前記と同じ基を表し、 R_{24} は水素原子、水酸基、炭素数1～

4 のアルキル基、炭素数 1 ～ 4 のアルキルオキシ基を表す。)

【請求項 20】

前記一般式 (1) に表される化合物において、次に示す一般式 (12) で示される化合物又は生理的に許容されるその塩。

【化 16】



一般式 (12)

(但し、式中A、B、C、D、R₂₁、R₂₂、R₂₃は前記と同じ基を表し、R₂₅は水素原子、水酸基、炭素数 1 ～ 4 のアルキルオキシ基、炭素数 1 ～ 4 のヒドロキシアルキル基を表す。)

【請求項 21】

一般式 (1) に表される化合物又はその塩を、マメ科ハギ属トウクサハギ地下部から水を含んでもよい有機溶媒により抽出した抽出物として含有することを特徴とする、請求項 5 乃至請求項 12 いずれか 1 項に記載の皮膚外用剤。

【請求項 22】

前記抽出物の抽出に用いる有機溶媒が水を含んでもよいアルコール、ハロゲン化炭化水素、ジ (C1 から C4) アルキルケトンであることを特徴とする、請求項 21 に記載の皮膚外用剤。

【請求項 23】

前記抽出物の抽出に用いる有機溶媒が水を含んでもよいアルコールであることを特徴とする、請求項 21 乃至請求項 22 いずれか 1 項に記載の皮膚外用剤。

【請求項 24】

前記抽出物の抽出に用いる有機溶媒が水を含んでもよいハロゲン化炭化水素であることを特徴とする、請求項 21 乃至請求項 22 いずれか 1 項に記載の皮膚外用剤。

【請求項 25】

前記抽出物の抽出に用いる有機溶媒が水を含んでもよいジ (C1 から C4) アルキルケトンであることを特徴とする、請求項 21 乃至請求項 22 いずれか 1 項に記載の皮膚外用剤。

【請求項 26】

一般式 (1) に表される化合物又はその塩を、前記アルコール抽出物の親水性成分の除去物として含有することを特徴とする、請求項 22 又は請求項 23 に記載の皮膚外用剤。

【請求項 27】

前記抽出物におけるアルコールがメタノールであり、親水性成分の除去が、エーテルと水との液液抽出による水洗であることを特徴とする、請求項 22 又は請求項 23 に記載の皮膚外用剤。

【請求項 28】

メラニン産生抑制剤としてマメ科植物の極性溶媒による抽出物で前記一般式 (1) に表される化合物を 0.00001 ～ 10 質量% 含有するものであることを特徴とする、請求項 5 乃至請求項 11 のいずれか 1 項に記載の皮膚外用剤。

【請求項 29】

前記極性溶媒はエタノール、含水エタノール、多価アルコール、含水多価アルコールであることを特徴とする、請求項 28 に記載の皮膚外用剤。

【請求項 30】

前記抽出物は、一般式 (1) に表される化合物を 0.00001 ～ 10 質量% 含有するこ

とを特徴とする、請求項 27 乃至請求項 29 のいずれか 1 項に記載の皮膚外用剤。

【請求項 31】

前記極性溶媒はエタノール、含水エタノール、多価アルコール、含水多価アルコールであることを特徴とする、請求項 30 に記載の皮膚外用剤。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0004

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0004】

そこで、このような色素沈着を改善するため、メラニン産生抑制効果をもつ天然物の探索が長年行われ、ジテルペン化合物にメラニン産生抑制効果があることが報告されている（特許文献 1～特許文献 3）。また、マメ科ハギ属の抽出物は様々な作用が報告されており、マメ科ハギ属マルバハギにはハギニン A、ハギニン B、ハギニン C、ハギニン D が含まれ、メラニン産生抑制作用があることが報告されている（特許文献 4）。さらに、マメ科ハギ属キハギの植物体からの極性溶媒抽出物のメラニン産生抑制作用が報告されており、その活性化化合物としてユークレノン a6 が知られている（特許文献 5）。しかしながら、マメ科ハギ属トウクサハギの地下部の抽出物にメラニン産生抑制作用があることは知られていないし、その活性成分については全く検討されてこなかった。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

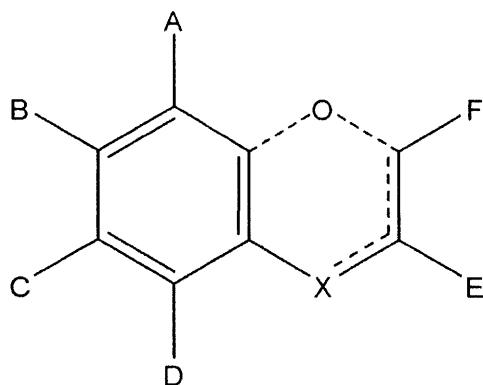
【補正対象項目名】0009

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0009】

【化 1】



一般式（1）

（但し、式中 A、B、C、D はそれぞれ独立に水素原子、水酸基、炭素数 1～4 のアルキルオキシ基、炭素数 1～8 のアルキル基、炭素数 1～8 のアルケニル基を表し、且つ、少なくともひとつは酸素原子を含む基であり、前記置換基のいずれかの原子は同一分子内の他の原子と結合を形成でき、E、F は水素原子、水酸基、置換基を有してもよい炭素数 1～4 のアルキル基、置換基を有してもよい炭素数 6～12 の芳香族基を表し、該置換基は水酸基、炭素数 1～4 のアルキルオキシ基であり、X は下記に示す置換基（1）、（2）または原子無存在を表し、破線の結合はあってもなくてもよいものとする。）

