

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01123215.3

[43] 公开日 2002 年 3 月 6 日

[11] 公开号 CN 1338252A

[22] 申请日 1996.3.7 [21] 申请号 01123215.3

分案原申请号 96192625.2

[30] 优先权

[32] 1995.3.17 [33] CH [31] 772/95

[71] 申请人 希巴特殊化学控股公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 H·鲁瑟 D·胡格林

B·赫佐格

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事

务所

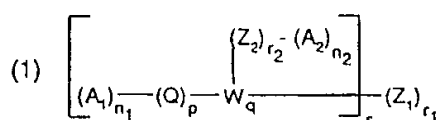
代理人 黄淑辉

权利要求书 6 页 说明书 37 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 能形成脂质体的 UV 吸收剂

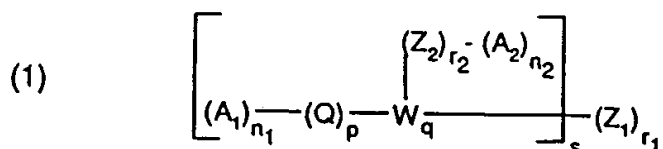
[57] 摘要

本发明公开了一种能形成脂质体的 UV 吸收剂,包括亲水首基(=Z),间隔基(=W),在 285-400nm 上具有吸收能力的 UV 发色团(Q),和至少一个疏水尾基(=A),具有通式(1)见式,其中 A₁ 和 A₂,相互单独是疏水基团,Q 是 UV 发色团,W 是有机基团,Z₁和 Z₂,相互单独是亲水基团,n₁和 n₂相互单独是一个 0-4 的数,但不另外包括 n₁=n₂=0,p 是 1 或 2,q 是一个 0-3 的数,r₁是 1 或 2,r₂是 0 或 1,s₁是一个 1-3 的数。本发明的能形成脂质体的 UV 吸收剂优选用作化妆品制中的防晒剂。它们能自我组织到双分子层中,能渗透到角质层深处,并在那里以特别耐洗的方式起作用。



权 利 要 求 书

1. 一种能形成脂质体的 UV 吸收剂, 包括亲水首基=Z, 间隔基=W, 在 285-400 nm 上具有吸收能力的 UV 发色团 Q, 和至少一个疏水尾基=A, 具有通式 (1):



其中

A_1 和 A_2 , 相互单独是疏水基团,

Q 是 UV 发色团, 选自三嗪衍生物和苯并三唑,

W 是有机基团,

Z_1 和 Z_2 , 相互单独是亲水基团, 选自铵或胺化合物及羧酸盐或酯化合物,

n_1 和 n_2 相互单独是 0-4 的数, 但不另外包括 $n_1=n_2=0$,

p 是 1 或 2,

q 是 0-3 的数,

r_1 是 1 或 2,

r_2 是 0 或 1,

s 是 1-3 的数。

2. 根据权利要求 1 的 UV 吸收剂, 其中 A_1 和 A_2 相互单独是至少 8 个碳原子的烷氧基、酰基或烷基氨基。

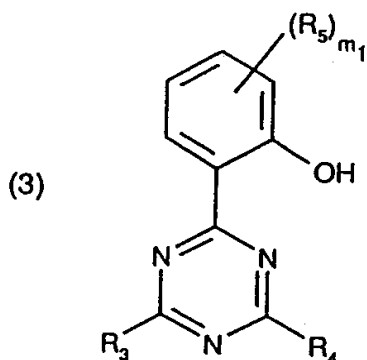
3. 根据权利要求 1 的 UV 吸收剂, 其中 A_1 和 A_2 相互单独是具有 10-14 个碳原子的烷基或链烯基。

4. 根据权利要求 1 的 UV 吸收剂, 其中 n_1 和 n_2 是 1 或 2。

5. 根据权利要求 4 的能形成脂质体的 UV 吸收剂, 其中, n_1 和 n_2 是 2。

6. 根据权利要求 1-5 中任何一项的 UV 吸收剂, 其中 A_1 和 A_2 相同。

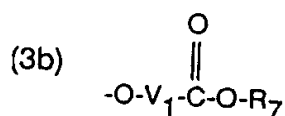
7. 根据权利要求 1-5 中任何一项的 UV 吸收剂, 其中 UV 发色团三嗪衍生物是从通式 (3) 的 α -羟基苯基-s-三嗪衍生的



其中

R_3 和 R_4 相互单独是 C_1-C_5 烷基，被羟基、 C_1-C_5 烷氧基、 C_1-C_5 烷硫基、氨基或 C_1-C_5 单或二烷基氨基取代的 C_1-C_{18} 烷基，未取代的，或被氯、羟基、 C_1-C_{18} 烷基和/或 C_1-C_{18} 烷氧基取代的苯基；

R_5 是 C_1-C_{18} 烷基， C_1-C_{18} 烷氧基，卤素，羟基，或通式 (3a) 的 $-(O-CH_2-CH_2-)_t-R_6$ 的基团；或通式 (3b) 的基团



R_7 是 C_1-C_5 烷基或 C_1-C_5 烷氧基- C_1-C_5 烷基，

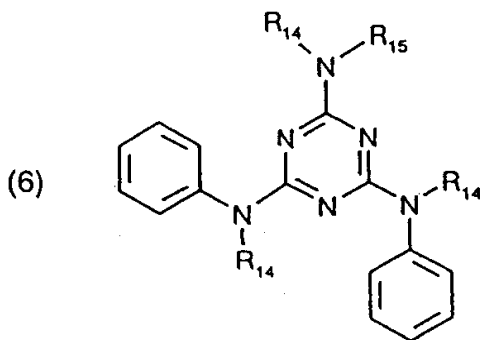
V_1 是 C_1-C_4 亚烷基，

m_1 是 0, 1 或 2，

t 是 1-5，和

R_6 是氢或 C_1-C_5 烷基。

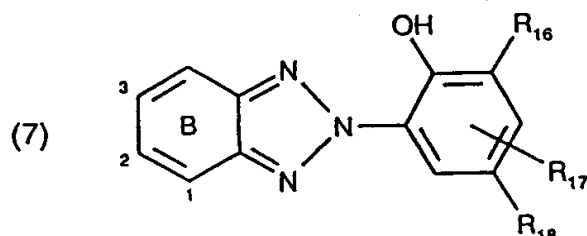
8. 根据权利要求 1-5 中任何一项的 UV 吸收剂，其中 UV 发色团三嗪衍生物是从通式 (6) 的三嗪衍生的



其中

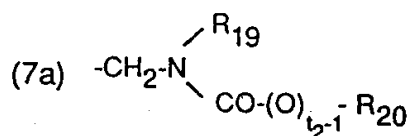
R_{14} 和 R_{15} 相互单独是氢、羟基、 C_1-C_5 烷基或 C_1-C_5 烷氧基。

9. 根据权利要求 1-5 中任何一项的 UV 吸收剂, 其中 UV 发色团苯并三唑是从通式 (7) 的苯并三唑衍生的



其中

R_{16} 和 R_{18} , 单独分别是氢, 未取代的, 或被苯基、卤素或基团 (7a) 取代的 C_1-C_{18} 烷基或 C_1-C_8 烷氧基



其中

R_{19} 是氢, C_1-C_{10} 烷基, C_5-C_8 环烷基, C_7-C_{10} 芳烷基或 C_6-C_{10} 芳基,

R_{20} 是氢, C_1-C_{20} 烷基, C_2-C_{17} 链烯基, C_5-C_8 环烷基, C_7-C_{10} 芳烷基或 C_6-C_{10} 芳基, 和

t_2 是 1 或 2, 如果 $t_2=1$,

R_{19} 和 R_{20} 可以与桥节

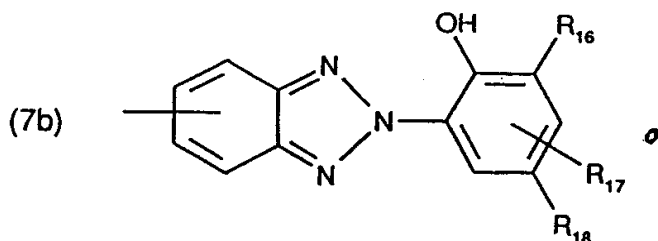


一起形成单或多核含氮杂环, 在这种情况下 R_{19} 是 $-CO-$ 或未取代的或被 C_1-C_5 烷基取代的亚甲基和

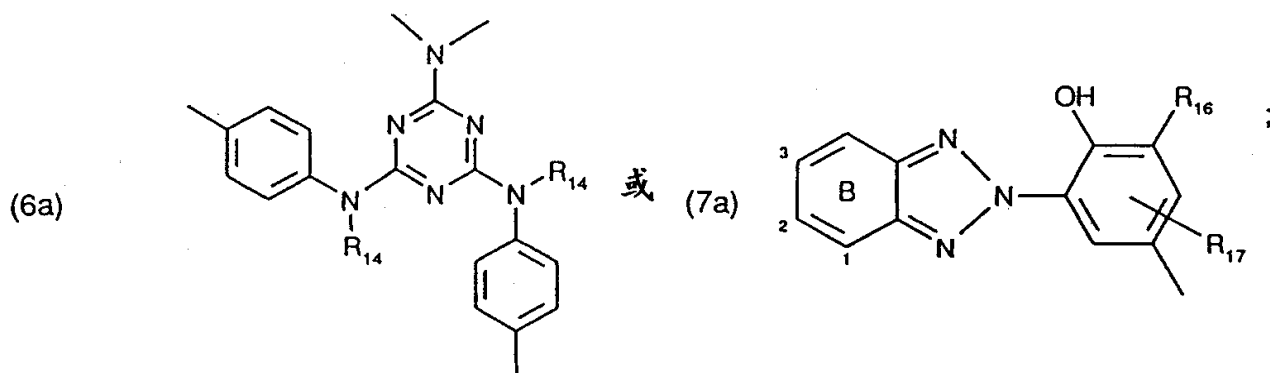
R_{20} 是 C_2-C_5 亚烷基, C_2-C_5 亚链烯基, C_6-C_{10} 亚芳基或邻位键接的二、四或六氢 C_6-C_{10} 亚芳基,

R_{17} 是 C_1-C_{18} 烷基, C_1-C_{18} 烷氧基, 卤素, C_6-C_{10} 芳基, C_7-C_{10} 芳烷基, 或

C₅-C₈ 环烷基, 环 B 可以在 1, 2 和 3 位被 C₁-C₅ 烷基, C₁-C₅ 烷氧基, 羧基, C₂-C₉ 烷氧基羰基, H₂NCO-, SO₂-, C₁-C₅ 烷基磺酰基, 卤素或通式 (7b) 的基团所取代



10. 根据权利要求 1-5 中任何一项的 UV 吸收剂, 其中 UV 发色团 Q 使用通式 6a) 或 7a) 的基团



其中

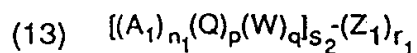
R₁₄、R₁₆、R₁₇ 和 B 的定义与通式 (6) 和 (7) 相同。

11. 根据权利要求 1-5 中任何一项的 UV 吸收剂, 其中 W 是 C₂-C₄ 亚烷基。

12. 根据权利要求 11 的 UV 吸收剂, 其中 W 是直链 C₂-C₄ 亚烷基。

13. 根据权利要求 11 的 UV 吸收剂, 其中所述亚烷基被羰基、羧酸根或醚基间隔。

14. 一种根据权利要求 1 的通式 (13) 的 UV 吸收剂



其中

A_1 、 Q 、 W 和 Z_1 的定义同通式 (1),

n_1 是 1-4 的数,

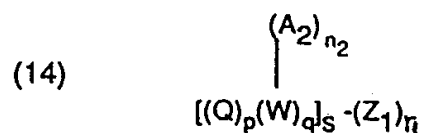
p 是 1 或 2,

q 是 1-3,

r_1 是 1 或 2, 和

s_2 是 1-3.

