

【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30年11月15日 (2018.11.15)

【公表番号】特表2018-509376(P2018-509376A)

【公表日】平成30年4月5日 (2018.4.5)

【年通号数】公開・登録公報2018-013

【出願番号】特願2017-527922(P2017-527922)

【国際特許分類】

C 0 7 K 5/08 (2006.01)

C 0 7 K 5/06 (2006.01)

C 0 7 K 7/00 (2006.01)

A 6 1 K 8/67 (2006.01)

A 6 1 Q 19/00 (2006.01)

A 6 1 Q 19/02 (2006.01)

C 0 7 K 1/06 (2006.01)

C 0 7 K 5/10 (2006.01)

C 0 7 K 5/09 (2006.01)

C 0 7 F 9/09 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 5/08

C 0 7 K 5/06

C 0 7 K 7/00

A 6 1 K 8/67

A 6 1 Q 19/00

A 6 1 Q 19/02

C 0 7 K 1/06

C 0 7 K 5/10

C 0 7 K 5/09

C 0 7 F 9/09 U

【誤訳訂正書】

【提出日】平成30年10月2日 (2018.10.2)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

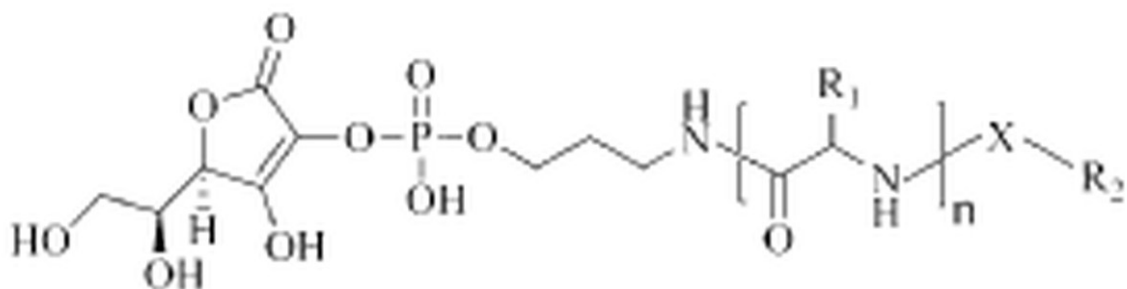
【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

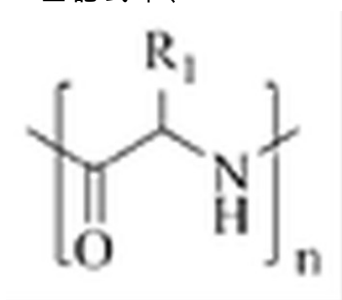
下記化学式 I のペプチドが結合されたアスコルビン酸誘導体またはその化粧料として許容される塩：

【化 1】



・・・ 化学式 I

上記式中、



は、天然または非天然アミノ酸の中から選ばれる同一または相違したアミノ酸残基がアミド結合されたペプチドであり、

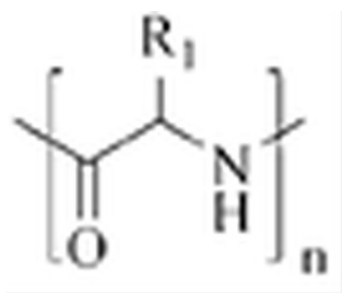
R_1 は、前記アミノ酸残基の側鎖であり、

X は、水素またはカルボニル ($C=$) であり、

R_2 は、 X が水素であるとき、存在せず、 X がカルボニルであるとき、パルミチル、ラウリルまたはステアリルであり、

n は、2 ~ 5 の整数である。

【請求項 2】

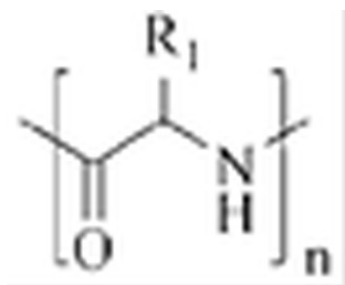


が、バリン、リジン、グリシン、アルギニン、アスパラギン酸、トレオニン、セリンの中から選ばれる同一または相違したアミノ酸残基がアミド結合されたペプチドであることを特徴とする請求項 1 に記載のペプチドが結合されたアスコルビン酸誘導体またはその化粧料として許容される塩。