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

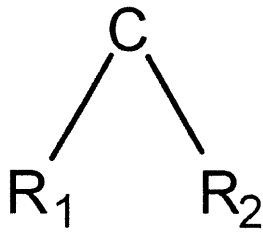
【補正対象項目名】0010

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 1 0 】

【 化 2 】



置換基（１）

（但し、式中 R₁、R₂ はそれぞれ独立に水素原子又は同一分子内の他の原子と結合している酸素原子を表す。）

【 手 続 補 正 ５ 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

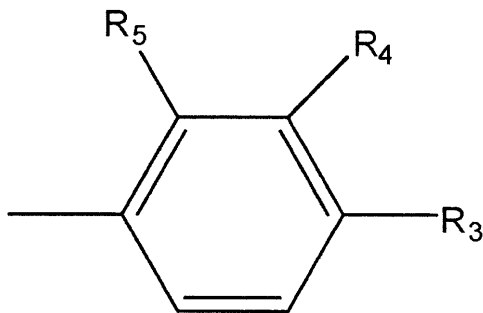
【 補 正 対 象 項 目 名 】 0 0 1 3

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

【 0 0 1 3 】

【 化 5 】



置換基（３）

（但し、式中 R₃、R₄、R₅ はそれぞれ独立に水素原子、水酸基、炭素数 1 ～ 4 のアルキルオキシ基、他の同一分子内の原子と結合している酸素原子又は炭素数 4 ～ 6 のアルケニル基を表す。）

（３）次に示す一般式（３）で示されるフラバノン誘導体又は生理的に許容されるその塩からなる、（１）に記載のメラニン産生抑制剤。

【 手 続 補 正 ６ 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

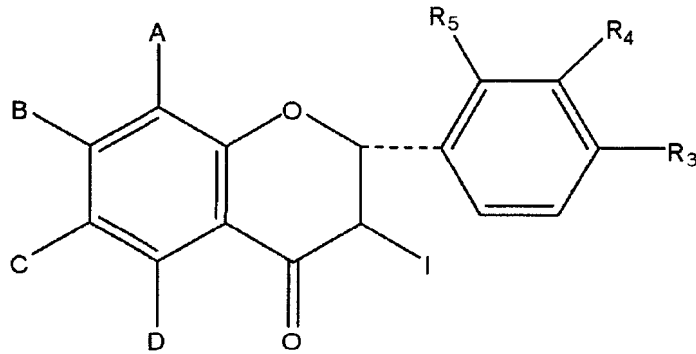
【 補 正 対 象 項 目 名 】 0 0 1 4

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

【 0 0 1 4 】

【化 6】



一般式（3）

（但し、式中 A、B、C、D、 R_3 、 R_4 、 R_5 は前記と同じ基を表し、式中 I は水素原子、水酸基、又は下記置換基（4）に表される炭素数 6～12 の芳香族基であるものとする。破線は一般式（3）中に表される置換基を有することも出来るし、水素原子に置き換えることも出来る。）

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

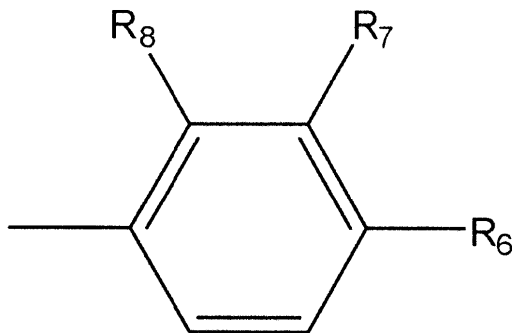
【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0015】

【化 7】



置換基（4）

（但し、式中 R_6 、 R_7 、 R_8 はそれぞれ独立に水素原子、水酸基、炭素数 1～4 のアルキルオキシ基、他の同一分子内の原子と結合している酸素原子又は炭素数 4～6 のアルケニル基を表す。）

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0016】

（4） 次を示す一般式（8）で示される化合物又は生理的に許容されるその塩からなる、メラニン産生抑制剤。

【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

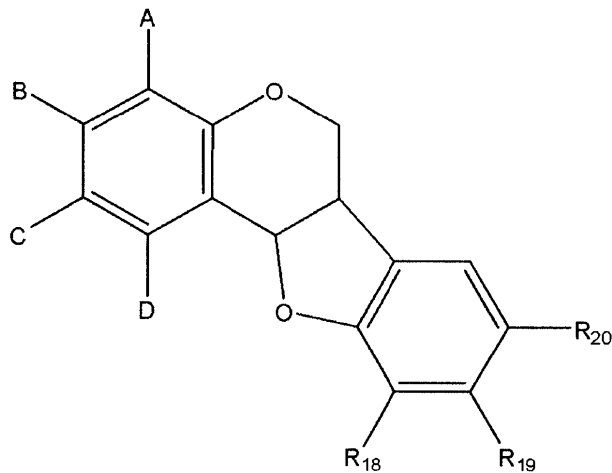
【補正対象項目名】0017

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 1 7 】

【化 8】



一般式（ 8 ）

（但し、式中 A、B、C、D は前記と同じ基を表し、 R_{18} 、 R_{19} はそれぞれ独立に水素原子、水酸基、炭素数 1～4 のアルキルオキシ基、炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 1～6 のアルケニル基から選ばれる基であり、前記置換基のいずれかの原子は同一分子内の他の原子と結合を形成でき、 R_{20} は水酸基、炭素数 1～4 のアルキルオキシ基、炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 1～6 のアルケニル基を表す。）

