



⑫ A **Terinzagelegging** ⑪ **8801651**

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Cosmetische samenstelling met verdunnende werking en werking tegen cellulitis, waarvan het werkzame bestanddeel een 1-hydroxyalkylxanthine is.**
- ⑤1 Int.Cl.: A61K 31/52, A61K 7/48, C07D 473/04.
- ⑦1 Aanvrager: Société Anonyme dite: L'Oréal te Parijs, Frankrijk.
- ⑦4 Gem.: Ir. A.D. Baarslag c.s.
NEDERLANDSCH OCTROOIBUREAU
Johan de Wittlaan 15
2517 JR 's-Gravenhage.

- ②1 Aanvraag Nr. 8801651.
- ②2 Ingediend 29 juni 1988.
- ③2 Voorrang vanaf 30 juni 1987.
- ③3 Land van voorrang: Luxemburg (LU).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 86934 .
- ⑥2 --

- ④3 Ter inzage gelegd 16 januari 1989.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Cosmetische samenstelling met verdunnende werking en werking tegen cellulitis, waarvan het werkzame bestanddeel een 1-hydroxyalkylxanthine is

De uitvinding heeft betrekking op een cosmetische samenstelling voor de huid, in het bijzonder op een samenstelling met verdunnende werking en anti-cellulitis-werking.

Cellulitis is het gevolg van een ontsteking die leidt tot een min
5 of meer ernstige vergroting van het volume van de in het onderste gedeelte van de huid gelegen vetcellen.

Deze vergroting is te wijten aan een vetoverschot in deze cellen, in de vorm van triglyceriden. Een algehele overvoeding van de vetcellen leidt tot een verdikking van de huid in de aan cellulitis lijdende delen.
10

Ook wordt een verschijnsel waargenomen, bekend onder de benaming "sinaasappelhuid", dat wordt veroorzaakt door uitrekking van de membraanwanden in de lederhuid.

Verder ondergaat de soepelheid van de cellulitis-huid een verandering doordat in de huid veel vocht wordt vastgehouden.
15

De vetcel beschikt over een enzymatisch afbraaksysteem voor de opgeslagen triglyceriden.

Het enzym dat rechtstreeks voor deze afbraak, de lipolyse dus, verantwoordelijk is, is het triglyceridelipase en bevindt zich in de
20 vetcel in inactieve toestand. Om actief te worden moet dit enzym worden onderworpen aan de werking van cyclisch AMP. Van de hoeveelheid hiervan hangt de omvang van de vetafbraak, dus de verdunning af. De hoeveelheid cyclisch AMP is het resultaat van een evenwicht tussen de aanmaak en de afbraak ervan.

25 Het enzym dat verantwoordelijk is voor de aanmaak van cyclisch AMP is adenylcyclase en het enzym dat verantwoordelijk is voor de afbraak is fosfodiesterase.

Wil men de hoeveelheid cyclisch AMP verhogen dan moet worden ingegrepen hetzij op het adenylcyclase, hetzij op het fosfodiesterase.

30 Het fosfodiesterase breekt cyclisch AMP af tot 5'-AMP zodat het geen rol meer kan spelen als activator van de lipolyse.

Het komt er dus op aan de werking van het fosfodiesterase te remmen zodat een hogere concentratie cyclisch AMP in de adipocyten aanwezig is om de lipolytische activiteit te stimuleren.

35 Remming van het fosfodiesterase verhindert of in ieder geval beperkt de snelheid van afbraak van het cyclisch AMP wat dus het trigly-

ceride-lipase kan activeren.

Dit lipase zet de triglyceriden om in vrije vetzuren en glycerol. De vetzuren komen dan vrij in de bloedstroom en worden in het organisme als energiebron gebruikt.

- 5 Als remmers van diesterase zijn onder meer voorgesteld xanthinebasen en in het bijzonder theofylline, cafeïne en theobromine.

Gevonden is nu dat het mogelijk is een goede remming van fosfodiesterase te verkrijgen door middel van nieuwe derivaten van xanthine in het bijzonder 1-hydroxyalkylxanthinen.

- 10 Het is gebleken dat 1-hydroxyalkylxanthinen een duidelijk sterkere remmende werking op fosfodiesterase hebben dan de tot nu toe gebruikte xanthinebasen.

De uitvinding heeft derhalve betrekking op een cosmetische samenstelling met verdunnende werking en anticellulitis werking die als
15 werkzame stof tenminste een 1-hydroxyalkylxanthine met formule 1 bevat, in welke formule

- R_1 een ω -hydroxyalkylgroep met 2-5 koolstofatomen of een (ω -1)-hydroxyalkylgroep met 3-5 koolstofatomen voorstelt,
 R_2 een waterstofatoom of een methyl- of ethylgroep voorstelt en
20 R_3 een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen voorstelt, waarbij het aantal koolstofatomen van $R_1 + R_3$ 4-9 bedraagt, of een zout van deze verbinding met formule 1, in een geschikte cosmetische drager.

Volgens een voorkeursuitvoeringsvorm is het werkzame bestanddeel
25 van de samenstellingen volgens de uitvinding een verbinding met formule 1, waarin R_3 een propylgroep is.

