(19) DANMARK

(12) PATENTSKRIFT (11) 171613 B1

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 3202/86
(22) Indleveringsdag: 04 jul 1986
(41) Alm. tilgængelig: 06 jan 1987
(45) Patentets meddelelse bkg. den: 24 feb 1997
(86) International ansøgning nr.: -
(30) Prioritet: 05 jul 1985 FR 8510363

(51) Int.Cl.6 C 07 C 233/20
C 07 C 69/606
C 07 C 233/09
C 07 C 233/27
C 07 D 295/185

(73) Patenthaver: *Centre International de Recherches Dermatologiques Galderma - Cird Galderma; Sophia-Antipolis; F-06560 Valbonne, FR

(72) Opfinder: Braham *Shroot; FR, Christopher *Hensby; FR, Jean *Maignan; FR, Gérard *Lang; FR, Serge *Restle; FR, Michel *Colin; FR

(74) Fuldmægtig: Chas. Hude A/S

(54) Eicosatriynsyre-5,8,11-forbindelser og fremgangsmåde til fremstilling deraf samt lægemidler og kosmetiske midler indeholdende dem og deres anvendelse til fremstilling af et lægemiddel

(56) Fremdragne publikationer

EP off.g.skrift nr. 0104468

(57) Sammendrag:

3202-86

Forbindelse med formlen:

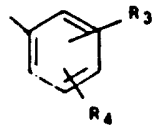
$$C_8H_{17}(C{\equiv}C{-}CH_2)_3{-}CH_2CH_2COR \qquad (I)$$

hvori R er en lavere alkoxygruppe med 1-8 carbonatomer eller en cykloalkylgruppe med 4-6 carbonatomer, der er substitueret med en eller flere hydroxygrupper og/eller afbrudt af et eller flere heteroatomer valgt blandt oxygen og svovl, en aminogruppe med formlen $-N\begin{smallmatrix}R_1\\R_2\end{smallmatrix}$, hvori R_1 og R_2 er ens eller forskellige og betegner et hydrogenatom, en lavere linear eller forgrenet lavere alkylgruppe med 1-8 carbonatomer, der eventuelt er afbrudt af et eller flere heteroatomer valgt blandt oxygen, svovl og nitrogen, hvilken alkylgruppe kan være substitueret med en eller flere hydroxylgrupper, hvorhos R_1 og R_2 ikke samtidig kan betegne hydrogen, eller hvor R_1 og R_2 sammen med nitrogenatomet danner en heteroring, der som heteroatomer even-

fortsættes

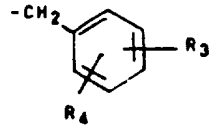
DK 171613 B1

tuelt indeholder yderligere oxygen, svovl eller nitrogen, idet den ene af grupperne R_1 og R_2 også, når den andet er et hydrogenatom, kan betegne en arylgruppe med formlen (II):



(II)

eller en benzylgruppe med formlen (III):



(III)

hvori R_3 og R_4 uafhængigt af hinanden betegner et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, en hydroxylgruppe, et halogenatom, en carboxylgruppe eller trifluormethylgruppe, hvorhos aminofunktionen også kan hidrøre fra en sukkerart, samt farmaceutisk og kosmetisk acceptable isomerer og salte deraf.

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte eicosatriynsyre-5,8,11-forbindelser og en fremgangsmåde til fremstilling deraf samt lægemidler og kosmetiske midler indeholdende dem og forbindelsernes anvendelse til fremstilling af et lægemiddel.

Det er kendt, at et vist antal forbindelser spiller en vigtig rolle i hudens betændelsesforløb, såsom acne, hudsygdomme, såsom eksempelvis psoriasis, eksemer etc. Disse forbindelser, hvortil prostaglandinerne, hydroxyeicosatetraensyrerne, thromboxanerne og leucotrienerne hører, har alle en fælles oprindelse, som er arachidonsyre (se "VOORHEES-Leukotrienes and Other Lipoxygenase Products in the Pathogenesis and Therapy of Psoriasis and Other Dermatoses", Arch. Dermatol., bind 119, juli 1983, 541-547).

Dannelsen af disse forbindelser skyldes i det væsentlige frigørelsen af arachidonsyre, som via en esterbinding er knyttet til lipider, der er til stede i overhuden (f.eks. phospholipider).

Til behandling af hudsygdomme har man allerede tidligere anbefalet inhibitorer af cyklooxygenase, der hindrer dannelsen af prostaglandiner, såsom indomethacin, vitamin E etc., eller forbindelser, der er i stand til at inhibere lipooxygenaser, såsom eicosatetraynsyre.

Til behandling af psoriasis har man allerede foreslået eicosa-5,8,11,14-tetraynsyre samt eicosa-5,8,11-triynsyre samt lavere alkylestere deraf (US-patentskrift nr. 4.190.669).

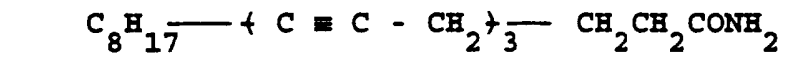
I ansøgningen EP-A-0.104.468 er arachidonsyreanaloger beskrevet som antiinflammatoriske og antiallergiske midler. Disse forbindelser adskiller sig fra forbindelserne ifølge opfindelsen ved, at det på meget generel måde i beskrivelsen primært omhandlede amid ikke er omfattet af den almene definition af forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse.

Ud fra den meget brede og relativt vage beskrivelse i EP-A-0.104.468 er det ikke med sikkerhed muligt for fagmanden på området at udlede, at en forbindelse med anderledes struktur, der ikke er omhandlet i dette tidligere skrift, kan udvise en inhiberende egenskab over for arachidonsyrens enzymatiske metabolisme ved hjælp af cyklooxygenase og lipoxygenaser.

Det har nu overraskende vist sig, at særlige estere eller amider af eicosa-5,8,11-triynsyre inhiberer arachidonsyres enzymatiske metabolisme, der fremkaldes af cyklooxygenase og lipoxygenaser. Dette resultat er især uventet som følge af blokering af syrefunktionen under dannelse af de nedenfor definerede estere eller amider.

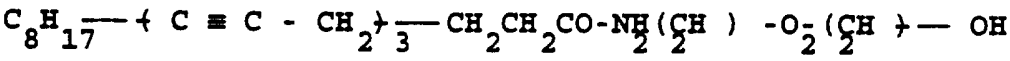
Disse forbindelser udviser i øvrigt en biotilgængelighed, der 2afviger fra tilsvarende syrers biotilgængelighed, hvilket bibringer dem forbedrede terapeutiske egenskaber.

Der er blevet foretaget sammenlignende forsøg med øreødem fremkaldt ved topisk påføring af arachidonsyre på mus, hvor der som sammenligningsforbindelse (A) blev anvendt 5,8,11-eicosatriynamidet ifølge US-A-4.497.827 med formlen:



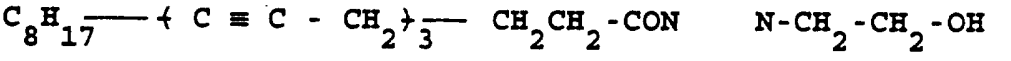
og på den anden side to forbindelser B og C ifølge den foreliggende opfindelse, nemlig

(B) (N-(2-hydroxyethyloxyethyl)-5,8,11-eicosatriynamidet med formlen:



(Eks.2)

(C) 4'-(2-hydroxyethyl)piperazino-5,8,11-eicosatriynamid med formlen:



(eks. 9)

Ved forsøgene blev det påvist, at den procentvise inhibering (efter 1 time ved en dosis på 3,5 µmol/øre) var 24% for sammenligningsforbindelsen (A), medens den var henholdsvis 53% og 70% for forbindelserne henholdsvis (B) og (C), hvilket er et uventet og fordelagtigt resultat.

Den foreliggende opfindelse angår således hidtil ukendte derivater af eicosa-5,8,11-triynsyre.

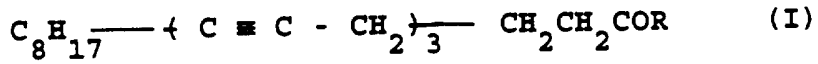
Opfindelsen angår endvidere farmaceutiske og kosmetiske midler, der er ejendommelige ved det i henholdsvis krav 9's og krav 11's kendetegnende del angivne.

