



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

201509

(11)

(B2)

(22) Přihlášeno 02 12 77

(21) (FV 8044-77)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 20 12 76
(A 9444/76) Rakousko

(40) Zveřejněno 31 01 80

(45) Vydáno 15 08 83

(51) Int. Cl.³
C 07 C 15/02
C 07 C 25/24

(72)
Autor vynálezu

BOLLAG WERNER dr., BASILEJ, RÜEGG RUDOLF dr.,
BOITMINGEN a RYSER GOTTLIEB, BASILEJ (Švýcarsko)

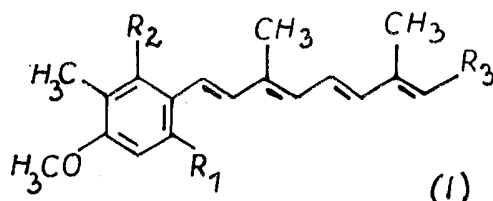
(73)
Majitel patentu

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AKTIENGESELLSCHAFT,
BASILEJ (Švýcarsko)

(54) Způsob výroby substituovaných fenylnonatetraenových sloučenin

1

Předložený vynález se týká způsobu výroby nových substituovaných fenyl-onatetraenových sloučenin obecného vzorce I,



v němž znamenají

R₁ a R₂ chlor nebo brom a

R₃ hydroxymethylovou skupinu, alkoxy-methylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxy skupině nebo mono- nebo di(nižší)alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylech, jakož i soli těchto sloučenin.

Shora uvedenými alkoxymethylovými zbytky a alkoxykarbonylovými zbytky se rozumí také zbytky, které obsahují alkoxylové skupiny, jež obsahují až 6 atomů uhlíku. Tyto skupiny mohou mít řetězec rozvětvený nebo přímý, jako je například methoxyskupina, ethoxyskupina nebo isopropoxyskupina.

2

Karbamoylovou skupinou je karbamoylová skupina, která je monosubstituována nebo disubstituována přímými nebo rozvětvenými nižšími alkylovými zbytky s 1 až 6 atomy uhlíku, například zbytkem methylovým, ethylovým nebo isopropylovým, jako je například methylkarbamoylová skupina, ethylkarbamoylová skupina nebo diethylkarbamoylová skupina.

Ke sloučeninám, které lze vyrobit podle vynálezu, patří:

9-(2,6-dichlor-4-methoxy-5-methylfenyl)-3,7-dimethylnona-2,4,6,8-tetraenová kyselina;

ethylester 9-(2,6-dichlor-4-methoxy-5-methylfenyl)-3,7-dimethylnona-2,4,6,8-tetraenové kyseliny;

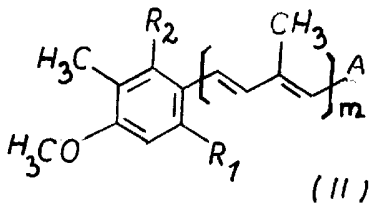
ethylester 9-(2,6-dibrom-4-methoxy-5-methylfenyl)-3,7-dimethylnona-2,4,6,8-tetraenové kyseliny;

ethylamid 9-(2,6-dichlor-4-methoxy-5-methylfenyl)-3,7-dimethylnona-2,4,6,8-tetraenové kyseliny;

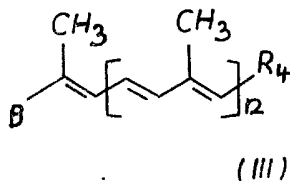
9-(2,6-dichlor-4-methoxy-5-methylfenyl)-3,7-dimethylnona-2,4,6,8-tetraen-1-ol;

methylether 9-(2,6-dichlor-4-methoxy-5-methylfenyl)-3,7-dimethylnona-2,4,6,8-tetraen-1-olu.

Nové polyenové sloučeniny obecného vzorce I se podle vynálezu vyrábějí tím, že se na sloučeninu obecného vzorce II



působí sloučeninou obecného vzorce III,



v nichž

$m = 0$ a $n = 1$,

nebo $m = 1$ a $n = 0$,

jeden z obou symbolů A a B znamená formylovou skupinu a druhý symbol znamená triarylfosfoniummethylovou skupinu vzorce $-\text{CH}_2-\text{P}[\text{X}]_3^{\oplus}\text{Y}^{\ominus}$, ve které zna-

ná

X arylovou skupinu a

Y aniont organické nebo anorganické kyseliny,

zbytky R_1 a R_2 mají shora uvedený význam, a

R_4 , jestliže B znamená formylovou skupinu, znamená alkoxy-methylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, v alkoxylové části, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo mono- nebo di(nižší)alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylových zbytcích, a

R_4 , jestliže B znamená triarylfosfonium-methylovou skupinu, znamená karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo mono nebo di(nižší)alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylových zbytcích, v přítomnosti činidla vážícího kyselinu nebo alkylenoxidu při teplotách mezi teplotou místnosti a teplotou varu reakční směsi, načež se získaná kyselina popřípadě převede na sůl nebo se karboxylová kyselina vzorce I přemění na ester karboxylové kyseliny vzorce I nebo na amid vzorce I nebo se ester karboxylové kyseliny vzorce I přemění na karboxylovou kyselinu vzorce I nebo na amid vzorce I nebo se karboxylová kyselina vzorce I nebo ester karboxylové kyseliny vzorce I redukuje na odpovídající alkohol vzorce I a ten se popřípadě etherifikuje.

