	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2015-0056590 (43) 공개일자 2015년05월26일
<p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07D 487/04 (2006.01) C07D 239/52 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류 C07D 487/04 (2013.01) C07D 239/52 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2015-7009142</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2013년09월10일 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2015년04월09일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2013/058941</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2014/043087 국제공개일자 2014년03월20일</p> <p>(30) 우선권주장 61/701,250 2012년09월14일 미국(US)</p>		<p>(71) 출원인 다우 아그로사이언시즈 엘엘씨 미국 인디애나주 46268-1054 인디애나폴리스 자이언스빌 로드 9330</p> <p>(72) 발명자 블랜드 더글라스 씨 미국 48642 미시건주 미들랜드 브로드헤드 드라이브 331 로쓰 개리 미국 48640 미시건주 미들랜드 이스트 스튜어트 로드 1250 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인 양영준, 류현경</p>

전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 4-클로로-2,5-디메톡시피리미딘으로부터의 2-아미노-5,8-디메톡시[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘의 제조 방법

(57) 요약

2-아미노-5,8-디알콕시[1,2,4]-트리아졸로[1,5-c]피리미딘을 4-클로로-2,5-디알콕시피리미딘으로부터 히드라진 및 시아노겐 할라이드를 회피하는 방법으로 제조한다.

(52) CPC특허분류

C07D 487/02 (2013.01)

(72) 발명자

보트 크레이그

미국 48617 미시건주 클레어 이스트 엘름 로드
2787

해밀턴 크리스토퍼 티

미국 48642 미시건주 미들랜드 이스트 에이콘 레인
3708

뉴만 요셉

미국 48642 미시건주 미들랜드 그레이스톤 플레인
스 3369

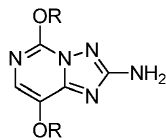
명세서

청구범위

청구항 1

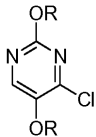
하기 화학식 I의 2-아미노-5,8-디알콕시[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]-피리미딘의 제조 방법이며,

<화학식 I>



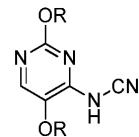
(상기 식에서, R은 C₁-C₄ 알킬임)

i) 하기 화학식의 4-클로로-2,5-디알콕시피리미딘을



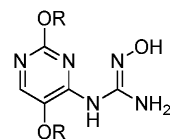
(상기 식에서, R은 상기 정의된 바와 같음)

극성 비양성자성 용매 중에서 시안아미드의 염과 접촉시켜 하기 화학식의 2,5-디알콕시-4-시아노아미노피리미딘을 제공하고



(상기 식에서, R은 상기 정의된 바와 같음);

ii) 2,5-디알콕시-4-히드록시구아니디닐피리미딘을 유리 염기로서의 히드록실아민과 또는 히드록실아민 염과 염기의 존재 하에 접촉시켜 하기 화학식의 2,5-디알콕시-4-시아노아미노피리미딘을 제공하고



(상기 식에서, R은 상기 정의된 바와 같음);

iii) 2,5-디알콕시-4-히드록시구아니디닐피리미딘을 알킬 클로로포르메이트로 처리함으로써 고리화하여 2-아미노-5,8-디알콕시[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘을 제공하는 것

을 포함하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, R이 CH₃인 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 단계 ii)의 2,5-디알콕시-4-히드록시구아니디닐-피리미딘을 단리시키지 않고 사용

