

Patent na wynalazek jest prawem wyłącznego korzystania w sposób przemysłowy i handlowy z tego wynalazku na terytorium Polski przez określony czas.

Zgodnie z art. 39 rozporządzenia Prezydenta Rzeczypospolitej z dnia 22 marca 1928 r. o ochronie wyrobów, wzorów i znaków towarowych (Dz. U. Nr 39, poz. 384) udzielenie patentu na wynalazek nie stwierdza przydatności wynalazku.

Opublikowano dnia 31 sierpnia 1960 r.

CO 7 d 51/44
m p p



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 43382

Kl. 12 p, 7/01

F. Hoffmann — La Roche & Co *)
Aktiengesellschaft

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania 4-sulfaniloamido-2,6-dwumetoksypirymidyny

Patent trwa od dnia 17 marca 1958 r.

Pierwszeństwo: 26 marca 1957 r. (Austria)

Wynalazek dotyczy nowego sposobu wytwarzania 4-sulfaniloamido-2,6-dwumetoksypirymidyny. Stosowane dotychczas sposoby otrzymywania 4-sulfaniloamido-2,6-dwumetylooksyprymidyny posiadają liczne wady. Przy stosowaniu kwasu barbiturowego, jako produktu wyjściowego, otrzymuje się bardzo małe wydajności produktu końcowego, np. tylko 15%. Ponadto niektóre produkty pośrednie działają na skórę ludzką drażniąco, poza tym posiadają postać gazową, co utrudnia ich wydoszczonienie.

Sposób według wynalazku nie posiada wyżej wymienionych wad, zapewnia dobrą wy-

dajność i nadaje się do przeprowadzenia w skali przemysłowej.

Według wynalazku na 4-amino-2,6-dwuhydroksypirymidynę działa się tlenochlorkiem fosforu w obecności dwumetyloaniliny, otrzymując 4-amino-2,6-dwuchloropirymidynę ogrzewając ją z metylanem potasowca w metanolu, w temperaturze powyżej temperatury wrzenia metanolu pod chłodnicą zwrotną i tak otrzymaną 4-amino-2,6-dwumetoksypirymidynę kondensuje się haloidkiem benzenosulfonylowym, posiadającym w położeniu 4 podstawnik zdolny do przeprowadzenia w grupę aminową, w którą przeprowadza się go w końcu.

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są prof. dr Hermann Bretschneider i dr Wilhelm Klötzer.

Stosowaną jako materiał wyjściowy 4-amino-2,6-dwuhydroksypirymidynę można łatwo otrzymać (Conrad, Liebigs Annalen der Chemie, 340, 312, 1905). Pierwsze stadium sposobu

według wynalazku polega na przeprowadzeniu 4-amino-2,6-dwuhydroksypirymidyny w 4-amino-2,6-dwuchloropirymidynę. W ten sposób unika się stosowania tróchloropirymidyny, którą można przeprowadzić w żadaną 4-amino-2,6-dwuchloropirymidynę tylko z małą wydajnością.

W poszczególnych stadiach sposobu według wynalazku należy zachować ściśle określone warunki, w celu uzyskania w wysokim stopniu przemiany, uniknięcia trudnych operacji oddzielania i wydosabniania oraz pracy ze związkami toksycznymi.

Otrzymanie 4-amino-2,6-dwuchloropirymidyny z 4-amino-2,6-dwuhydroksypirymidyny przeprowadza się korzystnie przez ogrzewanie 4-amino-2,6-dwuhydroksypirymidyny z nadmiarem tlenochlorku fosforu (POCl₃) w obecności dwumetyloaniliny w temperaturze około 70—130°C, najkorzystniej 80—100°C. W celu uzyskania dobrych wyników korzystne jest stosowanie materiałów wyjściowych w następujących stosunkach wagowych: 4—12 części, najkorzystniej 11 części tlenochlorku fosforu i 0,2—1,5 części, najkorzystniej 0,3 części dwumetyloaniliny na 1 część 4-amino-2,6-dwuhydroksypirymidyny. Szczególne znaczenie ma przestrzeganie stosunku ilościowego dwumetyloaniliny o ile dwumetyloanilinę stosuje się w ilości leżącej poniżej dolnej granicy wyżej wymienionego zakresu ilościowego, wówczas zostaje przedłużony czas reakcji. Zwiększenie ilości dwumetyloaniliny powyżej górnej granicy zakresu ilościowego powoduje utrudnienie przeróbki produktu reakcji oraz większe straty przy odzyskiwaniu tlenochlorku fosforu, bez zwiększenia wydajności produktu reakcji. Przemiana następuje najlepiej w ciągu 2—10 godzin.

