



00 51045

SOLICITUD DE
PATENTE DE
INVENCION

TRAMITE: 02 EVENTO: 01 ACTUACION: 01

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Registación : 00051045 00000000

Folios: 88

Fecha (AMD): 2000-07-07 16:47:19

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

HAARMANN & REIMER GmbH

No. de identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

Alemania

Departamento o Estado

Dirección

Ciudad

D 37601 Holzminden

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

EMILIO FERRERO

Dirección y Domicilio

Carrera 4 No. 72-35 Piso 4o.

Ciudad

Bogotá, Colombia

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

1- Dr. Jakob Peter LEY 2- Dr. William JOHNCOCK

Identificación

1- Einbecker Str. 22, 37603 Holzminden, Alemania.

Dirección

2- Richard-Arntz-Str. 16, 37471 Hörter, Alemania.

Ciudad

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

AGENTES TÓPICOS, COSMÉTICOS, QUE CONTIENEN
BENZAL - DOXIMAS

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(53) País

DE.

Fecha

8 de julio de 1999

No. Solicitud

199 31 707.0

DE.

26 de enero de 2000

100 03 234.6

Convención de París

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

Colo: 12216-801-001-7

TM/mrm- ID-1

CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/15

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a que las benzaloximas con al menos un grupo hidroxilo o alcoxi aromático son componentes activos en agentes tópicos, cosméticos, especialmente en agentes para el aclarado de la piel.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- | | |
|--|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica | ☐ |
| Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC | ☐ |
| Recibo de la tasa respectiva <i>por v/r de \$608.000. =</i> | ☒ |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Andina: | |
| Copia de la primera solicitud | ☐ |
| Traducción oficial | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Unionista: | |
| Copia certificada de la primera solicitud: <i>Alemania No. 19931707.0 y 100 03 234.6</i> | ☒ |
| Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior | |
| Traducción simple | ☒ |
| Capítulo descriptivo | ☒ |
| Dibujos, planos necesarios | ☐ |
| Capítulo reivindicatorio | ☒ |
| Tarjeta archivo propietarios según formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático según formato | ☒ |
| Extracto para publicación según formato | ☒ |
| Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms | ☒ |
| Otros Documentos | ☐ |

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

Emilio Ferrero

NOMBRE EMILIO FERRERO

CC. 438.019 de Usaquén

T.P.No. 31.929

AGENTES TÓPICOS, COSMÉTICOS, QUE CONTIENEN BENZAL-
DOXIMAS.

La invención se refiere a agentes tópicos, cosméticos, especialmente a agentes para el aclarado de la piel, que contienen benzaldoximas con al menos un grupo hidroxilo o alcoxi aromático, para aplicaciones cosméticas o dermatológicas.

Los productos activos aclaradores de la piel intervienen, de alguna manera, en el metabolismo o bien en el catabolismo de la melanina. Las melaninas coloreadas por regla general de pardo hasta negro se forman en los melanocitos de la piel, se transfieren a los queratinocitos y provocan la coloración de la piel o del cabello. Las eumelaninas pardo-negras se forman en los mamíferos, fundamentalmente, a partir de los aminoácidos aromáticos hidroxilo-substituidos tales como L-tirosina y L-DOPA, las feomelaninas amarillas hasta rojas se forman además a partir de las moléculas que contienen azufre (Cosmetics & Toiletries 1996, 111 (5), 43-51). La L-3,4-dihidroxifenilalanina (L-DOPA) se forma a partir de L-tirosina por medio del enzima clave, que contiene cobre, constituido por la tirosinasa, que, por su parte, se oxida de nuevo por la tirosinasa a través de la dopaquinona, coloreada de rojo-pardo, para dar melanina. Una comparación entre las tirosinasas procedentes de plantas, de hongos y de animales mamíferos muestra que el mecanismo y la especificidad del sustrato es comparable en todas las tirosinasas ensayadas.

Si los melanocitos, formadores de la melanina no están homogéneamente distribuidos en la piel humana por cualquier motivo, se producen manchas de pigmentos que o bien son mas claras o mas oscuras que la zona de piel

circundante. Para eliminar este problema se ofrecen en el mercado agentes para el aclarado de la piel, que ayudan a igualar, al menos en parte, tales manchas de pigmentos. Además existe la necesidad, para muchos seres humanos, de aclarar el color de su piel oscuro por naturaleza. Para ello se requieren agentes para el aclarado de la piel seguros y eficaces. Muchos agentes para el aclarado de la piel contienen inhibidores de la tirosinasa mucho menos potentes.

En los agentes para el aclarado de la piel usuales en el comercio se emplean, especialmente, hidroquinona, derivados de hidroquinona tales como por ejemplo arbutina, vitamina C, derivados del ácido ascórbico tales como por ejemplo palmitato de ascorbilo, ácido cójico y derivados del ácido cójico tal como por ejemplo el dipalmitato del ácido cójico.

Uno de los agentes para el aclarado de la piel mas frecuentemente empleados es la hidroquinona. La sustancia tiene sin embargo un efecto citotóxico frente a los melanocitos y puede deteriorar la piel por lo tanto dichos preparados ya no son permitidos por ejemplo en Japón ni en Sudáfrica para aplicaciones cosméticas. Además la hidroquinona es muy sensible a la oxidación y únicamente puede estabilizarse con dificultades en las formulaciones cosméticas.

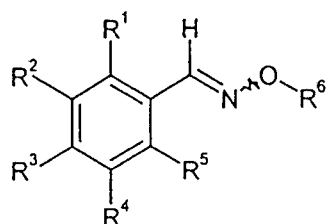
La vitamina C y los derivados del ácido ascórbico tienen un efecto solo insuficiente sobre la piel. Además no actúan directamente como inhibidores de la tirosinasa sino que reducen el producto intermedio coloreado de la biosíntesis de la melanina.

El ácido cójico (5-hidroxi-2-hidroximetil-4-piranona) es un inhibidor de la tirosinasa, que inhibe el efecto catalítico del enzima por medio de un quelado del átomo de cobre; se emplea en agentes para el aclarado de la piel comerciales. La sustancia se forma ante todo en cultivos de *Aspergillus* y únicamente puede

aislarse a partir de los mismos en pequeñas cantidades.

La tarea de la presente invención consistía en encontrar inhibidores de la tirosinasa de precio económico, fácilmente obtenibles, altamente eficaces, que pudiesen emplearse como productos activos los agentes para el aclarado de la piel.

La invención se refiere a agentes tóxicos, cosméticos, que contienen benzaldoximas de la fórmula general



sus isómeros geométricos o mezclas de estos isómeros,

donde

R^1 , R^5 , independientemente entre sí, significan átomos de hidrógeno o grupos alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono,

R^2 , R^3 , R^4 , independientemente entre sí, pueden significar átomos de hidrógeno, grupos hidroxilo, grupos alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono o grupos $-OR^7$, donde R^7 puede significar un grupo alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono o un grupo arilalquilo con 7 hasta 10 átomos de carbono,

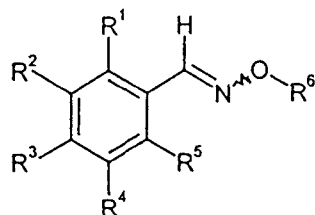
con la condición de que al menos uno de los restos R^2 hasta R^4 signifique un grupo hidroxilo o un grupo $-OR^7$, donde R^7 tiene el significado anteriormente indicado,

y

R^6 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o alquénilo con 1 hasta 12 átomos de carbono o un grupo arilo o arilalquilo, en caso dado substituido, con 7 hasta 10 átomos de carbono o un grupo heteroarilo o heteroarilalquilo,

substituido en caso dado, con 2 hasta 10 átomos de carbono, que contiene uno o varios heteroátomos del grupo formado por azufre, nitrógeno u oxígeno.

Son preferentes los agentes tópicos, cosméticos, que contienen benzaldoximas de la fórmula general



sus isómeros geométricos o mezclas de estos isómeros, donde

R^1 y R^5 significan hidrógeno,

y

R^2 , R^3 y R^4 , independientemente entre sí, pueden significar átomos de hidrógeno, grupos hidroxil, grupos alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono o grupos $-O-R^7$, donde R^7 puede representar un grupo alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono o un grupo arilalquilo con 7 hasta 10 átomos de carbono,

con la condición de que al menos uno de los restos R^2 hasta R^4 signifique un grupo hidroxil o un grupo $-O-R^7$, donde R^7 tiene el significado anteriormente indicado, y R^6 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o alquenilo con 1 hasta 12 átomos de carbono o un grupo arilalquilo con 7 hasta 10 átomos de carbono, en caso dado substituido.

Son especialmente preferentes los agentes tópicos, cosméticos, que contienen benzaldoximas, elegidas del grupo que comprende por ejemplo

4-Hidroxibenzaldoxima

3,4,5-Trihidroxibenzaldoxima

3-Hidroxil-4-metoxibenzaldoxima-O-etiloxima

3-Etoxi-4-hidroxibenzaldehido-O-etiloxima

3,4-Dihidroxibenzaldoxima

3-Hidroxi-4-metoxibenzaldoxima

4-Hidroxi-3-metoxibenzaldehido-O-etiloxima

3,4-Dihidroxibenzaldehido-O-(4-metilbencil)-oxima

3-Etoxi-4-hidroxibenzaldoxima

4-Hidroxi-3-metoxibenzaldoxima

3,4-Dihidroxibenzaldehido-O-etiloxima

sin que esta enumeración sea limitativa.

Sorprendentemente se ha encontrado ahora que las benzaldoxima, contenidas en los agentes tópicos, cosméticos, según la invención, son inhibidores de la tirosina especialmente potentes. Especialmente muchas de las benzaldoxima según la invención son fundamentalmente mas eficaces que ácido cójico. Por lo tanto pueden emplearse como productos activos en agentes cosméticos o dermatológicos para el aclarado de la piel.

Los agentes tópicos, cosméticos, según la invención, especialmente los agentes para el aclarado de la piel, que contienen las benzaldoximas, se preparan según procedimientos usuales, en sí conocidos, de tal manera que se incorporan una o varias de las benzaldoxima según la invención en formulaciones cosméticas o dermatológicas, que se componen de manera usual y que pueden servir, además del efecto aclarador de la piel, también para el tratamiento, el cuidado y la limpieza de la piel o del cabello y como productos de maquillaje en la cosmética decorativa.

Por lo tanto la presente invención se refiere también a agentes tópicos, cosméticos, especialmente a agentes para el aclarado de la piel cosméticos y dermatológicos, que comprenden las benzaldoximas según la invención en una

cantidad activa además de otros componentes de la composición, usuales por lo demás. Estos contienen de 0,01 % en peso hasta 30 % en peso, preferentemente de 0,01 hasta 20 % en peso, especialmente de 0,01 hasta 5 % en peso, referido al peso total de la formulación, de las benzaldoximas según la invención y pueden presentarse en este caso a modo de emulsiones "agua en aceite", "aceite en agua", "agua en aceite en agua" o "aceite en agua en aceite", a modo de microemulsiones, como geles, a modo de soluciones por ejemplo en aceites, alcoholes o aceites de silicona, a modo de lapiceros, a modo de jabones, a modo de aerosoles, esprays o también espumas. Otros productos auxiliares y aditivos cosméticos usuales pueden estar contenidos en cantidades de un 5 hasta un 99 % en peso, preferentemente de un 10 hasta un 80 % en peso, referido al peso total de la formulación. Además las formulaciones pueden presentar agua en una cantidad de hasta un 99,99 % en peso, preferentemente de un 5 hasta un 80 % en peso, referido al peso total de la formulación.

Las benzaldoximas, contenidas en los agentes para el aclarado de la piel según la invención, son parcialmente conocidas. Las benzaldoximas según la invención, conocidas, se describen, por ejemplo, en las publicaciones Chem. Ber. 1883, 16, 1780 hasta 1787, Chem. Ber. 1941, 74, 79, 87 y 89, Chem. Ber. 1922, 55, 920 hasta 929, en Chem. Ber. 1922, 55, 2357 hasta 2372 y en Liebigs Ann. 1936, 526, 277 hasta 294. No se han dado indicaciones sobre un efecto como inhibidores de la tirosinasa ni sobre su empleo en preparaciones cosméticas y/o dermatológicas. Las benzaldoximas según la invención, contenidas en los agentes para el aclarado de la piel, se preparan, en tanto en cuanto no sean conocidas todavía, según los procedimientos conocidos por el técnico en la materia mediante reacción del benzaldehído correspondiente con las hidroxilaminas correspondientes

o sus sales en un disolvente, preferentemente en agua, en un alcohol alifático con 1 hasta 4 átomos de carbono o en una mezcla de los disolventes, con una base auxiliar, preferentemente hidróxido de sodio o acetato de sodio, a 0°C hasta 120°C, preferentemente a 20°C hasta 100°C, en caso dado se neutralizan con un ácido mineral y se purifican con los procedimientos usuales, preferentemente mediante cristalización.

Como benzaldehidos se emplearán, preferentemente, 4-hidroxibenzaldehido, 3,4,5-trihidroxibenzaldehido (galoaldehido), 4-metoxi-3-hidroxibenzaldehido (isovanilina), 3-etoxi-4-hidroxibenzaldehido (etilvanilina), 3,4-dihidroxibenzaldehido (protocatecualdehido) o 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehido (vanilina).

Como hidroxilaminas se emplean, preferentemente, hidroxilamina, O-etilhidroxilamina u O-4-metilbencilhidroxilamina o las sales de las hidroxilaminas citadas.

Los agentes tópicos, cosméticos, según la invención, especialmente los agentes para el aclarado de la piel, pueden contener productos auxiliares y aditivos cosméticos, como los que se utilizan usualmente en tales preparaciones, por ejemplo agentes protectores contra el sol (por ejemplo sustancias filtrantes de la luz orgánicas o inorgánicas, preferentemente micropigmentos), conservantes, bactericidas, fungicidas, virucidas, productos activos refrescantes, extractos vegetales, productos activos de la inflamación, productos aceleradores de la curación de las heridas (por ejemplo quitina o quitosano y sus derivados), sustancias formadoras de película (por ejemplo polivinilpirrolidona o quitosano o sus derivados), antioxidantes usuales, vitaminas (por ejemplo vitamina C y derivados, tocoferoles y derivados, vitamina A y derivados), ácidos 2-hidroxicarboxílicos (por ejemplo ácido cítrico, ácido málico, ácido L-, D- o dl-

láctico), agentes para el aclarado de la piel (por ejemplo ácido cójico, hidroquinona o arbutina), agentes para el coloreado de la piel (por ejemplo extractos de nuez o dihidroxiacetona), perfumes, sustancias para impedir el espumado, colorantes, pigmentos, que tengan un efecto coloreante, espesantes, sustancias tensioactivas, emulsionantes, sustancias plastificantes, humectantes y/o conservadores de la humedad (por ejemplo glicerina o urea), grasas, aceites, ácidos grasos insaturados o sus derivados (por ejemplo ácido linoléico, ácido α -linoléico, ácido γ -linolénico o ácido araquidónico y sus respectivos ésteres naturales o sintéticos), ceras u otros componentes usuales de una formulación cosmética o dermatológica tales como alcoholes, polioles, polímeros, inhibidores de la espuma, electrolitos, disolventes orgánicos, derivados de silicona o formadores de quelatos (por ejemplo ácido etilendiaminotetraacético y derivados).

Las cantidades a ser empleadas, respectivamente, de productos auxiliares y de aditivos cosméticos o dermatológicos y de perfume pueden determinarse fácilmente por el técnico en la materia en función del tipo del producto correspondiente por medio de simples ensayos previos.

Preferentemente los agentes para el aclarado de la piel según la invención, que contienen las benzaldoximas según la invención pueden contener también otros productos activos para el aclarado de la piel. Especialmente los agentes para el aclarado de la piel pueden contener también ácido cójico, derivados del ácido cójico, ácido ascórbico, derivados del ácido ascórbico, hidroquinona, derivados de hidroquinona, moléculas que contengan azufre tales como por ejemplo glutatona o cisteína u otros productos activos sintéticos o naturales para el aclarado de la piel, pudiéndose emplear estos últimos también en forma de un extracto de plantas, tales como por ejemplo extracto de aguavilla y extracto de arroz.

Las cantidades de los otros productos activos, citados anteriormente de manera ejemplificativa, para el aclarado de la piel (uno o varios compuestos), que no sean idénticos a las benzaldoximas contenidas en los agentes para el aclarado de la piel según la invención, puede encontrarse en los agentes para el aclarado según la invención en una proporción de 0,01 hasta 30 % en peso, preferentemente de 0,01 hasta 20 % en peso, de forma especialmente preferente de 0,01 hasta 5 % en peso, referido al peso total de la preparación.

