

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3776155号

(P3776155)

(45) 発行日 平成18年5月17日(2006.5.17)

(24) 登録日 平成18年3月3日(2006.3.3)

(51) Int. Cl.		F I
A 6 1 K 31/137	(2006.01)	A 6 1 K 31/137
A 6 1 P 31/10	(2006.01)	A 6 1 P 31/10
C 0 7 C 225/16	(2006.01)	C 0 7 C 225/16

請求項の数 1 (全 6 頁)

(21) 出願番号	特願平7-349218	(73) 特許権者	000113470
(22) 出願日	平成7年12月20日(1995.12.20)		ポーラ化成工業株式会社
(65) 公開番号	特開平9-169711		静岡県静岡市駿河区弥生町6番48号
(43) 公開日	平成9年6月30日(1997.6.30)	(74) 代理人	110000084
審査請求日	平成13年1月26日(2001.1.26)		特許業務法人アルガ特許事務所
		(74) 代理人	100068700
			弁理士 有賀 三幸
		(74) 代理人	100077562
			弁理士 高野 登志雄
		(74) 代理人	100096736
			弁理士 中嶋 俊夫
		(74) 代理人	100101317
			弁理士 的場 ひろみ
		(74) 代理人	100111028
			弁理士 山本 博人

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ベンゾフェノン誘導体及びそれを含有する組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

N - (4 - t e r t ブチルベンジル) - N - メチル 3 - アミノメチルベンゾフェノン
又は生理的に許容されるその塩を含有する抗真菌剤組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、抗真菌剤に好適な新規化合物を含有する抗真菌剤組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】

水虫に代表される表在性真菌症は、生活が西洋化して靴の着用時間が増加したのに相まって、未だに確実な治療法及び治療薬が見いだされていないこともあり、現代に於ける克服されていない疾病の一つに数えられている。その為、抗真菌作用について、多くの化合物がスクリーニングをかけられた。しかしながら、*in vitro* 或いは動物レベルに於いて活性が見いだされた物質でも、実際の臨床段階においてはドロップアウトするものが少なくなく、満足いく結果は今のところ得られたものは極めて少ない。即ち、新規の抗真菌作用を有する母核の発見が待たれていた。一方、後記化合物1は新規化合物であり、この化合物が抗真菌作用を有するであろうことは、全く知られていなかった。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

10

20

本発明は、この様な状況下為されたものであり、新規化合物を有効成分とする抗真菌剤組成物を提供することを課題とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、この様な状況に鑑み、鋭意合成・抗真菌スクリーニングを重ねた結果、化合物1にその様な作用を見だし、発明を完成させるに至った。以下、本発明について詳細に説明する。

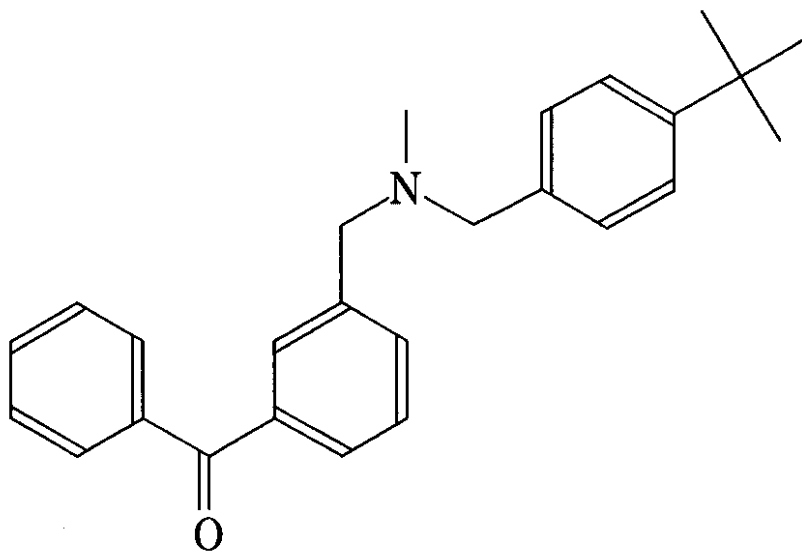
【0005】

(1) 本発明の化合物

本発明の化合物は、N - (4 - tert - ブチルベンジル) - N - メチル 3 - アミノメチルベンゾフェノン (化合物 1) であって、次に示す構造を有する。この化合物は、以下に示す反応式 (1) に従って、合成することができる。即ち、3 - メチルベンゾフェノンのメチル基を N - プロモサクシイミド等でプロモ化し、このものと 1 - ターシャリーブチル - 4 - メチルアミノメチルベンゼンを縮合すれば容易に本発明の化合物である、化合物 1 が得られる。この反応式に従って合成された化合物は、通常の方法によって、例えば、シリカゲル、アルミナ、イオン交換樹脂等を担体としたカラムクロマトグラフィー、エーテル - 水、クロロホルム - 水、含水アルコール - 石油エーテル、ブタノール - 水等の液液抽出法や再結晶法等の通常の前製手段を用いて容易に精製できる。斯くして得られた化合物は文献未記載の新規化合物であり、後記実施例に示すが如く抗真菌作用を有する。又、本発明の化合物は、安全性も高いことが期待できる。

