



**SUOMI-FINLAND**  
**(FI)**

**Patentti- ja rekisterihallitus**  
**Patent- och registerstyrelsen**

(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)

|                                                                                             |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| (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) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. -<br>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. Carenzi, 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-(isoxazolyli)tiazol-2-oxaminsyraderivat och mellanprodukter**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

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

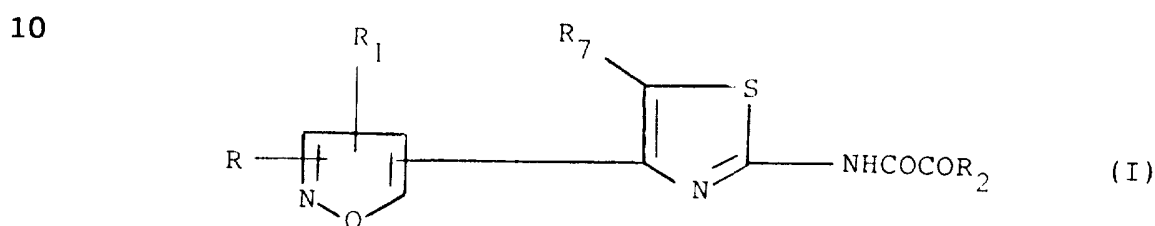
(57) Tiivistelmä - Sammandrag

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-(isoxazolyli)-tiazol-2-oxamsyraderivat; 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



15

jossa R ja R<sub>1</sub> ovat samoja tai erilaisia ja merkitsevät vetyä, bromia, klooria, hydroksia, metyyliä, hydroksime-  
tyyliä, metoksia, metoksimetyyliä, fenyyliä tai 2-kloori-6-fluori-fenyyliä;

20   R<sub>2</sub> on hydroksi, OR<sub>3</sub> tai NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>;

R<sub>3</sub> on etyyli tai etoksietyyli;

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

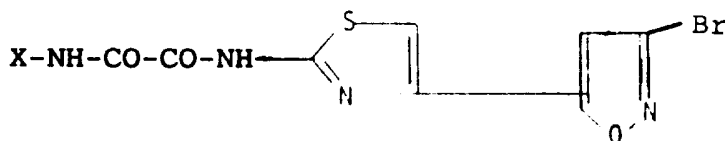
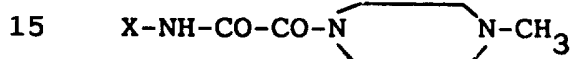
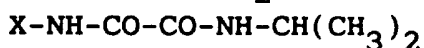
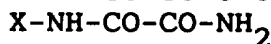
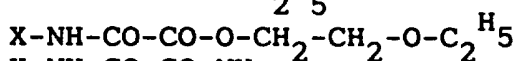
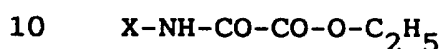
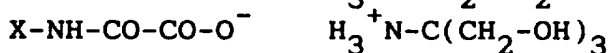
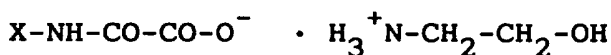
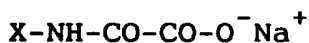
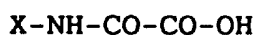
R<sub>7</sub> on vety tai etyyli, sillä edellytyksellä, että R<sub>2</sub> ei ole hydroksi tai OR<sub>3</sub>, kun isoksatsolyyliryhmä on 3- tai 5-isoksatsolyyliryhmä; ja, kun R<sub>2</sub> on hydroksi, kaavan I

30   mukaisten yhdisteiden orgaanisten ja epäorgaanisten emäk-  
ten kanssa ja, kun R<sub>2</sub> sisältää emäksisen ryhmän, orgaanisten ja epäorgaanisten happojen kanssa muodostamien, farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi.

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

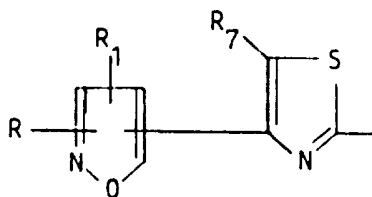
Keksinnön mukaisesti voidaan käyttää joko isomeeriseoksia tai seoksesta erottamalla tai stereospesifisellä synteesillä saatuja yksittäisiä isomeerejä.

Esimerkkejä kaavan (I) mukaisista yhdisteistä ovat seuraavat:



20

joissa X on ryhmä



25

joissa R:llä, R<sub>1</sub>:llä, ja R<sub>7</sub>:llä on edellä esitetty merkitys.