【手続補正 1 0】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 1 8 】

（ 5 ）（ 1 ）乃至（ 4 ）のメラニン産生抑制剤を含有することを特徴とする、皮膚外用剤。

（ 6 ）前記化合物がマメ科ハギ属トウクサハギから抽出されたものであることを特徴とする、（ 5 ）に記載の皮膚外用剤。

（ 7 ）前記化合物が外用剤全体に対して 0. 0 0 0 0 1 質量％～1 0 質量％含有することを特徴とする、（ 5 ）又は（ 6 ）に記載の皮膚外用剤。

（ 8 ）化粧料であることを特徴とする、（ 5 ）乃至（ 7 ）のいずれかに記載の皮膚外用剤。

（ 9 ）医薬部外品であることを特徴とする、（ 5 ）乃至（ 8 ）のいずれかに記載の皮膚外用剤。

（ 1 0 ）美白化粧料であることを特徴とする、（ 5 ）乃至（ 9 ）のいずれかに記載の皮膚外用剤。

（ 1 1 ）メラニン産生抑制効果を有することを特徴とする、（ 5 ）乃至（ 1 0 ）のいずれか 1 項に記載の皮膚外用剤。

（ 1 2 ）前記化合物を 0. 0 0 0 0 1 ～1 0 質量％含有するマメ科植物の抽出物であることを特徴とする、（ 5 ）乃至（ 1 1 ）のいずれかに記載の皮膚外用剤。

（ 1 3 ）前記一般式（ 1 ）に表される化合物において、次に示す一般式（ 5 ）で示される化合物又は生理的に許容されるその塩。

【手続補正 1 1】

【補正対象書類名】明細書

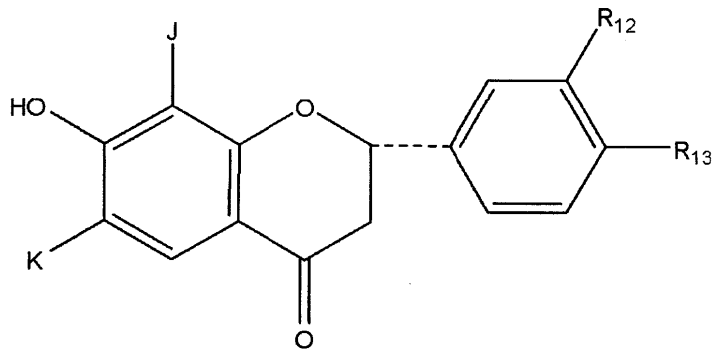
【補正対象項目名】0 0 1 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0019】

【化9】



一般式（5）

（但し、式中J、Kはそれぞれ独立に水素原子、水酸基、炭素数1～4のアルキルオキシ基、炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルケニル基を表す。R₁₂、R₁₃はそれぞれ独立に水素原子、炭素数1～4のアルキルオキシ基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルケニル基、他の同一分子内原子と結合している酸素分子を表す。破線は一般式（5）中に表される置換基を有することも出来るし、水素原子に置き換えることも出来る。）

【手続補正12】

【補正対象書類名】明細書

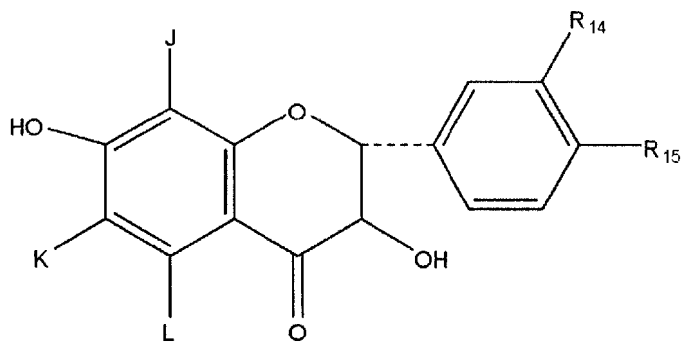
【補正対象項目名】0021

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0021】

【化10】



一般式（6）

（但し、式中J、Kは前記と同じ基を表し、Lは水素原子、水酸基を表し、R₁₄、R₁₅はそれぞれ独立に水素原子、水酸基、炭素数1～4のアルキルオキシ基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルケニル基を表す。破線は一般式（6）中に表される置換基を有することも出来るし、水素原子に置き換えることも出来る。）

