

|           |      |
|-----------|------|
| Int. Cl.: | A61K |
|           |      |
|           |      |

CERTIFICADO  
DE  
ADICION

64197/5

por "MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL NUMERO 424.750 por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS POLIENICOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S A., residente en BASILEA (Suiza).

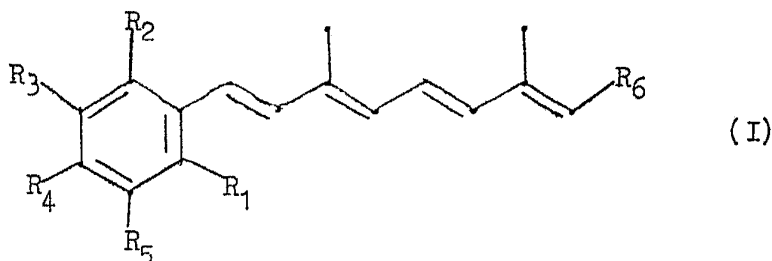
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a agentes cosméticos para el cuidado del cabello y del cuero cabelludo. Más particularmente el invento se refiere a agentes cosméticos para el cuidado del cabello y el cuidado del cuero cabelludo que contienen ciertos compuestos poliénicos, a un procedimiento para la preparación de dichos agentes y al empleo de dichos compuestos poliénicos y agentes para combatir o prevenir la caspa.

La solicitud de patente de invención nº 424.750 describe y reivindica compuestos poliénicos de la fórmula

general



5.

en la que

$R_1$  y  $R_2$  representan, cada uno, un grupo de alquilo inferior,

10.

$R_3$  representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo de alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquenoxilo inferior, nitro, amino, mono(alquilo inferior)amino, di(alquilo inferior)amino, alcanoilamido inferior o N-heterocíclico,

15.

$R_4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior, alqueno inferior, alcoxilo inferior, alquenoxilo inferior, nitro, amino, mono(alquilo inferior)amino, di(alquilo inferior)amino, alcanoilamido inferior o N-heterocíclico, y

20.

$R_5$  representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo de alquilo inferior, alqueno inferior, alcoxilo inferior, alquenoxilo inferior, nitro, amino, mono(alquilo inferior) amino, di(alquilo inferior)amino, alcanoilamido inferior o N-heterocíclico

25.

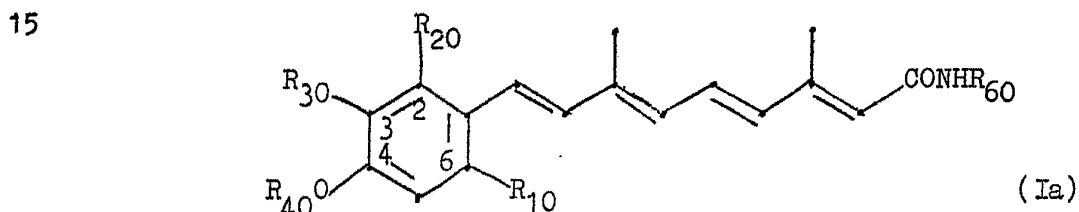
(con la condición de que uno, por lo menos, de  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  tenga un significado distinto a un átomo de hidrógeno y, cuando  $R_3$  o

$R_5$  representa un átomo de halógeno,  $R_4$  tenga un significado distinto a un grupo de alcoxilo inferior) y

5.  $R_6$  representa un grupo de formilo, hidroximetilo, alcoximetilo, alcanciloximetilo, carboxilo, alcocixicarbonilo, alquinoxicarbonilo, alquinoxicarbonilo, carbamoilo, mono(alquilo inferior)carbamoilo, di(alquilo inferior)carbamoilo y N-heterociclicarbonilo,

10. y sus sales.

De conformidad con el presente invento se ha descubierto ahora que un sub-grupo de los compuestos poliénicos de la fórmula I, o sea los compuestos poliénicos de la fórmula general



en la que

20.  $R_{10}$ ,  $R_{20}$ ,  $R_{30}$ ,  $R_{40}$  y  $R_{60}$  representan, cada uno, un grupo de alquilo inferior,

poseen propiedades sobresalientes para el tratamiento cosmético del cabello o del cuero cabelludo, siendo capaces estos compuestos poliénicos de eliminar con eficacia o impedir, en particular, la caspa del cuero cabelludo.

