
Octrooiraad



12A Terinzagelegging 11 8900396

Nederland

19 NL

-
- 54 **Haarhersteller en werkwijze voor het bevorderen van de haargroei.**
51 Int.Cl⁴.: A61K 7/06, C07C 69/00, C07C 125/065, C07C 149/00, C07D 213/79.
71 Aanvrager: Toyama Chemical Co., Ltd. te Tokio, Japan.
74 Gem.: Ir. L.W. Kooy c.s.
Octrooibureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuiperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

-
- 21 Aanvraag Nr. 8900396.
22 Ingediend 17 februari 1989.
32 Voorrang vanaf 18 februari 1988, 3 juni 1988, 27 januari 1989, 27 januari 1989, 2 februari 1989.
33 Land van voorrang: Japan (JP).
31 Nummers van de voorrangsaanvragen: 33968/88 , 136824/88 , , 18134/89 , 18135/89 , , 22560/89 .
62 --

-
- 43 Ter inzage gelegd 18 september 1989.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Haarhersteller en werkwijze voor het bevorderen van de haargroei.

Deze uitvinding betreft een nieuwe haarhersteller en een werkwijze voor het herstellen van de haargroei. Meer in het bijzonder betreft deze uitvinding een haarherstel-preparaat dat als werkzame stof een verbinding volgens algemene formule 1

5



bevat, waarin R_1 een acyclische, vertakte alifatische koolwaterstof-groep van 20 koolstofatomen is die met hydroxy of acetoxy gesubstitueerd kan zijn, of een acyclische, vertakte acyl-groep van 20 koolstofatomen, en waarin R_2 een hydroxy-groep of een al dan niet gesubstitueerde alkoxy-, alkylthio-, alkylsulfinyl-, alkylsulfonyl-, carbamoyloxy- of acyloxy-groep is indien R_1 een alkyl-groep is, en een hydroxy- of een al dan niet gesubstitueerde alkoxy-groep indien R_1 een acyl-groep is, alsmede de farmaceutisch aanvaardbare zouten daarvan, en ook een werkwijze voor het herstellen van de haargroei.

15

Het is gebruikelijke dat haarherstel-preparaten diverse werkzame stoffen bevatten. Bekende haarherstellers bevatten bijvoorbeeld aminozuren zoals serine, methionine en dergelijke, vaatverwijders zoals acetylcholine-derivaten en dergelijke, stoffen tegen ontstekingen zoals salicylzuur, lithospermum-wortelextract en dergelijke, hormoon-preparaten, zoals oestradiol en dergelijke, vitaminen zoals vitamine E en dergelijke, keratolytica, bevochtigers, parfums, stoffen tegen roos, verkoelende stoffen, ruwe plantenextracten en vetzuren.

20

De ter inzage gelegde Japanse octrooiaanvraag no. 4113/1985 beschrijft als werkzame stof voor een haarherstel-preparaat een alcohol met een oneven aantal koolstofatomen en de derivaten daarvan. De ter inzage gelegde Japanse octrooiaanvraag no. 207321/1986 beschrijft als werkzame stof van een haarherstel-preparaat een hogere alifatische alcohol van 22-34 koolstofatomen.

25

30

De gebruikelijke haarherstel-preparaten hebben echter niet voldoende effect bij het herstellen van de haargroei.

Gezien deze situatie hebben uitvinders dezes spuurwerk verricht naar stoffen die de kaalheid tegengaan maar geen bijwerkingen vertonen. Als resultaat daarvan is gevonden dat de verbindingen volgens de algemene formule 1 en hun farmaceutisch
5 aanvaardbare zouten de haargroei op uitstekende wijze bevorderen.

Deze uitvinding beoogt een haarherstel-preparaat te verschaffen waarvan de werkzame stof een uitstekende werking heeft. De uitvinding beoogt ook een plaatselijk toe te dienen preparaat voor toepassing op zoogdieren (waaronder muizen,
10 schapen, konijnen, apen, nertsen en de mens). De uitvinding beoogt tenslotte ook een werkwijze voor het herstellen van de haargroei. Andere oogmerken en voordelen van deze uitvinding zullen uit de beschrijving blijken.

Deze uitvinding verschaft een haarherstelpreparaat
15 dat als werkzame stof een verbinding volgens algemene formule 1



bevat, waarin R_1 en R_2 de eerder gegeven betekenissen hebben, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.

Wat R_1 in de verbindingen volgens de algemene formule 1 betreft behoren tot de acyclische, vertakte alifatische koolwaterstof-groepen van 20 koolstofatomen, de phytyl-groep (3,7,11,15-tetramethyl-2-hexadecen-1-yl), de isophytyl-groep (3,7,11,15-tetramethyl-1-hexadecen-3-yl), de geranyllinalyl-groep (3,7,11,15-tetramethylhexadecaan-1,6,10,14-
25 tetraen-3-yl-groep) en dergelijke, tot de acyclische, vertakte koolwaterstof-groepen van 20 koolstofatomen met hydroxy-groep bijvoorbeeld de 7-(hydroxymethyl)-3,11,15-trimethylhexadecaan-2,6,10,14-tetraen-1-yl-groep, de 2,3-dihydroxy-3,7,11,15-tetramethylhexadecanylgroep en dergelijke, tot de acyclische, vertakte alifatische koolwaterstof-groepen van 20 koolstofatomen met acylloxy-groep de zojuist genoemde verbindingen met de
30 hierna nog voor R_2 aan te geven acyloxy-groepen, bijvoorbeeld de 2,3-diacetoxy-3,7,11,15-tetramethylhexadecanylgroep en dergelijke, en tot de acyclische, vertakte acyl-groepen van
35 20 koolstofatomen behoren bijvoorbeeld de 3,7,11,15-tetramethyl-2-hexadecenoyl-groep en dergelijke.

Wat R_2 betreft behoren tot de alkoxy-groep bijvoorbeeld C_{1-8} -alkoxy-groepen zoals methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, butoxy en dergelijke, tot de alkylthio-groepen de

8900396.

C_{1-8} -alkylthio-groepen zoals methylthio, ethylthio, n-propylthio, isopropylthio, butylthio en dergelijke, tot de alkaansulfinyl-groepen C_{1-8} -alkaansulfinyl-groepen zoals methaansulfinyl, ethaansulfinyl, propaan-1-sulfinyl, propeen-2-sulfinyl, butaansulfinyl en dergelijke, tot de alkaansulfonyl-groepen C_{1-8} -alkaansulfonyl-groepen zoals methaansulfonyl, ethaansulfonyl, propeen-1-sulfonyl, propaan-2-sulfonyl, butaansulfonyl en dergelijke, en tot de acyloxy-groepen die met 2-20 koolstofatomen zoals acetyloxy, propionyloxy, butyryloxy, isobutyryloxy, isovaleryloxy, pivaloyloxy, lauroyloxy, palmitoyloxy, stea-royloxy en dergelijke maar ook C_{3-20} -alkenoyloxy-groepen zoals acryloyloxy en dergelijke en C_{3-20} -alkynoyloxy-groepen zoals propargyloxy en dergelijke; tot de acyloxy-groepen behoren ook aromatische groepen zoals benzoyloxy, naftoyloxy en dergelijke, heterocyclische groepen zoals nicotinoyloxy, isonicotinoyloxy, 1,4-dihydropyridylcarboxy, prolyloxy, thenoyloxy, furoyloxy en dergelijke en carbaminezuur-groepen zoals N-methylcarbamoxyloxy, N-ethylcarbamoxyloxy en dergelijke, N,N-dimethylcarbamoxyloxy, N,N-dimethylcarbamoxyloxy, N,N-diethylcarbamoxyloxy en dergelijke en N-fenylcarbamoxyloxy en dergelijke.

Bovengenoemde groepen kunnen ten minste één substituent hebben, gekozen onder C_{1-4} -alkyl-groepen zoals methyl, ethyl, n-propyl en isopropyl, C_{3-7} -cycloalkyl-groepen zoals cyclorpopyl, cyclobutyl en cyclohexyl, C_{1-4} -alkoxy-groepen zoals methoxy, ethoxy, n-propoxy en isopropoxy, C_{1-4} -alkylthio-groepen zoals methylthio, ethylthio, n-propylthio en isopropylthio, C_{2-4} -acyloxy-groepen zoals acetyloxy, propionyloxy en butyryloxy, C_{1-4} -alkyleendioxy-groepen zoals methyleendioxy en methyleendioxy, hydroxy-groepen, aryl-groepen zoals fenyl, 3-nitrofenyl en naftyl, de carboxy-groepen, C_{1-4} -alkoxycarbonyl-groepen zoals methoxycarbonyl en ethoxycarbonyl, de aminogroepen, C_{1-4} -alkylamino-groepen zoals methylamino en diethylamino, di(C_{1-4} -alkyl)amino-groepen zoals dimethylamino, diethylamino en methylethylamino, en tri(C_{1-4} -alkyl)ammonio-groepen zoals trimethylammonio en triethylammonio.

