

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 953181 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **953181**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D473/18
C07D473/16

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **27.06.1995**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **27.06.1995**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **29.12.1995**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

28.06.1994 DE 4422587

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •SKW Trostberg Akteingesellschaft, Dr.-Albert-Frank-Strasse 32 83308 Trostberg, Germany, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Thalhammer, Franz, Germany, SAKSA, (DE)

2 •Graefe, Jürgen, Germany, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Puriinien valmistusmenetelmä

Förfarande för framställning av puriner

Puriinien valmistusmenetelmä - Förfarande för framställning av puriner

- 5 Keksintö kohdistuu menetelmään puriinien valmistamiseksi vastaavista 4-amino-5-nitrosopyrimidiineistä formyloimalla pelkistävästi ja syklisoimalla välituotteena syntyvä 4-amino-5-formyyliaminopyrimidiini.
- 10 Puriineja on valmistettu tähän mennessä enimmäkseen 4,5-diaminopyrimidiinien suoloista tai 4-amino-5-(formyyliamino)pyrimidiineistä. Esimerkiksi EP-A-415 028:n mukaisesti guaniini saadaan kuumentamalla 2,4,5-triamino-6-hydroksipyrimidiinisulfaatti (TAHP-sulfaatti) natriumformiaatin
- 15 kanssa muurahaishapossa.

DE-patenttijulkaisun 37 29 471 mukaisesti guaniini saadaan kuumentamalla TAHP-sulfaatti formamidissa, jolloin ammoniakki neutraloi formamidin hajaantumistuotteena sulfaatin.

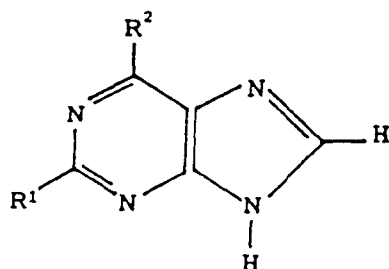
- 20 Näiden menetelmien haittana on se, että niissä tarvitaan lähtöaineina 4,5-diaminopyrimidiiniä, joka valmistetaan hydraamalla katalyyttisesti vedyllä vastaavista 5-nitrosopyrimidiineistä esimerkiksi DE-patenttijulkaisun 36 38 635 mukaisesti, jolloin tarvitaan kalliita autoklaaveja tai
- 25 silmuksareaktoreja. Lisäksi epävakaa 4,5-diaminopyrimidiinit täytyy viedä stabiloitaviksi sulfaattien muodossa. Tämä johtaa suureen suolansyntymiseen, mistä on haittaa taloudellisuudelle ja luonnon tasapainolle.

- 30 DE-patenttijulkaisussa 36 38 635 selostetaan 2,4-diamino-5-formyyliamino-6-hydroksipyrimidiinin (DAFHP) valmistaminen hydraamalla katalyyttisesti vastaavat nitrosoyhdisteet vedyllä ja sitä seuraavalla formyloinnilla. DAFHP voidaan muuntaa DE-OS-41 36 114:n mukaisesti formamidissa guaniini-
- 35 niksi. Kaikkiin näihin menetelmiin tarvitaan esiasteen eristämistä ja mahdollisesti puhdistamista, minkä takia puriinit täytyy valmistaa vastaavista 5-nitrosopyrimidiineistä kahdessa erillisessä menetelmävaiheessa.

EP-A-304 004:stä tunnetaan lisäksi ruukkumenetelmä puriini-
nien natriumsuolojen valmistamiseksi. Tämä menetelmän mu-
kaan 4-aminopyrimidiineistä valmistetaan formamidissa nit-
rosoimalla 4-aminopyridimidiini, se pelkistetään natrium-
5 ditioniitillä, formyloidaan seuraavaksi muurahaishapolla
ja syklistoidaan sitten korotetuissa lämpötiloissa vastaa-
viksi puriineiksi. Tämän menetelmän haittana on se, että
natriumditioniitin käytön seurauksena syntyy rikki-pitoisia
suoloja ja siksi SO₂:ta vapautuu suurina määrinä. Ekologi-
10 selta näkökannalta katsoen tämä menetelmä ei ole sen takia
suurteknisesti puolustettavissa.