하여 단계 iii)의 2-아미노-5,8-디알콕시[1,2,4]-트리아졸로[1,5-c]피리미딘을 제조하는 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 시안아미드의 염이 알칼리 금속 염 또는 알칼리 토금속 염인 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 시안아미드의 염이 나트륨 수소 시안아미드인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, (i)의 극성 비양성자성 용매가 아세토니트릴 또는 N-메틸-2-피롤리디논인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, (i)이 약 0℃ 내지 약 60℃의 온도에서 수행되는 것인 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, (ii)의 히드록실아민 염의 유리 염기가 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨 또는 트리알킬아민 염인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, (ii)가 극성 용매 중에서 수행되는 것인 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 용매가 메탄올, 에틸 아세테이트 또는 아세토니트릴인 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, (ii)가 약 0℃ 내지 약 80℃의 온도에서 수행되는 것인 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, (iii)의 알킬클로로포르메이트가 메틸 클로로포르메이트인 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, (iii)이 염기의 존재 하에 수행되는 것인 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 염기가 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨 또는 트리에틸아민인 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, (iii)이 약 45℃ 내지 약 100℃의 온도에서 수행되는 것인 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, (iii)이 극성 비양성자성 용매 중에서 수행되는 것인 방법.

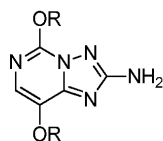
청구항 17

제16항에 있어서, 용매가 에틸 아세테이트 또는 아세토니트릴인 방법.

청구항 18

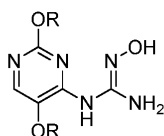
하기 화학식 I의 2-아미노-5,8-디알콕시[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘의 제조 방법이며,

<화학식 I>



(상기 식에서, R은 C₁-C₄ 알킬임)

하기 화학식의 2,5-디알콕시-4-히드록시구아니딘피리미딘을



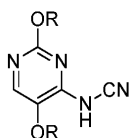
(상기 식에서, R은 상기 정의된 바와 같음)

알킬 클로로포르메이트로 처리함으로써 고리화하여 2-아미노-5,8-디알콕시[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘을 제공하는 것

을 포함하는 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 하기 화학식의 2,5-디알콕시-4-시아노아미노피리미딘을

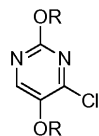


(상기 식에서, R은 상기 정의된 바와 같음)

유리 염기로서의 히드록실아민과 또는 히드록실아민 염과 염기의 존재 하에 접촉시켜 2,5-디알콕시-4-히드록시구아니딘피리미딘을 제공함으로써 2,5-디알콕시-4-히드록시구아니딘피리미딘을 형성하는 것인 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 하기 화학식의 4-클로로-2,5-디알콕시피리미딘을

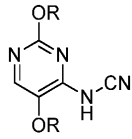


(상기 식에서, R은 상기 정의된 바와 같음)

극성 비양성자성 용매 중에서 시안아미드의 염과 접촉시켜 2,5-디알콕시-4-히드록시구아니딘피리미딘을 형성하는 것인 방법.

청구항 21

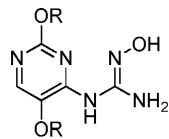
하기 화학식의 화합물.



상기 식에서, R은 C₁-C₄ 알킬을 나타낸다.

청구항 22

하기 화학식의 화합물.



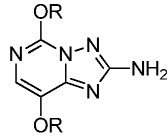
상기 식에서, R은 C₁-C₄ 알킬을 나타낸다.

