



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) **179638**

(13) B

(51) Int Cl⁶ C 07 D 277/38, 417/12

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	903438	(86) Int. inng. dag og	
(22) Inng. dag	06.08.90	søknadsnummer	
(24) Løpedag	06.08.90	(85) Videreføringsdag	
(41) Alm. tilgj.	08.02.91	(30) Prioritet	07.08.89, GB, 8918045
(44) Utlegningsdato	12.08.96		21.02.90, GB, 9003930

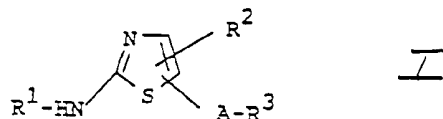
(71) Søker	Fujisawa Pharmaceutical Co Ltd, 4-7, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541, JP
(72) Oppfinner	Masaaki Matsuo, Toyonaka-shi, Osaka, JP Takashi Ogino, Kobe-shi, Hyogo, JP Norihiro Igari, Amagasaki-shi, Hyogo, JP Hachiro Seno, Kadoma-shi, Osaka, JP Kyoichi Shimomura, Suita-shi, Osaka, JP
(74) Fullmektig	Johan H. Gørbitz, Bryn & Aarflot AS, 0104 OSLO

(54) Benevnelse **Analogifremgangsmåte for fremstilling av tiazolderivater**

(56) Anførte publikasjoner EP 117082, FR 1321879
Journal of the Indian Chemical Society, vol. 39, nr. 6, 1962, s 420-426 særlig tabellene II og IV
Journal of the Indian Chemical Society, vol. 40, nr. 11, 1963, s 921-924
Chemical Abstracts 82,81110 (1975)
Journal of Medicinal Chemistry, vol. 12, nr. 5, 1969, s. 357-363, særlig forbindelse X, side 359
Canadian Journal of Chemistry, vol. 45, nr. 15, 1967, s 1807-1810

(57) Sammendrag

Terapeutisk aktiv forbindelse med formelen:



hvor

R¹ er hydrogen eller acyl som kan være substituert med halogen,

R² er hydrogen, lavere alkyl, hydroksey(lavere)alkyl, halogen eller karboksy,

A er -CH₂-, -CO-, -C(=NOR⁴)- [hvor R⁴ er lavere alkyl],
 -S- eller -CH₂S- [hvor m er 0, 1 eller 2], og
 (O)ₘ (O)ₘ

R³ er aryl som kan være substituert med halogen, hydroksey, lavere alkoksey, nitro, amino eller acylamino; eller en N-holdig umettet heterocyklisk gruppe som kan være substituert med lavere alkyl, amino, hydroksey eller halogen(lavere)alkyl, forutsatt at R³ er aryl som kan være substituert med halogen, hydroksey, lavere alkoksey, nitro, amino eller acylamino når A er -CO-, eller farmasøytisk akseptable salter derav.

Forbindelsene er egnet til behandling av reumatisme, nefritt, trombocytopeni, tumor og bivirkninger av antitumor-midler.

Fremstilling av forbindelsene er beskrevet.

Oppfinnelsen angår en fremgangsmåte for fremstilling av nye tiazolderivater.

Mer spesielt, angår oppfinnelsen fremstillingen av nye tiazolderivater og farmasøytisk akseptable salter derav, som har farmakologiske virkninger.

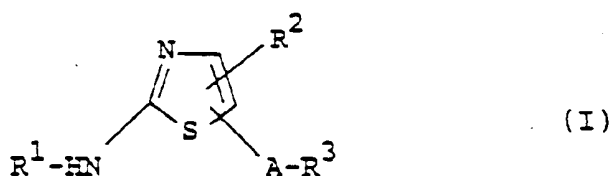
EP-A-0 117 082 beskriver tiazolderivater som er nyttige som kardiotoniske midler og anti-ulcer-midler.

Arzneimittel-Forschung 1976, 26, 1543-47 beskriver kjemoterapeutisk aktive nitrodifenylsulfoner som viser en god systemisk aktivitet mot tuberkel-basiller og plasmodia. Fordelene ved disse forbindelser var imidlertid ubetydelige sammenlignet med diamino-difenylsulfon.

Et formål ved foreliggende oppfinnelse er således å tilveiebringe en fremgangsmåte for fremstilling av nye og nyttige tiazolderivater og farmasøytisk akseptable salter derav.

Tiazolderivatene eller deres farmasøytisk akseptable salter, er egnet for terapeutisk behandling av reumatisme, nefritt, trombocytopeni, svulster, eller bivirkninger av et antitumor-middel, i mennesker og dyr.

Tiazolderivatene fremstillet i henhold til oppfinnelsen som er nye, representeres gjennom den følgende generelle formel (I):



hvor

R^1 er hydrogen eller C_1-C_6 alkanoyl, C_1-C_6 alkansulfonyl eller benzoyl, som kan være substituert med halogen,

R^2 er hydrogen, C_1-C_6 alkyl, hydroksy(C_1-C_6)alkyl, halogen eller karboksy,

A er $-C(=NOR^4)-$ [hvor R^4 er C_1-C_6 alkyl],
 $-S-$ eller $-CH_2S-$ [hvor m er 0, 1 eller 2], og
 $\downarrow$ $\downarrow$
 $(O)_m$ $(O)_m$

R^3 er fenyl, toluolyl, xylyl, kumenyl eller naftyl, som kan være substituert med halogen, hydroksy, C_1-C_6 alkoksy, nitro,

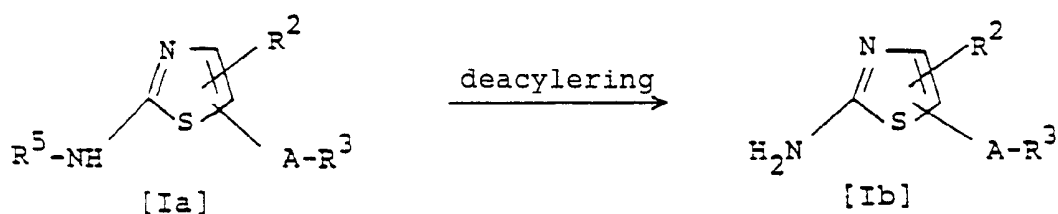
amino eller C₁-C₆ alkanoylamino; eller en pyridyl-, pyrimidinyl-, imidazolyl-, tetrazolyl- eller tiadiazolyl-gruppe som kan være substituert med C₁-C₆ alkyl, amino, hydroksy eller halogen(C₁-C₆)alkyl, forutsatt at R³ er en pyridyl-, pyrimidinyl-, imidazolyl-, tetrazolyl- eller tiadiazolyl-gruppe som kan være substituert med C₁-C₆ alkyl, amino, hydroksy eller halogen(C₁-C₆)alkyl når A er -S-



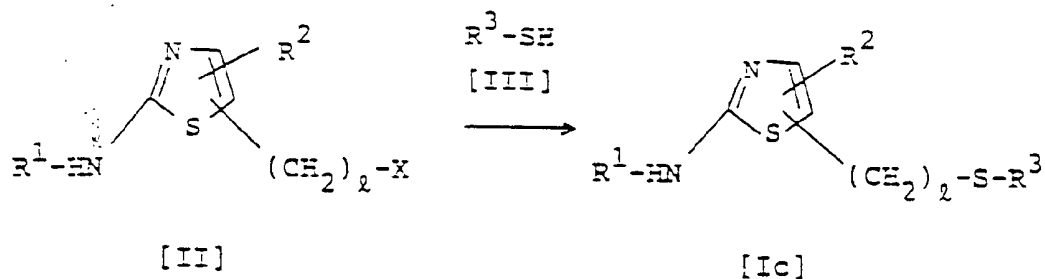
[hvor m er 0, 1 eller 2].

