

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4378488号
(P4378488)

(45) 発行日 平成21年12月9日(2009.12.9)

(24) 登録日 平成21年10月2日(2009.10.2)

(51) Int.Cl.

C07D 239/26
C07B 61/00(2006.01)
(2006.01)

F 1

C07D 239/26
C07B 61/00 300

請求項の数 5 (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願2002-247763 (P2002-247763)
 (22) 出願日 平成14年8月27日 (2002.8.27)
 (65) 公開番号 特開2004-83495 (P2004-83495A)
 (43) 公開日 平成16年3月18日 (2004.3.18)
 審査請求日 平成17年8月19日 (2005.8.19)

(73) 特許権者 000167646
 広栄化学工業株式会社
 大阪府大阪市城東区放出西二丁目12番1
 3号
 (72) 発明者 鳥居 晃
 千葉県袖ヶ浦市北袖25番 広栄化学工業
 株式会社内
 (72) 発明者 西田 まゆみ
 千葉県袖ヶ浦市北袖25番 広栄化学工業
 株式会社内
 (72) 発明者 浜野 行雄
 千葉県袖ヶ浦市北袖25番 広栄化学工業
 株式会社内

審査官 大野 晃

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2-アミノメチルピリミジン及びその塩の製造法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

溶媒中、水素化触媒の存在下、2-シアノピリミジンを水素と反応させて2-アミノメチルピリミジン類を製造するに当たり、溶媒及び水素化触媒としてそれぞれエーテル類及び展開コバルト又は展開ニッケルを使用することを特徴とする2-アミノメチルピリミジン類の製造法。

【請求項 2】

溶媒の使用量が、2-シアノピリミジン1重量部に対して1重量部以上である請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

2-シアノピリミジンを0.5~5.0g/hr/g(触媒)の速度で反応器に供給して反応させる請求項1又は2に記載の方法。

【請求項 4】

エーテル類中、展開コバルト又は展開ニッケルの存在下、2-シアノピリミジンを水素と反応させ、次いで蒸留して2-アミノメチルピリミジンを得た後、2-アミノメチルピリミジンを、酸及びアルコール又は更に水と混合し、得られた混合物から2-アミノメチルピリミジンの酸塩を得ることを特徴とする2-アミノメチルピリミジンの酸塩の製造法。

【請求項 5】

酸がハロゲン化水素である請求項4に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

10

20

【0001】**【発明の属する技術分野】**

本発明は、例えば医薬中間体として有用な2-アミノメチルピリミジン及びその酸塩の製造法に関する。

【0002】**【従来の技術】**

従来、ニトリル類の水素添加によってシアノ基をアミノメチル基に転化せしめた化合物の製造は、例えば、展開ニッケル又は展開コバルトを触媒とし、溶媒中又は無溶媒で、ニトリル類を水素と反応させる方法により実施されている。このとき2級アミン等の副生を抑制するために通常アンモニアの存在下に反応が実施される。

10

【0003】**【発明が解決しようとする課題】**

本発明者らは、上記従来法に従って2-シアノピリミジンの水素添加による2-アミノメチルピリミジンの製造方法の検討を行った。即ち、溶媒中、アンモニア及び触媒の存在下、2-シアノピリミジンを水素と反応させて2-アミノメチルピリミジンを製造する方法の検討を行った。しかしながら、触媒として展開ニッケルを及び溶媒としてメタノールを用い、アンモニアの存在下で、2-シアノピリミジンを水素と反応させたところ、水素吸収はほとんど観測されず、目的物の2-アミノメチルピリミジンは得られなかった。

【0004】

本発明は、2-シアノピリミジンの水素添加によって2-アミノメチルピリミジンを簡便に製造できる工業的に有利な方法を提供することを課題とする。

20

【0005】**【課題を解決するための手段】**

本発明者らは上記課題を解決するために、鋭意検討を行った。その結果、2-シアノピリミジンの水素添加の際に、溶媒として非プロトン性の有機溶媒を使用すると2-アミノメチルピリミジンを製造できることを見出し、本発明を完成するに至った。そしてこうして製造される2-アミノメチルピリミジンからは容易にその酸塩を製造できることも見出した。

【0006】

即ち、本発明は、溶媒中、水素化触媒の存在下、2-シアノピリミジンを水素と反応させて2-アミノメチルピリミジン類を製造するに当たり、溶媒として非プロトン性有機溶媒を使用することを特徴とする2-アミノメチルピリミジン類の製造法に関する。

