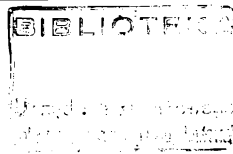




Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 11.V.1963 (P 101 554)

Pierwszeństwo:



Opublikowano: 25.VI.1965

Kl. 12 q, 1/02

MKP 00

UKD

00yd
31/42

Współtwórcy wynalazku: prof. dr Stanisław Biniecki, mgr Zofia Kabzińska

Właściciel patentu: Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”
Przedsiębiorstwo Państwowe, Pabianice (Polska)

Sposób wytwarzania bis-(pirydylometylo)-amin i ich soli

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania bis-/pirydylometylo/-amin i ich soli, które wykazują właściwości biologiczne i farmakologiczne, a mianowicie właściwości sympatykolityczne oraz sympatykomimetyczne, dzięki czemu stanowią cenne środki lecznicze.

Dotychczas brak publikacji na temat metod wytwarzania bis-/pirydylometylo/-amin i ich soli.

Sposób według wynalazku umożliwia otrzymywanie bis-/pirydylometylo/-amin i ich soli o pożądanych właściwościach farmakologicznych i z dobrą wydajnością. Sposób ten polega na tym, że na pirydylometyloaminę działa się w temperaturze 150—200°C wodorem w obecności katalizatora, przy czym jako katalizator stosuje się pallad bez nośnika, na przykład w postaci czerni palladowej, lub osadzony na nośniku nierozpuszczalnym w użytym rozpuszczalniku, na przykład na węglu aktywnym lub na siarczanie barowym. Po zakończeniu reakcji produkt rozpuszcza się w rozpuszczalniku, najlepiej w etanolu, odsąca katalizator i oddestylowuje rozpuszczalnik w celu otrzymania wolnej bis-/pirydylometylo/-aminy.

Dla otrzymania soli bis-/pirydylometylo/-aminy nie usuwa się rozpuszczalnika z roztworu po oddzieleniu katalizatora, lecz zakwasza ten roztwór kwasem, najkorzystniej również rozpuszczalnym w tym samym rozpuszczalniku, przy czym wytrąca się odpowiednia sól. Sól tę odsąca się i suszy, po czym ewentualnie przekrystalizowuje w celu

2

oczyszczenia. Można też z przesączu oddestylować rozpuszczalnik i na wolną bis-/pirydylometylo/-aminę, ewentualnie przedestylowaną, działać kwasem w celu otrzymania odpowiedniej soli.

Poniższe przykłady wyjaśniają bliżej sposób według wynalazku.

Przykład I. 5 g 3-aminometylopirydyny oraz 1,4 g katalizatora w postaci palladu, osadzonego w ilości 5% wagowych na siarczanie barowym jako nośniku, miesza się, ogrzewa do temperatury 160°C i przez tę mieszaninę przepuszcza wodór. Po dwóch godzinach ochłodzony produkt reakcji traktuje się etanolem i odsąca katalizator. Z przesączu, po oddestylowaniu etanolu, otrzymuje się wolną bis-/pirydylometylo/-aminę, która pod ciśnieniem 0,175 mm słupa rtęci wrze w temperaturze 178—182°C.

W celu otrzymania chlorowodoru tej aminy postępuje się jak wyżej aż do odsączenia katalizatora, po czym przesącz zakwasza się alkoholowym roztworem kwasu solnego do wartości pH = 5. Wydzielony osad trójchlorowodoru bis-/pirydylometylo/-aminy odsąca się i suszy. Z podanych wyżej ilości otrzymuje się 5,1 g produktu o temperaturze topnienia 264—265°C.

Przykład II. 5 g 4-aminometylopirydyny oraz 1,4 g katalizatora, opisanego w przykładzie I, miesza się, ogrzewa do temperatury 175°C i przez

tę mieszaninę przepuszcza w ciągu dwóch i pół godzin wodór. Po ochłodzeniu produkt reakcji przepuszcza się w 50 ml etanolu i odsąca katalizator. Z przesączu, po oddestylowaniu etanolu, otrzymuje się wolną bis-/4-pirydylometylo/-aminę, która pod ciśnieniem 0,23 mm słupa rtęci wrze w temperaturze 164—166°C.

W celu otrzymania chlorowodoru tej aminy postępuje się jak podano w przykładzie I, przy czym do zakwaszenia przesączu stosuje się alkoholowy roztwór kwasu solnego. Z podanych wyżej ilości otrzymuje się 5 g tróchlorowodoru bis-/4-pirydylometylo/-aminy o temperaturze topnienia 228—230°C.

Przykład III. Przez ogrzaną do 165°C mieszaninę 5 g 2-aminometylopirydyny i 1,4 g katalizatora, opisanego w przykładzie I, przepuszcza się w ciągu trzech godzin wodór. Mieszaninę poreakcyjną chłodzi się, rozpuszcza w etanolu i odsąca katalizator. Z przesączu oddestylowuje się etanol, a pozostałość przedestylowuje w temperaturze 150—152°C pod ciśnieniem 0,27 mm słupa rtęci. Do otrzymanej wolnej zasady dodaje się 4n roztwór alkoholowy kwasu solnego aż do uzyskania wartości pH = 2. Wydzielony osad tróchlorowodoru bis-/2-pirydylometylo/-aminy odsąca się i suszy. Otrzymuje się 4,5 g produktu o temperaturze topnienia 155—156°C.

Przykład IV. 5 g 4-aminometylopirydyny oraz 1,4 g katalizatora w postaci palladu, osadzo-

nego w ilości 5% wagowych na węglu aktywnym, ogrzewa się do temperatury 175°C i przez mieszaninę przepuszcza wodór. Po dwóch godzinach do ochłodzonej mieszaniny poreakcyjnej dodaje się etanolu i odsąca katalizator. Przesącz zakwasza się 4n etanolem roztworem kwasu solnego do wartości pH = 5. Wydzielony osad tróchlorowodoru bis-/4-pirydylometylo/-aminy odsąca się. Otrzymuje się 5 g produktu o temperaturze topnienia 228—230°C.

Przykład V. 5 g 3-aminometylopirydyny i 0,07 g czerni palladowej ogrzewa się do temperatury 160°C i przepuszcza przez mieszaninę wodór. Po dwóch i pół godzinach mieszaninę poreakcyjną chłodzi się, dodaje 50 ml etanolu i odsąca katalizator. Przesącz zakwasza się 4n roztworem kwasu solnego w etanolu do wartości pH = 5 i odsąca wydzielony osad tróchlorowodoru bis-/3-pirydylometylo/-aminy. Otrzymuje się 4,1 g produktu o temperaturze topnienia 264—265°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania bis-/pirydylometylo/-amin i ich soli, **znamienny tym**, że pirydylometyloaminy poddaje się działaniu wodoru w temperaturze 150—200°C w obecności palladu jako katalizatora, a otrzymaną po oddzieleniu katalizatora wolną bis-/pirydylometylo/-aminę przeprowadza się w sól przez zakwaszenie kwasem, korzystnie w środowisku rozpuszczalnika, zwłaszcza etanolu.