Van deze substituenten kunnen de hydroxy-groep, de carboxy-groep, de amino-groep en de alkylamino-groep, enz. beschermd zijn, bijvoorbeeld met de gebruikelijke beschermende

groepen die beschreven zijn in "Protective Groups in Organic Synthesis van Theodora W. Green (John Wiley & Sons, Inc.).

5 Het zout van de verbinding volgens de algemene formule 1 kan ieder farmaceutisch aanvaardbaar zout zijn, en daaronder vallen de zouten met alkalimetalen (natrium, kalium en dergelijke), aardalkalimetalen (magnesium, calcium en dergelijke), organische basen (triethylamine, pyridine en dergelijke), anorganische zuren (zoutzuur, zwavelzuur en dergelijke) en sulfonzuren (benzeensulfonzuur, tolueensulfonzuur, methaansulfonzuur en dergelijke).

10 Nu zullen werkwijzen voor de bereiding van verbindingen volgens de algemene formule 1 beschreven worden.

Eerste werkwijze

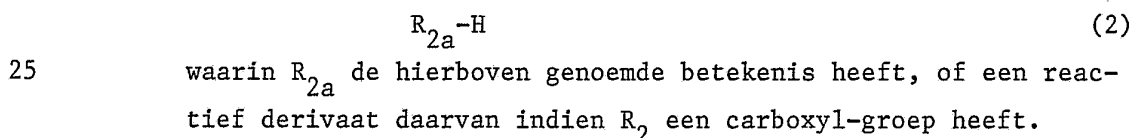
De verbindingen voorgesteld door de algemene formule 1a



waarin R_{1a} een koolwaterstof-groep onder de definitie van R_1 is en R_{2a} een al dan niet gesubstitueerde acyloxy-groep onder de definitie van R_2 is, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, kan verkregen worden door reactie van een verbinding volgens de algemene formule 1b



waarin R_{1a} de bovengenoemde betekenis heeft (of een zout daarvan) met een verbinding volgens de algemene formule 2



30 Tot de zouten van de verbinding volgens de algemene formule 1b behoren de zouten van alkalimetalen zoals natrium, kalium en dergelijke. Tot de reactieve derivaten van verbindingen volgens formule 2 met een carboxyl-groep behoren onder meer de zuurhalogeniden, actieve zuuramiden, actieve esters, zuuranhydriden, gemengde zuuranhydriden en dergelijke.

35 Het gebruik van een gebruikelijk dehydraterend en condenserend middel zoals dicyclohexylcarbodiimide e.d. verdient de voorkeur indien de verbinding volgens de algemene formule 2 gebruikt wordt. Maar als er een reactief derivaat van een verbinding volgens de algemene formule 2 met een carboxyl-groep gebruikt wordt verdient het de voorkeur een organische of anorganische base zoals natriumhydride, pyridine, triethyl-

amine of iets dergelijks te gebruiken.

De bovengenoemde reactie kan in een oplosmiddel uitgevoerd worden, en dat kan iedere vloeistof zijn die de reactie niet ongunstig beïnvloedt; hiertoe behoren onder meer
5 aromatische koolwaterstoffen zoals benzeen, toluen en dergelijke, halogeenkoolwaterstoffen zoals methyleenchloride, chloroform en dergelijke, ethers zoals tetrahydrofuran, dioxaan en dergelijke, pyridine, amiden zoals hexamethylfosfortriamide, dimethylformamide, dimethylacetamide en dergelijke,
10 en sulfoxyden zoals dimethylsulfoxyde en dergelijke. Deze oplosmiddelen kunnen alleen maar ook in combinatie van twee of meer toegepast worden.

In de bovengenoemde reactie wordt de verbinding volgens de algemene formule 2 of het reactieve derivaat daarvan
15 gebruikt in een hoeveelheid van ten minste 1 mol per mol verbinding volgens de algemene formule 1b. Het dehydraterende en condenserende middel of de base wordt gebruikt in een hoeveelheid van ten minste 1 mol per mol verbinding volgens de algemene formule 1b of zout daarvan.

20 Deze reactie kan bij temperaturen van 0 tot 80°C gebeuren en kost 10 minuten tot 10 uur.

Tweede werkwijze

De verbinding volgens de algemene formule 1a of een farmaceutisch aanvaardbaar zout kan verkregen worden door
25 een verbinding volgens de algemene formule 3



waarin R_{1a} de hierboven reeds gegeven betekenis heeft en X een
30 vervangbare groep voorstelt, te laten reageren met een zout van de verbinding volgens de algemene formule 2. De vervangbare groep X kan bijvoorbeeld een halogeenatoom zoals fluor, chloor, broom of jodium zijn of een C_{1-4} -alkaansulfonyloxy-groep zoals methaansulfonyloxy, ethaansulfonyloxy e.d. of een areensulfonyloxy-groep zoals tolueensulfonyloxy, benzeensulfonyloxy e.d. Het zout van de verbinding volgens de algemene
35 formule 2 kan een zout met een alkalimetaal zoals natrium, kalium e.d. zijn.

Deze reactie kan in een oplosmiddel gebeuren, en dat kan iedere vloeistof zijn die de reactie niet ongunstig beïnvloedt; dit zijn dezelfde oplosmiddelen als die bij de

eerste werkwijze gebruikt worden.

5 Bij deze reactie wordt het zout van de verbinding volgens de algemene formule 2 gebruikt in een hoeveelheid van ten minste 1 mol per mol verbinding volgens de algemene formule 3. De reactie kan bij een temperatuur tussen -70° en 150°C uitgevoerd worden en kost 10 minuten tot 20 uur.

Derde werkwijze

De verbinding volgens de algemene formule 1c,



10 waarin R_{1a} de hierboven reeds genoemde betekenis heeft en R_{2b} een al dan niet gesubstitueerde alkoxy- of alkylthio-groep onder de definitie van R_2 is, kan verkregen worden door een verbinding volgens de algemene formule 3



15 waarin R_{1a} en X de eerder gegeven betekenissen hebben, te laten reageren met een zout van een verbinding volgens de algemene formule 4



20 waarin R_{2b} de hierboven reeds gegeven betekenis heeft.

Het zout van de verbinding volgens de algemene formule 4 kan bijvoorbeeld een zout van een alkalimetaal zoals natrium, kalium e.d. zijn of een zout met een organische base zoals triethylamine, pyridine e.d.

25 Deze reactie kan in een oplosmiddel uitgevoerd worden, en hiervoor is iedere vloeistof geschikt die de reactie niet ongunstig beïnvloedt; hiertoe behoren onder meer aromatische koolwaterstoffen zoals benzeen, toluen, e.d., halogeenkoolwaterstoffen zoals methyleenchloride, chloroform, e.d., ethers zoals tetrahydrofuran, dioxaan, e.d., pyridine, amiden
30 zoals hexamethylfosfortriamide, dimethylformamide en dimethylacetamide e.d., en sulfoxyden zoals dimethylsulfoxyde e.d. Deze oplosmiddelen kunnen alleen gebruikt worden of in combinaties van twee of meer.

35 Bij deze reactie wordt het zout van de verbinding volgens de algemene formule 4 gebruikt in een hoeveelheid van ten minste 1 mol per mol verbinding volgens de algemene formule 3. Deze reactie kan bij een temperatuur van 0 tot 80°C gebeuren en kost 10 minuten tot 10 uur.

Vierde werkwijze

De verbinding volgens de algemene formule 1d of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan,



5 waarin R_{1a} de hierboven reeds gegeven betekenis heeft en R_{2c} een al dan niet gesubstitueerde alkaansulfinyl- of alkaan-sulfonyl-groep onder de definitie van R_2 is, kan verkregen worden door een verbinding volgens de algemene formule 1e



10 waarin R_{1a} de eerder genoemde betekenis heeft en R_{2d} een al dan niet gesubstitueerde alkylthio-groep onder de definitie van R_2 is, te laten reageren met één of twee equivalenten oxydatiemiddel, wat de overeenkomstige sulfinyl-verbinding (een sulfoxyde) of sulfonyl-verbinding (een sulfon) geeft.