30

【0007】

また本発明は、非プロトン性有機溶媒中、水素化触媒の存在下、2-シアノピリミジンを水素と反応させ、次いで蒸留して2-アミノメチルピリミジンを得た後、2-アミノメチルピリミジンを、酸及びアルコール又は更に水と混合し、得られた混合物から2-アミノメチルピリミジンの酸塩を得ることを特徴とする2-アミノメチルピリミジンの塩の製造法に関する。

【0008】**【発明の実施の形態】**

40

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明は、2-シアノピリミジンの水素添加の溶媒として非プロトン性有機溶媒を用いることが重要である。

【0009】

非プロトン性有機溶媒としては、例えば、エーテル類、脂肪族炭化水素等が挙げられる。好ましくは、ジオキサン、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル類であり、特にジオキサンが好適である。

【0010】

非プロトン性有機溶媒の使用量は、2-シアノピリミジン1重量部に対して通常1重量部以上、好ましくは1~10重量部、より好ましくは2~7重量部である。溶媒の使用量が

50

少なすぎると 2 - アミノメチルピリミジンの収率が低下する。

【 0 0 1 1 】

本発明においては、従来公知の水素化触媒を広く使用できるが、好ましくは展開コバルト及び展開ニッケル並びにこれらを種々の金属で改質したものである。金属としては、鉄、クロム、モリブデン、バナジウム、タンゲステン、マンガン、鉛、銅、銀、スズ、白金、パラジウム等が挙げられ、これらは改質にしばしば用いられる金属である。本発明に用いる水素化触媒は、市販品として容易に入手できる。

【 0 0 1 2 】

水素化触媒の使用量は 2 - シアノピリミジンに対して、通常 20 ~ 50 重量%、好ましくは 50 重量% である。

10

【 0 0 1 3 】

本発明における 2 - シアノピリミジンの水素添加を実施するには、例えば、耐圧性の反応器に、2 - シアノピリミジン、水素化触媒及び非プロトン性有機溶媒を仕込み、ここに水素を供給しながら攪拌下に反応させればよい。また、耐圧性の反応器に、水素化触媒及び非プロトン性有機溶媒を仕込み、ここに 2 - シアノピリミジン及び水素を供給しながら攪拌下に反応させるのが、目的の 2 - アミノメチルピリミジンをより高い収率で製造できるので好ましい。

【 0 0 1 4 】

反応温度は、通常 80 ~ 160 、好ましくは 120 ~ 140 である。また反応圧は、通常 1 ~ 10 MPa 、好ましくは 2 ~ 5 MPa である。

20

【 0 0 1 5 】

2 - シアノピリミジンを供給しながら反応させるとき、その供給速度は、0 . 5 ~ 5 . 0 g / hr / g (触媒) の範囲であることが好ましい。

【 0 0 1 6 】

上記のようにして反応させた後、得られた反応混合物を蒸留して精製 2 - アミノメチルピリミジンを得ることができる。蒸留は公知の方法によって実施することができる。具体的には、例えば、反応終了後の反応混合物を濾過して水素化触媒を除去した後、得られた濾液を蒸留して精製 2 - アミノメチルピリミジンを得る。

【 0 0 1 7 】

また本発明の 2 - アミノメチルピリミジンの酸塩の製造方法は、上記のようにして反応及び蒸留を行った後、得られた精製 2 - アミノメチルピリミジンを、酸並びにアルコール又は更に水と混合した混合物から 2 - アミノメチルピリミジンの酸塩を得る方法である。

30

【 0 0 1 8 】

酸としては、無機酸が好ましく、特にハロゲン化水素が好ましい。ハロゲン化水素は、具体的には、塩酸(塩化水素)、臭化水素及びヨウ化水素が挙げられ、好ましくは塩酸である。酸の使用量は、2 - アミノメチルピリミジン 1 モルに対して通常 0 . 8 ~ 1 . 2 モル、好ましくは 0 . 9 ~ 1 . 0 モルである。

【 0 0 1 9 】

また使用するアルコールとしては、メチルアルコール、エチルアルコール、n - プロパノール、イソプロパノール、n - ブタノール等の炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分枝鎖状の脂肪族アルコールが挙げられ、好ましくはイソプロパノールである。

40

【 0 0 2 0 】

水をアルコールと併用するとき、水とアルコールの使用割合は、水 1 重量部に対して通常 3 ~ 15 重量部、好ましくは 5 ~ 10 重量部である。

【 0 0 2 1 】

アルコール又はアルコール及び水の使用量は、2 - アミノメチルピリミジン 1 重量部に対して通常 4 ~ 16 重量部、好ましくは 6 ~ 10 重量部である。

【 0 0 2 2 】

本発明の 2 - アミノメチルピリミジンの酸塩の製造方法を実施するには、上記のようにして蒸留精製した 2 - アミノメチルピリミジンを、酸及びアルコール又は更に水と混合して

50

2 - アミノメチルピリミジンの酸塩を形成させればよい。

【0023】

2 - アミノメチルピリミジンを、酸、水及びアルコールの混合液又は酸のアルコール溶液と混合する際の温度は、通常30～80、好ましくは50～70であり、こうして得られる溶液を-10～20、好ましくは0～10に冷却すれば、2 - アミノメチルピリミジンの酸塩の結晶が析出するので、濾過によって2 - アミノメチルピリミジンの酸塩の結晶を容易に分離して回収することができる。

【0024】

【実施例】

以下に実施例により本発明を更に具体的に説明するが、本発明を以下の実施例により限定されるものではない。 10

【0025】

比較例1

オートクレーブに展開コバルト20g、メタノール100g及び2 - シアノピリミジン100g(0.952モル)を仕込み、オートクレーブを密閉後、アンモニアを対メタノール溶解曲線で22%重量部となるように加えた。次いで水素を導入して内圧を5MPaとし、温度を120に昇温して2時間反応させたが水素吸収は認められなかった。反応混合物を室温まで冷却した後、濾過して触媒を濾別した。得られた濾液をガスクロマトグラフィーにて分析したが、2 - アミノメチルピリミジンは確認されず、主生成物として2 - メトキシピリミジンが生成した。 20

【0026】

実施例1

オートクレーブに展開ニッケル34.2g及びジオキサン68.3gを仕込んだ。オートクレーブの内部温度を130に昇温させ、圧力を水素で5MPaとした後、2 - シアノピリミジン136.6g(1.3モル)及びジオキサン136.6gからなる溶液を6時間かけて反応器内に供給した(2 - シアノピリミジンの供給速度: 0.67g / hr / g(触媒))。その際、オートクレーブの内部温度を130に、及び水素を供給しながら圧力を5MPaに保持した。2 - シアノピリミジンの供給完了後、直ちに水素の供給を停止し、オートクレーブ内部の水素を窒素で置換して反応を終了させた。反応終了後、得られた反応混合物を濾過して触媒を濾別し、濾液をガスクロマトグラフィーで分析したところ2 - アミノメチルピリミジンの収率は57%であった。 30

【0027】

実施例2

オートクレーブに展開ニッケル263g、ジオキサン2628g及び2 - シアノピリミジン526g(5.0モル)を反応器内に仕込んだ。オートクレーブの内部温度を130に昇温し、圧力を水素で5MPaとした後、同温度及び1時間保持した。その後反応溶液中の触媒を濾別し、濾液をガスクロマトグラフィーで分析したところ2 - アミノメチルピリミジンの収率は66%であった。濾液を蒸留して70 / 0.8KPaの留分として2 - アミノメチルピリミジン325g(3.0モル、収率60%)を得た。

こうして得た2 - アミノメチルピリミジンを、水232g、濃塩酸(36重量%水溶液)313g(塩化水素: 3.0モル)及びイソプロパノール2612gからなる溶液と65で混合した後、10まで冷却して結晶を析出させた。次いで析出した結晶を濾別し、乾燥させて2 - アミノメチルピリミジンの塩酸塩332g(0.23モル)を得た。 40

【0028】

実施例3

オートクレーブに展開ニッケル263g及びジオキサン526gを仕込んだ。オートクレーブの内部温度を130に昇温し、圧力を水素で5MPaとした後、2 - シアノピリミジン526g(5.0モル)及びジオキサン2104gからなる溶液を2時間で反応器内に供給した(2 - シアノピリミジンの供給速度: 1.0g / hr / g(触媒))。その際、オートクレーブの内部温度を130に、及び水素を供給しながら圧力を5MPaに保 50

持した。2-シアノピリミジンの供給完了後、直ちに水素の供給を停止し、オートクレーブ内部の水素を窒素で置換して反応を終了させた。反応終了後、得られた反応混合物を濾過して触媒を濾別し、濾液をガスクロマトグラフィーで分析したところ2-アミノメチルピリミジンの収率は72%であった。濾液を蒸留して70 / 0.8 KPaの留分として2-アミノメチルピリミジン376g(3.4モル、収率69%)を得た。

フロントページの続き

(56)参考文献 国際公開第01/083460 (WO, A1)

特開昭61-251663 (JP, A)

特開2001-316377 (JP, A)

特開昭59-186928 (JP, A)

Yong-min Liang et al., Efficient synthesis of a new pyrimidine derivative, Synthetic Communications, 2002年 1月, Vol.32, No.1, p.153-157

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 239/26

C07B 61/00

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)