



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) PATENTSCHRIFT A5

(11)

621 343

(21) Gesuchsnummer: 13998/76

(73) Inhaber:
Dolorgiet Arzneimittelfabrik Peter Doll KG,
Bonn-Bad Godesberg (DE)

(22) Anmeldungsdatum: 05.11.1976

(72) Erfinder:
Dr. Wilhelm Kunz, Wachtberg-Villiprott (DE)
Dr. Dipl.-Chem. Klaus Posselt,
Wachtberg-Villiprott (DE)
Manfred Löhner, Bonn-Bad Godesberg (DE)

(24) Patent erteilt: 30.01.1981

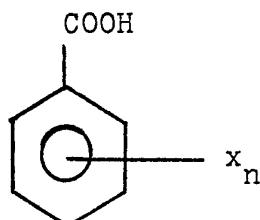
(45) Patentschrift
veröffentlicht: 30.01.1981

(74) Vertreter:
Bovard & Cie., Bern

(54) Verfahren zur Herstellung neuer Salze des
1,3-Bis-(beta-äthylhexyl)-5-amino-5-methyl-hexahydropyrimidins.

(57) Es wird ein Verfahren zur Herstellung neuer Salze
des Hexetidins beschrieben mit aromatischen Car-
bonsäuren der Formel II

Base reines Hexetidin gewonnen werden. Da sowohl die
Salze als auch das reine Hexetidin antimikrobielle Wirk-
samkeit aufweisen, werden sie vor allem als Antiseptikum
für die Mundschleimhaut verwendet.

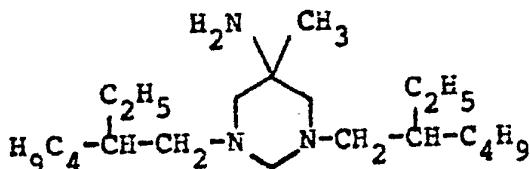


in der n 1 oder 2 bedeutet und im Falle n = 1 der Sub-
stituent X -COOH, -OH, -NH₂, -SO₃H oder -SO₂NH₂
mit der Massgabe ist, dass X als -COOH oder -OH in 4-
Stellung steht, und im Falle n = 2 X die vorherige Be-
deutung mit der Massgabe hat, dass unterschiedliche
Reste X vorliegen.

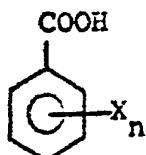
Die Base wird mit der genannten Säure in einem
Lösungsmittel umgesetzt und das Salz durch Auskristal-
lisieren gewonnen. Die hergestellten Salze zeichnen sich
durch Schwerlöslichkeit in organischen Lösungsmitteln
aus und können daher von begleitenden Nebenproduk-
ten leicht abgetrennt werden. Aus den erhaltenen Sal-
zen kann ferner durch Umsetzungen mit einer wässrigen

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung neuer Salze des 1,3-Bis-(β -äthylhexyl)-5-amino-5-methyl-hexahydropyrimidins(Hexetidin) der Formel I



mit aromatischen Carbonsäuren der allgemeinen Formel II



II

in der n 1 oder 2 bedeutet und im Falle $n = 1$ der Substituent $X - COOH$, $- OH$, $- NH_2$, $- SO_3H$ oder $- SO_2NH_2$ mit der Massgabe ist, dass X als $- COOH$ oder $- OH$ in 4-Stellung steht, und im Falle $n = 2$ X die vorherige Bedeutung mit der Massgabe hat, dass unterschiedliche Reste X vorliegen, dadurch gekennzeichnet, dass man die Base mit der Säure in einem Lösungsmittel umsetzt und das Salz durch Auskristallisieren gewinnt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Base und Säure im Mol-Verhältnis von etwa 1:1, im Falle der Terephthalsäure und Sulfobenzoesäure im Mol-Verhältnis von etwa 2:1, einsetzt.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung bei Raumtemperatur durchführt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Umsalzung durchführt und dabei insbesondere die Säure in Form eines bei Raumtemperatur löslichen Salzes einsetzt.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Lösungsmittel Alkohole, insbesondere geradketige oder verzweigte Alkohole mit bis zu 6 C-Atomen, bei Raumtemperatur flüssige aliphatische, alicyclische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, Carbonsäureester, Säureamide, aliphatische oder cyclische Äther, Ketone und/oder Nitrile einsetzt.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein mit Triamin und Hexedin verunreinigtes rohes Hexetidin als Basenausgangsmaterial einsetzt und dabei die stöchiometrische Menge der Säurekomponente auf die Summe Hexetidin N1, N3, -Bis-(β -äthylhexyl)-2-methyl-propan-triamin-(1,2,3) und Hexedin bezieht.

7. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 1,3-Bis-(β -äthylhexyl)-5-amino-5-methyl-hexahydropyrimidin-4-sulfamoylbenzoat, 1,3-Bis-(β -äthylhexyl)-5-amino-5-methyl-hexahydropyrimidin-4-hydroxybenzoat, 1,3-Bis-(β -äthylhexyl)-5-amino-5-methyl-hexahydropyrimidin-2-amino-benzoat oder 1,3-Bis-(β -äthylhexyl)-5-amino-5-methyl-hexahydropyrimidin-4-amino-benzoat.