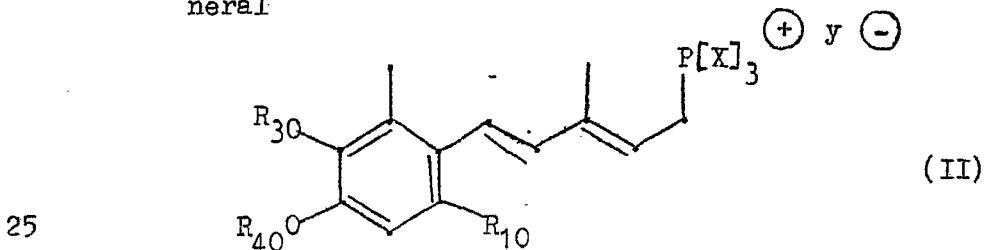
25. El presente invento se refiere pues a un agente cosmético para el cuidado del cabello y del cuero cabelludo que contiene en calidad de ingrediente activo esencial un compuesto poliénico de la fórmula I anterior en combinación

con un vehículo comúnmente utilizado para los agentes del cuidado del cabello o del cuero cabelludo.

5. Este invento se refiere también a un procedimiento para la preparación de los agentes antes citados que comprenden de mezclar un compuesto poliénico de la fórmula Ia con un vehículo comúnmente utilizado para los agentes de cuidado del cabello o del cuero cabelludo y a un método para combatir o prevenir la caspa del cuero cabelludo aplicando al cuero cabelludo una cantidad efectiva de un compuesto poliénico de la fórmula Ia. Estos aspectos del invento se describirán de forma más completa a continuación.

- 15 Los grupos de alquilo inferior presentes en los compuestos poliénicos de la fórmula Ia contienen, de preferencia, hasta 6 átomos de carbono, como el grupo de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo ó 2-metilpropilo. Se prefieren los grupos de metilo y etilo. Un compuesto poliénico preferido de la fórmula Ia es la etilamida de ácido 9-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenil)-3,7-nona-2,4,6,8-tetraen-1-ico.

- 20 Los compuestos poliénicos de la fórmula Ia pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general



con un compuesto de la fórmula general



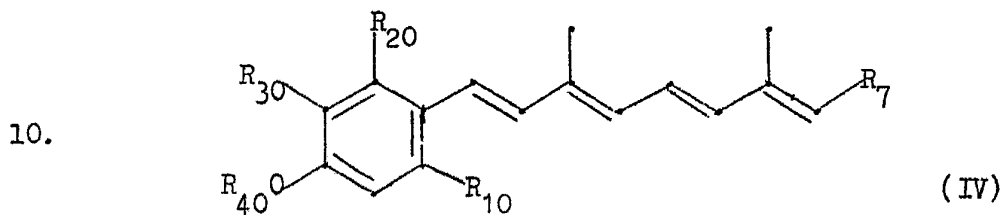
en cuyas fórmulas

$R_{10}$ ,  $R_{20}$ ,  $R_{30}$  y  $R_{40}$  tienen el significado antes indicado,

X representa un grupo de arilo,

Y representa el anión de un ácido orgánico o inorgánico y

5.  $R_7$  representa un grupo alcóxicarbonílico, y convirtiendo el grupo estérico designado con  $R_7$  en el producto reaccional resultante de la fórmula general



en la que

$R_{10}$ ,  $R_{20}$ ,  $R_{30}$  y  $R_{40}$ , así como  $R_7$  tienen el significado

15. antes indicado,

en el grupo amidico  $-\text{CONHR}_{60}$ .

- Los grupos arílicos designados con X en la fórmula II incluyen todos los grupos arílicos generalmente conocidos. Sin embargo, los grupos arílicos son de preferencia grupos arílicos mononucleares tales como el grupo de fenilo o un grupo de (alquilo inferior)-fenilo o (alcóxilo inferior)-fenilo (por ejemplo toliilo, xililo, mesitilo y p-metoxifenilo). Entre los aniones de ácido inorgánico designado con Y se prefiere el ión de cloro, bromo, yodo o el ión hidrosulfato. Entre los aniones de ácido orgánico designados con Y se prefiere el ión de tosiloxilo.
- 20.
- 25.

