

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10)

PL 444846 A1

(12)

Opis zgłoszeniowy wynalazku

(z daty zgłoszenia)

(21) Numer zgłoszenia: **444846**(22) Data zgłoszenia: **2023.05.10**(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2024.03.11 BUP 11/2024**

(51) MKP:

C07D 213/82 (2006.01)**C07C 65/10** (2006.01)**C07C 67/00** (2006.01)

(71) Zgłaszający:

POLITECHNIKA POZNAŃSKA, Poznań, PL

(72) Twórca(-y):

ALEKSANDRA JACEK, Poznań, PL
ADRIANA OLEJNICZAK, Babin, PL
WITOLD STACHOWIAK, Poznań, PL
TOMASZ RZEMIENIECKI, Poznań, PL
DAMIAN KACZMAREK, Izabelin, PL
MICHAŁ NIEMCZAK, Poznań, PL

(74) Pełnomocnik:

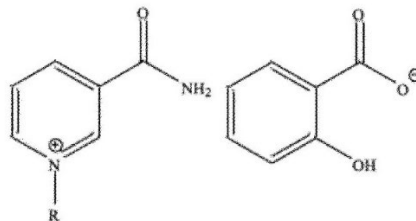
rzec. pat. Marcin Walkowiak, Dobra, PL

(54) Tytuł:

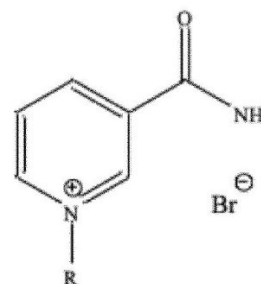
Sposób otrzymywania czwartorzędowych soli amoniowych z kationem 3-karbamoilo-1-alkilopirydyniowym i anionem salicylanowym

(57) Skrót opisu:

Przedmiotem zgłoszenia jest sposób otrzymywania czwartorzędowych soli amoniowych zbudowanych z kationu 3-karbamoilo-1-alkilopirydyniowego i anionu kwasu salicylowego, o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza nierozgałęziony podstawnik alkilowy z wiązaniami nasyconymi zawierający od 2 do 14 atomów węgla. W sposobie tym bromek N-alkilnikotynamidu o wzorze ogólnym 2, w którym R oznacza nierozgałęziony podstawnik alkilowy z wiązaniami nasyconymi zawierający od 2 do 14 atomów węgla, rozpuszcza się w rozpuszczalniku z grupy: metanol lub etanol. Następnie do uzyskanego roztworu dodaje bufor cytrynianowy, a po osiągnięciu wartości pH w zakresie od 4 do 6,5 wprowadza się sól alkaliczną kwasu salicylowego w stosunku molowym 1:1 do 1:1,1, korzystnie 1:1,05, w temperaturze od 30 do 50°C, korzystnie 35°C. Po czym produkt izoluje się poprzez schłodzenie mieszaniny poreakcyjnej do temperatury poniżej 5°C, korzystnie 2°C i odsączenie soli nieorganicznej, a następnie usunięcie rozpuszczalników organicznych z przesącza, przemycie uzyskanego produktu mieszaniną acetonu i wybranego rozpuszczalnika (z grupy: metanol etanol), odsączenie zanieczyszczeń, usunięcie rozpuszczalnika z przesącza na wyparce próżniowej. Finalnie produkt reakcji suszy się w suszarce próżniowej, w temperaturze 70°C przez 48 godzin i przechowuje nad P₄O₁₀.



wzór 1



wzór 2

Sposób otrzymywania czwartorzędowych soli amoniowych z kationem 3-karbamoilo-1-alkilopirydyniowym i anionem salicylanowym

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania czwartorzędowych soli amoniowych z kationem 3-karbamoilo-1-alkilopirydyniowym i anionem salicylanowym.

Nikotynamid (3-karbamoilopirydyna) stanowi niezbędny do zachowania homeostazy w organizmie składnik odżywczy. W środowisku występuje jedynie w niewielkich ilościach. Znaleźć go można w produktach zarówno pochodzenia roślinnego, jak i zwierzęcego. Jego duże ilości zawarte są w drożdżach piwnych i mięsie, a także zbożowych wywarach gorzelnianych i bulionach fermentacyjnych. Biochemiczne działanie nikotynamidu w organizmie opiera się na konwersji do NAD za pomocą licznych enzymów. Związek ten ma nieocenione właściwości z punktu widzenia farmaceutycznego oraz kosmetycznego. Posiada szerokie zastosowanie w formułowaniu wielu leków, chociażby na pelagrę, będącej skutkiem niedoboru witaminy B₃ w organizmie (Vandamme E. J., Revuelta, J. L., *Industrial biotechnology of vitamins, biopigments, and antioxidants* (2016) *John Wiley & Sons*).

