(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 952287 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 952287

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification (IPC[6])
C07D239/42

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **11.05.1995**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **11.05.1995**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **14.11.1995**

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

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

13.05.1994 AT 995/94

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Chemie Linz Aktiengesellschaft, St.-Peter-Str. 25, 4020 Linz, ITÄVALTA, (AT)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Schwarz, Franz-Thomas, Österreich, ITÄVALTA, (AT)
2 • Altreiter, Johann, Österreich, ITÄVALTA, (AT)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Menetelmä 2-amino-4,6-dikloori-pyrimidiinin valmistamiseksi
Förfarande för framställning av 2-amino-4,6-diklor-pyrimidin

Menetelmä 2-amino-4,6-diklooripyrimidiinin valmistamiseksi - Förfarande till framställning av 2-amino-4,6-diklorpyrimidin

2-amino-4,6-diklooripyrimidiini (ADCP) on tunnettu ja arvokas välituote lääkkeitä ja maatalouskemikaaleja varten.

Kirjallisuudesta tunnetaan tämän vuoksi jo menetelmä ADCP:n valmistamiseksi. Siten esimerkiksi julkaisun US 3,991,190 esimerkissä 1 kuvataan menetelmä, jossa 2-amino-4,6-dihydroksipyrimidiini (ADHP) saatetaan reagoimaan ADCP:ksi fosforioksikloridiylimäärän ja haponsitomisaineena toimivan dimetyylianiliinin kanssa refluksoiden lämpötilassa noin 107°C. SDCP:n eristäminen tapahtuu tällöin ylimääräisen fosforioksikloridin pois tislaamisen jälkeen suspendoimalla veteen ja lisäämällä natriumhydroksidia, kunnes saavutetaan pH-arvo 8 - 9. Tässä menetelmässä muodostuu kuitenkin lukuisia sivutuotteita, ja ADCP-saanto on suhteellisen alhainen (70 %). Parannusehdotuksena johdetaan julkaisussa US 4,929,729 ADHP:n reaktio fosforioksikloridin kanssa lämpötiloissa 50 - 100°C haponsitojan läsnä ollessa lisäliuottimessa. ADCP-saanto on julkaisuun US 3,991,190 verrattuna noin 10 % korkeampi (82 - 85 %), jolloin puhtaus on noin 91 - 95 %. Tämän menetelmän haittana on kuitenkin lisäliuottimen välttämättömyys. Edelleen eräs haitta on, että kuten julkaisun US 4,929,729 esimerkeissä suoritetaan, ADCP:n eristämiseksi reaktioseos on menestyksekkään kloorauksen ja ylimääräisen fosforioksikloridin ja liuottimen erotuksen jälkeen kaadettava jääveteen ja lämmitettävä seuraavaksi jälleen noin 50°C:seen, minkä vuoksi tarvitaan lisäenergiankäyttöä.

Tämän keksinnön tehtävänä on sen mukaisesti löytää menetelmä 2-amino-4,6-diklooripyrimidiinin valmistamiseksi, joka menetelmä johtaa ilman lisäliuotinta ADCP:hen tekniikan tasoon verrattuna suuremmalla saannolla ja suuremmalla puhtaudella, estää sivutuotteiden muodostuksen ja välttää lisäenergiankäytön ADCP:n eristyksessä.

Odottamattomasti tämä tehtävä voitiin ratkaista keksinnön mukaisella menetelmällä.

Keksinnön kohteena on tämän vuoksi menetelmä 2-amino-4,6-diklooripyrimidiinin valmistamiseksi saattamalla 2-amino-4,6-diklooripyrimidiini reagoimaan fosforioksikloridin ylimäärän kanssa lämmössä amiinin läsnäollessa haponvangitsijana, eristämällä saatu tuote ylimääräisen fosforioksikloridin poistislauksen ja vesipitoisen NaOH lisäyksen jälkeen, jolle menetelmälle on tunnusomaista se, että reaktio suoritetaan lämpötilassa 20 - 80°C trietyyliamiinin läsnäollessa haponvangitsijana, ja 2-amino-4,6-diklooripyrimidiinin eristämiseksi ylimääräinen fosforioksikloridi tislataan pois tyhjössä, jäännös suspendoidaan veteen 40 - 60°C:ssa, näin saatuun suspensioon sekoitetaan 1,5 - 2,5 tunnin sekoittamisen jälkeen 20 - 50 %:sta NaOH:ta, kunnes saavutetaan pH-arvo noin 2,5 - 4, minkä jälkeen saostunut 2-amino-4,6-diklooripyrimidiini suodatetaan pois, pestään vedellä ja kuivataan ilmassa.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä 2-amino-4,6-dihydroksipyrimidiini (ADHP) saatetaan reagoimaan $POCl_3$-ylimäärän kanssa 2-amino-4,6-diklooripyrimidiiniksi (ADCP).

ADHP suspendoidaan tätä varten $POCl_3$:een, joka toimii sekä reagenssina että reaktioväliaineena, minkä johdosta ei tarvita mitään lisäliuotinta tai -laimennusainetta. Suspension käsiteltävyys määräytyy käytetyn $POCl_3$-määrän mukaan. ADHP:$POCl_3$-moolisuhde voi tällöin vaihdella, jolloin alarajaan vaikuttaa suspension sekoitettavuus, ja ylärajaan vaikuttavat pääasiassa taloudelliset tekijät. Edullisesti käytetään ADHP:$POCl_3$-moolisuhdetta 1:3 - 1:8, erityisen edullisesti 1:4 - 1:6.

Suuremmalla $POCl_3$-ylimäärällä ei ole mitään haitallisia vaikutuksia reaktioon, ja niitä voidaan haluttaessa myös käyttää, mutta se ei taloudellisista syistä kuitenkaan ole mielekästä. Sitten näin saatu suspensio lämmitetään lämpötilaan 20 - 80°C. Mitä jäykkäliikkeisempää lämmitettävä suspensio on, sitä korkeamman lämpötilan pitäisi tällöin olla, jotta mahdollistettaisiin riittävä sekoitettavuus ja täten läpisekoittuminen. Edullisesti suspensio lämmitetään 40 - 80°C:een, erityisen edullisesti 70 - 75°C:een.

Seuraavaksi annostellaan mukaan ekvivalentti määrä trietyyliamiinia ajassa 20 - 80 min, edullisesti 30 - 60 min. Mutta voidaan myös käyttää pientä trietyyliylimäärää niin, että ADHP:trietyyli-moolisuhde on noin 1:2 - 1:3, edullisesti suhteeseen 1:2,25 asti.

Annostelun päätyttyä sekoitetaan edelleen vielä noin 2 - 10 min, edullisesti 4 - 6 min ajan reaktiolämpötilassa. ADCP:n eristämiseksi ja jatkokäsittelemiseksi tislataan ylimääräinen $POCl_3$ pois tyhjössä. Tislausastian pohjan lämpötila voi tällöin vaihdella saavutetusta tyhjöstä riippuen, jolloin alarajaan vaikuttaa reaktioseoksen sekoitettavuus, ja yläraja on noin 80°C. Edullisesti tislausastian pohjan lämpötila pidetään noin 70 - 75°C:ssa. Jäännöstä sekoitetaan vedessä lämpötilassa noin 40 - 60°C. Näin saatua suspensiota sekoitetaan vielä noin 1,5 - 2,5 tunnin ajan noin 40 - 60°C:ssa, ja sekoitetaan seuraavaksi 20 - 50 %:isen, edullisesti 20 %:isen NaOH:n kanssa, kunnes saavutetaan pH-arvo noin 2,5 - 4, edullisesti noin 3.

Lopulta muodostunut tuote suodatetaan, pestään vedellä ja kuivataan ilmassa. Keksinnön mukaisella menetelmällä ADCP saadaan tekniikan tasoon verrattuna saannoilla yli 90 % ja suuremmalla puhtaudella (noin 99 %).

Esimerkki 1

250 ml:n kaksoisvaippareaktoriin, jossa on sekoitin, palautusjäähdytin ja termostaattikuumennus, lisättiin peräkkäin 100 ml (1,12 mol) fosforioksikloridia ja 25,4 g (0,2 mol) 2-amino-4,6-dihydroksipyrimidiiniä. Näin saatu suspensio lämmitettiin 75°C:seen, ja annosteltiin sitten 1 tunnin aikana 46 g (0,45 mol) trietyyliamiinia, Annostelun päätyttyä sekoitettiin 5 min ajan 75°C:ssa, ja tislattiin seuraavaksi ylimääräinen fosforioksikloridi pois, jolloin reaktorin pohja pidettiin noin 75°C:ssa. Jäännös sekoitettiin lämpötilassa noin 50°C 200 ml:aan vettä, ja näin saatua suspensiota sekoitettiin vielä 2 tunnin ajan 50°C:ssa. Seuraavaksi suspensioon lisättiin 20 %:ista NaOH:ta, kunnes saavutettiin pH-arvo 3. Saostunut tuote suodatettiin pois, pestiin vedellä, ja kuivattiin ilmassa.
Saanto: 30,2 g (92,1 %)
Pitoisuus kaasukromatografian mukaan: 99 %

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä 2-amino-4,6-diklooripyrimidiinin valmistamiseksi saattamalla 2-amino-4,6-diklooripyrimidiini reagoimaan fosforioksikloridin ylimäärän kanssa lämmössä amiinin läsnäollessa haponvangitsijana, eristämällä saatu tuote ylimääräisen fosforioksikloridin poistislauksen ja vesipitoisen NaOH lisäyksen jälkeen, **tunnettu** siitä, että reaktio suoritetaan lämpötilassa 20 - 80°C trietyyliamiinin läsnäollessa haponvangitsijana, ja 2-amino-4,6-diklooripyrimidiinin eristämiseksi ylimääräinen fosforioksikloridi tislataan pois tyhjössä, jäännös suspendoidaan veteen 40 - 60°C:ssa, näin saatuun suspensioon sekoitetaan 1,5 - 2,5 tunnin sekoittamisen jälkeen 20 - 50 %:sta NaOH:ta, kunnes saavutetaan pH-arvo noin 2,5 - 4, minkä jälkeen saostunut 2-amino-4,6-diklooripyrimidiini suodatetaan pois, pestään vedellä ja kuivataan ilmassa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että 2-amino-4,6-diklooripyrimidiiniä ja fosforioksikloridia käytetään moolisuhteessa 1:3 - 1:8.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että trietyyliamiinia käytetään moolisuhteessa 2-amino-4,6-diklooripyrimidiiniin 2:1 - 3:1.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av 2-amino-4,6-diklorpyrimidin genom att omsätta 2-amino-4,6-diklorpyrimidin med ett överskott av fosforoxiklorid i värme och i närvaro av en syrafångare, isolera den erhållna produkten efter avdestillering av överskott fosforoxiklorid och tillsats av vattenhaltig NaOH, **kännetecknat** därav, att reaktionen utförs vid 20 - 80°C i närvaro av trietylamin som syrafångare, och för isolering av 2-amino-4,6-diklorpyrimidin avdestilleras överskott fosforoxiklorid i vacuum, resten suspenderas i vatten vid 40 - 60°C, till den så erhållna suspensionen sätts efter blandning i 1,5 - 2,5 timmar 20 - 50 %:ig NaOH, tills ett pH-värde av ca 2,5 - 4 uppnås, varefter det utfallna 2-amino-4,6-diklorpyrimidinet avfiltreras, tvättas med vatten och torkas i luft.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** därav, att 2-amino-4,6-diklorpyrimidin och fosforoxiklorid används i ett molförhållande av 1:3 - 1:8.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** därav, att trietylamin används i molförhållandet 2:1 - 3:1 till 2-amino-4,6-diklorpyrimidin.