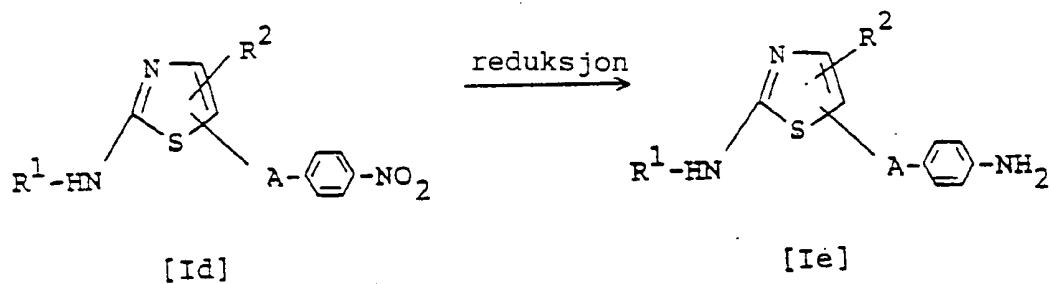
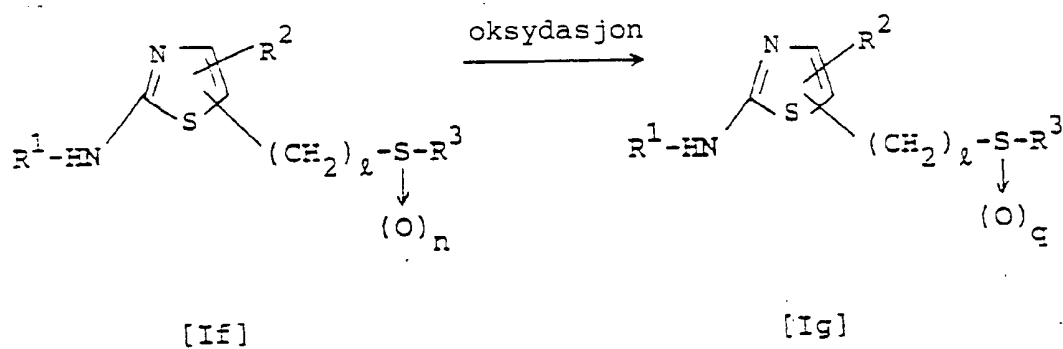
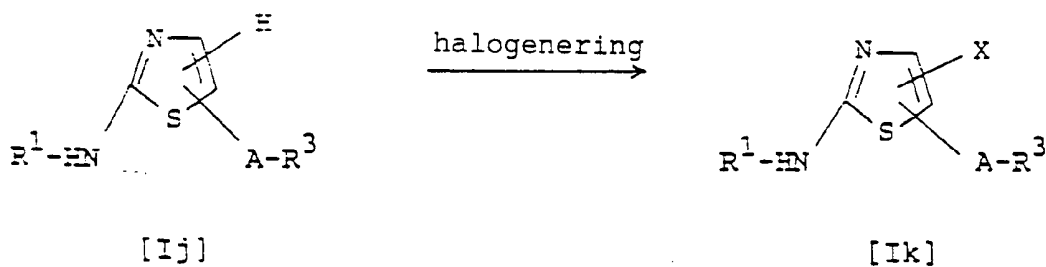
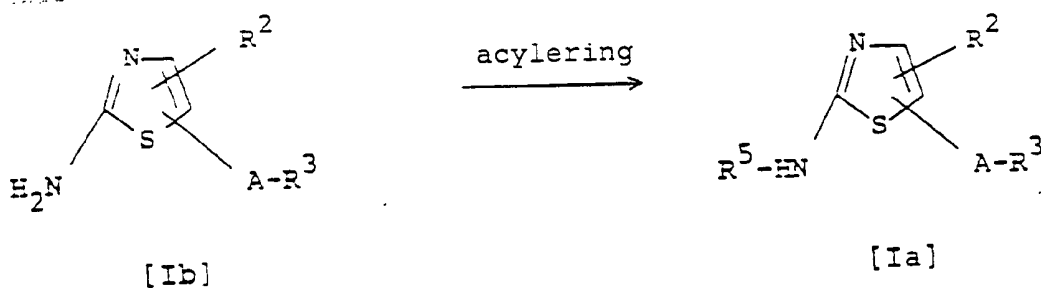
Den nye forbindelse (I) kan i henhold til oppfinnelsen, fremstilles etter følgende fremgangsmåter.

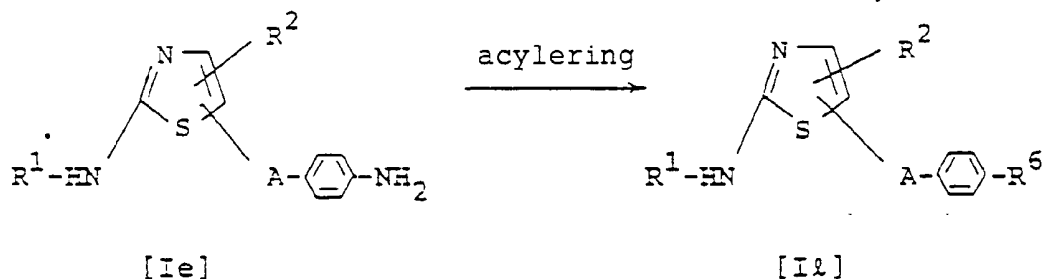
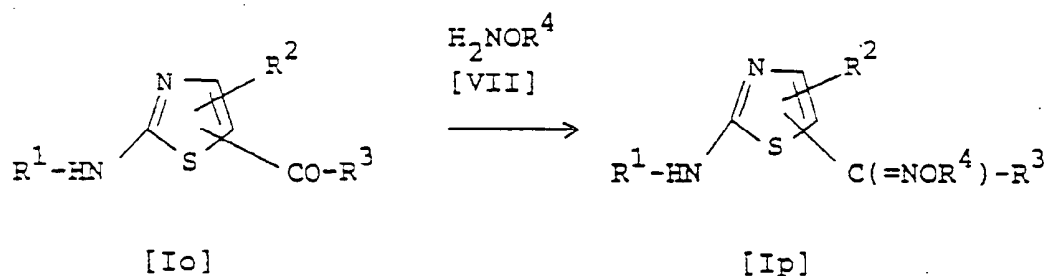
Prosess 1



Prosess 2

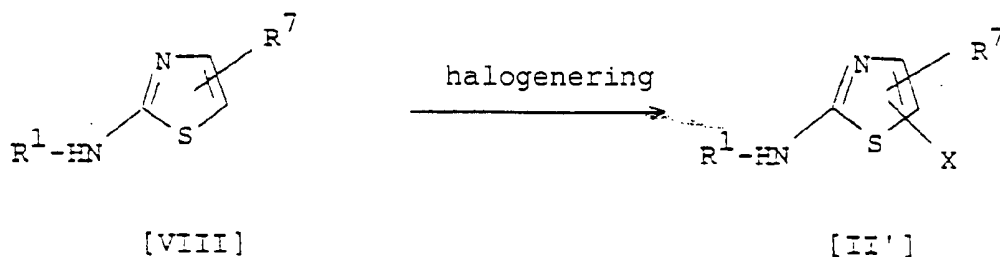


Prosess 3Prosess 4Prosess 5Prosess 6

Prosess 7Prosess 8

hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og A hver er som definert ovenfor,
 R^5 er acyl som kan være substituert med halogen,
 R^6 er acylamino,
X er halogen,
l er 0 eller 1,
n er 0 eller 1 og
q er 1 eller 2,
forutsatt at q er 2 når n er 1.

Utgangsforbindelser med formel [II] kan fremstilles etter fremgangsmåten vist i det følgende.

Prosess A

hvor R^1 og X hver er som definert ovenfor og
 R^7 er lavere alkyl eller hydrokso(lavere)alkyl.

I beskrivelsen ovenfor og i det følgende er passende eksempler på de ulike definisjoner som faller inn under oppfinnelsens ramme, mer utførlig forklart.

Passende " C_1-C_6 alkyl" kan være en rett eller forgrenet kjede, så som metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, pentyl, heksyl eller lignende.

Passende eksempler på " C_1-C_6 alkyl"-deler i betegnelsen "hydroksy(C_1-C_6)alkyl" og halogen(C_1-C_6)alkyl kan være de som er nevnt ovenfor.

Passende "halogen(C_1-C_6)alkyl" kan innbefatte "monohalogen- (C_1-C_6)alkyl" [f.eks. klormetyl, brommetyl, fluormetyl, etc.], "dihalogen(C_1-C_6)alkyl" [f.eks. diklormetyl, dibrommetyl, difluormetyl, etc.] og "trihalogen(C_1-C_6)alkyl" [f.eks. triklormetyl, tribrommetyl, trifluormetyl, trifluoretyl, etc.] og lignende.

Passende " C_1-C_6 alkoksy" kan innbefatte metoksy, etoksy, propoksy, isopropoksy, butoksy, isobutoksy, t-butoksy, pentyloksy, heksyloksy og lignende.

Passende "halogen" kan innbefatte fluor, klor, brom og jod.

(C_1-C_6)alkanoyl kan omfatte formyl, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl, pivaloyl, heksanoyl, etc. (C_1-C_6)alkansulfonyl kan omfatte metansulfonyl, etansulfonyl, propansulfonyl, butansulfonyl, pentansulfonyl, heksansulfonyl, etc.

