

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3807735号
(P3807735)

(45) 発行日 平成18年8月9日(2006.8.9)

(24) 登録日 平成18年5月26日(2006.5.26)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 8/365 (2006.01)	A 6 1 K 8/365
A 6 1 K 8/37 (2006.01)	A 6 1 K 8/37
A 6 1 K 31/122 (2006.01)	A 6 1 K 31/122
A 6 1 K 31/19 (2006.01)	A 6 1 K 31/19
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00

請求項の数 5 (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-27135 (P2003-27135)	(73) 特許権者	391023932 ロレアル
(22) 出願日	平成15年2月4日(2003.2.4)		フランス国パリ, リュ ロワイヤル 14
(65) 公開番号	特開2003-238331 (P2003-238331A)	(74) 代理人	100109726 弁理士 園田 吉隆
(43) 公開日	平成15年8月27日(2003.8.27)	(74) 代理人	100101199 弁理士 小林 義教
審査請求日	平成15年2月4日(2003.2.4)	(72) 発明者	ジャン-リュック レヴェック フランス国 75017 パリ, アヴニ ー ドゥ ワグラム 29
(31) 優先権主張番号	0201280	(72) 発明者	マリア ダルコ フランス国 91190 ジフ シュール イヴェット, レジダンス デュ シャト ー ドゥ クールセル 16
(32) 優先日	平成14年2月4日(2002.2.4)		
(33) 優先権主張国	フランス (FR)		
前置審査			最終頁に続く

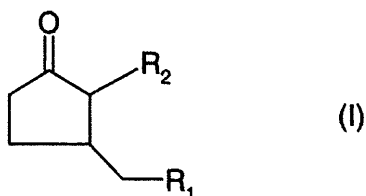
(54) 【発明の名称】 シクロペンタン誘導体を含有する組成物と落屑促進のためのその用途

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

化粧品に許容可能な媒体に、次の式(I)：

【化1】



10

[上式中：

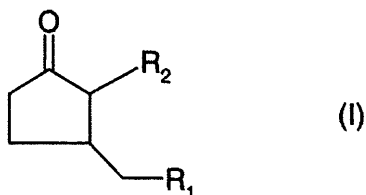
- R₁ は、-COOR'基であり、ここでR'は、1～18の炭素原子を有する飽和又は不飽和で直鎖状、分枝状又は環状の炭化水素基又は水素原子を表し；- R₂ は、2～18の炭素原子を有し、少なくとも一の不飽和を含む直鎖状、分枝状又は環状の炭化水素基を表す]の少なくとも一の化合物、その異性体、立体異性体又は対応する塩を含有してなる、皮膚の落屑を促進するための化粧品組成物。

【請求項2】

化粧品的又は製薬的に許容可能な媒体に、次の式(I)：

20

【化2】



[上式中:]

- R_1 は、 $-COOR'$ 基であり、ここで R' は、1~18の炭素原子を有する飽和又は 10
不飽和で直鎖状、分枝状又は環状の炭化水素基又は水素原子を表し；

- R_2 は、2~18の炭素原子を有し、少なくとも一の不飽和を含む直鎖状、分枝状又
は環状の炭化水素基を表す]

の少なくとも一の化合物、その異性体、立体異性体又は対応する塩と、

- 毛髪の再成長を改善し及び/又は抜毛の遅延に作用する薬剤、
- 皮膚の色素沈着及び/又は増殖及び/又は分化を変化させる薬剤、
- 抗菌剤、
- 寄生虫に抗するための薬剤、
- 抗真菌剤、
- 抗ウイルス剤、
- ステロイド系の抗炎症剤又は非ステロイド系の抗炎症剤、
- 麻酔剤、
- 止痒剤、
- 角質溶解剤、
- フリーラジカル捕捉剤、
- 抗脂漏剤、
- 抗フケ剤、
- 抗ざ瘡剤

からなる群から選択される少なくとも一の活性剤を含有してなる皮膚の落屑を促進するた
めの化粧品用組成物。 30

【請求項3】

R_1 基が、 $-COOH$ 、 $-COOCH_3$ 、 $-COOC_2H_5$ 及び $-COOC_3H_7$ 基から選
択される請求項1又は2に記載の組成物。

【請求項4】

R_2 基が、2~6の炭素原子を有し、二重結合性不飽和を一つ含む直鎖状の炭化水素基
を表す請求項1ないし3のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項5】

