



# SUOMI-FINLAND

(FI)

## Patentti- ja rekisterihallitus Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU  
UTLAGGNINGSSKRIFT

87354

C (12) Patentti myyjä Oy  
Patent Bulletin 00 10 1988

(51) Kv.lk.5 - Int.cl.5

C 07D 417/04

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	911048
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	01.03.91
(24) Alkuperäinen - Löpdag	30.07.85
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	01.03.91
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.09.92
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	PCT/EP85/00380
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
31.07.84 IT 22150/84 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Zambon S.p.A., Via della Chimica 9, 36100 Vicenza, Italia, (IT)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Carenzi, Angelo, Via Rossini 9, 21052 Busto Arsizio (Varese), Italia, (IT)  
 2. Chiarino, Dario, Via Rivolta 2, 20052 Monza (Milano), Italia, (IT)  
 3. Bella, Davide Della, Piazza Leonardo da Vinci 3, 20133 Milano, Italia, (IT)  
 4. Grancini, Giancarlo, Via Caravaggio 34, 20054 Nova Milanese, Italia, (IT)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

**Menetelmä 2-amino-4-(isoksatsolyyli)tiatsolijohdannaisten valmistamiseksi**  
**Förfarande för framställning av 2-amino-4-(isoxazolyl)tiazolderivat**

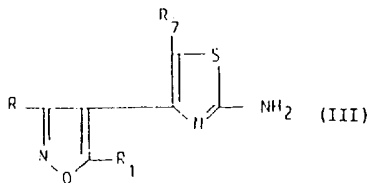
(62) Jakamalla erotettu hakemuksesta - Avdelad från ansökan: 861329 (patentti - patent 85473)

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

J. Heterocyclic Chem. 16 (1979) 1377-83

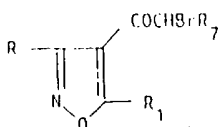
(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee menetelmää 2-amino-4-(isoksatsolyyli)tiatsolijohdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava on

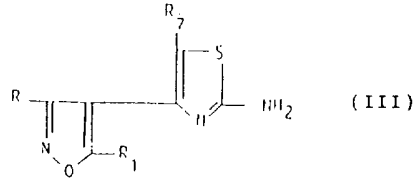


jossa R, R<sub>1</sub> ja R<sub>7</sub> tarkoittavat samaa kuin edellä saatetaan reagoimaan tio-urean kanssa. Kaavan III mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia välituotteina valmistettaessa terapeuttisesti aktiivisia yhdisteitä.

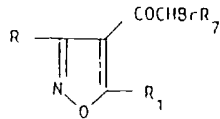
jossa R ja R<sub>1</sub> tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä, klooria, bromia, hydroksia, metyyliä, metoksia, etoksia, bentsyloksia, fenyyliä, halogeenisubstituoitua fenyyliä, hydroksimetyyliä, metoksimetyyliä, etoksimetyyliä tai karboetoksia ja R<sub>7</sub> on vety tai C<sub>1-3</sub>-alkyyli. Menetelmän mukaan yhdiste, jonka kaava on



Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av 2-amino-4-(isoxazolyl)-tiazolderivat med formeln



vari R och R<sub>1</sub> betecknar oberoende avvarandra väte, klor, brom, hydroxi, metyl, metoxi, etoxi, bensyloxi, fenyl, halogensubstituerad fenyl, hydroximetyl, metoximetyl, etoximetyl eller karbetoxi och R<sub>7</sub> är väte eller C<sub>1-3</sub>-alkyl. Enligt förfarandet omsätts en förening med formeln



vari R, R<sub>1</sub> och R<sub>7</sub> betecknar samma som ovan, omsätts med tiourea. Föreningarna med formeln III är användbara som mellanprodukter vid framställning av terapeutiskt aktiva föreningar.

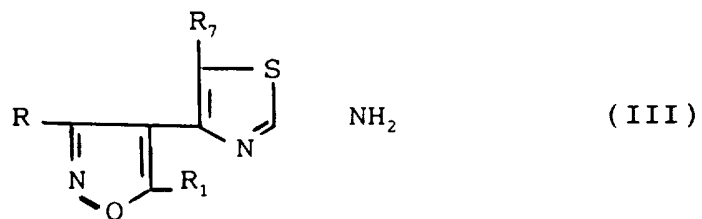
Menetelmä 2-amino-4-(isoksatsolyyli)tiatsolijohdannais-  
ten valmistamiseksi

Jakamalla erotettu hakemuksesta 86 1329

5

Keksintö koskee menetelmää 2-amino-4-(isoksatsol-  
yyli)tiatsolijohdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava  
on

10

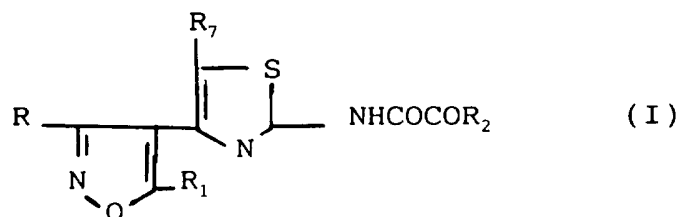


15

jossa R ja R<sub>1</sub> tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä,  
klooria, bromia, hydroksia, metyyliä, metoksia, fenyyliä,  
20 2-kloori-6-fluori-fenyyliä, hydroksimetyyliä tai metoksi-  
metyyliä ja R<sub>7</sub> on vety tai etyyli.

Nämä yhdisteet ovat käyttökelpoisia välituotteina  
valmistettaessa FI-patenttihakemuksessa 86 1329 kuvattu-  
ja, terapeuttisesti aktiivisia yhdisteitä, joiden kaava  
25 on

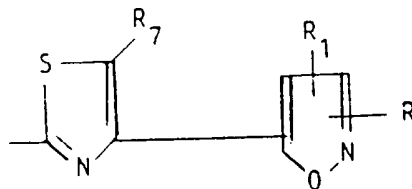
25



30

jossa R, R<sub>1</sub> ja R<sub>7</sub> tarkoittavat samaa kuin edellä ja R<sub>2</sub> on  
hydroksi, OR<sub>3</sub> tai NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, jolloin R<sub>3</sub> on C<sub>1-6</sub>-alkyyli-ryhmä,  
35 joka on mahdollisesti substituoitu 1 - 3 ryhmällä, joina  
tulevat kysymykseen hydroksyyli-, alkoksyyli-, amino-,  
karboksyyli- ja alkoksikarbonyyli-ryhmä; 1 - 3 alkyyli-ryh-  
40 mällä mahdollisesti substituoitu C<sub>5-6</sub>-sykloalkyyli-

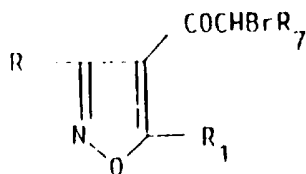
ryhmä; C<sub>7-9</sub>-fenyylialkyyli-ryhmä, joka mahdollisesti sisältää fenyylirenkaassa 1-3 substituenttia, joihin tulevat kysymykseen halogeeni- ja metyyli- ja metoksyyliryhmä; tai ryhmä, jonka kaava on (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-R<sub>6</sub>, jossa n on kokonaisluku 2-4 ja R<sub>6</sub> on vetyatomi tai alkyyli-ryhmä; ja kumpikin ryhmistä R<sub>4</sub> ja R<sub>5</sub>, jotka voivat olla samoja tai erilaisia, on vetyatomi, alkyyli-, C<sub>5-6</sub>-sykloalkyyli-, C<sub>7-9</sub>-fenyylialkyyli- tai fenyyliryhmä; tai R<sub>4</sub> ja R<sub>5</sub> muodostavat yhdessä sen typpi-atomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, 1-piperidyyli-, 1-piperatsinyyli-, 4-metyyli-1-piperatsinyyli-, piratsolyyli-, tiatsolyyli- tai imidatsolyyliryhmän; tai joko R<sub>4</sub> tai R<sub>5</sub> on vetyatomi ja toinen on ryhmä, jonka kaava on



jossa R:llä ja R<sub>1</sub>:llä on edellä ilmoitettu merkitys.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat arvokkaita nisäkkäiden immuunireaktioita vähentäviä (immunosuppressiivisia) aineita.

