

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201991050 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.10.31

(22) Дата подачи заявки
2017.10.09

(51) Int. Cl. *A61K 31/12* (2006.01)
A61K 8/35 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
C07C 49/573 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛИЧНОЙ ГИГИЕНЫ

(31) PCT/CN2016/103515; 16201871.7

(32) 2016.10.27; 2016.12.02

(33) CN; EP

(86) PCT/EP2017/075643

(87) WO 2018/077602 2018.05.03

(71) Заявитель:
ЮНИЛЕВЕР Н.В. (NL)

(72) Изобретатель:
Хардинг Клайв Родерик (GB),
Харичьян Биян, Роса Хосе Гильермо
(US), Чжоу Люсянь (CN)

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(57) Изобретение относится к новому соединению класса куркуминоидов и способу его получения. Показано, что оно обладает противовоспалительным эффектом и может применяться в широком спектре средств личной гигиены, не имея яркой желтой окраски, характерной для многих соединений этого класса.

201991050
A1

201991050

A1

КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛИЧНОЙ ГИГИЕНЫ

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к новому соединению и способу его получения. Кроме того, изобретение относится к композиции для ухода за телом (также называемой здесь композицией для личной гигиены), которая предупреждает или уменьшает воспаление. Композиция может быть доставлена в форме средства для ухода за кожей, кожей головы, волосами или полостью рта.

Предпосылки создания изобретения

Воспаление, сложный биологический ответ хозяина на вредные раздражители, представляет собой механизм, с помощью которого хозяин удаляет раздражители и инициирует процесс заживления для самозащиты. Врожденная иммунная система хозяина является первой линией неспецифической защиты от вторжения организмов. Неуправляемое воспаление может вызывать различные проблемы, связанные с личной гигиеной, включая гингивит/пародонтит (в полости рта), перхоть (на коже головы/волосах) и экзему/угри (на коже). Для содействия организму хозяина (например, человека или животного) с целью облегчения вышеуказанных проблем разработаны и применяются несколько противовоспалительных агентов, используемых либо путем местного нанесения, либо путем перорального приема.

Многие продукты, которые мы потребляем, оказывают негативное влияние на наши зубы и полость рта. Например, кислые напитки и сладости могут привести к эрозии зубов, нанося удар по эмали, которая представляет собой внешнее покрытие, защищающее зубы. Липкие продукты могут скапливаться в промежутках между зубами и в области между деснами и зубами. В отсутствие хорошей гигиены полости рта они могут со временем затвердевать с помощью бактерий полости рта с образованием пленки, известной как зубной налет.

Гингивит представляет собой воспалительный процесс десен, вызванный скоплением зубного налета и/или бактерий. Во время гингивита бактерии, находящиеся в биопленках зубного налета и его соответствующих компонентах, взаимодействуют с тканями десны. После этого активируется врожденный иммунный ответ, характеризующийся высвобождением провоспалительных цитокинов. Гингивит является легкой фазой заболевания пародонта и определяется как обратимое воспаление. Полагают, что хорошая привычка гигиенического ухода за полостью рта, например чистки зубов и использования средства для полоскания рта, обладающего терапевтической

антимикробной и противовоспалительной эффективностью, может являться эффективным методом уменьшения образования зубного налета, вызывающего гингивит, у индивидуумов.

Хронический гингивит приводит к умеренному кровотечению из десен во время чистки зубов. Гингивит может прогрессировать до более тяжелого состояния (хронический периодонтит), когда воспалительный процесс распространяется на периодонтальную связку и альвеолярную кость и/или оказывает значительное системное влияние на здоровье. Хронический периодонтит протекает бессимптомно до тех пор, пока не происходит сдвиг, расшатывание или утрата зубов.

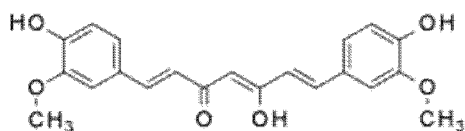
Перхоть представляет собой состояние, испытываемое многими людьми во всем мире. Состояние перхоти варьируется от легких симптомов, таких как шелушение кожи до сильного воспаления и зуда кожи головы. Основной причиной появления перхоти, как полагают, являются дрожжи *Malassezia*, такие как *Malassezia furfur*, и, хотя это может не отражать полную научную картину ситуации, дрожжи *Malassezia* действительно тесно связаны с перхотью. Таким образом, стратегия, обычно используемая для лечения перхоти, заключается в местном нанесении противогрибковых средств, таких как пиритион цинка (ZnPTO), октопирокс, климбазол и кетоконазол, которые обычно доставляются посредством шампуня. Кроме того, противовоспалительные средства также используются в средствах против перхоти для смягчения побочных эффектов этого состояния.

Что касается кожи, одной из проблем, с которой сталкиваются многие люди, особенно на лице, являются угри. Это явление приводит к неприятному косметическому виду. Угри, также известные как обыкновенные угри, являются распространенным заболеванием кожи, которое поражает практически всех подростков и взрослых в некоторые периоды в течение их жизни. Оно имеет сложную этиологию, включающую аномальную кератинизацию, избыточную выработку кожного сала, функцию андрогенов, рост бактерий и иммунную гиперчувствительность. Хотя один или несколько из вышеуказанных процессов коррелируют с угрями, инициирующий фактор и точная последовательность событий, приводящая к образованию угрей, до конца неясны. Другими факторами, связанными с угрями, являются присутствие свободных радикалов с последующим окислительным стрессом, приводящим к повреждению клеток. Наблюдалось, что угри обычно возникают в областях, богатых сальными железами, таких как лицо, шея и спина. Бактерии *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) также причастны к появлению угрей.

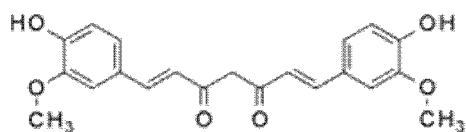
Угри лечат разными способами. Большинство способов лечения занимает от

нескольких недель до месяцев, прежде чем будут видны заметные изменения. Бензоилпероксид, который обладает антибактериальным эффектом, применяют для легких случаев угрей и, как полагают, он также предотвращает образование новых угрей. В очень тяжелых случаях угрей применяют антибиотики, такие как тетрациклин, эритромицин и клиндамицин. Антибиотики, как полагают, работают посредством нескольких механизмов, наиболее важным из которых является уменьшение количества бактерий внутри и вокруг фолликула. Считается также, что они снижают уровень раздражающих химических веществ, вырабатываемых лейкоцитами в кожном сале, тем самым уменьшая воспалительный ответ.

Таким образом, воспаление представляет собой процесс, который проявляется на наружной поверхности тела человека или животного в одном или во всех вышеописанных состояниях. Авторы настоящего изобретения предприняли попытку уменьшить симптомы вышеуказанных состояний путем разработки новых активных веществ, а также изучения комбинации активных веществ, которые проявляют синергетические противовоспалительные эффекты. Настоящее изобретение относится к идентификации активных веществ, которые могут быть получены в качестве производных соединений, обнаруживаемых в экстрактах природных материалов. Природные материалы, из которых было извлечено много активных веществ, включают имбирь, куркуму, чай, виноград, помидоры и множество других. Одним из таких активных веществ является куркумин, который, как давно известно, облегчает многие проблемы, связанные со здоровьем, и косметические проблемы. Авторы настоящего изобретения взяли куркумин и попытались его дериватизировать в новые соединения в надежде найти активные вещества, обладающие противовоспалительными свойствами. Куркумин представляет собой активное вещество, извлеченное из натурального корневища куркумы. Куркуму используют в качестве пряности в кулинарии, и она имеет характерный желтый цвет. Известно, что она обладает противомикробными и противовоспалительными свойствами. Куркумин имеет структуру, представленную ниже:



Енольная форма



Кето-форма

Хотя куркумин обладает очень многими терапевтическими свойствами, которые позволяют применять его в медицинских и косметических целях, одним из его недостатков является яркий желтый цвет, препятствующий широкому использованию в изготовлении косметических композиций, для которых очень важна визуальная привлекательность. Авторы настоящего изобретения попытались сохранить структурные и пространственные характеристики основной цепи куркумина, и одновременно свести к минимуму желтизну синтезированного соединения. После обширных экспериментов, включающих синтез сотен таких соединений, было сделано настоящее изобретение.

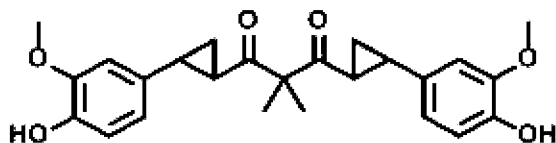
Таким образом, целью настоящего изобретения является получение нового противовоспалительного активного компонента, который является эффективным для применения в средствах для личной гигиены.

Еще одной целью настоящего изобретения является получение активного компонента, который может быть получен из соединения, экстрагируемого из природного источника, такого как куркумин.

Еще одной целью настоящего изобретения является получение активного компонента, который является производным куркумина и имеет значительно менее желтый цвет.

Краткое описание сущности изобретения

Согласно первому аспекту настоящего изобретения предлагается соединение, имеющее химическую структуру формулы 1:

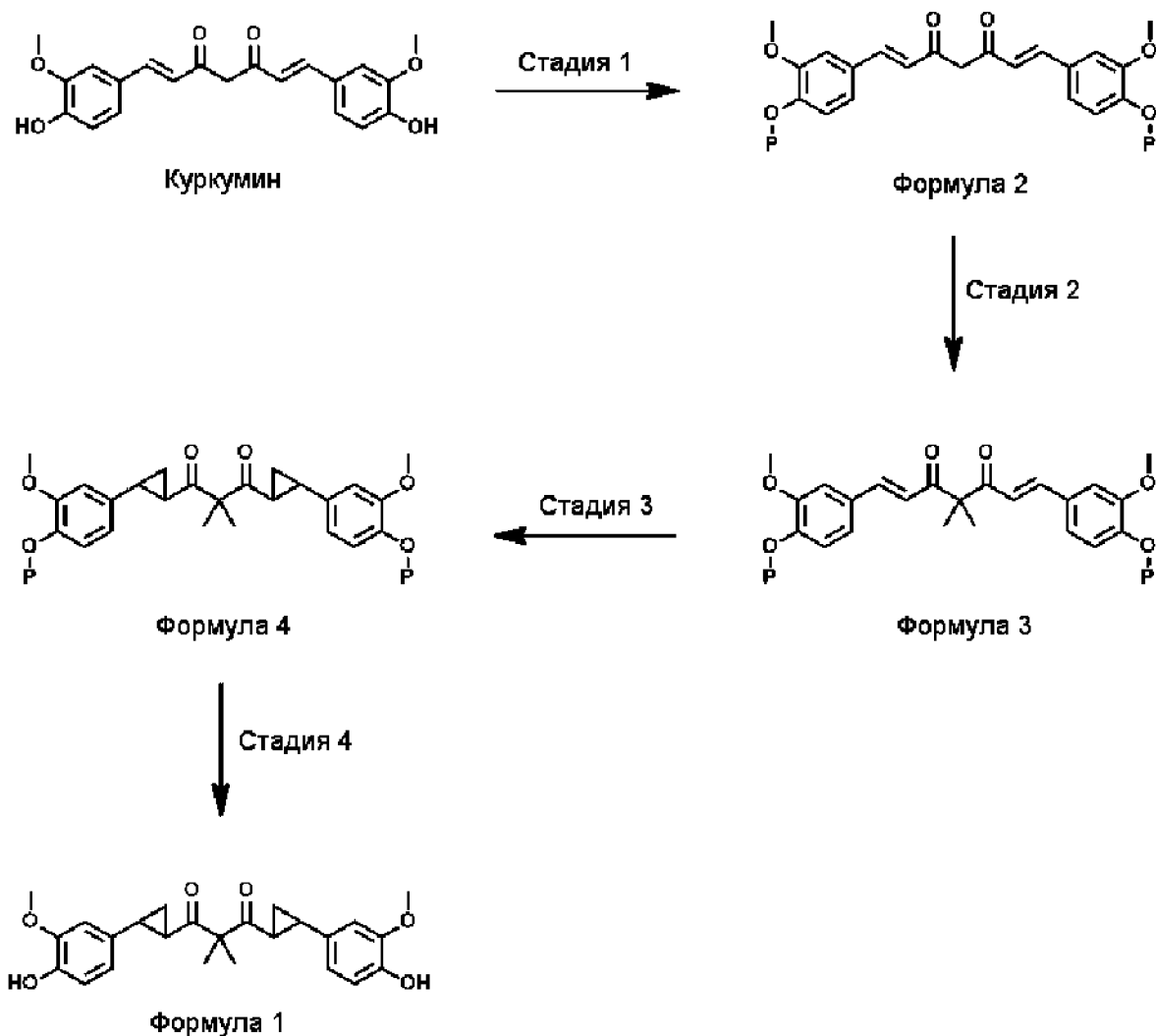


Формула 1

1,3-бис(2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)пропил)-2,2-диметилпропан-1,3-дион.

Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения предлагается способ получения соединения по первому аспекту, включающий следующие стадии:

- (i) защита фенольных гидроксильных групп куркумина подходящей защитной группой Р с получением соединения формулы 2;
- (ii) диметилирование соединения формулы 2 с получением соединения формулы 3;
- (iii) дициклопропанирование соединения формулы 3 с получением соединения формулы 4;
- (iv) снятие защиты с фенольных гидроксильных групп соединения формулы 4 с получением соединения формулы 1.



Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения раскрыта композиция для личной гигиены, содержащая соединение по первому аспекту и косметически приемлемую основу.

Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения описывается способ уменьшения воспаления на наружной поверхности тела человека или животного, включающий стадию нанесения композиции по первому аспекту на желаемую поверхность.

Подробное описание изобретения

За исключением примеров или случаев, где явно указано иное, все числа в данном описании, указывающие количества материала или условия реакции, физические свойства материалов и/или применения, можно понимать как предваряемые словом «около». Все количества приведены в расчете на массу конечной композиции, если не указано иное. Следует отметить, что при определении любых диапазонов значений, любое конкретное верхнее значение может быть скомбинировано с любым конкретным нижним значением.

Во избежание сомнений, подразумевается, что слово «содержащий» означает

«включающий», но необязательно «состоящий из» или «составленный из». Иными словами, перечисленные стадии или варианты не являются исчерпывающими.

Раскрытие изобретения, как оно сделано в настоящем документе, следует рассматривать, как охватывающее все варианты осуществления, заявленные в пунктах формулы изобретения, как если бы оно были множественно зависимыми друг от друга, независимо от того, что формула изобретения может быть составлена без множественной зависимости или избыточности.

В случае раскрытия какого-либо признака в связи с конкретным аспектом изобретения (например, композицией по изобретению), также считается, что указанное раскрытие применимо к любому другому аспекту изобретения (например, способу по изобретению) с необходимыми модификациями.

«Композиция для ухода за полостью рта» для целей настоящего изобретения означает пасту, порошок, жидкость, жевательную резинку, сыворотку или другой состав для чистки зубов или других поверхностей в полости рта.

«Зубная паста» для целей настоящего изобретения означает пасту или гель для чистки зубов для использования с зубной щеткой. Особенно предпочтительными являются зубные пасты, пригодные для чистки зубов щеткой в течение около двух минут.

«Средство для полоскания рта» для целей настоящего изобретения означает зубной эликсир для использования для полоскания рта. Особенно предпочтительными являются средства для полоскания рта, подходящие для полоскания рта путем взбалтывания во рту и/или полоскания горла в течение примерно полминуты перед сплевыванием.

Вязкость композиции представляет собой величину, измеренную при комнатной температуре (25°C) с помощью вискозиметра Брукфильда, шпиндель № 4 и при скорости 5 об/мин. Величины указаны в сантипуазах (сП = мПа.с), если не указано иное.

Под «композицией для ухода за волосами», как этот термин используется в настоящем документе, понимается композиция для местного нанесения на волосы и/или кожу головы млекопитающих, в частности людей. Такая композиция, в целом, может быть классифицирована как несмываемая (т.е. оставляемая на коже) или смываемая, и включает любой продукт, наносимый на тело человека также для улучшения внешнего вида, очищения, контроля запаха или общей эстетики. Композиция по настоящему изобретению может быть представлена в виде жидкости, лосьона, крема, пены, скраба, геля или кускового мыла. Неограничивающие примеры таких композиций включают несмываемые лосьоны, кремы для волос, и смываемые шампуни, кондиционеры, гели для душа или кусковое мыло. Композиция по настоящему изобретению предпочтительно представляет собой смываемую композицию, особенно предпочтительно представляет собой шампунь

или кондиционер и наиболее предпочтительно шампунь.

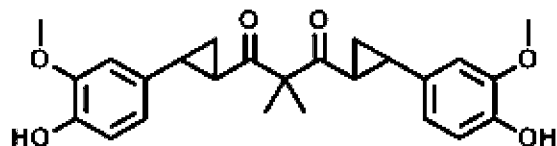
«Нерастворимый в воде», как этот термин используется в настоящем документе, относится к растворимости материала в воде при 25°C и атмосферном давлении, составляющей 0,1 мас.% или менее.

Под «композицией для местного применения» или «композицией для ухода за кожей», как эти термины используются в настоящем документе, понимается композиция для местного нанесения на кожу млекопитающих, в частности людей. Такая композиция может быть несмываемого или смываемого/споласкиваемого типа. Под несмываемой композицией понимается композиция, которую наносят на желаемую поверхность кожи и оставляют на некоторое время (например, от одной минуты до 24 часов), после чего ее стирают или споласкивают водой, как правило во время обычной процедуры умывания. Под смываемой/споласкиваемой композицией понимается композиция, наносимая на желаемую поверхность кожи на более короткий период времени, например на несколько секунд или минут, и обычно содержащая достаточное количество способствующих очищению поверхности поверхностно-активных веществ, которую можно смыть большим количеством воды. Композиция может быть также составлена в виде продукта, который наносят на тело человека для улучшения внешнего вида, очищения, устранения неприятного запаха или общей эстетики. Композиция по настоящему изобретению может быть представлена в форме жидкости, лосьона, крема, пены, скраба, геля или карандаша и может доставляться посредством шарикового аппликатора или с использованием аэрозольного баллона, содержащего пропеллент. «Кожа», как этот термин используется в настоящем документе, означает кожу любой части тела, например шеи, груди, спины, предплечий, подмышек, рук, ног, ягодиц, и кожу головы. Когда продукт применяют для подмышек, его обычно называют дезодорантом или deo-продуктом. Классом дезодорантов является так называемый антиперспирантный (AP) продукт, содержащий активный агент AP, который при нанесении на подмышечную впадину индивидуума обеспечивает антиперспирантные и дезодорирующие эффекты.

Желательно, чтобы цвет нового соединения по настоящему изобретению находился в диапазоне от бесцветного до светло-желтого для оптимальной визуальной привлекательности и использования в композициях для местного применения и/или для ухода за кожей. Визуальная оценка цвета образца новых соединений в виде твердого вещества или раствора по сравнению с образцом куркумина в виде твердого вещества или раствора обеспечивает возможность для определения относительного уменьшения цвета и возможной привлекательности. Кроме того, UV-Vis спектры образцов новых соединений в виде раствора по сравнению с образцом куркумина в виде раствора обеспечивают

возможность экспериментального измерения цвета и позволяют провести более прямое измерение цвета. Таким образом, использование этих двух простых способов измерения позволяет оценить относительное уменьшение цвета новых соединений по изобретению относительно куркумина и приоритизировать соединения для дальнейшей разработки.

Настоящее изобретение относится к новому соединению формулы 1, представленному ниже:



Формула 1

1,3-бис(2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)циклопропил)-2,2-диметилпропан-1,3-дион.

Соединение формулы 1 обладает несколькими уникальными и желательными свойствами по сравнению с куркумином, включая значительно улучшенный цвет (светло-желтый для соединения формулы 1 по сравнению с оранжевым для куркумина), значительно улучшенную растворимость в широком спектре растворителей и пониженную температуру плавления [гель для соединения формулы 1 по сравнению с твердым веществом с высокой температурой плавления (183°C) для куркумина].

Различные условия химического процесса для каждой из Стадий 1-4, при которых может быть синтезировано это новое соединение, приведены ниже.

На Стадии 1 куркумин растворяют в системе органических растворителей, выбранных (но не ограничиваются только этим) из дихлорметана, хлороформа, 1,2-дихлорэтана, этилацетата, изопропилацетата, изобутилацетата, ацетонитрила, тетрагидрофурана, 2-метилтетрагидрофурана, диэтоксиметана, метил-трет-бутилового эфира и их смесей. Концентрация куркумина в органическом растворителе может варьироваться от 0,001М до 10М, более предпочтительно от 0,01М до 1М. Реагент защитной группы добавляют таким образом, что когда он вступает в реакцию с фенольными гидроксильными группами куркумина, это приводит к образованию соединения формулы 2, где Р представляет собой структуру защитной группы, которая ковалентно присоединена к атому кислорода фенола и в дальнейшем блокирует или «защищает» фенольные гидроксильные группы от последующих реакций на Стадиях 2 и 3 химического процесса, что приводит к получению соединения формулы 1. Подходящие защитные группы Р, используемые на Стадии 1, включают (но не ограничиваются только этим) тетрагидропиранил, 4-метокситетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, метоксиметил, 1-этоксиэтил, 1-метил-1-метоксиэтил, трет-бутил, трифенилметил, альфа-нафтилдифенилметил, п-метоксифенилдифенилметил, изопропилдиметилсилил, трет-

бутилдиметилсилил, трибензилсилил или триизопропилсилил. Количество добавленного реагента защитной группы может варьироваться в диапазоне 2-50 эквивалентов по отношению к количеству эквивалентов куркумина, более предпочтительно составляет от 2 до 20 эквивалентов. Подходящий катализатор (например, кислотный, такой как п-толуолсульфоновая кислота, или слабоосновный, такой как имидазол), выбранный на основе используемого реагента защитной группы, добавляют в количестве от 0,01 до 1 эквивалента по отношению к количеству эквивалентов куркумина. Реакция может быть проведена при температуре в интервале 10-50°C, более предпочтительно 15-35°C, но не ограничивается только этими температурами. За ходом реакции следят с помощью подходящего способа детекции, такого как UV-Vis визуализация, тонкослойная хроматография и/или высокоэффективная жидкостная хроматография. В момент, когда дальнейшее образование продукта не детектируется, реакционную смесь обрабатывают для обеспечения возможности выделения продукта. Как правило, обработка реакционной смеси для выделения соединения формулы 2 включает (но не ограничивается только этим) удаление реакционного растворителя при пониженном давлении при 5-20°C с последующим процессом экстракции (например, растворение сырой реакционной смеси в органическом растворителе и промывка водными буферами для удаления примесей) с выделением сырого продукта, и окончательную очистку сырого продукта флэш-хроматографией на силикагеле или кристаллизацией с применением растворителя или смешанной системы растворителей с получением чистого соединения формулы 2.

