



SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

89592

C (15) Patentti myönnetty
Patent beviljadt 25 10 1986

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

C 07C 229/60, 69/734, A 61K 7/42

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	872842
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	26.06.87
(24) Alkupäivä - Löpdag	26.06.87
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	28.12.87
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.07.93
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	

27.06.86 US 879725 P

02.06.87 US 054046 P

(71) Hakija - Sökande

1. The Procter & Gamble Company, One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, Ohio 45202, USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Sabatelli, Anthony Daniel, 4382 Randall Drive, Hamilton, Ohio 45011, USA, (US)
2. Spirnak, Josephine Ann, 859 Sarbrook Drive, Cincinnati, Ohio 45231, USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Auringonsuoja yhdisteitä, niitä sisältäviä koostumuksia sekä menetelmä ihon kosmeettiseksi suojaamiseksi UV-säteilyltä
Solskyddsföreningar, dessa innehållande kompositioner samt förfarande för kosmetiskt skyddande av huden mot UV-strålning

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

GB B 1186818 (C 07C 49/82), GB B 1370236 (A 61K 7/00), GB B 1473483 (A 61K 7/42)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Tämä keksintö koskee uusia auringonsuoja-aineita, jotka pystyvät absorboimaan sekä UVA- että UVB-aallonpituusalueen säteilyä. Näissä auringonsuoja-aineissa on spesifinen UVA-absorboiva kromofori sitoutuneena kovalenttisiin sidoksiin spesifiseen UVB-absorboivaan kromoforiin. Kromoforiosat ovat sitoutuneet kovalenttisiin sidoksiin yhteen siten, että näiden osien elektromäärjäjärjestelmät eivät ole kytkeytyneet suoraan yhteen. Keksintö koskee edelleen auringonsuoja-yhdistelmiä, jotka sisältävät edellä kuvattuja auringonsuoja-aineita. Lisäksi keksintö koskee menetelmiä ihon suojaamiseksi UVA- ja UVB-aallonpituuksien säteilyn vaikutuksilta levittämällä iholle tehokas kerros keksinnön mukaista auringonsuoja-yhdistelmää.

Föreliggande upptäckning avser nya solskyddsmedel, vilka har förmågan av absorbera strålning med både UVA- och UVB-våglängd. Solskyddsmedlen omfattar en specifik typ av UVA-absorberande kromofor, vilken är kovalent bunden vid en specifik typ av UVB-absorberande kromofor. Kromofordelarna är kovalent sammanbundna så, att deras elektronsystem ej är direkt kopplade. Uppfinningen avser ytterligare solskyddskompositioner, vilka innehåller ovan nämnda typ av solskyddsmedel. Dessutom avser upptäckningen förfaranden för skyddande av huden på människor eller lägre djur från effekterna av strålning med UVA- och UVB-våglängd genom att på huden anbringas ett effektivt överdrag av en solskyddskomposition enligt upptäckningen.

Auringonsuoja yhdisteitä, niitä sisältäviä koostumuksia sekä menetelmä ihon kosmeettiseksi suojaamiseksi UV-säteilyltä

5 Tämä keksintö koskee uusia yhdisteitä, jotka ovat käyttökelpoisia auringonsuoja-aineita, joilla yhdisteillä on kyky absorboida auringonvaloa sekä UVA- että UVB-aallonpituusalueella. Tämä keksintö koskee edelleen uusia ihonsuojakoostumuksia jotka suojaavat tehokkaasti ihoa sekä
10 UVA- että UVB-aallonpituuden auringonvalolta. Lopuksi tämä keksintö koskee myös menetelmiä ihon kosmeettiseksi suojaamiseksi UVA- ja UVB-aallonpituussäteilyn vaikutuksilta, kuten päivettymiseltä.

 Auringonvalon ihoa vahingoittavat vaikutukset ovat
15 hyvin osoitettavissa. Tästä huolimatta ihmisten on pakko olla pitkiä aikoja auringossa työnsä vuoksi. Toiset ovat auringossa pitkiä aikoja vapaa-aikojensa toimien vuoksi ja/tai halusta tulla päivettyneen näköisiksi.

 Pääasiallinen lyhytaikainen vaara pitkäaikaisesta
20 auringonvalolle altistumisesta on punettuma (se on päivetys). 290 - 320 nanometrin aallonpituinen ultraviolettisäteilyalue, josta kosmeettinen teollisuus käyttää nimitystä "UVB"-aallonpituusalue, on tehokkain punettuman aiheuttava UV-säteilytyyppi. Myöskin 320 - 400 nanometrin
25 aallonpituinen ultraviolettisäteilyalue, josta kosmeettinen teollisuus käyttää nimitystä "UVA"-aallonpituusalue, aiheuttaa punettumaa.

 Lyhytaikaisen UVA- ja UVB-auringonvalon aiheuttaman punettumavaaran lisäksi esiintyy myös pitkäaikaisia vaurioita, jotka liittyvät tähän UV-säteilylle altistumiseen.
30 Eräs näistä pitkäaikaisista vaurioista on ihon pinnan pahanlaatuiset muutokset. On suoritettu lukuisia epidemiologisia tutkimuksia, ja tulokset osoittavat varteenotettavaa yhteyttä auringonvalolle altistumisen ja ihmisen ihosyövän
35 välillä. Toinen pitkäaikainen ultraviolettisäteilyn aihe-

uttama vaurio on ihon ennenaikainen vanhettuminen. Tälle tilalle on tyypillistä ihon rypistyminen ja kellastuminen, yhdessä muiden fysikaalisten muutosten kuten rohtuman, verisuoniluoman (hämähäkkisuonet), aurinkosarveistuminen (kasvaimien), mustelmien (ihonalaisten verenvuotovaurioiden) ja elastisuuden häviämisen kanssa. Haitallisia vaikutuksia, jotka liittyvät UVA- ja UVB-aallonpituiselle säteilylle altistumiseen, on käsitelty täydellisemmin julkaisussa DeSimone, "Sunscreen and Suntan Products", Handbook of Nonprescription Drugs, 7th Ed., Chapter 26, sivuilla 499 - 511 (American Pharmaceutical Association, Washington, D.C.; 1982); Grove and Forbes, "A Method for Evaluating the Photoprotective Action of Sunscreen Agents Against UV-A Radiation", International Journal of Cosmetic Science, 4, sivuilla 15 - 24 (1982); ja US-patentti 4 387 089, De Polo, julkaistu heinäkuun 7. päivänä 1983; jotka kaikki paljastukset on liitetty tähän viitteeksi. Siten, vaikkakin ultraviolettisäteilyn välittömät vaikutukset voivat olla kauneussyistä ja sosiaalisesti ilahduttavia, pitkäaikaiset vaikutukset ovat kumulatiivisia ja mahdollisesti vakavia.

Auringonsuojakoostumukset jotka sisältävät molekyylien seoksia, jotka absorboivat erilaisten UV-aallonpituuksien kohdalla ja jotka siten suojaavat ihoa, ovat alalla tunnettuja. Esimerkiksi US-patentissa 4 264 581, Kerkhof, ym. (julkaistu huhtikuun 28. päivänä 1981), esitetään auringonsuojakoostumus joka sisältää 2-etyyliheksyyliidime-tyyli-para-aminobentsoaatin ja 2-hydroksi-4-metoksi-bentsofenonin seosta; US-patentissa 3 751 563, Richardson (julkaistu elokuun 7. päivänä (1973), esitetään auringonsuojakoostumuksen joka sisältää 2-etoksietyyli-para-metoksikinnamaatin, amyli-paradimetyyliaminobentsoaatin, homomentyylisalisylaatin ja 2-hydroksi-4-metoksibentsofenonin seosta; US-patentissa 3 636 077, Stauffer (julkaistu tammi-kuun 18. päivänä 1972), kuvataan auringonsuojakoostumuk-

sia jotka sisältävät 5-bentsoyyli-4-hydroksi-2-metoksi-bentseenisulfonihapon ja 4-aminobentsoehappojen suojoja tai estereitä.

Edellä mainituista kehittelyistä huolimatta esiin-
5 tyy jatkuvaa tarvetta aikaansaada uusia yhdisteitä ja
koostumuksia, jotka suojaavat tehokkaasti ihoa ultravio-
lettisäteilyltä sekä UVA- että UVB-säteilyalueiden osalta.
Tämän mukaisesti tämän keksinnön kohteena on aikaansaada
yhdisteitä, jotka ovat tehokkaita auringonsuoja-aineita
10 sekä UVA- että UVB-säteilyä vastaan, samoin kuin auringon-
suojakkoostumuksia, jotka sisältävät näitä auringonsuoja-
yhdisteitä. Tämän keksinnön lisäkohteena on menetelmä ih-
misten tai alempien eläinten ihon kosmeettiseksi suojaami-
seksi UVA- ja UVB-aallonpituuksien säteilylle altistumisen
15 vaikutuksilta käyttämällä tämän keksinnön mukaisia auringon-
suojayhdisteitä ja -koostumuksia.

Tämän keksinnön lisäkohteena on aikaansaada sellai-
sia auringonsuojayhdisteitä ja -koostumuksia, jotka eivät
absorboidu helposti ihoon; joilla on aikaisempaa parempi
20 auringonsuojavaikutus ja vähäisempi taipumus aiheuttaa
allergiaa, ärsytystä, tai käytöstä aiheutuvia toksisuuson-
gelmia; ja jotka ovat hierontaa kestäviä. Lisäkohteena on
lisäksi aikaansaada auringonsuojayhdisteitä ja -koostumuk-
sia, jotka antavat pysyvän ja tasaisen suojan sekä UVA-
25 että UVB-säteilyä vastaan; jotka ovat kosmeettisesti hy-
väksyttäviä; ja jotka ovat helposti formuloitavissa au-
ringonsuojakoostumuksiksi.

Nämä ja muut kohteet ilmenevät helposti seuraavasta
yksityiskohtaisesta selityksestä.

30 Tämä keksintö koskee auringonsuojaaineita, jotka
absorboivat tehokkaasti ultraviolettisäteilyä sekä UVA-
että UVB-aallonpituusalueella. Nämä auringonsuoja-aineet
ovat yhdisteitä, joissa on sekä valittu UVA:ta absorboiva
kromoforiosa että valittu UVB:tä absorboiva kromoforiosa,
35 jotka ovat kovalenttisesti sidotut yhteen samaan molekyy-

liin. Nämä kromoforiosat ovat sitoutuneet siten, että kromoforiosien elektronisysteemit eivät ole suoraan kytkeytyneinä toisiinsa tämän kovalenttisisidoksen kautta.

5 Tämä keksintö koskee edelleen auringonsuoja-koostumuksia. Nämä koostumukset sisältävät farmaseuttisesti hyväksyttävää auringonsuoja-aineen kantajaa ja yhdistettä, jolle on tyypillistä, että siinä on sekä UVA:ta absorboiva kromoforiosa että UVB:tä absorboiva kromoforiosa. Jälleen kromoforiosat ovat sitoutuneet kovalenttisisidoksin siten, että näiden osien elektronisysteemit
10 eivät ole suoraan kytkeytyneinä toisiinsa kovalenttisisidoksen kautta.

Lopuksi tämä keksintö koskee myös menetelmiä ihmisten tai alempien eläimien ihon kosmeettiseksi suojaamiseksi UVA- ja UVB-aallonpituuksien säteilyn vaikutuksilta.
15 Sellaisiin menetelmiin sisältyy tämän keksinnön yhteydessä käyttökelpoisen tehokkaan auringonsuoja-aine-kerroksen levittäminen paikallisesti ihmisen tai alemman eläimen iholle.

