I504591

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I504591 B**

(45)公告日： 中華民國 104 (2015) 年 10 月 21 日

(21)申請案號：102111408 (22)申請日： 中華民國 102 (2013) 年 03 月 29 日

(51)Int. Cl.： *C07D233/96 (2006.01)* *A61K8/49 (2006.01)*
A61K31/4166 (2006.01) *A61P17/16 (2006.01)*
A61Q17/04 (2006.01)

(30)優先權：2012/03/30 日本 2012-081037

(71)申請人：樂敦製藥股份有限公司 (日本) ROHTO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本

(72)發明人：清水崇 SHIMIZU, TAKASHI (JP)

(74)代理人：莊志強

(56)參考文獻：

JP 0682856A

審查人員：李家旭

申請專利範圍項數：11 項 圖式數：0 共 45 頁

(54)名稱

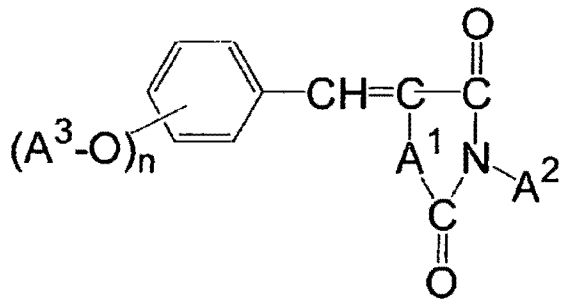
亞苄吡咯啶衍生物或其鹽、其作為紫外線吸收劑的用途、以及皮膚外用組成物

BENZYLIDENE AZOLIDINE DERIVATIVE OR SALT THEREOF, USE OF THEREOF AS ULTRAVIOLET ABSORBER, AND COMPOSITION FOR EXTERNAL USE ON SKIN

(57)摘要

本發明係提供一種紫外線吸收作用(特別是 UVA 吸收作用)優異且親水性優異之新穎的化合物。

本發明之亞苄吡咯啶衍生物或其鹽，其特徵在於係以下述特定之構造式(I)所示之亞苄吡咯啶衍生物或其鹽。

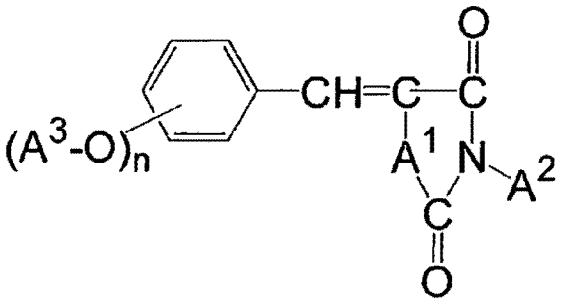


(I)

(構造式(I)中，n 為 1~5 的整數；A^1 為 O、S、或 N-A^4；A^2、A^3 及 A^4 各自獨立表示氫原子、亦可被羥基取代之碳數 1~8 的烷基等(其中，A^2、A^3 及 A^4 中任一者至少含有 1 個以上的羥基)。此外，當 n 為 2~5 的整數時，複數存在的 A^3O-亦可相同或相異)。

The present invention is to provide a novel compound having excellent ultraviolet absorption, especially UVA absorption, and excellent hydrophilicity.

The benzylidene azolidine derivative or salt thereof of the present invention is characterized in that is a benzylidene azolidine derivative or salt thereof represented by the especial structural formula (I).



(I)

(In the formula (I), n is a integer of 1 to 5, A^1 is O, S, or N-A^4, A^2, A^3, and A^4 are each independently a hydrogen atom, a C_{1-8} alkyl group which may be substituted by a hydroxyl group, wherein at least one of A^2, A^3, and A^4 includes a hydroxyl group of one or more). Further, when n is an integer of 2 to 5, a plurality of A^3O- can be the same or different from one another.)

104 年 7 月 8 日修正替換本

發明摘要

※ 申請案號：102111408

※ 申請日：102.3.29 ※IPC 分類：C07D 233/96 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01)
A61K 31/4166 (2006.01)
A61P 17/16 (2006.01)
A61Q 17/04 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

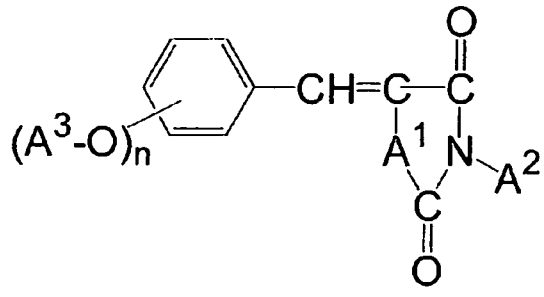
亞苄吡咯啶衍生物或其鹽、其作為紫外線吸收劑的用途、以及皮膚外用組成物

BENZYLIDENE AZOLIDINE DERIVATIVE OR SALT THEREOF, USE OF THEREOF AS ULTRAVIOLET ABSORBER, AND COMPOSITION FOR EXTERNAL USE ON SKIN

【中文】

本發明係提供一種紫外線吸收作用(特別是UVA吸收作用)優異且親水性優異之新穎的化合物。

本發明之亞苄吡咯啶衍生物或其鹽，其特徵在於係以下述特定之構造式(I)所示之亞苄吡咯啶衍生物或其鹽。



(I)

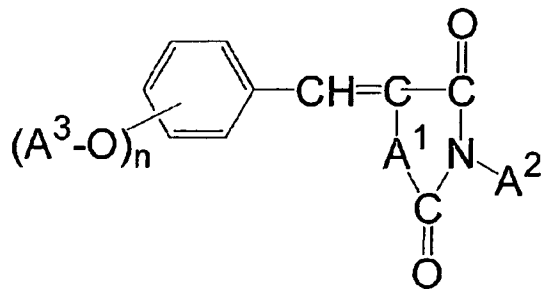
(構造式(I)中，n為1～5的整數；A^1為O、S、或N-A^4；A^2、A^3及A^4各自獨立表示氫原子、亦可被羥基取代之碳數1～8的烷基等(其中，A^2、A^3及A^4中任一者至少含有1個以

上的羥基)。此外，當n為2～5的整數時，複數存在的A^3O-亦可相同或相異)。

【英文】

The present invention is to provide a novel compound having excellent ultraviolet absorption, especially UVA absorption, and excellent hydrophilicity.

The benzylidene azolidine derivative or salt thereof of the present invention is characterized in that is a benzylidene azolidine derivative or salt thereof represented by the especial structural formula (I).



(I)

(In the formula (I), n is a integer of 1 to 5, A^1 is O, S, or N-A^4, A^2, A^3, and A^4 are each independently a hydrogen atom, a C_{1-8} alkyl group which may be substituted by a hydroxyl group, wherein at least one of A^2, A^3, and A^4 includes a hydroxyl group of one or more). Further, when n is an integer of 2 to 5, a plurality of A^3O- can be the same or different from one another.)

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無。

104年7月8日修正替換本

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】（中文/英文）

亞苄吡咯啶衍生物或其鹽、其作為紫外線吸收劑的用途、以及皮膚外用組成物

BENZYLIDENE AZOLIDINE DERIVATIVE OR SALT THEREOF, USE OF THEREOF AS ULTRAVIOLET ABSORBER, AND COMPOSITION FOR EXTERNAL USE ON SKIN

【技術領域】

本發明係關於一種新穎的亞苄吡咯啶(Benzylidene Azolidine)衍生物或其鹽。

【先前技術】

紫外線為維生素D的生合成所必需，可用來促進生體的血循或新陳代謝，亦或用於殺菌・消毒。然而另一方面，若皮膚曝曬過度的紫外線，則成為發生皮膚癌的原因，或促進皮膚的老化而成為色斑、雀斑或皺紋等原因。此外，若聚乙烯、聚丙烯、PVC、ABS樹脂等各種合成樹脂或塗料過度地曝曬於紫外線，則成為該等合成樹脂或塗料劣化的原因。也就是說，過度紫外線的曝曬會招致不好的影響。

因此，為了預防上述不好的影響，目前已開發各種紫外線吸收劑，而廣泛地被利用。

其中，一般而言被稱為「紫外線(UV)」之近紫外線，根據其波長大致區分為UVA(波長315～400nm)、UVB(波長280～315nm)及UVC(波長200～280nm)。又，UVC雖為源

自於太陽光的UV，但由於抵達地表之前會於臭氧層等被顯著地吸收，故通常會通過臭氧層等而無法抵達地表。

皮膚癌的發生、皮膚的老化、合成樹脂或塗料劣化的原因，主要是UVA及UVB。

因此，紫外線吸收劑開發的目的主要是在於吸收UVA或UVB。

以往開發之紫外線吸收劑所含之紫外線吸收性物質，已知有對甲氧基桂皮酸異辛酯、對甲氧基桂皮酸異戊酯、苯基苯并咪唑磺酸鈉、3-(4'-甲基亞苄)-樟腦、4-第三丁基-甲氧基-二苯甲醯甲烷及4-異丙基-二苯甲醯甲烷等。該等化合物皆具有芳香環。該芳香環內共軛之電子由於可比未共軛之電子以較小的能量激發，故可吸收紫外線。此外，若共軛系擴大，則共軛系的電子可以更小的能量激發，使得可吸收長波長側的紫外線，甚至可見光線等。

此外，目前已開發出許多可供實用的UVB吸收性化合物。該UVB吸收性化合物目前已知有例如上述對甲氧基桂皮酸異辛酯、對甲氧基桂皮酸異戊酯、苯基苯并咪唑磺酸鈉及3-(4'-甲基亞苄)-樟腦。

另一方面，以往的UVA吸收性化合物大多數吸收UVA，而在將UVA的光能量轉換成熱能放出的過程中分解。總之，以往的UVA吸收性化合物存有光安定性的問題，而在目前，解決上述問題之化合物幾乎仍未被開發出來。

目前已開發之UVA吸收性化合物，例如在專利文獻4～5中已揭示乙內醯脲衍生物。

然而，目前需求當如防曬組成物之皮膚外用組成物在海水浴等，適用部位接觸水的狀況下使用時，即使適用部位接觸水，皮膚外用組成物仍會保留在適用部位的特性。因此，該組成物所含之UVA吸收性化合物較佳為具有高油溶性。

另一方面，近年來隨著紫外線造成皮膚損害等的明朗，防曬組成物等皮膚外用組成物變得即使在日常生活(換句話說，並非得為適用部位接觸水的狀況下)也可使用。上述使用態樣中，由於要求使用時沒有黏膩或皮膜感、白殘等，又使用後容易將組成物從適用部位洗掉(優異洗淨性)，故組成物中所含之UVA吸收性化合物亦需要高的親水性。