式(I)の化合物が：

- 3-オキソ-2-[(2Z)-2-ペンテニル]シクロペンタン酢酸、及び
- 3-オキソ-2-[(2Z)-2-ペンテニル]シクロペンタン酢酸メチル、

から選択される請求項1ないし4のいずれか1項に記載の組成物。 40

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、シクロペンタン誘導体を含有する化粧品用又は製薬用組成物、並びに皮膚の落
屑を促進し、及び/又は表皮の再生を刺激し、及び/又は皮膚加齢に抗するための、これ
らの誘導体の使用に関する。また本発明は、皮膚の落屑を促進し、及び/又は表皮の再生
を刺激し、ひいては内因性及び/又は外因性の皮膚加齢に抗するために使用可能な組成物
、特に化粧品用又は製薬用組成物に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】

落屑は、皮膚の上層を構成している表皮が絶えず再生されているという事実に関連した自然現象である。表皮は複数の細胞層からなり、その最も深い層は未分化細胞からなる基底層である。時間が経過すると、これらの細胞は分化して表皮表面に移動し、種々の層を構成して、やがて落屑により除去される死細胞である角質細胞を表皮表面に形成する。表面でのこの損失は基底層から表皮表面への細胞の移動により補われる。皮膚の永続的な再生が続く。角質層 (horny layer) を強制的に除去すると再生が促進され、加齢に抗することができる。

【0003】

同時に、これらの細胞は分化し続け、その最終段階で角質細胞になる。これらは実際は表皮の最後の層、つまり角質層 (stratum corneum) と呼ばれる最外層を構成する死細胞である。

10

【0004】

内因的又は外因的要因のために生じる皮膚の加齢により、シワやコジワが現れ、皮膚が黄変して、色素沈着による斑点を伴うくすんだ黄色 (parchment) 状の外観になり、エラスチン及びコラーゲン線維が崩壊して、弾性、柔軟性 (flexibility) 及び張り (firmness) の喪失に至り、あるいは毛細血管拡張症状が発現する。

【0005】

これらの加齢の徴候のいくつかは、特に内因性 (intrinsic) 又は生理学的加齢、すなわち年齢に関連した「正常な」加齢、つまり時間生物学的加齢であるのに対し、他のものは外因的 (extrinsic) 加齢により特有のもので、つまり一般に環境によりもたらされる加齢である；これは、より詳細には太陽、光又は他のあらゆる光線にさらされることによる光加齢に関連している。

20

本発明は、内因的又は生理学的加齢並びに外因的加齢に関する。

【0006】

内因的加齢による皮膚の変化は、内因性要因に関連した遺伝的にプログラムされた老化の結果である。この内因的加齢は、特に皮膚細胞の再生速度の低下を引起し、例えば皮下脂肪組織の減少や細かいシワやコジワの出現といった好ましくない臨床的变化、並びに、例えば弾性線維の数や厚みの増加、弾性組織膜の垂直線維の喪失、並びに該弾性組織の細胞中における大きい不規則な線維芽細胞の存在といった組織病理学的変化に本質的に反映される。

30

【0007】

これに対し、外因的加齢は、深いシワや弛緩し自然で変化した (weathered) 皮膚が形成されるといった好ましくない臨床的变化、並びに上部真皮における弾性物質の過度の蓄積及びコラーゲン線維の退化といった組織病理学的変化に至る。

【0008】

皮膚加齢に抗するための種々の薬剤が従来技術において知られている。

例えば、特許 US - A - 4 6 0 3 1 4 6 には、皮膚加齢に抗する目的で、化粧品用組成物にレチノイン酸とその誘導体を使用することが開示されている。

さらに、多くの特許及び刊行物 (例えば出願 EP - A - 4 1 3 5 2 8 を参照)、並びに多くの市販化粧品用組成物が、皮膚加齢を処理するために -ヒドロキシ酸、例えば乳酸、グリコール酸又はクエン酸を使用することを教示している。

40

最後に、-ヒドロキシ酸、特にサリチル酸とその誘導体は、その落屑特性が知られている (文献 WO - A - 9 3 / 1 0 7 5 6 及び US - A - 4 7 6 7 7 5 0 を参照のこと)。

【0009】

これらの化合物は全て落屑の促進、すなわち表皮の角質層の表面にある死細胞を除去することにより、皮膚加齢に抗するように作用する。この「落屑」特性は、しばしば不適切にはあるが、角質溶解性とも称されている。

