

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



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

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ³ : A61K 7/48; C07D279/06</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 84/ 03041 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 16. August 1984 (16.08.84)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP84/00015 (22) Internationales Anmeldedatum: 19. Januar 1984 (19.01.84) (31) Prioritätsaktenzeichen: P 33 04 871.1 (32) Prioritätsdatum: 12. Februar 1983 (12.02.83) (33) Prioritätsland: DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): WELLA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Berliner Allee 65, D-6100 Darmstadt (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : HANEFELD, Wolfgang [DE/DE]; Ernst-Lemmer-Str. 63, D-3550 Marburg/Lahn (DE). RÖTHLISBERGER, Rudi [CH/CH]; Chemin des Cossettes 2, CH-1723 Marly (CH). NOSER, Friedrich [CH/CH]; La Halta, CH-1711 Bonnefontaine (CH). (74) Gemeinsamer Vertreter: WELLA AKTIENGESELLSCHAFT; Berliner Allee 65, D-6100 Darmstadt (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, DK, JP, US. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>

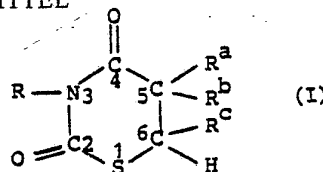
(54) Title: TETRAHYDRO-1,3-THIAZIN-2,4-DIONE, UTILIZATION THEREOF AND SKIN TREATING AGENTS CONTAINING SAID COMPOUND

(54) Bezeichnung: TETRAHYDRO-1,3-THIAZIN-2,4-DIONE, IHRE VERWENDUNG SOWIE DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE HAUTBEHANDLUNGSMITTEL

(57) Abstract

Skin treating agents based on carriers and additives physiologically compatible with a certain proportion of tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dione as skin thickening agents.

Said skin treating agents are applied to the skin once or twice per day during three or four weeks. Owing to the thickening of the epiderm, they contribute to reinforce the protection of the skin particularly against solar rays, cold and contact with all sorts of environmental nuisances. Furthermore, these skin treating agents are particularly appropriate for the prophylactic treatment against aging effect on skin. The present invention also relates as mentioned hereabove to new efficient derivatives of tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dione having the formula (I), wherein R is H, alkyl, aryl, arylalkyl, arylalkyl substituted in the aryl part or substituted aryl, R^a is H, aryl or substituted aryl, R^b is H, aryl or substituted aryl and R^c is H, alkyl or aryl, with the proviso that R^c, R^b and R^c are each H only when R is arylalkyl substituted in the aryl part and that R is H only when R^a and R^b are aryl and R^c is H.



(57) Zusammenfassung

Hautbehandlungsmittel auf der Basis physiologisch verträglicher Träger- und Zusatzstoffe mit einem Gehalt an bestimmten Tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dionderivaten als Wirkstoffe zur Verdickung der Epidermis. Die Hautbehandlungsmittel werden etwa 3 bis 4 Wochen lang 1 - 2 mal täglich auf die Haut aufgetragen. Sie bewirken durch die Verdickung der Epidermis eine Verstärkung des Hautschutzes, insbesondere gegen Sonnenstrahlen, Kälte und den Kontakt mit Umwelt- noxen jeder Art. Zudem sind die Hautbehandlungsmittel geeignet zur prophylaktischen Bekämpfung der sogenannten Altershaut. Gegenstand der Erfindung sind weiterhin in der oben genannten Weise wirksame neue Tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dionderivate der Formel (I) worin R die Bedeutung H, Alkyl, Aryl, Arylalkyl, im Arylteil substituiertes Arylalkyl oder substituiertes Aryl hat, R^a=H, Aryl oder substituiertes Aryl ist, R^b=H, Aryl oder substituiertes Aryl bedeutet und R^c=H, Alkyl oder Aryl darstellt, unter der Voraussetzung, dass R^a, R^b und R^c nur dann gleichzeitig H bedeuten, wenn R im Aryl- teil substituiertes Arylalkyl bedeutet und R nur dann H bedeutet, wenn R^a=R^b=Aryl und R^c=H darstellen.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	KR	Republik Korea
AU	Australien	LI	Liechtenstein
BE	Belgien	LK	Sri Lanka
BG	Bulgarien	LU	Luxemburg
BR	Brasilien	MC	Monaco
CF	Zentrale Afrikanische Republik	MG	Madagaskar
CG	Kongo	MR	Mauritanien
CH	Schweiz	MW	Malawi
CM	Kamerun	NL	Niederlande
DE	Deutschland, Bundesrepublik	NO	Norwegen
DK	Dänemark	RO	Rumänien
FI	Finnland	SD	Sudan
FR	Frankreich	SE	Schweden
GA	Gabun	SN	Senegal
GB	Vereinigtes Königreich	SU	Soviet Union
HU	Ungarn	TD	Tschad
JP	Japan	TG	Togo
KP	Demokratische Volksrepublik Korea	US	Vereinigte Staaten von Amerika

Tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dione, ihre Verwendung sowie diese Verbindungen enthaltende Hautbehandlungsmittel

Die Erfindung betrifft Tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dione sowie Hautbehandlungsmittel mit einem Gehalt an diesen Verbindungen.

5 Die Haut bildet die Grenzschicht zwischen dem Organismus und seiner Umwelt. Die wichtigste Aufgabe der Haut besteht deshalb darin, das Körperinnere gegen exogene Einflüsse zu schützen. Unsere Haut steht täglich mit körperfremden, zum Teil körper- und speziell hautfeindlichen, Stoffen in
10 Kontakt. Besonders häufiger Kontakt der ungeschützten Haut mit diesen Stoffen, der oft berufsbedingt ist (Friseure, Zahnärzte, Hausfrauen), führt früher oder später zu mehr oder weniger schweren Hautschäden. Zur Verhinderung oder zumindest zur Verminderung dieser Hautschäden wurde bisher
15 prinzipiell auf zwei Arten eingegriffen: Durch protektiven Hautschutz sowie durch konservierende Hautpflege.

