



F1000091394B

**(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT**

91394

3 (15) Patenti myönnetty

Patent mallelet 27 06 1994

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07C 233/16, 69/73, C 07D 295/18, A 61K 7/48

SUOMI-FINLAND**(FI)****Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen**

(21) Patentihakemus - Patentansökning	862698
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	25.06.86
(24) Alkuperäpäivä - Löpdag	25.06.86
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	06.01.87
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.03.94
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
05.07.85 FR 8510363 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Cird Galderma, 635, Route des Lucioles, Sophia Antipolis, 06560 Valbonne Cedex, France, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Shroot, Braham, Villa 35, Hameaux de Val Bosquet, 06600 Antibes, France, (FR)
2. Hensby, Christopher, 89, Chemin d'Andon, Villa Madru, 06410 Biot, France, (FR)
3. Maignan, Jean, 8, Rue Halévy, 93290 Tremblay les Conesses, France, (FR)
4. Lang, Gérard, 44, Avenue Lacour, 95210 Saint Gratien, France, (FR)
5. Restle, Serge, 140 Rue Anatole France, 93601 Aulnay-sous-Bois, France, (FR)
6. Colin, Michel, 10 Allée Cécile, 93190 Livry-Gargan, France, (FR)

(74) Asiamies - Ombud: Leitzinger Oy

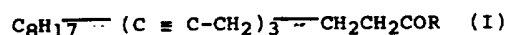
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

**Eikosatriynoiinihapon esterit ja amidit sekä niiden käyttö kosmetologiassa
Estrar och amider av eikosatriynoinsyra och deras användning i kosmetologin**

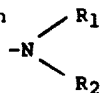
(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee kaavan I mukaisia yhdisteitä



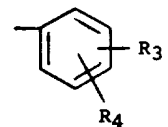
jossa R on alempi alkoksiryhmä C₁-C₈ tai sykloalkoksi C₄-C₆, jotka on substituoitu yhdellä tai useammalla hydroksyyli-ryhmällä ja/tai katkaistu yhdellä tai useammalla heteroatomilla, joko hapella tai rikillä, tai R on aminoryhmä, jonka kaava on



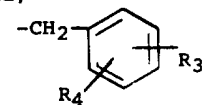
jossa R₁ ja R₂ joko samanlaisia tai erilaisina tarkoittavat vetyatomia, alempaa alkyyliradikaalia C₁-C₈, lineaarista tai haaraketjuista, mahdollisesti katkaistuna yhdellä tai useammalla heteroatomilla, joko hapella, rikillä tai tyypellä, jolloin tämä alkyyliradikaali voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla hydroksyyli-ryhmällä, R₁ ja R₂ eivät voi samanaikaisesti tarkoittaa vetyä, tai R₁ ja R₂ muodostavat yhdessä typpi-atomin kanssa heterosyklin, joka sisältää mahdollisesti lisäheteroato-

mina hapen tai rikin taikka typen, toinen radikaaleista R₁ tai R₂ voi tarkoittaa myöskin, kun toinen on vetyatomi, aryyli-radikaalia, jonka kaava on (II):

tai myöskin kaavan (III) mukaista bentsyyli- radikaalia, joissa kaavoissa R₃ ja R₄ tarkoittavat toinen toisistaan riippumatta vetyatomia, alkyyliradikaalia C₁-C₄, hydrok-

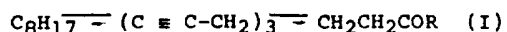


syyliryhmää, halogeeniatomia, karboksyyli-ryhmää tai trifluorimetyyliä, ja amiinifunktio voi myöskin olla sokeripohjainen, sekä niiden isomeerejä ja farmaseuttisesti



ja kosmeettisesti käyttökelpoisia suoloja. Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia kosmeettisissa aine-oksissa sekä käsiteltäessä allergisia sairauksia, ihosairauksia ja tulehdustauteja.

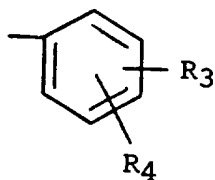
Uppfinningen avser föreningar enligt formeln (I),



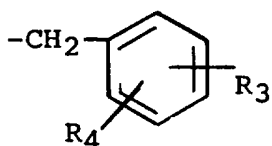
i vilken R är en lägre alkoxigrupp C₁-C₈ eller cykloalkoxi C₄-C₆, vilka är substituerade med en eller flera hydroxylgrupper och/eller avbrutna med en eller flera heteroatomer, antingen med syre eller svavel, eller R är en aminogrupp, vars formel är

$\begin{array}{l} \diagup R_1 \\ -N \\ \diagdown R_2 \end{array}$, i vilken R₁ och R₂ antingen lika-
 dana eller olika avser väteatom,
 lägre alkylradikal C₁-C₈ med lineär eller
 förgrenad kedja, möjligen avbruten av en
 eller flera heteroatomer, antingen av syre
 eller svavel eller kväve, varvid denna
 alkylradikal kan vara substituerad med
 en eller flera hydroxylgrupper, R₁ och R₂
 kan ej samtidigt avse väte, eller R₁ och
 R₂ bildar tillsammans med kväveatomen en
 heterocykel, som möjligen innehåller syre
 eller svavel eller kväve som tillägghete-
 roatom, en av radikalerna R₁ eller R₂
 också kan avse, när den ena är väteatom,
 en arylradikal, vars formel är (II), eller
 också en benzyradikal enligt formeln
 (III), i vilka formler R₃ och R₄ avser
 oberoende av varandra väteatom, alkyl-
 radikal C₁-C₄, hydroxylgrupp, halogenatom,
 karboxylgrupp eller trifluormetyl, amin-
 funktionen kan även vara baserad på
 socker, samt deras isomerer och farma-
 ceutiskt och kosmetiskt användbara salter.

Föreningarna enligt formeln I är använd-
 bara i kosmetiska ämneskompositioner, samt
 vid behandling av allergiska, dermato-
 logiska och inflammatoriska sjukdomar.



(II)



(III)

Eikosatriynoiinihapon esterit ja amidit sekä niiden käyttö kosmetologiassa - Estrar och amider av eikosatriynoinsyra och deras användning i kosmetologin.

5 Esillä olevan keksinnön kohteina ovat uudet yhdisteet, jotka perustuvat eikosatriynoiinihapon estereihin ja amideihin sekä niiden käyttö kosmeettisissa ainesosissa.

On tunnettua, että tietyt aineet aiheuttavat ihon muutoksia, 10 kuten aknen. Nämä aineet, joita ovat prostaglandiinit, hydroksieikosatetraenoiinihappo, tromboksaanit ja leukotrieenit, perustuvat kaikki yleisesti arakidonihappoon. ("VOORHEES- Leukotrienes and Other Lipoxygenase Products in the Pathogenesis and Therapy of Psoriasis and Other Dermatoses" 15 Arch Dermatol, Vol. 119, July, 1983, 541-547).

Näiden aineiden muodostuminen on olennaisesti seuraus arakidonihapon vapautumisesta, joka on kiinnittynyt esterisidoksilla lipideihin, joita on epidermissä (esim. fosfolipidit).

20 Nyt on tehty se yllättävä havainto, että 5,8,11-eikosatriynoiinihapon tietyillä estereillä tai amideilla on ehkäisevä vaikutus arakidonihapon entsymaattiseen metabolismiin, jonka aiheuttaa syklo-oksigenaasit ja lipoksigenaasit. Tämä tulos 25 on erityisen odottamaton tarkoituksena hapon toiminnan eristäminen jäljempänä määriteltyjen estereiden tai amidien muodossa.

Esillä olevan keksinnön kohteena ovat lisäksi eikosatriynoiinihapon-5,8,11 uudet johdannaiset. 30

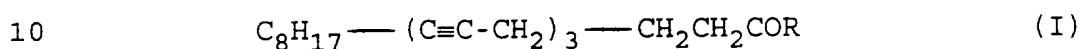
Keksinnön eräänä toisena kohteena on lisäksi tällaisten johdannaisten valmistusmenetelmä.

35 Edelleen on tämän keksinnön kohteena kosmetiikan piirissä näiden yhdisteiden käyttö varsinkin aknen vastaisena, aurin-

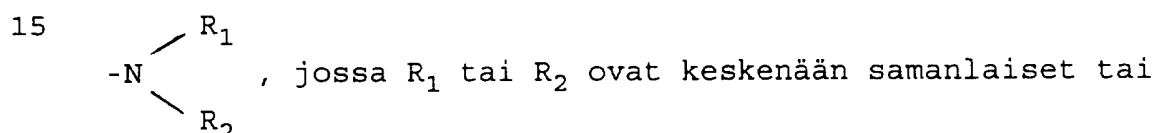
gonoton tai auringonoton jälkeen käytettävänä aineina sekä käsiteltäessä talirauhasten sairauksia.