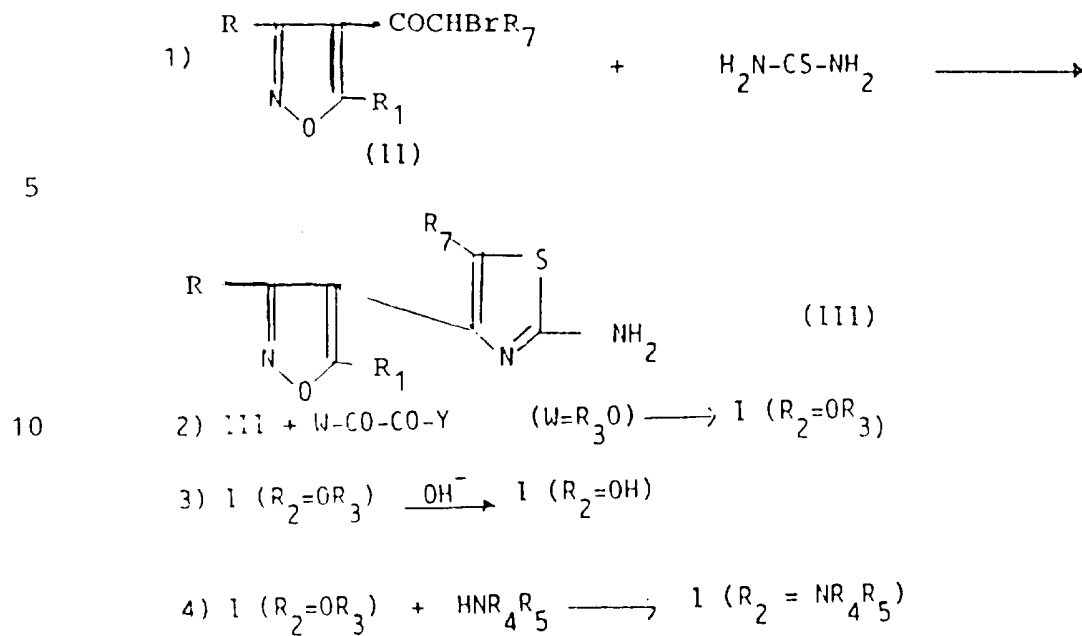
Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että yhdiste, jonka kaava on



jossa R, R<sub>1</sub> ja R<sub>7</sub> tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan tioureaan kanssa.

Kaavan III mukaisten yhdisteiden janiistä saatavien kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistusta voidaan kuvata seuraavilla reaktioyhtälöillä:

Kaavio 1



15 (R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> ja R<sub>7</sub> merkitsevät samaa kuin edellä, Y on kloori tai bromi, W on kloori, bromi tai ryhmä R<sub>3</sub>O).

20 Bromiasetyyli-isoksatsolijohdannainen (kaava II) kondensoidaan (reaktio 1, kaavio 1) tioureaan kanssa, jolloin saadaan 2-amino-4-iksoksatsolyylitiatsolijohdannainen (kaava III).

Kondensointi tehdään kuumentamalla reagoivien aineiden seosta proottisessa tai aproottisessa polaarissa liuottimessa edullisesti lämpötilassa 50-100°C.

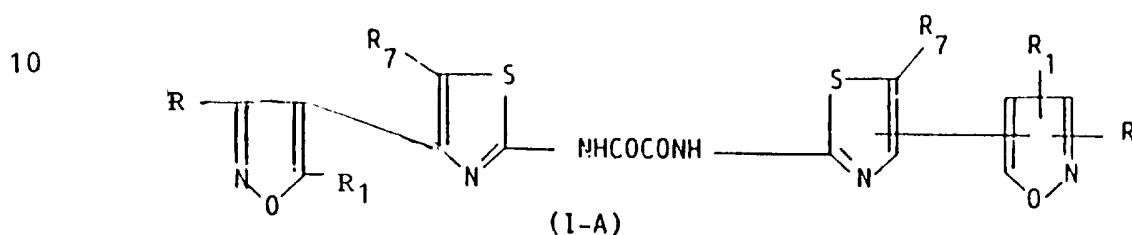
25 Kaavan (III) mukaisen yhdisteen annetaan sitten reagoida (reaktio 2) oksaalihappomonoesterin halogeniidin kanssa, jolloin saadaan kaavan (I), jossa R<sub>2</sub> on ryhmä OR<sub>3</sub>, mukaisia yhdisteitä.

30 Reaktio 2 tehdään edullisesti pyridiinissä tai inertissä liuottimessa happoakseptorin ollessa mukana.

35 Kaavan (I), jossa R<sub>2</sub> = OR<sub>3</sub>, mukaisista yhdisteistä valmistetaan reaktiolla epäorgaanisen emäksen vesiliuoksen kanssa (reaktio 3) vapaita happoja (I, R<sub>2</sub> = OH) ja reaktiolla kaavan HNR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> mukaisen orgaanisen emäksen kanssa (reaktio 4) kaavan (I), jossa R<sub>2</sub> = NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, mukaisia yhdisteitä.

Kaavan (I) ( $R = OR_3$ ) mukaiset esterit voidaan esimerkiksi valmistaa myös tekemällä vaihtoesteröinti muille kaavan (I) mukaisille estereille tai antamalla kaavan (I) ( $R_2 = OH$ ) mukaisen asyylihalogenidin tai hapon reagoida soveltuvan alkoholin, jolla on kaava  $R_3-OH$ , kanssa.

Samalla tavalla valmistetaan yhdisteet, joilla on kaava (I-A),



15 normaalisti kaavion 1 reaktioilla, mutta silloin kun substituenttien  $R$  ja  $R_1$  muodostamat kaksi paria ovat identtiset, voidaan ne valmistaa myös kondensoimalla 2 moolia soveltuvaa kaavan (III) mukaista yhdistettä oksalyylidihalogenidin ( $W-CO-CO-Y$ ;  $W=Y=$ halogenidi) kanssa.

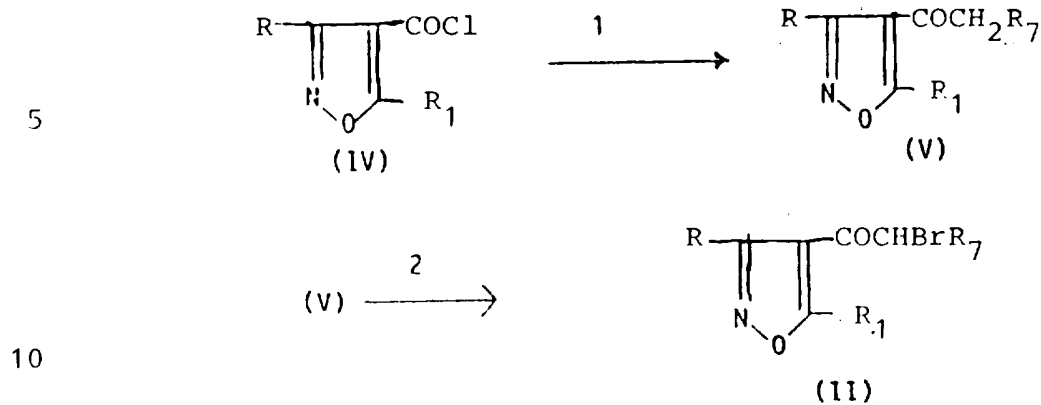
20 Suoloja voidaan samoin valmistaa myös antamalla kaavan (I), jossa  $R_2$  sisältää emäksisen funktionaalisen ryhmän (esimerkiksi  $R_2=4$ -metyyli-1-piperidinyyliryhmä), mukaisen yhdisteen reagoida farmaseuttisesti hyväksyttävän orgaanisen tai epäorgaanisen hapon kanssa.

Kaavan (II) mukaiset yhdisteet ovat osaksi sellaisenaan tai esiastetasolla tunnettuja.

30 Joka tapauksessa ne valmistetaan tunnettuja menettelytapoja käyttäen.

Yksi esimerkki synteesisestä esitetään kaaviossa 2.

Kaavio 2



15 Kaavion 2 reaktio 1 tehdään antamalla asyyli-  
kloridin (IV) reagoida dietyylimalonaatin tai dietyyli-  
alkyyylimalonaatin ja hiilitetrakloridin kanssa magne-  
siumin läsnäollessa tunnettuja menettelytapoja nou-  
dattaen.

20 Kaavion 2 reaktio 2 tehdään bromaamalla välituo-  
te (V) pyridiiniperbromidihydrobromidilla tai muilla  
bromausaineilla liuottimessa, kuten hiilitetrakloridis-  
sa, kloroformissa, metyleenikloridissa, tms.

25 Kaavan (III) mukaiset yhdisteet ovat uusia.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä.

#### Esimerkki A

25 1-[3-(2-kloori-6-fluorifenyyli)-5-isoksatsolyyli]-  
etanoli

27,60 g (273 mmol) trietyyliamiinia lisättiin  
25 pisaroittain liuokseen, joka sisälsi 28,4 g (136,5  
mmol) alfa,2-dikloori-6-fluoribentsaldoksiimia ja  
19,14 g (273 mmol) 3-butyn-2-olia 250 ml:ssa bentsee-  
niä ja jota pidettiin 8-10°C:ssa sekoittaen samalla.