Siten esillä olevan keksinnön kohteena on saada aikaan me-
netelmä puriinien, joilla on yleinen kaava (I)

15



20

(I)

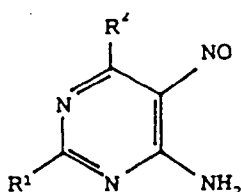
jossa R¹ ja R² voivat olla samanlaiset tai erilaiset ja ne
tarkoittavat H, OH, SH, NH₂, N-(di)-alkyyliä, halogeeniä,
25 O-alkyyliä, S-alkyyliä, alkyyliä tai aryyliä ja alkyyli on
alifaattinen tähde, jossa on 1-4 hiiliatomia, ja aryyli on
mahdollisesti CH₃:lla, OH:lla, NH₂:lla, halogeenillä sub-
stituoitu fenyyli-tähde, valmistamiseksi vastaavista 4-ami-
no-5-nitrosopyrimidiineistä, jossa ei ole mainittuja tek-
30 niikan tason haittoja, vaan joka mahdollistaa haluttujen
puriinien valmistamisen ongelmitta ilman suuria teknisiä
kustannuksia ja erityisesti ilman alkuaivevedyn tai ekolo-
gisesti epäilyttävän natriumditioniitin apua.

35 Tämä tehtävä ratkaistaan keksinnön mukaisesti siten, että
valmistetaan 4-amino-5-nitrosopyrimidiini, jolla on yleinen
kaava (II), jossa R¹:n ja R²:n merkitykset ovat edellä an-
netut, ja sille on tunnusomaista se, että kaavan (II) mu-
kainen yhdiste formyloidaan pelkistävästi muurahaishapon

ja jalometalliin perustuvan katalysaattorin läsnäollessa liuottimessa lämpötilassa 80-220 °C ja välituotteena muodostunut 4-amino-5-formyyliamino pyrimidiini syklisoidaan.

- 5 Yllättäen on osoittautunut, että yleisen kaavan (I) mukaisia keksinnön mukaisia puriineita voidaan saada ruukkumenetelmällä suurina saantoina ja erittäin puhtaina, jolloin muurahaishappo toimii samanaikaisesti sekä pelkistys- että formylointireagenssina sekä mahdollisesti myös liuottimena.
- 10 Sitä paitsi jalometallikatalysaattoria ei tarvitse erottaa ennen puriineiksi renkaansulkemisreaktiota, mikä ei ollut samaten edeltä aavistettavissa.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä käytetään 4-amino-5-nitrosopyrimidiiniä, jolla on yleinen kaava (II)



(II)

jossa R¹ ja R² ovat samanlaisia tai erilaisia ja ne tarkoittavat H, OH, SH, NH₂, N-(di)-alkyyliä, halogeeniä, O-alkyyliä, S-alkyyliä, alkyyliä sekä aryyliä ja alkyyli on alifaattinen tähde, jossa on 1-4 hiiliatomia. Tämä lähtöyhdiste suspendoidaan liuottimeen, joka koostuu edullisesti muurahaishaposta ja/tai formamidista. Erään edullisen suorit

25

30 ritusmuodon mukaisesti 4-amino-5-nitrosopyrimidiini lisätään 4-aminopyrimidiineistä nitrosoinnilla valmistamisensa jälkeen vedellä kostutetussa muodossa vast. jo saostuvaan reaktioseokseen.

35 Kaavan (II) mukaisen nitrosoyhdisteen konsentraatio liuotimessa vaihtelee laajoissa rajoissa ja kattaa 0,1-3,0, edullisesti 1,0-2,0 moolia liuotinlitraa kohti. Jos työskennellään formamidi liuottimena, reaktioseokseen täytyy lisätä muurahaishappoa erityisesti 2,0-10,0 moolia, edul-

lisesti 3,5-5,0 moolia, kaavan (II) mukaista nitrosoyhdistettä kohti. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää itse muura-
haishappoa liuottimena laimennoksena korkeintaan 20 paino-
%.

5

Reaktion kiihdyttämiseksi ja sekoittuvuuden parantamiseksi konsentroituneemmissa osuuksissa voidaan reaktioseokseen lisätä muurahaishapon suolaa, erityisesti alkali- ja maa-
alkalimetallien, ammoniakkin tai amiinien formiaattia.

10 Edullisia ovat tällöin natrium-, ammonium- ja trietyyliam-
moniumformiaatti, jolloin käytetään moolisuhdetta 0,1-5,
erityisen edullisesti noin 0,5, laskettuna käytetystä kaa-
van (II) mukaisesta nitrosoyhdisteestä. Formiaatin lisää-
minen voi tapahtua joko kiinteässä muodossa tai liuotetussa
15 muodossa.