Los agentes para el aclarado de la piel según la invención, que contienen las benzaldoximas según la invención, pueden contener sin embargo también, además, sustancias filtrantes de los UVA y/o de los UVB, pudiendo encontrarse la cantidad total de las sustancias filtrantes en la proporción de 0,1 hasta 30 % en peso, preferentemente de 0,5 hasta 10 % en peso, referido al peso total de la preparación, obteniéndose, por ejemplo, agentes protectores contra el sol para la piel y el cuello. Como sustancias filtrantes de los UV pueden emplearse, por ejemplo, derivados de 3-bencilidenalcanfor (por ejemplo 3-(4-metilbenciliden)dl-alcanfor), derivados del ácido aminobenzoico (por ejemplo el 4-(N,N-dimetilamino)benzoato de 2-etilhexilo o metilantranilato), 4-metoxicinnamatos (por ejemplo 2-etilhexil-p-metoxicinnamato o isoamil-p-metoxicinnamato), benzofenona (por ejemplo 2-hidroxi-4-metoxiben-zofenona), filtros de los UV mono o polisulfonados [por ejemplo el ácido 2-fenilben-cimidazol-5-sulfónico, sulisobenzonas o ácido 1,4-bis(bencimidazolil)-benzol-4,4',6, 6'-tetrasulfónico o bien ácido 3,3'-(1,4-fenilendimetiliden)-bis-(7,7-dimetil-2-oxo-biciclo-[2,2,1]heptan-1-metanosulfónico) y sus sales], salicilato (por ejemplo salicilato de 2-etilhexilo o salicilato de homometilo), triazinas {por ejemplo 2,4-bis-[4-(2-etilhexiloxi)-2-hidroxifenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina, 4,4'-([6-([1,1-dimetiletil)-aminocar-

bonil]fenilamino)-1,3,5-triazin-2,4-diil]dimino)bisbenzoato de (2-etilhexilo)}}, derivados del ácido 2-cianopropenoico (por ejemplo 2-etilhexil-2-ciano-3,3-difenil-2-propenoato), derivados de dibenzoilo (por ejemplo 4-terc.-butil-4'-metoxidibenzoilmetano), filtros de los UV enlazados con polímeros (por ejemplo polímero de N-[2-(o bien 4)-(2-oxo-3-borniliden)metil]-bencilacrilamida) o pigmentos (por ejemplo dióxidos de titanio, dióxidos de zirconio, óxidos de hierro, dióxidos de silicio, óxidos de manganeso, óxidos de aluminio, óxidos de cerio u óxidos de cinc).

La fase lipídica en los agentes tópicos, cosméticos según la invención puede elegirse ventajosamente a partir del grupo de sustancias siguiente: aceites minerales (ventajosamente aceite de parafina), ceras minerales, hidrocarburos (ventajosamente escualano o escualeno), aceites triglicéridos sintéticos o semisintéticos (por ejemplo triglicéridos o ácido caprínico o ácido caprílico), aceites naturales, por ejemplo aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de soja, aceite de cacahuete, aceite de colza, aceite de almendras, aceite de palma, aceite de coco, aceite de semillas de palma, aceite de semillas de borraja y otros similares mas, esteroides naturales (por ejemplo aceite de yoyoba) esteroides sintéticos, (preferentemente ésteres de ácidos alcanocarboxílicos con 3 hasta 30 átomos de carbono, saturados y/o insaturados, lineales y/o ramificados, con alcoholes con 3 hasta 30 átomos de carbono saturados y/o insaturados, lineales y/o ramificados y ésteres de ácidos carboxílicos aromáticos con alcoholes con 3 hasta 30 átomos de carbono saturados y/o insaturados, lineales y/o ramificados, especialmente elegidos del grupo formado por miristato de isopropilo, estearato de isopropilo, palmitato de isopropilo, oleato de isopropilo, estearato de n-butilo, laurato de n-hexilo, laurato de n-decilo, estearato de isooctilo, estearato de

isononilo, isononanoato de isonolilo, palmitato de 2-etilhexilo, laurato de 2-etilhexilo, estearato de 2-hexildecilo, palmitato de 2-octildecilo, oleato de oleilo, erucato de oleilo, oleato de erucilo, erucato de erucilo así como mezclas naturales o sintéticas de tales ésteres), grasas, ceras y otros cuerpos grasos naturales y sintéticos, preferentemente ésteres de alcoholes grasos con alcoholes con un bajo número de átomos de carbono (por ejemplo con isopropanol, propilenglicol o glicerina) o ésteres de alcoholes grasos con ácidos alcanoicos con un bajo número de átomos de carbono o con ácidos grasos, benzoato de alquilo (por ejemplo mezclas de benzoato de n-dodecilo, n-tridecilo, n-tetradecilo y n-pentadecilo), así como aceites de silicona cíclicos o lineales (tales como por ejemplo dimetilpolisiloxanos, dietilpolisiloxanos, difenilpolisiloxanos, así como formas mixtas de los mismos).

La fase acuosa de los agentes tópicos, cosméticos según la invención contiene en caso dado, ventajosamente, alcoholes, dioxopolioles, con un bajo número de átomos de carbono, así como sus éteres, preferentemente etanol, isopropanol, propilenglicol, glicerina, etilenglicol, etilenglicol monoetil- o -monobutiléter, propilenglicolmonometiléter, monoetil- o monobutil-éter, dietilenglicol monometil- o monoetiléter y productos análogos, además alcoholes con un bajo número de átomos de carbono, por ejemplo etanol, isopropanol, 1,2-propanodiol, glicerina, además α - o β -hidroxiácidos, preferentemente ácido láctico, ácido cítrico o ácido salicílico, además emulsionantes, que pueden elegirse ventajosamente del grupo formado por los emulsionantes iónicos, no iónicos, polímeros, que contienen fosfato y zwitteriónicos, así como especialmente uno o varios espesantes, que puede o pueden elegirse del grupo formado por dióxido de silicio, silicatos de aluminio, tal como por ejemplo bentonita, polisacáridos o bien

14
13

sus derivados, por ejemplo ácido ialurónico, harina de semillas de guar, goma de xantano, hidroxipropilmetilcelulosa o derivados de alulosa, de forma especialmente ventajosa del grupo formado por poliacrilatos, preferentemente un poliacrilato del grupo de los denominados carbopolos, respectivamente de manera individual o en combinación o del grupo de los poliuretanos.

Los agentes tópicos, cosméticos, según la invención, especialmente los agentes para el aclarado de la piel, que contienen las benzaldoximas según la invención se emplearán para productos cosméticos de manera usual sobre la piel y/o sobre el cabello en cantidades suficientes.

Ejemplos.

Los ejemplos siguientes explicarán la presente invención sin limitarla en modo alguno.

Ejemplo 1: Emulsión "aceite en agua".

Parte	Nombre de la materia prima (fabricante)	Designación química	Contenido en % en peso
A	Arlatone 983 S® (ICI)	Eter de polietilenglicol con monoestearato de glicerina	1,2
	Brij 76® (ICI)	3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33 36-Decaoxaoctatetracontan-1-ol	1,2
	Cutina MD® (Henkel)	Monoestearato de glicerilo	3,5
	Baysiloneöl M10® (GE Bayer)	Polidimetilsiloxano	0,8
	Eutanol G® (Henkel)	Octildodecanol	3,0
	Aceite de parafina 65 cp (Henry Lamotte)	Aceite mineral	8,0 49,6
B	Agua, destilada	2-Fenoxietanol y 4-hidroxibenzoato de metilo y 4-hidroxibenzoato de etilo y 4-hidroxibenzoato de propilo y 4-hidroxibenzoato de butilo	0,5
	Phenopip® (Nipa Laboratorien)		
	Trilon BD® (BASF)	EDTA disódico	0,1
	1,2-Propilenglicol		2,0
	Glicerina al 99 %		3,0
	4-Hidroxi-3-metoxibenzaldoxima		0,2
C	Agua destilada		25,0
	Carbopol 2050® (B.F. Goodrich)	Polímero reticulado de ácido acrílico/acrilato de alquilo con 10 a 30 átomos de carbono	0,4
	Solución acuosa de hidróxido de sodio, al 10 %		1,2
D	Esencia perfumante		0,3

La parte A se mezcló y se calentó a 80°C. La parte B se mezcló y se

calentó a 90°C y se añadió a la parte A bajo agitación. Para la parte C se dispersó cuidadosamente carbopol en agua y se neutralizó con lejía de hidróxido de sodio (pH 6,9). La parte C se añadió a continuación, a 60°C, a la mezcla formada por las partes A y B. La parte D se añadió a la mezcla formada por las partes A, B y C, a temperatura ambiente.

Ejemplo 2: Emulsión “agua en aceite” con protección de amplio espectro contra los UVA/B.

Par-te	Nombre de la materia prima (fabricante)	Designación química	Conteni-do en % en peso
A	Dehymuls PGPH® (Henkel)	Poliglicerol-2 dipolihiidroxies-tearato	3,0
	Monomuls 90-0 18® (Henkel)	Oleato de glicerilo	1,0
	Permulin 2550® (Koster Keunen Holland)	Cera de abejas	1,0
	Myritol 318® (Henkel)	Triglicéridos de los ácidos caprílico/caprínico	6,0
	Witconol TN® (Witco)	Benzoato de alquilo con 12 a 15 átomos de carbono	6,0
	Cetiol SN® (Henkel)	Isononanoato de cetilo y de estearilo	5,0
	Copherol 1250® (Henkel)	Acetato de tocoferol	1,0
	Solbrol P® (Bayer)	4-Hidroxibenzoato de propilo	0,1
	Neo Heliopan® AV (Haarmann & Reimer)	p-Metoxicinnamato de 2-etil-hexilo	4,0
	Neo Heliopan® E 1000 (Haarmann & Reimer)	p-Metoxicinnamato de isoamilo	4,0
	Neo Heliopan® MBC (Haarmann & Reimer)	3-(4-Metilbenciliden)-dl-alcan-for	2,0
	Neo Heliopan® OS (Haarmann & Reimer)	Salicilato de 2-etilhexilo	3,0
	Octiltriazona		1,0
	Oxido de cinc neutro (Haarmann & Reimer)		7,0
	B		
	Agua destilada		39,8

Parte	Nombre de la materia prima (fabricante)	Designación química	Contenido en % en peso
	Trilon DB® (BASF)		0,1
	Fenoxietanol	4-Hidroxibenzoato de metilo	0,7
	Solbrol M (Bayer)		4,0
	Glicerina al 99 %	Acido 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico	10,0
	Neo Heliopan® Hydro (Haarmann & Reimer)		
	Como sal sódica al 15 %		
	Benzofenona-4		
	4-Hidroxi-3-metoxibenzaldoxima		0,2
	Esencia perfumante		0,3
	Bisabolol		0,1

Para la parte A se calentaron todas las sustancias, con excepción del óxido de cinc, a 85°C y el óxido de cinc se dispersó cuidadosamente en la mezcla. Los componentes de la parte B se mezclaron, se calentaron a 85°C y se añadieron bajo agitación a la parte A. Se añadió a la mezcla formada por las partes A y B la parte C y a continuación se homogeneizó la mezcla con un dispositivo de dispersión.

Ejemplo 3: Emulsión “aceite en agua” con protección de amplio espectro contra los UVA/B.

Parte	Nombre de la materia prima (fabricante)	Designación química	Contenido en % en peso
A	Arlacen 165® (ICI)	Estearato de glicerilo y polietilenglicol 100-estearato	3,0
	Eumulgin B2® (Henkel)	Cetareth-20	1,0
	Lanette O® (Henkel)	Alcohol cetílico y estearílico	1,15
	Myritol 318® (Henkel)	Triglicéridos de los ácidos caprílico/caprínico	5,0
	Cetiol SN® (Henkel)	Nonanoato de cetilo y de estearilo	4,0
	Abil 100® (Goldschmidt)	Polidimetilsiloxano	1,0
	Bentone Gel M10® (Rheox)	Aceite mineral y cuaternium-18- Hectorita y propilencarbonato	3,0
	Cutina CBS® (Henkel)	Estearato de glicerilo y alcohol cetílico y alcohol estearílico y palmitato de cetilo y glicéridos de coco	2,0
	Neo Heliopan® 303 (Haarmann & Reimer)	2-Etilhexil-2-ciano-3,3-difenil-2-propenoato	7,0
	Neo Heliopan® BB (Haarmann & Reimer)	2-Hidroxi-4-metoxibenzofenona	1,0
	Neo Heliopan® MA (Haarmann & Reimer)	Antranilato de metilo	3,0
	N,N-dimetil-4-aminobenzoato de 2-etilhexilo		3,0
B	Dióxido de titanio microfino		5,0
	Agua, destilada	EDTA disódico	55,65
	Trilon BD® (BASF)	Sulfato de magnesio y de aluminio	0,1
	Veegum ultra® (Vanderbilt)	Hidroximetilcelulosa	1,0
	Natrosol 250 HHR (Aqualon)		0,3
	Glicerina	2-Fenoxietanol y 4-hidroxibenzoato de metilo y 4-hidroxibenzoato de etilo y 4-hidroxibenzoato de propilo y 4-hidroxibenzoato de butilo	3,0
	Phenopip® (Nipa Laboratorien)		0,3
	4-Hidroxi-3-metoxibenzaldoxima		0,2

C	Esencia perfumante		0,3
---	--------------------	--	-----

Para la parte A se mezclaron todas las sustancias con excepción del dióxido de titanio y se calentaron a 85°C; se dispersó cuidadosamente el dióxido de titanio en la mezcla. Para la parte B se mezclaron todas las sustancias con excepción del Veegum y del Natrosol, se calentaron a 90°C, se dispersaron el Natrosol y el Veegum y la mezcla se añadió, bajo agitación, a la parte A. Se añadió, a la mezcla formada por las partes A y B, la parte C y a continuación la mezcla se homogeneizó con un dispositivo de dispersión.

Ejemplo 4: Emulsión “aceite en agua” con protección de amplio espectro contra los UVA/B.

Parte	Nombre de la materia prima (fabricante)	Designación química	Contenido en % en peso
A	Crodaphos MCA® (Croda)	Fosfato de cetilo	1,50
	Cutina MD® (Henkel)	Estearato de glicerilo	2,0
	Lanette 16® (Henkel)	Alcohol cetílico	1,2
	Myritol 318® (Henkel)	Triglicéridos de ácidos caprílico/caprínico	5,0
	Cetiol SN® (Henkel)	Isononanoato de cetilo y de estearilo	5,0
	Copherol 1250® (Henkel)	Acetato de tocoferol	0,5
	Solbrol P® (Bayer)	4-Hidroxibenzoato de propilo	0,1
	Abil 100® (Goldschmidt)	Polimetilsiloxano	0,3
	Trilon BD® (BASF)	EDTA disódico	0,1
	Neo Heliopan® HMS (Haarmann & Reimer)	Salicilato de 3,3,5-trimetilciclohexilo	5,0
	Butilmetoxidibenzoilmetano		2,0
	Agua, destilada		47,6
	1,3-Butilenglicol		3,0
	Sobrol M® (Bayer)	4-Hidroxibenzoato de metilo	0,2
B	Fenoxietanol		0,7
	Carbopol ETD 2050® (B.F. Goodrich)	Copolímero de ácido acrílico/acrilato de alquilo con 10 a 30 átomos de carbono	0,2
	Keltrol T® (Calgon)	Goma xantano	0,2
	Neo-Heliopan® AP (Haarmann & Reimer)	Acido 2,2-(1,4-fenilen)-bis-(1H-benzimidazol-4,6-disulfónico) y sal disódica	22
	4-Hidroxi-3-metoxibenzaldoxima		0,2
			2,8
	Solución acuosa de hidróxido de sodio, al 10 %		0,3
	Esencia perfumante		0,1
	Bisabolol		
C			
D			

Se calentó la parte A a 85°C. Se dispersaron en frío el Carbopol y el Keltrol en los componentes restantes, la mezcla se calentó hasta 85°C y se añadió a la parte A. La parte C se añadió inmediatamente, a 80°C, a la mezcla formada por las

partes A y B y se homogeneizó durante 5 minutos con un dispositivo de dispersión. La parte D se añadió a continuación a temperatura ambiente y la mezcla se homogeneizó con un dispositivo de dispersión.

Rutina de síntesis de las benzaldoximas.

Se disolvió el benzaldehído (87 mmoles) en 45 ml de agua a 40°C. Se añadió una solución de cloruro de hidroxilamina correspondiente (90 mmoles) y de acetato de sodio (87 mmoles) en 20 ml de agua y la mezcla de la reacción se agitó a 80°C aproximadamente durante 2 horas bajo nitrógeno. La mezcla se extrajo, tras refrigeración, con 200 ml de terc.-butilmetiléter, la fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se empleó por filtración y el filtrado se concentró por evaporación en vacío hasta sequedad. El residuo cristalino se recrystalizó en caso dado.

Tabla 1.

