

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 149885 B



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

- (21) Patentansøgning nr.: 0080/81
- (22) Indleveringsdag: 09 jan 1981
- (41) Alm. tilgængelig: 11 jul 1981
- (44) Fremlagt: 20 okt 1986
- (86) International ansøgning nr.: -
- (30) Prioritet: 10 jan 1980 GB 8000802

(51) Int.Cl.⁴: C 07 D 239/38
 C 07 D 403/12
 C 07 D 405/12
 C 07 D 409/12
 C 07 F 9/65
 C 07 H 17/02

- (71) Ansøger: *NYEGAARD & CO. A/S; Oslo, NO.
- (72) Opfinder: Tore *Benneche; NO, Mikkel Josef *Gacek; NO, Kjell *Undhelm; NO.

(74) Fuldmægtig: Kontor for Industriel Eneret

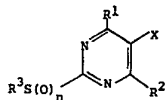
(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af S-oxyder af 5-halogenpyrimidin-2-sulfider eller fysiologisk acceptable salte deraf

(57) Sammen drag:

logen, oxo, nitro, hydroxy, forestret hydroxy, forestret hydroxy, primær, sekundær eller tertiær amino, acylamino, forestret merkaptio eller SO- eller SO₂-derivater deraf eller forestrede fosfonsyregrupper, eller fysiologisk kompatible salte af sådanne forbindelser med en sur eller basisk gruppe, fremstilles ved forskellige fremgangsmåder. Forbindelserne I, der til dels er ukendte, og de nævnte salte er nyttige til bekæmpelse af abnorm celleformering.

80-81

Pyrimidinderivater med den almene formel



hvor X er et halogenatom, n er 0, 1 eller 2, R¹ og R², ens eller forskellige, hver er hydrogen, karboxyl, forestret karboxyl, amido, mono- eller di-C₁₋₄ alkylamido eller C₁₋₄ alkyl, og R³ er en C₁₋₃₂ mættet eller umættet, lige eller grenet, cyklisk eller acyklisk alifatisk gruppe eller en aralifatisk eller heterocyklisk substitueret alifatisk gruppe, en heterocyklisk gruppe eller en arylgruppe, hvilke grupper eventuelt bærer ha-

DK 149885 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte S-oxyder af 5-halogenpyrimidin-2-sulfider eller fysiologisk acceptable salte deraf.

5 De fremstillede forbindelser har den i krav 1's indledning viste almene formel I, hvor R^1 , R^2 , R^3 , X og n har de sammesteds angivne betydninger, og fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del anførte.

10 Abnorm celleformering er den fundamentale årsag til et antal sygdomme såsom forskellige slags kræft, leukæmi, kutan celleformering såsom kontaktdermatitis eller psoriasis, samt auto-immunsygdomme hvor formering af lymfocytter fører til en uønskelig immunreaktion mod nogle
15 af legemets normale væv.

Opfindelsen er baseret på den iagttagelse at forbindelserne med den almene formel I har evne til at inhibere celleformering.

Abnorm celleformering kan bekæmpes ved indgift af
20 et lægemiddel som irreversibelt griber ind i celledeling. Sådanne lægemidler er som regel kun i stand til at angribe cellerne under en bestemt fase af cellecyklus, fx S-fasen under hvilken DNA syntetiseres. Selv om lægemidlet ikke kan skelne mellem abnorme og normale celler som er i den fase
25 der er følsom for angreb, kan man udnytte den kendsgerning at en signifikant andel af normale celler, der er af betydning i denne sammenhæng (fx knoglemarven) i almindelighed har kortere cellecyklus end mange abnorme celler såsom tumorceller, hvorfor de genvinder deres antal hurtigere. Denne
30 effekt understøttes yderligere af den kendsgerning at en mindre andel af de normale celler i almindelighed vil være i cellecyklus på tidspunktet for lægemidlets indgift, i sammenligning med situationen hos de abnorme celler, hvorfor der herved foreligger et større reservoir ud fra hvilket celler
35 kan rekrutteres til supplement af normale celler som er beskadiget af lægemidlet. De abnorme cellepopulationer går derfor lettere ned hvis man omhyggeligt vælger tidspunktet for indgiften af lægemidlet.

En anden måde på hvilken et sådant lægemiddel kan udnyttes til at bekæmpe abnorm celleformering er at indgive et foreløbigt lægemiddel som virker til reversibelt at standse celledelingskredsløbet i en bestemt fase, fx metafasen, således alle cellerne genoptager deling synkront når det pågældende lægemiddel er blevet elimineret fra systemet. Celledelingscyklus for de abnorme celler vil i almindelighed være anderledes end de normale cellers celledelingscyklus, og der kan derfor vælges et tidspunkt på hvilke de abnorme celler er følsomme for angreb af det på irreversibel måde virksomme lægemiddel, samtidig med at de normale celler er i en resistent fase.

De omhandlede forbindelser med den almene formel I inhiberer DNA-syntese og er således særlig nyttige til bekæmpelse af abnorm celledeling.

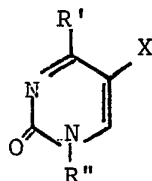
I kraft af den foreliggende opfindelse kan der således tilvejebringes farmaceutiske præparater der som virksom bestanddel indeholder mindst én forbindelse med den almene formel I som defineret eller, i tilfælde af at der er en sur eller basisk gruppe til stedè, et fysiologisk kompatibelt salt deraf, sammen med en farmaceutisk bærer eller excipient. Sådanne præparater kan være til anvendelse på mennesker eller dyr og omfatter ikke simple opløsninger af forbindelserne med formel I i usterilt vand eller et almindeligt organisk opløsningsmiddel. Præparaterne kan fremstilles på konventionel måde og vil i almindelighed blive indgivet i en dagsdosis på 0,25 til 7,0 g af en forbindelse med formel I som i givet fald et salt deraf. Præparaterne vil hensigtsmæssigt være oparbejdet som dosisenheder hvor hver enhed typisk indeholder fra 50 mg til 1,0 g af en forbindelse med formel I evt. som et salt deraf, omend enheder der indeholder så meget som 5 g lejlighedsvis kan være hensigtsmæssige. Forbindelserne og præparaterne kan inhibere DNA-syntese i dyre- og menneskeceller. De kan bruges til bekæmpelse af abnorm celleformering.

Visse 2-substituerede pyrimidiner er beskrevet helt generelt i belgisk patentskrift nr. 847.234 som mellemprodukter til fremstilling af pyrimidin-2-oner som er nyttige som metafasestandsningmidler. Desuden er 5-klor- og 5-brom-

2-metansulfonylpyrimidin samt 4-karboxyderivater deraf og 5-fluor-2-metansulfonylpyrimidin specifikt angivet i Z. Budesinsky og J. Vavrina, Collect. Czech Chem. Commun. 37 (1972), 1721, men heller ikke i dette tilfælde er der tilskrevet forbindelserne nogen fysiologisk aktivitet.

Fra DE offentliggørelsesskrift nr. 2820032 kendes der pyrimidinderivater hvor et af pyrimidinringens atomer via et oxygen- eller svovlatom er forbundet med en (eventuelt yderligere substitueret) benzenring, der atter over et oxygen- eller svovlatom er forbundet med en yderligere gruppe. Forbindelserne er således forskellige fra de i nærværende beskrivelse omhandlede, og den eneste biologiske virkning der tilskrives dem er som herbicider.

Fra dansk patentansøgning nr. 4623/76 (fremlæggeskrift nr. 144525) og det tilsvarende britiske patentskrift nr. 1561290 kendes der 5-halogenpyrimid-2-oner med formlen



hvor X betegner halogen, R' hydrogen, alk eller S-alk og R'' alk, hvor alk betegner eventuelt substitueret alkyl, alkenyl eller alkynyl. Disse forbindelser, der strukturelt afviger fra de ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse fremstillede ved at være 2-oner og substitueret på nitrogenatomet i stilling 1, har metafaseinhiberende virkning, men i modsætning til de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser foreligger der intet om at de inhiberer DNA-syntese.

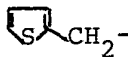
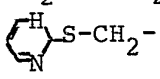
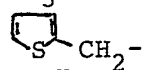
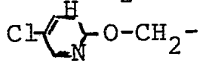

Til belysning af den DNA-synteseinhiberende virkning af de i henhold til opfindelsen fremstillede forbindelser blev en række repræsentanter derfor undersøgt i en koncentration på 75 µg/ml. Man bestemte den procentuelle inhibering af DNA-syntese og den procentuelle inhibering af proteinsyntese i leukæmi L1210-celler. Den procentuelle inhibering af DNA-syntese bestemtes ved måling af den procentuelle inhibering af thymidinoptagelse, mens den procentuelle

inhibering af proteinsyntesen bestemtes ved måling af den procentuelle inhibering L-leucinoptagelse.

Resultaterne fremgår af nedenstående tabel I, hvor R^1 , R^2 , X, n og R^3 refererer til symbolerne i formel I

5 (se krav 1).

Tabel I

	R^1	R^2	X	n	R^3	% inhibering	
						Thymidin	L-leucin
10	H	H	Br	1		14	37
	H	H	Cl	1	ClCH ₂ -	14	56
	H	H	Cl	1	CH ₂ =CH-CH ₂ -	18	51
15	H	H	Cl	1		69	64
	COOH	H	Cl	2	CH ₃ -	27	43
	H	H	Cl	2	ICH ₂ -	99	94
	H	H	Cl	2	ClCH ₂ -	97	92
20	H	H	Cl	2	(EtO) ₂ POCH ₂ -	81	82
	H	H	Cl	2	CH ₂ =CH-CH ₂ -	75	81
	H	H	Cl	2	CH ₃ CO-CH=CH-	100	98
	H	H	Br	2		92	93
25	H	H	Cl	2		90	90
	H	H	Br	2	Me- 	92	89
	H	H	Cl	2	Ph-CH=CH ₂ -	83	84

30 De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser udviser iøvrigt bedre metafasestandsende effekt end de fra DK 144525 og BG 1561290 kendte. Det fremgår af nedenstående tabel 2, hvor forbindelserne er identificeret ved det eksempel i vedkommende skrift, ifølge

35 hvilket de er fremstillet. Da eksemplerne ikke er sammenfaldende i det danske og britiske skrift er det eksemplerne i det sidstnævnte der refereres til.

Forsøgene udførtes ved at testforbindelserne afprøvedes for metafasestandsende virkning på Chang-stammen af

humane leverceller. Forsøgene udførtes på monolagskulturer af celler der dyrkedes i et E2a medium (se T.T.Puck et al., J. Expp. Med. 106 (1975), og virkningen på den mitotiske fase af cellekredsløbene undersøgtes ved den metode der er angivet af R. Oftebro et al. i Br. J. Cancer 17 (1963) 183.

De koncentrationer i μm , ved hvilke forbindelserne gav fuldstændig eller signifikant metafasestandsede virkning fremgår af nedenstående tabel II.

10

Tabel II
Metafasestandsede virkning

15	Kendt teknisk forb. ifølge eks. i GB 1561298	Fuldstændig standsning, μm	Signifikant standsning, μm
	1	3000	1500
	2	3000	750
	3	-	> 3000
20	4	-	> 3000
	5	3000	750
	6	-	3000
	7	3000	750
	8	750	-
25	9	1500	750
	11	1500	750
	12	-	3000
	13	3000	1500
	14 * (kloridsalt)	-	> 3000
30	15	3000	1500
	16	3000	750
	17	1500	750
	18	180	90
	19	750	180
35	20	380	190
	21 *Ammoniumsalt	-	> 3000
	22*" "	-	> 3000
	23*" "	-	> 3000

	Kendt teknik forb. ifølge eks. i GB 1561298	Fuldständig standsning, μm	Signifikant standsning, μm
5	24	3000	750
	25	1500	750
	26	-	> 3000
	27	2000	1000
	28	-	> 3000
10	29	-	> 3000
	30	-	> 3000
	31 *Ammoniumsalt	-	> 3000
	32	-	> 3000
	33	-	> 3000
15	35	750	180
	36	750	180
	37	1500	750
	38	1500	750
	39	1500	380
20	40	1500	380

	Forbindelse i nærværende be- skrivelse, eks. μm	Fuldständig standsning, μm	Signifikant standsning, μm
25	1	125	-
	2	60	-
	3	130	-
	4	125	-
	5	500	-
30	7	125	-
	11	30	-
	13	60	-
	14	125	30
	15	-	1000
35	17	30	-
	18	-	> 500
	19	125	60
	20	250	-
	24	120	-

	Forbindelse i nærværende be- skrivelse, eks.	Fuldständig standsning, μm	Signifikant standsning, μm
	26	120	60
5	27	60	30
	29	75	
	31	250	

10 Det er således påvist at de ved fremgangsmåden i-
følge opfindelsen fremstillede forbindelser i de to hen-
seender udviser en teknisk effekt som er patentbegrun-
delsen.

