

При выделении свободного основания I соединение IV также переходит в свободное основание — 4,6-диметил-1,2-дигидропиримидин-2-он. Допустимое содержание этой примеси по ФС не более 0,2 %. Обеспечить это требование ФС без трудоемких очисток на каждой из трех стадий не удается, если брать эквимольное соотношение II и VII.

Стадия (2), где используется реакция образования замещенного дигидропиримидинового цикла из замещенной мочевины (VIII), III и соляной кислоты, может быть проведена аналогично стадии 1 схемы 1, если использовать VIII, очищенную в пропан-2-оле. Нами разработана технология получения соли II из неочищенной мочевины VIII.

Сущность ее состоит в том, что реакционную массу, полученную на стадии 1, подкисляют 36 % соляной кислотой (после добавления пропан-2-ола) из расчета 0,1 моль на 1 моль II, затем дозируется III и еще 1,2 моля 36 % соляной кислоты на 1 моль II. В этом случае избыточный VII в виде гидрохлорида не вступает во взаимодействие с III и удаляется при выделении и промывке соли IX из реакционной массы.

В найденных нами условиях выход и качество соли IX, полученного из VIII без выделения из реакционной массы или из очищенного VIII, практически одинаковы и обеспечивают качество свободного основания I (после проведения стадии 3), удовлетворяющее требованиям ФС.

Использование неочищенного VIII позволяет проводить стадии 1 и 2 в одном аппарате без выделения и очистки VIII, что делает процесс простым и экономичным. На стадиях 1 и 2 качество используемого сырья должно быть не ниже марки “ч”. Соединения VII и III марки “технический” или марки “ч” с истекшим сроком хранения необходимо перебрать под вакуумом. Несоблюдение этих условий приводит к образованию в соли IX красно-фиолетовой примеси, придающей IX, а затем и I, розовую окраску.

На стадии 3 для перевода соли IX в свободное основание I нами использованы два наиболее подходящих реагента: гидроксид натрия и газообразный аммиак. Исследованы несколько вариантов выделения I (варианты а, б, в в экспериментальной части). Вариант а оказался трудоемким и сложным в аппаратурно-технологическом оформлении. Вариант б) использовался для получения I в опытно-производстве ФГУП “ГосНИИ “Кристалл”. Его недостатком была большая потеря I с водной фазой ввиду высокой растворимости I в воде.

Новая технология получения I позволила исключить многие из перечисленных выше недостатков ранее описанной технологии [3]. Исключены высокотоксичные реагенты этиленхлоргидрин и метанол, существенно упрощен технологический процесс, повышена конкурентоспособность продукции и экономичность производства.

Новая технология получения ксимедона используется для наработки опытных партий субстанции в ФГУП “ГосНИИ “Кристалл” взамен использовавшейся технологии по способу [3].

Экспериментальная часть

Ацетилацетон (III) “технический” очищен перегонкой. Использована фракция с температурой кипения 137 – 140 °С.

Этанолмочевина (VIII). В эмалированный реактор (рабочий объем 50 л) загружают 3,7 л (3,8 кг; 62,3 моль)

этанолamina (III) и 3,6 кг (60 моль) мочевины (II). Смесь нагревают и при достижении температуры 80 – 85 °С включают перемешивание и барботаж азотом (расход азота 20 – 30 л/мин). При достижении температуры 115 °С дается выдержка в течение 3,5 – 4,0 ч при температуре 115 – 120 °С. Затем реакционную массу охлаждают до 80 °С, отключают подачу азота и используют для получения очищенной VIII или без выделения и очистки VIII на стадии получения соли IX.

Методика очистки замещенной мочевины VIII. В охлажденную реакционную массу, полученную как описано выше, содержащую VIII и избыток этаноламина (VII) добавляют 20 – 22 л пропан-2-ола. Нагревают при перемешивании до 82 – 84 °С, затем охлаждают до 15 – 20 °С и вносят затравку около 20 г VIII; перемешивают 0,5 ч. Суспензию сливают на фильтр, отжимают от маточника, осадок промывают 5 л того же спирта, сушат в продувной сушилке при температуре 60 – 65 °С в течение 8 – 10 ч. Выход очищенного VIII — 6,9 кг (66,3 %), т. пл. 90 – 92 °С (лит. данные [9]: выход 66,7 %, т. пл. 89 – 93 °С).

Гидрохлорид 1-(2-гидроксиэтил)-4,6-диметил-1,2-дигидропиримидин-2-она (IX).

