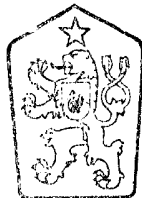


ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

242043
(11) (B1)

{51} Int. Cl.⁴
C 07 D 239/49

{22} Přihlášeno 17 12 84
{21} (PV 9889-84)

{40} Zveřejněno 22 08 85

{45} Vydáno 15 09 87

[75]

Autor vynálezu

ZIKÁN VIKTOR ing. CSc.; ROUBÍNEK FRANTIŠEK prom. chem.;
BRŮNA LADISLAV prom. chem., PRAHA; TICHÝ RICHARD,
ČERNOŠICE; STUHLÍK JOSEF ing., HRABYNĚ; PEK RUDOLF ing.;
RODER LUBOMÍR ing., OPAVA

(54) Způsob čištění 2,4-diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)pyrimidinu

1

2

Způsob čištění 2,4-diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)pyrimidinu (diaveridinu) přímým působením vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové, sírové nebo octové. Vzniklá sůl se po rozpuštění ve vodě za varu kvantitativně převede roztokem amoniaku nebo hydroxidu sodného na zcela čistý 2,4-diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)pyrimidin, který se způsobem podle vynálezu získá zcela čistý a v kvantitativním výtěžku.

Vynález se týká způsobu čištění 2,4-diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)pyrimidinu, který se používá převážně jako veterinární léčivo hlavně proti kokcidioze, a to buď samotný, nebo v kombinaci s jinými komponentami, například se sulfonamidy.

Báze 2,4-diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)pyrimidin byla poprvé připravena P. Stenbuckem a M. M. Hoodem [amer. pat. spis. číslo 3 049 544; brit. pat. spis. č. 957 797]. Jiné způsoby přípravy jsou známy například od R. M. Cresswella a J. W. Menthya [něm. pat. spis. č. 2 010 166 a 2 063 367] a jiné.

Uvedenými postupy je získávána báze 2,4-diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)pyrimidinu o různé čistotě a často farmaceuticky nevyhovující. Konečná čistota báze má klíčový význam. Pro následné použití bylo doposud nutno připravenou bázi čistit několika násobnou krystalizací v organických rozpouštědlech nebo opakovaným srážením z vodných roztoků jejích solí s kyselinami. Pro čistící operace však bylo neúčinné použití sorbentu. Tyto soli byly poprvé izolovány podle čs. AO č. 242 042. Jak způsob čištění krystalizací, tak srážením z vodných roztoků neizolovaných solí 2,4-diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)pyrimidinu se musel provádět mnohonásobně, čímž se snižovala výsledná efektivnost přípravy, docházelo k velkým ztrátám na výtěžku a zvyšovaly se výrobní náklady.

Uvedené nevýhody odstraňuje způsob čištění 2,4-diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)pyrimidinu podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se surový 2,4-diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)pyrimidin za varu převede vodnou kyselinou chlorovodíkovou, sírovou nebo octovou o koncentraci 1 až 2,8 M na liter na odpovídající sůl kyseliny 2,4-diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)pyrimidinu, která se po odstranění matečného louhu v surové formě rozpustí za varu ve vodě. Vzniklý roztok se přečistí sorbentem a zcela kvantitativně se alkalicky vysráží čistý 2,4-diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)pyrimidin, který se přímo izoluje.

Autory vynálezu bylo zjištěno, že se surový 2,4-diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)pyrimidin za varu převede na odpovídající sůl působením zejména kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 1,0 M na liter (1,7 % hmot./obj.).

Způsobem čištění podle vynálezu bylo zjištěno, že hydrochlorid, směs síranů nebo octan 2,4-diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)pyrimidinu mají velmi výhodné vlastnosti využitelné pro čištění uvedené báze. Směs síranů a hydrogensíranů, vznikající v poměru 1 : 1, nevádí při dalším postupu čištění. Soli jsou dobře rozpustné ve vodě za varu, zatímco ze studené vody snadno vykrystalují a dají se dobře izolovat. Při rozpuštění těchto solí ve vodě vzniká navíc tak výhodné pH roztoku, že lze pro jeho odbarvení a dočištění použít i aktivní uhlí, prostě těžkých kovů, což je podle dosavadních způsobů ne-

účinné a prakticky bez efektu. Při způsobu čištění podle vynálezu ulpí na sorbentu navíc i jiné chromatograficky dokazatelné nečistoty, takže získaná sůl kyseliny 2,4-diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)pyrimidinu je zcela čistá, prakticky v kvantitativním výtěžku a jednoduchou metodou z ní lze uvolnit farmaceuticky velmi žádanou bázi 2,4-diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)pyrimidinu. Způsobem podle vynálezu se získá zcela čistý produkt ve vysokém výtěžku, oproti výtěžkům podle dosavadních způsobů.

Následující příklady způsobu čištění podle vynálezu pouze dokládají, ale nijak neomezuji.

Příklad 1

100 g surového 2,4-diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)pyrimidinu (384 mmol) se rozpustí za horka v roztoku kyseliny chlorovodíkové připraveného z 800 ml demineralizované vody a 38,5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové (385 mmol). Výsledný roztok má hodnotu pH cca 6 a po přidání 5 g aktivního uhlí bez obsahu iontů těžkých kovů (například Noritu) se za horka zfiltruje. Filtrát se chladí 12 hodin při teplotě 5 stupňů Celsia a vykrystalovaný hydrochlorid 2,4-diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)pyrimidinu (t. t. 269 až 272 °C) se odsaje a promyje 3krát 100 ml ledové demineralizované vody.

Ještě vlhký hydrochlorid 2,4-diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)pyrimidinu se rozpustí za varu v 920 ml demineralizované vody a vysráží se 81 ml koncentrovaného amoniaku (cca 1000 mmol). Získaný roztok má hodnotu pH cca 10. Po ochlazení směsi se sraženina odsaje a promyje demineralizovanou vodou do vymizení pozitivní reakce chloridových iontů ve filtrátu. Po vysušení při teplotě 60 °C se získá 91,8 g, což je 91,8 procenta teorie čisté báze 2,4-diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)pyrimidinu, t. t. 232 až 236 °C.

Příklad 2

100 g surového 2,4-diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)pyrimidinu (384 mmol) se za varu rozpustí ve 374 ml zředěné kyseliny sírové (13,7 % hmot., 561 mmol) a roztok se ponechá bez filtrace 24 hodiny krystalovat při teplotě 5 °C. Krystalický síran 2,4-diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)pyrimidinu (t. t. 240 až 247 °C) se odsaje. Bylo zjištěno, že získaný produkt je směs 1 : 1 síranu : hydrogensíranu uvedené báze.

Ještě vlhká směs síranů se rozpustí za varu ve 2140 ml demineralizované vody a k roztoku se přidá 10 g aktivního uhlí (typu Noritu). Po krátkém povaření se zfiltruje. Filtrát se opět zahřeje k varu a přidá se k němu 129 ml 10,7 % vodného roztoku hydroxidu sodného (3 M na liter, 387 mmol). Po

přidání hydroxidu sodného se roztok 10 minut vaří, čímž dojde k dokonalému převedení soli na volnou bázi. Po ochlazení směsi na teplotu místnosti (přes noc) se sraženina odsaje a promyje demineralizovanou vodou do vymizení reakce síranových iontů ve filtrátu. Po vysušení při 60 °C se získá 90,6 gramu (90,6 % teorie) čisté báze 2,4-diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)pyrimidinu t. t. 233 až 235 °C.

Příklad 3

100 g surového 2,4-diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)pyrimidinu (384 mmol) se za varu rozpustí ve 175 ml zředěné kyseliny octové (26,0 g ledové kyseliny octové se smíchá se 150 ml demineralizované vody, 430 milimol) a roztok se nechá bez filtrace krystalovat 24 hodiny při teplotě 5 °C. Vyloučený krystalický acetát 2,4-diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)pyrimidinu (t. t. 233 až 234 stupňů Celsia, aceton) se odsaje.

Ještě vlhký acetát se rozpustí za varu v

500 ml demineralizované vody a po přidání 10 g aktivního uhlí (typu Noritu) se roztok za horka zfiltruje. Filtrát se znovu zahřeje na teplotu blízkou varu a vysráží se 81 ml koncentrovaného amoniaku (cca 1000 milimolů).

Získaný roztok má hodnotu pH cca 10. Po ochlazení směsi na teplotu místnosti se sraženina odsaje a promyje se demineralizovanou vodou do vymizení reakce amoniových iontů ve filtrátu. Po vysušení při teplotě 60 stupňů Celsia se získá 84,7 g (84,7 % teorie) čisté báze 2,4-diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)pyrimidinu, t. t. 234 až 236 °C.

Poznámka:

Ve všech případech byla čistota získaného 2,4-diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)pyrimidinu kontrolována tenkovrstvou chromatografií a vždy byl získán chromatograficky jednotný produkt. Rovněž čistota získaných solí byla potvrzena tenkovrstvou chromatografií.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob čištění 2,4-diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)pyrimidinu, vyznačující se tím, že se surový 2,4-diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)pyrimidin za varu převede vodnou kyselinou chlorovodíkovou nebo sírovou nebo octovou o koncentraci 1 až 2,8 M na liter na odpovídající sůl kyseliny 2,4-diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)pyrimidinu, která se v surovém stavu rozpustí za varu ve vodě, vzniklý roztok se přečistí pomocí sorbentu a z filtrátu se alkalicky kvantitativně vysráží čistý 2,4-diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)pyrimidin, který se přímo izoluje.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se surový 2,4-diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)pyrimidin převede za varu vodnou kyselinou chlorovodíkovou o koncentraci 1,0 M na liter (1,7 % hmot./obj.) na hydrochlorid.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se čistý 2,4-diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)pyrimidin vysráží z filtrátu působením vodného roztoku koncentrovaného amoniaku nebo roztoku hydroxidu sodného o koncentraci 3M na liter (10,7 % hmot./obj.).