



URAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

**241088**  
(11) (52)

- (22) Přihlášeno 17 06 83  
(21) {PV 3943-84}
- (32) {31} {33} Právo přednosti od 18 06 82  
(82401119.1)  
Evropská patentová organizace
- (40) Zveřejněno 16 07 85
- (45) Vydáno 15 08 87

[51] Int. Cl.<sup>4</sup>  
A 61 K 31/055  
A 61 K 31/235

(72)  
Autor vynálezu

ARNOULD JEAN-CLAUDE, CORMONPREUIL (Francie);  
EVANS JOHN RAYMOND, MACCLESFIELD; JONES GERAIN, T,  
MACCLESFIELD; THOMSON DAVID SUMMERS, MACCLESFIELD  
(Velká Británie)

(73)  
Majitel patentu

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC, LONDON (Velká Británie),  
ICI PHARMA, ENGHEN-LES-BAINS (Francie)

## (54) Způsob přípravy nových halogenfenylesterů glyceridů

1

Předložený vynález se týká způsobu přípravy nových halogenfenylesterů glyceridů, přesněji nových esterů halogenfenolů glyceridů s antibakteriálními vlastnostmi, které jsou použitelné pro topickou terapii anebo profylaxi akné (acne vulgaris) a příbuzných infekcí kůže.

Akné je onemocnění vyvolané více faktory, které se objevuje během puberty a ovlivňuje velké procento mužů ve věku 12 až 25 let. Hlavním faktorem je přítomnost bakterií v mazových lůžkách ve spojení s hormonem ovlivňujícím hyperaktivitu mazových žláz.

Hlavní zúčastněnou bakterií je Propionibacterium acnes, které se nachází bezprostředně u mazových lůžek a přispívá k zánehtlivé složce akné, například lipasou katalyzovanou produkcí volných mastných kyselin z mazové sekrece.

Je možné léčit akné systemickou aplikací účinných antibiotik, jako je tetracyklin. Avšak použití účinných antibiotik pro stavy neohrožující život jako je akné, je obecně nežádoucí vzhledem k vyvolání zbytečné bakteriální rezistence. Stále je tedy potřeba pro jednoduchou alternativní formu terapie.

Je známo, že různé halogenfenoly jsou cennými antibakteriálními a dezinfekčními

2

činnidly (anglický patent č. 1 038 185). Některé z těchto činnidel jsou používány jako antibakteriální činnidla v různých čistících a dezinfekčních přípravcích. Alespoň jedno takovéto činnidlo 2,4,4'-trichlor-2'-hydroxydifenylether (triclosan), se klinicky hodnotilo při topickém léčení trudovitosti (J. Int. Med. Res., 1978, 6, 72 až 77).

Avšak hlavním problémem při jakémkoli topickém antibakteriálním léčení akné je zajištění antibakteriální penetrace činnidla tak, aby se dostalo do mazových lůžek obsahujících P. acne a aby tam zůstalo zachováno.

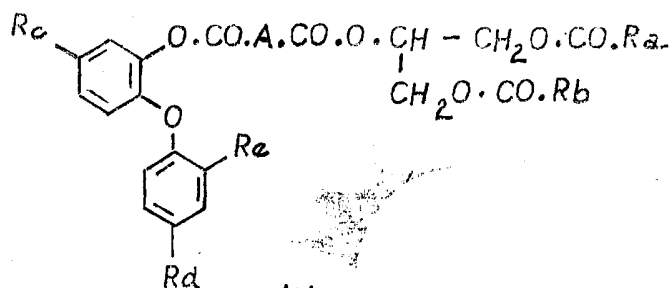
Navíc je obecně žádoucí, aby se minimalizovalo vystavení ostatních částí kůže účinnému antibakteriálnímu činnidlu. Tímto způsobem se může minimalizovat systemická absorpce. Mazové sekrety obsahují různé lipidické složky a zlepšená penetrace činnidel proti akné se může očekávat za zvýšení jeho lipofilních vlastností.