Der protektive Hautschutz besteht darin, daß man die Haut vor dem Kontakt mit dem hautfremden Mittel behandelt, um
20 damit den direkten Kontakt zwischen der Hautoberfläche und den schädigenden Stoffen weitgehend auszuschließen. Die Präparate, die einen protektiven Hautschutz gewähren, üben ihre Wirkung chemisch-physikalisch aus, ohne in die Physiologie der Haut einzugreifen. Solche Präparate müssen insbesondere die folgenden Anforderungen erfüllen: Sie sollen
25

- 2 -

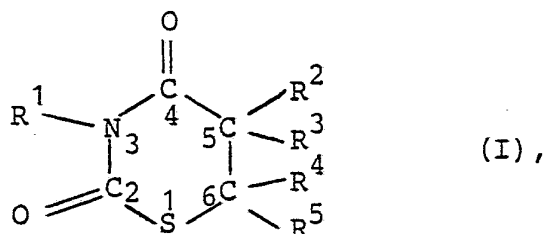
undurchlässig und unlöslich gegenüber den meisten exogenen Noxen sein; sie sollen eine gute Hautverträglichkeit aufweisen; sie sollen leicht aufzutragen und auch wieder von der Hautoberfläche zu entfernen sein; sie sollen die Griffigkeit der Hände und damit die Arbeitsfähigkeit nicht beeinträchtigen und sollen eine gewisse Erhaltungsdauer aufweisen. Der Nachteil von bekannten Präparaten dieser Art liegt eindeutig darin, daß sie nicht in der Lage sind, alle diese Ansprüche optimal zu erfüllen.

10

Bei der konservierenden Hautpflege geht es darum, die Haut beim Kontakt mit hautschädlichen Mitteln weniger anfällig zu machen. Die Hautschutzstoffe sind bereits in den Waschmitteln enthalten. Man unterscheidet ihrer Wirkung nach verschiedene Arten von Hautschutzmaßnahmen, und zwar solche, die durch Adsorption an der Hautoberfläche wirken, rückfettende Maßnahmen, azidifizierende Maßnahmen und entquellende Maßnahmen. Auch hier besteht der wesentliche Nachteil dieser Hautschutzmaßnahmen darin, daß sie nicht gegen alle Aggressionen der verschiedenen Umweltnoxen in gleicher Weise wirksam sind.

Demgegenüber erfüllen Hautbehandlungsmittel mit einem Gehalt an Tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dionen der allgemeinen Formel I

25



30

in der
 R^1 einen der Reste H, Alkyl, Hydroxyalkyl, Carboxyalkyl, Halogenalkyl, Cyanoalkyl, Alkoxyalkyl, Cycloalkyl, Alke-

35

- 3 -

5 nyl, Alkinyl, Arylalkyl, im Arylteil substituiertes Aryl-alkyl, Aryl, Alkyl-, Halogen-, Nitro-, Alkoxy-, Aryloxy-, Cyano-substituiertes Aryl, Pyridyl, Thiazolyl, Benzthiazolyl, Thienyl, Furyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Pyridazinyl, Thiadiazolyl, Pyrimidinyl und Thiazinyl darstellt,

10 R^2 und R^3 unabhängig voneinander H, Halogen, Alkyl, Cycloalkyl, Carboxyl, Arylalkyl, Aryl, substituiertes Aryl bedeuten,

15 R^4 einen der Reste H, Halogen, Alkyl, Halogenalkyl, Carboxyalkyl, Cycloalkyl, Arylalkyl, Aryl, substituiertes Aryl, 2-Furyl, substituiertes 2-Furyl ist und

20 R^5 die Bedeutung H, Halogen, Alkyl, Cycloalkyl, Arylalkyl, Aryl und substituiertes Aryl hat,

25 infolge ihrer neuartigen Wirksamkeit, alle Anforderungen, die an ein Hautschutzpräparat gestellt werden.

30 Gegenstand der hier beschriebenen Erfindung sind daher Hautbehandlungsmittel, enthaltend physiologisch verträgliche Träger- und Zusatzstoffe, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I.

35 Die erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel können in beliebigen, für Hautbehandlungsmittel geeigneten Zubereitungsformen, wie zum Beispiel als klare, gefärbte oder trübe Lösung, als Dispersion, Emulsion, in Form eines Schaumes oder aber als eine aus einem Aerosolbehälter mittels einer Pumpe oder durch ein Treibgas zu versprühende Zubereitung vorliegen. Bevorzugt liegen sie jedoch als Salbe, Creme oder Gel vor. Als Beispiele für erfindungsgemäß in Betracht kommende Zubereitungen seien insbesondere kosmetische Hautbehandlungsmittel, wie Tagescremes, Nachtcremes, Nährcremes,

Hautschutzcremes, Sonnenschutzcremes, Sonnenschutzsprays, Kälteschutzcremes, sowie weiterhin Lippenstifte, Hautmilch-Zubereitungen, Hautlotionen und Hautschutzgele, genannt.

5

Die Konzentration der Verbindungen der allgemeinen Formel I beträgt in den Hautbehandlungsmitteln insgesamt etwa 0,1 bis 5 Gew. %, vorzugsweise 0,5 bis 3 Gew. %. Hierbei können die Verbindungen der Formel I jeweils alleine oder im Gemisch miteinander in den Mitteln vorliegen.

10

Die Zusammensetzung der Hautbehandlungsmittel stellt eine Mischung der Verbindungen gemäß Formel I mit den für solche Zubereitungen üblichen physiologisch verträglichen Bestandteilen, wie Träger- und Zusatzstoffe, dar.