발명의 설명

배경 기술

- [0001] 4-클로로-2,5-디메톡시피리미딘으로부터의 2-아미노-5,8-디메톡시[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘의 제조 방법이 본원에 제공된다.
- [0002] 미국 특허 6,005,108은 특정 치환된 2-아미노-5,8-디알콕시[1,2,4]-트리아졸로[1,5-c]피리미딘 화합물 및 술폰아미드 제조제의 제조를 위한 중간체로서의 그의 용도를 기재한다. 2-아미노-5,8-디메톡시[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘은 페녹스술람의 제조를 위한 유용한 중간체이다. 문헌 [Monatsh. Chem. 1983, 114, 789]은 특정 (아미노)카르보노티오일카르바메이트의 제조에 있어서 히드록실아민과의 그의 반응 및 [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-2-아민으로의 후속적 고리화를 기재한다. WO 2009/047514 A1은 특정 (아미노)카르보노티오일카르바메이트의 제조에 있어서 히드록실아민과의 그의 반응 및 [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 및 [1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘 화합물로의 후속적 고리화를 기재한다. US 6,559,101 B2는 특정 (아미노)카르보노티오일카르바메이트의 제조에 있어서 히드록실아민과의 그의 반응 및 피리미딘-치환된 [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-2-아민으로의 후속적 고리화를 기재한다.
- [0003] 미국 특허 6,362,335 B2는 히드라진 및 시아노겐 할라이드를 둘 다 포함하는 다단계 방법으로 2,4-디클로로-5-메톡시피리미딘 또는 4-클로로-2,5-디메톡시피리미딘으로부터의 2-아미노-5,8-디메톡시[1,2,4]-트리아졸로[1,5-c]피리미딘의 제조를 기재한다. 히드라진은 심각한 폭발 위험을 나타내고, 섭취, 흡입 및 피부 흡착 시에 독성이다. 그것은 발암물질로 분류되고, 공기 중에서 0.1 ppm의 허용 한계 값 (TLV)을 갖는다. 시아노겐 할라이드는 고도로 자극적이고 매우 독성이다. 히드라진 및 시아노겐 할라이드를 회피하는 제조 방법에 의해 효율적으로 및 높은 수율로 2-아미노-5,8-디알콕시[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘을 제조하는 것이 유리할 것이다.
- [0004] **발명의 내용**
개요
- [0005] 4-클로로-2,5-디알콕시피리미딘으로부터의 2-아미노-5,8-디알콕시[1,2,4]-트리아졸로[1,5-c]피리미딘의 제조 방법이 본원에 제공된다. 보다 특히, 하기 화학식 I의 2-아미노-5,8-디알콕시[1,2,4]-트리아졸로[1,5-c]피리미딘의 제조 방법이 본원에서 제공되며,

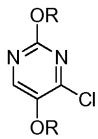
<화학식 I>



(상기 식에서, R은 C₁-C₄ 알킬을 나타냄)

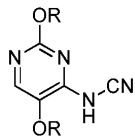
방법은 하기:

i) 하기 화학식의 4-클로로-2,5-디알콕시피리미딘을



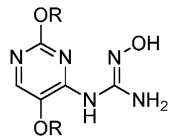
(상기 식에서, R은 상기 정의된 바와 같음)

극성 비양성자성 용매 중에서 시안아미드의 염과 접촉시켜 하기 화학식의 2,5-디알콕시-4-시아노아미노피리미딘을 제공하고



(상기 식에서, R은 상기 정의된 바와 같음);

ii) 2,5-디알콕시-4-시아노아미노피리미딘을 유리 염기로서의 히드록실아민과 또는 히드록실아민 염과 염기의 존재 하에 접촉시켜 하기 화학식의 2,5-디알콕시-4-히드록시구아니디닐피리미딘을 제공하고



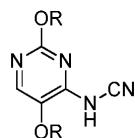
(상기 식에서, R은 상기 정의된 바와 같음)

iii) 2,5-디알콕시-4-히드록시구아니디닐피리미딘을 알킬 클로로포르메이트로 처리함으로써 고리화하여 2-아미노-5,8-디알콕시[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]-피리미딘 (I)을 제공하는 것

을 포함한다.

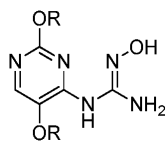
본 발명의 또 다른 실시양태에서, 2,5-디알콕시-4-히드록시구아니디닐피리미딘을 단리시키지 않고 단계 ii) 및 iii)을 조합하여 2,5-디알콕시-4-시아노아미노피리미딘을 상응하는 2-아미노-5,8-디알콕시[1,2,4]-트리아졸로[1,5-c]-피리미딘으로 전환시킬 수 있다.

본 발명의 또 다른 실시양태는 하기 화학식의 2,5-디알콕시-4-시아노아미노피리미딘을 포함한다.



상기 식에서, R은 C₁-C₄ 알킬을 나타낸다.

[0025] 본 발명의 추가 실시양태는 하기 화학식의 2,5-디알콕시-4-히드록시-구아니디닐피리미딘을 포함한다.