Según el método de Wittig, los componentes de reacción de las fórmulas I y II se hacen reaccionar entre sí en presencia de un agente aceptor de ácido, por ejemplo

un alcoholato de metal alcalino como metilato sódico o un óxido de alquileo opcionalmente substituído por alquilo, especialmente óxido de etileno u óxido de 1,2-butileno, si se desea en un disolvente (por ejemplo un hidrocarburo clorado como el cloruro de metileno o dimetilformamida) a una temperatura comprendida entre la temperatura del ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional.

5.

Se hidroliza un éster de ácido carboxílico resultante de la fórmula IV en forma de por sí conocida; por ejemplo mediante tratamiento con un álcali, especialmente hidróxido sódico o hidróxido potásico acuoso alcohólico a una temperatura comprendida entre la temperatura del ambiente y el punto de ebullición de la mezcla. Se convierte un ácido carboxílico obtenido, en forma de por sí conocida (por ejemplo mediante tratamiento con cloruro de tionilo, de preferencia en piridina) en un cloruro de ácido que se convierte en una amida mediante reacción con una alquila -  
mina inferior.

10.

15.

Los compuestos de la fórmula II pueden obtenerse, por ejemplo, en la forma siguiente: se somete primero a una formilación un benceno correspondiente substituído por los grupos  $R_{10}$ ,  $R_{20}$ ,  $R_{30}$  y  $R_{40}$ O; por ejemplo dejando que reaccione un agente formilante con dicho benceno substituído. Esto puede llevarse a cabo, por ejemplo, formilando dicho benceno substituído en presencia de un ácido Lewis. En calidad de agente formilante puede utilizarse, en particular, un éster de ácido ortofórmico, cloruro de formilo o dimetilformamida. Los ácidos de Lewis especialmente apropiados son los haluros de zinc, aluminio, titanio, estaño y hie-

20.

25.

rro como el cloruro de zinc, el tricloruro de aluminio, el tetracloruro de titanio, el tetracloruro de estaño y el tricloruro de hierro, así como los haluros de ácidos inorgánicos y orgánicos tales como por ejemplo, oxiclóruo de fósforo y sulfocloruro de metano.

5. Cuando el agente formilante se halla presente en exceso la formilación puede llevarse a cabo sin la adición de un disolvente ulterior. Sin embargo, por lo general, se recomienda llevar a cabo la formilación en un disolvente inerte (por ejemplo nitrobenzeno o un hidrocarburo clorado tal como cloruro de metileno). La formilación puede llevarse a cabo a una temperatura comprendida entre 0°C y el punto de ebullición de la mezcla.

10. A continuación puede prolongarse la cadena de un benzaldehído resultante substituído por  $R_{10}$ ,  $R_{20}$ ,  $R_{30}$  y  $R_{40}$  en forma de por sí conocida mediante condensación con acetona en frío (por ejemplo a una temperatura comprendida entre alrededor de 0° y 30°C) en presencia de álcali (por ejemplo hidróxido sódico acuoso diluido) para obtener una fenil-but-3-en-2-ona substituída por  $R_{10}$ ,  $R_{20}$ ,  $R_{30}$  y  $R_{40}$ , que puede convertirse en una fenil-3-metil-3-hidroxi-pent-4-en-1-ina substituída por  $R_{10}$ ,  $R_{20}$ ,  $R_{30}$  y  $R_{40}$  en forma de por sí conocida por medio de una reacción organometálica (por ejemplo utilizando una reacción Grignard con la adición de acetileno). A continuación el carbinol acetilénico terciario resultante se hidrogena parcialmente en forma de por sí conocida utilizando un catalizador de metal noble parcialmente desactivado (catalizador de Lindlar). El carbinol etilénico terciario resultante puede convertir-

se a continuación, bajo reordenación alílica, en la sal de fosfonio deseada de la fórmula II por tratamiento con una triarilfosfina, especialmente trifenilfosfina, en presencia de un ácido mineral (por ejemplo un haluro de hidrógeno tal como cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno) o en presencia de ácido sulfúrico en un disolvente (por ejemplo benceno).

Los compuestos de la fórmula III pueden obtenerse, por ejemplo, mediante disociación oxidativa de un ácido tartárico opcionalmente esterificado; por ejemplo utilizando tetraacetato de plomo a la temperatura del ambiente en un disolvente orgánico tal como el benceno. A continuación se condensa el derivado de ácido glioxálico resultante con propionaldehído en forma de por sí conocida, convenientemente en presencia de una amina, a una temperatura elevada (por ejemplo comprendida entre 60°C y 110°C) con disociación de agua para obtener el derivado de ácido 3-formil-crotónico deseado.

