



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 18 Absatz 2 Patentgesetz

(19) DD (11) 263 891 A3

4(51) C 07 D 487/04

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

(21)	WP C 07 D / 298 275 0	(22)	23.12.86	(45)	18.01.89
(71)	VEB Arzneimittelwerk Dresden, Wilhelm-Pieck-Straße 35, Radebeul, 8122, DD				
(72)	Niegel, Harald, Dr. Dipl.-Chem.; Meyer, Hans-Peter, Dipl.-Ing.; Lorenz, Dieter; Born, Michael; Nauwald, Gunter, Dipl.-Chem., DD				
(54)	Verbessertes Verfahren zur Herstellung von 2,4,6,8-Tetrahydroxypyrimido[5,4-d]pyrimidin und seinen Salzen				

(55) 2,4,6,8-Tetrahydroxypyrimido[5,4-d]pyrimidin, kristallines Endprodukt, 5-Aminouracilcarbonsäure-(4), Harnstoff, Kondensationsreaktion, Polyetheralkohol, Triethylbenzylammoniumchlorid

(57) Verbessertes Verfahren zur Herstellung von 2,4,6,8-Tetrahydroxypyrimido[5,4-d]pyrimidin und seinen Salzen. 2,4,6,8-Tetrahydroxypyrimido[5,4-d]pyrimidin bzw. dessen Salze werden kristallin in hoher Reinheit und Ausbeute, in gut abtrennbarer Form und in bezug auf den Umweltschutz mit besseren Bedingungen erhalten, indem man die Kondensationsreaktion zwischen Harnstoff und 5-Aminouracilcarbonsäure-(4) in Gegenwart von Triethylbenzylammoniumchlorid durchführt. Weiterhin kommt als inertes Lösungs- bzw. Verdünnungsmittel Polyetheralkohol mit einem mittleren Molekulargewicht von 1000 bis 4000 zur Anwendung. Die dabei entstehende Zielverbindung, die ein wertvolles Zwischenprodukt der chemisch-pharmazeutischen Industrie darstellt, enthält kein Ausgangsprodukt mehr, ebenso nicht in der zurückbleibenden Reaktionslösung.

Patentansprüche:

1. Verbessertes Verfahren zur Herstellung von 2,4,6,8-Tetrahydroxypyrimido[5,4-d]pyrimidin und seinen Salzen durch Umsetzung von 5-Aminouracilcarbonsäure-(4) mit Harnstoff bei höheren Temperaturen, **gekennzeichnet dadurch**, daß man dem Gemisch Triethylbenzylammoniumchlorid und einen Polyetheralkohol zusetzt, das Reaktionsgemisch 3 bis 6 Stunden bei 140°C bis 190°C rührt, anschließend bei 100°C mit Wasser versetzt und erwünschtenfalls bei Herstellung der Salze das entsprechende Alkalihydroxid zugibt, aufkocht und heiß absaugt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man das Triethylbenzylammoniumchlorid, bezogen auf die zum Einsatz gelangende 5-Aminouracilcarbonsäure-(4), in Mengen von 0,1 bis 10%, vorteilhaft von 1 bis 2%, einsetzt.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß Polyetheralkohole mit einem mittleren Molekulargewicht von 1000 bis 4000 eingesetzt werden, die durch Umsetzung von Ethylen- oder Propylenglykol mit Ethylen- bzw. Propylenoxid erhalten werden.
4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß Polyetheralkohole in Mengen, bezogen auf den Feststoffeinsatz, von 1 bis 50 %, vorzugsweise von 1 bis 20 %, eingesetzt werden.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von 2,4,6,8-Tetrahydroxypyrimido[5,4-d]pyrimidin I und seinen Salzen. Diese Verbindungen sind wertvolle Zwischenprodukte für die Synthese von herz- bzw. kreislaufwirksamen Pharmaka.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Aus der DD-PS 52 139 ist ein technisch realisiertes Verfahren zur Herstellung von I bekannt. Dabei geht man von 5-Aminouracilcarbonsäure-(4) II aus und kondensiert mit Harnstoff III in Gegenwart eines Polyalkohols zu I. Der Nachteil dieses Verfahrens besteht darin, daß die gewünschten Endprodukte in einer amorphen Form entstehen, die sich schwer absaugen und waschen lassen. Hinzu kommt, daß bei dieser Arbeitsweise die Ausgangsverbindung II unvollständig umgesetzt und in der amorphen Ausfällung eingeschlossen wird, sich daher nur schwer herauslösen läßt.

Aus der DD-PS 240017 ist ein modifiziertes Verfahren zur Herstellung von I bzw. dessen Salzen bekannt, bei dem die Endprodukte in einer kristallinen Form anfallen. Das wird dadurch erreicht, daß man nach der Kondensationsreaktion in Gegenwart von Triethylenglykol dem Gemisch ein Tensid zusetzt und solange bei erhöhter Temperatur im wäßrigen Milieu rührt, bis die Umwandlung in das Kristallisat erfolgt. Auch hierbei wird nicht alles Ausgangsprodukt zu I umgesetzt. Der Nachteil, daß II eingeschlossen wird, besteht weiterhin.

