

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201991900 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.01.17(22) Дата подачи заявки
2018.01.16(51) Int. Cl. *A61K 8/35* (2006.01)
A61Q 15/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛИЧНОЙ ГИГИЕНЫ

(31) PCT/CN2017/073648; 17162972.8

(32) 2017.02.15; 2017.03.27

(33) CN; EP

(86) PCT/EP2018/050911

(87) WO 2018/149578 2018.08.23

(71) Заявитель:

ЮНИЛЕВЕР Н.В. (NL)

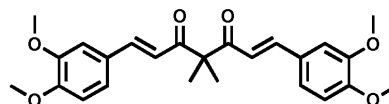
(72) Изобретатель:

Эванс Ричард Ливси, Хардинг Клайв
Родерик (GB), Харичьян Биян, Роса
Хосе Гильермо (US), Чжоу Люсянь
(CN)

(74) Представитель:

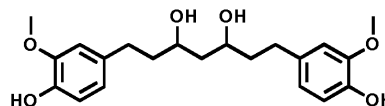
Фелицына С.Б. (RU)

(57) Раскрываются композиция для личной гигиены и способ обеспечения антиперспирирующего и противовоспалительного действия за счёт применения определённых куркуминоидных производных. Композиция содержит (i) соединение формулы 1

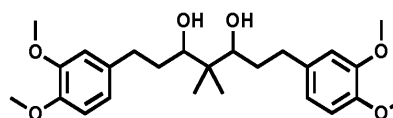
 $\text{Ar-CH}_n\text{CH}_n\text{-X.C(R)}_2\text{-X.CH}_n\text{CH}_n\text{-Ar}$ (формула 1),где Ar обозначает замещённую или незамещённую фенильную группу; R обозначает H или CH₃; X обозначает CH(OH)-группу или C=O-группу; n имеет значение 1 или 2; и (ii) приемлемую для наружного применения основу, включающую по меньшей мере 0,1% отдушки; при этом если n=1, то соединение (формулы 1) представляет собой (1E,6E)-1,7-бис(3,4-диметоксифенил)-4,4-диметилгепта-1,6-диен-3,5-дион (формула 2)

(формула 2),

а если n=2, то соединение (формулы 1) представляет собой 1,7-бис(4-гидрокси-3-метоксифенил)гептан-3,5-диол (формула 4)



(формула 4)



(формула 5)

или 1,7-бис(3,4-диметоксифенил)-4,4-диметилгептан-3,5-диол (формула 5).

A1

201991900

201991900

A1

КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛИЧНОЙ ГИГИЕНЫ

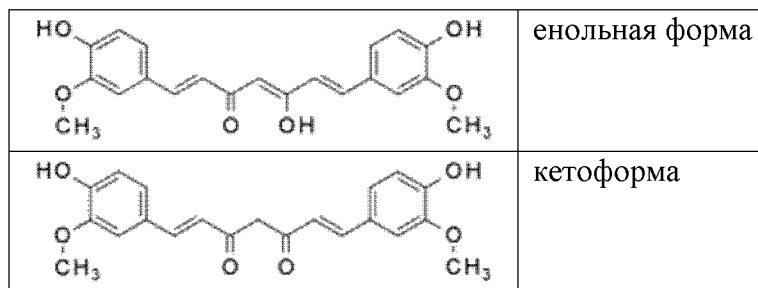
Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к композиции для личной гигиены. В частности, изобретение относится к композиции и способу обеспечения антиперспирирующего и противовоспалительного действия за счёт применения определённых куркуминоидных производных. Настоящее изобретение особенно выгодно, поскольку эти куркуминоидные производные не имеют характерного интенсивного жёлтого цвета, присущего многим соединениям на основе куркумина.

Предшествующий уровень техники

Настоящее изобретение относится к способам и композициям для обеспечения антиперспиранта. Антиперспирирующие активные (действующие) вещества добавляются к композициям с целью уменьшения перспирации (потоотделения) при нанесении на поверхность тела, в частности, в подмышечные области тела человека, т.е. подмышки. Антиперспирирующие активные вещества в типичных случаях представляют собой вяжущие соли металлов, такие как соли алюминия или циркония. Антиперспирирующие активные вещества обычно вводятся в композиции при низком рН от 2 до 7. Настоящее изобретение относится к разработке активных веществ, которые не являются неорганическими по природе, но могут быть получены из встречающихся в природе материалов.

Настоящее изобретение касается идентификации активных веществ, которые могут быть дериватизированы из соединений, обнаруженных в экстрактах природных материалов. Природные материалы, из которых были экстрагированы многие активные вещества, включают имбирь, куркуму, чай, виноград, томаты и множество других. Одним из таких активных веществ является куркумин, который известен в течение длительного времени как вещество, облегчающее очень многие проблемы со здоровьем и косметические проблемы. Авторы настоящего изобретения взяли куркумин и попытались дериватизировать его в новые соединения, надеясь обнаружить активные вещества, обладающие антиперспирирующими свойствами. Куркумин – это активное вещество, экстрагированное из корневища натуральной куркумы. Куркума используется как специя в кулинарии и имеет характерный жёлтый цвет. Известно, что она обладает противомикробными и противовоспалительными свойствами. Куркумин имеет структуру, приведенную ниже:



Хотя куркумин обладает очень многими терапевтическими свойствами, что позволяет применять его в медицинских и косметических процедурах, одним из его минусов является то, что он имеет интенсивный жёлтый цвет, который препятствует гибкому применению куркумина в производстве косметических композиций, в которых очень важна визуальная привлекательность. Авторы настоящего изобретения стремились сохранить структурно-пространственные атрибуты основной цепи куркумина при попытке минимизировать желтизну синтезированного соединения.

FR2838644 (L'Oreal, 2003) относится к применению производных 1,7-бисфенилгептан-3,5-диона (тетрагидрокуркуминоиды) в качестве активных ингредиентов в дезодорирующих или антиперспирирующих косметических композициях.

WO2010121007 A1 (университет штата Огайо) раскрывает некоторые аналоги куркумина как ингибиторы двойного действия JAK2/STAT3, релевантные для обнаружения и лечения рака.

US2010105644 A1 (университет штата Мичиган) описывает композицию для наращивания кожи, содержащую комбинацию гингерола с куркумином.

Установлено, что соединения, синтезированные способом по настоящему изобретению для включения в антиперспирирующие композиции, проявляют противовоспалительное действие.

Таким образом, целью настоящего изобретения является обеспечение антиперспирирующего действия, которое могло бы передаваться через косметические композиции, содержащие активные вещества, дериватизированные (полученные) из встречающихся в природе материалов.

