

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2003-1644**
(22) Přihlášeno: **20.11.2001**
(30) Právo přednosti: **13.12.2000 AT 2000/2071**
(40) Zveřejněno: **15.10.2003**
(**Věstník č. 10/2003**)
(47) Uděleno: **07.02.2007**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **21.03.2007**
(**Věstník č. 12/2007**)
(86) PCT číslo: **PCT/EP2001/013383**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/048209**

(11) Číslo dokumentu:

297 744

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. CL.:
C08F 8/00 (2006.01)
A61K 31/785 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
WO 95/34585; WO 00/32656; WO 00/63259.

(73) Majitel patentu:
DSM FINE CHEMICALS AUSTRIA NFG GMBH &
CO. KG, Linz, AU

(72) Původce:
Stanek Michael, Linz, AT
Steinwender Erich, Linz, AT

(74) Zástupce:
JUDr. Petr Kalenský, Hálkova 2, Praha 2, 12000

(54) Název vynálezu:
**Alkylace zesíťných polymerů obsahujících N-
nebo aminové nebo amonné skupiny**

(57) Anotace:
Popisuje se způsob alkylace zesíťných polymerů obsahujících N- nebo aminové, amonné nebo spirobicyklické amonné skupiny. Podle tohoto způsobu se zgelovatělé polymery získané polymerací a zesíťním a) případně deprotonují ve vodě, organickém rozpouštědle nebo ve směsi organického rozpouštědla a vody přidáním báze, b) případně se jednou nebo vícekrát promyjí vodou, organickým rozpouštědlem nebo směsí organického rozpouštědla a vody, poté se přidá jeden nebo více alkylátorů při teplotě 5 až 160 °C při normálním nebo zvýšeném tlaku, přičemž po kratší době mísení se přidá báze, a d) provede se reprotonace použitím minerální kyseliny, případně po jednom nebo více krocích promytí, výsledkem čehož jsou alkylované, zesíťné polymery odpovídajícím způsobem obsahující N- nebo aminové, amonné nebo spirobicyklické amonné skupiny.

CZ 297744 B6

Alkylace zesíťených polymerů obsahujících N- nebo aminové nebo amonné skupiny

Oblast techniky

5

Vynález se týká způsobu efektivní alkylace polymerů obsahujících N nebo aminové nebo amoniové skupiny, které se používají například v medicíně ke snížení hladiny cholesterolu prostřednictvím žlučových kyselin nebo solí žlučových kyselin.

10

Pojem alkylace je velmi obsáhlý a z definice zahrnuje přidání alkylové skupiny k molekule. V chemickém průmyslu hrají alkylační reakce stěžejní úlohu – konkrétně mají zvláště důležitou úlohu ve farmaceutické chemii na jedné straně, protože musí být, vzhledem k velmi vysoké ceně produktu, zaručena vysoká efektivita reakce, a na druhé straně se musí vedlejší produkty vytvářené během reakce udržovat na tak nízké hladině, jak je to jen možné, vzhledem k nákladným

15

krokům purifikace.

Alkylace gelů a polymerů je zvláště důležitá, protože se zde neuplatňuje pouze reakční kinetika popsaná v literatuře, jako u homogenních roztoků, ale alkylace je také ve zvýšené míře ovlivněna podmínkami řízenými difúzí.

20

Dosavadní stav techniky

25

V dosud zveřejněných způsobech podle dosavadního stavu techniky (např. WO 98/43653; WO 99/33452; EP 0 909 768; WO 99/34786; WO 98/29107; WO 00/32656 atd.) pro alkylaci příčně vázaných (zesíťených) polymerů obsahujících N nebo aminové, amonné nebo spirobicyklické amonné skupiny, jako například pro alkylaci například polyalkylaminhydrochloridu zesíťeného s epichlorhydrinem, přičemž během reakce se vytvoří nezanedbatelná množství vedlejších produktů obsahujících halogeny, jako je například chlordekan a/nebo chlorquat, a při použití methanolu jako rozpouštědla v kombinaci s vodným roztokem hydroxidu sodného ve čtyřech ekvivalentních množstvích se vytvoří vedlejší produkty, jako je methoxydekan a/nebo methoxyquat atd. Další nevýhodou dosavadních běžných postupů alkylace jsou nedostatečné výtěžky alkylace a velmi dlouhé reakční časy. Navíc je v zápětí nutné odstranit z polymerů nebo gelů nezanedbatelnou část těkavých organických nečistot postupným několikerým promytím alkoholem/NaCl nebo alkoholem.

