(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3637055号
(P3637055)
(45)発行日　平成17年4月6日(2005.4.6)　(24)登録日　平成17年1月14日(2005.1.14)

(51)Int.Cl.[7]	F I		
A61K 7/42	A61K	7/42	
A61K 7/00	A61K	7/00	D
A61K 7/48	A61K	7/00	X
C07D 235/18	A61K	7/48	
	C07D	235/18	

請求項の数 9　(全 19 頁)

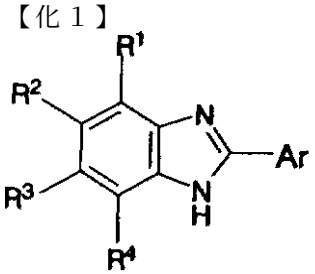
(21)出願番号	特願平5-513733
(86)(22)出願日	平成5年2月2日(1993.2.2)
(65)公表番号	特表平6-507184
(43)公表日	平成6年8月11日(1994.8.11)
(86)国際出願番号	PCT/EP1993/000233
(87)国際公開番号	WO1993/015712
(87)国際公開日	平成5年8月19日(1993.8.19)
審査請求日	平成12年1月24日(2000.1.24)
(31)優先権主張番号	P4204257.7
(32)優先日	平成4年2月13日(1992.2.13)
(33)優先権主張国	ドイツ(DE)

(73)特許権者　591032596
メルク　パテント　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフトング
Ｍｅｒｃｋ　Ｐａｔｅｎｔ　Ｇｅｓｅｌｌｓｃｈａｆｔ　ｍｉｔ　ｂｅｓｃｈｒａｅｎｋｔｅｒ　Ｈａｆｔｕｎｇ
ドイツ連邦共和国　デー－６４２９３　ダルムシュタット　フランクフルター　シュトラーセ　２５０
Ｆｒａｎｋｆｕｒｔｅｒ　Ｓｔｒ．　２５０，Ｄ－６４２９３　Ｄａｒｍｓｔａｄｔ，Ｆｅｄｅｒａｌ　Ｒｅｐｕｂｌｉｃ　ｏｆ　Ｇｅｒｍａｎｙ
(74)代理人　100123788
弁理士　宮崎　昭夫

最終頁に続く

(54)【発明の名称】光保護フィルターとしてのベンズイミダゾール誘導体の使用

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
化粧品組成物の製造において、該化粧品組成物中に配合される光保護フィルターとして、下記式Ｉのベンズイミダゾール誘導体を使用する方法、
【化１】

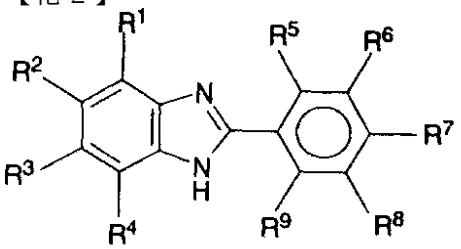


Ｉ

この式において、
R^1、R^2、R^3およびR^4は、互いに独立であり、それぞれ、Ｈ、１ないし10個の炭素原子を有するアルキルあるいはアルコキシであり、
Arは、置換されていないフェニル、あるいはヒドロキシル、１ないし10個の炭素原子を有するアミノアルキル、アルキル、アルコキシ、シクロアルコキシまたはヒドロキシアルコキシグループが１ないし５個置換したフェニル、あるいは１ないし10個の炭素原子を有するアルキルグループが１または２個置換したベンズイミダゾール－２－イル－フェニルから選択されるいずれかの基であり、

その際、
前記基Arが、少なくとも置換基の一つとして、アルコキシを有する置換フェニルである場合には、
少なくとも、前記基R^1、R^2、R^3、R^4、または、該置換フェニル上に置換するアルコキシのいずれか一つは、２－エチルヘキシルオキシであり、
あるいは、
前記基Arが、少なくとも置換基の一つとして、アルコキシを有する置換フェニルではない場合には、
少なくとも、前記基R^1、R^2、R^3、R^4のいずれか一つは、２－エチルヘキシルオキシである。

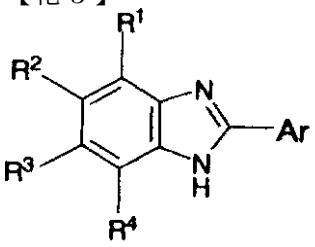
【請求項２】
該化粧品組成物の製造において、光保護フィルターとして使用される、前記式Ｉのベンズイミダゾール誘導体の少なくとも１種は、
下記式Ｉ aのベンズイミダゾールであることを特徴とする、請求項１に記載の使用方法、
【化２】



Ｉ a

この式において、
グループR^1ないしR^9の少なくとも一つは、２－エチルヘキシルオキシであり、
その他のグループR^1ないしR^9は、互いに独立であり、それぞれ、Ｈ、１ないし10個の炭素原子を有するアルキルあるいはアルコキシである。

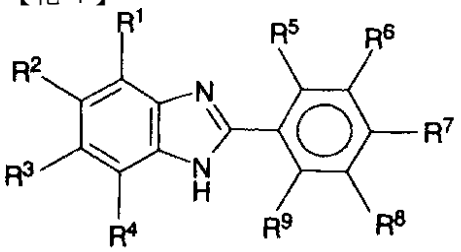
【請求項３】
下記式Ｉのベンズイミダゾール誘導体、
【化３】



Ｉ

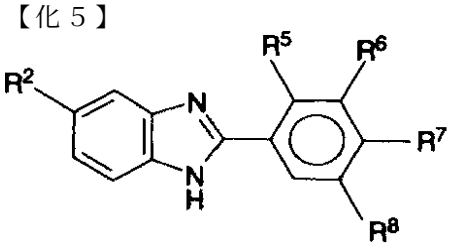
この式において、
R^1、R^2、R^3およびR^4は、互いに独立であり、それぞれ、Ｈ、１ないし10個の炭素原子を有するアルキルあるいはアルコキシであり、
Arは、置換されていないフェニル、あるいはヒドロキシル、１ないし10個の炭素原子を有するアミノアルキル、アルキル、アルコキシ、シクロアルコキシまたはヒドロキシアルコキシグループが１ないし５個置換したフェニル、あるいは１ないし10個の炭素原子を有するアルキルグループが１または２個置換したベンズイミダゾール－２－イル－フェニルから選択されるいずれかの基であり、
その際、
前記基Arが、少なくとも置換基の一つとして、アルコキシを有する置換フェニルである場合には、
少なくとも、前記基R^1、R^2、R^3、R^4、または、該置換フェニル上に置換するアルコキシのいずれか一つは、２－エチルヘキシルオキシであり、
あるいは、