【手続補正13】

【補正対象書類名】明細書

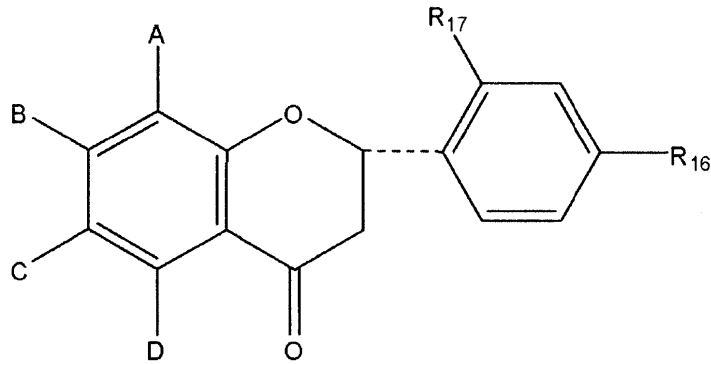
【補正対象項目名】0023

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0023】

【化 1 1】



一般式 (7)

(但し、式中 A、B、C、D は前記と同じ基を表し、 R_{16} は、水酸基、炭素数 1～4 のアルキルオキシ基、炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 1～6 のアルケニル基を表し、 R_{17} は水素原子、水酸基、炭素数 1～4 のアルキルオキシ基、炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 1～6 のアルケニル基を表す。破線は一般式 (7) 中に表される置換基を有することも出来るし、水素原子に置き換えることも出来る。)

【手続補正 1 4】

【補正対象書類名】明細書

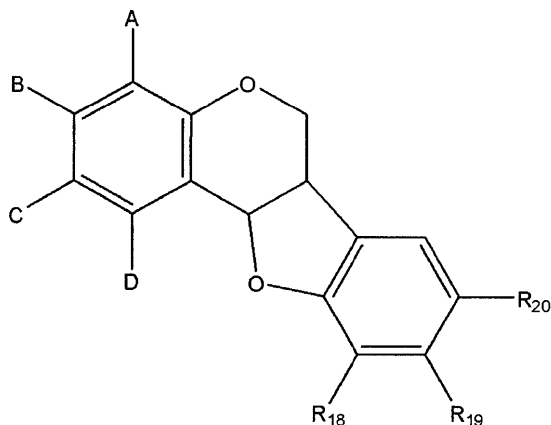
【補正対象項目名】0025

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0025】

【化 1 2】



一般式 (8)

(但し、式中 A、B、C、D は前記と同じ基を表し、 R_{18} 、 R_{19} はそれぞれ独立に水素原子、水酸基、炭素数 1～4 のアルキルオキシ基、炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 1～6 のアルケニル基から選ばれる基であり、前記置換基のいずれかの原子は同一分子内の他の原子と結合を形成でき、 R_{20} は水酸基、炭素数 1～4 のアルキルオキシ基、炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 1～6 のアルケニル基を表す。)

【手続補正 1 5】

【補正対象書類名】明細書

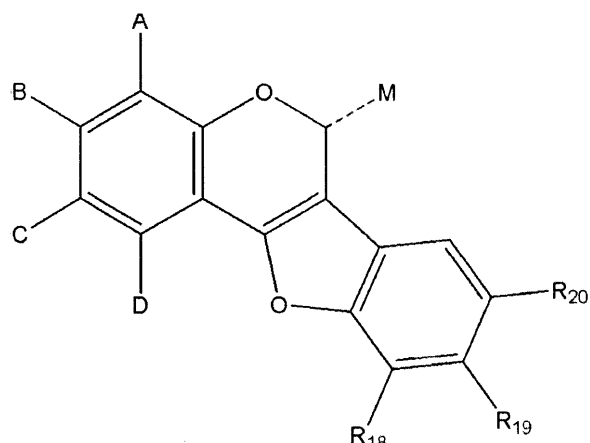
【補正対象項目名】0027

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0027】

【化 1 3】



一般式 (9)

(但し、式中 A、B、C、D、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} は前記と同じ基を表し、M は水素原子、酸素原子、水酸基を表す。破線はあってもなくてもよい。)

【手続補正 1 6】

【補正対象書類名】明細書

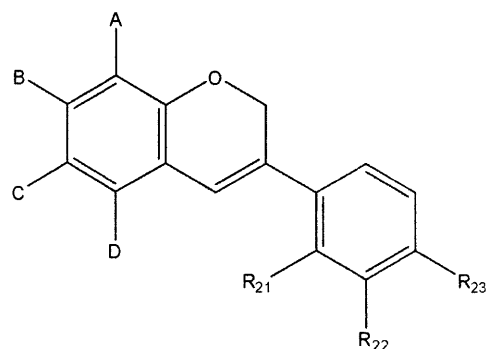
【補正対象項目名】0029

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0029】

【化 1 4】



一般式 (1 0)

(但し、式中 A、B、C、D は前記と同じ基を表し、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} はそれぞれ独立に水素原子、水酸基、炭素数 1 ～ 4 のアルキルオキシ基、炭素数 1 ～ 6 のアルキル基、炭素数 1 ～ 6 のアルケニル基を表す。)