Przy przeróbce surowej 4-amino-2,6-dwuchloropirymidyny korzystne jest usowanie nadmiaru tlenochlorku fosforu, np. przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się wówczas w wodzie, której temperatura nie powinna być zbyt niska. Korzystne jest stosowanie wody o temperaturze 0—40°C, najkorzystniej 30°C. Przez nastawienie wartości pH otrzymywanego roztworu na 2,8—4,5, np. za pomocą wodnego roztworu amoniaku i ogrzanie roztworu do wrzenia, powoduje się wytrącanie 4-amino-2,6-dwuchloropirymidyny. W tych warunkach otrzymuje się surową 4-amino-2,6-dwuchloropirymidynę z wydajnością 60—90%, przy czym produktu

nie potrzeba przed dalszą przemianą w następnym stadium reakcji oczyszczać.

Przy przeprowadzeniu 4-amino-2,6-dwuchloropirymidyny w 4-amino-2,6-dwumetoksypirymidynę za pomocą metylanu sodowego, np. metylanu sodowego w metanolu, zaleca się prowadzić proces tak długo, aż nastąpi praktycznie całkowita przemiana pochodnej dwuchlorowej, wówczas unika się występowania chlorowanych związków w produkcie reakcji. Można to osiągnąć przez ogrzewanie mieszaniny reakcyjnej w temperaturze powyżej temperatury wrzenia alkoholu w czasie około 10—15 godzin, pod chłodziłą zwrotną.

4-amino-2,6-dwumetoksypirymidynę oczyszcza się przez destylację lub sublimację w próżni przy około 0,5 mm Hg i temperaturze łaźni 130—140°C.

W dalszym stadium sposobu według wynalazku kondensuje się 4-amino-2,6-dwumetoksypirymidynę z halodkimi benzenosulfonylu, najlepiej chlorkiem benzenosulfonylu, który w położeniu 4 posiada podstawnik nadający się przez hydrolizę albo redukcję do przeprowadzenia w grupę aminową. Podstawnikiem w położeniu 4 może być grupa acylaminowa, np. grupa acetoaminowa — albo propionyloaminowa, grupa karbatoeksyaminowa np. grupa karboetoksyaminowa albo grupa nitrowa. Kondensację przeprowadza się najkorzystniej w obecności środka wiążącego kwas, np. pirydyny.

W końcowym stadium wynalazku przeprowadza się podstawnik w położeniu 4 rdzenia benzenowego przez hydrolizę albo redukcję w grupę aminową.

Szczególnie korzystna realizacja sposobu według wynalazku w odniesieniu do czystości i wydajności produktu końcowego polega na reakcji 4-amino-2,6-dwumetoksypirymidyny z chlorkiem 4-karboetoksyaminobenzenosulfonowym w małym nadmiarze, w obecności pirydyny, w temperaturze nieprzekraczającej 60°C ÷ 4-(4-karboetoksyaminobenzenosulfonamido)-2,6-dwumetoksypirymidynę otrzymuje się z wydajnością około 88%. Otrzymany produkt nie wymaga dalszego oczyszczenia przed hydrolizą, będącą ostatnim stadium procesu, którą przeprowadza się najkorzystniej za pomocą wodnego roztworu 1-n wodorotlenku sodowego w temperaturze 90°C. W ten sposób otrzymuje się 89% czystego, białego produktu końcowego.

4-sulfaniloamido-2,6-dwumetoksypirymidyna posiada działanie antybakteryjne i nadaje się

do zwalczania chorobotwórczych mikroorganizmów, np. streptokoków i stafilokoków.

