



GRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

214703
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 101/60
//A 61 K 31/195

(22) Přihlášeno 04 03 80
(21) (PV 1497-80)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 09 03 79
(P 579/79) Jugoslávie

(40) Zveřejněno 31 08 81

(45) Vydáno 15 09 84

(72)
Autor vynálezu JENKO BRANKO dipl. ing., HAFNER NATAŠA dipl. ing., HABJAN JOŽA,
PROSEN ANTON dipl. ing. a LANGOF IGOR dipl. ing., LJUBLJANA
(Jugoslávie)

(73)
Majitel patentu LEK, TOVARNA FARMACEVTSKIH IN KEMIČNIH IZDELKOV, N. SOL. O.,
LJUBLJANA (Jugoslávie)

(54) Způsob výroby 4-(n-hexadecylamino)benzoové kyseliny

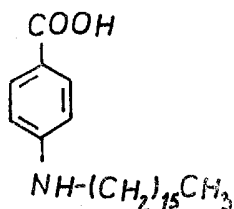
1

2

Vynález se týká způsobu výroby 4-(n-hexadecylamino)benzoové kyseliny a jejích fyziologicky nezávadných solí, reakcí 4-amino-benzoové kyseliny s 1-bromhexanem v rozpouštědle, například ethanolu, v přítomnosti zásady, například hydroxidu sodného, pod zpětným tokem, při kterém se reakce provádí v přítomnosti kvartérní amoniové, popřípadě fosfoniové soli, jako katalyzátoru fáze přenosu, po dobu 12 až 15 hodin, načež se získaná kyselina popřípadě převede ve svou fyziologicky nezávadnou sůl. Jako katalyzátor se používá trikaprylylmethylamoniumchlorid.

Získaná kyselina je látka, vykazující dobrou hypolipidemickou účinnost a používá se v lékařství pro redukování zvýšeného obsahu fosfolipidů a/nebo triglyceridů v krvi. Pro farmaceutické použití se tato kyselina převádí s výhodou ve svou sůl.

Předložený vynález se týká nového způsobu výroby 4-(n-hexadecylamino)benzoové kyseliny vzorce

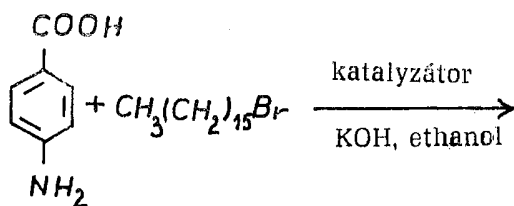


a jejich fyziologicky nezávadných solí.

4-(n-hexadecylamino)benzoová kyselina je látka, která vykazuje významnou hypolipidemickou aktivitu a v lékařství se používá jako prostředek pro redukování zvýšeného obsahu fosfolipidů a/nebo triglyceridů v krvi. Zvýšený obsah naposled jmenovaných látek způsobuje řadu nemocí, například arteriosklerosu. Pro farmaceutické použití se 4-(n-hexadecylamino)benzoová kyselina převádí s výhodou ve svou sodnou sůl.

4-(n-hexadecylamino)benzoová kyselina byla poprvé popsána v USA patentním spisu č. 3 868 416. Způsob její syntézy byl prováděn alkylací atomu dusíku 4-aminobenzoové kyseliny pomocí 1-bromhexadekanu ve vhodném rozpouštědle (například ethanolu) při 50 až 150 °C a za přítomnosti ekvivalentního množství zásady, například hydroxidu draselného. Reakce trvala více než 48 hodin a poskytla 29,6 % výtěžek 4-(n-hexadecylamino)benzoové kyseliny.

Předmětem vynálezu je nový způsob syntézy 4-(n-hexadecylamino)benzoové kyseliny a jejich fyziologicky nezávadných solí reakcí 4-aminobenzoové kyseliny s 1-bromhexadekanem v rozpouštědle, například et-

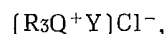


Vynález má být vysvětlen následujícími příklady, aniž by se jakkoliv omezil pouze na tyto příklady.

Příklad 1

Směs sestávající ze 6,85 g 4-aminobenzoové kyseliny, 3,3 g hydroxidu draselného, 17,6 ml 1-bromhexadekanu a 1,18 g trikaprylylmethylamoniumchloridu v 75 ml 96% ethanolu se míchá 11 hodin při teplotě zpětného toku, potom se doplní roztokem 5,6 g hydroxidu draselného v 50 ml 50% ethanolu a míchá dále 3 hodiny při teplotě zpětného

hanolu, v přítomnosti zásady, například hydroxidu sodného, pod zpětným tokem, jehož podstata spočívá v tom, že se reakce provádí v přítomnosti kvartérní amoniové, popřípadě fosfoniové soli obecného vzorce



kde znamenají

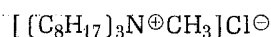
R ethylovou, butylovou nebo kaprylylovou skupinu,

Q kvartérní dusík nebo fosfor a

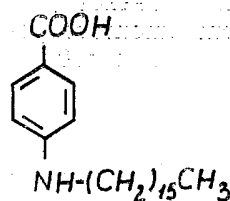
Y methylovou, benzylovou nebo hexadecylovou skupinu,

jako katalyzátoru fázového přenosu, po dobu 12 až 15 hodin, načež se získaná kyselina popřípadě převede ve svou fyziologicky nezávadnou sůl.

