

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 163582 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 2290/90

(51) Int.Cl.5

C 07 D 277/40

(22) Indleveringsdag: 21 sep 1990

C 07 D 277/42

(24) Løbedag: 16 jun 1983

(41) Alm. tilgængelig: 21 sep 1990

(44) Fremlagt: 16 mar 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stømanseøgning nr.: 2788/83

(30) Prioritet: 17 jun 1982 JP 103108/82 17 jun 1982 JP 103109/82 06 maj 1983 JP 78201/83

(71) Ansøger: *Toyama Chemical Co., Ltd.; 2-5, 3-chome, Nishishinjuku; Shinjuku-ku; Tokyo 160, JP

(72) Opfinder: Hiroshi *Sadaki; JP, Hiroyuki *Imazumi; JP, Kenji *Takeda; JP, Takihiro *Inaba; JP, Ryuko *Takeno; JP, Seishi *Morita; JP, Tetsuya *Kajita; JP, Ismau *Saikawa; JP

(74) Fuldmeøgtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

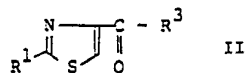
(54) Mellemprodukter til brug ved fremstilling af 2-(2-amino-thiazol-4-yl)glyoxylsyrederivater eller salte heraf og fremgangsmåde til fremstilling af mellemprodukterne

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammeødrag

2290-90

Mellemprodukter med formlen



til fremstilling af 2-(2-aminothiazol-4-yl)glyoxylsyrederivat eller salt heraf, til anvendelse ved fremstillingen af et cephalosporinantibiotikum og fremgangsmåde til fremstilling af mellemproduktet.

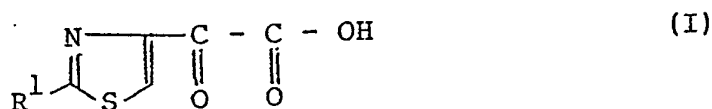
DK 163582 B

Den foreliggende opfindelse angår et hidtil ukendt mellemprodukt til brug ved fremstillingen af 2-(2-(aminothiazol-4-yl)-glyoxylsyrederivater eller salte heraf og fremgangsmåde til fremstilling af mellemproduktet.

5

2-(2-Aminothiazol-4-yl)glyoxylsyrederivater med den almene formel

10



15

eller salte heraf, hvori R^1 betegner en aminogruppe, der kan være beskyttet, er værdifulde udgangsmaterialer til fremstilling af forskellige cephalosporinantibiotika, og som fremgangsmåder til at fremstille disse udgangsforbindelser, har der hidtil være kendt (1) en fremgangsmåde ved hvilken en ester af 2-[2-(beskyttet eller ubeskyttet)aminothiazol-4-yl] eddikesyre oxideres med selendi-

20 oxid eller kaliumpermanganat (Japansk patentansøgning Kokai (offentliggjort) nr. 125 190/77 eller 5 193/78) og (2) en fremgangsmåde ved hvilken en ester af acetylglyoxylsyre halogeneres, det fremstillede halogeneringsprodukt omsættes med thiourinstof, hvorefter reaktionsproduktet hydrolyseres (japansk patentansøgning Kokai (of-

25 fentliggjort) numrene 112 895/78 og 154 785/79).

30

For at finde nye fremgangsmåder til fremstilling af en forbindelse med den almene formel (I) eller et salt deraf har der været udført et betydeligt videnskabeligt arbejde. Det er nu lykkedes at finde en ikke tidligere beskrevet fremgangsmåde, der er omhandlet i dansk patentansøgning nr. 2788/83, og herudover et hidtil ukendt mellemprodukt, der anvendes ved fremgangsmåden, og en frem-

35 gangsmåde til fremstilling af dette.

Opfindelsen tilvejebringer således et hidtil ukendt mellemprodukt til anvendelse ved denne fremgangsmåde, en forbindelse med den almene formel (II) eller et salt heraf, der er beskrevet i det følgende.

5

Herudover angår opfindelsen en fremgangsmåde til fremstilling af mellemproduktet.

10

Opfindelsen beskrives nærmere i det følgende detaljeret nedenfor.

Forbindelserne ifølge opfindelsen er hidtil ukendte 2-aminothiazolderivater med den almene formel

15



20

eller et salt heraf, hvori R^1 betegner en aminogruppe, der kan være beskyttet, og R^3 betegner en monohalogenomethyl-, en alkylthiocarbonyl- eller aralkylthiocarbonylgruppe.

