



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 44113

Kl. 12 p, 10

Instytut Farmaceutyczny*)

Warszawa, Polska

Sposób wytwarzania 2, 4-dwumetoksy-6-sulfanilamido-1, 3-dwuazyny

Patent trwa od dnia 25 września 1959 r.

2,4-dwumetoksy-6-sulfanilamido-1,3-dwuazyna, czyli sulfadimetoksyna, jest cennym i znanym lekiem z grupy sulfonamidów, wykazującym przedłużone działanie bakteriostatyczne. Sulfadimetoksyna używana jest do wytwarzania tabletek oraz syropu. Stosuje się ją przy wszelkiego rodzaju infekcjach dróg oddechowych, moczowo-płciowych, ogólnych infekcjach organizmu i profilaktycznie.

Austriacki opis patentowy nr 175.895 podaje sposób wytwarzania sulfadimetoksyny przez ogrzewanie soli sodowej p-amino-benzeno-sulfonamidu z pochodną pirymidyny podstawioną grupą czwartorzędowej soli amoniowej w acetylidzie. Wydajność tej kondensacji wynosi około 68,5% wydajności teoretycznej. Główna trudność polega na otrzymaniu produktu wyjściowego, to znaczy pochodnej pirymidyny, którą wytwarza się w znany sposób z 2,4,6-trójkloro-1,3-dwuazyny przez kolejne selektywne metoksyłowanie, przy pomocy roztworu metoksyłanu

sodowego w metanolu, a następnie przez kondensację powstałej 2,4-dwumetoksy-6-chloro-1,3-dwuazyny z trójmetyloaminą. Oba te procesy przebiegają z bardzo niską wydajnością, przy czym powstają produkty uboczne o właściwościach zbliżonych do produktu głównego, co utrudnia jego wydzielenie w stanie czystym.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania sulfadimetoksyny z łatwo dostępnego surowca, z dobrą wydajnością. Surowcem tym jest 2,4-dwuhydroksy-6-amino-1,3-dwuazyna, czyli 4-aminouracyl. Otrzymanie tego związku moczniaka jest znane i proste. Związek ten poddaje się działaniu tlenochloru fosforu w obecności dwumetyloaniliny, pirydyny lub innej aminy trzeciorzędowej. Po oddestylowaniu pod zmniejszonym ciśnieniem tlenochloru fosforu, pozostałość wylewa się do wody. Wydziela się wówczas 2,4-dwuchloro-6-amino-1,3-dwuazyna. Reakcja przebiega w sposób oznaczony na rysunku wzorem (I). Otrzymaną dwuazynę poddaje się działaniu metoksyłanu sodowego w roztworze metanolowym. Po oddzieleniu powstającego w czasie reakcji chloru sodowego i oddestylowaniu

*) Właściciel patentu oświadczył, iż twórcą wynalazku jest mgr inż. Jan Wojciechowski.

rozpuszczalnika, wydziela się 2,4-dwumetoksy-6-amino-1,3-dwuazyna w postaci kryształów, o temperaturze topnienia 147°C. Reakcja ta jest przedstawiona na rysunku wzorem (2). Otrzymaną dwumetoksydwuazynę kondensuje się następnie z p-acetyloaminobenzenosulfochlorkiem w roztworze chlorku etylenu, benzenu lub innego rozpuszczalnika nie reagującego z substratami reakcji. Kondensację prowadzi się w obecności trójmetyloaminy lub innej aminy trzeciorzędowej, która ma na celu wiązanie chlorowodoru. Podczas kondensacji przedstawionej na rysunku wzorem (3) powstaje 2,4-dwumetoksy-6-bis-(p-acetyloaminobenzenosulfonylo)-amino-1,3-dwuazyna. Związek ten poddaje się hydrolizie w około 10%-wym roztworze wodorotlenku sodowego. Otrzymany produkt wydziela się z roztworu alkalicznego przez zakwaszenie do wartości p_H 4–6. Jest to sulfadimetoksyna, czyli 2,4-dwumetoksy-6-sulfanilamido-1,3-dwuazyna, o wzorze (4). Produkt ten można oczyścić albo przez przekrystalizowanie w metanolu albo przez rozpuszczenie w rozcieńczonym wodorotlenku sodowym, odbarwienie węglem aktywnym i ponowne wytrącenie przez zakwaszenie.