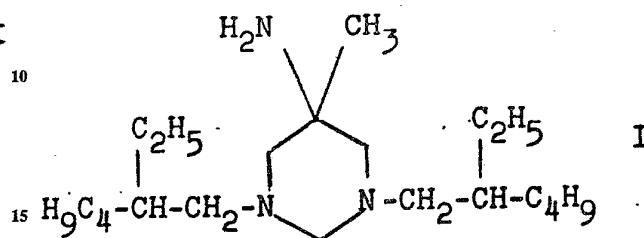
8. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 1,3-Bis-(β -äthylhexyl)-5-amino-5-methyl-hexahydropyrimidin-4-amino-salicylat oder 1,3-Bis-(β -äthylhexyl)-5-amino-5-methyl-hexahydro-pyrimidin-5-sulfo-salicylat.

9. Anwendung des Verfahrens gemäss Anspruch 1 zur Herstellung von Reinhextidin der Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass ein erhaltenes Salz mit einer wässrigen Base umgesetzt und anschliessend die Base der Formel I gewonnen wird.

1,3-Bis-(β -äthylhexyl)-5-amino-5-methyl-hexahydropyrimidin, das auch unter der Bezeichnung «Hexetidin» bekannt ist (Formel I), wird aufgrund seiner antimikrobiellen Wirksamkeit vor allem als Antiseptikum für die Mundschleimhaut angewendet.

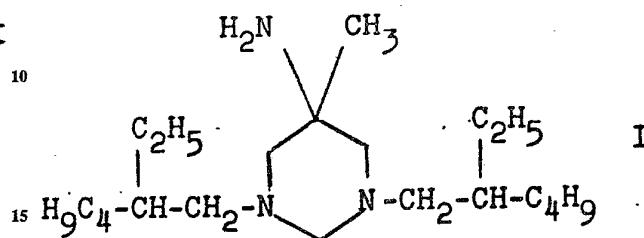
I

10



15

I



Bei der in der Praxis heute üblichen Synthese des Hexetidin

20 nach M. Senkus, J. Am. Chem. Soc. 68, (1946), 1611-1613, entstehen Nebenprodukte, die 20 bis 30% des Syntheserohproduktes ausmachen. Ihre Abtrennung durch fraktionierte Destillation bietet in der Praxis Schwierigkeiten, da die Siedebereiche des Hexetidins und der hauptsächlich gebildeten

25 Nebenprodukte sehr ähnlich sind. Diese Nebenprodukte sind vor allem das N1,N3-Bis-(β -äthylhexyl)-2-methyl-propan-triamin-(1,2,3) – das «Triamin» – und 2,6-Bis-(β -äthylhexyl)-hexahydro-7-a-methyl-1H-imidazo-[1,5-c]-imidazol – das «Hexedin». Die im Rohhexetidin vorliegenden Nebenprodukte sind Anlass wichtiger unerwünschter Nebenwirkungen.

30 Sie sind beispielsweise Anlass für eine beachtliche geschmackliche Beeinträchtigung bei der Verwendung des Hexetidins bzw. seiner Salze als Antiseptikum des Mund- und Rachenraumes.

35 Der Vorschlag zur Herstellung eines Rein-Hexetidins auf einem anderen Syntheseweg hat sich in der Praxis nicht durchsetzen können. Statt dessen sind mehrere Verfahren zur Reinigung des zuvor erwähnten Roh-Hexetidins über schwer lösliche Salze vorgeschlagen worden. So werden als Säuren, die

40 mit dem Roh-Hexetidin ein schwer lösliches Salz bilden, z.B. beansprucht: Naphthalin-1,5-disulfonsäure (DT-PS 2 011 078), Nikotinsäure (DT-OS 2 310 337 und DT-PS 2 310 338) und Oxalsäure (DT-OS 2 323 150).

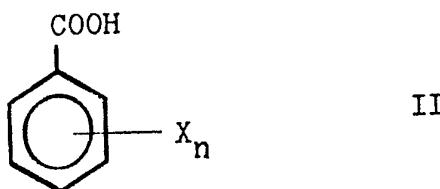
Nach diesen Angaben des Standes der Technik werden die 45 Umsetzungen meist in der Wärme durchgeführt, zum Teil unter Verwendung eines grossen Überschusses an Säure. Das entstandene Salz muss aus der Lösung entweder durch Fällen mit Wasser oder durch Einengen des Lösungsmittels in Vakuum gewonnen werden, wobei unter Umständen zur weiteren Reinigung eine Umkristallisation erforderlich ist.

