

(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
2012 年 1 月 19 日(19.01.2012)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2012/008231 A1

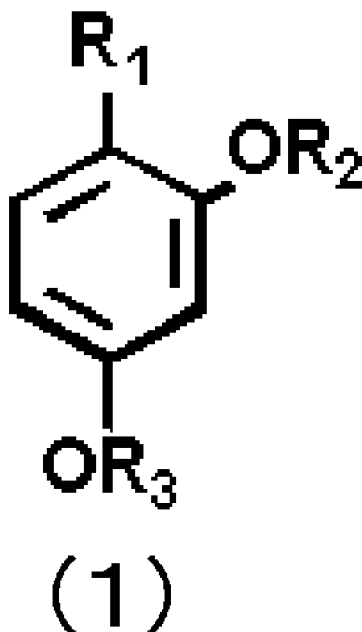
- (51) 国際特許分類:
C07F 9/12 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
A61K 8/55 (2006.01) A61Q 19/02 (2006.01)
A61K 31/683 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2011/062575
- (22) 国際出願日: 2011 年 6 月 1 日(01.06.2011)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2010-161274 2010 年 7 月 16 日(16.07.2010) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社 資生堂 (SHISEIDO COMPANY, LTD.)
[JP/JP]; 〒1048010 東京都中央区銀座 7 丁目 5 番 5 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): 福西 宏忠 (FUKUNISHI Hirotsada) [JP/JP]; 〒2248558 神奈川県横浜市都筑区早渕 2 丁目 2 番 1 号 株式会

社資生堂 リサーチセンター (新横浜) 内 Kanagawa (JP). 鈴木 理香子 (SUZUKI Rikako) [JP/JP]; 〒2248558 神奈川県横浜市都筑区早渕 2 丁目 2 番 1 号 株式会社資生堂 リサーチセンター (新横浜) 内 Kanagawa (JP). 佐藤 潔 (SATO Kiyoshi) [JP/JP]; 〒2248558 神奈川県横浜市都筑区早渕 2 丁目 2 番 1 号 株式会社資生堂 リサーチセンター (新横浜) 内 Kanagawa (JP). 末継 勝 (SUETSUGU Masaru) [JP/JP]; 〒2248558 神奈川県横浜市都筑区早渕 2 丁目 2 番 1 号 株式会社資生堂 リサーチセンター (新横浜) 内 Kanagawa (JP).

- (74) 代理人: 岩橋 祐司 (IWAHASHI Yuji); 〒2210045 神奈川県横浜市神奈川区神奈川 2-18-1 Kanagawa (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, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS,

[続葉有]

- (54) Title: 4-ALKYLRESORCINOL DERIVATIVE AND EXTERNAL PREPARATION FOR SKIN CONTAINING SAME
- (54) 発明の名称: 4-アルキルレゾルシノール誘導体及びこれを含有する皮膚外用剤



(57) Abstract: Provided is a compound having a good skin lightening effect and excellent safety and stability, and an external agent for skin to which this compound is added. The compound is a 4-alkylresorcinol derivative represented by general formula (1) or a salt thereof. (In the formula, R₁ is a branched or cyclic C₃₋₇ alkyl group or a linear C₂₋₅ alkyl group, R₂ and R₃ are each independently a hydrogen atom or group represented by -P(O)(OR₄)(OR₅) and at least one of R₂ and R₃ is a group represented by -P(O)(OR₄)(OR₅), and R₄ and R₅ are each independently a hydrogen atom or linear or branched C₂₋₅ alkyl group.)

(57) 要約: 本発明は、高い美白効果を有し、安全性や安定性にも優れる化合物、ならびにこれを配合した皮膚外用剤を提供する。本発明化合物は、下記一般式 (1) で示される 4-アルキルレゾルシノール誘導体又はその塩である。
(式中、R₁は分岐又は環状の炭素数 3~7 のアルキル基、あるいは直鎖の炭素数 2~5 のアルキル基; R₂及びR₃はそれぞれ独立して水素原子又は -P(O)(OR₄)(OR₅) で示される基で、R₂及びR₃の一方あるいは両方が -P(O)(OR₄)(OR₅) で示される基; R₄及びR₅はそれぞれ独立して水素原子あるいは直鎖又は分岐の炭素数 2~5 のアルキル基。)



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, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, 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

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：

4－アルキルレゾルシノール誘導体及びこれを含有する皮膚外用剤

関連出願

[0001] 本出願は、2010年7月16日付け出願の日本国特許出願2010－161274号の優先権を主張しており、ここに折り込まれるものである。

技術分野

[0002] 本発明はレゾルシノール誘導体、特に、美白効果が高く、安全性、安定性にも優れる4－アルキルレゾルシノール誘導体に関する。

背景技術

[0003] 皮膚のしみ、そばかすなどの色素沈着は、ホルモンの異常や紫外線の刺激がきっかけとなって、表皮色素細胞内でのメラニン産生が亢進し、メラニンが表皮に過剰に沈着するため生ずる。

このようなメラニン色素の異常沈着の防止、改善を目的として、美白剤を皮膚外用剤に配合することが行われている。美白剤としては、メラニン生成抑制作用を有する化合物を有効成分とするものが多い。

美白効果を有する化合物に関してはこれまで多くの研究がなされており、例えば、特許文献1～5には、4－アルキルレゾルシノールが美白効果を有することが記載されている。

しかしながら、その効果や安全性、安定性において未だ満足できるものではなかった。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特開平2－49715号公報

