

Ausschliessungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11) 210 029

Int.Cl.³ 3(51) C 07 C 69/353

C 07 C 69/52

C 07 C 69/62

C 07 C 67/08

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 C/ 2521 267
(31) 82401119.1

(22) 17.06.83
(32) 18.06.82

(44) 30.05.84
(33) EU

(71) siehe (73)

(72) ARNOULD, JEAN-CLAUDE;FR;EVANS, JOHN R.;GB;JONES, GERAINT;GB;THOMSON, DAVID S.;GB;

(73) IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC;HILLBANK, LONDON, GB; ICI PHARMA, ENGHEN-LES-BAINS, FR

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON HALOGENOPHENYLGLYCERID-ESTERN

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuartiger Halogenophnelyglycerid-Ester für die Prophylaxe und/oder Therapie von Acne vulgaris. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen fettlöslichen Verbindungen, die besser für die Behandlung von Acne vulgaris geeignet sind. Erfindungsgemäß werden neuartige Glycerid-Ester von antibakteriellen halogenierten Phenolen der Formel I hergesetzt, in welcher Ra und Rb unabhängig voneinander für (3 bis 20C)-Alkyl oder (3 bis 20C)Alkenyl stehen; Rc und Rd repräsentieren unabhängig voneinander Chlor oder Brom; Re ist Wasserstoff, Chlor oder Brom; und A ist (1 bis 6C)Alkyl, wahlweise einen oder zwei (1 bis 4C)-Alkylsubstituenten tragend. Vermittelt werden des weiteren pharmazeutische Zusammensetzungen für die örtliche Verabreichung.

Verfahren zur Herstellung von Halogenophenylglycerid-Estern

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von neuartigen Halogenophenylglycerid-Estern, insbesondere von neuartigen Glycerid-Estern von antibakteriellen Halogenophenolen. Die erfindungsgemäß hergestellten Ester werden angewandt in der örtlichen Therapie und/oder Prophylaxe von Acne vulgaris und verwandten infektiösen Hauterkrankungen.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, daß Acne vulgaris eine multifaktorielle Erkrankung ist, welche während der Pubertät auftritt und einen hohen Prozentsatz an Menschen im Alter zwischen 12 und 25 Jahren befällt. Ein Hauptentstehungsfaktor ist das Vorhandensein von Bakterien innerhalb der Haarbalgdrüse, verbunden mit einer hormoninduzierten Hyperaktivität der Talgdrüsen. Das in der Hauptsache beteiligte Bakterium ist Propionibacterium acnes, welches am Grund der Haarbalgfollikel zu finden ist und zur entzündlichen Komponente der Akne beiträgt, beispielsweise durch die lipasekatalysierte Produktion von freien Fettsäuren aus den Talgsekretionen. Es ist möglich, Acne vulgaris durch systemische Verabreichung von wirkungsvollen Antibiotika wie etwa Tetrazyklin zu behandeln. Der Einsatz von starken Antibiotika bei nicht lebensbedrohenden Zuständen wie etwa Acne vulgaris ist jedoch im allgemeinen aufgrund der Induktion von unnötiger bakterieller Resistenz nicht wünschenswert. Nach wie vor besteht daher Bedarf an einer einfachen alternativen Form der Therapie.

Es ist weiterhin bekannt, daß verschiedene Halogenophenole wertvolle antibakterielle und desinfizierende Agenzien darstellen (UK-PS Seriennummer 1 038 185). Mehrere dieser Stoff-

fe sind bereits in einer Reihe von hautreinigenden und -desinfizierenden Präparaten als antibakterielle Stoffe eingesetzt worden. Mindestens einer dieser Stoffe, 2,4,4'-Trichlor-2'-hydroxydiphenyl-Ether (Triclosan) ist bereits hinsichtlich der örtlichen Behandlung von Acne vulgaris klinisch getestet worden (J. Int. Med. Res., 1978, 6, 72-77). Ein Hauptproblem bei jedweder örtlichen antibakteriellen Behandlung der Akne besteht indes darin, zu gewährleisten, daß die antibakterielle Substanz in die die P. acnes enthaltenden

Haarbalgfollikel eindringt und dort verbleibt. Darüber hinaus ist es generell wünschenswert, die Exposition anderer Hautpartien gegenüber dem antibakteriellen Stoff zu minimieren. Auf diese Weise kann die systemische Absorption reduziert werden. Das Talgsekret enthält verschiedene Lipid-Bestandteile, und es müßte eine verbesserte Penetration durch ein Anti-Akne-Mittel zu erwarten sein, wenn dessen Lipophilie gesteigert wird. Eine verbesserte Persistenz wiederum könnte über den Weg einer fortschreitenden Freisetzung eines antibakteriellen Mittels speziell in die Haarbalgfollikel zu erwarten sein.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen Verbindungen, die besser geeignet sind für die Behandlung von Acne vulgaris.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

Erfindungsgemäß werden verschiedene neuartige lipophile Glyceridester von antibakteriellen Halogenophenolen zur Verfügung gestellt, die unerwarteterweise gegenüber einer Hydrolyse durch Esterasen verhältnismäßig stabil, aber gegenüber einer Hydrolyse durch Lipasen verhältnismäßig labil sind. Diese Ester sind bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Acne vulgaris von Wert, aufgrund der progressiven, lipasekatalysierten Freisetzung des antibakteriellen Halogenophenols in das Haarbalgfollikel bei Anwesenheit von P. acnes.

Erfindungsgemäß wird ein Ester der Formel I vermittelt, in welcher Ra und Rb unabhängig voneinander für (3 bis 20C)Alkyl oder (3 bis 20C)Alkenyl stehen; Rc und Rd sind unabhängig voneinander Chlor oder Brom; Re ist Wasserstoff, Chlor oder Brom; und A ist (1 bis 6C)Alkylen, wahlweise einen oder zwei (1 bis 4C)Alkyl-Substituenten tragend.

In der vorliegenden Beschreibung dienen die Begriffe Ra, Rb usw. der Bezeichnung generischer Radikale und haben keine anderweitige Bedeutung. Die den römischen Ziffern entsprechenden Formelzeichnungen sind als Anhang beigelegt.

Ein spezieller Wert für Ra oder Rb im Falle von (3 bis 20C)-Alkyl

ist beispielsweise Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Undecyl, Pentadecyl oder Heptadecyl; sowie im Falle von (3...20C)Alkenyl beispielsweise 8-Heptadecenyl oder 8,11-Heptadecadienyl.

Ein spezieller Wert für A ist beispielsweise Methylen, Ethylen, Trimethylen oder Tetramethylen, wahlweise einen oder zwei Methyl- oder Ethyl-Substituenten tragend.

Eine bevorzugte Gruppe von Estern umfaßt jene Verbindungen der Formel I, in denen Rc, Rd und Re sämtlich für Chlor sowie sowohl Ra als auch Rb für (3...15C)Alkyl stehen und in denen A die oben angegebenen Bedeutungen trägt.

Eine weitere bevorzugte Gruppe von Estern umfaßt jene Verbindungen der Formel I, in denen Rc, Rd und Re sämtlich für Chlor stehen, in denen Ra und Rb beide für Pentadecyl stehen und in denen A Trimethylen mit wahlweise 1 oder 2 Methyl-Substituenten ist.

Spezifische erfindungsgemäße Ester werden in den beigefügten Ausführungsbeispielen beschrieben. Unter diesen sind von speziellem Interesse:

2-Butyryloxy-1-(butyryloxymethyl)ethyl 5-chloro-2-(2,4-dichlorophenoxy)phenylglutarat,

5-Chloro-2-(2,4-dichlorophenoxy)phenyl 2-octanoyloxy-1-(octanoyloxymethyl)ethylglutarat und

5-Chloro-2-(2,4-dichlorophenoxy)phenyl 2-hexadecanoyloxy-1-(hexadecanoyloxymethyl)ethylglutarat.

