(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
28. September 2017 (28.09.2017)

WIPO | PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2017/162284 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 31/216 (2006.01) *A61P 3/04* (2006.01)
C07C 69/732 (2006.01) *A61P 3/06* (2006.01)
A23L 33/20 (2016.01) *A23L 33/10* (2016.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2016/056421

(22) Internationales Anmeldedatum:
23. März 2016 (23.03.2016)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(71) Anmelder: **SYMRISE AG** [DE/DE]; Mühlenfeldstraße 1, 37603 Holzminden (DE).

(72) Erfinder: **HANS, Joachim**; Bergblick 7a, 37603 Holzminden (DE). **LIEDER, Barbara**; Anton-Freunschlag-Gasse 92, 1230 Wien (AT). **GEISSLER, Katrin**; Tiedexer Tor 2, 37574 Einbeck (DE). **HENTSCHEL, Fabia**; Vogelsang 1, 37603 Holzminden (DE). **LEY, Jakob Peter**; Schubertstraße 5a, 37603 Holzminden (DE). **SOMOZA, Veronika**; Eigelsberg 20, 3400 Weidling (AT).

(74) Anwalt: **EISENFÜHR SPEISER PATENTANWÄLTE RECHTSANWÄLTE PARTGMBB**; Postfach 31 02 60, 80102 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)*

(54) **Title**: HOMOVANILLIC ACID ESTER FOR REDUCING OR INHIBITING FATTY ACID ABSORPTION IN THE SMALL INTESTINE

(54) **Bezeichnung** : HOMOVANILLINSÄURE-ESTER ZUM REDUZIEREN ODER INHIBIEREN DER FETTSÄUREAUFNAHME IM DÜNNDARM

(57) **Abstract**: The present invention relates in particular to novel uses of compounds of formula (I) (as herein described) for inhibiting or reducing absorption of free fatty acids in the small intestine. The invention also relates to a novel compound of formula (I) as such, to aroma compositions containing such a compound of formula (I) and to novel preparations. Other aspects of the present invention are apparent from the patent claims and from the description below, together with examples.

(57) **Zusammenfassung**: Die vorliegende Erfindung betrifft insbesondere neue Verwendungen von Verbindungen der Formel (I) (wie hierin beschrieben) zum Inhibieren oder Reduzieren der Absorption freier Fettsäuren im Dünndarm, auch eine neue Verbindung der Formel (I) als solche, eine solche Verbindung der Formel (I) enthaltende Aromakompositionen und neue Zubereitungen. Weitere Aspekte der vorliegenden Erfindung ergeben sich aus den Patentansprüchen und der nachfolgenden Beschreibung samt Beispielen.

WO 2017/162284 A1

Homovanillinsäure-Ester zum Reduzieren oder Inhibieren der Fettsäureaufnahme im Dünndarm

Die vorliegende Erfindung betrifft insbesondere neue Ver- und Anwendungen von Verbindungen der Formel (I) (wie hierin beschrieben), unter anderem eine neue Verbindung der Formel (I) als solche, eine solche Verbindung der Formel (I) enthaltende Aromakompositionen und neue Zubereitungen. Weitere Aspekte der vorliegenden Erfindung ergeben sich aus den Patentansprüchen und der nachfolgenden Beschreibung samt Beispielen.

Übergewicht bei Menschen, besonders in Industrienationen, stellt ein immer weiter wachsendes medizinisches und gesellschaftliches Problem dar. Bedingt durch mangelnde Bewegung und übermäßige Nahrungsaufnahme steigt die Inzidenz von chronischen Erkrankungen wie Adipositas, Insulinresistenz, Fettstoffwechselstörungen und hohem Blutdruck stark an, wodurch Sekundärerkrankungen wie Typ II Diabetes, Herz- oder Hirninfarkte auch zu einer erhöhten Sterblichkeitsrate führen.

Die momentan weit verbreitete Methode der Kalorienreduzierung (Ersatz von hochkalorischen Kohlenhydraten z.B. durch Süßstoffe, Ersatz von hochkalorischen Fetten z.B. durch Verdickungsmittel) führt oft zu einer gesteigerten Nahrungsaufnahme und - damit verbunden - einer erhöhten Kalorienaufnahme, wodurch der intendierte Effekt einer Kalorienreduzierung wieder aufgehoben wird. Aus diesem Grund sind Lösungen zu bevorzugen, durch welche die Aufnahme kalorisch relevanter Nahrungsbestandteile, insbesondere Fette, reduziert werden können. Dies führt dazu, dass die körpereigenen Fettreserven stärker aktiviert und verbraucht werden und zusätzlich die Gesamtzahl an Adipozyten zumindest nicht weiter steigt.

Gesucht werden Lösungen, die es ermöglichen, im Rahmen der normalen Ernährung einen positiven Einfluss auf die Stabilisierung bzw. die Absenkung des Körpergewichts auszuüben. Die Modulation der Fettsäureaufnahme im menschlichen Darm, speziell im Dünndarm, ist ein möglicher Ansatzpunkt, um einen solchen positiven Einfluss auf die Stabilisierung bzw. die Absenkung des Körpergewichts beim Menschen zu erreichen. Besonders wünschenswert sind dabei Lösungen, die den Einsatz von bereits als Aromastoff zugelassenen und als toxikologisch unbedenklich klassifizierten Stoffen vorsehen, um mögliche Nebenwirkungen (wie z.B. beim Einsatz von pharmazeutisch wirksamen Substanzen) weitgehend auszuschließen.

Die humane Zelllinie Caco-2 (humane intestinale Zelllinie) hat sich in zahlreichen Studien als Modellsystem zur Erforschung und Testung intestinaler Aufnahmeprozesse bewährt. So wurden in Riedel *et al.* (J Nutr Biochem 25 (2014) 750-757) Nikotinsäurederivate mit Hilfe eines Caco-2-Zellmodels auf ihre Fähigkeit zur Modulierung der Fettsäureaufnahme untersucht. Das Testsystem konnte durch die Messungen validiert werden, jedoch war die Inhibition der Fettsäureaufnahme durch die getesteten Stoffe maximal ca. 15%.

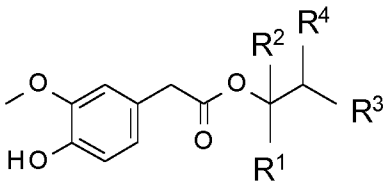
EP 2767174 A1 beschreibt die Identifizierung von Alkamiden, welche im Bereich von 0,01 - 10 µM die Aufnahme von Fettsäuren in Adipocyten um 5-10% senken können; eine Inhibition der Aufnahme im intestinalen Bereich wird jedoch darin nicht offenbart. Weiterhin zeichnen sich die Alkamide durch starke sensorische Profile aus (Schärfe, Prickeln, etc.), welche den Einsatz in vielen Nahrungsmitteln erschweren bzw. nicht gestatten.

US 2010/0305106 A1 offenbart Fettsäureaufnahmeinhibitoren aus der Klasse der Benzyliden-3-phenyl-2-thioxo-thiazolidinone bzw. -dione. Jedoch sind diese Substanzen als Therapeutika bei bestehenden Erkrankungen konzipiert und auch nicht kompatibel mit der Verwendung in Lebensmitteln.

Li *et al.* (J Lip Res 49 (2008) 230-244) beschreiben Fettsäureinhibitoren aus der Klasse der trizyklischen Phenothiazine, welche allerdings durch ihre psychotropen Effekte und ihren Einsatz in der Therapie von Schizophrenie nicht für den prophylaktischen Einsatz in Nahrungsmitteln geeignet sind.

Daher werden Substanzen benötigt, welche eine gute Inhibition der intestinalen Fettsäureaufnahme bewirken, dabei vorzugsweise ein geringes sensorisches Potential aufweisen und bevorzugt kompatibel mit dem Einsatz in Lebensmitteln sind.

Im Rahmen eigener Untersuchungen wurde nun gefunden, dass sich eine Verbindung der Formel (I)



(I)

,

wobei

(i) R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1-2 Kohlenstoffatomen darstellen,

R^3 und R^4 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen (beispielsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, 1-Propyl, 2-Propyl-, 1-Butyl, 2-Butyl, tert-Butyl, 2-Methylprop-1-yl, 1-, 2- oder 3-Pentyl-, 2-Methylbut-1-yl, 2-Methylbut-2-yl, 3-Methylbut-1-yl und 3-Methylbut-2-yl, vorzugsweise aus Methyl, Ethyl, 1-Propyl, 2-Propyl, 1-Butyl, 2-Butyl, tert-Butyl, 2-Methylprop-1-yl und 1-Pentyl), einen Phenylrest, einen Alkylphenylrest oder einen Phenylalkylrest oder einen linearen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen (beispielsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ethenyl, Prop-2-en-1-yl, Prop-1-en-1-yl, Prop-1-en-2-yl, 1- oder 2-Cyclopropenyl-, But-1-en-1-yl, But-1-en-2-yl, But-1-en-3-yl, But-2-en-1-yl, But-3-en-1-yl, But-2-en-2-yl, 2-Methylprop-1-en-1-yl, 2-Methylprop-2-en-1-yl, 1,3-Butadien-1-yl, 1,3-Butadien-2-yl, und die jeweiligen gegebenenfalls möglichen Z- und E-Isomere) oder einen Alkenylphenylrest oder einen Phenylalkylenrest darstellen,

oder

(ii) R^1 und R^3 zusammen mit den sie verknüpfenden Kohlenstoffatomen einen Cyclohexylring bilden (die Reste R^2 und R^4 sind dann Substituenten des Cycloalkylrings; s. hierzu z.B. Formel (Ia) weiter unten), der optional mit einem zusätzlichen Rest R^5 substituiert ist, wobei R^5 ein Alkylrest mit 1-2 Kohlenstoffatomen ist,

R^2 ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1-2 Kohlenstoffatomen darstellt,

R^4 ein Wasserstoffatom oder einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen (beispielsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, 1-Propyl, 2-Propyl-, 1-Butyl, 2-Butyl, tert-Butyl, 2-Methylprop-1-yl, 1-, 2- oder 3-Pentyl-, 2-Methylbut-1-yl, 2-Methylbut-2-yl, 3-Methylbut-1-yl und 3-Methylbut-2-yl, vorzugsweise aus Methyl, Ethyl, 1-Propyl, 2-Propyl, 1-Butyl, 2-Butyl, tert-Butyl,

2-Methylprop-1-yl und 1-Pentyl), einen Phenylrest, einen Alkylphenylrest oder einen Phenylalkylrest oder einen linearen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen (beispielsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ethenyl, Prop-2-en-1-yl, Prop-1-en-1-yl, Prop-1-en-2-yl, 1- oder 2-Cyclopropenyl-, But-1-en-1-yl, But-1-en-2-yl, But-1-en-3-yl, But-2-en-1-yl, But-3-en-1-yl, But-2-en-2-yl, 2-Methylprop-1-en-1-yl, 2-Methylprop-2-en-1-yl, 1,3-Butadien-1-yl, 1,3-Butadien-2-yl, und die jeweiligen gegebenenfalls möglichen Z- und E-Isomere) oder einen Alkenylphenylrest oder einen Phenylalkylenrest darstellt,

oder ein physiologisch akzeptables Salz davon, wobei die phenolische Hydroxygruppe in Formel (I) deprotoniert ist, oder eine Mischung umfassend eine oder mehrere Verbindungen der Formel (I) und/oder physiologisch akzeptable Salze (insbesondere seine Natrium-, Kalium-, Ammonium-, Calcium-, Magnesium- oder Zinksalze) davon, wobei jeweils die phenolische Hydroxygruppe in Formel (I) deprotoniert ist, oder bestehend aus mehreren unterschiedlichen Verbindungen der Formel (I) und/oder Salzen davon, wobei jeweils die phenolische Hydroxygruppe in Formel (I) deprotoniert ist,

überraschenderweise besonders gut zum Inhibieren oder Reduzieren der Absorption (Resorption) freier Fettsäuren im Dünndarm eignet, und dies sowohl im Rahmen therapeutischer, als auch im Rahmen nicht-therapeutischer Anwendungen.

