



(10) Patenti hakemisen alalla
P. 07D 417/04, 277:46, 261:08

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 417/04 // (C 07D 417/04, 277:46, 261:08)
(C 07D 417/04, 277:46, 261:10)
(C 07D 417/04, 277:40, 261:06)

SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patenttihakemus - Patentansökning 861329
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 26.03.86
(24) Alkupäivä - Löpdag 30.07.85
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 26.03.86
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. -
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 15.01.92
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan 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, Vicenza, Italia, (IT)

(72) Keksijä - Uppfinnare

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

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten
4-(isoksatsolyyli)tiatsoli-2-oksamiinihappojohdannaisten valmistamiseksi ja välituotteita
Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara
4-(isoxazolyl)tiazol-2-oxaminsyraderivat och mellanprodukter

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI A 861330 (C 07D 417/04),
Chemical Abstracts 101 (1984) 171241n

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

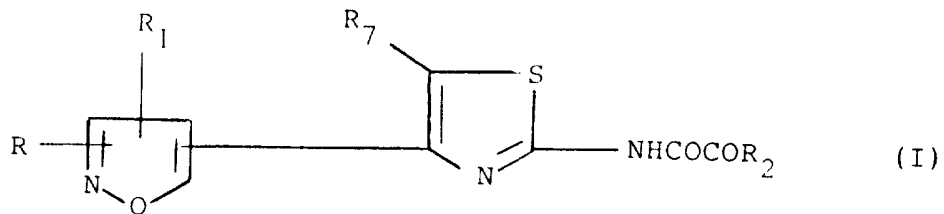
Keksintö koskee 4-(isoksatsolyyli)tiatsoli-2-oksamiinihappojohdannaisten käyttöä, menetelmää niiden valmistamiseksi ja niiden valmistuksessa käyttökelpoisia välituoteyhdisteitä. Mainituilla yhdisteillä on antiartriittinen vaikutus; keksintö koskee myös farmaseuttiseen käyttöön soveltuvia koostumuksia, jotka sisältävät vaikuttavina aineosina mainittuja yhdisteitä.

Uppfinningen avser användningen av 4-(isoxazolyl)-tiazol-2-oxaminsyraderivat; ett förfarande för deras framställning och mellanprodukter, vilka är användbara vid framställningen av desamma. De nämnda föreningarna har antiartritisk aktivitet; uppfinningen avser även för farmaceutisk användning lämpliga kompositioner, vilka innehåller de nämnda föreningarna som aktiva ingredienser.

Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten 4-(isoksatsolyyli)tiatsoli-2-oksamiinihappojohdannaisten valmistamiseksi ja välituotteita

5 Keksinnön kohteena on menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten 4-(isoksatsolyyli)tiatsoli-2-oksamiinihappojohdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava on

10



15

jossa R ja R₁ ovat samoja tai erilaisia ja merkitsevät vetyä, bromia, klooria, hydroksia, metyyliä, hydroksime-
tyyliä, metoksia, metoksimetyyliä, fenyyliä tai 2-kloori-6-fluori-fenyyliä;

20

R₂ on hydroksi, OR₃ tai NR₄R₅;

R₃ on etyyli tai etoksietyyli;

R₄ ja R₅ ovat samoja tai erilaisia ja merkitsevät vetyä tai isopropyyliä tai yhdessä typpiatomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, muodostavat 4-metyylipiperatsiinirenkaan, tai kun toinen niistä on vety, toinen voi olla 4-(3-bromi-5-isoksatsolyyli)-tiatsol-2-yyli; ja

25

R₇ on vety tai etyyli, sillä edellytyksellä, että R₂ ei ole hydroksi tai OR₃, kun isoksatsolyyliryhmä on 3- tai 5-isoksatsolyyliryhmä; ja, kun R₂ on hydroksi, kaavan I mukaisten yhdisteiden orgaanisten ja epäorgaanisten emästen kanssa ja, kun R₂ sisältää emäksisen ryhmän, orgaanisten ja epäorgaanisten happojen kanssa muodostamien, farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi.

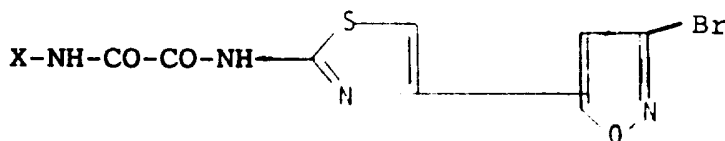
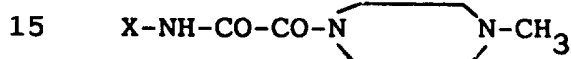
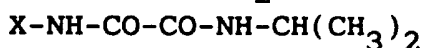
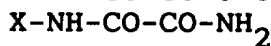
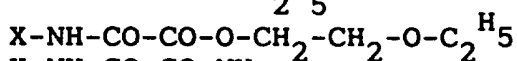
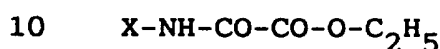
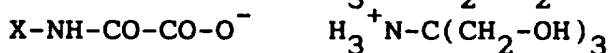
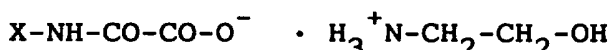
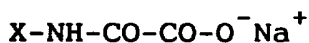
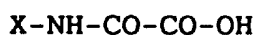
30

35

Substituenttien merkityksestä riippuen jotkut kaavan (I) mukaiset yhdisteet voivat esiintyä isomeerien muodossa.

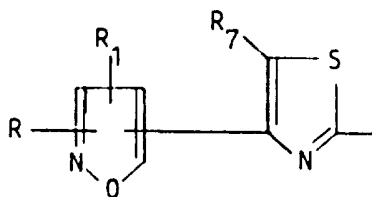
Keksinnön mukaisesti voidaan käyttää joko isomeeriseoksia tai seoksesta erottamalla tai stereospesifisellä synteesillä saatuja yksittäisiä isomeerejä.

