

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4410314号  
(P4410314)

(45) 発行日 平成22年2月3日(2010.2.3)

(24) 登録日 平成21年11月20日(2009.11.20)

(51) Int.Cl.	F I	
<b>C09K 3/00</b> (2006.01)	C09K 3/00	104B
<b>A61K 8/49</b> (2006.01)	C09K 3/00	104C
<b>A61Q 17/04</b> (2006.01)	A61K 8/49	
C07D 249/20 (2006.01)	A61Q 17/04	
C07D 251/70 (2006.01)	C07D 249/20	502
請求項の数 7 (全 30 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願平8-528026  
 (86) (22) 出願日 平成8年3月7日(1996.3.7)  
 (65) 公表番号 特表平11-505552  
 (43) 公表日 平成11年5月21日(1999.5.21)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP1996/000959  
 (87) 国際公開番号 W01996/029302  
 (87) 国際公開日 平成8年9月26日(1996.9.26)  
 審査請求日 平成15年2月25日(2003.2.25)  
 審判番号 不服2007-222(P2007-222/J1)  
 審判請求日 平成19年1月9日(2007.1.9)  
 (31) 優先権主張番号 772/95  
 (32) 優先日 平成7年3月17日(1995.3.17)  
 (33) 優先権主張国 スイス(CH)

(73) 特許権者 396023948  
 チバ ホールディング インコーポレーテッド  
 Ciba Holding Inc.  
 スイス国, 4057 バーゼル, クリベツクシュトラーセ 141  
 (74) 代理人 100064447  
 弁理士 岡部 正夫  
 (74) 代理人 100085176  
 弁理士 加藤 伸晃  
 (74) 代理人 100096943  
 弁理士 白井 伸一  
 (74) 代理人 100091889  
 弁理士 藤野 育男

最終頁に続く

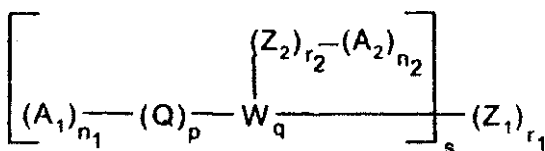
(54) 【発明の名称】 リポソーム形成UV吸収剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

親水性先端基(Z)、スペーサー(W)、285乃至400nmの領域に吸収を有するUV発色団(Q)および少なくとも1つの疎水性末端基(A)を含有する下記式のリポソーム形成UV吸収剤:

【化1】

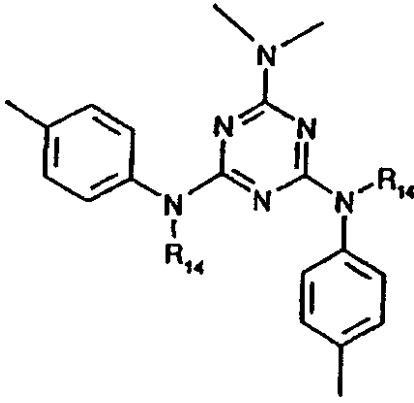


(式中、

A<sub>1</sub>及びA<sub>2</sub>は互いに独立的に、少なくとも8個の炭素原子を有するアルキル、アルケニル、アルコキシ、アシルおよびアルキルアミノから選ばれる疎水基であり、

Qは、下記式

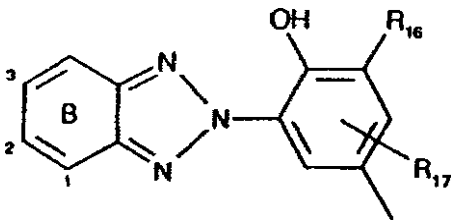
【化2】



10

または

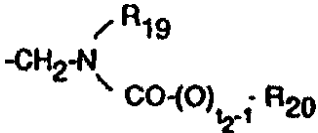
【化3】



20

で表されるUV発色団であって、上記式中、 $R_{14}$ は水素、ヒドロキシル、 $C_1 - C_5$ アルキルまたは $C_1 - C_5$ アルコキシであり、 $R_{16}$ は水素、置換されていないかまたはフェニルによって置換された $C_1 - C_{18}$ アルキルまたは $C_1 - C_8$ アルコキシ、ハロゲンまたは下記式

【化4】



で表される基であって、上記式中、 $R_{19}$ は水素、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_5 - C_8$ シクロアルキル、 $C_7 - C_{10}$ アラールキルまたは $C_6 - C_{10}$ アリールであり、 $R_{20}$ は水素、 $C_1 - C_{20}$ アルキル、 $C_2 - C_{17}$ アルケニル、 $C_5 - C_8$ シクロアルキル、 $C_7 - C_{10}$ アラールキルまたは $C_6 - C_{10}$ アリールであり、 $t_2$ は1または2であり、 $t_2 = 1$ の場合には、 $R_{19}$ と $R_{20}$ とは架橋メンバー

30

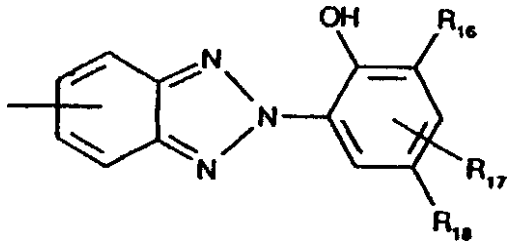
【化5】



と一緒に単環または多環の窒素含有複素環を形成することができ、この場合、 $R_{19}$ は $-CO-$ であるか、または置換されていないかまたは $C_1 - C_5$ アルキルによって置換されたメチレンであり、 $R_{20}$ は $C_2 - C_5$ アルキレン、 $C_2 - C_5$ アルケニレン、 $C_6 - C_{10}$ アリーレン、または隣位結合ジ-、テトラ-またはヘキサヒドロ $C_6 - C_{10}$ アリーレンであり、 $R_{17}$ は $C_1 - C_{18}$ アルキル、 $C_1 - C_{18}$ アルコキシ、ハロゲン、 $C_6 - C_{10}$ アリール、 $C_7 - C_{10}$ アラールキルまたは $C_5 - C_8$ シクロアルキルであり、環Bは置換されていないかまたは1、2および3の位置において $C_1 - C_5$ アルキル、カルボキシ、 $C_2 - C_9$ アルコキシカルボニル、 $H_2NCO-$ 、 $SO_2-$ 、 $C_1 - C_5$ アルキルスルホニル、ハロゲンまたは下記式

40

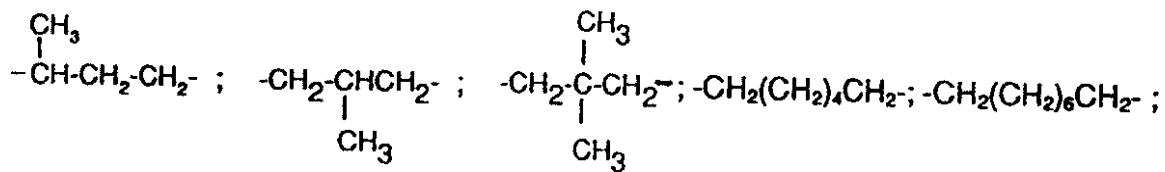
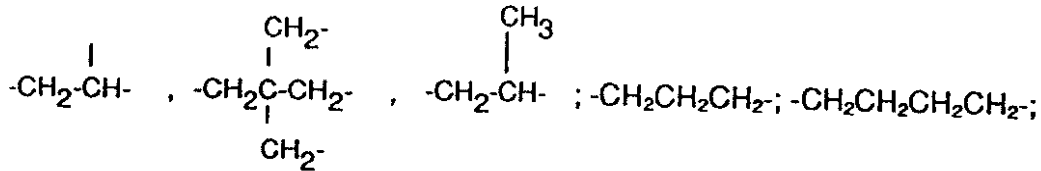
## 【化6】



によって置換されており、上記式中、 $R_{18}$ は上記 $R_{16}$ の定義と同じ意味を有し、  
 $W$ は、 $-CH_2-$ ； $-CH_2CH_2-$ ；

10

## 【化7】



20

$-CH_2-(CO)O-CH_2-$ ； $-CH_2-(CO)-CH_2-$ ；  
 $-(CO)O-CH_2-$ ；及び $-CH=CH-CH_2-$

から選ばれる有機基であり、

$Z_1$ と $Z_2$ とは互いに独立的に、( $Z_a$ )アンモニウムまたはアミン化合物、( $Z_b$ )燐酸エステル化合物、( $Z_c$ )カルボン酸エステル化合物、( $Z_d$ )ポリオール及び( $Z_e$ )硫酸エステル化合物の1種から誘導される親水基であり、

$n_1$ と $n_2$ とは互いに独立的に0乃至4の数であり、ただし $n_1 = n_2 = 0$ の場合は含まず、  
 $p$ は1または2であり、

30

$q$ は0乃至3の数であり、

$r_1$ は1または2であり、

$r_2$ は0または1であり、および

$s$ は1乃至3の数である)。

## 【請求項2】

$A_1$ 及び $A_2$ が互いに独立的に、少なくとも8個の炭素原子を有するアルコキシ基、アシル基またはアルキルアミノ基である請求項1に記載のリポソーム形成UV吸収剤。

## 【請求項3】

$A_1$ 及び $A_2$ が互いに独立的に10乃至14個の炭素原子を有するアルキル基またはアルケニル基である請求項2に記載のリポソーム形成UV吸収剤。

40

## 【請求項4】

$n_1$ 及び $n_2$ が1または2である請求項1乃至3のいずれか1項に記載のリポソーム形成UV吸収剤。

## 【請求項5】

$n_1$ 及び $n_2$ が2である請求項4に記載のリポソーム形成UV吸収剤。

## 【請求項6】

$A_1$ 及び $A_2$ が同じ意味を有する請求項1乃至5のいずれか1項に記載のリポソーム形成UV吸収剤。

## 【請求項7】

請求項1乃至6のいずれか1項に記載のリポソーム形成UV吸収剤の、ヒトの皮膚のため

50



イソトリデシルアルコール、あるいは10個乃至22個の炭素原子を有する直鎖状第一アルコール(Alfol類)でありうる。かかるAlfol類の代表例はAlfol(10-14)、Alfol(12-13)またはAlfol(16-18)である。( "Alfol" は登録商標 )。

不飽和脂肪族モノアルコールの例は、ドデセニルアルコール、ヘキサデセニルアルコールまたはオレイルアルコールである。

これらのアルコール残基は、単独または混合物の形で存在しうる。混合物の例は大豆脂肪酸、パーム核脂肪酸、獣脂から誘導された2つまたはそれ以上の成分から誘導されたアルキル基および/またはアルケニル基の混合物である。アルコール残基は単独であるのが好ましい。

残基 $A_1$ および $A_2$ がアルキルアミノ基である場合、これは第一または好ましくは第二 $C_{12}$ - $C_{22}$ 脂肪アミンから誘導される。これらのアミンは、対応する脂肪酸からの脱水とそれに続く脱水素とによって得ることかできる。アルキルアミノ基としての $A_1$ および $A_2$ は、ジ- $C_{12}$ - $C_{18}$ アルキルアミノ基であるのが好ましい。

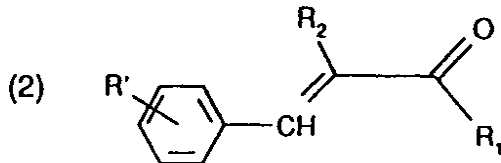
適当なアシル基は、好ましくは $C_8$ - $C_{22}$ アルキルカルボニルである；たとえばオクチル-、デシル-、ドデシル-、トリデシル-、ヘキサデシル-またはオクタデシルカルボニルである。

適当なリポソーム形成UV吸収剤は、好ましくは、 $n_1$ と $n_2$ とが1または2、好ましくは2であり、そして $A_1$ と $A_2$ とが同じ意味を有する式(1)の化合物である。