[0026]

[0027] 상기 식에서, R은 C₁-C₄ 알킬을 나타낸다.

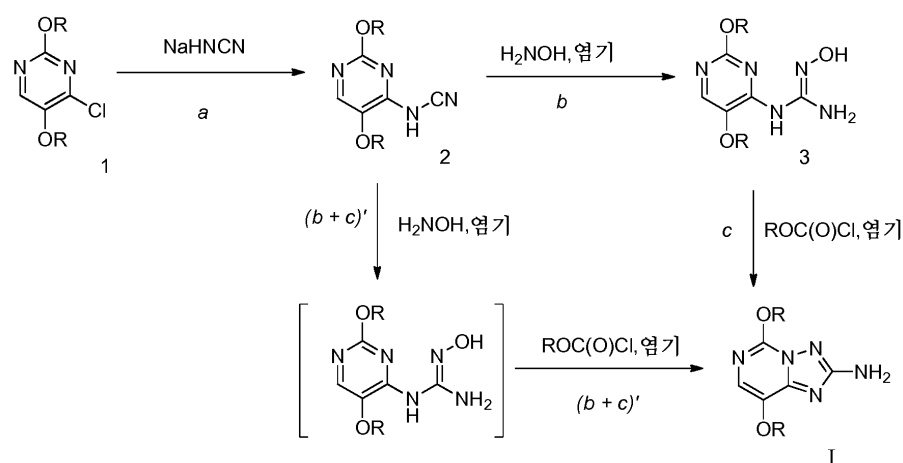
[0028] 물질은 한 쌍의 기하 이성질체 (E 및 Z)로서 뿐만 아니라 다양한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0029] 상세한 설명

[0030] 본원에 사용된 용어 알킬 및 파생어, 예컨대 알콕시는 직쇄 또는 분지쇄 기를 지칭한다. 전형적인 알킬 기는 메틸, 에틸, 프로필, 1-메틸-에틸, 부틸, 1,1-디메틸에틸 및 1-메틸프로필이다. 메틸 및 에틸이 종종 바람직하다.

[0031] 본 발명은 4-클로로-2,5-디알콕시피리미딘으로부터의 2-아미노-5,8-디알콕시[1,2,4]-트리아졸로[1,5-c]피리미딘의 제조에 관한 것이다.



[0032]

[0033] 제1 단계 (a)는 R이 C₁-C₄ 알킬을 나타내는 4-클로로-2,5-디알콕시피리미딘 (1)의 2,5-디알콕시-4-시아노아미노 피리미딘 (2)으로의 전환에 관한 것이다. 이것은 극성 비양성자성 용매 중에서 적어도 1 당량의 시안아미드의 염을 사용하여 달성된다. 일부 실시양태에서, 1 내지 약 2.5 몰 당량의 시안아미드의 염이 사용된다. 특정 실시양태에서, 시안아미드의 염은 알칼리 금속 염, 예컨대 나트륨 또는 칼륨, 또는 알칼리 토금속 염, 예컨대 마그네슘 또는 칼슘이다. 일부 실시양태에서, 염은 나트륨 수소 시안아미드이다. 예시적인 극성 비양성자성 용매는 아세토니트릴 및 아미드, 예컨대 N-메틸-2-피롤리돈 (NMP)을 포함한다. 희석제가 바람직한 반응을 방해하지 않고 반응물에 대해 화학적으로 불활성인 경우에, 추가의 희석제, 예컨대 크라운 에테르 및 글리콜 에테르의 존재 하에 반응을 수행하는 것이 또한 가능하다. 4-클로로-2,5-디알콕시피리미딘 및 시안아미드의 염은 약 0°C 내지 약 60°C의 온도에서 반응한다. 생성물을 통상의 기술, 예컨대 침전 또는 결정화 물질의 여과에 의해 분리시킨다.

