

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5838498号
(P5838498)

(45) 発行日 平成28年1月6日(2016.1.6)

(24) 登録日 平成27年11月20日(2015.11.20)

(51) Int. Cl.		F I	
A 6 1 K	8/40	(2006.01)	A 6 1 K 8/40
A 6 1 Q	19/02	(2006.01)	A 6 1 Q 19/02
A 6 1 Q	5/00	(2006.01)	A 6 1 Q 5/00
A 6 1 K	31/27	(2006.01)	A 6 1 K 31/27
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00

請求項の数 17 (全 133 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-511543 (P2013-511543)
 (86) (22) 出願日 平成22年5月25日 (2010.5.25)
 (65) 公表番号 特表2013-526592 (P2013-526592A)
 (43) 公表日 平成25年6月24日 (2013.6.24)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2010/057115
 (87) 国際公開番号 W02010/122178
 (87) 国際公開日 平成22年10月28日 (2010.10.28)
 審査請求日 平成25年5月24日 (2013.5.24)

(73) 特許権者 511008850
 シムライズ アーゲー
 ドイツ連邦共和国 37603 ホルツミ
 ンデン ミューレンフェルトシュトラッセ
 1
 (74) 代理人 100092093
 弁理士 辻居 幸一
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 禎男
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤
 (74) 代理人 100093300
 弁理士 浅井 賢治
 (74) 代理人 100119013
 弁理士 山崎 一夫

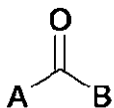
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皮膚及び/又は毛髪のライトニング活性物質としてのシクロヘキシルカルバメート化合物

(57) 【特許請求の範囲】

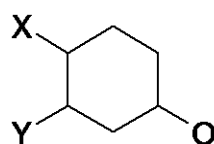
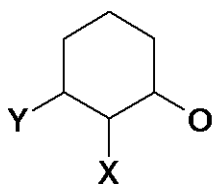
【請求項1】

式(I)の化合物又は式(I)の化合物の化粧的又は医薬的に許容され得る塩又はこれらの化合物又はその塩の2つ以上を含有する混合物を含む、皮膚及び/又は毛髪のライトニングのための局所用の化粧用又は医薬用組成物:

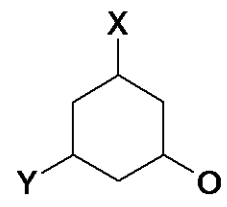


(I)

{式中、Aは、



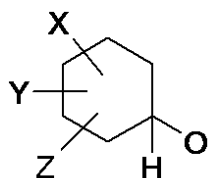
又は



(式中、X及びYは相互に独立してC₁-C₄-アルキル又はC₂-C₄-アルケニルを表す)を示し、

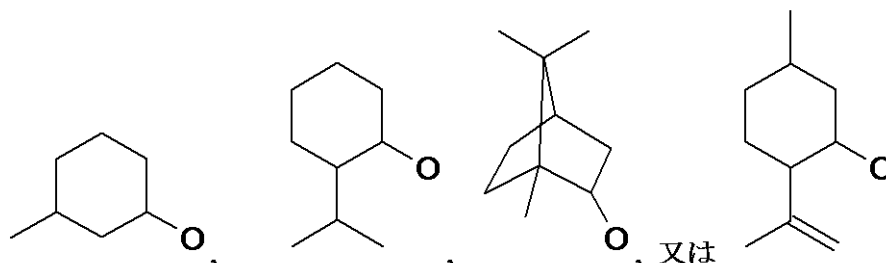
或いは

Aは、



(式中、X、Y及びZは相互に独立してC₁-C₄-アルキル又はC₂-C₄-アルケニルを表す)を示し、或いは

Aは、



を示し、

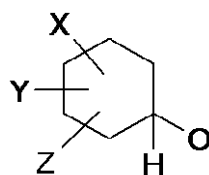
Bは、NR¹R² (ここで、

R¹は水素、或いは、ヒドロキシル、C₁-C₈-アルキル及び/又はC₁-C₈-アルコキシで置換されていてもよい、C₁-C₁₄-アルキル、C₃-C₁₄-シクロアルキル及びC₃-C₁₄-アリールからなる群から選択される基を示し、

R²はヒドロキシル、C₁-C₈-アルキル及び/又はC₁-C₈-アルコキシで置換されていてもよい、C₁-C₁₄-アルキル、C₃-C₁₄-シクロアルキル及びC₃-C₁₄-アリールからなる群から選択される基を示す}。

【請求項2】

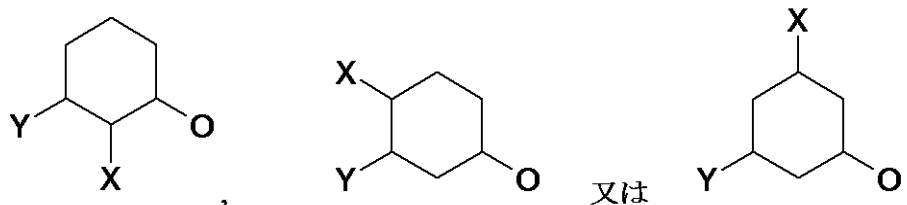
R¹が水素を示し及び/又はAが下記を示す、請求項1に記載の化粧用又は医薬用組成物：



(ここで、X、Y及びZは、請求項1に示した意味を有する)。

【請求項3】

Aが下記を示す、請求項1に記載の化粧用又は医薬用組成物：



(ここで、X及びYは、相互に独立して、C₁-C₄-アルキル又はC₂-C₄-アルケニルを示す)。

【請求項4】

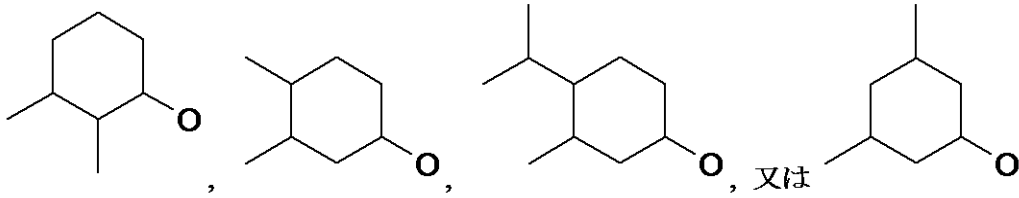
Aが下記を示す、請求項3に記載の化粧用又は医薬用組成物。

10

20

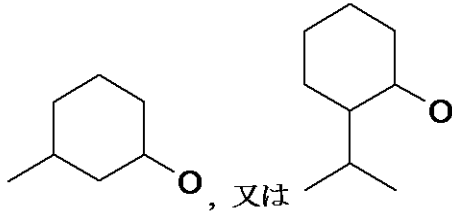
30

40



【請求項5】

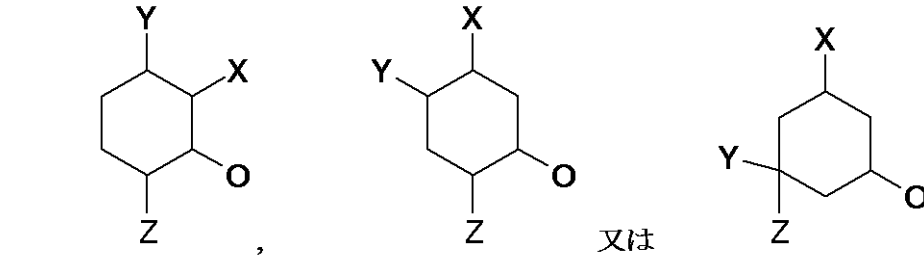
Aが下記を示す、請求項1に記載の化粧用又は医薬用組成物。



10

【請求項6】

Aが下記を示す、請求項1に記載の化粧用又は医薬用組成物：

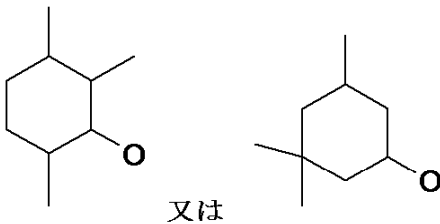


20

(ここで、X、Y及びZは、相互に独立して、C1-C4-アルキル又はC2-C4-アルケニルを示す)

【請求項7】

Aが、



30

を示す、請求項6に記載の化粧用又は医薬用組成物。

【請求項8】

下記を更に含む、請求項1~7のいずれか1項に記載の化粧用又は医薬用組成物：

40

(b) 式(1)の化合物でない化粧的又は医薬的適用に適している皮膚及び/又は毛髪ライトニングのための1つ以上の更なる有効成分。

【請求項9】

成分(b)の皮膚及び/又は毛髪ライトニングのための1つ、複数又はすべての更なる有効成分が下記からなる群より選ばれる請求項8に記載の化粧用又は医薬用組成物：

コウジ酸(5-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-4-ピラノン)、コウジ酸誘導体、アルブチン、アスコルビン酸、アスコルビン酸誘導体、ヒドロキノン、ヒドロキノン誘導体、レゾルシノール、レゾルシノール誘導体、硫黄含有分子、アルファ-ヒドロキシ酸、その塩及びエステル、N-アセチルチロシン及び誘導体、ウンデセノイルフェニルアラニン、グルコン酸、クロモン誘導体、フラボノイド、1-アミノエチルホスフィン酸、チオ尿素誘導体、

50

エラグ酸、ニコチンアミド(ナイアシンアミド)、亜鉛塩、ツジャプリシン及び誘導体、トリテルペン、ステロール、ベンゾフラノン、ビニルグアイアコール、エチルグアイアコール、ジオン酸、酸化窒素合成阻害剤、2,7-ジニトロインダゾール又はチオシトルリン、金属キレート化剤、レチノイド、豆乳及びエキス、セリン蛋白質分解酵素阻害薬又はリポ酸、ベアベリーエキス、ライスエキス、パパイアエキス、ウコンエキス、クワエキス、ブンコアンエキス、ナッツグラスのエキス、カンゾウ根エキス又はそこから濃縮又は分離した成分、アルトカルプスエキス、ルメクス及びラムルス種エキス、パイン種(ピナス)のエキス、ビチス種のエキス又はそこから分離又は濃縮したスチルベン誘導体、サキシフラガエキス、スクテラリアエキス及び/又はブドウエキス。

【請求項10】

10

成分(b)の皮膚及び/又は毛髪ライトニングのための1つ、複数又はすべての更なる有効成分が下記からなる群より選ばれる、請求項8に記載の化粧用又は医薬用組成物：

コウジ酸、フェニルエチルレゾルシノール、ベータ-及びアルファ-アルブチン、ヒドロキノン、ニコチンアミド、ジオン酸、リン酸アスコルビルMg及びビタミンC及びその誘導体、クワエキス、ブンコアンエキス、パパイアエキス、ウコンエキス、ナッツグラスエキス、カンゾウエキス(グリチルリチンを含有する)、アルファ-ヒドロキシ酸、4-アルキルレゾルシノール、4-ヒドロキシアニソール。

【請求項11】

成分(b)の皮膚及び/又は毛髪ライトニングのための1つ、複数又はすべての更なる有効成分がチロシナーゼ阻害剤である、請求項8に記載の化粧用又は医薬用組成物。

20

【請求項12】

更に、

- UV線を吸収するか又は反射する物質の群より選ばれる1つ以上の物質、及び/又は
- 抗刺激剤及び抗炎症物質の群より選ばれる1つ以上の物質、及び/又は
- 抗酸化剤の群より選ばれる1つ以上の物質

を含む、請求項8～11のいずれか1項に記載の化粧用又は医薬用組成物。

【請求項13】

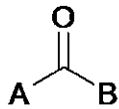
各々の場合に組成物の全重量に基づき

- 式(I)の化合物の全量が0.001から30質量%までの範囲にあり、及び/又は
 - 成分(b)の皮膚及び/又は毛髪ライトニングのための更なる有効成分の全量が0.01から30質量%までの範囲にあり、及び/又は
 - UV線を吸収するか又は反射する物質の全量が0.01から40質量%までの範囲にある、
- 請求項12に記載の化粧用又は医薬用組成物。

30

【請求項14】

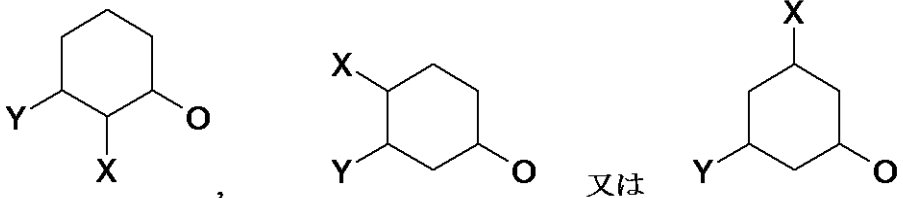
式(I)の化合物又はその化粧的又は医薬的に許容され得る塩：



(I)

40

式中、Aは、

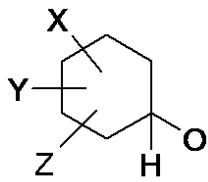


(式中、X及びYは相互に独立してC₁-C₄-アルキル又はC₂-C₄-アルケニルを表す)を示し、

50

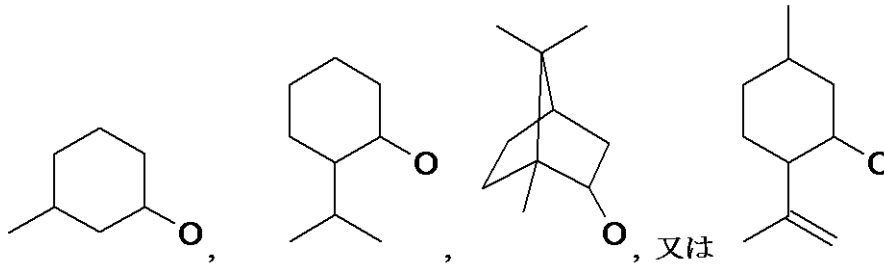
或いは

Aは、



(式中、X、Y及びZは相互に独立してC₁-C₄-アルキル又はC₂-C₄-アルケニルを表す)を示し、或いは

Aは、



を示し、

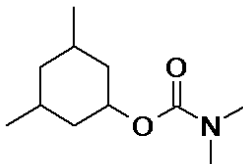
Bは、NR¹R²を示し、

R¹は、C₁-C₈-アルキル又はC₂-C₈-アルケニルを示し、

R²は、ヒドロキシル、C₁-C₈-アルキル及び / 又はC₁-C₈-アルコキシで置換されていてもよい、C₁-C₁₄-アルキル、C₃-C₁₄-シクロアルキル及びC₃-C₁₄-アリールからなる群から選択される基を示し、

式(1)の化合物は、炭素原子24個の最大数を含有し、多くても500g/モルの分子量を有するが、

但し、式(1)の下記の化合物又はその化粧的又は医薬的に許容され得る塩を除く。



【請求項15】

請求項14に記載の化合物、但し、更に下記化合物又はその化粧的又は医薬的に許容され得る塩を除く：

R²が3-Me-フェニル、ビフェニル、p-ヒドロキシフェニル、メチルである式(1)の化合物

。

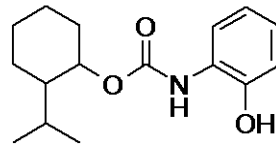
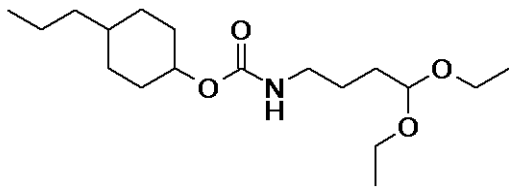
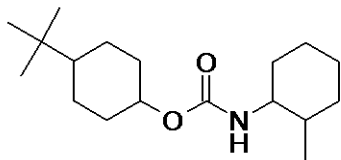
【請求項16】

下記からなる群より選ばれる化合物又はその化粧的又は医薬的に許容され得る塩。

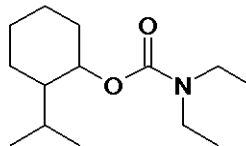
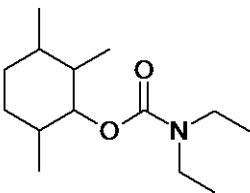
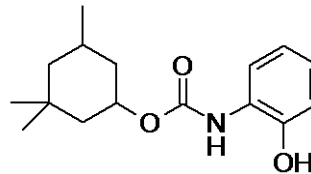
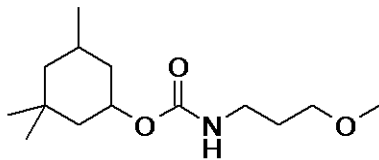
10

20

30



10



20

【請求項 17】

- 皮膚及び/又は毛髪のリフトニングのための局所用の化粧用又は医薬用組成物を調製するための、請求項14~16のいずれか1項に記載の化合物又はその化粧的又は医薬的に許容され得る塩又はこれらの化合物又はその塩の2つ以上を含有する混合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

30

本発明は、好ましくは皮膚及び/又は毛髪のリフトニング(ホワイトニング)活性化物質としての、下記の式(1)のある種のシクロヘキシルカルバメート化合物の化粧的、皮膚科的又は治療的な使用に関する。本発明は、更に、ヒト皮膚及び/又は毛髪のリフトニングに適している式(1)の1つ以上の化合物を含む組成物及び化粧用、皮膚科用又は治療用製品及び対応する方法に関する。本発明は、更に、薬剤としての式(1)の化合物、ヒト皮膚及び/又は毛髪のリフトニング用の医薬組成物の調製のためのその使用及び式(1)の新規な化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

皮膚リフトニング有効成分は、メラニン代謝又は異化作用における一方の形か又はもう一方の形に介入する。通常は色が黒色から茶色であるメラニン色素は、皮膚のメラノサイトに形成され、ケラチノサイトに移動し、皮膚又は毛髪にその色を与える。哺乳類において、茶色-黒色の真正メラニンは、主にヒドロキシ置換芳香族アミノ酸、例えばL-チロシンやL-DOPAから形成され、黄色-赤色のフェオメラニンは、更に硫黄含有分子から形成される(Cosmetics & Toiletries 1996, 111 (5), 43-51)。L-チロシンから開始して、L-3,4-ジヒドロキシフェニルアラニン(L-DOPA)は、銅含有鍵酵素チロシナーゼによって形成され、順次チロシナーゼによってドーパクロムに変換する。さまざまな酵素で触媒される一連の段階によって、ドーパクロムが酸化されてメラニンを形成する。

40

皮膚リフトニング剤は、さまざまな理由に対して用いられている：ある理由でヒト皮膚のメラニン形成メラノサイトが均一に分配されない場合には、周囲の皮膚領域より明るい

50

か又は暗い色素スポットが生じる。この問題を克服するために、少なくとも部分的にその色素スポットを一致させるのを助ける皮膚及び毛髪ライトニング剤が販売されている。更に、多くの人々は、自然に濃い皮膚色を明るくするか又は皮膚色素沈着を防止することを求めている。これには、非常に安全で有効な皮膚及び毛髪ライトニング剤が必要である。多くの皮膚及び毛髪ライトニング剤は、多かれ少なかれ強力なチロシナーゼ阻害剤を含有する。しかしながら、皮膚及び毛髪のライトニングに対してこれが唯一の可能な経路である。

更にまた、UV光によって生じる皮膚色素沈着の増加に対して防御するためにUV吸収物質も用いられている。しかしながら、これは、単に物理的に誘導された影響であり、UVがない場合にも検出され得る細胞メラニン形成に対する皮膚ライトニング剤の生物学的作用と区別されなければならない。更に、UV吸収剤は、皮膚の真ライトニングをもたらさず、単にUV光によって生じる皮膚色素沈着の増加を阻害するだけである。

【 0 0 0 3 】

皮膚及び/又は毛髪のライトニング活性を有する化粧用又は医薬用(治療用)製剤が、先行技術から知られている。

米国特許第4,959,393号明細書には、4-アルキル-レゾルシノールが皮膚及び/又は毛髪ライトニング剤として開示されている。

国際公開第2004/105736号パンフレットには、皮膚及び/又は毛髪ライトニング剤としてある種のジフェニルメタン-誘導体が教示されている。

国際公開第2007/110415号パンフレットには、皮膚及び/又は毛髪ライトニング剤としてある種のジアセチル三量体が提案されている。

ヒドロキノン、ヒドロキノン誘導体、例えばアルブチン、ビタミンC、アスコルビン酸の誘導体、例えばアスコルビルパルミテート、コウジ酸及びコウジ酸の誘導体、例えばコウジ酸ジパルミテートが、特に市販の化粧用又は治療用の皮膚及び毛髪ライトニング製剤に用いられている。

最も一般的に用いられる皮膚及び毛髪ライトナーの1つは、ヒドロキノンである。しかしながら、この化合物は、メラノサイトに細胞毒性を有し、皮膚を刺激する。その理由で、その製剤は、例えば、欧州、日本及び南アフリカにおいて化粧品用途にはもはや許可されていない。更に、ヒドロキノンは、酸化に非常に感受性であり、化粧用配合物においてのみかろうじて安定化され得る。

アルブチン(ベータ-アルブチン)は、ヒドロキノングルコシドであり、その場で加水分解して、ヒドロキノンを形成するので、毒物学的用語においてヒドロキノンと同程度は疑問である。

ビタミンC及びアスコルビン酸誘導体は、皮膚に対して不十分な作用のみ有する。更にまた、これらは、チロシナーゼ阻害剤として直接作用せず、それよりもメラニン生合成の中間段階の着色を減少させる。

コウジ酸(5-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-4-ピラノン)は、酵素における銅原子をキレート化することによってその触媒作用を阻害するチロシナーゼ阻害剤である；市販の皮膚及び毛髪ライトニング剤には用いられるが、高感作性を有し、接触アレルギーを引き起こす。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 4 】

本発明の目的は、先行技術の不利な点を改善させるとともに特に、好ましくは皮膚及び/又は毛髪ライトニング活性を達成し、好ましくはチロシナーゼ阻害に基づかない、有効な皮膚及び/又は毛髪ライトニング活性物質、特に皮膚ライトニング活性物質を提供することであった。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 5 】

驚くべきことに、この目的が、式(1)の化合物又は式(1)の化合物の化粧的に許容され得

10

20

30

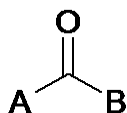
40

50

る塩又はこれらの化合物又はその塩の2つ以上を含有する混合物を用いて達成され得ることが分かった

【0006】

【化1】



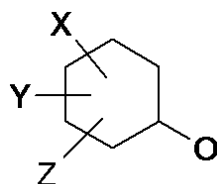
(1)

【0007】

{式中、Aは、

【0008】

【化2】



【0009】

(ここで、X、Y及びZは、各々独立して、水素、C1-C4-アルキル又はC2-C4-アルケニルを示し、

必要により、基X、Y及びZの2つは二環式環構造の形成によって相互に共有結合されて、その二環式環構造において基X、Y及びZの2つが一緒になって好ましくは炭素原子1~4個、好ましくは1~3個を有する基を形成していてもよい)

を示し、

Bは、NR¹R² (ここで、

R¹は水素又は炭素原子1~14個を有する有機基を示し、

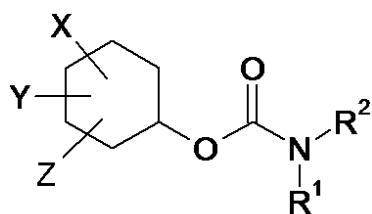
R²は炭素原子1~14個を有する有機基を示し、

必要によりR¹とR²が相互に共有結合して、好ましくは、Bが3~8員環であってもよい)を示す}。

従って、式(1)の化合物は、シクロヘキシルカルバメート(Carb-1)である

【0010】

【化3】



(Carb-1)

【0011】

(ここで、R¹、R²、X、Y及びZは、上文又は下文に示される意味を有する)。

【発明を実施するための形態】

【0012】

当該技術において共通するように、本発明に関連して、置換基X、Y、及びZはいずれの場合においても - 異なる構造式に示されるように - シクロヘキシル環のいかなる位置も、すなわち基Aの酸素に結合したシクロヘキシル-炭素原子に対してイプソ、オルト、メタ又はパラ位で占有することができる。

従って、置換基X、Y、及びZの2つが - イプソ位を除く - 基Aのシクロヘキシル環の同

10

20

30

40

50

じ炭素原子に結合し得ることは明白である。

式(1)の化合物は、顕著な皮膚及び/又は毛髪ライトニング効果を示す。それ故、本発明は、特に皮膚又は毛髪の局所的ライトニングのために、対応する有効な量の式(1)の1つ以上の化合物を含有する化粧用又は医薬用製剤(組成物)に関する。

式(1)の化合物は、構造的にはシクロヘキシルカルバメートのグループに属している。これらの化合物の一部は、先行技術に記載されている。

当該技術において共通するように、本発明に関連して、ある種の化学基の略号、例えば Me = メチル、Et = エチル、Pr = プロピル、Bu = ブチル、Ph = フェニルが用いられる。

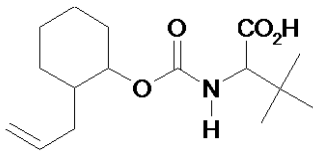
明確にするため、本発明が先行技術に記載され又は開示されている物質それだけに又は物質の混合物それだけにに関するものでないことが強調される。

下記で定義される式(1)、より詳しくは式(Carb-II-R1H)の下記の化合物は、文献に記載されている。

国際公開第2007/016441号パンフレット、同第2008/051514号パンフレット及び同第2008/051475号パンフレットには下記が述べられている

【0013】

【化4】



10

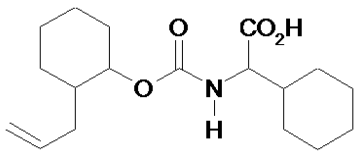
20

【0014】

国際公開第2008/051514号パンフレットには下記が開示されている

【0015】

【化5】



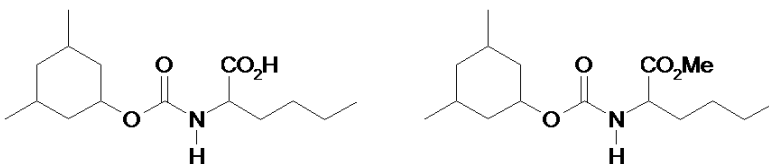
30

【0016】

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2005), 15(9), 2209-2213には下記が記載されている

【0017】

【化6】



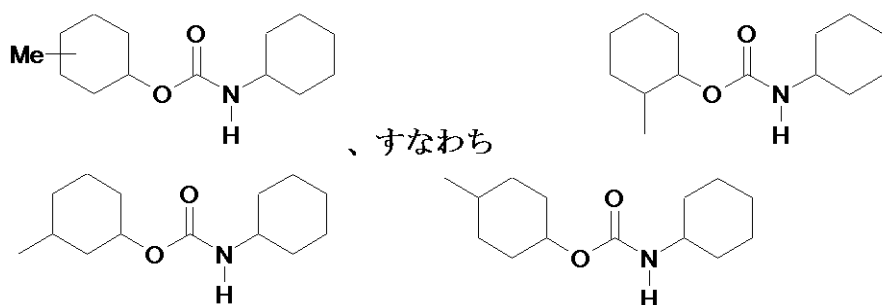
40

【0018】

Organic Preparations and Procedures International (2004), 36(2), 141-149には、下記が記載されている、

【0019】

【化7】



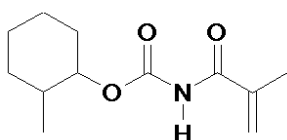
10

【0020】

米国特許第5,892,100号明細書には下記が述べられている

【0021】

【化8】

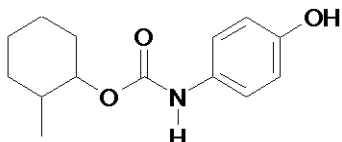


20

特開平06-072036号公報には下記が開示されている

【0022】

【化9】

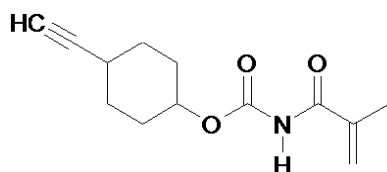


【0023】

特開平04-029964-A号公報には下記が記載されている

【0024】

【化10】



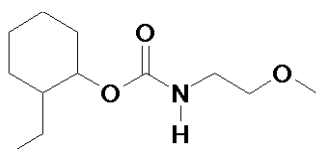
30

【0025】

米国特許第5,260,474号明細書には下記が言及されている

【0026】

【化11】



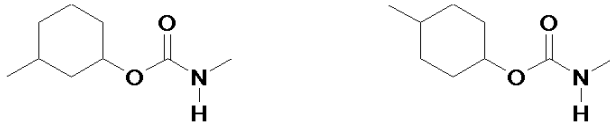
40

【0027】

Doklady - Akademiya Nauk Azerbaidzhanskoi SSR (1980), 36(2), 63-66には下記が記載されている

【0028】

【化12】

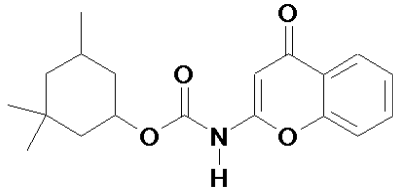


【0029】

仏国特許第2 259 589号明細書には下記が記載されている

【0030】

【化13】



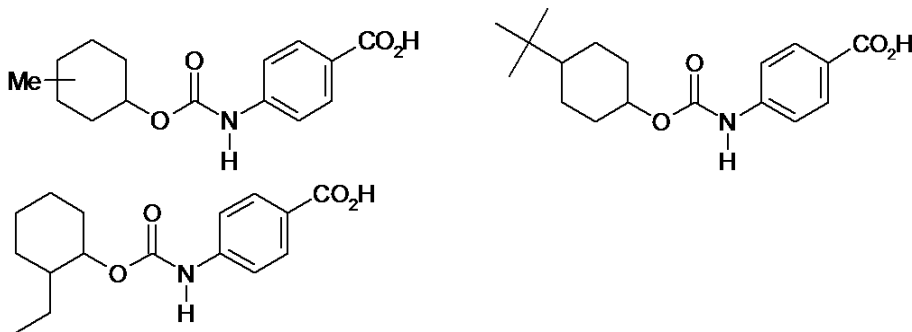
10

【0031】

独国特許出願公開第20 500 87号明細書には下記が開示されている

【0032】

【化14】



20

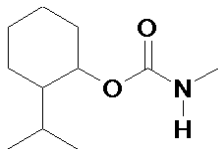
【0033】

Journal of Agricultural and Food Chemistry (1967), 15(6), 1022-1029には下記が記載されている

30

【0034】

【化15】



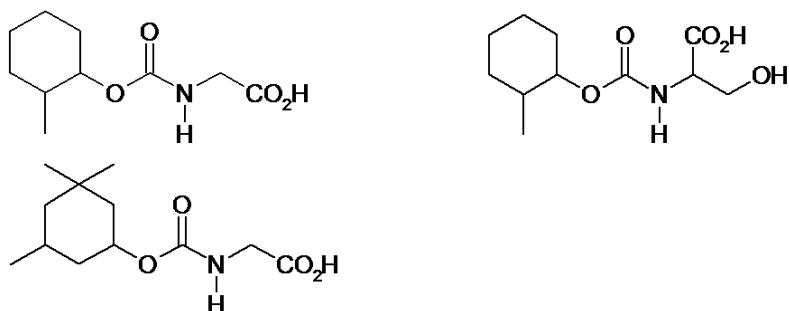
【0035】

Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya (1966), (5), 922-924には下記が開示されている

40

【0036】

【化16】



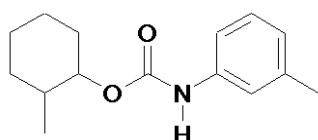
10

【0037】

仏国特許第1 401 219号には下記が述べられている

【0038】

【化17】

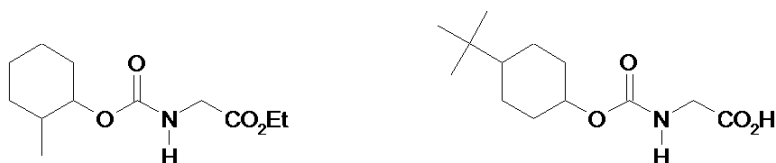


【0039】

Collection of Czechoslovak Chemical Communications (1965), 30(2), 585-598 and 59 20
9-604には下記が記載されている

【0040】

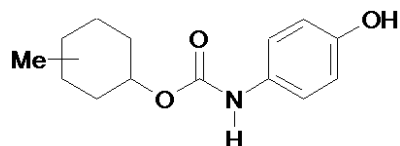
【化18】



Annales Pharmaceutiques Francaises (1958), 16, 408-13 and Journal of Organic C 30
hemistry (1958), 23, 1590-1591には下記が開示されている

【0041】

【化19】



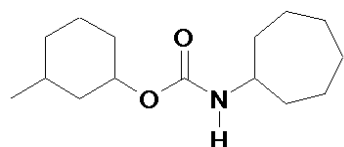
【0042】

Annales Pharmaceutiques Francaises (1958), 16, 408-13には下記が述べられている

【0043】

40

【化20】

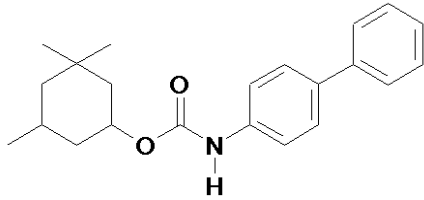


【0044】

Azarbaycan Neft Tasarrufati (1933), (No. 3), 66-75には下記が開示されている

【0045】

【化21】



【0046】

J. Org. Chem. 1981, 46, 2804-2806には、下記が開示されている

【0047】

10

【化22】



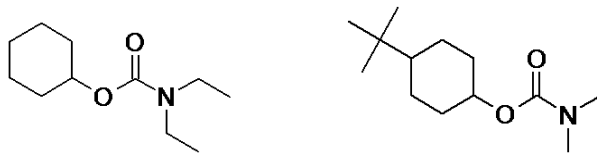
【0048】

国際公開第2004/089880号パンフレットには、下記が開示されている

【0049】

【化23】

20



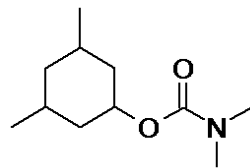
【0050】

Biochemical Pharmacology 1961, 8, 179-191には、下記が記載されている

【0051】

【化24】

30



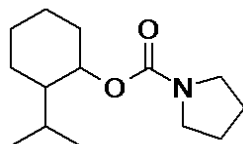
【0052】

下記の化合物が以前に開示されているかは不確かである：

【0053】

【化25】

40



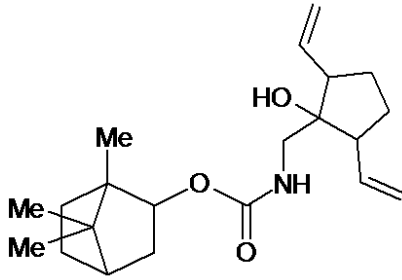
【0054】

従って、用心のため、好ましい実施態様において、前記化合物それだけで本発明によるものであるとはみなされない。

Synthetic Communications 2001, 31(24), 3759-3773には下記が開示されている

【0055】

【化26】



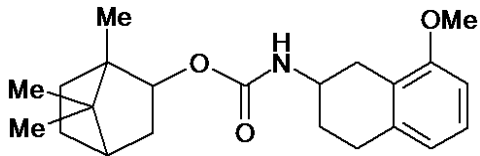
【0056】

10

Journal of Medicinal Chemistry 1983, 26(9), 1215-18には下記が開示されている

【0057】

【化27】



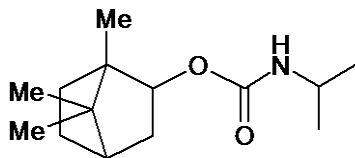
【0058】

Journal of Chromatography 1982, 239, 227-31には、明らかにする下記が開示されている

20

【0059】

【化28】



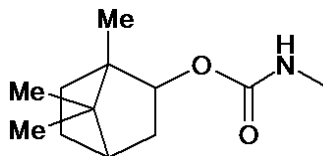
【0060】

Ecotoxicology and Environmental Safety 2008, 71(3), 889-894には下記が開示されている

30

【0061】

【化29】



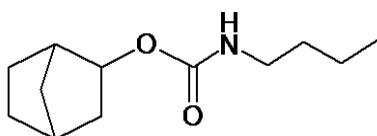
【0062】

Chirality 2010, 22(2), 267-274には下記が開示されている

40

【0063】

【化30】

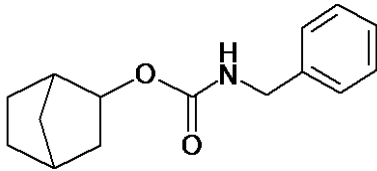


【0064】

Synthesis 1989, (2), 131-132には下記が開示されている

【0065】

【化31】

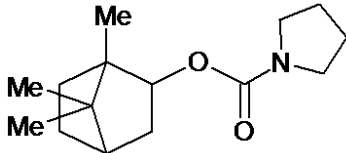


【0066】

米国特許第3,480,663号明細書には、下記が記載されている

【0067】

【化32】

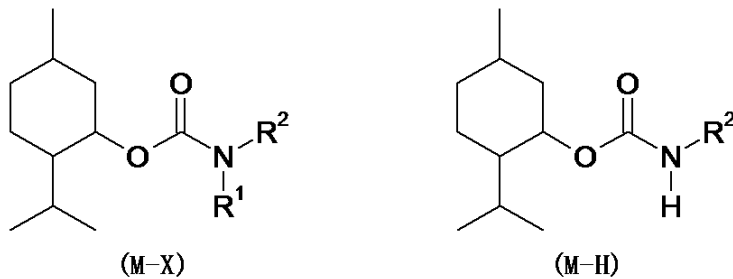


【0068】

式(M-X)及び(M-H)の種々のメンチル-カルバメートは、先行技術に記載されている

【0069】

【化33】



【0070】

(式中、 R^1 及び R^2 は、下文又は上文に示される、より詳しくは下記(Carb-II-R1H)に定義される式(1)の定義の範囲内である)。

また、先行技術には式(1)、(Carb-II)及び(Carb-II-R1H)(ここで、X、Y及びZは、各々Hを示す)のいくつかの化合物が開示されている。

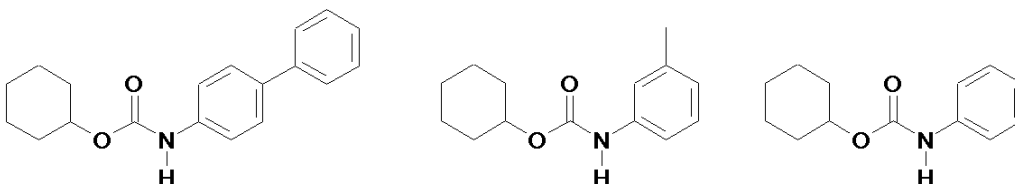
更に、先行技術には式(1)、(Carb-II)、より詳しくは下で定義される式(Carb-II-R1H)(式中、 R^2 はフェニル又はナフチルを示す)のいくつかの化合物が記載されている。

更に、先行技術には下で定義される式(Carb-II)及び(Carb-II-R1H)の一部の二環式カルバメート(式中、基X、Y及びZの2つは、二環式環構造の形成によって相互に共有結合され、 R^2 は-COOH及び/又は=CH₂の基を含有する)が記載されている。

国際公開第2004/033422号パンフレットは、脂肪酸アミド加水分解酵素(FAAH)を阻害する化合物に関するものである。FAAH阻害剤を投与することによって食欲を制御するとともに食欲障害を治療して、それによって、体脂肪又は体重を減少させる方法が記載されている。本発明に関連した国際公開第2004/033422号パンフレットに開示されている個々の化合物は、下記のものだけである：

【0071】

【化34】



10

20

30

40

50

【 0 0 7 2 】

欧州特許第1 284 145号明細書には、ラジカルスカベンジャ及び抗酸化剤としてのN-2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル置換炭酸誘導体の使用が記載されている。欧州特許第1 284 145号明細書には、更に、前記炭酸誘導体を含有する化粧品が記載されている。脂肪細胞の代謝又はヒトの体重に対するこれらの化合物の影響は、そこでは調べられなかった。本発明の式(1)からみて関連の欧州特許第1 284 145号明細書において唯一の明確に言及された化合物は、N-[2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル-O-(1R,3R,4S)-メチル]カルバメートである。欧州特許第1 284 145号明細書によれば、化粧用又は皮膚科用製剤は、更に、スキンライトニング物質を含む場合があり、一例としてコウジ酸、ヒドロキノン又はアルブチンが挙げられている。

10

好ましい実施態様において、本発明の化粧用又は医薬用製剤は、N-[2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル-O-(1R,3R,4S)-メチル]カルバメートを含まない。他の好ましい実施態様において、本発明の式(1)の化合物、より詳しくは式(Carb-II-R1H)の化合物は、R²が2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル-基を示す化合物が除外される。他の好ましい実施態様において、本発明の化粧用又は医薬用製剤は、本発明の式(1)の化合物、より詳しくは式(Carb-II-R1H)の化合物、ここで、R²が2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル-基を示すものを含まない。

国際公開第01/98235号パンフレットには、ラジカルスカベンジャー及び抗酸化剤としてのN-3,4-ジヒドロキシベンジル置換炭酸誘導体の使用が記載されている。国際公開第01/98235号パンフレットには、更に、前記炭酸誘導体を含有する化粧品が記載されている。脂肪細胞又はヒトの体重の代謝に対するこれらの化合物の影響は、そこでは調べられなかった。本発明の式(1)からみた関連の国際公開第01/98235号パンフレットに明確に挙げられた唯一の化合物は、N-(3,4-ジヒドロキシベンジル)-O-(1R,3R,4S)-メンチル]カルバメートである。国際公開第01/98235号パンフレットによれば、化粧用又は皮膚科用製剤は、更に、皮膚ライトニング物質を含み、一例としてコウジ酸、ヒドロキノン又はアルブチンが挙げられている。

20

【 0 0 7 3 】

好ましい実施態様において、本発明の化粧用又は医薬用製剤は、N-[2-(3,4-ジヒドロキシベンジル)-O-(1R,3R,4S)-メチル]カルバメートを含まない。他の好ましい実施態様において、本発明の式(1)の化合物、より詳しくは式(Carb-II-R1H)の化合物は、R²が3,4-ジヒドロキシベンジル-基を示す化合物が除外される。他の好ましい実施態様において、本発明の化粧用又は医薬用製剤は、本発明の式(1)の化合物、より詳しくは式(Carb-II-R1H)の化合物、ここで、R²が3,4-ジヒドロキシベンジル-基を示すものを含まない。

30

好ましい実施態様において、本発明の式(1)の化合物、より詳しくは式(Carb-II-R1H)の化合物は、R²が3,4-ジヒドロキシフェニル-基を示す化合物が除外される。他の好ましい実施態様において、本発明の化粧用又は医薬用製剤は、本発明の式(1)の化合物、より詳しくは式(Carb-II-R1H)の化合物、ここで、R²が3,4-ジヒドロキシフェニル-基を示すものを含まない。

他の好ましい実施態様において、本発明の式(1)の化合物、より詳しくは式(Carb-II-R1H)の化合物は、R²がジヒドロキシフェニル-基を示す化合物が除外される。他の好ましい実施態様において、本発明の化粧用又は医薬用製剤は、本発明の式(1)の化合物、より詳しくは式(Carb-II-R1H)の化合物、ここで、R²がジヒドロキシフェニル-基を示すものを含まない。