30 Lisäyksen päätyttyä seos kuumennettiin 60°C:seen,  
ja tunnin kuluttua seos jäädytettiin ja uutettiin  
10 %:isella suolahapolla ja sen jälkeen vedellä.

Haihduttamalla orgaaninen faasi saatiin 31,1 g öljyä, joka puhdistettiin tislaamalla, ja fraktio, joka kiehui 140-150°C:ssa (0,3 mmHg), otettiin talteen.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) delta 7,6 - 7 (m, 3H); 6,4 (s, 1H); 5,1 (q, 1 H); 1,6 (t, 3H)

Esimerkki B

1) 3-(2-kloori-6-fluorifenyyli)-5-asetyyli-isoksatsoli

Liuokseen, joka sisälsi 30 g (124 mmol) 1-(3-(2-kloori-6-fluorifenyyli)-5-isoksatsolyyli)etanolia 187 ml:ssa etikkahappoa ja jota pidettiin 5°C:ssa samalla sekoittaen, lisättiin pisarointain 9,07 g (90,7 mmol)  $\text{CrO}_3$ :a 9,34 ml:ssa vettä ja 132 ml:ssa etikkahappoa.

Seosta pidettiin yön yli huoneen lämpötilassa sekoittaen samalla, sen jälkeen liuotin poistettiin haihduttamalla, ja jäännös sekoitettiin veteen, neutraloitiin natriumvetykarbonaatilla ja uutettiin etyylietterillä.

Eetteriuuttoliuokset yhdistettiin, pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin; saatiin 27,8 g oranssia öljymäistä tuotetta. Öljy tislattiin alennetussa paineessa, ja 120-122°C:ssa (0,4 mmHg) kiehuva fraktio otettiin talteen; saanto 23,7 g.

Öljyn annettiin kiteytyä seisottamalla sitä, ja se uudelleenkiteytettiin sitten isopropyylieetteristä; sp. 46-47°C.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO): delta 7,9 - 7,3 (m, 4H); 2,8 (s, 3H)

Samalla tavalla saatiin:

3-karbetoksi-5-asetyyli-isoksatsoli

Saanto 82 %; sp. 67-68°C (isopropyylieetteri)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): delta 7,3 (s, 1H); 4,5 (q, 2H); 2,7 (s, 3H); 1,5 (t, 3H)

Lähtöaineena käytetty yhdiste, so. 1-(3-karbetoksi-5-isoksatsolyyli)etanoli, valmistettiin EP-julkaisun 28 355 mukaisesti.



3-metoksimetyyli-5-asetyyli-isoksatsoli

Saanto 58,5 %; väritön öljy, kp. 72-74°C (0,4 mmHg)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): delta 7,0 (s, 1H); 4,6 (s, 2H); 3,4 (s, 3H); 2,6 (s, 3H)

5 Lähtöaineena käytetty yhdiste, so. 1-(3-metoksimetyyli-5-isoksatsolyyli)etanoli, valmistettiin DE-patenttijulkaisun 2 754 832 mukaisesti.

2) 3-bentsyloksi-5-asetyyli-isoksatsoli

10 2,2 g (90,5 mmol) magnesiumlastuja lisättiin liuokseen, joka sisälsi 14 g (87 mmol) dietyylimalonaattia 78 ml:ssa etyylietteriä 63 g vedetöntä etyylialkoholia ja 0,90 ml hiilitetrakloridia, sekoittaen samalla.

15 Seosta refluksoitiin 2 tuntia, ja sen jälkeen lisättiin pisaroittain liuos, joka sisälsi 18,8 g (79 mmol) 3-bentsyloksi-5-isoksatsolylikarbonyylikloridia (BE-patenttijulkaisu 665 249) 65 ml:ssa etyylietteriä.

20 Seosta refluksoitiin 2 tuntia, se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, ja lisättiin 159 ml 2M rikkihappoa.

Voimakkaan sekoittamisen jälkeen orgaaninen kerros erotettiin, pestiin vedellä ja haihdutettiin kuiviin.

25 Näin saatu öljymäinen jäännös (29,9 g) lisättiin liuokseen, joka sisälsi 4,8 g väkevää rikkihappoa 36,3 ml:ssa etikkahappoa ja 25 ml:ssa vettä, ja seosta refluksoitiin 8 tuntia.

30 Seos jäähdytettiin 20°C:seen ja neutraloitiin (pH 6,5) 10 M kaliumhydroksidilla vakiolämpötilassa.

35 Seos uutettiin kloroformilla, ja yhdistetyt orgaaniset uuttoliuokset haihdutettiin, jolloin saatiin öljymäinen jäännös, joka sekoitettiin 150 ml:aan heksaania. Kiteinen sakka kerättiin talteen suodattamalla (6,7 g, saanto 39 %) ja kiteytettiin uudelleen di-isopropyylieetteristä; sp. 77-78°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): delta 7,5 (m, 5H); 7,2 (s, 1H); 5,4 (s, 2H); 2,5 (s, 3H)

3) 3-(2-kloori-6-fluorifenyyli)-5-metyyli-4-asetyyli-isoksatsoli

5 Liuokseen, joka sisälsi 2,3 g (100 mol) natriumia 220 ml:ssa vedetöntä etanolia, lisättiin 10 g (100 mmol) asetyyliasetonia.

10 Reaktioseos jäädytettiin  $0^\circ\text{C}$ :seen, ja lisättiin pisaroittain 17 g (81,6 mmol) alfa,2-dikloori-6-fluoribentsaloksiimia (DE-hakemusjulkaisu 2 323 809), samalla kun sekoitettiin voimakkaasti ja lämpötila pidettiin noin  $5^\circ\text{C}$ :na.

15 Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön yli, ja sen jälkeen se neutraloitiin 10 %:isella suolahapolla. Seos haihdutettiin kuiviin, ja jäännös sekoitettiin 100 ml:aan vettä ja 150 ml:aan etyylietteriä.

Orgaaninen kerros erotettiin ja pestiin laimealla natriumhydroksidilla ja sen jälkeen vedellä, kunnes se oli neutraali.

20 Liuotin haihdutettiin pois, ja öljymäinen jäännös tislattiin alennetussa paineessa; kp. 129-131 (0,5 mmHg); saanto 14,5 g (70 %) kirkasta väritöntä öljyä.

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): delta 7,9 - 7,3 (m, 3H); 2,8 (s, 3H); 2,3 (s, 3H)

#### Esimerkki C

1) 3-kloori-5-bromiasetyyli-isoksatsoli

30 Liuokseen, joka sisälsi 25 g (172 mmol) 3-kloori-5-asetyyli-isoksatsolia 4,9 ml jäätikkää, lisättiin pisaroittain 10 minuutin aikana liuos, joka sisälsi 28,65 g (179 mmol) bromia 20 ml:ssa kloroformia, pientä reaktioseos samalla  $48-50^\circ\text{C}$ :ssa ja sekoittaen.

5 minuutin kuluttua seos kaadettiin 330 g:aan vettä ja jäämurskaa.

Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin jäännökseksi.

Saanto 37 g (96 %) öljymäistä yhdistettä, joka voidaan puhdistaa tislaamalla; kp. 97-99°C (2 mmHg).

5 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): delta 7,00 (s, 1H); 4,37 (s, 2H)

Samalla tavalla valmistettiin seuraavat yhdisteet:

3-metoksi-5-bromiasetyyli-isoksatsoli

10 [3-metoksi-5-asetyyli-isoksatsolista, Acta Chem. Scand. 28 B (1947) 639]; saanto 91 %; vettyvä kiteinen yhdiste  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): delta 6,63 (s, 1H); 4,33 (s, 2H); 4,00 (s, 3H)

3-bentsyloksi-5-bromiasetyyli-isoksatsoli

15 Saanto 83 %; valkoinen kiteinen yhdiste, sp. 80-81°C (isopropyylieetteri);  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): delta 7,37 (s, 5H); 7,29 (s, 1H); 5,28 (s, 2H); 4,71 (s, 2H)

3-fenyyli-5-metyyli-4-bromiasetyyli-isoksatsoli

20 [3-fenyyli-5-metyyli-4-asetyyli-isoksatsolista, Gazz. Chim. It. 76 (1946) 200]; Saanto 87 %; valkoinen kiteinen yhdiste, sp. 46-48°C  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): delta 7,57 (m, 5H); 3,22 (s, 2H); 2,71 (s, 3H)

5-hydroksimetyyli-3-bromiasetyyli-isoksatsoli

25 [5-hydroksietyyli-3-asetyyli-isoksatsolista, Il Farmaco, Ed. sci., 39 (1984) 487]; Saanto 94 %; öljymäinen yhdiste, kp. 160°C/0,3 mmHg  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): delta 6,72 (s, 1H); 4,85 (s, 2H); 4,60 (s, 2H)