Esimerkkejä kaavan (I) mukaisista yhdisteistä ovat seuraavat:



joissa X on ryhmä

25



30

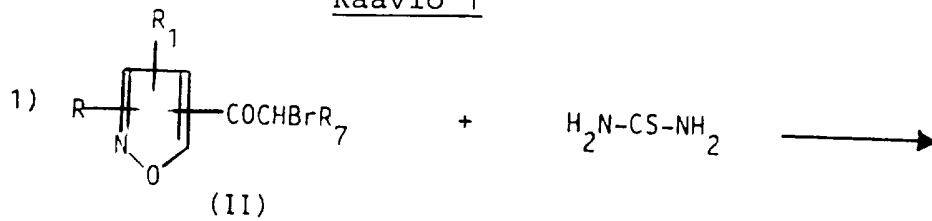
joissa R:llä, R₁:llä, ja R₇:llä on edellä esitetty merkitys.

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

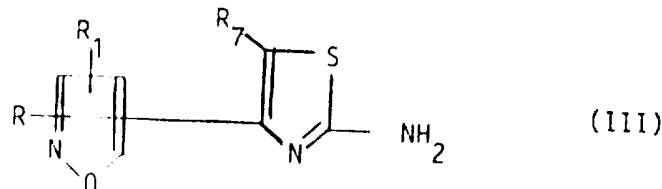
35

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet valmistetaan patenttivaatimuksessa kuvatulla tavalla orgaanisessa kemiassa tunnettuja menettelytapoja noudattaen ja alla olevassa kaaviossa 1 esitettyjen reaktioiden kautta.

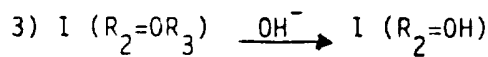
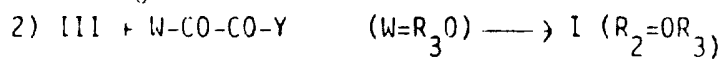
Kaavio 1



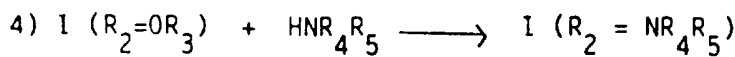
5



10



15



(R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ ja R₇ merkitsevät samaa kuin edellä yleiskaavan (I) yhteydessä; Y on kloori tai bromi; W on kloori, bromi tai ryhmä R₃O).

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

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

Kaavan (III) mukaisen yhdisteen annetaan sitten reagoida (reaktio 2) oksaalihappomonoesterin halogenidin kanssa, jolloin saadaan kaavan (I), jossa R₂ on ryhmä OR₃, mukaisia yhdisteitä.

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

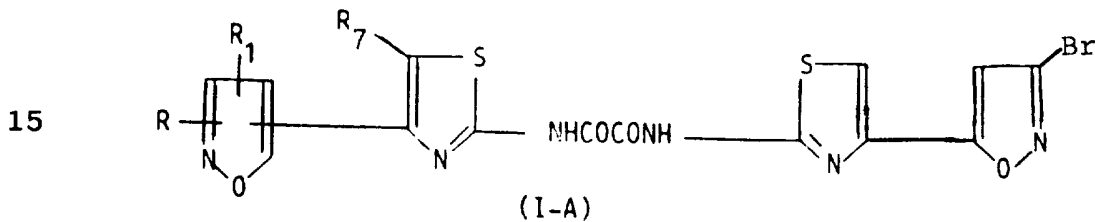
Kaavan (I), jossa R₂ = OR₃, mukaisista yhdisteistä valmistetaan reaktiolla epäorgaanisen emäksen vesiliuoksen kanssa (reaktio 3) vapaita happoja (I, R₂ = OH) ja reaktiolla kaavan HNR₄R₅ mukaisen orgaanisen emäksen kanssa (reaktio 4) kaavan (I), jossa R₂ = NR₄R₅, mukaisia yhdisteitä.

35

Kuten alan asiantuntijoille on selvää, voidaan tämän keksinnön mukaiset yhdisteet valmistaa kaaviossa 1 esitettyjen menettelyjen kanssa vaihtoehtoisilla menettelyillä.

5 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.

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



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

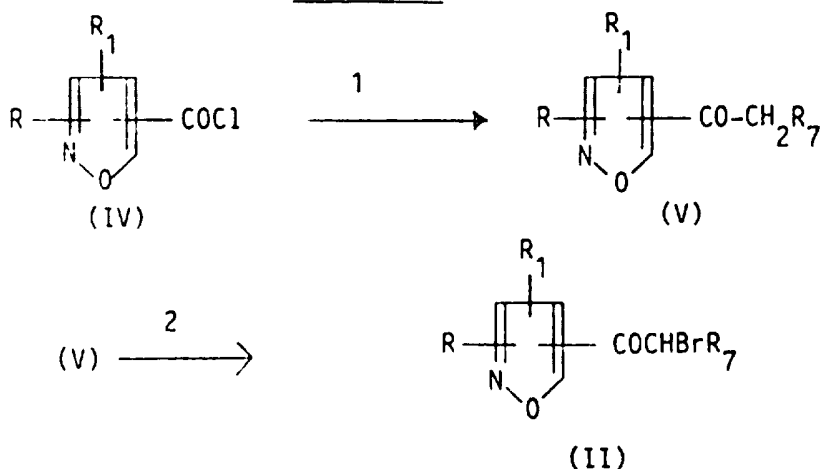
25 Suolojen muodossa olevat kaavan (I) mukaiset yhdisteet valmistetaan antamalla kaavan (I), jossa $R_1=OH$, mukaisen yhdisteen reagoida farmaseuttisesti hyväksyttävän orgaanisen tai epäorgaanisen emäksen kanssa.

30 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.

35 Kaavan (II) mukaiset yhdisteet ovat osaksi sellaisenaan tai esiastetasolla tunnettuja. Ne valmistetaan tunnettuja menettelytapoja käyttäen.

Yksi esimerkki synteesisistä 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.

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

20 Tunnetuista kaavojen (V) ja (II) mukaisista yh-
disteistä voidaan mainita

3-bromi-5-asetyyli-isoksatsoli (EP-julkaisu 16 255),
3-metoksi-5-asetyyli-isoksatsoli [Acta Chem. Scand.
28 B (1974) 639],

25 3-bromi-5-bromiasetyyli-isoksatsoli (EP-julkaisu
16 255),

4-asetyyli-3-fenyyli-5-metyyli-isoksatsoli [Gazz.
Chim. It. 76 (1946) 200],

30 4-asetyyli-3-(2-kloorifenyyli)-5-metyyli-isoksatsoli
[Nippon Kagaku Z. 92 (1971) 639] ja

3-bromiasetyyli-5-fenyyli-isoksatsoli [J. Med. Chem.
10 (1967) 411].