Los agentes para el cuidado del cabello y del cuero cabelludo proporcionados por el presente invento contienen, aparte del ingrediente activo esencial antes citado (o sea, un compuesto poliénico de la fórmula Ia), vehículos usuales en cosmética. En calidad de vehículos pueden citarse, por ejemplo, lociones para el cabello, agentes de tocador para el cabello (geles de tocador) y champús. Las concentraciones de ingrediente activo esencial preferidas en las lociones para el cabello y los agentes de tocador para el cabello se encuentran entre alrededor de 0,005 a 0,2% en peso, especialmente entre alrededor de 0,01 y 0,1% en peso y más especialmente entre alrededor de

- 0,05 a 0,06 % en peso. A causa del menor tiempo de contacto con el cuero cabelludo, las concentraciones de ingrediente activo esencial preferidas en los champús son mayores y se encuentra entre alrededor de 0,05 y 2% en peso, especialmente entre alrededor de 0,1 y 1% en peso y más especialmente entre alrededor de 0,5 y 0,6 % en peso.
- 5.

Para lograr una acción bactericida, lo que es ventajoso para el tratamiento de la caspa del cuero cabelludo, los agentes proporcionados por el presente invento pueden contener un bactericida habitual. Ejemplos de estos bactericidas son fenoxi-etanol, hexaclorofeno, nipagina, nipasol o sus mezclas.

10.

Según se ha indicado anteriormente, los agentes para el cuidado del cabello y del cuero cabelludo se preparan mezclando un compuesto poliénico de la fórmula Ia con un vehículo usual en cosmética para los agentes de cuidado del cabello o del cuero cabelludo. La mezcla se lleva a cabo según los procedimientos habituales. Ejemplos concretos de métodos de mezcla se ilustran en los ejemplos 1, 2 y 3 que se exponen más adelante.

15.

20.

Según se ha indicado antes, el método proporcionado por el presente invento para combatir o prevenir la caspa del cuero cabelludo comprende aplicar al cuero cabelludo una cantidad efectiva de un compuesto poliénico de la fórmula Ia. Cuando se aplica una loción para el cabello o agente de tocador para el cabello puede utilizarse, con buen resultado, una cantidad relativamente reducida de compuesto poliénico (por ejemplo alrededor de 0,25 - 20 mg) debido a su prolongada actividad. Cuando se aplica un cham-

25.

pú se utilizan, de preferencia cantidades mayores de compuesto poliénico; por ejemplo alrededor de 2,5 a 200 mg de compuesto poliénico por aplicación con intervalos de 1 a 14 días proporciona resultados favorables.

5. Los compuestos poliénicos de la fórmula Ia tienen baja toxicidad [DL<sub>50</sub> s.c. para la etilamida de ácido 9-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenil)-3H-nona-2,4,6,8-tetraen-1-oico, siendo superior a 4000 mg/kg al cabo de 1, 10 y 20 días, en el ratón] y buena compatibilidad con la piel.
10. Son por lo tanto bien apropiados para el uso en cosmética. Para demostrar su acción contra la caspa del cuero cabelludo se trataron con la etilamida de ácido 9-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenil)-3,7-nona-2,4,6,8-tetraen-1-oico, según el ensayo descrito en J. Invest. Dermatol. 53, 107,
15. 1969, cuatro probandos varones de 19 a 23 años de edad. Se trató el cuero cabelludo de cada probando durante 7 días consecutivos con 15 cc de una solución de ensayo al 0,1 %. El número de corneocitos se midió en cada caso 1 día antes del tratamiento y 1 día después de terminar el tratamiento.
20. El resultado se expone en la tabla que sigue.

| Probando nº | Número de corneocitos       |  |
|-------------|-----------------------------|--|
|             | 1 día antes del tratamiento | 1 día después de terminar el tratamiento |
| 1           | 2100                        | 1400                                     |
| 2           | 5100                        | 1500                                     |
| 3           | 3250                        | 1600                                     |
| 4           | 1900                        | 1600                                     |
| Total       | 12350                       | 6100                                     |

25.

El descenso del número de corneocitos representa un descenso medio porcentual de 50% aproximadamente.

Los ejemplos que siguen ilustran el presente invento.

5.

