



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

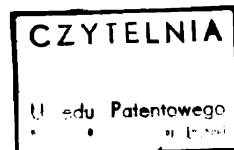
Zgłoszono: 30.09.74 (P. 174443)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.10.75

Opis patentowy opublikowano: 5.11.1981

Int. Cl.² C07C 101/62



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: American Cyanamid Company, Wayne (Stany
Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu 4-(jednoalkiloamino)-benzoesowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu 4-(jednoalkiloamino)-benzoesowego o ogólnym wzorze 1, w którym R¹ oznacza rozgałęzioną lub nierozgałęzioną grupę alkilową o 8—19 atomach węgla, R² oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową o 1—4 atomach węgla oraz dopuszczalnych pod względem farmakologicznym soli tych związków.

Obniżające poziom tłuszczu działanie związków wytwarzanych sposobem według wynalazku wykazano doświadczalnie na zwierzętach. Stwierdzono, że związki o wzorze 1 charakteryzują się działaniem obniżającym poziom tłuszczu w surowicy u ssaków przejawiających się w obniżeniu poziomu trójglicerydów i cholesterolu w surowicy. Spośród tych aktywnych związków korzystne są związki o wzorze 1, w którym prostolaniczowa grupa alkilowa zawiera 14—17 atomów węgla, a R² oznacza atom wodoru. Związki wytwarzane sposobem według wynalazku można stosować w postaci wolnych kwasów lub soli dopuszczalnych w lecznictwie. Ponieważ związki te są amfoteryczne, mogą tworzyć sole z grupą kwasową lub zasadową. Mogą to być sole nieorganiczne takie jak sole amoniowe, sodowe, potasowe itd. z wykorzystaniem grupy karboksylowej, bądź też sole z kwasem chlorowodorowym lub siarkowym z wykorzystaniem grupy aminowej, albo też sole organiczne takie jak sole aminowe z wykorzystaniem grupy karboksylowej

2

lub sole kwasu trójfluorooctowego albo cytrynowego i grupy aminowej.

W ostatnich latach poczyniono znaczne wysiłki w kierunku uzyskania substancji użytecznych w leczeniu hiperlipidemii charakteryzującej się podwyższonym poziomem cholesterolu, fosfolipidów i/lub trójglicerydów w krwi. Podwyższony poziom tych substancji w krwi jest przyczyną szeregu chorób, z których najpoważniejszą jest arterioskleroza. Leki stosowane do obniżenia poziomu cholesterolu, fosfolipidów i trójglicerydów w krwi nazywane są lekami hypolipidemicznymi.

Obecnie dostępne są trzy główne środki obniżające poziom tłuszczu we krwi: ester etylowy kwasu 2-(4-chlorofenoksy)izomasłowego, D-tyroksyna i kwas nikotynowy.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku są na ogół bezbarwnymi lub brunatnymi, krystalicznymi ciałami stałymi (niektóre z nich są bezbarwnymi lub brunatnymi olejami) o charakterystycznej temperaturze topnienia i charakterystycznym widmie. Są one rozpuszczalne w rozpuszczalnikach organicznych takich jak chloroform, benzen, dwuchlorometan, N,N-dwumetyloformamid, dwumetylo-sulfotlenek i niższe alkohole. Na ogół jednak nie rozpuszczają się one w wodzie.

Kwasy 4-(jednoalkiloamino)benzoesowe są zasadami i można je przeprowadzić w nietoksyczne sole addycyjne z kwasami traktując je takimi kwasami

jak kwas siarkowy, chlorowodorowy, fosforowy, bursztynowy, cytrynowy itp.

Związki o wzorze 1, w którym R^2 oznacza atom wodoru, można poddać reakcji z zasadami nieorganicznymi takimi jak wodorotlenek potasowy i wodorotlenek wapniowy, lub z zasadami organicznymi takimi jak wodorotlenek amoniowy lub niższe jedno-, dwu- lub trójalkiloaminy, jak na przykład metyloamina, dwu-etyloamina, trójmetyloamina, dwumetyloamina, N,N-dwumetyloamina itp., w celu otrzymania odpowiednich soli z grupą karboksylową.

Nowe pochodne kwasu 4-(jednoalkiloamino)benzoesowego o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza rozgałęzioną lub nierozgałęzioną grupę alkilową o 8—19 atomach węgla a R^2 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową o 1—4 atomach węgla albo ich farmakologiczne dopuszczalne sole wytwarza się przez reakcję związku o wzorze $C_nH_{2n+1}X$, w którym n oznacza liczbę całkowitą 8—19, a X oznacza atom chlorowca lub grupę hydroksylową ze związkiem o ogólnym wzorze 2, w którym R^3 oznacza atom wodoru lub grupę acylową, a Y oznacza grupę karboksylową albo grupę karboalkoksylową zdolną do przeprowadzenia jej na drodze hydrolizy do grupy karboksylowej jako ostatni etap, w którym usuwa się także grupę N-acylową.

W przypadku stosowania związku o wzorze $C_nH_{2n+1}X$, w którym X oznacza atom chlorowca, reakcję prowadzi się w temperaturze 50—150°C, ewentualnie w obecności rozpuszczalnika. Spośród odpowiednich rozpuszczalników wymienić można niższe alkanole, chloroform, N,N-dwumetyloformamid, N,N-dwumetyloacetamid, 1,2-dwumetoksytan, dwumetylosulfotlenek itp. Reakcję można prowadzić w obecności jednego równoważnika zasady, takiej jak węglan lub wodorowęglan alkaliczny, lub też w obecności katalitycznie oddziaływującej ilości sproszkowanej miedzi.