15. 一种根据权利要求 1 的通式 (14) 的 UV 吸收剂



其中

A_2 、 Q 、 W 和 Z_1 的定义同通式 (1),

n_2 是 1 或 2,

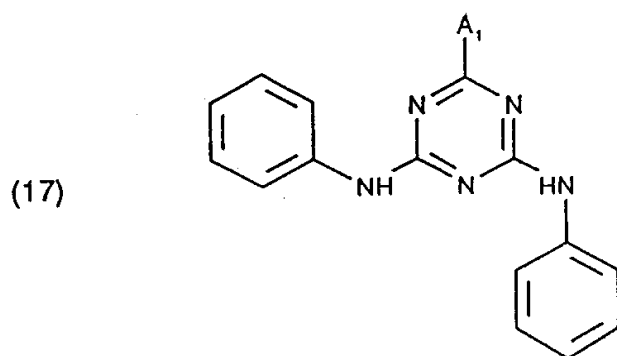
p 是 1 或 2,

q 是 1-3,

r_1 是 1 或 2, 和

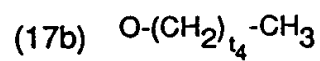
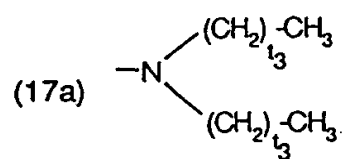
s 是 1 或 2.

16. 一种根据权利要求 1 的通式 (17) 的 UV 吸收剂



其中

A_1 是通式 (17a) 或 (17b) 的基团



和

t_3 和 t_4 相互单独是 5-13 的数。

17. 一种根据权利要求 1-16 中任何一项的 UV 吸收剂作为人体皮肤防晒剂的用途。

说明书

能形成脂质体的 UV 吸收剂

技术领域

本发明涉及一种能形成脂质体的 UV 吸收剂，这类化合物的制备方法，以及它们在化妆品制剂中作为防晒剂的用途。

背景技术

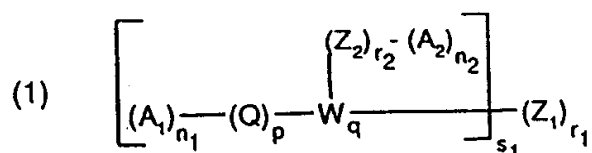
已知波长为 285-400 nm 的紫外线能引起或加速许多不同的人体皮肤损害，如红斑，加速老化，光毒性和光变态反应等。为局部保护人体皮肤，推荐可以防止 UV 辐射有害作用的化妆品制剂形式的化合物。

人们进一步已知用于防 UV 的化妆品制剂中的化学 UV 吸收剂本身只能不充分地粘附到皮肤上或皮肤里。所以需要通过开发合适的配方，如乳剂、凝胶或油来消除这种不足。这种配方应允许 UV 保护物质能较长时间停留在外层皮肤上或外层皮肤里。此外，允许 UV 吸收剂高度渗透进入角质层、并同时使这些化合物较长时间停留在那里，这种改进的可能性在于以脂质体包装(liposomal packaging)的形式将相应的 UV 吸收剂涂覆到皮肤上。这种方法描述在，例如，W0-92.05761 和 W0-93.02659 中。

发明内容

令人意外地，发现了一种含有在 285-400 nm 上具有吸收能力的 UV 发色团和特殊化学结构单元的化合物，该结构单元使这些化合物能在双分子层中自我组织，该化合物能渗透到角质层深处，在那里以特别耐洗的方式起作用。

因此，本发明涉及一种能形成脂质体的 UV 吸收剂，它包括亲水首基(=Z)，间隔基(=W)，在 285-400 nm 上具有吸收能力的 UV 发色团(Q)，和至少一个疏水尾基(=A)，具有通式(1)：



其中

A_1 和 A_2 , 相互单独是疏水基团,

Q 是 UV 发色团,

W 是有机基团,

Z_1 和 Z_2 , 相互单独是亲水基团,

n_1 和 n_2 相互单独是一个 0-4 的数, 但不另外包括 $n_1=n_2=0$,

p 是 1 或 2,

q 是一个 0-3 的数,

r_1 是 1 或 2,

r_2 是 0 或 1,

s 是一个 1-3 的数。

本发明化合物是一种能自我组织的合成两亲化合物, 即它们在水中自发形成二维双层。

疏水基团 A_1 和 A_2 是烷基, 烷氧基, 酰基或烷氨基, 链上具有至少 8 个碳原子。作为烷氧基, 有利的是, A_1 和 A_2 是具有 8-22 个碳原子的不饱和或, 优选是饱和脂族一元醇的基团。烃基可以是支链的, 或优选是直链的。 A_1 和 A_2 优选是有 10-14 个碳原子的烷基或链烯基。

合适的脂族一元醇可以是天然醇, 如月桂醇, 肉豆蔻醇, 鲸蜡醇或十八烷醇, 也可以是合成醇, 如癸醇, C_{10} - C_{13} 羧基合成醇, 十三烷醇, 异十三烷醇或具有 10-22 个碳原子的直链伯醇 (Alfols), 这些 Alfols 的代表是 Alfol(10-14), Alfol(12-13) 或 Alfol(16-18)。 (Alfol 是一个商标)。

不饱和脂族一元醇是, 例如, 十二碳烯醇, 十六碳烯醇或油醇。

醇基可以是单一的或以混合物的形式存在, 例如, 由大豆脂肪酸、棕榈仁脂肪酸或动物油衍生的烷基和/或链烯基的两种或多种组分的混合物, 优选单一组分的。

如果 A_1 和 A_2 是烷氨基, 则是从 C_{12} - C_{22} 脂肪族伯, 优选仲胺衍生得到。这些胺可以从相应的脂肪酸脱水, 然后脱氢获得。优选地, 作为烷氨基的 A_1 和 A_2 是二 C_{12} - C_{18} 烷氨基。

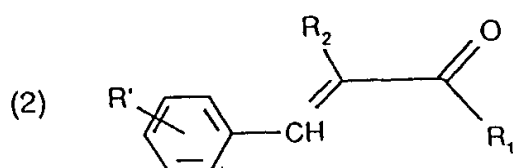
合适的酰基优选是 C_8-C_{22} 烷基羰基；例如辛基、癸基、十二烷基、十三烷基、十六烷基或十八烷基羰基。

优选地，合适的通式(1)的能形成脂质体的UV吸收剂中 n_1 和 n_2 是1或2，优选是2，基团 A_1 和 A_2 具有相同的意义。

UV发色团Q是由已知的UV吸收剂衍生的。优选地，本发明中合适的能形成脂质体的UV发色团是具有以下这一类的结构单元的化合物：

- (Q₁) 肉桂酸酯，
- (Q₂) 三嗪衍生物，
- (Q₃) 苯并三唑
- (Q₄) 二苯酮，
- (Q₅) 对氨基苯甲酸衍生物，和
- (Q₆) 亚苄基樟脑。

肉桂酸酯 Q₁ 是通式(2)的化合物：



其中

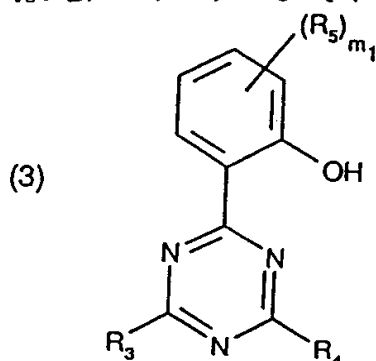
R' 是氢、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 烷氧基，

R_1 是 C_1-C_4 烷氧基，优选甲氧基或乙氧基，和

R_2 是氢， C_1-C_4 烷基或 $-CN$ 。

通式(2)的化合物的例子是肉桂酸甲酯或肉桂酸乙酯。

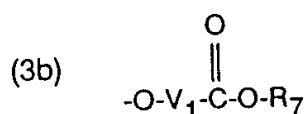
三嗪衍生物 Q₂ 是，例如，通式(3)羟苯基-s-三嗪



其中

R_3 和 R_4 相互单独是 C_1-C_5 烷基, 被羟基、 C_1-C_5 烷氧基、 C_1-C_5 烷硫基、氨基或 C_1-C_5 单或二烷基氨基取代的 C_1-C_{18} 烷基, 未取代的, 或被氯、羟基、 C_1-C_{18} 烷基和/或 C_1-C_{18} 烷氧基取代的苯基;

R_5 是 C_1-C_{18} 烷基、 C_1-C_{18} 烷氧基, 卤素, 羟基, 或通式 (3a) $-(O-CH_2-CH_2-)_t-R_6$ 的基团或通式 (3b) 的基团



R_7 是 C_1-C_5 烷基或 C_1-C_5 烷氧基- C_1-C_5 烷基,

V_1 是 C_1-C_4 亚烷基,

m_1 是 0, 1 或 2,

t 是 1-5, 和

R_6 是氢或 C_1-C_5 烷基。

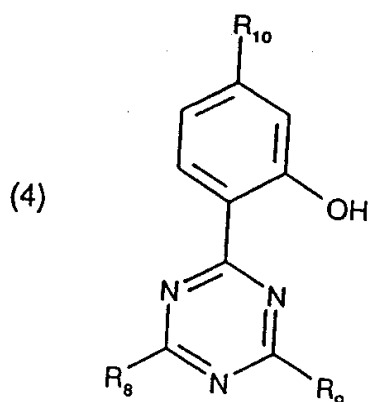
如果取代基 R_1-R_6 是烷基, 它可以是直链的或支链的。这些烷基的例子是甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基, 仲丁基, 叔丁基, 戊基, 异戊基, 叔戊基, 正己基, 2-乙基己基, 正庚基, 正辛基, 异辛基, 正壬基, 异壬基, 正癸基, 十七烷基或十八烷基。

C_1-C_{18} 烷氧基或 C_1-C_5 烷硫基是, 例如, 甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 异丙氧基, 丁氧基, 异丁氧基, 仲丁氧基, 叔丁氧基, 戊氧基, 异戊氧基, 正庚氧基, 正辛氧基, 异辛氧基, 正壬氧基, 异壬氧基, 癸氧基, 正十二烷氧基, 十七烷氧基或十八烷氧基或甲硫基, 乙硫基, 丙硫基, 异丙硫基, 丁硫基, 异丁硫基, 仲丁硫基, 叔丁硫基, 戊硫基, 异戊硫基或叔戊硫基。

单烷基氨基的例子是单甲基、单乙基、单丙基、单异丙基、单丁基、或单戊基氨基。二烷基氨基的例子可以是二甲基、甲基乙基或二乙基氨基。

卤的例子是氯、溴或优选的氯。

重要的 s-三嗪化合物是通式 (4) 的那些

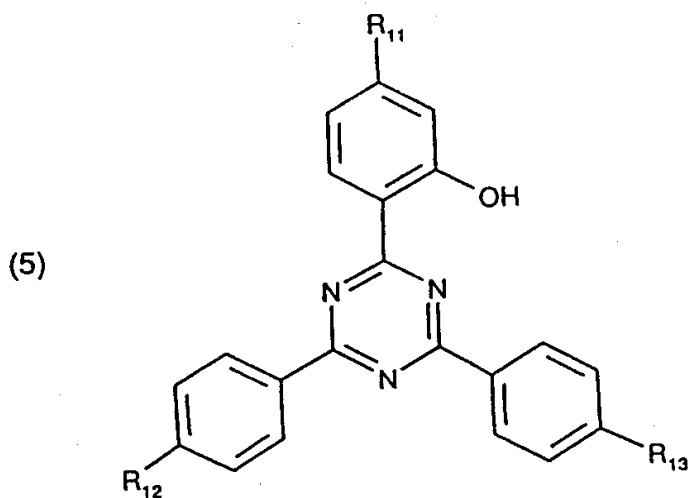


其中

R_8 和 R_9 相互单独是未取代的或被 C_1-C_5 烷基和/或 C_1-C_5 烷氧基取代的苯基, 和

R_{10} 是氢或 C_1-C_5 烷基。

更感兴趣的三嗪化合物是通式 (5) 的那些



其中

R_{11} 是氢, 羟基, C_1-C_{15} 烷基, C_1-C_{15} 烷氧基或通式 (3b) 的基团, 和 R_{12} 和 R_{13} 相互单独是氢或 C_1-C_{15} 烷氧基。