EJEMPLO 1

Preparacion de un gel de tocador (agente de tocador)

|     |  |         |
|-----|--|---------|
|     | Alcohol rectificado al 94 %  | 37,8 g  |
|     | Propilenglicol   | 37,8 g  |
|     | Carbopol 940 (agente espesante)  | 1,5 g   |
| 10. | Etilamida de ácido 9-(4-metoxi-2,3,6-trimetil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraén-1-oico | 0,06 g  |
|     | Tocoferol (antioxidante)   | 0,006 g |
|     | Trietanolamina (al 10 %)   | 0,6 g   |
| 15. | Cremophor RH60 (agente solubilizante)  | 0,3 g   |
|     | Perfume  | 0,1 g   |
|     | Agua hasta   | 100,0 g |

20. Se calientan a 60°C el alcohol rectificado y el propilenglicol y se esparce lentamente el Carbopol. Se agita la mezcla hasta que se han disuelto todos los ingredientes. Se añade la sustancia activa y se agita la mezcla hasta disolución completa. Después del enfriamiento hasta 40°C, se añaden el tocoferol, el Cremophor y el perfume. Se mezcla la trietanolamina con el agua y se añade.
25. Se acaba agitando la mezcla resultante.

EJEMPLO 2

Preparacion de un champú

|  |                             |        |
|--|-----------------------------|--------|
|  | Texapon EVR <sup>(R)</sup>  | 40,0 g |
|  | Komperlan KD <sup>(R)</sup> | 4,0 g  |

|    |  |         |
|----|--|---------|
|    | Etilamida de ácido 9-(4-metoxi-2,3,6-trimetil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraén-1-oico | 0,50 g  |
|    | Perfume  | 0,4 g   |
| 5. | Nipagina   | 0,18 g  |
|    | Nipasol  | 0,02 g  |
|    | Agua hasta   | 100,0 g |

Se disuelve a 80° C la substancia activa esencial en el Komperlan y se añade la solución al Texapon calentado a 80°C. La suspensión finamente dispersa que se origina se trata con agua caliente a 80° C y se enfría despacio y con agitación. A 40° C, se añaden el perfume, la nipagina y el Nipasol. Se obtiene un champú muy viscoso.

10. Texapon EVR: Sulfato sódico de éter láurico; detergente activo: 35 - 37 %

15

Komperlan KD: Dietanolamida de ácido de grasa de coco (alrededor de 90% de contenido de amida).

### EJEMPLO 3

#### Preparacion de una loción capilar

|     |  |         |
|-----|--|---------|
| 20. | Alcohol rectificado al 94 %  | 50 g    |
|     | Etilamida de ácido 9-(4-metoxi-2,3,6-trimetil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-oico | 0,06 g  |
|     | Cremophor RH60   | 0,3 g   |
|     | Agua hasta   | 100,0 g |

25. Se disuelven en el alcohol rectificado el ingrediente activo esencial y el Cremophor y se completa la solución con agua hasta 100 cc. El empleo que sigue ilustra la forma en que pueden prepararse los compuestos poliénicos de la fórmula Ia anterior.

EJEMPLO A.-

- Se introducen en 1840 cc de etanol y 184 cc de agua 500 g de 2,3,5-trimetilfenol y, con ligera agitación, se trata la mezcla con 240 g de hidróxido potásico. En la
5. solución límpida que se origina se instilan a 0-5°C, 626 g de yoduro de metilo en el curso de 30 a 45 minutos. Se agita la mezcla reaccional dos horas a la temperatura del ambiente y a continuación, en condiciones de reflujo, doce horas a 60° C, luego se la trata con 5 litros de agua y se
10. la extrae a fondo con un total de 6 litros de éter. Se lava el extracto, primeramente con 3 litros de hidróxido sódico 3 N y luego por dos veces, con 1 litro de agua cada vez, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. El 2,3,5-trimetilanol que queda hierve,
15. después de la rectificación, a 88-90°C/10 Torr.