【請求項 3】

n が、3 ~ 5 の整数であることを特徴とする請求項 2 に記載のペプチドが結合されたアスコルビン酸誘導体またはその化粧料として許容される塩。

【請求項 4】



が、リジン - バリン - リジンまたはアルギニン - グリシン - アスパラギン酸の中から選ばれることを特徴とする請求項 2 または 3 に記載のペプチドが結合されたアスコルビン酸誘導体またはその化粧料として許容される塩。

【請求項 5】

下記の化合物の中から選ばれることを特徴とする請求項 4 に記載のペプチドが結合されたアスコルビン酸誘導体またはその化粧料として許容される塩：

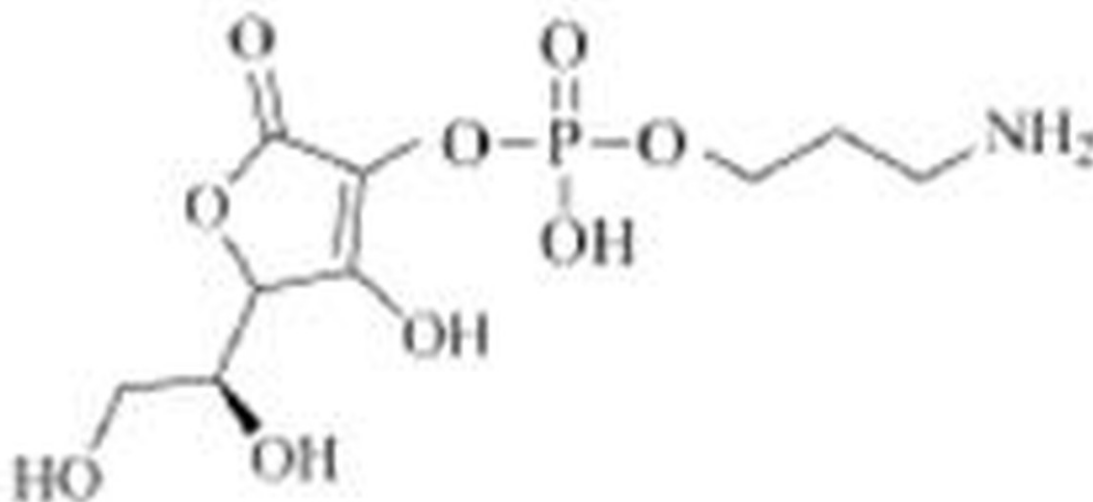
(6S, 9S, 12S) - 6, 12 - ビス(4 - アミノブチル) - 9 - イソプロピル - 5, 8, 11, 14 - テトラオキソ - 4, 7, 10, 13 - テトラアザノナコシル(5 - ((S) - 1, 2 - ジヒドロキシエチル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2, 5 - ジヒドロフラン - 3 - イル)リン酸水素(I - 1)；及び

(3S) - 3 - (2 - ((S) - 2 - アミノ - 5 - ((ジアミノメチレン)アミノ)ペンタンアミド)アセトアミド) - 4 - ((3 - ((5 - ((S) - 1, 2 - ジヒドロキシエチル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2, 5 - ジヒドロフラン - 3 - イル)オキシ)(ヒドロキシ)ホスホリル)オキシ)プロピル)アミノ) - 4 - オキソブタン酸(I - 2)。

