



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

**241061**  
(11) (B2)

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>  
A 61 K 31/055  
A 61 K 31/235

- (22) Přihlášeno 17 06 83  
(21) (PV 4456-83)
- (32) (31) (33) Právo přednosti od 18 06 82  
(82401119-1)  
Evropská patentová organizace
- (40) Zveřejněno 16 07 85
- (45) Vydáno 15 08 87

(72)  
Autor vynálezu

ARNOULD JEAN-CLAUDE, CORMONPREUIL (Francie),  
EVANS JOHN RAYMOND, MACCLESFIELD, JONES GERAINT,  
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

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

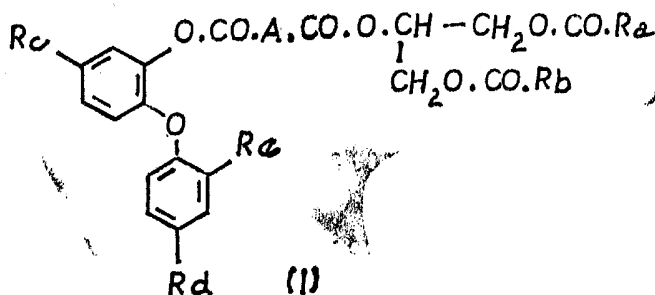
Akné je onemocnění vyvolané více faktory, které se objevuje během puberty a ovlivňuje velké procento mužů ve věku 12 až 25 let. Hlavním faktorem je přítomnost bakterií v mazových lůžkách ve spojení s hormonem ovlivňujícím hyperaktivitu mazových žláz. Hlavní zúčastněnou bakterií je *Propionibacterium acnes*, které se nachází bezprostředně u mazových lůžek a přispívá k záneřlivé 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 vyvolávání zbytečné bakteriální resistance. Stále je tedy potřeba pro jednoduchou alternativní formu terapie.

Je známo, že různé halogenfenoly jsou cennými antibakteriálními a desinfekčními činidly (anglický patent č. 1 038 185). Některé z těchto činidel jsou používány jako

2

antibakteriální činidla v různých čisticích a desinfekčních přípravcích. Alespoň jedno takovéto činidlo 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 činidla 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 účinkům antibakteriálního činidla. Tímto způsobem se může minimalizovat systemická absorpce. Mazové sekrety obsahující různé lipidické složky a zlepšená penetrace činidel proti akné se můž očekávat za zvýšení jeho lipofilních vlastností. Zlepšená persistence se může očekávat progresivním uvolňováním antibakteriálního činidla specificky v mazových lůžkách. Nyní byly nalezeny nové, lipofilní estery glyceridů s antibakteriálními halogenfenoly, které jsou neočekávaně relativně stabilní na hydrolyzu esterázami, ale jsou labilní na hydrolyzu lipasami. Tyto estery mohou být úspěšně použity při léčení a/nebo profylaxi akné působením progresivního katalytického uvolňování antibakteriálního halogenfenolu ve vlasových mazových lůžkách v přítomnosti *P. acnes*.

Vynález se týká způsobu přípravy nových 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 metyly.

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.

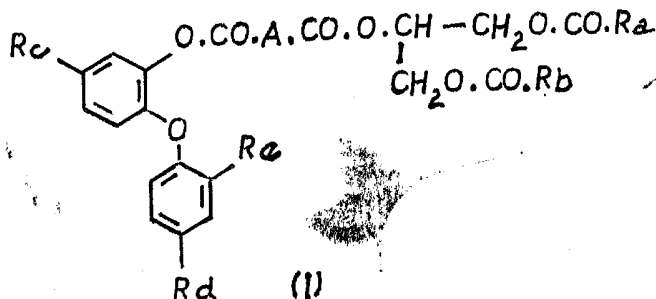
Výhodnou skupinou esterů, které lze připravit postupem podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde Rc, Rd a Re

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-hexadekanoyloxy-1-(hexadekanoyloxymethyl)ethylglutarát.

