

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4301561号
(P4301561)

(45) 発行日 平成21年7月22日 (2009. 7. 22)

(24) 登録日 平成21年5月1日 (2009. 5. 1)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 251/70 (2006. 01)

C O 7 D 251/70

C

C O 7 D 251/48 (2006. 01)

C O 7 D 251/48

C O 7 D 251/52 (2006. 01)

C O 7 D 251/52

A

A 6 1 K 8/49 (2006. 01)

A 6 1 K 8/49

A 6 1 Q 17/04 (2006. 01)

A 6 1 Q 17/04

請求項の数 19 (全 35 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-59492 (P2004-59492)
 (22) 出願日 平成16年3月3日 (2004. 3. 3)
 (65) 公開番号 特開2004-262942 (P2004-262942A)
 (43) 公開日 平成16年9月24日 (2004. 9. 24)
 審査請求日 平成16年3月3日 (2004. 3. 3)
 (31) 優先権主張番号 0302562
 (32) 優先日 平成15年3月3日 (2003. 3. 3)
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

(73) 特許権者 391023932
 ロレアル
 フランス国パリ, リュ ロワイヤル 1 4
 (74) 代理人 100109726
 弁理士 園田 吉隆
 (74) 代理人 100101199
 弁理士 小林 義教
 (72) 発明者 エルベ リシャル
 フランス国 9 3 4 2 0 ヴィルパント,
 リュ ロベール シューマン 3 1
 (72) 発明者 ベルナデット リュビ
 フランス国 7 7 2 9 0 ミトリー モリ
 ー, リュ カミュー クローデル 5 5

審査官 榎本 佳子

最終頁に続く

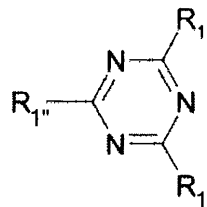
(54) 【発明の名称】 少なくとも一のグラフト化パラ-アミノベンザルマロン酸塩を有する新規の s-トリアジン誘導体とこれらの誘導体を含有する光保護化粧品組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次の一般式 (I) :

【化 1】

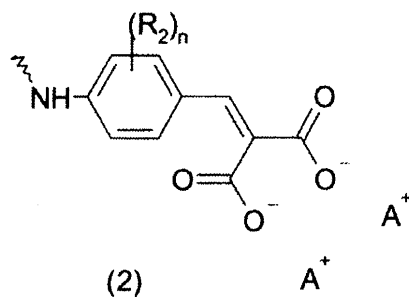


(1)

{ 上式中 :

R₁、R_{1'} 及び R_{1''} は同一又は異なっており、R₁、R_{1'} 及び R_{1''} 基の少なくとも一は次の一般式 (2) :

【化 2】



10

[上式中：

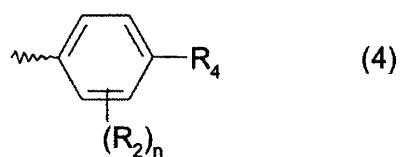
AはNa、K又はトリエタノールアミンを示し；

n = 0]

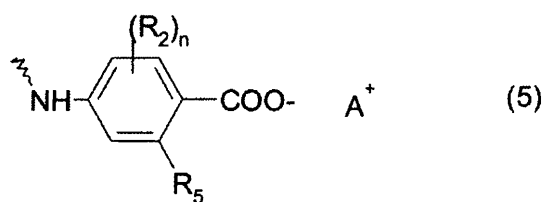
の発色団を示し；

それ以外の基が、

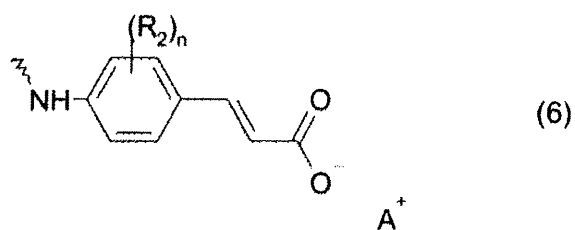
【化 3】



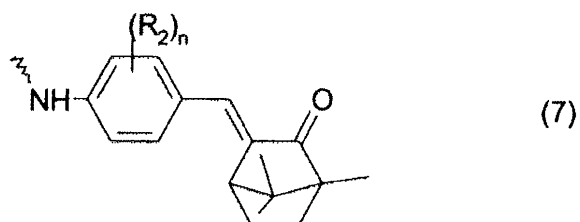
20



30



40



[上式中：

AはNa、K又はトリエタノールアミンを示し；

n = 0；

50

R_4 は、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ及びイソブトキシ基から選択されるアルコキシ基を示し；及び

R_5 は水素又はOHを示す]

の発色団；又は

OH基； $C_1 - C_4$ アルコキシ基；又は $C_1 - C_4$ ジアルキルアミノ基から選択される基を表す}

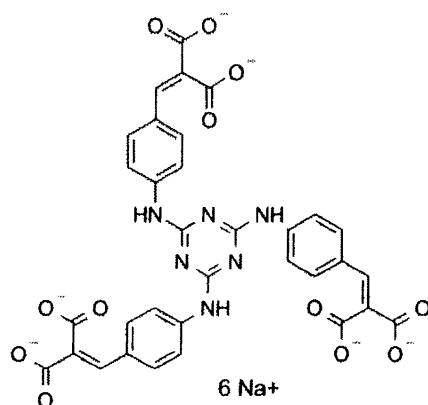
で表される化合物。

【請求項2】

次の化合物：

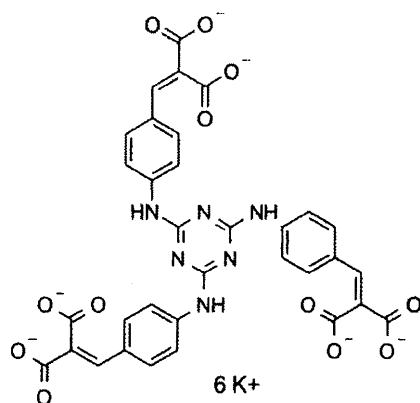
【化4】

10



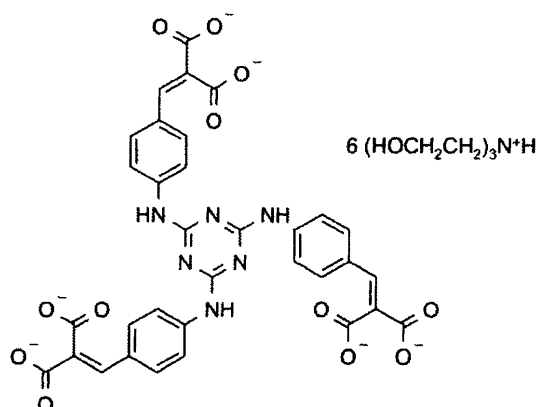
(化合物 a)

20



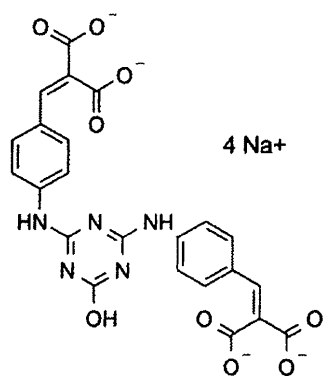
(化合物 b)

30



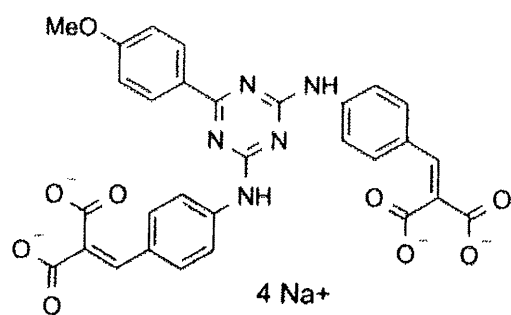
(化合物 c)

40



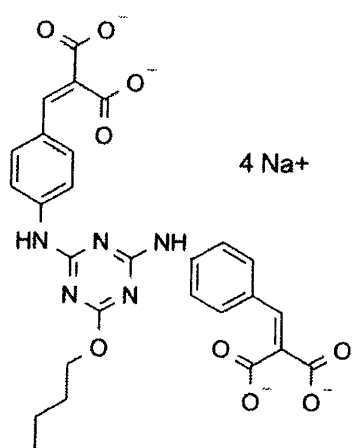
(化合物 d)

10



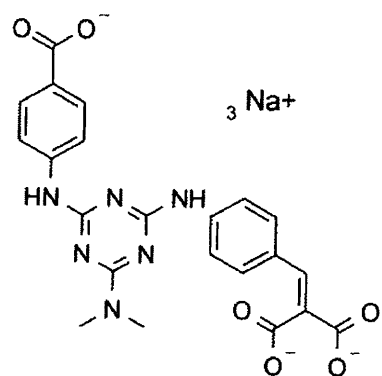
(化合物 e)

20



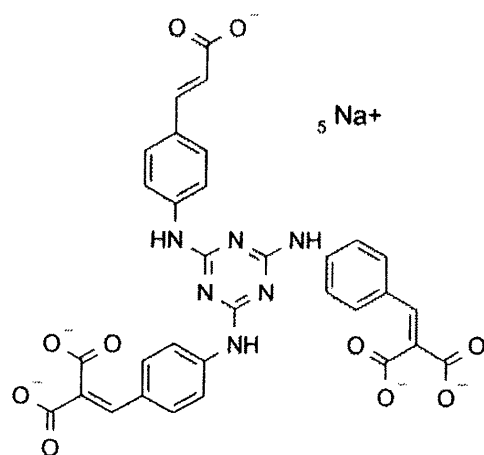
(化合物 f)

30



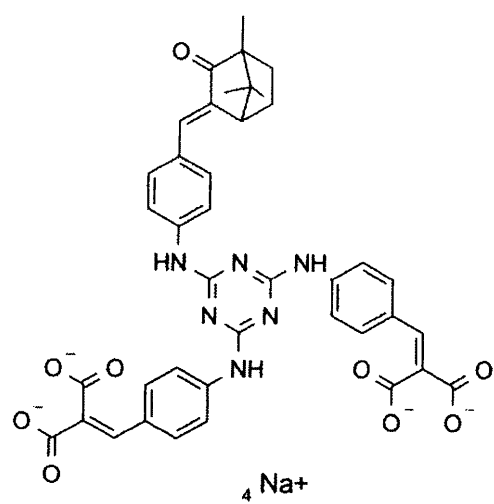
(化合物 g)

10



(化合物 h)

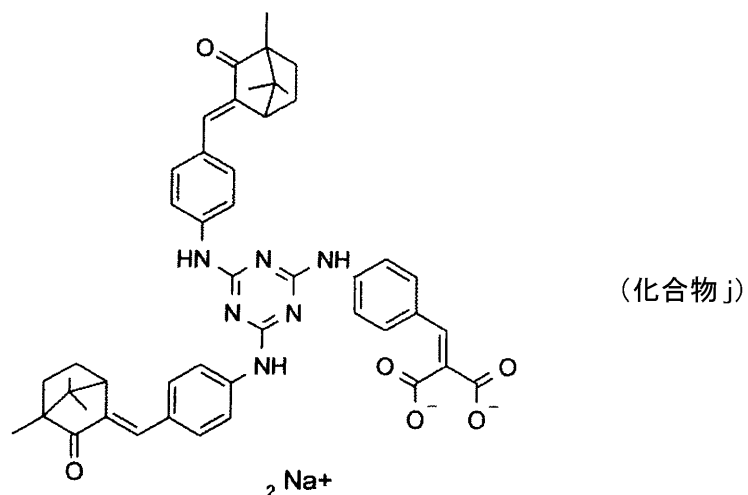
20



(化合物 i)

30

40



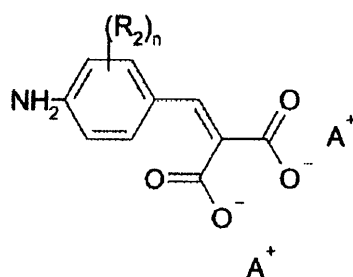
10

から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

次の式 (D) :

【化 5】



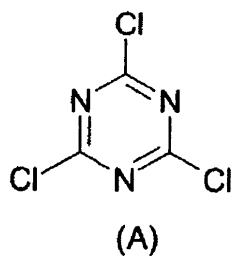
20

[上式中、A、 R_2 及び n は請求項 1 又は 2 のいずれか 1 項に記載と同様の意味を有する] のアミノベンザルマロナートを、

30

(i) 式 (1) の化合物が式 (2) の基を三つ有しているならば、次の式 (A) :

【化 6】

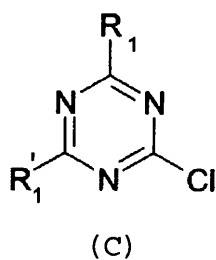


の化合物と ;