Com- puesto de en- sayo	Nombre	CAS.Nr.	P.f./°C	MS
1	4-Hidroxibenzaldoxima	699-06-9	86,3	EI: m/z = 137 (100%), 120 (14 %), 119 (16 %), 94 (71%), 93 (21%), 65 (39%) 64 (12 %), 63 (15 %), 53 (10 %), 39 (21 %)

Com- puesto de en- sayo	Nombre	CAS.Nr.	P.f./°C	MS
2	3,4,5-trihidroxibenzal- doxima	53148- 14-4	177 (des- composi- ción)	APCI-(+): m/z = 170,0 (100 %), 154,3 (11 %)
3	3-Hidroxi-4-metoxiben- zaldehido-O-etiloxima	-	61,4	EI: m/z = 195 (199 %), 140 (20 %), 124 (36 %), 123 (27 %), 106 (21 %), 79 (22 %), 65 (22 %), 52 (25 %), 51 (22 %), 29 (27 %)
4	3-Etoxi-4-hidroxi-ben- zaldehido-O-etiloxima	-	43	EI: m/z = 209 (100 %), 153 (39 %), 152 (25 %), 136 (26 %), 126 (28 %), 110 (36 %), 52 (23 %), 51 (20 %), 29 (40 %), 27 (26 %)
5	3,4-Dihidroxibenzaldo- xima	3343-59- 7	143 (des- composi- ción)	ESI(-):m/z = 305,0(100%) 152,2 (80 %)
6	3-Hidroxi-4-metoxibe- zaldoxima	51673- 94-0	142,4	EI: m/z = 167 (100 %), 152 (31 %), 134 (14 %), 125 (14 %), 124 (52 %), 109 (15 %), 106 (16 %), 79 (20 %), 52 (19 %), 51 (21 %)
7	4-Hidroxi-3-metoxi-ben- zaldehido-O-etiloxima	-	31,7	EI: m/z = 195 (100 %), 167 (21 %), 150 (19 %), 134 (16 %), 125 (20 %), 124 (25 %), 123 (28 %), 106 (16 %), 52 (18 %), 29 (17 %)
8	3,4-Dihidroxibenzalde- hido-O-(4-metilbencil)- oxima	-	85-86	APCI(-): m/z = 256,3 (100 %)
9	3-Etoxi-4-hidroxi-ben- zaldoxima	52005- 82-0	189 (des- composi- ción)	EI: m/z = 181 (90 %), 153 (28 %), 152 (17 %), 136 (26 %), 135 (38 %), 126 (21 %), 110 (100 %), 52 (19 %), 51 (18 %), 29 (16 %)
10	4-Hidroxi-3-metoxiben- zaldoxima	2874-33- 1	118,2	EI: m/z = 167(100 %), 152 (13 %), 134 (22 %), 125 (21 %), 124 (61 %), 109 (18 %), 106 (19 %), 79 (15 %), 52 (15 %), 51 (16 %)

Com- puesto de en- sayo	Nombre	CAS.Nr.	P.f./°C	MS
11	3,4-Dihidroxi-benzalde- hido-O-etiloxima	-	líquido hasta 23°C	El: m/z = 181 (100%), 153 (20 %), 152 (19 %), 136 (28 %), 126 (26 %), 110 (47%), 109 (30%), 81 (18%), 53 (14%), 29 (16%)

Experimento.

Se comparó la actividad para inhibir la tirosinasa de los compuestos de ensayo 1 hasta 11, con la del ácido cójico de la manera siguiente:

El enzima tirosinasa, extraído de hongos, se adquirió de la Firma Sigma-Aldrich. La tirosinasa (2.000 unidades/mg) se disolvió en tampón de fosfato (pH 6,8, 0,067 moles/litro) hasta una concentración de 120 unidades/ml y se dispusieron, respectivamente, 100 µl de esta solución de tirosinasa en una cavidad de una placa de microtitulación de poliestireno. Se agregaron 25 µl de tampón de fosfato (pH 6,8, 0,067 moles/litro) y 75 µl del compuesto de ensayo 1 hasta 11, diluido escalonadamente, o de ácido cójico. Las mezclas formadas se incubaron durante 10 minutos a 37°C. Para la dilución de los compuestos de ensayo se utilizó tampón de fosfato (pH 6,8, 0,067 moles/litro). Como control se utilizó tampón de fosfato (pH 6,8, 0,067 moles/litro).

Se añadieron 100 µl de una solución al 0,03 % del sustrato L-DOPA en tampón de fosfato (pH 6,8, 0,067 moles/litro) y se midió la absorción (A) a 475 nm con ayuda de un fotómetro al cabo de 3 minutos de incubación a 37°C. Las

actividades residuales de la tirosinasa en presencia de los ejemplos 1 a 11 o del ácido cójico se calcularon según la siguiente ecuación:

$$\text{Reactividad de la tirosinasa (\%)} = A_{\text{compuesto del ensayo}}/A_{\text{control}} \times 100.$$

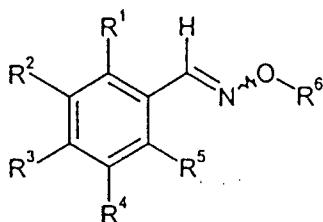
A partir de las actividades residuales (%) de la tirosinasa en una serie de diluciones de los compuestos de ensayo se calculó la HK_{50} para cada compuesto de ensayo. Esta es la concentración de un compuesto de ensayo a la cual se inhibe la tirosinasa en un 50 %.

Tabla 2.

	HK_{50} (μM).
Acido cójico	22
Compuesto de ensayo 1	25
Compuesto de ensayo 2	20
Compuesto de ensayo 3	18
Compuesto de ensayo 4	14
Compuesto de ensayo 5	18
Compuesto de ensayo 6	4,6
Compuesto de ensayo 7	4,2
Compuesto de ensayo 8	3
Compuesto de ensayo 9	3,5
Compuesto de ensayo 10	2,3
Compuesto de ensayo 11	0,3.

REIVINDICACIONES

1.- Agentes tópicos, cosméticos, que contienen benzaldoximas de la fórmula general



sus isómeros geométricos o mezclas de estos isómeros,

donde

R^1 , R^5 , independientemente entre sí, significan átomos de hidrógeno o grupos alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono,

R^2 , R^3 , R^4 , independientemente entre sí, pueden significar átomos de hidrógeno, grupos hidroxilo, grupos alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono o grupos $-O-R^7$, donde R^7 puede significar un grupo alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono o un grupo arilalquilo con 7 hasta 10 átomos de carbono,

con la condición de que al menos uno de los restos R^2 hasta R^4 signifique un grupo hidroxilo o un grupo $-OR^7$, donde R^7 tiene el significado anteriormente indicado,

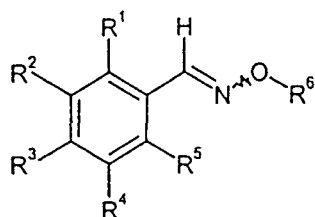
y

R^6 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o alquenilo con 1 hasta 12 átomos de carbono o un grupo arilo o arilalquilo, en caso dado substituido, con 7 hasta 10 átomos de carbono o un grupo heteroarilo o heteroarilalquilo, substituido en caso dado, con 2 hasta 10 átomos de carbono, que contiene uno o

-25-

varios heteroátomos del grupo formado por azufre, nitrógeno u oxígeno.

2.- Agentes tópicos, cosméticos, que contienen benzaldoximas de la fórmula general



sus isómeros geométricos o mezclas de estos isómeros, donde

R^1 y R^5 significan hidrógeno,

y

R^2 , R^3 y R^4 , independientemente entre sí, pueden significar átomos de hidrógeno, grupos hidroxilo, grupos alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono o grupos $-O-R^7$, donde R^7 puede representar un grupo alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono o un grupo arilalquilo con 7 hasta 10 átomos de carbono,

con la condición de que al menos uno de los restos R^2 hasta R^4 signifique un grupo hidroxilo o un grupo $-O-R^7$, donde R^7 tiene el significado anteriormente indicado, y R^6 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o alquénilo con 1 hasta 12 átomos de carbono o un grupo arilalquilo con 7 hasta 10 átomos de carbono, en caso dado substituido.

3.- Agentes tópicos, cosméticos, que contienen

4-Hidroxibenzaldoxima

3,4,5-Trihidroxibenzaldoxima

3-Hidroxi-4-metoxibenzaldoxima-O-etiloxima

3-Etoxi-4-hidroxibenzaldehido-O-etiloxima

3,4-Dihidroxibenzaldoxima

3-Hidroxi-4-metoxibenzaldoxima

4-Hidroxi-3-metoxibenzaldehido-O-etiloxima

3,4-Dihidroxibenzaldehido-O-(4-metilbencil)-oxima

3-Etoxi-4-hidroxibenzaldoxima

4-Hidroxi-3-metoxibenzaldoxima

3,4-Dihidroxibenzaldehido-O-etiloxima.

4.- Agentes tópicos, cosméticos, según las reivindicaciones 1 a 3, que contienen desde 0,01 % en peso hasta 30 % en peso, preferentemente desde 0,01 hasta 20 % en peso, especialmente sin embargo desde 0,01 % en peso hasta 5 % en peso, referido al peso total de la formulación, de las benzaldoximas de la fórmula general I.

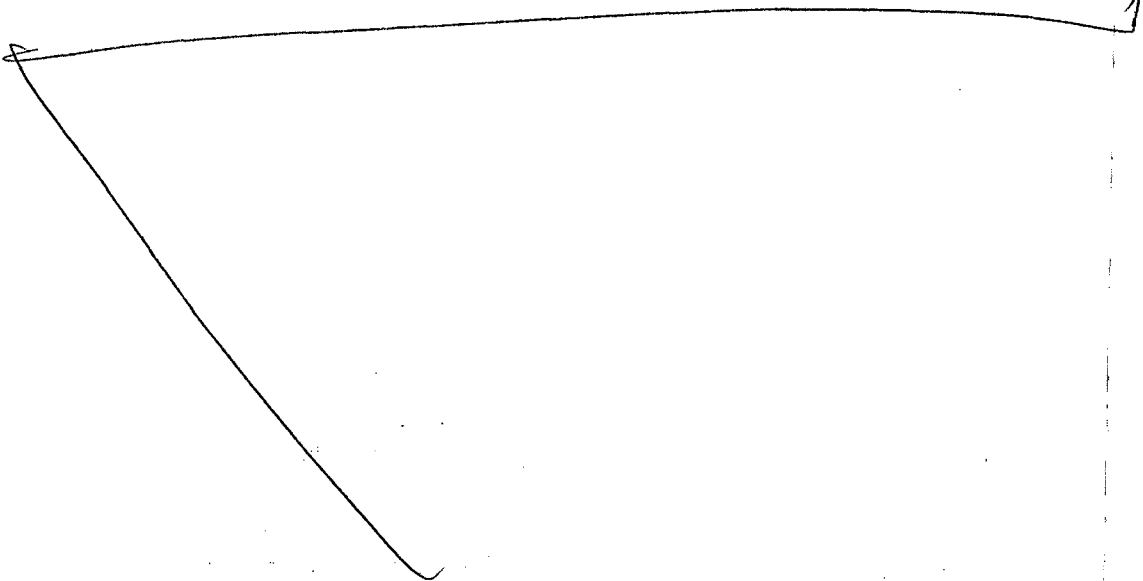
5.- Empleo de los agentes tópicos, cosméticos, según las reivindicaciones 1 a 4, como agentes para el aclarado de la piel.

6.- Empleo de las benzaldoximas según las reivindicaciones 1 a 3, en preparaciones cosméticas.

7.- Empleo de las benzaldoximas según las reivindicaciones 1 a 3 en preparaciones dermatológicas.

8.- Empleo de las benzaldoximas según las reivindicaciones 1 a 3, en agentes para la protección contra el sol.

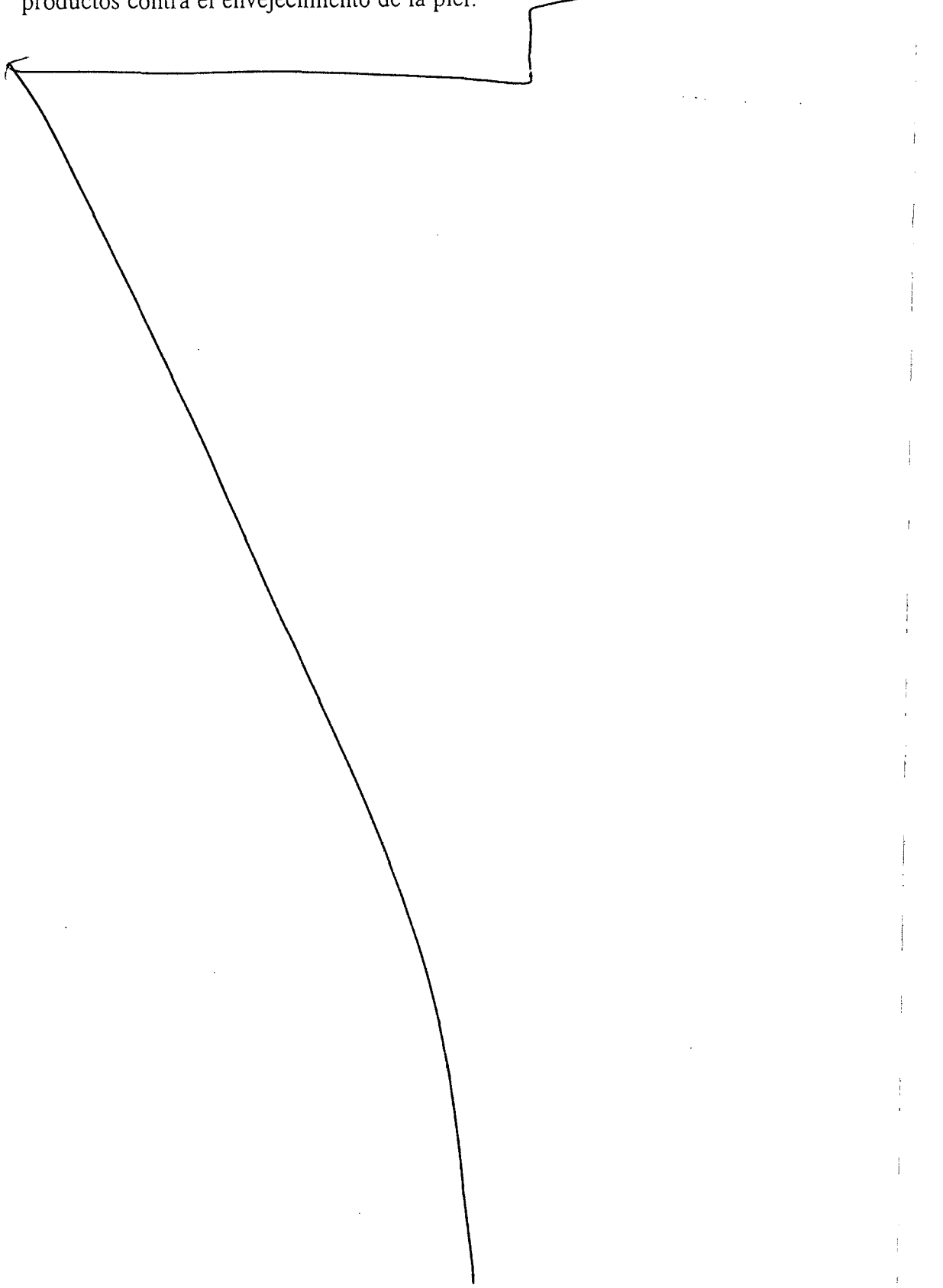
9.- Empleo de las benzaldoximas según las reivindicaciones 1 a 3 en



-27-

producto para el cuidado del cabello.

10.- Empleo de las benzaldoximas según las reivindicaciones 1 a 3, en productos contra el envejecimiento de la piel.



-28-

RESUMEN

Las benzaldoximas con al menos un grupo hidroxilo o alcoxi aromático son componentes activos en agentes tópicos, cosméticos, especialmente en agentes para el aclarado de la piel.

EXTRACTO PARA PUBLICACION
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

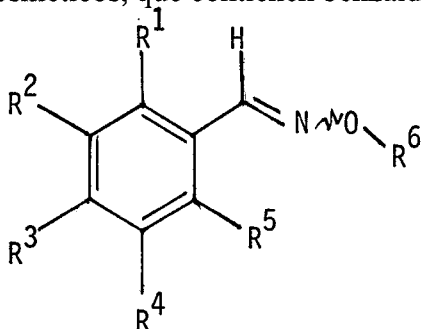
(21) No.SOLICITUD: (51) INT.CL.: A61K 007/035
(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: (71) SOLICITANTE:
HAARMANN & REIMER GmbH
(30) PRIORIDAD: SI
(31) No.DE SOLICITUD: 19931707.0 - 10003234.6 (72) INVENTOR(ES): 1- Dr. Jakob Peter LEY
8 - VII - 1999 - 26 - I - 2000 2- William JOHNCOCK
(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: DE. **EMILIO FERRERO**
(33) PAÍS: (74) APODERADO:

(54) TÍTULO: **AGENTES TÓPICOS, COSMÉTICOS, QUE CONTIENEN**
BENZAL-DOXIMAS

(57) RESUMEN:

REIVINDICACION:

1. Agentes tópicos, cosméticos, que contienen benzaldoximas de la fórmula general



sus isómeros geométricos o mezclas de estos isómeros,
donde

R^1 , R^5 , independientemente entre sí, significan átomos de hidrógeno o grupos alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono,

R^2 , R^3 , R^4 , independientemente entre sí, pueden significar átomos de hidrógeno, grupos hidroxilo, grupos alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono o grupos $-O-R^7$, donde R^7 puede significar un grupo alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono un grupo arilalquilo con 7 hasta 10 átomos de carbono,

con la condición de que al menos uno de los restos R^2 hasta R^4 signifique un grupo hidroxilo o un grupo $-O-R^7$, donde R^7 tiene el significado anteriormente indicado,

y

R^6 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o alquenilo con 1 hasta 12 átomos de carbono o un grupo arilo o arilalquilo, en caso dado substituido, con 7 hasta 10 átomos de carbono o un grupo heteroarilo o heteroarilalquilo, substituido en caso dado, con 2 hasta 10 átomos de carbono, que contiene uno o varios heteroátomos del grupo formado por azufre, nitrógeno u oxígeno.