35

Podstata vynálezu

40

Předmětem tohoto vynálezu bylo tedy nalézt způsob alkylace pro zesíťené gely nebo polymery obsahující N nebo aminové, amonné nebo spirobicyklické amonné skupiny, který by zajistil krátké reakční časy, vysoké výtěžky alkylace a co nejnížší tvorbu vedlejších produktů.

45

Neočekávaně bylo tohoto cíle možné dosáhnout prostřednictvím způsobu alkylace, který obsahuje nejen optimální alkylační podmínky během reakce, ale také přípravu gelu, který se má alkylovat.

50

Vynález se tedy týká způsobu alkylace zesíťených polymerů obsahujících N nebo aminové, amonné nebo spirobicyklické amonné skupiny, který se vyznačuje tím, že zahrnuje popřípadě deprotonaci zgelovatělych polymerů získaných polymerací a vytvářením příčných vazeb

a) ve vodě, organickém rozpouštědle nebo ve směsi organického rozpouštědla a vody přidáním báze

b) případně promývání polymerů jednou nebo vícekrát vodou, organickým rozpouštědlem nebo směsí organického rozpouštědla a vody, dále

c) přidání jednoho nebo více alkylátorů při atmosférickém nebo zvýšeném tlaku při teplotě mezi 5 a 160 °C do gelové suspenze zamíchané ve vodě, organickém rozpouštědle nebo ve směsi organického rozpouštědla a vody a po krátkém zamíchání přidání báze a

5 d) následné provedení reprotonace prostřednictvím anorganické kyseliny, pokud se to hodí, po jednom nebo více krocích promývání,

čímž se získají odpovídajícím způsobem alkylované zesítné polymery obsahující N nebo aminové amonné nebo spirobicyklické amonné skupiny.

10 Ve způsobu podle tohoto vynálezu se alkylují zesítné polymery obsahující N nebo aminové, amonné nebo spirobicyklické amonné skupiny.

Tyto polymery jsou polymery, které jsou popsány například ve WO 00/32656, WO 00/38664, WO 99/33452, WO 99/22721, WO 98/43653, US 5 624 963 a US 5 496 545.

15 Polymery vhodné pro způsob alkylace podle tohoto vynálezu jsou konkrétně kationtové polymery. Kationtové polymery zahrnují kromě jiných ty polymery, které obsahují amino N atom, jako jsou například primární, sekundární nebo terciární aminové skupiny nebo jejich soli, kvartérní amonné skupiny a/nebo spirobicyklické amonné skupiny. Další kationtové skupiny zahrnují amidinové, guanidinové a iminové skupiny atd. Kationtový polymer se pozná tak, že má při
20 fyziologickém pH pozitivní náboj.

Příklady vhodných kationtových polymerů zahrnují polyvinylaminy, polyalkylaminy, polydialkylaminy, polyvinylimidazoly, polydialkylalkylaminy, polyethyleniminy atd., a také polymery obsahující opakující se skupiny uvedené například ve WO 00/32626, str. 7f.; WO 98/43653, str.
25 4f.; US 5 496 545, sloupec 2 až 4; US 5 624 963; WO 98/29107 atd.

Používané polymery jsou dále zesítné. Vytváření příčných vazeb se může v tomto případě provádět i během polymerace, nebo jinak také následně po polymeraci. Vhodná zesítná činidla zahrnují činidla k zesítnění známá z výše uvedených odkazů. Jejich příklady jsou epichlorhydrid, sukcinyldichlorid, ethylendiamin, toluen diizokyanáty, diakryláty, dimethakryláty, methylenbisakrylamidy, dichlorethan, dichlorpropan atd.
30

Polymery používané ve způsobu podle tohoto vynálezu mají dále záporně nabitě párové ionty. Tyto párové ionty mohou být organické nebo anorganické ionty nebo jejich kombinace. Vhodné párové ionty mimoto zahrnují párové ionty uvedené ve výše citovaném dosavadním stavu techniky. Příklady vhodných anorganických iontů jsou halogenidy, konkrétně chlorid, fosforečnany, fosforitany, uhličitany, hydrogenuhlíčitany, sírany, hydrogensírany, hydroxidy, dusičnany, persulfáty, siřičitany a sulfidy. Příklady vhodných organických iontů jsou acetáty, askorbáty, benzoáty, laktáty, fumaráty, maleáty, pyruváty, citráty, dihydrogencitráty, hydrogencitráty, propionáty, butyráty, oxaláty, sukcínáty, tintráty, choláty atd.
40

Polymery se připravují jako v dosavadním stavu techniky, jak je popsáno například ve WO 99/33452, WO 99/22721, WO 98/43653, US 5 624 963 a US 5 496 545.

