



**NORGE**

**[NO]**

**STYRET  
FOR DET INDUSTRIELLE  
RETTSVERN**

**[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 133234**

(51) Int. Cl.<sup>2</sup> C 07 D 487/04

(21) Patentsøknad nr. 4623/71

(22) Inngitt 15.12.71

(23) Løpedag 15.12.71

(41) Alment tilgjengelig fra 20.06.72

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 22.12.75

(30) Prioritet begjært 17.12.70, 17.02.71, Japan, nr. 113502/70, 6755/71

(54) Oppfinnelsens benevnelse Fremgangsmåte ved fremstilling av 2-methylthio-6-mercapto-4,8-dihydroxypyrimido[5,4-d]-pyrimidin.

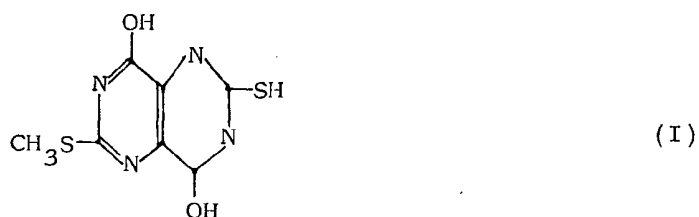
(71)(73) Søker/Patenthaver YAMANOUCI PHARMACEUTICAL CO., LTD.,  
No. 5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome,  
Chuo-ku, Tokyo, Japan.

(72) Oppfinner MURAKAMI, Masuo, KATSUNO, Keishi,  
INUKAI, Noriyoshi, ISHII, Yasuo,  
UDA, Mitsuru, Tokyo,  
ISHII, Yoshio, Saitama, Japan.

(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor A-S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Foreliggende oppfinnelse angår en ny fremgangsmåte ved fremstilling av 2-methylthio-6-mercapto-4,8-dihydroxypyrimido-[5,4-d]pyrimidin av formel (I)



Den nye fremgangsmåte er karakterisert ved at en oxal-eddiksyreester av den generelle formel (II)



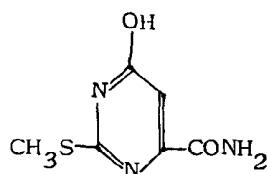
hvor  $R_1$  og  $R_2$  hver er en lavere alkylgruppe og M er et alkalimetall, omsettes i nærvær av ammoniakk med et S-methylisothiourea av den generelle formel (III)



hvorved der tilveiebringes et 4-carbamoyl-6-hydroxy-2-methylthio-pyrimidin av formel (IV)

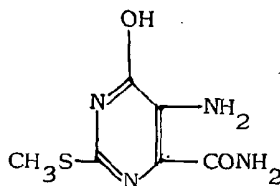
133234

2



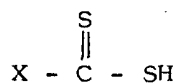
(IV)

som derefter halogeneres på kjent måte, hvorefter reaksjonsproduktet omsettes med ammoniakk hvorved der tilveiebringes 5-amino-4-carbamoyl-6-hydroxy-2-methylthiopyrimidin av formelen (V)



(V)

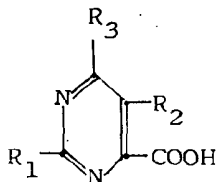
og at amidet derefter overføres til en behandling med en dithioforbindelse av den generelle formel (VI)



(VI)

hvor X er hydrogen, en lavere alkoxygruppe eller en di-lavere-alkylaminogruppe. Reaksjonsproduktet fra denne fremgangsmåte er et viktig mellomprodukt ved fremstilling av 2,6-bis(diethanolamino)-4,8-dipiperidinopyrimido[5,4-d]pyrimidin (vanligvis kaldt "dipyridamol") som er verdifull som vasodilator til kransarteriene.

Det er kjent en fremgangsmåte for fremstilling av den ønskede forbindelse (I) hvor pyrimidopyrimidinringen dannes ved at et pyrimidincarboxylsyrederivat av den generelle formel



hvor  $R_1$  er mercapto, lavere alkylthio, lavere alkyl eller aralkyl,  $R_2$  er amino eller halogen, og  $R_3$  er hydrogen eller hydroxyl, eller et funksjonelt derivat derav, omsettes med thiourea, urea eller et rhodanat under oppvarming, som angitt i tysk patent nr. 1.093.801.

Imidlertid er denne fremgangsmåte lite praktisk, da en omsetning av 5-amino-2-lavere alkylthioorotsyre eller et amid derav, og thiourea eller ammoniumrhodanat ifølge det tyske patentskrift forløper svært langsomt ved temperaturer under 100°C, og ved temperaturer over 100°C ville dannes biprodukter i stor grad sammen med hydrogensulfid, og utbytte såvel som renhet vil le bli meget lav.

Følgelig er fremgangsmåten ifølge det tyske patent uegnet for industrielle formål (se tabeller I - III).

Videre er ikke utgangsmaterialet kommersielt tilgjengelig og må fremstilles fra en annen kommersielt tilgjengelig forbindelse. Eksempelvis kan utgangsmaterialet fremstilles ved at en oxaleddiksyreester, som også anvendes som utgangsmateriale ved foreliggende fremgangsmåte, omsettes med en S-lavere alkylisothiourea under dannelsen av en 2-lavere alkylthioorotsyre, som derefter halogeneres etter kjente metoder, at reaksjonsproduktet omsettes med ammoniakk under dannelsen av en 5-amino-2-lavere alkylthioorotsyre.

Ved fremstilling av det ønskede produkt av formel (I) etter den i det tyske patentskrift angitte fremgangsmåte er det antatt mest egnet å fremstille utgangsmaterialet etter den ovenfor angitte fremgangsmåte. Imidlertid er det totale utbytte av det ønskede produkt ifølge denne oppfinnelse fra oxaleddiksyreester relativt lavt.

Resultater erholdt ved anvendelse av den i tysk patent nr. 1.093.801 er diskutert nedenfor.

Fremstilling av 2-methylthio-6-mercapto-4,8-dihydroxypyrimido[5,4-d]pyrimidin-monohydrat:

1. Omsetning av 5-amino-2-methylthioorotsyre (1 g) og ammoniumrhodanat (3,8 g) i et molforhold på 1:10.

133234

4

TABELL I

| Reaksjons-<br>temperatur<br>(°C) | Reaksjons-<br>tid<br>(t.) | Observerte<br>utbytter<br>(mg) | (%) | Svovelinnhold<br>i produktet (%)<br>[beregnet: 24,64] | Bemerkninger                               |
|----------------------------------|---------------------------|--------------------------------|-----|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 100                              | 1,25                      | 680                            | 52  | 16,78                                                 | Praktisk talt<br>uomsatt                   |
|                                  | 6,5                       | 520                            | 40  | 20,64                                                 | Mye utgangsmate-<br>riale gjen-<br>værende |
| 130                              | 0,25                      | 605                            | 47  | 19,49                                                 | "                                          |
|                                  | 0,5                       | 485                            | 37  | 21,67                                                 | "                                          |
|                                  | 1                         | 555                            | 43  | 20,60                                                 | "                                          |
|                                  | 2                         | 591                            | 45  | 19,51                                                 | Praktisk talt<br>omsatt                    |
|                                  | 6,5                       | 605                            | 47  | 18,69                                                 | "                                          |
| 150                              | 0,25                      | 560                            | 43  | 19,78                                                 | Utgangsmate-<br>riale gjen-<br>værende     |

Bemerk: S-innholdet i produktet var den verdi som ble erholdt ved analyse av produktet (fast) fra hvilket uomsatt ammoniumrhodanat var fjernet ved behandling av reaksjonsproduktet med vann. Når reaksjonstemperaturen var høyere enn 175°C, forløp spaltingen voldsomt og S-innholdet i produktet var mindre enn 15 % eller produktet var ganske urent.

2. Tilsvarende reaksjon i et oppløsningsmiddel mettet med hydrogensulfid og i en lukket glasskolbe. (Molforhold mellom utgangsmateriale og reagens 1:5).

TABELL II

| Reaksjons-<br>temperatur<br>(°C) | Reaksjons-<br>tid<br>(t.) | Observerte<br>utbytter<br>(mg) | (%) | Svovelinnhold<br>i produktet (%)<br>[beregnet: 24,64] | Bemerkninger                           |
|----------------------------------|---------------------------|--------------------------------|-----|-------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| 130                              | 0,5                       | 100                            | 38  | 20,96                                                 | Utgangsmate-<br>riale gjen-<br>værende |
|                                  | 1                         | 130                            | 50  | 20,06                                                 | "                                      |
|                                  | 2                         | 125                            | 48  | 20,22                                                 | "                                      |

3. Omsetning av 5-amino-2-methylthioorotsyreamid (1,00 mg) og ammoniumrhodanat (380 mg) i et molforhold på 1:10.

TABELL III

| Reaksjonstemperatur (°C) | Resultater av omsetningen                                                   |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| 130                      | Uomsatt                                                                     |
| 150                      | "                                                                           |
| 170                      | Delvis omsatt                                                               |
| 190                      | Omsatt, men meget lavt svovelinhold:<br>17,15 - 17,87 % (beregnet: 24,63 %) |

Som resultater av de ovenfor angitte undersøkelser er funnet at 2-methylthio-6-mercapto-4,8-dihydroxypyrimido[5,4-d]-pyrimidin av høy renhetsgrad kan fremstilles fra en oxaleddiksyreester med totalt utbytte på 43 % ved den ovenfor angitte fremgangsmåte.

Også 2,6-dimercapto-4,8-dihydroxypyrimido[5,4-d]pyrimidin (VII) kan erholdes med høyt utbytte ved anvendelse av en kjent fremgangsmåte (se J. Chem. Soc. 1955, 1853 - 1858) på forbindelse I.

Oppfinneren har lykket ved utvikling av en prosess for fremstilling av Dipyridamol med høyt utbytte fra forbindelse VII (O.L.S. 2.003.043). Den tidligere utviklede fremgangsmåte er til tross for sin overlegenhet, beheftet med den ulempe at utgangsmaterialet, dvs. forbindelse VII, ikke oppnåes lønnsomt industrielt.

En fremgangsmåte ved fremstilling av 4,8-dihydroxy-2,6-dimercaptopyrimido[5,4-d]pyrimidin av formel VII, ved hvilken fremgangsmåte 2,6-diklor-4,8-dihydroxypyrimido[5,4-d]pyrimidin omsettes med et alkalihydrosulfid, er kjent fra fransk patent nr. 1.184.519. Ved denne fremgangsmåte erholdes forbindelse VII fra utgangsmaterialene i høyt utbytte (86 %), men utgangsmaterialet er ikke kommersielt tilgjengelig og må fremstilles fra andre forbindelser. F.eks. må utgangsmaterialet 2,6-diklor-4,8-dihydroxypyrimido[5,4-d]pyrimidin fremstilles ved en kjent fremgangsmåte, idet man starter fra 4-hydroxy-2-mercapto-6-methylpyridin, som er fremstillet ved omsetning av aceteddiksyreester og thiourea, og over trinnene 5-nitroorotsyre, 5-aminoorotsyre, 2,4,6,8-tetra-

hydroxypyrimido[5,4-d]pyrimidin, og 2,4,6,8-tetraklorpyrimido[5,4-]pyrimidin. I det tilfelle hvor denne kjente fremgangsmåte benyttes for fremstilling av utgangsmaterialet 2,6-diklor-4,8-dihydroxypyrimido[5,4-d]pyrimidin er så mange som syv reaksjonstrinn nødvendig for å fremstille forbindelse VII fra den kommersielt tilgjengelige aceteddiksyre, og forbindelse VII erholdes med et totalt utbytte på mindre enn 15 %. Følgelig er den i det franske patent angitte fremgangsmåte av liten industriell verdi, om ikke utgangsmaterialet er lett tilgjengelig.

Imidlertid er de ovenfor angitte ulemper nu overvunnet, idet forbindelsen VII nu kan oppnåes med høyt utbytte (totale utbytte på ca. 35 %) ved fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse, slik at det nu har lyktes å fremstille Dipyridamol med lave kostnader.

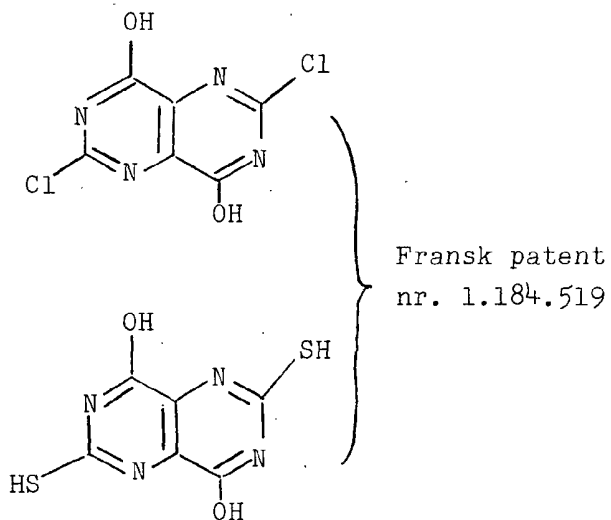
Fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse og de ovenfor angitte, kjente fremgangsmåter er vist i de efterfølgende reaksjonsskjemaer:





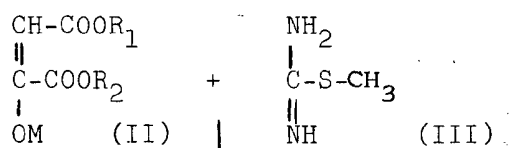
133234

8

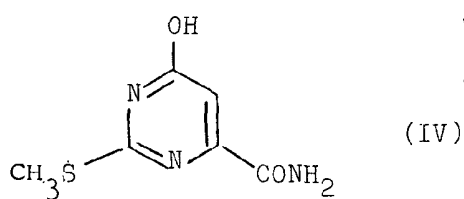


hvor  $R_1$ ,  $R_2$  og  $R_3$  hver er lavere alkyl og X er halogen.

Fremgangsmåte ifølge foreliggende oppfinnelse



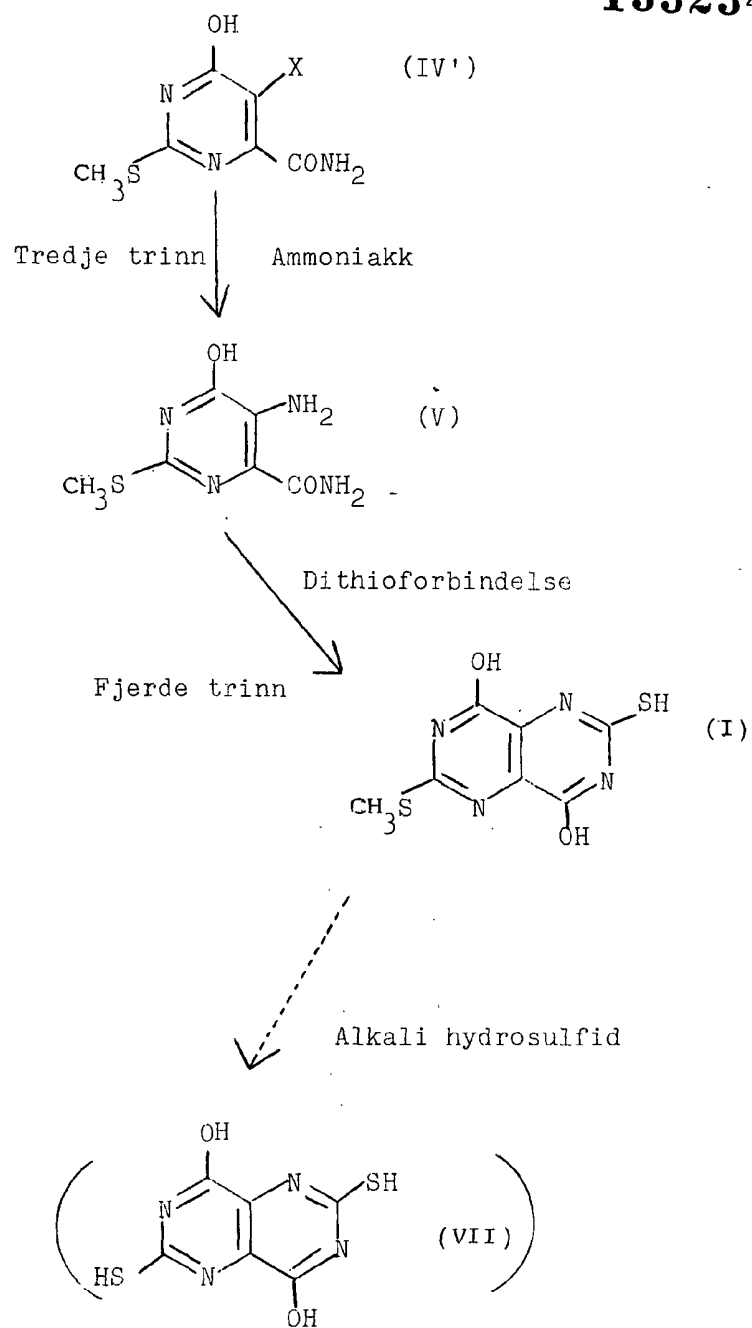
Förste trinn      Ammoniakk



Annet trinn      Halogenering



133234



hvor  $R_1$  og  $R_2$

hver er lavere alkyl og X er halogen.

Det er kjent at 2-carboxy-6-hydroxy-2-methylthiopyrimidin erholdes ved omsetning av oxaleddiksyreesteren av formel (II) og S-methylisothiourea av formel (III), men det er ganske uventet og overraskende at 4-carbamoyl-6-hydroxy-2-methylthiopyrimidin av formel (IV) erholdes direkte i nærvær av ammoniakk slik som i første trinn i foreliggende fremgangsmåte.

I tysk patentskrift nr. 1.093.801 foreslås der å danne pyrimido[5,4-d]pyrimidinringen ved å omsette 5-amino-2-mercapto, 4-carboxy-6-hydroxy-lavere alkylthiopyrimidin eller et funksjonelt derivat derav med en monothioforbindelse slik som ammoniumrhodanat, men ved en slik kjent fremgangsmåte dannes der store mengder biprodukter, og det er umulig å erholde det ønskede produkt med høyt utbytte og høy renhetsgrad under milde reaksjonsbetingelser (tabeller I - III).

Ganske uventet er det derfor at pyrimido[5,4-d]pyrimidinringen kan dannes uten dannelse av biprodukter ved å omsette et 5-amino-4-carbamoyl-6-hydroxy-2-methylthiopyrimidin og en dithioforbindelse av formel (VI) under tilsvarende milde reaksjonsbetingelser, eksempelvis i et organisk oppløsningsmiddel som i fjerde trinn ifølge fremgangsmåten.

Således kan 2-methylthio-6-mercapto-4,8-dihydroxypyrimido[5,4-d]pyrimidin av formel (I) erholdes fra oxaleddiksyreester av formel (II) ved en kombinasjon av uventede trinn, med godt utbytte, dvs. et totalt utbytte på 43 %, noe som gjør denne fremgangsmåte meget lønnsom i industriell målestokk.

#### Første trinn

Første trinn må utføres ved å sette forbindelsen av formel (II) og en ekvimolar mengde - overskuddsmengde av S-methylisothiourea av formel (III) ved romtemperatur eller under avkjøling, fortrinnsvis ved temperaturer lavere enn 5°C i nærvær av ammoniakk, f.eks. i 5 - 28 %, fortrinnsvis 10 - 15 % vandig ammoniakk.

Den derved dannede forbindelse av formel (IV) lar seg lett krystallisere ved bare å justere reaksjonsoppløsningen til en sur tilstand. Ved oppsamling av de derved dannede krystaller kan disse benyttes i det annet trinn som de foreligger, men hvis nødvendig kan krystallene ytterligere renses ved omkrystallisasjon eller lignende.

Annet trinn

Halogenering av forbindelsen av formel (IV) utføres efter kjente fremgangsmåter. Eksempelvis kan halogeneringen utføres ved å suspendere forbindelsen av formel (IV) i iseddik, innføre i suspensjonen en ekvimolar mengde brom eller klor, og oppvarme blandingen til fortrinnsvis 50 - 100°C.

Ved å kjøle det flytende reaksjonsprodukt krystalliserer forbindelsen av formel (IV'). De dannede krystaller kan utvinnes ved filtrering for bruk i det påfølgende tredje trinn, men, hvis nødvendig kan de isoleres eller renses ved omkrystallisasjon, etc.

Tredje trinn

Aminering av forbindelsen av formel (IV') med ammoniakk utføres efter en kjent fremgangsmåte. Eksempelvis kan aminering av forbindelsen av formel (IV') utføres ved å omsette forbindelsen i et overskudd ammoniakk, vanligvis i vandig ammoniakk under nærvær av kobberpulver, og ved oppvarmning til 90 - 100°C.

Forbindelsen av formel (V) krystalliseres ved kjøling av reaksjonsblandingen, og de derved dannede krystaller utvinnes ved filtrering, krystallene oppløses i vandig ammoniakk, og oppløsningens pH justeres til sur tilstand, fortrinnsvis til ca. 6. Ved utvinning av bunnfallet ved filtrering, kan dette benyttes i det påfølgende fjerde trinn, men hvis nødvendig kan produktet isoleres eller renses ved omkrystallisasjon og lignende.

Fjerde trinn

Ved å omsette forbindelsen av formel (V) og forbindelsen av formel (VI) i et mengdeforhold større enn det ekvimolare eller større enn 1:10 (mol) i et organisk oppløsningsmiddel slik som pyridin, dimethylformamid eller en alkohol under tilbaketilbakebetingelser i 10 - 20 timer, dannes pyrimidopyrimidinringen.

Separering av den derved dannede forbindelse av formel (I) utføres ved kjente metoder slik som konsentrering, ekstraksjon, omkrystallisasjon og lignende.

Eksempler på dithioforbindelsen av formel (VI) som benyttes i oppfinnelsen innbefatter dithiocarbonylsyrederivater, f.eks. xantogensyre og dithiocarbonylsyre-o-methylester, frie eller substituerte dithiocarbonylsyrer, f.eks. N,N-diethylthiocar-

baminsyre og dithiomaursyre. Videre kan funksjonelle derivater av dithioforbindelsene med den samme aktivitet benyttes i foreliggende oppfinnelse. Ved omsetningen er det en fordel å benytte dithioforbindelsen som ovenfor angitt i form av et organisk salt eller et uorganisk salt, slik som et alkalimetallsalt, et jordalkalimetallsalt, eller et organisk aminsalt, og som salter kan nevnes natriumsalter, kaliumsalter, aminsalter etc. I stedet for di-forbindelsene som ovenfor angitt, kan der benyttes et materiale som er istand til å danne forbindelsen under reaksjonens gang. Eksempler på slike materialer innbefatter blandinger av carbonbisulfid og kaliumhydroxyd som er istand til å danne et xanthogenat når en lavere alkohol benyttes som reaksjonsmiddel eller en blanding av carbonbisulfid og et amin som er istand til å danne en substituert dithiocarbaminsyre i reaksjonsblandingen.

Oppfinnelsen skal nu forklares ytterligere under henvisning til de følgende eksempler.

#### Eksempel 1

##### Trinn 1 a

Til 50 ml 14 %'s isavkjølt vandig ammoniakk ble tilsatt 5,0 g av natriumsaltet av oxalediksyreethylmethylester, og blandingen ble omrørt 1 time under isavkjøling. Til den derved fremstillede oppløsning ble tilsatt 3,8 g S-methylisothioureasulfat, og blandingen ble ytterligere omrørt 3 timer under isavkjøling. Etter at reaksjonen var fullført, ble systemet pH-justert til 4 - 5 ved tilsetning av iseddik, og systemet ble tillatt å stå en stund, hvorved et hvitt krystallinsk pulver av 4-carbamoyl-6-hydroxy-2-methylthiopyrimidin utfeldtes, som ble gjenvunnet ved filtrering og vasket med en liten mengde vann. Produktmengden var 2,9 g (utbytte 61 %), og smeltepunktet var 270 - 272°C. Produktet ble omkrystallisert fra ethanol og hadde et smeltepunkt på 276°C.

|                                        |       |       |
|----------------------------------------|-------|-------|
| Elementæranalyse som $C_6H_7N_3O_2S$ : | N (%) | S (%) |
| Beregnet:                              | 22,69 | 17,31 |
| Funnet:                                | 22,82 | 17,10 |

Trinn 1 b

Til 50 ml 7 %'s vandig ammoniakk kjølt til en temperatur lavere enn 5°C ble tilsatt 5,0 g av natriumsaltet av oxaleddiksyreethylmethylester, og blandingen ble omrørt 2 timer ved samme temperatur. Til den derved dannede oppløsning ble tilsatt 3,8 g S-methylisothioureasulfat, og blandingen ble ytterligere omrørt 3 timer ved samme temperatur.

Efter at reaksjonen var over, ble reaksjonsproduktoppløsningens pH justert til 4 - 5 ved tilsetning av iseddik og ble tillatt å stå en stund hvorved et hvitt krystallinsk pulver av 2-methylthioorotsyreamid utfeldtes, som ble gjenvunnet ved filtrering og vasket med en liten mengde vann. Produktmengden var 3,2 g (68 %), og smeltepunkt var 275 - 276°C.

Trinn 1 c

Til 50 ml 28 %'s vandig ammoniakk kjølt til under 5°C ble tilsatt 5,0 g av natriumsaltet av oxaleddiksyreethylmethylester, og blandingen omrørt 30 minutter ved samme temperatur. Derefter ble der til oppløsningen tilsatt 3,8 g S-methylisothioureasulfat og blandingen omrørt ytterligere 3 timer ved samme temperatur. Efter at reaksjonen var over, ble reaksjonsproduktet behandlet som angitt i trinn 1 a, hvorved der ble erholdt 2,6 g (55 %) av et hvitt krystallinsk pulver av 4-carbamoyl-6-hydroxy-2-methylthiopyrimidin med smeltepunkt 272 - 273°C.

Trinn 1 d

Til 50 ml 14 %'s vandig ammoniakk kjølt til under 5°C ble tilsatt 5,0 g av natriumsaltet av oxaleddiksyreethylmethylester, og blandingen omrørt 1 time ved samme temperatur. Derefter ble til oppløsningen tilsatt 5,3 g S-methylisothioureasulfat og blandingen omrørt 3 timer ved samme temperatur. Efter at reaksjonen var over, ble reaksjonsproduktet behandlet som angitt i eksempel 1, hvorved der ble erholdt 3,7 g (79 %) av et hvitt, krystallinsk pulver av 4-carbamoyl-6-hydroxy-2-methylthiopyrimidin med smeltepunkt 270 - 271°C.

Trinn 1 e

Til 100 ml toluen ble tilsatt 5,9 g dimethyloxalat, 2,7 g natriummethylat og 4,4 g ethylacetat og blandingen omrørt

3 timer ved 60°C. Derefter ble oppløsningen kjølt til under 5°C, og 90 ml 7 %'s vandig ammoniakk kjølt til under 5°C tilsatt oppløsningen. Den resulterende blanding ble omrørt 2 timer ved temperatur lavere enn 5°C.

Derefter ble 7,0 g S-methylisothioureasulfat tilsatt oppløsningen og blandingen omrørt 3 timer ved temperatur lavere enn 5°C. Det derved dannede vandige lag ble gjenvunnet fra reaksjonsblandingen. Når det vandige lags pH ble justert til 4 - 5 ved tilsetning av iseddik og systemet ble tillatt å stå en stund, utfeldtes 4-carbamoyl-6-hydroxy-2-methylthiopyrimidin som et hvitt krystallinsk pulver som ble gjenvunnet ved filtrering og vasket med en liten mengde vann. Produktmengden var 5,4 g (totalt utbytte 58 %) og smeltepunkt var 276°C.

#### Trinn 2

I 400 ml iseddik ble suspendert 50 g 4-carbamoyl-6-hydroxy-2-methylthiopyrimidin, og under omrøring av suspensjonen ble 49,3 g brom tilsatt dråpevis. Derefter ble suspensjonen oppvarmet til 50°C, og etter omrøring i 1 time ble den ytterligere oppvarmet til 100°C og omrørt i 1 time. Suspensjonen ble tillatt å avkjøles ved romtemperatur, og de derved dannede krystaller ble gjenvunnet ved filtrering og vasket med en liten mengde iseddik. Krystallene ble derefter suspendert i 125 ml benzen og suspensjonen kokt i 30 minutter. Etter avkjøling ble krystallene gjenvunnet ved filtrering og vasket med en liten mengde methanol, hvorved der ble erholdt 53,7 g (utbytte 74,9 %) 5-brom-4-carbamoyl-6-hydroxy-2-methylthiopyrimidin.

Produktet ble omkrystallisert fra dimethylformamid-methanol og hadde et smeltepunkt på 244 - 245°C.

| Elementæranalyse: | N (%) | S (%) | Br (%) |
|-------------------|-------|-------|--------|
| Beregnet:         | 15,96 | 12,14 | 30,25  |
| Funnet:           | 15,97 | 11,94 | 29,65  |

#### Trinn 3

Til 180 ml 28 %'s vandig ammoniakk ble tilsatt 50 g 5-brom-4-carbamoyl-6-hydroxy-2-methylthiopyrimidin, og etter tilsetning av 0,5 g kobberpulver ble blandingen oppvarmet 3 timer til 90 - 100°C i en lukket kolbe. Etter at reaksjonen var over

ble det flytende reaksjonsprodukt avkjølt, de utfeldte gule krystaller ble gjenvunnet ved filtrering og derefter oppløst i 800 ml 2 %'s vandig ammoniakk under oppvarming. Efter tilsetning av aktivert kull til oppløsningen og filtrering ble filtratet kjølt og oppløsningens pH justert til 6 ved tilsetning av eddiksyre, hvorved gule krystaller utfeldtes. De derved dannede krystaller ble gjenvunnet ved filtrering, vasket med vann og derefter methanol og tørket, hvorved der ble erholdt 29,2 g (utbytte 77 %) 5-amino-4-carbamoyl-6-hydroxy-2-methylthiopyrimidin med smeltepunkt 280°C.

Til det ovenfor angitte filtrat ble tilsatt aktivert kull, og blandingen ble filtrert. Filtratets pH ble justert til 6 ved tilsetning av eddiksyre, hvorved gule krystaller utfeldtes. Krystallene ble gjenvunnet ved filtrering, vasket med vann og oppløst i 400 ml 2 %'s vandig ammoniakk under oppvarming. Derefter ble aktivert kull tilsatt oppløsningen fulgt av filtrering. Filtratet ble avkjølt, og oppløsningens pH justert til 6 ved tilsetning av eddiksyre, hvorved gule krystaller utfeldtes. Krystallene ble gjenvunnet ved filtrering, vasket med en liten mengde vann og derefter methanol og tørket, hvorved der ble erholdt 4,05 g (utbytte 10,7 %) 5-amino-4-carbamoyl-6-hydroxy-2-methylthiopyrimidin med smeltepunkt 280°C. Total mengde av produktet var 33,25 g (totalt utbytte 87,7 %).

|                   |       |       |       |       |
|-------------------|-------|-------|-------|-------|
| Elementæranalyse: | C (%) | H (%) | N (%) | S (%) |
| Beregnet:         | 33,99 | 4,03  | 27,98 | 16,01 |
| Funnet:           | 35,41 | 4,10  | 27,19 | 15,63 |

#### Trinn 4 a

Til 10 ml pyridin og 6 ml ethanol ble tilsatt 100 mg 5-amino-4-carbamoyl-6-hydroxy-2-methylthiopyrimidin og 1,6 g kaliumethylxanthogenat, og blandingen ble kokt under tilbakeløp over natten. Oppløsningsmidlet ble destillert fra, 3 ml vann ble tilsatt de gule krystaller, og blandingens pH ble justert til 4 - 5 med eddiksyre. Krystallene ble gjenvunnet ved filtrering og vasket to ganger, hver gang med 0,5 ml vann. De derved erholdte krystaller ble oppløst i 10 ml 3N vandig ammoniakk. Aktivert kull ble tilsatt oppløsningen, og blandingen ble filtrert. Filtratets pH ble justert til 4 - 5 ved tilsetning av eddiksyre, og



133234

16

de derved dannede kremfarvede krystaller ble gjenvunnet ved filtrering, vasket to ganger, hver gang med 1 ml vann, og tørket, hvorved der ble erholdt 96 ml (utbytte 74 %) 4,8-dihydroxy-6-mercapto-2-methylthiopyrimido [5,4-d]pyrimidin med smeltepunkt høyere enn 280°C.

Elementæranalyse som  $C_7H_6N_4S_2O_2 \cdot H_2O$ :

|           | C (%) | H (%) | N (%) | S (%) |
|-----------|-------|-------|-------|-------|
| Beregnet: | 32,23 | 3,21  | 21,48 | 24,66 |
| Funnet:   | 32,30 | 3,10  | 21,52 | 24,64 |

#### Trinn 4 b

I 10 ml pyridin ble oppløst 100 mg 5-amino-4-carbamoyl-6-hydroxy-2-methylthiopyrimidin og 2,2 g N,N-diethyldithiocarbaminsyre-diethylaminsalt, og oppløsningen ble derefter kokt ved tilbaketilbake over natten. Reaksjonsproduktet ble konsentrert, og 3 ml vann ble tilsatt det svartbrune residuum. Etter at blandings pH var justert til 4 - 5 ved tilsetning av eddiksyre, ble 10 ml ether tilsatt blandingen som ble rystet godt. Blandingen fikk stå 1 time ved romtemperatur, de derved dannede krystaller ble gjenvunnet ved filtrering og vasket to ganger, hver gang med 0,5 ml vann. De erholdte krystaller ble oppløst i 10 ml 3 N vandig ammoniakk, aktivert kull ble tilsatt blandingen, og carbon og uoppløste forbindelser ble filtrert fra. Filtratet ble gjort svakt surt med eddiksyre, og de derved dannede lysegule krystaller ble gjenvunnet ved filtrering og vasket to ganger, hver gang med 1 ml vann, og tørket, hvorved der ble erholdt 80 mg (utbytte 61,5 %). Det infrarøde absorpsjonsspektrum av forbindelsen var fullstendig lik forbindelsen erholdt i trinn 4 a.

Elementæranalyse som  $C_7H_6N_4S_2O_2 \cdot H_2O$ :

|           | C (%) | H (%) | N (%) | S (%) |
|-----------|-------|-------|-------|-------|
| Beregnet: | 32,98 | 2,83  | 21,48 | 25,07 |
| Funnet:   | 32,30 | 3,10  | 21,52 | 24,64 |

#### Trinn 4 c

Til en oppløsning av 0,28 g kaliumhydroxyd i 3 ml ethanol ble tilsatt 0,38 g carbonbisulfid, hvorefter 50 mg 5-amino-4-carbamoyl-6-hydroxy-2-methylthiopyrimidin og 5 ml pyridin ble

tilsatt blandingen. Etter kokning ved tilbaketilbake 23 timer ble reaksjonsproduktoppløsningen behandlet som i trinn 4 a, hvorved der ble erholdt 30,5 mg kremfarvede krystaller av det ønskede produkt med et utbytte på 47 %. Det infrarøde absorpsjonsspektrum til forbindelsen var fullstendig lik spektret til produktet fremstillet i trinn 4 a.

Elementæranalyse som  $C_7H_6N_4S_2O_2 \cdot H_2O$ :

|           | C (%) | H (%) | N (%) | S (%) |
|-----------|-------|-------|-------|-------|
| Beregnet: | 32,18 | 2,94  | 21,41 | 24,39 |
| Funnet:   | 32,30 | 3,10  | 21,52 | 24,64 |

#### Trinn 4 d

Til en natriumalkoholoppløsning fremstillet ved tilsetning av 0,115 g metallisk natrium til 3 ml ethanol ble tilsatt 0,38 g carbondisulfid. Til den gule oppløsning ble tilsatt 50 mg 5-amino-4-carbamoyl-6-hydroxy-2-methylthiopyrimidin og 5 ml pyridin, og blandingen ble kokt under tilbaketilbake i 18 timer. Oppløsningen ble derefter kjølt til romtemperatur, og de utfeldte krystaller ble gjenvunnet ved filtrering. Til krystallene ble tilsatt 1 ml vann, og blandingens pH ble justert til 4 ved tilsetning av eddiksyre. De lysegule krystaller ble gjenvunnet ved filtrering, vasket to ganger, hver gang med 0,5 ml vann, og tørket, hvorved der ble erholdt 53,4 mg av det ønskede produkt med utbytte 82,2 %. Det infrarøde absorpsjonsspektrum til produktet var fullstendig lik det til produktet fremstillet i trinn 4 a.

Elementæranalyse:   Beregnet:   S 24,64 %  
                               Funnet:       S 24,32 %.

#### Trinn 4 e

Til 5 ml dimethylformamid ble tilsatt 50 mg 5-amino-4-carbamoyl-6-hydroxy-2-methylthiopyrimidin og 0,8 g kaliummethylxanthogenat og oppløsningen oppvarmet 19 timer til 110 - 115°C. Etter at reaksjonen var over, ble de derved utfeldte gule krystaller gjenvunnet ved filtrering. Det mørkegrønne filtrat ble konsentrert under redusert trykk, og det dannede residuum ble blandet med de ovenfor angitte krystaller. Til blandingen ble tilsatt 3 ml vann, og blandingens pH ble justert til 4 ved tilsetning av eddiksyre. De dannede krystaller ble gjenvunnet ved filtrering og vasket to ganger, hver gang med 0,5 ml vann.

De således erholdte krystaller ble oppløst i 7 ml 3N vandig ammoniakk, og efter behandling av oppløsningen med aktivert carbon som ble filtrert fra, ble filtratets pH justert til 4 med eddiksyre. De utfeldte krystaller ble gjenvunnet ved filtrering, vasket to ganger, hver gang med 0,5 ml vann, tørket, hvorved der ble erholdt 49 mg (utbytte 75,4 %) gule krystaller. Det infrarøde absorpsjonsspektrum til produktet var fullstendig lik det til produktet erholdt i trinn 4 a.

Elementæranalyse: Beregnet: S 24,64 %  
Funnet: S 24,93 %

#### Trinn 4 f

Til en blanding av 5 ml pyridin og 3 ml ethanol ble tilsatt 50 mg 5-amino-4-carbamoyl-6-hydroxy-2-methylthiopyrimidin og 1 g kaliumdithioformiat, og blandingen ble kokt under tilbake-löp 22 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert, og det svart-brune residuum behandlet som i trinn 4 a, hvorved der ble erholdt 38 mg gule krystaller av 4,8-dihydroxy-6-mercapto-2-methylthioppyrimido[5,4-d]pyrimidin med et utbytte på 58,5 %. Det infrarøde absorpsjonsspektrum til produktet var fullstendig lik det til produktet erholdt i trinn 4 a.

Elementæranalyse: Beregnet: S 24,64 %  
Funnet: S 24,48 %.

#### Referanseeksempel

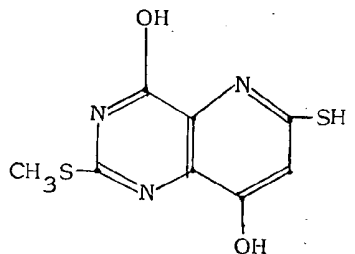
En oppløsning av 16 g metallisk natrium i 200 ml vannfri methanol ble tilsatt 28 g tørket hydrogensulfid, hvorefter methanolen ble avdestillert ved undertrykk. Residuet ble tilsatt 1000 ml vannfri ethylenglycol, og blandingen ble oppvarmet ved et undertrykk på 70 - 80 mm Hg og konsentrert inntil oppløsningens temperatur var 135°C, hvorefter oppløsningen ble avkjølt. I den således tilberedte ethylenglycoloppløsning av vannfritt natriumhydrogensulfid ble 80 g 2-methylthio-6-mercapto-4,8-dihydroxypyrimido-[5,4-d]pyrimidin suspendert, og blandingen ble under langsom tilledning av hydrogensulfid omrørt 30 minutter ved romtemperatur hvorefter temperaturen forsiktig og langsomt ble hevet til 120 - 135°C for å unngå skumutvikling, hvorefter omrøring ble fortsatt ved denne temperatur under tilledning av hydrogensulfid i ytterligere 9 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og tilsatt 800

ml methanol og omrørt 10 minutter, hvorefter de erholdte gule krystaller ble filtrert fra og vasket med 200 ml methanol.

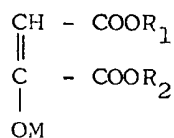
De således erholdte krystaller av natriumsaltet av 2,6-dimercapto-4,8-dihydroxypyrimido-[5,4-d]pyrimidin ble derefter oppvarmet under tilsetning av 2000 ml 1 %'s natriumlut til 30 - 40°C for å bringe blandingen i oppløsning, hvorefter uoppløselige bestanddeler ble filtrert fra. Filtratet ble innstillet med eddiksyre på en pH-verdi på 4 ved en temperatur på høyst 40°C. Oppløsningen ble gjennomluftet ca. 30 minutter, hvorefter avfiltrerte krystaller av produktet først ble vasket med 320 ml vann, og derefter med 160 ml methanol. Etter 1 times tørking med varm luft av 70 - 80°C ble erholdt 65 g 2,6-dimercapto-4,8-dihydroxypyrimido-[5,4-d]pyrimidin (utbytte: 86,2 %).

#### P a t e n t k r a v

Fremgangsmåte ved fremstilling av 2-methylthio-6-mercaptop-4,8-dihydroxypyrimido[5,4-d]pyrimidin av formel:



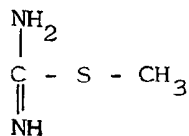
k a r a k t e r i s e r t ved at oxaleddiksyreester av den generelle formel:



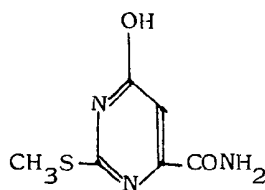
hvor  $R_1$  og  $R_2$  hver er lavere alkyl og M er alkalimetall, omsettes med S-methylisothiourea av den generelle formel:

133234

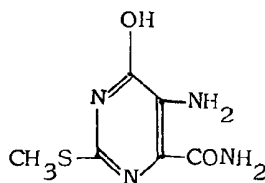
20



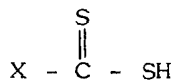
i nærvær av ammoniakk, under dannelse av 2-methyl-4-carbamoyl-6-hydroxy-2-methylthiopyrimidin av formelen:



at det dannede amid halogeneres på i og for seg kjent måte, at reaksjonsproduktet omsettes med ammoniakk under dannelse av 5-amino-4-carbamoyl-6-hydroxy-2-methylthiopyrimidin av formelen:



og at produktet derefter overføres til en behandling med en dithioforbindelse av den generelle formel:



hvor X er hydrogen, en lavere alkoxygruppe eller en di-lavere alkylaminogruppe.