Die Ester der Formel I können unter Anwendung der in der organischen Chemie hinlänglich bekannten Vorgehensweisen gewonnen werden. Die vorliegende Erfindung vermittelt desweiteren ein Verfahren zu Herstellung eines Esters der Formel I mit Hilfe einer derartigen herkömmlichen Vorgehensweise wie etwa der nachfolgend beschriebenen, wobei Ra, Rb, Rc, Rd, Re und A die oben definierten Bedeutungen haben:

(a) Reagieren einer Säure der Formel II oder eines ihrer reaktiven Derivate mit einem Glycerid der Formel III;

(b) Reagieren einer Säure der Formel IV oder eines ihrer reakt-

mit einem Phenol der Formel V; oder

(c) Reagieren einer Säure der Formel VI, in welcher Rf die gleiche Bedeutung wie Ra oder Rb hat, oder eines ihrer reaktiven Derivate mit einem Alkohol der Formel VII, in welchem Rg für Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel Ra.CO- oder Rb.CO- steht.

Es zeigt sich, daß die Vorgehensweisen (a) bis (c) sämtlich im Fachgebiet allgemein bekannte Veresterungsprozesse sind, die unter im allgemeinen ähnlichen Reaktionsbedingungen durchgeführt werden können.

Speziell geeignete reaktive Derivate für Säuren der Formel II oder IV sind beispielsweise Säurehalogenide (speziell Säurechloride oder -bromide), Säureazide, Säureanhydride oder gemischte Anhydride speziell mit Ameisensäure oder Trifluoressigsäure. Ähnlicherweise sind speziell geeignete reaktive Derivate für Säuren der Formel VI beispielsweise Säurehalogenide wie etwa Säurechloride oder -bromide sowie Säureanhydride.

Die Veresterung wird im allgemeinen bei einer Temperatur im Bereich von beispielsweise 0...100°C durchgeführt; passenderweise bei oder nahe der Umgebungstemperatur. Vorzugsweise wird ein geeignetes Lösungs- oder Verdünnungsmittel wie etwa Chloroform, Dichlormethan, 1,2-Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran oder Diethylether verwendet.

Eine geeignete Base wie etwa Pyridin, 2,6-Lutidin oder Triethylamin kann ebenfalls anwesend sein und wird ~~bevorzugt~~ bevorzugt, wenn ein Säurehalogenid als einer der Reaktionsteilnehmer verwendet wird. Wird andererseits ein reaktives Derivat einer Säure der Formel II, IV oder VI verwendet, dann kann die alkoholische oder phenolische Komponente der Formel III, V oder VII passenderweise in Form ihres Salzes benutzt werden, so etwa in Form ihres Natrium-, Kalium-, Thallium- oder Lithiumsalzes, welches vor dem Zusetzen der übrigen Reagenten in situ vermittels einer der herkömmlichen Vorgehensweisen vorgeformt werden kann.

Werden die freien Säuren der Formel II, IV oder VI verwendet,

dann wird ein Kondensierungsmittel wie beispielsweise Dicyclohexylcarbodiimid oder ~~xxx~~ ein Gemisch aus Triphenylphosphin und einem niederen Alkylester von Azodikarbonsäure in einem geeigneten Lösungsmittel oder Verdünnungsmittel eingesetzt.

Die Ausgangsstoffe der Formel III können durch Acylierung eines Phenols der Formel V mit einem Diacid der Formel $\text{HO}_2\text{C} \cdot \text{A} \cdot \text{CO}_2\text{H}$ oder einem daraus abgeleiteten Anhydrid oder Säurechlorid unter Anwendung konventioneller Vorgehensweisen gewonnen werden. Die Glyceride der Formel III können durch Standardverfahren gewonnen werden, wie sie beispielsweise von Bentley und McCrae (J. Org. Chem., 1970, 35, 2082) beschrieben werden. Die Säuren der Formel IV können durch Acylierung eines Glycerids der Formel III mit einem Diacid der Formel $\text{HO}_2\text{C} \cdot \text{A} \cdot \text{CO}_2\text{H}$ oder einem davon abgeleiteten Anhydrid oder Säurechlorid unter Anwendung konventioneller Verfahren hergestellt werden. Die Alkohole der Formel VII können beispielsweise unter Anwendung eines dem obigen Verfahren (a) entsprechenden Verfahrens hergestellt werden, wobei jedoch anstelle des Glycerids III ein Glycerol-Derivat der Formel VIII verwendet wird und wobei anschließend die schützende Benzyliden-Gruppe durch ein herkömmliches Verfahren entfernt wird, um den Alkohol VII zu ergeben, in welchem Rg Wasserstoff ist. Der Alkohol VII, in welchem Rg für $\text{Ra} \cdot \text{CO}-$ oder $\text{Rb} \cdot \text{CO}-$ steht, kann dann durch vorsichtige Reaktion mit einem molekularen Äquivalent der Säure VI oder einem von ihr abgeleiteten reaktiven Derivat gewonnen werden.

Ein weiteres bequemes Verfahren (d) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I beinhaltet die Reaktion eines Phenols V mit einem reaktiven Derivat einer Säure der Formel $\text{HO}_2\text{C} \cdot \text{A} \cdot \text{CO}_2\text{H}$ und einem Glycerid III. Diese Vorgehensweise stellt eine Kombination der Vorgehensweisen (a) und (b) dar. Der reaktive Abkömmling ist beispielsweise passenderweise das Säurechlorid oder -bromid, und das Verfahren wird unter im allgemeinen ähnlichen Bedingungen durchgeführt, wie sie für die Verfahren (a) und (b) weiter oben beschrieben wurden.

Wie sich zeigt, besitzen bestimmte Ester der Formel I ein oder mehrere asymmetrisch substituierte Kohlenstoffatome, dies beispielsweise dann, wenn A (1...6C)Alkylen ist und einen einzelnen (1...4C)Alkyl-Substituenten trägt. Derartige Ester können in racemischen und optisch aktiven Formen gewonnen werden. Die vorliegende Erfindung umfaßt Ester der Formel I in racemischer oder optisch aktiver Form, welche die oben erwähnten heilsamen Eigenschaften besitzen, was wiederum durch Anwendung der weiter unten beschriebenen Tests demonstriert werden kann. Die Zubereitung von optisch aktiven Formen kann durch Standardmittel erfolgen, beispielsweise durch Synthese von optisch aktiven Ausgangsstoffen.

Wie weiter oben festgestellt, werden die Verbindungen der Formel I unerwarteterweise leichter durch Lipasen als durch Esterasen hydrolysiert. Diese Differenz in der hydrolytischen Stabilität kann durch eine konventionelle Untersuchung der antibakteriellen Wirkungen - gemessen durch die inhibitorische Mindestkonzentration - der Verbindungen allein sowie in Anwesenheit von zugesetzter Esterase und Lipase gegenüber dem Organismus Streptococcus faecalis (AO 2) demonstriert werden. Die für verschiedene repräsentative Ester der Formel I gewonnenen Resultate werden im Vergleich zu dem einschlägigen Phenol V, in welchem $R_c=R_d=R_e$ =Chlor (Triclosan) ist, in der folgenden Tabelle I aufgeführt:

TABELLE I

Verbindung ^x	Inhibitorische Mindestkonzentration ($\mu\text{g/ml}$) gegenüber <u>Streptococcus faecalis</u> (AO 2)			
	Organis- mus allein	+ 1 mg/ml Esterase A	+ 1 mg/ml Esterase B	+ 1 mg/ml Lipase C
Ester 1	NA	NA ^{xx}	NA	6
Ester 2	NA	NA	NA	8
Ester 3	NA	NA	NA	10
Ester 4	NA	NA	NA	13
Ester 5	NA	NA	NA	16
Ester 6	NA	NA	NA	10
Ester 7	NA	NA	NA	15
Ester 8	NA	NA	NA	13
Triclosan	4	8	8	3

^x Die Ziffern beziehen sich auf die nachfolgenden Ausführungsbeispiele.

^{xx} Nicht aktiv, Inhibitorische Mindestkonzentration $> 256 \mu\text{g/ml}$.

Esterase A: aus Schweineleber, pH8 Optimum.

Esterase B: aus Schweineleber, pH6 Optimum.