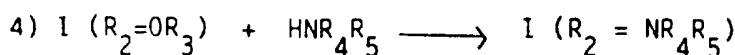
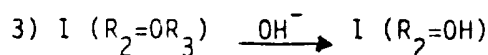
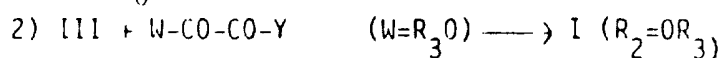
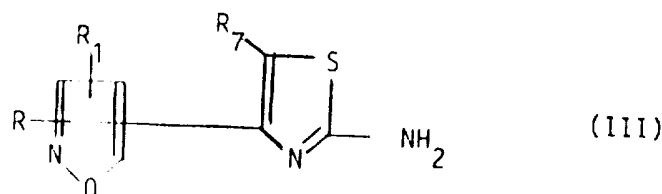
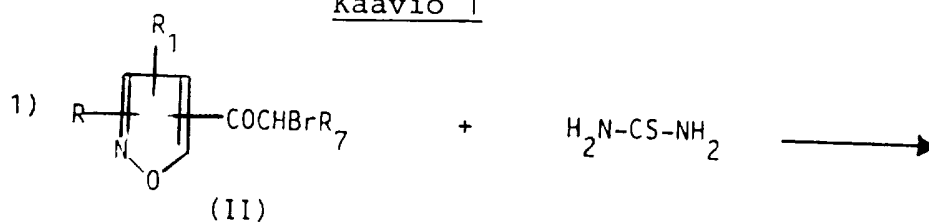
30

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

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

35

Kaavio 1



(R,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$  ja  $\text{R}_7$  merkitsevät samaa kuin edellä yleiskaavan (I) yhteydessä; Y on kloori tai bromi; W on kloori, bromi tai ryhmä  $\text{R}_3\text{O}$ ).

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  $50-100^\circ\text{C}$ .

Kaavan (III) mukaisen yhdisteen annetaan sitten reagoida (reaktio 2) oksaalihappomonoesterin halogenidin kanssa, jolloin saadaan kaavan (I), jossa  $\text{R}_2$  on ryhmä  $\text{OR}_3$ , mukaisia yhdisteitä.

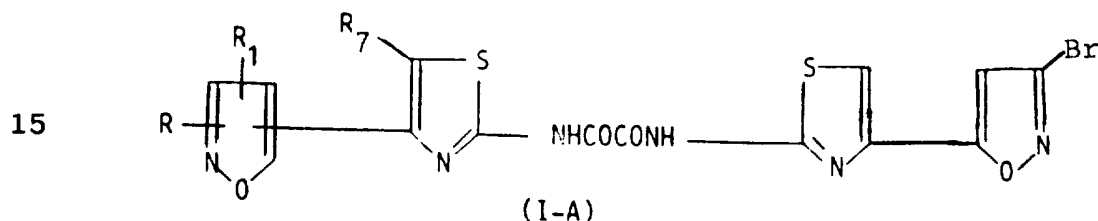
Reaktio 2 tehdään edullisesti pyridiinissä tai inertissä liuottimessa happoakseptorin ollessa mukana.

Kaavan (I), jossa  $\text{R}_2 = \text{OR}_3$ , mukaisista yhdisteistä valmistetaan reaktiolla epäorgaanisen emäksen vesiliuoksen kanssa (reaktio 3) vapaita happoja (I,  $\text{R}_2 = \text{OH}$ ) ja reaktiolla kaavan  $\text{HNR}_4\text{R}_5$  mukaisen orgaanisen emäksen kanssa (reaktio 4) kaavan (I), jossa  $\text{R}_2 = \text{NR}_4\text{R}_5$ , mukaisia yhdisteitä.

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 substituuttien  $R$  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.