Van de werkzame bestanddelen met formule 1 kunnen in het bijzonder worden genoemd:

- 1) 1-(2-hydroxyethyl)-3-propylxanthine,
- 30 2) 1-(2-hydroxyethyl)-3-isobutylxanthine,
- 3) 1-(2-hydroxyethyl)-3-isobutyl-8-methylxanthine,
- 4) 1-(2-hydroxypropyl)-3-propylxanthine,
- 5) 1-(2-hydroxypropyl)-3-propyl-8-methylxanthine,
- 6) 1-(2-hydroxypropyl)-3-butylxanthine,
- 35 7) 1-(3-hydroxypropyl)-3-propylxanthine,
- 8) 1-(3-hydroxypropyl)-3-propyl-8-methylxanthine,
- 9) 1-(3-hydroxypropyl)-3-propyl-8-ethylxanthine,
- 10) 1-(3-hydroxypropyl)-3-butylxanthine,
- 11) 1-(3-hydroxypropyl)-3-isobutylxanthine,
- 40 12) 1-(3-hydroxypropyl)-3-isobutyl-8-methylxanthine,

- 13) 1-(3-hydroxybutyl)-3-methylxanthine,
- 14) 1-(3-hydroxybutyl)-3-ethylxanthine,
- 15) 1-(3-hydroxybutyl)-3-ethyl-8-methylxanthine,
- 16) 1-(3-hydroxybutyl)-3-propylxanthine,
- 5 17) 1-(3-hydroxybutyl)-3-isobutylxanthine,
- 18) 1-(4-hydroxybutyl)-3-ethylxanthine,
- 19) 1-(4-hydroxybutyl)-3-propylxanthine,
- 20) 1-(4-hydroxybutyl)-3-propyl-8-methylxanthine,
- 21) 1-(4-hydroxybutyl)-3-butylxanthine,
- 10 22) 1-(4-hydroxybutyl)-3-isobutyl-8-methylxanthine,
- 23) 1-(4-hydroxypentyl)-3-methylxanthine,
- 24) 1-(4-hydroxypentyl)-3-propylxanthine,
- 25) 1-(5-hydroxypentyl)-3-methylxanthine,
- 26) 1-(5-hydroxypentyl)-3-propylxanthine en
- 15 27) 1-(5-hydroxypentyl)-3-propyl-8-methylxanthine.

Als zouten van verbindingen met formule 1 kunnen worden genoemd zouten van alkalimetalen zoals natrium en kalium, het ammoniumzout en zouten van organische aminen zoals ethanolamine, diethanolamine en isopropanolamine.

- 20 De cosmetische samenstellingen volgens de uitvinding bevatten 0,01-5 gew.% en bij voorkeur 0,1-1 gew.% van tenminste een 1-hydroxyalkylxanthine met formule 1.

De samenstellingen volgens de uitvinding kunnen verscheidene vormen hebben zoals die van lotions, emulsies, watervrije of water en alcohol bevattende gelen, geëmulgeerde gelen of schuim.

- 25 Wanneer de samenstellingen de vorm hebben van lotions, dat wil zeggen oplossingen in water, bevatten deze een hulpoplosmiddel voor het werkzame bestanddeel zoals bijvoorbeeld natriumbenzoaat of triethanolammoniumsalicylaat in een hoeveelheid tussen 0,5 en 30 gew.%.

- 30 Wanneer de samenstellingen de vorm hebben van emulsies bevatten zij, naast het werkzame bestanddeel:

- 0,5 - 30% van een hulpoplosmiddel, zoals hierboven genoemd,
- 3 - 50% van tenminste een plantaardige, minerale of synthetische olie,
- 35 - 1 - 10% van een vetalcohol,
- 0,5 - 8% van een C₈-C₁₈-vetzuur,
- 0,5 - 12% van een anionisch, niet-ionogeen of kationisch emulgeermiddel,

terwijl de rest wordt gevormd door water.

- 40 Als plantaardige en dierlijke oliën kunnen worden genoemd: aman-

delolie, avocado-olie, ricinusolie, olijfolie, jojoba-olie, perhydro-squaleen, calophyllumolie, lanoline en derivaten daarvan, zonnebloem-olie, tarwekiemolie, sesamolie, aardnootolie, druivepitolie, maisolie, hazelnootolie, galamboter, vet van Shorea robusta, palmolie e.d.

- 5 Als minerale olie kunnen worden genoemd vaseline-olie en als synthetische oliën ethyl- en isopropyl-palmitaat, alkylmyristaten, zoals isopropyl-, butyl- en cetyl-myristaat, hexylstearaat, triglyceriden van octaanzuur en decaanzuur (bijvoorbeeld het handelsprodukt "Miglyol" van de firma Dynamit Nobel), cetylricinoleaat, stearyl-octanoaat (Purcelline-olie) en gehydroxyleerd polyisobuteen.

Als vetalcoholen kunnen worden genoemd: cetylalcohol, stearylalcohol, myristylalcohol, hydroxystearylalcohol, oleylalcohol en isostearylalcohol.

- 15 Als vetzuren kunnen worden genoemd: stearinezuur, myristinezuur, palmitinezuur, oliezuur en linolzuur.

Voor de anionische, niet-ionogene en kationische emulgeermiddelen gaat bijzondere voorkeur uit naar al of niet gepolyethoxyleerde mono- en diesters van glycerol, al of niet gepolyethoxyleerde sorbitanesters die worden verkocht onder de benamingen "TWEEN" en "SPAN" van de firma I.C.I., gepolyethoxyleerde vetalcoholen met de handelsnaam "BRIG" van de firma I.C.I. en gepolyethoxyleerde vetzuren met de handelsnaam "MIRJ" van de firma I.C.I..

- 25 Wanneer de samenstellingen de vorm hebben van heldere gelen, kunnen deze watervrij zijn danwel gemengd zijn met water en alcoholen. De watervrije gelen bevatten:

- 5 - 90% van een alcohol zoals ethanol en
- 0,2 - 5% van een geleermiddel.

Als geleermiddel kunnen in het bijzonder worden genoemd cellulose-derivaten zoals hydroxyethylcellulose.

- 30 De water-alcohol-gelen bevatten:

- 5 - 70% van een alcohol zoals ethanol en
- 0,2 - 3% van een carboxyvinylpolymeer zoals de handelsprodukten "Carbopol 934, 940 en/of 941", die vooraf zijn geneutraliseerd, waarbij de rest wordt gevormd door water.