しかしながら、従来技術の化合物は、針で刺すような痛み (stinging)、突き刺すような痛み (stabbing pains)、熱い感じ (sensations of heat) 及び赤いしみ (red blotches) からな

50

る、使用者にとって不快な副作用を有するものであった。よって、このような欠点を示すことなく、少なくとも従来技術の化合物と同程度に効果的な作用を有する抗加齢剤がなお必要とされている。

【0010】

【課題を解決するための手段及び発明の実施の形態】

本発明の目的は、従来技術の解決法の欠点を克服し、使用に際し、使用者にとって好ましくない、針で刺すような痛み、突き刺すような痛み、熱い感じ及び赤いしみを伴うことなく、皮膚の落屑を促進し、及び/又は表皮の再生を刺激することが可能な新規の化合物を提供することである。

従って、本発明は、生理学的に許容可能な媒体中に、以下に記載する式(I)の少なくとも一

10

【0011】

また本発明は、皮膚を手入れするため、特に皮膚の落屑を促進し、表皮の再生を刺激し、皮膚加齢の徴候に抗し、肌色を高め、及び/又は顔の皮膚を滑らかにするための製薬用組成物の調製における、少なくとも一このような化合物の使用を提供する。

さらに、少なくとも一このような化合物、又は該化合物を含有する化粧品用組成物の美容的使用も提供し、該化合物又は組成物は、皮膚を手入れすること、特に皮膚の落屑を促進し、表皮の再生を刺激し、皮膚加齢の徴候に抗し、肌色を高め、及び/又は顔の皮膚を滑らかにすることを意図している。

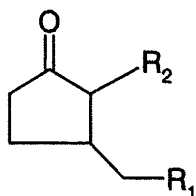
またさらに本発明は、以下に記載する化粧品用組成物を皮膚に適用することを特徴とする、皮膚の落屑を促進し、表皮の再生を刺激し、皮膚加齢の徴候に抗し、肌色を高め、及び/又は顔の皮膚を滑らかにするための美容処理方法を提供する。

20

【0012】

本発明の化合物は、次の式(I)：

【化2】



(I)

30

[上式中：

- R₁ は、-COOR'、-CONR'R''、-CH₂OR'、-COR'、-CH₂R'、-SO₂OR'、-PO₃R'R''及び-NHR'から選択される基であり、ここでR'及びR''は互いに独立して、-OR'''、-OCOR'''、-SR'''、-SCOR'''、NR''''R'''''、-NHCO R'''、ハロゲン、-CN、-COOR'''及び-COR'''から選択される1~5の同一又は異なった基で置換されていてもよい1~18の炭素原子を有する飽和又は不飽和で直鎖状、分枝状又は環状の炭化水素基又は水素原子を示し、ここでR'''及びR'''''は互いに独立して、1~4の炭素原子を有する飽和又は不飽和で直鎖状又は分枝状の炭化水素基、アリール基又は水素原子を表し；

40

- R₂ は、-OR'''、-OCOR'''、-SR'''、-SCOR'''、NR''''R'''''、-NHCO R'''、ハロゲン、-CN、-COOR'''及び-COR'''から選択される1~5の同一又は異なった基で置換されていてもよい2~18の炭素原子を有し、少なくとも一の不飽和を含む直鎖状、分枝状又は環状の炭化水素基であり、ここでR'''及びR'''''は互いに独立して、1~4の炭素原子を有する飽和又は不飽和で直鎖状又は分枝状の炭化水素基、アリール基又は水素原子を表す]

のもの、それらの異性体、立体異性体及び対応する塩である。

【0013】

好ましくは、R₁基は、-COOR'、-CONR'R''及び-CH₂OR'から選択され、こ

50

ここで、R'及びR''は互いに独立して、1～18、特に1～12、さらには1～8の炭素原子を有する飽和又は不飽和で直鎖状、分枝状又は環状の炭化水素基又は水素原子を示す。より詳細には、R₁は、-COOH、-CH₂OH、-COOCH₃、-COOC₂H₅、-COOC₃H₇、-CONHCH₃及び-CONHC₂H₅基から選択される。

好ましくは、R₂基は、2～18、特に3～12、さらには3～8の炭素原子を有し、二重結合性不飽和(double unsaturation)を含む直鎖状、分枝状又は環状の炭化水素基である。より詳細には、R₂は、-CH₂-CH=CH-C₂H₅基等の、2～6の炭素原子を有し、単一の二重結合性不飽和を含む直鎖状の炭化水素基を表す。

