

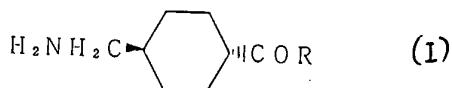


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07C 229/46, A61K 31/215	A1	(11) 国際公開番号 WO 94/02444 (43) 国際公開日 1994年2月3日 (03.02.1994)
(21) 国際出願番号 PCT/JP93/01021 (22) 国際出願日 1993年7月22日 (22. 07. 93) (30) 優先権データ 特願平 4/216290 1992年7月22日 (22. 07. 92) JP 特願平 4/252322 1992年8月27日 (27. 08. 92) JP 特願平 4/252323 1992年8月27日 (27. 08. 92) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 資生堂 (SHISEIDO CO., LTD) [JP/JP] 〒104-10 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) 大沼真美 (OHNUMA, Manami) [JP/JP] 末継 勝 (SUETSUGU, Masaru) [JP/JP] 篠島 哲 (SHINOJIMA, Satoshi) [JP/JP] 藤沼好守 (FUJINUMA, Yoshimori) [JP/JP] 森川良広 (MORIKAWA, Yoshihiro) [JP/JP] 山瀬由記 (YAMASE, Yuki) [JP/JP] 秋山直江 (AKIYAMA, Naoe) [JP/JP] 北村謙始 (KITAMURA, Kenji) [JP/JP] 〒223 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂 第一リサーチセンター内 Kanagawa, (JP)		(74) 代理人 弁理士 岩橋祐司 (IWAHASHI, Yuji) 〒221 神奈川県横浜市神奈川区富家町1-13-508 Kanagawa, (JP) (81) 指定国 AT (欧州特許), BE (欧州特許), CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IE (欧州特許), IT (欧州特許), KR, LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許), PT (欧州特許), SE (欧州特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書 請求の範囲の補正の期限前であり、補正書受領の際には再公開される。

(54) Title : TRANEXAMIC ACID DERIVATIVE AND DERMATOLOGIC PREPARATION CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称 トラネキサム酸誘導体及びそれを配合した皮膚外用剤

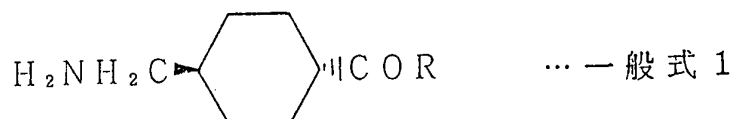


(57) Abstract

A tranexamic acid derivative represented by general formula (I) and a salt thereof, wherein R represents a residue of a 6-membered ring containing an ester or amide linkage. It has excellent effects of beautifying and ameliorating chaps.

(57) 要約

下記一般式 1 で表されるトラネキサム酸誘導体またはその塩。



なお、上記一般式 1 において、R はエステル結合またはアミド結合された六員環を含む残基を示す。

優れた美白効果とともに、肌荒れ改善効果も有する。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	CS	チェッコスロヴァキア	KR	大韓民国	PL	ポーランド
AU	オーストラリア	CZ	チェッコ共和国	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル
BB	バルバドス	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア
BE	ベルギー	DK	デンマーク	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
BF	ブルキナ・ファソ	ES	スペイン	LU	ルクセンブルグ	SD	スーダン
BG	ブルガリア	FI	フィンランド	LV	ラトヴィア	SE	スウェーデン
BJ	ベナン	FR	フランス	MC	モナコ	SI	スロヴェニア
BR	ブラジル	GA	ガボン	MG	マダガスカル	SK	スロヴァキア共和国
BY	ベラルーシ	GB	イギリス	ML	マリ	SN	セネガル
CA	カナダ	GN	ギニア	MN	モンゴル	TD	チャード
CF	中央アフリカ共和国	GR	ギリシャ	MR	モーリタニア	TG	トーゴ
CG	コンゴ	HU	ハンガリー	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	NE	ニジェール	US	米国
CI	コート・ジボアール	IT	イタリア	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CM	カメルーン	JP	日本	NO	ノルウェー	VN	ヴェトナム
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュー・ジーランド		

- 1 -

明 細 書

トラネキサム酸誘導体及びそれを配合した皮膚外用剤

[産業上の利用分野]

本発明はトラネキサム酸誘導体及びそれを配合した皮膚外用剤、特に美白作用の改良に関する。

[背景技術]

皮膚のしみなどの発生機序については一部不明な点もあるが、一般には、ホルモンの異常や日光からの紫外線の刺激が原因となってメラニン色素が形成され、これが皮膚内に異常沈着するものと考えられている。この様なしみやあざの予防・治療法としては、メラニンの生成を抑制する物質、例えば、ビタミンCを大量に投与する方法、グルタチオン等を注射する方法或いはコウジ酸、システイン等を軟膏、クリーム、ローションなどの形態にして、居所に塗布するなどの方法がとられている。また、欧米ではハイドロキノン製剤が医薬品として用いられている。

しかしながら、これらの化合物は一般にその効果の発現が極めて緩慢であるため、美白効果が十分でない。

[発明の開示]

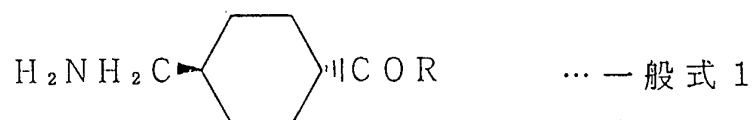
本発明は前記従来技術の課題に鑑みなされたものであり、その目的は安全性が高く、しかも優れた美白効果を

- 2 -

有する物質及びそれを配合した皮膚外用剤を提供することにある。

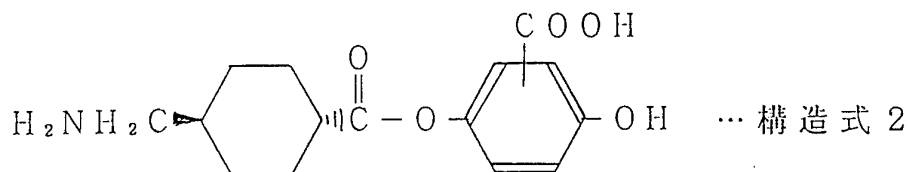
前記目的を達成するために、本発明者らが鋭意研究を重ねた結果、新規なトラネキサム酸誘導体がハイドロキノン以上に優れた美白効果を発揮すること、更に、肌荒れ防止、改善効果を有することを認め、本発明を完成するに至った。

すなわち、本出願の請求項 1 記載のトラネキサム酸誘導体またはその塩は、下記一般式 1 で表される構造を有することを特徴とする。



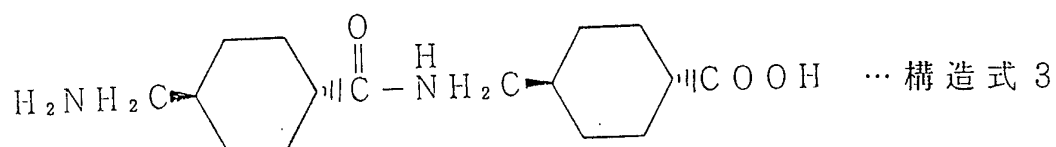
なお、上記一般式 1 において、R はエステル結合またはアミド結合された六員環を含む残基を示す。

また、請求項 2 記載のトラネキサム酸誘導体またはその塩は、下記構造式 2 に示すように、R がゲンチシン酸であることを特徴とする。

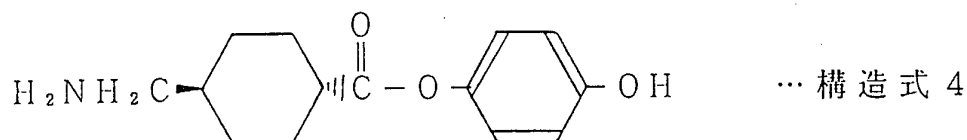


- 3 -

また、請求項 3 記載のトラネキサム酸誘導体またはその塩は、下記構造式 3 に示すように、R がトラネキサム酸であることを特徴とする。



また、請求項 4 記載のトラネキサム酸誘導体またはその塩は、下記構造式 4 に示すように、R がハイドロキノンであることを特徴とする。



また、請求項 5 記載の皮膚外用剤は、前記一般式 1 ～ 4 のいずれかに示すトラネキサム酸誘導体及びその塩の少なくとも 1 種以上を含有することを特徴とする。

以下、本発明の構成について詳述する。

本発明に係るトラネキサム酸誘導体は、トラネキサム酸とゲンチシン酸のエステル体及びその塩、トラネキサム酸の二量体及びその塩、及びトラネキサム酸とハイドロキノンのエステル体及びその塩に大別される。