Lipase C: aus Candida cylindraceae.

Enzympräparate erhältlich über Sigma London Chemical Co. Ltd., Poole, UK

Diese Resultate demonstrieren das Fehlen von antibakteriellen Wirkungen für die Ester der Formel I außer bei Vorhandensein von zugesetzter Lipase, welche die Ester speziell geeignet macht für die Verwendung bei der Therapie und/oder Prophylaxe von Acne vulgaris im vorerwähnten Sinne.

Das Eindringen und das verbesserte Verweilen der Ester der Formel I in den Haarbalgfollikeln im Verhältnis zu jenen des Stamphenols V kann unter Laboratoriumsbedingungen folgender-

maßen demonstriert werden. Die Innenfläche von Kaninchenohren wird mit Kohleteer vorbehandelt, um einen Präkomedo-Läsionstyp analog der Komedo-Bildung bei der *Acne vulgaris* des Menschen hervorzurufen. Sodann werden 1, 6 und 24 h vor dem Töten der Kaninchen ^{14}C -strahlenmarkierte Proben der Prüfsubstanzen auf drei Flächen der Kaninchenohr-Innenfläche aufgetragen. Im allgemeinen werden Esterproben in einer geeigneten Formulierung (beispielsweise einer wäßrig-alkoholischen Formulierung wie etwa einer Lotion aus 1 % M/M Ester in einer Mischung aus Ethanol, Benzylalkohol und Wasser - 28:30:42 M/M - oder in einer Creme-Formulierung wie in Ausführungsbeispiel 17 beschrieben) im einen Ohr aufgetragen, während Proben des Stammphenols V im gleichen Trägerstoff im gegenüberliegenden Ohr aufgetragen werden. Nach dem Töten des Tieres wird jede der Applikationsflächen exzidiert, flachgefroren und dann einer Biopsie unterzogen. Durch vorsichtiges Abschaben der Oberfläche werden restlicher Trägerstoff und Stratum corneum entfernt, und sodann wird zur Bestimmung der restlichen Radioaktivität auf der Haut digeriert. Reihenweise gefrorene Abschnitte ($20\text{ }\mu\text{m}$) werden dann aus dem entnommenen Gewebe herausgeschnitten, auf Klebeband aufgebracht und gefriertrocknet, worauf Autoradiogramme hergestellt werden. Anhand dieser Autoradiogramme kann die relative Radioaktivität bei jeder Tiefe abgeschätzt werden.

So zeigte sich bei Befolgung einer derartigen Vorgehensweise, daß der weiter unten in Ausführungsbeispiel I beschriebene Ester der Formel I bis in ähnliche Tiefen wie sein Stammphenol (Triclosan) eindringt, daß er aber in jener Tiefe länger verharrt, als dies bei dem Stammphenol der Fall ist. So ist beispielsweise sowohl 6 als auch 24 h nach Verabreichung der in Ausführungsbeispiel 1 beschriebene Ester tief in den Follikeln in Mengen vorhanden, die jene des Triclosans signifikant übersteigen,

Die Ester der Formel I werden in Form verschiedener herkömmlicher Formulierungen verwendet, wie sie sich für die örtliche

Verabreichung eignen. Einem weiteren Merkmal der Erfindung entsprechend wird eine pharmazeutische Zusammensetzung vermittelt, welche sich aus einem Ester der weiter oben beschriebenen Formel I sowie aus einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungs- oder Trägerstoff in einer Form zusammensetzt, die sich für die örtliche Verabreichung eignet; eine derartige Form ist beispielsweise eine Salbe, ein Gel, eine wäßrige oder ölige Lösung oder Suspension, eine Emulsion oder ein Aerosol-Formulierung. Normalerweise werden nicht-fettige Zusammensetzungen bevorzugt, wobei unter diesem Aspekt die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen im allgemeinen den Ester der Formel I in einem Mengenbereich von beispielsweise 0,1...5 % M/M sowie vorzugsweise von 1...4 % M/M enthalten werden.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach den im Fachgebiet weithin bekannten Verfahren zur Herstellung von örtlich anzuwendenden Formulierungen hergestellt werden, wobei herkömmliche, pharmazeutisch annehmbare Exzipienten eingesetzt werden.

Eine spezielle Gel-Formulierung kann durch Zusetzen eines Geliermittels wie beispielsweise Carboxypolymethylen zu einer Wirkstoff-Lösung nach Art der weiter oben definierten in einem geeigneten organischen Lösungsmittel wie beispielsweise Isopropylalkohol hergestellt werden.

Eine spezielle Emulsions-Formulierung wie zum Beispiel eine Creme oder Lotion kann durch Vermischen eines Wirkstoffes gemäß obiger Definition mit einem geeigneten konventionellen emulgierenden System und Wasser hergestellt werden.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können praktischerweise auch einen oder mehrere anderweitige konventionelle Exzipienten enthalten, so zum Beispiel einen Löslichkeitsverbesserer wie etwa Polyethylenglykol, Propylenglykol, Diethylenglykol, Monomethyl- oder Monoethyl-Ether oder Benzylalkohol und/oder einen Penetrationsbeschleuniger wie etwa Dimethylsulfoxid, 1-Dodecylhexahydro-2H-azepin-2-on, N-Methyl-2H-pyrrolidin-2-on oder

2H-Pyrrolidin-2-on und/oder herkömmliche Stabilisierungsmittel und Antioxidantien enthalten, um eine stabile örtlich anwendbare Formulierung zu erzeugen, die eine signifikante Absorption des Wirkstoffes in die Haarbalgfollikel zum Ergebnis hat.

Die Zusammensetzungen können darüber hinaus einen oder mehrere anderweitige Wirkstoffe enthalten, von denen bereits bekannt ist, daß sie in der Therapie oder Prophylaxe von Acne vulgaris von Wert sind.

Bei Behandlung von Acne vulgaris wird beabsichtigt, einen Ester der Formel I derart zu verabreichen, daß der betroffenen Hautfläche eine Tagesdosis im Bereich von $10...100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ erforderlich in Teilmengen zugeführt wird. Dabei ist jedoch in Betracht zu ziehen, daß die Gesamtmenge des täglich zu verabreichenden Esters der Formel I notwendigerweise vom Ausmaß und der Schwere der zu behandelnden Erkrankung abhängt.

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung soll nunmehr durch die folgenden nicht einschränkenden Ausführungsbeispiele veranschaulicht werden, von denen jedes einer spezifischen Verkörperung der Erfindung entspricht und in denen - sofern nicht anderweitig angegeben - gilt:

- (i) Petroleumether (Siedepunkt $60...80^\circ\text{C}$) wird als "Petrol 60...80" bezeichnet;
- (ii) Evaporationen erfolgten durch Rotationsverdampfung in vacuo, bis sämtliche Lösungsmittel beseitigt waren;

- (iii) sämtliche Arbeitsschritte wurden bei Umgebungstemperatur, d. h. im Bereich von 18...27 °C durchgeführt;
- (iv) NMR-Daten beziehen sich auf bei 60 oder 90 MHz ermittelte Protonen und werden in bezug auf die chemische Verschiebung (Delta-Werte) relativ zu einem Tetramethylsilan-Innenstandard dargestellt, wobei herkömmliche Abkürzungen zur Beschreibung der Absorptionssignale verwendet werden: s, Singulett; d, Dublett; t, Triplett; m, Multiplett; br, breit;
- (v) sämtliche Ester der Formel I zeigten befriedigende Mikroanalysenwerte; und

(vi) Ausbeuten (sofern angegeben) dienen der Veranschaulichung und geben nicht notwendigerweise das erreichbare Maximum an.

