

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2014 年 6 月 19 日(19.06.2014)



(10) 国際公開番号
WO 2014/092166 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/216 (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)
A61K 8/34 (2006.01) *A61Q 19/02* (2006.01)
A61K 8/37 (2006.01) *C07D 307/62* (2006.01)
A61K 8/67 (2006.01) *C07C 69/732* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2013/083377
- (22) 国際出願日: 2013 年 12 月 12 日(12.12.2013)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2012-272874 2012 年 12 月 13 日(13.12.2012) JP
- (71) 出願人: 株式会社ケムジェネシス(CHEMGENESIS INCORPORATED) [JP/JP]; 〒1030023 東京都中央区日本橋本町 4-10-2 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 土黒 一郎(HIJKURO Ichiro); 〒1030023 東京都中央区日本橋本町 4-10-2 株式会社ケムジェネシス内 Tokyo (JP). 森 紗也香(MORI Sayaka); 〒1030023 東京都中央区日本橋本町 4-10-2 株式会社ケムジェネシス内 Tokyo (JP). 田能村 昌久(TANOMURA Masahisa); 〒1030023 東京都中央区日本橋本町 4-10-2 株式会社ケムジェネシス内 Tokyo (JP). 徳留 嘉寛(TOKUDOME Yoshihiro); 〒3500215 埼玉県坂戸市関間 4-12-12-708 Saitama (JP).
- (74) 代理人: 平木 祐輔, 外(HIRAKI Yusuke et al.); 〒1056232 東京都港区愛宕 2 丁目 5 番 1 号 愛宕グリーンヒルズ M O R I タワー 3 2 階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: TYROSINASE ACTIVITY INHIBITOR AND WHITENING AGENT

(54) 発明の名称: チロシナーゼ活性阻害剤及び美白剤

(57) Abstract: The present invention provides a highly safe tyrosinase activity inhibitor having good activity. The present invention relates to: a tyrosinase activity inhibitor containing one or more 4-alkylresorcinol derivatives or salts thereof having a hydrophilic ester or other substituent in the 4-alkyl chain; a skin external preparation containing same; a whitening agent; and a cosmetic.

(57) 要約: 本発明により、良好な活性と高い安全性を有するチロシナーゼ活性阻害剤が提供される。本発明は、4-アルキル鎖に親水性エステル又はエーテル置換基を有する4-アルキルレゾルシノール誘導体又はその塩、それを1種以上含有するチロシナーゼ活性阻害剤、それを含む皮膚外用剤及び美白剤、並びに化粧品に関する。



WO 2014/092166 A1

明 細 書

発明の名称：チロシナーゼ活性阻害剤及び美白剤

技術分野

[0001] 本発明は、レゾルシン誘導体を用いたチロシナーゼ活性阻害剤及び美白剤に関する。

背景技術

[0002] 美白化粧品の市場は年々拡大を続けており、特に日本人女性の美白に対する関心は高い。肝斑や老人性色素斑などの様な色素沈着に対して、高い効果を持つ美白成分の開発が求められており、新規美白成分の研究・開発が様々な化粧品メーカーや研究機関で行われている。メラニンは皮膚や毛の色を決定する高分子色素であり、紫外線から皮膚を保護する重要な役割を持つ。しかし、表皮中のメラニン量の増加・蓄積は色素沈着の原因となる。メラニンの生成には様々な要因が関係しているが、その中でもチロシナーゼは主要な働きをすることが知られている。

[0003] チロシナーゼは酸化還元酵素であり、動植物における様々な色素形成反応を触媒する。例えば、紫外線照射を受けた皮膚のメラノサイトでは、チロシンが出発物質となり、チロシナーゼの働きによってドーパ、そしてドーパキノンが生成され、これがさらに酸化反応を経て最終的にメラニン色素が生成される。このメラニン生成反応の初期段階で機能するチロシナーゼ活性を阻害することがメラニン生成の抑制につながる。メラニンの過剰蓄積がシミやそばかす等の皮膚褐変を引き起こすことから、様々なチロシナーゼ活性阻害剤がそのメラニン生成抑制作用に基づいて医薬品や化粧料に用いられている。例えば、チロシナーゼ活性阻害作用を有するリン酸アスコルビルマグネシウムやアスコルビン酸グルコシドなどのアスコルビン酸誘導体は、美白剤用途で多くの化粧料等に配合されている。

[0004] レゾルシノール誘導体であるルシノール（一般名：4-ブチルレゾルシノール）は、特に高いチロシナーゼ活性阻害作用を示すことが知られている（

特許文献1)。現在の美白剤市場ではルシノールが大きな市場を獲得している。さらに、ルシノールのレゾルシノール骨格の4位アルキル基を分岐アルキル基やシクロアルキル基に置換した化合物も美白作用を有するものとして開示されている（例えば、特許文献2～5）。

[0005] しかし、ルシノールに代表される従来の4-アルキルレゾルシノール誘導体は、その効果や安全性、安定性において未だ総合的に満足できるものではない。従来の4-アルキルレゾルシノール誘導体では高い細胞毒性や安定性の低さなども頻繁に認められる（特許文献7の4-ヘキシルレゾルシノールなど）。実際、特許文献6では、レゾルシノールについてフェノール性ヒドロキシル基の水素原子を置換したリン酸エステルを製造し、これらの問題の改善に取り組んでいる。

[0006] 特許文献7では細胞毒性が低い化合物として4-（ヒドロキシアルキル）レゾルシノールが製造されているが、この化合物は、200 μ M以上の高濃度で用いてさえ、活性の弱いアルブチンと同程度の活性を示すに過ぎない。またこの文献に比較例として示されている4-（カルボキシアルキル）レゾルシノール誘導体はアルブチンよりもはるかに弱い活性を示している（特許文献7）。一方、非特許文献1及び特許文献8は、4位を疎水性残基で置換した4-（カルボキシアルキル）レゾルシノール誘導体におけるチロシナーゼ阻害活性の増強を報告しているが、その細胞毒性が低いかどうかは示していない。

[0007] このように、良好な活性を有し、かつ安全性や安定性も高いレゾルシノール誘導体の開発は困難であり、優れた性質を有する美白成分の開発はなおも求められている。

[0008] チロシナーゼ活性阻害剤については、化粧品以外に、果実や野菜等の食品に対する変色防止剤として（例えば、特許文献9）、また医薬品として（例えば、特許文献2及び3）の用途も報告されている。

先行技術文献

特許文献

[0009] 特許文献1：特開平2－49715号公報

特許文献2：特表2002－540095号公報

特許文献3：特開平11－152203号公報

特許文献4：特開2006－124357号公報

特許文献5：特開2006－124358号公報

特許文献6：特開2012－20980号公報

特許文献7：特開2007－186445号公報

特許文献8：欧州特許第623339号明細書

特許文献9：国際公開WO2004／105736

非特許文献

[0010] 非特許文献1：Soliman Khatib et.al., J. Med. Chem., 2007, 50, p.2676-2681

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0011] 本発明は、高い安全性と共に良好な活性を有するチロシナーゼ活性阻害剤を提供することを課題とする。

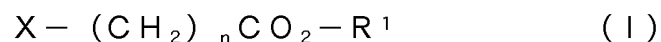
課題を解決するための手段

[0012] 本発明者らは、上記課題を解決するため鋭意検討を重ねた結果、4－アルキル鎖に親水性エステル又はエーテル置換基を有する4－アルキルレゾルシノール誘導体が低い細胞毒性と良好なチロシナーゼ活性阻害活性とを兼ね備えることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0013] すなわち、本発明は以下を包含する。

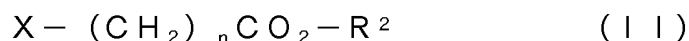
[0014] [1] 4－アルキル鎖に親水性エステル又はエーテル置換基を有する4－アルキルレゾルシノール誘導体又はその塩を含有する、チロシナーゼ活性阻害剤。

[0015] [2] 前記4－アルキルレゾルシノール誘導体が、以下の一般式(1)：



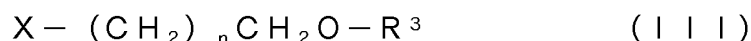
(式中、Xは1, 3-ジヒドロキシフェニル基を表し、nは2～5の整数であり、R¹は1～3つのヒドロキシル基を有するアルコール残基を表す)で表される、[1]のチロシナーゼ活性阻害剤。

[0016] [3] 前記4-アルキルレゾルシノール誘導体が、以下の一般式(11)：



(式中、Xは1, 3-ジヒドロキシフェニル基を表し、nは2～5の整数であり、R²はアスコルビル基を表す)で表される、[1]のチロシナーゼ活性阻害剤。

[0017] [4] 前記4-アルキルレゾルシノール誘導体が、以下の一般式(111)：



(式中、Xは1, 3-ジヒドロキシフェニル基を表し、nは2～5の整数であり、R³はアスコルビル基を表す)で表される、[1]のチロシナーゼ活性阻害剤。

[0018] [5] 前記1～3つのヒドロキシル基を有するアルコール残基が炭素数2～10を有する、[2]のチロシナーゼ活性阻害剤。

[0019] [6] 前記アルコール残基が、2つ又は3つのヒドロキシル基を有する、[2]又は[5]のチロシナーゼ活性阻害剤。

[0020] [7] 前記アルコール残基が、1つのヒドロキシル基を有する、[2]又は[5]のチロシナーゼ活性阻害剤。

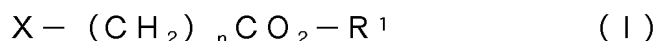
[0021] [8] 前記1～3つのヒドロキシル基を有するアルコール残基が、ヒドロキシブチル基、ヒドロキシメチルブチル基、ヒドロキシシクロヘキシルメチル基、グリセリル基又はジグリセリル基である、[2]、[5]、[6]又は[7]のチロシナーゼ活性阻害剤。

[0022] [9] [1]～[8]のチロシナーゼ活性阻害剤を含有する、皮膚外用剤。

[0023] [10] [1]～[8]のチロシナーゼ活性阻害剤を含有する、美白剤。

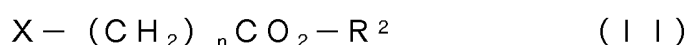
[0024] [11] [1]～[8]のチロシナーゼ活性阻害剤又は[10]の美白剤を含む化粧料。

[0025] [12] 以下の一般式(1)：



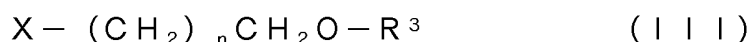
(式中、Xは1, 3-ジヒドロキシフェニル基を表し、nは2～5の整数であり、R¹は1～3つのヒドロキシル基を有するアルコール残基を表す)で表される、4-アルキルレゾルシノール誘導体又はその塩。

[0026] [13] 以下の一般式(11)：



(式中、Xは1, 3-ジヒドロキシフェニル基を表し、nは2～5の整数であり、R²はアスコルビル基を表す)で表される、4-アルキルレゾルシノール誘導体又はその塩。

[0027] [14] 以下の一般式(111)：



(式中、Xは1, 3-ジヒドロキシフェニル基を表し、nは2～5の整数であり、R³はアスコルビル基を表す)で表される、4-アルキルレゾルシノール誘導体又はその塩。

[0028] [15] 前記1～3つのヒドロキシル基を有するアルコール残基が炭素数2～10を有する、[12]の4-アルキルレゾルシノール誘導体又はその塩。

[0029] [16] 前記アルコール残基が、2つ又は3つのヒドロキシル基を有する、[12]又は[15]の4-アルキルレゾルシノール誘導体又はその塩。

[0030] [17] 前記アルコール残基が、1つのヒドロキシル基を有する、[12]又は[15]の4-アルキルレゾルシノール誘導体又はその塩。

[0031] [18] 前記1～3つのヒドロキシル基を有するアルコール残基が、ヒドロキシブチル基、ヒドロキシメチルブチル基、ヒドロキシシクロヘキシルメチル基、グリセリル基又はジグリセリル基である、[12]、[15]、[16]又は[17]の4-アルキルレゾルシノール誘導体又はその塩。

[0032] 本明細書は本願の優先権主張の基礎となる日本国特許出願 2012-272874 号の開示内容全体を包含する。

発明の効果

[0033] 本発明によれば、安全性が高いチロシナーゼ活性阻害剤を提供することができる。

発明を実施するための形態

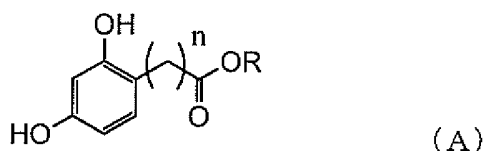
[0034] 以下、本発明を詳細に説明する。

[0035] 1. 本発明の 4-アルキルレゾルシノール誘導体及びその塩

本発明は、4-アルキル鎖にエステル又はエーテル置換基を有する 4-アルキルレゾルシノール誘導体及びその塩に関する。

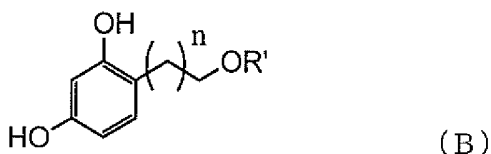
[0036] 本発明に係る、4-アルキル鎖にエステル置換基を有する 4-アルキルレゾルシノール誘導体の好ましい例は、以下の式 (A) で表される化合物である。

[化1]



[0037] 本発明に係る、4-アルキル鎖にエーテル置換基を有する 4-アルキルレゾルシノール誘導体の別の好ましい例は、以下の式 (B) で表される化合物である。

[化2]



[0038] 本発明に係る「4-アルキル鎖」とは、上記式 (A) において炭素鎖数 n 、上記式 (B) において炭素鎖数 $n+1$ である、レゾルシン骨格の 4 位の直鎖アルキル鎖を表し、 n は、限定するものではないが、例えば 2~10、好ましくは 2~5 である。

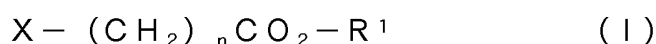
[0039] 本発明に係る4-アルキルレゾルシノール誘導体は、より好ましくは、4-アルキル鎖に親水性エステル又はエーテル置換基を有する4-アルキルレゾルシノール誘導体である。

[0040] 本発明における「親水性エステル又はエーテル置換基」とは、1つ以上のヒドロキシル基を有し、かつ酸素原子等の炭素及び水素原子以外の元素を含んでも含まなくてもよい炭化水素鎖残基（上記式（A）又は（B）のR又はR'に相当）が、エステル又はエーテル結合している置換基をいう。なお、4-アルキルレゾルシノール誘導体の製造をエステル又はエーテル化反応を直接経由せずに行う場合でも、上記式（A）又は（B）においてR又はR'がエステル又はエーテル結合により4-アルキル鎖に結合している限り、本発明に係る4-アルキルレゾルシノール誘導体中の「親水性エステル又はエーテル置換基」に含まれるものとする。また親水性エステル置換基には、Rがプロトンであるカルボキシル基単独は含まない。