3-metyyli-5-bromiasetyyli-isoksatsoli

30 [3-metyyli-5-asetyyli-isoksatsolista, Gazz, Chim. Ital. 72 (1942) 242]; Saanto 87 %; valkoinen kiteinen yhdiste, sp. 44-46°C (isopropyylieetteri)  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): delta 7,00 (s, 1H); 4,42 (s, 2H); 2,43 (s, 3H)

3-(2-kloori-6-fluorifenyyli)-5-bromiasetyyli-isoksatsoli  
 Saanto 85 %; öljymäinen yhdiste, kp. 145-150°C/0,3 mmHg  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): delta 7,8 - 7 (m, 4H); 4,60 (s, 2H)

3-karbetoksi-5-bromiasetyyli-isoksatsoli

5 Saanto 83 %; valkoinen kiteinen yhdiste, sp. 74-75°C  
 (isopropyylieetteri)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): delta 7,5 (s, 1H); 4,52 (q, 2H); 4,50  
 (s, 2H); 1,5 (t, 3H)

3-metoksimetyyli-5-bromiasetyyli-isoksatsoli

10 [3-metoksi-5-asetyyli-isoksatsolista, Acta Chem. Scand.  
 28 B (1947) 639]; Saanto 91 %, öljymäinen yhdiste  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): delta 7,1 (s, 1H); 4,4 (s, 2H); 3,4  
 (s, 3H)

1-(3-bromi-5-isoksatsolyyli)-2-bromi-1-butanoni

15 Saanto 98 %; valkoinen kiteinen aine, sp. 53-54°C  
 (heksaani)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): delta 7,2 (s, 1H); 5,0 (t, 1H); 2,2  
 (m, 4H); 1,1 (t, 3H);

3-(2-kloori-6-fluorifenyyli)-5-metyyli-4-bromiasetyyli-  
 20 isoksatsoli

Saanto 86 %; valkoinen kiteinen yhdiste, sp. 74-75°C  
 (isopropyylieetteri)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): delta 7,88 - 7,10 (m, 3H); 3,80  
 (s, 2H); 2,84 (s, 3H).

25 Esimerkki D

1) 2-amino-4-(3-bromi-5-isoksatsolyyli)tiatsoli

Seosta, joka sisälsi 32,4 g (120,4 mmol) 5-bromi-  
 20 asetyyli-3-bromi-isoksatsolia ja 18,4 g (240 mmol) tio-  
 ureaa 400 ml:ssa vedetöntä etanolia, refluksoitettiin  
 30 90 minuuttia.

Liuotin poistettiin tislaamalla, ja jäännös se-  
 koitettiin 750 ml:aan etyylieetteriä ja 160 ml:aan  
 10 %:ista kaliumhydroksidin vesiliuosta. Eetteriuutto-  
 liuos erotettiin, ja pestiin 50 ml:lla etyylieetteriä.

Uuttoliuokset ja eetteripesuliuokset yhdistettiin, pestiin vedellä neutraaleiksi, kuivattiin natriumsulfaattilla ja haihdutettiin sitten kuiviin.

5 Kiteinen jäännös (28,7 g, 97 %) puhdistettiin kiteyttämällä se uudelleen metanolista; sp. 160-162°C.  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): delta 7,47 (s, 1H); 6,97 (s, 1H)

Samalla tavalla valmistettiin seuraavat yhdisteet:  
 2-amino-4- $\beta$ -(2-kloori-6-fluorifenyyli)-5-metyyli-4-isoksatsolyyli<sup>7</sup>tiatsoli  
 10 Saanto 81,5 %; kiteinen yhdiste, sp. 148-149°C (isopropyylialkoholi)  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): delta 7,9 - 7,4 (m, 3H); 6,0 (s, 1H); 2,8 (s, 3H)

15 2-amino-4-(3-fenyyli-5-metyyli-4-isoksatsolyyli)tiatsoli  
 Saanto 69,5 %; kiteinen yhdiste, sp. 223-224°C (metyylialkoholi)  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): delta 7,62 (s, 1H); 6,43 (s, 1H); 2,58 (s, 3H)

20 2) 2-amino-4-(3-metoksi-5-isoksatsolyyli)tiatsoli

Seosta, joka sisälsi 9,2 g (41,8 mmol) 3-metoksi-5-bromiasetyyli-isoksatsolia ja 6,36 g (83,6 mmol) tioureaa 140 ml:ssa metyylialkoholia, refluksoitettiin 25 90 minuuttia ja jäädytettiin sen jälkeen 1 tunnin ajan jäähauteella.

Sakka kerättiin talteen suodattamalla ja lisättiin 120 ml:aan 1 %:ista natriumhydroksidiliuosta sekoittaen samalla voimakkaasti.

30 Liuoksen annettiin seisoa 30 minuuttia huoneen lämpötilassa, ja sakka kerättiin talteen suodattamalla ja pestiin vedellä neutraaliksi.

35 Saanto 6,9 g (83,7 %); metyylialkoholista uudelleenkiteyttämisen jälkeen yhdiste sulaa 215-217°C:ssa.  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): delta 7,37 (s, 1H); 6,43 (s, 1H); 4,03 (s, 3H)

Samalla tavalla valmistettiin:

2-amino-4-(5-hydroksimetyyli-3-isoksatsolyyli)-  
tiatsoli

Saanto 62,5 %; sp. 185-187°C (metyylialkoholi)

5 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): delta 7,3 (s, 1H); 6,7 (s, 1H);  
5,7 (t, 1H); 4,6 (d, 2H)

3) 2-amino-4-(3-kloori-5-isoksatsolyyli)tiat-  
soli

10 Seosta, joka sisälsi 11,2 g (50 mmolI 3-kloori-  
5-bromiasetyyli-isoksatsolia ja 7,6 g (100 mmol) tio-  
ureaa 164 ml:ssa etyylialkoholia, refluksoitii 90  
minuuttia ja jäädytettiin sen jälkeen 1 tunnin ajan,  
jäähauteella.

15 Sakka kerättiin talteen suodattamalla ja lisät-  
tiin seokseen, joka sisälsi 25 ml 10 %:ista natrium-  
hydroksidin vesiliuosta ja 100 ml etyyliasetaattia,  
sekoittaen samalla voimakkaasti.

20 Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin, kuivat-  
tiin ja haihdutettiin kuiviin. Saanto 7,7 g (77 %);  
asetonitriilistä uudelleenkiteyttämisen jälkeen yhdis-  
te sulaa 169-170°C:ssa.

Samalla tavalla valmistettiin seuraavat yhdis-  
teet:

2-amino-4-(3-bentsyloksi-5-isoksatsolyyli)tiatsoli

25 Saanto 76,5 %; sp. 129-131°C (asetonitriili)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): delta 7,3 (s, 1H); 6,5 (s, 1H); 5,4  
(s, 2H)

2-amino-4-(5-fenyyli-3-isoksatsolyyli)tiatsoli

30 [5-fenyyli-3-bromiasetyyli-isoksatsolista, J. Med.  
Chem. 10 (1967) 4117]; Saanto 74,5 %; sp. 215-216°C  
(metyylialkoholi)

Analyysi: S = 12,98 % (laskettu 13,18 %)

2-amino-4-(3-fenyyli-5-isoksatsolyyli)tiatsoli

35 [3-fenyyli-5-bromiasetyyli-isoksatsolista, J. Med.  
Chem. 10 (1967) 4117]; Saanto 65,5 %; sp. 192-193°C  
(asetonitriili)

Analyysi: S = 13,39 % (laskettu 13,18 %)

2-amino-4-[3-(2-kloori-6-fluorifenyyli)-5-isoksatsolyyli]tiatsoli

Saanto 56,6 %; sp. 168-169°C (asetonitriili)

5 Analyysi: S = 11,03 % (laskettu 10,84 %)

2-amino-4-(3-metyyli-5-isoksatsolyyli)tiatsoli

Saanto 57 %; sp. 208-210°C (asetonitriili)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): delta 7,03 (s, 1H); 6,5 (s, 1H);  
2,3 (s, 3H);

10 2-amino-4-(3-metoksimetyyli-5-isoksatsolyyli)tiatsoli

Saanto 49 %; sp. 137-138°C (asetonitriili)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): delta 7,3 (s, 1H); 6,6 (s, 1H);  
4,5 (s, 2H); 3,4 (s, 3H)

2-amino-4-(3-bromi-5-isoksatsolyyli)-5-etyylitiatsoli

15 Saanto 70 %; sp. 151-152°C (asetonitriili)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): delta 6,8 (s, 1H); 3,0 (q, 2H);  
1,2 (t, 3H)

4) 2-amino-4-(3-hydroksimetyyli-5-isoksatsolyyli)tiatsoli

20 Liukseen, joka sisälsi 13,9 g (58,1 mmol)

2-amino-4-(3-karbetoksi-5-isoksatsolyyli)tiatsolia

40 ml:ssa dimetyyliformamidia ja 80 ml:ssa metyylialkoholia, lisättiin vähitellen ja noin 35°C:ssa samalla sekoittaen 4,4 g (116,2 mmol) natriumboorihydridiä.

