

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

243582
(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 239/49

(22) Přihlášeno 21 01 85
(21) (PV 416-85)

(40) Zveřejněno 17 09 85

(45) Vydáno 15 11 87

(75)

Autor vynálezu

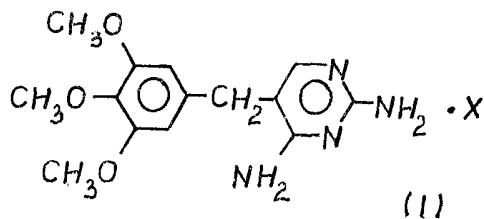
ŽIKÁN VIKTOR ing. CSc.; ROUBÍNEK FRANTIŠEK prom. chem.;
SMRŽ RUDOLF ing. CSc., PRAHA; NOVÁČEK ALOIS ing. doc. DrSc.;
HESOUN DUŠAN ing., ÚSTÍ nad Labem

(54) **Soli kyselin 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidinu**

1

2

Vynález se týká solí kyselin 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidinu obecného vzorce I

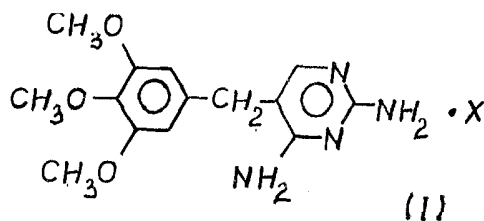


ve kterém

X značí kyselinu chlorovodíkovou, sírovou nebo octovou.

Tyto soli slouží k přečištění surového 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidinu, který je používán v humánní medicíně, samotný nebo v kombinaci se sulfonamidy, zejména proti bakteriálním infekcím jako chemoterapeutikum.

Vynález se týká solí kyselin 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidinu obecného vzorce I



ve kterém

X značí kyselinu chlorovodíkovou, sírovou nebo octovou.

Báze 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidin (trimethoprim) vzorce I je látka farmaceuticky velmi významná, která se používá k potenciaci účinku některých sulfonamidů a ve směsi s různými komponentami, nebo jako samotná, v humánní medicíně.

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 například popsány R. M. Cresswellem a J. W. Menthou něm. pat. spis 2 010 166; 2 065 367]).

Uvedenými postupy je získávána báze vzorce I o různé čistotě a často farmaceuticky nevyhovující. Pro následné použití je nutné připravenou bázi vzorce I čistit několikanásobnou krystalizací v organických rozpouštědlech nebo opakovaným srážením z vodných roztoků neizolovaných solí báze vzorce I se musí provádět mnohonásobně, protože je málo efektivní a dochází k velkým ztrátám a především se zvyšují výrobní náklady.

Uvedené nevýhody odstraňují izolované soli kyselin 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidinu obecného vzorce I podle vynálezu

ve kterém

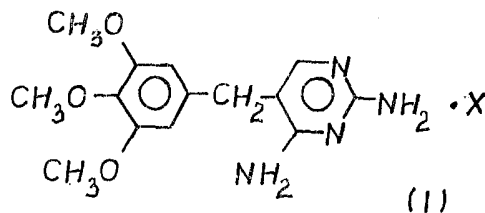
X značí kyselinu chlorovodíkovou, sírovou nebo octovou.

U těchto dosud nepopsaných solí podle vynálezu bylo s překvapením zjištěno, že mají výhodné vlastnosti použitelné pro čištění báze vzorce I. Jsou dobře rozpustné v horké vodě, zatímco ve studené vodě vykřystalují a dají se dobře izolovat. Při rozpuštění solí podle vynálezu v horké vodě vzniká navíc tak výhodné pH roztoku, že lze pro jeho odbarvení a dočištění použít i aktivní uhlí, což je podle původních způsobů neúčinné. Na aktivním uhlí navíc ulpí i jiné chromatograficky dokazatelné nečistoty, takže získaná sůl kyseliny 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidinu je zcela čistá, v prakticky kvantitativním výtěžku a jednoduchou metodou lze z ní připravit farmaceuticky velmi žádanou bázi 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidinu.

Solí kyselin 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidinu podle vynálezu se připravují rozpuštěním surové báze vzorce I za horka ve vodném roztoku zředěné kyseliny, zejména chlorovodíkové, sírové nebo octové. Po ochlazení roztoku se vyloučí v krystalické formě odpovídající sůl kyseliny vzorce I. Po izolaci soli zůstanou v matečném louhu nečistoty a podstatná část zabarvujících nežádoucích látek.

Po rozpuštění takto získané surové soli za horka ve vodě a filtraci s aktivním uhlím a následné alkalizaci filtrátu hydroxidem alkalického kovu se vysráží zcela čistá bezbarvá báze podle vynálezu, ve vysokém výtěžku. Pro praktické využití ve farmacii není nutné izolovanou krystalickou sůl kyseliny podle vynálezu dosušit, ale lze ji přímo ve vlhkém stavu použít pro přípravu báze 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidinu.

Pro názornost jsou v následující tabulce I uvedeny získané hodnoty rozpustností solí ve vodě při různých teplotách.



Tabulka 1

Sůl 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidinu	Koncentrace roztoku soli (mg/100 ml vody)	
	při 20 °C	při varu vody
hydrochlorid	7 720	95 000
směs síranů 6 : 4, síran : hydrogensíran	7 200	430 000
acetát	11 860	190 000

V praxi se osvědčila zejména směs síranů a hydrogensíranů 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidinu v molekulárním poměru 6 : 4, nelze ji rozdělit a byla s úspěchem jako taková použita při čištění surové báze 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidinu.

Následující příklady provedení látky 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 25 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 vykrystalovat. Vykrystalovaný 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 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 těžkých iontů (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 směsi 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, t. t. 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 kyseliny sírové (13,7 % hmot., t. j. 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 10 minut vaří, čímž dojde k dokonalému převedení soli na volnou bázi. Po ochlazení 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 % 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 produkt se rozpustí za varu v 590 ml demineralizované vody a po přidání 6 g aktivního uhlí (typu Noritu) se roztok za horka zfiltruje. Filtrát se znovu zahřeje na teplotu blízkou teplotě varu a vysráží se 80 ml koncentrovaného amoniaku (cca 1 000 mmol). Získaný roztok má hodnotu pH cca 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 procenta teorie) čisté báze 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidinu, t. t. 201 až 202 °C.

Poznámka:

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

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Soli kyselin 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidinu obecného vzorce I

ve kterém

X značí kyselinu chlorovodíkovou, sírovou nebo octovou.