50 Die Erfindung geht von der Aufgabe aus, Roh-Hexetidin – insbesondere ein Roh-Hexetidin technischer Qualität der zuvor geschilderten Art – in einfacher Weise in Reinstprodukt umzuwandeln, das dann als Wirkstoff in bakteriostatischen

55 Mitteln Verwendung finden kann. Die Erfindung bedient sich hierzu neuer Salze des Hexetidins, die sich bei der Umsetzung des Roh-Hexetidins mit bestimmten aromatischen Carbonsäuren bilden und sich durch Schwerlöslichkeit in üblichen organischen Lösungsmitteln bei Raumtemperatur auszeichnen, so

60 dass sie im Rahmen einer salzbildenden Reaktion im Schosse der Lösungsmittel als reines Fällungsprodukt anfallen und dann als solche der Verwendung in Mitteln mit bakteriostatischer Wirkung zugeführt werden können oder aber auch zur Gewinnung von Rein-Hexetidin Verwendung finden können.

65 Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung neuer Salze des 1,3-Bis-(β -äthylhexyl)-5-amino-5-methyl-hexahydropyrimidins (Hexetidin) der Formel I mit aromatischen Carbonsäuren der allgemeinen Formel II



in der $n = 1$ oder 2 bedeutet und im Falle $n = 1$ der Substituent $X = -COOH$, $-OH$, $-NH_2$, $-SO_3H$ oder $-SO_2NH_2$ mit der Massgabe ist, dass X als $-COOH$ oder $-OH$ in 4-Stellung steht, und dass im Falle $n = 2$ X die vorherige Bedeutung mit der Massgabe hat, dass unterschiedliche Reste X vorliegen.

Es wurde überraschend gefunden, dass das Hexetidin mit Carbonsäuren der allgemeinen Formel II – bzw. reaktiven Carbonsäurenderivaten, beispielsweise ihren Salzen – bei Raumtemperatur in üblichen organischen Lösungsmitteln schwer lösliche Salze bildet, während die im technischen Roh-Hexetidin gewöhnlich vorliegenden Nebenprodukte mit den gleichen Säuren leicht lösliche Salze bilden, so dass die technische Ausgangsbasis auf diese Weise ohne grossen Aufwand in Hexetidin bzw. Hexetidinsalz und die unerwünschten Nebenprodukte getrennt werden kann.

Im Rahmen der Erfindung wird es damit möglich, bei einem geringen Bedarf an Energie, Lösungsmittel und Säure bei gleichzeitig guter Ausbeute unmittelbar Hexetidinprodukte hoher Reinheit zu gewinnen. Die neuen Salze zeichnen sich dabei weiterhin durch Lagerstabilität und geschmackliche Indifferenz aus und bringen damit wichtige Vorteile auf dem Gebiet ihrer Anwendung in Mitteln mit bakteriostatischer Wirkung.

Besondere Bedeutung kommt erfindungsgemäss Hexetidinsalzen zu, die mit Carbonsäuren der allgemeinen Formel II hergestellt worden sind, in denen nur ein Substituent X am aromatischen Rest vorgesehen ist. Während im Falle $X = -COOH$ und $-OH$ die Substitution in 4-Stellung zwingend ist, gilt auch für die anderen genannten Bedeutungen von X , dass die Stellung dieser Substituenten in 4-Stellung, d. h. in p-Stellung zur Carboxylgruppe, besonders bevorzugt sein kann.

Innerhalb dieser Klasse von Säuren der allgemeinen Formel II kommt zwei Vertretern besondere Bedeutung zu. Hierbei handelt es sich um die Terephthalsäure ($X = -COOH$ in 4-Stellung) und die 4-Sulfamoyl-benzoësäure.

Die Terephthalsäure hat sich als besonders geeignet für die wirkungsvolle Abtrennung des Hexetidins von seinen begleitenden Nebenprodukten, insbesondere dem Triamin und dem

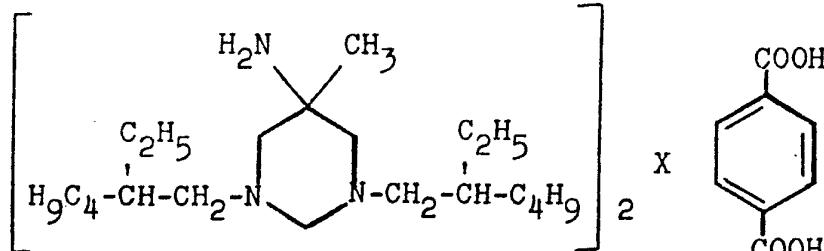
Hexedin, erwiesen. Terephthalsäure fällt aus Roh-Hexetidin-Lösungen in geeigneten Lösungsmitteln bei Raumtemperatur ein Salz in hoher Ausbeute aus, das zwei Mol Hexetidin auf ein Mol Terephthalsäure enthält. Das in sehr reinem Zustand anfallende Salz kann auf mechanischem Wege mit nur geringem Nachwaschen von den löslichen Anteilen des Reaktionsgemisches getrennt werden. Es kann dann als solches der Verwendung als Wirkstoff mit bakteriostatischen Eigenschaften zugeführt werden, es kann aber insbesondere auch als