40

これまで、本発明に従って用いられる化合物が皮膚及び/又は毛髪化粧的又は治療的ライトニングに適しているという表示がない。

本発明に関連して、化粧的使用又は化粧的方法はいかなる治療的(副)作用も含まない。

本発明に関連して、治療的又は医薬的使用又は方法は、医療とみなされ、必要により化粧的(副)作用を有してもよい。

【 0 0 7 4 】

X、Y、Z、R¹及びR²の意味によっては、式(1)の本発明の化合物は、異なる立体異性体の

50

形で存在してもよく、本発明に関連して立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、シン/アンチ異性体、エンド/エキソ異性体、シス/トランス異性体又はエピマーとして用いられ得る。式(1)の化合物は、本発明に関連して純粋なシス-又はトランス-、シン-又はアンチ-ジアステレオマーの形で又はジアステレオマーの混合物の形で使用し得る。式(1)の化合物は、また、本発明に関連して純粋なエナンチオマーの形で又はエナンチオマーの混合物の形で使用し得るが、後者の場合にはラセミ化合物が好ましい。

R¹が水素を示さない場合、R¹及びR²は、相互に独立して、好ましくは、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アルキニル、シクロアルキルアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキルアリール、シクロアルケニルアリール、シクロアルキルヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルアリール、ヘテロアルケニルアリール、ヘテロシクロアルケニルヘテロアリール及びヘテロアリールアルキルからなる基より選ばれる必要により置換されていてもよい基を示す。

10

【0075】

R¹が水素を示さない場合、R¹及びR²は、相互に独立して、より好ましくは、必要により置換されていてもよい基C₁-C₁₄-アルキル、C₁-C₁₄-ヘテロアルキル、C₃-C₁₄-シクロアルキル、C₄-C₁₄-シクロアルキルアルキル、C₂-C₁₄-アルケニル、C₃-C₁₄-シクロアルケニル、C₄-C₁₄-シクロアルケニルアルキル、C₂-C₁₄-アルキニル、C₅-C₁₄-シクロアルキルアルキニル、C₃-C₁₄-アリール、C₂-C₁₄-ヘテロアリール、C₄-C₁₄-アリールアルキル、C₈-C₁₄-シクロアルキルアリール、C₈-C₁₄-シクロアルケニルアリール、C₅-C₁₄-シクロアルキルヘテロアリール、C₈-C₁₄-ヘテロシクロアルキルアリール、C₈-C₁₄-ヘテロシクロアルケニルアリール、C₈-C₁₄-ヘテロシクロアルケニルヘテロアリール及びC₃-C₁₄-ヘテロアリールアルキルを示す。

20

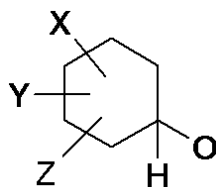
本発明に関連したヘテロアルキル基、ヘテロアリール基、シクロアルキルヘテロアリール基、ヘテロシクロアルキルアリール基、ヘテロシクロアルケニルヘテロアリール基、ヘテロシクロアルケニルヘテロアリール基及びヘテロアリールアルキル基は、好ましくは、O、S及び/又はNからなる基より独立して選ばれる少なくとも1つのヘテロ原子を含有し、必要により4つのヘテロ原子まで含有してもよい。O、S及び/又はNからなる基より独立して選ばれる1、2又は3つのヘテロ原子を含有するヘテロアルキル基、ヘテロアリール基、シクロアルキルヘテロアリール基、ヘテロシクロアルキルアリール基、ヘテロシクロアルケニルアリール基、ヘテロシクロアルケニルヘテロアリール基及びヘテロアリールアルキル基が好ましい。

30

好ましくは、置換基X、Y、及びZは、いずれの場合においても、カルバメート基の酸素に結合されるシクロヘキシル-炭素原子にオルト、メタ又はパラ位でシクロヘキシル環の所望の位置を占有する。従って、好ましくは、Aは下記を示す

【0076】

【化35】



40

【0077】

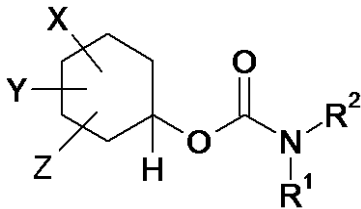
(ここで、X、Y及びZは、上文又は下文に示される意味を有する)。

式(1)の対応する好ましい化合物は、式(Carb-II)のシクロヘキシルカルバメートである

:

【0078】

【化36】



(Carb-II)

【0079】

(式中、 R^1 、 R^2 、 X 、 Y 及び Z は、上文又は下文に示される意味を有する)。

10

置換基 X 、 Y 及び Z は、相互に独立して、好ましくは、水素、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、エテニル、プロパ-2-エン-1-イル、プロパ-1-エン-1-イル、プロパ-1-エン-2-イル、ブタ-1-エン-1-イル、ブタ-1-エン-2-イル、ブタ-1-エン-3-イル、ブタ-2-エン-1-イル、ブタ-3-エン-1-イル、ブタ-2-エン-2-イル、2-メチルプロパ-1-エン-1-イル又は2-メチルプロパ-2-エン-1-イルを示す。

好ましい実施態様において、置換基 X 、 Y 及び Z は、相互に独立して、水素又は C_1 - C_4 -アルキルを示す。他の好ましい実施態様において、置換基 X 、 Y 及び Z の少なくとも1つは C_1 - C_4 -アルキルを示し、すなわち、置換基 X 、 Y 及び Z の少なくとも1つは水素を示していない。

他の好ましい実施態様において、置換基 X 、 Y 及び Z の2つは、相互に独立して、水素又は C_1 - C_4 -アルキルを示し、置換基 X 、 Y 及び Z の少なくとも1つは C_1 - C_4 -アルキルを示す。

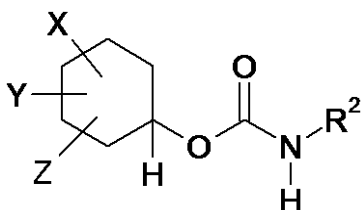
20

一実施態様において、式(I)、(Carb-I)及び(Carb-II)の好ましい化合物において、 R^1 は、水素を示す。我々の調査において、これらの化合物は、一般に皮膚に関して良好～優良な活性及び効力及び/又はライトニングを有することがわかった。

従って、一実施態様において、式(I)のより好ましい化合物は、式(Carb-II-R1H)のシクロヘキシルカルバメートである：

【0080】

【化37】



(Carb-II-R1H)

【0081】

(式中、 X 、 Y 及び Z は、上文又は下文に示される意味を有する)。

式(I)の好ましい化合物(Carb-I)、(Carb-II)及び(Carb-II-R1H)(下記に定義されている)において、 R^2 は、炭素原子1~12個を有する有機基、好ましくは炭素原子1~10個を有する有機基、より好ましくは炭素原子1~8個を有する有機基を示す。

40

式(I)、(Carb-I)、(Carb-II)及び(Carb-II-R1H)のより好ましい化合物において、 R^2 は、必要により置換されていてもよい基 C_1 - C_{10} -アルキル、 C_1 - C_{10} -ヘテロアルキル、 C_3 - C_{10} -シクロアルキル、 C_4 - C_{10} -シクロアルキルアルキル、 C_2 - C_{10} -アルケニル、 C_3 - C_{10} -シクロアルケニル、 C_4 - C_{10} -シクロアルケニルアルキル、 C_2 - C_{10} -アルキニル、 C_5 - C_{10} -シクロアルキルアルキニル、 C_3 - C_{10} -アリール、 C_2 - C_{10} -ヘテロアリール、 C_4 - C_{10} -アリールアルキル、 C_8 - C_{10} -シクロアルキルアリール、 C_8 - C_{10} -シクロアルケニルアリール、 C_5 - C_{10} -シクロアルキルヘテロアリール、 C_8 - C_{10} -ヘテロシクロアルキルアリール、 C_8 - C_{10} -ヘテロシクロアルケニルアリール、 C_8 - C_{10} -ヘテロシクロアルケニルヘテロアリール及び C_3 - C_{10} -ヘテロアリールアルキルを示す。

式(I)、(Carb-I)、(Carb-II)及び(Carb-II-R1H)の最も好ましい化合物において、 R^2 は

50

、C₁-C₈-アルキル、C₃-C₈-シクロアルキル、C₄-C₁₂-シクロアルキルアルキル、C₂-C₈-アルケニル、C₃-C₈-シクロアルケニル、C₄-C₈-シクロアルケニルアルキル、C₃-C₈-アリール、C₂-C₈-ヘテロアリール、C₄-C₈-アリールアルキル、C₅-C₈-シクロアルキルヘテロアリール及びC₄-C₈-ヘテロアリールアルキルからなる基より選ばれる必要により置換されているもよい基を示す。

基R¹及び/又はR²が置換される場合には、R¹及び/又はR²は、各々、1つ以上のヘテロ原子、好ましくは、O、S、N、Si及びFからなる群より独立して選ばれるヘテロ原子を含有し得る。ヘテロ原子がO、S及びNからなる群より選ばれる場合には、基R¹及び/又はR²は、各々好ましくは、O、S及び/又はNからなる群より独立して選ばれる1、2又は3つのヘテロ原子を含有する。

10

【0082】

基R¹及び/又はR²が置換される場合には、以下の置換基が好ましい:

ヒドロキシル、

フルオライド、

C₁-C₈-アルキル、好ましくはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、

C₃-C₁₂-シクロアルキル、好ましくはシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチル、シクロドデシル、

C₂-C₈-アルキニル、好ましくはエチニル、プロピニル、

C₁-C₈-ペルフルオロアルキル、好ましくはトリフルオロメチル、ノナフルオロブチル、

20

C₁-C₈-アルコキシ、好ましくはメトキシ、エトキシ、n-プロキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、

C₃-C₈-シクロアルコキシ、好ましくはC₃-シクロアルコキシ、C₅-シクロアルコキシ、C₆-シクロアルコキシ、C₈-シクロアルコキシ、

C₁-C₁₀-アルコキシアルキル、ここで、1~3つのCH₂基は酸素で置換されている、好ましくは-[O-CH₂-CH₂-]_v-Q又は-[O-CH₂-CHMe-]_v-Q(ここで、QはOH又はCH₃であり、vは1から3までの整数を示す)、

C₁-C₄-アシル、好ましくはアセチル、

C₁-C₄-アセタール、好ましくはジメチルアセタール、ジエチルアセタール又はメチレンジオキシ基-O-CH₂-O-

30

C₁-C₄-カルボキシル、好ましくはCO₂Me、CO₂Et、CO₂iso-Pr、CO₂tert-Bu、

C₁-C₄-アシルオキシ、好ましくはアセチルオキシ、

Si₁-Si₁₀-シリル、及び

Si₁-Si₃₀-シロキシ又はポリシロキシ。

【0083】

式(1)の化合物の好ましい化粧的に又は医薬的に許容され得る塩は、1つ以上の対イオン(反対に作用するカチオンに)がNa⁺、K⁺、NH₄⁺、トリアルキルアンモニウムNHRⁱ₃⁺、Ca²⁺、Mg²⁺、Zn²⁺及びAl³⁺からなる群より選ばれるものである。

トリアルキルアンモニウムNHRⁱ₃⁺において、好ましくはRⁱはその他の基Rⁱと各々独立して、C-原子1~30個、好ましくはC-原子4~22個を有するアルキル基を示す。

40

特に好ましい対イオンは、Na⁺、K⁺、Ca²⁺及び/又はMg²⁺である。

式(1)の2つの異なる化合物が混合物として用いられる場合、2つの化合物の質量比は、一般的には10:1から1:10までの範囲で、好ましくは5:1から1:5までの範囲で、より好ましくは3:1から1:3までの範囲で選ばれ、対イオンが存在する場合には、塩の場合には含まれない。

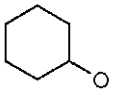
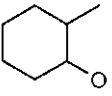
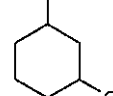
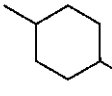
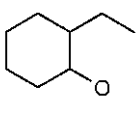
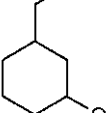
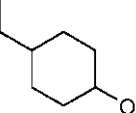
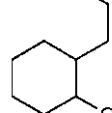
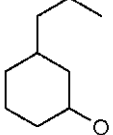
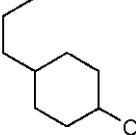
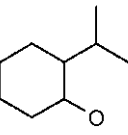
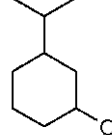
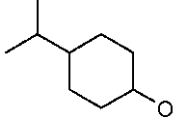
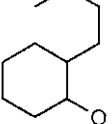
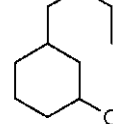
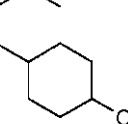
本発明に関連して、構造式における波線は、二重結合が(E)又は(Z)配置にあり得ることを意味する。

式(1)、(Carb-I)、(Carb-II)及び(Carb-II-R1H)の好ましい化合物は、Aが以下のリスト「Cy0」より選ばれる基を示すものである:

【0084】

50

【化 3 8】

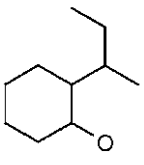
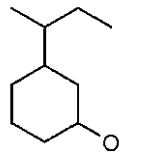
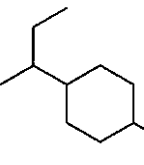
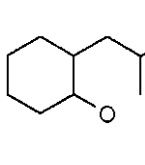
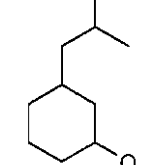
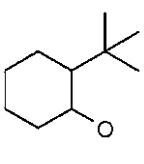
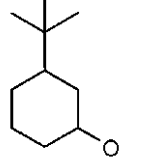
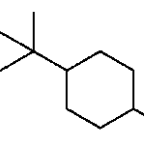
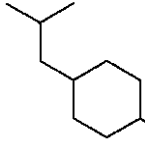
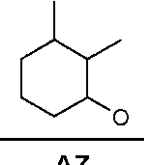
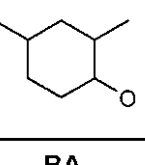
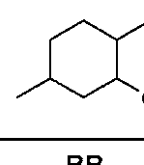
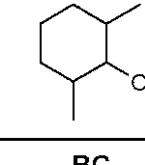
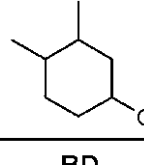
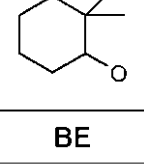
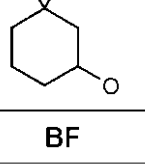
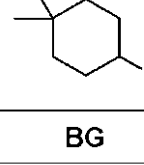
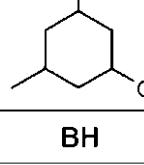
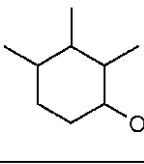
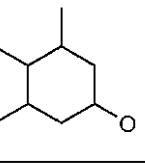
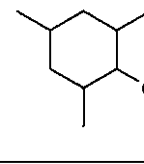
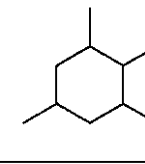
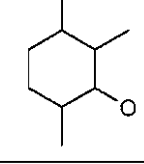
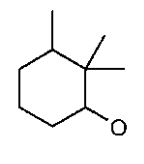
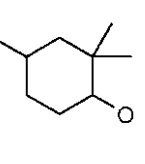
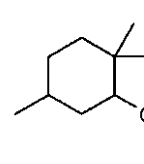
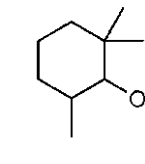
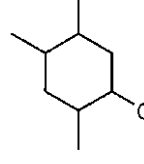
			
AA	AB	AC	AD
			
AE	AF	AG	AH
			
AI	AJ	AK	AL
			
AM	AN	AO	AP

10

20

【 0 0 8 5 】

【化 3 9】

				
AQ	AR	AS	AT	AU
				
AV	AW	AX	AY	
				
AZ	BA	BB	BC	BD
				
BE	BF	BG		BH
				
BI	BJ	BK	BL	BM
				
BN	BO	BP	BQ	BR

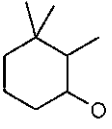
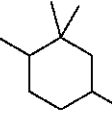
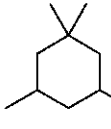
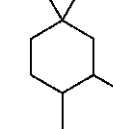
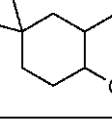
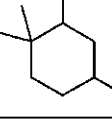
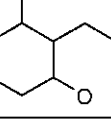
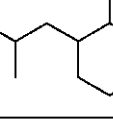
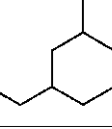
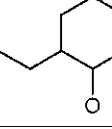
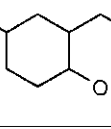
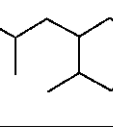
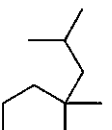
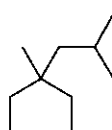
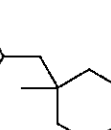
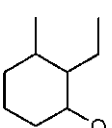
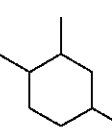
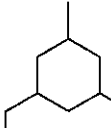
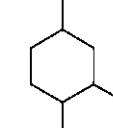
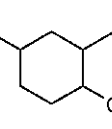
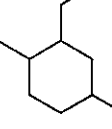
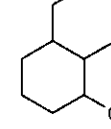
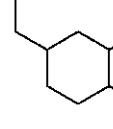
10

20

30

【 0 0 8 6 】

【化40】

			
BS	BT	BU	BV
			
BW	BX	BY	BZ
			
CA	CB	CC	CD
			
CE	CF	CG	
			
CH	CI	CJ	CK
			
CL	CM	CN	CO

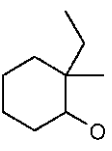
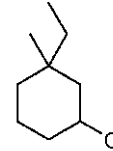
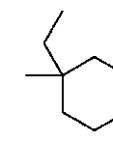
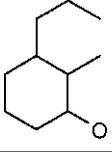
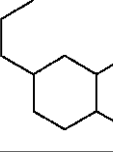
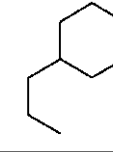
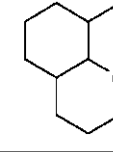
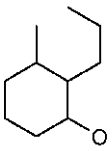
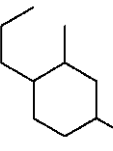
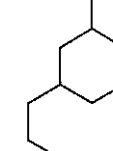
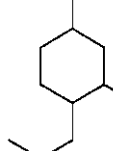
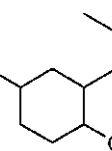
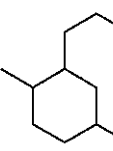
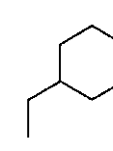
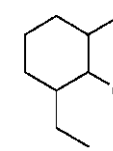
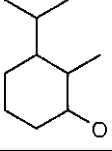
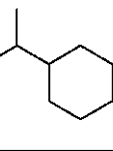
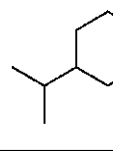
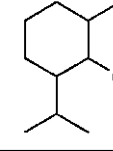
10

20

30

【0087】

【化 4 1】

			
CP	CQ	CR	
			
CS	CT	CU	CV
			
CW	CX	CY	CZ
			
DA	DB	DC	DD
			
DE	DF	DG	DH

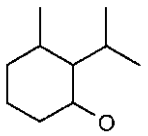
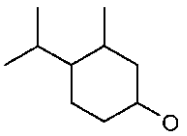
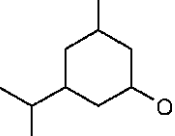
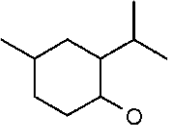
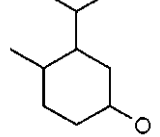
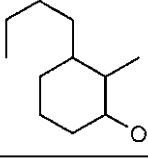
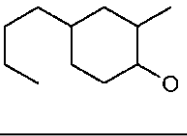
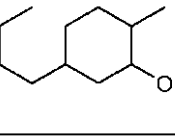
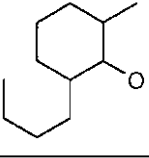
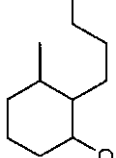
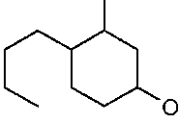
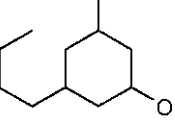
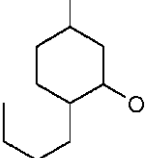
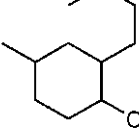
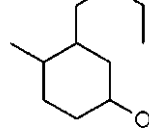
10

20

30

【 0 0 8 8 】

【化 4 2】

			
DI	DJ	DK	
			
DL	DM		
			
DN	DO	DP	DQ
			
DR	DS	DT	DU
			
DV	DW		

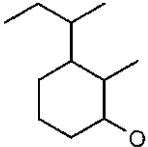
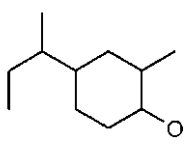
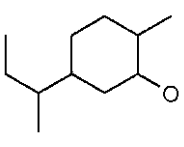
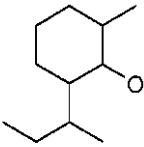
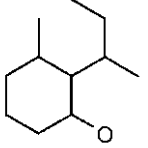
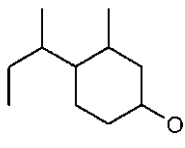
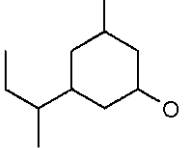
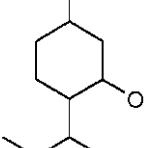
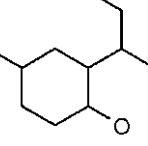
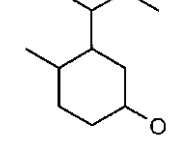
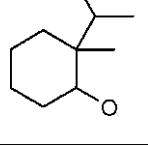
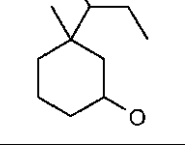
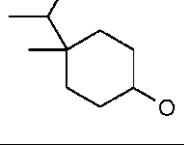
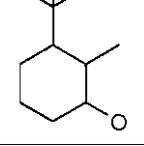
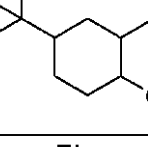
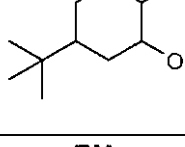
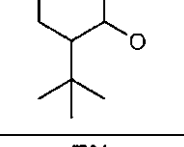
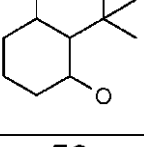
10

20

30

【 0 0 8 9 】

【化43】

			
DX	DY	DZ	EA
			
EB	EC	ED	EE
			
EF	EG		
			
EH	EI	EJ	EK
			
EL	EM	EN	EO

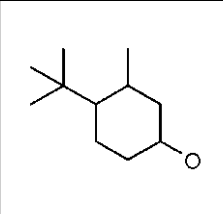
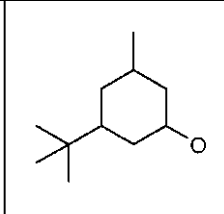
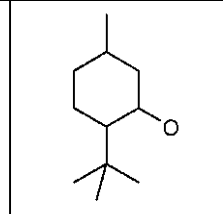
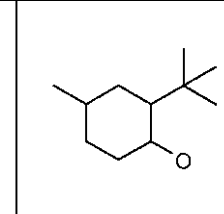
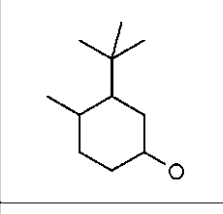
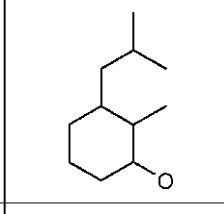
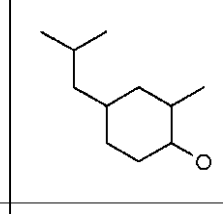
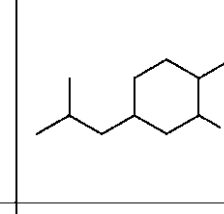
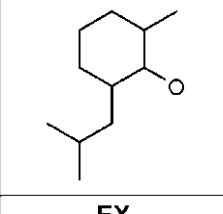
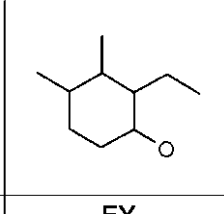
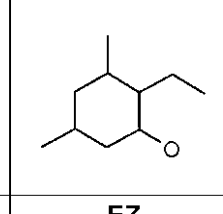
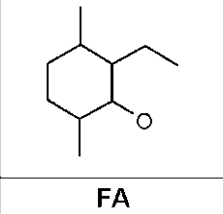
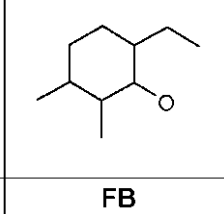
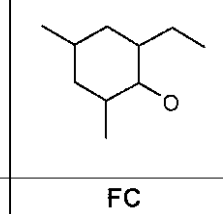
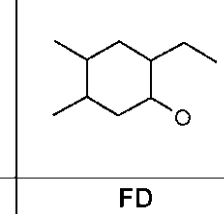
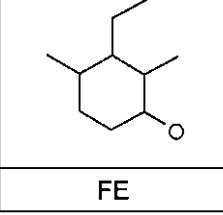
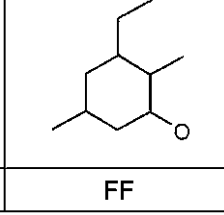
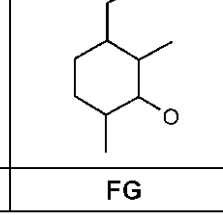
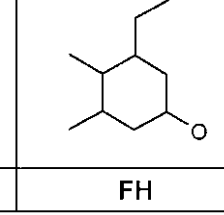
10

20

30

【0090】

【化 4 4】

			
EP	EQ	ER	ES
			
ET	EU	EV	EW
			
EX	EY	EZ	
			
FA	FB	FC	FD
			
FE	FF	FG	FH

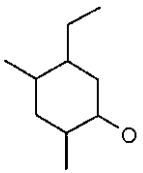
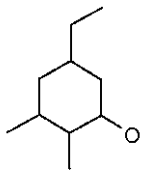
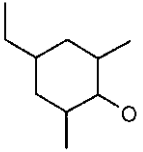
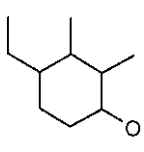
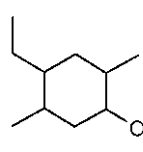
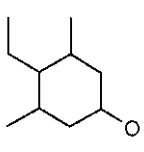
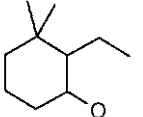
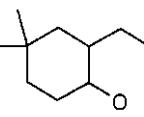
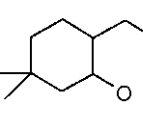
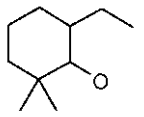
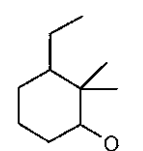
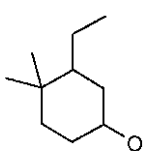
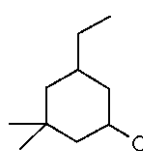
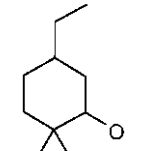
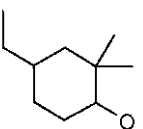
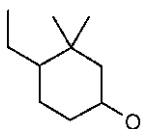
10

20

30

【 0 0 9 1 】

【化45】

			
FI			FJ
			
FK	FL	FM	FN
			
FO	FP	FQ	FR
			
FS	FT	FU	FV
			
FW	FX		

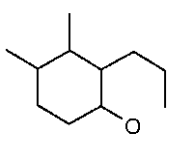
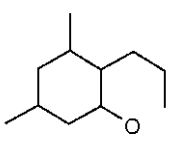
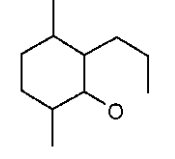
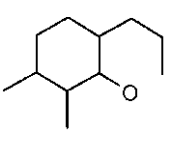
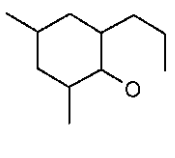
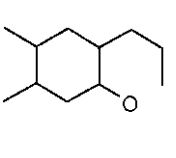
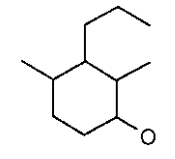
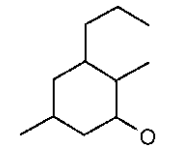
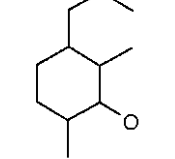
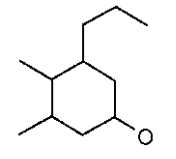
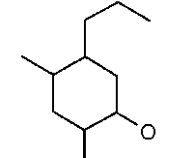
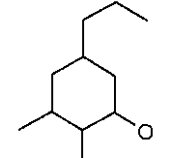
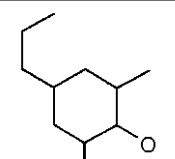
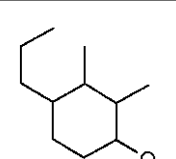
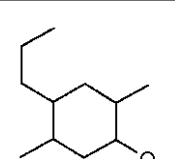
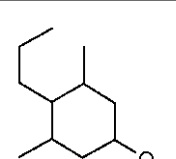
10

20

30

【0092】

【化46】

			
FY	FZ	GA	GB
			
GC			GD
			
GE	GF	GG	GH
			
GI			GJ
			
GK	GL	GM	GN

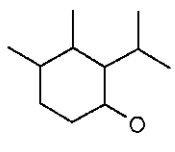
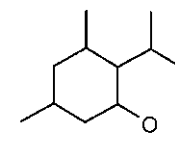
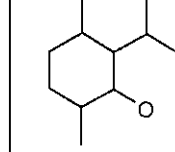
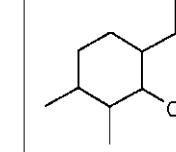
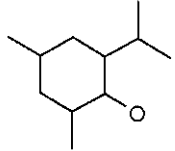
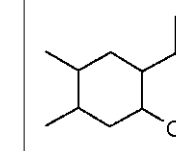
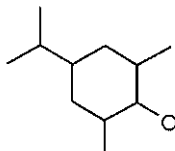
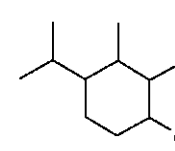
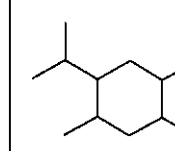
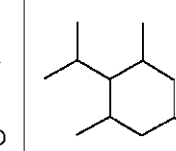
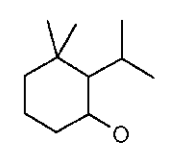
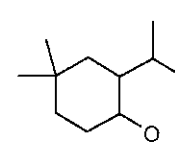
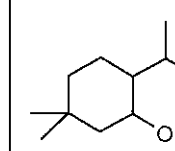
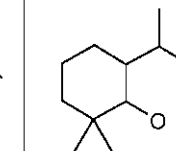
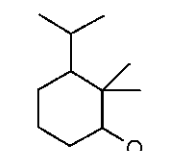
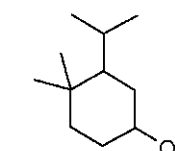
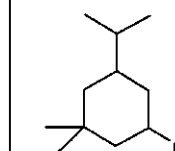
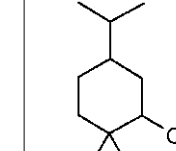
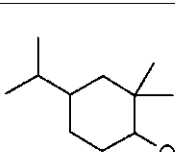
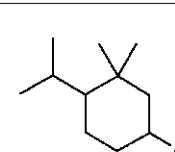
10

20

30

【0093】

【化 4 7】

			
GO	GP	GQ	GR
			
GS			GT
			
GU	GV	GW	GX
			
GY	GZ	HA	HB
			
HC	HD	HE	HF
			
HG	HH		

10

20

30

【 0 0 9 4 】

【化48】

HI	HJ	HK	HL
HM	HN	HO	HP
HQ	HR	HS	
	HT	HU	HV

10

20

【0095】

【化49】

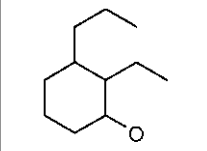
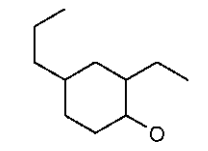
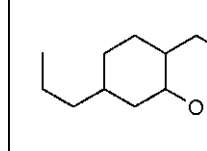
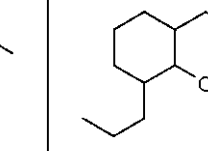
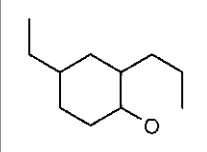
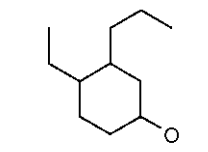
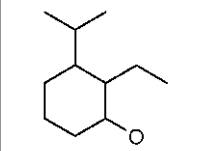
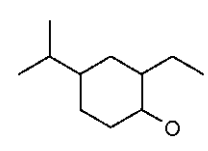
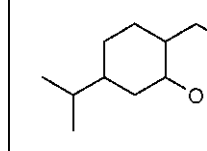
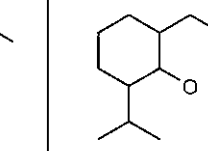
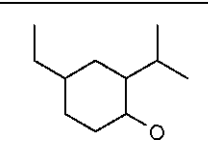
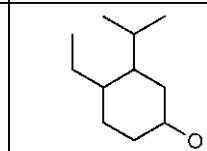
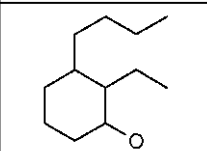
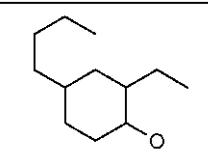
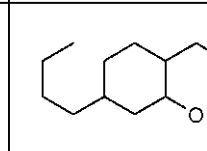
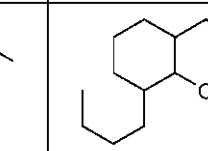
HW	HX	HY
HZ	IA	IB
IC	ID	IE

30

40

【0096】

【化50】

			
IF	IG	IH	II
			
IJ	IK		
			
IL	IM	IN	IO
			
	IP	IQ	
			
IR	IS	IT	IU

10

20

【0097】

30

【化 5 1】

IV	IW	IX	IY
IZ	JA	JB	JC
JD	JE	JF	JG
JH	JI		
	JJ	JK	JL

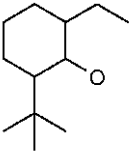
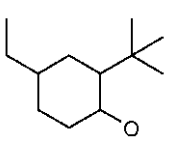
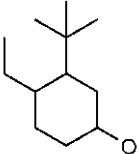
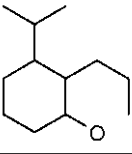
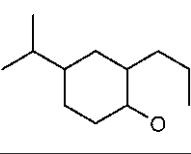
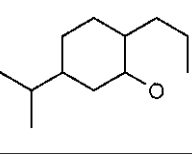
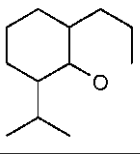
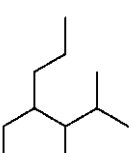
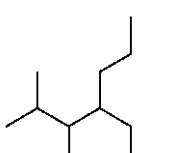
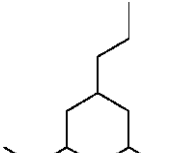
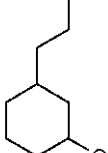
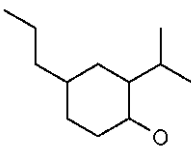
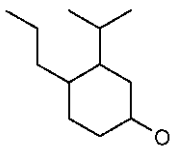
10

20

30

【 0 0 9 8 】

【化52】

			
JM	JN	JO	
			
JP	JQ	JR	JS
			
JT	JU	JV	JW
			
JX	JY		

10

20

【0099】

【化53】

JZ	KA	KB	KC
KD	KE	KF	KG
KH	KI	KJ	KK
KL	KM	KN	KO

【0100】

【化54】

KP	KQ	KR	KS
KT	KU		
KV	KW	KX	KY

10

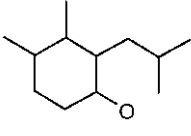
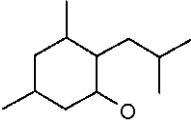
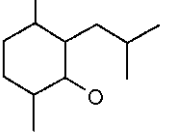
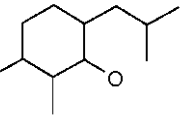
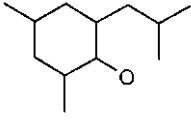
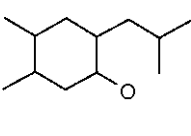
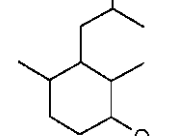
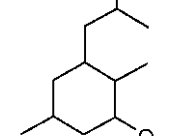
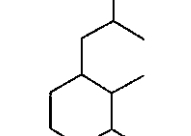
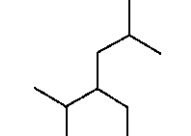
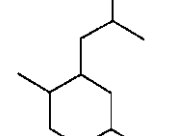
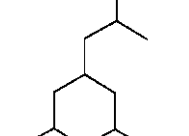
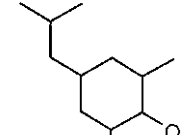
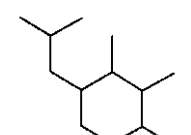
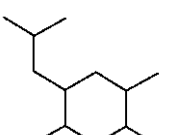
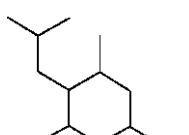
20

30

40

50

【 0 1 0 1 】
【 化 5 5 】

			
KZ	LA	LB	LC
			
LD	LE	LF	LG
			
LH	LI	LJ	LK
			
LL	LM	LN	LO

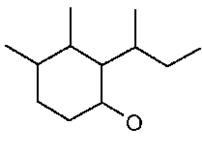
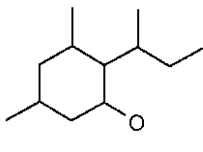
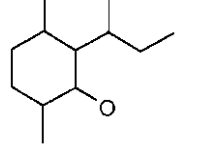
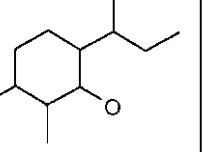
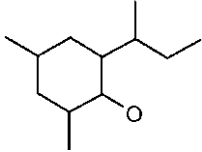
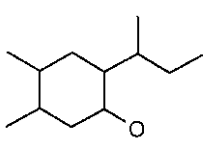
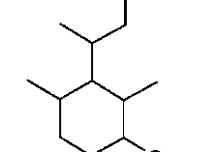
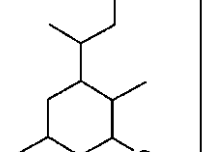
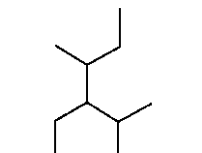
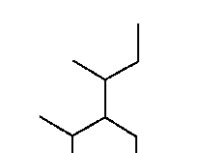
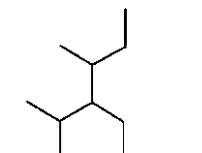
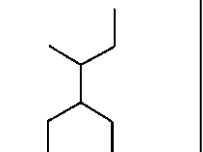
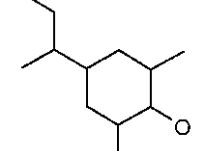
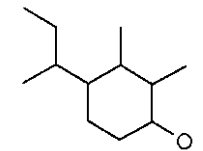
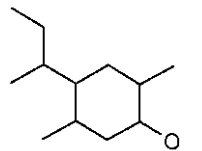
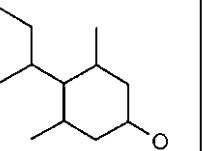
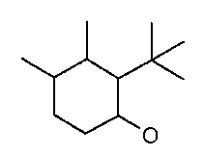
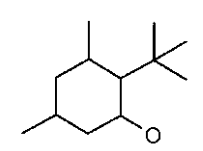
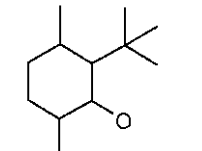
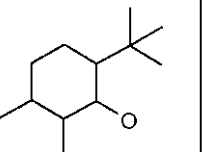
10

20

【 0 1 0 2 】

30

【化56】

			
LP	LQ	LR	LS
			
LT	LU	LV	LW
			
LX	LY	LZ	MA
			
MB	MC	MD	ME
			
MF	MG	MH	MI

10

20

30

【0103】

【化57】

MJ	MK	ML	MM
MN	MO	MP	MQ
MR	MS	MT	MU
MV	MW	MX	MY
MZ	NA		

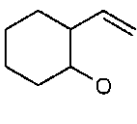
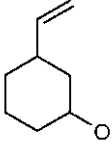
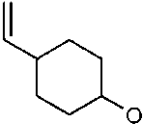
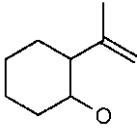
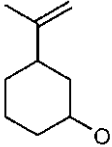
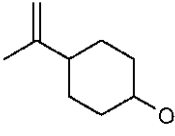
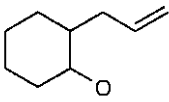
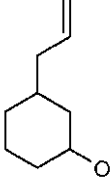
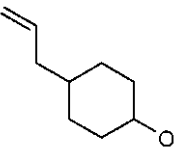
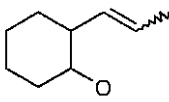
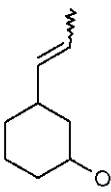
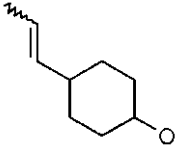
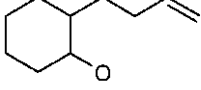
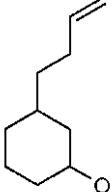
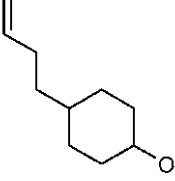
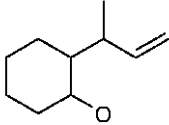
10

20

30

【0104】

【化58】

			
NB	NC	ND	
			
NE	NF	NG	
			
NH	NI	NJ	NK
			
NL	NM		
			
NN	NO	NP	NQ

10

20

30

【0105】

【化59】

NR	NS	NT	NU
NV	NW	NX	NY
NZ	OA	OB	
OC	OD	OE	
OF	OG	OH	

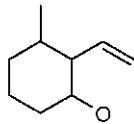
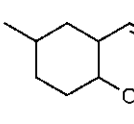
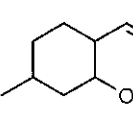
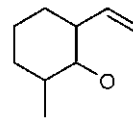
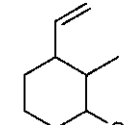
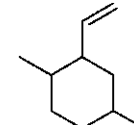
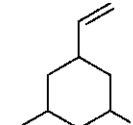
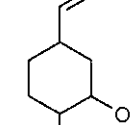
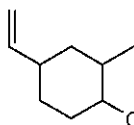
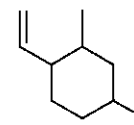
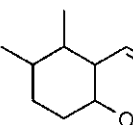
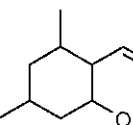
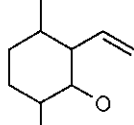
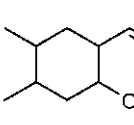
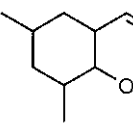
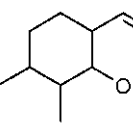
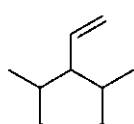
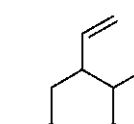
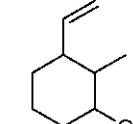
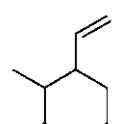
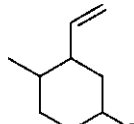
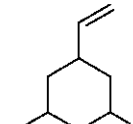
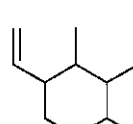
10