【手続補正 1 7】

【補正対象書類名】明細書

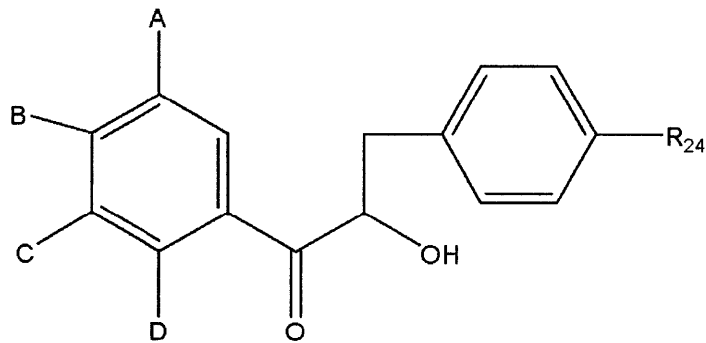
【補正対象項目名】0031

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0031】

【化 1 5】



一般式 (1 1)

(但し、式中 A、B、C、D は前記と同じ基を表し、R₂₄ は水素原子、水酸基、炭素数 1 ～ 4 のアルキル基、炭素数 1 ～ 4 のアルキルオキシ基を表す。)

【手続補正 1 8】

【補正対象書類名】明細書

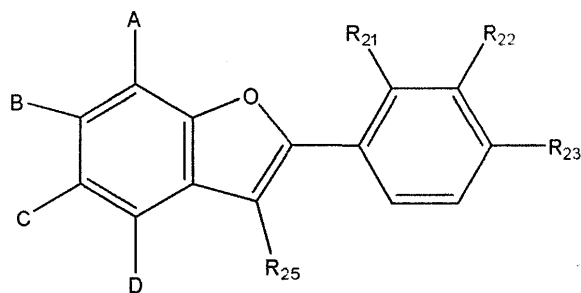
【補正対象項目名】0 0 3 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 3】

【化 1 6】



一般式 (1 2)

(但し、式中 A、B、C、D、R₂₁、R₂₂、R₂₃ は前記と同じ基を表し、R₂₅ は水素原子、水酸基、炭素数 1 ～ 4 のアルキルオキシ基、炭素数 1 ～ 4 のヒドロキシアルキル基を表す。)

【手続補正 1 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 3 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 4】

(2 1)

一般式 (1) に表される化合物又はその塩を、マメ科ハギ属トウクサハギ地下部から水を含んでもよい有機溶媒により抽出した抽出物として含有することを特徴とする、(5) 乃至 (1 2) のいずれかに記載の皮膚外用剤。

(2 2)

前記抽出物の抽出に用いる有機溶媒が水を含んでもよいアルコール、ハロゲン化炭化水素、ジ (C 1 から C 4) アルキルケトンであることを特徴とする、(2 1) に記載の皮膚外用剤。

(2 3) 前記抽出物の抽出に用いる有機溶媒が水を含んでもよいアルコールであることを特徴とする、(2 1) 乃至 (2 2) のいずれかに記載の皮膚外用剤。

(2 4)

前記抽出物の抽出に用いる有機溶媒が水を含んでもよいハロゲン化炭化水素であることを特徴とする、(21)乃至(22)のいずれかに記載の皮膚外用剤。

(25)

前記抽出物の抽出に用いる有機溶媒が水を含んでもよいジ(C1からC4)アルキルケトンの特徴とする、(21)乃至(22)のいずれかに記載の皮膚外用剤。

(26)一般式(1)に表される化合物又はその塩を、前記アルコール抽出物の親水性成分の除去物として含有することを特徴とする、(22)又は(23)に記載の皮膚外用剤。

(27)前記抽出物におけるアルコールがメタノールであり、親水性成分の除去が、エーテルと水との液液抽出による水洗であることを特徴とする、(22)又は(23)に記載の皮膚外用剤。

(28)メラニン産生抑制剤としてマメ科植物の極性溶媒による抽出物で前記一般式(1)に表される化合物を0.00001~10質量%含有するものであることを特徴とする、(5)乃至(11)のいずれかに記載の皮膚外用剤。

(29)前記極性溶媒はエタノール、含水エタノール、多価アルコール、含水多価アルコールであることを特徴とする、(28)に記載の皮膚外用剤。

(30)前記抽出物は、一般式(1)に表される化合物を0.00001~10質量%含有することを特徴とする、(27)乃至(29)のいずれかに記載の皮膚外用剤。

(31)前記極性溶媒はエタノール、含水エタノール、多価アルコール、含水多価アルコールであることを特徴とする、(30)に記載の皮膚外用剤。

【手続補正20】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0038

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0038】

(新規物質)

lespebuerginA₁、lespebuerginA₂、lespebuerginA₃、lespebuerginA₄、
lespebuerginB₁、lespebuerginB₂、lespebuerginB₃、lespebuerginB₄、
lespebuerginC₁、lespebuerginC₂、lespebuerginC₃、lespebuerginC₄、
lespebuerginC₅、lespebuerginC₆、lespebuerginC₇、lespebuerginD₁、
lespebuerginE₁、lespebuerginF₁、lespebuerginF₂、lespebuerginG₁、
lespebuerginG₂、lespebuerginG₃、lespebuerginG₄、lespebuerginG₅、
lespebuerginG₆、lespebuerginG₇、lespebuerginG₈、lespebuerginG₉、
lespebuerginG₁₀、lespebuerginG₁₁、lespebuerginG₁₂、lespebuerginH₁、
lespebuerginH₂、lespebuerginI₁、lespebuerginI₂、lespebuerginI₃

