

【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26年8月21日 (2014.8.21)

【公開番号】特開2013-18713(P2013-18713A)

【公開日】平成25年1月31日 (2013.1.31)

【年通号数】公開・登録公報2013-005

【出願番号】特願2011-151060(P2011-151060)

【国際特許分類】

A 6 1 K 8/46 (2006.01)

A 6 1 K 8/44 (2006.01)

A 6 1 Q 19/00 (2006.01)

A 6 1 Q 19/02 (2006.01)

A 6 1 K 31/197 (2006.01)

A 6 1 K 31/185 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 8/46

A 6 1 K 8/44

A 6 1 Q 19/00

A 6 1 Q 19/02

A 6 1 K 31/197

A 6 1 K 31/185

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

【手続補正書】

【提出日】平成26年7月7日 (2014.7.7)

【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

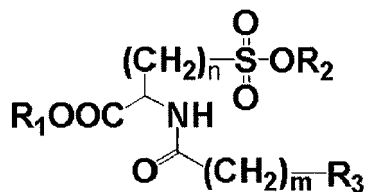
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

1) 下記一般式 (1) に表される化合物、その光学異性体及び / 又はそれらの薬理学的に許容される塩と、 2) 下記一般式 (2) に表される化合物及び / 又はそれらの薬理学的に許容される塩とを含有することを特徴とする、皮膚外用剤。

【化 1】

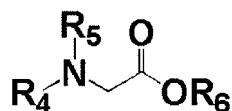


(1)

【式中、 R_1 は、水素原子、又は炭素数 1 ~ 8 の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表し、 R_2 は、水素原子、炭素数 1 ~ 4 の直鎖もしくは分岐のアルキル基、無置換もしくは置換基を有する芳香族基、又は無置換もしくは置換基を有する芳香族基により置換された炭素数

1～4の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表し、 R_3 は、無置換又は置換基を有する芳香族基を表し、 m は、0～3の整数、 n は、1又は2の整数を表す。]

【化2】



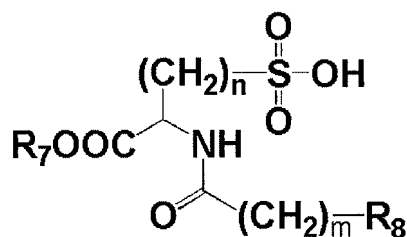
(2)

[式中、 R_4 及び R_5 は、それぞれ独立に、水素原子、又は炭素数1～6の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表し、 R_6 は、水素原子、又は炭素数1～4の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表す。]

【請求項2】

前記一般式(1)に表される化合物が、下記一般式(3)に表される化合物であることを特徴とする、請求項1に記載の皮膚外用剤。

【化3】



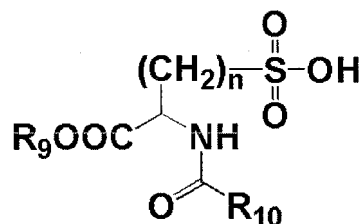
(3)

[式中、 R_7 は、水素原子、又は炭素数1～8の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表し、 R_8 は、無置換又は置換基を有する芳香族基を表し、 m は、0～3の整数、 n は、1又は2の整数を表す。]

【請求項3】

前記一般式(3)に表される化合物が、下記一般式(4)に表される化合物であることを特徴とする、請求項2に記載の皮膚外用剤。

【化4】



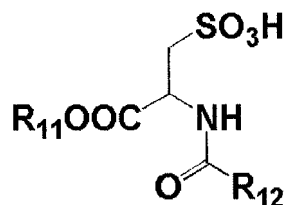
(4)

[式中、 R_9 は、水素原子、又は炭素数1～8の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表し、 R_{10} は、無置換又は置換基を有する芳香族基を表し、 n は、1又は2の整数を表す。]

【請求項4】

前記一般式(4)に表される化合物が、下記一般式(5)に表される化合物であることを特徴とする、請求項3に記載の皮膚外用剤。

【化5】



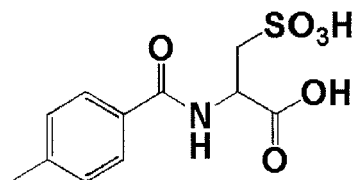
(5)

[式中、 R_{11} は、水素原子、又は炭素数 1 ~ 8 の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表し、 R_{12} は、無置換又は置換基を有する芳香族基を表す。]

【請求項 5】

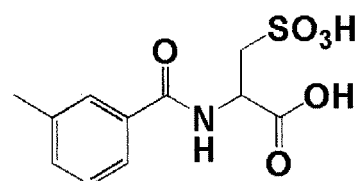
前記一般式 (5) に表される化合物が、N - (p - トルイル) システイン酸 (化合物 1)、N - (m - トルイル) システイン酸 (化合物 2)、N - (o - トルイル) システイン酸 (化合物 3)、N - (p - メトキシベンゾイル) システイン酸 (化合物 4)、N - (4 - フェニルベンゾイル) システイン酸 (化合物 5)、及び N - (ベンゾイル) システイン酸 (化合物 6) からなる群より選ばれる 1 種以上であることを特徴とする、請求項 4 に記載の皮膚外用剤。

【化 6】



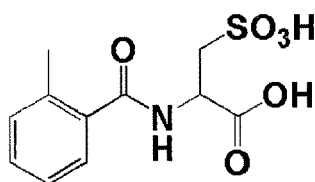
N - (p - トルイル) システイン酸 (化合物 1)

【化 7】



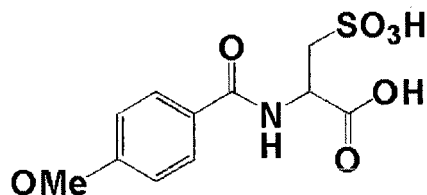
N - (m - トルイル) システイン酸 (化合物 2)

【化 8】



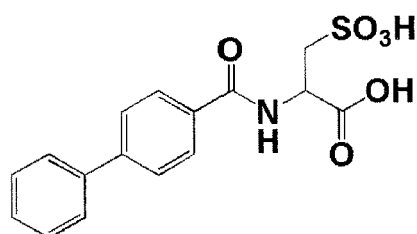
N - (o - トルイル) システイン酸 (化合物 3)

【化 9】



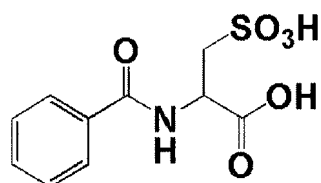
N - (p - メトキシベンゾイル) システイン酸 (化合物 4)

【化 10】



N - (4 - フェニルベンゾイル) シス테인 酸 (化合物 5)

【化 1 1】

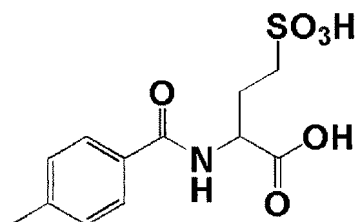


N - (ベンゾイル) シス테인 酸 (化合物 6)

【請求項 6】

前記一般式 (4) に表される化合物が、N - (p - トルイル) ホモシス테인 酸 (化合物 7) であることを特徴とする、請求項 3 に記載の皮膚外用剤。

【化 1 2】

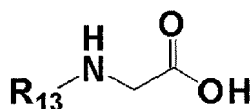


N - (p - トルイル) ホモシス테인 酸 (化合物 7)

【請求項 7】

前記一般式 (2) に表される化合物が、下記一般式 (6) に表される化合物であることを特徴とする、請求項 1 ~ 6 の何れか 1 項に記載の皮膚外用剤。

【化 1 3】



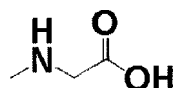
(6)

[式中、R₁₃ は、炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分岐のアルキル基を表す。]

【請求項 8】

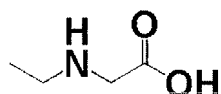
前記一般式 (2) に表される化合物が、N - (メチル) グリシン (化合物 8) 及び / 又は N - (エチル) グリシン (化合物 9) であることを特徴とする、請求項 1 ~ 6 の何れか 1 項に記載の皮膚外用剤。

【化 1 4】



N - (メチル) グリシン (化合物 8)

【化 1 5】



N - (エチル) グリシン (化合物 9)

【請求項 9】

前記一般式 (1) に表される化合物、その光学異性体及び / 又はそれらの薬理学的に許容される塩を、皮膚外用剤全量に対し 0 . 0 0 0 1 質量 % ~ 2 0 質量 % 含有することを特徴とする、請求項 1 ~ 8 の何れか 1 項に記載の皮膚外用剤。

【請求項 1 0】

前記一般式(2)に表される化合物及び/又はそれらの薬理的に許容される塩を、皮膚外用剤全量に対し、0.0001質量%～20質量%含有することを特徴とする、請求項1～9の何れか1項に記載の皮膚外用剤。

【請求項11】

化粧料(但し、医薬部外品を含む)であることを特徴とする、請求項1～10の何れか1項に記載の皮膚外用剤。

【請求項12】

色素沈着予防又は改善用であることを特徴とする、請求項1～11の何れか1項に記載の皮膚外用剤。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

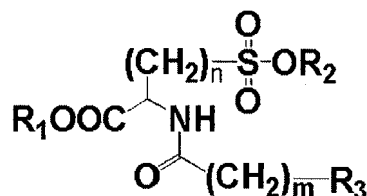
【補正対象項目名】0002

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0002】

【化1-1】



(1)

[式中、 R_1 は、水素原子、又は炭素数1～8の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表し、 R_2 は、水素原子、炭素数1～4の直鎖もしくは分岐のアルキル基、無置換又は置換基を有する芳香族基、又は無置換もしくは置換基を有する芳香族基により置換された炭素数1～4の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表し、 R_3 は、無置換又は置換基を有する芳香族基を表し、 m は、0～3の整数、 n は、1又は2の整数を表す。]

