



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

57901

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 p, 7/01

Zgłoszono:

9.VI.1967 (P 121 041)

Pierwszeństwo:

MKP ~~6-07 d~~

Opublikowano:

30.VIII.1969

UKD

CO7d, 51/44

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

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

Sposób otrzymywania 4-sulfanilamido-2,6-dwumetoksypirymidyny

1

Wynalazek dotyczy sposobu otrzymywania 4-sulfanilamido-2,6-dwumetoksypirymidyny przez kondensację 4-amino-2,6-dwumetoksypirymidyny z p-acetyloaminobenzenosulfochlorkiem.

Sposób kondensacji p-acetyloaminobenzenosulfochlorku z 4-amino-2,6-dwumetoksypirymidyną znany jest z publikacji W. Klötzera i H. Bretschneidera (Monatshefte f. Chemie 87 — 137(143—1956) oraz opisów patentowych nr 43 382 i 44 113.

Według W. Klötzera i H. Bretschneidera kondensację wymienionych związków prowadzi się w pirydynie w niskiej temperaturze. Według opisu patentowego nr 43 382 stosuje się przy tym duży nadmiar pirydyny w stosunku do 4-amino-2,6-dwumetoksypirymidyny (około 3:1 w stosunku wagowym), co powoduje duże zużycie pirydyny, obok ubocznego dużego zużycia kwasu octowego stosowanego jako środek zobojętniający środowisko pirydynowe. Według opisu patentowego nr 44 113 kondensację 4-amino-2,6-dwumetoksypirymidyny przeprowadza się wobec trójmetyloaminy w środowisku chloroku etylenu, benzenu lub innego rozpuszczalnika nie reagującego z substratami reakcji, otrzymując w wyniku 4-bis[p-acetyloaminobenzenosulfonylo]-2,6-dwumetoksypirymidynę, którą następnie przeprowadza się w 4-sulfanilamido-2,6-dwumetoksypirymidynę. Najważniejszą wadą tej metody jest zużycie 2-krotnego nadmiaru p-acetyloaminobenzenosulfochlorku w stosunku do

2

ilości stechiometrycznych, oraz stosowanie wysoce lotnej trójmetyloaminy.

Wydawało się, że użycie pikolin w procesie kondensacji 4-amino-2,6-dwumetoksypirymidyny z p-acetyloaminobenzenosulfochlorkiem, powinno umożliwić przeprowadzenie tej reakcji z dobrą wydajnością. Okazało się jednak, że tak nie jest. Omawiana kondensacja przeprowadzona w środowisku α -pikoliny nie następuje wogóle, natomiast w mieszaninie β,γ -pikoliny wydajność produktu końcowego jest bardzo niska.

Stwierdzono, że kondensację 4-amino-2,6-dwumetoksypirymidyny z p-acetyloaminobenzenosulfochlorkiem można przeprowadzić z dobrą wydajnością [powyżej 60% w stosunku do użytego p-acetyloaminobenzenosulfochlorku] używając nie samej β,γ -pikoliny, a rozcieńczając ją rozpuszczalnikami organicznymi typu benzenu, jego homologów lub chlorowcopochodnymi benzenu (korzystnie toluenem lub chlorobenzenem). Sposobem według wynalazku proces kondensacji prowadzi się w temperaturze do 25°C w środowisku wyżej wymienionych rozpuszczalników, przy czym ilość rozpuszczalników dobiera się tak, żeby stosunek objętościowy β,γ -pikoliny do benzenu lub jego pochodnych wynosił 1:2 — 1:3, a stosunek wagowy 4-amino-2,6-dwumetoksypirymidyny do β,γ -pikoliny był bliski 1:1.

Proces zmydlania produktu kondensacji oraz wyodrębniania 4-sulfanilamido-2,6-dwumetoksypirymidyny prowadzi się w sposób znany.

W poniższych przykładach części oznaczają części wagowe o ile nie zaznaczono inaczej.