Předmětem vynálezu je způsob přípravy nových halogenfenylesterů glyceridů obecného vzorce I

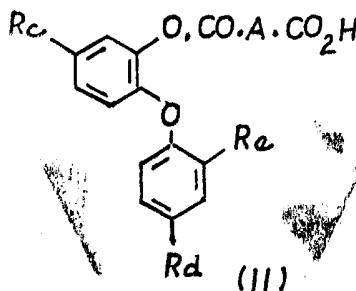


kde

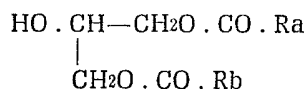
Ra a Rb jsou na sobě nezávisle alkyl s 3 až 15 atomy uhlíku,

Rc je atom chloru,

Rd a Re jsou atomy chloru nebo bromu a A je trimethylen, případně substituovaný jedním nebo dvěma metyly, který se vyznačuje tím, že se nechá reagovat kyselina obecného vzorce II



nebo její reaktivní derivát, s glyceridem obecného vzorce III



(III)

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 II jsou například halogenidy kyselin (zejména chloridy nebo bromidy), azidy kyselin, anhydridy kyselin nebo smíšené anhydridy, zejména s kyselinou mravenčí nebo trifluoroctovou.

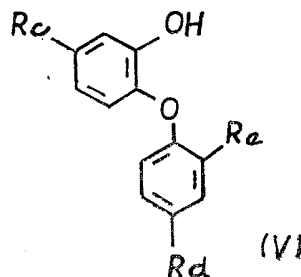
Esterifikace se obecně provádí při teplotě v rozmezí například 0 až 100 °C a s výhodou při teplotě blízké teplotě místnosti. S výhodou se používá vhodné rozpouštědlo nebo ředidlo, jako je chloroform, dichlormethan, 1,2-dimethoxyethan, tetrahydrofuran nebo diethylether.

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 II, alkoholická složka obecného vzorce III se může s výhodou použít ve formě solí, jako je sodná, draseluá thalná nebo lithná sůl, která se může tvořit in situ před přidáním zbývajících reakčních složek.

Jestliže se používají volné kyseliny vzorce II, pak kondenzační činidla, například dicyklohexylkarbodiimid nebo směs trifenyl-

fosfinu a nižšího alkylesteru azodikarboxylové kyseliny, se použijí ve vhodném rozpouštědle nebo ředidle.

Výchozí materiály vzorce II se mohou připravit acylací fenolu vzorce V



s dikyselinou

vzorce  $\text{HOOC}-\text{A}-\text{COOH}$  nebo její anhydridem nebo jejím chloridem za použití běžných postupů. Glyceridy obecného vzorce III se mohou připravit běžnými postupy, například postupem popsaným v práci Bentley a McGrae (J. Org. Chem., 1970, **35**, 2082).

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 esteráz a lipas na organismus *Streptococcus faecalis* (AO2). Výsledky získané reprezentativními estery obecného vzorce I, uvedené níže, ve srovnání s fenolem V, kde  $\text{Rc} = \text{Rd} = \text{Re} = \text{atom chloru}$  (triclosan) jsou uvedeny v tabulce I:

Tabulka I

Sloučeniny*	organismus samotný	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) na <i>Streptococcus faecalis</i> (AO2)		
		+ 1 mg/ml esteráza A	+ 1 mg/ml esteráza B	+ 1 mg/ml lipáza C
ester 1	NA	NA**	NA	6
ester 2	NA	NA	NA	8
ester 3	NA	NA	NA	10
ester 4	NA	NA	NA	13
Triclosan	4	8	8	8

\*čísla znamenají příklady níže.

\*\*neaktivní, MIC >256  $\mu\text{g/ml}$ .

Esteráza A:

z vepřových jater, pH8 optimum.

Esteráza B:

z vepřových jater, pH6 optimum.

Lipáza C:

z *Candida cylindracea*.

