ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE
---

(19)

المملكة المغربية

المكتب المغربي للملكية الصناعية و التجارية
---

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :
MA 33632 B1

(43) Date de publication :
01.10.2012

(51) Cl. internationale :
C07C 13/26; C07C 41/18; C07C 41/24; C07C 43/02; C07C 49/29; C07C 49/385

(21) N° Dépôt :
33731

(22) Date de Dépôt :
31.03.2011

(30) Données de Priorité :
18.02.2011 NZ 591253

(71) Demandeur(s) :
BCS BUSINESS CONSULTING SERVICES PTE LTD, 230 Orchard Rd.#10-230 Faber Hse 238854 (SG)

(72) Inventeur(s) :
CHANTAL BURNISON

(74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)

(54) Titre : **PROCEDE DE PRODUCTION DE 6-(5-ETHOXY-HEPT-1-YL)BICYCLO[3.3.0]OCTAN -3-OIQUE**

(57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION CONCERNE UN PROCÉDÉ DE PRODUCTION DE 6 - (5-ETHOXYHEPT-1-YL) BICYCLO [3.3.0] OCTAN-3-ONE, COMPRENANT LES ÉTAPES CONSISTANT À: ÉLIMINER DES ATOMES DE CHLORE À PARTIR DE 6,6-DICHLORO-6-(5-THOXYHEPT -1-YL) BICYCLO [3.3.0] OCTAN-3-ONE EN UTILISANT DU ZINC ET UN ACIDE POUR PRODUIRE LE 6 - (5-ETHOXYHEPT-1-YL) BICYCLO [3.3.0] OCTAN-3-ONE; AJOUTANT À LA 6 - (5-ETHOXYHEPT-1-YL) BICYCLO [3.3.0] OCTAN-3-ONE ET DE L'ACIDE, DE L'ÉTHER POUR FORMER UNE SOLUTION; FILTRER LA SOLUTION POUR FORMER UN FILTRAT; L'ÉLIMINATION DU SOLVANT DU FILTRAT POUR FORMER UN RÉSIDU DE 6 - (5-ETHOXYHEPT-1-YL) BICYCLO [3.3.0] OCTAN-3-ONE; AMINCISSEMENT DU RÉSIDU AVEC DE L'ÉTHER; TRAITER LE RÉSIDU AVEC UNE SOLUTION DILUÉE DE BICARBONATE DE SODIUM, LA SÉPARATION DE LA COUCHE DE CELLE-CI L'ÉTHER ET ÉLIMINATION DU SOLVANT DE LA COUCHE D'ÉTHER; AINSI RÉCUPÉRER 6 - (5-ETHOXYHEPT-1-YL) BICYCLO [3.3.0] OCTAN-3-ONE DE CELUI-CI.

الملخص

يتم وصف عمليات محسنة لإنتاج 6-(5-ethoxyhept-1-yl)bicyclo[3.3.0]octan-3-one from 6,6-dichloro-2-(5-ethoxyhept-1-yl)bicyclo[3.2.0]heptan-7-one و 6-(5-ethoxyhept-1-yl)bicyclo[3.3.0]octan-3-one الناتج من خلال العمليات التي تم وصفها.

MA 33632B1

01 OCT 2012

عنوان الاختراع

عملية لإنتاج المركب 6-(5-ETHOXY-HEPT-1-YL)BICYCLO[3.3.0]OCTAN-3-ONE

المجال الفني

[0001] يتعلق الاختراع بشكل عام بمستحضرات التجميل، وبشكل خاص يتعلق الاختراع بعملية محسنة لإنتاج مركب تجميلي 6-(5-ethoxyhept-1-yl)bicyclo[3.3.0]octan-3-one (الذي يعرف كذلك باسم " ethoxyheptyl bicyclooctanone ")، والمركب الناتج عن طريق العملية ذاتها.

خلفية الاختراع

[0002] يتكون الجلد من نوعين من الألياف الجلدية، الكولاجين وإيلاستين. ألياف الكولاجين توفر البنية ومقاومة التمدد، في حين تعتبر ألياف إيلاستين بشكل عام مسؤولة عن مُرُونَة ولُيُونَة الجلد. تحافظ ألياف الإيلاستين على قابلية التمدد والمرونة للجلد عندما يتم تدهورها وتوليفها بطريقة مستديمة. مع ذلك، عندما يتجاوز معدل تدهور الإيلاستين، على سبيل المثال عن طريق إنزيم إيلاستاز، معدل التوليف، بسبب التقدم في السن أو بسبب غيرها من العوامل، يفقد الجلد هذه أليونة والمرونة.