На Стадии 2 соединение формулы 2 растворяют в системе органических растворителей, выбранных (но не ограничивающихся только этим) из диметилсульфоксида, N,N-диметилформамида, N-метилпирролидона, метанола, этанола, изопропанола, трет-бутанола, трет-амилового спирта, ацетона, 2-бутанола, хлороформа, 1,2-дихлорэтана, этилацетата, изопропилацетата, изобутилацетата, ацетонитрила, тетрагидрофурана, 2-метилтетрагидрофурана, диэтоксиметана, метил-трет-бутилового эфира, воды, глицерина, 1,2-пропандиола и их смесей, с образованием двухфазной или монофазной системы. Концентрация соединения формулы 2 в системе растворителей может варьироваться от 0,001M до 10M, более предпочтительно составляет от 0,01M до 1M. Добавляют основание, выбранное (но не ограничивающееся только этим) из бикарбоната, карбоната или гидроксида щелочного или щелочноземельного металла, с последующим добавлением метилирующего агента, выбранного (но не ограничивающегося только этим) из йодметана, бромметана, хлорметана, диметилкарбоната, диметилдикарбоната, диметилсульфата, метилфторсульфоната, метилметансульфоната, метилтрифторметансульфоната и тетрафторбората

триметилсульфония. Количество добавленного реагента-основания и метилирующего агента может варьироваться от 2 до 10 эквивалентов по отношению к количеству эквивалентов соединения формулы 2, более предпочтительно составляет от 2 до 5 эквивалентов. Для двухфазных систем растворителей катализатор, выбранный (но не ограничивающийся только этим) из четвертичных аммониевых солей или органических фосфониевых солей, добавляют в количестве от 0,001 до 1 эквивалента по отношению к количеству эквивалентов соединения формулы 2. Реакция может быть выполнена при температуре 10-50°C, более предпочтительно 15-35°C, но не ограничивается только этими температурами. За ходом реакции следят с помощью подходящего способа детекции, такого как UV-Vis визуализация, тонкослойная хроматография и/или высокоэффективная жидкостная хроматография. В момент, когда дальнейшее образование продукта не детектируется, реакционную смесь обрабатывают для обеспечения возможности выделения продукта. В случае монофазных систем реакционных растворителей обработка реакционной смеси для выделения соединения формулы 3 включает процесс экстракции (например, растворение сырой реакционной смеси в органическом растворителе и промывка водными буферами для удаления примесей) для выделения сырого продукта, удаление растворителей при пониженном давлении при 30-65°C, и окончательную очистку сырого продукта флэш-хроматографией на силикагеле или кристаллизацией с применением растворителя или смешанной системы растворителей с получением чистого соединения формулы 3. В случае двухфазных систем реакционных растворителей органический слой отделяют от водного слоя, и растворители удаляют при пониженном давлении при 20-65°C с последующим процессом экстракции и очистки, как описано выше.

На Стадии 3 соединение формулы 3 растворяют в системе органических растворителей, выбранных (но не ограничивающихся только этим) из диметилсульфоксида, N,N-диметилформамида, N-метилпирролидона, ацетонитрила, тетрагидрофурана, 2-метилтетрагидрофурана или ионной жидкости (например, 1-бутил-3-метилимидазолий гексафторфосфат) и их смесей, и полученный раствор добавляют к предварительно смешанной смеси йодида триметилсульфония с основанием, выбранным (но не ограничивающимся только этим) из гидрида или гидроксида щелочного или щелочноземельного металла или третичного аминного основания, в любой из указанных выше систем растворителей. Концентрация соединения формулы 3, йодида триметилсульфония и основания в системе растворителей может варьироваться от 0,001M до 5M, более предпочтительно составляет от 0,01M до 1M. Количество йодида триметилсульфония и реагента-основания может варьироваться от 2 до 5 эквивалентов по отношению к количеству эквивалентов формулы 3, более предпочтительно составляет

от 2 до 3 эквивалентов. Реакция может быть выполнена при температуре 0-50°C, более предпочтительно 10-35°C, но не ограничивается этими температурами. За ходом реакции следят с помощью подходящего способа детекции, такого как UV-Vis визуализация, тонкослойная хроматография и/или высокоэффективная жидкостная хроматография. В момент, когда дальнейшее образование продукта не детектируется, реакционную смесь обрабатывают для обеспечения возможности выделения продукта. Обычно обработка реакционной смеси для выделения соединения формулы 4 включает процесс экстракции (например, растворение сырой реакционной смеси в органическом растворителе и промывка водными буферами для удаления примесей) с выделением сырого продукта, удаление растворителей при пониженном давлении при 30-65°C, и окончательную очистку сырого продукта флэш-хроматографией на силикагеле или кристаллизацией с применением растворителя или смешанной системы растворителей с получением чистого соединения формулы 4.

На Стадии 4 удаление защитной группы Р достигается путем растворения соединения формулы 4 в системе органических растворителей, подходящей и совместимой с условиями, необходимыми для удаления защитной группы Р, с получением соединения формулы 1. Неполный перечень растворителей, которые можно применять в этом случае, включает (но не ограничивается только этим) хлорированные растворители (например, дихлорметан), спирты (например, этанол), диолы (например, 1,2-пропандиол), триолы (например, глицерин), простые эфиры (например, тетрагидрофуран, трет-бутилметилловый эфир), воду, сложные эфиры (например, этилацетат), диметилсульфоксид, диметилформамид, ацетонитрил и их смеси. Подходящий реагент для снятия защиты (например, кислотный, такой как уксусная кислота, или слабоосновный, такой как фторид натрия), в зависимости от природы подлежащей удалению защитной группы Р, добавляют в количестве от 0,01 до 5 эквивалентов по отношению к количеству эквивалентов куркумина. Реакция может быть выполнена при температуре 0-50°C, более предпочтительно 15-35°C, но не ограничивается этими значениями. За ходом реакции следят с помощью подходящего способа детекции, такого как UV-Vis визуализация, тонкослойная хроматография и/или высокоэффективная жидкостная хроматография. В момент, когда дальнейшее образование продукта не детектируется, реакционную смесь обрабатывают для обеспечения возможности выделения продукта. Как правило, обработка реакционной смеси для выделения соединения формулы 1 включает (но не ограничивается только этим) удаление реакционного растворителя при пониженном давлении при 20-55°C с последующим процессом экстракции (например, растворение сырой реакционной смеси в органическом

растворителе и промывка водными буферами для удаления примесей) с выделением сырого продукта и окончательную очистку сырого продукта флэш-хроматографией на силикагеле или кристаллизацией с применением растворителя или смешанной системы растворителей с получением чистого соединения формулы 1.

После получения соединения его обычно включают в количестве от 0,01 до 5%, предпочтительно от 0,1 до 3%, более предпочтительно от 0,1 до 2% от массы композиции для личной гигиены.

Композиция по изобретению может быть изготовлена таким образом, чтобы она подходила для применения в качестве средства для ухода за полостью рта или кожей, кожей головы или волосами. Это средство может доставляться в форме твердого вещества, мягкого твердого вещества, жидкости, эмульсии, микроэмульсии, лосьона, крема, геля или аэрозоля.

Уход за полостью рта

Когда композиция для личной гигиены доставляется для ухода за полостью рта, она включает косметически приемлемую основу, которая может представлять собой абразив, загуститель, увлажнитель или перорально приемлемое поверхностно-активное вещество. Средство может доставляться в форме мази, геля, средства для чистки зубов или жидкости для полоскания рта.

Композиции для ухода за полостью рта предпочтительно содержат абразив. Гели обычно содержат диоксид кремния, тогда как непрозрачные кремы обычно содержат абразивы на основе кальция, в частности мел.

Предпочтительные композиции зубной пасты содержат 5-60 мас.% абразива на основе кальция. В более предпочтительных композициях его содержание составляет 30-60 мас.% и еще более предпочтительно от 35 до 55 мас.%. Оптимальные композиции содержат 40-55 мас.% абразива на основе кальция.

Предпочтительным абразивом является тонко помолотый природный мел (FGNC), который является формой мела. Его получают из известняка или мрамора. Тонко помолотый природный мел (FGNC) может быть также химически или физически модифицирован путем нанесения покрытия во время помола или после помола с использованием термообработки. Типичные материалы для покрытия включают стеарат или олеат магния. Морфология FGNC может быть также модифицирована в процессе помола с использованием различных способов, например помола на шаровой мельнице, помола с пневмосортировкой или помола методом спиральной струи.

Тонко помолотый природный мел (FGNC) может быть использован в качестве единственного абразива на основе кальция. Однако FGNC может быть также использован

с другими абразивами на основе кальция для некоторого баланса абразивности. Обычно размер частиц мела составляет от 1 до 60 мкм, и предпочтительные размеры варьируются от 1 до 15 мкм. Другие предпочтительные абразивы на основе кальция включают дикальцийфосфат (DCP), пирофосфат кальция и осажденный карбонат кальция (PCC), которые предпочтительно включают в количестве 25-55 мас.%, более предпочтительно 35-50 мас.%.

Когда желательна комбинация абразивов на основе кальция, предпочтительно, чтобы содержание FGNC составляло 35-100%, более предпочтительно 75-100% и особенно от 95% до 100% от общего количества абразивов на основе кальция. В таких случаях остальное наиболее предпочтительно приходится на PCC.

Другие абразивы также могут быть использованы в зависимости от предполагаемой степени истирания. К ним относятся синтетические абразивные полирующие агенты, такие как аморфный осажденный диоксид кремния и силикагели. Другие абразивные агенты включают карбонат магния, метафосфат натрия, метафосфат калия, силикат циркония, метафосфат калия, ортофосфат магния, трикальцийфосфат, ортофосфат магния, тримагнийфосфат, силикат алюминия, силикат циркония и перлит.

В предпочтительном варианте осуществления композиция содержит загуститель. Загустители, которые могут быть использованы в данном изобретении, включают карбоксиметилцеллюлозу натрия (SCMC), гидроксиэтилцеллюлозу, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, трагакантовую камедь, гуммиарабик, камедь карайи, ксантановую камедь, альгинат натрия, каррагенановую камедь, гуаровую камедь, ирландский мох, крахмал, модифицированный крахмал, загустители на основе диоксида кремния, включая аэрогели на основе диоксида кремния, силикат алюминия-магния (например, Veegum®), карбомеры (сшитые акрилаты) и их смеси.

Обычно загущающий диоксид кремния, карбоксиметилцеллюлоза натрия и/или карбомер является/являются предпочтительными загустителями для применения в композиции по изобретению. Когда используется карбомер, желательными являются карбомеры со средневзвешенной молекулярной массой по меньшей мере 700000, и предпочтительно с молекулярной массой по меньшей мере 1200000, и наиболее предпочтительно с молекулярной массой по меньшей мере около 2500000. В настоящем документе можно также использовать смеси карбомеров.

В особо предпочтительном варианте осуществления карбомером является синтален Synthalen® PNC, синтален Synthalen® KP или их смесь. Он был описан как высокомолекулярная и сшитая полиакриловая кислота, и идентифицирован номером CAS 9063-87-0. Эти типы материалов доступны от многих поставщиков, таких как Sigma.

В другом особенно предпочтительном варианте осуществления используемой карбоксиметилцеллюлозой натрия (SCMC) является SCMC 9H. Она описана как натриевая соль производного целлюлозы с карбоксиметильными группами, связанными с гидроксигруппами глюкопиранозных мономеров каркаса, и идентифицирована номером CAS 9004-32-4. Она доступна от таких поставщиков, как Alfa Chem.

