

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利说明书

A61K 8/49 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
C07D 333/06 (2006.01)
C07D 333/08 (2006.01)

专利号 ZL 200380105674.8

[45] 授权公告日 2007 年 8 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 1330290C

[22] 申请日 2003.11.26

[21] 申请号 200380105674.8

[30] 优先权

[32] 2002.12.12 [33] US [31] 60/432,857

[86] 国际申请 PCT/EP2003/013704 2003.11.26

[87] 国际公布 WO2004/052316 英 2004.6.24

[85] 进入国家阶段日期 2005.6.10

[73] 专利权人 荷兰联合利华有限公司

地址 荷兰鹿特丹

[72] 发明人 B·哈里奇安 M·J·巴拉特

C·A·博斯科 V·德弗洛里奥

J·罗萨 M·T·塔尔曼

[56] 参考文献

JP 9-328411 A 1997.12.22

US 20020155075 A1 2002.10.24

US 5468472 A 1995.11.21

CN 1744875 A 2006.3.8

US 6132740 A 2000.10.17

Synthetic application of 2-chloro-1,3-dithiane. 2. reactions with carbon nucleophiles C. G. Kruse et al, J. Org. Chem., Vol. 44 No. 11 1979

审查员 焦健

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 王景朝

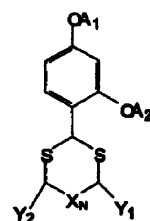
权利要求书 5 页 说明书 22 页

[54] 发明名称

新型皮肤增白剂、组合物和方法

[57] 摘要

本发明提供了式 I 结构的化合物，制备该化合物的方法，以及使用式 I 化合物作为增白剂的化妆组合物和皮肤增白的方法，其中每个 A₁ 和/或 A₂ 独立的为 =H, COR, CO₂R CONHR, 后三者具有式 A 结构：(A) 其中的 R = 是饱和或不饱和、直链或支链的 C₁-C₁₈ 的烃；每一 Y₁ 和/或 Y₂ 独立的为 H；饱和或不饱和的 C₁-C₁₈ 烃；或者为 OZ, 其中的 Z = H, 或为式 B 的 COR¹、CO₂R¹、CONHR¹, (B) 中 R¹ = 饱和或不饱和、直链或链的 C₁-C₁₈ 的烃；X 是碳、氮、硫或氧；N 是在 0-2 之间的整数。



(I)



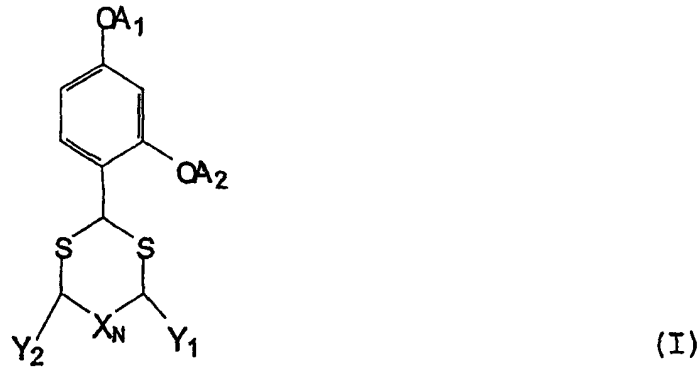
(A)



(B)

1. 一种皮肤增白的美容方法，该方法包括给予皮肤一种组合物，该组合物包括：

a. 0.000001%至 50%的通式 I 化合物；



其中：每个 A_1 和/或 A_2 独立的为 H, COR, CO_2R , CONHR, 其中的 R 为饱和或不饱和的 C_1-C_{18} 的烃；

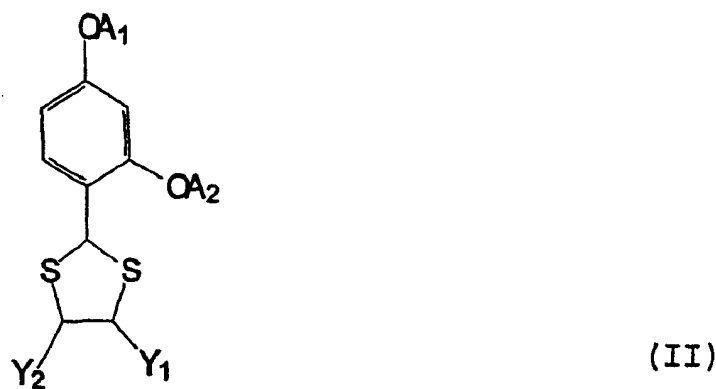
每一 Y_1 和/或 Y_2 独立为 H, 饱和或不饱和的 C_1-C_{18} 烃, 或者为 OZ, 其中的 Z 为 H, COR^1 , CO_2R^1 , $CONHR^1$, 并且 R^1 为饱和或不饱和的 C_1-C_{18} 的烃；

X 是碳、氮、硫或氧；

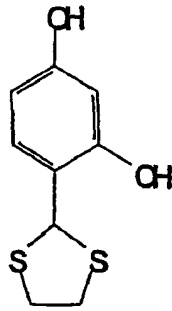
N 是在 0-2 之间的整数；

b. 化妆品可接受的载体。

2. 根据权利要求 1 的方法，其中所述化合物具有通式 II 结构：



3. 根据权利要求 1 或 2 的方法，其中所述组合物还包含防晒剂。
4. 根据权利要求 1 或 2 的方法，其中所述化合物为式 III 化合物



(III)

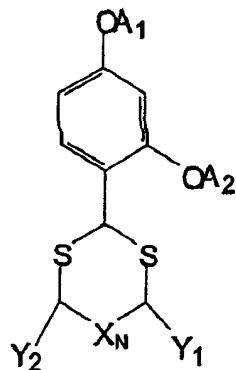
5. 根据权利要求 4 的方法，其中使化合物的羟基酯化的酸选自阿魏酸，香草酸，癸二酸，azaleic acid，苯甲酸，咖啡酸，香豆酸，水杨酸，半胱氨酸，胱氨酸，乳酸，羟乙酸以及它们的混合物。

6. 根据权利要求 1 或 2 的方法，其中的组合物中还包含芳香剂。

7. 根据权利要求 1 或 2 的方法，其中的组合物还包含选自 α -羟基酸、 β -羟基酸、多羟基酸、氢醌、叔丁基氢醌、维生素 C 衍生物、双酸、视黄醛、本发明式 I 化合物之外的间苯二酚衍生物及其混合物的对皮肤有益的试剂。

8. 一种化妆品组合物，包含：

a. 0.000001% 至 50% 的通式 I 化合物；



(I)

其中：每个 A_1 和/或 A_2 独立的为 H, COR, CO_2R , CONHR, 其中的 R 为饱和或不饱和的 C_1 - C_{18} 的烃；

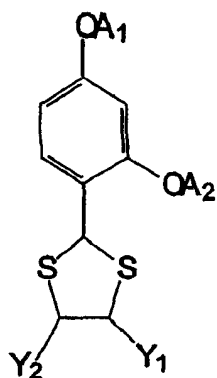
每一 Y_1 和/或 Y_2 独立为 H, 饱和或不饱和的 C_1-C_{18} 烃, 或者为 OZ, 其中的 Z 为 H, COR^1 、 CO_2R^1 、 $CONHR^1$, 并且 R^1 为饱和或不饱和的 C_1-C_{18} 的烃;