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

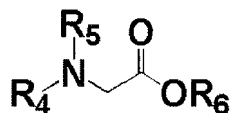
【補正対象項目名】0003

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0003】

【化1-2】



(2)

[式中、 R_4 及び R_5 は、それぞれ独立に、水素原子、又は炭素数1～6の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表し、 R_6 は、水素原子、又は炭素数1～4の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表す。]

【手続補正4】

【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】

しみ、くすみと呼ばれる色素沈着症状としては、老人性色素斑、肝斑、雀卵斑(そばか

す)等がよく知られ、色素細胞(メラノサイト)のメラニン産生亢進、皮膚のターンオーバー遅延等の生体現象が深く関与することが報告されている。また、この様な色素沈着症状は、加齢や紫外線暴露等の要因により悪化し、手の甲、腕などの露出部のほか、顔にも現れる。皮膚色素沈着症状は、他人による認識が容易であるため、見た目の印象にも大きな影響を与えることとなり、肌的美観を美しく維持することに関心を寄せる人々には、大きな悩み事となり得る。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0005

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0005】

色素沈着症状を予防又は改善することを目的とし多様な美白剤の開発が進められてきた。この様な美白剤としては、アスコルビン酸、過酸化水素、コロイド硫黄、グルタチオン、ハイドロキノン、カテコール類等が知られ、前記成分を配合した皮膚外用剤が化粧料として広く利用されてきた(例えば、非特許文献1及び非特許文献2を参照)。さらに、前記美白剤に加え、メラニン産生抑制剤(例えば、特許文献1を参照)、チロシナーゼ酵素阻害剤(例えば、特許文献2を参照)、チロシナーゼ酵素遺伝子発現抑制剤、 α -MSH阻害剤(例えば、特許文献3を参照)、抗酸化剤、メラノサイトのデンドライド伸長抑制剤(例えば、特許文献4を参照)、メラノサイトのケラチノサイトへのメラノソーム受け渡し阻害剤等の作用機序を有する美白剤の開発がなされている。しかしながら、前述の美白剤により得られる美白効果は、必ずしも満足のいくものではなく、加えて、安定性又は安全性に課題を有する美白剤も存在した。このため、新規な美白素材が切望され、美白剤の探索研究が行われている。一方、従来の美白剤を有効に活用するために、複数の美白剤を併用したり、美白剤の効果を増強させる成分を含有させた皮膚外用剤等の開発が進められている。かかる技術としては、美白有効成分の組み合わせ(例えば、特許文献5参照)、製剤技術の改良等がなされている。しかしながら、この様な美白剤の作用増強を目的とした技術開発においても、十分な美白効果が得られているとは言い難い。このため、高い美白効果を得るために、様々な技術開発が今尚盛んに行われている。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0007

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0007】

一方、 α -アミノ酸の内、必須アミノ酸のグリシン及びその誘導体に関しても、様々な研究がなされている。化粧品分野におけるグリシン誘導体には、N-アシル及びN-長鎖アルキルグリシン誘導体にベタイン型両性界面活性作用又は半極性界面活性作用(例えば、特許文献9、特許文献10を参照)などの界面活性化作用が知られ、化粧料、洗浄剤、整髪剤、歯磨きなどに界面活性剤として配合されている。さらに、N-(メチル)グリシンには、シワ改善作用(例えば、特許文献11を参照)、保湿作用(例えば、特許文献12を参照)が報告されている。しかしながら、前記一般式(1)に表される化合物又は前記一般式(2)に表される化合物を含有する皮膚外用剤、更には、両化合物を含有する皮膚外用剤に、色素沈着予防又は改善作用が存在することは発明者の知る限り報告されていない。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0011

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 1 1 】

この様な状況に鑑みて、本発明者は、色素沈着予防又は改善用に好適な皮膚外用剤を求め鋭意努力を重ねた結果、１）前記一般式（１）に表される化合物、その光学異性体及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩と、２）前記一般式（２）に表される化合物及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩とを含有する皮膚外用剤が、優れた色素沈着予防又は改善作用を有することを見出し、本発明を完成させるに至った。本発明は、以下に示す通りである。

< １ > １）下記一般式（１）に表される化合物、その光学異性体及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩と、２）下記一般式（２）に表される化合物及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩とを含有することを特徴とする、皮膚外用剤。

【 手 続 補 正 ８ 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

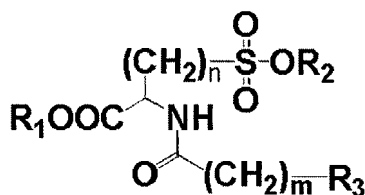
【 補 正 対 象 項 目 名 】 ０ ０ １ ２

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

【 ０ ０ １ ２ 】

【 化 ２ - １ 】



(１)

[式中、 R_1 は、水素原子、又は炭素数１～８の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表し、 R_2 は、水素原子、炭素数１～４の直鎖もしくは分岐のアルキル基、無置換もしくは置換基を有する芳香族基、又は無置換もしくは置換基を有する芳香族基により置換された炭素数１～４の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表し、 R_3 は、無置換又は置換基を有する芳香族基を表し、 m は、０～３の整数、 n は、１又は２の整数を表す。]

【 手 続 補 正 ９ 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

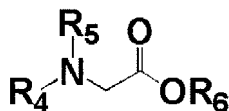
【 補 正 対 象 項 目 名 】 ０ ０ １ ３

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

【 ０ ０ １ ３ 】

【 化 ２ - ２ 】



(２)

[式中、 R_4 及び R_5 は、それぞれ独立に、水素原子、又は炭素数１～６の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表し、 R_6 は、水素原子、又は炭素数１～４の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表す。]

【 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 ４

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

【 ０ ０ １ ４ 】

< 2 > 前記一般式 (1) に表される化合物が、下記一般式 (3) に表される化合物であることを特徴とする、< 1 > に記載の皮膚外用剤。

【手続補正 1 1】

【補正対象書類名】明細書

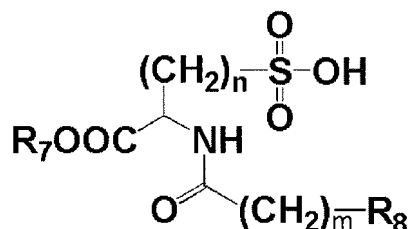
【補正対象項目名】0 0 1 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 5】

【化 3】



(3)

[式中、 R_7 は、水素原子、又は炭素数 1 ~ 8 の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表し、 R_8 は、無置換又は置換基を有する芳香族基を表し、 m は、0 ~ 3 の整数、 n は、1 又は 2 の整数を表す。]

【手続補正 1 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 6】

< 3 > 前記一般式 (3) に表される化合物が、下記一般式 (4) に表される化合物であることを特徴とする、< 2 > に記載の皮膚外用剤。

【手続補正 1 3】

【補正対象書類名】明細書

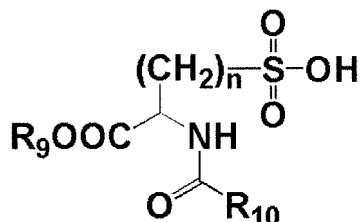
【補正対象項目名】0 0 1 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 7】

【化 4】



(4)

[式中、 R_9 は、水素原子、又は炭素数 1 ~ 8 の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表し、 R_{10} は、無置換又は置換基を有する芳香族基を表し、 n は、1 又は 2 の整数を表す。]

【手続補正 1 4】

【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 】

< 4 > 前記一般式 (4) に表される化合物が、下記一般式 (5) に表される化合物であることを特徴とする、< 3 > に記載の皮膚外用剤。

【 手 続 補 正 1 5 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

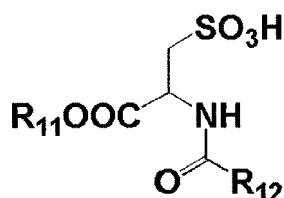
【 補 正 対 象 項 目 名 】 0 0 1 9

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

【 0 0 1 9 】

【 化 5 】



(5)

[式中、 R_{11} は、水素原子、又は炭素数 1 ~ 8 の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表し、 R_{12} は、無置換又は置換基を有する芳香族基を表す。]

【 手 続 補 正 1 6 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

【 補 正 対 象 項 目 名 】 0 0 2 0

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

【 0 0 2 0 】

< 5 > 前記一般式 (5) に表される化合物が、N - (p - トルイル) システイン酸 (化合物 1) 、 N - (m - トルイル) システイン酸 (化合物 2) 、 N - (o - トルイル) システイン酸 (化合物 3) 、 N - (p - メトキシベンゾイル) システイン酸 (化合物 4) 、 N - (4 - フェニルベンゾイル) システイン酸 (化合物 5) 、 及び N - (ベンゾイル) システイン酸 (化合物 6) からなる群より選ばれる 1 種以上であることを特徴とする、< 4 > に記載の皮膚外用剤。

< 6 > 前記一般式 (4) に表される化合物が、N - (p - トルイル) ホモシステイン酸 (化合物 7) であることを特徴とする、< 3 > に記載の皮膚外用剤。

【 手 続 補 正 1 7 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

【 補 正 対 象 項 目 名 】 0 0 2 8

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

【 0 0 2 8 】

< 7 > 前記一般式 (2) に表される化合物が、下記一般式 (6) に表される化合物及び / 又はそれらの薬理学的に許容される塩であることを特徴とする、< 1 > ~ < 6 > の何れかに記載の皮膚外用剤。