- 10 Zwischenprodukt zur Reindarstellung von Hexetidin aus seinen Rohgemischen Verwendung finden. Die Freisetzung der reinen Hexetidinbase aus diesem – aber auch aus einem anderen erfindungsgemäss hergestellten – Salz erfolgt in an sich bekannter Weise beispielsweise durch Eintragen des Salzes in 15 eine alkalische wässrige Lösung und Extrahieren mit einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel, beispielsweise Petroläther, Methylenechlorid oder Benzol. Durch schonendes Abdestillieren des Lösungsmittels in Vakuum wird dann das reine Hexetidin erhalten.
- 20 Die anderen Säuren der allgemeinen Formel II bilden bei der bevorzugt eingesetzten Raumtemperatur mit Hexetidin durchweg Salze im Mol-Verhältnis 1:1. Auch sie können wirkungsvoll zur Abtrennung des reinen Hexetidins von seinen Nebenprodukten aus der technischen Synthese Verwendung 25 finden. Besondere Bedeutung kommt dabei dem entsprechenden Salz des Hexetidins mit der 4-Sulfamoylbenzoësäure zu. Dieses Salz zeichnet sich durch eine vergleichsweise gute Löslichkeit in wässriger alkoholischen Systemen und gleichzeitig durch hohe Stabilität gegenüber Einwirkung von Licht und 30 Wärme aus. Wässriger alkoholische Lösungen sind bei Temperaturen bis $-15^\circ C$ herunter beständig. Das reine Salz ist darüber hinaus völlig geschmacksneutral. Es hat damit im Sinne der Erfindung besondere Bedeutung für die Anwendung als bakterizider Wirkstoff in Mitteln zur Behandlung des Mund- und 35 Rachenraumes.

Carbonsäuren der allgemeinen Formel II, die zwei Substituenten X aufweisen, besitzen erfindungsgemäss vorzugsweise wenigstens eine Hydroxylgruppe als Substituenten. Diese Hydroxylgruppe ist in der Regel in 2-Stellung substituiert. Der 40 bevorzugte weitere Substituent X ist in dieser Ausführungsform eine NH_2 - oder eine SO_3H -Gruppe, die insbesondere in 4- oder in 5-Stellung vorliegt.

Besonders wichtige Vertreter der neuen Salze des Hexetidins sind damit die folgenden Verbindungen:

- 45 1,3-Bis-(β -äthylhexyl)-5-amino-5-methyl-hexahydro-pyrimidin-terephthalat der Formel



midin-5-sulfo-salicylat, sowie Di-[1,3-bis-(β -äthylhexyl)-5-amino-5-methyl-hexahydro-pyrimidin]-4-sulfobenzoat.

- 60 Das erfindungsgemäss Verfahren zur Herstellung der genannten neuen Salze des 1,3-Bis-(β -äthylhexyl)-5-amino-5-methyl-hexahydro-pyrimidins der Formel I mit den aromatischen Carbonsäuren der zuvor angegebenen allgemeinen Formel II ist dadurch gekennzeichnet, dass man die Base mit 65 der Säure in einem Lösungsmittel umsetzt und das Salz durch Auskristallisieren gewinnt.

Base und Säure werden im allgemeinen im Mol-Verhältnis von etwa 1:1 eingesetzt, im Falle der Terephthalsäure und

- 1,3-Bis-(β -äthylhexyl)-5-amino-5-methyl-hexahydro-pyrimidin-4-sulfamoyl-benzoat,
 1,3-Bis-(β -äthylhexyl)-5-amino-5-methyl-hexahydro-pyrimidin-4-hydroxybenzoat,
 1,3-Bis-(β -äthylhexyl)-5-amino-5-methyl-hexahydro-pyrimidin-2-amino-benzoat,
 1,3-Bis-(β -äthylhexyl)-5-amino-5-methyl-hexahydro-pyrimidin-4-amino-benzoat,
 1,3-Bis-(β -äthylhexyl)-5-amino-5-methyl-hexahydro-pyrimidin-4-amino-salicylat
 1,3-Bis-(β -äthylhexyl)-5-amino-5-methyl-hexahydro-pyrimidin-4-sulfamoyl-benzoat

Sulfobenzoësäure werden jedoch 2 Mol der Base auf 1 Mol der Säure verwendet. Bei der Verwendung des Roh-Hexetidins als Basenausgangsmaterial werden die als Verunreinigungen vorliegenden Nebenprodukte in die stöchiometrische Rechnung mit einbezogen.

Die Umsetzung kann in einfacher Weise derart erfolgen, dass man eine Lösung von Roh-Hexetidin in einem organischen Lösungsmittel mit einer Lösung bzw. Suspension der Säure oder des entsprechenden Säurederivats im vorgegebenen Mol-Verhältnis versetzt und die Mischung dann gegebenenfalls unter Röhren so lange im Bereich der Raumtemperatur stehen lässt, bis sich das gebildete Hexetidinsalz abgeschieden hat. Die erhaltene Salzfällung wird abgetrennt, nachgewaschen, ev. umkristallisiert und getrocknet.