D.h., die vorliegende Erfindung betrifft sowohl nicht-therapeutische Verwendungen (z.B. im Rahmen nicht-therapeutischer / kosmetischer Diäten) der vorstehend genannten Stoffe bzw. Stoffmischungen, als auch Anwendungen davon in therapeutischen Verfahren, vorzugsweise in einem therapeutischen Verfahren zur Vorbeugung oder Behandlung einer Erkrankung, die durch übermäßige Fettsäureaufnahme im Dünndarm gekennzeichnet ist. Eine solche Erkrankung ist beispielsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Adipositas, Insulinresistenz, Fettstoffwechselstörungen und Bluthochdruck, aber auch möglichen Sekundärerkrankungen wie Typ II Diabetes, Herz- oder Hirninfarkte.

Die Fähigkeit zur Modulierung der Fettsäureaufnahme/-absorption (wie im Rahmen der vorliegenden Erfindung beschrieben) eines Stoffes oder einer Stoffmischung kann zum Beispiel gemäß dem hierin beschriebenen Verfahren unter Verwendung von Caco-2-Zellen (s. hierzu auch den Beispielteil des vorliegenden Textes) bestimmt bzw. beurteilt werden. Vorzugsweise ist also im Rahmen des vorliegenden Textes anzunehmen, dass Substanzen, die die Fettsäureaufnahme in Caco-2-Zellen reduzieren bzw. inhibieren (vorzugsweise bei Durchführung des hierin beschriebenen Verfahrens; s. Beispielteil) auch für die hierin beschriebenen erfindungsgemäßen Verwendungen bzw. Anwendungen geeignet sind. Bevorzugt wird dementsprechend als Zellmodell für die Aufnahme von freien Fettsäuren in den Dünndarm die humane Kolonzellline Caco-2 (ATCC-Nummer HTB-37) nach

Ausdifferenzierung zu einem Enterozyten-entsprechenden Phänotyp verwendet. (Caco-2-Zellen werden vorzugsweise bei 37°C und 5 % CO_2-Gehalt mit Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM) mit 10 % FBS, 2 % L-Glutamin und 1 % Penicillin / Streptomycin kultiviert. Die Ausdifferenzierung zu Enterozyten erfolgt bevorzugt durch eine 18-tägige Kultivierung der Zellen nach Erreichen der Konfluenz.)

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung solche Stoffe und Stoffmischungen, die die Fettsäureaufnahme um 1 % oder mehr, vorzugsweise um 5 % oder mehr, reduzieren.

Die freien Fettsäuren, deren Resorption im Dünndarm erfindungsgemäß reduziert bzw. inhibiert werden soll, sind vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe der gesättigten Fettsäuren mit einer Kettenlänge von mehr als 4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus Butansäure, Pentansäure, Hexansäure, Heptansäure, Octansäure, Nonansäure, Decansäure, Undecansäure, Dodecansäure, Tridecansäure, Tetradecansäure, Pentadecansäure, Hexadecansäure, Heptadecansäure, Octadecansäure, Nonadecansäure, Eicosansäure, Heneicosansäure, Docosansäure, Tetracosansäure, Hexacosansäure, Octacosansäure, Triacontansäure, Dotriacontansäure und Tetratriacontansäure. Im Falle einer Mischung von unterschiedlichen Verbindungen der Formel (I) (wie hierin beschrieben) gilt im Rahmen des vorliegenden Textes, dass die unterschiedlichen Verbindungen z.B. nicht nur Verbindungen mit unterschiedlicher Summenformel, sondern auch verschiedene Stereoisomere mit identischer Summenformel sein können.

An dieser Stelle ist anzumerken, dass die hierin beschriebenen Vorteile und Effekte der Verbindungen der Formel (I) in der Regel für deren Salze (wie hierin beschrieben) entsprechend gelten.

Bevorzugt ist eine Anwendung wie oben beschrieben, wobei für die Verbindung der Formel (I) bzw. eine, mehrere oder sämtliche Verbindungen der Formel (I) unabhängig voneinander in der Mischung gilt:

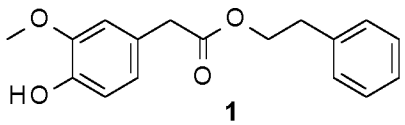
R^1 und R^2 stellen jeweils ein Wasserstoffatom dar,

R^3 stellt ein Wasserstoffatom oder einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Phenylrest, einen Alkylphenylrest oder einen Phenylalkylrest oder einen Alkenylphenylrest oder einen Phenylalkenylrest dar,

R^4 stellt ein Wasserstoffatom dar.

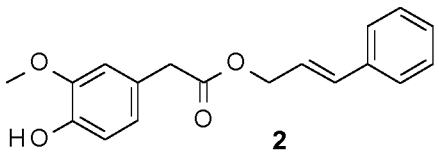
Besonders bevorzugt ist die Verbindung der Formel (I) bzw. sind eine, mehrere oder sämtliche Verbindungen der Formel (I) in der Mischung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

2-Phenylethyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**1**)



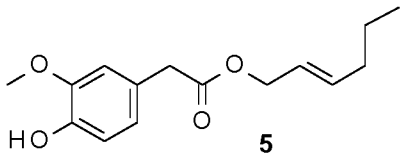
1

[(*E*)-Cinnamyl]-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**2**)



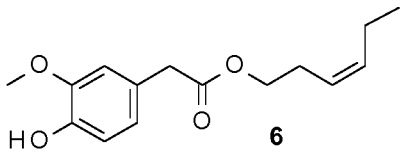
2

[(*E*)-Hex-2-enyl]-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**5**)



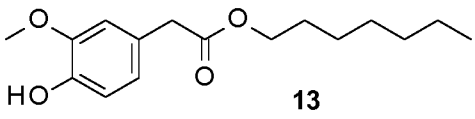
5

[(*Z*)-Hex-3-enyl]-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**6**)



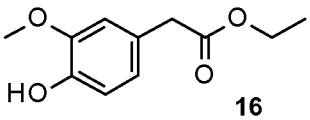
6

Heptyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**13**)



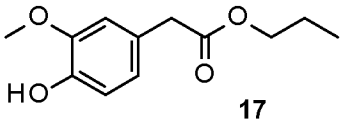
13

Ethyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**16**)



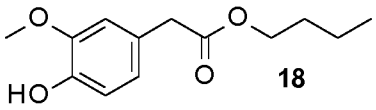
16

Propyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**17**)



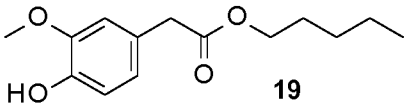
17

Butyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**18**)



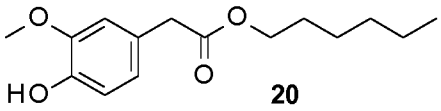
18

Pentyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**19**)



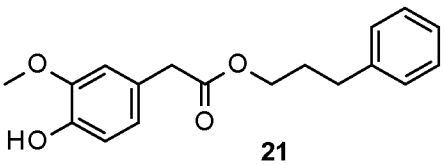
19

Hexyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**20**)



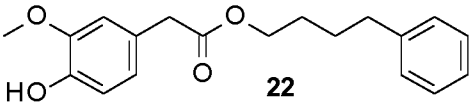
20

3-Phenylpropyl -2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**21**)



21

4-Phenylbutyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**22**)



22

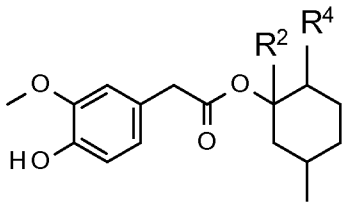
Bevorzugt ist auch eine Anwendung wie oben beschrieben, wobei für die Verbindung der Formel (I) bzw. eine, mehrere oder sämtliche Verbindungen der Formel (I) unabhängig voneinander in der Mischung gilt:

(i) R^1 und R^2 stellen unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder Methyl oder Ethyl dar,

R^3 und R^4 stellen unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen dar,

oder

(ii) Formel (I) entspricht der folgenden Formel (Ia)



(Ia)

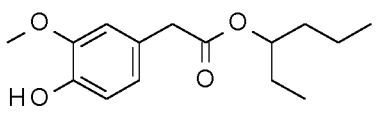
,

R^2 stellt ein Wasserstoffatom dar,

R^4 stellt 2-Propyl dar.