UV発色団Qは、それ自体公知のUV吸収剤から誘導される。本発明にかかる好ましいリポソーム形成UV吸収剤は、下記のクラスからの構造エレメントを有する化合物であるのが好ましい

- ( $Q_1$ ) ケイ皮酸エステル、
- ( $Q_2$ ) トリアジン誘導体、
- ( $Q_3$ ) ベンゾトリアゾール、
- ( $Q_4$ ) ベンゾフェノン、
- ( $Q_5$ ) p-アミノ安息香酸誘導体、
- ( $Q_6$ ) ベンジリデンカンファー。

ケイ皮酸エステルQは、下記式の化合物である。



式中、

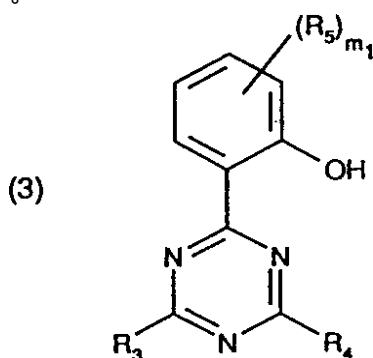
$R'$  は水素、 $C_1$ - $C_4$ アルキルまたは $C_1$ - $C_4$ アルコキシであり、

$R_1$  は $C_1$ - $C_4$ アルコキシ、好ましくはメトキシまたはエトキシであり、

$R_2$  は $C_1$ - $C_4$ アルキルまたは-CNである。

式(2)の化合物の例は、ケイ皮酸メチルエステルまたはケイ皮酸エチルエステルである。

トリアジン誘導体 $Q_2$ は、たとえば下記式のヒドロキシフェニル-s-トリアジンである。



10

20

30

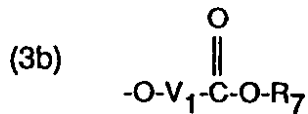
40

50

式中、

$R_3$ と $R_4$ とは互いに独立的に $C_1$ - $C_5$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1$ - $C_5$ アルコキシ、 $C_1$ - $C_5$ アルキルチオ、アミノまたは $C_1$ - $C_5$ モノ-またはジ-アルキルアミノによって置換された $C_1$ - $C_{18}$ アルキル、置換されていないフェニル、または塩素、ヒドロキシル、 $C_1$ - $C_{18}$ アルキルおよび/または $C_1$ - $C_{18}$ アルコキシによって置換されたフェニルであり；

$R_5$ は $C_1$ - $C_{18}$ アルキル、 $C_1$ - $C_{18}$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、式  
(3a)  $-(O-CH_2-CH_2-)_t-R_6$ の基または下記式(3b)の基であり、



10

$R_7$ は $C_1$ - $C_5$ アルキルまたは $C_1$ - $C_5$ アルコキシ- $C_1$ - $C_5$ アルキルであり、

$V_1$ は $C_1$ - $C_4$ アルキレン基であり、

$m_1$ は0、1または2であり、

$t$ は1乃至5であり、

$R_6$ は水素または $C_1$ - $C_5$ アルキルである。

$R_1$ 乃至 $R_6$ の置換基がアルキル基である場合には、それは直鎖状または分枝状でありうる。かかるアルキル基の例はメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、*tert*-ペンチル、*n*-ヘキシル、2-エチルヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オルチル、イソオクチル、*n*-ノニル、イソノニル、*n*-ドデシル、ヘプタデシル、またはオクタデシルである

20

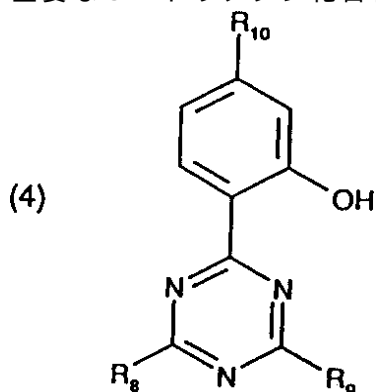
$C_1$ - $C_{18}$ アルコキシまたは $C_1$ - $C_5$ アルキルチオの例はメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、*n*-ヘプチルオキシ、*n*-オクチルオキシ、イソオクチルオキシ、*n*-ノニルオキシ、イソノニルオキシ、デシルオキシ、*n*-ドデシルオキシ、ヘプタデシルオキシまたはオクタデシルオキシ、またはメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、*sec*-ブチルチオ、*tert*-ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオまたは*tert*-ペンチルチオなどである。

モノアルキルアミノの例はモノメチルアミノ、モノエチルアミノ、モノプロピルアミノ、モノイソプロピルアミノ、モノブチルアミノ、モノペンチルアミノである。ジアルキルアミノの例はジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノなどがあげられる。

30

ハロゲンは、たとえばフッ素、臭素または好ましくは塩素である。

重要な*s*-トリアジン化合物は下記式のものである。



40

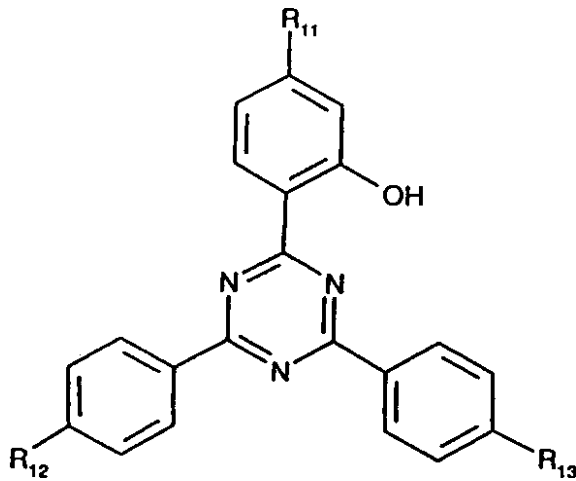
式中、

$R_8$ と $R_9$ とは互いに独立的に置換されていないか、または $C_1$ - $C_5$ アルキルおよび/または $C_1$ - $C_5$ アルコキシによって置換されたフェニルであり、

$R_{10}$ は水素または $C_1$ - $C_5$ アルキルである。

さらに興味あるトリアジン化合物は下記式のものである。

(5)



10

式中、

$R_{11}$  は水素、ヒドロキシル、 $C_1$ - $C_{15}$ アルキル、 $C_1$ - $C_{15}$ アルコキシまたは式(3b)の残基であり、

$R_{12}$ と $R_{13}$ とは互いに独立的に水素または $C_1$ - $C_{15}$ アルコキシである。

さらに好ましい式(2)のヒドロキシフェニル-s-トリアジン、式中の $R_{11}$ 、 $R_{12}$ および $R_{13}$ が互いに独立的に $C_5$ - $C_{15}$ アルコキシであるもの、または式中の $R_{11}$ が式(3b)の残基であり、そして

20

$R_{12}$ と $R_{13}$ とが $C_5$ - $C_{15}$ アルコキシであるものである。

式(3)、(4)および(5)の適当な化合物の例を以下に列挙する：

2-(2'-ヒドロキシ-5'-メチルフェニル)-4,6-ジメチル-s-トリアジン、融点 = 131

2-(2'-ヒドロキシ-3',5'-ジメチルフェニル)-4,6-ジメチル-s-トリアジン、融点 = 177

2-(2'-ヒドロキシ-4',5'-ジメチルフェニル)-4,6-ジメチル-s-トリアジン、 $\lambda = 349 \text{ nm}$ ,  $T = 48\%$

2-(2'-ヒドロキシ-4',5'-ジメチルフェニル)-4,6-ジエチル-s-トリアジン、融点 = 98

30

2-(2'-ヒドロキシ-5'-クロロフェニル)-4,6-ジエチル-s-トリアジン、融点 = 160

2-(2'-ヒドロキシフェニル)-4,6-ジメチル-s-トリアジン、融点 = 133

2-(2'-ヒドロキシ-5'-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチル-s-トリアジン、 $\lambda = 352 \text{ nm}$ ,  $T = 60\%$

2-(2'-ヒドロキシフェニル)-4,6-ジデシル-s-トリアジン、融点 = 53

2-(2'-ヒドロキシフェニル)-4,6-ジノニル-s-トリアジン、融点 = 45

40

2-(2'-ヒドロキシフェニル)-4,6-ジヘプタデシル-s-トリアジン、 $\lambda = 338 \text{ nm}$ ,  $T = 80\%$

2-(2'-ヒドロキシフェニル)-4,6-ジプロピル-s-トリアジン、融点 = 18乃至20

2-(2'-ヒドロキシフェニル)-4,6-ビス(-メチルメルカプトエチル)-s-トリアジン、 $\lambda = 341 \text{ nm}$ ,  $T = 60\%$

2-(2'-ヒドロキシフェニル)-4,6-ビス(-ジメチルアミノエチル)-s-トリアジン、 $\lambda = 340 \text{ nm}$ ,  $T = 63\%$

2-(2'-ヒドロキシフェニル)-4,6-ビス(-ブチルアミノエチル)-s-ト

50

- リアジン、 $\lambda = 341 \text{ nm}$ ,  $T = 66\%$ ,
- 2 - (2' - ヒドロキシフェニル) - 4, 6 - ジ - tert - ブチル - s - トリアジン、  
 $\lambda = 338$ ,  $T = 68\%$ ,
- 2 - (2' - ヒドロキシフェニル) - 4, 6 - ジオクチル - s - トリアジン、融点 = 40
- 2 - (2' - ヒドロキシ - 4' - メトキシフェニル) - 4, 6 - ジフェニル - s - トリアジン、融点 = 204乃至205
- 2 - (2' - ヒドロキシ - 4' - エトキシフェニル) - 4, 6 - ジフェニル - s - トリアジン、融点 = 201乃至202
- 2 - (2' - ヒドロキシ - 4' - イソプロピル) - 4, 6 - ジフェニル - s - トリアジン、融点 = 181乃至182
- 2 - (2' - ヒドロキシフェニル) - 4, 6 - ビス(4 - メトキシフェニル) - 1, 3, 5 - トリアジン、
- 2 - (2', 4' - ジヒドロキシフェニル) - 4, 6 - ビス(4 - メトキシフェニル) - 1, 3, 5 - トリアジン、
- 2 - (2' - ヒドロキシ - 3' - メチルフェニル) - 4, 6 - ビス(4 - メトキシフェニル) - 1, 3, 5 - トリアジン、
- 2 - (2', 3' - ジヒドロキシフェニル) - 4, 6 - ビス(4 - メトキシフェニル) - 1, 3, 5 - トリアジン、
- 2 - (2' - ヒドロキシ - 5' - クロロフェニル) - 4, 6 - ビス(4 - メトキシフェニル) - 1, 3, 5 - トリアジン、
- 2 - (2' - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4, 6 - ビス(4 - メトキシフェニル) - 1, 3, 5 - トリアジン、
- 2 - (2', 4' - ジヒドロキシフェニル) - 4, 6 - ビス(4 - メトキシフェニル) - 1, 3, 5 - トリアジン、
- 2 - (2' - ヒドロキシ - 4 - ヘキシルオキシフェニル) - 4, 6 - ビス(4 - メトキシフェニル) - 1, 3, 5 - トリアジン、
- 2 - (2' - ヒドロキシ - 4 - ヘキシルオキシフェニル) - 4, 6 - ビス(3 - メトキシフェニル) - 1, 3, 5 - トリアジン、
- 2 - (2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - フェニル - 1, 3, 5 - トリアジン、
- 2 - (2' - ヒドロキシ - 4' - [2 - エチルヘキシルオキシ]) - 4, 6 - ビス(2 - エチルヘキシルオキシ)フェニル - 1, 3, 5 - トリアジン、
- 2 - (2' - ヒドロキシフェニル) - 4, 6 - ビス(4 - メトキシフェニル) - 1, 3, 5 - トリアジン、
- 2 - (2', 4' - ジヒドロキシフェニル) - 4, 6 - ビス(4 - メトキシフェニル) - 1, 3, 5 - トリアジン、
- 2 - (2' - ヒドロキシ - 3' - メチルフェニル) - 4, 6 - ビス(4 - メトキシフェニル) - 1, 3, 5 - トリアジン、
- 2 - (2', 3' - ジヒドロキシフェニル) - 4, 6 - ビス(4 - メトキシフェニル) - 1, 3, 5 - トリアジン、
- 2 - (2' - ヒドロキシ - 5' - クロロフェニル) - 4, 6 - ビス(4 - メトキシフェニル) - 1, 3, 5 - トリアジン、
- 2 - (2' - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4, 6 - ビス(4 - メトキシフェニル) - 1, 3, 5 - トリアジン、
- 2 - (2', 4' - ジヒドロキシフェニル) - 4, 6 - ビス(4 - メトキシフェニル) - 1, 3, 5 - トリアジン、
- 2 - (2' - ヒドロキシ - 4 - ヘキシルオキシフェニル) - 4, 6 - ビス(4 - メトキシフェニル) - 1, 3, 5 - トリアジン、
- 2 - (2' - ヒドロキシ - 4 - ヘキシルオキシフェニル) - 4, 6 - ビス(3 - メトキシ