NOTA: FAVOR NO PUBLICAR ANTES DE LOS 18 MESES A PARTIR DE LA FECHA DE PRESENTACIÓN DE LA SOLICITUD.



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 199 31 707.0
Anmeldetag: 08. Juli 1999
Anmelder/Inhaber: Haarmann & Reimer GmbH,
Holzminden/DE
Bezeichnung: Hautaufhellungsmittel, enthaltend Benzal-
doxime
IPC: A 61 K 7/42

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Anmeldung.**

München, den 02. Juni 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Hautaufhellungsmittel, enthaltend Benzaldoxime

Die Erfindung betrifft Hautaufhellungsmittel, enthaltend Benzaldoxime mit mindestens einer aromatischen Hydroxy- oder Alkoxygruppe, für kosmetische oder dermatologische Anwendungen.

Hautaufhellende Wirkstoffe greifen in irgendeiner Form in den Melaninmetabolismus bzw. -katabolismus ein. Die in der Regel braun bis schwarz gefärbten Melanine werden in den Melanocyten der Haut gebildet, in die Keratinozyten übertragen und verursachen die Färbung der Haut oder der Haare. Die braunschwarzen Eumelanine werden in Säugetieren hauptsächlich aus hydroxysubstituierten aromatischen Aminosäuren wie L-Tyrosin und L-DOPA, die gelben bis roten Phäomelanine zusätzlich aus schwefelhaltigen Molekülen gebildet (*Cosmetics & Toiletries* 1996, 111 (5), 43-51). Ausgehend von L-Tyrosin wird durch das kupferhaltige Schlüsselenzym Tyrosinase L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (L-DOPA) gebildet, welches seinerseits wieder durch die Tyrosinase über das rot-braun gefärbten Dopachinon zu Melanin oxidiert wird. Ein Vergleich von Tyrosinasen aus Pflanzen, Pilzen und Säugetierzellen zeigt, daß der Mechanismus und die Substratspezifität bei allen untersuchten Tyrosinasen vergleichbar ist.

Sind die Melanin-bildenden Melanocyten in der menschlichen Haut aus irgendeinem Grund nicht gleichmäßig verteilt, kommt es zu Pigmentflecken, die entweder heller oder dunkler als die umgebenden Hautareale sind. Um dieses Problem zu beheben, werden auf dem Markt Hautaufhellungsmittel angeboten, die solche Pigmentflecken zumindest teilweise auszugleichen helfen. Zudem besteht für viele Menschen das Bedürfnis, ihre natürlicherweise dunkle Hautfarbe aufzuhellen. Dafür sind sehr sichere und wirkungsvolle Hautaufhellungsmittel notwendig. Viele Hautaufhellungsmittel enthalten mehr oder minder starke Tyrosinase-Inhibitoren.

In handelsüblichen Hautaufhellungsmitteln werden insbesondere Hydrochinon, Hydrochinonderivate wie z.B. Arbutin, Vitamin C, Derivate der Ascorbinsäure wie

z.B. Ascorbylpalmitat, Kojisäure und Derivate der Kojisäure wie z.B. Kojisäuredipalmitat verwendet.

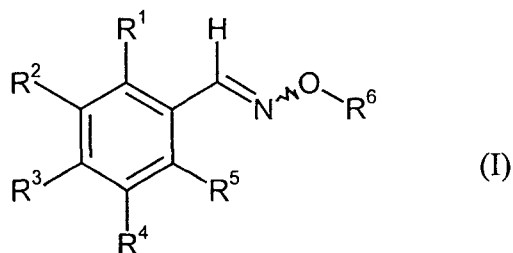
5 Eines der am häufigsten verwendeten Hautaufhellungsmittel ist Hydrochinon. Die Substanz hat aber einen cytotoxischen Effekt gegen Melanozyten und kann die Haut schädigen. Daher sind solche Präparate z.B. in Japan und Südafrika für kosmetische Anwendungen nicht mehr zulässig. Zudem ist Hydrochinon sehr oxidationsempfindlich und nur schwierig in kosmetischen Formulierungen zu stabilisieren.

10 Vitamin C und Ascorbinsäurederivate haben nur eine unzureichende Wirkung auf der Haut. Sie wirken zudem nicht direkt als Tyrosinase-Hemmstoffe, sondern reduzieren die farbigen Zwischenstufen der Melaninbiosynthese.

15 Kojisäure (5-Hydroxy-2-hydroxymethyl-4-pyranon) ist ein Tyrosinaseinhibitor, der über eine Chelatisierung der Kupferatome des Enzyms dessen katalytische Wirkung hemmt; sie wird in kommerziellen Hautaufhellungsmitteln eingesetzt. Die Substanz wird v.a. in Aspergillus-Kulturen gebildet und kann daraus in kleinen Mengen isoliert werden.

20 Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung lag darin, preiswerte, einfach herzustellende, hochwirksame Tyrosinase-Inhibitoren zu finden, die als Wirkstoffe in Hautaufhellungsmitteln verwendet werden können.

25 Die Erfindung betrifft Hautaufhellungsmittel, enthaltend Benzaldoxime der allgemeinen Formel (I)



deren geometrischen Isomere oder Gemische dieser Isomere

wobei

5 R^1, R^2, R^3, R^4 und R^5 unabhängig voneinander Wasserstoffatome, Hydroxygruppen, Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Gruppen $-O-R^7$ darstellen, wobei R^7 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Arylalkylgruppe mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen darstellen kann,

10 mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste R^1 bis R^5 eine Hydroxygruppe oder eine Gruppe $-O-R^7$ darstellt, wobei R^7 die oben angeführte Bedeutung hat,

und

15 R^6 ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Alkenylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen oder eine gegebenenfalls substituierte Aryl- oder Arylalkylgruppe mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen oder eine gegebenenfalls substituierte Heteroaryl- oder Heteroarylalkylgruppe mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, die mehr als ein Heteroatom aus der Gruppe Schwefel, Stickstoff oder Sauerstoff enthält, darstellt.

20

Bevorzugt sind Hautaufhellungsmittel, enthaltend Benzaldoxime der allgemeinen Formel I, deren geometrischen Isomere oder Gemische dieser Isomere, wobei

25 R^1 und R^5 Wasserstoff bedeuten,

und

und

30 R^2, R^3 , und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoffatome, Hydroxygruppen, Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Gruppen $-O-R^7$ darstellen, wobei R^7 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Arylalkylgruppe mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen darstellen kann,

mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste R^2 bis R^4 eine Hydroxygruppe oder eine Gruppe $-O-R^7$ darstellt, wobei R^7 die oben angeführte Bedeutung hat,

5 und

R^6 ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Alkenylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen oder eine gegebenenfalls substituierte Arylalkylgruppe mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen darstellt.

10

Insbesondere bevorzugt sind Hautaufhellungsmittel, enthaltend Benzaldoxime der allgemeinen Formel I, deren geometrischen Isomere oder Gemische derselben umfassend z.B.

15

4-Hydroxybenzaldoxim

3,4,5-Trihydroxybenzaldoxim

3-Hydroxy-4-methoxybenzaldehyd-O-ethyloxim

3-Ethoxy-4-hydroxybenzaldehyd-O-ethyloxim

3,4-Dihydroxybenzaldoxim

20

3-Hydroxy-4-methoxybenzaldoxim

4-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyd-O-ethyloxim

3,4-Dihydroxybenzaldehyd-O-(4-methylbenzyl)-oxim

3-Ethoxy-4-hydroxybenzaldoxim

4-Hydroxy-3-methoxybenzaldoxim

25

3,4-Dihydroxybenzaldehyd-O-ethyloxim

sind jedoch nicht darauf beschränkt.

30

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß die in den erfindungsgemäßen Hautaufhellungsmittel enthaltenden Benzaldoxime besonders starke Hemmstoffe der Tyrosinase sind. Insbesondere sind viele der erfindungsgemäßen Benzaldoxime

wesentlich wirksamer als Kojisäure. Daher können sie als Wirkstoffe in kosmetischen oder dermatologischen Hautaufhellungsmitteln verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Hautaufhellungsmittel, enthaltend die Benzaldoxime, werden mit üblichen, dem Fachmann wohlvertrauten Verfahren hergestellt, dergestalt, daß ein oder mehrere der erfindungsgemäßen Benzaldoxime der allgemeinen Formel I, deren geometrischen Isomere sowie Gemische dieser Isomere in kosmetische oder dermatologische Formulierungen eingearbeitet werden, die wie üblich zusammengesetzt sind und neben der hautaufhellenden Wirkung auch zur Behandlung, der Pflege und der Reinigung der Haut oder der Haare und als Schminkprodukte in der dekorativen Kosmetik dienen können.

Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung auch kosmetische und dermatologische Hautaufhellungsmittel, welche die Benzaldoxime der allgemeinen Formel I, deren geometrischen Isomere sowie Gemische dieser Isomere in einer wirksamen Menge, nebst anderen, ansonsten üblichen Zusammensetzungsbestandteilen, umfassen. Sie enthalten 0,01 Gew.-% bis 30 Gew.-%, bevorzugt 0,01 bis 20 Gew.-%, insbesondere aber 0,01 Gew.-% bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, an den erfindungsgemäßen Benzaldoximen und können dabei als „Wasser in Öl“- „Öl in Wasser“- „Wasser in Öl in Wasser“- oder „Öl in Wasser in Öl“-Emulsionen, als Gele, als Lösungen z.B. in Ölen, Alkoholen oder Siliconölen, als Stifte, als Aerosole, Sprays oder auch Schäume vorliegen. Weitere übliche kosmetische Hilfs- und Zusatzstoffe können in Mengen von 5 - 95 Gew.-%, vorzugsweise 10 - 80 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, enthalten sein. Ferner können die Formulierungen Wasser in einer Menge bis zu 99 Gew.-%, vorzugsweise 5- 80 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, aufweisen.

Die in den erfindungsgemäßen Hautaufhellungsmitteln enthaltenen Benzaldoxime sind teilweise bekannt. Die in den Hautaufhellungsmitteln enthaltenen erfindungsgemäßen Benzaldoxime werden, soweit noch nicht bekannt, nach den dem

Fachmann wohlvertrauten Verfahren durch Umsetzung der entsprechenden Benzaldehyde mit den entsprechenden Hydroxylaminen oder deren Salzen in einem Lösungsmittel, bevorzugt in Wasser, einem aliphatischen Alkohol mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einem Gemisch der Lösungsmittel, mit einer Hilfsbase, bevorzugt Natriumhydroxid oder Natriumacetat, bei 0°C bis 120°C, bevorzugt 20°C bis 100°C umgesetzt, gegebenenfalls mit einer mineralischen Säure neutralisiert und mit den üblichen Verfahren, bevorzugt durch Kristallisation, gereinigt.

Als Benzaldehyde werden bevorzugt 4-Hydroxybenzaldehyd, 3,4,5-Trihydroxybenzaldehyd (Gallusaldehyd), 4-Methoxy-3-hydroxybenzaldehyd (Isovanillin), 3-Ethoxy-4-hydroxybenzaldehyd (Ethylvanillin), 3,4-Dihydroxybenzaldehyd (Protocatechualdehyd) oder 4-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyd (Vanillin) verwendet.

Als Hydroxylamine werden bevorzugt Hydroxylamin, O-Ethylhydroxylamin oder O-4-Methylbenzylhydroxylamin oder die Salze der genannten Hydroxylamine verwendet.

Die erfindungsgemäßen kosmetischen und dermatologischen Hautaufhellungsmittel können kosmetische Hilfs- und Zusatzstoffe enthalten, wie sie üblicherweise in solchen Zubereitungen verwendet werden, z.B. Konservierungsmittel, Bakterizide, Fungizide, Viruzide, Lichtfiltersubstanzen, Kühlwirkstoffe, Pflanzenextrakte, entzündungshemmende Wirkstoffe, die Wundheilung beschleunigende Stoffe, Antioxidantien, Parfüme, Substanzen zum Verhindern des Schäumens, Farbstoffe, Pigmente, die eine färbende Wirkung haben, Verdickungsmittel, oberflächenaktive Substanzen, Emulgatoren, weichmachende, anfeuchtende und/oder feuchthaltende Substanzen, Fette, Öle, Wachse oder andere übliche Bestandteile einer kosmetischen oder dermatologischen Formulierung wie Alkohole, Polyole, Polymere, Schaumstabilisatoren, Elektrolyte, organische Lösungsmittel, Silikonderivate oder Chelatbildner.

Bevorzugt können die erfindungsgemäßen Hautaufhellungsmittel, enthaltend die Benzaldoxime der allgemeinen Formel I, deren geometrischen Isomere sowie Gemische derselben auch andere Wirkstoffen zur Hautaufhellung enthalten. Insbesondere können die erfindungsgemäßen Hautaufhellungsmittel auch Kojisäure, Kojisäurederivate, Ascorbinsäure, Ascorbinsäurederivate, Hydrochinon, Hydrochinonderivate, schwefelhaltigen Moleküle wie z.B. Glutathion oder Cystein oder andere Wirkstoffe zur Hautaufhellung enthalten.

Die Menge der vorgenannten beispielhaften anderen Wirkstoffe zur Hautaufhellung (eine oder mehrere Verbindungen), welche nicht mit den in den erfindungsgemäßen Hautaufhellungsmitteln enthaltenen Benzaldoximen identisch sind, kann in den erfindungsgemäßen Hautaufhellungsmitteln 0,0001 bis 30 Gew.-%, bevorzugt 0,0001 bis 20 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,0001 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung, betragen.

Die erfindungsgemäßen Hautaufhellungsmittel, enthaltend Benzaldoxime der allgemeinen Formel 1, deren geometrischen Isomere sowie Gemische derselben können aber auch UVA- und/oder UVB-Filtersubstanzen enthalten, wobei die Gesamtmenge an Filtersubstanzen 0,1 bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen, betragen kann, wobei man Sonnenschutzmitteln für Haut und Haar erhält. Als UV-Filtersubstanzen können beispielsweise 3-Benzylidencampherderivate, z.B., 3-(4-Methylbenzyliden)-dl-campher, Aminobenzoessäurederivate, z.B. 4-(N,N-Dimethylamino)benzoessäure-2-ethylhexylester oder Methylantranilat, 4-Methoxycinnamate, z.B. 2-Ethylhexyl-p-methoxycinnamat oder Isoamyl-p-methoxycinnamat, Benzophenone, z.B. 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, sulfonierte UV-Filter, z.B. 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure oder 1,4-Bis(benzimidazolyl)-benzol-4,4',6,6'-tetrasulfonsäure bzw. deren Natriumsalze, Salicylate, z.B. 2-Ethylhexylsalicylat, Triazine, z.B. Octyltriazon, 2-Cyanopropensäurederivate, z.B. 2-Ethylhexyl-2-cyano-3,3-diphenyl-2-propenoat, Dibenzoylderivate, z.B. 4-tert-Butyl-4'-methoxydibenzoylmethan oder Pigmente, z.B. Titandioxide, Zirkondioxide, Eisenoxide, Silicium-

Teil	Rohstoffname (Hersteller)	Chemische Bezeichnung	Gehalt in Gew.-%
C	Solbrol M (Bayer)	4-Hydroxybenzoesäuremethylester	0,2
	Glycerin 99 %		4,0
	Neo Heliopan® Hydro		
	(Haarmann & Reimer), 15 % als Natriumsalz	2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure	10,0
	Benzophenon-4		0,5
	4-Hydroxy-3-methoxy- benzaldoxim		0,2
	Parfümöl		0,3
	Bisabol		0,1

- Für Teil A wurden alle Substanzen bis auf das Zinkoxid auf 85°C erhitzt und das Zinkoxid in der Mischung sorgfältig dispergiert. Die Komponenten des Teils B wurde gemischt, auf 85°C erhitzt und unter Rühren zu Teil A gegeben. Zu der
- 5 Mischung aus den Teilen A und B wurde Teil C zugegeben und anschließend die Mischung mit einem Dispergierwerkzeug homogenisiert.