35 Kaavan (III) mukaiset yhdisteet ovat uusia
isoksatsolyyliryhmän ollessa 4-isoksatsolyyliryhmä,
ja ne ovat tämän keksinnön lisäkohteena.

Farmakologiset tutkimukset osoittivat, että tämän keksinnön mukaisilla yhdisteillä on kiinnostavia antiartriittisia ominaisuuksia.

5 Antiartriittista vaikutusta arvioitiin käyttämällä testiä, jossa tutkittiin Freundin kokeellista artriittia, joka aiheutettiin rotassa ruiskuttamalla jalkapohjaan liuosta, joka sisälsi 0,5 % tapettuja Butyricum-mykobakteereja parafiiniöljyssä, B.B. Newbouldin [Brit. J. Pharmacol. 21 (1963) 127] esittämällä tavalla.

10 Yhdisteillä, joiden todettiin olevan aktiivisia Freundin kokeellisessa artriitissa, osoitettiin olevan huomattavaa käyttökelpoisuutta nivelreuman hoidossa.

15 Nivelreuman, etiologialtaan epäselvän sidekudossairauden, hoidossa käytetään pääasiassa lääkkeitä, jotka kuuluvat kahteen ryhmään: ei-steroidisiin ja immunosuppressiivisiin anti-inflammatorisiin aineisiin.

20 Freudin artriitti -koemalli, jota käytettiin tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden farmakologiseen tutkimiseen, mahdollistaa paitsi farmakologisen aktiivisuuden osoittamisen myös luotettavien viitteiden hankkimisen tutkittavien yhdisteiden vaikutusmekanismeista.

25 Tässä koemallissa lääkkeet, joilla on anti-inflammatorinen vaikutus, ovat tehokkaampia vaiheessa, jota pitää yllä pääasiassa spesifinen tulehdusmekanismi (primaarivaihe), kun taas lääkkeet, joilla on immuunisuppressiivinen vaikutus, ovat tehokkaampia vaiheessa, jota pitää yllä pääasiassa immuunijärjestelmä (sekundaarivaihe).

30 Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä tutkittiin farmakologisesti antamalla niitä koe-eläimelle annoksina 20-40 mg/kg/vrk 28 peräkkäisenä päivänä mykobakteerien inokulointia edeltävästä päivästä alkaen.

Farmakologinen aktiivisuus mitattiin määrittämällä sekä punasolujen sakkautumisnopeus (VES) että takajalkojen tilavuuden muutos.

5 Jalka, johon inokulointi tehtiin, edustaa primaarivaihetta, kun taas vastakkaisenpuoleinen jalka, jossa patologisen prosessin alkaminen tapahtuu noin 12. päivänä inokuloinnin jälkeen, edustaa sekundaarivaihetta.

10 Mykobakteereilla inokoloitujen eläinten hoito N-[4-(3-bromi-5-isoksatsolyyli)-2-tiatsolyyli]oksamidilla palautti VES-luvun lähes normaalitasolle 40 %:lla eläimistä annettaessa suun kautta 40 mg/kg ja 70 %:lla eläimistä ruiskutettaessa 20 mg/kg peritoneaalisesti.

15 Peritoneaalinen hoito johti myös 60 %:iseen vastakkaispuoleisen jalan tilavuuden kasvun estoon (sekundaarivaihe).

20 Eläinten hoito N,N'-bis[4-(3-bromi-5-isoksatsolyyli)-2-tiatsolyyli]oksamidilla (35 mg/kg peritoneaalisesti) johti VES:n pysymiseen lähellä samoja arvoja kuin eläinryhmällä, jota ei ollut inokuloitu mykobakteereilla, ts. saatiin aikaan 100-%:inen suojaus.

Mitä tulee vastakkaispuoleisen jalan tilavuuden kasvuun, N,N'-bis[4-(3-bromi-5-isoksatsolyyli)-2-tiatsolyyli]oksamidin antaminen peritoneaalisesti annoksena 35 mg/kg esti kasvun 70-%:isesti.

25 Tutkituilla yhdisteillä ei ollut merkittävää vaikutusta kokeellisen artriitin tulehdukselliseen kehitysvaiheeseen.

30 Yhdisteiden systeeminen siedettävyyttä osoitettiin hyvin suotuisaksi. Kokeissa, joita tehtiin koe-eläimessä, ei ilmennyt myrkytysilmiöitä annoksilla 0,5 g/kg parenteraalisesti ja 1,5 g/kg suun kautta annettuna. Tehokkaan farmakologisen annoksen suhde siedettyyn annokseen osoitettiin hyvin suotuisaksi.

Kyseessä olevien yhdisteiden terapeuttisia indikaatioita edustavat erilaiset oireistot, jotka liittyvät artriittisiin ja reumaattisiin prosesseihin.

Terapeuttinen annos on 5-500 mg/vrk.

5 Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia erilaisten artriittisiin ja reumaattisiin prosesseihin liittyvien oireistojen hoitoon.

10 Yhdisteitä voidaan käyttää farmaseuttisissa koostumuksissa, jotka sisältävät aktiivisena aineosana kaavan (I) mukaisia yhdisteitä tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

15 Nämä koostumukset voivat sisältää aktiivista aineosaa yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävien orgaanisten tai epäorgaanisten, kiinteiden tai nestemäisten täyteaineiden kanssa, ja ne voivat olla soveltuvia paikalliseen, oraaliseen, parenteraaliseen tai reaktaliseen antoon.

20 Valmiit farmaseuttiset valmisteet voivat olla kiinteitä, kuten esimerkiksi tabletit, pillerit, kapselit, jauheet, rakeet ja peräpuikot; tai nestemäisiä, kuten esimerkiksi liuokset, suspensiot ja emulsiot, tai puolikiinteitä, kuten voiteet ja salvat. Ne voidaan valmistaa myös sillä tavalla, että lääkkeen vapautuminen on pitkitettyä antamisen jälkeen.

25 Täyteaineiden lisäksi ne voivat sisältää säilöntä-, stabilointi-, kostutus- ja emulgointiaineita, osmoottista painetta sääteleviä suoloja, puskureita, väriaineita, makuaineita, jne.

30 Ne voidaan valmistaa tunnetuin menetelmin ja sisältää myös muita terapeuttisia aineosia.

Tämän keksinnön valaisemiseksi tarkemmin annetaan nyt seuraavat esimerkit.