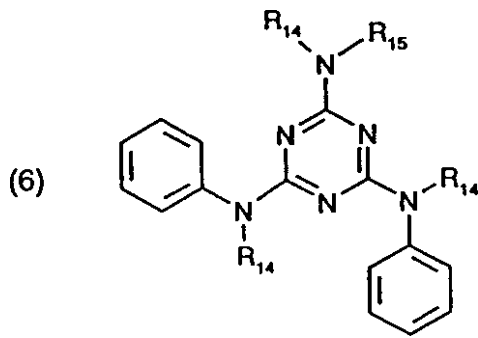
フェニル) - 1、3、5 - トリアジン、  
 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 6 -  
 フェニル - 1、3、5 - トリアジン、  
 2 - ( 2' - ヒドロキシ - 4' - [ 2 - エチルヘキルオキシ ] ) - 4、6 - ビス ( 2 - エ  
 チルヘキシルオキシ ) フェニル - 1、3、5 - トリアジン、  
 4、6 - ビス ( 2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ( 2 - プロポキシエトキシ ) - 1、3、5 - トリアジン、  
 4、6 - ビス ( 2 - ヒドロキシ - 4 - プロポキシフェニル ) - 2 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 1、3、5 - トリアジン、  
 4、6 - ビス ( 2 - ヒドロキシ - 4 - エトキシフェニル ) - 2 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 1、3、5 - トリアジン、  
 4、6 - ビス ( 2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 1、3、5 - トリアジン、  
 4、6 - ビス ( 2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ( 2 - エトキシエトキシ ) - 1、3、5 - トリアジン、  
 4、6 - ビス ( 2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - [ 2 - ( 2 - エトキシエトキシ ) エトキシ ] - 1、3、5 - トリアジン、  
 4、6 - ビス ( 2 - ヒドロキシ - 4 - エトキシフェニル ) - 2 - ( 2 - エトキシエトキシ ) - 1、3、5 - トリアジン、  
 4、6 - ビス ( 2 - ヒドロキシ - 4 - エトキシフェニル ) - 2 - [ 2 - ( 2 - エトキシエトキシ ) エトキシ ] - 1、3、5 - トリアジン、  
 4、6 - ビス ( 2 - ヒドロキシ - 4 - エトキシフェニル ) - 2 - ( 2 - エトキシ - 2 - メ  
 チルエトキシ ) - 1、3、5 - トリアジン、  
 4、6 - ビス ( 2 - ヒドロキシ - 4 - エトキシフェニル ) - 2 - ( 2 - エトキシメトキシ ) - 1、3、5 - トリアジン、  
 4、6 - ビス ( 2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - オクチルオキシ - 1、3、5 - トリアジン、  
 4、6 - ビス ( 2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - { 2 - [ 2 - ( 2 - エト  
 キシ ) エトキシ ] エトキシ } エトキシトリアジン、  
 4、6 - ビス ( 2 - ヒドロキシ - 4 - エトキシフェニル ) - 2 - { 2 - [ 2 - ( 2 - エト  
 キシ ) エトキシ ] エトキシ } エトキシ - 1、3、5 - トリアジン、および  
 4、5 - ビス ( 2 - ヒドロキシ - 4 - エトキシフェニル ) - 2 - ブトキシ - 1、3、5 -  
 トリアジン。  
 ( T = 1 cm の層厚におけるクロロホルムの 100 ml 中の物質 1 mg の溶液のパーセント透過  
 率； [ nm ] は最大吸光率 )。  
 式 ( 3 )、( 4 ) および ( 5 ) の化合物は公知であり、そしてそれ自体公知の方法によっ  
 て製造することができる。たとえば、アミジンと o - ヒドロキシベンゼンカルボン酸エス  
 テルとを、好ましくはほぼ 2 : 1 のモル比で、沸騰有機溶剤中において、加熱すること  
 によって製造することができる [ 米国特許第 3 8 9 6 1 2 5 号および Helv. Chim. Acta 55, 15  
 66-1595 ( 1972 ) 参照 ]。  
 さらに、下記式のトリアジン UV 吸収剤の構造エレメントを ( Q<sub>2</sub> ) として使用すること  
 ができる。

10

20

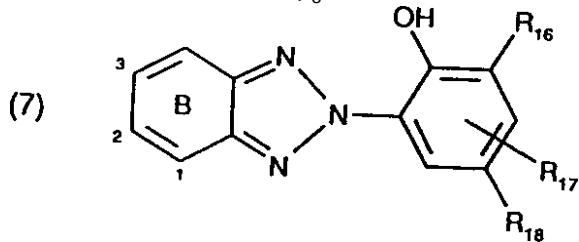
30

40



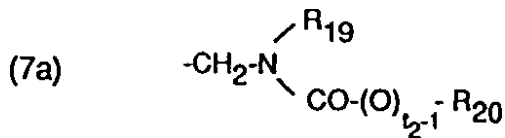
式中、 $R_{14}$ と $R_{15}$ とは互いに独立的に水素、ヒドロキシル、 $C_1$ - $C_5$ アルキルまたは $C_1$ - $C_5$ アルコキシである。 10

ベンゾトリアゾール $Q_3$ は下記式の化合物である。



式中、 20

$R_{16}$ と $R_{18}$ とは互いに独立的に水素、 $C_1$ - $C_{18}$ アルキルまたは $C_1$ - $C_8$ -アルコキシ（置換されていないか、またはフェニルによって置換されている）、ハロゲンまたは下記式の基



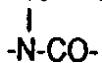
（式中、

$R_{19}$ は水素、 $C_1$ - $C_{10}$ アルキル、 $C_5$ - $C_8$ シクロアルキル、 $C_7$ - $C_{10}$ アラールキルまたは $C_6$ - $C_{10}$ アリールであり、

$R_{20}$ は水素、 $C_1$ - $C_{20}$ アルキル、 $C_2$ - $C_{17}$ アルケニル、 $C_5$ - $C_8$ シクロアルキル、 $C_7$ - $C_{10}$ アラールキルまたは $C_6$ - $C_{10}$ アリールであり、 30

$t_2$ は1または2であり、 $t_2 = 1$ の場合には、

$R_{19}$ と $R_{20}$ とは架橋メンバー

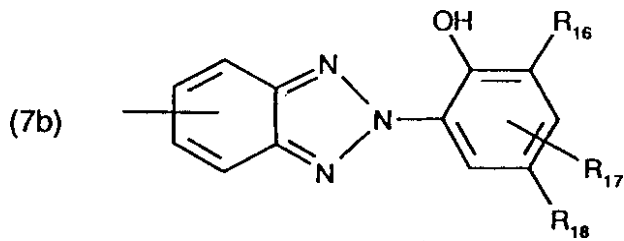


と一緒に単環または多環の窒素含有複素環を形成することができ、そしてこの場合 $R_{19}$ は -CO-、または置換されていないか、または $C_1$ - $C_5$ アルキルによって置換されたメチレンであり、

$R_{20}$ は $C_2$ - $C_5$ アルキレン、 $C_2$ - $C_5$ アルケニレン、 $C_6$ - $C_{10}$ アリーレン、または隣位結合ジ-、テトラ-またはヘキサ-ヒドロ $C_6$ - $C_{10}$ アリーレンである）、 40

$R_{17}$ は $C_1$ - $C_{18}$ アルキル、 $C_1$ - $C_{18}$ アルコキシ、ハロゲン、 $C_6$ - $C_{10}$ アリール、 $C_7$ - $C_{10}$ アラールキルまたは $C_5$ - $C_8$ シクロアルキルである、そして

環Bは、場合によっては、1、2および3の位置において $C_1$ - $C_5$ アルキル、 $C_1$ - $C_5$ アルコキシ、カルボキシル、 $C_2$ - $C_9$ アルコキシカルボニル、 $H_2NCO-$ 、 $SO_2-$ 、 $C_1$ - $C_5$ アルキルスルホニル、ハロゲンまたは式



の基によって置換されることができる。

$R_{19}$ が意味する $C_1-C_{10}$ アルキルおよび $R_{20}$ が意味する $C_1-C_{20}$ アルキルは、直鎖状または分枝状でありうる、たとえばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、*tert*-ペンチル、*n*-ヘキシル、2-エチルヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、イソオクチル、*n*-ノニル、イソノニル、*n*-デシル、*n*-ドデシル、ヘプタデシル、オクタデシルまたはエイコシルである。

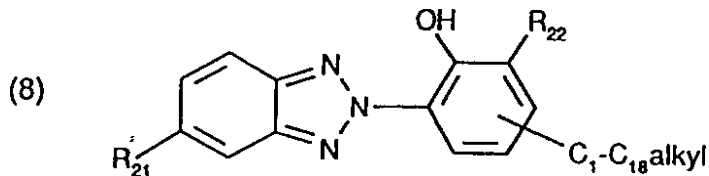
$R_{19}$ と $R_{20}$ とが $C_6-C_{10}$ アリールである場合には、それは単環または二環の芳香族残基、たとえばフェニルまたはナフチルでありうる。

$R_{19}$ および $R_{20}$ が意味する $C_7-C_{10}$ アラールキルの例はベンジル、フェネチル、*p*-メチルフェネチルまたは*m*-ジメチルベンジルである。

$R_{19}$ および $R_{20}$ が $C_5-C_8$ シクロアルキルである場合には、それはシクロペンチル、シクロヘプチル、シクロオクチルまたは好ましくはシクロヘキシルである。

$R_{20}$ が意味する $C_2-C_{17}$ アルケニル基の例はビニル、アリル、1-プロペニル、2-ブテニル、2-ペンテニル、2-ヘキセニル、2-デセニル、3、6、8-デカトリエニルまたは2-ヘプタデセニルである。