[0003] على الرغم من ان عوامل كثيرة تساهم في الخواص الميكانيكية للجلد، فقد تم الاكتشاف انه عند يدخل الأنْدرُوجين في الجلد، هو فئة من الهرمونات الموجودة في الرجال والنساء، فانه قد يثبط من إنتاج الإيلاستين الذي يسبب زيادة في اِرْتِخاء الجلد، وذلك من بين أمور أخرى. في الخلية الجلدية، يتحول هرمون الأنْدرُوجين الى ثُنائِيُّ هيدروتيستوستيرون (DHT). يرتبط ثُنائِيُّ هيدروتيستوستيرون بمستقبل ثُنائِيُّ هيدروتيستوستيرون DHT في الخلية ويبلغ الاشارة الى الخلية لتقليل او وقف توليف الإيلاستين.

[0004] يشمل مضاد الاندروجين، مثل المركب 6-(5-ethoxyhept-1-yl)bicyclo[3.3.0]octan-3-one ، على مجموعة من ضواد المستقبلات الهرمونية القادرة على منع و/أو تثبيط الآثار البيولوجية لهرمون الأنْدرُوجين في الأنسجة الطبيعية. وتمتلك مضادات الاندروجين هذه على أُلْفَة لمستقبلات ثُنائِيُّ

هيدروتيستوستيرون (DHT) المماثلة لتلك في الاندروجنيات. بصورة نموذجية، تنافس مضادات الاندروجين على المواقع الرابطة على سطح الخلايا التي بالتالي تعرقل او تحصر بشكل تنافسي مستقبل ثُنائِيُّ هيدروتيستوستيرون (DHT). إن إحْصار مستقبل ثُنائِيُّ هيدروتيستوستيرون مع مضاد الاندروجين يمنع الإشارة ويسمح، عند التطبيق موضعياً، للخلايا الجلد بالاستمرار في إنتاج الإيلاستين.

[0005] يقوم الجلد بتوليف ألياف إيلاستين أقل عند زيادة العمر الزمني، والذي يعرف باسم "شيخوخة داخلية المنشأ ". لقد تم الاكتشاف ان تعديل آثار الشيخوخة للهرمونات، مثل الاندروجين، قد يكون ذات فائدة في تغيير بعض جوانب عملية شيخوخة وهرم الجلد.

[0006] في البشرة الشابة، تتوازن نسبة ثُنائِيُّ هيدروتيستوستيرون ومستقبلات ثُنائِيُّ هيدروتيستوستيرون الى مضادات الاندروجنيات. مع ذلك، عند نقطة ما، يتغير هذا التوازن عادة زهاء 30 عاماً من عمر الانسان. على وجه الخصوص، يزداد عدد مستقبلات ثُنائِيُّ هيدروتيستوستيرون، في حين يتناقص عدد مضادات الاندروجين الموجودة في الخلايا الجلدية. يؤدي عدم التوازن هذا، على الأقل جزئياً، الى التغييرات المرتبطة بالعمر في الخصائص الميكانيكية للجلد، مثل ارتخاء الجلد السَّطْحِيُّ والتجاعيد الدقيقة السطحية. وبصورة أكثر تجديداً، قد يسبب الانخفاض في إنتاج الإيلاستين المصاحب لعدم توازن ثُنائِيُّ هيدروتيستوستيرون/ عدم توازن مضاد الاندروجين الى تناقص التمدد ومرونة جلد الشخص تحت الدراسة، التي يمكن ان يتم معالجتها مع 6-(5-ethoxyhept-1-yl)bicyclo[3.3.0]octan-3-one . أنظر، على سبيل المثال، " New Nonsteriodal Antiandrogen Topical Benefits Aging Skin," *Dermatology Times* (Jan. 1996)."