【0014】

本発明で使用可能な化合物の塩は、特にアルカリ金属及びアルカリ土類金属の塩、又は他に亜鉛、マグネシウム又はストロンチウムの塩、有機アミンとの塩、及び第4級アンモニウム塩から選択される。

10

本発明の化合物の塩は、特に有機又は無機酸の塩、中でも塩酸塩、臭化水素酸塩又はクエン酸塩から選択される。

【0015】

本発明で使用可能な化合物としては：

- 3-オキソ-2-[(2Z)-2-ペンテニル]シクロペンタン酢酸、
- 3-(2-ヒドロキシエチル)-2-(2Z)-2-ペンテニルシクロペンタノン、及び
- 3-オキソ-2-[(2Z)-2-ペンテニル]シクロペンタン酢酸メチル、

を挙げることができる。

20

本発明で使用可能な式(I)の化合物の量は、所望する効果にももちろん依存し、皮膚の落屑を促進し、及び/又は表皮の再生を刺激し、よって内因性及び/又は外因性の皮膚加齢に抗するために有効な量でなければならない。

例示すると、本発明で使用可能な式(I)の化合物の量は、組成物の全重量に対して、例えば0.01～20重量%、好ましくは0.5～10重量%、特に1～5重量%の範囲であってよい。

【0016】

単独で又は混合物として本発明の化合物を含有する組成物は、生理学的に許容可能な媒体、すなわち、全てのケラチン物質、例えば皮膚、頭皮、爪、粘膜、眼及び毛髪、又は体の任意の他の皮膚領域と融和性のある媒体をさらに含有しうる。この組成物は化粧品用又は製薬用組成物であり得、よって化粧品的に又は製薬的に許容可能な媒体を含みうる。

30

生理学的に許容可能な媒体は、水、有機溶媒、例えばC₁-C₈アルコール、特にエタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール又はn-ブタノール；ポリオール、例えばグリセロール；グリコール、例えばブチレングリコール、イソプレングリコール、プロピレングリコール及びポリエチレングリコール、例えばPEG-8；及びポリオールエーテル類を含む。

【0017】

また本発明は、脂肪相をさらに含有していてもよく、該脂肪相は当該適用分野で通常使用されている油、ガム及びロウを含有しうる。本発明で使用可能な油又はロウとしては、鉱物性油(流動ワセリン)、植物性油(カリテバターの液状留分、ヒマワリ油)、動物性油(ペルヒドロスクワレン)、合成油(プルセリン油)、シリコーン油又はロウ(シクロメチコーン)、及びフッ化油(ペルフルオロポリエーテル類)、ミツロウ、カルナウパロウ又はパラフィンロウを挙げることができる。脂肪アルコール及び脂肪酸(ステアリン酸)をこれらの油に加えることもできる。

40

【0018】

本組成物がエマルジョンである場合、脂肪相の割合は、組成物の全重量に対して5重量%～80重量%、好ましくは5重量%～50重量%の範囲である。エマルジョンの形態の組成物に使用される油、ロウ、乳化剤及び共乳化剤は、化粧品の分野で従来より使用されているものから選択される。乳化剤と共乳化剤は、組成物の全重量に対して0.3重量%～30重量%、好ましくは0.5～20重量%の範囲の割合で組成物中に存在している。エ

50

マルションは、さらに、脂質小胞体を含むしてもよい。

組成物が、油性ゲル又は溶液の場合、脂肪相は組成物の全重量に対して90%より多くすることができる。

【0019】

また本組成物は、考慮される分野で通常のアジュバント、例えば、界面活性剤、乳化剤、親水性又は親油性のゲル化剤、親水性又は親油性の添加剤、防腐剤、酸化防止剤、溶媒、香料、フィラー、遮蔽剤、臭気吸収剤及び着色物質を含むしてもよい。これら種々のアジュバントの量は、化粧品分野において従来より使用されている量、例えば、組成物の全重量に対して0.01%~10%である。これらのアジュバントは、その性質に応じて、脂肪相、水相及び/又は脂質小球体に取り込まれ得る。

10

【0020】

使用可能な界面活性剤としては、例えば、ステアリン酸グリセロール、ポリソルベート60、及びガッテフォセ社(Gattefosse)からテフォース(Tefose)63(登録商標)の名称で販売されているPEG-6/PEG-32/ステアリン酸グリコールの混合物を挙げることができる。