Esimerkki A

1- ζ 3-(2-kloori-6-fluorifenyyli)-5-isoksatsolyyli7-
etanoli

5 27,60 g (273 mmol) trietyyliamiinia lisättiin
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.

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

Haihduuttamalla orgaaninen faasi saatiin 31,1 g
öljyä, joka puhdistettiin tislaamalla, ja fraktio, jo-
ka kiehui 140-150°C:ssa (0,3 mmHg), otettiin talteen.

15 ¹H-NMR (CDCl₃)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

20 Liuokseen, joka sisälsi 30 g (124 mmol) 1- ζ 3-
(2-kloori-6-fluorifenyyli)-5-isoksatsolyyli7)etanolia
187 ml:ssa etikkahappoa ja jota pidettiin 5°C:ssa
samalla sekoittaen, lisättiin pisaroittain 9,07 g
(90,7 mmol) CrO₃:a 9,34 ml:ssa vettä ja 132 ml:ssa
25 etikkahappoa.

30 Seosta pidettiin yön yli huoneen lämpötilassa
sekoittaen samalla, sen jälkeen liuotin poistettiin
haihduttamalla, ja jäännös sekoitettiin veteen, neut-
raloitiin natriumvetykarbonaatilla ja uutettiin etyy-
lietterillä.

35 Eetteriuuttoliuokset yhdistettiin, pestiin ve-
dellä, 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.

¹H-NMR (DMSO): delta 7,9 - 7,3 (m, 4H); 2,8 (s, 3H)

5

Samalla tavalla saatiin:

3-karbetoksi-5-asetyyli-isoksatsoli

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

¹H-NMR (CDCl₃): delta 7,3 (s, 1H); 4,5 (q, 2H); 2,7 (s, 3H); 1,5 (t, 3H)

10

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)

15

¹H-NMR (CDCl₃): delta 7,0 (s, 1H); 4,6 (s, 2H); 3,4 (s, 3H); 2,6 (s, 3H)

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

20

2) 3-bentsyloksi-5-asetyyli-isoksatsoli

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

25

Seosta refluksoitettiin 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 etyylieetteriä.

30

Seosta refluksoitettiin 2 tuntia, se jäädytettiin huoneen lämpötilaan, ja lisättiin 159 ml 2M rikkihappoa.

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

35

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 refluksoitettiin 8 tuntia.

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

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

10 ¹H-NMR (CDCl₃):delta 7,5 (m, 5H); 7,2 (s, 1H); 5,4 (s, 2H); 2,5 (s, 3H)

15 3) 3-(2-kloori-6-fluorifenyyli)-5-metyyli-4-asetyyli-isoksatsoli

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

20 Reaktioseos jäädytettiin 0°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°C:na.

25 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.

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

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

$^1\text{H-NMR}$ (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

5 Liuokseen, joka sisälsi 25 g (172 mmol) 3-kloori-5-asetyyli-isoksatsolia 4,9 ml jääetikkaa, lisättiin pisaroittain 10 minuutin aikana liuos, joka sisälsi 28,65 g (179 mmol) bromia 20 ml:ssa kloroformia, pittäen reaktioseos samalla 48-50°C:ssa ja sekoittaen.

10 5 minuutin kuluttua seos kaadettiin 330 g:aan vettä ja jäämurskaa.

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

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

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): delta 7,00 (s, 1H); 4,37 (s, 2H)

Samalla tavalla valmistettiin seuraavat yhdisteet:

3-metoksi-5-bromiasetyyli-isoksatsoli

20 $\sqrt{3}$ -metoksi-5-asetyyli-isoksatsolista, Acta Chem. Scand. 28 B (1947) 6397, saanto 91 %; vettyvä kiteinen yhdiste

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): delta 6,63 (s, 1H); 4,33 (s, 2H); 4,00 (s, 3H)

3-bentsyloksi-5-bromiasetyyli-isoksatsoli

25 Saanto 83 %; valkoinen kiteinen yhdiste, sp. 80-81°C (isopropyylieetteri);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): delta 7,37 (s, 5H); 7,29 (s, 1H); 5,28 (s, 2H); 4,71 (s, 2H)

3-fenylyli-5-metyyli-4-bromiasetyyli-isoksatsoli

30 $\sqrt{3}$ -fenylyli-5-metyyli-4-asetyyli-isoksatsolista, Gazz. Chim. It. 76 (1946) 2007; Saanto 87 %; valkoinen kiteinen yhdiste, sp. 46-48°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): delta 7,57 (m, 5H); 3,22 (s, 2H); 2,71 (s, 3H)

5-hydroksimetyyli-3-bromiasetyyli-isoksatsoli

35 $\sqrt{5}$ -hydroksimetyyli-3-asetyyli-isoksatsolista, Il Farmaco, Ed. sci., 39 (1984) 4877; Saanto 94 %; öljymäinen yh-

diste, kp. 160°C/0,3 mmHg

¹H-NMR (CDCl₃): delta 6,72 (s, 1H); 4,85 (s, 2H);
4,60 (s, 2H)

3-metyyli-5-bromiasetyyli-isoksatsoli

5

[3-metyyli-5-asetyyli-isoksatsolista, Gazz, Chim.

Ital. 72 (1942) 242]; Saanto 87 %; valkoinen kiteinen
yhdiste, sp. 44-46°C (isopropyylieetteri)

¹H-NMR (CDCl₃): delta 7,00 (s, 1H); 4,42 (s, 2H);
2,43 (s, 3H)

10

3-(2-kloori-6-fluorifenyyli)-5-bromiasetyyli-isoksatsoli

Saanto 85 %; öljymäinen yhdiste, kp. 145-150°C/0,3 mmHg

¹H-NMR (CDCl₃): delta 7,8 - 7 (m, 4H); 4,60 (s, 2H)

3-karbetoksi-5-bromiasetyyli-isoksatsoli

Saanto 83 %; valkoinen kiteinen yhdiste, sp. 74-75°C

15

(isopropyylieetteri)

¹H-NMR (CDCl₃): delta 7,5 (s, 1H); 4,52 (q, 2H); 4,50
(s, 2H); 1,5 (t, 3H)

3-metoksimetyyli-5-bromiasetyyli-isoksatsoli

[3-metoksi-5-asetyyli-isoksatsolista, Acta Chem. Scand.