【 手 続 補 正 1 8 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

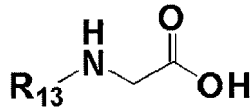
【 補 正 対 象 項 目 名 】 0 0 2 9

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

【 0 0 2 9 】

【化 1 3】



(6)

【式中、 R_{13} は、炭素数 1 ～ 6 の直鎖又は分岐のアルキル基を表す。】

【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 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 0】

< 8 > 前記一般式 (2) に表される化合物が、N - (メチル) グリシン (化合物 8) 及び / 又は N - (エチル) グリシン (化合物 9) であることを特徴とする、< 1 > ～ < 6 > の何れかに記載の皮膚外用剤。

【手続補正 2 0】

【補正対象書類名】明細書

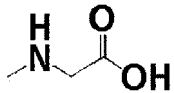
【補正対象項目名】0 0 3 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 1】

【化 1 4】



N - (メチル) グリシン (化合物 8)

【手続補正 2 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 3 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 2】

< 9 > 前記一般式 (1) に表される化合物、その光学異性体及び / 又はそれらの薬理的に許容される塩を、皮膚外用剤全量に対し 0 . 0 0 0 1 質量 % ～ 2 0 質量 % 含有することを特徴とする、< 1 > ～ < 8 > の何れかに記載の皮膚外用剤。

< 1 0 > 前記一般式 (2) に表される化合物及び / 又はそれらの薬理的に許容される塩を、皮膚外用剤全量に対し、0 . 0 0 0 1 質量 % ～ 2 0 質量 % 含有することを特徴とする、< 1 > ～ < 9 > の何れかに記載の皮膚外用剤。

< 1 1 > 化粧品 (但し、医薬部外品を含む) であることを特徴とする、< 1 > ～ < 1 0 > の何れかに記載の皮膚外用剤。

< 1 2 > 色素沈着予防又は改善用であることを特徴とする、< 1 > ～ < 1 1 > の何れかに記載の皮膚外用剤。

【手続補正 2 2】

【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】

本発明の皮膚外用剤は、1) 前記一般式 (1) に表される化合物、その光学異性体及び

／又はそれらの薬理的に許容される塩と、２）前記一般式（２）に表される化合物及び／又はそれらの薬理的に許容される塩とを含有することを特徴とする。本発明の皮膚外用剤は、前記一般式（１）に表される化合物、その光学異性体及び／又はそれらの薬理的に許容される塩、並びに、前記一般式（２）に表される化合物及び／又はそれらの薬理的に許容される塩を共に皮膚外用剤に含有させることにより、優れた色素沈着予防又は改善作用を有する。本発明の皮膚外用剤が発揮する色素沈着予防又は改善効果は、前記一般式（１）に表される化合物又は前記一般式（２）に表される化合物が有する色素沈着予防又は改善作用、更には、両成分を含有させることによる色素沈着予防又は改善効果における増強作用により得られると推察される。本発明の皮膚外用剤により発揮される色素沈着予防又は改善作用とは、日焼け、しみ、くすみ等の色素沈着症状に対する予防又は改善作用を意味し、既に形成された色素沈着を薄くする又は元の状態に戻す作用に加え、色素沈着を予防する作用も包含される。本発明における色素沈着予防又は改善作用は、色素沈着予防又は改善作用を評価出来る評価系であれば特段の限定なく適用することが出来、好ましいものを具体的に挙げれば、後述する実施例２に記載の「本発明の皮膚外用剤のヒトにおける色素沈着抑制作用評価１」が好適に例示出来、かかる評価系において色素沈着抑制作用を有するか否かにより判断することが出来る。実施例２の「本発明の皮膚外用剤のヒトにおける色素沈着抑制作用評価１」において、色素沈着抑制作用を有する成分としては、コントロール群（評価物質無配合製剤群）と比較して、評価物質配合製剤群に色素沈着予防又は改善効果が認められる成分（コントロール群に比較し、評価物質配合製剤群の LC_{50} 値が小さい成分）が好適に例示出来、さらに好ましくは、色素沈着予防又は改善効果に統計的な有意差が認められる成分が好適に例示出来る。

【手続補正２３】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】００３６

【補正方法】変更

【補正の内容】

【００３６】

ここで前記一般式（１）に表される化合物に付いて述べれば、式中、 R_1 は、水素原子、又は炭素数１～８の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表し、 R_2 は、水素原子、炭素数１～４の直鎖もしくは分岐のアルキル基、無置換もしくは置換基を有する芳香族基、又は無置換もしくは置換基を有する芳香族基により置換された炭素数１～４の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表し、 R_3 は、無置換又は置換基を有する芳香族基を表し、 m は、０～３の整数、 n は、１又は２の整数を表す。前記 R_1 は、水素原子、又は炭素数１～８、より好ましくは、炭素数１～４、の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表す。前記 R_1 に関し好ましいものを具体的に挙げれば、水素原子、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、 sec -ブチル基、 $tert$ -ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基等が好適に例示出来、より好ましいものとしては、水素原子、メチル基、エチル基が、さらに好ましいものとしては、水素原子が好適に例示出来る。前記一般式（１）に表される化合物の内、前記 R_1 が水素原子である化合物は、前記一般式（２）に表される化合物及び／又はそれらの薬理的に許容される塩は、特に優れた色素沈着予防又は改善効果を発揮する。前記 R_2 は、水素原子、炭素数１～４の直鎖もしくは分岐のアルキル基、無置換もしくは置換基を有する芳香族基、又は無置換もしくは置換基を有する芳香族基により置換された炭素数１～４の直鎖又は分岐のアルキル基を表す。前記 R_2 に関し好ましいものを具体的に挙げれば、水素原子、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、 sec -ブチル基、 $tert$ -ブチル基、フェニル基、メチルフェニル基、エチルフェニル基、プロピルフェニル基、ブチルフェニル基、メトキシフェニル基、エトキシフェニル基、プロピルオキシフェニル基、ブチルオキシフェニル基、ヒドロキシフェニル基、アミノフェニル基、 N -メチルアミノフェニル基、 N -エチルアミノフェニル基、 N,N -ジメチルアミノフェニル基、 N,N -ジエチルアミノフェニル基、クロロフェニル基、プロモフェニル基、フルオロフェ

ニル基、トリフルオロメチルフェニル基、ピリジル基、メチルピリジル基、エチルピリジル基、メトキシピリジル基、エトキシピリジル基、ナフチル基、メチルナフチル基、エチルナフチル基、メトキシナフチル基、エトキシナフチル基、ベンジル基、メチルベンジル基、エチルベンジル基、メトキシベンジル基、エトキシベンジル基、ヒドロキシベンジル基、アミノベンジル基、N - メチルアミノベンジル基、N - エチルアミノベンジル基、N, N - ジメチルアミノベンジル基、N, N - ジエチルアミノベンジル基、クロロベンジル基、フルオロベンジル基、トリフルオロメチルベンジル基、ピリジルメチル基、ナフチルメチル基、ピフェニルメチル基、フェニルエチル基、ピリジルエチル基、ナフチルエチル基、フェニルプロピル基、ピリジルプロピル基、ナフチルプロピル基、フェニルブチル基、ピリジルブチル基、ナフチルブチル基等が好適に例示出来、より好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基、フェニル基、ベンジル基が、さらに好ましくは、水素原子が好適に例示出来、さらに好ましくは、水素原子が好適に例示出来る。前記一般式(1)に表される化合物の内、前記 R_2 が水素原子である化合物は、前記一般式(2)に表される化合物及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩は、特に優れた色素沈着予防又は改善効果を発揮する。

前記 R_3 は、無置換又は置換基を有する芳香族基を表し、好ましいものを具体的に挙げれば、フェニル基、メチルフェニル基、エチルフェニル基、プロピルフェニル基、ブチルフェニル基、メトキシフェニル基、エトキシフェニル基、プロピルオキシフェニル基、ブチルオキシフェニル基、ヒドロキシフェニル基、アミノフェニル基、N - メチルアミノフェニル基、N - エチルアミノフェニル基、N, N - ジメチルアミノフェニル基、N, N - ジエチルアミノフェニル基、クロロフェニル基、プロモフェニル基、フルオロフェニル基、トリフルオロメチルフェニル基、ピリジル基、メチルピリジル基、エチルピリジル基、メトキシピリジル基、エトキシピリジル基、ナフチル基、メチルナフチル基、エチルナフチル基、メトキシナフチル基、エトキシナフチル基、ピフェニル基、メチルピフェニル基、エチルピフェニル基、メトキシピフェニル基、エトキシピフェニル基等が好適に例示出来、より好ましくは、メチルフェニル基、メトキシフェニル基、フェニル基、ピフェニル基が好適に例示出来、さらに好ましくは、2 - メチルフェニル基、3 - メチルフェニル基、4 - メチルフェニル基、4 - メトキシフェニル基、フェニル基、4 - ピフェニル基が好適に例示出来る。前記一般式(1)に表される化合物の内、前記 R_3 が、4 - メチルフェニル基、3 - メチルフェニル基、2 - メチルフェニル基、4 - メトキシフェニル基、フェニル基、4 - ピフェニル基である化合物は、特に、色素沈着予防又は改善効果に優れる。また、前記の芳香族環上の置換基の数は、0 ~ 3 が好適に例示出来、より好ましくは、0 又は 1 であり、芳香族環上の置換基は、それぞれ独立に存在することが出来る。また、前記の芳香族環上の置換基の置換位置としては、特段の限定はないが、芳香族環上においてスステイン酸構造が結合したアミド結合に対しパラ位が好ましい。前記 m は、0 ~ 3 の整数を表し、特に、 $m = 0$ の場合が好ましい。前記 n は、1 又は 2 の整数を表し、より好ましくは、 $n = 1$ が好適に例示出来る。前記一般式(1)に表される化合物の内、好ましい化合物を具体的に例示すれば、N - (トルイル)スステイン酸、N - (メトキシベンゾイル)スステイン酸、N - (フェニルベンゾイル)スステイン酸、N - (ベンゾイル)スステイン酸、N - (トルイル)ホモスステイン酸、その光学異性体及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩が好適に例示出来、さらに好ましいものとしては、N - (p - トルイル)スステイン酸(化合物1)、N - (m - トルイル)スステイン酸(化合物2)、N - (o - トルイル)スステイン酸(化合物3)、N - (p - メトキシベンゾイル)スステイン酸(化合物4)、N - (4 - フェニルベンゾイル)スステイン酸(化合物5)、N - (ベンゾイル)スステイン酸(化合物6)、N - (p - トルイル)ホモスステイン酸(化合物7)、その光学異性体及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩が好適に例示出来る。