45 Po době polymerace, zesíťování a gelovatění se potom provede alkylace podle tohoto vynálezu polymerů obsažených ve formě gelu. Gel, který se má alkylovat, se případně předem dále rozmělní nebo rozřeže.

50 Před alkylační reakcí se také případně rozřezaný surový gel promyje směsí vody a báze, směsí organického rozpouštědla a báze nebo směsí organických rozpouštědel, vody a báze tak, že gel je ve zcela nebo částečně deprotonované formě. Kde je to vhodné, může se deprotonace vynechat a případný rozřezaný surový gel se potom promyje pouze ve vodě, organickém rozpouštědle nebo směsi organického rozpouštědla a vody. Výhodně se však polymer deprotonuje.

Krok a) se zde provádí při teplotě 1 až 100 °C, výhodně 5 až 90 °C, zvláště výhodně při 10 až 40 °C, použitím vody, výhodně použitím zcela deionizované vody, nebo rozpouštědlem, nebo směsí, a bází vhodnou pro deprotonaci. Vhodnými rozpouštědly jsou C₁–C₁₀-alkoholy, formamid, dimethylformamid (DMF), tetrahydrofuran (THF), acetonitril, dimethylsulfoxid (DMSO) a hexamethylfosforamid (HMPA). Avšak použít je možno i jejich směsi nebo směsi s vodou. Výhodně se však používá C₁–C₁₀-alkohol.

Alkoholy mohou být v tomto případě lineární nebo rozvětvené, jako je například methanol, ethanol, izopropanol, butanol.

Jako rozpouštědlo se zvláště výhodně používá C₁–C₆-alkohol, konkrétně methanol, ethanol a izopropanol.

Vhodné báze jsou hydroxidy, jako je například NaOH, KOH, LiOH, Ca(OH)₂, NH₄OH, uhličitany, jako je například Na₂CO₃, K₂CO₃ atd. Výhodně se používají NaOH, KOH nebo NH₄OH.

Množství báze, které se má použít, se značně mění mezi jednotlivými gely a závisí na množství párových iontů.

Na mol párových iontů se zde přidá 0,1 až 5 mol báze, výhodně 0,5 až 3 mol a zvláště výhodně 0,7 až 2 mol báze. V případě potřeby je možné použít i větší množství báze.

Dalším promýváním deprotonovaného gelu (krok b) organickým rozpouštědlem, směsí rozpouštědla nebo směsí vody a organického rozpouštědla při teplotě od 1 do 100 °C se může obsah solí v gelu výrazně snížit. Pro další promývání se výhodně používá rozpouštědlo použité v kroku a). Krok b) se může případně vynechat, jinak se deprotonovaný gel promývá jednou až osmkrát. Výhodně se gel promývá jednou až třikrát. Pokud je to vhodné, kroky a) a b) lze zcela vynechat.

Do gelové suspenze míchané ve vodě nebo rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel se potom přidají alkylátory. (krok c)

Alkylátory se chápou ve smyslu reaktantů, které, když se nechají zreagovat se zesítěným polymerem, způsobí, že se alkylová skupina nebo její derivát, jako je například substituovaná alkylová skupina atd., kovalentně naváže na jeden nebo více N atomů v polymeru.

Vhodnými alkylátory jsou v tomto případě sloučeniny obecného vzorce RX, které obsahují alkylovou skupinu nebo derivát alkylu s 1 až 24 C atomy (R), která se naváže na odcházející skupinu (X), jak je již známo z výše citovaného dosavadního stavu techniky.

R je odpovídajícím způsobem lineární, rozvětvený nebo cyklický alkylový zbytek s 1 až 24 C atomy, výhodně se 4 až 20 C atomy, nebo derivát alkylu, jako je například C₁–C₂₀– výhodně C₄–C₂₀–hydroxyalkylová skupina, C₇–C₂₀–aralkylová skupina, C₁–C₂₀–, výhodně C₄–C₂₀–alkylamonná skupina, nebo C₊–C₂₀–, výhodně C₄–C₂₀–alkylamidová skupina.

X je elektrofilní odcházející skupina, například ze skupiny skládající se z halogenidů, jako je například chlorid, bromid, fluorid, jodid nebo například odcházející skupina jako je epoxyskupina, tosylát, mesylát nebo triflát. Alkylátor může v tomto případě obsahovat jednu nebo více odcházejících skupin.