15 De C_{1-8} alkyl, alkenyl og alkylnylgrupper indehol-
der fortrinsvis indtil 4 C-atomer og kan bære en eller
flere substituentter som defineret, såsom halogen, fx klor
eller jod.

20 Det vil forstås at når der befinder sig en oxogrup-
pe på et kulstofatom som bærer en amino-, mono- eller di-
alkylamino-, hydroxy- eller forættret hydroxygruppe, så vil
der være en karbonylfunktion såsom en karbamoyl mono- el-
ler dialkylkarbamoyl-, ureido-, karboxy- eller forestret
karboxygruppe til stede. Sådanne karbonylfunktioner kan væ-
re substituentter på R^3 -grupper eller kan være selve grup-
pen R^3 som i en karbamoyltiogruppe.

25 Betegnelsen Het i nærværende beskrivelse refererer
fortrinsvis til grupper med 5 til 7 ringled og som bærer
en tilkondenseret ring eller en eller flere C_{1-4} alkyl-
grupper og/eller C_{1-10} arylgrupper såsom fenytringe. Ring-
30 systemerne kan være mættede eller umættede, fx aromatiske.
Eksempler på sådanne grupper er tienyl, furyl, 2,4-dihydro-
1H-1,4-diazepinyl, epoxy, azetidinon, perhydroazocinyl og
pyrimidinyl, eventuelt substitueret med halogen såsom klor.
Betegnelsen omfatter blandt andet sakkaridrester, fx gly-
35 kosylgrupper, fx furanosyl- og pyranosylderivater såsom
glukofuranosyl- eller glukopyranosylderivater, herunder
desoxyderivater deraf hvis hydroxygrupper eventuelt kan
være forestret som hos 2,3,4,6-tetra-O-acetylglykopyrano-

syl- eller 2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranozylgruppen.

Betegnelsen aryl i nærværende beskrivelse refererer til aromatiske ringsystemer med indtil 10 kulstofatomer, fx fenyl eller naftyl eventuelt substitueret som angivet ovenfor, fx en fenylgruppe eller p-klorfenylgruppe. C₆₋₁₀ arylgrupper kan være substitueret med en alifatisk gruppe som fx en alkylgruppe med fx 1 til 4 kulstofatomer, fx en p-tolylgruppe.

Fortrinsvis betegner kun et af symbolerne R¹ og R² en substituent der er forskellig fra hydrogen og C₁₋₄ alkyl, og det er ønskeligt at mindst et af disse symboler repræsenterer hydrogen. Det foretrakket i særlig grad at både R¹ og R² er hydrogen. Når R¹ og/eller R² er en forestret karboxylgruppe, er det fortrinsvis en C₁₋₄ alkoxykarbonylgruppe. Betegnelsen aralifatisk refererer i nærværende beskrivelse til sådanne grupper med indtil 4 kulstofatomer i den alifatiske og indtil 10 kulstofatomer i aryldelen, eventuelt substitueret i arylringen som angivet ovenfor. Den alifatiske del kan være umættet og kan have en eller flere substituentter som fx en oxogruppe.

Eksempler på sådanne aralifatiske grupper er blandt andet benzyl, fenetyl, trityl, styryl og fenazyl.

R³ i forbindelserne med formel I som defineret kan fx være en gruppe eller et radikal som bærer en eller flere forærede hydroxygrupper eller forærede merkaptogrupper eller SO- eller SO₂-derivater deraf (grupperne -OR^b, -SR^b, -SOR^b og SO₂R^b som defineret i krav 1). Disse substituentter er fx -O-aryl, -S-aryl, -SO₂aryl, -O-Het, -S-Het eller -SO₂-Het såsom fenoxy, pyrimidinyloxy, pyrimidin-2-tio- og pyrimidin-2-sulfongrupper. Det vil forstås at de forannævnte substituentgrupper i sig selv kan være substitueret som defineret foran. Således er mulige eksempler på substituentter halogensubstitueret -O-aryl, -S-aryl, -SO₂-aryl, -O-Het, -S-Het og -SO₂-Het, fx p-klorfenoxy, 5-klorpyrimidin-2-yloxy, 5-klorpyrimidin-2-yl-merkaptogruppe og 5-klorpyrimidin-2-yl-sulfongrupper.

Når R³ bærer en forestret hydroxylgruppe (R^bCO- som defineret foran kan den forestrende gruppe være afledet af fx en

C_{2-5} alkansyre såsom eddikesyre eller en C_{7-11} aroinsyre såsom benzoesyre.

Når R^3 indeholder en forestret karboxylsubstituent eller selv udgør en sådan substituent (nemlig en C_1 alkylgruppe som bærer både en oxogruppe og en forættet hydroxygruppe) $-OR^b$ som defineret foran kan den forestrende gruppe være som defineret foran, fx i 2-tienylmetoxykarboxylmetyltiogruppen.

$-(C_{1-8}$ alkyl)-fosfonatgrupper som substitueret i R^3 er fx di- $(C_{1-4}$ alkyl)-fosfonatgrupper såsom diætylfosfonatgruppen.

R^3 i forbindelse med den almene formel I kan også fx være en gruppe eller et radikal der kan bære en eller flere primære, sekundære eller tertiære aminogruupper, fx med formlen $-NR^c R^a$ som defineret eller C_{1-8} alkanoylamino-grupper.

Substituenten på sekundære eller tertiære aminogruupper kan fx være C_{1-4} alkyl, C_{7-10} aralkyl eller aryl eller heterocykliske grupper med 5 til 10 ringled, fx som defineret foran, og eksempler herpå er metyl, ætyl, fenyl, (ætylfenyl), og tolyl.

Forbindelser med den almene formel I, der indeholder solubiliserende grupper, er af særlig interesse. Eksempler på sådanne forbindelser er blandt andet polyhydroxyholdige grupper såsom grupper afledt af kulhydrater, aminosyrer, hydroxysyrer og fosforholdige organiske grupper såsom fosforsyrederivater, såvel som basiske heterocykliske ringe såsom 2,4-dihydro-1H-1,4-diazepinylgruppen.

Radikalet X i forbindelse med formel I kan være fluor, klor, brom eller jod.

Blandt forbindelserne med den almene formel I er sulfonerne noget mere aktive end sulfoxyderne.

Visse af forbindelserne med formel I kan eksistere i saltform. Når der er sure grupper til stede i forbindelserne med formel I kan der dannes salte med alkalimetaller eller jordalkalimetaller som fx natrium, kalium, magnesium eller kalcium, eller der kan dannes ammoniumsalte, herunder substituerede ammoniumsalte. Forbindelserne med formel I

5 som bærer basiske grupper, fx hydroxygrupper eller aminogru-
 pper, har i almindelighed også forbedret vandopløselighed, og sidstnævnte kan na-
 turligvis danne syreadditionssalte, fx med mineralsyrer såsom
 10 saltsyre eller svovlsyre, eller organiske syrer såsom eddike-
 syre, vinsyre eller citronsyre. I almindelighed foretrækkes
 imidlertid non-ioniske forbindelser med den almene formel I.
 Det vil forstås at saltene af forbindelserne med formel I til
 brug i farmaceutiske præparater er de fysiologiske kompatible
 15 salte. Andre salte kan imidlertid være nyttige til fremstilling
 af forbindelser med den almene formel I og de fysiologisk kom-
 partible salte deraf.

Foretrukne forbindelser blandt de omhandlede er
 bl.a., baseret på deres aktivitet,
 forbindelser med den almene formel I hvor R^3 er en C_{1-3}
 15 alkyl- eller alkenylgruppe som kan indeholde et halogenatom,
 en monocyklisk, karbocyklisk eller heterocyklisk aromatisk
 ring eller en eventuelt substitueret pyrimidinyloxygruppe,
 fx en metyl-, halogenmetyl- såsom klormetyl- eller jodmetyl-
 gruppe eller en metyl-, ætyl- eller vinylgruppe der bærer
 20 en acetylgruppe, en monocyklisk karbocyklisk eller
 heterocyklisk aromatisk 5- eller 6-leddet ring såsom en fenyl-
 eller tienylgruppe eller en metylgruppe der bærer en 5-halo-
 genpyrimidin-2-oxygruppe såsom 5-klorpyrimidin-2-oxygruppe,
 eller et salt deraf. I sådanne forbindelser er n fortrinsvis
 25 2 og R^1 og R^2 er fortrinsvis hydrogen.

I betragtning af forbindelsernes særlig gode fysio-
 logiske aktivitet fremstiller man ifølge opfindelsen for-
 trinsvis følgende forbindelser:

2-(klormetyl)-sulfonyl-5-klorpyrimidin,
 30 2-stytylsulfonyl-5-klorpyrimidin,
 2-(3-oxobuten-1-yl)-sulfonyl-s-klorpyrimidin,
 2-(5-klorpyrimidin-2-oxymetyl)-sulfonyl-5-klorpyrimidin,
 2-(jodmetyl)-sulfonyl-5-klorpyrimidin eller
 2-benzylsulfonyl-5-brompyrimidin,
 2-benzylsulfinyl-5-klorpyrimidin, og
 35 2-(2-tienylmetyl)-sulfonyl-5-brompyrimidin.

Det vil forstås at nogle af forbindelserne med den
 almene formel I eksisterer i geometrisk eller optisk aktive
 isomere former. Opfindelsen tager sigte på at dække alle dis-
 se isomere former.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er som nævntejen-
dommelig ved det i krav 1's kendetegnende del angivne.

Forbindelser med den almene formel I, hvor n beteg-
ner 1, fremstilles fortrinsvis ved at man oxyderer en tilsva-
rende forbindelse med den almene formel Ia, hvor m betegner
0 og R^1 , R^2 , R^3 og X har de foran angivne betydninger, til
dannelse af en forbindelse med formel I hvor n er 1.

Oxydationen af forbindelsen med formel Ia kan udfø-
res på en hvilken som helst hensigtsmæssigt måde, herunder
ved anvendelse af 1) et mangan-oxydationsmiddel såsom et per-
manganat, fortrinsvis kaliumpermanganat og hensigtsmæssigt
i nærværelse af en syre, fx eddikesyre; 2) anvendelse af
klor eller et hypoklorit såsom natriumhypoklorit i vandig
opløsning af sulfidet eller sulfoxydet; eller 3) anvendelse
af et peroxyd- eller persyre-oxydationssystem såsom hydrogen-
peroxyd, hensigtsmæssigt i nærværelse af en syre såsom eddi-
kesyre og fordelagtigt ved stuetemperatur, i særlig grad fore-
trukket m-klorperbenzoesyre hensigtsmæssigt ved lav tempera-
tur, fx en temperatur mellem -30 og -5°C , eller ved anvendelse
af et molybdænperoxyd, hensigtsmæssigt i nærværelse af vand
og/eller hexametyl-fosforamid.

I almindelighed kan alle oxydationsmetoderne bruges
til fremstilling enten af sulfonen eller sulfoxydet, idet re-
aktionsbetingelserne såsom reaktionstiden, temperaturen eller
det anvendte overskud at reagens ændres i afhængighed af det
ønskede produkt. Hvis det således ønskes at fremstille sulfon-
en kan der fx bruges længere reaktionstider, højere tempera-
turer og/eller overskud at oxydationsmidlet.