Ausführungsbeispiel 1

Eine Lösung aus 2-Hydroxy-3-octanoyloxy-propyloctanoat (7,0 g) und Pyridin (1,5 g) in Chloroform (100 ml) wurde bei 0...5°C tropfenweise mit einer Lösung von 5-Chloro-2-(2,4-dichlorophenoxy)-phenyl-4-chloroformylbutyrat (A) (8,4 g) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde sodann bei Umgebungstemperatur 1 h lang verrührt und mit Ether (300 ml) und Wasser (200 ml) verdünnt. Die organische Phase wurde separiert, nacheinander mit 2M Salzsäure (50 ml) sowie gesättigter Natriumbikarbonat-Lösung (3 x 50 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und evaporiert. Das restliche Öl wurde chromatografisch auf Kieselgel (50 g) gereinigt, wobei ein Gemisch aus Petrol 60...80 und Ether (70:30 V/V) als Eluent verwendet wurde, um 5-Chloro-2-(2,4-dichlorophenoxy)phenyl-2-octanoyloxy-1-(octanoyloxymethyl)ethylglutarat in Gestalt eines Öles (9,1 g) gewonnen wurde; NMR (CDCl_3): 0,9 (6H, t τ =4,0 Hz, CH_3), 1,1...1,7 (20H, Komplex m, CH_2), 1,98 (2H, m, CH_2), 2,2...2,7 (8H, Komplex, $\text{CO}\cdot\text{CH}_2$), 4,0...4,5 (4H, Komplex, CH_2O), 5,25 (1H, br. t τ =4,5 Hz, CH), 6,75...7,55 (6H, Komplex, aromatisch H) ppm; Massenspektrum (diagnostische Hauptgipfel): m/e 585 (16 %) $[\text{M}-\text{O}\cdot\text{CO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3]$, 441 (21 %), 385 (12 %), 327 (100 %), 288 (10 %), 127 (46 %).

Das Säurechlorid (A) wurde folgendermaßen gewonnen:

Eine Lösung von 5-Chloro-2-(2,4-dichlorophenoxy)phenol (Triclosan) (56,8 g) und Glutarsäureanhydrid (90 g) in Tetrahydrofuran (THF) (500 ml) wurde unter Rückflußbedingungen 3 Tage lang erhitzt. Das THF wurde durch Evaporation entfernt, und der Rückstand wurde mit Ether (200 ml) vermischt. Der nicht aufgelöste Feststoff (nicht in Reaktion gegangenes Glutarsäureanhydrid) wurde verworfen, und die etherische Lösung wurde evaporiert. Das sich abscheidende Öl kristallisierte beim Zerreiben mit einem Gemisch aus Ether und Petrol 60...80, um so 5-Chloro-2-(2,4-dichlorophenoxy)phenylhydrogenglutarat (39,0 g) zu er-

geben; Schmelzpunkt $84...85^{\circ}\text{C}$. (rekristallisiert aus Petrol $60...80/\text{Ether}$).

Eine Mischung aus 5-Chloro-2-(2,4-dichlorophenoxy)phenylhydrogen-glutarat (16,0 g) und Thionylchlorid (100 ml) wurde 2 h lang unter Rückflußbedingungen erhitzt. Das Thionylchlorid wurde so- dann mittels Evaporation entfernt, um das rohe Säurechlorid (A) in Gestalt eines öles (17,0 g) zu ergeben (IR 1800 cm^{-1} und 1770 cm^{-1}), welches ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

Ausführungsbeispiele 2 bis 5

Unter Anwendung einer ähnlichen Vorgehensweise wie in Ausführungsbeispiel 1, jedoch unter Verwendung des passenden Glycerids der Formel III ($\text{Ra} = \text{Rb}$) können die nachstehenden Ester der Formel IX in 40...60 %iger Ausbeute gewonnen werden:

Ausführungsbeispiel 2: $\text{Ra} = \text{Propyl}$; Öl, NMR (CDCl_3): 0,85 (6H, t $\tau=6,6$ Hz, CH_3), 1,4...2,0 (6H, m, CH_2), 2,1...2,6 (3H, m, COCH_2), 4,25 (4H, m, OCH_2), 5,25 (1H, m, CH), 6,7...7,5 (6H, Komplex, aromatisch H)ppm;

Ausführungsbeispiel 3: $\text{Ra} = \text{Undecyl}$; Öl; NMR (CDCl_3): 0,85 (6H, br. s, CH_3), 1,25 (38H, br. s, CH_2), 2,0...2,6 (3H, m, $\text{CO}\cdot\text{CH}_2$), 4,2 (4H, m, OCH_2), 6,7...7,5 (6H, Komplex, aromatisch H)ppm;

Ausführungsbeispiel 4: $\text{Ra} = \text{Pentadecyl}$; Öl; NMR (CDCl_3): 0,85 (6H, br. s, CH_3), 1,25 (54H, br. s, CH_2), 2,0...2,7 (3H, m, $\text{CO}\cdot\text{CH}_2$), 4,25 (4H, m, OCH_2), 5,25 (1H, m, CH), 6,7...7,5 (6H, Komplex, aromatisch H)ppm; wachsartiger Feststoff, Schmelzpunkt $36...38^{\circ}\text{C}$ (Schmelzpunkt $43...44^{\circ}\text{C}$ nach Rekristallisation auf Ethanol).

Ausführungsbeispiel 5: $\text{Ra} = 8\text{-Heptadecenyl}$; Öl; NMR (CDCl_3): 0,85 (6H, br. s, CH_3); 1,25, 1,8...2,6 (62H, br. s + m, $\text{CH}_2 + \text{CO}\cdot\text{CH}_2$), 4,25 (4H, m, OCH_2), 5,3 (4H, m, $\text{CH}=\text{CH}$), 6,6...7,5 (6H, Komplex, aromatisch H)ppm.

Ausführungsbeispiel 6

Eine Lösung aus 5-Chloro-2-(2,4-dichlorophenoxy)phenol (11,6 g) und Pyridin (3,2 ml) in Chloroform (20 ml) wurde einer Lösung von Sukzinoyldichlorid (6,2 g) in Chloroform (50 ml) zugesetzt. Das Gemisch wurde 10 min lang verrührt und dann mit einer Lösung von 3-Butyryloxy-2-hydroxypropylbutyrat (9,3 g) und Pyridin (3,2 ml) in Chloroform (20 ml) versetzt. Das Gemisch wurde 2 h lang verrührt und dann mit Dichloromethan (50 ml) und Wasser (100 ml) verdünnt. Die organische Phase wurde nacheinander mit 2M Salzsäure (50 ml) und gesättigter Natriumbikarbonat-Lösung (2 x 50 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und evaporiert, um ein Öl (28 g) zu ergeben, welches chromatografisch auf Kieselgel (500 g) gereinigt wurde, wobei eine 9:1 (V/V) Mischung aus Petrol 60...80 und Ethylacetat als Eluent verwendet wurde.

Auf die Weise wurde 2-Butyryloxy-1-(butyryloxymethyl)ethyl-5-chloro-2-(2,4-dichlorophenoxy)phenylsukzinat in Gestalt eines Öles (9,0 g) gewonnen; NMR (CDCl_3): 0,9 (6H, t $J=6,6$ Hz, CH_3), 1,65 (4H, m, CH_2), 2,3 (4H, m, COCH_2), 2,8 (4H, m, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 4,25 (4H, m, OCH_2), 5,3 (1H, m, CH), 6,7...7,6 (6H, Komplex, aromatisch H) ppm.

Ausführungsbeispiel 7

Unter Anwendung einer ähnlichen Vorgehensweise wie in Ausführungsbeispiel 6, jedoch unter Verwendung von Adipoyldichlorid anstelle von Sukzinoyldichlorid wurde 2-Butyryloxy-1-(butyryloxymethyl)ethyl-5-chloro-2-(2,4-dichlorophenoxy)phenyladipat in Gestalt eines Öles in 35 %iger Ausbeute gewonnen: NMR (CDCl_3): 0,95 (6H, t $J=6,6$ Hz, CH_3), 1,7 (8H, m, CH_2), 2,3 (8H, m, COCH_2), 4,25 (4H, m, OCH_2), 5,25 (1H, m, CH), 6,7...7,5 (6H, Komplex, aromatisch H) ppm.