Příklady upřednostňovaných alkylátorů jsou C₁–C₂₄-alkyl halogenidy, jako je například n-butyhalogenid, n-hexylhalogenid, n-decylhalogenid, n-dodecylhalogenid, n-tetradecylhalogenid, n-oktadecylhalogenid atd., C₁–C₂₄-dihalogenalkany, jako je například 1,10-dihalogen-dekan atd., C₁–C₂₄-hydroxyalkylhalogenidy, jako je například 11-halogen-1-undekanol atd., C₁–C₂₄-aralkylhalogenidy, jako je například benzylhalogenid, substituované benzylhalogenidy

atd., C_1 – C_{24} –alkylepoxyamonné soli, jako jsou například glycidylpropyltrimethylamonné soli atd., C_1 – C_{24} –epoxyalkylamidy, jako je například N–(2,3–epoxypropan)butyramid, N–(2,3–epoxypropan)hexanamid atd., C_1 – C_{24} –alkylhalogenid amonné soli, jako je například sůl (4–halogenbutyl)trimethylamonná, sůl (6–halogenhexyl)trimethylamonná, sůl (8–halogenhexyl)trimethylamonná, sůl (10–halogendecyl)trimethylamonná, sůl (12–halogendodecyl)trimethylamonná atd.

Upřednostňované alkylátory jsou bromdekan a bromid 6–bromhexyltrimethylamonný.

V alkylační reakci se mohou v tomto případě přidat jeden nebo více alkylátorů.

Alkylátory se používají ve způsobu podle tohoto vynálezu v závislosti na požadovaném stupni alkylace. Syntéza colesevelam hydrochloridu by měla dát například polymerní strukturu, ve které je přibližně 12 % aminů z polyalkylaminové struktury zesíťené, přibližně 40 % aminů z polyalkylaminové struktury vlastní decylové skupiny a přibližně 34 % aminů z polyalkylaminové struktury vlastní trimethylamonohexylové skupiny a také přibližně 14 % aminů z polyalkylaminové struktury zůstává jako primární aminy (Polymer Preprints 2000, 41(1), 735–736). Určení různých stupňů alkylace se může určit velmi jednoduše srovnáním s vybranými referenčními látkami analýzou C/N poměru a počtu volných aminů (titrovatelných aminů). Například pro syntézu colesevelamhydrochloridu podle dosavadního stavu techniky se pro standardní dávku 187,5 g vlhkého surového gelu používá 0,16 (± 4 %) molu monoquatu a 0,15 (± 4 %) molu bromdekanu, ve způsobu podle tohoto vynálezu se může například množství alkylátorů snížit ve většině případů na 0,1536 mol monoquatu a 0,1326 mol bromdekanu, což odpovídá snížení o 15 % bromdekanu a 8 % monoquatu. Asymetrická modifikace alkylátorů spočívá ve skutečnosti, že každý alkylátor způsobuje různé alkylační výtěžky.

Přidání alkylátorů se provede při teplotě 5 až 160 °C a nemusí se odehrát pouze za atmosférického tlaku, ale také při zvýšeném tlaku. Když se použije zvýšený tlak, tak se přetlak nastaví na 0,1 až 20 bar (10 až 2000 kPa), výhodně 0,1 až 5 bar (10 až 500 kPa) a nejvýhodněji 0,1 až 2 bar (10 až 200 kPa).

Před nebo například po přidání se gel suspendovaný v rozpouštědle může zahrát na 25 až 160 °C, výhodně na 35 až 120 °C, a zvláště výhodně na teplotu varu daného rozpouštědla, což závisí na rozpouštědle.

Po přidání alkylátoru (alkylátorů) se reakční směs dále důkladně promíchá, doba míchání je 1 až 60 minut, výhodně 5 až 50 minut a zvláště výhodně 10 až 40 minut. Pokud se tak požaduje, mohou se použít i delší doby míchání, ale neposkytují žádnou další výhodu.

Potom začne spojitě nebo kvazikontinuální přidávání báze.

Vhodná báze k tomu je v závislosti na použitém rozpouštědle NaOH, KOH, NH_4OH , LiOH, $Ca(OH)_2$, $Ba(OH)_2$, NaH a $NaNH_2$. Výhodně se používá NaOH.