5 Keksinnön muut kohteet käyvät selville tästä selostuksesta ja siinä olevista esimerkeistä.

Keksinnön mukaisille yhdisteille on olennaisesti tunnusomais- ta se, että se vastaa kaavaa



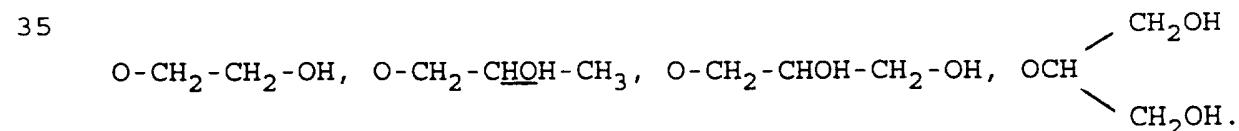
jossa R on alempi C_1 - C_8 -alkoksiyryhmä, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla hydroksyyliyryhmällä, aminoryhmä, jonka rakenne on



erilaiset ja tarkoittavat vetyatomia, alempaa suoraketjuista tai haarautunutta C_1 - C_8 -alkyyliiradikaalia, jonka mahdollisesti katkaisee happiatomi, jolloin tämä alkyyliiradikaali voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla hydroksyyliyryhmällä, R_1 ja R_2 eivät voi samanaikaisesti tarkoittaa vetyä tai myös R_1 ja R_2 muodostavat yhdessä typpiatomin kanssa 5- tai 6- jäsenen heterosyklin, yksi radikaaleista R_1 tai R_2 voi myös
25 tarkoittaa, kun toinen on vetyatomi, fenolia, ja kosmeettisesti hyväksyttävät suolat.

Edullisia ovat yhdisteet, joissa ryhmä COR kaavassa (I) on glykolin, glyserolin, polyetyleeniglykolin tai sokerin este-
30 rifunktio.

Erityisen edullisia tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat seuraavat yhdisteet, joissa R tarkoittaa seuraavia kaavoja:



Erityisen edullisia ovat keksinnön mukaiset yhdisteet, joissa R_1 ja R_2 muodostavat yhdessä pyrrolidiini-, morfoliini-, piperatsiini- tai 1'-hydroksi-2'-etyyli-4-piperatsiiniryhmän.

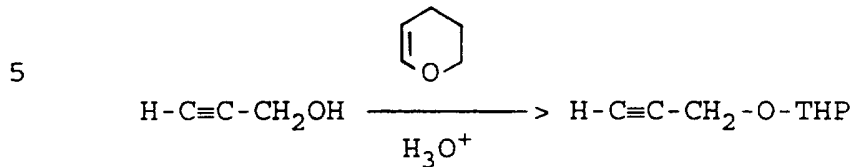
- 5 Kaavan I mukaisista yhdisteistä voidaan mainita seuraavat:
 2',3'-dihydroksipropyyli-5,8,11-eikosatriynoatti;
 N-etyyli-5,8,11-eikosatriyyniamidi;
 pyrrolidino-5,8,11-eikosatriyyniamidi;
 N,N-di(2-hydroksietyyli)-5,8,11-eikosatriyyniamidi;
 10 N-(2-hydroksietyyli)-5,8,11-eikosatriyyniamidi;
 N-(2,3-dihydroksipropyyli)-5,8,11-eikosatriyyniamidi tai
 N(parahydroksifenyyli)-5,8,11-eikosatriyyniamidi.

Edullisista yhdisteistä mainittakoon seuraavat:

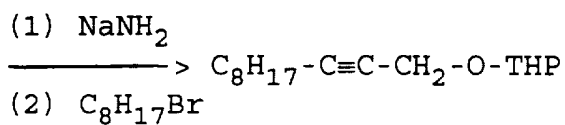
- 15 N-(2-hydroksietyylioksietyyli)-5,8,11-eikosatriyyniamidi tai
 1'(2-hydroksietyyli)-4'-piperatsino-5,8,11-eikosatriyyniami-
 di.

- Näitä amideja valmistetaan käyttämällä lähtöaineina 5,8,11-
 20 eikosatriynoiinihappoa, joka itsessään on tunnettu jo kauan
 sitten (ks. A.VAN DORP et Coll., Recueil 85, 1966, s.1233).
 Seuraavassa kaavassa A on selostettu tämä synteesi. Syntee-
 sissä voidaan käyttää merkintäaineena ^{14}C , samoin kuin
 tämän hapon lukuisien homologien synteesejä on selostettu
 25 erityisesti väitöskirjassa "ULLMAN MYRON, 1970, Ohio State
 University, Ph. D., Biochemistry".

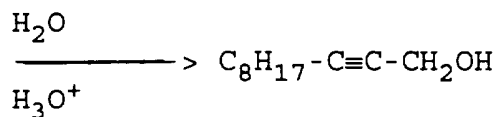
Tämän hapon synteesi on selostettu mm. yhdysvaltalaisessa
 patenttijulkaisussa 3 033 884.

Reaktiokaava Aa) 1-Bromi-2,5-tetradekadiyynin synteesi

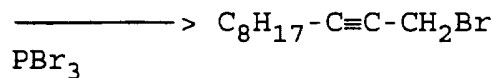
10



15

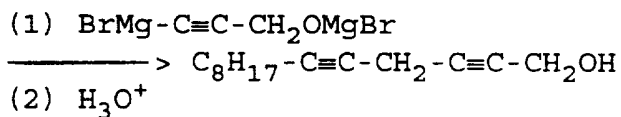


20

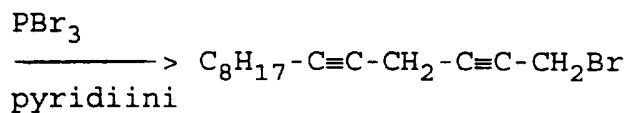


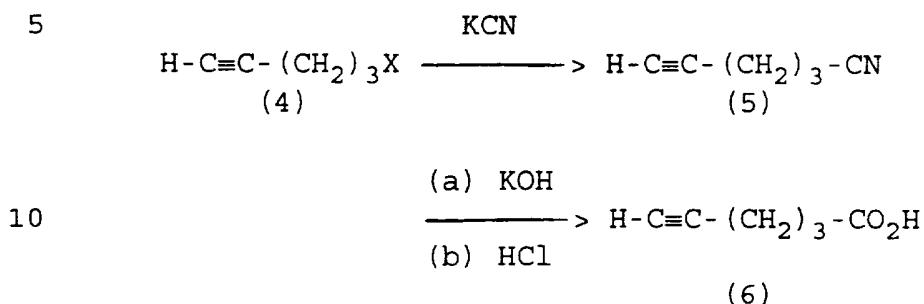
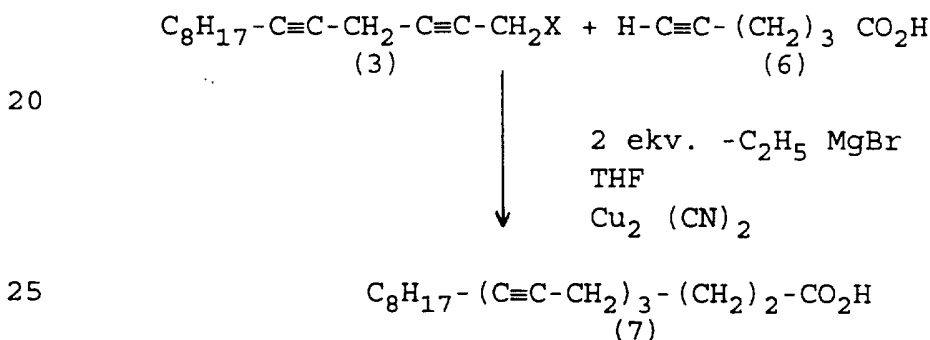
25

30



35



b) 5-Heksyyni-karbonihapon synteesi15 c) KytKentäreaktio

5-Heksyyni-karbonihapon (6) synteesi 1-halogeeni-2,5-tetradekadiyynin (3) kanssa tapahtuvalla reaktiolla on sinänsä tunnettu ja siihen ensimmäisessä vaiheessa kaliumsyaniidi saate-

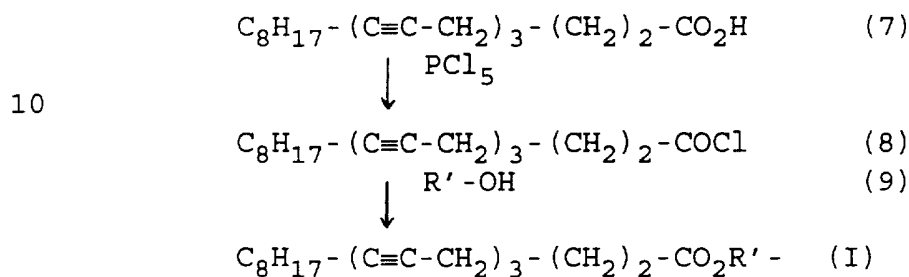
30 taan reagoimaan 1-halogeeni-bentyynin (4) kanssa. 5-Heksyyni-nitriili (5) muodostetaan myös vastaavaksi hapoksi (6) kaliumkarbonaatin vaikutuksesta, mitä seuraa happamaksi tekeminen reaktioseoksessa.