Przykład I. Do przygotowanej mieszaniny 12 części (12,5 części objętościowych) β,γ -pikoliny z 36 częściami objętościowymi chlorobenzenu i 12 częściami 4-amino-2,6-dwumetoksypirymidyny dodaje się stopniowo 20 części p-acetyloaminobenzenosulfochloroku utrzymując w trakcie dodawania temperaturę do 25°C, następnie miesza się całość przez 12 godzin utrzymując temperaturę do 25°C. Chlorobenzen oraz niewielki nadmiar β,γ -pikolin oddestylowuje się pod próżnią w temperaturze nie przekraczającej 60°C. Pozostałość po destylacji rozpuszcza się w 150 częściach 8% roztworu wodnego wodorotlenku sodowego, ogrzewa przez 3 godziny w temperaturze 70°C, przy jednoczesnym oddestylowaniu pod zmniejszonym ciśnieniem azeotropu woda-pikoliny.

Po oziębieniu roztworu do około 50°C odbarwia się go przez dodatek węgla aktywnego, węgiel odsacza się. Przesącz oziębia się do temperatury około 5°C i mieszącą pozwala się na wykrystalizowanie się soli sodowej 4-sulfanilamido-2,6-dwumetoksypirymidyny, po czym dodaje się stopniowo 35 g chloroku sodowego. Po oziębieniu do -5°C otrzymaną sól sodową odsacza się i przemycywa nasyconym roztworem chloroku sodowego o temperaturze niższej od 0°C.

Wyodrębnioną sól rozpuszcza się w 400 częściach wody, odbarwia węglem aktywnym i wytrąca się czystą 4-sulfanilamido-2,6-dwumetoksypirymidynę przez zakwaszenie 10% kwasem solnym do pH w granicach 6,2—6,5. Po przemyciu wodą otrzymuje się 18,8 części czystej białej 4-sulfanilamido-2,6-dwumetoksypirymidyny o temperaturze topnienia 200—202°C. Wydajność wynosi 78,3%

wydajności teoretycznej w stosunku do użytej 4-amino-2,6-dwumetoksypirymidyny.

Przykład II. Do przygotowanej mieszaniny 12 części (12,5 części objętościowych) β,γ -pikoliny z 35 częściami objętościowymi toluenu oraz 12 częściami 4-amino-2,6-dwumetoksypirymidyny dodaje się stopniowo 20 części p-acetyloaminobenzenosulfochloroku utrzymując temperaturę 25°C w trakcie dodawania przez dalsze 12 godzin przy ciągłym mieszaniu. Toluenu oraz niewielki nadmiar β,γ -pikolin oddestylowuje się pod próżnią w temperaturze nie przekraczającej 60°C. W dalszym ciągu postępuje się zgodnie z przykładem I. Uzyskano 19,6 części 4-sulfanilamido-2,6-dwumetoksypirymidyny o temperaturze topnienia 200—202°C, to jest 81,6% wydajności teoretycznej w przeliczeniu na użytą 4-amino-2,6-dwumetoksypirymidynę.

Zastrzeżenie patentowe

1. Sposób otrzymywania 4-sulfanilamido-2,6-dwumetoksypirymidyny przez kondensację 4-amino-2,6-dwumetoksypirymidyny z p-acetyloaminobenzenosulfochlorkiem, w środowisku zasadowego rozpuszczalnika organicznego, zmydłanie otrzymanego produktu oraz wyodrębnianie 4-sulfanilamido-2,6-dwumetoksypirymidyny **znamienny tym**, że proces kondensacji prowadzi się w środowisku β,γ -pikoliny i benzenu lub homologów benzenu albo chlorowcopochodnych benzenu korzystnie toluenu lub chlorobenzenu zmieszanych ze sobą w stosunku objętościowym 1:2 — 1:3 przy czym ilości rozpuszczalników dobiera się tak, żeby stosunek wagowy 4-amino-2,6-dwumetoksypirymidyny do β,γ -pikoliny był bliski 1:1.