Báze se nejlépe přidá tak, že během celé doby reakce zůstává pH konstantní. V závislosti na pH elektrody a kalibraci elektrody se mohou hodnoty lišit – optimální rozsah pH je tedy určen od 8 do 13,5, výhodně 10,5 až 11,5. Jakmile se podle kinetiky určí optimální množství báze, je potom možné podle výpočtů pomocí funkce exponenciální ekvalizace provést také přidání báze kvazikontinuálně v několika částech (nejméně 6, výhodně nejméně 16, zvláště výhodně více než 16 částech), ale v různých časových intervalech. Podobně jako u ekvalizační funkce se může spojitě přidání báze provést polygonálně.

Příliš vysoké pH obsahu báze vede v případě použití alkoholu jako rozpouštědla na jedné straně ke zvýšené tvorbě alkoxy nečistot, jako jsou například methoxydekan, ethoxydekan, bromid (6–methoxyhexyl) trimethylamonný atd.; příliš nízké pH obsahu báze snižuje rychlost reakce a zvyšuje tvorbu například Cl–alkanových nečistot.

Tedy například při alkylaci zesíťovaných polymerů, které obsahují hydrochloridové ionty, jako je například polydialkylaminhydrochlorid nebo polyalkylaminhydrochlorid, při použití katalyzátoru, kde X=bromid, vede pouze spojitě přidání například NaOH odpovídající kinetice nebo odpovídající tvorbě kyseliny bromovodíkové vedle stále přítomných amin hydrochloridových iontů k nulové tvorbě kyseliny chlorovodíkové nebo soli NaCl zůstávající v gelu, která potom reaguje s alkylátory a dává nežádoucí Cl-alkanové sloučeniny. Cl-alkanové sloučeniny a alkoxyalkanové sloučeniny se musí z gelu po proběhnutí reakce odstranit několikerým promýváním, například alkoholem nebo roztoky alkoholu a NaCl.

Podle tohoto vynálezu se může ve srovnání s dosavadním stavem techniky jeden nebo více kroků promývání vzhledem ke kontaminačnímu profilu, který je až o 70 % nižší, vynechat.

Alkylační reakce je dokončena, když nejméně 95 až 99 % alkylátorů zreagovalo, což nastává podle tohoto vynálezu o 30 až 50 % rychleji ve srovnání s dosavadním stavem techniky.

Po skončení reakce se v kroku d) gel reprotonuje ve vodě, organickém rozpouštědle nebo ve směsi organického rozpouštědla a vody přidáním kyseliny.

Vhodná organická rozpouštědla jsou v tomto případě lineární, rozvětvené nebo cyklické C_1 - C_{10} -alkoholy s 1 až 3 OH skupinami, jako jsou například methanol, ethanol, izopropanol, n-propanol, n-butanol, sek-butanol, hexanol, ethylhexanol, cyklopentanol, cyklohexanol, cyklooktanol, cyklohexandiol, glykol, glycerol atd., a také ketony, jako jsou například aceton, ethyl(methyl)keton, methyl(izopropyl)keton, methyl(izobutyl)keton, diizopropylketon, cyklohexanon atd., nitrily, jako jsou například acetonitril atd. a ethery, jako jsou například tetrahydrofuran, methyl(terc.-butyl)ether, dimethoxyethan atd.

Upřednostňují se C_1 - C_4 -alkoholy, a zvláště výhodně se používá methanol.

Organickými rozpouštědly se rozumí také směsi výše zmíněných rozpouštědel.

Vhodné kyseliny pro reprotonaci jsou všechny minerální kyseliny a organické kyseliny, které vedou ke vzniku již zmíněných párových iontů.

Těmi jsou například HCl, HBr, H_2SO_4 , H_3PO_4 , HNO_3 atd. a kyselina mravenčí, kyselina octová, kyselina šťavelová, kyselina citrónová, kyselina pyrohroznová, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina propionová, kyselina vinná atd.

Gel se v tomto případě nejdříve zamíchá ve vodě, organickém rozpouštědle nebo směsi různých organických rozpouštědel nebo ve směsi rozpouštědla a vody. Doba míchání je v tomto případě několik minut až několik hodin, výhodně 1 až 60 minut, zvláště výhodně 5 až 30 minut. Pokud se požaduje, jsou možné i delší doby míchání. Teplota je 1 až 100 °C, výhodně 5 až 90 °C a zvláště výhodně 10 až 40 °C.

Směs se potom zpracuje s množstvím kyseliny, které vede k celkové nebo částečné reprotonaci aminů v polymeru.

V případě potřeby se však může reprotonace alkylovaného gelu provést také na konci jednoho nebo více promývání alkoholem a/nebo alkoholem a solí, například NaCl, a/nebo promývání vodou a/nebo vodou a solí, jako je například NaCl.