Endvidere angår opfindelsen en fremgangsmåde til fremstilling af disse derivater. Fremgangsmåden er ejendommelig ved det i krav 8's kendetegnende del angivne.

Opfindelsen angår endvidere anvendelsen af disse forbindelser til fremstilling af et lægemiddel, der er beregnet til behand-

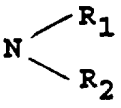
ling og forebyggelse af allergiske sygdomme og til behandling af hudsygdomme og inflammatoriske lidelser, såsom psoriasis, eksem og acne.

Forbindelserne ifølge opfindelsen er ejendommelige ved, at de har den almene formel:

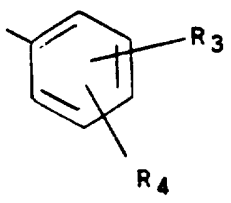


(I)

hvori R er en C_1-C_8 alkoxygruppe, der er substitueret med en eller flere hydroxygrupper,

eller en aminogruppe med formlen 

hvori R_1 og R_2 er ens eller forskellige og står for et hydrogenatom, C_1-C_8 alkyl, hvor kæden eventuelt er afbrudt af oxygen, idet alkylgruppen eventuelt er substitueret med en eller flere hydroxylgrupper, idet R_1 og R_2 ikke samtidig står for hydrogen, eller R_1 og R_2 sammen med nitrogenatomet danner en pyrrolidin-, morpholin-, piperazin- eller 2'-hydroxy-4-ethyl-piperazinring, eller det ene af symbolerne R_1 og R_2, når det andet er et hydrogenatom, betyder en arylgruppe med formlen (II):



(II)

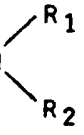
hvori R_3 og R_4 uafhængigt af hinanden står for et hydrogenatom eller hydroxyl, eller aminfunktionen kan hidrøre fra en sukkeramin, såsom glucosamin,

eller en isomerer eller farmaceutisk acceptable salte deraf.

De farmaceutisk acceptable salte kan f.eks. være salte af saltsyre, mælkesyre, vinsyre og citronsyre.

Særlig foretrukne forbindelser ifølge opfindelsen er valgt blandt følgende forbindelser:

når R betegner en substitueret alkoxygruppe med 1-8 carbonatomer, betegner R nærmere betegnet en 2-hydroxyethoxygruppe, en 2-hydroxypropyloxygruppe, en 2,3-dihydroxypropyloxygruppe eller dennes isomer, 1,3-dihydroxy-2-propyloxygruppen;

når R betegner en aminogruppe med strukturen 

er de foretrukne betydninger af R_1 og R_2 som følger:
for R_1 og/eller R_2 lavere alkyl, såsom methyl, ethyl, isopropyl,
for R_1 og/eller R_2 alkyl, der er afbrudt af et eller flere heteroatomer, såsom $-CH_2\ CH_2\ O\ CH_2CH_2OH$
for R_1 og/eller R_2 alkyl med 1-8 carbonatomer, der er substitueret med en eller flere hydroxylgrupper, idet foretrukne betydninger er følgende:
CH_2CH_2OH, $CH_2CHOHCH_3$, $CH_2CHOHCH_2OH$
når R_1 og R_2 danner en ring, er foretrukne forbindelser ifølge opfindelsen amider af pyrrolidin, af morfolin, af piperazin og af 2'-hydroxy-4-ethyl-piperazin.

Når den ene af grupperne R_1 eller R_2 betegner H, og den anden betegner en arylgruppe, er der tale om gruppen parahydroxyphenyl.

Blandt forbindelserne med formlen I kan nævnes:
2',3'-dihydroxypropyl-eicosa-5,8,11-triynoat,
N-(2-hydroxyethyloxyethyl)-eicosa-5,8,11-triynamid,
N-ethyl-eicosa-5,8,11-triynamid,
pyrrolidino-eicosa-5,8,11-triynamid,
N,N-di(2-hydroxyethyl)eicosa-5,8,11-triynamid,
N-(2-hydroxyethyl)eicosa-5,8,11-triynamid,
N-(2,3-dihydroxypropyl)eicosa-5,8,11-triynamid,
4'-(2'-hydroxyethyl)-piperazino-eicosa-5,8,11-triynamid, og
N-(parahydroxyphenyl)eicosa-5,8,11-triynamid.

Blandt foretrukne forbindelser kan nævnes:
N-(2-hydroxyethyloxyethyl)eicosa-5,8,11-triynamid,
2',3'-dihydroxypropyl-eicosa-5,8,11-triynoat,
N-ethyl-eicosa-5,8,11-triynamid,
pyrrolidino-eicosa-5,8,11-triynamid, og
4'-(2'-hydroxyethyl)-piperazino-eicosa-5,8,11-triynamid.

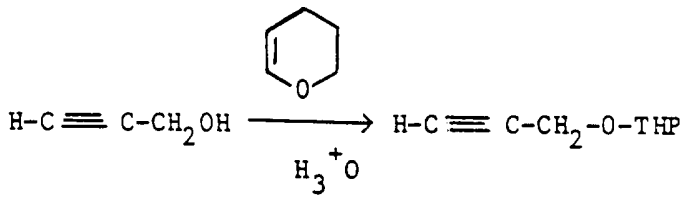
Disse amider eller estere fremstilles ved at gå ud fra eicosa-5,8,11-triynsyre, som længe har været kendt (se A. VAN DORP og medarbejdere, Recueil 85, 1966, side 1233). Reaktionsskemaet A nedenfor beskriver denne syntese. Syntesen af den ^{14}C-markere-

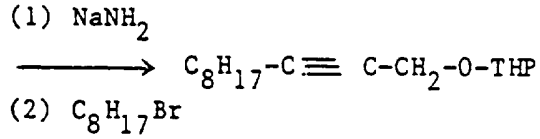
de forbindelse samt syntesen af talrige homologe af denne syre er især beskrevet i afhandlingen fra "ULIMAN MYRON, 1970, Ohio Stage University, Ph.D., Biochemistry".

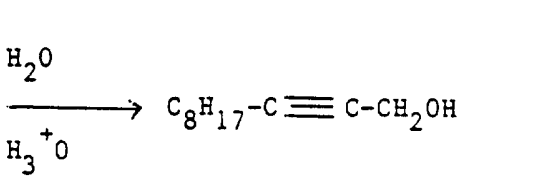
Syren er i øvrigt beskrevet i US-patentskrift nr. 3.033.884.

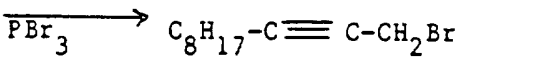
Reaktionsskema A

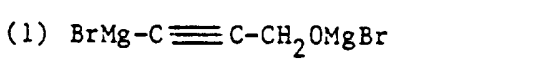
(a) Syntese af 1-brom-tetradeca-2,5-diyn