[0034] 일부 실시양태에서, 나트륨 수소 시안아미드를 NMP 중에 현탁시킨 다음, 적절한 양의 4-클로로-2,5-디메톡시피리미딘으로 처리한다. 가열 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 산으로 중화시켜 2,5-디메톡시-4-시아노아미노피리미딘이 침전하고, 이를 여과에 의해 수집하고, 건조시킨다.

[0035] 제2 단계 (b)는 2,5-디알콕시-4-시아노아미노피리미딘 (2)의 2,5-디알콕시-4-히드록시구아니디닐피리미딘 (3)으로의 전환에 관한 것이다. 이것은 극성 용매 중에서, 적어도 1 당량의 유리 염기로서의 히드록실아민 또는 히드록실아민 염 및 염기, 예컨대 탄산나트륨 또는 탄산칼륨, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨 또는 트리알킬아민을 사용하여 달성된다. 일부 실시양태에서, 트리알킬아민, 예컨대 트리에틸아민이 보조 염기로서 이용된다. 일부

실시양태에서, 2 당량의 히드록실아민 및 염기가 이 반응에서 이용된다. 일부 실시양태에서, 반응물을 극성 용매 중에 현탁시키고, 혼합물을 약 0℃ 내지 약 80℃의 온도에서 교반한다. 극성 용매는 양성자성이거나 또는 비양성자일 수 있다. 예시적인 양성자성 극성 용매는 알콜, 예컨대 메탄올을 포함하고, 예시적인 비양성자성 극성 용매는 에스테르 또는 니트릴, 예컨대 에틸 아세테이트 또는 아세토니트릴을 포함한다. 생성물 혼합물을 냉각시키고, 물로 처리하고, 2,5-디알콕시-4-히드록시구아니디닐피리미딘을 통상의 기술, 예컨대 여과에 의한 수집 및 건조에 의해 분리시킨다. 물질은 E/Z 이성질체 혼합물로서 및/또는 다양한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다.

[0036] 일부 실시양태에서, 2,5-디메톡시-4-시아노아미노피리미딘 및 히드록실아민 염을 극성 용매 중에서 슬러리화하고, 트리에틸아민을 첨가한다. 반응 혼합물을 약 45℃에서 수시간 동안 교반하고, 물로 처리하고, 2,5-디메톡시-4-히드록시구아니디닐피리미딘을 여과에 의해 수집하고, 건조시킨다.

[0037] 제3 단계 (c)는 2,5-디알콕시-4-히드록시구아니디닐피리미딘 (3)의 2-아미노-5,8-디알콕시[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘 (I)으로의 전환에 관한 것이다. 이것은 극성 비양성자성 용매 중에서, 적어도 1 당량의 C₁-C₄ 알킬 클로로포르메이트 및 염기, 예컨대 탄산나트륨 또는 탄산칼륨, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨 또는 트리알킬아민을 사용하여 달성된다. 일부 실시양태에서, 트리알킬아민, 예컨대 트리에틸아민이 보조 염기로서 이용된다. 일부 실시양태에서, 메틸 클로로포르메이트가 이용된다. 일부 실시양태에서, 2 당량의 알킬 클로로포르메이트 및 염기가 이 반응에서 이용된다. 일부 실시양태에서, 반응물을 극성 비양성자성 용매 중에 현탁시키고, 혼합물을 약 45℃ 내지 약 100℃의 온도에서 교반한다. 예시적인 극성 비양성자성 용매는 에스테르 또는 니트릴, 예컨대 에틸 아세테이트 또는 아세토니트릴을 포함한다. 생성물 혼합물을 냉각시키고, 물로 처리하고, 2-아미노-5,8-디알콕시[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘 (I)을 통상의 기술, 예컨대 여과에 의한 수집 및 건조에 의해 분리시킨다.

[0038] 일부 실시양태에서, 2,5-디메톡시-4-히드록시구아니디닐피리미딘 및 메틸 클로로포르메이트를 극성 용매 중에서 슬러리화하고, 트리에틸아민을 첨가한다. 반응 혼합물을 약 80℃에서 수시간 동안 교반하고, 물로 처리하고, 2-아미노-5,8-디메톡시[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘을 여과에 의해 수집하고, 건조시킨다.

