



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2007 035 139 A1** 2009.01.29

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2007 035 139.0**

(22) Anmeldetag: **25.07.2007**

(43) Offenlegungstag: **29.01.2009**

(51) Int Cl.⁸: **C07C 49/255** (2006.01)

A61K 8/35 (2006.01)

A61Q 15/00 (2006.01)

A61Q 13/00 (2006.01)

C07C 45/62 (2006.01)

A61K 31/121 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

(71) Anmelder:
Symrise GmbH & Co. KG, 37603 Holzwinden, DE

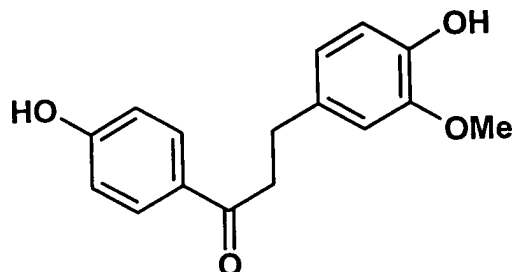
(74) Vertreter:
Eisenführ, Speiser & Partner, 28195 Bremen

(72) Erfinder:
**Schmaus, Gerhard, Dr., 37671 Höxter, DE; Koch,
Oskar, Dr., 37079 Göttingen, DE**

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

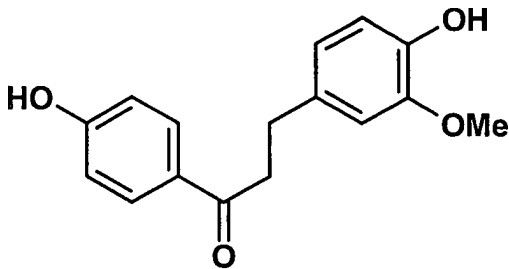
(54) Bezeichnung: **3-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-1-propanon und dessen Verwendung als antimikrobieller Wirkstoff**

(57) Zusammenfassung: Beschrieben wird antimikrobiell wirksames 3-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-1-propanon der nachfolgenden Formel 1, ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindung sowie deren Verwendung als antimikrobieller Wirkstoff.



Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die antimikrobiell wirksame Verbindung 3-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-1-propanon der nachfolgenden Formel 1, Verfahren zur Herstellung dieser Verbindung sowie dessen Verwendung als antimikrobielles Mittel zur Behandlung von Körpergeruch.



1

[0002] Die Verbindung eignet sich in hervorragender Weise als antimikrobieller Wirkstoff zur kosmetischen, allgemein zur dermatologischen Behandlung von Körpergeruch verursachenden Mikroorganismen.

[0003] Die menschliche Haut wird von einer Vielzahl verschiedener Bakterien besiedelt. Die meisten dieser Bakterien sind nicht pathogen und für den physiologischen Zustand der Haut und für deren Geruch irrelevant. Andere hingegen können den gesunden Zustand der Haut maßgeblich beeinflussen. Einige, die menschliche Hautflora stark beeinflussende Mikroorganismen sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1:

Mikroorganismen:	
Staphylococcus epidermidis	Achselgeruch; allg. Körpergeruch
Corynebacterium xerosis	Achselgeruch
Brevibacterium epidermidis	Achselgeruch; Fußgeruch
Escherichia coli	Wundinfektionen
Pseudomonas aeruginosa	Wundinfektionen
Malassezia furfur (syn. Pityrosporum ovale)	Schuppenbildung
Candida albicans	Allg. Candidosen
Trichophyton mentagrophytes	Haut- und Nagelmykosen
Trichophyton rubrum	Haut- und Nagelmykosen
Epidermophyton floccosum	Haut- und Nagelmykosen

[0004] Durch den bakteriellen Abbau im Schweiß enthaltener, körpereigener Stoffe wie z. B. ungesättigter Fettsäuren entstehen aus mehr oder minder schwach riechenden Vorstufen unangenehm riechende Zersetzungsprodukte, die das körperliche Wohlbefinden stark beeinflussen können. Zur Verhinderung der Entstehung der für Körpergeruch verantwortlichen Substanzen verwendet man in der Kosmetik Produkte, die entweder die Bildung von Körperschweiß unterbinden (sogenannte Antiperspirantien) oder Substanzen, die das Wachstum der für die Geruchsbildung verantwortlichen Bakterien der menschlichen Haut hemmen (Deodorantien). Bakterienarten wie Staphylococcus epidermidis, Corynebacterium xerosis und Brevibacterium epidermidis sind maßgeblich für die Bildung von Achsel- und Fußgeruch, bzw. Körpergeruch im allgemeinen verantwortlich. In der kosmetischen Industrie besteht daher ein beständiger Bedarf an neuen Mitteln zur Behandlung dieser und anderer Körpergeruch (einschließlich Achsel- und Fußgeruch) verursachenden Mikroorganismen.