Краткое изложение сущности изобретения

Согласно первому аспекту настоящего изобретения предлагается композиция для личной гигиены, содержащая

(i) соединение формулы 1: $\text{Ar-CH}_n\text{CH}_n\text{-X.C(R)}_2\text{-X.CH}_n\text{CH}_n\text{-Ar}$ (формула 1), в которой Ar обозначает замещённую или незамещённую фенильную группу;

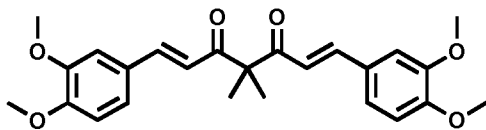
R обозначает H или CH_3 ; X обозначает CH(OH) -группу или C=O -группу; n имеет значение 1 или 2; и

(ii) приемлемую для наружного применения основу, включающую по меньшей

мере 0,1% отдушки;

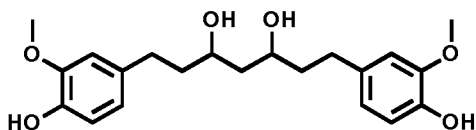
в которой:

если $n=1$, то соединение (формулы 1) представляет собой 1E,6E-1,7-бис(3,4-диметоксифенил)-4,4-диметилгепта-1,6-диен-3,5-дион (формула 2)



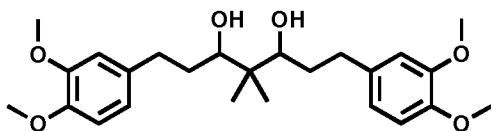
(формула 2),

а если $n=2$, то соединение (формулы 1) представляет собой 1,7-бис(4-гидрокси-3-метоксифенил)гептан-3,5-диол (формула 4)



(формула 4)

или 1,7-бис(3,4-диметоксифенил)-4,4-диметилгептан-3,5-диол (формула 5)



(формула 5).

Согласно другому аспекту предлагается способ обеспечения антиперспирирующего и/или противовоспалительного действия на наружной поверхности тела человека, предусматривающий нанесение композиции для личной гигиены по первому аспекту.

Согласно ещё одному аспекту раскрывается применение соединения формулы 1 в производстве композиции для личной гигиены для уменьшения потоотделения.

Согласно следующему аспекту раскрывается применение соединения формулы 1 в качестве антиперспирирующего активного вещества.

Подробное описание изобретения

Эти и другие аспекты, отличительные признаки и преимущества станут очевидны специалистам в данной области техники после прочтения нижеследующего подробного описания и прилагаемой формулы изобретения. Во избежание разночтений любой признак одного аспекта настоящего изобретения может быть использован в любом другом аспекте изобретения. Слово "содержащий" означает "включающий", но необязательно "состоящий из" или "составленный из". Другими словами, перечисленные стадии или варианты не должны рассматриваться как исчерпывающие. Следует отметить, что примеры, приведенные в описании ниже, предназначены для разъяснения изобретения и

не предназначены для ограничения изобретения этими примерами per se. Равным образом, все процентные количества выражены в мас.%/мас.%, если не оговаривается иное. За исключением рабочих и сравнительных примеров или тех случаев, когда точно указано иное, все цифровые данные в настоящем описании и формуле изобретения, обозначающие количества материала или условия реакции, физические свойства материалов и/или их применение, следует читать вкуче с предваряющим словом "около, примерно". Цифровые диапазоны, выраженные в формате "от x до y", следует понимать как включающие x и y. Если для какого-либо конкретного признака описано несколько предпочтительных диапазонов в формате "от x до y", то само собой разумеется, что в этом случае учитываются также все диапазоны, объединяющие различные конечные значения.

Композиции по изобретению в типичных случаях представляют собой "композиции для личной гигиены", пригодные для применения в косметических целях, как подробно описано ниже. Кроме того, применение композиций по изобретению в типичных случаях является чисто косметическим, не терапевтическим применением.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции могут применяться для терапевтического лечения гипергидроза (повышенное потоотделение).

Под "композицией для личной гигиены" в контексте описания имеется в виду композиция для местного нанесения на кожу млекопитающих, главным образом человека. Такая композиция предпочтительно относится к типу несмываемых. Под "несмываемой композицией" подразумевается композиция, которая наносится на желательную поверхность кожи и оставляется там на некоторое время (скажем, от одной минуты до 24 часов), после чего её можно стереть или смыть водой, обычно во время регулярной процедуры мытья тела. Композиция может быть представлена также в виде продукта, который наносится на тело человека для улучшения внешнего вида кожи, очищения, контроля запаха или общей эстетики. Композиция по настоящему изобретению может быть в форме жидкости, лосьона, крема, пены, скраба, геля или стика (карандаша) и может подаваться через шариковое устройство или с помощью аэрозольного баллончика с пропеллентом. Это особенно подходит для нанесения композиций с низким рН на область подмышек индивидуума для оказания антиперспирирующего действия. Под "кожей" в контексте описания имеется в виду кожа на любой части тела (например, шея, грудь, спина, плечи, подмышки, руки, ноги, ягодицы и кожа черепа), в частности, в области подмышек.

Изобретение относится к композиции для личной гигиены, содержащей

(i) соединение формулы 1: $\text{Ar-CH}_n\text{CH}_n\text{-X.C(R)}_2\text{-X.CH}_n\text{CH}_n\text{-Ar}$ (Formula 1), в которой Ar обозначает замещённую или незамещённую фенильную группу;

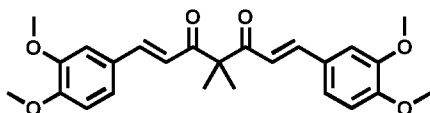
R обозначает H или CH₃;

X обозначает CH(OH)-группу или C=O-группу;

n имеет значение 1 или 2; и

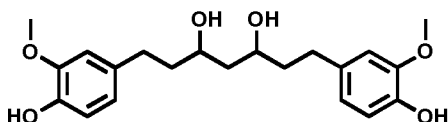
(ii) приемлемую для наружного применения основу, включающую по меньшей мере 0,1% отдушки.

Если n=1, то соединение (формулы 1) представляет собой 1E,6E)-1,7-бис(3,4-диметоксифенил)-4,4-диметилгепта-1,6-диен-3,5-дион (формула 2)



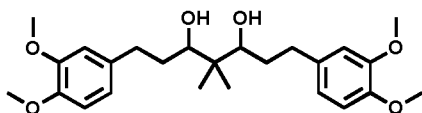
(формула 2).

Если n=2, то соединение (формулы 1) представляет собой 1,7-бис(4-гидрокси-3-метоксифенил)гептан-3,5-диол (формула 4)



(формула 4).