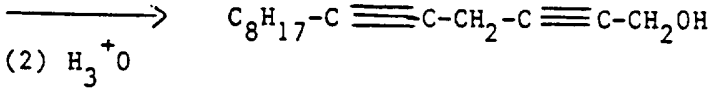


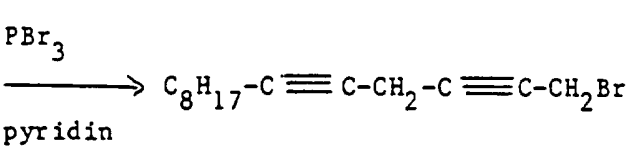




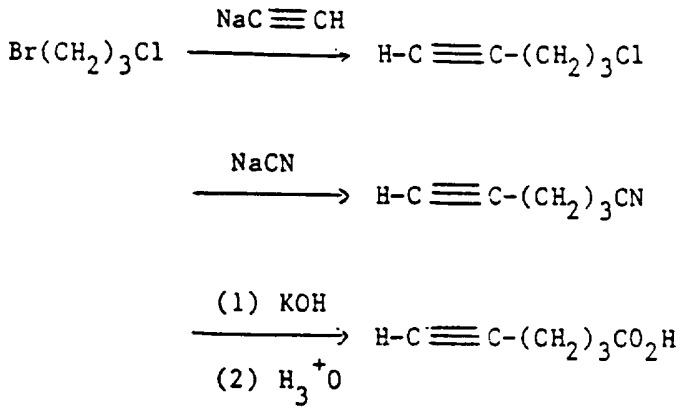




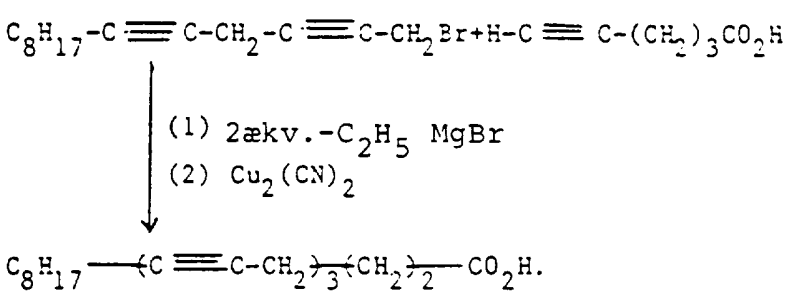




(b) Syntese af 5-hexyn-carboxylsyre

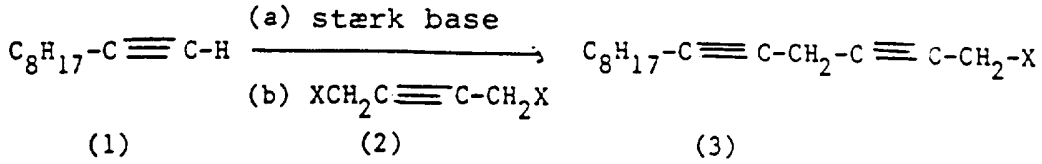


(c) Koblingsreaktion:



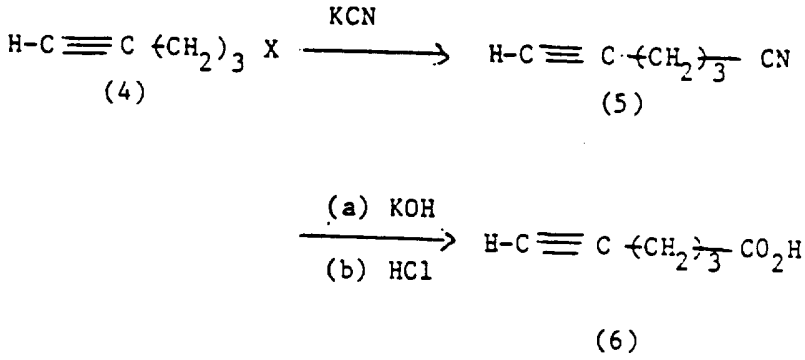
Reaktionsskema B

(a) Syntese af 1-halogen-tetradeca-2,5-diyn

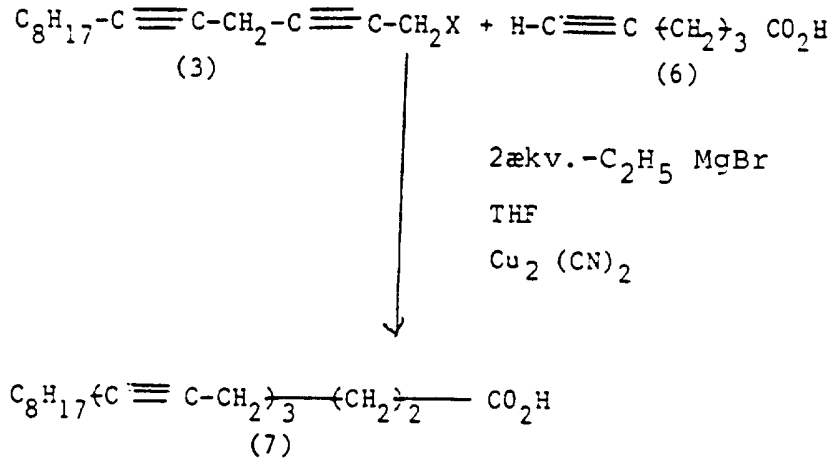


(1) (2) (3)

(b) Syntese af 5-hexyn-carboxylsyre



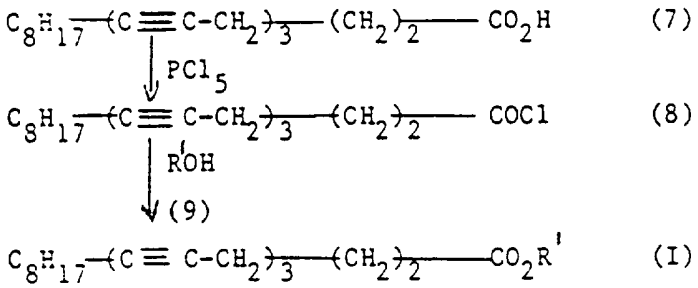
(c) Koblingsreaktion



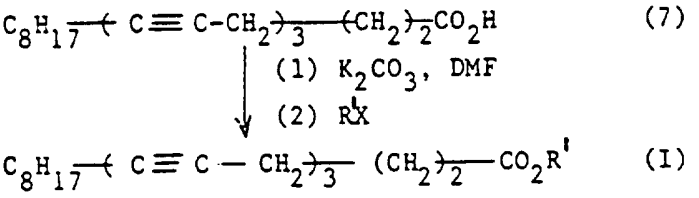
Syntesen af 5-hexyn-carboxylsyre (6), der bringes til omsætning med 1-halogen-tetradecan-2,5-diyn (3), er i og for sig kendt og består i første trin i omsætning af kaliumcyanid med 1-halogen-pentyn (4). 5-hexyn-nitrilet (5) omdannes derpå til den tilsvarende syre (6) ved indvirkning af kaliumcarbonat efterfulgt af en syrning af reaktionsblandingen.

Acetylidet af syren (6) dannes ved omsætning med to ækvivalenter organisk magnesiumforbindelse. Dianionen kobles derpå med 1-halogen-tretadecandiyn i en ether, såsom tetrahydrofuran. Denne omsætning kan eventuelt gennemføres i nærværelse af et aprot opløsningsmiddel, såsom hexamethylphosphoramid (HMPA). Man opnår således ecisa-5,8,11-triynsyre (7) i godt udbytte.

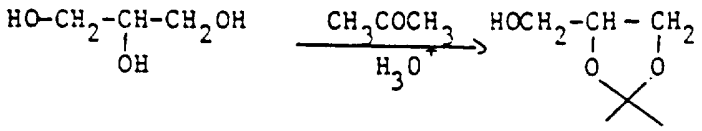
Estrene ifølge opfindelsen opnås ved hjælp af i og for sig kendte reaktioner. De fremstilles især ifølge en første metode ved omsætning af syren med formlen (7) med phosphorpentachlorid efterfulgt af omsætning af det tilsvarende syrechlorid (8) med en alkohol (9) (R'-OH), hvor R' er en lavere alkylgruppe med 1-8 carbonatomer eller en lavere cykloalkylgruppe med 4-6 carbonatomer, der er substitueret med en eller flere hydroxylgrupper og/eller afbrudt af et eller flere heteroatomer valgt blandt oxygen og svovl. Denne reaktion svarer til følgende reaktionsskema:



Den anden metode benytter fremgangsmåden beskrevet af H. NORMANT og medarbejdere, Synthesis 1975, side 805, som består i at danne kaliumsaltet af syren i dimethylformamid ved omsætning med kaliumbicarbonat i nærværelse af en diamin (N,N,N'-N'-tetramethylpropylen-1,3-diamin). Man omsætter derpå kaliumcarboxylatet med et halogenid med formlen (R'-X), hvor R' er som ovenfor defineret, og X betegner halogen, såsom Br eller Cl:

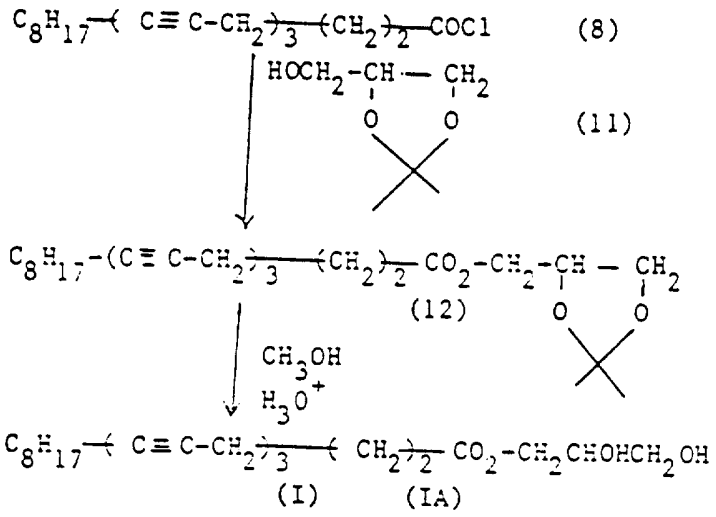


Når den første metode anvendes, og når gruppen R' er substitueret med mindst to hydroxylfunktioner, såsom f.eks. esteren af glycerol, foretrækkes det at beskytte to af de tre hydroxylfunktioner i form af dioxolanen (11) ifølge følgende reaktionsskema:

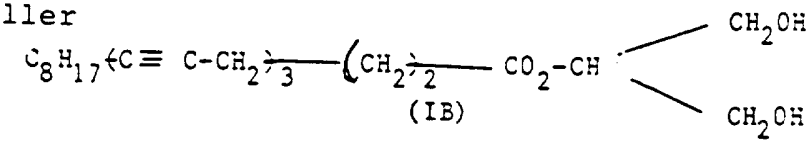


(11)

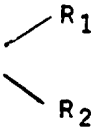
Dioxolanen (11) bringes derpå til omsætning med syrechloridet (8). Den således opnåede ester (12) behandles under milde betingelser i methanol i nærværelse af en sur katalysator til eliminering af de to alkoholfunktioners beskyttelsesgruppe i overensstemmelse med følgende reaktionsskema:

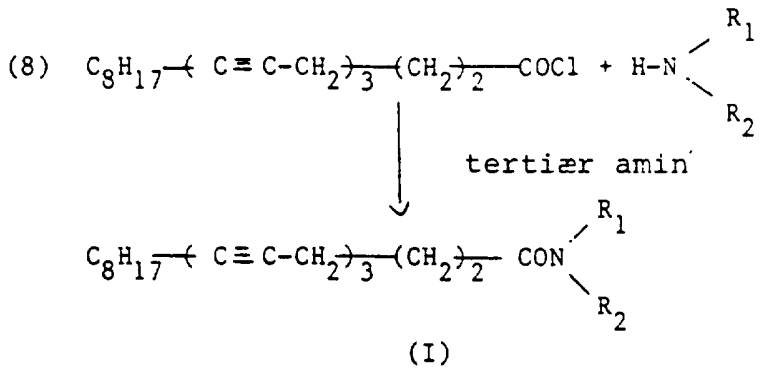


og/eller



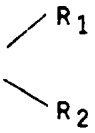
Amiderne ifølge opfindelsen kan opnås ifølge to metoder.

Den første metode består i at omsætte syrechloridet (8) med aminen  i nærværelse af en tertiær amin i overensmed følgende reaktionsskema:

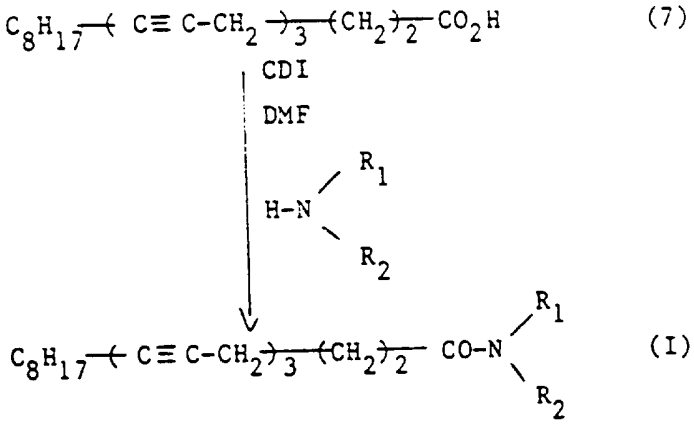


(I)

Den anden metode benytter en kendt fremgangsmåde, som er beskrevet af HEINZ A. STAAB, Liebigs Ann. Chem., 1957, 609, 75. Ved denne fremgangsmåde omsættes syren (7) i dimethylformamid, der er opvarmet til 80°C, med carbonyldiimidazol (C.D.I.) i 2 til 3 timer. Derpå tilsættes ved sædvanlig temperatur et overskud af aminen med formlen



til det dannede mellemprodukt i overensstemmelse med følgende reaktionsskema:



hvori R_1 og R_2 har de ovenfor anførte betydninger.

Forbindelserne med formlen (I) ifølge opfindelsen har en særlig bemærkelsesværdig virkning med hensyn til inhibering af arachidonsyrestofskiftet og især på lipoxygenaseniveauet hidrørende fra dannelsen af leucotriener og hydroxylerede syrer, som spiller en vigtig rolle ved den inflammatoriske proces.

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan administreres til mennesker eller dyr ved hjælp af midler, som desuden indeholder en

farmaceutisk acceptabel bærer eller et farmaceutisk acceptabelt fortyndingsmiddel. Disse midler kan eventuelt også indeholde andre aktive stoffer, der ikke har en antagonistisk virkning på forbindelserne ifølge opfindelsen.

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan administrers ad systemisk eller lokal vej.

I tilfælde af den enterale vej kan lægemidlerne foreligge i form af tabletter, gelatinøse piller, drageer, sirupper, suspensioner, opløsninger, puddere, granulater og emulsioner etc. I tilfælde af topisk vej foreligger de farmaceutiske midler på basis af forbindelser ifølge opfindelsen i form af salver, farvemidler, cremer, pomader, puddere, mærkater, absorberede puffere, opløsninger, lotioner, geler, sprayformer eller suspensioner.

Midlerne til anvendelse ad topisk vej kan foreligge i vandfri form eller i vandig form i overensstemmelse med den kliniske indikation.

Midlerne ifølge opfindelsen kan også administreres ad parenteral vej og især ad intravenøs, intramuskulær, intraperitoneal, subkutan eller intradermal vej.

I tilfælde af administration ad parenteral vej og især ved injektioner anvender man det aktive stof i en steril bærer, såsom vand. Det aktive stof er enten suspenderet eller opløst i bæreren.

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan også anvendes kosmetisk, især i cremer, lotioner til huden, såsom i solprodukter, i midler til lindring efter solbestråling, i antiseborrhoiske midler eller i antiacnemidler.

De medikamentholdige og kosmetiske midler ifølge opfindelsen kan indeholde indifferente eller farmacodynamiske eller kosmetisk aktive additiver og især:
hydratiserende stoffer, såsom thiamorfolinon og derivater deraf eller urinstof, antiseborrhoiske midler, såsom S-carboxyme-

thylcystein, S-benzylcysteamin og derivater deraf, tioxolon; antibiotika, såsom erythromycin, neomycin eller tetracycline; midler, der begunstiger hårets udvækst, såsom "Minoxidil" (2,4-diamino-6-piperidino-pyrimidin-3-oxid) og derivater deraf, diazoxid og phenytoin; andre antiinflammatoriske steroider eller ikke-steroider; carotenoider og især β-caroten; antipsoriasismidler, såsom antralin og derivater deraf; og inhibitorer af phospholipase A_2.

Disse midler kan også indeholde smagsforbedrende midler, konserveringsmidler, stabiliseringsmidler, fugtregulerende midler, pH-regulerende midler, midler til modifikation af osmotisk tryk, emulgeringsmidler, UV-A- og UV-B-filtre, antioxidanter, såsom α-tocopherol, butylhydroxyanisol eller butylhydroxytoluen, lokalbedøvelsesmidler, puffere etc.

De kan også foreligge i form af i og for sig kendte forsinkelsesformer eller former med progressiv frigørelse. De kan endelig være inkorporeret i liposomers eller niosomers vandige faser.

