



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 81861

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/00

C07B 37/00

C07C 229/02 (2007.01)

C07C 215/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ N-АЦИЛЕТАНОЛАМІНІВ

1

(21) а200607519

(22) 06.07.2006

(24) 11.02.2008

(31) 20031213067

(32) 30.12.2003

(33) UA

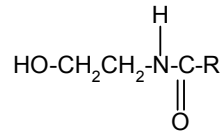
(72) ГУЛА НАДІЯ МАКСИМІВНА, UA, МАРГІТИЧ
ВІКТОР МИХАЙЛОВИЧ, UA, ГОРІДЬКО ТЕТЯНА
МИКОЛАЇВНА, UA, АРТАМОНОВ МИХАЙЛО ВІК-
ТОРОВИЧ, UA, ЖУКОВ ОЛЕКСАНДР ДМИТРО-
ВИЧ, UA, КЛІМАШЕВСЬКИЙ ВІТАЛІЙ МАР'ЯНО-
ВИЧ, UA(73) ІНСТИТУТ БІОХІМІЇ ІМ. О.В.ПАЛЛАДІНА НА-
ЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ, UA

(56) US 3387008, A, 4.07.1968

RU 2125983, C1, 10.02.1999

EP 0570714, A2, 24.11.1993

2

(57) 1. Спосіб одержання N-ацилетаноламінів
(NAE) загальної формули:

де R - вуглеводневий ланцюг насиченої або ненасиченої жирної кислоти, шляхом реакції конденсації етаноламіну та жирної кислоти, який відрізняється тим, що реакцію конденсації етаноламіну та жирної кислоти проводять за температури 180°C протягом 90хв. без використання розчинника, який відрізняється тим, що як жирну кислоту використовують пальмітинову або стеаринову кислоту.

Винахід відноситься до біології, хімії та медицини і може бути застосований для виготовлення лікарських засобів.

Відомо способи отримання різних гідроксиамідів жирних кислот, призначених для промислових цілей (детергентів для очищення від бруду речей [1]), амідів жирних кислот як поверхнево-активних речовин різного призначення [2], як складових додатків для приготування композицій для покриття сирів для їхнього зберігання [3] тощо. В цих способах застосовуються різні жирні кислоти, здебільшого суміші природного походження у вигляді складних ефірів та різні гідроксиаміди, як, наприклад, суміші моноетаноламіну, диетаноламіну і триетаноламіну, а також пропаноламіни тощо.

Недоліком відомих способів є те, що їх не можна застосовувати для виробництва лікарських засобів, а також те, що вони потребують застосування каталізаторів, які, в разі неможливості відокремити їх, можуть понижувати фармакотерапевтичну ефективність активної речовини, погіршувати профіль безпеки препарату (зокрема,

N-стеароїлетаноламіну (торговельна марка - "БЕРЛОКСАР"), N-пальмітоїл етанол аміну

(торговельна марка - "САВЕНОРИС"), інших N-ацилетаноламінів (NAE) з довжиною вуглеводневого ланцюга C₈-C₂₄, за винятком N-арахідоноїлетаноламіну, та суміші NAE з ацильними залишками з довжиною вуглеводневого ланцюга C₈ - C₂₄ (торговельна марка - "КАНТИПЛ"), а також те, що отримані продукти мають непостійний склад і є сумішами різних речовин: N-ацилмоноетаноламінів, N-ацилдиетаноламінів, аміноєфірів, залишків ефірів ЖК, що не вступили до реакції тощо. Крім того, біологічну активність мають тільки похідні моноетаноламіну.

Найбільш близьким за технічною суттю є спосіб отримання N-стеароїлетаноламіну (NSE) та N-пальмітоїлетаноламіну (NPE) шляхом прямого синтезу з моноетаноламіну та жирної кислоти [4].