а) из очищенного соединения VIII. 6,24 кг (60 моль) очищенного VIII загружают в эмалированный аппарат на 50 л, сливают 18,7 л пропан-2-ола и при перемешивании сливают 6,2 л (6,0 кг, 60 моль) ацетилацетона (III). Смесь подогревают и при температуре 80 – 84 °С дозируют 6,7 л (7,9 кг, 78 моль) 36 % соляной кислоты в течение 1,5 ч. Реакционную массу нагревают при кипении 83 – 84 °С в течение 3,0 – 3,5 ч, медленно охлаждают в течение 1,5 ч до 10 – 15 °С. Суспензию сливают на фильтр, отжимают маточник, осадок промывают дважды по 4 л тем же спиртом, подсушивают на фильтре 0,5 ч и окончательно высушивают в продувной сушилке при температуре 80 – 90 °С в течение 3 – 4 ч. Выход соли IX 9,0 кг (73 %), т. пл. 232 °С (с разл.). Массовая доля основного вещества по данным потенциометрического титрования 99,7 %.

б) из неочищенной VIII. К охлажденной до 80 °С реакционной массе, содержащей неочищенную VIII, сливают 18,7 л пропан-2-ола и при перемешивании 0,5 л 36 % соляной кислоты и 6,2 л (6,0 кг, 60 моль) III. Смесь подогревают и при температуре 80 – 84 °С дозируют 6,2 л 36 % соляной кислоты в течение 1,5 ч.

Выдержку, выделение и сушку проводят как описано в пункте а. Выход соли IX 8,6 – 8,7 кг (71 – 72 % на II или VII). Массовая доля основного вещества 99,3 – 99,8 %. Остальные характеристики соответствуют образцу, полученному по пункту а.

Азеотропной отгонкой воды с пропан-2-олом из маточников дополнительно выделяют 2,4 – 2,5 кг менее чистого IX (массовая доля основного вещества 96 – 98 %), перекристаллизацией которого из смеси 2,9 – 3,0 л соляной кислоты и 12,5 л пропан-2-ола получают 1,7 – 1,8 кг IX с массовой долей основного вещества 99,1 – 99,5 %. Общий выход соли IX — 10,3 – 10,5 кг (83,9 – 85,6 %).

1-(2-Гидроксиэтил)-4,6-диметил-1,2-дигидропиримидин-2-он (I).

а) Выделение основания I из нейтрализованного гидроксида натрия водного раствора соли IX.

В аппарат на 100 л из хромоникелевой стали сливается 15 л воды и загружается через люк 10 кг (48,9 моль) соли IX. При интенсивном перемешивании и температу-

ре не выше 35 °С к полученной суспензии дозируется в течение 10 – 15 мин раствор, приготовленный из 1,95 кг (48,8 моль) гидроксида натрия в 3 л воды. Из образовавшегося водного раствора I и хлорида натрия отгоняется вода при температуре не выше 80 °С под вакуумом с подачей азота (умеренный ток). После прекращения поступления конденсата в вакуум-приемник смесь I (хлорид натрия образует корку) высушивают при температуре не выше 80 °С с подачей азота под вакуумом в течение 1,5 – 2,0 ч. Аппарат охлаждается кратковременной подачей холодной воды в рубашку, после чего в него сливают 60 л хлороформа. Суспензию перемешивают в течение 0,5 – 1,0 ч при температуре 60 – 65 °С, охлаждают до 30 – 35 °С и перекачивают через фильтр в аппарат отгонки емкостью 100 л. Хлорид натрия на фильтре промывают 5 – 10 л хлороформа, который объединяют с основным фильтратом. Хлороформный раствор пропускают через колонку с оксидом алюминия как описано в [3]. Колонка из хромоникелевой стали диаметром 0,2 м и высотой 1,5 м обеспечивает очистку 50 – 100 кг I в растворе хлороформа. Колонка используется на несколько операций до появления на выходе розовой окраски раствора, что свидетельствует о выделении I, после чего I элюируют 50 л хлороформа.

Из очищенного раствора I отгоняют хлороформ при атмосферном давлении до начала повышения температуры в парах на 2 – 3 °С выше т. кип. хлороформа и количества отгона 50 – 55 л, после чего при интенсивном перемешивании и включенном обратном холодильнике в аппарат сливают 30 л ацетона. Образовавшуюся суспензию I охлаждают, перемешивают 0,5 ч при 10 – 15 °С, отфильтровывают, промывают на фильтре 3 л ацетона, подсушивают на фильтре и окончательно досушивают в вакуумных сушилках при температуре 80 – 90 °С в течение 2 – 5 ч. Выход I составляет 6,8 – 7,1 кг (82,8 – 86,4 %). Показатели качества I соответствуют требованиям ФС: т. пл. от 139,5 до 141,8 °С, массовая доля основного вещества от 99,2 до 99,8 % (по ФС: т. пл. 138 – 142 °С, массовая доля основного вещества не менее 99,0 %).