15

Übliche Träger- und Zusatzstoffe in Lösungen, Cremes, Emulsionen oder Gelen sind zum Beispiel Lösungsmittel wie Wasser, niedere aliphatische Alkohole, beispielsweise Ethanol, Propanol und Isopropanol, oder Glykole wie Glycerin und Propylenglykol, weiterhin Netzmittel oder Emulgatoren aus den Klassen der anionischen, kationischen, amphoteren oder nichtionogenen oberflächenaktiven Substanzen wie Fettalkoholsulfate, Alkylsulfonate, Alkylbenzolsulfonate, Alkyltrimethylammoniumsalze, Alkylbetaine, oxethylierte Fettalkohole, oxethylierte Nonylphenole, Fettsäurealkanolamide, oxethylierte Fettsäureester, ferner Verdicker wie höhere Fettalkohole, Fettsäureester, Stärke, Cellulosederivate, Vaseline, Stearin, Ceresin, Paraffinöl und Fettsäuren sowie außerdem Pflegestoffe wie Lanolin, Lanolinderivate, Cholesterin, Pantothensäure, Sorbit, Betain, Mandelöl, Avocadoöl, Bienenwachs und Walrat.

20

25

30

Weitere übliche Zusatzstoffe sind zum Beispiel kosmetische Harze, Farbstoffe, Parfümöle, Treibgase sowie Konser-

35



- 5 -

vierungsstoffe, wie z. B. p-Hydroxybenzoesäure, Sorbinsäure, Salicylsäure, Formaldehyd und Hexachlorophen.

Zur Salzbildung können die Mittel Basen, wie z. B. Triethanolamin, enthalten.

5

Die Herstellung der Hautbehandlungsmittel erfolgt in der für derartige Präparate üblichen Weise, indem die als Wirkstoff dienenden Verbindungen der Formel I mit den für die Hautbehandlungsmittel als Trägerstoff dienenden Bestandteilen vermischt werden und danach mit den weiteren Bestandteilen der Mittel zum fertigen Endprodukt konfektioniert werden. Die als Bestandteil der hier beschriebenen Hautbehandlungsmittel enthaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I bewirken nach wiederholter epicutaner Behandlung eine Verdickung der äußersten Hautschicht, nämlich der toten Hornschicht, welche ja in erster Linie für den natürlichen Hautschutz verantwortlich ist. Durch diese Verdickung der Hornschicht wird die Haut gegen den Kontakt mit Umweltnoxen jeder Art widerstandsfähiger und bildet auf diese Art und Weise den optimalen Hautschutz. Da der Hautschutz, der durch diese Verbindungen gewährleistet wird, darin besteht, daß der natürliche Hautschutz verstärkt wird, weisen die erfindungsgemäßen Hautschutzmittel, welche Verbindungen nach der Formel I enthalten, die Nachteile, welche mit konventionellen Hautschutzmitteln beobachtet werden, nicht auf. Die erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel können zeitlich unabhängig vom Kontakt mit dem hautfremden Noxe auf die Hautoberfläche aufgetragen werden. Sie werden deshalb niemals einen Arbeitsvorgang stören, da sie sich zu diesem Zeitpunkt nicht mehr auf der Hautoberfläche befinden. Der Hautschutz kann auch nicht entfernt werden (z. B. durch Waschen), da er ja durch den neuen Zustand der Haut (Verdickung) erreicht wird. Gleichzeitig bewirken die Verbindungen der allgemeinen Formel I eine Verstärkung des natürlichen Sonnenschutzes. Dieser zusätzliche

35

- 6 -

Sonnenschutz wird ebenfalls durch die Verdickung der Hornschicht, die nach der Behandlung mit dem erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel erzielt wird, erreicht. Eine Verdickung der Hornschicht bewirkt nämlich eine erhöhte Absorption der Licht- bzw. Sonnenstrahlen. Dieser neuartige prophylaktische Sonnenschutz (Prä-sun) weist gegenüber der mit den konventionellen Sonnenschutzmitteln erzielbaren Wirkung eindeutig Vorteile auf. Die üblichen Sonnenschutzmittel werden auf die Hautoberfläche aufgetragen, und dabei ist ihre Absorptionskapazität, d. h. ihre Lichtschutzfähigkeit, von der aufgetragenen Schichtdicke abhängig. Diese Präparate können stören, indem sie z. B. zu stark fetten und dadurch Kleider verschmutzen. Sie werden z. B. durch Baden oder Duschen wieder abgespült und müssen deshalb ständig neu aufgetragen werden. Die erfindungsgemäßen Mittel können dagegen zeitlich unabhängig von der Exposition an der Sonne aufgetragen werden, indem sie, z. B. schon 3 bis 4 Wochen vor einem Sommer-Urlaub, wiederholt epicutan appliziert werden, so daß sie zur Urlaubszeit dann, dank der verdickten Hornschicht, schon einen langdauernden, nicht abwaschbaren Schutz vor Sonnenbrand und sonstigen chronischen Lichtschäden bieten.

In ähnlicher Weise sind die erfindungsgemäßen Mittel durch ihren Gehalt an den Tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dionen der Formel I in der Lage, an exponierten und empfindlichen Körperstellen, wie z. B. an Gesicht und Händen, die schlechten Witterungsverhältnissen besonders ausgesetzt sind, einen Schutz vor Kälte zu bieten. Die Mittel kommen daher insbesondere auch für die Anwendung durch Skiläufer und Hochgebirgssportler, beispielsweise als vorbeugender Schutz gegen extreme Kälte, in Betracht. Dank ihrer hornschichtverdickenden Wirkung sind die erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel in der Lage, einen wirksamen Kälteschutz zu bieten, der auch in diesem Falle nicht die bei



- 7 -

hautbelastenden und auf der Hautoberfläche verbleibenden Präparaten unangenehm empfundenen Nebenwirkungen aufweist, denn auch hier handelt es sich lediglich um eine Verstärkung des natürlichen Kälteschutzes.