Недоліком цього способу є застосування як розчинника легкозаймистої речовини - діетилового ефіру та відносно довгий час реакції (5-6 годин). Температура плавлення кінцевого продукту NPE

(13) C2

(11) 81861

(19) UA

складає 94-95°C, що відрізняється від літературних даних (98°C) [5] і свідчить про не досить високу чистоту одержаного препарату.

Спосіб отримання біологічно активних препаратів, що пропонується, базується на реакції конденсації етаноламіну та жирної кислоти (пальмітинової, стеаринової та інших жирних кислот) при температурі 180°C протягом 90хв. без використання розчинника з наступною дворазовою перекристалізацією з органічного розчинника і сушкою при кімнатній температурі до встановлення постійної маси продукту.

Спосіб дає можливість проводити синтез без застосування розчинника та отримувати стабільну активну речовину з високим ступенем чистоти та з чітко заданими властивостями з відносно дешевої сировини, що має значні переваги перед заявленим способом.

Способи отримання біологічно активних NAE та докази їх чистоти ілюструються прикладами:

Приклад 1. Отримання NPE.

В колбу помішують 5,12г (0,02моль) пальмітинової кислоти та 3,66г (0,06моль) етаноламіну. Нагрівають протягом 90хв. при температурі 180° в атмосфері азоту. Після охолодження до температури 40°C утворений продукт реакції перекристалізують з етанолу при нагріванні до 60°C та наступним охолодженням до кімнатної температури. Утворений кристалічний осад відфільтровують, промивають невеликою кількістю охолодженого етанолу. Отримують дрібнодисперсний кристалічний продукт білого кольору, масний на дотик, без специфічного запаху та смаку, розчинний в органічних розчинниках, нерозчинний у воді, який не виділяє токсичних речовин і не створює вибухонебезпечних сумішей. Методами тонкошарової (ТШХ) та газо-рідинної хроматографії (ГРХ) перевіряють продукт реакції на чистоту, в разі необхідності кристалізацію повторюють. Вихід 2.99г (50%), температура плавлення 97-99°C.

Приклад 2. Отримання NSE.

Спосіб отримання NSE подібний до описаного в прикладі 1.

В колбу помішують 24,8г (0,1моль) стеаринової кислоти та 18,3г (0,3моль) етаноламіну. Нагрівають протягом 90хв. при температурі 180°C в атмосфері азоту. Після охолодження до температури 40°C утворений продукт реакції перекристалізують з етанолу при нагріванні до 60°C та наступним охолодженням до кімнатної температури. Утворений кристалічний осад відфільтровують, промивають невеликою кількістю охолодженого етанолу. Утворений кристалічний осад відфільт-

ровують, промивають невеликою кількістю охолодженого етанолу. Отримують дрібнодисперсний кристалічний продукт білого кольору, масний на дотик, без специфічного запаху та смаку, розчинний в органічних розчинниках, нерозчинний у воді, не виділяє токсичних речовин і не створює вибухонебезпечних сумішей. Методами ТШХ та ГРХ перевіряють продукт реакції на чистоту, в разі необхідності кристалізацію повторюють. Вихід 16,35г (50%), температура плавлення 101-103°C(102°Cза[5]).

Приклад 3. Докази чистоти отриманих біологічно активних N-ацилетаноламінів.

Після стадії очистки NAE проводили перевірку їх достеменності (Фіг.1 та Фіг.2).

На Фіг.1 зображена хроматограма перевірки чистоти синтезованих NAE на прикладі NPE в системі розчинників хлороформ-метанол-аміак (80-20-2), де 1 - стандарт NAE, 2 - реакційна суміш одразу після закінчення реакції, - реакційна суміш після першої кристалізації, 4 -маточний розчин після першої кристалізації, 5 - речовина після другої кристалізації. На Фіг.2 зображена хроматограма NPE, отримана на газовому хроматографі після попереднього метанолізу в 3М HCl в метанолі. Дані ТШХ та ГРХ свідчать про високу чистоту отриманого препарату NPE.