Альтернативно, если n=2, то соединение формулы 1 представляет собой 1,7-бис(3,4-диметоксифенил)-4,4-диметилгептан-3,5-диол (формула 5)

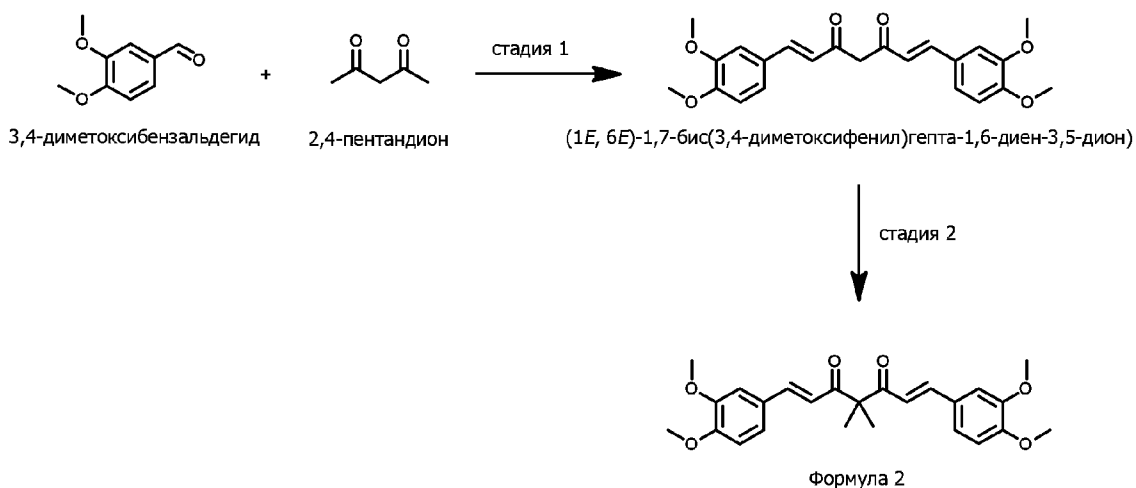


(формула 5).

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предлагается способ (схема I) получения соединения формулы 2, включающий следующие стадии:

(i) (стадия 1) конденсация 3,4-диметоксибензальдегида с 2,4-пентандионом для получения (1E,6E)-1,7-бис(3,4-диметоксифенил)гепта-1,6-диен-3,5-диона; и

(ii) (стадия 2) метилирование (1E,6E)-1,7- бис (3,4-диметоксифенил)гепта-1,6-диен-3,5-диона с получением соединения формулы 2:



[Схема I].

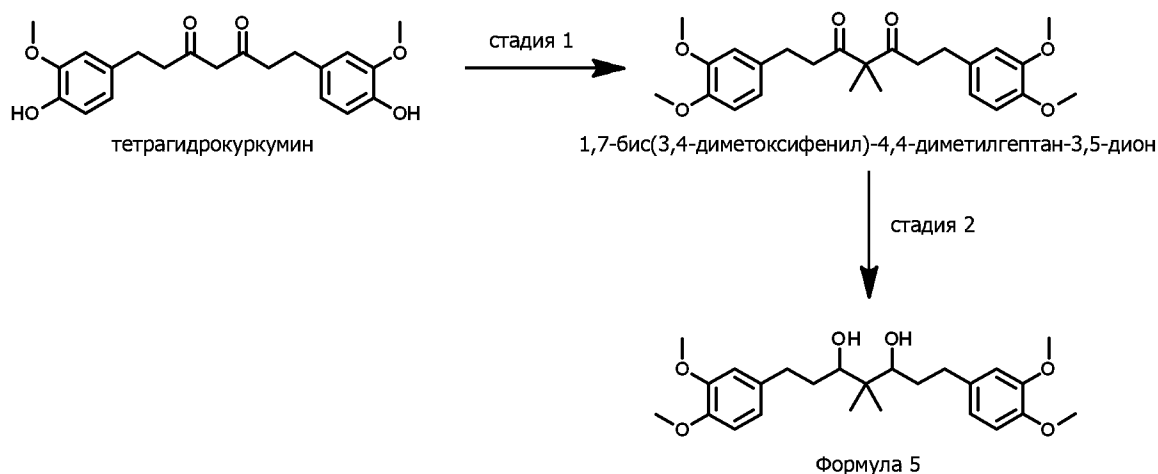
Предпочтительно соединение формулы 4 получают способом, включающим стадию восстановления тетрагидрокуркумина с помощью (i) агента-восстановителя или (ii) путём гидрогенизации [схема II]:



[Схема II].

Предпочтительно соединение формулы 5 получают способом, включающим стадии (i) (стадия 1) метилирования тетрагидрокуркумина метилирующим агентом с образованием 1,7-бис(3,4-диметоксифенил)-4,4-диметилгептан-3,5-диона; и

(ii) (стадия 2) восстановления 1,7-бис(3,4-диметоксифенил)-4,4-диметилгептан-3,5-диона с помощью агента-восстановителя с получением соединения формулы 5:



[Схема III].

Ещё один аспект настоящего изобретения предлагает композицию для личной гигиены, содержащую соединение формулы 1 и приемлемую для наружного применения основу, включающую по меньшей мере 0,1% отдушки. Различные соединения формулы 1, при этом предпочтительными являются соединения формул 2, 4 или 5, включаются в композицию обычно в количестве от 0,01 до 5 мас.%, предпочтительно – от 0,1 до 3 мас.%, более предпочтительно – от 0,1 до 2 мас.% в расчете на массу композиции. Композиция по изобретению предпочтительно предлагается в форме шариковой, содержащей пропеллент композиции, геля или стика.

Композиции по настоящему изобретению предпочтительно могут содержать дополнительные антиперспирующие активные вещества. Хотя это могут быть традиционные антиперспирующие соли Al и/или Zr, такие как хлоргидрат алюминия либо смесь хлоргидратов алюминия-циркония, необязательно в комплексе с глицином, предпочитается, чтобы дополнительные антиперспирующие активные вещества не относились к вышеуказанному виду.

Косметическая композиция по изобретению содержит косметически приемлемую основу, включающую по меньшей мере 0,1% отдушки или душистую молекулу.

Термин "отдушка" определяется как душистые соединения или смесь душистых соединений, необязательно смешанных с подходящим растворителем, разбавителем или носителем, которая используется для придания желательного запаха. Душистая молекула или группа душистых молекул, представленных в виде отдушки, обычно вводятся в большинство композиций для личной гигиены. Любая душистая молекула/отдушка, которая является косметически приемлемой, может включаться в композицию по изобретению.

Компоненты отдушки или смеси этих компонентов могут быть получены из натуральных продуктов, таких как эфирные масла, абсолюты, резиноиды, смолы и конкреты (твёрдые цветочные экстракты), а также из синтетических продуктов, таких как углеводороды, спирты, альдегиды, кетоны, простые эфиры, карбоновые кислоты, сложные эфиры, ацетали, кетали, нитрилы и т.п., включая насыщенные и ненасыщенные соединения, алифатические, карбоциклические и гетероциклические соединения.