【請求項 6】

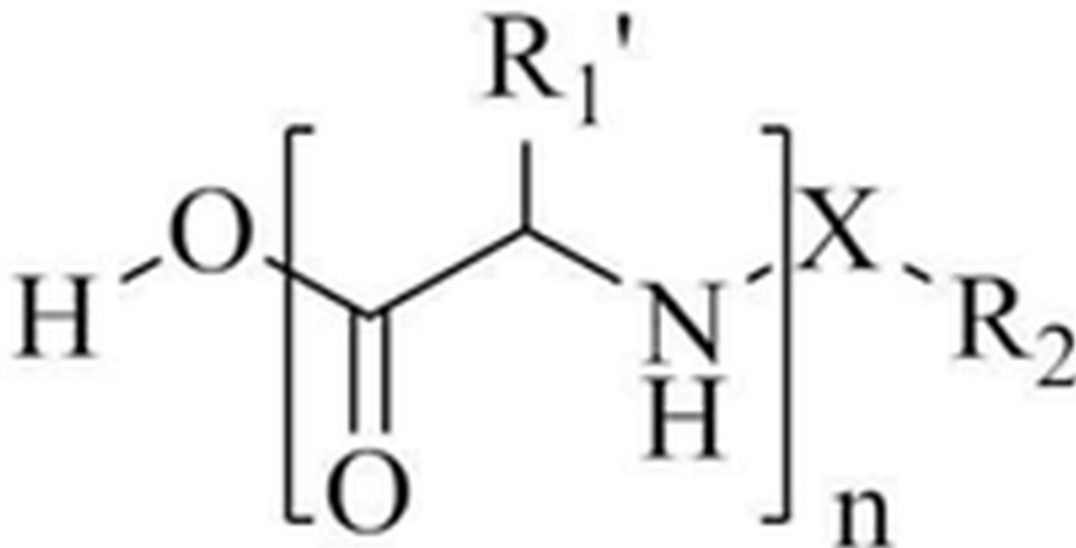
下記化学式 I I の化合物と下記化学式 I V の化合物を縮合反応させた後、保護基が存在する場合、脱保護化反応させる段階を含む下記化学式 I のペプチドが結合されたアスコルビン酸誘導体の製造方法：

【化 2】



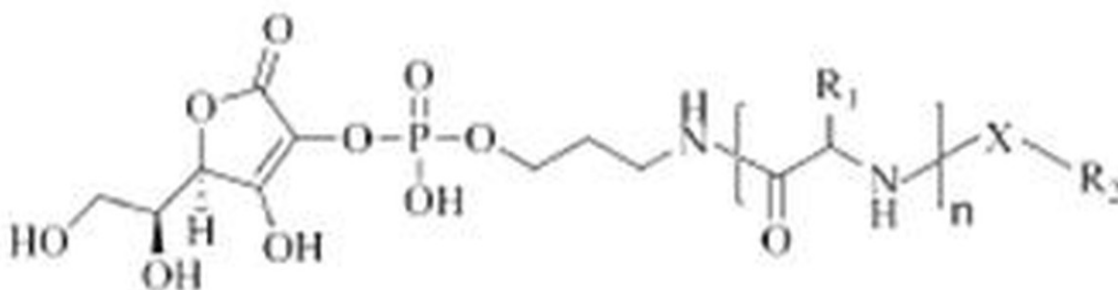
・・・化学式 I I

【化 3】



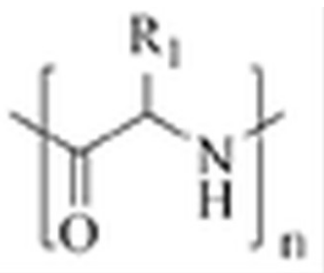
・・・化学式 I V

【化 1】



・・・化学式 I

上記式中、



は、天然または非天然アミノ酸の中から選ばれる同一または相違したアミノ酸残基がアミド結合されたペプチドであり、

R_1 は、前記アミノ酸残基の側鎖であり、

R_1' は、 R_1 であり、またはアミノ基及びカルボキシ基が保護化された R_1 であり、

X は、水素またはカルボニル ($\text{C}=\text{O}$) であり、

R_2 は、 X が水素であるとき、存在せず、 X がカルボニルであるとき、パルミチル、ラウリルまたはステアリルであり、

n は、2 ~ 5 の整数である。

【請求項 7】

請求項 1 乃至 6 のいずれか一項に記載のペプチドが結合されたアスコルビン酸誘導体またはその化粧料として許容される塩、及び化粧料として許容可能な基剤を含む化粧料組成物。