进一步说, 优选的通式 (2) 的羟苯基-s-三嗪中, R_{11} , R_{12} 和 R_{13} 相互单独是 C_5-C_{15} 烷氧基, 或是这样的化合物, 其中

R_{11} 是通式 (3b) 的基团, 和

R_{12} 和 R_{13} 是 C_5-C_{15} 烷氧基。

合适的通式 (3), (4) 和 (5) 的化合物是例如:

2-(2'-羟基-5'-甲基苯基)-4,6-二甲基-s-三嗪, m. p. = 131 °C,

2-(2'-羟基-3',5'-二甲基苯基)-4,6-二甲基-s-三嗪, m. p. =177 °C,
 2-(2'-羟基-4',5'-二甲基苯基)-4,6-二甲基-s-三嗪, λ =349 m, T=48%,
 2-(2'-羟基-4',5'-二甲基苯基)-4,6-二乙基-s-三嗪, m. p. =98 °C,
 2-(2'-羟基-5'-氯苯基)-4,6-二甲基-s-三嗪, m. p. =160 °C,
 2-(2'-羟基苯基)-4,6-二甲基-s-三嗪, m. p. =133 °C,
 2-(2'-羟基-5'-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-s-三嗪, λ =352 m, T=60%,
 2-(2'-羟基苯基)-4,6-二癸基-s-三嗪, m. p. =53 °C,
 2-(2'-羟基苯基)-4,6-二壬基-s-三嗪, m. p. =45 °C,
 2-(2'-羟基苯基)-4,6-二-十七烷基-s-三嗪, λ =338 m, T=80%,
 2-(2'-羟基苯基)-4,6-二丙基-s-三嗪, m. p. =18-20 °C,
 2-(2'-羟基苯基)-4,6-双(β -甲基巯乙基)-s-三嗪, λ =341 m, T=60%,
 2-(2'-羟基苯基)-4,6-双(β -二甲基氨基乙基)-s-三嗪, λ =340 m, T=63%,
 2-(2'-羟基苯基)-4,6-双(β -丁基氨基乙基)-s-三嗪, λ =341 m, T=66%,
 2-(2'-羟基苯基)-4,6-二叔丁基-s-三嗪, λ =338 m, T=68%,
 2-(2'-羟基苯基)-4,6-二辛基-s-三嗪, m. p. =40 °C,
 2-(2'-羟基-4'-甲氧基苯基)-4,6-二苯基-s-三嗪, m. p. =204-205 °C,
 2-(2'-羟基-4'-乙氧基苯基)-4,6-二苯基-s-三嗪, m. p. =201-202 °C,
 2-(2'-羟基-4'-异丙基)-4,6-二苯基-s-三嗪, m. p. =181-182 °C,
 2-(2'-羟基苯基)-4,6-双(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪,
 2-(2',4'-二羟基苯基)-4,6-双(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪,
 2-(2'-羟基-3'-甲基苯基)-4,6-双(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪,
 2-(2',3'-二羟基苯基)-4,6-双(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪,
 2-(2'-羟基-5'-氯苯基)-4,6-双(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪,
 2-(2'-羟基-4-甲氧基苯基)-4,6-双(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪,
 2-(2',4'-二羟基苯基)-4,6-双(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪,
 2-(2'-羟基-4-己氧基苯基)-4,6-双(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪,
 2-(2'-羟基-4-己氧基苯基)-4,6-双(3-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪,
 2-(2'-羟基-4-甲氧基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-6-苯基-1,3,5-三嗪,
 2-(2'-羟基-4'-[2-乙基己氧基])-4,6-双(2-乙基己氧基)苯基

- 1, 3, 5-三嗪,
- 2-(2'-羟基苯基)-4, 6-双(4-甲氧基苯基)-1, 3, 5-三嗪,
- 2-(2', 4'-二羟基苯基)-4, 6-双(4-甲氧基苯基)-1, 3, 5-三嗪,
- 2-(2'-羟基-3'-甲基苯基)-4, 6-双(4-甲氧基苯基)-1, 3, 5-三嗪,
- 2-(2', 3'-二羟基苯基)-4, 6-双(4-甲氧基苯基)-1, 3, 5-三嗪,
- 2-(2'-羟基-5'-氯苯基)-4, 6-双(4-甲氧基苯基)-1, 3, 5-三嗪,
- 2-(2'-羟基-4-甲氧基苯基)-4, 6-双(4-甲氧基苯基)-1, 3, 5-三嗪,
- 2-(2', 4'-二羟基苯基)-4, 6-双(4-甲氧基苯基)-1, 3, 5-三嗪,
- 2-(2'-羟基-4-己氧基苯基)-4, 6-双(4-甲氧基苯基)-1, 3, 5-三嗪,
- 2-(2'-羟基-4-己氧基苯基)-4, 6-双(3-甲氧基苯基)-1, 3, 5-三嗪,
- 2-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-6-苯基-1, 3, 5-三嗪,
- 2-(2'-羟基-4'-[2-乙基己氧基])-4, 6-双(2-乙基己氧基)苯基-1, 3, 5-三嗪,
- 4, 6-双(2-羟基-4-甲氧基苯基)-2-(2-丙氧基乙氧基)-1, 3, 5-三嗪,
- 4, 6-双(2-羟基-4-丙氧基苯基)-2-(2-甲氧基乙氧基)-1, 3, 5-三嗪,
- 4, 6-双(2-羟基-4-乙氧基苯基)-2-(2-甲氧基乙氧基)-1, 3, 5-三嗪,
- 4, 6-双(2-羟基-4-甲氧基苯基)-2-(2-甲氧乙氧基)-1, 3, 5-三嗪,
- 4, 6-双(2-羟基-4-甲氧基苯基)-2-(2-乙氧基乙氧基)-1, 3, 5-三嗪,
- 4, 6-双(2-羟基-4-甲氧基苯基)-2-[2-(2-乙氧基乙氧基)乙氧基]-1, 3, 5-三嗪,
- 4, 6-双(2-羟基-4-乙氧基苯基)-2-(2-乙氧基乙氧基)-1, 3, 5-三嗪,
- 4, 6-双(2-羟基-4-乙氧基苯基)-2-[2-(2-乙氧基乙氧基)乙氧基]-1, 3, 5-三嗪,
- 4, 6-双(2-羟基-4-乙氧基苯基)-2-(2-乙氧基-2-甲基乙氧基)-1, 3, 5-三嗪,
- 4, 6-双(2-羟基-4-乙氧基苯基)-2-(乙氧基甲氧基)-1, 3, 5-三嗪,
- 4, 6-双(2-羟基-4-甲氧基苯基)-2-辛氧基-1, 3, 5-三嗪,
- 4, 6-双(2-羟基-4-甲氧基苯基)-2-{2-[2-(2-乙氧基)乙氧基]乙氧基}乙氧基三嗪,

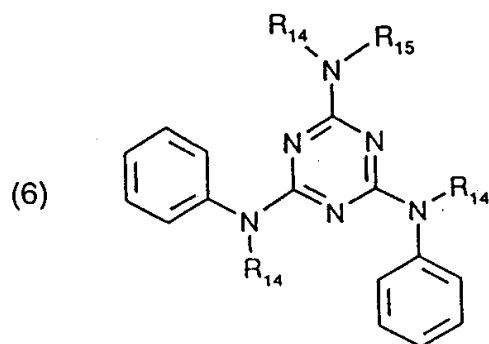
4, 6-双(2-羟基-4-乙氧基苯基)-2-{2-[2-(2-乙氧基)乙氧基]乙氧基}乙氧基-1, 3, 5-三嗪,

和, 4, 5-双(2-羟基-4-乙氧基苯基)-2-丁氧基-1, 3, 5-三嗪。

(T 是 1 mg 物质溶解于 100 ml 氯仿的溶液在厚度为 1 cm 时的透射百分率, λ [m] 是最大消光系数)。

通式(3)、(4)和(5)的化合物是已知的, 可以用已知方法制备, 如加热脘和邻羟基苯羧酸酯, 优选在沸腾的有机溶剂中以接近 2: 1 摩尔比率, [参看 US 3 896 125 和 *Helv. Chim. Acta* 55, 1566-1595(1972)]。

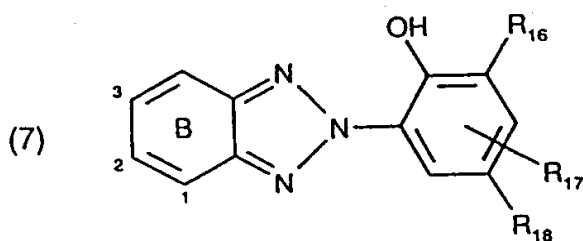
进一步说, 可以使用通式(6)



的三嗪 UV 吸收剂结构单元作为 (Q₂)。

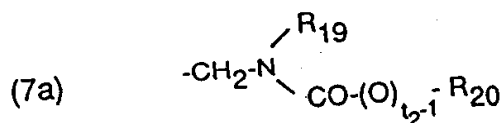
这一情况中的 R₁₄ 和 R₁₅, 单独分别是氢, 羟基, C₁-C₅ 烷基, 或 C₁-C₅ 烷氧基。

苯并三唑 Q₃ 是通式(7)的化合物



其中

R₁₆ 和 R₁₈, 单独分别是氢, 未取代的, 或被苯基、卤素或基团 (7a) 取代的 C₁-C₁₈ 烷基或 C₁-C₈ 烷氧基



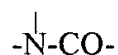
其中

R_{19} 是氢, C_1-C_{10} 烷基, C_5-C_8 环烷基, C_7-C_{10} 芳烷基或 C_6-C_{10} 芳基,

R_{20} 是氢, C_1-C_{20} 烷基, C_2-C_{17} 链烯基, C_5-C_8 环烷基, C_7-C_{10} 芳烷基或 C_6-C_{10} 芳基, 和

t_2 是 1 或 2, 如果 $t_2=1$,

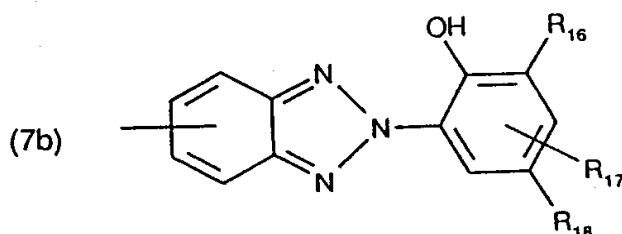
R_{19} 和 R_{20} 可以与桥节



一起形成单或多核含氮杂环, 在这种情况下 R_{19} 是 $-\text{CO}-$ 或未取代的或被 C_1-C_5 烷基取代的亚甲基和

R_{20} 是 C_2-C_5 亚烷基, C_2-C_5 亚链烯基, C_6-C_{10} 亚芳基或邻位键接的二、四或六氢 C_6-C_{10} 亚芳基,

R_{17} 是 C_1-C_{18} 烷基, C_1-C_{18} 烷氧基, 卤素, C_6-C_{10} 芳基, C_7-C_{10} 芳烷基, 或 C_5-C_8 环烷基, 环 B 可以在 1, 2 和 3 位被 C_1-C_5 烷基, C_1-C_5 烷氧基, 羧基, C_2-C_9 烷氧基羰基, $\text{H}_2\text{NCO}-$, SO_2- , C_1-C_5 烷基磺酰基, 卤素或通式 (7b) 的基团所取代



含义为 C_1-C_{10} 烷基, C_1-C_{20} 烷基的取代基 R_{19} 和 R_{20} , 可以是直链的或支链的, 例如, 甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 仲丁基, 叔丁基, 戊基, 异戊基, 叔戊基, 正己基, 2-乙基己基, 正庚基, 正辛基, 异辛基, 正壬基, 异壬基, 正癸基, 正十二烷基, 十七烷基,