[0039] 일부 실시양태에서, 단계 b 및 c를 조합하고, 2,5-디알콕시-4-히드록시구아니디닐피리미딘의 단리 (b + c)'는 수행하지 않는다. 단계 b 및 c를 조합하는 경우에, 반응은 극성 비양성자성 용매, 예컨대 예를 들어 에틸 아세테이트 또는 아세토니트릴 중에서 수행되어야 한다.

[0040] 일부 실시양태에서, 2,5-디메톡시-4-시아노아미노피리미딘 및 히드록실아민 히드록로라이드를 아세토니트릴 중에서 슬러리화하고, 트리에틸아민을 첨가한다. 반응 혼합물을 약 45℃에서 수시간 동안 교반하고, 약 5℃로 냉각시킨다. 외부 냉각시키면서, 추가 당량의 트리에틸아민에 이어서 메틸 클로로포르메이트를 첨가한다. 주위 온도에서 잠시 교반한 후, 반응 혼합물을 완료될 때까지 환류 하에 교반하고, 물로 처리한다. 고체 2-아미노-5,8-디메톡시[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘을 여과에 의해 수집하고, 건조시킨다.

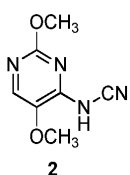
[0041] 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위해 나타내었다.

[0042] 실시예

[0043] 기재된 실시양태 및 하기 실시예는 예시적 목적을 위한 것이고, 청구범위의 범위를 제한하려는 의도가 아니다. 본원에 기재된 조성물에 대한 다른 변형, 용도 또는 조합은 청구된 대상의 취지 및 범위로부터 벗어나지 않고, 통상의 기술자에게 명백할 것이다.

[0044] 실시예 1. 2,5-디메톡시-4-시아노아미노피리미딘 (2)의 제조

[0045] 단계 a:



[0046]

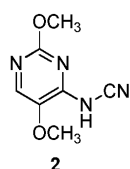
[0047] 100 밀리리터 (mL) 3구 둥근 바닥 플라스크에 순차적으로 나트륨 수소 시안아미드 7.8 그램 (g) (121.53 밀리몰 (mmol)) 및 N-메틸-2-피롤리돈 (NMP) 34.2 g을 한 번에 첨가하고, 슬러리 혼합물을 주위 온도 수조에서 냉각

시켰다. 이 혼합물에 96% 4-클로로-2,5-디메톡시피리미딘 (1; CDMP) 10.0 g (54.99 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도 (<20℃)에서 교반되도록 하였다. 65시간 (h) 후, 빙초산 3.55 g (59.11 mmol)을 한 번에 첨가하고, 내부 포트 온도가 18℃에서 23℃로 올라갔다. 이 반응 슬러리를 분쇄된 얼음 87.1 g 상에 피펫팅하고, 얼음이 용융되도록 하였다. 이 혼합물에 염화나트륨 10.3 g을 첨가하였다. 분쇄된 얼음이 완전히 용융될 때까지 혼합물을 정치하였다. 용융되면, 차가운 슬러리를 흡입 여과하고, 필터 케이크를 1개의 물 10 mL 부분에 이어서 2개의 20-mL 부분으로 세척하였다. 습윤 케이크를 단리하여 2,5-디메톡시-4-시아노아미노피리미딘 (2) 9.39 g (벤질 아세테이트를 사용한 NMR 검정에 의한 80.2% 순도)을 담황색 고체로서 mp 164-171℃ 및 76% 수율로 수득하였다.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 3.72 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.46 (s, 1H), 12.48 (br s, ~1H); ^{13}C NMR (DMSO, 100 MHz) δ 55.21, 56.60, 116.20, 121.8 (br s), 138.9, 153.9, 162.6 (br s).