موجز الاختراع

[0007] يصف الاختراع عملية محسنة لإنتاج المركب 6-(5-ethoxyhept-1-yl)bicyclo[3.3.0]octan-3-one من 6,6-dichloro-2-(5-ethoxyhept-1-yl)bicyclo[3.2.0]heptan-7-one. تكون العملية المراد تحسينها ذات نوع حيث يتم إزالة ذرات الكلور من 6,6-dichloro-2-(5-ethoxyhept-1-yl)bicyclo[3.2.0]heptan-7-one ، وترشيح المركب الناتج، ومعالجة المواد المرشحة مع محلول بيكربونات الصوديوم، التي تتسم في ان، بعد الترشيح، المحلول يُزال من المواد المرشحة ويضاف المنتج الناتج الى محلول بيكربونات الصوديوم لتعزيز عائد الاستعادة. في تجسيدات أخرى، قد يتم ترقِّق المنتج

الناتج مع ثنائي إيثيل الإيثر ويتم إضافته قطرة قطرة الى محلول بيكربونات الصوديوم لتحسين نقاء المركب الناتج أيضا. يشمل الاختراع على 6-(5-ethoxyhept-1-yl)bicyclo[3.3.0]octan-3-one الناتج من خلال العملية السابقة.

الوصف المفصل للاختراع

[0008] تشمل التجسيدات الموضحة في هذه البراءة على مكون فعال يتألف من مركب واحد على الأقل و/أو عمليات لصنع ما لا يقل عن مركب واحد، حيث يكون المركب 6-(5-ethoxyhept-1-yl)bicyclo[3.3.0]octan-3-one الذي يتم إنتاجه عن طريق عملية واحدة من العمليات السابقة وأملاحه المقبولة تجميلياً. وتشمل الأملاح على أملاح فلزية قلوية، أملاح فلزية ترابية وأملاح الأمونيوم. ويتألف المركب من مزيج راسمي من الإيزوميرات من 6-(5-ethoxyhept-1-yl)bicyclo[3.3.0]octan-3-one.

[0009] يُنتج المركب 6-(5-ethoxyhept-1-yl)bicyclo[3.3.0]octan-3-one بإحدى العمليات السابقة، التي يتم تعديلها من الطرق الموضحة في البراءة الأمريكية 4,689,345 لكاشا وآخرون، البراءة الأمريكية رقم 4,689,349 لكاشا وآخرون، والبراءة الأمريكية رقم 4,855,322 لكاشا وآخرون والكشف من كل هذه البراءات تم إدراجهم في هذه البراءة بالإشارة الى مجملهم. المركب 6-(5-ethoxyhept-1-yl)bicyclo[3.3.0]octan-3-one يعرف كذلك باسم ethoxyheptyl bicyclooctanone أو 2-(5-ethoxyhept-1-yl)bicyclo[3.3.0]octan-7on (المتوفر باسم ETHOCYN® من شركة BCS فارما، بيفرلي هيلز، كاليفورنيا، الولايات المتحدة).

[0010] جميع النسب المئوية والنسب المستخدمة في هذه البراءة هي بالوزن من التركيب الإجمالي ما لم يرد خلاف ذلك.

[0011] يشير المصطلح " سِوأغ مقبول تجميلياً" ويشمل على أي سواغ تجميلي مناسب، بما في ذلك على سبيل المثال لا الحصر على الماء، المحلول الملحي، محلول ملحي مدروء بالفوسفات، محلول هانك، مَحْلولُ رينغِر، دِكسترُوز/ محلول ملحي، جلوكوز، اللاكتوز، أو محاليل السكروز، ستيرات الماغنسيوم، ستيرات الصوديوم، أحادي ستيارات الجلسرين، الجليسرين، جليكول البروبيلين، وما شابه ذلك. ويشير مصطلح " السواغ المقبول تجميلياً" الى مادة غير سامة، ممكنٌ احتمالُها بيولوجياً، مناسب بيولوجياً خلاف ذلك للإعطاء العلاجي لشخص تحت المعالجة، مثل مادة خاملة، المضافة إلى التركيب الدوائي أو

المستخدمة بخلاف ذلك إضافة باعتبارها الحمّال (سائل تذوّب فيه الأدوية)، ناقل أو مواد مخففة لتسهيل الإعطاء العلاجي من عامل مبتكر والذي يتوافق مع المادة. المزيد من الأمثلة على السواغات تشمل على كربونات الكالسيوم، فوسفات الكالسيوم، السكريات المتنوعة وأنواع مختلفة من النشاء، مشتقات السليلوز، الجيلاتين، الزيوت النباتية والبولي اثيلين الجليكول. وقد يكون السواغ إما صلباً أو شبه صلب أو سائل. بالاضافة الى ذلك، يمتلك السواغ على فؤائد ومنافع جلدية خاصة به.