前記化粧料組成物が皮膚しわ改善及び美白用途を有することを特徴とする請求項 7 に記載の化粧料組成物。

前記化学式 I の化合物が、化粧品組成物の全重量に対して 0.0001 ~ 2 重量%で含まれることを特徴とする請求項 7 または 8 に記載の化粧品組成物。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】 0 0 0 4

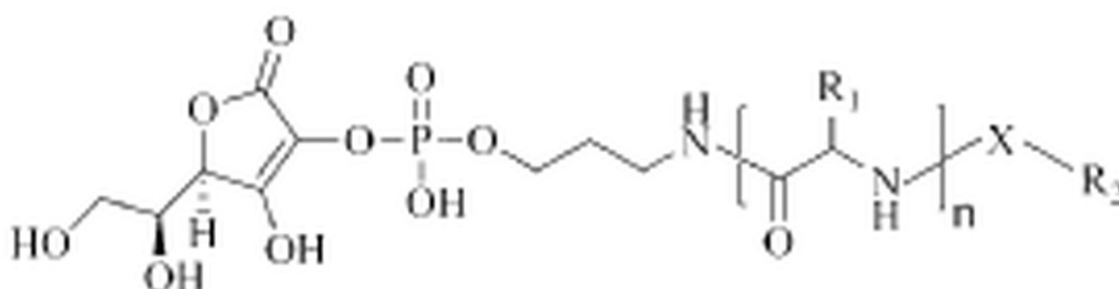
【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【 0 0 0 4 】

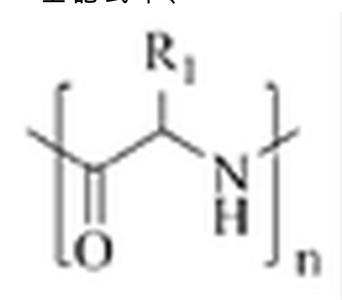
本発明は、下記化学式Ⅰのペプチドが結合されたアスコルビン酸誘導体またはその化粧品として許容される塩に関するものである。

【化 1】



(I)

上記式中、



は、天然または非天然アミノ酸の中から選ばれる同一または相違したアミノ酸残基がアミド結合されたペプチドであり、

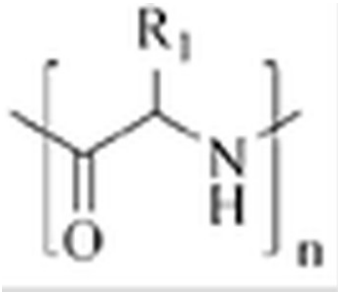
R₁ は、前記アミノ酸残基の側鎖であり、

X は、水素またはカルボニル (C =) であり、

R₂ は、X が水素であるとき、存在せず、X がカルボニルであるとき、パルミチル、ラウリルまたはステアリルであり、

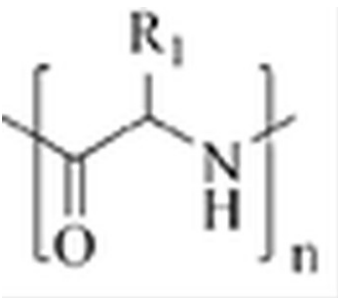
n は、 $2 \sim 5$ の整数である。

好ましくは、



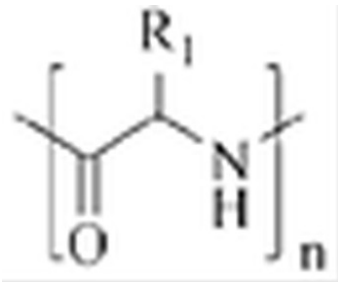
は、グリシン、アラニン、セリン、トレオニン、システイン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、ヒドロキシプロリン、リジン、フェニルアラニン、メチオニン、チロシン、トリプトファン、アスパラギン、グルタミン、ヒスチジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アルギニンの中から選ばれる同一または相違したアミノ酸残基がアミド結合されたペプチドであり、 R_1 は、前記アミノ酸残基の側鎖であり、 n は、3～5の整数であり、

より好ましくは、



は、バリン、リジン、グリシン、アルギニン、アスパラギン酸、トレオニン、セリンの中から選ばれる同一または相違したアミノ酸残基がアミド結合されたペプチドであり、 R_1 は、前記アミノ酸残基の側鎖であり、 n は、3～5の整数であり、