Ausführungsbeispiel 8

Unter Anwendung einer ähnlichen Vorgehensweise wie in Ausführungsbeispiel 6, jedoch unter Verwendung von 5-Chloro-2-(2,4-dichlorophenoxy)phenol, Adipoyldichlorid und 2-Hydroxy-3-

octanoyloxypropyloctanoat als Ausgangsstoffen wurde 5-Chloro-2-(2,4-dichlorophenoxy)phenyl-2-octanoyloxy-1-(octanoyloxymethyl)ethyladipat in Gestalt eines Öles in 33 %iger Ausbeute gewonnen; NMR (CDCl_3): 0,85 (6H, br. s, CH_3), 1,25 + 1,65 (24H, br. s, CH_2), 2,3 (8H, m, COCH_2), 4,2 (4H, m, OCH_2), 5,25 (1H, m, CH), 6,6...7,5 (6H, Komplex, aromatisch H) ppm.

Ausführungsbeispiel 9

2-Octanoyloxy-1-(octanoyloxymethyl)ethylhydrogenlutarat (4,22 g) wurde in trockenem Toluol (40 ml) aufgelöst und mit Trifluor-essigsäureanhydrid (5,2 ml) 2,5 h lang verrührt. Nunmehr wurde Triclosan (2,67 g) zugesetzt, worauf das Gemisch weitere 20 h lang verrührt wurde. Die so gewonnene Lösung wurde nacheinander mit Wasser (2 x 40 ml), gesättigter Natriumbikarbonat-Lösung (2 x 40 ml) und gesättigter Saline (40 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO_4) und evaporiert. Das auf diese Weise gewonnene Öl wurde chromatografisch auf Kieselgel gereinigt, wobei Methylenchlorid als Eluent verwendet wurde, um auf diese Weise 5-Chloro-2-(2,4-dichlorophenoxy)phenyl-2-octanoyloxy-1-(octanoyloxymethyl)ethylglutarat in Gestalt eines Öles zu gewinnen, welches die gleichen NMR- und Massespektren aufwies, wie sie für den Ester in Ausführungsbeispiel 1 beschrieben wurden.

2-Octanoyloxy-1-(octanoyloxymethyl)ethylhydrogenlutarat wurde folgendermaßen gewonnen:

Eine Lösung von 2-Hydroxy-3-octanoyloxypropyl-octanoat (5,0 g) in Ether (30 ml) wurde 3,5 h lang mit Triethylamin (2,04 ml) und Glutarsäureanhydrid (1,66 g) verrührt. Sodann wurde weiteres Glutarsäureanhydrid (0,8 g) gemeinsam mit Triethylamin (1,0 ml) zugesetzt. Dieses Gemisch wurde unter Rückflußbedingungen erhitzt, bis mittels Dünnschichtchromatografie (Kieselgel : Methylenchlorid) kein weiteres Ausgangs-Octanoat mehr nachgewiesen werden konnte. Das gekühlte Reaktionsgemisch wurde mit 1M Salzsäure (2 x 20 ml) und dann mit Wasser (2 x 20 ml) gewaschen,

getrocknet (MgSO_4) sowie evaporiert, um 2-Octanoyloxy-1-(octanoyloxymethyl)ethylhydrogenglutarat in Gestalt eines öles (6,62 g) zu ergeben; NMR (CDCl_3): 0,9 (6H, t, CH_3), 1,1...2,1 (22H, m, CH_2), 2,4 (8H, m, CH_2CO), 4,0...4,4 (4H, m, CH_2O), 5,1...5,4 (1H, br t, CHO), 9,6 (1H, br. s, CO_2H) ppm. Massespektrum (diagnostische Hauptgipfel basierten auf $M=458$, Anwendung von chemischen Ionisationstechniken): m/e 476 ($M+\text{NH}_4$), 360 ($M + \text{NH}_4 - \text{HO}_2\text{C} \cdot (\text{CH}_2)_3 \cdot \text{CO}_2\text{H}$).

Ausführungsbeispiel 10

Ein Gemisch aus Cyclohexan (60 ml), Pyridin (1,43 ml) und 2-Hexadecanoyloxy-1-(hexadecanoyloxymethyl)ethylhydrogenglutarat (B) (11,0 g) wurde auf 35°C erwärmt. Die gewonnene Lösung wurde über 45 min hinweg tropfenweise einer verrührten Lösung von Thionylchlorid (1,23 ml) in Cyclohexan (25 ml) bei 35°C zugesetzt. Sodann wurde das Gemisch weitere 1,5 h lang bei 35°C verrührt, auf 15°C gekühlt und über 15 min hinweg einer Lösung von Triclosan (4,68 g) und Pyridin (1,56 ml) in Cyclohexan (20 ml) zugesetzt. Das Gemisch wurde bei Umgebungstemperatur 16 h lang verrührt, auf 35°C erwärmt, zunächst mit 0,5M Salzsäure (100 ml) und dann mit ebenfalls auf 35°C erwärmtem Wasser (3 x 100 ml) gewaschen. Das Gemisch wurde sodann getrocknet (MgSO_4) und evaporiert, um 5-Chloro-2-(2,4-dichlorophenoxy)phenyl 2-hexadecanoyloxy-1-(hexadecanoyloxymethyl)ethylglutarat in Gestalt eines weißen Feststoffes - Schmelzpunkt = $44...46^\circ\text{C}$ - zu gewinnen, welches sich anhand seiner NMR- und massenspektrometrischen Eigenschaften als identisch mit dem in Ausführungsbeispiel 4 gewonnenen Material herausstellte.

Das Hydrogenglutarat (B) wurde folgendermaßen gewonnen:

Glutarsäureanhydrid (20,63 g) wurde einer Lösung von 3-Hexadecanoyl-2-hydroxypropyl-hexadecanoat-(1,3-dipalmitin) und Triethylamin (25,4 ml) in Cyclohexan (750 ml) bei $40...45^\circ\text{C}$ zugesetzt, und das Gemisch wurde bei der gleichen Temperatur 16 h lang verrührt. Die heiße Lösung wurde bei 45°C mit 0,5M Salzsäure (200 ml) und dann mit Wasser (3 x 200 ml) gewaschen. Die Cyclo-

hexan-Schicht wurde separiert, wobei beim Kühlen auf etwa 10°C 2-Hexadecanoyloxy-1-(hexadecanoyloxymethyl)ethylhydrogenlutarat (B) in Gestalt eines Feststoffes abgeschieden wurde (33,2 g, Schmelzpunkt 59...59,5°C nach Rekristallisation aus Ethanol).

Ausführungsbeispiel 11

Nach ähnlicher Vorgehensweise wie in Ausführungsbeispiel 1, jedoch ausgehend von 2-Hydroxy-3-(hexadecanoyloxy)propylhexadecanoat(1,3-dipalmitin) und 5-Chloro-2-(2,4-dichlorophenoxy)-phenyl-4-chloroformyl-2,2-dimethylbutyrat (C) wurde 5-Chloro-2-(2,4-dichlorophenoxy)phenyl-4-[2-hexadecanoyloxy-1-(hexadecanoyloxymethyl)ethoxycarbonyl]-2,2-dimethylbutyrat (Ausführungsbeispiel 11) in Gestalt eines Öles in 33 %iger Ausbeute gewonnen; NMR (CDCl₃): 0,6...1,1 (6H, m, CH₃CH₂), 1,1...2,1 [60H, m, CH₂CH₂ + (CH₃)₂C], 2,2...2,5 (6H, m, CH₂CO), 4,0...4,4 (4H, m, CH₂O), 5,1...5,3 (1H, m, CHO), 6,7...7,5 (6H, m aromatisch H)ppm.