20 Tämän keksinnön mukaisesti käyttökelpoisten auringonsuojayhdisteiden molekyyलेissä on kaksi erillistä kromoforiosaa, joilla on erilaiset ultraviolettisäteily-absorptiospektrit. Erityisesti toinen kromoforiosista absorboi pääasiallisesti UVB-säteilyalueella, ja toinen absorboi
25 voimakkaasti UVA-säteilyalueella. Edelleen näissä molekyyलेissä kromofori-osat ovat molekyyलेissä liittyneet toisiinsa kovalenttisisidoksen kautta siten, ettei tämä kovalenttisisidos salli kromoforiosien elektronisysteemien kytkeytymistä toisiinsa sidoksen kautta.

30 Täsmällisemmin sanoen, toiselle kromoforiosista on tyypillistä, että se tehoaa absorboiden säteilyä voimakkaasti UVA-alueella kun se on eristettynä itsenäisessä molekyyलेissä. Toiselle kromoforiosalle on tyypillistä, että se absorboi tehokkaasti säteilyä pääasiallisesti UVB-
35 alueella kun se on eristettynä itsenäisessä molekyyलेissä.

Lopuksi sidosa, joka kovalenttisesti yhdistää nämä kaksi kromoforiosatyyppeä yhteen ainoaan molekyyliin, on sellainen, joka ei salli kahden kromoforiosan elektronisysteemien kytkeytymistä suoraan toisiinsa. Tämän keksinnön mukaisia auringonsuojayhdisteitä ovat yhdisteet, joilla on yleinen kaava

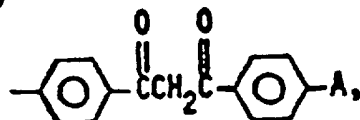


jossa

10

a) X on UVA-absorboiva osa, joka on

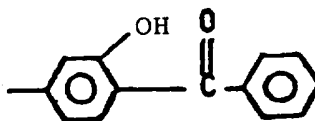
(i)



tai

15

(v)

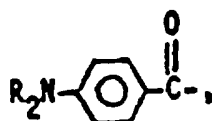


ja

20

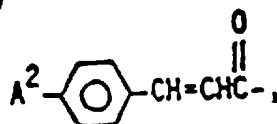
b) Z on UVB-absorboiva osa, joka on

(i)



25

(ii)



30

jolloin A on H tai $-OCH_3$; A^2 on $-OR$; ja R on haarautumaton tai haarautunut alkyyli, jossa on 1 - 20 hiiliatomia.

35

Tässä kaavassa X-ryhmä on UVA-absorboiva kromofori, joka on substituoitu, karbonyyli-pitoinen, aromaattisen renkaan sisältävä osa. Tässä UVA-absorboivassa osassa,

eristettynä itsenäisenä kromoforina on ainakin yksi absorptiomaksimi (osoitettu tässä merkillä λ maks., ja selostettu täydellisemmin seuraavassa) aallonpituusalueella noin 320 - noin 400 nm. Tämän absorptiomaksimin molaarinen absorptioarvo (osoitettu tässä merkillä " ϵ ", ja laskettu alla selostetulla tavalla) on ainakin noin 9 000, edullisesti ainakin noin 20 000, ja edullisimmin ainakin noin 30 000.

Edellä esitetyssä kaavassa Z-ryhmä on UVB-absorboiva kromofori, joka on substituoitu, karbonyylipitoinen, aromaattisen renkaan sisältävä osa. Tämän UV-absorboivan osan, eristettynä itsenäisenä kromoforina, molaarinen absorptioarvo, ϵ , on ainakin noin 4 000, edullisesti ainakin noin 15 000, ja edullisimmin ainakin noin 25 000, ainakin yhdellä aallonpituudella, joka on alueella noin 290 - noin 320 nm. Kun Z-ryhmä on ainoana kromoforina jäljempänä määritellyssä molekyylissä, sillä on edullisesti ainakin yksi absorptiomaksimi maks. alueella noin 290 - noin 320. Tämän absorptiomaksimin molaarinen absorptioarvo ϵ on ainakin noin 4 000, edullisemmin ainakin noin 15 000, ja edullisimmin ainakin noin 25 000. Kun Z-ryhmä on ainoana kromoforina jäljempänä määritellyssä molekyylissä, sillä ei lisäksi ole λ -maksimia, jonka ϵ on suurempi kuin noin 9 000 millään noin 320 nm ylittävällä aallonpituudella.

Edellä esitetyn yleisenrakennekaavan kolmas komponentti eli ryhmä $-O-(CH_2)_2-O-$ sitoo kovalenttisesti X- ja Z-kromoforiosat yhteen molekyyliin, mutta erottaa näiden kahden kromoforiosan elektronisysteemit siten, etteivät nämä ole kytkeytyneet suoraan toisiinsa.

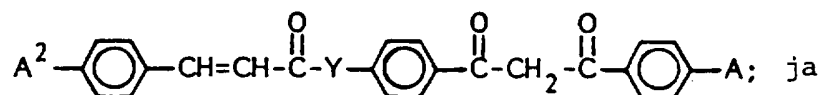
Tämän keksinnön mukaiset auringonsuojayhdisteet absorboivat valoa näkyvällä aallonpituusalueella (s.o. noin 400 nm:n yläpuolella) ensisijaisesti vain heikosti tai ei lainkaan. Yhdisteet ovat sen vuoksi joko vain lievästi värillisiä (esim. vaaleankeltaisia tai kermanvärisiä) tai ovat pääasiallisesti valkeita. Tämä on kosmeettisista

syistä toivottavaa. Täten näiden auringonsuojayhdisteiden ξ ei ole suurempi kuin noin 500 millään yli noin 400 nm:n aallonpituudella ja edullisimmin ξ on olennaisesti nolla jokaisella yli noin 400 nm:n aallonpituudella.

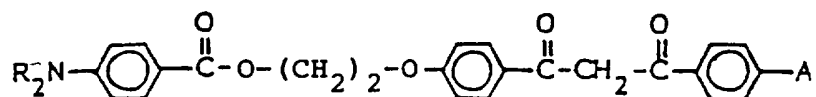
5 Edullista on edelleen, että tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ovat nesteitä noin 10 °C:n yläpuolella.

Edullisia tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat seuraavien kaavojen mukaiset yhdisteet:

10



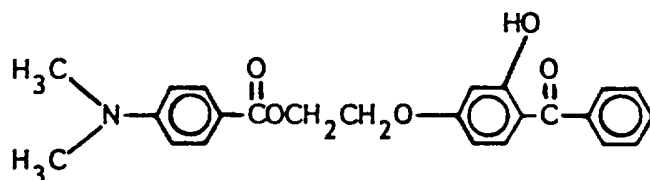
15



Erityisen edullinen jälkimmäisen kaavan mukainen yhdiste.

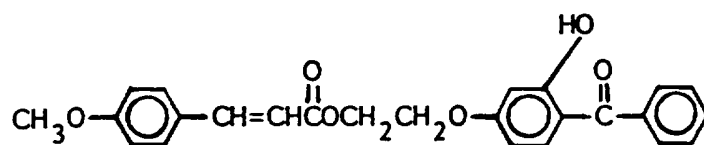
20 Spesifisiä tämän keksinnön auringonsuoja-aineita ovat, esimerkiksi:

25

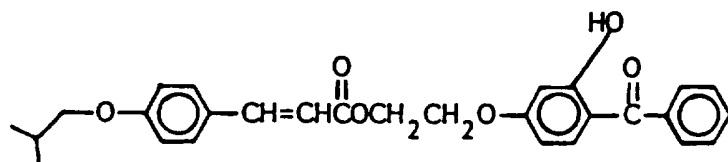


2-hydroksi-4-(2-hydroksietoksi)bentsofenonin 4-N,N-dimetyyliaminobentsoehappo-4-esteri ("Yhdiste 1");

30

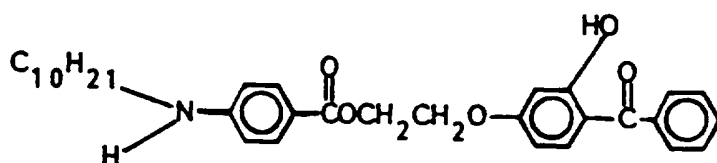


35 2-hydroksi-4-(2-hydroksietoksi)bentsofenonin 4-metoksi-kanelinhappo-4-esteri ("Yhdiste 2");



5

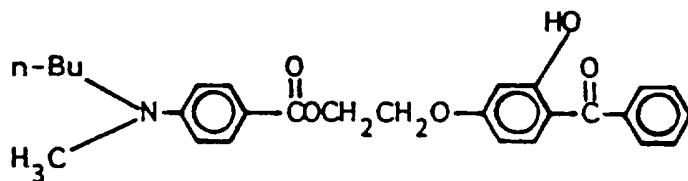
2-hydroksi-4-(2-hydroksietoksi)bentsofenonin 4-(2-metyyli-
propoksi)-kanelihappo-4-esteri ("Yhdiste 3");



10

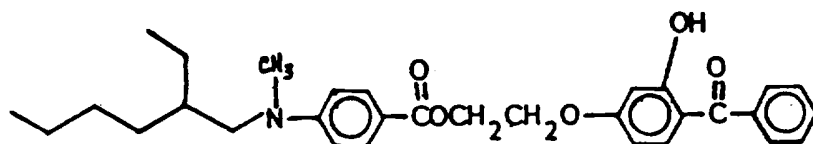
2-hydroksi-4-(2-hydroksietoksi)bentsofenonin 4-N-dekyyli-
aminobentsoehappo-4-esteri ("Yhdiste 4");

15



20

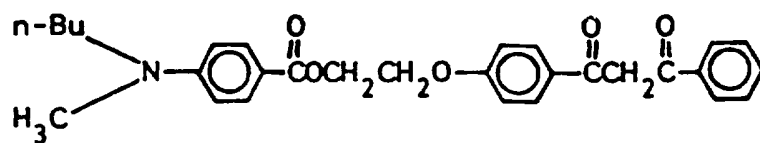
2-hydroksi-4-(2-hydroksietoksi)bentsofenonin 4-N,N-butyyl-
limetyyliaminobentsoehappo-4-esteri ("Yhdiste 5");



25

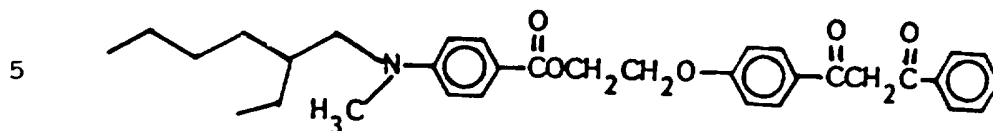
2-hydroksi-4-(2-hydroksietoksi)bentsofenonin 4-N,N-(2-e-
tyyliheksyyli)metyyliaminobentsoehappo-4-esteri ("Yhdiste
6");

30



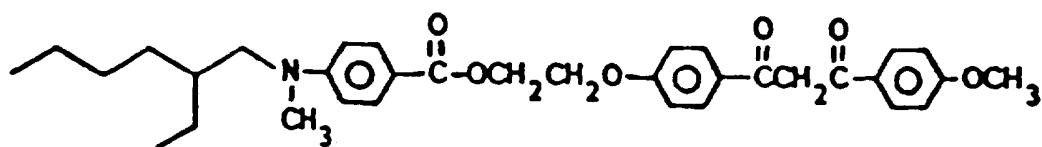
35

4-(2-hydroksietoksi)dibentsoyylimetaanin 4-N,N-butyylime-
tyyliaminobentsoehappoesteri ("Yhdiste 7");



4-(2-hydroksietoksi)-dibentsoyylimetaanin 4-N,N-(2-etyyli-
heksyyli)metyyliaminobentsoehappoesteri ("Yhdiste 8");

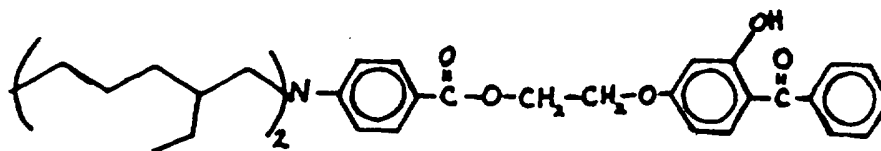
10



15

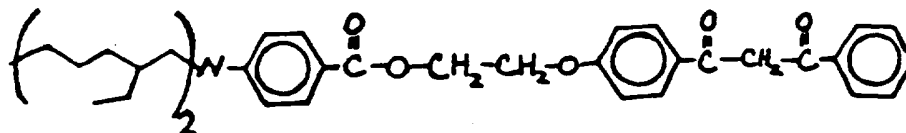
4-(2-bromietoksi)-4'-metoksidibentsoyylimetaanin 4-N,N-
(2-etyyliheksyyli)metyyliaminobentsoehappoesteri ("Yhdiste
9");

20



2-hydroksi-4-(2-hydroksietoksi)bentsofenonin N,N-di-(2-e-
tyyliheksyyli)-4-aminobentsoehappoesteri ("Yhdiste 10");

25



30

4-(2-hydroksietoksi)dibentsoyylimetaanin N,N-di-(2-etyy-
liheksyyli)-4-aminobentsoehappoesteri ("Yhdiste 11").

