



SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 66356

C (45) Patentti ajankohdalla 10.10.1984

Patent modeller

(51) Kv.M. ³/Int.Cl. ³ C 07 D 239/42

(21) Patentihakemus — Patentsökning	801817
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	05.06.80
(23) Aikapäivä — Giltighetsdag	05.06.80
(41) Tietoa julkiseksi — Brevet offentlig	05.01.81
(44) Nähtävöityminen ja kuulutus julkiseksi — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	29.06.84
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	04.07.79

Englanti-England(GB) 7923224

**(71) Société d'Études de Produits Chimiques, 4, rue Théodule Ribot,
75017 Paris, Ranska-Frankrike(FR)**

(72) Claude Demosthene, Aramon, Christian Aspisi, Boulbon, Ranska-Frankrike(FR)

(74) Leitzinger Oy

**(54) 2-isopropyyliamino-pyrimidiinin synteesimenetelmä -
Förfarande för syntes av 2-isopropylamino-pyrimidin**

2-isopropyyliamino-pyrimidiinin valmistamiseksi on ehdotettu useita synteesejä. Niihin kuuluu 2-klooripyrimidiinin aminolyysi isopropyyliamiinin kanssa ja N-isopropyyliiguaniidin syklisointi 1,1,3,3-tetraetoksipropaanin kanssa.

Eurooppalaisessa patenttihakemuksessa 79400393.9, jätetty 15.6.1979, on kuvattu 2-isopropyyliamino-pyrimidiinin synteesi, jossa alkali-boorihydridin ja karboksyylihapon on annettu vaikuttaa 2-amino-pyrimidiiniin asetonin läsnäollessa.

Oheinen keksintö tuo esiin 2-isopropyyliamino-pyrimidiinin synteesimenetelmän aminolyysillä. Keksinnön mukaisesti aminolyysi suoritetaan refluksoimalla stökiometriset määrät isopropyyliamiinia ja 2-metyylisulfonyylipyrimidiiniä ilman liuotinta. Tätä tekniikkaa käyttämällä 2-isopropyyliamino-pyrimidiiniä on saatu oleellisesti kvantitatiivisella saannolla.

Brown D.J. ja Ford P.W. (J. Chem. Soc (c) 1967 568) on kuvannut lähtöaineen, 2-metyylisulfonyyli-pyrimidiinin synteesiä 50 % saannol-

66356

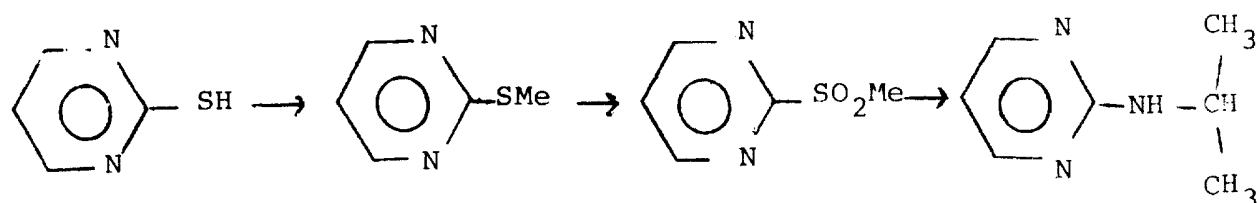
la lähtemällä 2-metyylitio-pyrimidiinistä. Brown'in ja Ford'in kuvaamassa tekniikassa kuplitetaan klooria 2-metyylitio-pyrimidiinin vesisuspension läpi 0 - +5°C:ssa.

Tätä tekniikkaa on parannettu johtamalla klooria hitaammin ja alentamalla reaktiolämpötila -5 - 0°C:een. Näin on saatu noin 90 % saanto.

Boarland M.P.V. ja McOmie J.P.W. (J. Chem. Soc. 1952, 3716) ovat ensimmäiseksi kuvanneet 2-metyylitio-pyrimidiinin valmistamisen 62 % saannolla lähtemällä 2-merkpto-pyrimidiinistä ja metyylisulfaatista. Hunig S. ja Oette K.F. (Liebig's Annalen der Chemie, 1961, 640, 98) saivat 83 % saannon.

Dou, H. et.al'in (Phosphorus and Sulphur and the related elements, 1977, 3, 355) faasinsiirto-katalyyttitekniikkaa on sovellettu 2-metyylitio-pyrimidiinin valmistamiseen kvantitatiivisella saannolla.

Seuraava reaktiokaavio havainnollistaa synteesiä lähtemällä 2-merkpto-pyrimidiinistä.



Seuraava esimerkki havainnollistaa oheista menetelmän parannusta.

Esimerkki:

(a) 2-metyylisulfonyyli-pyrimidiinin synteesi

200 ml reaktoriin laitettiin 10 g (0,0794 moolia) 2-metyylitio-pyrimidiiniä ja 100 ml vettä.

Klooria kuplitettiin hitaasti liuoksen läpi hieman alle 0°C:ssa. 5 minuutin kuluttua saatiin liuos. Kloorin hidasta johtamista jatkettiin 1 tunti pitämällä reaktioseos samassa lämpötilassa. Tänä aikana

66356

reaktion kulkua seurattiin ohutlevykromatografialla. Tämän jälkeen kloorin syöttö lopetettiin. Pulloa ravisteltiin vielä 1 tunti 0°C:ssa. pH säädettiin arvoon 8 kaliumkarbonaatilla. Uutto suoritettiin klooratulla liuottimella. Orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaattilla ja liuotin haihdutettiin pois.

Näin saatiin valkoista tuotetta, joka kiteytettiin kaksi kertaa uudelleen etanolista.

Saanto: 11,3 g: 90 %. Sp. 70 - 72°C (kirj. 73 - 74°C).

(b) 2-isopropyylimino-pyrimidiinin synteesi

2 g (0,0126 moolia) 2-metyylisulfonyyli-pyrimidiiniä suspendoitiin 20 ml:aan isopropyliamiinia.

Suspensiota refluksoitettiin, jolloin saatiin nopeasti liuos. Tunnin kuluttua (reaktion kulkua seurattiin ohutlevykromatografialla) refluksointi lopetettiin ja ylimääräinen isopropyliamiini poistettiin. Lisättiin 100 ml vettä ja pH säädettiin arvoon 9 käyttämällä soodaliuosta.

Uutto suoritettiin klooratulla liuottimella. Orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaattilla ja liuotin haihdutettiin pois.

Saatiin 1,7 g tuotetta (saanto noin 100 %).

Tuote voidaan käyttää sellaisenaan tai suoloinaan.

Patenttivaatimus

2-isopropyyliamino-pyrimidiinin synteesimenetelmä aminolyysillä, tunnettu siitä, että refluksoidaan stökiömetriset määrät isopropyyliamiinia ja 2-metyylisulfonyyli-pyrimidiiniä ilman liuotinta.

Patentkrav

Förfarande för syntes av 2-isopropylamino-pyrimidin genom aminolys, kännetecknat därav, att stökiömetriska mängder isopropylamin och 2-metylsulfonyl-pyrimidin refluxeras utan lösningsmedel.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

—