Zlepšená perzistence se může očekávat progresivním uvolňováním antibakteriálního činnidla specificky v mazových lůžkách. Nyní byly nalezeny nové, lipofilní estery glyceridů s antibakteriálními halogenfenoly, které jsou neočekávaně relativně stabilní na hydrolyzu esterami, ale jsou labilní na hydrolyzu lipasami.

Tyto estery mohou být úspěšně použity při

léčení a/nebo profylaxi akné působením progresivního lipasonkatalytického uvolňování antibakteriálního halogenfenolu ve vlasových mazových lůžkách v přítomnosti *P. acnes*.

Předložený vynález se týká způsobu přípravy esterů obecného vzorce I



kde

Ra a Rb jsou na sobě nezávisle alkyl s 3 až 15 atomy uhlíku,

Rc je atom chloru,

Rd a Re jsou atomy chloru nebo bromu a A je trimethylen, případně nesoucí jeden nebo dva methyly.

V popisu výrazy Ra, Rb a ostatní se používají pro označení obecných substituentů a nemají další význam.

Zejména cennými významy substituentů Ra a Rb jsou například propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, undecyl nebo pentadecyl.

Výhodnou skupinou esterů, které jsou připravitelné postupem podle vynálezu, jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde Rc, Rd a

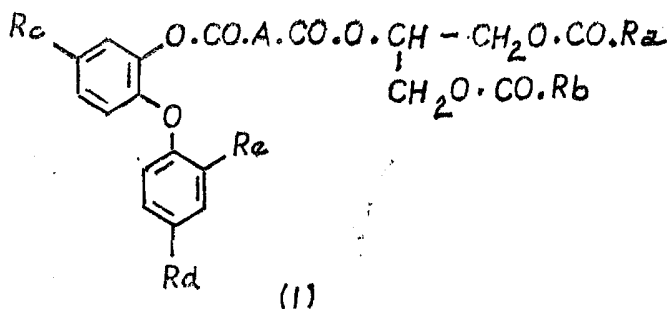
Re jsou atomy chloru, Ra a Rb jsou pentadecyl a A je trimethylen, případně nesoucí 1 nebo 2 methylové substituenty.

Zejména zajímavé jsou následující estery:

2-butyryloxy-1-(butyryloxymethyl)ethyl-5-chlor-2-(2,4-dichlorfenoxy)fenylglutarát, 5-chlor-2-(2,4-dichlorfenoxy)fenyl-2-oktanoyloxy-1-(oktanoyloxymethyl)ethylglutarát a

5-chlor-2-(2,4-dichlorfenoxy)fenyl-2-hexadekanoyloxymethyl)ethylglutarát.

Předmětem předloženého vynálezu je způsob přípravy nových halogenfenylesterů glyceridů obecného vzorce I



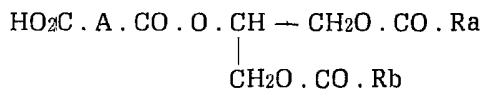
kde

Ra a Rb jsou na sobě nezávislé alkyl s 3 až 15 atomy uhlíku,

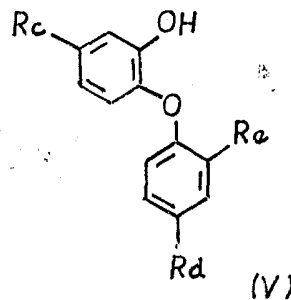
Rc je atom chloru,

Ra a Re jsou atomy chloru nebo bromu a A je trimethylen, případně substituovaný jedním nebo dvěma methyly, který se vyznačuje tím, že se nechá reagovat kyselina vzorce IV

nebo její reaktivní derivát s fenolem obecného vzorce V



(IV)



kde

Ra, Rb, Rc, Rd, Re a A mají význam uvedený výše.

Postup podle vynálezu je obecným esterifikačním postupem, běžně známým z literatury.

Zejména vhodnými reaktivními deriváty pro kyseliny vzorce IV jsou například halogenidy kyselin (zejména chloridy nebo bromidy), azidy kyselin, anhydridy kyselin nebo smíšené anhydridy, zejména s kyselinou mravenčí nebo trifluoroctovou.