- 35 De samenstellingen volgens de uitvinding kunnen ook andere voor dergelijke samenstellingen gangbare bestanddelen bevatten zoals reukstoffen, kleurstoffen, conserveermiddelen, verzachtende middelen e.d..

De uitvinding heeft ook betrekking op een werkwijze voor de verzachtende behandeling van de huid waarbij men op de te behandelen lichaamsdelen een voldoende hoeveelheid van een samenstelling volgens de

uitvinding inbrengt, bijvoorbeeld door masseren.

Deze behandeling door masseren wordt vooral toegepast wanneer de preparaten de vorm hebben van emulsies, cremes, gelen of schuimen.

In het algemeen is de duur van de behandeling variabel maar deze
5 geeft volledig bevredigende resultaten bij een duur van 2-8 weken met eenmaal opbrengen per dag.

De uitvinding heeft ook betrekking op een bijzondere werkwijze voor de behandeling van cellulitis met behulp van de samenstellingen volgens de uitvinding in de vorm van lotions, waarbij men op de te be-
10 handelen persoon de zogenaamde transcutane elektroforese toepast.

Volgens deze behandelingstechniek laat men een ioniseerbare stof door middel van een zwakke galvanische stroom door de huid en de oppervlakteweefsels van de lederhuid migreren zodat het te behandelen onderhuidse bindvliesgebied wordt geïmpregneerd.

15 Voor de uitvoering van deze behandeling kunnen diverse typen apparaten worden gebruikt, in het bijzonder de apparatuur bekend onder de naam "PRESTI-6" van de firma FRANCE MATERIEL.

Bij deze werkwijze worden de elektroden bedekt met een laag cellulosewatten en wordt de behandelingselektrode, die is gedrenkt in de samenstelling volgens de uitvinding, op het te behandelen deel van het
20 lichaam gebracht en de tegenelektrode op een ander gedeelte van het lichaam gebracht.

Indien de te ioniseren verbinding elektronegatief is wordt de behandelingselektrode waarop zich de verbinding bevindt, verbonden met de
25 negatieve pool van het apparaat.

Volgens een bijzondere uitvoeringsvorm wordt op beide elektroden de werkzame verbinding volgens de uitvinding aangebracht en wordt de aansluiting tijdens de behandeling omgepoold.

In het algemeen is de duur van deze ionisatie in de orde van 10
30 minuten. De stroomsterkte kan variëren van 4-6 milliampere naar gelang van de huidreactie van de behandelde persoon.

Bij voorkeur worden bij deze behandelingen 3 ionisaties per week uitgevoerd gedurende 4-8 weken.

De in de samenstellingen volgens de uitvinding gebruikte werkzame
35 bestanddelen kunnen volgens een van de hieronder staande werkwijzen worden bereid:

Werkwijze A

Deze werkwijze is geïllustreerd in figuur 1. Daarbij wordt een uracil met formule 2 behandeld met een alkyleringsmiddel met formule
40 R_1-X , waarbij R_1 , R_2 en R_3 de eerder bij formule 1 vermelde be-

tekenissen hebben, met dat verschil dat R_1 niet 4-hydroxybutyl is, en waarbij verder X een halogeenatoom is, bij voorkeur broom, in een oplosmiddel zoals dimethylformamide (DMF), dimethylsulfoxide (DMSO) of hexamethylfosfortriamide (HMPT) bij een temperatuur tussen 20 en 40°C en in aanwezigheid van een alkalimetaalhydroxide, bijvoorbeeld natriumhydroxide, in vaste vorm. De reactie wordt bij voorkeur uitgevoerd in DMF bij 20°C.

Vervolgens wordt het gealkyleerde produkt met formule 3 in een oplossing van een alkalimetaalhydroxide tussen 20 en 100°C gecycliseerd tot de gewenste verbinding met formule 1.

Hoewel het mogelijk is het tussenprodukt met formule 3 te isoleren wordt de ringsluiting bij voorkeur direkt uitgevoerd zonder isolatie of zuivering van deze verbinding. Daartoe wordt het reactiemengsel geneutraliseerd, het oplosmiddel verwijderd, het residu opgelost in een oplossing van een alkalimetaalhydroxide en de oplossing tot kooktemperatuur verwarmd.

Werkwijze B

Deze werkwijze is geïllustreerd in figuur 2. Hierbij wordt het uracil met formule 2 gealkyleerd met een verbinding die een in een hydroxylgroep omzetbare functie bevat, bijvoorbeeld een esterfunctie -COO- R_4 .

In figuur 2 hebben R_2 , R_3 en X de eerder genoemde betekenissen, is y gelijk aan 1, 2, 3 of 4 en is R_4 een alkylgroep.

Deze alkyleringsreactie vindt net als bij werkwijze A plaats in een oplosmiddel zoals DMF, DMSO of HMPT bij een temperatuur tussen 20 en 40°C en in aanwezigheid van een vast alkalimetaalhydroxide. Vervolgens wordt de ester met formule 4 gelijktijdig gecycliseerd en gehydrolyseerd in een oplossing van een alkalimetaalhydroxide bij een temperatuur tussen 20 en 100°C tot het carbonzuur met formule 5.

Hoewel het mogelijk is het carbonzuur met de formule 5 rechtstreeks te reduceren tot een alcohol wordt het zuur bij voorkeur opnieuw veresterd met een alcohol zoals methanol, ethanol of propanol bij kooktemperatuur van het oplosmiddel waarna de aldus verkregen ester op bekende wijze, bijvoorbeeld met lithiualuminiumhydride in tetrahydrofuran (THF), wordt gereduceerd tot de gewenste verbinding met formule 1'.

Volgens deze tweede werkwijze verkrijgt men dus steeds ω -hydroxyalkylxanthinen.