Triarylfosfoniummethylová skupina vzor-

ce $-\text{CH}_2-\text{P}[\text{X}]_3^{\oplus}\text{Y}^{\ominus}$ s arylovými skupinami označenými symboly X obsahuje jako arylové skupiny vesměs všechny známé arylové zbytky, zejména však jednojaderné zbytky, jako je fenyl nebo fenyl substituovaný nižšími alkylovými zbytky, popřípadě nižšími alkoxylovými zbytky, jako je tolyl, xylyl, mesityl nebo p-methoxyfenyl. Z anorganických aniontů kyseliny ve významu symbolu Y je výhodný chloridový, bromidový a jodidový iont nebo hydrosulfátový iont, z aniontů organické kyseliny pak je výhodná tosyloxyskupina ve formě iontu.

Výchozí látky vzorců II a III jsou zčásti novými sloučeninami. Tyto sloučeniny se dají získat například následujícím způsobem:

Sloučeniny obecného vzorce II, v němž $m = 0$ a A znamená triarylfosfoniovou skupinu vzorce IIa, se mohou získat například tím, že se příslušně substituovaný benzen uvádí v reakci v přítomnosti halogenovodíkové kyseliny, například v přítomnosti koncentrované kyseliny chlorovodíkové, popřípadě v rozpouštědle, zejména v ledové kyselině octové, s formaldehydem a vzniklý substituovaný benzyhalogenid [halogenid vzorce II, v němž $m = 0$ a A znamená halogenmethylovou skupinu (IIe)], se uvádí o sobě známým způsobem v reakci s triarylfosfinem v rozpouštědle, zejména s trifenylofosfinem v toluenu nebo benzenu.

Methoxyskupina přítomná ve shora uvedeném substituovaném benzenu se může zavést například methylací hydroxyskupiny. Tak se uvádí v reakci například příslušný fenol, výhodně v rozpouštědle, například v alkoholu, a v přítomnosti báze, jako uhličitanu draselného, s methylhalogenidem, například s methyljodidem nebo dimethylsulfátem.

Sloučeniny obecného vzorce II, v němž $m = 1$ a A znamená triarylfosfoniummethylovou skupinu (IIb), lze získat například následujícím způsobem:

Příslušně substituovaný benzen se podrobí nejprve formylační reakci, tím, že se například na výchozí látku nechá působit formylační činidlo. To se může dařit například tak, že se výchozí látka formuluje v přítomnosti Lewisovy kyseliny. Jako formylační činidla přicházejí v úvahu zejména následující látky: estery kyseliny orthomravěňčí, formylchlorid a dimethylformamid. Z Lewisových kyselin jsou vhodné zejména halogenidy zinku, hliníku, titanu, cínu a železa, jako chlorid zinečnatý, chlorid hlinitý, chlorid titaničitý, chlorid cíničitý a chlorid železitý, jakož dále také halogenidy anorganických a organických kyselin, jako například oxychlorid kyseliny fosforečné a methansulfonfylchlorid.

Formylace se může, jestliže se formylační činidlo používá v nadbytku, provádět popřípadě bez přídavku dalšího rozpouštědla. Obecně se však doporučuje provádět reakci v inertním rozpouštědle, například v nitrobenzenu, nebo v chlorovaném uhlovodíku,

jako v methylenchloridu. Reakční teplota se může pohybovat mezi 0 °C a teplotou bodu varu reakční směsi.

Získaný substituovaný benzaldehyd vzorce IIc je možno poté o sobě známým způsobem kondenzací s acetonem při nízké teplotě, například v rozmezí teplot asi od 0 do 30 °C, v přítomnosti alkálií, například v přítomnosti zředěného vodného roztoku hydroxidu sodného prodloužit na substituovaný fenylbut-3-en-2-on, který se pak může převést o sobě známým způsobem pomocí Grignardovy reakce adicí acetylenu na příslušně substituovaný fenyl-3-methyl-3-hydroxypenta-4-en-1-in. Získaný terciární acetylenkarbinol se poté o sobě známým způsobem parciálně hydrogenuje za pomoci parciálně deaktivovaného katalyzátoru na bázi vzácného kovu (Lindlarův katalyzátor). Vzniklý terciární ethylenkarbinol se pak může převést za allylového přesmyku působením triarylfosfinu, zejména trifenyfosfinu, v přítomnosti minerální kyseliny, například v přítomnosti halogenovodíku, jako chlorovodíku nebo bromovodíku, nebo v přítomnosti kyseliny sírové, v rozpouštědle, například v benzenu, na žádanou fosfoniovou sůl vzorce IIb, v němž $m = 1$. Terciární ethylenkarbinol se může dále po provedené halogenaci přeměnit na halogenid vzorce II, v němž $m = 1$ a A znamená halogenmethylovou skupinu [IIIf], působením triarylfosfinu, například trifenyfosfinu, na příslušnou fosfoniovou sůl vzorce IIb, v němž $m = 1$.

Sloučeniny obecného vzorce II, v němž $m = 0$ a A znamená formylovou skupinu [IIc], se mohou vyrábět například tím, že se příslušně substituovaný benzen, jak byl popsán shora, formyluje. Vychází-li se ze substituovaného benzenu, pak se tímto způsobem získá bezprostředně substituovaný benzaldehyd vzorce IIc.