40

(ii) 式 (1) の化合物が式 (2) の基を一つ有しているならば、次の式 (C) :

【化 7】

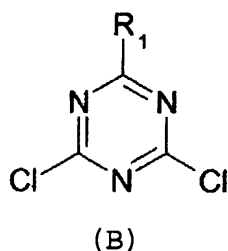


の化合物と ;

50

(i i i) 式 (1) の化合物が式 (2) の基を二つ有しているならば、次の式 (B) :

【化 8】



10

の化合物と；

反応させることからなる、請求項 1 又は 2 に記載の式 (1) の化合物の調製方法。

【請求項 4】

有機共溶媒が存在するか又は存在しない均質な水性媒体又は懸濁液において、反応中の調節された pH が 9.5 を超えないレベルにあり、+5℃～120℃の温度である条件下でなされる、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

化粧品的に許容可能なビヒクルに、請求項 1 又は 2 のいずれか 1 項に記載の式 (1) の少なくとも一の化合物を含有せしめてなることを特徴とする、ケラチン物質の光保護を意図した化粧品又は皮膚組成物。

20

【請求項 6】

式 (1) の化合物が、組成物の全重量に対して 0.01 重量%～20 重量%の範囲の量で、組成物に存在していることを特徴とする請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記化粧品的に許容可能なビヒクルが水中油型又は油中水型エマルションの形態で存在していることを特徴とする、請求項 5 又は 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

UV-A 及び／又は UV-B に活性のある一又は複数の補足的な有機又は無機遮蔽剤をさらに含有していることを特徴とする、請求項 5 ないし 7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 9】

30

前記補足的な有機遮蔽剤がアントラニラート類；ケイ皮酸誘導体；ジベンゾイルメタン誘導体；サリチル酸誘導体；ショウノウ誘導体；トリアジン誘導体；ベンゾフェノン誘導体；β,β-ジフェニルアクリラート誘導体；ベンゾトリアゾール誘導体；ベンザルマロナート誘導体；ベンゾイミダゾール誘導体；イミダゾリン類；ビス-ベンザゾリル誘導体；p-アミノ安息香酸(PABA)誘導体；メチレンビス(ヒドロキシフェニルベンゾトリアゾール)誘導体；ベンゾオキサゾール誘導体；遮蔽ポリマー及び遮蔽シリコン類；α-アルキルスチレンから誘導される二量体；4,4-ジアリールブタジエン類及びそれらの混合物から選択されることを特徴とする、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

40

前記補足的な有機遮蔽剤が：

サリチル酸エチルヘキシル、

メトキシケイ皮酸エチルヘキシル、

ブチルメトキシジベンゾイルメタン、

オクトクリレン、

フェニルベンゾイミダゾールスルホン酸、

ベンゾフェノン-3、

ベンゾフェノン-4、

ベンゾフェノン-5、

安息香酸 2-(4-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシベンゾイル)n-ヘキシル、

4-メチルベンジリデンショウノウ、

50

テレフタリリデンジショウノウスルホン酸、
 フェニルジベンゾイミダゾールテトラスルホン酸二ナトリウム、
 2,4,6-トリス(ジイソブチル-4'-アミノベンザルマロナート)-s-トリアジン、
 アニソトリアジン、
 エチルヘキシルトリアゾン、
 ジエチルヘキシルブタミドトリアゾン、
 メチレンビス-ベンゾトリアゾリル-テトラメチルブチルフェノール、
 ドロメトリゾールトリシロキサン、
 ポリシリコーン-15、
 1,1-ジカルボキシ(2,2'-ジメチルプロピル)-4,4-ジフェニルブタジエン、
 2,4-ビス[5-(ジメチルプロピル)ベンゾオキサゾール-2-イル-(4-フェニル)イミノ]-
 6-(2-エチルヘキシル)イミノ-1,3,5-トリアジン、
 及びそれらの混合物、
 から選択されることを特徴とする、請求項9に記載の組成物。

10

【請求項11】

補足的な無機遮蔽剤が、ナノ顔料を含む被覆又は非被覆の金属酸化物の顔料であることを特徴とする、請求項8に記載の組成物。

【請求項12】

ナノ顔料を含む前記顔料が、被覆又は非被覆の酸化チタン、酸化亜鉛、酸化鉄、酸化ジルコニウム、酸化セリウム及びそれらの混合物から選択されることを特徴とする、請求項11に記載の組成物。

20

【請求項13】

少なくとも一のサンタン剤、及び／又は皮膚を人工的に褐色にするための薬剤をさらに含有していることを特徴とする、請求項5ないし12のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項14】

脂肪、有機溶媒、イオン性及び非イオン性の増粘剤、柔軟剤、湿潤剤、酸化防止剤、保湿剤、落屑剤、フリーラジカル捕捉剤、汚染防止剤、抗菌剤、抗炎症剤、脱色素剤、色素誘発剤(プロピグメンティング剤)、乳白剤、安定剤、エモリエント、シリコーン類、消泡剤、昆虫忌避剤、香料、防腐剤、アニオン性、カチオン性、非イオン性、双性イオン性及び両性の界面活性剤、サブスタンスPアンタゴニスト、サブスタンスCGRPアンタゴニスト、フィラー、顔料、ポリマー類、噴霧剤、アルカリ性化又は酸性化剤から選択される少なくとも一のアジュバントをさらに含有していることを特徴とする、請求項5ないし13のいずれか1項に記載の組成物。

30

【請求項15】

ヒトの表皮を保護するための組成物又は抗日光組成物であり、非イオン性の小胞体分散液、エマルション、クリーム、ミルク、ゲル、クリームゲル、懸濁液、分散液、オイル、パウダー、スティック状固形物、フォーム又はスプレーの形態であることを特徴とする、請求項5ないし14のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項16】

睫毛、眉毛、爪又は皮膚のメイクアップ用組成物であり、固体状又はペースト状、無水又は水性の形態、もしくはエマルション、懸濁液又は分散液の形態であることを特徴とする、請求項5ないし14のいずれか1項に記載の組成物。

40

【請求項17】

紫外線から毛髪を保護することを意図した組成物であり、シャンプー、ローション、ゲル、エマルション又は非イオン性の小胞体分散液の形態で存在することを特徴とする、請求項5ないし14のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項18】

請求項1又は2のいずれか1項に記載の式(1)の化合物からなる、UV線により引き起こされる皮膚の色調変化をコントロールする薬剤。

【請求項19】

50

請求項 1 又は 2 のいずれか 1 項に記載の式 (1) の化合物の、合成ポリマー又はガラス用の光安定化剤としての使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、UV 線領域に活性のあるサンスクリーン剤として、少なくとも一のグラフト化パラ-アミノベンザルマロン酸塩を有する s-トリアジン誘導体を含有する、光保護用組成物に関する。

同様に、本発明は少なくとも一のグラフト化パラ-アミノベンザルマロン酸塩を有する新規の s-トリアジン誘導体、及びそれらの用途に関する。

10

【背景技術】

【0002】

280 nm と 400 nm の間の波長の光線によりヒトの皮膚は褐色化し、特に UV-B 線として知られている 280 nm と 320 nm の間の波長の光線により、皮膚は、自然なサンタン状態の形成に対して有害なサンバーン状態となったり、紅斑が形成されたりすることが知られている。これらの理由並びに美的理由から、自然な日焼けをコントロールする手段が必要とされている。よって、この UV-B 線は遮蔽することが望ましい。

【0003】

また、皮膚を褐色にする原因である 320 nm と 400 nm の間の波長を有する UV-A 線が皮膚に損傷を誘発するおそれがあることが知られており、特に敏感肌及び／又は日光に絶えずさらされている肌の場合にしかりである。UV-A 線は、特に、皮膚の弾力性を喪失させ、しわを出現せしめ、皮膚を時期尚早の老化に導くものである。UV-A 線は、紅斑反応の惹起を促進したり、ある個体においてはこの反応を増幅し、光毒性又は光アレルギー反応の原因にさえなる。従って、例えば皮膚本来の弾力性を保持するといった美的及び美容的理由から、益々多くの人々が皮膚への UV-A 線の影響をコントロールすることを望んでいる。

20

よって、UV-B 線と UV-A 線の双方を吸収可能な化合物が望まれている。

【0004】

有機遮蔽剤は、通常、水中油型又は油中水型エマルションの形態の組成物に処方されている。一般的に親水性又は親油性の有機遮蔽剤は、所望の日光保護指数 (SPF) を提供するのに適切な量で、これらの相の一方又は他方の溶液に存在する。

30

日光保護指数とは、遮蔽剤がない場合の紅斑形成閾値に達するまでに必要な照射時間に対する、試験対象の遮蔽剤が存在する場合の紅斑形成閾値に達するまでに必要な照射時間の比率である。

日光を遮蔽する能力に加えて、光保護化合物は、良好な化粧品特性があり、通用の溶媒、特に水性媒体に効果的に溶解し、満足のいく光安定性を有するものでなくてはならない。

【発明の開示】

【0005】

本出願人は、驚くべきことに、UV-B 線領域の範囲内、及び短波の UV-A 領域の範囲内の UV 線を吸収する特性を有する、少なくとも一のグラフト化パラ-アミノベンザルマロン酸塩を有する、水溶性の s-トリアジン誘導体の新規のクラスを見出した。これらの化合物は、化粧品組成物に導入することができる。それらは、水性媒体における良好な溶解性と良好な光安定性を示し、満足のいく化粧品特性も示す。

40

【0006】

本発明の主題の一つは、後に詳細に記載する、以下の式 (1) に相当する、少なくとも一のグラフト化パラ-アミノベンザルマロン酸塩を有する、s-トリアジンから誘導される新規の水溶性化合物にある。

同様に、本発明は、化粧品的に許容可能な媒体に、式 (1) の化合物を少なくとも一含有せしめてなる、ケラチン物質を光保護することを意図した化粧品又は皮膚組成物に関する

50

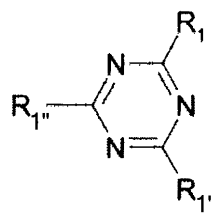
。

さらなる主題事項は、本明細書を読むことにより明らかになるであろう。

【0007】

本発明の化合物は、次の一般式(1)：

【化1】



10

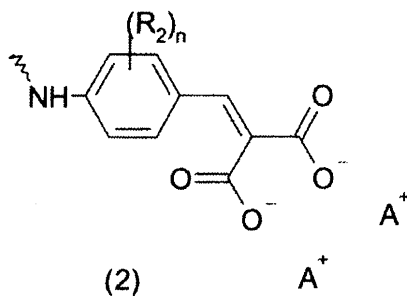
(1)

{上式中：

R_1 、 $R_{1'}$ 及び $R_{1''}$ は同一又は異なっており：

(i) 次の式：

【化2】



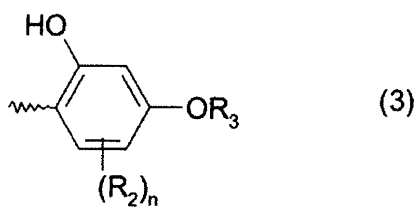
20

(2)

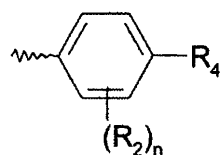
A^+

A^+

30

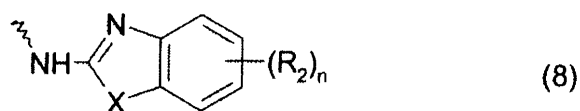
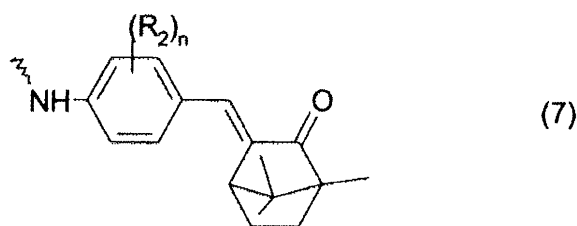
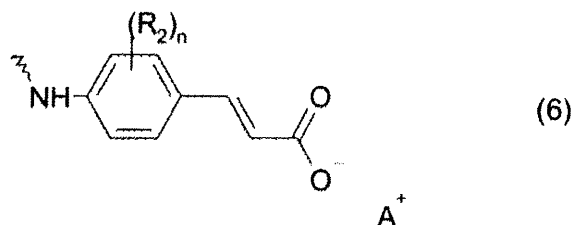
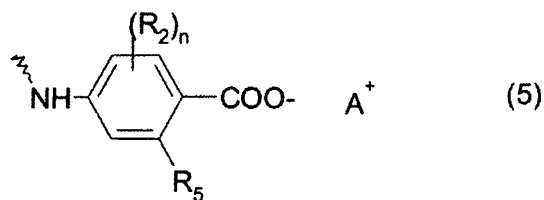