25

Beskyttende grupper for aminogruppen R^1 omfatter alle grupper, der sædvanligvis anvendes som aminobeskyttende grupper, og der kan specielt anvendes f.eks. grupper, der let kan fjernes, som f.eks. trichlorethoxycarbonyl, tribromethoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, p-toluensulfonyl, p-nitrobenzyloxycarbonyl, o-brombenzyloxycarbonyl, (mono-, di-, tri-)chloracetyl, trifluoracetyl, formyl, tert.-amyl-oxycarbonyl, tert.-butoxycarbonyl, p-methoxybenzyloxycarbonyl, 3,4-methoxybenzyloxycarbonyl, 4-(phenylazo)benzyloxycarbonyl, 4-(4-methoxyphenylazo)benzyloxycarbonyl, (pyridin-1-oxid-2-yl)methoxycarbonyl, 2-furyloxycarbonyl, diphenylmethoxycarbonyl, 1,1-dimethylpropoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, 1-cyclo-propylethoxycarbonyl, phthaloyl, succinyl, 1-adamantyloxycarbonyl eller 8-quinolyloxycarbo-

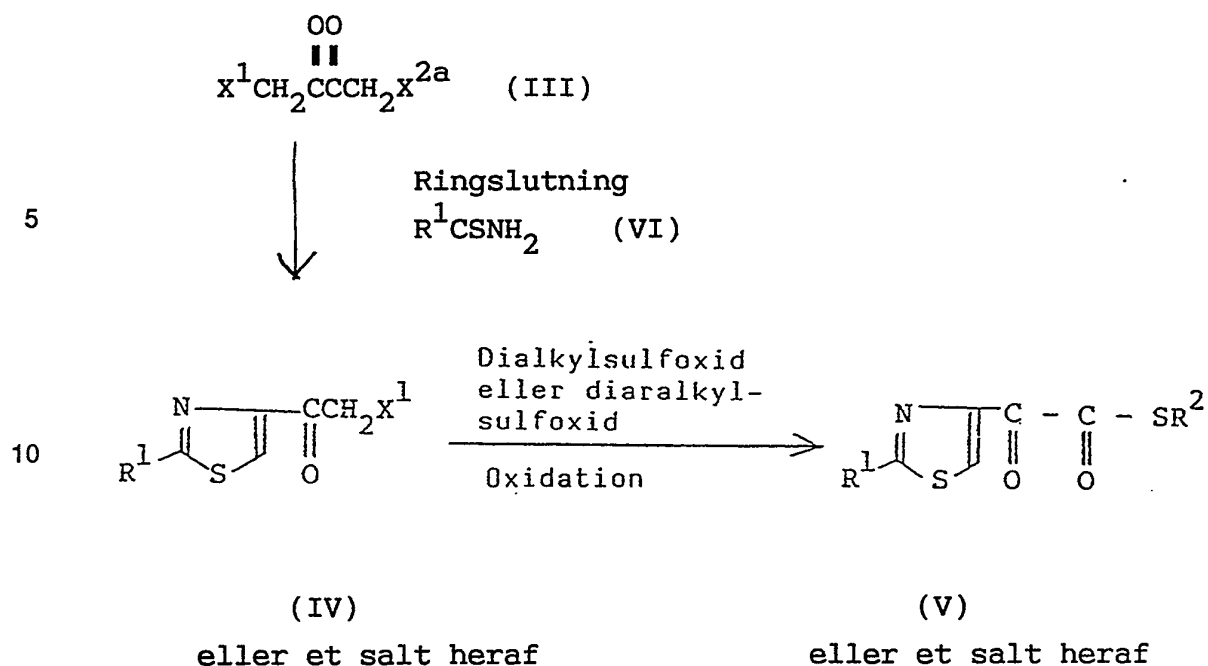
35

nyl. Yderligere kan anvendes grupper, der let kan fjernes, som f.eks. trityl, o-nitrophenylsulfenyl, 2,4-dinitrophenylsulfenyl, 2-hydroxybenzyliden, 2-hydroxy-5-chlorbenzyliden, 2-hydroxy-1-naphthylmethylen, 3-hydroxy-4-pyridylmethylen, 1-methoxycarbonyl-2-propyliden, 1-ethoxycarbonyl-2-propyliden, 3-ethoxycarbonyl-2-butyliden, 1-acetyl-2-propyliden, 1-benzoyl-2-propyliden, 1-[N-(2-methoxyphenyl)carbamoyl]-2-propyliden, 1-[N-(4-methoxyphenyl)carbamoyl]-2-propyliden, 2-ethoxycarbonylcyclohexyliden, 2-ethoxycarbonylcyclopentyliden, 2-acetyl-cyclohexyliden, 3,3-dimethyl-5-oxocyclohexyliden eller (di-, tri)alkylsilylgrupper.