25 Lisäyksen päätyttyä reaktioseosta sekoitettiin

huoneen lämpötilassa 90 minuuttia, ja sitten se tehtiin

happamaksi lisäämällä siihen varovasti 60 ml

10 %:ista suolahappoa.

30 Reaktioseos haihdutettiin alennetussa paineessa, ja jäännös sekoitettiin veteen ja tehtiin emäkseksi kaliumkarbonaatilla.

Sakka kerättiin talteen suodattamalla ja pestiin vedellä. Saanto 11,1 g (97 %); sp. 184-185°C (asetonitriili)

35 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): delta 7,4 (s, 1H); 6,6 (s, 1H);

4,6 (d, 2H)

5) 2-amino-4-(3-karbetoksi-5-isoksatsolyyli)-  
tiatsoli

Liuosta, joka sisälsi 54,8 g (209 mmol) 3-kar-  
betoksi-5-bromiasetyyli-isoksatsolia ja 31,8 g  
(418 mmol) tioureaa 685 ml:ssa etanolia, refluksoi-  
ttiin 90 minuuttia ja jäähdytettiin sen jälkeen 1 tun-  
nin ajan jäähauteella.

Sakka kerättiin talteen suodattamalla ja lisät-  
tiin kaliumvetykarbonaatin vesiliuokseen sekoittaen  
samalla voimakkaasti.

Reaktioseosta ravistettiin etyyliasetaatin kans-  
sa. Yhdistetyt orgaaniset uuttoliuokset pestiin ve-  
dellä, kuivattiin ja haihdutettiin. Saanto 43,4 g  
(86,7 %); sp. 156-157°C (asetonitriili)  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): delta 7,4 (s, 1H); 7,0 (s, 1H);  
4,4 (d, 2H); 1,4 (t, 3H)

6) 2-amino-4-(3-hydroksi-5-isoksatsolyyli)-  
tiatsolihydrobromidi

Seosta, joka sisälsi 13,5 g (68,5 mmol) 2-ami-  
no-4-(3-metoksi-5-isoksatsolyyli)-2-tiatsolia ja 135 ml  
48 %:ista bromivetyhappoa, kuumennettiin ulkopuolisel-  
la hauteella, jonka lämpötila oli 100°C, 1 tunnin ajan  
sekoittaen samalla.

Jäävesihauteella jäähdyttämisen jälkeen sakka  
kerättiin talteen suodattamalla alennetussa paineessa  
ja kuivattiin.

Saatiin 13,3 g (73,6 %) valkoista kiteistä yhdis-  
tettä, joka puhdistettiin kiteyttämällä se 1 %:isesta  
bromivetyhaposta.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): delta 7,5 (s, 1H); 6,6 (s, 1H)

#### Esimerkki E

1) Etyyli-4-(3-bromi-5-isoksatsolyyli)tiatsoli-  
2-oksamaatti

Seokseen, joka sisälsi 7,38 g (30 mmol) 4-(3-  
bromi-5-isoksatsolyyli)-2-tiatsolamiinia ja 3,50 g



(34,6 mmol) trietyyliamiinia 60 ml:ssa pyridiiniä ja jota sekoitettiin korkeintaan 10°C:n lämpötilassa, lisättiin pisaroittain 4,71 g (34,5 mmol) etoksalyylikloridia.

5 Lisäyksen päätyttyä liuosta sekoitettiin yön yli, ja sen jälkeen se laimennettiin 120 ml:lla vettä.

Sakka kerättiin talteen suodattamalla ja pestiin suodattimessa runsaalla vesimäärällä.

50°C:ssa suoritettun alipainekuivauksen jälkeen yhdiste kiteytettiin kahdesti asetonitriilistä (toinen erä 110 ml ja toinen 130 ml), jolloin saatiin 6,90 g kiteistä yhdistettä, joka oli analyyttisesti puhdasta; sp. 196,5 - 197°C.

10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): delta 8,20 (s, 1H); 7,20 (s, 1H); 4,42 (q, 2H); 1,40 (t, 3H)

15 Samalla tavalla valmistettiin seuraava yhdiste: Etyyli-4-(3-fenyyli-5-metyyli-4-isoksatsolyyli)tiatsoli-2-oksamaatti

Saanto 78 %; sp. 157-159°C (asetonitriili)

20 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): delta 7,6 (m, 5H); 7,3 (s, 1H); 3,2 (q, 2H); 2,6 (s, 3H); 1,3 (s, 3H)

2) Etyyli-4-(3-metoksi-5-isoksatsolyyli)tiatsoli-2-oksamaatti

Seokseen, joka sisälsi 6,60 g (33,5 mmol) 2-amino-4-(3-metoksi-5-isoksatsolyyli)tiatsolia 67 ml:ssa pyridiiniä, lisättiin pisaroittain 5,25 g (38,5 mmol) etoksalyylikloridia samalla 5-10°C:n lämpötilassa sekoittaen.

30 Reaktioseosta sekoitettiin yön yli, ja sen jälkeen se kaadettiin 120 g:aan jäämurskaa ja tehtiin happamaksi väkevällä suolahapolla.

Seos uutettiin 750 ml:lla 1,2-dikloorietaania, ja orgaaninen kerros erotettiin ja pestiin vedellä.

35 Orgaaniset uuttoliuokset haihdutettiin; saanto 9,40 g (94,5 %); sp. 204-205°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): delta 8,10 (s, 1H); 6,6 (s, 1H); 4,4 (q, 2H); 4,0 (s, 3H); 1,4 (t, 3H)

Samalla tavalla valmistettiin seuraavat yhdisteet:

5 Etyyli-4-(5-fenylyli-3-isoksatsolyyli)tiatsoli-2-oksamaatti

Saanto 47 %; sp. 169-170°C (etyylialkoholi)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): delta 8,2 - 7,4 (m, 5H); 8,1 (s, 1H); 7,5 (s, 1H); 4,4 (q, 2H); 1,4 (t, 3H)

10 Etyyli-4-(3-etoksalyloksimetyyli-5-isoksatsolyyli)tiatsoli-2-oksamaatti

Saanto 68 %; sp. 150-151°C (etyylialkoholi)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): delta 8,1 (s, 1H); 7,0 (s, 1H); 5,5 (s, 2H); 4,4 (q, 4H); 1,4 (t, 6H)

15 Bentsyyli-4-(3-(2-kloori-6-fluorifenyyli)-5-isoksatsolyyli)tiatsoli-2-oksamaatti

Saanto 67 %; sp. 199-200°C (asetonitriili)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): delta 8,3 (s, 1H); 7,5 (m, 8H); 7,2 (s, 1H); 5,5 (s, 2H)

20 Sykloheksyyli-4-(3-(2-kloori-6-fluorifenyyli)-5-isoksatsolyyli)tiatsoli-2-oksamaatti

Saanto 74 %; sp. 77-78°C (etyylialkoholi)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): delta 8,2 (s, 1H); 7,6 (m, 3H); 7,1 (s, 1H); 4,9 (m, 1H); 2,2 - 1,1 (m, 10H)

25 3) 2-etoksietyyli-4-(3-bentsyloksi-5-isoksatsolyyli)tiatsoli-2-oksamaatti

Seokseen, joka sisälsi 5,6 g (20,5 mmol) 2-amino-4-(3-bentsyloksi-5-isoksatsolyyli)tiatsolia 37,4 ml:ssa pyridiiniä ja jota pidettiin 5°C:ssa samalla sekoittaen, lisättiin pisaroittain 4,25 g (23,6 mmol) 2-etoksietyylioksalyylikloridia.

30

Reaktioseosta sekoitettiin yön yli, ja sen jälkeen se kaadettiin 100 g:aan jäämurskaa, tehtiin hapamaksi väkevällä suolahapolla ja uutettiin kloroformilla.

35

Kloroformiuuttoliuokset pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös (8,30 g) kiteytettiin uudelleen 65 ml:sta asetonitriiliä; sp. 142-144°C.