Choroba ta charakteryzuje się m.in. symetrycznymi wykwitami na skórze, objawami żołądkowo-jelitowymi, a także zaburzeniami neurologicznymi. Ponadto liczne badania kliniczne wykazały, iż odpowiedni poziom nikotynamidu zmniejsza ryzyko choroby tętnic, jednocześnie stanowiąc najefektywniejszy środek regulujący poziom cholesterolu. Nikotynamid może zapobiegać uszkodzeniom naczyń krwionośnych podczas wstrząsu endotoksycznego i wspierać utrzymanie integralności komórek śródbłonna podczas ekspozycji na rodniki tlenowe (Yang J., Adams J. D., *Nicotinamide and its Pharmacological Properties for Clinical Therapy*, *Drug Design Reviews-Online*, 2004, 1(1), 43–52).

Kwas salicylowy należy do zróżnicowanej grupy fenoli roślinnych. Posiada korzystny wpływ na zdrowie człowieka. Jest obecny w szerokiej grupie warzyw, owoców i przypraw. Jest najpopularniejszym metabolitem i aktywnym elementem kwasu acetylosalicylowego. Najszerzej zbadany i opisany efekt kwasu

salicylowego to hamowanie syntezy prostaglandyn. Wykazuje on także działanie przeciwzapalne poprzez hamowanie funkcji leukocytów oraz hamowanie ekspresji różnych genów prozapalnych. Jego zdolność do wiązania żelaza jest istotna dla działania antyoksydacyjnego, ponieważ żelazo pełni ważną funkcję w przebiegu peroksydacji lipidów (Randjelović P., Veljković S., Stojiljković N., Sokolović D., Ilić I., Laketić D., Randjelović D., Randjelović N., The Beneficial Biological Properties of Salicylic Acid, *Acta Fac. Med. Naissensis*, 2015, 32(4), 259–265).

W pracy Doblера D., Schmidtsa T., Merzhauser M., Schluppa P., Runkela F., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2022, 111(5), 1414–1420, poddana badaniom została sól salicylanu nikotynamidu, jedynie z łańcuchem alkilowym zawierającym 6 atomów węgla, ale sposób jej syntezy nie został ujawniony. Pozostałych związków według wynalazku nie przytoczono we wspomnianym artykule.

Znany stan techniki ujawnia liczne metody syntezy cieczy jonowych (w tym herbicydowych soli zawierających kationy będące przedmiotem niniejszego wynalazku) bazujące na prowadzeniu reakcji wymiany anionu w środowisku krótkołańcuchowego alkoholu, takiego jak metanol czy etanol (np. polskie publikacje P.413162; P.436314; P.438635).

Należy podkreślić, że opisanych sposobów jak i innych znanych metodologii syntez czwartorzędowych pochodnych nikotynamidu nie można z powodzeniem zastosować w przypadku par jonowych z kationem 3-karbamoilo-1-alkilopirydyniowym i anionem salicylanowym, gdyż prowadzą one do degradacji kationu.

Opracowana w niniejszym wynalazku nowatorska metoda syntezy umożliwiła otrzymanie czwartorzędowych salicylanów 3-karbamoilo-1-alkilopirydyniowych z wysokimi wydajnościami, jednocześnie zachowując integralność struktury kationu (niestabilnego przy wartościach $\text{pH} > 7$). Struktura pierścienia pirydynowego pozostała stabilna, dzięki kontrolowaniu pH i dostosowywaniu tego parametru do wartości 4–6,5 poprzez dodatek niewielkich

ilości buforu cytrynianowego. Ponadto problem przegrzewania układu (temperatura powyżej 50 °C) i tym samym dodatkowego narażenia kationu na rozkład został rozwiązany stosując gwałtowne chłodzenie mieszaniny poreakcyjnej za pomocą ciekłego azotu. Należy zaznaczyć, iż dzięki przemywaniu produktu końcowego mieszaniną acetonu i wybranego rozpuszczalnika z grupy: metanol, etanol, w różnych stosunkach masowych możliwe było uzyskanie wysokich czystości produktów końcowych, pozbawionych pozostałości substratów. Opisana procedura jest nowatorska i nie została dotychczas opisana w znanym stanie techniki.