十八烷基或二十烷基。

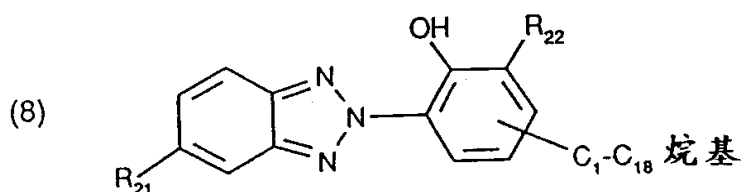
如果 R_{19} 和 R_{20} 为 C_6-C_{10} 芳基，则可以是单或双环芳基，如苯基或萘基。

作为 C_7-C_{10} 芳烷基， R_{19} 和 R_{20} 例如为苄基，苯乙基， α -甲基苯乙基或 α , α -二甲基苄基。

如果 R_{19} 和 R_{20} 为 C_5-C_8 环烷基，则可以是环戊基，环庚基，环辛基或优选环己基。

作为 C_2-C_{17} 链烯基的 R_{20} ，是例如，乙烯基，烯丙基，1-丙烯基，2-丁烯基，2-戊烯基，2-己烯基，2-癸烯基，3,6,8-癸三烯基或2-十七碳烯基。

优选的苯并三唑化合物是通式(8)的化合物



其中

R_{21} 是 C_1-C_{18} 烷基或优选的氢，和

R_{22} 是未取代的或被苯基取代的 C_1-C_{18} 烷基。

作为通式(7)和(8)的苯并三唑化合物的例子是：

2-(2'-羟基-5'-甲基苯基)苯并三唑，

2-(2'-羟基-5-叔丁基苯基)苯并三唑，

2-(2'-羟基-3'-叔丁基-5'-甲基苯基)-5-氯苯并三唑，

2-(2'-羟基-3', 5'-二叔丁基苯基)-5-氯苯并三唑，

2-(2'-羟基-5'-叔辛基苯基)苯并三唑，

2-(2'-羟基-3'-丙烯酰胺基(acryloylamido)甲基-5'-甲基苯基)苯并三唑，

2-(2'-羟基-3'-丙烯酰胺基(acryloylamido)甲基-5'-苄基苯基)苯并

三唑，

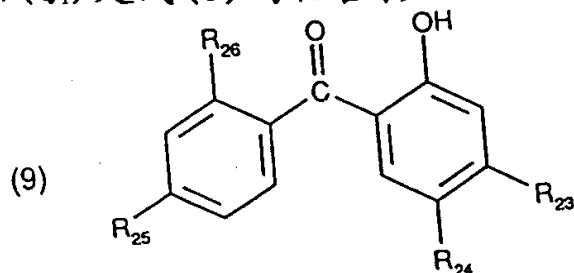
2-(2'-羟基-3'-丁氧基乙酰胺基甲基-5'-苄基苯基)苯并三唑，

2-(2'-羟基-3', 5'-二叔戊基苯基)苯并三唑，和

2-(2'-羟基-3', 5'-二叔丁基苯基)苯并三唑。

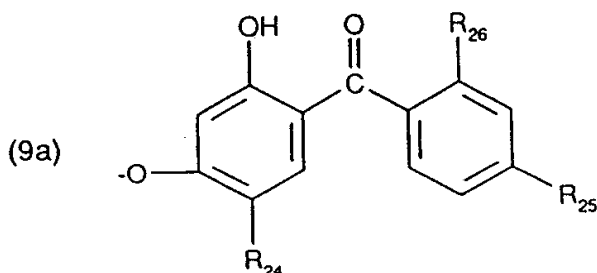
通式(7)和(8)的苯并三唑化合物能吸收 UV 是已知的，大部分公开在 FR-A-1 195 307 或 US-A-3 629 192 中。

二苯酮(Q₄)是式(9)的化合物



其中

R₂₃ 是氢，羟基，C₁-C₁₄ 烷氧基，苯氧基或氨基，其中 C₁-C₁₄ 烷氧基可被通式(9a)的基团和/或酰氧基取代



R₂₄ 是氢，卤素或 C₁-C₅ 烷基，

R₂₅ 是氢，羟基或 C₁-C₅ 烷氧基，和

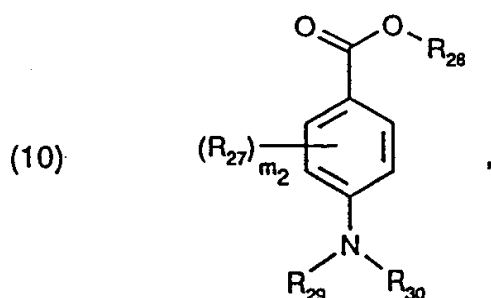
R₂₆ 是氢或羟基。

酰基是 C₁-C₅ 烷酰基，例如，甲酰基、乙酰基、丙酰基、丙烯酰基、甲基丙烯酰基或苯甲酰基。

通式(9)的化合物可用已知的方法来制备，例如公开在 US-A-3 468 938、US-A-3 696 007 和 US-A-4 698 064 中。

根据本发明在脂质体中用作对氨基苯甲酸衍生物的 UA 发色团(Q₅)

是通式(10)的化合物



其中

R_{27} 是羟基, 卤素, 氰基、 C_1-C_5 烷基, C_1-C_5 烷氧基, 单- C_1-C_5 烷基氨基或二 C_1-C_5 烷基氨基,

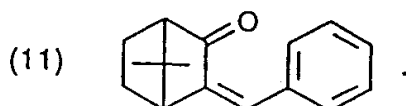
R_{28} 是氢或 C_1-C_5 烷基,

R_{29} 和 R_{30} 相互单独是氢或 C_1-C_5 烷基, 和

m_2 是 0, 1 或 2.

优选地, 使用从对氨基苯甲酸或其甲基或乙基酯衍生的结构单元作为 UV 发色团 (Q_5).

合适的 UV 发色团 (Q_5) 是苯亚甲基樟脑。它们的通式是 (11)

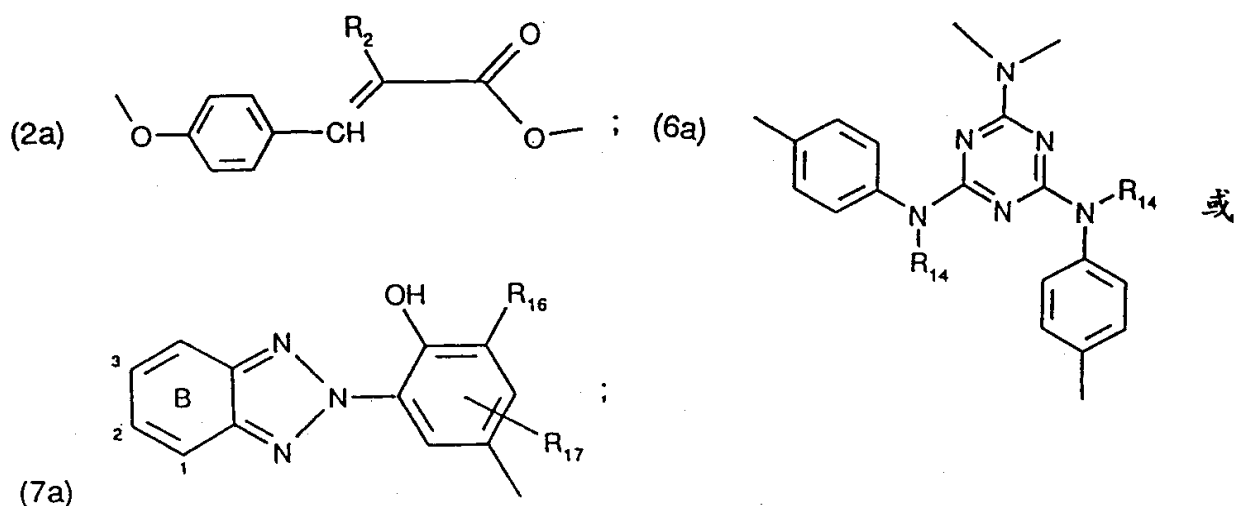


为了制备本发明的能形成脂质体的 UV 吸收剂, 合适的 UV 发色团 (Q_1)-(Q_6), 如果在这种情况下它们不易溶于水, 可以作为水分散体使用。

在这种情况下, 合适的分散剂是各种化合物, 如烯化氧加合物的酸性酯或它们的盐, 聚苯乙烯磺酸酯 (盐), 脂肪酸 taurides (牛磺酸酐), 烷基化二苯并咪唑单或二磺酸酯 (盐), 多羧酸酯、或由 1-60, 优选 2-30 摩尔环氧乙烷和/或环氧丙烷与有机二元羧酸或无机多元酸

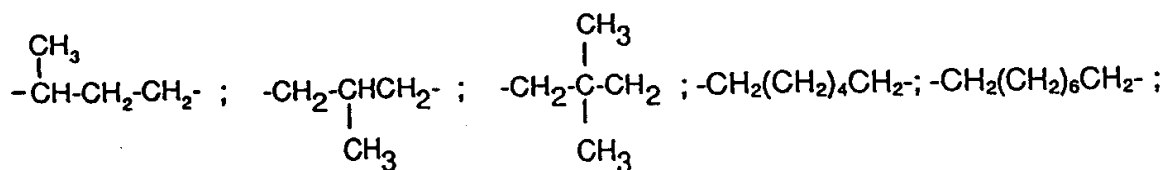
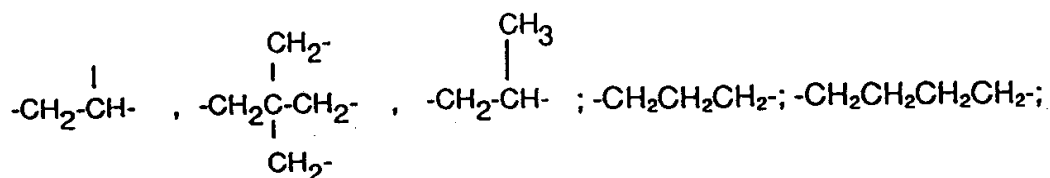
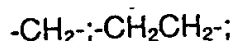
转化成酸性酯的加成产物、有 8-22 个碳原子的脂肪族胺、脂肪族酰胺、脂肪酸或脂肪族醇或具有 3-6 个碳原子的三至六羟基链烷醇的磺酸酯（盐），木质磺酸盐和甲醛的缩聚物。分散剂和 UV 吸收剂分散体的详细情况可以在，例如 EP-A-0 523 006 中找到。

按本发明，优选使用以下发色团 Q：



每种情况下 R_2 、 R_{14} 、 R_{16} 、 R_{17} 和 B 的定义与通式 (2)、(6) 和 (7) 中相同。

作为一个规则，有机基团 W 是一个至少二价的亚烷基，必要时，可被羰基、羧酸根 (carboxylato) 或醚基所间隔。特别地，W 是支链的或优选地是直链的具有 2-8 个碳原子的亚烷基。亚烷基优选具有 2-5 个碳原子。例如，是

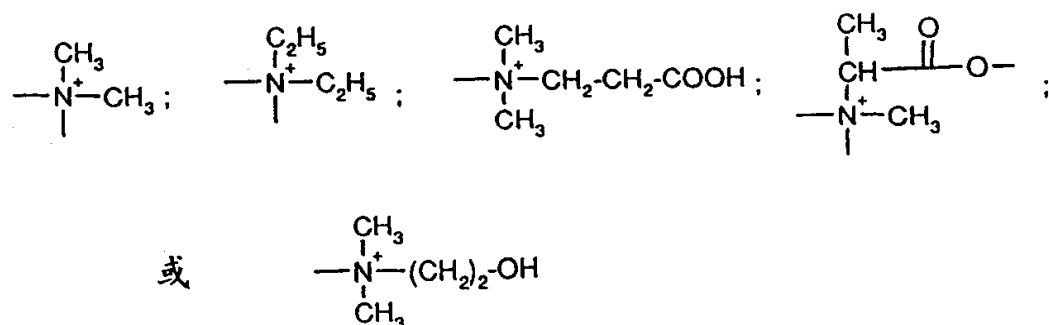


合适的亲水基 Z_1 和 Z_2 优选是,

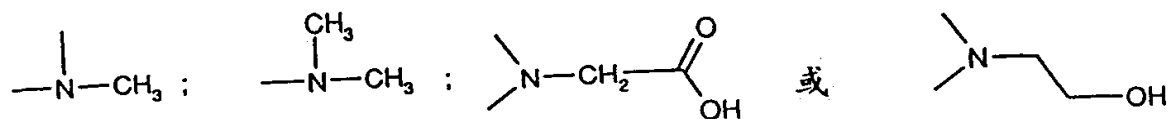
- (Z_a) 铵或胺化合物,
- (Z_b) 磷酸酯(盐)化合物,
- (Z_c) 羧酸酯(盐)化合物,
- (Z_d) 多元醇, 和
- (Z_e) 硫酸酯(盐)化合物。