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

Tyto výsledky ukazují na nepřítomnost

antibakteriálních účinků esterů obecného vzorce I s tou výjimkou, kdy je přítomna přidávaná lipáza, která je upravuje na speciálně použitelné při terapii a/nebo profylaxi akné, jak bylo uvedeno výše.

Penetrace a zlepšená persistence 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 komed při akné u lidí. Radioaktivním  $^{14}\text{C}$  uhlíkem značené vzorky testovaných látek se pak aplikují na tři místa vnitřního povrchu uší králíků 1, 6 a 24 hodin před zabitím. Obecně vzorky 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, „Arlacelem 165“, propylenglykolem, ethanolom 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, použití 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 lůžku 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(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  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  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.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech, které vynález žádným způsobem neomezuje. 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

K roztoku 2-hydroxy-3-oktanoyloxypropyl oktanátu (7,0 g) a pyridínu (1,5 g) v chloroformu (100 ml) se přikape při 0 až 5 °C roztok 5-chlor-2-(2,4-dichlorfenoxy)fenyl 4-chlorformylbutyrátu (A) (8,4 g). Reakční směs se pak míchá 1 hodinu při teplotě místnosti, žředí se etherem (300 ml) a vodou (200 ml). Organická fáze se oddělí, postupně promyje 2M kyselinou chlorovodíkovou (50 ml), nasyceným roztokem kyselého uhličitánu sodného (3  $\times$  50 ml) a pak vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Zbylý olej se čistí chromatografií na silikagelu (50 g) za použití směsi petroletheru a etheru (70:30 obj/obj) jako elučního činidla. Získá se 5-chlor-2-(2,4-dichlorfenoxy)fenyl 2-oktanoyloxy-1-(oktanoyloxymethyl)ethyl glutarátu ve formě oleje (9,1 g).

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):

0,9 (6H, t, J = 4,0 Hz,  $\text{CH}_3$ ),  
 1,1 — 1,7 (20H, komplexní m,  $\text{CH}_2$ ),  
 1,98 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ),  
 2,2 — 2,7 (8H, komplex,  $\text{CO} \cdot \text{CH}_2$ ),  
 4,0 — 4,5 (4H, komplex,  $\text{CH}_2\text{O}$ ),  
 5,25 (1H, br. t. J = 4,5 Hz, CH),  
 6,75 — 7,55 (6H, komplex, aromatické H)  
 ppm;

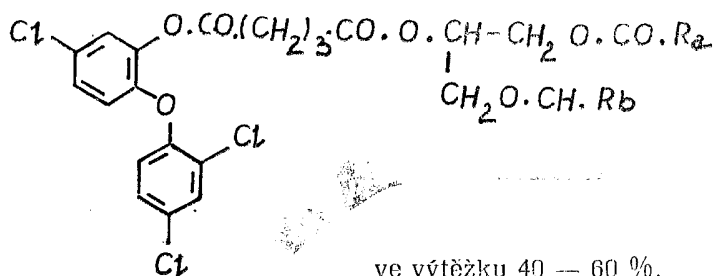
hmotové spektrum (hlavní diagnostické píky), m/e

585 (16 %) [ $\text{M}-\text{O} \cdot \text{CO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ ],  
 441 (21 %),  
 385 (12 %),  
 327 (100 %),  
 288 (10 %),  
 201 (10 %),  
 127 (46 %).

Chlorid kyseliny (A) se připraví následujícím způsobem:

Roztok 5-chlor-2-(2,4-dichlorfenoxy)fenolu (triclosan) (56,8 g) a glutaranhydridu (90 gramů) v tetrahydrofuranu (THF) (500 ml) se zahřívá 3 dny k varu pod zpětným chladičem. Tetrahydrofuran se odpaří a zbytek se smísí s etherem (200 ml). Nerozpustné pevné podíly (nezreagovaný glutaranhydrid) se vyhodí a etherický roztok se odpaří. Oddělený olej při rozmělnění se směsí etheru a petroletheru vykristaluje a získá se 5-chlor-2-(2,4-dichlorfenoxy)fenyl hydrogen-glutarát (39,0 g), t. t. 84 až 85 °C.