- Agitando y a 10-20°C, se instilan en el curso de 20 a 30 minutos 184 g de oxiclورو de fósforo en 87,1 g de dimetilformamida. La temperatura debe subir hasta 25° C hacia el final de la instilación. En la mezcla resultante
20. se introducen, con refrigeración a 10-20°C y en el curso de 20 minutos, 150 g de 2,3,5-trimetilanol. Se calienta la mezcla reaccional despacio hasta un máximo de 115° C, se la agita a 100°C durante 6 horas para completar la reacción, se enfría, se vierte en 2 kg de hielo/agua 1:1 y después de la adición de 1500 cc de benceno, se trata con 500
25. g de acetato sódico. Al cabo de una hora de agitación se separa la fase acuosa que se ha ido formando y se vuelve a extraer con 1000 cc de benceno. Los extractos bencénicos combinados se lavan consecutivamente con 480 cc de ácido

clorhídrico 1,5 N y con 500 cc de agua, se secan sobre sulfato sódico y se filtran sobre 20 g de carbón decolorante. El filtrado se evapora bajo presión reducida. El 2,3,6-trimetil-p-anisaldehído que queda funde, después de recristalización en hexano, a 65-66° C.

- 5.
- 260 g del 2,3,6-trimetil-p-anisaldehído se depositan en una mezcla de 3500 cc de acetona y 1400 cc de agua y se tratan a 0-5° C, en el curso de unos 30 minutos y agitando, con 730 cc de solución de hidróxido sódico al 10% en peso. Se agita la mezcla a la temperatura del ambiente durante 3 días y a continuación, después de rebajar el índice de pH hasta 4-5 por adición de ácido acético, se la concentra bajo presión reducida. El concentrado se extrae con un total de 3000 cc de éter. El extracto etéreo se lava primeramente con 700 cc de una solución acuosa de solución de bicarbonato sódico al 5% y luego con 700 cc de agua. se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. La 4-(4-metoxi-2,3,6-trimetil-fenil)-but-3-en-2-ona oleosa que queda hierve, después de la rectificación, a 120-127° C/0,05 Torr.
- 10.
- 15.
- 20.

- 25.
- Se mordentan superficialmente con un poco de yodo 36,45 g de magnesio, se introducen en 1000 cc de tetrahidrofurano y se instilan bajo nitrógeno, en el curso de 45 minutos, 162,5 g de bromuro de etilo. Procediendo de este modo, la temperatura debe ser al principio de 8-10° C. Hacia el final de la instilación puede subir hasta 25° C. Se agita la mezcla reaccional, eventualmente después de una nueva adición de 5-10 cc más bromuro de etilo, hasta que el magnesio se ha disuelto por completo. La solución de Grig-

- nard resultante se instila a continuación, a 0° C, en una solución saturada de acetileno-tetrahidrofurano, preparada a partir de 650 cc de tetrahidrofurano por gaseado con acetileno durante 3 horas a temperatura de -10 a -5° C. Se
5. agita el reactivo a 0° C durante una hora y luego a 0° C, en el curso de 30 a 45 minutos y con gaseado de acetileno se le trata a gotas con una solución de 218 g de 4-(4-metoxi-2,3,6-trimetil-fenil)-but-3-en-2-ona en 250 cc de tetrahidrofurano. Se agita la mezcla reaccional a 0° C durante
10. 24 horas y a continuación a la temperatura del ambiente durante 12 horas y luego se la deposita en 4,5 kg de hielo-agua (3,5:1), se ajusta a pH alrededor de 4 por adición de 700 cc de ácido clorhídrico 3 N y se extrae a fondo con un total de 3 litros de éter. El extracto etéreo se lava
15. neutramente con un total de 2 litros de agua, se seca sobre sulfato sódico y se filtra sobre 20 g de carbón decolorante. El filtrado se evapora bajo presión reducida, y queda 5-(5-metoxi-2,3,6-trimetil-fenil)-3-metil-3-hidroxi-penta-4-en-1-ina, que después de la rectificación a 125-135° C/0,04 Torr, funde a 58-60°C.
- 20.

244 g de la 5-(4-metoxi-2,3,6-trimetil-fenil)-3-metil-3-hidroxi-penta-4-en-1-ina se disuelven en 400 cc de hexano y, después de añadir 45 g de un catalizador de paladio parcialmente desactivado, se hidrogenan a la temperatura del ambiente bajo presión normal.

25

Al cabo de unos 40 a 60 minutos, cuando se ha absorbido la cantidad de hidrógeno (25 litros) necesaria para la saturación del enlace de etileno-acetileno, se termina la hidrogenación. Se filtra la solución hidrogena-

da, se lava el filtrado con 300 cc de acetato de etilo y se le evapora bajo presión reducida. El 5-(4-metoxi-2,3,6-trimetil-fenil)-3-metil-3-hidroxi-pent-1,4-dieno que queda funde a 46-47°C.

