FI000092400B

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 92400

C (45) Patentti myönnetty
Patent meddelat 10 11 1994

(51) Kv.lk.5 - Int.cl.5

C 07D 473/02

SUOMI-FINLAND

(FI)

(21) Patenttihakemus - Patentansökning 883803

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 17.08.88

(24) Alkupäivä - Löpdag 17.08.88

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 19.02.89

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. -
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 29.07.94

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

18.08.87 DE 3727508 P

(71) Hakija - Sökande

1. **Boehringer Ingelheim KG**, 6570 Ingelheim am Rhein, BRD, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. **Christmann, Albrecht**, In der Dörrwiese 33, 6507 Ingelheim am Rhein, BRD, (DE)
2. **Ramert, Reiner**, Münzthaler Grund 3, 6531 Weiler b. Bingen, BRD, (DE)

(74) Asiamies - Ombud: **Leitzinger Oy**

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Natriumpuriinien valmistusmenetelmä
Förfarande för framställning av natriumpuriner

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI A 814105 (C 07D 473/18), GB B 1066325 (C 07d 57/36)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksinnön kohteena on menetelmä, jolla valmistetaan natriumpuriineja yhdenastianreaktiona teknisessä mitassa.

Uppfinningen avser ett förfarande, varmed framställes natriumpuriner som en ettkärlsreaktion i teknisk skala.

Natriumpuriinien valmistusmenetelmä - Förfarande för framställning av natriumpuriner

Keksinnön kohteena on uusi menetelmä valmistaa natriumpuriineja, erityisesti dinatrium-2-amino-1,9-dihydropurin-6-oni, jota myös kutsutaan 2-amino-1,7-hydropuriin-6-onin dinatriumsuolaksi, ja natrium-1,3-dihydro-7H-puriini-2,6-dionia.

Dinatrium-2-amino-1,9-dihydro-purin-6-onilla on toisaalta itsellään farmakologisia ominaisuuksia, ja toisaalta sitä voidaan käyttää myös lähtöyhdisteenä farmakologisesti aktiivisten johdosten valmistamisessa. Myös natrium-1,3-dihydro-7H-puriini-2,6-dionia voidaan käyttää muiden farmaseuttisten aineiden synteeseihin.

Guaniinin natriumsuolan valmistusmenetelmä kuvataan tekniikan tason mukaisissa julkaisuissa esim. CH-1.066.325 laboratoriomittakaavassa.

Guaniini on tuote, jonka taloudellinen merkitys on viime aikoina lisääntynyt huomattavasti. Sen valmistus teknisessä mittakaavassa on toivottavaa, jolloin erityisesti kysymykseen tulee 100 kg tai suurempien erien kertavalmistus. Tunnettujen menetelmien soveltaminen teknisessä mittakaavassa ei kuitenkaan ole johtanut toivottuihin tuloksiin vaan tuotteen työstössä esiintyy suuria ongelmia. Guaniinin sakka on niin hienokiteistä, että sitä ei suurimittakaavassa yksinkertaisilla menetelmillä, esimerkiksi linkoamalla voida erottaa reaktioseoksesta. Menetelmä vaatii siis aikaavievä ja kustannuksia aiheuttavia lisäsuodatusmenetelmiä.

Käsillä olevan keksinnön tavoitteena on tuoda esiin natriumpuriinien valmistusmenetelmä, joka mahdollistaa reaktion suorittamisen "yhdenastian menetelmänä" teknisessä mitassa ja tuotteen eristämisen erittäin puhtaana ja korkein saannoin.

Tähän tavoitteeseen päästään keksinnön mukaisesti siten, että yhdenastian reaktiossa lisätään muurahaishappoa suspensioon, joka muodostuu vastaavasta 4-amino-pyrimidiini-johdoksesta ja natriumnitriitistä formamidissa, minkä jälkeen pelkistetään, tämän jälkeen kuumennetaan muodostunut 4-amino-5-formyloaminopyrimidiinijohdos 140 - 180°C:een. Tunnusomaista menetelmälle on se, että renkaan sulkeutumisreaktion jälkeen muunnetaan väkevää natriumhydroksidia lisäämällä vastaavaksi natrium- tai dinatriumsuolaksi, joka erotetaan kiteinä.

Keksinnön mukaisen menetelmän yksityiskohtia on selvennetty jäljempänä dinatrium-2-amino-1,9-dihydro-purin-6-onin valmistusta koskevassa esimerkissä.