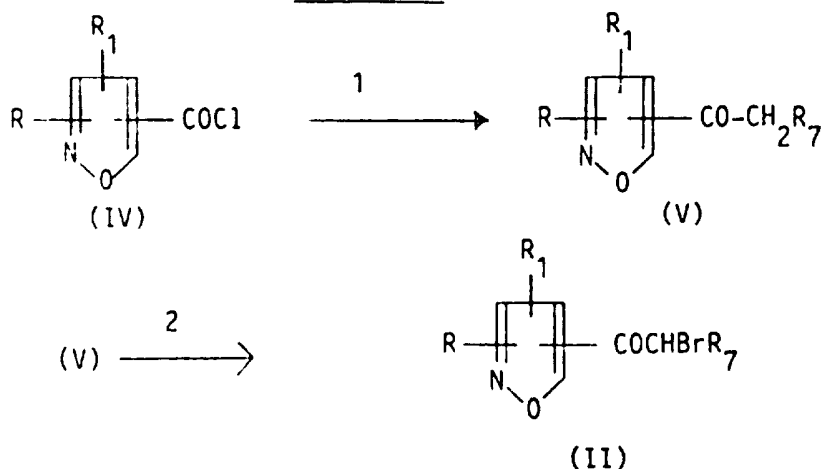
25 Suolojen muodossa olevat kaavan (I) mukaiset yhdisteet valmistetaan antamalla kaavan (I), jossa  $R_1=OH$ , mukaisen yhdisteen reagoida farmaseuttisesti hyväksyttävän orgaanisen tai epäorgaanisen emäksen kanssa.

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 synteisistä esitetään kaaviossa 2.

Kaavio 2



Kaavion 2 reaktio 1 tehdään antamalla asyyli-  
 kloridin (IV) reagoida dietyylimalonaatin tai dietyyli-  
 alkyylimalonaatin 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 hiilitetrakloridis-  
 sa, kloroformissa, metyleenikloridissa, tms.

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],

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

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

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].

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.

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.

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

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

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

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).

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 osoittautui 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 osoittautui 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- $\zeta$ 3-(2-kloori-6-fluorifenyyli)-5-isoksatsolyyli7-  
etanoli

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

15        Haihduttamalla orgaaninen faasi saatiin 31,1 g  
öljyä, joka puhdistettiin tislaamalla, ja fraktio, jo-  
ka kiehui 140-150°C:ssa (0,3 mmHg), otettiin talteen.  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)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- $\zeta$ 3-  
(2-kloori-6-fluorifenyyli)-5-isoksatsolyyli7etanolia  
187 ml:ssa etikkahappoa ja jota pidettiin 5°C:ssa  
samalla sekoittaen, lisättiin pisaroiittain 9,07 g  
(90,7 mmol) CrO<sub>3</sub>: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-  
lieetterillä.

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.

<sup>1</sup>H-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)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 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

<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)

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) dietyylimalo-naattia 78 ml:ssa etyylieetteriä 63 g vedetöntä etyy-lialkoholia 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-isoksatsolylikarbonyyli-kloridia (BE-patenttijulkaisu 665 249) 65 ml:ssa etyy-lieetteriä.

30

Seosta refluksoitettiin 2 tuntia, se jäähdytettiin 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 jäähdytettiin 20°C:seen ja neutraloitiin (pH 6,5) 10 M kaliumhydroksidilla vakio-  
lämpötilassa.

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

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 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 jäähdytettiin 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 etyyлиеetteriä.

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.

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

Esimerkki C

1) 3-kloori-5-bromiasetyyli-isoksatsoli

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, pi-  
tään reaktioseos samalla 48-50°C:ssa ja sekoittaen.  
10 5 minuutin kuluttua seos kaadettiin 330 g:aan vet-  
tä ja jäämurskaa.

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

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

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): delta 7,00 (s, 1H); 4,37 (s, 2H)

Samalla tavalla valmistettiin seuraavat yhdisteet:

3-metoksi-5-bromiasetyyli-isoksatsoli

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

20 28 B (1947) 6397, saanto 91 %; vettyvä kiteinen yhdiste

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): delta 6,63 (s, 1H); 4,33 (s, 2H); 4,00  
(s, 3H)

3-bentsyloksi-5-bromiasetyyli-isoksatsoli

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

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): delta 7,37 (s, 5H); 7,29 (s, 1H);  
5,28 (s, 2H); 4,71 (s, 2H)

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

[3-fenyyli-5-metyyli-4-asetyyli-isoksatsolista, Gazz.

30 Chim. It. 76 (1946) 2007; Saanto 87 %; valkoinen ki-  
teinen yhdiste, sp. 46-48°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): delta 7,57 (m, 5H); 3,22 (s, 2H);  
2,71 (s, 3H)

5-hydroksimetyyli-3-bromiasetyyli-isoksatsoli

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

diste, 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

5     [3-metyyli-5-asetyyli-isoksatsolista, Gazz. Chim.  
Ital. 72 (1942) 2427; 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)

10     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

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

15     <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

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

20     28 B (1947) 6397; 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

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-  
isoksatsoli

30     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).

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-  
ureaa 400 ml:ssa vedetöntä etanolia, refluksoitettiin  
90 minuuttia.