5. 246 g del 5-(4-metoxi-2,3,6-trimetil-fenil)-3-metil-3 hidroxi-penta-1,4-dieno se disuelven en 2400 cc de benceno. Se trata la solución con 343 g de bromhidrato de trifenilfosfina, se la agita a 60° durante 24 horas y luego se la enfría y se la separa del benceno. El sedimento se digiere cuatro veces con 500 cc cada vez de benceno y después de separar las lavazas de benceno se disuelve en 700 cc de cloruro de metileno. Se evapora la solución bajo presión reducida, y el bromuro de 5-(4-metoxi-2,3,6-trimetil-fenil)-3-metil-penta-2,4-dien-1-trifenil-fosfonio que queda se seca en vacío antes de la ulterior elaboración.
10. Se introducen paulatinamente en el curso de 30 minutos y a 25-30°C 1775 g de tetraacetato de plomo (90%) en una solución de 1000 g de éster dibutílico de ácido L(+)-tartárico en 3850 cc de benceno. A continuación se
20. agita la mezcla reaccional a la temperatura del ambiente durante una hora. Se separa por filtración el sedimento y se le extrae con 500 cc de benceno. El extracto bencénico se evapora bajo presión reducida. El éster butílico de ácido glioxálico que queda hierve, después de la rectificación a 50-65°C/12 Torr.
- 25.

836 g del éster butílico de ácido glioxálico precedente se depositan en 376 g de aldehído propiónico. Se trata la mezcla, a 60° y a gotas, con 40,8 g de di(n-butil)amina. Procediendo de este modo la temperatura de la

- reacción no debe subir a más de 106°C. Luego se agita la mezcla reaccional a 106-111°C durante 2 horas, se la enfría y se la recoge en éter. El extracto etéreo se lava consecutivamente con 500 cc de ácido sulfúrico 1 N, con 700 cc de agua, con 1000 cc de una solución acuosa de bicarbonato sódico al 5% y por último con 1000 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. El éster butílico de ácido 3-formil-crotónico que queda hierve, después de la rectificación, a 93-105°C/14 Torr.

10. Bajo gaseado de nitrógeno, se introducen en 910 cc de dimetilformamida 228 g de bromuro de 5-(4-metoxi-2,3,6-trimetil-fenil)-3-metil-penta-2,4-dien-1-trifenil-fosfonio y, refrigerando a 5-10°C y en el curso de 20 minutos se trata la mezcla con 17,5 g de una suspensión de hidruro sódico (al 50% aproximadamente) en aceite mineral. Se agite la mezcla a unos 10°C durante una hora, se la trata luego a gotas y a -58°C con 61,8 g de éster butílico de ácido 3-formilcrotónico se la calienta a 65°C durante dos horas, se la vierte a continuación en 8 litros de agua con hielo y después de añadir 300 g de cloruro sódico se extrae a fondo con un total de 18 litros de hexano. El extracto se lava cinco veces con 1 litro de metanol/agua(6:4) cada vez y dos veces con 1,5 litros de agua cada vez, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. El éster butílico de ácido 9-(4-metoxi-2,3,6-trimetil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-oico que queda, de punto de fusión 80-81°C, puede ser convertido en el ácido libre de la manera siguiente:

- Se depositan en 2000 cc de etanol absoluto 125,8 g de éster butílico de ácido 9-(4-metoxi-2,3,6-trimetil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-oico y se trata la mezcla con una solución de 125,8 g de hidróxido potásico en 195 cc de agua. Bajo gaseado de nitrógeno, se calienta la mezcla hasta ebullición durante 30 minutos, luego se la enfría, se la vierte en 10 litros de agua con hielo y, después de añadir alrededor de 240 cc de ácido clorhídrico concentrado (pH 2-4), se extrae a fondo con un total de 9 litros de cloruro de metileno. Se lava el extracto neutramente con unos 6 litros de agua, se le seca sobre cloruro cálcico y se evapora bajo presión reducida. El residuo se recoge en 700 cc de hexano. El ácido 9-(4-metoxi-2,3,6-trimetil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-oico que se precipita funde a 22<sup>o</sup>-230<sup>o</sup>C.
- 5.
- 10.
- 15.