[0041] 上記式（A）又は（B）におけるR又はR'としては、限定するものではないが、1～3つのヒドロキシル基を有するアルコール残基、又は1つ以上のヒドロキシル基を有する有機酸残基（例えば、アスコルビル基）が好ましい。本発明において「1つ以上のヒドロキシル基を有するアルコール残基」とは、エステル又はエーテル結合によりアルコールの1つのヒドロキシル基が失われることによって生じる残基であって、なおも1つ以上のヒドロキシル基を有するものをいう。本発明においてアルコールとは、炭素原子及び水素原子以外の元素（酸素原子、窒素原子等）を含んでも含まなくてもよい炭化水素における1つ以上の水素原子がヒドロキシル基（カルボキシル基を構成するものを除く）に置換された化合物をいう。本発明におけるアルコールは脂肪族アルコール、脂環式アルコール又は芳香族アルコールであってよい。本発明のアルコールは糖アルコールであってもなくてもよい。本発明においてアルコール残基又は有機酸残基中の「ヒドロキシル基」には、カルボキシル基を構成するものは含まない。1～3つのヒドロキシル基を有するアルコール残基である式（A）又は（B）におけるR又はR'は、好ましくは、

後述の一般式 (I) の R^1 について例示したものと同様のアルコール残基である。アスコルビル基である式 (A) 又は (B) における R 又は R' は、好ましくは、後述の一般式 (II) の R^2 及び一般式 (III) の R^3 について例示したものと同様のアスコルビル基である。

[0042] 本発明の 4-アルキルレゾルシノール誘導体の一実施形態は、以下の一般式 (I) :



(式中、 X は 1, 3-ジヒドロキシフェニル基を表し、 n は 2~5 の整数であり、 R^1 は 1 つ以上 (好ましくは 1~3) のヒドロキシル基を有する、アルコール残基を表す)

で表される 4-アルキルレゾルシノール誘導体である。

[0043] 一般式 (I) の R^1 に相当する 1 つ以上 (好ましくは 1~3) のヒドロキシル基を有するアルコール残基は、限定するものではないが、例えば、炭素数 2~10、好ましくは炭素数 3~10、例えば炭素数 3~7 を有する。本発明における 1 つのヒドロキシル基を有するアルコール残基としては、ブタンジオール (例えば、1, 3-ブタンジオール、3-メチル-1, 3-ブタンジオール)、ヒドロキシメチルシクロヘキサノール (例えば、4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサノール)、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、テトラエチレングリコール、ジプロピレングリコール、トリプロピレングリコール等の 2 価アルコール由来の残基が挙げられるが、ヒドロキシエチル基 (例えば、2-ヒドロキシエチル基)、ヒドロキシブチル基 (例えば、3-ヒドロキシブチル基)、ヒドロキシメチルブチル基 (例えば、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル基)、又はヒドロキシシクロヘキシルメチル基 (例えば、4-ヒドロキシ-シクロヘキシルメチル基) が特に好ましい。本発明における 2 つ以上のヒドロキシル基を有するアルコール残基としては、例えば、グリセロール、ジグリセロール、エリスリトール、ペンタエリスリトール、トリグリセロール、キシリトール、ソルビトール等の 3 価以上のア

ルコール由来の残基が挙げられるが、グリセリル基及びジグリセリル基が特に好ましい。

[0044] 上記一般式 (1) の4-アルキルレゾルシノール誘導体は、4-(カルボキシアルキル)レゾルシノールと、直鎖若しくは分岐アルキル鎖若しくはシクロアルカンアルキル鎖(好ましくは炭素数2~10)を有する多価アルコール又は2つ以上のヒドロキシル基を有する有機酸(例えば、アスコルビン酸)との、エステル化合物でありうる。

[0045] R¹に1つのヒドロキシル基を有するアルコール残基を有する上記一般式 (1) の4-アルキルレゾルシノール誘導体の好ましい例としては、以下の化合物が挙げられる。

[0046] ・3-(2, 4-ジヒドロキシフェニル)プロピオン酸3-ヒドロキシブチル (n: 2、R¹: 3-ヒドロキシブチル)

・4-(2, 4-ジヒドロキシフェニル)ブタン酸3-ヒドロキシブチル (n: 3、R¹: 3-ヒドロキシブチル)

・5-(2, 4-ジヒドロキシフェニル)ペンタン酸3-ヒドロキシブチル (n: 4、R¹: 3-ヒドロキシブチル)

・6-(4, 4-ジヒドロキシフェニル)ヘキサン酸3-ヒドロキシブチル (n: 5、R¹: 3-ヒドロキシブチル)

・3-(2, 4-ジヒドロキシフェニル)プロピオン酸3-ヒドロキシ-3-メチルブチル (n: 2、R¹: 3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)

・4-(2, 4-ジヒドロキシフェニル)ブタン酸3-ヒドロキシ-3-メチルブチル (n: 3、R¹: 3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)

・5-(2, 4-ジヒドロキシフェニル)ペンタン酸3-ヒドロキシ-3-メチルブチル (n: 4、R¹: 3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)

・6-(2, 4-ジヒドロキシフェニル)ヘキサン酸3-ヒドロキシ-3-メチルブチル (n: 5、R¹: 3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)

・3-(2, 4-ジヒドロキシフェニル)プロピオン酸4-ヒドロキシシクロヘキシルメチル (n: 2、R¹: 4-ヒドロキシシクロヘキシルメチル)

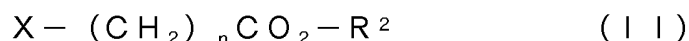
- ・ 4- (2, 4-ジヒドロキシフェニル) ブタン酸4-ヒドロキシシクロヘキシルメチル (n : 3、R¹ : 4-ヒドロキシシクロヘキシルメチル)
- ・ 5- (2, 4-ジヒドロキシフェニル) ペンタン酸4-ヒドロキシシクロヘキシルメチル (n : 4、R¹ : 4-ヒドロキシシクロヘキシルメチル)
- ・ 6- (2, 4-ジヒドロキシフェニル) ヘキサン酸4-ヒドロキシシクロヘキシルメチル (n : 5、R¹ : 4-ヒドロキシシクロヘキシルメチル)
- ・ 3- (2, 4-ジヒドロキシフェニル) プロピオン酸2-ヒドロキシエチル (n : 2、R¹ : 2-ヒドロキシエチル)
- ・ 4- (2, 4-ジヒドロキシフェニル) ブタン酸2-ヒドロキシエチル (n : 3、R¹ : 2-ヒドロキシエチル)
- ・ 5- (2, 4-ジヒドロキシフェニル) ペンタン酸2-ヒドロキシエチル (n : 4、R¹ : 2-ヒドロキシエチル)
- ・ 6- (2, 4-ジヒドロキシフェニル) ヘキサン酸2-ヒドロキシエチル (n : 5、R¹ : 2-ヒドロキシエチル)

R¹に2つ以上(好ましくは、2つ又は3つ)のヒドロキシル基を有するアルコール残基を有する上記一般式(1)の4-アルキルレゾルシノール誘導体の好ましい例としては、以下の化合物が挙げられる。

- [0047] ・ 1-O-[3-(2, 4-ジヒドロキシフェニル) プロパノイル] グリセロール (n : 2、R¹ : グリセリル)
- ・ 1-O-[4-(2, 4-ジヒドロキシフェニル) ブタノイル] グリセロール (n : 3、R¹ : グリセリル)
- ・ 1-O-[5-(2, 4-ジヒドロキシフェニル) ペンタノイル] グリセロール (n : 4、R¹ : グリセリル)
- ・ 1-O-[6-(2, 4-ジヒドロキシフェニル) ヘキサノイル] グリセロール (n : 5、R¹ : グリセリル)
- ・ 1-O-[3-(2, 4-ジヒドロキシフェニル) プロパノイル] ジグリセロール (n : 2、R¹ : ジグリセリル)

本発明に係る4-アルキルレゾルシノール誘導体の別の実施形態は、以下

の一般式 (11) :



(式中、Xは1, 3-ジヒドロキシフェニル基を表し、nは2~5の整数であり、R²はアスコルビル基を表す)

で表される4-アルキルレゾルシノール誘導体である。

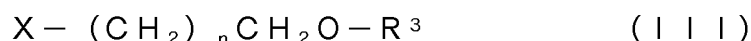
[0048] ここでR²に相当するアスコルビル基としては、限定するものではないが、6-アスコルビル基又は2-アスコルビル基が好ましく、6-アスコルビル基がさらに好ましい。R²に相当するアスコルビル基は、1つ以上、好ましくは2つ以上のヒドロキシル基を保持する限り、さらに置換基を有していてもよい。

[0049] この一般式 (11) の4-アルキルレゾルシノール誘導体は、4-(カルボキシアルキル)レゾルシノール(好ましくは炭素数2~10)とアスコルビン酸とのエステル化合物でありうる。

[0050] 一般式 (11) の4-アルキルレゾルシノール誘導体の好ましい例としては、以下の化合物が挙げられる。

- [0051] ・ 6-O-[3-(2, 4-ジヒドロキシフェニル)プロパノイル]-L-アスコルビン酸 (n: 2、R²: 6-アスコルビル基)
- ・ 6-O-[4-(2, 4-ジヒドロキシフェニル)ブタノイル]-L-アスコルビン酸 (n: 3、R²: 6-アスコルビル基)
- ・ 6-O-[5-(2, 4-ジヒドロキシフェニル)ペンタノイル]-L-アスコルビン酸 (n: 4、R²: 6-アスコルビル基)
- ・ 6-O-[6-(2, 4-ジヒドロキシフェニル)ヘキサノイル]-L-アスコルビン酸 (n: 5、R²: 6-アスコルビル基)

本発明に係る4-アルキルレゾルシノール誘導体の別の実施形態は、以下の一般式 (111) :



(式中、Xは1, 3-ジヒドロキシフェニル基を表し、nは2~5の整数であり、R³はアスコルビル基を表す)

で表される4-アルキルレゾルシノール誘導体である。

[0052] ここで R^3 に相当するアスコルビル基としては、限定するものではないが、3-アスコルビル基が好ましい。 R^3 に相当するアスコルビル基は、1つ以上、好ましくは2つ以上のヒドロキシル基を保持する限り、さらに置換基を有していてもよい。

[0053] この一般式(111)の4-アルキルレゾルシノール誘導体は、4-(ヒドロキシアルキル)レゾルシノール(好ましくは炭素数2~10)とアスコルビン酸とのエーテル化合物でありうる。

[0054] 一般式(111)の4-アルキルレゾルシノール誘導体の好ましい例としては、以下の化合物が挙げられる。

[0055] ・3-O-[3-(2,4-ジヒドロキシフェニル)プロピル]-L-アスコルビン酸 ($n: 2$ 、 $R^3: 3$ -アスコルビル基)

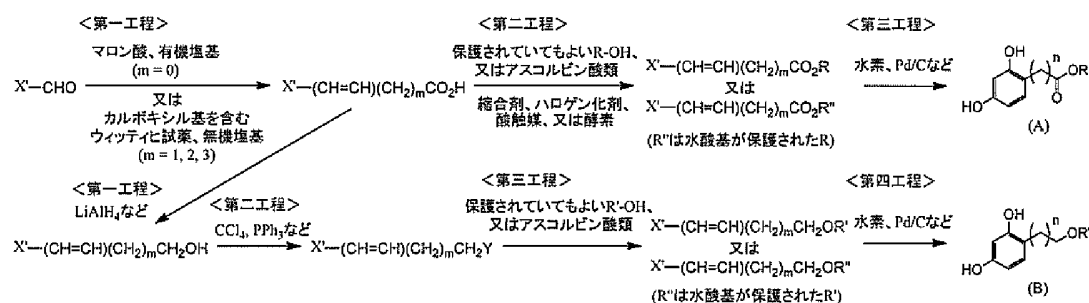
さらに、本発明に係る4-アルキルレゾルシノール誘導体は、上記4-アルキルレゾルシノール誘導体において、レゾルシノール骨格のヒドロキシル基をホスホノオキシ化等により誘導体化することもできる。このような誘導体も本発明に係る4-アルキルレゾルシノール誘導体に含まれる。

[0056] 本発明の4-アルキルレゾルシノール誘導体の塩は、任意の塩であってよく、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ金属又はアルカリ土類金属などの塩が挙げられるが、ナトリウム塩、カリウム塩が好ましい。本発明の4-アルキルレゾルシノール誘導体の塩は、用途に応じて、食品、化粧品、医薬品又は農業製造上許容される塩、例えば、薬学上許容される塩であってよい。

[0057] 2. 本発明の4-アルキルレゾルシノール誘導体の合成

本発明の4-アルキルレゾルシノール誘導体の代表的な合成ルートの概要は以下に示すとおりである。

[化3]



[0058] 上記式 (A) で表される本発明の4-アルキルレゾルシノール誘導体は、
 具体的には例えば、次の三工程を経て合成することができる。

[0059] <第一工程>

フェノール性ヒドロキシル基を保護した2, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒドに、塩基存在下、マロン酸又は相当するカルボキシル基を有するウィッティヒ試薬を作用させることによって、 $X'-(CH=CH)(CH_2)_mCO_2H$ (式中、 X' はヒドロキシル基を保護した1, 3-ジヒドロキシフェニル基を表し、 m は0~3の整数を表す。)を合成する。

[0060] $m=0$ の $X'-(CH=CH)(CH_2)_mCO_2H$ を合成する場合は、塩基存在下、マロン酸を作用させる。塩基として有機塩基、例えば、ピリジンとピペリジンの混合塩基などが挙げられる。

[0061] $m=1\sim3$ の $X'-(CH=CH)(CH_2)_mCO_2H$ を合成する場合は、塩基存在下、相当するカルボキシル基を有するウィッティヒ試薬を作用させる。塩基として無機塩基、例えば、水素化ナトリウムやt-ブトキシカリウムなどが挙げられる。

[0062] <第二工程>

$X'-(CH=CH)(CH_2)_mCO_2H$ と保護されていてもよいR-OH又はアスコルビン酸又はその塩と縮合して、エステルを合成する。

[0063] 縮合条件としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミドやWSC I・HClなどの縮合剤や塩化チオニルなどのハロゲン化剤を用いて活性化させる反応条件 (必要に応じて、3級アミンなどの有機塩基を追加してもよい)、硫酸などのブレンステッド酸、酸化アルミニウムなどのルイス酸、ブレ

ンステッド酸とルイス酸の混合酸を触媒量用いた反応条件、さらに、リパーゼなどの酵素を用いた反応条件などが挙げられる。

[0064] <第三工程>

水素雰囲気、触媒存在下、水添反応を行うことによって、式（A）で表される本発明の4-アルキルレゾルシノール誘導体の合成が達成される。本条件で保護基が脱保護されない場合はさらに脱保護反応を行う。水素は常圧から高圧までいずれの圧力でもよく、触媒としては通常用いられる水素化触媒、例えば、パラジウム／炭素、水酸化パラジウム／炭素、ラネーニッケルなどが挙げられる。

[0065] 上記の三工程で反応に影響を与えない場合は、フェノール性ヒドロキシル基を無保護で反応させてもよい。

[0066] 上記式（B）で表される本発明の4-アルキルレゾルシノール誘導体は、具体的には例えば、次の四工程を経て合成することができる。

[0067] <第一工程>

$X' - (CH=CH) (CH_2)_m CO_2H$ のカルボキシル基を還元することによって、 $X' - (CH=CH) (CH_2)_m CH_2OH$ を合成する。還元剤として、例えば、水素化リチウムアルミニウムなどが挙げられる。