前記一般式(1)、(3) ~ (5)に表される化合物、その光学異性体及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩は、後述する前記一般式(2)に表される化合物及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩と共に皮膚外用剤に含有させることにより、優れた色素沈着予防又は改善作用を発揮する。また、前記一般式(1)、(3) ~ (5)に表される

化合物、その光学異性体及び／又はそれらの薬理的に許容される塩は、親水性又は親油性媒体に対する溶解性に優れ、皮膚外用剤への製剤化が容易であり、多様な形態の皮膚外用剤を製造することが出来る。さらに、かかる化合物は、化合物自身及び製剤中の安定性に優れ、皮膚外用剤に含有させて使用した場合には、高い皮膚貯留性を有し、前記一般式(2)に表される化合物と共に皮膚外用剤に含有させることにより、優れた色素沈着の予防又は改善効果を発揮する。また、本発明の前記一般式(1)、(3)～(5)に表される化合物は、天然のアミノ酸の誘導体であり、化合物自身が高い安全性を有する。特に、皮膚外用剤に含有させた場合にも、皮膚感作性及び刺激性等において高い安全性を有する。

【手続補正24】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0037

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0037】

ここで前記一般式(3)に表される化合物に付いて述べれば、式中、 R_U は、水素原子、又は炭素数1～8の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表し、 R_A は、無置換又は置換基を有する芳香族基を表し、 m は、0～3の整数、 n は、1又は2の整数を表す。前記 R_U は、水素原子、又は炭素数1～8、より好ましくは、炭素数1～4の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表し、好ましいものとしては、前記一般式(1)に表される化合物の置換基 R_U と同様の置換基が好適に例示出来、より好ましいものとしては、水素原子、メチル基、エチル基が、さらに好ましくは、水素原子が好適に例示出来る。前記一般式(3)に表される化合物の内、前記 R_A が水素原子である化合物は、特に、色素沈着予防又は改善効果に優れる。前記 R_A は、無置換又は置換基を有する芳香族基を表し、好ましいものとしては、前記一般式(1)に表される化合物の置換基 R_A と同様の置換基が好適に例示出来、より好ましいものとしては、メチルフェニル基、メトキシフェニル基、フェニル基、ピフェニル基が好適に例示出来、さらに好ましくは、4-メチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、フェニル基、ピフェニル基が好適に例示出来る。前記 m は、0～3の整数を表し、 $m=0$ の場合が、特に好ましい。前記 n は、1又は2の整数を表し、 $n=1$ の場合が、特に好ましい。前記一般式(3)に表される化合物の内、前記一般式(4)又は(5)に表される化合物に含まれない化合物を具体的に例示すれば、N-(ベンジルカルボニル)システイン酸、N-(メチルベンジルカルボニル)システイン酸、N-(エチルベンジルカルボニル)システイン酸、N-(プロピルベンジルカルボニル)システイン酸、N-(ブチルベンジルカルボニル)システイン酸、N-(メトキシベンジルカルボニル)システイン酸、N-(エトキシベンジルカルボニル)システイン酸、N-(プロピルオキシベンジルカルボニル)システイン酸、N-(ブチルオキシベンジルカルボニル)システイン酸、N-(ヒドロキシベンジルカルボニル)システイン酸、N-(アミノベンジルカルボニル)システイン酸、N-(N'-メチルアミノベンジルカルボニル)システイン酸、N-(N'-エチルアミノベンジルカルボニル)システイン酸、N-(N',N'-ジメチルアミノベンジルカルボニル)システイン酸、N-(N',N'-ジエチルアミノベンジルカルボニル)システイン酸、N-(クロロベンジルカルボニル)システイン酸、N-(フルオロベンジルカルボニル)システイン酸、N-(ジフルオロベンジルカルボニル)システイン酸、N-(トリフルオロメチルベンジルカルボニル)システイン酸、[N-(ベンジルカルボニル)システイン酸]メチルエステル、[N-(メチルベンジルカルボニル)システイン酸]メチルエステル、[N-(エチルベンジルカルボニル)システイン酸]メチルエステル、[N-(プロピルベンジルカルボニル)システイン酸]メチルエステル、[N-(ブチルベンジルカルボニル)システイン酸]メチルエステル、[N-(メトキシベンジルカルボニル)システイン酸]メチルエステル、[N-(エトキシベンジルカルボニル)システイン酸]メチルエステル、[N-(プロピルオキシベンジルカルボニル)システイン酸]メチルエステル、[N-(ブチルオキシベンジルカルボニル)システイン酸]メチルエステル、[N-(ヒドロキシベンジルカル

N - (フェニルエチルカルボニル) システイン酸、N - (メチルフェニルエチルカルボニル) システイン酸、N - (エチルフェニルエチルカルボニル) システイン酸、N - (プロピルフェニルエチルカルボニル) システイン酸、N - (ブチルフェニルエチルカルボニル) システイン酸、N - (メトキシフェニルエチルカルボニル) システイン酸、N - (エトキシフェニルエチルカルボニル) システイン酸、N - (プロピルオキシフェニルエチルカルボニル) システイン酸、N - (ブチルオキシフェニルエチルカルボニル) システイン酸、N - (ヒドロキシフェニルエチルカルボニル) システイン酸、N - (アミノフェニルエチルカルボニル) システイン酸、N - (N' - メチルアミノフェニルエチルカルボニル) システイン酸、N - (N' - エチルアミノフェニルエチルカルボニル) システイン酸、N - (N' , N' - ジメチルアミノフェニルエチルカルボニル) システイン酸、N - (N' , N' - ジエチルアミノフェニルエチルカルボニル) システイン酸、N - (クロロフェニルエチルカルボニル) システイン酸、N - (フルオロフェニルエチルカルボニル) システイン酸、N - (ジフルオロフェニルエチルカルボニル) システイン酸、N - (トリフルオロメチルフェニルエチルカルボニル) システイン酸、N - (フェニルプロピルカルボニル) システイン酸、N - (メチルフェニルプロピルカルボニル) システイン酸、N - (エチルフェニルプロピルカルボニル) システイン酸、N - (プロピルフェニルプロピルカルボニル) システイン酸、N - (ブチルフェニルプロピルカルボニル) システイン酸、N - (メトキシフェニルプロピルカルボニル) システイン酸、N - (エトキシフェニルプロピルカルボニル) システイン酸、N - (プロピルオキシフェニルプロピルカルボニル) システイン酸、N - (ブチルオキシフェニルプロピルカルボニル) システイン酸、N - (ヒドロキシフェニルプロピルカルボニル) システイン酸、N - (アミノフェニルプロピルカルボニル) システイン酸、N - (N' - メチルアミノフェニルプロピルカルボニル) システイン酸、N - (N' - エチルアミノフェニルプロピルカルボニル) システイン酸、N - (N' , N' - ジメチルアミノフェニルプロピルカルボニル) システイン酸、N - (N' , N' - ジエチルアミノフェニルプロピルカルボニル) システイン酸、N - (クロロフェニルプロピルカルボニル) システイン酸

N - (ベンジルカルボニル)ホモシステイン酸、N - (メチルベンジルカルボニル)ホモシステイン酸、N - (エチルベンジルカルボニル)ホモシステイン酸、N - (プロピルベンジルカルボニル)ホモシステイン酸、N - (ブチルベンジルカルボニル)ホモシステイン酸、N - (メトキシベンジルカルボニル)ホモシステイン酸、N - (エトキシベンジルカルボニル)ホモシステイン酸、N - (プロピルオキシベンジルカルボニル)ホモシステイン酸、N - (ブチルオキシベンジルカルボニル)ホモシステイン酸、N - (ヒドロキシベンジルカルボニル)ホモシステイン酸、N - (アミノベンジルカルボニル)ホモシステイン酸、N - (N' - メチルアミノベンジルカルボニル)ホモシステイン酸、N - (N' - エチルアミノベンジルカルボニル)ホモシステイン酸、N - (N' , N' - ジメチルアミノベンジルカルボニル)ホモシステイン酸、N - (N' , N' - ジエチルアミノベンジルカルボニル)ホモシステイン酸、N - (クロロベンジルカルボニル)ホモシステイン酸、N - (フルオロベンジルカルボニル)ホモシステイン酸、N - (ジフルオロベンジルカルボニル)ホモシステイン酸、N - (トリフルオロメチルベンジルカルボニル)ホモシステイン酸、[N - (ベンジルカルボニル)ホモシステイン酸]メチルエステル、[N - (メチルベンジルカルボニル)ホモシステイン酸]メチルエステル、[N - (エチルベンジルカルボニル)ホモシステイン酸]メチルエステル、[N - (プロピルベンジルカルボニル)ホモシステイン酸]メチルエステル、[N - (ブチルベンジルカルボニル)ホモシステイン酸]メチルエステル、[N - (メトキシベンジルカルボニル)ホモシステイン酸]メチルエステル、[N - (エトキシベンジルカルボニル)ホモシステイン酸]メチルエステル、[N - (プロピルオキシベンジルカルボニル)ホモシステイン酸]メチルエステル、[N - (ブチルオキシベンジルカルボニル)ホモシステイン酸]メチルエステル、[N - (ヒドロキシベンジルカルボニル)ホモシステイン酸]メチルエステル、[N - (アミノベンジルカルボニル)ホモシステイン酸]メチルエステル、[N - (N' - メチルアミノベンジルカルボニル)ホモシステイン酸]メチルエステル、[N - (N' - エチルアミノベンジルカルボニル)ホモシステイン酸]メチルエステル、[N - (N' , N' - ジメチルアミノベンジルカルボニル)ホモシステイン酸]メチルエステル、[N - (N' , N' - ジエチルアミノベンジルカルボニル)ホモシステイン酸]メチルエステル、[N - (クロロベンジルカルボニル)ホモシステイン酸]メチルエステル、[N - (フルオロベンジルカルボニル)ホモシステイン酸]メチルエステル、[N - (ジフルオロベンジルカルボニル)ホモシステイン酸]メチルエステル、[N - (トリフルオロメチルベン

ジルカルボニル)ホモシステイン酸]メチルエステル、[N-(ベンジルカルボニル)ホモシステイン酸]エチルエステル、[N-(メチルベンジルカルボニル)ホモシステイン酸]エチルエステル、[N-(エチルベンジルカルボニル)ホモシステイン酸]エチルエステル、[N-(プロピルベンジルカルボニル)ホモシステイン酸]エチルエステル、[N-(ブチルベンジルカルボニル)ホモシステイン酸]エチルエステル、[N-(メトキシベンジルカルボニル)ホモシステイン酸]エチルエステル、[N-(エトキシベンジルカルボニル)ホモシステイン酸]エチルエステル、[N-(プロピルオキシベンジルカルボニル)ホモシステイン酸]エチルエステル、[N-(ブチルオキシベンジルカルボニル)ホモシステイン酸]エチルエステル、[N-(ヒドロキシベンジルカルボニル)ホモシステイン酸]エチルエステル、[N-(アミノベンジルカルボニル)ホモシステイン酸]エチルエステル、[N-(N'-メチルアミノベンジルカルボニル)ホモシステイン酸]エチルエステル、[N-(N'-エチルアミノベンジルカルボニル)ホモシステイン酸]エチルエステル、[N-(N',N'-ジメチルアミノベンジルカルボニル)ホモシステイン酸]エチルエステル、[N-(N',N'-ジエチルアミノベンジルカルボニル)ホモシステイン酸]エチルエステル、[N-(クロロベンジルカルボニル)ホモシステイン酸]エチルエステル、[N-(フルオロベンジルカルボニル)ホモシステイン酸]エチルエステル、[N-(ジフルオロベンジルカルボニル)ホモシステイン酸]エチルエステル、[N-(トリフルオロメチルベンジルカルボニル)ホモシステイン酸]エチルエステル、

N-(2-ピリジルメチルカルボニル)ホモシステイン酸、N-(3-ピリジルメチルカルボニル)ホモシステイン酸、N-(4-ピリジルメチルカルボニル)ホモシステイン酸、N-(1-ナフチルメチルカルボニル)ホモシステイン酸、N-(2-ナフチルメチルカルボニル)ホモシステイン酸、N-(2-フェニルベンジルカルボニル)ホモシステイン酸、N-(3-フェニルベンジルカルボニル)ホモシステイン酸、N-(4-フェニルベンジルカルボニル)ホモシステイン酸、N-(2-ピリジルメチルカルボニル)ホモシステイン酸メチルエステル、N-(3-ピリジルメチルカルボニル)ホモシステイン酸メチルエステル、N-(4-ピリジルメチルカルボニル)ホモシステイン酸メチルエステル、N-(1-ナフチルメチルカルボニル)ホモシステイン酸メチルエステル、N-(2-ナフチルメチルカルボニル)ホモシステイン酸メチルエステル、N-(2-フェニルベンジルカルボニル)ホモシステイン酸メチルエステル、N-(3-フェニルベンジルカルボニル)ホモシステイン酸メチルエステル、N-(4-フェニルベンジルカルボニル)ホモシステイン酸メチルエステル、N-(2-ピリジルメチルカルボニル)ホモシステイン酸エチルエステル、N-(3-ピリジルメチルカルボニル)ホモシステイン酸エチルエステル、N-(4-ピリジルメチルカルボニル)ホモシステイン酸エチルエステル、N-(1-ナフチルメチルカルボニル)ホモシステイン酸エチルエステル、N-(2-ナフチルメチルカルボニル)ホモシステイン酸エチルエステル、N-(2-フェニルベンジルカルボニル)ホモシステイン酸エチルエステル、N-(3-フェニルベンジルカルボニル)ホモシステイン酸エチルエステル、N-(4-フェニルベンジルカルボニル)ホモシステイン酸エチルエステル、その光学異性体及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩が好適に例示出来る。前記一般式(3)に表される化合物の内、好ましいものとしては、N-(トルイル)システイン酸、N-(メトキシベンゾイル)システイン酸、N-(フェニルベンゾイル)システイン酸、N-(ベンゾイル)システイン酸(化合物6)、N-(トルイル)ホモシステイン酸、その光学活性体及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩が好適に例示出来、さらに好ましくは、N-(p-トルイル)システイン酸(化合物1)、N-(m-トルイル)システイン酸(化合物2)、N-(o-トルイル)システイン酸(化合物3)、N-(p-メトキシベンゾイル)システイン酸(化合物4)、N-(4-フェニルベンゾイル)システイン酸(化合物5)、N-(ベンゾイル)システイン酸(化合物6)、N-(p-トルイル)ホモシステイン酸(化合物7)、その光学異性体及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩が好適に例示出来る。前記一般式(3)に表される化合物、その光学異性体及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩は、後述する前記一般式(2)に表される化合物及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩と共に皮膚外用剤に含有させることにより、優れ

た色素沈着予防又は改善作用を発揮する。

【手続補正 25】

【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】

ここで前記一般式(4)に表される化合物に付いて述べれば、式中、 R_9 は、水素原子、又は炭素数1～8の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表し、 R_{10} は、無置換又は置換基を有する芳香族基を表し、 n は、1又は2の整数を表す。前記 R_9 は、水素原子、又は炭素数1～8、より好ましくは、炭素数1～4の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表し、好ましいものとしては、前記一般式(1)に表される化合物の置換基 R_1 と同様の置換基が好適に例示出来、より好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基が好適に例示出来る。前記 R_{10} は、無置換又は置換基を有する芳香族基を表し、好ましいものとしては、前記一般式(1)に表される化合物の置換基 R_2 と同様の置換基が好適に例示出来、より好ましくは、メチルフェニル基、メトキシフェニル基、フェニル基、ピフェニル基が好適に例示出来、さらに好ましくは、4-メチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、フェニル基、4-ピフェニル基が好適に例示出来る。前記 n は、1又は2の整数を表し、より好ましくは、 $n=1$ が好適に例示出来る。前記一般式(4)に表される化合物の内、前記一般式(5)に表される化合物に含まれない化合物に関し具体例を挙げれば、N-(ベンゾイル)ホモシステイン酸、N-(メチルベンゾイル)ホモシステイン酸、N-(エチルベンゾイル)ホモシステイン酸、N-(プロピルベンゾイル)ホモシステイン酸、N-(ブチルベンゾイル)ホモシステイン酸、N-(メトキシベンゾイル)ホモシステイン酸、N-(エトキシベンゾイル)ホモシステイン酸、N-(プロピルオキシベンゾイル)ホモシステイン酸、N-(ブチルオキシベンゾイル)ホモシステイン酸、N-(ヒドロキシベンゾイル)ホモシステイン酸、N-(アミノベンゾイル)ホモシステイン酸、N-(N'-メチルアミノベンゾイル)ホモシステイン酸、N-(N'-エチルアミノベンゾイル)ホモシステイン酸、N-(N',N'-ジメチルアミノベンゾイル)ホモシステイン酸、N-(N',N'-ジエチルアミノベンゾイル)ホモシステイン酸、N-(クロロベンゾイル)ホモシステイン酸、N-(フルオロベンゾイル)ホモシステイン酸、N-(ジフルオロベンゾイル)ホモシステイン酸、N-(トリフルオロメチルベンゾイル)ホモシステイン酸、N-(ピリジルカルボニル)ホモシステイン酸、N-(ナフチルカルボニル)ホモシステイン酸、N-(フェニルベンゾイル)ホモシステイン酸、[N-(ベンゾイル)ホモシステイン酸]メチルエステル、[N-(メチルベンゾイル)ホモシステイン酸]メチルエステル、[N-(エチルベンゾイル)ホモシステイン酸]メチルエステル、[N-(プロピルベンゾイル)ホモシステイン酸]メチルエステル、[N-(ブチルベンゾイル)ホモシステイン酸]メチルエステル、[N-(メトキシベンゾイル)ホモシステイン酸]メチルエステル、[N-(エトキシベンゾイル)ホモシステイン酸]メチルエステル、[N-(プロピルオキシベンゾイル)ホモシステイン酸]メチルエステル、[N-(ブチルオキシベンゾイル)ホモシステイン酸]メチルエステル、[N-(ヒドロキシベンゾイル)ホモシステイン酸]メチルエステル、[N-(アミノベンゾイル)ホモシステイン酸]メチルエステル、[N-(N'-メチルアミノベンゾイル)ホモシステイン酸]メチルエステル、[N-(N'-エチルアミノベンゾイル)ホモシステイン酸]メチルエステル、[N-(N',N'-ジメチルアミノベンゾイル)ホモシステイン酸]メチルエステル、[N-(N',N'-ジエチルアミノベンゾイル)ホモシステイン酸]メチルエステル、[N-(クロロベンゾイル)ホモシステイン酸]メチルエステル、[N-(フルオロベンゾイル)ホモシステイン酸]メチルエステル、[N-(ジフルオロベンゾイル)ホモシステイン酸]メチルエステル、[N-(トリフルオロメチルベンゾイル)ホモシステイン酸]メチルエステル、[N-(ピリジルカルボニル)ホモシステイン酸]メチルエステル、[N-(ナフチルカルボニル)ホモシステイン酸]メチルエステル、[N-(フェニルベンゾイル)ホモシステイン酸]メチルエステル、[N-(ベンゾイル)ホモシステイン酸]エチルエステル

、[N - (メチルベンゾイル)ホモシステイン酸]エチルエステル、[N - (エチルベンゾイル)ホモシステイン酸]エチルエステル、[N - (プロピルベンゾイル)ホモシステイン酸]エチルエステル、[N - (ブチルベンゾイル)ホモシステイン酸]エチルエステル、[N - (メトキシベンゾイル)ホモシステイン酸]エチルエステル、[N - (エトキシベンゾイル)ホモシステイン酸]エチルエステル、[N - (プロピルオキシベンゾイル)ホモシステイン酸]エチルエステル、[N - (ブチルオキシベンゾイル)ホモシステイン酸]エチルエステル、[N - (ヒドロキシベンゾイル)ホモシステイン酸]エチルエステル、[N - (アミノベンゾイル)ホモシステイン酸]エチルエステル、[N - (N' - メチルアミノベンゾイル)ホモシステイン酸]エチルエステル、[N - (N' - エチルアミノベンゾイル)ホモシステイン酸]エチルエステル、[N - (N' , N' - ジメチルアミノベンゾイル)ホモシステイン酸]エチルエステル、[N - (N' , N' - ジエチルアミノベンゾイル)ホモシステイン酸]エチルエステル、[N - (クロロベンゾイル)ホモシステイン酸]エチルエステル、[N - (フルオロベンゾイル)ホモシステイン酸]エチルエステル、[N - (ジフルオロベンゾイル)ホモシステイン酸]エチルエステル、[N - (トリフルオロメチルベンゾイル)ホモシステイン酸]エチルエステル、[N - (ピリジルカルボニル)ホモシステイン酸]エチルエステル、[N - (ナフチルカルボニル)ホモシステイン酸]エチルエステル、[N - (フェニルベンゾイル)ホモシステイン酸]エチルエステル、その異性体及び/又はそれらの薬理的に許容される塩が好適に例示出来る。前記一般式(4)に表される化合物の内、好ましいものとしては、N - (トルイル)システイン酸、N - (メトキシベンゾイル)システイン酸、N - (フェニルベンゾイル)システイン酸、N - (ベンゾイル)システイン酸(化合物6)、N - (トルイル)ホモシステイン酸)、その光学異性体及び/又はそれらの薬理的に許容される塩が好適に例示出来、さらに好ましいものとしては、N - (p - トルイル)システイン酸(化合物1)、N - (m - トルイル)システイン酸(化合物2)、N - (o - トルイル)システイン酸(化合物3)、N - (p - メトキシベンゾイル)システイン酸(化合物4)、N - (4 - フェニルベンゾイル)システイン酸(化合物5)、N - (ベンゾイル)システイン酸(化合物6)、N - (p - トルイル)ホモシステイン酸(化合物7)、その光学異性体及び/又はそれらの薬理的に許容される塩が好適に例示出来る。前記一般式(4)に表される化合物、その光学異性体及び/又はそれらの薬理的に許容される塩は、後述する前記一般式(2)に表される化合物及び/又はそれらの薬理的に許容される塩と共に皮膚外用剤に含有させることにより、優れた色素沈着予防又は改善作用を発揮する。

【手続補正26】

【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】

ここで前記一般式(5)に表される化合物に付いて述べれば、式中、 R_{11} は、水素原子、又は炭素数1～8の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表し、 R_{12} は、無置換又は置換基を有する芳香族基を表す。前記 R_{11} は、水素原子、又は炭素数1～8、より好ましくは、炭素数1～4の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表し、好ましいものとしては、前記一般式(1)に表される化合物の置換基 R_1 と同様の置換基が好適に例示出来、より好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基が好適に例示出来る。前記 R_{12} は、無置換又は置換基を有する芳香族基を表し、好ましいものとしては、前記一般式(1)に表される化合物置換基 R_3 と同様の置換基が好適に例示出来、より好ましくは、メチルフェニル基、メトキシフェニル基、フェニル基、ビフェニル基が好適に例示出来る。前記一般式(5)に表される化合物の内、好ましいものを具体的に例示すれば、N - (ベンゾイル)システイン酸、N - (メチルベンゾイル)システイン酸、N - (エチルベンゾイル)システイン酸、N - (プロピルベンゾイル)システイン酸、N - (ブチルベンゾイル)システイン酸、N - (メトキシベンゾイル)システイン酸、N - (エトキシベンゾイル)システイン酸、N - (プロピルオキシベンゾイル)システイン酸、N - (ブチルオキシベンゾイル)システイン酸、N

- (ヒドロキシベンゾイル)システイン酸、N-(アミノベンゾイル)システイン酸、N-(N'-メチルアミノベンゾイル)システイン酸、N-(N'-エチルアミノベンゾイル)システイン酸、N-(N',N'-ジメチルアミノベンゾイル)システイン酸、N-(N',N'-ジエチルアミノベンゾイル)システイン酸、N-(クロロベンゾイル)システイン酸、N-(フルオロベンゾイル)システイン酸、N-(ジフルオロベンゾイル)システイン酸、N-(トリフルオロメチルベンゾイル)システイン酸、N-(ピリジルカルボニル)システイン酸、N-(ナフチルカルボニル)システイン酸、N-(ビフェニルカルボニル)システイン酸、[N-(ベンゾイル)システイン酸]メチルエステル、[N-(メチルベンゾイル)システイン酸]メチルエステル、[N-(エチルベンゾイル)システイン酸]メチルエステル、[N-(プロピルベンゾイル)システイン酸]メチルエステル、[N-(ブチルベンゾイル)システイン酸]メチルエステル、[N-(メトキシベンゾイル)システイン酸]メチルエステル、[N-(エトキシベンゾイル)システイン酸]メチルエステル、[N-(プロピルオキシベンゾイル)システイン酸]メチルエステル、[N-(ブチルオキシベンゾイル)システイン酸]メチルエステル、[N-(ヒドロキシベンゾイル)システイン酸]メチルエステル、[N-(アミノベンゾイル)システイン酸]メチルエステル、[N-(N'-メチルアミノベンゾイル)システイン酸]メチルエステル、[N-(N'-エチルアミノベンゾイル)システイン酸]メチルエステル、[N-(N',N'-ジメチルアミノベンゾイル)システイン酸]メチルエステル、[N-(N',N'-ジエチルアミノベンゾイル)システイン酸]メチルエステル、[N-(クロロベンゾイル)システイン酸]メチルエステル、[N-(フルオロベンゾイル)システイン酸]メチルエステル、[N-(ジフルオロベンゾイル)システイン酸]メチルエステル、[N-(トリフルオロメチルベンゾイル)システイン酸]メチルエステル、[N-(ピリジルカルボニル)システイン酸]メチルエステル、[N-(ナフチルカルボニル)システイン酸]メチルエステル、[N-(フェニルベンゾイル)システイン酸]メチルエステル、[N-(ベンゾイル)システイン酸]エチルエステル、[N-(メチルベンゾイル)システイン酸]エチルエステル、[N-(エチルベンゾイル)システイン酸]エチルエステル、[N-(プロピルベンゾイル)システイン酸]エチルエステル、[N-(ブチルベンゾイル)システイン酸]エチルエステル、[N-(メトキシベンゾイル)システイン酸]エチルエステル、[N-(エトキシベンゾイル)システイン酸]エチルエステル、[N-(プロピルオキシベンゾイル)システイン酸]エチルエステル、[N-(ブチルオキシベンゾイル)システイン酸]エチルエステル、[N-(ヒドロキシベンゾイル)システイン酸]エチルエステル、[N-(アミノベンゾイル)システイン酸]エチルエステル、[N-(N'-メチルアミノベンゾイル)システイン酸]エチルエステル、[N-(N'-エチルアミノベンゾイル)システイン酸]エチルエステル、[N-(N',N'-ジメチルアミノベンゾイル)システイン酸]エチルエステル、[N-(N',N'-ジエチルアミノベンゾイル)システイン酸]エチルエステル、[N-(クロロベンゾイル)システイン酸]エチルエステル、[N-(フルオロベンゾイル)システイン酸]エチルエステル、[N-(ジフルオロベンゾイル)システイン酸]エチルエステル、[N-(トリフルオロメチルベンゾイル)システイン酸]エチルエステル、[N-(ピリジルカルボニル)システイン酸]メチルエステル、[N-(ナフチルカルボニル)システイン酸]エチルエステル、[N-(フェニルベンゾイル)システイン酸]エチルエステル、その異性体及び/又はそれらの薬理的に許容される塩が好適に例示出来る。前記一般式(5)に表される化合物の内、好ましいものとしては、N-(トルイル)システイン酸、N-(メトキシベンゾイル)システイン酸、N-(フェニルベンゾイル)システイン酸、N-(ベンゾイル)システイン酸、その光学異性体及び/又はそれらの薬理的に許容される塩が好適に例示出来、さらに好ましくは、N-(p-トルイル)システイン酸(化合物1)、N-(m-トルイル)システイン酸(化合物2)、N-(o-トルイル)システイン酸(化合物3)、N-(p-メトキシベンゾイル)システイン酸(化合物4)、N-(4-フェニルベンゾイル)システイン酸(化合物5)、N-(ベンゾイル)システイン酸(化合物6)、その光学異性体及び/又はそれらの薬理的に許容される塩が好適に例示出来る。また、前記の芳香族環上の置換基の数は、0~3が好適に例示出来、より好ましくは、0又は1であり、芳香族環上の置換基は、それぞれ独立に存在することが出来る。また、前記の芳

香族環上の置換基の置換位置としては、特段の限定はないが、より好ましくは、芳香族環のシステイン酸構造が結合したアミド結合に対し、パラ位が好ましい。前記一般式(5)に表される化合物、その光学異性体及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩は、後述する前記一般式(2)に表される化合物及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩と共に皮膚外用剤に含有させることにより、優れた色素沈着予防又は改善作用を発揮する。

【手続補正27】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0040

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0040】

前記一般式(1)、前記一般式(3)~(5)に表される化合物、その光学異性体及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩は、試薬メーカ等により市販されているシステイン酸、ホモシステイン酸、並びに、それらの誘導体を出発原料とし、例えば、前記引用文献8に記載の方法に従い合成することも出来るし、「ペプチド合成の基礎と実験(丸善)」等に記載の方法に従い、脱保護、カップリング及び保護基の導入反応を行うことにより製造することも出来る。かかる化合物は、そのまま本発明の皮膚外用剤に含有させ使用することも出来るし、薬理学的に許容される酸又は塩基と共に処理し塩の形に変換し、塩として使用することも可能である。例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩などの鉱酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩などの有機酸塩、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、トリエチルアミン塩、トリエタノールアミン塩、アンモニウム塩、モノエタノールアミン塩、ピペリジン塩等の有機アミン塩、リジン塩、アルギニン塩等の塩基性アミノ酸塩などが好適に例示出来る。

【手続補正28】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0056

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0056】

ここで前記一般式(2)に表される化合物及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩に付いて述べれば、式中、 R_4 及び R_5 は、それぞれ独立に、水素原子、又は炭素数1~6の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表し、 R_6 は、水素原子、又は炭素数1~4の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表す。前記 R_4 及び R_5 は、それぞれ独立に、水素原子、又は炭素数1~6、より好ましくは、炭素数1~4の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表し、好ましいものを具体的に例示すれば、水素原子、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、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基が好適に例示出来、水素原子、メチル基、エチル基が好ましい。また、前記 R_4 及び R_5 は、何れか一方が水素原子であることが好ましく、その場合、残りの置換基としては、メチル基、エチル基が、特に好ましい。前記 R_6 は、水素原子、又は炭素数1~4の直鎖もしくは分岐のアルキル基を表し、好ましいものを具体的に例示すれば、水素原子、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、sec-ブチル基、tert-ブチル基が好適に例示出来、より好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基が、さらに好ましくは、水素原子が好適に例示出来る。前記一般式(2)に表される化合物の内、前記一般式(6)に表される化合物及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩に含まれない化合物を具体的に例示すれば、N,N-(ジメチル)グリシン、N,N-(ジエチル)グリシン、N,N-(ジプロピル)グリシン、N,N-(ジブチル)グリシン、N-(エチル)-N-(メチル)グリシン、N-(メチル)-N-(プロピル)グリシン、N-(ブチル)-N-(メチル)グリシン、N,N-

(ジメチル)グリシン メチルエステル、N,N-(ジエチル)グリシン メチルエステル、N,N-(ジプロピル)グリシン メチルエステル、N,N-(ジブチル)グリシン メチルエステル、N-(エチル)-N-(メチル)グリシン メチルエステル、N-(メチル)-N-(プロピル)グリシン メチルエステル、N-(ブチル)-N-(メチル)グリシン メチルエステル、N-(メチル)グリシン メチルエステル、N-(エチル)グリシン メチルエステル、N-(プロピル)グリシン メチルエステル、N-(ブチル)グリシン メチルエステル、N-(ペンチル)グリシン メチルエステル、N-(ヘキシル)グリシン メチルエステル、N-(メチル)グリシン エチルエステル、N-(エチル)グリシン エチルエステル、N-(プロピル)グリシン エチルエステル、N-(ブチル)グリシン エチルエステル、N-(ペンチル)グリシン エチルエステル、N-(ヘキシル)グリシン エチルエステル、及び/又はそれらの薬理的に許容される塩等が好適に例示出来る。前記一般式(2)に表される化合物の内、特に好ましい化合物を具体的に挙げれば、N-(メチル)グリシン(化合物8)、N-(エチル)グリシン(化合物9)、N-(メチル)グリシン メチルエステル、及び/又はそれらの薬理的に許容される塩が好適に例示出来る。前記一般式(2)に表される化合物及び/又はそれらの薬理的に許容される塩は、前記一般式(1)に表される化合物、その光学異性体及び/又はそれらの薬理的に許容される塩と共に皮膚外用剤に含有させることにより、優れた色素沈着予防又は改善効果を発揮する。また、本発明の皮膚外用剤が有する色素沈着予防又は改善作用は、両成分を皮膚外用剤に含有させたことによる色素沈着予防又は改善作用の発現に加え、両成分の標的部位への集積性又は貯留性が高まることにより発揮されると考えられる。また、本発明の前記一般式(2)に表される化合物は、天然のアミノ酸の誘導体であり、化合物自身が高い安全性を有する。さらに、かかる成分を皮膚外用剤に含有させた場合にも、皮膚感作性及び刺激性等において高い安全性を有する。加えて、かかる化合物は、皮膚外用剤の製造に使用される汎用的な極性又は非極性媒体への溶解性が高いため、多様な形態の皮膚外用剤の製造が可能であり、その製造も容易である。

【手続補正29】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0057

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0057】

ここで前記一般式(6)に表される化合物に付いて述べれば、式中、 R_{13} は、炭素数1~6の直鎖又は分岐のアルキル基を表す。前記 R_{13} は、炭素数1~6、より好ましくは、炭素数1~4の直鎖又は分岐のアルキル基を表し、好ましいものを具体的に挙げれば、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、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基が好適に例示出来、より好ましくは、メチル基、エチル基が、さらに好ましくは、メチル基が好適に例示出来る。前記一般式(6)に表される化合物の内、好ましいものを具体的に挙げれば、N-(メチル)グリシン(化合物8)、N-(エチル)グリシン(化合物9)、N-(n-プロピル)グリシン、N-(イソプロピル)グリシン、N-(n-ブチル)グリシン、N-(イソブチル)グリシン、N-(sec-ブチル)グリシン、N-(tert-ブチル)グリシン、N-(ペンチル)グリシン、N-(ヘキシル)グリシン、及び/又はそれらの薬理的に許容される塩が好適に例示出来、かかる化合物の内、N-(メチル)グリシン(化合物8)、N-(エチル)グリシン(化合物9)、及び/又はそれらの薬理的に許容される塩が特に好ましい。前記一般式(6)に表される化合物及び/又はそれらの薬理的に許容される塩は、前記一般式(1)に表される化合物、その光学異性体及び/又はそれらの薬理的に許容される塩と共に皮膚外用剤に含有させることにより、優れた色素沈着予防又は改善効果を発揮する。また、本発明の皮膚外用剤が有する色素沈着予防又は改善作用は、両成分を皮膚外用剤に含有させたことによる色素沈着予防又は改善作用の発現に加え、両成分の標的部位への集積性又は貯留性が高まることにより発揮されると考えられる。また、本発明の前記一般

式(6)に表される化合物は、天然のアミノ酸の誘導体であり、化合物自身が高い安全性を有する。さらに、かかる成分を皮膚外用剤に含有させた場合にも、皮膚感作性及び刺激性等において高い安全性を有する。加えて、かかる化合物は、皮膚外用剤の製造に使用される汎用的な極性又は非極性媒体への溶解性が高いため、多様な形態の皮膚外用剤の製造が可能であり、その製造も容易である。

【手続補正30】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0058

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0058】

本発明の前記一般式(2)又は(6)に表される化合物及び/又はそれらの薬理的に許容される塩は、市販されているtert-ブトキシカルボニル(Boc基)等の保護基を有するグリシン誘導体を出発原料とし、例えば、無水N,N-ジメチルホルムアミド溶媒中にて、水素化ナトリウム及び対応するハロゲン化アルキルを用いたアルキル化反応を行い、その後、脱保護反応により保護基を除去することにより製造することが出来る。また、前記一般式(2)又は(6)に表される化合物には、市販されている化合物も存在し、かかる化合物に関しては、東京化成工業株式会社等の試薬メーカーより購入し使用することも出来る。かかる化合物は、そのまま皮膚外用剤に含有させることも出来るが、薬理的に許容される塩と共に処理し塩の形に変換し、塩として使用することも出来る。例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩などの無機酸塩；マレイン酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩などの有機酸塩；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；トリエチルアミン塩、トリエタノールアミン塩、アンモニウム塩、モノエタノールアミン塩、ピペリジン塩等の有機アミン塩；リジン塩、アルギニン塩等の塩基性アミノ酸塩；などが上げられる。

【手続補正31】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0062

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0062】

<化合物8の物理恒数>

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) : 2.44 (2H, s)、3.09 (3H, s) .

【手続補正32】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0065

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0065】

<本発明の皮膚外用剤>

本発明の皮膚外用剤は、1)前記一般式(1)に表される化合物、その光学異性体及び/又はそれらの薬理的に許容される塩と、2)前記一般式(2)に表される化合物及び/又はそれらの薬理的に許容される塩とを含有することを特徴とする。本発明の皮膚外用剤は、前記一般式(1)に表される化合物、その光学異性体及び/又はそれらの薬理的に許容される塩と、前記一般式(2)に表される化合物及び/又はそれらの薬理的に許容される塩とを共に皮膚外用剤に含有させることにより、優れた色素沈着予防又は改善効果を有する。本発明の皮膚外用剤が有する色素沈着予防又は改善作用とは、日焼け、しみ、くすみ等の色素沈着症状に対する予防又は改善作用を意味し、既に形成された色素沈着を薄くする又は元に戻す作用に加え、色素沈着を予防する作用も包含する。本発明にお

ける色素沈着予防又は改善作用は、色素沈着予防又は改善作用であれば特段の限定なく適用することが出来、例えば、後述する実施例 2 に記載の「本発明の皮膚外用剤のヒトにおける色素沈着抑制作用評価 1」において、色素沈着抑制作用を有するか否かにより判断出来る。実施例 2 の「本発明の皮膚外用剤のヒトにおける色素沈着抑制作用評価 1」において、色素沈着抑制作用を有する成分としては、コントロール群（評価物質無配合製剤群）と比較して、評価物質配合製剤群に色素沈着予防又は改善効果が認められる成分（コントロール群に比較し、評価物質配合製剤群の L^* 値が小さい成分）が好適に例示出来、さらに好ましくは、色素沈着予防又は改善効果に統計的な有意差が認められる成分が好適に例示出来る。

【手続補正 33】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0066

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0066】

また、本発明の皮膚外用剤としては、医薬品、医薬部外品、化粧品などが好適に例示出来、日常的に摂取出来ることから、化粧品、医薬部外品などに適応することが好ましい。その投与経路としては、かかる成分が連続投与される場合、さらには安全性を考慮した場合、経皮的に投与されることが好ましい。本発明の皮膚外用剤としては、皮膚に外用で適用されるものであれば、特段の限定無く使用することができ、例えば、化粧料、皮膚外用医薬、皮膚外用雑貨などが好適に例示でき、化粧料に適用することが特に好ましい。これは本発明の皮膚外用剤が、比類無き使用感の良さを有しているため、使用感が重要な化粧料に特に好適であるためである。本発明の皮膚外用剤（化粧料）としては、皮膚外用剤の形態で使用出来るものであれば特段の限定なく適用することが出来、かかる形態としては、ローション製剤、水中油乳化製剤、油中水乳化製剤、複合エマルジョン乳化製剤等が好適に例示できる。また、本発明の皮膚外用剤としては、例えば、化粧料などのローション、乳液、エッセンス、クリーム、パック化粧料、洗顔化粧料、クレンジング化粧料等が好ましく例示できる。さらに、前記の油中水乳化剤形の製剤としては、例えば、エッセンス、乳液、クリーム等の基礎化粧料、アンダーメークアップ、ファンデーション、チークカラー、マスカラ、アイライナーなどのメークアップ化粧料、ヘアクリームなどの毛髪化粧料などが好適に例示できる。

【手続補正 34】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0067

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0067】

本発明の皮膚外用剤においては、前記の必須成分以外に、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、キャンデリラロウ、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；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 - エチルヘキサン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 - エチルヘキサン酸グリセリン、トリ - 2 - エチルヘキサン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 - エチルヘキサン酸ペンタンエリトリット等の合成エステル油類；ジメチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン、ジフェニルポリシロキサン等の鎖状ポリシロキサン；オクタメチルシクロテトラシロキサン、デカメチルシクロペンタシロキサン、ドデカメチルシクロヘキサンシロキサン等の環状ポリシロキサン；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シリコン油等の油剤類；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、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ート、モノステアリン酸ポリオキ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ート、POEジステアレート等）、POEアルキルエーテル類（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ノニルフェニルエーテル等）、ブルニック型類、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；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；表面を処理されていてもよい、マイカ、タルク、カオリン、合成雲母、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、無水ケイ酸（シリカ）、酸化アルミニウム、硫酸バリウム等の粉体類、；表面を処理されていてもよい、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よい、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よい赤色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' - t - オクチルフェニル)ベンゾトリアゾール、4 - メトキシ - 4' - t - 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； - トコフェロール、 - トコフェロール、 - 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、ピロキノリンキノン等のビタミン類等；フェノキシエタノール等の抗菌剤；ヘクトライト、ジメチルジステアリルアンモニウム変性ヘクトライトなどの有機変性粘土鉱物などが好ましく例示できる。

【手続補正 35】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0071

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0071】

< 製造例 2 本発明の皮膚外用剤の製造方法 1 >

以下の表 1 及び表 2 に示す処方に従って、本発明の皮膚外用剤（ローション剤型、化粧料 1～4）を作製した。即ち、処方成分を 80 に加熱し、攪拌し、溶解させ、攪拌冷却した後、10 質量%の水酸化カリウム水溶液を適量加え、pH を 6.5 に調整した。最後に水を追加して総重量を 1000 g とし、皮膚外用剤（ローション剤型、化粧料 1～4）を得た。同様の操作により表 1 の、「本発明の前記一般式（1）に表される化合物」及び「前記一般式（2）に表される化合物」を共に「水」に置換した比較例 1、化粧料 1 に含まれる前記一般式（1）に表される化合物を「水」に置換した比較例 2、化粧料 1 に含まれる前記一般式（2）に表される化合物を「水」に置換した比較例 3 を作製した。

【手続補正 36】

【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】

< 試験例 1：本発明の皮膚外用剤のヒトにおける色素沈着抑制作用評価 1 >

実施例 1 に記載の方法に従い製造した皮膚外用剤（ローション剤型、化粧料 1～4）、比較例 1～3 の皮膚外用剤（ローション剤型）を用い、色素沈着抑制効果を調べた。自由意思で参加したパネラーの背部に、試験初日（1日目）に 1.5 cm × 1.5 cm の試験部位を設け、試験部位の皮膚明度（L*値）を色彩色差計（CR-300、コニカミノルタ株式会社）にて測定した。試験初日に皮膚明度を測定した後、試験部位に最少紅斑量の 2 倍量（2MED）の紫外線を 1 回照射した。紫外線照射終了直後より 1 日 3 回、14 日連続して、各試験部位に各検体（化粧料 1～4 又は比較例 1～3 の化粧料）を 50 µL 塗布した。塗布終了 24 時間後（15日目）に色彩色差計（CR-300、コニカミノルタ株式会社）にて各試験部位の皮膚明度（L*値）を測定し、試験初日の L*値から 15 日目の L*値を引いた L*値を算出した。L*値は大きいほど皮膚明度が高いことを示す。そのため、L*値が小さいほど、試験初日の L*値と 15 日目の L*値との差が小さく、色素沈着が抑制されたと判断することができる。結果を表 3 に示す。本発明の皮膚外用剤である化粧料 1～4 は、比較例 1 と比べて L*値が小さく、優れた色素沈着抑制効果を有することが分かる。また、比較例 2 及び比較例 3 も、比較例 1 と比べて L*値が小さく、色素沈着抑制作用が認められたが、その効果は化粧料 1～4 に比較し弱かった。これにより、本発明の皮膚外用剤である化粧料 1～4 は、優れた色素沈着に対する予防又は改善効果を示すことが分かる。

【手続補正 37】

【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】

< 製造例 3：本発明の皮膚外用剤の製造方法 2 >

実施例 1 に記載の化粧料 1 の処方成分中、「本発明の前記一般式（1）に表される化合物」及び「本発明の前記一般式（2）に表される化合物」を表 4 に記載の含有量に変更した皮膚外用剤（ローション剤型、化粧料 5～6）を、化粧料 1 と同様の方法にて作製した。

【手続補正 38】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0080

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0080】

< 製造例 4 : 本発明の皮膚外用剤の製造方法 3 >

以下の表 6 に示す処方に従って、本発明の皮膚外用剤（クリーム剤型、化粧料 7）を作製した。即ち、口の成分を 80 に加熱し、攪拌し、溶解させた後、10 質量%の水酸化カリウム水溶液を適量加え、pH を 6.5 に調整した。最後に水を追加し、総重量が 524.5g となるようにした（混合物 A とする）。また、イの成分を 80 に加熱し、攪拌し、溶解させた（混合物 B とする）。80 に加熱した混合物 A を混合物 B に徐々に攪拌しながら加え、乳化し、ホモジナイザーで粒子を均一化した後、攪拌冷却し皮膚外用剤（クリーム剤型、化粧料 7）を作製した。同様の操作により表 6 の、「本発明の前記一般式（1）」に表される化合物」及び「前記一般式（2）」に表される化合物」を共に「水」に置換した比較例 4 を作製した。

【手続補正 39】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0082

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0082】

< 製造例 5 : 本発明の皮膚外用剤の製造方法 4 >

以下の表 7 に示す処方に従って、本発明の皮膚外用剤（乳液剤型、化粧料 8）を作製した。即ち、口の成分を 80 に加熱し、攪拌し、溶解させた後、10 質量%の水酸化カリウム水溶液を適量加え、pH を 6.5 に調整した。最後に水を追加し、総重量が 879g となるようにした（混合物 C とする）。また、イの成分を 80 に加熱し、攪拌し、溶解させた（混合物 D とする）。80 に加熱した混合物 C を混合物 D に徐々に攪拌しながら加え、乳化し、ホモジナイザーで粒子を均一化した後、攪拌冷却し皮膚外用剤（乳液剤型、化粧料 8）を作製した。同様の操作により表 8 の、「本発明の前記一般式（1）」に表される化合物」及び「前記一般式（2）」に表される化合物」を共に「水」に置換した比較例 5 を作製した。