Beispiel 3: „Öl in Wasser“-Sonnenschutzemulsion mit UVA/B-Breitbandschutz

Teil	Rohstoffname (Hersteller)	Chemische Bezeichnung	Gehalt in Gew.-%
A	Arlacel 165® (ICI)	Glycerylstearat und Polyethylenglycol 100-Stearat	3,0
	Emulgin B2® (Henkel)	Cetareth-20	1,0
	Lanette O® (Henkel)	Cetyl- und Stearylalkohol	1,15
	Myritol 318® (Henkel)	Capryl-/Capronsäuretriglyceride	5,0
	Cetiol SN® (Henkel)	Cetyl- und Stearylisononanoat	4,0
	Abil 100® (Goldschmidt)	Polydimethylsiloxan	1,0
	Bentone Gel MIO® (Rheox)	Mineralöl und Quaternium-18-hectorit und Propylencarbonat	3,0
	Cutina CBS® (Henkel)	Glycerylstearat und Cetylalkohol und Stearylalkohol und Cetylpalmitat und Kokosglyceride	2,0
	Neo Heliopan® 303 (Haarmann & Reimer)	2-Ethylhexyl-2-cyano-3,3-diphenyl-2- propenoat	7,0
	Neo Heliopan® BB (Haarmann & Reimer)	2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon	1,0
	Neo Heliopan® MA (Haarmann & Reimer)	Menthylanthranilat	3,0
	N,N-Dimethyl-4- aminobenzoessäure-2- ethylhexylester		3,0
	Titandioxid mikrofein		5,0
B	Wasser, dest.		55,65
	Trilon BD® (BASF)	Dinatrium-EDTA	0,1
	Veegum ultra® (Vanderbilt)	Magnesiumaluminiumsulfat	1,0
	Natrosol 250 HHR (Aqualon)	Hydroxymethylcellulose	0,3
	Glycerin		3,0
	Phenopip® (Nipa Laboratorien)	2-Phenoxyethanol und 4-Hydroxy- benzoessäuremethylester und 4-Hydroxy- benzoessäureethylester und 4-Hydroxy-	0,3

Teil	Rohstoffname (Hersteller)	Chemische Bezeichnung	Gehalt in Gew.-%
	1,3-Butylenglycol		3,0
	Sobrol M® (Bayer)	4-Hydroxybenzoesäuremethylester	0,2
	Phenoxyethanol		0,7
	Carbopol ETD 2050® (B.F. Goodrich)	Copolymer Acrylsäure/C ₁₀ -C ₃₀ -Alkylacrylat	0,2
	Keltrol T® (Calgon)	Xanthan-Gummi	0,2
	Neo Heliopan® AP (Haarmann & Reimer)	2,2-(1,4-Phenylen)-bis-(1H-benzimidazol-4,6-disulfonsäure) und Dinatriumsalz	22
	4-Hydroxy-3-methoxy-benzaldoxim		0,2
C	wäßr. Natriumhydroxidlg., 10 %		2,8
D	Parfümöl		0,3
	Bisabolol		0,1

Teil A wurde auf 85°C erhitzt. Carbopol und Keltrol wurden in die restlichen Bestandteile kalt eindispersiert, die Mischung auf 85°C erwärmt und zu Teil A gegeben. Teil C wurde sofort bei 80°C zu der Mischung aus den Teilen A und B gegeben und 5 min mit einem Dispergierwerkzeug homogenisiert. Teil D wurde schließlich bei Raumtemperatur zugegeben und die Mischung mit einem Dispergierwerkzeug homogenisiert.

Synthesevorschrift für die Benzaldoxime

Der Benzaldehyd (87 mmol) wurde in 45 ml Wasser bei 40°C gelöst. Es wurde eine Lösung des entsprechenden Hydroxylaminhydrochlorids (90 mmol) und von Natriumacetat (87 mmol) in 25 ml Wasser zugegeben und die Reaktionsmischung bei ca. 80 °C 2 h unter Stickstoff gerührt. Die Mischung wurde nach dem Abkühlen mit 200 ml tert-Butylmethylether extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das

Filtrat im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde gegebenenfalls umkristallisiert.

Tabelle 1

Test- verbin- dung	Name	CAS-Nr.	Smp. / °C	MS
1	4-Hydroxybenzaldoxim	699-06-9	86,3	EI: m/z = 137 (100 %), 120 (14 %), 9, 119 (16 %), 94 (71 %), 93 (21 %), 65 (39 %), 64 (12 %), 63 (15 %), 53 (10 %), 39 (21 %)
2	3,4,5-Trihydroxybenzaldoxim	53148-14-4	177 (Zers.)	APCI-(+): m/z = 170,0 (100 %), 154,3 (11 %)
3	3-Hydroxy-4-methoxybenzaldehyd-O-ethyloxim	—	61,4	EI: m/z = 195 (100 %), 140 (20 %), 124 (36 %), 123 (27 %), 106 (21 %), 79 (22 %), 65 (22 %), 52 (25 %), 51 (22 %), 29 (27 %)
4	3-Ethoxy-4-hydroxybenzaldehyd-O-ethyloxim	—	43	EI: m/z = 209 (100 %), 153 (39 %), 152 (25 %), 136 (26 %), 126 (28 %), 110 (36 %), 52 (23 %), 51 (20 %), 29 (40 %), 27 (26 %)
5	3,4-Dihydroxybenzaldoxim	3343-59-7	143 (Zers.)	ESI(-): m/z = 305,0 (100 %), 152,2 (80 %)
6	3-Hydroxy-4-methoxybenzaldoxim	51673-94-0	142,4	EI: m/z = 167 (100 %), 152 (31 %), 134 (14 %), 125 (14 %), 124 (52 %), 109 (15 %), 106 (16 %), 79 (20 %), 52 (19 %), 51 (21 %)
7	4-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyd-O-ethyloxim	—	31,7	EI: m/z = 195 (100 %), 167 (21 %), 150 (19 %), 134 (16 %), 125 (20 %), 124

Test- verbin- dung	Name	CAS-Nr.	Smp. / °C	MS
				(25 %), 123 (28 %), 106 (16 %), 52 (18 %), 29 (17 %)
8	3,4-Dihydroxybenzal-dehyd- O-(4-methylbenzyl)-oxim	–	85-86	APCI(-): m/z = 256,3 (100 %)
9	3-Ethoxy-4-hydroxy- benzaloxim	52005-82- 0	189 (Zers.)	EI: m/z = 181 (90 %), 153 (28 %), 152 (17 %), 136 (26 %), 135 (38 %), 126 (21 %), 110 (100 %), 52 (19 %), 51 (18 %), 29 (16 %)
10	4-Hydroxy-3-methoxy- benzaloxim	2874-33-1	118,2	EI: m/z = 167 (100 %), 152 (13 %), 134 (22 %), 125 (21 %), 124 (61 %), 109 (18 %), 106 (19 %), 79 (15 %), 52 (15 %), 51 (16 %)
11	3,4-Dihydroxy-benzal-dehyd- O-ethyloxim	–	flüssig bei 23 °C	EI: m/z = 181 (100 %), 153 (20 %), 152 (19 %), 136 (28 %), 126 (26 %), 110 (47 %), 109 (30 %), 81 (18)%, 53 (14 %), 29 (16 %)

Experiment

Die Aktivität zur Hemmung der Tyrosinase der Testverbindungen 1 bis 11 wurde
5 mit der der Kojisäure wie folgt verglichen:

Das aus Pilzen extrahierte Enzym Tyrosinase wurde von der Firma Sigma-Aldrich
bezogen. Die Tyrosinase (2000 Einheiten/mg) wurde in Phosphatpuffer (pH 6,8,
0,067 mol/l) zu einer Konzentration von 120 Einheiten/ml gelöst und jeweils
10 100 µl dieser Tyrosinase-Lösung wurden in eine Kavität einer Mikrotiterplatte aus
Polystyrol gegeben. 25 µl Phosphatpuffer (pH 6,8, 0,067 mol/l) und 75 µl von
schrittweise verdünnter Testverbindung 1 bis 11 oder Kojisäure wurden

hinzugegeben. Die sich ergebende Mischungen wurden 10 min bei 37°C inkubiert. Zur Verdünnung der Testverbindungen wurde Phosphatpuffer (pH 6,8, 0,067 mol/l) verwendet. Als Kontrolle wurde Phosphatpuffer (pH 6,8, 0,067 mol/l) verwendet.

- 5 100 µl einer 0,03 %igen Lösung des Substrats L-DOPA in Phosphatpuffer (pH 6,8, 0,067 mol/l) wurden hinzugegeben und die Absorption (A) bei 475 nm mit Hilfe eines Photometers nach 3 min Inkubation bei 37°C gemessen. Die Restaktivitäten der Tyrosinase in Anwesenheit der Beispiele 1 bis 11 oder der Kojisäure wurden gemäß der folgenden Gleichung berechnet:

10

$$\text{Restaktivität der Tyrosinase (\%)} = (A_{\text{Testverbindung}} / A_{\text{Kontrolle}}) \times 100$$

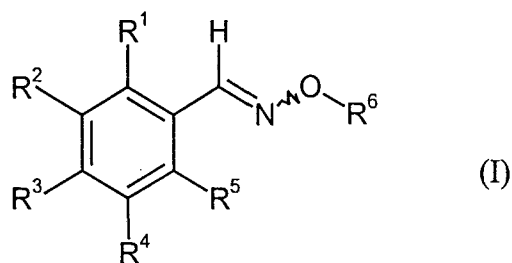
- Aus den Restaktivitäten (%) der Tyrosinase in einer Reihe von Verdünnungen von Testverbindungen wurden für jede Testverbindung die HK₅₀ berechnet. Dies ist die
- 15 Konzentration einer Testverbindung, bei der die Tyrosinase zu 50 % gehemmt wird.

Tabelle 2

	HK ₅₀ (µM)
Kojisäure	22
Testverbindung 1	25
Testverbindung 2	20
Testverbindung 3	18
Testverbindung 4	14
Testverbindung 5	18
Testverbindung 6	4.6
Testverbindung 7	4.2
Testverbindung 8	3
Testverbindung 9	3.5
Testverbindung 10	2.3
Testverbindung 11	0.3

Patentansprüche

1. Hautaufhellungsmittel, enthaltend Benzaldoxime der allgemeinen Formel (I)



deren geometrischen Isomere oder Gemische dieser Isomere

wobei

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 unabhängig voneinander Wasserstoffatome, Hydroxygruppen, Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Gruppen $-O-R^7$ darstellen, wobei R^7 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Arylalkylgruppe mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen darstellen kann,

mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste R^1 bis R^5 eine Hydroxygruppe oder eine Gruppe $-O-R^7$ darstellt, wobei R^7 die oben angeführte Bedeutung hat,

und

R^6 ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Alkenylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen oder eine gegebenenfalls substituierte Aryl- oder Arylalkylgruppe mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen oder eine gegebenenfalls substituierte Heteroaryl- oder Heteroarylalkylgruppe mit 2 bis 10

Kohlenstoffatomen, die mehr als ein Heteroatom aus der Gruppe Schwefel, Stickstoff oder Sauerstoff enthält,

darstellt.

5

2. Hautaufhellungsmittel, enthaltend Benzaldoxime der allgemeinen Formel I, deren geometrischen Isomere oder Gemische dieser Isomere, wobei

R^1 und R^5 Wasserstoff bedeuten,

10

und

R^2 , R^3 , und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoffatome, Hydroxygruppen, Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Gruppen $-O-R^7$ darstellen, wobei R^7 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Arylalkylgruppe mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen darstellen kann,

15

mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste R^2 bis R^4 eine Hydroxygruppe oder eine Gruppe $-O-R^7$ darstellt, wobei R^7 die oben angeführte Bedeutung hat,

20

und R^6 ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Alkenylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen oder eine gegebenenfalls substituierte Arylalkylgruppe mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen darstellt.

25

3. Hautaufhellungsmittel, enthaltend Benzaldoxime der allgemeinen Formel I, deren geometrischen Isomere oder Gemische derselben, umfassend z.B.

30

4-Hydroxybenzaldoxim

3,4,5-Trihydroxybenzaldoxim

3-Hydroxy-4-methoxybenzaldehyd-O-ethyloxim

3-Ethoxy-4-hydroxybenzaldehyd-O-ethyloxim

3,4-Dihydroxybenzaldoxim

3-Hydroxy-4-methoxybenzaldoxim

5 4-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyd-O-ethyloxim

3,4-Dihydroxybenzaldehyd-O-(4-methylbenzyl)oxim

3-Ethoxy-4-hydroxybenzaldoxim

4-Hydroxy-3-methoxybenzaldoxim

3,4-Dihydroxybenzaldehyd-O-ethyloxim.

10

4. Hautaufhellungsmittel nach den Ansprüchen 1 bis 3, enthaltend 0,01 Gew.-% bis 30 Gew.-%, bevorzugt 0,01 bis 20 Gew.-%, insbesondere aber 0,01 Gew.-% bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, der Benzaldoxime der allgemeinen Formel I.

15

5. Verwendung der Benzaldoxime nach Anspruch 2 bis 3 in kosmetischen Zubereitungen

6. Verwendung der Benzaldoxime nach Anspruch 2 bis 3 in dermatologischen Zubereitungen

20

7. Verwendung der Benzaldoxime nach Anspruch 2 bis 3 in Sonnenschutzmitteln.

25

8. Verwendung der Benzaldoxime nach Anspruch 2 bis 3 in Haarpflegeprodukten.

9. Verwendung der Benzaldoxime nach Anspruch 2 bis 3 in Anti-Hautalterungsprodukten.

30

Hautaufhellungsmittel, enthaltend Benzaldoxime

Z u s a m m e n f a s s u n g

Benzaldoxime mit mindestens einer aromatischen Hydroxy- oder Alkoxygruppe sind wirksame Bestandteile in Hautaufhellungsmitteln.

54
52

TRADUCCION: Se traduce la carátula, y las reivindicaciones anexas a una copia de la solicitud de patente Alemana No. 199 31 707.0 escrita en Alemán: para el invento denominado: **AGENTES TÓPICOS, COSMÉTICOS, QUE CONTIENEN BENZAL-DOXIMAS.**

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

(emblema)

CERTIFICACION

Expediente No. : 199 31 707.0

Fecha : 08 DE JULIO DE 1999

Nombre del Solicitante : **HAARMANN & REIMER GmbH**
Holzminden/Alemania

Título del Invento : **AGENTES TÓPICOS, COSMÉTICOS, QUE CONTIENEN
BENZAL-DOXIMAS**

Clasificación : A 61 K 7/42

El documento que se acompaña es una copia fiel y exacta del original de esta solicitud de patente.

Munich, el día 02 de Junio de 2000.

EL PRESIDENTE DEL REGISTRO ALEMAN DE PATENTES

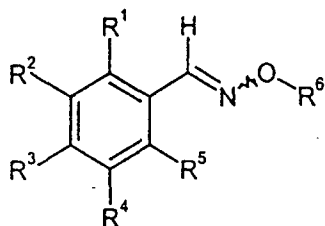
Por orden

((firma ilegible))

Dzierzon

REIVINDICACIONES

1.- Agentes para el aclarado de la piel, que contienen benzaldoximas de la fórmula general



5 sus isómeros geométricos o mezclas de estos isómeros,

donde

R¹, R², R³, R⁴ y R⁵, independientemente entre sí, pueden significar átomos de hidrógeno, grupos hidroxí, grupos alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono, o grupos -O-R⁷, donde R⁷ puede significar un grupo alquilo con 1 hasta 4 átomos

10 de carbono o un grupo arilalquilo con 7 hasta 10 átomos de carbono,

con la condición de que al menos uno de los restos R² hasta R⁴ signifique un grupo hidroxí o un grupo -OR⁷, donde R⁷ tiene el significado anteriormente indicado,

y

R⁶ significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o alquenilo con 1 hasta 12
15 átomos de carbono o un grupo arilo o arilalquilo, en caso dado substituido, con 7 hasta 10 átomos de carbono o un grupo heteroarilo o heteroarilalquilo, substituido en caso dado, con 2 hasta 10 átomos de carbono, que contiene uno o varios heteroátomos del grupo formado por azufre, nitrógeno u oxígeno.

2.- Agentes para el aclarado de la piel, que contienen benzaldoximas de la

20 fórmula general I, sus isómeros geométricos o mezclas de estos isómeros, donde

R¹ y R⁵ significan hidrógeno,

y

R^2 , R^3 y R^4 , independientemente entre sí, pueden significar átomos de hidrógeno, grupos hidroxí, grupos alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono o grupos $-O-R^7$,

donde R^7 puede representar un grupo alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono o

5 un grupo arilalquilo con 7 hasta 10 átomos de carbono,

con la condición de que al menos uno de los restos R^2 hasta R^4 signifique un grupo hidroxí o un grupo $-O-R^7$, donde R^7 tiene el significado anteriormente indicado, y

R^6 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o alquénilo con 1 hasta 12 átomos de carbono o un grupo arilalquilo con 7 hasta 10 átomos de carbono, en

10 caso dado substituido.

3.- Agentes para el aclarado de la piel, que contienen balzaldoximas de la fórmula general I, sus isómeros geométricos o mezclas de los mismos, que comprende, por ejemplo

4-Hidroxibenzaldoxima

15 3,4,5-Trihidroxibenzaldoxima

3-Hidroxí-4-metoxibenzaldoxima-O-etiloxima

3-Etoxi-4-hidroxibenzaldehído-O-etiloxima

3,4-Dihidroxibenzaldoxima

3-Hidroxí-4-metoxibenzaldoxima

20 4-Hidroxí-3-metoxibenzaldehído-O-etiloxima

3,4-Dihidroxibenzaldehído-O-(4-metilbencil)-oxima

3-Etoxi-4-hidroxibenzaldoxima

4-Hidroxí-3-metoxibenzaldoxima

3,4-Dihidroxibenzaldehído-O-etiloxima.

25 4.- Agentes para el aclarado de la piel, según las reivindicaciones 1 a 3, que

contienen desde 0,01 % en peso hasta 30 % en peso, preferentemente desde 0,01 hasta 20 % en peso, especialmente sin embargo desde 0,01 % en peso hasta 5 % en peso, referido al peso total de la formulación, de las benzaloximas de la fórmula general I.

5 5.- Empleo de las benzaloximas según las reivindicaciones 2 a 3, en preparaciones cosméticas.

6.- Empleo de las benzaloximas según las reivindicaciones 2 a 3 en preparaciones dermatológicas.

10 7.- Empleo de las benzaloximas según las reivindicaciones 2 a 3, en agentes para la protección contra el sol.

8.- Empleo de las benzaloximas según las reivindicaciones 2 a 3 en producto para el cuidado del cabello.

9.- Empleo de las benzaloximas según las reivindicaciones 2 a 3, en productos contra el envejecimiento de la piel.