它们形成了本发明能形成脂质体的 UV 吸收剂的亲水首基。在这些结构单元中, 在阳离子(Z_a)阴离子((Z_b)、(Z_c)、(Z_e))和中性首基((Z_a)和(Z_d))之间可以有差别。

合适的阳离子铵化合物(Z_a)是, 特别是, 单或二 C_1 - C_5 烷基铵, 它们可以通过进一步的取代来改进。以下基团可以作为例子:



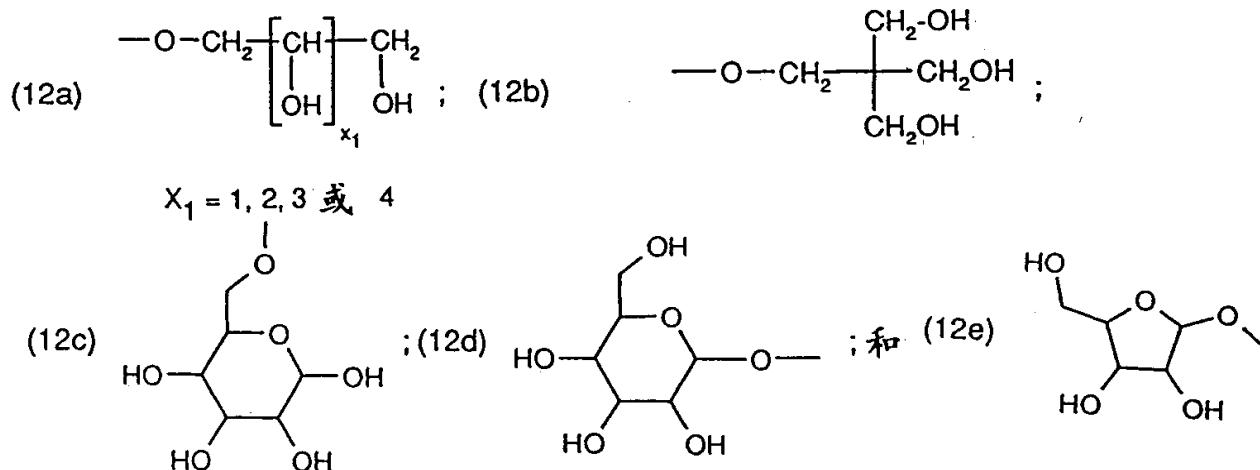
合适的中性胺例子是以下基团:



合适的磷酸酯(盐)基 Z_b 是, 特别是, 由磷酸的单或二酯衍生得到的化合物。在这一情况下, 磷化合物通常是以其钠盐的形式使用。

羧酸酯(盐)化合物(Z_c)是从单或二元羧酸衍生得到的, 通常也是以其钠盐的形式使用。

合适的多元醇(Z_d)是, 例如, 以下化合物:



合适的硫酸酯（盐）（ Z_e ）是由烷基硫酸酯衍生的，必要的话，也可以进一步取代。适用的硫酸酯（盐）基主要是硫酸根离子， SO_4^{2-} 。

根据所用的起始化合物，首基（ Z_a ）-（ Z_e ）可以是同时与有机基团 W 形成 —W—Z_1 或 —W—Z_2 单元。

本发明的能形成脂质体的 UV 吸收剂可通过已知方法制备。通常，它们可以通过有系统的一系列已知反应步骤，如缩聚、烷基化、酯化、水解等来制备。进行这些反应的详细情况可以有机合成的专著中找到，如 J. March, Advanced Organic Chemistry, 2nd Edition, McGraw-Hill, New York, 1977。

疏水基团 A 的引入可通过不同的方式进行，如通过 UV 发色团上的酚 OH 的醚化（参看实施例 1、2、5 和 7）或通过酰氯与长链二烷基胺反应（参看实施例 4）来进行。有许多反应也适合于引入亲水首基 Z，例如，可从实施例 1 和 2 中看到的（季铵化）。然而，利用适当的反应可以同时，即在同一步骤中引入 A 和 Z。例如，这可使用一种脂肪醇打开一个合适的酸酐（实施例 6）来实现。

特别合适的能形成脂质体的化合物是通式 (13) 的化合物

$$(13) \quad [(A_1)_{n_1}(Q)_p(W)_q]_{s_2}-(Z_1)_{r_1}$$

其中

A_1 是疏水基，

Q 是 UV 发色团，

W 是有机基团,

Z₁ 是亲水基,

n₁ 是一个 1-4 的数,

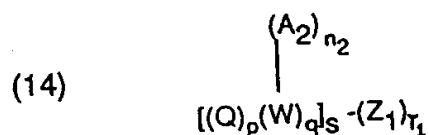
p 是 1 或 2,

q 是 1-3,

r₁ 是 1 或 2, 和

s₂ 是 1-3.

进一步优选的是通式(14)的化合物



其中

A₂ 是疏水基,

Q 是 UV 发色团,

W 是有机基团,

Z₁ 是亲水基,

n₂ 是 1 或 2,

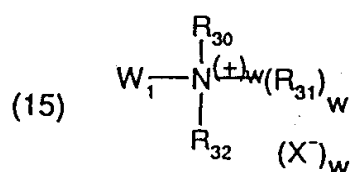
p 是 1 或 2,

q 是 1-3,

r₁ 是 1 或 2, 和

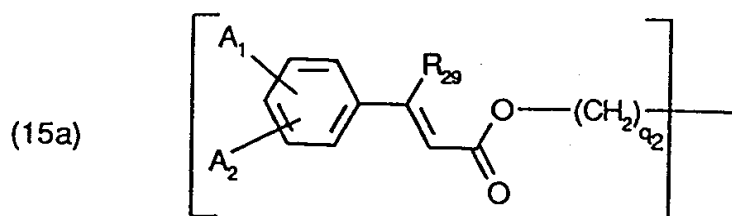
s 是 1 或 2.

在本发明能形成脂质体的 UV 吸收剂含有肉桂酸衍生物结构单元作为 UV 发色团, 其中通式(15)的化合物是优选的



其中

W_1 是通式 (15a) 的基团



R_{29} 是氢, C_1 - C_4 烷基或 $-\text{CN}$,

R_{30} 和 R_{31} 相互单独是 C_1 - C_5 烷基, 羟基, 羟基- C_1 - C_5 烷基或羧基,

R_{32} 是 C_1 - C_5 烷基, 羟基, 羟基- C_1 - C_5 烷基, 羧基或通式 (15a) 的基团,

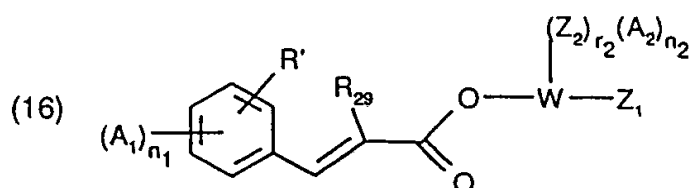
A_1 和 A_2 相互单独是氢或 C_{10} - C_{14} 烷氧基, 其中一个基团总是 C_{10} - C_{14} 烷氧基,

X 是卤原子,

q 是一个 2-4 的数, 和

w 是 0 或 1,

或通式 (16) 的化合物



其中

R_{29} 是氢, C_1 - C_4 烷基或 $-\text{CN}$,

R' 是氢, C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 烷氧基,

A_1 和 A_2 相互单独是 C_{10} - C_{14} 烷氧基,

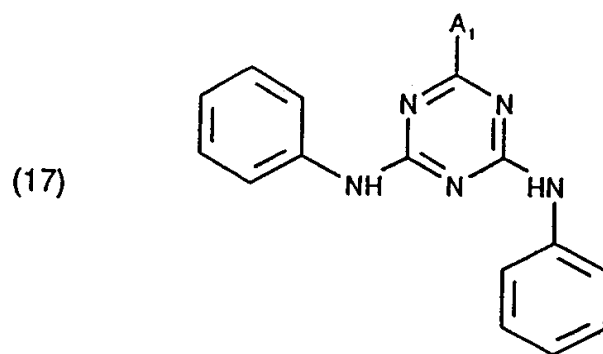
W 是 C_2 - C_4 亚烷基, 必要时可被 $-\text{O}(\text{CO})-$ 基间隔, 和

Z_1 和 Z_2 相互单独是 C_1 - C_3 羧酸基,

n_1 和 n_2 相互单独是 0、1 或 2, 不另外包括 $n_1=n_2=0$, 和

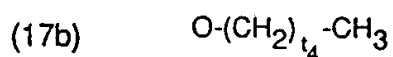
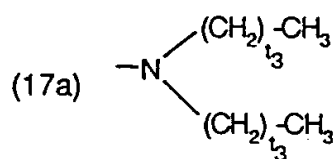
r_2 是 1 或 2。

本发明优选的含有三嗪基团作为 UV 发色团的能形成脂质体的 UV 吸收剂，是通式 (17) 的化合物



其中

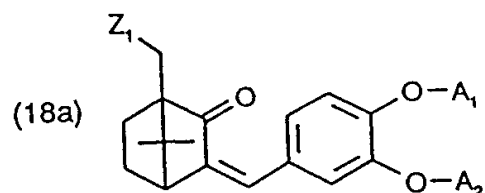
A_1 是通式 (17a) 或 (17b) 的基团



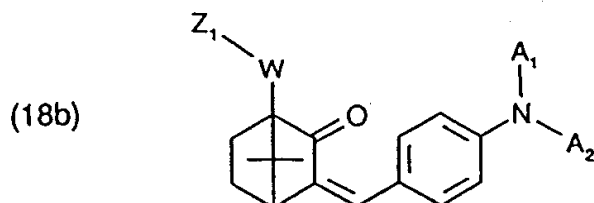
和

t_3 和 t_4 相互单独是 5-13 的数。

本发明优选的，具有一个亚苺基樟脑作为 UV 发色团的产生脂质体的 UV 吸收剂是通式 (18a) 的那些或



或通式 (18b) 的那些



其中

A₁ 和 A₂, W 和 Z₁ 与通式(1)中相同。

本发明能形成脂质体的 UV 吸收剂特别适于用作化妆品制剂中的防晒剂。

本发明进一步涉及一种化妆品制剂, 包括至少一种通式(1)的化合物和化妆上可以忍受的赋形剂或助剂。

本发明的化妆品组合物, 以组合物的总重量为基准, 含有 0.1-15%, 优选 0.5-10%重量的能形成脂质体的 UV 吸收剂和化妆上可忍受的助剂。

化妆组合物可以通过常用的方法将能形成脂质体的 UV 吸收剂和助剂物理混合制备, 如通过简单地搅拌两种材料。

本发明化妆品制剂可以制备成油包水或水包油的乳剂, 油包油醇洗液(alcohol lotion), 离子或非离子两亲脂类的起泡分散液, 凝胶, 固体膏或气溶胶。

作为水包油或油包水乳剂, 化妆上可忍受的助剂优选地含有 5-50%的油相, 5-20%的乳化剂和 30-90%的水。在这种情况下, 油相含有任何适于化妆品制剂的油, 如一种或多种烃油, 蜡、天然油, 硅油, 脂肪酸酯或脂肪醇。优选的一元醇或多醇是乙醇, 异丙醇, 丙二醇, 己二醇, 甘油和山梨糖醇。