Passende farmasøytisk akseptable salter av de nye forbindelser [I] er konvensjonelle ugiftige salter og innbefatter et salt av en organisk syre [f.eks. formiat, acetat, trifluoracetat, maleat, tartrat, metansulfonat, benzensulfonat, toluensulfonat, etc.] et salt av en uorganisk syre [f.eks. hydroklorid, hydrobromid, sulfat, fosfat, etc.], et salt med en aminosyre [f.eks. arginin, glutaminsyre, ornitin, etc.], et metallsalt så som et alkalimetallsalt [f.eks. natriumsalt, kaliumsalt, etc.] og et jordalkalimetallsalt [f.eks. kalsiumsalt, magnesiumsalt, etc.], et ammoniumsalt, et salt av en organisk base [f.eks. trimetylamin-salt, trietylaminsalt, pyridinsalt, pikolinsalt, dicykloheksylaminsalt, N,N'-dibenzyletylendiaminsalt, etc.] og lignende.

Det skal i denne sammenheng bemerkes at forbindelsene [Ia] til [Ip] ligger innenfor rammen av forbindelsen [I] og når det gjelder passende salter av disse forbindelsene [Ia] til [Ip] henvises til de som er eksemplifisert for forbindelse [I].

Fremgangsmåtene for fremstilling av de nye forbindelsene [I] eller salter derav, er forklart mer utførlig i det følgende.

Prosess 1

Den ønskede forbindelse [Ib] eller et salt derav, kan fremstilles ved å deacylere en forbindelse [Ia] eller et salt derav.

For denne deacyleringsreaksjon kan det benyttes en konvensjonell fremgangsmåte, så som hydrolyse og lignende.

Hydrolyse utføres fortrinnsvis i nærvær av en syre.

Passende syrer kan være en uorganisk syre [f.eks. saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovelsyre, etc.], en organisk syre [f.eks. maursyre, eddiksyre, trifluoreddiksyre, propionsyre, benzensulfonsyre, p-toluensulfonsyre, etc.], en sur ionebytter-harpiks og lignende. Dersom organiske syrer som trifluoreddiksyre og p-toluensulfonsyre benyttes i denne reaksjon, utføres omsetningen fortrinnsvis i nærvær av kation-bindende midler [f.eks. anisol, etc.].

Egnet syre for denne hydrolyse velges ut fra hvilken type acylgruppe som skal fjernes.

Hydrolysen utføres vanligvis i et konvensjonelt oppløsningsmiddel som ikke ugunstig påvirker omsetningen, så som vann, metanol, etanol, propanol, tert-butylalkohol, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamid, dioksan eller en blanding derav, og de ovennevnte syrer kan dessuten, dersom de er flytende, benyttes som oppløsningsmiddel.

Reaksjonstemperaturen ved denne hydrolyse er ikke av avgjørende betydning, og reaksjonen kan utføres under avkjøling, ved romtemperatur eller under oppvarming.

Når utgangsforbindelsen [Ia] eller et salt derav, har en acylaminogruppe for R^3 , omdannes gruppen herunder til en amino-gruppe.

Prosess 2

Den ønskede forbindelse [Ic] eller et salt derav, kan fremstilles ved å omsette en forbindelse [II] eller et salt derav, med en forbindelse [III] eller dens salt.

Egnede salter av forbindelsene [II] og [III] kan være de samme som de som er eksemplifisert som basesalter av de nye forbindelser [I].

Denne omsetning utføres vanligvis i et oppløsningsmiddel som metanol, etanol, propanol, tetrahydrofuran, dioksan, dimetylformamid eller et annet organisk oppløsningsmiddel som ikke ugunstig påvirker omsetningen.

Dersom det benyttes en fri form av forbindelse [III] ved denne reaksjon, foretas omsetningen fortrinnsvis i nærvær av en konvensjonell base, så som et alkalimetallhydrid [f.eks. natriumhydrid, kaliumhydrid, etc.], jordalkalimetallhydrid [f.eks. kalsiumhydrid, magnesiumhydrid, etc.], alkalimetallhydroksyd [f.eks. natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd, etc.], alkalimetallkarbonat [f.eks. natriumkarbonat, kaliumkarbonat, etc.], alkalimetallbikarbonat [f.eks. natriumbikarbonat, kaliumbikarbonat, etc.], alkalimetallfluorid [f.eks. kaliumfluorid, cesiumfluorid, etc.], alkalimetallalkoksyd [f.eks. natriummetoksyd, natriumetoksyd, kalium-tert-butoksyd, etc.], trialkylamin [f.eks. trimetylamin, trietylamin, etc.], pikolin, 1,5-diazabicyklo-

[4,3,0]non-5-en, 1,4-diazabicyklo[2,2,2]-oktan, 1,5-diazabicyklo[5,4,0]undecen-5 eller lignende.

Reaksjonstemperaturen er ikke av avgjørende betydning, og omsetningen utføres vanligvis ved romtemperatur, eller under avkjøling, oppvarming eller koking.

Prosess 3

Den ønskede forbindelse [Ie] eller et salt derav, kan fremstilles ved å redusere en forbindelse [Id] eller et salt derav.

Reduksjonen kan utføres på konvensjonell måte, det vil si ved kjemisk reduksjon eller ved katalytisk reduksjon.

Egnede reduksjonsmidler for bruk ved kjemisk reduksjon er en kombinasjon av metall (f.eks. tinn, sink, jern, etc.) og ammoniumklorid eller en base (f.eks. ammoniakk, natriumhydroksyd, etc.), en kombinasjon av metall (f.eks. tinn, sink, jern, etc.) eller en metallforbindelse (f.eks. kromklorid, tinn(II)klorid, kromacetat, etc.) og en organisk eller uorganisk syre (f.eks. maursyre, eddiksyre, propionsyre, trifluoreddiksyre, p-toluensulfonsyre, saltsyre, hydrogenbromidsyre, etc.), alkalimetallborhydrid (f.eks. litiumborhydrid, natriumborhydrid, kaliumborhydrid, etc.), alkali-metallcyanoborhydrid (f.eks. natriumcyanoborhydrid, etc.) eller alkalimetallammoniumhydrid (f.eks. litiumaluminiumhydrid, etc.) eller lignende.

Egnede katalysatorer for bruk ved katalytisk reduksjon er de konvensjonelle katalysatorene, så som platina (f.eks. platina-plate, platinasvamp, platinasort, kolloidalt platina, platinaoksyd, platinatråd, etc.), palladium (f.eks. palladium på kull, kolloidalt palladium, palladium på bariumsulfat, palladium på bariumkarbonat, etc.), nikkel (f.eks. redusert nikkel, nikkeloksyd, Raney-nikkel, etc.), kobolt (f.eks. redusert kobolt, Raney-kobolt, etc.), jern (f.eks. redusert jern, Raney-jern, etc.), kobber (f.eks. redusert kobber, Raney-kobber, Ullman-kobber, etc.) eller lignende.

Reduksjonen utføres herunder vanligvis i et oppløsningsmiddel så som vann, alkohol (f.eks. metanol, etanol, propanol, etc.), eddiksyre, dioksan, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamid, dimetylsulfoksyd, eller et annet organisk oppløsningsmiddel som ikke ugunstig påvirker omsetningen, eller en blanding derav. Dersom

ovennevnte reduksjonsmiddel er flytende, kan det også dessuten benyttes som oppløsningsmiddel.

Reaksjonen kan utføres under avkjøling eller oppvarming.

Prosess 4

En forbindelse [Ig] eller et salt derav, kan fremstilles ved å oksydere en forbindelse [If] eller et salt derav.

Oksydasjonen utføres i denne prosess på konvensjonell måte med et konvensjonelt oksydasjonsmiddel som kan oksydere en -S-gruppe til en -SO- eller -SO₂-gruppe, eller en -SO-gruppe til en -SO₂-gruppe.

Passende eksempler på slike oksydasjonsmidler er uorganiske persyrer eller salter derav (f.eks. perjodsyre, persvovelsyre, etc.) eller natrium- eller kaliumsaltet derav, en organisk persyre eller salter derav (f.eks. perbenzosyre, 3-klorperbenzosyre, permaursyre, pereddiksyre, klorpereddiksyre, trifluorpereddiksyre, etc. eller natrium- eller kaliumsalter derav, etc.), ozon, hydrogenperoksyd, urea-hydrogenperoksyd og lignende.

Denne reaksjonen utføres fortrinnsvis i nærvær av en forbindelse som utgjøres av et metall fra gruppe Vb eller VIb i det periodiske system, for eksempel wolframsyre, molybdensyre, vanadiumsyre, etc., eller deres salter med et alkalimetall (f.eks. natrium, kalium, etc.), et jordalkalimetall (f.eks. kalsium, magnesium, etc.) eller ammonium, etc., eller vanadiumpentoksyd.

Oksydasjonen utføres vanligvis i et oppløsningsmiddel så som vann, eddiksyre, etylacetat, kloroform, diklormetan, tetrahydrofuran, dioksan, N,N-dimetylformamid eller et annet oppløsningsmiddel som ikke ugunstig påvirker reaksjonen.