Bescheinigung

Die Haarmann & Reimer GmbH in Holzminden/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Topische kosmetische Mittel, enthaltend Benzaldoxime"

am 26. Januar 2000 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht und erklärt, dass sie dafür die Innere Priorität der Anmeldung in der Bundesrepublik Deutschland vom 8. Juli 1999, Aktenzeichen 199 31 707.0, in Anspruch nimmt.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole A 61 K, C 07 C und C 12 N der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 10. Mai 2000

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

[Handwritten signature]

Aktenzeichen: 100 03 234.6

Topische kosmetische Mittel, enthaltend Benzaldoxime

Die Erfindung betrifft topische kosmetische Mittel, insbesondere Hautaufhellungs-
mittel, enthaltend Benzaldoxime mit mindestens einer aromatischen Hydroxy- oder
Alkoxygruppe, für kosmetische oder dermatologische Anwendungen.

Hautaufhellende Wirkstoffe greifen in irgendeiner Form in den Melaninmetabolis-
mus bzw. -katabolismus ein. Die in der Regel braun bis schwarz gefärbten Melanine
werden in den Melanocyten der Haut gebildet, in die Keratinozyten übertragen und
verursachen die Färbung der Haut oder der Haare. Die braun-schwarzen Eumelanine
werden in Säugetieren hauptsächlich aus hydroxysubstituierten aromatischen Ami-
nosäuren wie L-Tyrosin und L-DOPA, die gelben bis roten Phäomelanine zusätzlich
aus schwefelhaltigen Molekülen gebildet (*Cosmetics & Toiletries* 1996, 111 (5),
43-51). Ausgehend von L-Tyrosin wird durch das kupferhaltige Schlüsselenzym
Tyrosinase L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (L-DOPA) gebildet, welches seinerseits
wieder durch die Tyrosinase über das rot-braun gefärbte Dopachinon zu Melanin
oxidiert wird. Ein Vergleich von Tyrosinasen aus Pflanzen, Pilzen und Säugetier-
zellen zeigt, daß der Mechanismus und die Substratspezifität bei allen untersuchten
Tyrosinasen vergleichbar ist.

Sind die Melanin-bildenden Melanocyten in der menschlichen Haut aus irgend-
einem Grund nicht gleichmäßig verteilt, kommt es zu Pigmentflecken, die entweder
heller oder dunkler als die umgebenden Hautareale sind. Um dieses Problem zu
beheben, werden auf dem Markt Hautaufhellungsmittel angeboten, die solche Pig-
mentflecken zumindest teilweise auszugleichen helfen. Zudem besteht für viele
Menschen das Bedürfnis, ihre natürlicherweise dunkle Hautfarbe aufzuhellen. Dafür
sind sehr sichere und wirkungsvolle Hautaufhellungsmittel notwendig. Viele Haut-
aufhellungsmittel enthalten mehr oder minder starke Tyrosinase-Inhibitoren.

In handelsüblichen Hautaufhellungsmitteln werden insbesondere Hydrochinon, Hydrochinonderivate wie z.B. Arbutin, Vitamin C, Derivate der Ascorbinsäure wie z.B. Ascorbylpalmitat, Kojisäure und Derivate der Kojisäure wie z.B. Kojisäuredipalmitat verwendet.

5

Eines der am häufigsten verwendeten Hautaufhellungsmittel ist Hydrochinon. Die Substanz hat aber einen cytotoxischen Effekt gegen Melanozyten und kann die Haut schädigen. Daher sind solche Präparate z.B. in Japan und Südafrika für kosmetische Anwendungen nicht mehr zulässig. Zudem ist Hydrochinon sehr oxidationsempfindlich und nur schwierig in kosmetischen Formulierungen zu stabilisieren.

10

Vitamin C und Ascorbinsäurederivate haben nur eine unzureichende Wirkung auf der Haut. Sie wirken zudem nicht direkt als Tyrosinase-Hemmstoffe, sondern reduzieren die farbigen Zwischenstufen der Melaninbiosynthese.

15

Kojisäure (5-Hydroxy-2-hydroxymethyl-4-pyranon) ist ein Tyrosinaseinhibitor, der über eine Chelatisierung der Kupferatome des Enzyms dessen katalytische Wirkung hemmt; sie wird in kommerziellen Hautaufhellungsmitteln eingesetzt. Die Substanz wird v.a. in Aspergillus-Kulturen gebildet und kann daraus in kleinen Mengen isoliert werden.

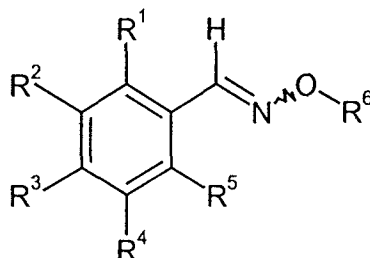
20

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung lag darin, preiswerte, einfach herzustellende, hochwirksame Tyrosinase-Inhibitoren zu finden, die als Wirkstoffe in Hautaufhellungsmitteln verwendet werden können.

25

Die Erfindung betrifft topische kosmetische Mittel, enthaltend Benzaldoxime der allgemeinen Formel

Bevorzugt sind topische kosmetische Mittel, enthaltend Benzaldoxime der allgemeinen Formel



5 deren geometrischen Isomere oder Gemische dieser Isomere, wobei

R^1 und R^5 Wasserstoff bedeuten,

und

10

R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoffatome, Hydroxygruppen, Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Gruppen $-O-R^7$ darstellen, wobei R^7 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Arylalkylgruppe mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen darstellen kann,

15

mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste R^2 bis R^4 eine Hydroxygruppe oder eine Gruppe $-O-R^7$ darstellt, wobei R^7 die oben angeführte Bedeutung hat,

und

20

R^6 ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Alkenylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen oder eine gegebenenfalls substituierte Arylalkylgruppe mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen darstellt.

25

Insbesondere bevorzugt sind topische kosmetische Mittel, enthaltend Benzaldoxime ausgewählt aus der Gruppe umfassend z.B.

- 4-Hydroxybenzaldoxim
- 3,4,5-Trihydroxybenzaldoxim
- 3-Hydroxy-4-methoxybenzaldehyd-O-ethyloxim
- 3-Ethoxy-4-hydroxybenzaldehyd-O-ethyloxim
- 5 3,4-Dihydroxybenzaldoxim
- 3-Hydroxy-4-methoxybenzaldoxim
- 4-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyd-O-ethyloxim
- 3,4-Dihydroxybenzaldehyd-O-(4-methylbenzyl)-oxim
- 3-Ethoxy-4-hydroxybenzaldoxim
- 10 4-Hydroxy-3-methoxybenzaldoxim
- 3,4-Dihydroxybenzaldehyd-O-ethyloxim

sind jedoch nicht darauf beschränkt.

- 15 Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß die in den erfindungsgemäßen topischen kosmetischen Mitteln enthaltenden Benzaldoxime besonders starke Hemmstoffe der Tyrosinase sind. Insbesondere sind viele der erfindungsgemäßen Benzaldoxime wesentlich wirksamer als Kojisäure. Daher können sie als Wirkstoffe in kosmetischen oder dermatologischen Hautaufhellungsmitteln verwendet werden.

20

- Die erfindungsgemäßen topischen kosmetischen Mittel, insbesondere Hautaufhellungsmittel, enthaltend die Benzaldoxime, werden mit üblichen, an sich bekannten Verfahren hergestellt, dergestalt, daß ein oder mehrere der erfindungsgemäßen Benzaldoxime in kosmetische oder dermatologische Formulierungen eingearbeitet werden, die wie üblich zusammengesetzt sind und neben der hautaufhellenden Wirkung auch zur Behandlung, der Pflege und der Reinigung der Haut oder der Haare und als Schminkprodukte in der dekorativen Kosmetik dienen können.
- 25

- Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung auch topische kosmetische Mittel, insbesondere kosmetische und dermatologische Hautaufhellungsmittel, welche die erfindungsgemäßen Benzaldoxime in einer wirksamen Menge, nebst
- 30

anderen, ansonsten üblichen Zusammensetzungsbestandteilen, umfassen. Sie enthalten 0,01 Gew.-% bis 30 Gew.-%, bevorzugt 0,01 bis 20 Gew.-%, insbesondere aber 0,01 Gew.-% bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, an den erfindungsgemäßen Benzaldoximen und können dabei als „Wasser in Öl“-
5 „Öl in Wasser“-
„Wasser in Öl in Wasser“- oder „Öl in Wasser in Öl“-Emulsionen, als Mikroemulsionen, als Gele, als Lösungen z.B. in Ölen, Alkoholen oder Siliconölen, als Stifte, als Seifen, als Aerosole, Sprays oder auch Schäume vorliegen. Weitere übliche kosmetische Hilfs- und Zusatzstoffe können in Mengen von 5 - 99 Gew.-%, vorzugsweise 10 - 80 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der
10 Formulierung, enthalten sein. Ferner können die Formulierungen Wasser in einer Menge bis zu 99,99 Gew.-%, vorzugsweise 5- 80 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, aufweisen.

Die in den erfindungsgemäßen Hautaufhellungsmitteln enthaltenen Benzaldoxime
15 sind teilweise bekannt. Die bekannten erfindungsgemäßen Benzaldoxime werden zum Beispiel in Chem. Ber. 1883, 16, 1780 bis 1787, Chem. Ber. 1941, 74, 79, 87 und 89, Chem. Ber. 1922, 55, 920 bis 929, in Chem. Ber. 1922, 55, 2357 bis 2372 und in Liebigs Ann. 1936, 526, 277 bis 294 beschrieben. Hinweise auf eine
20 Wirkung als Tyrosinase-Inhibitoren und ihre Verwendung in kosmetischen und/oder dermatologischen Zubereitungen sind nicht gegeben. Die in den Hautaufhellungsmitteln enthaltenen erfindungsgemäßen Benzaldoxime werden, soweit noch nicht bekannt, nach den dem Fachmann bekannten Verfahren durch Umsetzung der entsprechenden Benzaldehyde mit den entsprechenden Hydroxylaminen oder deren
25 Salzen in einem Lösungsmittel, bevorzugt in Wasser, einem aliphatischen Alkohol mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einem Gemisch der Lösungsmittel, mit einer Hilfsbase, bevorzugt Natriumhydroxid oder Natriumacetat, bei 0°C bis 120°C, bevorzugt 20°C bis 100°C umgesetzt, gegebenenfalls mit einer mineralischen Säure neutralisiert und mit den üblichen Verfahren, bevorzugt durch Kristallisation, gereinigt.

Als Benzaldehyde werden bevorzugt 4-Hydroxybenzaldehyd, 3,4,5-Trihydroxybenzaldehyd (Gallusaldehyd), 4-Methoxy-3-hydroxybenzaldehyd (Isovanillin), 3-Ethoxy-4-hydroxybenzaldehyd (Ethylvanillin), 3,4-Dihydroxybenzaldehyd (Protocatechualdehyd) oder 4-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyd (Vanillin) verwendet.

5

Als Hydroxylamine werden bevorzugt Hydroxylamin, O-Ethylhydroxylamin oder O-4-Methylbenzylhydroxylamin oder die Salze der genannten Hydroxylamine verwendet.

10

Die erfindungsgemäßen topischen kosmetischen Mittel, insbesondere Hautaufhellungsmittel, können kosmetische Hilfs- und Zusatzstoffe enthalten, wie sie üblicherweise in solchen Zubereitungen verwendet werden, z.B. Sonnenschutzmittel (z.B. organische oder anorganische Lichtfiltersubstanzen, bevorzugt Mikropigmente), Konservierungsmittel, Bakterizide, Fungizide, Viruzide, Kühlwirkstoffe, Pflanzen-

15

extrakte, entzündungshemmende Wirkstoffe, die Wundheilung beschleunigende Stoffe (z.B. Chitin oder Chitosan und dessen Derivate), filmbildende Substanzen (z.B. Polyvinylpyrrolidone oder Chitosan oder dessen Derivate), gebräuchliche Antioxidantien, Vitamine (z.B. Vitamin C und Derivate, Tocopherole und Derivate, Vitamin A und Derivate), 2-Hydroxycarbonsäuren (z.B. Citronensäure, Apfelsäure,

20

L-, D- oder dl-Milchsäure), Hautaufhellungsmittel (z.B. Kojisäure, Hydrochinon oder Arbutin), Hautfärbungsmittel (z.B. Walnusseextrakte oder Dihydroxyaceton), Parfüme, Substanzen zum Verhindern des Schäumens, Farbstoffe, Pigmente, die eine färbende Wirkung haben, Verdickungsmittel, oberflächenaktive Substanzen, Emulgatoren, weichmachende, anfeuchtende und/oder feuchthaltende Substanzen

25

(z.B. Glycerin oder Harnstoff), Fette, Öle, ungesättigte Fettsäuren oder deren Derivate (z.B. Linolsäure, α -Linolensäure, γ -Linolensäure oder Arachidonsäure und deren jeweiligen natürlichen oder synthetischen Ester), Wachse oder andere übliche Bestandteile einer kosmetischen oder dermatologischen Formulierung wie Alko-

30

hole, Polyole, Polymere, Schaumstabilisatoren, Elektrolyte, organische Lösungsmittel, Silikonderivate oder Chelatbildner (z.B. Ethylendiamintetraessigsäure und Derivate).

Die jeweils einzusetzenden Mengen an kosmetischen oder dermatologischen Hilfs- und Zusatzstoffen und Parfüm können in Abhängigkeit von der Art des jeweiligen Produkts vom Fachmann durch einfaches Ausprobieren leicht ermittelt werden.

5

Bevorzugt können die erfindungsgemäßen Hautaufhellungsmittel, enthaltend die erfindungsgemäßen Benzaldoxime auch andere Wirkstoffe zur Hautaufhellung enthalten. Insbesondere können die erfindungsgemäßen Hautaufhellungsmittel auch Kojisäure, Kojisäurederivate, Ascorbinsäure, Ascorbinsäurederivate, Hydrochinon, Hydrochinonderivate, schwefelhaltigen Moleküle wie z.B. Glutathion oder Cystein
10 oder andere synthetische oder natürliche Wirkstoffe zur Hautaufhellung enthalten, wobei letztere auch in Form eines Extrakts aus Pflanzen, wie z.B. Bearberry-Extrakt und Reis-Extrakt verwendet werden können.

15

Die Menge der vorgenannten beispielhaften anderen Wirkstoffe zur Hautaufhellung (eine oder mehrere Verbindungen), welche nicht mit den in den erfindungsgemäßen Hautaufhellungsmitteln enthaltenen Benzaldoximen identisch sind, kann in den erfindungsgemäßen Hautaufhellungsmitteln 0,01 bis 30 Gew.-%, bevorzugt 0,01 bis 20 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,01 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtge-
20 wicht der Zubereitung, betragen.

25

Die erfindungsgemäßen Hautaufhellungsmittel, enthaltend die erfindungsgemäßen Benzaldoxime können aber auch zusätzlich UVA- und/oder UVB-Filtersubstanzen enthalten, wobei die Gesamtmenge an Filtersubstanzen 0,1 bis 30 Gew.-%, vorzugs-
weise 0,5 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen, be-
tragen kann, wobei man beispielsweise Sonnenschutzmittel für Haut und Haar er-
hält. Als UV-Filtersubstanzen können beispielsweise 3-Benzylidencampherderivate
(z.B. 3-(4-Methylbenzyliden)-dl-campher), Aminobenzoesäurederivate (z.B. 4-
(N,N-Dimethylamino)benzoesäure-2-ethylhexylester oder Methylantranilat), 4-
30 Methoxycinnamate (z.B. 2-Ethylhexyl-p-methoxycinnamat oder Isoamyl-p-
methoxycinnamat), Benzophenone (z.B. 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon), ein-

oder mehrfach sulfonierte UV-Filter [z.B. 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure, Sulisobenzone oder 1,4-Bis(benzimidazolyl)-benzol-4,4',6,6'-tetrasulfonsäure bzw. 3,3'-(1,4-Phenylendimethylen)-bis-(7,7-dimethyl-2-oxo-bicyclo-[2,2,1]heptan-1-methansulfonsäure) und deren Salze], Salicylate (z.B. 2-Ethylhexylsalicylat oder
5 Homomethylsalicylat), Triazine {z.B. 2,4-Bis-[4-(2-ethylhexyloxy)-2-hydroxyphenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin, 4,4'-([6-([1,1-dimethylethyl)-aminocarbonyl]phenylamino)-1,3,5-triazin-2,4-diyl]dimino)bisbenzoesäurebis-(2-ethylhexyl-ester)}, 2-Dyanopropensäurederivate (z.B. 2-Ethylhexyl-2-cyano-3,3-diphenyl-2-propenoat), Dibenzoylderivate (z.B. 4-tert.-Butyl-4'-methoxydibenzoylmethan),
10 polymergebundene UV-Filter (z.B. Polymer von N-[2-(bzw. 4)-(2-Oxo-3-bornylden)methyl]-benzylacrylamid) oder Pigmente (z.B. Titandioxide, Zirkondioxide, Eisenoxide, Siliciumdioxide, Manganoxide, Aluminiumoxide, Ceroxide oder Zinkoxide) verwendet werden.