Подходящие характеристики отдушек могут включать один или более из запахов лаванды, фиалки, розы, жасмина, ананаса, древесного, цветочного, фруктового, лимона, лайма, яблока, персика, малины, земляники, банана, сливы, абрикоса, ванили, груши, эвкалипта, ароматного, альдегидного, тутти-фрутти, восточного, сладкого, янтарного, ароматов Paola, Muguet, Citronella (лайма) и т.п.

Типичные компоненты отдушек, которые могут быть, включают один или более из

2-метоксинафталина; аллилциклогексанпропионата; альфа-цитронеллаля; альфа-ионона; альфа-санталола; альфа-терпинеола; амбреттолида; амилбензоата; амилциннамата; амилкоричного альдегида; аурантиола; бензальдегида; бензофенона; бензилацетата; бензилсалицилата; бета-кариофиллена; бета-метилнафтилкетона; кадинена; карвакрола; цедролола; цедрилацетата; цедрилформиата; циннамилциннамата; цис-жасмона; кумарина; цикламенальдегида; циклогексилсалицилата; d-лимонена; дельта-ноналактона; дельта-ундекалактона; дигидроизожазмона; дигидромирценола; диметилацетата; дифенилметана; дифенилоксида; додекалактона; этилметилфенилглицидата; этилундецилената; этиленбрассилата; эвгенола; экзалтолида; галаксолида; гамма-n-метилюнона; гамма-ундекалактона; гераниола; геранилацетата; геранилантранилата; геранилфенилацетата; гексадеканолида; гексенилсалицилата; гексилкоричного альдегида; гексилсалицилата; гидроксицитронеллаля; индола; изо-E супер; изоамилсалицилата; изоборнилацетата; изобутилхинолина; изоэвгенола; L-карвона; лилиола (пара-трет-буцинола); линалоола; линалилацетата; линалилбензоата; метилциннамата; метилдигидрожазмона; метил-N-метилантранилата; мускус-инданона; мускус-кетона; мускус-цибетина; миристицина; нерола; оксагексадеканолида-10; оксагексадеканолида-11; пара-цимена; пара-трет-бутилциклогексилацетата; пачулевого спирта; фантолида; фенилэтилового спирта; фенилэтилбензоата; фенилгептанола; фенилгексанола; фексилэтилфенилацетата; тибеттолида; ванилина; вертенокса; ветиверилацетата; яра-яра и илангена.

Подходящими растворителями, разбавителями или носителями ароматов, как упоминалось выше, являются, например, этанол, изопропанол, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, дипропилгликоль, триэтилцитрат и т.п.

Наиболее предпочтительными компонентами отдушек, используемых в косметических композициях, являются циклические и ациклические терпены и терпеноиды. Основу этих материалов составляют повторяющиеся изопреновые звенья. Примеры включают альфа- и бета-пинены, мирцен, гераниловый спирт и геранилацетат, камфен, DL-лимонен, альфа- и бета-фелландрены, трициклен, терпинолен, аллоцимман, гераниол, нерол, линаноол, дигидролинаноол, цитраль, ионон, метилионон, цитронеллол, цитронеллаль, альфа-терпинеол, бета-терпинеол, альфа-фенхол, борнеол, изоборнеол, камфор, терпинен-1-ол, терпин-4-ол, дигидротерпинеол, метилхавикол, анетол, 1,4- и 1,8-цинеол, геранилнитрил, изоборнилацетат, линалилацетат, кариофиллен, альфа-цедрен, гуайол, пачулевый спирт, альфа- и бета-санталол и смеси перечисленного.

Что касается настоящего изобретения, то количество отдушки может колебаться от 0,1 до 5 мас.%, обычно от 0,1 до 1,5 мас.%, чаще всего – от 0,5 до 0,8 мас.% композиции.

Другие компоненты, обычно включаемые в традиционные антиперспирантные композиции, также могут вводиться в композиции по настоящему изобретению. Эти компоненты включают агенты для ухода за кожей, такие как смягчители, увлажнители и промоутеры кожного барьера; модификаторы внешнего вида кожи, такие как агенты, отбеливающие кожу, и агенты, способствующие разглаживанию кожи; противомикробные агенты, в частности, органические противомикробные агенты, и консерванты.

Композиция по изобретению может наноситься на кожу в косметических целях и местно в общей сложности одним из двух методов. Разные потребители предпочитают тот или другой метод. Согласно одному методу, иногда называемому контактным методом, композицией протирается вся поверхность кожи, при этом какая-то доля композиции остаётся на коже по мере протирания. Согласно второму методу, иногда называемому неконтактным методом, композиция распыляется из дозатора, удерживаемого близко к коже, зачастую на площадь поверхности примерно от 10 до 20 см². Распыление может достигаться механическими средствами создания давления на содержимое дозатора, такими как насос или сжимаемая боковая стенка, либо в результате возникновения внутреннего давления, генерируемого частичным испарением сжиженного пропеллента, причём дозатор обычно называют аэрозолем.

Вообще говоря, существуют два класса контактных композиций, одна из которых является жидкой и обычно наносится с помощью шарикового дозатора или, если это возможно, абсорбируется в или на салфетке для протирания, а во второй из которых активное (действующее) вещество антиперспиранта распределено в жидкости-носителе, которая образует непрерывную фазу, представляющую собой гель. В одном варианте жидкость-носитель содержит растворитель для антиперспиранта, во втором варианте антиперспирант остаётся твёрдым в виде частиц, суспендированных в масле, обычно в смеси масел.

Композиции в форме стика (карандаша) или твёрдые с мягкой консистенцией

Много различных материалов было предложено в качестве гелеобразователей (геллантов) для непрерывной масляной фазы, включая воски, низкомолекулярные гелеобразующие агенты и полимеры. Каждый из них имел свои преимущества и среди них один из наиболее популярных классов гелеобразователей включал воски, частично по меньшей мере из-за их доступности и простоты обработки, в том числе, в частности, восковые гелеобразователи на основе линейных жирных спиртов. Гелеобразная композиция антиперспиранта наносится местно на кожу путём протирания её и, будучи в контакте с кожей, образует на коже тонкую плёнку.

Природа плёнки в значительной степени зависит от используемого

гелеобразователя. Хотя восковые жирные спирты использовались в качестве гелеобразователя в течение многих лет и являются эффективными для гелеобразования, готовый продукт получался довольно не эффективным с точки зрения улучшения внешнего вида кожи, и, в частности, кожи в подмышечной области, на которую была нанесена композиция. Эта проблема была решена путём включения смягчающих материалов, например, ди- или полигидрированных увлажнителей и/или триглицеридного масла.