Esterifikace se obecně provádí při teplotě v rozmezí například 0 až 100 °C a s výhodou při teplotě blízké teplotě místnosti. S výhodou se používá vhodné rozpouštědlo nebo ředidlo, jako je chloroform, dichlormethan, 1,2-dimethoxyethan, tetrahydrofuran nebo diethylether.

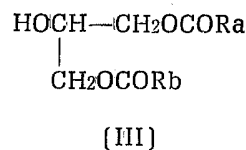
Rovněž tak může být přítomna vhodná báze, jako je pyridin, 2,6-lutidin nebo triethylamin a je výhodné, jestliže se jako reakční složka použije halogenid kyseliny.

Alternativně, jestliže se použije reaktivní derivát kyseliny vzorce IV, alkoholická nebo fenolická složka obecného vzorce V se může s výhodou použít ve formě soli, jako je sodná, draselná, thalná nebo lithná sůl, která se může tvořit in situ před přidáním zbývajících reakčních složek.

Jestliže se používají volné kyseliny vzorce IV, pak kondenzační činidlo, například dicyklohexylkarbodiimid nebo směs trifenylofosfinu a nižšího alkyleru azodikarboxy-

lové kyseliny, se použijí ve vhodném rozpouštědle nebo ředidle.

Kyseliny obecného vzorce IV se mohou připravit acylací glyceridu obecného vzorce III



dikyselinou obecného vzorce HOOC—A—COOH nebo anhydridem nebo chloridem této kyseliny běžně známými postupy. Glyceridy obecného vzorce III se mohou připravit běžnými postupy, například postupem popsaným v práci Bentley a McCrae (J. Org. Chem., 1970, 35, 2 082).

Jak bylo uvedeno výše, sloučeniny obecného vzorce I se neočekávaně snadněji hydrolyzují lipasami než esterasami. Tento rozdíl v hydrolytické stabilitě se může prokázat běžným studiem antibakteriálních účinků (měřeno jako minimální inhibiční koncentrace MIC) samotných sloučenin a v přítomnosti přidávaných esteras a lipas na organismus *Streptococcus faecalis* (A02).

Výsledky získané různými reprezentativními estery obecného vzorce I, uvedené níže, ve srovnání s fenolem V, kde Rc=Rd=Re=atom chloru (triclosan) jsou uvedeny v tabulce I:

Tabulka I

Sloučeniny <sup>x</sup>	organismus samotný	MIC (μg/ml) na <i>Streptococcus faecalis</i> (A02)		
		+ 1 mg/ml esteráza A	+ 1 mg/ml esteráza B	+ 1 mg/ml lipáza C
ester 1	NA	NA <sup>xx</sup>	NA	6
ester 2	NA	NA	NA	13
ester 5	NA	NA	NA	8
ester 6	NA	NA	NA	10
Triclosan	4	8	8	8

<sup>x</sup> čísla znamenají příklady níže.

<sup>xx</sup> ne aktivní, M. I. C. > 256 μg/ml.

Esteráza A: z vepřových jater, pH 8 optimum

Esteráza B: z vepřových jater, pH 6 optimum

Lipáza C: z *Candida cylindracea*

Enzymové přípravky dostupné od Sigma London Chemical Co., Ltd., Poole, UK.

Tyto výsledky ukazují na nepřítomnost antibakteriálních účinků esterů obecného vzorce I s tou výjimkou, kdy je přítomna přidávaná lipasa, která je upravuje na speciálně použitelné při terapii a/nebo profylaxi akné, jak bylo ukázáno výše.

Penetrace a zlepšená perzistence esterů obecného vzorce I do mazových lůžek ve srovnání s původním fenolem V se může stanovit za laboratorních podmínek následujícím způsobem.

