



Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 p, 7/01

Zgłoszono: 09.V.1967 (P 120 449)

Pierwszeństwo:

MKP C 07 d 51/42

Opublikowano: 5.V.1970

UKD

Współtwórcy wynalazku: prof. dr Stanisław Biniecki, prof. dr Paweł Nantka-Namirski, dr Helena Taborska, dr Bohdan Szczyciński

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania 2-metylo-4-amino-5-/fenyloetylo/-aminometylopirymidyn i ich soli

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 2-metylo-4-amino-5-(fenyloetylo)-aminometylopirymidyn i ich soli wykazujących działanie antyepileptyczne.

Jeden z dwóch możliwych izomerów, a mianowicie 2-metylo-4-amino-5-(β -fenyloetylo)-aminometylopirymidyna, został otrzymany w postaci dwuchlorowodoru przez H. Taborską i S. Binieckiego [Dissertationes Pharmaceuticae, XV, 4, 389 (1963)] w wyniku kondensacji chlorowodoru 2-metylo-4-amino-5-chlorometylopirymidyny z β -fenyloetyloaminą w stosunku molowym 1:5, czyli z nadmiarem β -fenyloetyloaminy wynoszącym 67%, w środowisku alkoholu etylowego, w temperaturze wrzenia mieszaniny. Z mieszaniny poreakcyjnej wytrącono eterem dwuetylowym nadmiar β -fenyloetyloaminy w postaci chlorowodoru, przesącz zagęszczono pod zmniejszonym ciśnieniem i dodano eterowego roztworu chlorowodoru, po czym wytrącony produkt wyodrębniono, macerowano alkoholem, etylowym i dwukrotnie oczyszczano przez rozpuszczenie w wodzie i wytrącenie acetonem. Otrzymano dwuchlorowódderek 2-metylo-4-amino-5-(β -fenyloetylo)-aminometylopirymidyny o temperaturze topnienia 281–284° z wydajnością 39,5%.

Stwierdzono, że kondensację można prowadzić bez rozpuszczalnika, w niższej temperaturze i w krótszym czasie oraz przy mniejszym nadmiarze β -fenyloetyloaminy, wyodrębnienie zaś i oczyszczanie można uprościć wykorzystując fakt,

2

że dwuchlorowódderek 2-metylo-4-amino-5-(fenyloetylo)-aminometylopirymidyny w odróżnieniu od chlorowodoru fenyloetyloaminy jest nierozpuszczalny w roztworze alkoholu alifatycznego. W wyniku zmiany sposobu otrzymywania uzyskuje się produkt o wysokiej czystości ze znacznie większą wydajnością.

Według wynalazku 2-metylo-4-amino-5-(fenyloetylo)-aminometylopirymidyny oraz ich sole wytwarza się przez kondensację chlorowodoru 2-metylo-4-amino-5-chlorometylopirymidyny z β -fenyloetyloaminą w stosunku molowym 1:3–4, co odpowiada nadmiarowi β -fenyloetyloaminy 0–33%, bezpośrednio bez stosowania rozpuszczalnika, w temperaturze od –20° do 60°, korzystnie w temperaturze 20–45°. Czas reakcji wynosi około 1–2 godziny. Mieszaninę poreakcyjną zawierającą monochlorowódderek 2-metylo-4-amino-5-(fenyloetylo)-aminometylopirymidyny rozpuszcza się w niższym alkoholu alifatycznym, na przykład w etanolu i roztwór odbarwia węglem aktywnym. Po oddzieleniu węgla do roztworu dodaje się chlorowodoru na przykład w postaci alkoholowego roztworu do wartości pH około 2, mieszaninę ogrzewa się do wrzenia i wytrącony dwuchlorowódderek oddziela się, przemywa i suszy. Otrzymuje się produkt z wydajnością ponad 60% zawierający więcej niż 98% czystego związku.

Z dwuchlorowodoru 2-metylo-4-amino-5-(fenyloetylo)-aminometylopirymidyny można otrzymać

monochlorowcowodorek przez zobojętnienie wodnego roztworu. Dalsze alkalizowanie prowadzi do otrzymania wolnej aminy, którą można przeprowadzić w sole innych kwasów nieorganicznych lub organicznych, np. metanosulfonian, odznaczający się dobrą rozpuszczalnością w wodzie.