15 Deze reactie kan in een oplosmiddel gebeuren, en dat kan iedere vloeistof zijn die de reactie niet ongunstig beïnvloedt. Hiertoe behoren onder meer aromatische koolwaterstoffen zoals benzeen, toluen e.d., halogeenkoolwaterstoffen zoals methyleenchloride, chloroform e.d., pyridine, amiden zoals hexamethylfosfortriamide, dimethylformamide en dimethyl-
20 acetamide e.d., en sulfoxyden zoals dimethylsulfoxyde, e.d. Deze oplosmiddelen kunnen alleen of in combinatie van twee of meer gebruikt worden.

Het voor deze reactie te gebruiken oxydatiemiddel kan bijvoorbeeld een anorganisch oxydatiemiddel zoals kaliumpermanganaat, kaliumperjodaat e.d. zijn of een organisch oxydatiemiddel zoals perazijnzuur, benzoylperoxyde e.d. Deze reactie kan bij 0 tot 80°C gebeuren en duurt 10 minuten tot 10 uur.

Vijfde werkwijze

30 De verbinding voorgesteld door de algemene formule 1f



35 waarin R_{1a} de hierboven reeds gegeven betekenis heeft en R_{2e} een al dan niet gesubstitueerde carbamoyloxy-groep onder de definitie van R_2 is, kan verkregen worden door een verbinding volgens de algemene formule 1b, waarin R_{1a} de eerder genoemde betekenis heeft, met een cyanaat, een gesubstitueerd isocyanaat of een gesubstitueerd carbamoylhalogenide te laten reageren.

Het voor deze reactie te gebruiken cyanaat is bijvoorbeeld natriumcyanaat, kaliumcyanaat e.d. Het gesubstitueerde

isocyanaat is bijvoorbeeld een C_{1-4} -alkylisocyanaat zoals methylisocyanaat, ethylisocyanaat, propylisocyanaat e.d., of een arylisocyanaat zoals fenylisocyanaat e.d. Tot de gesubstitueerde carbamoylhalogeniden behoren bijvoorbeeld

5 N-methylcarbamoylchloride, N-ethylcarbamoylchloride e.d., N,N-dimethylcarbamoylchloride, N-ethyl-N-methylcarbamoylchloride en N,N-diethylcarbamoylchloride e.d.

Deze reactie kan in een oplosmiddel gebeuren, en dat kan iedere vloeistof zijn die de reactie niet ongunstig be-
 10 invloedt; dit zijn in wezen dezelfde vloeistoffen als gebruikt bij de derde werkwijze.

Bij deze reactie gebruikt men het cyanaat, het gesubstitueerde isocyanaat of het gesubstitueerde carbamoylhalogenide in een hoeveelheid van ten minste 1 mol per mol ver-
 15 binding volgens de algemene formule 1b. Deze reactie kan bij een temperatuur van 0 tot 100°C gebeuren en kost 10 minuten tot 20 uur.

Zesde werkwijze

De verbinding voorgesteld door de algemene formule 1g
 20
$$R_{1b}-R_{2f} \quad (1g)$$
 waarin R_{1b} een al dan niet vertakte acyl-groep onder de definitie van R_1 is en R_{2f} een al dan niet gesubstitueerde alkoxy-groep onder de definitie van R_2 is, kan verkregen worden door een verbinding volgens de algemene formule 1h

25
$$R_{1b}-OH \quad (1h)$$
 waarin R_{1b} de eerder genoemde betekenis heeft, of een reactief derivaat van een zodanige verbinding die een carboxyl-groep heeft, te laten reageren met een verbinding volgens de algemene formule 5

30
$$R_{2f}-H \quad (5)$$
 waarin R_{2f} de hierboven reeds gegeven betekenis heeft, of een zout daarvan.

Het zout van de verbinding volgens de algemene formule 5 is bijvoorbeeld een zout van een alkalimetaal zoals
 35 natrium, kalium e.d.

Tot de reactieve derivaten van de verbindingen volgens de algemene formule 1h met carboxyl-groep behoren onder meer de zuurhalogeniden, de actieve zuuramiden, de actieve esters, de zuuranhydriden en de gemengde zuuranhydriden e.d.

Indien een verbinding volgens de algemene formule 1h gebruikt wordt verdient het de voorkeur ook een gebruikelijk dehydraterend en condenserend middel zoals dicyclohexylcarbodiimide toe te passen. Indien een reactieve derivaat van een verbinding volgens de algemene formule 1h met carboxy-groep gebruikt wordt verdient het de voorkeur dat er ook een anorganische of organische base zoals natriumhydride, pyridine, triethylamine of 4-(dimethylamino)pyridine e.d. aanwezig is.

De reactie kan in een oplosmiddel gebeuren, en dat kan iedere vloeistof zijn die de reactie niet ongunstig beïnvloedt, dit zijn in wezen dezelfde vloeistoffen als genoemd bij de derde werkwijze.

Bij deze reactie wordt de verbinding volgens de algemene formule 5 of het zout daarvan gebruikt in een hoeveelheid van ten minste 1 mol per mol verbinding volgens de algemene formule 1h of het reactieve derivaat daarvan. Indien een dehydraterend en condenserend middel of een base gebruikt wordt is de hoeveelheid daarvan ten minste 1 mol per mol verbinding volgens de algemene formule 5 of zout daarvan.

De reactie kan bij temperaturen tussen -70° en 150°C gebeuren en kost 10 minuten tot 20 uur.

Uit de op één der bovenstaande wijzen verkregen verbinding wordt indien nodig de beschermende groep op gebruikelijke wijze verwijderd, waarna - eveneens op gebruikelijke wijze - een zuivering volgt, bijv. door kolomchromatografie, destilleren of iets dergelijks.

Indien de verbinding volgens de algemene formule 1 en het farmaceutisch aanvaardbare zout daarvan isomeren heeft (optische isomeren, geometrische isomeren, tautomeren, enz.) vallen al deze isomeren binnen het kader van de uitvinding, evenals alle kristalvormen en solvaten.

Hoeveel verbinding volgens de algemene formule 1 of farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan in het haarherstel-preparaat volgens de uitvinding gaat is niet zo belangrijk; bij voorkeur ligt het echter tussen 0,1 en 10 gew.%, met nog meer voorkeur tussen 0,5 en 5 gew.%.

Het haarherstel-preparaat volgens deze uitvinding

8900396.

kan, althans in die mate dat zijn werking er niet onder lijdt, ten minste één der volgende toeslagen bevatten welke in haarherstel-preparaten nogal gebruikelijk zijn, zoals aminozuren (bijv. serine en methionine), hormoon-preparaten (bijv. progesteron en oestradiol), middelen tegen ontstekingen (bijv. lithospermum-wortel-extract, glycyrrhethinezuur, hydrocortison-acetaat), vaatverwijders (bijv. nicotinezuur en Minoxidil), ruwe plantenextracten (bijv. Japans chirata-extract, wortel-extract), middelen die roos tegen gaan (bijv. hinokitiol of zwavel), verkoelende stoffen (bijv. menthol of kamfer), bevochtigers (bijv. glycerol, mucopolysacchariden, pyrrolidoncarbonzuur), keratolytica (bijv. ureum en resorcinol), parfums (bijv. lavendelolie, bergamotolie en nerol), vitamine A, vitamine E, derivaten van vitamine E, vitamine B6, vitamine H, lecithine, vetzuren en dergelijke.

Als basis voor het haarherstellpreparaat volgens de uitvinding kan bijvoorbeeld gezuiverd water gebruikt worden, of een éénwaardige alkohol (ethanol, isopropanol), een meerwaardige alkohol (glycerol, propaandiol), hogere vetzuren (palmatinezuur, linolzuur), vetten en oliën (vetzuurglyceriden, olijfolie, squaleen, bijenwas), vloeibaar paraffine, oppervlak-actieve stoffen (gepolyoxyethyleerde castorolie, stearyltrimethylammoniumchloride, distearyldimethylammoniumchloride, natriumlaurylsulfaat), emulgatoren (cetylalkohol) en solubilisatoren.

Het haarherstellpreparaat volgens deze uitvinding kan diverse vormen krijgen, zoals poeders, geleiën, haarspoelingen, haartonicums, haarcreme's, haarlotions, haarsprays, aerosolen e.d.

Nu komt een beschrijving van de werking van de haarherstellers volgens deze uitvinding.