"Yhdenastian reaktiossa" lisätään muurahaishappoa jäissä jäähdyttäen suspensioon, joka muodostuu 2,4-diamino-6-okso-dihydro-pyrimidiini-monohydraatissa ja natriumnitriitistä formamidissa. Monohydraatin asemesta reaktioon sopii myös vedetön 2,4-diamino-6-okso-dihydropyrimidiini (DAHP) tai vesipitoinen DAHP, jonka vesipitoisuus on enintään 30 %. Pyrimidiinin moolisuhdetta natriumnitriittiin voidaan vaihdella saantotappioitta välillä 1:-1:-1,6. Reaktioseos tulee jäähdyttää siten, että reaktiolämpötila pysyy välillä 10 ja 100°C, mieluummin 20 - 35°C, erityisen mielellään välillä 20 - 25°C.

Näin saatu muodostuneen 2,4-diamino-5-nitroso-6-okso-dihydropyrimidiinin vaaleanpunainen suspensio kuumennetaan 110 -125°C:een, mieluummin 110°C:een ja tähän lisätään annoksittain natriumditioniittia. DAHP:en painosuhde natriumditioniittiin voi vaihdella laajalla välillä, jolloin pyritään mahdollisimman vähäiseen pelkistysaineen määrään. Alarajana on DAHP:natriumditioniitti-painosuhde 170:1; korkeimmat natriumditioniittimäärät ovat luonnollisesti mahdollisia, mutta tällöin reaktiossa kuitenkin vapautuu suurempi määrä rikkidioksidia ja rikkivetyä. Natriumditio-

niitin asemesta myös muita pelkistimiä, kuten esimerkiksi natriumpyrosulfiittia, natriumsulfiittia, rongaliittia, natriumvetysulfidia, natriumpolysulfideja jne. Pelkistin lisätään joko kiinteänä aineena tai teknisesti edullisimmin liuoksena. Tapahtuva reaktio on eksoterminen ja samalla kehittyy kaasua. Pelkistintä tulisi lisätä aina silloin, kun kaasun kehitys tai lämmön kehitys on vaimennut. Reaktion tapahduttua kuumennetaan 2,4-diamino-5-formamino-6-oksodihydropyrimidiinin nyt vaaleankeltainen suspensio, joka mahdollisesti voidaan eristää noin 96 %:n saannolla 0°C:een jäähdyttämällä ja suodattamalla, noin 140 - 180°C:een, mieluummin 175 - 180°C:een. Renkaansulkureaktion riippuvuus lämpötilasta vastaa Arreniuksen yhtälöä. Noin 1 - 3 tunnin (175°C) kuluttua annetaan reaktioseoksen jäähtyä noin 110°C:een ja liuottimena käytetty formamidi tislataan pois alipaineessa. Jäännökseen lisätään ensin noin 3 - 5 kertainen tilavuus vettä, jäähdytetään ja siihen lisätään 2 - 3 kertainen tilavuus natriumhydroksidia 50 %:na liuoksena, jolloin reaktioliuos värjäytyy tummanruskeaksi. Sekoittumis- tai neutralointilämmön johdosta lämpötila nousee noin 40°C:een. Lämpötilan nousemista korkeammaksi tulee välttää, jotta mahdollisimman hyvin vältettäisiin pois tislautumattoman formamidin saippuoituminen.

Natriumhydroksidin lisäämisen jälkeen annetaan muodostuneen natriumsuolan erottua kiteisenä lämpötilassa välillä +5 ja -2°C. Tämän jälkeen muodostuneet kiteet erotetaan suodattamalla ja pestään kerran tai useammin 20 %:lla natriumhydroksidilla. Tavanomaisen kuivaamisen jälkeen saadaan haluttu dinatrium-2-amino-1,9-dihydro-purin-6-oni korkealla saannolla. Näin saatua tuotetta voidaan käyttää ilman muita puhdistustoimenpiteitä jatkosynteeseihin, erityisesti farmaseuttisiin aineisiin.

Vastaavasti substituoiduista pyrimidiinijohdoksista voidaan valmistaa muita puriinijohdoksia kuten edellä jo mainittiin dinatrium-2-amino-1,9-dihydro-purin-6-onista.

Seuraavien esimerkkien tarkoituksena on selventää keksinnön mukaista menetelmää.