20

28 B (1947) 639]; Saanto 91 %, öljymäinen yhdiste

¹H-NMR (CDCl₃): delta 7,1 (s, 1H); 4,4 (s, 2H); 3,4
(s, 3H)

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

Saanto 98 %; valkoinen kiteinen aine, sp. 53-54°C

(heksaani)

¹H-NMR (CDCl₃): 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-
isoksatsoli

30

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

(isopropyylieetteri)

¹H-NMR (CDCl₃): delta 7,88 - 7,10 (m, 3H); 3,80
(s, 2H); 2,84 (s, 3H).

Esimerkki D

1) 2-amino-4-(3-bromi-5-isoksatsolyyli)tiatsoli
Seosta, joka sisälsi 32,4 g (120,4 mmol) 5-bromi-
asetyyli-3-bromi-isoksatsolia ja 18,4 g (240 mmol) tio-
5 ureaa 400 ml:ssa vedetöntä etanolia, refluksoitettiin
90 minuuttia.

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

Uuttoliuokset ja eetteripesuliuokset yhdistet-
tiin, pestiin vedellä neutraaleiksi, kuivattiin nat-
riumsulfaattilla ja haihdutettiin sitten kuiviin.

Kiteinen jäännös (28,7 g, 97 %) puhdistettiin
15 kiteyttämällä se uudelleen metanolista; sp. 160-162°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): delta 7,47 (s, 1H); 6,97 (s, 1H)

Samalla tavalla valmistettiin seuraavat yhdisteet:
2-amino-4- β -(2-kloori-6-fluorifenyyli)-5-metyyli-4-
isoksatsolyyli γ tiatsoli

20 Saanto 81,5 %; kiteinen yhdiste, sp. 148-149°C (iso-
propyylialkoholi)

¹H-NMR (DMSO-d₆): delta 7,9 - 7,4 (m, 3H); 6,0 (s, 1H);
2,8 (s, 3H)

2-amino-4-(3-fenyyli-5-metyyli-4-isoksatsolyyli)tiat-
25 soli

Saanto 69,5 %; kiteinen yhdiste, sp. 223-224°C (metyy-
lialkoholi)

¹H-NMR (DMSO-d₆): delta 7,62 (s, 1H); 6,43 (s, 1H);
2,58 (s, 3H)

30 2) 2-amino-4-(3-metoksi-5-isoksatsolyyli)tiat-
soli

Seosta, joka sisälsi 9,2 g (41,8 mmol) 3-metok-
si-5-bromiasetyyli-isoksatsolia ja 6,36 g (83,6 mmol)
tioureaa 140 ml:ssa metyylialkoholia, refluksoitettiin
35 90 minuuttia ja jäähdytettiin sen jälkeen 1 tunnin
ajan jäähauteella.

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

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

Saanto 6,9 g (83,7 %); metyylialkoholista uudelleenkiteyttämisen jälkeen yhdiste sulaa 215-217°C:ssa.
 10 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 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)
 15 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 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)tiatsoli

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

25 Sakka kerättiin talteen suodattamalla ja lisättiin seokseen, joka sisälsi 25 ml 10 %:ista natriumhydroksidin vesiliuosta ja 100 ml etyyliasettaattia, sekoittaen samalla voimakkaasti.

30 Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin, kuivatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Saanto 7,7 g (77 %); asetonitriilistä uudelleenkiteyttämisen jälkeen yhdiste sulaa 169-170°C:ssa.

Samalla tavalla valmistettiin seuraavat yhdisteet:

2-amino-4-(3-bentsyloksi-5-isoksatsolyyli)tiatsoli
 Saanto 76,5 %; sp. 129-131°C (asetonitriili)
¹H-NMR (CDCl₃): delta 7,3 (s, 1H); 6,5 (s, 1H); 5,4
 (s, 2H)

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

10 2-amino-4-(3-fenyyli-5-isoksatsolyyli)tiatsoli
 [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 %)

15 2-amino-4-[3-(2-kloori-6-fluorifenyyli)-5-isoksatso-
 lyyli]tiatsoli

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

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

20 2-amino-4-(3-metyyli-5-isoksatsolyyli)tiatsoli
 Saanto 57 %; sp. 208-210°C (asetonitriili)
¹H-NMR (DMSO-d₆): delta 7,03 (s, 1H); 6,5 (s, 1H);
 2,3 (s, 3H);

2-amino-4-(3-metoksimetyyli-5-isoksatsolyyli)tiatsoli
 Saanto 49 %; sp. 137-138°C (asetonitriili)

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 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
 Saanto 70 %; sp. 151-152°C (asetonitriili)

30 ¹H-NMR (DMSO-d₆): delta 6,8 (s, 1H); 3,0 (q, 2H);
 1,2 (t, 3H)

4) 2-amino-4-(3-hydroksimetyyli-5-isoksatso-
 lyyli)tiatsoli

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

35 2-amino-4-(3-karbetoksi-5-isoksatsolyyli)tiatsolia
 40 ml:ssa dimetyyliformamidia ja 80 ml:ssa metyylialko-

holia, lisättiin vähitellen ja noin 35°C:ssa samalla sekoittaen 4,4 g (116,2 mmol) natriumboorihydridiä.

Lisäyksen päätyttyä reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 90 minuuttia, ja sitten se tehtiin happamaksi lisäämällä siihen varovasti 60 ml 10 %:ista suolahappoa.

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)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 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-karbetoksi-5-bromiasetyyli-isoksatsolia ja 31,8 g (418 mmol) tioureaa 685 ml:ssa etanolia, refluksoitettiin 90 minuuttia ja jäähdytettiin sen jälkeen 1 tunnin ajan jäähauteella.

Sakka kerättiin talteen suodattamalla ja lisättiin kaliumvetykarbonaatin vesiliuokseen sekoittaen samalla voimakkaasti.

Reaktioseosta ravistettiin etyyliasetaatin kanssa. Yhdistetyt orgaaniset uuttoliuokset pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin. Saanto 43,4 g (86,7 %); sp. 156-157°C (asetonitriili)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 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-amino-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 jäädyttämisen jälkeen sakka kerättiin talteen suodattamalla alennetussa paineessa ja kuivattiin.

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

¹H-NMR (DMSO-d₆): delta 7,5 (s, 1H); 6,6 (s, 1H)

Esimerkki E

10 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) etoksalyyli-
15 kloridia.