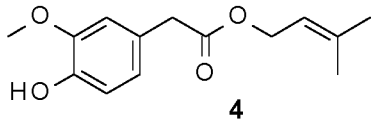
Besonders bevorzugt ist hierbei die Verbindung der Formel (I) bzw. sind eine, mehrere oder sämtliche Verbindungen der Formel (I) in der Mischung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

1-Ethylbutyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**3**)



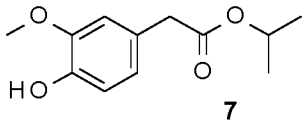
3

3-Methylbut-2-enyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**4**)



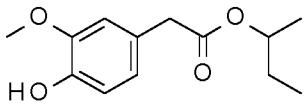
4

Isopropyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**7**)



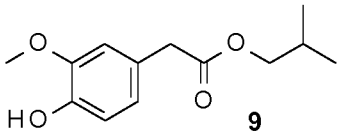
7

sec-Butyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**8**)



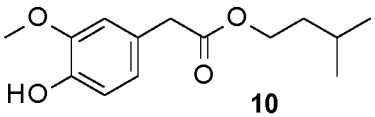
8

Isobutyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**9**)



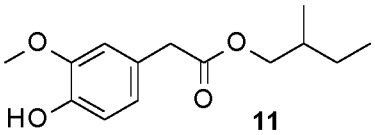
9

Isopentyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**10**)



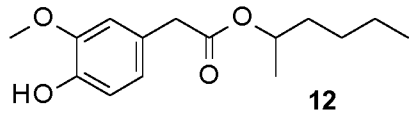
10

2-Methylbutyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**11**)



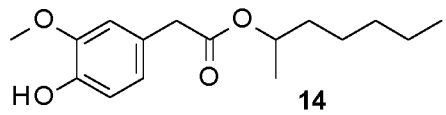
11

1-Methylpentyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**12**)



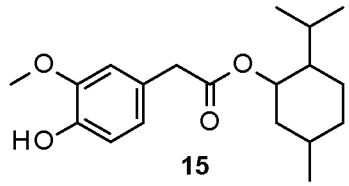
12

1-Methylhexyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**14**)



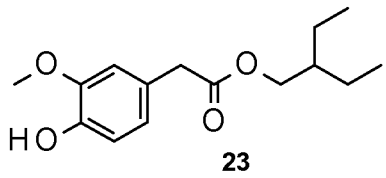
14

(2-Isopropyl-5-methyl-cyclohexyl)-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**15**)



15

2-Ethylbutyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**23**)

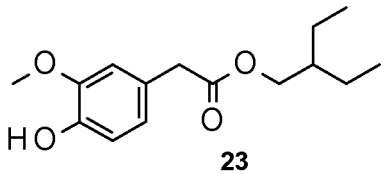


23

Die hierin beschriebenen Verbindungen eignen sich vorteilhafterweise zur Anwendung (insbesondere wie oben beschrieben) in einer pharmazeutischen, einer der Ernährung oder dem Genuss dienenden Zubereitung, vorzugsweise wobei die Gesamtmenge an Verbindung(en) der Formel (I) und/oder Salz(en) davon in der Zubereitung ausreicht, um die Absorption freier Fettsäuren im Darm zu inhibieren oder zu reduzieren. Vorzugsweise liegt die Gesamtmenge an Verbindung(en) der Formel (I) und/oder Salz(en) davon im Bereich von 1-100 ppm, weiter bevorzugt 5 bis 50 ppm, besonders bevorzugt 10-20 ppm, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft eine neue Verbindung der Formel (I) (wie oben definiert) oder ein Salz davon, wobei die phenolische Hydroxygruppe deprotoniert ist, oder eine Mischung umfassend eine oder mehrere unterschiedliche Verbindungen der Formel (I) (wie oben definiert) und/oder ein oder mehrere physiologisch akzeptable Salze davon, wobei die phenolische Hydroxygruppe jeweils deprotoniert ist, oder bestehend aus mehreren unterschiedlichen

Verbindungen der Formel (I) (wie oben definiert) und/oder physiologisch akzeptablen Salzen davon, wobei die phenolische Hydroxygruppe jeweils deprotoniert ist, wobei die bzw. eine Verbindung der Formel (I) 2-Ethylbutyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**23**) ist



23

Die vorliegende Erfindung betrifft auch neue Aromakompositionen, nämlich solche umfassend die oben genannte neue Verbindung der Formel (I) (2-Ethylbutyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**23**)) oder ein Salz davon, wobei die phenolische Hydroxygruppe deprotoniert ist, oder eine Mischung umfassend eine oder mehrere unterschiedliche Verbindungen der Formel (I) (wie oben definiert) und/oder ein oder mehrere physiologisch akzeptable Salze davon, wobei die phenolische Hydroxygruppe jeweils deprotoniert ist, oder bestehend aus mehreren unterschiedlichen Verbindungen der Formel (I) (wie oben definiert) und/oder physiologisch akzeptablen Salzen davon, wobei die phenolische Hydroxygruppe jeweils deprotoniert ist, wobei die bzw. eine Verbindung der Formel (I) 2-Ethylbutyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**23**) ist, vorzugsweise zudem umfassend einen oder mehrere weitere, nicht der Formel (I) entsprechende Aromastoffe.

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin eine pharmazeutische Zubereitung, eine der Ernährung oder eine dem Genuss dienende Zubereitung, umfassend die oben genannte neue Verbindung der Formel (I) (2-Ethylbutyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**23**)) oder ein Salz davon, wobei die phenolische Hydroxygruppe deprotoniert ist, oder eine Mischung umfassend eine oder mehrere unterschiedliche Verbindungen der Formel (I) (wie oben definiert) und/oder ein oder mehrere physiologisch akzeptable Salze davon, wobei die phenolische Hydroxygruppe jeweils deprotoniert ist, oder bestehend aus mehreren unterschiedlichen Verbindungen der Formel (I) (wie oben definiert) und/oder physiologisch akzeptablen Salzen davon, wobei die phenolische Hydroxygruppe jeweils deprotoniert ist, wobei die bzw. eine Verbindung der Formel (I) 2-Ethylbutyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**23**) ist, oder eine Aromakomposition wie oben beschrieben.

Bevorzugt umfasst eine erfindungsgemäße Zubereitung zudem

ein oder mehrere übliche Grund-, Hilfs- und Zusatzstoffe in einer Menge von, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung, 5 bis 99,9999 Gew.-%, vorzugsweise 10 bis 80 Gew.-%,

und/oder

Wasser in einer Menge, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung, bis zu 99,9999 Gew.-%, vorzugsweise in einer Menge von 5 bis 80 Gew.-%.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist auch eine Zubereitung wie oben beschrieben, wobei die Gesamtmenge an Verbindung(en) der Formel (I) und/oder Salz(en) davon in der Zubereitung ausreicht, um die Absorption freier Fettsäuren im Dünndarm zu inhibieren oder zu reduzieren.

Der Ernährung oder dem Genuss dienende Zubereitungen im Sinne der Erfindung sind z.B. Backwaren (z.B. Brot, Trockenkekse, Kuchen, sonstiges Gebäck), Süßwaren (z.B. Schokoladen, Schokoladenriegelprodukte, sonstige Riegelprodukte, Fruchtgummi, Hart- und Weichkaramellen, Kaugummi), alkoholische oder nicht-alkoholische Getränke (z.B. Kakao, Kaffee, Grüntee, Schwarztee, mit (Grün-, Schwarz-)Tee-Extrakten angereicherte (Grün-, Schwarz-)Tee-Getränke, Rooibos-Tee, andere Kräutertees, Wein, weinhaltige Getränke, Bier, bierhaltige Getränke, Liköre, Schnäpse, Weinbrände, fruchthaltige Limonaden, isotonische Getränke, Erfrischungsgetränke, Nektare, Obst- und Gemüsesäfte, Frucht- oder Gemüsesaftzubereitungen), Instantgetränke (z.B. Instant-Kakao-Getränke, Instant-Tee-Getränke, Instant-Kaffeegetränke), Fleischprodukte (z.B. Schinken, Frischwurst- oder Rohwurstzubereitungen, gewürzte oder marinierte Frisch- oder Pökelfleischprodukte), Eier oder Eiprodukte (Trockenei, Eiweiß, Eigelb), Getreideprodukte (z.B. Frühstückscerealien, Müsliriegel, vorgegarte Fertigreis-Produkte), Milchprodukte (z.B. Vollfett- oder fettreduzierte oder fettfreie Milchgetränke, Milchreis, Joghurt, Kefir, Frischkäse, Weichkäse, Hartkäse, Trockenmilchpulver, Molke, Butter, Buttermilch, teilweise oder ganz hydrolisierte Milchprotein-haltige Produkte), Produkte aus Sojaprotein oder anderen Sojabohnen-Fraktionen (z.B. Sojamilch und daraus gefertigte Produkte, isoliertes oder enzymatisch behandeltes Sojaprotein enthaltende Getränke, Sojamehl enthaltende Getränke, Sojalecithin-haltige Zubereitungen, fermentierte Produkte wie Tofu oder Tempe oder daraus gefertigte Produkte und Mischungen mit Fruchtzubereitungen und fakultativ Aromen), Fruchtzubereitungen (z.B. Konfitüren, Fruchteis, Fruchtsoßen, Fruchtfüllungen), Gemüsezubereitungen (z.B. Ketchup, Soßen, Trockengemüse, Tiefkühlgemüse, vorgegarte Gemüse, eingekochte Gemüse), Knabberartikel (z.B. gebackene oder frittierte Kartoffelchips oder Kartoffelteigprodukte, Extrudate auf Mais- oder Erdnussbasis), Produkte auf Fett- und Ölbasis oder Emulsionen derselben (z.B. Mayonnaise, Remoulade, Dressings, jeweils Vollfett- oder fettreduziert), sonstige Fertiggerichte und Suppen (z.B. Trockensuppen, Instant-Suppen, vorgegarte Suppen), Gewürze, Würzmischungen sowie insbesondere Aufstreuwürzungen (englisch: Seasonings), die beispielsweise im Snackbereich Anwendung finden, Süßstoffzubereitungen, -tabletten oder -sachets, sonstige Zubereitung zum Süßen oder Weißen von Getränken oder anderen Nahrungsmitteln. Die Zubereitungen im Sinne der Erfindung können auch als Halbfertigware zur Herstellung weiterer der Ernährung oder dem Genuss dienenden Zubereitungen dienen.

Kaugummis (als Beispiel erfindungsgemäßer Zubereitungen) umfassen im allgemeinen eine Kaugummibase, d.h. eine beim Kauen plastisch werdende Kaumasse, Zucker verschiedener Arten,

Zuckeraustauschstoffe, Süßstoffe, Zuckeralkohole, Geschmackskorrigenzien für unangenehme Geschmackseindrücke, Geschmackskorrigenzien für in der Regel nicht unangenehme Geschmackseindrücke, geschmacksmodulierende Stoffe (z.B. Inositolphosphat, Nucleotide wie Guanosinmonophosphat, Adenosinmonophosphat oder andere Stoffe wie Natriumglutamat oder 2-Phenoxypropionsäure), Kühlwirkstoffe, Feuchthaltemittel, Verdicker, Emulgatoren, Aromen und Stabilisatoren oder Geruchskorrigenzien.

Pharmazeutische Zubereitungen umfassen einen pharmazeutischen Wirkstoff. Vorteilhafte pharmazeutische Wirkstoffe sind beispielsweise steroidale entzündungshemmende Substanzen vom Corticosteroid-Typ wie z. B. Hydrocortison, Hydrocortison-Derivate wie Hydrocortison-17-butyrat, Dexamethason, Dexamethasonphosphat, Methylprednisolon oder Cortison. Vorteilhafte nichtsteroidale pharmazeutische Wirkstoffe sind beispielsweise Entzündungshemmer wie Oxicame, wie Piroxicam oder Tenoxicam; Salicylate wie Aspirin® (Acetylsalicyl-säure), Disalcid, Solprin oder Fendosal; Essigsäure-Derivate wie Diclofenac, Fenclofenac, Indomethacin, Sulindac, Tolmetin, oder Clindanac; Fenamate wie Mefenamic, Meclofenamic, Flufenamic oder Niflumic; Propionsäure-Derivate wie Ibuprofen, Naproxen, Flurbiprofen, Benoxaprofen oder Pyrazole wie Phenylbutazon, Oxyphenylbutazon, Febrazon oder Azapropazon.