Das erforderliche Ausgangsmaterial (C) wurde mittels einer ähnlichen Vorgehensweise wie der für das Säurechlorid in Ausführungsbeispiel 1 beschriebenen gewonnen, wobei von der passenden Säure (C') ausgegangen wurde, welche ihrerseits folgendermaßen gewonnen wurde:

Eine Mischung aus Triclosan (29,0 g), Triethylamin (15 ml) und 2,2-Dimethylglutarsäureanhydrid (20 g) wurde 5 h lang auf 80°C gehalten. Sodann wurde eine weitere Menge (2,0 g) Anhydrid und Triethylamin (1 ml) zugesetzt und das Erhitzen über weitere 24 h fortgesetzt. Das Gemisch wurde auf Umgebungstemperatur gekühlt, mit 2M Salzsäure (100 ml) sowie anschließend mit Wasser (3 x 80 ml) gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Die so gewonnene Lösung wurde evaporiert. Das verbleibende braune Öl wurde in heißem Cyclohexan aufgelöst. Beim Abkühlen ergab die Lösung weiße Kristalle, die aus Cyclohexan/Petrol 60...80 rekristallisiert wurden, um 5-Chloro-2-(2,4-dichlorophenoxy)phenyl 4-carboxy-2,2-dimethylbutyrat (C') (12,7 g) zu ergeben; Schmelzpunkt = 125...128°C.

Ausführungsbeispiele 12...14

Bei ähnlicher Vorgehensweise wie der in Ausführungsbeispiel 1 beschriebenen wurden die nachstehenden Ester gewonnen:

(Ausführungsbeispiel 12): 5-Chloro-2-(2,4-dichlorophenoxy)phenyl-4-[2-hexadecanoyloxy-1-(hexadecanoyloxymethyl)ethoxycarbonyl]-3-methylbutyrat in Gestalt eines Feststoffes; Schmelzpunkt = 28...29°C; NMR (CDCl₃): 0,7...0,95 (6H, m, CH₂CH₃), 0,95...1,05 (3H, d, CHCH₃), 1,10...1,80 (52H, m, CH₂), 2,1...2,4 (8H, m, CH₂CO), 2,5 (1H, m, CHCH₃), 3,9...4,2 (4H, m, CH₂O), 5,1...5,3 (1H, m, CHCO), 6,7...7,45 (6H, m, aromatisch H) ppm; in 7 %iger Ausbeute, ausgehend von 1,3-Dipalmitin und 5-Chloro-2-(2,4-dichlorophenoxy)-phenyl 4-chloroformyl-3-methylbutyrat;

(Ausführungsbeispiele 13...14): 5-Chloro-2-(2,4-dichlorophenoxy)-phenyl 4-[2-hexadecanoyloxy-1-(hexadecanoyloxymethyl)ethoxycarbonyl]-2-methylbutyrat (Ausführungsbeispiel 13) und -4-methylbutyrat (Ausführungsbeispiel 14) gemeinsam in Gestalt eines Öles; ¹H-NMR (CDCl₃): 0,75...1,0 (6H, t, CH₂CH₃), 1,1...2,2 (57H, m, CHCH₃ + CH₂), 2,2...2,9 (7H, m, CH₂CO + CHCO), 6,76...7,5 (6H, m, aromatisch H) ppm; [Anmerkung: ¹³C-NMR (CDCl₃: 22,25 MHz) unterscheidet die Carbonyl-Gruppen der beiden isomeren Anordnungen der 2-Methylglutarsäure-Komponente und weist aus, daß das Gemisch 72 Teile des 2-Methylbutyrats (Ausführungsbeispiel 13) (phenolisches Carbonyl 171,52 ppm, Glyceridcarbonyl 172,76 ppm) sowie 28 Teile des 4-Methylbutyrats (Ausführungsbeispiel 14) (phenolisches Carbonyl 169,94 ppm, Glyceridcarbonyl 174,39 ppm) enthält]; in 83 %iger Ausbeute, ausgehend von 1,3-Dipalmitin und einem Gemisch aus 5-Chloro-2-(2,4-dichlorophenoxy)phenyl 4-chloroformyl-2-methylbutyrat und -4-methylbutyrat.

Die Ausgangs-Chloroformyl-Verbindungen wurden aus den entsprechenden Säuren vermittelt einer ähnlichen Vorgehensweise wie der in Ausführungsbeispiel 1 für das Säurechlorid beschriebenen gewonnen. Die Säuren ihrerseits wurden folgendermaßen gewonnen:

(a) 5-Chloro-2-(2,4-dichlorophenoxy)phenyl 4-carboxy-3-methylbutyrat (D)

Ein Gemisch aus Triclosan (22,3 g), 3-Methylglutarsäureanhydrid (15,0 g) und Triethylamin (15 ml) in Ether (250 ml) wurde 20 h lang verrührt und dann zunächst mit 2M Salzsäure (50 ml) sowie anschließend mit Wasser (3 x 150 ml) gewaschen. Die Ether-Phase wurde getrocknet (MgSO_4) und evaporiert. Eine Teilmenge (20 g) des verbleibenden Öles wurde chromatografisch auf Kieselgel gereinigt, wobei Methylenchlorid als Eluent verwendet wurde, um so die Verbindung (D) in Gestalt eines farblosen Öles (7,4 g) zu ergeben; NMR (CDCl_3): 0,8...1,3 (3H, d, CH_3), 2,1...2,8 (5H, m, $\text{CH}_2\text{CO} + \text{CH}_3\text{CH}$), 6,7...7,6 (6H, m aromatisch H), 11,25 (1H, s, CO_2H) ppm.

(b) 5-Chloro-2-(2,4-dichlorophenoxy)phenyl 4-carboxy-2-methyl-(und-4-methyl)butyrat (E)

Unter Anwendung ähnlicher Bedingungen wie den obig in (a) beschriebenen, jedoch ausgehend von Triclosan (33,9 g), 2-Methylglutarsäureanhydrid (22,6 g) und Triethylamin (30 ml) wurde das Säurengemisch (E) als ein Öl (26,7 g) (nach Chromatografie) gewonnen; NMR (CDCl_3): 1,1...1,3 3H, dd (1,43:1), CH_3CH , 1,7...2,2 (2H, m, CHCH_2), 2,3...2,9 (3H, m, $\text{CHCO} + \text{CH}_2\text{CO}$), 6,7...7,6 (6H, m, aromatisch H), 10,0 (1H, br. s, CO_2H) ppm; [Anmerkung: die Region 2,3...2,9 enthält 2 überlappende Multipletts ca 2,3...2,6 ppm und ca 2,5...2,9 ppm, die den 2-Methyl- bzw. 4-Methylbutyraten zugewiesen werden].

Ausführungsbeispiel 15

Ein Gemisch aus 2-Hexadecanoyloxy-1-(hexadecanoyloxymethyl)ethyl-4-chloroformyl-3,3-dimethylbutyrat (F) (1,5 g), Triclosan (0,4 g) und Pyridin (0,17 ml) in Methylenchlorid (35 ml) wurde 3 h lang bei 0...5°C verrührt und über 45 h hinweg stehengelassen, um die Umgebungstemperatur zu erreichen. Das Methylenchlorid wurde evaporiert und durch Ether (50 ml) ersetzt. Das so gewonnene Gemisch wurde nacheinander mit Wasser (3 x 20 ml), 2M Salzsäure (25 ml), gesättigter Natriumhydrogenkarbonat-Lösung (2 x 20 ml) sowie Wasser (2 x 20 ml) gewaschen und anschließend getrocknet (MgSO_4) sowie evaporiert. Das auf diese Weise erhaltene Öl

kristallisierte bei Behandlung mit Ethanol und erbrachte 5-Chloro-2-(2,4-dichlorophenoxy)phenyl 4-[2-hexadecanoyloxy-1-(hexadecanoyloxymethyl)ethoxycarbonyl]-3,3-dimethylbutyrat in Gestalt weißer Kristalle (0,3 g), Schmelzpunkt unmittelbar unter 20°C; NMR (CDCl₃): 0,7...1,0 (6H, m, CH₃CH₂), 1,12 (6H, s, CCH₃), 1,15...1,7 (52H, m, CH₂), 2,17 (4H, m, CH₂CH₂CO), 2,44 (2H, s, CH₂CO₂CH), 2,60 (2H, s, aromatisch O.CO CH₂), 3,9...4,4 (4H, m, CH₂O), 5,1...5,4 (1H, m, CH₂CO₂CH), 6,9...7,5 (6H, m, aromatisch H)ppm.