【0007】

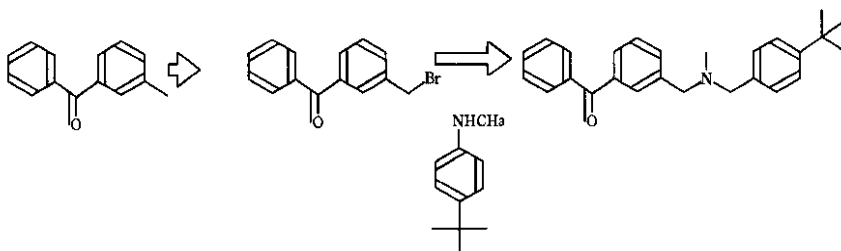
【化4】



化合物 1

【0008】

【化5】



10

20

30

40

50

反応式 1

【0009】

(2) 本発明の組成物

本発明の組成物は、上記化合物を含有することを特徴とする。組成物としては、抗真菌剤を含有していることが知られている組成物であれば、特段の限定を受けずに用いることができる。この様な組成物としては、例えば、皮膚外用剤や洗浄・消毒用の外用剤等の医薬組成物、靴下や下着などの衣服、ハブラシやボールペン等のプラスチック製品などが例示でき、この中では、医薬組成物、取り分け皮膚外用剤が最も好ましい。組成物中へ本発明の化合物を含有せしめる方法であるが、これらは従来技術に従って行えばよい。例えば、医薬組成物であれば、他の成分とともに乳化或いは可溶化したり、粉体成分中に混ぜ込んで造粒等すればよい。又、衣服には、繊維を製造する段階で溶融混合し紡糸したり、衣服に含浸させたりすればよい。プラスチック製品には、溶融混合するのが好ましい。又、木材等に黴防止の意味で含浸する事も可能である。

10

【0010】

本発明の組成物は、化合物 1 以外に、これらの組成物が通常含有する任意成分を含有することができる。かかる任意成分としては、医薬組成物においては、賦形剤、着色剤、矯味矯臭剤、結合剤、崩壊剤、被覆剤、安定剤、pH 調節剤、糖衣剤、乳化・分散・可溶化剤等が挙げられ、中でも皮膚外用剤では、流動パラフィンやワセリン等の炭化水素類、ゲイロウやミツロウ等のエステル類、オリーブ油や牛脂等のトリグリセライド類、セタノールやオレイルアルコール等の高級アルコール類、ステアリン酸やオレイン酸等の脂肪酸類、プロピレングリコールやグリセリン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類、カチオン界面活性剤類、増粘剤等が例示できる。又、衣服やプラスチックでは、可塑剤、架橋剤、着色剤、酸化防止剤、紫外線吸収剤等が例示できる。本発明の組成物に於ける本発明の化合物の含有量であるが、0.001~20重量%が好ましく、0.01~15重量%がより好ましく、0.1~10重量%が更に好ましい。

20

【0011】

【発明の実施の形態】

以下に、発明の実施の形態について、例を挙げて詳細に説明するが、本発明がこれらの例のみに限定を受けないことは言うまでもない。

【0012】

(例 1) N-(4-tert-ブチルベンジル)-N-メチル 3-アミノメチルベンゾフェノン(化合物 1)の製造

30

以下に示す方法に従って化合物 1 を製造した。即ち、四塩化炭素 90 ml 溶媒に 3-メチルベンゾフェノン 9.7 g と N-プロモサクシイミド 8.8 g と過酸化ベンゾイル 0.15 g とを秤込み、3 時間加熱還流し反応させた。放冷後、反応物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(溶出溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=20:14:1)3-プロモメチルベンゾフェノンを 7.31 g 得た。N,N-ジメチルホルムアミド 20 ml に 1-ターシャリーブチル-4-メチルアミノベンゼン 1.64 g と炭酸ナトリウム 0.98 g を混合し、氷冷下、3-プロモメチルベンゾフェノン 2.31 g をジメチルホルムアミド 30 ml に溶かしたものを滴下し加えた。これを室温に戻し、12 時間反応させ、クロロホルムと水を加え、液液抽出した。有機層を取り、水及び飽和食塩水で洗浄し、ジメチルホルムアミドを除去し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。これを濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(溶出溶媒;クロロホルム)濃縮し、N-(4-tert-ブチルベンジル)-N-メチル 3-アミノメチルベンゾフェノン(化合物 1)を 3.02 g 得た。NMR(ppm)は次に示すとおりであった。

40

1.31(9H, s)、2.20(3H, s)、3.52(2H, s)、3.57(2H, s)、7.25~7.82(13H, m)

次に N-(4-tert-ブチルベンジル)-N-メチル 3-アミノメチルベンゾフェノンの塩酸塩の製造を検討した。即ち、化合物 1 の 3.02 g を酢酸エチル 15 ml に溶解させ、4N の塩酸の酢酸エチル溶液を 2.3 ml を滴下し加えた。更にジエチルエーテル