Загущающий диоксид кремния является особенно предпочтительным для использования в гелевых зубных пастах. Гелевые зубные пасты обычно содержат до 8,5 мас.% загущающего диоксида кремния, тогда как непрозрачные зубные пасты обычно содержат 3-4 мас.% загущающего диоксида кремния.

В случае их присутствия предпочтительные загущающие диоксиды кремния включают серии AEROSIL T от фирмы Degussa или серии CAB-O-SIL от фирмы Cabot Corporation, силикагели, такие как серии SYLODENT или SYLOX от фирмы W. R. Grace & Co, или осажденный диоксид кремния, такой как ZEOTHIX 265 от фирмы J. M. Huber Corporation. Пригодные загустители на основе диоксида кремния также включают ZEODENT 165, ZEODENT 163 и/или 167 и ZEOFREE 153, 177 и/или 265 от фирмы J. M. Huber Corporation. Другие предпочтительные загущающие диоксиды кремния включают MFIL, MFIL-P (от фирмы Madhu Silica, Индия), SIDENT 22 S и AEROSIL 200 (Ex. Evonik Industries), загущающие диоксиды кремния SYLODENT и PERKASIL от фирмы WR Grace & Company, и Tixosil 43 и 331 от фирмы Rhodia, тонкодисперсный синтетический пирогенный диоксид кремния, такой как продаваемые под торговыми марками SYLOID 244, SYLOID 266 и AEROSIL D-200.

Загуститель, когда он присутствует, предпочтительно составляет от 0,01 до 10%, более предпочтительно от 0,1 до 9% и наиболее предпочтительно от 1,5 до 8% от массы композиции.

Подходящие увлажнители предпочтительно используются в композиции для ухода за полостью рта по настоящему изобретению, и они включают, например, глицерин, сорбит, пропиленгликоль, дипропиленгликоль, диглицерин, триацетин, минеральное масло, полиэтиленгликоль (предпочтительно, PEG-400), алкандиолы, такие как бутандиол и гександиол, этанол, пентиленгликоль или их смесь. Предпочтительными увлажнителями являются глицерин, полиэтиленгликоль, сорбит или их смеси.

Увлажнитель может присутствовать в количестве от 10 до 90% от массы композиций для ухода за полостью рта. Более предпочтительно увлажнитель составляет от 25 до 80%, и наиболее предпочтительно от 45 до 70% от массы композиции в расчете на общую массу композиции, включая все диапазоны в этих пределах.

Предпочтительно композиция для ухода за полостью рта содержит поверхностно-

активное вещество. Предпочтительно композиция содержит по меньшей мере 0,01% поверхностно-активного вещества от массы композиции, более предпочтительно по меньшей мере 0,1% и наиболее предпочтительно от 0,5 до 7%. Подходящие поверхностно-активные вещества включают анионные поверхностно-активные вещества, такие как натриевые, магниевые, аммониевые или этаноламиновые соли C8-C18-алкилсульфатов (например, лаурилсульфат натрия), C8-C18-алкилсульфосукцинатов (например, диоктилсульфосукцинат натрия), C8-C18 алкилсульфоацетатов (такие как лаурилсульфоацетат натрия), C8-C18 алкилсаркозинатов (такие как лаурилсаркозинат натрия), C8-C18 алкилфосфатов (которые могут необязательно содержать до 10 единиц этиленоксида и/или пропиленоксида) и сульфатированные моноглицериды. Более предпочтительно поверхностно-активное вещество содержит или представляет собой анионное поверхностно-активное вещество. Предпочтительными анионными поверхностно-активными веществами являются лаурилсульфат натрия и/или додецилбензолсульфонат натрия. Наиболее предпочтительно поверхностно-активное вещество представляет собой лаурилсульфат натрия. Другие подходящие поверхностно-активные вещества включают неионогенные поверхностно-активные вещества, такие как необязательно полиэтиоксилированные сложные эфиры сорбитана и жирных кислот, этоксилированные жирные кислоты, сложные эфиры полиэтиленгликоля, этоксилаты моноглицеридов и диглицеридов жирных кислот, и блокполимеры этиленоксида/пропиленоксида. Другие подходящие поверхностно-активные вещества включают амфотерные поверхностно-активные вещества, такие как бетаины или сульфобетаины. Также, можно использовать смеси любых вышеописанных веществ. Наиболее предпочтительными поверхностно-активными веществами являются алкилсульфат щелочного металла или бетаин.

Вода может быть предпочтительно включена в количестве 5-95%, в частности 10-75%, особенно от 10 до 60%, еще более предпочтительно 10-45% от общей массы композиции.

Когда композиция для ухода за полостью рта по настоящему изобретению представляет собой зубную пасту или гель, она обычно имеет вязкость от около 30000 до 180000 сантипуаз и предпочтительно от 60000 до 170000 сантипуаз, и наиболее предпочтительно от 65000 до 165000 сантипуаз.

Композиция для ухода за полостью рта по настоящему изобретению может содержать множество других ингредиентов, которые являются стандартными в данной области техники, для улучшения физических свойств и характеристик. Эти ингредиенты включают противомикробные агенты, противокариесные агенты, буферы от зубного

налета, источники фтора, витамины, растительные экстракты, десенсибилизирующие агенты, антикалькулезные агенты, биологические молекулы, ароматизаторы, белковые соединения, консерванты, замутняющие компоненты, окрашивающие агенты, pH-регулирующие агенты, подслащивающие агенты, измельченные абразивные материалы, полимерные соединения, буферы и соли, регулирующие pH и ионную силу композиций, и их смеси. Такие ингредиенты обычно и совместно составляют менее 20% от массы композиции, и предпочтительно от 0,0 до 15%, и наиболее предпочтительно от 0,01 до 12% от массы композиции, включая все диапазоны в этих пределах.

Уход за волосами

Согласно предпочтительному аспекту изобретения композицию можно применять для ухода за волосами. Это особенно полезно для предупреждения возникновения или облегчения симптомов перхоти. Одной из сред, посредством которой может быть доставлена композиция, является шампунь. Композиция по изобретению, в частности шампунь, составлена с анионным поверхностно-активным веществом, например алкилсульфатным и/или этоксилированным алкилсульфатным поверхностно-активным веществом. Эти анионные поверхностно-активные вещества предпочтительно присутствуют в количестве от 1 до 20%, предпочтительно от 2 до 16%, еще более предпочтительно от 3 до 16% от массы композиции. Предпочтительными алкилсульфатами являются C8-18-алкилсульфаты, более предпочтительно C12-18-алкилсульфаты, предпочтительно в форме соли с солюбилизующим катионом, таким как натрий, калий, аммоний или замещенный аммоний.

Предпочтительными алкилэфирсульфатами являются те, которые имеют формулу: $RO(CH_2CH_2O)_nSO_3M$; где R представляет собой алкил или алкенил, содержащий от 8 до 18 (предпочтительно 12-18) атомов углерода; n является числом со средним значением по меньшей мере более 0,5, предпочтительно от 1 до 3, более предпочтительно от 2 до 3; и M представляет собой солюбилизующий катион, такой как натрий, калий, аммоний или замещенный аммоний. Примером является лаурилэфирсульфат натрия (SLES).

Предпочтительным этоксилированным алкилсульфатным анионным поверхностно-активным веществом является лаурилэфирсульфат натрия (SLES). Особенно предпочтительным является SLES со средней степенью этоксилирования от 0,5 до 3, предпочтительно от 1 до 3.

Композиции шампуней по изобретению могут содержать одно или несколько дополнительных анионных очищающих поверхностно-активных веществ, которые являются косметически приемлемыми и подходящими для местного нанесения на волосы.

Композиция по изобретению предпочтительно дополнительно содержит

амфотерное поверхностно-активное вещество, предпочтительно поверхностно-активное вещество бетаин, предпочтительно поверхностно-активное вещество алкиламидопропилбетаин, например кокаמידопропилбетаин. В предпочтительном варианте осуществления композиция содержит от 0,1 до 10 мас.%, предпочтительно от 0,5 до 8 мас.%, более предпочтительно от 1 до 5 мас.% поверхностно-активного вещества бетаина.

Для усиления осаждения активных веществ из композиций по изобретению, особенно шампуней, в них обычно включают катионные полимеры. В настоящем изобретении также предпочтительно, чтобы композиция дополнительно содержала 0,01-2,0% катионного полимера. Катионный полимер предпочтительно представляет собой гуаргидроксипропилтримонийхлорид. Гуаровый полимер преимущественно содержит галактоманнанные полимерные цепи. Этот полимер имеется в наличии при различной молекулярной массе и степени катионных замещений в зависимости от того, сколько гуара было гидролизовано и катионировано. Катионный полимер предпочтительно содержится в количестве от 0,04 до 0,5%, более предпочтительно от 0,08 до 0,25% от массы композиции.

Когда эффекты кондиционирования достигаются посредством композиции по изобретению, композиция называется кондиционером для волос. Как правило, наиболее популярными кондиционирующими агентами, используемыми в композициях для ухода за волосами, являются нерастворимые в воде масляные вещества, такие как минеральные масла, природные масла, такие как триглицериды, и силиконовые полимеры. Эффект кондиционирования достигается благодаря тому, что масляное вещество осаждается на волосах, что приводит к образованию пленки, которая облегчает расчесывание волос, когда они находятся во влажном состоянии, и делает их более послушными, когда они находятся в сухом состоянии. Особенно полезным кондиционирующим агентом является силиконовое соединение, предпочтительно нелетучее силиконовое соединение. Преимущественно композиции в настоящем документе могут включать один или несколько силиконов. Силиконы представляют собой кондиционирующие агенты, находящиеся в форме диспергированных или суспендированных частиц. Они предназначены для осаждения на волосах, оставаясь после промывания волос водой. Подходящие силиконовые масла могут включать полиалкилсилоксаны, полиарилсилоксаны, полиалкиларилсилоксаны, полиэфирсилоксановые сополимеры и их смеси. Аминосиликоны часто составляют с шампунем. Аминосиликоны представляют собой силиконы, содержащие по меньшей мере одну первичную аминогруппу, вторичную аминогруппу, третичную аминогруппу или четвертичную аммониевую группу. Можно

также использовать жевательные резинки на основе высокомолекулярного силикона. Другим полезным типом являются сшитые силиконовые эластомеры, такие как кроссполимеры диметикон/винил/диметикон (например, Dow Corning 9040 и 9041).

Количество силикона в композициях, в которых они присутствуют, может составлять от около 0,1 до около 10 мас.%, предпочтительно от около 0,1 до около 8 мас.%, более предпочтительно от около 0,3 до около 5 мас.% в расчете на массу композиций для ухода за волосами.

Значение pH композиции предпочтительно равно 4,0 или более, более предпочтительно находится в диапазоне 5,0-7,0.