Композиция шарикового антиперспиранта

Жидкие композиции, которые наносятся шариковым дозатором, можно разделить, вообще говоря, на два класса, а именно на те, в которых антиперспирирующее активное вещество суспендировано в гидрофобном носителе, таком как летучий силикон, и те, в которых антиперспирирующее активное вещество растворено в жидкости-носителе. Последние, как доказано, более популярны. Существуют, в основном, два вида растворяющих жидкостей-носителей, а именно носители, которые являются преимущественно спиртовыми, то есть большая часть растворяющей жидкости-носителя содержит этанол, и второй класс, в котором жидкость-носитель является преимущественно водой. Первые были очень популярны, поскольку этанол является умеренным бактерицидом, но его популярность снизилась, поскольку он щиплет, особенно если поверхность, на которую была нанесена композиция, повреждена или имеет порезы, какие могут легко возникнуть в процессе бритья или других процедур по удалению волос.

Второй класс композиций, которые служат альтернативой спиртовым композициям, включает дисперсию нерастворимых в воде или очень плохо растворимых в воде ингредиентов в водном растворе антиперспиранта. Такие композиции далее по тексту описания будут называться эмульсиями. Эмульсии шарикового антиперспиранта содержат один или более эмульгаторов для поддержания распределения водорастворимых ингредиентов.

Аэрозольные композиции

Композиция может быть представлена в форме аэрозольной композиции, которая содержит пропеллент в добавление к другим ингредиентам, описанным выше. Обычно пропеллент используется в массовом соотношении с основной композицией от 95:5 до 5:95. В зависимости от пропеллента в таких аэрозольных композициях отношение пропеллента к основной композиции обычно составляет по меньшей мере 20:80, в большинстве случаев – по меньшей мере 30:70, в частности, по меньшей мере 40:60, и во многих композициях массовое соотношение составляет от 90:10 до 50:50. В некоторых

случаях предпочтительным является диапазон соотношений от 70:30 до 90:10.

Пропелленты в контексте описания представляют собой один из трёх классов: (i) газы с низкой температурой кипения, сжиженные компрессией; (ii) летучие простые эфиры и (iii) сжатые неокисляющие газы.

Класс (i) условно представляет собой материал с низкой температурой кипения, в типичных случаях с температурой кипения ниже -5°C , зачастую ниже -15°C , в частности, алканы и/или галогенированные углеводороды. Пропелленты этого класса обычно сжижаются при давлении в аэрозольном баллончике и испаряются, создавая давление внутри баллончика, которое выталкивает композицию из баллончика. Примеры подходящих алканов включают, в частности, пропан, бутан или изобутан. Второй класс пропеллентов включает сильно летучие эфиры, из которых наиболее широко применяемым эфиром является диметиловый эфир. Этот пропеллент предпочтительно может использоваться при относительно низком массовом соотношении пропеллента к основной композиции, например, при таком низком как 5:95. Он также может использоваться в смеси, например, с сжимаемыми/сжижаемыми газообразными алканами. Третий класс пропеллентов включает сжатые неокисляющие газы, в частности, диоксид углерода или азот. Инертные газы, такие как неон, служат теоретической альтернативой.

Если композиция по изобретению поставляется в шариковом, твёрдом формате или в формате стика, то приемлемый для местного применения носитель включает гидрофобный носитель или водный носитель. Гидрофобный носитель в таких случаях может содержать силиконовое соединение, спирт с низкой температурой кипения или воск. Если композиция содержит пропеллент, то она поставляется в виде аэрозоля.

Композиция по настоящему изобретению может содержать широкий спектр других необязательных компонентов. В CTFA Personal Care Ingredient Handbook [Справочник ингредиентов для личной гигиены, Ассоциация производителей парфюмерно-косметических товаров и душистых веществ (CTFA)], 2-е издание, 1992, который включён в полном объёме в настоящее описание в виде ссылки, описано широкое разнообразие не лимитирующих средств личной гигиены и фармацевтических ингредиентов, обычно используемых в индустрии ухода за кожей, которые пригодны для применения в композициях по настоящему изобретению. Примеры включают антиоксиданты, связующие вещества, биологические добавки, буферные агенты, красители, загустители, полимеры, вяжущие вещества, кондиционеры, отшелушивающие агенты, регуляторы pH, консерванты, натуральные экстракты, эфирные масла, агенты для чувствительной кожи, успокаивающие кожу агенты и агенты для заживления кожи.

В соответствии с другим аспектом раскрывается способ обеспечения

антиперспирирующего и/или противовоспалительного действия на наружной поверхности тела, включающий стадию нанесения композиции для личной гигиены по первому аспекту.

В соответствии с ещё одним аспектом раскрывается применение соединения формулы 1 в производстве композиции для личной гигиены для снижения потоотделения.

В соответствии со следующим аспектом раскрывается применение соединения формулы 1 в качестве антиперспирирующего активного (действующего) вещества.

Поверхность кожи может быть любой наружной поверхностью, склонной к потоотделению, например, подмышкой, т.е. подмышечной областью тела человека. Предпочтительно способ не является терапевтическим.

Далее изобретение будет продемонстрировано с помощью нижеследующих примеров, не ограничивающих его объём.

Примеры

Примеры 1-3. Соединения по изобретению (формулы 2, 4 и 5) тестировали на антиперспирирующую активность с использованием *in vitro*-модели, описанной ниже.

Выделение эккринных потовых желез человека

Жизнеспособные эккринные потовые железы человека выделяли из образцов человеческой кожи (полученной в рамках этического соглашения).

Измерение концентрации внутриклеточного Ca^{2+}

Внутриклеточный $[Ca^{2+}]_i$ измеряли в выделенных эккринных железах при посеве их на покрытые матригелем (Matrigel) стеклянные покровные стёкла и нагружении их чувствительным к кальцию флуоресцентным красителем Fura-2 путём инкубации (30 - 45 минут, 37°C) с проникающим через клеточную мембрану красителем в форме ацетоксиметилового эфира (Fura-2AM). Затем указанные покровные стёкла (с нагруженными красителем железами) помещали в небольшую камеру, прикрепленную к столику инвертированного микроскопа, и железы заливали (примерно 5 мл минута-1, 37°C) физиологическим раствором (PSS) следующего состава (мМ): NaCl 130, KCl 5, MgCl₂ 1, CaCl₂ 1, HEPES (N-2-гидроксиэтилпиперазин-N'-2-гидроксипропан-сульфоная кислота) 20, D-глюкоза 10, pH 7,4 (регулировали с помощью NaOH). Изменения $[Ca^{2+}]_i$ были обнаружены при длинах волн возбуждения 340/380 нм и волн эмиссии 510 нм; полученные данные выражали в виде соотношения 340:380.

