

BIBLIOTEKA
2
Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

POLSKA
RZECZYPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

58169

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 15.VIII.1966 (P 116 091)

Pierwszeństwo:

Opublikowano: 25.VIII.1969

Kl. 12 p, 7/01

MKP C 07 d 57/44

UKD

Współtwórcy wynalazku: mgr inż. Andrzej Rudnicki, mgr inż. Jan Krzykowski, mgr Stanisław Antoń, mgr Mirosław Dalek, inż. Zygmunt Jarczyk, mgr inż. Stanisław Jasielski, inż. Anatol Jaszczyk, mgr Stanisław Rychter, mgr Tadeusz Stefański

Właściciel patentu: Starogardzkie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”
Przedsiębiorstwo Państwowe, Starogard Gdański
(Polska)

Sposób otrzymywania 4-sulfanilamido-2,6-dwumetoksypirymidyny o wysokiej czystości

1

Wynalazek niniejszy dotyczy sposobu otrzymywania 4-sulfanilamido-2,6-dwumetoksypirymidyny, stanowiącej środek leczniczy, przez reakcję pomiędzy 4-aminouracylem i tlenochlorkiem fosforu wobec dwualkylolaniliny w temperaturze 70—130°C, metoksyłowanie otrzymanej 4-amino-2,6-dwuchloropirymidyny, kondensację otrzymanej 4-amino-2,6-dwumetoksypirymidyny z p-acetyloaminobenzenosulfochlorkiem wobec pirydyny, zmydianie otrzymanego produktu kondensacji za pomocą ługu sodowego oraz wyodrębnianie czystej 4-(sulfanilamido)-2,6-dwumetoksypirymidyny.

Chlorowanie 4-amino-2,6-dwuhydroksypirymidyny za pomocą tlenochlorku fosforu wobec dwumetyloaniliny, znane jest np. z opisów patentowych nr 43 382 oraz 44 113. Metoda opiera się na znanym sposobie zastosowania dwualkylolanilin do podstawienia chloru w oksypirymidynach przy użyciu jako czynnika chlorującego tlenochlorku fosforu (S. W. Kenner i współpracownicy, J. Chem. Soc 574 — 1943).

Według V. H. Smith'a i B. E. Christensen'a (J. Org. Chem. 20, 829 — 1955) lepszą wydajność procesu chlorowania 4-amino-2,6-dwuhydroksypirymidyny przy użyciu tlenochlorku fosforu uzyskuje się przy zastosowaniu dwumetyloaniliny, zamiast dwumetyloaniliny. Jednak wydajność procesu w podanych warunkach nie przekracza 27% wydajności teoretycznej.

Jak wynika z opisu patentowego nr 43 382 można

2

przy odpowiednim dobraniu warunków chlorowania i przy zastosowaniu dwumetyloaniliny zwiększyć wydajność procesu chlorowania do 60—90% wydajności teoretycznej.

Wbrew dotychczasowemu mniemaniu, że tylko w obecności dwumetyloaniliny można osiągać dobrą wydajność procesu chlorowania stwierdzono, że chlorowanie za pomocą tlenochlorku fosforu wobec dwumetyloaniliny prowadzi do uzyskania wydajności 75—93% w warunkach określonych niniejszym sposobem postępowania to jest przy utrzymaniu stosunku wagowego dwumetyloaniliny oraz tlenochlorku fosforu do 4-aminouracylu jak 2:10,5:1. i 1—6 godzinnym czasie chlorowania w temperaturze od 80°C do temperatury wrzenia.

Następną fazą syntezy 4-sulfanilamido-2,6-dwumetoksypirymidyny jest przeprowadzenie otrzymanej 4-amino-2,6-dwuchloropirymidyny w 4-amino-2,6-dwumetoksypirymidynę.

Według Klötzera i Bretschneidera (Monatshefte für Chemie 87—143 — 1956), oraz opisu patentowego nr 43 382 metoksyłowanie 4-amino-1,6-dwuchloropirymidyny prowadzi się przy zastosowaniu metanolanu sodowego w metanolu absolutnym otrzymanym przez rozpuszczenie sodu metalicznego w metanolu. Według opisu patentowego nr 43 382 otrzymany po metoksyłowaniu produkt ekstrahuje się benzenem, a następnie poddaje sublimacji w próżni — wydajność procesu w przeliczeniu na surowy produkt wynosi 85%. Po uwzględnieniu