Композиция для кондиционирования волос обычно содержит кондиционирующие поверхностно-активные вещества, выбранные из катионных поверхностно-активных веществ, используемых по отдельности или в смеси. Катионные поверхностно-активные вещества, пригодные для использования в композициях кондиционеров в соответствии с настоящим изобретением, включают цетилтриметиламмоний хлорид, бегенилтриметиламмоний хлорид, цетилпиридиний хлорид, тетраметиламмоний хлорид, тетраэтиламмоний хлорид, октилтриметиламмоний хлорид, додецилтриметиламмоний хлорид, гексадецилтриметиламмоний хлорид, октилдиметилбензиламмоний хлорид, децилдиметилбензиламмоний хлорид, стеарилдиметилбензиламмоний хлорид, дидодецилдиметиламмоний хлорид, диоктадецилдиметиламмоний хлорид, триметиламмоний хлорид талового жира, дигидрогенизированный диметиламмоний хлорид талового жира (например, Arquad 2HT/75 от фирмы Akzo Nobel), кокотриметиламмоний хлорид, PEG-2-олеаммоний хлорид и соответствующие их гидроксиды. Другие пригодные катионные поверхностно-активные вещества включают материалы, имеющие обозначение CTFA Quaternium-5, Quaternium-31 и Quaternium-18. Смеси любых из указанных выше материалов также могут быть пригодными. Катионное поверхностно-активное вещество, особенно пригодное для использования в кондиционерах в соответствии с настоящим изобретением, представляет собой цетилтриметиламмоний хлорид, доступный коммерчески, например, как GENAMIN СТАС от фирмы Hoechst Celanese. Другое катионное поверхностно-активное вещество, особенно пригодное для использования в кондиционерах в соответствии с настоящим изобретением, представляет собой бегенилтриметиламмоний хлорид, доступный коммерчески, например, как GENAMIN KDMP от фирмы Clariant. Еще одним предпочтительным катионным поверхностно-активным веществом является стеарамидопропил диметиламин.

Наиболее предпочтительными катионными поверхностно-активными веществами

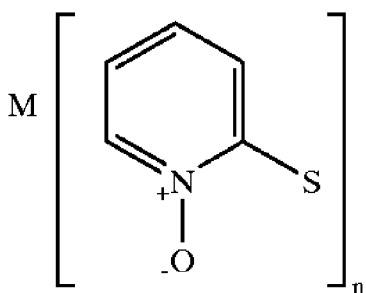
для использования в композиции являются стеарамидопропил диметиламин, бегентримониум хлорид или стеарилтриметиламмоний хлорид. В кондиционерах по изобретению содержание катионного поверхностно-активного вещества обычно составляет от 0,1 до 5%, предпочтительно от 0,5 до 2,5% от массы композиции.

Композиции для кондиционирования волос по изобретению предпочтительно могут также дополнительно содержать жирный спирт. Комбинированное использование жирных спиртов и катионных поверхностно-активных веществ в кондиционирующих композициях, как полагают, является особенно выгодным, поскольку это приводит к образованию ламеллярной фазы, в которой диспергировано катионное поверхностно-активное вещество.

Типичные жирные спирты содержат от 8 до 22 атомов углерода, более предпочтительно от 16 до 22. Жирные спирты обычно представляют собой соединения, содержащие алкильные группы с прямой цепью. Примеры подходящих жирных спиртов включают цетиловый спирт, стеариловый спирт и их смеси. Использование этих материалов также выгодно тем, что они способствуют общим кондиционирующим свойствам композиций по изобретению.

Уровень жирного спирта в кондиционерах по изобретению обычно составляет от 0,5 до 10%, предпочтительно от 0,1 до 8%, более предпочтительно от 0,2 до 7%, наиболее предпочтительно от 0,3 до 6% от массы композиции. Массовое соотношение катионного поверхностно-активного вещества к жирному спирту предпочтительно составляет от 1:1 до 1:10, более предпочтительно от 1:1,5 до 1:8, оптимально от 1:2 до 1:5.

Композиции для ухода за волосами, доставляемые в виде шампуней или кондиционеров, обычно содержат противоперхотный компонент. Наиболее предпочтительным противоперхотным компонентом для использования в композиции по изобретению является противоперхотный компонент на основе цинка, предпочтительно пиритион цинка. Пиритион цинка относится к классу нерастворимого пиритиона металла, который может быть представлен следующей общей формулой:



в которой M представляет собой ион поливалентного металла, и n соответствует валентности M. В настоящем изобретении M соответствует цинку, и n равен 2. Пиритион

цинка может иметь любую форму частиц, подходящую для использования в композиции для местного применения. Например, пиритион цинка может быть в форме аморфных или кристаллических частиц, имеющих диапазон различных размеров частиц. Пиритион цинка может, например, быть в форме частиц, имеющих распределение по размерам, при этом по меньшей мере около 90% частиц имеют размер до 100 микрон, более предпочтительно до 50 микрон, еще более предпочтительно до 10 микрон, наиболее предпочтительно 5 микрон или менее.

Различные способы получения мелких частиц пиритиона металла описаны, например, в EP-A-0 173 259. Подходящие способы определения размера частиц описаны в этом документе. Нерастворимый пиритион металла может состоять из одной формы частиц или двух или более различных форм частиц.

Другие подходящие формы частиц для пиритиона цинка включают пластинки и частицы игольчатой формы. Пластинки пиритиона цинка описаны в EP-A-0034385, содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки. Частицы игольчатой формы предпочтительно относятся к типу, описанному в WO 99/66886, содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки. Для частиц игольчатой формы предпочтительно по меньшей мере 50% числа частиц представляют собой частицы игольчатой формы, имеющие длину от 1 мкм до 50 мкм.

Количество пиритиона металла, включенного в композиции, может зависеть от типа композиции и конкретной природы используемого материала. Предпочтительное количество пиритиона составляет от около 0,01% до около 1,5% от массы всей композиции, более предпочтительно от около 0,05% до около 1,5% от массы всей композиции.

Композиция по изобретению, в частности, для шампуней против перхоти, предпочтительно дополнительно содержит соединение цинка. Присутствие дополнительного соединения цинка в композиции, как полагают, повышает эффективность против перхоти противоперхотного компонента на основе цинка. Подходящими соединениями цинка являются оксид цинка, цитрат цинка, малонат цинка, карбонат цинка или их комбинации. Соединение цинка предпочтительно присутствует в количестве от 0,1 до 3%, более предпочтительно от 0,1 до 1,5% от массы композиции.

Композиция шампуня по изобретению предпочтительно дополнительно содержит коназольный фунгицид. Предпочтительно коназольный фунгицид выбран из кетоконазола, климбазола или их смесей. Азольный фунгицид предпочтительно включен в количестве от 0,01 до 2%, более предпочтительно от 0,025 до 0,75% от массы композиции. Присутствие коназольного фунгицида, как полагают, улучшает осаждение пиритиона

цинка.

Уход за кожей

Композицию по изобретению можно применять для ухода за кожей. Косметический приемлемой основой в таких случаях может являться жидкий или твердый материал. Как правило, основа содержится в количестве от 10 до 99,9%, более предпочтительно от 20 до 95%, наиболее предпочтительно от 40 до 85% от общей массы композиции, включая все диапазоны в этих пределах. Особенно предпочтительно, чтобы косметически приемлемый носитель включал воду. Вода предпочтительно включена в количестве от 30 до 90%, более предпочтительно от 30 до 85 %, наиболее предпочтительно от 30 до 80% от общей массы композиции солнцезащитной композиции. Наряду с водой подходящие классы носителей включают силиконы, многоатомные спирты, углеводороды, триглицериды и загущающие порошки.

Композиция для ухода за кожей по изобретению может быть представлена в любой форме, включая тоники, лосьоны, кремы, муссы, скраб, сыворотку или гель, которые являются пригодными для местного нанесения на кожу. Композиция может представлять собой либо оставляемый на коже продукт, такой как лосьоны для кожи, кремы, антиперспиранты, дезодоранты, губные помады, основы, тушь для ресниц, солнцезащитные кремы от загара и солнцезащитные лосьоны, либо смываемый продукт, такой как гели для душа и мыло. Предпочтительно, чтобы композиция представляла собой лосьон или крем для кожи.

Композиция может содержать смягчающее масло, которое действует в качестве соразтворителя. Пригодные смягчающие масла включают, например, сложный эфир алкоксилированного ароматического спирта с жирной карбоновой кислотой, сложные эфиры полигликолей или диолов с жирной карбоновой кислотой, такие как каприловый/каприновый триглицерид, сложный эфир жирного спирта и жирной кислоты, алкоксилированное производное бензилового спирта и их смеси. Предпочтительно смягчающее масло представляет собой каприловый/каприновый триглицерид.

Как правило, такие композиции содержат соразтворитель в количестве от 0,01 до 10%, более предпочтительно от 0,1 до 8%, наиболее предпочтительно от 1 до 6% в расчете на общую массу солнцезащитной композиции, включая все диапазоны в этих пределах.

Композиция может дополнительно содержать солнцезащитные агенты, такие как неорганические солнцезащитные фильтры. Например, оксид цинка, диоксид титана, оксид железа, диоксид кремния, такой как коллоидный диоксид кремния. Количество таких солнцезащитных агентов предпочтительно составляет от 0,1 до 5% от общей массы солнцезащитной композиции.

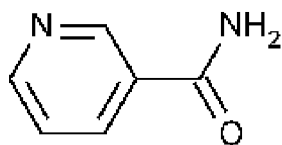
Композиция по изобретению может содержать солнцезащитный агент против ультрафиолетового излучения спектра А, выбранный из группы, состоящей из производного дибензоилметана, производного триазина, производного бензофенона и их смесей. В предпочтительном варианте осуществления солнцезащитный агент против ультрафиолетового излучения спектра А содержит или представляет собой производное дибензоилметана, например бутилметоксидибензоилметан (продается под торговым названием Parsol 1789).

Как правило, солнцезащитная композиция по настоящему изобретению содержит от 0,1 до 15 мас.% солнцезащитного агента против ультрафиолетового излучения спектра А, более предпочтительно от 0,1 до 10%, наиболее предпочтительно от 1 до 5% в расчете на общую массу композиции и включая все диапазоны в этих пределах.

Композиция по изобретению также может содержать солнцезащитный агент против ультрафиолетового излучения спектра В. Подходящий солнцезащитный агент против ультрафиолетового излучения спектра В по изобретению выбран из группы, состоящей из бензофенона, антранилата, салицилата, циннамата, камфоры, бензилиденмалоната, триазона и их производных. В предпочтительном варианте осуществления солнцезащитный агент против ультрафиолетового излучения спектра В содержит или представляет собой производное циннамата, например этилгексилметоксициннамат (имеющийся в продаже под торговым названием Parsol MCX).

Как правило, композиция содержит от 0,1 до 20 мас.% солнцезащитного агента против ультрафиолетового излучения спектра В, более предпочтительно от 0,5 до 18 мас.%, наиболее предпочтительно от 1 до 15 мас.% в расчете на общую массу композиции и включая все диапазоны, указанные в этих пределах.

Отбеливающий кожу компонент также может быть включен в композицию по изобретению. Наиболее предпочтительным для кожи отбеливающим компонентом является соединение витамина В3. Соединение витамина В3 может представлять собой ниацин, никотиновую кислоту или ниацинамид, предпочтительно ниацинамид. Ниацинамид имеет структуру, представленную ниже:



Ниацинамид предпочтительно присутствует в количестве от 0,01-5%, более предпочтительно 0,1-3% от массы композиции. Подходящими отбеливающими кожу

компонентами, отличными от Витамина В3 и его производных, являются койевая кислота, арбутин, транексамовая кислота, экстракт плаценты, аскорбиновая кислота и ее производные (например, аскорбилфосфат магния, аскорбилфосфат натрия, аскорбил глюкозид и аскорбил тетраизопальмитаты), экстракт алоэ, лактат аммония, азелаиновая кислота, сложные эфиры лимонной кислоты, эллаговая кислота, гликолевая кислота, экстракт зеленого чая, гидрохинон, экстракт лимона, линолевая кислота, витамины, такие как витамин В6, витамин В12, витамин С, витамин А, дикарбоновая кислота, производные резорцина, гидроксикарбоновая кислота, такая как молочная кислота и ее соли (например, лактат натрия) или их смеси. Как правило, отбеливающий кожу компонент присутствует в количестве от 0,1 до 10%, более предпочтительно от 0,2 до 5%, наиболее предпочтительно от 0,3 до 3% от общей массы композиции, включая все диапазоны в этих пределах.