V případě použití alkylátorů, které nesou kvartérní amonné skupiny, jako je například bromid (6-bromhexyl)trimethylamonný, se ve srovnání s dosavadním stavem techniky může velká část odpovídajících bromidových iontů provést promývání chloridovými ionty vodou a NaCl, jelikož

celkové množství různých solí je vzhledem k eliminaci hydrochloridových iontů před začátkem reakce alkylace nižší.

Po reprotonaci a v případě bromid/chloridové výměny se může přebytek NaCl v gelu eliminovat opakovaným promýváním vodou. Vlhký gel se potom podle dosavadního stavu techniky vysuší.

Pomocí způsobu podle tohoto vynálezu je možné alkylovat zesítené gely nebo polymery obsahující N nebo aminové, amonné nebo spirobicyklické amonné skupiny extrémně efektivním způsobem, s krátkými reakčními časy, vysokými alkylačními výtěžky a tvorbou vedlejších produktů, která je tak nízká, jak je to jen možné zaručit.

Způsob podle tohoto vynálezu se výhodně používá pro alkylaci zesítených hydrochloridů polyalkylaminových a polydialkylaminových s funkčními skupinami obsahujícími N nebo aminové, amonné nebo spirobicyklické amonné skupiny.

Výhody způsobu podle tohoto vynálezu spočívají v tomto případě zvláště ve výrazně menší tvorbě nečistot, jako jsou chlordekan, methoxydekan, chlorquat a methoxyquat a ve významně sníženém množství (až 15 % menší spotřebě) množství alkylátoru, které je třeba použít. Navíc je ve srovnání s dosavadním stavem techniky výsledkem nižší tvorba nečistot a méně nezbytných kroků promývání.

Další výhodou je vzhledem ke snížení reakčního času o 30 až 50 % (z přibližně 20 h nebo 26 h v dosavadním stavu techniky na 10 až 13 h) vyšší výrobní kapacita.

25

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

30 Příprava polyalkylamin–hydrochloridu zesíteného s epichlorhydrinem, alkylace a promývání:

Zesítování:

1500 g (8,02 mol) 50% vodného roztoku polyalkylaminhydrochloridu se vpravilo Schmizo o objemu 4,5 l a rozředilo se 2037 g zcela deionizované vody za míchání a probublávání dusíkem. Směs se potom upravila na pH mezi 10,0 a 10,4 při teplotě 10 °C použitím 393 g (4,92 mol) 50% roztoku hydroxidu sodného. Roztok se 60 minut míchal a během toho se ochladil na vnitřní teplotu 5 °C. Reakční směs se zpracovala 44,53 g (0,48 mol) epichlorhydrinu, míchala 30 minut při 5 °C a poté se vlila do plastové nádoby, aby zgelovatěla. Výtěžek představoval 100 % teoretické hodnoty. Po 24 hodinách gelovatění se gel protlačil skrz síto s velikostí oka 1,5 mm.

40

Deprotonace a promývání rozřezaného surového gelu (kroky a a b):

187,5 g nařezaného gelu (hranoly s délkou hrany přibližně 2 x 2 x 2 mm) se zavedlo do skleněného sintru (skleněná frita G2; průměr 14 cm), zpracovalo se 337,5 g methanolu a 15 g 50% roztoku NaOH, 20 minut suspendovalo mícháním a potom se nechalo usadit (přibližně 15 minut), tekutina se odfiltrovala na povrch. Gelový koláč se potom dále třikrát pokaždé ošetřil 310 g methanolu, 20 minut se míchal a v každém případě se tekutina za podtlaku odfiltrovala na povrch.

45

Alkylace (krok c):

Methanolem navlhčený surový gel (375 g) se vpravil do Schmizo o objemu 500 ml, upravil se pod dusíkatou atmosférou na celkový objem 600 ml použitím přibližně 125 g methanolu a směs se zahřálo na 50 °C. Potom se za míchání do zahřáté gelové suspenze přidalo 46,9 g (0,155 mol) (6–bromhexyl)trimethylamoniumbromidu ve 25 g methanolu a 31,0 g (0,14 mol) 1–bromdekanu. Poté co se přidaly alkylátory se reakční směs 8 hodin míchala pod refluxem.

50

Od doby, kdy začalo refluxování, se podle tabulky níže přidávalo 23 g 50% roztoku hydroxidu sodného buď nespojitě po různých časových intervalech ale ve stejných dávkách (A), nebo spojitě ve stejných časových intervalech, ale v různých dávkách (B), nebo spojitě v různých časových intervalech, ale ve stejných dávkách (C).