Werkwijze C

Deze werkwijze is geïllustreerd in figuur 3. Volgens deze werk-

wijze worden (ω -1)-hydroxyalkylxanthinen verkregen door alkylering van het uracil met formule 2, met een eindstandig alkenylhalogenide. In figuur 3 hebben R_2 en R_3 en X de eerder genoemde betekenissen en is p gelijk aan 1, 2 of 3. De alkylering vindt onder dezelfde omstandigheden plaats als bij de werkwijzen A) en B), dat wil zeggen in een oplosmiddel zoals DMF, DMSO of HMPT bij een temperatuur tussen 20 en 40°C en in aanwezigheid van een vast alkalimetaalhydroxide. Vervolgens wordt het verkregen alkenyluracil met formule 6 in een oplossing van een alkalis ch metaalhydroxide bij een temperatuur tussen 20 en 100°C gecycliseerd tot de verbinding met formule 7.

Om tot het gewenste eindprodukt met formule 1" te komen moet hiervan tenslotte nog de dubbele binding op Markownikov-wijze worden gehydrateerd.

Deze additie van water kan op twee manieren plaatsvinden:

15 Variant a: met behulp van verdund zwavelzuur bij een temperatuur van ongeveer 100°C gedurende enige dagen;

Variant b: door reductieve oxymercurering-demercurering in aanwezigheid van kwikacetaat gevolgd door natriumboorhydride (R.C. Larock,

20 Solvomercuration/Demercuration Reactions in Organic Synthesis, Springer Verlag, Berlijn, 1986, hoofdstuk 2).

Zowel van de bereiding van de werkzame verbindingen met formule 1 als van de samenstellingen volgens de uitvinding volgen hieronder enige voorbeelden.

VOORBEELD I

25 1-(5-Hydroxypentyl)-3-propyl-8-methylxanthine

Werkwijze A, verbinding no. 27

22,6 g (0,1 mol) 1-propyl-5-acetylamino-6-aminouracil (formule 2, R_3 = propyl, R_2 = methyl) wordt onder stikstof gesuspenderd in 200 ml watervrij dimethylformamide (DMF). Hieraan wordt 21,7 g (0,13 mol) 30 5-broom-1-pentanol toegevoegd en vervolgens onder roeren in 1 uur in porties van 1 g, 6 g (0,15 mol) poedervormig natriumhydroxide. Na de derde toevoeging is de gesuspenderde stof geheel opgelost. Nadat het mengsel gedurende een nacht is uitgereageerd, wordt het oplosmiddel aan een rotatieverdamer bij 13 Pa en 40°C verdampt. Het olieachtige residu 35 gevormd door het uracil met formule 3 met R_1 = 5-hydroxypentyl, R_3 = propyl en R_2 = methyl, wordt niet gezuiverd maar opgelost in 100 ml 10% NaOH en de oplossing wordt 2 uur aan de kook gehouden. Na afkoelen in een ijsbad en neutraliseren van de oplossing met azijnzuur tot pH = 5 wordt het neerslag afgefiltreerd, met koud water gewassen, en onder 40 verminderde druk in een stoof gedroogd. Het produkt wordt opgelost in

500 ml ethanol en de oplossing wordt met actieve kool gedurende een nacht ontkleurd. Het produkt wordt door toevoeging van 1 liter water neergeslagen, gefiltreerd en nogmaals met actieve kool behandeld. Het gedroogde produkt wordt tweemaal uit 120 ml dioxaan herkristalliseerd.

5 Opbrengst: 23,5 g (80%), kleurloze kristallen.

Smeltpunt: 184-185°C.

VOORBEELD II

1-(4-Hydroxybutyl)-3-butylxanthine

Werkwijze B, verbinding no. 21

10 11,3 g (0,05 mol) 1-butyl-5-formylamino-6-aminouracil (formule 2, $R_3 = \text{butyl}$, $R_2 = \text{H}$) wordt onder stikstof opgelost in 200 ml DMF. Hieraan wordt 10,7 ml (0,075 mol) ethyl-4-broombutyraat toegevoegd en vervolgens onder goed roeren 2 g (0,05 mol) poedervormig NaOH in porties van 0,5 g per uur. Na afloop van de toevoeging wordt de reactie
15 nog een nacht voortgezet. Het oplosmiddel wordt afgedampt en het olieachtige residu van het produkt met formule 4 (substituent op positie 1: 3-ethoxycarbonylpropyl) wordt opgelost in 100 ml 10% NaOH. Deze oplossing wordt 1/2 uur op kooktemperatuur gehouden. Na afkoelen wordt met azijnzuur tot pH 5 geneutraliseerd, waarna het gevormde neerslag wordt
20 afgefiltreerd en gedroogd.

Opbrengst: 9,2 g (60%) ruw xanthine met de formule 5 (substituent op positie 1: 3-carboxypropyl, $R_3 = \text{butyl}$, $R_2 = \text{H}$).

Zonder verdere zuivering wordt het produkt met 200 ml methanol en 1 ml geconcentreerd zwavelzuur door koken gedurende 5 uur veresterd. De
25 oplossing wordt verregaand ingedampt en er wordt 50 ml water toegevoegd. Het neerslag van de gevormde ester (substituent op positie 1: 3-methoxycarbonylpropyl) wordt afgefiltreerd, gewassen en gedroogd. Opbrengst: 9 g (93%).

Zonder zuivering wordt het produkt opgelost in 200 ml watervrij
30 THF, de oplossing wordt afgekoeld tot een temperatuur tussen 0 en -10°C en er wordt druppelsgewijs een oplossing van 2,13 g (0,056 mol) lithi-aluminiumhydride in 150 ml watervrij THF toegevoegd. Na afloop van de toevoeging wordt de reactie nog 2 uur bij 0°C voortgezet waarna de overmaat lithi-aluminiumhydride wordt vernietigd door toevoeging van
35 50 ml water. Het mengsel wordt met geconcentreerd zoutzuur aangezuurd tot pH 2, waarna het THF wordt afgedampt. De resterende oplossing in water wordt continu gedurende een nacht met dichloormethaan geëxtraheerd. Het organische extract wordt gedroogd en ingedampt. Het lichtgekleurde vaste residu (6,1 g) wordt tweemaal uit aceton herkristalliseerd.
40 seerd.

. 8801651

Opbrengst: 4,6 g (33% op basis van verbinding met formule 2), kleurloze kristallen.

Smeltpunt: 122-123°C.

VOORBEELD III

5 1-(3-hydroxybutyl)-3-isobutylxanthine

Werkwijze C, variant a, verbinding no. 17

11,3 g (0,05 mol) 1-isobutyl-5-formylamino-6-aminouracil (verbinding met formule 2, R_3 = isobutyl, R_2 = H) wordt opgelost in 200 ml DMF. Hieraan wordt 8,8 g (0,065 mol) 4-broom-1-buteen toegevoegd en
 10 vervolgens onder roeren 3 g (0,075 mol) poedervormig NaOH in porties van 0,5 g per uur. Na voortzetting van de reactie gedurende een nacht wordt het oplosmiddel onder verminderde druk afgedampt. Het ruwe residu wordt opgenomen in 100 ml 10% NaOH en de oplossing wordt een 1/2 uur op kooktemperatuur gehouden. Na afkoelen van de oplossing wordt deze met
 15 azijnzuur tot pH 5 geneutraliseerd, waarna het neerslag wordt afgefiltreerd en gedroogd. Er wordt 8,5 g vaste stof (verbinding met formule 7 met $p = 2$, R_3 = isobutyl en R_2 = H). Dit produkt wordt gezuiverd op een chromatografiekolom met siliciumdioxide (85 g), geëluëerd met chloroform: er wordt 6,5 g kleurloos produkt verkregen.

20 Een mengsel van 6 g hiervan met 100 ml 20% zwavelzuur wordt 4 uur op 100°C gehouden. Na afkoelen en neutraliseren met 50% kaliumhydroxide tot pH = 5 wordt de oplossing drooggedampt, waarna het residu wordt opgenomen in 100 ml kokende absolute ethanol en de onoplosbare stof wordt afgefiltreerd. Het filtraat wordt ingedampt en het verkregen gekleurde
 25 residu (6,4 g) wordt gezuiverd op een kolom van siliciumdioxide (650 g) die wordt geëluëerd met een gradiënt van chloroform met methanol (0-5% methanol). Het produkt wordt tweemaal uit aceton herkristalliseerd.

Opbrengst: 4,5 g (33% op basis van verbinding met formule 2).

30 Smeltpunt: 141-142°C.

VOORBEELD IV

1-(2-Hydroxypropyl)-3-butylxanthine

Werkwijze C, variant b, verbinding no. 6

16 g (0,050 mol) kwikacetaat wordt opgelost in 250 ml water. Onder
 35 roeren wordt hier druppelsgewijs in 10 minuten 12,4 g (0,05 mol) 1-allyl-3-butylxanthine (bereid als in voorbeeld III uit 1-butyl-5-formylamino-6-aminouracil en allylbromide), opgelost in 250 ml THF toegevoegd. Na enkele minuten vormt zich een neerslag. Na nog 30 minuten roeren wordt het mengsel afgekoeld in een ijsbad. Er wordt 68 ml
 40 3N NaOH en vervolgens druppelsgewijs 60 ml van een vers bereide oplos-

sing van 0,5M NaBH₄ in 3N NaOH toegevoegd. Na afloop van de toevoe-
 ging wordt nog 15 minuten geroerd. De oplossing wordt met ongeveer 60
 ml 6N HCl geneutraliseerd tot pH 4-5, verzadigd met NaCl en geëxtra-
 heerd met 3 x 200 ml dichloormethaan. Het organische extract wordt ge-
 5 droogd en het oplosmiddel wordt afgedampt. Er wordt 12,9 g ruw produkt
 met daarin 20% uitgangsstof verkregen. De produkten worden gescheiden
 op een siliciumdioxidekolom waarbij eerst de uitgangsstof met chloro-
 form wordt geëluëerd en vervolgens het gewenste hydroxyalkylxanthine
 met chloroform/methanol (95/5) (9,5 g). Er wordt tweemaal uit water
 10 herkristalliseerd. Opbrengst 8,5 g (64%) zuiver produkt.

Smeltpunt: 157-158°C.

In de onderstaande tabel A worden de bereidingswijzen van de ove-
 rige verbindingen en de smeltpunten vermeld.

TABEL A

15	Verbin- ding no.	Bereidingswijze	Smp. (°C)	Herkristallisatie- oplosmiddel
	1	A	178-179	aceton
	2	A	200-202	aceton
	3	A	227-229	chloroform
20	4	C/variant b	150-152	chloroform
	5	C/variant a	196-197	methanol
	7	A	145-146	methanol
	8	A	221-222	methanol
	9	A	196-198	water
25	10	A	111-112	water
	11	A	159-160	aceton
	12	A	248-250	ethanol
	13	C/variant a	200-201	aceton
	14	C/variant a	217-218	water
30	15	C/variant a	212-213	water
	16	C/variant a	163-164	aceton
	18	B	207-208	water
	19	B	173-174	aceton
	20	B	192-193	water
35	22	B	211-212	methanol
	23	C/variant a	180-181	aceton
	24	C/variant b	153-154	aceton
	25	A	190-191	water
	26	A	151-152	water

40

. 8801651

VOORBEELD V

Verdunnende vloeistof voor ionisatie. Deze bevat:

	1-(5-hydroxypentyl)-3-propyl-8-methylxanthine	0,2 g
5	natriumbenzoaat	3,0 g
	conserveermiddelen	0,2 g
	water tot	100 g

Wanneer deze oplossing 4 maal per week gedurende 3 of 4 weken wordt opgebracht, wordt een uitstekend resultaat waargenomen bij de

10 vermindering van cellulitis op de dijen, heupen en knieën.