Jako katalyzátor se použije trikaprylylmethylamoniumchlorid vzorce



Bylo totiž zjištěno, že způsob podle citovaného USA patentu č. 3 868 416 vede k nepříznivým výsledkům, neboť při reakci vznikají značná množství vedlejších produktů, protože při alkylaci pomocí 1-bromhexadekanu vznikají na atomu kyslíku karboxylové kyseliny alkylované vedlejší produkty. Bylo s překvapením zjištěno, že alkylace kyseliny aminobenzoové, popřípadě podobných systémů nebyly dosud v přítomnosti katalyzátorů „fázového přenosu“ popsány. Za uvedených podmínek a v přítomnosti katalyzátorů fázového přenosu jsou reakční časy podstatně kratší, množství vedlejších produktů se sníží, zatímco výtěžky 4-(n-hexadecylamino)benzoové kyseliny, popřípadě jejich solí, jsou podstatně vyšší. Jako katalyzátor se při reakci používá s výhodou trikaprylylmethylamoniumchlorid. Reakční schéma způsobu podle vynálezu:



toku. Horký roztok se doplní 20 ml konc. kyseliny chlorovodíkové, ochladí, vyloučený produkt se odsaje na nuči, promyje 50 ml vody a suší ve vakuu při 50 °C. Produkt se přenesse do destilační aparatury a přebytečný 1-bromhexadekan právě tak jako 1-hexadekanol vyloučený při reakci se oddestiluje při 70 až 110 °C a 2,67 až 13,3 Pa. Zbytek se překrystaluje z benzenu a získá se 8,62 g (47,8 %) 4-(n-hexadecylamino)benzoové kyseliny, teplota tání 104 až 107 °C, bezesbýtkové roztavení při 122 až 126 °C. Popřípadě se tato kyselina může obvyklým způsobem převést ve svou sodnou sůl.

Příklad 2

Směs, sestávající z 13,7 g 4-aminobenzoové kyseliny, 6,6 g hydroxidu draselného, 35,2 ml 1-bromhexadekanu a 1,6 g benzyltriethylamoniumchloridu ve 150 ml 96% ethanolu se míchá 12 hodin při teplotě zpětného toku, doplní roztokem 11,2 g hydroxidu draselného ve 100 ml 50% ethanolu a míchá 3 hodiny při teplotě zpětného toku. Horký roztok se doplní 40 ml konc. kyseliny chlorovodíkové, ochladí, vyloučený produkt se odsaje, promyje 100 ml vody a suší ve vakuu při 50 °C. Surový produkt se překrystaluje z benzenu.

Získá se 11,2 g (31 %) 4-(n-hexadecylamino)benzoové kyseliny. Teplota tání 104 až 107 °C, bezesbýtkové roztavení při 122 až 126 °C.

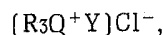
Příklad 3

27,4 g (0,2 molu) 4-aminobenzoové kyse-

liny, 11,2 g hydroxidu draselného, 64 g (0,21 molu) 1-bromhexadekanu a 4,64 g (10 mmolu) hexadecyltributylfosfoniumchloridu se suspenduje ve 250 ml 96% ethanolu a reakční směs se míchá 12 hodin při teplotě zpětného toku. Potom se doplní roztokem 56 g hydroxidu draselného ve 200 ml 50% ethanolu a reakční směs se dále míchá 3 hodiny při teplotě zpětného toku. Do ještě horkého roztoku se nakape 80 ml konc. kyseliny chlorovodíkové a reakční směs se ochladí na teplotu místnosti. Potom se vyloučený produkt odsaje na nuči, promyje vodou a suší. Po překrystalování surového produktu z benzenu se získá 4-(n-hexadecylamino)benzoové kyseliny, teplota tání 104 až 107 °C, bezesbýtkové roztavení při 122 až 126 °C, která se popřípadě může převést ve svou sodnou sůl.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 4-(n-hexadecylamino)benzoové kyseliny a jejich fyziologicky nezávadných solí, reakcí 4-aminobenzoové kyseliny s 1-bromhexadekanem v rozpouštědle, například ethanolu, v přítomnosti zásady, například hydroxidu sodného, pod zpětným tokem, vyznačující se tím, že se reakce provádí v přítomnosti kvartérní amoniové, popřípadě fosfoniové soli obecného vzorce



kde znamenají

R ethylovou, butylovou nebo kaprylylovou skupinu,

Q kvartérní dusík nebo fosfor a

Y methylovou, benzylovou nebo hexadecylovou skupinu, jako katalyzátoru fázového přenosu, po dobu 12 až 15 hodin, načež se získaná kyselina popřípadě převede ve svou fyziologicky nezávadnou sůl.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako katalyzátor použije trikaprylylmethylamoniumchlorid vzorce