Vnitřní povrch uší králíků se předem zpracuje s uhelným dehtem, přičemž vznikne předkomedové poškození, které je analogické tvorbě koméd při akné u lidí. Radiativním <sup>14</sup>C uhlíkem značené vzorky testovaných látek se pak aplikují na tři místa vnitřního povrchu uší králíků 1, 6 a 24 hodin před zabitím.

Obecně vzorky esterů ve vhodných přípravcích (například vodně alkoholické preparáty, jako jsou vodičky obsahující 1 % hmot./hmot.) esteru ve směsi ethanolu, benzylalkoholu a vodě (28 : 30 : 42 hmot./hmot.) nebo krémové preparáty, obsahující 1 % esteru (hmot./hmot.) ve směsi s isopropylmyristátem, cetostearylalkoholem, „Arlacem 165“, propylenglykolem, ethanollem a vodou 10 : 5 : 2 : 5 : 5 : 12 (hmot./hmot.), se aplikují na jedno ucho a vzorky základního

fenolu V ve stejném nosiči se nanášejí na druhé ucho.

Po zabití zvířete se každá aplikační plocha vyřízne, zmrazí a pak se provede biopsie. Jemným seříznutím povrchu se odstraní zbylý nosič a stratum corneum se vyjme a pak použije pro stanovení zbylé radioaktivity na povrchu kůže.

Série zmrazených sekcí (20  $\mu\text{m}$ ) z biopsie se pak nařeže, nanese na lepidlovou pásku, vysuší mrazovou sublimací a provede se autoradiografie. Z těchto autoradiografií se může zjistit relativní radioaktivita v kterékoli vrstvě.

Pro ilustraci, použitím tohoto postupu bylo nalezeno, že ester vzorce I, popsáný v příkladu 1 níže, penetruje do obdobné hloubky jako jeho základní fenol (triclosan), ale že v této hloubce zůstává zachován déle než základní fenol.

Například po 6 a 24 hodinách ester popsáný v příkladu 1 je přítomen hluboce v kůžku v množství větším než triclosan.

Estery vzorce I se používají ve formě různých běžných formulací vhodných pro topické aplikace. Normálně směsi, které nejsou tukovité, jsou preferovány a prostředky obecně obsahují například 0,1 až 6 % hmot./hmot. a s výhodou 1 až 4 % hmot. na hmot. esteru vzorce I.

Farmaceutické prostředky se mohou připravit běžně známými metodami známými z literatury pro přípravu topických formulací za použití běžných farmaceuticky vhodných přísad.

Prostředky mohou také obsahovat jednu nebo více jiných aktivních známých složek používaných pro terapii a profylaxi akné.

Při použití pro léčení akné se uvažuje, že ester obecného vzorce I se bude aplikovat tak, aby denní dávka v rozmezí 10 až 100 mikrogramů/cm<sup>2</sup> se aplikovala na ovlivněnou plochu kůže a v případě potřeby se aplikovala v rozdělených dávkách. Avšak rozumí se, že celková aplikovaná denní dávka esteru vzorce I závisela na stavu a vážnosti onemocnění léčeného.

Předložený vynález je blíže objasněn v následujících příkladech, které vynález žádným způsobem neomezuji. V popisu pokud není jinak uvedeno, znamená:

- i) petrolether (t. v. 60 až 80 °C) se uvádí „petrol 60 až 80“;
- ii) odpařování se provádí na rotační odparce ve vakuu až do odstranění veškerého těkavého rozpouštědla,
- iii) veškeré operace se provádějí při teplotě místnosti, to je v rozmezí 18 až 27 °C,
- iv) NMR data se týkají protonů a byly stanoveny při 60 nebo 90 MHz a uvedené chemické posuny ( $\delta$ -hodnoty) jsou vztaženy relativně k vnitřnímu standardu tetramethylsilanu. Používají se běžné zkratky pro popis absorpčních signálů s = singlet, d = dublet, t = triplet, m = multiplet, br = široký pás,

v) veškeré estery obecného vzorce I mají odpovídající elementární mikroanalýzy a

vi) výtěžky (kde jsou uvedeny) jsou pouze pro objasnění a neznamenají maximální dosažené výtěžky.

#### Příklad 1

2-oktanoyloxy-1-(oktanoyloxymethyl)-ethyl hydrogenoglutaráť (4,22 g) se rozpustí v bezvodém toluenu (40 ml) a reakční směs se míchá v anhydridu trifluoroctové kyseliny (5,2 ml) po dobu 2,5 hodiny. Přidá se triclosan, 5-chlor-2-(2,4-dichlorfenoxy)-fenol (2,67 g) a směs se míchá dalších 20 hodin.

Získaný roztok se postupně promyje vodou (2 x 40 ml), nasyceným vodným roztokem kyselého uhličitanu sodného (2 x 40 mililitrů) a nasyceným roztokem chloridu sodného (40 ml).

Organická fáze se vysuší (MgSO<sub>4</sub>) a odpaří. Získaný olej se chromatografuje na silikagelu použitím methylenchloridu jako elučního činidla. Získá se 5-chlor-2-(2,4-dichlorfenoxy)fenyl 2-oktanoyloxy-1-(oktanoyloxymethyl)ethylglutaráť ve formě oleje, (9,1 g);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

0,9 (6H, t J = 4,0 Hz, CH<sub>3</sub>),  
 1,1 až 1,7 (20H, komplexní m, CH<sub>2</sub>),  
 1,98 (2H, m, CH<sub>2</sub>),  
 2,2 až 2,7 (8H, komplex, CO . CH<sub>2</sub>),  
 4,0 až 4,5 (4H, komplex, CH<sub>2</sub>O),  
 5,25 (1H, br . t J = 4,5 Hz, CH),  
 6,75 až 7,55 (6H, komplex, aromatické H) ppm; hmotové spektrum (hlavní diagnostické píky),

m/e 585 (16 %) [M—O . CO(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>3</sub>],  
 441 (21 %),  
 385 (12 %),  
 327 (100 %),  
 288 (10 %),  
 201 (10 %),  
 127 (46 %).

2-oktanoyloxy-1-(oktanoyloxymethyl)-ethyl hydrogenoglutaráť se získá následujícím způsobem:

Roztok 2-hydroxy-3-oktanoyloxypropyl oktanoátu (5,0 g) v etheru (30 ml) se 3,5 hodiny míchá s triethylaminem (2,04 ml) a glutaranhydridem (1,66 g). Pak se přidá další glutaranhydrid (0,8 g) spolu s triethylaminem (1,0 ml).

Tato směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem, až nelze chromatografií na tenké vrstvě detegovat výchozí oktanoát (chromatografie na tenké vrstvě silikagel, methylenchlorid). Ochlazená reakční směs se promyje 1 M kyselinou chlorovodíkovou (2 x

× 20 ml), pak vodou (2 × 20 ml), vysuší (MgSO<sub>4</sub>) a odpařením se získá 2-oktanoyloxy-1-(oktanoyloxymethyl)ethyl hydrogen-glutarát ve formě oleje (6,62 g);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

0,9 (6H, t, CH<sub>3</sub>),  
1,1 až 2,1 (22H, m, CH<sub>2</sub>),  
2,4 (8H, m, CH<sub>2</sub>CO),  
4,0 až 4,4 (4H, m, CH<sub>2</sub>O),  
5,1 až 5,4 (1H, br. t, CHO),  
9,6 (1H, br. s, CO<sub>2</sub>H) ppm.

Hmotové spektrum (hlavní diagnostické píky M = 458, chemická ionisace):

m/e 476 (M + NH<sub>4</sub>),  
360 (M + NH<sub>4</sub> - HO<sub>2</sub>C · (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> · CO<sub>2</sub>H).