Das Ausgangs-Säurechlorid (F) wurde folgendermaßen gewonnen:

3,3-Dimethylglutarsäureanhydrid (5,0 g) und Benzylalkohol (11 ml) wurden gemeinsam 16 h lang auf 150°C erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde zwischen gesättigter Natriumkarbonat-Lösung (50 ml) und Ether (50 ml) aufgeteilt. Die wäßrige Schicht wurde separiert, mit 2M Salzsäure gesäuert und mit Ether extrahiert. Die Extrakte wurden evaporiert. Das restliche gelbe Öl (4,6 g) wurde chromatografisch auf Kieselgel unter Verwendung von Methylenchlorid als Eluent gereinigt, um Benzylhydrogen-3,3-dimethylglutarat in Gestalt eines Öles zu ergeben (1,5 g); NMR (CDCl₃): 1,1 (6H, s, CH₃), 2,45 + 2,47 (4H, 2s, COCH₂), 5,12 (2H, s, OCH₂), 7,37 (5H, s, aromatisch H), 8,45 (1H, br. s, CO₂H)ppm. Dieser Benzylester (1,5 g) wurde in Methylenchlorid (15 ml) aufgelöst und 3 h lang mit Thionylchlorid (2,2 ml) sowie N,N-Dimethylformamid (DMF) (0,3 ml) verrührt. Das Lösungsmittel wurde evaporiert, der Rückstand in trockenem Toluol (15 ml) aufgelöst und die Lösung reevaporiert. Dieser Vorgang wurde zweimal wiederholt, um überschüssiges Thionylchlorid zu beseitigen. Das rohe Benzyl-4-chloroformyl-3,3-dimethylbutyrat enthaltendes restliche Öl (1,5 g) wurde in Methylenchlorid (25 ml) aufgelöst. Die Lösung wurde einer Pyridin (0,32 ml) enthaltenden gekühlten Lösung von 1,3-Dipalmitin (1,4 g) in Methylenchlorid (25 ml) zugesetzt. Das Gemisch wurde 2 h lang bei 0...5°C sowie anschließend 46 h lang bei Umgebungstemperatur verrührt. Das

Das Lösungsmittel wurde evaporiert, und der Rückstand wurde zwischen Ether (70 ml) und Wasser (3 x 25 ml) aufgeteilt. Die organische Phase wurde mit 2M Salzsäure, ~~gezuckert~~ gesättigter Natriumhydrogenkarbonat-Lösung (2 x 25 ml) und schließlich wieder mit Wasser (2 x 25 ml) gewaschen, sodann getrocknet (MgSO_4) und evaporiert. Das verbleibende Öl kristallisierte bei Behandlung mit Ethanol und erbrachte 2-Hexadecanoyloxy-1-(hexadecanoyloxymethyl)ethyl 4-benzoyloxycarbonyl-3,3-dimethylbutyrat in Gestalt eines weißen Feststoffes (2,5 g).

Dieses Material wurde in warmem Ethanol (50 ml) aufgelöst, mit 10 %igem M/M Palladium-auf-Holzkohle-Katalysator (0,5 g) vermischt und bei atmosphärischem Druck hydriert. Der Katalysator wurde durch Filtration des erhitzten Gemisches entfernt. Das Filtrat wurde evaporiert, um 2-Hexadecanoyloxy-1-(hexadecanoyloxymethyl)ethylhydrogen-3,3-dimethylglutarat in Gestalt eines Öles (1,5 g) zu ergeben, welches mit Thionylchlorid und DMF in sein Säurechlorid (F) umgewandelt wurde, wie dies weiter oben für Benzyl-4-chloroformyl-3,3-dimethylbutyrat beschrieben ist. Das Säurechlorid (F) wurde als ein Öl gewonnen, welches unmittelbar darauf in der obigen Reaktion mit Triclosan eingesetzt wurde.

Ausführungsbeispiel 16

Unter Anwendung einer ähnlichen Vorgehensweise wie in Ausführungsbeispiel 10, jedoch unter Ersetzen von Triclosan durch 2-(2,4-Dibromophenoxy)-5-chlorophenol wurde 2-(2,4-Dibromophenoxy)-5-chlorophenyl 2-hexadecanoyloxy-1-(hexadecanoyloxymethyl)-ethylglutarat als ein Öl in 16 %iger Ausbeute gewonnen; NMR (CDCl_3): 0,7...1,05 (6H, t, CH_3), 1,05...1,86 (52H, m, CH_2), 1,86...2,2 (2H, m, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2,2...2,7 (8H, m, CH_2CO), 3,94...4,42 (4H, m, CH_2O), 5,1...5,4 (1H, m, CHO), 6,7...7,8 (6H, m, aromatisch H) ppm.

Ausführungsbeispiele 17...21 (Bestandteile in % M/M angegeben)

Typische pharmazeutische Zusammensetzungen, die als Wirkstoff einen Ester der Formel I enthalten, können mittels herkömm-

licher Vorgehensweisen mit den folgenden Bestandteilen hergestellt werden:

(Ausführungsbeispiel 17)

<u>Creme:</u>	Wirkstoff	-	1
	Isopropylmyristat	-	10
	Cetostearylalkohol	-	5
	"Arlacel" 165	-	2
	Propylenglykol	-	5
	Ethanol (95 %)	-	5
	gereinigtes Wasser	bis	100

("Arlacel" 165 ist die Handelsbezeichnung für eine Glycerylmonostearat/Polyethylenglykol 100 Stearat-Mischung, die über ICI Americas Inc. Wilmington, Delaware, USA bezogen werden kann).

(Ausführungsbeispiel 18)

<u>Lotion 1:</u>	Wirkstoff	-	1
	Cetostearylalkohol	-	5
	"Brij" 52	-	5
	Isopropylalkohol	-	5
	gereinigtes Wasser	bis	100

("Brij" 52 ist die Handelsbezeichnung für Polyoxyethylen-Cetyl-Ether, der über ICI Americas Inc. bezogen werden kann).

(Ausführungsbeispiel ~~xx~~ 19)

Lotion 2: (Flüssigcreme):

	Wirkstoff	-	3
	Cetostearylalkohol	-	2,5
	Isopropylmyristat	-	6
	Sorbitanmonostearat	-	1,5
	Polysorbat 60	-	1,5
	Ethanol (95 %)	-	6,5
	gereinigtes Wasser	bis	100

(Ausführungsbeispiel 20)

<u>Lotion 3:</u>	Wirkstoff	-	0,5
	Propylenglykol	-	20
	Ethanol (95 %)	-	40
	gereinigtes Wasser	bis	100

(Ausführungsbeispiel 21)

<u>Gel:</u>	Wirkstoff	-	0,5
	Propylenglykol	-	20
	Ethanol (95 %)	-	40
	"Carbopol" 934	-	1
	(Natriumhydroxid - 10 % M/V - um den pH-Wert auf 5,5 einzustellen)		
	gereinigtes Wasser	bis	100

("Carbopol" 934 ist die Handelsbezeichnung für ein Geliermittel, das über die Fa. Goodrich-Wright Inc., Dallas, Texas, USA, bezogen werden kann.)

Ein herkömmliches Konservierungsmittel wie etwa Methyl und/oder Propylparaben oder ein anderer Exzipient kann auf Wunsch in die obigen Zusammensetzungen eingefügt werden.

Generell eignen sich die in den Ausführungsbeispielen 17 und 19 beschriebenen Zusammensetzungen für den Einsatz mit irgendeinem der weiter oben beschriebenen Ester der Formel I. Die in den Ausführungsbeispielen 18, 20 und 21 beschriebenen hydroalkoholischen Zusammensetzungen werden jedoch normalerweise für den Einsatz mit jenen Estern der Formel I bevorzugt, in denen Ra und Rb für (3...10C)Alkyl stehen; dies auf Grund der abnehmenden alkoholischen Löslichkeit der anderen Ester, da die Größe der Alkyl-Gruppen Ra und Rb gesteigert ist.