好ましいベンゾトリアゾール化合物は下記式の化合物である。



式中、

$R_{21}$ は $C_1-C_{18}$ アルキルまたは好ましくは水素であり、そして

$R_{22}$ は置換されていないか、またはフェニルによって置換された $C_1-C_{18}$ アルキルである。

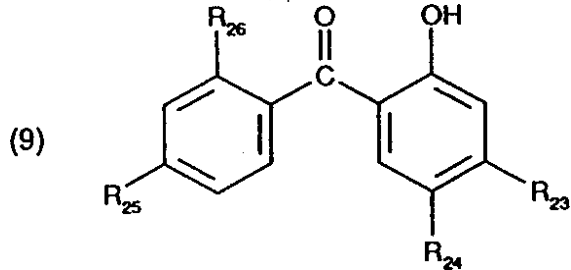
。

式(7)および(8)のベンゾトリアゾール化合物の例には、下記のものあげられる：

- 2-(2'-ヒドロキシ-5'-メチルフェニル)ベンゾトリアゾール、
- 2-(2'-ヒドロキシ-5'-*tert*-ブチルフェニル)ベンゾトリアゾール、
- 2-(2'-ヒドロキシ-3'-*tert*-ブチル-5'-メチルフェニル)-5-クロロベンゾトリアゾール、
- 2-(2'-ヒドロキシ-3'、5'-ジ-*tert*-ブチルフェニル)-5-クロロベンゾトリアゾール、
- 2-(2'-ヒドロキシ-5'-*tert*-オクチルフェニル)ベンゾトリアゾール、
- 2-(2'-ヒドロキシ-3'-アクリロイルアミドメチル-5'-メチルフェニル)ベンゾトリアゾール、
- 2-(2'-ヒドロキシ-3'-アクリロイルアミドメチル-5'-ベンジルフェニル)ベンゾトリアゾール、
- 2-(2'-ヒドロキシ-3'-ブトキシアセトアミドメチル-5'-ベンジルフェニル)ベンゾトリアゾール、
- 2-(2'-ヒドロキシ-3'、5'-ジ-*tert*-アミルフェニル)ベンゾトリアゾールおよび
- 2-(2'-ヒドロキシ-3'、5'-ジ-*tert*-ブチルフェニル)ベンゾトリアゾール。

紫外線吸収性であることが知られている式(7)および(8)のベンゾトリアゾール化合物は、大部分がFR-A-1195307号または米国特許第A-3629192号明細書に記載されている。

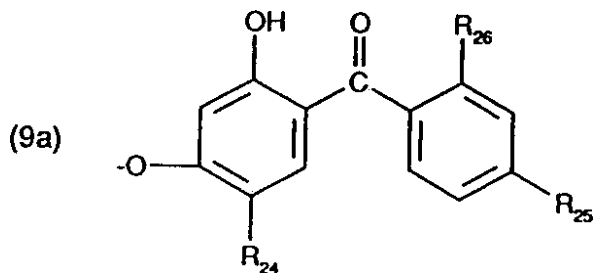
ベンゾフェノン(Q<sub>4</sub>)は下記式の化合物である。



10

式中、

R<sub>23</sub>は水素、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>アルコキシ、フェノキシまたはアミノであって、C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>アルコキシは式



20

の基および/またはアシルオキシ基によって置換されることができ、

R<sub>24</sub>は水素、ハロゲンまたはC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルキルであり、

R<sub>25</sub>は水素、ヒドロキシルまたはC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルキルであり、そして

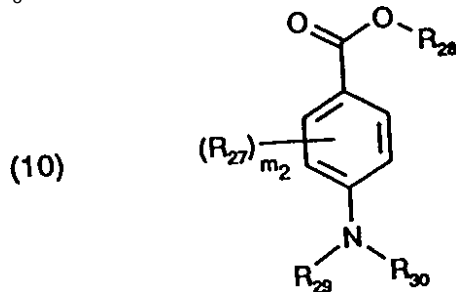
R<sub>26</sub>は水素またはヒドロキシルである。

アシルはC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルカノイルであり、たとえばホルミル、アセチル、プロピオニル、アクリロイル、メタクリオイルまたはベンゾイルである。

式(9)の化合物は、それ自体公知の方法によって、たとえば米国特許第A-3468938号、米国特許第A-3696077号および米国特許第A-4698064号に記載されている方法によって製造することができる。

30

本発明によるリポソームにパラ-アミノ安息香酸誘導体として使用されるUV発色団(Q<sub>5</sub>)は、下記式の化合物である。



40

式中、

R<sub>27</sub>はヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルコキシ、モノ-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルキルアミノまたはジ-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルキルアミノであり、

R<sub>28</sub>は水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルキルであり、

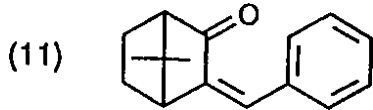
R<sub>29</sub>とR<sub>30</sub>とは互いに独立的に水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルキルであり、そして

m<sub>2</sub>は0, 1または2である。

好ましくは、UV発色団(Q<sub>5</sub>)としては、パラ-アミノ安息香酸またはそのメチルエステルまたはエチルエステルから誘導された構造エレメントが使用される。

適当なUV発色団(Q<sub>6</sub>)は、ベンジリデンカンファーである。これらは下記式の化合物である。

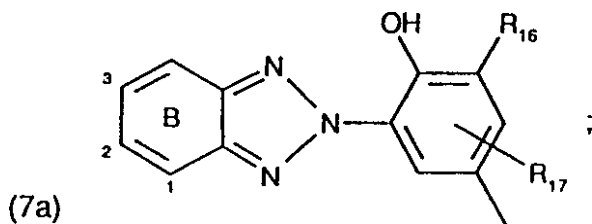
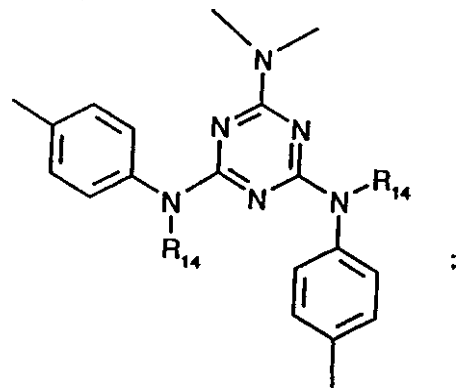
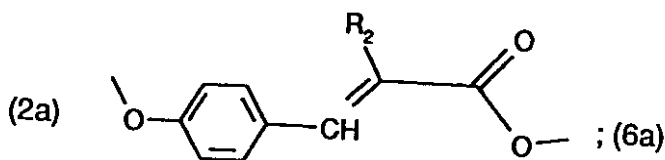
50



本発明によるリポソーム形成UV吸収剤を製造する場合、適当なUV発色団である(Q<sub>1</sub>) - (Q<sub>6</sub>)が水に難溶性化合物である場合には、それらは水性分散物として使用される。

この場合の適当な分散剤は、次のような各種化合物である。アルキレンオキシド付加物の酸エステルまたはそれらの塩、ポリスチレンスルホナート、脂肪酸タウリド、アルキル化ジフェニレンオキシドモノ-またはジ-スルホナート、ポリカルボン酸エステルのスルホナート、あるいは有機ジカルボン酸または無機多塩基酸によって酸性エステルに変換されたエチレンオキシドおよび/またはプロピレンオキシドの1乃至60モル、好ましくは2乃至30モルを、それぞれ8個乃至22個の炭素原子を有する脂肪アミン、脂肪アミド、脂肪酸または脂肪アルコールに付加した付加物、または3個乃至6個の炭素原子を有する三価乃至六価のアルコールに付加した付加物、リグノスルホナートおよびホルムアルデヒド縮合生成物。分散剤およびUV吸収剤分散物の製造の詳細は、たとえばヨーロッパ特許第A-0523006号に見い出すことができる。

本発明においては、好ましくは下記のいずれかの発色団Qが使用される：



各式中、R<sub>2</sub>、R<sub>14</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>17</sub>およびBは、式(2)、(6)および(7)において定義した通りである。

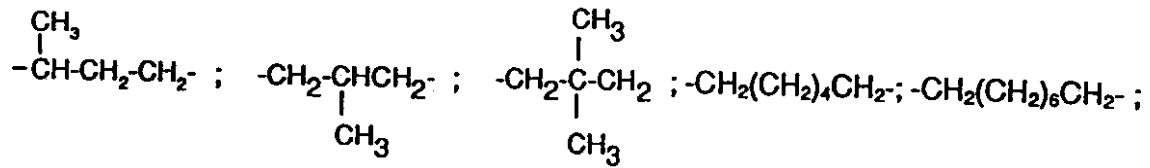
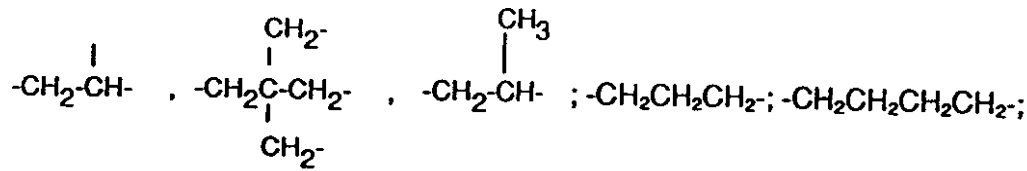
有機基Wは、原則として、少なくとも二価のアルキレン基であり、これは、場合によっては、カルボニル、カルボキシレートまたはエーテル基によって中断されることができる。特に、Wは2個乃至8個の炭素原子を有する分枝状または好ましくは直鎖状のアルキレン基である。好ましくは、アルキレン基は2個乃至5個の炭素原子を有する。たとえば、下記のごとき基である。

10

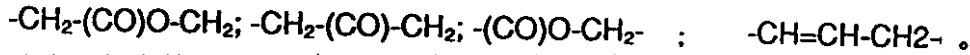
20

30

40



10



適当な親水基  $Z_1$  および  $Z_2$  は、好ましくは下記のものである。

( $Z_a$ ) アンモニウムまたはアミン化合物、

( $Z_b$ ) リン酸エステル化合物、

( $Z_c$ ) カルボン酸エステル化合物、

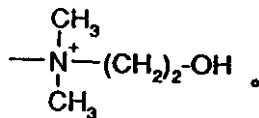
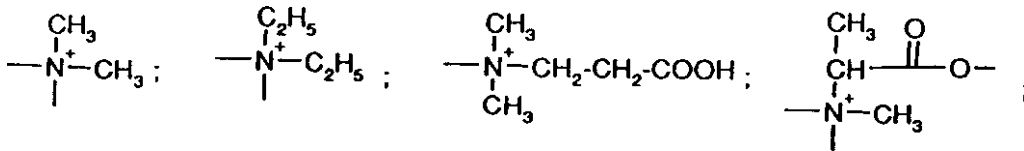
( $Z_d$ ) ポリオール、および

( $Z_e$ ) 硫酸エステル化合物。

これらは、本発明によるリポソーム形成 UV 吸収剤の親水性先端基を形成する。これらの構造エレメントにおいては、陽イオン ( $Z_a$ )、陰イオン ( $Z_b$ )、( $Z_c$ )、( $Z_e$ ) および中性先端基 ( $Z_d$ ) の相違がある。

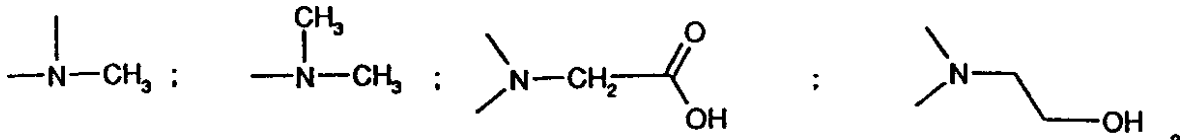
20

適当な陽イオンアンモニウム化合物 ( $Z_a$ ) は、特に、モノ - またはジ -  $C_1$  -  $C_5$  アルキルアンモニウム化合物であり、これらはさらに置換基によって変性されることができる。下記の基が例としてあげられる。



30

適当な中性アミン化合物の例は下記の基である。



適当なリン酸エステル基  $Z_b$  は、特にリン酸のモノエステルおよびジエステルから誘導される化合物である。この場合、これらのリン化合物は、通常ナトリウム塩の形で使用される。

40

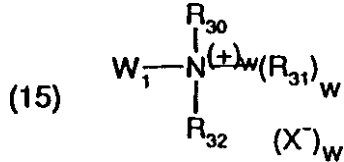
カルボン酸エステル化合物 ( $Z_c$ ) は、低級モノ - またはジ - カルボン酸から誘導され、そして同様に通常はナトリウム塩の形で使用される。

適当なポリオール ( $Z_d$ ) の例は、下記の化合物である：



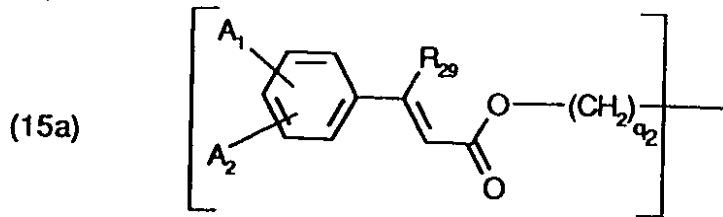
$A_2$  は疎水基であり、  
 $Q$  は UV 発色団であり、  
 $W$  は有機残基であり、  
 $Z_1$  は親水基であり、  
 $n_2$  は 1 または 2 であり、  
 $p$  は 1 または 2 であり、  
 $q$  は 1 乃至 3 であり、  
 $r_2$  は 1 または 2 であり、そして  
 $s$  は 1 または 2 である。

UV 発色団としてケイ皮酸誘導体の構造エレメントを含有する本発明によるリポソーム形成 UV 吸収剤の中で、下記式の化合物が好ましい。 10



式中、

$W_1$  は下記式の残基であり、



$R_{29}$  は水素、 $C_1$ - $C_4$ アルキルまたは  $-CN$  であり、

$R_{30}$  と  $R_{31}$  とは互いに独立的に  $C_1$ - $C_5$ アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシ- $C_1$ - $C_5$ アルキルまたはカルボキシルであり、

$R_{32}$  は  $C_1$ - $C_5$ アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシ- $C_1$ - $C_5$ アルキル、カルボキシルまたは式 (15a) の残基であり、

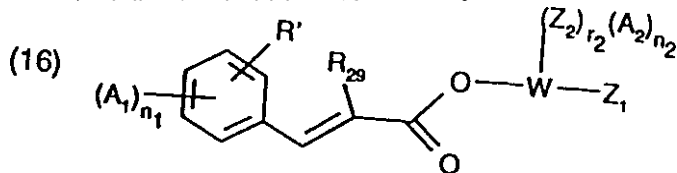
$A_1$  と  $A_2$  とは互いに独立的に水素または  $C_{10}$ - $C_{14}$ アルコキシであって、ここにおいて 1 つの基は常に  $C_{10}$ - $C_{14}$ アルコキシであり、 30

$X$  はハロゲン原子であり、

$q$  は 2 乃至 4 の数であり、そして

$w$  は 0 または 1 である。

また、下記式の化合物も好ましい。



式中、

$R_{29}$  は水素、 $C_1$ - $C_4$ アルキルまたは  $-CN$  であり、

$R'$  は水素、 $C_1$ - $C_4$ アルキルまたは  $C_1$ - $C_4$ アルコキシであり、

$A_1$  と  $A_2$  とは互いに独立的に  $C_{10}$ - $C_{14}$ アルコキシ基であり、

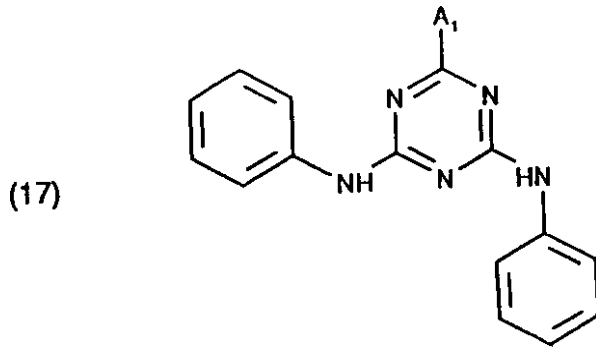
$W$  は、場合によっては  $-O(CO)-$  基によって中断されていてもよい  $C_2$ - $C_4$ アルキレン基であり、

$Z_1$  と  $Z_2$  とは互いに独立的に  $C_1$ - $C_3$ カルボン酸の残基であり、

$n_1$  と  $n_2$  とは互いに独立的に 0, 1 または 2 であり、 $n_1 = n_2 = 0$  の場合を含まない、そして

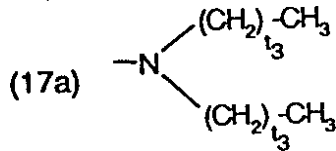
$r_2$  は 1 または 2 である。 50

UV発色団としてトリアジン残基を含有する本発明によるリポソーム形成UV吸収剤の中で好ましいものは下記式の化合物である。

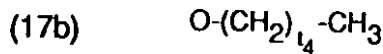


式中、

$A_1$ は下記式の残基、

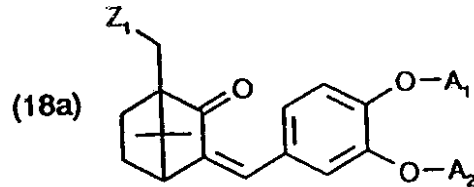


または下記式の残基であり、

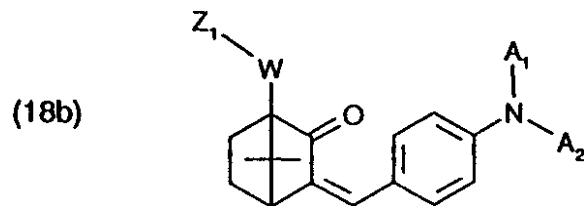


$t_3$ と $t_4$ とは互いに独立的に5乃至13の数である。

UV発色団としてベンジリデンカンファア含有する本発明によるリポソーム形成UV吸収剤の中で好ましいものは下記式の化合物である。



または



式中、

$A_1$ と $A_2$ 、 $W$ と $Z_1$ は式(1)において定義した通りである。

本発明によるリポソーム形成UV吸収剤は、化粧品製剤中におけるサンスクリーン剤として好適である。

したがって、本発明は、一般式(1)の化合物の少なくとも1種と化粧品に許容される付形剤または助剤とを含有する化粧品組成物にも関する。

本発明による化粧品組成物は、リポソーム形成UV吸収剤ならびに化粧品に許容される助剤を、組成物の全量を基準にして、0.1乃至15、好ましくは0.5乃至10重量%含有する。

本化粧品組成物は、リポソーム形成UV吸収剤と助剤とを常用の方法によって、たとえば2つの材料を混ぜ合わせることによって製造することができる。

本発明による化粧品組成物は油中水型または水中油型エマルジョンの形態、油中油アルコールローションの形態、イオンまたは非イオン両親媒性脂質の小胞分散物の形態、あるいはゲル、固形スティックあるいはエアロゾルとして製剤することができる。

10

20

30

40

50

油中水型または水中油型エマルジョンの形態の場合、その化粧品に許容される助剤は、好ましくは油相を5乃至50%、乳化剤を5乃至20%、そして水を30乃至90%含有する。この場合、油相は、化粧品製剤のために適当な任意の油、たとえば1種またはそれ以上の炭化水素油、ワックス、天然油、シリコン油、脂肪酸エステルまたは脂肪アルコールを含有することができる。好ましいモノアルコールまたはポリオールはエタノール、イソプロパノール、プロピレングリコール、ヘキシレングリコール、グリセロールおよびソルビトールである。

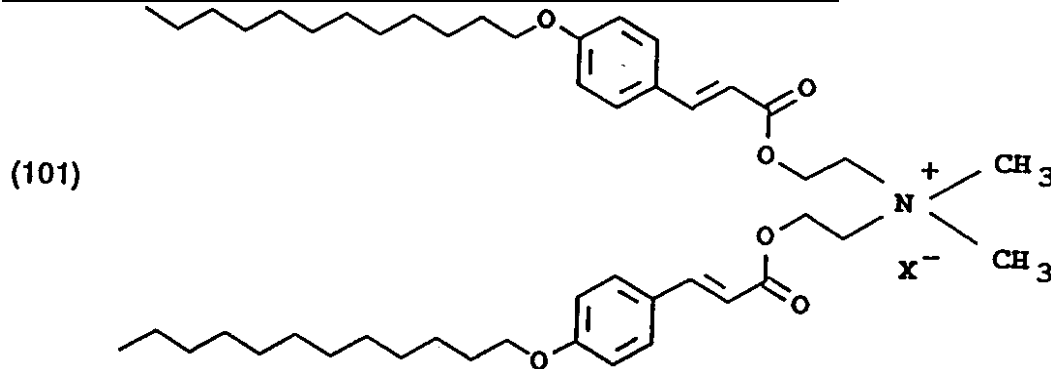
通常使用することができる任意の乳化剤は、本発明による化粧品製剤のために使用することができる。たとえば、1種またはそれ以上の天然誘導体のエトキシル化エステルたとえば水素化ひまし油のポリエトキシル化エステル、シリコン油乳化剤たとえばシリコンポリオール、遊離またはエトキシル化脂肪酸セッケン、エトキシル化脂肪アルコール、遊離またはエトキシル化ソルビタンエステル、エトキシル化脂肪酸またはエトキシル化グリセリドなどが使用できる。

本化粧品製剤は、さらに皮膚柔軟化剤、エマルジョン安定剤、皮膚保湿剤、皮膚日焼け促進剤、増粘剤たとえばキサンテン、水分保持剤たとえばグリセロール、保存剤または香料および着色剤などの成分を含有することができる。

本発明による化粧品製剤は、皮膚の安全な日焼けをもたらすと同時に、日光の有害作用に対してヒトの皮膚を保護する卓越した作用によって特徴づけられる。さらに、本発明による化粧品製剤は、それが皮膚に施用された時に、きわめて高度の洗浄耐性を示す。

#### 新規化合物の製造例

実施例1：ビス{2-[3-(4-ドデシルオキシフェニル)アクリロイルオキシ]エチル}ジメチルアンモニウムメチルサルフェートまたはヨージド



(101a)  $X=CH_3SO_4$

(101b)  $X=I$

4-ドデシルオキシケイ皮酸の製造は、一般に公知の方法によって、4-アルコキシベンズアルデヒドをマロン酸と縮合するか、またはクマリン酸をドデシルプロマイドと反応させることによって実施される。得られる無色結晶は、158乃至159の融点を有する。対応する酸塩化物は、ベンゼン中において塩化オキサリルと反応(室温で18時間)させることによってほとんど定量的に得られる。

4-ドデシルオキシシナモイルクロライドの28.1gを、攪拌しながらかつ室温に冷却しながら、まず150mlのクロロホルムに導入し、最初にトリエチルアミンの4.1g(0.04モル)で処理し、次にN-メチルジエタノールアミンの5.0g(0.04モル)で処理する。この混合物を、さらに約4時間攪拌し、そして10Cに冷却する。この反応溶液を、前もってNH<sub>3</sub>で飽和させたクロロホルムの250mlに滴下添加して塩基を遊離させる。この懸濁物を、Hyflo(商標)に2回通して濾過し、そして蒸発乾固する。得られた粗製アミンは、カラム・クロマトグラフィー(シリカゲル、トルエン/エタノール95:5)によって精製することができる。収量は理論値の53%である。

四級化のため、このアミンを最初にトルエン中に導入し、そして40において、当モル量の硫酸ジメチル(=101a)またはヨウ化メチル(=101b)と反応させる。3時

10

20

30

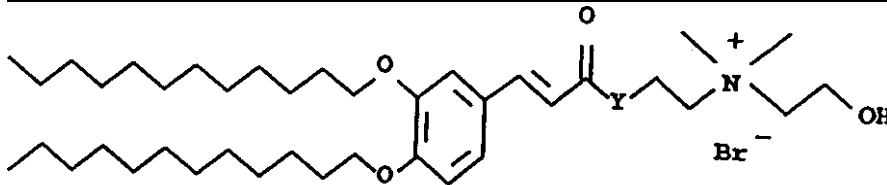
40

50

間後、薄層クロマトグラフィーは出発物質が存在しないことを示す。この混合物を真空中において濃縮乾燥し、そしてアセトンで処理して生成物を結晶化させる。この無色結晶をアセトンで、次にヘキサンで洗い、40 °Cにおいて乾燥する。この四級化はほとんど定量的に進行する。

UVスペクトル (  $1.0 \times 10^{-5}$  M ; エタノール ) ;  $\lambda_{\max} = 313 \text{ nm}$   
 $\epsilon_{\max} = 53,500 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$

実施例 2 : { 2 - [ 3 - ( 3 , 4 - ビス - ドデシルオキシフェニル ) アクリロイルオキシ ] エチル } - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ジメチルアンモニウムブロマイド



10

(102a): (Y=O)

(102b): (Y=NH)

3,4-ビス-ドデシルオキシケイ皮酸および対応する酸塩化物の製造を、実施例 1 に記載された方法に準じて実施する。アミン塩基のエステル化および遊離のために、2-ジメチルアミノエタノールとの反応を実施例 1 と同様に実施する。

20

2-プロモエタノールによる四級化は、トルエン中において 100 °C で 12 時間かけて実施する。粗生成物はアセトンで洗滌し、次にカラム・クロマトグラフィーにかけることによって、さらに精製することができる。

UVスペクトル (  $1.0 \times 10^{-5}$  M ; エタノール ) ;  $\lambda_{\max} = 328 \text{ nm}$   
 $\epsilon_{\max} = 19,500 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$

実施例 3 : { 2 - [ 3 - ( 3 , 4 - ビス - ドデシルオキシフェニル ) アクリロイルアミノ ] エチル } - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ジメチルアンモニウムブロマイド

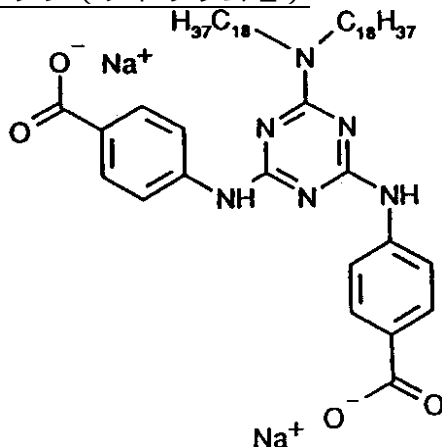
この化合物の合成は、実施例 2 に記載した方法に従って実施された。エステル化の代わりに、2-ジメチルアミノエチルアミンとの反応を行い、アミドを得た。この生成物は、アセトンと共に摩砕し、そしてメタノールから再結晶することによって精製することができる。

30

UVスペクトル (  $1.0 \times 10^{-5}$  M ; エタノール ) ;  $\lambda_{\max} = 321 \text{ nm}$   
 $\epsilon_{\max} = 19,500 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$

実施例 4 : 2 , 4 - ビス [ ( 4 - カルボキシル ) アニリノ ] - 6 - ジオクタデシルアミノ - s - トリアジン ( ナトリウム塩 )

(104)



40

最初に、塩化シアヌールの 18.5 g ( 0.1 モル ) を、0 ~ 5 °C において、ジオキサン / 水 ( 9 : 1 ) 混合物の 250 ml 中に導入する。攪拌しながら 4 - アミノ安息香酸エチルの 16.5 g ( 0.1 モル ) を導入し、そして放置する。温度が 15 °C まで上昇し、pH が

50

0.5まで低下する。この白色懸濁物を、30%のNaOHを使用してpH8.0乃至8.5に調整し、そしてさらに1当量のアミンで処理する。ジオキサン/水の250mlで希釈し、NaOHを自動供給してpHを8.5に保持しながら90 に加熱する。4時間後、固体を吸引濾過し、ジオキサン、水およびメタノールで洗う。この粗製中間物をエチルセロソルブから再結晶して精製する(収量: 25.7g, 理論値の58%; 融点は264 )

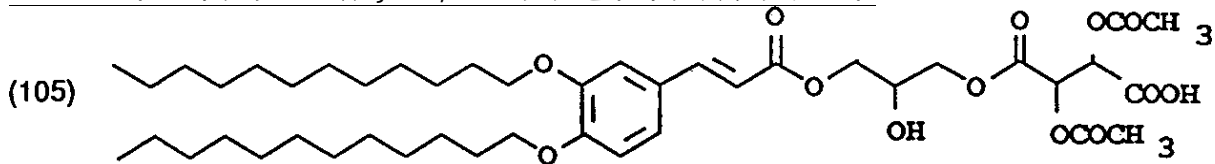
この中間物6.63g(0.015モル)と4-ジメチルアミノピリジンの1.83g(0.015モル)とを、最初にDMFの70ml中に導入し、そして60Cにおいてクロロホルムの30ml中に溶解したジオクタデシルアミンの8.3gで処理する。この混合物を100 において3時間攪拌し、そして熱溶液を濾過し、そして蒸発乾固する。残留物をトルエン/酢酸エチル(80:20)50mlで抽出し、そしてカラムクロマトグラフィー(シリカゲル)で精製する(収量: 4.5g; 理論値の33%; 無色ワックス様エステル)。

加水分解のため、まず、このエチルエステルをエタノール/NaOH混合物中に導入し、そして2時間還流加熱する。ゼラチン様沈殿を濾別し、アセトンで洗滌する。加水分解は、ほとんど定量的に遂行される。

UVスペクトル(10<sup>-5</sup>M; エタノール); max = 301nm

$$\epsilon_{\max} = 60,000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$$

実施例5: モノ{3-[3-(3,4-ドデシルオキシフェニル)アクリロイルオキシ]-2-ヒドロキシプロピル}2,3-ジアセトキシスクシナート



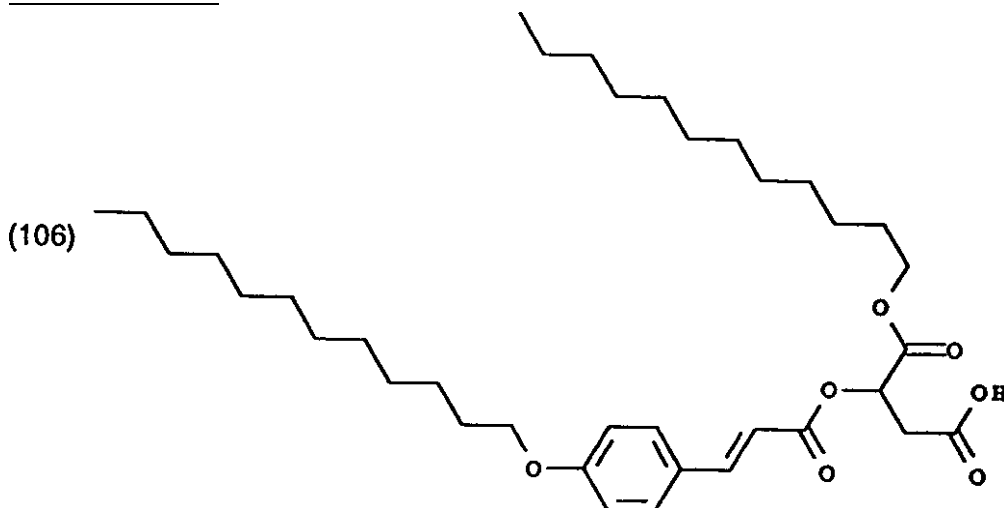
3,4-ビス-ドデシルオキシケイ皮酸および対応する酸塩化物の製造を、実施例1に記載の方法に準じて実施する。これから、Watanabe等(J. Med. Chem. 1980, 23, 50-59)の方法に従って、イソプロピリデングリセロールによるエステル化と、それに続くホウ酸による保護基の脱離によって、モノグリセリドがほぼ定量的収量で得られる。

モノグリセリドの5.91g(0.01モル)と無水ジアセチル酒石酸2.16g(0.01モル)との混合物を、保護ガスの雰囲気下において、2時間120 に加熱する。ガラス様粗生成物は、カラム・クロマトグラフィー(シリカゲル; トルエン/アセトン8:2)で精製することができる。

UVスペクトル(10<sup>-5</sup>M; エタノール); max = 328nm

$$\epsilon_{\max} = 17,400 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$$

実施例6: 1-ドデシル2-[3-(4-ドデシルオキシフェニル)アクリロイルオキシ]スクシナート



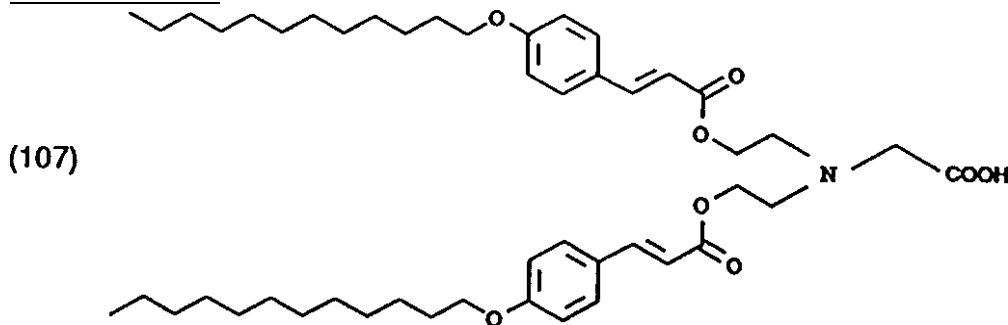
4 - ドデシルオキシシナモイル塩化物の製造を、実施例 1 に記載のようにして実施する。

最初に酸塩化物 30.9 g (0.088 モル) を DL - リンゴ酸の 5.36 g (0.04 モル) と一緒に、クロロベンゼンの 100 ml 中に導入し、そして不活性ガス雰囲気下において 130°C に加熱する。2 時間撹拌した後、HCl の発生が完了する。ついで、クロロベンゼンの 10 ml 中に溶解した 1 - ドデカノールの 7.7 g (0.04 モル) を滴下添加し、そしてこの混合物をさらに 3 時間還流加熱する。冷却後、沈殿を吸引濾別し、トルエンとヘキサンとで洗い、80°C において真空乾燥する。粗生成物はカラム・クロマトグラフィー (シリカゲル、トルエン/アセトン 80 : 20) によって精製することができる。収量は 15.2 g (理論値の 62%) 。

UV スペクトル ( $10^{-5}$  M ; エタノール) ;  $\lambda_{\max} = 311 \text{ nm}$

$\epsilon_{\max} = 27,300 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$

実施例 7 : ビス { 2 - [ 3 - ( 4 - ドデシルオキシフェニル ) アクリロイルオキシ ] エチル } アミノ酢酸

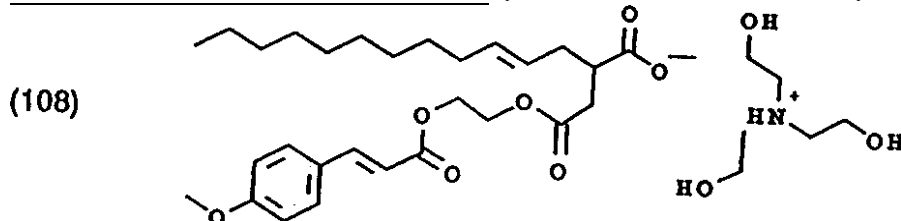


4 - ドデシルオキシシナモイル塩化物 (製造方法は実施例 1 参照) 26.7 g (0.075 モル) と N, N - ビス (ヒドロキシエチル) グリシンの 4.9 g (0.03 モル) とをよく混合し、そして不活性ガス雰囲気下において、ゆっくりと 130 乃至 140°C に加熱する。80°C 以上において、反応物は撹拌可能になり、HCl の発生が起こる。4 時間後に反応は完了する。冷却後、アセトン/水 (95 : 5) 100 ml を添加し、そしてこの混合物を 2 時間還流加熱する。蒸発乾固し、カラム・クロマトグラフィー (シリカゲル、トルエン/アセトン 80 : 20) で精製する。強度に吸湿性のこの生成物の収量は 3.1 g (理論値の 13%) である。

UV スペクトル ( $10^{-5}$  M ; エタノール) ;  $\lambda_{\max} = 313 \text{ nm}$

$\epsilon_{\max} = 29,300 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$

実施例 8 : 1 - { 2 - [ 3 - ( 4 - メトキシフェニル ) アクリロイルオキシ ] エチル } 2 - ドデセ - 2 - エニルスクシナート (トリエタノールアミン塩)



2 - ヒドロキシエチル 4 - メトキシシナメートを文献から公知の方法 (エステル化) によって製造する。

2 - ヒドロキシエチル 4 - メトキシシナメートの 9.0 g (0.04 モル) と無水 2 - ドデセニルコハク酸 10.6 g (0.04 モル) とをトルエンの 50 ml 中に溶解し、そして 100 乃至 110°C において撹拌する。6 時間後、薄層クロマトグラフィーの結果は、ほとんど定量的な転化を示す。この混合物を 55 乃至 60°C に冷却し、そしてトリエタノールアミンの 5.35 g (0.036 モル) で処理する。これをさらに 6 時間撹拌し、そして溶剤を真空中で除去する。わずかに着色した粘性の高い生成物 24.9 g (理論値の 97.7%) を得る。

10

20

30

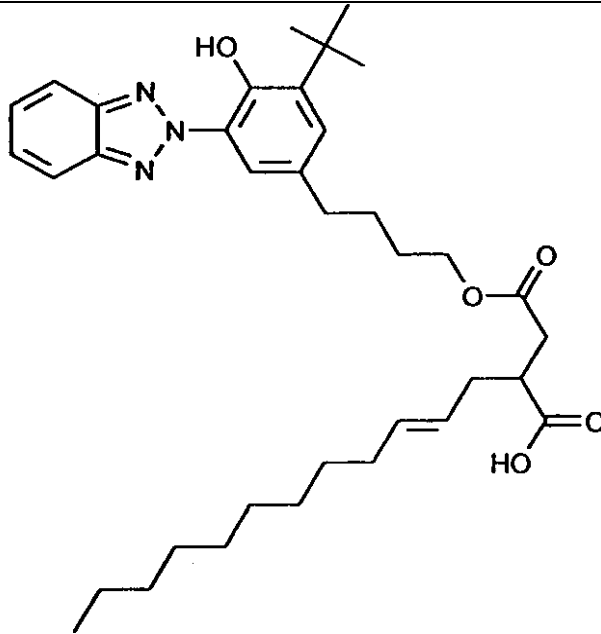
40

50

UVスペクトル ( $1.0 \cdot 10^{-5}$  M ; エタノール) ;  $\lambda_{\max} = 312 \text{ nm}$   
 $\epsilon_{\max} = 26,400 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$

実施例 9 : 1 - { [ 1 - ヒドロキシ - 2 - ( 2 - ベンゾトリアゾリル ) - 6 - t - ブチル - 4 - ( 4 - ヒドロキシブチル ) ] フェニル } 2 - ドデセ - 2 - エニルスクシナート

(109)



2 - ベンゾトリアゾール - 2 - イル - 6 - t - ブチル - 4 - ( 4 - ヒドロキシブチル ) フェノールを文献から公知の方法で製造する。

2 - ベンゾトリアゾール - 2 - イル - 6 - t - ブチル - 4 - ( 4 - ヒドロキシブチル ) フェノールの 8.5 g ( 0.025 モル ) と無水 2 - ドデセニルコハク酸 6.9 g ( 0.025 モル ) とをトルエンの 100 ml 中に溶解し、そして窒素雰囲気下において 100 乃至 110 °C で攪拌する。18 時間後、薄層クロマトグラフィーの結果は、ほとんど定量的な転化を示す。溶剤を真空中で除去し、そして残留物をカラム・クロマトグラフィー (トルエン / 酢酸エチル = 9 : 1 ; シリカゲル 40 x 5 cm) で精製する。わずかに着色したきわめて粘性の生成物 5.4 g ( 理論値の 36% ) を得る。

UVスペクトル ( $1.0 \cdot 10^{-5}$  M ; エタノール) ;  $\lambda_{\max} = 340 \text{ nm}$   
 $\epsilon_{\max} = 14,500 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$

使用実施例

実施例 10

a . リポソームの製造

式 ( 101 a ) の化合物 ( 製造法は実施例 1 参照 ) 1 乃至 5 g を、N - メチルピロリドン ( NMP ) の 100 ml 中に溶解する。次に、この溶液を NaCl の 0.9% 水溶液 900 ml へ滴下によって添加するか、または注射器を使用して注射して、リポソームが形成される。得られたリポソーム懸濁物の体積を、透析濾過装置 ( Ultrasette, Skan AG, Basle ) を使用して 50 乃至 100 ml に濃縮する。これによってリポソームは 1 乃至 10% に濃縮される。ついで同じく透析濾過装置を使用して、溶剤を交換する。すなわち、さらに濾過を行いながら同時に除去濾液の体積を純 NaCl の 0.9% 溶液で置き替える。溶剤交換のためには、濃縮されたリポソーム懸濁物を基準にして、少なくとも 5 倍の体積の純 NaCl の 0.9% 溶液を使用する。初期の NMP 濃度が 10% であるとする、この時に NMP は多くとも 0.07% がまだ懸濁物中に残存している。NMP の残留濃度は、交換のために使用される NaCl の 0.9% 溶液の体積を増加させることによって、所望のごとく減少させることができる。

別の方法として、リポソームは次のようにして製造することもできる、すなわち、最初に式 ( 101 a ) の化合物 1 乃至 5 g を溶剤 ( NMP、エタノールまたはジエチルエーテル ) 100 ml 中に溶解する。次に、この溶液を丸底フラスコに入れて加熱し、そして溶剤を

回転蒸発器にかけて真空蒸発させる。フラスコ内の壁面に形成された膜にNaClの0.9%溶液50乃至100mlを加え、振とうする。次に、このようにして形成されたリポソームを、超音波ロッド (Branson Model 250 Sonifier, Skan AG, Basle) を使用して10乃至60分間超音波処理する。この処理によりリポソームのサイズが小さくなる。

#### b. リポソームの直径の測定

リポソームの直径は、光子相関分光分析 (ALV/Monomode Fibre Compact Goniometer System, ALV-Laser GmbH, Langen) を使用して測定する。この測定を行うために、リポソーム懸濁物を0.02乃至0.1%に希釈し、そして散乱光の変動の自動相関関数を、4つの散乱角 (30、60、90および120) において測定する。CONTINソフトウェアを使用して、これから平均拡散係数を求め、角度依存性の場合には、散乱角0に外挿する。リポソームの直径は、得られた散乱係数からStokes-Einstein関係式を使用して得られる。注射方式を使用して製造された式 (101a) の化合物のリポソームの場合、下記の値が得られた：

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

これはリポソームが存在している証拠となる。a項で記載した第二のリポソーム製造法の場合には、直径は、音波処理時間を変えることによって、1000乃至200nmの範囲で調整できる。

#### c. 直接性および耐水性の試験

直接性および耐水性を試験するため、ブタの耳から採取した角質層を、試験管内のモデルとして使用した。ブタの耳は、角質層調製の当日に屠殺場から取得した。耳を洗って剃毛した後、3×3cmサイズの複数の部片に切断した。角質層を剥離する直前に、それら切断片を60のダブル蒸留水の中に1.5分間入れて置いた。このあと、角質層を剥離し、そして使用するまでペニシリン/ストレプトマイシン溶液 (ダブル蒸留水中1%) 中において保存した。

このあと、直接性および耐水性をの拡散セルを使用して試験した。最初に、UV吸収剤溶液を、セルの下側コンパートメントに加え、上側コンパートメントにはNaClの0.9%溶液 (リン酸塩緩衝液でpH7.4に調整) を加えた。1つの角質層部片を、2つのコンパートメントの間に、外側を下に向けUV吸収剤分子が皮膚内に拡散または皮膚に吸収されるように置いた。試験中、拡散セルは32に温度調節され、そしてセルの中のUV吸収剤溶液を攪拌した。吸収状態は、各60分ごとに角質層をUV分光分析によって調べることにより、5時間モニターされた。直接性の評価のためのきわめて重要なパラメータは、皮膚内のUV吸収剤分子の濃度であり、これが5時間後に決定された。このあと、UV吸収剤溶液をセルの下側コンパートメントから排除し、そしてNaClの0.9%溶液 (リン酸塩緩衝液でpH6.0に調整) で置き換えた。このあと、さらに17時間、同じ方法で (ただしインターバル時間を長くして) 吸収物質の脱離の状態を測定した。耐水性の評価のための重要なパラメータは、一方では、17時間後に皮膚にいぜん残留しているUV吸収剤分子の濃度であり、そして、他方では、脱離試験開始直前の最高濃度に対する、その残留値の比である。

表1に記載した試験結果は、5時間吸収させた後における式 (101a) の化合物の皮膚内濃度が非常に高かったことを示している。

10

20

30

40

表 1	
	式(101)の化合物 リポソーム形態において10mM, その他の添加剤なし
C(skin, ads.), 5時間吸収後 (直接性)	(1.9, 0.6) mM
C(skin, des.), 17時間脱離後 (耐水性)	(1.5, 0.5) mM
C(skin, des.) / C(skin, ads.)	0.79

表1の結果から、さらに式(101a)の化合物が極めて高い耐水性を有していることもわかる。すなわち、水溶液(NaClの0.9%溶液、リン酸塩緩衝液でpH6.0に調整)で17時間処理した後においても、この物質はまだ皮膚内に79%残留している。

#### d. スペクトル特性

式(101a)の化合物の最大吸収は310nmの波長に位置している。この波長において、1cmの光学的層厚での1%溶液の吸収は、下記の数値を示す：

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

吸収帯の半値幅は58nmである。

#### e. サン・プロテクション・ファクターの測定

サン・プロテクション・ファクター(SPF)は、DiffeyとRobsonとの方法(J.Soc.Cosmet.Chem.40(1989)127)によって測定した。すなわち、Tranpore(商標)テープ(3M)に、 $\text{cm}^2$ あたり $2\mu\text{l}$ の製剤を塗布する。このあと、拡散透過(積分球を使用して測定)を290乃至400nmのスペクトル領域において、塗布していないTranpore(商標)テープを対照として測定する。サン・プロテクション・ファクターの計算のために、皮膚の敏感度スペクトルと日光の濃度スペクトルとを使用してウエイトをかける。各ケースについて、測定は9回実施し、得られたサン・プロテクション・ファクターの最高値と最低値とは捨て、7つの測定値を用いて最終的な平均をとる。しかして、式(101a)の化合物の5%リポソーム懸濁物の場合、下記の値を得た：

$$\text{SPF} = 8.6 \quad 1.7.$$

#### 実施例11

##### a. リポソームの製造

リポソームを、実施例10aに記載したようにして製造した。ただし、式(101a)の化合物の代りに式(101b)の化合物を使用し、そして注射のために溶剤としてNMPに代えて65℃に加熱したエタノールを使用した。

##### b. リポソームの直径の測定

リポソームの直径を、実施例10bに記載した方法によって測定した。式(101b)の化合物のリポソームについて、下記の値を得た：

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

##### c. 直接性および耐水性の試験

直接性および耐水性を実施例10cに記載した方法に準じて試験した。表2は式(101b)の化合物のリポソームについての試験結果を示す。この場合も、式(101a)の化合物について実施例10cに記載した結果と同様の結果が見られる。すなわち、本リポソーム形成物質は直接性および耐水性に関して優秀な挙動を示す。

10

20

30

40

表 2	
	式(101b)の化合物 リポソーム形態において10mM, その他の添加剤なし
C(skin, ads.), 5時間吸収後 (直接性)	(2.1, 0.7) mM
C(skin, des.), 17時間脱離後 (耐水性)	(1.5, 0.5) mM
C(skin, des.) / C(skin, ads.)	0.71