- Se depositan en 300 cc de benceno 28,6 g del ácido 9-(4-metoxi-2,3,6-trimetil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-oico y se trata la mezcla, bajo gaseado de nitrógeno con 12 g de tricloruro de fósforo. A continuación se separa por destilación el benceno bajo presión reducida. El cloruro de ácido 9-(4-metoxi-2,4,6-trimetil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-oico que queda se disuelve en 1200 cc de éter. Se instila la solución a -33<sup>o</sup>C en 500 cc de etilamina líquida y se agita durante 3 horas. Luego se diluye la mezcla reaccional con 500 cc de éter y se la continua agitando, sin refrigeración, durante 12 horas, mientras se evapora el amoníaco. Se disuelve el residuo en 10 litros de cloruro de metileno, se lava la solución dos veces con 3 litros de agua, se la seca sobre
- 20.
- 25.

sulfato sódico y se la evapora bajo presión reducida. La etilamida de ácido 9-(4-metoxi-2,3,6-trimetil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-oico que queda funde a 179-180°C después de la recristalización en etanol.

5.

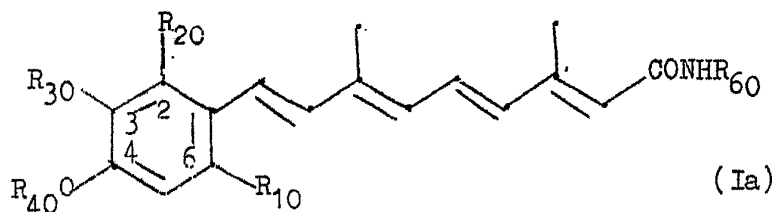
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 12921/74 del 24 de septiembre de 1974.

10.

1.- Mejoras en el objeto de la patente principal nº 424,750 por "Procedimiento para la preparación de compuestos polienicos, caracterizadas en que un compuesto poliénico de la fórmula general

15.



en la que

20.

R<sub>10</sub>, R<sub>20</sub>, R<sub>30</sub> y R<sub>40</sub> representan cada uno, un grupo de alquilo inferior,

se combina con un compuesto vehicular compatible constituyéndose agentes cosméticos para el cuidado del cabello y del cuero cabeludo.

25

2.- Mejoras, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizadas porque en su realización se selecciona en calidad de vehículo una loción para el cabello.

3.- Mejoras, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizadas porque en su realización también

se selecciona en calidad de vehículo un agente para el cuidado del cabello.

- 4.- Mejoras, de conformidad con la reivindicación 2 o 3, caracterizadas porque en su realización se combina el compuesto poliénico de la fórmula Ia para lograr una concentración de alrededor de 0,005-0,2 % en peso.
5. 5.- Mejoras, de conformidad con la reivindicación 4, caracterizadas porque selectivamente el compuesto poliénico de la fórmula Ia se combina para lograr una concentración de alrededor de 0,01-0,1% en peso.
10. 6.- Mejoras, de conformidad con la reivindicación 5, caracterizadas porque particularmente el compuesto poliénico de la fórmula Ia se combina para lograr una concentración de alrededor de 0,05-0,06% en peso.
15. 7.- Mejoras, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizadas porque en su realización se selecciona asimismo en calidad de vehículo un champú.
20. 8.- Mejoras, de conformidad con la reivindicación 7, caracterizadas porque en su realización se combina el compuesto poliénico de la fórmula Ia para alcanzar una concentración de alrededor de 0,05-2% en peso.
25. 9.- Mejoras, de conformidad con la reivindicación 8, caracterizadas porque selectivamente el compuesto poliénico de la fórmula Ia se combina para lograr una concentración de alrededor de 0,1-1% en peso.
- 10.- Mejoras, de conformidad con la reivindicación 9, caracterizadas porque especialmente el compuesto poliénico de la fórmula Ia se combina para llegar a una concentración de alrededor de 0,5-0,6% en peso.

11.- Mejoras, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, inclusivas, caracterizadas porque en una realización preferente se selecciona para la combinación en calidad de compuesto poliénico de la fórmula Ia la etilamida de ácido 9-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenil)-3,7-nona-2,4,6,8-tetraen-1-oico.

12.- Mejoras, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 inclusivas, caracterizadas porque en la composición se combina también un bactericida con dicho compuesto poliénico y dicho vehículo.

13.- Mejoras en el objeto de la patente principal nº 424.750 por "Procedimiento para la preparación de compuestos poliénicos".

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 21 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara

Madrid, a 23 de septiembre de 1975.

p.a.

JAIMÉ IBERN

p. p.

Firmado: JOSÉ L. MORA