б) Нейтрализация IX водным раствором гидроксида натрия в присутствии хлороформа.

В аппарат из хромоникелевой стали объемом 100 л сливают 70 л хлороформа, загружают 10 кг соли IX и при интенсивном перемешивании и температуре не выше 35 °С дозируют раствор 1,95 кг гидроксида натрия в 2 л дистиллированной воды. Суспензию перемешивают в течение 1,0 ч при температуре 35 – 45 °С, охлаждают до 20 – 25 °С, сливают нижний слой на фильтр, где отделяют выпавший хлорид натрия, а верхний слой (раствор I в воде) оставляют в аппарате и накапливают для последующего выделения I. Профильтрованный раствор I в хлороформе сушат над сульфатом натрия или пропускают через колонку с оксидом алюминия. Часть хлороформа от-

гоняют I количество отгона 55 – 60 л) и выделяют I как описано в пункте а. Выход I 5,7 кг (69,4 %). Показатели качества соответствуют ФС.

После накопления водной части от 5 – 10 операций выделяют I по методике варианта а.

в) Нейтрализация соли IX газообразным аммиаком в хлороформной суспензии.

В аппарат из хромоникелевой стали объемом 100 л сливают 60 – 70 л хлороформа, загружают 10 кг соли IX и при слабом перемешивании в суспензию барботируют 0,83 – 0,85 кг очищенного от масел и воды газообразного аммиака при температуре не выше 35 °С. Количество аммиака определяют по изменению массы баллона, установленного на весах. Время пропускания 20 – 30 мин обеспечивает полное его поглощение. Затем дают выдержку в течение 0,5 – 1,0 ч при температуре 30 – 35 °С, охлаждают до 20 °С. Суспензию перекачивают через плотный фильтр в аппарат емкостью 100 л. Хлорид аммония на фильтре промывают 5 л хлороформа. Из объединенного фильтрата выделяют I как описано в варианте а. Выход I 7,6 кг (92 % на IX). Качество соответствует ФС.

На последующие операции получения I используют отгонный хлороформ с добавлением свежего. Из ацетон-хлороформного маточника выделяют IX добавлением 0,5 – 0,6 л 36 % соляной кислоты на операцию. Выделенный IX не требует дополнительной очистки и повторно используется для получения I. В данном способе возможен брак по хлоридам и цветности раствора при использовании обводненного хлороформа, проскока высокодисперсного хлорида аммония через фильтр, применения большого избытка аммиака и ведения процесса нейтрализации IX при температуре выше 35 – 40 °С. Эффективным способом исправления брака по любым показателям является растворение I в хлороформе (6 – 8 об. д. на 1 м. д. продукта) с последующим пропусканием раствора через колонку и выделение I по описанию, приведенному выше.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. с. СССР 1685454; *Бюл. изобрет.*, № 39 (1991).
2. Фармакопейная статья 42-3846-99 “Ксимедон субстанция — порошок”. Срок введения 25.11.99.
3. В. С. Резник, А. А. Муслинкин, А. И. Ширшов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **35**(12), 28 – 31 (2001).
4. С. Г. Измайлов, Г. А. Измайлов, М. В. Аверьянов, В. С. Резник, *Ксимедон в клинической практике*, изд. НГМИ, Н. Новгород (2001).
5. Патент РФ 2086240; *Бюл. изобрет.*, № 14 (2001).
6. Патент РФ 2179846; *Бюл. изобрет.*, № 6 (2002).
7. В. С. Резник, Н. Г. Пашкуров, *Изв. АН СССР, Сер. Хим.*, 9, 1613 – 1617 (1966).
8. Патент РФ 2044730; *Бюл. изобрет.*, № 27 (1995).
9. Патент США 3560564; *РЖ Химия*, 20Н153П (1971).

Поступила 15.06.06

DEVELOPING A NEW TECHNOLOGY FOR XYMEDONE PRODUCTION

P. G. Belyaev, G. Kh. Khisamutdinov, S. G. Sharypova, V. P. Konovalova, I. Z. Kondyukov, S. I. Valeshnyi, S. P. Smirnov, and V. P. Il'in

State Scientific Research Institute “Kristall,” Dzerzhinsk, Nizhni Novgorod region, Russia

A new technological process for the production of the antburn preparation xymedone has been developed, which is based on the interaction of ethanolurea with acetylacetone in isopropyl alcohol in the presence of hydrochloric acid, followed by the neutralization of xymedone hydrochloride with ammonia or alkali solution. This process has been implemented into pilot production at the Kristall plant.