X 是碳、氮、硫或氧;

N 是在 0-2 之间的整数;

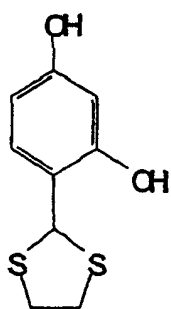
b. 化妆品可接受的载体。

9. 根据权利要求 8 的化妆品组合物, 其中所述化合物具有通式 II 结构



(II)

10. 根据权利要求 8 或 9 的组合物, 其中所述化合物为式 III 化合物



(III)

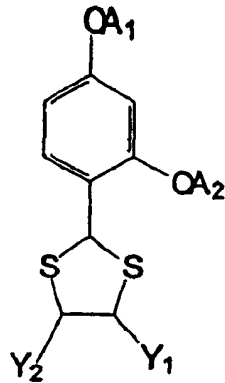
11. 根据权利要求 8 或 9 的化妆品组合物, 其中组合物中包含 0.00001% 至 10% 的化合物。

12. 根据权利要求 8 或 9 的化妆品组合物, 其中组合物中还包含防晒剂。

13. 根据权利要求 8 或 9 的化妆品组合物, 其中使化合物的羟基

酯化的酸选自阿魏酸，香草酸，癸二酸，azaleic acid，苯甲酸，咖啡酸，香豆酸，水杨酸，半胱氨酸，胱氨酸，乳酸，羟乙酸以及它们的混合物。

14. 一种通式 II 化合物，

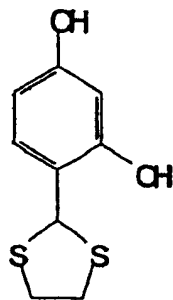


(II)

其中：每个 A₁ 和/或 A₂ 独立的为 H，COR，CO₂R，CONHR，其中的 R 为饱和或不饱和的 C₁-C₁₈ 的烃；

每一 Y₁ 和/或 Y₂ 独立为 H，饱和或不饱和的 C₁-C₁₈ 烃，或者为 OZ，其中的 Z 为 H，COR¹、CO₂R¹、CONHR¹，并且 R¹ 为饱和或不饱和的 C₁-C₁₈ 的烃。

15. 根据权利要求 14 的化合物，其中所述化合物具有式 III 结构



(III)

16. 根据权利要求 14 或 15 的化合物，其中使化合物的羟基酯化的酸选自阿魏酸，香草酸，癸二酸，azaleic acid，苯甲酸，咖啡酸，香豆酸，水杨酸，半胱氨酸，胱氨酸，乳酸，羟乙酸以及它们的混合物。

17. 一种合成 4-[2'-(1',3'-二硫环戊基)]-1,3-二羟基苯，4-[2'-(1',3'-

二硫环己基)]-1,3-二羟基苯, 4-[2'-(1',3'-二硫环庚基)]-1,3-二羟基苯或它们的混合物的方法, 该方法包括: 在酸性催化剂的条件下, 使(a)2,4-二羟基苯甲醛; 与(b)1,2-二巯基乙烷, 1,3-二巯基丙烷, 1,4-二巯基丁烷, 或它们的混合物分别进行反应; 其中的酸性催化剂选自甲磺酸, p-甲苯磺酸, 硫酸, 盐酸, 酸性树脂及它们的混合物。

新型皮肤增白剂、组合物和方法

本发明涉及使用 4-取代的间苯二酚衍生化合物的化妆品方法，以及含有相同试剂，更确切的说，是含有 1,3-二噻烷间苯二酚衍生物作为皮肤增白剂的化妆品组合物。

很多人都关心自己的色素沉着程度。例如，有老年斑和色斑的人希望自己的色素斑点能够不那么明显，其它人则希望能缓解由于日晒等原因而引起的肤色变深的情况，或者希望在自己自然肤色上增白。为了满足这些需求，人们努力尝试开发能减少黑素细胞中色素产生的产品。

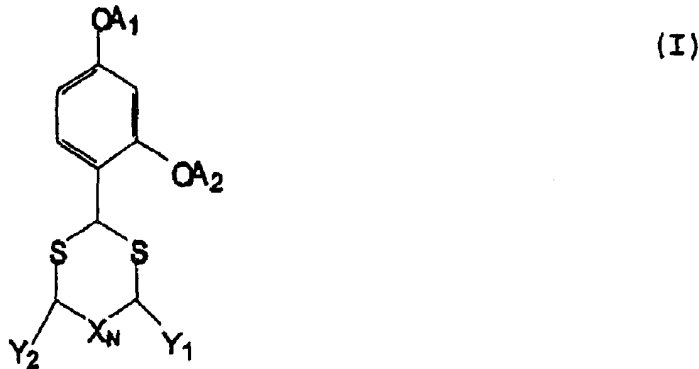
然而，迄今为止所鉴定的物质不是功效欠佳就是会产生诸如毒性或皮肤刺激的副作用。因此，一直需要一种可在全面功效上有所改进的新的皮肤增白剂。

间苯二酚衍生物对皮肤和头发具有化妆品功效。某些间苯二酚衍生物，特别是 4-取代的间苯二酚衍生物可用于具有皮肤增白效果的化妆品组合物之中。间苯二酚衍生物在很多出版物中都有所描述，包括 Hu 等人的美国专利 6,132,740; Collington 等人的 PCT 专利申请 WO 00/56702; Bradley 等人的欧洲专利申请 EP 1 134 207; Shinomiya 等人的美国专利 5,880,314; LaGrange 等人的美国专利 5,468,472; Hiroaki 等人的日本专利申请 JP11-255638A2; Torihara 等人的美国专利 4,959,393 和日本已公开的专利申请 JP 2001-010925 和 JP2000-327557。间苯二酚衍生物是已知化合物，并且可通过多种方法得到，其中包括通过将饱和羧酸和间苯二酚在氯化锌存在的条件下浓缩，所得浓缩物用锌汞合金/盐酸还原 (Lille, et al., Tr. Nauch-Issled. Inst. Slantsev 1969, No. 18: 127-134)，或者通过在氧化铝催化剂存在的条件下，在 200-400°C 之间使间苯二酚与相应烷基醇进行反应 (British Patent No. 1,581,428)。然而，这些化合物中的一些可对皮肤产生刺激。