Tämän keksinnön mukaisia auringonsuojayhdisteitä
voidaan valmistaa kaupan olevista, kromofori-pitoisista
molekyyleistä. Tyypillisesti auringonsuojayhdisteiden syn-
teesi saadaan aikaan esteröinti- tai amidointireaktioin.

35

Synteesimenetelmiä, jotka ovat yleisesti sovellettavissa tämän keksinnön mukaisten auringonsuojayhdisteiden syntetisointiin, ovat esittäneet esimerkiksi US-patentissa 4 002 733, julkaistu tammikuun 11. päivänä 1977, Degen ym.; ja US-patentissa 4 115 547, julkaistu syyskuun 19. päivänä 1978, Degen ym. Tyypillisiä menetelmiä tämän keksinnön mukaisten auringonsuojayhdisteiden syntetisoimiseksi on esitetty seuraavissa esimerkeissä.

Termi "itsenäinen kromofori", tässä käytettynä, tarkoittaa kromoforiosaa (s.o. joko X- tai Z-ryhmää) sen ollessa sitoutuneena ryhmään -O-R³ (jossa R³ merkitsee lyhytketjuista alkyyliryhmää, esim. metyyliä tai etyyliä; ensisijaisesti metyyliä) eikä kromoforiosaa, joka on sitoutuneena yhdisteessä olevaan sidososaan -O-(CH₂)₂-O. Esimerkiksi edellä esitetyn yhdiste 5:n itsenäisiä kromoforeja ovat 4-N,N-butyylimetyyliaminobentsoehapon ja 2-hydroksi-4-metoksi-bentsofenonin etyyliesteri. Niin ikään esimerkkinä edellä esitetyn yhdiste 8:n itsenäisiä kromoforeja ovat 4-N,N-(2-etyyliheksyyli)metyyliaminobentsoehapon ja 4-metoksi-dibentsoyylimetaanin metyyliesteri.

Termi "molaarinen absorptiokyky tässä käytettynä on kvantitatiivinen mitta-arvo molekyylin kyvystä absorboida ultraviolettivaloa tietyllä aallonpituudella. Molaarinen absorptiokyky ilmoitetaan tietyn valon aallonpituuden kohdalta molaarisena absorptio-kertoimena (esitetty tässä merkillä "ε", joka on ilmaistu yksikköinä litra/mooli cm), joka on laskettu yhtälöstä:

$$\epsilon = \frac{A}{lc}$$

jossa "l" on matkan pituus (senttimetreinä) absorboivassa aineessa, jonka läpi valo kulkee; "c" on kromoforimolekyylin konsentraatio (mooleina litraa kohden); ja "A" on ab-

sorbanssi. Absorbanssi lasketaan havaitusta erosta valon tietyn aallonpituuden intensiteetistä ennen sen kulkemista kromoforimolekyyli-pitoisen absorboivan aineen läpi ja läpikulun jälkeen. Täten absorbanssi lasketaan yhtälöstä:

$$A = \log_{10} \frac{I_0}{I}$$

jossa " I_0 " on tietyllä aallonpituudella tulevan säteilyn intensiteetti sen tullessa absorboivaan aineeseen ja " I " saman tietyn aallonpituuden säteilyn intensiteetti, kun se on kulkenut absorboivan aineen läpi.

Molaarisen absorptiokyvyn laskeminen valon tietyllä aallonpituudella on alalla hyvin tiedossa, ja sitä on käsitelty yksityiskohtaisemmin julkaisussa Atlas of Spectral Data and Physical Constants for Organic Compounds, 2nd Ed., Vol. 1, s. 399-408 (Grasselli and Ritchey, Editors; CRC Press, Inc., Cleveland, Ohio, 1975). Laitteistot, jotka ovat käyttökelpoisia intensiteettimittausten suorittamiseksi molaarisen absorptiokyvyn laskemiseksi, ovat myöskin alalla hyvin tunnettuja (esim. Varion DMS-100 ja Beckman DU-7). Molaarisia absorptiokykyarvoja tyypillisille tämän keksinnön yhdisteille on esitetty seuraavissa esimerkeissä.

Termi "absorptiomaksimi" tässä käytettynä tarkoittaa säteilyn aallonpituutta, jonka kohdalla kromoforipitoisella molekyylillä on surin molaarinen absorptiokyky verrattuna aallonpituuksiin, jotka ovat välittömästi absorptiomaksimi-aallonpituuden ylä- tai alapuolella. Täten tyypillisessä UV-säteilyabsorptiospektrissä absorptiomaksimi on helposti todettavissa piikkinä spektrikäyrässä joka on kehitetty UV-absorptiota mittaavalla laitteella. Absorptiomaksimi (esitetty tässä merkillä λ_{maks}) tyypilli-

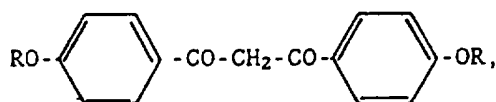
sille tämän keksinnön mukaisille auringonsuojayhdisteille on esitetty seuraavissa esimerkeissä.

Tämän keksinnön yhteydessä käyttökelpoisilla auringonsuojayhdisteillä on useita toivottavia ominaisuuksia verrattuna yksinkertaiseen UVA-absorboivan molekyylin ja UVBabsorboivan molekyylin seokseen. Eräänä etuna on varmuus sekä UVA- että UVB-suojauksen saamisesta samaan ihon kohtaan. Molekyylien seokselta voi puuttua tämä yhdenmukaisuus johtuen epäyhtenäisestä jakautumisesta ihon pintaan ja/tai toisen molekyylityypin selektiivisestä tunkeutumisesta ihon läpi verrattuna toisen molekyylityypin tunkeutumiseen. Tähän liittyvä etu on se, että tämän keksinnön mukaisilla auringonsuojayhdisteillä saadaan aikaan jatkuva vastaavassa suhteessa oleva UVA- ja UVB-suojavai-
kus, koska toinen kromofori ei voi helpommin hävitä iholta (esim. hiertymällä poistuvan tai ihoon tunkeutuvan määrän ollessa suurempi) kuin toinen kromofori. Muu etu on se, että tämän keksinnön mukaiset auringonsuojayhdisteet absorboituvat ihoon hitaammin kuin itsenäisten kromoforien seokset. Tämä antaa pitemmän suojauksen keston iholle ja ärsyttää vähemmän ihoa seurauksena absorptiosta ihoon. Lisäksi tämän keksinnön yhteydessä käyttökelpoiset auringonsuojayhdisteet antavat kauan kestävän, vakaana pysyvän UV-säteilysuojan ainakin yhtä tehokkaasti kuin juuri levitetty itsenäisten kromoforien seos, ja eräissä tapauksissa suojaus on tehokkaampi ja laaja-spektrisempi kuin seoksella. (Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden ja itsenäisten kromoforien seosten kyky absorboida UV-säteilyä voidaan mitata alalla yleisesti tunnetuin in vitro-menetelmin, kuten menetelmin, jotka ovat esittäneet Sayre ym., "A Comparison of in vivo and in vitro Testing of Sunscreening Formulas", Photochem. Photobiol., 29, 559 - 566 (1979). Eräät tämän keksinnön mukaisia yhdisteistä voivat olla myös vastustuskykyisempiä veden irroittavalle vaikutukselle hikoilun tai uinnin yhteydessä.

GB-patentissa 1 186 818 on kuvattu 2-hydroksibentsofenoni-yhdisteitä, jotka absorboivat ultraviolettisäteilyä ja ovat käyttökelpoisia polymeerien valostabilisaattoreina. 2-hydroksibentsofenoni sisältyy keksinnön mukaisten yhdisteiden osan X kaavaan (v). Julkaisun sivun 2 rivillä 43 mainitussa yhdisteessä III on myös liitososa -O-CH₂-CH₂-O-, kun R' on liittynyt happiatomin välityksellä. Ainoa julkaisussa mainittu yhdiste, joka on rakenteltaan läheinen keksinnön mukaisille yhdisteille, on taulukon 1 seitsemäs yhdiste, jossa R' on C₆H₅-CH=CH-COO-. Tämä rakenne on samankaltainen kuin keksinnön mukaisten yhdisteiden osan Z rakenne (ii) paitsi että siitä puuttuu osa A² (A² on -OR tai NR). Osa A² on keksinnön mukaan välttämätön, jotta muodostuu spesifinen Z-osa, jolla on halutut UVB-absorptio-ominaisuudet. Julkaisussa ei mainita, että yhdellä molekyylillä, jossa on kaksi kromoforiosaa, olisi laaja-alainen valolta suojaava vaikutus.

GB-patentissa 1 370 236 on kuvattu ihonvaalennuskoostumusta, joka sisältää niasiinia ja joka voi sisältää myös UV-absorboivaa ainetta, joka edullisesti absorboi alueella 290 - 320 nm (UVB). Edelleen koostumus voi sisältää yhdistettä, joka absorboi alueella 300 - 360 nm (UVA). Julkaisussa ei kuitenkaan ole mainintoja UVA-absorboivan osan ja UVB-absorboivan osan sisällyttämisestä samaan molekyliin.

GB-patentissa 1 473 483 kuvataan koostumuksia, jotka sisältävät UVA-absorboivia yhdisteitä, joilla on kaava



jossa R on C₁₋₃-alkyyliiryhmä, erityisesti metyyli (dianisoyylimetaani), sekä auringonsuojakoostumuksia, jotka sisäl-

tävät erillisiä UVA- ja UVB-absorboivia yhdisteitä, jolloin yhdistelmällä on voimistuneet UVB-absorptio-ominaisuudet. Siinä ei kuitenkaan ole mainittu UVA-absorboivan osan että UVB-absorboivan osan sisällyttämistä samaan molekyyliin. Keksinnön mukaisilla yhdisteillä saavutetaan edellä mainituista julkaisuista tunnettuihin yhdisteisiin verrattuna merkittäviä etuja (pieni absorptioopeus ihon läpi, suojavaikutus valoa vastaan laajalla alueella, kestävyys hankautumista ja huuhtoutumista vastaan.