Proef op het effect op de haargroei

Van een groep van 4 of 5 mannelijke BDF₁-muizen van 6 weken oud werden de ruggen tot aan de billetjes met een veiligheidsmes glad geschoren. Om herstel van de haargroei te onderdrukken werd vanaf de dag na het scheren gedurende een week elke dag 0,2 ml testosteron in alkohol op de glad geschoren ruggen gebracht; deze oplossing bevatte 1 % testosteron in de

proeven van tabel 1 en 2 % in de proeven van tabel 2. Vanaf de 8^{ste} dag na het scheren kregen de muizen gedurende 3 weken tweemaal per week elk 0,2 ml van diezelfde oplossing. Onder-
tussen werd vanaf de 8^{ste} dag na het scheren gedurende 3 weken
5 elke dag (behalve zondags) 0,2 ml vloeistof A op elke muizenrug gebracht. Vloeistof A was een mengsel van 85,5 gew.dln ethanol, 10,0 gew.dln glycerol en 4,5 gew.dln gezuiverd water. Voor de blanco zat er niets in deze vloeistof, bij de overige proef-
groepen zat er 3 gew.% van de hierna te noemen stoffen in.

10 De mate waarin de haargroei zich herstelde werd iedere dag met het oog beoordeeld en genoteerd werd hoeveel muizen er van elke groep een volledig herstelde haargroei over het gehele glad geschoren gedeelte hadden, alsmede het aantal dieren in elke groep. De uitkomsten hiervan staan in tabellen
15 1 en 2.

Tabel 1

Proefstof (steeds 3,0 gew.%)	Mate van haarherstel	
	Na 2 weken	Na 3 weken
20 Phytol	0/5	5/5
Isophytol	0/5	4/5
Phytantriol	0/5	5/5
25 Ter vergelijking l-pentadecanoyl- glycerol	0/5	0/5
Alleen vloeistof A	0/5	0/5

30

8900396.

Tabel 2

	Proefstof volgens voorbeeld (steeds 3 %)	Mate van haarherstel	
		Na 2 weken	Na 3 weken
5	1	0/4	4/4
	2	0/4	4/4
	3	0/4	4/4
	6	0/4	3/4
	7	0/4	4/4
10	9	0/4	3/4
	10	0/4	4/4
	18	0/4	4/4
	20	0/4	4/4
	22	0/4	4/4
15	24	0/4	4/4
	28	0/4	3/4
	29	0/4	3/4
	30	0/4	3/4
	31	0/4	3/4
20	32	0/4	3/4
	33	0/4	3/4
	37	0/4	3/4
	38	0/4	4/4
	39	0/4	3/4
25	Ter vergelijking 1-pentadecanoyl- glycerol		
		0/4	0/4
30	Alleen vloeistof A	0/4	0/4

35 Zoals men uit deze proefuitkomsten kan zien vertonen de verbindingen volgens de uitvinding een uitstekend haarherstellend effect.

40 Nu worden bereidingen van verbindingen volgens deze uitvinding in meer detail beschreven. In deze voorbeelden zijn de mengverhoudingen van vloeistof alle betrokken op volume en gebeurde de kolomchromatografie over kiezelzuurgel 60 (artikel-

8900396.

nummer 7734 van Merck & Co.) tenzij anders aangegeven.

Voorbeeld 1

5 Aan een mengsel van 10,0 g phytol, 9,0 g triethyl-
amine en 50 ml methyleenchloride werd bij 30-40°C 7,2 g nico-
tinezuurchloride toegevoegd. Dit mengsel werd 2 uur bij 30-40°C
geroerd en daarna werd het reactiemengsel met verdund zoutzuur,
met 3 % NaHCO_3 -oplossing en met water uitgewassen en op MgSO_4
gedroogd. Het oplosmiddel werd onder verlaagde druk overgedes-
tilleerd en het residu gezuiverd door kolomchromatografie met
10 n-hexaan/ethylacetaat 9:1. Zo verkreeg men 12,1 g (90 %) phytyl-
nicotinaat, een olie.

IR-spectrum (als zodanig): 2920, 2850 en 1725 cm^{-1}

NMR (in CDCl_3) δ =

0,86 (12H, d, J = 5,5 Hz), 0,99-1,65 (19H, m),
15 1,76 (3H, s), 1,70-2,25 (2H, m), 4,87 (2H, d,
 J = 7,0 Hz), 5,48 (1H, t, J = 6,4 Hz), 7,33, 7,40
(1H, dd, J = 7,9 Hz, J = 4,6 Hz), 8,22, 8,35 (1H,
dt, J = 4,6 Hz, J = 1,9 Hz), 8,74, 8,77 (1H, dd,
 J = 4,6 Hz, J = 1,9 Hz), 9,23 (1H, d, J = 1,9 Hz).

20 Op een zelfde wijze werden de in tabel 3 genoemde
verbindingen verkregen.

Voorbeeld 19

25 In een oplossing van 10,0 g phytol en 4,5 g triethyl-
amine in 30 ml methyleenchloride van 30-40°C werd een oplossing
van 10,0 g chlooracetylmandelzuurchloride in 10 ml methyleen-
chloride gedruppeld. Het mengsel werd nog 2 uur bij die tempera-
tuur geroerd en toen met verdund zoutzuur, met 3 % NaHCO_3 -
oplossing en met water uitgewassen. Het oplosmiddel werd door
destilleren onder verlaagde druk verwijderd.

30 Het residu werd in 50 ml methanol opgenomen en hier-
aan werden bij kamertemperatuur 3,8 g triethylamine en 2,9 g
thioureum toegevoegd. Dat mengsel werd 3 uur bij kamertempera-
tuur geroerd en daarna werd het oplosmiddel door destilleren
onder verlaagde druk verwijderd. Het residu werd in ethylacetaat
35 opgenomen en die oplossing werd met verdund zoutzuur, met 3 %
 NaHCO_3 -oplossing en met water gewassen, op MgSO_4 gedroogd en
onder verlaagde druk drooggedestilleerd. Het residu werd ge-
zuiverd door kolomchromatografie met n-hexaan/ethylacetaat 9:1;
dit gaf 13,0 g (90 %) phytylmandelaat, een olie.

8900396.

Tabel 3

Voor- beeld	Naam van de verbinding	IR (netto) cm ⁻¹ :	NMR (CDCl ₃) δ =
2	Phytyl-propionaat	2920, 2850, 1740	0,86 (12H, d, J=5,6Hz), 1,09 (3H, s), 1,00-1,60 (19H, m), 1,69 (3H, s), 1,80-2,28 (2H, m), 2,28-2,88 (2H, m), 4,58 (2H, d, J=7Hz), 5,34 (1H, t, J=6,4Hz)
3	Phytyl- isobutyraat	2920, 2850, 1737	0,87 (12H, d, J=5,6Hz), 1,00-1,65 (25H, m), 1,69 (3H, s), 1,80-2,60 (3H, m), 4,59 (2H, d, J=7Hz), 5,40 (1H, t, J=6,8Hz)
4	Monophytyl- succinaat	2910, 2850, 1735	0,86 (12H, d, J=5,5Hz), 1,00-1,60 (19H, m), 1,63 (3H, s), 1,85-2,40 (2H, m), 2,64 (4H, sw), 4,61 (2H, d, J=7,3Hz), 5,34 (1H, t, J=6,5Hz), 10,50 (1H, s)
5	Phytyl-3,4- methyleendioxy- benzoaat	2920, 2850, 1715	0,86 (12H, d, J=5,5Hz), 0,99-1,55 (19H, m), 1,74 (3H, s), 1,70-2,20 (2H, m), 4,79 (2H, d, J=7,0Hz), 5,45 (1H, t, J=6,4Hz), 5,98 (2H, s), 6,78 (1H, d, J=8,2Hz), 7,45 (1H, d, J=1,5Hz), 7,63, 7,65 (1H, dd, J=8,2Hz, J=1,5Hz)
6	Phytyl-3,4,5- trimethoxy- benzoaat	2920, 2850, 1715	0,86 (12H, d, J=5,5Hz), 1,00-1,55 (19H, m), 1,77 (3H, s), 1,70-2,20 (2H, m), 3,89 (9H, s), 4,83 (2H, d, J=7,0Hz), 5,47 (1H, t, J=6,4Hz), 7,31 (2H, s)

8900396

Tabel 3 (vervolg)