Sloučeniny obecného vzorce II, v němž $m = 1$ a A znamená formylovou skupinu [IIId], se dají vyrábět například tím, že se substituovaný fenylbut-3-en-2-on, který je blíže popsán shora při přípravě sloučenin vzorce IIb, uvádí v reakci podle Wittiga s ethoxykarbonylmethyltrifenyfosforanem. Získaný ethylester substituované fenyl-3-methylpenta-2,4-dienové kyseliny se poté za chladu redukuje pomocí smíšeného hydridu kovu, zejména lithiualuminiumpyridinu, v organickém rozpouštědle, například v etheru nebo v tetrahydrofuranu na substituovaný fenyl-3-methylpenta-2,4-dien-1-ol. Získaný alkohol se potom působením oxidačního činidla, například kyslíčnicku manganického, oxiduje v organickém rozpouštědle, jako v acetonu nebo v methylenchloridu v rozmezí teplot mezi 0 °C a bodem varu reakční směsi na žádaný substituovaný fenyl-3-methylpenta-2,4-dien-1-al vzorce IIId.

Sloučeniny vzorce III, v němž $n = 0$ a B znamená triarylfosfoniummethylovou skupi-

nu [IIIa], se dají vyrábět jednoduchým způsobem tím, že se popřípadě esterifikovaná 4-halogen-3-methylkrotonová kyselina nebo etherifikovaný 4-halogen-3-methylkrotylalkohol uvádí v reakci s triarylfosfinem v rozpouštědle, zejména s trifenyfosfinem v toluenu nebo benzenu.

Sloučeniny vzorce III, v němž $n = 1$ a B znamená triarylfosfoniummethylovou skupinu [IIIf], se dají získat například tím, že se redukuje formylová skupina aldehydu vzorce III, v němž $n = 1$ a B znamená formylovou skupinu [IIId], pomocí hydridu kovu, například pomocí natriumborhydridu v alkoholu, například v ethanolu nebo isopropanolu na hydroxymethylovou skupinu. Získaný alkohol je možno pomocí obvyklého halogenačního činidla, například oxychloridu fosforečného, halogenovat a získanou 8-halogen-3,7-dimethylocta-2,4,6-trien-1-karboxylovou kyselinou, halogenid vzorce III, v němž $n = 1$ a B znamená halogenmethylovou skupinu [IIIIf] nebo derivát této kyseliny s triarylfosfinem v rozpouštědle, uvádět v reakci, zejména s trifenyfosfinem v toluenu nebo benzenu za vzniku žádané fosfoniové soli vzorce IIIf.

Sloučeniny vzorce III, v němž $n = 0$ a B znamená formylovou skupinu [IIIf], se mohou získat například tím, že se popřípadě esterifikovaná vinná kyselina oxidačně štěpí, například působením octanu olovičitého při teplotě místnosti v organickém rozpouštědle, jako v benzenu. Získaný derivát kyseliny glyoxalové se poté o sobě známým způsobem, zejména v přítomnosti aminu, kondenzuje s propionaldehydem při zvýšené teplotě, například v rozmezí teplot, které se pohybuje mezi 60 a 110 °C, za odštěpení vody za vzniku žádaného derivátu 3-formylkrotonové kyseliny.

Sloučeniny vzorce III, v němž $n = 1$ a B znamená formylovou skupinu [IIId], se dají vyrobit například tím, že se na 4,4-dimethoxy-3-methylbut-1-en-3-ol za chladu, výhodně při teplotě -10 až -20 °C, působí v přítomnosti terciárního aminu, jako pyridinu, fosgenem a získaný 2-formyl-4-chlorbut-2-en se pomocí Wittigovy reakce s popřípadě esterifikovanou 3-formylkrotonovou kyselinou nebo s esterifikovaným 3-formylkrotylalkoholem spojí za vzniku žádaného aldehydu vzorce IIId.

Podle vynálezu se uvádějí v reakci:

— fosfoniové soli
s aldehydy
vzorce IIa nebo IIb
vzorce IIId nebo IIIf

nebo

— fosfoniové soli
s aldehydy
vzorce IIIa nebo IIIf
vzorce IIId nebo IIc.

Podle postupu uvedeného pro Wittigovu reakci se složky v přítomnosti činidla váží cího kyselinu, například v přítomnosti alko- xidu alkalického kovu, jako methoxidu sod- ného, nebo v přítomnosti popřípadě alkyl- substituovaného alkylenoxidu, zejména v přítomnosti ethylenoxidu nebo 1,2-butylen- oxidu, popřípadě v rozpouštědle, například v chlorovaném uhlovodíku, jako methylen- chloridu nebo také v dimethylformamidu, uvádějí v reakci v rozmezí teplot, které se pohybuje mezi teplotou místnosti a bodem varu reakční směsi.

V určitých případech se ukázalo účelné, provádět shora uvedené reakce in situ, tj. kondenzovat kondenzační složky bez toho, že by se příslušná fosfoniová sůl izolovala.

Karboxylová kyselina vzorce I se může o sobě známým způsobem převádět na chlo- rid kyseliny, například působením thiony- chloridu, výhodně v pyridinu, přičemž se chlorid kyseliny může přeměnit reakcí s al- kanolem na ester nebo reakcí s alkylami- nem na amid.