Hvad angår monohalogenomethylgruppen i R^3 , kan der f.eks. anvendes en chlormethylgruppe, en brommethylgruppe eller en iodmethylgruppe; som alkylthiocarbonylgruppen kan anvendes f.eks. en methylthiocarbonylgruppe, en ethylthiocarbonylgruppe eller en n-propylthiocarbonylgruppe; og som aralkylthiocarbonylgruppen kan f.eks. anvendes en benzylthiocarbonylgruppe.

Salte af forbindelsen med den almene formel (II) omfatter salte ved aminogruppen. Som saltene ved aminogruppen, der kan anvendes, kan f.eks. nævnes salte med en mineralsyre som saltsyre, hydrogenbromidsyre, flussyre eller svovlsyre; salte med en organisk carboxylsyre som f.eks. oxalsyre, myresyre, trichloreddikesyre eller trifluoreddikesyre; eller salte med en sulfonsyre som f.eks. methansulfonsyre, p-toluensulfonsyre eller 1- eller 2-naphthalensulfonsyre.

Forbindelserne ifølge opfindelsen med den almene formel (II) (herunder forbindelserne med de almene formler (IV) og (V)) eller et salt heraf fremstilles ved følgende fremgangsmåde:



hvori R^1 er som defineret ovenfor; x^1 og x^{2a} , der kan være ens eller forskellige, er halogenatomer, og R^2 er en alkylgruppe eller en aralkylgruppe.

20 Halogenatomet X^1 og X^{2a} kan være et fluoratom, et chloratom, et bromatom eller et iodatom.

25 Som alkylgrupper for R^2 , der kan anvendes, kan nævnes lavere alkylgrupper som methyl, ethyl eller n-propyl, og som aralkylgruppen for R^2 , der kan anvendes, kan nævnes ar-lavere-alkylgrupper som f.eks. en benzylgruppe.

For herefter at fremstille en forbindelse med den almene formel (IV) eller et salt heraf ved omsætning af en 1,4-dihalogenbutan-2,3-dion som f.eks. 1-brom-4-chlorbutan-2,3-dion med et thiourinstof med den almene formel (VI) udføres omsætningen herefter i nærværelse af et opløsningsmiddel, der er inert ved reaktionsbetingelserne, som f.eks. en alkohol som methanol, ethanol eller isopropanol, en ether som f.eks. tetrahydrofuran eller dioxan, en

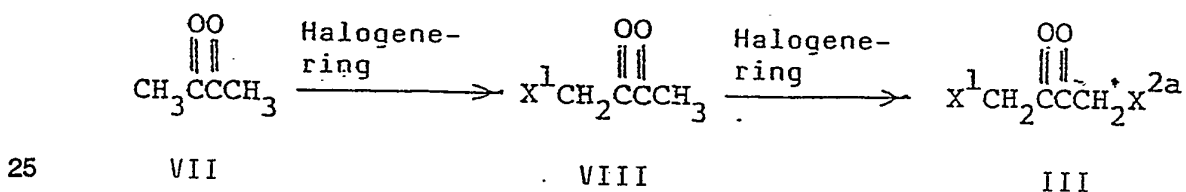
amid som f.eks. N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid eller hexamethylphosphoramid eller et blandet opløsningsmiddel heraf eller et blandet opløsningsmiddel af en eller flere af disse eventuelt blandet med vand. Mængden af thiorurinstof med den almene formel (VI), der anvendes, kan være 0,90 mol eller mere pr. mol af forbindelsen med den almene formel (III), og mængden er særligt foretrukket 0,95-1,00 mol pr. mol af forbindelsen. Ring-slutningen er sædvanligvis løbet til ende i løbet af 5 min til 20 timer ved en reaktionstemperatur på -50 °C til 10 °C.

