



PATENT-SCHRIFT 143 522

Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1. des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

Int. Cl.³

(11) 143 522 (44) 27.08.80 3(51) C 07 D 487/04
(21) WP C 07 D / 212 720 (22) 08.05.79

-
- (71) siehe (72)
(72) Krahnefeld, Helmut, Dr.; Trobisch, Siegfried; Stutzriemer, Siegfried, Dipl.-Ing.; Weise, Dietrich, Dipl.-Ing.; Richter, Erhard, Dr.; Goldner, Herbert, Dr., DD
(73) siehe (72)
(74) VEB Arzneimittelwerk Dresden, Büro für Neuererbewegung und Schutzrechte, 8122 Radebeul, Wilhelm-Pieck-Straße 35
-

- (54) Verfahren zur Trennung und Rückgewinnung von
2-Diäthanolamino-6-chlor-4,8-dipiperidino-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
-

(57) 2-Diäthylamino-6-chlor-4,8-dipiperidino-pyrimido[5,4-d]pyrimidin kann aus seinen Gemischen mit 2,6-Bis-(diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido 5,4-d pyrimidin dadurch getrennt und zurückgewonnen werden, daß man diese Gemische mit verdünnten wäßrigen Lösungen von Ammonium- oder Alkalihydrogensulfat bei Temperaturen zwischen 10 und 80 °C, vorzugsweise zwischen 20 und 50 °C, verrührt und das ungelöst bleibende 2-Diäthanolamino-6-chlor-4,8-dipiperidino-pyrimido[5,4-d]pyrimidin abtrennt.



-1- 212720

Titel der Erfindung

Verfahren zur Trennung und Rückgewinnung von 2-Diäthanolamino-6-chlor-4,8-dipiperidino-pyrimido[5,4-d]pyrimidin aus seinen Gemischen mit 2,6-Bis-(diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Trennung und Rückgewinnung von 2-Diäthanolamino-6-chlor-4,8-dipiperidino-pyrimido[5,4-d]pyrimidin (I) aus seinen Gemischen mit 2,6-Bis-(diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido[5,4-d]pyrimidin (II), bei dessen Herstellung es sowohl intermediäres Zwischenprodukt als auch Verunreinigung ist.

Von den verschiedenen Nebenprodukten, welche bei der Herstellung von II, einem wichtigen Vasodilatans (Dipyridamol), auftreten, ist I das einzige, welches bei einer einfachen Rückgewinnung wieder in den Prozeß zur Herstellung von II zurückgeführt werden könnte.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die Herstellung von 2,6-Bis-(diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido[5,4-d]pyrimidin aus 2,6-

Dichlor-4,8-dipiperidino-pyrimido[5,4-d]pyrimidin und Diäthanolamin erfolgt beim Erhitzen auf ca. 150°C in zwei ineinander übergehenden Stufen, wobei zuerst in einer exothermen Reaktion das 2-Diäthanolamino-6-chlor-4,8-dipiperidino-pyrimido[5,4-d]pyrimidin gebildet wird. Der Austausch des zweiten Chloratoms erfolgt wesentlich langsamer. In dieser Phase der Umsetzung kommt es jedoch bereits zu unerwünschten Umaminierungsreaktionen, die vor allem zur Bildung der chemisch ähnlich gebauten Verbindungen 2,4,6-Tris-(diäthanolamino)-8-piperidino-pyrimido[5,4-d]pyrimidin (III) und 2-Diäthanolamino-4,6,8-tripiperidino-pyrimido[5,4-d]pyrimidin (IV) führen, die sowohl die Ausbeute vermindern, als auch zusätzlichen Reinigungsaufwand erfordern (DD-PS 68 513, 92 458, 109 971 und 117 966).

