

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

50667

Patent dodatko-
wy do patentu _____

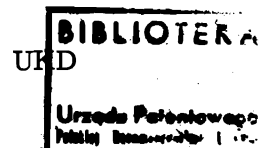
Zgłoszono: 14. II. 1964 (P 103 731)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 14. III. 1966

Kl. 12p, 3

MKP C 07 d 87/38



Współtwórcy wynalazku: doc. dr Paweł Nantka-Namirski, mgr Jerzy Wolf, mgr inż. Jan Wojciechowski

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania chlorowodorku N¹, N¹-anhydrobis- (β-hydroksyetylo) biguanidu

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania chlorowodorku N¹,N¹-anhydrobis-(β-hydroksyetylo)biguanidu. Związek ten jest lekiem stosowanym w leczeniu i profilaktyce chorób wirusowych jak np. grypa, świnka, ospa wietrzna, półpasiec i odra.

Opisane w literaturze sposoby otrzymywania tego związku polegające na: 1) stapianiu chlorowodorku morfoliny z dwucyjanodwuamidem w temperaturze 130—170° (S. L. Shapiro i wsp. J. Am. Chem. Soc. 81, 3728, 1959), 2) ogrzewaniu morfoliny z dwucyjanodwuamidem w obecności kwasu solnego w roztworze wodnym (brytyjski opis patentowy nr 776.176), 3) kondensacji guanylo-5-alkiloizotiokarbamidu lub guanylotiokarbamidu z morfoliną i następnym traktowaniu otrzymanych związków tlenkiem miedziowym lub tlenkiem rtęciowym (brytyjski opis patentowy nr 776.176) dają niskie wydajności, zazwyczaj poniżej 50% oraz wymagają specjalnych metod oczyszczania. Doprowadzenie surowego produktu reakcji do czystości wymaganej dla leku wymaga kilkakrotnej krystalizacji, a w metodach podanych w punkcie 3 — dokładnego usunięcia metali ciężkich.

Okazało się, że trudności tych można uniknąć prowadząc kondensację chlorowodorku morfoliny z dwucyjanodwuamidem w rozpuszczalnikach organicznych, nie reagujących z substratami i produktem reakcji. Jako takie rozpuszczalniki mogą być stosowane: węglowodory alifatyczne, węglowodory aromatyczne, dwuoksan, etery glikolu ety-

2

lenowego oraz wyższe alkohole alifatyczne. Szczególnie zastosowanie alkoholi od C₄ do C₉ znacznie skraca proces kondensacji, wpływa na zwiększenie wydajności i ułatwia technologię oczyszczania preparatu. Jest to wynikiem przesunięcia równowagi chemicznej w kierunku wytwarzania soli pochodnych biguanidu, jako składników wykazujących najmniejszą rozpuszczalność w układzie reakcyjnym.

Sposób wytwarzania chlorowodorku N¹,N¹-anhydrobis-(β-hydroksyetylo)biguanidu stanowiący przedmiot wynalazku zapewnia nie tylko lepszą wydajność produktu w porównaniu ze znanymi sposobami, lecz również upraszcza w dużym stopniu proces technologiczny.

Według wynalazku morfolinę zobojętnia się w stężonym roztworze wodnym kwasem solnym do pH = 7. Otrzymany roztwór zatęża pod ciśnieniem zwykłym lub zmniejszonym do sucha lub do gęstego syropu, następnie dodaje się rozpuszczalnik, najlepiej alkohol od C₄ do C₉, i po dokładnym wymieszaniu oddestylowuje resztę wody w postaci azeotropu, jeżeli rozpuszczalnik wprowadzono do gęstego syropu. Do odwodnionego roztworu lub zawiesiny chlorowodorku morfoliny w rozpuszczalniku dodaje się dwucyjanodwuamid. Po kilkugodzinnym ogrzewaniu mieszaniny w temperaturze wrzenia odsąca się surowy chlorowodorek N¹,N¹-anhydrobis-(β-hydroksyetylo)biguanidu o bardzo wysokiej czystości. Po dodatkowej krystaliz-

zacji, najlepiej z metanolu, otrzymuje się produkt o czystości wymaganej dla leku.

W przypadku zastosowania niskowrzących rozpuszczalników reakcję prowadzi się pod ciśnieniem.

Przykład I. 176 g morfoliny rozpuszczono w 100 ml wody, po czym wkroplono 172 ml stężonego kwasu solnego. Roztwór zobojętniony do $\text{pH} = 7$ i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha. Następnie dodano 240 ml n-butanolu i 174 g dwucyjanodwuamidu i ogrzewano w temperaturze wrzenia w ciągu 10 godzin. Po ochłodzeniu odwirowano surowy chlorowodorek N^1, N^1 -anhydrobis-(β -hydroksyetylo)biguanidu, przemyto metanolem i krystalizowano w metanolu z dodatkiem węgla aktywnego. Otrzymano 332 g chlorowodoru N^1, N^1 -anhydrobis-(β -hydroksyetylo)biguanidu o temperaturze topnienia 212° , co stanowi 80% wydajności teoretycznej w przeliczeniu na morfolinę.

Przykład II. Postąpiono jak wyżej z tym, że zamiast n-butanolu zastosowano 350 ml n-heksanolu. Po 5 godzinach ogrzewania w temperaturze wrzenia otrzymano 340 g chlorowodoru N^1, N^1 -anhydrobis-(β -hydroksyetylo)biguanidu, co stanowi 82% wydajności teoretycznej.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania chlorowodoru N^1, N^1 -anhydrobis-(β -hydroksyetylo)biguanidu polegający na kondensacji chlorowodoru morfoliny z dwucyjanodwuamidem, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalnikach organicznych takich jak węglowodory alifatyczne, węglowodory aromatyczne, dioksan, eter glikolu etylenowego i alkohole.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku stosowania niskowrzących rozpuszczalników reakcję prowadzi się pod ciśnieniem.