Estery karboxylové kyseliny vzorce I je možno o sobě známým způsobem, například působením alkálií, zejména působením vod- ně alkoholického roztoku hydroxidu sodné- ho nebo hydroxidu draselného, hydrolyzovat v rozmezí teplot mezi teplotou místnosti a teplotou bodu varu reakční směsi a buď přes halogenid kyseliny, nebo jak je popsá- no dále, bezprostředně am'lovat.

Estery karboxylové kyseliny vzorce I je možno působením alkylsubstituovaného ami- du lithného přímo přeměnit na příslušný amid. Alkylsubstituovaný amid lithný se u- vádí v reakci výhodně při teplotě místnosti s příslušným esterem.

Karboxylová kyselina nebo ester karbo- xylové kyseliny vzorce I je možno o sobě známým způsobem redukovat na příslušný alkohol vzorce I. Redukce se provádí výhod- ně pomocí hydr'du kovu nebo alkylovaného hydridu kovu v rozpouštědle. Jako hydridy se používají především smíšené hydr'dy ko- vů, jako lithiumaluminiumhydr'd nebo b's- -[methoxyethylenoxy]natriumaluminium- hydrid. Jako rozpouštědla jsou použitelná kromě jiných ethery, tetrahydrofuran nebo dioxan, pokud se používá lithiumaluminium- hydrid, a ethery, hexan, benzen nebo to- luen, pokud se používá diisobutylalumi- niumhydrid nebo bis-[methoxyethylenoxy]na- triumaluminiumhydrid.

Alkohol vzorce I se může, například v přítomnosti báze, výhodně v přítomnosti hydridu sodného, etherifikovat v organic- kém rozpouštědle, jako dioxanu, tetrahydro- furanu, 1,2-dimethoxyethanu, dimethylform- amidu, nebo také v přítomnosti alko xidu al- kalického kovu v alkanolu, v rozmezí tep- lot mezi 0 a teplotou místnosti, působením alkylhalogenidu, například ethyljodidu.

Karboxylová kyselina vzorce I tvoří s bá- zemi, zejména s hydroxidy alkalických ko-

vů, výhodně s hydroxidem sodným nebo s hydroxidem draselným, soli.

Sloučeniny vzorce I se mohou vyskytovat jako směsi c'is/trans isomerů, které se o so- bě známým způsobem mohou popřípadě dě- lit na složky c'is a trans nebo se mohou isomerovat na sloučeniny s trans-konf'gu- rací.

Sloučeniny obecného vzorce I představu- jí farmakodynamicky cenné látky. Mohou se používat pro místní a systemickou terapii benigních a maligních neoplasií, premalig- ních lesí, jakož i k systemické a místní profylaxi uvedených afekcí.

Látky podle vynálezu jsou dále vhodné pro místní a systemickou terapii akné, psoriázy a dalších dermatóz spojených s pato- logickými změnami rohovatění kůže, jakož i také zánětlivých a alergických dermatolo- gických afekcí. Látky podle vynálezu vzor- ce I se používají dále také k potírání one- mocnění sliznice se zánětlivými nebo dege- nerativními, popřípadě metaplastickými změnami.

Toxicita nové skupiny sloučenin je nepa- trná. Aplikuje-li se například ethylester 9- -(2,6-dichlor-4-methoxy-5-methylfenyl)-3,7- -dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraenové kyseliny intraperitoneálně myším o hmotnosti 30 g v denní dávce 6 mg/kg, pak tyto myši ne- vykazují po 14 dnech [celkem 10 aplikač- ních dnů] žádné znaky hypervitaminózy A.

Teprve při denní dávce 12 mg/kg vyka- zují zvířata po 14 dnech [celkem 10 aplikač- ních dnů] první znaky slabé hypervitamínó- zy A, která se projevuje hmotnostním úbyt- kem v hodnotě 20 %, mírným vypadáváním vlasů a nepatrným olupováním kůže.

Účinek reakčních produktů projevujících se v potlačování tumoru je výrazný. Při testu na papilomu bylo pozorováno zmenšení tu- morů vyvolaných dimethylbenzanhracenem a krotonovým olejem. Průměr papilomu se v průběhu 2 týdnů zmenšil při intraperito- neální aplikaci ethylesteru 9-(2,6-d'chlor-4- -methoxy-5-methylfenyl)-3,7-d'methyl- nona-2,4,6,8-tetraenové kyseliny

při 25 mg/kg/týden o 85 %,
při 12 mg/kg/týden o 59 %,
při 6 mg/kg/týden o 42 %.

Při orální aplikaci ethylesteru 9-(2,6-di- chlor-4-methoxy-5-methylfenyl)-3,7-dime- thyl-nona-2,4,6,8-tetraenové kyseliny se zmen- šil průměr indukovaných tumorů během dvou týdnů [5 jednotlivých dávek/týden]

při 25 mg [5×5 mg]/kg/týden o 72 %,
při 12,5 mg [5×2,5 mg]/kg/týden o 62 %,
při 6,25 mg [5×1,25 mg]/kg/týden o 43 %,
při 3,0 mg [5×0,60 mg]/kg/týden o 41 %.

Sloučeniny vzorce I se mohou tudíž po- užívat jako léčiva, například ve formě far- maceutických přípravků.

Přípravky, které slouží k systemické aplikaci, se mohou vyrábět například tím, že se sloučenina vzorce I jako účinná složka přidá k netoxickým, inertním, v takovýchto přípravcích obvyklým pevným nebo kapalným nosným látkám.