Istotą wynalazku jest sposób otrzymywania czwartorzędowych soli amoniowych zbudowanych z kationu 3-karbamoilo-1-alkilopirydyniowego i anionu kwasu salicylowego, o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza nierozgałęziony podstawnik alkilowy z wiązaniami nasyconymi zawierający od 2 do 14 atomów węgla. W sposobie tym bromek *N*-alkilnikotynamidu o wzorze ogólnym 2, w którym R oznacza nierozgałęziony podstawnik alkilowy z wiązaniami nasyconymi zawierający od 2 do 14 atomów węgla, rozpuszcza się w rozpuszczalniku z grupy: metanol lub etanol. Następnie do uzyskanego roztworu dodaje bufor cytrynianowy, a po osiągnięciu wartości pH w zakresie od 4 do 6,5 wprowadza się sól alkaliczną kwasu salicylowego w stosunku molowym 1:1 do 1:1,1, korzystnie 1:1,05, w temperaturze od 30 do 50°C, korzystnie 35°C. Po czym produkt izoluje się poprzez schłodzenie mieszaniny poreakcyjnej do temperatury poniżej 5°C, korzystnie 2°C i odsączenie soli nieorganicznej, a następnie usunięcie rozpuszczalników organicznych z przesączu, przemycie uzyskanego produktu mieszaniną acetonu i wybranego rozpuszczalnika (z grupy: metanol, etanol), odsączenie zanieczyszczeń, usunięcie rozpuszczalnika z przesączu na wyparce próżniowej. Finalnie produkt reakcji suszy się w suszarce próżniowej, w temperaturze 70°C przez 48 godzin i przechowuje nad P₄O₁₀.

Przykładami związków otrzymywanych sposobem według wynalazku są:

- salicylan *N*-etylonikotynamidu
- salicylan *N*-butylonikotynamidu

- salicylan *N*-oktylonikotynamidu
- salicylan *N*-decylonikotynamidu
- salicylan *N*-dodecylonikotynamidu
- salicylan *N*-tetradecylonikotynamidu

Dzięki zastosowaniu rozwiązania według wynalazku uzyskano następujące efekty techniczno-ekonomiczne:

- na podstawie analizy widm magnetycznego rezonansu jądrowego wnioskowano, że otrzymywane są czyste produkty o poprawnej strukturze chemicznej;
- dobrany rozpuszczalnik (metanol, etanol) pozwala na łatwe i szybkie otrzymanie pożądanego produktu oraz zapewnia dobrą rozpuszczalność użytych substratów i optymalny czas prowadzenia reakcji;
- metoda nie wymaga wyspecjalizowanej aparatury chemicznej ani dużych nakładów energetycznych lub ekstremalnych warunków prowadzenia reakcji;
- możliwa jest obserwacja zachodzącej reakcji, gdyż wskutek wymiany jonowej z roztworu wytrąca charakterystyczny biały osad produktu ubocznego;
- uzyskane produkty zawierają anion salicylanowy, co warunkuje podwyższoną aktywność biologiczną w porównaniu z solami zawierającymi jon bromkowy w roli anionu;
- nie jest konieczne prowadzenie reakcji otrzymywania soli w podwyższonej temperaturze, aby uzyskać wysoki stopień przereagowania;
- wydajności przeprowadzonych syntez są bardzo wysokie i we wszystkich analizowanych przykładach przekraczają 97%;
- w celu stabilizacji struktury pierścienia pirydynowego w kationie wymagany jest dodatek odpowiedniej ilości buforu cytrynianowego o pH w zakresie od 4 do 6,5, zapewniającego osiągnięcie satysfakcjonującej

czystości produktów;

- opracowana metoda, polegająca na chłodzeniu mieszaniny poreakcyjnej za pomocą ciekłego azotu, zapobiega jej przegrzaniu, a co za tym idzie rozpadowi produktu;
- aby otrzymać wysoką czystość pożądaných produktów nieprzereagowane substraty usuwa się poprzez rozpuszczenie surowych produktów w mieszaninie metanol:aceton i etanol:aceton, rozwiązując tym samym problem niskiej rozpuszczalności substratów reakcji w acetonie.