VOORBEELD VI

Verdunnende olie-in-water-emulsie. Deze bevat:

15	1-(5-hydroxypentyl)-3-propyl-8-methylxanthine	0,5 g
	natriumbenzoaat	3,0 g
	polyethyleenglycol 400	3,0 g
	propyleenglycol	4,0 g
	diethanolamine	0,6 g
20	zoete amandelolie	2,0 g
	isopropylmyristaat	1,0 g
	caprinezuur-caprylzuuresters van C ₁₂ -C ₁₈ -	
	alcoholen, handelsnaam "Cetiol LC-DEO" van firma HENKEL	1,0 g
	cetylalcohol	3,0 g
25	stearinezuur	3,0 g
	glycerolmono- en -distearaat, niet-auto-emulgeerbaar	3,0 g
	reukstoffen	0,1 g
	conserveermiddelen	0,2 g
	water tot	100 g
30	Regelmatige dagelijkse toepassing van deze emulsie op de heupen en de dijen geeft na een behandeling van 4 tot 6 weken een vermindering van cellulitis en vetplooien.	

VOORBEELD VII

35	Verdunnende water-alcoholgel	
	Carbopol 941	1,0 g
	triethanolamine	1,0 g
	1-(3-hydroxybutyl)-3-ethylxanthine	0,4 g
	ethanol, 95%	60,0 g
40	glycerol	3,0 g

propyleenglycol	2,0 g
water tot	100 g

Dagelijkse toepassing gedurende 3-4 weken van dit gel geeft aan-
 5 leiding tot een vermindering van cellulitis op de dijen en de heupen.

VOORBEELD VIII

Verdunnend watervrij gel

	1-(2-hydroxyethyl)-3-isobutyl-8-methylxanthine	1,0 g
10	ethanol, absoluut	61,2 g
	hydroxyethylcellulose	0,8 g
	propyleenglycol	25,0 g
	polyethyleenglycol	12,0 g

Toepassing van dit gel 4 maal per week gedurende ongeveer 4 weken
 15 leidt tot een vermindering van cellulitis en vetplooien op de heupen en
 de dijen.

C O N C L U S I E S

1. Cosmetische samenstelling met afslankende werking en werking tegen cellulitis, met het kenmerk, dat deze als werkzame stof tenminste een 1-hydroxyalkylxanthine met de algemene formule 1, waarin

5 R_1 een ω -hydroxyalkylgroep met 2-5 koolstofatomen of een (ω -1)-hydroxyalkylgroep met 3-5 koolstofatomen voorstelt,

R_2 een waterstofatoom of een methyl- of ethylgroep voorstelt en

R_3 een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen voorstelt,

waarbij het aantal koolstofatomen van $R_1 + R_3$ samen 4-9 bedraagt,

10 of een zout van deze verbinding, in een cosmetisch geschikte drager, bevat.

2. Samenstelling volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de werkzame stof een verbinding met formule 1 is, waarin R_3 een propyl-groep is.

15 3. Samenstelling volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat de werkzame stof is gekozen uit:

- 1) 1-(2-hydroxyethyl)-3-propylxanthine,
- 2) 1-(2-hydroxyethyl)-3-isobutylxanthine,
- 3) 1-(2-hydroxyethyl)-3-isobutyl-8-methylxanthine,
- 20 4) 1-(2-hydroxypropyl)-3-propylxanthine,
- 5) 1-(2-hydroxypropyl)-3-propyl-8-methylxanthine,
- 6) 1-(2-hydroxypropyl)-3-butylxanthine,
- 7) 1-(3-hydroxypropyl)-3-propylxanthine,
- 8) 1-(3-hydroxypropyl)-3-propyl-8-methylxanthine,
- 25 9) 1-(3-hydroxypropyl)-3-propyl-8-ethylxanthine,
- 10) 1-(3-hydroxypropyl)-3-butylxanthine,
- 11) 1-(3-hydroxypropyl)-3-isobutylxanthine,
- 12) 1-(3-hydroxypropyl)-3-isobutyl-8-methylxanthine,
- 13) 1-(3-hydroxybutyl)-3-methylxanthine,
- 30 14) 1-(3-hydroxybutyl)-3-ethylxanthine,
- 15) 1-(3-hydroxybutyl)-3-ethyl-8-methylxanthine,
- 16) 1-(3-hydroxybutyl)-3-propylxanthine,
- 17) 1-(3-hydroxybutyl)-3-isobutylxanthine,
- 18) 1-(4-hydroxybutyl)-3-ethylxanthine,
- 35 19) 1-(4-hydroxybutyl)-3-propylxanthine,
- 20) 1-(4-hydroxybutyl)-3-propyl-8-methylxanthine,
- 21) 1-(4-hydroxybutyl)-3-butylxanthine,
- 22) 1-(4-hydroxybutyl)-3-isobutyl-8-methylxanthine,
- 23) 1-(4-hydroxypentyl)-3-methylxanthine,
- 40 24) 1-(4-hydroxypentyl)-3-propylxanthine,

- 25) 1-(5-hydroxypentyl)-3-methylxanthine,
 26) 1-(5-hydroxypentyl)-3-propylxanthine en
 27) 1-(5-hydroxypentyl)-3-propyl-8-methylxanthine.

4. Samenstelling volgens een der conclusies 1-3, met het kenmerk,
 5 dat deze 0,01 - 5 gew.% en bij voorkeur 0,1 - 1 gew.% van een werkzame
 stof met de formule 1 bevat.

5. Samenstelling volgens een der conclusies 1-4, met het kenmerk,
 dat deze de vorm heeft van een oplossing in water die een hulpoplosmid-
 del voor de werkzame stof in een hoeveelheid van 0,5 - 30 gew.% bevat.