7	Phytyl-acetaat	2920, 2860, 1742	0,86 (12H, d, J=5,5Hz), 0,99-1,55 (19H, m), 1,69 (3H, s), 1,76-2,20 (2H, m), 2,02 (3H, s), 4,58 (2H, d, J=7,0Hz), 5,34 (1H, t, J=6,4Hz)
8	3-phytyl-5-ethyl-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydro-pyridine-3,5-dicarboxylaet	3320, 2910, 2840, 1690, 1670	0,86 (12H, d, J=5,6Hz), 1,00-1,55 (22H, m), 1,62 (3H, s), 1,76-2,20 (2H, m), 2,32 (6H, s), 3,80-4,30 (2H, m), 4,52 (2H, d, J=6,1Hz), 5,05-5,40 (2H, m), 6,71 (1H, bs), 7,10-8,20 (3H, m)
9	Phytyl-acetyllactaat	2920, 2840, 1750	0,87 (12H, d, J=5,6Hz), 1,00-1,50 (19H, m), 1,61 (3H, d, J=7,0Hz), 1,70 (3H, s), 1,80-2,30 (2H, m), 2,11 (3H, s), 4,65 (2H, d, J=7,3Hz), 5,00-5,70 (2H, m)
10	Phytyl-pivalaat	2900, 2840, 1720	0,88 (12H, d, J=5,5Hz), 1,00-1,82 (28H, m), 1,69 (3H, s), 1,92-2,16 (2H, m), 4,58 (2H, d, J=7,0Hz), 5,34 (1H, t, J=6,4Hz)
11	Phytyl-isovaleraat	2910, 2840, 1725	0,60-1,04 (18H, m), 1,04-1,62 (20H, m), 1,69 (3H, s), 1,93-2,80 (4H, m), 4,58 (2H, d, J=7,0Hz), 5,35 (1H, t, J=6,4Hz)
12	Phytyl-cyclohexylcarboxylaet	2910, 2840, 1727	0,86 (12H, d, J=5,5Hz), 1,00-2,60 (35H, m), 4,56 (2H, d, J=7,0Hz), 5,34 (1H, t, J=7,0Hz)

8900396.4

Tabel 3 (vervolg)

13	phytyl-cyclo-hexylacetaat	2900, 2840, 1727	0,86 (12h, d, J=5,5Hz), 1,00-2,20 (37H, m), 4,57 (2H, d, J=7,0Hz), 5,34 (1H, t, J=7,0Hz)
14	Phytyl-ethoxypropionaat	2920, 2850, 1755	0,86 (12H, d, J=5,5Hz), 1,00-1,63 (24H, m), 1,71 (3H, s), 1,85-2,30 (2H, m), 3,59 (2H, q, J=7,0Hz), 4,04 (2H, s), 4,66 (2H, d, J=7,3Hz), 5,36 (1H, t, J=6,4Hz)
15	Monophytyl-maleaat	2920, 2850, 1720	0,86 (12H, d, J=5,6Hz), 1,00-1,60 (19H, m), 1,69 (3H, s), 1,80-2,28 (2H, m), 4,79 (2H, d, J=7,0Hz), 5,34 (1H, t, J=6,4Hz), 6,29 (2H, s), 10,06 (1H, s)
16	Methyl-phytyl-succinaat	2910, 2850, 1730	0,86 (12H, d, J=5,5Hz), 1,01-1,60 (19H, m), 1,68 (3H, s), 1,80-2,15 (2H, m), 2,61 (4H, s), 3,68 (3H, s), 4,61 (2H, d, J=7,0Hz), 5,34 (1H, t, J=7,1Hz)
17	Isophytyl-acetaat	2920, 2850, 1735	0,86 (12H, d, J=5,5Hz), 1,00-1,80 (24H, m), 2,09 (3H, s), 5,00-5,50 (2H, m), 5,80-6,50 (1H, m)
18	Phytyl-formyllactaat	2920, 2850, 1750	0,86 (12H, d, J=5,5Hz), 1,00-1,50 (19H, m), 1,55 (3H, d, J=7,0Hz), 1,70 (3H, s), 1,80-2,30 (2H, m), 4,65 (2H, d, J=7,3Hz), 5,00-5,70 (2H, m), 8,06 (1H, s)

IR (netto): 3500, 2950, 2850 en 1730 cm^{-1}

NMR (in CDCl_3) δ =

0,86 (12H, d, $J = 5,5\text{ Hz}$), 0,99-1,55 (19H, m),
1,60 (3H, s), 1,70-2,20 (2H, m), 3,64 (1H, bs),
5 4,64 (2H, d, $J = 7,3\text{ Hz}$), 5,14 (1H, s), 5,27
(1H, t, $J = 7,0\text{ Hz}$), 7,10-7,55 (5H, m)

Voorbeeld 20

Op dezelfde wijze als voorbeeld 19 werd ook
phytyllactaat verkregen.

10 IR (netto): 3450, 2920, 2860 en 1730 cm^{-1}

NMR (in CDCl_3) δ =

0,86 (12H, d, $J = 5,4\text{ Hz}$), 1,00-1,60 (22H, m),
1,69 (3H, s), 1,85-2,30 (2H, m), 4,10-4,50
(1H, m), 4,68 (2H, d, $J = 6,8\text{ Hz}$), 5,35
15 (1H, t, $J = 6,8\text{ Hz}$)

Voorbeeld 21

Aan een oplossing van 6,4 g natriumnicotinaat in
40 ml dimethylformamide werd 10,0 g phytylbromide toegevoegd.
Na 15 uur roeren op 60°C werd het reactiemengsel onder ver-
20 laagde druk geconcentreerd. Het verkregen residu werd in
n-hexaan opgelost en die oplossing werd met verdund zoutzuur,
met 3 % NaHCO_3 -oplossing en met water gewassen en op MgSO_4 ge-
droogd. Het oplosmiddel werd onder verlaagde druk afgedestil-
leerd en het residu werd gezuiverd door kolomchromatografie
25 met n-hexaan/ethylacetaat 9:1; dit gaf 8,4 g (75 %) phytyl-
nicotinaat, een olie.

De IR- en NMR-spectra van dit preparaat waren
identiek aan die van het in voorbeeld 1 verkregen preparaat.

Voorbeeld 22

30 Een oplossing van 4,74 g N-acetylglycine en 12,36 g
4-(dimethylamino)pyridine in 70 ml methyleenchloride werd tot
 -50°C afgekoeld en toen werd er 4,25 g methaansulfonylchloride
in gedruppeld. Toen alles toegevoegd was werd het mengsel nog
1 uur op die temperatuur geroerd. Daarna werd er bij diezelfde
35 -50°C 10,0 g phytol in gedruppeld, waarna men het reactiemengsel
in 6 uur tot kamertemperatuur liet opwarmen. Toen de reactie
afgelopen was werd het reactiemengsel met 2N zoutzuur, met 3 %
 NaHCO_3 -oplossing en met water gewassen en op MgSO_4 gedroogd.
Het oplosmiddel werd door destilleren onder verlaagde druk ver-

wijderd en het residu werd gezuiverd door kolomchromatografie met chloroform; dit gaf 12,00 g (90,2 %) phytyl-N-acetyl-glycinaat.

IR (netto): 3280, 2920, 2860, 1747 en 1650 cm^{-1}

5 NMR (in CDCl_3) δ =

0,86 (12H, d, J = 5,5 Hz), 1,00-1,60 (19H, m),
1,69 (3H, s), 1,85-2,30 (5H, m), 4,01 (2H, d,
 J = 4,9 Hz), 4,66 (2H, d, J = 7,3 Hz), 5,39 (1H,
t, J = 7,1 Hz), 6,23 (1H, bs).

10 Op een zelfde wijze werden de verbindingen van
tabel 4 verkregen.

Voorbeeld 27

15 Een oplossing van 5,00 g N-(trichloorethoxycarbo-
nyl)glycine en 6,10 g 4-(dimethylamino)pyridine in 35 ml methy-
leenchloride werd tot -50°C afgekoeld en toen werd er 2,10 g
methaansulfonylchloride in gedruppeld. Toen alles toegevoegd
was werd het mengsel nog 1 uur op die temperatuur geroerd en
toen werd er bij die zelfde temperatuur 4,93 g phytol in ge-
druppeld, waarna men het reactiemengsel over 6 uur tot kamer-
20 temperatuur liet opwarmen. Het reactiemengsel werd met 2N zout-
zuur, met 3 % NaHCO_3 -oplossing en met water uitgewassen en
op MgSO_4 gedroogd. Het oplosmiddel werd onder verlaagde druk
afgedestilleerd en het verkregen residu in 86 ml tetrahydrofuran
opgenomen.