Prostředky se mohou aplikovat enterálně nebo parenterálně. Pro enterální aplikaci jsou vhodné například prostředky ve formě tablet, kapslí, dražé, sirupů, suspenzí, roztoků a čípků. Pro parenterální aplikaci jsou vhodné prostředky ve formě roztoků pro infusi nebo pro injekce.

Dávkování, ve kterém se aplikují sloučeniny podle vynálezu, se může měnit podle druhu aplikace a způsobu podání, jakož i podle požadavků pacientů.

Látky podle vynálezu se mohou podávat v množství asi od 1 asi do 30 mg denně v jedné nebo v několika dávkách. Výhodnou formou dávkování jsou kapsle s obsahem asi 1 mg až asi 10 mg účinné látky.

Přípravky mohou obsahovat inertní nebo také farmakodynamicky aktivní přísady. Tablety nebo granulát mohou obsahovat řadu pojidel, plnidel, nosných látek nebo ředidel. Kapalně přípravky se mohou používat například ve formě sterilních, s vodou mísitelných roztoků. Kapsle mohou vedle účinné látky obsahovat navíc plnidlo nebo zahušťovadlo. Dále mohou být v těchto přípravcích přítomny přísady zlepšující chuť, jakož i látky používané obvykle jako konzervační prostředky, stabilizátory, prostředky k udržování vlhkosti a emulgátory, dále také soli ke změně osmotického tlaku, pufrů a další přísady.

Shora uvedené nosné látky a ředidla mohou sestávat z organických nebo anorganických látek, například z vody, želatiny, laktózy, škrobu, hořečnaté soli kyseliny stearové, mastku, arabské gumy, polyalkylenglykolů a dalších. Předpokladem je, aby všechny pomocné látky používané při výrobě těchto přípravků nebyly jedovaté.

Pro místní aplikaci se látky podle vynálezu používají účelně ve formě mastí, tinktur, krémů, roztoků, prostředků k omývání, sražen, suspenzí apod. Výhodné jsou masti a krémy jakožto roztoky. Tyto přípravky určené pro místní použití se mohou vyrábět tím, že se látky podle vynálezu jakožto účinné složky mísí s netoxickými, inertními, pro topické použití vhodnými a v takovýchto přípravcích o sobě obvyklými pevnými nebo kapalnými nosnými látkami.

Pro místní použití jsou vhodné účelně asi 0,01 až asi 0,3 %, výhodně 0,02 až 0,1 % roztoky, jakož i asi 0,05 až asi 5 %, výhodně asi 0,05 až asi 1 % masti nebo krémy.

K těmto přípravkům se mohou popřípadě přimíchávat antioxidační prostředky, například tokoferol, N-methyl- γ -tokoferamin, jakož i butylovaný hydroxyanisol nebo butylovaný hydroxytoluen.

Příklad 1

K 100 g 2,6-dichlor-4-methoxy-5-methylbenzyltrifenylfosfoniumchloridu, který byl vyroben z 52 g 2,6-dichlor-4-methoxy-3-methylbenzylchloridu a 57 g trifenylfosfinu, se přidá 42 g ethylesteru 7-formyl-3-methylocta-2,4,6-trienové kyseliny a po přidání 120 ml 1,2-butylenoxidu, se směs zahřívá za míchání 4 hodiny na teplotu 80 až 85 °C. Reakční směs se potom zředí směsí toluenu a hexanu (1:1) a důkladně se extrahuje směsí methanolu a vody (60:40). Roztok se za sníženého tlaku odpaří. Olejovitý zbytek se čistí adsorpcí na sílikagelu (eluční činidlo: toluen). Ethylester 9-(2,6-dichlor-4-methoxy-5-methylfenyl)-3,7-dimethyl-10-na-2,4,6,8-tetraenové kyseliny, který byl získán z eluátu, taje po překrystalování ze směsi benzenu a hexanu (50:50) při teplotě 100 až 101 °C.

2,6-Dichlor-4-methoxy-5-methylbenzyltrifenylfosfoniumchlorid, který se používá jako výchozí látka, se může vyrobit například následujícím způsobem:

103,0 g 2-nitro-4,6-dichlortoluenu se rozpustí v 500 ml ethylacetátu. Roztok se po přidání 20 ml Raneyova n'klu hydrogenuje za normálních podmínek. Hydrogenace se přeruší po spotřebování 43 litrů vodíku. Katalyzátor se odfiltruje za uvádění proudu kyslíčnicku uhličitého a filtrát se promyje ethanolem. Spojené filtráty se odpaří za sníženého tlaku. Zbýlý 2-amino-4,6-dichlortoluen vře po rektifikaci při 85 °C/53,3 Pa.

67 g 2-amino-4,6-dichlortoluenu se za míchání a chlazení postupně přidá do 250 ml koncentrované kyseliny sírové. Teplota přitom vystoupí až na +60 °C. Směs se ochladí pozvolným přidáváním 750 g ledu na 0 °C a potom se během 3 hodin po kapkách přidá roztok 26,4 g dusitanu sodného v 80 ml vody. Reakční směs se dále míchá 90 minut při teplotě 0 až +10 °C a poté se zfiltruje. Filtrát se za přidávání 600 ml kyseliny sírové (50 objemových %) přikapáváním podrobuje destilaci s vodní párou. Destilát se 3× extrahuje 1000 ml methylenchloridu. Methylenchloridový extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří se. Zbýlý 2-hydroxy-4,6-dichlortoluen taje po překrystalování z hexanu při 51 až 52 °C.