W przypadku stosowania związku o wzorze $C_nH_{2n+1}X$, w którym X oznacza grupę hydroksylową, reakcję alkilowania prowadzi się w obecności wodoru. Na przykład 4-aminobenzoesan metylu i n-heksadekanol redukuje się wodorem pod ciśnieniem 1—10 atomów w obecności katalizatora w postaci aktywowanego metalu otrzymując 4-(n-heksadecyloamino)benzoesan metylu. Wydaje się, że aldehyd tworzy się w niewielkich ilościach in situ, podczas ogrzewania pod zwiększonym ciśnieniem, n-heksadekanolu i 4-aminobenzoesanu metylu w obecności katalizatora w postaci aktywowanego niklu Raneya, przy otrzymywaniu 4-(heksadecyloamino)benzoesan metylu.

Kwasy 4-(alkiloamino)benzoesowe otrzymuje się przez hydrolizę odpowiednich estrów tych kwasów przy użyciu wodorotlenków metali alkalicznych, takich jak wodorotlenek sodowy lub potasowy, w niższym alkanolu, wodzie lub wodnym roztworze

niższego alkanolu w temperaturze 25—150°C. Kwasy 4-(alkiloamino)benzoesowe można również uzyskać na drodze hydrolizy niższych 4-(jednoalkiloamino)benzoesanów alkilowych kwasami mineralnymi, takimi jak kwas chlorowodorowy, bromowodorowy i siarkowy, w wodzie lub wodnym roztworze niższego alkanolu.

Niższe 4-(dwualkiloamino)benzoesany alkilowe lub kwasy 4-(dwualkiloamino)benzoesowe są mniej aktywne niż nowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku. Mniej aktywne są również niższe jednoalkiloaminobenzoesany acyloalkilowe, takie jak pochodne alkanoilowe, ewentualnie podstawione przy rodniku alkanoilowym, lub pochodne aroilowe, ewentualnie podstawione przy rodniku aroilowym.

Mechanizm działania pochodnych kwasów 4-(jednoalkiloamino)benzoesowych nie jest znany i nie należy ograniczać go do żadnego szczególnego mechanizmu. Wykazano jednak, że związki wytwarzane sposobem według wynalazku odznaczają się działaniem hypolipidemicznym stwierdzonym doświadczalnie na zwierzętach; związki te podawano doustnie, wraz z pożywieniem, grupom 4—6 szczurów płci męskiej odmiany CFE z Carworth Farms, New City, New York. Kontrolnym grupom liczącym 6—8 szczurów podawano samo tylko pożywienie, natomiast grupom badanych podawano pożywienie zawierające określoną, wyrażoną w procentach wagowych, ilość związku. Po 6-dniowym (2—4 tygodniowym) leczeniu określano stężenia sterolu w surowicy saponifikując i ekstrahując według P. Trinder, *Analyst*, **77**, 321 (1952) i prowadząc oznaczenia kolorymetryczne według Zlatkisa i innych, *J. Lab. Clin. Med.*, **44**, 486 (1953), bądź też ekstrahując według H. H. Lefflera, *Amer. J. Clin. Path.*, **31**, 310 (1959) i prowadząc oznaczenia kolorymetryczne według Zlatkisa (patrz wyżej), przy czym metody te zmodyfikowano używając automatycznego analizatora mechanicznego. Zawartość trójglicerydów w surowicy wyznaczano zautomatyzowanym sposobem podanym przez Kesslera i Lederera, *Automatien in Analytical Chemistry*, Skeggs, L.T. (Ed.), Mediad, Inc., New York, 1965 str. 341. Zawartość fosfolipidów określano standardowym sposobem podanym przez G. R. Bartletta, *J. Biol. Chem.*, **234**, 466 (1959). Zmiany zawartości tłuszczu w surowicy podawano jako wyrażone w procentach obniżenie stężenia w stosunku do zwierząt kontrolnych.

Uznawano, że związek wykazuje działanie hypolipidemiczne, jeżeli wywołuje ono co najmniej 15% obniżenie (w stosunku do zwierząt kontrolnych) poziomu sterolu lub co najmniej 25% obniżenie poziomu trójglicerydów w surowicy. W tablicy 1 przedstawiono szereg związków oraz charakterystyczny dla nich stopień obniżenia poziomu sterolu i trójglicerydów po upływie 1 i 4 tygodni od rozpoczęcia dozowania i poziomu fosfolipidów po upływie 4 tygodni.

