



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

① CH 648 833 A5

⑤ Int. Cl.⁴: C 07 D 239/47

// (C 07 D 239/47, 239:30)

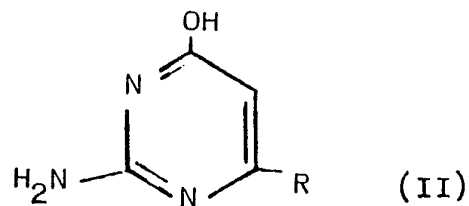
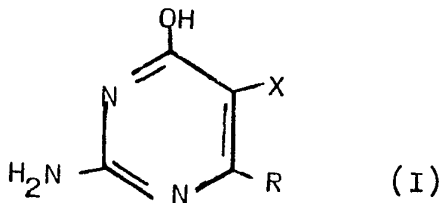
Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑲ Gesuchsnummer: 5100/82	⑦③ Inhaber: Egyt Gyogyszervegyészeti Gyar, Budapest X (HU)
⑳ Anmeldungsdatum: 27.08.1982	
㉑ Priorität(en): 28.08.1981 HU 2482/81	⑦② Erfinder: Vedres, Andras, Dr., Budapest XIV (HU) Horvath, Judit, Dr., Budapest VIII (HU) Ladanyi, Laszlo, Dr., Budapest IV (HU) Mester, Tamas, Budapest XV (HU)
㉒ Patent erteilt: 15.04.1985	
④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 15.04.1985	⑦④ Vertreter: Patentanwälte, Schaad, Balass, Sandmeier, Alder, Zürich

⑤④ Verfahren zur Herstellung von 2-Amino-4-hydroxy-5-halogen-pyrimidinen.

⑤⑦ Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-Amino-4-hydroxy-5-halogen-pyrimidinen der allgemeinen Formel (I)

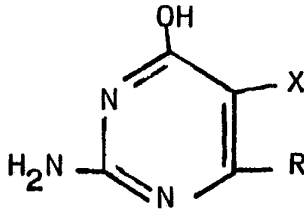


worin die Bedeutung von R die gleiche wie oben ist, mit der sauren Lösung der Haloidkomplexe von Interhalogenen halogeniert. Diese Art der Halogenierung ist sehr selektiv und bringt daher hohe Ausbeuten.

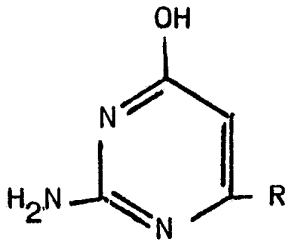
worin R Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Phenylgruppe bedeutet und X für Brom oder Jod steht. Diese Verbindungen weisen eine die Interferonbildung stimulierende Wirkung auf und sind gegen Viren wirksam. Die Verbindungen werden erfindungsgemäss erhalten, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von 2-Amino-4-hydroxy-5-halogen-pyrimidinen der allgemeinen Formel (I)



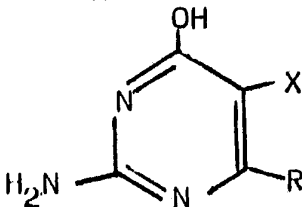
worin R eine Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylgruppe bedeutet und X für Brom oder Jod steht, aus Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



worin die Bedeutung von R die gleiche wie oben ist, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung der allgemeinen Formel (II) mit der sauren Lösung der Haloidkomplexe von Interhalogenen halogeniert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Lösungsmittel ein organisch und/oder anorganische Säuren enthaltendes wässriges Medium verwendet.

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 2-Amino-4-hydroxy-5-halogen-pyrimidinen der allgemeinen Formel (I)



worin R eine Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylgruppe bedeutet und X für Brom oder Jod steht.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wirken gegen Viren und stimulieren die Interferonbildung. Die Herstellung des unter die allgemeine Formel (I) fallenden Bromderivates (R = Phenyl) ist in J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1975), 1023 beziehungsweise in J. Chem. Soc. 41 (1947), 46, beschrieben. Die Bromierung des substituierten Pyrimidinringes wird gemäss dieser Literaturstelle mit elementarem Brom vorgenommen. Die Halogenderivate der allgemeinen Formel (I) können auch mit der in den DT-PS Nr. 2 522 090 und 2 522 047 sowie der US-PS Nr. 3 956 302 beschriebenen Halogenierung mit Halogensuccinimid hergestellt werden.

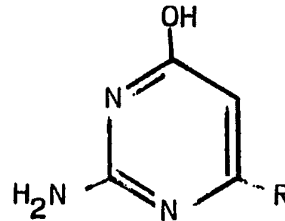
Die Methoden gemäss der oben angegebenen Literatur haben verschiedene Nachteile. Das zu halogenierende Pyrimidin-Derivat ist wegen seiner Amino- und Hydroxygruppe ziemlich empfindlich für oxydative Nebenreaktionen, deswegen wird bei Verwendung von elementarem Brom immer ein verunreinigtes Produkt erhalten, die Ausbeuten sind gering. Wegen der sterischen Behinderung durch die in 4- und 6-Stellung befindlichen Substituenten ist die Reaktionsfähig-

keit des Pyrimidinderivates gering. Auch bei Verwendung der entsprechenden Halogensuccinimide als Halogeniermittel sind die Ausbeuten gering, etwa 30-40%.

Ziel der Erfindung war die Ausarbeitung eines wirtschaftlichen, industriell leicht ausführbaren Verfahrens zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

Dieses Ziel wird erfindungsgemäss mit einem Verfahren erreicht, bei dem die Halogenierung mit der sauren Lösung der Haloidkomplexe sog. Interhalogene vorgenommen wird. Solche Haloidkomplexe sind zum Beispiel Jodchlorid und Bromchlorid in saurer Lösung. Die Herstellung von Interhaloidkomplexen ist in Talanta 7. 41 (1960) beschrieben. Es ist auch bekannt, schnell und quantitativ reagierende Interhalogenide als analytische Reagentien zum Halogenieren aromatischer Verbindungen zu verwenden (MTA Kém. Oszt. Közl. 12, 15 [1959]).

Demgegenüber werden erfindungsgemäss die Interhalogenide für präparative Zwecke verwendet. Erfindungsgemäss werden mit den Interhalogenidkomplexen 2-Amino-4-hydroxypyrimidine der allgemeinen Formel II



worin die Bedeutung von R die gleiche wie oben ist, halogeniert. Die Reaktion wird in Säuren, vorzugsweise Essigsäure und Salzsäure, enthaltender wässriger Lösung vorgenommen. Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) werden in hoher Ausbeute erhalten. Das erfindungsgemässe Verfahren ist eine für den Fachmann überraschende Lösung, weil das betreffende Reagens bisher in der industriellen Praxis noch nicht eingesetzt wurde. Das in dem Reagens befindliche Halogenkation, das den Pyrimidinring angreift, ist elektrophiler als alle bisher für ähnliche Zwecke benutzten Reagentien. Deshalb ist die Schlüsselreaktion des erfindungsgemässen Verfahrens eine schnelle, ohne Nebenreaktionen ablaufende quantitative Umsetzung.

Erfindungsgemäss werden demnach die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) — worin R für Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Phenylgruppe und X für Brom- oder Jodatome steht — erhalten, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel (II) — worin die Bedeutung von R die gleiche wie oben ist — mit der sauren Lösung der Haloidkomplexe von Interhalogeniden halogeniert.

Das erfindungsgemässe Verfahren ist eine wirtschaftliche, industrielle Methode. Sie hat ausser den hohen Ausbeuten noch den Vorteil, dass die Halogenierung in wässrigem Medium abläuft. Gegenüber der mit elementarem Halogen vorgenommenen Halogenierung ist die Halogenausnutzung besser, und das Halogeniermittel ist leichter handhabbar.

Das erfindungsgemässe Verfahren wird anhand der folgenden Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

2-Amino-4-hydroxy-5-brom-6-phenylpyrimidin

3,74 g (0,02 Mol) 2-Amino-4-hydroxy-6-phenylpyrimidin werden in einem Gemisch aus 30 ml Essigsäure und 8 ml 6n HCl gelöst. Zu der Lösung wird bei 70°C innerhalb einer Stunde unter Rühren das Bromchlorid-Reagens zugegeben. Das Reagens wird auf folgende Weise bereitet: In 13 ml Wasser werden 1,66 g (0,011 Mol) Natriumbromat gelöst. Zu der Lösung werden bei höchstens 30°C inner-

halb von 30 Minuten 2,5 ml (0,022 Mol) 48%ige Bromwasserstoffsäure tropfenweise zugegeben. (Statt letzterer kann auch die Lösung von 2,62 g Kaliumbromid in 30 ml conc. HCl verwendet werden.)

Nach Beendigung der Zugabe wird das Gemisch noch eine Stunde lang bei 70°C gerührt. Die noch warme Lösung wird mit konzentriertem Ammoniak neutralisiert (pH = 7). Die ausgefallenen Kristalle werden nach dem Kühlen abfiltriert, mit Wasser gewaschen und dann getrocknet.

4,8 g (90%) 2-Amino-4-hydroxy-5-brom-6-phenyl-pyrimidin werden erhalten. Dieses kann aus 90%igem wässrigem Äthanol mit 80-90%iger Ausbeute umkristallisiert werden. Schmp.: 278-282°C.

Elementaranalyse für $C_{10}H_8N_3OBr$ (M = 266,11)

ber.: C 45,40% H 3,00% N 15,70% Br 30,03%

gef.: C 45,85% H 3,67% N 15,12% Br 29,79%

UV-Spektrum (EtOH) λ : 310 nm 1g = 3,95, 233 nm 1g 4,22.

IR-Spektrum (KBr) ν : 3420, 3310, 1670, 1620, 1580, 1450, 1345, 1225 cm^{-1} .

1H -NMR-Spektrum δ (DMSO- D_6): 6,55 (2H, s, $-NH_2$), 7,02 (5H, s, Phenyl-H), ν 11,5 (1H, s, -OH).

Beispiel 2

2-Amino-4-hydroxy-5-brom-6-methylpyrimidin

2,5 g (0,02 Mol) 2-Amino-4-hydroxy-6-methylpyrimidin werden in einem Gemisch aus 30 ml Essigsäure und 8 ml 6n HCl gelöst. Zu der Lösung wird bei 70°C unter Rühren das gemäss Beispiel 1 bereitete Bromchlorid-Reagens tropfenweise zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wird das Gemisch bei der angegebenen Temperatur noch eine Stunde lang gerührt. Die noch warme Lösung wird mit konzentriertem Ammoniak neutralisiert (pH = 7) und dann gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und dann getrocknet.

3,87 g (95%) 2-Amino-4-hydroxy-5-brom-6-methylpyrimidin werden erhalten. Das Produkt kann aus 80%igem, wässrigem Äthanol mit 70-80%iger Ausbeute umkristallisiert werden und schmilzt dann bei 242-247°C.

Elementaranalyse für $C_7H_8N_3OBr$ (M = 204,04)

ber.: C 29,43% H 2,96% N 20,60% Br 29,17%

gef.: C 29,54% H 3,20% N 20,48% Br 39,33%

UV-Spektrum (EtOH) λ : 295 nm 1g = 3,90

IR-Spektrum (KBr) ν : 3480, 3330, 3160, 1670, 1640, 1600, 1465, 1390, 1215 cm^{-1} .

1H -NMR-Spektrum (DMSO- D_6) δ : 2,15 (3H, s, $-CH_3$), 6,45 (2H, s, $-NH_2$), ν 11,5 (1H, s, -OH).

Beispiel 3

2-Amino-4-hydroxy-5-brom-6-äthylpyrimidin

2,78 g (0,02 Mol) 2-Amino-4-hydroxy-6-äthylpyrimidin werden in einem Gemisch aus 30 ml Essigsäure und 8 ml

6n HCl gelöst. Zu der Lösung wird bei 30°C innerhalb einer halben Stunde das gemäss Beispiel 1 bereitete Bromchlorid-Reagens getropft.

Nach Beendigung des Zusatzes wird das Gemisch noch eine Stunde lang bei der angegebenen Temperatur gerührt und dann mit konzentriertem Ammoniak neutralisiert (pH = 7). Die Lösung wird gekühlt, und die sich abscheidende kristalline Substanz wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und dann getrocknet. 4,14 g (95%) 2-Amino-4-hydroxy-5-brom-6-äthylpyrimidin werden erhalten. Das Produkt kann aus 50%igem, wässrigem Äthanol mit 80-90%iger Ausbeute umkristallisiert werden und schmilzt dann bei 233-236°C.

Elementaranalyse für $C_8H_8N_3OBr$ (M = 218,06)

ber.: C 33,05% H 3,70% N 19,27% Br 36,64%

gef.: C 33,37% H 3,56% N 19,64% Br 36,45%

UV-Spektrum (EtOH) λ : 297 nm 1g = 4,00

IR-Spektrum (KBr) ν : 3390, 3330, 3140, 1660, 1640, 1610, 1395, 1210 cm^{-1} .

1H -NMR-Spektrum (DMSO- D_6) δ : 1,1 (3H, t, $-CH_2-CH_3$), 2,45 (2H, q, $-CH_2-$), ν 11,5 (1H, s, -OH).

Beispiel 4

2-Amino-4-hydroxy-5-jod-6-äthylpyrimidin

2,78 g (0,02 Mol) 2-Amino-4-hydroxy-6-äthylpyrimidin werden in einem Gemisch aus 30 ml Essigsäure und 8 ml 6n HCl gelöst. Zu der Lösung wird bei Zimmertemperatur unter Rühren das Jodchlorid-Reagens tropfenweise zugegeben. Das Reagens wird auf folgende Weise bereitet: In einem Gemisch aus 30 ml Wasser und 8 ml conc HCl werden 1,71 g (0,008 Mol) Kaliumjodat aufgelöst. Zu dieser Lösung gibt man bei höchstens 20°C unter Rühren tropfenweise die Lösung von 1,19 g (0,016 Mol) Kaliumjodid in einem Gemisch aus 25 ml Wasser und 8 ml conc. HCl.

Das Reaktionsgemisch wird bei Zimmertemperatur 24 Stunden lang gerührt und dann mit 20%igem Ammoniak neutralisiert (pH = 7). Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und dann getrocknet.

Man erhält 2,15 g (81%) 2-Amino-4-hydroxy-5-jod-6-äthylpyrimidin, das aus 95%igem Äthanol mit 70-80%iger Ausbeute umkristallisiert werden kann und dann bei 232-234°C schmilzt.

Elementaranalyse für $C_8H_8N_3OJ$ (M = 265,07)

ber.: C 27,19% H 3,04% N 15,85% J 47,88%

gef.: C 27,38% H 3,42% N 15,62% J 47,46%

UV-Spektrum (EtOH) λ : 300 nm

IR-Spektrum (KBr) ν : 3450, 3400, 1640, 1605, 1455, 1310, 1210.

1H -NMR-Spektrum (DMSO- D_6) δ : 11,3 (1H, s, -OH), 6,50 (2H, s, $-NH_2$), 2,40 (2H, q, $-CH_2$), 1,05 (3H, t, $-CH_3$).