特許文献2：特表2002－540095号公報

特許文献3：特開平11－152203

特許文献4：特開2006－124357号公報

特許文献5：特開2006-124358号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

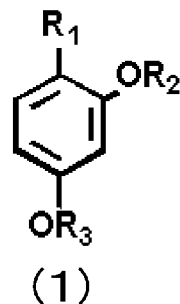
[0005] 本発明は前記背景技術に鑑みなされたものであり、高い美白効果を有し、安全性や安定性にも優れる化合物を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明者等が鋭意検討を行った結果、特定の4-アルキルレゾルシノール誘導体が優れたメラニン生成抑制作用を有し、安全性、安定性も高いことを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明にかかる4-アルキルレゾルシノール誘導体は、下記一般式(1)で示される4-アルキルレゾルシノール誘導体又はその塩である。

[0007]



[0008] (式中、R₁は分岐又は環状の炭素数3～7のアルキル基、あるいは直鎖の炭素数2～5のアルキル基である。

R₂及びR₃はそれぞれ独立して水素原子又は－P(O)(OR₄)(OR₅)で示される基であるが、R₂及びR₃の一方あるいは両方が－P(O)(OR₄)(OR₅)で示される基である。

R₄及びR₅はそれぞれ独立して水素原子あるいは直鎖又は分岐の炭素数2～5のアルキル基である。)

[0009] また、本発明は、前記誘導体において、R₂及びR₃の両方が－P(O)(

OR₄) (OR₅) で示される基であることを特徴とする 4-アルキルレゾルシノール誘導体又はその塩を提供する。

また、本発明は、前記何れかに記載の誘導体において、R₄ 及び R₅ の両方が水素原子であることを特徴とする 4-アルキルレゾルシノール誘導体又はその塩を提供する。

[0010] また、本発明にかかる皮膚外用剤は、前記何れかに記載の 4-アルキルレゾルシノール誘導体及びその薬理的に許容される塩から選ばれる 1 種以上を含有することを特徴とする。

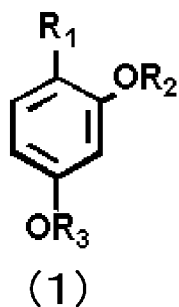
また、本発明にかかる美白剤は、前記何れかに記載の 4-アルキルレゾルシノール誘導体及びその薬理的に許容される塩から選ばれる 1 種以上を有効成分とすることを特徴とする。

発明の効果

[0011] 本発明の 4-アルキルレゾルシノール誘導体は、優れたメラニン生成抑制作用を有し、細胞毒性もないので、これを配合することにより、高い美白効果と安全性を有する皮膚外用剤を得ることができる。また、本発明の 4-アルキルレゾルシノール誘導体は光によって変色することがなく、安定性にも優れている。

発明を実施するための形態

[0012] 本発明の 4-アルキルレゾルシノール誘導体は、下記一般式 (1) で示される。



[0013] 式(1)において、 R_1 は分岐又は環状の炭素数3～7のアルキル基、あるいは直鎖の炭素数2～5のアルキル基である。

炭素数3～7の分岐アルキル基としては、例えば、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルブチル、1-エチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピル、1-イソプロピル-2-メチルプロピルなどが挙げられるがこれらに限定されるものではない。分岐アルキル基の分岐位置や分岐数も任意であり、特に制限されない。

[0014] 炭素数3～7の環状アルキル基としては、少なくとも一つの飽和炭化水素環を含み、総炭素数が3～7の飽和炭化水素基であればよく、例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル、4-メチルシクロペンチル、1,4-ジメチルシクロペンチル、2-シクロペンチルエチル、4-メチルシクロヘキシル、シクロヘキシルメチルなどが挙げられる。

炭素数2～5の直鎖アルキル基としては、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルが挙げられる。

[0015] R_2 及び R_3 はそれぞれ独立して水素原子又は $-P(O)(OR_4)(OR_5)$ で示される基であるが、 R_2 及び R_3 の一方あるいは両方が $-P(O)(OR_4)(OR_5)$ で示される基である。

R_4 及び R_5 はそれぞれ独立して水素原子、あるいは直鎖又は分岐の炭素数2～5のアルキル基である。

[0016] このように、本発明の4-アルキルレゾルシノール誘導体は、4-アルキルレゾルシノールの少なくとも一つのフェノール性水酸基の水素原子が基 $-P(O)(OR_4)(OR_5)$ で置換されたリン酸エステル体である。

本発明の4-アルキルレゾルシノール誘導体の好適な例の一つとして、 R_2 及び R_3 の両方が $-P(O)(OR_4)(OR_5)$ で示される基であるものが挙げられる。

また、別の好適な例の一つとして、 R_4 及び R_5 の両方が水素原子であるものが挙げられる。

[0017] 本発明の4-アルキルレゾルシノール誘導体は、公知の方法を用いて合成することができ、代表的には4-アルキルレゾルシノールに対してリン酸エステル化反応を行うことにより合成することができる。例えば、4-アルキルレゾルシノールをTHFなどの溶媒中、水素化ナトリウムと反応させた後、リン酸アルキルハロゲン化物と反応させることにより、 R_2 及び R_3 の少なくとも一方が基- $P(O)(OR_4)(OR_5)$ [R_4 、 R_5 は前記定義の通りであるが、少なくとも一方はアルキル基]である4-アルキルレゾルシノール誘導体を得ることができる(J. Org. Chem. Vol. 43, No. 25, p. 4797-4799 (1978)等参照)。

また、リン酸アルキルハロゲン化物の代わりにリン酸ジベンジルハロゲン化物などを用いて4-アルキルレゾルシノールをリン酸エステル化した後、Pd-C存在下で接触還元してベンジル基を除去することにより、 R_2 及び R_3 の少なくとも一方が基- $P(O)(OR_4)(OR_5)$ [R_4 及び R_5 は水素原子]である4-アルキルレゾルシノール誘導体を得ることができる。