[0068] <第二工程>

$X' - (CH=CH) (CH_2)_m CH_2OH$ を $X' - (CH=CH) (CH_2)_m CH_2Y$ （Yは塩素原子、臭素原子などのハロゲン原子、又はメシルオキシ基、トシルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基などの脱離基を表す。）へ変換する。

[0069] 例えば、四塩化炭素をトリフェニルホスフィンとともに反応させてクロロ化して変換する方法、有機塩基存在下、メシルクロリドを反応させてメシル化して変換する方法などが挙げられる。

[0070] <第三工程>

$X' - (CH=CH) (CH_2)_m CH_2Y$ と保護されていてもよい $R' - OH$ 又はアスコルビン酸又はその塩で置換反応（必要に応じて、塩基を追加し

てもよい)を行い、エーテルを合成する。例えば、ジメチルスルホキシドなどの有機溶媒中、アスコルビン酸ナトリウム塩を作用させる方法などが挙げられる。

[0071] <第四工程>

水素雰囲気、触媒存在下、水添反応を行うことによって、式(B)で表される本発明の4-アルキルレゾルシノール誘導体の合成が達成される。本条件で保護基が脱保護されない場合はさらに脱保護反応を行う。

[0072] 水素は常圧から高圧までいずれの圧力でもよく、触媒としては通常用いられる水素化触媒、例えば、パラジウム/炭素、水酸化パラジウム/炭素、ラネーニッケルなどが挙げられる。

[0073] 上記の四工程で反応に影響を与えない場合は、フェノール性ヒドロキシル基を無保護で反応させてもよい。

[0074] さらに具体的な合成手順については、後述の実施例を参照できる。

[0075] 但し、本発明の4-アルキルレゾルシノール誘導体は、上記合成ルートに限定されず、他の合成手順により合成することもできる。

[0076] 3. 本発明の4-アルキルレゾルシノール誘導体又はその塩のチロシナーゼ活性阻害作用及びその用途

上記の本発明の4-アルキルレゾルシノール誘導体は、高いチロシナーゼ活性阻害作用(チロシナーゼ阻害活性)を有する。特に本発明の4-アルキルレゾルシノール誘導体のいくつかは、現在上市されているチロシナーゼ活性阻害剤の中で活性が特に高いルシノールよりもさらに高いチロシナーゼ阻害活性を示す。このチロシナーゼ阻害活性のレベルは、チロシナーゼ活性阻害作用に基づく既存の美白剤であるリン酸アスコルビルマグネシウムやアスコルビン酸グルコシド等のアスコルビン酸誘導体と比較して約1000倍に相当する。本発明の4-アルキルレゾルシノール誘導体の塩も同様の効果を有する。

[0077] 本発明の4-アルキルレゾルシノール誘導体又はその塩のチロシナーゼ活性阻害作用は、従来公知の方法で評価することができる。例えば、目的の最

終濃度（例えば、最終濃度 $1\ \mu\text{M}$ ）の試験化合物溶液とチロシナーゼ溶液（例えば、マッシュルームチロシナーゼ溶液）を等量ずつ混合し、インキュベート（例えば1分間）した後、 $2\ \text{mM}$ L-DOPA（L-3, 4-ジヒドロキシフェニルアラニン）溶液をチロシナーゼ溶液と等量加えて被験試料とし、 37°C 、波長 $475\ \text{nm}$ で吸光度を測定することにより、基質（L-DOPA）の残存量（相対値）を測定できる。得られた値を試験化合物無添加群（対照）のL-DOPA測定値と比較して、チロシナーゼ活性の変化レベルを決定することができる。試験化合物無添加群と比較して80%以下に低下していればチロシナーゼ活性阻害作用が認められ、50%以下に低下していればかなり高いチロシナーゼ活性阻害作用が認められ、30%以下に低下していれば非常に高いチロシナーゼ活性阻害作用が認められるものと判断できる。試験の詳細は後述の実施例を参照することができる。

[0078] 本発明の4-アルキルレゾルシノール誘導体はさらに、細胞毒性が低いため安全性がより高い。また本発明の4-アルキルレゾルシノール誘導体は安定性にも優れている。従来のチロシナーゼ活性阻害剤では、チロシナーゼ阻害活性が高い場合に細胞毒性が高かったり安定性が低いことがしばしば認められているが、本発明の4-アルキルレゾルシノール誘導体はチロシナーゼ阻害活性が高くても細胞毒性が低いため、食品、化粧品、及び医薬品等への利用において非常に有用である。好ましい実施形態では、本発明の4-アルキルレゾルシノール誘導体は、特に、より高濃度（例えば、最終濃度 $50\ \mu\text{M}$ ~ $500\ \mu\text{M}$ ）で使用した場合にも、細胞毒性が低いままであるという非常に有利な効果を奏する。これは、高濃度では細胞毒性が急激に上昇する既存のチロシナーゼ活性阻害剤ルシノールにはない利点である。本発明の4-アルキルレゾルシノール誘導体の塩も同様の効果を有する。

[0079] 本発明の4-アルキルレゾルシノール誘導体又はその塩の細胞毒性は、従来公知の方法で評価することができる。例えば、培養したマウスB16メラノーマ細胞（例えば、 0.3×10^5 細胞/ウェル）を含む培地に、試験化合物を目的の最終濃度（例えば、最終濃度 $10\ \mu\text{M}$ 又は $100\ \mu\text{M}$ ）となる量

で添加し、（例えば72時間）培養する。培地を分取し、（PBS等で）洗浄後、0.025%トリプシン/PBS等を用いて細胞を回収する。細胞ペレットを回収し、培地（例えば、10% FBS添加DMEM培地）に再懸濁し、トリパンブルー染色法で細胞数を計測する。計測した細胞数を、試験化合物無添加群（対照）と比較して、細胞数の変化レベルを決定することができる。試験化合物無添加群と比較して、細胞数が90%以下に減少した場合はある程度の細胞毒性が認められ、80%以下に低下した場合はかなり高い細胞毒性が認められ、70%以下に低下した場合は特に高い細胞毒性が認められ、60%以下に低下した場合は非常に高い細胞毒性が認められるものと判断できる。試験の詳細は後述の実施例を参照することができる。試験化合物無添加群と比較して、細胞数が100%超又は100%前後の場合には、試験化合物について細胞毒性はほとんどないと判断することができる。

[0080] チロシナーゼ活性阻害はメラニン生成の抑制をもたらす。そこで本発明の4-アルキルレゾルシノール誘導体又はその塩について、メラニン生成抑制作用を評価してもよい。メラニン生成抑制作用は従来公知の方法で評価することができる。例えば、培養したマウスB16メラノーマ細胞（例えば、 0.3×10^5 細胞/ウェル）を含む培地に、試験化合物を目的の最終濃度（例えば、最終濃度10 μ M又は100 μ M）となる量で添加し、（例えば72時間）培養する。培地を分取し、（PBS等で）洗浄後、0.025%トリプシン/PBS等を用いて細胞を回収する。培養上清及び細胞ペレットをそれぞれ回収し、培地（例えば、10% FBS添加DMEM培地）に再懸濁し、波長405 nmの吸光度をそれぞれ測定し、合計してメラニン量測定値とする。計測したメラニン量測定値を、試験化合物無添加群（対照）と比較して、メラニン量の変化レベルを決定することができる。試験化合物無添加群と比較して、メラニン量が90%以下に減少した場合はある程度のメラニン量生成抑制活性が認められ、70%以下に低下した場合はかなり高いメラニン量生成抑制活性が認められ、60%以下に低下した場合は非常に高いメラニン量生成抑制活性が認められるものと判断できる。試験の詳細は後述

の実施例を参照できる。本発明の4-アルキルレゾルシノール誘導体若しくはその塩、又はそれを含むチロシナーゼ活性阻害剤は、メラニン生成抑制作用を有することから、メラニン生成抑制剤として利用することができる。

[0081] 本発明の4-アルキルレゾルシノール誘導体又はその塩の安定性も、従来公知の方法、例えば光安定性試験によって、評価することができる。例えば、試験化合物のエタノール／水溶液（例えば、0.1重量%濃度）を日光に曝露し、日光曝露の間の液体の外観の変化を観察し、他の美白剤又はチロシナーゼ活性阻害剤の結果と比較すればよい。本発明の4-アルキルレゾルシノール誘導体又はその塩においては、（1）無色透明の液体が、分解の進行につれて、（2）微赤色透明、（3）薄赤色透明、（4）薄橙色透明、（5）黄色透明、（6）薄黄色透明の順に液体の色が変化するため、分解の度合いを外観から判断することができる。さらに、同じ着色段階において懸濁液となる場合には、透明液よりも分解がより進んでいると判断できる。なお、ルシノールは（4）及びそれ以降の段階で懸濁液となる。本発明の4-アルキルレゾルシノール誘導体又はその塩は、好適には、ルシノールと比較して、上記の液体の着色変化の判定において、より優れた光安定性を示し、このことは、実用上大きな利点となり得るものである。

[0082] このような有利な性質から、本発明の4-アルキルレゾルシノール誘導体又はその塩はチロシナーゼ活性阻害剤として、食品、化粧品、医薬品等に有利に使用することができる。本発明は、本発明に係る4-アルキルレゾルシノール誘導体又はその塩を含有する、チロシナーゼ活性阻害剤を提供する。チロシナーゼ活性阻害剤としての本発明の4-アルキルレゾルシノール誘導体又はその塩は、好ましい一実施形態では、皮膚への適用を目的とした化粧品や医薬品（例えば、外用医薬品又は外用医薬部外品）に用いることができる。医薬品としては、例えば皮膚色素沈着過剰症の治療又は予防用の医薬品が挙げられる。皮膚色素沈着過剰症とは、家族性素因、ホルモン、太陽光への曝露、及び皮膚老化等を原因とするメラニンの蓄積が皮膚に褐色又は有色の斑の外観となって現れる皮膚障害である。チロシナーゼ活性阻害剤として

の本発明の４－アルキルレゾルシノール誘導体又はその塩は、野菜や果実等の食品に対する変色防止剤として、又は美白機能成分として、食品に添加して用いることもできる。

[0083] チロシナーゼ活性阻害作用を有する化合物は美白効果を有することが知られていることから、本発明に係る４－アルキルレゾルシノール誘導体又はその塩は美白成分として有用である。したがって本発明は、本発明に係る４－アルキルレゾルシノール誘導体若しくはその塩又は本発明のチロシナーゼ活性阻害剤を含有する、皮膚外用剤又は美白剤も提供する。本発明の皮膚外用剤は、皮膚の色素沈着を伴う疾患の治療又は予防に用いることができる。本発明の美白剤は、肌のしみ、そばかす、くすみなどの改善や予防に用いることができる。

[0084] 本発明の４－アルキルレゾルシノール誘導体又はその塩の皮膚外用剤又は美白剤への配合量は、特に以下に限定されないが、組成物総量の通常０．００１～２０質量％、好ましくは０．００１～１０質量％であり、さらに好ましくは０．００５～５質量％である。

[0085] 本発明チロシナーゼ活性阻害剤、皮膚外用剤及び美白剤は、有効成分としての本発明の４－アルキルレゾルシノール誘導体又はその塩に加えて、薬学上許容される賦形剤、担体、不活性添加剤を含有してもよい。このような賦形剤、担体、不活性添加剤の例として、溶媒（水、生理食塩水等）、乳化剤、希釈剤、保湿剤、増粘剤、酸化防止剤、防腐剤、中和剤、緩衝剤、分散剤、ゲル化剤、滑沢剤、コーティング剤、ｐＨ調整剤、キレート剤、香料、色素等が挙げられる。

[0086] 本発明のチロシナーゼ活性阻害剤、皮膚外用剤及び美白剤は、他の薬効成分をさらに含有してもよい。例えば、その他の美白成分又はチロシナーゼ活性阻害剤、抗酸化剤、保湿剤、紫外線吸収剤、紫外線散乱剤、動植物又は微生物由来抽出物、抗炎症剤、収斂剤、抗脂漏剤、細胞賦活剤、角質溶解剤、酵素、ホルモン類、ビタミン類、ミネラル類等を含むことができる。

[0087] 本発明のチロシナーゼ活性阻害剤、皮膚外用剤及び美白剤は、任意の剤型

に製剤化することができる。例えば、本発明のチロシナーゼ活性阻害剤、皮膚外用剤及び美白剤は、液剤、懸濁剤、シロップ剤などの液体製剤、ジェル剤、錠剤、顆粒剤、散剤、丸剤、カプセル剤などの固形製剤、粉剤等の剤型に製剤化することができる。例えば、本発明の皮膚外用剤及び美白剤は、水溶液系、可溶化系、乳化系、粉末系、ゲル系、軟膏系、クリーム、水／油２層系、水／油／粉末３層系など幅広い剤型の化粧料として製造することができる。化粧料の例としては、洗顔料、化粧水、乳液、クリーム、ジェル、クレンジングクリーム、美容液、パック、マスク、ファンデーション、アイライナー、マスカラ、アイシャドウ、軟膏、シート状製品などの形態のものが挙げられる。本発明は、本発明の４－アルキルレゾルシノール誘導体若しくはその塩、又はそれを含有する美白剤を含む化粧料も提供する。

[0088] 本発明の４－アルキルレゾルシノール誘導体若しくはその塩を含むチロシナーゼ活性阻害剤、皮膚外用剤又は美白剤を被験体に投与することにより、被験体のチロシナーゼ活性を阻害することができる。この阻害によって、皮膚色素沈着過剰症等のチロシナーゼ活性に起因する疾患又は障害を治療又は予防することができる。また本発明の４－アルキルレゾルシノール誘導体若しくはその塩の有効量を含むチロシナーゼ活性阻害剤、皮膚外用剤又は美白剤を被験体に適用することにより、メラニン生成を抑制し、皮膚の色素沈着を軽減又は予防することができる。

[0089] 本発明のチロシナーゼ活性阻害剤、皮膚外用剤又は美白剤は、皮膚又は粘膜に投与（外用）することができるが、経口等の他の投与経路で投与してもよい。

[0090] 本発明の４－アルキルレゾルシノール誘導体又はその塩の投与量は、投与対象の年齢および体重、投与経路、投与回数により異なり、当業者の裁量によって広範囲に変更することができる。本発明のチロシナーゼ活性阻害剤、皮膚外用剤又は美白剤は、単回投与でもよいが、反復的に投与してもよい。

[0091] 本発明のチロシナーゼ活性阻害剤、皮膚外用剤又は美白剤を投与する対象は、限定するものではないが、好ましくはヒト、家畜、愛玩動物、実験（試

験) 動物等を含む哺乳動物である。

実施例

[0092] 以下、実施例を用いて本発明をさらに具体的に説明する。但し、本発明の技術的範囲はこれら実施例に限定されるものではない。

[0093] [実施例 1] 3-(2, 4-ジヒドロキシフェニル) プロピオン酸 3-ヒドロキシブチルの合成

(1) (E)-3-[2, 4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル] アクリル酸の合成

2, 4-ビス(ベンジルオキシ) ベンズアルデヒド 1.00 g (3.14 mmol; 2, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒド、NaH、BnBr、及び DMF から調製した (83%)) とマロン酸 654 mg (6.28 mmol) のピリジン (5 mL) 溶液にピペリジン 62 μ L (0.72 mmol) を 0°C で添加した。混合溶液を 80°C で 1 時間攪拌した後、0°C で水 (50 mL) と濃塩酸 (10 mL) を添加した。得られた懸濁液をろ過し、残渣を水 (10 mL) ですすぐことによって、粗製物を得た。粗製物 (固体) を 1 M 水酸化ナトリウム/メタノール (2:1, 15 mL) 中に溶解し、1 M 塩酸 (10 mL) をゆっくり添加して中和後、ろ過することによって、掲題化合物 (1.04 g, 収率 92%) を茶白色粉末として得た。この化合物について核磁気共鳴 (NMR) 法により構造解析を行い、以下の NMR スペクトルを得た。なお後述の実施例で合成した化合物についても同様に NMR 解析を行った。

[0094] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 5.04 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.45 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6.57 (br s, 1H), 6.58 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.3-7.45 (m, 10H), 7.48 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 16$ Hz, 1H). MS (ESI⁻) m/z 359 (M-1), MS (ESI⁺) m/z 361 (M

+ 1) . TLC Rf (ヘキサン／酢酸エチル = 1／1) = 0.45.