前記基Arが、少なくとも置換基の一つとして、アルコキシを有する置換フェニルではない場合には、
少なくとも、前記基R^1、R^2、R^3、R^4のいずれか一つは、２－エチルヘキシルオキシである。
【請求項４】
下記式Ｉａのベンズイミダゾール誘導体、
【化４】



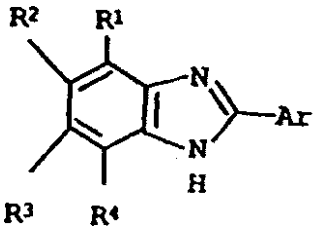
Ｉａ

この式において、
グループR^1ないしR^9の少なくとも一つは、２－エチルヘキシルオキシであり、
その他のグループR^1ないしR^9は、互いに独立であり、それぞれ、Ｈ、１ないし10個の炭素原子を有するアルキルあるいはアルコキシである。
【請求項５】
下記式Ｉａ1のベンズイミダゾール誘導体、
【化５】



Ｉａ１

この式において、
グループR^2は、Ｈないしは、１ないし６個の炭素原子を有するアルキルであり、
グループR^5ないしR^8の一つまたは二つは、２－エチルヘキシルオキシであり、
その他のグループR^2ないしR^8は、互いに独立であり、それぞれ、Ｈ、あるいはメトキシである。
【請求項６】
化粧品に適合する担体中に、光保護フィルターとして、請求項３に記載される前記式Ｉの化合物の少なくとも１種を有効量含んでいることを特徴とする化粧品組成物。
【請求項７】
該化粧品組成物は、前記担体は脂肪相を少なくとも１種有し、光保護フィルターとして、請求項４に記載される前記式Ｉａの化合物の少なくとも１種を含有していることを特徴とする、請求項６に記載の化粧品組成物。
【請求項８】
該化粧品組成物は、光保護フィルターとして、請求項３に記載される前記式Ｉの化合物の少なくとも１種を0.5ないし10重量％含有していることを特徴とする、請求項６あるいは７に記載の化粧品組成物。
【請求項９】
該化粧品組成物は、追加的なUV－Ｂフィルターを含んでいることを特徴とする、請求項６～８のいずれか一項に記載の化粧品組成物。
【発明の詳細な説明】
本発明は、化粧品処方中の光保護フィルターとして式１のベンズイミダゾール誘導体の使用に関し、



I

［この式において
R^1、R^2、R^3およびR^4は互いに独立であり、それぞれ、H、１ないし10個の炭素原子を有するアルキルあるいはアルコキシであり、
Arは、置換されていないフェニル、あるいはヒドロキシル、１ないし10個の炭素原子を有するアミノアルキル、アルキル、（シクロ）アルコキシ、ヒドロキシアルコキシグループが１ないし５個で置換されているフェニル、あるいは１ないし10個の炭素原子を有するアルキルグループの１ないし２個で置換されているベンズイミダゾール－２－イル－フェニルであり、］
少なくとも、基R^1ないしR^4の一つあるいはグループArのアルキルあるいはアルコキシ置換基の一つが、少なくとも４個の炭素原子を有している。
良く知られているように、皮膚は太陽光に敏感に反応し、このことは一般の日焼けあるいは紅斑、あるいは多かれ少なかれひどい火傷も引き起こすこともあり得る。
しかしながら、太陽光は他の好ましくない効果も持っている。太陽光は皮膚の弾力を喪失させ、皺を発生させ、従って早発の老齢化を導く。皮膚病も時には観察される。極端な場合には、皮膚癌が一部の人々に発生する。
色調の変化、褪色あるいは機械的性質の損傷を防止するために、光化学的な損傷から毛髪を保護することも望ましい。
化粧品中に含まれる成分が光にたいして必ずしも十分に安定であるとは限らず、さらに光線の作用によって分解することも良く知られている。
良く知られているように、400nmより短い波長の紫外線は太陽光の最も危険な部分を形成している。太陽光の一部を吸収する地球の大気圏のオゾン層の存在のために、地球表面に到達する紫外線の下限は約280nmであることも良く知られている。
従って、280ないし400nmの波長範囲のUV光を吸収することができる化合物を提供することは望ましいことであり、そのUV光とは換言すれば、太陽光による紅斑の発生に決定的な役割を演じる280および320nm間の波長を有するUV－Ｂ光および皮膚を日焼けさせ、しかし老齢化もさせ、紅斑反応の開始を促進しあるいは一部の方にあってはこの反応を強め、あるいは光毒性反応あるいは光アレルギー反応を誘起する320ないし400nm間の波長を有するUV－Ａ光である。
化粧品中の今日の通常のサンスクリーンフィルターはUVAおよびUVBフィルターに分類されている。UVB範囲（280－320nm）ではオーソレックス（登録商標）（Eusolex）6300あるいはオーソレックス（登録商標）232のような物質を有する優れたフィルターが存在するが、UVA範囲（320－400nm）に使用されるフィルターは問題がある。
パーソール（登録商標）（Parsol）1789あるいはオーソレックス（登録商標）8020のようなジベンゾイルメタン類はUV光に曝光したときには無限の安定性を持っているのではなく、UV光が一方では時間の経過とともにフィルターの有効性を低下させ、他方では個々の場合において皮膚の光感作を増大させている。UVAフィルターとして使用されているベンゾフェノンも化粧品に使用されている油中では有限の溶解度を持っているに過ぎず、しかもその吸収性は比較的低い。他方では数種の水溶性のUVAフィルターだけが現在公知であるが、しかしそのUV吸収性は低い。
ドイツ帝国特許676/03からは類似のベンズイミダゾール誘導体が光保護剤として使用できることは公知であり、しかしながらそこに記載されているこれらの化合物は単にメチルあるいはメトキシ置換基を含有しているに過ぎない。本発明によって光保護フィルターとして使用する化合物は一部は公知であり（例えば、DE－公開公報35　33　308）、一部は新規である。

少なくとも１個のブチルあるいはブチロキシグループ、特に２－エチルヘキシルオキシグループを有する２－フェニルベンズイミダゾール誘導体が傑出したUVBおよびUVAフィルター特性を持っていることが見いだされた。化粧品中で使用される油中、特にパラフィンオイル、中性オイルあるいはイソプロピルミリステート中の溶解度が極めて良く、その結果処方の少なくとも10％までの使用濃度が可能になり、しかも複雑な処方中でも可能になった。

UVA領域内において、吸収が最小をもっているならば、処方中にUVAフィルターを何ら問題なく一緒に組み込むことができるので、これは不利とはならない。

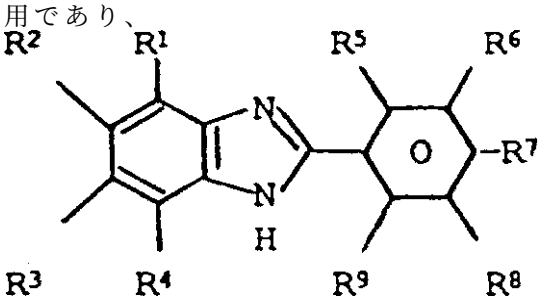
フィルターとしての良好な特性以外に、本発明による化合物は良好な熱的および光化学的安定性では傑出している。

さらにそれらの化合物は毒性を有さないあるいは刺激性を有さないという有利さを持っており、さらに皮膚には完全に無害という有利さを持っている。

これらは通常の化粧品担体に一様に分散され、しかも連続的なフィルムを、特に脂肪担体中で形成する。有効な保護フィルムを形成するために、この方法でこれを皮膚に適用することができる。

本発明は化粧品処方中に光保護フィルターとしての上記の式Ｉの化合物の使用に関するものである。

好ましい実施態様は式Ｉ aのベンズイミダゾールの化粧品処方中での光保護剤としての使用であり、



Ia

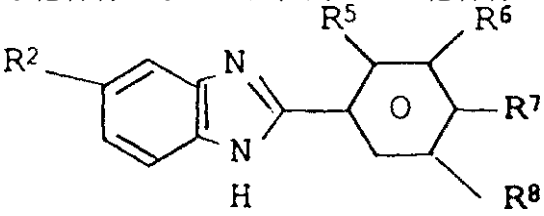
この式においてはグループR^1ないしR^9の少なくとも１個は４ないし10個の炭素原子を有するアルキルあるいはアルコキシであり、その他のグループR^1ないしR^9はＨ、１ないし10個の炭素原子を有するアルキルあるいはアルコキシである。

本発明は更に式Ｉ aの新規なベンズイミダゾールに関するもので、ここにおいてグループR^1ないしR^9の少なくとも１個は２－エチルヘキシルオキシグループであり、その他のグループR^1ないしR^9はＨ、１ないし10個の炭素原子を有するアルキルあるいはアルコキシである。

本発明はさらに以下の成分から成る化粧品処方に関するものであり、その処方は光保護フィルターとして化粧品に適合する担体中で式Ｉの少なくとも１種の化合物の有効量、好ましくは式Ｉ aの少なくとも１種の化合物、特にそのなかでグループR^1ないしR^9の少なくとも１個が２－エチルヘキシルオキシグループである化合物から成っており、特に式Ｉの少なくとも１種の化合物の0.5ないし10重量％から成る化粧品処方に関する。

さらに本発明は付随的にUV－ＢあるいはUV－Ａフィルターから成る化粧品の処方に関する。

基R^1ないしR^9の少なくとも１個が２－エチルヘキシルオキシグループである式Ｉ aの新規な化合物のなかでは、式Ｉ a1の化合物が特に好ましい。

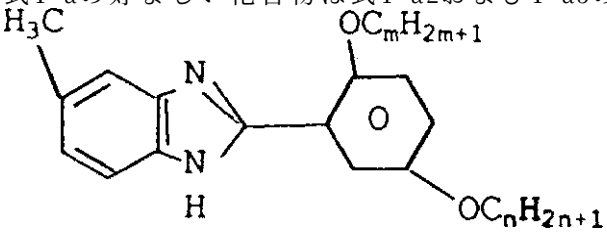


Ia1

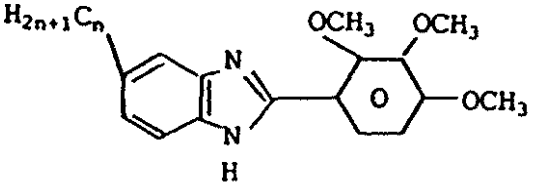
ここにおいては

R^2はＨあるいは１ないし６個の炭素原子を有するアルキルであり、基R^5ないしR^8の１ある

いは２個が２－エチルヘキシルオキシであり、他がＨあるいはメトキシである。
式ＩおよびＩ aの化合物ではR^1ないしR^4はＨ、１ないし10個の炭素原子を有するアルキルあるいはアルコキシであり、好ましくはＨあるいは１ないし８個の炭素原子を有する、特に１ないし６個の炭素原子を有する枝別れのないアルキルあるいはアルコキシグループであり、あるいは３ないし８個の、特に４ないし８個の炭素原子を有する枝別れしたアルキルあるいはアルコキシグループであり、２－エチルヘキシルオキシグループが特に好ましい。
好ましくは基R^1ないしR^4のうちの３基、好ましくはR^1、R^3およびR^4がＨ、および１基が、好ましくはR^2が、Ｈあるいは１ないし６個の炭素原子を有するｎ－アルキル、特にメチルである。
式Ｉ aの好ましい化合物は式Ｉ a2およびＩ a3の化合物である。

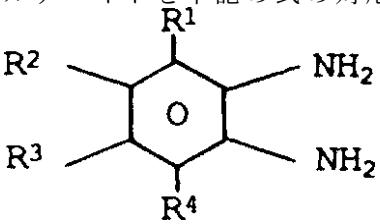


Ia2



Ｉ a3

その式においてはｍおよびｎはおたがいに独立であって、それぞれの場合に４から10までの整数、好ましくは６から８までの整数である。
式Ｉの化合物は公知の方法（例えば、DE－公開公報35 33 308による方法あるいはP.N.プレストン（Preston），ケミカル レビュー（Chemical Review）74巻３号（1974）、（279－311頁）に類似した方法で合成され、しかし特に対応する式Ar－CHOのアリールアルデハイドを下記の式の対応するｏ－フェニレンジアミンと