さらに好ましくは、



は、リジン - バリン - リジンまたはアルギニン - グリシン - アスパラギン酸である。

本発明における「天然アミノ酸」とは、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、トリプトファン、メチオニン、グリシン、セリン、トレオニン、システイン、チロシン、アスパラギン、グルタミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、アスパラギン酸、及びグルタミン酸からなる群から選ばれた - アミノ酸を意味する。

また、「非天然アミノ酸」は、核酸コドンにより暗号化されないアミノ酸であり、その例としては、上記のような天然 - アミノ酸のD - 異性体；Aib（アミノ酪酸）、bAib（3 - アミノイソ酪酸）、Nva（ノルバリン）、 - Ala、Aad（2 - アミノアジピン酸）、bAad（3 - アミノアジピン酸）、Abu（2 - アミノ酪酸）、Gaba（ - アミノ酪酸）、Acp（6 - アミノカプロン酸）、Dbu（2，4 - ジアミノ酪酸）、 - アミノピメリン酸、TMSA（トリメチルシリル - Ala）、alle（アロ - イソロイシン）、Nle（ノルロイシン）、3級 - Leu、Cit（シトルリン）、rn、Dpm（2，2' - ジアミノピメリン酸）、Dpr（2，3 - ジアミノプロピオン酸）、または - Nal、Cha（シクロヘキシル - Ala）、ヒドロキシプロリン、

Sar (サルコシン) 等；環状アミノ酸；N - アルキル化アミノ酸、例えば、Me Gly (N - メチルグリシン)、Et Gly (N - エチルグリシン)、及び Et Asn (N - エチルアスパラギン)；及び - 炭素が二つの側鎖置換体を有するアミノ酸が含まれるが、これに限定されるものではない。

本発明のペプチドが結合されたアスコルビン酸誘導体は、下記の群の中から選ばれる。

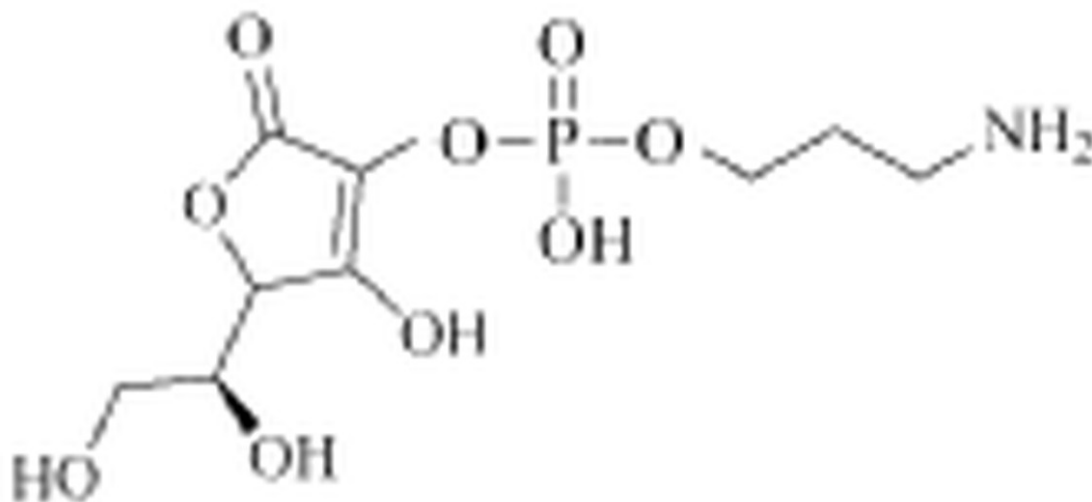
(6S, 9S, 12S) - 6, 12 - ビス(4 - アミノブチル) - 9 - イソプロピル - 5, 8, 11, 14 - テトラオキソ - 4, 7, 10, 13 - テトラアザノナコシル(5 - ((S) - 1, 2 - ジヒドロキシエチル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2, 5 - ジヒドロフラン - 3 - イル)リン酸水素(I - 1)；及び