[0018] その他にも、塩化ホスホリルを用いる方法[Biochimica et Biophysica Acta; vol. 13; (1954); p. 260, 267, W02008/103415]、五酸化ニリンを用いる方法[Bulletin of the Chemical Society of Japan; vol. 80; nb. 7; (2007); p. 1429 - 1434]などを用いて、本発明にかかる4-アルキルレゾルシノール誘導体を得ることができる。

4-アルキルレゾルシノールは、前記特許文献1～5やその他文献に記載される方法により合成することができる。

[0019] リン酸アルキルハロゲン化物やリン酸ベンジルハロゲン化物は市販品を用いることができる他、公知の方法により合成したものを用いてもよい。例えば、トルエン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンなどの非極性溶媒中、トリメチルアミン、トリエチルアミン又はN, N, -ジメチルアニリンなどの塩基存在下、対応するアルコールとオキシ塩化リンとを0～20℃で反応させることにより合成することができる。

[0020] また、 R_4 及び/又は R_5 が水素原子である場合などには、必要に応じて、

常法により塩とすることができる。例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ金属又はアルカリ土類金属の塩などが挙げられ、好ましい塩としてはナトリウム塩、カリウム塩が挙げられる。

[0021] 本発明の4-アルキルレゾルシノール誘導体は、優れたメラニン生成抑制効果を有し、その効果は対応する4-アルキルレゾルシノール ($R_2 = R_3 = H$) よりも高い。また、細胞毒性がなく、安全性にも優れるので、皮膚外用剤中に高配合することも可能である。さらに、本発明の4-アルキルレゾルシノール誘導体は光安定性においても非常に優れている。

従って、本発明の4-アルキルレゾルシノール誘導体は美白剤として有用であり、皮膚外用剤、特にしみ、そばかす、くすみなどの改善や予防を目的とした皮膚外用剤に好適に配合できる。

[0022] 本発明の4-アルキルレゾルシノール誘導体を皮膚外用剤に配合する場合、皮膚外用剤中における配合量は特に制限されないが、通常0.01質量%以上、好ましくは0.1質量%以上である。配合量が少なすぎると効果が十分に発揮されない。上限は特に制限されないが、通常10質量%以下、好ましくは5質量%以下、さらに好ましくは1質量%以下である。過剰に配合しても総量に見合った顕著な効果の向上が得られないことがある。

[0023] 本発明にかかる皮膚外用剤は、4-アルキルレゾルシノール誘導体を配合すること以外は、常法により製造することができる。

また、本発明の皮膚外用剤には、4-アルキルレゾルシノール誘導体に加えて、本発明の効果を損なわない範囲内で、通常化粧品や医薬品等の皮膚外用剤に用いられる他の成分、例えば油分、湿潤剤、紫外線防止剤、酸化防止剤、金属イオン封鎖剤、界面活性剤、防腐剤、保湿剤、香料、水、アルコール、増粘剤、粉末、色材、生薬、その他各種薬効成分等を必要に応じて適宜配合することができる。

さらに、ビタミンC、アスコルビン酸リン酸マグネシウム、アスコルビン酸グルコシド、アルブチン、コウジ酸、ルシノール、エラグ酸、トラネキサム酸、リノール酸等の他の美白剤も適宜配合することができる。

[0024] 本発明の皮膚外用剤は、化粧品、医薬品、医薬部外品の分野において広く適用可能である。その剤型は、皮膚に適用可能であれば特に限定されず、例えば、溶液状、乳化状、固形状、半固形状、粉末状、粉末分散状、水－油二層分離状、水－油－粉末三層分離状、軟膏状、ゲル状、エアゾール状、ムース状、スティック状等、任意の剤型が適用できる。また、その使用形態も任意であり、例えば化粧水、乳液、クリーム、パック、エッセンス、ジェル等のフェーシャル化粧品や、ファンデーション、化粧下地、コンシーラー等のメーキャップ化粧品などが挙げられる。

以下、具体例を挙げてさらに本発明を説明するが、これらに限定されるものではない。

実施例

[0025] 試験例 1 メラニン生成抑制及び細胞毒性試験

メラニン生成抑制効果ならびに細胞毒性を次の方法で調べた。

(1) 細胞播種・試験物質の添加

マウス B 1 6 メラノーマ細胞を 6 ウェルプレートに 1 0 0, 0 0 0 細胞／ウェルで播種した。翌日、試験物質溶液（溶媒：ジメチルスルホキシド）を添加し、細胞増殖試験及びメラニン生成抑制試験に供した。

[0026] (2) 細胞増殖試験

試験物質溶液添加から 3 日後に培地を吸引除去した後、1 0 % のアラマブルー溶液を含む E M E M 培地を 1 m l 添加して、3 7 ° C で反応させた。3 0 分後に 1 0 0 μ l を 9 6 ウェルプレートに移し、励起波長 5 4 4 n m、測定波長 5 9 0 n m で蛍光を測定した。その値を細胞数の相対値として、試験物質無添加群（溶媒のみ添加）に対する試験物質添加群の細胞数比率（%細胞数）を算出した。%細胞数が高いほど細胞毒性が低いことを意味する。

[0027] (3) メラニン生成抑制試験

試験物質溶液添加から 3 日後に培地を吸引除去し、バッファー（リン酸緩衝液 5 0 m M、p H 6. 8）を用いて洗浄した後、1 M N a O H を添加して細胞を溶解し、4 7 5 n m の吸光度を測定した。この値をメラニン量の相

対値として、試験物質無添加群（溶媒のみ添加）に対する試験物質添加群のメラニン量比率（％）を算出した。メラニン量比率が低いほどメラニン生成抑制効果が高いことを意味する。

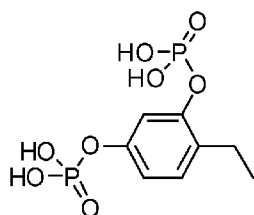
[0028] 表 1 に、本発明化合物である 1, 3-ビスホスホノオキシ-4-エチルベンゼン（化合物 1）、1, 3-ビスホスホノオキシ-4-イソプロピルベンゼン（化合物 2）及び 1, 3-ビスホスホノオキシ-4-シクロヘキシルベンゼン（化合物 3）の結果を示す。