Als Lösungsmittel für die Durchführung dieser Umsetzung eignen sich insbesondere bei Raumtemperatur flüssige Alkohole, vor allem Dinge solche des C-Zahlbereichs von 1 bis 6, bei Raumtemperatur flüssige aliphatische, cyclische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, Carbonsäureester, Säureamide, Ketone, aliphatische und cyclische Äther und/oder Nitrile. Bei den Alkoholen kommen sowohl geradkettige wie verzweigkettige Verbindungen in Betracht. Ein besonders geeignetes Lösungsmittel ist Isopropanol. Andere geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise Methanol, Äthanol oder n-Propanol bzw. Butanol, Ketone wie Aceton oder Methyläthylketon, Essigsäureäthyl- oder -butylester, niedrigsiedende Petrolätherfraktionen oder leichtflüchtige Kohlenwasserstoffe wie n-Hexan, Benzol, Toluol, Diethylformamid, Äther, wie Diisopropyläther, Dioxan oder Acetonitril.

Die Salzbildung kann erfindungsgemäß im Rahmen einer Umsalzung stattfinden. Es können also in an sich bekannter Weise lösliche Salze einer oder beider Reaktionskomponenten eingesetzt werden, vorausgesetzt, dass bei der Umsalzung keine störenden Fällungsnebenreaktionen auftreten. Insbesondere kann es in dieser Ausführungsform zweckmäßig sein, Salze, beispielsweise Alkalisalze der Carbonsäuren der allgemeinen Formel II einzusetzen.

Die neuen Salze des Hexetidins können als Wirkstoffe in bakteriostatischen Mitteln eingesetzt werden. Hierbei kommen sowohl kosmetische Mittel als auch Arzneimittel in Betracht. Der erfindungsgemäß erzeugte Wirkstoff liegt dabei in üblicher Weise in Abmischung mit Verdünnungsmitteln und/oder Trägerstoffen vor. Gegebenenfalls können auch andere antimikrobiische Mittel mitverwendet werden.

Die erfindungsgemäß hergestellten Salze sowie das daraus gewonnene Rein-Hexetidin können verwendet werden, eine Verwendung eines erzeugten Salzes insbesondere als Linderungs- und Reinigungsmittel zur Wachstumsbehinderung von Mikroorganismen im Bereich der Mundhöhle, und zwar in Form aller hierfür geeigneter Präparate. Beispiele hierfür sind Gurgelmittel, Mundwässer, Mundbadkonzentrate, Mundsprays, Lutschpastillen oder -tabletten, Zahnpasten in konventioneller Form oder transparente Zahnpasten, Kaugummi, Zahnfleischsalben, -creme oder -gele.

Die erfindungsgemäß hergestellten neuen Salze zeigen in solche Präparate eingearbeitet eine starke antimikrobielle Wirkung gegen grampositive Kokken, grammnegative Keime und gewisse Pilze. Die physiologisch unbedenklichen Präparate sind damit sehr wirksam zur Bakterieninfektionsprophylaxe und zwar insbesondere gegenüber normalerweise in der Mundhöhle vorgefundenen Organismen. Ihre Anwendung kann oral oder lokal erfolgen.

Der bakterizide Wirkstoff kann aus einem oder aus mehreren der erfindungsgemäß hergestellten Salze bestehen, die aber auch in Abmischung mit üblichen antimikrobiischen Mitteln eingesetzt werden können. Im allgemeinen beträgt die Wirkstoffmenge oder -kombination im Präparat 0,01 bis 2% pro Dosis. Für die angeführten Darreichungsformen kommen

bekannte pharmazeutisch benutzte Lösungsmittel und/oder Trägerstoffe und/oder Lösungsvermittler und/oder Emulgatoren zur Anwendung. Beispiele hierfür sind für Gurgelmittel, Mundwässer und Mundkonzentrate Äthanol, Glycerin und andere pharmazeutisch übliche Alkohole und/oder mit Wasser mischbare Lösungsmittel, für Lutschpastillen und -tabletten Rohrzucker oder Süßstoffe, z.B. Saccharin, sowie gleichzeitig ein oder mehrere indifferente Stoffe als Binde-, Füll- oder Gleitmittel, für Zahnpasten unlösliche Phosphate als Poliermittel, z.B. Dicalciumphosphat, geeignete fluorhaltige Verbindungen als Antikariesmittel, z.B. Natrium-monofluorophosphat. Die Salze können auch in handelsübliche Kaugummigrundlagen eingearbeitet sein. Zuckerfreie Trägergemische können bevorzugt sein.

Die erfindungsgemäß hergestellten Salze wurden bakteriologischen Untersuchungen nach dem Reihenverdünnungsverfahren im flüssigen Nährmedium unterworfen. Hierbei wird das Wachstum der Testkeime bei fallenden Konzentrationen des Wirkstoffs in einem flüssigen Nährboden untersucht. Nach der Bebrütung wird die letzte noch hemmende Konzentration der Substanz als sogenannte MHK (minimale Hemmkonzentration) angegeben. Verwiesen wird im einzelnen auf E. Brunner, G. Macheck, Die Antibiotika, Verlag Hans Carl, Nürnberg, 1962, und P. Klein, Bakteriologische Grundlagen der chemotherapeutischen Laboratoriumspraxis, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1957.