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

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

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

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

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

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

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

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): delta 7,62 (s, 1H); 6,43 (s, 1H);  
2,58 (s, 3H)

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  
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  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): delta 7,37 (s, 1H); 6,43 (s, 1H); 4,03 (s, 3H)

Samalla tavalla valmistettiin:

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

15 Saanto 62,5 %; sp. 185-187°C (metyylialkoholi)  
 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 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 etyyliasetaattia, 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)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 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-isoksatsolyyli]tiatsoli

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

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

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

20 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);

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

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

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

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)

<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-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)

<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-amino-4-(3-metoksi-5-isoksatsolyyli)-2-tiatsolia ja 135 ml 48 %:ista bromivetyhappoa, kuumennettiin ulkopuolis-

la hauteella, jonka lämpötila oli 100°C, 1 tunnin ajan sekoittaen samalla.

Jäävesihauteella jäähdyttämisen 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.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 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-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 analyyttisesti puhdas-  
25 ta; sp. 196,5 - 197°C.

<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)

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

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

<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.

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.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 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-fenyyli-3-isoksatsolyyli)tiatsoli-2-oksamaatti

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

<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); 4,4 (q, 2H); 1,4 (t, 3H)

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

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

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 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-fluorifenyyli)-5-isoksatsolyyli- $\sqrt{7}$ tiatsoli-2-oksamaatti

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

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): delta 8,3 (s, 1H); 7,5 (m, 8H); 7,2 (s, 1H); 5,5 (s, 2H)

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

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

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 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<sub>7</sub>

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. Jäännös (8,30 g) kiteytettiin uudelleen 65 ml:sta asetonitriiliä; sp. 142-144°C.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 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-fenylyli-3-isoksatsolyyli)]tiatsoli-2-oksamaatti<sub>7</sub>

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

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 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-fenylyli-5-isoksatsolyyli)]tiatsoli-2-oksamaatti<sub>7</sub>

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

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 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]<sub>7</sub>tiatsoli-2-oksamaatti<sub>7</sub>

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

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 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-me-  
tyyli-4-isoksatsolyyli]tiatsoli-2-oksamaatti

Saanto 85 %; sp. 47-58°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 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);  
10 1,1 (t, 3H)

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

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

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): delta 8,0 (s, 1H); 6,7 (s, 1H);  
15 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]

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

20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 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)

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

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

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 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)

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

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

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 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)

35 2-etoksietyyli[4-(3-hydroksi-5-iso-oksatsolyyli)tiat-  
soli-2-oksamaatti]

Sp. 217-219°C (asetonitriili)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 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]

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

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 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)

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

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

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 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]

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

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 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]

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

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 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)

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

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

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 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)

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

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 %) analyyttisesti puhdasta kiteistä yhdistettä,  
sp. 175,5 - 177°C.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 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 aktiivihieillä 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).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 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)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 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).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O): 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-

solli-2-oksamiinihappoa, samalla kun sitä refluksoitiin 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).  
<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O): 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:

10 4-(3-metoksi-5-isoksatsolyyli)tiatsoli-2-oksamiinihappo  
 Saanto 82 %; sp. 224-225°C (hajoaa)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 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)

<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-2-oksamaatti]

20 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-fenyyli-3-isoksatsolyyli)tiatsoli-2-oksamaatti]

25 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)

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

30 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); 3,8 (m, 2H); 3,1 (m, 2H)

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

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

5 <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-fluorifenyyli)-5-isoksatsolyyli/7tiatsoli-2-oksamaatti/7

10 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)

15 4-(3-fenyyli-5-metyyli-4-isoksatsolyyli)tiatsoli-2-oksamiinihappo

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

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

20 2-aminoetanoli/4-3-(2-kloori-6-fluorifenyyli)-5-metyyli-4-isoksatsolyyli/7tiatsoli-2-oksamaatti/7

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

25 2-aminoetanoli/4-(5-hydroksimetyyli-3-isoksatsolyyli)-tiatsoli-2-oksamaatti/7

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)

30 2-aminoetanoli/4-(3-hydroksimetyyli-5-isoksatsolyyli)-tiatsoli-2-oksamaatti/7

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-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, kuivatettiin alennetussa paineessa 50°C:ssa (2,70 g) ja kiteytettiin 55 ml:sta jäätikkaa, jolloin saatiin 2,20 g (69 %) analyttisesti 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-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.

