



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

216 977

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 11 01 80
(21) PV 238-80

(51) Int. Cl.³

C 07 C 103/60

C 07 C 103/78

A 61 K 31/16

(40) Zveřejněno 26 02 82

(45) Vydáno 01 09 84

(75)

Autor vynálezu

SMRT JIŘÍ ing. DrSc., PRAHA

(54) 2-Hydroxyethylamid kyseliny all-trans-9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenové a způsob jeho přípravy

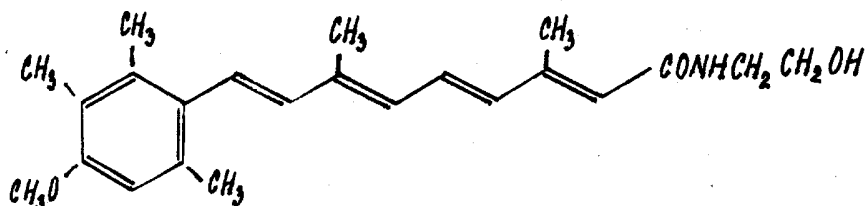
1

Vynález se týká 2-hydroxyethylamidu kyseliny all-trans-9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenové a způsobu jeho přípravy.

Ethylester all-trans-9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenové kyseliny se na základě příznivého terapeutického indexu na zvířatech (Experimentia 34, 1105, 1978) úspěšně používá v humánní terapii u řady kožních chorob, doprovázených nadměrnou keratinizací, jako je erythrodermická a pustulozní psoriaza a různé dys-, para- a hyperkeratozy. Podává se vnitřně per os a velká část léčiva se vlivem nízké resorbovatelnosti vylučuje in feces.

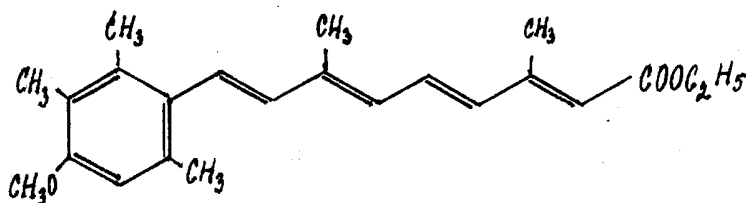
Nevýhodou tohoto derivátu je jeho nízká resorbovatelnost a to, že většina účinné látky se vylučuje bez účinku. Tyto nevýhody odstraňuje nový derivát kyseliny all-trans-9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenové, který obsahuje volnou hydroxyskupinu a amidickou vazbu, čímž zvyšuje rozpustnost a resorbovatelnost preparátu a je fyziologicky bližší živému organismu.

Předmětem vynálezu je 2-hydroxyethylamid kyseliny all-trans-9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenové vzorce I



(I).

Dále je předmětem vynálezu způsob přípravy této látky, tj. 2-hydroxyethylamidu kyseliny all-trans-9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenové vzorce I, jehož podstatou je, že se na 1 mol ethylesteru kyseliny all-trans-9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-tetraenové vzorce II



(II)

působí 3 až 10 moly 2-aminoethanolu a 0,5 až 1 molem methylátu sodného ve vroucím methanolu pod zpětným chladičem po dobu 6 až 10 hodin.

Kvantitativní výtěžky jsou dosahovány při molárním poměru uvedených složek 1:10:1 ve vroucím methanolu po dobu sedmi hodin.

Reakce se provádí zahříváním látky vzorce II v methanolu s 2-aminoethanolem a methylátem sodným k varu pod zpětným chladičem za nepřístupu vlhkosti. 2-Aminoethanol se používá v přebytku, aby se dosáhlo rychlejší konverze. Prakticky se osvědčil desetinásobný přebytek. Methylát sodný katalyzuje reakci. Jeho množství je rozhodující pro rychlost reakce. Při použití 0,1 ekvivalentu methylátu sodného na 1 ekvivalent ethylesteru vzorce II se po 7 hodinovém refluxování získá 20 % produktu vzorce I. Při poměru 1:1 methylátu sodného a ethylesteru vzorce II se za stejnou dobu získá cca 100 % produktu vzorce I. Izolace produktu se provádí tak, že přítomný methylát sodný a nadbytečný 3-aminoethanol zneutralizuje zředěnou kyselinou fosforečnou a po vychladnutí se vykrystalizovaný produkt vzorce I odfiltruje a po promytí vodou vysuší. Postup podle vynálezu je uveden v příkladu provedení:

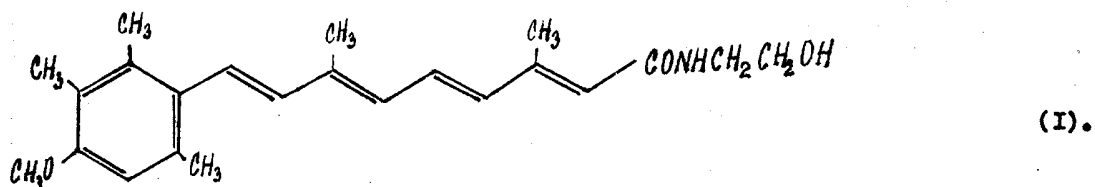
K 3,54 g ethylesteru all-trans-9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenové kyseliny se přidá 30 ml methanolu, 6 ml 2-aminoethanolu a 10 ml 1 M roztoku methylátu sodného v methanolu a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem za nepřístupu vlhkosti 7 hodin.

K horkému roztoku se přidá 50 ml 1 M kyseliny fosforečné a po promíchání se nechá

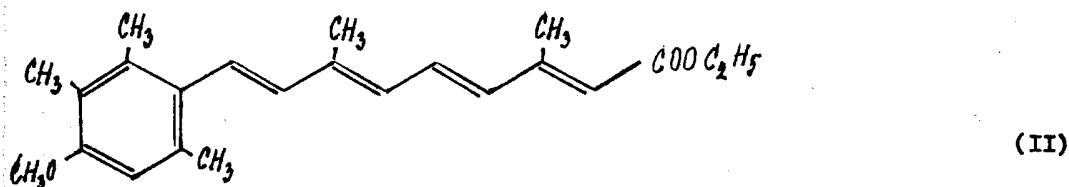
20 hodin při teplotě místnosti. Vyloučená krystalická látka se odfiltruje, promyje deseti 10 ml porcemi vody a vysuší za sníženého tlaku při 50 °C. Získá se 3,56 g (99 %) 2-hydroxyethylamid kyseliny all-trans-9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenové. Teplota tání 176 °C, $R_F=0,35$ (silikagelová destička zn. Silufol UV 254, chloroform-methanol 95:5).

P R E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. 2-Hydroxyethylamid kyseliny all-trans-9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenové vzorce I



2. Způsob přípravy 2-hydroxyethylamidu kyseliny all-trans-9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenové vzorce I podle bodu 1, vyznačený tím, že se na 1 mol ethylesteru kyseliny all-trans-9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-tetraenové vzorce II



působí 3 až 10 moly 2-aminoethanolu a 0,5 až 1 molem methylátu sodného ve vroucím methanolu pod zpětným chladičem po dobu 6 až 10 hodin.