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

20 Sakka kerättiin talteen suodattamalla ja pestiin suodattimessa runsaalla vesimäärällä.

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

¹H-NMR (DMSO-d₆): delta 8,20 (s, 1H); 7,20 (s, 1H); 4,42 (q, 2H); 1,40 (t, 3H)

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

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

¹H-NMR (DMSO-d₆): 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.

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.

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

¹H-NMR (DMSO-d₆): 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:

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

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

¹H-NMR (DMSO-d₆): delta 8,2 - 7,4 (m, 5H); 8,1 (s, 1H); 7,5 (s, 1H); 4,4 (q, 2H); 1,4 (t, 3H)

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

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

¹H-NMR (DMSO-d₆): delta 8,1 (s, 1H); 7,0 (s, 1H); 5,5 (s, 2H); 4,4 (q, 4H); 1,4 (t, 6H)

Bentsyyli-4- $\sqrt{3}$ -(2-kloori-6-fluorifenylyli)-5-isoksatsolyyli $\sqrt{7}$ tiatsoli-2-oksamaatti

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

¹H-NMR (DMSO-d₆): delta 8,3 (s, 1H); 7,5 (m, 8H); 7,2 (s, 1H); 5,5 (s, 2H)

Sykloheksyyli-4- $\sqrt{3}$ -(2-kloori-6-fluorifenylyli)-5-isoksatsolyyli $\sqrt{7}$ tiatsoli-2-oksamaatti

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

¹H-NMR (DMSO-d₆): delta 8,2 (s, 1H); 7,6 (m, 3H);
7,1 (s, 1H); 4,9 (m, 1H); 2,2 - 1,1 (m, 10H)

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.

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

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

¹H-NMR (DMSO-d₆): 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:
2-etoksietyyli[4-(5-fenyli-3-isoksatsolyyli)tiatsoli-2-oksamaatti]

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

¹H-NMR (DMSO-d₆): 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)

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

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

¹H-NMR (DMSO-d₆): 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)

2-etoksietyyli[4-β-(2-kloori-6-fluorifenyyli)-5-isoksatsolyyli]tiatsoli-2-oksamaatti]

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

¹H-NMR (DMSO-d₆): 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)

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

Saanto 85 %; sp. 47-58°C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 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)

10

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

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

¹H-NMR (DMSO-d₆): 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)

15

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

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

¹H-NMR (CDCl₃): 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)

20

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

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

¹H-NMR (DMSO-d₆): 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)

25

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

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

¹H-NMR (DMSO-d₆): 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)

30

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

35

Sp. 217-219°C (asetonitriili)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 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)
2-etoksietyyli[4-(3-bromi-5-isoksatsolyyli)tiatsoli-
2-oksamaatti]

5

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

¹H-NMR (DMSO-d₆): 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)

10

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

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

¹H-NMR (DMSO-d₆): 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)

15

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

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

¹H-NMR (DMSO-d₆): 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)

20

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

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

¹H-NMR (DMSO-d₆): 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)

25

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

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

¹H-NMR (DMSO-d₆): 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)

30

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

35

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 -
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-
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.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 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

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

Reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan,
uutettiin kahdesti 150 ml:lla etyylietteriä, käsitel-
tiin aktiivihielellä ja suodatettiin.

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

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

¹H-NMR (DMSO-d₆): delta 8,13 (s, 1H); 7,16 (s, 1H)

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

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

Liuos jäädytettiin huoneen lämpötilaan, ja sit-
ten sen annettiin seisoa 4°C:ssa yön yli.

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

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

¹H-NMR (DMSO-d₆): 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

Liuokseen, joka sisälsi 3,20 g (26,4 mmol) trome-
tamiinia 75 ml:ssa metanolia ja jota sekoitettiin kevyes-
ti refluksoiden, lisättiin yhdessä erässä 8,4 g (26,3 mmol)
4-(3-bromi-5-isoksatsolyyli)-2-tiatsolyylioksamiinihappoa.

Reaktioseos jäädytettiin huoneen lämpötilaan, ja
noin 15 minuutin kuluttua sakka kerättiin talteen suodat-
tamalla, pestiin suodattimessa kylmällä metanolilla ja
kuivattiin.

Raakatuote (7,10 g, 61,5 %) kiteytettiin uudel-
leen metanolista; sp. 183°C (hajoaa).

¹H-NMR (DMSO-d₆+D₂O): delta 8,07 (s, 1H); 7,17 (s, 1H);
3,65 (s, 6H)

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

Liuokseen, joka sisälsi 1,25 g (8,6 mmol) L-ly-
siiniä 140 ml:ssa 75 %:ista etanolin vesiliuosta, lisät-
tiin 2,6 g (8,2 mmol) 4-(3-bromi-5-isoksatsolyyli)tiat-

soli-2-oksamiinihappoa, samalla kun sitä refluksoitettiin ja sekoitettiin.

0°C:seen jäädyttämisen jälkeen seosta sekoitettiin 3 tuntia. Sakka kerättiin talteen suodattamalla;

5 saanto 2,7 g (71 %); sp. 196-197°C (hajoaa).

¹H-NMR (D₂O): delta 7,5 (s, 1H); 6,5 (s, 1H); 3,9 (t, 3H); 3,1 (m, 2H); 2,2 - 1,3 (m, 6H)

Samalla tavalla valmistettiin seuraavat yhdisteet:

4-(3-metoksi-5-isoksatsolyyli)tiatsoli-2-oksamiinihappo

10 Saanto 82 %; sp. 224-225°C (hajoaa)

¹H-NMR (DMSO-d₆): delta 8,0 (s, 1H); 6,5 (s, 1H); 4,0 (s, 3H)

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

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

¹H-NMR (DMSO-d₆): 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-2-oksamaatti]

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

¹H-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-2-oksamaatti]

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

¹H-NMR (DMSO-d₆): delta 8,2 - 7,1 (m, 5H); 8,2 (s, 1H); 7,4 (s, 1H); 3,8 (m, 2H); 3,0 (m, 2H)

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

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

¹H-NMR (DMSO-d₆): delta 9 - 7,3 (m, 6H); 7,4 (s, 1H); 3,8 (m, 2H); 3,1 (m, 2H)

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

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

5 ¹H-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-fluorifenyyl)-5-isoksatsolyyli]tiatsoli-2-oksamaatti