(3S) - 3 - (2 - ((S) - 2 - アミノ - 5 - ((ジアミノメチレン)アミノ)ペントナムイド)アセトアミド) - 4 - ((3 - ((5 - ((S) - 1, 2 - ジヒドロキシエチル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2, 5 - ジヒドロフラン - 3 - イル)オキシ)(ヒドロキシ)ホスホリル)オキシ)プロピル)アミノ) - 4 - オキソブタン酸(I - 2)。

本発明における「化粧品として許容される塩」は、無毒性の無機酸塩及び有機酸塩の全てを含み、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、酢酸酸性塩、トリフルオロ酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、クエン酸塩等を含むが、これに限定されるものではない。

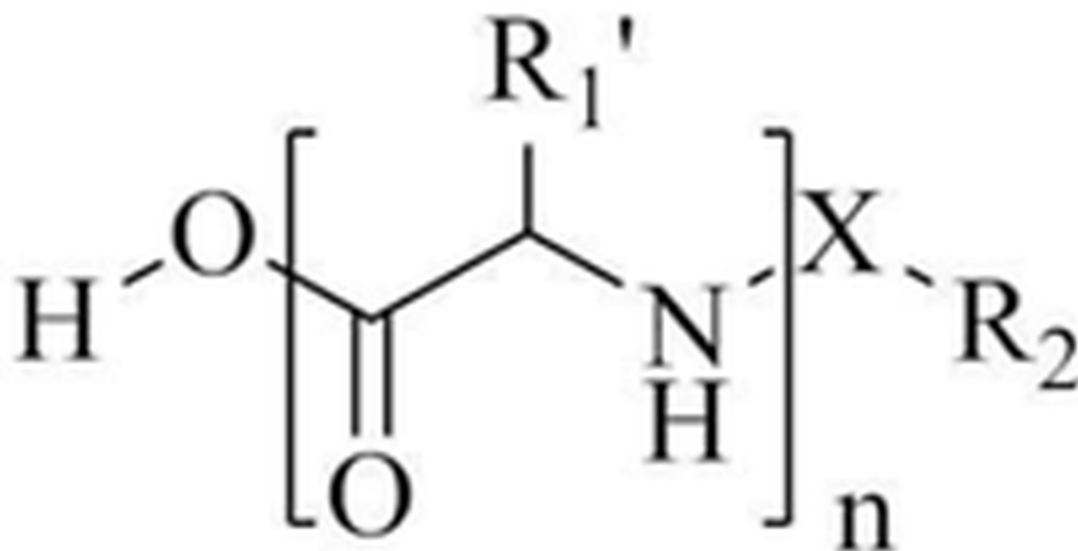
また、本発明は、前記化学式 I のペプチドが結合されたアスコルビン酸誘導体の製造方法に関し、本発明の製造方法は、下記化学式 II のアスコルビン酸アミノプロパノールリン酸ジエステル化合物と、下記化学式 IV の 2 ~ 5 個の配列を有するペプチド化合物とを縮合反応させた後、保護基が存在する場合、脱保護化反応させる段階を含む。

【化 2】

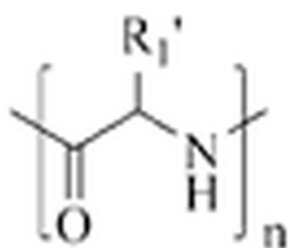


・・・化学式 II

【化 3】



・・・化学式 I V
上記式中、



は、天然または非天然アミノ酸の中から選ばれる同一または相違したアミノ酸残基がアミド結合されたペプチドであり、

R_1 は、前記アミノ酸残基の側鎖であり、

R_1' は、 R_1 と同一であり、またはアミノ基及びカルボキシ基が保護化された R_1 であり、

X は、水素またはカルボニル ($C=$) であり、

R_2 は、 X が水素であるとき、存在せず、 X がカルボニルであるとき、パルミチル、ラウリルまたはステアリルであり、

n は、2 ～ 5 の整数である。

前記化学式 I V の化合物のアミノ保護基としては、*t*-ブトキシカルボニル (*t*-Boc)、カルボベンジルオキシ (Cbz)、9-フルオレニルメトキシカルボニル (Fmoc) 等が用いられるが、これに限定されるものではない。また、化学式 I V の化合物のアミノ保護基の脱保護化反応は、塩酸またはトリフルオロ酢酸を用いて行うことができるが、これに限定されるものではない。