Besonders bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen sind nicht verschreibungspflichtige Produkte und frei verkäufliche Arzneimittel, sogenannte OTC ("over the counter")-Präparate, enthaltend Wirkstoffe wie Paracetamol, Acetylsalicylsäure oder Ibuprofen, Vitamine (beispielsweise Vitamin H, Vitamine aus der B-Reihe wie Vitamin B1, B2, B6, B12, Niacin, Pantothensäure, vorzugsweise in Form von (Brause-)Tabletten oder Kapseln), Mineralien (vorzugsweise in Form von (Brause-)Tabletten oder Kapseln) wie Eisensalze, Zinksalze, Selensalze, Produkte enthaltend Wirkstoffe oder Extrakte von Spitzwegerich (z.B. in Hustensirup) oder Johanniskraut.

Die Zubereitungen können auch in Form von Kapseln, Tabletten (nichtüberzogene sowie überzogene Tabletten, z.B. magensaftresistente Überzüge), Dragees, Granulaten, Pellets, Feststoffmischungen, Dispersionen in flüssigen Phasen, als Emulsionen, als Pulver, als Lösungen, als Pasten oder als andere schluck- oder kaubare Zubereitungen vorliegen sowie als Zubereitung mit funktionellen Inhaltsstoffen, als Nahrungsergänzungsmittel oder als bilanzierte Diäten.

Beispiele üblicher Grund-, Hilfs- und Zusatzstoffe für erfindungsgemäße Zubereitungen sind Wasser, Gemische frischer oder prozessierter, pflanzlicher oder tierischer Grund- oder Rohstoffe (z.B. rohes, gebratenes, getrocknetes, fermentiertes, geräuchertes und/oder gekochtes Fleisch, Knochen, Knorpel, Fisch, Gemüse, Früchte, Kräuter, Nüsse, Gemüse- oder Fruchtsäfte oder -pasten oder deren Gemische), verdauliche oder nicht verdauliche Kohlenhydrate (z.B. Saccharose, Maltose, Fructose, Glucose, Dextrine, Amylose, Amylopektin, Inulin, Xylane, Cellulose), Zuckeralkohole (z.B. Sorbit), natürliche oder gehärtete Fette (z.B. Talg, Schmalz, Palmfett, Kokosfett, gehärtetes Pflanzenfett), Öle

(z.B. Sonnenblumenöl, Erdnussöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Fischöl, Sojaöl, Sesamöl), Fettsäuren oder deren Salze (z.B. Kaliumstearat), proteinogene oder nicht-proteinogene Aminosäuren und verwandte Verbindungen (z.B. Taurin), Peptide, native oder prozessierte Proteine (z.B. Gelatine), Enzyme (z.B. Peptidasen), Nukleinsäuren, Nucleotide, Geschmackskorrigenzien für unangenehme Geschmackseindrücke (z. B. Hesperetin, Phloretin oder andere gemäß US 2008/0227867 zu verwendende Hydroxychalkonderivate sowie gegebenenfalls die dort beschriebenen Lactone), Geschmackskorrigenzien für in der Regel nicht unangenehme Geschmackseindrücke, geschmacksmodulierende Stoffe (z.B. Inositolphosphat, Nucleotide wie Guanosinmonophosphat, Adenosinmonophosphat oder andere Stoffe wie Natriumglutamat oder 2-Phenoxypropionsäure), Emulgatoren (z.B. Lecithine, Diacylglycerole), Stabilisatoren (z.B. Carageenan, Alginat), Konservierungsstoffe (z.B. Benzoesäure, Sorbinsäure), Antioxidantien (z.B. Tocopherol, Ascorbinsäure), Chelatoren (z.B. Citronensäure), organische oder anorganische Säuerungsmittel (z.B. Äpfelsäure, Essigsäure, Citronensäure, Weinsäure, Phosphorsäure, Milchsäure), zusätzliche Bitterstoffe (z.B. Chinin, Coffein, Limonin, Amarogentin, Humolone, Lupolone, Catechine, Tannine), Süßstoffe (z.B. Saccharin, Cyclamat, Aspartam, Neotam, Stevioside, Rebaudioside, Acesulfam K, Neohesperidindihydrochalkon, Thaumatin, Superaspartam), mineralische Salze (z.B. Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid, Natriumphosphate), die enzymatische Bräunung verhindernde Stoffe (z.B. Sulfit, Ascorbinsäure), etherische Öle, Pflanzenextrakte, natürliche oder synthetische Farbstoffe oder Farbpigmente (z.B. Carotinoide, Flavonoide, Anthocyane, Chlorophyll und deren Derivate), Gewürze, synthetische, natürliche oder naturidentische Aromastoffe oder Riechstoffe sowie Geruchskorrigenzien.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch ein Verfahren zum Herstellen einer pharmazeutischen Zubereitung, einer der Ernährung oder einer dem Genuss dienenden Zubereitung, vorzugsweise einer erfindungsgemäßen Zubereitung, insbesondere einer solchen wie hierin als bevorzugt beschrieben, umfassend folgende Schritte:

i) Bereitstellen von 2-Ethylbutyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**23**) oder eines Salzes davon, wobei die phenolische Hydroxygruppe deprotoniert ist, oder einer Mischung umfassend eine oder mehrere unterschiedliche Verbindungen der Formel (I) (wie oben definiert) und/oder ein oder mehrere physiologisch akzeptable(s) Salz(e) davon, wobei die phenolische Hydroxygruppe jeweils deprotoniert ist, oder bestehend aus mehreren unterschiedlichen Verbindungen der Formel (I) (wie oben definiert) und/oder physiologisch akzeptablen Salzen davon, wobei die phenolische Hydroxygruppe jeweils deprotoniert ist, wobei die bzw. eine Verbindung der Formel (I) 2-Ethylbutyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**23**) ist, oder einer Aromakomposition wie oben beschrieben,

ii) Bereitstellen eines oder mehrerer weiterer Bestandteile (s. hierzu auch oben) der herzustellenden Zubereitung, und

iii) Inkontaktbringen oder Mischen der in Schritt ii) bereitgestellten weiteren Bestandteile mit dem/den in Schritt i) bereitgestellten Bestandteil(en).

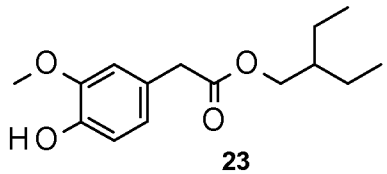
Die beschriebenen erfindungsgemäßen Zubereitungen werden vorzugsweise hergestellt, indem der / die erfindungsgemäß einzusetzende(n) Ester der Homovanillinsäure als Substanz, als Lösung oder in Form einer Aromakomposition in eine der Ernährung oder dem Genuss dienende oder orale pharmazeutische Basis-Zubereitung eingearbeitet wird / werden. Vorteilhafterweise können als Lösung vorliegende erfindungsgemäße Zubereitungen auch z.B. durch Sprühtrocknung in eine feste Zubereitung überführt werden.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform werden zur Herstellung erfindungsgemäßer Zubereitungen erfindungsgemäß verwendete Verbindungen der Formel (I) bzw. deren Salze oder Mischungen davon oder eine erfindungsgemäße Aromakomposition und gegebenenfalls andere Bestandteile der erfindungsgemäßen Zubereitung in Form von Emulsionen, in Liposomen, z.B. ausgehend von Phosphatidylcholin, in Microsphären, in Nanosphären oder auch in Kapseln, Granulaten oder Extrudaten aus einer für Lebens- und Genussmittel geeigneten Matrix, z.B. aus Stärke, Stärkederivaten, Cellulose oder Cellulosederivaten (z.B. Hydroxypropylcellulose), anderen Polysacchariden (z.B. Alginat), natürlichen Fetten, natürlichen Wachsen (z.B. Bienenwachs, Carnaubawachs) oder aus Proteinen, z.B. Gelatine, eingearbeitet. In einem bevorzugten Herstellungsverfahren werden die Verbindungen der Formel (I) bzw. deren Salze vor dem Einarbeiten mit einem oder mehreren geeigneten Komplexbildnern, beispielsweise mit Cycloglycanen, z.B. Cyclofructanen, Cyclodextrinen oder Cyclodextrinderivaten, bevorzugt alpha-, beta- und gamma-Cyclodextrin, komplexiert und in dieser komplexierten Form eingesetzt.

Im Folgenden wird die vorliegende Erfindung anhand ausgewählter, konkreter Beispiele näher beschrieben. Die Beispiele dienen nur zur Verdeutlichung der Erfindung, ohne diese einzuschränken bzw. darauf zu beschränken. Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich alle Angaben auf das Gewicht.

Beispiele

Beispiel 1: Synthese von 2-Ethylbutyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**23**):



23

Homovanillinsäure (2.0 g) wurde mit 2-Ethyl-1-butanol (äquimolar) in Toluol (100 mL) vorgelegt, konz. Schwefelsäure (0.1 g) dazugegeben und für 5 h am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Es wurde zweimal mit ges. wäss. $NaHCO_3$-Lösung gewaschen, mit 50 mL Essigester verdünnt, einmal mit Wasser oder wahlweise ges. wäss. NaCl-Lösung gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel in ca. 45% Ausbeute erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.01 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 1.49 (h, J = 6.2 Hz, 1H), 1.38–1.25 (m, 4H), 0.86 (t, J = 7.5 Hz, 6H).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 10.97 (2C), 23.26 (2C), 40.26, 41.14, 55.86, 66.86, 111.68, 114.29, 122.12, 125.98, 144.67, 146.41, 172.07.

GCMS: m/z (%) = 266 [M^+] (28), 182 (18), 137 (100), 122 (8), 107 (2), 94 (6), 85 (3), 77 (2), 66 (5), 57 (4), 43 (28).