[0012] يعني مصطلح " علاج" ويشمل على أي من دلائل النجاح في المعالجة التجميلية أو تحسن الحالة المرضية او الاعراض المرضية (على سبيل المثال، التهاب الجلد)، بما في ذلك أي معلمة موضوعية او ذاتية مثل خِفَّة (الأَعْراض) أو هَدْأَة أو تقليل الأعراض أو الحالة المرضية.

[0013] تعتبر المركبات والتركيبات المفصح عنها في هذه البراءة مفيدة لتنظيم علامات الشيخوخة في الجلد. وتقوم التركيبات بتعزيز حالة الجلد، بما في ذلك مظهر وتركيب جلد الشخص في المعالجة. ويشمل تنظيم حالة الجلد للشخص في المعالجة على تأخير وقائي وتقليل والوقاية من الثغرات المرئية أو الملموسة في تركيب الجلد. وكما يشمل على تخفيف أو تناقص أو إزالة (القضاء) الثغرات في الجلد. ولذلك، يؤدي تنظيم حالى الجلد الى مظهر وإحساس جلد محسن.

[0014] بعد تصنيع المركب كما هو موضح في هذه البراءة، يتم تشكيل تركيب التجميل (مثلاً، محلول أو قطرات للاستخدام الموضعي) مع المركب. قد يأخذ التركيب أي شكل مناسب، على سبيل المثال، الشكل الصلب، عامل قابل للذوبان مثل الغَسُول، عامل مستحلب مثل كريم أو مرهم أو هلام أو رغوة أو مادة مشتتة أو رغوة الموسية أو محلول أو رذوذ أو سائل أو زيت أو أقراص أو كبسولات. وعلاوة على ذلك، يمكن ان يتم دمج المركب الموصوف في هذه البراءة في مجموعة واسعة من منتجات مستحضرات التجميل، بما في ذلك على سبيل المثال لا الحصر، مستحضرات التجميل الصلبة والشبة صلبة والسائلة (مثلاً، كريم الأساس للبشرة، مكياج العيون ومعالجات الشفة)، ومواد إزالة الماكياج، ومزيلات الروائح الكريهة ومواد مانعة للتعرق، صابون، منتجات الاستحمام (على سبيل المثال، الزيزت أو الأملاح)، منتجات العناية بالشعر، الواقيات الشمسية، غسول الحلاقة، ومنتجات الأطفال.

[0015] ويتم الاشارة الى تركيز أقل من المكونات الفعالة إذا تم تطبيق التركيب على مساحة كبيرة من جلد الشخص في المعالجة. ان التركيز من حوالي 0.01 نسبة الوزن المئوية الى حوالي 1 النسبة المئوية للوزن (من الوزن الإجمالي) لكل من ثنائي الألكانات الحلقية ينبغي توفره في التركيب الذي يتم إعطاؤه على مساحات أكبر من سطح الجلد للشخص في المعالجة.

[0016] قد تكون التركيبات الموضحة في هذه البراءة ممزوجة مع وتشمل أيضاً على سواغ أو ناقل مقبول تجميلي. السواغ المقبول تجميليا يُمَكِّن المركب وغيرها من المكونات الاختيارية المراد إيصالها الى الشخص في المعالجة بكمية فعالة. ويعمل السواغ المقبول تجميليا باعتباره مادة مخففة أو مادة مشتتة أو مذيب أو ما شابه ذلك. ويحتوي السواغ المقبول تجميليا ما لا يقل عن حشوه واحدة، على سبيل المثال، حشوه صلبة أو شبه صلبة أو سائلة مقبولة جلدياً. قد يكون السواغ المقبول تجميليا إما سواغ خامل (أي، عامل غير فعال) أو يمكن ان يوفر مزايا إضافية الى حالة جلد الشخص في المعالجة. النواقل المناسبة تشمل على ناقلات تجميلية معروفة. ينبغي ان يكون السواغ المقبول تجميليا متوافق مع ثنائي الألكانات الحلقية وأي من المكونات الاختيارية، لكي لا يُضعِف من استقرار، مظهر، إحساس أو فعالية التركيب.