35

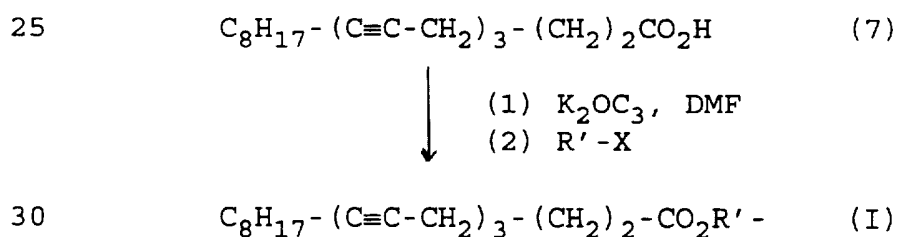
Asetyylijohdannainen (6) valmistetaan reaktiolla kahden ekvivalentin kanssa organomagnesiumyhdistettä. Myös dianioni kytketään 1-halogeeni-tetradekadiyynin kanssa eetterissä kuten tetrahydrofuraanissa. Tämä reaktio voidaan mahdollisesti toteuttaa aproottisen liuottimen kuten heksametyyli-

40 fosforiamidin (HMPA) läsnäollessa. Täten saadaan hyvällä saannolla 5,8,11-eikosatriynoiinihappoa (7).

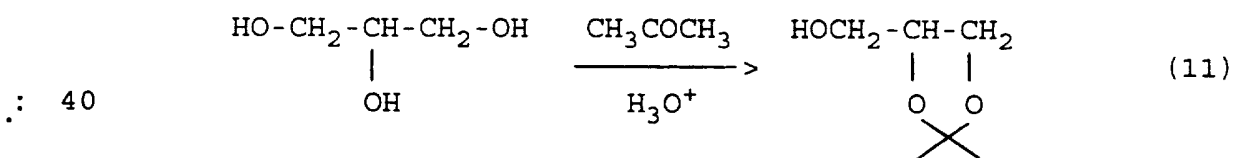
Tämän keksinnön mukaisia estereitä valmistetaan sinänsä tunnetuilla reaktiolla. Niitä valmistetaan varsinkin ensimmäisellä reaktiomenetelmällä kaavan (7) mukaisesta haposta käyttämällä fosforipentakloridia, minkä jälkeen suoritetaan happokloridireaktio kaavan (8) mukaisesti. Tämä reaktio vastaa seuraavaa kaavaa



Toisessa menetelmässä käytetään prosessia, jonka H Normant et Coll., Synthesis 1975, sivu 805 ovat selostaneet, johon kuuluu hapon kaliumsuolan valmistus DMF:ssa reaktiolla kaliumbikarbonaatin kanssa diamiinin läsnäollessa (N,N'-tetrametyylipropyleeni-diamiini-1,3). Tämän jälkeen kaliumkarboksylaatti saatetaan reagoimaan halogenidin kanssa, jonka kaava on (R'-X), jossa R' on määritelty edellä ja X tarkoittaa halogeenia kuten Br tai Cl:

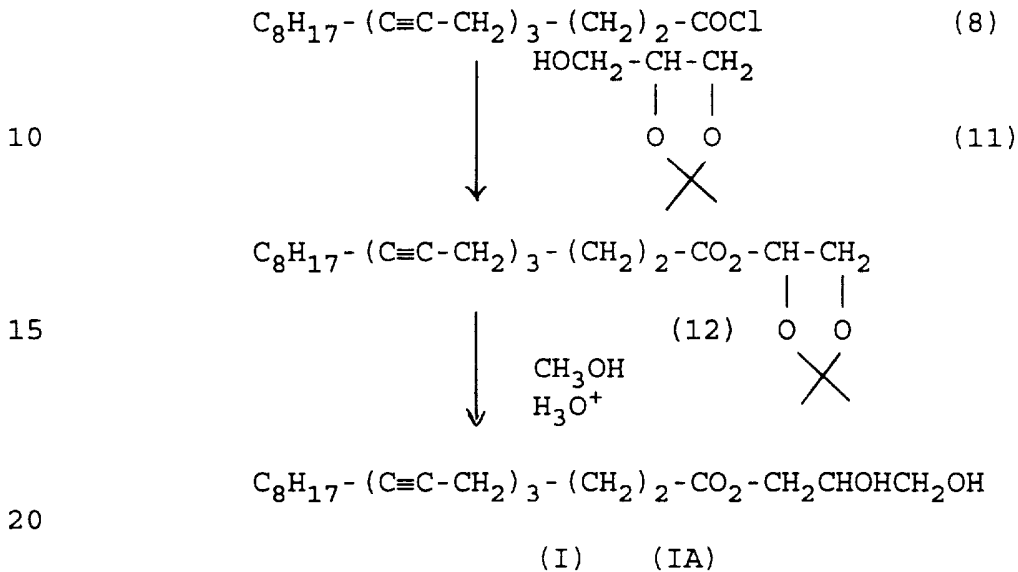


Kun ensimmäistä menetelmää käytetään ja kun radikaali R' on substituoitu ainakin kahdella hydroksyylifunktiolla, kuten esim. glyseriiniesterillä, on edullista suojata kaksi kolmesta hydroksyylifunktiosta dioksolaanin muodossa (11) seuraavan reaktiokaavan mukaan:



Dioksolaani (11) saatetaan siten reagoimaan happokloridin kanssa (8). Näin saatua esterää (12) käsitellään miedosti vaikuttavissa olosuhteissa metanolissa ja happokatalyytin läsnäollessa suojaryhmän poistamiseksi kahdesta alkoholi-

5

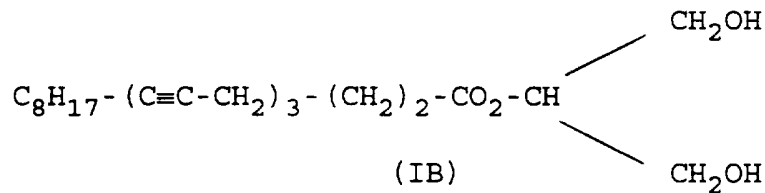


10

15

20

25



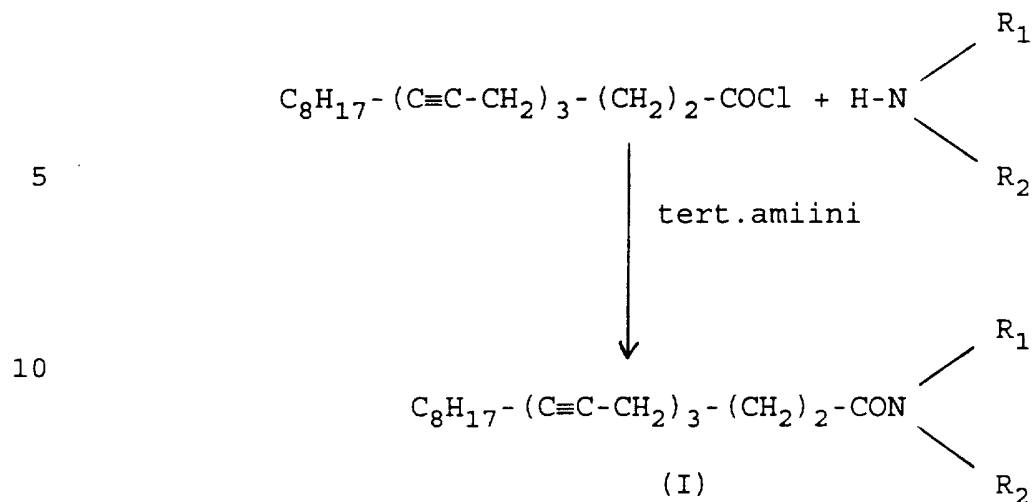
: 30 Keksinön mukaisia amideja voidaan saada kahdella seuraavalla menetelmällä.

Ensimmäisessä menetelmässä kuuluu happokloridin (8) saate-

35

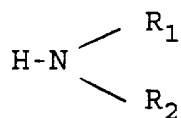
taan reagoimaan amiinin $\text{H}-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{R}_1 \\ \diagdown \text{R}_2 \end{array}$ (10) kanssa tertiäärisen amiinin läsnäollessa seuraavan reaktiokaavan mukaan:

40

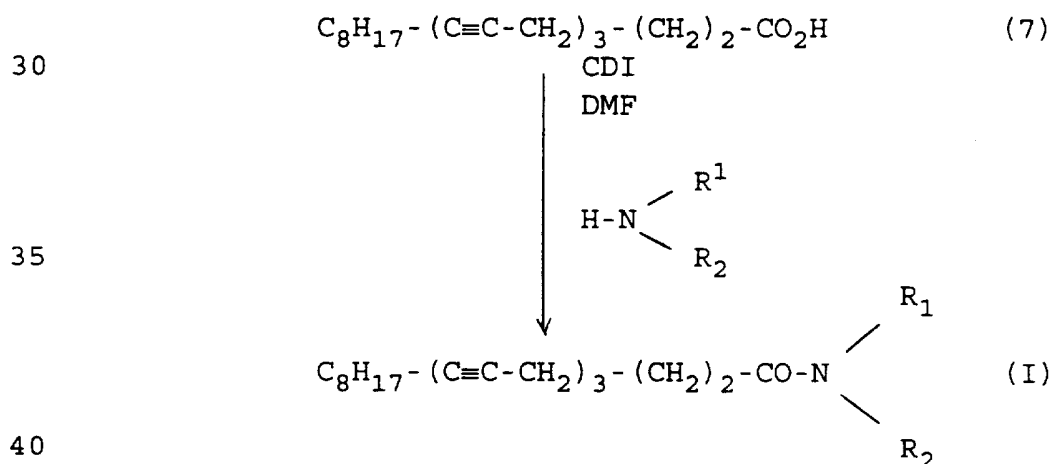


15 Seuraavassa menetelmässä käytetään tunnettua prosessia, joka on selostettu julkaisussa (Heinz A. Staab, Liebigs Ann. Chem., 1957, 609, 75). Tässä menetelmässä happo (7) saatetaan reagoimaan DMF:ssä, lämpötilassa 80°C karbonyylidi-imidatsolin (C.D.I.) kanssa 2 - 3 tunnin aikana. Tämän jälkeen lisätään huoneen lämpötilassa amiini jonka kaava on