Sposób otrzymywania czwartorzędowych soli amoniowych z kationem alkilowej pochodnej nikotynamidu i anionem kwasu salicylowego ilustrują poniższe przykłady:

Przykład 1.

Sposób otrzymywania salicylanu *N*-etylonikotynamidu

Do kolby okrągłodennej dodano 3,2 g (0,014 mol) bromku *N*-etylonikotynamidu i rozpuszczono w 10 cm³ metanolu w temperaturze 30 °C. Do zlewki odważono 0,014 mol salicylanu potasu i rozpuszczono w 10 cm³ metanolu, w temperaturze 35 °C z dodatkiem kilku kropel buforu cytrynianowego, w celu osiągnięcia odpowiedniego pH (4,0). Zawartość zlewki przelano do kolby, po czym gwałtownie schłodzono z użyciem ciekłego azotu, w celu jak najszybszej krystalizacji osadu KBr. Całość przesączono, odrzucając powstały osad. Otrzymany przesącz poddano zateżaniu na wyparce próżniowej. Aby pozbyć się ewentualnych zanieczyszczeń i pozostałości nieprzereagowanych substratów, odparowaną substancję przemyto mieszaniną acetonu z metanolem w stosunku 10:1 (10 cm³ acetonu, 1 cm³ metanolu), po czym odsączono, odrzucając osad. Na koniec, całość zateżono na wyparce próżniowej. Produkt suszono w suszarce próżniowej, w temperaturze 70°C przez 48 godzin i przechowywano nad P₄O₁₀. Gotowy produkt uzyskano z wydajnością 97%.

Na podstawie analizy widm protonowego i węglowego magnetycznego rezonansu jądrowego potwierdzono poprawność struktury uzyskanego związku:

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1,55 (3H J = 7,29 Hz, t); 4,72 (2H J = 7,29 Hz, k); 6,62 (2H, m); 7,14 (1H J = 8,13; 7,1 Hz, m); 7,69 (1H, m); 8,23 (2H, m); 9,02 (2H, m); 9,30 (1H J = 6,03; 1,1 Hz, dt); 9,69 (1H, s); 16,12 (1H, m).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 16,20 (1C); 56,81 (1C); 115,81 (1C); 116,15 (1C); 120,35 (1C); 127,88 (1C); 130,0 (1C); 131,49 (1C); 133,93 (1C); 143,59 (1C); 144,59 (1C); 146,24 (1C); 162,66 (1C); 162,95 (1C); 171,90 (1C).

Przykład 2.

Sposób otrzymywania salicylanu *N*-butylonikotynamidu

W kolbie okrągłodennej umieszczono 2,59 g (0,01 mol) bromku *N*-butylonikotynamidu, po czym rozpuszczono substancję w 15 cm³ etanolu i ogrzano roztwór do temperatury 40 °C. Do zlewki odważono 0,0105 mol salicylanu potasu, utrzymując 5% nadmiar tego substratu i rozpuszczono w 10 cm³ etanolu, w temperaturze 30 °C, zawierającego dodatek buforu cytrynianowego, w celu osiągnięcia pH równego 4,5. Zawartość zlewki umieszczono w kolbie, po czym schłodzono używając do tego celu ciekłego azotu, w celu jak najszybszej krystalizacji osadu produktu ubocznego. Następnie układ przesączono próżniowo, a następnie otrzymaną ciecz zatężano na wyparce próżniowej. W celu pozbycia się pozostałości nieprzereagowanych substratów odparowaną substancję przemyto mieszaniną acetonu z etanolem w stosunku 8:2 (8 cm³ acetonu, 2 cm³ etanolu), po czym otrzymaną mieszaninę poddano sączeniu próżniowemu. Końcowo, z produktu usunięto rozpuszczalnik przy pomocy wyparki próżniowej, otrzymując gotowy produkt, który suszono w suszarce próżniowej, w temperaturze 70°C przez 48 godzin i przechowywano nad P₄O₁₀. Gotowy produkt uzyskano z wydajnością 98%.