Det foretrækkes imidlertid at udføre oxydation til
sulfoxydet fx ved anvendelse af 1) m-klorperbenzoesyre, hen-
sigtsmæssigt ved lav temperatur, fx en temperatur mellem
 -30 og -5°C , for at undgå yderligere oxydation til sulfon;
2) hydrogenperoxyd, hensigtsmæssigt i nærværelse af en syre
såsom eddikesyre, fordelagtigt ved lav temperatur, fx stue-
temperatur, idet der undgås overskud af oxydationsmidlet
for at nedsætte sulfondannelse; og 3) hydrogenperoxyd og
selendioxyd, fordelagtigt under neutrale betingelser og hen-
sigtsmæssigt i nærværelse af et opløsningsmiddel fx en alka-
nol såsom metanol. Disse processer foretrækkes til sulfoxyd-

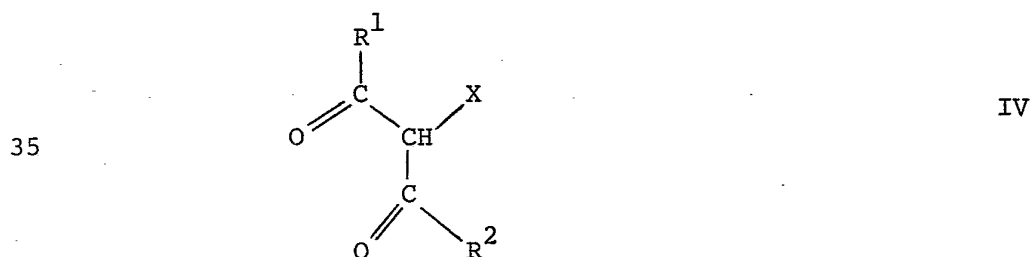
produktion fordi oxydationsreaktionen lettere kan afsluttes på sulfoxydstadiet. Oxydationens forløb kan fx overvåges ved anvendelse af kromatografisk teknik.

Når det ønskes at fremstille sulfonen kan oxydationen fx udføres 1) ved hjælp af m-klorperbenzoesyre, hensigtsmæssigt i nærværelse af et opløsningsmiddel såsom diklormetan, idet oxydationen fx udføres ved højere temperatur end til dannelse af sulfoxyd; 2) ved anvendelse af hydrogenperoxyd, hensigtsmæssigt i nærværelse af en syre såsom eddikesyre, idet oxydationen fx udføres i nærværelse af overskud af oxydationsmiddel og/eller ved højere temperatur end der bruges ved dannelse af sulfoxyd; 3) anvendelse af klor, fx en vandig opløsning, idet denne metode foretrækkes til sulfondannelse, navnlig når sulfidet (forbindelse med formel II) er mindre let oxyderbart; 4) anvendelse af et oxydationsmiddel baseret på mangan, fx kaliumpermanganat, hensigtsmæssigt i nærværelse af en syre såsom eddikesyre, idet denne metode også foretrækkes til dannelse af sulfonen på grund af de højere udbytter der kan opnås i sammenligning med mildere oxydationsmidler; og 5) anvendelse af molybdænperoxyd, hensigtsmæssigt i nærværelse af vand og/eller hexametylfosforamid, idet denne metode også foretrækkes til sulfondannelse.

En forbindelse med den almene formel I, hvor n er 0, fremstilles hensigtsmæssigt først ved kondensation af en forbindelse med den almene formel



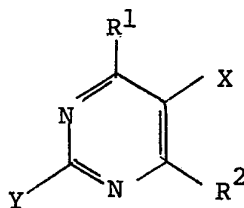
hvor R^3 har den foran angivne betydning, eller et syreditionsalt deraf med en forbindelse med den almene formel



hvor R^1 , R^2 og X har de foran angivne betydninger, eller et funktionelt derivat deraf såsom en enol, enolæter, enoltioæter, enamin eller et iminderivat, hvorved der vindes en forbindelse med formel I hvor n betegner 0.

5 Kondensationen udføres hensigtsmæssigt under sure betingelser, fortrinsvis i et opløsningsmiddel såsom en alkohol fx ætanol. Når R^1 og R^2 begge er hydrogen, sker reaktionen fordelagtigt ved stuetemperatur. Et funktionelt derivat af en forbindelse med formel IV kan fx være afledet ved reaktion af begge karbonylgrupper i forbindelsen IV med 10 en dialkylamin såsom dimetylamin; en af de herved dannede imingrupper kan omlejre sig i en sådan forbindelse så enaminformen fremkommer.

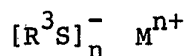
Forbindelsen med formel Ia hvor n er 0, kan fx også 15 fremstilles ved omsætning af en forbindelse med den almene formel



V

20 hvor R^1 , R^2 og X har de foran angivne betydninger og Y er et fraspalteligt atom eller gruppe, med en tiol med formlen R^3SH eller et tiolat med formlen

25



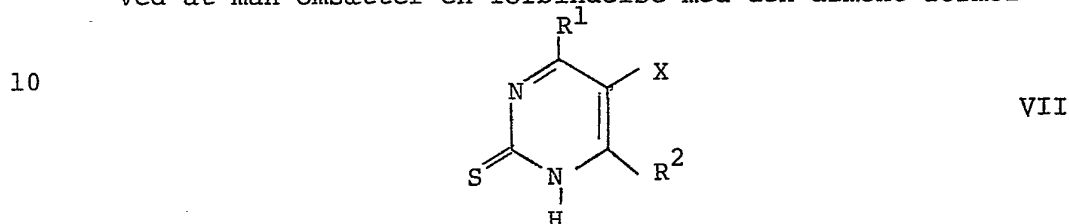
VI

30 hvor R^3 har den foran angivne betydning, M er den stabiliserende kation og n ladningen på kationen, hvorved der vindes en forbindelse med formel Ia i hvilken n er 0.

Omsætningen af forbindelsen med formel V med forbindelse med formel VI udføres hensigtsmæssigt ved anvendelse af en forbindelse med formel V, hvor Y er et halogenatom, fx et klor- eller bromatom. Reaktionen er en nukleofil substitu- 35 tionsreaktion hvor nukleofilen er i formen R^3S^- , og når således forbindelsen med formel VI bruges i form af en tiol udføres reaktionen fortrinsvis i nærværelse af en base som er tilstrækkelig stærk til at fjerne tiolprotonen til dan-

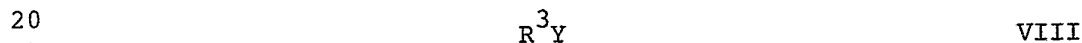
nelse af den foran nævnte nukleofil. Eksempler på foretrukne baser er alkoxyder, fx alkalimetall- og jordalkalimetall-alkoxyder såsom natrium- eller kaliumalkoxyder såsom -ætoxyder. Reaktionen udføres hensigtsmæssigt ved forhøjet temperatur
 5 fortrinsvis ved reaktionsblandings tilbagesvalingstemperatur.

Udgangsmaterialet med formel Ia kan også fx fremstilles ved at man omsætter en forbindelse med den almene formel



15 hvor R^1 , R^2 og X har de foran angivne betydninger, med et reagens der tjener til at alkylerer svovlatomet til addition af en gruppe R^3 dertil, fx en alkohol R^3OH eller et alkylerende derivat deraf.

Et sådant alkylerende derivat kan have formlen



25 hvor R^3 og Y har de foran angivne betydninger. Reaktionen udføres fortrinsvis i nærværelse af en base eller ved faseoverføringskatalyse, fx ved hjælp af en trietylbenzylammoniumforbindelse, fx kloridet, i det følgende benævnt TEBA. Desuden udføres reaktionen fortrinsvis ved hjælp af en forbindelse med formel VIII, hvor Y er et halogenatom, fx et klor- eller bromatom. Reaktionen udføres hensigtsmæssigt ved stuetemperatur. Det alkyleringsmiddel der omsættes med forbindelsen med formel VII kan også være et epoxyd eller aziran, idet det således dannede produkt så er et 2'-hydroxy- eller 2'-aminoalkyl-tiorderivat. Hvis imidlertid epoxydet bærer en fraspaltelig gruppe såsom et halogenatom i nabostilling til epoxydgruppen som i epiklorhydrin, kan denne forladende
 30 gruppe elimineres efterfølgende, sammen med hydroxylgruppens hydrogenatom til tilvejebringelse af en yderligere epoxydgruppe.
 35

Et andet muligt alkyleringsderivat er en acetal af alkoholen R^3OH , fx en acetal med dialkylformamid såsom dimetylformamid.

5 Omsætningen af alkoholen R^3OH med tionen med formel VII fordrer tilstedeværelse af en kondensationskatalysator, fx en di-t-alkylacetal af et dialkylformamid. De i dialkylformamidet tilstedeværende alkylgrupper har 1-5 kulstofatomer og metyl foretrækkes. t-Alkylgrupperne er fortrinsvis neopentylgrupper. Reaktionen udføres i almindelighed ved forhøjet tem-
10 peratur.

Når forbindelsen med formel VII omsættes med et difunktionelt alkyleringsmiddel såsom diiodmetan, dannes der dimere forbindelser med formel Ia hvor R^3 i realiteten er en alkylgruppe som bærer en 5-halogenpyrimidin-2-tio-substituent, dvs. en forættet merkaptogruppe. Det har vist sig at
15 oxydation af en sådan dimer ved de foran beskrevne metoder selektivt kun kan omdanne ét af S-atomerne til SO.

Det har også vist sig at de ovenfor nævnte dimere forbindelser kan dannes ved opvarmning af en forbindelse med
20 formel Ia, hvor R^3 er en halogenalkylgruppe såsom en klormetylgruppe, med en base såsom morfolin.

Sådanne forbindelser med formel Ia, hvor n er 0 og R^3 en alkylgruppe som bærer et kloratom på α -kulstofatomet, fx klormetyl, kan fremstilles ved omsætning af et tilsvarende
25 alkylderivat med et α -hydrogenatom med et kloreringsmiddel, fx sulfurylchlorid og fx ved forhøjet temperatur. Sådanne halogenalkylderivater kan som anført ovenfor tjene som prækursorer til fremstilling af Wittig-reagenser. Når der ønskes en tilsvarende forbindelse hvor R^3 er en alkylgruppe som bærer et andet halogenatom end klor, kan der udføres halogenbyt-
30 ning fx ved omsætning med et jodid eller fluorid. vides det ønskede vinylderivat.

I procesvariant c) fremstilles forbindelsen med formel IX hensigtsmæssigt først ved omsætning af en forbindelse med formel I, hvor
35 R^3 er gruppen $-CHR^4Y-$ (hvor Y og R^4 har de tidligere angivne betydninger) med et fosfin eller fosfit, fx et triarylfosfin såsom trifenylfosfin eller et trialkylfosfit såsom trietylfosfit.

Vinyleringsreaktionen udføres hensigtsmæssigt under betingelserne for en Wittig-reaktion eller fortrinsvis en Horner-Wittig-reaktion.

Vinylering kan også udføres ved omsætning af en
 5 forbindelse med formel VII, hvor R^1 og R^2 har de foran angivne betydninger, med en ætynylforbindelse med den almene formel $R^4 - C \equiv C - R^7$, hvor R^4 har den foran angivne betydning og R^7 fortrinsvis er en acylgruppe som fx en lavere (C_{1-8}) alkanoylgruppe såsom en acetylgruppe eller en karbonylgruppe,
 10 eller et derivat deraf såsom en amid- eller estergruppe; R^4 er fortrinsvis hydrogen. Reaktionen kan udføres i et inaktivt opløsningsmiddel, fx en halogeret såsom kloroform.

Forbindelser med formel I som defineret foran, hvor R^3 er en propargylgruppe, kan fremstilles ved de foran beskrevne processer. I afhængighed af reaktionsbetingelserne kan propargylgruppen imidlertid isomerisere til den tilsvarende propadienylforbindelse. Reaktionsproduktet kan således være en propargylforbindelse, en propadienylforbindelse eller en blanding af isomererne. Hvis fx propargylsulfidet med formel I oxyderes ved hjælp af p-klorperbenzoesyre, kan sulfidet
 20 oxyderes til sulfonen, idet propargylgruppen isomeriseres under oxydationsbetingelserne til dannelselse af propadienylisomeren i højt udbytte. Hvis der på den anden side bruges selen-dioxyd og hydrogenperoxyd, bliver produktet propargylsulfinyl-derivatet.
 25

Forbindelser med den almene formel I, hvor $n = 2$, kan også dannes direkte ud fra forbindelser med den almene formel V, hvor R^1 , R^2 , X og Y har de foran angivne betydninger, ved omsætning med en sulfinsyre med formlen R^3SO_2H eller et salt deraf. Når syren bruges bør reaktionen udføres i nær-
 30 værelse af en base. Saltet af sulfinsyren kan fx være et alkalimetalsalt eller et jordalkalimetalsalt eller et tertiært organisk basesalt. Reaktionen kan udføres i et polært opløsningsmiddel såsom en alkanol, fx metanol. Der kan med fordel være et kvaternært ammoniumsalt såsom trietylbenzylammoniumklorid til stede som faseoverføringskatalysator for saltet, med fordel i nærværelse af litiumkloridet.

Reaktionerne skal beskrives mere udførligt i de følgende eksempler.