Beispiel 2: Untersuchung der intestinalen Fettsäureaufnahme:

Die Aufnahme freier Fettsäuren in differenzierten Caco-2-Zellen wurde mit Hilfe des QBT Fatty Acid Uptake Kits (Molecular Devices Corporation, Deutschland) untersucht, welcher das fluoreszierende Fettsäureanalogon BODIPY-Dodecansäure verwendet. In Vorbereitung des Assays wurden die differenzierten Caco-2-Zellen durch eine einstündige Inkubation in Serum-freiem Medium unter Standard-Zellkulturbedingungen einer Hungerphase unterzogen. Anschließend erfolgte die Zugabe der Testsubstanzen mit 1 oder 100 µM, verdünnt in Hank´s balanced salt solution (HBSS von Lonza, Biozym-Bestellnummer, 882010)-Puffer versetzt mit 20 mM HEPES (verdünnt aus 1 M-Lösung von Gibco, Thermo Fisher-Bestellnummer, 15630056) (im Folgenden als HBSS/HEPES-Puffer bezeichnet). Kontrollen wurden nur mit HBSS/HEPES-Puffer behandelt. Nach einer 30-minütigen Vorinkubation bei 37°C erfolgte die Zugabe des fluoreszierenden Fettsäureanalogon, verdünnt in HBSS/HEPES-Puffer (ergänzt mit 0,2% Fettsäure-freiem BSA [Sigma Aldrich, Deutschland]). Die

Fluoreszenzsignale wurden nach Anregung mit 485 nm bei einer Emissionswellenlänge von 515 nm über einen Zeitraum von 1 h in einem Mikrotiterplattenleser (Synergy; BioTek, Deutschland) aufgezeichnet. Ausgehend von einer aus der Messung resultierenden Zeit-Signal-Intensitätskurve wurde die Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC) ermittelt, um die zelluläre Fettsäureaufnahme nach Substanzbehandlung zu bestimmen. Die so erhaltenen Resultate werden in Prozent bezogen auf die Kontrollbehandlung angegeben (s. Tabelle 1).

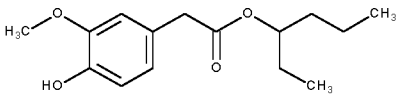
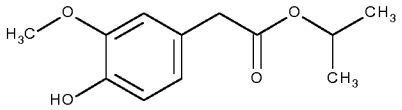
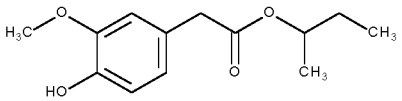
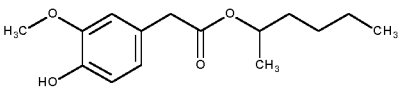
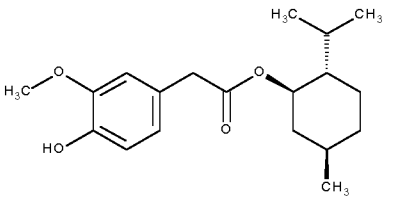
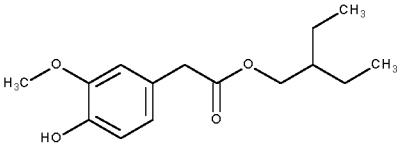
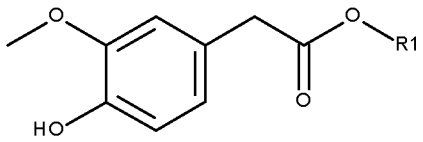
Nr	Name	AUC 1 µM	AUC 100 µM	Struktur
3	1-Ethylbutyl 2-(4-Hydroxy-3-Methoxy-Phenyl)Acetat	87,12	62,48	
7	Homovanillinsäure-isopropylester	91,59	61,61	
8	Homovanillinsäure-Sec-Butylester	92,02	61,9	
12	1-Methylpentyl 2-(4-Hydroxy-3-Methoxy-Phenyl)Acetat	89,55	53,26	
15	[(1R,2S,5R)-2-Isopropyl-5-Methyl-Cyclohexyl] 2-(4-Hydroxy-3-Methoxy-Phenyl)Acetat	95,48	58,06	
23	2-Ethylbutyl 2-(4-Hydroxy-3-Methoxy-Phenyl)Acetat	99,73	62,15	

Tabelle 1: Ergebnisse der Messung zur Inhibition der Fettsäureaufnahme in Caco-2-Zellen. Dargestellt ist die ermittelte „Area under the Curve“ (AUC) für Tests bei jeweils 1 und 100 µM Substanzeinsatz (als Prozent der Vehikel-behandelten Kontrolle).

Beispiel 2: Struktur-Wirkungs-Analyse:

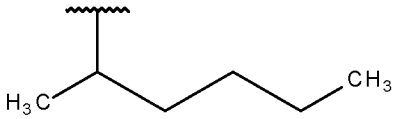
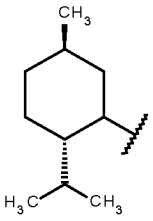
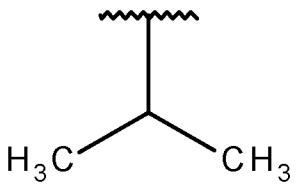
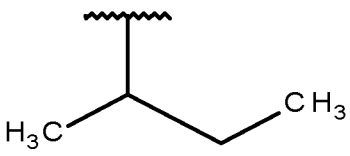
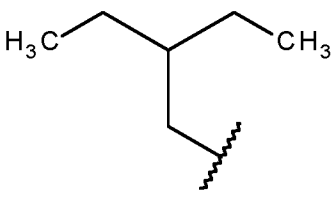
Mit dem in Beispiel 2 ausgeführten Test zur Messung wurden insgesamt 25 Verbindungen der Formel (I) (wie hierin beschrieben) auf ihre inhibitorische Aktivität bezüglich Fettsäureaufnahme in Caco-2-Zellen bei jeweils zwei Konzentrationen (1 und 100 µM) in Dreifachbestimmung gemessen. Die ermittelten Aktivitätsdaten wurden anschließend einer Struktur-Wirkungsanalyse mit Hilfe der Software-Pakete StarDrop (Optibrium Ltd) und Vortex (Dotmatics Ltd.) unterzogen. Dabei wurde eine R-Gruppenanalyse mit dem Grundgerüst nach Formel (II) durchgeführt. Hier zeigte sich, dass vor

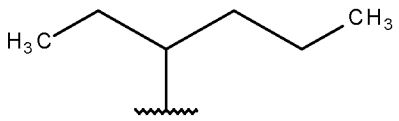
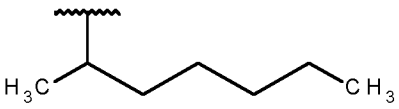
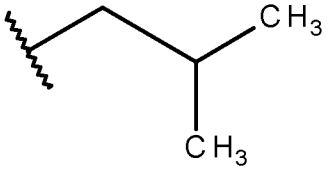
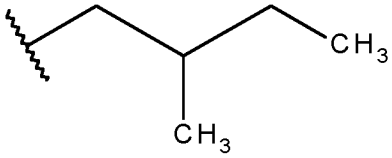
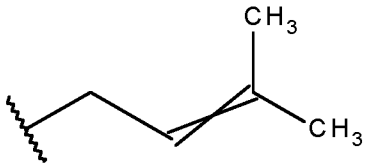
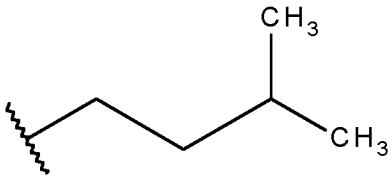
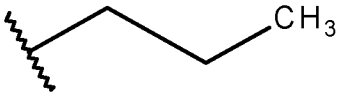
allem solche Verbindungen, bei denen R1 „verzweigtkettig“ ist, eine besonders gute Inhibition der Fettsäureaufnahme im zellulären Testsystem aufweisen.

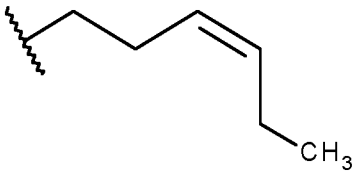
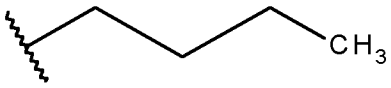
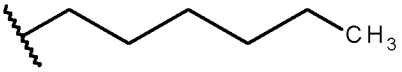
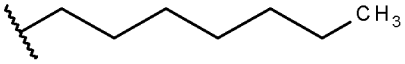
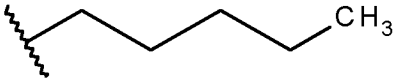
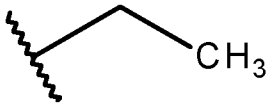
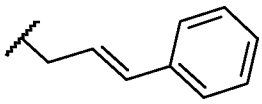


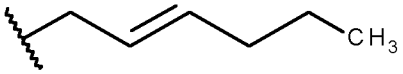
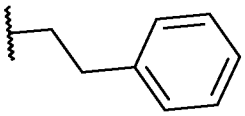
Formel (II)

Ergebnisse:

Nr	Name	AUC 1 µM	AUC 100 µM	R1
12	1-Methylpentyl-2-(4-Hydroxy-3-Methoxy-Phenyl)Acetat	89,55	53,26	
15	[(1R,2S,5R)-2-Isopropyl-5-Methyl-Cyclohexyl]-2-(4-Hydroxy-3-Methoxy-Phenyl)Acetat	95,48	58,06	
7	Homovanillinsäureiso-propylester	91,59	61,61	
8	Homovanillinsäure-*Sec*-Butylester	92,02	61,9	
23	2-Ethylbutyl-2-(4-Hydroxy-3-METHOXY-PHENYL)ACETAT	99,73	62,15	

3	1-Ethylbutyl-2-(4-Hydroxy-3-Methoxy-Phenyl)Acetat	87,12	62,48	
14	1-Methylhexyl 2-(4-Hydroxy-3-Methoxy-Phenyl)Acetat	93,38	67,5	
9	Homovanillinsäureiso-butylester	100	68,01	
11	2-Methylbutyl-2-(4-Hydroxy-3-Methoxy-Phenyl)Acetat	98,97	79,02	
4	3-Methylbut-2-Enyl 2-(4-Hydroxy-3-Methoxy-Phenyl)Acetat	101,2	80,92	
10	Isopentyl-2-(4-Hydroxy-3-Methoxy-Phenyl)Acetat	99,85	82,65	
17	Homovanillinsäure-propylester	101,2	89,65	

6	3-Z-Homovanillinsäure-hexenylester,	99,86	90,36	
18	Homovanillinsäure-butylester	102,2	90,69	
20	Hexyl-2-(4-Hydroxy-3-Methoxy-Phenyl)Acetat	101,9	91,42	
13	Heptyl-2-(4-Hydroxy-3-Methoxy-Phenyl)Acetat	103,3	92,68	
19	Homovanillinsäure-pentylester	100,8	92,9	
16	Ethyl Homovanillat	104,7	93,84	
2	[(E)-Cinnamyl]-2-(4-Hydroxy-3-Methoxy-Phenyl)Acetat	97,57	94,59	

5	[(E)-Hex-2-Enyl]-2-(4-Hydroxy-3-Methoxy-Phenyl)Acetat	100,7	96,53	
1	2-Phenylethyl-2-(4-Hydroxy-3-Methoxy-Phenyl)Acetat	102,7	103,2	

Anwendungsbeispiele

Anwendungsbeispiel 1: Erfrischungsgetränke (zuckerhaltig, kalorienreduziert, kalorienfrei)