Tällä tavalla valmistettuun reaktioseokseen lisätään jalo-
metallikatalysaattoria. Edullisesti lisätään palladiumiin,
platinaan, ruteniumiin tai rodiumiin perustuvaa katalysaat-
20 toria, joka on kantoainemateriaalilla, erityisesti aktiivi-
hiilellä. Kaupallisesti saatavissa olevat tuotteet ovat
sopivia. Katalysaattorin jalometallipitoisuus on tarkoituk-
senmukaisesti 0,1-10 paino-%. Erityisen edulliseksi on
osoittautunut katalysaattori, jossa on noin 5 paino-% pal-
25 ladiumia aktiivihielellä. Katalysaattoria käytetään edul-
lisesti sellaisena määränä, että puhtaan jalometallin
osuus on 20-2000 mg, erityisen edullisesti 100-500 mg, ki-
logrammaa käytettyä kaavan (II) mukaista nitrosoyhdistettä
kohti.

30

Katalysaattorin lisäämisen jälkeen esiintyy sekoitettaessa
jo huoneenlämpötilassa hidasta CO₂:n vapautumista. Seuraa-
vaksi säädetään haluttu reaktiolämpötila. Ensimmäisen 1-4
tunnin ajanjakson aikana lämpötila pidetään edullisesti 80-
35 140 °C:ssa, erityisesti 100-120 °C:ssa. Tänä aikana värjäy-
tyy alunperin voimakkaan punainen suspensio violetin väri-
seksi. Seuraavaksi lämpötila korotetaan käytettäessä for-
mamidia liuottimena 150-190 °C:een, jolloin mahdollisesti
syntynyt reaktiovesi erotetaan tislaten. Muurahaishappoa

liuottimena käytettäessä korotetaan lämpötila edullisesti 100-170 °C:een. Yli noin 110 °C:n lämpötilat edellyttävät tällöin noin 20 baarin paineiden käyttöä. On myös mahdollista saavuttaa korkeampia lämpötiloja sekoittamalla korkeassa lämpötilassa kiehuva liuotinta, esim. glykolieetteriä, difenyylieetteriä jne. Tämä edellyttää kaiken kaikkiaan kyseessä olevan liuottimen talteenottoa kunkin puriinin valmistuksen lopussa.

10 Kuumentamisen kesto riippuu reaktiolämpötilan korkeudesta. Formamidissa tarvitaan noin 10 tuntia 160 °C:ssa tai noin 3 tuntia 180 °C:ssa. Muurahaishappoa käytettäessä on reaktion kesto noin 20 tuntia 110 °C:ssa tai noin 2 tuntia 160 °C:ssa 8 baarin paineessa.

15 Täten saatu puriinisuspensio ei sisällä mitään osoitettavia määriä lähtöyhdistettä tai 4-amino-5-formyyliaminopyrimidiiniä. Puriini on epäilemättä osittain formiaattina. Mahdollisesti lisättyjä muurahaishapposuoloja tai jalometallikatalyysaattoria sekä vähäisessä määrin värjäytyneitä hajoamistuotteita sisältyy vielä.

Puriinin eristämiseksi ja jalometallikatalyysaattorin talteenottamiseksi suspensio jäähdytetään ja suodatetaan tarkoituksenmukaisesti. Erittäin viskoosien suspensioiden paremmaksi suodattuvuudeksi voidaan lisätä vettä tai orgaanista liuotinta, esimerkiksi asetonia, metanolia tai asetonitriiliä, joka poistetaan jälleen helposti emäliuoksesta tislamalla.

30 Tällä työskentelytavalla puriini erotetaan suodattamalla yhdessä jalometallikatalyysaattorin kanssa ja pestään vedellä. Suodoskakku voidaan ottaa sitten natronlipeään, jonka pitoisuus on 5-10 paino-%, jolloin katalyysaattori jää jäljelle liukenemattomana ja voidaan erottaa suodattamalla.

Edullisesti saadaan siten käytetty jalometallikatalyysaattori lähes kvantitatiivisesti takaisin, mikä on mielekästä jalometallien kalliiden hintojen takia taloudellisen mene-

telmän osalta. Katalysaattori säilyttää myös yllättäen äärimmäisestä lämpötilarasituksesta huolimatta edelleen aktiivisuutensa, niin että se voidaan käyttää uudelleen seuraavissa osuuksissa.