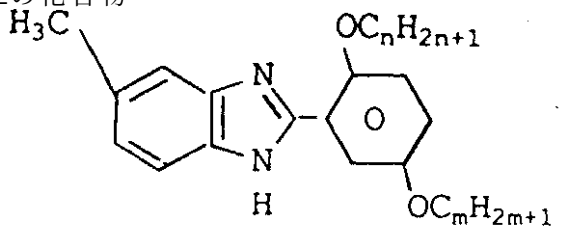
例えば酢酸銅（II）あるいはナトリウムジサルファイトの存在中で反応させることによって合成できる。
第１の方法：
ｏ－フェニレンジアミンは好ましくはプロトン性の溶媒、特に例えば、メタノール、エタノールあるいはプロパノールのようなアルコール、あるいは水にあるいはこれら前記の溶媒の混合物に溶解した銅（II）化合物の溶液に添加される。アリールアルデハイドは原則としてプロトン性の溶媒に溶解したこの混合物に添加され、この混合物を好ましくは溶媒の沸点にまで加熱する。
第２の方法：
対応するアリールアルデハイドは好ましくはプロトン性の溶媒中で亜硫酸水素ナトリウムと反応させる。この際に反応で生じた亜鉛酸水素付加物に対応するｏ－フェニレンジアミンが添加される。
加熱後に、好ましくは溶媒の沸点に加熱後に、混合物に通常の方法で加工処理作業を行う。

本発明による化粧料は人間の表皮あるいは毛髪保護剤として、あるいはサンスクリーン剤として使用できる。
さらに本発明は皮膚および天然のおよび感作した毛髪を太陽光から保護するための方法に関するものであり、式Ｉの、好ましくは式Ｉ aの少なくとも１種の化合物の有効量が、特にこのなかで基R^1ないしR^9の少なくとも１種が２－エチルヘキシオキシである化合物の有効量が皮膚あるいは毛髪に適用されるのである。
「感作を受けた毛髪」とはパーマネントウエーブトリートメント、あるいは染髪あるいは褪色処置を受けた毛髪を意味する。
さらに本発明は上記の式Ｉの、好ましくは式Ｉ aの、特にそのなかで基R^1ないしR^9の少なくとも１個が２－エチルヘキシルオキシであるベンズイミダゾール誘導体の少なくとも１種の化合物の有効量から成る着色したあるいは無着色の光に対して安定化した化粧品処方に関する。
本発明による化粧料がUV光から人間の表皮を保護するための薬剤として使用されるならば、本化粧料はこのタイプに通常使用されている種々の形態で存在する。従って、特に油性あるいは油性～アルコール性化粧水、エマルジョンの形態で、例えば油性－アルコール性、油性－水性あるいは水性－アルコール性のゲルの形態クリームあるいは乳状液として、あるいは固体状のスティックの形態であることも可能であり、あるいはエーロゾルとして作成することも出来る。
例えば増粘薬、軟化剤、湿潤剤、界面活性剤、保存剤、泡の形成を防止する試薬、香料、ワックス、ラノリン、抛物薬、染料および／または顔料、これは製品そのものをあるいは皮膚を染色する、およびその他の化粧品中で通常使用されるその他の成分のような通常このタイプの製品中にに使用される化粧品補助剤から成ることも出来る。
式Ｉの化合物、好ましくは式Ｉ aの化合物、特にこのなかで基R^1ないしR^9の少なくとも１種が２－エチルヘキシルオキシである化合物は原則として人間の表皮保護用の化粧料の全量に対して0.5ないし10%、好ましくは１ないし８％、特に３ないし６％含有されている。
油、ワックス、あるいはその他の脂肪性の物質、低級モノアルコール、あるいは低級ポリオールあるいはそれらの混合物は可溶化剤として使用できる。特に好ましいモノアルコールあるいはポリオールがエタノール、ｉ－プロパノール、プロピレングリコール、グリセロールおよびソルビトールを包含している。
本発明の好ましい実施態様は保護クリームあるいは乳液の形態をしたエマルジョンであり、しかも水分の存在中に式Ｉの化合物に、好ましくはＩ aの化合物に、特に基R^1ないしR^9の内の少なくとも１基が２－エチルヘキシルオキシである化合物に加えて、脂肪アルコール、脂肪酸エステル、特に脂肪酸のトリグリセライド、脂肪酸、ラノリン、天然産油あるいは合成油あるいはワックスおよび乳化剤から成るエマルジョンである。その他の好ましい実施態様は天然産油あるいは合成油およびワックス、ラノリン、脂肪酸エステル、特に脂肪酸のトリグリセライドあるいはエタノールのような低級アルコール、プロピレングリコールのようなグリコールから成る油性－アルコール性の溶液および／またはグリセロールのようなポリオール、油、ワックスおよび脂肪酸のトリグリセライドのような脂肪酸エステルに基づく油性化粧水である。
本発明による化粧料はエタノール、プロピレングリコールあるいはグリセロールのような１種またはそれ以上の低級アルコールあるいはポリオールおよびシリカのような増粘薬からなるアルコール性のゲルの形態であることも可能である。油性－アルコール性のゲルはさらに天然産油あるいは合成油あるいはワックスから成っている。
固体状のスティックは天然産ワックスあるいは合成ワックス、油、脂肪アルコール、脂肪酸エステル、ラノリンおよびその他の脂肪性物質から成っている。
本発明は少なくとも１種の式Ｉの、好ましくは式Ｉ aの、特に基R^1ないしR^9の１が２－エチルヘキシルオキシであるような化合物から成り、しかも他のUVBおよび／またはUVAフィルターから成ることができる化粧用サンスクリーン剤に関する。
この場合には、式Ｉのフィルターの量はサンスクリーン剤の全重量にたいして原則として