15 Die Lipidphase in den erfindungsgemäßen topischen kosmetischen Mitteln kann vorteilhaft gewählt werden aus folgenden Substanzgruppen: Mineralöle (vorteilhaft Paraffinöl), Mineralwachse, Kohlenwasserstoffe (vorteilhaft Squalan oder Squalen), synthetische oder halbsynthetische Triglyceridöle (z.B. Triglyceride der Caprin- oder Caprylsäure), natürliche Öle (z.B. Rizinusöl, Olivenöl, Sonnennblumenöl,
20 Sojaöl, Erdnussöl, Rapsöl, Mandelöl, Palmöl, Kokusöl, Palmkernöl, Borretschsamenöl und dergleichen mehr), natürliche Esteröle (z.B. Jojobaöl), synthetische Esteröle (bevorzugt Ester von gesättigten und/oder ungesättigten, linearen und/oder verzweigten Alkancarbonsäuren von 3 bis 30 C-Atomen mit gesättigten und/oder ungesättigten, linearen und/oder verzweigten Alkoholen mit 3 bis 30 C-Atomen und
25 Ester von aromatischen Carbonsäuren mit gesättigten und/oder ungesättigten, linearen und/oder verzweigten Alkoholen mit 3 bis 30 C-Atomen, insbesondere ausgewählt aus der Gruppe Isopropylmyristat, Isopropylstearat, Isopropylpalmitat, Isopropyleat, n-Butylstearat, n-Hexyllaurat, n-Decyllaurat, Isooctylstearat, Isononylstearat, Isononylisononanoat, 2-Ethylhexylpalmitat, 2-Ethylhexyllaureat, 2-Hexyldecylstearat, 2-Octyldecylpalmitat, Oleyleat, Oleylerucat, Erucyleat,
30 Erucylrucat sowie synthetische oder natürliche Gemische solcher Ester), Fette,

Wachse und andere natürliche und synthetische Fettkörper, vorzugsweise Ester von Fettalkoholen mit Alkoholen niedriger C-Zahl (z.B. mit Isopropanol, Propylenglycol oder Glycerin) oder Ester von Fettalkoholen mit Alkansäuren niedriger C-Zahl oder mit Fettsäuren, Alkylbenzoate (z.B. Gemische von n-Dodecyl-, n-Tridecyl-, n-Tetradecyl- und n-Pentadecylbenzoat) sowie cyclische oder lineare Silikonöle (wie z.B. Dimethylpolysiloxane, Diethylpolysiloxane, Diphenylpolysiloxane sowie Mischformen daraus).

Die wässrige Phase der erfindungsgemäßen topischen kosmetischen Mittel enthält gegebenenfalls vorteilhaft Alkohole, Diole oder Polyole niedriger C-Zahl, sowie deren Ether, vorzugsweise Ethanol, Isopropanol, Propylenglycol, Glycerin, Ethylenglycol, Ethylenglycolmonoethyl- oder -monobutylether, Propylenglycolmonomethylether-, -monoethyl- oder -monobutyl-ether, Diethylenglycolmonomethyl- oder monoethylether und analoge Produkte, ferner Alkohole niedriger C-Zahl, z.B. Ethanol, Isopropanol, 1,2-Propandiol, Glycerin, weiterhin α - oder β -Hydroxysäuren, vorzugsweise Milchsäure, Zitronensäure oder Salicylsäure, daneben Emulgatoren, welche vorteilhaft ausgewählt werden können aus der Gruppe der ionischen, nichtionischen, polymeren, phosphathaltigen und zwitterionischen Emulgatoren, sowie insbesondere ein oder mehrere Verdickungsmittel, welches oder welche vorteilhaft ausgewählt werden können aus der Gruppe Siliciumdioxid, Aluminiumsilikate, wie z.B. Bentonite, Polysaccharide bzw. deren Derivate, z.B. Hyaluronsäure, Guarkernmehl, Xanthangummi, Hydroxypropylmethylcellulose oder Allulose-Derivate, besonders vorteilhaft aus der Gruppe der Polyacrylate, bevorzugt ein Polyacrylat aus der Gruppe der sogenannten Carbopole, jeweils einzeln oder in Kombination oder aus der Gruppe der Polyurethane.

Zur Anwendung werden die erfindungsgemäßen topischen kosmetischen Mittel, insbesondere die Hautaufhellungsmittel, enthaltend die erfindungsgemäßen Benzaldoxime für Kosmetika üblichen Weise auf die Haut und/oder die Haare in ausreichender Menge aufgebracht.

Beispiele

Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung verdeutlichen, ohne sie einzuschränken.

5

Beispiel 1: „Öl in Wasser“-Emulsion

Teil	Rohstoffname (Hersteller)	Chemische Bezeichnung	Gehalt in Gew.-%
A	Arlatone 983 S [®] (ICI)	Ether von Polyethylenglycol mit Glycerylmonostearat	1,2
	Brij 76 [®] (ICI)	3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36-Decaoxaocatetracontan-1-ol	1,2
	Cutina MD [®] (Henkel)	Glycerylmonostearat	3,5
	Baysiloneöl M10 [®] (GE Bayer)	Polydimethylsiloxan	0,8
	Eutanol G [®] (Henkel)	Octyldodecanol	3,0
	Paraffinöl 65 cp (Henry Lamotte)	Mineralöl	8,0
B	Wasser, dest.		49,6
		2-Phenoxyethanol und 4-Hydroxybenzoesäuremethylester und 4-Hydroxybenzoesäureethylester und 4-Hydroxybenzoesäure propylester und 4-Hydroxybenzoesäurebutyl-ester	
	Phenopip [®] (Nipa Laboratorien)		0,5
	Trilon BD [®] (BASF)	Dinatrium-EDTA	0,1
	1,2-Propylenglycol		2,0
	Glycerin 99 %		3,0
C	4-Hydroxy-3-methoxybenzaldoxim		0,2
	Wasser, dest.		25,0
	Carbopol 2050 [®] (B.F. Goodrich)	vernetztes Acrylsäure/C ₁₀ -C ₃₀ -Alkylacrylat-Polymer	0,4
	wäßrige Natriumhydroxidlg., 10 %		1,2
D	Parfümöl		0,3

- Teil A wurde gemischt und auf 80°C erhitzt. Teil B wurde gemischt und auf 90°C erhitzt und unter Rühren zu Teil A gegeben. Für Teil C wurde Carbopol in Wasser sorgfältig dispergiert und mit Natronlauge neutralisiert (pH 6,9). Teil C wurde dann bei 60°C zur Mischung aus den Teilen A und B gegeben. Teil D wurde zu der Mischung aus den Teilen A, B, und C bei Raumtemperatur hinzugefügt.

Beispiel 2: „Wasser in Öl“-Emulsion mit UVA/B-Breitbandschutz

Teil	Rohstoffname (Hersteller)	Chemische Bezeichnung	Gehalt in Gew.-%
A	Dehymuls PGPH® (Henkel)	Polyglycerol-2 Dipolyhydroxystearat	3,0
	Monomuls 90-O 18® (Henkel)	Glyceryloleat	1,0
	Permulin 2550® (Koster Keunen Holland)	Bienenwachs	1,0
	Myritol 318® (Henkel)	Capryl-/Capronsäuretriglyceride	6,0
	Witconol TN® (Witco)	C ₁₂ -C ₁₅ -Alkylbenzoat	6,0
	Cetiol SN® (Henkel)	Cetyl- und Stearylisononanoat	5,0
	Copherol 1250® (Henkel)	Tocopherolacetat	1,0
	Solbrol P® (Bayer)	4-Hydroxybenzoesäurepropylester	0,1
	Neo Heliopan® AV (Haarmann & Reimer)	2-Ethylhexyl-p-methoxycinnamat	4,0
	Neo Heliopan® E 1000 (Haarmann & Reimer)	Isoamyl-p-methoxycinnamat	4,0
	Neo Heliopan® MBC (Haarmann & Reimer)	3-(4-Methylbenzyliden)-dl-campher	2,0
	Neo Heliopan® OS (Haarmann & Reimer)	2-Ethylhexylsalicylat	3,0
	Octyltriazon		1,0
	Zinkoxid neutral (Haarmann & Reimer)		7,0
B	Wasser, dest.		39,8
	Trilon BD® (BASF)	Dinatrium-EDTA	0,1
	Phenoxyethanol		0,7

Teil	Rohstoffname (Hersteller)	Chemische Bezeichnung	Gehalt in Gew.-%
	Solbrol M (Bayer)	4-Hydroxybenzoesäuremethylester	0,2
	Glycerin 99 %		4,0
	Neo Heliopan® Hydro (Haarmann & Reimer), 15 % als Natriumsalz	2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure	10,0
	Benzophenon-4		0,5
	4-Hydroxy-3-methoxy- benzaldoxim		0,2
C	Parfümöl		0,3
	Bisabol		0,1

- Für Teil A wurden alle Substanzen bis auf das Zinkoxid auf 85°C erhitzt und das Zinkoxid in der Mischung sorgfältig dispergiert. Die Komponenten des Teils B wurde gemischt, auf 85°C erhitzt und unter Rühren zu Teil A gegeben. Zu der
- 5 Mischung aus den Teilen A und B wurde Teil C zugegeben und anschließend die Mischung mit einem Dispergierwerkzeug homogenisiert.

Beispiel 3: „Öl in Wasser“-Emulsion mit UVA/B-Breitbandschutz

Teil	Rohstoffname (Hersteller)	Chemische Bezeichnung	Gehalt in Gew.-%
A	Arlacel 165® (ICI)	Glycerylstearat und Polyethylenglycol 100-Stearat	3,0
	Emulgin B2® (Henkel)	Cetareth-20	1,0
	Lanette O® (Henkel)	Cetyl- und Stearylalkohol	1,15
	Myritol 318® (Henkel)	Capryl-/Capronsäuretriglyceride	5,0
	Cetiol SN® (Henkel)	Cetyl- und Stearylisononanoat	4,0
	Abil 100® (Goldschmidt)	Polydimethylsiloxan	1,0
	Bentone Gel MIO® (Rheox)	Mineralöl und Quaternium-18-hectorit und Propylencarbonat	3,0
	Cutina CBS® (Henkel)	Glycerylstearat und Cetylalkohol und Stearylalkohol und Cetylpalmitat und Kokosglyceride	2,0
	Neo Heliopan® 303 (Haarmann & Reimer)	2-Ethylhexyl-2-cyano-3,3-diphenyl-2- propenoat	7,0
	Neo Heliopan® BB (Haarmann & Reimer)	2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon	1,0
	Neo Heliopan® MA (Haarmann & Reimer)	Menthylanthranilat	3,0
	N,N-Dimethyl-4- aminobenzoessäure-2- ethylhexylester		3,0
	Titandioxid mikrofein		5,0
B	Wasser, dest.		55,65
	Trilon BD® (BASF)	Dinatrium-EDTA	0,1
	Veegum ultra® (Vanderbilt)	Magnesiumaluminiumsulfat	1,0
	Natrosol 250 HHR (Aqualon)	Hydroxymethylcellulose	0,3
	Glycerin		3,0
	Phenopip® (Nipa Laboratorien)	2-Phenoxyethanol und 4-Hydroxy- benzoessäuremethylester und 4-Hydroxy- benzoessäureethylester und 4-Hydroxy-	0,3

Teil	Rohstoffname (Hersteller)	Chemische Bezeichnung	Gehalt in Gew.-%
C		benzoesäurepropylester und 4-Hydroxybenzoesäurebutyl-ester	
	4-Hydroxy-3-methoxybenzaloxim		0,2
	Parfümöl		0,3

Für Teil A wurden alle Substanzen bis auf das Titandioxid gemischt und auf 85°C erhitzt; in die Mischung wurde das Titandioxid sorgfältig eindispersiert. Für Teil B wurden bis auf Veegum und Natrosol alle Substanzen gemischt, auf 90°C erhitzt, 5 Natrosol und Veegum eindispersiert und die Mischung unter Rühren zu Teil A gegeben. Zu der Mischung aus den Teilen A und B wurde Teil C zugegeben und anschließend die Mischung mit einem Dispergierwerkzeug homogenisiert.

Beispiel 4: „Öl in Wasser“-Emulsion mit UVA/B-Breitbandschutz

10

Teil	Rohstoffname (Hersteller)	Chemische Bezeichnung	Gehalt in Gew.-%
A	Crodaphos MCA® (Croda)	Cetylphosphat	1,50
	Cutina MD® (Henkel)	Glycerylstearat	2,0
	Lanette 16® (Henkel)	Cetylalkohol	1,2
	Myritol 318® (Henkel)	Capryl-/Capronsäuretriglyceride	5,0
	Cetiol SN® (Henkel)	Cetyl- und Stearylisononanoat	5,0
	Copherol 1250® (Henkel)	Tocopherolacetat	0,5
	Solbrol P® (Bayer)	4-Hydroxybenzoesäurepropylester	0,1
	Abil 100® (Goldschmidt)	Polydimethylsiloxan	0,3
	Trilon BD® (BASF)	Dinatrium-EDTA	0,1
	Neo Heliopan® HMS	3,3,5-Trimethylcyclohexylsalicylat	5,0
	(Haarmann & Reimer)		
	Butylmethoxydibenzoylmethan		2,0
B	Wasser, dest.		47,6

Teil	Rohstoffname (Hersteller)	Chemische Bezeichnung	Gehalt in Gew.-%
	1,3-Butylenglycol		3,0
	Sobrol M® (Bayer)	4-Hydroxybenzoesäuremethylester	0,2
	Phenoxyethanol		0,7
	Carbopol ETD 2050® (B.F. Goodrich)	Copolymer Acrylsäure/C ₁₀ -C ₃₀ -Alkylacrylat	0,2
	Keltrol T® (Calgon)	Xanthan-Gummi	0,2
	Neo Heliopan® AP (Haarmann & Reimer)	2,2-(1,4-Phenylen)-bis-(1H-benzimidazol-4,6-disulfonsäure) und Dinatriumsalz	22
	4-Hydroxy-3-methoxy-benzaldoxim		0,2
C	wäßr. Natriumhydroxidlg., 10 %		2,8
D	Parfümöl		0,3
	Bisabolol		0,1

Teil A wurde auf 85°C erhitzt. Carbopol und Keltrol wurden in die restlichen Bestandteile kalt eindispersiert, die Mischung auf 85°C erwärmt und zu Teil A gegeben. Teil C wurde sofort bei 80°C zu der Mischung aus den Teilen A und B gegeben und 5 min mit einem Dispergierwerkzeug homogenisiert. Teil D wurde schließlich bei Raumtemperatur zugegeben und die Mischung mit einem Dispergierwerkzeug homogenisiert.

Synthesevorschrift für die Benzaldoxime

Der Benzaldehyd (87 mmol) wurde in 45 ml Wasser bei 40°C gelöst. Es wurde eine Lösung des entsprechenden Hydroxylaminhydrochlorids (90 mmol) und von Natriumacetat (87 mmol) in 25 ml Wasser zugegeben und die Reaktionsmischung bei ca. 80 °C 2 h unter Stickstoff gerührt. Die Mischung wurde nach dem Abkühlen mit 200 ml tert-Butylmethylether extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Fil-

trat im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde gegebenenfalls umkristallisiert.

Tabelle 1

5

Test- verbin- dung	Name	CAS-Nr.	Smp. / °C	MS
1	4-Hydroxybenzaldoxim	699-06-9	86,3	EI: m/z = 137 (100 %), 120 (14 %), 9, 119 (16 %), 94 (71 %), 93 (21 %), 65 (39 %), 64 (12 %), 63 (15 %), 53 (10 %), 39 (21 %)
2	3,4,5-Trihydroxybenzaldoxim	53148-14-4	177 (Zers.)	APCI(+): m/z = 170,0 (100 %), 154,3 (11 %)
3	3-Hydroxy-4-methoxybenzaldehyd-O-ethyloxim	—	61,4	EI: m/z = 195 (199 %), 140 (20 %), 124 (36 %), 123 (27 %), 106 (21 %), 79 (22 %), 65 (22 %), 52 (25 %), 51 (22 %), 29 (27 %)
4	3-Ethoxy-4-hydroxybenzaldehyd-O-ethyloxim	—	43	EI: m/z = 209 (100 %), 153 (39 %), 152 (25 %), 136 (26 %), 126 (28 %), 110 (36 %), 52 (23 %), 51 (20 %), 29 (40 %), 27 (26 %)
5	3,4-Dihydroxybenzaldoxim	3343-59-7	143 (Zers.)	ESI(-): m/z = 305,0 (100 %), 152,2 (80 %)
6	3-Hydroxy-4-methoxybenzaldoxim	51673-94-0	142,4	EI: m/z = 167 (100 %), 152 (31 %), 134 (14 %), 125 (14 %), 124 (52 %), 109 (15 %), 106 (16 %), 79 (20 %), 52 (19 %), 51 (21 %)
7	4-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyd-O-ethyloxim	—	31,7	EI: m/z = 195 (100 %), 167 (21 %), 150 (19 %), 134 (16 %), 125 (20 %), 124

Test- verbin- dung	Name	CAS-Nr.	Smp. / °C	MS
				(25 %), 123 (28 %), 106 (16 %), 52 (18 %), 29 (17 %)
8	3,4-Dihydroxybenzal-dehyd- O-(4-methylbenzyl)-oxim	–	85-86	APCI(-): m/z = 256,3 (100 %)
9	3-Ethoxy-4-hydroxy- benzaloxim	52005-82- 0	189 (Zers.)	El: m/z = 181 (90 %), 153 (28 %), 152 (17 %), 136 (26 %), 135 (38 %), 126 (21 %), 110 (100 %), 52 (19 %), 51 (18 %), 29 (16 %)
10	4-Hydroxy-3-methoxy- benzaloxim	2874-33-1	118,2	El: m/z = 167 (100 %), 152 (13 %), 134 (22 %), 125 (21 %), 124 (61 %), 109 (18 %), 106 (19 %), 79 (15 %), 52 (15 %), 51 (16 %)
11	3,4-Dihydroxy-benzal-dehyd- O-ethyloxim	–	flüssig bei 23 °C	El: m/z = 181 (100 %), 153 (20 %), 152 (19 %), 136 (28 %), 126 (26 %), 110 (47 %), 109 (30 %), 81 (18)%, 53 (14 %), 29 (16 %)

Experiment

Die Aktivität zur Hemmung der Tyrosinase der Testverbindungen 1 bis 11 wurde
5 mit der der Kojisäure wie folgt verglichen:

Das aus Pilzen extrahierte Enzym Tyrosinase wurde von der Firma Sigma-Aldrich
bezogen. Die Tyrosinase (2000 Einheiten/mg) wurde in Phosphatpuffer (pH 6,8,
0,067 mol/l) zu einer Konzentration von 120 Einheiten/ml gelöst und jeweils
10 100 µl dieser Tyrosinase-Lösung wurden in eine Kavität einer Mikrotiterplatte aus
Polystyrol gegeben. 25 µl Phosphatpuffer (pH 6,8, 0,067 mol/l) und 75 µl von
schrittweise verdünnter Testverbindung 1 bis 11 oder Kojisäure wurden hinzugege-

ben. Die sich ergebende Mischungen wurden 10 min bei 37°C inkubiert. Zur Verdünnung der Testverbindungen wurde Phosphatpuffer (pH 6,8, 0,067 mol/l) verwendet. Als Kontrolle wurde Phosphatpuffer (pH 6,8, 0,067 mol/l) verwendet.