Příklad 2

Směs cyklohexanu (60 ml), pyridinu (1,43 mililitrů) a 2-hexadekanoyloxy-1-(hexadekanoyloxymethyl)ethyl hydrogenglutarátu (B) (11,0 g) se ohřeje na 35 °C. Takto získaný roztok se během 45 minut přikape k míchanému roztoku thionylchloridu (1,23 ml) v cyklohexanu (25 ml) při teplotě 35 °C. Směs se pak míchá další 1,5 hodiny při 35 °C, ochladí se na 15 °C a během 15 minut se přidá roztok triclosanu (4,68 g) a pyridinu (1,56 ml) v cyklohexanu (20 ml).

Směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti, ohřeje se na 35 °C a promyje nejprve 0,5 M kyselinou chlorovodíkovou (100 ml) a pak vodou (3 × 100 ml) rovněž ohřátými na 35 °C. Směs se pak vysuší (MgSO<sub>4</sub>) a odpaří.

Získá se 5-chlor-2-(2,4-dichlorfenoxy)fenyl 2-hexadekanoyloxy-1-(hexadekanoyloxymethyl)ethylglutarát jako bílá pevná látka, t. t. 44 až 46 °C.

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

0,85 (6H, br. s, CH<sub>3</sub>),  
1,25 (54H, br. s, CH<sub>2</sub>),  
2,0 až 2,7 (8H, m, CO · CH<sub>2</sub>),  
4,25 (4H, m, OCH<sub>2</sub>),  
5,25 (1H, m, CH),  
6,7 až 7,5 (6H, komplex, aromatické H) ppm.

Hydrogenglutarát (B) se získá následujícím způsobem:

Glutaranhydrid (20,63 g) se přidá k roztoku 3-hexadekanoyl-2-hydroxypropyl-hexadekanoátu (1,3-dipalmitin) a triethylaminu (25,4 ml) v cyklohexanu (750 ml) při 40 až 45 °C, a směs se míchá při stejné teplotě 16 hodin. Horký roztok se promyje 0,5 M kyselinou chlorovodíkovou (200 ml), pak vodou (3 × 200 ml) při 45 °C.

Cyklohexanová fáze se oddělí a ochladí na asi 10 °C. Vyloučí se 2-hexadekanoyloxy-

-1-(hexadekanoyloxymethyl)ethyl hydrogen-glutarát (B) jako pevná látka (33,2 g, t. t. 59 až 59,5 °C pro rekrystalizaci z ethanolu).

Příklad 3

Směs 2-hexadekanoyloxy-1-(hexadekanoyloxymethyl)ethyl 4-chlorformyl-3,3-dimethylbutyrátu (F) (1,5 g), triclosanu (0,4 g) a pyridinu (0,17 ml) v methylenchloridu (35 ml) se míchá tři hodiny při 0 až 5 °C a pak se nechá stát 45 hodin při teplotě místnosti.

Methylenchlorid se odpaří a nahradí etherem (50 ml). Získaná směs se postupně promyje vodou (3 × 20 ml), 2 M kyselinou chlorovodíkovou (25 ml), nasyceným roztokem kyselého uhličitánu sodného (2 × 20 ml) a vodou (2 × 20 ml) a pak se vysuší (MgSO<sub>4</sub>) a odpaří.

Získaný olej krystaluje po zpracování s ethanolem. Získá se 5-chlor-2-(2,4-dichlorfenoxy)fenyl 4-[2-hexadekanoyloxy-1-(hexadekanoyloxymethyl)ethoxykarbonyl]-3,3-dimethylbutyrát jako bílé krystaly (0,3 g), (t. t. těsně pod 20 °C);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

0,7 až 1,0 (6H, m, CH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>),  
1,12 (6H, s, CCH<sub>3</sub>),  
1,15 až 1,7 (52H, m, CH<sub>2</sub>),  
2,17 (4H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO),  
2,44 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH),  
2,60 (2H, s, aromatické O · CO CH<sub>2</sub>),  
3,9 až 4,4 (4H, m, CH<sub>2</sub>O),  
5,1 až 5,4 (1H, m, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH),  
6,9 až 7,5 (6H, m, aromatické H) ppm.