Det aktive stof ifølge opfindelsen er til stede i midlerne i mængder mellem 0,01 og 10 vægt% i forhold til midlets samlede vægt og fortrinsvis i en mængde mellem 0,1 og 5%.

Ved den terapeutiske anvendelse bestemmes behandlingen af lægen og kan variere i overensstemmelse med patientens alder, vægt og reaktion samt symptomernes alvorlighed. Dosen ligger generelt mellem 0,05 og 300 mg/kg/dag og er fortrinsvis fra 0,5 til 100 mg/kg/dag. Behandlingens varighed varierer afhængigt af symptomernes alvorlighed og kan være mellem 1 og 12 uger, og behandlingen kan forløbe enten på kontinuert eller diskontinuert måde.

Ved den kosmetiske anvendelse benyttes midlerne ifølge opfindelsen i det væsentlige som solprodukter, dulmemidler efter solbestråling og til behandling af seborrhorisk hudbetændelse og/eller acnehudbetændelse.

De følgende eksempler skal illustrere opfindelsen.

SAMMENLIGNINGSEKSEMPEL

Fremstilling af eicosa-5,8-11-triynsyre

a) Fremstilling af 1-chlor-tetradeca-2,5-diyn

I en 2 liter kolbe, der er udstyret med en omrører og en argontilledning, placeres 19,35 g magnesium (0,79 gramatom) samt 750 cm^3 vandfrit tetrahydrofuran (THF). Man indfører derpå dråbevis 90,25 g ethylbromid (1,15 ækvivalent) på en sådan måde, at tetrahydrofuranet holdes under tilbagesvaling. Ved tilsætningens afslutning opretholdes tilbagesvalingen indtil fuldstændig magnesiumomdannelse. Derpå tilsættes dråbevis ved denne temperatur 100 g 1-decyn (0,72 mol) i ca. ½ time, og blandingen holdes under tilbagesvaling i yderligere 1½ time efter afslutning af tilsætningen. Derpå indføres 5,20 g kobbercyanid, og kogningen opretholdes i yderligere 1 time. Til det således dannede acetylid af 1-decyn sættes ved en temperatur, der holdes mellem 40° og 50°C, 250 g 1,4-dichlor-2-butyn, dvs. 2,8 ækvivalenter i forhold til decynen. Kogning opretholdes i 5 timer. Opløsningsmidlet fjernes ved hjælp af en rotationsfordamper. Den opnåede olieagtige mængde køles og omrøres i nærværelse af 350 cm^3 ammoniumchloridmættet vand, hvorpå der ekstraheres tre gange med ether. Ehterfasen vaskes to gange med vand, tørres over magnesiumsulfat og inddampes derpå ved normalt tryk, hvorpå resten af etheren fjernes ved et tryk på 26,6 x 10^2 Pa. Den rå 1-chlor-tetradeca-2,5-diyn destilleres ved en temperatur mellem 118°C og 125°C ved 2,6 Pa. I de sidste fraktioner mellem 125°C og 130°C ved 4Pa destillerer man resten af den forventede forbindelse i blanding med 1-brom-tetradeca-2,5-diyn, som dannes under reaktionen ved udskiftning af chlor med brom.

Man opnår 100 g 1-chlor-tetradeca-2,5-diyn indeholdende ca. 3 til 5% 1-brom-tetradeca-2,5-diyn, bestemt ved proton-NMR, som man anvender således til det sidste koblingstrin.

b) Fremstilling af 5-hexyn-carboxylsyre

Til en under indifferent atmosfære placeret opløsning af 60,4 g natriumcyanid (1,23 mol) i 200 cm^3 vandfrit dimethylsulfoxid

(DMSO) tilsættes dråbevis ved en temperatur mellem 40° og 50°C en opløsning af 115 g 1-chlor-4-pentyn (1,12 mol) i 100 cm^3 vandfrit dimethylsulfoxid. Reaktionen er exoterm, og det er nødvendigt at køle reaktionsblandingen for at holde temperaturen under 70°C. Ved tilsætningens afslutning opvarmes blandingen i 5 timer til mellem 60° og 70°C, hvorpå den henstilles natten over ved 20°C. Den udhældes derpå i 1,5 liter vand. Den opnåede blanding ekstraheres fire gange med 200 cm^3 ether. Ehterfaserne forenes, vaskes derefter to gange med 60 cm^3 vand og tørres over natriumsulfat. Etheren afdampes under formindsket tryk. Man opnår 101 g 5-hexyn-1-nitril. Denne er en gul væske, som man anvender direkte til det følgende trin. ^1H-NMR- og IR-spektrene svarer til den forventede struktur.

200 g af den som ovenfor anført opnåede nitril (2,15 mol) indføres i 2,5 l 2N kaliumcarbonat. Denne blanding omrøres i 2 timer ved 90°C og køles derpå til 0°C. Man tilsætter derpå 5N saltsyre indtil pH ≃ 4 for blandingen. Denne sidstnævnte blanding ekstraheres fire gange med 300 cm^3 ether. Etherfaserne forenes, vaskes to gange med en vandig ammoniumchloridopløsning, tørres derpå over magnesiumsulfat og inddampes under formindsket tryk.

Man opnår 230 g 5-hexyn-carboxylsyre. Denne syre er en væske ved sædvanlig temperatur, som krystalliserer ved 0°C. NMR- og IR-spektrene svarer til den forventede struktur.

Grundstofanalyse: $C_6H_8O_2$

	C	H	O
Beregnet	64,27	7,19	28,54
Fundet	64,32	7,21	28,41

c) Fremstilling af eicosa-5,8,11-triynsyre

I 200 cm^3 THF omdanner man som ovenfor anført 20,05 g magnesium (0,835 gramatom) til ethylmagnesiumbromid ved tilsætning af 91 g ethylbromid (0,835 mol). Til en separat fremstillet opløsning indeholdende 46,64 g 5-hexyn-craboxylsyre (0,417 mol) i

200 cm^3 vandfri THF, der omrøres ved 0°C under en indifferent atmosfære, tilsætter man den som ovenfor anført fremstillede opløsning af ethylmagnesiumbromid.

Ved tilsætningens afslutning tilsætter man 25 cm^3 hexamethylphosphoramid og derpå 2,5 g cuprocyanid. Den således opnåede blanding opvarmes derpå i ca. 1 time til en temperatur på 50°C med henblik på at sikre fuldstændig omdannelse af 5-hexyn-carboxylsyren til det tilsvarende acetylid i form af magnesiumcarboxylatet.

Til denne blanding sættes derpå dråbevis ved en temperatur mellem 40° og 50°C en opløsning indeholdende 0,32 mol 1-chlortetradecadiyn i 100 cm^3 THF.

Reaktionsblandingen opvarmes under tilbagesvaling af THF i 21 timer. På dette trin tilsættes 1,3 g yderligere cuprocyanid, og tilbagesvalingen opretholdes i yderligere 8 timer. Opløsningsmidlet afdampes. Den opnåede viskose væske syrnes ved tilsætning af 100 cm^3 4N svovlsyre og derpå 100 cm^3 2N svovlsyre. Det opnåede heterogene medium ekstraheres tre gange med 250 cm^3 ether. Etherfaserne forenes og vaskes to gange ved hjælp af 150 cm^3 af en mættet vandig ammoniumchloridopløsning, dekanteres, tørres over natriumsulfat og inddampes. Det opnåede produkt optages i 100 cm^3 hexan og køles til 0°C.

Krystallerne frafiltreres, vaskes med iskoldt hexan og tørres. Man opnår 48 g eicosa-5,8-11-triynsyre, hvis smeltepunkt er 69-70°C.

^1H-NMR- og IR-spektrene svarer til den forventede struktur.