Tablica 1.
Hypolipidemiczne działanie kwasów 4-(jednoalkilo-
amino)benzoesowych i ich pochodnych

Związek	Procentowa zawartość związku w pożywieniu	Stopień obniżenia zawartości po upływie 1 tygodnia, %		Stopień obniżenia zawartości po upływie 4 tygodni, %		
		sterol	trójglicerydy	sterol	trójglicerydy	fosfolipidy
Kwas 4-(butyloamino)benzoesowy	0,1	16	39			
Kwas 4-(heksyloamino)benzoesowy	0,1	16	35			
Kwas 4-(n-oktyloamino)benzoesowy	0,1	11	32			
Kwas 4-(n-dodecyloamino)benzoesowy	0,1	10	67			
Kwas 4-(n-tridecyloamino)benzoesowy	0,1	16	39			
Kwas 4-(n-tetradecyloamino)benzoesowy	0,1	10	47			
Kwas 4-(n-pentadecyloamino)benzoesowy	0,1	19	39	25	46	35
4-(n-heksadecyloamino)benzoesan etylu	0,1	1	31			
Kwas 4-(n-heptadecyloamino)benzoesowy	0,1	12	42	24	65	33
Kwas 4-(n-oktadecyloamino)benzoesowy	0,1	18	40	15	50	21
Kwas 4-(n-nonadecyloamino)benzoesowy		0	54	10	44	18

Dane zamieszczone w tablicy 1 wskazują, że te wszystkie kwasy 4-(jednoalkiloamino)benzoesowe i ich pochodne są skutecznymi środkami hypolipidemicznymi, tzn. zmniejszają one poziom trójglicerydów i sterolu w surowicy. Zmniejszenie poziomu sterolu jest wielce pożądane, ponieważ prawie wszystkie opublikowane wyniki badań wskazują na istnienie bezpośredniej zależności między rozwojem arteriosklerozy z podwyższonym poziomem sterolu w surowicy. W dotychczas opisanych klinicznych przypadkach hyperlipoproteinemii stwierdzono, że do głównych tłuszczów występujących w niektórych ilościach należą trójglicerydy i sterol. Korzystne związki pozwalają na zmniejszenie poziomu obu tych tłuszczów jak również i poziomu fosfolipidów będących trzecim głównym składnikiem tłuszczowym krwi.

Wpływ jednego ze związków wytwarzanych sposobem według wynalazku [kwas 4-(n-heksadecyloamino)benzoesowy] na poziom tłuszczów w surowicy określano w badaniach na myszach i gerbilach (Tablica 2) po 1-tygodniowym leczeniu. Myszy odmiany CF-1 pochodziły z Carworth Farme, New City, Nowy Jork, zaś gerbile z Chick Line Co., Vineland, New Jersey. Tłuszcze analizowano sposobami podanymi w opisie doświadczeń, których wyniki zestawiono w tablicy 1.

Tablica 2.

	Gerbile	Myszy
Dawka, zawartość w pożywieniu, %	0,1	0,1
Stopień obniżenia poziomu sterolu w surowicy, %	20	22
Stopień obniżenia poziomu fosfolipidów w surowicy, %	—	28

Skuteczność działania kwasów 4-(jednoalkiloamino)benzoesowych i ich pochodnych jest podobna lub nawet większa od skuteczności bis (p-chlorofenoksy)octanu 1-metylopiperydyli-4 i estru etylowego kwasu 2-(4-chlorofenoksy)izomasłowego, a więc są użyteczne jako środki hypolipidemiczne dla ssaków, jeżeli podawać je w ilości około 0,5—40 mg/kg ciała dziennie. W celu uzyskania jak najlepszych rezultatów korzystnie jest stosować dawkę około 2—29 mg/kg ciała. W przypadku pacjenta o masie około 70 kg dzienna dawka wynosi od około 35 mg do około 2,8 g, a korzystnie od około 140 mg do około 2,0 g/kg ciała.

Aktywne związki wytwarzane sposobem według wynalazku można podawać doustnie na przykład

z obojętnym rozcieńczalnikiem lub przyswajalnym jadalnym nośnikiem. Mogą być podawane w postaci twardych lub miękkich kapsułek żelatynowych, tabletek lub też można je mieszać bezpośrednio z pożywieniem. Do ustnego podawania w celach leczniczych związki wytwarzane sposobem według wynalazku można mieszać z zaróbkami i stosować w postaci tabletek, pastylek, kapsułek, eliksirów, zawieszin, syropów, opłatków, gum do żucia itp. Kompozycje takie i preparaty winny zawierać co najmniej 0,1% składnika czynnego. Zawartość tego składnika w kompozycjach i preparatach można oczywiście zmieniać, korzystnie w granicach około 5—75% wagowych lub więcej. Ilość składnika aktywnego w leczniczo użytecznych kompozycjach lub preparatach jest tak dobrana, aby uzyskać odpowiednią dawkę. Korzystne są także kompozycje lub preparaty w przypadku których dawka jednostkowa do podawania doustnego zawiera około 1—500 mg składnika aktywnego.

Tabletki, pastylki, pigułki, kapsułki itp. mogą także zawierać środek wiążący, taki jak tragakantę, akację, mączka kukurydziana lub żelatyna, zaróbkę, taką jak fosforan dwuwapniowy, środek rozszczepiający, taki jak mączka kukurydziana, mąka kartoflana, kwas alginowy itp., środek smarujący, taki jak stearynian magnezu, środek słodzący, taki jak sacharoza, laktoza lub sacharyna lub też środek nadający smak lub zapach, taki jak mięta pieprzowa, olejek starzeńsowy lub wiśniowy. Jeżeli dawka jednostkowa ma postać kapsułek, wówczas oprócz wyżej wymienionych materiałów może także zawierać ciekły nośnik, taki jak olej tłuszczowy. Można stosować rozmaite inne materiały do powlekania lub modyfikowania postaci dawki jednostkowej. Na przykład, tabletki, pigułki lub kapsułki można powlekać szelakiem, cukrem lub oboma tymi materiałami. Syrop lub eliksir może zawierać składnik aktywny, sacharozę jako czynnik słodzący, ester metylowy lub propylowy kwasu parabowego jako środek konserwujący, barwnik i środek nadający smak lub zapach, taki jak olejek wiśniowy lub pomarańczowy. Oczywiście każdy z materiałów stosowanych do wytwarzania różnych postaci dawek jednostkowych powinien być farmaceutycznie czysty i zasadniczo nietoksyczny w stosowanych ilościach.