5

Sivutuotteiden erottamiseksi voidaan katalysaattoripoiston suodokseen sekoittaa 5-80 °C:n lämpötilassa 5-50 paino-% aktiivihiiiltä laskettuna käytetyn suoduskakun painosta ja sitä voidaan sekoittaa 20-60 minuuttia. Jos on erityisiä
 10 puhtausvaatimuksia, tämä menetelmä voidaan toistaa yhden tai useamman kerran. Seuraavaksi pH-arvo säädetään 80-10:een puriinin vapauttamiseksi natriumsuolastaan lisäämällä happoa, esimerkiksi muurahaishappoa, rikkihappoa tai hiilihappoa, jolloin puriini saostuu vesiliuoksesta ja se
 15 voidaan eristää suodattamalla. Vaihtoehtoisesti puriinin erottaminen ja katalysaattorin talteenottaminen voidaan suorittaa siten, että saatu reaktiosuspensio haihdutetaan kuivaksi, edullisesti tyhjän alaisena, ja haihdutusjäännös käsitellään edelleen samalla tavalla, kuten edellä kuvattiin suodatusjäännöksen yhteydessä.
 20

Ottamalla katalysaattori talteen puriinin puhdistamisen aikana vähennetään selvästi suolan syntymistä verrattuna tekniikan tasoon.

25

Keksinnön mukaisen menetelmän saannot saavuttavat arvot 94 % teoriasta, jolloin puriinit saostuvat yli 98 %:n saantoina. Näiden suurien saantojen, vähentyneen suolanmuodostuksen verrattuna tekniikan tasoon sekä vähäisten teknisten
 30 kulujen perusteella keksinnön mukainen menetelmä sopii erityisen hyvin suoritettavaksi teknisessä mittakaavassa.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä lähemmin.

35 Esimerkki 1

31,6 g (0,2 moolia) 2,4-diamino-6-hydroksi-5-nitrosopyrimidiiniä (DAHNP) suspendoitiin 150 ml:aan formamidia ja 43,3 g:aan (0,8 moolia) 85-%:ista muurahaishappoa. Sitten lisättiin voimakkaasti sekoittaen 1,0 g palladiumkatalysaattoria

aktiivihiiilellä (tyyppi E10 R/W 5 % pd, 50 % kostea), jolloin syntyi lievä kaasunkehitys. Lämpötila säädettiin 110 °C:een ja sitä pidettiin 3 tuntia. Alunperin väriltään vaaleanpunainen suspensio oli tullut noin 2 tunnin kuluttua harmaaksi. Seuraavaksi sitä kuumennettiin 3 tuntia 180 °C:ssa. Syntynyt harmaa suspensio jäähdytettiin 20 °C:een, kiintoaine imettiin pois tyhjösuodattimen kautta, pestiin kolme kertaa 50 ml:lla vettä ja se sekoitettiin 320 ml:aan 5-paino-%:ista natronlipeää. Jalometallikatalysaattori erotettiin guaniinin natriumsuolan liuoksesta ja pestiin kaksi kertaa 5 ml:lla vettä. Yhdistetyt suodokset kuumennettiin 50 °C:een ja 3 g aktiivihiiiltä lisättiin. 30 minuutin kuluttua se poistettiin suodattamalla ja guaniini saostettiin lisäämällä hitaasti 85-%:ista muurahaishappoa pH:hon 9,5 saakka. Tuote eristettiin suodattamalla, se pestiin kahdesti 50 ml:lla vettä ja kuivattiin 80 °C:ssa tyhjössä.

Saatiin 28,8 g (0,188 moolia, 95 % teoriasta) guaniinia, jossa on vähän keltaisuutta ja jonka pitoisuus on HPLC:n jälkeen 98,5 %. Emonesteestä ei löytynyt liuennutta palladiumia.

Esimerkki 2

Esimerkkiä 1 vastaten muunnettiin 31,6 g (0,2 moolia) DAHNP:tä guaniiniksi käyttämällä esimerkissä 1 talteenotettua jalometallikatalysaattoria, jota täydennettiin 15-paino-%:isella tuoreella katalysaattorilla. Saatiin 28,2 g (0,184 moolia, 92 % teoriasta) jauheen muodossa, joka oli hieman kellertävää.

