

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2010-31039

(P2010-31039A)

(43) 公開日 平成22年2月12日(2010.2.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 8/64 (2006.01)	A 6 1 K 8/64	4 C 0 8 3
A 6 1 Q 19/00 (2006.01)	A 6 1 Q 19/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	4 C 2 0 6
A 6 1 Q 19/08 (2006.01)	A 6 1 Q 19/08	
A 6 1 Q 7/02 (2006.01)	A 6 1 Q 7/02	

審査請求 有 請求項の数 3 O L (全 15 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-254913 (P2009-254913)	(71) 出願人	000000918 花王株式会社
(22) 出願日	平成21年11月6日 (2009.11.6)		東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番1 〇号
(62) 分割の表示	特願2000-272980 (P2000-272980) の分割	(74) 代理人	110000084 特許業務法人アルガ特許事務所
原出願日	平成12年9月8日 (2000.9.8)	(74) 代理人	100068700 弁理士 有賀 三幸
(31) 優先権主張番号	特願平11-283794	(74) 代理人	100077562 弁理士 高野 登志雄
(32) 優先日	平成11年10月5日 (1999.10.5)	(74) 代理人	100096736 弁理士 中嶋 俊夫
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(74) 代理人	100117156 弁理士 村田 正樹

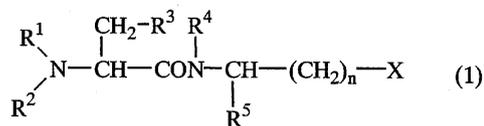
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皮膚外用剤

(57) 【要約】

【課題】本発明の皮膚外用剤は、優れた皮膚老化防止又は改善効果や発毛抑制効果等を有する。

【解決手段】次の一般式(1)



〔式中、R¹は水素原子、アルキル基、アルカノイル基又は-CH(R⁶)COOR⁷(ここでR⁶は水素原子又は低級アルキル基を、R⁷は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基又はアラルキル基を示す)を示し；

R²は水素原子又は置換基を有していてもよいアルキル基を示し；

R³は低級アルキル基又はフェニル基を示し；

R⁴は水素原子又は低級アルキル基を示すか、R⁵と一緒に隣接する窒素原子とともに複素環を形成してもよい；

R⁵は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基又は置換基を有していてもよいアラルキル基を示すか、R⁴と一緒に前記の複素環を形成してもよい；

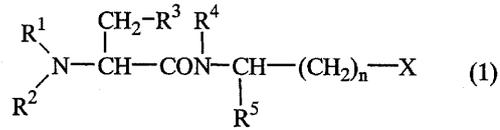
Xは-COOR⁸又は-SO₃H(ここでR⁸は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基又は

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次の一般式 (1)

【化 1】



〔式中、 R^1 は水素原子、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル基、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルカノイル基又は $-\text{CH}(\text{R}^6)\text{COOR}^7$ (ここで R^6 は水素原子又は $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル基を、 R^7 は水素原子、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル基、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルケニル基又はフェニル- $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル基を示す)を示し；

R^2 は水素原子又は $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル基を示し；

R^3 は $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル基又はフェニル基を示し；

R^4 は水素原子又は $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル基を示し；

R^5 は水素原子、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル基、フェニル- $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル基又はカルボキシ $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル基を示し；

X は $-\text{COOR}^8$ 又は $-\text{SO}_3\text{H}$ (ここで R^8 は水素原子、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル基、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルケニル基又フェニル- $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル基を示す)を示し；

n は0、1又は2の整数を示す〕

で表されるジペプチド化合物又はその塩を含有する皮膚外用剤。

【請求項 2】

皮膚老化防止又は改善剤である請求項 1 記載の皮膚外用剤。

【請求項 3】

発毛抑制剤である請求項 1 記載の皮膚外用剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は皮膚の老化防止又は改善効果や、発毛抑制効果等を有する皮膚外用剤に関する。

【背景技術】

【0002】

皮膚老化に関する研究により、皮膚老化の原因として、加齢、乾燥、酸化、太陽光(紫外線)等による影響が主な因子に挙げられている。皮膚老化は、皮膚真皮におけるコラーゲンやエラスチンの減少、ヒアルロン酸をはじめとするムコ多糖類の減少、紫外線による細胞の損傷等により認知される。

【0003】

しかし、しわ発生防止等については、例えば、コラーゲン配合化粧品では十分な効果は得られていない。又、紫外線との関連性から紫外線照射により生じた皮膚の老化について種々研究されているが、未だに紫外線吸収剤、紫外線防御剤にかわる化粧品が開発されていない。

【0004】

美的外観から特に手足等における体毛は無い方が好ましいとする傾向が高まり、各種の体毛除去方法、例えば、シェーバー、抜毛器等を用いる機械的除去方法、脱毛剤を用いた体毛を毛根から抜去する方法、除毛剤を用いてその化学的作用により体毛を除去する方法等が利用されている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

しかしながら、これらの体毛除去方法は、皮膚に対して物理的又は化学的刺激を伴い、

10

20

30

40

50

かつ、体毛除去の持続性には限界がある。そこで、体毛除去処理の軽減化が望まれている。

【0006】

本発明は、しわの発生等の皮膚の老化防止又は改善効果や、発毛抑制効果等を有する皮膚外用剤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】