Die maximale Umsetzung von 2-Diäthanolamino-6-chlor-4,8-dipiperidino-pyrimido[5,4-d]pyrimidin zu 2,6-Bis-(diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido[5,4-d]pyrimidin durch entsprechend lange Reaktionszeiten erhöht zwangsläufig den Anteil der unerwünschten Umaminierungsprodukte III und IV, sodaß unter technischen Bedingungen die Reaktionszeit dann beendet wird, wenn die Reaktion einen aus ökonomischer Sicht optimalen Wert erreicht bzw. noch nicht überschritten hat. Dadurch enthält das anfallende 2,6-Bis-(diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido[5,4-d]pyrimidin neben den Umaminierungsprodukten III und IV immer Restmengen an 2-Diäthanolamino-6-chlor-4,8-dipiperidino-pyrimido[5,4-d]pyrimidin.

Im Reinigungsprozeß des Hauptproduktes, z. B. gemäß DD-PS 117 966, wird das 2-Diäthanolamino-6-chlor-4,8-dipiperidino-pyrimido[5,4-d]pyrimidin zwar durch mehrmalige Kristallisation gemeinsam mit den Umaminierungsprodukten in den Mutterlaugen der Kristalli-

sation angereichert, kann aber infolge der gallertartigen Eigenschaft des nach dem destillativen Entfernen des Lösungsmittels verbleibenden Rückstandes (DE-OS 2304 982) nicht/kristallin gewonnen werden.

Damit entfällt die Möglichkeit, das einzige Nebenprodukt, welches noch zu II umgesetzt werden kann, rein zurückzugewinnen und der Reaktion erneut zuzuführen.

Ziel der Erfindung

Die Erfindung ermöglicht eine einfache Trennung und Rückgewinnung des 2-Diäthanolamino-6-chlor-4,8-dipiperidino-pyrimido[5,4-d]pyrimidin aus seinen Gemischen mit 2,6-Bis-(diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido[5,4-d]pyrimidin bei unterschiedlichen Mengenverhältnissen.

Durch die Erfindung ist es z. B. möglich, den bisher im nicht kristallisationsfähigen Mutterlaugenrückstand verworfenen, nicht zum Hauptprodukt umgesetzten Anteil von 2-Diäthanolamino-6-chlor-4,8-dipiperidino-pyrimido[5,4-d]pyrimidin zu isolieren und erneut mit Diäthanolamin zum Dipyridamol umzusetzen.

Es ist nunmehr auch ökonomisch vertretbar, die Reaktionsbedingungen für die Einführung der zweiten Diäthanolaminogruppe so zu verändern, daß durch kürzere Reaktionszeiten und niedrigere Temperaturen zwangsläufig die Bildung der unerwünschten Umaminierungsprodukte III und IV verringert wird. Der dadurch bedingte im Reaktionsgemisch verbleibende höhere Anteil an 2-Diäthanolamino-6-chlor-4,8-dipiperidino-pyrimido[5,4-d]pyrimidin kann nahezu verlustlos und technisch einfach isoliert und wieder zur Herstellung von Dipyridamol eingesetzt werden.

Durch die Erfindung kann der Gehalt des noch im rohen Dipyridamol verbleibenden 2-Diäthanolamino-6-chlor-4,8-dipiperidino-pyrimido[5,4-d]pyrimidins auf $\leq 0,2\%$ gesenkt werden, sodaß durch diese einfache und billige Trennoperation ein außerordentlich hoher Effekt erzielt wird.

Das Ergebnis des erfindungsgemäßen Verfahrens war nicht vorauszusehen, weil bei den großen physikalisch-chemischen und strukturellen Ähnlichkeiten dieser beiden Verbindungen selbst für reine Zweikomponentengemische erst nach mehrmaliger fraktionierter Kristallisation eine Auftrennung möglich ist, oder chromatographische Trennverfahren herangezogen werden müssen.

Es ist deshalb überraschend, daß durch diesen einfachen Löseprozeß, dem das Reaktionsgemisch unterworfen wird, auch dann ein gleich gutes Ergebnis vorliegt, wenn ein technisches Produkt eingesetzt wird, welches außer den beiden genannten Komponenten noch die bei der Dipyridamolsynthese auftretenden Umaminierungs- und thermischen Spaltprodukte enthält.

Außerdem war bei der schmierigen Beschaffenheit technischer Rohprodukte der Dipyridamolsynthese nicht zu erwarten, daß es gelingt, das 2-Diäthanolamino-6-chlor-4,8-dipiperidino-pyrimido[5,4-d]pyrimidin kristallin ohne zusätzliche Salzbildung abzutrennen. Die Selektivität des Trennprozesses wird auch dadurch demonstriert, daß beide Verbindungen in verdünnter Schwefelsäure gut löslich sind, andererseits Alkalihydrogenphosphate für beide Verbindungen keinen Trenneffekt zeigen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein einfaches Verfahren zur Trennung und Rückgewinnung von 2-Diäthanolamino-6-chlor-4,8-dipiperidino-pyrimido- [5,4-d]7 -pyrimidin aus seinen Gemischen mit 2,6-Bis-(diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido- [5,4-d]7 pyrimidin bei unterschiedlichen Mengenverhältnissen zu entwickeln, wie sie beispielsweise bei der Umsetzung von 2,6-Dichlor-4,8-dipiperidino-pyrimido- [5,4-d]7 pyrimidin mit Diäthanolamin zu 2,6-Bis-(diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido- [5,4-d]7 pyrimidin anfallen.

Erfindungsgemäß wird das dadurch erreicht, daß man Gemische von 2-Diäthanolamino-6-chlor-4,8-dipiperidino-pyrimido- [5,4-d]7 pyrimidin mit 2,6-Bis-(diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido- [5,4-d]7 pyrimidin, wie sie beispielsweise bei der Herstellung der letzteren Verbindung aus 2,6-Dichlor-4,8-dipiperidino-pyrimido- [5,4-d]7 pyrimidin und Diäthanolamin anfallen, mit verdünnten wäßrigen Lösungen von Ammonium- oder Alkalihydrogensulfat bei Temperaturen zwischen 10 und 80°C, vorzugsweise zwischen 20 und 50°C, verrührt und das ungelöst bleibende 2-Diäthanolamino-6-chlor-4,8-dipiperidino-pyrimido- [5,4-d]7 pyrimidin abtrennt.

Zur Trennung dieser Gemische reichen pro Mol 2-Diäthanolamino-6-chlor-4,8-dipiperidino-pyrimido- [5,4-d]7 pyrimidin 0,8 bis 1,1 Mol Ammonium- bzw. Alkalihydrogensulfat aus, wobei das Ammonium- bzw. Alkalihydrogensulfat zweckmäßig als 1 bis 20%ige wäßrige Lösung eingesetzt wird.

Die Abtrennung des 2-Diäthanolamino-6-chlor-4,8-dipiperidino-pyrimido[5,4-d]pyrimidin kann mit gleichem Erfolg auch dann durchgeführt werden, wenn außer diesen beiden Verbindungen noch weitere Verbindungen, wie sie bei der Herstellung des Dipyridamols anfallen, z. B. die oben genannten Nebenprodukte III und IV, im Reaktionsgemisch mit vorliegen.

Die weitere Reinigung des 2,6-Bis-(diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido[5,4-d]pyrimidin von seinen weiteren Nebenprodukten III und IV kann anschließend in bekannter Weise, z. B. über das Monohydrochlorid des 2,6-Bis-(diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido[5,4-d]pyrimidin erfolgen.

Selbstverständlich kann das Ammonium- bzw. Alkalihydrogensulfat auch im Reaktionsgemisch durch Zugabe von Schwefelsäure und Ammoniak bzw. Alkalilauge gebildet werden.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1:

500 g eines Gemisches, welches aus 5 % 2-Diäthanolamino-6-chlor-4,8-dipiperidino-pyrimido[5,4-d]pyrimidin und 95 % (0,95 Mol) 2,6-Bis-(diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido[5,4-d]pyrimidin besteht, werden in 1000 ml 10%iger wäßriger Natriumhydrogensulfatlösung (0,85 Mol) eingetragen und 15 Minuten bei 20 - 25°C verrührt. Anschließend wird das ungelöste 2-Diäthanolamino-6-chlor-4,8-dipiperidino-pyrimido[5,4-d]pyrimidin vom gelösten 2,6-Bis-(diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido[5,4-d]pyrimidin abfiltriert, getrocknet und gewogen. Ausbeute: 24,7 g 2-Diäthanolamino-6-chlor-4,8-dipiperidino-pyrimido[5,4-d]pyrimidin. Der Gehalt an dieser Verbindung im Filtrat beträgt nach densimetrischer Bestimmung 0,1 %.

Beispiel 2:

500 g eines Gemisches, bestehend aus 50 % 2-Diäthanolamino-6-chlor-4,8-dipiperidino-pyrimido[5,4-d]pyrimidin und 50 % 2,6-Bis-(diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido[5,4-d]pyrimidin (0,5 Mol) werden in 1000 ml 7%iger wäßriger Kaliumhydrogensulfatlösung (0,52 Mol) eingetragen und auf 70°C erwärmt wobei das letztere in Lösung geht. Die Lösung wird nach 20 Minuten auf 25°C abgekühlt und der Niederschlag abfiltriert, zwei mal 200 ml Wasser gewaschen, getrocknet und gewogen. Ausbeute: 248 g 2-Diäthanolamino-6-chlor-4,8-dipiperidino-pyrimido[5,4-d]pyrimidin. Der Gehalt an dieser Verbindung im Filtrat beträgt nach densimetrischer Bestimmung 0,2 %.

x) mit

Beispiel 3:

500 g eines Gemisches, welches aus 90 % 2-Diäthanolamino-6-chlor-4,8-dipiperidino-pyrimido[5,4-d]pyrimidin und 10 % 2,6-Bis-(diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido[5,4-d]pyrimidin (0,1 Mol) besteht, werden in 2500 ml einer 1%igen wäßrigen Lösung von Ammoniumhydrogensulfat (0,21 Mol) eingetragen und 60 Minuten bei 40°C verrührt. Die Lösung wird anschließend auf 20°C abgekühlt und der Niederschlag abfiltriert. Ausbeute: 447 g 2-Diäthanolamino-6-chlor-4,8-dipiperidino-pyrimido[5,4-d]pyrimidin. Der Gehalt an dieser Verbindung im Filtrat beträgt nach densitometrischer Bestimmung < 0,2 %.

Beispiel 4:

500 g eines technischen Rohproduktes der Dipyridamolsynthese, dessen Gehalt an 2-Diäthanolamino-6-chlor-4,8-dipiperidino-pyrimido[5,4-d]pyrimidin nach densitometrischen Messungen 8,5 % beträgt, werden in 1500 ml Wasser suspendiert. Die durch Diäthanolaminreste schwach alkalische Suspension wird mit 20%iger Natriumhydrogensulfatlösung genau neutralisiert und auf 40°C erwärmt. Anschließend werden 95 g Natriumhydrogensulfat in die Suspension eingetragen und die Mischung auf 60°C erwärmt. Nach 30 Minuten wird auf 25°C abgekühlt und der Niederschlag abgetrennt und getrocknet. Ausbeute: 44 g technisches 2-Diäthanolamino-6-chlor-4,8-dipiperidino-pyrimido[5,4-d]pyrimidin. Der Gehalt an dieser Verbindung im Filtrat und in den daraus isolierten 2,6-Bis-(diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido[5,4-d]pyrimidin beträgt nach densitometrischen Messungen < 0,1 %.

Beispiel 5:

500 g eines Gemisches, welches aus 5% 2-Diäthanolamino-6-chlor-4,8-dipiperidino-pyrimido[5,4-d]pyrimidin und 95 % 2,6-Bis-(diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido[5,4-d]pyrimidin (0,95 Mol) besteht, werden in 1000 ml einer 9 %igen Schwefelsäure eingetragen und 15 Minuten bei 20 - 25°C verrührt. Dabei entsteht eine dünnflüssige Suspension von ungelöstem 2-Diäthanolamino-6-chlor-4,8-dipiperidino-pyrimido[5,4-d]pyrimidin, das jedoch anteilig in der verdünnten Schwefelsäure in Lösung gegangen ist. In diese Suspension wird eine Lösung von 40 g NaOH in 200 ml Wasser langsam zugegeben. Der erhaltene Niederschlag wird abgetrennt und getrocknet. Ausbeute: 24,8 g 2-Diäthanolamino-6-chlor-4,8-dipiperidino-pyrimido[5,4-d]pyrimidin. Der Gehalt an dieser Verbindung im Filtrat beträgt nach densitometrischer Messung <0,1 %.

Beispiel 6:

500 g eines technischen Rohproduktes der Dipyridamolsynthese, dessen Gehalt an 2-Diäthanolamino-6-chlor-4,8-dipiperidino-pyrimido[5,4-d]pyrimidin nach densitometrischen Messungen 8,5 % beträgt, werden in 1500 ml Wasser suspendiert. Die durch Diäthanolaminreste schwach alkalische Suspension wird mit verdünnter Schwefelsäure auf einen pH-Wert 6,5 - 7,0 eingestellt und auf 40°C erwärmt. Anschließend werden 95 g Natriumhydrogensulfat in die Suspension eingetragen und die Mischung auf 50°C erwärmt. Nach 30 Minuten wird auf 25°C abgekühlt und der Niederschlag abgetrennt und getrocknet. Ausbeute: 43,5 g technisches 2-Diäthanolamino-6-chlor-4,8-dipiperidino-pyrimido[5,4-d]pyrimidin.

Das Filtrat wird mit 200 ml verdünnter Salzsäure (36,5 g 100 %ig, 1 Mol) versetzt. Nach 60 - 90 Minuten beginnt das 2,6-Bis-(diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido- $\lceil$ 5,4-d $\rceil$ pyrimidin-monohydrochlorid auszukristallisieren. Die Kristallmasse wird von der sauren Mutterlauge abgetrennt, mit zwei mal 50 ml Wasser gewaschen und getrocknet. Es werden 472 g 2,6-Bis-(diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido $\lceil$ 5,4-d $\rceil$ pyrimidin-monohydrochlorid erhalten mit einem Gehalt von weniger als 0,1 % an 2-Diäthanolamino-6-chlor-4,8-dipiperidino-pyrimido $\lceil$ 5,4-d $\rceil$ pyrimidin (densitometrisch bestimmt).

Patentansprüche

1. Verfahren zur Trennung und Rückgewinnung von 2-Di-äthanolamino-6-chlor-4,8-dipiperidino-pyrimido- [5,4-d_7] pyrimidin aus seinen Gemischen mit 2,6-Bis-(diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido [5,4-d_7] -pyrimidin dadurch gekennzeichnet, daß man die Gemische mit verdünnten wäßrigen Lösungen von Ammonium- oder Alkalihydrogensulfat bei Temperaturen zwischen 10 und 80°C, vorzugsweise zwischen 20 und 50°C^{x)}, und das ungelöst bleibende 2-Diäthanolamino-6-chlor-4,8-dipiperidino-pyrimido [5,4-d_7] pyrimidin abtrennt.
2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 0,8 bis 1,1 Mol Ammonium- bzw. Alkalihydrogensulfat pro Mol 2-Diäthanolamino-6-chlor-4,8-dipiperidino-pyrimido- [5,4-d_7] pyrimidin einsetzt.
3. Verfahren nach den Punkten 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß eine 1 bis 20%ige wäßrige Lösung der genannten Hydrogensulfate verwendet wird.
4. Verfahren nach den Punkten 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß bei der Dipyridamolsynthese anfallende Reaktionsgemische aus 2-Diäthanolamino-6-chlor-4,8-dipiperidino-pyrimido [5,4-d_7] pyrimidin und 2,6-Bis-(diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido [5,4-d_7] -pyrimidin getrennt werden, die gegebenenfalls noch weitere Nebenprodukte wie 2,4,6-Tris-(diäthanolamino)-8-piperidino-pyrimido [5,4-d_7] pyrimidin und 2-Diäthanolamino-4,6,8-tripiperidino-pyrimido [5,4-d_7] -pyrimidin enthalten.

x) verrührt

5. Verfahren nach den Punkten 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Ammonium- bzw. Alkalihydrogensulfat im Reaktionsgemisch aus Schwefelsäure und Ammoniak bzw. Alkalilauge gebildet wird.