[0005] Unter "Behandlung" wird dabei im Rahmen des vorliegenden Textes jede Form der Einflussnahme auf

die betreffenden Mikroorganismen verstanden, bei der die Vermehrung dieser Mikroorganismen gehemmt und/oder die Mikroorganismen getötet werden.

[0006] Bei der Suche nach entsprechenden antimikrobiell wirksamen Mitteln ist dabei zu beachten, dass die in kosmetischen und/oder pharmazeutischen Produkten verwendeten Substanzen im weiteren

- toxikologisch unbedenklich,
- gut hautverträglich,
- stabil (insbesondere in üblichen kosmetischen und/oder pharmazeutischen Formulierungen),
- vorzugsweise schwach riechend oder (weitgehend) geruchlos,
- vorzugsweise farblos und nicht verfärbend, und
- preiswert herstellbar (d. h. unter Einsatz von Standardverfahren und/oder ausgehend von Standardprekursoren)

sein müssen.

[0007] Die Suche nach geeigneten (Wirk-)substanzen, die eine oder mehrere der genannten Eigenschaften in ausreichendem Maße besitzen, ist dem Fachmann dadurch erschwert, dass keine klare Abhängigkeit zwischen der chemischen Struktur einer Substanz einerseits und ihrer biologischen Aktivität gegenüber bestimmten Mikroorganismen (Keimen) sowie ihrer Stabilität andererseits besteht. Des Weiteren gibt es keinen vorhersehbaren Zusammenhang zwischen der antimikrobiellen Wirkung, der toxikologischen Unbedenklichkeit, der Hautverträglichkeit und/oder der Stabilität.

[0008] Es war daher die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, einen antimikrobiellen Wirkstoff anzugeben, der insbesondere gegen Mikroorganismen wie *Corynebacterium xerosis*, *Staphylococcus epidermidis* und *Brevibacterium epidermidis*, die Körpergeruch und Fußgeruch verursachen, wirksam ist und dabei vorzugsweise auch eine oder mehrere der vorab genannten Nebenbedingungen erfüllt.

[0009] Überraschenderweise hat sich nun gezeigt, dass die neue erfindungsgemäße Verbindung der Formel 1, nämlich 3-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-1-propanon, hervorragende antimikrobielle Eigenschaften besitzen und insbesondere gegen die genannten Mikroorganismen aktiv ist. Weitere Untersuchungen zu den chemischen Eigenschaften zeigten, dass sich die Verbindung durch hohe Stabilität, insbesondere durch hohe Temperaturstabilität sowie durch hohe Stabilität in einem breiten pH-Wert Bereich auszeichnet, wodurch sie in hervorragender Weise in unterschiedlichsten Kosmetikprodukten (kosmetischen Formulierungen), Medizinprodukten und pharmazeutischen Produkten einsetzbar ist. Daneben ist die erfindungsgemäße Verbindung der Formel 1 in reiner Form ein weißer Feststoff, die sich farblos in (kosmetischen und/oder pharmazeutischen) Trägerstoffen löst, ferner wurden nach Einarbeitung der erfindungsgemäßen Verbindung der Formel 1 in Kosmetikprodukten, in Medizinprodukten und in pharmazeutischen Präparaten keine Verfärbungen festgestellt.

[0010] Verfahren zur Herstellung Verbindung der Formel 1 sowie deren Verwendung als antimikrobieller Wirkstoff in Kosmetikprodukten, in Medizinprodukten und in pharmazeutischen Präparaten wird hier ebenfalls erstmals beschrieben.