[0095] (2) 3-(2, 4-ジヒドロキシフェニル)プロピオン酸3-ヒドロキシブチルの合成

(E)-3-[2, 4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]アクリル酸90mg (0.25mmol)の1, 3-ブタンジオール(2mL)溶液に対して、室温で濃硫酸(10 μ L)を添加した。80℃で2～15時間撹拌した後、室温で反応溶液を水(10mL)で希釈した。得られた溶液をヘキサン／酢酸エチル(1:1, 10mL)で抽出し、抽出液を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、ろ液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(ヘキサン／酢酸エチル又は塩化メチレン／メタノール)することによって、(E)-3-[2, 4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]アクリル酸3-ヒドロキシブチル(65.3mg)を得た。

[0096] 上記(E)-3-[2, 4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]アクリル酸3-ヒドロキシブチル(65.3mg)のメタノール(1mL)と酢酸エチル(1mL)の混合溶液に対して、アルゴン雰囲気下、水酸化パラジウム20％／炭素(約50％の水で浸潤)10mgを添加した。反応容器中のアルゴンを水素で置換した後、反応溶液を1気圧の水素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。反応容器中の水素をアルゴンで置換した後、反応溶液をろ過し、水酸化パラジウム／炭素を除いた。ろ液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(ヘキサン／酢酸エチル又は塩化メチレン／メタノール)することによって、下記NMRスペクトルを有する掲題化合物(30.2mg, 二工程収率48％)を粘性物として得た。

[0097] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d-DMSO, TMS) δ : 1.05 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.58 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.64 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.66 (m, 1H), 4.05 (m, 2

H), 4.53 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, OH), 6.10 (dd, $J = 2.4, 8.1$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 9.00 (br s, 1H, OH), 9.19 (s, 1H, OH). MS (ESI⁻) m/z 253 (M-1), MS (ESI⁺) m/z 255 (M+1). TLC R_f (クロロホルム/メタノール = 4/1) = 0.65.

[0098] [実施例2] 4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)ブタン酸3-ヒドロキシブチルの合成

(1) (E)-4-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]ブター3-エン酸の合成

2,4-ビス(ベンジルオキシ)ベンズアルデヒド 500 mg (1.5 mmol) と 2-カルボキシエチルトリフェニルホスフィンブロミド 0.98 g (2.4 mmol) の乾燥 THF (4.7 mL) 溶液に対して、アルゴン雰囲気下、0℃で t-ブトキシカリウム 0.58 g (5.2 mmol) をゆっくり添加した。反応溶液を室温で2時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 mL) を添加して反応を停止させた。得られた溶液を酢酸エチル (60 mL) で抽出した後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、ろ液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン/酢酸エチル = 90/10 ~ 60/40) することによって、下記NMRスペクトルを有する掲題化合物 (362 mg, 収率62%) を白色粉末として得た。

[0099] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ : 3.28 (dd, $J = 1.4, 7.2$ Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.20 (dt, $J = 7.2, 1.6$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 2.4, 8$ Hz, 1H), 6.57 (br s, 1H), 6

. 80 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 7.3–7.45 (m, 11H). MS (ESI⁻) m/z 373 (M-1), MS (ESI⁺) m/z 375 (M+1). TLC R_f (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) = 0.34.

[0100] (2) 4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)ブタン酸3-ヒドロキシブチルの合成

実施例1(2)と同様の手順に従い、但し(E)-3-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]アクリル酸90mg(0.25mmol)を、(E)-4-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]ブタ-3-エン酸94mg(0.25mmol)に置き換えて、合成を行うことによって、下記NMRスペクトルを有する掲題化合物(3.7mg, 二工程収率6%)を粘性物として得た。

[0101] ¹H-NMR (270 MHz, d-DMSO, TMS) δ : 1.06 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.39 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.68 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 4.53 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H, OH), 6.11 (dd, $J = 2.2, 8.1$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 9.04 (s, 1H, 2OH). MS (ESI⁻) m/z 267 (M-1), MS (ESI⁺) m/z 269 (M+1). TLC R_f (クロロホルム/メタノール = 4/1) = 0.65.

[0102] [実施例3] 5-(2,4-ジヒドロキシフェニル)ペンタン酸3-ヒドロキシブチルの合成

(1) (E)-5-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]ペンタ-4-エン酸の合成

実施例2(1)と同様の手順に従い、但し2-カルボキシエチルトリフェ

ニルホスフィンブロミド 0.98 g (2.4 mmol) を 3-カルボキシブ
ロピルトリフェニルホスフィンブロミド 1.01 g (2.4 mmol) に置
き換えて合成を行うことによって、下記 NMR スペクトルを有する掲題化合
物 (503 mg, 収率 82%) を白色粉末として得た。

[0103] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 2.5
1 (m, 4H), 5.03 (s, 2H), 5.04 (s,
2H), 6.11 (m, 1H), 6.55 (dd, $J = 2$
.3, 8.4 Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 2.3$
Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 16$ Hz, 1H),
7.3–7.45 (m, 11H). MS (ESI⁻) m/z 38
7 (M-1), MS (ESI⁺) m/z 389 (M+1). T
LC R_f (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) = 0.45.

[0104] (2) 5-(2,4-ジヒドロキシフェニル)ペンタン酸 3-ヒドロキシブ
チルの合成

実施例 1 (2) と同様の手順に従い、但し (E)-3-[2,4-ビス (ベンジルオキシ) フェニル] アクリル酸 90 mg (0.25 mmol) を、
(E)-5-[2,4-ビス (ベンジルオキシ) フェニル] ペンター 4-エ
ン酸 97 mg (0.25 mmol) に置き換えて、合成を行うことによって
、下記 NMR スペクトルを有する掲題化合物 (7.5 mg, 二工程収率 11
%) を粘性物として得た。

[0105] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $d\text{-DMSO}$, TMS) δ : 1.
06 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.47 (m, 4
H), 1.59 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 2.
37 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.67 (m, 1
H), 4.05 (m, 2H), 4.53 (d, $J = 4.8$
Hz, 1H, OH), 6.10 (dd, $J = 2.2, 8$
.1 Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 2.2$ Hz, 1
H), 6.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.93

(b r s, 1H, OH), 9.02 (s, 1H, OH).
 MS (ESI⁻) m/z 281 (M-1), MS (ESI⁺)
 m/z 283 (M+1). TLC R_f (クロロホルム/メタノール = 4/1) = 0.65.

[0106] [実施例4] 6-(2,4-ジヒドロキシフェニル)ヘキサン酸3-ヒドロキシブチルの合成

(1) (E)-6-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]ヘキサ-5-エン酸の合成

実施例2(1)と同様の手順に従い、但し2-カルボキシエチルトリフェニルホスフィンブロミド0.98g(2.4mmol)を4-カルボキシブチルトリフェニルホスフィンブロミド1.04g(2.4mmol)に置き換えて合成を行うことによって、下記NMRスペクトルを有する掲題化合物(480mg, 収率76%)を黄色粘性物として得た。

[0107] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ: 1.79 (tt, J = 7.2, 7.4 Hz, 2H), 2.25 (dt, J = 7.0, 7.2 Hz, 2H), 2.39 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 5.02 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.07 (dt, J = 7.0, 16 Hz, 1H), 6.55 (br d, J = 8 Hz, 1H), 6.56 (br s, 1H), 6.68 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.28-7.44 (m, 11H). MS (ESI⁻) m/z 401 (M-1), MS (ESI⁺) m/z 403 (M+1). TLC R_f (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) = 0.48.

[0108] (2) 6-(2,4-ジヒドロキシフェニル)ヘキサン酸3-ヒドロキシブチルの合成

実施例1(2)と同様の手順に従い、但し(E)-3-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]アクリル酸90mg(0.25mmol)を、

(E) - 6 - [2, 4 - ビス (ベンジルオキシ) フェニル] ヘキサ - 5 - エン酸 101 mg (0.250 mmol) に置き換えて、合成を行うことによって、下記 NMR スペクトルを有する掲題化合物 (4.4 mg, 二工程収率 6%) を粘性物として得た。

[0109] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d-DMSO, TMS) δ : 1.06 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.25 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.45 - 1.7 (m, 4H), 2.24 (m, 2H), 2.36 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.67 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 4.54 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, OH), 6.10 (dd, $J = 2.3, 8.1$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.92 (br s, 1H, OH), 9.00 (s, 1H, OH). MS (ESI⁻) m/z 295 (M-1), MS (ESI⁺) m/z 297 (M+1). TLC R_f (クロロホルム/メタノール = 4/1) = 0.65.

[0110] [実施例 5] 3 - (2, 4 - ジヒドロキシフェニル) プロピオン酸 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチルの合成

実施例 1 (2) と同様の手順に従い、但し (E) - 3 - [2, 4 - ビス (ベンジルオキシ) フェニル] アクリル酸 90 mg (0.25 mmol) を用い、1, 3 - ブタンジオールを 3 - メチル - 1, 3 - ブタンジオールに置き換えて、合成を行うことによって、下記 NMR スペクトルを有する掲題化合物 (18.8 mg, 二工程収率 28%) を粘性物として得た。

[0111] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d-DMSO, TMS) δ : 1.09 (s, 3H), 1.65 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.64 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.08 (t, $J =$

7.4 Hz, 2H), 4.35 (s, 1H, OH), 6.10 (dd, $J = 2.3, 8.1$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 9.00 (br s, 1H, OH), 9.19 (s, 1H, OH). MS (ESI⁻) m/z 267 (M-1), MS (ESI⁺) m/z 269 (M+1). TLC R_f (クロロホルム/メタノール = 4/1) = 0.65.

[0112] [実施例6] 4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)ブタン酸3-ヒドロキシ-3-メチルブチルの合成

実施例1(2)と同様の手順に従い、但し(E)-3-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]アクリル酸90mg(0.25mmol)と1,3-ブタンジオールを、(E)-4-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]ブタ-3-エン酸94mg(0.25mmol)と3-メチルー1,3-ブタンジオールにそれぞれ置き換えて、合成を行うことによって、下記NMRスペクトルを有する掲題化合物(27.4mg, 二工程収率39%)を粘性物として得た。

[0113] ¹H-NMR (270 MHz, d-DMSO, TMS) δ : 1.10 (s, 3H), 1.67 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.70 (m, 2H), 2.22 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.39 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.09 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.36 (s, 1H, OH), 6.11 (dd, $J = 2.2, 8.1$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.99 (br s, 1H, OH), 9.05 (s, 1H, OH). MS (ESI⁻) m/z 281 (M-1), MS (ESI⁺) m/z 283 (M+1). TLC R_f (クロロホルム/メタノール = 4/1) = 0.65.

[0114] [実施例7] 5-(2,4-ジヒドロキシフェニル)ペンタン酸3-ヒドロキシ-3-メチルブチルの合成

実施例1(2)と同様の手順に従い、但し(E)-3-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]アクリル酸90mg(0.25mmol)と1,3-ブタンジオールを、(E)-5-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]ペンタ-4-エン酸97mg(0.25mmol)と3-メチル-1,3-ブタンジオールにそれぞれ置き換えて、合成を行うことによって、下記NMRスペクトルを有する掲題化合物(20.6mg, 二工程収率28%)を粘性物として得た。

[0115] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d-DMSO, TMS) δ : 1.10 (s, 3H), 1.48 (m, 4H), 1.66 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.27 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.37 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.09 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.36 (s, 1H, OH), 6.10 (dd, $J = 2.2, 8.1$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.93 (br s, 1H, OH), 9.02 (s, 1H, OH). MS (ESI⁻) m/z 295 (M-1), MS (ESI⁺) m/z 297 (M+1). TLC R_f (クロロホルム/メタノール = 4/1) = 0.65.

[0116] [実施例8] 6-(2,4-ジヒドロキシフェニル)ヘキサン酸3-ヒドロキシ-3-メチルブチルの合成

実施例1(2)と同様の手順に従い、但し(E)-3-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]アクリル酸90mg(0.25mmol)と1,3-ブタンジオールを、(E)-6-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]ヘキサ-5-エン酸101mg(0.250mmol)と3-メチル-1,3-ブタンジオールにそれぞれ置き換えて、合成を行うことによ

って、下記NMRスペクトルを有する掲題化合物（25.2mg，二工程収率33%）を粘性物として得た。

[0117] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d-DMSO, TMS) δ : 1.10 (s, 3H), 1.25 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.66 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.25 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.36 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.09 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.36 (s, 1H, OH), 6.10 (dd, $J = 2.2, 8.1$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.92 (br s, 1H, OH), 9.00 (s, 1H, OH). MS (ESI⁻) m/z 309 (M-1), MS (ESI⁺) m/z 311 (M+1). TLC R_f (クロロホルム/メタノール = 4/1) = 0.65.

[0118] [実施例9] 3-(2,4-ジヒドロキシフェニル)プロピオン酸4-ヒドロキシシクロヘキシルメチルの合成

実施例1(2)と同様の手順に従い、但し(E)-3-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]アクリル酸90mg(0.25mmol)を用い、1,3-ブタンジオールを4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサノール(シス、トランス混合物)0.98gの乾燥THF(0.30mL)溶液に置き換えて、合成を行うことによって、下記NMRスペクトルを有する掲題化合物(34.9mg，二工程収率47%)を粘性物として得た。

[0119] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d-DMSO, TMS) δ : 0.8 - 1.8 (m, 9H), 2.47 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.65 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.29 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, OH)

), 6.09 (dd, $J = 2.2, 8.1$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.99 (br s, 1H, OH), 9.19 (s, 1H, OH). MS (ESI⁻) m/z 293 (M-1), MS (ESI⁺) m/z 295 (M+1). TLC R_f (クロロホルム/メタノール = 4/1) = 0.65.

[0120] [実施例10] 4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)ブタン酸4-ヒドロキシシクロヘキシルメチルの合成

実施例1(2)と同様の手順に従い、但し(E)-3-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]アクリル酸90mg(0.25mmol)と1,3-ブタンジオールを、(E)-4-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]ブタ-3-エン酸94mg(0.25mmol)と4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサノール(シス、トランス混合物)0.98gの乾燥THF(0.30mL)溶液にそれぞれ置き換え、合成を行うことによって、下記NMRスペクトルを有する掲題化合物(10.9mg, 二工程収率14%)を粘性物として得た。

[0121] ¹H-NMR (270 MHz, d-DMSO, TMS) δ : 0.8 - 1.8 (m, 9H), 1.71 (m, 2H), 2.24 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.39 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.84 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.30 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, OH), 6.11 (dd, $J = 2.1, 8.2$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.97 (br s, 1H, OH), 9.07 (s, 1H, OH). MS (ESI⁻) m/z 307 (M-1), MS (ESI⁺) m/z 309 (M+1). TLC R_f (クロロホルム/メ

タノール = $4/1$) = 0.65.