(既知物質)

coryfolin、6,8-di(γ,γ-dimethylallyl)-4',7-dihydroxyflavanone、prostratol、
3',6-di(γ,γ-dimethylallyl)-4',5,7-trihydroxyflavanone、
3',6,8-tri(γ,γ-dimethylallyl)-4',5,7-trihydroxyflavanone、
cajaflavanone、genistein、erythrabyssinII、
erybraedinA、erybraedinB、folitenol

【手続補正21】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0039

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0039】

(2) トウクサハギ抽出物からの分画操作

前記前処理された抽出物は、常法に従って精製処理される。精製の方法としては、カラ

ムクロマトグラフィー等が好適に例示できる。前記カラムクロマトグラフィーにおける充填剤としては、通常この様な精製で使用されているものであれば特段の限定無く使用でき、例えば、シリカゲル、 NH_2 修飾シリカゲル、オクタデシル修飾シリカゲル、CN修飾シリカゲル、「ダイアイオンHP-20」（三菱化学株式会社製）などの多孔質交換樹脂、DEAE等の修飾セルロースなどが好適に例示でき、シリカゲルが特に安価で好ましい。かかるシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いての精製方法を詳細に述べる。即ち、前記のエーテル抽出物又は酢酸エチル抽出物をアルコールに溶解し、カラムクロマトグラフィー用シリカゲルに吸着させる。該アルコールとしてはメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールが好適に例示できるが、メタノールであることがさらに好ましい。吸着後溶媒であるアルコールは減圧下或いは加熱条件で除去し、シリカゲルを充填したカラムの上部に充填する。該シリカゲルカラムに有機溶媒を加えて化合物を溶出させ、一定量ずつ溶出分画を回収する。該有機溶媒としては、塩化メチル、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素とメタノールなどのアルコールの混合溶媒系を用いることが好ましい。該混合溶媒系は、最初にハロゲン化炭化水素のみを移動相として、順次これに少量ずつアルコールを混合してグラジエントをかけて、極性を徐々に挙げて溶出させることが好ましい。前記ハロゲン化炭化水素としては、クロロホルムであることがさらに好ましい。アルコールとしてはメタノールが特に好適に例示できる。斯くして得られた溶出分画は、薄層クロマトグラフィーにて展開し、同じ展開位置である画分を集めて、溶媒除去し、所望により、これをさらにオクタデシル修飾シリカなどを担体としたHPLCにより単一の化合物を複数得る。斯くして得られる一般式(1)に表される化合物は、前記一般式(2)、一般式(3)、一般式(4)に表される化合物の4種に大別でき、これらの化合物は何れも優れたメラニン産生抑制作用を有する。又、一般式(1)に表される化合物の内、一般式(5)、一般式(6)、一般式(7)、一般式(8)、一般式(9)に表される化合物は文献未記載の新規化合物である。かかる化合物は、そのまま含有させることも出来るが、アルカリとともに塩を形成させ、塩として含有させることも可能である。塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等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等の有機アミン塩、リシン塩やアルギニン塩等の塩基性アミノ酸塩等が好適に例示できる。かかる一般式(1)に表される化合物乃至はその塩は唯一種を含有することも出来るし、二種以上を組み合わせて含有することも出来る。かかる化合物乃至はその塩はメラニン産生抑制剤として、総量で0.00001～10質量%、より好ましくは、0.00005～5質量%、更に好ましくは、0.0001～2質量%皮膚外用剤に含有される。かかる含有は、単離した一般式(1)に表される化合物を含有させる形態でも良いし、トウクサハギの抽出物、抽出物を前処理したもの、或いは精製分画して一般式(1)に表される化合物の含有量を高めた抽出物加工品の形で含有させることも出来る。この様に一般式(1)に表される化合物の濃度を高めた抽出物の加工物の形で含有することが、皮膚外用剤の処方自由度を損なわず、好ましい。

【手続補正22】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0043

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0043】

本発明の皮膚外用剤においては、かかる成分以外に、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。この様な任意成分としては、例えば、マカデミアナッツ油、アボカド油、トウモロコシ油、オリーブ油、ナタネ油、ゴマ油、ヒマシ油、サフラワー油、綿実油、ホホバ油、ヤシ油、パーム油、液状ラノリン、硬化ヤシ油、硬化油、モクロウ、硬化ヒマシ油、ミツロウ、キャンドリラロウ、カルナウバロウ、イボタロウ、ラノリン、還元ラノリン、硬質ラノリン、ホホバロウ等のオイル、ワックス類、流動パラフィン、スクワラン、プリスタン、オゾケライト、パラフィン、セレシン、ワセリン、マイクロ