【0021】

本発明で使用可能な親水性のゲル化剤としては、カルボキシビニルポリマー[カルボマー(carbomer)]、アクリルコポリマー、例えばアクリラート/アクリル酸アルキルのコポリマー、ポリアクリルアミド、多糖類、例えばヒドロキシプロピルセルロース、天然ガム及びクレーを挙げることができ、親油性のゲル化剤としては、変性クレー類、例えばベントーン、脂肪酸の金属塩、例えばステアリン酸アルミニウム、及び疎水性シリカ、エチルセルロース及びポリエチレンを挙げることができる。

20

【0022】

親水性の活性剤として、タンパク質又はタンパク質の加水分解物、アミノ酸、ポリオール、尿素、アラントイン、糖類と糖類誘導体、水溶性ビタミン類、植物抽出物及びヒドロキシ酸を挙げることできる。

親油性の活性剤としては、レチノール(ビタミンA)とその誘導体、トコフェロール(ビタミンE)とその誘導体、必須脂肪酸、セラミド、精油、及びサリチル酸とその誘導体を使用することができる。

【0023】

本発明の組成物においては、式(I)の少なくとも一の化合物を他の活性剤、例えば：

- 毛髪の新成長を改善し及び/又は抜毛の遅延に作用する薬剤、例えばニコチン酸エステル類、特に、ニコチン酸トコフェロール、ニコチン酸ベンジル及びニコチン酸C₁-C₆アルキル、例えばニコチン酸メチル又はニコチン酸ヘキシル、ピリミジン誘導体、例えば2,4-ジアミノ-6-ピペリジノピリミジン-3-オキシドすなわち「ミノキシジル」、及び毛髪の新成長を促進する薬剤、例えば第0648488号で公開されている欧州特許出願に開示されているもの；

30

- 皮膚の色素沈着及び/又は増殖及び/又は分化を変化させる薬剤、例えばレチノイン酸とその異性体、レチノールとそのエステル類、ビタミンDとその誘導体、エストロゲン、例えばエストラジオール、コウジ酸又はヒドロキノン；

40

- 抗菌剤、例えばリン酸クリンダマイシン、エリスロマイシン又はテトラサイクリン群の抗生物質；

- 寄生虫に抗するための薬剤、特にメトロニダゾール、クロタミトン又はピレスロイド；

- 抗真菌剤、特にイミダゾール群に属する化合物、例えばエコナゾール、ケトコナゾール又はミコナゾール又はそれらの塩類、ポリエチン化合物、例えばアンホテリシンB、アリルアミンファミリーの化合物、例えば、テルピナフィン、あるいはオクトピロックス(octopirox)；

- 抗ウイルス剤、例えばアシクロビル；

- ステロイド系の抗炎症剤、例えばヒドロコルチゾン、吉草酸ベタメタゾン又はプロピ

50

オン酸クロベタゾール、又は非ステロイド系の抗炎症剤、例えばイブプロフェンとその塩類、ジクロフェナクとその塩類、アセチルサリチル酸、アセトアミノフェン又はグリシルリジン酸；

- 麻酔剤、例えば塩酸リドカインとその誘導体；
- 止痒剤、例えばテナルジン、トリメプラジン又はシプロヘプタジン；
- 角質溶解剤、例えば -及び -ヒドロキシカルボン酸又は -ケトカルボン酸、その塩類、アミド類又はエステル類、特にヒドロキシ酸、例えばグリコール酸、乳酸、サリチル酸、クエン酸及び一般的に果実酸、及び5-(n-オクタノイル)サリチル酸；
- フリーラジカル捕捉剤、例えば -トコフェロール又はそのエステル類、スーパーオキシドジスムターゼ、ある種の金属キレート剤又はアスコルビン酸とそのエステル類；
- 抗脂漏剤、例えばプロゲステロン；
- 抗フケ剤、例えばオクトピロックス又はジンクピリチオン；
- 抗ざ瘡剤、例えばレチノイン酸又は過酸化ベンゾイル；
- 植物、海洋又は細菌由来の抽出物；

10

と組み合わせることができる。

【0024】

組成物は、任意の考えられる製薬形態で提供することができる。

特に組成物は、水性、アルコール、水性-アルコール又は油性の溶液の形態；ローション又はセラム型の分散液；油中水型、水中油型又は多相エマルジョン；懸濁液；マイクロカプセル又は微小粒子；イオン性及び/又は非イオン性の小胞体分散液；水性、油性又はセラム形態のローション；カプセル、顆粒、シロップ、錠剤；フォーム、固体状調製物；又は加圧された噴霧剤をさらに含有するエアゾール組成物であってよい。

