



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **88756** (13) **C2**
(51) **МПК (2009)**
C07C 277/00
A61K 31/03 (2009.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ N-(4-ДИФТОРОМЕТОКСИФЕНІЛ)-N'-1,2,2-ТРИМЕТИЛПРОПІЛ-N"-ЦІАНОГУАНІДИНУ (ФЛОКАЛІНУ)

1

(21) a200906551

(22) 22.06.2009

(24) 10.11.2009

(46) 10.11.2009, Бюл.№ 21, 2009 р.

(72) ГОРОБЕЦЬ МИКОЛА ЮРІЙОВИЧ, ОСТРАСЬ
КОСТЯНТИН СЕРГІЙОВИЧ, ШАЛАМАЙ АНАТО-
ЛІЙ СЕВАСТЯНОВИЧ, ЯГУПОЛЬСЬКИЙ ЛЕВ МУ-
СІЙОВИЧ, ПЕТКО КИРИЛО ІГОРОВИЧ, МАКІТРУК
ВАСИЛЬ ЛУКИЧ

(73) ДЕРЖАВНА НАУКОВА УСТАНОВА "НАУКО-
ВО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ КОМПЛЕКС "ІНСТИТУТ
МОНОКРИСТАЛІВ" НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
НАУК УКРАЇНИ

(56) UA, 17071, A, 18.03.1997

UA, 27127, U, 25.10.2007

UA, a200801036, 29.01.2008

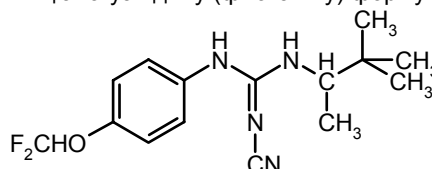
EP, 1813152, A1, 01.08.2007

CZ, 9502203, A3, 13.03.1996

MX, 2007015437, A, 19.02.2008

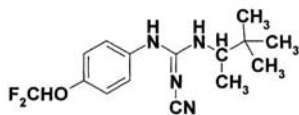
2

(57) Спосіб одержання N-(4-
дифторометоксифеніл)-N'-1,2,2-триметилпропіл-
N"-ціаногуанідину (флокаліну) формули:



який включає алкілювання тіосечовини йодистим метилом, взаємодію одержаної S-метилізотіуронієвої солі з ціанамідом в органічному розчиннику при мікрохвильовому опроміненні, який **відрізняється** тим, що реакцію взаємодії S-метилізотіуронієвої солі з ціанамідом проводять у присутності основного каталізатора - гідроксиду калію, при температурі 105-110 °С протягом 4-6 хвилин, а як органічний розчинник використовують диметилсульфоксид.

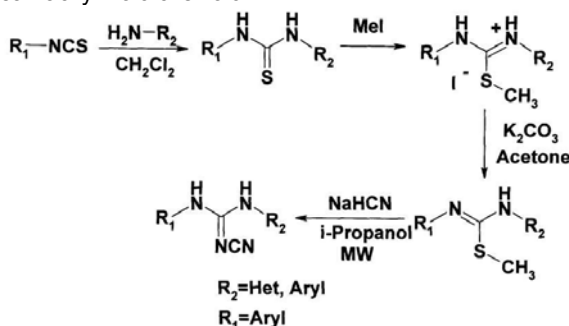
Винахід відноситься до органічної хімії, а саме до синтезу N-(4-дифторометоксифеніл) - N'- 1,2,2 - триметилпропіл - N'' - ціаногуанідину загальної формули:



Флокалін є активатором калієвих каналів клітини і має властивості міотропного, спазмолітичного препарату та кардіопротектора. Флокалін може бути використаний при лікуванні гіпертонічного та ішемічного захворювання серця та астми, що і обумовлює цікавість до цієї речовини [Патент України №17071, А61К31/03; Патент України №27127, А61К31/055].