Tämän keksinnön mukaisia auringonsuojayhdisteitä on tyypillisesti noin 0,1 % - noin 99,9 paino-% tämän keksinnön mukaisissa auringonsuojakoostumuksissa edullisesti noin 1 % noin 20 %, ja edullisimmin noin 5 % - noin 15 %.

Edellä kuvatun auringonsuojayhdisteen lisäksi tämän keksinnön mukaiset auringonsuojakoostumukset sisältävät pääasiallisesti farmaseuttisesti hyväksyttävää auringonsuojayhdisteen kantajaa. Termi "farmaseuttisesti hyväksyttävä auringonsuojayhdisteen kantaja" tässä käytettynä tarkoittaa yhtä tai useampaa oleellisesti ärsyttämätöntä seostuvaa täyteainelaimenninta, jotka soveltuvat levitettäväksi paikallisesti ihmisen tai alemman eläimen iholle. Termi "seostuva" tässä käytettynä tarkoittaa, että kantaajan aineosien on oltava sekoitettavissa auringonsuojayhdisteen kanssa ja toistensa kanssa siten, että ei esiinny mitään vuorovaikutusta, joka oleellisesti heikentäisi koostumuksen tehokkuutta käytettäessä sitä ihon suojaamiseen UVA- ja UVBaallonpitoisuuksien säteilyn vaikutuksilta. Farmaseuttisesti hyväksyttävien auringonsuojayhdisteiden kantajien on tietenkin oltava riittävän puhtaita ja riittävän toksittomia, jotta ne soveltuisivat annettavaksi paikallisesti ihmiselle tai alemmalle eläimelle.

Tämän keksinnön mukaiset auringonsuojakoostumukset sisältävät farmaseuttisesti hyväksyttäviä auringonsuojayhdisteen kantajia, jotka on valittu haluttuun seosmuotoon sopiviksi. Esimerkiksi tämän keksinnön auringonsuojakoos-

tumukset voidaan valmistaa orgaanisen liuottimen liuoksi-
en, vesiemulsioiden, geelien tai aerosolin seosmuotoon.
Ensisijaisia ovat tämän keksinnön auringonsuojakoostumuk-
set jotka on seostettu vesiemulsioiden muotoon. Farmaseut-
5 tisesti hyväksyttäviä auringonsuojayhdisteen kantajia,
jotka ovat käyttökelpoisia tämän keksinnön mukaisissa
koostumuksissa, ovat esimerkiksi vesi, öljyt, rasvat, va-
hat, synteettiset polymeerit, emulgaattorit, pinta-aktii-
viset aineet, hajusteet, väriaineet, säilytysaineet, kei-
10 notekoiset rusketusaineet (esim. dihydroksiasetoni) ja
tavalliset auringonsuojayhdisteet (esim. oktyyli-N,N-dime-
tyyli-para-aminobentsoaatti; 2-hydroksi-4-metoksibentso-
fenoni).

Tämän keksinnön mukaisissa auringonsuojakoostumuk-
15 sissa tyypillinen pääkomponentti on vesi. Yleensä vettä on
noin 50 % - noin 99 paino-% koostumuksesta edullisesti
noin 70 % - noin 96 %, ja edullisimmin noin 75 % noin 85
%.

Tämän keksinnön mukaiset auringonsuojakoostumukset
20 sisältävät edullisesti emulgaattoreita, joiden määrä on
edullisesti noin 1,5 % - noin 10-paino-% koostumuksesta ja
edullisimmin noin 2 % - noin 5 %. Edullisesti emulgaatto-
rit ovat anionisia tai ionittomia, vaikkakin muunkin tyypp-
isiä voidaan käyttää.

25 Sopivia emulgaattoreita on kuvattu esimerkiksi US-
patentissa 3 755 560, julkaistu elokuun 28. päivänä 1973,
Dickert ym.; US-patentissa 4 421 769, julkaistu joulukuun
20. päivänä 1983, Dixon ym.; ja julkaisussa McCutcheon's
Detergents and Emulsifiers, North American Edition, 1983.

30 Tämän keksinnön mukaisissa auringonsuojakoostumuk-
sissa käyttökelpoisia emulgaattorityyppejä ovat etoksiloi-
dut rasvahapot, etoksiloidut esterit, etoksiloidut eette-
rit, etoksiloidut alkoholit, fosfatoidut esterit, poly-
oksietyleenirasvaeetterifosfaatit, rasvahappoamidit, asyy-
35 lilaktylaatit, saippuat ja niiden seokset. Myöskin rasva-
alkoholeja kuten setyyli- ja stearyylialkoholia ja sete-

aryylialkoholia pidetään sopivina emulgaattoreina tämän keksinnön tarkoituksiin. Esimerkkejä sellaisista emulgaattoreista ovat polyoksietyleen-(8)-stearaatti, myristyylietoksi-(3)-myristaatti, polyoksietyleen-(100)-mono-

5 stearaatti, lauriinihappodietanoliamidit, steariinihappo-

monoetanoliamidit, hydratatut kasvisglyseridit, natriumstero-

yyli-2-laktylaatti ja kalsiumstearoyyli-2-laktylaatti. Saippuatkin ovat hyväksyttäviä emulgaattoreita. Saippuoita voidaan muodostaa in situ koostumuksia valmistettaessa ja

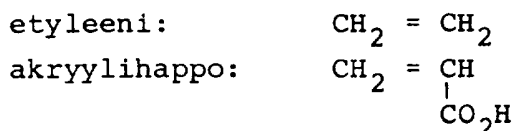
10 ne ovat edullisesti pitkäketjuisten rasvahappojen alkali-

metalli- tai trietanoliamiinisuoloja. Sellaisia saippuoita ovat natriumstearaatti, trietanoliamiini-stearaatti ja niiden kaltaiset lanoliinirasvahappojen suolat.

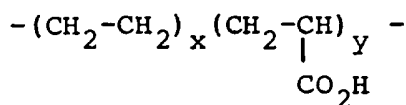
Niin ikään edullinen käytettäväksi tämän keksinnön

15 mukaisissa koostumuksissa on etyleenin ja akryylihapon se-

kapolymeeri. Näitä monomeereja:



on polymeerimuodossa seuraavasti:



jossa suhde x:y on noin 1:24 - noin 1:9. Keskimääräinen

molekyylipaino on noin 3 500 - noin 4 500, edullisesti

30 noin 4 000 - noin 4 300.

Tämän keksinnön mukaiset koostumukset voivat edellä

mainittujen komponenttien lisäksi sisältää hyvin erilaisia

muita öljyliukoisia aineita ja/tai vesiliukoisia aineita.

Öljyliukoisia aineita ovat haihtumattomat silikoni-

35 nesteet kuten polydimetyylisiloksaanit, joiden viskosi-

teettialue on välillä noin 10 - noin 100 000 sentistokea 25 °C:ssa. Näitä siloksaaneja on saatavissa Dow Corning Corporation'ilta Dow Corning 200-sarjana.

Muita öljyliukoisia aineita ovat rasvahappoalkoholit kuten setyylialkoholi ja stearyylialkoholi; esterit kuten setearyylipalmitaatti, lauryylimyristaatti ja isopropyylipalmitaatti; öljyt kuten castor oil, jojoba oil, puuvillasiemienöljy, maapähkinäöljy ja seesamiöljy; vahat kuten vaseliini, seresiinivaha, karnaubavaha, mehiläisvaha, ja castor-vaha; lanoliini, sen johdannaiset ja komponentit kuten asetyloitu lanoliini, lanoliinialkoholit ja lanoliinirasvahapot. Sterolit kuten kolesteroli ja fytosteroli ovat myöskin tällöin käyttökelpoisia.

Näitä mahdollisesti öljyfaasisia aineita voi olla yksittäin enintään noin 20 paino-% koko auringonsuoja-koostumuksesta, edullisesti enintään noin 10 %.

Lisäksi tämän keksinnön mukaisissa koostumuksissa voi olla vesiliukoisia aineita. Niitä ovat kostuttavat aineet kuten glyseroli, sorbitoli, propyleeniglykoli, alkoksiloitu glukoosi ja heksaanitrioli; tyrosiini; sakeutusaineet kuten karboksivinyyli-polymeerit (Carbopols^R -toimittaja B.F. Goodrich Company; sellaisia polymeerejä selostetaan yksityiskohtaisesti US-patentissa 2 798 053, julkaistu heinäkuun 2. päivänä 1957, Brown; etyyliiselluloosa, polyvinyylialkoholi, karboksimeytyyliiselluloosa, kasvishartsit ja savimaat kuten Veegum^R (magnesiumalumiinumsilikaatti, R.T. Vanderbilt, Inc.); proteiinit ja polypeptidit; säilytysaineet kuten hydroksibentsoehapon metyyli-, etyyli-, propyyli- ja butyyliesterit (Parabens - Mallinckrodt Chemical Corp.), EDTA, metyyli-isotiatsolinoni ja imidatsolidinyyli-ureat (Germall 115 Sutton Laboratories); ja alkaliset aineet, kuten natriumhydroksidi tai kaliumhydroksidi, neutraloimaan haluttaessa osa rasvapoista tai sakeutusaineista, joita voi olla läsnä.

Vesifaasi-aineita voi olla yksittäin enintään noin

20 paino-% koko auringonsuojakoostumuksesta edullisesti enintään noin 10 %. Nämä koostumukset voivat sisältää myös aineita, jotka soveltuvat esteettisiin tarkoituksiin kuten hajusteita ja/tai väriaineita. Näiden auringonsuojakoostu-

5 musten pH on edullisesti alueella noin 4,5 - noin 9.

Tämän keksinnön mukaisessa vesiemulsioauringonsuojakoostumuksessa vesifaasiin dispergoituneen öljyfaasi-
aineksen (auringonsuoja-aineen, polymeerin, hajusteiden,
jne.) keskimääräinen hiukkaskoko voi olla noin 5 - noin 10
10 mikronia yli noin 75 %:n osasista ollessa pienempiä kuin
noin 12 mikronia.

Farmaseuttisesti hyväksyttävien auringonsuojayhdis-
teen kokonaismäärä on tyypillisesti noin 0,1 % - noin 99,9
paino-% tämän keksinnön mukaisesta auringonsuojakoostumuk-
15 sesta, edullisesti noin 80 % - noin 99 % ja edullisimmin
noin 85 % - noin 95 %.

Tämän keksinnön mukaisissa koostumuksissa voidaan val-
mistaa käyttämällä jäljempänä olevissa esimerkeissä selos-
tettua menetelmää.

20 Tämä keksintö koskee edelleen menetelmää ihmisten
ja alempien eläimien ihon kosmeettiseksi suojaamiseksi
UVA- ja UVB-aallonpituuksien säteilyn vaikutuksilta. Sel-
laiseen menetelmään sisältyy tämän keksinnön mukaisen au-
ringonsuojayhdisteen tai edullisesti, tämän keksinnön mu-
25 kaisen auringonsuojakoostumuksen levittäminen paikallises-
ti tehokkaan kalvona ihmisen tai alemman eläimen iholle.
Termi "tehokas kalvo" tässä käytettynä tarkoittaa aurin-
gonsuojayhdistekalvoa, joka riittää pääasiallisesti vähen-
tämään UVA- ja UVB-aallonpituuden valomäärää, joka saavut-
30 taa ihon pinnan. Tyypillisesti tehokkaassa iholle olevassa
kalvossa on tämän keksinnön mukaista auringonsuojayhdis-
tettä noin 0,5 - noin 5 mg ihon cm²:ä kohden.