wydajności procesu oczyszczania wynoszącej 81% wydajność sumaryczna wynosi 70% wydajności teoretycznej. Stwierdzono, że obecność wody w procesie metoksyłowania 4-amino-2,6-dwuchloropirymidyny nie stanowi żadnej przeszkody przy podstawieniu atomów chloru grupami metoksyłowymi, a produkt uzyskany w środowisku zawierającym wodę, daje się wykorzystać bezpośrednio w dalszych fazach procesu głównego bez potrzeby oczyszczania. Sposobem według wynalazku otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 148°—152°C, zawierający 98% 4-amino-2,6-dwumetoksypirymidyny, przy czym wydajność reakcji wynosi 78,5—92,5% wydajności teoretycznej. Metoksyłowanie w środowisku wodnometanolowym można według niniejszego wynalazku prowadzić począwszy od zawartości 40% objętościowych metanolu, stosując korzystnie powyżej 80% metanol. Temperaturę reakcji można zmieniać w granicach począwszy od temperatury wrzenia do 130°C bez istotnych zmian wydajności procesu, przy odpowiednim ustaleniu czasu od 1—3 godzin w zależności od zastosowanej temperatury reakcji. Szczególnie ważnym parametrem jest utrzymanie odpowiedniego stosunku molowego wodorotlenku metalu alkalicznego do 4-amino-2,6-dwuchloropirymidyny, który optymalnie wynosi 2,5—3,5. Zwiększenie lub zmniejszenie wyżej podanego stosunku powoduje obniżenie wydajności.

Otrzymaną 4-amino-2,6-dwumetoksypirymidynę kondensuje się z p-acetyloaminobenzenosulfochlorkiem w środowisku pirydyny według znanego sposobu (W. Klötzer i H. Bretschneider, Monatshefte für Chemie 87—143 — 1956). Następnie po oddestylowaniu pirydyny przy zmniejszonym ciśnieniu produkt poddaje się hydrolizie wodorotlenkami metali alkalicznych.

Pochodne 4-aminopirymidyny są związkami ulegającymi różnym przemianom aż do wędrówki podstawnika w pierścieniu i otwarciu pierścienia pirymidynowego włącznie. Z tych przyczyn otrzymywanie 4-sulfanilamido-2,6-dwumetoksypirymidyny o wysokim stopniu czystości jest bardzo trudne, szczególnie ze względu na powstawanie barwnych produktów ubocznych, których usunięcie jakkolwiek ze znanych metod jest bardzo uciążliwe. Znanie są z literatury metody oczyszczania polegające na przeprowadzeniu alkalicznego roztworu po deacetylacji w roztwór kwaśny, oczyszczaniu w kwaśnym roztworze za pomocą węgla aktywnego i zobojętnianiu amoniakiem, względnie oczyszczaniu za pomocą węgla aktywnego po wstępnym zobojętnianiu kwasem solnym i końcowym wytrącaniu przez nasycanie dwutlenkiem węgla (opis patentowy nr 43 382) lub też na wykwaszeniu produktu do pH = 6 i następnie krystalizacji z metanolu (opis patentowy nr 44 113). Jednak wymienione sposoby postępowania nawet przy wielokrotnym powtarzaniu czynności nie dają pożądanego rezultatu, ponieważ doprowadzają równocześnie do poważnych strat produktu.

Wberw ustalonym poglądom, że pochodne sulfanilamido-4-aminopirymidyny nie dają się wyodrębnić w postaci dobrze krystalizujących soli metali alkalicznych, ze względu na dużą rozpusz-

czalność i trudność krystalizacji, stwierdzono, że w określonych warunkach można otrzymać w sposób technicznie dogodny 4-sulfanilamido-2,6-dwumetoksypirymidynę w postaci krystalicznej soli metalu alkalicznego 4-sulfanilamido-2,6-dwumetoksypirymidyny i wyodrębnić ją bezpośrednio z roztworu po deacetylacji pomijając stosowane ogólnie wyodrębnianie acetylopochodnej z masy pokondensacyjnej. Sposobem według wynalazku 4-sulfanilamido-2,6-dwumetoksypirymidynę w postaci soli metalu alkalicznego, korzystnie soli sodowej, otrzymuje się przez wysolenie jej z roztworu za pomocą soli lub wodorotlenku metalu alkalicznego, korzystnie chlorku lub wodorotlenku sodowego, a w szczególnym przypadku nadmiarem wodorotlenku sodowego użytego do zmydlenia grupy acetylowej, przy czym proces wysalania prowadzi się w temperaturze niższej od +20°C korzystnie w temperaturze od -5° do +10°C. Wysalanie w temperaturze wyższej od +20°C prowadzi do wydzielania się oleistego produktu.