Kondensację można również prowadzić w środowisku wodnym w obecności alkali, dzięki czemu zmniejsza się ilość stosowanej 3-feniloetyloaminy do około 1,5 mola na 1 mol chlorowcowodoru, jednak produkt otrzymany w ten sposób jest bardziej zanieczyszczony, a wydajność jego mniejsza.

Przykład. Do 4,35 g (0,036 mola) β -feniloetyloaminy dodano stopniowo w czasie mieszania 1,94 g (0,01 mola) chlorowodoru 2-metylo-4-amino-5-chlorometylopirymidyny, utrzymując temperaturę reakcji w granicach 30–40°. Mieszaninę reakcyjną pozostawiono w temperaturze 40° w ciągu 1 godziny, po czym oziębiono ją, rozpuszczono w 20 ml bezwodnego alkoholu etylowego i roztwór zakwaszono roztworem chlorowodoru w alkoholu etylowym do wartości pH = 2.

Mieszaninę ogrzewano do wrzenia, wytrącony osad odsączono na gorąco i przemyto gorącym alkoholem etylowym. Otrzymano dwuchlorowodorek 2-metylo-4-amino-5-(β -feniloetylo)-aminometylopirymidyny o temperaturze topnienia 293–295°, zawierający około 99% czystego związku, w ilości 2,11 g, co odpowiada 67% wydajności teoretycznej.

Po przekrystalizowaniu z wody otrzymuje się dwuwodzian o temperaturze topnienia 294–296°.

1,88 g dwuchlorowodoru rozpuszczono w 6 ml wody w temperaturze 80°, dodano węgla aktywnego, odsączono go, przesącz zobojętniono wodnym roztworem amoniaku do wartości pH = 2, schłodzono i wykrystalizowany osad odsączono i przemyto. Otrzymano 1,5 g chlorowodoru 2-metylo-4-amino-5-(β -feniloetylo)-aminometylopirymidyny o temperaturze 233–236°, co odpowiada 90% wydajności teoretycznej.

1,5 g chlorowodoru rozpuszczono w 3 ml wody i dodano 2,5 ml 25%-wego wodnego roztworu amoniaku, przy czym wydzielił się olej, który następnie wykrystalizował. Po odsączeniu, przemyciu i wysuszeniu otrzymano 1,1 g 2-metylo-4-amino-5-(β -feniloetylo)-aminometylopirymidyny o temperaturze topnienia 94–96°, co odpowiada 87,5% wydajności teoretycznej.

niaku, przy czym wydzielił się olej, który następnie wykrystalizował. Po odsączeniu, przemyciu i wysuszeniu otrzymano 1,1 g 2-metylo-4-amino-5-(β -feniloetylo)-aminometylopirymidyny o temperaturze topnienia 94–96°, co odpowiada 87,5% wydajności teoretycznej.

1,0 g wolnej zasady rozpuszczono w 13 ml gorącego acetonu i wkropiono do roztworu 1,8 g kwasu metanosulfonowego w 7 ml acetonu. Po oziębieniu osad odsączono, przemyto i wysuszono. Otrzymano 1,95 g trójmetanosulfonianu 2-metylo-4-amino-5-(β -feniloetylo)-aminometylopirymidyny o temperaturze topnienia 184–186°, co odpowiada 90% wydajności teoretycznej.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 2-metylo-4-amino-5-(feniloetylo)-aminometylopirymidyn i ich soli przez kondensację chlorowcowodoru 2-metylo-4-amino-5-chlorowcometylopirymidyny z β -feniloetyloaminą, **znamienny tym**, że kondensację prowadzi się bezpośrednio stosując na 1 mol chlorowcowodoru 2-metylo-4-amino-5-chlorowcometylopirymidyny 3–4 mole β -feniloetyloaminy, w temperaturze od –20° do 60°, korzystnie w temperaturze 20–45°, a produkt reakcji wyodrębnia się, oczyszcza i przeprowadza w wolną zasadę lub jej sole w znany sposób.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że produkt reakcji wyodrębnia się przez rozpuszczenie mieszaniny poreakcyjnej zawierającej monochlorowcowodorek 2-metylo-4-amino-5-(feniloetylo)-aminometylopirymidyny w niższym alkoholu alifatycznym, odbarwienie roztworu za pomocą węgla aktywnego, oddzielenie węgla, zadanie roztworu chlorowcowodorem, przy czym wytrąca się dwuchlorowcowodorek, który wyodrębnia się, krystalizuje i ewentualnie przeprowadza w wolną zasadę lub w sole innych kwasów nieorganicznych lub organicznych.