20

30

【0106】

【化60】

			
OI	OJ	OK	OL
			
OM	ON	OO	OP
			
OQ	OR	OS	OT
			
OU	OV	OW	OX
			
OY	OZ	PA	PB
			
PC		PD	PE

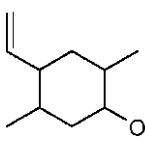
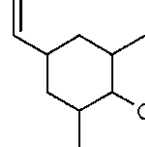
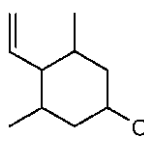
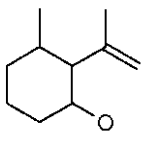
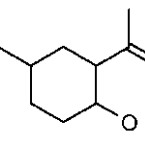
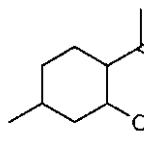
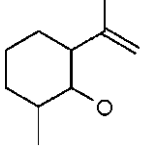
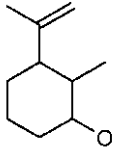
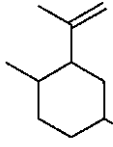
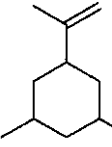
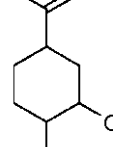
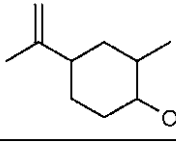
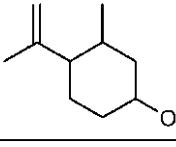
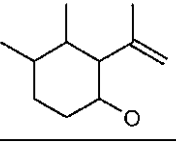
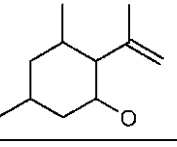
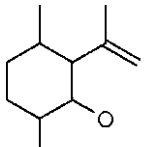
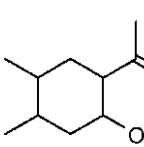
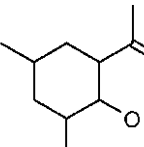
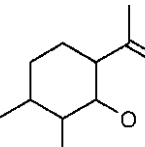
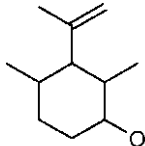
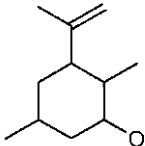
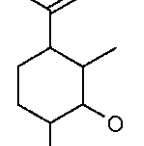
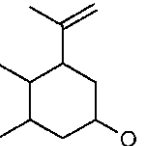
10

20

30

【0107】

【化 6 1】

			
PF	PG	PH	
			
PI	PJ	PK	PL
			
PM	PN	PO	PP
			
PQ	PR	PS	PT
			
PU	PV	PW	PX
			
PY	PZ	QA	QB

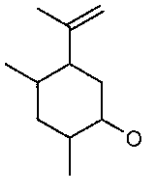
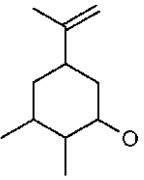
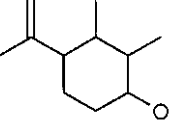
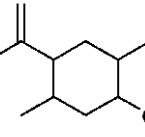
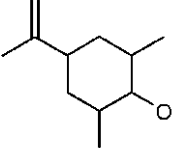
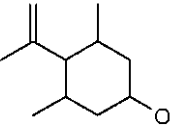
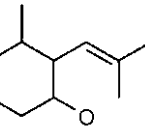
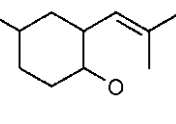
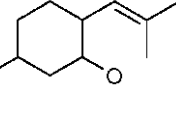
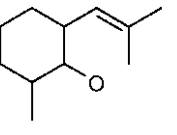
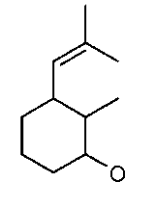
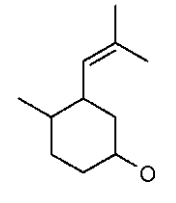
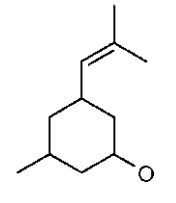
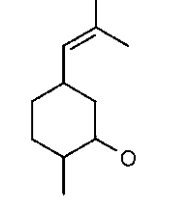
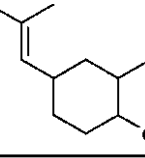
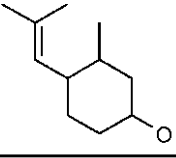
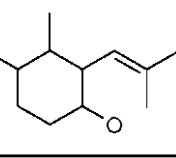
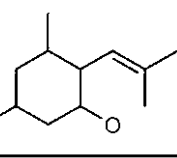
10

20

30

【 0 1 0 8 】

【化 6 2】

			
QC		QD	QE
			
QF	QG	QH	
			
QI	QJ	QK	QL
			
QM	QN	QO	QP
			
QQ	QR	QS	QT

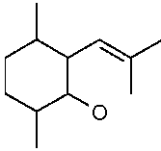
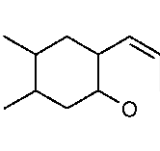
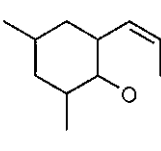
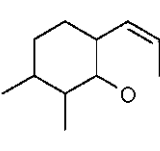
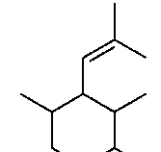
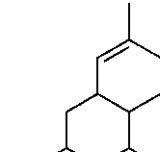
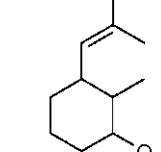
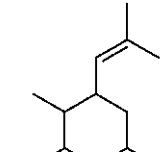
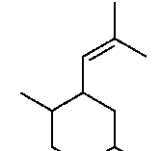
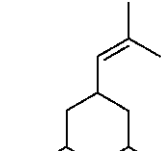
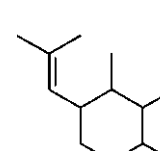
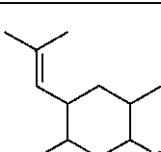
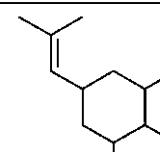
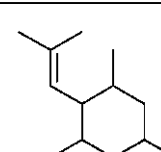
10

20

30

【 0 1 0 9 】

【化 6 3】

			
QU	QV	QW	QX
			
QY	QZ	RA	RB
			
RC		RD	RE
			
RF	RG	RH	

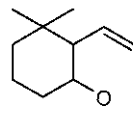
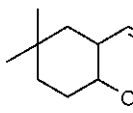
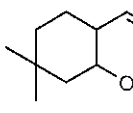
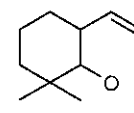
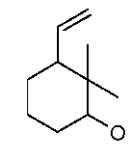
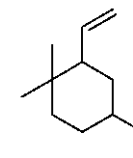
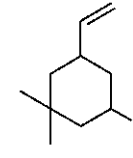
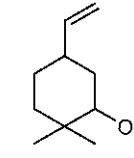
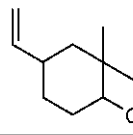
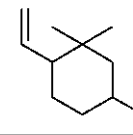
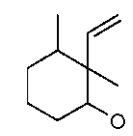
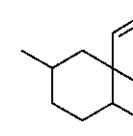
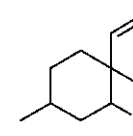
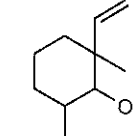
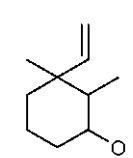
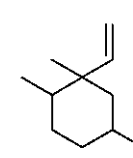
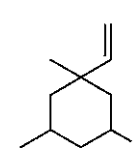
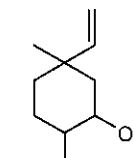
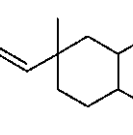
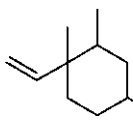
10

20

【 0 1 1 0 】

30

【化 6 4】

			
RI	RJ	RK	RL
			
RM	RN	RO	RP
			
RQ	RR		
			
RS	RT	RU	RV
			
RW	RX	RY	RZ
			
SA	SB		

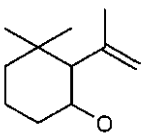
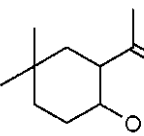
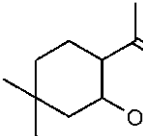
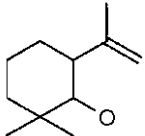
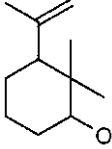
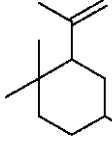
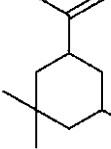
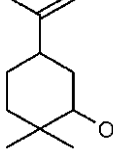
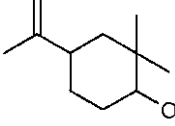
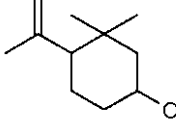
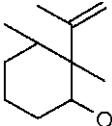
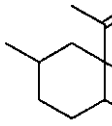
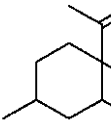
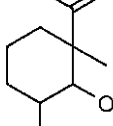
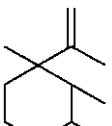
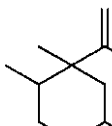
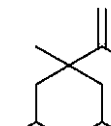
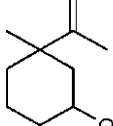
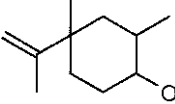
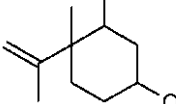
10

20

30

【 0 1 1 1 】

【化 6 5】

			
SC	SD	SE	SF
			
SG	SH	SI	SJ
			
SK	SL		
			
SM	SN	SO	SP
			
SQ	SR	SS	ST
			
SU	SV		

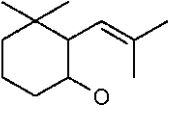
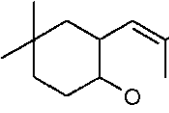
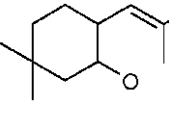
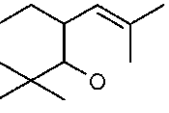
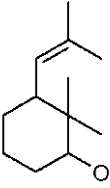
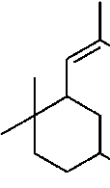
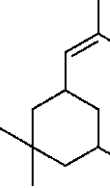
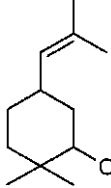
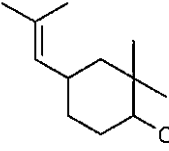
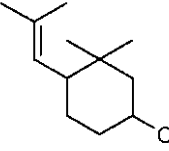
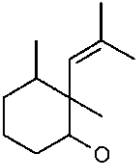
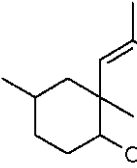
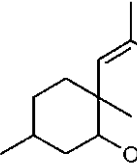
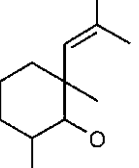
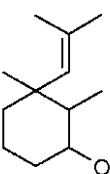
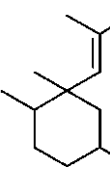
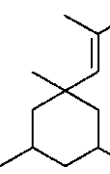
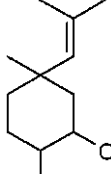
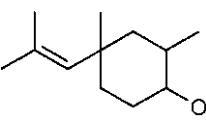
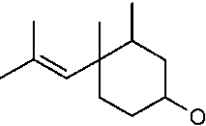
10

20

30

【 0 1 1 2 】

【化 6 6】

			
SW	SX	SY	SZ
			
TA	TB	TC	TD
			
TE	TF		
			
TG	TH	TI	TJ
			
TK	TL	TM	TN
			
TO	TP		

10

20

30

【 0 1 1 3 】

【化67】

TQ	TR	TS	TT
TU	TV	TW	TX
TY	TZ	UA	

10

【0114】

式(I)、(Carb-I)、(Carb-II)及び(Carb-II-R1H)の好ましい化合物は、Bが NR^1R^2 を示すものであり、ここで、好ましくは、 R^1 は水素を示し、 NR^2 は以下のリスト「N」より選ばれる基である：

20

【0115】

【化68】

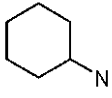
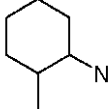
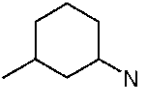
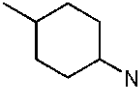
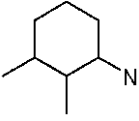
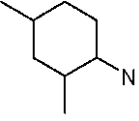
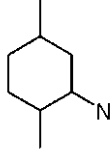
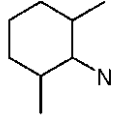
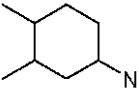
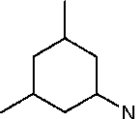
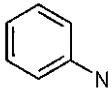
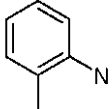
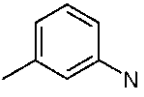
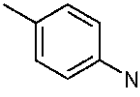
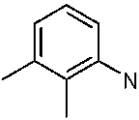
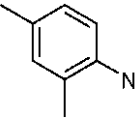
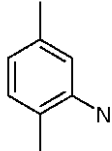
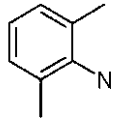
1	2	3	4
5	6	7	8
9	10	11	12
13	14	15	16
17	18	19	20
21	22	23	24

30

40

【0116】

【化 6 9】

			
25	26	27	28
			
29	30	31	32
			
33	34		
			
35	36	37	38
			
39	40	41	42

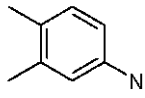
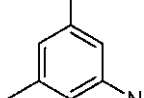
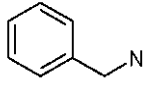
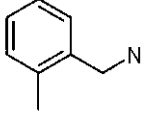
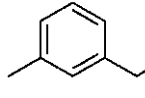
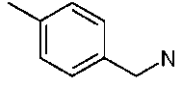
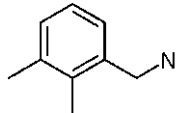
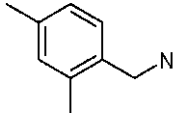
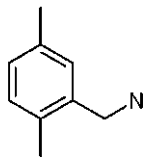
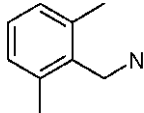
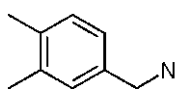
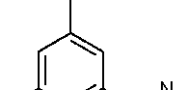
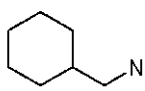
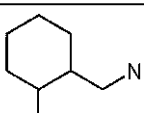
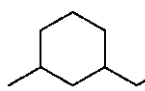
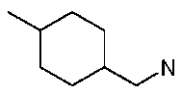
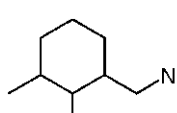
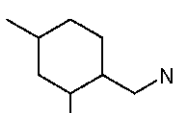
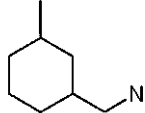
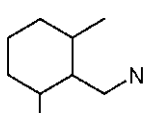
10

20

【 0 1 1 7 】

30

【化70】

			
43	44		
			
45	46	47	48
			
49	50	51	52
			
53	54		
			
55	56	57	58
			
59	60	61	62

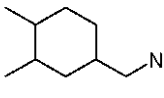
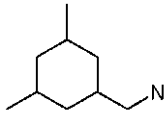

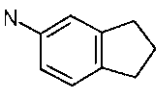
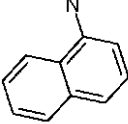
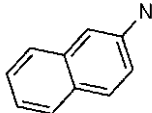


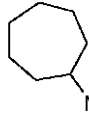
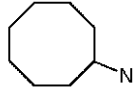
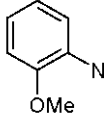
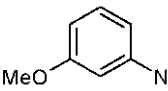
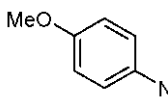
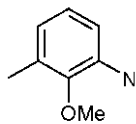
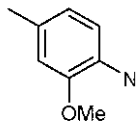
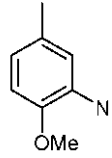
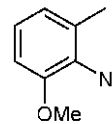
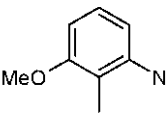
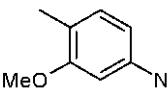
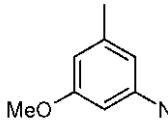
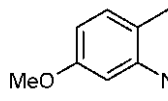
10

20

30

【0118】

【化 7 1】

			
63	64		
			
65	66	67	68
			
69	70	71	72
			
73	74	75	
			
76	77	78	79
			
80	81	82	83

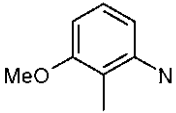
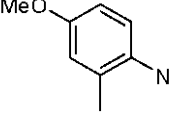
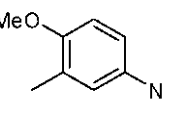


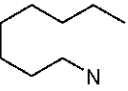
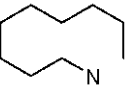
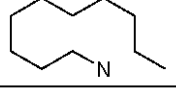

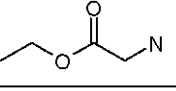
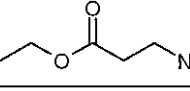
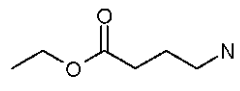
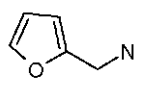
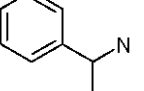
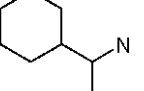
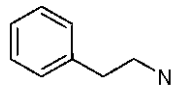
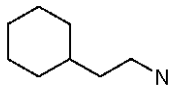
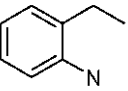
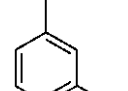
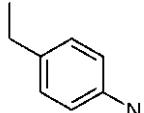
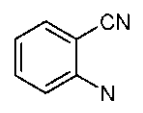
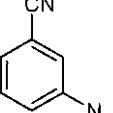
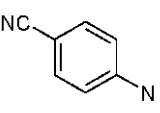
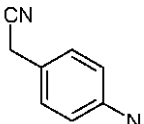
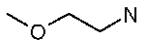
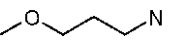
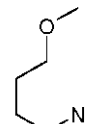
10

20

30

【 0 1 1 9 】

【化 7 2】

			
84	85	86	
			
87	88	89	90
			
91	92	93	94
			
95	96	97	98
			
99	100	101	102
			
103	104	105	106
			
107	108	109	110

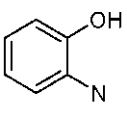
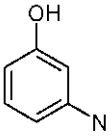
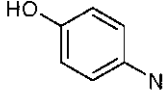
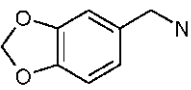
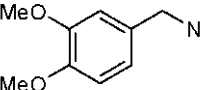
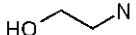
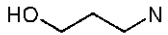
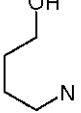
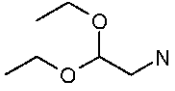
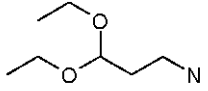
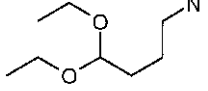
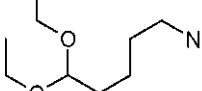
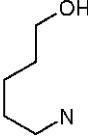
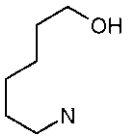
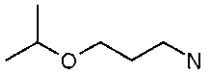
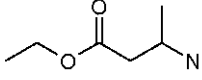
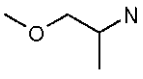
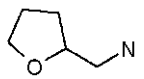
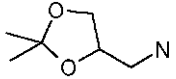
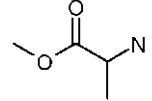
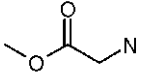
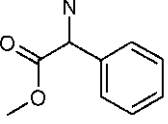

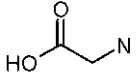
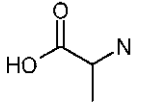
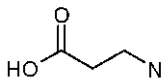
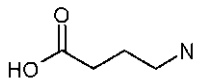
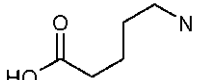
10

20

30

【 0 1 2 0 】

【化 7 3】

			
111	112	113	114
			
115	116	117	118
			
119	120	121	122
			
123	124	125	126
			
127	128	129	130
			
131	132	133	134
			
135	136	137	138

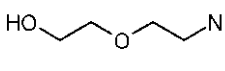
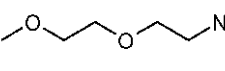
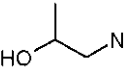
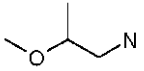
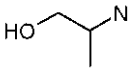
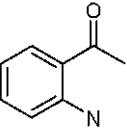
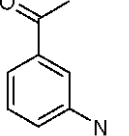
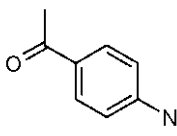
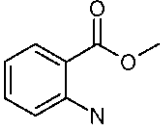
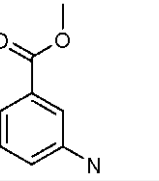
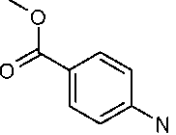
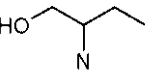
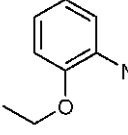
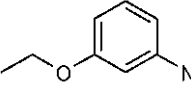
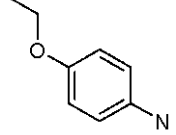
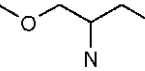
10

20

30

【 0 1 2 1 】

【化74】

			
139	140	141	142
			
143	144	145	146
			
147	148	149	150
			
151	152	153	154

10


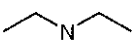
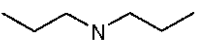

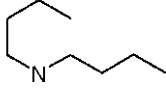
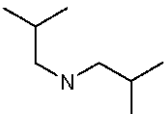
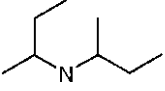
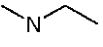
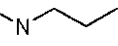
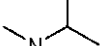
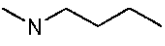
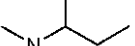
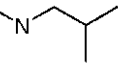
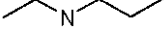
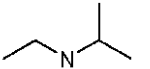
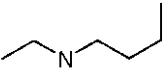
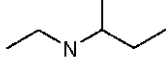
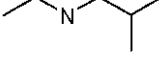
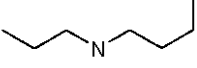
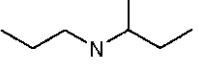
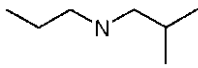
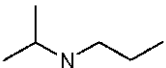
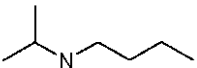
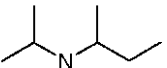
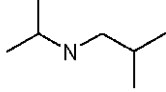
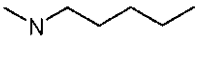
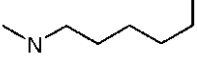
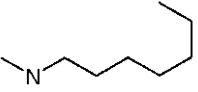



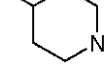
20

【0122】

式(I)、(Carb-I)及び(Carb-II)の好ましい化合物は、Bが NR^1R^2 (ここで、 NR^1R^2 は以下のリスト「D」より選ばれる基である)を示すものである:

【0123】

【化75】

			
201	202	203	204
			
205	206	207	208
			
209	210	211	212
			
213	214	215	216
			
217	218	219	220
			
221	222	223	224
			
225	226	227	228
			
229	230	231	232

10

20

30

【0124】

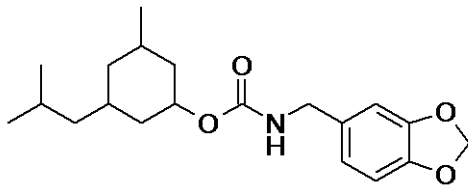
下文に定義されかつ用いられるCy0-N-コードは、本発明の式(Carb-II-R1H)の個別の単一化合物を指定するものである。式(I)における置換基Aとしてリスト「Cy0」から基を選びかつ置換基Bにおいて基NR²としてリスト「N」から基を選び、それによって、置換基BのR¹が水素を示すことによって、個々の化合物がCy0-N-コードで定義される。

一例として、前記Cy0-N-コードは、下記の化合物で例示される：

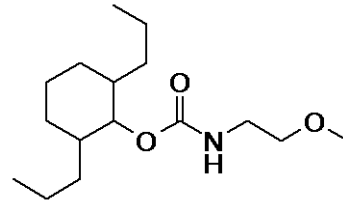
40

【0125】

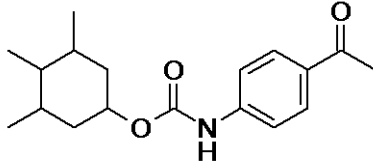
【化76】



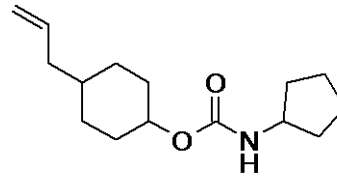
Cy0-N-コード: CA114



Cy0-N-コード: HQ108



Cy0-N-コード: BJ146



Cy0-N-コード: NJ69

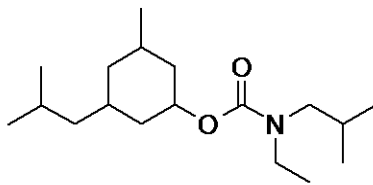
【0126】

下文に定義されかつ用いられるCy0-D-コードは、本発明の式(Carb-11)の個別の単一化合物を指定するものである。式(1)における置換基Aとしてリスト「Cy0」から基を選びかつ式(1)における置換基Bとしてリスト「D」から選ぶことによって、個々の化合物がCy0-D-コードで定義される。

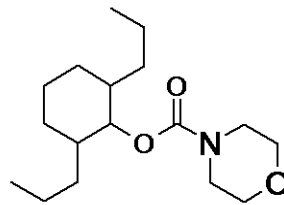
一例として、前記Cy0-D-コードは、下記の化合物で例示される：

【0127】

【化77】



Cy0-D-コード: CA218



Cy0-D-コード: HQ231

【0128】

式(1)の更に好ましい化合物は、Bは NHR^2 を示し、ここで、 NR^2 は上記リスト「N」の基1に対応し、式(1)のAは、上記リスト「Cy0」より選ばれる1つの基を示すものである。

式(1)の更に好ましい化合物は、Bは NHR^2 を示し、ここで、 NR^2 は上記リスト「N」の基2に対応し、式(1)のAは、上記リスト「Cy0」より選ばれる1つの基を示すものである。

式(1)の更に好ましい化合物は、Bは NHR^2 を示し、ここで、 NR^2 は上記リスト「N」の基3に対応し、式(1)のAは、上記リスト「Cy0」より選ばれる1つの基を示すものである。

式(1)の更に好ましい化合物は、Bは NHR^2 を示し、ここで、 NR^2 は上記リスト「N」の基4に対応し、式(1)のAは、上記リスト「Cy0」より選ばれる1つの基を示すものである。

式(1)の更に好ましい化合物は、Bは NHR^2 を示し、ここで、 NR^2 は上記リスト「N」の基5に対応し、式(1)のAは、上記リスト「Cy0」より選ばれる1つの基を示すものである。

式(1)の更に好ましい化合物は、Bは NHR^2 を示し、ここで、 NR^2 は上記リスト「N」の基6に対応し、式(1)のAは、上記リスト「Cy0」より選ばれる1つの基を示すものである。

式(1)の更に好ましい化合物は、Bは NHR^2 を示し、ここで、 NR^2 は上記リスト「N」の基7に対応し、式(1)のAは、上記リスト「Cy0」より選ばれる1つの基を示すものである。

式(1)の更に好ましい化合物は、Bは NHR^2 を示し、ここで、 NR^2 は上記リスト「N」の基8に対応し、式(1)のAは、上記リスト「Cy0」より選ばれる1つの基を示すものである。

式(1)の更に好ましい化合物は、Bは NHR^2 を示し、ここで、 NR^2 は上記リスト「N」の基9に対応し、式(1)のAは、上記リスト「Cy0」より選ばれる1つの基を示すものである。

式(1)の更に好ましい化合物は、Bは NHR^2 を示し、ここで、 NR^2 は上記リスト「N」の基10に対応し、式(1)のAは、上記リスト「Cy0」より選ばれる1つの基を示すものである。

3に対応し、式(1)のAは、上記リスト「Cy0」より選ばれる1つの基を示すものである。

式(1)の更に好ましい化合物は、Bが NHR^2 を示し、ここで、 NR^2 は上記リスト「N」の基154に対応し、式(1)のAは、上記リスト「Cy0」より選ばれる1つの基を示すものである。

しかしながら、本発明に関連して、また、状況によっては、式(Carb-II-R1H)の化合物の個別の各化合物、特にCy0-N-コードによって定義されたものは、技術的又は非技術的理由で、場合場合で、一部の実施態様においては、式(Carb-II-R1H)の他の化合物、特にCy0-N-コードによって定義されたものより好ましいか又は好ましくない。従って、時には、Cy0-N-コードによって定義された式(Carb-II-R1H)の化合物は、必ずしも同じレベルの選択を共有しない。

式(1)の更に好ましい化合物は、Bが NHR^1R^2 を示し、ここで、 NR^1R^2 は上記リスト「D」の基201に対応し、式(1)のAが上記リスト「Cy0」より選ばれる1つの基を示すものである。

10

式(1)の更に好ましい化合物は、Bが NHR^1R^2 を示し、ここで、 NR^1R^2 は上記リスト「D」の基202に対応し、式(1)のAが上記リスト「Cy0」より選ばれる1つの基を示すものである。

式(1)の更に好ましい化合物は、Bが NHR^1R^2 を示し、ここで、 NR^1R^2 は上記リスト「D」の基203に対応し、式(1)のAが上記リスト「Cy0」より選ばれる1つの基を示すものである。

式(1)の更に好ましい化合物は、Bが NHR^1R^2 を示し、ここで、 NR^1R^2 は上記リスト「D」の基204に対応し、式(1)のAが上記リスト「Cy0」より選ばれる1つの基を示すものである。

【0144】

式(1)の更に好ましい化合物は、Bが NHR^1R^2 を示し、ここで、 NR^1R^2 は上記リスト「D」の基205に対応し、式(1)のAが上記リスト「Cy0」より選ばれる1つの基を示すものである。

20

式(1)の更に好ましい化合物は、Bが NHR^1R^2 を示し、ここで、 NR^1R^2 は上記リスト「D」の基206に対応し、式(1)のAが上記リスト「Cy0」より選ばれる1つの基を示すものである。

式(1)の更に好ましい化合物は、Bが NHR^1R^2 を示し、ここで、 NR^1R^2 は上記リスト「D」の基207に対応し、式(1)のAが上記リスト「Cy0」より選ばれる1つの基を示すものである。

式(1)の更に好ましい化合物は、Bが NHR^1R^2 を示し、ここで、 NR^1R^2 は上記リスト「D」の基208に対応し、式(1)のAが上記リスト「Cy0」より選ばれる1つの基を示すものである。

式(1)の更に好ましい化合物は、Bが NHR^1R^2 を示し、ここで、 NR^1R^2 は上記リスト「D」の基209に対応し、式(1)のAが上記リスト「Cy0」より選ばれる1つの基を示すものである。

式(1)の更に好ましい化合物は、Bが NHR^1R^2 を示し、ここで、 NR^1R^2 は上記リスト「D」の基210に対応し、式(1)のAが上記リスト「Cy0」より選ばれる1つの基を示すものである。

30

式(1)の更に好ましい化合物は、Bが NHR^1R^2 を示し、ここで、 NR^1R^2 は上記リスト「D」の基211に対応し、式(1)のAが上記リスト「Cy0」より選ばれる1つの基を示すものである。

式(1)の更に好ましい化合物は、Bが NHR^1R^2 を示し、ここで、 NR^1R^2 は上記リスト「D」の基212に対応し、式(1)のAが上記リスト「Cy0」より選ばれる1つの基を示すものである。

式(1)の更に好ましい化合物は、Bが NHR^1R^2 を示し、ここで、 NR^1R^2 は上記リスト「D」の基213に対応し、式(1)のAが上記リスト「Cy0」より選ばれる1つの基を示すものである。

式(1)の更に好ましい化合物は、Bが NHR^1R^2 を示し、ここで、 NR^1R^2 は上記リスト「D」の基214に対応し、式(1)のAが上記リスト「Cy0」より選ばれる1つの基を示すものである。

【0145】

式(1)の更に好ましい化合物は、Bが NHR^1R^2 を示し、ここで、 NR^1R^2 は上記リスト「D」の基215に対応し、式(1)のAが上記リスト「Cy0」より選ばれる1つの基を示すものである。

40

式(1)の更に好ましい化合物は、Bが NHR^1R^2 を示し、ここで、 NR^1R^2 は上記リスト「D」の基216に対応し、式(1)のAが上記リスト「Cy0」より選ばれる1つの基を示すものである。

式(1)の更に好ましい化合物は、Bが NHR^1R^2 を示し、ここで、 NR^1R^2 は上記リスト「D」の基217に対応し、式(1)のAが上記リスト「Cy0」より選ばれる1つの基を示すものである。

式(1)の更に好ましい化合物は、Bが NHR^1R^2 を示し、ここで、 NR^1R^2 は上記リスト「D」の基218に対応し、式(1)のAが上記リスト「Cy0」より選ばれる1つの基を示すものである。

式(1)の更に好ましい化合物は、Bが NHR^1R^2 を示し、ここで、 NR^1R^2 は上記リスト「D」の基219に対応し、式(1)のAが上記リスト「Cy0」より選ばれる1つの基を示すものである。

式(1)の更に好ましい化合物は、Bが NHR^1R^2 を示し、ここで、 NR^1R^2 は上記リスト「D」の

50

基220に対応し、式(1)のAが上記リスト「Cy0」より選ばれる1つの基を示すものである。

式(1)の更に好ましい化合物は、Bが NHR^1R^2 を示し、ここで、 NR^1R^2 は上記リスト「D」の基221に対応し、式(1)のAが上記リスト「Cy0」より選ばれる1つの基を示すものである。

式(1)の更に好ましい化合物は、Bが NHR^1R^2 を示し、ここで、 NR^1R^2 は上記リスト「D」の基222に対応し、式(1)のAが上記リスト「Cy0」より選ばれる1つの基を示すものである。

式(1)の更に好ましい化合物は、Bが NHR^1R^2 を示し、ここで、 NR^1R^2 は上記リスト「D」の基223に対応し、式(1)のAが上記リスト「Cy0」より選ばれる1つの基を示すものである。

式(1)の更に好ましい化合物は、Bが NHR^1R^2 を示し、ここで、 NR^1R^2 は上記リスト「D」の基224に対応し、式(1)のAが上記リスト「Cy0」より選ばれる1つの基を示すものである。

【0146】

式(1)の更に好ましい化合物は、Bが NHR^1R^2 を示し、ここで、 NR^1R^2 は上記リスト「D」の基225に対応し、式(1)のAが上記リスト「Cy0」より選ばれる1つの基を示すものである。

式(1)の更に好ましい化合物は、Bが NHR^1R^2 を示し、ここで、 NR^1R^2 は上記リスト「D」の基226に対応し、式(1)のAが上記リスト「Cy0」より選ばれる1つの基を示すものである。

式(1)の更に好ましい化合物は、Bが NHR^1R^2 を示し、ここで、 NR^1R^2 は上記リスト「D」の基227に対応し、式(1)のAが上記リスト「Cy0」より選ばれる1つの基を示すものである。

式(1)の更に好ましい化合物は、Bが NHR^1R^2 を示し、ここで、 NR^1R^2 は上記リスト「D」の基228に対応し、式(1)のAが上記リスト「Cy0」より選ばれる1つの基を示すものである。

式(1)の更に好ましい化合物は、Bが NHR^1R^2 を示し、ここで、 NR^1R^2 は上記リスト「D」の基229に対応し、式(1)のAが上記リスト「Cy0」より選ばれる1つの基を示すものである。

式(1)の更に好ましい化合物は、Bが NHR^1R^2 を示し、ここで、 NR^1R^2 は上記リスト「D」の基230に対応し、式(1)のAが上記リスト「Cy0」より選ばれる1つの基を示すものである。

式(1)の更に好ましい化合物は、Bが NHR^1R^2 を示し、ここで、 NR^1R^2 は上記リスト「D」の基231に対応し、式(1)のAが上記リスト「Cy0」より選ばれる1つの基を示すものである。

式(1)の更に好ましい化合物は、Bが NHR^1R^2 を示し、ここで、 NR^1R^2 は上記リスト「D」の基232に対応し、式(1)のAが上記リスト「Cy0」より選ばれる1つの基を示すものである。

【0147】

しかしながら、本発明に関連しかつ状況によっては、式(Carb-11)の化合物の個々の化合物、特にCy0-D-コードによって定義されるものは、技術的又は非技術的な理由で、場合によっては、一部の実施態様において、式(Carb-11)の他の化合物より、特にCy0-D-コードによって定義されるものより好ましいか又はより好ましくない。従って、場合によっては、Cy0-D-コードによって定義される化合物が、同じレベルの選択を必ずしも共有しない。

式(1)のいくつかの化合物、特に本発明の好ましい化合物は、タイプ「B10」に4桁の数字が続く任意の内部参照番号システムを用いて識別及び表示されている。

好ましい実施態様において、式(Carb-11)の好ましいシクロヘキシルカルバメートは

、 R^1 が炭素原子1~8個を有するアルキル基、好ましくは炭素原子1~4個を有するアルキル基を示し、

X、Y、Z及び R^2 が上文又は下文に示される(好ましい又は特に好ましい)意味を有するものである。

好ましい実施態様において、式(Carb-11)の特に好ましいN,N-ジアルキル-シクロヘキシルカルバメートは、以下のものである：

【0148】

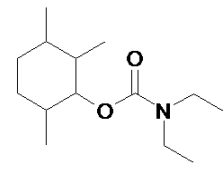
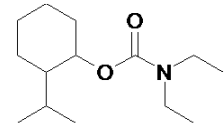
10

20

30

40

【化78】

参照番号	化学名	構造	CyO-D-コード
BIO1692	N,N-ジエチル-カルバミン酸(2,3,6-トリメチル)-シクロヘキシルエステル		BM202
BIO1694	ジエチル-カルバミン酸2-イソプロピル-シクロヘキシルエステル		AK202

10

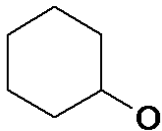
【0149】

他の好ましい実施態様において、式(1)、(Carb-I)、(Carb-II)及び(Carb-II-R1H)、X、Y及びZは、各々水素を示す。

そのシクロヘキシルカルバメートは、置換されていないシクロヘキサノールから、従ってAが以下を示す式(1)の化合物に誘導される：

【0150】

【化79】



20

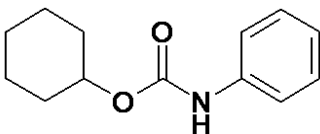
【0151】

置換されていないシクロヘキサノールから誘導される特に好ましいシクロヘキシルカルバメートは以下のものである：

BIO1741：フェニルカルバミン酸シクロヘキシルエステル(CyO-N-コードAA35に対応する)

【0152】

【化80】



30

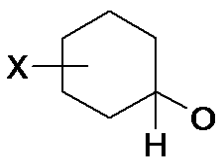
【0153】

好ましい実施態様において、式(1)、(Carb-I)、(Carb-II)及び(Carb-II-R1H)の好ましい化合物は、XがC1-C4-アルキル又はC2-C4-アルケニルを示し、Y及びZが共に水素を示すものである。

そのシクロヘキシルカルバメートは、一置換シクロヘキサノールから、従ってAが下記を示す式(1)の化合物に誘導される

【0154】

【化81】



40

【0155】

(ここで、Xは、上で示した意味を有する)。

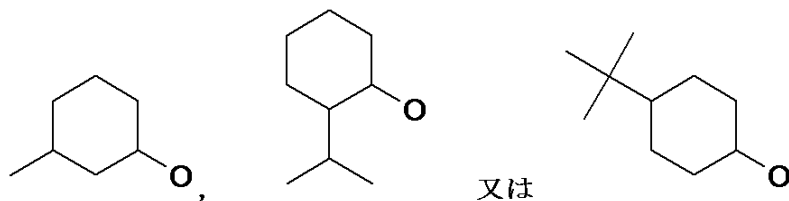
好ましくは、XはC1-C4-アルキルを示し、より好ましくは、Xはメチル、イソプロピル又はtert-ブチルを示す。

50

最も好ましくは、Aは下記を示すものである。

【0156】

【化82】



【0157】

一置換シクロヘキサノールから誘導される式(Carb-II-R1H)の特に好ましいシクロヘキシルカルバメートは以下のものである：

【0158】

【化83】

参照番号	化学名	構造	CyO-N-コード
BIO1825	p-トリル-カルバミン酸3-メチル-シクロヘキシルエステル		AC38
BIO1841	ブチル-カルバミン酸2-イソプロピル-シクロヘキシルエステル		AK5
BIO1824	p-トリル-カルバミン酸2-イソプロピル-シクロヘキシルエステル		AK38
BIO1744	(2-メトキシフェニル)-カルバミン酸2-イソプロピル-シクロヘキシルエステル		AK73
BIO1690	(2-メチルシクロヘキシル)-カルバミン酸4-tert-ブチル-シクロヘキシルエステル		AX26
BIO1707	(4,4-ジエトキシブチル)-カルバミン酸4-プロピル-シクロヘキシルエステル		AJ121
BIO1646	(2-ヒドロキシフェニル)-カルバミン酸2-イソプロピル-シクロヘキシルエステル		AK111
BIO1740	フェニル-カルバミン酸2-tert-ブチル-シクロヘキシルエステル		AV35

10

20

30

40

50

【0159】

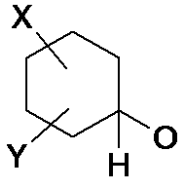
一置換シクロヘキサノールから誘導される式(1)の(好ましい)化合物、特に上で明確に示されたものは、本発明に関連して達成される作用に関して特に活性であった。

他の好ましい実施態様において、式(1)、(Carb-I)、(Carb-II)及び(Carb-II-R1H)の好ましい化合物は、X及びYが相互に独立してC1-C4-アルキル又はC2-C4-アルケニルを示し、Zが水素を示すものである。

そのシクロヘキシルカルバメートは、二置換シクロヘキサノールから、従ってAが下記を示す式(1)の化合物に誘導される

【0160】

【化84】



10

【0161】

(ここで、X及びYは上で示した意味を有する)。

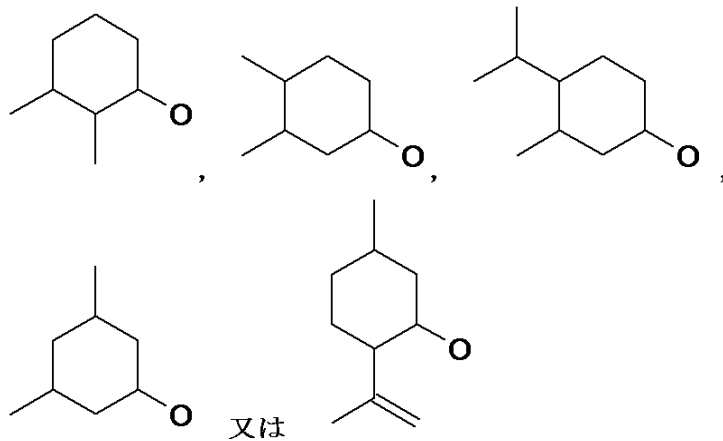
好ましくは、X及びYは、相互に独立して、C1-C4-アルキル、より好ましくは、メチル、イソプロピル又はtert-ブチルを示す。好ましい実施態様において、X又はYはメチルを示す。