、0.5および8.0重量％の間、好ましくは１ないし６重量％、特に３ないし５重量％である。
本発明によるその薬剤がアエロゾルとして生産されているならば、アルカン、フルオロアルカンおよびクロロフルオロアルカンのような通常の抛物薬も原則として使用可能である。
本発明による薬剤が天然のあるいは感作した毛髪をUV光から保護するならば、すすぎのためのシャンプー化粧水、ゲルまたはエマルジョンの形態であることも可能であり、特別の処方がシャンプー前あるいは後に、染髪あるいは脱色の前あるいは後に、あるいはパーマネントウエーブの前あるいは後に利用される。または、本薬剤はスタイリングおよびトリートメント用の化粧水あるいはゲルの形態であり、ウオーターウエーブのブラッシングあるいはセッティングのための化粧水あるいはゲルの形態であり、あるいはヘアラッカー、パーマネントウエーブ剤、毛髪用の染髪剤、脱色剤の形態である。本発明による化合物に加えて、この薬剤は界面活性剤、増粘薬、ポリマー、軟化剤、保存剤、泡安定化剤、電界質、有機溶媒、シリコン誘導体、油、ワックス、ふけ防止剤、本薬剤そのものあるいは毛髪を染色する染料および／または顔料、ヘアケア製品に通常良く使われるその他の成分、このタイプの薬剤に使用される種々の補助剤から成ることができる。原則として本薬剤は式Ｉの、好ましくは式Ｉ aの、特に基R^1ないしR^9の内の１基が２－エチルヘキシルオキシであるような化合物1.0ないし5.0重量％から成る。
本発明はまた式Ｉの、好ましくは式Ｉ aの、特にUV光の保護剤および酸化防止剤として基R^1ないしR^9の内の１基が２－エチルヘキシルオキシであるような化合物1.0ないし5.0重量％から成る化粧料に関する。これら薬剤はヘアラッカー、セッティング用のウオーターウエーブ化粧水、場合によってはトリートメントあるいはイージースタイリング用に、シャンプー、着色用シャンプー、毛髪染色剤、爪ワニスのようなメーキャップ製品、皮膚トリートメント用のクリーム、ファウンデーション、口紅、浴用オイルあるいはクリームのようなスキンケア剤、その成分に関連してその貯蔵期間に光安定性および／または酸化の問題を引き起こすその他の化粧品のような毛髪用製品を包含している。そのような薬剤は原則として式Ｉの、好ましくは式Ｉ aの、特に基R^1ないしR^9の内の１基が２－エチルヘキシルオキシである化合物1.0ないし5.0重量％から成っている。
本発明はさらにUV光からの化粧品の保護のための方法に関する、即ち式Ｉの化合物、好ましくは式Ｉ aの化合物、特に基R^1ないしR^9の内の１基が２－エチルヘキシルオキシである化合物の有効量がこれら薬剤に添加される。
さらに本発明は式Ｉの化合物の300ないし350nmの波長範囲に広い吸収幅を持つサンフィルターとしての使用に関する。
基R^1ないしR^9の少なくとも一つが２－エチルヘキシルオキシである式Ｉ aの化合物は炎症および皮膚アレルギーの予防処置の分野で重要な薬理活性を示すのである。
本発明はまた薬物として使用するための式Ｉ aの化合物、ここで基R^1ないしR^9の少なくとも一つが２－エチルヘキシルオキシである式Ｉ aの化合物に関する。
本発明は毒性のない担体中のあるいは賦形剤中の活性物質として基R^1ないしR^9の少なくとも一つが２－エチルヘキシルオキシである式Ｉ aの化合物の有効量から成る医薬品にも関する。
本発明による医薬品は経口投与あるいは局所投与することも可能である。
経口投与用の医薬品としては香錠、ゼラチンカプセルあるいは糖衣錠あるいはシロップ、懸濁液、溶液、エマルジョン等の形態で存在する。局所投与には軟膏、クリーム、ポマード、溶液、化粧水、ゲル、スプレー、懸濁液等の形態で存在する。本薬剤は不活性なあるいは薬力学的に活性のある添加剤、特に水和剤、抗生物質、ステロイド、あるいは非ステロイド性の抗炎症剤、カロチノイドおよび抗乾癬剤から成ることも可能である。
本薬剤は香味改善剤、保存剤、安定化剤、湿度制御剤、pH調整剤、浸透圧改善剤、乳化剤、局所麻酔剤緩衝剤等から成ることも可能である。
そのほかにそれ自身公知の方法で遅延形態であるいは活性物質が急速に放出されるような形態にするか条件設定することも出来る。

これ以上の特別の記述をしなくても、専門家は上記の記載事項を最も広い視野で利用することも可能であると考えられる。好ましい実施態様はしたがって単に記述的な開示としてのみ解釈されるのであって、如何なる方法でも制限するような開示として考えるべきではない。
上記および下記の全ての出願、特許および公告の完全な開示、および1992年２月13日に出願された対応する出願P42　04　257の完全な開示を引用文献としてこの出願のなかに組み入れている。
以下の実施例が本発明を説明する。
製造例
UVスペクトルは1cmのパス長さでパーキン－エルマ－UV分光光度計で測定した。
実施例１
２－［2',5'－ジ（２－エチルヘキシルオキシ）フェニル］ベンズイミダゾール
酢酸銅（II）35g（0.17モル）を水600mlに溶解した溶液を1,2－フェニレンジアミン5.4g（0.05モル）をメタノール200mlに溶解した溶液に添加し、その混合物をその後に短時間攪拌する。2,5－ジ（２－エチルヘキシルオキシ）ベンズアルデヒド19gをメタノール100mlに溶解した溶液をこの混合物に添加し、その混合物リフラックスしながら加熱する。その後に熱時濾過し、エタノールを加え、リフラックスしながらこの懸濁液に硫化水素ガスを通過させる。混合物を熱時吸引濾過し、その溶液を濃縮する。精製はカラムクロマトグラフィーで行った。油状物が得られ、そのNMR,MSおよびIRスペクトルは予想構造に対応していた。
UV（エタノール、ｃ＝1mg/100ml）：
λ_{max1}＝303nm、Ｅ＝0.34
λ_{max2}＝328nm、Ｅ＝0.30
同様にして以下の化合物を合成した。
1.4－ビス［５－ｎ－ブチルベンズイミダゾール－２－イル］ベンゼン、
融点＞300℃、
1.4－ビス［５－ｉ－ブチルベンズイミダゾール－２－イル］ベンゼン、
融点＞300℃、
１－（５－メチルベンズイミダゾール－２－イル）－４－（5'－ペンチルベンズイミダゾール－2'－イル）ベンゼン、融点＞250℃、
２－（3'－ヘキシルオキシフェニル）ベンズイミダゾール、融点＝240－241℃（分解）、
２－（4'－シクロヘキシルオキシフェニル）ベンズイミダゾール、融点＝265－266℃、
２－（4'－（２－エチルヘキシルオキシ）フェニル）ベンズイミダゾール、融点＝158－159℃、
２－（3'－（２－エチルヘキシルオキシ）フェニル）ベンズイミダゾール、融点＝140－141℃、
２－（2'－（２－エチルヘキシルオキシ）フェニル）ベンズイミダゾール、融点＝63－65℃、
２－（3'－メトキシ－4'－（２－エチルヘキシルオキシ）フェニル）ベンズイミダゾール、油状、
２－（4'－メトキシ－3'－（２－エチルヘキシルオキシ）フェニル）ベンズイミダゾール、油状、
２－（2',5'－ジメトキシフェニル）－５－ｉ－ブチルベンズイミダゾール、融点＝165－166℃、
２－（2',5'－ジメトキシフェニル）－５－ｉ－ブチルベンズイミダゾール、融点＝174－175℃、
２－（2',5'－ジメトキシフェニル）－５－tert－ブチルベンズイミダゾール、融点＝212－213℃、
２－（2',5'－ジメトキシフェニル）－５－ｎ－ペンチルベンズイミダゾール、融点＝129－131℃、

