

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

147 901

Patent dodatkowy
do patentu nr ———

Zgłoszono: 86 10 08 /P. 261787/

Pierwszeństwo ———

Zgłoszenie ogłoszono: 88 05 26

Opis patentowy opublikowano: 1989 11 30



Int. Cl.⁴ C07D 241/48

Twórcy wynalazku: Jan Biernat, Stanisław Magiełka, Alojzy Wolski,
Bernadeta Śadowska, Krystyna Pierzgańska

Uprawniony z patentu: Starogardzkie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa",
Starogard Gdański /Polska/

SPOSÓB WYTWARZANIA ESTRU METYLOWEGO KWASU 3-AMINOPIRAZYNOKARBOKSYLOWEGO-2

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania estru metylowego kwasu 3-aminopirazynokarboksylowego-2, podstawowego półproduktu pośredniego w syntezie znanego leku diuretycznego chlorowodoru 3,5-diamino-6-chloropirazynolloguanidyny, czyli Amiloridu. Znany jest sposób wytwarzania estru metylowego kwasu 3-aminopirazynokarboksylowego-2 polegający na estryfikacji kwasu 3-aminopirazynokarboksylowego-2 metanolem w obecności stężonego kwasu siarkowego /J. Am. Chem. Soc. 67, 1711/1945/ lub jego soli sodowej w obecności bezwodnego chlorowodoru /Ann. 660, 98/1962/. Niewielka rozpuszczalność kwasu 3-aminopirazynokarboksylowego-2 w metanolu, nawet w obecności katalizatorów procesu estryfikacji, stężonego kwasu siarkowego lub chlorowodoru powoduje, że zawiesina kwasu 3-aminopirazynokarboksylowego-2 bardzo trudno poddaje się procesowi estryfikacji. Wytworzony przy tym, niezależnie od czasu prowadzenia procesu, zaledwie z około 50% wydajnością ester metylowy kwasu 3-aminopirazynokarboksylowego-2, zanieczyszczony jest barwnymi produktami zachodzących ubocznie reakcji chemicznych. Dlatego wymaga on dodatkowego oczyszczenia przez krystalizację z rozpuszczalników organicznych, co dodatkowo obniża wydajność procesu.

Stwierdzono, że sposobem według wynalazku można otrzymać ester metylowy kwasu 3-aminopirazynokarboksylowego-2 w stanie czystym z dobrą 75% wydajnością, jeżeli estryfikację kwasu 3-aminopirazynokarboksylowego-2 metanolem prowadzi się w obecności 65% oleum. W tym celu do metanolu w temperaturze poniżej 20°C wprowadza się 65% oleum, a następnie do wytworzonej mieszaniny reakcyjnej, również w temperaturze poniżej 20°C, kwas 3-aminopirazynokarboksylowy-2. Nieoczekiwanie przy tym okazało się, że kwas 3-aminopirazynokarboksylowy-2 ulega rozpuszczeniu w mieszaninie reakcyjnej, dzięki czemu podczas tak prowadzonego procesu estryfikacji, nie zachodzą ubocznie inne reakcje chemiczne, a wydzielony ester metylowy kwasu 3-aminopirazynokarboksylowego-2 z mieszaniny reakcyjnej, przez rozcieńczenie jej wodą i zobojętnienie do pH 7-8, nie wymaga dodatkowego oczyszczania. Niżej przytoczony przykład bliżej wyjaśnia sposób według wynalazku.

P r z y k ł a d. Pod powierzchnią 720 cm³ metanolu wprowadza się 410 g 65% oleum tak, aby temperatura nie przekroczyła 20°C, po czym dodaje się 144 g /1,035 mola/ kwasu 3-aminopirazynokarboksylowego-2 i całość utrzymuje się 24 godziny w temperaturze około 20°C. Następ-

nie mieszaninę reakcyjną wkrapla się do 1800 cm³ wody i zobojętnia się kwaśnym węglanem sodu do pH 7-8. Wydzielony osad sączy się, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się 118,8 g estru metylowego kwasu 3-aminopirazynokarboksylowego-2 o temperaturze topnienia 170-171,5°C, z wydajnością 75%.

Z a s t r z e ż e n i e p a t e n t o w e

Sposób wytwarzania estru metylowego kwasu 3-aminopirazynokarboksylowego-2 z kwasu 3-aminopirazynokarboksylowego-2 i metanolu, z n a m i e n n y t y m, że kwas 3-aminopirazynokarboksylowy-2 poddaje się estryfikacji metanolem w obecności 65% oleum, po czym produkt wydziela się przez rozcieńczenie wodą i zobojętnienie do pH 7-8.