Inhaltsstoff	**Einsatz in Gew.-%**						
Zubereitung	**A**	**B**	**C**	**D**	**E**	**F**	**G**
Zucker (Sucrose)	10	10	7	-	-	8	7
Glucose/Fructose-Sirup aus Mais, enthaltend 55 Gew.-% Fructose	-	-	-	-	10	-	-
Rebaudiosid A 95 %	-	-	0,02	0,05	-	-	-
Zitronensäure	0,15	0,15	0,06	0,15	0,15	0,15	0,15
Phosphorsäure	-	-	0,07	-	-	-	-
Zuckercouleur	-	-	0,14	-	-	-	-
Coffein	-	-	0,01	-	-	-	-
Zitronenaroma	0,1	0,05	-	0,1	0,1	0,1	0,1
Limonenaroma	-	0,05	-	-	-	-	-
Getränke-Emulsion Typ „Cola“	-	-	0,05	-	-	-	-
Phloretin	-	-	0,002	0,003	-	0,002	0,001
Hesperetin	-	-	0,001	0,002	-	-	0,002
Extrakt aus Rubus suavissimus, enthaltend 5 Gew.-% Rubusosid bez. auf das Gesamtgewicht des Extraktes	-	-	-	-	-	0,01	-
Homoeriodictyol-Natriumsalz	-	-	0,005	0,005	-	-	-
[(1R,2S,5R)-2-Isopropyl-5-Methyl-Cyclohexyl] -2-(4-Hydroxy-3-Methoxy-Phenyl)Acetat	0,003	0,001	0,005	0,01	0,0025	0,001	0,005
Eriodictyol	-	0,0100	0,0100	-	-	0,0100	0,0100
Wasser	auf 100 auffüllen						

Die Zutaten wurden in der angegebenen Reihenfolge gemischt und mit Wasser auf 100 % aufgefüllt. Die Mischungen werden in Glasflaschen gefüllt und carbonisiert.

Anwendungsbeispiel 2: Verwendung in einem Kaugummi

Teil	**Inhaltsstoff**	**Einsatz in Gew.-%**	
		A	**B**
A	Kaugummibase, Company „Jagum T“	30,4899	30,49999
B	Sorbit, pulverisiert	39,00	39,00
	Isomalt® (Palatinit GmbH)	9,50	9,50
	Xylit	2,00	2,00
	Mannit	3,00	3,00
	Aspartam®	0,10	0,10
	Acesulfam® K	0,10	0,10
	Emulgum® (Colloides Naturels, Inc.)	0,30	0,30
C	Sorbitol, 70%	14,00	14,00
	Glycerin	1,00	1,00
D	Pfefferminzaroma	0,5	0,5
	1-Methylpentyl-2-(4-Hydroxy-3-Methoxy-Phenyl)Acetat	0,01	0,005
	Eriodictyol	0,0100	-

Teile A bis D werden gemischt und intensiv geknetet. Die Rohmasse kann z.B. in Form von dünnen Streifen zu verzehrsfertigen Kaugummis verarbeitet werden.

Anwendungsbeispiel 3: Verwendung in Hartkaramellen

Inhaltsstoff	**Gehalt (Gew.-%)**			
	A	**B**	**C**	**D**
Zucker	74,50	-	-	-
Palatinit, Typ M	-	74,00	75,50	75,00
Zitronensäure	0,5	1,0	0,5	-
Farbstoff gelb	-	0,01	-	-
Farbstoff rot	-	-	0,01	-
Farbstoff blau	0,01	-	-	0,01
Pfefferminzaroma	0,1	-	-	0,1
Zitronenaroma	-	0,1	-	-
Rotfruchtaroma	-	-	0,1	-
Rebaudiosid A 98 %	-	0,040	-	0,040
Balansin A nach [SY317]	-	0,005	0,010	0,005
Hesperetin	-	0,001	-	0,001
Phloretin	-	0,002	-	-
2-Ethylbutyl-2-(4-Hydroxy-3-Methoxy-Phenyl)Acetat	0,01	0,0025	0,05	0,01
Eriodictyol	0,0100	-	-	-
Wasser	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100

Palatinit bzw. der Zucker wurden ggfs. nach Zugabe der Zitronensäure mit Wasser gemischt und die Mischung bei 165 °C aufgeschmolzen und anschließend auf 115°C abgekühlt. Das Aroma und die anderen Bestandteile wurden zugegeben und nach dem Durchmischen in Formen gegossen, nach dem Erstarren aus den Formen entfernt und anschließend einzeln verpackt.

Anwendungsbeispiel 4: Fettarme Joghurts

	Zubereitung (Angaben in Gew.-%)			
Inhaltsstoff	**A**	**B**	**C**	**D**
Sucrose	10	8	6	-
Rebaudiosid A 98 %	-	-	-	0,050
Extrakt aus Rubus suavissimus, enthaltend 5 Gew.-% Rubusosid bezogen auf das Gesamtgewicht des Extraktes, z.B. von PlantExtrakt	-	0,010	0,010	-
Hesperetin	-	0,001	0,001	0,002
Phloretin	-	-	0,002	0,002
Homoeriodictyol-Natriumsalz	-	-	-	0,005
[(1R,2S,5R)-2-Isopropyl-5-Methyl-Cyclohexyl] -2-(4-Hydroxy-3-Methoxy-Phenyl)Acetat	0,01	0,01	0,005	0,01
Eriodictyol		0,0100		0,0100
Joghurt, 0,1 % Fett	zu 100 % auffüllen			

Die Inhaltsstoffe wurden gemischt und auf 5°C gekühlt.

Anwendungsbeispiel 5: Fruchtgummis

Inhaltsstoff	**Zubereitung (Angaben als Gew.-%)**	
	A	**B**
Saccharose	34,50	8,20
Glucosesirup, DE 40	31,89	30,09
Iso Syrup C* Tru Sweet 01750 (Cerestar GmbH)	1,50	2,10
Gelatine 240 Bloom	8,20	9,40
Polydextrose (Litesse® Ultra, Danisco Cultor GmbH)	-	24,40
Gelber und roter Farbstoff	0,01	0,01
Citronensäure	0,20	

Kirscharoma, enthaltend 1 Gew.-% Hesperetin und 0,3 Gew.-% Phloretin bezogen auf das Aroma	-	0,10
Homovanillinsäure-*Sec*-Butylester	0,01	0,01
Eriodictyol	0,0100	
Wasser	ad 100	ad 100

Polydextrose ist ein nicht süß schmeckendes Polysaccharid mit niedrigem Brennwert.

Anwendungsbeispiel 6: Fruchtsäfte und Fruchtsaftgetränke

Inhaltsstoff	**Einsatz in Gew.-%**			
Zubereitung	**A**	**B**	**C**	**D**
Apfelsaftkonzentrat 10-fach	10	-	10	10
Recovery-Aroma aus Apfelsaftkonzentrat	0,1	-	0,1	0,1
Orangensaftkonzentrat 20-fach	-	5	-	-
Recovery-Aroma aus Orangensaftkonzentrat	-	0,05	-	-
Wasser	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100
Ascorbinsäure	0,05	0,05	-	-
[(1R,2S,5R)-2-Isopropyl-5-Methyl-Cyclohexyl] 2-(4-Hydroxy-3-Methoxy-Phenyl)Acetat	0,01	0,01	0,01	0,01

Anwendungsbeispiel 7: Milchmixgetränk auf Trockenbasis

Inhaltsstoff	**Einsatz in Gramm**						
Zubereitung	**A**	**B**	**C**	**D**	**E**	**F**	**G**
Zucker, fein	5	5	5	5	5	5	5
Homovanillinsäure-*Sec*-Butylester, 10%	0,03	0,03	0,03	0,03	0,02	0,015	0,03

Aroma Typ Cappuccino sprühgetrocknet	0,2	0,2	0,2	0,2	-	-	-
Aroma Typ Erdbeer sprühgetrocknet	-	-	-	-	0,1	0,1	0,1
Rote Bete Farbpulver sprühgetrocknet	-	-	-	-	0,1	0,08	0,1
Zuckercouleur	0,15	0,15	0,15	0,15	-	-	-
Xanthan	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Magermilchpulver	10	10	10	-	10	-	-
Milchpulver lactosereduziert (Fa. Omira, Ravensburg)	-	-	-	-	-	10	10
Lupinenproteinpulver	-	-	-	5	-	-	-

Die Zutaten werden gemischt und unter Schutzgas oder im Vakuumbeutel abgepackt. Zur Verwendung wird das Pulver in 100 ml Wasser (Zimmertemperatur) aufgerührt und dann verzehrt.

Anwendungsbeispiel 8: Sprühgetrocknete Zubereitung als Halbfertigware zur Aromatisierung von erfindungsgemäßen Fertigwaren

Inhaltsstoff	**Einsatz in Gew.-%**
Trinkwasser	60,8 %
Maltodextrin aus Weizen	24,3 %
Gummi Arabicum	6,1 %
[(1R,2S,5R)-2-Isopropyl-5-Methyl-Cyclohexyl]-2-(4-Hydroxy-3-Methoxy-Phenyl)Acetat	8,8 %

Das Trinkwasser wird in einem Behälter vorgelegt und das Maltodextrin und das Gummi Arabicum darin gelöst. Anschließend wird das [(1R,2S,5R)-2-Isopropyl-5-Methyl-Cyclohexyl]-2-(4-Hydroxy-3-Methoxy-Phenyl)Acetat mit einem Turrax in die Trägerstofflösung emulgiert. Die Temperatur der Sprühlösung sollte 30°C nicht überschreiten. Das Gemisch wird dann sprühgetrocknet (Solltemperatur Eingang: 185 - 195°C, Solltemperatur Ausgang: 70 - 75°C).

Die sprühgetrocknete Halbfertigware enthält ca. 18 - 22 % an [(1R,2S,5R)-2-Isopropyl-5-Methyl-Cyclohexyl]-2-(4-Hydroxy-3-Methoxy-Phenyl)Acetat und kann zur Herstellung einer hierin beschriebenen erfindungsgemäßen Zubereitung verwendet werden.

Anwendungsbeispiel 9: Verwendung in einem Soja-Getränk

Die Verbindung [(1R,2S,5R)-2-Isopropyl-5-Methyl-Cyclohexyl]-2-(4-Hydroxy-3-Methoxy-Phenyl)Acetat wurde in Ethanol vorgelöst und zu einer Sojamilch aus einem lokalen Supermarkt hinzugefügt. Die Mischung wurde zusammen mit dem Milcharoma im Becherglas verrührt.

Inhaltsstoff	**Einsatz in Gew.-%**
Sojamilch (lokaler Supermarkt)	99,8 %
Milcharoma (Symrise)	0,1 %
10 % [(1R,2S,5R)-2-Isopropyl-5-Methyl-Cyclohexyl]-2-(4-Hydroxy-3-Methoxy-Phenyl)Acetat	0,1 %

Anwendungsbeispiel 10: Molkenproteindrink

Herstellung eines Frucht-Molkenproteingetränkes nach u.g. Rezeptur mit anschließender Homogenisierung und Pasteurisierung.