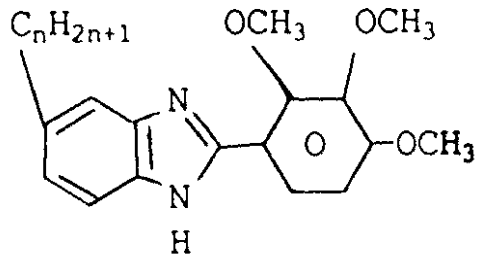
２－（2',5'－ジメトキシフェニル）－５－ｎ－ヘキシルベンズイミダゾール、融点＝127－128℃、
２－（2',5'－ジ（２－エチルヘキシルオキシ）フェニル）－５－ｎ－ペンチルベンズイミダゾール、油状、
式Ｉ a2の化合物



Ia2

n	m	融点（℃）
4	4	１０２－１０３
5	5	８９－　９０
6	6	７２－　７３
7	7	６６－　６７
8	8	７０－　７２

２－［2',5'－ジ（２－エチルヘキシルオキシ）フェニル］－５－メチルベンズイミダゾール、融点－62ないし－60℃（油状）、
式Ｉ a3の化合物



n	融点（℃）
4（イソ）	85－86
4（tert）	125－127
5（直鎖）	86－87
6（直鎖）	油状

実施例２

２－（２′,4′－ジメトキシ－３′－（２－エチルヘキシルオキシ）フェニル）ベンズイミダゾール、

ａ）２－（２′,3′,4′－トリメトキシフェニル）ベンズイミダゾール、

2,3,4－トリメトキシベンズアルデヒド69g（0.35モル）を水800mlにナトリウムジサルファイト70g（0.36モル）を溶解した溶液に添加し、その混合物をその後に短時間攪拌する。フェニレンジアミン35g（0.32モル）をこの反応混合物に添加し、混合物をリフラックスしながら加熱する。その時生成した油状物を分離し、トルエン／石油エーテルを使用して再結晶する。白色結晶62g（理論値の68％）が得られた。融点:167℃.

UV（エタノール、ｃ＝1mg/100ml）：

λ_{max1}＝309nm、Ｅ＝0.76

λ_{max2}＝323nm、Ｅ＝0.42

ｂ）２－（２′,4′－ジメトキシ－３′－ヒドロキシフェニル）ベンズイミダゾール、

方法2a）によって得られた物質62g（0.22モル）をピリジンおよびコリジン混合物（1:1）400mlに溶解し、ヨウ化リチウム88g（0.66）を徐々に添加する。その後にこの混合物をリフラックスしながら４時間沸騰させる。反応溶液を水600mlに注ぎだした後に、濃厚HCl溶液で中性のpHにする。その結果として沈殿した結晶を吸引濾過し、水で洗浄し、乾燥した。収量:44g（理論値の75％）、融点:245℃。

ｃ）２－（２′,4′－ジメトキシ－３′－（２－エチルヘキシルオキシ）フェニル）ベンズイミダゾール、

炭酸カリウム47g（0.34モル）およびヨウ化リチウム16g（0.12モル）を指針ｂ）によって得られた２－（２′,4′－ジメトキシ－３′－ヒドロキシフェニル）ベンズイミダゾール44g（0.16モル）をジメチルフォルマミド400mlに溶解した溶液に添加する。２－エチルヘキシルクロライド50g（0.34モル）を攪拌しながら滴下し、その反応混合物をリフラックスしながら沸騰させる。反応終了後にこの溶液を水に注ぎ、有機相を分離し、濃縮する。カラムクロマトグラフィーで精製し、油状物質26g（理論値の42％）が得られた。スペクトルは想定した化合物に対応している。

UV（エタノール、ｃ＝1mg/100ml）：

λ_{max1}＝297nm、Ｅ＝0.51

λ_{max2}＝308nm、0.45

溶解度：

パラフィン :5.7g/100ml
ミグリオール :59g/100ml
（Migliyol）
イソプロパノール:64g/100ml
使用例
以下の実施例では個々の成分をおたがいに混合し、適宜高温において記載通りに均一化した。その後に混合物を冷却し、必要ならば攪拌しながら冷却し希望するならば、－40℃で香料を添加した。
実施例Ａ
サンスクリーンクリーム（油中水型）

Ａ		%
２－［2',5'－ジ（２－エチルヘキシルオキシ）－フェニル］ベンズイミダゾール（実施例１より）	（１）	4.00
アルラセル（Arlacel）581	（２）	6.00
粘凋パラフィン（商品番号7160）	（１）	17.50
ビースワックス、脱色済（商品番号11544）	（１）	3.00
ミグリオール 812	（３）	11.50
ダウコーニング200（100cs）	（４）	2.00
トコフェロールアセテート（商品番号500952）	（１）	2.00
Ｂ		
グリセロール（商品番号4093）	（１）	2.00
硫酸マグネシウム・７水和物（商品番号5882）	（１）	0.70
保存剤		十分量
脱イオン水	加えて100.00%にする。	

製造：
相Ａを75℃に加熱し、相Ｂを80℃に加熱する。相Ｂをゆっくり攪拌しながら相Ａに注ぐ。
薬品の供給元：
（１）E.メルク（MERCK）、ダルムシュタット（Darmstadt）、
（２）ICI,エッセン（Essen）、
（３）ヒュルス トロイスドルフ（Huels Troisdorf）Ag、ヴィッテン（Witten）
（４）ダウ コーニング（Dow Corning）デュセルドルフ（Duesseldorf）
実施例Ｂ
サンスクリーンクリーム（油中水型）