Výchozí chlorid kyseliny (F) se připraví následujícím způsobem:

3,3-dimethylglutaranhydrid (5,0 g) a benzylalkohol (11 ml) se dohromady zahřívají 16 hodin na 150 °C. Ochlazená reakční směs se rozdělí mezi nasycený vodný roztok uhličitánu sodného (50 ml) a ether (50 ml). Vodná fáze se oddělí, okyslí 2 M kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se etherem.

Extrakt se odpaří. Zbýlý žlutý olej (4,6 gramů) se čistí chromatografií na silikagelelu methylenchloridem jako elučním činidlem a získá se benzyl hydrogen 3,3-dimethylglutarát ve formě oleje (1,5 g);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

1,1 (6H, s, CH<sub>3</sub>),  
2,45 až 2,47 (4H, 2s, COCH<sub>2</sub>),  
5,12 (2H, s, OCH<sub>2</sub>),  
7,37 (5H, s, aromatické H),  
8,45 (1H, br. s, CO<sub>2</sub>H) ppm.

Tento benzylester (1,5 g) se rozpustí v methylenchloridu (15 ml) a tři hodiny se mí-

chá s thionylchloridem (2,2 ml) a N,N-dimethylformamidem (DMF) (0,3 ml). Rozpouštědlo se odpaří a odparek se rozpustí v bezvodém toluenu (15 ml) a roztok se znovu odpaří.

Tento postup se dvakrát opakuje, aby se odstranil přebytek thionylchloridu. Zbylý olej (1,5 g) obsahující surový benzyl 4-chlorformyl-3,3-dimethylbutyrát se rozpustí v methylenchloridu (25 ml). Roztok se přidá k ochlazenému roztoku 1,3-dipalmitinu (1,4 g) v methylenchloridu (25 ml) obsahujícímu pyridin (0,32 ml).

Směs se míchá dvě hodiny při 0 až 5 °C a pak 46 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří a odparek se rozdělí mezi ether (70 ml) a vodu (3 × 25 ml). Organická fáze se promyje 2 M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným roztokem kyselého uhlíčitanu sodného (2 × 25 ml) a nakonec vodou (2 × 25 ml) a pak se suší (MgSO<sub>4</sub>) a odpaří.

Zbylý olej krystaluje po zpracování s ethanolom a získá se 2-hexadekanoyloxy-1-(hexadekanoyloxymethyl)ethyl 4-benzyl-oxykarbonyl-3,3-dimethylbutyrát jako bílá pevná látka (2,5 g).

Tento materiál se rozpustí v horkém ethanolu (50 ml), smísí se s 10 % hmot./hmot. paládia na uhlí (0,5 g) a hydrogenuje se za atmosferického tlaku. Katalyzátor se odfiltruje ze zahřáté směsi.

Odpařením filtrátu se získá 2-hexadekanoyloxy-1-(hexadekanoyloxymethyl)ethyl hydrogen 3,3-dimethylglutarát ve formě oleje (1,5 g), který se převede na chlorid kyseliny (F) reakcí s thionylchloridem v dimethylformamidu postupem popsaným výše pro benzyl 4-chlorformyl-3,3-dimethylbutyrát. Chlorid kyseliny (F) se získá jako olej, který se ihned použije v reakci s triclosanem.

#### Příklad 4

Použitím postupu popsaného v příkladu 1, ale záměnou triclosanu za 2-(2,4-dibromfenoxy)-5-chlorfenol, se získá 2-(2,4-dibromfenoxy)-5-chlorfenyl 2-hexadekanoyloxy-1-(hexadekanoyloxymethyl)ethyl glutarát jako olej v 16% výtěžku;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

0,7 až 1,05 (6H, t, CH<sub>3</sub>),  
1,05 až 1,86 (52H, m, CH<sub>2</sub>),  
1,86 až 2,2 (2H, m, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO),  
2,2 až 2,7 (8H, m, CH<sub>2</sub>CO),  
3,94 až 4,42 (4H, m, CH<sub>2</sub>O),  
5,1 až 5,4 (1H, m, CHO),  
6,7 až 7,8 (6G, m, aromatické H) ppm.