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

¹H-NMR (DMSO-d₆): 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-fenyyl-5-metyyl-4-isoksatsolyyli)tiatsoli-2-oksamiinihappo

15 Saanto 62 %; sp. 187-188°C (isopropylialkoholi; hajoaa)

¹H-NMR (DMSO-d₆): delta 7,6 (m, 5H); 7,2 (s, 1H); 2,6 (s, 3H)

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

20 Saanto 60 %; sp. 164-166°C (isopropylialkoholi; hajoaa)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 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-hydroksimetyyl-3-isoksatsolyyl)-tiatsoli-2-oksamaatti]

25 Saanto 61 %; sp. 185-187°C (metyylialkoholi; hajoaa)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 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-hydroksimetyyl-5-isoksatsolyyl)-tiatsoli-2-oksamaatti]

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

¹H-NMR (DMSO-d₆): 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)

¹H-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-tiatsolyyli]oksamidi

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, kuivattiin alennetussa paineessa 50°C:ssa (2,70 g) ja kiteytettiin 55 ml:sta jäätikkää, jolloin saatiin 2,20 g (69 %) analyttisesti puhdasta kiteistä tuotetta, joka hajoaa sulamatta 255°C:ssa.

¹H-NMR (DMSO-d₆): delta 8,20 (s, 1H); 7,20 (s, 1H)

2) N-[4-(3-metoksi-5-isoksatsolyyli)-2-tiatsolyyli]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.

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

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): delta 8,0 (s, 1H); 6,5 (s, 1H);
4,0 (s, 3H)

Samalla tavalla valmistettiin seuraavat yhdisteet:

5 N-[4-(3-fen-yyli-5-metyyli-4-isoksatsolyyli)-2-tiatsolyli]oksamidi

Saanto 73 %; sp. 204-205 $^{\circ}\text{C}$ (asetonitriili)

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

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

Saanto 74 %; sp. 246-247 $^{\circ}\text{C}$ (jääetikka)

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

15 N-[4-(2-kloori-6-fenyyli)-5-isoksatsolyli]-2-tiatsolyli]oksamidi

Saanto 77 %; sp. 235-237 $^{\circ}\text{C}$ (jääetikka)

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

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

Saanto 90 %; sp. 245-246 $^{\circ}\text{C}$ (jääetikka)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): delta 8,0 (s, 1H); 6,7 (s, 1H);
3,3 (s, 3H)

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

Saanto 85 %; sp. 219-221 $^{\circ}\text{C}$ (jääetikka, hajoaa)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): delta 7,0 (s, 1H); 3,1 (q, 2H);
1,3 (t, 3H)

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

Saanto 45 %; sp. 250-255 $^{\circ}\text{C}$ (jääetikka; hajoaa)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 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

5 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.

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

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

15 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.

¹H-NMR (TFAA): delta 8,1 (s, 1H); 7,2 (s, 1H); 4,2 - 3,2 (m, 8H); 3,2 (s, 3H)

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

25 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.

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

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

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

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

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

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

5 Liuosta, 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.

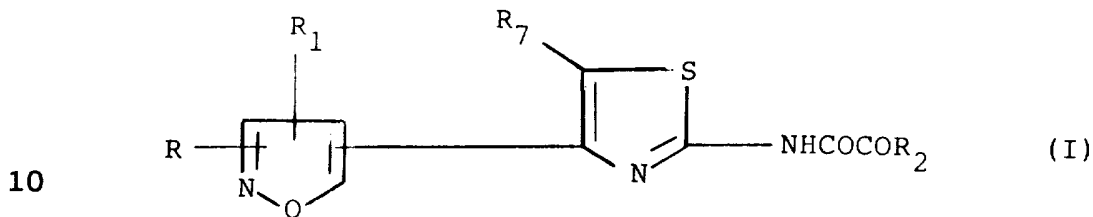
Liuotin poistettiin haihduttamalla, ja jäännös
kiteytettiin 300 ml:sta metyylialkoholia.

10 Saanto 3,2 g (43,5 %); sp. 194-195°C

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

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpois-
 ten 4-(isoksatsolyyli)tiatsoli-2-oksamiinihappojohdan-
 naisten valmistamiseksi, joiden kaava on



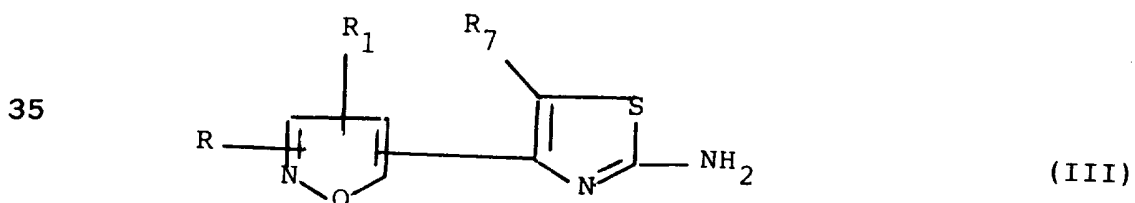
jossa R ja R₁ ovat samoja tai erilaisia ja merkitsevät
 vetyä, bromia, klooria, hydroksia, metyyliä, hydroksime-
 15 tyyliä, metoksia, metoksimetyyliä, fenyyliä tai 2-kloori-
 ri-6-fluori-fenyyliä;

R₂ on hydroksi, OR₃ tai NR₄R₅;

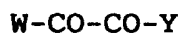
R₃ on etyyli tai etoksietyyli;

R₄ ja R₅ ovat samoja tai erilaisia ja merkitsevät vetyä
 20 tai isopropyyliä tai yhdessä typpiä atomin kanssa, johon ne
 ovat liittyneet, muodostavat 4-metyylipiperatsiiniren-
 kaan, tai kun toinen niistä on vety, toinen voi olla 4-
 (3-bromi-5-isoksatsolyyli)-tiatsol-2-yyli; ja