Отдельным классом композиций для ухода за кожей являются композиции, известные как композиции дезодорантов. Их можно наносить на кожу в виде топического косметического средства, вообще говоря, одним из двух способов. Различные потребители предпочитают один или другой способ. В одном способе, иногда называемом контактным способом, композицию растирают по поверхности кожи, осаждая часть композиции по мере ее распределения. Во втором способе, который иногда называют бесконтактным способом, композицию распыляют из дозатора, который держат вблизи кожи, часто на расстоянии порядка от 10 до 20 см. Распыление может быть выполнено с помощью механического устройства, оказывающего давление на содержимое дозатора, такого как насос или вдавливаемая боковая стенка, или созданным внутренним давлением, которое обусловлено испарением части сжиженного пропеллента, при этом дозатор обычно называют аэрозолем.

В целом, существует два класса контактных композиций, при этом к первому классу относится жидкость, обычно наносимая с помощью шарикового дозатора, или которой может быть пропитана или которая может быть нанесена на салфетку, а во втором классе желаемый активный компонент распределен в жидкости-носителе, образующем непрерывную фазу, превращенную в гель. В одном варианте жидкость-носитель содержит растворитель для желаемого активного компонента, а во втором варианте активный компонент остается в виде твердых частиц, суспендированных в масле, обычно в смеси масел.

Карандаш или мягкие твердые композиции

Многие различные материалы были предложены в качестве гелеобразующего агента для непрерывной масляной фазы, включая воски, низкомолекулярные гелеобразующие агенты и полимеры. У каждого из них есть свои преимущества, и один из

самых популярных классов гелеобразующих агентов включает воски, по меньшей мере отчасти благодаря их доступности и простоте обработки, включая, в частности, восковые гелеобразующие агенты на основе линейных жирных спиртов. Гелеобразную композицию дезодоранта наносят местно на кожу путем его растирания и в контакте с кожей, осаждая тем самым на коже тонкую пленку.

Природа пленки в значительной степени зависит от используемого гелеобразующего агента. Хотя восковые жирные спирты применяют в качестве гелеобразующего агента много лет, и они являются эффективными для целей гелеобразования, полученный продукт довольно неэффективен в отношении улучшения внешнего вида кожи, и в частности кожи подмышек, на которую была нанесена композиция. Эта проблема была решена путем включения улучшающих веществ, например ди- или многоатомных увлажнителей и/или триглицеридного масла.

Шариковый аппликатор

Жидкие композиции, которые могут быть нанесены из шарикового дозатора, как правило, можно подразделить на два класса, а именно, те, в которых активный компонент суспендирован в гидрофобном носителе, таком как летучий силикон, и те, в которых активный компонент растворен в жидкости-носителе. Последний оказался более популярным. Существует главным образом два сорта растворяющей жидкости-носителя, а именно носители, которые являются преимущественно спиртовыми, то есть большая часть растворяющей жидкости-носителя составлена этанолом, и второй класс, в котором жидкостью-носителем является в основном вода. Первый класс был очень популярным, поскольку этанол сам по себе является мягким бактерицидным средством, но его популярность пошла на убыль, так как он вызывал жжение, в особенности, если поверхность, на которую наносили композицию, была повреждена или порезана, что легко происходит при бритье или других операциях депиляции.

Второй класс композиций, который представляет собой альтернативу спиртовым составам, включает дисперсию нерастворимых в воде или очень плохо растворимых в воде ингредиентов в водном растворе активного компонента. В настоящем документе такие композиции будут называться эмульсиями. Шариковые эмульсии обычно содержат один или несколько эмульгаторов для сохранения распределения водорастворимых ингредиентов.

Аэрозольные композиции

Композиции дезодорантов могут быть доставлены посредством аэрозоля, который содержит пропеллент дополнительно к другим компонентам, описанным выше в настоящем документе. Как правило, пропеллент вводят в массовом отношении к

основному составу от 95:5 до 5:95. В зависимости от пропеллента в таких аэрозольных композициях отношение количества пропеллента к количеству основного состава обычно составляет по меньшей мере 20:80, как правило по меньшей мере 30:70, в особенности по меньшей мере 40:60, и во многих составах массовое соотношение составляет от 90:10 до 50:50. Иногда предпочтительным является диапазон от 70:30 до 90:10.

Пропелленты в настоящем документе в целом соответствуют одному из трех классов: i) газы с низкой температурой кипения, сжиженные сжатием, ii) летучие простые эфиры и iii) сжатые газы, не обладающие окислительной активностью.

К классу i) обычно относят материалы с низкой температурой кипения, как правило ниже -5°C , часто ниже -15°C , и в частности, алканы и/или галогенированные углеводороды. Этот класс пропеллента обычно сжижается под давлением в аэрозольном баллончике и испаряется, создавая давление для выталкивания композиции из баллончика. Примеры подходящих алканов включают, в частности, пропан, бутан или изобутен. Второй класс пропеллентов включает очень летучие эфиры, из которых наиболее широко применяемым является диметиловый эфир. Этот пропеллент преимущественно может быть использован в относительно низком массовом отношении к основному составу, например равном 5:95. Он также может быть использован в смеси, например со сжимаемыми/сжижаемыми газообразными алканами. Третий класс пропеллентов включает сжатые газы, не обладающие окислительной активностью и в частности диоксид углерода или азот. Теоретической альтернативой являются инертные газы, такие как неон.

Композиции для ухода за кожей лица могут также содержать другие ингредиенты, которые являются типичными в данной области, для улучшения физических свойств и характеристик. Подходящие ингредиенты включают, но без ограничения, увлажнители, загустители, замутняющие вещества, связывающие вещества, красители и пигменты, регулирующие pH агенты, консерванты, оптические компоненты, отдушки, модификаторы вязкости, биологические добавки, буферные агенты, кондиционеры, натуральные экстракты, эфирные масла и полезные для кожи агенты, включая противовоспалительные агенты, охлаждающие агенты, антиперспирантные агенты, антивозрастные агенты, активные добавки от угревой сыпи, противомикробные агенты и антиоксиданты.

Изобретение обеспечивает способ уменьшения воспаления на наружной поверхности тела человека или животного, включающий стадию нанесения композиции по изобретению на желаемую поверхность. В одном аспекте способ является нетерапевтическим по своей природе. Предпочтительно он предназначен для

косметических целей. Способ может включать нанесение композиции в виде несмываемой композиции. Несмываемые композиции наносят на желаемую поверхность кожи и оставляют на ней до тех пор, пока человек не вымоет кожу в ходе обычной гигиенической процедуры, например во время принятия душа или ванны. В альтернативном варианте композиция может представлять собой смываемую композицию, когда ее используют для очищения поверхности тела, и этот тип композиции включает мыло, композицию для мытья тела или мытья лица, или композицию шампуня или кондиционера для волос. В альтернативном варианте способ предназначен для терапевтических целей.

Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения предлагается применение соединения формулы 1 для уменьшения или предупреждения возникновения воспаления. В одном аспекте применение является нетерапевтическим по природе, предпочтительно косметическим по природе. В альтернативном варианте применение носит терапевтический характер.

В соответствии с еще одним аспектом раскрыто соединение по изобретению, предназначенное для уменьшения воспаления на наружной поверхности тела человека или животного.

В соответствии с еще одним аспектом раскрыта композиция для личной гигиены по изобретению, предназначенная для уменьшения воспаления на наружной поверхности тела человека или животного.

В соответствии с еще одним аспектом раскрыто применение соединения по изобретению для изготовления композиции, предназначенной для уменьшения воспаления на наружной поверхности тела человека или животного.

Далее изобретение будет проиллюстрировано с помощью следующего неограничивающего примера.

Примеры

Примеры 1-3: Противовоспалительная эффективность соединения формулы 1 в исследовании *in-vitro* с использованием клеточной линии человеческих моноцитов THP-1 (исследование с использованием THP-1)

Следующую процедуру использовали для тестирования противовоспалительной эффективности активного вещества.

Клетки THP1-XBlue™ (Номер по каталогу: thpx-sp, InvivoGen) культивировали в виде суспензии в среде RPMI 1640, дополненной 10% FBS, пенициллином (10 Ед/мл) - стрептомицином (10 мкг/мл). Клетки подвергали дифференцировке в 24-луночных планшетах при плотности 5×10^5 клеток/лунку с 100 нМ РМА в течение 72 часов. Затем

клетки совместно обрабатывали чистыми липополисахаридами (LPS) из *E.coli* и активным компонентом. Через 24 ч супернатанты собирали и измеряли уровень интерлейкина (IL)-6 в качестве провоспалительного биомаркера с использованием твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA).

Результаты измерения концентрации IL-6 в пг/мл представлены ниже в таблице 1:

Таблица 1

Примеры	Композиция	Концентрация IL-6 (пг/мл)	Станд. откл.
1	LPS	10508	485
2	10 мкМ соединения формулы 1	5591	148
3	20 мкМ соединения формулы 1	2996	144

Примеры 4-5: Противовоспалительная эффективность соединения формулы 1 с использованием анализа фибробластов из десны человека

Первичные фибробласты из десны человека (HGF, номер по каталогу 2620, ScienCell™) культивировали в полной среде для фибробластов, которая включала 500 мл базальной среды, 10 мл фетальной бычьей сыворотки (FBS), 5 мл добавки для роста фибробластов и 5 мл раствора пенициллина/стрептомицина (номер по каталогу 2301, ScienCell™). HGF высевали в 24-луночные планшеты при плотности 2×10^4 клеток/лунку и культивировали в течение 72 ч. Клетки предварительно инкубировали с активным веществом в течение 2 ч. После удаления активной среды клетки промывали PBS и дополнительно обрабатывали инактивированными нагреванием *P. gingivalis* (номер по каталогу 33277, ATCC). Через 4 ч супернатанты собирали и измеряли на IL-6, IL-8 и моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP) в качестве провоспалительных биомаркеров с использованием ELISA.