Mellemprodukt 1

2-Allyltio-5-klorpyrimidinMetode A

31 Mol 1,3-bis-N,N-dimetylamino-2-klortrimethinium-
 5 perklorat og 35 mmol 2-allylisotiuroniumbromid opløstes i
 metanol og der tilsattes 35 mmol metanolisk 1,67 M natrium-
 metoxyd. Blandingen omrørtes ved stuetemperatur i 30 minutter
 før der tilsattes yderligere 19 ml (31 mmol) af natriummetoxyd-
 opløsningen. Blandingen opvarmedes derefter under tilbagesva-
 10 ling i 2,5 timer, opløsningsmidlet afdestilleredes, der sattes
 100 ml vand til remanensen, blandingen ekstraheredes med
 kloroform, den over MgSO₃ tørrede kloroformopløsning ind-
 dampedes og remanensen destilleredes; udbytte 86%, kogepunkt
 62-64°C/0,1 mmHg. ¹H NMR (CDCl₃): δ 3,76 (2H-CH₂), 5,0-6,4
 15 (3 H-vinyl), 8,40 (H-4, H-6).

Metode B

8 mmol 5-klorpyrimidin-2-tion og 8 ml N,N-dimetyl-
 formamid-diallylacetal opvarmedes sammen i 40 ml acetonitril
 til 70°C i 90 minutter. Opløsningsmidlet afdestilleredes der-
 20 på, remanensen opløstes i 50 ml æter, opløsningen ekstrahe-
 redes med 2 x 50 ml 2 M NaOH, æteropløsningen vaskedes og tør-
 redes over MgSO₄, æteren afdampedes, og remanensen destille-
 redes. Udbytte 74%, kogepunkt 62-63°C/0,1 mmHg.

Mellemprodukt 2

25 Bis-(5-klorpyrimidin-2-yltio)-metanMetode I

9 mmol metanolisk 2M natriummetoxyd og 20 mmol diiod-
 metan sattes til en opløsning af 9 mmol 5-kloropyrimidin-2-
 tion i 20 ml metan og blandingen omrørtes ved stuetemperatur
 30 i 2 timer. Det faste bundfald opsamledes, vaskedes godt med
 vand og omkrystalliseredes fra ætanol. Udbytte 88%, smp.
 162°C. ¹H NMR (CDCl₃): δ 4,83 (CH₂), 8,50 (4 H-4,6, s).

Metode II

0,5 mmol 2-klormetyltio-5-klorpyrimidin og 1 ml morfolin opvarmedes sammen i 5 ml benzen natten over. En lille smule bundfald fjernedes ved filtrering og filtratet inddampedes. Remanensen vaskedes med vand og omkrystalliseredes fra ætanol; udbytte 92%, fysiske data som ovenfor.

Mellemprodukt 3
-----2-(Klormetyl)-tio-5-klorpyrimidin

75 mmol 2-metyltio-5-klorpyrimidin og 104 mmol sulfurylchlorid opvarmedes sammen i 100 ml tilbagesvalingskogen- de diklormetan i 3 timer. Inddampning af blandingen efter- lod et fast stof som omkrystalliseredes fra ætanol. Udbytte 82%, smp. 78°C. ¹H NMR (CDCl₃): δ 5,20 (SCH₂), 8,54 (H-4, H-6).

Mellemprodukt 4
-----2-(Jodmetyl)-tio-5-klorpyrimidin

30 mmol natriumjodid sættes til en opløsning af 6,7 mmol 2-klormetyltio-5-klorpyrimidin i 30 ml acetone og blandingen opvarmedes under tilbagesvaling i 4 timer. Det udfældede natriumchlorid fjernedes ved filtrering, filtratet inddampedes til tørhed, remanensen tritureredes med vand og omkrystalliseredes fra ætanol. Udbytte 86%, smp. 67°C. ¹H NMR (CDCl₃): δ 4,82 (SCH₂), 8,67 (H-4, H-6).

Mellemprodukt 5
-----2-Metyltio-4-metoksykarbonyl-5-klorpyrimidin

En opløsning af 31 mmol 2-metyltio-4-karboxy-5-klorpyrimidin i 50 ml tionylchlorid opvarmedes under tilbagesvaling i 60 minutter. Overskydende tionylchlorid afdestilleredes, det tilbageværende materiale opløstes i 70 ml metanol, opløsningen opvarmedes under tilbagesvaling i 30 minutter, overskydende metanol afdestilleredes, remanensen opløstes i kloroform, kloroformopløsningen vaskedes med natriumbikarbonat og vand og den over MgSO₄ tørrede opløsning ind-

dampedes og remanensen destilleredes. Udbytte 78%, kogepunkt 108-110°C/0,15 mmHg. ^1H NMR (CDCl_3): δ 2,56 (SMe), 4,00 (OMe), 8,63 (H-6).

Mellemprodukt 6

5 2-Metyltio-4-N,N-diætylaminokarbonyl-5-brompyrimidin

11 mmol 2-metyltio-4-karboxy-5-brompyrimidin i 25 ml tionylklorid opvarmedes under tilbagesvaling i 70 minutter. Overskydende tionylklorid afdestilleredes, det resterende materiale opløstes i toluen og der tilsattes dråbevis en opløsning af 22 mmol diætylamin i 20 ml toluen under kraftig omrøring. Blandingen opvarmedes til 90°C i 45 minutter, opløsningsmidlet afdampedes, remanensen ekstraheredes med 100 ml kloroform, kloroformopløsningen vaskedes (3 x 10 ml) og tørredes over MgSO_4 og opløsningen filtreredes gennem en aluminiumoxydkolonne (30 g, aktivitet III). Inddampning af kloroformeluatet efterlod et olieagtigt materiale som 15 langsomt krystalliserede. Udbytte 74%, smp. 81°C (hexan). ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,21 og 3,16/3,58 (NEt_2), 2,55 (SMe), 8,63 (H-6).

20 Mellemprodukt 7

Diætyl-(5-klorpyrimidin-2-tio)-metanfosfonat

20 mmol 2-(klormetyl)-tio-5-klorpyrimidin og 15 ml triætylfosfit opvarmedes sammen under tilbagesvaling i 24 timer. Reaktionsblandingen inddampedes derefter til tørhed ved nedsat tryk og remanensen rensedes ved tyktlagskromatografi. Udbytte af råprodukt 3,39, smp. ca. 30°C. Produktet 25 brugtes i det efterfølgende trin uden yderligere rensning. ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,29 og 4,12 (OEt), 3,54 (2 H- CH_2 , J_{HP} 14 Hz), 8,44 (H-4, H-6). MS [70 eV, m/e (% rel. int.)]: 296 (24, M), 160 (100).

Mellemprodukt 8

2-(3-Oxobuten-1-yl)-tio-5-klorpyrimidin

5 mmol 3-butyn-2-on i 25 ml kloroform sattes dråbe-

vis i løbet af 10 minutter ved stuetemperatur til en omrørt suspension af 4,5 mmol 5-klorpyrimidin-2-tion i 25 ml kloroform. Blandingen omrørtes i yderligere 10 minutter før opløsningsmidlet afdampedes. Remanensen krystalliseredes fra metanol. Udbytte 72%, smp. 89°C. ^1H NMR (CDCl_3): δ 2,20 (Me-(Z)), 2,23 (Me-(E)), 6,52 (H α , d, J 18 Hz (E)), 6,58 (H α , d, J 10 Hz (Z)), 8,43 (H β , d, J 10 Hz (Z)), 8,57 (H β , d, J 18 Hz (E)), 8,62 (H-4, H-6); (E)/(Z) = 1:1. IR (KBr): 1660 cm^{-1} (CO).

10 Mellemprodukt 9

2-(4-Klorfenoxymetyl)-tio-5-klorpyrimidin

En blanding af 6 mmol p-klorfenoxymetylchlorid og 5 mmol af kaliumsaltet af 5-klorpyrimidin-2-tion i 25 ml 1,2-dimetoxyetan omrørtes ved stuetemperatur i 10 timer, opløsningsmidlet afdestilleredes ved nedsat tryk, remanensen ekstraheredes med 70 ml kloroform, kloroformopløsningen vaskedes med 2 x 10 ml 1 M NaOH og 10 ml vand og tørredes over MgSO_4 hvorpå opløsningen inddampedes. Det tilbageværende sulfid omkrystalliseredes fra i-PrOH; udbytte 70%, smp. 120°C. ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 5,90 (SCH_2), 6,98 og 7,31 (Ph), 8,78 (H-4, H-6).

Mellemprodukt 10

2-(2-Hydroxy-3-klorpropyl)-tio-5-klorpyrimidin

En blanding af 14 mmol 5-klorpyrimidin-2-tion og 14 mmol triætylamin omrørtes sammen i 30 ml diklormetan i 5 minutter før der tilsattes 15 mmol epiklorhydrin. Blandingen omrørtes ved stuetemperatur i 3 timer, og opløsningsmidlet afdampedes, remanensen tritureredes med vand, det uopløselige materiale ekstraheredes med kloroform, den over MgSO_4 tørrede kloroformopløsning inddampedes og remanensen krystalliseredes med kloroform/petroleumsæter. Udbytte 30%, smp. 99°C. ^1H NMR (acetone- d_6): δ 3,3 - 3,8 (2 CH_2 , m), 3,9 - 4,4 (CH, m), 4,6 - 4,7 (OH), 8,59 (H-4, H-6).

Mellemprodukt 11

2-Propargyltio-5-klorpyrimidin

En blanding af 5 mmol 5-klorpyrimidin-2-tion og 5 mmol triætylamin omrørtes sammen i 40 ml diklormetan i 5 minutter før der tilsattes 6 mmol propargylbromid. Blandingen omrørtes ved stuetemperatur i 1 time før opløsningsmidlet afdampedes. Remanensen tritureredes med 20 ml vand og det faste stof omkrystalliseredes fra metanol; udbytte 87%, smp. 66°C. ¹H NMR (CDCl₃): δ 2,16 (HC≡, t, J 2Hz), 3,88 (CH₂, d, J 2 Hz), 8,80 (H-4, H-6). IR (KBr): 3300 Cm⁻¹ (HC≡).

Mellemprodukt 12

2-(2,3,4,6-Tetraacetylglukopyranosyl)-tio-5-klorpyrimidin

En blanding af 10 mmol 5-klorpyrimidin-2-tion og 10 mmol triætylamin omrørtes sammen i 35 ml benzen i 30 minutter før der tilsattes en opløsning af 10 mmol tetracetyl-1-bromglukose i 15 ml benzen. Blandingen omrørtes ved stuetemperatur i 4 timer, det faste stof fjernedes og vaskedes med kloroform, de forenede kloroform-vaskevæsker og benzenopløsningen inddampedes, remanensen behandledes med 20 ml vand og det faste stof krystalliseredes fra MeOH. Udbytte 48%, smp. 172°C. ¹H NMR (CDCl₃): δ 2,03 (Ac), 3,8 - 5,8 (glukose), 8,50 (H-4, H-6).

Mellemprodukt 13

2-Fenacyltio-5-brompyrimidin

10,5 mmol 5-brompyrimidin-2-tion sættes til en opløsning af 11,6 mmol triætylamin i 130 ml EtOH og blandingen omrørtes i 15 minutter før tilsætning af 10,5 mmol fenacylbromid. Reaktionsblandingen omrørtes i 1 time før opløsningsmidlet fjernedes ved nedsat tryk, remanensen ekstraheredes med kloroform og kloroformopløsningen kromatograferedes på 100 g aluminiumoxyd (aktivitet I). Udbytte 71%, smp. 107-109°C (iPrOH). ¹H NMR (CDCl₃): δ 4,60 (CH₂), 7,5-8,0 (Ph),

8,46 (H-4, H-6).

Mellemprodukt 14

2-(Karbamoylmetyl)-tio-4,6-dimetyl-5-brompyrimidin

a) 4,6-dimetyl-5-brompyrimidin-2-tion,HCl

5 En opløsning af 21,7 mmol 2-klor-4,6-dimetyl-5-brompyrimidin og 21,8 mmol tiourinstof i 100 ml ætanol opvarmedes under tilbagesvaling i 5 timer. Opløsningsmidlet afdestilleredes, remanensen ekstraheredes med 60 ml 1M NaOH ved opvarmning i 60 minutter, blandingen filtreredes og det kolde filtrats pH bragtes til ca. 3 ved hjælp af HCl, hvorved tiolaktamen udfældede sig. Udbytte 60%, smp. 270°C (sønderdeling) (vandig ætanol). ¹H NMR (TFA): δ 2,83 (Me).

b) 2-(karbamoylmetyl)-tio-4,6-dimetyl-5-brompyrimidin:

15 5 mmol 4,6 dimetyl-5-brompyrimidin-2-tion-HCl-salt sattes til 60 ml ætanolisk KOH (11,4 mmol), opløsningen omrørtes i 10 minutter ved stuetemperatur, der tilsættes 5,7 mmol jodacetamid, omrøringen fortsattes i 20 minutter ved stuetemperatur og i 100 minutter ved 70°C (pH 8). Den varme reaktionsblanding filtreredes, filtratet inddampedes, remanensen ekstraheredes med 150 ml kloroform, kloroformopløsningen vaskedes og tørredes over MgSO₄ og opløsningen inddampedes hvorved sulfidet efterlodes. Udbytte 72%, smp. 175-177°C (iPrOH). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2,50 (Me), 3,80 (SCH₂).

Mellemprodukt 15

2-(2-Tienyl)-tio-5-klorpyrimidin

30 11,3 mmol 2,5-diklorpyrimidin sattes til en opløsning af 12,3 mmol tiofen-2-tiol i 50 ml ætanolisk 0,246 M NaOEt. Reaktionsblandingen omrørtes ved stuetemperatur i 15 minutter og opvarmedes under tilbagesvaling i 2 timer. Opløsningsmidlet inddampedes derefter, remanensen ekstraheredes med kloroform, kloroformopløsningen vaskedes med 2 M NaOH og den over MgSO₄ tørrede opløsning inddampedes og efterlod

sulfidet. Udbytte 89%, smp. 65°C (petroleumsæter med kogepunkt 100°C). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,03, 7,26, 7,53 (tiofen), 8,40 (H-4, H-6).

Mellemprodukt 16

5 2-(2-Tienylmetyltio)-5-brompyrimidin

15,2 mmol 2-brommetyltiofen sættes til 12,6 mmol af kaliumsaltet af 5-brompyrimidin-2-on i 50 ml 1,2-dimetoxyætan og blandingen omrørtes ved stuetemperatur i 3 timer. Derefter fjernedes opløsningsmidlet ved nedsat tryk, remanensen ekstraheredes med 70 ml kloroform, kloroformopløsningen vaskedes med 20 ml 1M NaOH, vaskedes med 2 x 10 vand og tørredes over MgSO₄, hvorpå opløsningen indampedes og frembragte sulfidet. Udbytte 77%, smp. 87°C (iPrOH). ¹H NMR (CDCl₃): δ 4,50 (CH₂), 6,90 (H-3', H-4'), 7,13 (H-5'), 8,50 (H-4, H-6).

Mellemprodukt 17

2-(5-Klorpyrimidin-2-oxymetyl)-tio-5-klorpyrimidin og 2-(5-klorpyrimidin-2-on-1-ylmetyl)-tio-5-klorpyrimidin

15,6 mmol 2-(jodmetyl)-tio-5-klorpyrimidin i 20 ml DMF sættes til 15,0 mmol af kaliumsaltet af 5-klorpyrimidin-2-on i 60 ml DMF. Blanding omrørtes ved stuetemperatur i 8 timer før opløsningsmidlet afdestilleredes. Remanensen tritureredes med vand og de uopløselige N- og O-alkylerede isomerer fraskiltes ved fraktioneret krystallisation fra acetone; 2-(5-klorpyrimidin-2-oxymetyl)-tio-5-klorpyrimidin var den mest opløselige isomer. Udbytte 36%, smp. 128°C (MeOH). ¹H NMR (CDCl₃): δ 6,15 (CH₂), 8,48 (2 H i pyrimidin), 8,51 (2 H i pyrimidin).

Den mindre opløselige isomer i acetoneopløsning var 2-(5-klorpyrimidin-2-on-1-ylmetyl)-tio-5-klorpyrimidin. Udbytte 64%, smp. 210°C (acetone).

Beregnet for C₉H₆Cl₂N₄OS: C 37,38 H 2,10
Fundet: C 37,59 H 2,07%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 5,56 (CH_2^-), 8,29 og 8,57 (H-4, H-6, J 3 Hz), 8,62 (H'-4, H'6). IR (KBr): 1670 (CO). MS (70 eV; m/e (% rel. int)): 288 (20, M) 159 (23), 149 (40), 147 (100), 143 (73).

Mellemprodukt 18

5 2-(2,3-Epoxypropyl)-tio-5-klorpyrimidin

En blanding af 6,9 mmol 5-klorpyrimidin-2-tion og 6,9 mmol kalium-t-butoxyd omrørtes sammen i 40 ml vandfrit DMF i 5 minutter før der tilsattes 6,9 mmol epijodhydrin. Blandingen omrørtes ved 80°C i 7 timer medens der fra tid
10 til anden tilsattes små portioner kalium-t-butoxyd for at opretholde en kraftigt basisk opløsning. Opløsningsmidlet fjernedes derefter under nedsat tryk, remanensen tritureredes med 50 ml vand, det uopløselige materiale ekstraheredes med kloroform og tørredes over MgSO_4 , hvorefter kloroformopløsning indampedes og efterlod det olieagtige sulfid, udbytte
15 29%. Dette materiale var kromatografisk homogent og identificeredes ved sine spektroskopiske egenskaber. ^1H NMR (CDCl_3): δ 2,6-3,4 (5 H, m), 8,50 (H-4, H-6).

20 Mellemprodukt 19

2-(5-nitro-2-tienyl)-tio-5-klorpyrimidin

En blanding af 7,5 mmol 5-klorpyrimidin-2-tion, 9 mmol triætylamin og 9 mmol 2-brom-5-nitrotiofen i 50 ml diklormetan omrørtes ved stuetemperatur i 2 dage. Den resulterende opløsning fortyndedes derefter med 50 ml diklormetan,
25 opløsningen rystedes med 2 x 10 ml 1 M NaOH og derefter med 10 ml vand, opløsningen tørredes over MgSO_4 og derefter indampedes den og den faste remanens omkrystalliseredes fra petroleumsæter. Udbytte 63%, smp. $141-143^\circ\text{C}$. ^1H NMR (CDCl_3):
30 δ 7,16 og 7,83 (H-3', H-4'), 8,53 (H-4, H-6).

Mellemprodukt 20

2-[N-(2-Tolyl)-karbamoylmetyl]-tio-4,6-dimetyl-5-brompyrimidina) N-(jodacetyl)-2-toluidin

5 En blanding af 0,16 mmol N-(bromacetyl)-2-toluidin og 0,32 mmol KI i 270 ml metanol opvarmedes under tilbagesvaling i 2 1/2 time. Den kolde reaktionsblanding udhældtes i 2 l vand og det udfældede jodid tørredes. Udbytte 82%, smp. 145-146°C (MeOH). ¹H NMR (TFA): δ 1,79 (Me), 3,61 (CH₂), 6,8 (Ph).

10

b) 2-[N-(2-tolyl)-karbamoylmetyl]-tio-4,6-dimetyl-5-brompyrimidin

15 11,4 mmol N-(jodacetyl)-2-toluidin sættes til en opløsning fremstillet ud fra 10 mmol 4,6-dimetyl-5-brompyrimidin-2-tion, HCl og 22,8 mmol KOH i 140 ml ætanol. Den resulterende blanding omrørtes ved stuetemperatur i 20 minutter og derefter ved 70°C i 3 timer (pH 8). Den varme reaktionsblanding filtreredes derpå, filtratet inddampedes og remanensen ekstraheredes med 200 ml kloroform, kloroformopløsningen rystedes med vand og den over MgSO₄ tørrede opløsning inddampedes.

20 Udbytte 80%, smp. 168°C (MeOH).

Mellemprodukt 21

2-[3-(1-Perhydroazocinyl)-propyl]-tio-5-klorpyrimidin

25 2 mmol 5-klorpyrimidin-2-tion og 2 mmol kalium-t-butoxyd omrørtes sammen i 20 ml DMF i 5 minutter ved stuetemperatur før der tilsættes 2 mmol 1-(3-klorpropyl)-perhydroazocin. Blandingen omrørtes i 2 dage ved stuetemperatur og i 2 timer ved 80°C. Opløsningen inddampedes, remanensen tritureredes med vand og ekstraheredes med kloroform og den over MgSO₄ tørrede kloroformopløsning inddampedes. Det olieagtige produkt som var tilbage, 0,47 g, var den i overskriften angivne forbindelse. Udbytte 45%. ¹H NMR (CDCl₃):

30 δ 1,3-2,8 (9 x CH₂), 3,20 (SCH₂), 8,40 (H-4, H-6). Forbindelsen kunne yderligere karakteriseres som fast stof ved omdannelse til HCl-saltet deraf ved hjælp af HCl i ætanol; smp. 154°C (acetone).

35

Mellemprodukt 222-(2-Tienylmetoxykarbonylmetyl)-tio-4,6-dimetyl-5-brompyrimidina) 2-tienylmetylbromacetat

5 En opløsning af 60 mmol bromacetylchlorid og 60 mmol 2-hydroxymetyltiofen i 100 ml benzen opvarmedes under tilbage-
 svalning i 90 minutter, den kolde opløsning rystedes med
 mættet vandig opløsning af NaHCO₃, opløsningen tørredes over
 MgSO₄ og indampedes og remanensen destilleredes fraktionere-
 10 ret. Udbytte 48%, kogepunkt 96°C/0,05 mmHg. ¹H NMR (CDCl₃):
 δ 3,80 (CH₂), 5,30 (OCH₂), 7,00 og 7,26 (tiofen).

b) 2-(2-tienylmetoxykarbonylmetyl)-tio-4,6-dimetyl-5-brompyrimidin

15 6,6 mmol af ovennævnte ester sattes til en blanding af
 6 mmol 4,6-dimetyl-5-brompyrimidin-2-tion-HCl og 15 mmol
 triætylamin i 50 ml diklormetan, blandingen omrørtes ved stu-
 etemperatur i 1 dag, der tilsattes yderligere 50 ml diklor-
 metan, blandingen rystedes med 10 ml 1 M NaOH og vand og tør-
 redes (MgSO₄) og derpå indampedes opløsningen og remanensen kromato-
 20 graferedes på silikagel 60 ("Merck" [®], 25 g) under anvendelse
 af æter. Udbytte 80% af en lysegul olie. ¹H NMR (CDCl₃):
 δ 2,46 (M1), 3,86 (SCH₂), 5,26 (OCH₂), 6,96 og 7,23 (tiofen).

Eksempel 12-(2-Tienylmetyl)-sulfinyl-5-brompyrimidin

25 1,5 mmol 85%'s m-klorperbenzoesyre sattes til en op-
 løsning af 1,5 mmol 2-(2-tienylmetyltio)-5-brompyrimidin i
 25 ml diklormetan ved -10°C og opløsningen henstod ved 0°C
 i 18 timer. Diklormetanopløsningen vaskedes med mættede van-
 30 dige opløsninger af Na₂SO og NaHCO₃ hvorpå den over MgSO₄
 tørrede opløsning indampedes og efterlod den i overskriften
 angivne forbindelse. Udbytte 53%, smp. 108-109°C (iPrOH).

¹H NMR (CDCl₃): δ 4,53 (CH₂), 6,9 (H-3', H-4'), 7,16 (H-5'),
 8,83 (H-4, H-6).

Eksempel 2

2-(jodmetyl)-sulfinyl-5-klorpyrimidin

8,4 mmol 90%*s* m-klorperbenzoesyre i 8 ml kloroform
sattes dråbevis i løbet af 10 minutter under omrøring til
5 en opløsning af 2-(jodmetyl)-tio-5-klorpyrimidin i 7 ml klo-
roform ved -5°C . Reaktionsblandingen blev violet farvet under
tilsætningen. Blandingen henstod ved stuetemperatur natten
over. Kloroformopløsningen ekstraheredes derefter med 1 M
 K_2CO_3 , vaskedes med en smule vand, tørredes over MgSO_4 og
10 inddampedes hvorpå produktet underkastedes tyktlagskromato-
grafi. Udbytte af 2-(jodmetyl)-sulfinyl-5-klorpyrimidin:
24%, smp. 158°C . IR (KBr): 1050 og 1090 cm^{-1} (SO).

2-(Jodmetyl)-sulfonyl-5-klorpyrimidin dannedes som
biprodukt i et udbytte på 17%, smp. 152°C .

15

Eksempel 3

2-(Klormetyl)-sulfinyl-5-klorpyrimidin

4,2 mmol 90%*s* m-klorperbenzoesyre i 7 ml kloroform sattes
dråbevis i løbet af 40 minutter til en opløsning af 3,9 mmol
20 2-(klormetyl)-tio-5-klorpyrimidin i 6 ml kloroform under om-
røring ved -5°C . Blandingen fik lov til at nå stuetem-
peratur og omrørtes natten over, vaskedes med 1 M K_2CO_3 og
tørredes over MgSO_4 ; den tørrede kloroformopløsning inddam-
pedes og remanensen omkrystalliseredes fra benzen/petroleums-
25 æter ($60-80^{\circ}\text{C}$). Udbytte 73%, smp. 90°C . ^1H NMR (CDCl_3):
 δ 4,70 og 5,00 (2 H- CH_2SO , J_{gem} 10 Hz), 8,84 (H-4, H-6).

Eksempel 4

2-(4-Klorfenoxymetyl)-sulfinyl-5-klorpyrimidin

30 Metode A: 1,76 mmol 85%*s* m-klorperbenzoesyre sattes
til en opløsning af 1,5 mmol 2-(4-klorfenoxymetyl)-tio-5-
klorpyrimidin i 70 ml diklormetan ved -10°C . Opløsningen
henstod ved $0-5^{\circ}\text{C}$ i 18 timer, koncentreredes og anbragtes
på en kolonne af 25 g silikagel 60 ("Merck" $\text{\textcircled{R}}$). Uomsat sul-
35 fid elueredes med diætylæter og sulfoxydet med ætylacetat.
Udbytte 51%, smp. $88-90^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (CDCl_3): δ 5,28 og 5,33
(CH_2), 6,95 og 7,28 (PhH), 8,85 (H-4, H-6).

Eksempel 5

2-Allylsulfinyl-5-klorpyrimidin

50 mmol 30% hydrogenperoxyd sattes til en opløsning af 10 mmol 2-allyltio-5-klorpyrimidin i 15 ml eddikesyre og blandingen omrørtes ved stuetemperatur i 24 timer. Den resulterende opløsning koncentreredes ved nedsat tryk til et lille rumfang, der tilsattes 20 ml vand og blandingen ekstraheredes med kloroform hvorpå kloroformopløsningen vaskedes med kaliumkarbonatopløsning, tørredes over $MgSO_4$ og indampedes, hvorpå remanensen krystalliseredes fra kloroform/petroleumsæter. Udbytte 78%, smp. $82^\circ C$. 1H NMR ($CDCl_3$): δ 3,7-4,0 (CH_2), 5,0-6,2 (3H, $CH_2=CH$), 8,86 (H-4, H-6).

Eksempel 6

15 2-(5-Klorpyrimidin-2-tiometyl)-sulfinyl-5-klorpyrimidin
 og 2-(5-klorpyrimidin-2-sulfinylmetyl)-sulfonyl-5-klorpyrimidin

2 ml 30% hydrogenperoxyd sattes til en opløsning af 1,3 mmol bis-(5-klorpyrimidin-2-tio)-metan i 10 ml eddikesyre og blandingen omrørtes ved stuetemperatur i 6 timer. Blandingens koncentreredes derefter til et lille rumfang ved nedsat tryk, der tilsattes 20 ml vand, blandingen ekstraheredes med 3 x 20 ml kloroform og tørredes over $MgSO_4$ og indampedes, hvorpå remanensen ekstraheredes med acetone, det uopløselige materiale frafiltreredes og omkrystalliseredes fra DMSO. Udbytte 22%, smp. $250^\circ C$. Produktet er 2-(5-klorpyrimidin-2-sulfinylmetyl)-sulfonyl-5-klorpyrimidin. 1H NMR ($DMSO-d_6/CDCl_3$): δ 5,31 og 5,63 (CH_2 , d, J 14 Hz), 9,06 (H'-4, H'-6), 9,14 (H-4, H-6). IR (KBr): 1340, 1140 og 1130 (SO_2), 1080 (SO). Acetoneopløsningen fra ekstraktionen indampedes og det tilbageværende 2-(5-klorpyrimidin-2-tiometyl)-sulfinyl-5-klorpyrimidin krystalliseredes fra ætanol. Udbytte 48%, smp. $140^\circ C$. 1H NMR ($CDCl_3$): δ 4,73 og 4,93 (CH_2 , d, J 13 Hz), 8,56 (H'-4, H'-6), 8,81 (H-4, H-6). IR(KBr): 1080 cm^{-1} (SO).

Eksempel 7

2-Propargylsulfinyl-5-klorpyrimidin

En blanding af 4 mmol selendioxyd og 4 mmol 35%
 5 H₂O₂ i 2,5 ml vand sattes til en opløsning af 10 ml 2-pro-
 pargyltio-5-klorpyrimidin i metanol. Blandingen omrørtes
 ved stuetemperatur i 18 timer før der tilsattes 50 ml vand
 mættet med NaCl og blandingen ekstraheredes med 3 x 20 ml
 10 kloroform. Kloroformopløsningen tørredes over MgSO₄ og
 inddampedes og remanensen omkrystalliseredes fra kloroform/
 petroleumsæter. Udbytte 63%, smp. 92°C. ¹H NMR (CDCl₃):
 δ 2,28 (HC≡ t, J 2 Hz), 3,87 og 4,09 (CH₂, J 15 Hz), 8,85
 (H-4, H-6). IR (KBr): 3235 (CH≡), 2110 og 2100 (-C=C-). MS
 [70 eV; m/e (% rel. int.)]: 200 (13, M), 199 (19), 173 (33),
 15 171 (100), 146 (25), 114 (30), 113 (31), 111 (47).

Eksempel 8

2-(2,3-Epoxypropyl)-sulfinyl-5-klorpyrimidin

En blanding af 1,9 mmol 35% H₂O₂ og 1,9 mmol SeO₂
 i 1,5 ml vand sattes til en opløsning af 1,9 mmol 2-(2,3-
 20 epoxypropyl)-tio-5-klorpyrimidin i 7 ml metanol. Blandingen
 omrørtes ved stuetemperatur i 4 timer før der tilsattes 30
 ml mættet vandig NaCl-opløsning og blandingen ekstraheredes
 med 3 x 15 ml kloroform. Kloroformopløsningen tørredes over
 MgSO₄ og inddampedes og remanensen rensedes ved præparativ
 25 TLC på silikagel under anvendelse af CHCl₃/EtOH (95:5). Ud-
 bytte 24%, smp. 92°C. ¹H NMR (CDCl₃): δ 2,4-3,6 (5 H, m),
 8,84 (H-4, H-6). IR (KBr): 1050 cm⁻¹ (SO).

Eksempel 9

2-(2-Hydroxy-3-klorpropyl)-sulfinyl-5-klorpyrimidin

En opløsning af 1,7 mmol 35% H₂O₂ og 1,7 mmol SeO₂
 i 2,5 ml vand sattes til en opløsning af 1,7 mmol 2-(2-
 30 hydroxy-3-klorpropyl)-tio-5-klorpyrimidin i 10 ml metanol-
 Blandingen omrørtes ved stuetemperatur i 18 timer før der

tilsattes 40 ml mættet vandig natriumkloridopløsning og blandingen ekstraheredes med 3 x 20 ml kloroform. Kloroformopløsningen tørredes over $MgSO_4$ og inddampedes og remanensen krystalliseredes fra ætylacetat. Udbytte 59%, smp. $170^{\circ}C$.

5 1H NMR (DMSO- d_6): δ 3,0 - 4,4 (6H, m), 9,10 (H-4, H-6).

IR (KBr): 3400 (OH), 1060 - 1070 cm^{-1} (SO).

Eksempel 10

2-[3-(1-Perhydroazocinyl)-propyl]-sulfinyl-5-klorpyrimidin

10 En opløsning af 1,3 mmol SeO_2 og 1,3 mmol 35% H_2O_2 i 2 ml vand sattes til en opløsning af 1,3 mmol 2-[3-(perhydroazocinyl)-propyl]-tio-5-klorpyrimidin i 10 ml metanol, den resulterende opløsning omrørtes ved stuetemperatur natten over, der tilsattes mættet vandig NaCl-opløsning, blandingen ekstraheredes med 10 x 15 ml kloroform, kloroformopløsningen

15 tørredes over $MgSO_4$ og inddampedes og remanensen vaskedes godt med acetone. Udbytte 44%, smp. $160^{\circ}C$. 1H NMR (DMSO- d_6 / $CDCl_3$): δ 1,4 - 1,6 og 2,9 - 3,5 (10 x CH_2), 9,0 (H-4, H-6). IR (KBr): 1080 cm^{-1} (SO).

Eksempel 11

2-Jodmetylsulfonyl-5-klorpyrimidin

20 8,4 mmol 90% *m*-klorperbenzoesyre i 8 ml kloroform sattes dråbevis i løbet af 10 minutter under omrøring til en opløsning af 2-jodmetyltio-5-klorpyrimidin i 7 ml kloroform ved $-5^{\circ}C$. Reaktionsblandingen blev violetfarvet under til-

25 sætningen. Blandingen henstod ved stuetemperatur natten over. Kloroformopløsningen ekstraheredes derefter med 1 M K_2CO_3 og vaskedes med en smule vand hvorefter den over $MgSO_4$ tørrede opløsning inddampedes og produktet underkastedes tyktlagskromatografi. Der vandtes 2-(jodmetyl)-sulfonyl-5-klorpyrimidin i et udbytte på 17% sammen med 2-(jodmetyl)-sul-

30 finyl-5-klorpyrimidin.

Eksempel 12
-----2-(Klormetyl)-sulfonyl-5-klorpyrimidin

9,4 mmol 90%*s* m-klorperbenzoesyre i 9 ml kloroform
sattes dråbevis i løbet af 30 minutter til en opløsning af
5 4,2 mmol 2-(klormetyl)-tio-5-klorpyrimidin i 6 ml kloroform
under omrøring ved -5°C. Blandingen fik lov til at nå stue-
temperatur og omrørtes natten over. Blandingen vaskedes der-
efter med 1M K₂CO₃ og tørredes over MgSO₄ og den tørrede op-
løsning inddampedes og remanensen omkrystalliseredes fra
10 ætanol. Udbytte 63%, smp. 100°C. ¹H NMR (CDCl₃): δ 5,02
(2 H-CH₂), 8,88 (H-4, H-6).

Eksempel 13
-----Diætyl-(5-klorpyrimidin-2-sulfonyl)-metanfosfonat

8 mmol 90%*s* m-klorperbenzoesyre sattes dråbevis un-
15 der omrøring i løbet af 5 minutter til en opløsning af 2,7
mmol diætyl-(5-klorpyrimidin-2-tio)-metanfosfonat i 15 ml
kloroform ved -5°C. Reaktionsblandingen fik lov til at nå
stuetemperatur og omrørtes natten over. Blandingen ekstrahe-
redes derefter med 1M K₂CO₃, kloroformopløsningen tørredes
20 over MgSO₄, opløsningemidlet afdampedes og remanensen om-
krystalliseredes fra benzen/petroleumsæter (60-80°C).
Udbytte 90%, smp. 119°C. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,38 (6H, 2Me),
3,9-4,5 (6H, 2 OCH₂ og CH₂P), 8,92 (H-4, H-6).

Eksempel 14
-----25 2-Allylsulfonyl-5-klorpyrimidin

6 mmol 90%*s* m-klorperbenzoesyre sattes til en opløs-
ning af 2,3 mmol 2-allyltio-5-klorpyrimidin i 10 ml kloroform
og blandingen omrørtes ved 40°C i 90 minutter. Den kolde re-
aktionsblandingen ekstraheredes med vandig kaliumkarbonat,
30 kloroformopløsning tørredes (MgSO₄), opløsningen inddam-
pedes og remanensen krystalliseredes fra metanol. Udbytte
70%, smp. 84°C. ¹H NMR (CDCl₃): δ 4,24 (CH₂, J 7 Hz), 5,1-
6,2 (CH=CH₂), 8,90 (H-4, H-6).

Eksempel 15

1-(3-Oxobuten-1-yl)-sulfonyl-5-klorpyrimidin

11,5 mmol 90%*s* m-klorperbenzoesyre i 10 ml kloroform
 sattes til en opløsning af 2-(3-oxobuten-1-yl)-tio-5-klorpy-
 5 rimidin i 10 ml kloroform og opløsningen omrørtes ved 40°C
 i 2 timer. Den kolde reaktionsblanding ekstraheredes med
 vandigt KHCO₃, kloroformopløsningen tørredes over MgSO₄ og
 inddampedes. Udbytte 92%. *cis/trans*-isomererne adskilles
 ved tyktlagskromatografi på silikagel ved hjælp af CHCl₃/
 10 EtOAc 1:1. (E): smp. 117°C (fra MeOH). ¹H NMR (acetone-d₆):
 δ 2,43 (Me), 7,12 og 7,68 (H_α, H_β, d, J 16 Hz), 9,10 (H-4,
 H-6).
 (Z): smp. 95°C (fra MeOH). ¹H NMR (acetone-d₆): δ 2,32 (Me),
 6,97 og 7,13 (H_α, H_β, d, J 12 Hz), 9,10 (H-4, H-6).

15 Eksempel 16

2-(1,2-Propadienyl)-sulfonyl-5-klorpyrimidin

13 mmol 90%*s* m-klorperbenzoesyre i 20 ml kloroform
 sattes dråbevis i løbet af 30 minutter til en opløsning af
 de isomere 2-propargyltio-5-klorpyrimidin 2-(1,2-
 20 propadienyl)-tio-5-klorpyrimidin 3,5 g; (mængdeforhold 3:2) i 30 ml
 kloroform under omrøring ved -5°C. Blandingen fik lov til at
 nå stuetemperatur og omrørtes natten over. Blandingen vaske-
 des derefter med 2 M K₂CO₃, tørredes over MgSO₄ og inddampe-
 des og remanensen krystalliseredes fra metanol. Udbyttet af
 25 2-(1,2-propadienyl)-sulfonyl-5-klorpyrimidin var 74%, smp.
 130°C. Under oxydationsbetingelserne med m-klorperben-
 zoesyre blev propargylisomerer fuldstændigt isomeriseret
 til allen-isomerer. ¹H NMR (acetone-d₆): δ 5,65 (CH, t, J
 6 Hz), 6,73 (CH, t, J 6 Hz), 9,04 (H-4, H-6, s). IR (KBr):
 30 1960 og 1920 (allen), 1330 og 1140 (SO₂).

Eksempel 17

2-(2-Tienylmetylsulfonyl)-5-brompyrimidin

En opløsning af 3 mmol 2-(2-tienylmetyltio)-5-brom-
 pyrimidin og 9 mmol 85%*s* m-klorperbenzoesyre i 80 ml diklor-
 35 metan henstod ved stuetemperatur i 1 dag. Opløsningen vas-

kedes derefter med 3 x 15 ml mættet Na_2SO_3 , vaskedes med 3 x 10 ml mættet NaHCO_3 og tørredes over MgSO_4 , hvorpå den tørrede diklormetanopløsning indampedes og gav den i overskriften angivne forbindelse. Udbytte 70%, smp. 124-
 5 126°C (iPrOH). ^1H NMR (CDCl_3): δ 4,93 (CH_2 , 6,9, (H-3', H-4')), 7,20 (H-5'), 8,93 (H-4, H-6).

Eksempel 18

2-Fenacylsulfonyl-5-brompyrimidin

2-Fenacyltio-5-brompyrimidin oxyderedes til sulfo-
 10 nen ved hjælp af m-klorperbenzoesyre som beskrevet i eksem-
 pel 17. Udbytte 91%, smp. 95°C (iPrOH). ^1H NMR (CDCl_3):
 δ 5,16 (CH_2), 7,5-7,8 (Ph), 8,92 (H-4, H-6).

Eksempel 19

15 2-(2-Tienyl)-sulfonyl-5-klorpyrimidin

En opløsning af 6 mmol 2-(2-tienyl)-tio-5-klorpyri-
 midin og 15,3 mmol 85% m-klorperbenzoesyre i 150 ml diklor-
 metan henstod ved stuetemperatur i 2 dage. Derefter tilsattes
 yderligere 100 ml diklormetan og opløsningen rystedes med 3 x
 20 20 ml mættet vandig opløsning af Na_2SO_3 og med 2 x 20 ml mæt-
 tet vandig opløsning af NaHCO_3 . Opløsningen tørredes over
 MgSO_4 og indampedes og reanensen krystalliseredes fra ætanol.
 Udbytte 90%, smp. 116-117°C. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,1-7,8 (tio-
 fen), 8,80 (H-4, H-6).

25

Eksempel 20

2-(Karbonylmetyl)-sulfonyl-4,6-dimetyl-5-brompyrimidin

En opløsning af 2,16 mmol 2-(karbamoylmetyl)-tio-
 4,6-dimetyl-5-brompyrimidin og 6,48 mmol 85% m-klorperben-
 30 zoesyre i 75 ml diklormetan henstod ved stuetemperatur i 3
 dage. Opløsningen rystedes derefter med mættet vandig Na_2SO_3
 og mættet vandig NaHCO_3 , tørredes over MgSO_4 og indampedes
 hvorved sulfonen efterlodes. Udbytte 72%, smp. 175-177°C
 35 (iPrOH). ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 2,50 (Me), 3,80 (CH_2).

Eksempel 21

2-Metylsulfonyl-4-metoksykarbonyl-5-klorpyrimidin

En opløsning af 10 mmol 2-metyltio-4-metoksykarbonyl-5-klorpyrimidin og 2,5 g 30% hydrogenperoxyd i 8 ml eddikesyre henstod ved stuetemperatur i 3 dage. Der udhældtes derefter på is, blandingen neutraliseredes med natriumbikarbonat og ekstraheredes med kloroform og kloroformopløsningen inddampedes. Den olieagtige remanens krystalliserede langsomt ved henståen. Udbytte 74%, smp. 96°C (ætanol). ¹H NMR (CDCl₃): δ 3,38 (SO₂ME), 4,06 (OMe), 7,91 (H-6).

Eksempel 22

2-Metylsulfonyl-4-N,N-diætylaminokarbonyl-5-klorpyrimidin

Klor førtes i ca. 6 minutter ind i en iskold suspension af 15 mmol 2-metyltio-4-N,N-diætylaminokarbonylpyrimidin i 70 ml vand under kraftig omrøring. Efter omrøring i 30 minutter i et isbad førtes der klor påny ind i blandingen i ca. 6 minutter. Efter omrøring i yderligere 20 minutter neutraliseredes blandingen med natriumbikarbonat, ekstraheredes med kloroform, kloroformopløsningen vaskedes og tørredes over MgSO₄ og opløsningsmidlet afdestilleredes. Udbytte 86%, smp. 141°C (iPrOH). ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,23 og 3,13/3,61 (NEt₂), 3,33 (SO₂Me), 9,08 (H-6).

Eksempel 23

2-(2,3,4,6-Tetraacetylglukopyranosyl)-sulfonyl-5-klorpyrimidin

1,0 mmol 2-(2,3,4,6-tetraacetylglukopyranosyl)-tio-5-klorpyrimidin opløstes i 10 ml eddikesyre og der tilsattes en opløsning af 1,5 mmol KMnO₄ i 5 ml vand. Blandingens omrørtes ved 40°C og der tilsattes yderligere mængder KMnO₄ (3 x 0,15 g, 0,9 mmol) med mellemrum på 2,5 timer, 1 dag, 2 dage og 1 dag, og efter yderligere 1 dag standsedes reaktionen. Derpå tilsattes en vandig opløsning af NaHSO₃ indtil alt MnO₂ var opløst og produktet udfældede ved tilsætning af vand og krystalliseredes fra ætanol. Udbytte 30%, smp. 180°C. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,8-2,0 (Ac), 3,5-6,0 (glukose), 8,90 (H-4, H-6).

Eksempel 24

2-(5-Klorpyrimidin-2-oxymetyl)-sulfonyl-5-klorpyrimidin

1,9 mmol af molybdænkomplekset $\text{MoO}_5 \cdot \text{HMPA} \cdot \text{H}_2\text{O}$ sættes til en opløsning af 0,76 mmol 2-(5-klorpyrimidin-2-oxymetyl)-tio-5-klorpyrimidin i 10 ml diklormetan og blandingen omrørtes ved stuetemperatur i 18 timer. Reaktionsblandingen vaskedes derefter med 30 ml vand, vaskevæskerne ekstraheredes med kloroform, de forenede kloroformopløsninger ekstraheredes med 1 M K_2CO_3 og tørredes over MgSO_4 og den tørrede kloroformopløsning inddampedes og remanensen krystalliseredes fra kloroform/petroleumsæter. Udbytte 48%, smp. 135°C . ^1H NMR (CDCl_3): δ 6,03 (CH_2), 8,41 (H'-4, H'-6), 8,86 (H-4, H-6).

Eksempel 25

2-(Jodmetyl)-sulfonyl-5-klorpyrimidin

5 mmol $\text{MoO}_5 \cdot \text{HMPA} \cdot \text{H}_2\text{O}$ i 15 ml diklormetan sættes til en opløsning af 2 mmol 2-(jodmetyl)-tio-5-klorpyrimidin i 5 ml diklormetan. Blandingen omrørtes ved stuetemperatur i 2 dage før vask med vand. Vaskevæskerne ekstraheredes med 3 x 15 ml diklormetan og de forenede diklormetanopløsninger vaskedes med 1 M K_2CO_3 , tørredes over MgSO_4 og inddampedes og remanensen omkrystalliseredes fra ætanol. Udbytte 52%, smp. 152°C . ^1H NMR (CDCl_3): δ 4,89 (CH_2), 8,90 (H-4, H-6).

Eksempel 26

2-(4-Tolylsulfonyl)-5-brompyrimidin

En blanding af 3,6 mmol 2-klor-5-brompyrimidin, 6 mmol p-toluensulfinsyre-natriumsalt, 6 mmol TEBA og 1,0 g litiumbromid i 30 ml ætanol opvarmedes under tilbagesvaling i 20 timer hvorefter overvågning ved TLC (silikagel/benzen) viste at reaktionen var fuldført. Opløsningsmidlet fjernedes ved nedsat tryk, der tilsattes 25 ml vand til remanensen, den vandige opløsning henstod ved 0°C og bundfaldet opsamledes og ekstraheredes med kloroform. Inddampning af kloro-

formopløsningen efterlod den i overskriften angivne forbindelse. Udbytte 22%, smp. 142-144°C (iPrOH). ^1H NMR (CDCl_3): δ 2,43 (Me), 7,30 og 7,96 (Ph), 8,90 (H-4, H-6).

5 Eksempel 27

2-(4-Tolyl)-sulfonyl-5-jodpyrimidin

En blanding af 7,5 mmol 2-klor-5-jodpyrimidin, 12,1 mmol p-toluensulfinsyre-natriumsalt og katalytiske mængder jod og Cu-pulver i 90 ml ætanol opvarmedes under tilbagesvaling i 3 dage. Opløsningsmidlet afdestilberedes derefter, re-
10 manensen ekstraheredes med kloroform, kloroformopløsningen vaskedes med vandigt mættet NaHCO_3 og tørredes over MgSO_4 hvorpå opløsningen inddampedes og efterlod sulfonen. Udbytte 10%, smp. 138-139°C (iPrOH). ^1H NMR (CDCl_3): δ 2,43 (Me),
15 7,30 og 7,93 (Ph), 9,02 (H-4, H-6).

Eksempel 28

2-(4-Tolyl)-sulfonyl-4,6-dimetyl-5-brompyrimidin

20 En blanding af 5 mmol 2-klor-4,6-dimetyl-5-brompyrimidin, 8,3 mmol p-toluensulfinsyre-natriumsalt og katalytiske mængder af jod og Cu-pulver i 60 ml ætanol opvarmedes under tilbagesvaling i 3 dage. Opløsningsmidlet afdestilberedes derefter, re-
25 manensen ekstraheredes med 100 ml kloroform, kloroformopløsningen vaskedes med mættet vandigt NaHCO_3 og tørredes over MgSO_4 og opløsningen inddampedes og efterlod sulfonen. Udbytte 23%, smp. 157-158°C (iPrOH). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2,43 (Me-Ph), 2,63 (4-Me, 6-Me), 7,43 og 7,86 (Ph).

30 Eksempel 29

2-(trans-Styryl)-sulfonyl-5-klorpyrimidin

2 mmol 55-60% s natriumhydriddispersion dispergeredes yderligere i 4 ml benzen og sattes gradvis til en opløsning af 0,66 g (2 mmol) dietyl-(5-klorpyrimidin-2-sulfonyl)-
35 metanfosfonat i 4 ml benzen. Blandingen omrørtes i 10 minutter før der tilsattes en opløsning af 0,21 g (2 mmol) benzaldehyd i 2 ml benzen. Den resulterende blanding omrørtes ved stuetemperatur før ekstraktion med vand. Inddampning af ben-

zenopløsningen efter tørring over $MgSO_4$ efterlod produktet som omkrystalliseredes fra ætanol. Udbytte 0,20 g, 35%, smp. $150^\circ C$. 1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,24 og 7,90 (2 H-vinyl, J_{vic} 16 Hz), 7,60 (Ph, m), 8,90 (2 H-4,6).

