



ORAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

242042

(11) (B1)

{51} Int. Cl.⁴
C 07 D 239/49

(22) Přihlášeno 17 12 84
(21) (PV 9888-84)

(40) Zveřejněno 22 08 85

(45) Vydáno 15 09 87

{75}

Autor vynálezu

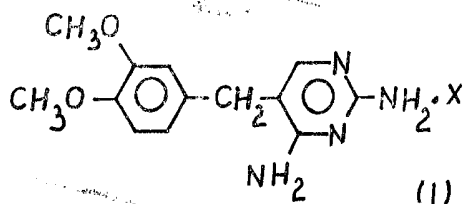
ZIKÁN VIKTOR ing. CSc.; ROUBÍNEK FRANTIŠEK prom. chem.;
BRŮNA LADISLAV prom. chem., PRAHA; TICHÝ RICHARD,
ČERNOŠICE; STUHLÍK JOSEF ing., HRABYNĚ; PEK RUDOLF ing.;
RODER LUBOMÍR ing., OPAVA

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

1

2

Řešení se týká solí kyselin 2,4-diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)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-dimethoxybenzyl)pyrimidinu, který je používán ve veterinárním lékařství, samotný nebo v kombinaci se sulfonamidy, zejména proti kokcidioze.

ve kterém

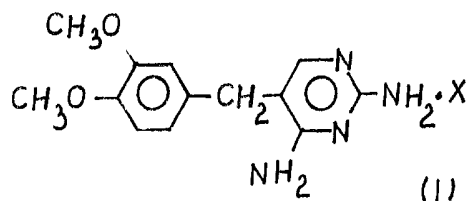


Báze 2,4-diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-pyrimidin (diaveridin) vzorce I je látka farmaceuticky významná, která se používá k potenciaci účinku některých sulfonamidů a ve směsi s různými komponentami jako veterinární léčivo, například proti kokcidioze.

Báze 2,4-diamino-5-[3,4-dimethoxybenzyl]-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 popsány R. M. Cresswellem a J. W. Menthonem (DE 2 010 166; DE číslo 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 jejích solí s kyselinami, které nebyly dosud jako takové izolovány. Jak způsob čištění krystalizacemi, tak 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-dimethoxybenzyl)pyrimidinu obecného vzorce I



Tabulka 1

Sůl 2,4-diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)pyrimidinu	Koncentrace roztoku soli (mg/100 ml vody)		
	při 4 °C	při 20 °C	při varu vody
hydrochlorid	2555	2655	29 000
směs síranů (1 : 1) síran : hydrogensíran	237	277	6500
acetát	1285	1585	1800

V praxi se osvědčil zejména hydrochlorid 2,4-diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)pyrimidinu. Směs síranů a hydrogensíranů vzniká v poměru 1 : 1, nelze ji rozdělit a byla s úspěchem jako taková použita též při čištění surové báze 2,4-diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)pyrimidinu.

Následující příklady provedení látky 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 °C 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., tj. 3N kyselina sírová) a roztok se ponechá bez filtrace 24 hodin 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 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 (3N 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 g (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 hodin při teplotě 5 °C. Vyloučený krystalický acetát 2,4-diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)pyrimidinu (t. t. 233 až 234 °C, 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 milimol). 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 °C 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.

PREDMĚT VYNÁLEZU

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

ve kterém

X značí kyselinu chlorovodíkovou, sírovou nebo octovou.