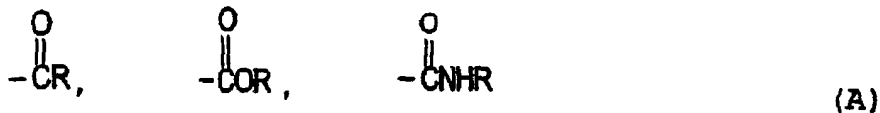
本发明公开了新的具有皮肤增白效果的 1,3-二噻烷间苯二酚化合物。这些化合物的化学通式和结构将在下文中详细描述。我们发现的这些 1,3-二噻烷间苯二酚之前从未用于皮肤增白，是一种有效且对皮肤的刺激性可能很小的新化合物。

另一方面，本发明涉及制备本发明新化合物的创新性的方法。

通式 I 的化合物以及含有此化合物的组合物具有皮肤增白效果，并且刺激性低。本发明提供了一种化妆品组合物以及使用除了化妆品可接受的载体之外的约 0.000001% 至约 50% 的通式 I 化合物用以增白皮肤的方法，

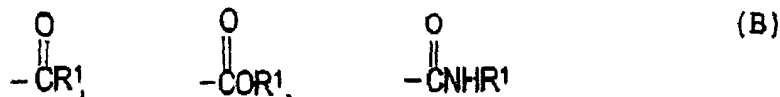


其中：每个 A_1 和/或 A_2 独立的为 =H 或以下式 A 的 COR(酰基)、 CO_2R 、CONHR；



其中：R=是饱和或不饱和、直链或支链的 C_1-C_{18} 的烃；

每一 Y_1 和/或 Y_2 独立为的 H，饱和或不饱和的 C_1-C_{18} 烃，或者为 OZ，其中的 Z=H 或式 B 的 COR^1 、 CO_2R^1 、 $CONHR^1$ ：

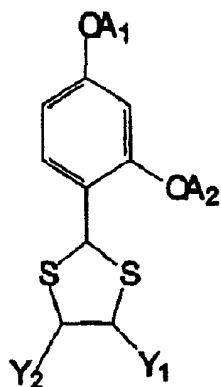


其中的 R^1 =饱和或不饱和、直链或支链的 C_1-C_{18} 的烃；

X 是碳、氮、硫或氧；优选为碳；

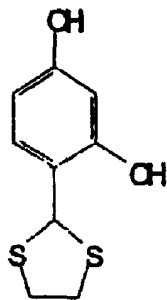
并且 N 是在 0-2 之间的整数。

当 $N = 0$ (零)，X 不存在，因此二噻烷结构就是个 5-元环，此时化合物具有通式 II 的结构：



(II)

在一项优选的实施方案中，每个或所有的 A₁ 和/或 A₂ 代表 H，且 Y₁ 和/或 Y₂ 代表 H。在一项更为优选的实施方案中，N 是 0；A₁ 和 A₂ 都表示 H，Y₁ 和 Y₂ 都表示 H，因此化合物具有以下式 III 的结构：



(III)

另一方面，本发明涉及制备本发明新化合物的创新性的方法。式 I、II、和 III 的化合物可以通过在酸性催化剂的存在下将 2,4-二羟基苯甲醛分别与 1,2-二巯基乙烷、1,3-二巯基丙烷或 1,4-二巯基丁烷反应而获得，其中的酸性催化剂诸如甲磺酸、对-甲苯磺酸、硫酸、盐酸、酸性树脂或它们的混合物。任选的，其中的羟基可进一步的通过公知方法进行取代。例如，其中一个或者两个羟基可以被任一以下酸或者它们的组合酯化：阿魏酸、香草酸、癸二酸、杜鹃黄酸、苯甲酸、咖啡酸、香豆酸、水杨酸、半胱氨酸、胱氨酸、乳酸和羟乙酸。

进一步的对皮肤有益的试剂可包括在本发明方法组合物中，组合物中同样还可包括有机或无机的防晒剂。

本发明组合物和方法具有有效的皮肤增白效果，并且对皮肤刺激小，制备经济。

本文中所使用的术语“化妆组合物”用于描述用于对人类皮肤局部使用的组合物。

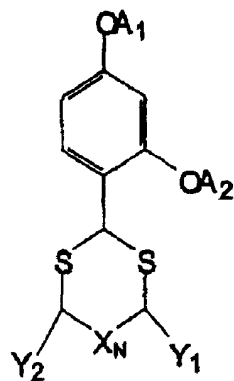
此文所使用的术语“皮肤”包括脸部、颈部、胸部、背部、手臂、腋窝、手腕、腿部和头皮。

除非在实施例中，或者另有明确的说明，所有本说明书中的表示物质的量或反应的程度、物质的物理性质和/或用途的数字都理解为带有“约”的形式。除非另有说明，所有的量都以组合物的重量为计。

必须注意的是，在说明任何浓度的范围时，任何特点的浓度上限都与任何稍低一点的浓度相关联。

为了避免发生歧义，词语“包括”（“包含”、“含有”）指的是包括但非一定仅由此组成。换句话说，所列举的步骤或选择并不是穷尽的。

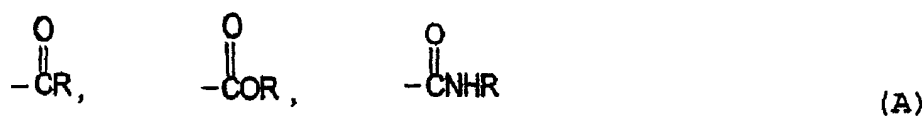
本发明涉及如下所示的式 I 化合物、含此化合物的组合物、制备此化合物的方法以及此化合物作为皮肤增白剂的用途。此创新性化合物、组合物和制备方法的特殊的优点在于通式 I 化合物对于皮肤的刺激性小于其它已知的皮肤增白化合物。本发明提供了一种化妆品组合物和使用除化妆可接受的载体之外的约 0.000001%-约 50%的式 I 化合物以增白皮肤的方法：



(I)

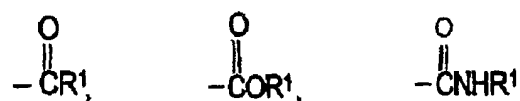
其中：

每一 A₁ 和/或 A₂ 独立的为 =H 或 COR、CO₂R、CONHR，后三者具有下式 A 中的结构；



其中 R=饱和或不饱和、直链或支链 C₁-C₁₈ 烃；
并且每一 Y₁ 和/或 Y₂ 独立的为 H，饱和或不饱和的 C₁-C₁₈ 的烃，
或为 OZ，其中的 Z = H 或式 B 的 COR¹、CO₂R¹、CONHR¹：

(B)