Измерение депо-управляемого входа Ca^{2+} (SOCE)

Для измерения депо-управляемого входа кальция (SOCE) независимо от активации рецептора на внешней стороне клеточной мембраны применяли следующий протокол измерения. Сначала изолированные железы подвергали воздействию 1 мкМ тапсигаргина

в физиологическом растворе (PSS), не содержащем Ca^{2+} , в течение 3 минут. Поскольку тапсигаргин ингибирует путь поглощения Ca^{2+} -АТФазы во внутриклеточных Ca^{2+} -депо, это позволяет Ca^{2+} высвободиться из депо и запускать активацию SOCE. В PSS, не содержащем Ca^{2+} , этот процесс обнаруживается по очень незначительному приросту $[\text{Ca}^{2+}]_i$. После этого железы подвергали воздействию 1 мкМ тапсигаргина в Ca^{2+} -содержащем PSS в течение 2 минут, индуцируя, тем самым, быстрое увеличение $[\text{Ca}^{2+}]_i$ через вход Ca^{2+} в клетки по открытому SOCE-пути. Для завершения протокола тапсигаргин в заключение удаляли путём промывания желёз Ca^{2+} -содержащим PSS и создания условий для самостоятельного восстановления уровня покоящегося $[\text{Ca}^{2+}]_i$ и пополнения депо внутриклеточного Ca^{2+} . Эффективность выбранных ингибиторов SOCE-канала оценивали, повторив вышеописанную процедуру в присутствии ингибитора (при выбранной концентрации), начиная с момента добавления тапсигаргина для высвобождения внутриклеточного Ca^{2+} из депо и кончая заключительным промыванием клеток по достижении Ca^{2+} -пика, инициированного входом Ca^{2+} . Для каждого ингибитора строили кривые доза-отклик и определяли концентрацию полумаксимального ингибирования (IC_{50}). Оценивали также силу каждого ингибитора, принимая уменьшение отношения 340:380, наблюдаемое при максимальной концентрации (10^{-5} М), за % контрольного отклика (т.е. в отсутствие ингибитора; см. таблицу 1).

Таблица 1. Действие выбранных ингибиторов SOCE-канала на депо-управляемый вход Ca^{2+} . Таблица показывает IC_{50} и силу (уменьшение отношения 340:380 при максимальной концентрации ингибитора 10^{-5} М, выражаемое как % контрольного значения) каждого ингибитора.

Таблица 1

Примеры	Соединение	IC_{50}	Сила ингибитора (% ингибирования при 10^{-5} М)
1	Формула 4	-7,04	75,4
2	Формула 5	-6,86	76,0
3	Формула 2	-7,62	99,0

Низкие значения IC_{50} для всех соединений в таблице 1 показывают, что они являются высокоэффективными в уменьшении амплитуды внутриклеточного кальциевого (Ca^{2+}) сигнала, ответственного за индуцирование секреции жидкости в клетках секреторных клубочков эккринных потовых желёз (т.е. каждое соединения является эффективным при низкой концентрации полумаксимального ингибирования). Соединение, обозначенное формулой 2, оказалось наиболее эффективным, поскольку оно снижало амплитуду Ca^{2+} -сигнала на 99% при концентрации 10^{-5} М. Это означает, что Ca^{2+} -сигнал почти полностью отсутствовал в клетках выделенных эккринных желёз, что привело к значительному снижению секреции пота.

Пример А, 4-6. Оценка противовоспалительных свойств синтезированных соединений (соединений формул 4 и 5) анализом *in vitro* с использованием клеток ТНР-1.

Тестирование противовоспалительной эффективности активных веществ проводилось согласно следующей процедуре.

Клетки ТНР1-XBlueTM (номер в каталоге InvivoGen: thpx-sp) культивировали в виде суспензии в среде RPMI 1640 с добавлением 10% FBS (фетальная бычья сыворотка), пенициллина (10 Ед./мл) – стрептомицина (10 мкг/мл). Клетки дифференцировали в 24-луночных планшетах при плотности 5×10^5 клеток/лунку с 100 нм РМА (форбол-12-миристат-13-ацетат) в течение 72 часов. Затем клетки совместно обрабатывали липополисахаридами (LPS) чистой культуры *E. coli* и активным веществом. Спустя 24 часа супернатанты собирали и измеряли концентрацию интерлейкина (IL)-6 как провоспалительного биомаркера методом твёрдофазного иммуноферментного анализа (ELISA).

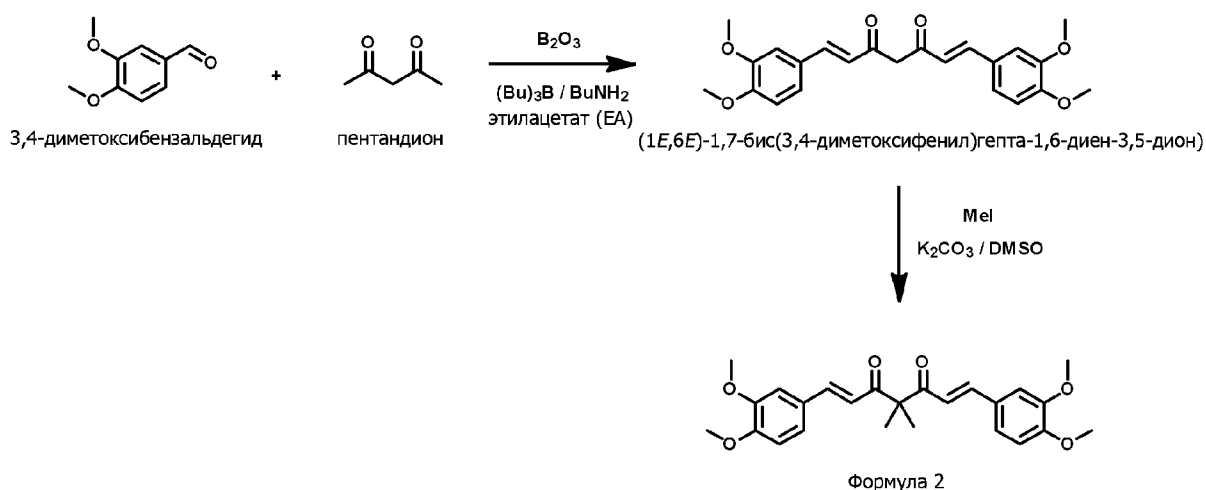
Результаты в рамках концентрации IL-6 в пг/мл приведены в таблице 2 ниже.

Таблица 2

Примеры	Композиция	Концентрация IL-6 (пг/мл)	Стандартное отклонение
А	LPS (липополисахариды)	24176	1433
4	20 мкМ соединения формулы 4	18218	2920
5	10 мкМ соединения формулы 5	14880	1001
6	20 мкМ соединения формулы 5	9142	1290

Данные в таблице 2 выше указывают на то, что соединения по настоящему изобретению проявляют также противовоспалительное действие.