20



välituotteeksi, joka valmistetaan seuraavan reaktiokaavan mukaan:



jossa R₁ ja R₂ tarkoittavat samaa kuin edellä on selostettu.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää kosmetiikassa, varsinkin ihovoiteena ja ihonesteitä, kuten sellaisina, jotka ovat tarkoitettu käytettäväksi auringonoton aikana, lievitysaineena auringonoton jälkeen, talirauhassairauksien estoon tai vastustamaan aknetta.

Tämän keksinnön mukaiset kosmeettiset ainesekokset voivat sisältää inerttejä lisäaineita tai kosmeettisesti aktiivisia aineita ja varsinkin seuraavia:

kostutusaineita kuten tiamorfoliinia ja sen johdannaisia tai ureaa; talirauhasen hoitoaineita kuten S-karboksimetyylikysteiniini, S-bentsyylikysteamiini, ja niiden johdannaisia, tioksolonia; hiusten kasvua edistäviä aineita kuten "Minoxidil" (2,4-diamino-6-piperidiino-pyrimidiini-3-oksidia) ja sen johdannaisia, diatsoksideja ja fenytoiinia.

Nämä yhdisteet voivat lisäksi sisältää säilytysaineita, stabilointiaineita, kosteuden säätöaineita, pH-arvon säätöaineita, osmoottisen paineen säätöaineita, emulgointiaineita, suodattimia UV-A ja UV-B, butyylihydroksianisolia tai butyylihydroksitolueenia, tamponeja jne.

Ne voidaan myös konditionoida eli käsitellä hitaasti vaikuttavaan muotoon tai vapautumaan progressiivisesti, kuten on sinänsä tunnettua. Lopuksi niitä voidaan antaa liposomien tai niosomien vesifaaseissa.

Tämän keksinnön mukaista aktiivista ainetta on tämän keksinnön mukaisissa aineseksissa suhteellisena määränä 0,01 - 10 painoprosenttia laskettuna ainesekoksen kokonaispainosta ja sopivimmin 0,1 - 5 %.

Kosmeettisia tarkoituksia varten tämän keksinnön mukaisia aineseksia käytetään auringonoton aikana, auringonoton jälkeen lievitysaineena ja käsiteltäessä talirauhassairauksia ja/tai aknesaisauksia.

Seuraavat esimerkit ovat tarkoitettut tämän keksinnön havainnollistamiseksi ilman, että ne mitenkään rajoittaisivat keksinnön suojapiiriä.

5 TOTEUTUSESIMERKKEJÄ

5,8,11-Eikosatriynoiinihapon valmistusmenetelmä

a) 1-kloori-2,5-tetradekadiyynin valmistusmenetelmä

10

Kahden litran keittopulloon, joka on varustettu sekoittimella ja argonin syöttöputkella, sijoitetaan 19,35 g magnesiumia (0,79 g-atomia) ja tämän jälkeen vedetöntä tetrahydrofuraania (THF) 750 cm³. Sitten lisätään pisaroittain etyylibromidia 15 90,25 g (1,15 ekvivalenttia) pitämällä T.H.F. pystyjäähdyttimen alla. Lisäyksen päätyttyä jälkimmäistä ylläpidetään, kunnes magnesiumin kokonaismuuttuminen on tapahtunut. Tämän jälkeen tässä lämpötilassa lisätään pisaroittain 100 g 1-dekyyniä (0,72 moolia) noin puolen tunnin aikana ja seosta pidetään pystyjäähdyttimen alla vielä puolitoista tuntia li- 20 säyksen päättymisestä. Sitten lisätään 5,20 g kuparisyanidia ja keittämistä jatketaan vielä tunnin ajan. Näin muodostuneeseen 1-dekyynin asetyyliin lisätään lämpötilassa, joka pidetään rajoissa 40 - 50°C, 250 g 1,4-dikloori-2-butyyniä, joka 25 vastaa 2,8 ekvivalenttia suhteessa dekyyniin. Keittämistä jatketaan 5 tuntia. Liuotin haihdutetaan pyöröhaihduttimessa. Näin saatu öljymäinen massa jäähdytetään ja sitä sekoitetaan 350 cm³ kanssa ammoniumkloridilla kyllästettyä vettä, minkä jälkeen seosta uutetaan 3 kertaa eetterillä. Eetterifaasia 30 pestään 2 kertaa vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla, minkä jälkeen se väkevöidään ilmakehän paineessa ja tämän jälkeen eetterin loppumäärä poistetaan paineessa $2,6 \times 10^2$ Pa. Raaka 1-klooritetradekadiyyni tislataan lämpötilassa 118 - 125°C paineessa 2,6 Pa. Viimeisiin jakeisiin lämpötiloissa 125 - 130°C paineessa 4 Pa tislataan loput tuotteesta, 35 joka on saatu 1-bromi-2,5-tetradekadiyynin kanssa, joka muodostuu vaihtoreaktiolla, jossa kloori vaihdetaan bromiin.

Saadaan 100 g 1-kloori-2,5-tetradekadiyyni, joka sisältää noin 3 - 5 % 1-bromi-2,5-tetradekadiyyniä määritettynä protonin RMN perusteella, jota käytetään myöskin kytkentäreaktion viimeisessä vaiheessa.

5

b) 5-Heksyyni-karbonihapon valmistusmenetelmä

Liuokseen, joka on inertissä atmosfäärissä, lisätään 60,4 g natriumsyanidia (1,23 moolia) 200 cm³:ssä vedetöntä dimetyylisulfoksidia (DMSO), lisätään pisaroittain lämpötilassa 10 40 - 50°C liuos, jossa on 115 g 1-kloori-4-pentyyniä (1,12 moolia) 100 cm³:ssä vedetöntä D.M.S.O. Reaktio on ekso-terminen ja on välttämätöntä jäähdyttää reaktioseosta lämpötilan pitämiseksi pienempänä kuin 70°C. Lisäämisen päätyttyä 15 seosta pidetään 5 tuntia lämpötiloissa 60 - 70°C, minkä jälkeen se saa olla yön yli lämpötilassa 20°C. Tämän jälkeen se sekoitetaan 1,5 litraan vettä. Saatua seosta uutetaan 4 kertaa 200 cm³:llä eetteriä. Eetterifaasi poistetaan, pestään tämän jälkeen kaksi kertaa 60 cm³ vettä ja kuivataan natriumsulfaatin yläpuolella ja väkevöidään alennetussa paineessa. 20

Lisätään 200 g edellistä nitriiliä (2,15 moolia) 2,5 litraan potaskaa (2N). Seosta sekoitetaan jatkuvasti kaksi tuntia lämpötilassa 90°C, jonka jälkeen jäähdytetään lämpötilaan 25 0°C, ja lisätään seokseen suolahappoa (5N) pH-arvoon noin 4. Saatu seos uutetaan neljä kertaa 300 ml:lla eetteriä. Eetterijakeet otetaan talteen, pestään kaksi kertaa ammoniumkloridin vesiliuoksella, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja väkevöidään alennetussa paineessa. 30

Saadaan 230 g 5-heksyyni-karbonihappoa. Tämä on nestemäinen huoneen lämpötilassa ja se kiteytyy lämpötilassa 0°C. Spektrit R.M.N. ja I.R. vastaavat saatua rakennetta.

Alkuaineanalyysi: C₆H₈O₂

35

	C	H	O
Laskettu:	64,27	7,19	28,54
Saatu:	64,32	7,21	28,41

c) 5,8,11-eikosatriynoiinihapon valmistusmenetelmä

200 cm³:ssä ainetta T.H.F. muutetaan edellä selostetulla tavalla 20,05 g magnesiumia (0,835 g-atomia) etyyylimagnesiumbromidiksi lisäämällä 91 g (0,835 moolia) etyylibromidia. Liuokseen, joka on valmistettu erikseen ja joka sisältää 46,64 g 5-eksyyni-karbonihappoa (0,417 moolia) 200 cm³:ssä vedetöntä T.H.F. sekoittamalla lämpötilassa 0°C inertissä atmosfäärissä lisätään edellä selostetulla tavalla valmistettu etyyylimagnesiumbromidiliuos.