20

【0025】

また本発明の組成物は、ヘアケア用組成物、特にシャンプー、ヘアセット用ローション、トリートメントローション、スタイリングクリーム又はゲル、染色用組成物、特に酸化染色用組成物、毛髪の再生用ローション、パーマ用組成物(特に、パーマネットウエーブ処理の第1工程用の組成物)、抜毛防止用ローション又はゲル又は駆虫用シャンプーの形態で提供されてもよい。

さらに、顔、手、足、大きな解剖学上のヒダ又は体のクレンジング、保護、トリートメント又は手入れ用の組成物(例えば、デイクリーム、ナイトクリーム、メイクアップ除去用クリーム、サンスクリーン組成物、体の保護用又は手入れ用ミルク、アフターサンミルク、スキンケア用ローション、ゲル又はムース、例えばクレンジングローション、人工日焼け用組成物)、顔又は体のメイクアップ用組成物、例えばファンデーション；入浴用組成物(bath composition)；例えば殺菌剤を含有する脱臭用組成物；アフターシェービング用組成物；脱毛用組成物；昆虫忌避用組成物；鎮痛用組成物；又はある種の皮膚病、例えば湿疹、しゅさ、乾癬、苔蘚及び激しい痒みの治療用組成物の形態で提供することもできる。

30

またさらに本発明の組成物は、顔、体又は頭皮の皮膚を手入れするため、特に皮膚の落屑を促進し、表皮の再生を刺激し、皮膚加齢の徴候に抗し、肌色を高め、及び/又は顔の皮膚を滑らかにするための化粧品用又は製薬用組成物としての、特定の用途が見出される。

40

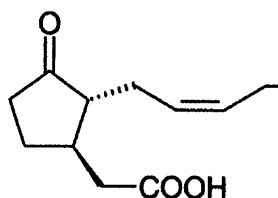
【0026】

【実施例】

本発明を以下の実施例により、より詳細に例証する。

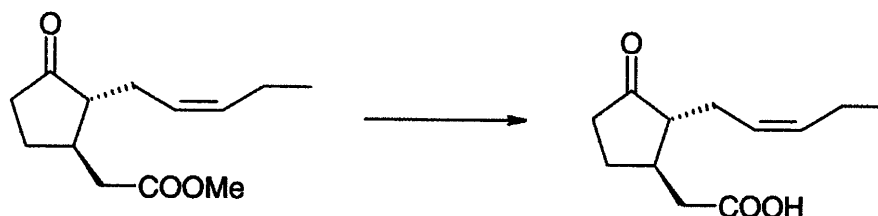
実施例1：次の式の(+/-)(1R,2R)-3-オキソ-2-[(2Z)-2-ペンテニル]シクロペンタン酢酸の合成

【化3】



反応経路図

【化4】



10

凝縮器、温度計及び磁気式攪拌機を具備した250mlの三口フラスコにおいて、15g (66.9mmol)の(+/-)-ジャスモン酸メチルを150mlのアセトンに溶解した。10mlの水酸化ナトリウム水溶液(5.35g、133.7mmol)をゆっくりと添加した。混合物を、室温で5時間攪拌した。ついで、真空下でアセトンを蒸発させ、残った水相を酢酸エチル(2×30ml)で洗浄した。塩酸を使用して、水相をpH=2まで酸性化し、ついでジクロロメタン(3×30ml)で抽出した。硫酸ナトリウム上で有機相を乾燥させ、濾紙で濾過し、濃縮した。得られたライトブラウンの油を真空下で乾燥させた。これは13.6gの(+/-)-ジャスモン酸を付与するものであり、すなわち収率は97%であった。

20

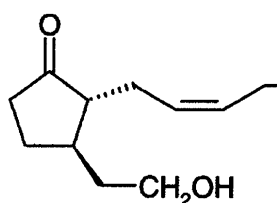
¹H NMRスペクトル及び質量スペクトル(負にイオン化)は予想された構造と一致した。