前記化学式 I V の化合物のカルボン酸保護基としては、メチル、エチル、*t*-ブチル、2, 2, 2-トリクロロエチル等が用いられるが、これに限定されるものではない。また、化学式 I V の化合物のカルボン酸保護基の脱保護化反応は、水酸化リチウムまたはトリフルオロ酢酸を用いて行うことができるが、これに限定されるものではない。

前記縮合反応は、縮合剤の存在下で行われ、縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA)、シアノホスホン酸ジエチル (DEPC)、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスファート (BOP 試薬) 等が用いられるが、これに限定されるものではない。前記縮合反応時、必要であれば、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) のような有機塩基が縮合剤と一緒に用いられ、必要で

あれば、4 - (ジエチルアミノ)ピリジン (DMAP)、N - ヒドロキシスクシンイミド (HOSu) のような活性化物質と一緒に用いられる。

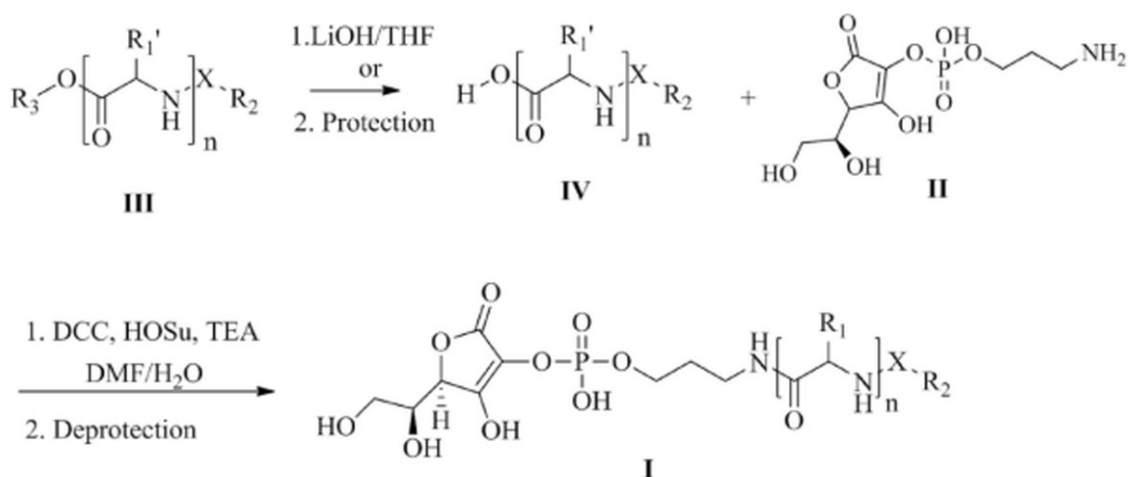
前記縮合反応において、反応溶媒としては、クロロホルム及びジクロロメタンのようなハロゲン化脂肪族炭化水素、酢酸エチル、テトラヒドロフラン (THF)、ジメチルホルムアミド (DMF)、アセトニトリル、1, 4 - ジオキサン、メタノール等が用いられ、反応温度は、- 10 ~ 50、好ましくは 0 ~ 25 である。

前記化学式 I I の化合物は、公知の方法 [参照: Bull. Korean Chem. Soc., 2003, Vol. 24, No. 8, pp 1169 - 1171] により合成し、または市販中の製品を購入して使用することができる。

前記化学式 I V の化合物のペプチド (R₂ が存在しない場合) または脂肪酸 - ペプチド (R₂ がパルミチル、ラウリルまたはステアリルである場合) は、固相合成法を用いてペプチドを合成し、またはペプチド合成後、脂肪酸との重合反応を用いて脂肪酸 - ペプチドを合成して使用することができ、または市販中の製品を購入して使用することができる。