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

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 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-tiatsolyyli]oksamidi

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

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

10 N-[4-(5-fenyyli-3-isoksatsolyyli)-2-tiatsolyyli]oksa-  
midi

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

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

15 N-[4-(2-kloori-6-fenyyli)-5-isoksatsolyyli]-2-tiatso-  
lyyli]oksamidi

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

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

20 N-[4-(3-metyyli-5-isoksatsolyyli)-2-tiatsolyyli]oksa-  
midi

Saanto 90 %; sp. 245-246°C (jääetikka)

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

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

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

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

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

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

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 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

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-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.

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.

<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

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.

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.

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

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

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

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

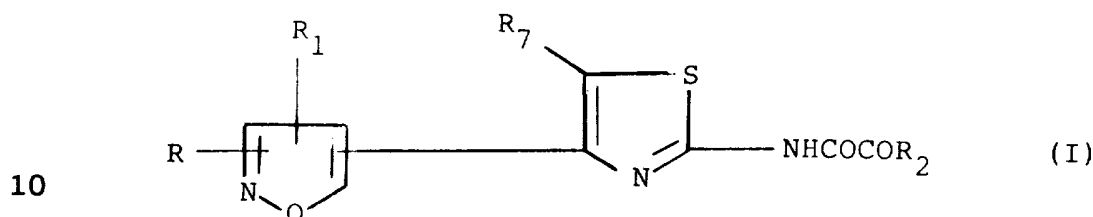
Liuotin poistettiin haihduttamalla, ja jäännös  
kiteytettiin 300 ml:sta metyylialkoholia.

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

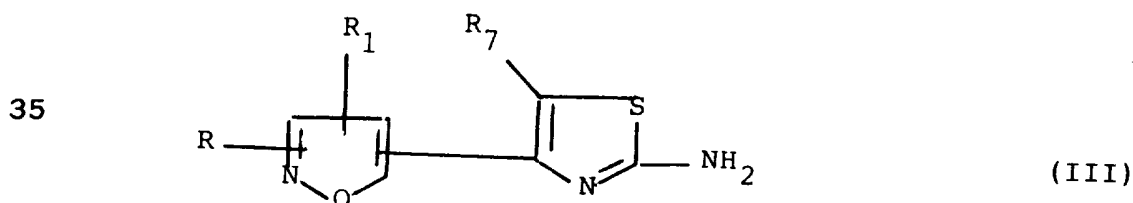
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): delta 8,1 (s, 1H); 7,1 (s, 1H);  
4,1 (m, 1H); 1,2 (d, 6H).

## Patenttivaatimukset

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

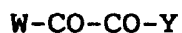


jossa R ja R<sub>1</sub> ovat samoja tai erilaisia ja merkitsevät  
vetyä, bromia, klooria, hydroksia, metyyliä, hydroksime-  
tyyliä, metoksia, metoksimetyyliä, fenyyliä tai 2-kloo-  
ri-6-fluori-fenyyliä;  
R<sub>2</sub> on hydroksi, OR<sub>3</sub> tai NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>;  
R<sub>3</sub> on etyyli tai etoksietyyli;  
R<sub>4</sub> ja R<sub>5</sub> ovat samoja tai erilaisia ja merkitsevät vetyä  
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  
R<sub>7</sub> on vety tai etyyli, sillä edellytyksellä, että R<sub>2</sub> ei  
ole hydroksi tai OR<sub>3</sub>, kun isoksatsolyyliryhmä on 3- tai  
5-isoksatsolyyliryhmä; ja, kun R<sub>2</sub> on hydroksi, kaavan I  
mukaisten yhdisteiden orgaanisten ja epäorgaanisten emäs-  
ten kanssa ja, kun R<sub>2</sub> sisältää emäksisen ryhmän, orgaa-  
nisten ja epäorgaanisten happojen kanssa muodostamien,  
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

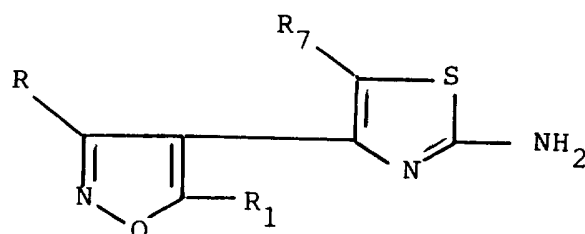


5 jossa Y on kloori tai bromi ja W on kloori, bromi tai  $OR_3$ , jossa  $R_3$  tarkoittaa samaa kuin edellä, ja haluttaessa saatu yhdiste saatetaan reagoimaan orgaanisen emäksen tai vesipitoisen epäorgaanisen emäksen kanssa, ja haluttaessa kaavan I) mukainen yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi epäorgaanisen tai orgaanisen emäksen kanssa, kun  $R_2$  on hydroksyyli-ryhmä, tai orgaanisen tai epäorgaanisen hapon kanssa, kun  $R_2$  sisältää emäksisen funktionaalisen ryhmän.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,  
15 t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan pyridiinissä tai inertissä liuottimessa happoakseptorin läsnäollessa.