Omsætningen til fremstillingen af en forbindelse med den almene formel (V) eller et salt heraf ud fra en forbindelse med den almene formel (IV) eller et salt heraf udføres ved at omsætte forbindelsen med den almene formel (IV) eller et salt heraf med et dialkylsulfoxid som f.eks. dimethylsulfoxid, diethylsulfoxid eller di-n-propylsulfoxid eller med et diaralkylsulfoxid som f.eks. dibenzylsulfoxid i et opløsningsmiddel, der er inert ved reaktionsbetingelserne som f.eks. en alkohol som methanol, ethanol eller isopropanol, en ether som f.eks. tetrahydrofuran eller dioxan, et amid som f.eks. N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid eller hexamethylphosphoramid eller et blandet opløsningsmiddel heraf. Dialkylsulfoxidet eller diaralkylsulfoxidet anvendes fortrinsvis i en mængde på 2,0 mol eller mere, mere foretrukket 3,0-4,0 mol pr. mol af forbindelsen med den almene formel (IV) eller et salt heraf og eventuelt anvendes det som et opløsningsmiddel. Dersom en forbindelse med den almene formel (IV), hvori X^1 betegner et chloratom, eller et salt heraf anvendes, foretrækkes det at udføre omsætningen i nærværelse af et bromid som f.eks. hydrogenbromid, kaliumbromid, ammoniumbromid eller triethylammoniumbromid, og mængden af anvendt bromid ved denne reaktion er fortrinsvis 0,5 mol eller mere, mere foretrukket 0,5-1,0 mol pr. mol af forbindelsen med den

almene formel (IV) eller et salt heraf. Omsætningen er sædvanligvis fuldført i løbet af 5 min til 20 timer ved en reaktionstemperatur på 10 °C til 80 °C. Omsætningen fremskyndes ved at tilsætte et dialkylsulfid som f.eks. dimethylsulfid eller diethylsulfid, et dialkyldisulfid som f.eks. dimethyldisulfid eller diethyldisulfid, et diaralkylsulfid som f.eks. dibenzylsulfid, et diaralkyldisulfid som f.eks. dibenzyldisulfid, en alkylmercaptan som f.eks. methylmercaptan eller ethylmercaptan eller en aralkylmercaptan som f.eks. benzylmercaptan i en mængde på 1,0 mol eller mere pr. mol af forbindelsen med den almene formel (IV) eller et salt heraf.

Forbindelserne med de almene formler (IV) og (V) eller salte heraf danner additionsprodukter med forskellige opløsningsmidler, og alle additionsprodukterne falder inden for opfindelsens rammer.

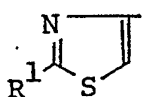
Forbindelserne med den almene formel (III) kan fremstilles på følgende måde:



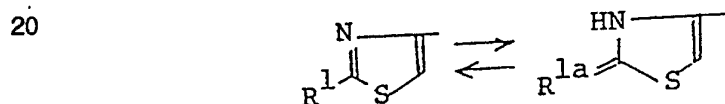
Halogeneringen til fremstillingen af en 1-halogen-butan-2,3-dion med den almene formel (VIII) ud fra butan-2,3-dion med formel (VII) og halogeneringen til fremstilling af en 1,4-dihalogen-butan-2,3-dion med den almene formel (III) ud fra en 1-halogenobutan-2,3-dion med den almene formel (VIII) udføres under de samme betingelser. F.eks. kan halogeneringerne udføres uden eller med et opløsningsmiddel, der er inert ved reaktionsbetingelserne.

Foretrukne halogeneringer er omsætninger, hvori forbindelsen med formel (VII) først chloreres med sulfurylchlorid til fremstilling af en forbindelse med den almene formel (VIII), hvori X^1 betegner et chloratom, der herefter omsættes med brom til fremstilling af en forbindelse med den almene formel (III), hvori X^{2a} betegner et bromatom.

Blandt forbindelserne med den almene formel (II), foretrækkes specielt forbindelser, hvori R^1 er en aminogruppe eller en formylaminogruppe, og R^3 er en chlormethylgruppe eller en methylthiocarbonylgruppe.

Med hensyn til  gruppen i hver af ovennævnte

almene formler findes der tautomere som vist i nedenstående ligevægtsformler, og de tautomere falder også inden for opfindelsens rammer:



hvor R^{1a} er en iminogruppe, der kan være beskyttet, og R^1 er som defineret ovenfor.