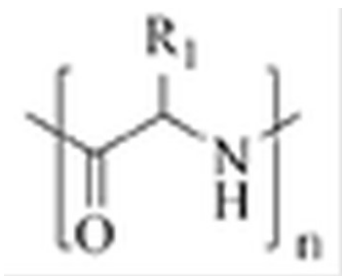
以下、本発明による前記化学式 I のペプチドが結合されたアスコルビン酸誘導体の製造方法を、下記反応式 I を参照して詳述する。下記反応式 I に記載の方法は、代表的に用いられた方法の例示であるだけで、単位操作の順序、反応試薬、反応条件等は、場合により、いくらでも変更可能である。

【化 4】



・・・反応式 I

上記式中、



は、天然または非天然アミノ酸の中から選ばれる同一または相違したアミノ酸残基がアミド結合されたペプチドであり、

R₁ は、前記アミノ酸残基の側鎖であり、

R₁' は、R₁ と同一であり、またはアミノ基及びカルボキシ基が保護化された R₁ であり、

X は、水素またはカルボニル (C =) であり、

R₂ は、X が水素であるとき、存在せず、X がカルボニルであるとき、パルミチル、ラウリルまたはステアリルであり、

R₃ は、水素、メチル、エチル、t - ブチル、2, 2, 2 - トリクロロエチルであり、

n は、2 ~ 5 の整数である。

本発明の製造方法は、

(i) 前記化学式 I I I の化合物に、t - ブトキシカルボニル (t - B o c) のようなアミノ保護基及び t - ブチルのようなカルボン酸保護基を加えて反応し、アミノ基及びカルボキシ基が保護化された化学式 I V の化合物を得る段階、または前記化学式 I I I の化合物の C - 末端カルボキシ基に、水酸化リチウムのような塩基を用いて脱保護化する過程を通じて、化学式 I V の化合物を得る段階；及び

(i i) 前記化学式 I V の化合物に、前記化学式 I I の化合物 (3 - アミノプロピル (5 - ((S) - 1 , 2 - ジヒドロキシエチル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 , 5 - ジヒドロフラン - 3 - イル) ヒドロゲンフォスフェイト) を、ジシクロヘキシルカルボジイミド (D C C) のような縮合剤の存在下で縮合反応させ、塩酸またはトリフルオロ酢酸で、アミノ酸残基の側鎖のアミノ基及びカルボキシ基を脱保護化反応させる過程を通じて、化学式 I の化合物を得る段階を含む。

前記化学式 I I I の化合物が、前記製造方法のうち、(i) の保護化過程または脱保護化過程が不要な場合は、段階 (i) を経ず、段階 (i i) を行い、化学式 I の化合物を合成することができる。

上記した方法により製造された本発明のペプチドが結合されたアスコルビン酸誘導体は、安定であるだけでなく、優れたしわ改善及び美白の二重複合効能を示す (試験例 1 、 2 及び 3 参照) 。

また、本発明は、前記化学式 I のペプチドが結合されたアスコルビン酸誘導体またはその化粧料として許容される塩、及び化粧料として許容可能な基剤を含む化粧料組成物に関するものであり、本発明の化粧料組成物は、特に皮膚しわ改善及び美白の二重複合効能を有する。

本発明の化粧料組成物は、化粧料組成物の全重量に対して 0 . 0 0 0 1 ~ 2 重量 % 、好ましくは 0 . 0 1 ~ 0 . 2 0 重量 % の化学式 I の化合物を有効成分として含む。

本発明の化粧料組成物は、その剤形が特に限定されるものではなく、製造しようとする剤形により、この発明の属する技術分野において通常用いられる化粧料組成物の配合成分を含むことができる。本発明の化粧料組成物は、化粧水、乳液、栄養クリーム、マスクパック、美容液、エッセンス等の剤形に製造することができ、製造しようとする剤形により、さらに、油分、水、界面活性剤、保湿剤、低級アルコール、増粘剤、キレート剤、色素、防腐剤、香料等を選んで配合添加することができる。また、メラニン形成の主要要因が紫外線であることを考慮するとき、本発明の化粧料組成物は、紫外線遮断剤、光散乱剤等を含んでもよく、その剤形及び添加成分が前記内容に限定されるものではない。

[発明の効果]