(Krystalizace z petrol 60 — 80/ether).



ve výtěžku 40 — 60 %.

#### Příklad 2

Ra = propyl; olej,

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

0,85 (6H, t, J = 6,6 Hz, CH<sub>3</sub>),  
1,4 — 2,0 (6H, m, CH<sub>2</sub>),  
2,1 — 2,6 (8H, m, COCH<sub>2</sub>),  
4,25 (4H, m, OCH<sub>2</sub>),  
5,25 (1H, m, CH),  
6,7 — 7,5 (6H, komplex, aromatické H)  
ppm;

#### Příklad 3

Ra = undecyl; olej,

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

0,85 (6H, br. s, CH<sub>3</sub>),  
1,25 (38H, br. s, CH<sub>2</sub>),  
2,0 — 2,6 (8H, m, CO · CH<sub>2</sub>),  
4,2 (4H, m, OCH<sub>2</sub>),  
6,7 — 7,5 (6H, komplex, aromatické H)  
ppm;

#### Příklad 4

Ra = pentadecyl; olej,

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 — 2,7 (8H, m, CO · CH<sub>2</sub>),  
4,25 (4H, m, OCH<sub>2</sub>),  
5,25 (1H, m, CH),

Směs 5-chlor-2-(2,4-dichlorfenoxy)fenyl hydrogen glutarátu (16,0 g) a thionylchloridu (100 ml) se zahřívá k varu pod zpětným chladičem dvě hodiny. Thionylchlorid se pak odpaří a získá se surový chlorid kyseliny (A) ve formě oleje (17,0 g). IČ 1800 cm<sup>-1</sup>, který se použije bez dalšího čištění.

#### Příklady 2 až 4

Použitím postupu popsaného v příkladu 1, ale použitím příslušného glyceridu vzorce III (Ra = Rb) se připraví následující estery vzorce IX

6,7 — 7,5 (6H, komplex, aromatické H)  
ppm;

voskovitá pevná látka, t. t. 36 — 38 °C, (t. t. 43 — 44 °C po rekrystalizaci z ethanolu).

#### Příklad 5

Použitím stejného postupu popsaného v příkladu 1, se z 2-hydroxy-3-(hexadekanoyloxy)propylhexadekanoátu (1,3-dipalmitin) a 5-chlor-2-(2,4-dichlorfenoxy)fenyl 4-chlorformyl-2,2-dimethylbutyrátu (C), získá 5-chlor-2-(2,4-dichlorfenoxy)-fenyl 4-[2-hexadekanoyloxy-1-(hexadekanoyloxymethyl)ethoxykarbonyl]-2,2-dimethylbutyrát (příklad 5) ve formě oleje, výtěžek 33 %,

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

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

Nutný výchozí materiál (C) se získá postupem popsaným pro chlorid kyseliny v příkladu 1 z příslušné kyseliny (C'), která se připraví následujícím způsobem:

Směs triclosanu (29,0 g), triethylaminu (15 ml) a 2,2-dimethylglutaranhydridu (20 gramů), se zahřívá na 80 °C pět hodin. Pak se přidá další množství (2,0 g) anhydridu a triethylaminu (1 ml) a v zahřívání se pokračuje 24 hodin. Směs se ochladí na teplo-

tu místnosti, promyje se 2M kyselinou chlorovodíkovou (100 ml), pak vodou (3 × 80 mililitrů) a vysuší (MgSO<sub>4</sub>). Získaný roztok se odpaří. Hnědý zbylý olej se rozpustí v horkém cyklohexanu. Roztok ochlazením poskytuje bílé krystalky, které se rekrystalují ze směsi cyklohexanu a petroletheru. Získá se 5-chlor-2-(2,4-dichlorfenoxy)fenyl 4-karboxy-2,2-dimethylbutyrát (C') (12,7 g) t. t. 125 — 128 °C.