メラニン量比率からわかるように、本発明化合物は優れたメラニン生成抑制効果を有し、かつ高濃度でも細胞毒性がない。

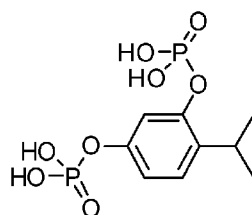
[0029] [表1]

被験化合物*	試験物質終濃度 (μ M)	メラニン量比率 (%)	細胞数 (%)
化合物 1	1.0	6.2	101
	10	2.5	108
	33	1.6	113
化合物 2	1.0	4.7	99
	9.6	1.6	95
	32	1.3	103
化合物 3	0.9	4.8	102
	8.5	2.0	105
	28	1.5	101

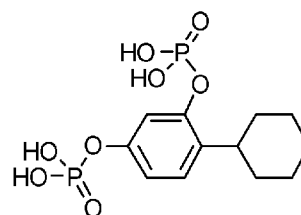
*各化合物の構造式：



化合物 1



化合物 2



化合物 3

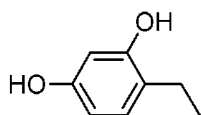
[0030] 表 2 は、4-エチルレゾルシノール（比較化合物 1）、4-イソプロピルレゾルシノール（比較化合物 2）及び 4-シクロヘキシルレゾルシノール（比較化合物 3）の結果を示している。

表 1 と表 2 とを比較すると、本発明化合物は比較化合物よりも低濃度でほぼ同程度のメラニン生成抑制効果を示すことがわかる。すなわち、本発明化合物は比較化合物よりも高いメラニン生成抑制効果を有すると言える。

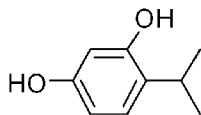
[0031] [表2]

被験化合物*	試験物質終濃度 (μ M)	メラニン量比率 (%)	細胞数 (%)
比較化合物 1	2. 2	6 9	1 0 1
	2 2	2 4	1 0 2
	2 2 0	1 6	9 3
比較化合物 2	2. 0	3 2	9 9
	6. 6	1 7	9 7
	6 6	1 2	9 8
比較化合物 3	1. 6	4 3	9 9
	1 6	2 2	9 8
	5 2	1 7	7 6

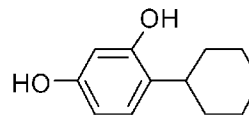
*各化合物の構造式：



比較化合物 1



比較化合物 2



比較化合物 3

[0032] 試験例 2 光安定性試験

被験化合物溶液を透明な密閉ガラス容器内に入れ、日光暴露（5 0 M J）又はキセノン（X e）照射（9 6 時間）を行い、外観を肉眼観察した。コントロールとして、容器をアルミホイルで覆って完全に遮光したものを日光暴露した。

[0033] 下記表 3 に、本発明化合物である 1, 3-ビス（ジエチルホスホノオキシ）-4-エチルベンゼン（化合物 2）と、比較例である 4-エチルレゾルシノール（比較化合物 1）の結果を示す。被験化合物溶液の濃度は何れも 0. 1 質量％〔溶媒：エタノール／水（2 0／8 0，v／v）〕であった。

表 3 のように、比較化合物では光照射で着色が認められたのに対し、本発

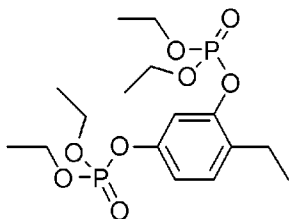
明化合物では外観に全く変化が認められなかった。

このように、本発明にかかる４－アルキルレゾルシノール誘導体は、光安定性に非常に優れるものである。

[0034] [表3]

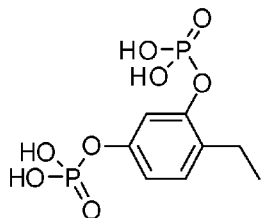
被験化合物	コントロール	日光暴露	X 線照射
化合物 1	無色透明	無色透明	無色透明
化合物 4 *	無色透明	無色透明	無色透明
比較化合物 1	無色透明	黄色透明	橙色透明

*化合物 4 :



[0035] 本発明にかかる４－アルキルレゾルシノール誘導体の代表的な製造例を下記に示す。対応する原料を用いて、これら製造例に準じた反応を行うことにより所望の４－アルキルレゾルシノール誘導体を得ることができる。

[0036] 製造例 1 1, 3－ビスホスホノオキシ－４－エチルベンゼン（化合物 1）



[0037] ４－エチルレゾルシノール（４ ２ ３ m g）のテトラヒドロフラン溶液（１ ０ m l）に、水素化ナトリウム（６ ０ ％、流動パラフィンに分散）（２ ６ ９ m g）を加え、０℃で３ ０ 分間攪拌した後、クロロりん酸ジベンジル（１ ０ w／v％ベンゼン溶液）（２ ０ m l）を滴下した。室温にて３時間攪拌後、

水（10 ml）を加え、酢酸エチル（30 ml）で抽出後、飽和食塩水（10 ml）で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣（2.16 g）をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル60 g、クロロホルム〜クロロホルム：メタノール＝50：1）に付し、黄色液体の1, 3-ビス（ジベンジルホスホノオキシ）-4-エチルベンゼン（1.65 g, 収率84%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$

(CDCl_3) δ : 1.13

(3H, t, $J=0.0$ Hz), 2.57 (2H, q, $J=0.0$ Hz), 5.09 (8H, m), 6.96 (1H, d, $J=0.0$

Hz), 7.08 (1H, d, $J=0.0$ Hz), 7.18 (1H, s), 7.32 (20H, m).

