

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

50305

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 20.VII.1963 (P 102 213)

Pierwszeństwo:

Opublikowano: 18.II.1966

Kl. 12p, 7/01

MKP C 07 d

51/42

UKD



Współtwórcy wynalazku: prof. dr Simon Oeriu, Maria Agnes Dimitriu
Właściciel patentu: Ministerul Industriei Petrolului si Chimiei, Bukareszt
(Rumunia)

Sposób oczyszczania 4,6-dwumetylo-2-sulfanilamidopirymidyny

1

4,6-dwumetylo-2-sulfanilamidopirymidyna (sulfadimidyna, sulfametazyna itp.) jest amidem odznaczającym się dobrą tolerancją i dużym zakresem aktywności, dzięki czemu znajduje obecnie zastosowanie w terapii.

Sulfadimidynę wytwarza się przez sprzęganie p-acetyloaminobenzenosulfochloru z 2-amino-4,6-dwumetylopirymidyną w środowisku organicznych rozpuszczalników, z następnym oddzieleniem i oczyszczeniem powstałej sulfadimidyny; przez zamknięcie pierścienia sulfaguanidyny (I), p-acetylosulfaguanidyny (II), lub p-nitrosulfaguanidyny (III) z acetyloketonem w trakcie ogrzewania i oddestylowania azeotropu woda-acetyloketon. Otrzymany produkt reakcji poddaje się w II przypadku hydrolizie, a w przypadku III — redukcji. We wszystkich przypadkach otrzymaną sulfadimidynę oddziela się i poddaje oczyszczeniu.

Oddzielanie i oczyszczanie sulfadimidyny wykonuje się zwykle przeprowadzając ją w sól sodową lub amonową przez dodanie rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodowego (5 — 8%-owego) albo wodorotlenku amonowego (12%-owego) w ilości równoważnej w stosunku do zawartej sulfadimidyny. Powstałą sól sulfadimidyny oddziela się przez odfiltrowanie od towarzyszących jej w surowym produkcie organicznych składników nierozpuszczalnych w roztworach alkalicznych wodorotlenków.

We wszystkich przypadkach duże trudności w oczyszczaniu sprawia obecność żywic rozpuszczalnych

2

w wodzie towarzyszących zsyntetyzowanej sulfadimidynie, których oddzielenie jest uciążliwe. W tym celu zalecano szereg sposobów jej oczyszczania. W niektórych sposobach z przefiltrowanego wodnego roztworu soli sodowej lub amonowej sulfadimidyny, odbarwionego węglem aktywowanym, ditio-nitem lub jednym i drugim, wytrąca się sulfadimidynę kwasem chlorowodorowym przy pH = 6,5, po czym poddaje się ją przekrystalizowaniu z wody lub alkoholu.

Oczyszczanie w środowisku wodnym wymaga wielokrotnego przekrystalizowywania i bardzo dużych objętości cieczy. Również oczyszczanie z alkoholu prowadzi się przez powtarzanie operacji z dużymi objętościami alkoholu i dużymi stratami substancji, która pozostaje w roztworze i którą można odzyskać tylko częściowo i to w stanie zanieczyszczonym.

W innym procesie do przefiltrowanego wodnego roztworu soli sodowej sulfadimidyny dodaje się dużą ilość kwasu nieorganicznego w celu przeprowadzenia sulfadimidyny w rozpuszczalną sól tego kwasu. Następnie działa się wodorotlenkiem amonowym przy pH = 1,3 — 2,5, przy czym towarzyszące żywice wytrącają się i można je odfiltrować. Po nastawieniu pH na wartość 6,5 sulfadimidyna wytrąca się ponownie i można ją poddać dalszemu oczyszczaniu. W odmianach tego sposobu do roztworu sulfadimidyny w postaci soli dodaje się wodorotlenku amonowego tylko do wartości pH = 0,6 — 0,8, po czym odbarwia się w roztworze przy pomocy

węgla i ditionitu i następnie dodaje świeżego amoniaku w celu wytrącenia sulfadimidyny przy pH = 2,1 — 5,5. Wydajność tych procesów jest niska, a produkty nie są odpowiednio czyste do celów farmaceutycznych.

Inny znany sposób oczyszczania sulfadimidyny (syntetyzowanej metodą zamknięcia pierścienia sulfaguanidyny z acetyloketonem) bezpośrednio z masy reakcyjnej zaleca gorącą wodę w celu usunięcia nieprzereagowanej sulfaguanidyny. Sposobem tym nie można jednak otrzymać sulfadimidyny o czystości farmaceutycznej, a sulfaguanidynę oddziela się tylko częściowo i to w stanie zanieczyszczonym tak, że nie można jej zawrócić ponownie do procesu.

Przedmiotem wynalazku jest sposób oczyszczania 4,6-dwumetylo-2-sulfaniloamidopirymidyny (sulfadimidyny) zsyntetyzowanej znanym sposobem, który jest pozbawiony niedogodności znanych sposobów oczyszczania.

W sposobie według wynalazku sulfadimidynę w masie reakcyjnej najpierw przeprowadza się w sól sodową przez dodanie rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodowego i następnie oddziela od nierozpuszczalnych składników w znany sposób przez filtrację. Otrzymany czerwony przezroczysty roztwór odbarwia się węglem aktywnym, ditionitem albo jednym i drugim, również w znany sposób.

W procesie oczyszczania sposobem według wynalazku, do przesączonego i odbarwionego wodnego roztworu sulfadimidyny sodowej dodaje się stały wodorotlenek sodowy w kawałkach dotąd, aż osiągnięte jest stężenie 21 — 22% NaOH, równocześnie mieszając i podtrzymując wrzenie. Następnie roztwór chłodzi się w temperaturze 0°C, przy czym sól sodowa sulfadimidyny wytrąca się całkowicie.

Sposób według wynalazku opiera się na stwierdzeniu, że sól sodowa sulfadimidyny jest całkowicie nierozpuszczalna w 21 — 22%-owym roztworze wodorotlenku sodowego. Stwierdzono również, że zanieczyszczenia i żywice towarzyszące soli sodowej sulfadimidyny rozpuszczają się w 21 — 22%-owym roztworze wodorotlenku sodowego.

Sól sodowa sulfadimidyny wytrącona w ten sposób i oddzielona przez odwirowanie ma barwę lekko-szarą. Następnie odbarwia się ją w wodnym roztworze gotując z węglem aktywowanym i ewentualnie 10%-owym dodatkiem podsiarczynu sodowego, wytrąca jako wolną substancję kwasem chlorowodorowym przy pH = 6,5, po czym myje się ją i suszy.

W ten sposób sulfadimidynę sposobem według wynalazku otrzymuje się z dużą wydajnością w postaci krystalicznego proszku białego — lub lekko żółtego o temperaturze topnienia (skorygowanej) 197 — 198,5°C.

Przykład. Sulfadimidynę syntetyzuje się w znany sposób z 500 g sulfaguanidyny (sulfaniloganidyny) i 466 g acetyloacetonu przez ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną i przez następne oddestylowanie mieszaniny azeotropowej woda-acetyloaceton.

Masę reakcyjną, składającą się z sulfadimidyny i nieprzereagowanej sulfaguanidyny, traktuje się w trakcie wrzenia i równoczesnego mieszania rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodowego (110 g NaOH i 1500 ml wody). Po ostygnięciu i odstaniu przez 12 — 16 godzin, roztwór odsąca się od

nieprzereagowanej sulfaguanidyny. Otrzymany przezroczysty, czerwono zabarwiony roztwór odbarwia się przez gotowanie z węglem aktywowanym. Roztwór filtruje się w celu usunięcia węgla, który przemywa się na filtrze gorącą wodą dotąd, aż z próbki wody z przemycia przestanie wytrącać się osad po dodaniu rozcieńczonego kwasu chlorowodorowego przy pH = 6,5.

Do filtratu połączonego z wodami z przemycia dodaje się stopniowo techniczny wodorotlenek sodowy rozdrobiony na małe kawałki aż osiągnięte jest stężenie 21 — 22% NaOH.

Sól sodowa sulfadimidyny wytrąca się podczas wrzenia pod koniec dodawania wodorotlenku sodowego. Roztwór ochładza się do temperatury 0°C, przy czym następuje ukończenie wytrącania się soli sodowej sulfadimidyny (przezroczysta ciecz nie tworzy już dalej osadu po dodaniu roztworu kwasu chlorowodorowego o pH = 6,5).

Po odwirowaniu i przesuszeniu na wirówce otrzymuje się 704 g wilgotnej soli sodowej sulfadimidyny. Sól tę rozpuszcza się w 3300 ml wody — ogrzewając roztwór do wrzenia — i odbarwia przez dodatek 110 g aktywowanego węgla, po czym odsąca się na gorąco i przemywa węgiel na filtrze aż w wodzie z przemycania przestanie wytrącać się osad po dodaniu rozcieńczonego kwasu chlorowodorowego przy pH 6,5. Podczas przemycania zużywa się trzy razy po 450 ml wody, które dodaje się do właściwego roztworu. Z otrzymanego w ten sposób jasno żółtawego roztworu wytrąca się sulfadimidynę w postaci czystej w trakcie wrzenia i mieszania przez dodanie technicznego kwasu chlorowodorowego do pH = 6,5.

Po odstaniu się przez 24 godziny sulfadimidynę odwirowuje się i przemywa na wirówce wodą wodociągową oraz destylowaną dopóki wody z przemycania dają z roztworem azotanu srebrowego najwyższą słabą opalizację.

Krystaliczną sulfadimidynę suszy się następnie w temperaturze 60 — 70°C przez 24 godziny. Otrzymuje się 440 g czystej farmaceutycznej sulfadimidyny o temperaturze topnienia (skorygowanej) 197 — 198,5°C. Wydajność produktu wynosi 58% wydajności teoretycznej w odniesieniu do sulfaguanidyny.

Sposób według wynalazku stanowi prostą metodę całkowitego oddzielenia sulfadimidyny w postaci jej soli sodowej od zanieczyszczeń co prowadzi do uzyskania produktu o czystości farmakopealnej.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób oczyszczania 4,6-dwumetylo-2-sulfaniloamidopirymidyny (sulfadimidyny) otrzymanej na drodze syntezy, a następnie przeprowadzonej i oddzielonej jako sól sodowa za pomocą rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodowego, **znamienny tym**, że do przefiltrowanego i odbarwionego wodnego roztworu soli sodowej sulfadimidyny dodaje się w trakcie wrzenia stały wodorotlenek sodowy aż do uzyskania stężenia 21 — 22% wagowo NaOH, w celu wytrącenia tej soli, po czym po ochłodzeniu do temperatury 0°C oddziela się sól sodową sulfadimidyny, rozpuszcza w wodzie, odbarwia i traktuje kwasem mineralnym w celu wytrącenia sulfadimidyny.