30

Esimerkki 3

845 g suodatuskostea DAHNP:tä, jonka jälkikosteus oli 45 % (3,0 moolia), suspendoitiin 2,5 ml:aan formamidia ja siihen sekoitettiin 650 g (12,0 moolia) 85-%:ista muurahaishappoa. 15 g palladiumkatalysaattoria aktiivihiiilellä (analogisesti esimerkin 1 kanssa) lisäämisen jälkeen lämpötila nostettiin 110–120 °C:een, jolloin oli havaittavissa voimakas CO₂:n kehittyminen. Noin 1 tunnin kuluttua alunperin roosanvärinen suspensio oli harmaa. Sitä sekoitettiin

edelleen 30 minuuttia 110 °C:ssa ja sitten noin 600 ml nestettä tislattiin pois, kunnes reaktioseos saavutti 180 °C. Tässä lämpötilassa kuumennettiin sitten refluksoiden. 60 °C:een jäädyttämisen jälkeen lisättiin 1 l metanolin ja
 5 veden seosta suhteessa 1:1 ja sen jälkeen jäädytettiin 20 °C:een. Saatu kiintoaine imettiin pois, pestiin kulloinkin kaksi kertaa 500 ml:lla vettä ja se liuotettiin 2,5 l:aan 10-%:ista natronlipeää. Liukenematon katalysaattori erotettiin suodattamalla. Suodokseen lisättiin 40 g kaupallisesti
 10 saatavaa aktiivihiiltä ja sitä sekoitettiin 30 minuuttia 60 °C:ssa. Sen jälkeen kun aktiivihiili oli erotettu suodattamalla vietiin liouokseen CO₂:a, kunnes pH saavutti arvon 9,5. Tällöin saostui väritön kiintoaine, joka suodattiin pois, pestiin kahdesti 500 ml:lla vettä ja kuivat-
 15 tiin 60 °C:ssa tyhjössä. Tällä tavalla saatiin 426 g (2,82 moolia, 94 % teoriasta) guaniinia lähes värittömänä jauheena.

Esimerkki 4

20 29,0 g (0,2 moolia) 2,4-diamino-6-hydroksi-5-nitrosopyrimidiini-hydraattia nitrosoitiin 150 ml:aan formamidia, jossa on 13,8 g (0,2 moolia) 85-%:ista muurahaishappoa ja saatuun roosanväriseen suspensioon lisättiin edelleen 42,4 g (0,8 moolia) 85-%:ista muurahaishappoa. 1,0 g palladiumkataly-
 25 saattoria aktiivihiilellä vastaten esimerkkiä 1 kuumennettiin 3 tuntia 120 °C:ssa. Suspensio menetti värinsä tällöin ja sitä kuumennettiin tislaten pieni määrä vettä 3 tunnin ajan 180 °C:een. 80 °C:een jäädyttämisen jälkeen lisättiin 100 ml vettä ja kiintoaine imettiin pois. Suodoskakku pes-
 30 tiin kaksi kertaa 50 ml:lla vettä ja 320 ml 5-%:ista natronlipeää lisättiin. Liukenematon jalometallikatalysaattori erotettiin suodattamalla ja suodokseen sekoitettiin 3 g kaupallisesti saatavaa aktiivihiiltä 50 °C:ssa 30 minuut-
 35 tia. Sen jälkeen kun aktiivihiili oli erotettu, guaniini saostettiin lisäämällä 20-%:ista rikkihappoa pH:hon 9,5, imettiin pois, pestiin kahdesti 50 ml:lla vettä ja kuivat-
 tiin 80 °C:ssa tyhjössä.

Tällä tavalla saatiin 26,7 g (0,174 moolia, 87 % teorias-
ta) 98,4 % puhdasta guaniinia.

Esimerkki 5

5 31,6 g (0,2 moolia) DAHNP:tä suspendoitiin 6,3 g:n (0,1
moolia) ammoniumformiaattia ja 1,0 g:n palladiumkatalysaat-
toria kanssa analogisesti esimerkin 1 kanssa 150 ml:aan 85-
%:ista muurahaishappoa ja kuumennettiin 20 tuntia refluk-
sointiin. Tällöin suspensio tuli värittömäksi noin 3 tun-
10 nin kuluttua. Seuraavaksi se haihdutettiin tyhjössä kuivak-
si ja jäännös liuotettiin 350 ml:aan 5-%:ista natronlipe-
ää. Katalysaattorin erottamisen ja suodoksen käsittelymisen
jälkeen kuten esimerkissä 1 saatiin 21,6 g (0,170 moolia,
85 % teoriasta) 97-%:ista guaniinia, joka sisälsi vielä
15 noin 1 % 2,4-diamino-5-formyyli-amino-6-hydroksipyrimidi-
niä.

