



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 02.VIII.1967 (P 122 011)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 10.II.1969

Kl. 12 o, 17/04

MKP C 07 c 129/16

UKD

Współtwórcy wynalazku: prof. dr Paweł Nantka-Namirski, mgr inż.

Andrzej Rudnicki, mgr inż. Jan Wojciechowski

Właściciel patentu: Starogardzkie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”

Przedsiębiorstwo Państwowe, Gdańsk Starogard
(Polska)

Sposób wytwarzania chlorowodoru N¹-β-feniloetylobiguanidu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania chlorowodoru N¹-β-feniloetylobiguanidu, leku stosowanego doustnie w leczeniu cukrzycy.

Związek ten otrzymuje się w silnie egzotermicznej reakcji chlorowodoru β-feniloetyloaminy z dwucyjandwuamidem.

Znane są następujące sposoby prowadzenia tej reakcji, a mianowicie, przez stapianie reagentów w temperaturze 145—150° i krystalizację otrzymanego stopu z izopropanolu [S. L. Shapiro i współpr., J. Am. Chem. Soc. 81, 2223 (1959)], przez stapianie reagentów w temperaturze 125—130° w ciągu 12 godzin, rozdrobnienie otrzymanego stopu w wodzie i krystalizację produktu z etanolu z dodatkiem eteru etylowego [R. F. Graner, Galenica Acta 13, 403 (1960)], lub przez stapianie reagentów z dodatkiem 12,5—18% wody (brytyjski opis patentowy nr 871237).

Można również prowadzić kondensację reagentów w roztworze wodnym w obecności siarczynu miedziowego, wydzielić kompleks miedziowy N¹-β-feniloetylobiguanidu, rozłożyć go siarkowodorem i przeprowadzić uwolniony biguanid w chlorowodorek (indyjski opis patentowy nr 66676).

Wymienione sposoby otrzymywania chlorowodoru N¹-β-feniloetylobiguanidu dają niskie wydajności rzędu 30—35% i są trudne do przeprowadzenia w skali przemysłowej. Przy stapianiu reagentów szybkość reakcji jest tak duża, że mieszanina reakcyjna w ciągu kilku minut rozgrzewa się

2

do temperatury 180—200°, a w następstwie produktu reakcji ulega częściowemu zesmoleniu. Po zakończeniu reakcji stop momentalnie krzepnie na jednolitą bryłę, co utrudnia wydobycie i oczyszczenie produktu.

W sposobie polegającym na stapianiu reagentów z dodatkiem wody w temperaturze reakcji woda powoduje częściową hydrolizę chlorowodoru N¹-β-feniloetylobiguanidu, w wyniku czego jest on zanieczyszczony chlorowodorkiem N¹-β-feniloetylo-N²-amidynomocznika. Właściwości fizyczne obu związków są bardzo podobne i doprowadzenie surowego produktu reakcji do czystości wymaganej dla leku wymaga kilkakrotnej krystalizacji.

Natomiast metoda kondensacji w roztworze wodnym w obecności siarczynu miedzi jest kłopotliwa, powstaje roztwór wodny bardzo dobrze rozpuszczalnego chlorowodoru N¹-β-feniloetylobiguanidu, którego zateżnienie prowadzi do częściowej hydrolizy produktu.

Stwierdzono, że chlorowodorek N¹-β-feniloetylobiguanidu można otrzymywać ze znacznie większą wydajnością prowadząc kondensację chlorowodoru β-feniloetyloaminy z dwucyjandwuamidem w środowisku bezwodnym w rozpuszczalnikach organicznych, nie reagujących z substratami i produktem reakcji. Jako takie rozpuszczalniki mogą być stosowane węglowodory alifatyczne, węglowodory aromatyczne, dwuoksan, chlorowcopochodne węglowodorów aromatycznych oraz alko-

hole alifatyczne. Zwłaszcza zastosowanie jako rozpuszczalników alkoholi, zawierających w cząsteczce 3—9 atomów węgla, znacznie skraca proces kondensacji, wpływa na zwiększenie wydajności, umożliwia prowadzenie reakcji w sposób łagodny, niespontaniczny i ułatwia oczyszczanie produktu. Jest to wynikiem przesunięcia równowagi chemicznej w kierunku wytworzenia chlorowodoru N^1 - β -fenyloetylobiguanidu, jako składnika charakteryzującego się najmniejszą rozpuszczalnością w mieszaninie reakcyjnej.