(3)



(4)

40



[上式中：

R_2 は直鎖状又は分枝状の $C_1 - C_8$ アルキル基を表し；

n は 0、1 又は 2 であり；

A 基は同一又は異なっており、水素；ナトリウム又はカリウム等のアルカリ金属カチオン；アンモニウム基； $C_1 - C_{20}$ モノ-、ジ-又はトリアルキルアンモニウム基； $C_2 - C_{20}$ モノ-、ジ-又はトリアルカノールアンモニウム基；又は $C_5 - C_8$ 第 4 級窒素含有複素環基を表し；

R_3 は一又は複数の酸素原子、ケイ素原子又はトリシロキサン基を含有可能な、直鎖状又は分枝状の $C_1 - C_{20}$ アルキル基又は直鎖状又は分枝状の $C_2 - C_{20}$ アルケニル基を表し；

R_4 は一又は複数の酸素原子、ケイ素原子又はトリシロキサン基を含有可能な、直鎖状又は分枝状の $C_1 - C_{20}$ アルキル基、直鎖状又は分枝状の $C_2 - C_{20}$ アルケニル基又は直鎖状又は分枝状の $C_1 - C_{20}$ アルコキシ基を表し；

R_5 は水素又は OH を表し；

X は O、S 又は NR_6 を表し、ここで R_6 は H 又は直鎖状又は分枝状の $C_1 - C_4$ アルキル基を表す]

の一つの発色団基を表し、

但し、 R_1 、 R_1' 及び R_1'' 基の少なくとも一は、式 (2) の発色団基を示し、 R_1 、 R_1' 及び R_1'' の一を超えない基は、式 (3) の発色団基を示し；

又は上述した R_1 、 R_1' 及び R_1'' は

(i) OH；一又は複数の酸素原子、ケイ素原子又はトリシロキサン基を含有可能な、直

10

20

30

40

50

鎖状又は分枝状の $C_{1}-C_{20}$ アルコキシ基、又は直鎖状又は分枝状の $C_{1}-C_{20}$ モノ-又はジアルキルアミノ基を表す}

である。

【0008】

上述した式(I)において、アルキル基は、特にメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-アミル、イソアミル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、2-エチルヘキシル及び*tert*-オクチル基から選択され得る。特に好ましいアルキル基はメチル基である。

上述した式(I)において、アルコキシ基は、特にメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ及びイソブトキシ基から選択され得る。特に好ましいアルコキシ基はメトキシ基である。

10

上述した式(I)において、アルケニル基は、特にエチレン、プロピレン及びブテン基から選択され得る。

上述した式(I)において、 $C_{1}-C_{20}$ モノ-、ジ-又はトリアルキルアンモニウム基は、モノ-、ジ-及びトリメチルアンモニウム、及びモノ-、ジ-及びトリエチルアンモニウムから選択され得る。

上述した式(I)において、 $C_{2}-C_{20}$ モノ-、ジ-又はトリアルカノールアンモニウム基は、モノ-、ジ-及びトリエタノールアンモニウムから選択され得る。

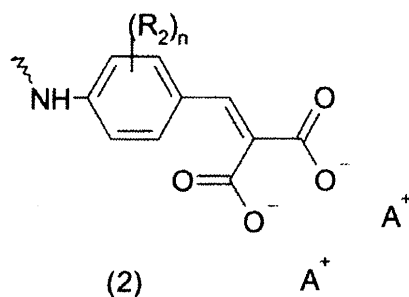
上述した式(I)において、第4級複素環基は、ピペリジニウム、モルホリニウム、ピロリジニウム及びピロリニウムから選択され得る。

20

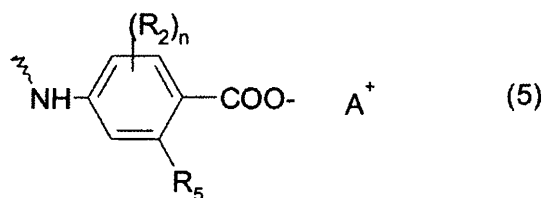
【0009】

式(I)の化合物としては、特に R_1 、 R_1' 及び R_1'' が同一又は異なっており、
(i) 次の式：

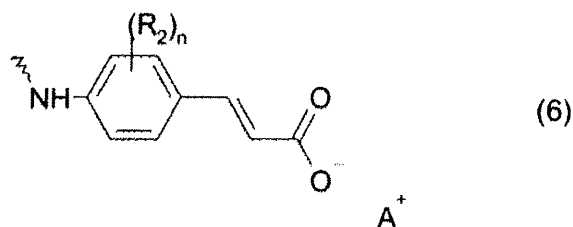
【化3】



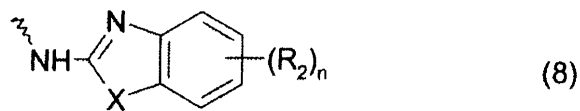
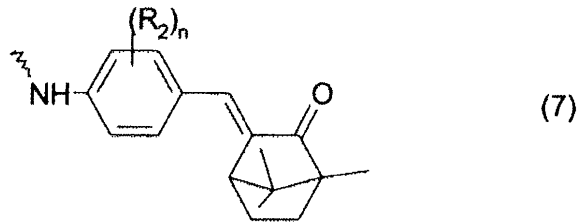
30



40



50



10

[上式中：

AはNa、K又はトリエタノールアミンを示し；

n = 0；及び

R₅は水素又はOHを示す]

の発色団；又は

(i i) OH基；C₁-C₄アルコキシ基；特にメトキシ又はブトキシ；又はC₁-C₄ジアルキルアミノ基、特にジメチルアミノ；

20

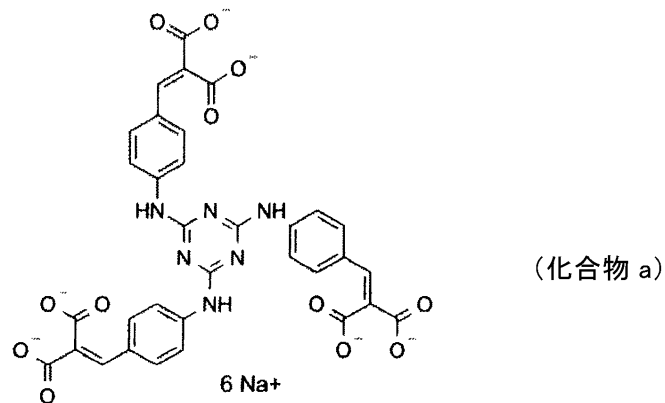
のいずれかを示す、

ものを挙げることができる。

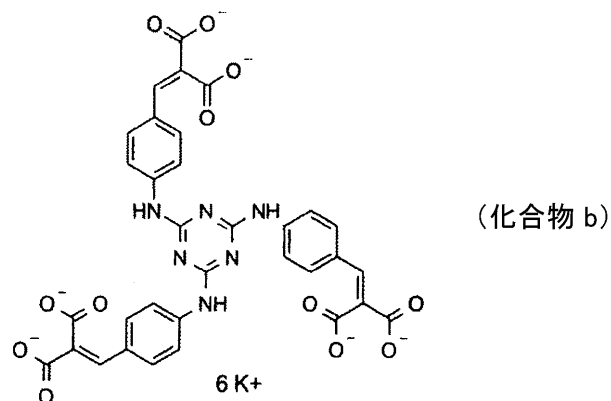
【0010】

式(I)の化合物としては、特に次の化合物：

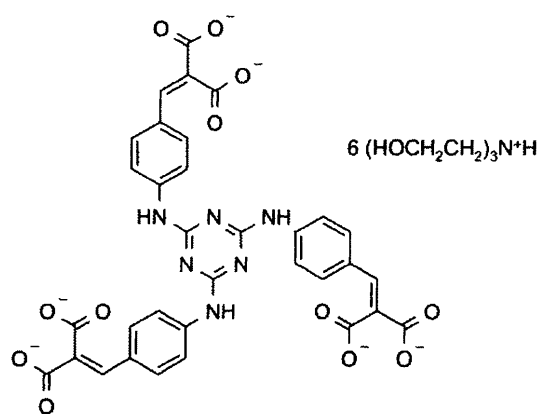
【化4】



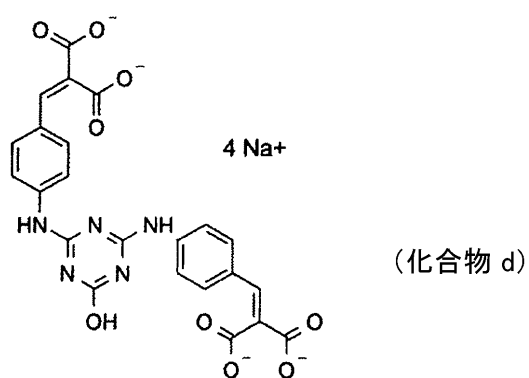
30



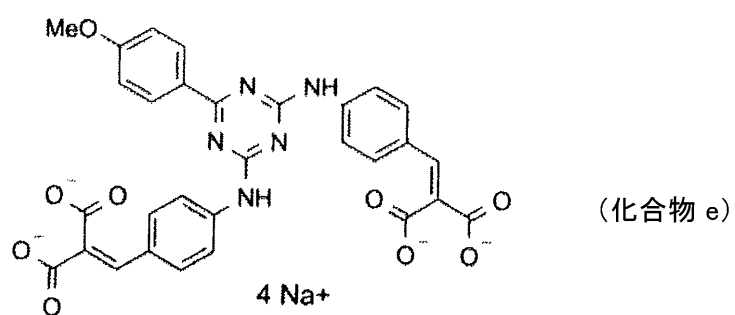
40



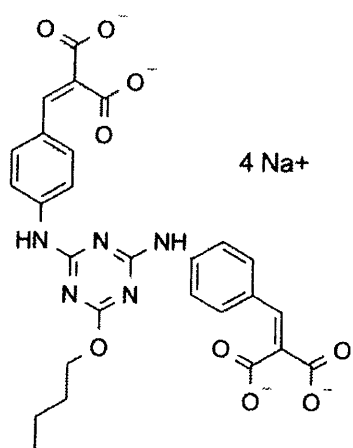
10



20

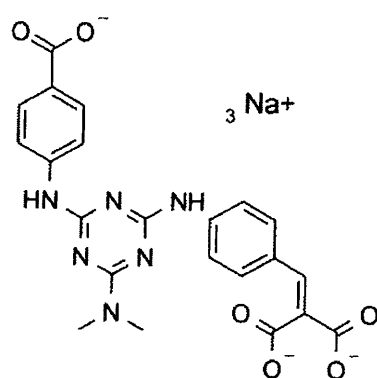


30



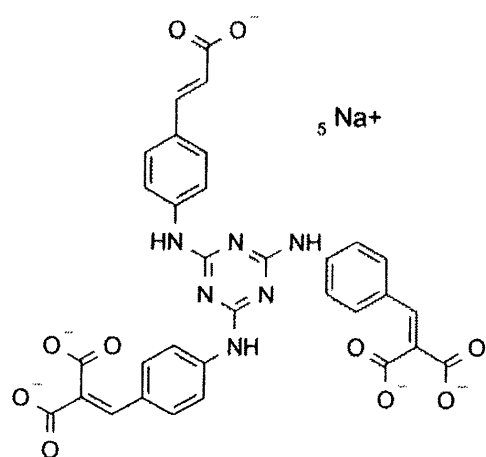
(化合物 f)

10



(化合物 g)

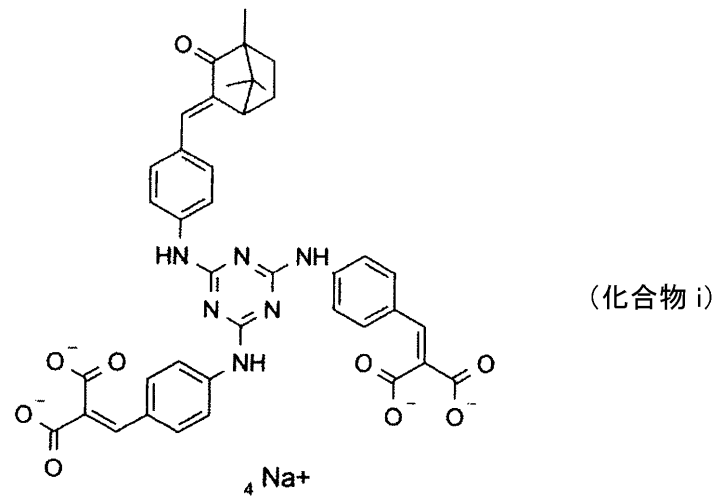
20



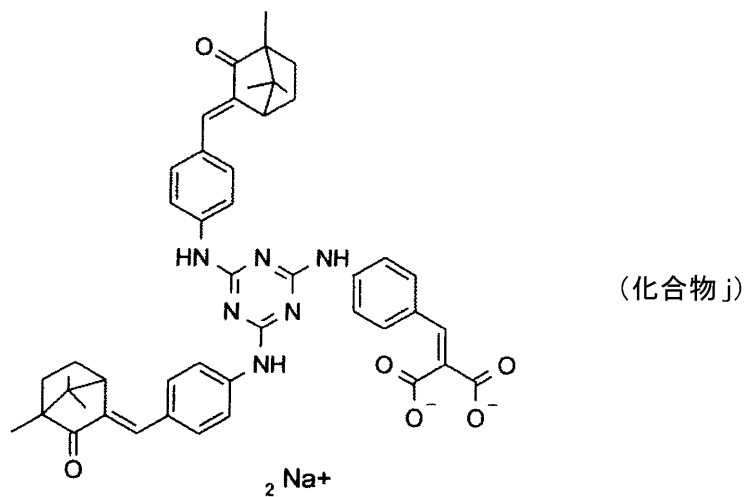
(化合物 h)