20

より好ましくは、X及びYは、相互に独立して、メチル又はイソプロピルを示し、最も好ましくは、Aは下記を示す。

【0162】

【化85】



30

【0163】

二置換シクロヘキサノールから誘導される式(Carb-II-R1H)の特に好ましいのシクロヘキシルカルバメートは以下のものである:

【0164】

40

【化86】

参照番号	化学名	構造	CyO-Nコード
BIO1561	エチル-カルバミン酸3,5-ジメチル-シクロヘキシルエステル		BH2
BIO1822	p-トリル-カルバミン酸3,5-ジメチル-シクロヘキシルエステル		BH38
BIO1840	ブチル-カルバミン酸3,5-ジメチル-シクロヘキシルエステル		BH5
BIO1685	フェニル-カルバミン酸3,5-ジメチル-シクロヘキシルエステル		BH35
BIO1643	(2-ヒドロキシフェニル)-カルバミン酸2,3-ジメチル-シクロヘキシルエステル		AZ111
BIO1842	ブチル-カルバミン酸2,3-ジメチル-シクロヘキシルエステル		AZ5
BIO1615	ブチル-カルバミン酸2-イソプロペニル-5-メチル-シクロヘキシルエステル		PK5
BIO1551	エチル-カルバミン酸2-イソプロペニル-5-メチル-シクロヘキシルエステル		PK2

10

20

30

【0165】

二置換シクロヘキサノールから誘導される式(1)の(好ましい)化合物、特に上で明確に示したものは、本発明に関連して達成される作用に関して特に活性であった。

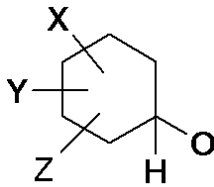
他の好ましい実施態様において、式(1)、(Carb-I)、(Carb-II)及び(Carb-II-R1H)の好ましい化合物は、X、Y及びZが、相互に独立して、C1-C4-アルキル又はC2-C4-アルケニルを示すものである。

そのシクロヘキシルカルバメートは、三置換シクロヘキサノールから、従ってAが下記を示す式(1)の化合物に誘導される

【0166】

40

【化87】



【0167】

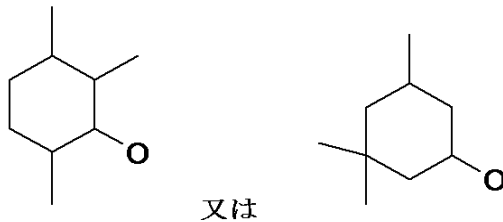
(ここで、X、Y及びZは、上で示した意味を有する)。

好ましくは、X、Y及びZは、相互に独立して、C1-C4-アルキル、より好ましくは、メチル、イソプロピル又はtert-ブチルを示す。好ましい実施態様において、X、Y又はZの少なくとも1つの置換基はメチルを示す。

より好ましくは、X、Y及びZは、相互に独立して、メチル又はイソプロピルを示し、最も好ましくは、X、Y及びZは各々メチルを示し、特にAは下記を示す。

【0168】

【化88】



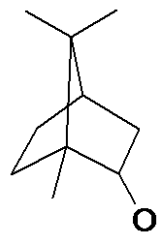
【0169】

また、好ましいシクロヘキシルカルバメートは、三置換シクロヘキサノールから誘導され、Xがメチルを示し、YとZが一緒になって3つの炭素原子を有する基(架橋)を形成する。

二環式シクロヘキサノールから誘導される式(1)の化合物の中で、Aが

【0170】

【化89】



【0171】

(すなわちボルネイル又はイソボルネイル)を示すもの、特に式(Carb-II-R1H)のものが特に活性であった。

三置換シクロヘキサノールから誘導される式(Carb-II-R1H)の特に好ましいシクロヘキシルカルバメートは、以下のものである：

【0172】

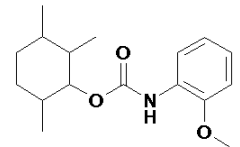
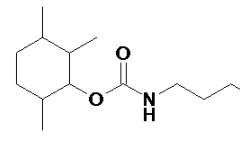
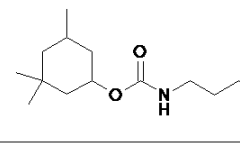
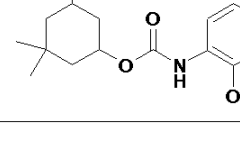
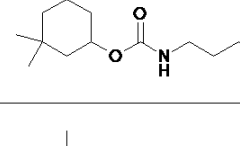
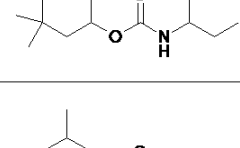
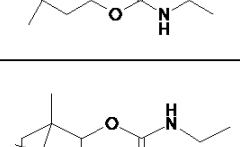
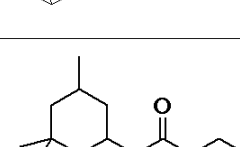
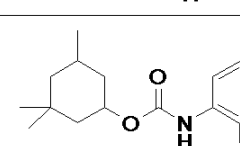

10

20

30

40

【化90】

参照番号	化学名	構造	CyO-Nコード
BIO1701	(2-メトキシフェニル)カルバミン酸2,3,6-トリメチルシクロヘキシルエステル		BM73
BIO1617	ブチルカルバミン酸2,3,6-トリメチルシクロヘキシルエステル		BM5
BIO1850	ヘキシルカルバミン酸3,3,5-トリメチルシクロヘキシルエステル		BU13
BIO1703	(2-メトキシフェニル)カルバミン酸3,3,5-トリメチルシクロヘキシルエステル		BU73
BIO1616	ブチルカルバミン酸3,3,5-トリメチルシクロヘキシルエステル		BU5
BIO1844	sec-ブチルカルバミン酸3,3,5-トリメチルシクロヘキシルエステル		BU7
BIO1572	エチルカルバミン酸3,3,5-トリメチルシクロヘキシルエステル		BU2
BIO1573	エチルカルバミン酸1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルエステル		TQ2
BIO1574	(3-メトキシプロピル)カルバミン酸3,3,5-トリメチルシクロヘキシルエステル		BU109
BIO1642	(2-ヒドロキシフェニル)カルバミン酸3,3,5-トリメチルシクロヘキシルエステル		BU111

【0173】

三置換シクロヘキサノールから誘導される式(1)の(好ましい)化合物、特に上で明確に示したものは、特に本発明に関連して達成される作用に関して特に活性であった。

これらが試験した中でも最も活性で有効な化合物であったので式(炭素-II-R1H)の下記の化合物が特に好ましい:

BIO1561、BIO1643、BIO1703、BIO1741、BIO1824、BIO1685、BIO1690、BIO1822、BIO184

10

20

30

40

50

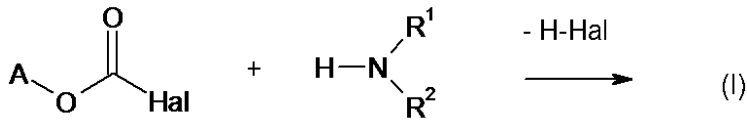
0、BI01850、BI01574、BI01707、BI01551及びBI01615。

式(Carb-II)のBI01694は、本発明に関連して試験した最も活性で有効な化合物の一つであったので特に好ましい。

本発明の式(I)の化合物は、一般的には化学合成において周知の手順によって得ることができる。例えば、下記の反応

【0174】

【化91】



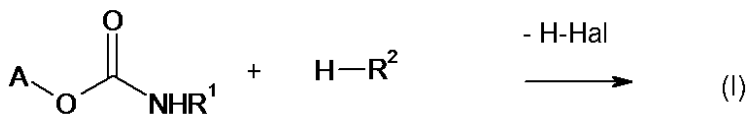
10

【0175】

又は

【0176】

【化92】

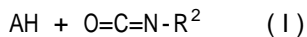


【0177】

(ここで、A、R¹及びR²は上文で定義した(好ましい)基を示し、好ましくは、R¹はHを示し、Halはハライド、好ましくはクロライド又はブロマイドを示す)。

脱ハロゲン化水素工程及び式(I)の化合物の形成を促進するために、塩基、好ましくは三級アミンの存在下に、前記反応を行うことが好ましい。

R¹がHを示す式(I)の好ましい化合物は、好ましくは、以下の反応スキームにおいて示されるように、式A-Hのシクロヘキサノールと対応するイソシアネートO=C=N-R²とを反応させることによって得ることができる：



(ここで、A及びR²は、上文で定義された(好ましい)基を示す)。

イソシアネートと式A-Hのシクロヘキサノールの反応は、不活性溶媒を存在させずに又は存在させて行われ得る。

その結果として、本発明は、下記を含む皮膚及び/又は毛髪ライトニングのための(好ましくは局所的)化粧用又は医薬用組成物に関する

(a)好ましくは皮膚及び/又は毛髪にライトニング作用を有する量で、本明細書に定義される式(I)の1、2又はそれ以上の(好ましくは好ましい)化合物及び/又はその化粧的に又は医薬的に許容され得る塩、及び

(b)好ましくは皮膚及び/又は毛髪にライトニング作用を有する量で、式(I)の化合物でない化粧用又は医薬適用に適している皮膚及び/又は毛髪ライトニングのための1つ以上の更なる有効成分。

【0178】

従って、皮膚及び/又は毛髪のライトニングのための本発明の(好ましくは局所的)化粧用又は医薬用組成物において、本明細書に定義される式(I)の1、2又はそれ以上の(好ましくは好ましい)化合物(上記成分(a))単独の量及び/又は皮膚又は毛髪ライトニングのための1つ以上の更なる有効成分(上記成分(b))単独の量は、皮膚及び/又は毛髪に対してライトニング作用を示すのに充分でないことがあり得る。しかしながら、本発明の組成物の成分(a)と(b)の全量、すなわち合計は、皮膚及び/又は毛髪に対してライトニング作用を示すのに充分である。

すでに上で示したように、好ましい実施態様において、本発明の組成物において本明細書に定義される式(I)の1、2又はそれ以上の(好ましくは好ましい)化合物単独の量(上記成分(a))及び/又は皮膚又は毛髪ライトニングのための1つ以上の更なる有効成分(上記成分(

20

30

40

50

b) 単独の量は、皮膚及び/又は毛髪に対してライトニング作用を示すのに充分である。

本発明の組成物(製剤)、好ましくは局所組成物は、好ましくは、式(1)の1つ以上の化合物(すべての立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、シス/トランス異性体及びエピマーを含み、ありうる対イオンを考慮しない)を、各々の場合において製剤(組成物)の全質量に基づき、0.001 - 30質量%、より好ましくは0.01 - 20質量%、更により好ましくは0.01 - 5質量%、特に好ましくは0.05 - 3質量%、最も好ましくは0.1 - 2質量%の合計量で含有する。

【0179】

本発明に関連して、有効量の式(1)の化合物、好ましくは好ましい化合物は、好ましくは好ましい化合物の中で、ヒト皮膚及び/又はヒト毛髪に対してライトニング作用を有する合計量の式(1)の1、2又はそれ以上の化合物、好ましくは好ましい化合物に関する。

式(1)の化合物は、ポンプ噴霧剤、エアゾール噴霧剤、クリーム剤、軟膏、チンキ剤、ローション剤等の一般の化粧用又は皮膚科用配合物(製剤)においてその濃度で容易に組み込まれ得る。

本発明の化粧用、皮膚科用又は医薬用製剤は、それ自体で既知の従来のプロセスで製造することができ、式(1)の1つ以上の化合物は、従来の組成物を有することができかつ上文又は下文に述べた作用に加えて、皮膚又は毛髪の治療、ケア及び洗浄に使用し得る(局所的)化粧用、皮膚科用又は医薬用製剤に組み込まれる。

使用のために、式(1)を含む本発明の又は本発明の使用のための局所的な化粧用、皮膚科用又は医薬用製剤は、一般的には局所的な化粧用、皮膚科用又は医薬用の製品の従来の方法において充分な量で皮膚及び/又は毛髪に適用される。

上述したように、先行技術において、皮膚及び/又は毛髪ライトニング剤としての式(1)の化合物の化粧的又は治療的使用又は脱色素沈着作用を有する式(1)の化合物が記載も示唆もされていない。

この点に関して1つの適用領域は、色素過剰のようなメラニンによって誘発された色素沈着障害の治療的な治療である(例えば、瘢痕色素過剰、外傷後薬物性色素過剰、光毒性反応によって誘発される炎症後色素過剰、そばかす)。

【0180】

本発明の化粧用又は医薬用の(好ましくは局所的)製剤は、好ましくは、成分(b)として以下のものからなる群より選ばれる皮膚及び/又は毛髪ライトニングのための1つ以上の有効成分を含有する:

コウジ酸(5-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-4-ピラノン)、コウジ酸誘導体、好ましくはコウジ酸ジパルミテート、アルブチン、アスコルピン酸、アスコルピン酸誘導体、好ましくはリン酸アスコルビルマグネシウム、ヒドロキノン、ヒドロキノン誘導体、レゾルシノール、レゾルシノール誘導体、好ましくは4-アルキルレゾルシノール及び4-(1-フェニルエチル)1,3-ジヒドロキシベンゼン(フェニルエチルレゾルシノール)、硫黄含有分子、好ましくはグルタチオン又はシステイン、アルファ-ヒドロキシ酸(好ましくはクエン酸、乳酸、リンゴ酸)、その塩及びエステル、N-アセチルチロシン及び誘導体、ウンデセノイルフェニルアラニン、グルコン酸、クロモン誘導体、好ましくはアロエシン、フラボノイド、1-アミノエチルホスフィン酸、チオ尿素誘導体、エラグ酸、ニコチンアミド(ナイアシンアミド)、亜鉛塩、好ましくは塩化亜鉛又はグルコン酸亜鉛、ツジャプリシン及び誘導体、トリテルペン、好ましくはマスリニン酸、ステロール、好ましくはエルゴステロール、ベンゾフラノン、好ましくはセンキウノリド、ビニルグアイアコール、エチルグアイアコール、ジオン酸、好ましくはオクトデセンジオン酸及び/又はアゼライン酸、酸化窒素合成阻害剤、好ましくはL-ニトロアルギニン及びその誘導体、2,7-ジニトロインダゾール又はチオシトルリン、金属キレート化剤(好ましくはアルファヒドロキシ脂肪酸、フィチン酸、フミン酸、胆汁酸、胆汁エキス、EDTA、EGTA及びその誘導体)、レチノイド、豆乳及びエキス、セリン蛋白質分解酵素阻害薬又はリポ酸又は皮膚及び毛髪ライトニングのための他の又は天然有効成分、後者は、好ましくは、植物からのエキス、好ましくはベアベリーエキス、ライスエキス、パパイアエキス、ウコンエキス、クワエキス、ブンコアン

エキス、ナツグラスのエキス、カンゾウ根エキス又はそこから濃縮又は分離した成分、グラブリジン(glabridin)又はリコカルコンA、アルトカルプスエキス、ルメクス及びラムルス種のエキス、パイン種(ピナス)のエキス、ビチス種又はそこから分離又は濃縮されるスチルベン誘導体のエキス、サキシフラガエキス、スクテラリアエキス及び/又はブドウエキスの形で用いられるもの。

【0181】

成分(b)としての好ましい皮膚ライトナーは、チロシナーゼ阻害剤としてのコウジ酸及びフェニルエチルレゾルシノール、ベータ-及びアルファ-アルブチン、ヒドロキノン、ニコチンアミド、ジオン酸、リン酸アスコルビルMg及びビタミンC及びその誘導体、クワエキス、ブンコアンエキス、パパイアエキス、ウコンエキス、ナツグラスエキス、カンゾウエキス(グリチルリチンを含有する)、アルファ-ヒドロキシ酸、4-アルキルレゾルシノール、4-ヒドロキシアニソールである。特に本発明の式(1)の好ましいか又は特に好ましい化合物の1つ以上と組み合わせたこれらの皮膚ライトナーは、非常に良好な活性のために好ましい。更に、前記好ましい皮膚ライトナーはすぐに利用できる。

式(1)の化合物の皮膚及び/又は毛髪ライトニング活性は、チロシナーゼ阻害に基づいていない。

成分(b)の上述の群より選ばれる皮膚及び/又は毛髪ライトニングのために1つ以上の有効成分を含有する本発明の化粧用又は医薬用、好ましくは局所的、製剤は、少なくとも部分的に、相乗効果に基づいたより顕著な皮膚及び/又は毛髪ライトニング作用を達成することができる。

(a)式(1)の1つ以上化合物及び(b)1つ以上チロシナーゼ阻害剤を含む本発明の製剤は、2つの独立した細胞機序のモジュレーションに基づいて、特に改良された、特により速い及び/又はより強い活性を示すことがわかった。多くの場合より多くの付加、しばしば相乗的なライトニング効力が認められた。

【0182】

従って、好ましい実施態様において、式(1)の1つ以上の化合物を含有する本発明の製剤、好ましくは化粧用製剤は、好ましくは、チロシナーゼ阻害剤である皮膚及び/又は毛髪ライトニングのための1つ以上の有効成分を含んでいる。

好ましいチロシナーゼ阻害剤は、コウジ酸及び皮膚及び/又は毛髪ライトニングレゾルシノール誘導体、好ましくは4-アルキルレゾルシノール、特に4-C3-C8-アルキルレゾルシノール、及び4-(1-フェニルエチル)1,3-ジヒドロキシベンゼンからなる群より選ばれる。

式(1)の化合物ではない、好ましくは本発明の製剤において皮膚及び/又は毛髪ライトニングのための更なる有効成分の上述した(好ましい)群より選ばれる、化粧用又は医薬適用に適している皮膚及び/又は毛髪ライトニングの更なる有効成分の全量は、各々場合において製剤の全質量に基づき、好ましくは0.01から30 wt.%までの範囲に、より好ましくは0.01から20 wt.%の範囲に、特に好ましくは0.01から5 wt.%の範囲にある。

本明細書に関連して、物質が皮膚及び/又は毛髪ライトニング特性だけでなく抗酸化、抗炎症、抗刺激及び/又は表皮剥離特性からなる群より選ばれる1つ以上の更なる特性を有する場合において、前記物質は、特に定量的評価に対して、成分(b)の皮膚及び/又は毛髪ライトニング活性物質とみなされる。

化粧品及び医薬品のための従来の方法での使用には、式(1)の化合物は、皮膚及び/又は毛髪に十分な量で適用される。具体的な利点は、ここでは式(1)の1つ以上の化合物を含有し、更に、日焼け防止手段として作用し、それによって毛髪及び/又は皮膚を紫外線から保護する製剤を与える、製剤、好ましくは化粧用及び皮膚科用製剤によって示される。

1つ以上の日焼け止めフィルタ(UV吸収剤、UVフィルタ)を更に含むので、皮膚ライトニング又はエイジスポット減少物質と日焼け止めとして双方に作用する本発明の化粧用、皮膚科用及び/又は医薬用製剤が特に有利である。

【0183】

式(1)の1つ以上の化合物を含有する、化粧品及び医薬品領域における本発明の製剤は、有利には、特に化粧用又は皮膚保護のために、UV線を吸収又は反射する物質と組み合わせ

10

20

30

40

50

られる。

本発明の好ましい化粧用製剤は、また、抗炎症及び/又は発赤及び/又は痒みを改善する有効成分を含有し得る。国際公開第2005/123101号パンフレットに挙げられている化合物が抗炎症又は発赤及び/又は痒みを改善する有効成分として有利に用いられる。

好ましい実施態様において、本発明の製剤において抗刺激剤が用いられる。この点について、抗刺激剤は、すべての抗炎症有効成分又は化粧的(例えば皮膚科的)及び/又は治療的適用に適しているか又は一般に用いられる発赤や痒みを軽減する有効成分であり得る。細胞及び組織におけるヒスタミン及びサイトカイン、特にインターロイキン、プロスタグランジン及び/又はロイコトリエンの量を減少させるすべての物質が好ましい。

炎症の結果として、炎症後色素過剰と呼ばれる過程がメラニン産生をしばしば刺激する。炎症/刺激を結果として生じる皮膚傷害が炎症後色素過剰を誘発し得る。その傷害は、特に、ざ瘡病変、内生毛、かき傷、昆虫刺傷及び界面活性剤損傷である。炎症後色素過剰の最も一般的な形の1つは、皮膚に対するUV損傷への反応として日光に曝露した後に日焼けする。後者において、目に見える紅斑がない場合があるが、組織学的には、その曝露した皮膚は炎症性/刺激性細胞含量の増加を有し、「無症状」炎症性/刺激性過程が生じる。従って、皮膚の炎症/刺激を防止することが、皮膚におけるメラニン形成の阻害に関して有益である。

本明細書の意味の範囲内で好ましい抗酸化剤は、細胞及び/又は組織におけるフリーラジカルの量を減少させる物質である。

【0184】

損傷した皮膚(例えば、UV曝露から生じた)において生成されるか又は炎症細胞からの副産物として放出された反応性酸素種、例えばスーパーオキシドや一酸化窒素は、メラノサイトにおける既知のメラニン形成刺激物質である。この場合には、活性酸素種の抑制によって細胞レドックスを維持して、メラニン形成の防止のための抗酸化性防衛力を高めることは、重要である。

従って、式(1)の1つ以上の化合物を含有する本発明の好ましい製剤、好ましくは化粧用製剤は、好ましくは更に下記を含有する

-好ましくは化粧のために、特に皮膚及び/又は毛髪保護のために、UV線を吸収するか又は反射する物質の群より選ばれる1つ以上の物質、及び/又は

-抗刺激物質及び抗炎症物質の群より選ばれる1つ以上の物質、及び/又は

-抗酸化剤の群より選ばれる1つ以上の物質。

UVフィルタ物質(UV吸収剤)の全量は、有利には、各々場合において製剤の全質量に基づき、0.01%から40質量%までの範囲に、好ましくは0.1%から30質量%までの範囲に、より好ましくは0.2から20質量%までの範囲に、更により好ましくは0.5%から15質量%までの範囲に、特に1.0から10.0質量%までの範囲にある。

本発明の製剤における抗刺激物質(1つ以上の化合物)及び抗炎症物質(1つ以上の化合物)の全量は、各々場合において製剤の全質量に基づき、好ましくは0.01~20 wt.%, 特に好ましくは0.03~10wt.%, 特に0.05~5wt.%である。

本発明の配合物における抗酸化剤(1つ以上の化合物)の全量は、各々場合において製剤の全質量に基づき、好ましくは0.01~20wt.%, 特に好ましくは0.05~10wt.%, 特に0.2~5 wt.%である。

【0185】

これらの製剤は、有利には少なくとも1つのUVAフィルタ及び/又は少なくとも1つのUVBフィルタ及び/又は少なくとも1つの無機顔料を含有するので、2以上(好ましくは5以上の中で)のライトプロテクションファクタ(日光防止指数、SPF)が達成される。

有利なUVフィルタ及び光保護無機顔料は、国際公開第2005/123101号パンフレットに挙げられている。組み合わせに特に適しているUV吸収剤もまた、国際公開第2005/123101号パンフレットに挙げられている。

有利には、これらの製剤は、少なくとも1つのUVAフィルタ及び/又は少なくとも1つのUVBフィルタ及び/又は少なくとも1つの無機顔料を含有する。製剤は、ここでは、日光防止

10

20

30

40

50

製剤に通例用いられるような様々な形態で存在し得る。従って、溶液、油中水型(W/O)又は水中油型(O/W)のエマルジョン又は多層乳剤、例えば水中油中水型(W/O/W)、ゲル、ヒドロ分散、固体スティックあるいはエアゾールの形であり得る。

更に好ましい実施態様において、本発明の配合物は、本発明の配合物が2以上(好ましくは5以上)のライトプロテクションファクタを有する合計量の日焼け止め剤、すなわち特にUVフィルタ及び/又は無機顔料(UV過色素)を含有する。本発明のその配合物は、皮膚及び毛髪を保護するのに特に適している。

本発明の配合物は、有利には、少なくとも1つのUV-Aフィルタ及び/又は少なくとも1つのUV-Bフィルタ及び/又は広帯域フィルタ及び/又は少なくとも1つの無機顔料を含有する。本発明の配合物は、好ましくは少なくとも1つのUV-Bフィルタ又は広帯域フィルタ、特に好ましくは少なくとも1つのUV-Aフィルタと少なくとも1つのUV-Bフィルタを含有する。

10

【0186】

適切なUVフィルタは、例えば、4-アミノ安息香酸及び誘導体、サリチル酸誘導体、ベンゾフェノン誘導体、ジベンゾイルメタン誘導体、ジフェニルアクリレート、3-イミダゾール-4-イルアクリル酸及びそのエステル、ベンゾフラン誘導体、ベンジリデンマロネート誘導体、1つ以上の有機シリコン基を含有するポリマーの紫外線吸収剤、ケイ皮酸誘導体、カンファ誘導体、トリアニリノ-s-トリアジン誘導体、2-ヒドロキシフェニルベンゾトリアゾール誘導体、フェニルベンゾイミダールスルホン酸誘導体及びその塩、アントラニル酸メンチルエステル、ベンゾトリアゾール誘導体、インドール誘導体を含む種類から有機紫外線吸収剤である。

20

式(1)を有する本発明の化合物又は本発明の使用のための化合物は、特に好ましくは水溶性UVフィルタと、好ましい実施態様においては、フェニレンビスベンズイミダジルトラスルホン酸二ナトリウム(Neo Heliofan(登録商標)AP)及び/又は2-フェニルベンゾイミダールスルホン酸(Neo Heliofan(登録商標)Hydro)と組み合わせられる。

更に、式(1)の化合物と、皮膚に浸透するとともに太陽光誘発損傷、例えば皮膚老化、皮膚炎症、皮膚癌に対して内側から皮膚細胞保護する有効成分とを組み合わせることが有利である。それぞれの成分、いわゆるアリール炭化水素受容体アンタゴニストは、国際公開第2007/128723号パンフレットに記載されている。2-ベンジリデン-5,6-ジメトキシ-3,3-ジメチルインダン-1-オンが好ましい。

30

本発明に関連して使用し得る下記のUVフィルタが好ましいが、当然これらに限定しない。

【0187】

本発明の製剤において式(1)の1つ以上の化合物と好ましくは組み合わせられるUVフィルタは、以下のものからなる群より選ばれる

- ・p-アミノ安息香酸
- ・p-アミノ安息香酸エチルエステル(25モル)エトキシ化(INCI名: PEG-25 PABA)
- ・p-ジメチルアミノ安息香酸2-エチルヘキシルエステル
- ・p-アミノ安息香酸エチルエステル(2モル)N-プロポキシ化
- ・p-アミノ安息香酸グリセロールエステル
- ・サリチル酸ホモメンチルエステル(ホモサレート)(Neo Heliofan(登録商標)HMS)
- ・サリチル酸-2-エチルヘキシルエステル(Neo Heliofan(登録商標)OS)
- ・トリエタノールアミンサリチレート
- ・4-イソプロピルベンジルサリチレート
- ・アントラニル酸メンチルエステル(Neo Heliofan(登録商標)MA)
- ・ジイソプロピルケイ皮酸エチルエステル
- ・p-メトキシケイ皮酸-2-エチルヘキシルエステル(Neo Heliofan(登録商標)AV)
- ・ジイソプロピルケイ皮酸メチルエステル
- ・p-メトキシケイ皮酸イソアミルエステル(Neo Heliofan(登録商標)E 1000)
- ・p-メトキシケイ皮酸ジエタノールアミン塩

40

50

- ・ p-メトキシケイ皮酸イソプロピルエステル
- ・ 2-フェニルベンゾイミダールスルホン酸及び塩(Neo Heliopan(登録商標)Hydro)
- ・ 3-(4'-トリメチルアンモニウム)ベンジリデンボルナン-2-オンメチルスルフェート
- ・ ベータ-イミダゾール-4(5)-アクリル酸(ウロカニン酸)
- ・ 3-(4'-スルホ)ベンジリデンボルナン-2-オン及び塩
- ・ 3-(4'-メチルベンジリデン)-D,L-カンファ(Neo Heliopan(登録商標)MBC)
- ・ 3-ベンジリデン-D,L-カンファ
- ・ N-[(2及び4)-[2-(オキソボルン-3-イリデン)メチル]ベンジル]アクリルアミドポリマ
ー
- ・ 4,4'-[(6-[4-(1,1-ジメチル)アミノカルボニル]フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-
2,4-ジイル)ジイミノ]-ビス-(安息香酸-2-エチルヘキシルエステル)(Uvasorb(登録商標)H
EB) 10
- ・ ベンジリデンマロネートポリシロキササン(Parsol(登録商標)SLX)
- ・ グリセリルエチルヘキサノエートジメトキシシナメート
- ・ ジブロピレングリコールサリチレート
- ・ トリス(2-エチルヘキシル)-4,4',4''-(1,3,5-トリアジン-2,4,6-トリルトリイミノ)
トリベンゾエート(= 2,4,6-トリアニリノ-(p-カルボ-2'-エチルヘキシル-1'-オキシ)-1,3
,5-トリアジン)(Uvinul(登録商標)T150)
- 【 0 1 8 8 】
- 本発明の製剤において式(1)の1つ以上の化合物と好ましくは組み合わせられる広域フィ
ルタは、以下のものからなる群より選ばれる 20
- ・ 2-エチルヘキシル-2-シアノ-3,3-ジフェニルアクリレート(Neo Heliopan(登録商標)3
03)
- ・ エチル-2-シアノである-3,3'-ジフェニルアクリレート
- ・ 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン(Neo Heliopan(登録商標)BB)
- ・ 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸
- ・ ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン
- ・ 2,4-ジヒドロキシベンゾフェノン
- ・ テトラヒドロキシベンゾフェノン
- ・ 2,2'-ジヒドロキシ-4,4'-ジメトキシベンゾフェノン 30
- ・ 2-ヒドロキシ-4-n-オクトキシベンゾフェノン
- ・ 2-ヒドロキシ-4-メトキシである-4'-メチルベンゾフェノン
- ・ ナトリウムヒドロキシメトキシベンゾフェノンスルホネート
- ・ ニナトリウム-2,2'-ジヒドロキシ-4,4'-ジメトキシ-5,5'-ジスルホベンゾフェノン
- ・ フェノール、2-(2H-ベンゾトリアゾール-2-イル)-4-メチル-6-(2-メチル-3(1,3,3,3-
テトラメチル-1-(トリメチルシリル)オキシ)ジシロキサニル)プロピル))(Mexoryl(登録商
標)XL)
- ・ 2,2'-メチレンビス-(6-(2H-ベンゾトリアゾール-2-イル)-4-1,1,3,3-テトラメチルブ
チル)フェノール)(Tinosorb(登録商標)M)
- ・ 2,4-ビス-[4-(2-エチルヘキシルオキシ)-2-ヒドロキシフェニル]-1,3,5-トリアジン 40
- ・ 2,4-ビス-[(4-(2-エチルヘキシルオキシ)-2-ヒドロキシフェニル)-6-(4-メトキシフ
ェニル)-1,3,5-トリアジン(Tinosorb(登録商標)S)
- ・ 2,4-ビス-[(4-(3-スルホナト)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)-2-ヒドロキシフェニ
ル]-6-(4-メトキシフェニル)-1,3,5-トリアジンナトリウム塩
- ・ 2,4-ビス-[(3-(2-プロピルオキシ)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)-2-ヒドロキシフ
ェニル]-6-(4-メトキシフェニル)-1,3,5-トリアジン
- ・ 2,4-ビス-[4-(2-エチルヘキシルオキシ)-2-ヒドロキシフェニル]-6-(4-(2-メトキシ
エチルカルボニル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン
- ・ 2,4-ビス-[4-(3-(2-プロピルオキシ)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)-2-ヒドロキシ
フェニル]-6-(4-(2-エチルカルボニル)フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン 50

- ・2,4-ビス-〔{4-(2-エチルヘキシル)-2-ヒドロキシフェニル}-6-(1-メチルピロール-2-イル)-1,3,5-トリアジン
- ・2,4-ビス-〔{4-tris-(トリメチルシロキシシリルプロピルオキシ)-2-ヒドロキシフェニル}-6-(4-メトキシフェニル)-1,3,5-トリアジン
- ・2,4-ビス-〔{4-(2'-メチルプロペニルオキシ)-2-ヒドロキシフェニル}-6-(4-メトキシフェニル)-1,3,5-トリアジン
- ・2,4-ビス-〔{4-(1',1',1',3',5',5',5'-ヘプタメチルシロキシ-2'-メチルプロピルオキシ)-2-ヒドロキシ〔フェニル〕}-6-(4-メトキシフェニル)-1,3,5-トリアジン

【0189】

本発明の製剤において式(1)の1つ以上の化合物と組み合わせられるUV-Aフィルタは、以下のものからなる群より選ばれる

- ・4-イソプロピルベンジルメタン
- ・テレフラルリデンジボルナンスルホン酸及び塩(Mexoryl(登録商標)SX)
- ・4-t-ブチル-4'-メトキシジベンジルメタン(アボベンゾン)/(Neo Heliopan(登録商標)357)
- ・フェニレンビスベンズイミダジルトラスルホン酸二ナトリウム塩(Neo Heliopan(登録商標)AP)

・2,2'-(1,4-フェニレン)-ビス-(1H-ベンゾイミダール-4,6-ジスルホン酸)、一ナトリウム塩

・2-(4-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸ヘキシルエステル(Uvinul(登録商標)A Plus)

・独国特許出願公開第100 55 940号明細書(= 国際公開第02/38537号パンフレット)によるインダニリデン化合物

【0190】

本発明の製剤において式(1)の1つ以上の化合物とより好ましくは組み合わせられるUVフィルタは、以下のものからなる群より選ばれる

- ・p-アミノ安息香酸
- ・3-(4'-トリメチルアンモニウム)ベンジリデンボルナン-2-オンメチルスルフェート
- ・サリチル酸ホモメンチルエステル(Neo Heliopan(登録商標)HMS)
- ・2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン(Neo Heliopan(登録商標)BB)
- ・2-フェニルベンズイミダールスルホン酸(Neo Heliopan(登録商標)Hydro)
- ・テレフラルリデンジボルナンスルホン酸及び塩(Mexoryl SX)
- ・4-tert-ブチル-4'-メトキシジベンジルメタン(Neo Heliopan 357)
- ・3-(4'-スルホ)ベンジリデンボルナン-2-オン及び塩
- ・2-エチルヘキシル-2-シアノ-3,3-ジフェニルアクリレート(Neo Heliopan(登録商標)303)

・N-〔(2及び4)-〔2-(オキソボルン-3-イリデン)メチル〕ベンジル〕アクリルアミドポリマー

- ・p-メトキシケイ皮酸2-エチルヘキシルエステル(Neo Heliopan(登録商標)AV)
- ・p-アミノ安息香酸エチルエステル(25モル)エトキシ化(INCI名: PEG-25 PABA)
- ・p-メトキシケイ皮酸イソアミルエステル(Neo Heliopan(登録商標)E1000)
- ・2,4,6-トリアニリノ-(p-カルボ-2'-エチルヘキシル-1-オキシ)-1,3,5-トリアジン(Uvinul(登録商標)150)

・フェノール、2-(2H-ベンゾトリアゾール-2-イル)-4-メチル-6-(2-メチル-3(1,3,3,3-テトラメチル-1-(トリメチルシリル)オキシ)ジシロキサニル)プロピル)(Mexoryl(登録商標)XL)

・4,4'-〔(6-[4-(1,1-ジメチル)アミノカルボニル]フェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2,4-diyl〕ジであるイミノ〕-ビス-(安息香酸-2-エチルヘキシルエステル)(Uvasorb HEB)

- ・3-(4'-メチルベンジリデン)-D,L-カンファ(Neo Heliopan(登録商標)MBC)
- ・3-ベンジリデンカンファ

10

20

30

40

50

- ・サリチル酸-2-エチルヘキシルエステル(Neo Heliopan(登録商標)OS)
- ・4-ジメチルアミノ安息香酸2-エチルヘキシルエステル(Padimate O)
- ・ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸及びNa塩
- ・2,2'-メチレンビス-(6-(2H-ベンゾトリアゾール-2-イル)-4-1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェノール) (Tinosorb(登録商標)M)
- ・フェニレンビスベンズイミダジルトラスルホン酸二ナトリウム塩(Neo Heliopan(登録商標)AP)
- ・2,4-ビス-[[{4-(2-エチルヘキシルオキシ)-2-ヒドロキシ}フェニル]-6-(4-メトキシフェニル)-1,3,5-トリアジン(Tinosorb(登録商標)S)
- ・ベンジリデンマロネートポリシロキサラン(Parsol(登録商標)SLX)
- ・メンチルアントラニレート(Neo Heliopan(登録商標)MA)
- ・2-(4-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸ヘキシルエステル(Uvinul(登録商標)A Plus)
- ・独国特許出願公開第100 55 940号明細書(= 国際公開第02/38537号パンフレット)のインダニリデン化合物。

10

【0191】

有利な光保護無機顔料は、国際公開第2005/123101号パンフレットに挙げられている微細に分散した金属酸化物及び金属塩である。無機顔料の全量、特に本発明の完成した化粧品における疎水性無機マイクロ顔料は、各々場合において製剤の全質量に基づき、有利には0.1~30質量%、好ましくは0.5~10.0質量%である。

20

更にまた、必要により疎水化されていてもよい粒状UVフィルタ又は無機顔料、例えば酸化チタン(TiO_2)、酸化亜鉛(ZnO)、酸化鉄(Fe_2O_3)、酸化ジルコニウム(ZrO_2)、酸化ケイ素(SiO_2)、酸化マンガン(例えば MnO)、酸化アルミニウム(Al_2O_3)、酸化セリウム(例えば Ce_2O_3)及び/又はその混合物が使用し得る。

コルチコステロイドタイプのステロイド系抗炎症物質、例えばヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、デキサメタゾンホスフェート、メチルプレドニゾン又はコルチゾンが抗炎症有効成分又は発赤や痒みを軽減する有効成分として有利に用いられ、そのリストは他のステロイド系抗炎症剤の追加によって広げられ得る。非ステロイド系抗炎症物質も使用し得る。ここで挙げられ得る例は、オキシカム、例えばピロキシカム又はテノキシカム；サリチレート、例えばアスピリン、ジスアルシド、ソルプリン又はフェンドサル；酢酸誘導体、例えばジクロフェナク、フェンクロフェナク、インドメタシン、スリンダク、トルメチン又はクリンダナク；フェナメート、例えばメフェナミック、メクロフェナミック、フルフェナミック又はニフルミック；プロピオン酸誘導体、例えばイブプロフェン、ナプロキセン、ベノキサプロフェン又はピラゾール、例えばフェニルブタゾン、オキシフェニルブタゾン、フェブラゾン又はアザプロパゾンである。アントラニル酸誘導体、特に国際公開第2004/047833号パンフレットに記載されているアベナンスラミドは、本発明の組成物において好ましい抗痒み成分である。あるいは、天然抗炎症物質又は発赤や痒みを軽減する物質も使用し得る。植物エキス、特別な高度に活性な植物エキスフラクション及び植物エキスから分離される高度に純粋な活性物質が使用し得る。カモミール、アロエ・ベラ、コンミフォラ種、ルピア種、エキナセア種、ウィロー、ウィローハーブ、オート麦、黒茶、緑茶、ステアブル及び作用物質、緑茶、イチヨウ、コーヒー、コショウ、ブラックカラント、トマト、パニラ、アーモンド、並びに純粋物質、例えば特に、ピサボロール、アピゲニン-7-グルコシド、ボスウェル酸、植物ステロール、グリシルリジン酸、グラブリジン又はリコカルコンAが特に好ましい。

30

40

【0192】

他の好ましい実施態様において、本発明の組成物は、好ましくは抗炎症剤、痒みを軽減する化合物及び/又は化粧的及び/又は皮膚科的適用に適している発赤を軽減する化合物からなる群より選ばれる、皮膚のためになる1つ以上の活性物質、特に皮膚刺激低減物質又は皮膚軟化物質を含み、ここで、1つ以上の活性物質は、好ましくは、以下のものからなる群より選ばれる：

50

- コルチコステロイドタイプのステロイド系抗炎症物質、特にヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン誘導体、例えばヒドロコルチゾン17-ブチレート、デキサメタゾン、デキサメタゾンホスフェート、メチルプレドニゾロン又はコルチゾン；及び/又は

- 発赤及び/又は痒みを軽減する物質又は物質の混合物の天然又は天然に存在する抗炎症混合物、特に、カモミール、アロエ・ベラ(Aloe vera)、コンミフォラ種、ルピア種、ウィロー、ウィローハーブ、オート麦、カレンデュラ、アルニカ、セントジョーンズワート、ハニーサックル、ローズマリー、パッシフロラ・インカルナタ(Passiflora incarnata)、ウィッチヘーゼル、ジンジャー又はエキナセア(Echinacea)からのエキス又はフラクション；好ましくは、カモミール、アロエ・ベラ、オート麦、カレンデュラ、アルニカ、ハニーサックル、ローズマリー、ウィッチヘーゼル、ジンジャー又はエキナセアからのエキス又はフラクションからなる群より選ばれる及び/又は

10

- 純粋物質、好ましくはアルファ-ピサボロール、アピゲニン、アピゲニン-7-グルコシド、ジンゲロール、ショウガオール、ジンゲルジオール、デヒドロギンゲルジオン、パラドール、天然又は天然に存在するアベナントラミド、好ましくはトラニラスト、アベナントラミドA、アベナントラミドB、アベナントラミドC、非天然又は天然に存在しないアベナントラミド、好ましくはジヒドロアベナントラミドD、ジヒドロアベナントラミドE、アベナントラミドD、アベナントラミドE、アベナントラミドF、ボスウェル酸、植物ステロール、グリチルリチン、グラブリジン及びリコカルコンA；好ましくは、アルファ-ピサボロールp、ジンゲロール、ショウガオール、ジンゲルジオール、ジヒドロジンゲルジオン、パラドール、天然アベナントラミド、非天然アベナントラミド、好ましくはジヒドロアベナントラミドD(国際公開第2004/047833号パンフレットに記載されている)、ボスウェル酸、植物ステロール、グリチルリチン及びリコカルコンAからなる群より選ばれる；及び/又は

20

好ましくは、本発明の製剤は、以下のものからなる群より選ばれる1つ以上の活性物質を含む：

- カモミール、アロエ・ベラ、オート麦、カレンデュラ、アルニカ、ハニーサックル、ローズマリー、ウィッチヘーゼル、ジンジャー又はエキナセアからのエキス又はフラクション；及び/又は

- アルファ-ピサボロール、ジンゲロール、ショウガオール、ジンゲルジオール、デヒドロギンゲルジオン、パラドール、天然アベナントラミド、非天然アベナントラミド、好ましくはジヒドロアベナントラミドD、ボスウェル酸、植物ステロール、グリチルリチン及びリコカルコンA；及び/又は