關於上述皮膚外用組成物之使用，專利文獻1～2所揭示的乙內醯脲衍生物缺乏親水性，包含該衍生物之皮膚外用組成物在兼具該等機能上會有困難。

因此，以往之吡咯啶衍生物在無法發揮高的紫外線(特別是UVA)吸收性與優異的親水性這方面仍有改善的餘地。

〔先前技術文獻〕

專利文獻1：日本專利特開平02-111760號公報

專利文獻2：日本專利特許3497246號公報

【發明內容】

〔發明所欲解決之課題〕

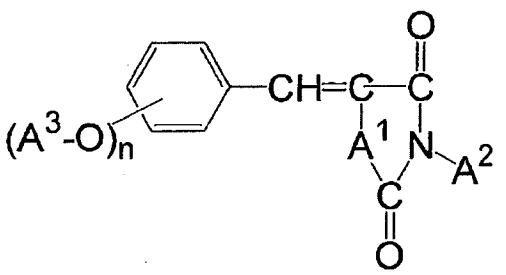
本發明之目的在於提供一種紫外線吸收作用(特別是UVA吸收作用)及親水性優異的新穎的化合物。

〔解決課題之技術手段〕

本發明者經過致力研究，結果發現當既存的亞苄吡咯啶衍生物中具有特定的官能基時，會有優異的紫外線吸收作用(特別是UVA吸收作用)與優異的親水性，而完成本發明。

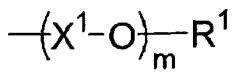
亦即，本發明係如以下所示。

本發明之亞苄吡咯啶衍生物或其鹽，其特徵在於係以下述構造式(I)所示之亞苄吡咯啶衍生物或其鹽。



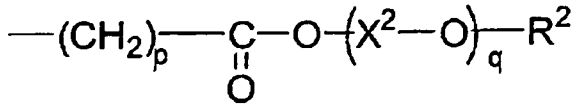
(I)

(構造式(I)中，n為1～5的整數；A^1為O、S、或N-A^4；A^2、A^3及A^4各自獨立表示氫原子、亦可被羥基取代之碳數1～8的烷基、下述構造式(1)所示之官能基(1)、下述構造式(2)所示之官能基(2)、或下述構造式(3)所示之官能基(3)(其中，A^2、A^3及A^4中任一者至少包含1個以上的羥基)。此外，當n為2～5的整數時，複數存在的A^3O-亦可相同或相異)。



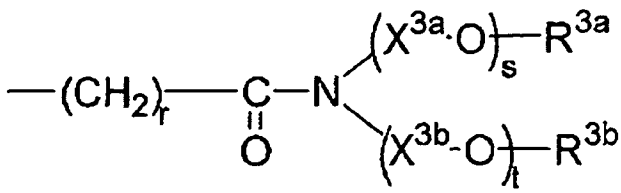
(1)

(構造式(1)中，X^1為碳數2～4之伸烷基；R^1為碳數2～4之羥烷基；m為1～4的整數。當m為2～4的整數時，複數存在的X^1亦可相同或相異)。



(2)

(構造式(2)中，X^2為碳數2～4之伸烷基；R^2為碳數2～4之羥烷基；p為1或2；q為0～4的整數；當q為2～4的整數時，複數存在的X^2亦可相同或相異)。



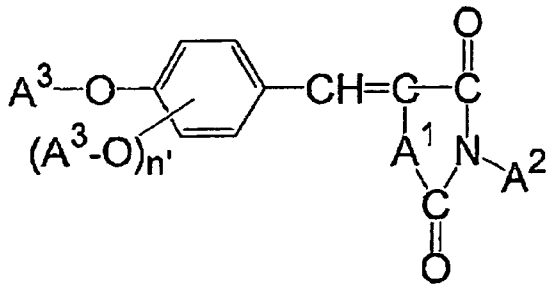
(3)

(構造式(3)中，X^{3a}及X^{3b}各自獨立表示氫原子、碳數2～4之伸烷基；R^{3a}及R^{3b}各自獨立表示碳數2～4之羥烷基；r為1或2；s及t各自獨立表示0～4的整數；當s為2～4的整數時，複數存在的X^{3a}亦可相同或相異；當t為2～4的整數時，複數存在的X^{3b}亦可相同或相異)。

本發明之亞芐吡咯啶衍生物或其鹽中，較佳為上述構造式(I)中A^2、A^3及A^4當中之至少一者為上述官能基(1)、上述官能基(2)、或上述官能基(3)。

本發明之亞芐吡咯啶衍生物或其鹽中，較佳為上述構造式(I)中A^2及/或A^3為氫原子、經羥基取代之碳數1～8的烷基、上述官能基(1)、上述官能基(2)、或上述官能基(3)。

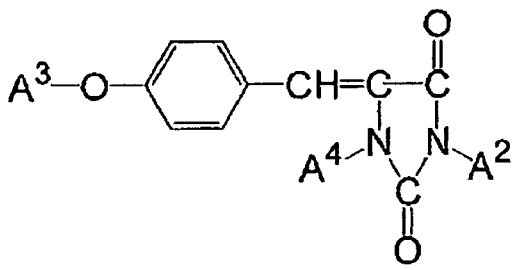
本發明之亞芐吡咯啶衍生物或其鹽中，較佳為上述構造式(I)為下述構造式(II)所示之亞芐乙內醯脲衍生物或其鹽。



(II)

(上述構造式(II)中，n'為0～4的整數；當n'為1～4的整數時，複數存在的A^3-O-亦可相同或相異)。

本發明之亞苄吡咯啶衍生物或其鹽，較佳為下述構造式(III)所示之亞苄乙內醯脲衍生物或其鹽。



(III)

本發明之紫外線吸收劑，其特徵在於含有本發明之亞苄吡咯啶衍生物或其鹽。

本發明之皮膚外用組成物，其特徵在於含有本發明之亞苄吡咯啶衍生物或其鹽。

〔發明功效〕

本發明之亞苄吡咯啶衍生物或其鹽可發揮優異的紫外線吸收作用(特別是UVA吸收作用)與優異的親水性。

【圖式簡單說明】

無。

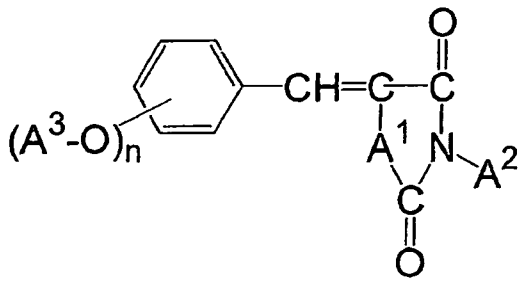
【實施方式】

以下針對本發明之亞苄吡咯啶衍生物及其鹽與本發明

之紫外線吸收劑及皮膚外用組成物進行說明。

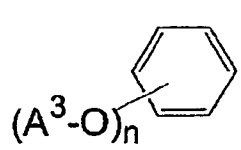
[亞苄吡咯啶衍生物及其鹽]

本發明之亞苄吡咯啶衍生物係以下述構造式(I)所示。

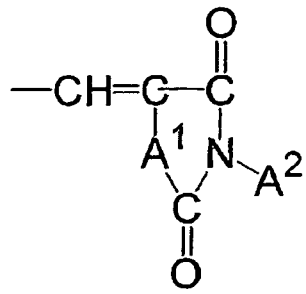


(I)

此外，上述構造式(I)中，下述構造式(i)所示之部分及下述構造式(ii)所示之部分分別稱為「苯環部分(i)」及「吡咯啶部分(ii)」。



(i)



(ii)

如上述構造式(I)所示，吡咯啶部分(ii)係包含「$N\text{-}A^2$」，此外當A^1為「$N\text{-}A^4$」時係包含「$N\text{-}A^4$」。「$N\text{-}A^2$」或「$N\text{-}A^4$」的氮原子為鹼性的氮原子，可於該N原子上加成無機酸或有機酸而形成酸加成鹽。此處，無機酸可列舉鹽酸、硫酸、硝酸、磷酸、溴化氫酸等。此外，有機酸可列舉醋酸、檸檬酸、葡萄糖酸、酒石酸、富馬酸、馬來酸、乳酸、甲磺酸、及對乙磺酸等。

此外，本發明之亞苄吡咯啶衍生物之鹽與本發明之亞苄吡咯啶衍生物相比，以親水性提升、容易成為固態而容

易使用等觀點而言較佳。

上述構造式(I)、及上述構造式(I)以外的本說明書中之構造式中，「n」、「A^1」及「A^2」、「A^3」係規定如下。

(1)「n」

n為1～5的整數，從發揮高的比吸光度(每質量之紫外線吸光度)、顯示高的UV吸收性的觀點而言，較佳為1～3的整數，更佳為1。

(2)「A^1」

A^1為O、S、或N-A^4，從可有效吸收UVA及接近UVA之波長區域之光的觀點而言，較佳為N-A^4。

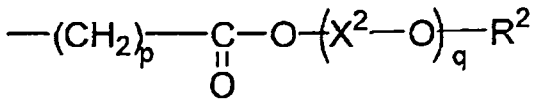
(3)「A^2」、「A^3」及「A^4」

A^2、A^3及A^4各自獨立表示氫原子、亦可被羥基取代之碳數1～8的烷基、下述構造式(1)所示之官能基(官能基(1))、下述構造式(2)所示之官能基(官能基(2))、或下述構造式(3)所示之官能基(官能基(3))。

此外，從可提升UV吸收性的觀點而言，較佳為A^2、A^3及A^4當中至少一者為上述官能基(1)、上述官能基(2)、或上述官能基(3)，更佳為A^2、A^3及A^4當中至少二者為上述官能基(1)、上述官能基(2)、或上述官能基(3)。

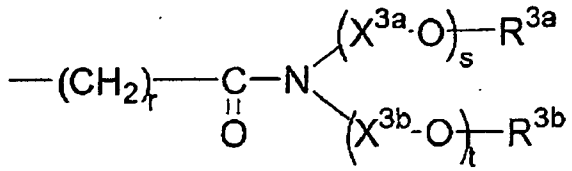
$$-(X^1\text{-}O)_m-R^1 \qquad (1)$$

(構造式(1)中，X^1為碳數2～4之伸烷基；R^1為碳數2～4之羥烷基；m為1～4的整數。當m為2～4的整數時，複數存在的X^1亦可相同或相異)。



(2)

(構造式(2)中，X^2為碳數2～4之伸烷基；R^2為碳數2～4之羥烷基；p為1或2，q為0～4的整數，當q為2～4的整數時，複數存在的X^2亦可相同或相異)。



(3)