- 5 100 µl einer 0,03 %igen Lösung des Substrats L-DOPA in Phosphatpuffer (pH 6,8, 0,067 mol/l) wurden hinzugegeben und die Absorption (A) bei 475 nm mit Hilfe eines Photometers nach 3 min Inkubation bei 37°C gemessen. Die Restaktivitäten der Tyrosinase in Anwesenheit der Beispiele 1 bis 11 oder der Kojisäure wurden gemäß der folgenden Gleichung berechnet:

10

$$\text{Restaktivität der Tyrosinase (\%)} = (A_{\text{Testverbindung}} / A_{\text{Kontrolle}}) \times 100$$

Aus den Restaktivitäten (%) der Tyrosinase in einer Reihe von Verdünnungen von Testverbindungen wurden für jede Testverbindung die HK₅₀ berechnet. Dies ist die

15 Konzentration einer Testverbindung, bei der die Tyrosinase zu 50 % gehemmt wird.

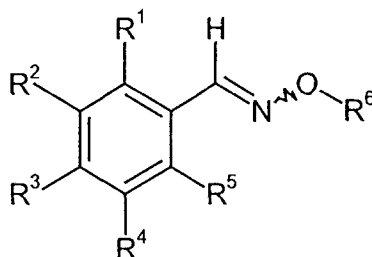
Tabelle 2

	HK ₅₀ (µM)
Kojisäure	22
Testverbindung 1	25
Testverbindung 2	20
Testverbindung 3	18
Testverbindung 4	14
Testverbindung 5	18
Testverbindung 6	4.6
Testverbindung 7	4.2
Testverbindung 8	3
Testverbindung 9	3.5
Testverbindung 10	2.3
Testverbindung 11	0.3

Patentansprüche

1. Topische kosmetische Mittel, enthaltend Benzaldoxime der allgemeinen Formel

5



deren geometrischen Isomere oder Gemische dieser Isomere

10

wobei

R¹, R⁵ unabhängig voneinander Wasserstoffatome oder Alkylgruppen mit 1 bis 4 C-Atomen darstellen,

15

R², R³ und R⁴ unabhängig voneinander Wasserstoffatome, Hydroxygruppen, Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Gruppen -O-R⁷ darstellen, wobei R⁷ eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Arylalkylgruppe mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen darstellen kann,

20

mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste R² bis R⁴ eine Hydroxygruppe oder eine Gruppe -O-R⁷ darstellt, wobei R⁷ die oben angeführte Bedeutung hat,

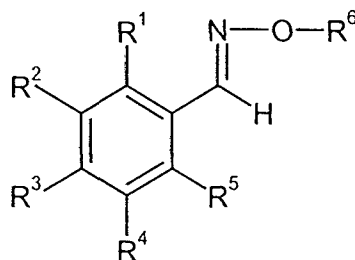
25

und

5 R^6 ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Alkenylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen oder eine gegebenenfalls substituierte Aryl- oder Arylalkylgruppe mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen oder eine gegebenenfalls substituierte Heteroaryl- oder Heteroarylalkylgruppe mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, die mehr als ein Heteroatom aus der Gruppe Schwefel, Stickstoff oder Sauerstoff enthält,

darstellt.

10 2. Topische kosmetische Mittel, enthaltend Benzaldoxime der allgemeinen Formel



15 deren geometrischen Isomere oder Gemische dieser Isomere, wobei

R^1 und R^5 Wasserstoff bedeuten,

und

20

R^2 , R^3 , und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoffatome, Hydroxygruppen, Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Gruppen $-O-R^7$ darstellen, wobei R^7 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Arylalkylgruppe mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen darstellen kann,

25

mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste R^2 bis R^4 eine Hydroxygruppe oder eine Gruppe $-O-R^7$ darstellt, wobei R^7 die oben angeführte Bedeutung hat,

5 und R^6 ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Alkenylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen oder eine gegebenenfalls substituierte Arylalkylgruppe mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen darstellt.

3. Topische kosmetische Mittel, enthaltend

10

4-Hydroxybenzaldoxim

3,4,5-Trihydroxybenzaldoxim

3-Hydroxy-4-methoxybenzaldehyd-O-ethyloxim

3-Ethoxy-4-hydroxybenzaldehyd-O-ethyloxim

15

3,4-Dihydroxybenzaldoxim

3-Hydroxy-4-methoxybenzaldoxim

4-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyd-O-ethyloxim

3,4-Dihydroxybenzaldehyd-O-(4-methylbenzyl)oxim

3-Ethoxy-4-hydroxybenzaldoxim

20

4-Hydroxy-3-methoxybenzaldoxim

3,4-Dihydroxybenzaldehyd-O-ethyloxim.

4. Topische kosmetische Mittel nach den Ansprüchen 1 bis 3, enthaltend 0,01 Gew.-% bis 30 Gew.-%, bevorzugt 0,01 bis 20 Gew.-%, insbesondere aber
25 0,01 Gew.-% bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, der Benzaldoxime der allgemeinen Formel I.

5. Verwendung der topischen kosmetischen Mittel nach Ansprüchen 1 bis 4 als
Hautaufhellungsmittel.

30

6. Verwendung der Benzaldoxime nach Anspruch 1 bis 3 in kosmetischen Zubereitungen
- 5 7. Verwendung der Benzaldoxime nach Anspruch 1 bis 3 in dermatologischen Zubereitungen
8. Verwendung der Benzaldoxime nach Anspruch 1 bis 3 in Sonnenschutzmitteln.
- 10 9. Verwendung der Benzaldoxime nach Anspruch 1 bis 3 in Haarpflegeprodukten.
10. Verwendung der Benzaldoxime nach Anspruch 1 bis 3 in Anti-Hautalterungsprodukten.

Topische kosmetische Mittel, enthaltend Benzaldoxime

Z u s a m m e n f a s s u n g

Benzaldoxime mit mindestens einer aromatischen Hydroxy- oder Alkoxygruppe sind wirksame Bestandteile in topischen kosmetischen Mittel, insbesondere Hautaufhellungsmittel.

83
81

TRADUCCION: Se traduce la carátula, y las reivindicaciones anexas a una copia de la solicitud de patente Alemana No. 100 03 234.6 escrita en Alemán: para el invento denominado: **AGENTES TÓPICOS, COSMÉTICOS, QUE CONTIENEN BENZAL-DOXIMAS.**

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

(emblema)

CERTIFICACION

La Compañía **HAARMANN & REIMER GmbH.** domiciliada en Holzminden/Alemania ha presentado una solicitud de patente titulada:

AGENTES TÓPICOS, COSMÉTICOS, QUE CONTIENEN BENZAL-DOXIMAS

El día 26 de Enero de 2000 en la Oficina de patentes de Alemania.

El documento que se acompaña es una copia fiel y exacta del original de esta solicitud de patente, es continuación en parte de la 199 31 707.0 del 8 de julio de 1999.

En la oficina de patentes de Alemania se asignaron provisionalmente a la solicitud los números A61K, C 07C Y C12N de la clasificación internacional de patentes.

Munich, el día 10 de Mayo de 2000.

EL PRESIDENTE DEL REGISTRO ALEMAN DE PATENTES

Por orden

((firma ilegible))

Weihmayt

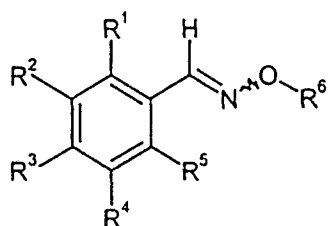
((Al lado izquierdo estampilla acuñada del Registro Alemán de Patentes y cinta en los colores de la bandera nacional de Alemania))

No. de expediente : 100 03 234.6

A 9161

REIVINDICACIONES

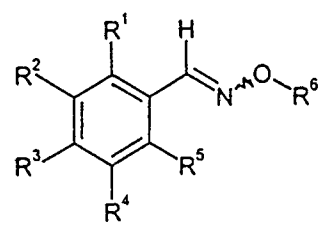
1.- Agentes tópicos, cosméticos, que contienen benzaldoximas de la fórmula general



- 5 sus isómeros geométricos o mezclas de estos isómeros,
donde
R¹, R⁵, independientemente entre sí, significan átomos de hidrógeno o grupos alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono,
R², R³, R⁴, independientemente entre sí, pueden significan átomos de hidrógeno,
10 grupos hidroxí, grupos alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono o grupos -O-R⁷, donde R⁷ puede significar un grupo alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono o un grupo arilalquilo con 7 hasta 10 átomos de carbono,
con la condición de que al menos uno de los restos R² hasta R⁴ signifique un grupo hidroxí o un grupo -OR⁷, donde R⁷ tiene el significado anteriormente indicado,
15 y
R⁶ significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o alquenilo con 1 hasta 12 átomos de carbono o un grupo arilo o arilalquilo, en caso dado substituido, con 7 hasta 10 átomos de carbono o un grupo heteroarilo o heteroarilalquilo, substituido en caso dado, con 2 hasta 10 átomos de carbono, que contiene uno o
20 varios heteroátomos del grupo formado por azufre, nitrógeno u oxígeno.

2.- Agentes tópicos, cosméticos, que contienen benzaldoximas de la fórmula

general



sus isómeros geométricos o mezclas de estos isómeros, donde

R¹ y R⁵ significan hidrógeno,

5 y

R², R³ y R⁴, independientemente entre sí, pueden significan átomos de hidrógeno,

grupos hidroxí, grupos alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono o grupos -O-R⁷,

donde R⁷ puede representar un grupo alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono o

un grupo arilalquilo con 7 hasta 10 átomos de carbono,

10 con la condición de que al menos uno de los restos R² hasta R⁴ signifique un grupo

hidroxí o un grupo -O-R⁷, donde R⁷ tiene el significado anteriormente indicado, y

R⁶ significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o alquenilo con 1 hasta 12

átomos de carbono o un grupo arilalquilo con 7 hasta 10 átomos de carbono, en

caso dado substituido.

15 3.- Agentes tópicos, cosméticos, que contienen

4-Hidroxibenzaldoxima

3,4,5-Trihidroxibenzaldoxima

3-Hidroxí-4-metoxibenzaldoxima-O-etiloxima

3-Etoxi-4-hidroxibenzaldehído-O-etiloxima

20 3,4-Dihidroxibenzaldoxima

3-Hidroxí-4-metoxibenzaldoxima

4-Hidroxi-3-metoxibenzaldehido-O-etiloxima

3,4-Dihidroxibenzaldehido-O-(4-metilbencil)-oxima

3-Etoxi-4-hidroxibenzaldoxima

4-Hidroxi-3-metoxibenzaldoxima

5 3,4-Dihidroxibenzaldehido-O-etiloxima.

4.- Agentes tópicos, cosméticos, según las reivindicaciones 1 a 3, que contienen desde 0,01 % en peso hasta 30 % en peso, preferentemente desde 0,01 hasta 20 % en peso, especialmente sin embargo desde 0,01 % en peso hasta 5 % en peso, referido al peso total de la formulación, de las benzaldoximas de la fórmula general I.

5.- Empleo de los agentes tópicos, cosméticos, según las reivindicaciones 1 a 4, como agentes para el aclarado de la piel.

6.- Empleo de las benzaldoximas según las reivindicaciones 1 a 3, en preparaciones cosméticas.

15 7.- Empleo de las benzaldoximas según las reivindicaciones 1 a 3 en preparaciones dermatológicas.

8.- Empleo de las benzaldoximas según las reivindicaciones 1 a 3, en agentes para la protección contra el sol.

20 9.- Empleo de las benzaldoximas según las reivindicaciones 1 a 3 en producto para el cuidado del cabello.

10.- Empleo de las benzaldoximas según las reivindicaciones 1 a 3, en productos contra el envejecimiento de la piel.

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



85

Item	Expediente No	000 51045	No de Folio
		No de unidades	✓
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

orig final



ARTE FINAL



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

2000-07-07

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00051045 00000000

Folios: 88

Fecha (AMD): 2000-07-07 16:47:19

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DEMANDA DE MARCA : 36,404
: JUNIO 12 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO MARCA	BANCO	CUOTAS	CUOTA	VAL. MARCA	VAL. MARCA
CAJAS DE MARCA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	350.000.000	740755	17.120.500.00

***** CONCEPTOS *****

CONCEPTO	TOTAL CONCEPTOS
CONCEPTO DE MARCA	17.120.500.00
CONCEPTO DE MARCA	17.120.500.00
CONCEPTO DE MARCA	17.120.500.00

CONCEPTOS DE MARCA

CONCEPTOS DE MARCA

CONCEPTOS DE MARCA

RESPONSE



RECIBO DE MARCA

REQUISITOS MINIMOS PARA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00051045 00000000 Folios: 88
Fecha (AMD): 2000-07-07 16:47:19
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION [☒]

- Nombre e identificación del Solicitante
- Nombre e identificación del Inventor
- Título o nombre de la Invención
- Descripción
- Reivindicaciones
- Resumen
- Comprobante de Pago

MODELO DE UTILIDAD []

[]
[]
[]
[]
[]
[]
[]

COMPLETA [☒]

INCOMPLETA []

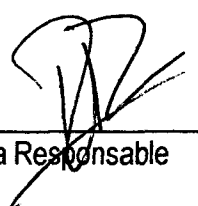
DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario
- Nombre e identificación del inventor o diseñador
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse
- Representación gráfica
- Comprobante de pago

[]
[]
[]
[]
[]

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha: _____

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-51045

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

SI [] NO [X] NO APLICABLE [] Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI [] NO [X] NO APLICABLE [] Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI [x] NO [] NO APLICABLE [] Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)

SI [x] NO [] EXTEMPORANEAMENTE [] Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI [X] NO [] NO APLICABLE [] Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI [X] NO [] NO APLICABLE [] Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI [] NO [X] CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

OBSERVACIONES

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [] NO [X] Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [] NO [X] Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 10 de Julio del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.

202022

1º EXAMEN DE FORMA

89

Radicación n°00-51045

CONCEPTO TÉCNICO N° 1486

IPC: A61K31/15

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- 430
2000-09-06
- | | |
|--|--|
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e). |
| SI ☐ NO ☐ | Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b). |
| SI ☐ NO ☐ | Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c). |
| SI ☐ NO ☐ | Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94). |
| SI ☐ NO ☐ | Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980). |
| SI ☐ NO ☐ | Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d). |
| SI ☐ NO ☐ | Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☐ | Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☐ | Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☐ NO ☐ | Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☐ NO ☐ | CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS |

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C., Septiembre 06 de 2000.

202012

1º EXAMEN DE FORMA

372
2000-09-06

CONCEPTO TÉCNICO N° 1486

Radicación n° 00-51045

IPC: A61K 31/15

15

- -Las reivindicaciones 1 a 3 se encabezan como "Agentes tópicos cosméticos, que contienen benzaldoximas...", no son claras, porque en primer lugar no hay definido ningún cosmético tópico como tal, realmente lo que se esta tratando de reivindicar son los compuestos, y para reclamar dichos compuestos dichas reivindicaciones no están fundadas en la descripción, porque no esta descrito la forma de llevar a cabo la invención, o sea no esta descrito el proceso de obtención o de síntesis de los compuestos reclamados, no basta con enunciarlos para luego reivindicarlos, es más los que se reclaman explícitamente (reivindicación 3) debió estar el proceso específico para cada uno de ellos.
- -Se debe adjuntar los artes finales de la estructura química principal.

202012

Santa Fe de Bogotá D.C., 06 de septiembre de 2000.

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-51045

AUTO 2375

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 12 SEP 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 14 SET. 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

202022