25 Aan deze oplossing werden 86 ml 0,5 N K_2HPO_4 -
oplossing en 13,40 g zinkpoeder toegevoegd. Dat mengsel werd
2 uur bij kamertemperatuur geroerd en toen gefiltreerd. Het
filtraat werd onder verlaagde druk geconcentreerd en aan het
residu werd 30 ml ethylacetaat toegevoegd. Dat mengsel werd met
30 2N zoutzuur gewassen en op MgSO_4 gedroogd. In die oplossing werd
 HCl -gas geleid. Daarna werd het oplosmiddel onder verlaagde
druk verwijderd, waardoor men 5,80 g (90 %) phytylglycinaat.HCl
verkreëg, een olie.

IR (netto): 3400, 2920, 2860 en 1745 cm^{-1}

35 NMR (in CDCl_3) δ =

0,86 (12H, d, J = 5,5 Hz), 1,00-1,60 (19H, m),
1,68 (3H, s), 1,95-2,12 (2H, m), 3,99 (2H, s),
4,61 (2H, d, J = 6,6 Hz), 5,30 (1H, t, J = 6,6 Hz).

Tabel 4

Voor- beeld	Naam van de ver- binding	IR (netto) cm ⁻¹ :	NMR (CDCl ₃) δ =
23	N-acetyl-L- methionine-ester van phytol	2910, 2850, 1740, 1650	0,86 (12H, d, J=5,5Hz), 1,00-1,55 (19H, m), 1,71 (3H, s), 1,81-2,28 (10H, m), 2,28-2,70 (2H, m), 4,80 (2H, d, J=7,0Hz), 5,34 (1H, t, J=7,0Hz), 6,70 (1H, d, J=10,0Hz)
24	N,N-dimethyl- glycine-ester van phytol	2920, 2850, 1740	0,86 (12H, d, J=5,6Hz), 1,05-1,60 (19H, m), 1,70 (3H, s), 1,90-2,30 (2H, m), 2,35 (6H, s), 3,15 (2H, s), 4,64 (2H, d, J=7,0Hz), 5,36 (1H, t, J=6,4Hz)
25	N-acetyl-L- prolyl-ester van phytol	2920, 2860, 1740, 1650	0,86 (12H, d, J=5,5Hz), 1,00-1,60 (19H, m), 1,70 (3H, s), 1,82-2,40 (9H, m), 3,30-3,80 (2H, m), 4,20-4,80 (3H, m), 5,38 (1H, t, J=6,8Hz)
26	N-acetyl-D,L- valyl-ester van phytol	3280, 2920, 2860, 1730, 1650	0,50-1,05 (18H, m), 1,05-1,60 (19H, m), 1,71 (3H, s), 1,82-2,50 (6H, m), 4,30-4,80 (3H, m), 5,34 (1H, t, J=6,8Hz), 6,32 (1H, d, J=10,5Hz)

8900396.

Voorbeeld 28

D,L-phytylvalinaat-HCl werd op een zelfde wijze verkregen als in voorbeeld 27.

IR (netto): 2910, 2850 en 1730 cm^{-1}

5 NMR (in CDCl_3) δ =

0,50-1,5 (18H, m), 1,05-1,60 (19H, m), 1,71 (3H, m), 1,82-2,50 (3H, m), 4,00 (1H, s), 4,70 (2H, d, $J = 7,0$ Hz), 5,32 (1H, t, $J = 7,0$ Hz), 8,30 (2H, s).

10 Voorbeeld 29

Aan een oplossing van 10,0 g phytyl-N,N-dimethylglycinaat in 30 ml methyleenchloride werd 4,5 g methyljodide toegevoegd. Het mengsel werd 1 uur op kamertemperatuur geroerd en toen de reactie afgelopen was werd het oplosmiddel door destillatie onder verlaagde druk verwijderd, wat 12,0 g (88 %) phytyl- α -trimethylammonioacetaat gaf, een olie.

IR (netto): 2910, 2850 en 1735 cm^{-1}

NMR (in CDCl_3) δ =

0,89 (12H, d, $J = 5,5$ Hz), 1,00-1,65 (19H, m), 1,71 (3H, s), 1,90-2,30 (2H, m), 3,74 (9H, s), 4,70-5,10 (4H, m), 5,34 (1H, t, $J = 6,1$ Hz).

Voorbeeld 30

In een oplossing van 2,0 g natriummethylaat in 70 ml methanol werd 10,0 g phytylchloride gedruppeld. Dit mengsel werd 4 uur bij 60°C geroerd en toen de reactie afgelopen was werd het mengsel onder verlaagde druk geconcentreerd. Het residu werd in 30 ml ethylacetaat opgenomen en die oplossing werd met water gewassen; op MgSO_4 gedroogd en onder verlaagde druk drooggedampt. Het residu werd gedestilleerd: $k_p = 148-150^\circ\text{C}$ bij 1,5 mm Hg; dit gaf 9,4 g (95 %) methylphytylether, een olie.

30 IR (netto): 2920, 2850 en 1095 cm^{-1}

NMR (in CDCl_3) δ =

0,86 (12H, d, $J = 5,5$ Hz), 1,00-1,60 (19H, m), 1,74 (3H, s), 1,85-2,30 (2H, m), 3,30 (3H, s), 3,92 (2H, d, $J = 6,7$ Hz), 5,34 (1H, t, $J = 6,7$ Hz).

Op een zelfde wijze werden de verbindingen van tabel 5 verkregen.

Tabel 5

Voor- beeld	Naam van de ver- binding	IR (netto) cm ⁻¹ :	NMR (CDCl ₃) δ =
31	Ethyl-phytyl- ether	2920, 2860, 1100	0,86 (12H, d, J=5,5Hz), 1,00-1,60 (22H, m), 1,65 (3H, s), 1,86-2,20 (2H, m), 3,47 (2H, q, J=7,0Hz), 3,96 (2H, d, J=6,7Hz), 5,34 (1H, t, J=6,7Hz)
32	Isopropyl-phytyl- ether	2920, 2860, 1060	0,86 (18H, m), 1,00-1,60 (19H, m), 1,64 (3H, s), 1,82-2,40 (2H, m), 3,20-3,85 (1H, m), 3,85 (2H, d, J=6,7Hz), 5,35 (1H, t, J=6,7Hz)
33	t-Butyl-phytyl- ether	2920, 2860, 1060	0,86 (12H, d, J=5,5Hz), 1,00-1,60 (28H, m), 1,65 (3H, s), 1,85-2,30 (2H, m), 3,89 (2H, d, J=6,7Hz), 5,30 (1H, t, J=6,7Hz)

89 00396.

Voorbeeld 34

Aan een oplossing van 2,40 g ethylmercaptan in 30 ml dimethylformamide werd 0,84 g natriumhydride toegevoegd, en bij 40°C werd er 10,0 g phytylchloride in gedruppeld. Dit mengsel werd 3 uur bij 40°C geroerd, en toen de reactie afgelopen was werd het mengsel onder verlaagde druk geconcentreerd. Het verkregen residu werd in 30 ml ethylacetaat opgelost en deze oplossing werd met 1N zoutzuur, met 3 % NaHCO_3 -oplossing en met water gewassen en op MgSO_4 gedroogd. Het oplosmiddel werd onder verlaagde druk afgedestilleerd en het residu gezuiverd door kolomchromatografie met n-hexaan/ethylacetaat 9:1; dit gaf 10,00 g (92 %) ethyl-phytyl-thioether, een olie.

IR (netto) 2920 en 2860 cm^{-1}

NMR (in CDCl_3) δ =

0,86 (12H, d, $J = 5,6$ Hz), 1,00-1,60 (22H, m), 1,63 (3H, s), 1,80-2,20 (2H, m), 2,20-2,80 (2H, m), 3,14 (2H, d, $J = 7,5$ Hz), 5,30 (1H, t, $J = 7,5$ Hz).

Voorbeeld 35

Aan een oplossing van 10,0 g ethyl-phytyl-thioether in 30 ml methyleenchloride werd 5,1 g m-chloorperbenzoëzuur toegevoegd. Dit mengsel werd 2 uur bij kamertemperatuur geroerd en na afloop van de reactie met 2 % NaHSO_3 -oplossing, met 3 % NaHCO_3 -oplossing en met water gewassen en op MgSO_4 gedroogd. Het oplosmiddel werd door destilleren onder verlaagde druk verwijderd. Het residu werd gezuiverd door kolomchromatografie met n-hexaan/ethylacetaat 9:1; dit gaf 9,4 g (90 %) ethyl-phytyl-sulfoxyde, een olie.

IR (netto): 2910, 2860 en 1050 cm^{-1}

NMR (in CDCl_3) δ =

0,86 (12H, d, $J = 5,5$ Hz), 1,00-1,60 (22H, m), 1,72 (3H, s), 1,84-2,30 (2H, m), 2,30-3,00 (2H, m), 3,45 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 5,27 (1H, t, $J = 7,9$ Hz).