Przykład I. 3 g 4-amino-2,6-dwuhydroksypiryminy zwilżonej 1 ml dwumetyloaniliny ogrzewa się z 20 ml tlenochloru fosforu na łaźni, o temperaturze 125–135°C pod chłodnicą zwrotną, przy czym miesza się od czasu do czasu. Po 3–4 godzinach otrzymuje się klarowny czerwono-brunatny roztwór. Po ogrzewaniu mieszaniny reakcyjnej przez dalsze pięć godzin następuje słabe wydzielanie się chlorowodoru. Nadmiar tlenochloru fosforu usuwa się praktycznie całkowicie w próżni przy 15 mm Hg w temperaturze 100°C. Następnie dodaje się do pozostałości wodę. Przez wirowanie wodnej warstwy rozpuszcza się produkt stopniowo w temperaturze nie przekraczającej 30°C. Po odstaniu roztwór przesącza się. Wartość pH przesącza nastawia się na 3,8 przez dodawanie stężonego amoniaku podczas chłodzenia lodem. Następnie mieszaninę ogrzewa się do wrzenia, przez co wzbudza się krystalizację. Ogrzewanie kontynuuje się tak długo, aż próbka przesączona na gorąco nie daje się przy dalszym ogrzewaniu żadnego osadu. Mieszaninę chłodzi się, po czym oddziela się osad i przemywa wodą. W ten sposób otrzymuje się 2,47 g (63,5% wydajności teoretycznej) 4-amino-2,6-dwuchloropiryminy, która rozkłada się w temperaturze 265°C. Otrzymanego produktu nie potrzeba przed użyciem do dalszej reakcji oczyszczać przez sublimację w próżni.

6,27 g suchej surowej 4-amino-2,6-dwuchloropiryminy ogrzewa się z roztworem 2,3 g sodu w 50 ml absolutnego metanolu pod ciśnieniem, w ciągu 12 godzin w kąpeli, o temperaturze 120°C. Otrzymany koncentrat traktuje się wodą i ekstrahuje gorącym benzenem. Otrzymuje się 5,05 g (około 85% wydajności teoretycznej) krystalicznego produktu w stanie surowym. Produkt oczyszcza się przez sublimację w próżni przy 0,5 mm Hg, w kąpeli o temperaturze 120–130°C. W ten sposób otrzymuje się praktycznie czystą 4-amino-2,6-dwumetoksypiryminę, o temperaturze topnienia 145–150°C z wydajnością 81%. Po przekrystalizowaniu w eterze produkt topnieje w temperaturze 150°C.

4,65 g sublimowanej 4-amino-2,6-dwumetoksypiryminy rozpuszcza się ogrzewając w 15 ml absolutnej pirydyny. Roztwór ochładza się i działa się na niego za pomocą 8,30 g chlorku 4-karboetoksyaminobenzenosulfonylu. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w ciągu

15 minut w temperaturze 20°C i przez 1 godzinę w temperaturze 60°C (temperatura kąpeli), po czym usuwa się pirydynę w próżni. Bezpościową pozostałość traktuje się roztworem węglańu sodowego (7 g soli w 70 ml wody) aż do rozpuszczania. Roztwór sączy się i wytrąca produkt z przesącza przez dodanie 20 ml 30% kwasu octowego. Przez rozpuszczenie osadu w temperaturze kąpeli 40°C i następne wyodosobnienie po ochłodzeniu otrzymuje się 10,1 g (88% wydajności teoretycznej) 4-(4-karboetoksyaminobenzenosulfamidu) - 2,6 - dwumetoksypiryminy, o temperaturze topnienia 182–196°C.

10,1 g 4-(4-karboetoksyaminobenzenosulfamidu)-2,6-dwumetoksypiryminy ogrzewa się z 92 ml 1n wodnego roztworu wodorotlenku sodowego w czasie 1 godziny, w temperaturze 88–90°C (żółte zabarwienie). Otrzymany klarowny zabarwiony roztwór wkrapla się chłodząc do oziębionego rozcieńczonego kwasu solnego (50 ml stężonego roztworu kwasu solnego w 70 ml wody). Przezroczysty słabo zabarwiony roztwór ogrzewa się do około 35°C, traktuje węglem aktywnym i sączy. Przesącz zobojętnia się amoniakiem chłodząc. Z bezbarwnego przesącza wytrąca się natychmiast krystaliczna 4-sulfaniloamido-2,6-dwumetoksypirymina w czystej białej postaci, o temperaturze topnienia 201–203°C. Wydajność 7,3 g (39% wydajności teoretycznej).