FREMSTILLINGSEKSEMPEL 1

Fremstilling af 2',3'-dihydroxypropyl-eicosa-5,8,11-triynoat

a) Fremstilling af eicosa-5,8,11-triynsyrechlorid

Til en opløsning af 4 g eicosa-5,8,11-triynsyre i 50 cm^3 vandfrit methylenchlorid, der er omrørt ved 0°C, tilsættes gradvis 4,1 g phosphorpentachlorid. En kvart time senere opvarmes opløsningen under tilbagesvaling i 2 timer, og ved afslutningen af dette tidsrum er hele syremængden omdannet. Opløsningsmidlet og phosphoroxychloridet fordampes under formindsket tryk. Man opnår således syrechloridet, der i rå form anvendes til resten af reaktionerne.

b) Fremstilling af esteren af alkoholen 2,2-dimethyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolan

Det ifølge trin a) opnåede syrechlorid, solubiliseret i 30 cm^3 vandfrit methylenchlorid, sættes til en blanding af 2,5 cm^3 pyridin og 5 cm^3 2,2-dimethyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolan i 50 cm^3 methylenchlorid, der er omrørt ved 0°C under indifferent atmosfære. Den opnåede opløsning henstilles derpå natten over ved sædvanlig temperatur.

Reaktionsblandingen vaskes med vand, den organiske fase tørres over magnesiumsulfat og påføres derpå på en kromatografisøjle af silicagel. Den forventede ester elueres med en ethylacetat/hexan-blanding (1/9). Efter inddampning af elueringsfaserne isolerer man 2,7 g af esteren i form af en viskos væske, hvis ^1H-NMR- og IR-spektre svarer til den forventede struktur.

c) Frigørelse af beskyttelsesgruppen fra 2',3'-dihydroxypropylgruppen

En opløsning af 2 g af den som ovenfor anførte beskyttede ester omrøres ved sædvanlig temperatur i 30 cm^3 methanol i nærværelse af 2,2 g "Amberlite" (H^+ sulfonharpiks) i tre dage.

På dette trin sikrer man sig, ved verifikation ved hjælpl af tyndtlagskromatografi, at 1,3-dioxolandelen er omdannet til

den tilsvarende diol. Harpiksen fjernes derpå ved filtrering. Methanolen afdampes under formindsket tryk, den opnåede væske solubiliseres i den mindste mængde methylenchlorid, og den opnåede opløsning påføres på en silicagelsøjle.

Esteren elueres med en ethylacetat/hexan-blanding (75/25).

Efter inddampning af elueringsfaserne opnår man 1,1 g 2',3'-dihydroxypropyl-eicosa-5,8,11-triynoat. Den ved massespektrografi fremkomne top (m/e:374) svarer godt til den forventede molekylvægt (M=374). 250 MHz ^{1}H- og ^{13}C-spektrene viser, at dette produkt indeholder ca. 8% af forbindelsens 1',3'-dihydroxy-2'-propyl-eicosa-5,8,11-triynoatisomer.

FREMSTILLINGSEKSEMPEL 2

Fremstilling af N-(2-hydroxyethyloxyethyl)eicosa-5,8-11-triynamid (første syntesevej)

Til en blanding af 0,36 g diglycolamin og 0,23 cm^3 triethylamin i 20 cm^3 methylenchlorid, der er kølet til 0°C under indifferent atmosfære, tilsætter man gradvis en opløsning af 1 g eicosatriynsyrechlorid. Omdannelsen af syrechloridet, som følges ved hjælp af tyndtlagskromatografi, er meget hurtig. Når den er fuldstændig, udhældes reaktionsblandingen i 100 cm^3 isvand. Den organiske fase dekanteres fra. Den vandige fase ekstraheres på ny tre gange med methylenchlorid. Methylenchloridfaserne forenes, vaskes med vand, der er mættet med ammoniumchlorid, tørres derpå over magnesiumsulfat og inddampes. Man isolerer således 0,6 g amid, som man renser ved passage gennem en silicagelsøjle. Amidet elueres med ethylacetat. Efter fordampning af elueringsmidlet opnår man 0,4 g N-(2-hydroxyethyloxyethyl)eicosa-5,8,11-triynamid i form af beige krystaller, hvis smeltepunkt er 60°C.

250 MHz ^{13}C-spektret, det infrarøde spektrum og massespektret svarer til den forventede struktur.

FREMSTILLINGSEKSEMPEL 3

Fremstilling af N-(2-hydroxyethyloxyethyl)eicosa-5,8,11-triyn-amid (anden syntesevej)

Man fremstiller en opløsning af 15 g eicosa-5,8,11-triynsyre i 150 cm^3 vandfrit dimethylformamid, der omrøres under en argon-atmosfære, hvortil man ved sædvanlig temperatur sætter 10,5 g carbonyldiimidazol. Blandingen opvarmes derpå i tre timer til en temperatur mellem 70° og 80°C. Efter køling til 0°C tilsætter man derpå dråbevis 10,5 g diglycolamin.

Blandingen omrøres derpå i en kvart time efter tilsætningens afslutning, hvorpå den henstilles natten over ved sædvanlig temperatur og udhældes på 300 g is. Produktet udfældes. Det filtreres fra, vaskes med vand og tørres.

De 18 g amid rekrystalliseres derpå fra 150 cm^3 acetonitril. Man opnår 17 g N-(2-hydroxyethyloxyethyl)eicosa-5,8,11-triyn-amid i form af hvide krystaller, hvis smeltepunkt er 63°C.

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

	C	H	N	O
Beregnet	74,37	9,62	3,61	12,38
Fundet	74,38	9,84	3,86	12,54

FREMSTILLINGSEKSEMPEL 4

Fremstilling af N-ethyl-eicosa-5,8,11-triynamid

En under arganatmosfære omrørt blanding af 1 g eicosa-5,8,11-triynsyre i 10 cm^3 vandfrit dimethylformamid opvarmes i tre timer til en temperatur på 80°C.

Man tilsætter derpå ved 0°C på en gang en vandig 33% opløsning af N-ethylamin. En time senere verificerer man, at udgangssyren er omdannet fuldstændig til det tilsvarende amid. Reaktionsblandingen udhældes i 100 cm^3 isvand. Det udfældede produkt filtreres fra, vaskes med vand og tørres. Man opnår 1,1 g fast stof, som rekrystalliseres fra 10 cm^3 iskold acetonitril.

Man isolerer således 0,85 g N-ethyleicosa-5,8,11-triynamid i form af hvide krystaller, hvis smeltepunkt er 68°C.

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

	C	H	N	O
Beregnet	80,68	10,15	4,27	4,88
Fundet	80,82	10,37	4,21	5,10

FREMSTILLINGSEKSEMPEL 5

Fremstilling af pyrrolidino-eicosa-5,8,11-triynamid

Til en opløsning af 1 g eicosa-5,8,11-triynsyre i 10 cm^3 vandfrit dimethylformamid, der er omrørt under arganatmosfære, tilsætter man på en gang 0,7 g carbonyldiimidazol. Opløsningen henstilles i tre timer ved 80°C. Derpå indfører man ved 0°C 0,5 g pyrrolidin. To timer efter er reaktionen afsluttet.

Reaktionsblandingen udhældes derpå i 100 cm^3 isvand, hvorpå der ekstraheres med methylenchlorid. Den organiske fase vaskes med en saltsyreopløsning, derpå med vand til neutral pH-værdi, tørres over natriumsulfat og inddampes. Man opnår 1,1 g pyrrolidino-eicosa-5,8,11-triynamid i form af en gul væske.

IR-spektret og ^1H-NMR-spektret ved 250 MHz er i overensstemmelse med den forventede struktur. Grundstofanalysen svarer til et hemihydrat: $C_{24}H_{35}NO,1/_2H_2O$.

	C	H	N
Beregnet	79,50	10,00	3,86
Fundet	79,22	9,38	4,00

FREMSTILLINGSEKSEMPEL 6

Fremstilling af N,N-di(2-hydroxyethyl)eicosa-5,8,11-triynamid

Det ved at gå ud fra 1 g syre og 0,7 g carbonyldiimidazol dannede mellemprodukt behandles i 10 cm^3 vandfrit dimethylformamid med 1 g diethanolamid.

Efter omdannelse af al syren afdampes dimethylformamidet under formindsket tryk. Den opnåede væske solubiliseres med methy-

lenchlorid, vaskes i surt medium, og den organiske fase tørres over natriumsulfat, hvorpå den omrøres i nærværelse af 15 g silicagel. Denne gel, på hvilken amidet fikseres, filtreres fra. Amidet frigøres derpå ved ekstraktion af silicagelen med ethylacetat.