Nespojitě (A)		Spojitě (B)		Spojitě (C)	
Časové intervaly pro další přidání NaOH	50% roztok NaOH [g]	Časový interval pro přidání NaOH	50% roztok NaOH [g]	Časový interval pro přidání NaOH	50% roztok NaOH [g]
0 min	1,44	30 min	4,17	13 min	1,44
14 min	1,44	30 min	3,45	13 min	1,44
14 min	1,44	30 min	2,86	13 min	1,44
14 min	1,44	30 min	2,36	13 min	1,44
14 min	1,44	30 min	1,96	14 min	1,44
14 min	1,44	30 min	1,62	16 min	1,44
16 min	1,44	30 min	1,34	18 min	1,44
18 min	1,44	30 min	1,11	20 min	1,44
20 min	1,44	30 min	0,92	25 min	1,44
25 min	1,44	30 min	0,76	27 min	1,44
27 min	1,44	30 min	0,63	29 min	1,44
29 min	1,44	30 min	0,52	34 min	1,44
34 min	1,44	30 min	0,43	45 min	1,44
45 min	1,44	30 min	0,36	60 min	1,44
65 min	1,44	30 min	0,30	70 min	1,44
90 min	1,44	30 min	0,24	70 min	1,44

Po provedení přidání roztoku hydroxidu sodného se míchadlo vypnulo a gelová suspenze se dále refluxovala další 2 hodiny.

Reprotonace (krok d):

Směs se potom ochladila na 20 °C a gelová suspenze se za míchání (20 minut) ošetřila 34,2 g 36% roztoku koncentrované kyseliny chlorovodíkové.

Promývání alkylovaného gelu:

Získaná gelová suspenze se v každém případě čtyřikrát za míchání ošetřila 225 g methanolu a 34,2 g 2M roztoku NaCl a po 20 minutách míchání se tekutina odfiltrovala na povrch. Gelový koláč se potom šestkrát promyl vždy 525 g 2M roztoku NaCl a šestkrát vždy 490 ml deionizované vody.

Získaný gelový koláč se vysušil při 60 °C a ve vakuu 20 mbar (2 kPa) na ztrátu sušením nejvýše 3 %. Získalo se 75,4 g produktu s obsahem suché substance 1,4 %.

- 5 Ve srovnání s dosavadním stavem techniky je možné na konci alkylační reakce snížit obsah organických nečistot v reakčním roztoku:

	Chlordekan	Methoxydekan	Chlorquat	Methoxyquat
Dosavadní stav techniky	3-4 g/l	1,8-2,2 g/l	5-6 g/l	5-7 g/l
Podle vynálezu	0,5-0,8 g/l	0,9-1,4 g/l	1,8-2,8 g/l	5-7 g/l

- 10 Ve srovnání s dosavadním stavem techniky je obsah chlordekanu ve vlhkém gelu po čtvrtém promytí směsí methanolu a NaCl již pouze 600 až 800 ppm místo 2500 až 3000 ppm.

Srovnávací příklad alkylace podle dosavadního stavu techniky je k nalezení v odkazu Polymer Preprints 2000, 41(1), str. 735 – 736.

15

PATENTOVÉ NÁROKY

- 20 **1.** Způsob alkylace zesíťných polymerů obsahujících atom N nebo aminové, amonné nebo spirobicyklické amonné skupiny, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že zahrnuje

- a) případnou deprotonaci zgelovatělých polymerů, získaných polymerací a zesíťněním, ve vodě, organickém rozpouštědle nebo ve směsi organického rozpouštědla a vody přidáním báze,
- 25 b) případné promývání polymerů jednou nebo vícekrát vodou, organickým rozpouštědlem nebo směsí organického rozpouštědla a vody, poté

- c) přidání jednoho nebo více alkylátorů při atmosférickém nebo zvýšeném tlaku při teplotě 5 až 160 °C do gelové suspenze míchané ve vodě, organickém rozpouštědle nebo ve směsi organického rozpouštědla a vody, a po krátkém míchání přidání báze a

- 30 d) následné provedení reprotonace prostřednictvím minerální kyseliny, pokud je to vhodné, po jednom nebo více krocích promývání,

čímž se získají odpovídajícím způsobem zesíťné polymery obsahující atom N nebo aminové, amonné nebo spirobicyklické amonné skupiny.