30

- 尿素、ヒアルロン酸、アラントイン、パンテノール、ラノリン、アルファ-ヒドロキシ酸(好ましくはクエン酸、乳酸)、ビタミンE及び誘導体(好ましくはトコフェロール、トコフェリル酢酸)。

【0193】

本発明に関連してピサボロールが用いられる場合、天然由来でも合成由来でもあり得、好ましくは「アルファ-ピサボロール」である。好ましくは、用いられるピサボロールは、合成的に調製された又は天然の(-)-アルファ-ピサボロール及び/又は合成の混合異性体アルファ-ピサボロールである。天然の(-)-アルファ-ピサボロールが用いられる場合には、これは精油又は植物エキス又はそのフラクションの成分として、例えば、カモミール又はVanillosmopsis(特にVanillosmopsis erythropappa又はVanillosmopsis arborea)のオイル又はエキスの成分(のフラクション)として使い得る。合成アルファ-ピサボロールは、例えば、Symriseから「Dragosantol」の名前で入手できる。

40

本発明に関連してショウガエキスが用いられる場合、好ましくは、新鮮な又は乾燥したショウガ根のエキスが用いられ、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、酢酸エチル、二酸化炭素(CO₂)、ヘキサン、塩化メチレン、クロロホルム又は匹敵する極性の他の溶媒又は溶媒混合物で抽出することによって調製されている。エキスは、活性皮膚刺激低下量の成分、例えば、ジンゲロール、ショウガオール、ジンゲルジオール、デヒドロギンゲルジオン及び/又はパラドールの存在に特徴を有する。

50

本発明の配合物は、また、(付加的な)抗酸化剤又は保存剤を含有し得る。化粧的(例えば皮膚科的)及び/又は治療的適用に適しているか又は一般に用いられるすべての抗酸化剤が、抗酸化剤又は保存剤として使用し得る。

【0194】

本発明の製剤の一部としての抗酸化剤は、好ましくは、アミノ酸(例えばグリシン、ヒスチジン、チロシン、トリプトファン)及びその誘導体、イミダゾール(例えばウロカニン酸)及びその誘導体、ペプチド、例えばD,L-カルノシン、D-カルノシン、L-カルノシン及びその誘導体(例えばアンセリン)、カルニチン、クレアチン、matrikineペプチド(例えばリシル-トレオニル-トレオニル-リシル-セリン)及びパルミトイル化ペンタペプチド、カロテノイド、カロテン(例えばアルファ-カロテン、ベータ-カロテン、リコペン)及びその誘導体、リポ酸及びその誘導体(例えば、ジヒドロリポ酸)、アウロチオグルコース、プロピルチオウラシル及び他のチオール(例えばチオレドキシン、グルタチオン、システイン、シスチン、シスタミン及びそのグリコシル、N-アセチル、メチル、エチル、プロピル、アミル、ブチル及びラウリル、パルミトイル、オレイル、ガンマ-リノレイル、コレステリル、グリセリル及びオリゴグリセリルエステル)及びその塩、ジラウリルチオジプロピオネート、ジステアリルチオジプロピオネート、チオジプロピオン酸及びその誘導体(エステル、エーテル、ペプチド、脂質、ヌクレオチド、ヌクレオシド及び塩)及びスルホキシイミン化合物(例えば、プチオニンスルホキシイミン、ホモシステインスルホキシイミン、プチオニンスルホン、ペンタ-、ヘキサ-、ヘプタチオニンスルホキシイミン)を非常に少量の許容量(例えばピコモル~ μ モル/kg)、また(金属)キレート化剤(例えば、アルファ-ヒドロキシ脂肪酸、パルミチン酸、フィチン酸、ラクtofフェリン、アルファ-ヒドロキシ酸(例えばクエン酸、乳酸、リンゴ酸)、フミン酸、胆汁酸、胆汁エキス、タンニン、ビリルビン、ビリベルジン、EDTA、EGTA及びその誘導体)、不飽和脂肪酸及びその誘導体(例えば、ガンマ-リノレン酸、リノール酸、オレイン酸)、葉酸及びその誘導体、ユビキノン及びユビキノール及びその誘導体、ビタミンC及び誘導体(例えばアスコルビルパルミテート、Mgアスコルビルホスフェート、アスコルビルアセテート、アスコルビルグリコシド)、トコフェロール及び誘導体(例えば、ビタミンEアセテート)、ビタミンA及び誘導体(ビタミンAパルミテート)及びベンゾイン樹脂のコニフェリルベンゾエート、ルチン酸及びその誘導体、フラボノイド及びそのグリコシル化前駆体、特にクエルセチン及びその誘導体、例えばアルファ-グルコシルルチン、ローズマリー酸、カルノソール、カルノソール酸、レスベラトロール、コーヒー酸及びその誘導体、シナピン酸及びその誘導体、フェルラ酸及びその誘導体、クルクミノイド、クロロゲン酸及びその誘導体、レチノイド、例えばレチニルパルミテート、レチノール又はトレチノイン、ウルソル酸、レプリン酸、ブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、ノルジヒドログアヤシン酸、ノルジヒドログアヤレチン酸、トリヒドロキシブチロフェノン、尿酸及びその誘導体、マンノース及びその誘導体、亜鉛及びその誘導体(例えば、ZnO、ZnSO₄)、セレン及びその誘導体(例えば、セレンメチオニン)、スーパーオキシドジムスターゼ、スチルベン及びその誘導体(例えば、スチルベンオキシド、トランス-スチルベンオキシド)及び本発明に適しているこれらの挙げられた有効成分の誘導体(塩、エステル、エーテル、糖、ヌクレオチド、ヌクレオシド、ペプチド及び脂質)又は抗酸化作用を有する植物、例えば、緑茶、ロイボス、ハニーブッシュ、グレープ、ローズマリー、セージ、メリッサ、タイム、ラベンダー、オリーブ、オーツ、ココア、ギンコ、ジンセン、リコリス、ハニーサックル、ソフォラ、プエラリア、ピヌス、シトラス、フィランタス・エンブリカ(Phyllanthus emblica)又はセントジョーンズワートのエキス又はフラクション、ブドウの種、小麦麦芽、フィランタス・エンブリカを含む群より選ばれる。

【0195】

コエンザイム(例えばコエンザイムQ10、プラストキノン、メナキノン、ユビキノール1-10、ユビキノン1-10又はこれらの物質の誘導体)もまた適している。

ビタミンE及び/又はその誘導体が抗酸化剤として用いられる場合には、配合物の全質量に基づき、0.001から10wt.%までの範囲からその濃度を選ぶことが有利である。

10

20

30

40

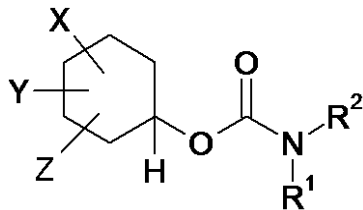
50

ビタミンA又はビタミンA誘導体又はカロテン又はその誘導体が抗酸化剤として用いられる場合には、配合物の全質量に基づき、0.001から10wt.%までの範囲からその濃度を選ぶことが有利である。

本発明は、更に、式(Carb-II)又はその化粧的に許容され得る塩の新規な化合物に関する

【0196】

【化93】



10

(Carb-II)

【0197】

(式中、

R¹は、H、C1-C8-アルキル又はC2-C8-アルケニルを示し、

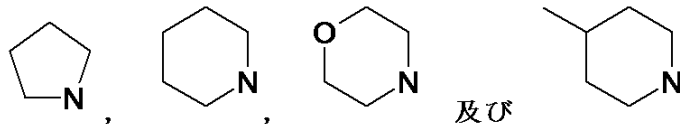
R²は、炭素原子1~14個を有する基を示し、ここで、R²は炭素、水素及び必要により酸素及び必要によりケイ素からなり、

必要によりR¹とR²が相互に共有結合してNR¹R²が一緒になって下記からなる群より選ばれる基を示してもよく

20

【0198】

【化94】



【0199】

X、Y及びZは、相互に独立して、水素、C1-C4-アルキル又はC2-C4-アルケニルを示し、ここで、基X、Y及びZの2つは、二環式環構造の形成によって相互に共有結合し、その二環式環構造において、基X、Y及びZの2つが一緒になって、好ましくは炭素原子1~4個、好ましくは炭素原子1~3個を有する炭化水素基を有する基を形成していてもよく、

30

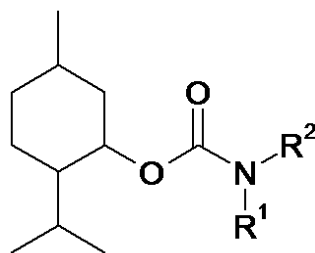
式(Carb-II)の化合物は、炭素原子24個の最大数を含有し、多くても500g/モルの分子量、好ましくは多くても450g/モルの分子量を有するが、

但し、式(Carb-II)の下記の化合物又はその化粧的に許容され得る塩を除く：

(i)式(MX)のメンチル-カルバメート

【0200】

【化95】



40

(M-X)

【0201】

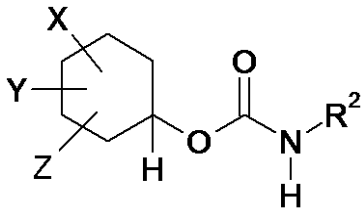
(式中、R¹及びR²は、上で示した意味を有する)、

(ii)式(Carb-II-R1H)の化合物

50

【 0 2 0 2 】

【 化 9 6 】



(Carb-II-R1H)

【 0 2 0 3 】

10

(式中、R²はフェニル又はナフチルを示す)、

(iii) X、Y及びZが各々Hを示す式(Carb-II)の化合物、

(iv) 基X、Y及びZの2つが二環式環構造の形成によって相互に共有結合されかつR²が以下の群の一方又は双方を含有する式(Carb-II-R1H)の化合物: -COOH及び/又は=CH₂、及び

(v) 上で示した式の先行技術から知られている化合物。

明瞭さのために、式(M-X)及び式(M-H)のメンチル-カルバメートが式(M-X)及び式(M-H)のカルバメートのすべての立体異性体の形、すなわち、これらのそれぞれのエナンチオマー形を含むメンチル-、ネオメンチル-、イソメンチル-及びネオイソメンチルカルバメートを含むことが留意される。

好ましくは、式(1)の化合物、特に式(Carb-II-R1H)の新規な化合物は、抗セルライト活性物質である(上で示した定義と好ましい実施態様に従って)。

20

好ましくは、新規な化合物から下記の化合物を除く:

X、Y及びZが各々水素を示す式の化合物(Carb-II-R1H)、

R²がフェニル、3-Me-フェニル、ナフチル、ピフェニル、p-ヒドロキシフェニル、p-カルボキシフェニル、メチルである式の化合物(Carb-II-R1H)、及び

R²が以下の基の1つ、いくつか又は全てを含有する式(Carb-II-R1H)の化合物:

Nのアルファ位に -COOH、

=CH₂、

炭素-炭素三重結合、

Nのアルファ位又はベータ位に -COOR、ここで、RはC₁-C₄-アルキル基である

30

Nのアルファ位に -O(CO)-Ph。

【 0 2 0 4 】

本発明の式(1)の(特に)好ましい化合物は、好ましくは、上文又は下文に示される好ましい組成物において用いられる。

式(1)の化合物又は本発明の式(1)の1つ以上の化合物を含む組成物(製剤)に関して上文又は下文に挙げられる(特に)好ましい態様及び実施態様は、また、本発明の(特に)好ましい態様及び実施態様、使用及び方法にあてはまる。

本発明は、更に、下記の段階を含む皮膚及び/又は毛髪化粧的ライトニングのための方法に関する:

- 化粧的に有効な量の式(1)の化合物又は式(1)の化合物の化粧的に許容され得る塩又は本明細書に定義されるこれらの化合物又はその塩の2つ以上を含有する混合物又は本明細書に定義される化粧用組成物を適用する、好ましくは局所適用する段階。

40

本発明の更なる態様は、

- 皮膚及び/又は毛髪化粧的ライトニング用、特に色素沈着過剰の治療用の、医薬用、好ましくは局所的、組成物を調製するため

の式(1)の化合物又は式(1)の化合物の医薬的に許容され得る塩又は本明細書に定義されるこれらの化合物又はその塩の2つ以上を含有する混合物の使用である。

本発明は、更に、薬剤として、好ましくは皮膚及び/又は毛髪化粧的ライトニングのための活性物質として、特に色素沈着過剰の治療のための活性物質としての式(1)の化合物又は式(1)の化合物の医薬的に許容され得る塩又は本明細書に定義されるこれらの化合物又は

50

その塩の2つ以上を含有する混合物に関する。

【0205】

本発明は、更に、好ましくは、皮膚及び/又は毛髪のリフトニング用、特に色素沈着過剰の治療用の、医薬的に活性な量の本明細書に定義される式(1)の1つ以上の化合物を含む医薬組成物に関する。

更に、本発明は、また、下記の段階を含む皮膚及び/又は毛髪のリフトニング、好ましくは色素沈着過剰の治療のための方法に関する：

- 医薬的に有効な量の式(1)の化合物又は式(1)の化合物の医薬的に許容され得る塩又は本明細書に定義されるこれらの化合物又はその塩の2つ以上を含有する混合物又は本明細書に定義される医薬組成物を適用、好ましくは局所適用する段階。

10

本発明は、また、下記の段階を含む、ヒト皮膚及び/又は毛髪のリフトニングのための化粧又は治療方法に関する

- 式(1)の1つ以上の化合物又はその化粧的に又は医薬的に許容され得る塩又は本発明の化粧用又は医薬用組成物を準備する段階、

- 式(1)の1つ以上の化合物の又は組成物をヒト皮膚及び/又は毛髪に有効量で適用する段階、

- 前記適用が前記皮膚及び/又は毛髪上で、好ましくは少なくとも10分間、より好ましくは少なくとも30分間、最も好ましくは少なくとも60分間、残っている段階(「リーブオン製品」)。

【0206】

20

式(1)の1つ以上の化合物を含有する本発明の製剤を更に含有し得る物質及び補助剤は、例えば、以下のものである：

保存剤、特に米国特許出願公開第2006/0089413号明細書に記載されているもの、抗菌剤、例えば抗菌物質又は酵母やカビを治療する物質、国際公開第2005/123101号パンフレットに記載されているもの、抗ざ瘡剤、皮脂低下剤、特に国際公開第2008/046791号パンフレットに記載されているもの、皮膚の老化に対する化合物、特に国際公開第2005/123101号パンフレットに記載されているもの、更なる抗セルライト剤、特に国際公開第2007/077541号パンフレットに記載されているもの、フケ防止剤、特に国際公開第2008/046795号パンフレットに記載されているもの、抗刺激剤(抗炎症剤、刺激防止剤、刺激抑制剤)、特に国際公開第2007/042472号パンフレット、米国特許出願公開第2006/0089413号明細書に記載されているもの、抗酸化剤、特に国際公開第2005/123101号パンフレットに記載されているもの、担体材料、特に国際公開第2005/123101号パンフレットに記載されているもの、キレート化剤、特に国際公開第2005/123101号パンフレットに記載されているもの、脱臭剤、制汗剤、特に国際公開第2005/123101号パンフレットに記載されているもの、保湿調整剤(保湿付与剤、保湿物質、保湿維持物質)、特に国際公開第2005/123101号パンフレットに記載されているもの、浸透圧物質、特に国際公開第2005/123101号パンフレットに記載されているもの、適合溶質、特に国際公開第01/76572号パンフレット、同第02/15868号パンフレットに記載されているもの、タンパク質やタンパク質加水分解物、特に国際公開第2005/123101号パンフレット、同第2008/46676号パンフレットに記載されているもの、美白剤、特に国際公開第2007/110415号パンフレットに記載されているもの、日焼け剤、特に国際公開第2006/045760号パンフレットに記載されているもの、減熱消炎剤、特に国際公開第2005/123101号パンフレットに記載されているもの、皮膚減熱消炎剤、特に国際公開第2005/123101号パンフレットに記載されているもの、皮膚加温剤、特に国際公開第2005/123101号パンフレットに記載されているもの、UV吸収剤、特に国際公開第2005/123101号パンフレットに記載されているもの、UVフィルタ、特に国際公開第2005/123101号パンフレットに記載されているもの、国際公開第2005/107692号パンフレットのベンジリデン-ベータ-ジカルボニル化合物や国際公開第2006/015954号パンフレットのアルファ-ペンゾイル-ケイ皮酸ニトリル、昆虫忌避物質、特に国際公開第2005/123101号パンフレットに記載されているもの、植物部位、植物エキス、特に国際公開第2005/123101号パンフレットに記載されているもの、ビタミン、特に国際公開第2005/123101号パンフレットに記

30

40

50

載されているもの、乳化剤、特に国際公開第2005/123101号パンフレットに記載されているもの、ゲル化剤、特に国際公開第2005/123101号パンフレットに記載されているもの、油、特に国際公開第2005/123101号パンフレットに記載されているもの、ワックス、国際公開第2005/123101号パンフレットに記載されているもの、脂肪、特に国際公開第2005/123101号パンフレットに記載されているもの、リン脂質、特に国際公開第2005/123101号パンフレットに記載されているもの、飽和脂肪酸や一価-又は多価不飽和脂肪酸、 α -ヒドロキシ酸、多価脂肪酸、飽和及び/又は不飽和分枝及び/又は非分枝アルカンカルボン酸エステル、特に国際公開第2005/123101号パンフレットに記載されているもの、界面活性物質(界面活性剤)、特に国際公開第2005/123101号パンフレットに記載されているもの、コレステロール及び/又は脂肪酸及び/又はセラミド及び/又はプソイドセラミドを含む皮膚修復剤、特に、国際公開第2006/053912号パンフレットに記載されているもの、色素、着色剤、色素、特に国際公開第2005/123101号パンフレットに記載されているもの、芳香化学製品、香味剤、芳香剤、特にS. Arctander, Perfume and Flavor Chemicals, private publishing house, Montclair, N.J., 1969, Surburg, Panten, Common Fragrance and Flavor Materials, 5th Edition, Wiley-VCH, Weinheim 2006に記載されているもの、好ましくは米国特許出願公開第2008/0070825号明細書に明確に述べられているもの、アルコール、多価アルコール、特に国際公開第2005/123101号パンフレットに記載されているもの、有機溶媒、特に国際公開第2005/123101号パンフレットに記載されているもの、シリコーン、シリコーン油、シリコーン誘導体、特に国際公開第2008/046676号パンフレットに記載されているもの、抗ウイルス剤、研磨剤、収斂剤、防腐剤、帯電防止剤、結合剤、緩衝剤、細胞刺激剤、洗浄剤、ケア剤、脱毛剤、軟化剤、酵素、エッセンシャルオイル、特に米国特許出願公開第2008/0070825号明細書に記載されているもの、繊維、皮膜形成剤、固定剤、泡形成剤、泡安定剤、発泡を防止する物質、起泡力増進剤、ゲル形成剤、発毛アクチベータ、発毛阻害剤、ヘアケア剤、ヘアセット剤、ヘアストレート剤、ヘアスミング、漂白剤、補強剤、染色除去剤、蛍光増白剤、含浸剤、汚れ忌避剤、減摩剤、潤滑剤、乳白剤、可塑剤、被覆剤、艶出剤、光沢剤、ポリマー、特に国際公開第2008/046676号パンフレットに記載されているもの、パウダー、ペプチド、単糖類、二糖類、オリゴ糖類、再オイリング剤、研磨剤、皮膚無痛化剤、皮膚洗浄剤、皮膚ケア剤、皮膚治療剤、皮膚保護剤、皮膚軟化剤、皮膚スミング薬剤、栄養剤、皮膚加温剤、安定剤、清浄剤、柔軟剤、沈殿防止剤、増粘剤、酵母エキス、藻類又は微細藻類エキス、動物性エキス、液化剤、着色保護剤、電解質。

【 0 2 0 7 】

好ましい実施態様において、本発明の製剤は、式(1)の1つ以上の化合物及び1つ以上の発毛調整活性物質、特に1つ以上の発毛刺激剤を含んでいる。

好ましい発毛刺激剤は、ピリミジン誘導体、特に2,4-ジアミノピリミジン-3-オキシド(Aminexil)、2,4-ジアミノ-6-ピペリジノピリミジン-3-オキシド(Minoxidil)及びその誘導体、6-アミノ-1,2-ジヒドロ-1-ヒドロキシ-2-イミノ-4-ピペリジノピリミジン及びその誘導体、キサンチンアルカロイド、特にカフェイン、テオブロミン及びテオフィリン及びその誘導体、クエルセチン及び誘導体、ジヒドロクエルセチン(タキシホリン)及び誘導体、カリウムチャンネル開口薬、抗アンドロゲン剤、合成又は天然5-還元酵素阻害剤、ニコチン酸エステル、特にトコフェリルニコチネート、ベンジルニコチネート及びC1-C6アルキルニコチネート、タンパク質、特にトリペプチドLys-Pro-Val、ジフェンシブレン、ホルモン、フィナステリド、デュタステライド、フルタミド、ピカルタミド、プレグナン誘導体、プロゲステロン及びその誘導体、シプロテロンアセテート、スピロノラクトン及び他の利尿薬、カルシニューリン阻害剤、特にFK506(タクロリムス、フジマイシン)及びその誘導体、シクロスポリンA及びその誘導体、亜鉛及び亜鉛塩、ポリフェノール、プロシアニジン、プロアントシアニジン、植物ステロール、特にベータ-シトステロール、ピオチン、ユーキノール、(±)-ベータ-シトロネロール、パンテノール、グリコーゲン、特にイガイから、コメからの加水分解産物、小麦からの加水分解産物、及び微生物、藻類、微細藻類又は植物及び植物部位からのエキス、特にダンデリオン属(レオントドン又はタラキサ

10

20

30

40

50

クム)、オルトシホン、ピテックス、コフィア、パウリニア、テオプロマ、アジアサルム、ククルビタ属(*Cucurbita*)又はエンジュ属(*Styphnolobium*)、セレノア・レペンス(*Serenoa repens*) (ソーパルメット)、ソホラ・フラベセンス(*Sophora flavescens*)、ピジウム・アフリカナム(*Pygeum africanum*)、パニカム・ミリアセウム(*Panicum miliaceum*)、シミシフガ・ラセモサ(*Cimicifuga racemosa*)、グリシン・マックス(*Glycine max*)、オイゲニア・カリオフィラタ(*Eugenia caryophyllata*)、コティヌス・コッキグリア(*Cotinus cogglyria*)、ヒビスクス・ロサ・シネンシス(*Hibiscus rosa-sinensis*)、カメリア・シネンシス(*Camellia sinensis*)、イレクス・パラグアリエンシス(*Ilex paraguariensis*)、リコリス(*licorice*)、ブドウ、リンゴ、オオムギ及びホップからなる群より選ばれる。

【0208】

他の好ましい実施態様において、本発明の製剤は、式(1)の化合物の1つ以上及び発毛を阻害する1つ以上の薬剤を含んでいる。

発毛を阻害する好ましい薬剤は、アクチビン、アクチビン誘導体又はアクチビン作動薬、オルニチン脱炭酸酵素阻害剤、特にアルファ-ジフルオロメチルオルニチン又は五環系トリテルペン、特にウルソル酸、ベツリン、ベツリン酸、オレアノール酸及びその誘導体、5アルファ-還元酵素阻害剤、アンドロゲン受容体遮断薬、S-アデノシルメチオニデカルボキシラーゼ阻害剤、ガンマ-グルタミルトランスぺプチダーゼ阻害剤、トランスグルタミナーゼ阻害剤、大豆由来セリン蛋白質分解酵素阻害薬、及び微生物、藻類、微細藻類からのエキス又は特にマメ科(*Leguminosae*)、ナス科(*Solanaceae*)、イネ科(*Graminae*)、ガガイモ科(*Asclepiadaceae*)又はウリ科(*Cucurbitaceae*)、コンドルス属(*Chondrus*)、グロイオペルティス(*Gloiopeltis*)、セラミウム(*Ceramium*)、ヅルビレア(*Durvillea*)、グリシン・マックス(*Glycine max*)、サングイソルバ・オフィシナリス(*Sanguisorba officinalis*)、カレンデュラ・オフィシナリス(*Calendula officinalis*)、ハマメリス・バージニアナ(*Hamamelis virginiana*)、アルニカ・モンタナ(*Arnica montana*)、サリクスアルバ(*Salix alba*)、ハイペリカム・パーフォラタム(*Hypericum perforatum*)及びギムネマ・シルベスタ(*Gymnema sylvestre*)の植物及び植物部位からなる群より選ばれる。

経口的に、例えば、錠剤(例えばフィルム錠)、コーティング錠、カプセル剤(例えばゼラチンカプセル剤)、顆粒剤、ジュース剤、液剤、乳剤、マイクロ乳剤、噴霧剤又は他の形で経口的に消費され得る製品の形で、又は式(1)のその中に含有される化合物のため、「内部からの美しさ」をもたらす食品の形で投与される本発明の製剤もまた有利である。

【0209】

以下のオスマライトは、本発明の製剤の成分であり得る：糖アルコール(ミオ-イノシトール、マンニトール、ソルビトール)、四級アミン、例えばタウリン、コリン、ベタイン、ベタイングリシン、エコチン、ジグリセロールホスフェート、ホスホリルクロリン、グリセロールホスホリルコロリン、グルタミン、グリシン、アラニン、グルタメート、アスパルテート又はプロリン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルイノシトール、無機ホスフェート、及び上で挙げた化合物のポリマー、タンパク質、ペプチド、ポリアミノ酸及びポリオール。本発明の製剤の成分であり得る好ましいオスマライトは、ジグリセロールホスフェート及び/又はエクトインである。

本発明による製剤の成分であり得る好ましい化粧品担体材料は、25及び1013mbarで固体又は液体である(非常に粘稠な物質を含む)。

本発明の製剤の成分であり得る好ましい液体担体物質は、グリセロール、1,2-プロピレングリコール、1,2-ブチレングリコール、1,3-ブチレングリコール、1,2-ペンタンジオール、1,2-ヘキサジオール、1,2-オクタンジオール、1,2-デカンジオール、エタノール、水及び前記液体担体材料の2つ以上と水との混合物から群より選ばれる。必要により、本発明のこれらの製剤は、保存剤、可溶化剤又は抗酸化剤を用いて得られてもよい。

本発明による製剤の成分であり得る好ましい固体担体材料は、親水コロイド、例えばデンプン、分解したデンプン、化学的に又は物理的に変性したデンプン、デキストリン、(粉末状)マルトデキストリン(好ましくは5~25、好ましくは10 - 20のデキストロス相当値を有する)ラクトース、二酸化ケイ素、グルコース、変性セルロース、アラビアゴム、

10

20

30

40

50

ガッチゴム、トラガント、カラヤゴム、カラゲナン、プルラン、カードラン、キサントガム、ゲランゴム、グアーフラワー、イナゴマメフラワー、アルギン酸塩、寒天、ペクチン及びイヌリン及びこれらの固形物、特にマルトデキストリン(好ましくは15 - 20のデキストロス相当値を有する)、ラクトース、二酸化ケイ素及び/又はグルコースの2つ以上の混合物である。

【0210】

更にまた、本発明による製剤は、封入された形で存在してもよく、これらは、好ましくは固体被覆材料で、好ましくは、デンプン、分解した又は化学的に又は物理的に変性されたデンプン(特にデキストリン及びマルトデキストリン)、ゼラチン、アラビアゴム、寒天、ガッチゴム、ゲランゴム、変性及び非変性セルロース、プルラン、カードラン、カラゲナン、アルギン酸、アルギン酸塩、ペクチン、イヌリン、キサントガム及び前記物質の2つ以上の混合物より選ばれるもので封入されている。

固体被覆材料は、好ましくは、ゼラチン(豚肉、牛肉、鶏肉及び/又は魚肉のゼラチン及びその混合物、好ましくは200以上のブルーム値を有する、好ましくは240以上のブルーム値を有する少なくとも1つのゼラチンを含み、マルトデキストリン(好ましくは、トウモロコシ(コーン)、小麦、タピオカ又はジャガイモから得られる、好ましいマルトデキストリンは、10 - 20のDE値を有する)、変性セルロース(例えばセルロースエーテル)、アルギン酸塩(例えばNa-アルギン酸)、カラゲナン(ベータ-、イオタ-、ラムダ-、及び/又はカッパカラゲナン)、アラビアゴム、カードラン及び/又は寒天より選ばれる。特に、異なるブルーム値でアベイラビリティが良好であるため、好ましくはゼラチンが用いられる。特に経口使用のために、継ぎ目のないゼラチン又はアルギン酸塩カプセルが特に好ましく、被覆は、噛むときに非常に急速に口の中で溶けるか又は破裂する。例えば、欧州特許第0 389 700号明細書、米国特許第4,251,195号明細書、同第6,214,376号明細書、国際公開第03/05 5587号パンフレット又は同第2004/050069号パンフレットに記載されるように、製造が行われ得る。

本発明の化粧用、皮膚科用又は医薬用製剤は、皮膚及び/又は毛髪の治療、防御、ケア及び洗浄用の又はメーキャップ製品として、好ましくはリーブオン製品(式(I)の1つ以上の化合物が、洗い流す製品と比較して、より長時間皮膚及び/又は毛髪上にとどまるので、その皮膚及び/又は毛髪ライトニング作用がより顕著であることを意味する)としての製品の群より選ばれる。

【0211】

本発明の製剤は、好ましくは、エマルジョン、例えば、W/O(油中水型)、O/W(水中油型)、W/O/W(水中油中水型)、O/W/O(油中水中油型)エマルジョン、PITエマルジョン、ピッカリングエマルジョン、低油分エマルジョン、マイクロエマルジョン又はナノエマルジョン、溶液、例えば油(脂肪油又は脂肪酸エステル、特にC₆-C₃₂脂肪酸C₂-C₃₀エステルの)又はシリコーン油中、分散液、懸濁液、クリーム、ローションまたはミルク、製造法及び成分による、ゲル(ヒドロゲル、水分散体ゲル、オレオゲルを含む)、スプレー(例えばポンプスプレー又は噴霧剤を有するスプレー)又はフォーム又は拭き取り用の含浸液、清浄剤、例えば石鹼、合成清浄剤、液体洗浄液、シャワ及びバス製品、浴用剤(カプセル、オイル、タブレット、塩、入浴剤、石鹼等)、発泡製品、スキンケア製品、例えばエマルジョン(上記)、軟膏、パスタ、ゲル(上記)、油、バルサム、血清、パウダー(例えば、おしろい、ボディパウダ)、マスク、ペンシル、スティック、ロールオン、ポンプ、エアゾール(発泡性、非発泡性又は後発泡性)、デオドラント及び/又は制汗剤、マウスウォッシュ及びマウスリンス、フットケア製品(角質溶解剤、脱臭剤を含む)、昆虫忌避剤、日焼け止め、アフターサン製剤、シェービング製品、アフターシェーブバーム、プレシェーブローション、アフターシェーブローション、脱毛剤、ヘアケア製品、例えば2-in-1シャンプー、フケ防止シャンプー、ベビーシャンプー、乾燥した頭皮のためのシャンプー、シャンプー濃縮液を含む)、コンディショナー、ヘアトニック、ヘアウォーター、ヘアリンス、スタイリングクリーム、ポマード、パーマローション、セットローション、ヘアスプレー、スタイリング助剤(例えば、ゲル又はワックス)、ヘアスムージング剤(デタングリング剤、リ

ラクサ)、ヘアダイ、一時的な直接染めるヘアダイ、半永久的なヘアダイ、永続的なヘアダイ、ヘアコンディショナー、ヘアムース、アイケア製品、メーカーキャップ、メーカーキャップリムーバー又はベビー製品の形である。

【0212】

式(1)を有する化合物を封入された形で、例えばゼラチン、ワックス材料、リポソーム又はセルロースカプセルで投与することも有利である。

本発明の配合物は、特に好ましくはエマルジョンの形で、特にW/O、O/W、W/O/W、O/W/Oエマルジョン、PITエマルジョン、ピッカリングエマルジョン、低油分エマルジョン、マイクロエマルジョン又はナノエマルジョン、ゲル(ヒドロゲル、水分散体ゲル、オレオゲルを含む)、溶液、例えば油(脂肪油又は脂肪酸エステル、特に C_6 - C_{32} 脂肪酸 C_2 - C_{30} エステル)又はシリコン油中、又はスプレー(例えばポンプスプレー又は噴霧剤を有するスプレー)の形である。

補助物質及び添加剤は、配合物の全質量に基づき、5~99wt.%、好ましくは10~80wt.%の量で含まれ得る。

各々の場合において用いられる化粧用又は皮膚科用補助剤及び添加剤及び香料の量は、具体的な製品の種類によっては、簡単な試行錯誤によって当業者が容易に測定し得る。

製剤は、また、製剤の全質量に基づいて、99wt.%まで、好ましくは5~80wt.%の量で水を含むし得る。

【0213】

本発明の式(1)の1つ以上の化合物と組み合わせて使用し得る、生理的冷却作用(減熱消炎剤)を有する1つ以上の物質は、好ましくはここでは以下のリストより選ばれる: メントール及びメントール誘導体(例えばL-メントール、D-メントール、ラセミメントール、イソメントール、ネオイソメントール、ネオメントール、メンチルエーテル(例えば(1-メントキシ)-1,2-プロパンジオール、(1-メントキシ)-2-メチル-1,2-プロパンジオール、1-メンチル-メチルエーテル)、メンチルエステル(例えばメンチルホルミエート、メンチルアセテート、メンチルイソブチレート、メンチルラクテート、L-メンチル-L-ラクテート、L-メンチル-D-ラクテート、メンチル-(2-メトキシ)アセテート、メンチル-(2-メトキシエトキシ)アセテート、メンチルピログルタメート)、メチルカーボネート(例えばメンチルプロピレングリコールカーボネート、メンチルエチレングリコールカーボネート、メンチルグリセロールカーボネート又はその混合物)、メントールとジカルボン酸又はその誘導体との半エステル(例えばモノメンチルスクシネート、モノメンチルグルタレート、モノメンチルマロネート、0-メンチルコハク酸エステル-N,N-(ジメチル)アミド、0-メンチルコハク酸エステルアミド)、メンタンカルボン酸アミド(この場合好ましくは、米国特許第4,150,052号明細書に記載されているメンタンカルボン酸-N-エチルアミド[WS3]又はN-(メンタンカルボニル)グリシンエチルエステル[WS5]、国際公開第2005/049553号パンフレットに記載されているメンタンカルボン酸-N-(4-シアノフェニル)アミド又はメンタンカルボン酸-N-(4-シアノメチルフェニル)アミド、メンタンカルボン酸-N-(アルコキシアルキル)アミド)、メントン及びメントン誘導体(例えばL-メントングリセロールケタール)、2,3-ジメチル-2-(2-プロピル)-酪酸誘導体(例えば2,3-ジメチル-2-(2-プロピル)-酪酸-N-メチルアミド[WS23])、イソプレゴール又はそのエステル(1(-)-イソプレゴール、1(-)-イソプレゴールアセテート)、メンタン誘導体(例えばp-メンタン-3,8-ジオール)、クベボール又はクベボールを含む合成又は天然混合物、シクロアルキルジオン誘導体のピロリドン誘導体(例えば3-メチル-2(1-ピロリジニル)-2-シクロペンテン-1-オン)又はテトラヒドロピリミジン-2-オン(例えば国際公開第2004/026840号パンフレットに記載されているイシリン又は関連化合物)、更なるカルボキサミド(例えばN-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-3-p-メンタンカルボキサミド又は関連化合物)、(1R,2S,5R)-N-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-2-(1-イソプロピル)シクロヘキサン-カルボキサミド[WS12]、オキサメート(欧州特許第2 033 688号明細書に記載されている)。

【0214】

本発明の式(1)の1つ以上の化合物と組み合わせて使用し得る生理的冷却作用を有する1

10

20

30

40

50

つ又は複数の物質は、特に好ましくは、少なくとも実質的に生理的冷却作用を生じる物質である。その好ましい物質は、メンチルエーテル(例えば(1-メントキシ)-1,2-プロパンジオール、(1-メントキシ)-2-メチル-1,2-プロパンジオール)、極性メンチルエステル(例えばメンチルアセテート、L-メンチル-L-ラクテート、L-メンチル-D-ラクテート、メンチル-(2-メトキシ)アセテート、メンチル-(2-メトキシエトキシ)アセテート、メンチル-ピログルタメート)、メンチルカーボネート(例えばメンチルプロピレングリコールカーボネート、メンチル-エチレングリコールカーボネート、メンチルグリセロールカーボネート)、メントールとジカルボン酸又はその誘導体との半エステル(例えばモノメンチルスクシネート、モノメンチルグルタレート、モノメンチルマロネート、0-メンチルコハク酸エステル-N,N-(ジメチル)アミド、0-メンチルコハク酸エステルアミド)、本発明のものでない、
 10
 メンタンカルボン酸アミド(例えばメンタンカルボン酸-N-エチルアミド[WS3]、N-(メンタンカルボニル)グリシンエチルエステル[WS5]、メンタンカルボン酸-N-(4-シアノフェニル)アミド、メンタンカルボン酸-N-(アルコキシアルキル)アミド)、メントン-誘導体(例えばL-メントングリセロールケタール)、2,3-ジメチル-2-(2-プロピル)-酪酸誘導体(例えば2,3-ジメチル-2-(2-プロピル)-酪酸-N-メチルアミド)、シクロアルキルジオン誘導体のピロリドン誘導体(例えば3-メチル-2(1-ピロリジニル)-2-シクロペンテン-1-オン)又はテ
 20
 トラヒドロピリミジン-2-オン(例えばイシリン又は関連化合物、国際公開第2004/026840号パンフレットに記載されている)、1R,2S,5R)-N-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-2-(1-イソプロピル)シクロヘキサン-カルボキサミド[WS12]、L-メンチル、N-メチルオキサメート、L-メンチルN-エチルオキサメート(欧州特許第2 033 688号明細書に記載されている)
 である。

【0215】

本発明の製剤における生理的冷却作用(1つ以上の化合物)を有する物質の合計量は、各々の場合において製剤の全質量に基づき、好ましくは0.05 - 5質量%の範囲に、より好ましくは0.1 - 3質量%の範囲に、特に0.25 - 1.5質量%の範囲にある。

式(1)の1つ以上の化合物とは別に、本発明の製剤の成分であり得る、皮膚に又は粘膜に熱く鋭いヒリヒリした又はチクチクした感覚を生じる成分、特に、熱を生じる作用及び/又はぴりっとする味の化合物(刺激の強い物質)を有する香味剤が国際公開第2005/123101号パンフレットに述べられている。

更に、TRPV1アンタゴニスト、例えばトランス-4-tert-ブチルシクロヘキサノール(国際公開第2009/087242号パンフレットに記載されている)としての作用に基づいて皮膚神経の過敏性を低下させる化合物又は μ -受容体、例えばアセチルテトラペプチド-15の活性化によるTRPV1の間接的モジュレータとの組み合わせが好ましい。

以下の抗セルライト活性物質は、本発明の(好ましくは局所)製剤、好ましくは化粧品製剤の成分であり得る：キサンチンのような脂肪分解刺激物質、特にカフェイン、カフェインを含有するエキス、又はベータアドレナリン受容体作動薬、例えばシネフリン及び誘導体、及び抗セルライト剤の活性を促進する物質、例えば、カプサイシン又はバニリル-ノニルアミド及びその誘導体又はカプシクム属(例えばカプシクム・アンヌム(Capsicum annuum))の種々の種から得られるエキスのようなこれらの物質の1つ以上を含有するエキスC
 40
 神経線維を刺激しかつ/又は脱分極する物質、及び微小循環又はドレーニングを刺激する化合物、好ましくはブッチャーズブルームエキス又はその有効成分ルスコゲニン、ホースチエストナツエキス又はその有効成分エスシン、ツタエキス及び/又はパイナップルエキス、(及び)L-カルニチン、コエンザイムA、イソフラボノイド、大豆抽出液、抱合型リノール酸(CLA)からなる群より選ばれる。好ましくは、本発明の製剤の成分としての抗セルライト活性物質は、カフェイン、シネフリン及び/又はL-カルニチンからなる群より選ばれる。

【0216】

式(1)の1つ以上の化合物を含有する本発明の好ましい製剤、好ましくは、化粧品製剤は、好ましくは更に、結合組織の破壊を防止する1つ以上の有効成分を含有する。ここではマトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP)を阻害する有効成分が有利である。これらの酵
 50

素は、細胞外マトリックス(ECM)/結合組織の、コラーゲンを含む巨大分子をタンパク分解的に分解する位置にある。特に、マトリックスメタロプロテイナーゼ-1(MMP-1)、マトリックスメタロプロテイナーゼ-2(MMP-2)及びメタロプロテイナーゼ-9(MMP-9)は、皮膚の結合組織の破壊に關与する。MMPの阻害は、例えば、ウルソル酸、レチニルパルミテート、没食子酸プロピル、プレコセン、6-ヒドロキシ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-1(2H)-ベンゾピラン、3,4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-1(2H)-ベンゾピランの添加によって可能である。本発明の製剤にMMPを阻害するペプチドを添加することもMMPを阻害するのに有利である。大豆からのタンパク質又は糖タンパク質及びコメ、エンドウ豆又はルピナスからの加水分解タンパク質は、MMPを阻害し、それ故、適切な添加である。MMPを阻害する植物エキスとの組み合わせもまた有利である。一例としてシイタケからのエキスがここで挙げられる。バラ科、バラ亜科の葉からのエキスとの組み合わせも有利である。特に国際公開第2005/123101号パンフレットに記載されるブラックベリーの葉エキスの使用が特に非常に有利である。

10

【0217】

本発明の範囲における組み合わせに好ましく用いられるMMP阻害剤は、レチニルパルミテート、没食子酸プロピル、プレコセン、6-ヒドロキシ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-1(2H)-ベンゾピラン、3,4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-1(2H)-ベンゾピラン、ベンズアミジン塩酸塩、システインプロテイナーゼ阻害剤N-エチルマレミド及びセリンプロテアーゼ阻害剤のイブシロン-アミノ-n-カブロン酸：フェニルメチルスルホニルフルオリド、コルヒピン(Pentapharm社； INCI：加水分解コメタンパク質)、オエノテロール(Soliance社； INCI：プロピレングリコール、水、オエノテラ・ピエニス(Oenothera biennis)根エキス、エラグ酸及びエラギタニン(ellagitannins)、例えばザクロから)、ホスホルアミドンヒノキチオール、EDTA、ガラルジン、EquiStat(Collaborative Group社； リンゴ果実エキス、大豆種子エキス、ウルソル酸、大豆イソフラボン及び大豆タンパク質)、セージエキス、MDI(Atrium社； INCI：グリコサミノグリカン)、フェルミスキン(Silab/Mawi社； INCI：水及びレンチヌス・エドデス(lentinus edodes)エキス)、actimp 1.9.3(Expanscience/Rahn社； INCI：加水分解ルピナスタンパク質)、リポベル・ソーヤグリコン(lipobelle soyaglycone)(Mibelle社； INCI：アルコール、ポリソルベート80、レシチン及び大豆イソフラボン)、国際公開第02/069992号パンフレット(そこでの表1-12を参照のこと)に挙げられている緑茶及び紅茶からの抽出液及び多数の更なる植物エキスである。

20

30

【0218】

結合組織の破壊に対抗するために、組織においてコラーゲン形成を促進する有効成分(コラーゲン刺激剤)の組み合わせは、式(1)の1つ以上の化合物を含有する本発明の好ましい化粧用製剤において更に有利である。コラーゲン合成を増加させるためにしばしば用いられる個々の物質は、例えば、アスコルピン酸及びその誘導体、レチノール及びレチノール誘導体のような成分又は植物エキス、例えば、アロエ種やセントエラ種である。更にペプチドの物質及びその誘導体、例えば、カルニチン、カルノシン、クレアチン、マトリキンペプチド(例えばリシル-トレオニル-トレオニル-リシル-セリン)及び更にペプチド構造、例えばパルミトイル化ペプタペプチド(例えばマトリキシル/Sederma社)又は商品名Vincipeptide(Vincience社/France)を有するオリゴペプチド)もまた、しばしば用いられるコラーゲン合成を増加させる有効成分に含まれる。更に、化合物、例えばアジアティック酸、マデカシク酸、マデカソシド、アジチコシド、センテラ・アジアチカ(Centella asiatica)のエキス、ナイアシンアミド、アスタキサンチン、グルカン、例えば酵母やオート麦から、大豆エキス及び大豆イソフラボン、例えばゲニステインやダイドゼイン、ルチン、クリシン、モリン、ベテル・ナット(betel nut)アルカロイド、ホルスコリン、ベツリン酸、プランタゴ(Plantago)種のエキス、TGF-ベータ、ギンゴ・ピロバ(Ginkgo biloba)からのエキス、グルタミン及びグリコール酸もまた、コラーゲン合成刺激物質として用いられる。ここではアロエ・ベラ(aloe vera)エキス、キイチゴエキス及びリン酸アスコルビルマグネシウムの組み合わせの添加が特に好ましい。

40

【0219】

50

本発明の配合物、特に皮膚科的配合物は、また、特にこれらが装飾的な化粧品の領域において用いられることが意図される場合には、染料及び/又は着色した色素を有利に含有し得る。染料及び着色した色素は、ドイツの化粧品条例における対応するポジティブリスト又は化粧品着色剤のEUリストから選ばれ得る。たいていの場合、これらは、食品に承認された染料と同一である。有利な着色した色素は、例えば二酸化チタン、雲母、酸化鉄(例えば Fe_2O_3 、 Fe_3O_4 、 $\text{FeO}(\text{OH})$)及び/又は酸化錫である。有利な染料は、例えばカルミン、ベルリン青、酸化クロム緑、群青及び/又はマンガンバイオレットである。

本発明の局所配合物が顔の領域に用いられることが意図される場合には、染料として以下の群から1つ以上の物質を選ぶことが便利である：2,4-ジヒドロキシアゾベンゼン、フェニル1-(2'-クロロ-4'-ニトロ-1'-フェニルアゾ)-2-ヒドロキシナフタレン、ケレス赤、2-(4-スルホ-1-ナフチルアゾ)-1-ナフトール-4-スルホン酸、2-ヒドロキシ-1,2'-アゾナフタレン-1'-スルホン酸のカルシウム塩、1-(2-スルホ-4-メチル-1-フェニルアゾ)-2-ナフチルカルボン酸のカルシウム及びバリウム塩、1-(2-スルホ-1-ナフチルアゾ)-2-ヒドロキシナフタレン-3-カルボン酸のカルシウム塩、1-(4-スルホ-1-フェニルアゾ)-2-ナフトール-6-スルホン酸のアルミニウム塩、1-(4-スルホ-1-ナフチルアゾ)-2-ナフトール-3,6-ジスルホン酸のアルミニウム塩、1-(4-スルホ-1-ナフチルアゾ)-2-ナフトール-6,8-ジスルホン酸、4-(4-スルホ-1-フェニルアゾ)-1-(4-スルホフェニル)-5-ヒドロキシピラゾロン-3-カルボン酸のアルミニウム塩、4,5-ジプロモフルオレセインのアルミニウム及びジルコニウム塩、2,4,5,7-テトラプロモフルオレセインのアルミニウム及びジルコニウム塩、3',4',5',6'-テトラクロロ-2,4,5,7-テトラプロモフルオレセイン及びそのアルミニウム塩、2,4,5,7-テトラヨードフルオレセインのアルミニウム塩、キノフタロンジスルホン酸のアルミニウム塩、インジゴジスルホン酸のアルミニウム塩、赤及び黒酸化鉄(カラーインデックスナンバー(CIN): 77491(赤)及び77499(黒))、酸化鉄水和物(CIN: 77492)、マンガンアンモニウムジホスフェート及び二酸化チタン。

【0220】

油溶性天然染料、例えばパブリカエキス、 β -カロテン又はコチニールも有利である。

真珠箔顔料を含有する皮膚科的配合物も本発明の意味の範囲内で有利である。

下記リストの真珠箔顔料のタイプが特に好ましい：

1. 天然真珠箔顔料、例えば

- 「パールエッセンス」(フィッシュスケールから得られるグアニン/ヒポキサンチン混晶)、及び

- 「真珠層」(ムラサキガイの殻)

2. 単結晶真珠箔顔料(例えばオキシ塩化ビスマス(BiOCl))

3. 層状基質顔料：例えば雲母/金属酸化物

真珠箔顔料の基礎は、例えば、雲母上のオキシ塩化ビスマス及び/又は二酸化チタン及びオキシ塩化ビスマス及び/又は二酸化チタンの粉末状顔料又はヒマシ油分散液によって形成される。例えば、CIN 77163によってリストされた光輝顔料特に有利である。

列挙された真珠箔顔料のリストは、限定するものでないことは当然である。本発明の意味の範囲内で有利な真珠箔顔料は、それ自体で知られる多くの方法で得られる。例えば、雲母以外の基質は、他の金属酸化物、例えばシリカ等で被覆され得る。Merckで販売され、細かい線の光学的減少に特に適している、 TiO_2 及び Fe_2O_3 で被覆した SiO_2 粒子(「ロナスフェア(Ronaspheres)」)が有利である。

雲母のような基質で全体として分配することも有利であり得る。雲母を用いずにできる鉄の真珠箔顔料が特に好ましい。その顔料は、BASFから、例えば、商品名SicopearlCopper1000によって入手可能である。

【0221】

様々な色(黄、赤、緑、青)の商品名Metasomes Standard/GlitterによってFlora Techから入手可能である特殊効果顔料も特に有利である。ここで、グリター粒子は、種々の補助物質及び染料(例えばCIN 19140、77007、77289、77491を有する染料)と混合される。

染料及び顔料は双方とも個々に存在し、一緒に混合され、相互に被覆されることになり

、ここで、一般的には種々のコーティング厚さによって異なる色効果を得ることができる。染料と着色顔料の合計量は、各々の場合において(化粧用)配合物の全質量に基づき、例えば0.1 wt.%から30 wt.%まで、好ましくは0.5~15 wt.%、特に1.0~10 wt.%の範囲から有利に選ばれる。

(金属)-キレート化剤を有する組み合わせもまた、一部の製剤において有利であり得る。好ましく用いられる(金属)-キレート化剤は、国際公開第2005/123101号パンフレットに挙げられている化合物である。

式(1)の1つ以上の化合物は、有利には、特に、昆虫忌避物質、例えば、DEET, IR 3225, Dragorepel™(Symrise GmbH & Co. KG)と組み合わせ、化粧用及び皮膚科用製剤において使用し得る。

10

式(1)の1つ以上の化合物は、有利には、特に、ヘアケア剤及びフケ防止有効成分(例えばクリンバゾール、ケトコナゾール、ピロクトンオレアミン、亜鉛ピリチオン)と組み合わせ化粧用及び皮膚科用製剤に使用し得る。

【0222】

式(1)の化合物は、また、有利には、多くの場合、本発明の製剤において1つ以上の保存剤と組み合わせ使用し得る。ここで好ましくは国際公開第2005/123101号パンフレットに挙げられている保存剤が選ばれる。

本発明の製剤は、式(1)の1つ以上の化合物とは別に、美容のために使用し得る植物エキスを含むしてもよい。植物エキスは、好ましくは、Industrieverband Koerperpflegemittel und Waschmittel e.V. (IKW), Frankfurtが出版された、化粧剤の内容発表に関するハンドブックの第三版の44ページから始まる物質リストの表から選ばれる。国際公開第2005/123101号パンフレットに挙げられるエキスが特に有利である。

20

式(1)の1つ以上の化合物を含む化粧用製剤は、特に、結晶又はマイクロクリスタリンソリッドボディ、例えば、無機マイクロ顔料が本発明の製剤に組み込まれる場合には、また、国際公開第2005/123101号パンフレットに挙げられるアニオン、カチオン、非イオン及び/又は両性の界面活性剤を含むし得る。

界面活性物質は、製剤の全質量に基づいて、本発明の製剤において1と98質量%の間の濃度で存在し得る。

式(1)の1つ以上の化合物を含む本発明の製剤の油相は、有利には、国際公開第2005/123101号パンフレットに挙げられる物質群より選ばれ得る。

30

【0223】

好ましい実施態様において、本発明の組成物は、下記からなる群より選ばれる1つ以上の化粧的に許容され得る担体を含む

(i)好ましくは、1,2-プロピレングリコール、2-メチルプロパン-1,3-ジオール、1,2-ブチレングリコール、1,3-ブタンジオール、1,2-ペンタンジオール、1,3-ペンタンジオール、1,5-ペンタンジオール、2,4-ペンタンジオール、2-メチル-ペンタン-2,4-ジオール、1,2-ヘキサジオール、1,6-ヘキサジオール、1,2-オクタジオール、ジプロピレングリコール、好ましくは1,2-ブチレングリコール、1,2-ペンタンジオール及び/又はジプロピレングリコールからなる群より選ばれる炭素原子3~10個を有する(アルカン)ジオール、及び/又は

40

(ii-1)好ましくは、ジエチルフタレート、ジエチルヘキシル2,6-ナフタレート、イソプロピルミリステート、イソプロピルパルミテート、イソプロピルステアレート、イソプロピルオレエート、n-ブチルステアレート、n-ヘキシルラウレート、n-デシルオレエート、イソオクチルステアレート、イソノニルステアレート、イソノニルイソノナノエート、3,5,5-トリメチルヘキシル3,5,5-トリメチルヘキサノエート、2-エチルヘキシルイソノナノエート、2-エチルヘキシル3,5,5-トリメチルヘキサノエート、2-エチルヘキシル2-エチルヘキサノエート、2-エチルヘキシルパルミテート、2-エチルヘキシルラウレート、2-ヘキシルデシルステアレート、セテアリルエチルヘキサノエート、ステアリルヘプタノエート、ステアリルカプリレート、2-オクチルドデシル-パルミテート、オレイルオレエート、オレイルエルケート、エルシルオレエート、エルシルエルケート、2-エチルヘキシルイソ

50

ステアレート、イソトリデシルイソノナノエート、2-エチルヘキシルココエート、 C_{12-15} -アルキルベンゾエート、セチルパルミテート、トリエチルシトレート、トリアセチン(トリアセチルシトレート)、ベンジルベンゾエート、ベンジルアセテート、植物油(好ましくはオリーブ油、ヒマワリ油、大豆油、落花生油、ナタネ油、扁桃油、パーム油、ヤシ油、パーム核油)及びトリグリセリド、特にグリセリルステアレート、グリセリルトリイソノナノエート、グリセリルラウレート又は同一又は異なる $C_6 \sim C_{10}$ 脂肪酸基を有するトリグリセリド(いわゆる中鎖トリグリセリド、特に、グリセリルトリカプリレート、グリセリルトリカプレートのようなカプリル酸/カプリン酸トリグリセリドからなる群より選ばれる炭素原子6~36個を有するエステル、好ましくはモノエステル、ジエステル又はトリエステル、及び/又は

10

(ii-2)好ましくは、デカノール、デセノール、オクタノール、オクテノール、ドデカノール、ドデセノール、オクタジエノール、デカジエノール、ドデカジエノール、オレイルアルコール、リシノレイルアルコール、エルシルアルコール、ステアリルアルコール、イソステアリルアルコール、セチルアルコール、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、アラキジルアルコール、リノレイルアルコール、リノレニルアルコール、ヘキシルデカノール、オクチルドデカノール(特に2-オクチル-1-ドデカノール)及びセテアリルアルコール及びベヘニルアルコールからなる群より選ばれる分枝された及び分枝されていないアルキル又はアルケニルアルコール、及び/又は

(ii-3)好ましくは、ホホバ油、イソエイコサン、ジカプリリルエーテル、鉱油、ワセリン、スクアラン、スクアレン、シクロメチコン、デカメチルシクロペンタシロキサン、ウンデカメチルシクロトリシロキサン、ポリジメチルシロキサン及びポリ(メチルフェニルシロキサン)からなる群より選ばれる分枝された及び分枝されていない炭化水素及びワックス、環状又は直鎖シリコンオイル及び炭素原子6~24個を有するジアルキルエーテル。

20

【0224】

他の好ましい実施態様において、本発明の組成物は、1つ以上のスキンケア剤、好ましくは皮膚保湿調整剤又は皮膚修復剤を含み、好ましくは、乳酸ナトリウム、尿素及び誘導体、グリセロール、1,2-ペンタンジオール、コラーゲン、エラスチン又はヒアルロン酸、ジアシルアジペート、ワセリン、ウロカニン酸、レシチン、アラントイン、パンテノール、フィタントリオール、リコピン、(プソイド-)セラミド[好ましくはセラミド2、ヒドロキシプロピルビスパルミトアミドMEA、セチルオキシプロピルグリセリルメトキシプロピルミリストアミド、N-(1-ヘキサデカノイル)-4-ヒドロキシ-L-プロリン(1-ヘキサデシル)エステル、ヒドロキシエチルパルミチルオキシヒドロキシプロピルパルミトアミド]、グリコスフィンゴリピド、コレステロール、植物ステロール、キトサン、コンドロイチン硫酸、ラノリン、ラノリンエステル、アミノ酸、ビタミンE及び誘導体(好ましくはトコフェロール、トコフェリルアセテート)、アルファ-ヒドロキシ酸(好ましくはクエン酸、乳酸、リンゴ酸)及びその誘導体、モノ-、ジ-及びオリゴ糖類、好ましくはグルコース、ガラクトース、フルクトース、マンノース、果糖及びラクトース、多糖、例えば -グルカンからなる群より選ばれ、特に、オート麦からの1,3-1,4- -グルカン、アルファ-ヒドロキシ-脂肪酸、トリテルペン酸、例えばベツリン酸又はウルソル酸、及び藻類エキス、好ましくは、グリセロール、1,2-ペンタンジオール、尿素、ヒアルロン酸、アラントイン、パンテノール、ラノリン、アルファ-ヒドロキシ酸(好ましくはクエン酸、乳酸)、ビタミンE及び誘導体(好ましくはトコフェロール、トコフェリルアセテート)からなる群より選ばれる。

30

40

【0225】

本発明の配合物は、また、保存剤を含有し得る。以下を保存剤として使用し得る：化粧的(例えば皮膚科的)及び/又は治療的適用に適しているか又は一般に用いられるすべての抗酸化剤、従来の保存剤(例えばホルムアルデヒド、グルタルジアルデヒド、パラベン(例えばメチル、エチル、プロピル及びブチルパラベン)、ジブロモジシアノであるブタン、イミダゾリジニル尿素(「Germall」)、イソチアゾリノン(「Kathon」)、メチルクロロチ

50

アゾリジン、メチルチアゾリジン、有機酸(例えば安息香酸、ソルビン酸、サリチル酸)及びその塩及びエステル、プロピオン酸及びギ酸及びその塩、グリコール(例えばプロピレングリコール、1,2-ジヒドロキシアルカン)、植物ベースの保存助剤、例えばlantadin A、カリオフィレン、ヘスペリジン、ジオスミン、フェランドレン、ピゲニン、クエルセチン、ヒペリシン、アウクピン、ジオスゲニン、ブルンバギン、コリラジン等。

本発明の化粧用又は治療用の、好ましくは局所的、製剤は、また、好ましくは抗菌有効成分を含有する。適切な抗菌活性物質は、以下のものである：

$C_2 \sim C_{40}$ の鎖長を有するアリール又はアリールオキシ置換の分枝されていないか又はモノアルキル及びポリアルキル分枝された飽和又はモノ～ペンタ不飽和(5つまでの二重又は三重結合、また、エン/イン混合化合物)の脂肪アルコール、脂肪アルデヒド及び脂肪酸。

$C_2 \sim C_{40}$ の鎖長、特に好ましくは $C_4 \sim C_{12}$ を有するアリール又はアリールオキシ置換の分枝されていないか又はモノアルキル及びポリアルキル分枝された飽和又はモノ～ペンタ不飽和(5つまでの二重又は三重結合、また、エン/イン混合化合物)のアルカンジオール、ジアルデヒド及びジカルボン酸。

【0226】

$C_2 \sim C_{40}$ の鎖長を有するアリール又はアリールオキシ置換の分枝されていないか又はモノアルキル及びポリアルキル分枝された飽和又はモノ～ペンタ不飽和(5つまでの二重又は三重結合、また、エン/イン混合化合物)の脂肪アルコール(モノ及びオリゴグリセロールモノアルキルエーテル)、脂肪酸(モノ及びオリゴグリセロールモノアルキルエステル)、アルカンジオール(モノ及びオリゴグリセロールモノアルキルエーテル；ビス(モノ/オリゴグリセリル)アルキルジエーテル)及びジカルボン酸(モノ及びオリゴグリセロールモノアルキルエステル；ビス(モノ/オリゴグリセリル)アルキルジエステル)のモノ及びオリゴグリセリド(4つまでのグリセロール単位)。

$C_2 \sim C_{40}$ の鎖長を有する分枝されていないか又はモノアルキル及びポリアルキル分枝された飽和又はモノ～ペンタ不飽和(5つまでの二重又は三重結合、また、エン/イン混合化合物)の、必要によりアリール又はアリールオキシ置換されていてもよいカルボン酸と、 $C_2 \sim C_{40}$ の鎖長を有する分枝されていないか又はモノアルキル及びポリアルキル分枝された飽和又はモノ～ペンタ不飽和(5つまでの二重又は三重結合、また、エン/イン混合化合物)の、必要によりアリール又はアリールオキシ置換されていてもよい一価～六価の脂肪アルコールとの脂肪酸エステル。

$C_2 \sim C_{40}$ の鎖長を有する分枝されていないか又はモノアルキル及びポリアルキル分枝された飽和又はモノ～ペンタ不飽和(5つまでの二重又は三重結合、また、エン/イン混合化合物)の脂肪アルコール、脂肪アルデヒド及び脂肪酸を含有する植物及び動物脂肪酸留分(例えばココナッツ脂肪酸、パームカーネル脂肪酸、ウールワックス酸)。

【0227】

ラノリンの、ラノリンアルコールとラノリン酸のモノ及びオリゴグリセリド(例えばグリセリルラノレート、ネオセライト)、グリシルレチン酸と誘導体(例えばステアリン酸グリシルレチニル)、天然及び合成カルデノリド(例えばジギトキシン、ジゴキシン、ジゴキシゲニン、ギトキシゲニン、ストロファンチン及びストロファンチジン)、天然及び合成ブファジェノリド(例えばシラレンA、シラレニン及びブフォタリン、サボゲニン及びステロイドサボゲニン(例えばアミリン、オレアノール酸、ジギトニン、ギトゲニン、チゴゲニン及びジオスゲニン)、及び植物及び動物由来のステロイドアルカロイド(例えばトマチジン、ソラニン、ソラニジン、コッセイン、パトラコトキシン及びホモパトラコトキシン)。

モノハロゲン化及びポリハロゲン化ニトリル、ジニトリル、トリニトリル又はテトラニトリル。

$C_2 \sim C_{24}$ の鎖長を有するモノ及びオリゴヒドロキシ脂肪酸(例えば乳酸、2-ヒドロキシバルミチン酸)、そのオリゴマー及び/又はポリマー並びにそれを含有する植物及び動物原材料。

非環式テルペン：テルペン炭化水素(例えばオシメン、ミルセン)、テルペンアルコール

10

20

30

40

50

(例えばゲラニオール、リナロール、シトロネロール)、テルペンアルデヒド及びケトン(例えばシトラール、プソイドイオン、ベータ-イオン); 単環式テルペン: テルペン炭化水素(例えばテルピネン、テルピノレン、リモネン)、テルペンアルコール(例えばテルピネオール、チモール、メントール)、テルペンケトン(例えばプレゴン、カルボン); 二環式テルペン: テルペン炭化水素(例えばカラン、ピナン、ボルナン)、テルペンアルコール(例えばボルネオール、イソボルネオール)、テルペンケトン(例えばカンファ); セスキテルペン: 非環式セスキテルペン(例えばファルネソール、ネロリドール)、単環式セスキテルペン(例えばピサポロール)、二環式セスキテルペン(例えばカルジネン、セリネン、ヴェチバズレン、グアイアズレン)、三環式セスキテルペン(例えばサンタレン)、ジテルペン(例えばフィトール)、三環式ジテルペン(例えばアビエチン酸)、トリテルペン(スクアレノイド、例えばスクアレノール)、テトラテルペン。

10

【0228】

C₂~C₄₀の鎖長と1~150個のEO及び/又はPO単位を有する化粧用エトキシ化、プロポキシ化又は混合エトキシ化/プロポキシ化脂肪アルコール、脂肪酸及び脂肪酸エステル。

4~200のアミノ酸数を有する抗菌性ペプチド及びタンパク質、例えば皮膚抗菌ペプチド(SAP)、舌抗菌ペプチド(LAP)、ヒトベータ-デフェンシン(特にh-BD1及びh-BD2)、ラクトフェノリン及びその加水分解物、並びにそこから得られるペプチド、殺菌性/透過性亢進タンパク質[BPI]、カチオン性抗菌タンパク質[CAP]、リゾチム。

非常に適切な炭化水素又は「炭化水素誘導体」(簡潔さのために用語「炭化水素」によっても含まれ得る)は、糖及び置換糖又は糖残基を含有する化合物である。糖として、特にデオキシ及びジデオキシ形態、N-アセチルガラクトースアミン-、N-アセチルグルコースアミン-及びシアリン酸-置換誘導体、並びに糖エステル及びエーテルが挙げられる。以下のものが好ましい

20

a) 単糖類、特にペントース及びヘキソース、

b) 二糖類、特にスクロース、マルトース及びラクトビオース、

c) オリゴ糖類、特に三糖及び四糖、並びに

d) 多糖類、特にデンプン、グリコーゲン、セルロース、デキストラン、ツニシン、イヌリン、キチン、特にキトサン、キチン加水分解物、アルギン酸及びアルギン酸塩、植物ゴム、粘液、ペクチン、マンナン、ガラクトン、キシラン、アラバン、ポリオース、コンドロイチン硫酸、ヘパリン、ヒアルロン酸及びグリコサミノグリカン、ヘミセルロース、置換セルロース及び置換デンプン、特にそれぞれのヒドロキシアシル-置換多糖類。

30

【0229】

アミロース、アミロペクチン、キサンタン及びアルファ-、ベータ-及びガンマ-デキストリンが特に好ましい。多糖類は、例えば4~1,000,000、特に10~100,000の単糖類からなり得る。各々場合に鎖長が選ばれることが好ましく、有効成分が具体的な製剤に可溶性であるか又は組み入れられ得ることを確実にする。

スフィンゴ脂質、例えばスフィンゴシン; N-モノアルキル化スフィンゴシン; N,N-ジアルキル化スフィンゴシン; スフィンゴシン-1-ホスフェート; スフィンゴシン-1-スルフェート; サイコシン(スフィンゴシンベータ-D-ガラクトピラノシド); スフィンゴシルホスホリルコリン; リソスルファチド(スフィンゴシルガラクトシルスルフェート; リソセレプロシドスルフェート; レシチン; スフィンゴミエリン; スフィンガニン。

40

いわゆる「天然」抗菌有効成分も使用でき、その多くはエーテル油である。抗菌作用のある典型的な油は、例えば、アニス、レモン、オレンジ、ローズマリー、ウインターグリーン、クローブ、タイム、レベンダー、ホップ、シトロネラ、コムギ、レモングラス、セダーウッド、シナモン、ゼラニウム、ビャクダン、バイオレット、ユーカリ、ペパーミント、安息香、バジル、ウイキョウ、メントール及びオクメア・オレガナム(*Ocmea origanum*)、ヒダステイス・カラデンシス(*Hydastis carradensis*)、バーベリダソー・ダソー(*Berberidaceae daceae*)、ラタニア(*Ratanhia*)又はクルクマ・ロンガ(*Curcuma longa*)の油である。

50

精油において見られ得る抗菌作用を有する重要な物質は、例えばアネトール、カテコール、カンフェン、カルパクロール、オイゲノール、ユーカリプトール、フェルラ酸、ファルネソール、ヒノキチオール、トロポロン、リモネン、メントール、サリチル酸メチル、チモール、テルピネオール、ベルベノン、ベルベリン、クルクミン、カリオフィレンオキシド、ネロリドール及びゲラニオールである。

【0230】

列挙した活性系又は有効成分の混合物並びにこの有効成分を含有する有効成分配合物も使用し得る。

配合物中の抗菌有効成分の量は、配合物の全質量に基づき、好ましくは0.01~20wt.%、特に好ましくは0.05~10wt.%である。

他の好ましい実施態様において、本発明の局所、好ましく化粧用製剤は、更に、好ましくはClog P値が少なくとも3、好ましくは少なくとも4、より好ましくは少なくとも5である1つ以上の芳香物質を含む。適切な芳香物質は、S. Arctander, Perfume and Flavor Chemicals, Vol. I and II, Montclair, N. J., 1969、自費出版又はH. Surburg and J. Panten, Common Fragrance and Flavor Materials, 5th. Ed., Wiley-VCH, Weinheim 2006に述べられ、特に米国特許出願公開第2008/0070825号明細書に明確に述べられているものである。

本発明の製剤は、有利には、各々場合において製剤の全質量に基づき、0.1~5wt.%、好ましくは0.2~4wt.%、より好ましくは0.25~3wt.%、更により好ましくは0.3~2.5wt.%の1つ以上の(好ましい)芳香物質の全量を含む。

好ましい実施態様において、更に、本発明の製剤、好ましくは化粧用リーフ-オン製品は、加えて、沸点が250 以上(1013ミリバールにおいて)である芳香物質の1つ以上を含む。沸点が250 以上(1013ミリバールにおいて)である芳香物質の全量は、本発明の製剤に存在する芳香物質の全量に基づき、好ましくは少なくとも10wt.%、より好ましくは少なくとも20wt.%である。

【0231】

より好ましくは、好ましくは沸点が1013ミリバールにおいて250 以上である芳香物質は、以下より選ばれる(ここで場合によっては、様々な会社の通常の工業製品名と登録商標が示される):

アルファ-アミルケイ皮アルデヒド、アルファ-ヘキシルケイ皮アルデヒド、2-フェノキシエチルイソブチレート(Phenirat)、メチルジヒドロジャスモネート[好ましくはシス異性体が質量で>60の含量を有する(Hedione、Hedione HC)]、4,6,6,7,8,8-ヘキサメチル-1,3,4,6,7,8-ヘキサヒドロシクロペンタ[g]ベンゾピラン(Galaxolide)、ベンジルサリチレート、2-メチル-3-(4-tert-ブチルフェニル)プロパナル(Lilial)、4,7-メタノ-3a,4,5,6,7,7a-ヘキサヒドロ-5-インデニルアセテート及び/又は4,7-メタノ-3a,4,5,6,7,7a-ヘキサヒドロ-6-インデニルアセテート(Herbaflorat)、スチラリルアセテート(1-フェニルエチルアセテート)、オクタヒドロ-2,3,8,8-テトラメチル-2-アセトナフトン及び/又は2-アセチル-1,2,3,4,6,7,8-オクタヒドロ-2,3,8,8-テトラメチルナフタリン(Iso E Super)、ヘキシルサリシレート、4-tert-ブチルシクロヘキシルアセテート(Oryclon)、2-tert-ブチルシクロヘキシルアセテート(Agrumex HC)、アルファ-イオノン(4-(2,2,6-トリメチル-2-シクロヘキセン-1-イル)-3-ブテン-2-オン)、4-(4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)-3-シクロヘキセンカルボキキシアルデヒド(Lyral)、(E)-及び/又は(Z)-3-メチルシクロペンタデカ-5-エノン(Muscenone)、15-ペンタデカ-11-エノリド及び/又は15-ペンタデカ-12-エノリド(Globalide)、15-シクロペンタデカノリド(Macrolide)、1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,6,8,8-ヘキサメチル-2-ナフタレニル)エタノン(Tonalide)、エチレンブリスレート、2-エチル-4-(2,2,3-トリメチル-3-シクロペンテン-1-イル)-2-ブテン-1-オール(Sandranol)、アルファ-サンタロール、2,2-ジメチル-3-(3-メチルフェニル)プロパノール(Majantol)、アリルヘプタノエート、4-メチルアセトフェノン、(4aR,5R,7aS,9R)-オクタヒドロ-2,2,5,8,8,9a-ヘキサメチル-4H-4a,9-メタノアズレノ(5,6-d)-1,3-ジオキソール(Ambrocenide)、チンペロール(1-(2,2,6-トリメチルシクロヘキシル)ヘキサン-3-オ

10

20

30

40

50

ール)、ベンジルアセトン、メチルシンナメート、3a,6,6,9a-テトラメチルドデカヒドロナフト[2,1-b]フラン(Ambroxid)。

【0232】

式(1)の1つ以上の化合物を含有する化粧用又は医薬用製剤は、特に結晶又はミクロクリスタリン固体、例えば無機ミクロ顔料が製剤に組み入れられる場合には、国際公開第2005/123101号パンフレットに挙げられるアニオン性、カチオン性、非イオン性及び/又は両性界面活性剤も含有する。

アニオン性界面活性剤は、一般的に官能基としてカルボン酸、硫酸又はスルホン酸基を有する。水溶液では、アニオン性界面活性剤は、酸性又は中性環境において負に荷電した有機イオンを形成する。カチオン性界面活性剤は、ほとんど四級アンモニウム基の存在にのみ特徴を有する。水溶液では、カチオン性界面活性剤は、酸性又は中性環境において正に荷電した有機イオンを形成する。両性界面活性剤は、アニオン基とカチオン基の双方を含有するので、水溶液中では、pHによってはアニオン性又はカチオン性界面活性剤と同じように振舞う。両性界面活性剤は、強酸環境においては正電荷を有し、アルカリ性環境においては負電荷を有する。一方、中性のpH範囲では、双性イオン性である。ポリエーテル鎖は非イオン性界面活性剤の典型である。非イオン性界面活性剤は水性媒体中ではイオンを形成しない。

【0233】

A. アニオン性界面活性剤

有利に使用できるアニオン性界面活性剤は、アシルアミノ酸(及びその塩)、例えば

- アシルグルタメート、例えばナトリウムアシルグルタメート、ジ-TEAパルミトイルアスパルテート及びナトリウムカプリル酸/カプリン酸グルタメート、
- アシルペプチド、例えばパルミトイル-加水分解乳タンパク質、ナトリウムココイル-加水分解大豆タンパク質及びナトリウム/カリウムココイル-加水分解コラーゲン、
- サルコシネート、例えばミリストイルサルコシン、TEAラウロイルサルコシネート、ナトリウムラウロイルサルコシネート及びナトリウムココイルサルコシネート、
- タウレート、例えばナトリウムラウロイルタウレート及びナトリウムメチルココイルタウレート、
- アシルラクチレート、ラウロイルラクチレート及びカプロイルラクチレート、
- アラニネート;

カルボン酸及び誘導体、例えばラウリン酸、ステアリン酸アルミニウム、マグネシウムアルカノレート及びウンデシレン酸亜鉛、

- エステルカルボン酸、例えばカルシウムテアロイルラクチレート、ラウレス-6シトレート及びナトリウムPEG-4ラウラミドカルボキシレート、

- エーテルカルボン酸、例えばナトリウムラウレス-13カルボキシレート及びナトリウムPEG-6ココミドカルボキシレート;

リン酸エステル及び塩、例えばDEA-オレス-10-ホスフェート及びジラウレス-4ホスフェート、

スルホン酸及び塩、例えば

- アシルイセチオネート、例えばナトリウム/アンモニウムココイルイセチオネート、
- アルキルアリアルスルホネート、
- アルキルスルホネート、例えばナトリウムココモノグリセリドスルフェート、ナトリウムC₁₂₋₁₄-オレフィンスルホネート、ナトリウムラウリルスルホアセテート及びマグネシウムPEG-3ココミドスルフェート、
- スルホスクシネート、例えばジオクチルナトリウムスルホスクシネート、二ナトリウムラウレススルホスクシネート、二ナトリウムラウリルスルホスクシネート及び二ナトリウムMEAウンデシレンアミドスルホスクシネート; 並びに

硫酸エステル、例えば

- アルキルエーテルスルフェート、例えばナトリウム、アンモニウム、マグネシウム、MIPA、TIPAラウレススルフェート、ナトリウムミレススルフェート及びナトリウムC₁₂₋₁₃

10

20

30

40

50

パレスルフェート、

- アルキルスルフェート、例えばナトリウム、アンモニウム及びTEAラウリルスルフェート。

【0234】

B. カチオン性界面活性剤

有利に使用し得るカチオン性界面活性剤は、以下のものである

- アルキルアミン、
- アルキルイミダゾール、
- エトキシル化アミン及び
- 四級界面活性剤：

$\text{RNH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}^-$ (pH 7で) $\text{RNHCH}_2\text{CH}_2\text{COO}^- \text{B}^+$ (pH 12で)、 $\text{B}^+ =$ 任意のカチオン、例えば Na^+

- エステルクアット

四級界面活性剤は、4つのアルキル又はアリアル基に共有結合している少なくとも1つのN原子を含む。このN原子がpHと関係なく正電荷を生成する。アルキルベタイン、アルキルアミドプロピルベタイン及びアルキルアミドプロピルヒドロキシスルファインが有利である。用いられるカチオン性界面活性剤は、好ましくは、四級アンモニウム化合物、特にベンジルトリアルキルアンモニウムクロライド又はブロマイド、例えばベンジルジメチルステアリルアンモニウムクロライド、例えばまたアルキルトリアルキルアンモニウム塩、例えばセチルトリメチルアンモニウムクロライド又はブロマイド、アルキルジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロライド又はブロマイド、ジアルキルジメチルアンモニウムクロライド又はブロマイド、アルキルアミドエチルトリメチルアンモニウムエーテルスルフェート、アルキルピリジニウム塩、例えばラウリル又はセチルピリミジニウムクロライド、イミダゾリン誘導体及びカチオン性の化合物、例えばアミンオキシド、例えばアルキルジメチルアミンオキシド又はアルキルアミノエチルジメチルアミンオキシドの群より選ばれ得る。セチルトリメチルアンモニウム塩が特に有利に用いられる。

【0235】

C. 両性界面活性剤

有利に使用し得る両性界面活性剤は、以下のものである

- アシル/ジアルキルエチレンジアミン、例えばナトリウムアシルアンホアセテート、二ナトリウムアシルアンホジプロピオネート、二ナトリウムアルキルアンホジアセテート、ナトリウムアシルアンホヒドロキシプロピルスルホネート、二ナトリウムアシルアンホジアセテート及びナトリウムアシルアンホプロピオネート、
- N-アルキルアミノ酸、例えばアミノプロピルアルキルグルタミド、アルキルアミノプロピオン酸、ナトリウムアルキルイミドジプロピオネート及びラウロアンホカルボキシグリシネート。

【0236】

D. 非イオン性界面活性剤

有利に使用し得る非イオン性界面活性剤は以下のものである。

- アルコール、
- アルカノールアミド、例えばコカミドMEA/DEA/MIPA、
- アミンオキシド、例えばコカミドプロピルアミンオキシド、
- カルボン酸とエチレンオキシド、グリセロール、ソルビタン又は他のアルコールとのエステル化によって形成されるエステル、
- エーテル、例えばエトキシル化/プロポキシル化アルコール、エトキシル化/プロポキシル化エステル、エトキシル化/プロポキシル化グリセロールエステル、エトキシル化/プロポキシル化コレステロール、エトキシル化/プロポキシル化トリグリセリドエステル、エトキシル化/プロポキシル化ラノリン、エトキシル化/プロポキシル化ポリシロキサン、プロポキシル化POEエーテル及びアルキルポリグリコシド、例えばラウリルグルコシド、デシルグリコシド及びココグリコシド、

10

20

30

40

50

- スクロースエステル、エーテル、
- ポリグリセロールエステル、ジグリセロールエステル、モノグリセロールエステル、
- メチルグルコースエステル、ヒドロキシ酸のエステル。

アニオン性及び/又は両性界面活性剤と1つ以上の非イオン性界面活性剤の組み合わせの使用も有利である。

表面活性物質(界面活性剤)又は表面活性物質の組み合わせは、本発明の配合物中に、配合物の全質量に基づき、1と98wt.%の間の濃度で存在し得る。

【0237】

式(1)を有する本発明の1つ以上の化合物を含有するか又は本発明の使用のための化粧用(例えば皮膚科用)又は医薬配合物は、エマルジョンの形態も取り得る。

式(1)の1つ以上の化合物を含有する本発明の製剤の油相は、有利には、国際公開第2005/123101号パンフレットに挙げられた物質群より選ばれ得る。

本発明の配合物(特に化粧用局所配合物)における油相(脂質相)は、有利には、下記の物質群より選ばれ得る:

- 鉱油(有利にはパラフィン油)及び鉱蠟
- 脂肪油、脂肪、蠟並びに他の天然及び合成脂肪物質、好ましくは脂肪酸と低C数のアルコール、例えばイソプロパノール、プロピレングリコール若しくはグリセロールとのエステル、又は脂肪アルコールと低C数のアルカン酸又は脂肪酸とのエステル;
- アルキルベンゾエート(例えばn-ドデシル、n-トリデシル、n-テトラデシル又はn-ペンタデシルベンゾエートの混合物);
- 環式又は直鎖シリコン油、例えばジメチルポリシロキサン、ジエチルポリシロキサン、ジフェニルポリシロキサン及びその混合形。

【0238】

(天然又は合成)エステル、特に(a)3~30のC原子の鎖長を有する飽和及び/又は不飽和の分枝された及び/又は分枝されていないアルカンカルボン酸と、3~30のC原子の鎖長を有する飽和及び/又は不飽和の分枝された及び/又は分枝されていないアルコールとのエステル、(b)芳香族カルボン酸と3~30のC原子の鎖長を有する飽和及び/又は不飽和の分枝された及び/又は分枝されていないアルコールとのエステルが有利に用いられる。好ましいエステル油は、イソプロピルミリステート、イソプロピルパルミテート、イソプロピルステアレート、イソプロピルオレエート、n-ブチルステアレート、n-ヘキシルラウレート、n-デシルラウレート、n-デシルオレエート、イソオクチルステアレート、イソノニルステアレート、イソノニルイソノナノエート、3,5,5-トリメチルヘキシル-3,5,5-トリメチルヘキサノエート、2-エチルヘキシルイソノナノエート、2-エチルヘキシル-3,5,5-トリメチルヘキサノエート、2-エチルヘキシル2-エチルヘキサノエート、セテアリル-2-エチルヘキサノエート、2-エチルヘキシルパルミテート、2-エチルヘキシルラウレート、2-ヘキシルデシルステアレート、2-オクチルデシルパルミテート、2-オクチルドデシルパルミテート、オレイルオレエート、オレイルエルケート、エルシルオレエート、エルシルエルケート並びにそのエステルの合成、半合成及び天然混合物、例えばホホバ油である。

【0239】

油相は、また、分枝された及び分枝されていない炭化水素及び炭化水素蠟、シリコン油、ジアルキルエーテルからなる群、飽和又は不飽和の分枝された又は分枝されていないアルコールからなる群、及び8~24、特に12~18のC原子の鎖長を有する飽和及び/又は不飽和の分枝された及び/又は分枝されていないアルカンカルボン酸の脂肪酸トリグリセリド、特にトリグリセロールエステルからなる群より有利に選ばれ得る。脂肪酸トリグリセリドは、有利には、合成、半合成及び天然油、例えばカプリン酸又はカプリル酸のトリグリセリド、杏仁油、アボカド油、綿実油、ルリジサ種子油、アザミ油、落花生油、ガンマ-オリザノール、バラの実油、麻油、ハシバミの実油、スグリ種子油、ココナツ油、サクランボ核油、サーモン油、亜麻仁油、トウモロコシ油、マカダミアナツツ油、アーモンド油、マツヨイグサ油、ミンク油、オリーブ油、パーム油、パーム核油、ベカンナツツ油、モモ核油、ピスタチオナツツ油、菜種油、米胚芽油、ヒマシ油、ベニバナ油、ゴマ油、大

10

20

30

40

50

豆油、ヒマワリ油、茶の木油、ブドウ種子油又は小麦胚芽油などの群より選ばれ得る。その油と蠟成分の任意の混合物も有利に使用し得る。ある場合には、油相の唯一の脂質成分として蠟、例えばセチルパルミテートを用することも有利であり、油相は、有利には、2-エチルヘキシルイソステアレート、オクチルドデカノール、イソトリデシルイソノナノエート、イソエイコサン、2-エチルヘキシルココエート、 C_{12-15} -アルキルベンゾエート、カプリル酸-カプリン酸トリグリセリド及びジカプリリルエーテルからなる群より選ばれる。 C_{12-15} -アルキルベンゾエートとイソステアリン酸2-エチルヘキシルの混合物、 C_{12-15} -アルキルベンゾエートとイソノナン酸イソトリデシルの混合物並びに C_{12-15} -アルキルベンゾエート、2-エチルヘキシルイソステアレート及びイソトリデシルイソノナノエートの混合物が特に有利である。炭化水素パラフィン油、スクアラン及びスクアレンも有利に使用し得る。油相は、有利には、環式若しくは直鎖シリコン油の含量を有し、或いは全体的にその油からなるが、1つ又は複数のシリコン油に加えて他の油相成分の含量を用いることが好ましい。シリコン油としてシクロメチコン(例えばデカメチルシクロペンタシロキサン)を有利に使用し得る。しかしながら、他のシリコン油、例えばウンデカメチルシクロトリシロキサン、ポリジメチルシロキサン及びポリ(メチルフェニルシロキサン)も有利に使用し得る。また、シクロメチコンとイソトリデシルイソノナノエートの混合物及びシクロメチコンと2-エチルヘキシルイソステアレートの混合物が特に有利である。

10

【0240】

エマルジョンの形態での本発明の配合物(特に局所的化粧用配合物)の水相は、有利には、低C数のアルコール、ジオール又はポリオール、並びにそのエーテル、好ましくはエタノール、イソプロパノール、プロピレングリコール、グリセロール、エチレングリコール、エチレングリコールモノエチル若しくはモノブチルエーテル、プロピレングリコールモノメチル、モノエチル若しくはモノブチルエーテル、ジエチレングリコールモノメチル若しくはモノエチルエーテル及び類似製品、また、低C数のアルコール、例えばエタノール、イソプロパノール、1,2-プロパンジオール、グリセロール、特に1つ以上の増粘剤(増粘剤は、有利には二酸化ケイ素、ケイ酸アルミニウム、例えばベントナイト、多糖類又はその誘導体、例えばヒアルロン酸、グアーガム、キサンタンガム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はアルロース誘導体を含む群より選ぶことができ、特に有利にはポリアクリレート、好ましくはいわゆるカルボポール、例えばタイプ980、981、1382、2984及び5984のカルボポールの群(個別に又は組み合せて)からのポリアクリレート、又はポリウレタンの群より選ばれ、また、アルファ-若しくはベータ-ヒドロキシ酸、好ましくは乳酸、クエン酸又はサリチル酸、また、乳化剤が、有利には、イオン性、非イオン性、ポリマー、ホスフェート含有及び双性イオン性乳化剤の群より選ばれ得る。