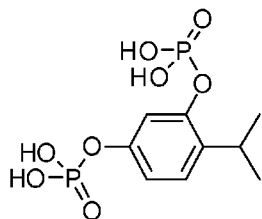
[0038] 1, 3-ビス（ジベンジルホスホノオキシ）-4-エチルベンゼン（1.09 g）のエタノール溶液（10 ml）に5%パラジウム-炭素（50%含水品）（97.3 mg）を加え、水素ガス雰囲気下、室温で7時間攪拌した。触媒を濾去後、濾液を濃縮し、淡黄色固体の標題化合物（463 mg, 収率93%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.12 (3H, t, $J=0.0$

Hz), 2.57 (2H, q, $J=0.0$ Hz), 5.5 – 6.7 (4H, brs), 6.90 (1H, d, $J=0.0$ Hz), 7.09 (1H, s), 7.16

(1H, d, $J=0.0$ Hz).

[0039] 製造例 2 1, 3-ビスホスホノオキシ-4-イソプロピルベンゼン（化合物 2）



[0040] 4-イソプロピルレゾルシノール（466 mg）のテトラヒドロフラン溶

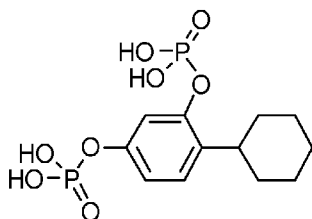
液（１０ｍｌ）に、水素化ナトリウム（６０％、流動パラフィンに分散）（２６９ｍｇ）を加え、０℃で３０分間攪拌した後、クロロリン酸ジベンジル（１０ｗ／ｖ％ベンゼン溶液）（２０ｍｌ）を滴下した。室温にて３時間攪拌後、水（３０ｍｌ）を加え、酢酸エチル（３０ｍｌ）で抽出後、飽和食塩水（２０ｍｌ）で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣（２．２３ｇ）をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル７６ｇ、クロロホルム～クロロホルム：メタノール＝７０：１）に付し、黄色液体の１，３－ビス（ジベンジルホスホノオキシ）－４－イソプロピルベンゼン（１．７１ｇ，収率８３％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 3.19 (1H, septet, $J=6.8$ Hz), 5.04 – 5.13 (8H, m), 6.99 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.14 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.19 (1H, s), 7.30 (20H, m).

[0041] １，３－ビス（ジベンジルホスホノオキシ）－４－イソプロピルベンゼン（１．０１ｇ）のエタノール溶液（１０ｍｌ）に５％パラジウム－炭素（５０％含水品）（１０９ｍｇ）を加え、水素ガス雰囲気下、室温で１４時間攪拌した。触媒を濾去後、濾液を濃縮し、黄色ペーストの標題化合物（４６４ｍｇ，収率１００％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.14 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 3.25 (1H, septet, $J=6.8$ Hz), 4.5 – 6.2 (4H, brs), 6.93 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.09 (1H, s), 7.21 (1H, d, $J=8.2$ Hz).

[0042] 製造例 3 １，３－ビスホスホノオキシ－４－シクロヘキシルベンゼン（化合物 3）



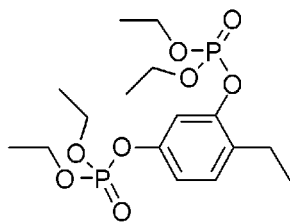
[0043] 4-シクロヘキシルレゾルシノール (926 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) に、水素化ナトリウム (60%、流動パラフィンに分散) (404 mg) を加え、0℃で30分間攪拌した後、クロロリン酸ジベンジル (10 w/v%ベンゼン溶液) (30 ml) を滴下した。室温にて3時間攪拌後、水 (30 ml) を加え、酢酸エチル (30 ml) で抽出後、飽和食塩水 (20 ml) で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣 (4.12 g) をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル90 g、クロロホルム〜クロロホルム:メタノール=100:1) に付し、黄色液体の1,3-ビス (ジベンジルホスホノオキシ) -4-シクロヘキシルベンゼン (2.19 g, 収率64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 –1.38 (5H, m), 1.66 –1.82 (5H, m), 2.84 (1H, m), 5.09 (8H, m), 6.98 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.13 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.18 (1H, s), 7.30 (20H, m).

[0044] 1,3-ビス (ジベンジルホスホノオキシ) -4-シクロヘキシルベンゼン (1.75 g) のエタノール溶液 (10 ml) に5%パラジウム-炭素 (50%含水晶) (256 mg) を加え、水素ガス雰囲気下、室温で14時間攪拌した。触媒を濾去後、濾液を濃縮し、淡黄色フォームの標題化合物 (805 mg, 収率93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.13 –1.41 (5H, m), 1.60 –1.85 (5H, m), 2.88 (1H, m), 6.7 –8.2 (4H, brs), 6.92 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.08 (1H, s), 7.18 (1H, d, $J=8.2$ Hz).

[0045] 製造例4 1,3-ビス (ジエチルホスホノオキシ) -4-エチルベンゼン (化合物4)



[0046] 4-エチルレゾルシノール（691mg）のテトラヒドロフラン溶液（10ml）に、水素化ナトリウム（60%、流動パラフィンに分散）（440mg）を加え、0℃で30分間攪拌した後、クロロリン酸ジエチル（1.73ml）を滴下した。室温にて3時間攪拌後、水（10ml）を加え、酢酸エチル（30ml）で抽出後、飽和食塩水（10ml）で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣（2.43g）をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル40g、クロロホルム～クロロホルム：メタノール＝10：1）に付し、淡黄色油状の標題化合物（2.05g，収率100%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, t, $J=0.0$

Hz), 1.36 (12H, m), 2.67 (2H, q, $J=0.0$ Hz), 4.22 (8H, m), 7.02 (1H, d, $J=0.0$ Hz),

7.16 (1H, d, $J=0.0$ Hz), 7.22 (1H, s).