任何常规应用的乳化剂都可以用于本发明的化妆品制剂, 如天然衍生物的一种或多种乙氧基化酯, 例如氢化蓖麻油的聚乙氧基化酯, 或如硅氧烷多元醇的硅油乳化剂, 游离的或乙氧基化脂肪酸皂, 乙氧基化脂肪醇, 游离的或乙氧基化脱水山梨醇酯, 乙氧基化脂肪酸或乙氧

基化甘油酯。

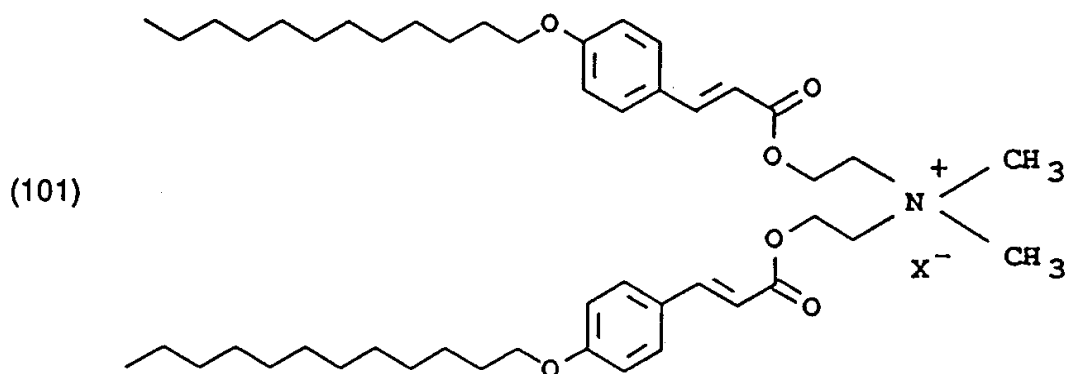
化妆品制剂也可进而含有如润肤剂，乳化稳定剂，皮肤保湿剂，皮肤鞣制促进剂，如黄原酸的增稠剂，如甘油的保湿剂，保存剂或香料和颜料。

根据本发明的化妆品制剂，对人类皮肤有极好的保护，能防止阳光的损害，同时用它可使皮肤得到更安全的鞣制。而且根据本发明的化妆品制剂当用到皮肤上其耐洗效果十分好。

具体实施方案

新化合物的制备实施例：

实施例 1：双{2-[3-(4-十二烷氧基苯基)丙烯酰氧基]乙基}二甲基甲基硫酸铵或碘化铵



(101a) $X = \text{CH}_3\text{SO}_4$

(101b) $X = \text{I}$

4-十二烷氧基肉桂酸的制备是由已知的方法，通过 4-烷基苯甲醛与丙二酸缩聚或用十二烷基溴化物与香豆酸反应完成。这种无色晶体的熔点为 158-159℃。通过在苯中与草酰氯反应几乎定量地获得了相应的酰氯(18 小时，室温)。

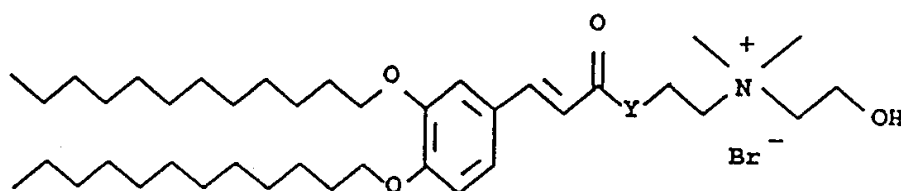
在 150ml 的氯仿中开始加入 28.1g (0.08mol) 的 4-十二烷氧基肉桂酰氯，搅拌并在室温下冷却，先用 4.1g (0.04 mol) 的三乙基胺，然后用 5.0g (0.04) 的 N-甲基二乙醇胺处理。这种混合物再搅拌约 4 小时并冷却到 10℃，然后向这种反应溶液中滴入氯仿至 250ml (此氯仿是先用 NH_3 饱和) 释放出碱。这种悬浮液用 Hyflo[®] 过滤两次并经蒸发干燥。

用色谱柱(硅胶, 甲苯/乙醇 95:5)提纯粗胺。理论产率为 53%。

为实现季铵化, 胺先加到甲苯中并在 40℃ 下与等摩尔量的硫酸二甲基酯(=101a)或碘甲烷(=101b)反应, 3 小时后, 薄层色谱柱上已没有了起始的物质。这些混合物在真空中蒸发干燥并用丙酮处理以结晶。先用丙酮然后用己烷洗涤无色晶体, 并在 40℃ 下干燥。季铵化作用几乎定量地进行。

UV 光谱(10^{-5} M; 乙醇): $\lambda_{\max}=313\text{nm}$ $\epsilon_{\max}=53,500\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$

实施例 2: {2-[3-(3,4-双-十二烷氧基苯基)丙烯酰氧基]乙基}-(2-羟基乙基)溴化二甲基铵



(102a): (Y=O)

(102b): (Y=NH)

3,4-双-十二烷氧基肉桂酸和相应酰氯制备的进行同实施例 1 所描述的方法类似。为酯化和释放出胺, 类似实施例 1 的方法与 2-二甲基氨基乙醇反应。

在 100℃ 下在甲苯中与 2-溴乙醇进行季铵化作用 12 小时。用丙酮洗涤粗产品, 接着用柱相色谱纯化。

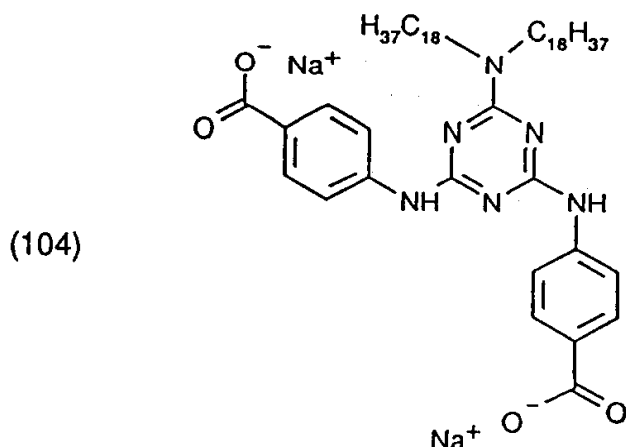
UV 光谱(10^{-5} M; 乙醇): $\lambda_{\max}=328\text{nm}$ $\epsilon_{\max}=19,500\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$

实施例 3: {2-[3-(3,4-双-十二烷氧基苯基)丙烯酰胺基]乙基}-(2-羟基乙基)二甲氨溴化铵

该化合物的合成方法按实施例 2 描述的方法进行。用 2-甲基氨基乙醇与之反应来代替酯化过程得到酰胺。产品用丙酮研磨, 然后从甲醇中重结晶而纯化。

UV 光谱(10^{-5} M; 乙醇): $\lambda_{\max}=321\text{nm}$ $\epsilon_{\max}=19,500\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$

实施例 4: 2,4-双[(4-羧基)苯胺基]-6-二-十八烷基氨基-s-三嗪(钠盐)



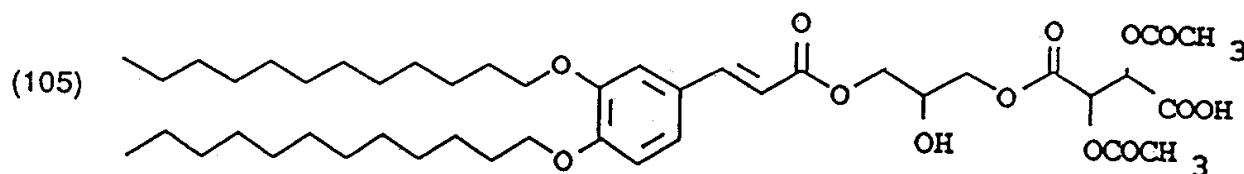
在 0-5℃ 下将 18.5g (0.1 mol) 的氰尿酸氯先加入到 250ml 的二恶烷与水 (9:1) 的混合物中。在搅拌情况下，加入 16.5g (0.1 mol) 的 4-氨基苯甲酸乙酯，将温度提高到 15℃，pH 降到 0.5。把这种白色悬浮液的 pH 值用 30% 的 NaOH 调整到 8.0-8.5，并进一步用等当量的胺来处理。用 250ml 的二恶烷/水进行稀释，并加热到 90℃，用自动计量加入 NaOH 保持 pH 保持在 8.5。经 4 小时后，通过抽吸将固体过滤出来，并用二恶烷，水和甲醇洗涤。用从乙基溶纤剂中重结晶的方法将粗中间产品提纯 (产量为 25.7g: 理论得率的 58%; 熔点为 264℃)。

将 6.63g (0.015 mol) 的中间产品和 1.83g (0.015 mol) 的 4-二甲基氨基吡啶先加入到 70ml 的 DMF 中，并在 60℃ 下用 8.3 g 的二-十八烷基胺处理，将其溶解在 30ml 的氯仿中。此混合物在 100℃ 下搅拌 3 小时，并过滤此热溶液蒸发干燥。残留物用 50ml 的甲苯/乙酸乙酯 (80: 20) 萃取并用色谱柱 (硅胶) 提纯 (产量为 4.5g: 理论得率的 33%; 无色，蜡状酯)。

为了水解，此乙酯先加入到乙醇/NaOH 的混合物中并加热回流 2 小时。将此凝胶状沉淀过滤，并用丙酮洗涤。几乎定量地进行水解。

UV 光谱 (10^{-5} M; 乙醇): $\lambda_{\max}=301\text{nm}$ $\epsilon_{\max}=60,000\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$

实施例 5: 单 {3-[3-(3,4-双-十二烷氧基苯基) 丙烯酰氧基] 2-羟丙基} 2,3-二乙酰氧基琥珀酸酯

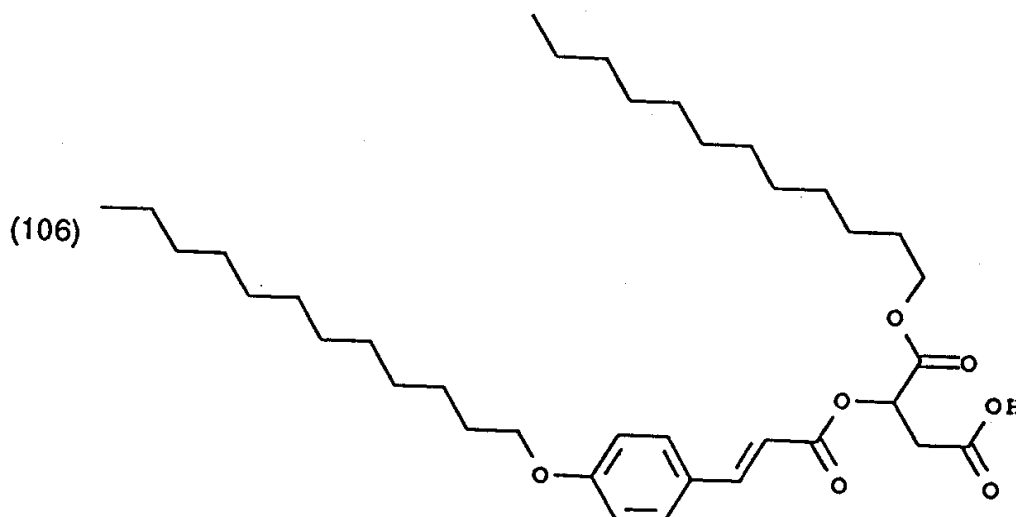


3,4-双-十二烷氧基肉桂酸和其相应酰氯的制备与实施例 1 描述的方法相同。单甘油酯可按照 Watanabe 等人 (J. Med. Chem. 1980, 23, 50-59) 的步骤, 通过用异亚丙基甘油来进行酯化, 随后用硼酸除去保护基团, 几乎定量地得到。