Синтез соединения формулы 2

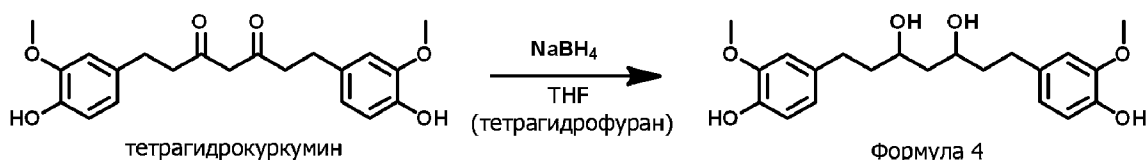


2,4-пентандион (3 г, 30,0 ммол) и ангидрид борной кислоты (1,46 г, 21,0 ммол) растворяли в этилацетате (EA) (30 мл) и нагревали при 45°C в течение 30 минут.

Добавляли 3,4-диметоксибензальдегид (9,96 г, 59,9 ммол) и трибутилборат (13,79 г, 59,9 ммол) и смесь перемешивали при 45°C в течение 30 минут. Бутиламин (4,44 мл, 44,9 ммол) в ЕА (30 мл) добавляли по каплям в течение 15 минут и раствор перемешивали при 45°C в течение 16 часов. Добавляли водный раствор HCl (приготовленный добавлением 4,5 мл концентрированной HCl к 25,5 мл воды) и двухфазную смесь перемешивали и нагревали при 60°C в течение 1 часа. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (ЕА) (50 мл). Комбинированные органические слои промывали водой, насыщенным раствором NaCl, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и удаляли растворители при пониженном давлении, в результате чего получали сырой неочищенный продукт в виде красного масла (10,42 г). Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (FC) на силикагеле с элюированием смесью ЕА:гексан (50:50) с получением (1Е,6Е)-1,7-бис(3,4-диметоксифенил)гепта-1,6-диен-3,5-диона в виде оранжевого твёрдого вещества (4,0 г, 34%). HPLC-UV (высокоэффективная жидкостная хроматография с УФ детектированием) показала степень чистоты >97%. ¹H ЯМР (60 МГц, CDCl₃), 16,05 (1H, bs), 7,59 (2H, d), 6,76-7,26 (6H, m), 6,45 (2H, d), 5,79 (1H, s), 3,91 (6H, s), 3,89 (6H, s).

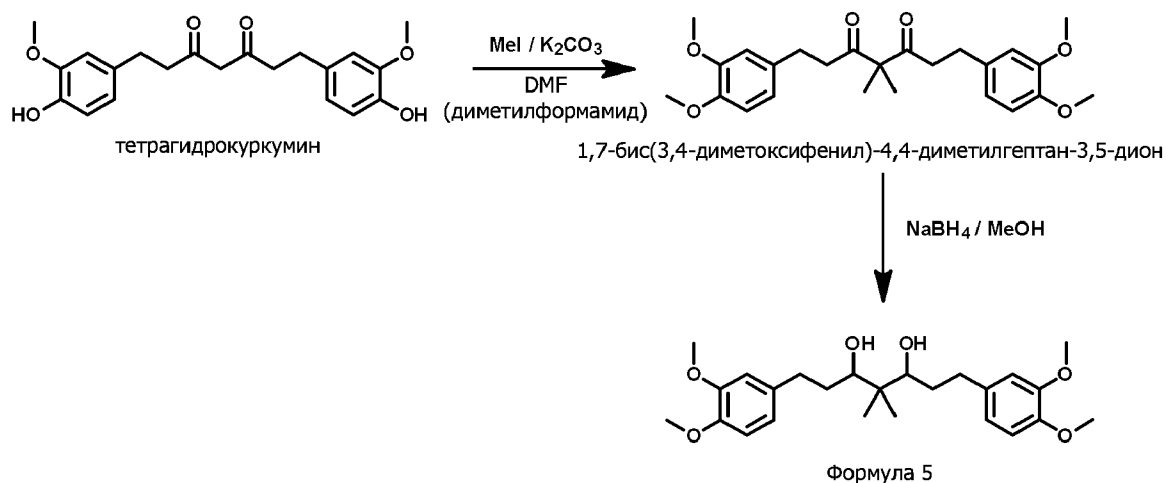
Карбонат калия (K₂CO₃) (1,74 г, 12,6 ммол) добавляли к раствору (1Е,6Е)-1,7-бис(3,4-диметоксифенил)гепта-1,6-диен-3,5-диона (1 г, 2,52 ммол) в безводном DMSO (диметилсульфоксид) (5 мл) с последующим добавлением йодметана (MeI) (0,79 мл, 12,6 ммол) и смесь перемешивали при комнатной температуре (25°C) в течение 24 часов. На этот раз TLC (тонкослойная хроматография) [(аликвота 30 мкл в насыщенном растворе NaCl:ЕА (400 мкл:400 мкл); элюирование смесью ЕА:гексан (45:55)] показала образование основного продукта. Смесью перемешивали в течение дополнительных 24 часов и распределяли между этилацетатом (ЕА) (30 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (NaCl) (30 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и удаляли растворители при пониженном давлении, в результате чего получали оранжевое масло (1,2 г). Неочищенный продукт очищали FC (флэш-хроматографией) на силикагеле с элюированием смесью ЕА:гексан (45:55) и получали чистый продукт формулы 2 в виде бледно-жёлтого твёрдого вещества (895 мг, 85%). HPLC-UV показала степень чистоты >97%; LC-MS (ESI+) [жидкостная хроматография-масс-спектрометрия с ионизацией распылением] показала ожидаемую массу [M+H]⁺ 425,4 (100%); ¹H ЯМР (60 МГц, CDCl₃(хлорид кадмия)), 7,64 (2H, d), 6,71-7,22 (6H, m), 6,58 (2H, d), 3,89 (6H, s), 3,84 (6H, s), 1,43 (6H, s).

Синтез соединения формулы 4



Борогидрид натрия (230 мг, 6,0 ммол) добавляли к раствору тетрагидрокуркумина (1,12 г, 3,0 ммол) в безводном тетрагидрофуране (THF) (15 мл) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. На этот раз TLC [(аликвота 30 мкл в насыщенном растворе $\text{NH}_4\text{Cl}:\text{EA}$ (400 мкл:400 мкл); элюирование смесью $\text{EA}:\text{гексан}$ (75:25)], показала образование основного продукта. Реакционную смесь разбавляли 0,3 N раствором HCl (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (EA) (3 x 50 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и удаляли растворители при пониженном давлении, в результате чего получали бесцветное масло (1,2 г). Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (FC) на силикагеле с элюированием смесью $\text{EA}:\text{гексан}$ (80:20) с получением чистого продукта формулы 4 в виде бесцветного геля (1,0 г, 89%). HPLC-UV показала степень чистоты >99%; LC-MS (ESI+) показала ожидаемую массу $[\text{M}+\text{H}]^+$ 341,1 (- $2\text{H}_2\text{O}$); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 6,67-6,81 (6H, m), 3,99 (1H, m), 3,90 (1H, m), 3,87 (6H, s), 2,61-2,69 (4H, m), 1,61-1,78 (6H, m).