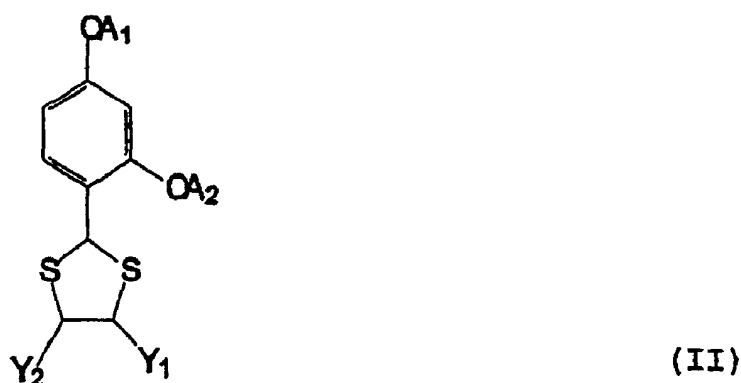


且其中的 R¹=饱和或不饱和、直链或支链 C₁-C₁₈ 烃；

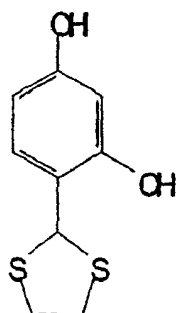
X 是碳、氮、硫或氧，优选为碳；

且 N 是 0-2 之间的整数。

当 N = 0 时，X 不存在，因此二噻烷结构是个 5-元环，此时化合物具有式 II 的通式：



在一项优选的实施方案中，每个或所有 A₁ 和/或 A₂ 代表 H，且每一 Y₁ 和/或 Y₂ 代表 H。在一项更为优选的实施方案中，所有 A₁ 和 A₂ 代表 H，所有 Y₁ 和 Y₂ 代表 H，此时的化合物具有以下式 II 结构：



(III)

在通式 III 的化合物中, 任选的, 羟基(在-OH 基团上的一个或两个全部的氢)可以进一步通过本领域技术进行取代。例如, 一个或全部两个羟基可以被以下任何酸或它们的组合所酯化: 阿魏酸、香草酸、癸二酸、杜鹃黄酸、苯甲酸、咖啡酸、香豆酸、水杨酸、半胱氨酸、胱氨酸、乳酸和羟乙酸。

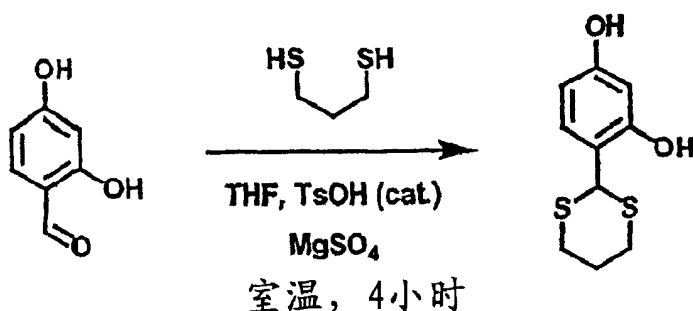
实施例

合成步骤

2,4-二羟基苯甲醛的硫代乙酰化

在室温和氮气环境下, 将烷基双硫醇(Alkyldithiol)(1.2 当量)加入到 2,4-二羟基苯甲醛(1.0 当量)和对-甲苯磺酸一水化物(0.1 当量)的四氢呋喃(0.4-0.5 M 溶液)中的溶液中。加入硫酸镁(1.0 重量当量), 通过 TLC 监测反应直至 2,4-二羟基苯甲醛完全耗尽。混合物在乙酸乙酯: 饱和碳酸氢钠之间分层, 有机层使用饱和氯化钠洗涤, 并在减压条件下除去溶剂。粗产物使用快速色谱进行纯化, 得到纯净的产物。

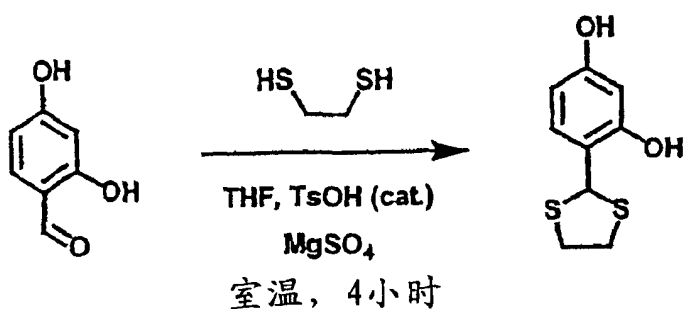
4-[2'-(1',3'-二硫环己基)]-1,3-二羟基苯的合成



(IV)

在室温(R.T.约 20°C 至约 25°C)和氮气环境下, 将 1,3-丙二硫醇(872 μ L; 8.69 mmol)加入到 2,4-二羟基苯甲醛(1.0g; 7.24 mmol)和对-甲苯磺酸一水化物(140 mg; 0.72 mmol)的四氢呋喃(15 ml)溶液中。在 10 分钟之后, 加入硫酸镁(1.0g), 将混合物搅拌 2 小时, 此时 TLC(1:1 乙酸乙酯:己烷)显示产物完全形成($R_f = 0.37$)且不再有起始醛类时($R_f = 0.52$)。该混合物加入到乙酸乙酯: 饱和碳酸氢钠(25ml:25ml)之中, 有机层使用饱和氯化钠洗涤(2 X 25ml), 并在减压条件下除去溶剂, 以获得白色固体。粗产物使用甲苯洗涤(3 X 30ml), 并且通过快速色谱纯化(硅胶; 1:1 乙酸乙酯:己烷)以获得白色的纯净固体产物(1.35g; 95% 产率)。

4-[2'-(1',3'-二硫环戊基)]-1,3-二羟基苯的合成

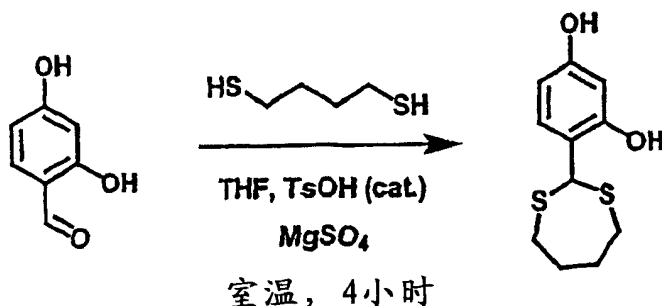


(III-A)

在室温和氮气环境下, 将 1,2-乙二硫醇(818 μ L; 9.72 mmol)加入到 2,4-二羟基苯甲醛(1.0g; 7.24 mmol)和 p-甲苯磺酸一水化物(140 mg; 0.72 mmol)的四氢呋喃(15 ml)溶液中。20 分钟之后, 加入硫酸镁(1.0g), 混合物搅拌 4 小时, 此时 TLC (1:1 乙酸乙酯:己烷)显示产物完全

形成($R_f = 0.42$)且没有起始醛类($R_f = 0.51$)。将混合物倒入乙酸乙酯:饱和碳酸氢钠(25ml:25ml)之中,有机层用饱和氯化钠洗涤(2 X 25 ml),溶剂在减压条件下除去得到黄色油状物。粗产物使用快速色谱法纯化(硅胶; 1:1 乙酸乙酯:己烷)纯化以得到略呈灰色的黄色油状物(1.40g; 90%)。

4-[2'-(1',3'-二硫环庚基)]-1,3-二羟基苯的合成



(V)