10

#### d. スペクトル特性

式(101b)の化合物の最大吸収は310nmの波長に位置している。この波長において、1cmの光学的層厚での1%溶液の吸収は、下記の値を示した：

$$E(1\%, 1\text{cm}) = 601.$$

20

吸収帯の半値幅は58nmである。

#### e. サン・プロテクション・ファクターの測定

サン・プロテクション・ファクター(SPF)を、式(101a)について実施例11bに記載した方法に準じて測定した。式(101b)の化合物の5%リポソーム懸濁物について下記の結果を得た：

$$SPF = 8.3 \quad 1.6.$$

#### 実施例12

##### a. リポソームの製造

リポソームを、実施例10aに記載したようにして製造した。ただし、式(101a)を化合物の代りに式(102a)の化合物(この化合物の製造方法は実施例2参照)を使用した。注射のために使用した溶剤は、エタノールまたはNMPである。

30

##### b. リポソームの直径の測定

リポソームの直径を、実施例10bに記載した方法によって測定した。式(102a)の化合物のリポソームについて、下記の値を得た：

$$d = (250 \quad 40) \text{nm}.$$

##### c. 直接性および耐水性の試験

直接性および耐水性を実施例10cに記載した方法に準じて試験した。表3は式(102a)の化合物のリポソームについての試験結果を示す。

表 3	
	式(102a)の化合物 リポソーム形態において10mM, その他の添加剤なし
C(skin, ads.), 5時間吸収後 (直接性)	(3.1, 1.0) mM
C(skin, des.), 17時間脱離後 (耐水性)	(1.5, 0.5) mM
C(skin, des.) / C(skin, ads.)	0.45

10

この場合もまた、直接性および耐水性について、本発明によるリポソーム形成物質の優秀な挙動が見られる。

#### d. スペクトル特性

式(102a)の化合物の最大吸収は328nmの波長に位置している。この波長において、1cmの光学的層厚での1%溶液の吸収は、下記の値を示した：

20

$$E(1\%, 1\text{cm}) = 273.$$

吸収帯の半値幅は71nmである。

#### e. サン・プロテクション・ファクターの測定

サン・プロテクション・ファクター(SPF)を、実施例10dに記載した方法に準じて測定した。式(102a)の化合物の5%リポソーム懸濁物について下記の結果を得た：  
SPF = 3.0 0.3。

#### 実施例13

##### a. リポソームの製造

リポソームを、実施例10aに記載したようにして製造した。ただし、式(101a)の化合物の代わりに式(102b)の化合物を使用した。注射のために使用した溶剤は、エタノールまたはNMPであった。

30

##### b. リポソームの直径の測定

リポソームの直径を、実施例10bに記載した方法によって測定した。式(102b)の化合物のリポソームについて、下記の値を得た：

$$d = (150 \sim 250) \text{ nm}.$$

##### c. 直接性および耐水性の試験

直接性および耐水性を実施例10cに記載した方法に準じて試験した。表4は式(102b)の化合物のリポソームについての試験結果を示す。

表 4	
	式 (102b) の化合物 リポソーム形態において10mM, その他の添加剤なし
C(skin, ads.), 5時間吸収後 (直接性)	(1.4, 0.5) mM
C(skin, des.), 17時間脱離後 (耐水性)	(0.9, 0.3) mM
C(skin, des.) / C(skin, ads.)	0.64

実施例10cの結果と同様な結果が見られる。

d. スペクトル特性

式(102b)の化合物の最大吸収は328nmの波長に位置している。この波長において、1cmの光学的層厚での1%溶液の吸収は、下記の値を示した：

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

吸収帯の半値幅は69nmである。

e. サン・プロテクション・ファクターの測定

サン・プロテクション・ファクター(SPF)を、実施例11dに記載した方法に準じて測定した。式(102b)の化合物の5%リポソーム懸濁物について下記の結果を得た：

$$SPF = 3.0 \quad 0.3.$$

実施例14

a. リポソームの製造

リポソームを、実施例10aに記載したようにして製造した。ただし、式(101a)の化合物の代りに式(104)の化合物(この化合物の製造方法は実施例4参照)を使用した。注射のために使用した溶剤は、エタノールまたはNMPである。

b. リポソームの直径の測定

リポソームの直径を実施例10bに記載した方法によって測定した。式(104)の化合物のリポソームについて、下記の値を得た：

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

c. スペクトル特性

式(104)の化合物の最大吸収は303nmの波長に位置している。この波長において、1cmの光学的層厚での1%溶液の吸収は、下記の値を示した：

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

吸収帯の半値幅は39nmである。

d. サン・プロテクション・ファクターの測定

サン・プロテクション・ファクター(SPF)を、実施例11bに記載した方法に準じて測定した。式(104)の化合物の5%リポソーム懸濁物について下記の結果を得た：

$$SPF = 5.0 \quad 0.5.$$

実施例15

a. リポソームの製造

リポソームを、実施例10aに記載したようにして製造した。ただし、式(101a)の化合物の代りに式(105)の化合物(この化合物の製造方法は実施例5参照)を使用した。注射のために使用した溶剤は、エタノールまたはNMPである。

b. リポソームの直径の測定

リポソームの直径を、実施例 10 b に記載した方法によって測定した。式 (105) の化合物のリポソームについて、下記の値を得た：

$$d = (150 \sim 250) \text{ nm}。$$

c . スペクトル特性

式 (105) の化合物の最大吸収は 328 nm の波長に位置している。この波長において、1 cm の光学的層厚での 1 % 溶液の吸収は下記の値を示した：

$$E (1\%, 1 \text{ cm}) = 215。$$

吸収帯の半値幅は 68 nm である。

d . サン・プロテクション・ファクターの測定

サン・プロテクション・ファクターを、実施例 10 d に記載した方法に準じて測定した。

式 (105) の化合物の 5 % リポソーム懸濁物について下記の結果を得た：

$$SPF = 2.3 \sim 0.3。$$

実施例 16

a . リポソームの製造

リポソームを、実施例 10 a に記載したようにして製造した。ただし、式 (101 a) の化合物の代わりに式 (106) の化合物 (この化合物の製造方法は実施例 6 参照) を使用した。注射のために使用した溶剤は、エタノールまたは NMP である。

b . リポソームの直径の測定

リポソームの直径を、実施例 9 a に記載した方法によって測定した。式 (106) の化合物のリポソームについて、下記の値を得た：

$$d = (180 \sim 300) \text{ nm}。$$

c . 直接性および耐水性の試験

直接性および耐水性を実施例 10 c に記載したように試験した。表 5 は式 (106) の化合物のリポソームについての試験結果を示す。

表 5	
	式 (106) の化合物 リポソーム形態において 10 mM, その他の添加剤なし
C(skin, ads.), 5 時間吸収後 (直接性)	(5.5, 0.9) mM
C(skin, des.), 17 時間脱離後 (耐水性)	(2.4, 0.6) mM
C(skin, des.) / C(skin, ads.)	0.44

この場合もまた、直接性および耐水性について、本発明によるリポソーム形成物質の優秀な挙動が見られる。

d . スペクトル特性

式 (106) の化合物の最大吸収は 312 nm の波長に位置している。この波長において、1 cm の光学的層厚での 1 % 溶液の吸収は下記の値を示した：

$$E (1\%, 1 \text{ cm}) = 451。$$

吸収帯の半値幅は 50 nm である。

e . サン・プロテクション・ファクターの測定

サン・プロテクション・ファクターを、実施例 10 d に記載した方法に準じて測定した。

式 (106) の化合物の 5 % リポソーム懸濁物について下記の結果を得た：

$$S P F = 5 . 6 \quad 0 . 7 .$$

#### 実施例 17

##### a . リポソームの製造

リポソームを、実施例 10 a に記載したようにして製造した。ただし、式 ( 101 a ) の化合物の代りに式 ( 107 ) の化合物 ( この化合物の製造方法は実施例 7 参照 ) を使用した。注射のために使用した溶剤は、エタノールまたは N M P である。

##### b . リポソームの直径の測定

リポソームの直径を、実施例 10 b に記載した方法によって測定した。式 ( 107 ) の化合物のリポソームについて、下記の値を得た：

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

10

##### c . スペクトル特性

式 ( 107 ) の化合物の最大吸収は 313 nm の波長に位置している。この波長において、1 cm の光学的層厚での 1 % 溶液の吸収は下記の値を示した：

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

吸収帯の半値幅は 52 nm である。

##### d . サン・プロテクション・ファクターの測定

サン・プロテクション・ファクターを、実施例 10 d に記載した方法に準じて測定した。

式 ( 107 ) の化合物の 5 % リポソーム懸濁物について下記の結果を得た：

$$S P F = 3 . 8 \quad 0 . 4 .$$

#### 実施例 18

20

##### a . リポソームの製造

リポソームを、実施例 10 a に記載したようにして製造した。ただし、式 ( 101 a ) の化合物の代りに式 ( 108 ) の化合物 ( この化合物の製造方法は実施例 8 参照 ) を使用した。注射のために使用した溶剤はエタノールまたは N M P である。

##### b . リポソームの直径の測定

リポソームの直径を、実施例 10 b に記載した方法によって

測定した。式 ( 108 ) の化合物のリポソームについて、下記の値を得た：

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

##### c . スペクトル特性

式 ( 108 ) の化合物の最大吸収は 310 nm の波長に位置している。この波長において、1 cm の光学的層厚での 1 % 溶液の吸収は下記の値を示した：

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

吸収帯の半値幅は 53 nm である。

##### d . サン・プロテクション・ファクターの測定

サン・プロテクション・ファクターを、実施例 10 d に記載した方法に準じて測定した。

式 ( 108 ) の化合物の 5 % リポソーム懸濁物について下記の結果を得た：

$$S P F = 4 . 8 \quad 0 . 5 .$$

#### 実施例 19

##### a . リポソームの製造

リポソームを、実施例 10 a に記載したようにして製造した。ただし、式 ( 101 a ) の化合物の代りに式 ( 109 ) の化合物 ( この化合物の製造方法は実施例 9 参照 ) を使用した。注射のために使用した溶剤は N M P である。

##### b . スペクトル特性

式 ( 109 ) の化合物の最大吸収は 339 nm の波長に位置している。この波長において、1 cm の光学的層厚での 1 % 溶液の吸収は下記の値を示した：

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

##### c . サン・プロテクション・ファクターの測定

サン・プロテクション・ファクターを、実施例 10 d に記載した方法に準じて測定した。

式 ( 108 ) の化合物の 5 % リポソーム懸濁物について下記の結果を得た：

$$S P F = 5 . 5 .$$

50

## フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I  
C 0 7 D 251/70 F
- (74)代理人 100101498  
弁理士 越智 隆夫
- (74)代理人 100102808  
弁理士 高梨 憲通
- (72)発明者 ルーサー, ヘルムット  
ドイツ国, ディー - 7 9 6 3 9 グレンツァッハ - ヴィーレン, テューリンガーヴェク 3エー
- (72)発明者 ヒューグリッ, ディートマー  
ドイツ国, ディー - 7 9 1 0 4 フライブルグ, ザンドシュトラッセ 6
- (72)発明者 ヘルツォグ, バート  
ドイツ国, ディーイー - 7 9 6 3 9 グレンツァッハ - ヴィーレン, ホルンレイン 2 1

## 合議体

審判長 原 健司  
審判官 松本 直子  
審判官 唐木 以知良

- (56)参考文献 特開平 7 - 6 1 9 9 0 ( J P , A )  
特開昭 5 7 - 5 8 6 4 4 ( J P , A )  
特開昭 5 5 - 3 6 4 7 4 ( J P , A )  
特表平 6 - 5 0 5 7 4 3 ( J P , A )  
特開平 5 - 2 0 9 3 7 4 ( J P , A )  
特開平 6 - 1 3 5 9 8 5 ( J P , A )  
特開平 6 - 2 1 1 8 1 3 ( J P , A )

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C09K 3/00