#### Příklady 5 až 10

Použitím postupu popsaného v příkladu 1 nebo 2 se z příslušné kyseliny vzorce IV a

triclosanu připraví následující estery vzorce I (Rc = Rd = Re) ve výtěžku 20 až 40 %.

(Příklad 5): R a = R b = propyl;

A = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>; olej,

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

0,65 (6H, t, J = 6,6 Hz, CH<sub>3</sub>),  
1,4 až 2,0 (6H, m, CH<sub>2</sub>),  
2,1 až 2,6 (8H, m, COCH<sub>2</sub>),  
4,25 (4H, m, OCH<sub>2</sub>),  
5,25 (1H, m, CH),  
6,7 až 7,5 (6H, komplex, aromatické H) ppm;

(Příklad 6): R a = R b = undecyl;

A = (CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>; olej,

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

0,85 (6H, široký s, CH<sub>3</sub>),  
1,25 (38H, široký s, CH<sub>2</sub>),  
2,0 až 2,6 (8H, m, COCH<sub>2</sub>),  
4,2 (4H, m, OCH<sub>2</sub>),  
6,7 až 7,5 (6H, komplex, aromatické H) ppm;

(Příklad 7): R a = R b = pentadecyl;

A = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; olej,

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

0,6 až 1,1 (6H, m, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>),  
1,1 až 2,1 (60H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> + (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C),  
2,2 až 2,5 (6H, m, CH<sub>2</sub>CO),  
4,0 až 4,4 (4H, m, CH<sub>2</sub>O),  
5,1 až 5,3 (1H, m, CHO),  
6,7 až 7,5 (6H, m, aromatické H) ppm;

(Příklad 8): R a = R b = pentadecyl;

A = CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>;  
pevná látka t. t. 28 až 29 °C,

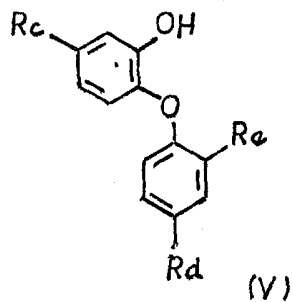
NMR (CDCl<sub>3</sub>):

0,7 až 0,95 (6H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  
0,95 až 1,05 (3H, d, CHCH<sub>3</sub>),  
1,10 až 1,80 (52H, m, CH<sub>2</sub>),  
2,1 až 2,4 (8H, m, CH<sub>2</sub>CO),  
2,5 (1H, m, CHCH<sub>3</sub>),  
3,9 až 4,2 (4H, m, CH<sub>2</sub>O),  
5,1 až 5,3 (1H, m, CHCO),  
6,7 až 7,45 (6H, m, aromatické H) ppm;

(Příklad 9): R a = R b = pentadecyl;

A = CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>.





kde Ra, Rb, Rc, Rd, Re a A mají význam uvedený výše.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako reaktivní derivát kyseliny vzorce IV použije derivát vybraný ze skupiny zahr-

nující chloridy kyselin, bromidy kyselin, azidy kyselin, anhydridy kyselin a smíšené anhydridy s kyselinou mravenčí nebo trifluoroctovou a reakce se provádí v přítomnosti vhodné base při teplotě od 0 do 100 °C.

3. Způsob podle bodu 1 pro přípravu 5-chlor-2-(2,4-dichlorfenoxy)fenyl 2-hexadekanoyloxy-1-(hexadekanoyloxymethyl)ethyl glutarátu, vyznačený tím, že se nechá reagovat chlorid 2-hexadekanoyloxy-1-(hexadekanoyloxymethyl)ethyl hydrogenglutarátu nebo smíšený anhydrid této kyseliny a trifluoroctové kyseliny s 5-chlor-2-(2,4-dichlorfenoxy)fenolem při teplotě 10 až 35 °C.

4. Způsob podle bodu 3, vyznačený tím, že se použije chlorid nebo bromid kyseliny a reakce se provádí v přítomnosti vhodné base, jako je pyridin, 2,6-lutidin nebo triethylamin.