Efter afdampning af dette opløsningsmiddel opnår man 0,8 g N,N-di(2-hydroxyethyl)eicosa-5,8,11-triynamid. Ved sædvanlig temperatur er dette en gul væske, hvis IR-spektrum og ^{1}H-NMR-spektrum ved 250 MHz svarer til den forventede struktur.

FREMSTILLINGSEKSEMPEL 7

Fremstilling af N-(2-hydroxyethyl)eicosa-5,8,11-triynamid

En opløsning af 8 g eicosa-5,8,11-triynsyre og 5,62 g carbonyldiimidazol i 40 cm^3 vandfrit dimethylformamid opvarmes til 80°C i tre timer under en indifferent atmosfære. Derpå tilsætter man ved 0°C 3,25 g ethanolamin. Ved hjælp af tyndtlagskromatografi verificerer man to timer efter, at udgangssyren er fuldstændig omdannet.

Reaktionsblandingen inddampes derpå ved afdampning under vakuum, hvorpå den opløses i 100 cm^3 methylenchlorid. Opløsningen vaskes med vand, tørres over natriumsulfat, og methylenchloridet fjernes ved afdampning under vakuum. Man opnår 9,1 g fast stof. Efter rekrystallisation af dette sidstnævnte isoleres 8 g N-(2-hydroxyethyl)eicosa-5,8,11-triynamid i form af hvide krystaller, hvis smeltepunkt er 87°C.

IR-spektret og ^{1}H-NMR-spektret ved 250 MHz svarer til den forventede struktur.

Analyse: $C_{22}H_{33}NO_2$

	C	H	N	O
Beregnet	76,92	9,68	4,01	9,31
Fundet	77,04	9,73	4,11	9,50

FREMSTILLINGSEKSEMPEL 8

Fremstilling af N-(2,3-dihydroxypropyl)eicosa-5,8,11-triynamid

På samme måde som i det foregående eksempel behandles 8 g eicosa-5,8,11-triynsyre i 40 cm^3 vandfrit dimethylformamid i et første trin med 5,62 g carbonyldiimidazol. Derpå tilsætter man ved 0°C 4,1 cm^3 2,3-dihydroxypropylamin. Ved reaktionens afslutning udhældes reaktionsblandingen i isvand. Det udfældede produkt filtreres fra og opløses i 300 cm^3 methylenchlorid. Opløsningen tørres over natriumsulfat og inddampes derpå under formindsket tryk. Det opnåede faste stof rekrystalliseres direkte fra acetonitril. Man isolerer således 9 g N-(2,3-dihydroxypropyl)eicosa-5,8,11-triynamid i form af meget lyse beige krystaller med et smeltepunkt på 87°C.

IR-spektret og ^1H-NMR-spektret ved 250 MHz svarer til den forventede struktur.

Grundstofanalyse: $C_{23}H_{35}NO_3$

	C	H	N	O
Beregnet	73,95	9,44	3,75	12,85
Fundet	73,85	9,50	3,93	12,65

FREMSTILLINGSEKSEMPEL 9

Fremstilling af 4'-(2-hydroxyethyl)-piperazino-eicosa-5,8,11-triynamid

En blanding af 1 g eicosa-5,8,11-triynsyre og 0,7 g carbonyldiimidazol (CDI) i 5 cm^3 vandfrit dimethylformamid omrøres under indifferent atmosfære i tre timer ved en temperatur mellem 70 og 80°C. Opløsningen køles derpå til 0°C, hvorpå man tilsætter en opløsning af 0,8 g 1-(2-hydroxyethyl)-piperazin i 5 cm^3 dimethylformamid. Man opretholder omrøringen i to timer, hvorpå reaktionsblandingen henstilles natten over. Opløsningsmidlet afdampes under formindsket tryk. Den opnåede væske optages i methylenchlorid og opløsningen vaskes flere gange med

vand, tørres over natriumsulfat og inddampes under formindsket tryk. Man opnår 0,8 g 4'-(2-hydroxyethyl)-piperazino-eicosa-5,8,11-triynamid i form af en gul væske.

IR-spektret og ^{1}H-NMR-spektret ved 250 MHz svarer til den forventede struktur. Grundstofanalysen svarer til en delvis hydratiseret forbindelse.

Grundstofanalyse: $C_{22}H_{40}N_2O_2$, 1/4 H_2O

	C	H	N	O
Beregnet	74,86	9,78	6,71	8,63
Fundet	74,42	10,42	6,72	8,49

FREMSTILLINGSEKSEMPEL 10

Fremstilling af N-(parahydroxyphenyl)eicosa-5,8,11-triynamid

På samme måde som i det foregående eksempel behandler man det ved at gå ud fra 1 g eicosa-5,8,11-triynsyre og 0,7 g carbonyldiimidazol dannede mellemprodukt med 0,727 g parahydroxyanilin. Derefter omrøres blandingen i 24 timer ved omgivelsernes temperatur. Derpå tilsættes gradvis stigende mængder vand til blandingen, indtil hele det dannede produkt er udfældet. Det filtreres fra og tørres samt rekrystalliseres fra isopropylether. Man opnår 0,85 g N-(parahydroxyphenyl)eicosa-5,8,11-triynamid i form af hvid-beige krystaller med smeltepunkt 121°C.

Det infrarøde spektrum og ^{1}H-NMR-spektret ved 250 MHz svarer til den forventede struktur.

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

	C	H	N	O
Beregnet	79,75	8,49	3,57	8,17
Fundet	79,68	8,51	3,70	8,35

De følgende eksempler er beregnet til illustration af midlerne ifølge opfindelsen.

EKSEMPEL 1

Man fremstiller følgende middel:

2',3'-dihydroxypropyl-eicosa-5,8,11-triynoat	0,50 g
1-propanol	50,00 g
propylenglycol	10,00 g
hydroxypropylcellulose	2,00 g
vand indtil	100,00 g

Dette middel foreligger i form af en gel, som kan anvendes topisk. Man opnår også gode resultater ved i midlet at erstatte 2',3'-dihydroxypropyl-eicosa-5,8,11-triynoat med N-(2-hydroxyethyloxyethyl)eicosa-5,8,11-triynamid.

EKSEMPEL 2

Man fremstiller følgende middel:

N-(2-hydroxyethyl)eicosa-5,8,11-triyanmid	5,0 g
findelt polyethylen	10,00 g
isopropylmyristat indtil	100 g

Dette middel foreligger i form af en hydrofob salve, der er beregnet til topisk anvendelse. Man opnår også gode resultater ved i denne salve at erstatte N-(2-hydroxyethyl)-eicosa-5,8,11-triynamid med N-(2,3-dihydroxypropyl)eicosa-5,8,11-triynamid eller med N-(2-hydroxyethyloxyethyl)-eicosa-5,8-11-triynamid.

EKSEMPEL 3

Man fremstiller følgende middel:

N-ethyl-eicosa-5,8,11-triynamid	1,00 g
triglycerider af caprinsyre, caprylsyre og stearinsyre	40,00 g
triglycerider af caprinsyre og caprylsyre	30,00 g
vaseline	20,00 g
vaselinolie indtil	100 g

Dette middel foreligger i form af en hydrofob salve, der er beregnet til topisk anvendelse.

Det er muligt i denne salve at erstatte N-ethyl-eicosa-5,8,11-triynamid med pyrrolidino-eicosa-5,8,11-triynamid.

EKSEMPEL 4

Man fremstiller følgende middel:

4'-(2-hydroxyethyl)-piperazino-eicosa-5,8,11-triynamid	0,50 g
cetylalkohol	6,40 g
cetylalkohol, der er oxyethyleneret med 20 mol ethylenoxid	2,10 g
glycerolmonostearat	2,00 g
triglycerider af caprinsyre og caprylsyre	15,00 g
propylenglycol	10,00 g
vand indtil	100 g

Dette middel foreligger i form af en creme, der er beregnet til topisk anvendelse.

EKSEMPEL 5

Man fremstiller følgende lotion:

2',3'-dihydroxypropyl-eicosa-5,8,11-triynoat	0,10 g
ethanol	50,00 g
propylenglycol indtil	100 g

Denne lotion benyttes til topisk anvendelse.

