



Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr ———

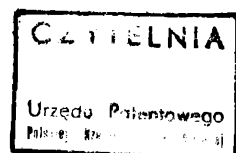
Int. Cl.³ C07D 233/80

Zgłoszono: 29.09.80 (P. 226994)

Pierwszeństwo ———

Zgłoszenie ogłoszono: 24.07.81

Opis patentowy opublikowano: 15.12.1983



Twórca wynalazku: Teresa Pomazańska-Kołodziejska

Uprawniony z patentu tymczasowego: Instytut Leków, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania nowej soli sodowej 1-(5-nitro-2-furfurylidenoamino)-hydantoiny

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowej soli sodowej 1-(5-nitro-2-furfurylidenoamino)—hydantoiny.

1-(5-nitro-2-furfurylidenoamino)—hydantoina nazywana nitrofurantoną wykazuje aktywność przeciwko chorobotwórczym drobnoustrojom Gram-dodatnim i Gram-ujemnym i jest stosowana w leczeniu zakażeń dróg moczowych.

Nitrofurantoina bardzo trudno rozpuszcza się w wodzie i w etanolu. Natomiast dobrze rozpuszcza się w roztworach wodorotlenków metali alkalicznych, ale w roztworach alkalicznych następuje rozkład związku, co jest obserwowane jako ciemnienie i brunatnienie roztworu. Nie stwierdzono postaci krystalicznej sodowej pochodnej nitrofurantoiny. Jako lek jest stosowana na ogół doustnie. W tej formie często wywołuje przykre dolegliwości, jak nudności, wymioty, bóle i zawroty głowy.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że można uzyskać sól sodową nitrofurantoiny w stanie stałym, o trwałej postaci krystalicznej, jeżeli proces wytwarzania prowadzi się w środowisku polarnego rozpuszczalnika, mieszającego się z wodą typu alkoholu lub ketonu, w którym zawiesza się nitrofurantoinę i działa na nią roztworem wodorotlenku sodowego. Otrzymaną sól sodową doprowadza się do krystalizacji dodając do uzyskanego wodno-organicznego roztworu rozpuszczalnik niemieszający się z wodą do uzyskania dwufazowego układu i następnie rozpuszczalnik mieszający się z wodą do zaniku dwóch faz. W tych warunkach następuje wytrącenie soli sodowej nitrofurantoiny.

Według wynalazku sól sodową nitrofurantoiny wytwarza się przez działanie rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodowego na zawiesinę nitrofurantoiny w polarnym rozpuszczalniku organicznym, mieszającym się z wodą. Jako rozpuszczalnik mieszający się z wodą stosuje się niższe alkohole jak metanol, etanol, izopropanol lub ketony zwłaszcza aceton. Ilość dodanego wodorotlenku sodowego wynika ze stosunku stechiometrycznego. Należy stosować rozcieńczone roztwory wodorotlenku sodowego ze względu na łatwy rozkład nitrofurantoiny w roztworach alkalicznych. Korzystne jest stosowanie 0,4% roztworu wodorotlenku sodowego.

Doprowadzenie do wytrącenia soli sodowej z otrzymanego wodno-organicznego roztworu następuje przez dodanie rozpuszczalnika niemieszającego się z wodą, w ilościach w których

powstaje układ dwufazowy i następnie doprowadzenie do zaniku dwóch faz, przez dodanie rozpuszczalnika mieszającego się z wodą. Jako rozpuszczalnik niemieszający się z wodą stosuje się rozpuszczalniki organiczne, w których sól sodowa nie jest wystarczająco rozpuszczalna, takie jak: eter etylowy, chlorowcopochodne węglowodorów alifatycznych zwłaszcza chloroform. Przy określonych proporcjach mieszaniny trójskładnikowej natychmiast wytrąca się sól sodowa. Do wytrącenia osadu soli sodowej korzystne jest stosowanie mieszaniny woda-chloroform-aceton o proporcjach objętościowych (1:6:21), w tych warunkach otrzymuje się 80%, wydajność soli sodowej nitrofurantoiny.

Wytrącony osad należy szybko pozbawić mieszaniny rozpuszczalników, ponieważ przy powolnym odparowywaniu rozpuszczalników następuje powierzchniowy rozkład związku.

Otrzymana sposobem według wynalazku sól sodowa nitrofurantoiny jest żółta, drobnokrystaliczną substancją stałą o temperaturze rozkładu około 260°. Związek rozpuszcza się w wodzie w ilości 2 g w 100 cm³. pH 1% roztworu wynosi 9,1.

Przykład I. 0,23 g (0,001 M) nitrofurantoiny zawiesza się w 10 cm³ acetonu i dodaje powoli mieszając 10 cm³ 0,4% roztworu wodorotlenku sodowego, mieszając mieszaninę do całkowitego rozpuszczenia osadu. Następnie dodaje się 60 cm³ chloroformu i 200 cm³ acetonu. Wytrąca się natychmiast krystaliczny osad. Osad odsącza się na pompie próżniowej i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 0,21 g (80% wydajności teoretycznej) soli sodowej 1-(5-nitro-2-furfurylideno-amino)-hydantoiny.

Przykład II. 0,238 g (0,001 M) nitrofurantoiny zawiesza się w 10 cm³ metanolu i dodaje powoli mieszając 10 cm³ 0,4% roztworu wodorotlenku sodowego, mieszając do całkowitego rozpuszczenia osadu. Następnie dodaje się 100 cm³ eteru etylowego i 250 cm³ metanolu. Wytrącony, krystaliczny osad oddziela się i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 0,223 g (85% wydajności teoretycznej) soli sodowej 1-(5-nitro-2-furfurylidenoamino)-hydantoiny.

Analiza: Obliczona dla C₈H₅N₄O₅Na Na, 8,84, Znaleziona Na, 8,80.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowej soli sodowej 1-(5-nitro-2-furfurylidenoamino)—hydantoiny, **znamienny tym**, że na zawiesinę 1-(5-nitro-2-furfurylidenoamino)-hydantoiny w rozpuszczalniku organicznym, mieszającym się z wodą, działa się wodnym roztworem wodorotlenku sodowego o stężeniu od 0,2 do 0,8% korzystnie 0,4% i traktuje rozpuszczalnikiem niemieszającym się z wodą i następnie do uzyskanego dwufazowego układu dodaje rozpuszczalnika mieszającego się z wodą do zaniku dwóch faz. Wytrącony osad oddziela się i suszy.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik mieszający się z wodą stosuje się niższe alkohole lub ketony, korzystnie aceton, a jako rozpuszczalnik niemieszający się z wodą stosuje się eter etylowy lub chlorowcopochodne węglowodorów alifatycznych korzystnie chloroform.