【0027】

実施例2：次の式の3-(2-ヒドロキシエチル)-2-(2Z)-2-ペンテニル-(2R,3R)-シクロペントナノンの合成

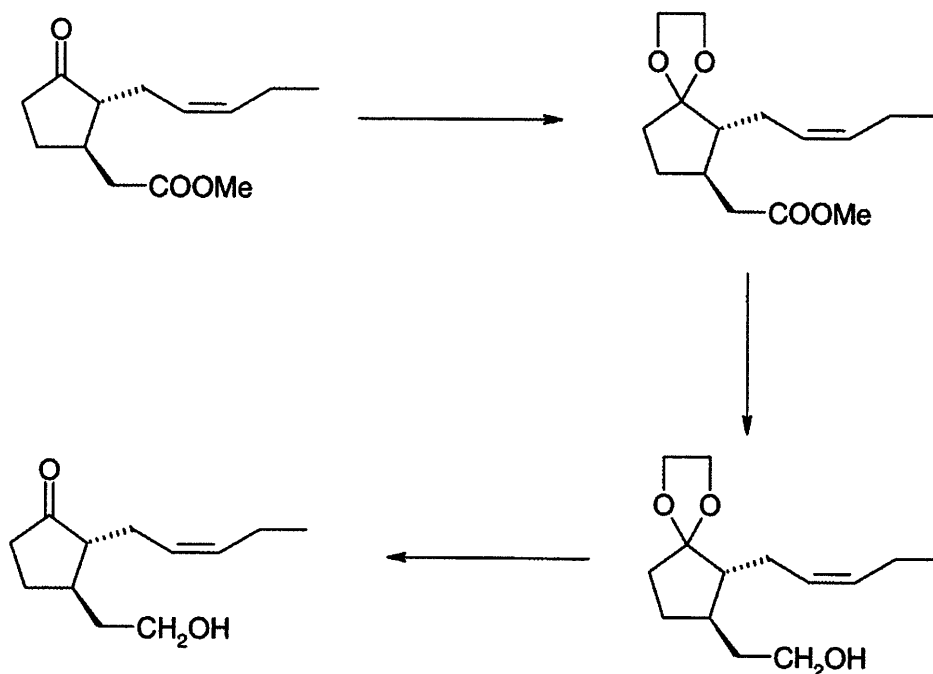
30

【化5】



反応経路図

【化6】



10

1 / 工程 1

ディーン-スターク(Dean-Stark)装置、温度計及び磁気式攪拌機を具備した250mlの三口フラスコにおいて、10gのジャスモン酸メチル(44.6mmol)を100mlのトルエンに溶解した。20gのエチレングリコール(322.2mmol)、次いで2.51gのトシル酸ピリジニウム(10mmol)を添加した。混合物を、還流下において16時間攪拌し、生成された水分をディーン-スターク装置を用いて蒸留した。ついで、反応混合物を乾燥するまで濃縮した。残渣を200mlのメチル-tert-ブチルエーテルに溶解し、NaHCO₃水溶液及び塩水で連続して洗浄した。硫酸ナトリウム上で有機相を乾燥させ、濾紙で濾過し、濃縮した。

これは11.5gの油を付与するもので、これを真空下で乾燥した(収率:96%)。

¹H NMRスペクトルは予想された構造と一致した。

【0028】

2 / 工程 2

凝縮器、温度計及び磁気式攪拌機を具備した250mlの三口フラスコにおいて、10gの上で得られた化合物(37.3mmol)を60mlのテトラヒドロフランに溶解した。2.85gの水素化アルミニウムリチウム(75mmol)を添加した。混合物を30で4時間攪拌した。反応が終了したときに、80mlの水をゆっくりと添加した。形成された沈殿物を濾過した。濾液を酢酸エチル(3×60ml)で抽出した。硫酸ナトリウム上で有機相を乾燥させ、濾紙で濾過し、濃縮した。得られた油をシリカゲルを用いたクロマトグラフィーで精製した(溶離剤:メチル-tert-ブチルエーテル/メチルシクロヘキサン)。これは6.5gの油を付与するもので、これを真空下で乾燥した(収率:73%)。

¹H NMRスペクトルは予想された構造と一致した。

【0029】

3 / 工程 3

凝縮器、温度計及び磁気式攪拌機を具備した250mlの三口フラスコにおいて、5gの上述の工程2で得られた化合物(20.8mmol)を20mlのテトラヒドロフランに入れた。15mlの2M塩酸を添加し、混合物を室温で3時間攪拌した。反応が終了したときに、反応混合物をNaHCO₃溶液で中和し、ついで酢酸エチル(3×60ml)で抽出した。硫酸ナトリウム上で有機相を乾燥させ、濾紙で濾過し、濃縮した。得られた油をシリカゲルを用いたクロマトグラフィーで精製した(溶離剤:メチル-tert-ブチルエーテル/メチルシクロヘキサン)。