Som den beskyttende gruppe for iminogruppen i R^{1a} , kan der anvendes de monovalente aminobeskyttende grupper, der er omtalt i forbindelse med R^1 .

Ved at underkaste den således fremstillede forbindelse med den almene formel (V) eller et salt heraf almindelig hydrolyse, kan den omdannes til et 2-(2-aminothiazol-4-yl)glyoxylsyrederivater eller et salt heraf med den almene formel (I).

Opfindelsen forklares nærmere i de efterfølgende eksempler og i referenceeksemplerne.

EKSEMPEL 1

5

En suspension bestående af 20,0 g 1-brom-4-chlorbutan-2,3-dion og 140 ml ethanol afkøledes til -35°C , og 7,3 g thiourinstof tilsattes under omrøring. Den fremstillede reaktionsopløsning omrørtes ved denne temperatur i 4 ti-

10 mer, og opløsningstemperaturen hævedes til -20°C i løbet af 30 min, hvorefter opløsningen yderligere omrørtes ved denne temperatur i 2 timer. Herefter hævedes reaktionsopløsningens temperatur til 10°C i løbet af 1 time og 30 min for at aflejre hvide krystaller. Krystallerne frafiltreredes,

15 vaskedes med ethanol og tørredes herefter, hvorved der opnåedes 24,9 g (81,8 % udbytte) af 1:1 solvat af ethanol og hydrobromidsalt af 2-amino-4-chloracetylthiazol med et smp. på 191°C (dek.).

20 IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1695

NMR (d_6 -DMSO) δ værdier:

1,09 (3H, t, $J=7,5$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$),

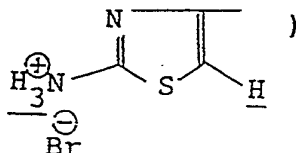
25

3,54 (2H, q, $J=7,5$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$),

5,17 (2H, s, $-\text{CCH}_2\text{Cl}$),
 $\begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ \text{C} \end{array}$

30

8,40 (4H, bs,)



35

EKSEMPEL 2

En blandet opløsning af 30,4 g af 1:1 solvatet af ethanol
og hydrobromidsaltet af 2-amino-4-chloracetylthiazol, 91
5 ml dimethylsulfoxid og 11,9 g kaliumbromid opvarmedes til
30 °C, og der tilsættes 8,9 ml dimethyldisulfid. Den
fremkomne reaktionsblanding omrørtes 2 timer ved 30-35
°C, og herefter udhældtes der i 300 ml isvand.

10 Dernæst indstilledes den fremstillede blanding til pH 5,5
med natriumhydrogencarbonat. Det aflejrede faste mate-
riale frafiltreredes og opløstes i 80 ml 1 N saltsyre, og
en ringe mængde uopløseligt materiale frafiltreredes,
hvorefter filtratet indstilledes til pH 5,5 med natrium-
15 hydrogencarbonat. De aflejrede krystaller frafilteredes,
vaskedes med vand og tørredes, hvorved der opnåedes 11,7
g (61,4 % udbytte) 2-(2-aminothiazol-4-yl)thioglyoxyl-S-
syre-methylester med smp. 130 °C (dek.).

20 IR (KBr) cm^{-1} . $\nu_{\text{C=O}}$ 1675, 1650

NMR (d_6 -DMSO) værdier:

25 2,45 (3H, s, $-\text{CSCH}_3$),

$$\begin{array}{c} \text{I} \\ \text{O} \end{array}$$

7,60 (2H, bs, $\text{H}_2\text{N}-$),

$$\text{N}$$

30 8,24 (1H, s, N)

$$\begin{array}{c} \text{N} \\ \text{S} \end{array}$$

EKSEMPEL 3

En blanding af 40,8 g eddikesyreanhydrid og 18,4 g myre-
35 syre omrørtes ved 40-45 °C i 1 time. Til den fremstillede
blanding sættes 20,2 g (2-(2-aminothiazol-4-yl)thiogly-

oxyl-S-syremethylester under vandafkøling, hvorefter den fremstillede blanding omrørtes 1 time ved 25 °C. Herefter tilsattes dråbevis 160 ml vand til reaktionsblandingen under isafkøling, hvorefter den fremstillede blanding omrørtes under vandafkøling i 30 minutter, og de udfældede krystaller frafiltreredes. Krystallerne vaskedes først med vand dernæst med acetone og tørredes herefter, hvorved opnåedes 21,9 g (94,4 % udbytte) 2-(2-formylaminothiazol-4-yl)thioglyoxyl-S-syremethylester med smp. over 230 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1690, 1670, 1650