20

30

【0241】

エマルジョンの形態での本発明の配合物は、有利には、1つ以上の乳化剤を含む。O/W乳化剤は、例えば、ポリエトキシ化又はポリプロポキシ化又はポリエトキシ化かつポリプロポキシ化製品の群より選ばれ得る、例えば：

- 脂肪アルコールエトキシレート、
- エトキシ化ウルワックスアルコール、
- 一般式 $R-O-(CH_2-CH_2-O)_n-R'$ を有するポリエチレングリコールエーテル、
- 一般式 $R-COO-(CH_2-CH_2-O)_n-H$ を有する脂肪酸エトキシレート、
- 一般式 $R-COO-(CH_2-CH_2-O)_n-R'$ を有するエーテル化脂肪酸エトキシレート、
- 一般式 $R-COO-(CH_2-CH_2-O)_n-C(O)-R$ を有するエステル化脂肪酸エトキシレート、
- ポリエチレングリコールグリセロール脂肪酸エステル、
- エトキシ化ソルピタンエステル、
- コレステロールエトキシレート、
- エトキシ化トリグリセリド、
- 一般式 $R-COO-(CH_2-CH_2-O)_n-OOH$ (式中、 n は5~30の数)を有するアルキルエーテルカルボン酸、

40

50

- ポリオキシエチレンソルビトール脂肪酸エステル、
- 一般式 $R-O-(CH_2-CH_2-O)_n-SO_3-H$ を有するアルキルエーテルスルフェート、
- 一般式 $R-O-(CH_2-CH(CH_3)-O)_n-H$ を有する脂肪アルコールプロポキシレート、
- 一般式 $R-O-(CH_2-CH(CH_3)-O)_n-R'$ を有するポリプロピレングリコールエーテル、
- プロポキシ化ウルワックスアルコール、
- エーテル化脂肪酸プロポキシレート $R-COO-(CH_2-CH(CH_3)-O)_n-R'$ 、
- 一般式 $R-COO-(CH_2-CH(CH_3)-O)_n-C(O)-R'$ を有するエステル化脂肪酸プロポキシレート、
- 一般式 $R-COO-(CH_2-CH(CH_3)-O)_n-H$ を有する脂肪酸プロポキシレート
- ポリプロピレングリコールグリセロール脂肪酸エステル、
- プロポキシ化ソルビタンエステル、
- コレステロールプロポキシレート、
- プロポキシ化トリグリセリド、
- 一般式 $R-O-(CH_2-CH(CH_3)-O)_n-CH_2-COOH$ を有するアルキルエーテルカルボン酸、
- 一般式 $R-O-(CH_2-CH(CH_3)-O)_n-SO_3-H$ を有するアルキルエーテルスルフェート、又はこれらのスルフェートをベースとする酸、
- 一般式 $R-O-X_n-Y_m-H$ を有する脂肪アルコールエトキシレート/プロポキシレート、
- 一般式 $R-O-X_n-Y_m-R'$ を有するポリプロピレングリコールエーテル、
- 一般式 $R-COO-X_n-Y_m-R'$ のエーテル化脂肪酸プロポキシレート、
- 一般式 $R-COO-X_n-Y_m-H$ を有する脂肪酸エトキシレート/プロポキシレート。

10

20

【0242】

特に有利には本発明によれば、用いられるポリエトキシ化又はポリプロポキシ化又はポリエトキシ化とポリプロポキシ化O/W乳化剤は、O/W乳化剤が飽和基R及びR'を含む場合には、11～18のHLB値、特にもっとも有利には14.5～15.5のHLBを有する物質の群より選ばれる。O/W乳化剤が不飽和基R及び/又はR'を含むか或いはイソアルキル誘導体が存在する場合には、その乳化剤の好ましいHLB値は、より低いか又は高くなり得る。

エトキシ化ステアリルアルコール、セチルアルコール、セチルステアリルアルコール(セアリルアルコール)の群より脂肪アルコールエトキシレートを選ぶことが有利である。以下のものが特に好ましい：

- ポリエチレングリコール(n)ステアリルエーテル(ステアレス-n)(n=13～20)、
- ポリエチレングリコール(n)セチルエーテル(セテス-n)(n=13～20)、
- ポリエチレングリコール(n)イソセチルエーテル(イソセテス-n)(n=13～20)、
- ポリエチレングリコール(n)セチルステアリルエーテル(セアレス-n)(n=13～20)、
- ポリエチレングリコール(m)イソステアリルエーテル(イソステアレス-m)(m=12～20)、
- ポリエチレングリコール(k)オレイルエーテル(オレス-k)(k=12～15)、
- ポリエチレングリコール(12)ラウリルエーテル(ラウレス-12)、
- ポリエチレングリコール(12)イソラウリルエーテル(イソラウレス-12)。

30

下記群より脂肪酸エトキシレートを選ぶことが有利である：

- ポリエチレングリコール(n)ステアレート(n=20～25)、
- ポリエチレングリコール(m)イソステアレート(m=12～25)、
- ポリエチレングリコール(k)オレエート(k=12～20)。

40

【0243】

エトキシ化アルキルエーテルカルボン酸又はその塩としてナトリウムラウレス-11カルボキシレートが有利に使用し得る。アルキルエーテルスルフェートとしてナトリウムラウレス1-4スルフェートが有利に使用し得る。エトキシ化コレステロール誘導体としてポリエチレングリコール(30)コレステリルエーテルが有利に使用し得る。ポリエチレングリコール(25)ダイズステロールもそれ自体と判明した。

エトキシ化トリグリセリドとしてポリエチレングリコール(60)イブニング・プリムローズ(evening primrose)グリセリドを有利に使用し得る。

- ポリエチレングリコール(n)グリセリルラウレート(n=20～23)、ポリエチレングリコ

50

ール(6)グリセリルカプリレート/カプレート、ポリエチレングリコール(20)グリセリルオレエート、ポリエチレングリコール(20)グリセリルイソステアレート、ポリエチレングリコール(18)グリセリルオレエート/ココエートを含む群からポリエチレングリコールグリセロール脂肪酸エステルを選ぶことも有利である。

同様にポリエチレングリコール(20)ソルビタンモノラウレート、ポリエチレングリコール(20)ソルビタンモノステアレート、ポリエチレングリコール(20)ソルビタンモノイソステアレート、ポリエチレングリコール(20)ソルビタンモノパルミテート、ポリエチレングリコール(20)ソルビタンモノオレエートを含む群からソルビタンエステルを選ぶことも有益である。

【0244】

有利なW/O乳化剤として以下のものを使用し得る：炭素原子8~30個を有する脂肪アルコール、8~24のC原子、特に12~18のC原子の鎖長を有する飽和及び/又は不飽和の分枝された及び/又は分枝されていないアルカンカルボン酸のモノグリセロールエステル、8~24のC原子、特に12~18のC原子の鎖長を有する飽和及び/又は不飽和の分枝された及び/又は分枝されていないアルカンカルボン酸のジグリセロールエステル、8~24のC原子、特に12~18のC原子の鎖長を有する飽和及び/又は不飽和の分枝された及び/又は分枝されていないアルコールのモノグリセロールエーテル、8~24のC原子、特に12~18のC原子の鎖長を有する飽和及び/又は不飽和の分枝された及び/又は分枝されていないアルコールのジグリセロールエーテル、8~24のC原子、特に12~18のC原子の鎖長を有する飽和及び/又は不飽和の分枝された及び/又は分枝されていないアルカンカルボン酸のプロピレングリコールエステル、及び8~24のC原子、特に12~18のC原子の鎖長を有する飽和及び/又は不飽和の分枝された及び/又は分枝されていないアルカンカルボン酸のソルビタンエステル。

特に有利なW/O乳化剤は、グリセリルモノステアレート、グリセリルモノイソステアレート、グリセリルモノミリステート、グリセリルモノオレエート、ジグリセリルモノステアレート、ジグリセリルモノイソステアレート、プロピレングリコールモノステアレート、プロピレングリコールモノイソステアレート、プロピレングリコールモノカプリレート、プロピレングリコールモノラウレート、ソルビタンモノイソステアレート、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノカプリレート、ソルビタンモノイソオレエート、スクロースジステアレート、セチルアルコール、ステアリルアルコール、アラキジルアルコール、ベヘニルアルコール、イソベヘニルアルコール、セラキルアルコール、キミルアルコール、ポリエチレングリコール(2)ステアリルエーテル(ステアレス-2)、グリセリルモノラウレート、グリセリルモノカプレート及びグリセリルモノカプリレートである。

【0245】

本発明の配合物(特に化粧用、皮膚科用配合物を含む)は、脱臭剤、すなわち脱臭及び発汗抑制作用を有する有効成分を含有し得る。これには、例えば、臭気マスキング剤、例えば一般の香料成分、アルミニウム、ジルコニウム又は亜鉛塩をベースとした制汗薬、臭気吸収剤、例えば、独国特許出願公開第40 09 347号明細書に記載されている層状シリケート、特に、例えば、モンモリロナイト、カオリナイト、ノントロナイト、サボナイト、ヘクトライト、ベントナイト、スメクタイト、また、リシノール酸の亜鉛塩が含まれる。これには、また、殺菌性又は静菌性脱臭物質、例えばヘキサクロロフェン、2,4,4'-トリクロロ-2'-ヒドロキシジフェニルエーテル(Irgasan)、1,6-ジ-(4-クロロフェニルピグアニド)ヘキサン(クロルヘキシジン)、3,4,4'-トリクロロカルバニリド、及び独国出願公開特許明細書第37 40 186号明細書、同第39 38 140号明細書、同第42 04 321号明細書、同第42 29 707号明細書、同第42 29 737号明細書、同第42 37 081号明細書、同第43 09 372号明細書、同第43 24 219号明細書に記載されかつカチオン活性物質、例えば四級アンモニウム塩、臭気吸収剤、例えばGrillocin(登録商標)(リシノール酸亜鉛と種々の添加剤の組み合わせ)又はトリエチルシトレート、必要によりイオン交換樹脂と組み合わせてもよいものを含有する活性剤が含まれる。

配合物中の脱臭及び/又は制汗有効成分の量は、配合物の全質量に基づいて、好ましくは0.01~20wt.%、特に好ましくは0.05~15wt.%である。

10

20

30

40

50

本発明の好ましい実施態様及び更なる態様は、添付の特許請求の範囲及び以下の実施例から明らかになる。

実施例は、本発明を更に詳細に記載するものであり、特許請求の範囲の保護の範囲を制限するものではない。特に断らない限り、すべてのデータ、特に量及びパーセントは質量による。

【0246】

実施例1: 式(1)の化合物の合成

実施例1.1: 式(Carb-II-R1H)の二置換シクロヘキシルカルバメート

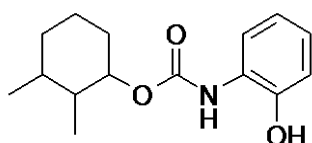
実施例1.3.1.のBIO1824に記載されている方法と同様にして次のシクロヘキシルカルバメートを製造した。シクロヘキシルカルバメートを匹敵する収率及び純度で得た(一般的には >99%、一般的には、立体異性体の混合物として、構造による):

10

実施例1.1.1: (2-ヒドロキシ-フェニル)-カルバミン酸2,3-ジメチル-シクロヘキシルエステル(BIO1643)

【0247】

【化97】



20

【0248】

異性体混合物の主シグナル:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): = 7.93 (m, H), 7.15 (d, 7.5 Hz, H), 7.05 (d, d, 7.7 Hz, 8.1 Hz, H), 6.97 (d, 8.1 Hz, H), 6.87 (d, d, 7.3 Hz, 7.7 Hz, H), 6.7 (m, H), 4.81 (t, d, 4.5 Hz, 11.6 Hz, H), 1.10-2.18 (m, 8 H), 0.92 (d, 6.9 Hz, 3 H), 0.86 (d, 7.1 Hz, 3 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): = 155.4 (s), 147.2 (s), 125.6 (d), 125.4 (s), 121.2 (d), 120.9 (d), 118.6 (d), 78.6 (d), 37.3 (d), 34.6 (t), 34.2 (d), 27.2 (t), 25.4 (t), 19.1 (q), 6.2 (q) ppm.

MS (EI): m/z = 263 (15), 153 (100), 135 (15), 110 (21), 109 (64), 95 (9), 81 (9), 69 (51), 55 (27), 41 (11).

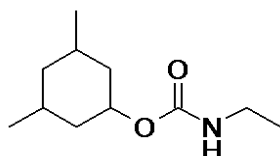
30

【0249】

実施例1.1.2: エチル-カルバミン酸3,5-ジメチル-シクロヘキシルエステル(BIO1561)

【0250】

【化98】



40

【0251】

異性体混合物の主なシグナル:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): = 4.61 (m, 2 H), 3.20 (m, 2 H), 1.96 (d, 11.9 Hz, 2 H), 1.60 (d, 14.4 Hz, H), 1.52 (m, 2 H), 1.13 (t, 7.2 Hz, 3 H), 0.92 (d, 6.6 Hz, 6 H), 0.80-1.05 (m, 2 H), 0.53 (q, 11.9 Hz, H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): = 156.3 (s), 73.1 (d), 43.1 (t), 40.5 (t), 40.5 (t), 38.4 (t), 30.6 (d), 30.6 (d), 22.2 (q), 22.2 (q), 15.3 (q) ppm.

MS (EI, 主要異性体): m/z = 199 (検出せず), 127 (4), 95 (41), 90 (100), 69 (65), 55 (39), 41 (62), 29 (26).

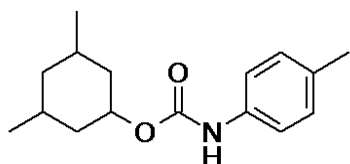
【0252】

50

実施例1.1.3:p-トリル-カルバミン酸3,5-ジメチル-シクロヘキシルエステル(BI01822)

【 0 2 5 3 】

【 化 9 9 】



【 0 2 5 4 】

異性体混合物の主なシグナル:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS): = 7.25 (d, 8.1 Hz, 2 H), 7.10 8d, 8.3 Hz, 2 H), 6.45 (m, H), 4.71 (t, t, 4.4 Hz, 11.3 Hz, H), 2.30 (s, 3 H), 2.03 (d, 12.0 Hz, 2 H), 1.62 (d, 14.1Hz, H), 1.55 (m, 2 H), 0.97 (q, 11.3 Hz, 2 H), 0.94 (d, 6.6 Hz, 6 H), 0.56 (d, t, 11.5 Hz, 12.6 Hz, H) ppm.

¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS): = 153.4 (s), 135.5 (s), 132.8 (s), 129.5 (d), 129.5 (d), 118.7 (d), 118.7 (d), 73.9 (d), 43.0 (t), 40.3 (t), 40.3 (t), 30.6 (d), 30.6 (d), 22.2 (q), 22.2 (q), 20.7 (q) ppm.

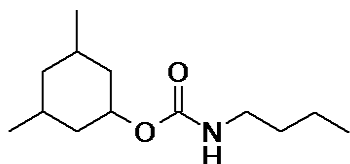
MS (EI): m/z = 262 (5), 261 (24), 151 (100), 107 (72), 106 (20), 69 (45), 55 (20), 41 (11).

【 0 2 5 5 】

実施例1.1.4: n-ブチル-カルバミン酸3,5-ジメチル-シクロヘキシルエステル(BI01840)

【 0 2 5 6 】

【 化 1 0 0 】



【 0 2 5 7 】

異性体混合物の主なシグナル:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS): = 4.58 (m, 2 H), 3.14 (q, 6.3 Hz, 2 H), 1.94 (d, 11.7 Hz, 2 H), 1.58 (d, 12.6 Hz, H), 1.40-1.54 (m, 4 H), 1.32 (m, 2 H), 0.90 (d, 6.5 Hz, 6 H), 0.90 (t, 7.2 Hz, 3 H), 0.89 (q, 11.8 Hz, 2 H), 0.50 (q, 12.0 Hz, H) ppm.

¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS): = 156.4 (s), 73.1 (d), 43.1 (t), 40.6 (t), 40.5 (t), 40.5 (t), 32.1 (t), 30.6 (d), 30.6 (d), 22.2 (q), 22.2 (q), 19.9 (t), 13.7 (q) ppm.

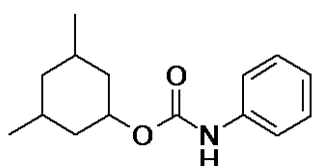
MS (EI): m/z = 227 (1), 184 (1), 118 (100), 111 (43), 95 (28), 69 (77), 55 (28), 41 (29), 30 (19).

【 0 2 5 8 】

実施例1.1.5: フェニル-カルバミン酸3,5-ジメチル-シクロヘキシルエステル(BI01685)

【 0 2 5 9 】

【 化 1 0 1 】



【 0 2 6 0 】

異性体混合物の主なシグナル:

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 7.37 (d, 7.9 Hz, 2 H), 7.30 (m, 2 H), 7.05 (m, 1 H), 6.53 (m, 1 H), 4.72 (t, t, 4.3 Hz, 11.4 Hz, 1 H), 2.04 (d, 11.7 Hz, 2 H), 1.63 (d, 12.5 Hz, 2 H), 1.55 (m, 2 H), 0.94 (q, 11.7 Hz, 2 H), 0.94 (d, 6.5 Hz, 6 H), 0.56 (d, t, 11.6 Hz, 12.6 Hz, 1 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 153.2 (s), 138.1 (s), 129.0 (d), 129.0 (d), 123.2 (d), 118.6 (d), 118.6 (d), 74.0 (d), 43.0 (t), 40.3 (t), 40.3 (t), 30.6 (d), 30.6 (d), 22.1 (q), 22.1 (q) ppm.

MS (EI): m/z = 248 (3), 247 (15), 137 (29), 111 (29), 95 (34), 93 (84), 69 (100), 55 (47), 41 (35).

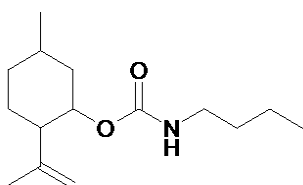
【 0 2 6 1 】

10

実施例1.1.6: ブチル-カルバミン酸2-イソプロペニル-5-メチル-シクロヘキシルエステル (BIO1615)

【 0 2 6 2 】

【 化 1 0 2 】



20

【 0 2 6 3 】

異性体混合物の主なシグナル:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 4.73 (m, 2 H), 4.65 (d, t, 4.3 Hz, 10.9 Hz, 1 H), 4.54 (m, 1 H), 3.13 (d, t, 6.0 Hz, 6.0 Hz, 2 H), 2.07 (m, 2 H), 1.63-1.73 (m, 2 H), 1.69 (t, 1.2 Hz, 3 H), 1.56 (m, 1 H), 1.26-1.49 (m, 5 H), 0.87-1.02 (m, 2 H), 0.92 (d, 6.5 Hz, 3 H), 0.91 (t, 7.2 Hz, 3 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 156.4 (s), 146.8 (s), 111.5 (t), 73.8 (d), 51.0 (d), 41.0 (t), 40.6 (t), 34.2 (t), 32.1 (t), 31.4 (d), 30.7 (t), 22.0 (q), 19.9 (t), 19.5 (q), 13.7 (q) ppm.

MS (EI, 主要異性体): m/z = 254 (1), 253 (4), 136 (100), 118 (87), 107 (35), 93 (40), 81 (56), 67 (20), 57 (20), 41 (32), 29 (10).

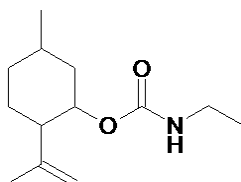
30

【 0 2 6 4 】

実施例1.1.7: エチル-カルバミン酸2-イソプロペニル-5-メチル-シクロヘキシルエステル (BIO1551)

【 0 2 6 5 】

【 化 1 0 3 】



40

【 0 2 6 6 】

異性体混合物の主なシグナル:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 4.74 (m, 2 H), 4.65 (d, t, 4.3 Hz, 10.9 Hz, 1 H), 4.58 (m, 1 H), 3.18 (m, 2 H), 1.87-2.11 (m, 2 H), 1.48-1.75 (m, 3 H), 1.69 (t, 1.2 Hz, 3 H), 1.39 (m, 1 H), 1.10 (t, 7.2 Hz, 3 H), 0.82-1.03 (m, 2 H), 0.92 (d, 6.5 Hz, 3 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 156.3 (s), 146.6 (s), 111.5 (t), 73.7 (d), 51.0 (d), 41.1 (t), 35.7 (t), 34.2 (t), 31.4 (d), 30.7 (t), 22.1 (q), 19.5 (q), 1

50

5.2 (q) ppm.

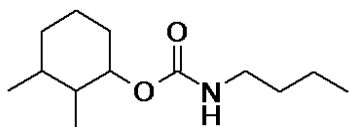
MS (EI, 主要異性体): $m/z = 226$ (1), 225 (2), 136 (100), 121 (58), 107 (37), 90 (62), 81 (48), 69 (19), 55 (21), 41 (21), 29 (20).

【0267】

実施例1.1.8: ブチル-カルバミン酸2,3-ジメチル-シクロヘキシルエステル(BI01842)

【0268】

【化104】



10

【0269】

異性体混合物の主なシグナル:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 4.66$ (m, 2 H), 3.17 (q, 6.3 Hz, 2 H), 2.05 (m, H), 1.24-1.80 (m, 11 H), 0.92 (t, 7.3 Hz, 3 H), 0.89 (d, 6.6 Hz, 3 H), 0.79 (d, 6.9 Hz, 3 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 156.8$ (s), 76.3 (d), 40.6 (t), 37.4 (d), 34.8 (t), 34.2 (d), 32.2 (t), 27.4 (t), 25.6 (t), 20.0 (t), 19.1 (q), 13.8 (q), 6.1 (q) ppm.

MS (EI, 主要異性体): $m/z = 227$ (<1), 118 (100), 111 (49), 110 (88), 95 (53), 81 (55), 69 (83), 57 (35), 55 (54), 41 (35).

20

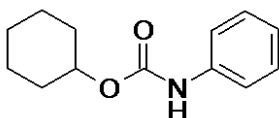
【0270】

実施例1.2: 式(Carb-II-R1H)の置換されていないシクロヘキシルカルバメート

実施例1.2.1: フェニル-カルバミン酸シクロヘキシルエステル(BI01741)

【0271】

【化105】



30

【0272】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 7.38$ (m, 2 H), 7.30 (m, 3 H), 7.05 (m, H), 6.51 (m, H), 4.76 (t, t, 3.9 Hz, 9.0 Hz, H), 1.94 (m, 2 H), 1.75 (m, 2 H), 1.56 (m, H), 1.42 (m, 4 H), 1.27 (m, H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 153.2$ (s), 138.1 (s), 129.0 (d), 129.0 (d), 123.2 (d), 118.5 (d), 118.5 (d), 73.7 (d), 31.9 (t), 31.9 (t), 25.4 (t), 23.8 (t), 23.8 (t) ppm.

MS (EI): $m/z = 220$ (4), 219 (25), 137 (59), 132 (15), 119 (30), 93 (100), 83 (54), 67 (24), 55 (83), 41 (40).

【0273】

40

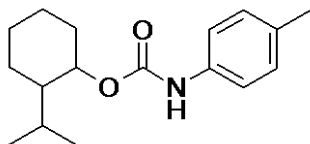
実施例1.3: 式(Carb-II-R1H)の一置換シクロヘキシルカルバメート

実施例1.3.1: p-トリル-カルバミン酸2-イソプロピル-シクロヘキシルエステル(BI01824)

75.6g(0.56モル)のパラ-トリルイソシアネートを500mlのトルエンと1リットルの容器に入れ、引き続き73.4g(0.51モル)の2-イソプロピルシクロヘキサノールを添加した。その反応混合物を6時間加熱還流した。室温に冷却した後、50gの水を添加し、その混合物をもう1時間還流した。相分離した後、溶媒を除去し、粗生成物を235gのn-ヘプタンから再結晶した。生成物(79.8g)を99.2%純度のオフホワイトの結晶の形で得た。これは、56%の理論収量に対応する。

【0274】

【化106】



【0275】

異性体混合物の主なシグナル:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): = 7.28 (m, 2 H), 7.10 (m, 2 H), 6.50 (m, H), 5.19 (m, H); 2.30 (s, 3 H), 2.07 (m, H), 1.70-1.81 (m, 2 H), 1.22-1.55 (m, 6 H), 1.07 (m, H), 0.92 (d, 6.7 Hz, 3 H), 0.90 (d, 6.7 Hz, 3 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): = 153.4 (s), 135.6 (s), 132.7 (s), 129.5 (d), 129.5 (d), 118.6 (d), 118.6 (d), 71.7 (d), 47.2 (d), 30.9 (t), 29.5 (d), 26.0 (t), 25.1 (t), 20.8 (q), 20.7 (q), 20.7 (q), 20.4 (t) ppm.

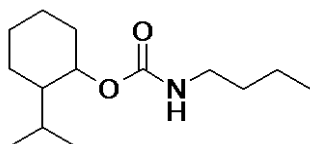
MS (EI): m/z = 276 (5), 275 (30), 151 (89), 125 (17), 107 (100), 83 (32), 69 (74), 57 (21), 41 (18).

【0276】

実施例1.3.2: ブチル-カルバミン酸2-イソプロピル-シクロヘキシルエステル(BI01841)

【0277】

【化107】



【0278】

異性体混合物の主なシグナル:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): = 5.06 (m, H), 4.65 (m, H), 3.17 (q, 6.4 Hz, 2 H), 2.01 (t, 13.8 Hz, H), 1.74 (m, H), 1.68 (d, 10.3 Hz, H), 1.41-1.53 (m, 3 H), 1.35 (m, 2 H), 1.26 (m, H), 1.24 (m, H), 1.02 (m, H), 0.93 (t, 7.3 Hz, 3 H), 0.90 (d, 6.5 Hz, 6 Hz) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): = 156.5 (s), 70.8 (d), 47.2 (d), 40.7 (t), 32.2 (t), 31.1 (t), 29.5 (d), 26.1 (t), 25.0 (t), 20.8 (q), 20.7 (q), 20.5 (t), 19.9 (t), 13.8 (q) ppm.

MS (EI, 主要異性体): m/z = 241 (<1), 198 (2), 124 (84), 118 (100), 109 (36), 99 (26), 81 (64), 69 (71), 57 (61), 41 (37).

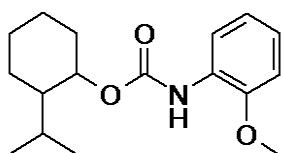
MS (EI, 少量異性体): m/z = 241 (<1), 198 (1), 124 (100), 118 (97), 109 (41), 99 (12), 81 (65), 69 (71), 57 (61), 41 (41).

【0279】

実施例1.3.3: (2-メトキシ-フェニル)-カルバミン酸2-イソプロピル-シクロヘキシルエステル(BI01744)

【0280】

【化108】



【0281】

異性体混合物の主なシグナル:

50

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 8.12 (m, H), 7.18 (d, 7.4 Hz, H), 6.98 (m, H), 6.95 (m, H), 6.85 (m, H), 5.21 (m, H), 3.88 (s, 3 H), 2.04-2.15 (m, 2 H), 1.15-1.82 (m, 7 H), 1.08 (m, H), 0.92 (d, 6.9 Hz, 3 H), 0.92 (d, 7.0 Hz, 3 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 153.3 (s), 147.4 (s), 128.0 (s), 122.5 (d), 121.1 (d), 118.0 (d), 109.9 (d), 71.6 (d), 55.6 (q), 47.2 (d), 30.9 (t), 29.4 (d), 26.0 (t), 25.1 (t), 20.8 (q), 20.8 (q), 20.4 (t) ppm.

MS (EI, 主要異性体): m/z = 292 (3), 291 (21), 167 (45), 123 (100), 108 (46), 81 (46), 69 (87), 55 (29), 41 (36).

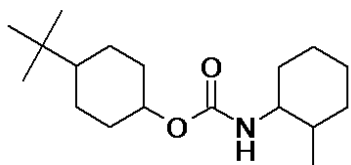
MS (EI, 少量異性体): m/z = 292 (3), 291 (21), 167 (43), 123 (100), 108 (38), 81 (35), 69 (76), 55 (25), 41 (32).

【 0 2 8 2 】

実施例1.3.4: (2-メチル-シクロヘキシル)-カルバミン酸4-tert-ブチル-シクロヘキシルエステル(BI01690)

【 0 2 8 3 】

【 化 1 0 9 】



【 0 2 8 4 】

異性体混合物の主なシグナル:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 4.50 (m, 2 H), 3.15 (m, H), 2.05 (m, 2 H), 1.79 (m, 2 H), 1.72 (m, 2 H), 0.99-1.38 (m, 12 H), 0.94 (d, 6.4 Hz, 3 H), 0.85 (s, 9 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 156.0 (s), 73.7 (d), 55.8 (d), 47.2 (d), 38.9 (d), 34.4 (t), 34.1 (t), 34.1 (t), 32.6 (t), 32.6 (t), 32.3 (s), 27.6 (q), 27.6 (q), 27.6 (q), 25.5 (t), 25.5 (t), 25.5 (t), 19.1 (q) ppm.

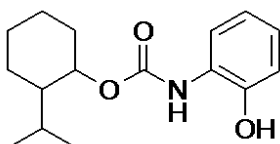
MS (EI): m/z = 296 (1), 295 (3), 238 (1), 158 (100), 139 (32), 96 (58), 83 (30), 70 (17), 57 (56), 41 (17).

【 0 2 8 5 】

実施例1.3.5: (2-ヒドロキシ-フェニル)-カルバミン酸2-イソプロピル-シクロヘキシルエステル(BI01646)

【 0 2 8 6 】

【 化 1 1 0 】



【 0 2 8 7 】

異性体混合物の主なシグナル:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 8.00 (m, H), 7.19 (d, 7.8 Hz, H), 7.04 (d, d, 7.3 Hz, 8.1 Hz, H), 6.96 (d, 8.1 Hz, 1H), 6.88 (d,d, 7.3 Hz, 7.9 Hz, H), 6.81 (m, H), 5.22 (m, H), 2.08 (d, 13.1 Hz, H), 1.35-1.55 (m, 4 H), 1.30 (m, 2 H), 1.09 (m, H), 0.93 (d, 6.5 Hz, 3 H), 0.91 (d, 6.5 Hz, 3 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 155.4 (s), 147.3 (s), 125.7 (d), 125.4 (s), 121.3 (d), 129.9 (d), 118.8 (d), 73.4 (d), 47.1 (d), 30.8 (t), 29.4 (d), 25.9 (t), 25.0 (t), 20.8 (q), 20.7 (q), 20.3 (t) ppm.

MS (EI): m/z = 278 (1), 277 (5), 153 (100), 124 (20), 109 (82), 83 (34), 69 (84)

10

20

30

40

50

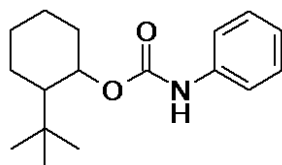
, 55 (29), 41 (27).

【 0 2 8 8 】

実施例1.3.6: フェニル-カルバミン酸2-tert-ブチル-シクロヘキシルエステル(BI01740)

【 0 2 8 9 】

【 化 1 1 1 】



【 0 2 9 0 】

異性体混合物の主なシグナル:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): = 7.41 (m, 2 H), 7.30 (m, 2 H), 7.05 (m, H), 6.57 (m, H), 5.32 (m, H), 2.04 (d, 13.6 Hz, H), 1.84 (d, 12.7 Hz, H), 1.67 (d, 12.7 Hz, H), 1.21-1.56 (m, 5 H), 1.17 (d, 12.6 Hz, H), 0.91 (s, 9 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): = 153.0 (s), 138.2 (s), 129.0 (d), 129.0 (d), 123.2 (d), 11.8 (d), 118.5 (d), 72.0 (d), 50.2 (d), 32.6 (s), 31.8 (t), 28.5 (q), 28.5 (q), 26.6 (t), 22.3 (t), 20.7 (t) ppm.

MS (EI, 主要異性体): m/z = 276 (1), 275 (6), 123 (32), 93 (71), 83 (39), 67 (18), 57 (100), 41 (25).

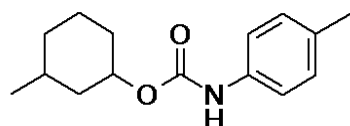
MS (EI, 少量異性体): m/z = 276 (1), 275 (7), 123 (25), 93 (69), 83 (34), 67 (22), 57 (100), 41 (30).

【 0 2 9 1 】

実施例1.3.7: p-トリル-カルバミン酸3-メチル-シクロヘキシルエステル(BI01825)

【 0 2 9 2 】

【 化 1 1 2 】



【 0 2 9 3 】

異性体混合物の主なシグナル:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): = 7.25 (m, 2 H), 7.09 (m, 2 H), 6.51 (m, H), 4.67 (t, t, 4.3 Hz, 11.2 Hz, H), 2.30 (s, 3 H), 2.04 (d, 12.2 Hz, 2 H), 1.78 (d, 13.3 Hz, H), 1.63 (d, 13.1 Hz, H), 1.51 (m, H), 1.35 (t, q, 3.6 Hz, 13.1 Hz, H), 1.22 (d, d, d, 11.2 Hz, 11.9 Hz, 13.3 Hz, H), 0.99 (d, t, 11.5 Hz, 12.0 Hz, H), 0.93 (d, 6.5 Hz, 3 H), 0.82 (d, t, 11.9 Hz, 12.9 Hz, H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): = 153.3 (s), 135.5 (s), 132.7 (s), 129.5 (d), 129.5 (d), 118.7 (d), 118.7 (d), 74.1 (d), 40.9 (t), 34.0 (t), 31.9 (t), 31.4 (d), 24.0 (t), 22.3 (q), 20.7 (q) ppm.

MS (EI): m/z = 248 (7), 247 (45), 151 (100), 133 (13), 107 (71), 106 (22), 97 (33), 55 (64), 41 (11).

【 0 2 9 4 】

実施例1.4: 式(Carb-II-R1H)の三置換シクロヘキシルカルバメート

実施例1.4.1: n-ブチル-カルバミン酸2,3,6-トリメチル-シクロヘキシルエステル(BI01617)

【 0 2 9 5 】

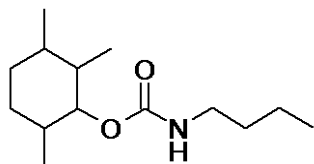
10

20

30

40

【化 1 1 3】



【 0 2 9 6 】

異性体混合物の主なシグナル:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): = 4.72 (m, H), 4.15 (t, 10.2 Hz, H), 3.18 (m, 2 H), 1.92 (m, H), 1.49 (m, 2 H), 1.35 (m, 2 H), 0.92-1.78 (m, 6 H), 0.85-0.95 (m, 12 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): = 157.4 (s), 82.7 (d), 40.7 (t), 40.6 (d), 36.6 (d), 34.6 (t), 32.9 (t), 32.2 (t), 20.0 (q), 19.9 (d), 19.9 (t), 18.6 (q), 15.1 (q), 13.8 (q) ppm.

MS (EI, 主要異性体): m/z = 241 (8), 198 (5), 124 (73), 118 (100), 109 (39), 95 (31), 82 (31), 69 (65), 55 (23), 41 (22).

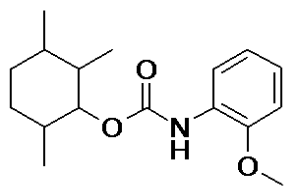
【 0 2 9 7 】

実施例1.4.2: (2-メトキシ-フェニル)-カルバミン酸2,3,6-トリメチル-シクロヘキシルエステル(BI01701)

【 0 2 9 8 】

20

【化 1 1 4】



【 0 2 9 9 】

異性体混合物の主なシグナル:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): = 8.13 (m, H), 7.24 (m, H), 6.92-7.00 (m, 2 H), 6.85 (m, H), 4.29 (t, 10.0 Hz, H), 3.86 (s, 3 H), 0.99-1.76 (m, 7 H), 0.94 (d, 6.4 Hz, 6 H), 0.94 (d, 6.6 Hz, 3 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): = 154.0 (s), 147.5 (s), 128.1 (s), 122.4 (d), 121.1 (d), 118.0 (d), 109.9 (d), 83.4 (d), 55.6 (q), 44.4 (d), 38.1 (d), 37.8 (d), 34.6 (t), 32.9 (t), 20.0 (q), 18.6 (q), 15.2 (q) ppm.

MS (EI, 主要異性体): m/z = 291 (50), 190 (5), 167 (55), 150 (12), 123 (100), 108 (25), 83 (19), 69 (57), 55 (21), 41 (14).

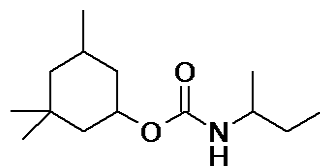
【 0 3 0 0 】

実施例1.4.3: sec-ブチル-カルバミン酸3,3,5-トリメチル-シクロヘキシルエステル(BI01844)

40

【 0 3 0 1 】

【化 1 1 5】



【 0 3 0 2 】

異性体混合物の主なシグナル:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): = 4.75 (t, t, 4.1 Hz, 11.5 Hz, H), 4.38 (m, H), 50

3.60 (m, H), 2.00 (d, 11.4 Hz, H), 1.70 (d, 12.3 Hz, H), 1.66 (m, H), 1.43 (m, 2 H), 1.31 (d, 13.2 Hz, H), 1.10 (d, 6.8 Hz, 3 H), 1.04 (m, H), 0.93 (s, 6 H), 0.89 (t, 7.5 Hz, 3 H), 0.89 (d, 6.5 Hz, 3 H), 0.80 (m, H), 0.76 (t, 12.5 HZ, H) ppm.

^{13}C -NMR (400 MHz, CDCl_3 , TMS): = 155.8 (s), 71.1 (d), 48.2 (d), 47.6 (t), 44.4 (t), 41.0 (t), 33.1 (q), 32.2 (s), 30.0 (t), 27.1 (d), 25.6 (q), 22.3 (q), 20.7 (q), 10.3 (q) ppm.

MS (EI, 主要異性体): m/z = 241 (検出せず), 226 (<1), 212 (38), 168 (28), 125 (35), 109 (23), 83 (39), 69 (100), 57 (31), 44 (86), 41 (32).

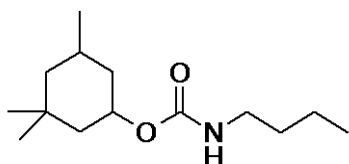
【 0 3 0 3 】

10

実施例1.4.4: n-ブチル-カルバミン酸3,3,5-トリメチル-シクロヘキシルエステル(BI01616)

【 0 3 0 4 】

【 化 1 1 6 】



【 0 3 0 5 】

20

異性体混合物の主なシグナル:

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , TMS): = 4.77 (t, t, 4.1 Hz, 11.6 Hz, H), 4.64 (m, H), 3.16 (q, 6.3 Hz, 2 H), 2.01 (d, 11.6 Hz, H), 1.63-1.75 (m, 3 H), 1.47 (m, 2 H), 1.29-1.39 (m, 3 H), 1.03 (m, H), 0.94 (s, 6 H), 0.92 (t, 7.3 Hz, 3 H), 0.90 (d, 6.5 Hz, 3 H), 0.71-0.85 (m, 2 H) ppm.

^{13}C -NMR (400 MHz, CDCl_3 , TMS): = 156.4 (s), 71.2 (d), 47.6 (t), 44.4 (t), 40.9 (t), 40.6 (t), 33.1 (q), 32.2 (t), 32.1 (s), 27.1 (d), 25.5 (q), 22.3 (q), 19.9 (t), 13.7 (q) ppm.

MS (EI): m/z = 242 (<1), 241 (<1), 125 (17), 118 (100), 109 (36), 83 (29), 69 (57), 57 (18), 55 (17), 41 (21).

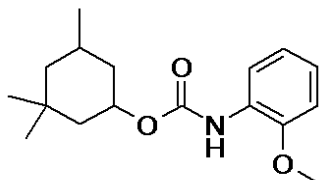
30

【 0 3 0 6 】

実施例1.4.5: (2-メトキシ-フェニル)-カルバミン酸3,3,5-トリメチル-シクロヘキシルエステル(BI01703)

【 0 3 0 7 】

【 化 1 1 7 】



40

【 0 3 0 8 】

異性体混合物の主なシグナル:

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , TMS): = 8.09 (m, H), 7.17 (m, H), 6.96 (m, 2 H), 6.84 (m, H), 4.89 (t, t, 4.4 Hz, 11.6 Hz, H), 3.85 (s, 3 H), 2.08 (d, 12.0 Hz, H), 1.78 (d, 12.1 Hz, H), 1.73 (m, H), 1.35 (d, 13.2 Hz, H), 1.14 (t, 12.0 Hz, H), 0.97 (s, 3 H), 0.96 (s, 3 H), 0.92 (d, 6.5 Hz, 3 H), 0.90 (m, H), 0.80 (t, 12.7 Hz, H) ppm.

^{13}C -NMR (400 MHz, CDCl_3 , TMS): = 153.2 (s), 147.5 (s), 127.9 (s), 122.5 (d), 121.1 (d), 118.1 (d), 109.9 (d), 71.9 (d), 55.6 (q), 47.6 (t), 44.3 (t), 40.8 (t)

50

), 33.1 (q), 32.3 (s), 27.1 (d), 25.5 (q), 22.3 (q) ppm.

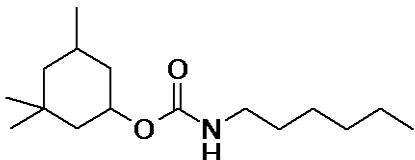
MS (EI): $m/z = 292$ (12), 291 (62), 167 (53), 123 (100), 108 (31), 83 (18), 69 (52), 55 (17), 41 (19).

【0309】

実施例1.4.6: n-ヘキシル-カルバミン酸3,3,5-トリメチル-シクロヘキシルエステル(BI01850)

【0310】

【化118】



10

【0311】

異性体混合物の主なシグナル:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 4.77$ (t, 11.5 Hz, H), 4.62 (m, H), 3.15 (q, 6.5 Hz, 2 H), 2.00 (d, 11.4 Hz, H), 1.62-1.75 (m, 2 H), 1.47 (m, 2 H), 1.24-1.35 (m, 8 H), 1.04 (m, H), 0.94 (s, 6 H), 0.90 (d, 6.4 Hz, 3 H), 0.88 (t, 6.9 Hz, 3 H), 0.76 (m, H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 156.4$ (s), 71.2 (d), 47.6 (t), 44.5 (t), 41.0 (t), 41.0 (t), 33.1 (q), 32.2 (s), 31.5 (t), 30.0 (t), 27.1 (d), 26.4 (t), 25.6 (q), 22.6 (t), 22.3 (q), 14.0 (q) ppm.

