



⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑬ Gesuchsnummer: 4512/77

⑬ Inhaber:
Dr. Karl Thomae Gesellschaft mit beschränkter
Haftung, Biberach/Riss (DE)

⑭ Anmeldungsdatum: 12.04.1977

⑭ Erfinder:
Dr. Rolf Brickl, Biberach/Riss (DE)
Dr. Hans Eberhardt, Biberach/Riss (DE)
Dr. Karl-Richard Appel, Biberach/Riss (DE)
Dr. Uwe Lechner, Ummendorf (DE)
Dr. Walter Merk, Biberach/Riss (DE)

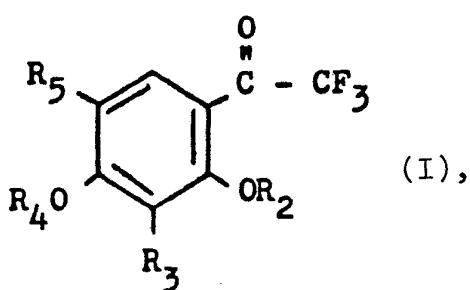
⑮ Patent erteilt: 15.06.1983

⑮ Vertreter:
Brühwiler & Co., Zürich

⑯ Kosmetische Zubereitungen, enthaltend Fluoracylresorcine.

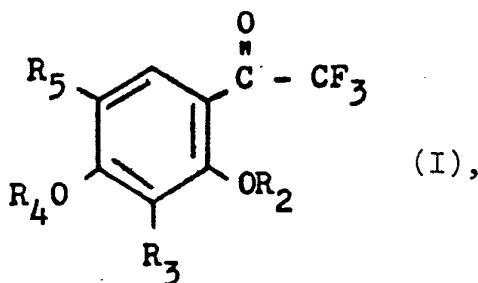
⑰ Die kosmetischen Zubereitungen enthalten ein oder mehrere Fluoracylresorcine der Formel I neben weiteren Inhaltsstoffen. Die Symbole in Formel I haben die im Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung.

Die Fluoracylresorcine der Formel I wirken in den kosmetischen Zubereitungen konservierend.



PATENTANSPRÜCHE

1. Kosmetische Zubereitungen, enthaltend ein oder mehrere Fluoracylresorcin der Formel I



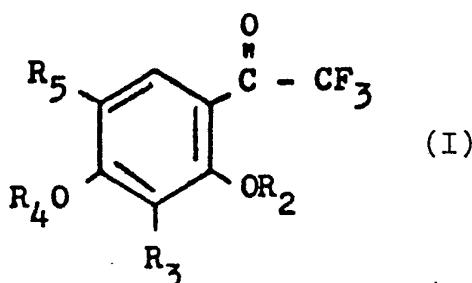
in der

R₂ und R₄ Wasserstoffatome oder Methylgruppen; und
R₃ und R₅ Wasserstoffatome oder Äthylgruppen
bedeuten, neben weiteren Inhaltsstoffen.

2. Kosmetische Zubereitungen nach Anspruch 1 in Form von Schaumaerosolen, Puder-Sprays, Puder, Shampoos, Cremes, Salben, Gele, Reinigungslotionen und Haarwässer.

3. Kosmetische Zubereitungen nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass diese ein Fluoracylresorcin der Formel I in einer Konzentration von 0,1 bis 3 Gewichtsprozent enthalten.

Die vorliegende Erfindung betrifft kosmetische Zubereitungen, enthaltend Fluoracylresorcin der Formel I



neben weiteren Inhaltsstoffen.

In der obigen Formel I bedeuten

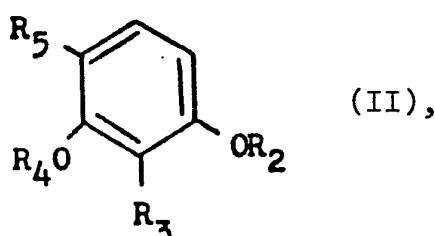
R₂ und R₄, die gleich oder voneinander verschieden sein können, ein Wasserstoffatom oder die Methylgruppe; und

R₃ und R₅, die gleich oder voneinander verschieden sein können, ein Wasserstoffatom oder die Äthylgruppe.