EKSEMPEL 4

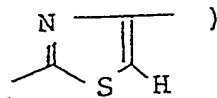
I 50 ml vand opslættes 7,8 g af 1:1 solvatet af ethanol og hydrobromidsaltet af 2-amino-4-chloracetylthiazol, og til suspensionen sættes gradvist 2,3 g natriumhydrogencarbonat ved 20 °C under omrøring i løbet af 15 minutter. De udfældede krystaller frafiltreredes, vaskedes med 10 ml vand og tørredes herefter, hvorved opnåedes 4,5 g (98,8 % udbytte) 2-amino-4-chloracetylthiazol med smp. 147 °C (dek.).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1675, 1600

NMR (d_6 -DMSO) δ værdier:

5,00 (2H, s, $-\text{CCH}_2\text{Cl}$),
 O

7,47 (2H, bs, $\text{H}_2\text{N}-$),

7,80 (1H, s


REFERENCEEKSEMPEL 1

(1) Til en blandet opløsning af 172 g butan-2,3-dion og
 5 172 ml benzen dryppedes 163 ml sulfurylchlorid under om-
 røring ved 60 °C i løbet af 3 timer. Efter tilsætningen
 omrørtes reaktionsblandingen ved denne temperatur i 1
 time og opvarmes herefter 1 time med tilbagesvaling, og
 derefter rectificeredes under reduceret tryk til frem-
 10 stilling af 124 g (51,5 % udbytte) 1-chlorbutan-2,3-dion
 med kogepunkt 53,5-55,0 °C/14 mm Hg.

IR (rent cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1720

15 NMR (CDCl_3) δ værdier:

2,45 (3H, s, $-\text{CCH}_3$),
 $\begin{array}{c} | \\ \text{O} \end{array}$

20 4,71 (2H, s, $\text{ClCH}_2\text{C}-$)
 $\begin{array}{c} | \\ \text{O} \end{array}$

(2) Til en blandet opløsning af 120,5 g 1-chlorbutan-2,3-
 dion og 120 ml dichlorethan sættes dråbevis 160 g brom
 under omrøring med tilbagesvaling i løbet af 2 timer. Ef-
 25 ter tilsætningen omrørtes reaktionsblandingen yderligere
 med tilbagesvaling i 30 minutter, hvorefter der afkøledes
 til 20 °C. De udfældede krystaller frafiltreredes, og
 vaskedes med dichlorethan og tørredes herefter til frem-
 stilling af 109 g (54,6 % udbytte) 1-brom-4-chlorbutan-
 30 2,3-dion med smp. 120-121,5 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1760, 1735

NMR (CD_3OD) δ værdier:

3,70 (1H, s), 3,83 (1H, s), 4,63 (1H, s),
4,81 (1H, s)

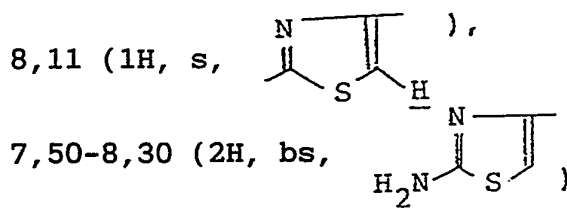
5

REFERENCEEKSEMPEL 2

Til 10,1 g 2-(2-aminothiazol-4-yl)thioglyoxyl-S-syremethylester og 80 ml vand sættes 10,6 g natriumcarbonat under isafkøling, og den fremstillede blanding omrørtes ved
10 denne temperatur i 1 time. Herefter indstilledes den således fremstillede reaktionsblanding til pH 2,5 med 6 N saltsyre ved samme temperatur. De udfældede krystaller
15 frafiltreredes, vaskedes med vand og tørredes herefter, hvorved der opnåedes 6,2 g (67,8 % udbytte) 2-(2-aminothiazol-4-yl)glyoxylsyre med smp. over 200 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1660