Seuraavat esimerkit selvittävät ja kuvaavat edel-
leen tämän keksinnön piiriin sisältyviä edullisia toteu-
35 tusmuotoja. Monet niiden muunnelmat ovat mahdollisia poik-

keamatta keksinnön piiristä.

Esimerkki 1

Yhdisteen 1 synteesi:

a) 4-(2-bromietoksi)-2-hydroksibentsofenonin syn-

5 teesi:

2000 ml:n 1-kaulaiseen pyöreäpohjaiseen pulloon, jossa on magneettisekoitin, pannaan 2,4-dihydroksibentsofenonia (85,6 g, 0,40 moolia, Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI). Tähän lisätään liuos, jossa on natriumhydroksidia (16,0 g) liuotettuna 320 ml:aan vettä. Seuraavaksi lisätään 1,2-dibromietaania (105,6 g, 0,56 moolia) liuotettuna 320 ml:aan etanolia. Reaktioseosta lämmitetään kiehua ja sekoittaen 16 tuntia. Reaktioastia siirretään sitten pyörivään haihduttimeen, jossa nesteet poistetaan imupumpun paineessa 80 °C:ssa. Saadaan ruskeata kiinteätä ainetta, joka suspendoidaan 180 ml:aan asetonia ja sekoitetaan tunnin ajan 45 °C:ssa. Tämä seos suodatetaan ja suodos kaadetaan 2 litraan vettä, jossa on 20 g natriumkarbonaattia, jolloin saadaan 65 grammaa kullanuskeata sakkaa. Tämä aine kiteytetään uudelleen suunnilleen 100 ml:sta etanolia, jolloin saadaan 55,3 g (0,17 moolia, 43 %) vaaleanuskeata kiinteätä ainetta, sp. 87 - 89,5 °C. ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 3,7 (t, 2H, J=5Hz); 4,4 (t, 2H, J=5Hz); 6,5 (m, 2H); 7,2 (m, 6H); 11,3 (s, 1H).

25 b) Auringonsuoja-yhdisteen 1 synteesi:

100 ml:n pyöreäpohjaiseen pulloon, joka on varustettu magneettisekoittajalla, pannaan 4-N,N-dimetyyliaminobentsoehappoa (0,520 g, 3,14 mmoolia, Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI). Tähän lisätään 1 ekvivalentti (0,075 g) natriumhydroksidia liuotettuna 25 ml:aan vettä ja 25 ml:aan metanolia, ja seosta lämmitetään hapon liuottamiseksi. Liuottimet poistetaan pyörivässä haihduttimessa, jolloin saadaan hapon suolaa. Tähän lisätään 25 ml DMF:ä ja tetrabutyyliammoniumbromidia (0,051 g, 0,157 mmoolia). Seuraavaksi lisätään 2-hydroksi-4-(2-bromietoksi)bentso-

fenonia (1,00 g, 3,14 mmoolia, edellä olevasta esimerkistä 1a) liuotettuna 15 ml:aan DMF:a. Seosta lämmitetään 110-°C:ssa 16 tuntia, jona aikana muodostuu kullankeltaista liuosta. Liuotin poistetaan pyörivässä haihduttimessa (0,5 torria, 60 °C), jolloin saadaan kiinteätä ainetta. Tätä sekoitetaan asetonissa ja liukenematon natriumbromidi suodatetaan pois. Suodos haihdutetaan pyörivässä haihduttimessa kuiviin, jolloin saadaan 1,9 g ruskeata öljyä. Puhdistamalla flash-kromatografiointia käyttäen (silikageeli, heksaani/asetoni-seos 60/40, saadaan vaaleankeltaista kiinteätä ainetta, sp. 121 - 122 °C.

Analyysi laskettu yhdisteelle $C_{24}H_{23}O_5N$:

C, 71,10; H, 5,72; O, 19,73; N, 3,45;

Saatu: C, 70,84; H, 5,68; O, 20,36; N, 3,15.

Yhdisteen 1 UV-spektrissä (isopropanoli-liuos) on maks. = 312 nm (ε = 34,670).

Esimerkki 2

Yhdisteen 3 synteesi:

a) 4-(2-metyylipropoksi)bentsaldehydin synteesi:

1000 ml:n 1-kaulaiseen, pyöreäpohjaiseen pulloon, joka on varustettu magneettisekoittajalla ja paluujäähdyttäjällä, pannaan 4-hydroksi-bentsaldehydiä (33,18 g, 0,272 moolia), 100 ml etanolia, ja liuos, jossa on kaliumhydroksidia (20,42 g, 0,309 moolia) 100 ml:ssa etanolia. Reaktioseosta lämmitetään sekoittaen puoli tuntia. Seuraavaksi lisätään 1-jodi-2-metyylipropaania (100 g, 0,543 moolia) ja seosta kiehutetaan 12 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen liuottimet poistetaan pyörivässä haihduttimessa, jolloin saadaan ruskeata kiinteätä ainetta, joka lisätään erotus-
suppilon, jossa on 500 ml eetteriä ja 500 ml 5-prosenttista natriumkarbonaatin vesiliuosta. Kerrokset erotetaan ja vesifaasi pestään eetterillä (2 x 500 ml:lla). Yhdistettyjä eetterikerroksia pestään natriumhydroksidi-liuoksella pH 12 (5 x 200 ml) kunnes pesunesteet ovat värittömät. Orgaaninen liuos pestään sitten suolaliuoksella (100

ml) ja kuivataan magnesiumsulfaatilla. Suodattamisen ja liuottimien poistamisen jälkeen pyörivässä haihduttimessa, saadaan viskoosista keltaista nestettä. Tämä aine puhdistetaan tislaamalla palloputkessa, jolloin saadaan 22,3 g (0,125 moolia, 46 %) väritöntä nestettä.

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 1,00 (d, 6H); 2,0 (m, 1H); 3,65 (d, 2H); 6,75, 6,90, 7,60, 7,75 (aa'bb'-kvartetti, 4H); 9,75 (s, 1H).

b) 4-(2-metyylipropoksi)kanelihapon synteesi:

500 ml:n 1-kaulaiseen, pyöreäpohjaiseen pulloon, joka on varustettu magneettisekoittajalla ja paluujäähdyttäjällä, pannaan 4-(2-metyylipropoksi)bentsaldehydiä (17,84 g, 0,100 moolia, esimerkistä 2a), malonihappoa (10,42 g, 0,100 moolia), ja 19 ml pyridiiniä. Seosta lämmitetään sekoittaen 130 °C:n öljyhauteessa 24 tuntia, sitten sekoitetaan huoneen lämpötilassa 16 tuntia. Sitten reaktioseos kaadetaan erotussuppiloon, jossa on 300 ml natriumhydroksidin vesiliuosta pH 12 ja 300 ml eetteriä. Kerrokset erotetaan ja vesifaasi pestään 150 ml:lla eetteriä. Vesifaasi tehdään sitten happameksi väkevällä kloorivetyhapolla pH:n saamiseksi arvoon 1, jolloin saostuu erilleen jauhemaista valkeata happoa. Seosta jäähdytetään jää/suola-hauteessa ja kiinteä aine kootaan talteen, jolloin saadaan 5,89 g (0,027 moolia, 27 %) tuotetta, sp. 161 164 °C.

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 1,05 (d, 6H); 2,0 (m, 1H); 3,75 (d, 2H); 6,3 (d, 1H, J=16 Hz); 6,8, 6,95, 7,3, 7,45 (aa'bb'-kvartetti, 4H); 7,7 (d, 1H, J=16Hz); 10,9 (leveä s, 1H).

c) Auringonsuoja-yndisteen 3 synteesi:

Auringonsuoja-yhdistettä 3 valmistetaan pääasiallisesti samalla menetelmällä kuin syntetisoitaessa auringonsuoja-yhdistettä 1, jota on selostettu tässä edellä esimerkissä 1b, paitsi että 4-N,N-dimetyyliaminobentsoehapon asemesta käytetään 4-(2-metyylipropoksi)kanelihappoa

(edellä olevasta esimerkistä 2b). Raaka aine puhdistetaan flash-kromatografiointia käyttäen (silikageeli, heksaani/-asetoni-seos 60/40), jolloin saadaan vaaleankeltaista kiinteätä ainetta, sp. 113,5 - 115 °C.

5 Analyysi laskettu yhdisteelle $C_{28}H_{28}O_6$:

C, 73,03; H, 6,13; O, 20,84; S

Saatu: C, 72,93; H, 6,07; O, 20,66.

Yhdisteen 3 UV-spektrissä (isopropanoli-liuos) on maks. = 312 (ϵ = 35,480).

10 Esimerkki 3

Yhdisteen 5 synteesi:

a) 4-N,N-butyylimetyyliaminobentsoehapon synteesi:

500 ml:n 3-kaulaiseen, pyöreäpöhjaiseen pulloon, joka on varustettu lakisekoittimella, tiputussuppilolla ja paluujäähdyttäjällä, pannaan 4-N-metyyliaminobentsoehappoa (25,0 g, 0,165 moolia, Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI), 130 ml bentseeniä, jäätikkahappoa (40,0 g, 38,13 ml), ja sinkkipölyä (42,5 g, 0,65 g-atomia). Tämä seos lämmitetään kiehuvaan sekoittaen, jona aikana aloitetaan butyyrialdehydin lisääminen tiputtaen (29,74 g, 0,412 moolia). Lisäyksen päätyttyä reaktioseosta kiehutetaan vielä 3 tuntia. Kuuma liuos suodatetaan Celit[®] suodatinkakun

läpi, joka on keskikokoisessa sintratussa lasisuppilossa, ja pestään lisätyllä 100 ml:lla kuumaa bentseeniä. Suodos kaadetaan erotussuppiloon, jossa on 200 ml vettä ja 500 ml kloroformia. Sisällön pH säädetään noin arvoon 1 väkevällä kloorivetyhapolla. Kloroformi poistetaan ja vesikerros uutetaan kloroformilla (3 x 150 ml). Yhdistetyt kloroformiutteet pestään 150 ml:lla suolaliuosta ja kuivataan magnesiumsulfaatilla. Suodattamisen ja sen jälkeen kun liuottimet on poistetty pyörivän haihduttimen avulla ja kuivattu vakuumissa 45 °C:ssa, saadaan 28,8 g (0,139 moolia, 84 %) beigeväristä kiinteätä ainetta, sp. 131 - 134 °C.

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): 0,88 (t, 3H, J=7,4 Hz); 1,29

35 (m, 2H); 1,51 (m, 2H); 2,94 (s, 3H); 3,30 (t, 3H); 6,54,

6,57, 7,86, 7,89 (aa'bb'-kvartetti, 4H); 14,0 (leveä s, 1H). ^{13}C NMR (67,8 MHz, CDCl_3): 13,9, 20,2, 29,0, 38,4, 52,1, 110,4, 115,4, 132,1, 152,8, 172,7.

b) Auringonsuoja-yhdisteen 5 synteesi:

5 100 ml:n pyöreäpohjaiseen pulloon, joka on varus-
tettu magneettisekoittajalla, pannaan 80-prosenttista NaH-
öljydispersiota (0,127 g, 4,23 mmoolia). Seuraavaksi lisä-
tään 15 ml HPLC-laadun DMSO:a ja seosta lämmitetään 70
°C:ssa 15 minuuttia. Sitten lisätään 4-N,N-butyylimetty-
10 liaminobentsoehapon liuosta (0,77 g, 3,72 mmoolia, kuten
esimerkissä 3a) liuotettuna 5 ml:aan DMSO:a, jolloin saa-
daan kirkas, vaaleankullanruskeata liuosta. Seuraavaksi
lisätään 4-(2-bromietoksi)bentsofenonia (1,19 g, 3,72 m-
moolia, kuten esimerkissä 1a) liuotettuna 5 ml:aan DMSO:a
15 ja reaktioseosta sekoitetaan 3 tuntia. Seon jäähdytetään,
kaadetaan erotussuppiloon, jossa on 50 ml vettä ja 50 ml
eetteriä, ravistellaan perusteellisesti, ja kerrokset ero-
tetaan. Vesikerros uutetaan eetterillä (2 x 50 ml). Yhdis-
tetyt orgaaniset kerrokset pestään suolaliuoksella ja kui-
vataan magnesiumsulfaatilla. Suodattamisen ja liuottimen
20 poistamisen jälkeen pyörivässä haihduttimessa, saadaan
1,50 g keltaista öljyä. Analyytinen näyte saadaan flash-
kromatografioimalla (silikageeli, heksaani/asetoni-seos
80/20), jolloin saadaan vaaleankeltaista viskoosista ölj-
25 jyä.