在室温和氮气条件下,将1,4-丁烷二硫醇(1.02 mL; 8.69mmol)加入到2,4-二羟基苯甲醛(1 g; 7.24mmol)和对-甲苯磺酸一水化物(140mg; 0.72mmol)的四氢呋喃(15ml)溶液中。在10分钟之后,加入硫酸镁(1 g),并搅拌混合物2小时,此时TLC(1:1 乙酸乙酯:己烷)显示产物完全形成且没有起始的醛类。将混合物加入到乙酸乙酯:饱和碳酸氢钠(25ml:25ml)之中,用饱和氯化钠洗涤有机层(2 X 25ml),在减压条件下除去溶剂。粗产物使用快速色谱纯化(硅胶; 1:1 乙酸乙酯:己烷)以获得纯净的产物(1.57g, 90%)。

组合物

通式 I 的化合物可以制成化妆品组合物。创新性的组合物和方法具有有效的皮肤增白功能,对皮肤的刺激小于其它皮肤增白活性剂,并且相对来讲易于制备且成本低。

化合物通常含有约 0.000001% 至约 50% 的通式 I 和/或 II 的化合物,优选通式 II 的化合物。创新性化合物优选用量占化妆品组合物总量的约 0.00001% 至约 10%,更优选的是约 0.001% 至约 7%,最优选

的是约 0.01% 至约 5%。

根据本发明方法，有效的化妆品组合物是那些适于使用在人皮肤上的组合物，该组合物还可任选的，但非优选的，包括除了式 I 化合物之外的皮肤有益试剂。

适宜的皮肤有益试剂包括抗衰老剂、抗皱剂、皮肤增白剂、抗痤疮剂和脂肪减少剂。这些试剂的例子包括 α -羟酸、 β -羟酸、多羟基酸、氢醌、t-丁基氢醌、维生素 C 衍生物、双酸(例如，丙二酸、癸二酸)、类视黄醇和本发明式 I 化合物之外的间苯二酚衍生物。

化学可接受的载体可在组合物中作为皮肤有效试剂的稀释剂、分散剂或作为组合物中对皮肤有益的试剂的载体，以做为在组合物施用到皮肤后促进其分散。

载体可以是水性的、无水的或乳液。优选的是水性的或乳液，特别是油包水或水包油型的乳液，优选水包油乳液。当存在水时，典型的用量可为 5%-99%，优选 20%-70%，特别优选在 40%-70% 之间，以重量计。

除了水，相对挥发性的溶剂也可用作本发明组合物中的载体。最优选是一氢 C_1 - C_3 烷醇。这些化合物包括乙醇、甲醇和异丙醇。单氢烷醇的用量范围为 1%-70%，优选 10%-50%，特别优选在 15%-40% 之间，以重量计。

润肤剂也可作为化妆品可接受的载体。这些化合物可以是硅油和合成酯的形式。润滑材料的量可以 0.1%-50% 中的任意值，优选在 1%-20% 之间，以重量计。

硅油可以分成挥发性的和非挥发性的种类。此处所使用的术语“挥发性”指的是那些在环境温度下具有可测量的蒸汽压的化合物。挥发性硅油优选自含有 3-9 个，优选 4-5 个硅原子的环状或直链聚二甲基硅氧烷。直链挥发性硅酮物料 25°C 下通常的粘度约为 5 厘沲，而环状物料的粘度小于 10 厘沲。用作润肤剂的非挥发性硅油包括聚烷基硅氧烷、聚烷基芳基硅氧烷和聚醚硅氧烷共聚物。此文中所使用的基本上不挥发的聚烷基硅氧烷包括例如，25°C 下粘度为约 5 百万-2 千 5 百万厘沲的聚二甲基硅氧烷。在本发明化合物中优选的非-挥发性润肤剂是在 25°C 下粘度为约 10-400 厘沲的聚二甲基硅氧烷。

适宜的酯性润肤剂为：

(1)具有 10-20 个碳原子的脂肪酸的烯基或烷基酯。例如可包括 iso arachidyl 新戊酸酯, 异壬基 isononanoate、油基肉豆蔻酸酯、油基硬脂酸酯和油基油酸酯。

(2) 醚酯, 例如乙氧基脂肪醇的脂肪酸酯。

(3) 多羟基醇酯。较好的多羟基醇酯包括乙二醇单和二脂肪酸酯, 二甘醇单和二脂肪酸酯, 聚乙二醇 (200 - 6000)单和二脂肪酸酯, 丙二醇单和二脂肪酸酯, 聚丙二醇 2000 单油酸酯, 聚丙二醇 2000 单硬脂酸酯, 乙氧基丙二醇单硬脂酸酯, 甘油单和二脂肪酸酯, 聚甘油聚脂酸酯, 乙氧基甘油单硬脂酸酯, 1,3-丁二醇单硬脂酸酯, 1,3-丁二醇二硬脂酸酯, 聚氧乙烯多元醇脂肪酸酯, 脱水山梨醇脂肪酸酯, 和聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯。

(4) 蜡酯, 如蜂蜡、鲸蜡、肉豆蔻基豆蔻酸酯、硬脂酰硬脂酸酯和 arachidyl 山萘酸酯。

(5) 固醇酯, 例如胆固醇的脂肪酸酯。

本发明的组合物中化妆品可接受的载体还包括具有 10-30 个碳原子的脂肪酸, 此类物质可以是壬酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、异硬脂酸、羟基硬脂酸、油酸、亚油精、蓖麻油酸、花生酸、山萘酸和芥酸。

本发明的组合物中化妆品可接受的载体还可使用多羟基醇型保湿剂, 这些保湿剂可提高润肤剂的效果, 减少使用比例, 刺激皮肤的清除, 提高皮肤的感觉。典型的多羟基醇包括甘油、聚烯醇以及更多优选的烯基聚醇类化合物及其衍生物, 其中包括丙烯醇、二丙烯醇、聚丙烯醇、聚乙烯醇及其衍生物, 脱水山梨醇、羟丙基山梨醇、己烯醇、1,3-丁烯醇、1,2,6-己三醇, 乙氧基丙三醇、丙氧基丙三醇以及它们的混合物。为达到最佳的效果, 保湿剂优选为丙烯醇或透明质酸钠。保湿剂的用量范围应占组合物重量的 0.5%至 30%, 优选为 1%至 15%。

本发明的组合物中的化妆品可接受的载体还包括增稠剂, 典型的增稠剂包括交联的丙烯酸酯(例如 Carbopol 982), 改性的疏水丙烯酸酯(例如 Carbopol 1382), 纤维素衍生物和天然胶。可采用的纤维素类衍生物有羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、乙基纤维素和羟甲基纤维素。适用于本发明的天然胶包括瓜耳胶、黄原胶、菌核、角叉菜胶、果胶以及它们的混合物。增稠剂