#### Příklady 6 až 8

Použitím postupu popsaného v příkladu 1, se připraví estery:

(Příklad 6):

5-chlor-2-(2,4-dichlorfenoxy)fenyl-4-[2-hexadekanoyloxy-1-(hexadekanoyloxymethyl)ethoxykarbonyl]-3-methylbutyrát pevná látka, t. t. 28 — 29 °C,

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

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

7% výtěžek z 1,3-dipalmitinu a 5-chlor-2-(2,4-dichlorfenoxy)fenyl 4-chlorformyl-3-methylbutyrátu.

(Příklady 7 až 8):

5-chlor-2-(2,4-dichlorfenoxy)fenyl 4-[2-hexadekanoyloxymethyl]ethoxykarbonyl]-2-methylbutyrát (příklad 7) a 4-methylbutyrát (příklad 8) dohromady ve formě oleje;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

0,75 — 1,0 (6H, t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  
1,1 — 2,2 (57H, m, CHCH<sub>3</sub> + CH<sub>2</sub>),  
2,2 — 2,9 (7H, m, CH<sub>2</sub>CO + CHCO),  
6,76 — 7,5 (6H, m, aromatické H) ppm;  
[Poznámka: <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 22,25 MHz] rozlišuje karbonyl skupiny dvou isomerních uspořádání 2-methylglutarové kyseliny a indikuje, že směs obsahuje 72 dílů 2-methylbutyrátu (příklad 7) (fenolický karbonyl 171,52 ppm, glyceridový karbonyl 172,76 ppm) a 28 dílů 4-methylbutyrátu (příklad 8), (fenolický karbonyl 169,94 ppm, glyceridový karbonyl 174,39 ppm)]; v 83% výtěžku z 1,3-dipalmitinu a směsi 5-chlor-2-(2,4-dichlorfenoxy)fenyl 4-chlorformyl-2-methylbutyrátu a 4-methylbutyrátu.

Výchozí chlorformylové sloučeniny se připraví z odpovídajících kyselin použitím analogického postupu popsaného pro chlorid kyseliny v příkladu 1. Samotné kyseliny se

získají následujícím způsobem:

(a) 5-chlor-2-(2,4-dichlorfenoxy)fenyl 4-karboxy-3-methylbutyrát (D)

Směs triclosanu (22,3 g), 3-methylglutaranhydridu (15,0 g) a triethylaminu (15 ml) v etheru (250 ml) se míchá 20 hodin a pak se promyje nejprve 2M kyselinou chlorovodíkovou (50 ml) a pak vodou (3 × 150 ml). Etherická fáze se vysuší (MgSO<sub>4</sub>) a odpaří. Část zbylého oleje (20 g) se čistí chromatografií na silikagelu použitím methylenchloridu jako elučního činidla. Získá se sloučenina methylenchloridu jako nadpisu ve formě bezbarvého oleje (7,4 g);

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

0,8 — 1,3 (3H, d, CH<sub>3</sub>),  
2,1 — 2,8 (5H, m, CH<sub>2</sub>CO + CH<sub>3</sub>CH),  
6,7 — 7,6 (6H, m, aromatické H),  
11,25 (1H, s, CO<sub>2</sub>H) ppm.

(b) 5-chlor-2-(2,4-dichlorfenoxy)fenyl 4-karboxy-3-methyl-(a-4-methyl)butyrát (E)

Použitím stejných podmínek popsaných v (a) výše, se z triclosanu (33,9 g), 2-methylglutaranhydridu (22,6 g) a triethylaminu (30 ml) a směsi kyselin (E) připraví olej (26,7 g) (po chromatografii);

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

1,1 — 1,3 (3H, dd, 1,43 " 1), CH<sub>3</sub>CH),  
1,7 — 2,2 (2H, m, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),  
2,3 — 2,9 (3H, m, CHCO + CH<sub>2</sub>CO),  
6,7 — 7,6 (6H, m, aromatické H),  
10,0 (1H, br. s, CO<sub>2</sub>H) ppm;

(Poznámka: oblast 2,3 — 2,9 obsahuje 2 překryté multiplety asi 2,3 — 2,6 ppm a asi 2,5 až 2,9 ppm přiřazené 2-methyl a 4-methylbutyrátům.)