クリスタリンワックス等の炭化水素類、オレイン酸、イソステアリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、ベヘン酸、ウンデシレン酸等の高級脂肪酸類、オレイルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、イソステアリルアルコール、ベヘニルアルコール、オクチルドデカノール、ミリスチルアルコール、セトステアリルアルコール等の高級アルコール等、イソオクタン酸セチル、ミリスチン酸イソプロピル、イソステアリン酸ヘキシルデシル、アジピン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジイソプロピル、セバチン酸ジ-2-エチルヘキシル、乳酸セチル、リンゴ酸ジイソステアリル、ジ-2-エチルヘキサノ酸エチレングリコール、ジカプリン酸ネオペンチルグリコール、ジ-2-ヘプチルウンデカン酸グリセリン、トリ-2-エチルヘキサノ酸グリセリン、トリ-2-エチルヘキサノ酸トリメチロールプロパン、トリイソステアリン酸トリメチロールプロパン、テトラ-2-エチルヘキサノ酸ペンタンエリトリット等の合成エステル油類、アミノ変性ポリシロキサン、ポリエーテル変性ポリシロキサン、アルキル変性ポリシロキサン、フッ素変性ポリシロキサン等の変性ポリシロキサン等の前記のシリコーンに分類されないシリコーン油等の油剤類、脂肪酸セッケン（ラウリン酸ナトリウム、パルミチン酸ナトリウム等）、ラウリル硫酸カリウム、アルキル硫酸トリエタノールアミンエーテル、ポリオキシエチレンラウリル燐酸ナトリウム等のアニオン界面活性剤類、塩化ステアリルトリメチルアンモニウム、塩化ベンザルコニウム、ラウリルアミンオキサイド等のカチオン界面活性剤類、イミダゾリン系両性界面活性剤（2-ココイル-2-イミダゾリニウムヒドロキサイド-1-カルボキシエチロキシ2ナトリウム塩等）、ベタイン系界面活性剤（アルキルベタイン、アミドベタイン、スルホベタイン等）、アシルメチルタウリン等の両性界面活性剤類、ソルビタン脂肪酸エステル類（ソルビタンモノステアレート、ソルビタンモノラウレート、セスキオレイン酸ソルビタン等）、グリセリン脂肪酸類（モノステアリン酸グリセリン等）、プロピレングリコール脂肪酸エステル類（モノステアリン酸プロピレングリコール等）、硬化ヒマシ油誘導体、グリセリンアルキルエーテル、POEソルビタン脂肪酸エステル類（POEソルビタンモノオレエート、モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン等）、POEソルビット脂肪酸エステル類（POE-ソルビットモノラウレート等）、POEグリセリン脂肪酸エステル類（POE-グリセリンモノイソステアレート等）、POE脂肪酸エステル類（ポリエチレングリコールモノオレエート、POEジステアレート等）、POEアルキルエーテル類（POEラウリルエーテル、POEオレイルエーテル、POE2-オクチルドデシルエーテル等）、POEアルキルフェニルエーテル類（POEオクチルフェニルエーテル、POEノニルフェニルエーテル等）、プルロニック型類、POE・POPアルキルエーテル類（POE・POP2-デシルテトラデシルエーテル等）、テトロニック類、POEヒマシ油・硬化ヒマシ油誘導体（POEヒマシ油、POE硬化ヒマシ油等）、ショ糖脂肪酸エステル、アルキルグルコシド等の非イオン界面活性剤類、ポリエチレングリコール、グリセリン、1,3-ブチレングリコール、エリスリトール、ソルビトール、キシリトール、マルチトール、グルコノラクトン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ジグリセリン、イソプレングリコール、1,2-ペンタンジオール、2,4-ヘキサジオール、1,2-ヘキサジオール、1,2-オクタンジオール、ポリプロピレングリコール、2-エチル-1,3-ヘキサジオール等の多価アルコール類、ピロリドンカルボン酸ナトリウム、乳酸、乳酸ナトリウム等の保湿成分類、燐酸、クエン酸等のpH調整剤、表面を処理されていても良い、マイカ、タルク、カオリン、合成雲母、硫酸バリウム等の粉体類、表面を処理されていても良い、ベンガラ、黄酸化鉄、黒酸化鉄、酸化コバルト、群青、紺青、酸化チタン、酸化亜鉛の無機顔料類、表面を処理されていても良い、雲母チタン、魚鱗箔、オキシ塩化ビスマス等のパール剤類、レーキ化されていても良い赤色202号、赤色228号、赤色226号、黄色4号、青色404号、黄色5号、赤色505号、赤色230号、赤色223号、橙色201号、赤色213号、黄色204号、黄色203号、青色1号、緑色201号、紫色201号、赤色204号等の有機色素類、ポリエチレン末、ポリメタクリル酸メチル、ナイロン粉末、オルガノポリシロキサンエラストマー等の有機粉体類、パラアミノ安息香酸系紫外線吸収剤、アント

ラニル酸系紫外線吸収剤、サリチル酸系紫外線吸収剤、桂皮酸系紫外線吸収剤、ベンゾフェノン系紫外線吸収剤、糖系紫外線吸収剤、2-(2'-ヒドロキシ-5'-tert-オクチルフェニル)ベンゾトリアゾール、4-メトキシ-4'-tert-ブチルジベンゾイルメタン等の紫外線吸収剤類、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、ビタミンA又はその誘導体、ビタミンB₆塩酸塩、ビタミンB₆トリパルミテート、ビタミンB₆ジオクタノエート、ビタミンB₂又はその誘導体、ビタミンB₁₂、ビタミンB₁₅又はその誘導体等のビタミンB類、α-トコフェロール、β-トコフェロール、γ-トコフェロール、ビタミンEアセテート等のビタミンE類、ビタミンD類、ビタミンH、パントテン酸、パンテチン、ピロロキノリンキノン等のビタミン類等、ベンジルアルコール、トリアセチン、クロタミトン、炭酸プロレン等炭酸ジエステル、サリチル酸エチレングリコールなどの溶剤などが好ましく例示できる。