[0047] 以下、本発明の4-アルキルレゾルシノール誘導体を配合した皮膚外用剤の処方例を示す。これらは何れも本発明の4-アルキルレゾルシノール誘導体の配合により美白効果を発揮するものである。

[0048] 処方例1 化粧水	質量%
トリメチルグリシン	1.0
化合物1	0.5
グリセリン	1.0
1,3-ブチレングリコール	5.0
アルギン酸ナトリウム	0.1
エチルアルコール	5.0

ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン

デシルテトラデシルエーテル 0. 2

ヘキサメタリン酸ナトリウム 適量

クエン酸 適量

クエン酸ナトリウム 適量

フェノキシエタノール 適量

香料 適量

精製水 残余

[0049] 処方例 2 化粧水 質量%

化合物 2 0. 1

グリセリン 2. 0

1, 3-ブチレングリコール 4. 0

ポリオキシエチレンメチルグルコシド 1. 0

PEG / PPG-14 / 7ジメチルエーテル 3. 0

エリスリトール 1. 0

ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 0. 5

ジイソステアリン酸ポリグリセリル 0. 3

トリエチルヘキサノイン 0. 3

EDTA 3ナトリウム 適量

クエン酸 適量

クエン酸ナトリウム 適量

フェノキシエタノール 適量

精製水 残余

[0050] 処方例 3 化粧水 質量%

トラネキサム酸 1. 0

4-メトキシサリチル酸カリウム 1. 0

リポ酸 0. 1

ハマメリス葉エキス 0. 1

ヒポタウリン	0.1
クララエキス	0.1
トウニンエキス	0.1
ブナの芽エキス	0.1
化合物3	1.0
アスコルビン酸リン酸マグネシウム	0.1
チオタウリン	0.1
緑茶エキス	0.1
西洋ハッカエキス	0.1
イリス根エキス	1.0
トリメチルグリシン	1.0
グリセリン	1.0
1, 3-ブチレングリコール	5.0
ヒドロキシエチルセルロース	0.05
エチルアルコール	5.0
ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン	
デシルテトラデシルエーテル	0.2
EDTA3ナトリウム	適量
クエン酸	適量
クエン酸ナトリウム	適量
フェノキシエタノール	適量
香料	適量
精製水	残余
[0051] 処方例5 乳液	質量%
グリチルリチン酸ジカリウム	0.05
酢酸トコフェロール	0.5
化合物3	5.0
L-グルタミン酸ナトリウム	0.05

ウイキョウエキス	0.1
酵母エキス	0.1
ジオウエキス	0.1
ヒドロキシプロピルーβ-シクロデキストリン	0.1
グリセリン	6.0
1,3-ブチレングリコール	5.0
ポリオキシエチレンメチルグルコシド	3.0
ヒマワリ油	1.0
スクワラン	2.0
イソドデカン	4.0
ジメチルポリシロキサン	3.0
キサントガム	0.1
カルボキシビニルポリマー	0.1
アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体	0.1
エチルアルコール	5.0
水酸化カリウム	適量
ヘキサメタリン酸ナトリウム	適量
ベンガラ	適量
黄酸化鉄	適量
エチルパラベン	適量
香料	適量
精製水	残余

[0052] 処方例 6 日中用乳液

質量%

グリチルリチン酸ジカリウム	0.1
化合物 2	0.05
酢酸トコフェロール	0.1
1,3-ブチレングリコール	5.0
スクワラン	0.5

イソドデカン	10.0
イソヘキサデカン	25.0
ジメチルポリシロキサン	2.0
ポリオキシエチレン・メチルポリシロキサン共重合体	1.5
トリメチルシロキシケイ酸	1.0
4-tert-ブチル-4'-メトキシジベンゾイルメタン	1.0
パラメトキシ桂皮酸2-エチルヘキシル	5.0
ジパラメトキシ桂皮酸モノ-2-エチルヘキサン酸グリセリル	1.0
シリコーン被覆微粒子酸化チタン	4.0
ジメチルジステアリルアンモニウムヘクトライト	0.5
球状ポリエチレン末	3.0
タルク	5.0
EDTA3ナトリウム	適量
フェノキシエタノール	適量
香料	適量
精製水	残余

[0053] 処方例7 乳液

質量%

Ｌ-アルギニン	0.1
ローヤルゼリーエキス	0.1
酵母エキス	0.1
化合物1	10.0
グリチルレチン酸ステアリル	0.05
酢酸トコフェロール	0.1
アセチル化ヒアルロン酸ナトリウム	0.1
グリセリン	5.0
ジプロピレングリコール	7.0
ポリエチレングリコール1500	2.0
流動パラフィン	7.0

ワセリン	3. 0
ベヘニルアルコール	1. 0
バチルアルコール	2. 0
ホホバ油	1. 0
ステアリン酸	0. 5
イソステアリン酸	0. 5
ベヘニン酸	0. 5
テトラ 2 - エチルヘキサン酸ペンタエリスリット	3. 0
2 - エチルヘキサン酸セチル	3. 0
モノステアリン酸グリセリン	1. 0
モノステアリン酸ポリオキシエチレングリセリン	1. 0
カルボキシビニルポリマー	0. 1 5
ヘキサメタリン酸ナトリウム	適量
水酸化カリウム	適量
メチルパラベン	適量
香料	適量
精製水	残余

[0054] 処方例 8 乳液

質量%

アスコルビン酸グルコシド	1. 5
トラネキサム酸	1. 0
酢酸トコフェロール	0. 1
ヒアルロン酸ナトリウム	0. 0 5
化合物 2	0. 0 3
パントテニルエチルエーテル	0. 1
グリチルレチン酸ステアリル	0. 1
グリセリン	7. 0
1, 3 - ブチレングリコール	5. 0
ポリエチレングリコール 2 0 0 0 0	0. 5