[0011] Die Verbindung der Formel 1 besitzt eine starke antimikrobielle Wirkung gegenüber geruchsbildenden Mikroorganismen der menschlichen Haut und kann somit hervorragend als Alternative oder als Ergänzung zu bekannten antimikrobiellen Wirkstoffen (wie z. B. Farnesol) in Kosmetikprodukten, in Medizinprodukten, in pharmazeutischen Produkten und dergleichen als Deodorans Einsatz finden.

[0012] Die Einsatzkonzentration der erfindungsgemäßen Verbindung der Formel 1 in einem kosmetischen Endprodukt liegt dabei vorzugsweise im Bereich zwischen 0,001 bis 10 Gew.-%, bevorzugt im Bereich zwischen 0,005 und 5 Gew.-% und besonders bevorzugt im Bereich zwischen 0,01 und 1,0 Gew.-%, jeweils bezogen auf die Gesamtmasse des kosmetischen Produktes, des Medizinproduktes oder des pharmazeutischen Mittels.

[0013] In einem bevorzugten Verfahren zur kosmetischen und/oder therapeutischen Behandlung von Körpergeruch verursachenden Mikroorganismen wird eine antimikrobiell wirksame Menge der erfindungsgemäßen Verbindung der Formel 1 topisch auf den menschlichen oder tierischen Körper appliziert, so dass das Wachstum des oder der ggf. anwesenden Mikroorganismen gehemmt und/oder diese abgetötet werden.

[0014] Die erfindungsgemäße Substanz der Formel 1 kann auch als Bestandteil von Duftstoffkompositionen

(Riechstoffkompositionen) eingesetzt werden und beispielsweise einem parfümierten Fertigprodukt eine antimikrobielle Wirkung verleihen. Eine besonders bevorzugte Duftstoffkomposition umfasst (a) eine sensorisch wirksame Menge eines Duftstoffes, (b) eine antimikrobiell wirkende Menge der Verbindung der Formel 1 sowie (c) ggf. einen oder mehrere Trägerstoffe und/oder Zusatzstoffe. Da der Anteil an Parfüm in einem kosmetischen Fertigprodukt häufig im Bereich von ca. 1 Gew.-% liegt, wird ein Parfüm, welches die erfindungsgemäße Verbindung der Formel 1 enthält, vorzugsweise zu etwa 5–50 Gew.-% aus der Verbindung der Formel 1 bestehen. Als besonders vorteilhaft hat es sich erwiesen, dass die Verbindung der Formel 1 einen schwachen, angenehm an Vanilleschote erinnernden Eigengeruch besitzt; denn diese Eigenschaft prädestiniert sie besonders für den Einsatz als desodorierenden Wirkstoff in einer Duftstoffkomposition.

[0015] Die Erfindung betrifft auch antimikrobielle Zusammensetzungen, die neben (a) einer antimikrobiellen wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindung der Formel 1 auch (b) eine zu Komponente (a) kompatible Trägersubstanz umfasst.

[0016] Die erfindungsgemäße Verbindung der Formel 1 kann durch ein Herstellverfahren erhalten werden, welches folgenden Schritt umfasst:

(b) Reduktion, vorzugsweise Hydrierung, von 3-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-2-propen-1-on.