Wyodrębniona sposobem według wynalazku 4-sulfanilamido-2,6-dwumetoksypirymidyna w postaci krystalicznej soli metalu alkalicznego daje się dobrze odmywać i sączyć, co umożliwia otrzymanie produktu o dużym stopniu czystości na skutek pozostania barwnych zanieczyszczeń w ługach macierzystych.

Przez rozpuszczenie uzyskanej soli w wodzie, odbarwienie węglem aktywnym i wytrącenie kwasem solnym otrzymuje się 4-sulfanilamido-2,6-dwumetoksypirymidynę śnieżno-białą, odpowiadającą najwyższym standartom jakościowym bez potrzeby żmudnego i nieekonomicznego oczyszczania zarówno półproduktów jak i produktu końcowego. Wydajność procesu wynosi 83% w stosunku do użytej 4-amino-2,6-dwumetoksypirymidyny.

Przykład I: a) 10 części wagowych 4-amino-2,6-dwumetoksypirymidyny miesza się z 105 częściami wagowymi tlenochlorku fosforu POCl_3 i 20 częściami dwuetyloaniliny.

Mieszaninę ogrzewa się do 105°C, po 70 minutach oziębia się do 60°C i oddestylowuje pod próżnią nadmiar tlenochlorku fosforu. Po ukończeniu destylacji pozostałość oziębia się do 50°C i wylewa do 250 części wagowych wody. Po oziębieniu do 20°C odsąca się wydzieloną 4-amino-2,6-dwuchloropirymidynę, przemycia wodą i suszy do 105°C. Wydajność wynosi 11,06 części wagowych 90% produktu, co stanowi 77% wydajności teoretycznej w stosunku do 4-amino-2,6-dwuhydroksypirymidyny.

b) Do 34,8 części wagowych metanolu 45% dodaje się 2,7 części wagowych wodorotlenku sodu i 5 części wagowych produktu zawierającego 90% 4-amino-2,6-dwuchloropirymidyny. Całość przy ciągłym mieszaniu ogrzewa się przez 3 godziny pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu do 20°C odsąca się wydzieloną 4-amino-2,6-dwumetoksypirymidynę i przemycia wodą. Po podgłoszeniu przesącza otrzymuje się drugą frakcję 4-amino-2,6-dwumetoksypirymidyny, którą wyodrębnia się analogicznie do pierwszej. Po wysuszeniu uzyskuje się łącznie 3,4 części wagowych produktu o temperaturze topnienia 148—150°C, zawierającego 96% 4-amino-2,6-

-dwumetoksypirymidyny. Wydajność wynosi 78,5% wydajności teoretycznej.

c) Do 12 części wagowych 4-amino-2,6-dwumetoksypirymidyny rozpuszczonej w 56 częściach wagowych bezwodnej pirydyny dodaje się w ciągu 2 godzin, przy silnym mieszaniu i utrzymaniu temperatury poniżej 25°C, 20 g świeżo przekrystalizowanego suchego p-acetyloaminobenzenosulfochlorku. Temperaturę kondensacji (trwającej 12 godzin) utrzymuje się w granicach 20—25°C, po czym oddestylowuje się pirydynę pod zmniejszonym ciśnieniem nie przekraczając temperatury 60°C.

d) Pozostałość rozpuszcza się w 150 częściach wagowych 8% roztworu wodnego wodorotlenku sodowego i ogrzewa przez 3 godziny utrzymując temperaturę 70—80°C, przy jednoczesnym oddestylowaniu pod zmniejszonym ciśnieniem pozostałej reszty pirydyny. Po oddestylowaniu 50 części wagowych azeotropu woda-pirydyna roztwór schładza się do 50—60°C i odbarwia węglem aktywnym. Przesącz po odsączeniu węgla oziębia się do około 5°C i mieszając pozwala na wykryształizowanie soli sodowej 4-sulfanilamido-2,6-dwumetoksypirymidyny, po czym dodaje się stopniowo 35 części wagowych chlorku sodu. Po oziębieniu do -2°C sól sodową odsącza się, przemywa nasyconym roztworem solanki o temperaturze poniżej 0°C.

e) Wyodrębnioną sól rozpuszcza się w 400 częściach wagowych wody, odbarwia węglem aktywnym i wytrąca czystą, białą 4-sulfanilamido-2,6-dwumetoksypirymidynę przez zakwaszenie 10% kwasem solnym do pH = 6,2—6,5. Po przemyciu wodą i wysuszeniu otrzymuje się 20 części wagowych czystej, białej 4-sulfanilamido-2,6-dwumetoksypirymidyny o temperaturze topnienia 202—204°C. Wydajność wynosi 83,4% wydajności teoretycznej w stosunku do użytej 4-amino-2,6-dwumetoksypirymidyny.