Według wynalazku chlorowodorek β -fenyloetyloaminy kondensuje się z dwucyjandwuamidem w rozpuszczalniku organicznym, zwłaszcza w alkoholu alifatycznym zawierającym w cząsteczce 3—9 atomów węgla, w środowisku bezwodnym w temperaturze 100—130°, korzystnie w temperaturze 120—125°.

Praktycznie reakcję prowadzi się w ten sposób, że β -fenyloetyloaminę zobojętnia się w roztworze wodnym kwasem solnym do wartości pH około 7, po czym otrzymany roztwór chlorowodoru zatęża się do sucha lub do gęstego syropu, następnie dodaje się rozpuszczalnik i po dokładnym wymieszaniu oddestylowuje się resztę wody w postaci azeotropu. Do odwodnionego roztworu lub zawiesiny chlorowodoru β -fenyloetyloaminy dodaje się następnie dwucyjandwuamid i mieszaninę ogrzewa się.

Można również rozpuścić β -fenyloetyloaminę w bezwodnym rozpuszczalniku i wprowadzić do roztworu stechiometryczną ilość gazowego suchego chlorowodoru, a następnie dodać dwucyjandwuamid i ogrzewać mieszaninę.

W przypadku zastosowania niskowrzących rozpuszczalników, jak np. eter naftowy, benzen, metanol, etanol, reakcję prowadzi się pod ciśnieniem zwiększonym.

Po kilkugodzinnym ogrzewaniu mieszaninę po reakcyjną ochładza się do temperatury około 20° i odsąca surowy chlorowodorek N^1 - β -fenyloetylobiguanidu, zawierający 94—96% czystego związku. Po dodatkowej krystalizacji, najkorzystniej w izopropanolu, otrzymuje się produkt o czystości wymaganej dla leku.

Sposób według wynalazku zapewnia nie tylko lepszą wydajność produktu w porównaniu ze znanymi sposobami, lecz również upraszcza w dużym stopniu proces technologiczny i gwarantuje wyso-

ką jakość produktu.

Przykład I. Do 121 g β -fenyloetyloaminy wkroplono 86 ml stężonego kwasu solnego do wartości pH=6,8. Obojętny roztwór zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha. Do pozostałości dodano 120 ml butanolu i 87 g dwucyjandwuamidu i mieszaninę ogrzewano w temperaturze wrzenia w ciągu 6 godzin. Po ochłodzeniu do temperatury 20° odwirowano surowy produkt i przekrystalizowano z izopropanolu z dodatkiem węgla odbarwiającego. Otrzymano 145 g chlorowodoru N^1 - β -fenyloetylobiguanidu o temperaturze topnienia 174—175° i czystości 99,5%, co odpowiada około 60% wydajności teoretycznej.

Przykład II. Do roztworu 121 g β -fenyloetyloaminy w 500 ml izopropanolu wprowadzono 36,5 g gazowego suchego chlorowodoru. Następnie do otrzymanej zawiesiny dodano 87 g dwucyjandwuamidu i ogrzewano mieszaninę w autoklawie w temperaturze 120—125° w ciągu 7 godzin. Po ochłodzeniu odwirowano produkt reakcji i przekrystalizowano z izopropanolu. Otrzymano 135 g chlorowodoru N^1 - β -fenyloetylobiguanidu o czystości 99,5% i o temperaturze topnienia 174—175°.

Przykład III. Do roztworu 60,5 g β -fenyloetyloaminy w 500 ml ksylenu wkroplono 43 ml stężonego kwasu solnego, po czym z mieszaniny oddestylowano azeotropowo wodę. Do otrzymanej zawiesiny dodano 43,5 g dwucyjandwuamidu i ogrzewano mieszaninę w temperaturze wrzenia w ciągu 6 godzin. Po ochłodzeniu odwirowano produkt i przekrystalizowano z izopropanolu. Otrzymano 64 g chlorowodoru N^1 - β -fenyloetylobiguanidu o czystości 99,5% i o temperaturze topnienia 174—175°.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania chlorowodoru N^1 - β -fenyloetylobiguanidu przez kondensację chlorowodoru β -fenyloetyloaminy z dwucyjandwuamidem, **znamienny tym**, że kondensację prowadzi się w rozpuszczalnikach organicznych, takich jak węglowodory alifatyczne, węglowodory aromatyczne, dwuoksan, chlorowcopochodne węglowodorów aromatycznych oraz alkohole alifatyczne, zwłaszcza zawierające 3—9 atomów węgla w cząsteczce, w środowisku bezwodnym w temperaturze 100—130°, korzystnie w temperaturze 120—125°.