Відомий спосіб одержання заміщених ціаногуанідинів, який включає алкілювання тіосечовини йодистим метилом в присутності основного каталізатору (калію карбонату), взаємодію отриманої S-метилізотіуронієвої солі з ціанамідом натрію в ізопропанолі при мікрохвильовому опроміненні [S.K. Hamilton, D.E. Wilkinson, G.S. Hamilton, Yong-Qian

Wu// Organic Letters, 2005, vol.7, №12, p.2429-2431] за наступною схемою:



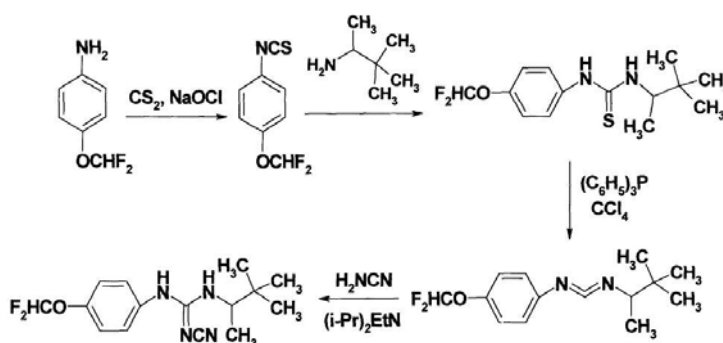
В цій роботі автори використовували різні умови нуклеофільного заміщення S-метилізотіуронієвих солей, але зупинились тільки на проведенні реакції при 80°C з використанням ізопропанолу в якості розчинника. За даними авторів реакція проходить за 20 хвилин, не зважаючи на електронний вплив замісника у фенольному фрагменті. Крім того, застосування мікрохвильово-

(13) **C2**(11) **88756**(19) **UA**

го опромінення значно підвищує виходи цільових речовин.

Але при відтворенні способу для отримання флокаліну виявилось, що реакція взаємодії відповідної ізотіуронієвої солі з ціанамідом натрію в ізопропанолі при 80°C не доходить до кінця навіть за 40 хвилин мікрохвильового опромінення з утворенням значних домішок побічних продуктів. Також, згідно зі схеми реакції, зображеної нижче, вихідна S-метилізотіосечовина вводиться у реакцію у вигляді основи, що викликає необхідність проводити додаткову технологічну стадію отримання основи із солі.

Крім того, використання ціанаміду натрію, який є порівняно дорогою сировиною, зазвичай викликає додаткову стадію його синтезу.

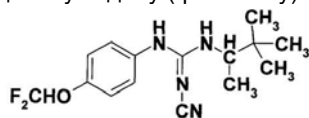


Відомий спосіб одержання флокаліну складний, довготривалий і потребує застосування дорогих, токсичних і вогнебезпечних продуктів, таких як сірковуглець, дициклогексилкарбодіімід, трифенілфосфін.

Як прототип за кількістю загальних ознак обрано перший з наведених аналогів.

В основу винаходу поставлено задачу розробки простого та доступного способу одержання N-(4-дифторометоксифеніл)-N'-1,2,2-триметилпропіл-N''-ціаногuanідину (флокаліну), який дозволяє підвищити вихід і якість цільового продукту.

Рішення поставленої задачі забезпечується тим, що в способі одержання N-(4-дифторометоксифеніл)-N'-1,2,2-триметилпропіл-N''-ціаногuanідину (флокаліну) формули



який включає алкілювання тіосечовини йодистим метилом, взаємодію отриманої S-метилізотіуронієвої солі з ціанамідом в органічному розчиннику при мікрохвильовому опроміненні, згідно винаходу, реакцію взаємодії S-метилізотіуронієвої солі з ціанамідом проводять у присутності основного каталізатора - калію гідроксиду, при температурі 105-110°C протягом 4-6 хвилин, а у якості органічного розчинника використовують диметилсульфоксид.