Ａ		%
２－［2',5'－ジ（２－エチルヘキシルオキシ）－フェニル］ベンズイミダゾール（実施例１より）	（１）	6.00
アルラセル 581	（２）	6.00
粘凋パラフィン（商品番号7160）	（１）	17.50
ビースワックス、脱色済（商品番号11544）	（１）	3.00

ミグリオール　812　（３）11.50
ダウコーニング200
（100cs）　（４）2.00
トコフェロールアセテート
（商品番号500952）　（１）0.50
Ｂ
グリセロール
（商品番号4093）　（１）2.00
硫酸マグネシウム・７水和物
（商品番号5882）　（１）0.70
保存剤　十分量
脱イオン水　加えて100.00％にする。
製造：
相Ａを75℃に加熱し、相Ｂを80℃に加熱する。相Ｂを攪拌しながら徐々に相Ａに注ぐ。
薬品の供給元：
（１）E.メルク、ダルムシュタット、
（２）ICI,エッセン、
（３）ヒュルス　トロイスドルフ　Ag,ヴィッテン
（４）ダウ　コーニング　デュセルドルフ
実施例Ｃ
サンスクリーンゲル（油含有状）　％
２－［2',5'－ジ（２－エチル
ヘキシルオキシ）－フェニル］ベン
ズイミダゾール（実施例１より）　（１）5.00
液体パラフィン
（商品番号7162）　（１）20.00
ミグリオール　812　（２）15.00
イソプロピルミリステート　（３）5.00
ワセリン　（４）55.00
製造：
溶解するために、全ての成分を75℃に加熱する。
薬品の供給元
（１）E.メルク、ダルムシュタット、
（２）ICI,エッセン、
（３）ヒュルス　トロイスドルフ　Ag、ヴィッテン
（４）E.ワグナー、ブレーメン（Bremen）
実施例Ｄ
ラノリンを含有するスキンケアクリーム
（水中油型）
Ａ　％
２－［2',5'－ジ（２－エチルヘキシル
オキシ）－フェニル］ベンズイミダゾール
（実施例１より）　（１）4.00
クチナ（Cutina）KD16　（２）3.00
ステアリン酸（商品番号671）　（１）2.00
ラノリンコロナ
（Lanolin　Corona）　（３）3.00
アンタロン（Antaron）
Ｖ－220　（４）1.00
オキシネックス2004

（商品番号6940） （４）0.05
B
トリス（ヒドロキシメチル）アミノ
メタン（商品番号8386） （１）0.81
カリオンＦ液体
（商品番号2993） （１）5.00
カルボポール（carbopol）
940 （５）0.05
保存剤 十分量
脱イオン水 加えて100.00％にする。

製造：
相Ｂを短時間で均一化する。相Ａを75℃に加熱し、相Ｂを80℃に加熱する。相Ｂを攪拌しながら徐々に相Ａに注ぐ。
薬品の供給元：
（１）E.メルク、ダルムシュタット、
（２）ヘンケル（Henkel）デュセルドルフ、
（３）クロダ（Croda）、ネッテタール（Nettetal）、
（４）GAF、フレッヘン（Frechen）、
（５）グッドリッチ（Goodrich）、ノイス（Neuss）

実施例Ｅ
ラノリンを含有するスキンケアクリーム
（水中油型）

A %
２－［2',5'－ジ（２－エチルヘキシル
オキシ）－フェニル］ベンズイミダゾール
（実施例１より） （１）6.00
クチナ　KD16 （２）3.00
ステアリン酸
（商品番号671） （１）2.00
ラノリンコロナ （３）3.00
アンタロン　Ｖ－220 （４）1.00
オキシネックス2004
（商品番号6940） （１）0.05
B
トリス（ヒドロキシメチル）アミノ
メタン（商品番号8386） （１）0.81
カリオンＦ液体
（商品番号2993） （１）5.00
カルボポール　940 （５）0.05
保存剤 十分量
脱イオン水 加えて100.00％にする。

製造
相Ｂを短時間で均一化する。相Ａを75℃に加熱し、相Ｂを80℃に加熱する。相Ｂを攪拌しながら徐々に相Ａに注ぐ。
薬品の供給元：
（１）E.メルク、ダルムシュタット、
（２）ヘンケル　デュセルドルフ、
（３）クロダ、ネッテタール、
（４）GAF、フレッヘン、
（５）グッドリッチ、ノイス、

実施例Ｆ
サンスクリーンオイル %
２－［2',5'－ジ（２－エチルヘキシル
オキシ）－フェニル］ベンズイミダゾール
（実施例１より） （１）5.00
高流動性パラフィン
（商品番号7174） （１）50.00
ミグリオール　812 （２）15.00
セチオール（Cetiol）Ｂ （３）22.50
イソプロピルミリステート （３）7.50
製造：
混合物を攪拌しながらすべての成分が溶解するまで70℃に加熱する。
薬品の供給元：
（１）E.メルク、ダルムシュタット、
（２）ヒュルス、トロイスドルフ　Ag、ヴィッテン
（３）ヘンケル　デュセルドルフ、
実施例Ｇ
サンスクリーンクリーム（油中水型）
Ａ %
２－［2',4'－ジメトキシ－
3'－（２－エチルヘキシルオキシ）
フェニル］ベンズイミダゾール
（実施例２より） （１）4.00
アルラセル　581 （２）6.00
粘凋パラフィン
（商品番号7160） （１）17.50
ビースワックス、脱色済
（商品番号11544） （１）3.00
ミグリオール　812 （３）11.50
ダウコーニング200
（100cs） （４）2.00
トコフェロールアセテート
（商品番号500952） （１）0.50
Ｂ
グリセロール
（商品番号4093） （１）2.00
硫酸マグネシウム・７水和物
（商品番号5882） （１）0.70
保存剤 十分量
脱イオン水 加えて100.00%にする。
製造：
相Ａを75℃に加熱し、相Ｂを80℃に加熱する。相Ｂを攪拌しながら徐々に相Ａに注ぐ。
薬品の供給元：
（１）E.メルク、ダルムシュタット、
（２）ICI,エッセン（エッセン）、
（３）ヒュルス　トロイスドルフ　Ag、ヴィッテン
（４）ダウ　コーニング、デュセルドルフ
実施例Ｈ
サンスクリーンクリーム（油中水型）
Ａ %

２－［2',4'－ジメトキシ－
3'－（２－エチルヘキシルオキシ）
フェニル］ベンズイミダゾール
（実施例２より） （１）6.00
アルラセル　581 （２）6.00
粘凋パラフィン
（商品番号7160） （１）17.50
ビースワックス、脱色済
（商品番号11544） （１）3.00
ミグリオール　812 （３）11.50
ダウコーニング　200
（100cs） （４）2.00
トコフェロールアセテート
（商品番号500952） （１）0.50
B
グリセロール
（商品番号4093） （１）2.00
硫酸マグネシウム・７水和物
（商品番号5882） （１）0.70
保存剤 十分量
脱イオン水 加えて100.00％にする。
製造：
相Ａを75℃に加熱し、相Ｂを80℃に加熱する。相Ｂを攪拌しながら徐々に相Ａに注ぐ。
薬品の供給元：
（１）E.メルク、ダルムシュタット、
（２）ICI,エッセン、
（３）ヒュルス　トロイスドルフ　Ag,ヴィッテン
（４）ダウ　コーニング、デュセルドルフ
実施例Ｉ
サンスクリーンオイル
A %
２－［2',4'－ジメトキシ－3'－
（２－エチルヘキシルオキシ）－フェニル］
ベンズイミダゾール
（実施例２より） （１）5.00
高流動性パラフィン
（商品番号7174） （１）50.00
ミグリオール　812 （３）15.00
セチオール　Ｂ （３）22.50
イソプロピルミリステート （３）7.50
製造：
全成分が溶解するまで混合物を攪拌しながら70℃に加熱する。
薬品の供給元：
（１）E.メルク、ダルムシュタット、
（２）ヒュルス　トロイスドルフ　Ag,ヴィッテン、
（３）ヘンケル、デュセルドルフ
実施例Ｊ
ラノリンを有するスキンケアクリーム
（水中油型）
A %

２－［2',4'－ジメトキシ－3'－
（２－エチルヘキシルオキシ）
フェニル］ベンズイミダゾール
（実施例２より） （１）4.00
クチナ　KD16 （２）3.00
ステアリン酸
（商品番号671） （１）2.00
ラノリンコロナ （３）3.00
アンタローン　Ｖ－220 （４）1.00
オキシネックス2004
（商品番号6940） （４）0.05
Ｂ
トリス（ヒドロキシメチル）アミノ
メタン（商品番号8386） （１）0.81
カリオンＦ液体
（商品番号2993） （１）5.00
カルボポール　940 （５）0.05
保存剤 十分量
脱イオン水 加えて100.00％にする。

製造：
相Ｂを短時間で均一化する。相Ａを75℃に加熱し、相Ｂを80℃に加熱する。相Ｂを攪拌しながら徐々に相Ａに注ぐ。

薬品の供給元：
（１）E.メルク、ダルムシュタット、
（２）ヘンケル　デュセルドルフ、
（３）クロダ、ネッテタール、
（４）GAF、フレッヘン、
（５）グッドリッチ、ノイス、

実施例Ｋ
ラノリンを有するスキンケアクリーム（水中油型）
Ａ ％
２－［2',4'－ジメトキシ－3'－
（２－エチルヘキシルオキシ）フェニル］
ベンズイミダゾール
（実施例２より） （１）6.00
クチナ　KD16 （２）3.00
ステアリン酸
（商品番号671） （１）2.00
ラノリンコロナ （３）3.00
アンタローン　Ｖ－220 （４）1.00
オキシネックス2004
（商品番号6940） （４）0.05
Ｂ
トリス（ヒドロキシメチル）アミノ
メタン（商品番号8386） （１）0.81
カリオンＦ液体
（商品番号2993） （１）5.00
カルボポール　940 （５）0.05
保存剤 十分量
脱イオン水 加えて100.00％にする。

製造：
相Ｂを短時間で均一化する。相Ａを75℃に加熱し、相Ｂを80℃に加熱する。相Ｂを攪拌しながら徐々に相Ａに注ぐ。
薬品の供給元：
（１）E.メルク、ダルムシュタット、
（２）ヘンケル　デュセルドルフ、
（３）クロダ、ネッテタール、
（４）GAF、フレッヘン、
（５）グッドリッチ、ノイス、

実施例Ｌ

サンスクリーンゲル（油含有状）	%
２－［2',4'－ジメトキシ－3'－（２－エチルヘキシルオキシ）フェニル］ベンズイミダゾール（実施例２より）	（１）5.00
液体パラフィン（商品番号7162）	（１）20.00
ミグリオール　812	（２）15.00
イソプロピルミリステート	（３）5.00
ワセリン	（４）55.00

製造：
溶解するために、全ての成分を75℃に加熱する。
薬品の供給元：
（１）E.メルク、ダルムシュタット、
（２）ICI,エッセン、
（３）ヒュルス　トロイスドルフ　Ag、ヴィッテン
（４）E.ワグナー、ブレーメン

フロントページの続き

(74)代理人 100106297
弁理士 伊藤 克博
(74)代理人 100106138
弁理士 石橋 政幸
(72)発明者 シュタイン、 インゲボルグ
ドイツ連邦共和国 ６１０６ エルツハウゼン インドウストリーシュトラーセ ３
(72)発明者 ハイワング、 ウルリヒ
ドイツ連邦共和国 デー－６１００ ダルムシュタット １４ ツィマーマンヴェーク ７
(72)発明者 プツ、 アレクサンダー
ドイツ連邦共和国 デー－６１２０ ミヒェルシュタット アム カルクシュタインブルフ １
(72)発明者 マルティン、 ローラント
ドイツ連邦共和国 デー－６９４０ ヴァインハイム カスタニエンヴェーク ２１

審査官 森井 裕美

(56)参考文献 米国特許第０３０９５４２２（ＵＳ，Ａ）
特表平０６－５１０７４３（ＪＰ，Ａ）
特開昭６１－０８５３６０（ＪＰ，Ａ）
特表平０６－５０６７０３（ＪＰ，Ａ）
特表昭６３－５０２５０９（ＪＰ，Ａ）
特開昭５３－０１６０９３（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.^{7}，ＤＢ名)
A61K 7/00 - 7/50
CA(STN)
REGISTRY(STN)