20

30

40

50

これは 3.8 g の油を付与するもので、これを真空下で乾燥した (収率 : 93%)。

¹H NMR スペクトルは予想された構造と一致した。

【0030】

実施例 3 : 活性試験

本発明のいくつかの化合物の角質溶解力を実験した。この試験は、試験用化合物の存在下で、単離された角質層の断片をインキュベートし、放出された角質細胞をカウントすることからなる。

形成外科においてトリプシン / 熱により単離された角質層が使用された。いくつかの異なる角質層試料を使用した。直径 4 mm のディスクに打ち抜き、96 ウェルプレートの底に配した。

【0031】

試験 1

実施例 1 の化合物、又は (1R, 2R)-3-オキソ-2-(2Z)ペンチルシクロペンタン酢酸 (比較例) の 1 重量% 溶液を、0.1% のトリトン X 100 が補填された PBS バッファーで調製した。溶液の pH を 7.4 に調節した。

50 マイクロリットルの試験溶液又は対照溶液 (0.1% のトリトン X 100 が補填された PBS バッファー) を、各ウェルに添加した。24 時間攪拌しつつ、37 °C でインキュベートした。

ついで 10 マイクロリットルの溶液を回収し、マラセズ (Malassez) 細胞に配した。遊離された角質細胞を顕微鏡でカウントした。

【0032】

得られた結果は以下の通りで、3 回の試験の平均をとった、1 マイクロリットル当たりの遊離された角質細胞の数として表される。角質細胞断片はカウントしていない。

【表 1】

	平均 (1 試料当たり 3 回試験、異なる 3 試料)
実施例 1	15 ± 5
比較例	12 ± 4
対照	9 ± 3

本発明の化合物と共に単離された角質層をインキュベートした後の遊離された角質細胞の数は、バッファーのみの存在下で遊離された数、又は比較化合物 (不飽和を有さない化合物) の存在下で遊離された数よりもかなり多かった。

【0033】

試験 2

実施例 1 の化合物又はサルチル酸の 1 重量% 溶液を、0.1% のトリトン X 100 が補填された PBS バッファーで調製した。溶液の pH を 7.4 に調節した。

50 マイクロリットルの試験溶液又は対照溶液 (0.1% のトリトン X 100 が補填された PBS バッファー) を、各ウェルに添加した。24 時間攪拌しつつ、37 °C でインキュ

ベートした。ついで 10 マイクロリットルの溶液を回収し、マラセズ細胞に配した。遊離された角質細胞を顕微鏡でカウントした。

得られた結果は以下の通りで、1 マイクロリットル当たりの遊離された角質細胞の数として表される。角質細胞断片はカウントしていない。

【表 2】

10

20

30

40

	試料1* (3回試験)	試料2* (3回試験)	平均
実施例1	80 ± 4	64 ± 11	72 ± 7
サリチル酸	33 ± 20	21 ± 8	27 ± 14
対照	29 ± 5	13 ± 4	21 ± 4

* 3回の試験の平均値

【0034】

実施例4

10

次のもの(重量%)を含有するエマルジョンを調製した：

－実施例1の化合物	1%	
－プロピレングリコールイソステアレート	13%	
－ポリエチレングリコール(8EO)	5%	
－プロピレングリコール	3%	
－ペンチレングリコール	3%	
－ステアリン酸グリセリル及びポリエチレン グリコールステアレート(100EO)	5%	20
－エトキシ化されたモノステアリン酸ソル ビタン(20EO)	0.5%	
－エトキシ化(20EO)及びプロポキシ 化(5PO)されたセチルアルコール	1%	
－ゲル化剤	0.5%	
－安息香酸C ₁₂ －15アルキル	4%	30
－エタノール	3%	
－水酸化ナトリウム	0.12%	
－防腐剤	適量	
－水	全体を100%にする量	

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 17/04	(2006.01)	A 6 1 P 17/04
A 6 1 P 17/14	(2006.01)	A 6 1 P 17/14
A 6 1 P 17/16	(2006.01)	A 6 1 P 17/16
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00
A 6 1 Q 19/00	(2006.01)	A 6 1 Q 19/00

(72)発明者 クリストフ ブル
フランス国 77400 ラニー シュール マルヌ,リュ ガンベッタ 22

審査官 大宅 郁治

(56)参考文献 特開平10-029935(JP,A)
特開平03-188194(JP,A)
特開2000-008096(JP,A)
特開2002-037736(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 8/365

A61K 8/37

A61K 31/122

A61K 31/19