Таким чином, запропонований спосіб дає можливість отримувати біологічно активні NAE з високим ступенем чистоти та з чітко заданими властивостями з відносно дешевої сировини, проводячи синтез без застосування розчинника та отримувати стабільну активну речовину, що має значні переваги перед заявленим способом.

Джерела інформації, які взяті до уваги при складанні заявки:

1. Pat 3,254,029 USA. Dry-cleaning detergent composition / J.A. Piepmeyer -Publ. 31.05.1966.

2. Pat 2,863,888 USA. Process for the production of fatty acid hydroxyamides / J.V.Schurman , N.J. Cadwell - Publ. 9.12.1958.

3. Pat 2,394,833 USA. Wax composition / H.H. Yong, D. Rubinstein - Publ. 12.02.1946.

4. Pat 5,679,667 USA A61K 031/555; A61K 031/56; A61K 031/44; A61K 031/385; A61K 031/38; A01N 037/12. Aminoalcohols-N-Acyl derivatives as therapeutical agents against the neurogenic endoneural edema of the peripheral nerve. / F. Delia Valle, S. Lorenzi, F. Delia Valle. - Publ. 21.10.1997.

5. Roe E.T., Miles T.D., Swern D. Fatty acid amides. V. Preparation of N-(2-acetoxyethyl)-amides of aliphatic acids // J. Am. Chem. Soc. - 1952. - V. 74, №13. - P. 3442-3443.

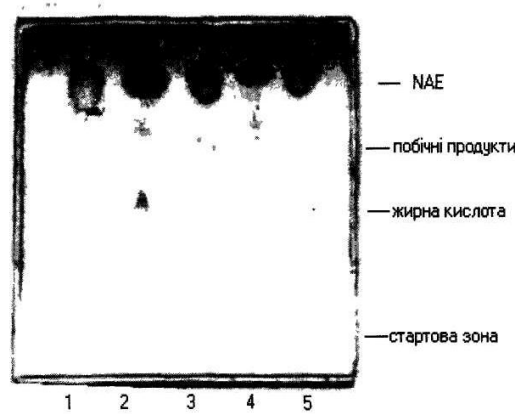


Fig. 1

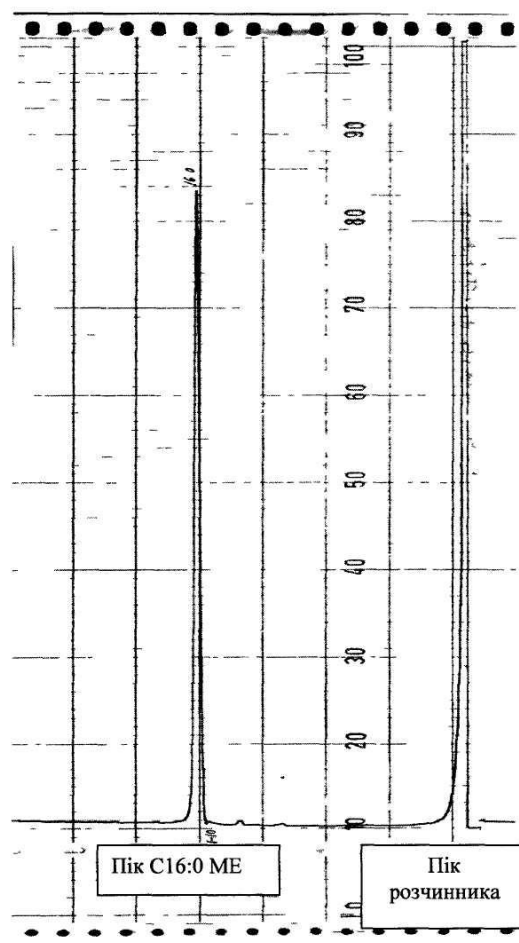


Fig. 2