【0007】

本発明者は特定の構造を有するジペプチド化合物又はその塩に優れたしわ形成抑制作用、皮膚弾力性低下防止作用、発毛抑制効果などを有し、皮膚老化防止や発毛抑制を目的とした皮膚外用剤として有用であることを見出した。

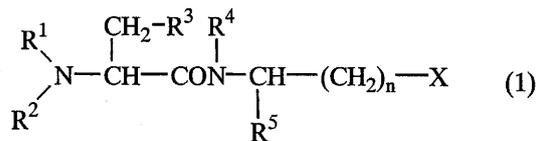
10

【0008】

すなわち、本発明は、下記一般式(1)で表されるジペプチド化合物又はその塩を含有する皮膚外用剤を提供するものである。

【0009】

【化1】



20

【0010】

〔式中、R¹は水素原子、アルキル基、アルカノイル基又は-CH(R⁶)COOR⁷(ここでR⁶は水素原子又は低級アルキル基を、R⁷は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基又はアラルキル基を示す)を示し；

R²は水素原子又は置換基を有していてもよいアルキル基を示し；

R³は低級アルキル基又はフェニル基を示し；

R⁴は水素原子又は低級アルキル基を示すか、R⁵と一緒に隣接する窒素原子とともに複素環を形成してもよい；

R⁵は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基又は置換基を有していてもよいアラルキル基を示すか、R⁴と一緒に前記の複素環を形成してもよい；

30

Xは-COOR⁸又は-SO₃H(ここでR⁸は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基又はアラルキル基を示す)を示し；

nは0~4の整数を示す]

【発明の効果】

【0011】

本発明の皮膚外用剤は、優れた皮膚老化防止又は改善効果や発毛抑制効果等を有する。

【発明を実施するための形態】

【0012】

一般式(1)中、R¹で示されるアルキル基としてはC₁-C₆アルキル基が好ましく、当該アルキル基としては直鎖でも分岐鎖でもよく、特にメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基が好ましい。

40

【0013】

R¹で示されるアルカノイル基としてはC₁-C₆アルカノイル基が好ましく、当該アルカノイル基としては直鎖でも分岐鎖でもよく、特にアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基が好ましい。

【0014】

R³、R⁴、R⁶、R⁷及びR⁸で示される低級アルキル基としてはC₁-C₆アルキル基が好ましく、当該アルキル基としては直鎖でも分岐鎖でもよく、特にメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基が好ましい。

50

【0015】

R^7 及び R^8 で示される低級アルケニル基としては $C_2 - C_6$ アルケニル基が好ましく、特にビニル基、プロペニル基が好ましい。

R^7 及び R^8 で示されるアラルキル基としては総炭素数7～18のアラルキル基、例えばフェニル- $C_1 - C_6$ アルキル基、ピフェニル- $C_1 - C_6$ アルキル基、ナフチル- $C_1 - C_6$ アルキル基が挙げられるが、フェニル- $C_1 - C_6$ アルキル基がより好ましく、ベンジル基が特に好ましい。

【0016】

R^2 で示される置換基を有していてもよいアルキル基としては $C_1 - C_6$ アルキル基、カルボキシ- $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル- $C_1 - C_6$ アルキル基が挙げられるが、このうち $C_1 - C_6$ アルキル基がより好ましい。さらに R^2 としてはメチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基、 t -ブチル基が特に好ましい。

10

【0017】

R^5 で示される置換基を有していてもよいアルキル基としては $C_1 - C_6$ アルキル基、カルボキシ- $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル- $C_1 - C_6$ アルキル基が挙げられ、このうち、 $C_1 - C_6$ アルキル基、カルボキシ- $C_1 - C_6$ アルキル基が好ましい。さらにメチル基、イソプロピル基、イソブチル基、 t -ブチル基、カルボキシメチル基、カルボキシエチル基が特に好ましい。

R^4 と R^5 が一緒になって形成する複素環としてはピロリジン、ピペリジンが挙げられる。

20

n は0～2の整数が特に好ましい。

【0018】

一般式(1)中、 R^1 としては水素原子、 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ アルカノイル基又は $-CH(R^6)COOR^7$ (ここで R^6 は水素原子又は $C_1 - C_6$ アルキル基を、 R^7 は水素原子、 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_2 - C_6$ アルケニル基又はフェニル- $C_1 - C_6$ アルキル基を示す)がより好ましい。 R^2 としては、水素原子又は $C_1 - C_6$ アルキル基がより好ましい。 R^3 としては、 $C_1 - C_6$ アルキル基又はフェニル基がより好ましい。 R^4 としては、水素原子又は $C_1 - C_6$ アルキル基がより好ましい。 R^5 としては、水素原子、 $C_1 - C_6$ アルキル基、フェニル- $C_1 - C_6$ アルキル基又はカルボキシ $C_1 - C_6$ アルキル基がより好ましい。また、 X としては、 $-COOR^8$ 又は $-SO_3H$ (ここで R^8 は水素原子、 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_2 - C_6$ アルケニル基又はフェニル- $C_1 - C_6$ アルキル基を示す)がより好ましい。さらに n としては、0、1又は2が特に好ましい。

30

【0019】

ジペプチド化合物(1)の塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アミン塩、アミノ酸塩、酸付加塩等が挙げられる。好ましくはアルカリ金属塩又はアミノ酸塩である。なお、ジペプチド化合物(1)は光学活性を有していてもよく、立体配置は R 、 S のいずれでも、ラセミ体でもよい。また、本化合物は水和物の形態であってもよい。