5

Mit zunehmendem Alter wird die äußere Schicht der Haut, die sogenannte Oberhaut oder Epidermis, immer dünner. Die Verdünnung der Epidermis ist dafür verantwortlich, daß die Hautoberfläche mit dem Alter ihr typisches pergamentartiges Aussehen erhält und daß Talgdrüsen, Retentionszysten, Pigmentflecken sowie feine Blutgefäße sichtbar werden und die typische Beschaffenheit einer sogenannten Altershaut prägen. Indem die erfindungsgemäßen Mittel in der Lage sind, nicht nur die Hornschicht, die ja nur einen Teil der Epidermis darstellt, sondern die gesamte Epidermis zu verdicken, stellen sie ein wirksames Mittel zur prophylaktischen Behandlung der Hautalterung dar.

10
15

Die erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel werden zweckmäßig in der Weise angewendet, daß sie beginnend etwa 3 bis 4 Wochen vor dem Zeitpunkt, zu dem eine Verdickung der Hornhaut bzw. der Epidermis vorliegen soll, wiederholt und vorzugsweise 1 bis 2-mal täglich auf die entsprechenden Hautbereiche aufgetragen werden.

20
25

Die hautverdickende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde an haarlosen Mäusen folgendermaßen nachgewiesen:

Die Wirkstoffe wurden, in geeigneten Grundlagen eingearbeitet, während zweieinhalb Wochen, täglich, außer Samstag und Sonntag, auf die eine Körperseite von haarlosen Mäusen (hr/hr) epicutan appliziert. Am Ende der Behandlungszeit wurden die Tiere getötet, auf beiden Körperseiten eine ca. 1 x 1,5 cm große Hautfläche entnommen und histologisch

30
35

bearbeitet. Die Dicke der Oberhaut wurde an ca. 100 Stellen ausgemessen und die durchschnittliche Hautdicke ermittelt. Die Verdickung der Oberhaut ergab sich dann durch den Quotienten aus der durchschnittlichen Dicke der behandelten Oberhaut und der durchschnittlichen Dicke der unbehandelten Haut. Dieser Quotient wird als Verdickungsfaktor bezeichnet. Die erfindungsgemäßen Verbindungen ergaben Verdickungsfaktoren, die zwischen 1,3 und 2,2 lagen.

10

Eine Anzahl der Tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dione der allgemeinen Formel I ist bereits nach verschiedenen, bekannten Verfahren hergestellt worden. Die Verfahren zeichnen sich größtenteils durch nicht universelle Anwendbarkeit aus. So konnten aus N-monosubstituierten Thioncarbamidsäureestern durch Erhitzen mit β -Halogenpropionsäuren ^{1,2)} oder β -Propiolacton ³⁾ in Acetanhydrid nur in Position 5 und Position 6 der allgemeinen Formel I unsubstituierte Verbindungen erhalten werden.

20

Aus Thioharnstoff und substituierten 3-Brompropionsäuren ⁴⁾ oder α -substituierten β -Propiolactonen ⁵⁾ oder substituierten Acrylsäuren ⁶⁾ wurden hingegen nur am Ringstickstoff der allgemeinen Formel I unsubstituierte Verbindungen erhalten. Aus Alkylaminen, Kohlenoxysulfid, Alkali und β -Propiolacton nach Ansäuren erhaltene 3-(Carbamoylthio)-propionsäuren waren zu Verbindungen der allgemeinen Formel I cyclisiert worden, bei denen R^1 nur Alkyl sein konnte und die Reste R^2 bis $R^5 = H$ darstellten ⁷⁾.

30

Auch die bisher universellste Methode zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, nach der Verbindungen mit Alkyl- und Arylresten in Position 3 darstellbar sind, bestehend in der Cyclisierung von N-Alkyl- oder Aryl-substituierten 3-(Carbamoylthio)-propionsäuren ⁸⁾, führt nur

35



- 9 -

zu Verbindungen mit R^2 bis $R^5 = H$.

Ebenfalls wurden Verbindungen der allgemeinen Formel I mit Alkyl- oder Arylresten in Position 3 und den Substituenten R^2 bis $R^5 = H$ durch Oxidation der entsprechenden Tetra-
5 hydro-2-thioxo-1,3-thiazin-4-one mit Kaliumdichromat in essigsaurer oder schwefelsaurer Lösung erhalten ⁹⁾. Als
nachteilig bei letztgenannten Verfahren erwies sich, daß das Kaliumdichromat auch in der Hitze im Reaktionsmedium
10. Essigsäure nicht ausreichend löslich ist. Setzt man zur Löslichkeitsverbesserung Wasser zu, werden die schlecht
wasserlöslichen Tetrahydro-2-thioxo-1,3-thiazin-4-one wieder ausgefällt und dadurch teilweise der Oxidation ent-
zogen, so daß die Umsetzung unvollständig bleibt und
15 Substanzgemische resultieren.

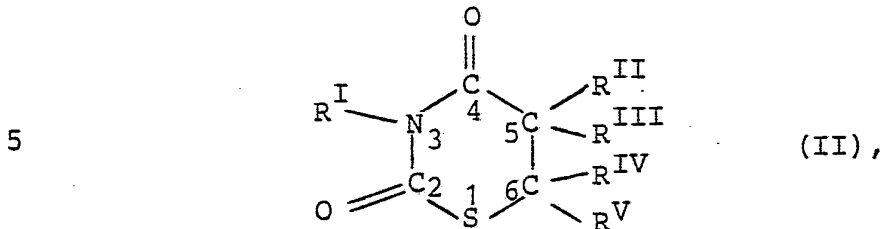
-
- 1) N.A. Langlet, Öfversigt af kongl. (Svenska) Vetenskaps-Akademiens Förhandlingar 1892, Seite 166
 - 20 2) E.V. Vladzimirskaya, Zh.Obshch.Khim. 31, Seite 1921 (1961); C.A. 55, 27328 (1961)
 - 3) W. Hanefeld, Justus Liebigs Ann. Chem. 1974, Seiten 2015-2018
 - 4) US-PS 2 585 064, K.W. Wheeler et al.
 - 25 5) GB-PS 1 007 587, G. Cignarella et al.
 - 6) K. Takemoto, H. Tahara, Y. Inaki, N. Ueda Chem. Lett. 1972, Seite 767
 - 7) E. Campaigne, P.K. Nargund J.Med.Chem. 7, (1964), Seite 132
 - 30 8) W.Hanefeld, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, (1981), Seiten 315-328
 - 9) W.Hanefeld, Justus Liebigs Ann. Chem. 1974, Seiten 1789-1792