ワセリン	2. 0
ホホバ油	3. 0
スクワラン	2. 0
ヒドロキシステアリン酸フィトステリル	0. 5
ベヘニルアルコール	0. 5
バチルアルコール	0. 2
ジメチルポリシロキサン	2. 0
テトラ 2 - エチルヘキサン酸ペンタエリスリット	0. 1
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	1. 0
イソステアリン酸ポリオキシエチレングリセリル	3. 0
4 - t - ブチル - 4' - メトキシジベンゾイルメタン	0. 1
ジパラメトキシ桂皮酸モノ - 2 - エチルヘキサン酸グリセリル	0. 1
キサンタンガム	0. 1
カルボキシビニルポリマー	0. 2
エタノール	5. 0
水酸化カリウム	適量
ピロ亜硫酸ナトリウム	適量
ヘキサメタリン酸ナトリウム	適量
E D T A 3 ナトリウム	適量
黄酸化鉄	適量
パラオキシ安息香酸エステル	適量
精製水	残余

[0055] 処方例 9 クリーム

質量%

化合物 3	0. 0 5
4 - メトキシサリチル酸カリウム	3. 0
プロピレングリコール	5. 0
グリセリン	8. 0
ステアリン酸	2. 0

ステアリルアルコール	7. 0
水添ラノリン	2. 0
スクワラン	5. 0
2-オクチルドデシルアルコール	6. 0
ポリオキシエチレンセチルアルコールエーテル	3. 0
グリセリンモノステアリン酸エステル	2. 0
水酸化カリウム	適量
エチルパラベン	適量
香料	適量
イオン交換水	残余

[0056] <u>処方例 10 クリーム</u>	質量%
4-メトキシサリチル酸カリウム	1. 0
3-O-エチルアスコルビン酸	1. 0
化合物 1	0. 3
コエンザイム Q10	0. 03
トラネキサム酸	2. 0
酢酸トコフェロール	0. 1
ヒアルロン酸ナトリウム	0. 05
パントテニルエチルエーテル	0. 1
グリチルレチン酸ステアリル	0. 1
グリセリン	7. 0
1, 3-ブチレングリコール	5. 0
ポリエチレングリコール 20000	0. 5
ワセリン	2. 0
ベヘニルアルコール	0. 5
バチルアルコール	0. 2
スクワラン	2. 0
ヒドロキシステアリン酸フィトステリル	0. 5

ホホバ油	3. 0
テトラ 2-エチルヘキサン酸ペンタエリスリット	1. 0
ジメチルポリシロキサン	2. 0
イソステアリン酸ポリオキシエチレングリセリル	1. 5
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	1. 0
カルボキシビニルポリマー	0. 2
キサンタンガム	0. 1
エタノール	5. 0
ヘキサメタリン酸ナトリウム	適量
黄酸化鉄	適量
EDTA 3ナトリウム	適量
水酸化カリウム	適量
パラオキシ安息香酸エステル	適量
精製水	残余

[0057] 処方例 1-1 二層タイプ日中用乳液 質量%

トラネキサム酸	2. 0
4-メトキシサリチル酸カリウム	1. 0
化合物 4	3. 0
グリチルリチン酸ジカリウム	0. 02
グルタチオン	1. 0
チオタウリン	0. 05
クララエキス	1. 0
ジプロピレングリコール	5. 0
ジメチルポリシロキサン	5. 0
イソヘキサデカン	25. 0
ポリオキシエチレン・メチルポリシロキサン共重合体	2. 0
ジメチルジステアリルアンモニウムヘクトライト	0. 5
ブチルエチルプロパンジオール	0. 5

パラメトキシ桂皮酸 2-エチルヘキシル	7.5
トリメチルシロキシケイ酸	5.0
球状ポリアクリル酸アルキル粉末	5.0
パルミチン酸デキストリン被覆微粒子酸化亜鉛	15.0
EDTA 3ナトリウム	適量
メチルパラベン	適量
フェノキシエタノール	適量
香料	適量
精製水	残余

[0058] 処方例 1.2 ジェル

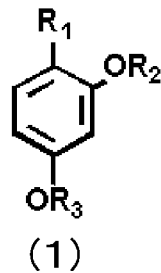
質量%

4-メトキシサリチル酸カリウム	0.1
オドリコソウエキス	0.1
化合物 2	0.01
グリチルリチン酸ジカリウム	0.1
アスコルビン酸グルコシド	2.0
酢酸トコフェロール	0.1
オウゴンエキス	0.1
ユキノシタエキス	0.1
グリセリン	2.0
1,3-ブチレングリコール	5.0
ポリエチレングリコール 1500	3.0
ポリエチレングリコール 20000	3.0
寒天末	1.5
キサントガム	0.3
アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体	0.05
オクタン酸セチル	3.0
ジメチルポリシロキサン	5.0
ヘキサメタリン酸ナトリウム	適量

ジブチルヒドロキシトルエン	適量
黄酸化鉄	適量
クエン酸	適量
クエン酸ナトリウム	適量
水酸化ナトリウム	適量
フェノキシエタノール	適量
香料	適量
精製水	残余

請求の範囲

[請求項1] 一般式（１）で示される４－アルキルレゾルシノール誘導体又はその塩。



（式中、 R_1 は分岐又は環状の炭素数３～７のアルキル基、あるいは直鎖の炭素数２～５のアルキル基である。

R_2 及び R_3 はそれぞれ独立して水素原子又は $-P(O)(OR_4)(OR_5)$ で示される基であるが、 R_2 及び R_3 の一方あるいは両方が $-P(O)(OR_4)(OR_5)$ で示される基である。