Diese Verbindungen wurden von W. B. Whalley in J. Amer. Chem. Soc. 73 (1951) S. 665ff., chemisch beschrieben; Angaben zu biologischen Wirkungen sind nicht gemacht worden. Es wurde jetzt gefunden, dass sich diese Verbindungen überraschenderweise gut für die Einarbeitung in kosmetische Zubereitungen eignen.

Die substituierten Fluoracylresorcin der Formel I lassen sich z. B. wie folgt herstellen:

a) durch Acylierung von Resorcin oder dessen Derivaten der Formel II



in der R₂ bis R₅ wie oben definiert sind, mittels Carbonäuren oder ihren reaktionsfähigen Derivaten der Formel III



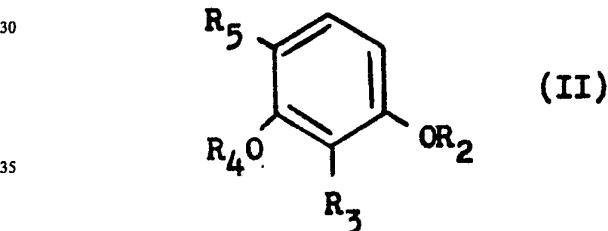
5 in der

Y die Hydroxy- oder Amino- oder eine Acyloxy- oder Alkoxygruppe oder ein Halogenatom bedeutet, in Gegenwart eines Friedel-Crafts-Katalysators und eines Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen -80 °C und der Siedetemperatur des Lösungsmittels, vorzugsweise aber bei Raumtemperatur.

Als geeignete Lösungsmittel gelten z. B. aliphatische Kohlenwasserstoffe, Schwefelkohlenstoff, des weiteren halogenierte, insbesondere chlorierte aliphatische Kohlenwasserstoffe, Äther, aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Dichlorbenzol, aber auch anorganische Lösungsmittel wie Phosphoroxychlorid, Polyphosphorsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure.

Als Katalysatoren eignen sich z. B. Lewis-Säuren wie wasserfreies Aluminiumchlorid, Eisen(III)chlorid, Zinkchlorid, Bortrifluorid bzw. dessen Ätherate, Zinn(IV)-chlorid, Antimon-tri- oder penta-halogenide, Phosphor-tri- oder penta-halogenide, Phosphorpentoxid oder anorganische Säuren wie Salzsäure, Fluorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Polyphosphorsäure oder Chlorsulfonsäure oder starke organische Säuren wie p-Toluolsulfonsäure.

b) durch Umsetzung von Resorcinen und deren Derivaten der Formel II



unter den Bedingungen der Ketonsynthese nach Hösch mit 40 Perfluorcarbonsäurenitrilen der Formel IV



wobei
in der Formel II die Reste R₂ bis R₅, wie eingangs erwähnt, definiert sind.

Die Umsetzung erfolgt bei Temperaturen zwischen -80 °C und der Siedetemperatur des Lösungsmittels in Anwesenheit von Lewis-Säuren als Katalysatoren und einem organischen Lösungsmittel, vorzugsweise bei -20 °C bis +80 °C.

Als Lewis-Säuren eignen sich unter anderem wasserfreies Aluminiumchlorid, Zinkchlorid besonders in Gegenwart von Chlorwasserstoffsäure, ferner Eisen(III)chlorid und Zinn(IV)chlorid, Titantrichlorid, Chromtrichlorid, Bortrifluorid, p-Toluolsulfonsäure, Phosphorsäure, Polyphosphorsäure oder Fluorwasserstoffsäure. Als Lösungsmittel kommen beispielsweise Äther, Chlorbenzol, Nitrobenzol oder Xylol und Phosphoroxychlorid in Betracht.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II sind literaturbekannt.

Es wurde überraschenderweise gefunden, dass die Verbindungen der Formel I wertvolle kosmetische Eigenschaften besitzen.

Sie eignen sich zur kosmetischen Behandlung der Haut, 65 sie wirken aber auch lindernd bei Kopfschuppen.

Die Verbindungen der Formel I eignen sich besonders gut für die Einarbeitung in kosmetische Präparate, beispielsweise in Schaumaerosole, Puder-Sprays, Puder, Shampoos,

Cremes, Salben, Gele, Reinigungsmittel, wie Reinigungsotionen oder Gesichtswasser, oder in Haarwasser. Die Verbindungen dienen hierbei als Desinfizientien oder als Konservierungsmittel; sie wirken beispielsweise in Haarwässern der Bildung von Kopfschuppen entgegen.