[0017] قد يشمل السواغ المقبول تجميليا على مواد مخففة مُسْتَرْطِب مثل الماء، كحول أحادي التكافؤ أقل (C1-C4)، جليكولات وبوليولات ذات وزن جزئية منخفض، السوربيتول، استرات، الكحولات واثيرات أوكسيلايتت. في بعض التجسيدات، يمكن ان يتكون السواغ المقبول صيدلانياً من ماء في مستحلب زيتي، زيت في مستحلب مائي، وماء في مستحلب سيليكوني. ويمكن ان تحتوي هذه المستحلبات على الدهون أو الزيت من الحيوانات، النباتات أو النفط، ويمكن ان تكون المستحلبات إما طبيعية أو إصطناعية. قد تحتوي المستحلبات كذلك، عند وجودها، على مواد مُرَطِّبة، مثل الجليسرين. وقد تتضمن المستحلبات بالاضافة الى ذلك على ما لا يقل من المستحلب غير الأيوني، أنيوني أو كاتْيُونِيّ.

[0018] يمكن ان تُدرج المكونات الاختيارية كذلك في التركيب الموضح في هذه البراءة، تشمل المكونات الاختيارية على عوامل تجميلية وغيرها من العوامل الفعالة. على سبيل المثال، قد تشمل التركيبات على مواد ماصة، مواد كاشطة، وعوامل مضادة للتكتل، عوامل مُضادٌ للرَّغْوَة، عوامل مُضادُّ المِكروبات، مواد رابطة، مواد مضافة بيولوجية، عوامل دارئة، عوامل كتلية، المضافات الكيميائية، مبيدات حيوية تجميلية، مُمَسِّخ، الأدوية القابضة التجميلية، مواد قابضة عقاقيرية، المسكنات الخارجية، مشكلات الافلام، عوامل ظَلِيلَة، الزيوت العطرية، مواد محسسة للجلد، المطريات، عوامل ملطفة للجلد، عوامل الْتِئامٌ الجلد، مواد مُلَدِّنة، مواد حافظة، عوامل معززة حافظة، مواد دافعة، عوامل مختزلة، عوامل تكييف الجلد الاضافية، عوامل تعزيز اختراق الجلد، عوامل واقية للجلد، مذيبات، عوامل تعليق، مستحلبات، عوامل تثخين، عوامل إذابة، واقيات الشمس، عوامل واقية من الشمس، مواد ماصة للاشعة فوق البنفسجية أو عوامل تَشَتُّت، عوامل تسمير البشرة دون استخدام اشعة الشمس، عَامِلٌ خَالب، مواد فاصلة وعازلة، عوامل

إزالة الشعر، عوامل تَوَسُّف / مواد تقشير، أحماض هيدروكسي العضوية، والمستخلصات الطبيعية. تكون غيرها من هذه المواد معروفة في المجال. وثمة أمثلة غير حصرية من هذه المواد تم وصفها في هذه البراءة.

[0019] في بعض التجسيدات، يمكن ان تشمل المكونات الاختيارية الإضافية على الأحماض النيكوتينية، مثل حامض حَمْضُ النِّيكُوتِينِك، نِيكُوتِينامِيد ونيكوتينات البنزيل، فيتامين أي، مثل ريتينُول، اسـيتات الرتينيل، وزيوت فيتامين أي، فيتامين ب2، مثل الريبوفلافين، اسـيتات الريبوفلافين وثُنائِيُّ نوُكليوتيدِ الفلافين والأدنين، فيتامين ب6، مثل هيدروكلوريد البيريدوكسين و ثنائي أُوكْتانُوات البيريدوكسين، أحماض البانتوثنيك، مثل بانتوثينات الكالسيوم، بانتوثينيلي الأثير الإيثيلي، فيتامين دي، مثل كُوليكالْسيفيرول، وإِرْغُوكالسِيفِيرول وفيتامينات متفرقة.