Esimerkki 1

Dinatrium-2-amino-1,9-dihydropurin-6-oni (2-amino-1,7-dihydropurin-6-onin dinatriumsuola)

36 g 2,4-diamino-6-okso-dihydropyrimidiini-monohydraatia (250 mmol) 27,5 g (400 mmol) natriumditriittia suspendoidaan 300 ml:aan formamidia ja lisätään noin 20 - 25°C:een jäähdyttäen 72,5 ml:aan muurahaishappoa noin 30 minuutin kuluessa. Tämän jälkeen kuumennetaan muodostuneen 2,4-diamino-4-nitroso-6-okso-dihydropyrimidiinin vaaleanpunainen suspensio noin 100°C:een ja noin 30 minuutin kuluessa lisätään yhteensä 0,25 g nariumditioniittia noin 25 mg:n erinä. Pelkistämisen tapahduttua kuumennetaan 2,4-diamino-5-formamino-6-okso-dihydropyrimidiinin nyt vaaleankeltainen suspensio* 175 - 180°C:een samalla tislaamalla haihtuvat osat pois ja pidetään tässä lämpötilassa 3 tuntia. Sen jälkeen, kun on jäähdytetty noin 100°C pohjalämpötilaan tislataan pois noin 225 ml:aa formamidia vesisuihkun tyhjössä. Tislauspohjaan lisätään 250 ml vettä, jäähdytetään noin 25°C:een ja lisätään edelleen jäähdyttäen 118 ml:aa noin 50 %:sta natriumhydroksidia, jolloin muodostuu tummanruskea liuos. Tämä jäähdytetään noin 0 - -3°C:een ja kiteytyminen saatetaan loppuun sekoittamalla vielä noin 2 tuntia tässä lämpötilassa. Kiteet erotetaan imulla, pestään noin 90 ml:lla noin 20 %.sta natriumhydroksidia ja kuivataan tyhjiössä noin 80°C:ssa. Saadaan noin 55 g suolaa, mikä alkuaineanalyysin ja vesimäärityksen perusteella vastaa 41,0 g otsikkoyhdistettä (saanto 84 % teoreettisesta).

* Jos saatu suspensio pelkistämisen tapahduttua jäähdytetään 0°C:een ja sakka eristetään, niin saadaan noin 96 %:n saannolla teoreettisesta 2,4-diamino-5-formylamino-6-okso-dihydropyrimidiinia.

Esimerkki 2

Dinatrium-2-amino-1,7-dihydropurin-6-onin valmistaminen teknisessä mitassa

28,8 kg 2,4-diamino-6-okso-dihydropyrimidiinimonohydraattia (200 mol) ja 16,7 kg (240 mol) natriumnitriittia suspendoidaan 240 l:aan formamidia ja lisätään 20 - 25°C:ssa jäähdyttäen 70 l:aa muurahaishappoa noin 60 minuutin kuluessa. Tämän jälkeen kuumennetaan muodostuneen 2,4-diamino-5-nitroso-6-okso-dihydropyrimidiinin vaaleanpunainen suspensio noin 100°C:een ja lisätään tipoittain noin 90 minuutin kuluessa yhteensä 100 g natriumditioniittia liuotettuna 1 l:n vettä ja 5 l:n formamidia. Pelkistämisen tapahduttua kuumennetaan 2,4-diamino-5-formylamino-6-okso-dihydropyrimidiinin nyt vaaleankeltainen suspensio 150 - 155°C:een samalla tislaamalla haihtuvat ainekset ja pidetään noin 16 tuntia tässä lämpötilassa. Noin 110°C:een pohjalämpötilan jäähdyttämisen jälkeen tislataan pois noin 200 l:n formamidia höyrysuihkun tyhjiössä. Tislauspohjaan lisätään 200 l vettä, jäähdytetään noin 25°C:een ja lisätään edelleen jäähdyttäen 95 l noin 50 %:sta natriumhydroksidia, jolloin muodostuu tummanruskea liuos. Tämä jäähdytetään 0°C - +3°C:een ja kiteytyminen saatetaan loppuun sekoittamalla vielä noin 2 tuntia tässä lämpötilassa. Erotetut kiteet lingotaan, pestään noin 140 l:lla 20 %:sta jääkylmää natriumhydroksidia ja kuivataan tyhjössä noin 80°C:ssa. Saadaan noin 56 kg tuotetta, joka typpianalyysin (20,4 % N) vastaa 31,8 kg otsikkoyhdistettä.