Na podstawie analizy widm protonowego i węglowego magnetycznego rezonansu jądrowego potwierdzono poprawność struktury uzyskanego związku:

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 0,85 (3H, m); 1,23 (2H, m); 1,92 (2H, J = 6,46 Hz, d); 4,69 (2H, J = 7,61 Hz, t); 6,60 (2H, m); 7,14 (1H, m); 7,66 (1H, m); 8,21 (1H, s); 8,28 (1H, m); 9,02 (2H, m); 9,32 (1H, J = 6,06 Hz, d); 9,71 (1H, s); 16,14 (1H, m).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 13,89 (1C); 22,12 (1C); 28,70 (1C); 29,06 (1C); 61,10 (1C); 115,76 (1C); 115,94 (1C); 120,36 (1C); 127,80 (1C); 131,29 (1C); 133,87 (1C); 133,89 (1C); 144,73 (1C); 146,39 (1C); 162,65 (1C); 162,81 (1C); 177,67 (1C).

Przykład 3.

Sposób otrzymywania salicylanu *N*-oktylonikotynamidu

Przygotowano odważkę 3,81 g (0,012 mol) bromku *N*-oktylonikotynamidu i rozpuszczono w 12 cm³ metanolu, w temperaturze 35 °C. Do zlewki odważono stechiometryczną ilość salicylanu potasu, utrzymując 5% nadmiar tego substratu (0,0126 mol), a następnie rozpuszczono w 18 cm³ metanolu i podgrzano do temperatury w temperaturze 45 °C. Do układu dodano niewielką ilość buforu cytrynianowego, w celu stabilizacji pH na poziomie 5,0. Zawartość zlewki przelano do kolby, po czym gwałtownie schłodzono z użyciem ciekłego azotu, w celu intensyfikacji reakcji wymiany anionu. Mieszaninę przesączono, a następnie odrzucono pozostały osad soli nieorganicznej. Otrzymany przesącz poddano zateżaniu na wyparce próżniowej. W celu usunięcia ewentualnych zanieczyszczeń i pozostałości nieprzereagowanych substratów odparowaną substancję przemyto mieszaniną acetonu z metanolem w stosunku 9:1 (9 cm³ acetonu, 1 cm³ metanolu), po czym otrzymaną mieszaninę poddano sączeniu próżniowemu. Z przesączu odparowano rozpuszczalnik, otrzymując gotowy produkt w postaci ciała stałego, które końcowo suszono w suszarce próżniowej, w temperaturze 70°C przez 48 godzin i przechowywano nad P₄O₁₀. Gotowy produkt uzyskano z wydajnością

99%.

Na podstawie analizy widm protonowego i węglowego magnetycznego rezonansu jądrowego potwierdzono poprawność struktury uzyskanego związku:

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 0,81 (3H, m); 1,20 (10H, m); 1,91 (2H, $J = 6,44$ Hz, d); 4,65 (2H, $J = 7,63$ Hz, t); 6,61 (2H, m); 7,10 (1H, m); 7,68 (1H, m); 8,19 (1H, s); 8,25 (1H, m); 9,03 (2H, m); 9,31 (1H, $J = 6,07$ Hz, d); 9,74 (1H, s); 16,13 (1H, m).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 13,91 (1C); 22,09 (1C); 23,22 (1C); 24,09 (1C); 24,22 (1C); 24,35 (1C); 28,71 (1C); 29,06 (1C); 61,10 (1C); 115,73 (1C); 115,95 (1C); 120,35 (1C); 127,82 (1C); 131,31 (1C); 133,90 (1C); 133,91 (1C); 144,71 (1C); 146,40 (1C); 162,71 (1C); 162,80 (1C); 177,68 (1C).

Przykład 4.

Sposób otrzymywania salicylanu *N*-decylonikotynamidu

3,42 g (0,01 mol) bromku *N*-decylonikotynamidu i umieszczono w kolbie, a następnie rozpuszczono w 15 cm³ etanolu w temperaturze 45 °C. W zlewce umieszczono stechiometryczną ilość salicylanu potasu, utrzymując 10% nadmiar tego substratu (0,011 mol), po czym rozpuszczono w 10 cm³ etanolu, w temperaturze 30 °C, zawierającego dodatek buforu cytrynianowego, o pH 4,5. Zawartość zlewki i kolby połączono, po czym mieszaninę gwałtownie schłodzono z użyciem ciekłego azotu, w celu intensyfikacji reakcji metatezy. Powstały osad KBr odrzucono, a otrzymany przesącz poddano zateżaniu na wyparce próżniowej. Pozostałości ewentualnych zanieczyszczeń usunięto przemywając otrzymany produkt mieszaniną acetonu z etanolem w stosunku 7:3 (7 cm³ acetonu, 3 cm³ etanolu). Następnie powstały układ poddano sączeniu próżniowemu, a z pozostałej cieczy odparowano rozpuszczalnik. Produkt suszono w suszarce próżniowej, w temperaturze 70 °C przez 48 godzin i przechowywano nad P₄O₁₀. Gotowy produkt uzyskano z wydajnością 98%.