[0122] [実施例 11] 5-(2,4-ジヒドロキシフェニル)ペンタン酸4-ヒドロキシシクロヘキシルメチルの合成

実施例 1 (2) と同様の手順に従い、但し (E)-3-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]アクリル酸 90 mg (0.25 mmol) と 1,3-ブタンジオールを、(E)-5-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]ペンタ-4-エン酸 97 mg (0.25 mmol) と 4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサノール (シス、トランス混合物) 0.98 g の乾燥 THF (0.30 mL) 溶液にそれぞれ置き換え、合成を行うことによって、下記 NMR スペクトルを有する掲題化合物 (9.3 mg, 二工程収率 12%) を粘性物として得た。

[0123] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d-DMSO, TMS) δ : 0.8 – 1.8 (m, 9H), 1.48 (m, 4H), 2.29 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.37 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.84 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.30 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, OH), 6.10 (dd, $J = 1.9$, 8.0 Hz, 1H), 6.23 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.93 (br s, 1H, OH), 9.02 (s, 1H, OH). MS (ESI⁻) m/z 321 (M-1), MS (ESI⁺) m/z 323 (M+1). TLC R_f (クロロホルム/メタノール = $4/1$) = 0.65.

[0124] [実施例 12] 6-(2,4-ジヒドロキシフェニル)ヘキサン酸4-ヒドロキシシクロヘキシルメチルの合成

実施例 1 (2) と同様の手順に従い、但し (E)-3-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]アクリル酸 90 mg (0.25 mmol) と 1,3-ブタンジオールを、(E)-6-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)

フェニル] ヘキサ-5-エン酸 101 mg (0.250 mmol) と 4-(ヒドロキシメチル) シクロヘキサノール (シス、トランス混合物) 0.98 g の乾燥 THF (0.30 mL) 溶液にそれぞれ置き換え、合成を行うことによって、下記 NMR スペクトルを有する掲題化合物 (21.9 mg, 二工程収率 26%) を粘性物として得た。

[0125] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d-DMSO, TMS) δ : 0.8 – 1.8 (m, 15H), 2.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.36 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.84 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.30 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, OH), 6.10 (dd, $J = 2.2, 8.1$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.92 (br s, 1H, OH), 9.00 (s, 1H, OH). MS (ESI⁻) m/z 335 (M-1), MS (ESI⁺) m/z 337 (M+1). TLC R_f (クロロホルム/メタノール = 4/1) = 0.65.

[0126] [実施例 13] 1-O-[3-(2,4-ジヒドロキシフェニル)プロパノイル]グリセロールの合成

(E)-3-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]アクリル酸 108 mg (0.300 mmol) の DMF (2 mL/mmole) 溶液に対して、1.2 当量の WSCI·HCl (1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩) と 0.1 当量の DMAP (N,N-ジメチル-4-アミノピリジン) を室温で添加した。室温で 30 分間攪拌した後、グリセロール (3 当量) を添加した。反応溶液を室温で 3 時間攪拌した後、ヘキサン/酢酸エチル (1:1, 30 mL) で希釈した。得られた溶液を 1 M 塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、ろ液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト

グラフィー精製（ヘキサン／酢酸エチル又は塩化メチレン／メタノール）することによって、(E)-3-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]アクリル酸グリセリル(103.8 mg)を得た。

[0127] 上記(E)-3-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]アクリル酸グリセリル(103.8 mg)のメタノール(1 mL)と酢酸エチル(1 mL)の混合溶液に対して、アルゴン雰囲気下、水酸化パラジウム20％／炭素(約50％の水で浸潤)10 mgを添加した。反応容器中のアルゴンを水素で置換した後、反応溶液を1気圧の水素雰囲気下、室温で一終夜撹拌した。反応容器中の水素をアルゴンで置換した後、反応溶液をろ過し、水酸化パラジウム／炭素を除いた。ろ液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン／酢酸エチル又は塩化メチレン／メタノール）することによって、下記NMRスペクトルを有する掲題化合物(43.4 mg, 二工程収率56％)を粘性物として得た。

[0128] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d-DMSO, TMS) δ : 2.46 (m, 2H), 2.64 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.2-3.5 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.87 (dd, $J = 6.5, 11.1$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 4.2, 11.1$ Hz, 1H), 4.62 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H, OH), 4.87 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, OH), 6.09 (dd, $J = 2.3, 8.2$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.98 (br s, 1H, OH), 9.18 (s, 1H, OH). MS (ESI⁻) m/z 255 (M-1), MS (ESI⁺) m/z 257 (M+1). TLC R_f (クロロホルム／メタノール = 1／1) = 0.76.

[0129] [実施例14] 1-O-[4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)ブタノイル]グリセロールの合成

実施例 13 と同様の手順に従い、但し (E) - 3 - [2, 4 - ビス (ベンジルオキシ) フェニル] アクリル酸 108 mg (0.300 mmol) を、(E) - 4 - [2, 4 - ビス (ベンジルオキシ) フェニル] ブター 3 - エン酸 112 mg (0.300 mmol) に置き換えて、合成を行うことによって、下記 NMR スペクトルを有する掲題化合物 (21.6 mg, 二工程収率 27%) を粘性物として得た。

[0130] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d-DMSO, TMS) δ : 1.71 (m, 2H), 2.25 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.2-3.5 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.89 (dd, $J = 6.5, 11.1$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $J = 4.2, 11.1$ Hz, 1H), 4.62 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H, OH), 4.86 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, OH), 6.11 (dd, $J = 2.4, 8.1$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.95 (br s, 1H, OH), 9.04 (s, 1H, OH). MS (ESI⁻) m/z 269 (M-1), MS (ESI⁺) m/z 271 (M+1). TLC R_f (クロロホルム/メタノール = 1/1) = 0.78.

[0131] [実施例 15] 1-O-[5-(2, 4-ジヒドロキシフェニル) ペンタノイル] グリセロールの合成

実施例 13 と同様の手順に従い、但し (E) - 3 - [2, 4 - ビス (ベンジルオキシ) フェニル] アクリル酸 108 mg (0.300 mmol) を、(E) - 5 - [2, 4 - ビス (ベンジルオキシ) フェニル] ペンター 4 - エン酸 116 mg (0.300 mmol) に置き換えて合成を行うことによって、下記 NMR スペクトルを有する掲題化合物 (30.7 mg, 二工程収率 36%) を粘性物として得た。

[0132] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d-DMSO, TMS) δ : 1.49 (m, 4H), 2.30 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.38 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.2–3.5 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.88 (dd, $J = 6.5, 11.1$ Hz, 1H), 4.03 (dd, $J = 4.2, 11.1$ Hz, 1H), 4.63 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H, OH), 4.87 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, OH), 6.10 (dd, $J = 2.2, 8.1$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.91 (br s, 1H, OH), 9.00 (s, 1H, OH). MS (ESI⁻) m/z 283 (M-1), MS (ESI⁺) m/z 285 (M+1). TLC R_f (クロロホルム/メタノール = 1/1) = 0.79.

[0133] [実施例16] 1-O-[6-(2,4-ジヒドロキシフェニル)ヘキサノイル]グリセロールの合成

実施例13と同様の手順に従い、但し(E)-3-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]アクリル酸108mg (0.300mmol)を、(E)-6-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]ヘキサ-5-エン酸121mg (0.300mmol)に置き換えて、合成を行うことによって、下記NMRスペクトルを有する掲題化合物(29.4mg, 二工程収率33%)を粘性物として得た。

[0134] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d-DMSO, TMS) δ : 1.26 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 2.28 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.2–3.5 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.89 (dd, $J = 6.4, 11.1$ Hz, 1H), 4.03 (dd, $J =$

4. 2, 11. 1 Hz, 1H), 4. 63 (t, J = 5. 7 Hz, 1H, OH), 4. 87 (d, J = 5. 1 Hz, 1H, OH), 6. 10 (dd, J = 2. 3, 8. 1 Hz, 1H), 6. 23 (d, J = 2. 3 Hz, 1H), 6. 76 (d, J = 8. 1 Hz, 1H), 8. 90 (br s, 1H, OH), 8. 99 (s, 1H, OH). MS (ESI⁻) m/z 297 (M-1), MS (ESI⁺) m/z 299 (M+1). TLC R_f (クロロホルム/メタノール = 1/1) = 0. 80.

[0135] [実施例17] 1-O-[3-(2,4-ジヒドロキシフェニル)プロパノイル]ジグリセロールの合成

実施例13と同様の手順に従い、但し(E)-3-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]アクリル酸108mg(0.300mmol)を用い、グリセロール(3当量)をジグリセロール(3当量)に置き換えて、合成を行うことによって、下記NMRスペクトルを有する掲題化合物(37.8mg, 二工程収率38%)を粘性物として得た。

[0136] ¹H-NMR (270 MHz, d-DMSO, TMS) δ: 2. 46 (m, 2H), 2. 64 (t, J = 7. 5 Hz, 2H), 3. 2-3. 6 (m, 7H), 3. 76 (m, 1H), 3. 89 (dd, J = 6. 1, 11. 1 Hz, 1H), 3. 99 (dd, J = 4. 7, 11. 1 Hz, 1H), 4. 48 (t, J = 5. 7 Hz, 1H, OH), 4. 62 (d, J = 4. 9 Hz, 1H, OH), 5. 00 (d, J = 5. 2 Hz, 1H, OH), 6. 09 (dd, J = 2. 3, 8. 1 Hz, 1H), 6. 24 (d, J = 2. 3 Hz, 1H), 6. 79 (d, J = 8. 1 Hz, 1H), 8. 98 (br s, 1H, OH), 9. 18 (s, 1H, OH). MS (ESI⁻) m/z 329 (M-1), MS

(ESI⁺) m/z 331 (M+1). TLC R_f (クロロホルム/メタノール = 1/1) = 0.70.

[0137] [実施例18] 6-O-[3-(2,4-ジヒドロキシフェニル)プロパノイル]-L-アスコルビン酸の合成

実施例13と同様の手順に従い、但し(E)-3-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]アクリル酸186mg (0.516mmol)を用い、グリセロール(3当量)を2,3-O-ジベンジル-L-アスコルビン酸(1.5当量; J. Mol. Struct., 687, 101 (2004) 及び Org. Biomol. Chem., 3, 2450 (2005) に従って調製した)に置き換え、さらに、縮合反応時にジイソプロピルエチルアミン(2.5当量)を追加して、合成を行うことによって、下記NMRスペクトルを有する掲題化合物(71.1mg, 二工程収率40%)を粘性物として得た。

[0138] ¹H-NMR (400 MHz, d-DMSO, TMS) δ: 2.51 (m, 2H), 2.67 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.97 (br s, 1H), 4.05 (m, 2H), 4.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.34 (br s, 1H, OH), 6.11 (dd, J = 2.4, 8.1 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.41 (br s, 1H, OH), 9.00 (s, 1H, OH), 9.21 (s, 1H, OH), 11.13 (br s, 1H, OH). MS (ESI⁻) m/z 339 (M-1), MS (ESI⁺) m/z 341 (M+1). TLC R_f (クロロホルム/メタノール = 1/1) = 0.51.

[0139] [実施例19] 6-O-[4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)ブタノイル]-L-アスコルビン酸の合成

実施例13と同様の手順に従い、但し(E)-3-[2,4-ビス(ベン

ジルオキシ) フェニル] アクリル酸 108 mg (0.300 mmol) とグリセロール (3 当量) を、(E) - 4 - [2, 4 - ビス (ベンジルオキシ) フェニル] ブター - 3 - エン酸 193 mg (0.515 mmol) と 2, 3 - O - ジベンジル - L - アスコルビン酸 (1.5 当量) にそれぞれ置き換え、さらに、縮合反応時にジイソプロピルエチルアミン (2.5 当量) を追加して、合成を行うことによって、下記 NMR スペクトルを有する掲題化合物 (47.1 mg, 二工程収率 26%) を粘性物として得た。

[0140] ^1H -NMR (400 MHz, d-DMSO, TMS) δ : 1.73 (tt, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.41 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.96 (br s, 1H), 4.06 (m, 2H), 4.68 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.32 (br s, 1H, OH), 6.12 (dd, $J = 2.3, 8.0$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.40 (br s, 1H, OH), 8.95 (s, 1H, OH), 9.06 (s, 1H, OH), 11.11 (br s, 1H, OH). MS (ESI⁻) m/z 353 (M-1), MS (ESI⁺) m/z 355 (M+1). TLC R_f (クロロホルム/メタノール = 1/1) = 0.54.

[0141] [実施例 20] 6-O-[5-(2, 4-ジヒドロキシフェニル) ペンタノイル] -L-アスコルビン酸の合成

実施例 13 と同様の手順に従い、但し (E) - 3 - [2, 4 - ビス (ベンジルオキシ) フェニル] アクリル酸 108 mg (0.300 mmol) とグリセロール (3 当量) を、(E) - 5 - [2, 4 - ビス (ベンジルオキシ) フェニル] ペンター - 4 - エン酸 200 mg (0.515 mmol) と 2, 3 - O - ジベンジル - L - アスコルビン酸 (1.5 当量) にそれぞれ置き換え、さらに、縮合反応時にジイソプロピルエチルアミン (2.5 当量) を追加

して、合成を行うことによって、下記NMRスペクトルを有する掲題化合物
(87.8mg, 二工程収率46%)を粘性物として得た。

[0142] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d-acetone, TMS) δ :
1.59 (m, 4H), 2.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.50 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.11–4.26 (m, 3H), 4.73 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.24 (dd, $J = 2.4, 8.1$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d-DMSO, TMS) δ : 1.49 (m, 4H), 2.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.39 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.96 (br s, 1H), 4.05 (m, 2H), 4.68 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.30 (br s, 1H, OH), 6.11 (dd, $J = 2.4, 8.1$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.39 (br s, 1H, OH), 8.90 (s, 1H, OH), 9.00 (s, 1H, OH), 11.09 (br s, 1H, OH). MS (ESI⁻) m/z 367 (M-1), MS (ESI⁺) m/z 369 (M+1). TLC R_f (クロロホルム/メタノール = 1/1) = 0.57.