실시예 2. 2,5-디메톡시-4-시아노아미노피리미딘 (2)의 제조

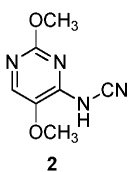
단계 a:



100 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 순차적으로 나트륨 수소 시안아미드 7.8 g (121.53 mmol)를 첨가한 다음, N-메틸-2-피롤리디논 (NMP) 34.2 g을 한 번에 첨가하고, 슬러리 혼합물을 주위 온도 수조에서 냉각시켰다. 이 혼합물에 96% 4-클로로-2,5-디메톡시피리미딘 (1; CDMP) 10.0 g (54.99 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도 (<20℃)에서 교반되도록 하였다. 48시간 (h) 후, 빙초산 3.78 g (62.95 mmol)을 한 번에 첨가하고, 내부 포트 온도가 19℃에서 23℃로 올라갔다. 이 반응 슬러리를 분쇄된 얼음 85 g에 붓고, 얼음이 용융되도록 하였다. 이 혼합물에 염화나트륨 10 g을 첨가하였다. 혼합물을 16분 (min) 동안 정치하였다. 용융되면, 차가운 슬러리를 흡입 여과하고, 필터 케이크를 2개의 물 20-mL 부분으로 세척하고, 최종 10 mL 물로 세척하였다. 습윤 케이크를 건조 접시로 옮기고, 48시간 동안 공기 건조되도록 하여 2,5-디메톡시-4-시아노아미노피리미딘 (2) 6.78 g (벤질 아세테이트를 사용한 NMR 검정에 의한 98.8% 순도)을 담황색 고체로서 68% 수율로 수득하였다. ^1H 및 ^{13}C NMR 스펙트럼은 실시예 1에서 보고된 바와 동일하였다.

실시예 3. 2,5-디메톡시-4-시아노아미노피리미딘 (2)의 제조

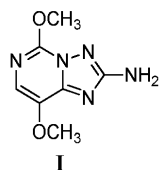
단계 a:



4-클로로-2,5-디메톡시피리미딘 (CDMP; 15 g, 0.086 mol)을 주위 온도에서 N-메틸-2-피롤리디논 (NMP; 62.5 g) 중에 용해시켰다. 나트륨 수소 시안아미드 (12.1 g, 2.2 당량)를 한 번에 첨가하고, 혼합물을 2.5시간 동안 교반하면서 50℃로 가열하였다. 생성된 슬러리를 25℃로 냉각시키고, 물 150 mL를 첨가하였다. pH 5.5에 도달할 때까지 진한 염산을 적가하였다. 농후한 슬러리를 여과하고, 물 10 mL로 2회 세척하여 2,5-디메톡시-4-시아노아미노-피리미딘 (2)을 백색 고체로서 수득하였다 (11.83 g, 76% 수율).

실시예 4. 2-아미노-5,8-디메톡시[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘 (I)의 제조

[0058] 단계 (b + c)':



[0059]