Na podstawie analizy widm protonowego i węglowego magnetycznego

rezonansu jądrowego potwierdzono poprawność struktury uzyskanego związku:

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 0,84 (3H, m); 1,22 (14H, m); 1,91 (2H, $J = 6,46$ Hz, d); 4,69 (2H, $J = 7,61$ Hz, t); 6,62 (2H, m); 7,14 (1H, m); 7,69 (1H, m); 8,20 (1H, s); 8,27 (1H, m); 9,01 (2H, m); 9,31 (1H, $J = 6,06$ Hz, d); 9,73 (1H, s); 16,12 (1H, m).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 13,89 (1C); 22,04 (1C); 25,41 (1C); 28,36 (1C); 28,60 (1C); 28,73 (1C); 28,82 (1C); 30,74 (1C); 31,22 (1C); 61,09 (1C); 115,71 (1C); 115,92 (1C); 120,38 (1C); 127,82 (1C); 129,91 (1C); 131,27 (1C); 133,90 (1C); 143,58 (1C); 144,70 (1C); 146,39 (1C); 162,69 (1C); 162,79 (1C); 171,75 (1C).

Przykład 5.

Sposób otrzymywania salicylanu *N*-dodecylo nikotynamidu

Odważono 3,71 g (0,01 mol) bromku *N*-dodecylo nikotynamidu i umieszczono w kolbie, a następnie rozpuszczono w 10 cm³ metanolu w temperaturze 30 °C. W zlewce umieszczono stechiometryczną ilość salicylanu potasu, utrzymując 5% nadmiar tego substratu (0,0105 mol), po czym rozpuszczono w 15 cm³ metanolu, w temperaturze 50 °C, z dodatkiem kilku kropel buforu cytrynianowego, w celu osiągnięcia odpowiedniego poziomu pH (6,5). Zawartość zlewki przelano do kolby i gwałtownie schłodzono z użyciem ciekłego azotu, by umożliwić jak najszybszą krystalizację osadu soli nieorganicznej. Mieszaninę przesączono, a otrzymany przesącz poddano zateżaniu na wyparce próżniowej. Następnie otrzymaną substancję przemyto mieszaniną acetonu z metanolem w stosunku 9:1 (9 cm³ acetonu, 1 cm³ metanolu), po czym przeprowadzono proces sączenia pod niskim ciśnieniem. Ostatecznym krokiem było usunięcie rozpuszczalnika poprzez jego odparowania na wyparce próżniowej, po czym suszenie otrzymanego związku w suszarce próżniowej, w temperaturze 70 °C przez 48 godzin i przechowywanie nad P₄O₁₀. Gotowy produkt uzyskano z wydajnością 97%.

Na podstawie analizy widm protonowego i węglowego magnetycznego rezonansu jądrowego potwierdzono poprawność struktury uzyskanego związku:

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 0,84 (3H, m); 1,21 (18H, m); 1,91 (2H, $J = 6,46$ Hz, d); 4,68 (2H, $J = 7,60$ Hz, t); 6,62 (2H, m); 7,13 (1H, m); 7,69 (1H, m); 8,20 (1H, s); 8,28 (1H, m); 9,02 (2H, m); 9,32 (1H, $J = 6,07$ Hz, d); 9,74 (1H, s); 16,12 (1H, m).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 13,90 (1C); 22,10 (1C); 25,44 (1C); 28,39 (1C); 28,76 (1C); 28,92 (1C); 29,01 (1C); 29,06 (1C); 29,04 (1C); 30,78 (1C); 31,26 (1C); 61,09 (1C); 115,75 (1C); 115,94 (1C); 120,34 (1C); 127,80 (1C); 129,91 (1C); 131,30 (1C); 133,89 (1C); 143,55 (1C); 144,70 (1C); 146,42 (1C); 162,73 (1C); 162,81 (1C); 171,75 (1C).

Przykład 6.