Analyysi laskettu yhdisteelle $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{N}$:

C, 72,46; H, 6,53; O, 17,88; N, 3,13;

Saatu: C, 72,05; H, 6,55; O, 17,47; N, 3,29.

Yhdisteen 5 UV-spektrissä (isopropanoli-liuos) on

30 $\lambda_{\text{maks.}} = 314$ ($\epsilon = 34,670$).

Esimerkki 4

Yhdisteen 6 synteesi:

2,4-dihydroksibentsofenonia (42,8 g, 0,2 moolia)
pannaan 500 ml:n pulloon, joka on varustettu sekoittajalla
35 ja joka on positiivinen typpipaineen suojaamana. Sitten

pulloon lisätään 144 ml ionitonta vettä, 160 ml etanolia, 16,0 g (0,2 moolia) 50-prosenttista natriumhydroksidia ja 1,2-dibromietaania (63,0 g, 0,33 moolia). Seosta lämmitetään sitten kiehuttaen 24 tuntia. Haihtuvat aineet poistetaan sitten haihduttamalla pyörivässä haihduttimessa, jolloin saadaan kiinteätä ainetta. Tätä ainetta lämmitetään 150 ml:n kanssa etanolia, suodatetaan kuumana ja annetaan sitten kiteytyä. Tunnin kuivaamisen jälkeen 50 °C:ssa 0,1 mm:n vakuuissa saadaan 29,5 g kullanruskeita neulasia (sp. 94 - 96 °C). Tämä on haluttua 4-(2-bromietyyli)-2,4-dihydroksibentsofenonia.

N-2-etyyliheksyyli-N-metyyli-4-aminobentsoehappoa (15 g, 0,057 moolia) liuotetaan 50 ml:aan metanolia, minkä jälkeen lisätään natriumhydroksidia (4,56 g, 0,057 moolia) 50-prosenttista liuosta liuotettuna 25 ml:aan metanolia). Sitten haihtuvat aineet poistetaan pyörivässä haihduttimessa ja kuivataan vakuuissa 50 °C:ssa 4 tuntia. Tuloksena saadaan 16,1 g kiinteätä ainetta. 15,0 g (0,0526 moolia) tätä kiinteätä ainetta pannaan 250 ml:n pulloon, joka on varustettu jäädyttäjällä, sekoittajalla, ja suojattu positiivisella typpi-paineella. Pulloon lisätään 4-(2-bromietyyli)-2,4-dihydroksibentsofenonia (16,8 g, 0,052 moolia) 150 ml:n kanssa vedetöntä dimetyyliformamidia ja 0,2 g dimetyylidioktyylidekyyliammoniumbromidia ja tätä seosta lämmitetään 100 °C:ssa 20 tuntia. Huoneen lämpötilaan jäädyttämisen jälkeen reaktioseos kaadetaan 30 ml:aan ionitonta vettä ja 250 ml:aan dietyylieetteriä. Vesikerros uutetaan 250 ml:lla dietyylieetteriä ja sitten eetterikerrokset yhdistetään ja kuivataan magnesiumsulfaatilla. Haihduttamalla kuiviin pyörivässä haihduttimessa ja kuivaamalla sitten vakuuissa (0,1 mm) 50 °C:ssa tunnin ajan, saadaan 28,4 g nestettä, joka on enimmäkseen haluttua tuotetta: (4-etyleeni-2,4-dihydroksibentsofenoni)-N-2-etyyliheksyyli-N-metyyli-4-aminobentsoaattia.

Esimerkki 5

Yhdisteen 8 synteesi:

a) 4-N,N-(2-etyyliheksyyli)metyyliaminobentsoehapon synteesi:

- 5 1000 ml:n 3-kaulaiseen, pyöreäpohjaiseen pulloon, joka on varustettu lakisekoittajalla, tiputussuppilolla ja paluujäähdyttäjällä, pannaan 4-N-metyyliaminobentsoehappoa (25,0 g, 0,165 moolia, Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI), 130 ml tolueenia, jääetikkahappoa (40,0 g), ja sinkkipölyä (42,5 g, 0,65 g atomia). Tämä seos lämmitetään kiehuvaksi sekoittaen, jona aikana aloitetaan lisäämään tiputtamalla 2-etyyliheksanaalia (84,6 g, 0,66 moolia).
10 Lisäyksen päätyttyä reaktioseosta kiehutetaan 16 tuntia. TLC-analyysi (silikageeli, heksaani/asetoni-seos osoittaa, että kaikki happo ei ole reagoinut. Lisätään vielä 7,0 g
15 sinkkipölyä ja 2 ml jääetikkahappoa. 2 tunnin lisäkiehuttuksen jälkeen TLC-analyysi osoittaa lähtöhapon kuluneen loppuun. Kuuma liuos suodatetaan Celite[®]-suodatinkakun läpi, joka on keskikokoisessa sintratussa lasisuppilossa,
20 ja pestään 100 ml:lla kuumaa tolueenia. Suodos kaadetaan erotussuppiloon, jossa on 200 ml vettä ja 500 ml kloroformia. Seoksen pH säädetään arvoon noin 1 väkevällä kloorivetyhapolla. Perusteellisen ravistelun jälkeen kloroformikerros lasketaan pois ja vesikerros uutetaan kloroformilla
25 (3 x 150 ml). Yhdistetyt kloroformiuutteet pestään 150 ml:lla suolaliuosta ja kuivataan magnesiumsulfaatilla. Suodattamisen ja liuottimien poistamisen jälkeen pyörivässä haihduttimessa (0,1 torria, 100 °C:n vesihaude), saadaan 40,4 g vaaleanruskeata vahamaista kiinteätä ainetta.
30 Tämä aine kiteytetään uudelleen 120 ml:sta 90-prosenttista etanolia, jolloin saadaan 30,2 g nukkaista valkeata kiinteätä ainetta, sp. 55,5 - 57,5 °C.

Analyysi laskettu yhdisteelle C₁₆H₂₅O₂N:

C, 72,96; H, 9,57; O, 12,15; N, 5,32;

35 Saatu: C, 73,11; H, 9,62; O, 12,28; N, 5,23.

Vaihtoehtoisesti, N-(2-etyyliheksyyli)-N-metyyli-4-

aminobentsoehappoa voidaan valmistaa seuraavalla menetelmällä. Etyyli-4-aminobentsoaatti liuotetaan etikkahappo/-etanoli-seokseen 1:1 2-etyyliheksanaalin kanssa. Sitten lisätään 10 % Pd sisältävää hiiltä (2 kg bentsoaattia/75 g katalyyttiä). Tätä seosta käsitellään vedyn kanssa huoneen lämpötilassa tunnin ajan. Reaktion määritetään silloin tapahtuneen täydellisesti TLC:n avulla. Lisätään ylimäärin 40-prosenttista formaldehydin vesiliuosta ja reaktioseosta käsitellään jälleen vedyn kanssa 30 - 35 °C:ssa tunnin ajan. TLC:n perusteella reaktio on tapahtunut täydellisesti. Reaktioseos suodatetaan sitten Celite'n läpi ja liuotimet poistetaan. Saatu aine jaetaan veteen ja metyleenikloridiin liukeneviin osiin. Metyleenikloridi-kerros pestään sitten kyllästetyllä natriumbetykarbonaatilla. Saatu metyleenikloridikerros kuivataan sitten magnesiumsulfaatilla ja haihtuvat aineet poistetaan suodattamisen jälkeen, jolloin saadaan haluttua tuotetta etyyliesterinä. Tämä aine pannaan 12 osaan etanoli/vesi-seosta (65:35), etyyliesterin painoon nähden. Lisätään kaksi mooliekvivalenttia natriumhydroksidia ja seosta kiehutetaan kaksi tuntia. TLC:n perusteella reaktio on silloin tapahtunut loppuun, suurin osa etanolista poistetaan ja lisätään enemmän vettä, sen jälkeen kloorivetyhappoa. Muodostunut haluttu karboksyylihappo saostuu silloin. Koko prosessi on lähes kvantitatiivinen. Kiteytettäessä tuote uudelleen saadaan 2 kg happoa 4,5 litraa kohden etanolia. Aineen saannoksi saadaan noin 70 %.

b) 4-hydroksidibentsoyylimetaanin synteesi

1000 ml:n 3-kaulaiseen, pyöreäpohjaiseen pulloon, joka on varustettu lakisekoittajalla, tiputussuppilolla ja paluujäähdyttäjällä, pannaan natriumhydridin 80-prosenttista öljydispersiota (12,0 g, 0,40 moolia), joka pestään kahdesti heksaaneilla. Seuraavaksi lisätään 200 ml vastatislattua glymeä ja liete lämmitetään sekoittaen kiehuva-

fenonia (13,62 g, 0,10 moolia) liuotettuna 100 ml:aan glymeä. Reaktioseoksen annetaan kiehua lisäyksen jälkeen 45 minuuttia. Seuraavaksi lisätään tiputtamalla liuos, jossa on metyylibentsoaattia (13,62 g, 0,10 moolia) liuotettuna 100 ml:aan glymeä. Reaktioseoksen annetaan kiehua 16 tuntia, minkä ajan jälkeen suurin osa glymestä tislattiin pois vesivakuuissa. Astiaan jäänyt aine jäädytetään jäähauteessa ja lisätään 300 ml eetteriä, minkä jälkeen lisätään varovaisesti 200 ml vettä. Seos kaadetaan erotussuppiloon, ravistellaan perusteellisesti, ja vesikerros otetaan pois. Eetterikerros pestään kylmällä vedellä (2 x 200 ml), sen jälkeen 100 ml:lla kylmää 1-prosenttista NaOH:n vesiliuosta. Yhdistetyt vesikerrokset kaadetaan varovaisesti seokseen, jossa on 400 g jäitä sekä 90 ml väkevää HCl:a. Saostuva kellertävänvihreä kiinteä aine kootaan talteen suodattamalla imussa ja pestään pienellä määrällä kylmää vettä. Tämä aine kiteytetään uudelleen 95-prosenttisesta etanolista, jolloin saadaan 13,1 g keltaista kiinteätä ainetta, sp. 153 - 156 °C. Analyysi laskettu yhdisteelle $C_{15}H_{12}O_3$:

C, 74,99; H, 5,03; O, 19,98;

Saatu: C, 74,72; H, 5,02; O, 19,80.

c) 4-(2-bromietoksi)dibentsoyylimetaanin synteesi:

500 ml:n 1-kaulaiseen pyöreäpohjaiseen pulloon, jossa on magneettisekoittaja, pannaan 4-hydroksidibentsoyylimetaania (30,10 g, 0,125 moolia, kuten esimerkiksi 4b). Tähän lisätään liuos, jossa on natriumhydroksidia (6,0 g) liuotettuna 100 ml:aan vettä. Seuraavaksi lisätään 1,2-dibromietaania (46,97 g, 0,250 moolia) liuotettuna 100 ml:aan etanolia. Syvän oranssinruskeata liuosta kiehutetaan 4 tuntia. TLC-analyysi (silikageeli, heksaani/asetoni-seos 80/20) osoittaa lähtöainetta olevan vielä jäljellä. Lisätään vielä natriumhydroksidia (1,0 g liuotettuna minimimäärään vettä) ja 1,2-dibromietaania (5,0 g). Reaktioseoksen annetaan kiehua 16 tuntia. Liuottimet poistetaan

pyörivää haihdutinta käyttäen, jolloin saadaan tummanruskeata kiinteätä ainetta, joka suspendoidaan 200 ml:aan asetonia ja sekoitetaan 40 °C:ssa tunnin ajan. Kiinteät aineet suodatetaan pois ja asetoniliuos konsentroidaan

noin 50 ml:ksi pyörivässä haihduttimessa. Tämä liuos kaadetaan 600 ml:aan vettä, jossa on 6,0 g natriumkarbonaattia, jolloin saadaan 56,6 g keltaista sakkaa, sp. 94 - 98 °C. Tämä aine kiteytään uudelleen etanolista.