3. Yhdiste, jonka kaava on

20



25

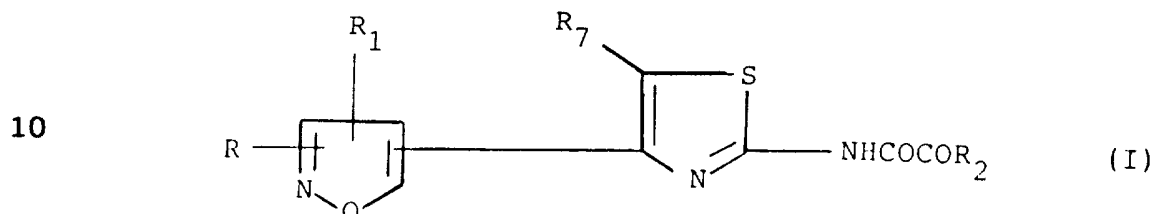
jossa R ja  $R_1$  ovat samoja tai erilaisia ja merkitsevät vetyä, bromia, klooria, hydroksia, metyyliä, hydroksimetyyliä, metoksia, metoksimetyyliä, fenyyliä tai 2-kloori-6-fluori-fenyyliä; ja

30

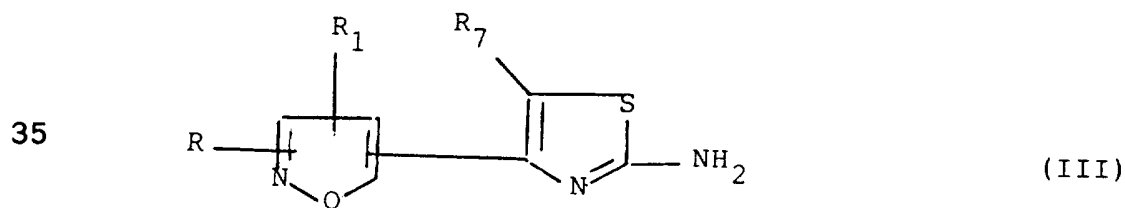
$R_7$  on vety tai etyyli.

## Patentkrav

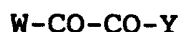
1. Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara 4-(isoxazolyl)thiazol-2-oxaminsyraderivat  
5 med formeln



- 15 där R och R<sub>1</sub> är lika eller olika och betecknar väte, brom, klor, hydroxi, metyl, hydroximetyl, metoxi, metoximetyl, fenyl eller 2-klor-6-fluorfenyl;  
R<sub>2</sub> är hydroxi, OR<sub>3</sub> eller NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>;  
R<sub>3</sub> är etyl eller etoxietyl;  
20 R<sub>4</sub> och R<sub>5</sub> 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 R<sub>7</sub> är väte eller etyl, förutsatt, att R<sub>2</sub> icke är hydroxi eller OR<sub>3</sub> då isoxazolylgruppen är en 3- eller 5-isoxazolylgrupp; och farmaceutiskt godtagbara salter av föreningarna med formeln (I) med organiska och oorganiska baser, då R<sub>2</sub> är hydroxi, och med organiska och oorganiska  
30 syror, då R<sub>2</sub> 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

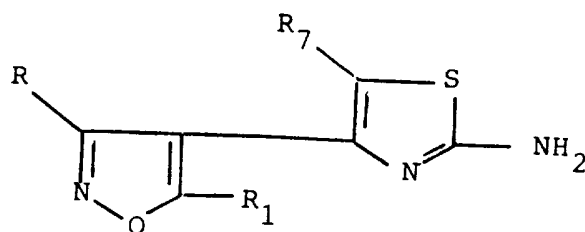


5 där Y är klor eller brom och W är klor, brom eller  $OR_3$ ,  
där  $R_3$  betecknar samma som ovan, och om så önskas, om-  
sätts den erhållna föreningen med en organisk bas eller  
en vattenhaltig oorganisk bas, och om så önskas, omvand-  
10 las föreningen med formeln (I) till ett farmaceutiskt  
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.