Sposób otrzymywania salicylanu *N*-tetradecylonikotynamidu

3,99 g (0,01 mol) bromku *N*-tetradecylonikotynamidu umieszczono w kolbie okrągłodennej, a następnie rozpuszczono w 12,5 cm³ etanolu, utrzymując temperaturę 30 °C. Do zlewki odważono odpowiadającą ilość salicylanu potasu, zachowując 5% nadmiar tego substratu (0,0105 mol) i rozpuszczono w 10,5 cm³ etanolu, w temperaturze 45 °C, z dodatkiem kilku kropel buforu cytrynianowego, w celu osiągnięcia odpowiedniego pH roztworu (4,8). Zawartość zlewki przelano do kolby i gwałtownie schłodzono z użyciem ciekłego azotu, w celu jak najszybszej krystalizacji osadu KBr. Mieszaninę następnie przesączono, a pozostały przesącz poddano zatężaniu na wyparce próżniowej. W celu usunięcia pozostałości substratów, odparowaną substancję przemyto mieszaniną acetonu z etanolem w stosunku 10:1 (10 cm³ acetonu, 1 cm³ etanolu), a następnie poddano sączeniu próżniowemu. Końcowy etap stanowiło zatężenie przesączu na wyparce próżniowej, aż do uzyskania gotowego produktu, który następnie suszono w suszarce próżniowej, w temperaturze 70 °C przez 48 godzin i przechowywano nad P₄O₁₀. Gotowy produkt uzyskano z wydajnością

98%.

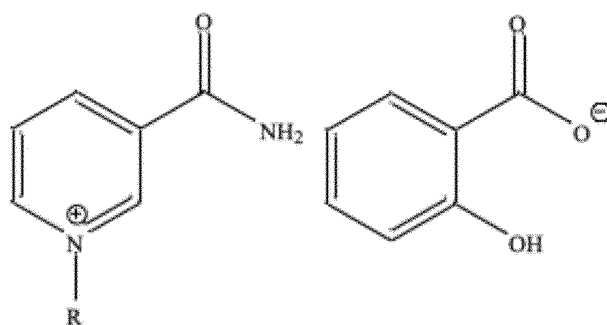
Na podstawie analizy widm protonowego i węglowego magnetycznego rezonansu jądrowego potwierdzono poprawność struktury uzyskanego związku:

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ [ppm] = 0,83 (3H, m); 1,19 (22H, m); 1,90 (2H, $J = 6,73$ Hz, m); 4,67 (2H, $J = 7,64$ Hz, t); 6,60 (2H, m); 7,16 (1H, $J = 8,13$, 1,1 Hz, d); 7,68 (1H, $J = 7,64$, 1,8 Hz, d); 8,25 (1H, d); 8,26 (1H, s); 9,00 (2H, $J = 6,52$, 1,4 Hz, t); 9,29 (1H, $J = 6,03$ Hz, d); 9,72 (1H, s).

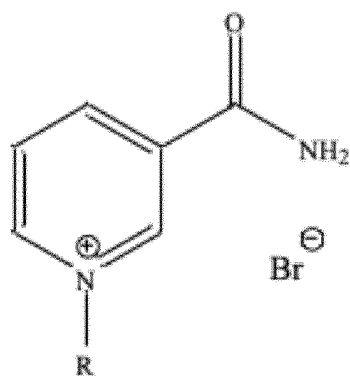
^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ [ppm] = 13,91 (1C); 22,09 (1C); 25,45 (1C); 28,41 (1C); 28,71 (1C); 28,78 (1C); 28,92 (1C); 29,02 (2C); 29,04 (1C); 29,06 (1C); 30,80 (1C); 31,29 (1C); 61,10 (1C); 115,73 (1C); 115,95 (1C); 120,35 (1C); 127,84 (1C); 129,93 (1C); 131,31 (1C); 133,91 (1C); 143,58 (1C); 144,73 (1C); 146,41 (1C); 162,71 (1C); 162,80 (1C); 171,77 (1C).

