



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105622610 A

(43) 申请公布日 2016. 06. 01

(21) 申请号 201610183984. 0

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2016. 03. 28

C07D 473/04(2006. 01)

(71) 申请人 浙江诚意药业股份有限公司

地址 325700 浙江省温州市洞头区东屏镇化工路 118 号

(72) 发明人 颜怡怡 颜贻意

(74) 专利代理机构 上海思微知识产权代理事务所 (普通合伙) 31237

代理人 菅秀君

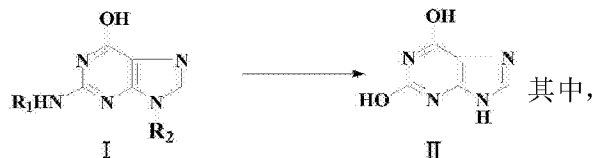
权利要求书1页 说明书3页

(54) 发明名称

一种黄嘌呤化合物的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种黄嘌呤化合物的制备方法,包括如下步骤:式 I 化合物所示鸟嘌呤或鸟嘌呤衍生物依次经重氮化反应和水解反应得到式 II 化合物所示的黄嘌呤,反应方程式如下:



R¹选自氢或乙酰基;R²选自氢或乙酰基。所述黄嘌呤化合物的制备方法采用价廉易得的鸟嘌呤类化合物为反应原料,降低生产成本,所述鸟嘌呤类化合物与所述黄嘌呤化合物结构相似,通过常规易行的重氮化反应制备所述黄嘌呤化合物,反应条件温和,反应专一,无副反应发生,产物的纯度高、收率高,且反应是在水相中三步反应同时完成,简捷、安全、环保,不存在安全隐患和污染环境的问题。

1. 一种黄嘌呤化合物的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:

式I化合物所示鸟嘌呤或鸟嘌呤衍生物依次经重氮化反应和水解反应得到式II化合物所示的黄嘌呤,反应方程式如下:



其中,

R¹选自氢或乙酰基;

R²选自氢或乙酰基。

2. 根据权利要求1所述的黄嘌呤化合物的制备方法,其特征在于,所述重氮化反应中重氮化试剂包括无机酸和亚硝酸盐化合物。

3. 根据权利要求2所述的黄嘌呤化合物的制备方法,其特征在于,所述无机酸选自盐酸、硫酸或磷酸,优选硫酸。

4. 根据权利要求3所述的黄嘌呤化合物的制备方法,其特征在于,所述式I化合物和所述无机酸的摩尔比为1:1~1:1.1。

5. 根据权利要求2所述的黄嘌呤化合物的制备方法,其特征在于,所述亚硝酸盐化合物选自亚硝酸钾或亚硝酸钠,优选亚硝酸钠。

6. 根据权利要求5所述的黄嘌呤化合物的制备方法,其特征在于,所述式I化合物和所述亚硝酸盐化合物的摩尔比为1:1.1~1:1.2。

7. 根据权利要求1所述的黄嘌呤化合物的制备方法,其特征在于,所述重氮化反应的反应温度为70℃-100℃。

8. 根据权利要求1所述的黄嘌呤化合物的制备方法,其特征在于,所述重氮化反应和水解反应的反应时间为30~60min。

9. 根据权利要求1所述的黄嘌呤化合物的制备方法,其特征在于,所述重氮化反应和水解反应的反应溶剂为水或水和有机溶剂的混合溶液,所述有机溶剂选自乙醇或丁醇。

10. 根据权利要求1所述的黄嘌呤化合物的制备方法,其特征在于,所述黄嘌呤化合物的制备方法还包括后处理步骤:反应完成后,采用碱液调节反应体系的pH值,降温后所述黄嘌呤化合物结晶析出,过滤、烘干得到所述式I化合物。

一种黄嘌呤化合物的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种黄嘌呤化合物的制备方法。

背景技术

[0002] 黄嘌呤,化学名称是2,6-二羟基嘌呤,是一种重要的化合物,应用广泛,可以作为合成各种黄嘌呤类衍生物的基础原料,也可以作为合成黄嘌呤核苷类药物的基础原料,同时是发酵法生产各种核苷类产品的促进剂。

[0003] 黄嘌呤化合物的制备方法主要有以下三种:

[0004] (1)在180℃的温度下,4-氨基-5-甲酰胺基腺嘌呤和甲酰胺缩合得到黄嘌呤化合物;

[0005] (2)5-氨基-4-咪唑酰胺和碳酸二乙酯在乙醇钠溶液中回流,产物再经离子树脂处理得到黄嘌呤化合物;

[0006] (3)在175℃-180℃油浴中,4-氨基-5-咪唑酰胺盐酸盐和尿素熔融缩合得到黄嘌呤化合物。

[0007] 上述合成方法采用基础的化工原料通过缩合反应得到目标产品,反应过程中,一方面,反应需要在高温或者大量有机溶剂条件下进行,工艺条件恶劣,生产过程安全性差,对环境影响大;另一方面,工艺步骤复杂导致副反应多,降低目标产物的纯度和收率,造成生产成本高。

[0008] 鸟嘌呤化合物,化学名称是2-氨基-6-羟基嘌呤,与黄嘌呤化合物化学结构接近,它们的主体结构相同,都是嘌呤环,取代基位置相同,都在2位和6位,并且6-位取代基都是羟基,只有2-位取代基不同,目前,鸟嘌呤化合物除通过化学合成得到外,还可以从鸟苷酸解制备乙酰核糖时得到,鸟苷酸解制备乙酰核糖时产生等分子的副产物鸟嘌呤化合物,相比化学合成,从鸟苷酸解的副产物中获得鸟嘌呤化合物可以降低生产成本,且鸟苷目前可通过发酵法大量制备,因此,鸟嘌呤化合物也可以大量获得。

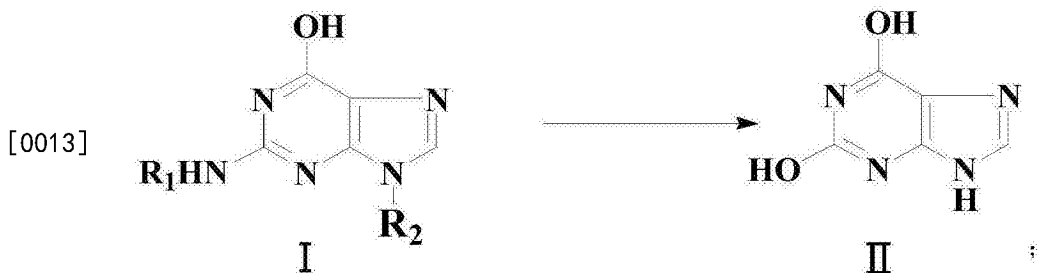
发明内容

[0009] 本发明提供了一种黄嘌呤化合物的制备方法,用以解决制备黄嘌呤化合物生产成本高、生产过程安全性差以及造成环境污染严重的问题。

[0010] 为了解决上述技术问题,本发明的技术方案是:

[0011] 一种黄嘌呤化合物的制备方法,包括如下步骤:

[0012] 式I化合物所示鸟嘌呤或鸟嘌呤衍生物依次经重氮化反应和水解反应得到式II化合物所示的黄嘌呤,反应方程式如下:



[0014] 其中，

[0015] R^1 选自氢或乙酰基；

[0016] R^2 选自氢或乙酰基。

[0017] 作为优选，所述重氮化反应中重氮化试剂包括无机酸和亚硝酸盐化合物。

[0018] 作为优选，所述无机酸选自盐酸、硫酸或磷酸，优选硫酸。

[0019] 作为优选，所述式I化合物和无机酸的摩尔比为1:1~1:1.1。

[0020] 作为优选，所述亚硝酸盐化合物选自亚硝酸钾或亚硝酸钠，优选亚硝酸钠。

[0021] 作为优选，所述式I化合物和亚硝酸盐化合物的摩尔比为1:1.1~1:1.2。

[0022] 作为优选，所述重氮化反应的反应温度为70℃-100℃。

[0023] 作为优选，所述重氮化反应的时间为30~60min。

[0024] 作为优选，所述重氮化反应和水解反应的反应溶剂为水或水和有机溶剂的混合溶液，所述有机溶剂选自乙醇或丁醇。

[0025] 作为优选，所述黄嘌呤化合物的制备方法还包括后处理步骤：采用碱液调节混合物溶液的pH值，降温后所述黄嘌呤化合物结晶析出，过滤、烘干得到所述黄嘌呤化合物。

[0026] 与现有技术相比，本发明具有以下优点：

[0027] 1. 采用的原料价廉易得；

[0028] 2. 通过常规易行的重氮化反应，反应条件温和，反应专一，无副反应发生；

[0029] 3. 反应在水相中完成，简捷、安全、环保，不存在安全隐患和污染环境的问题；

[0030] 4. 反应收率高，收率可达到90%以上。

具体实施方式

[0031] 下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解这些实施例仅用于说明本发明，而不适用于限制本发明的应用范围。

[0032] 实施例中所用的原料均为市购，各操作方法均为本领域技术人员从现有技术中能够得到的操作方法。

[0033] 实施例1

[0034] 在250mL的圆底烧瓶中加入50%乙醇水溶液180ml，缓慢加入质量浓度≥95%的浓硫酸5g(0.048mol)，边加浓硫酸边搅拌水溶液，将质量浓度≥95%的浓硫酸稀释成硫酸溶液，另取烧杯，将3.5g亚硝酸钠(0.051mol)溶于10ml的去离子水中制备亚硝酸钠水溶液。

[0035] 将硫酸溶液加热至70-75℃，加入2,9-二乙酰鸟嘌呤10g(0.043mol)，搅拌10分钟，控制溶液温度为70℃，向溶液中滴加亚硝酸钠水溶液，滴加完毕，搅拌60分钟。

[0036] 将溶液降温10℃，加入质量浓度为45%的氢氧化钠水溶液，调节上述溶液的pH=3，静置60分钟，过滤溶液取固体产物，固体产物经多次水洗后烘干、称重，得产物黄嘌呤化

合物6.15g,纯度>98.0%,收率95%。

[0037] 实施例2

[0038] 在500mL的圆底烧瓶中加入去离子水180ml,缓慢加入质量浓度 $\geq 95\%$ 的浓硫酸7.5g(0.073mol),边加浓硫酸边搅拌水溶液,将质量浓度 $\geq 95\%$ 的浓硫酸稀释成硫酸溶液,另取烧杯,将5.5g亚硝酸钠(0.08mol)溶于15ml的去离子水中制备亚硝酸钠水溶液。

[0039] 将硫酸溶液加热至85-90℃,加入鸟嘌呤10g(0.066mol),搅拌10分钟,控制溶液温度为100℃,向溶液中滴加亚硝酸钠水溶液,滴加完毕,搅拌30分钟。

[0040] 将溶液降温40℃,加入质量浓度为45%的氢氧化钠水溶液,调节上述溶液的pH=3,静置60分钟,过滤溶液取固体产物,固体产物经多次水洗后烘干、称重,得产物黄嘌呤化合物9.55g,纯度>98.0%,收率95%。