



# (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 117050024 B

(45) 授权公告日 2024.01.05

(21) 申请号 202311327427.8

(22) 申请日 2023.10.13

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 117050024 A

(43) 申请公布日 2023.11.14

(73) 专利权人 苏州开元民生科技股份有限公司  
地址 215000 江苏省苏州市工业园区群星  
二路68号

(72) 发明人 沈冰良 雍成松 程晓文 黄忠林  
徐剑锋

(74) 专利代理机构 南京艾普利德知识产权代理  
事务所(特殊普通合伙)  
32297  
专利代理师 周海斌 陆明耀

(56) 对比文件

- CA 2182105 A1, 1995.08.10
- CN 102127022 A, 2011.07.20
- CN 103936681 A, 2014.07.23
- CN 104370831 A, 2015.02.25
- CN 105481777 A, 2016.04.13
- CN 105646372 A, 2016.06.08
- CN 105949133 A, 2016.09.21
- CN 1077193 A, 1993.10.13
- CN 115536595 A, 2022.12.30
- CN 1910160 A, 2007.02.07
- JP 2004300101 A, 2004.10.28
- US 2007027316 A1, 2007.02.01
- WO 2004103979 A1, 2004.12.02

审查员 李小宏

(51) Int. Cl.

C07D 239/48 (2006.01)

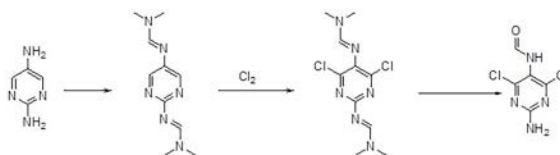
权利要求书2页 说明书5页 附图1页

## (54) 发明名称

一种2-氨基-4,6-二氯-5-甲酰胺基嘧啶的  
合成方法

## (57) 摘要

本发明涉及一种2-氨基-4,6-二氯-5-甲酰胺基嘧啶的合成方法,以2,5-二氨基嘧啶为原料,先与DMF缩合生成2,5-二甲胺亚甲氨基嘧啶,再嘧啶环上氯生成2,5-二甲胺亚甲氨基-4,6-二氯嘧啶,最后水解得到2-氨基-4,6-二氯-5-甲酰胺基嘧啶。本发明整体工艺路线精简,各步反应选择性高,总体收率高达80%以上,三废排放少利于环保。



1. 一种2-氨基-4,6-二氯-5-甲酰胺基嘧啶的合成方法,其特征是,包括以下步骤:

第一步、将2,5-二氨基嘧啶、缩合试剂以及N,N-二甲基甲酰胺加入溶剂中,进行Vilsmeier反应,获得含有2,5-二甲胺亚甲氨基嘧啶的溶液;所述2,5-二氨基嘧啶与N,N-二甲基甲酰胺的当量比为1:2~2.3;所述2,5-二氨基嘧啶与缩合试剂的当量比为1:0.7~2.5;

第二步、向第一步所得溶液中加入催化剂、缚酸剂以及氯化试剂,进行自由基反应,获得含有2,5-二甲胺亚甲氨基4,6-二氯嘧啶的溶液;所述2,5-二甲胺亚甲氨基嘧啶与催化剂的当量比为1:0.01~0.1;所述2,5-二甲胺亚甲氨基嘧啶与缚酸剂的当量比为1:2.3~3;所述2,5-二甲胺亚甲氨基嘧啶与氯化试剂的当量比为1:2.2~5;

第三步、向第二步所得溶液中滴加pH调节剂,进行水解反应,获得2-氨基-4,6-二氯-5-甲酰胺基嘧啶;

第二步中,所述催化剂为偶氮二异丁腈;所述缚酸剂为三乙胺或三甲胺;所述氯化试剂为氯气、或盐酸与双氧水的混合液;

第二步的具体过程为:

向反应瓶中加入第一步所得含有2,5-二甲胺亚甲氨基嘧啶的溶液,加入催化剂以及缚酸剂,溶解混匀后升温至第三预设温度范围内,加入氯化试剂,进行自由基反应;取样分析反应完全后,浓缩回收部分溶剂,获得含有2,5-二甲胺亚甲氨基4,6-二氯嘧啶的溶液;所述第三预设温度范围为30℃~80℃。

2. 根据权利要求1所述的一种2-氨基-4,6-二氯-5-甲酰胺基嘧啶的合成方法,其特征是,第一步的具体过程为:

向反应瓶中加入溶剂后,加入2,5-二氨基嘧啶;然后,加入缩合试剂并在搅拌下滴加N,N-二甲基甲酰胺,或者,加入N,N-二甲基甲酰胺并在搅拌下滴加缩合试剂;滴加过程中控制温度在第一预设温度范围内,滴加完毕后逐渐升温至第二预设温度范围内,并保温反应;取样分析反应完全后,冷却至环境温度,加入水或者食盐水进行洗涤,分液取有机相,获得含有2,5-二甲胺亚甲氨基嘧啶的溶液。

3. 根据权利要求2所述的一种2-氨基-4,6-二氯-5-甲酰胺基嘧啶的合成方法,其特征是,所述第一预设温度范围为0℃~60℃,所述第二预设温度范围为50℃~90℃;保温反应的温度大于滴加过程中的控制温度。

4. 根据权利要求1至3任一项所述的一种2-氨基-4,6-二氯-5-甲酰胺基嘧啶的合成方法,其特征是,第一步中,所述溶剂为二氯乙烷、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、或邻二氯苯;所述缩合试剂为草酰氯、三光气、氯化亚砷、或双光气。

5. 根据权利要求1所述的一种2-氨基-4,6-二氯-5-甲酰胺基嘧啶的合成方法,其特征是,第三步中,所述水解反应为分步水解反应,由第一次水解反应和第二次水解反应构成;所述第一次水解反应为:向第二步所得溶液中滴加pH调节剂,将pH调节并保持在第一预设pH范围内,将温度调至第一预设水解温度范围内,进行第一次水解反应;所述第二次水解反应为:向第一次水解反应所得反应液中,加入pH调节剂,将pH调节并保持在第二预设pH范围内,将温度调至第二预设水解温度范围内,进行第二次水解反应。

6. 根据权利要求5所述的一种2-氨基-4,6-二氯-5-甲酰胺基嘧啶的合成方法,其特征是,在第一次水解反应中,所述第一预设pH范围为0.5~1.5,所述第一预设水解温度范围20℃~45℃,反应时间为4±1小时;在第二次水解反应中,所述第二预设pH范围为3.0~5.0,所

述第二预设水解温度范围为50℃~80℃,取样分析反应完全后结束第二次水解反应;第一次水解反应的pH调节剂为氢氧化钠溶液、氢氧化钾溶液或氨水,第二次水解反应的pH调节剂为碳酸氢钠溶液、乙酸溶液或干冰。

7. 根据权利要求1或5或6所述的一种2-氨基-4,6-二氯-5-甲酰胺基嘧啶的合成方法,其特征是,第三步中,水解反应后将反应液降温,抽滤,滤饼洗涤至中性,烘干后获得2-氨基-4,6-二氯-5-甲酰胺基嘧啶。

## 一种2-氨基-4,6-二氯-5-甲酰胺基嘧啶的合成方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种2-氨基-4,6-二氯-5-甲酰胺基嘧啶的合成方法,属于医药中间体技术领域。

### 背景技术

[0002] 阿巴卡韦是一种抗艾滋病药,是葛兰素威尔康公司1998年12月通过FDA快速审批程序获得市场准入资格的核苷逆转录酶制剂,属于碳环2'-脱氧鸟苷核苷类药物,其口服生物利用度高,易渗入中枢神经系统,是治疗艾滋病的“鸡尾酒疗法”中不可或缺的药物组成成分。

[0003] 2-氨基-4,6-二氯-5-甲酰胺基嘧啶是阿巴卡韦的重要中间体。关于该中间体的制备方法文献中已有很多报道。其中最为常见方法是以2,5-二氨基-4,6-二羟基嘧啶为原料,在DMF和三氯氧磷下Vilsmeier反应,再分步水解得到产品,此方法的相关专利如CN105949133A所示,但是该方法要使用大量三氯氧磷,其后期含磷废水的环保处理成本较高。

[0004] 申请人致力于研究该中间体的制备方法,已申请的发明专利有CN102127022A、CN103936681B、CN112062726B以及CN115536595B。申请人目前已有最新研究成果,以此来申请本发明专利。

### 发明内容

[0005] 本发明的主要目的是:克服现有技术存在的问题,提供一种2-氨基-4,6-二氯-5-甲酰胺基嘧啶的合成方法,整体工艺路线精简,各步反应选择性、总体收率均较高,三废排放少利于环保。

[0006] 本发明解决其技术问题的技术方案如下:

[0007] 一种2-氨基-4,6-二氯-5-甲酰胺基嘧啶的合成方法,包括以下步骤:

[0008] 第一步、将2,5-二氨基嘧啶、缩合试剂以及N,N-二甲基甲酰胺加入溶剂中,进行Vilsmeier反应,获得含有2,5-二甲胺亚甲氨基嘧啶的溶液;所述2,5-二氨基嘧啶与N,N-二甲基甲酰胺的当量比为1:2~2.3;所述2,5-二氨基嘧啶与缩合试剂的当量比为1:0.7~2.5;

[0009] 第二步、向第一步所得溶液中加入催化剂、缚酸剂以及氯化试剂,进行自由基反应,获得含有2,5-二甲胺亚甲氨基4,6-二氯嘧啶的溶液;所述2,5-二甲胺亚甲氨基嘧啶与催化剂的当量比为1:0.01~0.1;所述2,5-二甲胺亚甲氨基嘧啶与缚酸剂的当量比为1:2.3~3;所述2,5-二甲胺亚甲氨基嘧啶与氯化试剂的当量比为1:2.2~5;

[0010] 第三步、向第二步所得溶液中滴加pH调节剂,进行水解反应,获得2-氨基-4,6-二氯-5-甲酰胺基嘧啶。

[0011] 该方法以2,5-二氨基嘧啶为原料,先与N,N-二甲基甲酰胺(DMF)缩合生成2,5-二甲胺亚甲氨基嘧啶,再嘧啶环上氯生成2,5-二甲胺亚甲氨基-4,6-二氯嘧啶,最后水解得到2-氨基-4,6-二氯-5-甲酰胺基嘧啶。整体工艺路线精简,各步反应选择性高,总体收率高达

到80%以上,三废排放相对少,环保效益高。

[0012] 本发明进一步完善的技术方案如下:

[0013] 优选地,第一步的具体过程为:

[0014] 向反应瓶中加入溶剂后,加入2,5-二氨基嘧啶;然后,加入缩合试剂并在搅拌下滴加N,N-二甲基甲酰胺,或者,加入N,N-二甲基甲酰胺并在搅拌下滴加缩合试剂;滴加过程中控制温度在第一预设温度范围内,滴加完毕后逐渐升温至第二预设温度范围内,并保温反应;取样分析反应完全后,冷却至环境温度,加入水或者食盐水进行洗涤,分液取有机相,获得含有2,5-二甲胺亚甲氨基嘧啶的溶液。

[0015] 更优选地,所述第一预设温度范围为0℃~60℃,所述第二预设温度范围为50℃~90℃;保温反应的温度大于滴加过程中的控制温度。

[0016] 优选地,第一步中,所述溶剂为二氯乙烷、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、或邻二氯苯;所述缩合试剂为草酰氯、三光气、氯化亚砷、或双光气。

[0017] 采用以上优选方案,可进一步优化第一步的具体细节技术特征。

[0018] 优选地,第二步的具体过程为:

[0019] 向反应瓶中加入第一步所得含有2,5-二甲胺亚甲氨基嘧啶的溶液,加入催化剂以及缚酸剂,溶解混匀后升温至第三预设温度范围内,加入氯化试剂,进行自由基反应;取样分析反应完全后,浓缩回收部分溶剂,获得含有2,5-二甲胺亚甲氨基-4,6-二氯嘧啶的溶液。

[0020] 更优选地,所述第三预设温度范围为30℃~80℃。

[0021] 优选地,第二步中,所述催化剂为偶氮二异丁腈;所述缚酸剂为三乙胺或三甲胺;所述氯化试剂为氯气、或盐酸与双氧水的混合液。

[0022] 采用以上优选方案,可进一步优化第二步的具体细节技术特征。

[0023] 优选地,第三步中,所述水解反应为分步水解反应,由第一次水解反应和第二次水解反应构成;所述第一次水解反应为:向第二步所得溶液中滴加pH调节剂,将pH调节并保持在第一预设pH范围内,将温度调至第一预设水解温度范围内,进行第一次水解反应;所述第二次水解反应为:向第一次水解反应所得反应液中,加入pH调节剂,将pH调节并保持在第二预设pH范围内,将温度调至第二预设水解温度范围内,进行第二次水解反应。

[0024] 更优选地,在第一次水解反应中,所述第一预设pH范围为0.5~1.5,所述第一预设水解温度范围20℃~45℃,反应时间为4±1小时;在第二次水解反应中,所述第二预设pH范围为3.0~5.0,所述第二预设水解温度范围为50℃~80℃,取样分析反应完全后结束第二次水解反应;第一次水解反应的pH调节剂为氢氧化钠溶液、氢氧化钾溶液或氨水,第二次水解反应的pH调节剂为碳酸氢钠溶液、乙酸溶液或干冰。

[0025] 优选地,第三步中,水解反应后将反应液降温,抽滤,滤饼洗涤至中性,烘干后获得2-氨基-4,6-二氯-5-甲酰胺基嘧啶。

[0026] 采用以上优选方案,可进一步优化第三步的具体细节技术特征。

[0027] 本发明以2,5-二氨基嘧啶为原料,先与DMF缩合生成2,5-二甲胺亚甲氨基嘧啶,再嘧啶环上氯生成2,5-二甲胺亚甲氨基-4,6-二氯嘧啶,最后水解得到2-氨基-4,6-二氯-5-甲酰胺基嘧啶。本发明整体工艺路线精简,各步反应选择性高,总体收率高达到80%以上,三废排放相对少,环保效益高;成本较低,经济合理,适合工业化生产。

## 附图说明

[0028] 图1为本发明的反应原理图。

[0029] 图2为本发明实施例1的<sup>1</sup>H NMR图。

## 具体实施方式

[0030] 如图1所示,本发明具体实施的2-氨基-4,6-二氯-5-甲酰胺基嘧啶的合成方法,包括以下步骤:

[0031] 第一步、将2,5-二氨基嘧啶、缩合试剂以及N,N-二甲基甲酰胺加入溶剂中,进行Vilsmeier反应,获得含有2,5-二甲胺亚甲氨基嘧啶的溶液。

[0032] 所述溶剂为二氯乙烷、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、或邻二氯苯;所述缩合试剂为草酰氯、三光气、氯化亚砷、或双光气。所述2,5-二氨基嘧啶与N,N-二甲基甲酰胺的当量比为1:2~2.3;所述2,5-二氨基嘧啶与缩合试剂的当量比为1:0.7~2.5。

[0033] 具体而言,第一步的具体过程为:

[0034] 向反应瓶中加入溶剂后,加入2,5-二氨基嘧啶;然后,加入缩合试剂并在搅拌下滴加N,N-二甲基甲酰胺,或者,加入N,N-二甲基甲酰胺并在搅拌下滴加缩合试剂;滴加过程中控制温度在第一预设温度范围内,滴加完毕后逐渐升温至第二预设温度范围内,并保温反应;取样分析反应完全后(具体的反应终点为液相监控原料和单缩合中间体都反应完全),冷却至环境温度,加入水或者食盐水进行洗涤,分液取有机相,获得含有2,5-二甲胺亚甲氨基嘧啶的溶液。

[0035] 其中,所述第一预设温度范围为0℃~60℃,所述第二预设温度范围为50℃~90℃;保温反应的温度大于滴加过程中的控制温度。

[0036] 第二步、向第一步所得溶液中加入催化剂、缚酸剂以及氯化试剂,进行自由基反应,获得含有2,5-二甲胺亚甲氨基4,6-二氯嘧啶的溶液。

[0037] 所述催化剂为偶氮二异丁腈;所述缚酸剂为三乙胺或三甲胺;所述氯化试剂为氯气、或盐酸与双氧水的混合液。所述2,5-二甲胺亚甲氨基嘧啶与催化剂的当量比为1:0.01~0.1。所述2,5-二甲胺亚甲氨基嘧啶与缚酸剂的当量比为1:2.3~3。所述2,5-二甲胺亚甲氨基嘧啶与氯化试剂的当量比为1:2.2~5。

[0038] 具体而言,第二步的具体过程为:

[0039] 向反应瓶中加入第一步所得含有2,5-二甲胺亚甲氨基嘧啶的溶液,加入催化剂以及缚酸剂,溶解混匀后升温至第三预设温度范围内,加入氯化试剂,进行自由基反应;取样分析反应完全后(具体的反应终点为HPLC检测2,5-二甲胺亚甲氨基嘧啶反应完全),浓缩回收部分溶剂,获得含有2,5-二甲胺亚甲氨基4,6-二氯嘧啶的溶液。

[0040] 其中,所述第三预设温度范围为30℃~80℃。

[0041] 第三步、向第二步所得溶液中滴加pH调节剂,进行水解反应,获得2-氨基-4,6-二氯-5-甲酰胺基嘧啶。

[0042] 所述水解反应为分步水解反应,由第一次水解反应和第二次水解反应构成;所述第一次水解反应为:向第二步所得溶液中滴加pH调节剂,将pH调节并保持在第一预设pH范围内,将温度调至第一预设水解温度范围内,进行第一次水解反应;所述第二次水解反应为:向第一次水解反应所得反应液中,加入pH调节剂,将pH调节并保持在第二预设pH范围

内,将温度调至第二预设水解温度范围内,进行第二次水解反应。

[0043] 其中,在第一次水解反应中,所述第一预设pH范围为0.5~1.5,所述第一预设水解温度范围20℃~45℃,反应时间为4±1小时;在第二次水解反应中,所述第二预设pH范围为3.0~5.0,所述第二预设水解温度范围为50℃~80℃,取样分析反应完全后结束第二次水解反应(具体的反应终点为HPLC检测2,5-二甲胺亚甲氨基4,6-二氯嘧啶反应完全)。

[0044] 此外,第一次水解反应的pH调节剂为氢氧化钠溶液、氢氧化钾溶液或氨水,第二次水解反应的pH调节剂为碳酸氢钠溶液、乙酸溶液或干冰。

[0045] 第三步中,水解反应后将反应液降温,抽滤,滤饼洗涤至中性,烘干,获得2-氨基-4,6-二氯-5-甲酰胺基嘧啶。

[0046] 下面结合实施例对本发明作进一步详细描述。但是本发明不限于所给出的例子。

[0047] 实施例1

[0048] 本实施例为制备2-氨基-4,6-二氯-5-甲酰胺基嘧啶的一个具体实施示例。

[0049] 本实施例基本过程为上述的本发明具体实施技术方案。

[0050] 本实施例的一些具体细节如下:

[0051] 采用1000ml四口反应瓶,该反应瓶带有机械搅拌、回流冷凝管、温度计和恒压滴液漏斗。

[0052] 向反应瓶中投入二氯乙烷400g,草酰氯53.31g(0.42mol,1.05eq)和2,5-二氨基嘧啶44g(0.4mol,1.0eq),搅拌下滴加DMF:58.4g(0.8mol,2.0eq),滴加温度控制<45℃,滴加完毕后油浴升温至回流80℃~83.5℃,保温反应2小时,取样分析反应完全,冷却,加入食盐水200g洗涤,分液,得到2,5-二甲胺亚甲氨基嘧啶的二氯乙烷溶液。加入催化剂偶氮二异丁腈1.3g(0.008mol,0.02eq)和缚酸剂三乙胺101.2g(1mol,2.5eq),升温至50℃~55℃,缓慢通入氯气95g(1.34mol,3.35eq),液相监控反应完全,得到含2,5-二甲胺亚甲氨基4,6-二氯嘧啶的溶液,减压浓缩。控温40℃以下,滴加10%氢氧化钠溶液,至pH为0.5~1.5,再在40℃反应4小时,加入碳酸氢钠溶液,调节pH至3.5~4.0,加热至70℃~75℃,反应8小时,取样分析反应完全,降温,抽滤,滤饼洗涤中性,烘干,所得产品的纯度为99.7%,产品中含有2-氨基-4,6-二氯-5-甲酰胺基嘧啶67.5g,收率81.5%(理论重量82.8g),其<sup>1</sup>H NMR 400MHz CDCl<sub>3</sub>图谱如图2所示:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>),δ=6.33(s,2H,NH<sub>2</sub>),8.54(s,1H,CH),9.30(s,1H,NH)。

[0053] 实施例2

[0054] 本实施例为制备2-氨基-4,6-二氯-5-甲酰胺基嘧啶的一个具体实施示例。

[0055] 本实施例基本过程为上述的本发明具体实施技术方案。

[0056] 本实施例的一些具体细节如下:

[0057] 采用1000ml反应器,该反应器带有机械搅拌、回流冷凝管、温度计和恒压滴液漏斗。

[0058] 向反应器中投入氯仿300g,2,5-二氨基嘧啶44g(0.4mol,1.0eq),DMF:61.3g(0.84mol,2.1eq),搅拌下滴加三光气86.6g(0.292mol,0.73eq)的氯仿(含氯仿200g)溶液,滴加温度控制<10℃,滴加完毕后油浴升温至60℃~65℃,保温反应,取样分析反应完全,冷却,加入水200g洗涤,分液,得到2,5-二甲胺亚甲氨基嘧啶的氯仿溶液、加入催化剂偶氮二异丁腈3.3g(0.02mol,0.05eq)和缚酸剂三乙胺119.4g(1.18mol,2.95eq),升温至45℃~50℃,缓慢通入氯气100g(1.41mol,3.52eq),液相监控反应完全,得到含2,5-二甲胺亚甲氨基

4,6-二氯嘧啶的溶液,减压浓缩。控温40℃以下,往浓缩液中滴加20%氨水,至pH为0.5~1.5,再在40℃反应4小时,加入碳酸氢钠溶液,调节pH至3.5~4.0,加热至70℃~75℃,反应8小时,取样分析反应完全,降温,抽滤,滤饼洗涤中性,烘干,所得产品的纯度为99.5%,产品中含有2-氨基-4,6-二氯-5-甲酰胺基嘧啶69.1g,收率83.5%(理论重量82.8g)。

[0059] 实施例3

[0060] 本实施例为制备2-氨基-4,6-二氯-5-甲酰胺基嘧啶的一个具体实施示例。

[0061] 本实施例基本过程为上述的本发明具体实施技术方案。

[0062] 本实施例的一些具体细节如下:

[0063] 采用2000ml四口反应瓶,该反应瓶带有机械搅拌、回流冷凝管、温度计和恒压滴液漏斗。

[0064] 向反应瓶中投入二氯甲烷400g,2,5-二氨基嘧啶44g(0.4mol,1.0eq),氯化亚砷119g(1mol,2.5eq),搅拌下滴加DMF:67.1g(0.92mol,2.3eq),滴加温度控制<10℃,滴加完毕后油浴升温至40℃~45℃,保温反应,取样分析反应完全,冷却,加入食盐水200g洗涤,分液,得到2,5-二甲胺亚甲氨基嘧啶的二氯甲烷溶液。加入催化剂偶氮二异丁腈2.64g(0.016mol,0.04eq)和缚酸剂三乙胺96g(0.95mol,2.37eq),升温至45℃~50℃,缓慢通入氯气100g(1.41mol,3.52eq),液相监控反应完全,得到含2,5-二甲胺亚甲氨基4,6-二氯嘧啶的溶液,减压浓缩。控温40℃以下,往浓缩液中滴加10%氢氧化钠溶液,至pH为0.5~1.5,再在40℃反应4小时,加入乙酸溶液,调节pH至3.5~4.0,加热至70℃~75℃,反应8小时,取样分析反应完全,降温,抽滤,滤饼洗涤中性,烘干,所得产品的纯度为99.5%,产品中含有2-氨基-4,6-二氯-5-甲酰胺基嘧啶68.7g,收率83.0%(理论重量为82.8g)。

[0065] 实施例4

[0066] 本实施例为制备2-氨基-4,6-二氯-5-甲酰胺基嘧啶的一个具体实施示例。

[0067] 本实施例基本过程为上述的本发明具体实施技术方案。

[0068] 本实施例的一些具体细节如下:

[0069] 采用1000ml四口反应瓶,该反应瓶带有机械搅拌、回流冷凝管、温度计和恒压滴液漏斗。

[0070] 向反应瓶中投入氯仿400g,2,5-二氨基嘧啶:44g(0.4mol,1.0eq),三光气86.6g(0.292mol,0.73eq),搅拌下滴加DMF:61.3g(0.84mol,2.1eq),滴加温度控制<10℃,滴加完毕后油浴升温至40℃~45℃,保温反应,取样分析反应完全,冷却,加入饱和食盐水200g洗涤,分液,得到2,5-二甲胺亚甲氨基嘧啶的氯仿溶液。加入催化剂偶氮二异丁腈3.3g(0.02mol,0.05eq)和缚酸剂三乙胺100g(0.99mol,2.47eq),升温至45℃~50℃,缓慢通入氯气100g(1.41mol,3.52eq)。液相监控反应完全,得到含2,5-二甲胺亚甲氨基4,6-二氯嘧啶的溶液,减压浓缩。控温40℃以下,往浓缩液中滴加10%氢氧化钾溶液,至pH为0.5~1.5,在40℃反应4小时,加入乙酸溶液,调节pH至3.5~4.0,加热至70℃~75℃,反应8小时,取样分析反应完全,降温,抽滤,滤饼洗涤中性,烘干,所得产品的纯度为99.6%,产品中含有2-氨基-4,6-二氯-5-甲酰胺基嘧啶68.2g,收率82.4%(理论重量为82.8g)。

[0071] 除上述实施例外,本发明还可以有其他实施方式。凡采用等同替换或等效变换形成的技术方案,均落在本发明要求的保护范围。



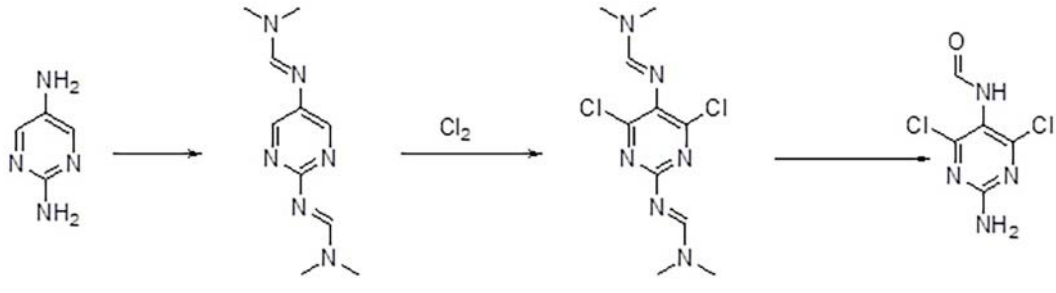


图1

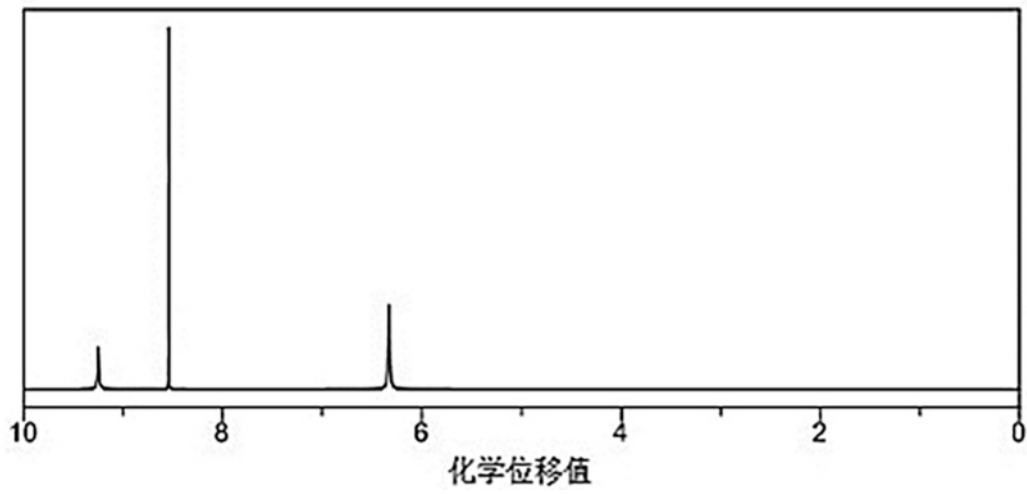


图2