¹H NMR (60 MHz, asetoni-d₆): 3,7 (t, 2H); 4,3 (t, 2H);

6,8 - 8,1 (kompleksi, 11H).

d) Auringonsuoja-yhdisteen 8 synteesi:

500 ml:n pyöreäpohjaiseen pulloon, joka on varustettu lakisekoittajalla, tiputussuppilolla ja paluujäähdyttäjällä, pannaan 80-prosenttista NaH:n öljydispersiota (1,28 g, 42,6 mmoolia), joka pestään heksaanilla. Seuraavaksi lisätään 100 ml DMF:a ja liete lämmitetään sekoittaen 70 °C:seen, jona aikana lisätään tiputtamalla liuos, jossa on 4-N,N-(2-etyyliheksyyli)metyyliaminobentsoehappoa (11,22 g, 42,6 mmoolia, kuten esimerkistä 4a) liuotettuna 30 ml:aan DMF:a. Reaktioseosta sekoitetaan tunnin ajan. Seuraavaksi lisätään tiputtamalla liuos, jossa on 4-(2-bromietoksi)dibentsoyylimetaania (14,79 g, 42,6 mmoolia, kuten esimerkistä 4c) liuotettuna 50 ml:aan DMF:a. Reaktioseosta sekoitetaan 16 tuntia 70 °C:ssa. Sitten reaktioseos jäädytetään ja kaadetaan erotussuppiloon, jossa on 200 ml vettä ja 200 ml eetteriä, ja ravistellaan perusteellisesti. Kerrokset erotetaan ja vesikerros uutetaan eetterillä (2 x 200 ml). Yhdistetyt eetterikerrokset pestään 50 ml:lla suolaliuosta ja kuivataan magnesiumsulfaatilla. Suodattamisen jälkeen liuottimet poistetaan pyörivässä haihduttimessa (0,5 torria), jolloin saadaan kullanruskeata öljyä. Analyttinen näyte valmistetaan puhdistamalla flash-kromatografioimalla (silikageeli, heksaani/asetoni-seos 90/10) ja trituroimalla kromatografioitua ainetta lisätyn heksaani/asetoni-seoksen 90/10 kanssa.

Sp. 73 - 75 °C.

Analyysi laskettu yhdisteelle $C_{33}H_{39}O_5N$:

C, 74,84; H, 7,42; O, 15,10; N, 2,64;

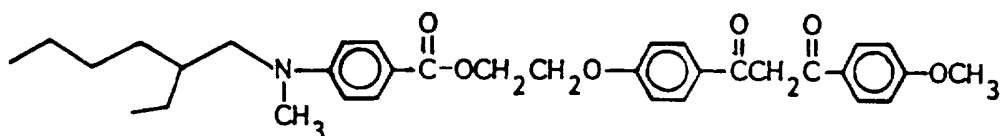
Saatu: C, 74,68; H, 7,47; O, 15,37; N, 2,66.

- 5 Yhdisteen 8 UV-spektrissä (isopropanoli-liuos) on maks. = 317 (= 45,570) ja maks. = 352 (= 33,280).

Esimerkki 6

Yhdisteen 9 synteesi:

10



15

- a) 4-hydroksi-4'-metoksidibentsoyylimetaanin synteesi:

Tätä yhdistettä valmistetaan samanlaisella menetelmällä, jota käytettiin 4-hydroksidibentsoyylimetaanin valmistamiseen, mutta käyttämällä esimerkissä 5b käytetyn metyylibentsoaatin asemesta metyyli-5-metoksibentsoaattia, sp. = 180 - 182 °C.

20

Analyysi laskettu yhdisteelle $C_{16}H_{14}O_4$:

C, 71,10; H, 5,22; O, 23,68;

Saatu: C, 71,15; H, 5,54; O, 23,47.

25

- b) Auringonsuoja-yhdisteen 9 synteesi:

Tätä yhdistettä valmistetaan pääasiallisesti samalla menetelmällä kuin jota käytettiin valmistettaessa auringonsuoja-yhdistettä 8 (kuten esimerkissä 5d) käyttämällä 4-N,N-(2-etyyliheksyyli)metyyliaminobentsoehappoa (kuten esimerkissä 5a) ja 4-(2-bromietoksi)-4'-metoksidibentsoyylimetaanista (valmistettu samanlaisella menetelmällä kuin esimerkissä 5c esimerkin 6a 4-hydroksi-4'-metoksidibentsoyylimetaanista).

30

35

Esimerkki 7

Yhdisteen 10 synteesi:

Yhdistettä 10 voidaan syntetisoida samalla menetelmällä kuin yhdistettä 6 paitsi että 4-N-(2-etyyliheksyyli)-N-metyyliaminobentsoehappo korvataan 4-N,N-di-(2-etyyliheksyyli)aminobentsoehapolla.

Esimerkki 8

Yhdisteen 11 synteesi:

Yhdistettä 11 voidaan syntetisoida samalla menetelmällä kuin yhdistettä 8 paitsi että 4-N-(2-etyyliheksyyli)-N-metyyliaminobentsoehappo korvataan 4-N,N-di-(2-etyyliheksyyli)aminobentsoehapolla.

Esimerkit 9-15

Seuraavat auringonsuojakoostumukset ovat tyyppillisiä tämän keksinnön mukaisia auringonsuojakoostumuksia:

		Esimerkki nro				Paino-%		
		9	10	11	12	13	14	15
Aineosa								
Auringonsuoja-								
yhdiste								
5	1	10	-	-	-	-	7,5	-
	3	-	3	-	-	-	-	-
	5	-	-	6	-	-	-	4,9
	8	-	-	-	10	-	-	2,1
	9	-	-	-	-	7,5	10	-
Etyleeni/akrylaatti-								
10	sekapolymeeri ¹	0,75	0,25	0,45	0,75	0,75	1,25	0,5
	Glyseroli	3,50	6,00	5,50	4,00	3,50	2,00	5,0
	Vaseliini	1,50	2,50	2,00	-	1,50	0,50	2,0
	Dimethicone ²	0,30	0,50	0,30	0,40	0,30	0,20	0,40
	Steareth-100	0,48	0,48	0,7	0,3	0,375	0,90	0,70
15	Glyserolimonostea-							
	raatti	0,32	0,32	0,8	0,7	0,875	0,80	0,30
	Setyylialkoholi	1,20	1,2	1,0	1,0	1,0	1,50	1,20
	Steariinihappo	0,52	0,52	0,52	0,52	0,52	0,52	0,52
	Carbopol 934 ³	0,08	0,08	0,15	0,09	0,18	0,20	0,10
20	Carbopol 941 ³	0,06	0,06	0,08	0,09	0,05	0,05	0,10
	Methyl Paraben ⁴	0,20	0,2	0,2	0,2	0,20	0,2	0,20
	Propyl Paraben	0,10	0,1	0,1	0,1	0,10	0,1	0,10
	Imidatsolidinyyli							
	urea	0,10	0,1	0,1	0,1	0,10	0,1	0,10
25	Tetranatrium							
	EDTA	0,10	0,1	0,1	0,1	0,10	0,1	0,10
	Tyrosiini	0,10	0,1	0,1	0,1	0,10	0,1	0,10
	Kaliumhydrok-							
	sidi	0,31	0,35	0,37	0,31	0,395	0,32	0,37
30	Titaanidioksidi	0,30	0,20	0,30	0,40	0,40	0,50	0,40
	Hajuste	0,18	0,08	0,15	0,13	0,10	0,25	0,15
	Vesi	79,90	83,86	81,08	80,71	79,455	72,91	80,66
	Yhteensä	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

¹Toimittaja Allied Chemical Company, kuten AC 540A, jonka keskimääräinen molekyylipaino on 4271 ja jossa on 5 % etyleeniä

²Polydimetyylisiloksaani, toimittaja Dow Corning, kuten DC-200

³Karboksivinyyli-polymeerejä, toimittaja B. F. Goodrich

⁴Säilytysaineita, toimittaja Sutton Laboratories.

5 Edellä mainittuja koostumuksia voidaan valmistaa lisäämällä seuraavia aineosia esitetyllä tavalla:

<u>Osa</u>		<u>Aine</u>
10	I	Vesi
		Carbopol 934
		Carbopol 941
		Methyl Paraben
		Propyl Paraben
15	II	Glyseriini
		Auringonsuoja-aineet
		Setyylialkoholi
		Glyseroolistearaatti
		Steareth-100
20	III	Steariinihappo
		Dimethicone
		Vaseliini
		Etyleenii/akrylaatti-sekapolymeeri
		Tetranatrium EDTA
25	IV	Kaliumhydroksidi
		Titaanidioksidi
		Tyrosiini
		Imidatsolidinyyli Urea
		Hajuste

30 Koostumus valmistetaan sekoittamalla vesifaasin (osa I) aineet 71 - 99 °C:ssa "scale-mounted"-sekoitustankissa, johon on kiinnitetty suuntauslevyt ja sekoitin. Öljyfaasi (osa II) sekoitetaan 71 - 110 °C:ssa erillisessä sekoitustankissa, johon on kiinnitetty sekoitin. Molempia osia I ja II sekoitetaan kunnes faasit on saatu homogeenisiksi.

35 Vesifaasia (osa I) pumpataan sitten öljyfaasiin

(osa II) määrä, joka vastaa 60 - 110 % öljyfaasista (osa II). Tätä öljy/vesi-esiseosta pidetään noin 71 - 99 °C:n lämpötilassa ja sekitetaan kunnes on saatu homogeeninen seos. Öljy/vesi-esiseos pumpataan sitten jäljellä olevaan vesifaasiin (osa I) ja pidetään noin 71 - 99 °C:n lämpötilassa. Sitten lisätään osan III aineosat sekoittamalla jatkuvasti ja pitämällä lämpötila 71 - 99 °C:ssa. Sitten seos johdetaan suljetun astian läpi, joka on varustettu ultraäänisondilla virtausnopeuden ollessa 0,5 - 6,5 kg/min. Ultraäänitaajuus voi olla välillä 15 - 40 kHz. Koostumusta jatkokäsittellään johtamalla se lämmönvaihtimen ja/tai vaippajäähdyttimen läpi 71 - 99 °C:n lämpötilaan. Sitten lisätään osan IV aineosat, jatkamalla sekoittamista kunnes on saatu aikaan homogeeninen seos.