Inhaltsstoff	**Einsatz in Gew.-%**
Molkenproteinisolat	8 %
Fruchtsaftkonzentrat-Mix (Mango, Banane, Karotte, Orange)	10 %
Zitronensäure 50%-ig	0,2 %
Pektin	0,4 %
Vitamin-Mischung	0,01 %
Mineralsalz-Mischung	1 %
10 % [(1R,2S,5R)-2-Isopropyl-5-Methyl-Cyclohexyl]-2-(4-Hydroxy-3-Methoxy-Phenyl)Acetat	0,1 %
Mango Aroma (Symrise)	0,05 %
Trinkwasser	zu 100% auffüllen

Anwendungsbeispiel 11: Hochproteinhaltiges Getränk (Sportlernahrung)

Die trockenen Zutaten werden gemischt und anschließend in Trinkwasser gelöst

Inhaltsstoff	**Einsatz in Gew.-%**
Molkenproteinisolat (min. 88% Protein TS)	8 %
Aminosäuremischung (45 % L-Leucin; 30% L-Valin, 25% L-Isoleucin)	1 %
Zitronensäure	0,1 %
Sucralose	0,007 %
Orangen Trockenaroma (Symrise)	0,1 %
10 % [(1R,2S,5R)-2-Isopropyl-5-Methyl-Cyclohexyl]-2-(4-Hydroxy-3-Methoxy-Phenyl)Acetat	0,1 %
Trinkwasser	zu 100% auffüllen

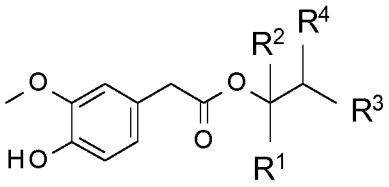
Anwendungsbeispiel 12: Diätetisches Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (FSMP)

Herstellung eines UHT-Getränkes nach u.g. Rezeptur.

Inhaltsstoff	**Einsatz in Gew.-%**
Molkenproteinkonzentrat (min. 80% Protein TS)	12 %
Trinkwasser	zu 100% auffüllen
Glukosesirup	10 %
Pflanzliche Öle	4 %
Saccharose	2 %
Maltodextrin	1,5 %
Vitamin-Mischung	0,05 %
Mineralsalz-Mischung	2 %
Vanille Aroma (Symrise)	0,2 %
Lecithin	0,1 %
Zitronensäure	0,05 %
10 % 2-Ethylbutyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat in Ethanol	0,1 %

Patentansprüche:

1. Nicht-therapeutische Verwendung einer Verbindung der Formel (I)



(I)

,

wobei

(i) R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1-2 Kohlenstoffatomen darstellen,

R^3 und R^4 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, einen Phenylrest, einen Alkylphenylrest oder einen Phenylalkylrest oder einen linearen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Alkenylphenylrest oder einen Phenylalkenylrest darstellen,

oder

(ii) R^1 und R^3 zusammen mit den sie verknüpfenden Kohlenstoffatomen einen Cyclohexylring bilden, der optional mit einem zusätzlichen Rest R^5 substituiert ist, wobei R^5 ein Alkylrest mit 1-2 Kohlenstoffatomen ist,

R^2 ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1-2 Kohlenstoffatomen darstellt,

R^4 ein Wasserstoffatom oder einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, einen Phenylrest, einen Alkylphenylrest oder einen Phenylalkylrest oder einen linearen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Alkenylphenylrest oder einen Phenylalkenylrest darstellt,

oder eines physiologisch akzeptablen Salzes davon, wobei die phenolische Hydroxygruppe in Formel (I) deprotoniert ist, oder einer Mischung umfassend eine oder mehrere unterschiedliche Verbindungen der Formel (I) und/oder physiologisch akzeptable Salze davon, wobei jeweils die phenolische Hydroxygruppe in Formel (I) deprotoniert ist, oder bestehend aus mehreren unterschiedlichen Verbindungen der Formel (I) und/oder Salzen davon, wobei jeweils die phenolische Hydroxygruppe in Formel (I) deprotoniert ist,

zum Inhibieren oder Reduzieren der Absorption freier Fettsäuren im Dünndarm.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die freien Fettsäuren ausgewählt sind aus der Gruppe der gesättigten Fettsäuren mit einer Kettenlänge von mehr als 4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus Butansäure, Pentansäure, Hexansäure, Heptansäure, Octansäure, Nonansäure, Decansäure, Undecansäure, Dodecansäure, Tridecansäure, Tetradecansäure, Pentadecansäure, Hexadecansäure, Heptadecansäure, Octadecansäure, Nonadecansäure, Eicosansäure, Heneicosansäure, Docosansäure, Tetracosansäure, Hexacosansäure, Octacosansäure, Triacontansäure, Dotriacontansäure und Tetratriacontansäure.

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, wobei für die Verbindung der Formel (I) bzw. eine, mehrere oder sämtliche Verbindungen der Formel (I) unabhängig voneinander in der Mischung gilt:

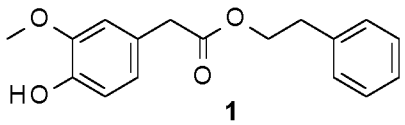
R^1 und R^2 stellen jeweils ein Wasserstoffatom dar,

R^3 stellt ein Wasserstoffatom oder einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Phenylrest, einen Alkylphenylrest oder einen Phenylalkylrest oder einen Alkenylphenylrest oder einen Phenylalkenylrest dar,

R^4 stellt ein Wasserstoffatom dar,

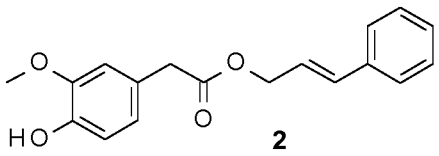
vorzugsweise wobei die Verbindung der Formel (I) bzw. eine, mehrere oder sämtliche Verbindungen der Formel (I) in der Mischung ausgewählt ist bzw. sind aus der Gruppe bestehend aus

2-Phenylethyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**1**)



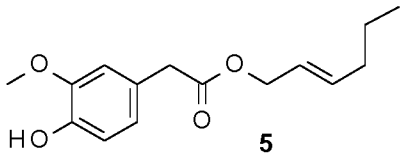
1

[(*E*)-Cinnamyl]-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**2**)



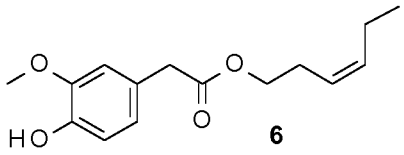
2

[(*E*)-Hex-2-enyl]-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**5**)



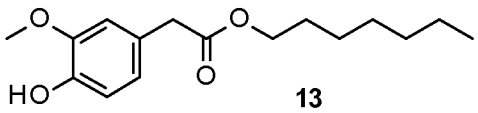
5

[(*Z*)-Hex-3-enyl]-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**6**)



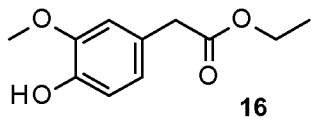
6

Heptyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**13**)



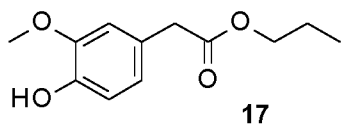
13

Ethyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**16**)



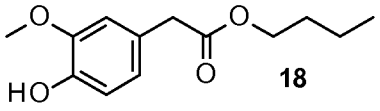
16

Propyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**17**)



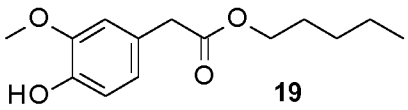
17

Butyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**18**)



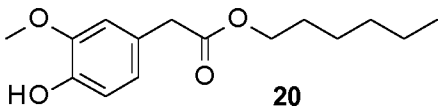
18

Pentyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**19**)



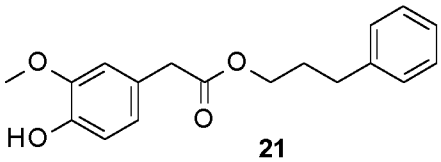
19

Hexyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**20**)



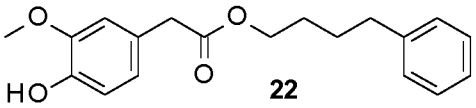
20

3-Phenylpropyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**21**)



21

4-Phenylbutyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**22**)



22

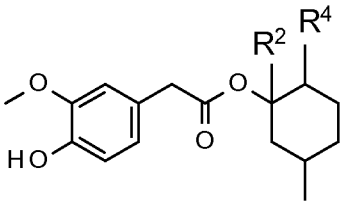
4. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, wobei für die Verbindung der Formel (I) bzw. eine, mehrere oder sämtliche Verbindungen der Formel (I) unabhängig voneinander in der Mischung gilt:

(i) R^1 und R^2 stellen unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder Methyl oder Ethyl dar,

R^3 und R^4 stellen unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen dar,

oder

(ii) Formel (I) entspricht der folgenden Formel (Ia)



(Ia)

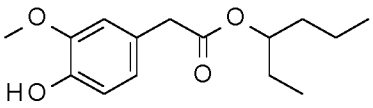
,

R^2 stellt ein Wasserstoffatom dar,

R^4 stellt 2-Propyl dar,

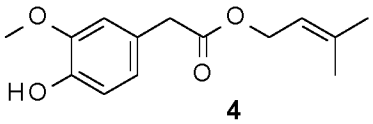
vorzugsweise wobei die Verbindung der Formel (I) bzw. eine, mehrere oder sämtliche Verbindungen der Formel (I) in der Mischung ausgewählt ist bzw. sind aus der Gruppe bestehend aus

1-Ethylbutyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**3**)



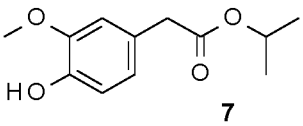
3

3-Methylbut-2-enyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**4**)



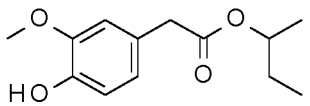
4

Isopropyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**7**)



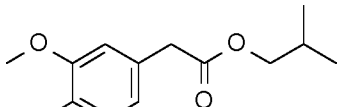
7

sec-Butyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**8**)



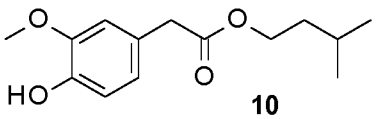
8

Isobutyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**9**)



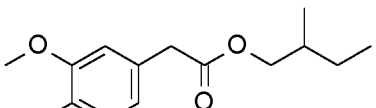
9

Isopentyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**10**)



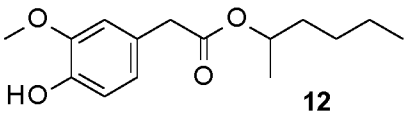
10

2-Methylbutyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**11**)



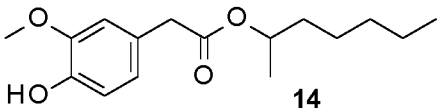
11

1-Methylpentyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**12**)



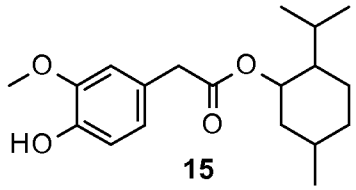
12

1-Methylhexyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**14**)



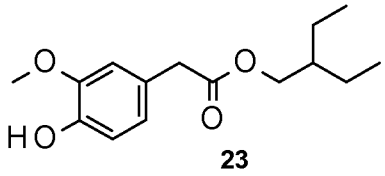
14

(2-Isopropyl-5-methyl-cyclohexyl)-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**15**)



15

2-Ethylbutyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**23**)



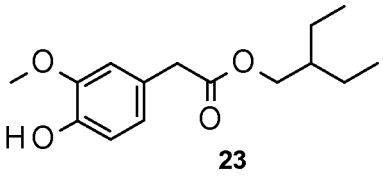
23

5. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche in einer pharmazeutischen, einer Ernährung oder einer dem Genuss dienenden Zubereitung, vorzugsweise wobei die Gesamtmenge an Verbindung(en) der Formel (I) und/oder Salz(en) davon in der Zubereitung ausreicht, um die Absorption freier Fettsäuren im Dünndarm zu inhibieren oder zu reduzieren.