Midlerne ifølge de foregående eksempler 1 til 5 fremstilles og lagres alle i indifferent atmosfære og under fravær af lys.

EKSEMPEL 6

Man fremstiller følgende middel:

2',3'-dihydroxypropyl-eicosa-5,8,11-triynoat	0,01 g
absolut ethanol	1,00 ml
aromatiserende middel i tilstrækkelig mængde,	
konserveringsmiddel i tilstrækkelig mængde,	
glycerol i tilstrækkelig mængde til	5,00 ml

som indføres i en brun glasampul på 5 ml og er beregnet til anvendelse af oral vej i form af et drikkeligt opløst stof.

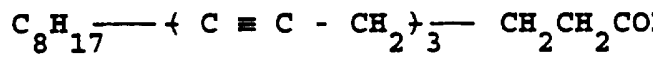
EKSEMPEL 7

Man fremstiller en pille på 350 mg indeholdende et pudder med følgende sammensætning:

N-(2-hydroxyethyloxyethyl)eicosa-5,8,11-triynamid	0,025 g
mikrokrystallinsk cellulose	0,020 g
majsstivelse	0,100 g
colloidal silica	0,020 g
magnesiumstearat	0,185 g

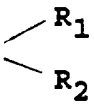
P a t e n t k r a v.

1. Eicosatriynsyre-5,8,11-forbindelser, k e n d e t e g n e t ved, at de har den almene formel

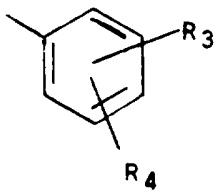


(I)

hvori R er en C_1-C_8 alkoxygruppe, der er substitueret med en eller flere hydroxygrupper,

eller en aminogruppe med formlen 

hvori R_1 og R_2 er ens eller forskellige og står for et hydrogenatom, C_1-C_8 alkyl, hvor kæden eventuelt er afbrudt af oxygen, idet alkylgruppen eventuelt er substitueret med en eller flere hydroxylgrupper, idet R_1 og R_2 ikke samtidig står for hydrogen, eller R_1 og R_2 sammen med nitrogenatomet danner en pyrrolidin-, morpholin-, piperazin- eller 2'-hydroxy-4-ethyl-piperazinring, eller det ene af symbolerne R_1 og R_2, når det andet er et hydrogenatom, betyder en arylgruppe med formlen (II):



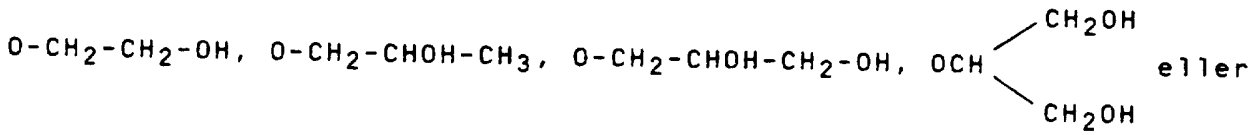
(II)

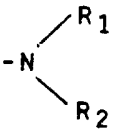
hvori OR_3 og R_4 uafhængigt af hinanden står for et hydrogenatom eller hydroxyl, eller aminfunktionen kan hidrøre fra en sukkeramin, såsom glucosamin,

samt isomerer og farmaceutisk acceptable salte deraf.

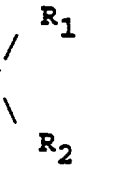
2. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at gruppen COR i formlen (I) er en esterfunktion af en glycol, en glycerol eller en sukkerart.

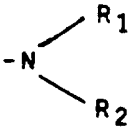
3. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R har følgende betydninger:



aminogruppen med formlen 

og at R_1 og/eller R_2 betegner en lavere alkylgruppe med 1-4 carbonatomer eller en lavere alkylgruppe, der er afbrudt af et oxygenatom og/eller er substitueret med en eller flere hydroxylgrupper.

4. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R betegner gruppen , hvori mindst en af grupperne R_1 og R_2 betegner en alkylgruppe med 1-8 carbonatomer, der eventuelt er afbrudt af et eller flere oxygenatomer og substitueret med en eller flere hydroxylgrupper, eller at R_1 og R_2 sammen med nitrogenatomet danner en pyrrolidin-, morfolin-, piperazin- eller 2'-hydroxy-4-ethylpiperazinring.

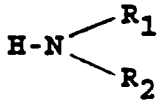
5. Forbindelse ifølge krav 4, k e n d e t e g n e t ved, at i forbindelserne med formlen (I), hvor R betegner gruppen , er R_1 og/eller R_2 valgt blandt følgende grupper:

$CH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, CH_2CH_2OH, $CH_2CHOHCH_3$ og $CH_2CHOHCH_2OH$, eller også danner R_1 og R_2 en ring afledt af pyrrolidin, morfolin, piperazin eller 2'-hydroxy-4-ethylpiperazin.

6. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den er valgt blandt
2',3'-dihydroxypropyl-eicosa-5,8,11-triynoat,
N-ethyl-eicosa-5,8,11-triynamid,
pyrrolidino-eicosa-5,8,11-triynamid,
N,N-di(2-hydroxyethyl)eicosa-5,8,11-triynamid,
N-(2-hydroxyethyl)eicosa-5,8,11-triynamid,
N-(2,3-dihydroxypropyl)eicosa-5,8,11-triynamid og
N(parahydroxyphenyl)eicosa-5,8,11-triynamid.

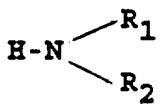
7. Forbindelse ifølge krav 4, k e n d e t e g n e t ved, at den er N-(2-hydroxyethyloxyethyl)eicosa-5,8,11-triynamid eller 4'-(2-hydroxyethyl)-piperazino-eicosa-5,8,11-triynamid.

8. Fremgangsmåde til fremstilling af eicosatriynsyre-5,8,11-forbindelser med den almene formel I ifølge krav 1, hvori R har den i krav 1 angivne betydning, k e n d e t e g n e t ved, at man til fremstilling af forbindelser (I), hvori COR er en estergruppering, omdanner eicosatriynsyre-5,8,11 til det tilsvarende syrechlorid, som omsættes med en alkohol med formlen ROH, hvori R har den ovenfor nævnte betydning, eller at kaliumsaltet af syren dannes i et opløsningsmiddel og omsættes med et halogenid med formlen RX, hvori R har den ovenfor nævnte betydning, og X betegner chlor eller brom, eller man til fremstilling af forbindelser (I), hvori COR er en amidgruppering, omdanner eicosatriynsyre-5,8,11 til det tilsvarende syrechlorid og omsætter dette med en amin med formlen



hvori R_1 og R_2 har den ovenfor nævnte betydning, i nærværelse af en tertiær amin, eller at man omsætter eicosatriynsyre-

5,8,11 med carbonyldiimidazol i nærværelse af et opløsningsmiddel, hvorefter man tilsætter et overskud af amin med formlen



hvori R_1 og R_2 har den i krav 1 nævnte betydning, idet man eventuelt, når alkoholen ROH betegner en alkohol indeholdende mindst 3 OH-grupper, forinden omdanner alkoholen til dioxolan, som omsættes med syrechloridet, idet de beskyttende grupper derefter fjernes fra den resulterende ester eller isomerer deraf.

9. Farmaceutisk middel, der er beregnet til administration ad systemisk eller ad lokal vej, kendetegnet ved, at det i nærværelse af en farmaceutisk acceptabel bærer eller et farmaceutisk acceptabelt fortyndingsmiddel indeholder mindst en forbindelse som defineret i ethvert af kravene 1-7.

10. Anvendelse af en forbindelse som defineret i ethvert af kravene 1-7 til fremstilling af et lægemiddel, der er beregnet til behandling og forebyggelse af allergiske sygdomme og til behandling af hudsygdomme og inflammatoriske lidelser, såsom psoriasis, eksem og acne.

11. Kosmetisk middel, kendetegnet ved, at det indeholder mindst en forbindelse som defineret i ethvert af kravene 1 til 7 i en mængde mellem 0,01 og 10% og fortrinsvis mellem 0,1 og 5 vægt% i forhold til midlets samlede vægt.