- 4 -

そして、本発明に係るトラネキサム酸－ゲンチシン酸エステル体及びその塩は新規化合物であり、例えば、次の方法により合成することができる。

即ちトラネキサム酸またはその反応性誘導体にゲンチシン酸を反応させることにより、トラネキサム酸－ゲンチシン酸エステルが製造される。トラネキサム酸の反応性誘導体としては酸クロライド、酸ブロマイドのような酸ハライド、混合酸無水物等が好ましい。反応は、反応に関与しない溶媒、例えばジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、アセトニトリル、ベンゼン等の有機溶媒中で、1～8時間、室温～溶媒の沸点で反応させるのが好ましい。トラネキサム酸をそのまま反応させる場合にはジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤を共存されるのが好ましい。また、トラネキサム酸のアミノ基を適当な保護基、例えば、ベンジルオキシカルボニル基等によって保護しておき、エステル化後に該保護基を接触還元等により脱離してもよい。また、ゲンチシン酸のカルボキシル基及び／または一方のフェノール性水酸基を適当な保護基、例えばベンジル基等によって保護しておき、エステル化後に該保護基を接触還元等により脱離してもよい。

上記の如くして製造されたトラネキサム酸－ゲンチシン酸エステル体は、所望により塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸塩、或いは酢酸、乳酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸メタンサルホン酸、p-ト

- 5 -

ルエンズルホン酸等の有機酸塩、或いはナトリウム塩、カリウム塩、アンモニウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等とすることができる。

具体的に物質名を例示すれば、2-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニルオキシ)-5-ヒドロキシ安息香酸、5-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニルオキシ)-2-ヒドロキシ安息香酸、塩酸2-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニルオキシ)-5-ヒドロキシ安息香酸、2-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニルオキシ)-5-ヒドロキシ安息香酸ナトリウム、塩酸5-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニルオキシ)-2-ヒドロキシ安息香酸、5-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニルオキシ)-2-ヒドロキシ安息香酸カリウム等があげられる。

また、本発明に係るトラネキサム酸二量体は、化学名で言えばトランス-4-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキサノイル)アミノメチルシクロヘキサノイルカルボン酸である。

そして、トラネキサム酸の二量体及びその塩も新規化合物であり、例えば次の方法により合成することができる。

即ち、まずトラネキサム酸またはトラネキサム酸のアミノ基を適当な保護基、例えばベンジルオキシカルボニ

ル基等によって保護したトラネキサム酸保護体の反応性誘導体を製造する。一方、トラネキサム酸またはトラネキサム酸のカルボキシル基を適当な保護基、例えば、ベンジル基等によって保護したトラネキサム酸保護体を製造する。そして、前記トラネキサム酸又はアミノ基保護トラネキサム酸の反応性誘導体と、トラネキサム酸又はカルボキシル基保護トラネキサム酸を反応させることによりトラネキサム酸の二量体が製造される。トラネキサム酸保護体を用いた場合には、二量体生成後に該保護基を接触還元等により脱離する。反応性誘導体としては酸クロライド、酸ブロマイドのような酸ハイライド、混合酸無水物、活性エステル等が好ましい。反応は、反応に関与しなて溶媒、例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、アセトニトリル、ベンゼン等の有機溶媒中で、1～24時間、室温～溶媒の沸点で反応させるのが好ましい。トラネキサム酸をそのまま反応させる場合にはジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤を共存させるのが好ましい。

上記の如くして製造されたトラネキサム酸二量体は、所望により塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸塩、或いは酢酸、乳酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸塩、或いはナトリウム塩、カリウム塩、アンモニウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等の無機塩、或いはモノエタノールアミンジエタノールアミン、トリ

エタノールアミン等の有機塩とすることができる。

また、本発明に係るトラネキサム酸-ハイドロキノンエステル体は、化学名で言えばトランス-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸4'-ヒドロキシフェニルエステルである。

本発明に係るトラネキサム酸-ハイドロキノンエステル体及びその塩も新規化合物であり、例えば次の方法により合成することができる。

即ちトラネキサム酸またはトラネキサム酸のアミノ基を適当な保護基、例えば、ベンジルオキシカルボニル基等によって保護したトラネキサム酸保護体の反応性誘導体を製造する。この反応性誘導体に、ハイドロキノンまたはハイドロキノンの一方のフェノール性水酸基を適当な保護基、例えば、ベンジル基等によって保護したハイドロキノン保護基体を反応させることにより、トラネキサム酸-ハイドロキノンエステル体が製造される。トラネキサム酸保護体及び／またはハイドロキノン保護体を用いた場合には、エステル体生成後に該保護基を接触還元等により脱離する。トラネキサム酸の反応性誘導体としては酸クロライド、酸ブロマイドのような酸ハライド、混合酸無水物等が好ましい。反応は、反応に関与しない溶媒、例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン等の有機溶媒中で、1～8時間、室温～溶媒の沸点で反応させるのが好ましい。

- 8 -

上記の如くして製造された本発明化合物は所望により塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸塩、或いは酢酸、乳酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸塩とすることができる。

本発明の皮膚外用剤は、このようにして得られたトラネキサム酸誘導体を少なくとも1種以上含有し、その配合量は皮膚外用剤全量中0.001～20重量%、好ましくは0.01～7重量%である。

0.001重量%未満では皮膚美白効果及び肌荒れ防止、改善効果に乏しく、20重量%を越えて配合しても効果の増加は望めない。

本発明の皮膚外用剤には上記した必須構成成分の他の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、紫外線吸収剤、酸化防止剤、界面活性剤、保湿剤、香料、水、アルコール、増粘剤、色材、皮膚栄養剤（酢酸トコフェロール、パントテニールエチルエーテル、グリチルリチン酸塩）等を必要に応じて適宜配合することができる。

[発明を実施するための最良の形態]

次に実施例をあげて本発明を更に詳しく説明する。本発明はこれによって限定されるものではない。

実施例 1 トラネキサム酸－ゲンチシン酸エステル体

先ず、本発明に係るトラネキサム酸－ゲンチシン酸エステル体及びその塩の合成例について詳述する。

合 成 例 1

ゲンチシン酸とトラネキサム酸のエステル体は、トラネキサム酸の保護体及びゲンチシン酸の保護体をそれぞれ製造し、その後エステル体の保護体を得、さらに保護基を除去して得た。次に、その詳細を示す。

①トラネキサム酸のベンジルオキシカルボニル保護体
(トランス－4－ベンジルオキシカルボニルアミノメチルシクロヘキサンカルボン酸)

トラネキサム酸(6.3g, 40mmol)の10%水酸化ナトリウム水溶液(16ml)にベンジルオキシカルボニルクロライド(8.2g, 48mmol)、10%水酸化ナトリウム水溶液(20ml)を氷冷攪拌下、順次滴下した。氷冷下1時間攪拌後、塩酸を加え反応系内を酸性した後、結晶をろ取した。ベンゼン－石油エーテルより再結晶し、トラネキサム酸のベンジルオキシカルボニル保護体(10.7g、収率92%)を得た。

融点 114～116℃

②ゲンチシン酸のジベンジル保護体
(5－ベンジルオキシ－2－ヒドロキシ安息香酸ベンジルエステル)

ゲンチシン酸(10g, 65mmol)を室温、アセトン中、炭酸カリウム存在下、ベンジルブロマイド(20ml, 130mmol)と10時間反応させ、シリカゲルカラムにて分離精製し、ゲンチシン酸のジベンジル保護体(14.0g、収率83%)を得

た。

融点 68.5 ~ 69.0 °C

③トラネキサム酸-ゲンチシン酸エステル体の保護体
(5-ベンジルオキシ-2-(トランス-4-ベンジル
オキシカルボニルアミノメチルシクロヘキシルカルボニ
ルオキシ)安息香酸ベンジルエステル)

