

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

243583

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 239/49

(22) Přihlášeno 21 01 85

(21) (PV 417-85)

(40) Zveřejněno 17 09 85

(45) Vydáno 15 11 87

(75)

Autor vynálezu

ZIKÁN VIKTOR ing. CSc.; ROUBÍNEK FRANTIŠEK prom. chem.;
SMRŽ RUDOLF ing. CSc., PRAHA; NOVÁČEK ALOIS ing. doc. DrSc.;
HESOUN DUŠAN ing., ÚSTÍ nad Labem

[54] Způsob čištění 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidinu

1

2

Způsob čištění 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidinu (trimethoprimu) 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 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidin, který se způsobem podle vynálezu získá zcela čistý a v kvantitativním výtěžku.

Vynález se týká způsobu čištění 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidinu, který se používá převážně jako humánní léčivo hlavně jako chemoterapeutikum, a to buď samotný, nebo s komponentami, například se sulfonamidy.

Báze 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidin byla poprvé připravena P. Stenbuckem a M. M. Hoodem (amer. pat. spis č. 3 049 544; brit. pat. spis č. 957 797). Jiné způsoby přípravy jsou známy například od R. M. Cresswella a J. W. Menthy (něm. pat. spis č. 2 010 166 a 2 065 367) a jiné.

Uvedenými postupy je získávána báze 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)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 jejich solí s kyselinami.

Pro čisticí operace bylo však neúčinné použití sorbentu. Tyto soli byly poprvé izolovány podle popisu vynálezu k čs. autor-skému osvědčení č. 243 582. Jak způsob čištění krystalizací, tak srážením z vodných roztoků neizolovaných solí 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)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-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidinu podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se surový 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidin za varu převede vodnou kyselinou sírovou, chlorovodíkovou nebo octovou o koncentraci 1 až 1,5 M na liter na odpovídající sůl kyseliny 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)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-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidin, který se přímo izoluje.

Autory vynálezu bylo zjištěno, že se surový 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidin za varu převede na odpovídající sůl působením zejména kyseliny sírové o koncentraci 1,5 M na liter (17,3 % hmot. na obj.).

Způsobem čištění podle vynálezu bylo zjištěno, že hydrochlorid, směs síranů nebo octan 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidinu mají velmi výhodné vlastnosti využitelné pro čištění uvedené báze. Směs síranů a hydrogensíranů, vznikající v poměru 6:4, nevadí při dalším způsobu čištění. Soli jsou dobře rozpustné ve vodě za varu, zatímco ze studené vody snadno vykristalují a dají se dobře izolovat.

Při rozpouštění těchto solí ve vodě vzniká navíc tak výhodné pH roztoku, že lze pro jeho odbarvení a dočištění použít i ak-

tivní uhlí, prosté těžkých kovů, což je podle dosavadních způsobů neúčinné 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-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidinu je zcela čistá, prakticky v kvantitativním výtěžku a jednoduchou metodou z ní lze uvolnit farmaceuticky velmi žádanou bázi 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidinu. Způsobem podle vynálezu se získá zcela čistý produkt ve vysokém výtěžku oproti výtěžkům podle dosavadních způsobů.

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

Příklad 1

100 g surového 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidinu (345 mmol) se rozpustí za horka v roztoku kyseliny chlorovodíkové, připraveného ze 320 ml demineralizované vody a 35 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové (385 mmol). Výsledný roztok má pH cca 5 a ponechá se za chlazení při teplotě 5 °C po dobu 12 h vykristalovat. Vykristalovaný hydrochlorid 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidinu (t. t. 280 až 285 °C) se odsaje a promyje 3 × 20 ml ledové demineralizované vody.

Ještě vlhký produkt, tj. hydrochlorid 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidinu se rozpustí za varu v 590 ml demineralizované vody a po přidání 6 g aktivního uhlí bez obsahu iontů těžkých kovů (například Noritu) se za horka zfiltruje. Filtrát se opět zahřeje k varu a vysráží se 80 ml koncentrovaného amoniaku (1 000 mmol). Získaný roztok má hodnotu pH cca 10. Po ochlazení směsí na teplotu místnosti (přes noc) se sraženina odsaje a promyje demineralizovanou vodou do vymizení pozitivní reakce chloridových iontů ve filtrátu. Po vysušení při teplotě 60 °C se získá 90,2 g, což je 90,2 % teorie čisté báze 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidinu, teplota tání 201 až 202 °C.

Příklad 2

100 g surového 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidinu (345 mmol) se za varu rozpustí ve 345 ml zředěné kyselině sírové (13,7 % hmot., tj. 1,5 M kyselina sírová, 518 mmol) a roztok se ponechá bez filtrace 24 h krystalovat při teplotě 5 °C. Krystalický síran 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidinu (t. t. 230 až 242 °C) se odsaje. Bylo zjištěno, že získaný produkt je směs 6:4 síranu a hydrogensíranu uvedené báze.

Ještě vlhká směs síranů se rozpustí za varu v 590 ml demineralizované vody a k

roztoku se přidá 6 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, 387 mmol). Po přidání hydroxidu sodného se roztok povaří 10 minut, čímž dojde k dokonalému převedení soli na volnou bázi.

Po ochlazení směsi na teplotu místnosti (přes noc) se sraženina odsaje a promyje se demineralizovanou vodou do vymizení reakce síranových iontů ve filtrátu. Po vysušení při teplotě 60 °C se získá 91,8 g (91,8 procent teorie) čisté báze 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidinu, teplota tání 202 až 203 °C.

Příklad 3

100 g surového 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidinu (345 mmol) se za varu rozpustí ve 250 ml zředěné kyseliny octové (24,0 g ledové kyseliny octové se rozpustí ve 226 ml demineralizované vody, 400 mmol) a roztok se nechá bez filtrace krystalovat 24 h při teplotě 5 °C. Vyloučený

krystalický acetát 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidinu (t. t. 187 až 202 stupňů C) se odsaje.

Ještě vlhký acetát se rozpustí v 590 ml demineralizované vody a po přidání 6 g aktivního uhlí (typu Noritu) se roztok za horka zfiltruje. Filtrát se znovu ohřeje na teplotu blízkou teplotě varu a vysráží se 80 ml koncentrovaného amoniaku (1 000 mmol). Získaný roztok má hodnotu cca pH 10. Po ochlazení směsi na teplotu místnosti se sraženina odsaje a promyje demineralizovanou vodou do vymizení reakce amoniových iontů ve filtrátu. Po vysušení při teplotě 60 °C se získá 85,1 g (85,1 % teorie) čisté báze 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidinu, t. t. 201 až 202 °C.

Poznámka:

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

P R E D M E T V Y N A L E Z U

1. Způsob čištění 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidinu, vyznačující se tím, že se surový 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidin za varu převede vodnou kyselinou chlorovodíkovou, sírovou nebo octovou o koncentraci 1 až 1,5 M na liter na odpovídající sůl kyseliny 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)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-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidin, který se přímo izoluje.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se

tím, že se surový 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidin převede za varu vodnou kyselinou sírovou o koncentraci 1,5 M na liter, tj. 13,7 % hmot./obj., na odpovídající směs síranů 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidinu.

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