Esimerkki 6

Seosta, jossa on 31,6 g (0,2 moolia) DAHNP:tä, 6,8 g (0,1
20 moolia) natriumformiaattia ja 1,0 g palladiumkatalysaatto-
ria vastaten esimerkkiä 1, kuumennettiin refluksoiden 4
tuntia 150 ml:ssa 85-%:ista muurahaishappoa. Seuraavaksi
suspensio laitettiin sekoitusautoklaaviin ja sitä kuumen-
nettiin 3 tuntia 150 °C:een. Tällöin muodostui 6-7 baarin
25 sisäpaine. Jäähdyttämisen jälkeen paine poistettiin, auto-
klaavin sisältö poistettiin ja kiintoaine imettiin pois.
Suodossakku käsiteltiin edelleen analogisesti esimerkin 1
kanssa. Saatiin 21,6 g (14,3 moolia, 71 % teoriasta) 97-
%:ista guaniinia, jonka puhtaus oli 99,4 %. Lisäämällä nat-
30 ronlipeää jäännökseen voitiin saada edelleen haihduttamisen
jälkeen 6,3 g (20 % teoriasta) guaniinia.

Esimerkki 7

Analogisesti esimerkin 1 kanssa saatiin käyttämällä 1,0 g
35 platinaa aktiivihiilellä (5 % Pt, 50 % kosteaa) 31,6 g:sta
(0,2 moolia) DANHP:tä 28,9 g (0,189 moolia, 94 % teoriasta)
guaniinia, jonka puhtaus on 98,9 %.

Esimerkki 8

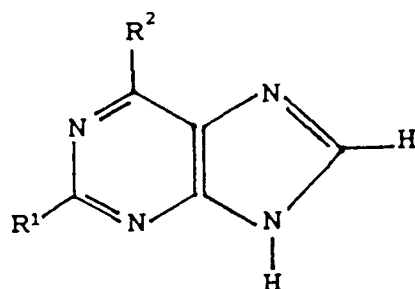
13,9 g (0,1 moolia) 4,6-diamino-5-nitrosopyrimidiiniä suspendoitiin 50 ml:aan formamidia, 6,8 g (0,1 moolia) natriumformiaattia, 27,0 g (0,5 moolia) 85-%:ista muurahaishappoa ja 0,5 palladiumkatalysaattoria lisättiin vastaten esimerkkiä 1 ja seosta kuumennettiin 4 tuntia 110 °C:ssa. Värinsä menettänyttä suspensiota kuumennettiin tislaten pieni määrä vettä 3 tunnin ajan 180 °C:een ja sitten se jäädytettiin. Parempaa työstimistä varten lisättiin 50 ml vettä ja kiintoaine suodatettiin pois. Suodoskaku liuotettiin 160 ml:aan 5-%:ista natronlipeää ja liukenematon Pd-katalysaattori erotettiin. Kirkkaan suodoksen pH-arvo säädettiin rikkihapolla 8,5:een lisäämällä 30 minuuttisen 3 g:lla aktiivihiiltä 50 °C:ssa käsittelemisen jälkeen. Tällöin saostui väritön adeniinisakka, se imettiin, pestiin kahdesti 30 ml:lla vettä ja kuivattiin 80 °C:ssa tyhjössä. Tällä tavalla saatiin 12,2 g (0,090 moolia, 90 % teoriasta) 98,4 % adeniinia valkeana jauheena.

20 Esimerkki 9

Analogisesti esimerkin 8 kanssa muutettiin 15,4 g 2,4,6-triamino-5-nitrosopyrimidiiniä 2,6-diaminopuriiniksi. Tällöin saatiin 12,2 g (0,081 moolia, 81 % teoriasta) vaalean beigen värisenä jauheena.