将 5.91g (0.01 mol) 的单甘油酯和 2.16g (0.01 mol) 的二乙酰酒石酸酐的混合物在保护气下在 120℃ 下加热 2 小时。用色谱柱对玻璃状粗产品进行提纯(硅胶; 甲苯/丙酮之比为 8: 2)

UV 光谱 (10^{-5} M; 乙醇): $\lambda_{\max}=328\text{nm}$ $\epsilon_{\max}=17,400\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$

实施例 6: 1-十二烷基 2-[3-(4-十二烷氧基苯基) 丙烯酰氧基] 琥珀酸酯



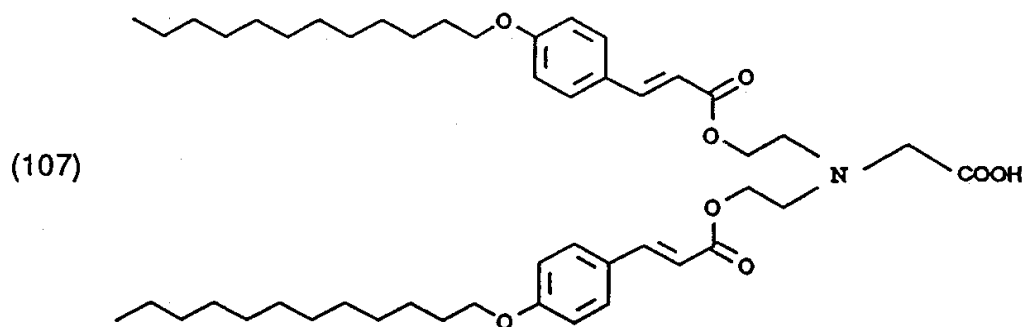
4-十二烷氧基肉桂酰氯的制备如实施例 1 的描述方法。

在惰性气氛中将 30.9g (0.088 mol) 的酰氯和 5.36g (0.04 mol) 的 DL-苹果酸加入到 100ml 的氯苯中, 并加热到 130℃。搅拌 2 小时后,

就完成了 HCl 的放出。将溶解在 10ml 的氯苯中的 7.7g (0.04 mol) 的 1-十二烷醇滴入进来, 并将混合物回流搅拌 3 小时。冷却后, 抽吸过滤沉淀, 用甲苯和己烷洗涤, 并在真空和 80℃ 下干燥。用色谱柱(硅胶, 甲苯/丙酮为 80:20.) 提纯粗产品, 产量为 15.2g (理论得率的 62%)。

UV 光谱 (10^{-5}M ; 乙醇): $\lambda_{\text{max}}=311\text{nm}$ $\epsilon_{\text{max}}=27,300 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$

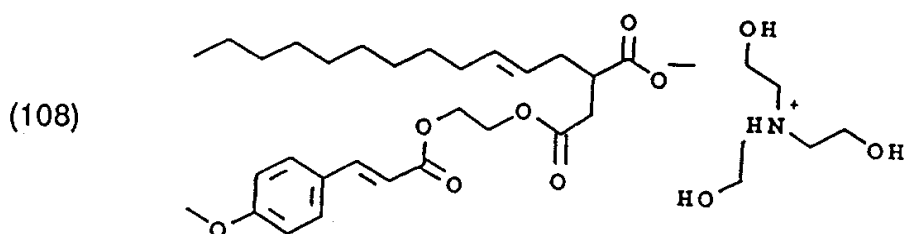
实施例 7: 双 {2-[3-(4-十二烷氧基苯基)丙烯酰氧基]乙基} 氨基乙酸



在惰性气氛中, 将 26.7 g (0.075 mol) 的 4-十二烷氧基肉桂酰氯(其制备参看实施例 1) 和 4.9 g (0.03 mol) 的 N,N-双(羟乙基)氨基乙酸充分混合, 并缓慢加热至 130-140℃。在 80℃ 以上, 物料变得可搅拌, 并有 HCl 逸出。4 小时后反应完成。在冷却后, 加入 100 ml 丙酮/水 (95:5), 混合物在回流下加热 2 小时。蒸发干燥, 并用色谱柱(硅胶, 甲苯/丙酮为 80:20.) 纯化。强吸湿产品的产量为 3.1 g (理论得率的 13%)。

UV 光谱 (10^{-5}M ; 乙醇): $\lambda_{\text{max}}=313\text{nm}$ $\epsilon_{\text{max}}=29,300 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$

实施例 8: 1-{2-[3-(4-甲氧基苯基)丙烯酰氧基]乙基} 2-十二碳-2-烯基琥珀酸酯(三乙醇胺盐)

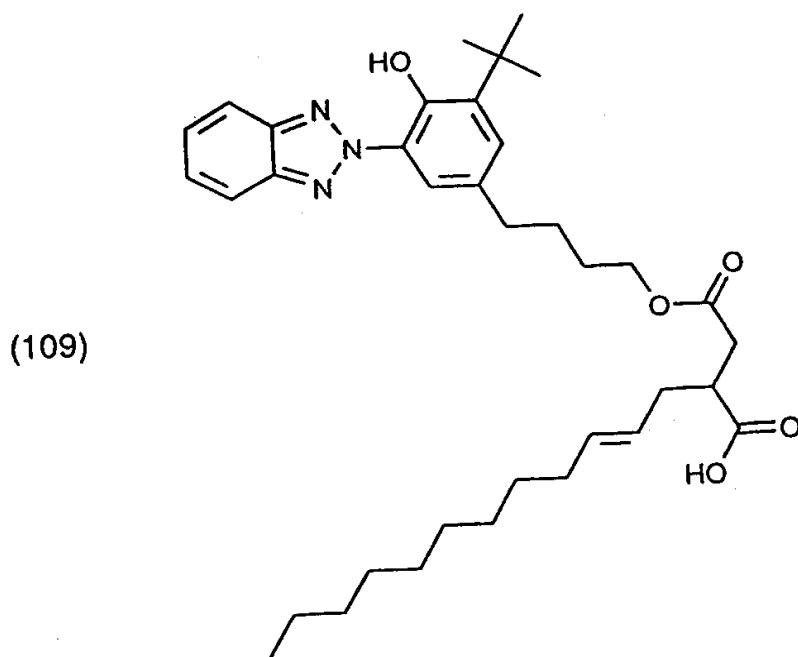


按文献中已知的方法(酯化)制备 2-羟乙基 4-甲氧基肉桂酸酯。

9.0 g (0.04 mol) 2-羟乙基 4-甲氧基肉桂酸酯和 10.6 g (0.04 mol) 2-十二碳烯基琥珀酸酐溶解在 50 ml 甲苯中, 并在 100-110℃ 下搅拌。6 小时后, 薄层色谱表明几乎定量地转化。混合物冷却到 55-60℃, 并用 5.35 g (0.036 mol) 三乙醇胺处理。再搅拌 6 小时, 真空除去溶剂。得到 24.9 g (理论得率的 97.7%) 浅颜色的高粘度产品。

UV 光谱 (10^{-5} M; 乙醇): $\lambda_{\max}=312\text{nm}$ $\epsilon_{\max}=26,400 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$

实施例 9: 1-[[1-羟基-2-(2-苯并三唑基)-6-叔丁基-4-(4-羟基丁基)]
苯基] 2-十二碳-2-烯琥珀酸酯



按文献中已知的方法制备 2-苯并三唑-2-基-6-叔丁基-4-(4-羟基丁基)苯酚。

8.5 g (0.025 mol) 2-苯并三唑-2-基-6-叔丁基-4-(4-羟基丁基)苯酚和 6.9 g (0.025 mol) 2-十二碳烯基琥珀酸酐溶解在 100 ml 甲苯中, 并在氮氛中在 100-110℃ 下搅拌。18 小时后, 薄层色谱表明几乎定量地转化。真空除去溶剂。并用色谱柱(甲苯/乙酸乙酯=9:1, 硅胶 40 × 5 cm)纯化残留物。得到 5.4 g (理论得率的 36%) 浅颜色的高粘

度产品。

UV 光谱(10^{-5} M; 乙醇): $\lambda_{\max}=340 \text{ nm}$ $\epsilon_{\max}=14,500 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$

应用实施例

实施例 10

a. 制备脂质体

将 1-5 g 通式(101a)的化合物(实施例 1 制备)溶解在 100ml 的 N-甲基吡咯烷酮(NMP)中。然后, 将这一溶液滴加到 900 ml 0.9%的 NaCl 水溶液中, 或用注射器注入, 形成脂质体。借助 diafiltration 设备(Ultrasette, Skan AG, Basle)将所得脂质体分散液的体积浓缩到 50-100 ml, 相应地脂质体浓缩到 1-10%。然后, 借助 diafiltration 设备, 通过进一步过滤同时用纯的 0.9% NaCl 溶液置换除去的滤液的体积交换溶剂。为了交换溶剂, 以浓缩的脂质体分散液为基准, 至少使用五倍体积的纯 0.9% NaCl 溶液。NMP 的原始含量为 10%, 然后在分散液中最多残留 0.07%的 NMP。NMP 残留量可以通过提高用于交换的 0.9% NaCl 溶液的体积来降低。

作为一种选择, 脂质体可以通过首先将 1-5 g 通式(101a)的化合物溶解在 100 ml 溶剂中(NMP, 乙醇或二乙基醚)中来制备。然后, 将溶液添加到圆底烧瓶中并加热, 使用旋转蒸发器真空除去溶剂。接着将 50-100 ml 的 0.9% NaCl 溶液添加到在瓶内壁得到的膜上, 并摇动烧瓶。然后, 借助超声波棒(Branson Model 250 Sonifier, Skan AG, Basle)将以这种方式形成的脂质体声处理 10 分钟, 以减少脂质体的粒度。

b. 测定脂质体的直径

用光子相干谱法(ALV/Monomode Fibre Compact Goniometer System, AVL-Laser GmbH, Langen)测定脂质体的直径。为了做到这一点, 将脂质体稀释到 0.02-0.1%, 在四个扫描角度(30, 60, 90 和 120)测定扫描光波动的自关联函数。借助 CONTIN 软件获得平均漫射系数, 在角关

系中，外推到扫描角度为 0。使用 Stokes-Einstein 关系从所得到的漫射系数得出脂质体的直径。对于使用注射法制备的通式(101a)的化合物脂质体，测得：

$$d = (220 \pm 40) \text{ nm}$$

这一数值证明，有脂质体存在。在下面将要描述的第二种制备脂质体的方法中，改变声处理时间(10-60 分钟)将直径调整到 1000-200 nm 之间。

c. 测试亲和性和防水性

为了测试亲和性和防水性，使用猪耳朵上的角质层作为体外试样。猪耳朵是在制备角质层的当天从屠宰场拿来的。在猪耳朵洗净和剃毛后，切成 3 × 3 cm 的小片。在角质层剥去之前切片放在 60℃ 的二次蒸馏水中 1.5 分钟。然后，在使用之前，将角质层剥去并保存在青霉素/链霉素溶液中(1%的二次蒸馏水)。

此后，借助 Franz 渗滤池测试亲和性和防水性。首先将 UV 吸收剂溶液添加到池的下层，而将 0.9% NaCl 溶液(磷酸盐缓冲液调节到 pH 7.4)添加到上层。将一片角质层放置到两层之间，外侧向下，这样 UV 吸收剂分子可以扩散到皮肤里或吸附在皮肤上。在这一过程中，渗滤池的温度控制在 32℃，搅拌池中的 UV 吸收剂溶液。在每一种情况下，在 60 分钟后，用 UV 光谱分析角质层监示吸收动力学 5 个小时。估计亲和性的决定性的参数是在 5 小时后在皮肤中的 UV 吸收剂分子的浓度。然后，从池的下层移出 UV 剂溶液，并用 0.9% NaCl 溶液(用磷酸盐缓冲液调节 pH 为 6.0)替换。此后，以同样的方式(但时间间隔较长)在 17 小时内测定脱附动力学，估计防水性的重要参数是一方面是在 17 小时后仍然保留在皮肤中的 UV 吸收剂的浓度，另一方面，是以脱附开始时的最大浓度为基准，这一值的比率。

表 1 中的结果显示，在吸附 5 小时后通式(101a)的化合物在皮肤中的浓度相当高。

表 1	
	通式(101)的化合物 10 mM 的脂质体, 无其它添加剂
c(皮肤, 吸附), 吸附 5 小时后 (亲合性)	(1.9 0.6) mM
c(皮肤, 脱附), 脱附 17 小时后 (防水性)	(1.5 0.6) mM
c(皮肤 _脱)/c(皮肤 _吸)	0.79

从表 1 可以进一步看出, 通式(101a)的化合物具有很高的防水性。在用水溶液(0.9% NaCl, 用磷酸盐缓冲液调节 pH 为 6.0)处理 17 小时后皮肤中物质的保留率为 79%。

d. 光谱性质:

通式(101a)的化合物的最大消光位于波长为 310 nm 处。在这一波长上, 1%的溶液在光学厚度为 1 cm 时的消光为:

$$E(1\%, 1 \text{ cm}) = 612.$$

吸收带的半宽为 58 nm.

e. 太阳光保护因子的确定:

太阳光保护因子(SPF)是用 Diffey 和 Robson(J. Soc. Cosmet. Chem. 40(1989)127)的方法确定的。将 2 l/cm²的制剂涂布到 Transpore®带(3M)上。然后, 与未涂布的 Transpore®带对比, 在 290-400 nm 的光谱范围内测定漫透射(用结合小球(integration sphere)测定), 计算太阳光保护因子, 用皮肤的敏感光谱和太阳的强度光谱加权。在每一情况下进行九次测定, 所得到的太阳保护因子的最大和最小值不计在内, 最后用七次测定值计算平均值。这样对于通式(101a)化合物 5%的分散液:

SPF=8.6 1.7.