10 6. Samenstelling volgens een der conclusies 1-4, met het kenmerk,
 dat deze de vorm heeft van een emulsie die

- 0,5 - 30% van een hulpoplosmiddel,
- 3 - 50% van tenminste een plantaardige, minerale of synthetische
 olie,

- 15 - 1 - 10% van een vetalcohol
 - 0,5 - 8% van een C₈-C₁₈-vetzuur,
 - 0,5 - 12% van een anionisch, niet-ionogeen of kationisch emulgeer-
 middel,

en voor de rest water bevat.

20 7. Samenstelling volgens conclusie 5 of 6, met het kenmerk, dat
 het hulpoplosmiddel natriumbenzoaat of triethanolammoniumsalicylaat
 is.

8. Samenstelling volgens een der conclusies 1-4, met het kenmerk,
 dat deze watervrij is en

- 25 - 5 - 90% van een alcohol zoals ethanol en
 - 0,2 - 5% van een geleermiddel bevat.

9. Samenstelling volgens een der conclusies 1-4, met het kenmerk,
 dat deze de vorm heeft van een water en alcohol bevattend gel dat

- 5 - 70% van een alcohol zoals ethanol en
 30 - 0,2 - 3% van een geneutraliseerd polymeer
 en voor de rest water bevat.

10. Samenstelling volgens een der conclusies 1-9, met het kenmerk,
 dat deze verder cosmetische bestanddelen zoals reukstoffen, kleurstof-
 fen, conserveermiddelen en verzachtende middelen bevat.

35

+++++++

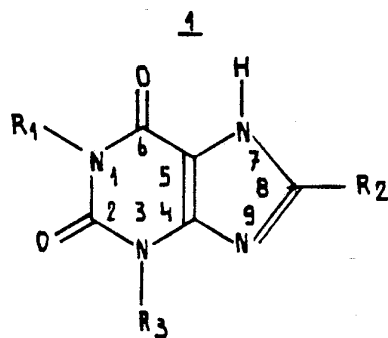


FIG 1

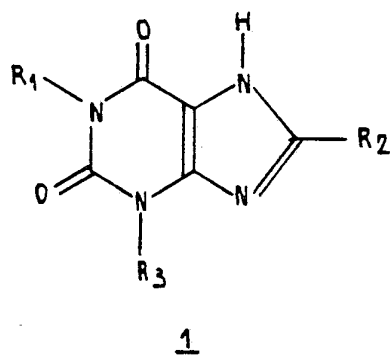
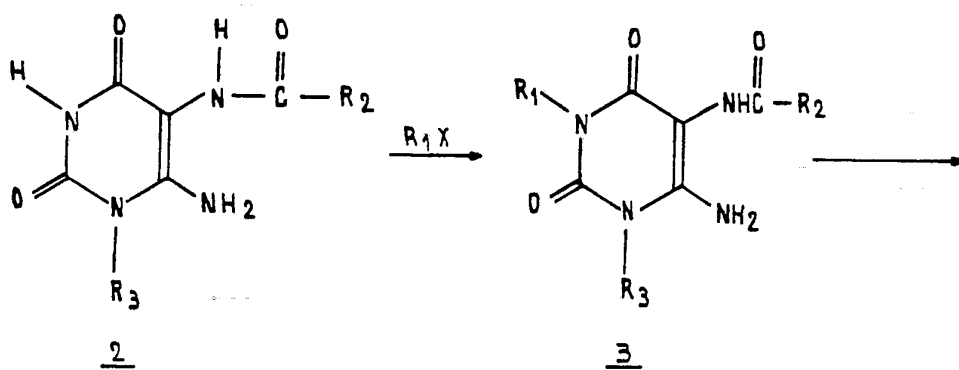