Nichtumgesetztes Ausgangsprodukt II verbleibt in der Mutterlauge und geht der Produktion verloren, da bei einer Mutterlaugenaufarbeitung stets Gemische von I und II entstehen, die nicht wieder verwendet werden können.

Dadurch tritt eine erhebliche Umweltbelastung, insbesondere des Abwassers, ein.

Aus der DD-PS 117457 ist ein Verfahren bekannt, das die Umsetzung von II und III ohne Lösungsmittel vornimmt. Der Einsatz von wasserhaltiger 5-Aminouracilcarbonsäure-(4) ersetzt hierbei das Lösungsmittel. Dieses Verfahren bringt nicht den gewünschten Erfolg, da die so hergestellte Zielverbindung I in unbefriedigender Ausbeute und verminderter Qualität anfällt. Vor allem entstehen dabei dekarboxylierte II und Harnstoffzersetzungsprodukte.

Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht in der Auffindung eines Verfahrens zur Herstellung von I bzw. seiner Salze in hoher Ausbeute und Reinheit, gut abtrennbarer Form und in bezug auf den Umweltschutz mit verbesserten Bedingungen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, kristallines, von Einschlüssen freies 2,4,6,8-Tetrahydroxypyrimido[5,4-d]pyrimidin I bzw. dessen Salze in hoher Ausbeute und Reinheit, gut abtrennbarer Form und in bezug auf den Umweltschutz mit verbesserten Bedingungen herzustellen.

Es wurde nun überraschend gefunden, daß man zur Lösung der Aufgabe 5-Aminouracilcarbonsäure-(4) II mit Harnstoff III in Gegenwart von Triethylbenzylammoniumchlorid und einem Polyetheralkohol bei hohen Temperaturen umsetzt.

Als Polyetheralkohole werden solche eingesetzt, die aus Ethylen- oder Propylenglykol durch Umsetzung von Ethylen- bzw. Propylenoxid entstehen und ein mittleres Molekulargewicht von 1000 bis 4000 aufweisen.

Erfindungsgemäß verfährt man dabei so, daß man II sowie III und das Triethylbenzylammoniumchlorid vorlegt und bei Temperaturen von 50°C bis 100°C gut durchmischt, wobei das Verhältnis von II zu III 1:1 bis 1:10, vorzugsweise aber 1:2,5 beträgt.

Der Einsatz von Triethylbenzylammoniumchlorid, bezogen auf II, beträgt 0,1 bis 10%, wobei 1 bis 2% vorteilhaft sind. Der Einsatz des Lösungs- bzw. Verdünnungsmittels kann in weiten Grenzen variieren und bezieht sich auf den zum Einsatz gelangenden Feststoffeinsatz. Hierbei sind Mengen von 1 bis 50% möglich, am geeignetsten sind Mengen von 1 bis 20%. Eine Teilmenge von III, die Gesamtmenge II, der Rest des III sowie Triethylbenzylammoniumchlorid werden in den vorgeheizten Reaktionskessel gegeben und gut durchmischt, wobei ständig weiter erhitzt wird. Bei einer Temperatur von 80°C bis 100°C gibt man Polyetheralkohol zu und heizt auf 150°C bis 180°C und rührt 3 bis 6 Stunden bei dieser Temperatur. Danach kühlt man auf 80°C bis 100°C ab und versetzt mit Wasser, kocht auf und gibt bei der Herstellung der Salze das entsprechende Alkalihydroxid bei Temperaturen von 90°C bis 100°C zu. Es wird kurze Zeit nachgerührt und heiß abgetrennt. Die freie Tetrahydroxyverbindung bzw. die Salze werden gut mit heißem Wasser nachgewaschen, abgesaugt und getrocknet. Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Verbindungen I entstehen dabei in gut abtrennbarer Form, in hoher Qualität und Ausbeute bei verkürzter Reaktionszeit. Die dabei entstehenden Abwässer enthalten kein unumgesetztes Ausgangsprodukt II mehr. Die Erfindung soll nachstehend in Ausführungsbeispielen näher erläutert werden.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

250 kg 5-Aminouracilcarbonsäure-(4) werden mit 700 kg Harnstoff und 5 kg Triethylbenzylammoniumchlorid im vorgeheizten Reaktionskessel bei 80°C bis 100°C vermischt. Im Anschluß daran gibt man bei 95°C bis 100°C 50 kg Polyetheralkohol mit einem mittleren Molekulargewicht von 1000 bis 2000 zu und erhitzt das Gemisch auf 150°C bis 170°C, wobei es 6 Stunden gerührt werden muß.

Während der Reaktion ist eine starke Ammoniakentwicklung festzustellen.

Nun läßt man das Reaktionsgemisch auf 100°C abkühlen und versetzt mit etwa 2000 l Wasser, kocht die Suspension 1 Stunde bei 100°C und läßt danach etwa 400 l Natronlauge schnell zulaufen.

Es wird 10 Minuten nachgerührt und heiß abgesaugt. Der Filterkuchen wird mit etwa 4000 l Wasser gewaschen, trockengesaugt und im Umlufttrockenschrank bei 120°C bis 140°C getrocknet.

Ausbeute: 304,5 kg Dinatriumsalz des 2,4,6,8-Tetrahydroxypyrimido[5,4-d]pyrimidins $\approx$ 87% der Theorie.

Gehaltsbestimmung: UV = 98%, Rest anorg. Salze.

DC-Kontrolle: Keine 5-Aminouracilcarbonsäure-(4), 100% Dinatriumsalz

Laufmittel: CHCl_3 ; MeOH; EtOH; NH_4OH .

Beispiel 2

Die Ansatzmengen 5-Aminouracilcarbonsäure-(4), Harnstoff und Triethylbenzylammoniumchlorid entsprechen denen des Beispiels 1.

Bei einer Temperatur von 95°C bis 100°C gibt man 50 kg Polyetheralkohol mit einem mittleren Molekulargewicht von 2000 bis 4000 zu und arbeitet analog dem Beispiel 1.

Ausbeute: 308 kg Dinatriumsalz $\approx$ 88% der Theorie.

Gehaltsbestimmung: UV = 98%, Rest anorg. Salze.

DC-Kontrolle: Keine 5-Aminouracilcarbonsäure-(4), 100% Dinatriumsalz.

Laufmittel: CHCl_3 ; MeOH; EtOH; NH_4OH .

Beispiel 3

250 kg 5-Aminouracilcarbonsäure-(4) werden mit 700 kg Harnstoff, 5 kg Triethylbenzylammoniumchlorid und einem Gemisch aus 25 kg Polyetheralkohol (MG 1000 bis 2000) und 25 kg Polyetheralkohol (MG 3000 bis 4000) im vorgeheizten Reaktionskessel bei 80°C bis 100°C vermischt.

Nach einer Vermischungszeit von etwa 1 Stunde erhitzt man auf 150°C bis 170°C und rührt 6 Stunden bei dieser Temperatur.

Während der Reaktion ist eine starke Ammoniakentwicklung festzustellen.

Nach den 6 Stunden läßt man auf etwa 100°C abkühlen und versetzt mit 2000 l Wasser, kocht die Suspension 1 Stunde bei 95°C bis 100°C und läßt danach 400 l Natronlauge schnell zulaufen.

Es wird kurz nachgerührt und bei 95°C bis 100°C abgesaugt.

Der Filterkuchen wird mit etwa 4000 l Wasser gewaschen, trockengesaugt und im Umlufttrockenschrank bei 120°C bis 140°C getrocknet.

Ausbeute: 311,5 kg $\approx$ 89% d. Th. an Dinatriumsalz.

Gehaltsbestimmung: UV = 98% Dinatriumsalz, Rest anorg. Salze.

DC-Kontrolle: Keine 5-Aminouracilcarbonsäure-(4), 100% Dinatriumsalz.

Laufmittel: CHCl_3 ; MeOH; EtOH; NH_4OH .

Beispiel 4

250 kg 5-Aminouracilcarbonsäure-(4) werden mit 700 kg Harnstoff, 250 g Triethylbenzylammoniumchlorid und 50 kg Polyetheralkohol mit einem mittleren Molekulargewicht von 3000 bis 4000 im vorgeheizten Reaktionskessel bei 80°C bis 100°C vermischt. Nach einer Vermischungszeit von etwa 1 Stunde erhitzt man auf 150°C bis 170°C und rührt 6 Stunden bei dieser Temperatur. Während der Reaktion ist eine starke Ammoniakentwicklung festzustellen.

Danach läßt man auf etwa 100°C abkühlen und versetzt mit 2000l Wasser, kocht die Suspension 1 Stunde und läßt dann 400l Natronlauge schnell zulaufen.

Es wird kurz nachgerührt und bei 95°C bis 100°C abgesaugt. Der Filterkuchen wird mit etwa 4000l Wasser gewaschen, trocken gesaugt und im Umlufttrockenschrank bei 120°C bis 140°C getrocknet.

Ausbeute: 297,5% kg $\triangleq$ 85% d. Th. an Dinatriumsalz.

Gehaltsbestimmung: UV = 98% Dinatriumsalz, Rest anorg. Salze.

DC-Kontrolle: Keine 5-Aminouracilcarbonsäure-(4), 100% Dinatriumsalz.

Laufmittel: CHCl_3 ; MeOH; EtOH; NH_4OH .

Beispiel 5

Es wird analog Beispiel 4 gearbeitet, jedoch werden 10kg Polyetheralkohol (MG 1000 bis 2000) und 1kg Triethylbenzylammoniumchlorid zugesetzt.

Ausbeute: 280kg $\triangleq$ 80% d. Th. an Dinatriumsalz.

Gehaltsbestimmung: UV = 96% Dinatriumsalz, Rest anorg. Salze.

DC-Kontrolle: Keine 5-Aminouracilcarbonsäure-(4), 100% Dinatriumsalz.

Laufmittel: CHCl_3 ; MeOH; EtOH; NH_4OH .