Przykład II. a) 10 części wagowych 4-amino-2,6-dwuhydroksypirymidyny miesza się z 105 częściami wagowymi tlenochloru fosforu i 20 częściami wagowymi dwuetyloaniliny.

Masę ogrzewa się do temperatury 80°C i utrzymuje w tej temperaturze przez około 6 godzin. Po oziębieniu do 60°C nadmiar tlenochloru fosforu oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości oziębionej do 50°C wlewa się 250 części wagowych wody. Po obniżeniu temperatury do 20°C odsącza się wydzieloną 4-amino-2,6-dwuchloropirymidynę i po przemyciu wodą osad suszy się. Uzyskuje się 11,2 części wagowych produktu o 90% zawartości 4-amino-2,6-dwuchloropirymidyny, co stanowi 78% wydajności teoretycznej.

b) W 34,8 częściach wagowych metanolu 80—90%-owego rozpuszcza się 2,7 części wagowych wodorotlenku sodowego po czym do roztworu wprowadza się 5 części wagowych produktu zawierającego 90% 4-amino-2,6-dwuchloropirymidyny. Mieszaninę ogrzewa się w autoklawie przez 1 godzinę w temperaturze 100—120°C. Następnie oziębia się i odsączony na sączku ciśnieniowym wydzielony chlorek sodu przemywa się metanolem. Z połączonych przesączy oddestylowuje się metanol, po czym do pozostałości dodaje się 15 części wagowych wody, chłodzi do 20°C i wydzieloną 4-amino-2,6-dwu-

metoksypirymidynę odsącza się, przemywa wodą, ponownie odsącza a następnie suszy. Otrzymuje się 3,86 części wagowych produktu o temperaturze topnienia 150—151°C, zawierającego 99% 4-amino-2,6-dwumetoksypirymidyny, co stanowi 91,0% wydajności teoretycznej.

b) Według przykładu II b) można przeprowadzić proces metoksyłowania w autoklawie w ciągu 1 godziny w temperaturze 100—120°C. Stosując wyżej podane ilości produktów i utrzymując mieszaninę reakcyjną w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, proces metoksyłowania przebiega 3 godziny. Postępując dalej jak uprzednio opisano uzyskuje się 3,92 części wagowe produktu o temperaturze topnienia 150—152°C zawierającego 99% 4-amino-2,6-dwumetoksypirymidyny, co stanowi 92,5% wydajności teoretycznej.

c) Kondensację 4-amino-2,6-dwumetoksypirymidyny z p-acetyloamino-benzenosulfochlorkiem prowadzi się według sposobu podanego w przykładzie I c).

Pozostałość po oddestylowaniu pirydyny rozpuszcza się w 150 częściach wagowych 8% roztworu wodnego wodorotlenku sodowego i ogrzewa przez 3 godziny utrzymując temperaturę 70—80°C, przy jednoczesnym oddestylowaniu pod zmniejszonym ciśnieniem pozostałej reszty pirydyny. Po oddestylowaniu 50 części wagowych azeotropu woda-pirydyna roztwór schładza się o 50—60°C i odbarwia węglem aktywnym. Przesącz oziębia się do około 5°C i pozwala na wykryształizowanie soli sodowej 4-sulfanilamido-2,6-dwumetoksypirymidyny. Pozostała ilość wysala się przez oziębienie roztworu do około 0°C i dodanie 10—15 części wagowych 40% NaOH. Odsączoną sól sodową 4-sulfanilamido-2,6-dwumetoksypirymidyny przemywa się nasyconym roztworem solanki o temperaturze zbliżonej do 0°C — dalsze postępowanie jak w przykładzie I e). Uzyskuje się 19,6 części wagowych czysto-białej 4-sulfanilamido-2,6-dwumetoksypirymidyny o temperaturze topnienia 202—204°C. Wydajność w przeliczeniu na użytą 4-amino-2,6-dwumetoksypirymidynę wynosi 81,3% wydajności teoretycznej.

Przykład III. Postępowanie i ilości użyte w procesie chlorowania 4-amino-2,6-dwuhydroksypirymidyny według sposobu podanego w przykładzie I a).