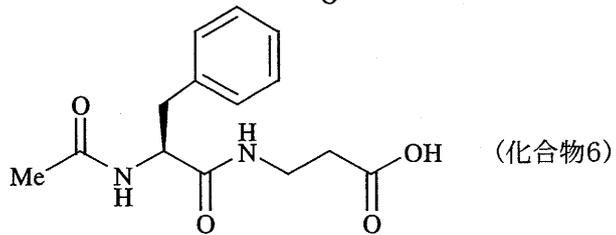
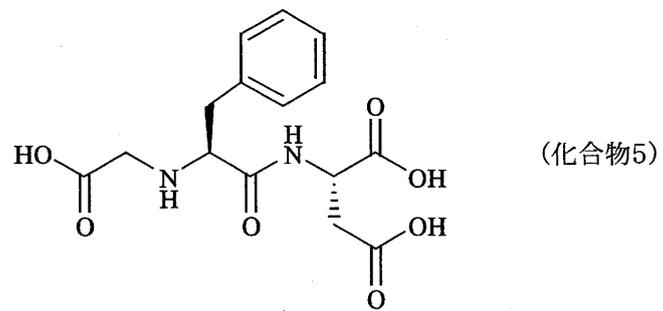
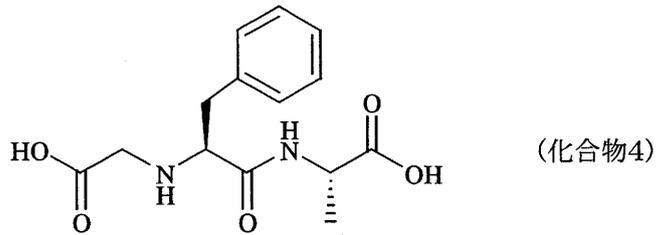
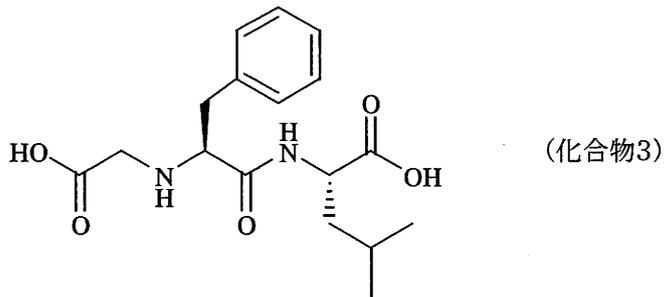
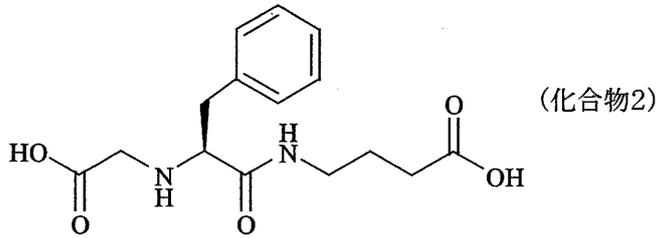
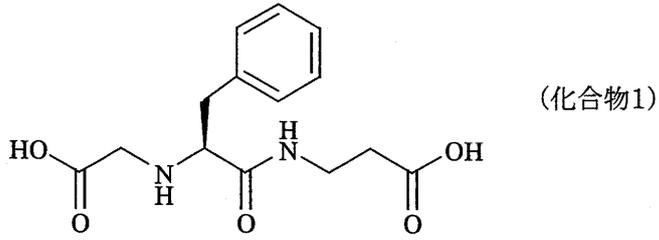
【0020】

ジペプチド化合物(1)のうち、特に好ましい化合物としては、次のようなものを例示できる。

40

【0021】

【化2】



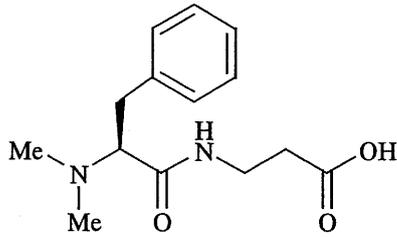
10

20

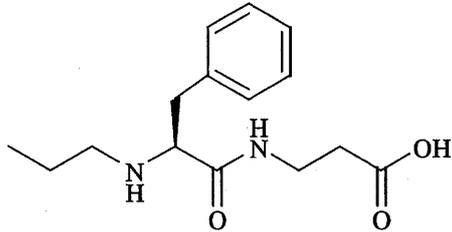
30

40

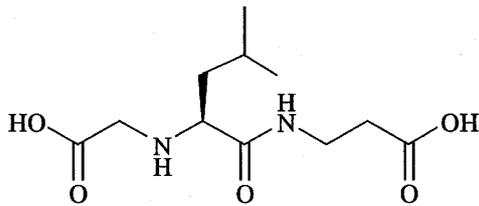
【化3】



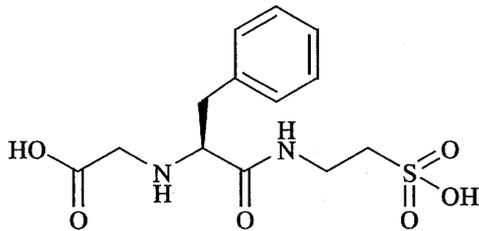
(化合物7)



(化合物8)



(化合物9)



(化合物10)

【0023】

Phe - Gly (化合物11)、Phe - - Ala (化合物12)、Phe - Phe (化合物13)、Phe - Leu (化合物14)、Phe - Ala (化合物15)、Phe - Asp (化合物16)、Phe - Tau (化合物17)

上記のうち、化合物1及び化合物12が特に好ましい。

【0024】

一般式(1)中、 R^1 が水素原子である化合物は、K. Ienaga, K. Higashihara and H. Kimura, Chem. Pharm. Bull., 35, 1249-1254(1987)に記載の方法により合成できる。また一般式(1)中、 R^1 が水素原子以外の基である化合物、例えば次の方法により合成することができる。

【0025】

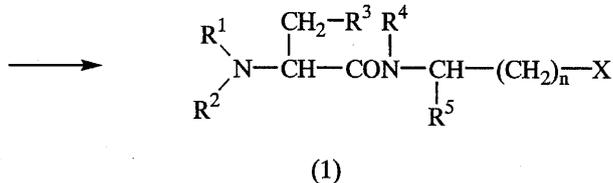
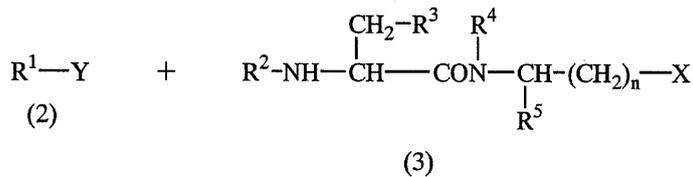
10

20

30

40

【化4】



10

【0026】

(式中、Yはハロゲン原子、p-トルエンスルホニル基又はメタンスルホニルオキシ基を示し、R¹は水素原子以外の前記の基を示し、R²~R⁵、n及びXは前記と同じ)

【0027】

すなわち、化合物(2)と化合物(3)を塩基の存在下又は非存在下に反応させ、必要に応じて水酸化ナトリウム等の塩基による加水分解反応や、パラジウムカーボン等による接触水素化反応を行うことにより本発明化合物(1)を得る。

20

この反応に用いられる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン等が挙げられるが、炭酸カリウム、トリエチルアミンが好ましく、トリエチルアミンが特に好ましい。

【0028】

また反応溶媒としては水、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン等が用いられるが、トルエン、ベンゼンがより好ましく、トルエンがさらに好ましい。反応温度は-30~200、さらに10~90、特に40~70が好ましい。

【0029】

ジペプチド化合物(1)又はその塩の、本発明の皮膚外用剤への配合量は、0.0001~40重量%(以下、単に「%」で示す)、特に0.01~20%が好ましい。

30

【0030】

本発明の皮膚外用剤は、皮膚の老化で生じる、しわ、たるみ、はりの減少等の改善・防止、又は発毛抑制の目的で使用することが特に好ましい。

【0031】

また、本発明の皮膚外用剤に、角化改善剤を配合することにより、さらにしわの発生等の皮膚の老化防止又は発毛抑制効果等を向上させうる。この角化改善剤としては、スフィンゴシン誘導体等が挙げられる。

【0032】

本発明の皮膚外用剤は、上記成分の他に、通常化粧品、医薬部外品、医薬品等に用いられる各種任意成分、例えば保湿剤、粉体、ゲル化剤、増粘剤、界面活性剤、乳化剤、抗炎症剤、抗酸化剤、pH調整剤、キレート剤、防腐剤、増粘剤、色素、香料や、紫外線吸収剤、紫外線防御剤、コラーゲン等の既存の皮膚老化防止・改善剤、既存の発毛抑制剤等を適宜配合し、使用形態に応じて常法に従って製造することができる。

40

【0033】

本発明の皮膚外用剤は、その使用形態において、薬用皮膚外用剤と化粧品とを包含する。薬用皮膚外用剤としては、例えば薬効成分を含有する各種軟膏剤を挙げることができる。軟膏剤としては、油性基剤をベースとするもの、水中油型又は油中水型の乳化系基剤をベースとするもののいずれでもよい。油性基剤に特に制限はなく、例えば植物油、動物油、合成油、脂肪酸、及び天然、合成のグリセライド等が挙げられる。薬効成分に特に制限

50

はなく、例えば鎮痛消炎剤、鎮痒剤、収斂剤、ホルモン剤等を必要に応じて適宜使用することができる。

【0034】

また、化粧品としては、ローション状、乳液状、クリーム状、軟膏状、テスチック状、有機溶媒や精製水等による溶液状、パック状、ゲル状、エアゾール状等の形態を挙げることができる。すなわち、化粧品としては、ローション、オイルエッセンス、O/W型又はW/O型のクリーム、パック、ファンデーション、皮膚洗浄剤、トニック、浴用剤、エアゾール等として使用することができる。

【実施例】

【0035】

10

参考例 1

フェニルアラニル - アラニンベンジルエステル塩酸塩 10.0 g (0.028 mol) 及びプロモ酢酸ベンジル 14.6 g (0.062 mol) をテトラヒドロフラン 200 mL に溶解した。これにテトラヒドロフランに懸濁させたトリエチルアミンを加え、42時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチル 100 mL で抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。次いで、溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - n - ヘキサン混合溶媒で抽出した。溶媒を留去して、ジベンジルエステルを 8.8 g (66%) 得た。これをメタノールに懸濁させ、10%のパラジウムカーボンで接触水素化した。次いで結晶をろ過し、水で再結晶を行ない、化合物 1 を 1.34 g (35%) 得た。