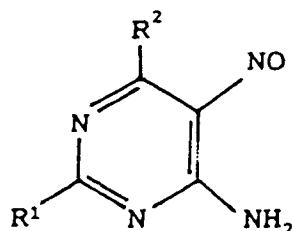
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä puriinin, jolla on yleinen kaava (I)



(I)

jossa R^1 ja R^2 voivat olla samanlaiset tai erilaiset ja ne tarkoittavat H, OH, SH, NH_2 , N-(di)-alkyyliä, halogeeniä, O-alkyyliä, S-alkyyliä, alkyyliä tai aryyliä ja alkyyli on alifaattinen tähde, jossa on 1-4 hiiliatomia, ja aryyli on mahdollisesti CH_3 :lla, OH:lla, NH_2 :lla, halogeenillä substituoitu fenyyli, valmistamiseksi vastaavasta 4-amino-5-nitrosopyrimidiinistä, jolla on yleinen kaava (II)



(II)

jossa R^1 :n ja R^2 :n merkitykset ovat edellä annetut, tunnetaan siitä, että kaavan (II) mukainen yhdiste formyloidaan pelkistävästi muurahaishapon ja jalometalliin perustuvan katalysaattorin läsnäollessa liuottimessa lämpötilassa 80-220 °C ja välituotteena muodostunut 4-amino-5-formyyliaminopyrimidiini syklisoidaan.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että liuottimena käytetään formamidia ja/tai muurahaishappoa.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan (II) mukaisen yhdisteen konsentraatio on 0,1-3,0 moolia l⁻¹, edullisesti 1,0-2,0 moolia l⁻¹.

5

4. Jonkin patenttivaatimuksen 1-3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan (II) mukaista yhdistettä käytetään vesikosteassa muodossa, erityisesti edeltävään nitrosointiin joutuvan ja natriumformiaattia sisältävän
10 suspension muodossa.

5. Jonkin patenttivaatimuksen 2-4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytettäessä formamidia liuot-
timena muurahaishappoa lisätään moolisuhteessa 2,0-10,0,
15 edullisesti 3,5-5,0, laskettuna käytetystä kaavan (II) mukaisesta yhdisteestä.

6. Jonkin patenttivaatimuksen 1-5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vesipitoista muurahaishappoa
20 käytetään laimentaan korkeintaan 20 paino-% saakka.

7. Jonkin patenttivaatimuksen 1-6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktioseokseen lisätään al-
kali- tai maa-alkalimetallien, ammoniakin tai amiinien for-
25 miaattia moolisuhteessa 0,1-5:1 laskettuna käytetystä kaa-
van (II) mukaisesta yhdisteestä.

8. Jonkin patenttivaatimuksen 1-7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetään palladiumiin, plati-
30 naan, ruteniumiin tai rodiumiin perustuvaa katalyysaattoria
määränä 20-2000 mg puhdasta jalometallia käytetyn kaavan
(II) mukaisen yhdisteen kiloa kohti.

9. Jonkin patenttivaatimuksen 1-8 mukainen menetelmä,
35 t u n n e t t u siitä, että käytetään kantoainemateriaa-
lilla olevaa katalyysaattoria, jonka jalometallipitoisuus
on 0,1-10 paino-%.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että kantoainemateriaali on aktiivihiihi.

11. Jonkin patenttivaatimuksen 1-10 mukainen menetelmä,
5 t u n n e t t u siitä, että pelkistävä formylointi suori-
tetaan lämpötilassa 80-140 °C, edullisesti 100-120 °C.

12. Jonkin patenttivaatimuksen 1-11 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että käytettäessä formamidia liuot-
10 timena syklistointi suoritetaan kuumentamalla lämpötila-alue-
ella 150-190 °C.

13. Jonkin patenttivaatimuksen 1-11 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että käytettäessä muurahaishappoa
15 liuottimena syklistointi suoritetaan kuumentamalla lämpöti-
la-alueella 100-170 °C ja mahdollisesti paineessa korkein-
taan 20 baaria.

14. Jonkin patenttivaatimuksen 1-13 mukainen menetelmä,
20 t u n n e t t u siitä, että muodostunut puriini eristetään
reaktioseoksesta haihduttamalla.

15. Jonkin patenttivaatimuksen 1-13 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että muodostunut puriini eristetään
25 reaktioseoksesta suodattamalla, mahdollisesti lisäämällä
vettä tai orgaanisia liuottimia.

16. Patenttivaatimuksen 14 tai 15 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että muodostunut puriini liuotetaan
30 natronlipeään, katalysaattori suodatetaan liuenneesta tuot-
teesta erilleen ja puriini saostetaan uudelleen hapolla.

17. Patenttivaatimuksen 1-6 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että ennen puriinin saostamista hapolla
35 suoritetaan vähintään yksi liuoksen aktiivihiihlikäsittely.