Koostumus pumpataan sitten lämmönvaihtimen läpi sen jäähdyttämiseksi 21 - 32 °C:seen. Odotettaessa vakiotilaisen työvaiheen saavuttamista koostumusta voidaan kierrättää takaisin sekoitustankkiin. Koostumus pakataan sitten lasipulloihin.

Esimerkin 12 auringonsuojakoostumusta hierotaan henkilön iholle, joka on suojattava UVA- ja UVB-aallonpituiselta säteilyltä. Ohut kerros auringonsuojakoostumusta levitetään iholle, joka joutuu alttiiksi säteilylle. Tätä auringonsuojakoostumusta on helppo levittää iholle, eikä auringonsuojayhdiste absorboidu helposti ihoon tai hierry helposti pois siitä. Lisäksi se antaa vakaan ja tasaisen suojan sekä UVA- että UVB-säteilyä vastaan.

Esimerkki 16

Tämän keksinnön mukaisten auringonsuojayhdisteiden tunkeutuminen ihoon:

Ihoon tunkeutumiskoe suoritetaan ihmisen vatsanahalla (Shriner's Burns Institute), joka on kiinnitetty hiotulle lasiselle diffuusiokennolle. Altistettu ihon pinta-ala on 0,785 cm². Auringonsuojayhdisteet levitetään liuoksena (100 mikrolitraa) väliaineessa (joko etanolia

tai dimetyyli-isosorbidia). Vastanottoaltaassa on 4,5 ml väliainetta. Vastanottoallasta sekoitetaan ja pidetään 37 °C:ssa. Tunkeutuminen määritetään toteamalla vastanottoaltaan UV-absorbanssi. Kokeet tehdään kolminkertaisina.

5 Tämän keksinnön mukaisten auringonsuojayhdisteiden tunkeutuminen verrattuna yleisesti käytettyjen auringonsuojayhdisteiden tunkeutumiseen

10	<u>Auringonsuoja-aine</u>	24 tunnissa läpitu- keutuneen aineen koko- naismäärä ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
	2-etyyliheksyyli-4-N,N-dimetyyli- aminobentsoaatti (väliaine etanoli)	70
15	2-hydroksi-4-metoksibentsofenoni (väliaine dimetyyli-isosorbidi)	21
	Yhdiste 5 (väliaine dimetyyli- isosorbidi)	5 (30 tun- nissa)
	Yhdiste 8 (väliaine etanoli)	13

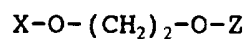
20

Tämän keksinnön yhteydessä käyttökelpoisten aurin-
gonsuojayhdisteiden vähäisen ihoon tunkeutumismäärän an-
siosta iholle saadaan tasainen suojakerros sekä UVA- että
UVBsäteilyä vastaan. Tämä suoja UVA- ja UVB-säteilyä vas-
25 taan ei vaihtele aikaa myöten kuten voisi tapahtua käytet-
täessä seosta, joka sisältää molekyyliä, jotka absorboi-
tuvat ja/tai hiertyvät pois erilaisin nopeuksin. Myöskään
UVA-suojauksen suhde UVB-suojaukseen ei vaihtele aikaa myö-
ten käytettäessä tämän keksinnön mukaisia auringonsuojayh-
30 disteitä. Lisäksi tämän keksinnön mukaisten auringonsuoja-
yhdisteiden suojavaikutus kestää kauemmin koska sitä kuluu
vähemmän absorboitumalla ihon läpi. Lopuksi tämän keksin-
nön auringonsuojayhdisteiden toksisuusmahdollisuus (tyy-
pillisesti ihon ärtymisen muodossa) on vähäisempi johtuen
35 tästä pienestä ihoon tunkeutumisen määrästä.

Patenttivaatimukset

1. Auringonsuojayhdiste, jolla on yleinen kaava

5

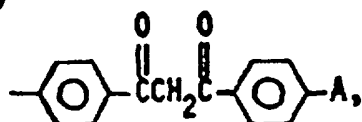


jossa

a) X on UVA-absorboiva osa, joka on

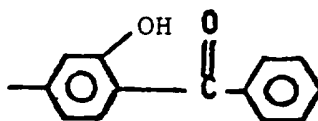
10

(1)



tai

15

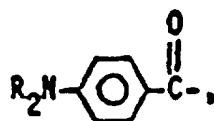


ja

20

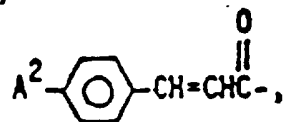
b) Z on UVB-absorboiva osa, joka on

(i)



25

(ii)

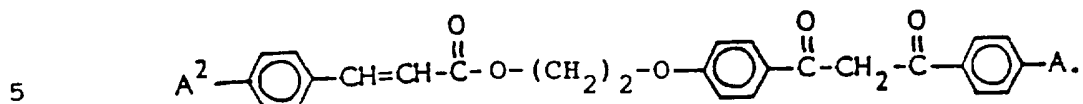
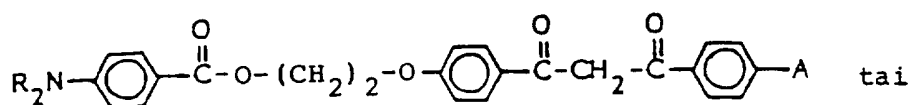


30

jolloin A on H tai $-\text{OCH}_3$; A^2 on $-\text{OR}$; ja R on haarautumaton tai haarautunut alkyyli, jossa on 1 - 20 hiiliatomia.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen auringonsuojayhdiste, tunnettu siitä, että sillä on yleinen kaava

35



3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen auringonsuojayhdiste, tunnettu siitä, että se on 2-hydroksi-4-(2-hydroksietoksi)bentsofenonin 4-N,N-dimetyyliamino-bentsoehappo-4-esteri; 2-hydroksi-4-(2-hydroksietoksi)-bentsofenonin 4-metoksikanelihappo-4-esteri; 2-hydroksi-4-(2-hydroksietoksi)bentsofenonin 4-(2-metyylipropoksi)-kanelihappo-4-esteri; 2-hydroksi-4-(2-hydroksietoksi)bentsofenonin 4-N-dekyyliaminobentsoehappo-4-esteri; 2-hydroksi-4-(2-hydroksietoksi)bentsofenonin 4-N,N-butyylimetyyliamino-bentsoehappo-4-esteri; 2-hydroksi-4-(2-hydroksietoksi)bentsofenonin 4-N,N-(2-etyyliheksyyli)metyyliaminobentsoehappo-4-esteri; 4-(2-hydroksietoksi)dibentsoyylimetaanin 4-N,N-butyylimetyyliaminobentsoehappo-esteri; 4-(2-hydroksietoksi)dibentsoyylimetaanin 4-N,N-(2-etyyliheksyyli)metyyliaminobentsoehappoesteri; 2-hydroksi-4-(2-hydroksietoksi)bentsofenonin N,N-di-(2-etyyliheksyyli)-4-aminobentsoehappo-esteri; tai 4-(2-hydroksietoksi)dibentsoyylimetaanin N,N-di-(2-etyyliheksyyli)-4-aminobentsoehappoesteri.

4. Auringonsuojakoostumus, tunnettu siitä, että se sisältää:

a) jonkin patenttivaatimuksen 1 - 3 mukaista auringonsuojayhdistettä;

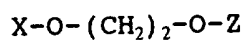
b) farmaseuttisesti hyväksyttävää auringonsuojaa-aineen kantajaa.

5. Menetelmä ihmisten tai alempien eläinten ihon kosmeettiseksi suojaamiseksi UVA- ja UVB-aallonpituusalueen säteilyn vaikutuksilta, tunnettu siitä, että levitetään paikallisesti ihmisen tai alemman eläimen

iholle tehokas kerros jonkin patenttivaatimuksen 1 - 4
mukaista auringonsuojayhdistettä tai -koostumusta.

Patentkrav

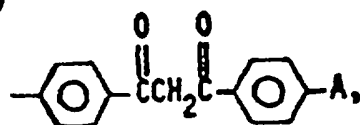
1. Solskyddsförening med den allmänna formeln



5 vari

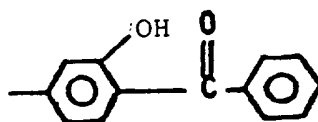
a) X är en UVA-absorberande del som är

(i)



eller

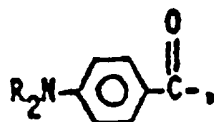
(v)



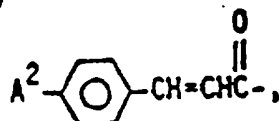
och

b) Z är en UVB-absorberande del som är

(i)

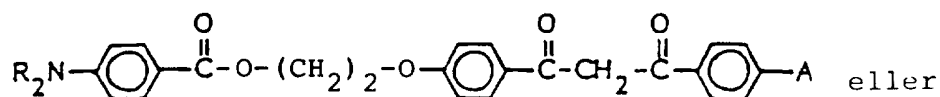


(ii)

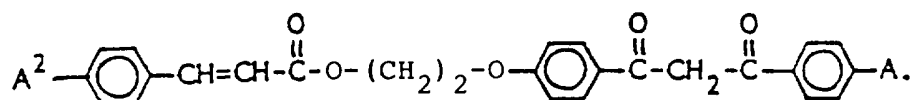


varvid A är H eller -OCH₃; A² är -OR; och R är en oför-
grenad eller förgrenad alkyl med 1 - 20 kolatomer.

2. Solskyddsförening enligt patentkravet 1,
k ä n n e t e c k n a d därav, att den har den allmänna
formeln



5



10

3. Solskyddsförening enligt patentkravet 1, kännetecknad därav, att den är 4-N,N-dimetylaminobensoesyra-4-ester av 2-hydroxi-4-(2-hydroxietoxi)bensofenon; 4-metoxikanelsyra-4-ester av 2-hydroxi-4-(2-hydroxietoxi)bensofenon; 4-(2-metylpropoxi)kanelsyra-4-ester av 2-hydroxi-4-(2-hydroxietoxi)bensofenon; 4-N-decylaminobensoesyra-4-ester av 2-hydroxi-4-(2-hydroxietoxi)bensofenon; 4-N,N-butylmetylaminobensoesyra-4-ester av 2-hydroxi-4-(2-hydroxietoxi)bensofenon; 4-N,N-(2-etylhexyl)metylaminobensoesyra-4-ester av 2-hydroxi-4-(2-hydroxietoxi)bensofenon; 4-N,N-butylmetylaminobensoesyraester av 4-(2-hydroxietoxi)dibensoylmetan; 4-N,N-(2-etylhexyl)metylaminobensoesyraester av 4-(2-hydroxietoxi)dibensoylmetan; N,N-di-(2-etylhexyl)-4-aminobensoesyraester av 2-hydroxi-4-(2-hydroxietoxi)bensofenon; eller N,N-di-(2-etylhexyl)-4-aminobensoesyraester av 4-(2-hydroxietoxi)dibensoylmetan.

25

4. Solskyddskomposition, kännetecknad därav, att den innehåller:

30

a) en solskyddsförening enligt något av patentkraven 1 - 3;

b) en farmaceutiskt godtagbar bärare för ett solskyddsmedel.

35

5. Förfarande för kosmetiskt skyddande av huden på människan eller lägre djur för effekterna av strålning i

UVA- och UVB-våglängdsområde, k ä n n e t e c k n a t
därav, att ett effektivt skikt av en solskyddsförening
eller -komposition enligt något av patentkraven 1 - 4 an-
bringas på huden på människan eller ett lägre djur.