20

NMR(DMSO- d_6) : 2.30(t, 2H, J=7Hz), 2.75(dd, 1H, J=8, 14Hz), 2.87(dd, 1H, J=6, 14Hz), 3.10(dd, 2H, J=17, 25Hz), 3.22(dt, 2H, J=7, 7Hz), 3.33(t, 1H, J=7Hz), 7.10-7.36(m, 5H), 7.99(t, 1H, J=6Hz)

【0036】

参考例 2

フェニルアラニル - アミノ酪酸メチルエステル塩酸塩 1.4 g (0.0047 mol) 及びプロモ酢酸エチル 0.8 g (0.0056 mol) をテトラヒドロフラン 80 mL に溶解した。これにテトラヒドロフランに懸濁させたトリエチルアミンを加え、24時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチル 20 mL で抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。次いで、溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - n - ヘキサン混合溶媒で溶出した。溶媒を留去して、エチルエステルを 0.5 g (31%) 得た。これをメタノールに溶解し、水酸化ナトリウム水溶液 (2.2 当量) を加え、15時間攪拌した。次いで溶媒を留去し、塩酸で中和した後、溶媒を留去して化合物 2 を 0.18 g (41%) 得た。

30

NMR(DMSO- d_6) : 1.52(tt, 2H, J=7, 7Hz), 2.09(t, 2H, J=8Hz), 2.86(dd, 2H, J=7, 13Hz), 3.01(dd, 2H, J=8, 14Hz), 3.10(dt, 2H, J=3, 16Hz), 3.44(t, 1H, J=7Hz), 7.04-7.49(m, 5H), 8.15(t, 1H, J=16Hz)

【0037】

参考例 3

40

参考例 2 において、フェニルアラニル - アミノ酪酸メチルエステル塩酸塩の代わりにフェニルアラニルロイシンメチルエステル塩酸塩 1.0 g (0.00304 mol) 及びプロモ酢酸エチルを 0.6 g (0.00365 mol) とした以外は参考例 2 と同様にして、化合物 3 を 0.34 g (33%) 得た。

NMR(DMSO- d_6) : 0.81(d, 3H, J=6Hz), 0.86(d, 3H, J=6Hz), 1.40-1.68(m, 3H), 2.76(dd, 1H, J=8, 14Hz), 2.93(dd, 1H, J=6, 14Hz), 3.08(d, 1H, J=17Hz), 3.23(d, 1H, J=17Hz), 3.42(dd, 1H, J=6, 8Hz), 4.16-4.28(m, 1H), 7.17-7.29(m, 5H), 8.12(d, 1H, J=8Hz)

【0038】

参考例 4

フェニルアラニル - アラニンエチルエステル 10 g (0.038 mol) 及びトリエチ

50

ルアミン 10.3 g (0.1 mol) をトルエン 45 g に懸濁させ、60 まで昇温した。これにトルエン 5 g に懸濁させたプロモ酢酸エチル 9.3 g (0.057 mol) を 0.5 時間かけて滴下し、3 時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチル 20 g で抽出した。有機層を 2.5 % クエン酸水溶液で洗浄した。次いで、溶媒を留去し、N-(カルボエトキシメチル)フェニルアラニル - アラニンエチルエステルを 10.7 g (80.3%) 得た。この化合物をメタノールに溶解し、48% 水酸化ナトリウム水溶液 6.6 g (0.08 mol) を加え、3 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去して、残留物を水 20 mL に溶解させ、酢酸エチル 10 g で洗浄した。次いで、水層に塩酸を加え、pH 3.5 に調整した。溶液を冷却後、濾過し、粗結晶を得た。20% イソプロピルアルコール水溶液で再結晶を行い、化合物 1 を 6.0 g (67%) 得た。

10

【0039】

参考例 5

参考例 4 においてフェニルアラニル - アラニンエチルエステルの代わりにフェニルアラニルアラニンエチルエステル 3.7 g (0.014 mol) 及びプロモ酢酸エチルを 3.5 g (0.021 mol) とした以外は参考例 4 と同様にして化合物 4 を 1.4 g (33%) 得た。

NMR(DMSO- d_6) : 1.24(d, 3H, J=7Hz), 2.78(dd, 1H, J=8, 14Hz), 2.96(dd, 1H, J=5, 14Hz), 3.08(d, 1H, J=17Hz), 3.24(d, 1H, J=17Hz), 2.46(dd, 1H, J=7, 7Hz), 4.29(dq, 1H, J=7, 7Hz), 7.13-7.35(m, 5H), 8.22(d, 1H, J=7Hz), 5.5-8.5(br. s, 2H)

20

【0040】

参考例 6

参考例 4 においてフェニルアラニル - アラニンエチルエステルの代わりにフェニルアラニルアスパラギン酸ジメチルエステル 7.4 g (0.024 mol) 及びプロモ酢酸エチルを 6.0 g (0.036 mol) とした以外は参考例 4 と同様にして化合物 5 を 1.0 g (12%) 得た。

NMR(DMSO- d_6) : 2.54-2.70(m, 2H), 2.77(dd, 1H, J=7, 14Hz), 2.93(dd, 1H, J=6, 14Hz), 3.10(d, 1H, J=17Hz), 3.28(d, 1H, J=17Hz), 3.44(dd, 1H, J=6, 7Hz), 4.45-4.55(m, 1H), 7.19-7.29(m, 5H), 8.28(d, 1H, J=8Hz)

【0041】

参考例 7

フェニルアラニル - アラニン 17.4 g (0.074 mol) をピリジン 120 g に懸濁し 15 に冷却した。無水酢酸 30 g を 1 時間かけて滴下し、滴下終了後、室温に戻し、13 時間攪拌し、反応を終了した。反応混合物を 5 に冷却し、エタノール 50 mL を加えて 30 分攪拌した後、溶媒を留去した。残留物を酢酸エチル 500 mL で抽出し、5% 塩酸、蒸留水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。次いで溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム - メタノール混合溶媒で溶出した。溶媒を留去したところ化合物 6 を 11.5 g (56%) を得た。

30

NMR(DMSO- d_6) : 1.74(s, 3H), 2.30(dd, 2H, J=7, 7Hz), 2.70(dd, 1H, J=10, 14Hz), 2.91(d, 1H, J=5, 14Hz), 3.12-3.36(m, 2H), 4.35-4.46(m, 1H), 7.13-7.28(m, 5H), 8.02(t, 1H, J=6 Hz), 8.67(d, 1H, J=8Hz), 12.22(br. s, 1H).

40

【0042】

参考例 8

フェニルアラニル - アラニン 1 g (0.0042 mol) を水 2 g に懸濁させた。これにパラジウムカーボン (10%) 1 g 及び 36% ホルムアルデヒド水溶液 7.1 g (0.042 mol) を加え、 H_2 雰囲気下、10 気圧で 24 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 7 を 12.8 mg (8.1%) 得た。

NMR(DMSO- d_6) : 1.92-2.32(m, 2H), 2.81(s, 6H), 2.89-3.32(m, 2H), 3.11(dd, 2H, J=6, 13Hz), 3.94(dd, 1H, J=4, 10Hz), 7.00-7.41(m, 5H), 8.44(t, 1H, J=6Hz), 11.82-12.52(br. s, 1H)

50

【 0 0 4 3 】

参考例 9

フェニルアラニン - アラニン 0.5 g (0.0021 mol) を水 5 g に懸濁させた。これにパラジウムカーボン (10%) 0.5 g 及びメタノール 5 g に溶解させたプロピオンアルデヒド 0.15 g (0.027 mol) を加え、 H_2 雰囲気下で 24 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去した。残留物をメタノールで再結晶を行ない、化合物 8 を 0.13 g (22.2%) 得た。

NMR(DMSO- d_6) : 0.75(t, 3H, J=7Hz), 1.30(ddt, 2H, J=7.7, 14Hz), 2.12-2.44(m, 2H), 2.28(dd, 2H, J=7.7Hz), 2.65(dd, 1H, J=8, 14Hz), 2.81(dd, 1H, J=6, 13Hz), 3.16(dd, 1H, J=6, 8Hz), 3.13-3.33(m, 2H), 7.05-7.35(m, 5H), 7.89(t, 1H, J=6Hz)

10

【 0 0 4 4 】

参考例 10

参考例 4 においてフェニルアラニル - アラニンエチルエステルの代わりにロイシル - アラニンエチルエステル 2.0 g (0.009 mol) 及びプロモ酢酸エチルを 2.2 g (0.013 mol) とした以外は参考例 4 と同様にして化合物 9 を 1.6 g (45%) 得た。

NMR(DMSO- d_6) : 0.83(d, 3H, J=7Hz), 0.85(d, 3H, J=7Hz), 1.37(dd, 2H, J=7, 6Hz), 1.48-1.68(m, 1H), 2.37(t, 2H, J=7Hz), 3.02(d, 1H, J=17Hz), 3.15(d, 1H, J=17Hz), 3.21-3.27(m, 4H), 8.26(t, 1H, J=6Hz)

20

【 0 0 4 5 】

参考例 11

フェニルアラニルタウリン 2.5 g (9.18 mmol) 及び水酸化ナトリウム 0.58 g (0.0144 mol) を蒸留水 25 g に溶解し、50 まで昇温した。これに、蒸留水 3 g を溶解させたプロモ酢酸 1.5 g (0.011 mol) を系内の pH が 10.5 ~ 11.5 となるように水酸化ナトリウム水溶液を同時に滴下しながら 0.5 時間かけて滴下し、3 時間攪拌した。反応終了後、塩酸を加えて系内の pH を 3 とし、溶媒を留去して、N-(カルボエトキシメチル)フェニルアラニルタウリン・無機塩混合物 7.15 g を得た。このうち 1 g を ODS-ゲルカラムクロマトグラフィーに付し、N-(カルボエトキシメチル)フェニルアラニルタウリン 0.15 g を得た。更に、これを分取 HPLC で処理して、化合物 10 を 48 mg 得た。

NMR(DMSO- d_6) : 2.29-2.43(m, 2H), 2.97-3.26(m, 4H), 3.74(d, 2H, J=3.3Hz), 4.01(t, 1H, J=6.7Hz), 7.19-7.32(m, 5H), 8.29(t, 1H, J=5.5Hz), 9.41(bs, 1H)

30

【 0 0 4 6 】

試験例 1 ヘアレスマウスによるしわ形成抑制試験

ヘアレスマウス (HR/ICR, 実験開始時 6 週齢、1 群 5 匹) の背部に、健康線用ランプ (東芝製、SE20) で、1 回の照射量を 1 MED 以下に調節して UV-B 照射し、直後に、被験化合物を 0.1% 含有する 80% エタノール溶液 (被験体) を 100 μ L 塗布した。この作業を 20 週間にわたって行なった。照射エネルギー量は UV-Radiometer (TOKYO OPTICAL 社製、UVR-305/365D) を用いて測定した。また、コントロールとして 80% エタノールのみを塗布したものを同様に試験した。試験終了後、形成されたしわの度数を肉眼により下記の基準 (しわスコア) で評価した。結果を表 1 に示す。

40

【 0 0 4 7 】

< しわスコア >

- 0 : しわが無形成
- 1 : しわがかすかに形成
- 2 : しわが微量形成
- 3 : しわが若干形成
- 4 : しわが強固に形成

【 0 0 4 8 】

【表 1】

被験化合物	塗布濃度	しわスコア
コントロール	—	3.06±0.13
化合物 1	0.1%	1.25±0.11
化合物 2	0.1%	2.01±0.14
化合物 3	0.1%	1.82±0.09
化合物 4	0.1%	1.75±0.12
化合物 5	0.1%	2.21±0.14
化合物 6	0.1%	2.57±0.20
化合物 7	0.1%	2.34±0.10
化合物 8	0.1%	2.03±0.09
化合物 9	0.1%	2.11±0.11
化合物10	0.1%	1.24±0.08
化合物11	1%	2.82±0.18
化合物12	1%	1.98±0.20
化合物13	1%	2.64±0.16
化合物14	1%	2.82±0.22
化合物15	1%	2.72±0.16
化合物16	1%	2.50±0.15
化合物17	1%	1.99±0.12

10

20

30

【 0 0 4 9 】

表 1 の結果から、ジペプチド化合物 (1) は、顕著なしわ形成抑制作用を有し、優れた皮膚老化防止・改善効果を示した。

【 0 0 5 0 】

試験例 2 ラットによる皮膚弾力性維持試験

3 週齢の S D 系雄性ラットの両足底を 4 群に分け (1 群 5 匹)、被験化合物含有 8 0 % エタノール溶液塗布群、溶媒 (8 0 % エタノール) 塗布群、無処理群とした。U V - B (1 M E D 以下) 照射後、被験物質又は溶媒を 1 足当たり 1 0 μ L を塗布した。この作業を、隔日、週 3 回、6 週間にわたって行なった。

皮膚の弾力性測定はキュートメーター S E S 5 7 5 (クレージュ・カザカ社製) を用い、5 0 0 hPa で 3 秒間吸引後、解放し、その後 3 秒間の計 6 秒間の変位を測定した。測定は 1 足当たり 5 回行ない、U e 値及び U f 値を求めた。

弾性繊維の直線性の解析は、S E M 写真の画像解析を用いた Imokawa らの方法 (J . I n v e s t . D e r m a t o l . , 1 0 5 , 2 5 4 - 2 5 8 (1 9 9 5)) によった。すなわち、走査型電子顕微鏡 (S E M) 用試料は、試験終了後、ラット足底をメルコックス (大日本インキ (株)) にて還流固定後、ギ酸消化を行ない S E M に供した。各試料ごとに採取 1 0 0 0 倍の S E M 写真からそれぞれ代表的な 1 0 枚を抽出し、拡大コピーをした後、均等に 1 6 分割した。各領域で

40

50

任意の弾性繊維を一本抽出し、透明フィルム上に一定太さの線（8ピクセル幅）でトレスした。この弾性繊維をトレスした線の占める面積をA、トレスが囲まれる最小面積の長方形の縦長をB、横長をCとして弾性繊維の直線性は $A / (B \times C)$ で表わされる。例えば、弾性繊維のトレスが直線であれば直線性は1となる。結果を表2に示す。

【0051】

【表2】

被験化合物	評価濃度	Ue値	Uf値	直線性
無処理	—	0.03294±0.00251*	0.04833±0.01700*	0.7345±0.0333*
溶媒塗布	—	0.02125±0.00875#	0.03333±0.01111#	0.5133±0.0600#
化合物1	0.1%	0.03153±0.00523*	0.04711±0.00213*	0.7221±0.0299*
化合物3	0.1%	0.02985±0.01021*	0.04323±0.01722*	0.7013±0.06551*
化合物4	0.1%	0.03009±0.00274*	0.04533±0.00971*	0.7153±0.0329*
化合物5	0.1%	0.02694±0.00157*	0.04285±0.00271*	0.6652±0.0239*
化合物6	0.1%	0.02433±0.00921*	0.03913±0.00924*	0.6078±0.0195*
化合物7	0.1%	0.02623±0.00874*	0.0412±0.00258*	0.6423±0.0433*
化合物8	0.1%	0.02708±0.00119*	0.0427±0.00657*	0.6976±0.0422*
化合物9	0.1%	0.02793±0.00697*	0.04295±0.00836*	0.6892±0.0157*
化合物10	0.1%	0.03102±0.00735*	0.04702±0.00829*	0.7195±0.0527*
化合物12	1%	0.033257±0.01267*	0.045721±0.0018621*	0.7197±0.0321*
化合物17	1%	0.02894±0.0114*	0.04369±0.00872*	0.6913±0.0341*

*:p<0.05 (vs溶媒塗布)

#:p<0.05 (vs無処理)