Metoksyłowanie: w 34,8 częściach wagowych metanolu 99% rozpuszcza się 6,01 części wagowych wodorotlenku potasu po czym wprowadza się 5 części wagowych 4-amino-2,6-dwuchloropirymidyny. Mieszaninę ogrzewa się przez 1 godzinę w autoklawie w temperaturze 100—102°C. Po oziębieniu do temperatury pokojowej odsącza się i wydzielony KCl przemywa się metanolem. Do pozostałości po oddestylowaniu metanolu dodaje się 30 części wagowych wody i w temperaturze 20°C oddziela wykryształizowaną 4-amino-2,6-dwumetoksypirymidynę. Po przemyciu wodą i wysuszeniu otrzymuje się 3,77 części wagowych produktu o temperaturze topnienia 150—152°C, zawierającego 98% 4-amino-2,6-dwumetoksypirymidyny, co stanowi 88% wydajności teoretycznej. Dalszy ciąg postępowania jak w przykładzie I c), I d), i I e).

Przykład IV. Chlorowanie 4-amino-2,6-dwuhy-

droksypirymidyny jak w przykładzie I a). Metoksy-
lowanie: mieszaninę 10,4 części wagowych 4-amino-
2,6-dwuchloropirymidyny, 16,1 części wagowych
40% roztworu wodnego wodorotlenku sodowego
i 71 części wagowych metanolu ogrzewa się w tem-
peraturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu
2 godzin. Po oziębieniu do temperatury otoczenia
wydzielony chlorek sodu odsącza się i przemywa
na sączku metanolem. Z połączonych przesączy
oddestylowuje się metanol. Do pozostałości dodaje
się 300 części wagowych wody i odsącza na zimno
wydzieloną 4-amino-2,6-dwumetoksypirymidynę. Po
przemyciu wodą i wysuszeniu otrzymuje się 8,1
części wagowych produktu o temperaturze topnie-
nia 149—150°C, zawierającego 98% 4-amino-2,6-
dwumetoksypirymidyny, co stanowi 90% wydaj-
ności teoretycznej.

Dalszy ciąg postępowania jak w przykładzie I c),
I d), i I e).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania 4-sulfanilamido-2,6-
dwumetoksypirymidyny przez chlorowanie 4-amino-
2,6-dwuhydroksypirymidyny tlenochlorkiem fo-
sforu wobec dwuetyloaniliny przy utrzymaniu
stosunku wagowego dwuetyloaniliny do 4-amino-
2,6-dwuhydroksypiridyny jak 2:1, następne me-
toksyłowanie otrzymanej 4-amino-2,6-dwuchloro-
pirymidyny, sprzęganie otrzymanej 4-amino-2,6-

-dwumetoksypirymidyny z p-acetyloaminobenzeno-
sulfochlorkiem, deacetylację i wyodrębnienie go-
towego produktu **znamienny tym**, że metoksyłowa-
nie 4-amino-2,6-dwuchloropirymidyny prowadzi
się za pomocą wodno-metanolowych roztworów
wodorotlenków metali alkalicznych a po sprzęgnię-
ciu 4-amino-2,6-dwumetoksypirymidyny z p-acety-
loaminobenzenosulfochlorkiem i po bezpośredniej
deacetylacji produktu sprzęgnięcia wydziela się
krystaliczną sól metalu alkalicznego 4-sulfanila-
mido-2,6-dwumetoksypirymidyny na drodze wysa-
lania.

2. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że
metoksyłowanie 2,6-dwuchloro-4-aminopirymidyny
za pomocą wodnometanolowych roztworów wodo-
rotlenków metali alkalicznych prowadzi się w roz-
tworach o zawartości metanolu wyższej od 40%
objętościowych, korzystnie powyżej 80%, w tempe-
raturach poczynsz od temperatury wrzenia roz-
tworu do 130°C, przy optymalnym stosunku molo-
wym wodorotlenku alkalicznego do 4-amino-2,6-
dwuchloropirymidyny jak 2,5—3,5:1.

3. Sposób według zastrz. 1—2 **znamienny tym**, że
sól metalu alkalicznego 4-sulfanilamido-2,6-dwu-
metoksypirymidyny, najkorzystniej sodową, wy-
odrębnia się przez wysalanie jej za pomocą soli lub
wodorotlenków alkalicznych, zwłaszcza chlorku
lub wodorotlenku sodu, bezpośrednio z roztworu
uzyskanego po deacetylacji 4-acetylosulfanilamido-
2,6-dwumetoksypirymidyny.