[0143] [実施例21] 6-O-[6-(2,4-ジヒドロキシフェニル)ヘキサノイル]-L-アスコルビン酸の合成

実施例13と同様の手順に従い、但し(E)-3-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]アクリル酸108mg (0.300mmol)とグリセロール(3当量)を、(E)-6-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]ヘキサ-5-エン酸207mg (0.514mmol)と2,3

ーOージベンジルーLーアスコルビン酸（1.5当量）にそれぞれ置き換え、さらに、縮合反応時にジイソプロピルエチルアミン（2.5当量）を追加して、合成を行うことによって、下記NMRスペクトルを有する掲題化合物（83.4mg，二工程収率42%）を粘性物として得た。

[0144] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d-acetone, TMS) δ : 1.35 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 2.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.48 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.11–4.27 (m, 3H), 4.73 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.23 (dd, $J = 2.4, 8.1$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d-DMSO, TMS) δ : 1.27 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 2.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.37 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.97 (br s, 1H), 4.06 (m, 2H), 4.68 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.31 (br d, $J = 6$ Hz, 1H, OH), 6.10 (dd, $J = 2.4, 8.1$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.39 (br s, 1H, OH), 8.89 (s, 1H, OH), 8.98 (s, 1H, OH), 11.10 (br s, 1H, OH). MS (ESI⁻) m/z 381 (M-1), MS (ESI⁺) m/z 383 (M+1). TLC R_f (クロロホルム/メタノール = 1/1) = 0.60.

[0145] [実施例22] 3-O-[3-(2,4-ジヒドロキシフェニル)プロピル]ーLーアスコルビン酸の合成

(1) (E) - 2, 4 - ビス (ベンジルオキシ) - 1 - (3 - クロロプロパ - 1 - エン - 1 - イル) ベンゼンの合成

(E) - 3 - [2, 4 - ビス (ベンジルオキシ) フェニル] アクリル酸 250 mg (0.694 mmol) の乾燥 THF (3.5 mL) 溶液に対して、0℃で水素化リチウムアルミニウム 53 mg (1.4 mmol) を数回に分けて添加した。50℃で一終夜攪拌した後、反応溶液を0℃に冷却し、得られた灰色懸濁液が白くなるまで注意深く水を添加した。硫酸ナトリウム粉末を室温で溶液に添加して、乾燥させた。濾過後、ろ液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン/酢酸エチル = 90/10 ~ 70/30) することによって、(E) - 2, 4 - ビス (ベンジルオキシ) - 1 - (3 - ヒドロキシプロパ - 1 - エン - 1 - イル) ベンゼン 62.3 mg (収率 26%) を得た。

[0146] 上記 (E) - 2, 4 - ビス (ベンジルオキシ) - 1 - (3 - ヒドロキシプロパ - 1 - エン - 1 - イル) ベンゼン 62 mg (0.18 mmol) を四塩化炭素 (5 mL) 中、80℃で4 - ジフェニルホスフィノメチルポリスチレンレジン (2% DVB で共重合, 1.0 mmol/g, 0.45 g) で2時間処理した。濾過後、ろ液を濃縮することによって、下記 NMR スペクトルを有する掲題化合物 46 mg (収率 70%) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ: 4.24 (d, J = 1.0, 7.4 Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 6.25 (dt, J = 7.4, 16 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 2.3, 8 Hz, 1H), 6.58 (br s, 1H), 6.94 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.27-7.45 (m, 11H).

[0147] (2) 3-O-[3-(2, 4-ジヒドロキシフェニル)プロピル]-L-アスコルビン酸の合成

実施例 22 (1) で合成した (E) - 2, 4 - ビス (ベンジルオキシ) -

1-(3-クロロプロパー-1-エン-1-イル)ベンゼン 46.0 mg (0.126 mmol) の DMSO (1.3 mL) 溶液に対して、L-アスコルビン酸ナトリウム塩 63 mg (3.2 mmol) を添加した。室温で一終夜撹拌した後、反応溶液を酢酸エチル (20 mL) と 1 M 塩酸 (10 mL) で希釈した。抽出後、抽出液を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、ろ液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン/酢酸エチル = 70/30 ~ 50/50) することによって、3-O-{3-[ビス(ベンジルオキシ)フェニル]プロパー-2-エニル}-L-アスコルビン酸 13.6 mg (収率 21%) を得た。

[0148] 上記 3-O-{3-[ビス(ベンジルオキシ)フェニル]プロパー-2-エニル}-L-アスコルビン酸 13.6 mg (0.0270 mmol) のメタノール (1 mL) と酢酸エチル (1 mL) の混合溶液に対して、アルゴン雰囲気下、水酸化パラジウム 20%/炭素 (約 50% の水で浸潤) 10 mg を添加した。反応容器中のアルゴンを水素で置換した後、反応溶液を 1 気圧の水素雰囲気下、室温で一終夜撹拌した。反応容器中の水素をアルゴンで置換した後、反応溶液をろ過し、水酸化パラジウム/炭素を除いた。ろ液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン/酢酸エチル又は塩化メチレン/メタノール) することによって、下記 NMR スペクトルを有する掲題化合物 (7.1 mg, 収率 81%) を固体として得た。

[0149] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d-acetone, TMS) δ :
 1.6–1.9 (m, 2H), 2.52 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.03 (dd, $J = 3.3, 9.7$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 5.6, 9.7$ Hz, 1H), 4.27 (br s, 1H), 4.41 (br dd, $J = 3, 5$ Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.74 (br s, 1H), 5.64 (br s, 1H, O

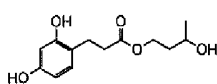
H), 6.24 (dd, $J = 2.4, 8.1$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.95 (br s, 1H, OH), 8.02 (br s, 1H, OH).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $d\text{-DMSO}$, TMS) δ : 1.4–1.7 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 3.2–3.4 (m, 2H), 3.84 (dd, $J = 4.4, 9.3$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J = 6.3, 9.3$ Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.35 (br s, 1H), 5.42 (br s, 1H, OH), 5.53 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H, OH), 6.11 (dd, $J = 2.3, 8.1$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H, OH), 6.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.91 (br s, 1H, OH), 8.99 (br s, 1H, OH). MS (ESI⁻) m/z 325 (M–1), MS (ESI⁺) m/z 327 (M+1). TLC R_f (クロロホルム/メタノール = 1/1) = 0.71.

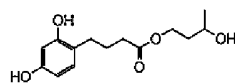
[0150] 実施例1～22で最終的に合成した化合物の構造式を以下にまとめた。

[化4]

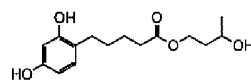
実施例1



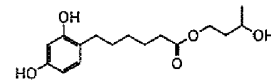
実施例2



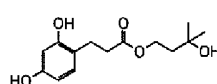
実施例3



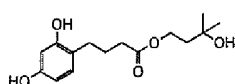
実施例4



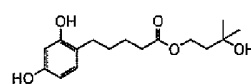
実施例5



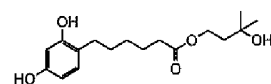
実施例6



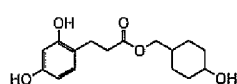
実施例7



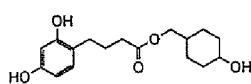
実施例8



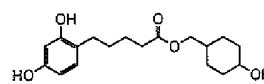
実施例9



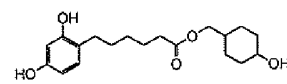
実施例10



実施例11

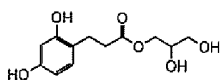


実施例12

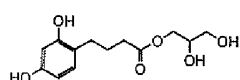


[化5]

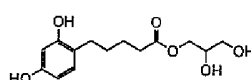
実施例13



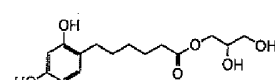
実施例14



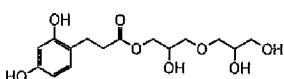
実施例15



実施例16

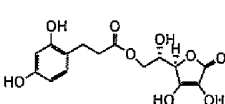


実施例17

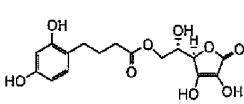


[化6]

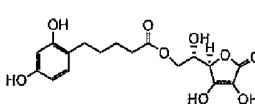
実施例18



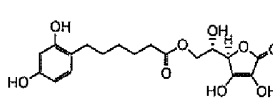
実施例19



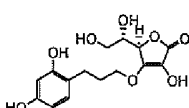
実施例20



実施例21



実施例22



[0151] [比較例1] 3-(2,4-ジヒドロキシフェニル)プロピオン酸の合成

実施例1(1)で製造した(E)-3-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]アクリル酸60.0mgのメタノール(1mL)と酢酸エチル(1mL)の混合溶液に対して、アルゴン雰囲気下、水酸化パラジウム20%/炭素(約50%の水で浸潤)10mgを添加した。反応容器中のアルゴンを水素で置換した後、反応溶液を1気圧の水素雰囲気下、室温で一終夜攪拌した。反応容器中の水素をアルゴンで置換した後、反応溶液をろ過し、水酸化パラジウム/炭素を除いた。ろ液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(ヘキサン/酢酸エチル又は塩化メチレン/メタノール)することによって、下記NMRスペクトルを有する掲題化合物(19.2mg, 収率63%)を黄白色粉末として得た。

[0152] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d-DMSO, TMS) δ : 2.38 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.10 (dd, $J = 2.3, 8.1$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 2.3$ Hz,

1 H), 6.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 8.96 (s, 1 H, OH), 9.14 (s, 1 H, OH), 11.96 (br s, 1 H, OH). MS (ESI⁻) m/z 181 (M-1). TLC R_f (クロロホルム/メタノール = 4/1) = 0.37.

[0153] [比較例2] 5-(2,4-ジヒドロキシフェニル)ペンタン酸の合成

比較例1と同様の手順に従い、但し(E)-3-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]アクリル酸60.0mgを実施例3(1)で合成した(E)-5-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]ペンター-4-エン酸60.0mgに置き換えて合成を行うことによって、下記NMRスペクトルを有する掲題化合物(25.3mg, 収率78%)を白色粉末として得た。

[0154] ¹H-NMR (400 MHz, d-DMSO, TMS) δ : 1.46 (m, 4 H), 2.20 (t, $J = 7$ Hz, 2 H), 2.38 (t, $J = 7$ Hz, 2 H), 6.11 (dd, $J = 2.4, 8.1$ Hz, 1 H), 6.24 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 6.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 8.92 (s, 1 H, OH), 9.00 (s, 1 H, OH), 11.95 (br s, 1 H, OH). MS (ESI⁻) m/z 209 (M-1). TLC R_f (クロロホルム/メタノール = 4/1) = 0.47.

[0155] [比較例3] 3-(2,4-ジヒドロキシフェニル)プロピオン酸イソプロピルの合成

実施例1(2)と同様の手順に従い、但し(E)-3-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]アクリル酸108mg(0.300mmol)を用い、1,3-ブタンジオールをイソプロパノールに置き換えて合成を行うことによって、下記NMRスペクトルを有する掲題化合物(56.6mg, 二工程収率84%)を粘性物として得た。

[0156] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 1.21 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H), 2.64 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.81 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.91 (s, 1H, OH), 5.02 (tt, $J = 6.3, 6.3$ Hz, 1H), 6.36 (dd, $J = 2.5, 8.1$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H, OH). MS (ESI⁻) m/z 223 (M-1). TLC R_f (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) = 0.47.

[0157] [比較例4] 3-(2,4-ジヒドロキシフェニル)プロピオン酸シクロヘキシルの合成

実施例1(2)と同様の手順に従い、但し(E)-3-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]アクリル酸108mg(0.300mmol)を用い、1,3-ブタンジオールをシクロヘキサノールに置き換えて合成を行うことによって、下記NMRスペクトルを有する掲題化合物(73.4mg, 二工程収率93%)を白色固体として得た。

[0158] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 1.2-1.4 (m, 5H), 1.53 (m, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 2.66 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2.81 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4.77 (m, 1H), 4.93 (s, 1H, OH), 6.36 (dd, $J = 2.6, 8.2$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H, OH). MS (ESI⁻) m/z 263 (M-1), MS (ESI⁺) m/z 265 (M+1). TLC R_f (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) = 0.48.

[0159] [比較例5] 3-(2,4-ジヒドロキシフェニル)プロピオン酸(−)-メントールの合成

実施例13と同様の手順に従い、但し(E)-3-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]アクリル酸186mg(0.516mmol)を用い、グリセロール(3当量)を(−)-メントール(1.5当量)に置き換えて、合成を行うことによって、下記NMRスペクトルを有する掲題化合物(33.5mg, 二工程収率20%)を粘性物として得た。

[0160] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 0.69 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.78–1.08 (m, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.62–1.72 (m, 3H), 1.92 (m, 1H), 2.64 (m, 2H), 2.81 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.71 (dt, $J = 4.4, 10.9$ Hz, 1H), 6.36 (dd, $J = 2.5, 8.2$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H). MS (ESI^-) m/z 319 ($\text{M}-1$), MS (ESI^+) m/z 321 ($\text{M}+1$). TLC R_f (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) = 0.52.

[0161] [比較例6] 4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)ブタン酸(−)-メントールの合成

実施例13と同様の手順に従い、但し(E)-3-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]アクリル酸108mg(0.300mmol)とグリセロール(3当量)を、(E)-4-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]ブター3-エン酸140mg(0.374mmol)と(−)-メントール(1.5当量)にそれぞれ置き換え、合成を行うことによって、下記NMRスペクトルを有する掲題化合物(38.3mg, 二工程収率31

%) を粘性物として得た。

[0162] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 0.77 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.8–1.12 (m, 3H), 1.39 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.64–1.72 (m, 2H), 1.84 (m, 3H), 2.01 (m, 1H), 2.36 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2.56 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.77 (dt, $J = 4.4, 10.9$ Hz, 1H), 4.84 (br s, 1H, OH), 6.33 (dd, $J = 2.5, 8.1$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.87 (br s, 1H, OH), 6.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H). MS (ESI^-) m/z 333 ($M-1$), MS (ESI^+) m/z 335 ($M+1$). TLC R_f (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) = 0.57.

[0163] [比較例 7] 5-(2, 4-ジヒドロキシフェニル)ペンタン酸(−)-メントールの合成

実施例 13 と同様の手順に従い、但し (E)-3-[2, 4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]アクリル酸 108 mg (0.300 mmol) とグリセロール (3 当量) を、(E)-5-[2, 4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]ペンター-4-エン酸 145 mg (0.373 mmol) と (−)-メントール (1.5 当量) にそれぞれ置き換え、合成を行うことによって、下記 NMR スペクトルを有する掲題化合物 (74.8 mg, 二工程収率 58%) を粘性物として得た。

[0164] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 0.74 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.6$ Hz

, 3 H), 0.8–1.1 (m, 3 H), 1.36 (m, 1 H), 1.48 (m, 1 H), 1.56–1.72 (m, 6 H), 1.85 (m, 1 H), 1.97 (m, 1 H), 2.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.55 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 4.69 (dt, $J = 4.4, 10.9$ Hz, 1 H), 4.95 (br s, 1 H, OH), 5.29 (br s, 1 H, OH), 6.32 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 6.34 (dd, $J = 2.5, 8.1$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H). MS (ESI⁻) m/z 347 (M–1), MS (ESI⁺) m/z 349 (M+1). TLC R_f (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) = 0.57.

[0165] [比較例 8] 6-(2,4-ジヒドロキシフェニル)ヘキサン酸(–)-メントールの合成

実施例 13 と同様の手順に従い、但し (E)-3-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]アクリル酸 108 mg (0.300 mmol) とグリセロール (3 当量) を、(E)-6-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]ヘキサ-5-エン酸 150 mg (0.373 mmol) と (–)-メントール (1.5 当量) にそれぞれ置き換え、合成を行うことによって、下記 NMR スペクトルを有する掲題化合物 (82.6 mg, 二工程収率 61%) を粘性物として得た。

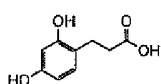
[0166] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ : 0.74 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 0.89 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H), 0.8–1.1 (m, 3 H), 1.37 (m, 3 H), 1.48 (m, 1 H), 1.54–1.70 (m, 6 H), 1.85 (m, 1 H), 1.97 (m, 1 H), 2.29 (t, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 2.52 (t, J

= 7.6 Hz, 2H), 4.68 (dt, J = 4.4, 10.9 Hz, 1H), 4.91 (br s, 1H, OH), 5.01 (br s, 1H, OH), 6.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 2.4, 8.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H). MS (ESI⁻) m/z 361 (M-1), MS (ESI⁺) m/z 363 (M+1). TLC R_f (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) = 0.60.

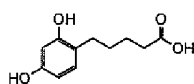
[0167] 比較例1～8で最終的に合成した化合物の構造式を以下にまとめた。

[化7]

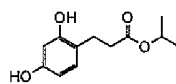
比較例1



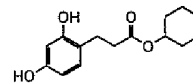
比較例2



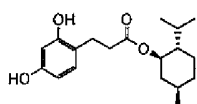
比較例3



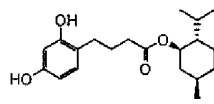
比較例4



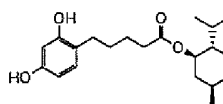
比較例5



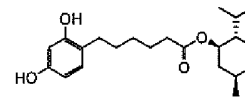
比較例6



比較例7



比較例8



[0168] [実施例23] チロシナーゼ活性阻害作用の評価

上記実施例及び比較例で最終的に合成した化合物についてチロシナーゼ活性阻害作用を評価した。

[0169] 各化合物は最終濃度 1 μM (0.1% DMSOを含む) となるよう 0.

1 Mリン酸緩衝液 (pH 6.8) で希釈した溶液として調製した。

[0170] 96ウェルプレートに、調製した化合物溶液と 100 units/mL

マッシュルームチロシナーゼ溶液を 50 μL ずつ加え、37℃で1分間インキュベートした。さらに、2 mM L-DOPA (L-3, 4-ジヒドロキシフェニルアラニン) 溶液 50 μL を加えて被験試料とし、37℃、波長 475 nm、0～10分まで1分間隔でマイクロプレートリーダーを使用して吸光度を測定した。なお、比較化合物 (P.C.) として、ルシノール (一般名: 4-n-ブチルレゾルシノール) を用い、同様に測定した。

[0171] 下記計算式（式２）に従って、試験化合物無添加群（対照）に対する相対値として、試験化合物添加群についてチロシナーゼ活性率（％）を算出した。

$$\text{チロシナーゼ活性率（％）} = \left[\left(\text{被験試料の吸光度（１０分）} - \text{被験試料の吸光度（０分）} \right) / \left(\text{対照試料の吸光度（１０分）} - \text{対照試料の吸光度（０分）} \right) \right] \times 100$$

チロシナーゼ活性率が小さいほど、対照と比較してチロシナーゼ活性が低下していること、すなわち、試験化合物のチロシナーゼ活性阻害作用が高いことを意味する。測定の結果、本願発明の化合物は、高いチロシナーゼ活性阻害作用を有することが示された。

[0172] 算出されたチロシナーゼ活性率を以下の表１に例示する。

[表1]

試験化合物	チロシナーゼ活性率 [%]	ダネット 検定
実施例1	65	**
実施例2	41	**
実施例3	29	**
実施例4	28	**
実施例5	62	**
実施例6	37	**
実施例7	30	**
実施例8	26	**
実施例9	53	**
実施例10	30	**
実施例11	28	**
実施例12	21	**
実施例13	68	**
実施例14	35	**
実施例15	22	**
実施例16	18	**
実施例17	61	**
実施例18	83	*
実施例19	68	*
実施例20	34	**
実施例21	45	**
実施例22	77	*
比較例1	88	
比較例3	104	
比較例4	103	
比較例5	54	**
比較例6	59	**
比較例7	80	*
比較例8	84	
ルシノール (P. C.)	43	**

** $p < 0.01$, * $p < 0.05$ versus control

[0173] 表1に示した実施例2、3、4、6、7、8、10、11、12、14、15、16、20で最終的に合成した本願発明の化合物（以下、「実施例Xの化合物」のように表記する）は、高いチロシナーゼ活性阻害作用で知られるルシノールを上回るチロシナーゼ活性阻害作用を示した。とりわけ、実施例3、4、7、8、10、11、12、15、16の化合物は阻害活性が非

常に高かった。一方、4-アルキル鎖に親水性エステル又はエーテル置換基を有する4-アルキルレゾルシノール誘導体でない比較例1、3、4、7、8の化合物ではチロシナーゼ活性阻害作用はかなり弱い又は阻害活性が認められないことが示された。

[0174] [実施例24] 細胞毒性試験

上記実施例及び比較例の化合物について細胞毒性試験を行った。

[0175] 細胞毒性試験では、まず、6ウェルプレートにマウスB16メラノーマ細胞を 0.3×10^5 細胞/ウェルで播種し、10% FBS添加DMEM培地中、37℃、5% CO₂の条件下で24時間培養した。培地を除去し、各実施例の化合物が最終濃度10 μM又は100 μMとなるよう溶解した0.1% DMSO溶液を各ウェルに添加し、72時間培養した。各ウェルの培地をマイクロチューブに分取し、PBSで洗浄後、0.025%トリプシン/PBSを用いて細胞を回収した。500 rpm、10分間の遠心分離後、上清を除去し、細胞ペレットを10% FBS添加DMEM培地に再懸濁した。懸濁液についてトリパンブルー染色法で細胞数を計測した。なお、比較化合物(P.C.)として、ルシノールを用いた。

[0176] 計測した細胞数に基づき、試験化合物無添加群(対照)に対する相対値として、試験化合物添加群の細胞数(%)を算出した。細胞数(%)が100%から低下するほど細胞死が多いこと、すなわち、細胞毒性が高いことを示す。

[0177] 最終濃度10 μMの化合物溶液を用いた場合の細胞数(%)の算出結果を以下の表2に例示する。

[表2]

試験化合物	細胞数 [%]
実施例1	85
実施例2	118
実施例3	121
実施例4	96
実施例5	86
実施例6	100
実施例7	90
実施例8	92
実施例9	95
実施例10	86
実施例11	83
実施例12	87
実施例13	124
実施例14	136
実施例15	120
実施例16	114
実施例17	123
実施例18	117
実施例19	135
実施例20	115
実施例21	123
実施例22	93
比較例1	75
比較例2	78
比較例 5	30
比較例 6	73
比較例 7	62
比較例 8	78
ルシノール (P. C.)	103

[0178] 表2に示した実施例1～22の化合物はいずれも細胞数80%以下となる高い細胞毒性を示さなかった。とりわけ、実施例2、3、4、6、9、13、14、15、16、17、18、19、20、21の化合物は細胞毒性をほぼ示さなかった。一方、4-アルキル鎖に親水性エステル又はエーテル置換基を有する4-アルキルレゾルシノール誘導体でない比較例1、2、5、6、7、8の化合物は高い細胞毒性を示した。

[0179] さらに、最終濃度100 μ Mの化合物溶液を用いた場合の細胞数(%)の

算出結果を以下の表 3 に例示する。

[表3]

試験化合物	細胞数 [%]
実施例14	105
実施例15	119
実施例16	101
実施例20	98
ルシノール (P. C.)	42

[0180] 表 3 に示した実施例 14、15、16、20 の化合物は、10 μ M 溶液を用いた場合と同様に、100 μ M 溶液を用いた場合も細胞毒性を示さなかった。

[0181] 一方、ルシノールは、10 μ M 溶液を用いた場合は細胞毒性を示さなかったが、100 μ M 溶液を用いることにより顕著な細胞毒性を示した。

[0182] [実施例 25] メラニン生成抑制作用の評価

上記実施例の化合物についてメラニン生成抑制作用を評価した。

[0183] まず、6 ウェルプレートにマウス B16 メラノーマ細胞を 0.3×10^5 細胞/ウェルで播種し、10% FBS 添加 DMEM 培地中、37℃、5% CO₂ の条件下で 24 時間培養した。培地を除去し、各実施例の化合物を最終濃度 10 μ M となるよう溶解した 0.1% DMSO 溶液を各ウェルに添加し、72 時間培養した。各ウェルの培地をマイクロチューブに分取し、PBS で洗浄後、0.025% トリプシン/PBS を用いて細胞を回収した。500 rpm、10 分間の遠心分離後、上清を回収し、また、細胞ペレットを 10% FBS 添加 DMEM 培地培地に再懸濁した。懸濁液を 1,500 rpm、10 分間遠心分離した。上清を 96 ウェルプレートに分取し、マイクロプレートリーダーで波長 405 nm の吸光度を測定し、メラニンの検量線からメラニン量（細胞中メラニン量）を算出した。一方、試験化合物を添加して 72 時間培養終了時に回収した培地の吸光度を波長 405 nm で測定し、同様の方法でメラニン量（培地中メラニン量）を算出した。算出した細胞中メラニン量と培地中メラニン量を合計した値をメラニン生成量とし

た。なお、比較化合物（P. C.）として、ルシノールを用いた。

[0184] 得られたメラニン生成量に基づき、試験化合物無添加群（対照）に対する相対値として、試験化合物添加群のメラニン量比率（％）を算出した。メラニン量比率が低いほど、メラニン生成が抑制されていることを示す。算出結果を以下の表４に例示する。

[表4]

試験化合物	メラニン量比率 [%]
実施例1	73
実施例2	65
実施例3	68
実施例4	55
実施例7	74
実施例8	52
実施例14	67
実施例15	61
実施例16	79
実施例20	83

[0185] 表４は、実施例１、２、３、４、７、８、１４、１５、１６、２０の化合物がメラニン生成抑制活性を有することを示している。表４に示した実施例２、３、４、８、１４、１５の化合物は特に高いメラニン生成抑制活性を示した。

[0186] [実施例２６] 光安定性試験

実施例１５、１６、及び２０の化合物、並びに比較化合物（P. C.）としてのルシノールについて、それぞれ０．１重量％溶液（エタノール／水（２０／８０； v／v））の被験試料を調製し、日光に曝露した。被験試料はいずれも無色透明の液体であるが、日光曝露によって生じる分解の度合いに応じて着色が変化することから、日光曝露の間の液体の外観の変化を観察した。

[0187] ２日後、１週間後、２週間後の日光曝露で得られた観察結果を表５に示す。

[表5]

試験化合物	2日後の外観	1週間後の外観	2週間後の外観
実施例15	(4) 薄橙色透明	(5) 黄色透明	(6) 薄黄色透明
実施例16	(2) 微赤色透明	(4) 薄橙色透明	(6) 薄黄色透明
実施例20	(1) 無色透明	(1) 無色透明	(6) 薄黄色透明
ルシノール (P.C.)	(3) 薄赤色透明	(5)' 黄色懸濁液	(6)' 薄黄色懸濁液

[0188] 実施例で合成した各化合物は、(1) 無色透明の液体が、分解の進行につれて、(2) 微赤色透明、(3) 薄赤色透明、(4) 薄橙色透明、(5) 黄色透明、(6) 薄黄色透明の順に液体の色が変化した。ルシノールについては(4) 及びそれ以降の段階で懸濁液となった。懸濁液(表5中、「'」で示す)は、同じ着色段階であれば透明と比べてより分解が進行していることを示す。

[0189] 表5に示すとおり、実施例15、16、及び20の化合物は、ルシノールよりも高い光安定性を有していた。

[0190] [実施例27]

チロシナーゼ活性阻害作用を有する本発明の化合物を用いた化粧品製剤の配合例を以下に示す。各成分の配合量は重量%で示す。

[0191] 配合例中の「4-アルキルレゾルシノール誘導体」としては、実施例13、実施例15、及び実施例20の化合物を用いた。

[0192] 配合例1 (ローション)

成分	(重量%)
4-アルキルレゾルシノール誘導体	8
プロピレングリコール	10
エタノール	20
流動パラフィン	2
ポリオキシエチレン(30)硬化ヒマシ油	1
ポリエチレングリコール	5
クエン酸	0.2
リン酸ナトリウム	0.3

アラントイン	0.05
EDTA-2Na	0.05
抗酸化剤	0.02
香料	0.2
精製水	53.18

[0193] 配合例 2 (クリーム)

成分	(重量%)
4-アルキルレゾルシノール誘導体	4
固形パラフィン	2
ステアリルアルコール	4
スクワラン	2
流動パラフィン	6
グリセリルモノステアレート	2.5
Tween 60	2.5
エタノール	9
プロピレングリコール	8
2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン	3
微粒子酸化チタン	5
精製水	52

[0194] 配合例 3 (ファンデーション)

成分	(重量%)
4-アルキルレゾルシノール誘導体	5
微粒子酸化チタン	7
イソステアリン酸トリグリセライド	2
2-オクチルドデシルオレート	8
流動パラフィン	3
セチルアルコール	5
キャンデリラワックス	2

ポリオキシエチレン（25）モノステアレート	2
ソルビタンモノステアレート	1
黄色酸化鉄	1.3
弁柄	0.8
ポリエチレングリコール	4
メチルパラベン	0.2
香料	0.2
精製水	58.5

[0195] 配合例4（パウダー）

成分	（重量％）
4－アルキルレゾルシノール誘導体	3
タルク	80
結晶性セルロース	5
群青	1
球状ケイ酸カルシウム	3
微粒子酸化チタン	3.5
スクワラン	4.5

[0196] 配合例5（ローション）

成分	（重量％）
4－アルキルレゾルシノール誘導体	1.5
プロピレングリコール	15
L-メントール	0.1
エタノール	15
ポリオキシエチレン（30）硬化ヒマシ油	0.5
抗炎症剤	1
イソフェルラ酸トリエタノールアミン	3.5
香料	0.3
精製水	63.1

[0197] 配合例 6 (化粧用パック)

成分	(重量%)
4-アルキルレゾルシノール誘導体	1
ポリビニルアルコール	20
エタノール	20
イソフェルラ酸	1
グリセリン	5
香料	0.3
精製水	52.7

[0198] 配合例 7 (化粧用オイル)

成分	(重量%)
4-アルキルレゾルシノール誘導体	0.79
スクワラン	47
ヒマシ油	47
イソフェルラ酸2-エチルヘキシル	5
香料	0.2
抗酸化剤	0.01

[0199] [実施例 28] 3-(2, 4-ジヒドロキシフェニル) プロピオン酸 2-ヒドロキシエチルの合成

実施例 13と同様の手順に従い、但し (E)-3-[2, 4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル] アクリル酸 90 mg (0.25 mmol) を用い、グリセロール (3当量) を 2-(ベンジルオキシ) エタノール (2当量) に置き換えて、合成を行うことによって、下記 NMR スペクトルを有する掲題化合物 (14.7 mg, 二工程収率 26%) を粘性物として得た。

[0200] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d-DMSO, TMS) δ : 2.48 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 2.65 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3.54 (dt, $J = 5, 5.6$ Hz, 2H), 4.00 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4.

8.2 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H, OH), 6.10 (dd, $J = 2.3, 8.1$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 9.01 (s, 1H, OH), 9.22 (s, 1H, OH). TLC R_f (酢酸エチル) = 0.65.

[0201] [実施例29] 4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)ブタン酸2-ヒドロキシエチルの合成

実施例13と同様の手順に従い、但し(E)-3-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]アクリル酸108mg(0.300mmol)とグリセロール(3当量)を、(E)-4-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]ブタ-3-エン酸94mg(0.25mmol)と2-(ベンジルオキシ)エタノール(2当量)に置き換えて、合成を行うことによって、下記NMRスペクトルを有する掲題化合物(7.0mg, 二工程収率12%)を粘性物として得た。

[0202] ¹H-NMR (270 MHz, d-DMSO, TMS) δ : 1.70 (m, 2H), 2.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.38 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.53 (dt, $J = 5, 5.5$ Hz, 2H), 3.99 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4.79 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H, OH), 6.10 (dd, $J = 1.8, 8.1$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.96 (s, 1H, OH), 9.07 (s, 1H, OH). TLC R_f (クロロホルム/メタノール = 4/1) = 0.61.

[0203] [実施例30] 5-(2,4-ジヒドロキシフェニル)ペンタン酸2-ヒドロキシエチルの合成

実施例13と同様の手順に従い、但し(E)-3-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]アクリル酸108mg(0.300mmol)とグ

リセロール（3当量）を、（E）－5－[2，4－ビス（ベンジルオキシ）フェニル]ペンター4－エン酸97mg（0.25mmol）と2－（ベンジルオキシ）エタノール（2当量）に置き換えて、合成を行うことによって、下記NMRスペクトルを有する掲題化合物（22.3mg，二工程収率35%）を白色固体として得た。

[0204] $^1\text{H-NMR}$ （270 MHz，d-DMSO，TMS） δ ： 1.47（m，4H），2.29（t， $J = 7\text{ Hz}$ ，2H），2.36（t， $J = 7\text{ Hz}$ ，2H），3.53（dt， $J = 5, 5.5\text{ Hz}$ ，2H），3.99（t， $J = 5\text{ Hz}$ ，2H），4.79（t， $J = 5.5\text{ Hz}$ ，1H，OH），6.09（dd， $J = 2.0, 8.1\text{ Hz}$ ，1H），6.22（d， $J = 2.0\text{ Hz}$ ，1H），6.75（d， $J = 8.1\text{ Hz}$ ，1H），8.92（s，1H，OH），9.02（s，1H，OH）。TLC Rf（クロロホルム／メタノール = 4／1） = 0.61.

[0205] [実施例31] 6－（2，4－ジヒドロキシフェニル）ヘキサン酸2－ヒドロキシエチルの合成

実施例13と同様の手順に従い、但し（E）－3－[2，4－ビス（ベンジルオキシ）フェニル]アクリル酸108mg（0.300mmol）とグリセロール（3当量）を、（E）－6－[2，4－ビス（ベンジルオキシ）フェニル]ヘキサ－5－エン酸101mg（0.251mmol）と2－（ベンジルオキシ）エタノール（2当量）に置き換えて、合成を行うことによって、下記NMRスペクトルを有する掲題化合物（26.1mg，二工程収率39%）を粘性物として得た。

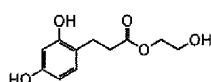
[0206] $^1\text{H-NMR}$ （270 MHz，d-DMSO，TMS） δ ： 1.24（m，2H），1.43（m，2H），1.52（m，2H），2.27（t， $J = 7.4\text{ Hz}$ ，2H），2.

3.5 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.53 (dt, J = 5, 5.5 Hz, 2H), 3.99 (t, J = 5 Hz, 2H), 4.79 (t, J = 5.5 Hz, 1H, OH), 6.09 (dd, J = 2.2, 8.1 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H, OH), 9.00 (s, 1H, OH). TLC R_f (クロロホルム／メタノール = 4／1) = 0.64.

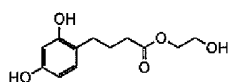
[0207] 実施例28～31で最終的に合成した化合物の構造式を以下にまとめた。

[化8]

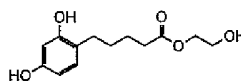
実施例28



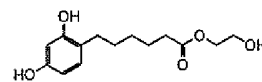
実施例29



実施例30



実施例31



[0208] [実施例32]

実施例28～31の化合物について、最終濃度1 μ Mの化合物溶液を用い、実施例23と同様の手順に従ってチロシナーゼ活性阻害作用を評価した。さらに、実施例28～31の化合物について、最終濃度10 μ Mの化合物溶液を用い、実施例24と同様の手順に従って細胞毒性試験を行った。

[0209] 結果を表6に示す。

[表6]

試験化合物	チロシナーゼ活性率 [%] (1 μ M)	細胞数 [%] (10 μ M)
実施例28	62	100
実施例29	60	101
実施例30	69	119
実施例31	66	105

[0210] 実施例28～31の化合物のいずれについても、チロシナーゼ活性阻害作用が認められた。また実施例28～31の化合物は細胞毒性を示さなかった。

[0211] 本明細書で引用した全ての刊行物、特許及び特許出願の全体を参考として

本明細書にとり入れるものとする。

請求の範囲

- [請求項1] 4-アルキル鎖に親水性エステル又はエーテル置換基を有する4-アルキルレゾルシノール誘導体又はその塩を含有する、チロシナーゼ活性阻害剤。
- [請求項2] 前記4-アルキルレゾルシノール誘導体が、以下の一般式(1)：

$$X-(CH_2)_nCO_2-R^1 \quad (1)$$
(式中、Xは1, 3-ジヒドロキシフェニル基を表し、nは2～5の整数であり、R¹は1～3つのヒドロキシル基を有するアルコール残基を表す)
で表される、請求項1に記載のチロシナーゼ活性阻害剤。
- [請求項3] 前記4-アルキルレゾルシノール誘導体が、以下の一般式(11)：

$$X-(CH_2)_nCO_2-R^2 \quad (11)$$
(式中、Xは1, 3-ジヒドロキシフェニル基を表し、nは2～5の整数であり、R²はアスコルビル基を表す)
で表される、請求項1に記載のチロシナーゼ活性阻害剤。
- [請求項4] 前記4-アルキルレゾルシノール誘導体が、以下の一般式(111)：

$$X-(CH_2)_nCH_2O-R^3 \quad (111)$$
(式中、Xは1, 3-ジヒドロキシフェニル基を表し、nは2～5の整数であり、R³はアスコルビル基を表す)
で表される、請求項1に記載のチロシナーゼ活性阻害剤。
- [請求項5] 前記1～3つのヒドロキシル基を有するアルコール残基が炭素数2～10を有する、請求項2に記載のチロシナーゼ活性阻害剤。
- [請求項6] 前記アルコール残基が、2つ又は3つのヒドロキシル基を有する、請求項2又は5に記載のチロシナーゼ活性阻害剤。
- [請求項7] 前記アルコール残基が、1つのヒドロキシル基を有する、請求項2又は5に記載のチロシナーゼ活性阻害剤。

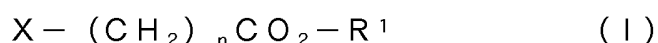
[請求項8] 前記1～3つのヒドロキシル基を有するアルコール残基が、ヒドロキシブチル基、ヒドロキシメチルブチル基、ヒドロキシシクロヘキシルメチル基、グリセリル基又はジグリセリル基である、請求項2、5、6又は7に記載のチロシナーゼ活性阻害剤。

[請求項9] 請求項1～8のいずれか1項に記載のチロシナーゼ活性阻害剤を含有する、皮膚外用剤。

[請求項10] 請求項1～8のいずれか1項に記載のチロシナーゼ活性阻害剤を含有する、美白剤。

[請求項11] 請求項1～8のいずれか1項に記載のチロシナーゼ活性阻害剤又は請求項10に記載の美白剤を含有する化粧品。

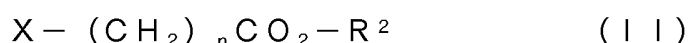
[請求項12] 以下の一般式(Ⅰ)：



(式中、Xは1, 3-ジヒドロキシフェニル基を表し、nは2～5の整数であり、R¹は1～3つのヒドロキシル基を有するアルコール残基を表す)

で表される、4-アルキルレゾルシノール誘導体又はその塩。

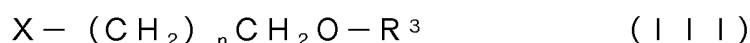
[請求項13] 以下の一般式(ⅠⅠ)：



(式中、Xは1, 3-ジヒドロキシフェニル基を表し、nは2～5の整数であり、R²はアスコルビル基を表す)

で表される、4-アルキルレゾルシノール誘導体又はその塩。

[請求項14] 以下の一般式(ⅠⅠⅠ)：



(式中、Xは1, 3-ジヒドロキシフェニル基を表し、nは2～5の整数であり、R³はアスコルビル基を表す)

で表される、4-アルキルレゾルシノール誘導体又はその塩。

[請求項15] 前記1～3つのヒドロキシル基を有するアルコール残基が炭素数2～10を有する、請求項12に記載の4-アルキルレゾルシノール誘

導体又はその塩。

[請求項16] 前記アルコール残基が、2つ又は3つのヒドロキシル基を有する、請求項12又は15に記載の4-アルキルレゾルシノール誘導体又はその塩。

[請求項17] 前記アルコール残基が、1つのヒドロキシル基を有する、請求項12又は15に記載の4-アルキルレゾルシノール誘導体又はその塩。

[請求項18] 前記1～3つのヒドロキシル基を有するアルコール残基が、ヒドロキシブチル基、ヒドロキシメチルブチル基、ヒドロキシシクロヘキシルメチル基、グリセリル基又はジグリセリル基である、請求項12、15、16又は17に記載の4-アルキルレゾルシノール誘導体又はその塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/083377

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/216(2006.01)i, A61K8/34(2006.01)i, A61K8/37(2006.01)i, A61K8/67(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61Q19/02(2006.01)i, C07D307/62(2006.01)i, C07C69/732(2006.01)n

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/216, A61K8/34, A61K8/37, A61K8/67, A61P17/00, A61Q19/02, C07D307/62, C07C69/732

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Fico et al., 'A new phenolic compound from Nigella damascena seeds', Fitoterapia, 72(4), 2001, pp.462-463	12, 15, 16, 18
A	Khatib et al., 'Enhanced Substituted Resorcinol Hydrophobicity Augments Tyrosinase Inhibition Potency', Journal of Medicinal Chemistry, 2007, 50 (11), pp 2676-2681	1-18
A	JP 7-316034 A (L'Oreal), 05 December 1995 (05.12.1995), entire text & EP 623339 A1 & FR 2704428 A1	1-18

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
10 March, 2014 (10.03.14)

Date of mailing of the international search report
18 March, 2014 (18.03.14)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/083377

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2007-186445 A (Kyushu University), 26 July 2007 (26.07.2007), claims (Family: none)	1-18
E,X	WO 2013/189930 A1 (L'Oreal), 27 December 2013 (27.12.2013), entire text & FR 2991985 A1	1, 9-11
E,X	WO 2013/190482 A1 (L'Oreal), 27 December 2013 (27.12.2013), entire text & FR 2991984 A1	1, 9-11
E,X	FR 2991983 A1 (L'Oreal), 20 December 2013 (20.12.2013), entire text (Family: none)	1, 9-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/083377

<Subject to be covered by this search>

Claim 1 relates to a tyrosinase activity inhibitor which contains, as an active ingredient, a 4-alkyl resorcinol derivative having an ester or ether substituent, said derivative being defined by such a desired property as being "a 4-alkyl resorcinol derivative having a hydrophilic ester or ether substituent at the 4-alkyl chain, or a salt thereof".

Although claim 1 includes every compound having such a characteristic, only compounds represented by general formulae (I)-(III) and compounds of examples 1-22 and 28-31 that are included in those of general formulae (I)-(III) are disclosed within the meaning of PCT Article 5. Consequently, it is considered that claim 1 is not fully supported by the disclosure by the description within the meaning of PCT Article 6.

In addition, since the scope of compounds having such a characteristic, namely the scope of "a 4-alkyl resorcinol derivative having a hydrophilic ester or ether substituent at the 4-alkyl chain, or a salt thereof" cannot be specified even by taking the common technical knowledge at the time of filing into consideration, claim 1 also fails to satisfy the requirement of clearness prescribed under PCT Article 6.

Consequently, this international search has been carried out on the relationship between tyrosinase activity inhibition and the compounds represented by general formula (I)-(III) and on the compounds represented by general formula (I)-(III).

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K31/216(2006.01)i, A61K8/34(2006.01)i, A61K8/37(2006.01)i, A61K8/67(2006.01)i,
A61P17/00(2006.01)i, A61Q19/02(2006.01)i, C07D307/62(2006.01)i, C07C69/732(2006.01)n

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K31/216, A61K8/34, A61K8/37, A61K8/67, A61P17/00, A61Q19/02, C07D307/62, C07C69/732

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 4 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 4 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 4 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	Fico et al., 'A new phenolic compound from Nigella damascena seeds', Fitoterapia, 72(4), 2001, pp. 462-463	12, 15, 16, 18
A	Khatib et al., 'Enhanced Substituted Resorcinol Hydrophobicity Augments Tyrosinase Inhibition Potency', Journal of Medicinal Chemistry, 2007, 50 (11), pp 2676-2681	1-18
A	JP 7-316034 A (ロレアル) 1995.12.05, 文献全体 & EP 623339 A1 & FR 2704428 A1	1-18

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 0 . 0 3 . 2 0 1 4

国際調査報告の発送日

1 8 . 0 3 . 2 0 1 4

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

高岡 裕美

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2

4 C

9 7 3 7

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2007-186445 A (国立大学法人九州大学) 2007.07.26, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-18
EX	WO 2013/189930 A1 (L'Oreal) 2013.12.27, 文献全体 & FR 2991985 A1	1, 9-11
EX	WO 2013/190482 A1 (L'Oreal) 2013.12.27, 文献全体 & FR 2991984 A1	1, 9-11
EX	FR 2991983 A1 (L'Oreal) 2013.12.20, 文献全体 (ファミリーなし)	1, 9-11

〈調査の対象について〉

請求項 1 は、「4-アルキル鎖に親水性エステル又はエーテル置換基を有する 4-アルキルレゾルシノール誘導体又はその塩」という、所望の性質により定義されたエステル又はエーテル置換基を有する 4-アルキルレゾルシノール誘導体を有効成分とするチロシナーゼ活性阻害剤に関するものである。そして、請求項 1 は、そのような特性を有するあらゆる化合物を包含するものであるが、PCT 第 5 条の意味において開示されているのは、一般式 (I) ~ (I I I) 並びに当該一般式に包含される実施例 1 ~ 22, 28 ~ 31 という化合物のみであり、PCT 第 6 条の意味での明細書の開示による裏付けを欠くものと認められる。

また、「4-アルキル鎖に親水性エステル又はエーテル置換基を有する 4-アルキルレゾルシノール誘導体又はその塩」は、出願時の技術常識を勘案してもそのような性質を有する化合物の範囲を特定できないから、請求項 1 は、PCT 第 6 条における明確性の要件も欠いている。

よって、調査はチロシナーゼ活性阻害と、一般式 (I) ~ (I I I) で表される化合物との関係について、及び、一般式 (I) ~ (I I I) で表される化合物について行った。