【0052】

表2の結果から、ジペプチド化合物(1)は、UV-Bによる皮膚の弾力性低下及びその原因となる弾性繊維の3次元構造の変性を強く予防する効果を示し、皮膚のはりを保持できることが明らかとなった。

【0053】

試験例3 マウスによる発毛抑制試験

生後6週齢のC3Hマウス1群5匹の背部毛を、電気バリカン及び電気シェーバーを用い、皮膚を傷つけないように2×4cm²にわたり剃毛した。剃毛部位に試料を1日2回100μLずつ4週間にわたり塗布した。試料は、被験物質を溶媒(80%エタノール)に溶解して表3に示す濃度に調整した。対照群には溶媒のみを塗布した。3週間後、再生毛を観察するために、剃毛部分を一定倍率で撮影し、画像解析装置を用いて再生毛面積比(再生毛面積/剃毛面積)を対照群と比較した。発毛抑制率は、対象群の再生毛面積比を100としたときの相対値(%)で示した。結果を表3に示す。

【0054】

【表 3】

被験化合物	塗布濃度	発毛抑制率
化合物 1	0.1%	90.4%
化合物 2	0.1%	73.3%
化合物 3	0.1%	72.3%
化合物 4	0.1%	80.5%
化合物 5	0.1%	71.0%
化合物 6	0.1%	58.3%
化合物 7	0.1%	69.6%
化合物 8	0.1%	77.8%
化合物 9	0.1%	77.1%
化合物10	0.1%	89.7%
化合物11	1%	32.9%
化合物12	1%	82.4%
化合物13	1%	78.5%
化合物14	1%	70.9%
化合物15	1%	68.4%
化合物16	1%	75.2%
化合物17	1%	79.5%

10

20

30

【 0 0 5 5 】

表 3 の結果から、ジペプチド化合物 (1) は、優れた発毛抑制効果を有していた。

【 0 0 5 6 】

配合例 1

下記に示す配合で皮膚老化改善用クリームを常法に従い製造した。該クリームは優れた皮膚老化改善効果を示した。

	(%)	
化合物 1 又は化合物 1 2	0 . 2	40
ステアリン酸	2 . 0	
セタノール	4 . 0	
スクワレン	8 . 0	
ワセリン	5 . 0	
硬化パーム油	4 . 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.)	1 . 4	
親油性モノステアリン酸グリセリン	2 . 4	
ブチルパラベン	0 . 1	
グリセリン	3 . 0	50

10.0%水酸化カリウム	0.2
香料	0.1
精製水	バランス
合計	100.0

【0057】

配合例2

下記に示す配合で皮膚老化防止・改善用パックを常法に従い製造した。該パックは優れた皮膚老化防止・改善効果を示した。

	(%)	
化合物3	3.0	10
ポリビニルアルコール	20.0	
グリセリン	5.0	
エタノール	16.0	
香料	0.1	
色素	0.1	
精製水	バランス	
合計	100.0	

【0058】

配合例3

下記に示す配合で発毛抑制ローションを製造した。すなわちAに属する成分を溶解し、これとは別にBに属する成分を溶解した。AにBを添加して均一に攪拌混合し、発毛抑制ローションを得た。該ローションは、優れた発毛抑制効果を示した。

	(%)	
A. ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	0.8	
エタノール	30.0	
B. 化合物1又は化合物12	1.0	
ドデシル硫酸ナトリウム	0.12	
ドデシルメチルアミンオキシド	0.18	
イソプロピルアルコール	15.0	
ベンジルアルコール	12.0	30
グリセリン	2.0	
精製水	バランス	
合計	100.0	

【0059】

配合例4

下記に示す配合で発毛抑制エアゾールを製造した。すなわちAに属する成分を均一に混合して容器に入れ、常法によりBを容器に充填して発毛抑制エアゾールを製造した。該エアゾールは、優れた発毛抑制効果を示した。

	(%)	
A. 化合物1	1.0	40
セタノール	1.2	
プロピレングリコール	4.0	
エタノール	8.0	
精製水	バランス	
B. 液化石油ガス(噴射剤)	4.0	
合計	100.0	

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 8/44 (2006.01)	A 6 1 K 8/44	
A 6 1 K 31/197 (2006.01)	A 6 1 K 31/197	
A 6 1 K 8/46 (2006.01)	A 6 1 K 8/46	
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	
A 6 1 K 31/198 (2006.01)	A 6 1 K 31/198	

(74)代理人 100111028

弁理士 山本 博人

(72)発明者 鈴木 康人

栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所内

(72)発明者 渡邊 美香子

栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所内

(72)発明者 天野 新哉

栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所内

(72)発明者 辻 尚子

栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所内

(72)発明者 森脇 繁

栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所内

F ターム(参考) 4C083 AA122 AB032 AC012 AC022 AC072 AC102 AC122 AC152 AC242 AC422
 AC432 AC442 AC482 AC562 AC621 AC622 AC661 AC662 AC782 AC791
 AC792 AD112 AD411 AD412 BB51 BB53 CC02 CC05 CC07 CC18
 CC31 DD08 DD27 DD31 EE12 EE21
 4C084 AA02 BA01 BA08 BA14 CA59 NA14 ZA89 ZA92
 4C206 AA01 AA02 GA36 GA37 JA08 MA01 MA04 NA14 ZA89 ZA92

【要約の続き】

アラルキル基を示す)を示し;

nは0~4の整数を示す]

で表されるジペプチド化合物又はその塩を含有する皮膚外用剤。

【選択図】なし