50

180 ml を加え、析出した白色結晶を集めた。これをジエチルエーテルとエタノールの混合液から再結晶し、2.3 g の白色結晶を得た。このものの融点は157 ~ 159 であった。NMR、IR は次に示すとおりであった。

NMR (ppm)

1.33 (9 H , s)、2.60 (3 H , d)、4.04 ~ 4.16 (2 H , m)、4.23 ~ 4.40 (2 H , m)、7.46 ~ 8.35 (13 H , m)、13.0 (1 H , s)

IR (cm^{-1})

3428、2959、1660、1285、716

【0013】

(例5) 組成物の例

下記に示す処方に従ってポリスチレンとの組成物を作成した。即ち、ポリスチレン小球と本発明の化合物である、化合物1とを混合し、溶融成形し歯ブラシの柄を作成した。

ポリスチレン小球

99重量部

化合物1

1重量部

【0014】

(例6) 組成物の例

下記に示す処方に従ってポリスチレンとの組成物を作成した。即ち、ポリスチレン小球と本発明の化合物である、化合物2とを混合し、溶融成形し歯ブラシの柄を作成した。

ポリスチレン小球

90重量部

化合物1

10重量部

【0015】

(例7) 組成物の例

下記に示す処方に従ってポリスチレンとの組成物を作成した。即ち、ポリスチレン小球と本発明の化合物である、化合物3とを混合し、溶融成形しボールペンの軸を作成した。

ポリスチレン小球

99.9重量部

化合物1

0.1重量部

【0016】

(例8) 組成物の例

下記に示す処方に従ってポリスチレンとの組成物を作成した。即ち、ポリスチレン小球と本発明の化合物である、化合物4とを混合し、溶融成形しボールペンの軸を作成した。

ポリスチレン小球

99重量部

化合物1

1重量部

【0017】

(例9) 組成物の例

下記に示す処方に従って水虫治療用の軟膏を作成した。即ち、処方成分をニーダーに秤込み混練りして軟膏を得た。

ワセリン

99重量部

化合物1

1重量部

【0018】

(例10) 組成物の例

下記に示す処方に従って水虫治療用の軟膏を作成した。即ち、処方成分をニーダーに秤込み混練りして軟膏を得た。

吸水軟膏

99重量部

化合物1

1重量部

【0019】

(例11) 組成物の例

下記に示す処方成分を攪拌可溶化して液剤を得た。

エタノール

92重量部

メタクリル酸アルキルエステルコポリマー

2重量部

10

20

30

40

50

化合物 1

1 重量部

プロピレングリコール

5 重量部

【0020】

【実施例】

実施例 1

抗菌性試験（生育阻止濃度の測定）

トリコフィトンに対する本発明の化合物の抗真菌作用を求めた。即ち、トリコフィトン・メンタグロファイテス (*T.mentagrophytes* TIMM1189) 及びトリコフィトン・ラブラム (*T.rubrum* IF05808) をそれぞれ予めサブロー寒天培地の斜面に 27℃ で 2 週間培養して分生子を充分つくらせる。これを Tween 80 を 0.05 重量/容量% 含有する滅菌生理食塩水で白金耳で擦りながら洗浄し分生子を浮遊させる。これを二枚重ねのガーゼで濾過し分生子のみを生理食塩水に浮遊する形で取り出した。分生子の濃度を 10^5 個/ml になるように調整し試験菌菌液とした。一方、化合物 1 を 4 mg とり、ジメチルスルホキシド 1 ml を加え原液とし、これを順次ジメチルスルホキシドで 2 倍希釈し希釈薬剤液を調整した。組織培養用 96 穴マイクロプレートの各ウェルにサブロー・デキストロース培地 175 μ l、薬剤溶液 5 μ l、試験菌菌液 20 μ l を加え、良く混和した後、27℃ で 1 週間培養し目視にて完全に発育を阻止する最小濃度を探し、最小生育阻止濃度とした。結果は、トリコフィトン・メンタグロファイテス (*T.mentagrophytes* TIMM1189) に対しては、化合物 1 は 50 μ g/ml であり、トリコフィトン・ラブラム (*T.rubrum* IF05808) に対しては化合物 1 は 100 μ g/ml であった。これより、本発明の化合物はトリコフィトンに対して優れた抗菌作用を有していることが判る。

10

20

【0021】

【発明の効果】

本発明によれば、抗真菌剤に好適な新規化合物が提供できる。

フロントページの続き

- (72)発明者 伊藤 隆男
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ化成工業株式会社 戸塚研究所内
- (72)発明者 中島 琢自
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ化成工業株式会社 戸塚研究所内
- (72)発明者 河津 幸雄
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ化成工業株式会社 戸塚研究所内
- (72)発明者 湯浅 雅之
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ化成工業株式会社 戸塚研究所内
- (72)発明者 鈴木 利光
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ化成工業株式会社 戸塚研究所内
- (72)発明者 馬島 敏郎
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ化成工業株式会社 戸塚研究所内

審査官 穴吹 智子

- (56)参考文献 特開平05-271165(JP,A)
独国特許発明第00158237(DE,C2)
特開昭61-282348(JP,A)

- (58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)
C07C225/16
CA(STN)
REGISTRY(STN)