Esimerkki 3

Natrium-1,3-dihydro-7H-purin-2,6-dionin valmistaminen (Ksantiinin natriumsuola)

31,8 g (6-aminourasiilia (250 mmol) ja 27,5 g (400 mmol) natriumnitriittia suspendoidaan 400 ml:aan formamidia ja

lisätään noin 3 tunnin kuluessa samalla jäähdyttäen noin 20 - 25°C:ssa 105,3 g 85 %:sta muurahaishappoa. Tämän jälkeen kuumennetaan muodostuneen 6-amino-5-nitroso-urasiilin vaaleanpunainen suspensio noin 120°C:een ja lisätään noin 30 minuutin kuluessa yhteensä 0,20 g natriumditioniittia noin 25 mg:n erinä.

Pelkistämisen tapahduttua kuumennetaan 6-amino-5-formaminourasiilin nyt vaaleanruskea suspensio noin 150°C:een samalla tislaamalla pois haihtuvat ainekset ja pidetään tässä lämpötilassa noin 5 tuntia. Noin 110°C:een pohjalämpötilan jäähdyttämisen jälkeen tislataan pois noin 300 ml formamidia vesisuihkun tyhjössä. Tislauspohjaan lisätään 400 ml vettä, jäähdytetään noin 25°C:een ja lisätään edelleen jäähdyttäen 13,5 ml:aa 50 %:sta natriumhydroksidia, jolloin muodostuu tummanruskea liuos. Tämä jäähdytetään noin 15°C:een ja kiteyttäminen saatetaan loppuu sekoittamalla vielä noin 2 tuntia tässä lämpötilassa. Erotettu sakka pestään noin 30 ml:lla kylmää vettä ja kuivataan tyhjiössä noin 80°C:ssa. Saadaan noin 66 g suolaa, joka typpipitoisuuden (16,6 %) mukaan vastaa 34,1 g otsikkoyhdistetä (saanto 78 % teoreettisesta).

Kun tämä suola liuotetaan laimeaan natriumhydroksidiin, käsitellään värinpoistohiilellä, saostetaan muurahaishapolla ja kuivataan 60°C:ssa tyhjössä saadaan 21,5 g (72 % teoreettisesta) puhdasta 1,3-dihydro-7H-puriini-2,6-dionia.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä puriinin valmistamiseksi yhdenastian reaktiossa, jossa suspensioon, joka muodostuu vastaavasta 4-aminopyrimidiinijohdoksesta ja natriumnitriitistä formamidissa lisätään muurahaishappoa, tämän jälkeen pelkistetään, ja sen jälkeen kuumennetaan muodostunut 4-amino-5-formyylamino-pyrimidiinijohdos 140 - 180°C:een, t u n n e t t u siitä, että renkaan sulkeutumisreaktion jälkeen muunnetaan väkevää natriumhydroksidia lisäämällä vastaavaksi natrium- tai dinatriumsuolaksi, joka erotetaan kiteinä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä valmistaa dinatrium-2-amino-1,9-dihydro-purin-6-onia, t u n n e t t u siitä, että käytetään lähtöyhdisteenä 2,4-diamino-6-oksodihydropyrimidiinisuspensiota.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä valmistaa natrium-1,3-dihydro-7H-puriini-2,6-dionia, t u n n e t t u siitä, että käytetään lähtöaineena 6-aminourasiilisuspensiota.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av purin i en reaktor med ett kärl, där till en suspension, som består av motsvarande 4-amino-pyrimidinderivat och natriumnitrit i formamid, sätts myrsyra, därefter reduceras, och därefter värmes det bildade 4-amino-5-formylamino-pyrimidinderivatet till 140 - 180°C, k ä n n e t e c k n a t därav, att efter ringslutningsreaktionen omvandlas genom tillsats av koncentrerad natriumhydroxid till motsvarande natrium- eller dinatriumsalt, som separeras som kristaller.

2. Förfarande enligt patentkravet 1 för att framställa dinatrium-2-amino-1,9-dihydro-purin-6-on, k ä n n e t e c k n a t därav, att som utgångsämne används 2,4-diamino-6-oxodihydropyrimidinsuspension.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 för att framställa natrium-1,3-dihydro-7H-purin-2,6-dion, k ä n n e t e c k n a t därav, att som utgångsämne används 6-aminourasilsuspension.