



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

216980

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 01 02 80
(21) (PV 676-80)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 69/618
(C 07 C 69/618,
43/20)
//A 61 K 31/23

(40) Zveřejněno 26 02 82

(45) Vydáno 15 02 85

(75)

Autor vynálezu

SMRT JIŘÍ ing. DrSc., JUROVČÍK MICHAL MUDr. CSc., PRAHA

(54) Způsob přípravy 2,3-dihydroxypropyl all-trans-9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenoátu

1

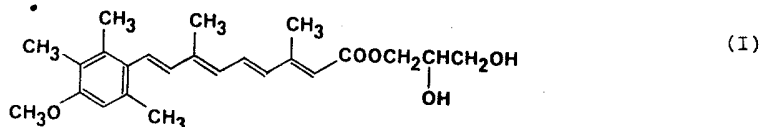
Vynález se týká způsobu přípravy 2,3-dihydroxypropyl all-trans-9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenoátu.

Etylester all-trans-9-(4-methoxy-2,3,6-dimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenové kyseliny je účinnou látkou, používanou při perorální terapii řady kožních chorob, doprovázených nadměrnou keratinizací, jako je erythrodermická a pustulózní psoriasis a různé dys-, para- a hyperkeratózy (Experientia, 34, 1 105, 1978). Ukazuje se, že látky tohoto typu mohou být využity k prevenci transformace normálních buněk na buňky rakovinné (tamtéž). Nízká resorbovatelnost uvedeného etylesteru vede k tomu, že se převážná část léčiva vylučuje in feces.

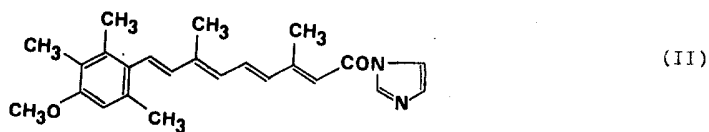
Dosavadní způsob přípravy této látky se prováděl působením glycerolu v přítomnosti zásady, například působením glycerátu sodného nebo terciárního aminu, např. pyridinu, na chlorid kyseliny all-trans-9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenové (AO č. 216 979).

Tímto způsobem reakce neprobíhala jednotně a produkt bylo nutno chromatograficky čistit. Rovněž výtěžky byly nižší (cca 65 %).

Tyto nevýhody odstraňuje nový způsob přípravy této látky podle vynálezu vzorce I.



jehož podstatou je, že se na 1 díl hmot. imidazolidu kyseliny all-trans-9-(4-metoxy-2,3,6-trimetylfenyl)-3,7-dimetyl-2,4,6,8-nonatetraenové vzorce II



působí 2 až 3 díly hmot. glycerolu a 0,31 až 0,33 díly hmot. glycerátu sodného v roztoku dimethylformamidu.

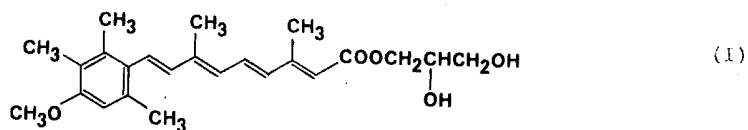
Způsob přípravy podle vynálezu je výhodný zejména proto, že syntéza probíhá prakticky kvantitativně a produkt reakce není nutno purifikovat chromatografií. Tím se postup zkracuje o jednu operaci a díky prakticky kvantitativnímu výtěžku je ekonomičtější.

Příprava se provádí přidáním roztoku imidazolidu kyseliny all-trans-9-(4-metoxy-2,3,6-trimetylfenyl)-3,7-dimetyl-2,4,6,8-nonatetraenové vzorce II v dimethylformamidu k roztoku glycerátu sodného ve směsi glycerolu a dimethylformamidu. Reakce se provádí za teplot 0 až 30 °C, s výhodou za teploty místnosti. Reakce je skončena přibližně za 1 hodinu. Izolace produktu se provádí zředěním reakční směsi chloroformem a odstraněním přebytečného glycerolu, sodných iontů a dimethylformamidu opakovanou extrakcí vodou. K urychlení rozdělování vrstev při extrakci je výhodné, aby extrakční voda obsahovala kolem 1 % chloridu sodného a kolem 10 % etanolu. Chloroformový roztok se zbaví vody a poskytne odpařením produkt vzorce I v prakticky kvantitativním výtěžku. Způsob přípravy podle vynálezu je ilustrován následujícím příkladem provedení:

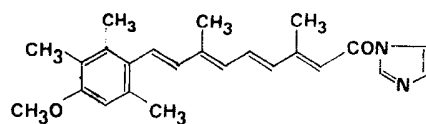
K roztoku 1,14 g glycerátu sodného ve směsi s 9,2 g glycerolu a 10 ml dimethylformamidu se za míchání přidá roztok 3,66 g imidazolidátu kyseliny vzorce II. Homogenní roztok se po 1 hodině zředí 100 ml chloroformu a směs se extrahuje šesti 100 ml porcemi 5% vodného etanolu, nasyceného chloridem sodným. Nakonec se chloroformový roztok vysuší bezvodým síranem sodným a odpaří. Získá se 3,92 g (98 %) produktu vzorce I ve formě oleje, který zvolna krystalicky tuhne. Teplota tání 47 až 48 °C, $R_f = 0,47$ (silikagelová destička Silufol UV 254, chloroform-metanol 9:1).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy 2,3-dihydroxypropyl all-trans-9-(4-metoxy-2,3,6-trimetylfenyl)-3,7-dimetyl-2,4,6,8-nonatetraenoátu vzorce I



vyznačený tím, že se na jeden hmotnostní díl amidazolidu kyseliny all-trans-9-(4-metoxy-2,3,6-trimetylfenyl)-3,7-dimetyl-2,4,6,8-nonatetraenové vzorce II



(II)

působí 2 až 3 díly hmot. glycerolu a 0,3 až 0,33 díly hmot. glycerátu sodného v roztoku dimethylformamidu.