- 35 **2.** Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že polymery obsahující atom N nebo aminové, amonné nebo spirobicyklické amonné skupiny jsou zesíťné, kationtové polymery, které obsahují primární, sekundární nebo terciární aminové skupiny nebo jejich soli a/nebo kvartérní amonné skupiny a/nebo spirobicyklické amonné skupiny, amidinové skupiny, guanidinové skupiny nebo iminové skupiny a také negativně nabitě anorganické a/nebo organické párové ionty ze
- 40 skupiny skládající se z halogenidů, fosforečnanů, fosforitanů, uhličitů, hydrogenuhličitů, síranů, hydrogensíranů, hydroxidů, dusičnanů, persulfátů, siřičitanů a sulfidů, acetátů, askorbátů, benzoátů, laktátů, fumarátů, maleátů, pyruvátů, citrátů, dihydrogencitrátů, hydrogencitrátů, propionátů, butyrátů, šťavelanů, sukcinátů, tartrátů a cholátů.

3. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že použitými polymery jsou zesítné polyvinylaminy, polyalkylaminy, polydialkylaminy, polyvinylimidazoly, polydialkylaminy nebo polyethyleniminy s vhodnými párovými ionty.
- 5 4. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že v kroku a) případně předem rozdrcený nebo nařezaný gel se zpracuje při teplotě 1 až 100 °C s vodou, organickým rozpouštědlem zvoleným ze skupiny skládající se z C₁–C₁₀–alkoholu, formamidu, dimethylformamidu, tetrahydrofuranu, acetonitrilu, dimethylsulfoxidu a hexamethylfosforamidu nebo s jejich směsí nebo se směsí s vodou a bází vhodnou pro deprotonaci ze skupiny skládající
- 10 se z NaOH, KOH, LiOH, Ca(OH)₂, NH₄OH, Na₂CO₃ a K₂CO₃, kde se na mol párových iontů přidá 0,1 až 5 molů báze.
- 15 5. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že v kroku b) se gelová suspenze promývá jednou až třikrát při teplotě 1 až 100 °C vodou nebo organickým rozpouštědlem zvoleným ze skupiny skládající se z C₁–C₁₀–alkoholu, formamidu, dimethylformamidu, tetrahydrofuranu, acetonitrilu, dimethylsulfoxidu a hexamethylfosforamidu nebo jejich směsí nebo směsí s vodou.
- 20 6. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že v kroku c) se do gelové suspenze promíchávané při teplotě 5 až 160 °C ve vodě, v organickém rozpouštědle ze skupiny skládající se z C₁–C₁₀–alkoholu, formamidu, dimethylformamidu, tetrahydrofuranu, acetonitrilu, dimethylsulfoxidu a hexamethylfosforamidu nebo v jejich směsí nebo ve směsí s vodou, přidá jeden nebo více alkylátorů obecného vzorce RX, kde v obecném vzorci RX je R lineární, rozvětvený nebo
- 25 cyklický alkylový zbytek s 1 až 24 C atomy, C₁–C₂₀–hydroxyalkylová skupina, C₇–C₂₀–aralkylová skupina, C₁–C₂₀–alkylamonná skupina nebo C₁–C₂₀–alkylamidová skupina a X je elektrofilní odcházející skupina ze skupiny skládající se z fluoridu, chloridu, bromidu, jodidu, epoxidu, tosylátu, mesylátu nebo triflátu, přičemž zde uvedený alkylátor může obsahovat jednu nebo více odcházejících skupin.
- 30 7. Způsob podle nároku 6, **vyznačující se tím**, že se gelová suspenze před nebo po přidání alkylátoru v závislosti na použitém rozpouštědle zahřeje na teplotu 35 až 120 °C.
- 35 8. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že v kroku c) se po přidání alkylátoru a po 1 až 60 minutách mísení provede spojitě přidávání báze nebo přidávání báze ve více dávkách tak, aby byla hodnota pH mezi 8 a 13,5, použitá báze je, v závislosti na použitém rozpouštědle, NaOH, KOH, NH₄OH, LiOH, Ca(OH)₂, Ba(OH)₂, NaH a NaNH₂.
- 40 9. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že v kroku d) se gel nejdříve při 1 až 100 °C několik minut až několik hodin míchá ve vodě, organickém rozpouštědle nebo směsi rozpouštědla a vody, potom se zpracuje stakovým množstvím minerálních kyselin nebo organických kyselin, které vede ke vzniku párových iontů v polymeru původně přítomným a k částečné nebo celkové reprotonaci.
- 45 10. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že reprotonace v kroku d) se provádí po jednom nebo více promytí alkoholem a/nebo alkoholem a solí a/nebo promytí vodou a/nebo vodou a solí.

50

Konec dokumentu