Det er ingen spesiell begrensning når det gjelder reaksjonstemperaturen, og omsetningen utføres vanligvis ved romtemperatur eller under avkjøling.

Prosess 5

Den ønskede forbindelse [Ik] eller et salt derav, kan fremstilles ved å halogenere en forbindelse [Ij] eller et salt derav.

Passende halogeneringsmidler for denne reaksjon kan være konvensjonelle halogeneringsmidler, som for eksempel halogen [f.eks. klor, brom, jod, etc.], sulfurylhalogenider [f.eks.

sulfurylklorid, sulfurylbromid, etc.], N-halogensuccinimid [f.eks. N-klorsuccinimid, N-bromsuccinimid, etc.], pyridiniumhydrohalogenid-perhalogenid [f.eks. pyridiniumhydrobromid-perbromid, pyridiniumhydroklorid-perklorid, etc.], kvartære ammonium-perhalogenider [f.eks. fenyltrimetylammonium-perbromid, etc.], omega-trihalogenacetofenon [f.eks. omega-tribromacetofenon, etc.], kobber(II)- eller kaliumbromid, selenoksyklorid, eller lignende. Valget av disse halogeneringsmidlene avgjøres av hvilket utgangsmateriale [Ij] som skal benyttes.

Reaksjonen utføres vanligvis i et konvensjonelt oppløsningsmiddel så som kloroform, metylenklorid, karbontetraklorid, eddiksyre, en blanding av hydrogenhalogenid [f.eks. hydrogenbromid, hydrogenklorid, etc.] og eddiksyre, vann, dimetylformamid eller lignende.

Reaksjonstemperaturen er ikke av avgjørende betydning, og den utføres vanligvis under avkjøling, ved romtemperatur eller under oppvarming eller koking.

Prosess 6

Den ønskede forbindelse [Ia] eller et salt derav, kan fremstilles ved å acylere en forbindelse [Ib] eller et reaktivt derivat ved aminogruppen, eller et salt derav.

Egnede reaktive derivater ved aminogruppen av forbindelse [Ib] innbefatter konvensjonelle derivater benyttet ved amidering, som for eksempel imino-type Schiffske baser eller deres tautomere enamintype-isomer, dannet ved omsetning av en forbindelse [Ib] med en karbonylforbindelse, et silylderivat dannet ved omsetning av en forbindelse [Ib] med en silylforbindelse, så som trimetylsilylacetamid, bis(trimetylsilyl)acetamid eller lignende, et derivat dannet ved omsetning av forbindelse [Ib] med fosfortriklorid eller fosgen og lignende.

Passende acyleringsmidler for denne omsetning innbefatter en organisk syre, så som en alkansyre [f.eks. maursyre, eddiksyre, propionsyre, etc.], en aren-karboksylsyre [f.eks. benzosyre, toluekarboksylsyre, etc.] som kan inneholde halogen, lavere alkansulfonsyre [f.eks. metansulfonsyre, etc.], arylisocyanat [f.eks. fenylisocyanat, etc.] som kan inneholde halogen, og deres reaktive derivater.

Egnede reaktive derivater kan være konvensjonelle derivater, så som et syrehalogenid [f.eks. syreklorid, syrebromid, etc.], et syreazid, et syreanhydrid, et aktivert amid, en aktivert ester eller lignende. Når fri syre benyttes som acyleringsmiddel, utføres acyleringsreaksjonen fortrinnsvis i nærvær av et konvensjonelt kondensasjonsmiddel, så som N,N'-dicykloheksylkarbodiimid eller lignende.

Denne omsetning utføres vanligvis i et oppløsningsmiddel som ikke ugunstig påvirker reaksjonen, så som vann, tetrahydrofuran, kloroform, dioksan, pyridin, metylenklorid, N,N-dimetylformamid eller lignende.

Reaksjonstemperaturen er ikke av avgjørende betydning, og reaksjonen kan utføres ved en hvilken som helst temperatur fra avkjøling til koking.

Prosess 7

Den ønskede forbindelse [I1] eller et salt derav, kan fremstilles ved å acylere en forbindelse [Ie] eller deres reaktive derivater ved aminogruppen, eller et salt derav.

Når det gjelder egnede reaktive derivater ved aminogruppen, henvises til de som er eksemplifisert under Prosess 6.

Reaksjonen kan utføres i det vesentlige på samme måte som Prosess 6, og omsetningsmåte og reaksjonsbetingelser [f.eks. acyleringsmiddel, oppløsningsmiddel, reaksjonstemperatur, etc.] for denne omsetning er som forklart under prosess 6.

Prosess 8

Den ønskede forbindelse [Ip] eller et salt derav, kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse [Io] eller et salt derav, med et hydroksylaminderivat [VII] eller et salt derav.

Et passende salt av et hydroksylaminderivat [VII] kan være et hydrohalogenid (f.eks. hydroklorid, etc.).

Denne omsetningen utføres vanligvis i et konvensjonelt oppløsningsmiddel så som vann, alkohol (f.eks. metanol, etanol, propanol, etc.), tetrahydrofuran, dioksan, etylacetat, N,N-dimetylformamid, dimetylsulfoksyd, eller et hvilket som helst annet organisk oppløsningsmiddel som ikke ugunstig påvirker omsetningen. Dersom forbindelsen [VII] er flytende, kan også den benyttes som oppløsningsmiddel.

Reaksjonstemperaturen er ikke av avgjørende betydning, og omsetningen kan utføres under avkjøling eller under oppvarming eller koking.

Fremgangsmåter for fremstilling av utgangsforbindelsene [II] eller salter derav, er utførlig forklart i det følgende.

Prosess A

Forbindelsen [II'] eller et salt derav, kan fremstilles ved halogenering av en forbindelse [VIII] eller et salt derav.

Egnede salter av forbindelsene [II'] og [VIII] kan være de som er eksemplifisert for forbindelse [I].

Denne omsetning kan utføres hovedsakelig som under Prosess 5, og når det gjelder reaksjonsmåte og reaksjonsbetingelser [f.eks. halogeneringsmiddel, oppløsningsmiddel, reaksjonstemperatur, etc.] for denne reaksjon vises det til Prosess 6.

Forbindelsene fremstillet i henhold til oppfinnelsen og farmasøytisk akseptable salter derav, er nye og har farmakologiske virkninger som gjør dem egnet for behandling og/eller forebyggelse av reumatisme (f.eks. reumatisk artritt, etc.), nefritt, trombocytopeni [f.eks. idiopatisk trombocytopenisk purpura, sekundær trombocytopenisk purpura, trombocytopeni som følge av bivirkninger av et antitumor-middel (f.eks. mitomycin C, etc.) etc.], svulster, bivirkninger av antitumor-midler (f.eks. reduksjon av kroppsvekt, etc.) og lignende.

For å vise anvendeligheten av de nye forbindelsene [I], er den antireumatiske, anti-nefrittiske og blodplateøkende aktivitet, samt aktivitet for å lette bivirkninger av antitumor-midler, forklart i det følgende.

Antireumatisk aktivitet

Test 1 Effekt på kollagenindusert artritt hos mus

Metode:

Ti DBA/1 hannmus ble benyttet i hver gruppe. Type II storfekollagen ble oppløst i 0,1M eddiksyre og emulgert i komplett Freund's adjuvans (CFA). Musene ble "primed" intradermalt med

125 μ g Type II kollagen i CFA, i haleroten. Musene ble behandlet 21 dager etter samme prosedyre. Fra behandlingsdagen, ble medikamenter gitt oralt én gang daglig i tre uker, og musene ble inspisert ukentlig for synlige tegn på artritt. For å vurdere virkningen av medikamentene ble det benyttet en artritt-indeks. Artritt-indeksverdien ble oppnådd ved å poengberegne hvert lem med en gradering på 0-3, som representerte leddfortykning og erytem (Grad 1), synlige leddforstyrrelser (Grad 2) og påvisbar ankylose (Grad 3) og summering av poengene for fire lemmer.