Tämän lisäyksen päätyttyä sekoitetaan joukkoon 25 cm³ heksametyylifosforiamidia ja tämän jälkeen 2,5 g kuparisyanidia. Näin saatua seosta pidetään noin 1 tunnin ajan lämpötilassa 50°C, jotta 5-heksyyni-karbonihapon kokonaismuuttuminen asetyyliksi olisi varmistettu, magnesiumkarboksylaatin muodossa. Tähän seokseen lisätään pisaroittain lämpötilassa 40 - 50°C, liuos, jossa on 0,32 moolia 1-klooritetradekadiyyniä 100 cm³:ssä T.H.F.

T.H.F. sisältävää reaktioseosta keitettiin pystyjäähdyttimen alla 21 tuntia. Tässä vaiheessa lisätään vielä 1,3 g kuparisyanidia ja keittämistä pystyjäähdyttimen alla jatketaan vielä 8 tuntia. Liuotin haihdutetaan pois. Saatu sakeajuoksuinen neste tehdään happameksi lisäämällä siihen 100 cm³ rikkihappoa 4N ja tämän jälkeen 100 cm³ rikkihappoa 2N. Saatua heterogeenistä seosta uutetaan 3 kertaa 250 cm³:llä eetteriä. Eetteripitoiset faasit erotetaan ja niitä pestään kaksi kertaa käyttämällä 150 cm³ ammoniumkloridin kyllästettyä vesiliuosta, dekantoidaan, kuivataan natriumsulfaatin yläpuolella ja väkevöidään. Saatu tuote sekoitetaan 100 cm³ heksaania ja jäähdytetään lämpötilaan 0°C.

Kiteet otetaan talteen. Pestään kylmällä heksaanilla ja kuivataan. Saadaan 48 g 5,8,11-eikosatriynoiinihappoa, jonka sulamispiste on 69 - 70°C.

Spektrit 1H.R.M.N. ja I.R. vastaavat odotettua struktuuria.

VALMISTUSESIMERKKI 1

5 2',3'-dihydroksipropyli-5,8,11-eikosatriynoatin valmistusmenetelmä

a) 5,8,11-eikosatriynoiinihapon kloridin valmistusmenetelmä

10 Liuokseen, jossa on 4 g 5,8,11-eikosatriynoiinihappoa
50 cm³:ssä vedetöntä metyleenikloridia, lisätään sekoittamalla lämpötilassa 0°C hitaasti 4,1 g fosforipentakloridia. Neljännestantia myöhemmin sekoitus siirrettiin pystyjäähdyttimeen ja keitettiin siinä niin kauan kunnes muutosreaktio hapoksi oli kokonaisuudessaan tapahtunut. Oksikloridin ja
15 fosforin liuotin haihdutettiin pois alennetussa paineessa. Täten saadaan happokloridia, jota käytetään raakana seuraaviin reaktioihin.

20 b) 2,2-Dimetyyli-4-hydroksimetyyli-1,3-dioksolaanin alkoholiesterin valmistusreaktio

Vaiheesta a) saatu happokloridi liuotettiin 30 cm³:iin vedetöntä metyleenikloridia ja seokseen lisättiin 2,5 cm³ pyridiiniä, 5 cm³ 2,2-dimetyylihydroksimetyyli-1,3-dioksolaania
25 50 cm³:ssä metyleenikloridia ja sekoitettiin inertissä atmosfäärissä lämpötilassa 0°C. Saatua liuosta pidettiin tämän jälkeen yön yli huoneenlämpötilassa.

30 Reaktioseos pestiin vedellä, orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaatin yläpuolella minkä jälkeen se siirrettiin kromatograafiseen kolonniin, jossa täyteaineena oli silikaageeliä. Saatua esteri eluointi seoksella, jossa oli etyyliasettaattia ja heksaania suhteessa 1/9. Eluointifaasien erottamisen jälkeen eristetään 2,7 g esteriä sakeajuoksuisena
35 nesteenä, jonka spektrit 1H. R.M.N. ja I.R. vastaavat odotettua struktuuria.

c) 2',3'-dihydroksipropyli-suojaryhmän vapauttaminen

5 Liuos, jossa on 2 g siinä olevaa suojaavaa esterää, sekoitetaan huoneenlämpötilassa 30 cm³ kanssa metanolia sekoitetaan kolme päivää 2,2 g kanssa amberliittiä (sulfonimuovia H) kolme päivää.

10 Tässä vaiheessa varmistaudutaan käyttämällä kromatograafisesti ohutta kerrosta, että osa 1,3-dioksolaanista on muuttunut vastaavaksi dioliksi. Muovi poistetaan tällöin suodattamalla. Metanoli haihdutetaan pois alennetussa paineessa ja saatu neste liuotetaan erittäin pieneen määrään metyleenikloridia ja saatu liuos asennetaan silikageeliä sisältävään
15 kolonniin.

Esteri eluoidaan seoksella, jossa on etyyliasettaattia ja heksaania (75/25).

20 Eluointifaasien väkevöinnin jälkeen saadaan 1,1 g 2',3'-dihydroksipropyli-5,8,11-eikosatriynoattia. Piikki (m/e:374) joka näkyy massaspektrikraavissa, vastaa hyvin oletettua molaarista massaa (M=374). Spekitrit R.M.N. 250 MHz ¹H ja ¹³C osoittavat, että saatu tuote sisältää noin 8 % sen isomeeriä
25 1',3'-dihydroksi-2'-propyyli-5,8,11-eikosatriynoattia.

ESIMERKKI VALMISTEESTA 2

30 N-(2-hydroksietyylioksietyyli)-5,8,11-eikosatriyyniamidin valmistusmenetelmä (ensimmäinen synteesitapa)

Seokseen, jossa on 0,36 g diglykoliamiinia, 0,23 cm³ trietyyliamiinia 20 cm³:ssä metyleenikloridia, lisätään jäähdytettyinä lämpötilaan 0°C inertissä atmosfäärissä hitaasti liuos,
35 jossa on 1 g eikosatriynoiinihappokloridia. Happokloridin muuttuminen hapoksi on kromatograafisesti seurattuna ohuena kerroksena erittäin nopea. Kun tämä on täysin tapahtunut, reaktioseos kaadetaan 100 cm³ jäävettä. Orgaaninen faasi

poistetaan dekantoimalla. Vesifaasia uutetaan toistamiseen kolme kertaa metyleenikloridilla. Metyleenikloridifaasit otetaan talteen, pestään ammoniumkloridilla kyllästetyllä vedellä, minkä jälkeen seos kuivataan magnesiumsulfaatin yläpuolella ja väkevöidään. Täten eristetään 0,6 g amidia, joka puhdistetaan johtamalla se kulkemaan silikaattigeelikonnon kautta. Amidia eluoidaan etyyliasetaatilla. Eluaatin pois haihduttamisen jälkeen saadaan 0,4 g N-(2-hydroksietyylioksietyyli)-5,8,11-eikosatriyyniamidia beigenvärisinä kiteinä, joiden sulamispiste on 60°C.

Spektrit ^{13}C 250 MHz infranpunainen ja massaspektrit vastaavat odotettua rakennetta.

15 VALMISTUSESIMERKKI 3

N-(2-hydroksietyylioksietyyli)-5,8,11-eikosatriyyniamidin valmistusmenetelmä (toinen synteesitapa)

20 Valmistetaan liuos, jossa on 15 g 5,8,11-eikosatriynooinihappoa 150 cm³:ssä vedetöntä dimetyyliformamidia sekoittamalla argon atmosfäärissä, minkä jälkeen seokseen lisätään huoneenlämpötilassa 10,5 g karbonyylidiimidatsolia. Sen jälkeen seosta pidetään 3 tuntia lämpötilassa 70 - 80°C.
25 Jäähdytettynä lämpötila 0°C lisätään pisaroittain 10,5 g diglykoliamiinia.

Seosta sekoitetaan vielä neljänneksi lisäyksen jälkeen, minkä jälkeen se saa olla huoneenlämpötilassa yön yli ja sen jälkeen se kaadetaan 300 g:aan jääpaloja. Tuote kiteytyy. Se suodatetaan. Pestään vedellä ja kuivataan. 18 g amidia jälleen kiteytetään tämän jälkeen 150 cm³:stä asetonitriiliä. Saadaan 17 g N-(2-hydroksietyylioksietyyli)-5,8,11-eikosatriyyniamidia valkoisena kiteenä, joiden sulamispiste on 63°C.

Alkuaineanalyysi : $C_{24}H_{37}NO_3$

	C	H	N	O
Laskettu:	74,37	9,62	3,61	12,38
Saatu:	74,38	9,84	3,84	12,54

5

VALMISTUSESIMERKKI 4

N-etyyli-5,8,11-eikosatriyyiniamidin valmistusemenetelmä

- 10 Argon atmosfäärissä sekoitetaan sellaista seosta, jossa on
1 g 5,8,11-eikosatriynoiinihappoa, 0,7 g karbonyylidi-imidat-
solia 10 cm³:ssä ainetta D.M.F. vedettömänä ja seosta pide-
tään 3 tuntia lämpötilassa 80°C. Tämän jälkeen lisätään läm-
pötilassa 0°C yhtenä annoksena vesiliuos, jossa on 33 %
15 N-etyyliamiinia. Tunnin kuluttua todetaan, että lähtöaineena
käytetty happo on kokonaisuudessaan muuttunut vastaavaksi
amidiksi. Reaktioseos kaadetaan 100 cm³ jäävettä. Saostunut
tuote erotetaan pois, pestään vedellä ja kuivataan. Saadaan
1,1 g kiinteää ainetta, joka jälleen kiteytetään 10 cm³:stä
20 kylmää asetonitriiliä.