5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): delta 8,2 (s, 1H); 7,6 (m, 5H); 6,7 (s, 1H); 4,5 (m, 2H); 3,8 (m, 2H); 3,6 (q, 2H); 1,2 (t, 3H)

Samalla tavalla saatiin seuraavat yhdisteet:

10 2-etoksietyyli[4-(5-fenylyli-3-isoksatsolyyli)tiatsoli-2-oksamaatti]

Saanto 82 %; sp. 146-147°C (asetonitriili)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): delta 8,1 (s, 1H); 8,1 - 7,5 (m, 5H); 7,5 (s, 1H); 4,5 (m, 2H); 3 (m, 2H); 3,6 (q, 2H); 1,2 (t, 3H)

15 2-etoksietyyli[4-(3-fenylyli-5-isoksatsolyyli)tiatsoli-2-oksamaatti]

Saanto 84 %; sp. 146-147°C (asetonitriili)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): delta 8,2 (s, 1H); 8,2 - 7,4 (m, 5H); 7,4 (s, 1H); 4,5 (m, 2H); 3,8 (m, 2H); 3,6 (q, 2H); 1,2 (t, 3H)

20 2-etoksietyyli[4- $\beta$ -(2-kloori-6-fluorifenylyli)-5-isoksatsolyyli]tiatsoli-2-oksamaatti]

Saanto 87 %; sp. 140-141°C (asetonitriili)

25  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): delta 8,2 (s, 1H); 7,7 (m, 3H); 7,2 (s, 1H); 4,5 (m, 2H); 3,8 (m, 2H); 3,6 (q, 2H); 1,2 (t, 3H)

2-etoksietanoli[4- $\beta$ -(2-kloori-6-fluorifenylyli)-5-metyyli-4-isoksatsolyyli]tiatsoli-2-oksamaatti]

Saanto 85 %; sp. 47-58°C

30  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): delta 8 - 7,3 (m, 3H); 6,7 (s, 1H); 4,4 (m, 2H); 3,7 (m, 2H); 3,5 (q, 2H); 2,8 (s, 3H); 1,1 (t, 3H)

2-etoksietyyli[4-(3-metyyli-5-isoksatsolyyli)tiatsoli-2-oksamaatti]

35 Saanto 91 %; sp. 155-156°C (asetonitriili)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): delta 8,0 (s, 1H); 6,7 (s, 1H);  
4,5 (m, 2H); 3,8 (m, 2H); 3,6 (q, 2H); 2,3 (s, 3H);  
1,1 (t, 3H)

2-etoksietyyli[4-(3-karbetoksi-5-isoksatsolyyli)tiat-  
soli-2-oksamaatti]

5

Saanto 75 %; sp. 145-146°C (asetonitriili)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): delta 7,7 (s, 1H); 7,0 (s, 1H); 4,5  
(q, 2H); 4,5 (m, 2H); 3,8 (m, 2H); 3,6 (q, 2H); 1,4  
(t, 3H); 1,2 (t, 3H)

10

2-etoksietyyli[4-(3-metoksimetyyli-5-isoksatsolyyli)-  
tiatsoli-2-oksamaatti]

Saanto 86 %; sp. 136-137°C (etyylialkoholi)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): delta 8,1 (s, 1H); 6,8 (s, 1H);  
4,6 (s, 2H); 4,4 (m, 2H); 3,7 (m, 2H); 3,6 (q, 2H);  
3,4 (s, 3H); 1,2 (t, 3H)

15

2-etoksietyyli[4-(5-hydroksimetyyli-3-isoksatsolyyli)-  
tiatsoli-2-oksamaatti]

Saanto 58 %; sp. 159-161°C (asetonitriili)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): delta 8,0 (s, 1H); 6,9 (s, 1H);  
4,7 (s, 2H); 4,5 (m, 2H); 3,8 (m, 2H); 3,6 (q, 2H);  
1,2 (t, 3H)

20

2-etoksietyyli[4-(3-hydroksi-5-iso-oksatsolyyli)tiat-  
soli-2-oksamaatti]

Sp. 217-219°C (asetonitriili)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): delta 8,00 (s, 1H); 6,37 (s, 1H);  
4,43 (m, 2H); 3,73 (m, 2H); 3,53 (q, 2H); 1,13 (t, 3H)

25

2-etoksietyyli[4-(3-bromi-5-isoksatsolyyli)tiatsoli-  
2-oksamaatti]

Saanto 92 %; sp. 128-129°C (asetonitriili)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): delta 7,0 (s, 1H); 4,4 (m, 2H);  
3,7 (m, 2H); 3,5 (q, 2H); 3,1 (q, 2H); 1,3 (t, 3H);  
1,1 (t, 3H)

30

2-etoksietyyli[4-(3-bromi-5-isoksatsolyyli)tiatsoli-  
2-oksamaatti]

Saanto 70 %; sp. 162-164°C (asetonitriili)

35

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): delta 8,2 (s, 1H); 7,1 (s, 1H);  
4,5 (m, 2H); 3,8 (m, 2H); 3,6 (q, 2H); 1,18 (t, 3H)  
2-etoksietyyli[4-(3-kloori-5-isoksatsolyyli)tiatsoli-  
2-oksamaatti]

5 Saanto 81 %; sp. 154-156°C (asetonitriili)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): delta 8,2 (s, 1H); 7,1 (s, 1H);  
4,5 (m, 2H); 3,8 (m, 2H); 3,6 (q, 2H); 1,2 (t, 3H)  
2-etoksietyyli[4-(3-metoksi-5-isoksatsolyyli)tiatsoli-  
2-oksamaatti]

10 Saanto 78 %; sp. 142-143°C (asetonitriili)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): delta 8,10 (s, 1H); 6,58 (s, 1H);  
4,5 (m, 2H); 4,02 (s, 3H); 3,8 (m, 2H); 3,60 (q, 2H);  
1,18 (t, 3H)

15 2-etoksietyyli[4-(3-fenyli-5-metyyli-4-isoksatsolyyli-  
li)tiatsoli-2-oksamaatti]

Saanto 80 %; sp. 113-115°C (etyylialkoholi)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): delta 7,50 (m, 5H); 7,20 (s, 1H);  
4,4 (m, 2H); 3,7 (m, 2H); 3,5 (q, 2H); 2,57 (s, 3H);  
1,13 (t, 3H)

20 4) 2-metoksietyyli[4-(3-bromi-5-isoksatsolyyli)tiatsoli-2-oksamaatti]

Seokseen, joka sisälsi 2,50 g (10 mmol) 2-amino-  
4-(3-bromi-5-isoksatsolyyli)-2-tiatsolia ja 1,16 g  
(11,5 mmol) trietyyliamiinia 20 ml:ssa pyridiiniä ja  
25 jota sekoitettiin jatkuvasti 5°C:n lämpötilassa, lisät-  
tiin pisaroittain 1,91 g (11,5 mmol) 2-metoksietyyli-  
oksalyylikloridia (valmistettu lisäämällä oksalyyli-  
kloridiin, jota oli ylimäärin, 2-metoksietanolia ja ot-  
tamalla tislauksella talteen jae, jonka kp. on 124 -  
30 128°C/90 mmHg). Lisäyksen päätyttyä liuosta sekoitet-  
tiin yön yli, ja sen jälkeen se laimennettiin 50 ml:lla  
vettä.

Sakka kerättiin talteen suodattamalla alennetus-  
sa paineessa, pestiin suodattimessa runsaalla vesimää-  
rällä ja kuivattiin alennetussa paineessa 50°C:ssa. Saa-  
35

tiin 3,10 g raakatuotetta, joka kiteytettiin kahdesti uudelleen asetonitriilistä, jolloin saatiin 2,30 g (61 %) analyttisesti puhdasta kiteistä yhdistettä, sp. 175,5 - 177°C.

5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): delta 8,17 (s, 1H); 7,13 (s, 1H); 4,50 (m, 2H); 3,50 (m, 2H); 3,35 (s, 3H)

Esimerkki F

1) 4-(3-bromi-5-isoksatsolyyli)tiatsoli-2-oksamiinihappo

10 Suspensiota, joka sisälsi 12,60 g (36,4 mmol) etyyli-4-(3-bromi-5-isoksatsolyyli)tiatsoli-2-oksamaattia 500 ml:ssa 0,1 N natriumhydroksidia, sekoitettiin 40°C:ssa 45 minuuttia.

15 Reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, uutettiin kahdesti 150 ml:lla etyylietteriä, käsiteltiin aktiivihiehellä ja suodatettiin.

Suodos tehtiin happamaksi 60 ml:lla 1 N suolahappoa, ja sakka kerättiin talteen suodattamalla ja pestiin suodattimessa runsaalla vesimäärällä.

20 9,80 g (84 %); sp. 217 - 218,5°C (hajoaa).

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): delta 8,13 (s, 1H); 7,16 (s, 1H)

2) 2-aminoetanoli[4-(3-bromi-5-isoksatsolyyli)-tiatsoli-2-oksamaatti]

25 Suspensiota, joka sisälsi 2,85 g (8,95 mmol) 4-(3-bromi-5-isoksatsolyyli)-tiatsoli-2-oksamiinihappoa 25 ml:ssa etanolia, kuumennettiin höyryhauteessa sekoittaen samalla. Tähän seokseen lisättiin 0,59 g (9,66 mmol) etanoliamiinia 10 ml:ssa etyylialkoholia ja 20 ml:ssa vettä.