R₇ on vety tai etyyli, sillä edellytyksellä, että R₂ ei
 25 ole hydroksi tai OR₃, kun isoksatsolyyliryhmä on 3- tai
 5-isoksatsolyyliryhmä; ja, kun R₂ on hydroksi, kaavan I
 mukaisten yhdisteiden orgaanisten ja epäorgaanisten emäs-
 ten kanssa ja, kun R₂ sisältää emäksisen ryhmän, orgaa-
 nisten ja epäorgaanisten happojen kanssa muodostamien,
 30 farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi,
 t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jonka kaava on



saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on

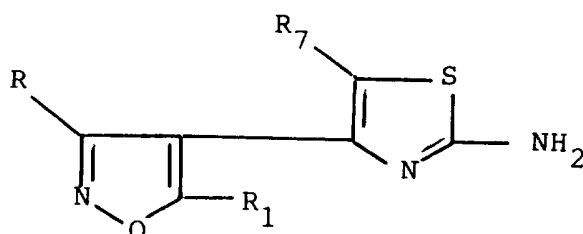


5 jossa Y on kloori tai bromi ja W on kloori, bromi tai
 OR₃, jossa R₃ tarkoittaa samaa kuin edellä, ja haluttaes-
 sa saatu yhdiste saatetaan reagoimaan orgaanisen emäksen
 tai vesipitoisen epäorgaanisen emäksen kanssa, ja halut-
 taessa kaavan I) mukainen yhdiste muutetaan farmaseutti-
 10 sestä hyväksyttäväksi suolaksi epäorgaanisen tai orgaani-
 sen emäksen kanssa, kun R₂ on hydroksyyli-ryhmä, tai or-
 gaanisen tai epäorgaanisen hapon kanssa, kun R₂ sisältää
 emäksisen funktionaalisen ryhmän.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
 15 t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan pyridii-
 nissä tai inertissä liuottimessa happoakseptorin läsnäol-
 lessa.

3. Yhdiste, jonka kaava on

20



25

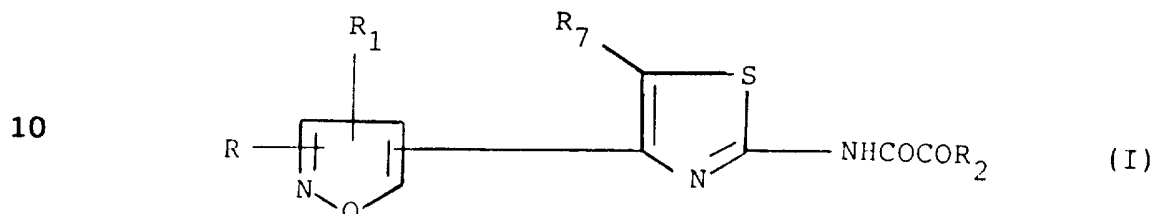
jossa R ja R₁ ovat samoja tai erilaisia ja merkitsevät
 vetyä, bromia, klooria, hydroksia, metyyliä, hydroksime-
 tyyliä, metoksia, metoksimetyyliä, fenyyliä tai 2-kloori-
 6-fluori-fenyyliä; ja

30

R₇ on vety tai etyyli.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara 4-(isoxazolyl)thiazol-2-oxaminsyraderivat
5 med formeln



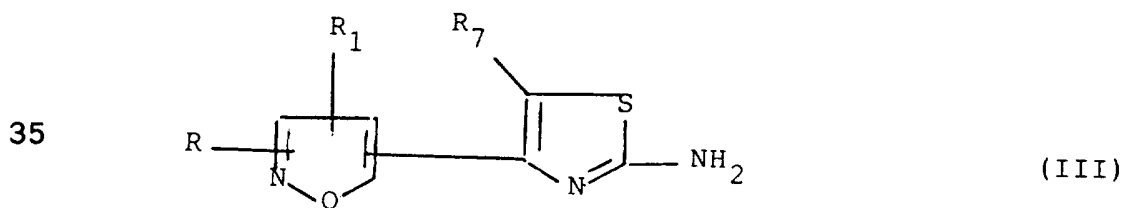
- 15 där R och R₁ är lika eller olika och betecknar väte, brom, klor, hydroxi, metyl, hydroximetyl, metoxi, metoximetyl, fenyl eller 2-klor-6-fluorfenyl;

R₂ är hydroxi, OR₃ eller NR₄R₅;

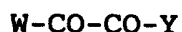
R₃ är etyl eller etoxietyl;

- 20 R₄ och R₅ är lika eller olika och betecknar väte eller isopropyl eller tillsammans med kväveatomen, vid vilken de är bundna, bildar en 4-metylpiperazinring, eller då den ena av dem är väte, kan den andra vara 4-(3-brom-5-isoxazolyl)-thiazol-2-yl; och

- 25 R₇ är väte eller etyl, förutsatt, att R₂ icke är hydroxi eller OR₃ då isoxazolylgruppen är en 3- eller 5-isoxazolylgrupp; och farmaceutiskt godtagbara salter av föreningarna med formeln (I) med organiska och oorganiska baser, då R₂ är hydroxi, och med organiska och oorganiska
30 syror, då R₂ innehåller en basisk grupp, k ä n n e - t e c k n a t därav, att en förening med formeln



omsätts med en förening, som har formeln

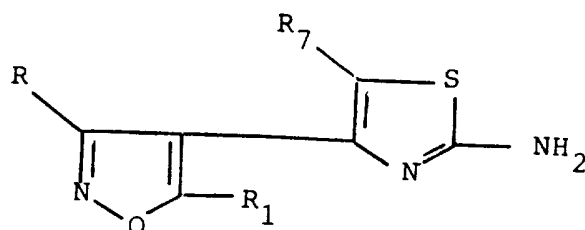


5 där Y är klor eller brom och W är klor, brom eller OR_3 ,
där R_3 betecknar samma som ovan, och om så önskas, om-
sätts den erhållna föreningen med en organisk bas eller
en vattenhaltig oorganisk bas, och om så önskas, omvand-
10 las föreningen med formeln (I) till ett farmaceutiskt
godtagbart salt med en oorganisk eller organisk bas, då
 R_2 är en hydroxylgrupp, eller med en organisk eller oor-
ganisk syra, då R_2 innehåller en basisk funktionell
grupp.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
15 t e c k n a t därav, att reaktionen utförs i pyridin el-
ler i ett inert lösningsmedel i närvaro av en syraaccep-
tor.

3. Förening med formeln

20



25

där R och R_1 är lika eller olika och betecknar väte,
brom, klor, hydroxi, metyl, hydroximetyl, metoxi, metoxi-
metyl, fenyl eller 2-klor-6-fluorfenyl; och
30 R_7 är väte eller etyl.

30