K 79 g 2-hydroxy-4,6-dichlortoluenu se po přidání 400 ml methanolu a 85,5 ml dimethylsulfátu za míchání po kapkách přidá 256,5 ml hydroxidu draselného (25%, hmotnost/objem). Reakční směs, která se přitom zahřívá k varu, se 4 hodiny dále míchá za varu pod zpětným chladičem a poté se odpaří. Zbytek se vyjme 600 ml vody. Vodný roztok se 3× extrahuje 600 ml etheru. Etherický extrakt se promyje vodou do neutrální reakce, vysuší se síranem sodným a odpaří se za sníženého tlaku. Zbýlý 2-methoxy-4,6-dichlortoluen vře po rektifikaci při 69 až 70 °C/13,3 Pa.

68,0 g 2-methoxy-4,6-dichlortoluenu se smísí s 235 ml kyseliny octové, 446 ml kyseliny chlorovodíkové [37%, hmotnost/objem] a 107 ml formaldehydu [35%]. Směs se míchá 3 hodiny při teplotě 70 °C a po ochlazení se vylíje do 2000 ml vody. Vodný roztok se 3× extrahuje 1000 ml methylenchloridu. Methylenchloridový extrakt se 3× promyje 1000 ml vody, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Zbylý 2,6-dichlor-4-methoxy-5-methylbenzylchlorid se čistí adsorbicí na silikagelu (eluční činidlo: nízkovroucí petrolether). Získaná sloučenina taje po překrystalování z hexanu při 84 až 85 °C.

Získaný 2,6-dichlor-4-methoxy-5-methylbenzylchlorid se potom způsobem popsáním v příkladu 1 nechá reagovat s trifenylyfosfinem za vzniku 2,6-dichlor-4-methoxy-5-methylbenzyltrifenylyfosfoniumchloridu.

Příklad 2

Analogickým pracovním postupem, jako je popsán v příkladu 1, se může vyrobit:

- z 2,6-dibrom-4-methoxy-5-methylbenzyltrifenylyfosfoniumchloridu reakcí s ethylesterem 7-formyl-3-methylokta-2,4,6-trienové kyseliny

- ethylester 9-(2,6-dibrom-4-methoxy-5-methylfenyl)-3,7-dimethylnona-2,4,6,8-tetraenové kyseliny, bod tání 101 až 102 °C.

2,6-Dibrom-4-methoxy-5-methylbenzyltrifenylyfosfoniumchlorid, který se používá jako výchozí látka, je dostupný analogickým způsobem, jako je popsán v příkladu 1, z 2-nitro-4,6-dibromtoluenu;

bod tání 64 až 65 °C,
přes 2-amino-4,6-dibromtoluen;
bod varu 85 °C/53,3 Pa,
přes 2-hydroxy-4,6-dibromtoluen;
bod tání 101 — 102 °C,
přes 2,6-dichlor-4-methoxy-5-methylbenzylchlorid.

Příklad 3

52 g 1-ethoxykarbonyl-2,6-dimethylhepta-1,3,5-trien-7-trifenylyfosfoniumbromidu se rozpustí ve 220 ml dimethylformamidu. Roztok se po přidání 21,9 g 2,6-dichlor-4-methoxy-5-methylbenzaldehydu ochladí na 10° Celsia, přidá se k němu přikapáním roztok 2,4 g sodíku v 60 ml absolutního ethanolu a poté se směs míchá 12 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se potom zředí směsí toluenu a hexanu 1:1 a provádí se extrakce směsí methanolu a vody 60:40. Roztok se potom odpaří za sníženého tlaku. Zbylý ethylester 9-(2,6-dichlor-4-methoxy-5-methylfenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraenové kyseliny taje po čištění adsorbicí na silikagelu (eluční činidlo: toluen) a překrystalování ze směsi benzenu a hexanu (50:50) při 99 až 100 °C.

2,6-Dichlor-4-methoxy-5-methylbenzaldehyd o bodu tání 110 až 111 °C, který se používá jako výchozí látka, se může vyrobit například z 3,5-dichlor-2-methylfenolu, bod tání 51 — 52 °C, přes 3,5-dichlor-2-methylanisol, bod varu 76 °C/40 Pa, $n_D^{24}=1,5538$, přes 2,6-dichlor-4-methoxy-5-methylbenzylchlorid, bod tání 85 až 86 °C.

Příklad 4

27 g 5-(2,6-dichlor-4-methoxy-5-methylfenyl)-3-methylpenta-2,4-dien-1-trifenylyfosfoniumbromidu se pod atmosférou dusíku přidá ke 100 ml dimethylformamidu a za chlazení při teplotě 5 až 10 °C se během 20 minut přidá 1,75 g suspenze hydridu sodného (50%) v minerálním oleji. Směs se míchá 1 hodinu při teplotě asi 10 °C, potom se při teplotě 5 až 8 °C přidá přikapáním 7,1 g ethylesteru 3-formylkrotonové kyseliny, směs se zahřívá 2 hodiny na teplotu 65 °C, potom se vylíje do ledové vody a po přidání chloridu sodného se extrahuje 100 ml hexanu. Extrakt se promyje směsí methanolu a vody (6:4), vysuší se síranem sodným a odpaří se za sníženého tlaku. Zbylý ethylester 5-(2,6-dichlor-4-methoxy-5-methylfenyl)-3,7-dimethylnona-2,4,6,8-tetraenové kyseliny taje po překrystalování ze směsí benzenu a hexanu (50:50) při 100 až 101 °C.