[0020] وكما تتضمن المكونات الإضافية على الأحماض الأمينية، مثل غلِيسين، ألانين، فينيل ألانين، فالين، لوسين، آيسولوسين، سيرين، ثريونين، أَسْباراجين، حَمْضُ الأسبارتيك، أَسْبارْتات، الجلوتامين، حمض الجلوتاميك، غلُوتامات، ليسين، ميثيونين، سِيسْتَئين، سِيسْتين، أَرْجينين، هيستيدين، تريبتوفان، البرولين والهيدروكسي برولين، N- أسيلة أملاح الأحماض الأمينية الحمضية، مثل الحامض الدهني N- زيت جوز الهند الصوديوم- L غلُوتامات وثنائي اثيل N- بالميتويل- L- اسبارتاتي، أملاح الأحماض الأمينية المحايدة أسيلة، مثل صوديوم لوريل ميثيل- (3 ألانين وساكسينو ترايثولامين للاحماض الدهنية لجوز الهند، حامض البيروليدون كاربوكسيلي وأملاحه، مشتقات الحامض الأميني، مثل بولي أوكسي ايثيليت زيت الخروع الصلب من احادي بَيرُوغلُوتامات احادي ايزوستيارات ثنائي الاستر والاحماض الدهنية لزيت جوز الهند-L- أرجينين إيثيل استر- DL- البيروليدون كاربوكسيلات، الزيوت، مثل زيت نُخالَة الأرز، زيت الفول السوداني، زيت النخيل، الوَدَك (الشحم الحيوانيّ) البقري، دهن الأفوكادو، زيت الجوجوبا، اللانولين والبارافين السائل، السكوالين، شمع كرنوبا، كحول آيزوستياريلِيّ، بالميتات آيزوستياريلِيّ وغليسيريل ثلاثي-2- ايثيل هإكسنوأت، كُحُولٌ عَدِيد الهيدروكسيل، مثل غليسيرُول، السوربيتول، مانيتول و 1،3- جلايكول بوتيلين، والأثيرات كُحُولٌ عَدِيد الهيدروكسيل، مثل غليكولٌ بولي

إيثيلين، عَدِيْدُ السَّكَّاريد ميوسيك، مثل الكولاجين، هيالورونات الصوديوم سَلفاتُ الكُوندروتين الصوديوم وسلفات دكستران الصوديوم، مضادات الأكسدة، مثل P– هيدروكسيآنيسول واريثوربات صوديوم.

[0021] في مزيد من التجسيدات أيضاً، يشمل التركيب على مشتقات السليلوز، مثل بوليمر كربوكسيفينيل، كاربوكسي مثيل سللوز الكالسيوم وهيدروكسي بروبيل ميثيل سلولوز، عوامل فاعلة بالسطح، مثل كبريتات الصوديوم ستياريلي، سلفات ثنائي إيثانولامين سيتيلِي، سكارين ثلاثي ميثيل الامونيوم سيتيلِيّ، جيليكول البولي ايثيلين ستياريلِيّ، آيزوستِيارات ثنائي الغليسيريل وشَحْمِيٌّ فُسْفُورِيّ، مواد حافظة، مثل إيثيل بارابين، بروبيل بارابين وبوتيل بارابين، عوامل مضادة للالتهاب، مثل هينوكيتول، مشتقات حامض ساليسِيليك، مشتقات حامض الجليسريزينك، مشتقات حامض الجلسيريزيك، آلانتوين وأكسيد الزنك، عوامل تنظيم الرقم الهيدروجيني المتنوع، المواد الدارئة، العطور، وعوامل التلوين.

[0022] بعد ان يتم صنعها، يتم استخدام المركب والتركيب الناتج بشكل مفضل في طرق تعزيز، علاج، و/أو الوقاية من الضرر على جلد الشخص في المعالجة. وتتضمن الطرق تطبيق واستخدام التركيب الذي يتألف من ألكيل ثنائي الكان حلقي مستبدل، الذي تم انتاجه كما تم الوصف في هذه البراءة، على سطح الجلد للشخص في المعالجة، على سبيل المثال، عن طريق نشر التركيب على سطح الجلد على شكل كريم، غسول أو مرهم. على سبيل المثال، قد يُدرج التركيب في مستحضرات التجميلية مثل المكياج أو الصابون ويتم استعمالها مباشرة على الجلد. على سبيل المثال، يمكن تطبيق التركيب الذي يتألف من حوالي 0.001 النسبة المئوية للوزن إلى حوالي 5 النسبة المئوية للوزن من ايثواوكسيهيبتال ثاني أوكتانون الحلقي واستخدامه على الجلد.