Die genannten Verbindungen sind chemisch stabil, zeigen hohe Lipophilie (Verteilungs-Koeffizient n-Octanol/Wasser > 1000) und lassen sich gut in Salben, Cremes, Tinkturen, Sprays, Puder usw., die für topische Anwendung geeignet sind, einarbeiten.

Von besonderem Vorteil sind die gute Hautverträglichkeit (eine Creme, die 10% 2,4-Dimethoxy-trifluoracetophenon enthielt, wurde über 24 Stunden unter Okklusion reizlos vertragen) und geringe Toxizität:

Die akute Toxizität wurde an der Maus ermittelt. Bestimmt wurde die LD₅₀, d.h. die Dosis, nach deren Verabreichung innerhalb von 14 Tagen 50% der Tiere verstarben.

LD₅₀ an der Maus:

2,4-Dihydroxy-trifluoracetophenon	i.p.	105 mg/kg
5-Äthyl-2,4-dihydroxy-trifluoracetophenon	i.p.	88 mg/kg

Im allgemeinen pharmakologischen Screening, das auf eine Beeinflussung wesentlicher Körperfunktionen, wie beispielsweise Herz/Kreislauf oder Zentralnervensystem, schliessen lässt, zeigten sich keine nennenswerten Wirkungen. Systemische Nebenwirkungen sind deshalb bei lokaler Anwendung nicht zu erwarten.

Wegen der hohen Lipophilie bei gleichzeitiger Anwesenheit polarer Gruppen penetrieren die Verbindungen gut in die Haut, werden aber, wie durch Untersuchung der Ausscheidung gezeigt werden konnte, nur zum geringen Teil resorbiert.

Bei Untersuchung auf Hautverträglichkeit und Sensibilisierung, die an Meerschweinchen durchgeführt wurden, zeigte sich, dass die schwach sensibilisierenden Eigenschaften mancher Resorcine durch die Einführung der Trifluoracetyl-Gruppe verschwindet. Da Resorcine, wie z.B. Hexylresorcin beim Menschen in manchen Fällen Allergien hervorrufen, ist dies ein wesentlicher Vorteil.

Die Verbindungen wirken sehr gut konservierend auf die üblichen Kosmetika-Zubereitungen.

N.B.: Der Schutzbereich des Patentes ist durch Art. 2, Ziffer 2 des Patentgesetzes von 1954 beschränkt.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel 1

2,4-Dihydroxy-trifluoracetophenon

110 g Resorcin (1 Mol) werden in 3 l Äthylchlorid aufgeschlämmt. Unter Röhren werden bei ca. 20 °C 300 g (2,25 Mol) Aluminiumchlorid in mehreren Portionen eingetragen und anschliessend bei 15–20 °C 260 g (1,2 Mol) Trifluoracetanhydrid zugetropft (ca. 1 ½ Stunden Dauer). Es wird dabei mit Eiswasser gekühlt. Nach dem Zutropfen röhrt man 3 Stunden nach und lässt dann den Ansatz für 1 bis 2 Tage stehen.

Zum Zersetzen des Ansatzes wird unter Röhren auf ca. 2,5 kg Eis gegossen (Aussenkühlung, Temperatur nicht über 25 °C steigen lassen!). Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase dreimal mit je 500 ml Äthylchlorid nachgewaschen. Die gesamte organische Phase wird mit 1 l Wasser gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Der nach dem Einengen verbleibende Rückstand wird aus Hepitan oder Petroläther umkristallisiert. F. 103 °C; Ausbeute: 175 g (84% der Theorie).