Синтез соединения формулы 5



Карбонат калия (11,1 г, 80,6 ммол) добавляли к раствору тетрагидрокуркумина (6 г, 16,1 ммол) в безводном диметилформамиде (DMF) (45 мл) с последующим добавлением йодметана (MeI) (5,0 мл, 80,6 ммол) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 часов. На этот раз TLC (тонкослойная хроматография) [аликвота 20 мкл в 1N растворе $\text{HCl}:\text{EA}$ (400 мкл:400 мкл); элюирование смесью $\text{EA}:\text{гексан}:\text{DCM}$ (дихлорметан) (5:30:65)] показала образование продуктов и отсутствие исходного материала. Реакционную смесь распределяли между EA (400 мл) и водой (400 мл), слои разделяли и

органический слой промывали насыщенным раствором NaCl (200 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и удаляли растворители при пониженном давлении, в результате чего получали жёлтое масло (7,2 г). Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (FC) на силикагеле с элюированием смесью EA:гексан:DCM (5:30:65) с получением чистого продукта 1,7-бис(3,4-диметоксифенил)-4,4-диметилгептан-3,5-диона в виде бесцветного масла, которое кристаллизовалось при стоянии (5,43 г, 79%). HPLC-UV показала степень чистоты >99%; LC-MS (ESI+) показала ожидаемую массу [M+H]⁺ 429,5; ¹H ЯМР (60 МГц, CDCl₃), 6,62-6,67 (6H, m), 3,80 (6H, s), 3,77 (6H, s), 2,64 (4H, t), 2,61 (4H, t), 1,21 (6H, s).

Борогидрид натрия (1,10 г, 29,2 ммол) добавляли к раствору 1,7-бис(3,4-диметоксифенил)-4,4-диметилгептан-3,5-диона (2,5 г, 5,8 ммол) в MeOH (метанол) (60 мл) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. На этот раз TLC [(аликвота 20 мл в насыщенном растворе NH₄Cl:EA (400 мкл:400 мкл); элюирование смесью EA:гексан (1:1)] показала образование чистого продукта. Реакционную смесь выливали в ледяной насыщенный раствор NH₄Cl (200 мл) с последующим добавлением DCM (дихлорметан) (200 мл) и смесь интенсивно перемешивали в течение 5 минут. Слои разделяли, органический слой фильтровали через Na₂SO₄ и удаляли растворители при пониженном давлении, в результате получали бесцветный гель (2,6 г). Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (FC) на силикагеле с элюированием смесью EA:гексан (1:1) с получением чистого продукта формулы 5 в виде бесцветного твёрдого вещества (2,45 г, 97%). HPLC-UV показала степень чистоты >97%; LC-MS (ESI+) показала ожидаемую массу [M+H]⁺ 433,5; ¹H ЯМР (60 МГц, CDCl₃ (хлорид кадмия)), 6,75-6,89 (6H, m), 3,49-4,01 (15H, m), 2,61-2,87 (4H, m), 1,62-2,03 (4H, m), 0,95-0,97 (3H, m), 0,79-0,80 (3H, m).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция для личной гигиены, содержащая

(i) соединение формулы 1

$\text{Ar-CH}_n\text{CH}_n\text{-X.C(R)}_2\text{-X.CH}_n\text{CH}_n\text{-Ar}$ (формула 1),

где: Ar обозначает замещённую или незамещённую фенильную группу;

R обозначает H или CH_3 ;

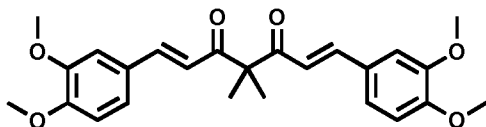
X обозначает CH(OH) -группу или C=O -группу;

n имеет значение 1 или 2; и

(ii) приемлемую для наружного применения основу, содержащую по меньшей мере 0,1% отдушки,

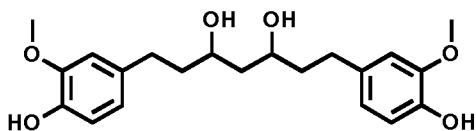
при этом

если $n=1$, то соединение (формулы 1) представляет собой 1E,6E)-1,7-бис(3,4-диметоксифенил)-4,4-диметилгепта-1,6-диен-3,5-дион (формула 2)

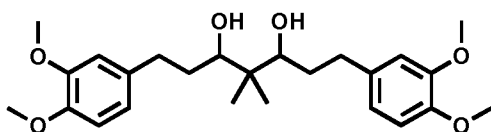


(формула 2),

а если $n=2$, то соединение (формулы 1) представляет собой 1,7-бис(4-гидрокси-3-метоксифенил)гептан-3,5-диол (формула 4)



(формула 4)



(формула 5)

или 1,7-бис(3,4-диметоксифенил)-4,4-диметилгептан-3,5-диол (формула 5)/

2. Композиция по п. 1, в которой соединение формулы 2 получают способом, включающим стадии

(i) (стадия 1) конденсации 3,4-диметоксибензальдегида с 2,4-пентандионом с образованием (1E,6E)-1,7-бис(3,4-диметоксифенил)гепта-1,6-диен-3,5-диона; и

(ii) (стадия 2) метилирования (1E,6E)-1,7-бис(3,4-диметоксифенил)гепта-1,6-диен-3,5-диона с получением соединения формулы 2.

3. Композиция по п. 2, в которой соединение формулы 4 получают способом, включающим стадию восстановления тетрагидрокуркумина с помощью (i) агента-

восстановителя или (ii) путём гидрогенизации.

4. Композиция по п. 1, в которой соединение формулы 5 получают способом, включающим стадии

(i) (стадия 1) метилирования тетрагидрокуркумина метилирующим агентом с образованием 1,7-бис(3,4-диметоксифенил)-4,4-диметилгептан-3,5-диона; и

(ii) (стадия 2) восстановления 1,7-бис(3,4-диметоксифенил)-4,4-диметилгептан-3,5-диона с помощью агента-восстановителя с получением соединения формулы 5.

5. Композиция по любому из предшествующих пп. 1-4, которая имеет форму шариковой, содержащей пропеллент композиции, геля или стика.

6. Способ обеспечения антиперспирирующего и/или противовоспалительного действия на наружной поверхности тела, включающий стадию нанесения композиции для личной гигиены по любому из предшествующих пп. 1-5.

7. Применение соединения формулы 1 в производстве композиции для личной гигиены для уменьшения потоотделения.

8. Применение соединения формулы 1 в качестве антиперспирирующего активного вещества.