20 NMR (d_6 -DMSO) δ værdier:



25

REFERENCEEKSEMPEL 3

(1) I 200 ml vand opslæmmedes 23 g 2-(2-formylaminothiazol-4-yl)thioglyoxyl-S-syremethylester, og 125 ml 2 N vandig natriumhydroxidopløsning tildryppedes under vandafkøling i løbet af 30 minutter, hvorefter den fremstillede blanding omrørtes 1 time ved stuetemperatur. Efter at reaktionen var løbet til ende indstilledes den fremstillede reaktionsblanding til pH 2,5 med 6 N saltsyre.
35 De udfældede krystaller frafiltreredes, vaskedes med vand, dernæst med acetone og tørredes, hvorved opnåedes

16,2 g (81,6 % udbytte) 2-(2-formylaminothiazol-4-yl)-glyoxylsyre med smp. over 210 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1660

5

NMR (d_6 -DMSO) værdier:

8,31 (1H, s),

8,60 (1H, s),

10

12,8 (1H, s).

(2) 2-(2-Formylaminothiazol-4-yl)glyoxylsyre hydrolysere-des på almindelig måde til fremstilling af 2-(2-amino-thiazol-4-yl)glyoxylsyre.

15

Denne forbindelses fysiske egenskaber var identisk med egenskaberne hos forbindelsen fremstillet i reference-eksempel 2.

20

25

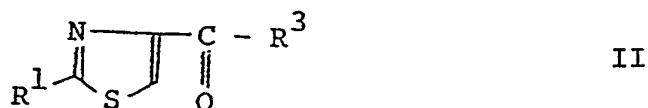
30

35

P a t e n t k r a v:

1. 2-Aminothiazolderivat med den almene formel

5



10 eller salt heraf, k e n d e t e g n e t ved, at R^1 betegner en aminogruppe, der kan være beskyttet, og R^3 betegner en monohalogenmethyl-, en alkylthiocarbonyl- eller en aralkylthiocarbonylgruppe.

15 2. 2-Aminothiazolderivat eller salt heraf ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R^3 betegner en monohalogenmethylgruppe.

20 3. 2-Aminothiazolderivat eller salt heraf ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at R^3 betegner en chlormethylgruppe.

25 4. 2-Aminothiazolderivat eller salt heraf ifølge et vilkårligt af kravene 1-3, k e n d e t e g n e t ved, at R^1 betegner en aminogruppe.

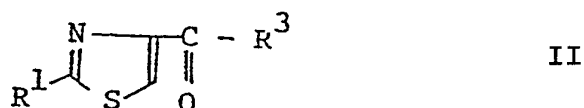
30 5. 2-Aminothiazolderivat eller salt heraf ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R^3 betegner en alkylthiocarbonylgruppe.

6. 2-Aminothiazolderivat eller salt heraf ifølge krav 5, k e n d e t e g n e t ved, at R^3 betegner en methylthiocarbonylgruppe.

35 7. 2-Aminothiazolderivat eller salt heraf ifølge krav 5 eller 6, k e n d e t e g n e t ved, at R^1 betegner en aminogruppe.

8. 2-Aminothiazolderivat eller salt heraf ifølge krav 5 eller 6, k e n d e t e g n e t ved, at R^1 betegner en formylaminogruppe.

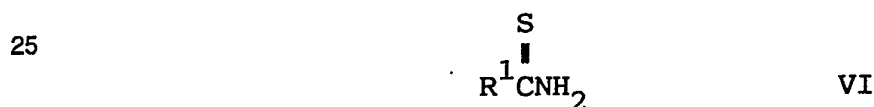
5 9. Fremgangsmåde til fremstilling af 2-aminothiazol-derivater med den almene formel



10 eller et salt heraf, hvori R^1 betegner en aminogruppe, der kan være beskyttet, og R^3 betegner en monohalogen-methyl-, alkylthiocarbonyl- eller aralkylthiocarbonyl-
15 gruppe, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter en 1,4-dihalogenbutan-2,3-dion med den almene formel



20 hvori X^1 og X^{2a} , der kan være ens eller forskellige, betegner halogenatomer, med et thiourinstof med den almene formel



25 hvori R^1 betegner en aminogruppe, der kan være beskyttet, og at man eventuelt omsætter reaktionsproduktet med et dialkylsulfoxid eller et diaralkylsulfoxid.

30

10. Fremgangsmåde ifølge krav 9, k e n d e t e g n e t ved, at omsætningen med et thiourinstof udføres ved -50°C til 10°C .