Voorbeeld 36

Aan een oplossing van 10,0 g ethyl-phytyl-thioether in 50 ml methyleenchloride werd 10,2 g m-chloorperbenzoëzuur toegevoegd. Dit mengsel werd 2 uur bij kamertemperatuur geroerd en na afloop van de reactie met 2 % NaHSO_3 -oplossing, met 3 %

NaHCO₃-oplossing en met water gewassen en op MgSO₄ gedroogd.
het oplosmiddel werd door destilleren onder verlaagde druk
verwijderd en het residu gezuiverd door kolomchromatografie met
benzeen; dit gaf 10,0 g (91 %) ethyl-phytyl-sulfon, een olie.
IR (netto): 2910, 2850, 1305 en 1120 cm⁻¹

NMR (in CDCl₃) δ =

0,86 (12H, d, J = 5,5 Hz), 1,00-1,60 (22H, m),
1,72 (3H, s), 1,90-2,30 (2H, m), 2,30-3,20
(2H, m), 3,68 (2H, d, J = 7,9 Hz), 5,30 (1H, t,
J = 7,9 Hz).

Voorbeeld 37

Aan een oplossing van 5,0 g phytol in 15 ml methy-
leenchloride werd 2,0 g methylisocyaan toegevoegd. Het meng-
sel werd 6 uur onder terugvloei koeling gekookt en na afloop van
de reactie onder verlaagde druk geconcentreerd. Het verkregen
residu werd gezuiverd door kolomchromatografie met benzeen; dit
gaf 5,5 g (99,2 %) phytyl-N-methylcarbamaat, een olie.
IR (netto): 2910, 2850, 1305 en 1120 cm⁻¹

NMR (in CDCl₃) δ =

0,86 (12H, d, J = 5,5 Hz), 1,00-1,60 (19H, m),
1,72 (3H, s), 1,82-2,28 (2H, m), 3,65 (3H, s),
4,57 (2H, d, J = 6,7 Hz), 5,34 (1H, t, J = 6,7 Hz).

Voorbeeld 38

In een tot -50°C afgekoelde oplossing van 5,0 g
3,7,11,15-tetramethyl-2-hexadecenzuur en 4,3 g 4-(dimethyl-
amino)pyridine in 15 ml methyleenchloride werd 1,8 g methaansul-
fonylchloride gedruppeld. Toen alles toegevoegd was werd het
mengsel nog 1 uur op die temperatuur geroerd en toen werd er
bij die zelfde temperatuur 3,2 g 2,2-dimethyl-1,3-dioxolaan-4-
methanol bij gedruppeld. Toen alles toegevoegd was liet men het
reactiemengsel in 6 uur tot kamertemperatuur opwarmen. Na af-
loop van de reactie werd het mengsel met 1N zoutzuur, met 3 %
NaHCO₃-oplossing en met water uitgewassen en werd het oplos-
middel onder verlaagde druk verwijderd.

Het residu werd in 50 ml acetonitril opgenomen en
hieraan werd 5 ml 2N zoutzuur toegevoegd. Na 5 uur roeren op
kamertemperatuur werd het reactiemengsel met triethylamine ge-
neutraliseerd en dan onder verlaagde druk drooggedampt. Het
verkregen residu werd in 20 ml ethylacetaat opgenomen en die

oplossing werd met 1N zoutzuur, 3 % NaHCO_3 -oplossing en met water gewassen en op MgSO_4 gedroogd. Het oplosmiddel werd onder verlaagde druk afgedestilleerd en het verkregen residu gezuiverd door kolomchromatografie met benzeen; dit gaf 6,0 g (96,7 %) glyceryl-3,7,11,15-tetramethyl-2-hexadecenoaat, een olie.
IR (netto): 3300, 2920, 2860, 1720 en 1640 cm^{-1}
NMR (in CDCl_3) δ =
0,86 (2H, d, $J = 5,5\text{ Hz}$), 0,99-1,70 (21H, m),
2,25 (3H, s), 3,50-4,40 (7H, m), 5,70 (1H, s).

10 Voorbeeld 39

In een tot -50°C afgekoelde oplossing van 5,0 g 3,7,11,15-tetramethyl-2-hexadecenzuur en 4,3 g 4-(dimethyl-amino)pyridine in 50 ml methyleenchloride werd 1,8 g methaansulfonylchloride gedruppeld. Toen alles toegevoegd was werd het mengsel 1 uur op die temperatuur geroerd en toen werd er bij diezelfde temperatuur 2 ml ethanol in gedruppeld. Toen dat alles toegevoegd was liet men het reactiemengsel over 6 uur tot kamertemperatuur opwarmen. Daarna werd het reactiemengsel met 1N zoutzuur, met 3 % NaHCO_3 -oplossing en met water gewassen en op MgSO_4 gedroogd. Het oplosmiddel werd door destillatie onder verlaagde druk verwijderd en het verkregen residu onder vacuum gedestilleerd; bij $163-165^\circ\text{C}$ en 0,5 mm Hg kwam 5,0 g (91,7 %) ethyl-3,7,11,15-tetramethyl-2-hexadecenaat over.
IR (netto): 2930, 2870, 1722 en 1650 cm^{-1}
NMR (in CDCl_3) δ =
0,86 (12H, d, $J = 5,5\text{ Hz}$), 0,99-1,77 (24H, m),
2,25 (3H, s), 4,15 (2H, q, $J = 7,0\text{ Hz}$),
5,65 (1H, s).

25 Voorbeeld 40

30 Aan een oplossing van 10,0 g phytol in 50 ml azijnzuur werd in kleine porties 6,6 g natriumcyanaat toegevoegd. Dat mengsel werd 6 uur bij kamertemperatuur geroerd en toen de reactie afgelopen was werd het mengsel onder verlaagde druk drooggedampt. Het verkregen residu werd in 50 ml ethylacetaat opgenomen en die oplossing werd met 3 % NaHCO_3 -oplossing en met water uitgewassen en op MgSO_4 gedroogd. Droogdampen onder verlaagde druk gaf een residu dat door kolomchromatografie met benzeen gezuiverd werd; dit gaf 10,0 g (87 %) phytylcarbamaat, een olie.

IR (netto): 3320, 2910, 2850 en 1720 cm^{-1}

NMR (in CDCl_3) δ =

0,86 (12H, d, J = 5,5 Hz), 1,00-1,60 (19H, m),
1,73 (3H, m), 1,80-2,30 (2H, m), 4,57 (2H, d,
J = 7,0 Hz), 5,34 (1H, d, J = 7,0 Hz).

De volgende voorbeelden geven de samenstellingen
van enige haarherstelpreparaten volgens deze uitvinding, welke
bedoeld zijn om op de huid van een zoogdier aangebracht te
worden. Deze voorbeelden mogen niet beperkend uitgelegd worden.

Voorbeeld 41 Haarlotion

	<u>Bestanddeel</u>	<u>Gew. %</u>
	95 % ethanol	80,0
	Phytylacetyllactaat	3,0
15	Pyrrolidoncarbonzuur	0,5
	Propyleenglycol	5,0
	Lavendelolie	0,1
	Zuiver water	11,4

Voorbeeld 42 Haarlotion

	<u>Bestanddeel</u>	<u>Gew. %</u>
	95 % ethanol	80,0
	Phytylacetaat	3,0
	Pyrrolidoncarbonzuur	0,5
25	Propyleenglycol	5,0
	Tocopherylacetaat	1,0
	Lecithine (Lecinol Y-10E, een produkt van Nikko Chemicals)	1,0
	Lavendelolie	0,1
30	Zuiver water	9,4

Voorbeeld 43 Haarcrème

	<u>Bestanddeel</u>	<u>Gew. %</u>
	Phytylacetaat	3,0
35	Olijfolie	5,0
	Vloeibaar paraffien	50,0
	Bijenwas	1,0
	Lecithine (Lecinol Y-10E)	1,0
	Gepolyoxyethyleerde castorolie (50 EO/mol)	3,0
	Zuiver water	37,0

8900396.