FIG 2

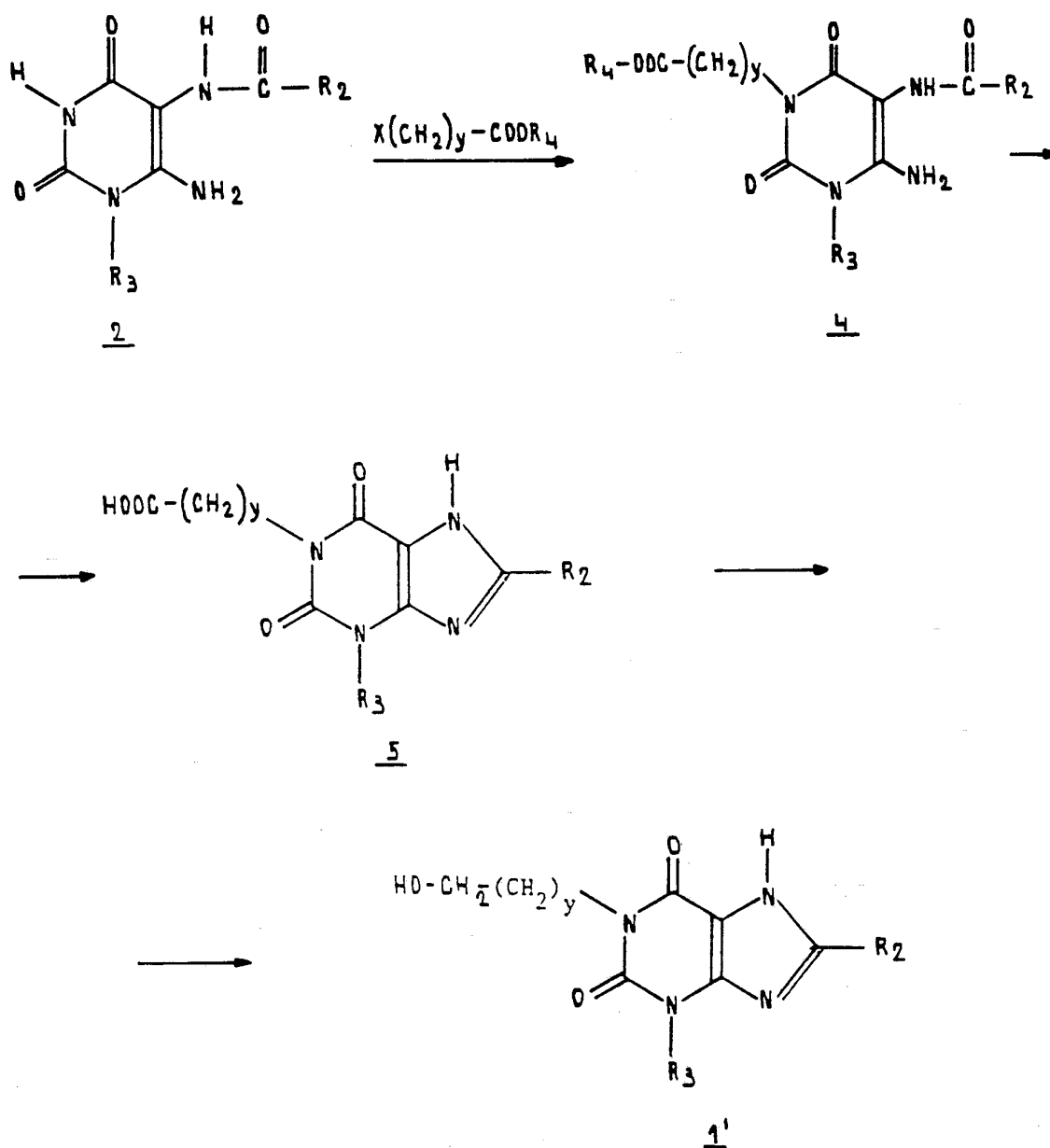
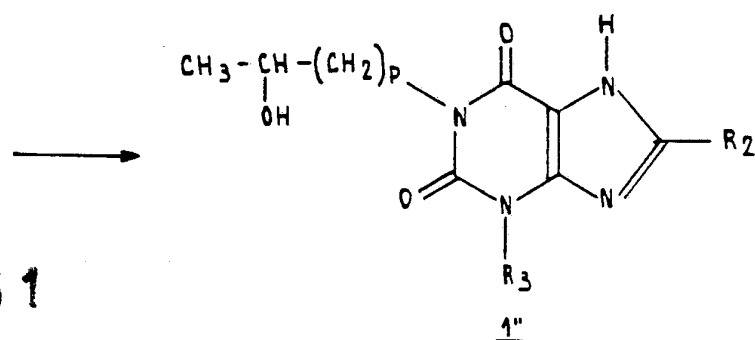
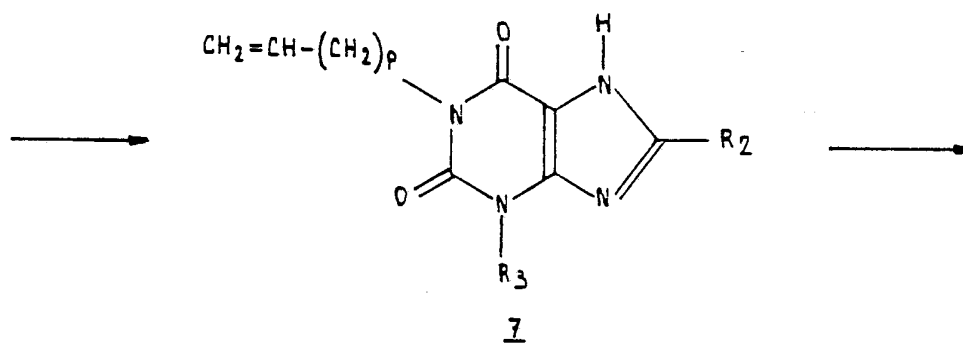
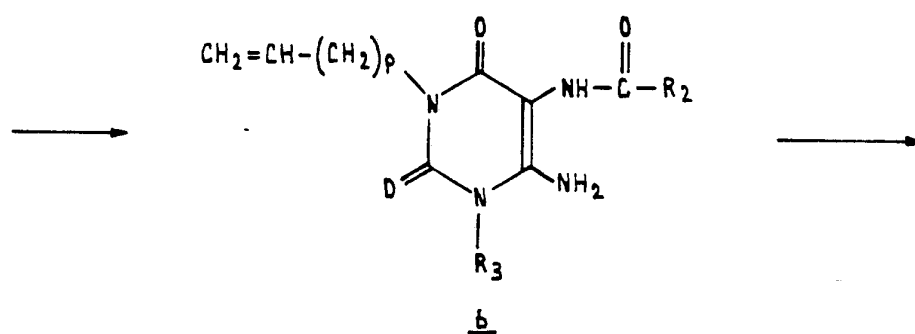
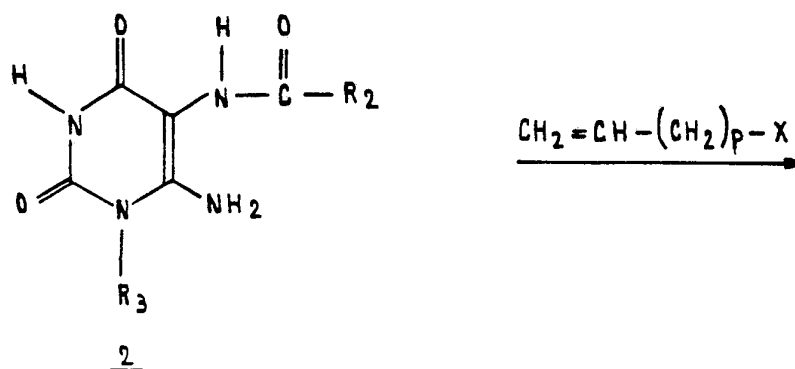


FIG 3



8801651