20

MS (EI, 少量異性体): $m/z = 270$ (<1), 269 (1), 146 (100), 125 (16), 109 (35), 83 (36), 69 (82), 55 (23), 41 (32), 30 (24).

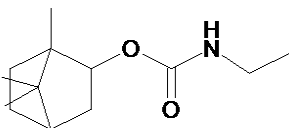
MS (EI, 主要異性体): $m/z = 270$ (<1), 269 (1), 146 (100), 125 (28), 109 (34), 83 (39), 69 (89), 55 (23), 41 (28), 30 (24).

【0312】

実施例1.4.7: エチル-カルバミン酸1,7,7-トリメチル-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルエステル(BI01573)

【0313】

【化119】



30

【0314】

異性体混合物の主なシグナル:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 4.83$ (d,d,d, 10.0 Hz, 3.4 Hz, 2.0 Hz, H), 4.63 (m, H), 3.22 (d,q, 5.9 Hz, 7.2 Hz, 2H), 2.33 (m, H), 1.88 (m, H), 1.73 (m, H), 1.66 (m, H), 1.17-1.32 (m, 2 H), 1.15 (t, 7.2 Hz, 3 H), 1.01 (m, H), 0.90 (s, 3 H), 0.86 (s, 3 H), 0.84 (s, 3 H) ppm.

40

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 157.0$ (s), 79.9 (d), 48.7 (s), 47.8 (s), 44.9 (d), 36.9 (t), 35.8 (t), 28.1 (t), 27.1 (t), 19.8 (q), 18.8 (q), 15.3 (q), 13.5 (q) ppm.

MS (EI): $m/z = 226$ (2), 225 (12), 136 (49), 121 (34), 108 (21), 95 (100), 55 (12), 41 (19), 29 (13).

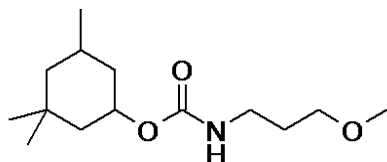
【0315】

実施例1.4.8: (3-メトキシ-プロピル)-カルバミン酸3,3,5-トリメチル-シクロヘキシルエステル(BI01574)

【0316】

50

【化120】



【0317】

異性体混合物の主なシグナル:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 4.94 (m, H), 4.76 (t, t, 4.3 Hz, 11.6 Hz, H), 3.35 (t, 5.9 Hz, 2 H), 3.33 (s, 3 H), 3.27 (q, 5.9 Hz, 2 H), 2.00 (d, 12.3 Hz, H), 1.76 (q, 6.2 Hz, 2 H), 1.62-1.74 (m, 2 H), 1.32 (d, 13.1 Hz, H), 1.03 (m, H), 0.94 (s, 6 H), 0.90 (d, 6.6 Hz, 3 H), 0.78 (m, 2 H) ppm. 10

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 156.4 (s), 71.3 (d), 71.1 (t), 58.7 (q), 47.6 (t), 44.5 (t), 41.0 (t), 39.0 (t), 33.1 (q), 32.2 (s), 29.7 (t), 27.1 (d), 25.6 (q), 22.3 (q) ppm.

MS (EI, 少量異性体): m/z = 257 (2), 242 (1), 109 (100), 101 (35), 90 (48), 69 (96), 55 (39), 45 (39), 41 (63), 30 (37).

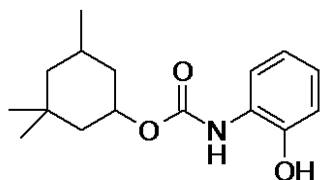
MS (EI, 主要異性体): m/z = 257 (3), 242 (1), 109 (65), 101 (34), 83 (53), 69 (100), 55 (33), 45 (44), 41 (57), 30 (33).

【0318】

実施例1.4.9: (2-ヒドロキシ-フェニル)-カルバミン酸3,3,5-トリメチル-シクロヘキシルエステル(BI01642)

【0319】

【化121】



【0320】

異性体混合物の主なシグナル:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 7.90 (m, H), 7.20 (d, 8.0 Hz, H), 7.03 (d, d, 8.1 Hz, 7.3 Hz, H), 6.95 (d, 8.1 Hz, H), 6.86 (d, d, 7.2 Hz, 7.9 Hz, H), 6.80 (m, H), 4.89 (t, t, 4.4 Hz, 11.6 Hz, H), 2.08 (d, 11.8 Hz, H), 1.65-1.83 (m, 3 H), 1.36 (d, 13.2 Hz, H), 1.15 (t, 12.0 Hz, H), 0.97 (s, 3 H), 0.96 (s, 3 H), 0.93 (d, 6.6 Hz, 3 H), 0.80 (t, 12.7 Hz, H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 155.2 (s), 147.2 (s), 125.6 (s), 125.5 (d), 121.2 (d), 120.8 (d), 118.5 (d), 73.5 (d), 47.5 (t), 44.2 (t), 40.6 (t), 22.0 (q), 32.3 (s), 27.1 (d), 25.5 (q), 22.3 (q) ppm. 40

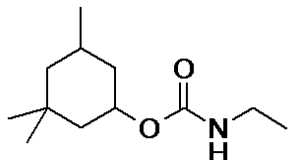
MS (EI): m/z = 278 (2), 277 (9), 153 (100), 109 (83), 83 (22), 69 (75), 55 (25), 41 (29).

【0321】

実施例1.4.10: エチル-カルバミン酸3,3,5-トリメチル-シクロヘキシルエステル(BI01572)

【0322】

【化122】



【0323】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS): = 0.70-0.87 (m, 2 H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 0.94 (s, 6 H), 0.95-1.16 (m, 2 H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.29-1.36 (m, 1 H), 1.62-1.76 (m, 1 H), 2.01 (d, br., J = 11 Hz, 1 H), 3.14-3.25 (m, 2 H), 4.57 (s, br., 1 H), 4.71-4.83 (m, 1 H) ppm.

¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS): = 15.30 (CH₃), 22.32 (CH₃), 25.56 (CH₃), 27.10 (CH), 32.23 (C), 33.07 (CH₃), 35.72 (CH₂), 40.95 (CH₂), 44.46 (CH₂), 47.61 (CH₂), 71.23 (CH), 156.28 (CO) ppm.

MS (EI): m/z = 214 (1), 141 (4), 124 (12), 109 (52), 95 (9), 90 (100), 83 (19), 69 (34), 55 (11).

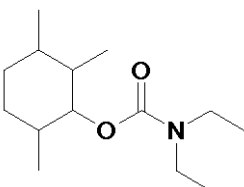
【0324】

実施例1.5: 式(Carb-II)のN,N-ジアルキルシクロヘキシルカルバメート

実施例1.5.1: ジエチル-カルバミン酸2,3,6-トリメチル-シクロヘキシルエステル(BI01692)

【0325】

【化123】



【0326】

4.27g(30ミリモル)の2,3,6-トリメチルシクロヘキサノールを110mlのジクロロメタンと室温で250mlの容器に入れ、3.08g(39ミリモル)のピリジンを添加した。その反応混合物を0℃に冷却し、15mlのジクロロメタン中の3.56g(12ミリモル)のトリホスゲンを滴下した。5分後、2.37g(30ミリモル)のピリジンを添加した。引き続き、15mlのジクロロメタン中の2.19g(30ミリモル)のジエチルアミンを滴下し、得られた混合物を周囲温度にし、次に水で急冷した。相を分離した後、水相をジクロロメタンで1回抽出し、合わせた有機相を濃縮した。粗生成物を蒸留とカラムクロマトグラフィによって精製して、1.5gの所望の生成物を99.4%の純度を有する異性体の混合物として得た。

【0327】

異性体混合物の主なシグナル:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS): = 4.48 (t, 10.3 Hz, H), 3.29 (q, 4.8 Hz, 4 H), 1.92 (m, H), 1.70 (m, H), 1.44-1.65 (m, 4 H), 1.35 (m, H), 1.12 (t, 7.2 Hz, 6 H), 0.91 (d, 7.4 Hz, 6 H), 0.89 (d, 6.9 Hz, 3 H) ppm.

¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS): = 156.5 (s), 79.4 (d), 41.8 (t), 41.0 (t), 40.6 (d), 39.0 (d), 34.6 (d), 32.6 (t), 28.7 (t), 18.5 (q), 15.9 (q), 14.4 (q), 13.6 (q), 12.9 (q) ppm.

MS (EI, 主要異性体): m/z = 242 (2), 241 (0), 124 (21), 118 (100), 100 (16), 83 (22), 69 (56), 55 (13), 41 (10).

【0328】

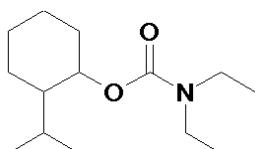
実施例1.5.2: ジエチル-カルバミン酸2-イソプロピル-シクロヘキシルエステル(BI01694)

実施例1.5.1においてBI01692について記載されている方法と同様にしてBI01694を製造

し、匹敵する収率及び純度 (>99%) で立体異性体の混合物として得た。

【0329】

【化124】



【0330】

異性体混合物の主なシグナル:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): = 5.10 (m, H), 3.28 (m, 4 H), 2.01 (m, H), 1.66-1.81 (m, 3 H), 0.99-1.52 (m, 6 H), 1.13 (t, 7.1 Hz, 6 H), 0.90 (d, 6.7 Hz, 3 H), 0.89 (d, 6.7 Hz, 3 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): = 155.6 (s), 70.9 (d), 47.6 (d), 41.3 (t), 41.3 (t), 31.0 (t), 29.7 (d), 26.2 (t), 25.5 (t), 20.9 (q), 20.7 (q), 20.7 (t), 14.1 (q), 14.1 (q) ppm.

MS (EI): m/z = 242 (2), 241 (8), 124 (82), 118 (100), 100 (28), 83 (48), 69 (97), 57 (29), 41 (17).

【0331】

実施例2(メラノーマ細胞培養物に対する脱色素沈着効果)

B16Vマウスメラノーマ細胞を96ウェルマイクロタイタープレートに 5×10^3 の細胞/ウェルの濃度で播種する。10%胎児のウシ血清で強化したRPMI培地において37 °C及び5% CO_2 で4時間培養した後、種々の濃度の試験物質及び0.3mMのチロシン及び10nM α -MSH(α -メラニン細胞刺激ホルモン)を添加し、更に96時間インキュベートする。用いられる試験物質の最大濃度は、細胞毒性分析の IC_{20} 値の値の0.1倍に対応する。標準物質をチロシン及び α -MSHに加えてコウジ酸と0.01mM、0.1mM及び1mMの濃度でインキュベートする。対照にはチロシンと α -MSHのみを加える。インキュベートした後、ラウリル硫酸ナトリウムと水酸化ナトリウム溶液(最終濃度: それぞれ1mM及び1M)を培地に添加し、吸収(A)を400nmで3時間後に測定する。

試験化合物又はコウジ酸の存在下で色素沈着の抑制を以下の式を用いて算出した:

$$\text{色素沈着の抑制(\%)} = 100 - [(A_{\text{test compound}}/A_{\text{control}}) \times 100]$$

ここで、

$A_{\text{test compound}}$ = 試験物質及び細胞を有するウェルの吸収

A_{control} = 試験物質を含まず、細胞を有するウェルの吸収

試験化合物の一連の希釈物の色素沈着の抑制(%)から、各々の試験化合物の IC_{50} を算出する。これは、色素沈着が50%抑制される試験化合物の濃度である。

【0332】

表2

10

20

30

	試験物質	IC50 [μ M]
参照	コウジ酸	452.3
参照	ベータ-アルブチン	67.0
BIO1741	フェニル-カルバミン酸シクロヘキシルエステル	12.9
BIO1841	以下の異性体の混合物として試験したブチル-カルバミン酸2-イソプロピル-シクロヘキシルエステル: 79%ブチル-カルバミン酸(1R*,2R*)-2-イソプロピル-シクロヘキシルエステル 20%ブチル-カルバミン酸(1R*,2S*)-2-イソプロピル-シクロヘキシルエステル	28.5
BIO1744	(2-メトキシフェニル)-カルバミン酸2-イソプロピル-シクロヘキシルエステル	18.3
BIO1824	以下の異性体の混合物として試験したp-トリル-カルバミン酸2-イソプロピル-シクロヘキシルエステル: 92% (1S*,2S*)-2-(1-メチルエチル)シクロヘキシル(4-メチルフェニル)カルバメート8% (1S*,2R*)-2-(1-メチルエチル)シクロヘキシル(4-メチルフェニル)カルバメート	4.7
BIO1646	(2-ヒドロキシフェニル)-カルバミン酸2-イソプロピル-シクロヘキシルエステル	4.7
BIO1694	ジエチル-カルバミン酸2-イソプロピル-シクロヘキシルエステル	38.5
BIO1740	フェニル-カルバミン酸2-tert-ブチル-シクロヘキシルエステル	5.5
BIO1690	(2-メチルシクロヘキシル)-カルバミン酸4-tert-ブチル-シクロヘキシルエステル	10.9
BIO1825	p-トリル-カルバミン酸3-メチル-シクロヘキシルエステル	72.5
BIO1707	(4,4-ジエトキシブチル)-カルバミン酸4-プロピル-シクロヘキシルエステル	12.7
BIO1842	ブチル-カルバミン酸2,3-ジメチル-シクロヘキシルエステル	94.1
BIO1840	ブチル-カルバミン酸3,5-ジメチル-シクロヘキシルエステル	89.5

10

20

30

BIO1561	以下の異性体の混合物として試験したエチルカルバミン酸3,5-ジメチルシクロヘキシルエステル: 61.8% エチルカルバミン酸(1 α ,3 α ,5 α)-3,5-ジメチルシクロヘキシルエステル 27.6% Ethylカルバミン酸(1 α ,3 β ,5 β)-3,5-ジメチルシクロヘキシルエステル 9.9% エチルカルバミン酸(1 α^* ,3 α^* ,5 β^*)-3,5-ジメチルシクロヘキシルエステル	32.7	10
BIO1643	(2-ヒドロキシフェニル)カルバミン酸2,3-ジメチルシクロヘキシルエステル	0.7	
BIO1685	以下の異性体の混合物として試験したフェニルカルバミン酸3,5-ジメチルシクロヘキシルエステル: 94% フェニルカルバミン酸(1 α ,3 α ,5 α)-3,5-ジメチルシクロヘキシルエステル+ フェニルカルバミン酸(1 α^* ,3 α^* ,5 β^*)-3,5-ジメチルシクロヘキシルエステル 5% フェニルカルバミン酸(1 α ,3 β ,5 β)-3,5-ジメチルシクロヘキシルエステル	18.9	
BIO1822	以下の異性体の混合物として試験したp-トリルカルバミン酸3,5-ジメチルシクロヘキシルエステル: 81% p-Tolylカルバミン酸(1 α ,3 α ,5 α)-3,5-ジメチルシクロヘキシルエステル+ p-トリルカルバミン酸(1 α^* ,3 α^* ,5 β^*)-3,5-ジメチルシクロヘキシルエステル 19% p-トリルカルバミン酸(1 α ,3 β ,5 β)-3,5-ジメチルシクロヘキシルエステル	52.5	
BIO1617	ブチルカルバミン酸2,3,6-トリメチルシクロヘキシルエステル	15.4	30
BIO1701	(2-メトキシフェニル)カルバミン酸2,3,6-トリメチルシクロヘキシルエステル	10.2	
BIO1692	ジエチルカルバミン酸2,3,6-トリメチルシクロヘキシルエステル	41.7	
BIO1844	以下の異性体の混合物として試験したsec-ブチルカルバミン酸3,3,5-トリメチルシクロヘキシルエステル: 91% sec-ブチルカルバミン酸(1R*,5R*)-3,3,5-トリメチルシクロヘキシルエステル 7% sec-ブチルカルバミン酸(1R*,5S*)-3,3,5-トリメチルシクロヘキシルエステル	219.4	
BIO1616	以下の異性体の混合物として試験したブチルカルバミン酸3,3,5-トリメチルシクロヘキシルエステル: 92%ブチルカルバミン酸(1R*,5R*)-3,3,5-トリメチルシクロヘキシルエステル 7%ブチルカルバミン酸(1R*,5S*)-3,3,5-トリメチルシクロヘキシルエステル	10.9	

BIO1850	以下の異性体の混合物として試験したヘキシルであるカルバミン酸3,3,5-トリメチル-シクロヘキシルエステル: 90%ヘキシル-カルバミン酸(1R*,5R*)-3,3,5-トリメチル-シクロヘキシルエステル 7%ヘキシル-カルバミン酸(1R*,5S*)-3,3,5-トリメチル-シクロヘキシルエステル	14.3	
BIO1703	以下の異性体の混合物として試験した(2-メトキシフェニル)-カルバミン酸3,3,5-トリメチル-シクロヘキシルエステル: 92% (2-メトキシフェニル)-カルバミン酸(1R*,5R*)-3,3,5-トリメチル-シクロヘキシルエステル 7% (2-メトキシフェニル)-カルバミン酸(1R*,5S*)-3,3,5-トリメチル-シクロヘキシルエステル	25.1	10
BIO1572	エチル-カルバミン酸3,3,5-トリメチル-シクロヘキシルエステル	63.1	
BIO1574	(3-メトキシプロピル)-カルバミン酸3,3,5-トリメチル-シクロヘキシルエステル	9.5	
BIO1642	(2-ヒドロキシフェニル)-カルバミン酸3,3,5-トリメチル-シクロヘキシルエステル	5.6	
BIO1573	エチル-カルバミン酸(R)-1,7,7-トリメチル-ビスシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルエステル	74.9	
BIO1551	エチル-カルバミン酸2-イソプロペニル-5-メチル-シクロヘキシルエステル	40.9	20
BIO1615	ブチル-カルバミン酸2-イソプロペニル-5-メチル-シクロヘキシルエステル	43.0	

【0333】

これらのデータは、本発明の式(1)の化合物がコウジ酸よりB16Vメラノーマ細胞に対して90倍までの強い色素沈着作用及び -アルブチンよりB16Vメラノーマ細胞に対して14.9倍までの強い色素沈着作用を有することを示している。

【0334】

実施例3: 生体外皮膚に対する色素沈着作用

色素沈着したブタ皮膚を動物(食肉製造のために屠殺した; ブタ皮膚モデルには、欧州特許第1 939 27号明細書に記載されている皮下組織脂肪層を含めた)から切除し、4×4×3 mm部分(長さ×幅×高さ)に切断し、5mlのカスタマイズDMEM(ダルベッコの変性Eagle 培地)に浸漬した殺菌コットンパッド上の気相液相界面の培養物に入れる。試料を37 °C、5% CO₂で馴化した24時間後に分析を開始した。試験化合物を含まない(=対照)及びそれを含む0/Wエマルジョン(後で更に詳しく記載される)を局所に適用し、6日間インキュベートした。組織学的切片を調製し、メラニン顆粒をフォンタナ・マッソン法によって染色した。顆粒を画像解析によって定量化した。

【0335】

試験物質	wt.%量	対照に対するメラニン評価
BIO1703	0.5 %	- 37 %
BIO1824	1 %	- 44 %
BIO1561	1 %	- 26 %
BIO1741	1 %	- 28 %
BIO1643	0.5 %	- 26%

【0336】

これらのデータは、本発明の式(1)の化合物が生体外皮膚に対して量当たり脱色素沈着

10

20

30

40

50

作用を有することを示している。

用いられるO/Wエマルジョンは、以下の組成物を有した：

【 0 3 3 7 】

相	成分	INCI名	質量%
A	水	水(Aqua)	100に
	ハイドロライト-5	1,2ペンチレングリコール	2.00
B	PCL液体100	セテアリルオクタノエート	3.00
	Lanette O	セテアリルアルコール	2.00
	パラフィン油5° E	鉱油	3.00
	Eutanol G	オクチルドデカノール	4.00
	Abil 350	ジメチコーン	0.50
C	Pemulen TR1	アクリレート/C10-30アルキル アクリレートクロスポリマー	0.20
	Ultrez-21	アクリレート/C10-30アルキル アクリレートクロスポリマー	0.05
D	水酸化ナトリウム,10%溶液	水酸化ナトリウム	0.50
E	式(I)の化合物		0.50又は1.00wt.%,上記の通り
	ハイドロライト-5	1,2ペンチレングリコール	3.00

10

20

【 0 3 3 8 】

製造手順：

相AとBを別々に70℃まで加熱する。70℃まで加熱したときにPemulen TR1及びUltrez-21を相Bに分散する。Ultra Turraxと混合した後、乳化することによって、相B/Cを相Aに添加する。パドルミキサーを用いて相A/B/Cに段階Dを徐々に添加し、pH 5.5 - 6を調整する。パドルミキサーと混合しつつ、配合物を冷却する。式(I)の1つ以上の化合物をハイドロライト-5に溶解することによって相Eを調製する。引き続き、相A-Dの混合物に相Eを添加する。

30

【 0 3 3 9 】

配合実施例：「リストAの化合物」

それぞれの配合実施例において特に示されない限り、以下のリストAからの各化合物を下記に示される配合実施例K1 - K11及びF1 - F10の各々単一の配合物に別々に配合した。

リストA：

BI01561、BI01643、BI01703、BI01741、BI01824、BI01685、BI01690、BI01822、BI01840、BI01850、BI01574、BI01707、BI01551、BI01615及びBI01694。

更に、リストAから選ばれる4つの異なる化合物の2つ、3つの混合物を含むいくつかの配合物を製造した。この場合には、配合実施例において用いられる量は、その中に用いられるリストAから選ばれる化合物の合計を表す。

40

リストAの2つの異なる化合物が本明細書に示される配合実施例において混合物として用いられる場合には、一般的には2つの化合物の質量比が10 : 1から1 : 10までの範囲で、好ましくは5 : 1から1 : 5までの範囲で、より好ましくは3 : 1から1 : 3までの範囲で選ばれる。

配合実施例K1 - K9及びK11において、以下の2つの香油PF01とPF02を、各々芳香剤(DPG =ジプロピレングリコール)として用いた。

【 0 3 4 0 】

バラの香りを有する香油PF01

50

成分/名称	質量部
アセトフェノン、DPG中10%	10.00
n-ウンデカナール	5.00
アルデヒドC14、いわゆる(ピーチアルデヒド)	15.00
アリルアミルグリコレート、DPG中10%	20.00
アミルサリシレート	25.00
ベンジルアセテート	60.00
シトロネロール	80.00
d-リモネン	50.00
デセノールトランス-9	15.00
ジヒドロミルセノール	50.00
ジメチルベンジルカルビニルアセテート	30.00
ジフェニルオキシド	5.00
オイカリプトール	10.00
ゲラニオール	40.00
ネロール	20.00
ゼラニウム油	15.00
ヘキセノールシス-3、DPG中10%	5.00
ヘキセニルサリシレートシス-3	20.00
インドール、DPG中10%	10.00
α -イオノン	15.00
β -イオノン	5.00
Lilial(登録商標)(2-メチル-3-(4-tert-ブチルフェニル)プロパナール)	60.00
リナロオール	40.00
メチルフェニルアセテート	10.00
フェニルエチルアルコール	275.00
スチロリルアセテート	20.00
テルピネオール	30.00
テトラヒドロリナロール	50.00
シンナミルアルコール	10.00
合計:	1,000.00

10

20

30

【 0 3 4 1 】

白い花とジャコウの香りを有する香油PF02

40

成分/名	質量部
ベンジルアセテート	60.00
シトロネリルアセテート	60.00
シクラメンアルデヒド(2-メチル-3-(4-イソプロピルフェニル)プロパナール)	20.00
ジプロピレングリコール(DPG)	60.00
エチルリナロール	40.00
Florol(2-イソブチル-4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール)	30.00
Globanone(登録商標) [(E/Z)-8-シクロヘキサデセン-1-オン]	180.00
Hedione(登録商標)(メチルジヒドロジャスモネート)	140.00
ヘキセニルサリシレート、シス-3	10.00
ベルトシトラール(2,4-ジメチル-3-シクロヘキセンカルボキシアルデヒド)	5.00
ヒドラトロパアルデヒド、DPG中10%	5.00
Isodamascone(1-(2,4,4-トリメチル-2-シクロヘキセン-1-イル)-2-ブテン-1-オン、DPG中10%)	5.00
Isomuscone(シクロヘキサデカノン)	40.00
Jacynthafflor(2-メチル-4-フェニル-1,3-ジオキソラン)	10.00
シス-ジャスモン、DPG中10%	20.00
リナロール	50.00
リナリルアセテート	30.00
メチルベンゾエート、DPG中10%	25.00
パラ-メチルクレゾール、DPG中10%	10.00
ネロール	20.00
フェニルプロピルアルデヒド	5.00
2-フェニルエチルアルコール	82.00
テトラヒドログラニオール	13.00
2,2-ジメチル-3-シクロヘキシル-1-プロパノール	80.00
合計:	1,000.00

10

20

30

【 0 3 4 2 】

配合実施例K1 - K11:

表1による組成を有する本発明の配合物

K1 = スキンケアゲル(SPF 6)

K2 = 日焼け止めローションSPF 24(UVA/UVBバランス)

K3 = 着色アンチエイジングバーム、SPF 15

K4 = ボディローション、SPF 15

K5 = スキンスージングナイトクリームO/W

K6 = クリームW/O

K7 = スキンケアアンプル

K8 = スキンオイル

K9 = シャワー & シャンプー

K10 = 着色スキンケアスティックSPF 50

K11 = 整髪用ジェル

40

【 0 3 4 3 】

表1: 本発明の配合物の組成(実施例K1 - K11)

成分	INCI名	% w/w										
		K1	K2	K3	K4	K5	K6	K7	K8	K9	K10	K11
スキンライトニング成分												
リストAの化合物		0.1	5	0.05	0.2	1	0.5	0.1	0.5	0.2	1	0.5
SymWhite 377 (Symrise)	フェニルエチルレゾルシノール		0.5					0.1				
β -アルブチン	アルブチン	1				0.5					0.2	
ニコチンアミド	ナイアシンアミド				0.5						1	
コウジ酸	コウジ酸			0.5								1
リン酸アスコルビルMg	リン酸アスコルビルマグネシウム			5							3	
他の成分												
(-)αピサボロール天然	ピサボロール		0.1		0.2						0.1	
Abil 350	ジメチコーン			2								
Actipone(登録商標)Laminaria SaccharinaGW	グリセリン,水(Aqua),ラミナリア・サッカリナエキス					1						
アロエ・ベラゲル濃度10:1	アロエ・バルバデンスの葉液		1									
アルミニウムステアレート	アルミニウムステアレート						1.2					
Amaze XT	デヒドロキシタンゴム	1.4										
ベツリン90% (1079)	ベツリン				0.15							
Biotive(登録商標)L-アルギニン	アルギニン	3.2	0.5	0.6	0.9							
Biotive(登録商標)トロキセルチン	トロキセルチン		0.5	0.5								

10

20

30

ダウコーニング 246フルイド	シクロヘキサシロ キサン		3			1					
D-パンテノー ル75L	パンテノール						1		0.3		0.5
Dracorin(登録商 標)CE	グリセリルステア レート/シトレー ト					3					
Dracorin(登録商 標)GOC	グリセリルオレエ ートシトレート, カプリル酸カプリ ン酸トリグリセリ ド				1.5					0.5	
ドラゴ-β-グル カン	水(Aqua)、プチレ ングリコール,グ リセリン,アベナ サティーバ(オー ト)カーネルエキ ス					1					
DragoCalm(登録 商標)	水、グリセリン, アベナサティーバ (オートカーネル エキス)							1			
Dragocide(登録 商標)液体	フェノキシエタノ ール,メチルパラ ベン,エチルパラ ベン,ブチルパラ ベン,プロピルパ ラベン,イソブチ ルパラベン					0.8	0.8				
Dragoderm(登録 商標)	グリセリン,トリ ティカムブルガレ (小麦)グルテン,水 (Aqua)					2					
Dragosan W/O P	ソルピタンイソス テアレート,水素 化ヒマシ油,セレ シン,みつろう(セ ラアルバ)							8			

10

20

30

40

Dragosantol(登録商標)100	ピサボロール			0.1			0.2					
Dragosine®	カルノシン	0.2						0.2				
Dragoxat(登録商標)89	エチルヘキシルイソノナノエート		2	5		4	7		15		5	
EDTA B	EDTA四ナトリウム							0.1				
EDTA BD	EDTA二ナトリウム		0.1	0.1	0.1							0.1
Emulsiphos(登録商標)	カリウムセチルホスフェート、水素化パームグリセリド		2	2								
エタノール	エタノール	10										
Extrapone(登録商標)ギンゴ・ピロバ	プロピレングリコール、水(Aqua)、ギンゴ・ピロバ葉エキス、グルコース、乳酸						1					
食品着色料茶色E172+E171粉末	色			2							3	
芳香PFO又はPFO2	パルファム	0.1	0.2	0.3	0.2	0.4	0.3	0.1	0.5	1		0.1
Frescolat(登録商標)MGA	メントングリセリンアセタール							0.1				
Frescolat(登録商標)ML	メンチルラクテート										0.2	
Fruitapone(登録商標)オレンジB	プロピレングリコール、水(Aqua)、クエン酸、シトラス・アウランチウム・ドゥルシス(オレンジ)液、トリデセス-9、ピサボロール											0.5
グリセリン99,5%	グリセリン	2.5	3			5	3			0.5		10

10

20

30

40

ハイドロライト (登録商標)-5	ペンチレングリコ ール	3	2		5				1		
Hydroviton(登録 商標)-24	水、ペンチレング リコール,グリセ リン,乳酸,乳酸ナ トリウム,セリン, 尿素,ソルビトー ル,塩化ナトリウ ム,アラントイン					1	1		10		
Iso Adipat	ジイソプロピルア ジペート				1				5		
Isodragol(登録商 標)	トリイソノナノイ ン		2								
イソプロピルパ ルミテート	イソプロピルパ ルミテート									13	
Jaguar C-162	ヒドロキシプロピ ルグアー,塩化ヒ ドロキシプロピル トリモニウム								0.1		
ホホバ油	シモンドシア・キ ネンシス(ホホバ 油)の種子油	1					2				
Keltrol CG RD	キサントタンガム		0.4	0.2	0.2	0.1		0.05			
Lanette 16	セチルアルコール		1								
Lanette O	セテアリアルアルコ ール		0.5			3				5	
Lara Care A-20 0	ガラクトアラピナ ン		0.3								
Luviskol K30 P owder	PVP										3
硫酸マグネシウ ム	硫酸マグネシウム						0.7				

10

20

30

鉱油	鉱油						8	100 に			
Neo Heliopan(登録商標)303	オクトクリレン		10	4						10	
Neo Heliopan(登録商標) 357	ブチルメトキシジベンゾイルメタン		3	2	3					5	
Neo Heliopan(登録商標) AP	二ナトリウムフェニルジベンズイミダゾールテトラスルホネート	3									
Neo Heliopan(登録商標) AP, 15%溶液,Biotive(登録商標)で中和したL-アルギニン	Aqua, 二ナトリウムフェニルジベンズイミダゾールテトラスルホネート,アルギニン		6.7	6.7							
Neo Heliopan(登録商標) E 1000	イソアミルp.メトキシシンナメート		1								
Neo Heliopan(登録商標) HMS	ホモサレート		5		5						
Neo Heliopan(登録商標)Hydro,20%溶液,Biotive(登録商標)で中和したL-アルギニン	Aqua, フェニルベンズイミダゾール,アルギニン		10	10	10						
Neo Heliopan(登録商標) MBC	4-メチルベンジリデンカンファ	1									
Neo Heliopan(登録商標) OS	エチルヘキシルサリチレート			3	5						
ニュートラルオイル	カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド					6				13.7	
オゾケライトワックス2389	オゾケライト						2				

10

20

30

PCL-液体100	セテアリアルエチル ヘキサノエート			2	4	5						
PCL-固体	ステアリアルヘプタ ノエート,ステア リルカプリレート				3			0.5				
Phytoconcentrol e(登録商標)ココ ナッツ	カプリル酸/カプ リン酸トリグリセ リド、ココナッツ(ココス・ヌシフェ ラ)油							1				
Rewoderm LI S8 0	PEG-200水素化パ ルミテート,PEG- 7グリセリルココ エート								0.25			
Rewopol SBFA3 0	二ナトリウムラウ レススルホスクシ ネート								8			
Silcare Silicone 41M65	ステアリアルジメチ コーン	1						21				
塩化ナトリウム	塩化ナトリウム								1.7			
水酸化ナトリウ ム10%溶液	水酸化ナトリウム				0.9							
可溶化剤	PEG-40水素ヒマ シ油,トリデセス- 9、プロピレングリ コール、水(Aqua)							1.5			0.5	
SymCalmin(登録 商標)	ペンチレングリコ ール,ブチレング リコール,ヒドロ キシフェニルプロ パミド安息香酸					1						
SymClariol(登録 商標)	デシレングリコー ル			0.5								

10

20

30

SymDiol(登録商標)68	1,2ヘキサンジオール,カプリリルグリコール	0.6					1					
SymGlucan(登録商標)	水(Aqua)グリセリン, β グルカン		2		2	1	5					
SymHelios(登録商標)1031	ベンジリデンジメトキシジメチルインダノン				0.5	0.5						
SymMatrix(登録商標)	マルトデキストリン,ブス・フルティコスス(ブラックベリー)葉エキス						0.5					
SymMollient(登録商標) L	ネオペンチルグリコールジイソノナノエート				2						5	
SymMollient(登録商標)S	セテアリルノナノエート				1						4	
SymMollient(登録商標)W/S	トリデセス-9,PEG-5 イソノナノエート						2					
SymRelief(登録商標)	ピサボロール,ジンジベル・オフィシナル(ジンジャー)根エキス		0.1			0.2			0.1			
SymRepair(登録商標)	ヘキシルデカノール,ピサボロール,セチルヒドロキシプロリンパルミタミド,ステアリン酸,ブラシカ・カンペトリス(レイプシードステロール)				1		3					

10

20

30

SymSitive(登録商標)1609	ペンチレングリコール,4-tertブチルシクロヘキサノール												0.5
SymVital(登録商標)	アロエ・バルバデシスの葉汁,リン酸アスコルビルマグネシウム,ルブスイダエウス(ラズベリー)葉エキス	0.5								0.1			
Tinosorb S	ビス-エチルヘキシルオキシフェノール,メトキシフェニルトリアジン											3	
純粋なタピオカ	タピオカデンプン		5										
TeCe-Ozokerit N502	オゾケライト											100	に
Tego Betain L7	ココアミドプロピルベタイン									5			
Tegosoft TN	C12-15アルキルベンゾエート				5								
Texapon N70	ナトリウムラウレスルフェート									15			
トリエタノールアミン99%	トリエタノールアミン												0.5
ビタミンEアセテート	トコフェロールアセテート	0.5	0.5	0.5			0.2		0.5			0.7	
Wacker-Belsil C DM3526 VP	C26-C28アルキルジメチコン											2	
水,脱塩	水(Aqua)	100	100	100	100	100	100	100		100			100

10

20

30

【 0 3 4 4 】

実施例: F1 - F10: 経口的に摂取できる使用例[「内側からの美しさ」]

実施例F1: 果実ガム

	質量%
水	100に
サッカロース	34.50
グルコースシロップ,DE40	31.89
IsoシロップC* Truスイート01750(Cerestar GmbH)	1.50
ゼラチン240ブルーム	8.20
イエロ及びレッド食品着色料	0.01
クエン酸	0.20
リストAの化合物	0.075

40

【 0 3 4 5 】

50

実施例F2:ハードボイルドキャンディ

	I (質量%)	II (質量%)
砂糖(サッカロース)	100に	100に
高フルクトースコーンシロップ	41.00	41.00
マルトース	3.00	3.00
パーム核油	0.90	0.90
クエン酸	0.30	0.30
ジンジャーエキス	0.40	-
ニンジンエキス	-	0.40
青色着色料	0.01	0.01
リストAの化合物	0.10	0.25
ハチミツ	-	1.50
ハチミツ香味	-	0.30

10

【0346】

実施例F3:直接摂取に適しているゼラチンカプセル

20

	質量%		
	I	II	III
ゼラチンシェル:			
グリセリン	2.014	2.014	2.014
ゼラチン240ブルーム	7.91	7.91	7.91
アスパルテーム	0.05	-	-
スクラロース	0.035	0.050	0.070
アルラレッド(赤色着色料)	0.006	0.006	0.006
ブリリアントブルー(青色着色料)	0.005	0.005	0.005
コア組成物:			
植物油トリグリセリド (ヤシ油フラクション)	100に	100に	100に
フレーバーG	9.95	12.0	12.0
リストAの化合物	0.07	0.20	0.50

30

【0347】

フレーバーGは、ここでは以下の組成を有した(wt.%で): ネオテームパウダー0.1%、ハッカ油アルベンシス29.3%、ペパーミントピペリタ油ウィラメット29.35%、スクラロース2.97%、トリアセチン2.28%、ジエチルタートレート5.4%、ハッカ油ヤキマ12.1%、エタノール0.7%、2-ヒドロキシエチルメンチルカーボネート3.36%、2-ヒドロキシプロピルメンチルカーボネート3.0%、D-リモネン5.77%、L-メンチルアセテート5.67%。

40

直接摂取に適しているゼラチンカプセルI、II、IIIは国際公開第2004/050069号パンフレットに従って製造し、いずれの場合にも5mmの直径を有し、コア材料とシェル材料との比は90:10であった。カプセルは、いずれの場合にも10秒未満に口中で開いて、50秒未満に完全に溶解した。

【0348】

実施例F4:丸い錠剤の形の錠剤

50

	質量%		
	I	II	III
ステアリン酸マグネシウム	0.9	0.9	0.9
クエン酸	0.2	0.2	0.2
リストAの化合物	0.05	0.20	0.50
デキストロース	100に	100に	100に

【0349】

10

実施例F5: チューインガム(砂糖を含む及び砂糖を含まない)

	質量%	
	I	II
チューインガムベース	21.0	30.0
グリセリン	0.5	1.0
メントールスペアミントユーカリプタスフレーバーP1	1.0	1.4
グルコースシロップ	16.5	—
粉砂糖	100に	—
リストAの化合物	0.15	0.20
ソルビトール(粉末の形で)		100に
パラチニット		9.5
キシリトール		2.0
マンニトール		3.0
アスパルテーム		0.1
アセスルファムK		0.1
エマルゲン(乳化剤)		0.3
ソルビトール70% (水中)		14.0

20

30

【0350】

フレーバーP1は、以下の組成を有した(wt.%で): イソブチルアルデヒド0.05%、3-オクタノール0.05%、ジメチルスルフィド0.05%、トランス-2-ヘキサノール0.1%、シス-3-ヘキサノール0.1%、天然4-テルピネオール0.1%、イソプレゴール0.1%、天然ピペリトン0.2%、リナロール0.3%、イソアミルアルコール1.0%、イソバレルアルデヒド1.0%、天然アルファ-ピネン2.5%、天然 -ピネン2.5%、ユーカリプトル8.0%、1-メントールアセテート7.0%、1-メントン12.0%、イソメントン5.0%、1-カルボン20.5%、1-メントール39.45%。

【0351】

下記の表は、実施例F6-F10に関する:

実施例F6 = インスタント飲料粉末

実施例F7 = インスタント飲料粉末、砂糖を含まない

実施例F8 = 炭酸レモネード(清涼飲料)

実施例F9 = ソーダフルーツ飲料

実施例F10 = 低脂肪ヨーグルト

40

【0352】

	質量%				
	F6	F7	F8*	F9	F10
リストAの化合物	0.50	0.70	0.10	0.05	0.20
砂糖(サッカロース)	100に				
クエン酸	4.00	33.33	0.2		
クエン酸三ナトリウム	0.26				
リン酸三カルシウム	0.22				
アスコルビン酸(ビタミンC)	0.24	0.44			
乳白剤及び二酸化チタン(E 171)	0.20				
キサントガム(E 415)	0.072				
カルボキシメチルセルロースナトリウム(E 467)	0.064				
ペクチン(E 440)	0.04				
噴霧乾燥パイナップルフレーバー, 黄色着色料タルトラジンを含有する	0.40				
噴霧乾燥キイチゴフレーバー, 赤色着色剤を含有する		11.50			
レモンライムフレーバー			0.01		
d-リモネン			0.005		
マルトデキストリン(粉末)		100に			
アスパルテーム		3.30			
サッカロース			8.0	6.0	5.0
ヘスペレチン(1,2-プロピレングリコール中1質量%)			0.05		
エチルヒドロキシメチルフラノン			0.01 ppb		
バニラフレーバー				0.10	0.125
バニリン			15 ppb		
マルトール			350 ppb		
2,5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2H-フラン-3-オン			3 ppb		

10

20

30

40

1,2-プロピレングリコール			0.1		
濃縮混合フルーツジュース				45.0	
大豆粉末				5.0	
ヨーグルト(1.5質量%の脂肪)					100に
水			100に	100に	

* 瓶に充填した後に炭酸ガスを添加する。

フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I
 A 6 1 P 17/16 (2006.01) A 6 1 P 17/16
 C 0 7 C 271/34 (2006.01) C 0 7 C 271/34
 C 0 7 C 271/36 (2006.01) C 0 7 C 271/36
 C 0 7 C 271/38 (2006.01) C 0 7 C 271/38
- (74)代理人 100123777
 弁理士 市川 さつき
- (72)発明者 フィールハーバー ガブリエレ
 フランス エフ - 7 5 0 0 8 パリ リュー ド カステラーヌ 4
- (72)発明者 エルトリンク ハイコ
 スイス ツェーハー - 1 0 1 2 ローザンヌ アベニュー デュ テンプル 4 1
- (72)発明者 ティツェ ニコル
 ドイツ連邦共和国 3 7 6 0 3 ホルツミンデン ヒルシュベルガー ヴェーク 1
- (72)発明者 ゲーマン クラウディア
 ドイツ連邦共和国 3 7 6 4 0 ゴルムバッハ - ヴァルブセン フォルシュトバッハタール 2 2
- (72)発明者 プロトハーゲ ラヒム
 ドイツ連邦共和国 3 7 6 7 1 ヘクスター オーベレ マウアーシュトラーセ 5 4

審査官 松本 直子

- (56)参考文献 特表2013 - 533218 (JP, A)
 特開2002 - 193726 (JP, A)
 米国特許出願公開第2008 / 0255178 (US, A1)
 特表2006 - 511484 (JP, A)
 米国特許出願公開第2003 / 0119900 (US, A1)
 国際公開第2009 / 144179 (WO, A1)
 国際公開第97 / 021678 (WO, A1)
 特表2007 - 503392 (JP, A)
 特表2004 - 501950 (JP, A)
 西独国特許出願公開第01792331 (DE, A)
 特開平06 - 199740 (JP, A)
 特表2003 - 535915 (JP, A)
 特表2013 - 531629 (JP, A)
 特表2006 - 523244 (JP, A)
 鈴木正人監修, 機能性化粧品III, 株式会社シーエムシー, 2000年 1月 1日, 27 - 3
 5頁
 FRAGRANCE JOURNAL, 2005年 5月, 38 - 42頁

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 8 / 0 0 - 8 / 9 9
 A 6 1 Q 1 / 0 0 - 9 0 / 0 0
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)