Ponadto składniki aktywne można podawać w postaci preparatów. Preparaty tego typu zawierają większe ilości składnika aktywnego.

Ze związków wytwarzanych sposobem według wynalazku można preparować leki w postaci kapsułek o twardej lub miękkiej powłoce, zawierających dawki jednostkowe. Reprezentatywną kompozycją do napełniania 100 kapsułek otrzymuje się z 50,0 g kwasu 4-(n-pentadecyloamino)benzoesowego, 300,0 g laktozy VSP i 3,1 g stearynianu magnezowego (0,5%). Składniki te starannie miesza się i umieszcza, w równych ilościach, w 100 kapsułkach.

Większe tabletki można nacinać i dzielić na połowę podając raz lub dwa razy dziennie. Oczywiście, mniejsze tabletki można stosować jako dawki wielokrotne w celu podania w ciągu dnia odpowiedniej ilości składnika aktywnego. Reprezentatywna kompozycja zawiera 5000 ml kwasu 4-(n-

-heksadecyloamino)benzoesowego w 10 mg mączki kukurydzianej, 350 mg metylocelulozy 400 i 180 mg 1% stearynianu magnezowego w jednej tabletkie.

Składnik aktywny, mączkę kukurydzianą i metylocelulozę miesza się razem, a po wysuszeniu miesza się z 1% stearynianem magnezowym i prasuje w tabletki przy użyciu odpowiedniej tablet-karki.

Niżej podane przykłady ilustrują sposób według wynalazku.

Przykład I Do roztworu 25,4 g kwasu 4-aminobenzoowego w 200 ml 90% etanolu dodaje się roztwór 10,4 g wodorotlenku potasowego w 200 ml 90% wodnego roztworu etanolu. Po rozpuszczeniu całego ciała stałego dodaje się 44,3 ml 1-bromodekanu i 25,5 g węgla potasowego, po czym całość utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 25 godzin. Następnie dodaje się jeszcze 41 ml 1-bromodekanu i kontynuuje ogrzewanie w ciągu 30 godzin. Surowy produkt oczyszcza się od estru dodając 31,2 g wodorotlenku potasowego w 100 ml wody i utrzymując w stanie wrzenia w ciągu 24 godzin. Kwas wytrąca się dodając 160 ml stężonego kwasu chlorowodorowego, następnie 200 ml wody i oziębiając całość. Odsączony materiał miesza się z chloroformem otrzymując białe ciało stałe, z którego, po rekrytalizacji z 95% wodnego roztworu etanolu, uzyskuje się 2,95 g kwasu 4-(n-dodecyloamino)benzoesowego w postaci białych kryształów topniejących w temperaturze 111,5—113°C, 125—125°C.

Przesącz chloroformowy odparowuje się do sucha i otrzymane ciało stałe przemywa się pentanem. Nierozpuszczalny materiał rekrytalizuje się z 95% wodnego roztworu etanolu otrzymując 3,10 g kwasu 4-(n-dodecyloamino)benzoesowego w postaci białych płatków o wyżej podanej temperaturze topnienia. Przesącz pentanowy odparowuje się do sucha i otrzymane ciało rekrytalizuje się z benzenu uzyskując 9,40 g kwasu 4-(n-dodecyloamino)benzoesowego o wyżej podanej temperaturze topnienia.

Przykład II. Mieszaninę 47,0 g 4-aminobenzoesanu etylu, 72,8 ml 1-bromotridekanu i 39,3 g węgla potasowego w 500 ml suchego N,N-dwumetyloacetamidu utrzymuje się w temperaturze 130°C w atmosferze azotu w ciągu 24 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną oziębia się, sączy i stały produkt przemywa się raz zimnym etanolem absolutnym i wodą. Dodatkową ilość produktu uzyskuje się dodając wodę do przesączu i przemywając go dwukrotnie etanolem absolutnym. Razem otrzymuje się 66,5 g 4-(tridecyloamino)benzoesanu etylu w postaci białych kryształów.

Przykład III. Mieszaninę 27,7 g 4-(n-tridecyloamino)benzoesanu etylu i 44,7 g wodorotlenku potasowego w 450 ml 50% wodnego roztworu etanolu i utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 6 godzin. Do gorącej mieszaniny dodaje się 80 ml stężonego kwasu chlorowodorowego oziębia się, rozcieńcza wodę i sączy. Po rekrytalizacji z absolutnego etanolu i mieszaniny etanolu z benzenem w stosunku 1:1 otrzymuje się 16,5 g kwasu 4-(n-

-tridecyloamino)benzoesowego w postaci białych kryształków topniejących w temperaturze 106—109°C; 112—113°C.

Przykład IV. Mieszaninę 16,5 g 4-aminobenzoesanu etylu i 30 g 1-bromotetradekanu ogrzewa się na łaźni wodnej w ciągu 19 godzin, dodaje etanol i sący mieszaninę. Ciało stałe przemywa się etanolem, wodą, 0,1 n roztworem wodorotlenku sodowego i wodą otrzymując 9,0 g białych kryształków. Przesącz alkalizuje się, sący i ciało stałe przemywa się etanolem uzyskując 1,7 g kryształów. Obie porcje rekrytalizuje się z etanolu otrzymując 8,75 g 4-(n-tetradecyloamino)benzoesanu etylu o barwie białej topniejącego w temperaturze 81—82°C.

Przykład V. Do roztworu 16,5 g 4-aminobenzoesanu etylu w 150 ml suchego N,N-dwumetyloformamidu dodaje się 4,12 g wodoru sodu (olej zawierający 56% tego związku) i 27,7 g 1-bromotetradekanu. Mieszaninę ogrzewa się na łaźni wodnej do momentu rozpoczęcia wydzielania się wodoru, po czym chłodzi się w celu regulowania przebiegu reakcji. Po przereagowaniu wodoru sodu mieszaninę ogrzewa się na łaźni wodnej w atmosferze azotu w ciągu 6 godzin. Następnie całość oziębia się, sący i ciało stałe przemywa się etanolem i wodą otrzymując 21,75 g (wydajność 59%) 4-(n-tetradecyloamino)benzoesanu etylu topniejącego w temperaturze 81—82°C.

Mieszaninę 29 g 4-(n-tetradecyloamino)benzoesanu etylu, 28 g wodorotlenku potasowego i 500 ml 50% roztworu etanolu utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 6 godzin. Mieszaninę zakwasza się stężonym kwasem chlorowodorowym, oziębia i sący otrzymując brązowe kryształy. Po rekrytalizacji z etanolu uzyskuje się 15,1 g białego kwasu 4-(n-tetradecyloamino)benzoesowego topniejącego w temperaturze 108—111°C.

Przykład VI. Mieszaninę 49,5 g 4-aminobenzoesanu etylu, 87,3 g 1-bromopentadekanu i 41,4 g węglanu potasowego w 550 ml N,N-dwumetyloacetamidu utrzymuje się w temperaturze 135°C w atmosferze azotu w ciągu 24 godzin. Mieszaninę reakcyjną oziębia się, sący i ciało stałe przemywa się zimnym etanolem absolutnym, wodą i suszy na powietrzu. Po rekrytalizacji z absolutnego etanolu otrzymuje się 58,8 g białego 4-(n-pentadecyloamino)benzoesanu etylu topniejącego w temperaturze 73—74°C.

Przykład VII. Mieszaninę 58,8 g 4-(n-pentadecyloamino)benzoesanu etylu i 87,5 g wodorotlenku potasowego w 900 ml mieszaniny wody z etanolem w stosunku 1:1 utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 6 godzin. Do gorącego roztworu dodaje się 140 ml stężonego kwasu chlorowodorowego, a następnie 600 ml wody, po czym całość oziębia się. Produkt przemywa się starannie wodą i rekrytalizuje z mieszaniny benzenu i etanolu w stosunku 1:1 otrzymując 42,5 g białego kwasu 4-(n-pentadecyloamino)benzoesowego o temperaturze topnienia 107—108°C, 126—126,5°C.

Przykład VIII. Roztwór 49,5 g 4-aminobenzoesanu etylu i 45,8 ml 1-bromoheksadekanu w 525 ml absolutnego etanolu utrzymuje się przez całą noc w stanie wrzenia. Mieszaninę reakcyjną oziębia się i odsączony produkt rekrytalizuje się

z 750 ml absolutnego etanolu otrzymując 16,5 g 4-(n-heksadecyloamino)benzoesanu etylu w postaci białych kryształków topniejących w temperaturze 84—86,5°C.

Przykład IX. Mieszaninę 33,0 g 4-aminobenzoesanu etylu, 61,0 g 1-bromoheksadekanu, 21,2 g węglanu sodowego i 300 ml etanolu utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 24 godzin, po czym oziębia się i sący. Ciało stałe przemywa się 250 ml zimnego etanolu i 1 litrem wody otrzymując 200 g białego 4-(n-heksadecyloamino)benzoesanu etylu topniejącego w temperaturze 81—84°C.

Przykład X. Mieszaninę 33,0 g 4-aminobenzoesanu etylu, 61,0 g 1-bromoheksadekanu, 27,6 g węglanu potasowego i 400 ml suchego etanolu utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 23 godzin. Następnie dodaje się jeszcze 61,0 g 1-bromoheksadekanu i całość utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 32 godzin. Z kolei mieszaninę oziębia się, sący i ciało stałe przemywa się 250 ml zimnego etanolu i 1 litrem wody otrzymując 30,6 g białego 4-(n-heksadecyloamino)benzoesanu etylu o temperaturze topnienia 80—83°C.

Przykład XI. Mieszaninę 5,85 g 4-(n-heksadecyloamino)benzoesanu etylu i 4,21 g wodorotlenku potasowego w 150 ml mieszaniny wody z etanolem w stosunku 1:1 utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 6,5 godzin. Do gorącego roztworu dodaje się 40 ml stężonego kwasu chlorowodorowego, po czym roztwór chłodzi się, dodaje 100 ml wody i oziębia otrzymując chlorowodorek produktu. Po rekrytalizacji z mieszaniny etanolu z wodą w stosunku 9:1 otrzymuje się 5,0 g białego kwasu 4-(n-heksadecyloamino)benzoesowego topniejącego w temperaturze 107—110°C; 124—127,5°C.

Przykład XII. Do mieszaniny 13,7 g kwasu 4-aminobenzoesowego i 5,61 g wodorotlenku potasowego w 150 ml wodnego roztworu etanolu dodaje się 33,6 ml 1-bromoheksadekanu i całość utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 25 godzin, następnie dodaje się 28 g wodorotlenku potasowego w 150 ml 90% wodnego roztworu etanolu oraz 100 ml wody. Mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 24 godzin, po czym do gorącego roztworu dodaje się 35 ml stężonego kwasu chlorowodorowego. Po oziębieniu i odsączeniu otrzymuje się produkt, który przemywa się wodą i suszy. Produkt ten rekrytalizuje się z benzenu otrzymując 10,7 g kwasu 4-(n-heksadecyloamino)benzoesowego o temperaturze topnienia 106—108°C, topniejącego całkowicie w temperaturze 125—127°C.

Przykład XIII. Mieszaninę 48,3 g 4-aminobenzoesanu etylu, 93,4 g 1-bromoheptadekanu i 40,4 g węglanu potasowego w 700 ml absolutnego etanolu utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 24 godzin, po czym oziębia się, sący i stały produkt przemywa zimnym alkoholem absolutnym i wodą aż do uzyskania odczynu obojętnego. Produkt stanowi 4-(n-heptadecyloamino)benzoesan etylu.

Przykład XIV. Mieszaninę 48,3 g 4-aminobenzoesanu etylu, 93,4 g 1-bromoheptadekanu i 40,4 g węglanu potasowego w 700 ml absolutnego etanolu utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 24 godzin. Mieszaninę reakcyjną oziębia się, sący i ciało stałe przemywa się zimnym alkoholem abso-

lutnym oraz wodą otrzymując 27,9 g 4-(n-heptadecyloamino)benzoesu etylu w postaci białych płatków. Mieszaninę 27,9 g tego estru, 38,8 g wodorotlenku potasowego i 400 ml mieszaniny etanolu z wodą w stosunku 1:1 utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 6,5 godzin, po czym do gorącego roztworu dodaje się 65 ml stężonego kwasu chlorowodorowego. Mieszaninę rozcieńcza się 400 ml wody, oziębia i sączy otrzymując 25,2 g białych kryształków. Po rekrytalizacji z 300 ml mieszaniny benzenu z etanolem w stosunku 1:1 uzyskuje się 21,7 g 4-(n-heptadecyloamino)benzoesu etylu topniejącego w temperaturze 105–108°C; 128–128,5°C.

Przykład XV. Mieszaninę 66 g 4-aminobenzoesu etylu, 133,4 g 1-bromooktadekanu, 55 g węgla potasowego i 550 ml N,N-dwumetyloacetamidu utrzymuje się w temperaturze 35°C w ciągu 20 godzin, po czym całość oziębia się, sączy i ciało stałe przemywa zimnym etanolem. Po rekrytalizacji z etanolem otrzymuje się 98 g produktu. Produkt ten rekrytalizuje się z mieszaniny benzenu z etanolem w stosunku 1:1 uzyskując 67 g 4-(oktadecyloamino)benzoesu etylu w postaci białych kryształów topniejących w temperaturze 88–89°C.

Przykład XVI. Mieszaninę 33 g 4-aminobenzoesu etylu, 67 g 1-bromooktadekanu, 27,6 g węgla potasowego i 400 ml N,N-dwumetyloacetamidu utrzymuje się w temperaturze 130–155°C w ciągu 18 godzin, po czym całość oziębia się, sączy i ciało stałe przemywa wodą. Następnie miesza się je z etanolem otrzymując 38 g białych kryształów.

Kryształy te miesza się z 56 g wodorotlenku potasowego, 1000 ml mieszaniny etanolu z wodą w stosunku 1:1, a następnie całość utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 7 godzin. Do gorącego roztworu powoli dodaje się 100 ml stężonego kwasu chlorowodorowego, a następnie 200 ml wody, chłodzi 24 godzin. Mieszaninę reakcyjną zateża się do nie-
rekrytalizacji z benzenu, a następnie z etanolu otrzymuje się 22,6 g kwasu 4-(n-oktadecyloamino)-benzoesu o temperaturze topnienia 103–106°C, topniejącego całkowicie w temperaturze 123–126°C.

Przykład XVII. Mieszaninę 40,4 g 4-aminobenzoesu etylu, 85,2 g 1-bromononadekanu i 33,8 g węgla potasowego w 400 ml suchego N,N-dwumetyloacetamidu utrzymuje się w temperaturze 130°C w atmosferze azotu w ciągu 24 godzin. Następnie mieszaninę oziębia się, sączy i ciało stałe przemywa zimnym etanolem absolutnym i wodą. Po rekrytalizacji z absolutnego etanolu otrzymuje się 791 g białego 4-(n-nonadecyloamino)benzoesu etylu.

Przykład XVIII. Mieszaninę 79,1 g 4-(n-nonadecyloamino)benzoesu etylu i 103 g wodorotlenku potasowego w 1200 ml 50% roztworu etanolu utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 6 godzin. Do gorącego roztworu dodaje się 170 ml stężonego kwasu chlorowodorowego, mieszaninę tę rozcieńcza się 300 ml wody, oziębia i sączy. Po rekrytalizacji z mieszaniny benzenu z etanolem w stosunku 1:1 otrzymuje się 67,4 g białego kwasu 4-(n-nonadecyloamino)benzoesu o temperaturze topnienia 104–106°C; 120–124°C.