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania czwartorzędowych soli amoniowych kationem 3-karbamoilo-1-alkilopirydyniowym i anionem salicylanowym o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza nierozgałęziony podstawnik alkilowy z wiązaniami nasyconymi zawierający od 2 do 14 atomów węgla **znamienny tym**, że czwartorzędowy bromek *N*-alkilonikotynamidu o wzorze ogólnym 2, w którym R oznacza nierozgałęziony podstawnik alkilowy z wiązaniami nasyconymi zawierający od 2 do 14 atomów węgla, rozpuszcza się w rozpuszczalniku z grupy: metanol lub etanol, po czym do uzyskanego roztworu dodaje bufor cytrynianowy, a po osiągnięciu wartości pH w zakresie od 4 do 6,5, wprowadza się sól alkaliczną kwasu salicylowego w stosunku molowym 1:1 do 1:1,1, korzystnie 1:1,05, w temperaturze od 30 do 50°C, korzystnie 35°C, następnie produkt izoluje się poprzez schłodzenie mieszaniny poreakcyjnej do temperatury poniżej 5°C, korzystnie 2°C i odsączenie soli nieorganicznej, po czym usuwa się rozpuszczalniki organiczne z przesączu, przemywa uzyskany produkt mieszaniną acetonu i wybranego rozpuszczalnika z grupy: metanol lub etanol, odsącza z zanieczyszczeń, usuwa rozpuszczalnik z przesączu na wyparce próżniowej, a finalny produkt reakcji suszy się w suszarce próżniowej, w temperaturze 70°C przez 48 godzin i przechowuje nad P₄O₁₀.



wzór 1



wzór 2



SPRAWOZDANIE O STANIE TECHNIKI DO ZGŁOSZENIA NR P.444846

Klasyfikacja zgłoszenia: C07D 213/82, C07C 65/10, C07C 67/00		
Podklasy w których prowadzono poszukiwania: C07D C07C		
Bazy komputerowe w których prowadzono poszukiwania: EPODOC, WPI, STN, bazy UPRP, wyszukiwarka google		
Kategoria dokumentu	Dokumenty - z podaną identyfikacją	Odniesienie do zastrz.
A	WO0040559 A1 (TECHNICAL UNIVERSITY OF LODZ [PL]; GEBICKI JERZY [PL]; SYSA JEDRZEJOWSKA ANNA [PL]; ADAMUS JAN [PL]) 13-07-2000 *cały dokument, zastrzeżenia*	1
A	DE3340028 A1 (KLOSA JOSEF; KROEGER HANS PROF DR DR) 15-05-1985 *cały dokument, zastrzeżenia*	1
A	WO2021205341 A1 (PHARMENA SA [PL]) 14-10-2021 *cały dokument*	1
<input type="checkbox"/> Dalszy ciąg wykazu dokumentów na następnej stronie		
<p>A – dokument określający ogólny stan techniki, który nie jest uważany za posiadający szczególne znaczenie, E – dokument stanowiący wcześniejsze zgłoszenie lub patent, ale opublikowany w lub po dacie zgłoszenia, L – dokument, który może poddawać w wątpliwość zastrzeżone pierwszeństwo(-wa), lub przytoczony w celu ustalenia daty publikacji innego cytowanego dokumentu lub z innego szczególnego powodu, O – dokument odnoszący się do ujawnienia ustnego przez zastosowanie, wystawienie lub ujawnienie w inny sposób, P – dokument opublikowany przed datą zgłoszenia, ale później niż zastrzeżona data pierwszeństwa, T – dokument późniejszy, opublikowany po dacie zgłoszenia lub w dacie pierwszeństwa i niebędący w konflikcie ze zgłoszeniem, ale cytowany w celu zrozumienia zasad lub teorii leżących u podstaw wynalazku, X – dokument o szczególnym znaczeniu; zastrzeżony wynalazek nie może być uważany za nowy lub nie może być uważany za posiadający poziom wynalazczy, jeżeli ten dokument brany jest pod uwagę samodzielnie, Y – dokument o szczególnym znaczeniu; zastrzeżony wynalazek nie może być uważany za posiadający poziom wynalazczy, jeżeli ten dokument zostanie połączony z jednym lub kilkoma tego typu dokumentami, a takie połączenie będzie oczywiste dla znawcy, & – dokument należący do tej samej rodziny patentowej.</p>		

Sprawozdanie wykonał/-a:

Waldemar Ulanowski
Ekspert

Data:

29.06.2023

Podpis:

/podpisano kwalifikowanym podpisem elektronicznym/
Pismo wydane w formie dokumentu elektronicznego

Uwagi do zgłoszenia

Sprawozdanie zostało wykonane w oparciu o zastrz. z dnia 10.05.2023 r.