Als Nährmedium wurde eine Standard-I-Nährboullion (E. Merck, Darmstadt) eingesetzt, die einen Zusatz von 2% Glucose enthielt. Die MHK und die minimale bakterizide

Konzentration (MBK) wurden gegenüber fünf Mikroorganismen ermittelt. Dabei handelt es sich um *Staphylococcus aureus* (Staph. aureus) *Proteus* sp. *Pseudomonas aeruginosa* (Ps. aerug.)

Streptococcus faecalis (Str. faecalis) *Candida albicans* (Cand. alb.)

Als Ausgangslösung diente eine Lösung mit einer Konzentration von jeweils 100 mg Base (umgerechnet auf die jeweils eingesetzten Hexetidinsalze) auf 100 ml Lösungsmittel.

In den erhaltenen Ergebnissen liegt die MHK gegenüber den eingesetzten grampositiven Testkeimen (Str. faecalis und Staph. aureus) zwischen 1.25 und 2.5 µl/ml Nährmedium, gegenüber den grammnegativen Bakterien (Proteus sp. und Ps. aerug.) im Bereich von 500 µl/ml Nährmedium. Gegenüber dem Hefepilz Cand. alb. lag die MHK meist um etwa eine Zehnerpotenz höher als gegenüber den grampositiven Bakterien.

Die MBK war gegenüber den grampositiven bakteriellen Testkeimen ebenfalls sehr niedrig und lag etwa eine Verdünnungsstufe oberhalb der MHK. Ähnlich sind die Verhältnisse bei Cand. alb.. Die MBK lag bei den grammnegativen Keimen bei 500 µl/ml Nährmedium.

Die Toxizität wurde mit Hilfe der Methode von Litchfield und Wilcoxon (J. Pharmacol. exp. Therap. 96 (1949), 99) ermittelt. Die dabei bestimmten LD₅₀-Werte lagen bei Mäusen zwischen 1200 bis 2500 mg/kg p.o..

Die Erfindung wird in den nachstehenden Beispielen erläutert.

Beispiele

Beispiel 1

17,0 g Rohhexetidin (ca. 80%ig) werden in 15 ml Isopropanol gelöst. Hierzu gibt man unter Röhren eine Suspension von 4,2 g Terephthalsäure in 35 ml Isopropanol. Nach ca. 3-stündigem Röhren lässt man das Reaktionsgemisch über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Es tritt Rosafärbung ein. Der Niederschlag wird abgetrennt und mit wenig Äther oder Aceton nachgewaschen und getrocknet.

Fp. 155–156°C

Ausbeute: 15,1 g = 89% der Theorie, unter Zugrundelegen des in der Ausgangsmenge enthaltenen «Hexetidin».

Analyse für C₅₀H₉₆N₆O₄ Mol.-Gew.: 845,37

C H N

Berechnet: 71,04% 11,45% 9,94%
Gefunden: 70,64% 11,50% 9,95%

Beispiel 2

6,8 g Rohhexetidin (ca. 80%ig) und 4,0 g 4-Sulfamoylbenzoësäure werden in ca. 40 ml Isopropanol unter Röhren bei Zimmertemperatur gelöst. Nach kurzer Reaktionszeit fällt ein weisser Niederschlag aus, der nach einiger Zeit abgesaugt wird. Nach dem Waschen mit wenig Isopropanol wird getrocknet.

Fp. 134–135°C

Ausbeute: 6,6 g = 76% der Theorie, unter Zugrundelegen des in der Ausgangsmenge enthaltenen «Hexetidin».

Analyse für C₂₈H₅₂N₄O₄S Mol.-Gew.: 540,82

C H N

Berechnet: 62,18% 9,69% 10,36%
Gefunden: 62,05% 9,73% 10,28%

Beispiel 3

6,8 g Rohhexetidin (= ca. 80% Hexetidin) und 2,7 g 4-Amino-benzoësäure werden in 30 ml Isopropanol nach Beispiel 2 umgesetzt. Es wird mit wenig Äther gewaschen und getrocknet.

Fp. 118–130°C

Beispiel 4

10,2 g Rohhexetidin (= ca. 80% Hexetidin) werden in 20 ml Isopropanol gelöst. Hierzu gibt man unter Röhren eine Lösung von 4,2 g 4-Hydroxybenzoësäure in 40 ml Isopropanol. Nach kurzer Reaktionszeit fällt ein weisser Niederschlag aus. Aufarbeitung nach Beispiel 2.

Fp. 155–156°C

Beispiel 5

6,8 g Rohhexetidin (= ca. 80% Hexetidin) und 3,0 g 4-Amino-2-hydroxy-benzoësäure werden unter Röhren in 40 ml Isopropanol gelöst. Nach kurzer Zeit fällt spontan ein Niederschlag aus. Aufarbeitung nach Beispiel 3.