Przykład. W celu otrzymania 2,4-dwuchloro-6-amino-1,3-dwuazyny, zawieszę 25,4 g 2,4-dwuhydroksy-6-amino-1,3-dwuazyny ogrzewano do wrzenia z 250 g tlenochlorku fosforu i 54,5 g N,N-dwumetyloaniliny w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną, następnie oddestylowano pod zniżeszonym ciśnieniem nadmiar nieprzereagowanego tlenochlorku fosforu. Pozostałość po destylacji w postaci gęstej, brązowej masy wylano do wody z lodem. Po upływie kilku godzin, z wodnego roztworu wydzieliły się żółte kryształy 2,4-dwuchloro-6-amino-1,3-dwuazyny. Produkt odsączono i wysuszono w 100°C. Wydajność około 28 g produktu, o zawartości 85–90% czystej substancji. W celu otrzymania 2,4-dwumetoksy-6-amino-1,3-dwuazyny, 28 g surowej 2,4-dwuchloro-6-amino-1,3-dwuazyny ogrzewano w ciągu 2 godzin w temperaturze 60–70°C w roztworze 15,8 g metoksyłanu sodowego w 300 ml metanolu, po czym metanol oddestylowano. Do pozostałości dodano 400 ml wody, ogrzewano do wrzenia i odbarwiono węglem aktywnym oraz przesączono. Z przesączu po ochłodzeniu wykryształizowała 2,4-dwumetoksy-6-amino-1,3-dwuazyna w postaci bezbarwnych lub żółtych kryształów rombów. Kryształy te odsączono i wysuszono w 100°C. Produkt topnieje w 146–149°C. Wydajność około 20 g. W celu

otrzymania 2,4-dwumetoksy-6-bis-(p-acetyloaminobenzenosulfonylo)-amino-1,3-dwuazyny do 15,5 g 2,4-dwumetoksy-6-amino-1,3-dwuazyny i 51 g bezwodnego p-acetyloaminobenzenosulfochlorku rozpuszczonych w 100 ml chlorku etylenu przy jednoczesnym stałym mieszaniu i chłodzeniu zimną wodą wkroplono 12 g trójmetyloaminy rozpuszczonej w 100 ml benzenu. Mieszano w ciągu 6 godzin w temperaturze pokojowej. Rozpuszczalnik organiczny odparowano, a pozostałość wylugowano 300–400 ml wody. Wydajność wynosiła około 43 g produktu o barwie szarej, rozkładającego się powyżej temperatury 200°C.

W celu otrzymania 2,4-dwumetoksy-6-(p-aminobenzenosulfonylo)-amino-1,3-dwuazyny, surowy wilgotny produkt otrzymany w poprzedniej operacji zawieszono w 300 ml 8% NaOH i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu około 3 godzin do rozpuszczenia. Roztwór odbarwiono węglem aktywnym i zakwaszono do wartości $p_H=6$. Produkt otrzymany z wodnego roztworu przekrystalizowano w metanolu. Otrzymano około 21 g czystej sulfadimetoksyny, o temperaturze topnienia 201–202°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania 2,4-dwumetoksy-(p-aminobenzenosulfonylo)-amino-1,3-dwuazyny, znamienny tym, że 2,4-dwuhydroksy-6-amino-1,3-dwuazynę traktuje się tlenochlorkiem fosforu w obecności aminy trzeciorzędowej, na utworzoną 2,4-dwuchloro-6-amino-1,3-dwuazynę działa się metoksyłanem sodowym w metanolu, otrzymaną 2,4-dwumetoksy-6-amino-1,3-dwuazynę kondensuje się z p-acetyloaminobenzenosulfochlorkiem w roztworze rozpuszczalnika w obecności trójmetyloaminy lub innej aminy trzeciorzędowej, najkorzystniej wkraplanej w postaci roztworu benzenowego, produkt kondensacji w postaci 2,4-dwumetoksy-6-bis-(p-acetyloaminobenzenosulfonylo)-amino-1,3-dwuazyny poddaje się hydrolizie w roztworze wodorotlenku sodowego, a otrzymany produkt wytrąca się przez zakwaszenie do wartości $p_H=6$, oczyszcza przez krystalizację w metanolu lub przez rozpuszczenie w rozcieńczonym roztworze wodorotlenku sodowego, odbarwienie roztworu i powtórne wytrącenie kwasem.

Instytut Farmaceutyczny

Zastępca: mgr inż. Witold Hennel
rzecznik patentowy