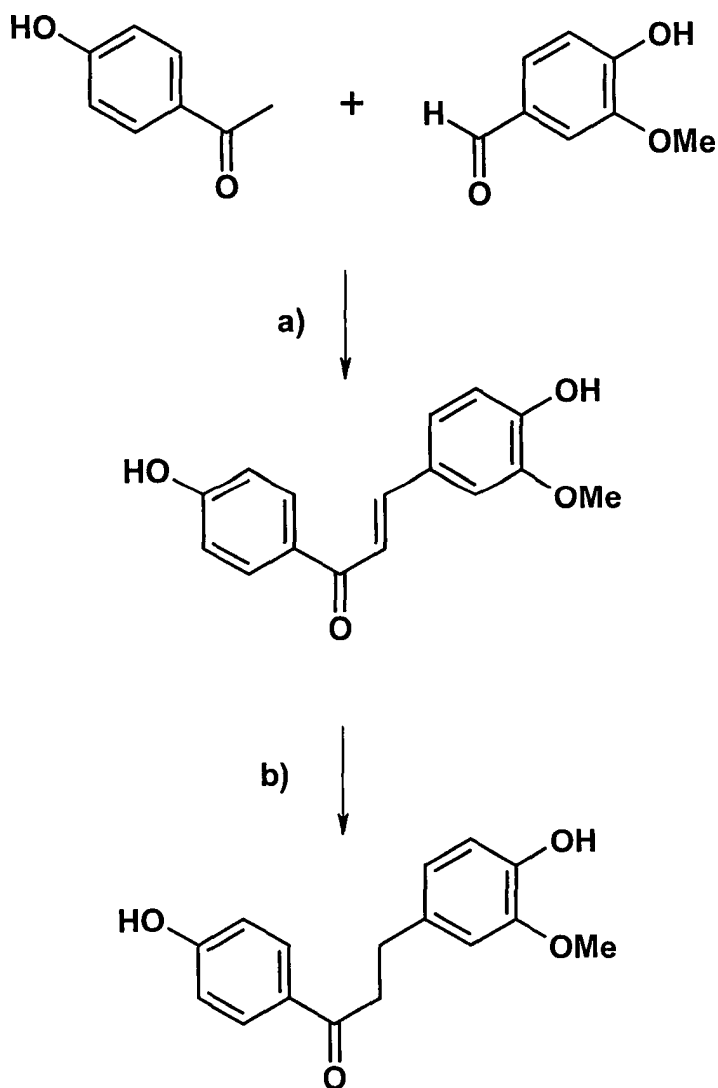
[0017] Die erfindungsgemäße Verbindung der Formel 1 kann vorzugsweise durch ein Herstellverfahren erhalten werden, welches folgende Schritte umfasst:

(a) Umsetzung (Aldol-Kondensation) von p-Hydroxyacetophenon mit Vanillin,

(b) Reduktion, vorzugsweise Hydrierung, des in Schritt (a) erhaltenen Reaktionsprodukts.

[0018] Das ungesättigte Keton 3-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-2-propen-1-on des Reaktionsschrittes a) ist aus der Literatur bekannt, z. B. aus DE 1 099 732 (zur Herstellung von Polycarbonaten), DE 1 447 016 (zur Herstellung lichtempfindlicher Materialien), DE 2 256 961 (zur Herstellung von Epoxyharzen), Chem. Pharm. Bull. 1983, 31(1), 149–155 (Untersuchung der Inhibition von Phenylalanin-Ammoniak-Lyase), Designed Monomers and Polymers (2003), 6(2), 187–196, High Performance Polymers (2006), 18(2), 227–240 und J. of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry (2005), A42(12), 1589–1602 (jeweils zur Herstellung von Polymeren), Journal of Natural Products (2006), 69(2), 191–195 (Detektion in *Allium atroviolaceum*).

[0019] Das erfindungsgemäß bevorzugte Herstellverfahren kann durch folgendes Schema verdeutlicht werden:



[0020] Weitere Aspekte der vorliegenden Erfindung ergeben sich aus den beigefügten Patentansprüchen und den nachfolgenden Beispielen. Sofern nicht anders angegeben beziehen sich alle Angaben auf das Gewicht.

Beispiel 1: Synthese von 3-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-1-propanon der Formel 1

(a) Umsetzung von p-Hydroxyacetophenon mit Vanillin:

[0021] Es werden 20 g Kaliumhydroxid in 100 g Diethylglykoldiethylether vorgelegt, auf 120°C unter Rühren erhitzt und mit einer Mischung von 14 g p-Hydroxyacetophenon und 15 g Vanillin innerhalb von 1 h versetzt. Nach beendeter Dosierung rührt man noch 20 min nach, hydrolysiert und stellt auf pH 6–7 ein. Nach Phasentrennung entfernt man das Lösungsmittel und erhält 25 g 3-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-2-propen-1-on, Ausbeute: 93% der Theorie.