Die in den obigen Ausführungsbeispielen beschriebenen Ester der Formel I können in der nachstehenden Weise zusammengefaßt werden:

Ausf.- bspl.Nr.	Ra.CO (=Rb.CO)	Rd (=Re)	A
1	Octanoyl	Chlor	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$
2	Butyryl	Chlor	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$
3	Dodecanoyl	Chlor	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$
4	Hexadecanoyl (Palmitoyl)	Chlor	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$
5	9-Octadecenoyl (Oleoyl)	Chlor	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$
6	Butyryl	Chlor	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$
7	Butyryl	Chlor	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$
8	Octanoyl	Chlor	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$
9	Octanoyl	Chlor	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$
10	Hexadecanoyl	Chlor	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$
11	Hexadecanoyl	Chlor	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$
12	Hexadecanoyl	Chlor	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$
13	Hexadecanoyl	Chlor	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$
14	Hexadecanoyl	Chlor	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$
15	Hexadecanoyl	Chlor	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$
16	Hexadecanoyl	Brom	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$

In allen oben dargestellten Estern steht R_c für Chlor, und wenn A asymmetrisch substituiert ist, dann ist das links befindliche Kohlenstoffatom an die aromatische Ester-Gruppe angelagert.

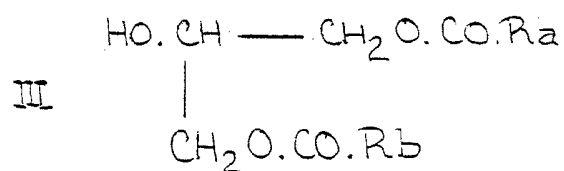
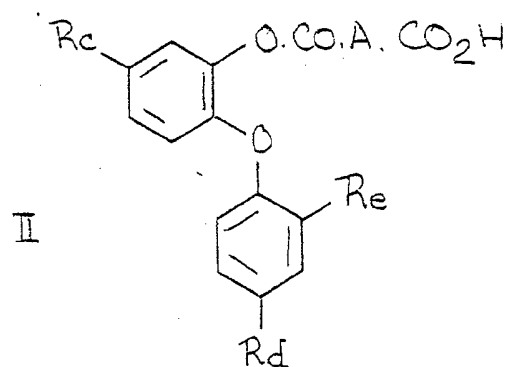
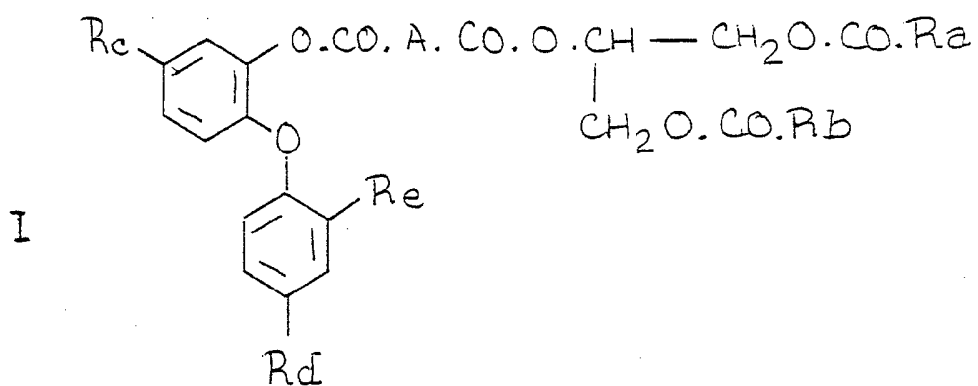
Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung eines Esters der Formel I,
worin Ra und Rb voneinander unabhängig (3 bis 20C)Alkyl
oder (3 bis 20C)Alkenyl darstellen; Rc und Rd unabhängig
voneinander Chlor oder Brom sind; Re Wasserstoff, Chlor
oder Brom ist; und A (1 bis 6C)Alkylen ist, wahlweise
einen oder zwei (1 bis 4C)Alkylsubstituenten tragend,
gekennzeichnet dadurch, daß sich das Verfahren zusammen-
setzt aus dem:
 - (a) Reagieren einer Säure der Formel II oder einem ihrer
reaktiven Derivate mit einem Glycerid der Formel III;
 - (b) Reagieren einer Säure der Formel IV oder einem ihrer
reaktiven Derivate mit einem Phenol der Formel V;
 - (c) Reagieren einer Säure der Formel VI - in welcher Rf
die gleiche Bedeutung wie Ra oder Rb hat - oder einem
ihrer reaktiven Derivate mit einem Alkohol der Formel
VII, in welcher Rg für Wasserstoff oder eine Gruppe
der Formel Ra.CO- oder Rb.CO- steht; oder
 - (d) Reagieren eines Phenols der Formel V mit einem reak-
tiven Derivat einer Säure der Formel:
 $\text{HO}_2\text{C.A.CO}_2\text{H}$ und einem Glycerid der Formel III.

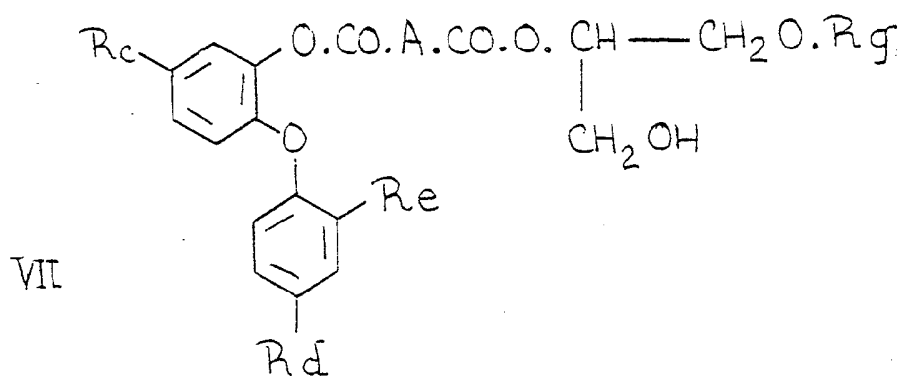
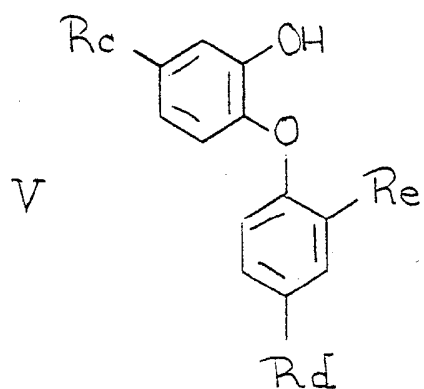
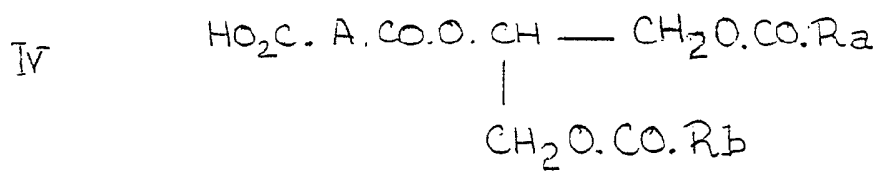
2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß Ra und Rb unabhängig voneinander für Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Undezyll, Pentadezyl, Heptadezyl, 8-Heptadezenyl oder 8,11-Heptadekadienyl stehen; Rc, Rd und Re die in Punkt 1 angegebenen Bedeutungen haben; und A Methylen, Ethylen, Trimethylen oder Tetramethylen ist; wahlweise einen oder zwei Methyl- oder Ethyl-Substituenten tragend.
3. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß Ra und Rb beide für (3 bis 15C)Alkyl stehen; Rc, Rd und Re sämtlich Chlor entsprechen; und A Methylen, Ethylen, Trimethylen oder Tetramethylen ist, wahlweise einen oder zwei Methyl- oder Ethyl-Substituenten tragend.
4. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß Ra und Rb beide für Pentadezyl stehen; Rc, Rd und Re sämtlich für Chlor stehen; und A Trimethylen entspricht, wahlweise einen oder zwei Methyl-Substituenten tragend.

Hierzu 3 Seiten Zeichnungen

Formulae



Formulae



Formulae