【手続補正23】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0045

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0045】

(トウクサハギからの抽出)

マメ科ハギ属トウクサハギの地下部の乾燥品500gに2Lのメタノールを加え、2時間還流し、濾過することでメタノール抽出液を得た。残渣について前記の抽出法を繰り返すことで、さらにメタノール抽出液を得て、得られた該抽出液を合一後減圧下濃縮し、メタノールエキスを得た。該メタノールエキスを熱水を500mL加えて懸濁し、エーテルで連続抽出を3時間実施してエーテル分画については減圧下濃縮する。水層は酢酸エチルを加え、3時間連続抽出し減圧下濃縮する。

【手続補正24】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0046

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0046】

(化合物の単離精製)

前記のエキスから化合物を単離精製し、メラニン産生抑制効果試験に供した。単離精製は、前記エーテル分画の濃縮エキスを30mLのメタノールに溶解し、カラムクロマトグラフィー用シリカゲル(PSQ-100B; Fuji Silysia製)30gに加え、エキスをシリカゲルに吸着させ、減圧下でメタノールを留去した。該カラムをカラムクロマトグラフィー用シリカゲル400g、溶出溶媒としてクロロホルムを用いて作成したカラムクロマトグラフィー(9 x 10 cm)に付す。溶出した溶液を順次300mLずつ回収し、これを濃縮後、濃縮エキスを薄層クロマトグラフィーに供して同じ展開位置の画分を回収し13画分を得た。このうち、さらに単離精製が必要な画分は、高速液体クロマトグラフィーにて逆相系カラム(ODSカラム)で水-アセトニトリル系の溶媒のグラジエントを用いてUV検出(UV280nm)により慎重に単離精製を実施した。

【手続補正25】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0047

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0047】

(化合物の構造決定)

各化合物をCDCl₃、acetone-d₆またはDMSO-d₆に溶解し、35℃で核磁気共鳴分光機(JNMLpha-400 FT-NMR; 日本電子社製)により¹H及び¹³Cのスペクトルを測定し、得られたケミ

カルシフト値、スペクトル形状、結合定数、カップリングの状態から構造を決定した。NM Rのケミカルシフトは図に示した炭素位置に従い帰属した。表2から表17に各化合物のケミカルシフトの帰属を示し、太字で示した化合物番号に括弧で測定に用いた溶媒を記載した。

【手続補正26】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0072

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0072】

<処方例1>

【表21】

表21

1,3-ブタンジオール	5.0	質量%
グリセリン	5.0	質量%
1,2-オクタンジオール	1.0	質量%
純水	50.0	質量%
lespebuergin D ₁	1.0	質量%
グリチルリチン酸ジカリウム	0.1	質量%
エタノール	37.9	質量%

【手続補正27】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0074

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0074】

<処方例2>

【表 2 2】

表 22

(A)	
ベヘニルアルコール	0.5質量%
イソオクタン酸セチル	2.0質量%
スクワラン	8.0質量%
ジメチコン	2.0質量%
セスキステアリン酸ソルビタン	1.5質量%
POE(45)ステアリン酸	1.0質量%
ステアリン酸セチル	0.5質量%
ベヘン酸	0.5質量%
(B)	
1,3-ブタンジオール	5.0質量%
グリセリン	5.0質量%
1,2-オクタンジオール	1.0質量%
純水	50.0質量%
lespebuergin D ₁	0.1質量%
グリチルリチン酸ジカリウム	0.1質量%
(C)	
純水	22.2質量%
水酸化カリウム	0.6質量%

【手続補正 2 8】

【補正対象書類名】明細書

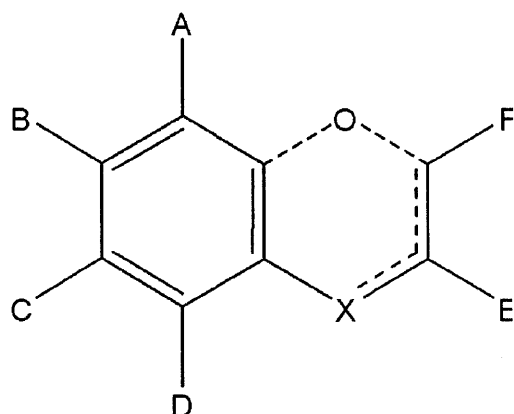
【補正対象項目名】0076

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0076】

【化17】



一般式 (1)

(但し、式中A、B、C、Dはそれぞれ独立に水素原子、水酸基、炭素数1～4のアルキルオキシ基、炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルケニル基を表し、且つ、少なくともひとつは酸素原子を含む基であり、前記置換基のいずれか原子は同一分子内の他の原子と結合を形成でき、E、Fは水素原子、水酸基、置換基を有してもよい炭素数1～4のアルキル基、置換基を有してもよい炭素数6～12の芳香族基を表し、該置換基は水酸基、炭素数1～4のアルキルオキシ基であり、Xは下記に示す置換基(1)、(2)または原子無存在を表し、破線の結合はあってもなくてもよいものとする。)