6. Verbindung der Formel (I) wie in einem der Ansprüche 1, 3 oder 4 definiert oder physiologisch akzeptables Salz davon, wobei die phenolische Hydroxygruppe in Formel (I) deprotoniert ist, oder Mischung umfassend eine oder mehrere unterschiedliche Verbindungen der Formel (I) wie in einem der Ansprüche 1, 3 oder 4 definiert und/oder physiologisch akzeptable Salze davon, wobei jeweils die phenolische Hydroxygruppe in Formel (I) deprotoniert ist, oder bestehend aus mehreren unterschiedlichen Verbindungen der Formel (I) wie in einem der Ansprüche 1, 3 oder 4 definiert und/oder Salzen davon, wobei jeweils die phenolische Hydroxygruppe in Formel (I) deprotoniert ist, zur Anwendung in einem therapeutischen Verfahren zum Inhibieren oder Reduzieren der Absorption freier Fettsäuren im Dünndarm, vorzugsweise zur Anwendung in einem therapeutischen Verfahren zur Vorbeugung oder Behandlung einer Erkrankung, die durch übermäßige Fettsäureaufnahme im Dünndarm gekennzeichnet ist.

7. Aromakomposition, umfassend

2-Ethylbutyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**23**)



23

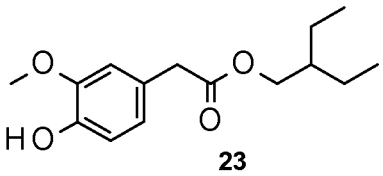
oder ein Salz davon, wobei die phenolische Hydroxygruppe deprotoniert ist,

oder eine Mischung umfassend eine oder mehrere unterschiedliche Verbindungen der Formel (I) wie in einem der Ansprüche 1, 3 oder 4 definiert und/oder ein oder mehrere physiologisch akzeptable Salze davon, wobei die phenolische Hydroxygruppe jeweils deprotoniert ist, oder bestehend aus mehreren unterschiedlichen Verbindungen der Formel (I) wie in einem der Ansprüche 1, 3 oder 4 definiert und/oder physiologisch akzeptablen Salzen davon, wobei die phenolische Hydroxygruppe jeweils deprotoniert ist, wobei die bzw. eine Verbindung der Formel (I) 2-Ethylbutyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**23**) ist,

vorzugsweise zudem umfassend einen oder mehrere weitere, nicht der Formel (I) wie in einem der Ansprüche 1, 3 oder 4 definiert entsprechende Aromastoffe.

8. Pharmazeutische Zubereitung, der Ernährung oder dem Genuss dienende Zubereitung, umfassend

2-Ethylbutyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**23**)



23

oder ein Salz davon, wobei die phenolische Hydroxygruppe deprotoniert ist,

oder eine Mischung umfassend eine oder mehrere unterschiedliche Verbindungen der Formel (I) wie in einem der Ansprüche 1, 3 oder 4 definiert und/oder ein oder mehrere physiologisch akzeptable Salze davon, wobei die phenolische Hydroxygruppe jeweils deprotoniert ist, oder bestehend aus mehreren unterschiedlichen Verbindungen der Formel (I) wie in einem der Ansprüche 1, 3 oder 4 definiert und/oder physiologisch akzeptablen Salzen davon, wobei die phenolische Hydroxygruppe jeweils deprotoniert ist, wobei die bzw. eine Verbindung der Formel (I) 2-Ethylbutyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**23**) ist,

oder eine Aromakomposition nach Anspruch 7.

9. Zubereitung nach Anspruch 8, zudem umfassend

ein oder mehrere übliche Grund-, Hilfs- und Zusatzstoffe in einer Menge von, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung, 5 bis 99,9999 Gew.-%, vorzugsweise 10 bis 80 Gew.-%,

und/oder

Wasser in einer Menge, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung, bis zu 99,9999 Gew.-%, vorzugsweise in einer Menge von 5 bis 80 Gew.-%.

10. Zubereitung nach Anspruch 8 oder 9, wobei die Gesamtmenge an Verbindung(en) der Formel (I) und/oder Salz(en) davon in der Zubereitung ausreicht, um die Absorption freier Fettsäuren im Dünndarm zu inhibieren oder zu reduzieren.

11. Verfahren zum Herstellen einer pharmazeutischen Zubereitung, einer der Ernährung oder einer dem Genuss dienenden Zubereitung, vorzugsweise einer Zubereitung nach einem der Ansprüche 8 bis 10, umfassend folgende Schritte:

i) Bereitstellen von 2-Ethylbutyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**23**) oder eines Salzes davon, wobei die phenolische Hydroxygruppe deprotoniert ist, oder einer Mischung umfassend eine oder mehrere unterschiedliche Verbindungen der Formel (I) wie in einem der Ansprüche 1, 3 oder 4 definiert und/oder ein oder mehrere physiologisch akzeptable(s) Salz(e) davon, wobei die phenolische Hydroxygruppe jeweils deprotoniert ist, oder bestehend aus mehreren unterschiedlichen Verbindungen der Formel (I) wie in einem der Ansprüche 1, 3 oder 4 definiert und/oder physiologisch akzeptablen Salzen davon, wobei die phenolische Hydroxygruppe jeweils deprotoniert ist, wobei die bzw. eine Verbindung der Formel (I) 2-Ethylbutyl-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)acetat (**23**) ist, oder einer Aromakomposition nach Anspruch 7,

ii) Bereitstellen eines oder mehrerer weiterer Bestandteile der herzustellenden Zubereitung, und

iii) Inkontaktbringen oder Mischen der in Schritt ii) bereitgestellten weiteren Bestandteile mit dem/den in Schritt i) bereitgestellten Bestandteil(en).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2016/056421

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/216 C07C69/732 A23L33/20 A61P3/04 A61P3/06 A23L33/10
ADD.
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)
A23L A61K A61P C07C

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 practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, FSTA, WPI Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ROHM B ET AL: "Capsaicin, nonivamide and trans-pellitorine decrease free fatty acid uptake without TRPV1 activation and increase acetyl-coenzyme A synthetase activity in Caco-2 cells.", FOOD & FUNCTION 2015, vol. 6, no. 1, 10 November 2014 (2014-11-10), pages 173-185, XP002757391, page 180, right-hand column, lines 10-13 page 181, right-hand column, last paragraph - page 182, left-hand column, paragraph 1 figures 1-3	1-11

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] 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 application or patent 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	Date of mailing of the international search report
6 May 2016	23/05/2016

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

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2016/056421

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2009/170942 A1 (AMINO YUSUKE [JP] ET AL) 2 July 2009 (2009-07-02) paragraph [0019] - paragraph [0027] table 1; compounds 4, 13, 14, 15	1-11
A	EP 2 932 858 A1 (SYMRISE AG [DE]) 21 October 2015 (2015-10-21) the whole document	1-11
A	GB 2 168 974 A (PROCTER & GAMBLE) 2 July 1986 (1986-07-02) page 1, line 44 - page 2, line 14 example VI	1-11

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2016/056421

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2009170942 A1	02-07-2009	JP 5126059 B2	23-01-2013
		US 2009170942 A1	02-07-2009
		US 2013053441 A1	28-02-2013
		WO 2007111276 A1	04-10-2007
EP 2932858 A1	21-10-2015	EP 2932858 A1	21-10-2015
		WO 2015158677 A1	22-10-2015
GB 2168974 A	02-07-1986	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2016/056421

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. A61K31/216 C07C69/732 A23L33/20 A61P3/04 A61P3/06
A23L33/10
ADD.
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
A23L A61K A61P C07C

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, BIOSIS, FSTA, WPI Data, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	ROHM B ET AL: "Capsaicin, nonivamide and trans-pellitorine decrease free fatty acid uptake without TRPV1 activation and increase acetyl-coenzyme A synthetase activity in Caco-2 cells.", FOOD & FUNCTION 2015, Bd. 6, Nr. 1, 10. November 2014 (2014-11-10), Seiten 173-185, XP002757391, Seite 180, rechte Spalte, Zeilen 10-13 Seite 181, rechte Spalte, letzter Absatz - Seite 182, linke Spalte, Absatz 1 Abbildungen 1-3 -----	1-11
A	US 2009/170942 A1 (AMINO YUSUKE [JP] ET AL) 2. Juli 2009 (2009-07-02) Absatz [0019] - Absatz [0027] Tabelle 1; Verbindungen 4, 13, 14, 15 ----- -/--	1-11

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

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. 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
"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 Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
6. Mai 2016	23/05/2016

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

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2016/056421

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 2 932 858 A1 (SYMRISE AG [DE]) 21. Oktober 2015 (2015-10-21) das ganze Dokument -----	1-11
A	GB 2 168 974 A (PROCTER & GAMBLE) 2. Juli 1986 (1986-07-02) Seite 1, Zeile 44 - Seite 2, Zeile 14 Beispiel VI -----	1-11

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2016/056421

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2009170942 A1	02-07-2009	JP 5126059 B2	23-01-2013
		US 2009170942 A1	02-07-2009
		US 2013053441 A1	28-02-2013
		WO 2007111276 A1	04-10-2007
EP 2932858 A1	21-10-2015	EP 2932858 A1	21-10-2015
		WO 2015158677 A1	22-10-2015
GB 2168974 A	02-07-1986	KEINE	