Fp. 141–143°C

Beispiel 6

3,4 g Rohhexetidin (= ca. 80%ig) und 1,4 g 2-Amino-benzoësäure werden unter Röhren bei Zimmertemperatur in 20 ml Isopropanol gelöst. Nach 8-stündigem Röhren lässt man über Nacht im Kühlschrank stehen. Es wird abgesaugt, mit wenig Isopropanol nachwaschen und getrocknet.

Fp. 98–100°C

Beispiel 7

6,8 g Rohhexetidin (= ca. 80% Hexetidin) und 2,5 g 2-Hydroxybenzoe-5-sulfonsäure (+ 2 Mol Kristall H₂O) werden in 40 ml Isopropanol nach Beispiel 6 umgesetzt.

Es bildet sich das saure Salz.

Fp. 153–156°C

Beispiel 8

17,0 g Rohhexetidin (= ca. 80% Hexetidin) werden in 50 ml Methanol eingetragen und auf 50°C erwärmt. Man gibt dann portionsweise 4,2 g Terephthalsäure zu, röhrt danach noch ca. 30 Min. und destilliert dann im Vakuum bei ca. 40°C etwa die Hälfte des Lösungsmittels ab. Die ausgefallene Verbindung wird nach dem Erkalten abgesaugt, mit wenig Äther nachgewaschen und getrocknet.

10 Ausbeute: 11,8 g = ca. 68% Ausbeute unter Zugrundelegung des in der Ausgangsmenge enthaltenen «Hexetidin».

Fp. 154–155°C

15

Beispiel 9

17,0 g Rohhexetidin (= ca. 80%ig) und 10,0 g 4-Sulfamoylbenzoësäure werden in 100 ml Äthanol bei Zimmertemperatur unter Röhren gelöst. Nach 5ständigem Röhren lässt man das Gemisch über Nacht im Kühlschrank stehen. Nach dem Einengen im Vakuum auf etwa $\frac{1}{2}$ Volumen fällt in der Kälte ein weisser Niederschlag aus, der abgesaugt und mit ca. 25 ml Äther/Methanol (95:5) nachgewaschen wurde.

Fp. 134–136°C

25

Beispiel 10

17,0 g Rohhexetidin (= ca. 80%ig) und 10,0 g 4-Sulfamoylbenzoësäure werden in 100 ml n-Propanol bei Zimmertemperatur unter Schütteln gelöst. Nach 6ständigem Schütteln lässt man die Lösung über Nacht im Kühlschrank stehen. Nach Ankratzen mit einem spitzen Glasstab fiel schlagartig ein Niederschlag aus. Nach dem Absaugen wurde mit ca. 30 ml Äther nachgewaschen.

Fp. 133–136°C

35

Beispiel 11

Es wurde nach Beispiel 10 in 100 ml Aceton gearbeitet.

Fp. 134–135°C

40

Beispiel 12

6,8 g Rohhexetidin (= ca. 80% Hexetidin) werden in 40 ml n-Butanol gelöst. Portionsweise gibt man 4,0 g 4-Sulfamoylbenzoësäure unter Röhren bei Zimmertemperatur zu. Nach 6ständigem Röhren stellt man die Lösung über Nacht in den Kühlschrank. Der ausgeschiedene Niederschlag wird abgesaugt und mit wenig Äther gewaschen.

Fp. 134–135°C

55

Beispiel 13

6,8 g Rohhexetidin (= ca. 80%ig) werden in 40 ml Petroläther (40–60°C) gelöst. Unter Röhren gibt man in kleinen Portionen 4,0 g 4-Sulfamoylbenzoësäure zu. Nach ca. 2ständigem Röhren wandelt sich das Gemisch zu einem graustichigen durchscheinenden Gel um. Es wird abgesaugt und aus ca. 25 ml Isopropanol umkristallisiert.

Fp. 134–135°C

60

Beispiel 14

Es wurde nach Beispiel 13, aber in 50 ml n-Hexan gearbeitet.

Fp. 133–135°C

65

Beispiel 15

17,0 g Rohhexetidin (ca. 80%ig) werden in 100 ml Benzol unter Schütteln gelöst, man setzt dann unter Schütteln bei Zimmertemperatur portionsweise 10,0 g 4-Sulfamoylbenzoësäure.

säure zu. Nach 8ständigem Schütteln stellt man über Nacht in den Kühlschrank. Der Kristallbrei wird abgesaugt und mit ca. 30 ml Äther/Methanol (95:5) nachgewaschen.
Fp. 134–136°C

Beispiel 16

Es wird wie in Beispiel 15 gearbeitet, aber mit 100 ml Äthylacetat.
Fp. 134–135°C