Voorbeeld 44 Haarspoeling

	<u>Bestanddeel</u>	<u>Gew. %</u>
	Stearyltrimethylammoniumchloride	1,5
	Distearyldimethylammoniumchloride	0,5
5	Cetylalkohol	1,5
	Phytylnicotinaat	3,0
	Natriumlaurylsulfaat	3,0
	Vloeibaar paraffien	1,0
	Zuiver water	89,5

10

Voorbeeld 45 Haarlotion

	<u>Bestanddeel</u>	<u>Gew. %</u>
	95 % ethanol	80,0
	Methyl-phytyl-ether	3,0
15	Pyrrolidoncarbonzuur	0,5
	Propyleenglycol	5,0
	Lavendelolie	0,1
	Zuiver water	11,4

20

Voorbeeld 46 Haarlotion

	<u>Bestanddeel</u>	<u>Gew. %</u>
	95 % ethanol	80,0
	Glyceryl-3,7,11,15-tetramethyl-2-hexadecenaat	3,0
25	Pyrrolidoncarbonzuur	0,5
	Propyleenglycol	5,0
	Tocopherylacetaat	1,0
	Lecithine (Lecinol Y-10E)	1,0
	Lavendelolie	0,1
30	Zuiver water	9,4

Voorbeeld 47 Haarcrème

	<u>Bestanddeel</u>	<u>Gew. %</u>
	Ethyl-phytyl-ether	3,0
35	Olijfolie	5,0
	Vloeibaar paraffien	50,0
	Bijenwas	1,0
	Lecithine (Lecinol Y-10E)	1,0
	Gepolyoxyethyleerde castorolie	3,0
	Zuiver water	37,0

8900396..

Voorbeeld 48 Haarspoeling

	<u>Bestanddeel</u>	<u>Gew. %</u>
	Stearyltrimethylammoniumchloride	1,5
	Distearyldimethylammoniumchloride	0,5
5	Cetylalkohol	1,5
	Glyceryl-3,7,11,15-tetramethyl- hexadecenaat	3,0
	Natriumlaurylsulfaat	3,0
	Vloeibaar paraffien	1,0
10	Zuiver water	89,5

Voorbeeld 49 Haarlotion

	<u>Bestanddeel</u>	<u>Gew. %</u>
	95 % ethanol	80,00
15	Phytol	3,00
	Propyleenglycol	1,00
	Ceramide	0,01
	Hinokitiol	0,05
	Lavendelolie	0,10
20	Zuiver water	15,84

8900396.

C o n c l u s i e s

1. Haarherstel-preparaat dat als werkzame stof een
verbinding volgens de algemene formule R_1-R_2 bevat, waarin
5 R_1 een acyclische, vertakte alifatische koolwaterstof-groep van
20 koolstofatomen is die met hydroxy of acyloxy gesubstitueerd
kan zijn, of een acyclische, vertakte acyl-groep van 20 kool-
stofatomen, en waarin R_2 een hydroxy-groep of een al dan niet
gesubstitueerde alkoxy-, alkylthio-, alkaansulfinyl-, alkaan-
10 sulfonyl-, carbamoyloxy- of acyloxy-groep is indien R_1 een
alkyl-groep is en een hydroxy-groep of een al dan niet gesub-
stitueerde alkoxy-groep is indien R_1 een acyl-groep is, of
een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.
2. Preparaat volgens conclusie 1, waarin R_1 een
15 acyclische, vertakte alifatische koolwaterstof-groep van 20
koolstofatomen en R_2 een hydroxy-groep is.
3. Preparaat volgens conclusie 2, waarin R_1 een
phytyl-, isophytyl- of geranyllinalyl-groep is.
4. Preparaat volgens conclusie 1, waarin R_1 een
20 acyclische, vertakte alifatische koolwaterstof-groep van 20 kool-
stofatomen en R_2 een al dan niet gesubstitueerde acyloxy-groep
is.
5. Preparaat volgens conclusie 4, waarin R_2 een
al dan niet gesubstitueerde alifatische C_{2-20} -acyloxy-,
25 C_{3-7} -cycloalkylcarbonyloxy- of heterocyclische carbonyloxy-
groep met 5 of 6 atomen in de heteroring is.
6. Preparaat volgens conclusie 5, waarin de sub-
stituenten van R_2 C_{1-4} -alkyl, C_{3-7} -cycloalkyl, hydroxy, aryl,
 C_{1-4} -alkoxy, C_{1-4} -alkylthio, C_{2-4} -acyloxy, C_{1-4} -alkyleendioxy,
30 C_{1-4} -alkoxycarbonyl, amino, C_{1-4} -alkylamino, di(C_{1-4} -alkyl)amino
en tri(C_{1-4} -alkyl)ammonio kunnen zijn.
7. Preparaat volgens een der conclusies 4 t/m 6,
waarin R_1 een phytyl-, isophytyl- of geranyllinalyl-groep is.
8. Preparaat volgens conclusie 1, waarin R_1 een
35 acyclische, vertakte alifatische koolwaterstof-groep van 20 kool-
stofatomen is en R_2 een al dan niet gesubstitueerde alkoxy-,
alkylthio-, alkylsulfinyl-, alkylsulfonyl- of carbamoyloxy-
groep is, of waarin R_1 een acyclische vertakte acyl-groep van 20
koolstofatomen is en R_2 een hydroxygroep of een al dan niet ge-

substitueerde alkoxy-groep is.

9. Preparaat volgens conclusie 8, waarin R_1 een phetyl-, isophetyl-, geranyllinalyl- of 3,7,11,15-tetramethyl-2-hexadecenoyl-groep is.

5 10. Preparaat volgens conclusie 1, waarin R_1 een met een hydroxy-groep gesubstitueerde acyclische, vertakte alifatische koolwaterstof-groep van 20 koolstofatomen is en R_2 een hydroxy-groep is.

10 11. Preparaat volgens conclusie 10, waarin R_1 een 2,3-dihydroxy-3,7,11,15-tetramethylhexadecanyl-groep is.

12. Preparaat volgens conclusie 1, waarin R_1 een met een acyloxy-groep gesubstitueerde acyclische, vertakte alifatische koolwaterstof-groep van 20 koolstofatomen is en R_2 een al dan niet gesubstitueerde acyloxy-groep is.

15 13. Preparaat volgens conclusie 12, waarin R_1 een 2,3-diacetoxy-3,7,11,15-tetramethylhexadecanyl-groep is.

14. Preparaat volgens conclusie 1, waarvan de werkzame stof phetyl nicotinaat is.

20 15. Preparaat volgens conclusie 1 waarvan de werkzame stof phetylpropionaat is.

16. Preparaat volgens conclusie 1 waarvan de werkzame stof phetylisobutyraat is.

17. Preparaat volgens conclusie 1 waarvan de werkzame stof phetyl-3,4,5-trimethoxybenzoaat is.

25 18. Preparaat volgens conclusie 1 waarvan de werkzame stof phetylacetaat is.

19. Preparaat volgens conclusie 1 waarvan de werkzame stof phetylacetylactaat is.

30 20. Preparaat volgens conclusie 1 waarvan de werkzame stof phetyl pivalaat is.

21. Preparaat volgens conclusie 1 waarvan de werkzame stof phetylformylactaat is.

22. Preparaat volgens conclusie 1 waarvan de werkzame stof phetylactaat is.

35 23. Preparaat volgens conclusie 1 waarvan de werkzame stof phetyl-N-acetylglycinaat is.

24. Preparaat volgens conclusie 1 waarvan de werkzame stof phetyl-N,N-dimethylglycinaat is.

25. Preparaat volgens conclusie 1 waarvan de werk-

zame stof phytyl-D,L-valinaat is.

26. Preparaat volgens conclusie 1 waarvan de werkzame stof phytyl- α -trimethylammonioacetaat is.

5 27. Preparaat volgens conclusie 1 waarvan de werkzame stof methyl-phytyl-ether is.

28. Preparaat volgens conclusie 1 waarvan de werkzame stof ethyl-phytyl-ether is.

29. Preparaat volgens conclusie 1 waarvan de werkzame stof isopropyl-phytyl-ether is.

10 30. Preparaat volgens conclusie 1 waarvan de werkzame stof t-butyl-phytyl-ether is.

31. Preparaat volgens conclusie 1 waarvan de werkzame stof phytyl-N-methylcarbamaat is.

15 32. Preparaat volgens conclusie 1, waarvan de werkzame stof glycerol-3,7,11,15-tetramethyl-2-hexadecenaat is.

33. Preparaat volgens conclusie 1, waarvan de werkzame stof ethyl-3,7,11,15-tetramethyl-2-hexadecenaat is.

34. Preparaat volgens een der conclusies 1 t/m 33, dat 0,1 tot 10 gew.% werkzame stof bevat.

20 35. Werkwijze voor het versterken van de haargroei van een zoogdier, waarbij een preparaat zoals gedefinieerd in een der voorafgaande conclusies op de huid van dat zoogdier aangebracht wordt.

25

-O-O-O-O-O-O-

8900396.