トランス-4-ベンジルオキシカルボニルアミノメチ
ルシクロヘキサノカルボン酸(4.4g, 15mmol)を塩化チオ
ニル(50ml)に加え、40 °Cにて30分間反応させた後、
反応系内に石油エーテル(50ml)を加え、析出した白色結
晶をろ取した。この白色結晶の乾燥ベンゼン溶液(50ml)
を室温攪拌下、5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ安
息香酸ベンジルエステル(3.75g, 14.5mmol)とトリエチル
アミン(1.63g, 16mmol)を溶解した乾燥ベンゼン溶液(60m
l)に徐々に滴下した後、更に4時間攪拌した。反応系に
析出したトリエチルアミン塩酸塩を濾去した後、シリカ
ゲルカラムにて分離精製し、トラネキサム酸-ゲンチシ
ン酸エステル体の保護体(4.02g, 収率52%)を得た。

融点 118.5 ~ 119 °C

④トラネキサム酸-ゲンチシン酸エステル体
(2-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキシルカ
ルボニルオキシ)-5-ヒドロキシ安息香酸)

5-ベンジルオキシ-2-(トランス-4-ベンジル
オキシカルボニルアミノメチルシクロヘキシルカルボニ
ルオキシ)安息香酸ベンジルエステル(1.07g, 2mmol)を

- 11 -

酢酸(100ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(100ml)を加え、室温、常圧にて接触還元を行った。理論量の水素が吸収された後、触媒を濾去、反応液を減圧濃縮し、残渣をエーテルより結晶化し、トラネキサム酸-ゲンチシン酸エステル体を白色結晶(438mg, 収率100%)として得た。

融点 196 ~ 198.5 °C

⑤ トラネキサム酸-ゲンチシン酸エステル体塩酸塩

(塩酸 2-(4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニルオキシ)-5-ヒドロキシ安息香酸)

2-(4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニルオキシ)-5-ヒドロキシ安息香酸(500mg)を9%塩酸酢酸溶液-エーテルより結晶化し、更にエタノール-エーテルより再結晶し、トラネキサム酸-ゲンチシン酸エステル体塩酸塩を白色結晶(420mg, 収率72%)として得た。

融点 246.5 ~ 248.5 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , TMS, ppm)

δ 1.01-2.51 (m, 10H, シクロヘキサン環)

δ 2.66 (d, 2H, $J=6.8\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$)

δ 6.91 (d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$, ベンゼン環 H-3)

δ 6.98 (dd, 1H, $J=2.9$ and 8.5Hz , ベンゼン環 H-4)

δ 7.28 (d, 1H, $J=2.9\text{Hz}$, ベンゼン環 H-6)

δ 8.05 (bs, 3H, $-\text{NH}_3^+\text{Cl}^-$)

δ 9.75 (bs, 1H, $-\text{OH}$)

δ 12.74 (bs, 1H, $-\text{COOH}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , TMS, ppm)

- 12 -

 δ 27.6 (シクロヘキサノ環 C-3, C-5) δ 28.6 (シクロヘキサノ環 C-2, C-6) δ 34.9 (シクロヘキサノ環 C-4) δ 42.0 (シクロヘキサノ環 C-1) δ 44.1 ($-\text{CH}_2\text{NH}_2$) δ 117.0 (ベンゼン環 C-6) δ 120.0 (ベンゼン環 C-4) δ 124.4 (ベンゼン環 C-3) δ 124.6 (ベンゼン環 C-1) δ 142.0 (ベンゼン環 C-2) δ 154.8 (ベンゼン環 C-5) δ 165.6 (エステル $\text{C}=\text{O}$) δ 173.7 ($-\text{COOH}$)元素分析値 $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$ として

計算値 (%) C: 54.63, H: 6.11, N: 4.25, Cl: 10.75

実測値 (%) C: 54.62, H: 6.12, N: 4.22, Cl: 10.72

合 成 例 2

合成例 1 ② に準じて、2, 5-ジヒドロキシー安息香酸ベンジルエステルを製造した。

融点 101.5 ~ 103.0 °C

また、合成例 1 ③ に準じて、5-(トランス-4-ベンジルオキシカルボニルアミノメチルシクロヘキシルカルボニルオキシ)-2-ヒドロキシ安息香酸ベンジルエステルを製造した。

- 13 -

融点 110 ~ 111 °C

そして、合成例 1 ④, ⑤ に準じて、塩酸 5 - (4 - アミノメチルシクロヘキシルカルボニルオキシ) - 2 - ヒドロキシ安息香酸を製造した。

融点 181 ~ 185 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , TMS, ppm)

δ 1.02 ~ 2.55 (m, 10H, シクロヘキサン環)

δ 2.68 (t, 2H, $J=5.9\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$)

δ 6.98 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$, ベンゼン環 H-3)

δ 7.25 (dd, 1H, $J=2.9\text{ and }8.8\text{Hz}$, ベンゼン環 H-4)

δ 7.47 (d, 1H, $J=2.9\text{Hz}$, ベンゼン環 H-6)

δ 8.11 (bs, 3H, $-\text{NH}_3^+ \text{Cl}^-$)

元素分析値 $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$ として

計算値 (%) C: 54.63, H: 6.11, N: 4.25, Cl: 10.75

実測値 (%) C: 54.64, H: 6.08, N: 4.22, Cl: 10.78

次に本実施例 1 に係るトラネキサム酸 - ゲンチシン酸エステル体の効果について検討する。

(1) 美白効果試験

試験方法

夏期の太陽光に 4 時間 (1 日 2 時間で 2 日間) 晒された被験者 60 名の上腕内側部皮膚を対象として、太陽光に晒された日の 5 日後より各試料を朝夕 1 回ずつ 8 週間塗布した。パネルを 1 群 10 名に分けて、6 群として下記に示す処方 of 試料を用いて試験を行った。

実施例 1 - 1 ~ 3, 比較例 1 ~ 3 の試料

(アルコール相)	重量%
95%エチルアルコール	25.0
ポリオキシエチレン(25モル)硬化ヒマシ油エーテル	2.0
酸化防止剤・防腐剤	適量
香料	適量
薬剤(表-1記載)	1.0
(水相)	
グリセリン	5.0
ヘキサメタリン酸ナトリウム	適量
イオン交換水	残余

(製法)

水相、アルコール相を調製後可溶化する。

(評価方法)

使用後の淡色化効果を下記の判定基準に基づいて判定した。

(判定)

◎：被験者のうち著効及び有効の示す割合が80%以上の場合

○：被験者のうち著効及び有効の示す割合が50～80%の場合

△：被験者のうち著効及び有効の示す割合が30～50%の場合

×：被験者のうち著効及び有効の示す割合が30%以下の場合

表 - 1

	薬 剤 (化 合 物 名)	美 白 効 果
比較例 1	無	×
比較例 2	ハイドロキノン	△
比較例 3	トラネキサム酸	○
実施例 1-1	2-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニルオキシ) -5-ヒドロキシ安息香酸	◎
実施例 1-2	5-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニルオキシ) -2-ヒドロキシ安息香酸	◎
実施例 1-3	塩酸 2-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニルオキシ) -2-ヒドロキシ安息香酸	◎

表 - 1 より明らかなように、実施例 1 - 1 ~ 実施例 1 - 3 にかかるトラネキサム酸誘導体は、ハイドロキノンあるいはトラネキサム酸単独に比較し、太陽光に晒された後の過剰なメラニン色素の沈着を防ぐ効果に優れ、色黒になることを予防することが認められている。

(2) 肌荒れ防止、改善効果試験

試験方法

朝と夜の 2 回、洗顔後、実施例 1 - 1 ~ 3 の化粧料を適量顔面左側に、比較例 1 の化粧料を適量顔面右側に、2 週間にわたって塗布することにより行った。30 名の女性パネルを 1 群 10 名に分けて 3 群として試験を行った。

(評価方法)

3 項目 (肌の潤い、肌のハリ、翌朝の潤い) の有効性

について下記の判定基準に基づき判定した。

(判定)

◎：被験者のうち著効及び有効の示す割合が80%以上の場合

○：被験者のうち著効及び有効の示す割合が50～80%の場合

△：被験者のうち著効及び有効の示す割合が30～50%の場合

×：被験者のうち著効及び有効の示す割合が30%以下の場合

表 - 2

	効 果		
	肌の潤い	肌のハリ	翌朝の潤い
比較例 1	×	×	×
実施例 1 - 1	◎	◎	◎
実施例 1 - 2	◎	◎	◎
実施例 1 - 3	◎	◎	◎

表 - 2 より明らかな様に、肌の潤い、肌のハリ、翌朝の潤いの効果は、比較例に比べて実施例の方が優れていることが認められた。

以下に、実施例 1 に係るトラネキサム酸－ゲンチシン酸エステル体のより具体的な配合例について説明する。尚、何れの皮膚外用剤も優れた美白効果及び肌荒れ改善

- 17 -

効果を有していた。

配合例 1 - 1 クリーム

	重量 %
ステアリン酸	5 . 0
ステアリルアルコール	4 . 0
イソプロピルミリステート	1 8 . 0
グリセリンモノステアリン酸エステル	3 . 0
プロピレングリコール	1 0 . 0
塩酸 2-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニルオキシ)	
-5-ヒドロキシ安息香酸	2 0 . 0
苛性カリ	0 . 2
亜硫酸水素ナトリウム	0 . 0 1
防腐剤	適 量
香料	適 量
イオン交換水	残 余

(製法)

イオン交換水にプロピレングリコールと苛性カリを加え溶解し加熱して 7 0 °C に保つ (水相)。他の成分を混合し加熱融解して 7 0 °C に保つ (油相)。水相に油相を徐々に加え、全部加え終ってからしばらくその温度に保ち反応をおこさせる。その後ホモミキサーで均一に乳化し、よくかきまぜながら 3 0 °C まで冷却する。

配合例 1 - 2 クリーム

重量 %

- 18 -

ステアリン酸	6 . 0
ソルビタンモノステアリン酸エステル	2 . 0
ポリオキシエチレン(20モル)ソルビタンモノステアリン酸エステル	1 . 5
プロピレングリコール	1 0 . 0
塩酸5-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニルオキシ) -2-ヒドロキシ安息香酸	7 . 0
グリセリントリオクタノエート	1 0 . 0
スクワラン	5 . 0
亜硫酸水素ナトリウム	0 . 0 1
エチルパラベン	0 . 3
香料	適 量
イオン交換水	残 余

(製法)

イオン交換水にプロピレングリコールを加え溶解し加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を加え予備乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化しした後、よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

配合例 1 - 3 クリーム

	重量%
ステアリルアルコール	7 . 0
ステアリン酸	2 . 0
水添ラノリン	2 . 0
スクワラン	5 . 0

- 19 -

2-オクチルト ^レ デ ^ル シルアルコール	6 . 0
ホ ^リ オキシエチレン(25モル)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
プロピレングリコール	5 . 0
2-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキシルカルボ ^ニ ルオキシ)	
-5-ヒト ^ロ キシ安息香酸	0 . 0 0 5
香料	適 量
亜硫酸水素ナトリウム	0 . 0 3
エチルパラベン	0 . 3
イオン交換水	残 余

(製法)

イオン交換水にプロピレングリコールを加え溶解し加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を加え予備乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化し、よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

配合例 1 - 4 乳液

	重量%
ステアリン酸	2 . 5
セチルアルコール	1 . 5
ワセリン	5 . 0
流動パラフィン	1 0 . 0
ホ ^リ オキシエチレン(10モル)モノオレインエステル	2 . 0
ポリエチレングリコール 1 5 0 0	3 . 0

- 20 -

トリエタノールアミン	1 . 0
5-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニルオキシ)	
-2-ヒドロキシ安息香酸	1 0 . 0
亜硫酸水素ナトリウム	0 . 0 1
エチルパラベン	0 . 3
カルボキシビニルポリマー	0 . 0 5
香料	適 量
イオン交換水	残 余

(製法)

少量のイオン交換水にカルボキシビニルポリマーを溶解する (A 相)。残りのイオン交換水にポリエチレングリコール 1 5 0 0 とトリエタノールアミンを加え加熱溶解して 7 0 °C に保つ (水相)。他の成分を混合し加熱融解して 7 0 °C に保つ (油相)。水相に油相を加え予備乳化を行い、A 相を加えホモミキサーで均一に乳化し、乳化後よくかきまぜながら 3 0 °C まで冷却する。

配合例 1 - 5 乳液

(油相部)	重量%
ステアリルアルコール	1 . 5
スクワラン	2 . 0
ワセリン	2 . 5
脱臭液状ラノリン	1 . 5
月見草油	2 . 0
ミリスチン酸イソプロピル	5 . 0

- 21 -

グリセリンモノオレート	2 . 0
ポリオキシエチレン(60モル)硬化ヒマシ油	2 . 0
酢酸トコフェロール	0 . 0 5
エチルパラベン	0 . 2
ブチルパラベン	0 . 1
5-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニルオキシ)	
-2-ヒドロキシ安息香酸	1 . 0
2-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニルオキシ)	
-5-ヒドロキシ安息香酸	1 . 0
香料	適 量
(水相部)	
亜硫酸水素ナトリウム	0 . 0 1
グリセリン	5 . 0
ヒアルロン酸ナトリウム	0 . 0 1
カルボキシビニルポリマー	0 . 2
水酸化カリウム	0 . 2
精製水	残 余

(製法)

油相部を70℃にて溶解する。水相部を70℃にて溶解し、水相部に油相部を混合し、乳化機で乳化後熱交換機で30℃まで冷却する。

配合例 1 - 6 ゼリー

	重量%
95%エチルアルコール	10 . 0

- 22 -

ジプロピレングリコール	15.0
ポリオキシエチレン(50モル)オレイルアルコールエーテル	2.0
カルボキシビニルポリマー	1.0
苛性ソーダ	0.15
L-アルギニン	0.1
塩酸5-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニルオキシ)	
-2-ヒドロキシ安息香酸	1.0
塩酸2-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニルオキシ)	
-5-ヒドロキシ安息香酸	1.0
メチルパラベン	0.2
香料	適量
イオン交換水	残余

(製法)

イオン交換水にカルボキシビニルポリマーを溶解し、一方95%エタノールに塩酸5-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニルオキシ)-2-ヒドロキシ安息香酸、塩酸2-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニルオキシ)-5-ヒドロキシ安息香酸、ポリオキシエチレン(50モル)オレイルアルコールエーテルを溶解し、水相に添加する。ついで、その他の成分を加えた後、苛性ソーダ、L-アルギニンで中和させ増粘する。

配合例 1 - 7 美容液

(A相)

重量%

- 23 -

エタノール 95 %	10 . 0
ポリオキシエチレン(20モル)オクチルトデカノール	1 . 0
メチルパラベン	0 . 15
パントテニールエチルエーテル	0 . 1
2-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニルオキシ)	
-5-ヒドロキシ安息香酸	0 . 05
(B相)	
水酸化カリウム	0 . 1
(C相)	
グリセリン	5 . 0
ジプロピレングリコール	10 . 0
亜硫酸水素ナトリウム	0 . 03
カルボキシビニルポリマー	0 . 2
精製水	残 余

(製法)

A相、C相をそれぞれ均一に溶解し、C相にA相を加え

て可溶化する。ついで、B相を加えた後充填を行う。

配合例 1 - 8 パック

(A相)	重量%
ジプロピレングリコール	5 . 0
ポリオキシエチレン(60モル)硬化ヒマシ油	5 . 0
(B相)	
塩酸 2-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニルオキシ)	

- 24 -

-5-ヒドロキシ安息香酸	1 . 0
塩酸 5-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニルオキシ)	
-2-ヒドロキシ安息香酸	1 . 0
オリーブ油	5 . 0
酢酸トコフェノール	0 . 2
エチルパラベン	0 . 2
香料	0 . 2
(C相)	
亜硫酸水素ナトリウム	0 . 0 3
ポリビニルアルコール(ケン90、重合度2000)	1 3 . 0
エタノール	7 . 0
精製水	残 余

(製法)

A相、B相、C相をそれぞれ均一に溶解し、A相にB相を加えて可溶化する。ついで、C相を加えた後充填を行う。

実施例2 トラネキサム酸二量体

次に本発明に係るトラネキサム酸二量体及びその塩の合成例について詳述する。

合 成 例

- ①トラネキサム酸のベンジルオキシカルボニル保護体
(トランス-4-ベンジルオキシカルボニルアミノメチルシクロヘキサンカルボン酸)

トラネキサム酸(6.3g, 40mmol)の10%水酸化ナトリ

- 25 -

ウム水溶液(16ml)にベンジルオキシカルボニルクロライド(8.2g, 48mmol)、10%水酸化ナトリウム水溶液(20ml)を氷冷攪拌下、順次滴下した。氷冷下1時間攪拌後、塩酸を加え反応系内を酸性にした後、結晶をろ取した。ベンゼン-石油エーテルより再結晶し、トラネキサム酸のベンジルオキシカルボニル保護体(10.7g, 収率92%)を得た。

融点 114 ~ 116 °C

②トラネキサム酸のベンジル保護体

(塩酸トランス-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸ベンジルエステル)

トラネキサム酸(10.0g, 63mmol)を塩化チオニル(40ml)に加え、室温にて1時間攪拌かした後、系内にエチルエーテル(60ml)を加えた。析出した結晶をろ取し、ベンジルアルコールの乾燥ジオキサン溶液[ベンジルアルコール(7.5ml, 70mmol)を乾燥ジオキサン(40ml)に溶解]に加え、80 °Cにて1時間反応させた。放冷後、析出した結晶をろ取した。エタノールより再結晶し、トラネキサム酸のベンジル保護体(13.8g, 収率76%)を得た。。

融点 154 ~ 155 °C

③トラネキサム酸二量体の保護体

(トランス-4-(トランス-4-ベンジルオキシカルボニルアミノメチルシクロヘキサンカルボニル)アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸ベンジルエステル)

トランス-4-ベンジルオキシカルボニルアミノメチ

- 26 -

ルシクロヘキサンカルボン酸 (5.00g, 17mmol) を塩化チオニル (5ml) に加え、40℃にて30分間反応させた後、反応系内に石油エーテル (50ml) を加え、析出した白色結晶をろ取した。この白色結晶の乾燥ベンゼン溶液 (50ml) を室温攪拌下、塩酸トランス-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸ベンジルエステル (4.87g, 17mmol) とトリエチルアミン (3.30g, 37mmol) を溶解した乾燥ベンゼン溶液 (200ml) に、徐々に滴下した後、更に20時間攪拌した。反応系内に析出した白色結晶をろ取し、シリカゲルカラムにて分離精製し、トラネキサム酸二量体の保護体 (3.28g, 収率36%) を得た。

融点 174 ~ 175℃

④ トラネキサム酸二量体

(塩酸トランス-4-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボニル)アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸)

トランス-4-(トランス-4-ベンジロキシカルボニルアミノメチルシクロヘキサンカルボニル)アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸ベンジルエステル (5.12g, 9.83mmol) を酢酸 (150mmol) に溶解し、10%パラジウム炭素 (600mg) を加え、室温、常圧にて接触還元を行った。理論量の水素が吸収された後、触媒を濾去、反応液を減圧濃縮し、残渣を10%塩酸酢酸溶液-エーテルより結晶化し、更に得られた結晶をエタノール-エーテルより再結晶し、トラネキサム酸の二量体 (2.82g, 収率86%) を

- 27 -

塩酸塩として得た。

融点 290 °C (分解)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , TMS, ppm)

δ 0.82 ~ 2.15 (m, 20H, シクロヘキサン環)

δ 2.62 (d, 2H, $J=6.8\text{ Hz}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_3^+\text{Cl}^-$)

δ 2.88 (t, 2H, $J=6.2\text{ Hz}$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$)

δ 7.55 (bs, 1H, $-\text{CH}_2\text{NH}-$)

δ 8.03 (bs, 3H, NH_3^+Cl^-)

δ 11.74 (bs, 1H, $-\text{COOH}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , TMS, ppm)

δ 28.2 (シクロヘキサン環)

δ 28.4 (シクロヘキサン環)

δ 29.0 (シクロヘキサン環)

δ 29.3 (シクロヘキサン環)

δ 34.9 (シクロヘキサン環)

δ 36.9 (シクロヘキサン環)

δ 42.4 (シクロヘキサン環)

δ 43.5 (シクロヘキサン環)

δ 44.2, δ 44.3 ($-\text{CH}_2\text{NH}_3^+\text{Cl}^-$ 及び $-\text{CH}_2\text{NH}-$)

δ 174.7 (アミド $\text{C}=\text{O}$)

δ 176.4 ($-\text{COOH}$)

元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$ として

計算値 (%) C: 57.73, H: 8.78, N: 8.42, Cl: 10.65

実測値 (%) C: 57.62, H: 8.85, N: 8.22, Cl: 10.81

次に、トラネキサム酸二量体を皮膚外用剤に適用した場合の効果について検討を行なった。

(1) 美白効果試験

試験方法

前記同様の条件により下記皮膚外用剤を用い、美白効果試験を行った。

結果を表-3に示す。

実施例2-1, 2, 比較例1~3の試料

(アルコール相)	重量%
95%エチルアルコール	25.0
ポリオキシエチレン(25モル)硬化ヒマシ油エーテル	2.0
酸化防止剤・防腐剤	適量
香料	適量
薬剤(表-3記載)	1.0
(水相)	
グリセリン	5.0
ヘキサメタリン酸ナトリウム	適量
イオン交換水	残余

(製法) 水相、アルコール相を調製後可溶化する。

- 29 -

表 - 3

	薬 剤 (化 合 物 名)	美 白 効 果
比較例 1	無	×
比較例 2	ハイドロキノン	△
比較例 3	トラネキサム酸	○
実施例 2 - 1	トランス-4- (トランス-4-アミノメチルシクロヘキサノール) アミノメチルシクロヘキサノール酸	◎
実施例 2 - 2	塩酸トランス-4- (トランス-4-アミノメチルシクロヘキサノール) アミノメチルシクロヘキサノール酸	◎

表 - 3 より明らかな様に、比較例に比べて実施例の方が太陽光に晒された後の過剰のメラニン色素の沈着を防ぎ、色黒になることを予防することが認められた。

(2) 肌荒れ防止、改善効果試験

前記同様の条件により前記実施例 2 - 1 , 2 について肌荒れ防止、改善効果試験を行った。結果を次の表 - 4 に示す。

表 - 4

	効 果		
	肌 の 潤 い	肌 の ハ リ	翌 朝 の 潤 い
比較例 1	×	×	×
実施例 2 - 1	◎	◎	◎
実施例 2 - 2	◎	◎	◎

表 - 4 より明らかな様に、肌の潤い、肌のハリ、翌朝の潤いの効果は比較例に比べて実施例の方が優れている

- 30 -

ことが認められた。

以下に、実施例 2 に係る皮膚外用剤のより具体的な配合例について説明する。尚、何れの皮膚外用剤も優れた美白効果を有することと共に皮膚に悪影響を与えることはなかった。

配合例 2 - 1 クリーム

	重量%
ステアリン酸	5 . 0
ステアリルアルコール	4 . 0
イソプロピルミリステート	1 8 . 0
グリセリンモノステアリン酸エステル	3 . 0
プロピレングリコール	1 0 . 0
塩酸トランス-4-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボニル)	
アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸	2 0 . 0
苛性カリ	0 . 0 1
亜硫酸水素ナトリウム	適 量
防腐剤	適 量
イオン交換水	残 余

(製法)

イオン交換水にプロピレングリコールと苛性カリを加え溶解し加熱して 70℃ に保つ (水相)。他の成分を混合し加熱融解して 70℃ に保つ (油相)。水相に油相を徐々に加え、全部加え終わってからしばらくその温度に保

- 31 -

ち反応をおこさせる。その後ホモミキサーで均一に乳化し、よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