5-(2,6-Dichlor-4-methoxy-5-methylfenyl)-penta-2,4-dien-1-trifenylyfosfoniumbromid, který se používá jako výchozí látka, se může vyrobit například

z 3,5-dichlor-2-methylfenolu, bod tání 51 až 52 °C,

přes 3,5-dichlor-2-methylanisol, bod varu 76 °C/42 Pa, $n_D^{24} = 1,5538$,

přes 3,5-dichlor-2-methyl-p-anisaldehyd, bod tání 110 — 111 °C,

přes 4-(2,6-dichlor-4-methoxy-5-methylfenyl)but-3-en-2-on, bod tání 55 — 56 °C,

přes 5-(2,6-dichlor-4-methoxy-5-methylfenyl)-3-methyl-3-hydroxypenta-4-en-1-in, $n_D^{24} = 1,5718$,

přes 5-(2,6-dichlor-4-methoxy-5-methylfenyl)-3-methylpenta-2,4-dien-1-ol, $n_D^{23} = 1,5661$.

Příklad 5

42 g ethylesteru 9-(2,6-dichlor-4-methoxy-5-methylfenyl)-3,7-dimethylnona-2,4,6,8-tetraenové kyseliny se rozpustí v 750 ml ethanolu. K roztoku se přidá 41 g hydroxidu draselného v 63 ml vody. Směs se zahřívá 30 minut pod dusíkem k varu, potom se ochladí, vylíje se do vody a okyslí se kyselinou chlorovodíkovou. Vyloučená 9-(2,6-di-

chlor-4-methoxy-5-methylfenyl]-3,7-dimethylnona-2,4,6,8-tetraenová kyselina taje při 252 až 254 °C.

Příklad 6

15 g 9-(2,6-dichlor-4-methoxy-5-methylfenyl)-3,7-dimethylnona-2,4,6,8-tetraenové kyseliny se rozpustí v 750 g tetrahydrofuranu. K roztoku se přidá 2,64 ml chloridu fosforitého (0,7 mol), po 12 hodinách za sníženého tlaku při teplotě 30 °C se roztok zahustí na 1/2 původního objemu a při teplotě 0 až 5 °C se reakční roztok přikape do roztoku tetrahydrofuranu, který obsahuje 14,6 g ethylaminu. Reakční směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti, potom se vylíje do nasyceného vodného roztoku chloridu sodného a provede se extrakce methylenchloridem. Extrakt se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se a odpaří se za sníženého tlaku. Zbýlý ethylamid 9-(2,6-dichlor-4-methoxy-5-methylfenyl)-3,7-dimethylnona-2,4,6,8-tetraenové kyseliny se čistí adsorpcí na silikagelu (eluční činidlo: diethylether) a po překrystalování z ethylacetátu taje při 128 až 129 °C.

Příklad 7

13,8 g ethylesteru 9-(2,6-dichlor-4-methoxy-5-methylfenyl)-3,7-dimethylnona-2,4,6,8-tetraenové kyseliny se rozpustí ve 170 ml toluenu. Roztok se za míchání a pod atmosférou dusíku ochladí a při teplotě 0 až 2 °C se k němu přidá 80 ml 20% roztoku diisobutylaluminiumhydridu v toluenu. Reakční směs se míchá 30 minut při 0 °C, potom se opatrně vylíje do vody a provádí se extrakce. Toluenový extrakt se několikrát promyje vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se za sníženého tlaku. Zbýlý 9-(2,6-dichlor-4-methoxy-5-methylfenyl)-3,7-dimethylnona-2,4,6,8-tetraen-1-ol se čistí adsorpcí na silikagelu (eluční činidlo: diethylether). Alkohol taje po překrystalování z benzenu při 128 až 129 °C.

Příklad 8

8,1 g 9-(2,6-dichlor-4-methoxy-5-methylfenyl)-3,7-dimethylnona-2,4,6,8-tetraen-1-olu se rozpustí ve 100 ml tetrahydrofuranu. K roztoku se po přidání 10 g suspenze hydridu sodného v oleji promyté benzenem při 0 °C přikape při teplotě 0 až 2 °C 10 ml me-

thyljodidu. Reakční směs se míchá nejdříve 2 hodiny při 0 °C, potom 12 hodin při teplotě místnosti, potom se zředí 200 ml toluenu a opatrně se přidá do vody. Toluenová fáze se oddělí, promyje se vodou do neutrální reakce, vysuší se síranem sodným a odpaří se za sníženého tlaku. Zbýlý methyl-ester 9-(2,6-dichlor-4-methoxy-5-methylfenyl)-3,7-dimethylnona-2,4,6,8-tetraen-1-olu se čistí adsorpcí na silikagelu (eluční činidlo: toluen). Získaný ether taje po překrystalování z hexanu při 104 až 105 °C.