35



- 10 -

Verbindungen der allgemeinen Formel II



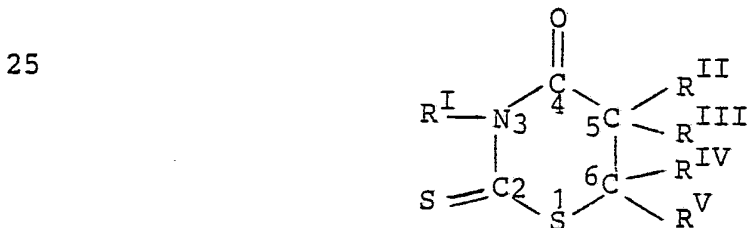
in der
 10 R^I einen der Reste H, Alkyl, Carboxyalkyl, Halogenalkyl, Alkoxyalkyl, Cycloalkyl, Arylalkyl, im Arylteil substituiertes Arylalkyl, Aryl, Alkyl-, Halogen-, Nitro-, Alkoxy-, Aryloxy-substituiertes Aryl, Pyridyl, Furyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl darstellt

15

und

R^{II}, R^{III}, R^{IV} und R^V unabhängig voneinander H, Alkyl, Cycloalkyl, Arylalkyl, Aryl und substituiertes Aryl bedeuten,
 20

können hergestellt werden, indem man ein Tetrahydro-2-thioxo-1,3-thiazin-4-on der allgemeinen Formel



30

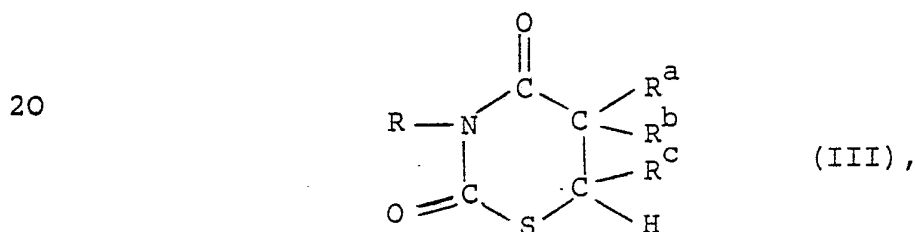
wobei die Substituenten R^I, R^{II}, R^{III}, R^{IV} und R^V die vorstehend genannte Bedeutung haben, in Essigsäure mit der dreifachen molaren Menge Chromsäureanhydrid (CrO₃) etwa eine Stunde zum Sieden erhitzt, das Reaktionsgemisch mit
 35 Wasser versetzt und nach dem Abkühlen das entstandene

- 11 -

Tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dion der Formel II aus dem Reaktionsgemisch isoliert.

Die Darstellung der Verbindungen gemäß Formel II erfolgt bei diesem Verfahren in homogener Lösung, da sich CrO_3 in Essigsäure unter den verwendeten Konzentrationsbedingungen vollständig löst. Dadurch werden die oben zitierten, beim Arbeiten mit Kaliumdichromat als Oxidationsmittel auftretenden Schwierigkeiten vermieden. Dieses Verfahren ermöglicht weiterhin erstmalig die Darstellung von, am C_5 und/oder am C_6 der allgemeinen Formel II, substituierten Verbindungen bei gleichzeitiger Substitution am N_3 .

Die vorliegende Anmeldung betrifft daher weiterhin neue, für die Verwendung in den erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmitteln besonders geeignete, Tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dione der allgemeinen Formel III



25 worin R die Bedeutung H, Alkyl, Aryl, Arylalkyl, im Arylteil substituiertes Arylalkyl oder substituiertes Aryl hat, $\text{R}^a = \text{H}$, Aryl oder substituiertes Aryl ist, $\text{R}^b = \text{H}$, Aryl oder substituiertes Aryl bedeutet und $\text{R}^c = \text{H}$, Alkyl oder Aryl darstellt, unter der Voraussetzung, daß R^a , R^b und R^c nur dann gleichzeitig H bedeuten, wenn R im Arylteil substituiertes Arylalkyl bedeutet und R nur dann H bedeutet, wenn $\text{R}^a = \text{R}^b = \text{Aryl}$ und $\text{R}^c = \text{H}$ darstellen.

30

35 Beispiele für erfindungsgemäße Verbindungen nach Formel III sind:

- 12 -

- a) 3-(4-Chlorbenzyl)-tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dion
- b) 3-(4-Chlorphenyl)-6-methyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dion
- c) 3-Benzyl-6-methyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dion
- 5 d) 6-Methyl-3-(2-phenylethyl)-tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dion
- e) 5,5-Diphenyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dion
- f) 3-Methyl-5,5-diphenyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dion
- 10 g) 6-Phenyl-3-(4-methoxyphenyl)-tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dion
- h) 6-Phenyl-3-(2-phenylethyl)-tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dion
- i) 3-Ethyl-5,5-diphenyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dion
- 15 j) 3-Methyl-5,5-di-(4-tolyl)-tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dion
- k) 3-(4-Chlorphenyl)-5,5-diphenyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dion
- l) 3,5,5-Triphenyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dion
- 20 m) 3-(4-Chlorbenzyl)-5,6-diphenyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dion
- n) 3-Benzyl-5,5-diphenyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dion
- o) 3-Benzyl-5,5-di-(4-tolyl)-tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dion
- 25

Die nachstehenden Beispiele sollen den Gegenstand der Erfindung näher erläutern.