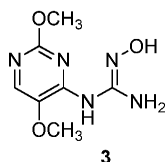
[0060] 25 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 90 중량% 2,5-디메톡시-4-시아노아미노피리미딘 (2) 1.11 g (5.55 mmol), 히드록실아민 히드로클로라이드 463 mg (6.66 mmol) 및 아세트니트릴 9.8 g을 첨가하였다. 이 혼합물에 트리에틸아민 681 mg (6.72 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 약한 환류 (~45 °C) 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 빙수조 내에서 약 5.8°C로 냉각시켰고, 이 때에 추가의 트리에틸아민 716 mg (7.08 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 이 혼합물에 메틸 클로로포르메이트 662 mg (7.01 mmol)을 한 번에 첨가하였고, 이 때에 내부 반응 온도가 5.8°C에서 12.1°C로 올라갔다. 빙수조를 제거하고, 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안, 그 다음 환류 (~76°C) 하에 약 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 반응 pH가 약 7-8로 조절되도록 추가의 트리에틸아민 100 µL를 첨가하였다. 이 혼합물에 물 11.3 g을 첨가하고, 혼합물을 100 mL 둥근 바닥 플라스크로 옮기고; 아세트니트릴을 진공 하에 60 mm Hg 및 30°C에서 제거하였다. 이어서, 수성 슬러리를 중간 유리 프리트 상에서 흡입 여과하고, 물 ~ 2 g을 사용하여 플라스크로부터 잔류물을 옮겼다. 케이크를 탈액 후, 또 다른 1 g 치환 수세척액을 케이크에 통과시켰다. 케이크를 30분 동안 흡입 공기 건조시킨 후, 혼합물을 질소 패드 상에서 밤새 건조되도록 하였다. 이와 같이 하여 2-아미노-5,8-디메톡시[1,2,4]-트리아졸로[1,5-c]피리미딘 (I) 588 mg (액체 크로마토그래피 (LC) 분석에 의한 ~97% 순도)을 출발 2,5-디메톡시-4-시아노아미노피리미딘 (2)으로부터 담황색 고체로서 52.8% 수율로 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 3.90 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.28 (br s, 2H), 7.48 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 55.37, 57.04, 123.07, 138.60, 143.73, 148.50, 166.02.

[0061]

[0062] 실시예 5. 2,5-디메톡시-4-히드록시구아니디닐피리미딘 (3)의 제조

[0063] 단계 b:



[0064]

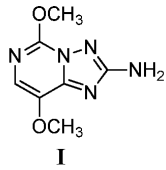
[0065] 2,5-디메톡시-4-시아노아미노피리미딘 (CDMP; 2; 10 g, 0.055 mol) 및 히드록실아민 히드로클로라이드 (5.09 g, 1.33 당량)를 메탄올 (60 mL) 중에 분산시켰다. 트리에틸아민 (7.59 g, 1.36 당량)을 첨가하고, 슬러리를 교반하면서 45°C로 가열하였다. 45°C에서 3시간 후, 슬러리를 실온으로 냉각시키고, 물 60 mL를 첨가하고, 20분 침지 기간이 이어졌다. 슬러리를 여과하고, 고체를 일정한 중량까지 건조시켜 2,5-디메톡시-4-히드록시구아니디닐피리미딘 (3)을 담황갈색 고체 (8.70 g, 74%)로서 수득하였다.

mp 159-168 °C (dec); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 3.78 (s, 3H), 3.82 (br s, 3H), 6.58 (br s, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.66 (br s, 2H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 54.01, 56.78, 136.51 (br s), 138.20, 150.50 (br s), 153.42 (br s), 157.69.

[0066]

[0067] 실시예 6. 2-아미노-5,8-디메톡시[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘 (I)의 제조

[0068] 단계 c:



[0069]

[0070]

2,5-디메톡시-4-히드록시구아니디닐피리미딘 3 (6 g, 0.028 mol)을 에틸 아세테이트 (24 g) 중에 분산시켰다. 에틸 클로로포르메이트 (3.7 g, 0.034 mol)를 슬러리에 첨가한 다음, 즉시 트리에틸아민 (3.4 g, 0.034 mol)을 첨가하였다. 슬러리 온도가 48℃로 올라갔고, 열을 적용하여 추가로 78℃로 조절하였다. 슬러리를 가열함에 따라 슬러리의 점도가 묽어졌고 고체가 백색에서 크림색으로 변했다. I로의 전환이 느렸고, 따라서 물 (20 g)을 3시간 마크에서 첨가하였다. 물의 첨가는 반응 속도를 증가시키지 않았지만, 9시간 후에 LC 분석에 따르면 슬러리는 생성물 I 84.4%를 함유하였다. 혼합물을 22℃로 냉각시키고, 여과하고, 습윤-케이크를 물 (15 g)로 세척하였다. 건조시켜 2-아미노-5,8-디메톡시[1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘 (I)을 LC 면적 퍼센트에 의한 91.9% 순도의 크림색 고체 (3.57 g)로서 수득하였다. 수율은 3을 기준으로 60%였다.