Auf diese Weise wurden folgende Verbindungen hergestellt:

3

- a) 2,4-Dihydroxy-3-äthyl-trifluoracetophenon aus 2-Äthylresorcin in Äthylchlorid. F. 139 °C, Ausbeute: 85% der Theorie.
- b) 2,4-Dihydroxy-5-n-äthyl-trifluoracetophenon aus 4-n-Äthylresorcin in Äthylchlorid. F. 99 °C, Ausbeute: 77% der Theorie.
- c) 2,4-Dimethoxy-trifluoracetophenon aus Resorcindimethyläther in Äthylchlorid. F. 52 °C, Ausbeute: 75% der Theorie.
- d) 2,4-Dimethoxy-3-äthyl-trifluoracetophenon aus 2-Äthylresorcin-dimethyläther in Äthylchlorid. F. 128 °C, Ausbeute: 76% der Theorie.
- e) 2,4-Dimethoxy-5-äthyl-trifluoracetophenon aus 4-Äthylresorcin-dimethyläther in Äthylchlorid. F. 130 °C, Ausbeute: 79%.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich in die üblichen kosmetischen Zubereitungsformen einarbeiten. Als solche kommen beispielsweise Schaumaerosole, Puder-Sprays, Puder, Rachensprays, Shampoos, Cremes, Salben, Tinkturen, Pasten oder Gele in Betracht. Die Dosierung der Wirkstoffe liegt im allgemeinen zwischen 1 und 10%, vorzugsweise 1,5 bis 5 Gew. %. Bei den kosmetischen Zubereitungsformen genügt auch eine geringere Dosierung; im allgemeinen zwischen 0,1 und 3 Gew. %.

25	Schaumaerosol (Füllung/Dose 60 g), enthaltend 3 Gew.-% 2,4-Dihydroxy-3-äthyl-trifluoracetophenon	
	Wirksubstanz	1,80 g
30	Cremophor EL = Umsetzungsprodukt von Rizinusöl mit Äthlenoxid (1 Mol auf 40 Mol)	0,50 g
	Tween 80 = Polyäthoxyliertes Sorbitanmonooleat	0,80 g
35	Texapon N 25 = Natriumlauryläthersulfat	0,50 g
	Franzbranntweinessenz	0,25 g
	Äthanol 96%	12,75 g
	H ₂ O	35,00 g
40	Treibgasgemisch	ad 60,00 g
		(Fingen 12/114 im Verhältnis von 60/40)

- a) Wirkstofflösung
In Äthanol werden hintereinander Wirksubstanz, Cremophor EL und die Franzbranntwein-Essenz bei Raumtemperatur gelöst.
- 45 b) In Wasser werden Tween 80 und Texapon N 25 ebenfalls bei Raumtemperatur gelöst, mit der äthanolischen Lösung vereinigt und filtriert.
- b) Aerosolherstellung
51,6 g der Wirkstofflösung werden in eine doppelt innenschutzlackierte Alu-monoblockdose geeigneter Grösse gefüllt. Die mit einem Ventil verschlossene Dose wird anschliessend mit 8,4 g Treibgasgemisch auf einer Aerosol-Druckabfüllanlage gefüllt.

Beispiel 2

55	Puder-Spray (Füllung/Dose 100 g), enthaltend 2 Gew.-% 2,4-Dihydroxy-3-äthyl-trifluoracetophenon	
	Wirksubstanz	2,00 g
60	Aerosil	0,50 g
	ANM-Mais	2,00 g
	Isopropylmyristat	0,50 g
	Treibgasgemisch	ad 100,00 g
		(Fingen 11/12 im Verhältnis von 50/50)

- 65 a) Wirkstoffpuder
Wirksubstanz wird zusammen mit Aerosil und ANM-Mais über eine Stiftmühle gemahlen und in einer Schale mit dem Isopropylmyristat verrieben.

b) Aerosolherstellung

5 g des Wirkstoffpuders werden in eine Alu-monoblock-Dose geeigneter Grösse dosiert. Die mit einem Puderventil verschlossene Dose wird anschliessend mit 95 g Treibgasgemisch auf einer Druckfüllanlage befüllt.

Beispiel 3

Puder, enthaltend 3 Gew.-% 2,4-Dihydroxy-3-äthyl-trifluoracetophenon

Wirksubstanz	3,00 g
Aerosil 200	0,50 g
Mg-stearat	0,20 g
Lactose	48,80 g
ANM-Mais	48,00 g

Wirksubstanz mikronisiert wird zusammen mit Aerosil 200, Magnesiumstearat, Lactose und ANM-Mais gemischt und anschliessend in einer Stiftmühle gemahlen.

Beispiel 4

Rachenspray zur Vorbeugung bzw. zur Bekämpfung von schlechtem Atem, enthaltend 1,5 Gew.-% 2,4-Dihydroxy-3-äthyl-trifluoracetophenon

Wirksubstanz	1,50 g
Glycerin	20,00 g
Na-Saccharin	0,02 g
Äthanol 96%	10,00 g
Cremophor RH 40 = Umsetzungsprodukt von hydriertem Rizinusöl mit Äthylenoxid	1,00 g
Menthol 42-44°	0,05 g
Aroma	0,04 g
Farbstoff blau	q.s.
dest. Wasser	ad 100,00 g

Wirksubstanz wird zusammen mit Menthol und Aroma in Äthanol gelöst und anschliessend Glycerin zugegeben. In einem Teil des Wassers werden Cremophor RH 40, Na-Saccharin und Farbstoff hintereinander gelöst, mit der Äthanol-Glycerin-Lösung vereinigt und mit Wasser aufgefüllt und filtriert. Die Versprühung erfolgt mit einem mechanischen Pumpdosierspray.

Beispiel 5

Shampoo, enthaltend 1,5 Gew.-% 2,4-Dihydroxy-3-äthyl-trifluoracetophenon

Wirksubstanz	1,50 g
Comperlan KD = Cocosfettsäurediäthanolamid	3,00 g
Zetesol 856 T = Fettalkoholäthersulfat	25,00 g
Lamepon S-TR = Kondensationsprodukt von Eiweisshydrolysaten mit pflanzlichen Fettsäuren	5,00 g
Euperlan PK 771 = Fettalkoholäthersulfate	10,00 g

Cetiol HE = Polyolfettsäureester	2,50 g
Chemoderm = Parfümölkomposition	0,50 g
Farbstoff (Gelborange 11963)	0,012 g
Nip/Nip (8/2) = Methyl-p-hydroxybenzoat + n-Propyl-p-hydroxybenzoat	0,20 g
dest. Wasser	ad 100,00 g

5 In einem Teil des Wassers werden Nipagin/Nipasol unter Erwärmung gelöst, anschliessend werden bei Raumtemperatur Comperlan, Zetesol 856 T, Lamepon S-TR, Euperlan, Cetiol HE und Farbstoff nacheinander gut eingerührt.
10 Nach Zugabe von Wirksubstanz und gutem Homogenisieren wird das Parfüm beigemengt.

Beispiel 6

Gel, enthaltend 3 Gew.-% 2,4-Dihydroxy-3-äthyl-trifluoracetophenon

Wirksubstanz	3,00 g
Tween 80 = Polyäthoxyliertes Sorbitanmonooleat	0,10 g
Carbopol 940 = Acrylsäurepolymerisat	0,75 g
Nip/Nip (8/2)	0,30 g
Silikonöl AK 350	3,00 g
Triäthanolaminlösung 10%	3,70 g
Wasser	ad 100,00 g

25 In einem Teil des Wassers werden Nipagin und Nipasol unter Erwärmung gelöst und bei ca. 50° unter starkem Rühren Carbopol zugegeben.
Wirksubstanz mikronisiert wird in dem Rest mit Tween versetztem Wasser suspendiert und der Carbopol-Suspension zugesetzt. Anschliessend wird das Silikonöl eingerührt und unter weiterem Rühren mit Triäthanolamin die Viskosität eingestellt.

Beispiel 7

Creme mit 5 Gew.-% 2,4-Dihydroxy-3-äthyl-trifluoracetophenon

Wirksubstanz	5,0 g
Isopropylmyristat	7,0 g
Silikonöl, AK 350	0,5 g
Tween 60	2,0 g
Span 60	2,0 g
Lanette 0	7,0 g
Propylenglykol 1,2	7,0 g
Nip/Nip (8:2)	0,3 g
dest. Wasser	69,2 g

45 Isopropylmyristat, Silikonöl, Tween, Span und Lanette werden bei 75 °C geschmolzen, und bei dieser Temperatur gehalten. Propylenglykol, Nip/Nip (8:2) und Wasser werden kurz aufgekocht und auf 75 °C abgekühlt. In die Isopropylmyristat-Schmelze wird der Wirkstoff eingerührt; diese Mischung wird in die Propylenglykolschmelzung eingerührt, das fertige Gemisch lässt man abkühlen.