Przykład XIX. Mieszaninę 49,6 g 4-aminobenzoesu etylu, 74,9 g 2-bromodekanu i 41,5 g węgla potasowego w 550 ml N,N-dwumetyloacetamidu utrzymuje się w temperaturze 130°C w ciągu 24 godzin. Mieszaninę reakcyjną zateża się do niewielkiej objętości przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem. Następnie dodaje się wodę i etanol i całość oziębia się. Stały produkt przemywa się wodą, rekrytalizuje się z absolutnego etanolu i oczyszcza chromatograficznie na żelu krzemionkowym z roztworu chloroformowego. Zbiera się frakcje zawierające produkt i rozpuszczalnik usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 15,0 g 4-(1-metylundecylo)amino benzoesu etylu.

Przykład XX. Mieszaninę 15,0 g 4-(1-metylundecylo)amino benzoesu etylu i 25,2 g wodorotlenku potasowego w 175 ml 50% wodnego roztworu etanolu utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 6 godzin, po czym do gorącego roztworu dodaje się 37 ml stężonego kwasu chlorowodorowego i po oziębieniu, wytrąca się produkt. Odsączony produkt rekrytalizuje się z absolutnego etanolu otrzymując 7,70 g kwasu 4-[(1-metylundecylo)amino]benzoesu o temperaturze topnienia 76,5–78,5°C.

Przykład XXI. Mieszaninę 24,8 g 3-aminobenzoesu etylu, 45,8 ml 1-bromoheksadekanu i 20,7 g węgla potasowego w 250 ml N,N-dwumetyloacetamidu utrzymuje się w temperaturze 125–135°C w ciągu 24 godzin. Następnie mieszaninę oziębia się, sączy i ciało stałe przemywa się wodą i suszy otrzymując 49,7 g 3-(n-heksadecyloamino)benzoesu etylu.

Przykład XXII. Mieszaninę 49,7 g 3-(n-heksadecyloamino)benzoesu etylu i 71,3 g wodorotlenku potasowego w 700 ml mieszaniny wody z etanolem w stosunku 1:1 utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 6 godzin. Do gorącego roztworu dodaje się stężony kwas chlorowodorowy, następnie 500 ml wody i chłodzi. Po rekrytalizacji produktu z mieszaniny etanolu i z benzenem w stosunku 3:1 otrzymuje się 28,4 g białego kwasu 3-(n-heksadecyloamino)benzoesu o temperaturze topnienia 107,5–109,5°C.

Przykład XXIII. Mieszaninę 33 g (0,20 mola) 4-aminobenzoesu etylu, 44 ml 1-bromooctanu i 0,50 sproszkowanej miedzi ogrzewa się na łaźni wodnej w ciągu 19 godzin. Następnie mieszaninę oziębia się, rozcieńcza etanolem, sączy i osad przemywa zimnym etanolem oraz wodą otrzymując brunatne kryształy. Przesąc zbójętnia się 10 n roztworem wodorotlenku potasowego, oziębia i sączy, a osad przemywa się wodą i etanolem uzyskując brunatne kryształy. Obie porcje kryształów łączy się otrzymując 16 g produktu. Roztwory macierzyste z obu porcji łączy się, rozcieńcza się wodą i ekstrahuje eterem. Ekstrakty eterowe przemywa się wodą, 1n roztworem kwasu chlorowodorowego i wodą, suszy nad siarczanem magnezowym i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozcieńcza się etanolem, oziębia i sączy otrzymując 3,7 g produktu. Łączy się obie porcje produktu (19,7 g) i rekrytalizuje z etanolu uzyskując 15,1 g krystalicznego 4-(n-oktyloamino)benzoesu etylu topniejącego w temperaturze 79–80°C.

Przykład XXIV. Mieszaninę 3,0 g 4-(n-oktyloamino)benzoesanu etylu, 3 g wodorotlenku potasowego i 50 ml mieszaniny etanolu z wodą w stosunku 9:1 utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 3 godzin. Mieszaninę zakwasza się stężonym kwasem chlorowodorowym, rozcieńcza wodą i sączy. Osad przemywa się starannie wodą i rekrystalizuje z etanolu otrzymując 2,1 g kwasu 4-(n-oktyloamino)benzoesowego w postaci białych kryształów topniejących w temperaturze 117—118°C.

Przykład XXV. Mieszaninę 4,98 g 4-(n-heksyloamino)benzoesanu etylu, 11,2 g wodorotlenku potasowego i 50 ml mieszaniny etanolu z wodą w stosunku 1:1 utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 6 godzin. Do gorącego roztworu dodaje się 16,6 ml stężonego kwasu chlorowodorowego, mieszaninę rozcieńcza się 100 ml wody, oziębia, sączy i osad przemywa się wodą. Osad rekrystalizuje się z mieszaniny etanolu z wodą w stosunku 3:1 otrzymując 3,85 g kwasu 4-(n-heksyloamino)benzoesowego o temperaturze topnienia 121,5—123,5°C i 127—128°C.

Przykład XXVI. Mieszaninę 54,4 g 4-amino-benzoesanu etylu, 54,4 g 1-bromoheksanu i 45,6 g węglanu potasowego w 660 ml sześciometylofosforamidu miesza się, utrzymując w temperaturze 120°C, w ciągu 24 godzin. Całość oziębia się, rozcieńcza 60 ml wody, chłodzi i sączy. Po dodaniu jeszcze 140 ml wody całość ponownie chłodzi się i odsąca osad przemywając go zimnym etanolem i wodą. Otrzymuje się 44 g jasnożółtych kryształów, których próbkę rekrystalizowano z mieszaniny etanolu z benzenem w stosunku 95:5 uzyskując 4-heksyloaminobenzoesan etylu o temperaturze topnienia 91—94°C.

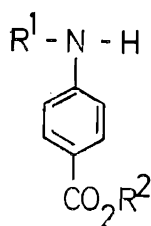
Przykład XXVII (schemat na załączonym rysunku). 24,4 g aktywowanego niklu Raeya wielokrotnie przemywa się wodą aż do zaniku odczynu alkalicznego, po czym umieszcza się go w kolbie trójszyjnej o pojemności 250 ml, dodaje 100 ml dioksanu i częściowo oddestylowuje w atmosferze H_2 (do momentu osiągnięcia temperatury 101°C).

Do zawiesiny wprowadza się 1,65 części 4-amino-benzoesanu etylu i 24,4 części 1-heksadekanolu, a potem całość utrzymuje się w stanie wrzenia, w atmosferze azotu, w ciągu 14 godzin. Następnie zawiesinę częściowo chłodzi się, sączy i odparowuje dioksan. Pozostały osad z taką samą, wagowo ilością KOH w 100 ml 95% roztworu etanolu utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 3 godzin. Roztwór zobojętnia się do pH o wartości 6,0 za pomocą 37% roztworu HCl i rozcieńcza 150 ml H_2O otrzymując kwas 4-heksadecyloaminobenzoesowy.

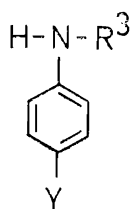
Przykład XXVIII. 54 g (1,0 mola) metanolanu sodu rozpuszcza się w etanolu dopełniając do 1 litra. Do 4-litrowej zlewki zaopatrzonej w mieszadło wlewa się 2—3 litry etanolu i dodając 250 g (0,691 mola) kwasu 4-(n-heksadecyloamino)benzoesowego. Do mieszaniny tej powoli dodaje się, stale mieszając, 725 ml przygotowanego wyżej opisanym sposobem 1,0 n etanolowego roztworu metanolanu sodu i całość miesza się w ciągu co najmniej 1 godziny. Po zakończeniu mieszania całość sączy się, osad przemywa się trzykrotnie 100 ml zimnego etanolu. Po około 1 godzinnym suszeniu drogą odsysania otrzymuje się produkt, 4-heksadecyloaminobenzoesan sodowy.

Zastrzeżenie patentowe

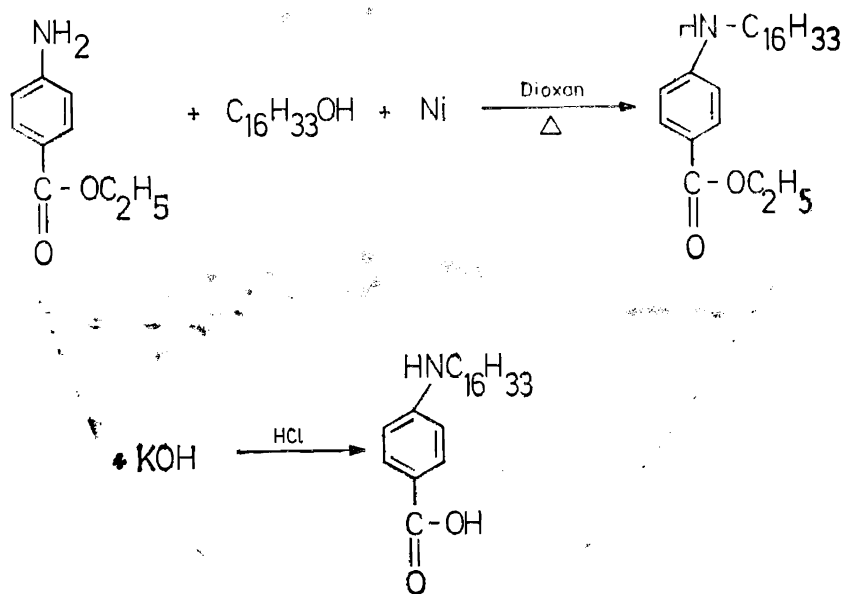
Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu 4-(jednoalkiloamino)benzoesowego o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza rozgałęzioną lub nierozgałęzioną grupę alkilową o 8—19 atomach węgla, a R^2 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową o 1—4 atomach węgla oraz ich farmakologicznie dopuszczalnych soli, znamienny tym, że związek o ogólnym wzorze $C_n H_{2n+1}$, w którym n oznacza liczbę całkowitą od 8—19, a X oznacza atom chlorowca lub grupę hydroksylową, poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 2, w którym R^3 oznacza atom wodoru lub grupę acylową, a Y oznacza grupę karboksylową albo grupę karboalkoksylową zdolną do przeprowadzenia jej na drodze hydrolizy do grupy karboksylowej przy czym usuwa się jednocześnie grupę N-acylową.



WZÓR 1



WZÓR 2



SCHEMAT