Sitten eristetään 0,85 g N-etyyli-5,8,11-eikosatriyyiniamidia
valkoisena kiteenä, joiden sulamispiste on 68°C.

Alkuaineanalyysi: $C_{22}H_{33}NO$

	C	H	N	O
Laskettu:	80,68	10,15	4,27	4,88
Saatu:	80,82	10,37	4,21	5,10

25

VALMISTUSESIMERKKI 5

30

Pyrrolidiino-5,8,11-eikosatriyyiniamidin valmistusmenetelmä

- ..
Liuokseen, jossa on 1 g 5,8,11-eikosatriynoiinihappoa
10 cm³:ssä vedetöntä D.M.F. lisätään sekoittamalla argon
35 atmosfäärissä yhdessä annoksessa 0,7 g karbonyylidi-imidat-
solia. Sen jälkeen liuosta pidetään 3 tuntia lämpötilassa

:

80°C. Tämän jälkeen lämpötilassa 0°C siihen lisätään 0,5 g pyrrolidiinia. Kahden tunnin kuluttua reaktio on päättynyt.

5 Sen jälkeen reaktioseos sekoitetaan 100 cm³ jäävettä ja sitten sitä ekstrahoidaan metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi pestään kloorivetyhapon liuoksella, kunnes veden pH on neutraali, kuivataan natriumsulfaatin yläpuolella ja väkevöidään. Saadaan 1,1 g pyrrolidiino-5,8,11-eikosatriyyniamidia keltaisena nesteenä. Spektrit I.R. ja R.M.N. ¹H 250 MHz
10 osoittavat että yhdisteen rakenne oli odotettu. Alkuaineanalyysi vastaa hemihydraattia: C₂₄H₃₅N_{0,1}/2H₂O.

	C	H	N
Laskettu:	79,50	10,00	3,86
Saatu:	79,22	9,38	4,00

15

VALMISTUSESIMERKKI 6

N,N-di(2-hydroksietyyli)-5,8,11-eikosatrynamidin valmistusmenetelmä

20

Käsitellään välituotetta, joka on tehty 1 g:sta happoa ja 0,7 g:sta karbonyylidiimidatsolia 10 cm³:ssä vedetöntä D.M.F 1 g:lla dietanoliamiinia.

25

Kun koko happomäärä on muuttunut, dimetyyliformamidi haihdutetaan alennetussa paineessa. Saatu nestemäinen aine liuotetaan metyleenikloridiin, pestään happamessa miljöössä ja orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatin yläpuolella sekä ravistetaan 15 g silikageeliä läsnäollessa. Tämä geeli, johon
30 amidi kiinnittyy, suodatetaan. Amidi poistetaan sen jälkeen ekstraomalla silikageeli etyyliasetaatilla.

35

Tämän liuottimen haihduttamisen jälkeen saadaan 0,8 g N,N-di(2-hydroksietyyli)-5,8,11-eikosatriyyniamidia. Huoneenlämpötilassa se on keltainen neste, jonka spektrit I.R. ja R.M.N. ¹H 250 MHz ovat yhdenmukaiset odotetun struktuurin kanssa.

VALMISTUSESIMERKKI 7

N-(2-hydroksietyyli)-5,8,11-eikosatriyyniamidin valmistusmenetelmä

5

Liuosta, jossa on 8 g 5,8,11-eikosatriynoiinihappoa, 5,62 g karbonyylidi-imidatsolia 40 cm³:ssä vedetöntä D.M.F. pidetään lämpötilassa 80°C 3 tuntia inertissä atmosfäärissä. Tämän jälkeen siihen lisätään lämpötilassa 0°C 3,25 g etanoliamiinia. 2 tuntia myöhemmin kromitograafisesti ohutta kerrosta käyttämällä todetaan, että lähtöaineina käytetty happo on täydellisesti muuttunut eli transformoitunut.

Tämän jälkeen reaktioseos väkevöidään haihduttamalla tyhjiössä, minkä jälkeen se liuotetaan 100 cm³ metyleenikloridia. Liuos pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatin yläpuolella ja metyleenikloridi poistetaan haihduttamalla tyhjiössä. Sadaan 9,1 g kiinteää ainetta. Jälkimmäisen toistokiteytyksen jälkeen eristetään 8 g N-(2-hydroksietyyli)-5,8,11-eikosatriyyniamidia valkoisina kiteinä, joiden sulamispiste on 87°C. Spektrit I.R. ja R.M.N. ¹H 250 MHz vastaavat odotettua rakennetta.

Analyysi: C₂₂H₃₂NO₂

	C	H	N	O
25 Laskettu:	76,92	9,68	4,01	9,31
Saatu:	77,04	9,73	4,11	9,50

VALMISTUSESIMERKKI 8

30 N-(2,3-dihydroksipropyli)-5,8,11-eikosatriyyniamidin valmistusmenetelmä

Samalla tavoin kuin edellä olevassa esimerkissä käsiteltiin 8 g 5,8,11-eikosatriynoiinihappoa 40 cm³:ssä vedetöntä D.M.F ensimmäisessä vaiheessa 5,62 g:lla karbonyylidi-imidatsolia. Tämän jälkeen lämpötilassa 0°C lisätään 4,1 cm³ 2,3-dihydroksidipropyliamiinia. Reaktion päätyttyä reaktioseos kaadet-

35

tiin jääveteen. Saostunut tuote erotettiin, liuotettiin 300 cm³ metyleenikloridia. Liuos kuivattiin natriumsulfaatin yläpuolella, minkä jälkeen se väkevöitiin alennetussa paineessa. Saatu tuote toistokiteytettiin suoraan asetonitriilistä. Täten saatiin eristetyksi 9 g N-(2,3-dihydroksipropyli)-5,8,11-eikosatriyyniamidia beigenvärisinä kirkkaina kiteinä, joiden sulamispiste oli 87°C.

Spektrit I.R. ja R.M.N. ¹H 250 MHz ovat yhdenmukaiset odotetun tuotteen kanssa.

Alkuaineanalyysi: C₂₃H₃₅NO₃

	C	H	N	O
Laskettu:	73,95	9,44	3,75	12,85
Saatu:	73,85	9,50	3,93	12,65

VALMISTUSESIMERKKI 9

1' (2-hydroksietyyli)-4'-piperatsino-5,8,11-eikosatriyyniamidi valmistusmenetelmä

20

Seosta, jossa oli 1 g 5,8,11-eikosatriynoiiinihappoa 0,7 g karbonyylidi-imidatsolia (CDI) 5 cm³:ssä vedetöntä D.M.F., sekoitettiin inertissä atmosfäärissä 3 tuntia lämpötilassa 70 - 80°C. Liuos jäädytettiin tämän jälkeen lämpötilaan 0°C ja sen jälkeen siihen lisättiin liuos, jossa oli 0,8 g (2'-hydroksietyyli)-1-piperatsiinia 5 cm³:ssä D.M.F. Sekoitusta jatkettiin kaksi tuntia ja reaktioseos sai seistä yön yli. Liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa. Saatu neste liuotettiin metyleenikloridiin ja liuosta pestiin useita kertoja vedellä, kuivattiin natriumsulfaatin yläpuolella ja väkevöitiin alennetussa paineessa. Saadaan 0,8 g (2-hydroksietyyli)-4'-piperatsiino-5,8,11-eikosatriyyniamidia keltaisena nesteenä. Spektrit I.R. ja ¹H 250 MHz vastaavat haluttua rakennetta. Alkuaineanalyysi vastaa osittain hydrattua tuotetta.

35

Alkuaineanalyysi: $C_{26}H_{40}N_2O_2$, $1/4 H_2O$

	C	H	N	O
Laskettu:	74,86	9,78	6,71	8,63
Saatu:	74,42	10,42	6,72	8,49

5

VALMISTUSESIMERKKI 10

N-(para-hydroksifenyyli)-5,8,11-eikosatriyyniamidin valmistusmenetelmä

10

Samalla tavoin kuin edellä olevassa esimerkissä käsitellään välituotetta, joka on saatu käyttämällä lähtöaineena 1 g 5,8,11-eikosatriynoiiinihappoa ja 0,7 g ainetta C.D.I.

0,727 g:lla parahydroksianiliinia. Tämän jälkeen seosta ravistetaan 24 tuntia huoneenlämpötilassa. Sen jälkeen lisätään vähitellen vettä seokseen, kunnes syntynyt tuote saostuu. Se otetaan talteen ja kuivataan sekä sen jälkeen jälleenkiteytetään isopropyylieetteristä. Saadaan 0,25 g N-(parahydroksifenyyli)-5,8,11-eikostriyyniamidia vaalean beigenvärisinä kiteinä, joiden sulamispiste on $121^{\circ}C$.