30

40



10



20

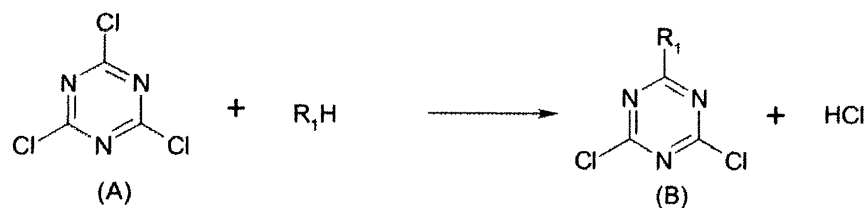
から選択されるものを挙げることができる。

30

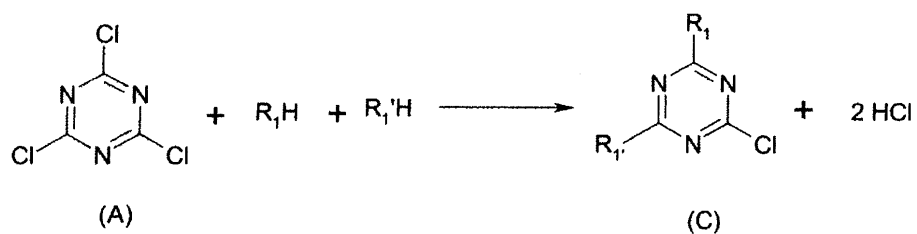
【0011】

式(I)の誘導体は、以下の反応概略式(経路A)により得ることができる：R₁、R₁'及びR₁''基の一又は二が式(2)と異なる場合、これらの基は、米国特許第4617390号(パラ-アミノベンゾアート基)、欧州特許第507692号(パラ-アミノベンジリデンシウノウ基)又は欧州特許第841341号(種々の基)と同様の方法のようにして、まずs-トリアジンにグラフトされるもので、最初に化合物R₁H、次いで化合物R₁'Hを、反応式(I)：

【化5】



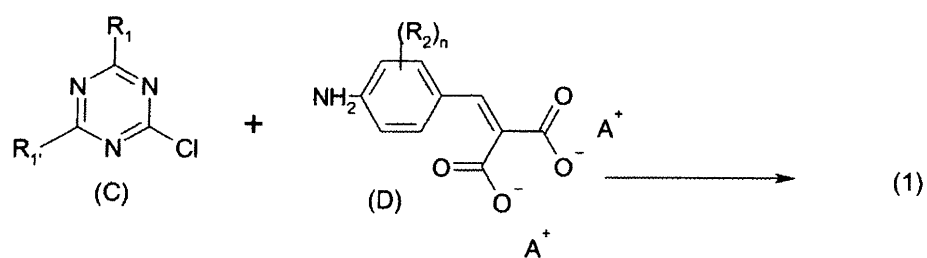
40



に従い、式(A)の2,4,6-トリクロロ-s-トリアジンと反応させ、ついで反応式(II)に従い、式(D)のアミノベンザルマロネート化合物を縮合させて、s-トリアジン(B)又は(C)に一又は二の式(2)の基をグラフトさせることによって式(1)の誘導体を得られ、
ここで式(1)の化合物が式(2)の基を一つ有しているならば、次の式：

10

【化6】

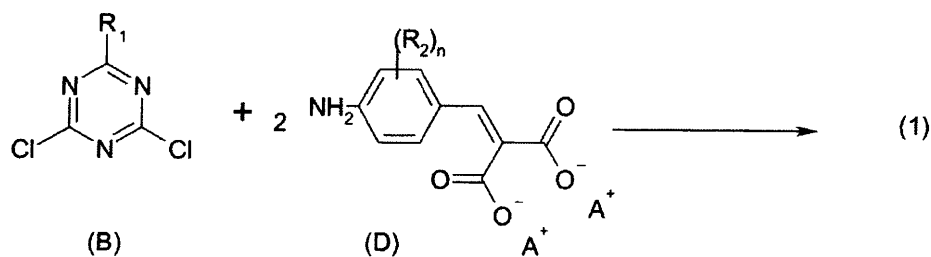


20

のようになり、また

式(1)の化合物が式(2)の基を二つ有しているならば、次の式：

【化7】



30

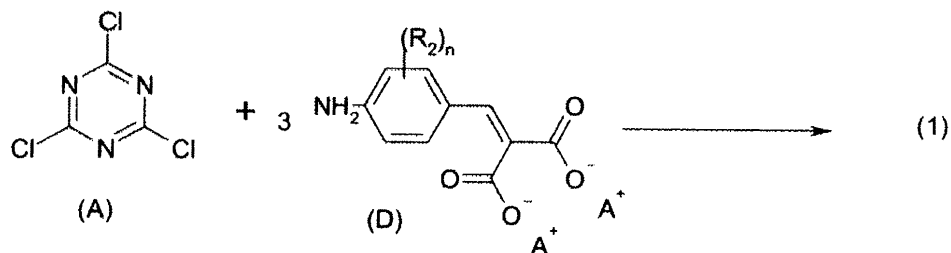
のようになり、

上述した式において、 R_1 、 R_1' 、 R_2 、 n 及び A は、式(I)で上述した同様の意味を有する。

【0012】

式(2)の基を三つ有する式(1)の化合物は、次の反応式(III)：

【化8】



40

により得ることができる。

【0013】

50

さらに本発明は、s-トリアジンにグラフトさせたベンザルマロン酸誘導体の塩を得るための新規な合成経路を提供するものであり、それは上述した式(A)、(B)又は(C)のモノ-、ジ-又はトリ塩素化されたs-トリアジン化合物と、上述した式(D)のアミノベンザルマロナート化合物とを反応させることからなる。

この合成は、一般的に反応中の調節されたpHが9.5を超えない、特に9.0未満のレベルにあり、+5℃-120℃、特に+5℃-85℃の温度で、有機共溶媒の有無、均質な水性媒体又は懸濁液においてなされる。

使用可能な有機共溶媒には、アセトン、THF及びトルエンが含まれる。

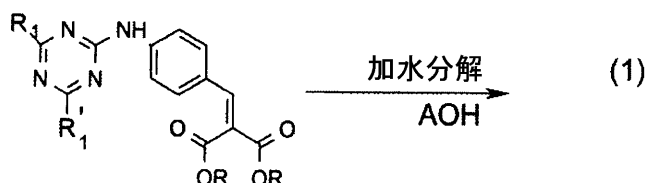
使用可能な塩基性剤には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム及び重炭酸ナトリウムが含まれる。

10

【0014】

また、本発明の式(I)の化合物は、他の合成経路(経路B)によっても得ることができ、それは、式(1)の化合物に相当するエステルを合成し、例えばアルコール性の水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムの存在下でこれらのエステルを加水分解することにより、式(1)の化合物を得、次の反応式(IV)：

【化9】



20

に従い、それぞれ式(1)のナトリウム又はカリウム塩を得ることからなる。

エステル官能性出発物質の合成は、例えば欧州特許第0507691号に記載されており；ナトリウム又はカリウム塩以外の塩を得るためには、pH2まで濃塩酸を添加し、酸の形態のものを単離し、ついで、例えばアミンを用いて、それを適切な塩の形態に転換し、例えば対応するアンモニウム塩を得るといったように、酸の形態の物質を介して進行させる必要がある。

【0015】

30

式(I)の化合物は、組成物の全重量に対して0.01重量%~20重量%、好ましくは0.1重量%~10重量%の割合で、本発明の組成物に一般的に存在する。

【0016】

また本発明の組成物は、水溶性又は脂溶性又は一般的に使用されている化粧品用溶媒に不溶であり、UV-A及び/又はUV-Bに活性のある、他の補足的な有機又は無機のUV遮蔽剤をさらに含有してよい。

補足的な有機遮蔽剤は、特にアントラニレート類；ケイ皮酸誘導体；ジベンゾイルメタン誘導体；サリチル酸誘導体；ショウノウ誘導体；トリアジン誘導体、例えば米国特許第4367390号、欧州特許出願第863145号、欧州特許出願第517104号、欧州特許出願第570838号、欧州特許出願第796851号、欧州特許出願第775698号、欧州特許出願第878469号、欧州特許出願第933376号、欧州特許出願第507691号、欧州特許出願第507692号、欧州特許出願第790243号、欧州特許出願第944624号に記載されているもの；ベンゾフェノン誘導体；β,β-ジフェニルアクリレート誘導体；ベンゾトリアゾール誘導体；ベンザルマロナート誘導体；ベンゾイミダゾール誘導体；イミダゾリン類；ビス-ベンザゾリル誘導体、例えば欧州特許第669323号及び米国特許第2463264号に記載されているもの；p-アミノ安息香酸(PABA)誘導体；米国特許第5237071号、米国特許第5166355号、英国特許出願第2303549号、独国特許出願第19726184号及び欧州特許出願第893119号に記載されているメチレンビス(ヒドロキシフェニルベンゾトリアゾール)誘導体；欧州特許出願第0832642号、欧州特許出願第1027883号、欧州

40

50

特許出願第1300137号及び独国特許出願第10162844号に記載されているベンゾオキサゾール誘導体；遮蔽ポリマー及び遮蔽シリコン類、特に国際公開第93/04665号に記載されているもの； α -アルキルスチレンから誘導される二量体、例えば独国特許出願第19855649号に記載されているもの；欧州特許出願第0967200号、独国特許出願第19746654号、独国特許出願第19755649号、欧州特許出願公開第1008586号、欧州特許出願第1133980号及び欧州特許第1133981号に記載されているような4,4-ジアリールブタジエン類；及びそれらの混合物から選択される。

【0017】

補足的な有機遮蔽剤の例としては、INCI名で以下に示すものが挙げられる：

10

パラ-アミノ安息香酸誘導体：

PABA、

エチルPABA、

エチルジヒドロキシプロピルPABA、

特にISP社からエスカロール(Escalol)507の名称で販売されているエチルヘキシルジメチルPABA、

グリセリルPABA、

BASF社からユビヌルP25の名称で販売されているPEG-25-PABA。

【0018】

サリチル酸誘導体：

20

ロナ(Rona)/EMインダストリーズからユーソレックス(Eusolex)HMSの名称で販売されているホモサレート(homosalate)、

ハーマン・アンド・レイマー社(Haarmann and Reimer)からネオ・ヘリオパン(Neo Heliopan)OSの名称で販売されている安息香酸エチルヘキシル、

スケル社(Scher)からディプサル(Dipsal)の名称で販売されている安息香酸ジプロピレングリコール、

ハーマン・アンド・レイマー社からネオ・ヘリオパンTSの名称で販売されている安息香酸TEA。

ジベンゾイルメタン誘導体：

特にホフマン・ラ・ロシェ社(Hoffmann LaRoche)からパルソール(Parsol)1789の商品名で販売されているブチルメトキシジベンゾイルメタン、

30

イソプロピルジベンゾイルメタン。

ケイ皮酸誘導体：

特にホフマン・ラ・ロシェ社からパルソールMCXの商品名で販売されているメトキシケイ皮酸エチルヘキシル、

メトキシケイ皮酸イソプロピル、

ハーマン・アンド・レイマー社からネオ・ヘリオパンE1000の商品名で販売されているメトキシケイ皮酸イソアミル、

シノキサート、メトキシケイ皮酸DEA、メチルケイ皮酸ジイソプロピル、

グリセリルエチルヘキサノアートジメトキシシンナマート。

40

【0019】

β , β -ジフェニルアクリレート誘導体：

特にBASF社からユビヌルN539の商品名で販売されているオクトクリレン(Octocrylene)、

特にBASF社からユビヌルN35の商品名で販売されているエトクリレン(Etocrylene)。

ベンゾフェノン誘導体：

BASF社からユビヌル400の商品名で販売されているベンゾフェノン-1、

BASF社からユビヌルD50の商品名で販売されているベンゾフェノン-2、

BASF社からユビヌルM40の商品名で販売されているベンゾフェノン-3又はオキシ

50

ベンゾン、
B A S F社からユビヌルM S 4 0の商品名で販売されているベンゾフェノン-4、
ベンゾフェノン-5、
ノルクアイ社(Norquay)からヘリソープ(Helisorb) 1 1の商品名で販売されているベンゾ
フェノン-6、
アメリカン・シアナミド社(American Cyanamid)からスペクトラ-ソープ(Spectra-Sorb) U
V-2 4の商品名で販売されているベンゾフェノン-8、
B A S F社からユビヌルD S - 4 9の商品名で販売されているベンゾフェノン-9、
ベンゾフェノン-1 2、
安息香酸 2-(4-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシベンゾイル) n-ヘキシル。