Beispiel 17

17 g Rohhexetidin (= ca. 80%ig) und 10,0 g 4-Sulfamoylbenzoësäure werden in 75 ml Dimethylformamid gelöst. Nach 5ständigem Röhren bei Raumtemperatur wird der Ansatz über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Die Lösung wird dann im Vakuum auf $\frac{1}{2}$ Volumen eingeengt. Durch Zugabe von Äther fällt man das Salz aus, das aus ca. 40 ml Isopropanol umkristallisiert und mit ca. 20 ml Äther nachgewaschen wird.
Fp. 133–135°C

Beispiel 18

6,8 g Rohhexetidin (ca. 80% Reinhexitidin) und 2,6 g Mononatrium-4-sulfobenzoat \times 2H₂O werden in 40 ml Äthanol bei Zimmertemperatur gerührt. Nach 8ständigem Röhren lässt man über Nacht bei Raumtemperatur stehen und trennt vom Ungelösten ab. Der nach dem Einengen im Vakuum erhaltene Niederschlag wird abgesaugt, zuerst mit 40 ml Aceton, dann mit wenig Äther gewaschen.

Fp. 152°C

Di-hexetidin-4-sulfobenzoat:

Analyse für C₄₉H₉₀N₆O₅S Mol.-Gew.: 881,42

C H N

Berechnet: 66,77% 10,98% 9,53%
Gefunden: 66,37% 11,02% 9,50%

Beispiel 19

6,8 g Rohhexetidin (ca. 80% Reinhexitidin) und 4,0 g 4-Sulfamoylbenzoësäure werden in 40 ml Diisopropyläther 4 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Nach Stehenlassen über Nacht wird abgesaugt, der Niederschlag dreimal mit Diisopropyläther gut nachgewaschen und getrocknet.
Fp. 128–131°C

Nach dem Umkristallisieren des Isopropanols hat das Salz einen Schmelzpunkt von 134–136°C.

Beispiel 20

6,8 g Rohhexetidin (ca. 80% Reinhexitidin) werden unter Röhren bei Raumtemperatur in 15 ml Cyclohexan gelöst, dazu gibt man unter Röhren eine Aufschwemmung von 4,0 g 4-Sulfamoylbenzoësäure in 25 ml Cyclohexan. Nach 6ständigem Röhren bei Zimmertemperatur und Aufbewahren über Nacht

im Kühlschrank wird der Niederschlag abgesaugt und mit wenig Äther gewaschen.
Fp. 126–129°C. Es wird aus Isopropanol umkristallisiert.
Fp. 134–136°C.

5

Beispiel 21

Es wurde wie in Beispiel 18 gearbeitet, aber mit 40 ml Tetralin.
Fp. 133–135°C.

10

Beispiel 22

17,0 g Rohhexetidin (ca. 80%ig) werden bei Raumtemperatur in 100 ml Butylacetat gelöst; man setzt dann unter Schütteln bei Zimmertemperatur portionsweise 10,0 g 4-Sulfamoylbenzoësäure zu. Nach 8ständigem Schütteln bei Raumtemperatur stellt man über Nacht in den Kühlschrank. Der Kristallbrei wird abgesaugt und mit wenig Äther nachgewaschen.
Fp. 134–135°C.

15

Beispiel 23

6,8 g Rohhexetidin (ca. 80%ig) werden unter Röhren bei Raumtemperatur in 40 ml Acetonitril gelöst. Man gibt dann unter Röhren portionsweise 4,0 g 4-Sulfamoylbenzoësäure zu, röhrt weitere 5 Stunden bei Zimmertemperatur und stellt die 25 Mischung über Nacht in den Kühlschrank. Der kristalline Niederschlag wird abgesaugt und mit wenig Äther gewaschen.
Fp. 134–135°C.

20

Beispiel 24

30 6,8 g Rohhexetidin (ca. 80%ig) und 4,0 g 4-Sulfamoylbenzoësäure werden bei Zimmertemperatur unter Röhren in 40 ml Dioxan gelöst. Nach weiterem 5ständigem Röhren wird die Lösung über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgetrennt, mit wenig Äther gewaschen und aus Isopropanol umkristallisiert.
Fp. 135–136°C.

35

Beispiel 25

40 6,8 g Rohhexetidin (ca. 80%ig) und 4,0 g 4-Sulfamoylbenzoësäure werden bei Zimmertemperatur in 40 ml Methyläthylketon gelöst. Nach weiterem 5ständigem Röhren stellt man die Lösung über Nacht in den Kühlschrank. Der ausgefallene kristalline Niederschlag wird abgetrennt, mit wenig Äther nachgewaschen und getrocknet.

45

Beispiel 26

49 Zur Reingewinnung von Hexetidin aus seinem Rohprodukt werden 84,5 g des nach dem Verfahren des Beispiels 1 gewonnenen 1,3-Bis-(β -äthylhexyl)-5-amino-5-methyl-hexahydropyrimidin-terephthalats in 3.000 ml 1-n-NaOH eingetragen. Nach Zugabe von 500 ml Petroläther (Kp 60–80°C) wird so lange gerührt, bis das Salz vollständig gelöst ist. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Anschliessend wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.

55 Die Ausbeute an Rein-Hexetidin beträgt 61 g (ca. 90% d. Th.).