(構造式(3)中，X^{3a}及X^{3b}各自獨立表示氫原子、碳數2～4之伸烷基；R^{3a}及R^{3b}各自獨立表示碳數2～4之羥烷基；r為1或2，s及t各自獨立表示0～4的整數。當s為2～4的整數時，複數存在的X^{3a}亦可相同或相異，當t為2～4的整數時，複數存在的X^{3b}亦可相同或相異)。

其中，當n為2～5的整數時，複數存在的A^3O-亦可相同或相異。

此外，從可發揮高的水溶性的觀點而言，較佳為A^1、A^2及「A^3-O-」當中之至少一者為具有羥基之官能基。

(3-1)「亦可被羥基取代之碳數1～8的烷基」

「亦可被羥基取代之碳數1～8的烷基」，只要是碳數1～8的烷基，則可為直鏈狀亦可為分支狀、亦可為被羥基取代者(羥烷基)、亦可為未被羥基取代之烷基。其中，從提升UV吸收性及水溶親水性的觀點而言，較佳為直鏈狀或分支狀之碳數1～8的羥烷基。

此外，從可發揮高的比吸光度(每質量之紫外線吸光

度)的觀點而言，上述烷基的碳數較佳為1～8，更佳為1～4。

(3-2)「官能基(1)」

官能基(1)為上述構造式(1)所示之官能基。此處，X^1為碳數2～4之伸烷基；該伸烷基可為直鏈亦可為分支。X^1從可發揮高的比吸光度(每質量之紫外線吸光度)的觀點而言，伸烷基的碳數較佳為1～2(例如，伸烷基為伸甲基(-CH_2-)或伸乙基(-CH_2CH_2-))。

R^1為碳數2～4之羥烷基(至少被一個羥基取代之烷基)，從可發揮高的比吸光度(每質量之紫外線吸光度)且可以廣用的試藥原料進行製造的觀點而言，較佳為碳數2之羥烷基，更佳為羥乙基(-CH_2CH_2OH)。

m為1～4的整數，從可發揮高的比吸光度(每質量之紫外線吸光度)且可以廣用的試藥原料進行製造的觀點而言，較佳為1～2的整數，更佳為1。

此外，當m為2～4的整數時，複數存在的X^1亦可相同或相異。此時，從可發揮高的比吸光度(每質量之紫外線吸光度)且可以廣用的試藥原料進行製造的觀點而言，複數存在的X^1較佳為伸甲基(-CH_2-)或伸乙基(-CH_2CH_2-)。

(3-3)「官能基(2)」

官能基(2)為上述構造式(2)所示之官能基。此處，X^2為碳數2～4之伸烷基；該伸烷基可為直鏈亦可為分支。X^2從可發揮高的比吸光度(每質量之紫外線吸光度)且可以廣用的試藥原料進行製造的觀點而言，伸烷基的碳數較佳為1～2(例如，伸烷基為伸甲基(-CH_2-)或伸乙基(-CH_2CH_2-))。

R^2為碳數2～4之羥烷基(至少被一個羥基取代之烷基)，從可發揮高的比吸光度(每質量之紫外線吸光度)且可以廣用的試藥原料進行製造的觀點而言，較佳為碳數2之羥烷基，更佳為羥乙基($-CH_2CH_2OH$)。

p為1或2，從可發揮高的比吸光度(每質量之紫外線吸光度)的觀點而言，較佳為1。

q為0～4的整數，從可發揮高的比吸光度(每質量之紫外線吸光度)且可以廣用的試藥原料進行製造的觀點而言，較佳為1～2的整數，更佳為1。

此外，當q為2～4的整數時，複數存在的X^2亦可相同或相異。此時，從可發揮高的比吸光度(每質量之紫外線吸光度)且可以廣用的試藥原料進行製造的觀點而言，複數存在的X^2較佳為伸甲基($-CH_2-$)或伸乙基($-CH_2CH_2-$)。

(3-4)「官能基(3)」

官能基(3)為上述構造式(3)所示之官能基。此處，X^{3a}及X^{3b}各自獨立表示2～4之伸烷基；該伸烷基可為直鏈亦可為分支。從可發揮高的比吸光度(每質量之紫外線吸光度)的觀點而言，較佳為X^{3a}及X^{3b}各自獨立表示碳數2～4之伸烷基(例如，伸烷基為伸甲基($-CH_2-$)或伸乙基($-CH_2CH_2-$)。

R^{3a}及R^{3b}各自獨立表示碳數2～4之羥烷基(至少被羥基取代之烷基)，從可發揮高的比吸光度(每質量之紫外線吸光度)且可以廣用的試藥原料進行製造的觀點而言，較佳為碳數2之羥烷基，更佳為羥乙基($-CH_2CH_2OH$)。

r為1或2，從可發揮高的比吸光度(每質量之紫外線吸

光度)的觀點而言，較佳為1。

s及t各自獨立表示0～4的整數，從可發揮高的比吸光度(每質量之紫外線吸光度)且可以廣用的試藥原料進行製造的觀點而言，較佳為1～2的整數，更佳為1。

其中，當s為2～4的整數時，複數存在的X^{3a}亦可相同或相異，當t為2～4的整數時，複數存在的X^{3b}亦可相同或相異。此時，從可發揮高的比吸光度(每質量之紫外線吸光度)且可以廣用的試藥原料進行製造的觀點而言，複數存在的X^{3a}及X^{3b}較佳為伸甲基(-CH_2-)或伸乙基(-CH_2CH_2-)。

(3-5)「A^2」

從可進一步提升親水性的觀點而言，A^2較佳為氫原子、經羥基取代之碳數1～8之羥烷基、官能基(1)、官能基(2)或官能基(3)，更佳為經羥基取代之碳數1～8之羥烷基、官能基(1)、官能基(2)或官能基(3)，最佳為官能基(1)或官能基(3)。

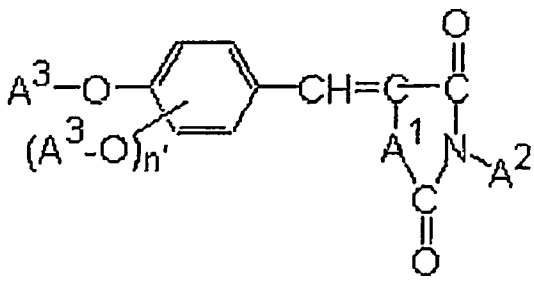
(3-6)「A^3」

如上所述，由於A^3為氫原子、亦可被羥基取代之碳數1～8的烷基、官能基(1)～(3)中任一者，故鍵結於苯環部分(i)之「A^3-O-」為電子提供性基。因此，當上述構造式(I)所示之本發明之亞苄吡咯啶衍生物或其鹽照射UV時，藉著共振效果從「A^3-O-」提供電子給苯環，而讓苯環的共軛系有效地擴張。因此，本發明之亞苄吡咯啶衍生物或其鹽對於長波長之紫外線(例如UVA)的UV吸收性良好。

從可進一步提升UV吸收性的觀點而言，A^3較佳為氫原

子、碳數1～8之羥烷基、官能基(1)、官能基(2)或官能基(3)，更佳為官能基(1)或官能基(3)。

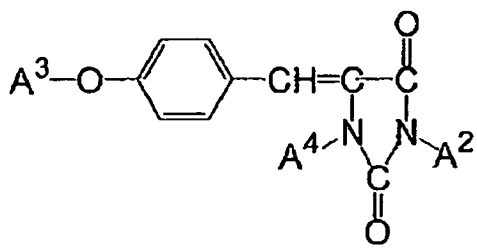
此外，從可進一步提升UV吸收性的觀點而言，「A^3-O-」較佳為相對於「吡咯啶部分(ii)」而言鍵結在苯環部分(i)的對位。該亞苄吡咯啶衍生物係以下述構造式(II)所示。



(II)

(上述構造式(II)中，n'為0～4的整數，當n'為1～4的整數時，複數存在的A^3-O-亦可相同或相異。A^3表示氫原子、碳數1～8之被羥基取代之烷基、官能基(1)、官能基(2)、或官能基(3))。

此處，從可進一步提升UV吸收性與親水性的觀點而言，上述構造式(II)中之n'必須為0，且A^1為N-A^4，亦即本發明之亞苄吡咯啶衍生物較佳為如下述化學構造式(III)所示。



(III)

此外，若考量到合成容易性(合成步驟的短縮化)，則A^2與A^3更佳為相同官能基。

(3-7)「A^4」

從可進一步提升UV吸收性與親水性的觀點而言，A^4較佳為氫原子或官能基(3)，更佳為氫原子。

(4)分子量

從可均衡地發揮高吸光度與高安全性的觀點而言，本發明之亞芐乙內醯脲衍生物的分子量通常為250～1000，較佳為300～500。此外，為了降低例如透過皮膚吸收至體內而顯示出刺激性或毒性之不好的影響所帶來的風險，上述分子量較佳為300以上。

[紫外線吸收劑]

本發明之紫外線吸收劑係包含上述之本發明之亞芐吡咯啶衍生物或其鹽作為必要成分。因此，本發明之紫外線吸收劑由於紫外線的吸收能力及光安定性優異，同時具有高親水性，故特別適合用於水系組成物(水系溶液或乳液)。此外，本發明之紫外線吸收劑除了亞芐吡咯啶衍生物或其鹽之外，亦可視需要含有後述之任意成分。

任意成分可列舉與亞芐吡咯啶衍生物或其鹽不同之其他公知的有機系紫外線吸收劑(a)或無機粉體系紫外線遮蔽劑(b)。

有機系紫外線吸收劑(a)可列舉例如：

對二甲胺苯甲酸異辛酯等苯甲酸衍生物、

3-(4'-甲基亞芐)-樟腦等樟腦衍生物、

對甲氧基桂皮酸異辛酯等桂皮酸衍生物、

2-羥基-4-甲氧基二苯基酮等二苯基酮衍生物、

4-第三丁基-甲氧基-二苯甲醯甲烷等二苯甲醯甲烷衍生物、

水楊酸酯等水楊酸衍生物、

苯基苯并咪唑磺酸鈉等苯并咪唑衍生物、

2,2'-亞甲基雙(6-(2H-苯并三唑-2-基)-4-(1,1,3,3-四甲基丁基)酚等三唑衍生物、及

2,4,6-三[4-(2-乙基己基氧基羰基)苯胺基]-1,3,5-三嗪等三嗪衍生物。

此外，無機粉體系紫外線遮蔽劑(b)可列舉例如氧化鋅、氧化鋯、氧化鈰或氧化鈦等。

[皮膚外用組成物]

本發明之皮膚外用組成物係以以上說明之本發明之亞苄吡咯啶衍生物或其鹽作為必要成分。皮膚外用組成物可列舉化妝料、防曬組成物等。特別適合者可舉出水系皮膚外用組成物(水溶液型或乳液型之皮膚外用組成物)。

本發明之皮膚外用組成物由於係包含本發明之亞苄吡咯啶衍生物或其鹽作為必要成分，故可發揮高的紫外線吸收性。因此，在人類及動物的毛及皮膚的適用部位可降低因UV曝露所導致的損傷。此外，本發明之皮膚外用組成物(特別是水系皮膚外用組成物)中所含之亞苄吡咯啶衍生物或其鹽具有高的親水性。因此，本發明之皮膚外用組成物在洗淨組成物的適用部位時，即使不使用特殊的洗淨劑亦可以水洗的方式將亞苄吡咯啶衍生物或其鹽從適用部位簡單地去除，而發揮高洗淨性。

其中，水系皮膚外用組成物意指例如每組成物100重量%含有化妝水等水30～99重量%之量的皮膚外用組成物。

本發明之亞苄吡咯啶衍生物或其鹽，當基本上不具有磺酸基等酸性基、或鹼性基時，由於幾乎不會影響皮膚外用組成物的pH，故本發明之皮膚外用組成物並無特別限制而可含有公知的成分。

如上所述，本發明之皮膚外用組成物可在日常生活中使用，可使用作為要求良好的洗淨性之符合目前需求之防曬組成物等。

此外，本發明之皮膚外用組成物可配合例如上述有機系紫外線吸收劑(a)或無機粉體系紫外線遮蔽劑(b)、液體油脂、固體油脂、蠟、烴、高級脂肪酸、高級醇、酯類、矽酮類、陰離子界面活性劑、陽離子界面活性劑、兩性界面活性劑、非離子性界面活性劑、保濕劑、水溶性高分子化合物、增黏劑、被膜劑、金屬離子封鎖劑、低級醇、多元醇、糖類、胺基酸類、有機胺類、pH調整劑、皮膚營養劑、維生素類、抗氧化劑、香料、粉末、色材或水等。

[塗料等]

本發明之亞苄乙內醯脲衍生物或其鹽亦可與皮膚外用組成物以外的製品，例如塗料、染料、顏料、各種樹脂、合成橡膠、乳膠、包裝材料(膜、合成樹脂製容器等)、隱形眼鏡或纖維等配合而成為各種的組成物或製品，使該等塗料等抵抗紫外線。

上述塗料通常係由顏料或染料等構成之色料與溶劑中

溶解有合成樹脂之載體及助劑(乾燥調整劑、皮膜調整劑等)所構成。上述合成樹脂可列舉例如氯乙烯、氯化聚丙烯、氯乙烯-醋酸乙烯共聚物、硝基纖維素、聚胺基甲酸酯、聚酯、聚醯胺、有機矽氧烷聚合物、丙烯酸樹脂、胺基酸醇樹脂、環氧樹脂、矽樹脂、氟樹脂系聚碳酸酯樹脂、三聚氰胺樹脂、二乙二醇二烯丙基碳酸酯樹脂、聚乙烯樹脂及聚苯乙烯樹脂。

除此之外，上述塗料可添加寡聚物(預聚物、光聚合性低聚合物)、單體(反應性稀釋劑、光聚合性單體)、光聚合起始劑(增感劑)、光安定劑、消泡劑、顏料分散劑、調平劑、抗滴劑、消光劑、抗氧化劑、耐熱性提升劑、潤滑劑、防腐劑或螢光增白劑等添加劑。

上述染料可使用以往公知的各種染料。此外該染料可添加上述有機系紫外線吸收劑(a)或無機粉體系紫外線遮蔽劑(b)、碳酸鈉、矽酸鈉或氫氧化鈉等鹼、水、有機溶劑、界面活性劑、pH調節劑、防腐劑或分散劑等添加劑。

上述顏料可使用以往公知地各種顏料。此外，該顏料亦可添加水、有機溶劑、pH調節劑、水溶性樹脂、乳膠樹脂、防腐劑或顏料分散劑等添加劑。

上述各種樹脂可列舉例如聚乙烯樹脂、聚丙烯樹脂、氯乙烯樹脂、苯乙烯系樹脂、丙烯酸樹脂、聚胺基甲酸酯、聚酯、聚醯胺、聚醯亞胺、聚伸苯醚、聚碸、聚醚碸、聚醚醚酮、聚縮醛、有機矽氧烷聚合物、胺基酸醇樹脂、環氧樹脂、氟系樹脂、矽氧樹脂、三聚氰胺樹脂、二乙二醇

二烯丙基碳酸酯樹脂、乙烯・(甲基)丙烯酸共聚物或其離子聚合物、聚乙烯醇、聚醚醯亞胺、乙烯-醋酸乙烯共聚物、乙烯-乙烯醇共聚物、聚伸苯硫醚、聚碳酸酯、纖維素、硝基纖維素及ABS樹脂。

該等樹脂亦可接枝聚合有具有馬來酸等各種官能基之聚合性化合物。

此外，該等各種樹脂亦可添加上述有機系紫外線吸收劑(a)或無機粉體系紫外線遮蔽劑(b)、溶劑、光安定劑、抗氧化劑、著色劑、光擴散劑、難燃劑、抗變色劑、抗靜電劑、塑化劑、填料、顏料或無機微粒子等添加劑。

上述合成橡膠可列舉例如丙烯酸橡膠、腈橡膠、異戊二烯橡膠、胺基甲酸酯橡膠、乙烯丙烯橡膠、表氯醇橡膠、氯平橡膠、矽酮橡膠、苯乙烯・丁二烯橡膠、丁二烯橡膠、氟橡膠及聚異丁烯橡膠。

此外，該合成橡膠亦可添加上述有機系紫外線吸收劑(a)或無機粉體系紫外線遮蔽劑(b)、溶劑、光安定劑、抗氧化劑、著色劑、光擴散劑、難燃劑、抗變色劑、抗靜電劑、塑化劑、填料、顏料或無機微粒子等添加劑。

構成上述乳膠之樹脂材料，可舉出在以上說明之各種樹脂中可形成乳膠者。此外，該乳膠可添加上述有機系紫外線吸收劑(a)或無機粉體系紫外線遮蔽劑(b)、界面活性劑、pH調節劑、填充劑、錯合生成劑、抗氧化劑、染料、顏料、塑化劑、加硫劑、加硫促進劑、殺生物劑、殺真菌劑或消泡劑等添加劑。

上述膜的構成材料可列舉例如聚乙烯樹脂、聚丙烯樹脂、氯乙烯樹脂、苯乙烯系樹脂、聚酯、聚醯胺、聚胺基甲酸酯、聚醯亞胺、聚碳酸酯、乙烯-乙烯醇共聚物、聚乙烯醇膜、乙烯-醋酸乙烯共聚物、丙烯酸樹脂及ABS樹脂。

膜係以將上述膜構成材料之各種樹脂擠壓成形等方式藉此獲得。其中，膜上亦可有各種印刷。

此外，該膜亦可添加上述有機系紫外線吸收劑(a)或無機粉體系紫外線遮蔽劑(b)、耐候性提升劑、光安定劑、填充劑、顏料、難燃劑、抗菌劑、防黴劑或防阻塞劑等添加劑。

構成上述合成樹脂製容器之合成樹脂可列舉例如聚乙烯、聚醯胺、聚酯、聚乙烯醇、乙烯-乙烯醇共聚物、含氟樹脂及矽氧樹脂。

此外，該合成樹脂可添加上述有機系紫外線吸收劑(a)或無機粉體系紫外線遮蔽劑(b)、光安定劑、防腐劑、難燃劑或抗氧化劑等添加劑。

該合成樹脂所構成的容器，可將含有本發明之亞苄乙內醯脲衍生物或其鹽、進而視需要之上述添加劑之合成樹脂藉由射出成形或吹氣成形等來製得。該方式所製得之合成樹脂製容器上亦可有各種印刷。

上述隱形眼鏡的構成材料可列舉例如含矽氧烷聚合物、矽酮系(甲基)丙烯酸酯樹脂及矽酮系苯乙烯樹脂。此外，該隱形眼鏡可添加上述有機系紫外線吸收劑(a)或無機粉體系紫外線遮蔽劑(b)、醇類或色素等添加劑。

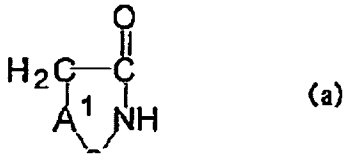
構成上述纖維之樹脂或高分子可列舉例如聚醯胺、聚伸苯硫醚、聚酯、纖維素、聚胺基甲酸酯及聚醚。

此外，該纖維亦可添加本發明之胺酚衍生物及其鹽以外的有機系紫外線吸收劑、顏料、抗氧化劑、耐熱安定劑、塑化劑、難燃劑或導電性賦予劑等添加劑。

此外，對本發明之紫外線吸收劑亦可進行微膠囊化等化學的修飾，以作為各種加工原料。

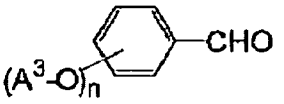
[亞苄吡咯啶衍生物及其鹽的製造方法]

例如，如化學反應式(1)所示，將下述式(a)所示之化合物(a)與下述式(b)所示之化合物(b)於鹼的存在下反應，合成下述式(c)所示之化合物(c)，接著，如化學反應式(2)所示，可將下述式(c)所示之化合物與下述式(d)所示之化合物(d)於鹼的存在下反應，藉此合成出本發明之亞苄吡咯啶衍生物。



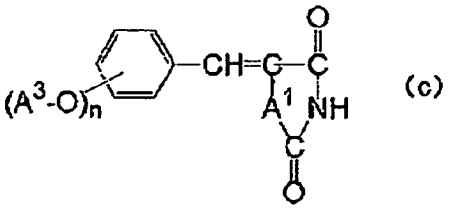
(a)

(式(a)之 A^1 與式(I)之 A^1 相同)。



(b)

(式(b)之 A^3 與式(I)之 A^3 相同)。

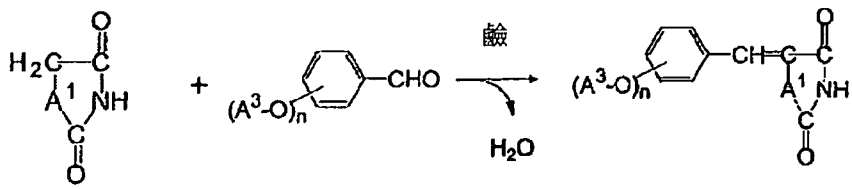


(c)

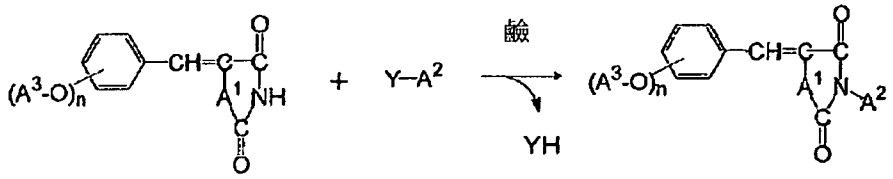
(式(c)之 A^1 及 A^3 分別與式(I)之 A^1 及 A^3 相同)。

(式(d)之 Y 表示氯、溴、碘原子等鹵原子或-OS_2R'所示之磺酸酯基，上述 R'表示甲基、對甲苯基、三氟甲基、五氟乙基或九氟丁基，式(d)之 A^2 與式(I)之 A^2 相同)。

$Y-A^2$ (d)

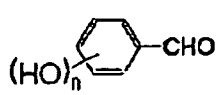


反應式(1)



反應式(2)

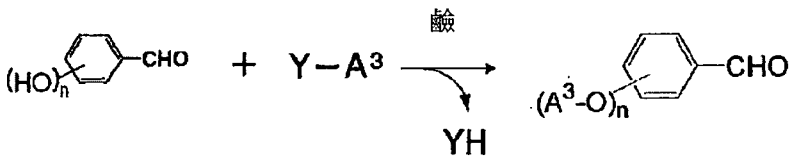
此處，上述化合物(b)亦可直接使用市售品。此外，具有以氫原子以外的官能基作為A^3之化合物(b)可使用以下方式所獲得者：將下述構造式(b')所示之具有以氫原子作為A^3之化合物(b')與下述構造式(e)所示之化合物(e)在鹼的存在下，如反應式(3)所示地反應而獲得者。



(b´)

$Y-A^3$ (e)

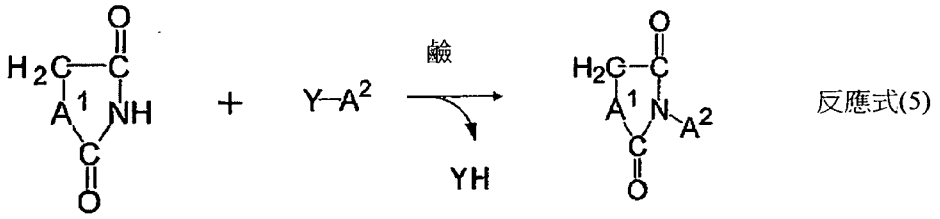
(式(e)之 A^3 與式(I)之 A^3 相同(其中，氫原子除外))。



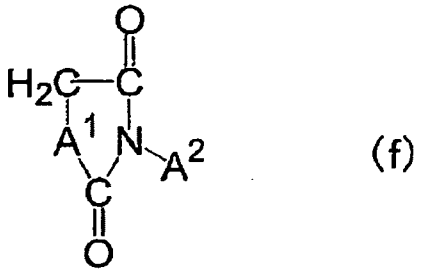
反應式(3)

此外，上述化合物(a)亦可直接使用市售品。

此外，如下述反應式(5)所示，可將上述化合物(a)與上述化合物(d)在鹼的存在下反應，合成下述構造式(f)所示之化合物(f)。此處，當上述化合物(a)的A^1為「NH」時，如反應式(5')所示，可將化合物(f)與下述構造式(e')在鹼的存在下反應，合成A^1為「A^4」之化合物(f)。接著，如下述反應式(6)所示，可將化合物(f)與上述化合物(b)在鹼的存在下反應，合成出本發明之亞苄吡咯啶衍生物。



反應式(5)

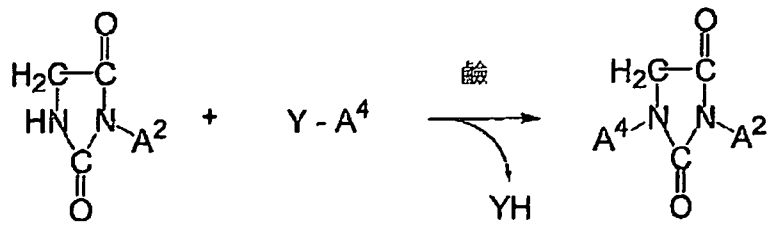


(f)

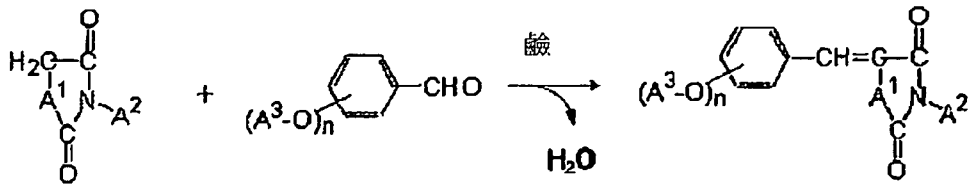
(式(f)之 A^1 及 A^2 分別與式(I)之 A^1 及 A^2 相同)。

$Y-A^4$ (e')

(式(e')之 A^4 與式(I)之 A^4 相同
(其中，氫原子除外))。

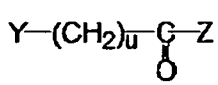


反應式(5')



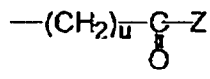
反應式(6)

此外，當本發明之亞苄吡咯啶衍生物具有官能基(2)或官能基(3)作為構造式(I)之A^2、A^3及A^4時，除了使用下述構造式(g)所示之化合物(g)來分別取代上述化合物(d)、上述化合物(e)、上述化合物(e')，其餘以與反應式(1)～(6)相同的方式，合成具有下述構造式(h)所示之官能基(h)之化合物(h)來作為構造式(I)中之A^2、A^3或A^4，接著再以上述化合物(h)一般的官能基變換反應(羧酸的酯化、羧酸的醯胺化、酯交換、酯的醯胺化等)，藉此獲得本發明之亞苄吡咯啶衍生物。



(g)

(式(g)之 Y 與式(d)之 Y 相同
u 為 1 或 2
Z 為羥基或烷氧基)。



(h)

(式(g)之 Y 與式(d)之 Y 相同
u 為 1 或 2
Z 為羥基或烷氧基)。

上述之本發明之亞苄吡咯啶衍生物的製造法所用的鹼

可列舉例如碳酸鈉、碳酸鉀、氫化鈉、吡咯啶、哌啶、醋酸鈉、氨水。

此外，本發明之亞苄吡咯啶衍生物之鹽，可對上述方式所獲得之亞苄吡咯啶衍生物添加鹽酸、硫酸、硝酸、磷酸、溴化氫酸等無機酸、或醋酸、檸檬酸、葡萄糖酸、酒石酸、富馬酸、馬來酸、乳酸、甲磺酸、對乙磺酸等有機酸加以中和、餾除、純化，藉此製得。

實施例

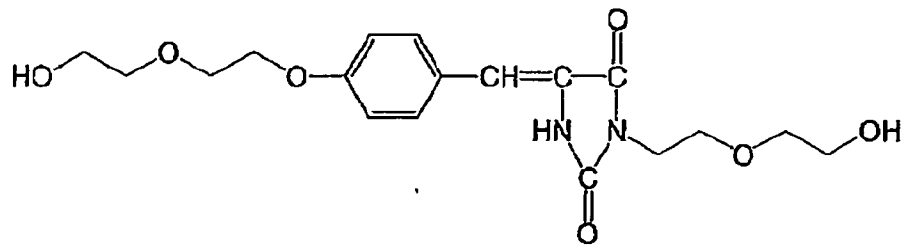
以下藉由實施例對本發明進行說明，但本發明並不局限於該等實施例。

[實施例1]

(1)化合物1的製造

300mL茄型燒瓶中，對4-羥苯甲醛14.7g(120mmol)加入2-(2-氯乙氧基)乙醇16.4g(132mmol)、碳酸鉀33.2g(240mmol)、乙腈150mL，於105℃攪拌14小時並加熱。再添加2-(2-氯乙氧基)乙醇1.49g(12.0mmol)，於105℃攪拌30小時並加熱。待反應混合液冷卻至室溫後，利用矽藻土過濾去除固形物。然後將溶劑於減壓下餾除，而獲得混有白色固形物之黃色黏性物質34.6g。接著將其加入水80mL，然後移換到另外準備之200mL茄型燒瓶中，再添加乙內醯脲15.6g(156mmol)、28%氨水14.4g，於90℃攪拌12小時並加熱。待反應混合液冷卻至室溫後，藉由過濾回收析出之結晶。然後，以水2次、乙醇2次洗淨結晶。乾燥後，獲得5-[4-[2-(2-羥乙氧基)乙氧基]亞苄]乙內醯脲29.6g。接

著，對所得當中之17.5g(60.0mmol)於200mL茄型燒瓶中添加2-(2-氯乙氧基)乙醇7.47g(60mmol)、碳酸鉀20.0g(145mmol)、N,N-二甲基甲醯胺80mL，於110℃攪拌3小時並加熱。待反應混合液冷卻至室溫後，利用矽藻土過濾去除固形物。然後將溶劑於減壓下餾除，而獲得混有白色固形物之黃色黏性物質30.5g。接著將其以矽膠管柱色層分析法(展開溶劑：異丙醇：甲苯＝1：3)進行純化，獲得黃色結晶9.21g。再將其以乙醇進行活性碳處理，使其再結晶，藉此獲得6.56g的化合物1 (收率25%)。



5-[4-[2-(2-羥乙氧基)乙氧基]亞苄]-3-[2-(2-羥乙氧基)乙基]乙內醯脲

其中，所得之化合物1之上述構造式係根據以下之測定條件而從^{1}H-NMR圖譜中得到確認。

＜測定條件＞

・測定裝置：質子核磁共振圖譜測定裝置(日本電子(股)製 J NM-ECP500)

・內部標準：四甲基矽烷

・溶劑：DMSO-d6(氘代二甲基亞碸)

對於DMSO-d6(標準物質)之化合物1之主要化學位移峰係如以下所示。

3.41-3.46(m,4H),3.48-3.53(m,4H),3.60(m,2H),3.64(m,2H),3.75(t,2H),4.15(t,2H),4.61(t,1H),4.67(t,1H),6.52(s,1H),6.99(d,2H),7.62(d,2H),10.71(s,1H)

(2)化合物1的特性評價

＜UV吸收性＞

將所得之化合物1溶解於作為溶劑之乙醇中而調製出試料液，使化合物1的濃度成為5ppm。然後將調製出之試料液注入石英槽(光路長：1cm)，使用分光光度計((股)島津製作所製UV-2450)，測定UV圖譜，測訂出最大吸收波長(λmax)及最大吸收波長之吸光度。其中，最大吸收波長位在紫外線的波長範圍，且最大吸收波長之吸光度越大，表示UV吸收性越優異。所得之結果示於表1。

＜親水性評價＞

將所得之化合物1溶解於以下所示之試驗溶劑中，確認性狀，並測定對於試驗溶劑100g在25℃的溶解度(g/100g試驗溶劑)。

・試驗溶劑：二丙二醇、乙醇、及純化水分別含有10質量%、10質量%及80質量%之量的混合溶劑(其中，二丙二醇、乙醇、及純化水的合計量設為100質量%)。

又，隨著溶解度的不同而有如以下之親水性評價。

・1.0以上(g/100g試驗溶劑)時：親水性特別高

・0.2以上～未達1.0(g/100g試驗溶劑)時：親水性高

・0.1以上～未達0.2(g/100g試驗溶劑)時：缺乏親水性

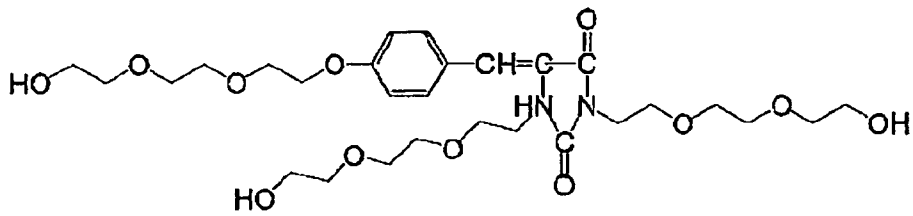
・未達0.1(g/100g試驗溶劑)時、有固體浮遊物時：無

親水性

[實施例2]

除了使用「2-[2-(2-氯乙氧基)乙氧基]乙醇」來取代「2-(2-氯乙氧基)乙醇」，其餘以與實施例1相同方式，首先獲得5-[4-[2-[2-(2-羥乙氧基)乙氧基]乙氧基]亞苄]乙內醯脲27.2g。接著，於100mL茄型燒瓶中對所得當中之2.24g(6.67mmol)添加2-[2-(2-氯乙氧基)乙氧基]乙醇2.53g(15.0mmol)、碳酸鉀2.07g(15.0mmol)、N,N-二甲基甲醯胺30mL，於110℃攪拌15小時並加熱。待反應混合液冷卻至室溫後，利用矽藻土過濾去除固形物。然後將溶劑於減壓下餾除，而獲得混有白色固形物之黃色黏性物質6.53g。接著將其以矽膠管柱色層分析法(展開溶劑：氯仿：甲醇＝20：1)進行純化，而獲得化合物2(黃色油狀物質)1.08g(收率35%)。

此外，以與實施例1相同方式，獲得化合物2的^{1}H-NMR圖譜，而從所得之圖譜確認出化合物2具有以下之構造。



5-[4-[2-[2-(2-羥乙氧基)乙氧基]乙氧基]亞苄]-1,3-雙[2-[2-(2-羥乙氧基)乙氧基]乙基]乙內醯脲

其中，對於DMSO-d6(標準物質)之化合物2之主要化學位移峰係如以下所示。

3.06(t,2H),3.25(t,2H),3.31-3.34(m,4H),3.39-3.43(m,8H),3.4

8-3.55(m,8H),3.59-3.61(m,4H),3.67(t,2H),3.71-3.76(m,4H),4.13(t,2H),4.59(br,1H×3),6.80(s,1H),7.00(d,2H),7.37(d,2H)

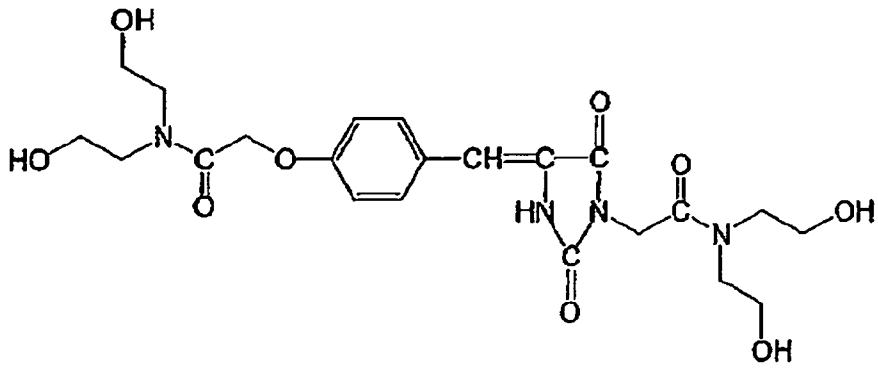
接著，以與實施例1相同方式，評價化合物2的UV吸收性及親水性。所得之結果示於表1。

[實施例3]

200mL茄型燒瓶中，對4-羥苯甲醛14.7g(120mmol)添加乙內醯脲15.6g(156mmol)、水80mL、28%氨水14.4g，於90℃攪拌12小時並加熱。待反應混合液冷卻至室溫後，藉由過濾回收析出之結晶。然後，以水2次、乙醇2次洗淨結晶。乾燥後，獲得5-(4-羥亞苄)乙內醯脲20.3g。接著，於500mL茄型燒瓶中將所得當中之18.8g(92.2mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺180mL中，然後添加氯醋酸乙酯27.1g(221mmol)、碳酸鉀30.5g(221mmol)，於120℃攪拌2小時並加熱。待反應混合液冷卻至室溫後，將溶劑於減壓下餾除，然後添加水，再以醋酸乙酯萃取3次。接著將有機層一併以水2次、飽和食鹽水1次洗淨之後，再將有機層以硫酸鈉乾燥。然後，過濾去除硫酸鈉，將溶劑於減壓下餾除，然後將所得之茶褐色結晶以醋酸乙酯與己烷之混合溶劑進行再結晶，乾燥後獲得5-[4-(2-乙氧基-2-側氧乙氧基)亞苄]-3-(2-乙氧基-2-側氧乙基)乙內醯脲9.96g。接著，於50mL茄型燒瓶中對所得當中之4.50g(12.0mmol)添加二乙醇胺7.57g(72.0mmol)，於120℃攪拌1小時並加熱。待反應混合液冷卻至室溫後，將析出之黃色結晶以乙醇與水之混合溶劑進行再結晶，乾燥後獲得4.46g的化合物3 (收率18

%)。

此外，以與實施例1相同方式，獲得化合物3的^{1}H-NMR圖譜，而從所得之圖譜確認出化合物3具有以下之構造。



5-[4-[2-[雙(2-羥乙基)胺基]-2-側氧乙氧基]亞苄]-3-[2-[雙(2-羥乙基)胺基]-2-側氧乙基]乙內醯脲

其中，對於DMSO-d6(標準物質)之化合物3之主要化學位移峰係如以下所示。

3.33-3.36(m,4H),3.42-3.51(m,8H),3.57-3.60(m,4H),4.49(s,2H),4.71-4.74(t,1H×2),4.97(s,2H),5.00(t,1H),5.05(t,1H),6.53(s,1H),6.94(d,2H),7.60(d,2H),10.72(s,1H)

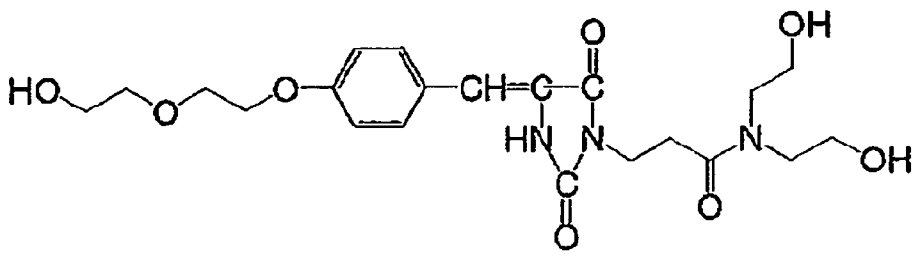
接著，以與實施例1相同方式，評價化合物3的UV吸收性及親水性。所得之結果示於表1。

[實施例4]

於200mL茄型燒瓶中，對實施例1之製程所得之5-[4-[2-(2-羥乙氧基)乙氧基]亞苄]乙內醯脲5.84g(20.0mmol)添加丙烯酸乙酯2.40g(24.0mmol)、氫氧化鉀0.112g(2.00mmol)、N,N-二甲基甲醯胺45mL，於110℃攪拌6小時並加熱。待反應混合液冷卻至室溫後，利用矽藻土過濾去除固形物。然後將溶劑於減壓下餾除，而獲得黃色

黏性物質。再於其他100mL茄型燒瓶中對其添加二乙醇胺6.31g(60.0mmol)，於120℃攪拌17小時並加熱。待反應混合液冷卻至室溫後，對所得之橙色黏性物質加入乙腈及異丙醇使結晶析出，再藉由過濾回收析出之結晶。然後，再以異丙醇與水進行活性碳處理，使其再結晶，藉此獲得3.52g的化合物4 (收率39%)。

此外，以與實施例1相同方式，獲得化合物4的^{1}H-NMR圖譜，而從所得之圖譜確認出化合物4具有以下之構造。



5-[4-[2-(2-羥乙氧基)乙氧基]亞苄]-3-[3-[雙(2-羥乙基)胺基]-3-側氧丙基]乙內醯脲

其中，對於DMSO-d6(標準物質)之化合物4之主要化學位移峰係如以下所示。

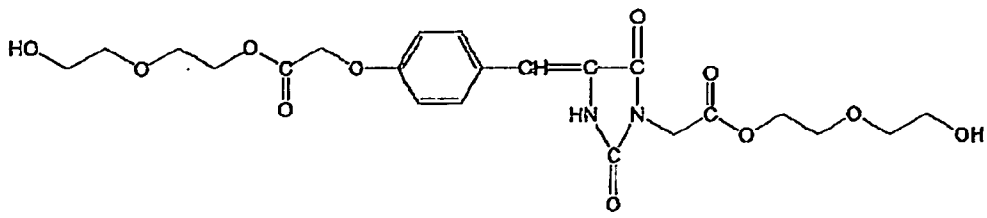
2.72(t,2H),3.32-3.38(m,4H),3.46-3.52(m,8H),3.66(t,2H),3.75(t,2H),4.14(t,2H),4.69(s,2H),4.85(s,1H),6.47(s,1H),6.98(d,2H),7.62(d,2H),10.60(s,1H)

接著，以與實施例1相同方式，評價化合物4的UV吸收性及親水性。所得之結果示於表1。

[實施例5]

除了使用「二乙二醇」來取代「二乙醇胺」以外，其餘以與實施例3相同的方式，獲得化合物5。

此外，以與實施例1相同方式，獲得化合物5的^{1}H-NMR圖譜，而從所得之圖譜確認出化合物5具有以下之構造。



5-[4-[2-[2-(2-羥乙氧基)乙氧基]-2-側氧乙氧基]亞苄]-3-[2-[2-(2-羥乙氧基)乙氧基]-2-側氧乙基]乙內醯脲

其中，對於DMSO-d6(標準物質)之化合物5之主要化學位移峰係如以下所示。

3.43-3.45(m,4H),3.48-3.51(m,4H),3.63-3.66(m,4H),4.23-4.27(m,4H),4.34(s,2H),4.89(s,2H),4.62-4.65(t,1H×2),6.60(s,1H),6.99(d,2H),7.64(d,2H),10.91(s,1H)

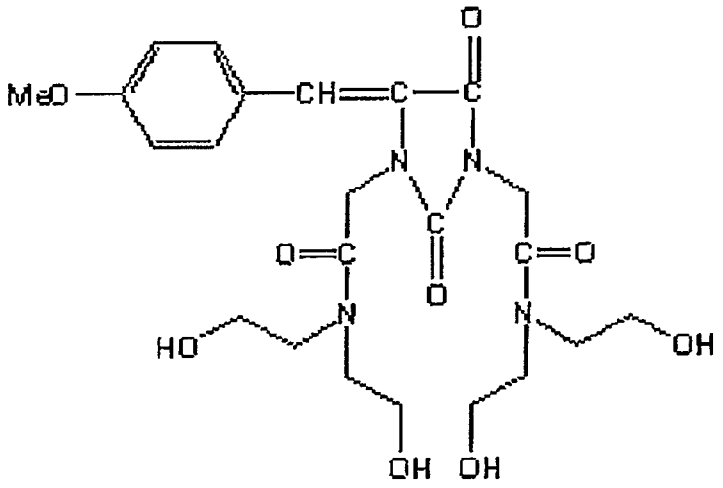
接著，以與實施例1相同方式，評價化合物5的UV吸收性及親水性。所得之結果示於表1。

[實施例6]

除了使用「4-甲氧基苯甲醛」來取代「4-羥苯甲醛」以外，其餘以與實施例1相同的方式，首先獲得5-(4-甲氧基亞苄)乙內醯脲24.6g。接著，於300mL茄型燒瓶中，將所得之5-(4-甲氧基亞苄)乙內醯脲24.4g(112mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺110mL中，然後添加氯醋酸乙酯28.8g(235mmol)、碳酸鉀32.5g(235mmol)，於120℃攪拌30分鐘並加熱。待反應混合液冷卻至室溫後，將溶劑於減壓下餾除，然後添加水，再以醋酸乙酯萃取3次。接著將有機層一併以水2次、飽和食鹽水1次洗淨之後，再將有機層以

硫酸鈉乾燥。然後，過濾去除硫酸鈉，將溶劑於減壓下餾除，然後於其他200mL茄型燒瓶中，對所得之黃色油狀物質48.6g當中之24.3g添加二乙醇胺47.1g(448mmol)，於120℃攪拌6小時並加熱。待反應混合液冷卻至室溫後，將所得之橙色黏性物質以矽膠管柱色層分析法(展開溶劑：氯仿：甲醇＝5：1)進行純化，而獲得化合物6(黃色油狀物質)6.75g(收率22%)。

此外，以與實施例1相同方式，獲得化合物6的^{1}H-NMR圖譜，而從所得之圖譜確認出化合物6具有以下之構造。



5-(4-甲氧基亞苄)-1,3-雙[2-[雙(2-羥乙基)胺基]-2-側氧乙基]乙內醯脲

其中，對於DMSO-d6(標準物質)之化合物6之主要化學位移峰係如以下所示。

3.33-3.36(m,4H),3.45-3.51(m,6H),3.54-3.66(m,6H),3.79(s,3H),4.53(s,2H),4.73(t,2H),4.75(s,2H),4.99(t,1H),5.24(t,1H),6.37(s,1H),6.95(d,2H),7.95(d,2H)

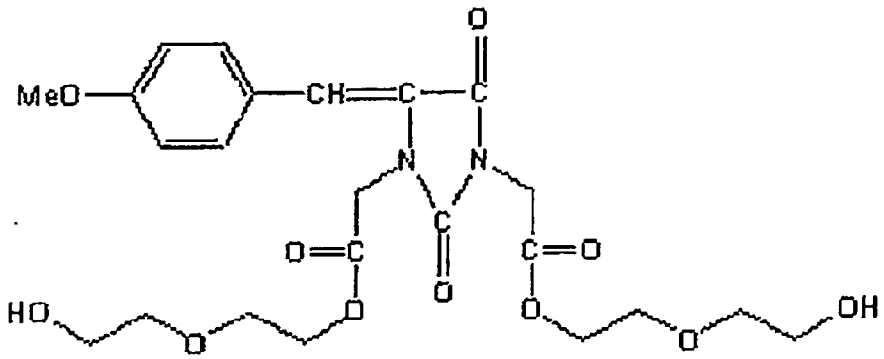
接著，以與實施例1相同方式，評價化合物6的UV吸收

性及親水性。所得之結果示於表1。

[實施例7]

除了使用「二乙二醇」來取代「二乙醇胺」，其餘以與實施例6相同的方式，獲得化合物7。

此外，以與實施例1相同方式，獲得化合物7的^{1}H-NMR圖譜，而從所得之圖譜確認出化合物7具有以下之構造。



5-(4-甲氧基亞苄)-1,3-雙[2-[2-(2-羥乙氧基)乙氧基]-2-側氧乙基]乙內醯脲

其中，對於DMSO-d6(標準物質)之化合物7之主要化學位移峰係如以下所示。

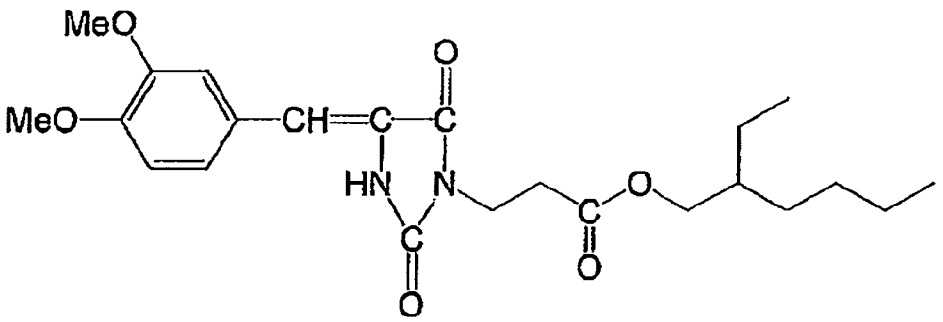
3.40-3.47(m,8H),3.50(t,2H),3.64(t,2H),3.80(s,3H),3.98(t,2H),4.25(t,2H),4.33(s,2H),4.43(s,2H),4.59(t,1H),4.64(t,1H),6.90(s,1H),6.99(d,2H),7.30(d,2H)

接著，以與實施例1相同方式，評價化合物7的UV吸收性及親水性。所得之結果示於表1。

[比較例1]

使用二甲氧基亞苄二側氧基咪吡咯啶丙酸2-乙基己酯(Soft Shade DH(註冊商標)/味之素股份有限公司製)來取代化合物1，以與實施例1相同方式，評價該化合物的UV吸收

性，將所得之結果示於表1，並評價親水性。此外，以後將「二甲氧基亞苄二側氧基咪吡咯啶丙酸2-乙基己酯」稱為「化合物1'」。



[表1]

試驗例	化合物名	最大吸收波長(λmax)(單位:nm)	在最大吸收波長之吸光度	溶解度(※)(g/100g試驗溶劑)
實施例1	化合物1	335	0.43	2.0
實施例2	化合物2	325	0.12	25<
實施例3	化合物3	336	0.30	1.2
實施例4	化合物4	338	0.34	1.5
實施例5	化合物5	335	0.20	0.2
實施例6	化合物6	328	0.18	25<
實施例7	化合物7	326	0.14	25<
比較例1	化合物1'	347	0.30	<0.05

※：試驗溶劑中添加化合物1～7及化合物1'。此時，化合物1～7均勻地溶解於試驗溶劑中，含有該等化合物之溶解液為澄清透明(皆為親水性特別高，或親水性高者)。另一方面，化合物1'則不溶解，係以固體形態而懸浮於試驗溶劑中(無親水性)。

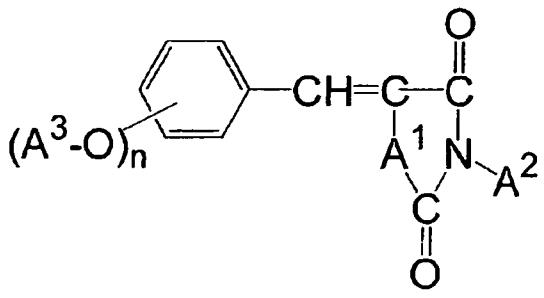
【符號說明】

無。

104年7月8日修正替換本

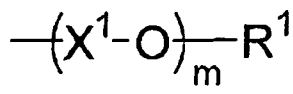
申請專利範圍

1. 一種亞苄吡咯啶衍生物或其鹽，其特徵在於係以下述構造式(I)所示：



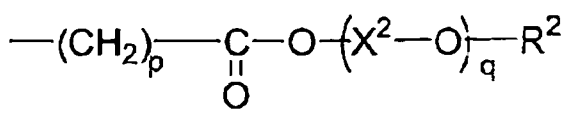
(I)

構造式(I)中，n為1～5的整數；A^1為O、S、或N-A^4；A^2、A^3及A^4各自獨立表示氫原子、亦可被羥基取代之碳數1～8的烷基、下述構造式(1)所示之官能基(1)、下述構造式(2)所示之官能基(2)、或下述構造式(3)所示之官能基(3)，其中，A^2、A^3及A^4中任一者至少包含1個以上的羥基；此外，當n為2～5的整數時，複數存在的A^3O-亦可相同或相異；又，上述構造式(I)中，A^2、A^3及A^4當中，至少一者為上述官能基(1)、上述官能基(2)、或上述官能基(3)；



(1)

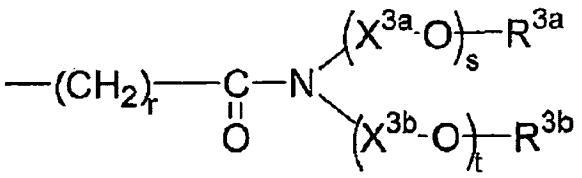
構造式(1)中，X^1為碳數2～4之伸烷基；R^1為碳數2～4之羥烷基；m為1～4的整數；當m為2～4的整數時，複數存在的X^1亦可相同或相異；



(2)

構造式(2)中，X^2為碳數2～4之伸烷基；R^2為碳數2～4之羥烷基；p為1或2；q為0～4的整數；當q為2～4的整數時，

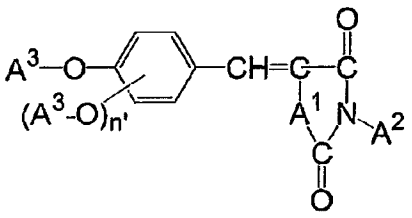
複數存在的X^2亦可相同或相異；



(3)

構造式(3)中，X^{3a}及X^{3b}各自獨立表示碳數2～4之伸烷基；R^{3a}及R^{3b}各自獨立表示碳數2～4之羥烷基；r為1或2；s及t各自獨立表示0～4的整數；當s為2～4的整數時，複數存在的X^{3a}亦可相同或相異；當t為2～4的整數時，複數存在的X^{3b}亦可相同或相異。

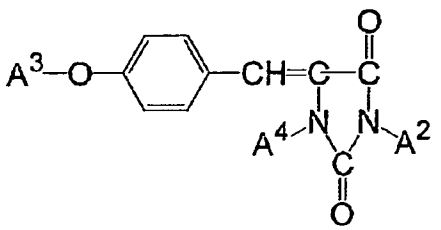
2. 如請求項1所記載之亞苄吡咯啶衍生物或其鹽，其中上述構造式(I)係以下述構造式(II)所示之亞苄吡咯啶衍生物或其鹽：



(II)

上述構造式(II)中，n'為0～4的整數；當n'為1～4的整數時，複數存在的A^3-O-亦可相同或相異。

3. 如請求項1所記載之亞苄吡咯啶衍生物或其鹽，其中上述構造式(I)係以下述構造式(III)所示之亞苄乙內醯脲衍生物或其鹽：

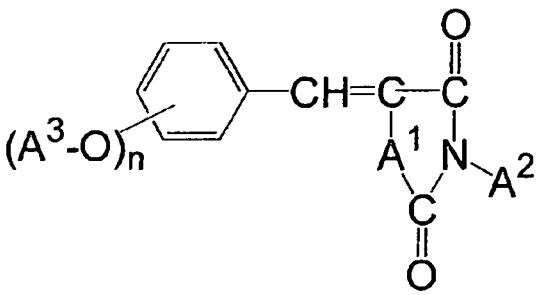


(III)

。

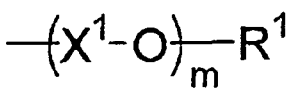
4. 一種亞苄吡咯啶衍生物或其鹽作為紫外線吸收劑的用途，

上述亞苄吡咯啶衍生物或其鹽係以下述構造式(I)所示：



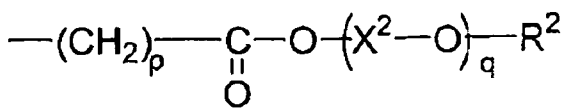
(I)

構造式(I)中，n為1～5的整數；A^1為O、S、或N-A^4；A^2、A^3及A^4各自獨立表示氫原子、亦可被羥基取代之碳數1～8的烷基、下述構造式(1)所示之官能基(1)、下述構造式(2)所示之官能基(2)、或下述構造式(3)所示之官能基(3)，其中，A^2、A^3及A^4中任一者至少包含1個以上的羥基；此外，當n為2～5的整數時，複數存在的A^3O-亦可相同或相異；又，上述構造式(I)中，A^2、A^3及A^4當中，至少一者為上述官能基(1)、上述官能基(2)、或上述官能基(3)；



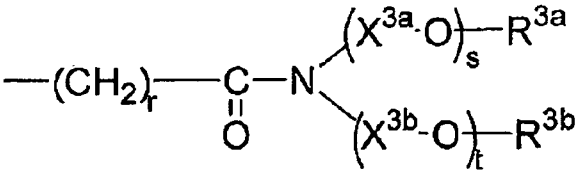
(1)

構造式(1)中，X^1為碳數2～4之伸烷基；R^1為碳數2～4之羥烷基；m為1～4的整數；當m為2～4的整數時，複數存在的X^1亦可相同或相異；



(2)

構造式(2)中，X^2為碳數2～4之伸烷基；R^2為碳數2～4之羥烷基；p為1或2；q為0～4的整數；當q為2～4的整數時，複數存在的X^2亦可相同或相異；

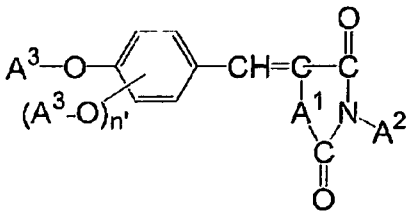


(3)

構造式(3)中，X^{3a}及X^{3b}各自獨立表示碳數2～4之伸烷基；R^{3a}及R^{3b}各自獨立表示碳數2～4之羥烷基；r為1或2；s及t各自獨立表示0～4的整數；當s為2～4的整數時，複數存在的X^{3a}亦可相同或相異；當t為2～4的整數時，複數存在的X^{3b}亦可相同或相異。

5. 如請求項4所記載之亞苄吡咯啶衍生物或其鹽作為紫外線吸收劑的用途，其中上述構造式(I)中，A^2及/或A^3表示氫原子、經羥基取代之碳數1～8的烷基、上述官能基(1)、上述官能基(2)、或上述官能基(3)。

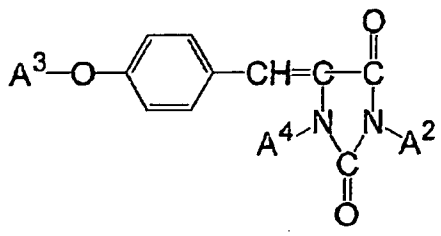
6. 如請求項4所記載之亞苄吡咯啶衍生物或其鹽作為紫外線吸收劑的用途，其中上述構造式(I)係以下述構造式(II)所示之亞苄吡咯啶衍生物或其鹽：



(II)

上述構造式(II)中，n'為0～4的整數；當n'為1～4的整數時，複數存在的A^3-O-亦可相同或相異。

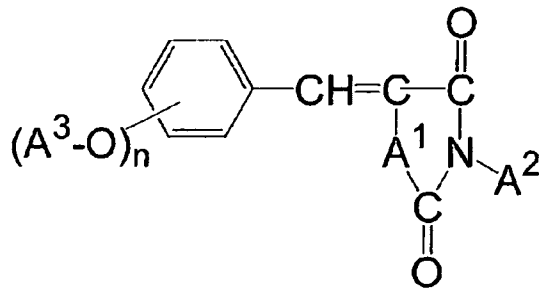
7. 如請求項4所記載之亞苄吡咯啶衍生物或其鹽作為紫外線吸收劑的用途，其中上述構造式(I)係以下述構造式(III)所示之亞苄乙內醯脲衍生物或其鹽：



(III)

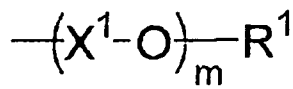
。

8. 一種皮膚外用組成物，其特徵在於包含以下述構造式(I)所示之亞苄吡咯啶衍生物或其鹽，且在前述每皮膚外用組成物100重量%中含有水30～99重量%之量：



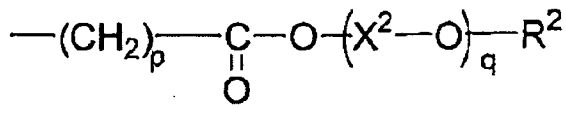
(I)

構造式(I)中，n為1～5的整數；A^1為O、S、或N-A^4；A^2、A^3及A^4各自獨立表示氫原子、亦可被羥基取代之碳數1～8的烷基、下述構造式(1)所示之官能基(1)、下述構造式(2)所示之官能基(2)、或下述構造式(3)所示之官能基(3)，其中，A^2、A^3及A^4中任一者至少包含1個以上的羥基；此外，當n為2～5的整數時，複數存在的A^3O-亦可相同或相異；又，上述構造式(I)中，A^2、A^3及A^4當中，至少一者為上述官能基(1)、上述官能基(2)、或上述官能基(3)；



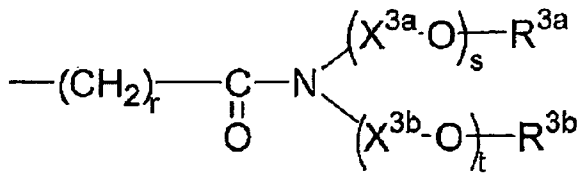
(1)

構造式(1)中，X^1為碳數2～4之伸烷基；R^1為碳數2～4之羥烷基；m為1～4的整數；當m為2～4的整數時，複數存在的X^1亦可相同或相異；



(2)

構造式(2)中，X^2為碳數2～4之伸烷基；R^2為碳數2～4之羥烷基；p為1或2；q為0～4的整數；當q為2～4的整數時，複數存在的X^2亦可相同或相異；

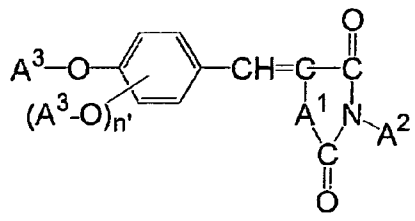


(3)

構造式(3)中，X^{3a}及X^{3b}各自獨立表示碳數2～4之伸烷基；R^{3a}及R^{3b}各自獨立表示碳數2～4之羥烷基；r為1或2；s及t各自獨立表示0～4的整數；當s為2～4的整數時，複數存在的X^{3a}亦可相同或相異；當t為2～4的整數時，複數存在的X^{3b}亦可相同或相異。

9. 如請求項8所記載之皮膚外用組成物，其中上述構造式(I)中，A^2及/或A^3表示氫原子、經羥基取代之碳數1～8的烷基、上述官能基(1)、上述官能基(2)、或上述官能基(3)。

10. 如請求項8所記載之皮膚外用組成物，其中上述構造式(I)係以下述構造式(II)所示之亞苄吡咯啶衍生物或其鹽：

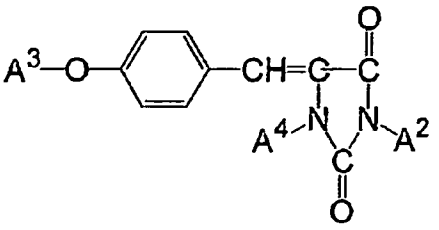


(II)

上述構造式(II)中，n'為0～4的整數；當n'為1～4的整數時，複數存在的A^3-O-亦可相同或相異。

11. 如請求項8所記載之皮膚外用組成物，其中上述構造式(I)係以下述構造式(III)所示之亞苄乙內醯脲衍生物或其鹽：

104 年 7 月 8 日修正替換本



（ＩＩＩ）。