10

【0020】

ベンジリデンショウノウ誘導体：

シメックス社(Chimex)からメキゾリル(Mexoryl) S Dの名称で製造されている3-ベンジリ
デンショウノウ、
メルク社(Merck)からユーソレックス 6 3 0 0の名称で販売されている4-メチルベンジリ
デンショウノウ、
シメックス社からメキゾリル S Lの名称で製造されているベンジリデンショウノウスルホ
ン酸、
シメックス社からメキゾリル S Oの名称で製造されているメト硫酸ショウノウベンザルコ
ニウム、
シメックス社からメキゾリル S Xの名称で製造されているテレフタリリデンジショウノウ
スルホン酸、
シメックス社からメキゾリル S Wの名称で製造されているポリアクリルアミドメチルベン
ジリデンショウノウ。

20

フェニルベンゾイミダゾール誘導体：

特にメルク社からユーソレックス 2 3 2の商品名で販売されているフェニルベンゾイミダ
ゾールスルホン酸、
ハーマン・アンド・レイマー社からネオ・ヘリオパン A Pの商品名で販売されているフェ
ニルジベンゾイミダゾールテトラスルホン酸二ナトリウム。

30

【0021】

トリアジン誘導体：

チバ・ガイギー社(Ciba Geigy)からチノソープ Sの商品名で販売されているアニソトリア
ジン、
特にB A S F社からユビヌル T 1 5 0の商品名で販売されているエチルヘキシルトリアゾ
ン、
2, 4, 6-トリス(ジイソブチル-4'-アミノベンザルマロナート)-s-トリアジン、
シグマ 3 V社(Sigma 3V)からユバソープ(Uvasorb) H e bの商品名で販売されているジエ
チルヘキシルブタミドトリアゾン。

フェニルベンゾトリアゾール誘導体：

ローディア・シミー社(Rhodia Chimie)からシラトリゾール(Silatrizole)の名称で販売さ
れているドロメトリゾール(Drometrizole)トリシロキサン、
チバ・スペシャリティ・ケミカルズ社からチノソープ Mの商品名で水性分散液中に微粒
化形態のものとして、もしくはフェアマウント・ケミカル社(Fairmount Chemical)からミ
キシム(Mixxim) B B / 1 0 0の商品名で固体形態のものとして販売されているメチレンピ
ス-ベンゾトリアゾリル-テトラメチルブチルフェノール。

40

【0022】

アントラニル誘導体：

ハーマン・アンド・レイマー社からネオ・ヘリオパン M Aの商品名で販売されているアン
トラニル酸メンチル。

イミダゾリン誘導体：

50

エチルヘキシルジメトキシベンジリデンジオキソイミダゾリンプロピオナート。

ベンザルマロナート誘導体：

ホフマン・ラ・ロシェ社からパルソール S L X の商品名で販売されているポリシリコーン-15 のようなベンザルマロナート官能基を有するポリオルガノシロキサン。

4,4-ジアリールブタジエン誘導体：

1,1-ジカルボキシ(2,2'-ジメチルプロピル)-4,4-ジフェニルブタジエン。

ベンゾオキサゾール誘導体：

シグマ 3 V 社からユバソープ K 2 A の名称で販売されている 2,4-ビス-[5-(ジメチルプロピル)ベンゾオキサゾール-2-イル-(4-フェニル)イミノ]-6-(2-エチルヘキシル)-イミノ-1,3,5-トリアジン、

及びそれらの混合物。

10

【0023】

好ましい補足的な有機 UV-遮蔽剤は：

サリチル酸エチルヘキシル、

メトキシケイ皮酸エチルヘキシル、

ブチルメトキシジベンゾイルメタン、

オクトクリレン、

フェニルベンゾイミダゾールスルホン酸、

ベンゾフェノン-3、

ベンゾフェノン-4、

ベンゾフェノン-5、

安息香酸 2-(4-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシベンゾイル)n-ヘキシル、

4-メチルベンジリデンショウノウ、

テレフタリリデンジショウノウスルホン酸、

フェニルジベンゾイミダゾールテトラスルホン酸二ナトリウム、

2,4,6-トリス(ジイソブチル-4'-アミノベンザルマロナート)-s-トリアジン、

アニソトリアジン、

エチルヘキシルトリアゾン、

ジエチルヘキシルブタミドトリアゾン、

メチレンビス-ベンゾトリアゾリル-テトラメチルブチルフェノール、

ドロメトリゾールトリシロキサン、

ポリシリコーン-15、

1,1-ジカルボキシ(2,2'-ジメチルプロピル)-4,4-ジフェニルブタジエン、

2,4-ビス-[5-(ジメチルプロピル)ベンゾオキサゾール-2-イル-(4-フェニル)イミノ]

-6-(2-エチルヘキシル)-イミノ-1,3,5-トリアジン、

及びそれらの混合物、

から選択される。

20

30

【0024】

補足的な無機遮蔽剤は、一般的に、被覆又は非被覆の金属酸化物の顔料、特にナノ顔料(一次粒子の平均粒径：一般的に、5 nm~100 nm、好ましくは10 nm~50 nm)、例えば、酸化チタン(アモルファス、又はルチル及び／又はアナターゼ型の結晶)、酸化鉄、酸化亜鉛、酸化ジルコニウム又は酸化セリウムのナノ顔料あり、これらは全てそれ自体よく知られている UV-光保護剤である。またアルミナ及び／又はステアリン酸アルミニウムは従来からのコーティング剤である。この種の被覆又は非被覆の金属酸化物のナノ顔料は、特に、欧州特許出願第 5 1 8 7 7 2 号及び欧州特許出願第 5 1 8 7 7 3 号に記載されている。

40

本発明の補足的な UV 遮蔽剤は、組成物の全重量に対して、0.01 重量%~20 重量%、好ましくは組成物の全重量に対して 0.1 重量%~10 重量%の範囲の割合で本発明の組成物に存在する。

【0025】

50

また、本発明の化粧品組成物は、皮膚を人工的にサンタン状態にする、及び／又は褐色にするための薬剤(自己サンタン剤)、例えばジヒドロキシアセトン(DHA)をさらに含有してもよい。

【0026】

また本発明の組成物は、特に、脂肪、有機溶媒、イオン性又は非イオン性の増粘剤、柔軟剤、湿潤剤、酸化防止剤、保湿剤、落屑剤、フリーラジカル捕捉剤、汚染防止剤、抗菌剤、抗炎症剤、脱色素剤、色素誘発剤(プロピグメンティング剤)、乳白剤、安定剤、エモリエント、シリコーン類、消泡剤、昆虫忌避剤、香料、防腐剤、アニオン性、カチオン性、非イオン性、双性イオン性及び両性の界面活性剤、サブスタンスPアンタゴニスト、サブスタンスCGRPアンタゴニスト、フィラー、顔料、ポリマー類、噴霧剤、アルカリ性又は酸性化剤、又は化粧品及び／又は皮膚科学の分野において通常使用されている任意の他の成分から選択される従来からの化粧品用アジュバントをさらに含有してもよい。

10

【0027】

脂肪は油又はロウ又はそれらの混合物からなり得る。油とは、室温で液状の化合物である。ロウとは、室温で固体又は実質的に固体であり、その融点が一般的に35℃を越える化合物である。

油としては、鉱物性油(パラフィン)；植物性油(スイートアルモンド油、マカダミア油、クロフサスグリ種油、ホホバ油)；合成油、例えばペルヒドロスクワレン；脂肪アルコール、脂肪酸又は脂肪エステル(例えばウィトコ社(Witco)からフィンソルブ(Finsolv)TNの商品名で販売されている安息香酸C₁₂-C₁₅アルコール、パルミチン酸オクチル、ラノリン酸イソプロピル、カプリン酸／カプリル酸のものを含むトリグリセリド、エトキシ化又はプロポキシ化された脂肪エーテル及びエステル；シリコーン油(シクロメチコン、ポリジメチルシロキサン又はPDMS)又はフルオロ油、及びポリアルキレン類を挙げることができる。

20

ロウ状化合物としては、パラフィン、カルナウバロウ、ミツロウ、及び硬化ヒマシ油を挙げることができる。

【0028】

有機溶媒としては、低級アルコール及びポリオールを挙げることができる。ポリオールは、グリコール類及びグリコールエーテル、例えば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、ジプロピレングリコール及びジエチレングリコールから選択され得る。

30

【0029】

増粘剤は、特に架橋したアクリルポリマー、例えばカーボマー(Carbomers)、アメルコール社(Amerchol)からビスコフォーブ(Viscophobe)DB1000の名称で販売されているポリアクリレート-3又はペミュレン(Pemulen)タイプの架橋したアクリレート／C₁₀-C₃₀アクリル酸アルキルのポリマー；ポリアクリルアミド類、例えばセピック社(SEPPI C)からセピゲル(Sepigel)305の名称で販売されている、ポリアクリルアミドC₁₃-C₁₄イソパラフィンとラウレス(laureth)-7のエマルジョン、AMP Sのホモポリマー又はコポリマー、例えばクラリアント社(Clariant)から販売されているホスタセリン(Hostacerin)AMP S、変性した又は未変性のセルロース類及びグアーガム、例えばヒドロキシプロピルグアーガム、メチルヒドロキシエチルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロース、キサンタンガム、エアロシル(Aerosil)タイプのナノメートルサイズのシリカ類から選択され得る。

40

【0030】

当業者であれば、本発明の化合物に本質的に付随する有利な特性が、意図する添加により損なわれないか、実質的に損なわれないように留意して、上述した任意の補足的な化合物又は化合物類及び／又はその量を選択するであろう。

【0031】

本発明の組成物は、当業者によく知られた技術、特に、水中油型又は油中水型のエマルジョンの調製を意図した技術により調製することができる。

50

この組成物は、特に、単一又は複合エマルジョン(O/W、W/O、O/W/O又はW/O/W)の形態、例えばクリーム又はミルク、ゲル又はクリームゲルの形態、ローション、油、パウダー又は棒状固形物の形態で存在してよく、また、適切なエアゾールとして包装されてもよく、フォーム又はスプレーの形態で存在してもよい。

好ましくは、本発明の組成物は、水中油型又は油中水型エマルジョンの形態である。

組成物がエマルジョンである場合、その水相は、公知の方法〔バンガム(Bangham)、スタンディッシュ(Standish)及びワトキンス(Watkins)、J. Mol. Biol. 13, 238(1965)、仏国特許第2315991号及び仏国特許第2416008号〕により調製される非イオン性の小胞体分散液を含有してもよい。

【0032】

本発明の化粧品組成物が、ヒトの表皮を手入れするために使用される場合、組成物は、脂肪又は溶媒に分散又は懸濁した形態、非イオン性の小胞体分散液の形態、又はエマルジョン、好ましくは水中油型エマルジョンの形態、例えばクリーム又はミルク、又は膏薬、ゲル、クリームゲル、サンオイル、スティック状固形物、パウダー、エアゾールフォーム又はスプレーの形態であってもよい。

本発明の化粧品組成物がヘアケアに使用される場合、それは、シャンプー、ローション、ゲル、エマルジョン又は非イオン性の小胞体分散液の形態であってもよく、また、例えばすすがれる組成物、シャンプーの前又は後、染色又は脱色の前又は後、パーマネントウェーブ又は毛髪のストレート化の前、処理中又は処理後に適用される組成物、スタイリング又はトリートメント用のローション又はゲル、ブラッシング又はセット用のローション又はゲル、パーマネントウェーブ、ストレート化のための組成物、又は毛髪の染色又は脱色のための組成物を構成し得る。

組成物が、爪、唇、まつげ、眉毛又は皮膚用のメイクアップ製品、例えば、表皮用トリートメントクリーム、ファンデーション、口紅、アイシャドウ、ほほ紅、マスカラ又はアイライナーと称されるライナーとして使用される場合、それは、固体状又はペースト状、無水又は水性の形態、例えば水中油型又は油中水型のエマルジョン、非イオン性の小胞体分散液又は懸濁液であってもよい。

【0033】

指針として、水中油型エマルジョン型のビヒクルを含有する本発明の抗日光組成物において、水相(特に親水性の遮蔽剤を含有する)は、全組成物に対して、一般的に50重量%~95重量%、好ましくは70重量%~90重量%、油相(特に親油性の遮蔽剤を含有する)は、全組成物に対して、5重量%~50重量%、好ましくは10重量%~30重量%、(共)乳化剤(類)は、全組成物に対して、0.5重量%~20重量%、好ましくは2重量%~10重量%である。

【0034】

また本発明は、UV線遮蔽剤としての、化粧品又は皮膚組成物における上述した式(I)の化合物の使用を提供するものである。

さらに本発明は、UV線により引き起こされる皮膚の色調変化をコントロールする薬剤としての、化粧品組成物における上述した式(I)の化合物の使用を提供するものである。

またさらに本発明は、ガラス又はプラスチック等の合成ポリマー、特にメガネレンズ又はコンタクトレンズのための光安定化剤としての、上述した式(I)の化合物の使用を提供するものである。

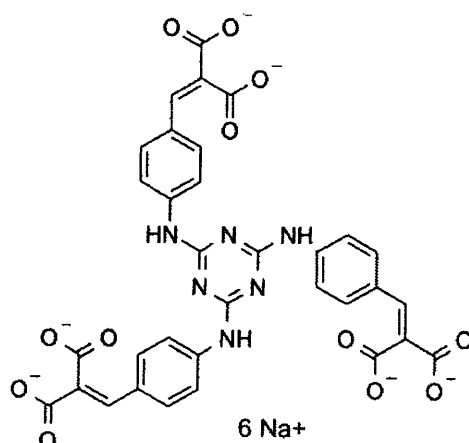
【実施例】

【0035】

特に本発明を例証するものであって、制限するものではない実施例を、以下に付与する。

実施例1：経路Aによる2-(4-{4,6-ビス[4-(2,2-ジカルボキシビニル)フェニルアミノ]}-1,3,5]トリアジン-2-イルアミノ}ベンジリデン)マロン酸六ナトリウム塩の調製：

【化 10】



10

第1工程：2-(4-アミノベンジリデン)マロン酸二ナトリウム塩の調製：

温度計、機械式攪拌機及び凝縮器を具備する反応器に、ピペリジン(206.6g、2.42mol)を入れる。この最初の投入物を40℃まで加熱する。70℃を超えないよう、15分以上かけて、マロン酸を少しずつ入れる(83.4g、0.8mol)。得られた粘性のあるペーストを70℃に保持し、p-アミノベンズアルデヒドを15分以上かけて、少しずつ入れる(97g、0.8mol)。粘性のある混合物を90℃で攪拌し、粘度をモニターする。粘度が増加した時(1時間15分後)に、イソプロピルアルコールを入れる。200mlのイソプロピルアルコールを2時間50分以上かけて入れる。混合物を冷却し、濾過する。得られた沈殿物を最小量のイソプロピルアルコールで洗浄する。真空下、P₂O₅上で乾燥させたところ、黄色のパウダー形態をした210g(収率：70%)の2-(4-アミノベンジリデン)マロン酸二ピペリジニウム塩が得られた。続いて、水酸化ナトリウム(35%強度の水酸化ナトリウム水溶液を200ml、1.75mol)を、攪拌し続けながら、90℃-70℃の温度で、15分以上かけて入れる。混合物を40℃まで冷却し、700mlのエタノールを添加し、反応混合物を濾過する。固形物を少なくとも500mlの水に溶解させ、濾過する。これにより約5gの残渣が得られ、これを廃棄する。濾液をその容量の半分まで濃縮し、95°のエタノールを700ml添加し、生成物を放置して結晶化させる。濾過し、真空下、P₂O₅上で乾燥させたところ、黄色のパウダー形態をした140g(収率：70%)の2-(4-アミノベンジリデン)マロン酸二ナトリウム塩が得られ、これを次の工程に使用する。

20

30

【0036】

第2工程：2-(4-{4,6-ビス[4-(2,2-ジカルボキシビニル)フェニルアミノ][1,3,5]トリアジン-2-イルアミノ}ベンジリデン)マロン酸の調製：

温度計、pH測定システム、機械式攪拌機、凝縮器及び滴定漏斗を具備する反応器において、先の工程で得られた誘導体(108g、0.43mol)を300mlの水に溶解させ、+5℃に保持する。+5℃未満の温度で、350mlのアセトンに塩化シアヌル(18.4g、塩素当量0.3)を溶解させた溶液を添加する。導入に続き、pHは約7にすべきである。反応混合物を95℃まで加熱できるように、不均質な混合物をゆっくりと加熱し、アセトンを蒸留する。濃縮した水酸化ナトリウム溶液を使用し、pHを調節して9で保持する。混合物を2時間加熱する。冷却後、濃塩酸を使用し、液体をpH1に酸性化する。わずかにオレンジがかった沈殿物が形成され、濾過により単離する。得られた固形物を水に再度分散させ、濾過する。濾過し、真空下、P₂O₅上で乾燥させたところ、実施例1の酸誘導体のオレンジ色のパウダーが56.6g得られた(収率：81%)：

40

UV(エタノール) $\lambda_{max} = 348 \text{ nm}$ $\epsilon_{max} = 64820$ $E_{1\%} = 930$

【0037】

第3工程：実施例1の誘導体の調製：

50

先の工程の誘導体(5 g、0.0072 mol)を19.9 mlの水に懸濁させる。35%強度の水酸化ナトリウム水溶液(4.9 g、0.043 mol)を、攪拌しつつ、そこに添加する。これにより、褐色で20%の活性物質(ナトリウム塩)を含有する水溶液の形態で、実施例1の誘導体のナトリウム塩が得られた：

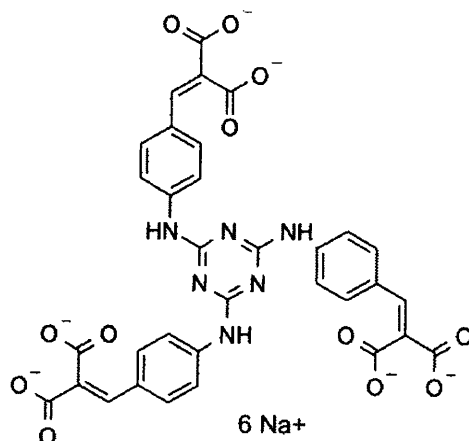
UV(水) $\lambda_{\text{max}} = 323 \text{ nm}$ $\epsilon_{\text{max}} = 86428$ $E_{1\%} = 1043$

【0038】

実施例2：経路Bによる2-(4-{4,6-ビス[4-(2,2-ジカルボキシビニル)フェニルアミノ]-[1,3,5]トリアジン-2-イルアミノ}ベンジリデン)マロン酸六ナトリウム塩の調製

【化11】

10



20

第1工程：2-(4-{4,6-ビス(4-(2,2-ジカルボキシビニル)フェニルアミノ)-[1,3,5]トリアジン-2-イルアミノ}ベンジリデン)マロン酸の調製：

2,4,6-トリス(ジイソブチル-4'-アミノベンザルマロナート)-s-トリアジン(EP507691B1の実施例1)(10.3 g、0.01 mol)を150 mlのイソプロパノールに溶解する。50 mlのイソプロパノールに過度の水酸化カリウム(7.8 g、0.12 mol)を溶解させた溶液を添加する。混合物を2時間還流する。不溶性の生成物が形成される。濾過し、得られた沈殿物をイソプロパノールで洗浄する。固形物を50 mlの水に溶解する。攪拌しつつ、濃塩酸でpHを1に調節する。得られた固形物を濾過して単離し、水で洗浄し、ついで乾燥させる。これにより、黄色のパウダーの形態で、実施例2の酸誘導体が5.2 g(収率：67%)得られた。

30

【0039】

第2工程：実施例2の誘導体の調製：

先の工程の誘導体(5 g、0.0072 mol)を19.9 mlの水に懸濁させる。35%強度の水酸化ナトリウム水溶液(4.9 g、0.043 mol)を、攪拌しつつ添加する。これにより、淡い褐色で20%の活性物質(ナトリウム塩)を含有する水溶液の形態で、実施例1の誘導体のナトリウム塩が得られた：

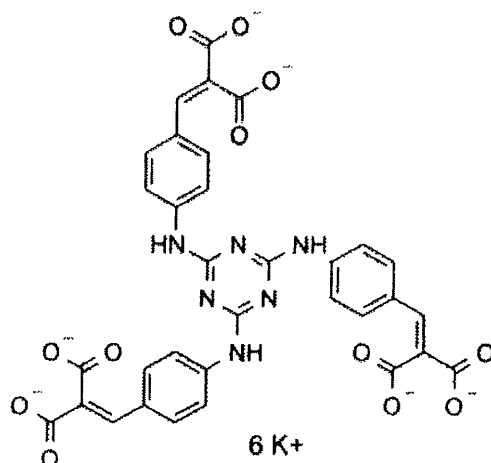
40

UV(水) $\lambda_{\text{max}} = 323 \text{ nm}$ $\epsilon_{\text{max}} = 87820$ $E_{1\%} = 1060$

【0040】

実施例3：経路Bによる2-(4-{4,6-ビス[4-(2,2-ジカルボキシビニル)フェニルアミノ]-[1,3,5]トリアジン-2-イルアミノ}ベンジリデン)マロン酸六カリウム塩の調製：

【化 1 2】



10

2, 4, 6 - トリス(ジイソブチル-4'-アミノベンザルマロナート)-s-トリアジン(EP507691B1の実施例1)(10.3 g、0.01 mol)を150 ml のイソプロパノールに溶解する。50 ml のイソプロパノールに過度の水酸化カリウム(7.8 g、0.12 mol)を溶解させた溶液を添加する。混合物を2時間還流する。不溶性の生成物が形成される。濾過して単離し、得られた沈殿物を豊富なイソプロパノールで洗浄する。真空下、 P_2O_5 上で乾燥させたところ、空气中で黄色に戻る、赤煉瓦色の固形物の形態の実施例3の誘導体が9.2 g 得られた(収率: 100%):

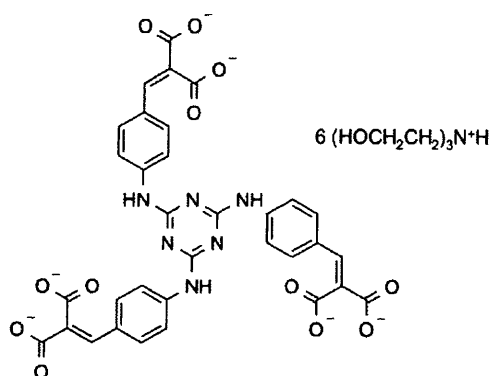
20

UV(水) $\lambda_{max} = 324 \text{ nm}$ $\epsilon_{max} = 66600$ $E_{1\%} = 720$

【0041】

実施例4: 経路Aによる2-(4-{4,6-ビス[4-(2,2-ジカルボキシビニル)フェニルアミノ]-[1,3,5]トリアジン-2-イルアミノ}ベンジリデン)マロン酸ヘキサトリエタノールアミン塩の調製:

【化 1 3】



30

実施例1の第2工程で得られた誘導体(5 g、0.0072 mol)を26.6 ml の水に懸濁させる。攪拌しつつ、トリエタノールアミン(6.4 g、0.043 mol)を添加する。これにより、淡い褐色で30%の活性物質(トリエタノールアミン塩)を含有する水溶液の形態で、実施例4の誘導体のトリエタノールアミン塩が得られた(pH 7.3):

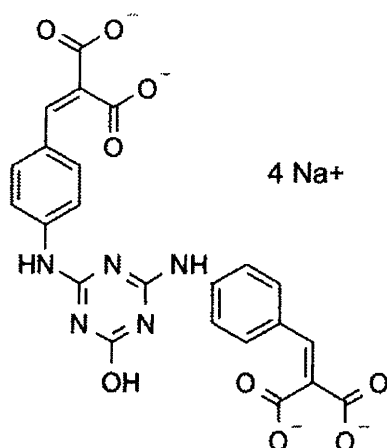
UV(水) $\lambda_{max} = 322 \text{ nm}$ $\epsilon_{max} = 83250$ $E_{1\%} = 523$

【0042】

実施例5: 経路Aによる2-(4-{4-[4-(2,2-ジカルボキシビニル)フェニルアミノ]-6-ヒドロキシ-[1,3,5]トリアジン-2-イルアミノ}ベンジリデン)マロン酸四ナトリウム塩の調製:

50

【化 1 4】



10

第 1 工程：2-(4-アミノベンジリデン)マロン酸二カリウム塩の調製：

実施例 1 の第 1 工程で得られた 2-(4-アミノベンジリデン)マロン酸のジピペリジニウム塩(210 g)を、攪拌し続けながら、90℃-70℃の温度で15分以上かけて、200 ml の 96%エタノールに85%の水酸化カリウム(114 g、1.75 mol)を溶解させた溶液に添加する。

20

混合物を40℃まで冷却し、700 ml の 96%エタノールを添加し、反応混合物を濾過する。固形物を少なくとも500 ml の水に溶解させ、濾過する。濾液をその容量の半分まで濃縮し、500 ml のイソプロパノール添加し、生成物を結晶化させる。

濾過し、真空下、P₂O₅上で乾燥させたところ、淡黄色のパウダー形態をした205 g(収率：90%)の2-(4-アミノベンジリデン)マロン酸二カリウム塩が得られ、これを次の工程に使用する。

【0043】

第 2 工程：2-(4-{4-クロロ-6-[4-(2,2-ジカルボキシビニル)フェニルアミノ][1,3,5]トリアジン-2-イルアミノ}ベンジリデン)マロン酸の調製：

温度計、pH測定システム、機械式攪拌機、凝縮器及び滴定漏斗を具備する反応器において、先の工程で得られた誘導体(124.6 g、0.44 mol)を800 ml の水に溶解させ、+5℃に保持する。+5℃未満の温度で、700 ml のアセトンに塩化シアヌル(36.9 g、塩素当量0.2)が溶解した溶液を添加する。導入後、pHは約7にすべきである。反応混合物を95℃まで加熱できるように、不均質な混合物をゆっくりと加熱し、アセトンを蒸留する。水酸化カリウムを使用し、pHを調節して9で保持する。混合物を2時間加熱する。冷却後、濃塩酸を使用し、液体をpH1に酸性化する。微細なオレンジ-黄色の沈殿物が形成される。それを濾過により単離する。得られた固形物を水に再度分散させ、濾過する。濾過し、真空下、P₂O₅上で乾燥させたところ、オレンジ-赤色のパウダー形態をした2-(4-{4-クロロ-6-[4-(2,2-ジカルボキシビニル)フェニルアミノ][1,3,5]トリアジン-2-イルアミノ}ベンジリデン)マロン酸が91.3 g(収率：90%)得られた：

30

UV(NaOH 0.1 N) $\lambda_{max} = 320 \text{ nm}$ $\epsilon_{max} = 64960$ $E_{1\%} = 932$

【0044】

第 3 工程：2-(4-{4-[4-(2,2-ジカルボキシビニル)フェニルアミノ]-6-ヒドロキシ[1,3,5]トリアジン-2-イルアミノ}ベンジリデン)マロン酸の調製：

先の工程の誘導体(50 g、0.095 mol)を500 ml の水に懸濁させる。35%強度の水酸化ナトリウム水溶液を、攪拌しつつ、pHが12になるまで添加する。2時間攪拌しながら95℃で混合物を加熱し、ついで冷却する。濃塩酸を使用し、媒体をpH1に酸性化する。濾過して、大量の水で洗浄し、真空下、P₂O₅上で乾燥させたところ、

50

オレンジ-赤色のパウダー形態をした2-(4-{4-[4-(2,2-ジカルボキシビニル)フェニルアミノ]-6-ヒドロキシ[1,3,5]トリアジン-2-イルアミノ}ベンジリデン)マロン酸が52.4g(収率:100%)得られた:

UV(DMSO/エタノール) $\lambda_{max} = 336 \text{ nm}$ $\epsilon_{max} = 35070$ $E_{1\%} = 691$

【0045】

第4工程: 実施例5の誘導体の調製:

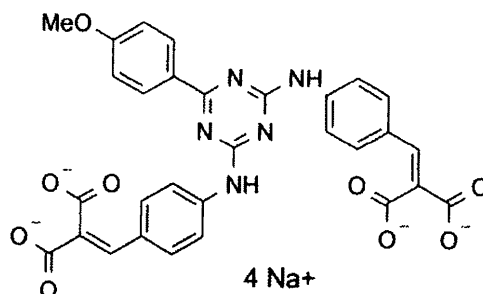
先の工程で得られた誘導体(10g、0.02mol)を43.8mlの水に懸濁させる。35%強度の水酸化ナトリウム(3.16g、0.079mol)を、攪拌しつつ添加する。これにより、淡褐色で20%の活性物質(ナトリウム塩)を含有する水溶液の形態で、
実施例5の誘導体のナトリウム塩が得られた:

UV(NaOH、0.1N) $\lambda_{max} = 322 \text{ nm}$ $\epsilon_{max} = 50700$ $E_{1\%} = 852$

【0046】

実施例6: 経路Aによる2-{4-[4-[4-(2,2-ジカルボキシビニル)フェニルアミノ]-6-(4-メトキシフェニル)[1,3,5]トリアジン-2-イルアミノ}ベンジリデン)マロン酸四ナトリウム塩の調製:

【化15】



第1工程: 2,4-ジクロロ-6-(4-メトキシフェニル)[1,3,5]トリアジンの調製:

1リットルの反応器に、窒素下にて、塩化シアヌル(36.9g、0.2mol)、ついで50mlのTHFを入れる。懸濁液を5-10℃まで冷却する。攪拌しつつ、10℃未満の温度で、THF(400ml、0.2mol)にパラ-メトキシフェニルマグネシウムを溶解させた0.5M溶液を、不活性ガス下で45分以上流す。反応混合物を一晩放置する。溶媒を、ロータリーエバポレータで蒸発させる。残渣を酸性化水に注ぐ。ジクロロメタンによる抽出に続き、有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させる。溶媒を蒸発させる。得られた粗固形物をイソプロパノールで粉碎し、濾過する。固形物を熱トルエンに溶解させる。同量のヘプタンを添加すると生成物が沈殿する。沈殿物を冷却し、濾過により単離して乾燥させる。これにより、ベージュ色のパウダー形態をした31.7g(収率:62%)の2,4-ジクロロ-6-(4-メトキシフェニル)[1,3,5]トリアジン(融点133-136℃)が得られ、これを次の工程に使用する。

【0047】

第2工程: 2-{4-[4-[4-(2,2-ジカルボキシビニル)フェニルアミノ]-6-(4-メトキシフェニル)[1,3,5]トリアジン-2-イルアミノ}ベンジリデン}マロン酸の調製:

2-(4-アミノベンジリデン)マロン酸二ナトリウム塩(実施例1の第1工程で得られたもの)(10.4g、0.04mol)を、50mlの水に溶解させる。100mlのアセトンに先の工程の誘導体(5.1g、0.02mol)を溶解させた溶液を40℃で添加する。濃縮された水酸化ナトリウム溶液を導入することにより、pHを12で保持する。温度が75℃になるまで、アセトンを蒸留する。実質的に媒体を均質になる。1時間後に反応を停止させ、媒体を冷却する。攪拌しつつ、濃塩酸でpHを1に調節する。得られた固形物を濾過して単離し、水で洗浄し、ついで乾燥させる。これにより、オレンジ-赤色の

固形物の形態で、実施例 6 の酸誘導体が 9.7 g (収率: 81%) 得られた:

UV(エタノール) $\lambda_{max} = 337 \text{ nm}$ $\epsilon_{max} = 47200$ $E_{1\%} = 790$
 $\lambda_{max} = 306 \text{ nm}$ $\epsilon_{max} = 37900$ $E_{1\%} = 634$
 (肩部)

【0048】

第 3 工程: 実施例 6 の誘導体の調製:

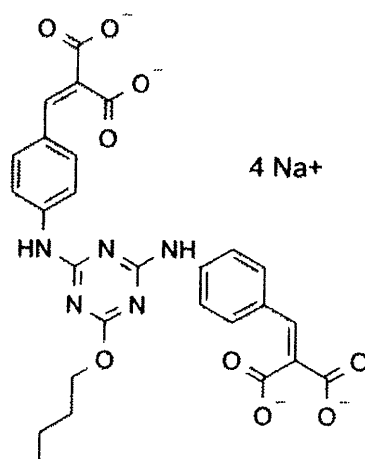
先の工程の誘導体 (5 g、0.0084 mol) を 22 ml の水に懸濁させる。35% 強度の水酸化ナトリウム水溶液 (1.35 g、0.0334 mol) を、攪拌しつつ添加する。これにより、褐色で 20% の活性物質を含有する水溶液の形態で、実施例 6 の誘導体のナトリウム塩が得られた (pH 9.5):

UV(水) $\lambda_{max} = 318 \text{ nm}$ $\epsilon_{max} = 45900$ $E_{1\%} = 768$

【0049】

実施例 7: 経路 A による 2-(4-{4-ブトキシ-6-[4-(2,2-ジカルボキシビニル)フェニルアミノ][1,3,5]トリアジン-2-イルアミノ}ベンジリデン)マロン酸四ナトリウム塩の調製:

【化 16】



第 1 工程: 2-(4-{4-ブトキシ-6-[4-(2,2-ジカルボキシビニル)フェニルアミノ][1,3,5]トリアジン-2-イルアミノ}ベンジリデン)マロン酸の調製:

2-(4-アミノベンジリデン)マロン酸二ナトリウム塩(実施例 1 の第 1 工程で得られたもの) (11.31 g、0.045 mol) を、50 ml の水に溶解させる。60 ml のアセトンに 2-n-ブトキシ-4,6-ジクロロ-1,3,5-トリアジン (5 g、0.0225 mol) を溶解させた溶液を 50°C で 30 分以上かけて添加する。水酸化ナトリウム溶液を導入することにより、pH を 9 で保持する。温度が 75°C になるまで、アセトンを蒸留する。媒体を均質にする。2 時間後に反応を停止させ、媒体を冷却する。攪拌しつつ、塩酸で pH を 1 に調節する。得られた固形物を濾過して単離し、水で洗浄し、ついで乾燥させる。これにより、非常に微細なオレンジ-赤色の固形物の形態で、実施例 7 の酸誘導体が 7.15 g (収率: 56%) 得られた:

【0050】

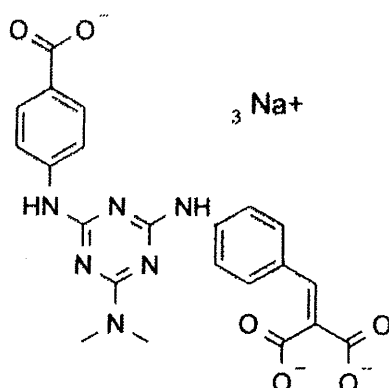
第 2 工程: 実施例 7 の誘導体の調製:

先の工程の誘導体 (5 g、0.0089 mol) を 22.5 ml の水に懸濁させる。35% 強度の水酸化ナトリウム水溶液 (1.42 g、0.0335 mol) を、攪拌しつつ添加する。これにより、褐色で 20% の活性物質を含有する水溶液の形態で、実施例 7 の誘導体のナトリウム塩が得られた (pH 9.2):

UV(水) $\lambda_{max} = 317 \text{ nm}$ $\epsilon_{max} = 51960$ $E_{1\%} = 922$

【0051】

実施例 8：経路 A による 2-{4-[4-カルボキシフェニルアミノ]-6-ジメチルアミノ[1,3,5]トリアジン-2-イルアミノ]ベンジリデン}マロン酸三ナトリウム塩の調製：
【化 17】



10

第 1 工程：2-(ブチル-4'-アミノベンゾアート)-4,6-ジクロロ-s-トリアジンの調製：

100 ml のアセトン／50 ml の水に塩化シアヌル(18.4 g、0.1 mol)を溶解させた溶液と、200 ml のアセトンに 4-アミノ安息香酸ブチル(19.32 g、0.1 mol)を溶解させた溶液、ついで 100 ml の 0.1 N 重炭酸ナトリウムとを、0-5℃で、1 時間以上かけて滴下して混合する。1 時間攪拌し続ける。吸引濾過により沈殿物を単離し、水で洗浄して乾燥させたところ、白色のパウダー形態をした 2-(ブチル-4'-アミノベンゾアート)-4,6-ジクロロ-s-トリアジン(33 g、収率：96%) (融点：248℃) が得られ、これを次の工程に使用する。

