

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
19. Februar 2009 (19.02.2009)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2009/021590 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07C 69/22 (2006.01) C07C 69/67 (2006.01)
C07C 69/58 (2006.01) A61Q 19/02 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/005832

(22) Internationales Anmeldedatum:
17. Juli 2008 (17.07.2008)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2007 038 098.6 13. August 2007 (13.08.2007) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HUBER, Sylvia [DE/DE]; Am Pfalzbach 79c, 64646 Heppenheim (DE). MUJICA-FERNAUD, Teresa [ES/DE]; Gutenbergstrasse 41, 64285 Darmstadt (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

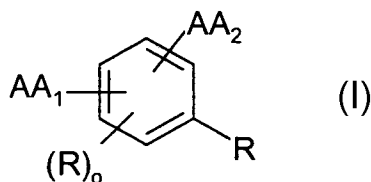
- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen



WO 2009/021590 A1

(54) Title: TYROSINASE INHIBITORS

(54) Bezeichnung: TYROSINASEINHIBITOREN



(57) Abstract: The invention relates to compounds of the formula (I) where the substituents AA₁, AA₂, o and R have a meaning indicated in claim 1, and to the salts and solvates and mixtures thereof, to a process for the preparation thereof, preparations and the use thereof.

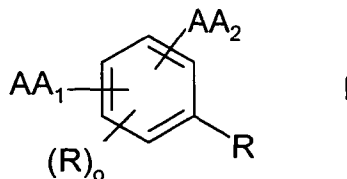
(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), wobei die Substituenten AA₁, AA₂ o und R eine in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, sowie deren Salze und Solvate und Gemische, ein Verfahren zu

deren Herstellung, Zubereitungen und deren Verwendung.

Tyrosinaseinhibitoren

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

5



10

wobei die Substituenten AA₁, AA₂ und R eine in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, sowie deren Salze und Solvate und Gemische, ein Verfahren zu deren Herstellung, Zubereitungen und deren Verwendung, insbesondere als Tyrosinaseinhibitoren, geeignet zur Aufhellung menschlicher Haut oder zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Pigmentstörungen wie Hyperpigmentierung, Sommersprossen, Altersflecken, Sonnenflecken sowie umweltbedingter Hautalterung.

15

Haut- und Haarfarbe sind abhängig vom Gehalt, Größe und Typ des Melanins (einem stickstoffhaltigen dunklen Farbstoff) welches aus Melanozyten, den zur Melaninbildung befähigten Zellen, produziert wird. Ausgehend von Tyrosin und der Hilfe von verschiedenen Melanozyten spezifischen Enzymen wie Tyrosinase oder Tyrosinase-verwandten Proteinen, wird Melanin innerhalb der Melanosomen produziert, mit anschließender Umwandlung der Melanosomen in Keratinozyten.

20

25

Obwohl das Melanin in der Haut ein geeigneter Schutz gegen UV-Strahlung ist, kann dunklere oder überpigmentierte Haut, wie schon erwähnt, die Schönheit beeinflussen und zu ernsthaften ästhetischen Problemen führen. Hyperpigmentierte Hautbedingungen oder Läsionen enthalten Melasma (auch Chloasma genannt), d.h. unregelmäßig gestaltete gelblich-braune Flecken.

30

Generell unterscheidet man bei Pigmentflecken zwischen Sommersprossen (Epheliden), Altersflecken (Lentigines), sogenannten Alterswarzen

(Verrucae seborrhoeica) und einer Hyperpigmentierung (z.B. Chloasma oder Melasma) und sehr häufig spielt die Sonne hier eine wichtige Rolle. Zu Sommersprossen neigen vor allem Menschen mit sehr heller Haut und rötlichen Haaren. Hyperpigmentierung (Chloasma) findet man hingegen häufig bei jenen Frauen, die regelmäßig ihrem Körper Östrogene zuführen.

Vorbeugen kann man vor allem durch regelmäßigen Sonnenschutz mit einem hohen Lichtschutzfaktor. Ist es aber einmal passiert, so bieten sich verschiedene Möglichkeiten wie Laser, Dermabrasio oder andere elektrochirurgische Verfahren sowie sogenannte Bleichcremes an, um die unschönen Altersflecken zu entfernen. Letztere Alternative (Bleichcremes) hat den Vorteil, dass sie für den Patienten wesentlich kostengünstiger als die elektrochirurgischen Verfahren ist.

Eine große Zahl von Verbindungen mit hautaufhellender Wirkung zur Behandlung von Pigmentflecken ist auf dem Markt verfügbar. Unter anderem sind dies Verbindungen wie Kojisäure, Arbutin, Aloesin oder Rucinol, die die Melaminproduktion in der Haut unterbinden. Sie verzögern die Umwandlung von Tyrosin in Melanin durch Blockade des Enzyms Tyrosinase.

Diese Verbindungen haben jedoch eine Reihe von Nachteilen, wie z.B. geringe Depigmentierungs-Effizienz, Nebenwirkungen wie Hautirritationen oder Hautexfoliation (Hautabschälung), Zellschädigungen, geringe Hautdurchdringung oder geringe Haltbarkeit der Formulierungen. Daher ist ein Bedürfnis nach neuen Hautaufhellern mit höherer Effektivität und/oder einer besseren Handhabung zur Einarbeitung in Zubereitungen vorhanden.

Daher war es Aufgabe der vorliegenden Erfindung neue Verbindungen herzustellen, die die Fähigkeit zur Hautaufhellung besitzen und sich hervorragend in Zubereitungen einarbeiten lassen.

Unsubstituierte 4-Alkylresorcinole sind Verbindungen, die bekanntermaßen die Fähigkeit besitzen, Hauptpigmentierungen zu reduzieren. Dies ist in vielen Publikationen beschrieben, beispielsweise in EP 0341664, EP 904774, WO 2004/103940, EP 1317425, US 2006/0210498, US
5 2004/0109832.

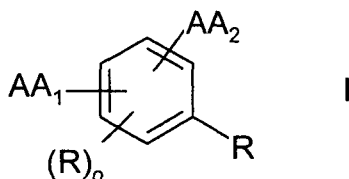
Ein Verfahren zur Herstellung von 4-Alkylresorcinol-estern ist in WO 2004/052827 beschrieben. Die US-Patente US 6,863,897 oder US 6,869,598 offenbaren kosmetische Zubereitungen enthaltend 4-Alkylresorcinol oder 4-Alkylresorcinoldiacetat.

10

Überraschenderweise ist nun gefunden worden, dass Verbindungen der Formel I, wie nachfolgend beschrieben, exzellente Hautaufheller-Eigenschaften besitzen. Sie unterbinden die Synthese von Melanin, verhindern die Melanin-Überproduktion und sind somit zur Behandlung von
15 Pigmentflecken aller Art geeignet.

Ein erster Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher Verbindungen der Formel I,

20



wobei

25

AA₁ und AA₂ jeweils unabhängig voneinander OH oder einen Rest einer Monocarbonsäure (Fettsäure) oder einer Dicarbonsäure bedeutet,

R jeweils unabhängig voneinander, gegebenenfalls substituiert, eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 12 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3 bis 9 C-Atomen oder Cycloalkenyl mit 5 bis 9 C-Atomen bedeutet,

o 0, 1 oder 2 ist,

30

mit der Bedingung, dass AA₁ und AA₂ nicht gleichzeitig OH sind, sowie ihre Salze und Solvate.

Unter Solvaten der Verbindungen der Formel I werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen der Formel I verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder
5 Additionsverbindungen mit Alkoholen, wie z.B. mit Methanol oder Ethanol.

Falls die Verbindungen der Formel I mindestens ein chirales Zentrum besitzen, so können sie in mehreren stereoisomeren Formen auftreten. Alle diese Formen (z.B. D- und L-Formen) und deren Gemische (z.B. die DL-
10 Formen) sind in der Formel eingeschlossen.

Der Rest einer Fettsäure oder Dicarbonsäure leitet sich bevorzugt von Säuren ab, die gesättigt oder ungesättigt sein können und 4 bis 30 C-Atome, vorzugsweise 8 bis 22 C-Atome, besonders bevorzugt 12 bis 20 C-
15 Atome enthalten.

Beispiele für Fettsäuren sind Laurinsäure ($C_{11}H_{23}COOH$), Myristinsäure ($C_{13}H_{27}COOH$), Palmitinsäure ($C_{15}H_{31}COOH$), Stearinsäure ($C_{17}H_{35}COOH$), Ölsäure ($C_{17}H_{33}COOH$), Linolsäure ($C_{17}H_{31}COOH$), Ricinolsäure ($C_{17}H_{32}(OH)COOH$), Linolensäure ($CH_3CH_2CH=CHCH_2CH=CH_2CH=CH(CH_2)_7COOH$), Arachinsäure ($C_{19}H_{39}COOH$) oder Erucasäure ($C_{21}H_{43}COOH$).

In einer Erfindungsvariante sind Fettsäuren mit gerader Kohlenstoffzahl bevorzugt, d.h. vorzugsweise mit 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 oder 22 C-
25 Atomen, besonders bevorzugt mit 12, 14, 16, 18 oder 20 C-Atomen. Es können jedoch auch synthetische Fettsäuren mit ungerader Kohlenstoffzahl eingesetzt werden.

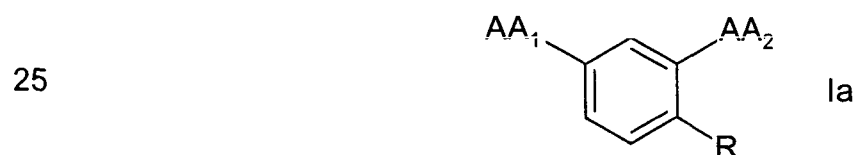
30 Beispiele für Dicarbonsäuren sind Succinylsäure ($HOCC_2H_4COOH$), Glutarsäure ($HOOC-C_3H_6-COOH$), Adipinsäure ($HOCC_4H_8COOH$), Korksäure ($HOOC-C_6H_{12}-COOH$), Azelainsäure ($HOCC_7H_{14}COOH$),

Sebacinsäure (HOOC-C₈H₁₆-COOH), Weinsäure
 (HOOCCH(OH)CH(OH)COOH), Äpfelsäure (HOOCCH₂CH(OH)COOH),
 Maleinsäure ((Z)-HOOCCH=CHCOOH), Fumarsäure ((E)-
 HOOCCH=CHCOOH) oder Octadecenyldicarbonsäure
 5 (HOOC(CH₂)₇CH=CH(CH₂)₇COOH).

Der Rest einer Fettsäure oder Dicarbonsäure entspricht weiterhin in einer
 bevorzugten Ausführungsform dem Rest OCOR¹, wobei
 R¹ eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 8 bis 30 C-Atomen, eine
 10 lineare oder verzweigte durch OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NR₂,
 substituiertes oder unsubstituiertes Guanidinium, (NR₃)⁺, COOH, COOR,
 CONH₂, CONHR, CONR₂, COR, Ar oder Het, substituierte Alkylgruppe mit
 1 bis 30 C-Atomen oder eine lineare oder verzweigte Alkenylgruppe mit 8
 bis 30 C-Atomen bedeutet,

15 Ar unsubstituiertes oder durch R, OH oder OR mono-, di- oder
 trisubstituiertes Phenyl bedeutet,
 Het gesättigter oder ungesättigter mono- oder bicyclischer heterocyclischer
 Rest mit 5 bis 13 Ringgliedern, wobei 1, 2 oder 3 N- und/oder 1 oder 2 S-
 oder O-Atome vorliegen können und der heterocyclische Rest ein- oder
 20 mehrfach durch R, OH oder OR substituiert sein kann bedeutet.

Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel I sind Verbindungen
 der Formel Ia



wobei die Substituenten AA₁, AA₂ und R eine der zuvor oder nachstehend
 näher beschriebenen Bedeutungen haben.

30 In den Formeln I oder Ia bedeutet R eine lineare oder verzweigte
 Alkylgruppe mit 1 bis 12 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl,

- n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl oder Cycloalkyl mit 3 bis 9 C-Atomen, vorzugsweise Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl oder Cycloalkenyl mit 5 bis 9 C-Atomen, vorzugsweise Cyclopentenyl, Cyclohexenyl oder Cycloheptenyl.
- R kann gegebenenfalls auch substituiert sein, d.h. mindestens ein H kann beispielsweise gegen einen Substituent ausgewählt aus der Gruppe lineares, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1 bis 12 C-Atomen, lineares, verzweigtes oder cyclisches Alkenyl mit 1 bis 12 C-Atomen oder Ar substituiert werden.
- Bevorzugt ist R eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-12 C-Atomen. Besonders bevorzugt steht R für Hexyl.
- Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind Verbindungen, bei denen $o = 0$ oder 1 ist, besonders bevorzugt, bei denen $o = 0$ ist.
- R in der Definition bei R¹, Ar und Het bedeutet bevorzugt Methyl, Ethyl oder Propyl, besonders bevorzugt Methyl.
- Ar bedeutet unsubstituiertes oder durch R, OH oder OR mono-, die- oder trisubstituiertes Phenyl, beispielsweise Phenyl, o-, m- oder p-Methylphenyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl oder o-, m- oder p-Propoxyphenyl.
- Der heterocyclische Rest mit 5 bis 13 Ringgliedern, wobei 1,2 oder 3 N- und/oder 1 oder 2 S- oder O-Atome vorliegen können, bedeutet

vorzugsweise substituiertes oder unsubstituiertes 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isloxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isouthiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-2H-Thiopyranyl, 2-, 3- oder 4-4H-Thiopyranyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothienyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-1H-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzthiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisouthiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolinyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isoschinolinyl, 1-, 2-, 3-, 4- oder 9-Carbazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Acridinyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl oder 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl.

Besonders bevorzugt ist Het 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl oder 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-1H-Indolyl.

Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen sind Verbindungen der Formel Ia, wobei AA₁ der Teilformel OCOR¹ entspricht und AA₂ OH bedeutet oder AA₂ der Teilformel OCOR¹ entspricht und AA₁ OH bedeutet, wobei R¹ eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 15 bis 30 C-Atomen bedeutet.

Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen sind Verbindungen der Formel Ia, wobei AA₁ der Teilformel OCOR¹ entspricht und AA₂ OH bedeutet oder AA₂ der Teilformel OCOR¹ entspricht und AA₁ OH bedeutet, wobei R¹ eine lineare oder verzweigte Alkenylgruppe mit 15 bis 30 C-Atomen bedeutet.

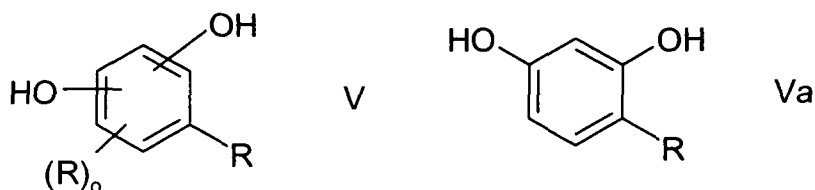
Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen sind Verbindungen der Formel Ia, wobei AA₁ der Teilformel OCOR¹ entspricht und AA₂ OH bedeutet oder AA₂ der Teilformel OCOR¹ entspricht und AA₁ OH bedeutet, wobei R¹ eine durch COOH, COOR, CONH₂, CONHR, CONR₂ oder COR substituierte,
5 lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 30 C-Atomen bedeutet.

Weitere bevorzugte Kombinationen sind in den Ansprüchen offenbart.

Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I oder Ia sind
10 Hexadecansäure-(4-hexyl-3-hydroxy-phenyl)ester,
Hexadecansäure -(2-hexyl-5-hydroxy-phenyl)ester,
(Z)-Octadec-9-ensäure-(4-hexyl-3-hydroxy-phenyl)ester,
(Z)-Octadec-9-ensäure-(2-hexyl-5-hydroxy-phenyl)ester,
Succinsäure-(4-hexyl-3-hydroxy-phenyl)ester,
15 Succinsäure-(2-hexyl-5-hydroxy-phenyl)ester,
sowie deren Salze und Solvate.

Die Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich
20 bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht
25 näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formeln I oder Ia sowie ihrer Salze und Solvate, dadurch gekennzeichnet, dass man
30 (a) eine Verbindung der Formel V oder Va



5 worin R und o eine in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,
 mit einer Säure der Formel VI,



 oder einem Säurechlorid der Formel VII



10 umsetzt,

 wobei der Substituent R^1 eine der zuvor angegebenen Bedeutung hat und
 (b) gegebenenfalls

 eine basische oder saure Verbindung der Formel I durch Behandeln mit
 einer Säure oder Base in eines ihrer Salze oder Solvate umwandelt.

15

 Die Verbindungen der Formeln V oder Va sind bekannte Verbindungen, die
 über verschiedene Methoden hergestellt werden oder zum Teil auch
 käuflich zu erwerben sind.

20 Beispielsweise kann Resorcinol oder generell ein Hydroxyphenol mit einer
 Carbonsäure RCOOH in Gegenwart von Zinkchlorid umgesetzt werden und
 das erhaltene Kondensat mit Zink/Amalgam/Salzsäure reduziert werden,
 analog zu Lille. J. Bitter et al, Inst. Slantsev 1969, 18, 127.

25 Weiterhin kann Resorcinol oder generell ein Hydroxyphenol mit einem
 Alkohol $\text{HO-CH}_2\text{-R}$ in Gegenwart eines Aluminium-Katalysators bei hohen
 Temperaturen von 200 bis 400°C hergestellt werden, analog zu GB
 1581428.

 Weitere Methoden zur Herstellung der Verbindungen der Formel Va sind
 auch in EP 0341664, EP 904774, WO 2004/103940, EP 1317425, US
 2006/0210498, US 2004/0109832 beschrieben.

30

Die vollständige Offenbarung aller vor- und nachstehend aufgeführten Anmeldungen, Patenten und Veröffentlichungen ist durch Bezugnahme in diese Anmeldung eingeführt.

5 Die Säuren der Formel VI bzw. die Säurechloride der Formel VII sind in der Regel käuflich zu erwerben. Sie sind weiterhin auch synthetisch herstellbar, wie in der Literatur in zahlreichen Standardwerken der Chemie beschrieben.

Beispielweise können die Carbonsäurechloride der Formel VII durch
10 Reaktion der Carbonsäuren mit Thionylchlorid (SOCl_2), Phosgen (COCl_2), Phosphor(III)-chlorid oder Phosphor(V)-chlorid hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formeln I oder Ia können leicht in einer einstufigen Synthese aus den Verbindungen der Formeln V oder Va durch Veresterung
15 mit den Säuren der Formeln VI hergestellt werden. Vielfältige Methoden sind in der Literatur diesbezüglich bekannt.

Die Kupplungsreaktion gelingt vorzugsweise in Gegenwart eines Aktivierungsreagenzes, z.B. eines Carbodiimids wie
20 Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (EDC), Diisopropylcarbodiimid (DIC), oder mit 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) als Acylierungskatalysator (Aldrichchimia Acta, 36, 1, 2003) in einem inerten Lösungsmittel, z.B. einem halogenierten Kohlenwasserstoff wie Dichlormethan, einem Ether wie Tetrahydrofuran
25 oder Dioxan, einem Amid wie DMF oder Dimethylacetamid, einem Nitril wie Acetonitril, in Dimethylsulfoxid oder in Gegenwart dieser Lösungsmittel, bei Temperaturen zwischen etwa -10 und 40° , vorzugsweise zwischen 0 und 30° . Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und mehreren Tagen.

30 Als besonders vorteilhaft hat sich die Zugabe des Kupplungsreagenzes TBTU (O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-bis-(tetramethylen)-uronium-tetrafluoroborat) oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-bis-(tetramethylen)-

uronium-hexafluorophosphat erwiesen, da in Gegenwart einer dieser Verbindungen nur eine geringe Racemisierung auftritt und keine cytotoxischen Nebenprodukte entstehen.

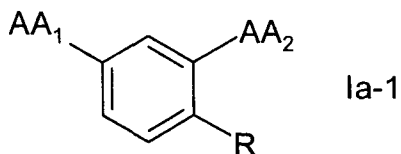
5 Die Verbindungen der Formel I oder Ia können auch entstehen, wenn man einen Alkohol der Formeln V oder Va und eine Carbonsäure der Formeln VI mit einer Säure als Katalysator (wie z.B. konzentrierte Schwefelsäure) zusammengibt.

Die Verbindungen der Formel I oder Ia können auch entstehen, wenn man
10 einen Alkohol der Formeln V oder Va und ein Carbonsäurechlorid der Formel VII in Gegenwart einer Base (wie z.B. Triethylamin) umsetzt. Es gibt eine Reihe weiterer Möglichkeiten, Alkohole und Säuren bzw. Säurederivate zu Estern umzusetzen, so z. B. die Reaktion zwischen Alkohol und Säureanhydrid, die Steglich-Veresterung oder die Mitsunobu-
15 Reaktion.

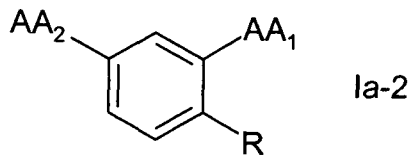
Eine Verbindung der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz überführt werden, beispielsweise durch Umsetzung
20 äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, schweflige Säure, Dithionsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder
25 Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie z.B. Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Hexansäure, Octansäure, Decansäure,
30 Hexadecansäure, Octadecansäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure,

- Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Trimethoxybenzoesäure, Adamantancarbonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Glycolsäure, Embonsäure, Chlorphenoxyessigsäure, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Prolin, Glyoxylsäure, Palmitinsäure, Parachlorphenoxyisobuttersäure, Cyclohexancarbonsäure, Glucose-1-phosphat, Naphthalin-mono- und disulfonsäuren oder Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und/oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.
- Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall- oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden.
- Generell ist bei der beschriebenen Eintopf-Synthese zu beachten, dass dabei in der Regel ein Gemisch von regioisomeren Verbindungen auftaucht, die dann jedoch gegebenenfalls in die Einzelverbindungen isoliert werden können. Gängige Methoden der Isolierung und Aufarbeitung sind Destillation, Umkristallisation oder Chromatographie, beispielweise Flüssigchromatographie und die dazu gehörigen Methoden wie Dünnschichtchromatographie und Säulenchromatographie (Niederdruckchromatographie, Flash-chromatographie und Hochleistungs-chromatographie auch HPLC genannt).

- Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher auch ein Gemisch enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel Ia-1



- und mindestens eine Verbindung der Formel Ia-2

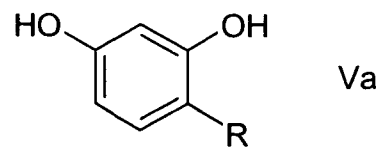


5

wobei die Substituenten AA₁, AA₂ und R gleich sind und eine der in Anspruch 1 oder 2 angegebenen oder den bevorzugt genannten Bedeutungen haben.

10

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist auch ein Gemisch, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel Ia-1 und/oder mindestens eine Verbindung der Formel Ia-2 und mindestens eine Verbindung der Formel Va



15

wobei die Substituenten AA₁, AA₂ und R gleich sind und eine der in Anspruch 1 oder 2 angegebenen oder den bevorzugt genannten Bedeutungen haben.

20

Vorteile der erfindungsgemäßen Verbindungen oder des erfindungsgemäßen Gemisches als haut-aufhellende Wirkstoffe oder von bevorzugt angegebenen Verbindungen oder deren Gemische können dabei insbesondere sein:

25

- sie sind leicht in Zubereitungen einarbeitbar,
- sie besitzen eine erhöhte Stabilität in Zubereitungen,
- sie zeigen keine Hautirritation,
- sie zeigen eine hohe und langanhaltende Aktivität bezüglich Ihrer Wirkung als haut-aufhellende Wirkstoffe.

30

Zum einen sind die erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder Gemische Tyrosinaseinhibitoren, wie im Beispielparteil belegt, und zeigen aufgrund dieser Eigenschaft die gewünschte Aktivität als Hautaufheller. Zum anderen

- besteht nach Aufbringung der erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder Gemische, vorzugsweise in Zubereitungen, auf die Haut, die Möglichkeit, dass Enzyme in der Haut, beispielsweise Lipasen oder Esterasen, die vorliegende Esterbindung spalten. Die so *in vivo* entstehenden
- 5 Verbindungen der Formel V oder Va sind bekannte Hautaufheller und entfalten ihre Wirkung mindestens additiv, oder sogar synergistisch. Die bei dieser Reaktion entstehenden unsubstituierten oder substituierten Mono- oder Dicarbonsäuren, insbesondere Säuren der Formel VI, besitzen weitere Eigenschaften, die vorteilhaft für die Haut sind.
- 10 Erfindungsgemäß können unterschiedliche Stadien der Melanogenese angegriffen werden, z.B.:
- Inhibierung der Tyrosinaseaktivität durch die Verbindungen der Formel I bzw. Ia und 4-Alkyl-resorcinol der Formel V bzw. Va;
 - Inhibierung der TRP-1 Aktivität (Tyrosinase-Related-Protein 1 Aktivität)
 - 15 durch 4-Alkyl-resorcinol der Formel V bzw. Va und
 - Regulierung des proteosomalen Zerfalls des Enzyms Tyrosinase durch ungesättigte Fettsäuren (Ando et al, J.Biol.Chem. 2004, 279(15), 15427-15433) und Ando et al, Biochem.J., 2006, 394, 43-50.;
 - Regulierung der Expression der mRNA (messenger RNA) von Tyrosinase
 - 20 (und damit resultiert eine Reduzierung der Tyrosinaseproduktion) durch Interaktion der Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptoren, den sogenannten PPAR-Rezeptoren, mit Dicarbonsäuren (Wiechers et al, Int. J. Cosmetic Science, 2005, 27, 123-132).
- 25 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Zubereitung oder Zusammensetzung, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formeln I oder Ia, wie zuvor beschrieben, oder ein Gemisch mindestens der Verbindungen der Formel Ia-1 oder Ia-2, mit den Ausführungsformen wie zuvor beschrieben, sowie mindestens einen für topische Anwendungen
- 30 geeigneten Träger.

Für topische Zwecke geeignet, bedeutet für eine örtliche, insbesondere oberflächlich auftragbare Form, geeignet.

5 Bei den Zubereitungen handelt es sich dabei üblicherweise entweder um topisch anwendbare Zubereitungen, beispielsweise kosmetische, pharmazeutische oder dermatologische Formulierungen oder um Nahrungsmittel bzw. Nahrungsergänzungsmittel. Die Zubereitungen enthalten in diesem Fall einen kosmetisch, pharmazeutisch oder dermatologisch geeigneten Träger und je nach gewünschtem
10 Eigenschaftsprofil optional weitere geeignete Inhaltsstoffe. Bevorzugt werden die topischen Zubereitungen als kosmetische oder dermatologische Zubereitung eingesetzt, insbesondere bevorzugt als kosmetische Zubereitung. Im Fall von Nahrungsergänzungsmitteln wird ein Nahrungsmittel geeigneter Träger verwendet.

15 Im Sinne der vorliegenden Erfindung wird neben dem Begriff Zubereitung gleichbedeutend auch der Begriff Mittel, Zusammensetzung oder Formulierung verwendet.

20 Die Verbindungen der Formeln I oder Ia oder ein Gemisch, wie zuvor beschrieben, werden oder wird erfindungsgemäß typisch in Mengen von 0,01 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise in Mengen von 0,05 Gew.-% bis 10 Gew.-% eingesetzt. Dabei bereitet es dem Fachmann keinerlei Schwierigkeiten die Mengen abhängig von der beabsichtigten Wirkung der
25 Zubereitung entsprechend auszuwählen.

Weiterhin empfiehlt es sich, dass die erfindungsgemäßen Zubereitungen, insbesondere zur Verwendung als hautaufhellende Zubereitung oder als kosmetische und/oder pharmazeutische Zubereitung zur Prophylaxe
30 und/oder Behandlung von Pigmentstörungen wie Hyperpigmentierung, Sommersprossen, Altersflecken, Sonnenflecken sowie umweltbedingter

Hautalterung, ein oder mehrere Antioxidantien und/oder ein oder mehrere Vitamine enthalten.

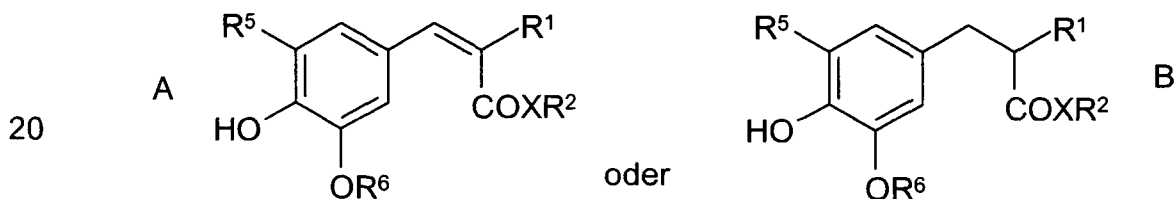
5 Durch den Einsatz von Antioxidantien kann eine schützende Wirkung gegen oxidativen Stress bzw. gegen die Einwirkung von Radikalen generell erzielt werden, wobei es dem Fachmann keinerlei Schwierigkeiten bereitet
geeignet schnell oder zeitverzögert wirkende Antioxidantien auszuwählen.
Verbindungen mit reduzierenden/oxidierenden Eigenschaften können auch
10 depigmentierende Aktivitäten haben, beispielsweise durch Wechselwirkung mit Chinonen und daraus resultierend das Vermeiden einer oxidativen Polymerisation von Melanin-Intermediaten oder durch Wechselwirkung mit Kupfer-Ionen am aktiven Zentrum der Tyrosinase.

15 Es gibt viele aus der Fachliteratur bekannte und bewährte Substanzen, die als Antioxidantien verwendet werden können, z.B. Aminosäuren (z.B. Glycin, Histidin, Tyrosin, Tryptophan) und deren Derivate, Imidazole, (z.B. Urocaninsäure) und deren Derivate, Peptide wie D,L-Carnosin, D-Carnosin, L-Carnosin und deren Derivate (z.B. Anserin), Carotinoide, Carotine (z.B. α -Carotin, β -Carotin, Lycopin) und deren Derivate, Chlorogensäure und
20 deren Derivate, Liponsäure und deren Derivate (z.B. Dihydroliponsäure), Aurothioglucose, Propylthiouracil und andere Thiole (z.B. Thioredoxin, Glutathion, Cystein, Cystin, Cystamin und deren Glycosyl-, N-Acetyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl- und Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-, γ -Linoleyl-, Cholesteryl- und Glycerylester) sowie deren Salze,
25 Dilaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Thiodipropionsäure und deren Derivate (Ester, Ether, Peptide, Lipide, Nukleotide, Nukleoside und Salze) sowie Sulfoximinverbindungen (z.B. Buthioninsulfoximine, Homocysteinsulfoximin, Buthioninsulfone, Penta-, Hexa-, Heptathioninsulfoximin) in sehr geringen verträglichen Dosierungen (z.B. pmol bis
30 μ mol/kg), ferner (Metall-) Chelatoren, (z.B. α -Hydroxyfettsäuren, Palmitinsäure, Phytinsäure, Lactoferrin), α -Hydroxysäuren (z.B. Citronensäure,

Milchsäure, Äpfelsäure), Huminsäure, Gallensäure, Gallenextrakte, Bilirubin, Biliverdin, EDTA, EGTA und deren Derivate, ungesättigte Fettsäuren und deren Derivate, Vitamin C und Derivate (z.B. Ascorbylpalmitat, Magnesium-Ascorbylphosphat, Ascorbylacetat), Tocopherole und Derivate (z.B. Vitamin-E-acetat) sowie Koniferylbenzoat des Benzoeharzes, Rutinsäure und deren Derivate, α -Glycosylrutin, Ferulasäure, Furfurylidenglucitol, Carnosin, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Nordhydroguajaretsäure, Trihydroxybutyrophenon, Quercitin, Harnsäure und deren Derivate, Mannose und deren Derivate, Zink und dessen Derivate (z.B. ZnO, ZnSO₄), Selen und dessen Derivate (z.B. Selenmethionin), Stilbene und deren Derivate (z.B. Stilbenoxid, trans-Stilbenoxid).

Geeignete Antioxidantien sind auch in der WO 2006/111233 und WO 2006/111234 beschrieben.

Geeignete Antioxidantien sind auch Verbindungen der allgemeinen Formeln A oder B



worin

R¹ aus der Gruppe -C(O)CH₃, -CO₂R³, -C(O)NH₂ und -C(O)N(R⁴)₂ ausgewählt werden kann,

25 X O oder NH,

R² lineares oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 30 C-Atomen,

R³ lineares oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 20 C-Atomen,

R⁴ jeweils unabhängig voneinander H oder lineares oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 8 C-Atomen,

30 R⁵ lineares oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 8 C-Atomen oder lineares oder verzweigtes Alkoxy mit 1 bis 8 C-Atomen und

R⁶ lineares oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 8 C-Atomen bedeutet, vorzugsweise Derivate der 2-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxybenzyliden)-malonsäure und/oder 2-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-malonsäure, besonders bevorzugt 2-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxybenzyliden)-malonsäure-
5 bis-(2-ethylhexyl)ester (z.B. Oxynex[®] ST Liquid) und/oder 2-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-malonsäure-bis-(2-ethylhexyl)ester (z.B. RonaCare[®] AP).

Mischungen von Antioxidantien sind ebenfalls zur Verwendung in den erfindungsgemäßen Zubereitungen geeignet. Bekannte und käufliche
10 Mischungen sind beispielsweise Mischungen enthaltend als aktive Inhaltsstoffe Lecithin, L-(+)-Ascorbylpalmitat und Zitronensäure (z.B. (z.B. Oxynex[®] AP), natürliche Tocopherole, L-(+)-Ascorbylpalmitat, L-(+)-Ascorbinsäure und Zitronensäure (z.B. Oxynex[®] K LIQUID), Tocopherol-extrakte aus natürlichen Quellen, L-(+)-Ascorbylpalmitat, L-(+)-Ascorbin-
15 säure und Zitronensäure (z.B. Oxynex[®] L LIQUID), DL- α -Tocopherol, L-(+)-Ascorbylpalmitat, Zitronensäure und Lecithin (z.B. Oxynex[®] LM) oder Butylhydroxytoluol (BHT), L-(+)-Ascorbylpalmitat und Zitronensäure (z.B. Oxynex[®] 2004). Derartige Antioxidantien werden mit Verbindungen der Formel I oder Ia in solchen Zusammensetzungen üblicherweise in
20 Gewichtsprozentverhältnissen im Bereich von 1000:1 bis 1:1000, bevorzugt in Gewichtsprozentverhältnissen von 100:1 bis 1:100 eingesetzt.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können als weitere Inhaltsstoffe
25 Vitamine enthalten. Bevorzugt sind Vitamine und Vitamin-Derivate ausgewählt aus Vitamin A, Vitamin-A-Propionat, Vitamin-A-Palmitat, Vitamin-A-Acetat, Retinol, Vitamin B, Thiaminchloridhydrochlorid (Vitamin B₁), Riboflavin (Vitamin B₂), Nicotinsäureamid, Vitamin C (Ascorbinsäure), Vitamin D, Ergocalciferol (Vitamin D₂), Vitamin E, DL- α -Tocopherol, Tocopherol-E-Acetat, Tocopherolhydrogensuccinat, Vitamin K₁, Esculin
30 (Vitamin P-Wirkstoff), Thiamin (Vitamin B₁), Nicotinsäure (Niacin), Pyridoxin, Pyridoxal, Pyridoxamin, (Vitamin B₆), Panthothensäure, Biotin, Fol-

säure und Cobalamin (Vitamin B₁₂) in den erfindungsgemäßen kosmetischen Zubereitungen enthalten, insbesondere bevorzugt Vitamin C und dessen Derivaten, DL- α -Tocopherol, Tocopherol-E-Acetat, Nicotinsäure, Pantothensäure und Biotin. Vitamine werden dabei mit
5 Verbindungen der Formel I oder Ia überlicherweise in Gewichtsprozentverhältnissen im Bereich von 1000:1 bis 1:1000, bevorzugt in Gewichtsprozentverhältnissen von 100:1 bis 1:100 eingesetzt.

Unter den Phenolen mit antioxidativer Wirkung sind die teilweise als
10 Naturstoffe vorkommenden Polyphenole für Anwendungen im pharmazeutischen, kosmetischen oder Ernährungsbereich besonders interessant. Beispielsweise weisen die hauptsächlich als Pflanzenfarbstoffe bekannten Flavonoide oder Bioflavonoide häufig ein antioxidantes Potential auf. Mit Effekten des Substitutionsmusters von Mono- und
15 Dihydroxyflavonen beschäftigen sich K. Lemanska, H. Szymusiak, B. Tyrakowska, R. Zielinski, I.M.C.M. Rietjens; Current Topics in Biophysics 2000, 24(2), 101-108. Es wird dort beobachtet, dass Dihydroxyflavone mit einer OH-Gruppe benachbart zur Ketofunktion oder OH-Gruppen in 3'4'- oder 6,7- oder 7,8-Position antioxidative Eigenschaften aufweisen, während
20 andere Mono- und Dihydroxyflavone teilweise keine antioxidativen Eigenschaften aufweisen.

Häufig wird Quercetin (Cyanidanol, Cyanidenolon 1522, Meletin, Sophoretin, Ericin, 3,3',4',5,7-Pentahydroxyflavon) als besonders
25 wirksames Antioxidans genannt (z.B. C.A. Rice-Evans, N.J. Miller, G. Paganga, Trends in Plant Science 1997, 2(4), 152-159). K. Lemanska, H. Szymusiak, B. Tyrakowska, R. Zielinski, A.E.M.F. Soffers, I.M.C.M. Rietjens; Free Radical Biology&Medicine 2001, 31(7), 869-881
30 untersuchen die pH-Abhängigkeit der antioxidanten Wirkung von Hydroxyflavonen. Über den gesamten pH-Bereich zeigt Quercetin die höchste Aktivität der untersuchten Strukturen.

Damit die Verbindungen der Formel I oder Ia ihre positive Wirkung auf die Haut besonders gut entwickeln können, kann es bevorzugt sein die Verbindungen der Formel I oder Ia in tiefere Hautschichten eindringen zu lassen. Dazu stehen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung. Zum einen
5 können die Verbindungen der Formel I oder Ia eine ausreichende Lipophilie aufweisen, um durch die äußere Hautschicht in epidermale Schichten vordringen zu können. Als weitere Möglichkeit können in der Zubereitung auch entsprechende Transportmittel, beispielsweise Liposomen, vorgesehen sein, die einen Transport der Verbindungen der Formel I oder
10 Ia durch die äußeren Hautschichten ermöglichen. Schließlich ist auch ein systemischer Transport der Verbindungen der Formel I oder Ia denkbar. Die Zubereitung wird dann beispielsweise so gestaltet, dass sie für eine orale Gabe geeignet ist.

15 Es ist auch vorteilhaft, die Verbindungen der Formel I oder Ia in verkapselter Form darzureichen, z. B. als Cellulose- oder Chitin-kapseln, in Gelatine bzw. Wachsmatrices oder mit Cyclodextrinen verkapselt.

20 Erfindungsgemäß bevorzugte Zubereitungen enthalten neben der mindestens einen Verbindung der Formeln I oder Ia oder eines Gemisches aus mindestens einer Verbindung der Formel Ia-1 und einer Verbindung der Formel Ia-2, gegebenenfalls auch enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel Va, auch UV-Filter.

25 Prinzipiell kommen alle UV-Filter für eine Kombination mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I oder Ia in Frage. Besonders bevorzugt sind solche UV-Filter, deren physiologische Unbedenklichkeit bereits nachgewiesen ist. Sowohl für UVA wie auch UVB-
30 Filter gibt es viele aus der Fachliteratur bekannte und bewährte Substanzen, z.B.

5 Benzylidenkampferderivate wie 3-(4'-Methylbenzyliden)-dl-kampfer (z.B. Eusolex® 6300), 3-Benzylidenkampfer (z.B. Mexoryl® SD), Polymere von N-((2 und 4)-((2-oxoborn-3-yliden)methyl)benzyl)-acrylamid (z.B. Mexoryl® SW), N,N,N-Trimethyl-4-(2-oxoborn-3-ylidenmethyl)anilinium methylsulfat (z.B. Mexoryl® SK) oder (2-Oxoborn-3-yliden)toluol-4-sulfonsäure (z.B. Mexoryl® SL),

10 Benzoyl- oder Dibenzoylmethane wie 1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)propan-1,3-dion (z.B. Eusolex® 9020) oder 4-Isopropyldibenzoylmethan (z.B. Eusolex® 8020),

15 Benzophenone wie 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon (z.B. Eusolex® 4360) oder 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und ihr Natriumsalz (z.B. Uvinul® MS-40),

Methoxyzimtsäureester wie Methoxyzimtsäureoctylester (z.B. Eusolex® 2292), 4-Methoxyzimtsäureisopentylester, z.B. als Gemisch der Isomere (z.B. Neo Heliopan® E 1000),

20 Salicylatderivate wie 2-Ethylhexylsalicylat (z.B. Eusolex® OS), 4-Isopropylbenzylsalicylat (z.B. Megasol® oder 3,3,5-Trimethylcyclohexylsalicylat (z.B. Eusolex® HMS),

25 4-Aminobenzoessäure und Derivate wie 4-Aminobenzoessäure, 4-(Dimethylamino)benzoessäure-2-ethylhexylester (z.B. Eusolex® 6007), ethoxylierter 4-Aminobenzoessäureethylester (z.B. Uvinul® P25),

30 Phenylbenzimidazolsulfonsäuren, wie 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure sowie ihre Kalium-, Natrium- und Triethanolaminsalze (z.B. Eusolex® 232), 2,2-(1,4-Phenylen)-bisbenzimidazol-4,6-disulfonsäure bzw. deren Salze (z.B. Neoheliopan® AP) oder 2,2-(1,4-Phenylen)-bisbenzimidazol-6-sulfonsäure;

und weitere Substanzen wie

- 2-Cyano-3,3-diphenylacrylsäure-2-ethylhexylester (z.B. Eusolex® OCR),
- 3,3'-(1,4-Phenylendimethylen)-bis-(7,7-dimethyl-2-oxobicyclo-[2.2.1]hept-
1-ylmethansulfonsäure sowie ihre Salze (z.B. Mexoryl® SX) und
- 2,4,6-Trianiolino-(p-carbo-2'-ethylhexyl-1'-oxi)-1,3,5-triazin (z.B. Uvinul® T
150)
- 2-(4-Diethylamino-2-hydroxy-benzoyl)-benzoesäure hexylester (z.B.
Uvinul®UVA Plus, Fa. BASF).

10

Die in der Liste aufgeführten Verbindungen sind nur als Beispiele aufzufassen. Selbstverständlich können auch andere UV-Filter verwendet werden.

15

Diese organischen UV-Filter werden in der Regel in einer Menge von 0,5 bis 10 Gewichtsprozent, vorzugsweise 1 - 8 Gew.-%, in kosmetische Formulierungen eingearbeitet.

Weitere geeignete organische UV-Filter sind z.B.

20

- 2-(2H-Benzotriazol-2-yl)-4-methyl-6-(2-methyl-3-(1,3,3,3-tetramethyl-1-(trimethylsilyloxy)disiloxanyl)propyl)phenol (INCI: Drometrizole Trisiloxane, z.B. Mexoryl® XL),
- α -(Trimethylsilyl)- ω -[trimethylsilyloxy]poly[oxy(dimethyl [und ca. 6% methyl[2-[p-[2,2-bis(ethoxycarbonyl)vinyl]phenoxy]-1-methylenethyl] und ca. 1,5 % methyl[3-[p-[2,2-bis(ethoxycarbonyl)vinyl]phenoxy)-propenyl] und 0,1 bis 0,4% (methylhydrogen)silylen]] (n \approx 60) (CAS-Nr. 207 574-74-1) (INCI: Polysilicone-15, z.B. Parsol® SLX),
- 2,2'-Methylen-bis-(6-(2H-benzotriazol-2-yl)-4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenol) (CAS-Nr. 103 597-45-1) (INCI: Methylene Bis-Benzotriazolyl Tetramethylbutylphenol, z.B. Tinosorb® M),

30

- 2,2'-(1,4-Phenylen)bis-(1H-benzimidazol-4,6-disulfonsäure, Mononatriumsalz) (CAS-Nr. 180 898-37-7),
- 2,4-bis-[[4-(2-Ethyl-hexyloxy)-2-hydroxyl]-phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin (CAS-Nr. 103 597-45-, 187 393-00-6) (INCI: Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine, z. B. Tinosorb[®]S) oder
- 4,4'-[[6-[4-((1,1-Dimethylethyl)aminocarbonyl)phenylamino]-1,3,5-triazin-2,4-diyl]diimino]bis(benzoesäure-2-ethylhexylester) (INCI: Diethylhexyl Butamido Triazone, z.B. Uvasorb[®] HEB).

10 Organische UV-Filter werden in der Regel in einer Menge von 0,5 bis 20 Gewichtsprozent, vorzugsweise 1 - 15 Gew.-%, in kosmetische Formulierungen eingearbeitet.

15 Als anorganische UV-Filter sind solche aus der Gruppe der Titandioxide wie z.B. gecoatetes Titandioxid (z.B. Eusolex[®]T-2000, Eusolex[®]T-AQUA, Eusolex[®]T-AVO), Zinkoxide (z.B. Sachtotec[®]), Eisenoxide oder auch Cerioxide denkbar. Diese anorganischen UV-Filter werden in der Regel in einer Menge von 0,5 bis 20 Gewichtsprozent, vorzugsweise 2 - 10 Gew.-%, in kosmetische Zubereitungen eingearbeitet.

20 Durch Kombination von einer oder mehrerer Verbindungen der Formel I oder Ia mit weiteren UV-Filtern kann die Schutzwirkung gegen schädliche Einwirkungen der UV-Strahlung optimiert werden. Dadurch entstehen Breitbandschutzsysteme, die sich durch Zusatz von anorganischen UV-Filtern noch ergänzen lassen.

25 Alle genannten UV-Filter können auch in verkapselter Form eingesetzt werden. Insbesondere ist es von Vorteil organische UV-Filter in verkapselter Form einzusetzen. Im Einzelnen ergeben sich die folgende

30 Vorteile:

5 - Die Hydrophilie der Kapselwand kann unabhängig von der Löslichkeit des UV-Filters eingestellt werden. So können beispielsweise auch hydrophobe UV-Filter in rein wässrige Zubereitungen eingearbeitet werden. Zudem wird der häufig als unangenehm empfundene ölige Eindruck beim Auftragen der hydrophobe UV-Filter enthaltenden Zubereitung unterbunden.

10 - Bestimmte UV-Filter, insbesondere Dibenzoylmethanderivate, zeigen in kosmetischen Zubereitungen nur eine verminderte Photostabilität. Durch Verkapselung dieser Filter oder von Verbindungen, die die Photostabilität dieser Filter beeinträchtigen, wie beispielsweise Zimtsäurederivate, kann die Photostabilität der gesamten Zubereitung erhöht werden.

15 - In der Literatur wird immer wieder die Hautpenetration durch organische UV-Filter und das damit verbundene Reizpotential beim direkten Auftragen auf die menschliche Haut diskutiert. Durch die hier vorgeschlagene Verkapselung der entsprechenden Substanzen wird dieser Effekt unterbunden.

20 - Allgemein können durch Verkapselung einzelner UV-Filter oder anderer Inhaltstoffe Zubereitungsprobleme, die durch Wechselwirkung einzelner Zubereitungsbestandteile untereinander entstehen, wie Kristallisationsvorgänge, Ausfällungen und Agglomeratbildung vermieden werden, da die Wechselwirkung unterbunden wird.

25 Daher ist es bevorzugt, wenn ein oder mehrere der oben genannten UV-Filter in verkapselter Form vorliegen. Vorteilhaft ist es dabei, wenn die Kapseln so klein sind, dass sie mit dem bloßen Auge nicht beobachtet werden können. Zur Erzielung der o.g. Effekte ist es weiterhin erforderlich, dass die Kapseln hinreichend stabil sind und den verkapselten Wirkstoff (UV-Filter) nicht oder nur in geringem Umfang an die Umgebung abgeben.

30 Geeignete Kapseln können Wände aus anorganischen oder organischen Polymeren aufweisen. Beispielsweise wird in US 6,242,099 B1 die Herstellung geeigneter Kapseln mit Wänden aus Chitin, Chitin-Derivaten oder polyhydroxylierten Polyaminen beschrieben. Erfindungsgemäß

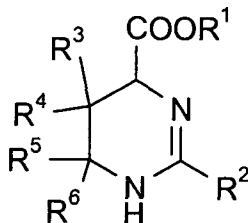
- besonders bevorzugt einzusetzende Kapseln weisen Wände auf, die durch einen SolGel-Prozeß, wie er in den Anmeldungen WO 00/09652, WO 00/72806 und WO 00/71084 beschrieben ist, erhalten werden können. Bevorzugt sind hier wiederum Kapseln, deren Wände aus Kieselgel (Silica; undefiniertes Silicium-oxid-hydroxid) aufgebaut sind. Die Herstellung entsprechender Kapseln ist dem Fachmann beispielsweise aus den zitierten Patentanmeldungen bekannt, deren Inhalt ausdrücklich auch zum Gegenstand der vorliegenden Anmeldung gehört.
- 5
- 10 Dabei sind die Kapseln in erfindungsgemäßen Zubereitungen vorzugsweise in solchen Mengen enthalten, die gewährleisten, dass die verkapselten UV-Filter in den oben angegebenen Mengen in der Zubereitung vorliegen.
- Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können auch ein oder mehrere weitere hautaufhellende Wirkstoffe enthalten. Hautaufhellende Wirkstoffe können prinzipiell alle dem Fachmann bekannte Wirkstoffe sein. Beispiele von Verbindungen mit hautaufhellender Aktivität sind Hydrochinon, Kojisäure, Arbutin, Aloesin oder Rucinol.
- 15
- 20 Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können darüber hinaus weitere Anti-aging-Wirkstoffe, Anti-Cellulite-Wirkstoffe oder übliche hautschonende oder hautpflegende Wirkstoffe enthalten. Hautschonende oder hautpflegende Wirkstoffe können prinzipiell alle dem Fachmann bekannten Wirkstoffe sein.
- 25
- Besonders bevorzugte Anti-aging-Wirkstoffe sind Pyrimidincarbonsäuren, Aryloxime, Bioflavonoide, bioflavonoidhaltige Extrakte, Chromone oder Retinoide.
- 30
- Pyrimidincarbonsäuren kommen in halophilen Mikroorganismen vor und spielen bei der Osmoregulation dieser Organismen eine Rolle (*E. A. Galinski et al., Eur. J. Biochem., 149 (1985) Seite 135-139*). Dabei

sind unter den Pyrimidincarbonsäuren insbesondere Ectoin ((S)-1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure) und Hydroxyectoin ((S,S)-1,4,5,6-Tetrahydro-5-hydroxy-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure und deren Derivate zu nennen. Diese Verbindungen stabilisieren Enzyme und andere Biomoleküle in wässrigen Lösungen und organischen Lösungsmitteln. Weiter stabilisieren sie insbesondere Enzyme gegen denaturierende Bedingungen, wie Salze, extreme pH-Werte, Tenside, Harnstoff, Guanidiniumchlorid und andere Verbindungen.

Ectoin und Ectoin-Derivate wie Hydroxyectoin können vorteilhaft in Arzneimitteln verwendet werden. Insbesondere kann Hydroxyectoin zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hauterkrankungen eingesetzt werden. Andere Einsatzgebiete des Hydroxyectoins und anderer Ectoin-Derivate liegen typischerweise in Gebieten in denen z.B. Trehalose als Zusatzstoff verwendet wird. So können Ectoin-Derivate, wie Hydroxyectoin, als Schutzstoff in getrockneten Hefe- und Bakterienzellen Verwendung finden. Auch pharmazeutische Produkte wie nicht glykosylierte, pharmazeutische wirksame Peptide und Proteine z.B. t-PA können mit Ectoin oder seinen Derivaten geschützt werden.

Unter den kosmetischen Anwendungen ist insbesondere die Verwendung von Ectoin und Ectoin-Derivaten zur Pflege von gealterter, trockener oder gereizter Haut zu nennen. So wird in der europäischen Patentanmeldung EP-A-0 671 161 insbesondere beschrieben, dass Ectoin und Hydroxyectoin in kosmetischen Zubereitungen wie Pudern, Seifen, tensidhaltigen Reinigungsprodukten, Lippenstiften, Rouge, Make-Ups, Pflegecremes und Sonnenschutzpräparaten eingesetzt werden.

Dabei wird vorzugsweise eine Pyrimidincarbonsäure gemäß der unten stehenden Formel eingesetzt,



5

worin R¹ ein Rest H oder C₁₋₈-Alkyl, R² ein Rest H oder C₁₋₄-Alkyl und R³, R⁴, R⁵ sowie R⁶ jeweils unabhängig voneinander ein Rest aus der Gruppe H, OH, NH₂ und C₁₋₄-Alkyl sind. Bevorzugt werden Pyrimidincarbonsäuren eingesetzt, bei denen R² eine Methyl- oder eine Ethylgruppe ist und R¹ bzw. R⁵ und R⁶ H sind. Insbesondere bevorzugt werden die Pyrimidincarbonsäuren Ectoin ((S)-1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidin-carbonsäure) und Hydroxyectoin ((S, S)-1,4,5,6-Tetrahydro-5-hydroxy-2-methyl-4-pyrimidin-carbonsäure) eingesetzt. Dabei enthalten die erfindungsgemäßen Zubereitungen derartige Pyrimidincarbonsäuren vorzugsweise in Mengen bis zu 15 Gew.-%. Vorzugsweise werden die Pyrimidincarbonsäuren dabei in Gewichtsprozentverhältnissen von 100:1 bis 1:100 zu den Verbindungen der Formel I eingesetzt, wobei Gewichtsprozentverhältnisse im Bereich 1:10 bis 10:1 besonders bevorzugt sind.

20 Unter den Aryloximen wird vorzugsweise 2-Hydroxy-5-methylauropfenonoxim, welches auch als HMLO, LPO oder F5 bezeichnet wird, eingesetzt. Seine Eignung zum Einsatz in kosmetischen Mitteln ist beispielsweise aus der Deutschen Offenlegungsschrift DE-A-41 16 123 bekannt. Zubereitungen, die 2-Hydroxy-5-methylauropfenonoxim enthalten, sind demnach zur Behandlung von Hauterkrankungen, die mit Entzündungen einhergehen, geeignet. Dabei enthalten die Zubereitungen vorzugsweise 0,01 bis 10 Gew.-% des Aryloxims, wobei es insbesondere bevorzugt ist, wenn die Zubereitung 0,05 bis 5 Gew.-% Aryloxim enthält.

30 Bekannte Bioflavonoide sind beispielsweise Troxerutin, Tilirosid, α-Glucosylrutin, Rutin oder Isoquercetin, wobei die genannte Auswahl nicht beschränkend wirken soll.

Bioflavonoidhaltige Extrakte sind beispielsweise Gingko Biloba oder Emblica.

5 Bekannte Anti-aging-Stoffe sind auch Chromone, wie beispielsweise in EP 1508327 beschrieben oder Retinoide, beispielsweise Retinol (Vitamin A), Retinsäure, Retinaldehyd oder auch synthetisch modifizierte Verbindungen von Vitamin A.

10 Die beschriebenen Chromone und Retinoide sind gleichzeitig auch wirksame Anti-Cellulite-Wirkstoffe. Ein ebenfalls bekannter Anti-Cellulite-Wirkstoff ist Koffein.

15 Die Zubereitungen können die genannten notwendigen oder optionalen Bestandteile oder Inhaltsstoffe umfassen oder enthalten, daraus im wesentlichen oder daraus bestehen. Alle Verbindungen oder Komponenten, die in den Zubereitungen verwendet werden können, sind entweder bekannt und käuflich erwerbbar oder können nach bekannten Verfahren synthetisiert werden.

20 Die eine oder die mehreren Verbindungen der Formel I oder Ia oder das Gemisch, wie zuvor beschrieben, können in der üblichen Weise in kosmetische oder dermatologische Zubereitungen eingearbeitet werden. Geeignet sind Zubereitungen für eine äußerliche Anwendung, beispielsweise als Creme, Lotion, Gel, oder als Lösung, die auf die Haut
25 aufgesprüht werden kann.

Für eine innerliche Anwendung sind Darreichungsformeln wie Kapseln, Dragees, Pulver, Tabletten-Lösungen oder Lösungen geeignet.

30 Als Anwendungsform der erfindungsgemäßen Zubereitungen seien z.B. genannt: Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, PIT-Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder, Seifen, tensidhaltige Reinigungs-

präparate, Öle, Aerosole und Sprays. Weitere Anwendungsformen sind z.B. Sticks, Shampoos und Duschbäder. Der Zubereitung können beliebige übliche Trägerstoffe, Hilfsstoffe und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe zugesetzt werden.

5

Vorzuziehende Hilfsstoffe stammen aus der Gruppe der Konservierungsstoffe, Stabilisatoren, Lösungsvermittler, Färbemittel, d.h. Pigmente oder Farbstoffe oder Geruchsverbesserer.

10

Salben, Pasten, Cremes und Gele können die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Traganth, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silicone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

15

Puder und Sprays können die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamid-Pulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel, z.B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe, Propan/Butan oder Dimethylether, enthalten.

20

Lösungen und Emulsionen können die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z.B. Wasser, Ethanol, Isopropanol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylglykol, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnussöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Rizinusöl und Sesamöl, Glycerinfettsäureester, Polyethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

25

30

Suspensionen können die üblichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel, z.B. Wasser, Ethanol oder Propylenglykol, Suspendiermittel, z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbitester und Polyoxy-

ethylensorbitanester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Traganth oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

5 Seifen können die üblichen Trägerstoffe wie Alkalisalze von Fettsäuren, Salze von Fettsäurehalbestern, Fettsäureeiweißhydrolysaten, Isothionate, Lanolin, Fettalkohol, Pflanzenöle, Pflanzenextrakte, Glycerin, Zucker oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

10 Tensidhaltige Reinigungsprodukte können die üblichen Trägerstoffe wie Salze von Fettalkoholsulfaten, Fettalkoholethersulfaten, Sulfobernsteinsäurehalbestern, Fettsäureeiweißhydrolysaten, Isothionate, Imidazoliniumderivate, Methyltaurate, Sarkosinate, Fettsäureamidethersulfate, Alkylamidobetaine, Fettalkohole, Fettsäureglyceride, Fettsäurediethanolamide, pflanzliche und synthetische Öle, Lanolinderivate, ethoxylierte Glycerinfettsäureester oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

20 Gesichts- und Körperöle können die üblichen Trägerstoffe wie synthetische Öle wie Fettsäureester, Fettalkohole, Silikonöle, natürliche Öle wie Pflanzenöle und ölige Pflanzenauszüge, Paraffinöle, Lanolinöle oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

25 Weitere typische kosmetische Anwendungsformen sind auch Puder-, Emulsions- und Wachs-Make up sowie Sonnenschutz-, Prä-Sun- und After-Sun-Präparate.

Zu den bevorzugten erfindungsgemäßen Zubereitungsformen gehören insbesondere Emulsionen.

30 Erfindungsgemäße Emulsionen sind vorteilhaft und enthalten z. B. die genannten Fette, Öle, Wachse und anderen Fettkörper, sowie Wasser und einen Emulgator, wie er üblicherweise für einen solchen Typ der Zubereitung verwendet wird.

Die Lipidphase kann vorteilhaft gewählt werden aus folgender Substanzgruppe:

- 5 - Mineralöle, Mineralwachse
- Öle, wie Triglyceride der Caprin- oder der Caprylsäure, ferner natürliche Öle wie z. B. Rizinusöl;
- Fette, Wachse und andere natürliche und synthetische Fettkörper, vorzugsweise Ester von Fettsäuren mit Alkoholen niedriger C-Zahl, z.B.
- 10 mit Isopropanol, Propylenglykol oder Glycerin, oder Ester von Fettkoholen mit Alkansäuren niedriger C-Zahl oder mit Fettsäuren;
- Silikonöle wie Dimethylpolysiloxane, Diethylpolysiloxane, Diphenylpolysiloxane sowie Mischformen daraus.
- 15 Die Ölphase der Emulsionen, Oleogele bzw. Hydrodispersionen oder Lipodispersionen im Sinne der vorliegenden Erfindung wird vorteilhaft gewählt aus der Gruppe der Ester aus gesättigtem und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten Alkancarbonsäuren einer Kettenlänge von 3 bis 30 C-Atomen und gesättigten und/oder ungesättigten,
- 20 verzweigten und/oder unverzweigten Alkoholen einer Kettenlänge von 3 bis 30 C-Atomen, aus der Gruppe der Ester aus aromatischen Carbonsäure und gesättigten und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten Alkoholen einer Kettenlänge von 3 bis 30 C-Atomen. Solche Esteröle können dann vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe
- 25 Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Isopropylstearat, Isopropyloleat, n-Butylstearat, n-Hexyllaurat, n-Decyloleat, Isooctylstearat, Isononylstearat, Isononylisononanoat, 2-Ethylhexylpalmitat, 2-Ethylhexyllaurat, 2-Hexaldecylstearat, 2-Octyldodecylpalmitat, Oleyloleat, Oleylerucat, Erucyloleat, Erucylerucat sowie synthetische, halbsynthetische und natürliche
- 30 Gemische solcher Ester, z. B. Jojobaöl.

Ferner kann die Ölphase vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe der verzweigten und unverzweigten Kohlenwasserstoffe und -wachse, der Silikonöle, der Dialkylether, der Gruppe der gesättigten oder ungesättigten, verzweigten oder unverzweigten Alkohole, sowie der Fettsäuretriglyceride, namentlich der Triglycerinester gesättigter und/oder ungesättigter, verzweigter und/oder unverzweigter Alkancarbonsäuren einer Kettenlänge von 8 bis 24, insbesondere 12-18 C-Atomen. Die Fettsäuretriglyceride können beispielsweise vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe der synthetischen, halbsynthetischen und natürlichen Öle, z. B. Olivenöl, Sonnenblumenöl, Sojaöl, Erdnussöl, Rapsöl, Mandelöl, Palmöl, Kokosöl, Palmkernöl und dergleichen mehr.

Auch beliebige Abmischungen solcher Öl- und Wachskomponenten sind vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung einzusetzen. Es kann auch gegebenenfalls vorteilhaft sein, Wachse, beispielsweise Cetylpalmitat, als alleinige Lipidkomponente der Ölphase einzusetzen.

Vorteilhaft wird die Ölphase gewählt aus der Gruppe 2-Ethylhexylisostearat, Octyldodecanol, Isotridecylisononanoat, Isoeicosan, 2-Ethylhexylcocoat, C₁₂₋₁₅-Alkylbenzoat, Capryl-Caprinsäure-triglycerid, Dicaprylether.

Besonders vorteilhaft sind Mischungen aus C₁₂₋₁₅-Alkylbenzoat und 2-Ethylhexylisostearat, Mischungen aus C₁₂₋₁₅-Alkylbenzoat und Isotridecylisononanoat sowie Mischungen aus C₁₂₋₁₅-Alkylbenzoat, 2-Ethylhexylisostearat und Isotridecylisononanoat.

Von den Kohlenwasserstoffen sind Paraffinöl, Squalan und Squalen vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung zu verwenden.

Vorteilhaft kann auch die Ölphase ferner einen Gehalt an cyclischen oder linearan Silikonölen aufweisen oder vollständig aus solchen Ölen bestehen, wobei allerdings bevorzugt wird, außer dem Silikonöl oder den Silikonölen

einen zusätzlichen Gehalt an anderen Ölphasenkomponenten zu verwenden.

5 Vorteilhaft wird Cyclomethicon (Octamethylcyclotetrasiloxan) als erfindungsgemäß zu verwendendes Silikonöl eingesetzt. Aber auch andere Silikonöle sind vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung zu verwenden, beispielsweise Hexamethylcyclotrisiloxan, Polydimethylsiloxan, Poly(methylphenylsiloxan).

10 Besonders vorteilhaft sind ferner Mischungen aus Cyclomethicon und Iso-tridecylisononanoat, aus Cyclomethicon und 2-Ethylhexylisostearat.

Die wässrige Phase der erfindungsgemäßen Zubereitungen enthält gegebenenfalls vorteilhaft Alkohole, Diole oder Polyole niedriger C-Zahl, 15 sowie deren Ether, vorzugsweise Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Glycerin, Ethylenglykol, Ethylenglykolmonoethyl- oder -monobutylether, Propylenglykolmonomethyl-, -monoethyl- oder -monobutylether, Diethylen-glykolmonomethyl- oder -monoethylether und analoge Produkte, ferner 20 Alkohole niedriger C-Zahl, z. B. Ethanol, Isopropanol, 1,2-Propandiol, Glycerin sowie insbesondere ein oder mehrere Verdickungsmittel, welches oder welche vorteilhaft gewählt werden können aus der Gruppe Siliciumdioxid, Aluminiumsilikate, Polysaccharide bzw. deren Derivate, z.B. Hyaluronsäure, Xanthangummi, Hydroxypropylmethylcellulose, besonders vorteilhaft aus der Gruppe der Polyacrylate, bevorzugt ein Polyacrylat aus 25 der Gruppe der sogenannten Carbopole, beispielsweise Carbopole der Typen 980, 981, 1382, 2984, 5984, jeweils einzeln oder in Kombination.

Insbesondere werden Gemische der vorstehend genannten Lösemittel verwendet. Bei alkoholischen Lösemitteln kann Wasser ein weiterer 30 Bestandteil sein.

Erfindungsgemäße Emulsionen sind vorteilhaft und enthalten z. B. die genannten Fette, Öle, Wachse und anderen Fettkörper, sowie Wasser und einen Emulgator, wie er üblicherweise für einen solchen Typ der Formulierung verwendet wird.

5

In einer bevorzugten Ausführungsform enthalten die erfindungsgemäßen Zubereitungen hydrophile Tenside.

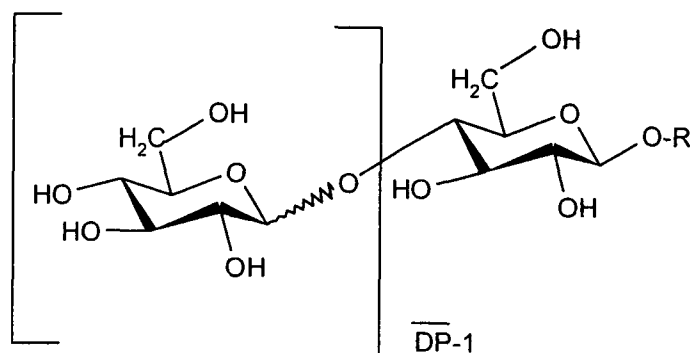
10

Die hydrophilen Tenside werden bevorzugt gewählt aus der Gruppe der Alkylglucoside, der Acyllactylate, der Betaine sowie der Cocoamphoacetate.

Die Alkylglucoside werden ihrerseits vorteilhaft gewählt aus der Gruppe der Alkylglucoside, welche sich durch die Strukturformel

15

20



auszeichnen, wobei R einen verzweigten oder unverzweigten Alkylrest mit 4 bis 24 Kohlenstoffatomen darstellt und wobei \overline{DP} einen mittleren Glucosylierungsgrad von bis zu 2 bedeutet.

25

Der Wert \overline{DP} repräsentiert den Glucosidierungsgrad der erfindungsgemäß verwendeten Alkylglucoside und ist definiert als

$$\overline{DP} = \frac{p_1}{100} \cdot 1 + \frac{p_2}{100} \cdot 2 + \frac{p_3}{100} \cdot 3 + \dots = \sum \frac{p_i}{100} \cdot i$$

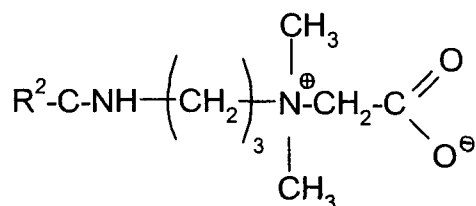
30

einer oder mehreren Hydroxyalkylresten substituierten Ammoniumionen gewählt wird bzw. dem halben Äquivalent eines Erdalkalions entspricht.

5 Vorteilhaft ist beispielsweise Natriumisostearyllactylat, beispielsweise das Produkt Pathionic[®] ISL von der Gesellschaft American Ingredients Company.

Die Betaine werden vorteilhaft gewählt aus der Gruppe der Substanzen, welche sich durch die Strukturformel

10



15

auszeichnen, wobei R² einen verzweigten oder unverzweigten Alkylrest mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen bedeutet.

20

Insbesondere vorteilhaft bedeutet R² einen verzweigten oder unverzweigten Alkylrest mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen.

Vorteilhaft ist beispielsweise Capramidopropylbetain, beispielsweise das Produkt Tego[®] Betain 810 von der Gesellschaft Th. Goldschmidt AG.

25

Als erfindungsgemäß vorteilhaftes Cocoamphoacetat wird beispielsweise Natriumcocoamphoacetat gewählt, wie es unter der Bezeichnung Miranol[®] Ultra C32 von der Gesellschaft Miranol Chemical Corp. erhältlich ist.

30

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen sind vorteilhaft dadurch gekennzeichnet, dass das oder die hydrophilen Tenside in Konzentrationen von 0,01-20 Gew.-% bevorzugt 0,05-10 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,1-5

Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorliegt oder vorliegen.

5 Zu Anwendung werden die erfindungsgemäßen kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen in der für Kosmetika üblichen Weise auf die Haut in ausreichender Menge aufgebracht.

10 Erfindungsgemäße kosmetische und dermatologische Zubereitungen können in verschiedenen Formen vorliegen. So können sie z. B. eine Lösung, eine wasserfreie Zubereitung, eine Emulsion oder Mikroemulsion vom Typ Wasser-in-Öl (W/O) oder vom Typ Öl-in-Wasser (O/W), eine multiple Emulsion, beispielsweise vom Typ Wasser-in-Öl-in-Wasser (W/O/W), ein Gel, einen festen Stift, eine Salbe oder auch ein Aerosol darstellen. Es ist auch vorteilhaft, Ectoine in verkapselter Form darzulegen, 15 z. B. in Kollagenmatrices und anderen üblichen Verkapselungsmaterialien, z. B. als Celluloseverkapselungen, in Gelatine, Wachsmatrices oder liposomal verkapselt. Insbesondere Wachsmatrices wie sie in der DE-OS 43 08 282 beschrieben werden, haben sich als günstig herausgestellt. Bevorzugt werden Emulsionen. O/W-Emulsionen werden 20 besonders bevorzugt. Emulsionen, W/O-Emulsionen und O/W-Emulsionen sind in üblicher Weise erhältlich.

25 Als Emulgatoren können beispielsweise die bekannten W/O- und O/W-Emulgatoren verwendet werden. Es ist vorteilhaft, weitere übliche Co-emulgatoren in den erfindungsgemäßen bevorzugten O/W-Emulsionen zu verwenden.

30 Erfindungsgemäß vorteilhaft werden als Co-Emulgatoren beispielsweise O/W-Emulgatoren gewählt, vornehmlich aus der Gruppe der Substanzen mit HLB-Werten von 11-16, ganz besonders vorteilhaft mit HLB-Werten von 14,5-15,5, sofern die O/W-Emulgatoren gesättigte Reste R und R' aufweisen. Weisen die O/W-Emulgatoren ungesättigte Reste R und/oder R'

auf, oder liegen Isoalkylderivate vor, so kann der bevorzugte HLB-Wert solcher Emulgatoren auch niedriger oder darüber liegen.

Es ist von Vorteil, die Fettalkoholethoxylate aus der Gruppe der ethoxyl-

5 ierten Stearylalkhole, Cetylalkohole, Cetylstearylalkohole (Cetearylalkohole) zu wählen. Insbesondere bevorzugt sind: Polyethylenglycol(13)stearylether (Steareth-13), Polyethylenglycol(14)stearylether (Steareth-14), Polyethylenglycol(15)stearylether (Steareth-15), Polyethylenglycol(16)stearylether (Steareth-16), Polyethylenglycol(17)stearylether (Steareth-

10 17), Polyethylenglycol(18)stearylether (Steareth-18), Polyethylenglycol(19)stearylether (Steareth-19), Polyethylenglycol(20)stearylether (Steareth-20), Polyethylenglycol(12)isostearylether (Isosteareth-12), Polyethylenglycol(13)isostearylether (Isosteareth-13), Polyethylenglycol(14)isostearylether (Isosteareth-14), Polyethylenglycol(15)isostearylether (Isosteareth-15), Polyethylenglycol(16)isostearylether (Isosteareth-16), Polyethylenglycol(17)isostearylether (Isosteareth-17), Polyethylenglycol(18)isostearylether (Isosteareth-18), Polyethylenglycol(19)isostearylether (Isosteareth-19), Polyethylenglycol(20)isostearylether (Isosteareth-20), Polyethylenglycol(13)cetylether (Ceteth-

20 13), Polyethylenglycol(14)cetylether (Ceteth-14), Polyethylenglycol(15)cetylether (Ceteth-15), Polyethylenglycol(16)cetylether (Ceteth-16), Polyethylenglycol(17)cetylether (Ceteth-17), Polyethylenglycol(18)cetylether (Ceteth-18), Polyethylenglycol(19)cetylether (Ceteth-19), Polyethylenglycol(20)cetylether (Ceteth-20), Polyethylenglycol(13)isocetylether (Isoceteth-13), Polyethylenglycol(14)isocetylether (Isoceteth-14), Polyethylenglycol(15)isocetylether (Isoceteth-15), Polyethylenglycol(16)isocetylether (Isoceteth-16), Polyethylenglycol(17)isocetylether (Isoceteth-17), Polyethylenglycol(18)isocetylether (Isoceteth-18), Polyethylenglycol(19)isocetylether (Isoceteth-19), Polyethylenglycol(20)isocetylether (Isoceteth-20), Polyethylenglycol(12)oleylether (Oleth-12), Polyethylenglycol(13)oleylether (Oleth-13), Polyethylenglycol(14)oleylether (Oleth-14), Polyethylenglycol(15)oleylether (Oleth-15),

Polyethylenglycol(12)laurylether (Laureth-12), Polyethylenglycol(12)-
isolaurylether (Isolaureth-12), Polyethylenglycol(13)cetylstearylether
(Cetareth-13), Polyethylenglycol(14)cetylstearylether (Cetareth-14),
Polyethylenglycol(15)cetylstearylether (Cetareth-15), Polyethylen-
glycol(16)cetylstearylether (Cetareth-16), Polyethylenglycol(17)-
cetylstearylether (Cetareth-17), Polyethylenglycol(18)cetylstearylether
(Cetareth-18), Polyethylenglycol(19)cetylstearylether (Cetareth-19),
Polyethylenglycol(20)cetylstearylether (Cetareth-20).

Es ist ferner von Vorteil, die Fettsäureethoxylate ausfolgender Gruppe zu
wählen:

Polyethylenglycol(20)stearat, Polyethylenglycol(21)stearat,
Polyethylenglycol(22)stearat, Polyethylenglycol(23)stearat,
Polyethylenglycol(24)stearat, Polyethylenglycol(25)stearat,
Polyethylenglycol(12)isostearat, Polyethylenglycol(13)isostearat,
Polyethylenglycol(14)isostearat, Polyethylenglycol(15)isostearat,
Polyethylenglycol(16)isostearat, Polyethylenglycol(17)isostearat,
Polyethylenglycol(18)isostearat, Polyethylenglycol(19)isostearat,
Polyethylenglycol(20)isostearat, Polyethylenglycol(21)isostearat,
Polyethylenglycol(22)isostearat, Polyethylenglycol(23)isostearat,
Polyethylenglycol(24)isostearat, Polyethylenglycol(25)isostearat,
Polyethylenglycol(12)oleat, Polyethylenglycol(13)oleat,
Polyethylenglycol(14)oleat, Polyethylenglycol(15)oleat,
Polyethylenglycol(16)oleat, Polyethylenglycol(17)oleat,
Polyethylenglycol(18)oleat, Polyethylenglycol(19)oleat,
Polyethylenglycol(20)oleat,

Als ethoxylierte Alkylethercarbonsäure bzw. deren Salz kann vorteilhaft das
Natriumlaureth-11-carboxylat verwendet werden. Als Alkylethersulfat kann
Natrium Laureth1-4sulfat vorteilhaft verwendet werden. Als ethoxyliertes
Cholesterinderivat kann vorteilhaft Polyethylenglycol(30)Cholesterylether

verwendet werden. Auch Polyethylenglycol(25)Sojasterol hat sich bewährt. Als ethoxylierte Triglyceride können vorteilhaft die Polyethylenglycol(60) Evening Primrose Glycerides verwendet werden (Evening Primrose = Nachtkerze).

5

Weiterhin ist von Vorteil, die Polyethylenglycolglycerinfettsäureester aus der Gruppe Polyethylenglycol(20)glyceryllaurat, Polyethylenglycol(21)glyceryllaurat, Polyethylenglycol(22)glyceryllaurat, Polyethylenglycol(23)glyceryllaurat, Polyethylenglycol(6)glycerylcaprat/cprinat, Polyethylenglycol(20)glyceryloleat, Polyethylenglycol(20)glycerylisostearat, Polyethylenglycol(18)glyceryloleat(cocoat zu wählen).

10

Es ist ebenfalls günstig, die Sorbitanester aus der Gruppe Polyethylenglycol(20)sorbitanmonolaurat, Polyethylenglycol(20)sorbitanmonostearat, Polyethylenglycol(20)sorbitanmonoistearat, Polyethylenglycol(20)sorbitanmonopalmitat, Polyethylenglycol(20)sorbitanmonooleat zu wählen.

15

Als fakultative, dennoch erfindungsgemäß gegebenenfalls vorteilhafte W/O-Emulgatoren können eingesetzt werden:

20

Fettalkohole mit 8 bis 30 Kohlenstoffatomen, Monoglycerinester gesättigter und/oder ungesättigter, verzweigter und/oder unverzweigter Alkancarbonsäuren einer Kettenlänge von 8 bis 24, insbesondere 12-18 C-Atome, Diglycerinester gesättigter und/oder ungesättigter, verzweigter und/oder unverzweigter Alkancarbonsäuren einer Kettenlänge von 8 bis 24, insbesondere 12-18 C-Atomen, Monoglycerinether gesättigter und/oder ungesättigter, verzweigter und/oder unverzweigter Alkohole einer Kettenlänge von 8 bis 24, insbesondere 12-18 C-Atomen, Diglycerinether gesättigter und/oder ungesättigter, verzweigter und/oder unverzweigter Alkohole einer Kettenlänge von 8 bis 24, insbesondere 12-18 C-Atomen, Propylenglycolester gesättigter und/oder ungesättigter, verzweigter und/oder unverzweigter Alkancarbonsäuren einer Kettenlänge von 8 bis 24,

25

30

insbesondere 12-18 C-Atomen sowie Sorbitanester gesättigter und/oder ungesättigter, verzweigter und/oder unverzweigter Alkancarbonsäuren einer Kettenlänge von 8 bis 24, insbesondere 12-18 C-Atomen.

5 Insbesondere vorteilhafte W/O-Emulgatoren sind Glycerylmonostearat, Glycerylmonoisostearat, Glycerylmonomyristat, Glycerylmonooleat, Diglycerylmonostearat, Diglycerylmonoisostearat, Propylenglycolmonostearat, Propylenglycolmonoisostearat, Propylenglycolmonocaprylat, Propylenglycolmonolaurat, Sorbitanmonoisostearat, Sorbitanmonolaurat, 10 Sorbitanmonocaprylat, Sorbitanmonooleat, Saccharosedistearat, Cetylalkohol, Stearylalkohol, Arachidylalkohol, Behenylalkohol, Isobehenylalkohol, Selachylalkohol, Chimylalkohol, Polyethylenglycol(2)stearylether (Steareth-2), Glycerylmonolaurat, Glycerylmonocaprinat, Glycerylmonocaprylat oder PEG-30-dipolyhydroxystearat.

15 Die beschriebenen Mittel oder Zubereitungen eignen sich besonders zum Schutz menschlicher Haut gegen UV-Strahlung, Alterungsprozesse sowie vor oxidativem Stress, d.h. gegen Schädigungen durch Radikale. Dabei liegen sie in verschiedenen, für diese Anwendung üblicherweise 20 verwendeten Darreichungsformen vor. So kann die Zubereitung insbesondere als Lotion oder Emulsion, wie als Creme oder Milch (O/W, W/O, O/W/O, W/O/W), in Form ölig-alkoholischer, ölig-wässriger oder wässrig-alkoholischer Gele bzw. Lösungen, als feste Stifte vorliegen oder als Aerosol konfektioniert sein.

25 Die Zubereitung kann kosmetische Adjuvantien enthalten, welche in dieser Art von Zubereitungen üblicherweise verwendet werden, wie z.B. Verdickungsmittel, weichmachende Mittel, Befeuchtungsmittel, grenzflächenaktive Mittel, Emulgatoren, Konservierungsmittel, Mittel gegen 30 Schaumbildung, Parfums, Wachse, Lanolin, Treibmittel, Farbstoffe und/oder Pigmente, welche das Mittel selbst oder die Haut färben, und andere in der Kosmetik gewöhnlich verwendete Ingredienzien.

Als Farbstoffe werden bevorzugt zugelassene Farbstoffe verwendet, die in der Kosmetikverordnung, Anlage 3 als Positivliste aufgeführt sind.

5 Als Konservierungsstoffe werden bevorzugt zugelassene Konservierungsstoffe verwendet, die in der Kosmetikverordnung, Anlage 6 als Positivliste aufgeführt sind oder auch antimikrobiellen Pigmente, wie beispielsweise in WO 2004/0092283 oder WO 2004/091567 beschrieben.

10 Geeignete Konservierungsstoffe sind daher auch Alkylester der p-Hydroxybenzoesäure, Hydantoinderivate, Propionat-Salze oder eine Vielzahl von Ammoniumverbindungen.

15 Ganz besonders bevorzugte Konservierungsstoffe sind Methylparaben, Propylparaben, Imidazolidinyl-Harnstoff, Natrium-dehydroxyacetat oder Benzylalkohol. Konservierungsmittel werden in Mengen zwischen 0.5 bis 2 Gew.-% eingesetzt.

20 Emollients oder Weichmacher werden oft in kosmetische Zubereitungen eingearbeitet. Sie werden bevorzugt in 0.5 bis 50 Gew.-%, bevorzugt zwischen 5 und 30 Gew.-% bezogen auf die Gesamtzusammensetzung eingesetzt. Generell können Weichmacher in Klassen eingeordnet werden, wie beispielsweise die Kategorie der Ester, Fettsäuren oder Fettalkohole, Polyole, Kohlenwasserstoffe und Öle enthaltend mindestens eine
25 Amidstruktur-Einheit.

Repräsentative Öle enthaltend mindestens eine Amidstruktur-Einheit zusammen mit ihrer Synthese sind insbesondere in EP 1044676 und EP 0928608 beschrieben. Eine besonders bevorzugt angegebene Verbindung
30 ist Isopropyl-N-lauroylsarcosinat, welches unter der Produktbezeichnung Eldew SL-205 von Ajinomoto kommerziell erhältlich ist.

Unter den Estern können Mono- oder Diester ausgewählt werden. Beispiele sind diesbezüglich Dibutyl-adipat, Diethyl-sebacat, Disopropyl-dimerat oder Dioctyl-succinat. Verzweigte Fettsäureester sind beispielsweise 2-Ethylhexyl-myristat, Isopropyl-stearat oder Isostearyl-palmitat. Tribasische Ester sind beispielsweise Trisopropyl-trilinoleat oder Trilauryl-citrat. Geradkettige Fettsäureester sind beispielsweise Lauryl-palmitat, Myristyl-lactat, Oleyl-eurcat oder Stearyl-oleat. Bevorzugte Ester sind Coco-Caprylate/Caprates (= INCI-Bezeichnung, es sind Ester aus Kokosfettalkoholen mit gesättigten mittelkettigen Fettsäuren), Propylenglycol-myristyl-ether-acetat, Diisopropyl-adipat oder Cetyl-octanoat.

Geeignete Fettalkohole und -säuren sind Verbindungen, die 10 bis 20 C-Atome haben. Besonders bevorzugte Verbindungen sind Cetyl-, Myristyl-, Palmitin- oder Stearinalkohol oder -säure.

Als Polyole eignen sich lineare oder verzweigt-kettige Alkylpolyhydroxyverbindungen, beispielsweise Propylenglycol, Sorbitol oder Glycerin. Einsetzbar sind jedoch auch polymere Polyole, beispielsweise Polypropylenglycol oder Polyethylenglycol. Butylen- und Propylenglycol sind auch besonders geeignete Verbindungen zur Verstärkung des Eindringungsvermögens.

Beispielhafte Kohlenwasserstoffe als Weichmacher sind Verbindungen, die generell 12 bis 30 C-Atome haben. Spezielle Beispiele sind Arylalkylbenzoate, Alkylbenzoate, Mineralöle, Vaseline, Squalene oder Isoparaffine.

Weitere Emollients oder Hydrophobiermittel sind bevorzugt C₁₂ bis C₁₅-Alkylbenzoate, Dioctyladipat, Octylstearat, Octyldodecanol, Hexyllaurat, Octyldodecyl-neopentanoat, Cyclomethicone, Dicapryl-ether, Dimethicone, Phenyl-trimethicone, Isopropyl-myristat, Caprylic/Capric-glyceride, Propylenglycol-dicaprylat/dicaprat oder Decyl-oleat.

Eine weitere Kategorie funktioneller Inhaltsstoffe von kosmetischen Zubereitungen sind Verdickungsmittel. Verdickungsmittel werden in der Regel in Mengen zwischen 0.1 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 0.5 bis 10 Gew.-% bezogen auf die Gesamtmenge eingesetzt. Beispielfür diese Verbindungen sind vernetzte Polyacrylat-Materialien, kommerziell erhältlich unter der Marke Carbopol von B. F. Goodrich Company. Verwendet werden können auch Verdickungsmittel, wie Xanthan-Gum, Carrageenan-Gum, Gelatin-Gum, Karayagummi, Pectin-Gum oder Johannisbrotkernmehl.

Unter gewissen Umständen ist es möglich, dass eine Verbindung sowohl ein Verdickungsmittel als auch ein Weichmacher sein kann. Beispiele hierfür sind Silicon-Gums (kinematische Viskosität > 10 Centistokes), Ester wie beispielsweise Glycerolstearat oder Cellulosederivate, beispielsweise Hydroxypropylcellulose.

Man kann als Dispersions- bzw. Solubilisierungsmittel ein Öl, Wachs oder sonstigen Fettkörper, einen niedrigen Monoalkohol oder ein niedriges Polyol oder Mischungen davon verwenden. Zu den besonders bevorzugten Monoalkoholen oder Polyolen zählen Ethanol, i-Propanol, Propylenglykol, Glycerin und Sorbit.

Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung ist eine Emulsion, welche als Schutzcreme oder -milch vorliegt und beispielsweise Fettalkohole, Fettsäuren, Fettsäureester, insbesondere Triglyceride von Fettsäuren, Lanolin, natürliche und synthetische Öle oder Wachse und Emulgatoren in Anwesenheit von Wasser enthält.

Weitere bevorzugte Ausführungsformen stellen ölige Lotionen auf Basis von natürlichen oder synthetischen Ölen und Wachsen, Lanolin, Fettsäureestern, insbesondere Triglyceriden von Fettsäuren, oder ölig-

alkoholische Lotionen auf Basis eines Niedrigalkohols, wie Ethanol, oder eines Glycerols, wie Propylenglykol, und/oder eines Polyols, wie Glycerin, und Ölen, Wachsen und Fettsäureestern, wie Triglyceriden von Fettsäuren, dar.

5

Die erfindungsgemäße Zubereitung kann auch als alkoholisches Gel vorliegen, welches einen oder mehrere Niedrigalkohole oder -polyole, wie Ethanol, Propylenglykol oder Glycerin, und ein Verdickungsmittel, wie Kieselerde umfaßt. Die ölig-alkoholischen Gele enthalten außerdem natürliches oder synthetisches Öl oder Wachs.

10

Die festen Stifte bestehen aus natürlichen oder synthetischen Wachsen und Ölen, Fettalkoholen, Fettsäuren, Fettsäureestern, Lanolin und anderen Fettkörpern.

15

Ist eine Zubereitung als Aerosol konfektioniert, verwendet man in der Regel die üblichen Treibmittel, wie Alkane, Fluoralkane und Chlorfluoralkane.

20

Weitere Gegenstände der vorliegenden Erfindung sind ein Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass eine oder mehrere Verbindungen der Formel I oder Ia mit Resten wie oben beschrieben oder mindestens ein Gemisch, wie zuvor beschrieben mit einem für topische Anwendungen geeigneten Träger, beispielsweise einem kosmetisch, pharmazeutisch oder dermatologisch geeigneten Träger, vermischt wird.

25

Gleiches gilt für die Herstellung eines Nahrungsergänzungsmittels, dadurch gekennzeichnet, dass eine oder mehrere Verbindungen der Formel I oder Ia mit Resten wie oben beschrieben oder mindestens ein Gemisch, wie zuvor beschrieben, mit einem für Nahrungsmittel geeigneten Träger vermischt wird.

30

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können dabei mit Hilfe von Techniken hergestellt werden, die dem Fachmann wohl bekannt sind.

5 Das Vermischen kann ein Lösen, Emulgieren oder Dispergieren der mindestens einen Verbindung gemäß Formel I oder Ia oder des Gemisches, wie zuvor beschrieben, in dem Träger zur Folge haben.

10 Ebenso positiv sind die Eigenschaften von Verbindungen mit der Formel I oder Ia oder des Gemisches, wie zuvor beschrieben, zu werten für eine Verwendung in Nahrungsmitteln oder als Nahrungsergänzungsmittel oder als „functional food“. Die weiteren zu Nahrungsmitteln ausgeführten Erläuterungen gelten sinngemäß auch für Nahrungsergänzungsmittel und für „functional food“.

15 Die Nahrungsmittel umfassen alle Materialien, die für den Verzehr durch Tiere oder für den Verzehr durch Menschen geeignet sind, beispielsweise Vitamine und Provitamine davon, Fette, Mineralien oder Aminosäuren“. Die Nahrungsmittel können fest sein aber auch flüssig, also als Getränk vorliegen.

20 Weitere Gegenstände der vorliegenden Erfindung sind dementsprechend die Verwendung mindestens einer Verbindung der Formel I oder Ia oder des Gemisches enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel Ia-1 und mindestens eine Verbindung der Formel Ia-2 als Nahrungsmittelzusatz für die human- oder Tierernährung sowie Zubereitungen, die
25 Nahrungsmittel oder Nahrungsergänzungsmittel sind und entsprechende Träger enthalten.

Nahrungsmittel im Sinne der Erfindung sind beispielsweise auch Nahrungsmittel, die aus einer einzigen natürlichen Quelle stammen, wie
30 z.B. Zucker, ungesüßter Saft, Nektar oder Püree von einer einzigen Pflanzenspezies, wie z.B. ungesüßter Apfelsaft (z.B. auch eine Mischung verschiedener Sorten Apfelsaft), Grapefruitsaft, Orangensaft, Apfelkompott,

Aprikosennektar, Tomatensaft, Tomatensoße, Tomatenpüree usw. Weitere Beispiele für Nahrungsmittel, die nach der vorliegenden Erfindung mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel I angereichert werden können, sind Korn oder Getreide einer einzigen Pflanzenspezies und Materialien, die aus derartigen Pflanzenspezies hergestellt werden, wie z.B. Getreidesirup, Roggenmehl, Weizenmehl oder Haferkleie. Auch Mischungen von derartigen Nahrungsmitteln sind geeignet, beispielsweise Multivitaminpräparate, Mineralstoffmischungen oder gezuckerter Saft. Als weitere Beispiele für Nahrungsmittel seien Nahrungsmittelzubereitungen, beispielsweise zubereitete Cerealien, Gebäck, Mischgetränke, speziell für Kinder zubereitete Nahrungsmittel, wie Joghurt, Diät-Nahrungsmittel, kalorienarme Nahrungsmittel oder Tierfutter, genannt.

Die Nahrungsmittel umfassen somit alle genießbaren Kombinationen von Kohlenhydraten, Lipiden, Proteinen, anorganischen Elementen, Spurenelementen, Vitaminen, Wasser oder aktiven Metaboliten von Pflanzen und Tieren.

Die Nahrungsmittel werden vorzugsweise oral angewendet, z.B. in Form von Speisen, Pillen, Tabletten, Kapseln, Pulver, Sirup, Lösungen oder Suspensionen.

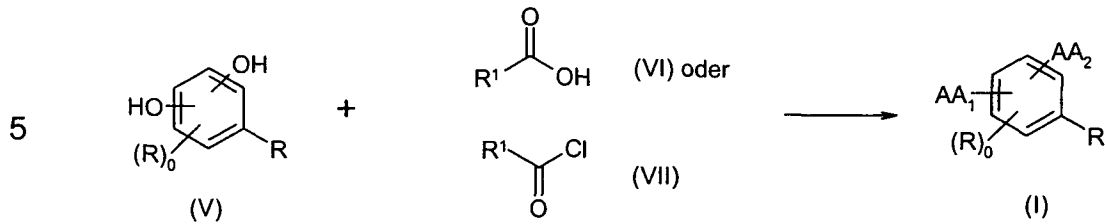
Die erfindungsgemäßen Nahrungsmittel können mit Hilfe von Techniken hergestellt werden, die dem Fachmann wohl bekannt sind.

Durch ihre Wirkung eignen sich Verbindungen der Formel I auch als Arzneimittelinhaltsstoff.

Im folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen näher erläutert. Die Erfindung ist im gesamten beanspruchten Bereich ausführbar und nicht auf die hier genannten Beispiele beschränkt.

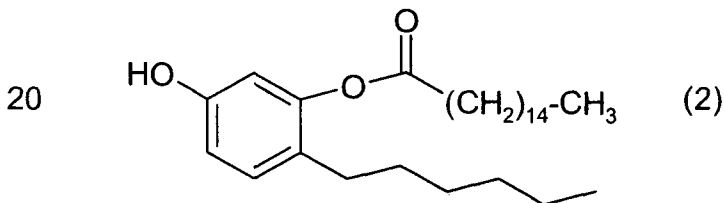
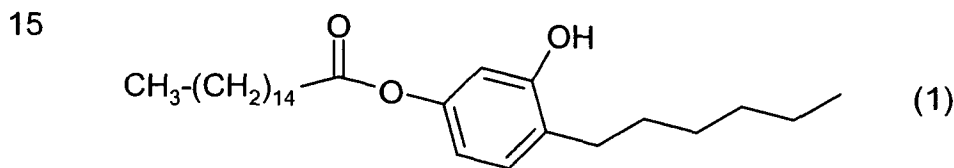
Beispiele:

Die Verbindung der Formel I oder Ia werden gemäß Schema 1 hergestellt:



10 Schema 1

Beispiel 1: Synthese von Hexadecansäure-(4-hexyl-3-hydroxy-phenyl)ester (1) und Hexadecansäure-(2-hexyl-5-hydroxy-phenyl)ester (2)



Zu einer Lösung von 4-Hexyl-resorcinol (5.2 mmol) in 50 ml
 25 Methylenchlorid werden 12.3 mmol Triethylamine zugegeben. Danach
 werden 5.3 mmol Palmitinsäurechlorid zugegeben und die Lösung wird für
 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird auf Wasser
 gegeben und die wässrige Phase mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert
 und schließlich vom Lösungsmittel befreit. Man erhält eine Mischung der
 30 beiden Verbindungen in einem Verhältnis von ~1:1 [(1):(2)]. Durch
 Säulenchromatographie und oder Umkristallisation kann man auch das
 Gemisch in die Einzelkomponenten auftrennen.

Hexadecansäure-(4-hexyl-3-hydroxy-phenyl)ester (1)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.40 (s, 1H), 7.03 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J= 2.3 Hz, 1H), 6.45 (dd, J= 8.2, 2.3 Hz, 1H), 2.51 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.37-1.20 (m, 32H), 0.84 (m, 6H).

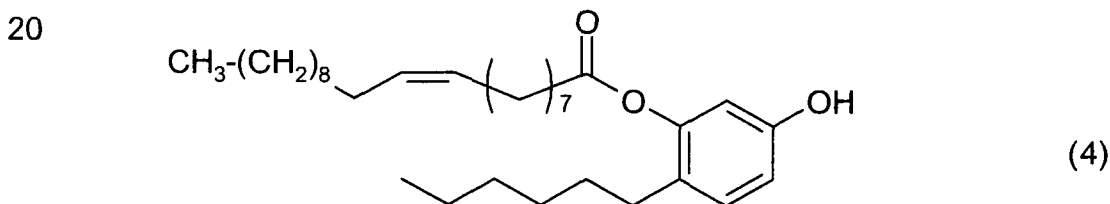
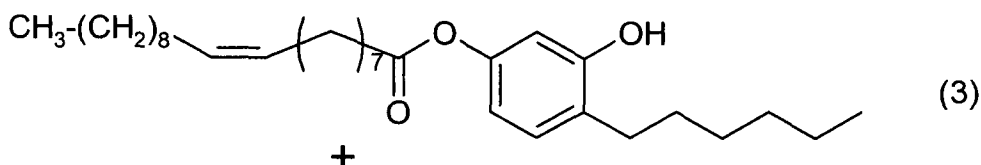
5 MS (EI): 432.4 (M⁺)

Hexadecansäure-(2-hexyl-5-hydroxy-phenyl)ester (2)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.39 (s, 1H), 7.03 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 6.59 (dd, J= 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.40 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 2.54 (t, J= 7.3 Hz, 2H), 2.31 (t, J= 7.2 Hz, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.48-1.22 (m, 32H), 0.84 (m, 6H).

10 MS (EI): 432.4 (M⁺).

Beispiel 2: **Synthese von (Z)-Octadec-9-ensäure-(4-hexyl-3-hydroxy-phenyl)ester (3) und (Z)-Octadec-9-ensäure-(2-hexyl-5-hydroxy-phenyl)ester (4)**



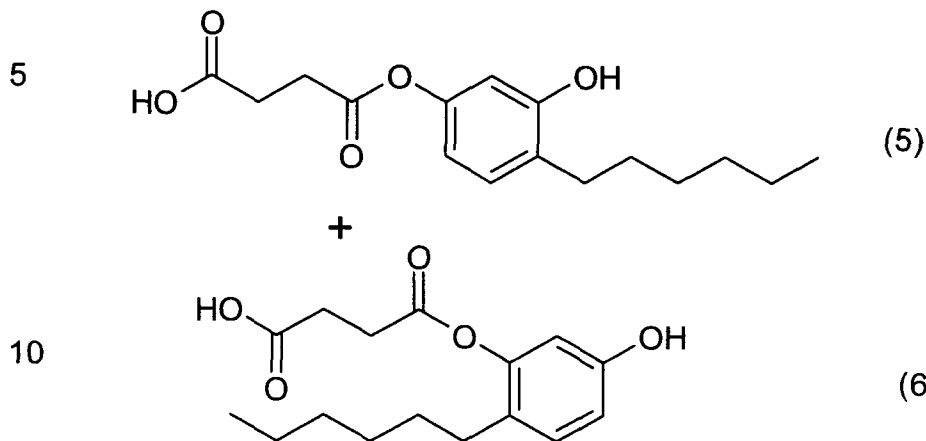
25 Analog zu Beispiel 1 und Reaktionsschema 1 wird 4-Hexyl-resorcinol mit Ölsäurechlorid umgesetzt.

(Z)-Octadec-9-ensäure-(4-hexyl-3-hydroxy-phenyl)ester (3)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.44 (s, 1H), 7.00 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 6.49 (d, J= 2.3 Hz, 1H), 6.41 (dd, J= 8.2, 2.3 Hz, 1H), 5.30 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.02 (m, 4H), 1.49 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.37-1.21 (m, 28H), 0.84 (m, 6H).

30 MS (EI): 458.3 (M⁺).

Beispiel 3: **Synthese von Succinsäure-(4-hexyl-3-hydroxy-phenyl)ester (5) und Succinsäure-(2-hexyl-5-hydroxy-phenyl)ester (6)**



Analog zu Beispiel 1 und Reaktionsschema 1 wird 4-Hexyl-resorcinol mit Succinylanhydrid umgesetzt.

MS (EI): 294.1 (M+).

15

Beispiel A:

Tyrosinase Assay

20

Die Wirkung der Verbindungen I oder Ia als Hautaufheller wird geprüft durch Ihre Fähigkeit das Enzym Tyrosinase zu hemmen und damit die Melanin-Synthese zu unterbinden.

Die hemmende Wirkung der Verbindungen der Formel I oder Ia gegenüber Tyrosinase wurde unter Verwendung von Tyrosinase aus Pilzen und L-DOPA als Substrat bewertet.

25

Die Verbindungen (1) und (2), wie erhalten in Beispiel 1, die Verbindungen (3) und (4) wie erhalten in Beispiel 2 und L-Dopa werden für 10 Minuten bei 25°C in Phosphatpuffer (pH 6.8) pre-inkubiert und anschließend wird Tyrosinase aus Pilzen (16U) (Fluka) zugegeben. Die optische Dichte der Proben wird bei 470 nm gegen eine Negativkontrolle (ohne Wirkstoff)

30

gemessen. Kojisäure und 4-Hexyl-resorcinol werden als Tyrosinase-Referenz, d.h. positive Kontrolle, mit getestet.

5 Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle aufgeführt, ausgedrückt in dem IC_{50} -Wert (der Konzentration der Testverbindung, bei der 50% der Tyrosinaseaktivität inhibiert ist).

Tabelle: Testergebnisse des Tyrosinase Assays

| Substanz | IC_{50} (μM) |
|--------------------|-----------------------|
| (1) | 22 |
| (2) | 37 |
| (3) | 244 |
| Kojisäure | 12 |
| 4-Hexyl-resorcinol | 0.5 |

Beispiel B:

Depigmentierungsaktivität auf der Haut

20 Die Depigmentierungsaktivität von Verbindungen des Typs I oder Ia werden in vitro durch Anwendung eines „Reconstituted Human Tanned Epidermis Modell“ (SkinEthic Laboratories) überprüft.

25 Die gebräunten Epidermalgewebe (11 Tage alte, Größe 0.5 cm²) werden während 4 Tagen täglich mit 5 μL einer Phosphatpuffer-Lösung der zu untersuchenden Verbindung der Formel I oder Ia oder einer Mischung behandelt.

30 Parallel dazu wird eine Negativ-Kontrolle (Epidermalgewebe dosiert nur mit reinem Phosphatpuffer) und eine Positiv-Kontrolle zum Vergleich erstellt. Alle Hautkulturen werden bei 37°C für 6 Tage inkubiert.

Nach den Behandlungen werden alle Epidermalgewebe durch visuelle Begutachtung bezüglich der Zellmorphologie und Zellentwicklungsfähigkeit untersucht. Zusätzlich wurde der Melaniningehalt quantitativ bestimmt.

5 Beispiel C:

Öl-Löslichkeit in kosmetischen Trägern bzw. kosmetischen Ölen:

| Kosmetisches Öl | Löslichkeit in Gew.-% von (1) | Löslichkeit in Gew.-% von (3) | 4-Hexyl-resorcinol |
|--------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------|
| Paraffinöl flüssig | >7.6 | | <1.0 |
| Mygliol 812 | >16.3 | | >14.9 |
| Cetiol OE | >22.8 | >50 | >15.4 |
| Cetiol AB | >21.4 | >50 | |
| Cosmacol ELI | >18.0 | | >16.0 |
| Cosmacol ESI | >16.4 | | >8.9 |

15 **Beispiel D: Zubereitungen**

Im folgenden werden beispielhaft Rezepturen für kosmetische Zubereitungen angegeben, die Verbindungen nach Beispielen 1 bis 3 enthalten. Im übrigen sind die INCI-Bezeichnungen der handelsüblichen Verbindungen angegeben.

25 UV-Pearl , OMC steht für die Zubereitung mit der INCI-Bezeichnung: Water (for EU: Aqua), Ethylhexyl Methoxycinnamate, Silica, PVP, Chlorphenesin, BHT; diese Zubereitung ist im Handel unter der Bezeichnung Eusolex®UV Pearl™OMC von der Merck KGaA, Darmstadt erhältlich.

Die anderen in den Tabellen angegebenen UV-Pearl sind jeweils analog zusammengesetzt, wobei OMC gegen die angegebenen UV-Filter ausgetauscht wurde.

Tabelle 1 (Fortsetzung)

| | 1-11 | 1-12 | 1-13 | 1-14 | 1-15 | 1-16 | 1-17 | 1-18 | |
|----|--|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | Titanium dioxide | 3 | | 2 | | 3 | | 2 | 5 |
| | Benzylidene malonate polysiloxane | | 1 | 0,5 | | | | | |
| 5 | Methylene Bis-Benztriazolyl Tetramethylbutylphenol | 1 | 1 | 0,5 | | | | | |
| | (5)+(6) [1:1-Gemisch] | 0,1 | 0,2 | 0,3 | 0,5 | 0,7 | 0,2 | 0,4 | 0,2 |
| | Polyglyceryl-3-Dimerate | 3 | 3 | 3 | 3 | | | | |
| | Cera Alba | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| | Hydrogenated Castor Oil | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | | | | |
| | Paraffinum Liquidum | 7 | 7 | 7 | 7 | | | | |
| | Caprylic/Capric Triglyceride | 7 | 7 | 7 | 7 | | | | |
| 10 | Hexyl Laurate | 4 | 4 | 4 | 4 | | | | |
| | PVP/Eicosene Copolymer | 2 | 2 | 2 | 2 | | | | |
| | Propylene Glycol | 4 | 4 | 4 | 4 | | | | |
| | Magnesium Sulfate | 0,6 | 0,6 | 0,6 | 0,6 | | | | |
| | Tocopherol | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | | | | |
| | Tocopheryl Acetate | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | Cyclomethicone | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | | | | |
| 15 | Propylparabene | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,05 |
| | Methylparabene | 0,15 | 0,15 | 0,15 | 0,15 | 0,15 | 0,15 | 0,15 | 0,15 |
| | Dicocoyl Pentyerythrityl Citrate (and) Sorbitan Sesquioleate (and) Cera Alba (and) Aluminium Stearate | | | | | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | PEG-7 Hydrogenated Castor Oil | | | | | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | Zinc Stearate | | | | | 2 | 2 | 2 | 2 |
| 20 | Oleyl Erucate | | | | | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Decyl Oleate | | | | | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Dimethicone | | | | | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | Tromethamine | | | | | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | Glycerin | | | | | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | Allantoin | | | | | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 |
| | Water | ad 100 | ad 100 | ad 100 | ad 100 | ad 100 | ad 100 | ad 100 | ad 100 |

25

30

Tabelle 2: O/W-Emulsionen, Zahlen in Gew.-%

| | 2-1 | 2-2 | 2-3 | 2-4 | 2-5 | 2-6 | 2-7 | 2-8 | 2-9 | 2-10 |
|---|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Titanium dioxide | | 2 | 5 | | | | | | | 3 |
| Methylene Bis-Benzotriazolyl Tetramethylbutylphenol | | | | | | 1 | 2 | 1 | | |
| (1)+(2) [1:1-Gemisch] | 0,1 | 0,2 | | 0,2 | 0,2 | 0,25 | | 0,3 | 0,2 | 0,1 |
| (3)+(4) [1:1-Gemisch] | 0,2 | 0,1 | 0,3 | 0,2 | 0,1 | 0,25 | 0,2 | 0,2 | 0,1 | 0,2 |
| (5)+(6) [1:1-Gemisch] | 0,1 | 0,1 | 0,1 | | 0,3 | | 0,1 | | 0,2 | 0,3 |
| 4-Methylbenzyliden Camphor | 2 | | 3 | | 4 | | 3 | | 2 | |
| BMDBM | 1 | 3 | | 3 | 3 | | 3 | 3 | 3 | |
| Stearyl Alcohol (and) Steareth-7 (and) Steareth-10 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| Glyceryl Stearate (and) Ceteth-20 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| Glyceryl Stearate | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| Microwax | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Cetearyl Octanoate | 11,5 | 11,5 | 11,5 | 11,5 | 11,5 | 11,5 | 11,5 | 11,5 | 11,5 | 11,5 |
| Caprylic/Capric Triglyceride | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| Oleyl Oleate | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| Propylene Glycol | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| Glyceryl Stearate SE | | | | | | | | | | |
| Stearic Acid | | | | | | | | | | |
| Persea Gratissima | | | | | | | | | | |
| Propylparabene | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,05 |
| Methylparabene | 0,15 | 0,15 | 0,15 | 0,15 | 0,15 | 0,15 | 0,15 | 0,15 | 0,15 | 0,15 |
| Tromethamine | | | 1,8 | | | | | | | |
| Glycerin | | | | | | | | | | |
| Water | ad 100 | ad 100 | ad 100 | ad 100 | ad 100 | ad 100 | ad 100 | ad 100 | ad 100 | ad 100 |

25

30

Fortsetzung Tabelle 2:

| | 2-11 | 2-12 | 2-13 | 2-14 | 2-15 | 2-16 | 2-17 | 2-18 |
|----|---|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | Titanium dioxide | 3 | | 2 | | | 2 | 5 |
| | Benzylidene malonate polysiloxane | | 1 | 0,5 | | | | |
| 5 | Methylene Bis-Benzotriazolyl Tetramethylbutylphenol | 1 | 1 | 0,5 | | | | |
| | (1)+(2) [1:1-Gemisch] | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | Zinc oxide | | | 2 | | | | |
| | UV-Pearl , OMC | 15 | 15 | 15 | 30 | 30 | 30 | 15 |
| | 4-Methylbenzyliden Camphor | | | | 3 | | | |
| 10 | BMDBM | | | | 1 | | | |
| | Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid | | | | | 4 | | |
| | Stearyl Alcohol (and) Steareth-7 (and) Steareth-10 | 3 | 3 | 3 | 3 | | | |
| | Glyceryl Stearate (and) Ceteth-20 | 3 | 3 | 3 | 3 | | | |
| 15 | Glyceryl Stearate | 3 | 3 | 3 | 3 | | | |
| | Microwax | 1 | 1 | 1 | 1 | | | |
| | Cetearyl Octanoate | 11,5 | 11,5 | 11,5 | 11,5 | | | |
| | Caprylic/Capric Triglyceride | 6 | 6 | 6 | 6 | 14 | 14 | 14 |
| | Oleyl Oleate | 6 | 6 | 6 | 6 | | | |
| | Propylene Glycol | 4 | 4 | 4 | 4 | | | |
| | Glyceryl Stearate SE | | | | | 6 | 6 | 6 |
| 20 | Stearic Acid | | | | | 2 | 2 | 2 |
| | Persea Gratissima | | | | | 8 | 8 | 8 |
| | Propylparabene | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,05 |
| | Methylparabene | 0,15 | 0,15 | 0,15 | 0,15 | 0,15 | 0,15 | 0,15 |
| | Tromethamine | | | | | 1,8 | | |
| | Glycerin | | | | | 3 | 3 | 3 |
| | Water | ad 100 | ad 100 | ad 100 | ad 100 | ad 100 | ad 100 | ad 100 |

25

30

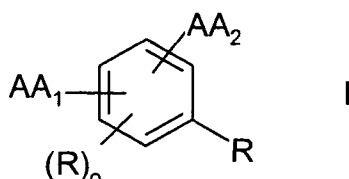
Tabelle 3: Gele, Zahlen in Gew.-%

| | 3-1 | 3-2 | 3-3 | 3-4 | 3-5 | 3-6 | 3-7 | 3-8 | 3-9 | 3-10 |
|----|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | | | | | | | | | | |
| | | 2 | 5 | | | | | | | 3 |
| | | | | 0,1 | 0,2 | | | | 0,1 | 0,1 |
| 5 | | 0,1 | 0,2 | 0,1 | | 0,1 | | 0,5 | 0,2 | |
| | | 0,2 | 0,1 | 0,3 | 0,5 | 0,1 | 0,2 | 0,3 | 0,2 | 0,5 |
| | | 0,1 | 0,25 | 0,4 | | 0,1 | | 0,4 | | 0,1 |
| | | | 1 | 1 | 2 | | | | 1 | 1 |
| | | 1 | | | | 1 | 2 | 1 | | |
| | | | | 2 | | | | 5 | 2 | |
| 10 | 30 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| | | | | | 2 | | | | | |
| | | 1 | | | | | | | | |
| | | | 4 | | | | | | | |
| 15 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 |
| | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| 20 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,05 |
| | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,05 |
| | 0,15 | 0,15 | 0,15 | 0,15 | 0,15 | 0,15 | 0,15 | 0,15 | 0,15 | 0,15 |
| 25 | | | 1,8 | | | | | | | |
| | ad 100 | ad 100 | ad 100 | ad 100 | ad 100 | ad 100 | ad 100 | ad 100 | ad 100 | ad 100 |

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5



wobei

10

AA₁ und AA₂ jeweils unabhängig voneinander OH oder einen Rest einer Monocarbonsäure (Fettsäure) oder einer Dicarbonsäure bedeutet,

R jeweils unabhängig voneinander, gegebenenfalls substituiert, eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 12 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3 bis 9 C-Atomen oder Cycloalkenyl mit 5 bis 9 C-Atomen bedeutet,

o 0, 1 oder 2 ist,

15

mit der Bedingung, dass AA₁ und AA₂ nicht gleichzeitig OH sind, sowie ihre Salze und Solvate.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Rest einer Fettsäure oder einer Dicarbonsäure der Teilformel OCOR¹ entspricht, wobei

20

R¹ eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 8 bis 30 C-Atomen, eine lineare oder verzweigte durch OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NR₂, substituiertes oder unsubstituiertes Guanidinium, (NR₃)⁺, COOH, COOR, CONH₂, CONHR, CONR₂, COR, Ar oder Het, substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 30 C-Atomen oder eine lineare oder verzweigte Alkenylgruppe mit 8 bis 30 C-Atomen bedeutet,

25

Ar unsubstituiertes oder durch R, OH oder OR mono-, di- oder trisubstituiertes Phenyl bedeutet,

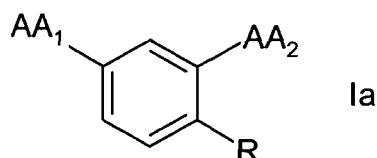
Het gesättigter oder ungesättigter mono- oder bicyclischer

30

heterocyclischer Rest mit 5 bis 13 Ringgliedern, wobei 1, 2 oder 3 N- und/oder 1 oder 2 S- oder O-Atome vorliegen können und der

heterocyclische Rest ein- oder mehrfach durch R, OH oder OR substituiert sein kann bedeutet.

- 5 3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindungen der Formel Ia



- 10 entsprechen, wobei AA₁, AA₂ und R eine in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

- 15 4. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass AA₁ der Teilformel OCOR¹ entspricht und AA₂ OH bedeutet oder AA₂ der Teilformel OCOR¹ entspricht und AA₁ OH bedeutet, wobei R¹ eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 15 bis 30 C-Atomen bedeutet.

- 20 5. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass AA₁ der Teilformel OCOR¹ entspricht und AA₂ OH bedeutet oder AA₂ der Teilformel OCOR¹ entspricht und AA₁ OH bedeutet, wobei R¹ eine lineare oder verzweigte Alkenylgruppe mit 15 bis 30 C-Atomen bedeutet.

- 25 6. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass AA₁ der Teilformel OCOR¹ entspricht und AA₂ OH bedeutet oder AA₂ der Teilformel OCOR¹ entspricht und AA₁ OH bedeutet, wobei R¹ eine durch COOH, COOR, CONH₂, CONHR, CONR₂ oder COR substituierte, lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 30 C-Atomen bedeutet.

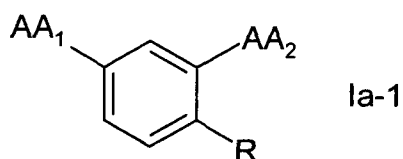
30

7. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6,

- Hexadecansäure-(4-hexyl-3-hydroxy-phenyl)ester,
 Hexadecansäure-(2-hexyl-5-hydroxy-phenyl)ester,
 (Z)-Octadec-9-ensäure-(4-hexyl-3-hydroxy-phenyl)ester,
 (Z)-Octadec-9-ensäure-(2-hexyl-5-hydroxy-phenyl)ester,
 5 Succinsäure-(4-hexyl-3-hydroxy-phenyl)ester,
 Succinsäure-(2-hexyl-5-hydroxy-phenyl)ester,
 sowie deren Salze und Solvate.

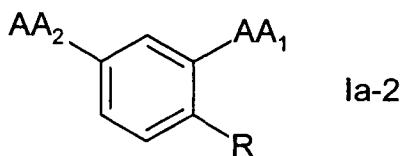
8. Gemisch enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel Ia-1

10



und mindestens eine Verbindung der Formel Ia-2

15

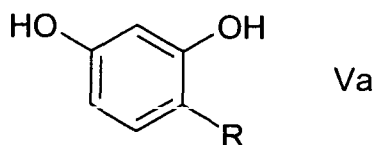


wobei die Substituenten AA₁, AA₂ und R gleich sind und eine Bedeutung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 haben.

20

9. Gemisch nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens eine Verbindung der Formel Va

25



enthalten ist, wobei die Substituenten AA₁, AA₂ und R gleich sind und eine Bedeutung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 haben.

10. Gemisch nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass
 30 entweder mindestens eine Verbindung der Formel Ia-1 oder mindestens eine Verbindung der Formel Ia-2 enthalten ist.

14. Zubereitung nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, dass ein oder mehrere Antioxidantien und/oder ein oder mehrere Vitamine enthalten sind.
- 5
15. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 12 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass ein oder mehrere UV-Filter enthalten sind.
- 10
16. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 12 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens eine weitere Verbindung mit hautaufhellender Aktivität enthalten ist.
- 15
17. Zubereitung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass die weitere Verbindung mit hautaufhellender Aktivität ausgewählt wird aus Hydrochinon, Kojisäure, Arbutin, Aloesin oder Rucinol.
- 20
18. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 12 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass eine oder mehrere Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 oder mindestens ein Gemisch nach einem der Ansprüche 8 bis 10 mit einem für topische Anwendungen geeigneten Träger vermischt wird.
- 25
19. Verwendung von mindestens einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 oder mindestens eines Gemisches nach einem oder mehreren der Ansprüche 8 bis 10 zur Aufhellung menschlicher Haut.
- 30
20. Verwendung von mindestens einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 oder mindestens eines

Gemisches nach einem oder mehreren der Ansprüche 8 bis 10 als Tyrosinase-Inhibitor.

21. Verwendung von mindestens einer Verbindung der Formel I nach
5 einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 oder mindestens eines
Gemisches nach einem oder mehreren der Ansprüche 8 bis 10 oder
einer Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 12 bis 17
zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Pigmentstörungen wie
Hyperpigmentierung, Sommersprossen, Altersflecken, Sonnenflecken
10 sowie umweltbedingter Hautalterung.

15

20

25

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/005832

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. C07C69/22 C07C69/58 C07C69/67 A61Q19/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 C07C A61Q

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
 EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|----------------------------|
| X | WO 2004/052827 A1 (UNILEVER PLC [GB]; UNILEVER NV [NL]; LEVER HINDUSTAN LTD [IN]; HARICHI) 24 June 2004 (2004-06-24) cited in the application example 2 | 1, 3, 11 |
| X | US 2003/185773 A1 (LOVE ARTHUR RAY [US] ET AL) 2 October 2003 (2003-10-02) the whole document | 1-5, 8-10, 12-19, 21 |
| X | US 2004/109832 A1 (HARICHIAN BIJAN [US] ET AL) 10 June 2004 (2004-06-10) the whole document | 1-5, 8-10, 12-19, 21 |
| | ----- -/-- | |

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

- * Special categories of cited documents :
- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 - *E* earlier document but published on or after the international filing date
 - *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 - *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 - *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
 - *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 - *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 - *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
 - *&* document member of the same patent family

| | |
|--|--|
| Date of the actual completion of the international search 8 Dezember 2008 | Date of mailing of the international search report 16/01/2009 |
|--|--|

| | |
|--|---|
| Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016 | Authorized officer Breimaier, Waltraud |
|--|---|

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/005832

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|-----------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | WO 2006/097224 A1 (UNILEVER PLC [GB]; UNILEVER NV [NL]; LEVER HINDUSTAN LTD [IN]; HARICHI) 21 September 2006 (2006-09-21) page 5, line 14 - line 22; compound I ----- | 1-21 |
| X | VIRINDER S PARMAR ET AL: "Hydrolytic Reactions on Polyphenolic Perpropanoates by Porcine Pancreatic Lipase Immobilized in Microemulsion-based Gels" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 6, no. 19, 1996, pages 2269-2274, XP002506992 page 2270; compounds 5-7, 16-18 ----- | 1,3 |
| X | VARMAN S JORAPUR ET AL: "Hashish: synthesis and central nervous system activity of some novel analogs of cannabidiol and oxepin derivatives of delta.9-tetrahydrocannabinol" J. MED. CHEM., vol. 28, no. 6, 1985, pages 783-787, XP002506993 Schema I ----- | 1 |
| X | DE 925 471 C (STRONG COBB AND COMPANY) 21 March 1955 (1955-03-21) the whole document ----- | 1,3 |
| X | US 2 752 388 A (SYLVESTER DERESKA JOSEPH) 26 June 1956 (1956-06-26) the whole document ----- | 1,3 |
| X | TSUTOMU INOUE ET AL: "Lewis Acis Catalyzed Reactions of o-[1-(Alkylthio)alkyl]phenols: The Generation and Reaction of o-Quinonemethides and Applications to Cannabinoid Synthesis" BULL. CHEM. SOC. JPN., vol. 63, 1990, pages 1647-1652, XP002506994 Schema 6, Verbindung 11b ----- | 1,3 |
| X | HOSHINO NAOMI ET AL: "Smectogenic Copper(II) Complexes of N-Salicylideneaniline Derivatives. A Comparative Study of Homologous Series Carrying Alkoxy and/or Alkanoyloxy Substituents" INORG. CHEM., vol. 37, no. 5, 1998, pages 882-889, XP002507056 ISSN: 0020-1669 the whole document ----- | 1,3 |
| | ----- -/-- | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/005832

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X | DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; TROFIMOV, V. A. ET AL: "Synthesis of bis(3-hydroxy-4-acylphenyl) 5,5'-thiodivalerates" XP002507057 retrieved from STN Database accession no. 1975:124957 abstract & ZHURNAL PRIKLADNOI KHIMII (SANKT-PETERBURG, RUSSIAN FEDERATION) , 48(1), 149-52 CODEN: ZPKHAB; ISSN: 0044-4618, 1975, | 1,3 |
| X | ----- GB 729 826 A (STRONG COBB AND COMPANY INC) 11 May 1955 (1955-05-11) the whole document. | 1-3,8, 11,12 |
| P,X | ----- EP 1 886 561 A1 (SYNGENTA LTD [GB]) 13 February 2008 (2008-02-13) table 2; compound II ----- | 1,3 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

| |
|---|
| International application No PCT/EP2008/005832 |
|---|

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|--|--|
| WO 2004052827 A1 | 24-06-2004 | AU 2003279374 A1 | 30-06-2004 |
| US 2003185773 A1 | 02-10-2003 | NONE | |
| US 2004109832 A1 | 10-06-2004 | AU 2003293735 A1 BR 0315952 A CN 1720018 A WO 2004052329 A1 JP 2006510642 T KR 20050085425 A MX PA05006177 A ZA 200503921 A | 30-06-2004 13-09-2005 11-01-2006 24-06-2004 30-03-2006 29-08-2005 26-08-2005 30-08-2006 |
| WO 2006097224 A1 | 21-09-2006 | AT 410404 T AU 2006224816 A1 CA 2602093 A1 CN 101184722 A EP 1861353 A1 JP 2008533069 T KR 20070118123 A US 2008131382 A1 US 2006210498 A1 | 15-10-2008 21-09-2006 21-09-2006 21-05-2008 05-12-2007 21-08-2008 13-12-2007 05-06-2008 21-09-2006 |
| DE 925471 C | 21-03-1955 | NONE | |
| US 2752388 A | 26-06-1956 | NONE | |
| GB 729826 A | 11-05-1955 | NONE | |
| EP 1886561 A1 | 13-02-2008 | WO 2008009394 A2 | 24-01-2008 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/005832

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 INV. C07C69/22 C07C69/58 C07C69/67 A61Q19/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole),
 C07C A61Q

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal; WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|----------------------------|
| X | WO 2004/052827 A1 (UNILEVER PLC [GB]; UNILEVER NV [NL]; LEVER HINDUSTAN LTD [IN]; HARICHI) 24. Juni 2004 (2004-06-24) in der Anmeldung erwähnt Beispiel 2 | 1, 3, 11 |
| X | US 2003/185773 A1 (LOVE ARTHUR RAY [US] ET AL) 2. Oktober 2003 (2003-10-02) das ganze Dokument | 1-5, 8-10, 12-19, 21 |
| X | US 2004/109832 A1 (HARICHIAN BIJAN [US] ET AL) 10. Juni 2004 (2004-06-10) das ganze Dokument | 1-5, 8-10, 12-19, 21 |

-/--

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist | <ul style="list-style-type: none"> *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist |
|---|--|

| | |
|---|---|
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche | Absendedatum des internationalen Recherchenberichts |
| 8. Dezember 2008 | 16/01/2009 |

| | |
|--|--|
| Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016 | Bevollmächtigter Bediensteter Breimaier, Waltraud |
|--|--|

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/005832

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| X | WO 2006/097224 A1 (UNILEVER PLC [GB]; UNILEVER NV [NL]; LEVER HINDUSTAN LTD [IN]; HARICHI) 21. September 2006 (2006-09-21) Seite 5, Zeile 14 - Zeile 22; Verbindung I | 1-21 |
| X | VIRINDER S PARMAR ET AL: "Hydrolytic Reactions on Polyphenolic Perpropanoates by Porcine Pancreatic Lipase Immobilized in Microemulsion-based Gels" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, Bd. 6, Nr. 19, 1996, Seiten 2269-2274, XP002506992 Seite 2270; Verbindungen 5-7, 16-18 | 1,3 |
| X | VARMAN S JORAPUR ET AL: "Hashish: synthesis and central nervous system activity of some novel analogs of cannabidiol and oxepin derivatives of delta.9-tetrahydrocannabinol" J. MED. CHEM., Bd. 28, Nr. 6, 1985, Seiten 783-787, XP002506993 Schema I | 1 |
| X | DE 925 471 C (STRONG COBB AND COMPANY) 21. März 1955 (1955-03-21) das ganze Dokument | 1,3 |
| X | US 2 752 388 A (SYLVESTER DERESKA JOSEPH) 26. Juni 1956 (1956-06-26) das ganze Dokument | 1,3 |
| X | TSUTOMU INOUE ET AL: "Lewis Acis Catalyzed Reactions of o-[1-(Alkylthio)alkyl]phenols: The Generation and Reaction of o-Quinonemethides and Applications to Cannabinoid Synthesis" BULL. CHEM. SOC. JPN., Bd. 63, 1990, Seiten 1647-1652, XP002506994 Schema 6, Verbindung 11b | 1,3 |
| X | HOSHINO NAOMI ET AL: "Smectogenic Copper(II) Complexes of N-Salicylideneaniline Derivatives. A Comparative Study of Homologous Series Carrying Alkoxy and/or Alkanoyloxy Substituents" INORG. CHEM., Bd. 37, Nr. 5, 1998, Seiten 882-889, XP002507056 ISSN: 0020-1669 das ganze Dokument | 1,3 |

-/--

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/005832

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| X | DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; TROFIMOV, V. A. ET AL: "Synthesis of bis(3-hydroxy-4-acylphenyl) 5,5'-thiodivalerates" XP002507057 gefunden im STN Database accession no. 1975:124957 Zusammenfassung & ZHURNAL PRIKLADNOI KHIMII (SANKT-PETERBURG, RUSSIAN FEDERATION) , 48(1), 149-52 CODEN: ZPKHAB; ISSN: 0044-4618, 1975, | 1,3 |
| X | ----- GB 729 826 A (STRONG COBB AND COMPANY INC) 11. Mai 1955 (1955-05-11) das ganze Dokument | 1-3,8, 11,12 |
| P,X | ----- EP 1 886 561 A1 (SYNGENTA LTD [GB]) 13. Februar 2008 (2008-02-13) Tabelle 2; Verbindung II ----- | 1,3 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/005832

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 2004052827 A1 | 24-06-2004 | AU 2003279374 A1 | 30-06-2004 |
| US 2003185773 A1 | 02-10-2003 | KEINE | |
| US 2004109832 A1 | 10-06-2004 | AU 2003293735 A1 | 30-06-2004 |
| | | BR 0315952 A | 13-09-2005 |
| | | CN 1720018 A | 11-01-2006 |
| | | WO 2004052329 A1 | 24-06-2004 |
| | | JP 2006510642 T | 30-03-2006 |
| | | KR 20050085425 A | 29-08-2005 |
| | | MX PA05006177 A | 26-08-2005 |
| | | ZA 200503921 A | 30-08-2006 |
| WO 2006097224 A1 | 21-09-2006 | AT 410404 T | 15-10-2008 |
| | | AU 2006224816 A1 | 21-09-2006 |
| | | CA 2602093 A1 | 21-09-2006 |
| | | CN 101184722 A | 21-05-2008 |
| | | EP 1861353 A1 | 05-12-2007 |
| | | JP 2008533069 T | 21-08-2008 |
| | | KR 20070118123 A | 13-12-2007 |
| | | US 2008131382 A1 | 05-06-2008 |
| | | US 2006210498 A1 | 21-09-2006 |
| DE 925471 C | 21-03-1955 | KEINE | |
| US 2752388 A | 26-06-1956 | KEINE | |
| GB 729826 A | 11-05-1955 | KEINE | |
| EP 1886561 A1 | 13-02-2008 | WO 2008009394 A2 | 24-01-2008 |