



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

220345

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 239/47

(22) Přihlášeno 11 08 81
(21) (PV 6030-81)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 11 08 80
(P 2026/80) Jugoslávie
(40) Zveřejněno 30 07 82
(43) Vydáno 15 11 85

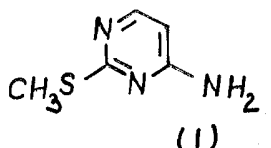
(72)
Autor vynálezu ANTONČIČ LJUBO, URBAN MILKA, LUBLAŇ (Jugoslávie)

(73)
Majitel patentu LEK, TOVARNA FARMACEVTSKIH IN KEMIČNIH IZDELKOV N.SOL.O.,
LUBLAŇ (Jugoslávie)

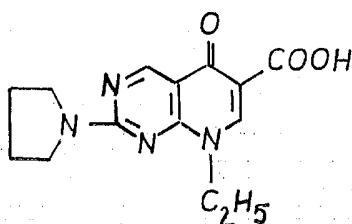
(54) Způsob výroby 2-methylthio-4-aminopyrimidinu

1

Vynález se týká způsobu výroby 2-methylthio-4-aminopyrimidinu vzorce I

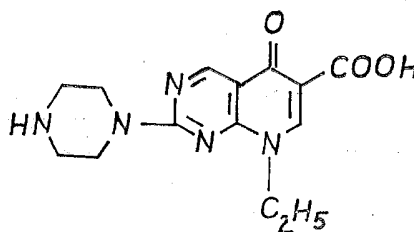


2-methylthio-4-amino-pyrimidin je cenným meziproduktem při syntéze farmakologicky účinných antibakteriálních sloučenin, z nichž některé jsou popsány v britském patentovém spisu č. 1 129 358, v německém zveřejňovacím spisu č. 2 341 146 a 2 238 325. Některé z nich se používají jako vynikající uroantiseptické prostředky, například kyselina pyromidinová vzorce



2

a kyselina pypemidinová vzorce



kterážto posledně uvedená sloučenina je obzvláště účinná proti *Pseudomonas aeruginosa*.

Ze způsobů syntézy výše uvedených derivátů pyrido(2,3-d)pyrimidinu je nejvhodnější Gould-Jacobsova cyklizace ethylesteru kyseliny N-(2-methylthio-6-pyrimidinyl)-aminomethylenmalonové, na 5,8-dihydro-6-ethoxykarbonyl-2-methylthio-5-oxopyrido-(2,3-d)pyrimidin, který se v dalším reakčním stupni alkyluje, například ethyljodidem, načež následuje hydrolýza za vzniku příslušné kyseliny. Poté se methylthioskupina této kyseliny nahradí nukleofilní substituční piperazinylovou nebo některou jinou skupinou.

Hlavním meziproduktem při této syntéze je 2-methylthio-4-aminopyrimidin.

Podle postupu, popsaného Wheelerem a Bristolem v časopisu Am. Chem. Journal, **33**, str. 447 [1905], je možno tuto sloučeninu připravit reakcí 2-methylthio-4-hydroxypyrimidinu s oxychloridem fosforečným POCl_3 při teplotě 110°C . Na vzniklý 2-methylthio-4-chlorpyrimidin se pak působí v uzavřeném systému při teplotě 120°C a za tlaku 2 MPa ethanolovým roztokem amoniaku za vzniku 2-methylthio-4-aminopyrimidinu.

Výchozí 2-methylthio-4-hydroxypyrimidin se získá reakcí sulfátu 2-methyl-2-thiopseudomočoviny s enolátem sodným ethylesteru kyseliny 3-hydroxypropenové za mírných reakčních podmínek (Wheeler, Merriam, Am. Chem. Jour., **29**, str. 480 [1901]). Příprava enolátu sodného ethylesteru kyseliny 3-hydroxypropepnové reakcí ethylacetátu, ethylformiátu a rozptýleného sodíku v xylenovém roztoku při teplotě 35°C byla popsána Wislicenusem, v časopisu Ber. d. Chem. Ges., **20**, str. 2933 [1887]. Při této exothermní reakci může dojít k samovznícení rozptýleného sodíku; toto nebezpečí se zvyšuje vznikajícím plynným vodíkem při reakci. Proto jsou nezbytná přísná opatření při této reakci.

Celkový výtěžek při syntéze 2-methylthio-

-4-aminopyrimidinu je 15,8 %, vztaženo na thiomocovinu.

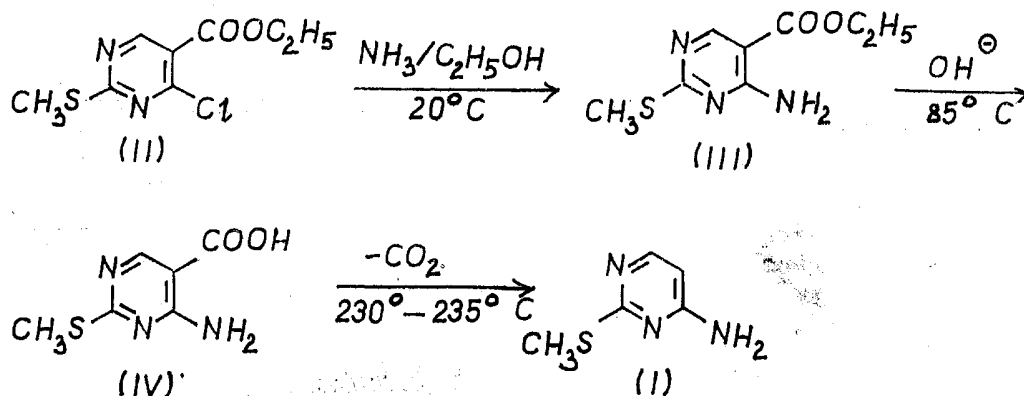
Účelem vynálezu je poskytnout způsob výroby 2-methylthio-4-aminopyrimidinu za mírných reakčních podmínek v dobrém výtěžku bez nebezpečí výbuchu.

Způsob podle vynálezu k výrobě 2-methylthio-4-aminopyrimidinu vzorce I spočívá v tom, že se 2-methylthio-4-chlor-5-ethoxykarbonylpyrimidin nechá reagovat s amoniakem v ethanolovém roztoku při teplotě místnosti, vzniklý 2-methylthio-4-amino-5-ethoxykarbonylpyrimidin, který je novou sloučeninou, se hydrolyzuje v alkalickém prostředí při teplotě v rozmezí 60 až 100°C , načež se vzniklý 2-methylthio-4-amino-5-karboxypyrimidin dekarboxyluje v přítomnosti chinolinu a práškové mědi jakožto katalyzátoru při teplotě v rozmezí 230 až 235°C .

Dekarboxylaci je též možno provést za použití činidel, jako jsou kysličník olovičitý PbO_2 , N,N-dimethylanilin nebo prášková měď, v N,N-dimethylanilinu v přítomnosti rozpouštědel, jako je toluen, xylen, dimethylformamid atd., nebo bez rozpouštědel. Výhodně se však tato reakce provádí v přítomnosti chinolinu a práškové mědi.

Výtěžek 2-methylthio-4-aminopyrimidinu je 29,5 % teorie, vztaženo na thiomocovinu.

Způsob podle vynálezu je možno znázornit tímto reakčním schématem.



Výchozí sloučenina 2-methylthio-4-chlor-5-ethoxykarbonylpyrimidin je známou sloučeninou. Byla připravena E. Petersem a spol. (Cancer Research **19**, str. 729 až 737 [1959], C. A. 54, 6732c) chlorací 2-methylthio-4-hydroxy-5-ethoxykarbonylpyrimidinu, který se připravuje kondenzací sulfátu 2-methyl-2-thiopseudomočoviny s diethylesterem kyseliny ethoxymethylenmalonové v přítomnosti hydroxidu sodného. Sulfát 2-methyl-2-thiopseudomočoviny se připravuje methylací thiomocoviny dimethylsulfátem (výtěžek 94 %). Celkový výtěžek 2-methylthio-4-chlor-5-ethoxykarbonylpyrimidinu je 65,5 % teorie, počítáno na thiomocovinu.

Vynález je blíže objasněn dále uvedeným

příkladem provedení, na nějž však vynález není nikterak omezen.

Příklad

a) 2-methylthio-4-amino-5-ethoxykarbonylpyrimidin

23,2 g 2-methylthio-4-chlor-5-ethoxykarbonylpyrimidinu se suspenduje ve 235 ml ethanolu. Za míchání se po dobu 1 hodiny nechá při teplotě místnosti tímto roztokem probublávat plynný amoniak. Vzniklá bílá sraženina se odfiltruje a promyje ethanollem, čímž se získá 16,5 g v záhlaví uvedené

sloučeniny o teplotě tání v rozmezí 130 až 134 °C. Výtěžek odpovídá 83,4 % teorie.

b) 2-methylthio-4-amino-5-karboxypyrimidin

Suspenze 213 g 2-methylthio-4-amino-5-ethoxykarbonylpyrimidinu ve 142 ml 7% roztoku hydroxidu sodného se zahřívá půl hodiny při teplotě 85 °C. Přidáním kyseliny octové se pH čirého reakčního roztoku upraví na hodnotu 5 a vzniklá sraženina se odfiltruje. Tím se získá 19 g v záhlaví uvedené sloučeniny o teplotě tání v rozme-

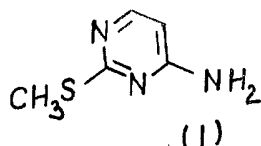
zí 243 až 256 °C. Výtěžek odpovídá 99 % teorie.

c) 2-methylthio-4-aminopyrimidin

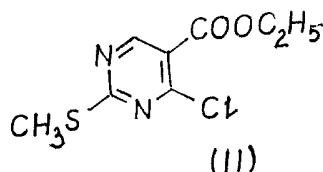
Suspenze 18,5 g 2-methylthio-4-amino-5-karboxypyrimidinu ve 26,1 g chinolinu a 25 g práškové mědi se zahřívá za míchání 1 hodinu při teplotě v rozmezí 230 až 235 stupňů Celsia. Pak se reakční směs předestiluje za sníženého tlaku. Získá se tím 7,68 gramu v záhlaví uvedené sloučeniny o teplotě tání v rozmezí 120 až 124 °C. Výtěžek odpovídá 54,5 % teorie.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

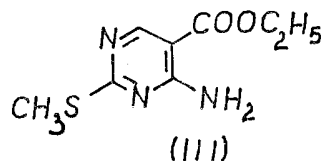
Způsob výroby 2-methylthio-4-aminopyrimidinu vzorce I



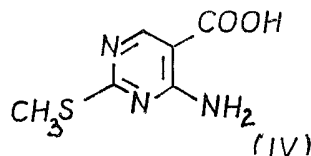
vyznačující se tím, že se 2-methylthio-4-chlor-5-ethoxykarbonylpyrimidin vzorce II



nechá reagovat při teplotě místnosti s ethanolovým roztokem amoniaku, vzniklý 2-methylthio-4-amino-5-ethoxykarbonylpyrimidin vzorce III



se hydrolyzuje v alkalickém prostředí při teplotě v rozmezí 60 až 100 °C, načež se vzniklý 2-methylthio-4-amino-5-karboxypyrimidin vzorce IV



dekarboxyluje v přítomnosti chinolinu a práškové mědi, jakožto katalyzátoru při teplotě v rozmezí 230 až 235 °C za vzniku 2-methylthio-4-aminopyrimidinu vzorce I.