20

Infrapunaspektri ja 1H RMN 250 MHz ovat yhdenmukaiset odotetun tuotteen kanssa.

Alkuaineanalyysi: $C_{26}H_{33}NO_2$

	C	H	N	O
Laskettu:	79,75	8,49	3,57	8,17
Saatu:	79,68	8,51	3,70	8,35

25

VALMISTUSESIMERKKI 11

30

N-(glykosyyli)-5,8,11-eikosatriyyniamidin valmistusmenetelmä

Esimerkin 9 mukaisella tavalla valmistettiin välituote 0,9 g:sta 5,8,11-eikosatriynoiiinihappoa ja 0,62 g:sta karbonyylidi-imidatsolia sekä 1,29 g:sta glukoosiamiinin kloorihydraatista, joka etukäteen oli käsitelty 0,6 g:lla trietyyliamiinia.

35

:

Reaktio päätyttyä haihdutettiin D.M.F alennetussa paineessa. Saatu kiinteä aine sekoitettiin 10 cm³ metyleenikloridia, ja suodatettiin. Saatu tuote liuotettiin pieneen määrään etanolia ja saostettiin lisäämällä metyleenikloridia. Sakka erotettiin ja kuivattiin, jolloin saatiin 0,5 g N-(glykosyyli)-5,8,11-eikosatriynoiiniamidia vaaleana ruskehtavina kiteinä, jonka hajoamispiste oli 210°C. Tuotteen infrapunaspektri sekä ¹³C:n ja R.M.N. 250 MHz vastaa otsikkoyhdisteen rakennetta.

10 Seuraavissa esimerkeissä havainnollistetaan keksinnön mukaisia ainesosia.

ESIMERKKI 1

15 Valmistetaan seuraava ainesos:

	2',3'-dihydroksipropyli-5,8,11-eikosatriynoattia	0,50 g
	1-Propanolia	50,00 g
	Propyleeniglykolia	10,00 g
20	Hydroksipropyyliselluloosaa	2,00 g
	Vettä määrään	100 g

Tämä tuote on geeli, jota voidaan käyttää ulkonaisesti.

Samoin saadaan hyviä tuloksia korvaamalla ainesosessa

25 2',3'-dihydroksipropyli-5,8,11-eikosatriynoatti yhdisteellä N-(2-hydroksietyylioksietyyli)-5,8,11-eikosatriyniamidilla.

ESIMERKKI 2

30 Valmistetaan seuraava ainesos:

	N-(2-hydroksietyyli)-5,8,11-eikosatriyniamidia	5,0 g
	Mikronoitua polyeteeniä	10,00 g
	Isopropyylimyristaattia määrään	100 g

35

Tämä ainesos on hydrofobivoide, joka on tarkoitettu käytettäväksi ulkonaisesti. Hyviä tuloksia saadaan myös korvaamalla

tässä voiteessa N-(2-hydroksietyyli)-5,8,11-eikosatriyyniamidi yhdisteellä N-(2,3-dihydroksipropyli)-5,8,11-eikosatriyyniamidilla tai vielä yhdisteellä N-(2-hydroksietyylioksietyyli)-5,8,11-eikosatriyyniamidilla.

5

ESIMERKKI 3

Valmistetaan seuraava aineoseos:

10	N-etyyli-5,8,11-eikosatriyyniamidi	1,00 g
	Kapriilihapon, kapryylihapon ja steariini-	
	hapon triglyseridejä	40,00 g
	Kapriinihapon ja kapryylihapon triglyseridejä	30,00 g
	Vaseliinia	20,00 g
15	Vaseliiniöljyä määrään	100 g

Tämä aineoseos on introfobivoide, joka on tarkoitettu käytettäväksi ulkonaisesti.

20 On mahdollista korvata tässä voiteessa N-etyyli-5,8,11-eikosatriyyniamidi yhdisteellä pyrrolidiino-5,8,11-eikosatriyyniamidi.

ESIMERKKI 4

25

Valmistetaan seuraava aineoseos:

	1-(2'-Hydroksietyyli)-4'piperatsino-eikosatriyyniamidia	0,50 g
	Setyylialkoholia	6,40 g
30	Setyylialkoholia oksietyleeniseoksena	
	20 moolissa oksietyleeniä	2,10 g
	Glyserolimonostearaattia	2,00 g
	Kapriilihapon ja kapriinihapon triglyseridejä	15,00 g
	Propyleeniglykolia	10,00 g
35	Vettä määrään	100 g

Tämä aineseos on voide, joka on tarkoitettu käytettäväksi ulkonaisesti.

ESIMERKKI 5

5

Valmistetaan seuraava ihoneste eli ns. lotion:

	2',3'-dihydroksipropyli-5,8,11-eikosatriynoattia	0,10 g
	Etanolia	50,00 g
10	Propyleeniglykolia määrään	100 g

Tätä ihonestettä käytetään ulkonaisesti.

Edellä olevien esimerkkien 1 - 5 mukaisia aineseosia valmistetaan ja varastoidaan inertissä atmosfäärissä ja valolta suojattuina.

15

ESIMERKKI 6

20 Valmistetaan seuraava aineseos:

	2',3'-dihydroksipropyli-5,8,11-eikosatriynoatti	0,01 g
	Absoluuttista etanolia	1,00 ml
	Aromiaineita valinnan mukaan,	
25	säilytysaineita valinnan mukaan,	
	glyserolia määrään	5,00 ml,

joka siirretään ruskeasta lasista tehtyyn 5 ml ampulliin ja on tarkoitettu käytettäväksi suun kautta juotavaksi sopivalla tavalla liuotettuna.

30

ESIMERKKI 7

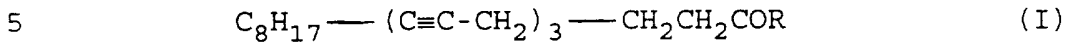
Valmistetaan 350 mg geeliä, joka sisältää seuraavan koostumuksen omaavaa jauhetta:

35

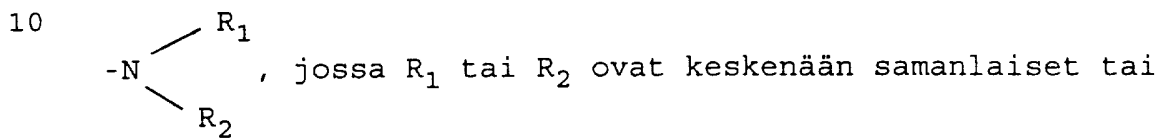
	N-(2-hydroksietyylioksietyyli)-5,8,11-eikosatriyyini-	
	amidi	0,025 g
	Mikrokiteistä selluloosaa	0,020 g
5	Maissiamidonia	0,100 g
	Kolloidaalista silikaa	0,020 g
	Magnesiumstearaattia	0,185 g

Patenttivaatimukset

1. Yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se vastaa kaavaa



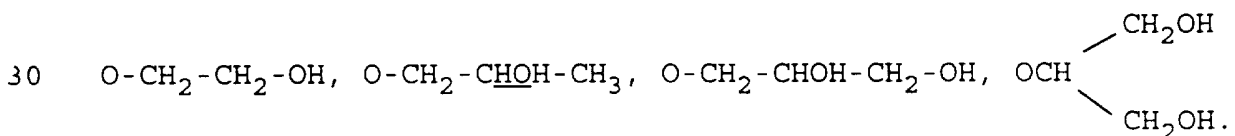
jossa R on alempi C₁-C₈-alkoksiyryhmä, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla hydroksyyliyryhmällä, aminoryhmä, jonka rakenne on



erilaiset ja tarkoittavat vetyatomiä, alempaa suoraketjuista tai haarautunutta C₁-C₈-alkyyli-radikaalia, jonka mahdollisesti katkaisee happiatomi, jolloin tämä alkyyli-radikaali voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla hydroksyyliyryhmällä, R₁ ja R₂ eivät voi samanaikaisesti tarkoittaa vetyä tai myös R₁ ja R₂ muodostavat yhdessä typpiätomien kanssa 5- tai 6-jäsenisen heterosyklin, yksi radikaaleista R₁ tai R₂ voi myös
15 tarkoittaa, kun toinen on vetyatomi, fenolia, ja kosmeettisesti hyväksyttävät suolat.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että ryhmä COR kaavassa (I) on glykolin, glyserolin,
25 polyetyleeniglykolin tai sokerin esterifunktio.