配合例 2 - 2 クリーム

	重量%
ステアリン酸	6 . 0
ソルビタンモノステアリン酸エステル	2 . 0
ポリオキシエチレン(20モル)ソルビタンモノステアリン酸エステル	1 . 5
プロピレングリコール	10 . 0
トランス-4-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキサノールカルボニル) アミノメチルシクロヘキサノール酸	7 . 0
グリセリントリオクタノエート	10 . 0
スクワラン	5 . 0
亜硫酸水素ナトリウム	0 . 01
エチルパラベン	0 . 3
香料	適量
イオン交換水	残余

(製法)

イオン交換水にプロピレングリコールを加え溶解し加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱溶解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を加え予備乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化した後、よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

配合例 2 - 3 クリーム

- 32 -

ステアリルアルコール

ステアリン酸

水添ラノリン

スクワラン

2-オクチルドデシルアルコール

ポリオキシエチレン(25モル)セチルアルコールエーテル

グリセリンモノステアリン酸エステル

プロピレングリコール

塩酸トランス-4-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキサノール)

アミノメチルシクロヘキサノール酸

香料

亜硫酸水素ナトリウム

エチルパラベン

イオン交換水

(製法)

イオン交換水にプロピレングリコールを溶解し、加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を溶解し、加熱して70℃に保つ(油相)。水相に乳化剤を加え、ホモミキサーで均一に乳化しながら30℃まで冷却する。

配合例 2 - 4 乳液

ステアリン酸

- 33 -

セチルアルコール	1 . 5
ワセリン	5 . 0
流動パラフィン	1 0 . 0
ホリオキシエチレン(10モル)モノオレインエステル	2 . 0
ポリエチレングリコール 1 5 0 0	3 . 0
トリエタノールアミン	1 . 0
塩酸トランス-4-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキサノールカルボン酸)	
アミノメチルシクロヘキサノールカルボン酸	1 0 . 0
亜硫酸水素ナトリウム	0 . 0 1
エチルパラベン	0 . 3
カルボキシビニルポリマー	0 . 0 5
香料	適 量
イオン交換水	残 余

(製法)

少量のイオン交換水にカルボキシビニルポリマーを溶解する(A相)。残りのイオン交換水にポリエチレングリコール 1 5 0 0 とトリエタノールアミンを加え加熱溶解して 7 0 °C に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して 7 0 °C に保つ(油相)。水相に油相を加え予備乳化を行い、A相を加えホモミキサーで均一に乳化し、乳化後よくかきまぜながら 3 0 °C まで冷却する。

配合例 2 - 5 乳液

(油相部)	重量%
ステアリルアルコール	1 . 5

- 34 -

スクワラン	2 . 0
ワセリン	2 . 5
脱臭液状ラノリン	1 . 5
月見草油	2 . 0
ミリスチン酸イソプロピル	5 . 0
グリセリンモノオレート	2 . 0
ホリオキシエチレン(60モル)硬化ヒマシ油	2 . 0
酢酸トコフェロール	0 . 0 5
エチルパラベン	0 . 2
ブチルパラベン	0 . 1
トランス-4-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキサノールカルボン酸)	
アミノメチルシクロヘキサノールカルボン酸	1 . 0
塩酸トランス-4-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキサノールカルボン酸)	
アミノメチルシクロヘキサノールカルボン酸	1 . 0
香料	適 量
(水相部)	
亜硫酸水素ナトリウム	0 . 0 1
グリセリン	5 . 0
ヒアルロン酸ナトリウム	0 . 0 1
カルボキシビニルポリマー	0 . 2
水酸化カリウム	0 . 2
精製水	残 余
(製法)	

油相部を70℃にて溶解する。水相部を70℃にて溶解し、水相部に油相部を混合し、乳化機で乳化後熱交換

- 35 -

機で 30℃まで冷却する。

配合例 2 - 6 ゼリー

	重量%
95%エチルアルコール	10.0
ジプロピレングリコール	15.0
ポリオキシエチレン(50モル)オレイルアルコールエーテル	2.0
カルボキシビニルポリマー	1.0
苛性ソーダ	0.15
L-アルギニン	0.1
トランス-4-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボニル) アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸	2.0
メチルパラベン	0.2
香料	適量
イオン交換水	残余

(製法)

イオン交換水にカルボキシビニルポリマーを溶解し、一方95%エタノールにトランス-4-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボニル)アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸、ポリオキシエチレン(50モル)オレイルアルコールエーテルを溶解し、水相に添加する。ついで、その他の成分を加えた後、苛性ソーダ、L-アルギニンで中和させ増粘する。

配合例 2 - 7 美容液

- 36 -

(A 相)	重量 %
エタノール 95 %	100.0
ポリオキシエチレン(20モル)オクチルトデカノール	1.0
メチルパラベン	0.15
パントテニールエチルエーテル	0.1
トランス-4-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキサノールカルボン酸)	
アミノメチルシクロヘキサノールカルボン酸	0.05
(B 相)	
水酸化カリウム	0.1
(C 相)	
グリセリン	5.0
ジプロピレングリコール	10.0
亜硫酸水素ナトリウム	0.03
カルボキシビニルポリマー	0.2
精製水	残 余

(製法)

A 相、C 相をそれぞれ均一に溶解し、C 相に A 相を加えて可溶化する。ついで、B 相を加えた後充填を行う。

配合例 2 - 8 パック

(A 相)	重量 %
ジプロピレングリコール	5.0
ポリオキシエチレン(60モル)硬化ヒマシ油	5.0
(B 相)	
塩酸トランス-4-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキサノールカルボン酸)	

- 37 -

アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸	1 . 0
オリーブ油	5 . 0
酢酸トコフェノール	0 . 2
エチルパラベン	0 . 2
香料	0 . 2
(C相)	
亜硫酸水素ナトリウム	0 . 0 3
ポリビニルアルコール(ケン90、重合度2000)	1 3 . 0
エタノール	7 . 0
精製水	残 余

(製法)

A相、B相、C相をそれぞれ均一に溶解し、A相にB相を加えて可溶化する。ついで、C相を加えた後充填を行う。

実施例3 トラネキサム酸-ハイドロキノエステル体

次に本発明に係るトラネキサム酸-ハイドロキノエステル及びその塩の合成例について詳述する。

①トラネキサム酸のベンジルオキシカルボニル保護体
(トランス-4-ベンジルオキシカルボニルアミノメチルシクロヘキサンカルボン酸)

トラネキサム酸(6.3g, 40mmol)の10%水酸化ナトリウム水溶液(16ml)にベンジルオキシカルボニルクロライド(8.2g, 48mmol)、10%水酸化ナトリウム水溶液(20ml)を氷冷攪拌下、順次滴下した。氷冷下1時間攪拌後、塩

- 38 -

酸を加え反応系内を酸性にした後、結晶をろ取した。ベンゼン-石油エーテルより再結晶し、トラネキサム酸のベンジルオキシカルボニル保護体(10.7g, 収率92%)を得た。

融点 114 ~ 116 °C

②トラネキサム酸-ハイドロキノンエステル体の保護体
(トランス-4-ベンジルオキシカルボニルアミノメチルシクロヘキサンカルボン酸4'-ベンジルオキシフェニルエステル)

トランス-4-ベンジルオキシカルボニルアミノメチルシクロヘキサンカルボン酸(4.4g, 15mmol)を塩化チオニル(5ml)に加え、40 °Cにて30分間反応させた後、反応系内に石油エーテル(50ml)を加え析出した白色結晶をろ取した。この白色結晶の乾燥ベンゼン溶液(50ml)を、室温攪拌下、ハイドロキノンモノベンジルエーテル[和光純薬製](4.0g, 17.5mmol)とトリエチルアミン(2.02g, 20mmol)を溶解した乾燥ベンゼン溶液(60ml)に、徐々に滴下した後、更に4時間攪拌した。反応系内に析出したトリエチルアミン塩酸塩を濾去した後、シリカゲルカラムにて分離精製し、トラネキサム酸-ハイドロキノンエステル体の保護体(4.32g, 収率57%)を得た。

融点 131 ~ 132 °C

③トラネキサム酸-ハイドロキノンエステル体の塩酸塩
(トランス-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸4'-ヒドロキシフェニルエステル塩酸塩)

- 39 -

トランス-4-ベンジルオキシカルボニルアミノメチルシクロヘキサンカルボン酸4'-ベンジルオキシフェニルエステル(3.9g, 7.7mmol)を酢酸(150ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(400mg)を加え、室温、常圧にて接触還元をおこなった。理論量の水素が吸収された後、触媒を濾去、反応液を減圧濃縮し、残査を9%塩酸酢酸溶液より結晶化し、トラネキサム酸-ハイドロキノンエステル体(2.2g, 収率100%)を塩酸塩として得た。

融点 232.5 ~ 233 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , TMS, ppm)

δ 1.00-2.50 (m, 10H, シクロヘキサン環)

δ 2.65 (d, 2H, $J=6.8\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_3^+\text{Cl}^-$)

δ 6.77 (d, 2H, $J=9.3\text{Hz}$, ベンゼン環)

δ 6.87 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$, ベンゼン環)

δ 8.12 (bs, 3H, $-\text{NH}_3^+\text{Cl}^-$)

δ 9.53 (bs, 1H, $-\text{OH}$)

元素分析値 $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$ として

計算値 (%) C: 58.84, H: 7.05, N: 4.90, Cl: 12.41

実測値 (%) C: 58.62, H: 7.12, N: 4.72, Cl: 12.57

(1) 美白効果試験

前記同様の条件により、下記皮膚外用剤を用い美白効果試験を行った。効果を表-5に示す。

実施例 3-1, 2, 比較例 1~3 の試料

(アルコール相)

重量%

- 40 -

95%エチルアルコール	25.0
ポリオキシエチレン(25モル)硬化ヒマシ油エーテル	2.0
酸化防止剤・防腐剤	適量
香料	適量
薬剤(表-5記載)	1.0
(水相)	
グリセリン	5.0
ヘキサメタリン酸ナトリウム	適量
イオン交換水	残余
(製法) 水相、アルコール相を調製後可溶化する。	

表-5

薬剤(化合物名)		美白効果
比較例1	無	×
比較例2	ハイドロキノン	△
比較例3	トラネキサム酸	△
実施例3-1	トランス-4-アミノメチルシクロヘキサカルボン酸 4'-ヒドロキシフェニルエステル	◎
実施例3-2	トランス-4-アミノメチルシクロヘキサカルボン酸 4'-ヒドロキシフェニルエステル塩酸塩	◎

表-5より明らかな様に、比較例に比べて実施例の方が太陽光に晒された後の過剰のメラニン色素の沈着を防ぎ、色黒になることを予防することが認められた。

(2) 肌荒れ防止、改善効果試験

前記同様の条件により、前記実施例に係る皮膚外用剤の肌荒れ防止、改善効果試験を行った。結果を表-6に

- 41 -

示す。

表 - 6

	効 果		
	肌の潤い	肌のハリ	翌朝の潤い
比較例 1	×	×	×
実施例 3 - 1	◎	◎	◎
実施例 3 - 2	◎	◎	◎

表 - 6 より明らかな様に、肌の潤い、肌のハリ、翌朝の潤いの効果は比較例に比べて実施例の方が優れていることが認められた。

以下に、実施例 3 に係るトラネキサム酸 - ハイドロキノンエステル体のより具体的な配合例について説明する。尚、何れの皮膚外用剤も優れた美白効果を有することと共に皮膚に悪影響を与えることはなかった。

配合例 3 - 1 クリーム

	重量 %
ステアリン酸	5 . 0
ステアリルアルコール	4 . 0
イソプロピルミリステート	1 8 . 0
グリセリンモノステアリン酸エステル	3 . 0
プロピレングリコール	1 0 . 0
トランス-4-アミノメチルシクロヘキサカルボン酸	

- 42 -

4'-ヒドロキシフェニルエステル塩酸塩	20.0
苛性カリ	0.2
亜硫酸水素ナトリウム	0.01
防腐剤	適量
香料	適量
イオン交換水	残余

(製法)

イオン交換水にプロピレングリコールと苛性カリを加え溶解し加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を徐々に加え、全部加え終わってからしばらくその温度に保ち反応をおこさせる。その後ホモミキサーで均一に乳化し、よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

配合例 3-2 クリーム

	重量%
ステアリン酸	6.0
ソルビタンモノステアリン酸エステル	2.0
ポリオキシエチレン(20モル)ソルビタンモノステアリン酸エステル	1.5
プロピレングリコール	10.0
トランス-4-アミノメチルシクロヘキサノカルボン酸	
4'-ヒドロキシフェニルエステル	7.0
グリセリントリオクタノエート	10.0
スクワラン	5.0
亜硫酸水素ナトリウム	0.01

- 43 -

エチルパラベン	0 . 3
香料	適 量
イオン交換水	残 余

(製法)

イオン交換水にプロピレングリコールを加え溶解し加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を加え予備乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化しした後、よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

配合例 3 - 3 クリーム

	重量%
ステアリルアルコール	7 . 0
ステアリン酸	2 . 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(25モル)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
プロピレングリコール	5 . 0
トランス-4-アミノメチルシクロヘキサノールカルボン酸	
4'-ヒドロキシフェニルエステル	0 . 0 0 5
香料	適 量
亜硫酸水素ナトリウム	0 . 0 3
エチルパラベン	0 . 3

- 44 -

イオン交換水

残 余

(製法)

イオン交換水にプロピレングリコールを加え溶解し加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を加え予備乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化し、よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

配合例 3 - 4 乳液

	重量%
ステアリン酸	2.5
セチルアルコール	1.5
ワセリン	5.0
流動パラフィン	10.0
ポリオキシエチレン(10モル)モノオレインエステル	2.0
ポリエチレングリコール1500	3.0
トリエタノールアミン	1.0
トランス-4-アミノメチルシクロヘキサノカルボン酸	
4'-ヒドロキシフェニルエステル塩酸塩	10.0
亜硫酸水素ナトリウム	0.01
エチルパラベン	0.3
カルボキシビニルポリマー	0.05
香料	適量
イオン交換水	残余
(製法)	

- 45 -

少量のイオン交換水にカルボキシビニルポリマーを溶解する（A相）。残りのイオン交換水にポリエチレングリコール1500とトリエタノールアミンを加え加熱溶解して70℃に保つ（水相）。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ（油相）。水相に油相を加え予備乳化を行い、A相を加えホモミキサーで均一に乳化し、乳化後よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

配合例 3 - 5 乳液

（油相部）	重量%
ステアリルアルコール	1.5
スクワラン	2.0
ワセリン	2.5
脱臭液状ラノリン	1.5
月見草油	2.0
ミリスチン酸イソプロピル	5.0
グリセリンモノオレート	2.0
ポリオキシエチレン(60モル)硬化ヒマシ油	2.0
酢酸トコフェロール	0.05
エチルパラベン	0.2
ブチルパラベン	0.1
トランス-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸	
4'-ヒドロキシフェニルエステル塩酸塩	1.0
トランス-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸	
4'-ヒドロキシフェニルエステル	1.0

- 46 -

香 料	適 量
(水 相 部)	
亜硫酸水素ナトリウム	0 . 0 1
グリセリン	5 . 0
ヒアルロン酸ナトリウム	0 . 0 1
カルボキシビニルポリマー	0 . 2
水酸化カリウム	0 . 2
精製水	残 余

(製 法)

油相部を 7 0 ℃ にて溶解する。水相部を 7 0 ℃ にて溶解し、水相部に油相部を混合し、乳化機で乳化後熱交換機で 3 0 ℃ まで冷却する。

配合例 3 - 6 ゼリー

	重量 %
9 5 % エチルアルコール	1 0 . 0
ジプロピレングリコール	1 5 . 0
ポリオキシエチレン (5 0 モル) オレイルアルコールエーテル	2 . 0
カルボキシビニルポリマー	1 . 0
苛性ソーダ	0 . 1 5
Ｌ - アルギニン	0 . 1
トランス-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸	
4'-ヒドロキシフェニルエステル塩酸塩	2 . 0
メチルパラベン	0 . 2
香 料	適 量

- 47 -

イオン交換水

残 余

(製法)

イオン交換水にカルボキシビニルポリマーを溶解し、一方 95% エタノールにトランス-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸 4'-ヒドロキシフェニルエステル塩酸塩、ポリオキシエチレン (50モル) オレイルアルコールエーテルを溶解し、水相に添加する。ついで、その他の成分を加えた後、苛性ソーダ、L-アルギニンで中和させ増粘する。

配合例 3 - 7 美容液

(A 相)

重量%

エタノール 95%	100.0
ポリオキシエチレン (20モル) オクチルデカノール	1.0
メチルパラベン	0.15
パントテニールエチルエーテル	0.1
トランス-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸 4'-ヒドロキシフェニルエステル	0.05

(B 相)

水酸化カリウム	0.1
---------	-----

(C 相)

グリセリン	5.0
ジプロピレングリコール	10.0
亜硫酸水素ナトリウム	0.03
カルボキシビニルポリマー	0.2

- 48 -

精製水

残 余

(製法)

A 相、C 相をそれぞれ均一に溶解し、C 相に A 相を加え
て可溶化する。ついで、B 相を加えた後充填を行う。

配合例 3 - 8 パック

(A 相)

重量%

ジプロピレングリコール

5 . 0

ポリオキシエチレン(60モル)硬化ヒマシ油

5 . 0

(B 相)

トランス-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸

4'-ヒドロキシフェニルエステル塩酸塩

1 . 0

オリーブ油

5 . 0

酢酸トコフェノール

0 . 2

エチルパラベン

0 . 2

香料

0 . 2

(C 相)

亜硫酸水素ナトリウム

0 . 0 3

ポリビニルアルコール(ケン90、重合度2000)

1 3 . 0

エタノール

7 . 0

精製水

残 余

(製法)

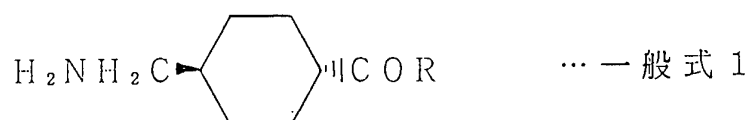
A 相、B 相、C 相をそれぞれ均一に溶解し、A 相に B
相を加えて可溶化する。ついで、C 相を加えた後充填を

行う。

以上説明したように本発明に係るトラネキサム酸誘導体は皮膚美白効果及び肌荒れ防止、改善効果に優れた新規な化合物である。またこのものを含有した皮膚外用剤は皮膚美白効果と肌荒れ防止、改善効果を伴せ持った新規な皮膚外用剤である。

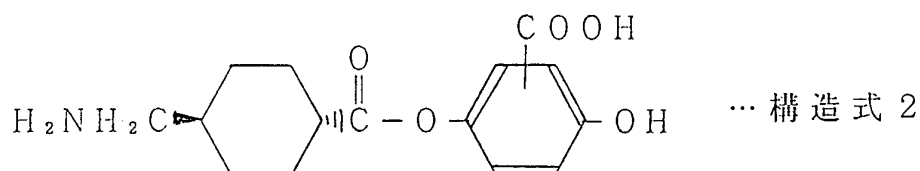
請求の範囲

1. 下記一般式 1 で表されるトラネキサム酸誘導体またはその塩。

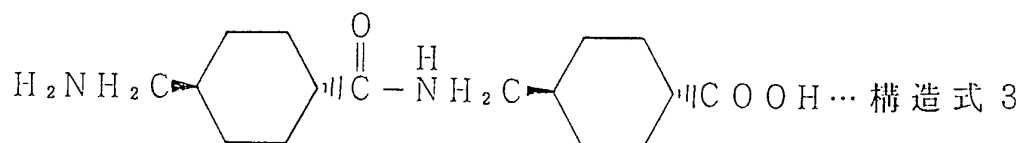


なお、上記一般式 1 において、R はエステル結合またはアミド結合された六員環を含む残基を示す。

2. 請求項 1 記載のトラネキサム酸誘導体またはその塩において、R はゲンチシン酸であることを特徴とする下記構造式 2 に示すトラネキサム酸誘導体またはその塩。

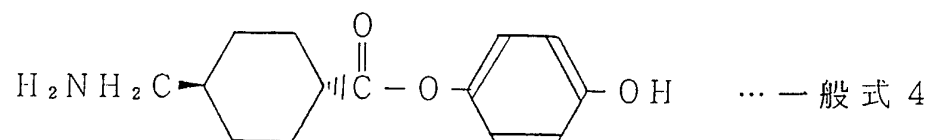


3. 請求項 1 記載のトラネキサム酸誘導体またはその塩において、R はトラネキサム酸であることを特徴とする下記構造式 3 に示すトラネキサム酸誘導体またはその塩。



- 51 -

4. 請求項 1 記載のトラネキサム酸誘導体またはその塩において、R はハイドロキノンであることを特徴とする下記構造式 4 に示すトラネキサム酸誘導体またはその塩。



5. 請求項 1 ～ 4 記載のトラネキサム酸誘導体及びその塩の少なくとも 1 種以上を含有することを特徴とする皮膚外用剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/01021

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ C07C229/46, A61K31/215

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)

Int. Cl⁵ C07C229/46, A61K31/215, A61K9/06

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

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

CAS ONLINE (Note: after structure retrieve by Reg. File,
retrieve by CA. File)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 15, No. 3, (1972), Atsuji Okano et al., "Medicinal Chemical Studies on Antiplasmin Drugs. 4. Chemical Modification of trans-4-Aminomethylcyclohexanecarboxylic Acid and Its Effect on Antiplasmin Activity, p. 247-255 (Particularly refer to Table II, No. 47, 58-72, 75-107, 109-114, 117-119)	1
X	JP, B1, 51-40075 (Daiichi Seiyaku Co., Ltd.), November 1, 1976 (01. 11. 76), Tables 1, 2, particularly, table 2, example 22 (Family: none)	1, 4
X	JP, A, 61-33116 (Daiichi Seiyaku Co., Ltd.), February 17, 1986 (17. 02. 86), Claim, lower right column, page 1 to line 3, upper right column, page 2 (Family: none)	1, 5
X	JP, B1, 46-19950 (Daiichi Seiyaku Co., Ltd.),	1, 4



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 document 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

November 1, 1993 (01. 11. 93)

Date of mailing of the international search report

November 22, 1993 (22. 11. 93)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/01021

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	June 4, 1971 (04. 06. 71), Table of column 5, line 39, column 6 to line 6, column 16, particularly, example 7 & DE, A, 1966174 & FR, A, 2020646 & GB, A, 1277227 & US, A, 3699149 & US, A, 3793292	

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. ⁸ C 07 C 2 2 9 / 4 6, A 6 1 K 3 1 / 2 1 5		
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 (IPC))		
Int. Cl. ⁸ C 0 7 C 2 2 9 / 4 6, A 6 1 K 3 1 / 2 1 5, A 6 1 K 9 / 0 6		
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		
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAS ONLINE (注釈: Reg. File にて構造検索後、CA. File にて検索)		
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 請求の範囲の番号
X	Journal of Medicinal Chemistry, 第15巻, 第3号, (1972), Atsuji Okano, et al 「Medicinal Chemical Studies on Antipla smin Drugs. 4. Chemical Modification of trans-4-Aminomethylcyclohexanecarboxylic Acid and Its Effect on Antiplasmin Activity, p.247-255 (特に Table II, No 47, 58-72, 75-107, 109-114, 117-119)	1
☒ 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」 先行文献ではあるが、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	国際調査報告の発送日	
01.11.93	22.11.93	
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 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) 佐々木 秀 次	4 H 8 9 3 0
電話番号 03-3581-1101 内線		3445

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 請求の範囲の番号
X	JP, B1, 51-40075 (第一製薬株式会社), 1. 11月. 1976 (01. 11. 76), 第1表及び第2表, 特に第2表, 実施例No 2 2 (ファミリーなし)	1, 4
X	JP, A, 61-33116 (第一製薬株式会社), 17. 2月. 1986 (17. 02. 86), 特許請求の範囲, 第1頁右下欄-第2頁右上欄3行 (ファミリーなし)	1, 5
X	JP, B1, 46-19950 (第一製薬株式会社), 4. 6月. 1971 (04. 06. 71), 第5欄の表, 第6欄39行-第16欄6行, 特に実施例7 & DE, A, 1966174 & FR, A, 2020646 & GB, A, 1277227 & US, A, 3699149 & US, A, 3793292	1, 4