(b) Hydrierung des in Schritt (a) gewonnenen Reaktionsprodukts:

[0022] 10 g 3-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-2-propen-1-on werden in 100 g Tetrahydrofuran gelöst, mit 0,2 g Pd auf Aktivkohle (Pd-Gehalt: 5 Gew.-%, Wassergehalt ca. 50 Gew.-%, jeweils bezogen auf die Gesamtmasse des Katalysators) versetzt und bei Normaldruck und Raumtemperatur (ca. 20°C) hydriert. Man erhält nach Entfernung des Katalysators und des Lösungsmittels 9 g an 3-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-propan-1-on. Ausbeute: 89% der Theorie Spektroskopische Daten von 1-Propanon, 3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)- (Formel 1):

¹³C-NMR (CDCl₃; 75,5 MHz): δ (ppm) = 197,42(s), 161,85(s), 147,24(s), 144,44(s), 132,03(s), 130,37(d), 130,37(d), 128,18(s), 120,27(d), 115,11(d), 115,07(d), 115,07(d), 112,53(d), 55,42(q), 39,30(t), 29,42(t);

MS: m/z (%) = M⁺-Ion 272(82), 151(24), 137(77), 121(100), 93(19), 65(22).

Beispiel 2. Untersuchungen zur antimikrobiellen Wirkung von 3-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-1-propanon der Formel 1

Beispiel 2.1. Methode

[0023] Die Erkenntnis, dass 3-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-1-propanon, der Formel 1 ganz besonders zur Bekämpfung von Keimen geeignet sind, die für Körpergerüche verantwortlich sind, geht auf Untersuchungsreihen zurück, in der die besonders relevanten Keime Staphylococcus epidermidis, Corynebacterium xerosis und Brevibacterium epidermidis untersucht wurden.

[0024] Der Nachweis der antimikrobiellen Wirkung von 3-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-1-propanon erfolgte hierbei mit Hilfe eines turbidimetrischen Meßverfahrens. Über eine Trübungsmessung werden hierbei Wachstumskurven für den jeweiligen Mikroorganismus in An- und Abwesenheit eines antimikrobiellen Wirkstoffs erstellt. Aus dem Verlauf der Wachstumskurven ergibt sich der Nachweis einer eventuellen Hemmwirkung der verwendeten Testsubstanz. Als Negativ-Kontrolle werden Lösungen mit Saline bzw. DMSO für 100%iges Wachstum angesetzt.

[0025] Die zu untersuchenden Wirksubstanzen werden zunächst in Reaktionsgefäßen in DMSO verdünnt. Die Verdünnung wird entsprechend des zu testenden Konzentrationsbereiches durchgeführt und entspricht jeweils der 100 fachen Konzentration der späteren Endkonzentration im Test. Üblicherweise wird mit einer Endkonzentration von 2000 ppm im Test begonnen. Im weiteren werden Wachstumskurven bei Endkonzentrationen von 1000 ppm, 500 ppm, 250 ppm, 125 ppm, 64 ppm, 32 ppm, 16 ppm und 8 ppm bestimmt.

[0026] Anschließend werden die Bakterienkulturen in Anwesenheit der verschiedenen Endkonzentrationen an antimikrobiellem Wirkstoff für 16 h inkubiert (Inkubationstemperatur: 37°C). Die während der 16 ständigen turbidimetrischen Messung erhaltenen Absorptionswerte (Wellenlänge 620 nm; Messintervall: 20 Minuten) werden aufgezeichnet und in das Tabellenkalkulationsprogramm MS Excel exportiert. Es werden jeweils die Mittelwerte aus drei Parallelansätzen gebildet und daraus Wachstumskurven erstellt. Die Kurven der einzelnen Prüfmuster-Konzentrationen werden mit denen der Negativ-Kontrollen verglichen und der MHK-Wert (Minimale Hemmkonzentration) bestimmt. Der MHK-Wert ist die Konzentration bei der turbidimetrisch kein Wachstum mehr beobachtet werden kann.

Beispiel 2.2. MHK-Werte von 3-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-1-propanon

[0027] MHK-Werte der erfindungsgemäßen Verbindung 1-Propanon, 3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)- wurden gemäß den unter 2.1. beschriebenen allgemeinen Testbedingungen bestimmt. Hierbei konnte für Corynebacterium xerosis (DSM 20743) eine komplette Hemmung des Wachstums bereits bei einer Einsatzkonzentration von 500 ppm bestimmt werden, was die gute antimikrobielle Wirksamkeit dieser Verbindung belegt. Eine Hemmung des Wachstums weiterer grampositiver, Körpergeruch verursachender Bakterien wie Staphylococcus epidermidis (ATCC12228), Brevibacterium epidermidis (ATCC 35514) durch 3-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-1-propanon in einer Konzentration unterhalb von 0,1 Gew.-% konnte ebenfalls mit Hilfe des unter 2.1. beschriebenen Testverfahrens ermittelt werden.