5

Eksempel 30

2-(2-2'-Furylvinyl)-sulfonyl-5-klorpyrimidin

0,084 g (2 mmol) 55-60% s natriumhydriddispersion
sattes til 4 ml ætylenglykoldimetylæter og blandingen sat-
tes gradvis til en opløsning af 0,66 g (2 mmol) dietyl-(5-
10 klorpyrimidin-2-sulfonyl)-metanfosfonat. Blandingen omrør-
tes i 10 minutter før der tilsattes en opløsning af 0,19 g
(2 mmol) furfural i 2 ml ætylenglykoldimetylæter. Den re-
sulterende blanding omrørtes ved stuetemperatur natten over.
15 Det uopløselige materiale fjernedes derefter ved filtrering,
filtratet inddampedes til tørhed og remanensen krystallise-
rede fra ætanol. Udbytte 0,14 g, 26%, smp. $140^\circ C$. 1H NMR
($CDCl_3$): δ 6,4-7,8 (2 H-vinyl, 3 H-furyl, m), 8,90 (2 H-4,6).

20

Eksempel 31

2-(5-Nitro-2-tienyl)-sulfonyl-5-klorpyrimidin

En opløsning af 1,2 mmol 2-(5-nitro-2-tienyl)-tio-
5-klorpyrimidin og 3,06 mmol 85% s m-klorperbenzoesyre i
25 30 ml diklormetan henstod ved stuetemperatur 1 dag. Opløs-
ningen fortyndedes derefter med 50 ml diklormetan, opløs-
ningen rystedes med 3 x 10 ml mættet vandigt Na_2SO_3 og der-
efter med 2 x 10 ml mættet vandigt $NaHCO_3$ hvorpå opløsning-
en tørredes over $MgSO_4$ og inddampedes og den faste rema-
30 nens omkrystalliseredes fra ætanol. Udbytte 60%, smp. 144-
 $146^\circ C$. 1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,71 og 7,88 (H-3', H-4'), 8,85
(H-4, H-6).

Eksempel 322-[N-(2-Tolyl)-karbamoylmetyl]-sulfonyl-4,6-dimetyl-5-brom-
pyrimidin

En opløsning af 35 mmol 2-[N-(2-tolyl)-karbamoyl-
metyl]-tio-4,6-dimetyl-5-brompyrimidin og 10,5 mmol 85%
5 m-klorperbenzoesyre i 120 ml diklormetan henstod ved stue-
temperatur i 3 dage. Blandingen rystedes derefter med 3 x 15
ml mættet vandigt Na_2SO_3 og derefter med 2 x 10 ml mættet
vandigt NaHCO_3 og den tørrede opløsning inddampedes. Udbytte
85%, smp. 144°C . ^1H NMR (CDCl_3): δ 2,23 (2'-Me), 2,7 (Me_2),
10 4,53 (CH_2).

Eksempel 332-(2-Tienylmetoxykarbonylmetyl)-sulfonyl-4,6-dimetyl-5-
brompyrimidin

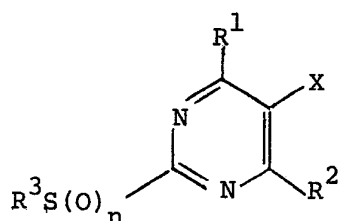
En opløsning af 4,8 mmol 2-(2-tienylmetoxykarbonyl-
metyltio-4,6-dimetyl-5-brompyrimidin og 14,4 mmol 85%
m-klorperbenzoesyre i 100 ml diklormetan henstod ved stue-
temperatur i 2 dage, der tilsattes 50 ml yderligere diklor-
20 metan, opløsningen rystedes med 3 x 20 ml mættet vandigt
 Na_2SO_3 og med 2 x 10 ml mættet NaHCO_3 og opløsningen tørre-
des over MgSO_4 og inddampedes. Udbytte 44%, smp. $87-88^\circ\text{C}$
($\text{EtOAc}/\text{Et}_2\text{O}$). ^1H NMR (CDCl_3): δ 2,65 (Me), 4,56 (SO_2CH_2),
5,20 (OCH_2), 6,90/6,93, 7,25 (tiofen).

25

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af S-oxyder af 5-halogenpyrimidin-2-sulfider med den almene formel I

5



I

hvor X er et halogenatom,

n er tallet 1 eller 2,

R¹ og R², der kan være ens eller forskellige, hver er et hydrogenatom, en C₁₋₄alkylgruppe, en karbamoylgruppe eller en mono- eller di-C₁₋₄alkylkarbamoylgruppe, og

10

R³ er en C₁₋₈alkylgruppe, en C₂₋₈alkenylgruppe, en C₂₋₈alkynylgruppe, en C₃₋₈cykloalkylgruppe, en C₃₋₈cykloalkenylgruppe eller en gruppe Het (idet Het betegner en 3- til 9-leddet heterocyklisk ring med et eller flere heteroatomer udvalgt blandt oxygen, nitrogen og svovl og eventuelt substitueret med en eller flere C₁₋₄alkyl- og/eller C₆₋₁₀arylgrupper), en C₁₋₈alkyl-, C₂₋₈alkenyl- eller C₂₋₈alkynylgruppe substitueret med en gruppe Het (med den ovenfor angivne betydning), en aralifatisk gruppe med indtil 4 kulstofatomer i den alifatiske del, der er mættet eller umættet, og indtil 10 kulstofatomer i aryldelen, eller en C₆₋₁₀arylgruppe, hvilken aryl del eller arylgruppe eventuelt er substitueret med en C₁₋₄alkylgruppe, hvilke dele eller grupper om ønsket kan være substitueret med en eller flere substituent

15

20

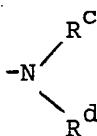
der uafhængigt af hinanden er udvalgt blandt atomer og grupper R^e [hvor R^e er et halogenatom eller en oxo-, nitro- eller hydroxygruppe eller en gruppe -OR^b, -SR^b, R^bSO- og R^bSO₂- (hvor R^b er som defineret for Het eller en gruppe R^a (hvor R^a betegner en C₁₋₈alkyl-, C₂₋₈alkenyl-, C₂₋₈alkynyl, C₃₋₈cykloalkyl- eller C₃₋₈cykloalkenylgruppe, en aralifatisk gruppe med indtil 4 kulstofatomer i den

25

30

alifatiske del, der kan være mættet eller umættet, og indtil 10 kulstofatomer i aryldelen, eller en C₆₋₁₀arylgruppe, idet aryldelen eller -gruppen eventuelt er substitueret med en C₁₋₄alkylgruppe), og eventuelt er substitueret med en eller flere substituenter udvalgt blandt halogen, oxo, amino, hydroxy, Het som defineret ovenfor, -OR^a, R^aCOO, -SR^a, R^aSO- og R^aSO₂-), R^{b'}COO- (hvor R^{b'} er som defineret for R^a og eventuelt er substitueret med en eller flere substituenter udvalgt blandt halogen, oxo, amino, hydroxy, Het som defineret ovenfor, -OR^a, R²COO-, -SR^a, R^aSO- og R^aSO₂, eller hvor R^{b'} er som defineret for Het) en C₁₋₈alkanoylamino- eller di-(C₁₋₈alkyl)-fosfonatgruppe eller en aminogruppe med formlen

15

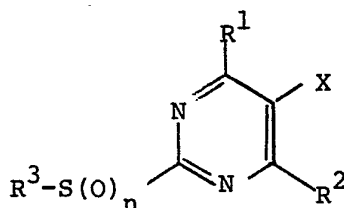


hvor R^c og R^d, der kan være ens eller forskellige, hver betegner et hydrogenatom eller en C₁₋₄alkyl, C₇₋₁₀aralkyl- eller C₆₋₁₀arylgruppe (hvor aryldelen eller -gruppen eventuelt er substitueret med en C₁₋₄alkylgruppe) eller en 5- til 10-leddet heterocyklisk ring indeholdende et eller flere heteroatomer udvalgt blandt oxygen, nitrogen og svovl],

dog således at R³ er forskellig fra en usubstitueret alkyl-, aryl- og arylgruppe og en 4-klorfenylgruppe når R¹ og/eller R² er et hydrogenatom eller C₁₋₄alkylgruppe og X er et fluor-, klor- eller bromatom eller, såfremt der er en sur eller basisk gruppe til stede, fysiologisk acceptable salte deraf, k e n d e t e g n e t ved at man

a) oxyderer en forbindelse med den almene formel

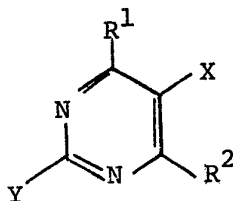
35



Ia

hvor R^1 , R^2 , R^3 og X har de ovenfor angivne betydninger og m er tallet 0 eller 1, eller

b) til fremstilling af forbindelser med den almene formel I hvor n er 2, omsætter en forbindelse med den
5 almene formel



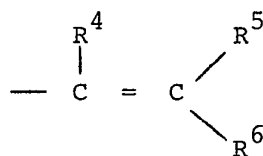
V

10

hvor R^1 , R^2 og X har de ovenfor angivne betydninger og Y er et fraspalteligt atom eller en fraspaltelig gruppe, med en sulfinsyre med den almene formel R^3SO_2H , hvor R^3
15 har den i krav 1 angivne betydning, eller et salt deraf, eller

c) til fremstilling af forbindelser med den almene formel I, hvor R^3 er en vinylgruppe med formlen

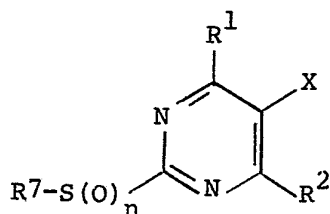
20



X

hvor R^4 , R^5 og R^6 , der kan være ens eller forskellige,
25 hver er et hydrogenatom eller en C_{1-8} alkylgruppen en aralkylgruppe med indtil 4 kulstofatomer i alkyl delen og indtil 10 kulstofatomer i aryl delen eller en C_{6-10} arylgruppe (idet aryl delen eller -gruppen eventuelt er substitueret med en C_{1-4} alkylgruppe), en C_{1-8} alkylgruppe substitueret
30 med en gruppe Het (som defineret ovenfor) eller en gruppe Het (som defineret ovenfor), hvilke grupper eventuelt kan være substitueret som defineret og R^4 , R^5 og R^6 vælges på en sådan måde at gruppen VI er en gruppe R^3 som defineret ovenfor, omsætter en forbindelse med formlen

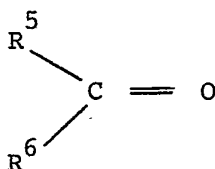
35



(hvor R^1 , R^2 , X og n har de ovenfor angivne betydninger

og R^7 er gruppen $-\text{CHR}^4-\text{P}(\text{O})\text{R}^8\text{R}^9$ eller $-\text{CR}^4=\text{P}\begin{matrix} \text{R}^8 \\ \text{R}^9 \\ \text{R}^{10} \end{matrix}$ hvor

R^4 har den ovenfor angivne betydning og R^8 , R^9 og R^{10} , der kan være ens eller forskellige, hver er en aryl- eller alkoxy-
 5 gruppe), med en forbindelse med den almene formel



10 hvor R^5 og R^6 har de ovenfor angivne betydninger, hvorved det ønskede vinylderivat vindes, hvorpå man om ønsket omdanner en vundet forbindelse med den almene formel I, i hvilken der er en sur eller basisk
 15 gruppe til stede, til et fysiologisk acceptabelt salt deraf.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved at man fremstiller

- 20 2-(klormetyl)-sulfonyl-5-klorpyrimidin,
 2-stytylsulfonyl-5-klorpyrimidin,
 2-(3-oxobuten-1-yl)-sulfonyl-s-klorpyrimidin,
 2-(jodmetyl)-sulfonyl-5-klorpyrimidin
 25 2-(5-klorpyrimidin-2-oxymetyl)-sulfonyl-5-klorpyrimidin eller
 2-(2-tienylmetyl)-sulfonyl-5-brompyrimidin.

Fremdragne publikationer:

DK ansøgning nr. 4623/76 (patent nr. 144525)
 DE offentliggørelsesskrift nr. 2455582, 2820032.