30

35



BEISPIELE FÜR HAUTBEHANDLUNGSMITTELPräparate für den Hautschutz

5

Creme

	2,0 g	3-Benzyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dion
	6,0 g	Gemisch aus 60 Gew. % Glycerinmonostearat und
10		40 Gew. % Glycerindistearat
	4,0 g	Polyoxyethylenglycerinmonostearat
	3,0 g	Cetylalkohol
	2,0 g	Paraffinöl, dickflüssig
	1,0 g	Lanolin
15	0,3 g	Parfüm und Konservierungsmittel
	<u>81,7 g</u>	Wasser
	100,0 g	

20

Lotion

	1,5 g	3-Phenyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dion
25	0,5 g	Isopropyl-Lanolat
	3,0 g	Stearinsäure, dreifach gepreßt
	2,0 g	Glycerinmonostearat
	1,0 g	Triethanolamin
	0,3 g	Parfüm und Konservierungsmittel
30	<u>91,7 g</u>	Wasser
	100,0 g	

35



- 14 -

Prä-sun-Präparate (Sonnenschutzmittel)Milch

5	2,5 g	Tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dion
	3,0 g	Cetylphosphorsäure-diethanolaminsalz
	3,0 g	Stearinsäure, dreifach gepreßt
	5,0 g	Isopropylpalmitat
	5,0 g	Paraffinöl, dünnflüssig
10	0,5 g	Parfüm und Konservierungsmittel
	<u>81,0 g</u>	Wasser
	100,0 g	

15

Körperlotion

20	2,0 g	3-Benzyl-5,5-diphenyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dion
	6,6 g	Propylenglycol-mono-und distearat, nicht selbst-emulgierend (Monostearatgehalt 60 %)
	1,4 g	Triethanolamin
	1,0 g	Lanolin
25	2,0 g	Isopropylmyristat
	2,0 g	2-Octyldodecanol
	5,0 g	Avocadoöl
	2,6 g	Stearinsäure, dreifach gepreßt
	0,6 g	Ölsäure
30	3,0 g	Sorbit
	0,5 g	Parfüm und Konservierungsmittel
	<u>73,3 g</u>	Wasser
	100,0 g	

35



Präparate für den prophylaktischen KälteschutzCreme

5	5,0 g	3-Benzyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dion
	12,0 g	Glycerinmonostearat, selbstemulgierend
	10,0 g	Isocetylstearat
	0,3 g	Parfüm und Konservierungsmittel
	<u>72,7 g</u>	Wasser
10	100,0 g	

15

Emulsion

	2,0 g	5,5-Diphenyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dion
	7,0 g	Glycerinmonostearat
	3,0 g	Cetylstearylalkohol
20	10,0 g	Ölsäuredecylester
	10,0 g	Isopropylmyristat
	0,5 g	Parfüm und Konservierungsmittel
	<u>67,5 g</u>	Wasser
	100,0 g	

25

30

35



- 16 -

Präparate zur prophylaktischen Behandlung der AltershautNachtcreme

5	1,5 g	3-(4-Chlorbenzyl)-tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dion
	22,0 g	Lanolinalkoholfraktionen
	5,0 g	Isopropylmyristat
	3,0 g	Ceresin (Paraffinum solidum)
10	3,0 g	Lanolin
	5,0 g	Glycerin
	0,5 g	Parfüm und Konservierungsmittel
	<u>60,0 g</u>	Wasser
	100,0 g	

15

Gesichts- und Halscreme

20	2,0 g	3-Phenyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dion
	3,0 g	Cetylphosphorsäure-diethanolaminsalz
	5,0 g	Stearinsäure, dreifach gepreßt
	15,3 g	Mandelöl
25	10,0 g	Isopropylpalmitat
	5,0 g	Lanolin
	0,6 g	Parfüm und Konservierungsmittel
	<u>59,1 g</u>	Wasser
	100,0 g	

30

35



HERSTELLUNGSBEISPIELE

Herstellung von 3-Methyl-5,5-diphenyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dion (f):

5

13,5 g (0,043 Mol) 3-Methyl-5,5-diphenyl-2-thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-4-on und 18,0 g (0,18 Mol) Chromsäureanhydrid werden in 100 g Essigsäure 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Man versetzt mit Wasser bis zur beginnenden Trübung und kühlt ab. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Toluol/Petrolether umkristallisiert. Die physikalischen Daten und Analysenwerte sind der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen.

15

Für die übrigen, in der nachfolgenden Tabelle aufgeführten erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel III (Verbindungen a-e und g-o) erfolgt die Darstellung aus der entsprechenden 2-Thioxo-Verbindung in analoger Weise wie oben für die Verbindung (f) beschrieben. Als Lösungsmittel für die Umkristallisation kann dabei, je nach Substanz (siehe Tabelle), auch verdünnte Essigsäure, Chloroform/Petrolether oder Ethanol/H₂O dienen. Die Größe der einzelnen Ansätze lag zwischen 1 und 50 mMol.

25

30

35



Tabelle: Erfindungsgemäße Tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dione der allgemeinen Formel III

R	R ^a	R ^b	R ^c	Schmelzpunkt °C (Umkristallisation aus)	Ausbeute & d. Theorie	Summenformel (Molmasse)	N berechnet gefunden	S Cl	
a) 4-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂	H	H	H	72-74,5 (verd. Essigsäure)	50	C ₁₁ H ₁₀ ClNO ₂ S (255.7)	5.48 5.32	12.54 12.46	13.87 13.87
b) 4-Cl-C ₆ H ₄	H	H	CH ₃	128-130 (verd. Essigsäure)	26	C ₁₁ H ₁₀ ClNO ₂ S (255.7)	5.48 5.55	12.54 12.79	
c) C ₆ H ₅ -CH ₂	H	H	CH ₃	68-70 (verd. Essigsäure)	27	C ₁₂ H ₁₃ NO ₂ S (235.3)	5.95 5.94	13.63 13.34	
d) C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂	H	H	CH ₃	113-115,5 (Toluol/Petrolether)	64	C ₁₃ H ₁₅ NO ₂ S (249,3)	5.62 5.38	12.86 12.83	
e) H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	181-183 (Chloroform/Petrolether)	70	C ₁₆ H ₁₃ NO ₂ S (283,4)	4.94 4.86	11.32 11.38	
f) CH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	146 (Toluol/Petrolether)	52	C ₁₇ H ₁₅ NO ₂ S (297.4)	4.71 4.63	10.78 11.14	
g) 4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	H	H	C ₆ H ₅	203-205 (Toluol/Ethanol)	50	C ₁₇ H ₁₅ NO ₃ S (313,4)	4.47 4.25	10.23 10.63	