实施例 11:

a. 制备脂质体

按实施例 10a 的方法制备脂质体, 但用通式 (101b) 化合物代替通式 (101a) 化合物, 用加热到 65℃ 的乙醇代替 NMP 作注射溶剂。

b. 测定脂质体的直径

按实施例 9b 的方法测定脂质体的直径。获得的通式 (101b) 化合物的脂质体的值为:

$$d=(190 \pm 30) \text{ nm}.$$

c. 测试亲合性和防水性:

按类似于实施例 9c 的方法测试亲合性和防水性。表 2 列出了通式 (101b) 化合物脂质体的结果。获得了与实施例 9c 中描述的通式 (101a) 化合物相同的结果, 也就是说, 能形成脂质体的物质优良的亲合性和防水形为。

<u>表 2</u>	
	通式 (101b) 的化合物 10 mM 的脂质体, 无其它添加剂
c(皮肤, 吸附), 吸附 5 小时后(亲合性)	(2.1 ± 0.7) mM
c(皮肤, 脱附), 脱附 17 小时后(防水性)	(1.5 ± 0.5) mM
c(皮肤 _脱)/c(皮肤 _吸)	0.71

d. 光谱性质

通式 (101b) 化合物的最大消光位于波长为 310 nm 处。在这一波长, 1% 的溶液在光学厚度为 1 cm 时的消光为:

$E(1\%, 1\text{ cm}) = 601$ 。

吸收带的半宽为 58nm。

e. 测定太阳光保护因子

按类似于实施例 10b 的通式 (101a) 化合物的方法测试太阳光因子。
对于通式 (101b) 化合物脂质体 5% 的分散液：

SPF=8.3 1.6。

实施例 12

a. 制备脂质体

按实施例 10a 的方法制备脂质体，不同的是用通式 (102a) 化合物代替通式 (101a) 化合物，注射的溶剂是乙醇或 NMP。

b. 测定脂质体的直径

按实施例 10b 的方法测定脂质体的直径。获得的通式 (102a) 化合物的脂质体的值为：

$$d = (250 \pm 40) \text{ nm}。$$

c. 测试亲合性和防水性：

按类似于实施例 9c 的方法测试亲合性和防水性。表 3 列出了通式 (102a) 化合物脂质体的结果。

<u>表 3</u>	
	通式 (102a) 的化合物 10 mM 的脂质体，无其它添加剂
c(皮肤, 吸附), 吸附 5 小时后(亲合性)	(3.1 ± 1.0) mM
c(皮肤, 脱附), 脱附 17 小时后(防水性)	(1.4 ± 0.5) mM
c(皮肤 _脱)/c(皮肤 _吸)	0.45

也可以看出本发明能形成脂质体的物质具有优良的亲合性和防水

形为。

d. 光谱性质

通式(102a)化合物的最大消光位于波长为 328 nm 处。在这一波长, 1%的溶液在光学厚度为 1 cm 时的消光为:

$E(1\%, 1\text{ cm}) = 273$ 。

吸收带的半宽是 71 nm。

e. 测定太阳光保护因子

按类似于实施例 9d 的方法测试太阳光保护因子。对于通式(102a)化合物 5%的分散液:

$SPF = 3.0 \pm 0.3$ 。

实施例 13

a. 制备脂质体

按实施例 10a 的方法制备脂质体, 用通式(102b)化合物代替通式(101a)化合物, 注射溶剂是乙醇或 NMP。

b. 测定脂质体的直径

按实施例 10b 的方法测定脂质体的直径。获得的通式(102b)化合物的脂质体的值为:

$d = (150 \pm 25)\text{ nm}$ 。

c. 测试亲合性和防水性:

按类似于实施例 9c 的方法测试亲合性和防水性。表 4 列出了通式(102b)化合物脂质体的结果。

表 4	
	通式(102b)的化合物 10 mM 的脂质体, 无其它添加剂
c(皮肤, 吸附), 吸附 5 小时后 (亲合性)	(1.4 0.5) mM
c(皮肤, 脱附), 脱附 17 小时后 (防水性)	(0.9 0.3) mM
c(皮肤 _脱)/c(皮肤 _吸)	0.64

也可以看到类似于实施例 10c 的结果。

d. 光谱性质

通式(102b)化合物的最大消光位于波长为 328 nm 处。在这一波长, 1%的溶液在光学厚度为 1 cm 时的消光为:

$$E(1\%, 1 \text{ cm}) = 274.$$

吸收带的半宽是 69 nm.

e. 测定太阳光保护因子

按类似于实施例 10d 的方法测试太阳光保护因子。对于通式(102b)化合物 5%的分散液:

$$\text{SPF} = 3.0 \quad 0.3.$$

实施例 14

a. 制备脂质体

按实施例 10a 的方法制备脂质体, 不同的是用通式(104)化合物(制备参见例 4)代替通式(101a)化合物, 注射溶剂是乙醇或 NMP.

b. 测定脂质体的直径

按实施例 10b 的方法测定脂质体的直径。获得的通式(104)化合物的脂质体的值为:

$$d = (120 \quad 15) \text{ nm}.$$

c. 光谱性质

通式(104)化合物的最大消光位于波长为 303 nm 处。在这一波长, 1%的溶液在光学厚度为 1 cm 时的消光为:

$$E(1\%, 1 \text{ cm}) = 654.$$

吸收带的半宽是 39 nm.

d. 测定太阳光保护因子

按实施例 10b 的方法测试太阳光保护因子。对于通式(104)化合物 5 % 的分散液:

$$\text{SPF} = 5.0 \quad 0.5.$$

实施例 15a. 制备脂质体

按实施例 10a 的方法制备脂质体, 不同的是用通式(105)化合物(制备见例 5)代替通式(101a)化合物, 注射溶剂是乙醇或 NMP。

b. 测定脂质体的直径

按实施例 10b 的方法测定脂质体的直径。获得的通式(105)化合物的脂质体的值为:

$$d = (150 \quad 25) \text{ nm}.$$

c. 光谱性质

通式(105)化合物的最大消光位于波长为 328 nm 处。在这一波长, 1%的溶液在光学厚度为 1 cm 时的消光为:

$$E(1\%, 1 \text{ cm}) = 215.$$

吸收带的半宽是 68 nm.

d. 测定太阳光保护因子

按类似于实施例 9d 的方法测试太阳光保护因子。对于通式(105)化合物 5% 分散液:

SPF=2.3 0.3.

实施例 16

a. 制备脂质体

按实施例 9a 的方法制备脂质体, 不同的是用通式(106)化合物(参照实施例 6 制备化合物)代替通式(101a)化合物, 注射溶剂是乙醇或 NMP。

b. 测定脂质体的直径

按实施例 10b 的方法测定脂质体的直径。获得的通式(106)化合物的脂质体的值为:

$$d=(180 \pm 30) \text{ nm}.$$

c. 测试亲合性和防水性:

按类似于实施例 10c 的方法测试亲合性和防水性。表 5 列出了通式(106)化合物脂质体的结果。

<u>表 5</u>	
	通式(106)的化合物 10 mM 的脂质体, 无其它添加剂
c(皮肤, 吸附), 吸附 5 小时后(亲合性)	(5.5 ± 0.9) mM
c(皮肤, 脱附), 脱附 17 小时后(防水性)	(2.4 ± 0.6) mM
c(皮肤 _脱)/c(皮肤 _吸)	0.44

也可以看出本发明能形成脂质体的物质具有优良的亲合性和防水形为。

d. 光谱性质

通式(106)化合物的最大消光位于波长为 312 nm 处。在这一波长, 1%的溶液在光学厚度为 1 cm 时的消光为:

$$E(1\%, 1 \text{ cm}) = 451.$$

吸收带的半宽是 50 nm.

e. 测定太阳光保护因子

按类似于实施例 9d 的方法测试太阳光保护因子。对于通式(102a)化合物 5%的分散液:

$$\text{SPF} = 5.6 \quad 0.7.$$

实施例 17a. 制备脂质体

按实施例 10a 的方法制备脂质体, 不同的是用通式(107)化合物(参照实施例 7 制备化合物)代替通式(101a)化合物, 注射溶剂是乙醇或 NMP.

b. 测定脂质体的直径

按实施例 10b 的方法测定脂质体的直径。获得的通式(107)化合物的脂质体的值为:

$$d = (980 \quad 130) \text{ nm}.$$

c. 光谱性质

通式(107)化合物的最大消光位于波长为 313 nm 处。在这一波长, 1%的溶液在光学厚度为 1 cm 时的消光为:

$$E(1\%, 1 \text{ cm}) = 347.$$

吸收带的半宽是 52 nm.

d. 测定太阳光保护因子

按类似于实施例 9d 的方法测试太阳光保护因子。对于通式(107)化合物 5% 的分散液:

SPF=3.8 0.4.

实施例 18

a. 制备脂质体

按实施例 10a 的方法制备脂质体,不同的是用通式(108)化合物(参照实施例 8 制备化合物)代替通式(101a)化合物,注射溶剂是乙醇或 NMP。

b. 测定脂质体的直径

按实施例 10b 的方法测定脂质体的直径。获得的通式(108)化合物的脂质体的值为:

$$d=(170 \pm 30) \text{ nm}.$$

c. 光谱性质

通式(108)化合物的最大消光位于波长为 310 nm 处。在这一波长, 1%的溶液在光学厚度为 1 cm 时的消光为:

$$E(1\%, 1 \text{ cm}) = 418.$$

吸收带的半宽是 53 nm.

d. 测定太阳光保护因子

按实施例 10d 方法测试太阳光保护因子。对于通式(107)化合物 5% 的分散液:

$$SPF=4.8 \pm 0.5.$$

实施例 19

a. 制备脂质体

按实施例 10a 的方法制备脂质体，不同的是用通式 (109) 化合物 (参照实施例 9 制备化合物) 代替通式 (101a) 化合物，注射溶剂是 NMP。

b. 光谱性质

通式 (109) 化合物的最大消光位于波长为 339 nm 处。在这一波长，1% 的溶液在光学厚度为 1 cm 时的消光为：

$$E(1\%, 1 \text{ cm}) = 237.$$

c. 测定太阳光保护因子

按实施例 10d 方法测试太阳光保护因子。对于通式 (108) 化合物 5 % 的分散液：

$$\text{SPF} = 5.5.$$