Данные представлены в обобщенном виде в таблице 2 ниже:

Таблица 2

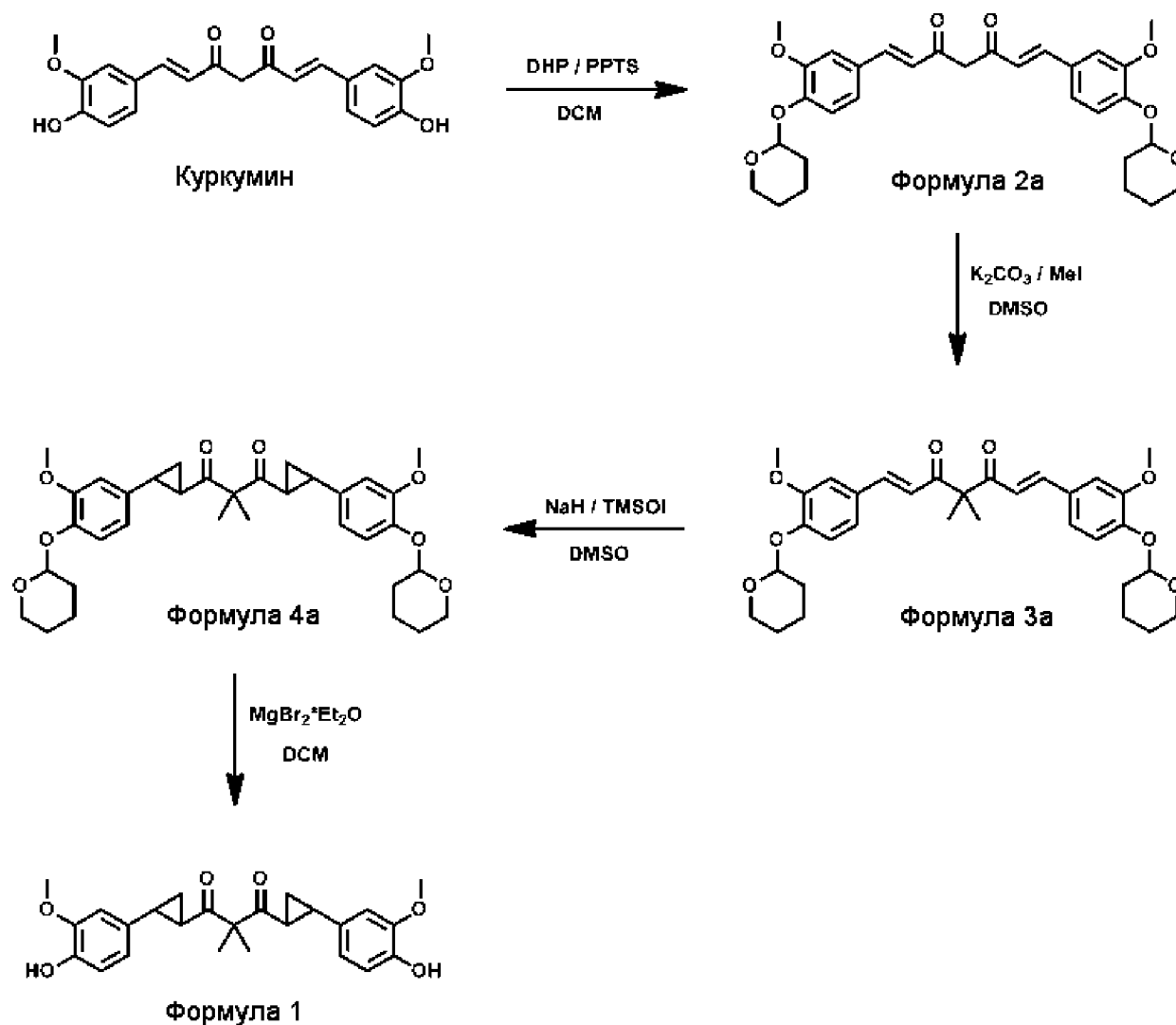
Примеры	Композиция	Концентрация					
		IL-6 (пг/мл)	Ст. откл.	IL-8 (пг/мл)	Ст. откл.	MCP-1 (пг/мл)	Ст. откл.
5	Инактивированные нагреванием <i>P. gingivalis</i>	595	25	17100	2299	388	66
6	20 мкМ соединения формулы 1	286	45	8321	1938	232	21

Данные в таблицах 1 и 2 указывают на противовоспалительную эффективность соединения формулы 1, которая относится к широкому спектру средств личной гигиены.

Пример 7. Синтез соединения формулы 1: Соединение формулы 1, использованное в экспериментах, приведенных выше в таблицах 1 и 2, синтезировали с использованием следующих веществ, методов и методик:

Все реагенты и растворители получали от коммерческих источников (Sigma-Aldrich, EMD Chemicals) и использовали без дополнительной очистки, если не указано иное. Мониторинг реакции проводили с использованием тонкослойной хроматографии (TLC). Тонкослойную хроматографию (TLC) проводили с использованием пластин силикагеля 60 F254 (EMD Chemicals) с визуализацией УФ (254 нм) и 4% фосфомолибденовой кислотой (PMA) в этаноле (EtOH). Флэш-хроматографию (FC) проводили с использованием системы Biotage SP4 (Biotage LLC, Charlottesville, VA). Высокоэффективную жидкостную хроматографию (HPLC) проводили с использованием сепарационного модуля Waters 2695, оснащенного фотодетектором на диодной матрице Waters 2996 и управляемого с помощью программного обеспечения Empower Pro (Waters Corp.). Разделения проводили при скорости 1 мл/мин на колонке Restek Pinnacle DB C18 (5 мкм, 4,6 x 150 мм), поддерживаемой при температуре 30°C. Образцы для HPLC готовили путем растворения образца в подвижной фазе A:B (1:1) или ацетонитриле (ACN) (1 мг/мл) и инъекции в колонку 5-10 мкл. Подвижная фаза состояла из A = 0,1% трифторуксусной кислоты (TFA) в воде и B = 0,1% TFA в ацетонитриле с использованием градиентного элюирования от 95:5 A:B до 5:95 A:B (градиент, 25 мин) с последующим 100% B (изократический режим, 5 мин). Жидкостную хроматографию/масс-спектрометрию (LC-MS) проводили с использованием масс-спектрометра Finnigan Mat LCQ посредством непосредственного введения образцов (50 частей на миллион) в метаноле и подсчета общего количества ионов, контролируемого с использованием ионизации распылением в электрическом поле в режиме (+) или (-) (ESI+) или (ESI-). Ядерную магнитную резонансную спектроскопию (^1H NMR) при 60 МГц проводили с использованием ЯМР-спектрометра Eft-60 (Anasazi instruments, Inc.) и обрабатывали результаты с использованием программного обеспечения WinNuts® (Acorn NMR, Inc.). В отдельных случаях спектры ^1H NMR записывали на приборе с частотой 400 МГц. Температуры плавления определяли с использованием аппарата Meltemp® (Laboratory Devices). Чистоту определяли с помощью HPLC-UV/Vis. Все соединения были однозначно подтверждены с помощью LC-MS и/или ^1H NMR.

Схема реакции, используемой для получения соединения, представленного формулой 1, показана ниже:



Следующую методику синтеза (Стадии 1-4) использовали для получения соединения формулы 1:

Стадия 1. Защита фенольных гидроксильных групп куркумина с получением соединения формулы 2а [(1E,6E)-1,7-бис(3-метокси-4-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)фенил)гепта-1,6-диен-3,5-дион]

п-Толуолсульфонат пиридиния (PPTS) (512 мг, 2,03 ммоль) добавляли к раствору куркумина (5 г, 13,6 ммоль) и дигидропирана (DHP) (37,2 мл, 407 ммоль) в безводном дихлорметане (DCM) (300 мл), и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. В этот момент TLC [(30 мкл аликвоты в насыщенном карбонате натрия ($NaHCO_3$):метил-трет-бутиловом эфире (MTBE) (400 мкл:400 мкл); элюирование смесью этилацетат:гексан (EA:гексан) (25:75)] показала образование основного продукта и других второстепенных продуктов без примесей. Реакционную смесь промывали буфером при pH 5 (300 мл), сушили сульфатом натрия (Na_2SO_4), фильтровали и растворители удаляли при пониженном давлении с получением оранжевого масла (9,3 г). Сырой продукт очищали флэш-хроматографией (FC) на

силикагеле, элюируя смесью EA:гексан (30:70) с получением чистого продукта формулы 2a в виде желтого масла (4,73 г, 65%). $^1\text{H NMR}$ (60 MHz, CDCl_3) δ 7,64 (2H, d), 7,03-7,35 (6H, m), 6,51 (2H, d), 5,83 (1H, s), 5,48-5,54 (2H, m), 3,62-4,30 (4H, m), 3,92 (6H, s), 1,27-2,10 (12H, m).

Стадия 2. Диметилирование соединения формулы 2a с получением соединения формулы 3a [(1E,6E)-1,7-бис(3-метокси-4-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)фенил)-4,4-диметил-гепта-1,6-диен-3,5-дион]

Карбонат калия (K_2CO_3) (3,86 г, 27,9 ммоль) добавляли к раствору (1E,6E)-1,7-бис(3-метокси-4-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)фенил)гепта-1,6-диен-3,5-диона (3 г, 5,59 ммоль) в безводном диметилсульфоксиде (DMSO) (9 мл) с последующим йодметаном (MeI) (1,74 мл, 27,9 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. В этот момент TLC [(30 мкл аликвоты в буфере при pH 5:EA (400 мкл:400 мкл); элюирование смесью EA:гексан (30:70)] показала образование основного продукта. Смесь перемешивали в течение дополнительных 24 часов и разделяли между EA (100 мл) и насыщенным хлоридом натрия (NaCl) (100 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и растворители удаляли при пониженном давлении с получением оранжевого масла (3,12 г). Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя смесью EA:гексан (30:70) с получением чистого продукта формулы 3a в виде желтого масла (2,14 г, 68%). $^1\text{H NMR}$ (60 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (2H, d), 7,03-7,09 (6H, m), 6,64 (2H, d), 5,42-5,46 (2H, m), 3,62-4,20 (4H, m), 3,87 (6H, s), 1,45-1,94 (12H, m), 1,47 (6H, s).

Стадия 3: Ди-циклопропанирование соединения формулы 3a с получением соединения формулы 4a [1,3-бис(2-(3-метокси-4-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)фенил)-циклопропил)-2,2-диметилпропан-1,3-дион]

Диметилсульфоксид (6 мл) добавляли к смеси триметилсульфоксония йодида (TMSOI) (409 мг, 1,86 ммоль) и гидрида натрия (NaH) (74 мг, 1,86 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре до прекращения выделения газообразного водорода и получения прозрачного раствора (примерно 45 минут). Этот раствор добавляли к раствору (1E,6E)-1,7-бис(3-метокси-4-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-фенил)-4,4-диметилгепта-1,6-диен-3,5-диона (500 мг, 0,86 ммоль) в DMSO (2 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. В этот момент TLC [(20 мкл аликвоты в насыщенном NH_4Cl :EA (400 мкл:400 мкл); элюирование смесью EA:гексан (30:70)] показала образование трех основных продуктов и отсутствие S.M. Реакционную смесь разбавляли EA (50 мл) и промывали насыщенным NaCl (2 x 50 мл), сушили Na_2SO_4 , фильтровали и растворители удаляли при пониженном давлении с получением светло-

желтого масла (514 мг). Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (50 г), элюируя смесью ЕА:гексан (25:75) с получением чистого продукта формулы 4а в виде бесцветного масла (78 мг, 15%). $^1\text{H NMR}$ (60 MHz, CDCl_3) δ 6,40-7,05 (6H, m), 5,24-5,30 (2H, m), 3,42-3,96 (4H, m), 3,79 (3H, s), 3,69 (3H, s), 1,09-2,43 (20H, m), 1,44 (6H, s).