[0023] في تجسيدات أخرى، قد يندمج ويتكامل التركيب مع نظام المصفوفة (على سبيل المثال، تسليم المركب " دفعة") الذي يلتصق على سطح الجلد من أجل إطلاق مراقب للتركيب في الجلد. وقد تشمل المصفوفة على طبقة احادية أو طبقات متعددة من المادة اللاصقة التي فيها يتكامل التركيب. بدلا من ذلك، تشمل المصفوفة على مُسْتَودَعُ حيث يتم حفظ التركيب حتى الايصال وطبقة لاصقة منفصلة. في مزيد من التجسيدات ايضا، يشمل نظام المصفوفة على تعليق شبه صلب من التركيب الذي المحاط بطبقة لاصقة.

على سبيل المثال، يمكن دمج وتطبيق التركيب الذي يتألف من حوالي 0.01 النسبة المئوية للوزن إلى حوالي 1 النسبة المئوية للوزن من ايثواوكسيهيبتال ثاني أوكتانون الحلقي واستخدامه على الجلد الشخص في المعالجة بحاجة له. الطرق تشمل التطبيق الموضعي على الجلد، مثلاً، اِلْتِصَاق المصفوفة، بما في ذلك التركيب، على جلد الشخص في المعالجة.

يتم توضيح الاختراع كذلك من خلال الأمثلة التوضيحية التالية.

المثال الأول

[0024] يتم تعديل العملية التالية من الافصاحات الموجودة في البراءة الأمريكية 4,689,345 لكاشا وآخرون، البراءة الأمريكية رقم 4,689,349 لكاشا وآخرون، والبراءة الأمريكية رقم 4,855,322 لكاشا وآخرون والكشف من كل هذه البراءات تم إدراجهم في هذه البراءة بالإشارة الى مجملهم.

[0025] دورق كروي القاع ذات ثلاثة أعناق يحتوي على خراطة معدن المغنيسيوم (0.299 مولات) يتم تجهيزه بمكثف فريدريش ويحفظ تحت الغلاف الجوي النيتروجيني. يضاف رباعي هيدرو الفوران حوالي 300 مليلتر، ويتم تحريك المحتويات. ويضاف محلول من 1-chloro-5-ethoxyheptane حوالي 0.292 مولات في أجزاء صغيرة ترجيعه بالبخار. يُحرك المزيج لمدة ثلاثة ساعات. ويتم تبريد المحلول الاصفر الغامق اللون الناتج الى درجة حرارة −25 درجة مئوية، وإزالة المكثف واستبداله مع قمع إضافة من الجليد الجاف (جَليدُ ثُنَائِيُّ أوكْسيد الكَرْبون). يضاف محلول من 3- كلوروالبينتين الحلقي حوالي 0.292 مول على مدى فترات من الساعة الواحدة. يسكب المحلول اللزج في اثنين من اللترات من كلوريد الأمونيوم المشبع، ويستخرج مع الأثير ويتم تجفيفه فوق كبريتات الصوديوم اللامائي. عن طريق التقطير، يتم الحصول على الناتج من {3-(5-ethoxyhept-1-yl)cyclopentene 3-(5-ethoxyheptyl)cyclopentene} حوالي (0.262 مول) بمثابة زيت صافي عديم اللون بدرجة غليان 90 درجة مئوية، في 0.3 ملم و54 درجة مئوية في 0.1 ملم.

[0026] دورق مستدير القاع ذات ثلاثة اعناق بحجم 1,000 مليلتر، الذي يحتوي على المركب 3-(5-ethoxyhept-1-yl)cyclopentene حوالي (0.076) في 300 مليلتر من الهيكسان، يتم تجهيزه بمكثف

مُرجِع. يضاف كلوريد ثنائي كلوروأسيتيل المقطر حديثاً وتحريك المحلول وتسخينه إلى ارتداد البخار عائدا. يضاف ثلاثي الإيثيلامين حوالي (0.249 مول) في 200 مليلتر من الهيكسان قطرة قطرة الى محلول الإرجاع، وتحريك المحلول لمدة 4 ساعات. يتم إزالة المذيب وتقطير المتبقي وتنقيته بالاسْتِشْرابِ مع هلامة السيليكا، مما يترك المنتج حوالي (6,6-dichloro-2-(5-ethoxyhept-1yl)biclyo[3.2.0]heptan-7-one) (17 غرام).