30 Liuos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, ja sitten sen annettiin seisoa 4°C:ssa yön yli.

Sakka kerättiin talteen suodattamalla, kuivattiin ja kiteytettiin uudelleen 65 ml:sta etyylialkoholi-vesiseosta (2:1).

35 Saanto 2 g (59 %); sp. 190-193°C (hajoaa)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): delta 8,0 (s, 1H); 7 (s, 1H); 3,7 (m, 2H); 3,0 (m, 2H)

3) trometamiini-4-(3-bromi-5-isoksatsolyyli)-tiatsoli-2-oksamaatti

5 Liukokseen, joka sisälsi 3,20 g (26,4 mmol) trometamiinia 75 ml:ssa metanolia ja jota sekoitettiin kevyesti refluksoiden, lisättiin yhdessä erässä 8,4 g (26,3 mmol) 4-(3-bromi-5-isoksatsolyyli)-2-tiatsolyylioksamiinihappoa.

10 Reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, ja noin 15 minuutin kuluttua sakka kerättiin talteen suodattamalla, pestiin suodattimessa kylmällä metanolilla ja kuivattiin.

Raakatuote (7,10 g, 61,5 %) kiteytettiin uudelleen metanolista; sp.  $183^\circ\text{C}$  (hajoaa).

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$ ): delta 8,07 (s, 1H); 7,17 (s, 1H); 3,65 (s, 6H)

4) L-lysiini-4-(3-bromi-5-isoksatsolyyli)tiatsoli-2-oksamaatti

20 Liukokseen, joka sisälsi 1,25 g (8,6 mmol) L-lysiiniä 140 ml:ssa 75 %:ista etanolin vesiliuosta, lisättiin 2,6 g (8,2 mmol) 4-(3-bromi-5-isoksatsolyyli)tiatsoli-2-oksamiinihappoa, samalla kun sitä refluksoitettiin ja sekoitettiin.

25  $0^\circ\text{C}$ :seen jäähdyttämisen jälkeen seosta sekoitettiin 3 tuntia. Sakka kerättiin talteen suodattamalla; saanto 2,7 g (71 %); sp.  $196-197^\circ\text{C}$  (hajoaa).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ): delta 7,5 (s, 1H); 6,5 (s, 1H); 3,9 (t, 3H); 3,1 (m, 2H); 2,2 - 1,3 (m, 6H)

30 Samalla tavalla valmistettiin seuraavat yhdisteet:  
4-(3-metoksi-5-isoksatsolyyli)tiatsoli-2-oksamiinihappo  
Saanto 82 %; sp.  $224-225^\circ\text{C}$  (hajoaa)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): delta 8,0 (s, 1H); 6,5 (s, 1H); 4,0 (s, 3H)

35 2-aminoetanolii[4-(3-metoksi-5-isoksatsolyyli)tiatsoli-2-oksamaatti]

Saanto 83,7 %; sp. 214-215°C (75 %:inen etyylialkoholi)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): delta 7,1 (s, 1H); 6,5 (s, 1H);

4,0 (s, 3H); 3,7 (m, 2H); 3,0 (m, 2H)

2-aminoetanoli[4-(3-kloori-5-isoksatsolyyli)tiatsoli-

5 2-oksamaatti]

Saanto 71 %; sp. 211°C (70 %:inen etyylialkoholi; hajoaa)

<sup>1</sup>H-NMR (TFAA): delta 8,1 (s, 1H); 7,1 (s, 1H); 3,7

(m, 2H); 3,0 (m, 2H)

2-aminoetanoli[4-(5-fenylyli-3-isoksatsolyyli)tiatsoli-

10 2-oksamaatti]

Saanto 68,5 %; sp. 210-211°C (75 %:inen metyylialkoholi;  
hajoaa)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): delta 8,2 - 7,1 (m, 5H); 8,2 (s, 1H);

7,4 (s, 1H); 3,8 (m, 2H); 3,0 (m, 2H)

15 2-aminoetanoli[4-(3-fenylyli-5-isoksatsolyyli)tiatsoli-

2-oksamaatti]

Saanto 73 %; sp. 207-208°C (85 %:inen etyylialkoholi;  
hajoaa)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): delta 9 - 7,3 (m, 6H); 7,4 (s, 1H);

20 3,8 (m, 2H); 3,1 (m, 2H)

L-lysiini-4-(5-fenylyli-3-isoksatsolyyli)tiatsoli-2-  
oksamaatti

Saanto 64,5 %; sp. 240-241°C (20 %:inen metyylialko-  
holi; hajoaa)

25 <sup>1</sup>H-NMR (TFAA): delta 8,1 - 7,3 (m, 5H); 8,0 (s, 1H);

7,3 (s, 1H); 4,0 (t, 1H); 2,9 (m, 2H); 2,2 - 1,3

(m, 6H)

2-aminoetanoli[4-[3-(2-kloori-6-fluorifenylyli)-5-  
isoksatsolyyli]tiatsoli-2-oksamaatti]

30 Saanto 56 %; sp. 230-231°C (70 %:inen etyylialkoholi;

hajoaa)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): delta 8,2 - 7,0 (m, 3H); 8,1 (s, 1H);

7,1 (s, 1H); 3,7 (m, 2H); 3,0 (m, 2H)

4-(3-fenylyli-5-metyyli-4-isoksatsolyyli)tiatsoli-2-

35 oksamiinihappo



Saanto 62 %; sp. 187-188°C (isopropyylialkoholi; hajoaa)  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): delta 7,6 (m, 5H); 7,2 (s, 1H); 2,6 (s, 3H)

2-aminoetanoli/4-[3-(2-kloori-6-fluorifenyyli)-5-metyyli-4-isoksatsolyyli]tiatsoli-2-oksamaatti

Saanto 60 %; sp. 164-166°C (isopropyylialkoholi; hajoaa)  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): delta 8 - 7,3 (m, 3H); 6,6 (s, 1H); 3,7 (m, 2H); 2,9 (m, 2H); 2,8 (s, 3H)

2-aminoetanoli/4-(5-hydroksimetyyli-3-isoksatsolyyli)-tiatsoli-2-oksamaatti

Saanto 61 %; sp. 185-187°C (metyylialkoholi; hajoaa)  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): delta 7,9 (s, 1H); 6,8 (s, 1H); 4,6 (s, 2H); 3,7 (m, 2H); 3,0 (m, 2H)

2-aminoetanoli/4-(3-hydroksimetyyli-5-isoksatsolyyli)-tiatsoli-2-oksamaatti

Saanto 69 %; sp. 196-197°C (75 %:inen metyylialkoholi; hajoaa)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): delta 7,9 (s, 1H); 6,8 (s, 1H); 4,6 (s, 2H); 3,7 (m, 2H); 3,0 (m, 2H)

5) Natrium-4-(3-metoksi-5-isoksatsolyyli)tiatsoli-2-oksamaatti

Suspensiota, joka sisälsi 11,9 g (35 mmol) etoksietyyli-4-(3-metoksi-5-isoksatsolyyli)tiatsoli-2-oksamaattia 500 ml:ssa 0,1 N natriumhydroksidia, sekoitettiin 40°C:ssa 30 minuuttia.

0°C:seen jäädyttämisen jälkeen sakka kerättiin talteen suodattamalla ja kuivattiin.

Saanto 2,4 g (23,5 %); sp. 320°C (hajoaa)

<sup>1</sup>H-NMR (TFAA): delta 8,1 (s, 1H); 6,8 (s, 1H); 4,2 (s, 3H)

#### Esimerkki G

1) N-4-(3-bromi-5-isoksatsolyyli)-2-tiatsolyylioksamidi

Seosta, joka sisälsi 3,50 g (10 mmol) etyyli-4-(3-bromi-5-isoksatsolyyli)tiatsoli-2-oksamaattia ja

25 ml 10 %:ista ammoniakkin metyylialkoholiliuosta, sekoitettiin huoneen lämpötilassa 24 tuntia.

Sakka kerättiin talteen suodattamalla, kuivatettiin alennetussa paineessa 50°C:ssa (2,70 g) ja kiteytettiin 55 ml:sta jääetikkaa, jolloin saatiin 2,20 g (69 %) analyytisesti puhdasta kiteistä tuotetta, joka hajoaa sulamatta 255°C:ssa.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): delta 8,20 (s, 1H); 7,20 (s, 1H)

2) N-[4-(3-metoksi-5-isoksatsolyyli)-2-tiatsolyli]oksamidi

Seosta, joka sisälsi 8,6 g (28,9 mmol) etyyli-4-(3-metoksi-5-isoksatsolyyli)tiatsoli-2-oksamaattia 143 ml:ssa 16 %:ista natriumhydroksidin metyylialkoholiliuosta, sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön yli.