Експериментальним шляхом було встановлено, що використання у якості органічного розчинника диметилсульфоксиду в процесі синтезу фло-

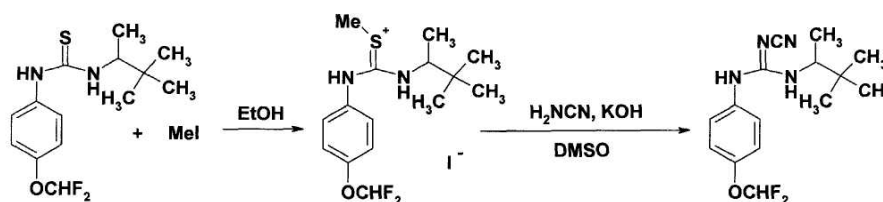
каліну дозволяє одержувати цільовий продукт досить чистим, з високим виходом, та значно зменшує час його одержання. Проведення реакції взаємодії S-метилізотіуронієвої солі з ціанамідом в присутності основного каталізатора - калію гідроксиду - забезпечує проходження реакції в необхідному напрямку. Крім того, розчин калію гідроксиду в диметилсульфоксиді дає високоосновне середовище реакційної маси, яке зв'язує токсичний для людини метилмеркаптан, що утворюється у ході реакції.

Отже, використання диметилсульфоксиду і калію гідроксиду надає можливість проводити синтез у гомогенному середовищі та отримувати високі виходи сирого продукту (біля 90%) з задовільною чистотою (97-98%).

В ході проведення досліджень був установлений оптимальний температурно-часовий режим проведення синтезу флокаліну. Так, проведення реакції в умовах мікрохвильового опромінення при температурі 105-110°C протягом 4-6 хвилин забезпечує високу швидкість реагування компонентів реакції й приводить, відповідно, до зниження тривалості технологічного процесу. Підвищення температури приводить до значного зниження виходу кінцевого продукту, зниження температури також нецільове, бо в такому випадку необхідно збільшити час витримання реакційної суміші в умовах мікрохвильового опромінення для утворення цільового (кінцевого) продукту. Час витримання реакційної суміші в умовах мікрохвильового опромінення становить 4-6 хвилин, що достатньо для утворення кінцевого продукту. Зменшення часу витримання реакційної

суміші приводить до неповного реагування компонентів реакції, збільшення - до зниження виходу цільового продукту.

Спосіб одержання N - (4 - дифторометоксифеніл) - N' - 1,2,2 - триметилпропіл - N'' - ціаногuanідину (флокаліну) здійснюється за схемою:



Винахід реалізується на наступному прикладі.

Приклад. Одержання N-(4-дифторометоксифеніл)-N'-1,2,2-триметилпропіл-N''-ціаногuanідину (флокаліну).

Усі експерименти були виконані з використанням лабораторної установки для мікрохвильового синтезу і спеціальних герметичних посудів для реакційної суміші з максимальним об'ємом 5-20мл.

Суміш 9.6г (0.030 моль) тіосечовини та 5.12г (0.036 моль) метилйодиду у 50мл ізопропанолу, перемішують на протязі 30 хвилин, за цей час тіосечовина розчиняється повністю. Розчин залишають на ніч, потім повністю видаляють на роторно-му випарувачі розчинник та розбавляють 30мл диетилового ефіру. Кристалічний осад фільтрують та промивають ефіром, отримують 13.56г білих кристалів з кількісним виходом (з виходом 100%).

Після цього змішують 4.44г (0.01 моль) ізотіуронієвої солі, 0.75г (0.018 моль) безводного ціанаміду, 1.6г (0.028 моль) гідроксиду калію та 10мл безводного диметилсульфоксиду, після чого реа-

генти нагрівають при перемішуванні під дією мікрохвильового опромінювання при 110°C на протязі 5хвилин, початкова потужність опромінювання складає 90Вт. Далі до суміші додають 50мл води. Осад, що утворився, відфільтровують та кристалізують з суміші етанол-вода 1:1, з додаванням активованого вугілля. Отримують 2.57г (90%) N-(4-дифторометоксифеніл) - N' - 1,2,2-триметилпропіл-N''-ціаногuanідину (флокаліну) з температурою плавлення 119-120°C, масова частка основної речовини 98.5% (за даними рідинної хроматографії).

Таким чином, знайдені реакційні умови та винайдений метод синтезу флокаліну можуть бути використані у промисловому синтезі препарату як у промислових проточних мікрохвильових реакторах безперервної дії, так і у мікрохвильових реакторах великого об'єму періодичної дії. Запропонований спосіб є моделлю промислового методу виробництва флокаліну.