#### Příklad 9

Postupem podle příkladu 1 se z výchozího 5-chlor-2-(2,4-dibromfenoxy)fenyl 4-chlorformylbutyrátu (A) a 2-hydroxy-3-(hexadekanoyloxy)propyl hexadekanoátu připraví 2-(2,4-dibromfenoxy)-5-chlorfenyl 2-hexadekanoyloxy-1-(hexadekanoyloxymethyl)ethylglutarát ve formě oleje v 16% výtěžku.

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

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

Výchozí materiál A se připraví postupem

popsaným u odpovídajícího 2,4-dichlorfenoxyanalogu popsaného v příkladu 1 a použije se bez dalšího čištění.

Estery vzorce I popsané ve výše uvedených příkladech jsou shrnuté následujícím způsobem:

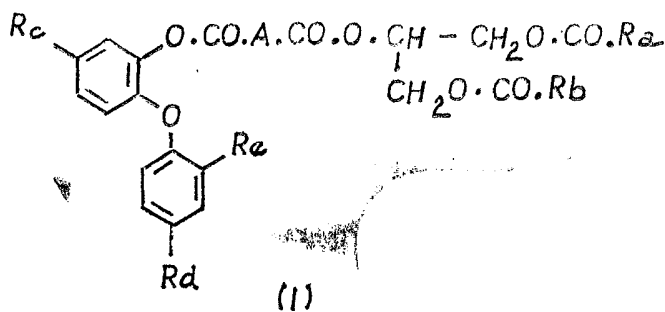
příklad číslo	Ra . CO (=Rb . CO)	Rd (=Ro)	A
1	oktanoyl	chlor	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> —
2	butyryl	chlor	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> —
3	dodekanoyl	chlor	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> —
4	hexadekanoyl (palmitoyl)	chlor	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> —
5	hexadekanoyl	chlor	—C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> —
6	hexadekanoyl	chlor	—CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> —
7	hexadekanoyl	chlor	—CH(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> —
8	hexadekanoyl	chlor	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )—
9	hexadekanoyl	brom	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> —

Ve všech uvedených esterech Rc = chlor a jestliže A je asymetrický substituovaný substituent, je atom uhlíku uvedený na levé

straně připojen k aromatické esterové skupině.

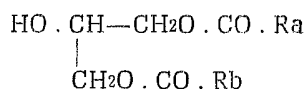
#### PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy nových halogenfenyl-esterů glyceridů 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 substituovaný jedním nebo dvěma methyly,  
vyznačený tím, že se nechá reagovat kyselina obecného vzorce II

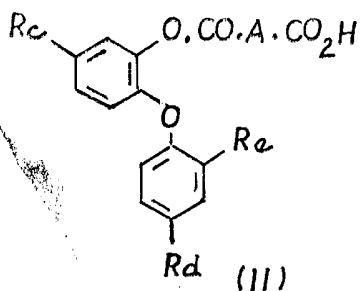


kde

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

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako reaktivní derivát kyseliny obecného vzorce II použije derivát vybraný ze skupiny zahrnující chlorid kyseliny, bromid kyseliny, azid kyseliny, anhydrid kyseliny a smíšený anhydrid s kyselinou mravenčí nebo kyselinou trifluorocetovou a reakce se provádí v přítomnosti vhodné báze 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 5-chlor-2-(2,4-dichlorfenoxy)fenyl 4-chlorformylbutyrát nechá reagovat s 2-hydroxy-3-(hexadekanoyloxy)propyl hexadekanoátem v přítomnosti vhodné báze při teplotě od 18 do 27 °C.



nebo její reaktivní derivát, s glyceridem obecného vzorce III