Liuotin haihdutettiin, ja jäännös (7,5 g) kiteytettiin uudelleen 220 ml:sta jääetikkaa. Saanto 6,2 g (80 %); kiteinen yhdiste, joka hajoaa sulamatta 250°C:ssa.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): delta 8,0 (s, 1H); 6,5 (s, 1H);

4,0 (s, 3H)

Samalla tavalla valmistettiin seuraavat yhdisteet:  
N-[4-(3-fenyyli-5-metyyli-4-isoksatsolyyli)-2-tiatsolyli]oksamidi

Saanto 73 %; sp. 204-205°C (asetonitriili)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): delta 7,6 (m, 5H); 7,2 (s, 1H);

2,6 (s, 3H)

N-[4-(5-fenyyli-3-isoksatsolyyli)-2-tiatsolyli]oksamidi

Saanto 74 %; sp. 246-247°C (jääetikka)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): delta 8,2 - 7,4 (m, 5H); 8,1 (s, 1H);

7,5 (s, 1H)

N-[4-(2-kloori-6-fenyyli)-5-isoksatsolyli]-2-tiatsolylioksamidi

Saanto 77 %; sp. 235-237°C (jääetikka)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): delta 8,2 (s, 1H); 7,6 (m, 3H);

7,2 (s, 1H)

N-[4-(3-metyyli-5-isoksatsolyyli)-2-tiatsolyyli]oksamidi

Saanto 90 %; sp. 245-246°C (jäätikka)

5 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): delta 8,0 (s, 1H); 6,7 (s, 1H);  
3,3 (s, 3H)

N-[4-(3-bromi-5-isoksatsolyyli)-5-etyyli-2-tiatsolyyli]oksamidi

Saanto 85 %; sp. 219-221°C (jäätikka, hajoaa)

10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): delta 7,0 (s, 1H); 3,1 (q, 2H);  
1,3 (t, 3H)

N-[4-(3-hydroksimetyyli-5-isoksatsolyyli)-2-tiatsolyyli]oksamidi

Saanto 45 %; sp. 250-255°C (jäätikka; hajoaa)

15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): delta 8,0 (s, 1H); 6,8 (s, 1H);  
4,6 (s, 2H)

3) 1-[4-(3-bromi-5-isoksatsolyyli)tiatsoli-2-oksamoyyli]-4-metyylipiperatsiini

20 Seosta, joka sisälsi 7,3 g (21,1 mmol) etyyli-4-(3-bromi-5-isoksatsolyyli)tiatsoli-2-oksamaattia ja 36,5 ml N-metyylipiperatsiinia, sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön yli.

25 Liuos kaadettiin sitten 350 ml:aan isopropyyli-eetteriä sekoittaen samalla, ja sakka kerättiin talteen suodattamalla ja sekoitettiin kuumaan metyylialkoholiin.

Suspensiota refluksoitiin ja sekoitettiin 30 minuuttia, ja sen jälkeen se jäähdytettiin 0°C:seen ja suodatettiin.

30 Suodatusjäännös liuotettiin 100°C:ssa 80 ml:aan dimetyyliformamidia. Liuos jäähdytettiin 0°C:seen, ja sakka kerättiin talteen suodattamalla ja kuivattiin. Saanto 3,5 g (41,5 %) kiteistä yhdistettä, joka sulaa hitaasti 200°C:ssa.

35 <sup>1</sup>H-NMR (TFAA): delta 8,1 (s, 1H); 7,2 (s, 1H); 4,2 -  
3,2 (m, 8H); 3,2 (s, 3H)

4) N,N'-bis[4-(3-bromi-5-isoksatsolyyli)-2-tiatsolyyli]oksamidi

5 Liuokseen, joka sisälsi 10,1 g (41 mmol) 2-amino-4-(3-bromi-5-isoksatsolyyli)-tiatsolia 160 ml:ssa dikloorietaania, lisättiin 4,13 g (41 mmol) trietyyliamiinia 15 ml:ssa 1,2-dikloorietaania.

10 Seos kuumennettiin 60°C:seen ja sitä sekoitettiin; lisättiin hitaasti pisaroittain liuos, joka sisälsi 2,60 g (20,5 mmol) oksalyylikloridia 15 ml:ssa dikloorietaania.

Näin saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön yli. Sakka kerättiin talteen suodattamalla ja pestiin metyylialkoholilla.

15 Raakatuote (5,8 g) kiteytettiin uudelleen 195 ml:sta tetrahydrofuraania.

Saanto 4,5 g (40 %) kiteistä yhdistettä, joka hajoaa hitaasti 280°C:ssa.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): delta 8,1 (s, 1H); 7,1 (s, 1H)

5) N-[4-(3-bromi-5-isoksatsolyyli)-2-tiatsolyyli]-N'-isopropylioksamidi

Liuesta, joka sisälsi 7,1 g (20,5 mmol) etyyli-4-(3-bromi-5-isoksatsolyyli)-tiatsoli-2-oksamaattia 30 ml:ssa isopropyliamiinia, sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön yli.

Liutotin poistettiin haihduttamalla, ja jäännös kiteytettiin 300 ml:sta metyylialkoholia.

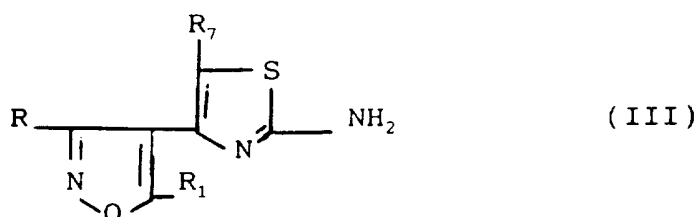
Saanto 3,2 g (43,5 %); sp. 194-195°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): delta 8,1 (s, 1H); 7,1 (s, 1H); 4,1 (m, 1H); 1,2 (d, 6H).

## Patenttivaatimukset

1. Menetelmä 2-amino-4-(isoksatsolyyli)tiatsoli-  
johdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava on

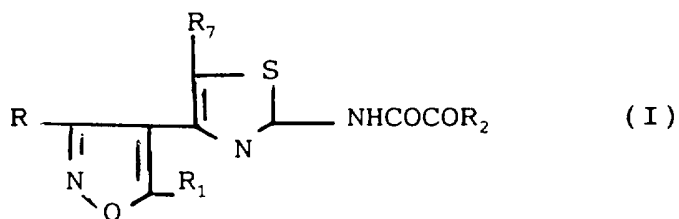
5



10

jossa R ja R<sub>1</sub> tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä,  
15 klooria, bromia, hydroksia, metyyliä, metoksia, fenyyliä,  
2-kloori-6-fluori-fenyyliä, hydroksimetyyliä tai metoksi-  
metyyliä ja R<sub>7</sub> on vety tai etyyli, t u n n e t t u siit-  
tä, että yhdiste, jonka kaava on

20



25

jossa R, R<sub>1</sub> ja R<sub>7</sub> tarkoittavat samaa kuin edellä, saate-  
taan reagoimaan tioureaan kanssa.

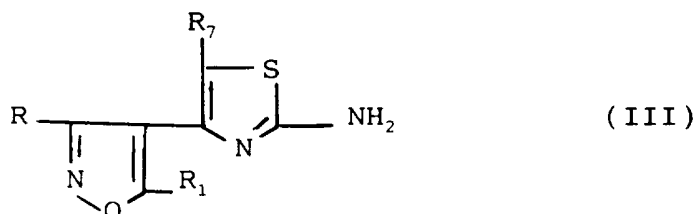
30

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan prootti-  
sessä tai aproottisessa polaarisisä liuottimessa lämpö-  
tilassa 50 - 100 °C.

## Patentkrav

1. Förfarande för framställning av 2-amino-4-(isoxazolyl)thiazolderivat med formeln

5

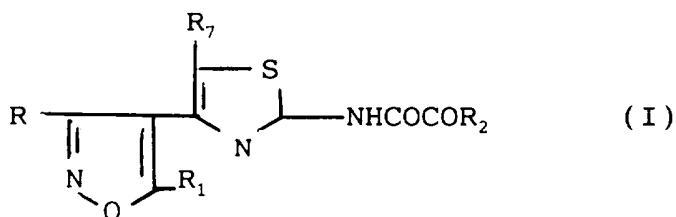


10

vari R och R<sub>1</sub> betecknar oberoende av varandra väte, klor, brom, hydroxi, metyl, metoxi, fenyl, 2-klor-6-fluor-fenyl, hydroximetyl eller metoximetyl och R<sub>7</sub> är väte eller etyl, k ä n n e t e c k n a t d ä r a v, att en förening med formeln

15

20



25

vari R, R<sub>1</sub> och R<sub>7</sub> betecknar samma som ovan, omsätts med tiourea.

30

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t d ä r a v, att reaktionen utförs i ett protiskt eller aprotiskt polart lösningsmedel vid en temperatur av 50 - 100 °C.