的用量为 0.0001%至 5%，常用量为 0.001%至 1%，优选为 0.01%至 0.5%，按重量计。

由水、溶剂、硅氧烷、酯类、脂肪酸、保湿剂和/或增稠剂等组成的化妆品可接受的载体的总量为 1%至 99.9%，优选为 80%至 99%，以重量计。

本发明组合物中还可以包含一种油或油性物质，以上物质与乳化剂一起形成油包水型或水包油型乳剂，形成何种类型的乳剂主要是由乳化剂的亲水亲油平衡值(HLB 值)决定的。

本发明的化妆品组合物还可含有表面活性剂，表面活性剂的典型用量应占组合物重量 0.1%至 40%，优选 1%至 20%，最佳范围是 1%至 5%。表面活性剂可以选自阴离子表面活性剂、非离子表面活性剂、阳离子表面活性剂和两性表面活性剂。

优选的非离子表面活性剂为每摩尔由 2 至 100 摩尔乙烯氧化物或丙烯氧化物缩合形成 C_{10} - C_{20} 脂肪醇或酸的疏水物；由 2 至 20 摩尔烯氧化物缩合的 C_2 - C_{10} 烷基苯酚；乙二醇的单和二脂肪酸酯；脂肪酸单甘油酯；脱水山梨醇的单和二 C_8 - C_{20} 脂肪酸；嵌段共聚物(乙烯氧化物/丙烯氧化物)；和聚氧乙烯脱水山梨醇酯以及它们的混合物。适宜的非离子表面活性剂还包括烷基多聚糖和糖的脂肪氨(如甲基葡聚糖)。

优选的阴离子表面活性剂包括皂类、烷基醚的硫酸盐和磺酸盐，烷基硫酸盐和磺酸盐，烷基苯基磺酸盐，烷基和二烷基磺基琥珀酸盐， C_8 - C_{20} 酰基羧乙基磺酸盐，酰基谷氨酸盐， C_8 - C_{20} 烷基醚磷酸盐以及它们的混合物。

在本发明的化妆品组合物中还可任意地加入其它的成分，如增稠剂、菱锌矿、色素、抗氧化剂和螯合剂，以及有机和/或无机防晒剂。

其它一些附加的次要成分也可用于上述化妆品组合物中，这些成分包括着色剂、遮光剂和芳香剂。这些次要成分在组合物中的用量占组合物总重量的 0.001%以上至 20%。

作为防晒剂，金属氧化物可单独和/或与其它有机防晒剂混合使用，其中有机防晒剂包括但不限于下表中物质。

表 1 典型的有机遮光剂

CTFA 名称	商品名	厂商
苯甲酮-3	UVINUL M-40	BASF Chemical Co.
苯甲酮-4	UVINUL MS-40	BASF Chemical Co.
苯甲酮-8	SPECRA-SORB UV-24	American Cyanamide DEA
甲氧肉桂酸	BERNEL HYDRO	Bernel Chemical
乙二羟基丙基-PABA	AMERSCREEN P	Amerchol Corp.
丙三醇 PABA	NIPA G. M. P. A.	Nipa Labs.
胡莫柳酯	KEMESTER HMS	Hunko Chemical
甲氨基苯甲酸酯	SUNAROME UVA	Felton Worldwide
氟双苯丙烯酸辛酯	UVINUL N-539	BASF Chemical Co.
辛基二甲基 PABA	AMERSCOL	Amerchol Corp.
辛基甲氧基肉桂酸酯	PARSOL MCX	Bernel Chemical
辛基水杨酸酯	SUNAROME WMO	Felton Worldwide
PABA	PABA	National Starch
2-苯基苯并咪唑-5-磺酸	EUSOLEX 232	EM Industries
TEA 水杨酸酯	SUNAROME W	Felton Worldwide
3-(4-甲基苯亚甲基)-樟脑	EUSOLEX 6300	EM Industries
苯甲酮-1	UVINUL 400	BASF Chemical Co.
苯甲酮-2	UVINUL D-50	BASF Chemical Co.
苯甲酮-6	UVINUL D-49	BASF Chemical Co.
苯甲酮-12	UVINUL 408	BASF Chemical Co.
4-异丙基联苯甲烷	EUSOLEX 8020	EM Industries
丁基甲氧基联苯甲烷	PARSOL 1789	Givaudan Corp.
Etocrylene	UVINUL N-35	BASF Chemical Co.

化妆品用组合物中有机防晒剂的用量优选为约 0.1% 至约 10%，更优选为重量比约 1% 至 5%，以重量计。

由于 PARSOL MCX and Parsol 1789 在市场上容易购得且效果良好，因而作为优选的防晒剂。

芳香剂通常来讲是具有令人愉快的气味的物质的混合物。萜类和

萜类衍生物是一种重要的芳香成分，萜类芳香剂和其衍生物在 Bauer, K.等的 *Common Fragrance and Flavor Materials*, VCH Publishers (1990)中有相关描述。

被优选加入到本申请化妆品组合物中的萜类及其衍生物分为三类，有无环萜、环状萜和结构上与萜相关的脂环族化合物。

属于以上三类的萜类衍生物包括醇、醚、醛、乙缩醛、酸、酮、酯、以及含有 N 或 S 杂原子的萜类化合物。

可加入到本申请的化妆品组合物中的萜类及其衍生物见下表。

表 2. 无环萜类及其衍生物

碳氢化合物

月桂烯

罗勒烯

β - 麝子油烯

醇类

二氢月桂烯醇

(2,6-二甲基-7-辛烯-2-醇)

香叶醇

(3,7-二甲基-反-2,6-辛二烯-1-醇)

橙花醇

(3,7-二甲基-顺-2,6-辛二烯-1-醇)

芳樟醇

(3,7-二甲基-1,6-辛二烯-3-醇)

月桂烯醇

(2-甲基-6-亚甲基-7-辛烯-2-醇)

薰衣草醇

香茅醇

(3,7-二甲基-6-辛烯-1-醇)

反-反-金合欢醇

(3,7,11-三甲基-2,6,10-十二碳三烯-1-醇)

反-橙花叔醇

(3,7,11-三甲基 1-1,6,10-十二碳三烯 n-3-醇)

醛类和乙缩醛类

柠檬醛

(3,7-三甲基-2,6-辛二烯-1-醛)

柠檬醛二乙基乙缩醛

(3,7-二甲基-2,6-辛二烯-1-醛二乙基乙缩醛)

香茅醛

(3,7-二甲基-6-辛烯-1-醛)

香茅基含氧乙醛

2,6,10-三甲基-9-十一烯醛

酮类

万寿菊酮

茄酮

香叶基丙酮

(6,10-二甲基-5,9-十一碳二烯-2-酮)

酸和酯

顺-香叶酸

香茅酸

香叶酯，包括香叶甲酸酯、香叶乙酸酯、香叶丙酸酯、香叶异丁酸酯、香叶异戊酸酯

橙花酯，包括橙花乙酸酯

芳樟酯，包括芳樟甲酸酯，芳樟乙酸酯，芳樟丙酸酯，芳樟丁酸酯，芳樟异丁酸酯

薰衣草酯，包括薰衣草乙酸酯

香茅酯，包括香茅甲酸酯，香茅乙酸酯，香茅丙酸酯，香茅异丁酸酯，香茅异戊酸酯，香茅惕各酸酯

含氮的不饱和萜类衍生物

顺-香叶酸脒

香茅酸脒

表 3 环状萜类及其衍生物**碳氢化合物**

柠檬油精

(1,8-对-薄荷二烯)

 α -萜品烯 γ -萜品烯

(1,4-对-薄荷二烯)

萜品油烯

 α -水芹烯

(1,5-对-薄荷二烯)

 β -水芹烯 α -松烯

(2-松萜)

 β -松烯

(2(10)-松萜)

茨萜

3-萜烯

石竹烯

(+)-朱栾倍半萜

罗汉柏烯

α -柏木烯

β -柏木烯

长叶烯

醇类和醚类

(+)-新异-异胡薄荷醇

异胡薄荷醇 (8-对-薄荷烯-3-醇)

α -萜品醇 (1-对-薄荷烯-8-醇)

β -萜品醇

γ -萜品醇

δ -萜品醇

1-萜品烯-4-醇 (1-对-薄荷烯-4-醇)

醛类和酮类

香茅酮 (1,8-对-薄荷二烯-6-酮)

α -lonone ($C_{13}H_{20}O$)

β -lonone ($C_{13}H_{20}O$)

γ -lonone ($C_{13}H_{20}O$)

鳶尾酮, α -, β -, γ - ($C_{14}H_{22}O$)

n-甲基紫罗兰酮, α -, β -, γ - ($C_{14}H_{22}O$)

异甲基紫罗兰酮, α -, β -, γ - ($C_{14}H_{22}O$)

烯丙基紫罗兰酮 ($C_{16}H_{24}O$)

假紫罗兰酮

n-甲基假紫罗兰酮

异甲基假紫罗兰酮

二氢大马酮 1-(2,6,6-三甲基环己烯基)-2-丁烯-1-酮

包括 β -大马酮 1-(2,6,6-三甲基-1,3-cyclohexadienyl)-2-丁烯-1-酮

诺卡酮 5,6-二甲基-8-异丙烯二环 [4.4.0]-1-癸烯-3-酮
 甲基柏木酮 (C₁₇H₂₆O)

酯类

α-乙酸萜品酯 (1-对-薄荷烯-8-基乙酸酯)
 乙酸诺卜酯 (-)-2-(6,6-二甲基二环 [3.1.1]庚-2-烯-2-基)乙基乙酸酯
 Khusymil acetate

表 4 结构上与萜类相关的脂环族化合物

醇类

5-(2,2,3-三甲基-3-环戊烯-1-基)-3-甲基戊烯-2-醇

醛类

2,4-二甲基-3-环己烯羧基醛
 4-(4-甲基-3-己烯-1-基)-3-环己烯羧基醛
 4-(4-羟基-4-甲基戊基)-3-环己烯羧基醛

酮类

香猫酮
 二氢茉莉酮 (3-甲基-2-戊基-2-环戊烯-1-酮)
 3-茉莉酮 3-甲基-2-(2-顺-戊烯-1-基)-2-环戊烯-1-酮
 5-十六碳烯-1-酮
 2,3,8,8-四甲基-1,2,3,4,5,6,7,8-八氢-2-萘基甲基酮
 3-甲基-2-环戊烯-2-醇-1-酮

酯

4,7-亚甲基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-5-(或6)-茛基乙酸酯
 烯丙基 3-环己基丙酸酯
 甲基二氢茉莉酮酸酯 甲基(3-氧-2-戊基环戊基)乙酸酯

萜类及其衍生物在化妆组合物中的优选用量范围为约 0.000001% 至约 10%，更优选的范围为约 0.00001% 至约 5%，最优选约 0.0001%

至约 2%，以重量计。

本发明所述的方法基本上来讲就是将一种个体护理产品用于人体皮肤局部。

在使用时，将少量组合物，例如 1 至 5ml，从适宜的容器或涂药器具中给予到皮肤的暴露部位上，如果需要的话，可用手或手指或适宜的器具将组合物在皮肤上铺展开和/或揉进皮肤内。

用于本发明所述方法的化妆品组合物可以是粘度为 4,000 至 10,000 mPas 的洗涤剂，粘度为 10,000 至 20,000mPas 的流动乳剂，或粘度为 20,000 至 100,000 mPas 的乳膏，或者是粘度更高的上述制剂，以上粘度均是在 25℃ 条件下测定的。该组合物可装入适宜其粘度的容器中以便使消费者方便地使用，例如，洗涤剂或流动的乳剂可装进瓶、滚球涂药器、可抛射的雾化装置或适宜用手指操作的带泵的容器中。当组合物为乳膏时，可简单地装入不变形的瓶或挤压的容器中，例如管或带盖的广口瓶。当组合物为固体或半固体的棒状物时，可装入手动的或机械的，可推动或挤压出组合物的容器中。

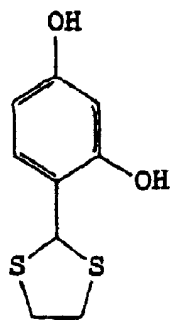
本发明还提供了一种装有以上定义的化妆品组合物的密闭容器。

以下实施例用来对发明的原理进行举例说明，并进一步阐明本发明的最佳实施方式，而不是用来限制本发明。

实施例 1

1,3-二噻烷间苯二酚的制备

式 III 化合物按照上述方法制备并用于下面所有的实施例中。

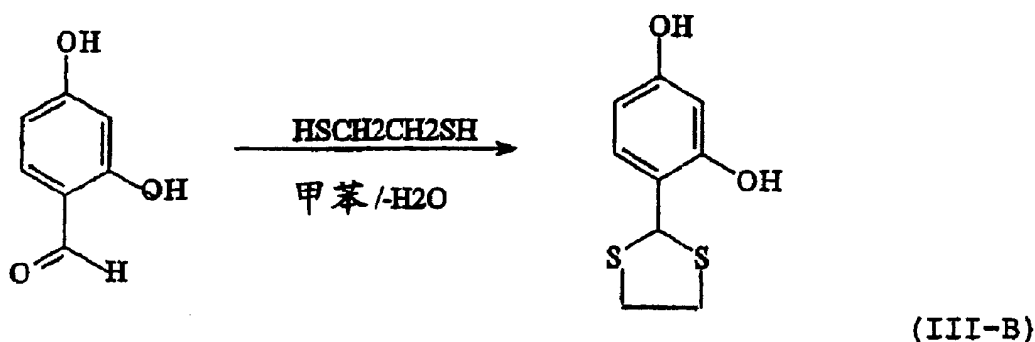


(III)

在最优选实施方式中的式 III 化合物，N 为 0，A₁ 和 A₂ 均为 OH，Y₁ 和 Y₂ 均代表 H，因为该化合物在制备时成本最低。在最佳实施方

式的 1,3-二噻烷间苯二酚，可通过 2,4-二羟基苯甲醛和 1,3-二巯基乙烷反应制得(这两种起始物均可购自 Yick-Vic Chemicals & Pharmaceuticals (HK) Ltd/Hong Kong)，反应式见下面的式 III，该反应由酸性催化剂催化完成。适宜的催化剂包括但不限于甲磺酸、p-甲苯磺酸、 H_2SO_4 (硫酸)、 HCl (盐酸)和酸性树脂。

在一个盛有 2,4-二羟基苯甲醛(1 当量)的三颈瓶上装配 Dean-Stark 装置、漏斗和冷凝器。向其中加入甲苯(500ml)和催化量的对-甲苯磺酸，混合物加热到 $120^\circ C$ ，滴加等量的 1,3-二巯基乙烷的甲苯溶液(100ml)，混合物回流搅拌 12 小时。在 Rotavap 上除去溶剂，分离得到目标产品。用质谱、NMR 和 IR 来确认二噻烷的结构。



实施例 2

本发明的化妆品组合物的制备

按表 3 中列出的制剂，A 相成分在搅拌下加热至 $70-85^\circ C$ ，于另一容器中将 B 相的成分在搅拌下也加热至 $70-85^\circ C$ ，在保持两相的温度均在 $70-85^\circ C$ 的条件下将 A 相加入到 B 相内，混合物在 $70-85^\circ C$ 搅拌至少 15 分钟，冷却。

制剂见下表。

表 5

成份	a	b	相
	重量%	重量%	
异硬脂酰棕榈酸酯	6.00	6.00	A
C ₁₂ -C ₁₅ 烷基辛酸酯	3.00	3.00	A
PEG-100 硬脂酸酯	2.00	2.00	A
甘油基羟基硬脂酸酯	1.50	1.50	A
硬脂醇	1.50	1.50	A
硬脂酸	3.00	4.00	A
TEA, 99%	1.20	1.20	B
二甲基硅氧烷	1.00	1.00	A
脱水山梨醇单硬脂酸酯	1.00	1.00	A
硅酸镁铝	0.60	0.60	B
维生素 E 醋酸酯	0.10	0.10	A
胆固醇	0.50	0.50	A
二甲硅油	0.01	0.01	B
黄原胶	0.20	0.20	B
羟乙基纤维素	0.50	0.50	B
对羟苯甲酸丙酯	0.10	0.10	B
EDTA 钠	0.05	0.05	B
丁基二羟基 tolene	0.05	0.05	B
式 III 化合物	0.05	2.00	B
烟酰胺	1.00	1.00	B
金属氧化物	2.50	5.00	B
对羟苯甲酸甲酯	0.15	0.15	B
水	BAL*	BAL*	B
总量	100.00	100.00	B

*BAL 代表剩余量

实施例 3

本发明范围内的其它化妆品组合物的制备

表 6

	重量%	相
水, DI	剩余量	A
EDTA 钠	0.05	A
硅酸镁铝	0.6	A
对羟基苯甲酸甲酯	0.15	A
二甲硅油	0.01	A
丁烯二醇 1, 3	3.0	A
羟乙基纤维素	0.5	A
甘油, USP	2.0	A
黄原胶	0.2	A
三乙醇胺	1.2	B
硬脂酸	3.0	B
对羟基苯甲酸丙酯 NF	0.1	B
甘油基羟基硬脂酸酯	1.5	B
硬脂醇	1.5	B
异硬脂酰棕榈酸酯	6.0	B
C ₁₂ -C ₁₅ 醇基辛酸酯	3.0	B
二甲基硅氧烷	1.0	B
胆固醇 NF	0.5	B
脱水山梨醇硬脂酸酯	1.0	B
微粉化的二氧化钛	5.0	C
生育醋酸酯	0.1	B
PEG-100 硬脂酸酯	2.0	B
硬脂酰乳酸钠	0.5	B
羟基辛酸	0.1	C
式 III 化合物	10.0	C
PARSOL MCX	2.4	C
α -红没药醇	0.2	C

实施例 3 中的组合物按照以下方法制备:

1. A 相加热至 80°C
2. B 相在另一容器中加热至 75°C
3. 在不加热的情况下将 B 加入到 A 内, 混合 30 分钟
4. 在 50°C 时加入 C 相, 混合 10 分钟

实施例 4-11 能用于本发明所述方法的其它组合物也可在本发明范围之内进行制备, 具体内容列于下表内。

表 7

成份	相	实施例(重量%)							
		4 酸皂值	5	6	7	8	9	10	11
硬脂酸	A	17.9	17.9	17.9	17.9	17.9	17.9	17.9	17.9
十六烷基硫酸钠 (乳化剂)	A		2.2		1	1.5	2	3	2
卖泽 59* (乳化剂)	A			2	2	2	2	2	1
司盘 60 (乳化剂)	A			2	2	2	2	2	1
式 III 化合物	B	0.05	0.05	2.0	2.0	3.5	3.5	5.0	10.0
微粉氧化锌	B	2.50	5.00	5.00	2.50	2.50	5.00	2.50	5.00
KOH, 22% (与硬脂酸形成 皂)		2.20							
辛基甲氧基肉桂 酸酯		2.50			2.50	2.50		2.50	
水	B	BAL	BAL	BAL	BAL	BAL	BAL	BAL	BAL
甘油	B	1	1	1	1	1	1	1	1

实施例 12 草酰氨基酸酶分析

抑制酪氨酸酶可减少黑色素的生成，因此具有增白作用。本实施例显示了本发明中的间苯二酚衍生物在这方面的作用。

在 96 孔板的每一孔内加入 150 微升的磷酸缓冲液(100 mM, pH 7.0)、10 微升 L-多巴(L-3, 4-二羟基苯基丙氨酸, 10 mM)和 20 微升皮肤增白剂(溶于乙醇中, 乙醇作为空白对照), 475nm 下测定背景吸收, 加入 20 微升酪氨酸酶(Sigma T-7755; 6050 units/ml), 室温孵育。

在 0、2、4、6.5 分钟时 475-nm 下测定吸收度, 以 475-nm 下的吸收度值对时间(分钟)作图, 计算所得直线的斜率(NAbs 475nm/min)。下表中列出了 IC₅₀ 值, 即与未给药的乙醇空白溶剂对照组相比可减少酪氨酸酶合成 50%的活性成分的量。

表 8 酪氨酸酶的分析结果

化合物	IC ₅₀ (浓度)	
	实验 1	实验 2
4-乙基间苯二酚 (阳性对照)	550nM	400 nM
6-元二硫间苯二酚	1.7 μ M	1.0 μ M
5-元二硫间苯二酚	3.8 μ M	2.5 μ M

数据显示, 创新的组合物与 4-乙基间苯二酚均具有较好的皮肤增白作用, 创新组合物的效果与 4-乙基间苯二酚相同的或略低于 4-乙基间苯二酚。创新组合物的优点在于其制备方法简单, 成本低。

以上描述或说明的本发明的具体形式仅仅是本发明的典型代表, 在不背离本发明公开内容的教导下可对实施方式进行修改, 这种改变包括但不限于以上这些暗示的内容。因此, 本发明的全部范围由以下权利要求的内容确定。