Przykład II. 72 g 4-amino-2,6-dwumetoksypiryminy otrzymanej według przykładu I zawieszają się bez dostępu wilgoci w 216 ml pirydyny. Następnie dodaje się miesząc i chłodząc 152 g chlorku 4-acetaminobenzenosulfonylu z taką prędkością, aby temperatura utrzymywała się w granicach 20–25°C. Po wymieszaniu mieszaniny reakcyjnej w ciągu 24 godzin, dodaje się 450 ml wody i w 10 minut później 175 ml 80%-ego kwasu octowego. Mieszaninę miesza się w ciągu dalszych 2 godzin w temperaturze 0°C. Utworzone przy tym kryształy 4-(4-acetaminobenzenosulfamidu) 2,6-dwumetoksypiryminy odsączają się i przemywa wielokrotnie wodą. Po wysuszeniu w próżni w temperaturze 80°C otrzymuje się 148 g produktu topniejącego w temperaturze 222–224°C.

70 g 4-(4-acetaminobenzenosulfamidu) -2,6-dwumetoksypiryminy rozpuszcza się w temperaturze 40°C w 200 ml stężonego ługu sodowego i 400 ml wody. Mieszaninę pozostawia się w spokoju w ciągu 16 godzin, w temperaturze 40°C. Następnie chłodzi się mieszaninę

reakcyjną lodem i dodaje 140 ml stężonego kwasu solnego. Po przesączeniu przez węgiel aktywny i przemyciu za pomocą 300 ml wody wprowadza się do przesączu strumień dwutlenku węgla. Otrzymuje się przy tym 4-sulfaniloamido-2,6-dwumetoksypirymidynę, o temperaturze topnienia 203—204°C. Wydajność 52 g.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 4-sulfaniloamido-2,6-dwumetoksypirymidyny, znamienny tym, że wprowadza się w reakcję 4-amino-2,6-dwuhidropirymidynę z tlenochlorkiem fosforu w obecności dwumetyloaniliny, otrzymaną 4-amino-2,6-dwuchloropirymidynę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną z metylanem potasowca w metanolu, w temperaturze powyżej temperatury wrzenia metanolu, otrzymaną 4-amino-2,6-dwumetoksypirymidynę kondensuje się chlorkiem benzenosulfonylu, który w położeniu 4 posiada podstawnik dający się przeprowadzić w grupę aminową, w którą przeprowadza się go w końcu.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że 4-amino-2,6-dwuhydroksypirymidynę, tlenochlorek fosforu i dwumetyloanilinę poddaje się reakcji w stosunkach ilościowych 1:4-12:0,2-1,5 części wagowych, w temperaturze 70—130°C, usuwa z mieszaniny reakcyjnej nadmiar tlenochlorku fosforu, pozostałość traktuje wodą w temperaturze 0—40°C, otrzymaną 4-amino-2,6-dwuchloropirymidynę traktuje się metylanem sodowym, otrzymaną 4-amino-2,6-dwumetoksypirymidynę kondensuje z haloidkiem benzenosulfonylu, który w położeniu 4 posiada podstawnik dający się hydrolizować na gru-

pę aminową i ten podstawnik w otrzymanym produkcie kondensacji przeprowadza się przez hydrolizę w grupę aminową.

3. Sposób według zastrz. 1—2, znamienny tym, że 4-amino-2,6-dwuhydroksypirymidynę, tlenochlorek fosforu i dwumetyloanilinę poddaje reakcji w stosunku ilościowym około 1: około 11: około 0,3 części wagowych w temperaturze 80—100°C, pozostałość otrzymaną przez usunięcie z mieszaniny reakcyjnej większej części nadmiaru tlenochlorku fosforu traktuje wodą, w temperaturze około 30°C, otrzymany roztwór nastawia na wartość pH = 3,8—4,5 i ogrzewa do wrzenia, a wytrąconą 4-amino-2,6-dwuchloropirymidynę oddziela i w ciągu około 10—15 godzin ogrzewa pod chłodnicą zwrotną z metylanem sodowym w alkoholu metylowym.
4. Sposób według zastrz. 1—3, znamienny tym, że 4-amino-2,6-dwumetoksypirymidynę kondensuje się z chlorkiem 4-karboetoksyaminobenzenosulfonylu, użytym w małym nadmiarze w obecności pirydyny, w temperaturze nieprzekraczającej 60°C, a produkt kondensacji hydrolizuje rozcieńczonym ługiem sodowym.
5. Sposób według zastrz. 1—3, znamienny tym, że 4-amino-2,6-dwumetoksypirymidynę kondensuje się w obecności pirydyny z chlorkiem 4-acetoaminobenzenosulfonylu w temperaturze około 20—30°C i produkt kondensacji hydrolizuje rozcieńczonym ługiem sodowym.

F. Hoffmann-La Roche & Co
Aktiengesellschaft

Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy