



Ausschliessungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes  
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

201 895

Int.Cl.<sup>3</sup>

3(51) C 07 D239/47

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D/ 2325 296  
(31) P2020/80

(22) 11.08.81  
(32) 11.08.80

(44) 17.08.83  
(33) YU

(71) siehe (73)  
(72) ANTONIČIĆ, LJUBO; URBANČ, MILKA; YU;  
(73) LEK TOVARNA FARMACEVTSKIH IN KEMIČNIH IZDELKOV N. SO. O., LJUBLJANA, YU  
(74) INTERNATIONALES PATENTBUERO BERLIN 1020 BERLIN WALLSTR. 23/24

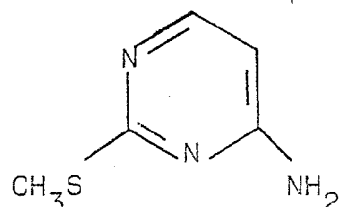
(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG 2-METHYLTHIO-4-AMINO-PYRIMIDINE

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-Methylthio-4-aminopyrimidin für die Verwendung als wertvolles Zwischenprodukt bei der Synthese pharmakologisch aktiver antibakterieller Verbindungen. Ziel der Erfindung ist ein Verfahren, mit dem 2-Methylthio-4-aminopyrimidin unter milden Reaktionsbedingungen ohne die Gefahr einer Explosion in hoher Ausbeute hergestellt werden kann. Erfindungsgemäß wird 2-Methylthio-4-aminopyrimidin der Formel I mit einer ethanolischen Ammoniaklösung bei Zimmertemperatur hergestellt; dies dient zur Gewinnung von 2-Methylthio-4-amino-5-carbethoxypyrimidin, welches eine neue Verbindung darstellt; diese letztgenannte Verbindung wird in einem alkalischen Medium im Temperaturbereich von 60 bis 100°C hydrolysiert, um 2-Methylthio-4-amino-5-carboxypyrimidin zu erhalten, welches in Anwesenheit von Chinolin und pulverisiertem Kupfer als Katalysator bei einer Temperatur von 230 bis 235°C dekarboxyliert wird. Formel I

# Verfahren zur Herstellung von 2-Methylthio-4-Aminopyrimidin

## Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von 2-Methylthio-4-aminopyrimidin der Formel

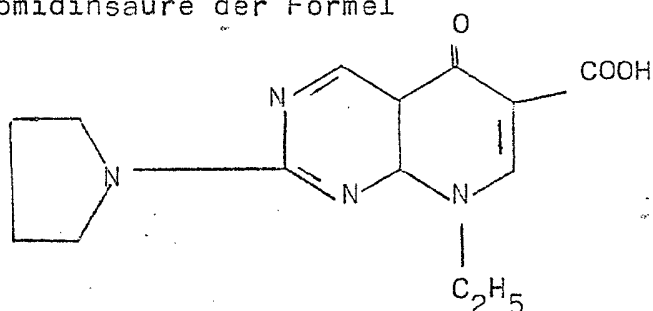


(I).

2-Methylthio-4-aminopyrimidin ist ein wertvolles Zwischenprodukt aus der Synthese von pharmakologisch aktiven antibakteriellen Verbindungen.

## Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Einige pharmakologisch aktive antibakterielle Verbindungen sind bekannt aus der GB-PS 1 129 358 sowie aus den DE-OS 2 341 146 und 2 238 325. Einige davon werden als ausgezeichnete Uroantiseptica gehandelt, so beispielsweise die Pyrimidinsäure der Formel



11. 5. 82

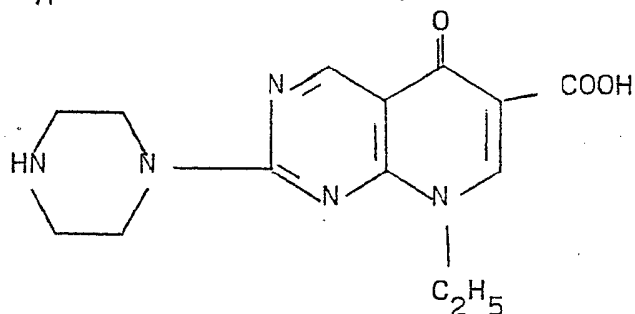
AP C 07 D/232 529/6

59 622/11/37

- 2 -

232529 6

und Pypemidinsäure der Formel



wobei die letztgenannte insbesondere gegen *Pseudomonas aeruginosa* aktiv ist.

Unter den Verfahren zur Synthese der obengenannten Pyrido-(2,3-d)-pyrimidin-Abkömmlinge ist eines der brauchbarsten die Gould-Jacob'sche Zyklisierung von Ethyl-N-(2-methylthio-6-pyrimidinyl)-aminomethylenmalonat zu 5,8-Dihydro-6-ethoxykarbonyl-2-methyl-thio-5-oxypyrido(2,3)pyrimidin, welches im nächsten Reaktionsschritt alkyliert wird - beispielsweise mit Ethyliodid -, um anschließend der Hydrolyse zur entsprechenden Säure unterzogen zu werden. Die Methylthiogruppe dieser Säure wird dann mittels nukleophiler Substitution zugunsten der Piperazinylgruppe oder zugunsten irgendeiner anderen Gruppe ausgetauscht.

Das wichtigste Zwischenprodukt bei dieser Synthese ist 2-Methylthio-4-aminopyrimidin.

In Übereinstimmung mit der von Wheeler und Bristol in Am. Chem. Journal 33, 447 (1905) beschriebenen Vorgehensweise kann diese Verbindung durch Reagieren von 2-Methylthio-4-

11. 5. 82

AP C 07 D/232 529/6

59 622/11/37

- 3 -

232529 6

hydroxypyrimidin mit  $\text{POCl}_3$  bei einer Temperatur von  $110^\circ\text{C}$  hergestellt werden. Das daraus hervorgehende 2-Methylthio-2-chlorpyrimidin wird dann in einem geschlossenen System bei  $120^\circ\text{C}$  und 20 at mit einer ethanolischen Ammoniaklösung behandelt, um 2-Methylthio-4-aminopyrimidin zu ergeben.

Das Ausgangs-2-Methylthio-4-hydroxypyrimidin wird durch Reagieren von 2-Methyl-2-thiopseudoharnstoffsulfat mit dem Natriumenolat des Ethylesters von 3-Hydroxypropensäure bei milden Reaktionsbedingungen gewonnen (Wheeler, Merriam, Am. Chem. Jour. 29, 480, 1901). Die Herstellung des Natriumenolates des Ethylesters von 3-Hydroxypropensäure durch aufeinander Einwirken von Ethylazetat, Ethylformiat und dispergiertem Natrium in einer Xylenlösung bei  $35^\circ\text{C}$  wurde von Wislicenus, Ber. d. Chem. Ges. 20, 2933 (1887) beschrieben. Diese exotherme Reaktion kann die Selbstentzündung des dispergierten Natriums provozieren; dieses Risiko wird durch die Entwicklung von gasförmigem Wasserstoff während der Reaktion noch gesteigert. Damit ist zwangsläufig eine schwere Steuerbarkeit dieser Reaktion verbunden.

Auf Thioharnstoff berechnet, beträgt die Gesamtausbeute bei der Synthese von 2-Methylthio-4-aminopyrimidin 15,8 %.

#### Ziel der Erfindung

Ziel der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung eines Verfahrens zur Gewinnung von 2-Methylthio-4-aminopyrimidin unter milden Reaktionsbedingungen ohne die Gefahr einer Explosion sowie unter Gewinnung hoher Ausbeuten.

11. 5. 82

AP C 07 D/232 529/6.

59 622/11/37

- 4 - 232529 6

#### Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, geeignete leicht zugängliche Reaktionskomponenten und steuerbare Reaktionsbedingungen aufzufinden.

Gemäß der vorliegenden Erfindung wird 2-Methylthio-4-aminopyrimidin durch Reagieren von 2-Methylthio-4-chlor-5-carbethoxypyrimidin mit einer ethanolischen Ammoniaklösung bei Zimmertemperatur hergestellt; dies dient zur Gewinnung von 2-Methylthio-4-amino-5-carbethoxypyrimidin, welches eine neue Verbindung darstellt; diese letztgenannte Verbindung wird in einem alkalischen Medium im Temperaturbereich von 60 bis 100 °C hydrolysiert, um 2-Methylthio-4-amino-5-carboxypyrimidin zu erbringen, welches in Anwesenheit von Chinolin und pulverisiertem Kupfer als Katalysator bei einer Temperatur von 230 bis 235 °C dekarboxyliert wird.

Die Dekarboxylierung kann auch mit Reagentien wie etwa  $PbO_2$ , N,N-Dimethylanilin oder Kupferpulver in N,N-Dimethylanilin in Anwesenheit von Lösungsmitteln wie etwa Toluol, Xylen, Dimethylformamid usw. oder auch ohne Lösungsmittel ausgeführt werden. Die Reaktion wird jedoch vorzugsweise in Anwesenheit von Chinolin und pulverisiertem Kupfer ausgeführt.

Die Ausbeute an 2-Methylthio-4-aminopyrimidin beträgt 29,5 % des auf der Basis von Thioharnstoff berechneten theoretischen Betrages.

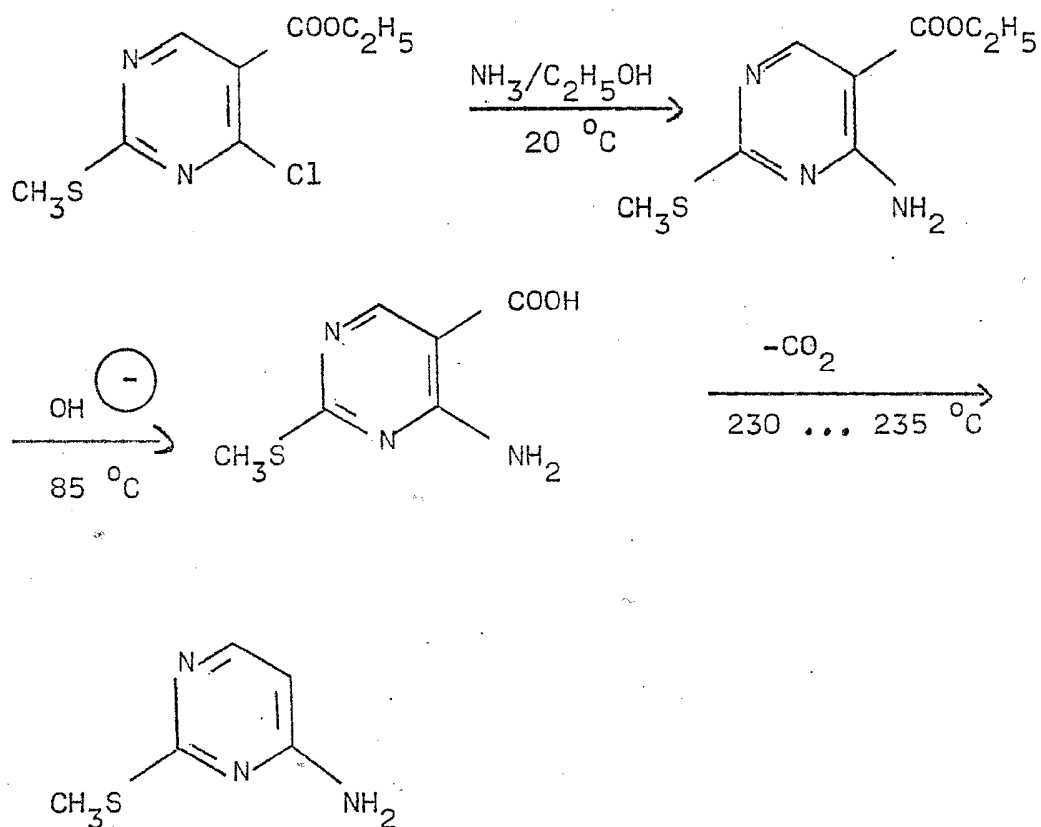
Das Verfahren gemäß vorliegender Erfindung wird durch das nachstehende Reaktionsschema veranschaulicht.

11. 5. 82

AP C 07 D/232 529/6

59 622/11/37

- 5 - 232529 6



Bei der Ausgangssubstanz 4-Methylthio-4-chlor-5-carbethoxy-pyrimidin handelt es sich um eine bekannte Verbindung. Sie wurde von E. Peters et al. [Cancer Research 19, 729 - 737 (1959); C. A. 54, 6732c] durch Chlorieren von 2-Methylthio-4-hydroxy-5-carbethoxypyrimidin zubereitet; diese letztgenannte Substanz wird durch Kondensieren von 2-Methyl-2-thio-pseudoharnstoffsulfat mit Diethylethoxymethylenmanolat in Anwesenheit von Natriumhydroxid hergestellt. Das 2-Methyl-2-thio-pseudoharnstoffsulfat wird durch Methylieren von Thioharnstoff mit Dimethylsulfat (Ausbeute 94 %)

11. 5. 82

AP C 07 D/232 529/6

59 622/11/37

- 6 - 232529 6

zubereitet. Die Gesamtausbeute an 2-Methylthio-4-chlor-5-carbethoxypyrimidin beträgt 65,5 % des auf der Basis von Thioharnstoff berechneten theoretischen Ertrages.

Die vorliegende Erfindung wird durch das folgende, die Erfindung nicht eingrenzende Ausführungsbeispiel illustriert.

#### Ausführungsbeispiel

##### a) 2-Methylthio-4-amino-5-carbethoxypyrimidin

2-Methylthio-4-chlor-5-carbethoxypyrimidin (23,2 g) wurde in Ethanol (235 ml) suspendiert. Durch dieses Reaktionsgemisch wurde unter einstündigem Verrühren bei Zimmertemperatur gasförmiges Ammoniak hindurchgeleitet. Der daraus hervorgehende weiße Niederschlag wurde gefiltert und mit Ethanol gewaschen. Auf diese Weise wurde die Titelverbindung gewonnen (16,5 g; 83,4 %) Schmelzpunkt 130 ... 134 °C.

##### b) 2-Methylthio-4-amino-5-carboxypyrimidin

Eine Suspension von 2-Methylthio-4-amino-5-carbethoxypyrimidin (213 g) in NaOH-Lösung (142 ml; 7 %) wurde eine halbe Stunde lang auf 85 °C erhitzt. Das durchsichtige Reaktionsgemisch wurde durch Zusetzen von Essigsäure auf einen pH-Wert von 5 eingestellt, und der resultierende Niederschlag wurde gefiltert. Auf diese Weise wurde die Titelverbindung gewonnen (19 g; 99 %) Schmelzpunkt 243 ... 256 °C.

11. 5. 82

AP C 07 D/232 529/6

59 622/11/37

- 7 -

232529 6

c) 2-Methylthio-4-aminopyrimidin

Eine Suspension von 2-Methylthio-4-amino-5-carboxypyrimidin (18,5 g), Chinolin (26,1 g) und Kupferpulver (25 g) wurde über eine Stunde hinweg unter Umrühren auf eine Temperatur von 230 ... 235 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann in vacuo destilliert. Auf diese Weise wurde die Titelverbindung gewonnen (7,68 g; 54,5 %), Schmelzpunkt 120 ... 124 °C.

11. 5. 82

AP C 07 D/232 529/6

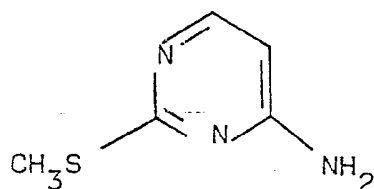
59 622/11/37

- 8 -

232529 6

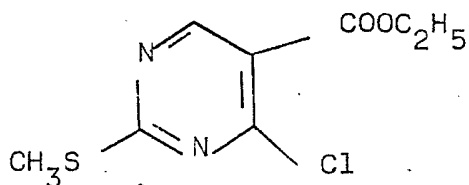
Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung 2-Methylthio-4-amino-pyrimidin der allgemeinen Formel I



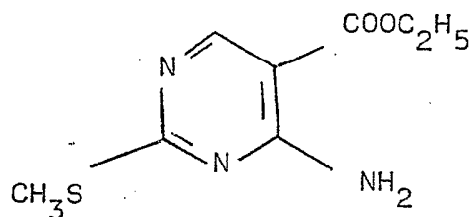
(I),

gekennzeichnet dadurch, daß 2-Methylthio-4-chlor-5-carb-ethoxy-pyrimidin der Formel II



(II)

bei Zimmertemperatur mit einer äthanolischen Ammoniak-lösung in Reaktion gebracht wird, um 2-Methylthio-4-amino-5-carb-ethoxy-pyrimidin der Formel III



(III)

11. 5. 82

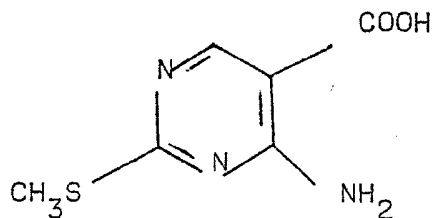
AP C 07 D/232 529/6

59 622/11/37

- 9 -

232529 6

zu erhalten, das in einem Alkylinemedium bei einer Temperatur von 60 bis 100 °C hydrolysiert wird, um 2-Methylthio-4-amino-5-carboxypyrimidin der Formel IV



(IV)

zu erhalten, das in Anwesenheit von Chinolin- und Kupferpulver als Katalysatoren bei einer Temperatur von 230 bis 235 °C dekarbolisiert wird, um 2-Methylthio-4-amino-pyrimidin zu erhalten.