Příklad 9

15 g ethylesteru 9-(2,6-dichlor-4-methoxy-5-methylfenyl)-3,7-dimethylnona-2,4,6,8-tetraenové kyseliny (směs isomerů cis/trans 50:50) se chromatografuje na 1,5 kg silikagelu (aktivity I. stupně) za použití směsi hexanu a toluenu (80:20) jako elučního činidla. Ethylester 9-(2,6-dichlor-4-methoxy-5-methylfenyl)-3,7-dimethylnona-2-cis-4-trans-6-trans-8-transtetraenové kyseliny, který lze izolovat z přední frakce, taje po překrystalování z hexanu při 108 až 109 °C.

Příklad A

Výroba hmoty pro plnění kapslí následujícího složení:

ethylester 9-(2,6-dichlor-4-methoxy-5-methylfenyl)-3,7-dimethylnona-2,4,6,8-tetraenové	1 mg
směs vosků	50,5 mg
rostlinný olej	98,0 mg
trojsodná sůl ethylendiamin-tetraoctové kyseliny	0,5 mg
jednotlivá hmotnost kapsle	150 mg
obsah účinné látky v jedné kapsli	1 mg

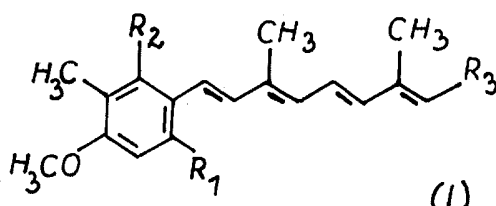
Příklad B

Výroba masti s obsahem 0,1 % účinné látky následujícího složení:

ethylester 9-(2,6-dichlor-4-methoxy-5-methylfenyl)-3,7-dimethylnona-2,4,6,8-tetraenové kyseliny	0,1 g
cetylalkohol	2,7 g
tuk z ovčí vlny	6,0 g
vaselina	15,0 g
destilovaná voda	do 100,0 g

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

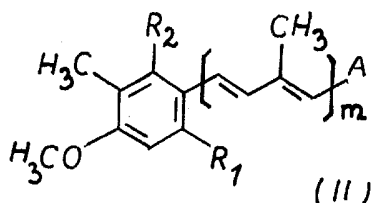
1. Způsob výroby substituovaných fenyl-nonatetraenových sloučenin obecného vzorce I,



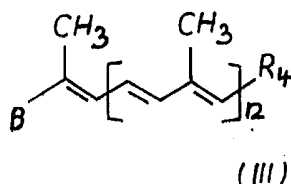
v němž znamenají

R₁ a R₂ chlor nebo brom a

R₃ hydroxymethylovou skupinu, alkoxy-methylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxy skupině, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxy skupině nebo mono- nebo di(nižší)alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylových zbytcích, jakož i soli těchto sloučenin, vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce II



působí sloučeninou obecného vzorce III,

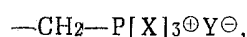


v nichž

m = 0 a n = 1

nebo m = 1 a n = 0,

jeden ze symbolů A a B znamená formylovou skupinu a druhý z těchto symbolů znamená triarylfosfoniummethylovou skupinu vzorce



kde znamená

X arylovou skupinu a

Y aniont organické nebo anorganické kyseliny,

R₁ a R₂ mají shora uvedený význam a

R₄ v případě, že B znamená formylovou skupinu, znamená alkoxy-methylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxy skupině, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxy skupině nebo mono- nebo di(nižší)alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylových zbytcích, a v případě, že B znamená triarylfosfoniummethylovou skupinu, pak R₄ znamená karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxy skupině nebo mono- nebo di(nižší)alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylových zbytcích, v přítomnosti činidla vážícího kyselinu nebo alkylenu oxidu při teplotách mezi teplotou místnosti a teplotou varu reakční směsi, načež se takto získaná kyselina popřípadě převede na sůl nebo se karboxylová kyselina vzorce I přemění na ester karboxylové kyseliny vzorce I nebo na amid vzorce I, nebo se ester karboxylové kyseliny vzorce I přemění na karboxylovou kyselinu vzorce I nebo amid vzorce I, nebo se karboxylová kyselina vzorce I nebo ester karboxylové kyseliny vzorce I redukuje na odpovídající alkohol vzorce I a ten se popřípadě etherifikuje.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se na fosfoniovou sůl vzorce II nebo III působí aldehydem vzorce III nebo II v přítomnosti epoxidu, zejména v přítomnosti ethylenoxidu, který je popřípadě substituován nižším alkylovým zbytkem s 1 až 6 atomy uhlíku, jako 1,2-butylenoxidu, popřípadě za přídavku rozpouštědla.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2 vyznačující se tím, že se na 2,6-dichlor-4-methoxy-5-methylbenzyltrifenylfosfoniumhalogenid působí alkylesterem 7-formyl-3-methylocta-2,4,6-trienové kyseliny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkyly.

4. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se karboxylová kyselina vzorce I převede na halogenid kyseliny vzorce a a na ten se působí mono- nebo di(nižší)alkylaminem s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylech.

5. Způsob podle bodu 4 vyznačující se tím, že se 9-(2,6-dichlor-4-methoxy-5-methylfenyl)-3,7-dimethylnona-2,4,6,8-tetraenová kyselina převede na halogenid kyseliny, na který se působí ethylaminem za vzniku ethylamidu 9-(2,6-dichlor-4-methoxy-5-methylfenyl)-3,7-dimethylnona-2,4,6,8-tetraenové kyseliny.

v