20

【0052】

第 2 工程：2-{4-[4-カルボキシフェニルアミノ]-6-ジメチルアミノ[1,3,5]トリアジン-2-イルアミノ]ベンジリデン}マロン酸の調製：

2-(4-アミノベンジリデン)マロン酸二ナトリウム塩(実施例 1 の第 1 工程で得られたもの)(2.94 g、0.012 mol、100% 超過)を、20 ml の水に溶解させる。媒体をホモジナイズするため、30 ml のアセトンに先の誘導体(2 g、0.0058 mol)を溶解させた溶液を、5 ml の DMF の存在下、50℃で 30 分以上かけて添加する(この DMF の目的は N,N-ジメチルアミンを放出することにある)。濃縮された水酸化ナトリウム溶液を導入することにより、pH を 12 で保持する。温度が 70℃になるまで、アセトンを蒸留する。媒体を均質にする。2 時間後に反応を停止させ、媒体を冷却する。攪拌しつつ、濃塩酸を使用し pH を 1 に調節する。得られた固形物を濾過して単離し、水で洗浄し、ついで乾燥させる。これにより、黄色のパウダーの形態で、実施例 8 の酸誘導体が 2.34 g (収率：85%) 得られた：

30

UV(DMF) $\lambda_{max} = 338 \text{ nm}$ $\epsilon_{max} = 34440$ $E_{1\%} = 740$

40

UV(DMF) $\lambda_{max} = 303 \text{ nm}$ $\epsilon_{max} = 40370$ $E_{1\%} = 870$

【0053】

第 3 工程：実施例 8 の誘導体の調製：

先の工程の誘導体(1 g、0.0022 mol)を 4.57 ml の水に懸濁させる。35% 強度の水酸化ナトリウム水溶液(0.264 g、0.0066 mol)を、攪拌しつつ添加する。これにより、黄色で 20% の活性物質を含有する水溶液の形態で、実施例 8 の誘導体のナトリウム塩が得られた(pH 9.5)：

UV(水) $\lambda_{max} = 317 \text{ nm}$ $\epsilon_{max} = 43750$ $E_{1\%} = 943$
(肩部)

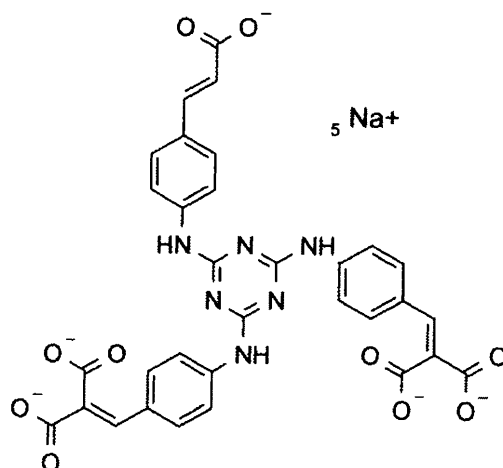
$\lambda_{max} = 302 \text{ nm}$ $\epsilon_{max} = 46630$ $E_{1\%} = 1005$

50

【0054】

実施例9：経路Bによる2-(4-{4-[4-(2-カルボキシビニル)フェニルアミノ]-6-[4-(2,2-ジカルボキシビニル)フェニルアミノ]][1,3,5]トリアジン-2-イルアミノ}ベンジリデン)マロン酸五ナトリウム塩の調製：

【化18】



10

20

第1工程：経路Bによる2-{4-[4-カルボキシフェニルアミノ]-6-ジメチルアミノ[1,3,5]トリアジン-2-イルアミノ}ベンジリデン)マロン酸の調製：

2,4-ビス(ジイソブチル-4'-アミノベンザルマロナート)-6-(2-エチルヘキシルアミノ)-s-トリアジン(EP0507691の実施例6で得られたもの)(3g、0.003mol)を40mlのイソプロパノールに溶解する。20mlのイソプロパノールに水酸化カリウム(2.6g、0.058mol)を溶解させた溶液を添加する。混合物を還流する。不溶性の生成物が形成される。水を徐々に添加し、2時間加熱し続ける。イソプロパノールを蒸発させる。攪拌しつつ、濃塩酸を使用しpHを1に調節する。得られた固形物を濾過して単離し、水で洗浄し、ついで乾燥させる。これにより、黄色のパウダーの形態で、実施例9の酸誘導体が1.32g(収率：67%)得られた。

30

【0055】

第2工程：実施例9の誘導体の調製：

先の工程の誘導体(1g、0.00153mol)を4.53mlの水に懸濁させる。35%強度の水酸化ナトリウム水溶液(0.31g、0.077mol)を、攪拌しつつ添加する。これにより、黄色で20%の活性物質を含有する水溶液の形態で、実施例9の誘導体のナトリウム塩が得られた(pH：9.5)：

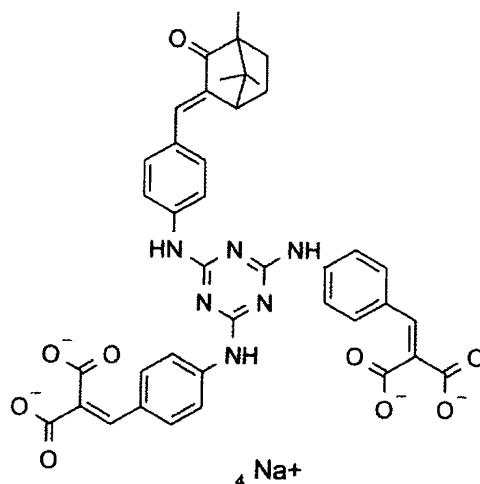
UV(水) $\lambda_{max} = 327 \text{ nm}$ $\epsilon_{max} = 83070$ $E_{1\%} = 1274$

【0056】

実施例10：経路Bによる2-(4-{4-[4-(2-ジカルボキシビニル)フェニルアミノ]-6-[4-(4,7,7-トリメチル-3-オキソビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イリデンメチル)フェニルアミノ]][1,3,5]トリアジン-2-イルアミノ}ベンジリデン)マロン酸四ナトリウム塩の調製：

40

【化 19】



10

第1工程：2-(4-{4-[4-(2-ジカルボキシビニル)フェニルアミノ]-6-[4-(4,7,7-トリメチル-3-オキソビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イリデンメチル)フェニルアミノ]}[1,3,5]トリアジン-2-イルアミノ}ベンジリデン)マロン酸の調製：

2,4-ビス(ジイソブチル-4'-アミノベンザルマロナート)-6-(4'-アミノベンジリデンショウノウ)-s-トリアジン(EP0507691の実施例9で得られたもの)(7 g、0.0072 mol)を100 mlのイソプロパノールに溶解する。20 mlのイソプロパノールに水酸化カリウム(3.24 g、0.058 mol)を溶解させた溶液を添加する。混合物を1時間還流する。形成された不溶性の生成物を濾過して単離し、豊富なイソプロパノールで洗浄する。得られた赤煉瓦色の固形物は空气中で黄色に戻る。固形物を水に溶解し、塩酸でpHを1に酸性化する。得られた固形物を濾過して単離し、水で洗浄し、ついで乾燥させる。これにより、オレンジ-黄色のパウダーの形態で、実施例10の酸誘導体が4.6 g(収率：86%)得られた。

20

【0057】

第2工程：実施例10の誘導体の調製：

30

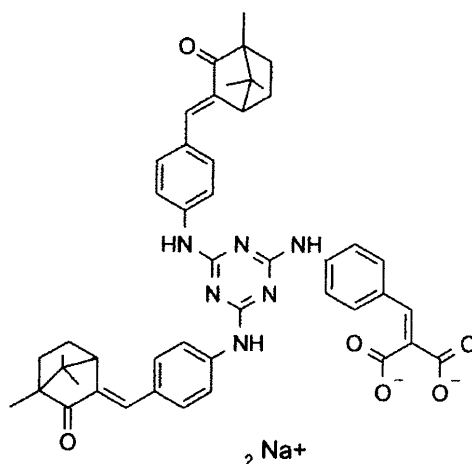
先の工程の誘導体(2 g、0.00268 mol)を8.73 mlの水に懸濁させる。35%強度の水酸化ナトリウム水溶液(0.43 g、0.0107 mol)を、攪拌しつつ添加する。これにより、淡黄色で20%の活性物質を含有する水溶液の形態で、実施例10の誘導体のナトリウム塩が得られた(pH：9.0)：

UV(水) $\lambda_{max} = 329 \text{ nm}$ $\epsilon_{max} = 69210$ $E_{1\%} = 963$

【0058】

実施例11：経路Bによる2-(4-{[4,6-ビス({4-(4,7,7-トリメチル-3-オキソビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イリデン)メチル}フェニル}アミノ)[1,3,5]トリアジン-2-イルアミノ}ベンジリデン)マロン酸二ナトリウム塩の調製：

【化 2 0】



10

第1工程：2-(4-{[4,6-ビス({4-(4,7,7-トリメチル-3-オキソビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イリデン)メチル}フェニル}アミノ)[1,3,5]トリアジン-2-イルアミノ}ベンジリデン)マロン酸の調製：

2,4-ビス(ジイソブチル-4'-アミノベンジリデンショウノウ)-6-(4'-アミノベンザルマロナート)-s-トリアジン(EP0507692の実施例2で得られたもの)(1.5g、0.0071mol)を、エタノールと水酸化ナトリウム水の混合物に溶解する。混合物を7時間還流する。形成された不溶性の生成物を濾過して単離し、十分なイソプロパノールで洗浄する。冷却後、沈殿物が形成される。濾過して単離する。濾液を塩酸でpHを1に酸性化する。得られた固形物を濾過して単離し、水で洗浄し、ついで乾燥させる。これにより、黄色のパウダーの形態で、実施例11の酸誘導体が0.33g(収率:24%)得られた。

20

【 0 0 5 9 】

第2工程：実施例11の誘導体の調製：

先の工程の誘導体(0.33 g、 4.2×10^{-4} mol)を7.03 mlの水に懸濁させる。35%強度の水酸化ナトリウム水溶液(0.033 g、 4.2×10^{-4} mol)を、攪拌しつつ添加する。これにより、淡黄色で5%の活性物質を含有する水溶液の形態で、実施例11の誘導体のナトリウム塩が得られた(pH: 8.5):

30

UV(水) $\lambda_{max} = 353 \text{ nm}$ $\epsilon_{max} = 98170$ $E_{1\%} = 1238$

【 0 0 6 0 】

実施例 12：抗日光組成物(水中油型エマルジョン)

- | | |
|--|--------|
| ・ 実施例 4 の化合物 (3 0 % の AS を含有するトリエ
タノールアミン塩の水溶液) | 6 g |
| ・ ディスコネット (Dehsconet) (登録商標) 3 9 0 の商
品名でテンシア社 (Tensia) から販売されているセ
チルステアリルアルコールとエトキシル化セチル
ステアリルアルコール (3 3 E O 単位) の 8 0 / 2
0 混合物 | 7 g |
| ・ I S P 社からセラシンス (Cerasynth) (登録商標) S
D の商品名で販売されている、グリセロールモノ
ステアレート及びジステアレートの混合物 | 2 g |
| ・ セチルアルコール | 1. 5 g |
| ・ ダウ・コーニング社 (Dow Corning) から D C 2 0 0
フルイド (登録商標) の名称で販売されているポリ
ジメチルシロキサン | 1. 5 g |
| ・ グリセロール | 1. 5 g |

40

50

- ・防腐剤 適量
- ・脱塩水 全体を100gにする量

【0061】

脂肪相を、完全に融解するまで、約70-80℃で加熱する。続いて、実施例4の化合物を含有する水相を、激しく攪拌しつつ、80℃で一度に添加する。10～15分間攪拌し続け、ついで混合物をゆっくりと攪拌しつつ、約40℃まで冷却し、防腐剤を添加する。これにより、UV-Bに対して特に効果のある淡黄色の抗日光クリームが得られた。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/53	(2006.01)	A 6 1 K 31/53
A 6 1 P	17/16	(2006.01)	A 6 1 P 17/16
C 0 9 K	3/00	(2006.01)	C 0 9 K 3/00 1 0 4 B
C 0 8 K	5/3492	(2006.01)	C 0 8 K 5/3492

(56)参考文献 特表2003-502354 (JP, A)
 特開2001-048764 (JP, A)
 特開平09-227533 (JP, A)
 特開平05-230040 (JP, A)
 特開昭58-157774 (JP, A)
 特表2001-515025 (JP, A)
 特開平10-101533 (JP, A)
 新・薬剤学総論, 株式会社南山堂, 1987年, 改訂第3版, p.30

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C 0 7 D 2 5 1 / 7 0
 C 0 7 D 2 5 1 / 4 8
 C 0 7 D 2 5 1 / 5 2
 A 6 1 K 8 / 4 9
 A 6 1 K 3 1 / 5 3
 C 0 9 K 3 / 0 0
 C 0 8 K 5 / 3 4 9 2
 CA (STN)
 CAOLD (STN)
 REGISTRY (STN)