R_4 及び R_5 はそれぞれ独立して水素原子あるいは直鎖又は分岐の炭素数２～５のアルキル基である。）

[請求項2] 請求項１記載の誘導体において、 R_2 及び R_3 の両方が $-P(O)(OR_4)(OR_5)$ で示される基であることを特徴とする４－アルキルレゾルシノール誘導体又はその塩。

[請求項3] 請求項１又は２記載の誘導体において、 R_4 及び R_5 の両方が水素原子であることを特徴とする４－アルキルレゾルシノール誘導体又はその塩。

[請求項4] 請求項１～３の何れかに記載の４－アルキルレゾルシノール誘導体及びその薬理学的に許容される塩から選ばれる１種以上を含有することを特徴とする皮膚外用剤。

[請求項5] 請求項１～３の何れかに記載の４－アルキルレゾルシノール誘導体及びその薬理学的に許容される塩から選ばれる１種以上を有効成分と

することを特徴とする美白剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/062575

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07F9/12(2006.01)i, A61K8/55(2006.01)i, A61K31/683(2006.01)i, A61P17/00
(2006.01)i, A61Q19/02(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07F9/00-19/00, A61K8/00-8/99, A61Q1/00-99/00, A61K31/683, A61P17/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2011
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2011	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2011

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII), CAPLUS(STN), REGISTRY(STN),
MARPAT(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	S.C.WELCH, et al., Reduction of Aryl Diethyl Phosphates with Titanium Metal: A Method for Deoxygenation of Phenols, Journal of Organic Chemistry, Vol.43, No.25, p.4797-4799 (1978).	1-5
A	JP 2005-179238 A (Kuraray Co., Ltd.), 07 July 2005 (07.07.2005), claims; paragraphs [0033] to [0055]; examples 1 to 22 (Family: none)	1-5
A	JP 2004-10598 A (Kuraray Co., Ltd.), 15 January 2004 (15.01.2004), claims; paragraphs [0030] to [0048]; examples 1 to 12 (Family: none)	1-5



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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
22 August, 2011 (22.08.11)

Date of mailing of the international search report
30 August, 2011 (30.08.11)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/062575

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 11-152203 A (Pfizer Products Inc.), 08 June 1999 (08.06.1999), claims; paragraphs [0053] to [0060]; examples 1 to 7 & JP 2004-210799 A & US 6132740 A & EP 904774 A1 & WO 1999/015148 A1 & AP 857 A & AT 235220 T & AU 8994698 A & AU 735716 B2 & BG 104247 A & BG 64524 B1 & BR 9803596 A & CA 2247748 A1 & CN 1270509 A & CO 5070677 A1 & CZ 20001037 A3 & DE 69812519 T2 & DK 904774 T3 & DZ 2614 A1 & EA 3576 B1 & EG 23860 A & ES 2192301 T3 & GT 199800150 A & HK 1028344 A1 & HR 20000168 A2 & HU 3743 A2 & ID 24084 A & IL 170545 A & IS 5376 A & MA 26548 A1 & NO 20001473 A & NZ 502797 A & OA 11334 A & PA 8459901 A1 & PL 339551 A1 & PT 904774 E & RS 49973 B & SI 904774 T1 & SK 3782000 A3 & TR 200000782 T2 & TW 585780 B & UY 25191 A1 & UY 25550 A1 & ZA 9808669 A	1-5

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07F9/12(2006.01)i, A61K8/55(2006.01)i, A61K31/683(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i,
A61Q19/02(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07F9/00-19/00, A61K8/00-8/99, A61Q1/00-99/00, A61K31/683, A61P17/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	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 1 1 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 1 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 1 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)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII), CAplus(STN), REGISTRY(STN), MARPAT(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	S. C. WELCH, et al., Reduction of Aryl Diethyl Phosphates with Titanium Metal: A Method for Deoxygenation of Phenols, Journal of Organic Chemistry, Vol. 43, No. 25, p. 4797-4799 (1978).	1-5
A	JP 2005-179238 A (株式会社クラレ) 2005.07.07, 特許請求の範囲, [0033]-[0055] 実施例 1-22 (ファミリーなし)	1-5

☒ 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

2 2 . 0 8 . 2 0 1 1

国際調査報告の発送日

3 0 . 0 8 . 2 0 1 1

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)

小久保 敦規

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

4 H

4 5 1 2

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	JP 2004-10598 A (株式会社クラレ) 2004. 01. 15, 特許請求の範囲, [0030]-[0048] 実施例 1-12 (ファミリーなし)	1-5
A	JP 11-152203 A (ファイザー・プロダクツ・インク) 1999. 06. 08, 特許請求の範囲, [0053]-[0060] 実施例 1-7 & JP 2004-210799 A & US 6132740 A & EP 904774 A1 & WO 1999/015148 A1 & AP 857 A & AT 235220 T & AU 8994698 A & AU 735716 B2 & BG 104247 A & BG 64524 B1 & BR 9803596 A & CA 2247748 A1 & CN 1270509 A & CO 5070677 A1 & CZ 20001037 A3 & DE 69812519 T2 & DK 904774 T3 & DZ 2614 A1 & EA 3576 B1 & EG 23860 A & ES 2192301 T3 & GT 199800150 A & HK 1028344 A1 & HR 20000168 A2 & HU 3743 A2 & ID 24084 A & IL 170545 A & IS 5376 A & MA 26548 A1 & NO 20001473 A & NZ 502797 A & OA 11334 A & PA 8459901 A1 & PL 339551 A1 & PT 904774 E & RS 49973 B & SI 904774 T1 & SK 3782000 A3 & TR 200000782 T2 & TW 585780 B & UY 25191 A1 & UY 25550 A1 & ZA 9808669 A	1-5