[0028] Die antimikrobielle Wirksamkeit von 3-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-1-propanon gegenüber Körpergeruch-verursachenden Keimen wie Corynebacterium xerosis (DSM 20743), Staphylococcus epidermidis (ATCC12228) und Brevibacterium epidermidis (ATCC 35514) konnte sowohl mit Hilfe weiterer in vitro Verfahren wie dem quantitativen Suspensionstest als auch mittels in vivo Sniffing Tests an humanen Probandenkollektiven mit starkem Körpergeruch bestätigt werden.

[0029] Das antimikrobiell wirksame 3-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-1-propanon der Formel 1 wird, insbesondere soweit es gegen Körpergeruch verursachende Keime eingesetzt wird, in der Regel topisch in Form von Lösungen, Cremes, Lotionen, Gelen, Sprays oder dergleichen appliziert. Für andere Zwecke ist in manchen Fällen eine orale (Tabletten, Kapseln, Pulver, Tropfen), intravenöse, intraoculare, intraperitoneale oder intramuskuläre Applikation oder eine Applikation in Form eines imprägnierten Verbands sinnvoll.

[0030] Die Konzentration der antimikrobiell wirksamen Verbindung der Formel 1 in den (topisch) applizierenden Formulierungen liegt vorzugsweise im Bereich von 0,001%–10 Gew.-%, bevorzugt im Bereich von 0,005–5 Gew.-% und besonders bevorzugt im Bereich von 0,01–1 Gew.-%. Der antimikrobielle Wirkstoff kann hierbei (a) prophylaktisch oder (b) im Bedarfsfall zum Einsatz kommen.

[0031] Die Konzentration der z. B. täglich zu applizierenden Wirkstoffmenge ist unterschiedlich und hängt vom physiologischen Zustand des Probanden sowie individualspezifischen Parametern wie Alter oder Körpergewicht ab. 3-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-1-propanon kann sowohl allein oder auch in Kombination mit weiteren antimikrobiell wirksamen Substanzen zum Einsatz gelangen.

ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

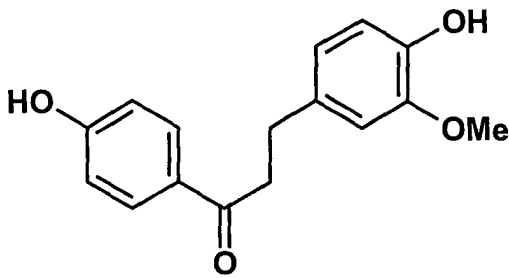
Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Patentliteratur

- DE 1099732 [\[0018\]](#)
- DE 1447016 [\[0018\]](#)
- DE 2256961 [\[0018\]](#)

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel



2. Verwendung der Verbindung nach Anspruch 1 als antimikrobielles Mittel, insbesondere zur Behandlung von Körpergeruch, insbesondere zur Behandlung von Achsel- und Fußgeruch.

3. Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch folgenden Schritt:
(b) Reduktion, vorzugsweise Hydrierung, von 3-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-2-propen-1-on.

4. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung einer antimikrobiell wirksamen kosmetischen Formulierung, eines antimikrobiell wirksamen Medizinprodukts oder einer antimikrobiell wirksamen pharmazeutischen Formulierung.

5. Verfahren zur kosmetischen und/oder therapeutischen Behandlung von Körpergeruch umfassend die topische Applikation einer antimikrobiell wirksamen Menge der Verbindung nach Anspruch 1 auf den menschlichen oder tierischen Körper.

6. Zusammensetzung, umfassend die folgenden Komponenten:

- (a) eine antimikrobiell wirksame Menge der Verbindung nach Anspruch 1 sowie
- (b) eine zu Komponente (a) kompatible Trägersubstanz.

7. Zusammensetzung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass es sich dabei um eine kosmetische Formulierung, ein Medizinprodukt oder eine pharmazeutische Formulierung handelt.

8. Duftstoffkomposition, umfassend

- (a) eine sensorisch wirksame Menge eines Duftstoffes,
- (b) eine antimikrobiell wirksame Menge der Verbindung nach Anspruch 1, und
- (c) gegebenenfalls einen oder mehrere Trägerstoffe und/oder Zusatzstoffe.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen