



SUOMI--FINLAND

(FI)

**Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen**

**[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 66355**

**C (45) Patentti myönnetty 10 10 1984
Patent meddelat**

(51) Kv.Kk.³/Int.Cl.³ C 07 D 239/42

(21) Patentihakemus — Patentsökning	801796
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	04.06.80
(23) Aikupäivä — Giltighetsdag	04.06.80
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	10.02.81
(44) Nähtävölkäpönon ja kaml.julkaköon pvm. — Ansökkan utlagd och utskriften publicerad	29.06.84
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	09.08.79
Englanti-England(GB) 7927811	

(71) Sociéte d'Études de Produits Chimiques, 4, rue Théodule Ribot, 75017 Paris, Ranska-Frankrike(FR)

(72) André Esanu, Paris, Ranska-Frankrike(FR)

(74) Leitzinger Oy

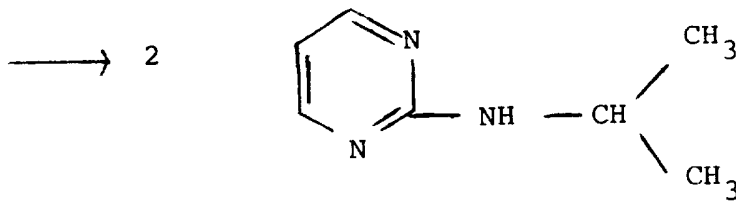
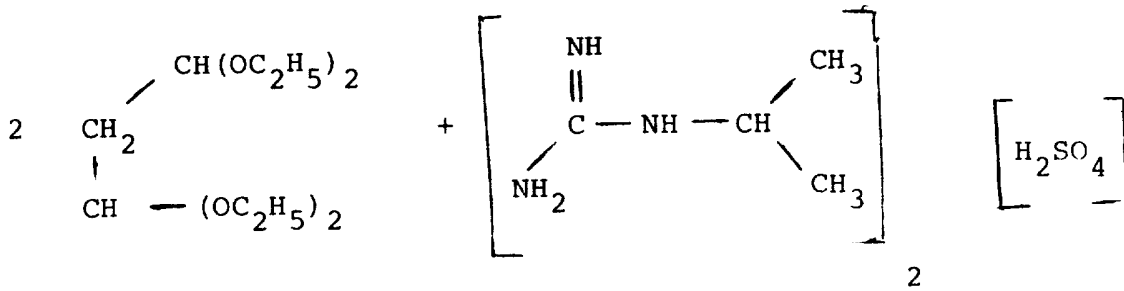
(54) Menetelmä 2-isopropyyliminopyrimidiinin valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av 2-isopropylaminopyrimidin

Keksinnön kohteena on 2-isopropyyliminopyrimidiinin valmistusmenetelmä. Tätä yhdistettä käytetään farmaseuttisten aineiden valmistuksessa.

Teoksessa D.J. Brown, The Pyrimidines, Suppl. I., 1970, s. 20, 21, on kuvattu 2-aminopyrimidiinin valmistus saattamalla 1,1,3,3-tetraetoksipropani reagoimaan guanidiinin kanssa. Tunnetaan kuitenkin useita menetelmiä 2-isopropyyliminopyrimidiinin valmistamiseksi joista kuitenkin mikään ei saannon ja/tai tuotannon kustannusten suhteen ole täysin tyydyttävä. Julkaisussa J. Chem. Soc., 1965, 5548 kuvatun menetelmän mukaan valmistetaan 2-isopropyyliminopyrimidiiniä 2-klooripyrimidiinistä saannolla, joka on ainoastaan noin 55 %.

Keksinnön tarkoituksena on aikaansaada menetelmä 2-isopropyyliminopyrimidiinin valmistamiseksi, joka on helppo suorittaa ja jolla on edullinen saanto.

Keksintö tuo esiin 2-isopropyyliminopyrimidiinin valmistusmenetelmän, jossa menetelmässä bis(isopropyyliminopyrimidiini)sulfaatti saateetaan reagoimaan stökiömetrisessä suhteessa 1,1,3,3-tetraetoksi-
propanin kanssa 40 - 60°C:ssa suolahappoisessa vesiliuoksessa.

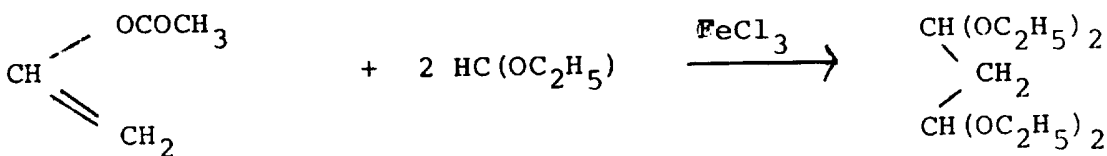


1,1,3,3-tetraetoksi-propaani voidaan valmistaa saattamalla reagoimaan stökiometrinen ylimäärä trietyyli-ortoformiaattia vinyliasetatin kanssa 70 - 90°C:ssa ferrikloridin ja etikkahappoanhydridin läsnäollessä; bis((isopropyyliguanidiini) sulfaatti voidaan saada saattamalla stökiometrinen ylimäärä isopropyyliamiinia reagoimaan bis (S-metyyli-isotiourea) sulfaatin kanssa refluksointilämpötilassa.

Keksintöä havainnollistetaan seuraavalla esimerkillä:

Esimerkki

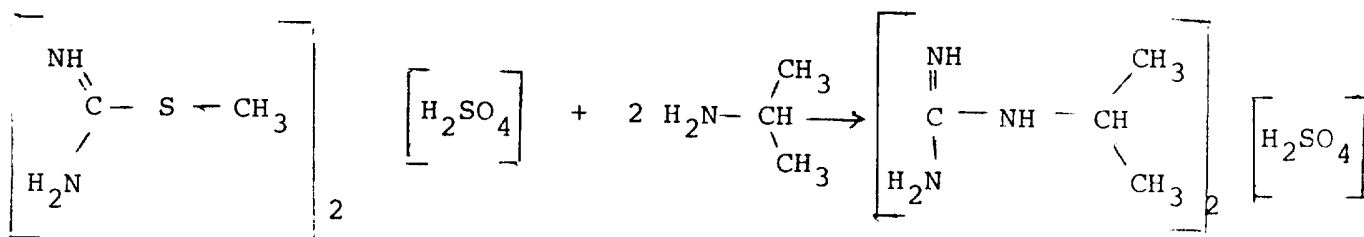
(1) 1,1,3,3-tetraetoksi-propaanin valmistaminen



Yhden litran reaktoriin, joka oli varustettu lämmitys-, jäähdytys- ja sekoituslaitteilla, kaadettiin typpikierron alla 25,8 g (0,3 moolia) vinyliasetattia ja 125,8 g (0,85 moolia) trietyyliortoformiaattia. Seos kuumennettiin 70°C:een samalla sekoittaen. Sen jälkeen lisättiin hitaasti (yli 3 tuntia) 1,4 g ferrikloridia ja 2,2 g etikkahappoanhydridiä. Lisäyksen jälkeen sekoittamista jatkettiin puoli tuntia, minkä jälkeen seos jäähdytettiin; saatiin musta seos, joka

uutettiin 500 ml:lla dietyylieetteriä. Uute pestiin ja kuivattiin, minkä jälkeen dietyylieetteri poistettiin tyhjiössä. Näin saatiin öljymäistä tuotetta, jonka kiehumispiste oli 100 - 101°C 15 mm Hg paineessa. Saanto 56,8 g (86 %).

(2) Bis (isopropyyliguanidiini) sulfaatin valmistus



Yhden litran reaktoriin, joka oli varustettu lämmitys-, jäähdytys- ja sekoituslaitteilla, kaadettiin 108,5 g (0,39 moolia) bis (S-metyyli-isotiourea) sulfaattia, 150 ml vettä ja 94 ml (tai 68 g eli 1,15 moolia) isopropyyliamiinia. Seosta refluksoititiin 2 tuntia, minkä jälkeen haihdutettiin kuiviin. Jäännös otettiin etanoliin. Suodattamisen, pesun ja kuivaamisen jälkeen saatiin 96 g (saanto 82 %) tuotetta.

(3) 2-isopropyyliaminopyrimidiinin valmistus

Edellisessä vaiheessa käytettyyn reaktoriin kaadettiin 30 g (0,1 moolia) bis (isopropyyliguanidiini) sulfaattia, 120 ml vettä, 75 ml puhdasta suolahappoliuosta (ominaispaino 1,18) ja hitaasti (1 1/2 tuntia) huoneen lämpötilassa 44 g (0,2 moolia) 1,1,3,3-tetraetoksipropania. Seosta kuumennettiin sen jälkeen 2 tuntia 50 - 55°C:ssa samalla sekoittaen, minkä jälkeen jäähdytettiin ja neutraloitiin ylimäärällä puhdasta natriumhydroksidiliuosta. Seos uutettiin 300 ml:lla dietyylieetteriä. Uutteet pestiin natriumkloridin kvllästetyllä liuoksella, kuivattiin ja dietyylieetteri poistettiin tyhjiössä. Saatiin 25 g (saanto 91 %) kellertävää öljyä, kp. 91 - 91,5°C 11 mm Hg paineessa. Öljyn analyysi vastasi hyvin kaavaa C₇H₁₁N₃.

Patenttivaatimus

Menetelmä 2-isopropyliaminopyrimidiinin valmistamiseksi, tunnettu siitä, että bis(isopropyliquanidiini)sulfaatti saatetaan reagoimaan stökiömetrisessä suhteessa 1,1,3,3-tetraetoksi-propanin kanssa 40 - 60°C:ssa suolahappoisessa vesiliuoksessa.

Patentkrav

Förfarande för framställning av 2-isopropylaminopyrimidin, kännetecknat därav, att bis(isopropylquanidin)sulfat omsätts i stökiömetrisk proportion med 1,1,3,3-tetraetoksi-propan vid 40 - 60°C i en vattenhaltig lösning av saltsyra.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

-