Tabelle (Fortsetzung)

R	R ^a	R ^b	R ^c	Schmelzpunkt °C (Unkristallisation aus)	Ausbeute & d. Theorie	Summenformel (Molmasse)	Analysen berechnet gefunden	Cl
h) C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂	H	H	C ₆ H ₅	132-134 (Ethanol/H ₂ O)	72	C ₁₈ H ₁₇ NO ₂ S (311,4)	4.50 10.30 4.50 10.29	
i) C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	139-141 (Ether)	67	C ₁₈ H ₁₇ NO ₂ S (311,4)	4.50 10.30 4.52 10.25	
j) CH ₃	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	175-176 (verd. Essigsäure)	32	C ₁₉ H ₁₉ NO ₂ S (325,4)	4.30 9.85 4.10 10.02	
k) 4-Cl-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	171-174 (verd. Essigsäure)	74	C ₂₂ H ₁₆ ClNO ₂ S (393,9)	3.56 8.14 3.54 7.82	
l) C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	167-169 (Ethanol/Petrolether)	68	C ₂₂ H ₁₇ NO ₂ S (359,5)	3.90 8.92 3.88 8.96	
m) 4-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	149-150,5 (Toluol/Petrolether)	70	C ₂₃ H ₁₈ ClNO ₂ S (407,9)	3.43 7.86 3.39 7.91	8.69 8.40
n) C ₆ H ₅ -CH ₂	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	181-182 (Toluol/Petrolether)	64	C ₂₃ H ₁₉ NO ₂ S (373,5)	3.75 8.59 3.50 8.53	

Tabelle (Fortsetzung)

R	R ^a	R ^b	R ^c	Schmelzpunkt °C (Umkristallisation aus)	Ausbeute % d. Theorie	Summenformel (Molmasse)	Analysen N berechnet S gefunden	Cl
C ₆ H ₅ -CH ₂	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	177-180 (verd. Essigsäure)	60	C ₂₅ H ₂₃ NO ₂ S (401,5)	3.49 7.99	
o)							3.20 7.99	

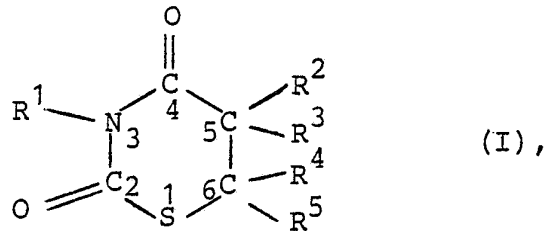
Im Infrarotspektrum zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine Carbonyl-C=O-Schwingung des C₂ bei 1630-1670 cm⁻¹ und eine Lactam-C=O-Schwingung des C₄ bei 1700-1720 cm⁻¹. Die Verbindung (e) zeigt zusätzlich eine NH-Bande bei 3320 cm⁻¹.



- 21 -

Patentansprüche

1. Hautbehandlungsmittel, enthaltend physiologisch ver-
 trägliche Träger- und Zusatzstoffe, gekennzeichnet
 durch einen Gehalt an mindestens einem Tetrahydro-1,3-
 thiazin-2,4-dion der allgemeinen Formel I



10 in der

R¹ einen der Reste H, Alkyl, Hydroxyalkyl, Carboxyalkyl,
 Halogenalkyl, Cyanoalkyl, Alkoxyalkyl, Cycloalkyl, Alke-
 nyl, Alkynyl, Arylalkyl, im Arylteil substituiertes
 Arylalkyl, Aryl, Alkyl-, Halogen-, Nitro-, Alkoxy-,
 Aryloxy-, Cyano-substituiertes Aryl, Pyridyl, Thiazolyl,
 Benzthiazolyl, Thienyl, Furyl, Pyrazolyl, Imidazolyl,
 Pyridazinyl, Thiadiazolyl, Pyrimidinyl und Thiazinyl
 darstellt,

20 R² und R³ unabhängig voneinander H, Halogen, Alkyl,
 Cycloalkyl, Carboxyl, Arylalkyl, Aryl, substituiertes
 Aryl bedeuten,

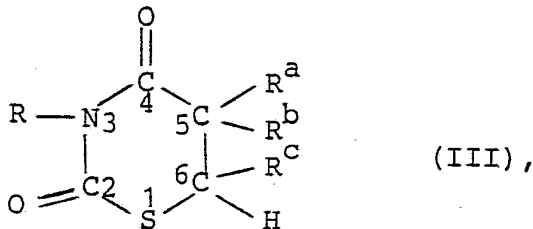
25 R⁴ einen der Reste H, Halogen, Alkyl, Halogenalkyl, Car-
 boxyalkyl, Cycloalkyl, Arylalkyl, Aryl, substituiertes
 Aryl, 2-Furyl, substituiertes 2-Furyl ist und

30 R⁵ die Bedeutung H, Halogen, Alkyl, Cycloalkyl, Arylal-
 kyl, Aryl und substituiertes Aryl hat.

2. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die
 Verbindungen der Formel I in einer Menge von insgesamt
 0,1 bis 5 Gew. %, vorzugsweise 0,5 bis 3 Gew.%, enthalten
 sind.