Стадия 4: Снятие защиты с фенольных гидроксильных групп соединения формулы 4а с получением соединения формулы 1 [1,3-бис(2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-циклопропил)-2,2-диметилпропан-1,3-дион]

Эфират бромида магния ($\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) (91,5 мг, 0,35 ммоль) добавляли к раствору 1,3-бис(2-(3-метокси-4-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)фенил)циклопропил)-2,2-диметилпропан-1,3-диона (70,0 мг, 0,12 ммоль) в DCM (3,5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 25 минут. В этот момент TLC [50 мкл аликвоты в буфере при pH 5:ЕА (400 мкл:400 мкл); элюирование смесью ЕА:гексан (40:60)] показала чистое образование основного продукта. Реакционную смесь распределяли между буфером при pH 5 (10 мл) и DCM (5 мл) и слои разделяли. Органический слой фильтровали через слой Na_2SO_4 , и растворители удаляли при пониженном давлении с получением бледно-желтого масла (68 мг). Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (10 г), элюируя смесью ЕА:гексан (40:60) с получением чистого продукта формулы 1 в виде бледно-желтого геля (48 мг, выход 96%). Анализ методом HPLC-UV показал чистоту 93%. Анализ методом LC-MS (ESI⁺) показал предполагаемую массу $[\text{M}-\text{H}]^+$ 423,5 (100%); $^1\text{H NMR}$ (60 MHz, CDCl_3) δ 6,37-6,89 (6H, m), 5,62 (2H, s), 3,85 (6H, s), 1,91-2,61 (4H, m), 1,18-1,70 (4H, m), 1,44 (6H, s).

Пример 8: UV-Vis спектры соединения формулы 1 в сравнении с куркумином.

На фиг. 1 и 2 показан UV-Vis спектр соединения формулы 1 и куркумина, соответственно, полученный в результате анализа HPLC 1 мг/мл раствора каждого соединения и с использованием детектора с фотодиодной матрицей. Поглощение в диапазоне 210-310 нм для соединения по изобретению формулы 1 согласуется с его светло/бледно-желтым окрашиванием в его твердом состоянии и в растворе. Напротив, сильное поглощение в диапазоне 360-480 нм для куркумина соответствует наблюдаемому оранжевому цвету куркумина в твердом состоянии и в растворе.

Примеры 9-11: Оценка цвета раствора соединения формулы 1 по сравнению с раствором куркумина.

Растворы соединения формулы 1 и куркумин готовили в этилацетате (200 мкМ) и $L^*a^*b^*$ цветовое пространство измеряли при комнатной температуре (21°C) с использованием прибора Labscan XE (Hunter Associates Labs Inc., Reston, VA) и обрабатывали с помощью программного обеспечения Universal Software (версия 4.10).

Результаты (таблица 3) показывают, что цветовые компоненты a^* и b^* соединения формулы 1 (бесцветное) в значительной степени уменьшены по сравнению с куркумином (желтый) и более близко напоминают таковые наполнителя (этилацетат), который является бесцветным. Эти результаты также согласуются с визуальным видом всех растворов, который показывает, что при переходе от куркумина к соединению формулы 1 наблюдаемый цвет значительно уменьшается от желтого до бесцветного, последний более напоминает цвет наполнителя (бесцветный).

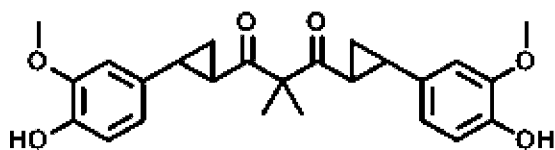
Таблица 3

Пример	Образец ^a	Внешний вид ^b	L^*	a^*	b^*
9	Наполнитель (этилацетат)	бесцветный	68.79	-0.49	1.78
10	Куркумин	желтый	68.53	-18.66	63.88
11	Формула 1	бесцветный	68.62	-0.68	2.49

^aРастворы, приготовленные при концентрации 200 мкМ; ^b Внешний вид раствора.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее химическую структуру формулы 1:



Формула 1

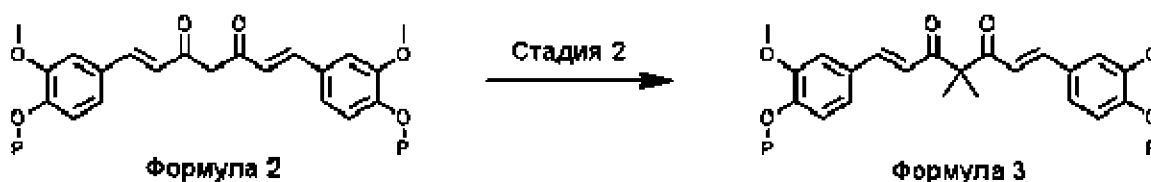
1,3-бис(2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)циклопропил)-2,2-диметилпропан-1,3-дион.

2. Композиция для личной гигиены, содержащая (i) соединение по п. 1 и (ii) косметически приемлемую основу.
3. Композиция по п. 2, представленная в форме продукта для ухода за полостью рта или кожей, кожей головы или волосами.
4. Композиция по п. 3 в форме твердого вещества, мягкого твердого вещества, жидкости, эмульсии, микроэмульсии, лосьона, крема, геля или аэрозоля.
5. Способ получения соединения формулы 1 по п. 1, включающий следующие стадии, на которых:

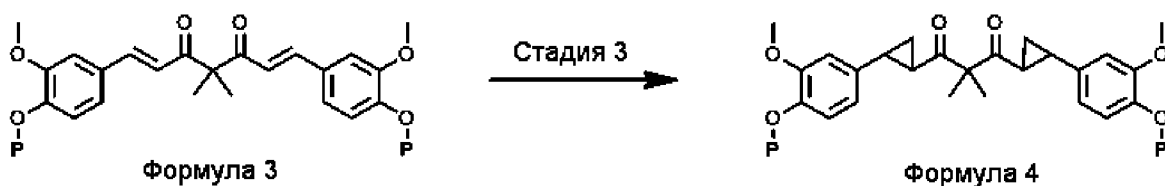
(i) защищают фенольные гидроксильные группы куркумина подходящей защитной группой Р с получением соединения формулы 2:



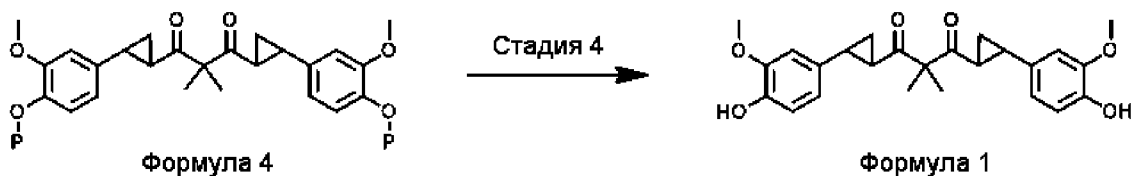
(ii) диметилируют соединение формулы 2 с получением соединения формулы 3:



(iii) дициклопропанируют соединение формулы 3 с получением соединения формулы 4:



(iv) снимают защиту с фенольных гидроксильных групп соединения формулы 4 с получением соединения формулы 1:



6. Способ уменьшения воспаления на наружной поверхности тела человека или животного, включающий стадию, на которой композицию по любому из предшествующих пп. 1-5 наносят на требуемую поверхность.

7. Способ по п. 6, отличающийся тем, что указанный способ является нетерапевтическим.

8. Применение соединения формулы 1 для уменьшения или предотвращения воспаления.

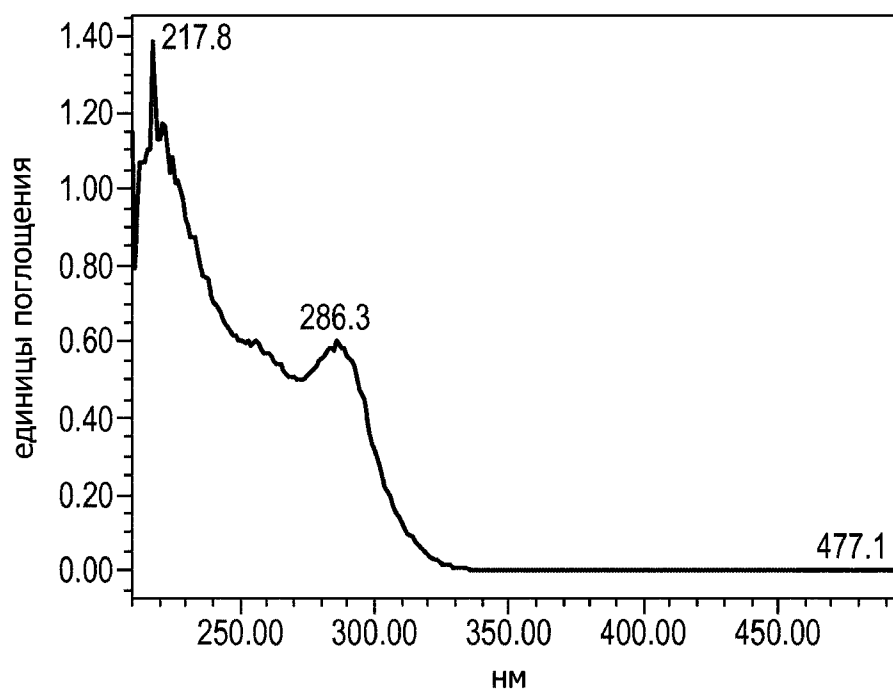
9. Применение по п. 8, отличающееся тем, что указанное применение предназначено для нетерапевтических целей.

10. Соединение по п. 1, предназначенное для уменьшения воспаления на наружной поверхности тела человека или животного.

11. Композиция для личной гигиены по любому из пп. 2-4, предназначенная для уменьшения воспаления на наружной поверхности тела человека или животного.

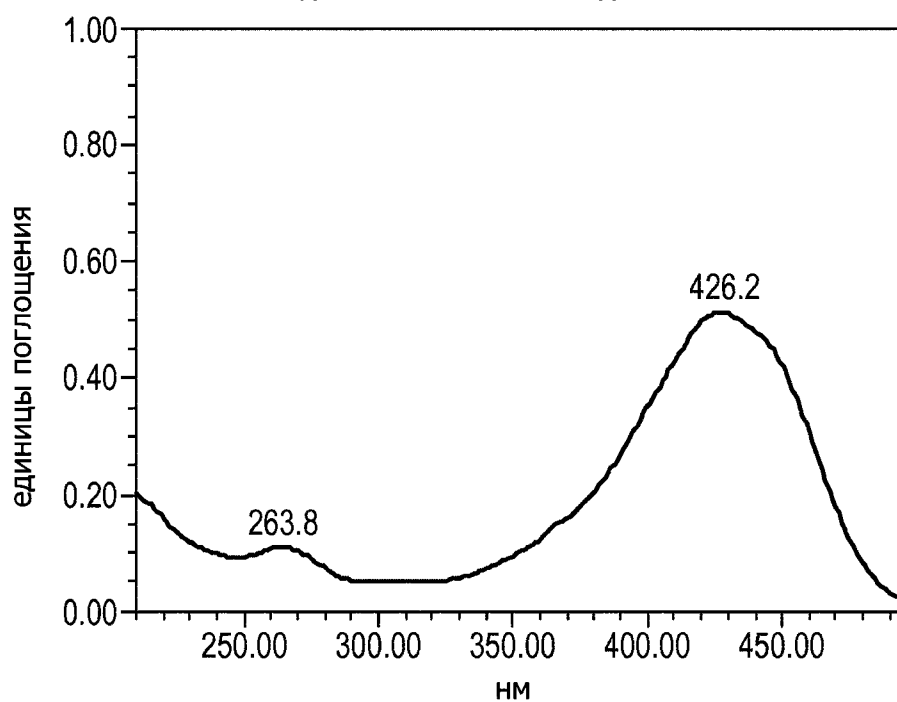
12. Применение соединения по п. 1 для изготовления композиции, предназначенной для уменьшения воспаления на наружной поверхности тела человека или животного.

UV-Vis спектр соединения формулы 1
(5 мкл 1 мг/мл раствора)
по данным анализа методом HPLC



Фиг. 1

UV-Vis спектр куркумина
(5 мкл 1 мг/мл раствора)
по данным анализа методом HPLC



Фиг. 2