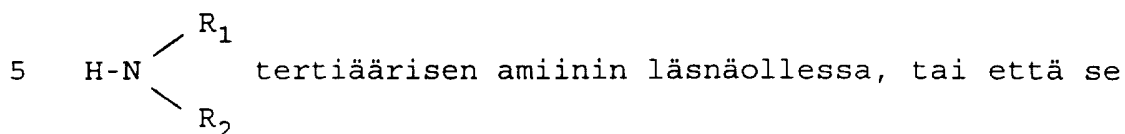
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R tarkoittaa seuraavia kaavoja:



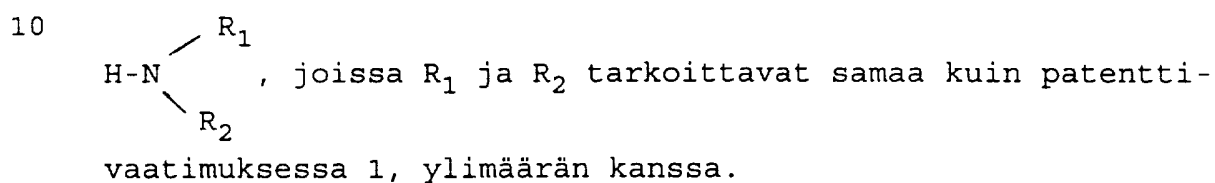
4. Patenttivaatimuksen 1 tai 3 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R₁ ja R₂ muodostavat yhdessä pyrroliidiini-, morfoliini-, piperatsiini- tai 1'-hydroksi-2'-etyyli-
35 4-piperatsiiniryhmän.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on
2',3'-dihydroksipropyyli-5,8,11-eikosatriynoatti;
N-etyyli-5,8,11-eikosatriyyniamidi;
5 pyrrolidino-5,8,11-eikosatriyyniamidi;
N,N-di(2-hydroksietyyli)-5,8,11-eikosatriyyniamidi;
N-(2-hydroksietyyli)-5,8,11-eikosatsiyyniamidi;
N-(2,3-dihydroksipropyyli)-5,8,11-eikosatriyyniamidi tai
N(parahydroksifenyyli)-5,8,11-eikosatriyyniamidi.
- 10
6. Patenttivaatimuksen 3 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on
N-(2-hydroksietyylioksietyyli)-5,8,11-eikosatriyyniamidi tai
1'-(2-hydroksietyyli)-4'-piperatsino-5,8,11-eikosatriyyniami-
15 di.
7. Menetelmä patenttivaatimuksen 1-7 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa COR on esteri, t u n n e t t u siitä, että 5,8,11-eikosatriynoinihappo muutetaan vastaavaksi
20 happokloridiksi, joka saatetaan reagoimaan alkoholin kanssa, jonka kaava on R'-OH, jossa R' tarkoittaa alempaa alkyyliryhmää C₁-C₈, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla hydroksyyli ryhmällä sekä että muodostetaan hapon kaliumsuola liuottimessa, joka saatetaan reagoimaan halogenidin kanssa,
25 jonka kaava on R'X, jossa R' tarkoittaa samaa kuin edellä ja X tarkoittaa klooria tai bromia.
8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kun alkoholi R'-OH tarkoittaa alkoholia,
30 jossa on ainakin kolme OH-ryhmää, alkoholi muutetaan etukäteen dioksolaaniksi, joka saatetaan reagoimaan happokloridin kanssa, jolloin suojaavat ryhmät tämän jälkeen poistetaan esterissä tai saaduissa isomeereissä.
- 35
9. Menetelmä patenttivaatimuksessa 1 määriteltujen yhdisteiden, joiden kaava on (I), jossa COR on amidifunktio valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että 5,8,11-eikosat-

riynoiinihappo muutetaan vastaavaksi happokloridiksi ja että happokloridi saatetaan reagoimaan amiinin kanssa, jonka kaava on



saatetaan reagoimaan 5,8,11-eikosatriynoiinihapoksi karba-karbonyylidi-imidatsolin ollessa läsnä liuottimena, ja että tämän jälkeen se sekoitetaan amiinin, jonka kaava on

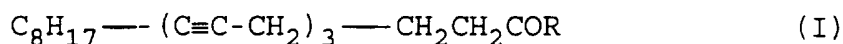


15 10. Kosmeettinen ainesos, t u n n e t t u siitä, että se sisältää ainakin yhtä patenttivaatimuksen 1 - 6 mukaista yhdistettä, 0,01 - 10 paino-%, sopivimmin 0,1 - 5 paino-%, laskettuna ainesoksen kokonaispainosta.

Patentkrav

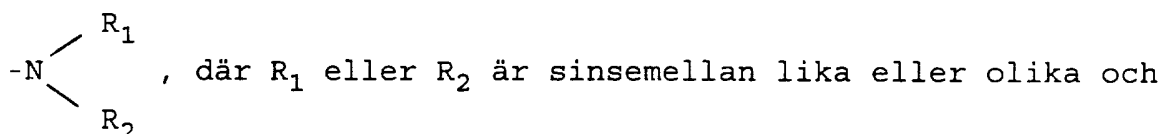
1. Förening, k ä n n e t e c k n a d därav, att den motsva-
rar formeln

5



där R är en lägre C₁-C₈-alkoxigrupp, som är substituerad med
en eller flera hydroxylgrupper, en aminogrupp med strukturen

10



avser väteatomer, en lägre rakkedjad eller förgrenad C₁-C₈-
alkylradikal, som eventuellt avbyts av en syreatom, varvid

15

denna alkylradikaali kan vara substituerad med en eller flera
hydroxylgrupper,

R₁ och R₂ kan inte samtidigt avse väte eller också

R₁ och R₂ bildar tillsammans med kväveatomen en 5- eller 6-
ledad heterocykel, en av radikalerna R₁ eller R₂ kan också

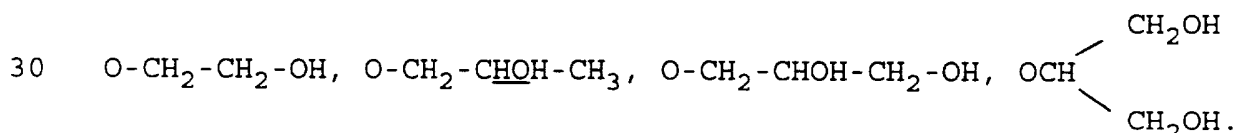
20

avse, då den andra är en väteatom, fenol,

och kosmetiskt godtagbara salter.

2. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d
därav, att gruppen COR i formeln (I) är en esterfunktion av
25 glykol, glycerol, polyetylenglykol eller socker.

3. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d
därav, att R avser följande formler:



4. Förening enligt patentkravet 1 eller 3, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att R₁ och R₂ bildar tillsammans en
35 pyrrolidin-, morfolin-, piperazin- eller 1'-hydroxi-2'-etyl-
4-piperazingrupp.

5. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är

2',3'-dihydroxipropyl-5,8,11-eikosatriynoat;

N-etyl-5,8,11-eikosatriynamid;

5 pyrrolidino-5,8,11-eikosatriynamid;

N,N-di(2-hydroxietyl)-5,8,11-eikosatriynamid;

N-(2-hydroxietyl)-5,8,11-eikosatriynamid;

N-(2,3-dihydroxipropyl)-5,8,11-eikosatriynamid eller

N(parahydroxifenyl)-5,8,11-eikosatriynamid.

10

6. Förening enligt patentkravet 3, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är

N-(2-hydroxietyloxietyl)-5,8,11-eikosatriynamid eller

1'(2-hydroxietyl)-4'-piperazino-5,8,11-eikosatriynamid.

15

7. Förfarande för framställning av en förening enligt något av patentkraven 1-7, där COR är en ester,

k ä n n e t e c k n a t därav, att 5,8,11-eikosatriynoinsyra omvandlas till motsvarande syraklorid, som omsätts med alko-

20 hol med formel R'-OH, där R' avser en lägre alkylgrupp

C₁-C₈, som är substituerad en eller flera hydroxylgrupper samt att syrans kaliumsalt bildas i ett lösningsmedel, som omsätts med en halogenid med formel R'X, där R' avser det samma som ovan och X avser klor eller brom.

25

8. Förfarande enligt patentkravet 7, k ä n n e t e c k n a t därav, att då alkoholen R'-OH avser en alkohol med åtminstone tre OH-grupper, omvandlas alkoholen på förhand till dioxolan, som omsätts med syrakloridi, varvid de skyddande grupper 1 i
30 estern eller de erhållna isomererna därefter avlägsnas.

9. Förfarande för framställning av föreningar definierade i patentkravet 1 med formeln (I), där COR är en amid-funktion,

k ä n n e t e c k n a t därav, att 5,8,11-eikosatriynoinsyra
35 omvandlas till motsvarande syraklorid och att syrakloriden omsätts med en amin med formel

$$\text{H}-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{R}_1 \\ \diagdown \text{R}_2 \end{array}$$
 i närvaro av en tertiär amin, eller att den

5 omsätts till 5,8,11-eikosatriynoinsyra i närvaro av karba-
 karbonyldiimidazol som lösningsmedel, och att den därefter
 blandas med ett överskott av amin med formeln

$$\text{H}-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{R}_1 \\ \diagdown \text{R}_2 \end{array}$$
 , där R_1 och R_2 avser det samma som i patentkravet 1.

10

10. Kosmetisk ämnesblandning, k ä n n e t e c k n a d
 därav, att den innehåller åtminstone en förening enligt
 patentkravet 1 - 6, 0,01 - 10 vikt-%, företrädesvis
 15 0,1 - 5 vikt-%, beräknad på ämnesblandningens totalvikt.