3. Hautbehandlungsmittel nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Hautschutzmittel ist.
4. Hautbehandlungsmittel nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß es ein prophylaktisches Sonnenschutzmittel (Prä-Sun Präparat) ist.
- 5
5. Hautbehandlungsmittel nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß es ein prophylaktisches Kälteschutzmittel ist.
- 10
6. Hautbehandlungsmittel nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß es ein prophylaktisches Mittel gegen die Hautalterung ist.
- 15
7. Mittel nach den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form einer Creme vorliegt.
8. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I in Hautbehandlungsmitteln.
- 20
9. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel III in Hautbehandlungsmitteln.
- 25
10. Verbindungen der allgemeinen Formel III



30

35

worin R die Bedeutung H, Alkyl, Aryl, Arylalkyl, im Arylteil substituiertes Arylalkyl oder substituiertes Aryl hat, $R^a = H$, Aryl oder substituiertes Aryl ist,



- 23 -

$R^b = H$, Aryl oder substituiertes Aryl bedeutet und $R^c = H$, Alkyl oder Aryl darstellt, unter der Voraussetzung, daß R^a , R^b und R^c nur dann gleichzeitig H bedeuten, wenn R im Arylteil substituiertes Arylalkyl bedeutet und R nur dann H bedeutet, wenn $R^a = R^b = \text{Aryl}$ und $R^c = H$ darstellen.

- 5
11. 3-(4-Chlorbenzyl)-tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dion
- 10 12. 3-(4-Chlorphenyl)-6-methyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dion
13. 3-Benzyl-6-methyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dion
- 15 14. 6-Methyl-3-(2-phenylethyl)-tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dion
15. 5,5-Diphenyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dion
- 20 16. 3-Methyl-5,5-diphenyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dion
17. 6-Phenyl-3-(4-methoxyphenyl)-tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dion
- 25 18. 6-Phenyl-3-(2-phenylethyl)-tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dion
19. 3-Ethyl-5,5-diphenyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dion
- 30 20. 3-Methyl-5,5-di-(4-tolyl)-tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dion
21. 3-(4-Chlorphenyl)-5,5-diphenyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dion

35



- 24 -

22. 3,5,5-Triphenyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dion

23. 3-(4-Chlorbenzyl)-5,6-diphenyl-tetrahydro-1,3-thiazin-
2,4-dion

5

24. 3-Benzyl-5,5-diphenyl-tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-dion

25. 3-Benzyl-5,5-di-(4-tolyl)-tetrahydro-1,3-thiazin-2,4-
dion

10

15

20

25

30

35



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 84/00015

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ¹		
According to international Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl. ³ : A 61 K 7/48; . C 07 D 279/06		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁴		
Classification System	Classification Symbols	
Int. Cl. ³	A 61 K 7/00; C 07 D 279/00	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁵		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ¹⁴		
Category ⁶	Citation of Document, ¹⁶ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸
Y	DE, A, 2938418 (WELLA AG) 09 April 1981, see claims	1-10
Y	US, A, 4352929 (D.J.ANDERSON) 05 October 1982, see claims	10
P, X	Chemical Abstracts, Vol. 99, No. 11, 12 September 1983, Columbus, Ohio (US) W. Hanefeld : 'Studies on 1, 3-thiazines 2. Oxidation of thiourethanes 2. Oxidative desulfurization of 2-thioxo-tetrahydro-1, 3-thiazin-4-ones to tetrahydro-1, 3-thiazine-2, 4-diones with chromic acid anhydride', see page 564, column 2, abstract 88131w, Pharm. Ztg. 1983, 128 (23) 1242-5 (Ger)	10
<p>⁶ Special categories of cited documents: ¹⁵</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"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.</p> <p>"Z" document member of the same patent family</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the international Search ¹⁹	Date of Mailing of this International Search Report ²	
10 April 1984 (10.04.84)	15 May 1984 (15.05.84)	
International Searching Authority ¹	Signature of Authorized Officer ²⁰	
European Patent Office		

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON

INTERNATIONAL APPLICATION NO. PCT/EP 84/00015 (SA 6404)

This Annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 02/05/84

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A- 2938418	09/04/81	None	
US-A- 4352929	05/10/82	None	

For more details about this annex :
see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 84/00015

I. KLASSEFIZIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ³		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int.Kl. ³ : A 61 K 7/48; C 07 D 279/06		
II. RECHERCHIERTER SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁴		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Kl. ³	A 61 K 7/00; C 07 D 279/00	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁵		
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ¹⁴		
Art ¹	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der Maßgeblichen Teile ¹⁷	Betr. Anspruch Nr. ¹⁸
Y	DE, A, 2938418 (WELLA AG) 9. April 1981, siehe Ansprüche --	1-10
Y	US, A, 4352929 (D.J. ANDERSON) 5. Oktober 1982, siehe Ansprüche --	10
P,X	Chemical Abstracts, Band 99, Nummer 11, 12. September 1983, Columbus, Ohio (US) W. Hanefeld: "Studies on 1,3-thiazines. 22. Oxidation of thiourethanes. 2. Oxidative desulfurization of 2-thioxotetrahydro-1,3-thiazin-4-ones to tetrahydro-1,3-thiazine-2,4-diones with chromic acid anhydride", siehe Seite 564, Spalte 2, Zusammenfassung 88131w, Pharm.Ztg.1983, 128 (23) 1242-5 (Ger.) -----	10
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁵:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"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)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"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</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher 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</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche ²	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts ²	
10. April 1984	15 MAI 1984	
Internationale Recherchenbehörde ¹	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten ²⁰	
Europäisches Patentamt	G.L.M. KRUYDENBERG	

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT UBER DIE

INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR. PCT/EP 84/00015 (SA 6404)

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben. Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 02/05/84

Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE-A- 2938418	09/04/81	Keine	
US-A- 4352929	05/10/82	Keine	

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang :
siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr. 12/82