[0027] ينتج المركب دَيازُومِيتان في الموقع من N-methyl-N-nitroso-p-toluene sulfonamide (Diazald) باستخدام طقم الديازالد الماكرو (الدريتش). يعالج المركب 6,6-Dichloro-2-(5-ethoxyhept-1-yl)bicyclo[3.2.0]heptan-7-one {7,7-dichloro-4-(5-ethoxyheptyl)bicyclo[3.2.0]heptan-6-one} وألايزومرات (0.113 مول) مع محلول دَيازُومِيتان أثيريّ حوالي 100 مليلتر ويليه الميثانول حوالي 10 مليلتر. بعد 50 دقيقة، يتم تحييد دَيازُومِيتان الزائد مع إضافة حامض الخليك حوالي (10 مليلتر). ويتم إزالة المذيب، تحت التفريغ ويترك سائل نفي أصفر اللون.

[0028] يتم تخفيف الناتج الخام بعد ذلك مع حامض الخليك حوالي (240 مليلتر) وتحريكه بينما يضاف مسحوق الزنك (1.10 مول) ببطء. يسخن التفاعل في حوض مائي بدرجة حرارة 70 درجة مئوية لمدة 1 ساعة، بعد ذلك الوقت يضاف الاثير حوالي 500 مليلتر وترشيح المحلول.

المثال الثاني

[0029] المادة المرشحة الناتجة عن المثال الأول تم إزالة المذيب بجهاز التبخير الدوار وتخفيف المنتج الخام (يتم ترقيقه قطرة بقطرة) مع اثير ثنائي الاثيلي. يضاف المنتج المُرقّق قطرة قطرة الى محلول محرّك بقوة من بيكربونات الصوديوم. بعد إضافة المنتج المُرقق، يحرك الاثير ومحلول بيكربونات الصوديوم لمدة إضافة تبلغ 20 دقيقة. يتم فصل طبقة الاثير وتجفيفها فوق كبريتات الصوديوم اللامائية.

[0030] يتم إزالة أي مذيب متبقي، تحت التفريغ، مما يترك زيت نقي أصفر اللون. يتم اسْتِشْراب المركب 6-(5-ethoxyhept-1-yl)bicyclo[3.3.0]octan-3one {hexahydro-4-(5-methoxyheptyl)-2(1H)-2-(5-ethoxyhept-1-yl)bicyclo[3.3.0]octan-7one الخام (الذي يعرف كذلك باسم

{pentalenone على هلامة السيليكا وبعد ذلك " التقطير بالانبوب القصير" تحت التفريغ مما يترك الناتج بمثابة زيت صافي عديم اللون حوالي (0.045 مول).

المثال الثالث

[0031] يتم إدراج ايثواوكسي هيبتال ثاني أوكتانون الحلقي الناتج من خلال المثال الثالث في التركيب بكمية (الوزن الكلي للتركيب) تتراوح من 0.001 نسبة الوزن المئوية الى حوالي 5 نسبة الوزن المئوية. ويُصاغ التركيب (مثلاً، الغسول) للتطبيق على جلد الانسان، ويمكن بعد ذلك تطبيقه على الجلد لتحسين مظهر البشرة، على سبيل المثال، بتقليل مظهر التجاعيد بعد عدة أيام من الاستعمال اليومي.

عناصر الحماية

1. عملية لإنتاج 6-(5-ethoxyhept-1-yl)bicyclo[3.3.0]octan-3-one من 6,6-dichloro-2-(5-ethoxyhept-1-yl)bicyclo[3.2.0]heptan-7-one من خلال إزالة ذرات الكلور من 6,6-dichloro-2-(5-ethoxyhept-1-yl)bicyclo[3.2.0]heptan-7-one، وترشيحه ومعالجة المادة المرشحة مع محلول بيكربونات الصوديوم، التي تتسم في أن:

بعد الترشيح، يتم إزالة المذيب من المادة المرشحة حيث يضاف المنتج الناتج إلى محلول بيكربونات الصوديوم.

2. العملية وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يُرقّق المنتج الناتج مع الأثير اقبل أن يتم إضافته قطرة قطرة إلى محلول بيكربونات الصوديوم.