Resultater:

Forbindelse ifølge	Doseringsnivå mg/kg	Hemming (%)
Eksempel 11	100	51
Eksempel 14	100	57
Eksempel 15	100	35
Eksempel 18	100	44
Eksempel 21	100	31

Anti-nefrittisk aktivitet

Test 2 Effekt på klorotisk GVH-sykdom (nefritt)

Metode:

Seks uker gamle hunnmus (57BL/6 x DBA/2) F_1 og DBA/2 ble benyttet. Graft-versus-host (GVH) sykdom ble indusert i (57BL/6 x DBA/2) F_1 mus med to injeksjoner av DBA/2 miltceller gitt med 5 dagers mellomrom. Hver injeksjon inneholdt 5×10^7 celler. Fra 3. dag etter den andre celleinjeksjon, ble medikamentet administrert oralt én gang daglig i 8 uker. For å bestemme nyresykdommen, ble proteinuri målt 8 uker etter siste celleinjeksjon. Konsentrasjonen av serumalbumin i urinen ble bestemt ved singel-radial-immuno-diffusjonsmetoden ved bruk av anti-museserum albumin-antiserum fra kanin. Ti mus per gruppe ble benyttet. Anti-nefrittisk virkning av forbindelsen ble uttrykt som hemmingen av albuminuri.

Resultater:

Forbindelse <u>ifølge</u>	Doseringsnivå <u>mg/kg</u>	Hemming <u>albumin i urin (%)</u>
Eksempel 11	100	96
Eksempel 14	100	90
Eksempel 15	100	98
Eksempel 18	100	70
Eksempel 20	100	74
Eksempel 21	100	78

Blodplateantalls-økende aktivitet

Test 3 Økende effekt på blodplateantallet redusert av
mitomycin C

Metode:

En testforbindelse ble gitt oralt én gang per dag i 5 dager til ddY hannmus med en alder på 6 eller 7 uker. Dyrene ble benyttet i grupper på 10. Mitomycin C (heretter omtalt som MMC) i en dosering på 3,2 mg/kg ble gitt intravenøst til mus på dag 0, 2 og 4 etter den første dosering med testforbindelsen. Blodplateantallet ble tellet 5 dager etter den avsluttende dosering med testforbindelsen, hvorunder blodprøver ble tatt fra øyehulen (the orbital plexus) og blodplatene tellet med en automatisk blodanalysator. Blodplateantallet i hver gruppe ble beregnet på basis av blodplateantallet (%) funnet i gruppen som ikke fikk testforbindelse.

Resultater:

Forbindelse <u>ifølge</u>	Doseringsnivå <u>mg/kg</u>	Hemming <u>blodplater (%)</u>
Eksempel 8	32	164
Eksempel 9	32	150
Eksempel 15	32	184
Eksempel 16	32	154
Eksempel 18	32	210
Eksempel 42	32	135

Lindrende virkning på bivirkninger av anti-tumormidlerTest 4 Gjenoppbyggende effekt på kroppsvekten etter
reduksjon med MMC

Metode:

En testforbindelse ble gitt oralt én gang daglig i 5 dager til ddY hannmus med en alder på 6 eller 7 uker. Dyrene ble benyttet i grupper på 10. MMC i en dose på 3,2 mg/kg ble gitt intravenøst til mus på dag 0, 2 og 4 etter den første dosering med testforbindelsen. Kroppsvekten til musene ble målt på dagene 0 og 8.

Kroppsvekten til dyrene i gruppen som ikke fikk testforbindelse og som kun ble gitt MMC, som ovenfor, ble målt på dag 0 og dag 8 som kontroll.

Resultater:

	Dose av testforbindelse (mg/kg)	Kroppsvekt (g)	
		dag 0	dag 8
MMC & en forbindelse fra Eksempel 30	100	32,7	31,1
MMC & en forbindelse fra Eksempel 31	100	32,6	31,1
MMC & en forbindelse fra Eksempel 68	100	32,6	30,2
MMC (ingen testforbindelse)	-	32,6	28,6

(gjennomsnitt av 10 mus)

For terapeutisk administrasjon ble forbindelse [I] og farmasøytisk akseptable salter derav, benyttet i form av konvensjonelle farmasøytiske preparater, så som pulvere, fine granuler, granulater, tabletter, drasjeer, mikrokapsler, kapsler, suppositorier, oppløsninger, suspensjoner, emulsjoner, siruper og

lignende. Om ønskes, kan preparatene inneholde fortynnings- eller sprengmidler (f.eks. sukrose, laktose, stivelse, krystallinsk cellulose, lav-substituert hydroksypropylcellulose, syntetisk aluminiumsilikat, etc.), bindemidler (f.eks. cellulose, metylcellulose, hydroksypropylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, polypropylpyrrolidon, polyvinylpyrrolidon, gelatin, gummi arabicum, polyetylglykol, etc.), farvestoffer, søtningsmidler, glattemidler (f.eks. magnesiumstearat) eller lignende.

Doseringen av forbindelsene fremstillet i henhold til foreliggende oppfinnelse, avhenger av pasientens alder, kroppsvekt, tilstand, etc., og midlene gis i alminnelighet oralt i en døgndose på 1 mg til 1 g som forbindelse [I] eller et salt derav, fortrinnsvis 10 mg til 100 mg, beregnet på samme basis, 1 til 3 ganger per dag. Typiske enhetsdoser kan være 5 mg, 10 mg, 20 mg, 50 mg, 100 mg eller lignende.

Fremstilling 1

En blanding av 2-acetylamino-4-hydroksymetyltiazol (7,0 g) og N-klorsuccinimid (6,5 g) i eddiksyre (70 ml) ble oppvarmet til 40°C i 3,5 timer under omrøring. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og residuet tilsatt vandig natriumbikarbonat. Blandingen ble ekstrahert med en blanding av etylacetat og tetrahydrofuran (1:1), vasket med vann og tørket over magnesiumsulfat. Oppløsningen ble konsentrert under redusert trykk og residuet utgitt med isopropyleter. Bunnfallet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med isopropyleter og tørket i vakuum for å gi 2-acetylamino-5-klor-4-hydroksymetyltiazol (7,3 g, utbytte: 78,5%).

Smp.: 145-146°C

IR (Nujol): 3150, 1690, 1550, 1285 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, 60MHz, ppm): 2,17 (3H, s); 4,17 (2H, d, J=5Hz), 5,17 (1H, t, J=5Hz)

MS: M⁺ 208, M⁺ 207, M 206, m/e 164, 147, 135

Fremstilling 2

En blanding av 2-amino-4-metyltiazol-hydroklorid (1,5 g) og N-klorsuccinimid (1,6 g) i eddiksyre (15 ml) ble oppvarmet til 40°C i 5,5 timer under omrøring. Reaksjonsblandingen ble helt over i isvann og oppløsningen justert til pH 8,5 med natriumbikarbonat. Blandingen ble ekstrahert med en blanding av tetrahydrofuran og etylacetat (1:1), vasket med vandig mettet natriumklorid og tørket over magnesiumsulfat. Oppløsningen ble konsentrert under redusert trykk for å gi 2-amino-5-klor-4-metyltiazol (1,4 g, utbytte: 94,6%, olje).

NMR (DMSO- d_6 , 200MHz, ppm): 2,09 (3H, s), 7,00 (2H, br s)

MS: M^{+2} 150, M^{+1} 149, M 148, m/e 133, 113, 99

Fremstilling 3

Til en oppløsning av 2-amino-4-metyltiazol-hydroklorid (3,0 g) i eddiksyre (20 ml) ble det tilsatt N-bromsuccinimid (4,0 g) ved romtemperatur under omrøring. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1,5 timer og reaksjonsblandingen helt over i isopropyleter under isavkjøling. Bunnfallet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med etyleter og tørket i vakuum for å gi 2-amino-5-brom-4-metyltiazol-hydroklorid (4,1 g, utbytte: 89,1%).

Smp.: 175-178°C (dekomp.)

IR (Nujol): 3200, 2500-2700, 1635 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 200MHz, ppm): 2,14 (3H, s), 8,90 (3H, br s)

MS: M^{+3} 196, M^{+2} 195, M^{+1} 194, M, 193, m/e 192, 191, 149, 123, 113

Eksempel 1

En blanding av 2-amino-4-(4-aminobenzoyl)tiazol (6 g) og metoksyamin-hydroklorid (13 g) i metanol (800 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk, hvorpå residuet ble tilsatt vann. Oppløsningen ble justert til pH 8,5 ved bruk av 10% vandig natriumbikarbonat under is-avkjøling. Bunnfallet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og omkrystallisert fra etanol for å gi 2-amino-4-[(4-amino-fenyl)metoksyiminometyl]tiazol (4,9 g, utbytte: 72,1%).

Smp.: 181-183°C

IR (Nujol): 3350, 3100, 1605, 1510, 1380 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm): 3,73 (3H, s), 5,29 (2H, s),
6,46 (2H, d, J=9Hz), 6,95 (1H, s), 7,00 (2H, d, J=9Hz)

MS: M^{+1} 249, M 248, m/e 217, 203

Eksempel 2

En blanding av 2-acetylamino-4-klormetyltiazol (1,9 g), 4-nitrotiofenol (1,6 g) og kaliumkarbonat (2,0 g) i N,N-dimetylformamid (50 ml) ble oppvarmet til 100°C i 3 timer under omrøring. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og residuet utgnidd med vann. Bunnfallet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørket i vakuum for å gi 2-acetylamino-4-(4-nitrofenyltiometyl)tiazol (2,95 g, utbytte: 95,5%).

Smp.: 165-166°C

IR (Nujol): 3150, 1655, 1595, 1545, 1500, 1335, 1290 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm): 2,17 (3H, s), 4,67 (2H, s),
7,15 (1H, s), 7,60 (2H, d, J=8Hz), 8,17 (2H, d, J=8Hz)

MS: M^{+1} 310, M 309, m/e 267, 246, 155, 124, 113

Eksempel 3

Til en blanding av 2-acetylamino-4-(4-nitrofenyltiometyl)tiazol (11 g) og ammoniumklorid (2 g) i en blanding av tetrahydrofuran (200 ml), etanol (200 ml) og vann (100 ml) ble det porsjonsvis tilsatt jernpulver (17 g) ved 80°C under omrøring. Blandingen ble tilbakeløpsbehandlet i 3 timer under omrøring. Reaksjonsblandingen ble sugfiltrert og filtratet konsentrert under redusert trykk, hvorpå residuet ble utgnidd med vann. Bunnfallet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørket i vakuum for å gi 2-acetylamino-4-(4-aminofenyltiometyl)tiazol (9,3 g, utbytte: 93,6%).

IR (Nujol): 3400, 3250, 3150, 1690, 1545, 1370, 1220 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm): 2,10 (3H, s), 3,90 (2H, s),
5,20 (2H, s), 6,50 (2H, d, J=8Hz), 6,70 (1H, s),
7,05 (2H, d, J=8Hz), 12,10 (1H, s)

MS: M^{+1} 280, M 279, m/e 236, 220, 216, 205

Eksempel 4

Til en oppløsning av 2-acetylamino-4-(4-aminofenyltiometyl)-tiazol (9,0 g) i etylacetat (300 ml) ble det porsjonsvis tilsatt 3-klorperbenzoesyre (17 g) ved 5°C under omrøring. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble vasket med vandig natriumbikarbonat og tørket over magnesiumsulfat. Oppløsningen ble konsentrert under redusert trykk for å gi et faststoff. Faststoffet ble kolonnekromatografert på silikagel (silikagel 60, 70-230 mesh; Merck: 300 g) og eluert med en blanding av kloroform og metanol (10:1). Fraksjoner som inneholdt den ønskede forbindelse ble kombinert og konsentrert under redusert trykk for å gi 2-acetylamino-4-(4-aminofenylsulfonfylmetyl)tiazol (4,85 g, utbytte: 48,3%)

Smp.: 135-137°C

IR (Nujol): 3450, 3350, 3200, 1680, 1635, 1595, 1550,
1300 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, 60MH, ppm): 2,17 (3H, s), 4,50 (2H, s),
6,17 (2H, s), 6,63 (2H, d, J=8Hz), 6,90 (1H, s),
7,35 (2H, d, J=8Hz)

Eksempel 5

En oppløsning av 2-acetylamino-4-(4-aminofenylsulfonfylmetyl)tiazol (4,8 g) i en blanding av eddiksyre (35 ml) og 6N vandig saltsyre (10 ml) ble tilbakeløpsbehandlet i 2,5 timer under omrøring. Reaksjonsblandingen ble helt over i isvann, hvorpå oppløsningen under omrøring, ble justert til pH 8,0 ved bruk av 10% vandig natriumbikarbonat. Bunnfallet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørket i vakuum for å gi 2-amino-4-(4-aminofenylsulfonfylmetyl)tiazol (2,50 g, utbytte: 60,2%)

Smp.: 203-206°C (dekomp.)

IR (Nujol): 3450, 3350, 1630, 1595, 1530, 1380 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, 60MHz, ppm): 4,20 (2H, s), 6,03 (2H, s),
6,27 (1H, s), 6,57 (2H, d, J=8Hz), 6,85 (2H, s),
7,33 (2H, d, J=8Hz)

MS: M 269, m/e 205, 162, 140, 113

Eksempel 6

En blanding av 4-nitrotiofenol (9,3 g), 2-amino-4-klormetyl-tiazol-hydroklorid (11 g) og kaliumkarbonat (20 g) i N,N-dimetylformamid (200 ml) ble oppvarmet til 85-90°C i 5 timer under omrøring. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og residuet utgnidd med vann. Bunnfallet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørket i vakuum for å gi 2-amino-4-(4-nitrofenyltiometyl)tiazol (15,80 g, utbytte: 98,6%)

IR (Nujol): 3400, 3100, 1630, 1530, 1340 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm): 4,23 (2H, s), 6,60 (1H, s),
7,03 (2H, s), 7,63 (2H, d, J=9Hz), 8,20 (2H, d, J=9Hz)

MS: M^{+1} 268, M 267, m/e 237, 177, 113

Eksempel 7

Til en blanding av 2-amino-4-(4-nitrofenyltiometyl)tiazol (15 g) og ammoniumklorid (2 g) i en blanding av tetrahydrofuran (100 ml), etanol (150 ml) og vann, ble det porsjonsvis tilsatt jernpulver (15 g) ved 80°C under omrøring. Blandingen ble tilbakeløpsbehandlet i 2 timer under omrøring. Reaksjonsblandingen ble sugfiltrert og filtratet konsentrert under redusert trykk. Residuet ble ekstrahert med en blanding av tetrahydrofuran og etylacetat (1:1), vasket med mettet vandig natriumklorid og tørket over magnesiumsulfat. Oppløsningen ble inndampet i vakuum og residuet utgnidd med kloroform. Bunnfallet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med eter og tørket i vakuum for å gi 2-amino-4-(4-aminofenyltiometyl)tiazol (10,50 g, utbytte: 73,0%).

Smp.: 130-132°C

IR (Nujol): 3425, 3350, 1630, 1605, 1595, 1535, 1495, 1440,
1380, 1340, 1280 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm): 3,70 (2H, s), 5,15 (2H, s),
6,10 (1H, s), 6,45 (2H, d, J=9Hz), 6,83 (2H, s),
7,00 (2H, d, J=9Hz)

MS: M^{+1} 238, M 237, m/e 204, 124, 113

Eksempel 8

En oppløsning av 3-klorperbenzoesyre (4,9 g) i diklormetan (100 ml) ble dråpevis tilsatt til en oppløsning av 2-amino-4-(4-aminofenyltiometyl)thiazol (5,1 g) i en blanding av diklormetan (200 ml) og N,N-dimetylformamid (10 ml) ved 5°C under omrøring. Blandingen ble omrørt ved 5°C i 1,5 timer. Bunnfallet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med etylacetat og tørket i vakuum for å gi et faststoff. Faststoffet ble omkrystallisert fra etanol for å gi 2-amino-4-(4-aminofenylsulfinylmetyl)thiazol (4,70 g, utbytte: 86,3%)

IR (Nujol): 3350-3100, 1620, 1600, 1500, 1380, 1300 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm): 3,87 (2H, s), 6,27 (2H, s),
6,67 (2H, d, J=9Hz), 7,00 (2H, s), 7,30 (2H, d,
J=9Hz), 7,67 (1H, s)

MS: M^{+1} 254, M 253, m/e 237, 205, 156, 139

Eksempel 9

Til en oppløsning av 2-amino-4-(4-aminofenylsulfinylmetyl)-thiazol (2,8 g) i N,N-dimetylformamid (30 ml) ble det porsjonsvis tilsatt 3-klorperbenzoesyre (2,6 g) ved 5°C under omrøring. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer, hvorpå oppløsningen ble helt over i is-vann. Bunnfallet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vandig natriumbikarbonat, vasket med vann og tørket i vakuum for å gi 2-amino-4-(4-aminofenylsulfonylmetyl)thiazol (2,85 g, utbytte: 95,6%).

Smp.: 204-208°C (dekomp.)

IR (Nujol): 3375, 3275, 3150, 1615, 1595, 1295, 1140 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm): 4,30 (2H, s), 6,10 (2H, s), 6,30
(1H, s), 6,67 (2H, d, J=8Hz), 6,95 (2H, s), 7,43
(2H, d, J=8Hz)

MS: M 269, m/e 220, 205.

Eksempel 10

En blanding av 2-acetylamino-5-klortiazol (5,3 g), 4-merkaptopyridin (3,4 g) og kaliumkarbonat i N,N-dimetylformamid (50 ml) ble oppvarmet til 120°C i 2,5 timer under omrøring.

Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og residuet utgnidd med vann. Bunnfallet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørket i vakuum for å gi 2-acetylamino-5-(4-pyridyltio)thiazol (6,3 g, utbytte: 83,7%).

IR (Nujol): 3150, 1680, 1580, 1300 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm): 2,23 (3H, s), 7,10 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 7,80 (1H, s), 8,40 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 11,90 (1H, br s)

Eksempel 11

En blanding av 2-acetylamino-5-(4-pyridyltio)thiazol (4,7 g), eddiksyre (35 ml) og 6N vandig saltsyre (10 ml) ble tilbakesløpsbehandlet i 2 timer under omrøring. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og residuet oppløst i vann. Oppløsningen ble justert til pH 8,5 med vandig natriumbikarbonat under isavkjøling. Bunnfallet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørket i vakuum for å gi 2-amino-5-(4-pyridyltio)thiazol (2,7 g, utbytte: 69,5%).

Smp.: 180-185°C (dekomp.)

IR (Nujol): 3270, 3150, 1630, 1580, 1380 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm): 7,13 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 7,30 (1H, s), 7,60 (2H, s), 8,40 (2H, d, $J=6\text{Hz}$),

MS: M^{+1} 210, M 209, m/e 188, 150, 131, 99

Eksempel 12

Til en blanding av 2-amino-5-(4-pyridyltio)thiazol (4,0 g) i en blanding av kloroform (300 ml) og N,N-dimetylformamid (10 ml) ble det dråpevis tilsatt en oppløsning av 3-klorperbenzoesyre (4,5 g) i kloroform (100 ml) ved 5°C under omrøring. Blandingen ble omrørt ved 5°C i 26 timer under isavkjøling. Reaksjonsblandingen ble vasket med vandig natriumbikarbonat og vann og tørket over magnesiumsulfat. Oppløsningen ble konsentrert under redusert trykk for å gi et faststoff. Faststoffet ble kolonnekromatografert på silikagel (silikagel 60, 70-230 mesh; Merck: 250 g) og eluert med en blanding av kloroform og metanol (10:1). Fraksjoner som inneholdt den ønskede forbindelse ble kombinert og

konsentrert under redusert trykk for å gi 2-amino-5-(4-pyridyl-sulfinyl)thiazol (2,5 g, utbytte: 58,1%).

Smp.: 193-195°C

IR (Nujol): 3350, 3250, 1610, 1575, 1525, 1280, 1220 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm): 7,62 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 7,87

(1H, s), 7,97 (2H, s), 8,80 (2H, d, $J=6\text{Hz}$),

MS: M 225, m/e 209, 177, 147, 131

Eksempel 13

En blanding av 2-acetylamino-5-klortiazol (5,3 g), 2-merkaptopyridin (3,5 g) og kaliumkarbonat (6,2 g) i N,N-dimetylformamid (50 ml) ble oppvarmet til 130°C i 3,5 timer under omrøring. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og residuet utgnidd med vann. Bunnfallet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørket i vakuum for å gi 2-acetylamino-5-(2-pyridyltio)thiazol (5,70 g, utbytte: 76,0%)

Smp.: 185-188°C (dekomp.)

IR (Nujol): 3150, 1695, 1575, 1300, 1280, 1230 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm): 2,20 (3H, s), 7,00-7,40 (2H, m),

7,70-7,90 (2H, m), 8,50 (1H, m), 12,40 (1H, s)

MS: M^{+1} 252, M 251, m/e 209, 176, 167

Eksempel 14

En blanding av 2-acetylamino-5-(2-pyridyltio)thiazol (5,0 g) i en blanding av eddiksyre (50 ml) og vandig 6N saltsyre (10 ml) ble tilbakeløpsbehandlet i 2 timer under omrøring. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og residuet oppløst i vann. Oppløsningen ble justert til pH 8,5 med vandig natriumbikarbonat, hvorpå blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Det organiske lag ble vasket med vann og tørket over magnesiumsulfat. Oppløsningen ble konsentrert under redusert trykk og residuet utgnidd med en oppløsning av saltsyre i etanol. Bunnfallet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med isopropyleter og tørket i vakuum for å gi 2-amino-5-(2-pyridyltio)thiazol-dihydroklorid (4,60 g, utbytte: 85,8%).

Smp.: 220-225°C (dekomp.)

IR (Nujol): 2550-2300, 1620, 1595 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm): 7,20-7,60 (2H, m), 7,70-8,00
(4H, m), 8,55 (1H, m), 10,50 (3H, br s)

MS: m/e 209 (fri), 187, 167, 123

Eksempel 15

Til en oppløsning av 2-amino-5-(2-pyridyltio)thiazol-dihydroklorid (4,0 g) i kloroform (100 ml) ble det dråpevis tilsatt en oppløsning av 3-klorperbenzosyre (5,0 g) i kloroform (100 ml) ved 5°C under omrøring. Blandingen ble omrørt ved 5°C i 1,5 timer. Reaksjonsblandingen ble vasket med vandig natriumbikarbonat og tørket over magnesiumsulfat. Oppløsningen ble konsentrert under redusert trykk for å gi et faststoff. Faststoffet ble kolonnekromatografert på silikagel (silikagel 60, 70-230 mesh; Merck: 100 g) og eluert med en blanding av kloroform og metanol (10:1). Fraksjoner som inneholdt den ønskede forbindelse ble kombinert og konsentrert under redusert trykk for å gi 2-amino-5-(2-pyridylsulfinyl)thiazol (3,4 g, utbytte: 78,9%).

Smp.: 200-202°C (dekomp.)

IR (Nujol): 3300, 3150, 1630, 1575, 1270, 1225 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm): 7,40-7,60 (1H, m), 7,70
(1H, s), 7,73 (2H, s), 7,90-8,20 (2H, m),
8,60 (1H, m)

MS: M 225, m/e 209, 147, 115

Eksempel 16

Til en oppløsning av 2-amino-5-(2-pyridyltio)thiazol (5,7 g) i kloroform (450 ml) ble det dråpevis tilsatt en oppløsning av 3-klorperbenzosyre (15 g) i kloroform (100 ml) ved 5°C under omrøring. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble vasket med vandig natriumbikarbonat og tørket over magnesiumsulfat. Oppløsningen ble konsentrert under redusert trykk for å gi 2-amino-5-(2-pyridylsulfonyl)thiazol (2,2 g, utbytte: 33%).

Smp.: 178-182°C (dekomp.)

IR (Nujol): 3375, 3300, 3150, 1645, 1610, 1525, 1320,
1220 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, 60MHz, ppm): 7,55-7,80 (2H, m), 8,00-8,30
(4H, m), 8,77 (1H, m)

MS: M⁺ 242, M 241, m/e 177, 156, 135

Eksempel 17

En blanding av 2-acetamido-5-klortiazol (14,3 g), 2-merkaptopyrimidin (10 g) og vannfri kaliumkarbonat (22,4 g) i N,N-dimetylformamid (280 ml) ble omrørt ved 150°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble helt over i vann under omrøring og isavkjøling. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat, vasket med vann og tørket over magnesiumsulfat. Det organiske lag ble konsentrert under redusert trykk for å gi et faststoff. Faststoffet ble utgitt med vann og bunnfallet oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørket i vakuum for å gi 2-acetamido-5-(2-pyrimidinyltio)thiazol (12,30 g, utbytte: 60,2%).

Smp.: 225°C (dekomp.)

IR (Nujol): 3170, 1645, 1555, 1310 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, 60MHz, ppm): 2,20 (3H, s), 7,33 (1H, t, J=4Hz), 7,70 (1H, s), 8,68 (2H, d, J=4Hz), 12,33 (1H, br s)

MS: M⁺ 254, M⁺ 253, M 252, m/e 210, 168

Eksempel 18

2-acetamido-5-(2-pyrimidinyltio)thiazol i en blanding av etanol og konsentrert saltsyre ble tilbaketilførsbehandlet under omrøring. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og residuet oppløst i vann. Oppløsningen ble justert til pH 12 med vandig natriumhydroksyd under omrøring og isavkjøling. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat, vasket med vann og tørket over magnesiumsulfat. Det organiske lag ble konsentrert under redusert trykk for å gi et faststoff. Faststoffet ble kolonnekromatografert på silikagel og eluert med en blanding av kloroform og metanol

(100:1). Fraksjoner som inneholdt den ønskede forbindelse ble kombinert og inndampet til tørrhet i vakuum for å gi 2-amino-5-(2-pyrimidinyltio)thiazol (2,02 g, utbytte: 22,0%) .

Smp.: 175-177°C

IR (Nujol): 3270, 3100, 1655, 1565, 1555, 1540 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm): 7,13-7,57 (4H, m), 8,40-8,77 (2H, m)

MS: M^{+2} 212, M^{+1} 211, M 210, m/e 168, 124

Eksempel 19

En blanding av 2-acetylamino-5-klortiazol (5,3 g), 1-metyl-2-merkaptimidazol (3,6 g) og kaliumkarbonat (6,2 g) i N,N-dimetylformamid (50 ml) ble oppvarmet til 130°C i 5,5 timer under omrøring. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og residuet utgnidd med vann. Bunnfallet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørket i vakuum for å gi 2-acetylamino-5-(1-metylimidazol-2-yltio)thiazol (6,95 g, utbytte: 91,2%)

Smp.: 155-160°C (dekomp.)

IR (Nujol): 3400, 1690, 1565, 1300 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm): 2,10 (3H, s), 3,70 (3H, s), 6,90 (1H, s), 7,26 (1H, s), 7,60 (1H, s)

MS: M^{+1} 255, M 254, m/e 212, 179, 170, 114

Eksempel 20

En oppløsning av 2-acetylamino-5-(1-metylimidazol-2-yltio)thiazol (7,0 g) i en blanding av eddiksyre (100 ml) og vandig 6N saltsyre (20 ml) ble tilbakeløpsbehandlet i 3,5 timer under omrøring. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og residuet justert til pH 8 med vandig natriumbikarbonat under isavkjøling. Bunnfallet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørket i vakuum for å gi 2-amino-5-(1-metylimidazol-2-yltio)thiazol (4,9 g, utbytte: 83,9%)

Smp.: 180-190°C (dekomp.)

IR (Nujol): 3300, 3150, 1620, 1530, 1280, 1220 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm): 3,77 (3H, s), 7,03 (1H, s), 7,25 (1H, s), 7,37 (1H, s)

MS: M^{+1} 213, M 212, m/e 179, 170, 126, 114

Eksempel 21

Til en blanding av 2-amino-5-(4-pyridyltio)thiazol (2,5 g) og pyridin (3 g) i N,N-dimetylformamid (25 ml) ble det dråpevis tilsatt 4-fluorbenzoylchlorid (2,7 g) ved 5°C under omrøring. Blandingen ble omrørt ved 5°C i 4 timer under isavkjøling. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og residuet utgnidd med vann. Bunnfallet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørket i vakuum for å gi 2-(4-fluorbenzoylamino)-5-(4-pyridyltio)thiazol (2,5 g, utbytte: 63,1%).

Smp.: 220-225°C (dekomp.)

IR (Nujol): 3150, 1670, 1605, 1587, 1550, 1295, 1230 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, 60MHz, ppm): 7,10-7,67 (4H, m), 7,95 (1H, s),
8,10-8,60 (4H, m), 12,85 (1H, s)

MS: M⁺ 332, M 331, m/e 209, 123, 95

Eksempel 22

En blanding av 4-klormetyl-2-formylaminotiazol (1,86 g), 4-merkaptopyridin (1,23 g) og kaliumkarbonat (1,8 g) i N,N-dimetylformamid (20 ml) ble oppvarmet til 100°C i 2 timer under omrøring. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og residuet utgnidd med vann. Bunnfallet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørket i vakuum for å gi 2-formylamino-4-(4-pyridyltiometyl)thiazol (1,7 g, utbytte: 68,0%).

Smp.: 182-184°C

IR (Nujol): 1675, 1650, 1585, 1560, 1270 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, 60MHz, ppm): 4,30 (2H, s), 7,15 (1H, s),
7,33 (2H, d, J=6Hz), 8,33 (2H, d, J=6Hz), 8,45
(1H, s)

MS: M⁺ 252, M 251, m/e 223, 155, 141, 113

Eksempel 23

En blanding av 2-formylamino-4-(4-pyridyltiometyl)thiazol (1,6 g) og N-klorsuccinimid (1,5 g) i eddiksyre (25 ml) ble oppvarmet til 40-50°C i 5 timer under omrøring, hvorpå blandingen fikk stå ved romtemperatur i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble

konsentrert under redusert trykk og residuet utgnidd med vandig natriumbikarbonat. Bunnfallet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørket i vakuum for å gi 5-klor-2-formylamino-4-(4-pyridyltiometyl)tiazol (0,85 g, utbytte: 46,8%).

Smp.: 200-203°C (dekomp.)

IR (Nujol): 1680, 1665, 1587, 1300 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm): 4,37 (2H, s), 7,40 (2H, d, J=6Hz), 7,47 (2H, d, J=6Hz), 8,53 (1H, s), 12,50 (1H, s)

MS: M^{+3} 288, M^{+2} 287, M^{+1} 286, M 285, m/e 256, 250, 175, 147

Eksempel 24

En oppløsning av 5-klor-2-formylamino-4-(4-pyridyltiometyl)tiazol (4,9 g) i en blanding av etanol (25 ml), tetrahydrofuran (20 ml) og konsentrert saltsyre (7 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og residuet oppløst i vann. Oppløsningen ble justert til pH 8 med vandig natriumbikarbonat under isavkjøling. Bunnfallet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørket i vakuum for å gi 2-amino-5-klor-4-(4-pyridyltiometyl)tiazol (0,26 g, utbytte: 56,6%).

IR (Nujol): 3350, 3250, 1685, 1530 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm): 4,13 (2H, s), 7,33 (2H, d, J=6Hz), 7,43 (2H, s), 8,50 (2H, d, J=6Hz);

MS: M^{+2} 259, M^{+1} 258, M 257, m/e 220, 147, 111

Eksempel 25

En blanding av 4-klormetyl-2-formylaminotiazol (1,76 g), 4-nitrotiofenol (1,7 g) og kaliumkarbonat (1,8 g) i N,N-dimetylformamid (20 ml) ble oppvarmet til 100°C under omrøring. Reaksjonsblandingen ble helt over i is-vann og omrørt ved 5°C i 1 time. Bunnfallet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørket i vakuum for å gi 2-formylamino-4-(4-nitrofenyltiometyl)tiazol (2,3 g, utbytte: 78%)

Smp.: 158-160°C

IR (Nujol): 3500, 1680, 1595, 1550, 1330 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , 60MHz, ppm): 4,40 (2H, s), 7,13 (1H, s),
7,56 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,10 (2H, d, $J=8\text{Hz}$),
8,50 (1H, s)

MS: M 295, m/e 265, 141, 113

Eksempel 26

Til en blanding av 2-formylamino-4-(4-nitrofenyltiometyl)-tiazol (2,2 g) og ammoniumklorid (0,5 g) i en blanding av tetrahydrofuran (30 ml), etanol (50 ml) og vann (10 ml) ble det porsjonsvis tilsatt jernpulver ved 80°C under omrøring. Blandingen ble tilbakesløpsbehandlet i 2 timer under omrøring. Reaksjonsblandingen ble sugfiltrert og residuet utgnidd med vann. Bunnfallet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørket i vakuum for å gi 2-formylamino-4-(4-aminofenyltiometyl)tiazol (1,6 g, utbytte: 81%)

Smp.: 180-182°C

IR (Nujol): 3350, 3300, 1680, 1625, 1600, 1325, 1290 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , 60MHz, ppm): 4,00 (2H, s), 5,23 (2H, s),
6,57 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 6,83 (1H, s), 7,10 (2H, d,
 $J=8\text{Hz}$), 8,50 (1H, s)

MS: M^+ 266, M 265, m/e 237, 205, 141, 124

Eksempel 27

En blanding av eddiksyreanhydrid (1,84 g) og maursyre (0,9 g) ble oppvarmet til 50°C i 0,5 timer under omrøring. Oppløsningen ble avkjølt til romtemperatur og ble deretter tilsatt 2-formylamino-4-(4-aminofenyltiometyl)tiazol (1,6 g). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 6,5 timer og deretter helt over i isvann. Bunnfallet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørket i vakuum for å gi 2-formylamino-4-(4-formylaminofenyltiometyl)tiazol (1,7 g, utbytte: 96,7%).

Smp.: 195-197°C (dekomp.)

IR (Nujol): 3150, 1680, 1660, 1595, 1525, 1310, 1290 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 60MHz, ppm): 4,30 (2H, s), 7,10 (1H, s),

7,47 (2H, d, J=8Hz), 7,73 (2H, d, J=8Hz), 8,40

(1H, s), 8,60 (1H, s), 10,33 (1H, s), 12,20 (1H, s)

MS: M^{+1} 294, M 293, m/e 265, 153, 141, 113

Eksempel 28

Til en oppløsning av 2-formylamino-4-(4-formylaminofenyl-tiometyl)thiazol (2,9 g) i eddiksyre (30 ml) ble det porsjonsvis tilsatt N-klorsuccinimid ved 50°C under omrøring. Blandingen ble oppvarmet til 50°C under omrøring. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og residuet utgitt med vann. Blandingen ble ekstrahert med en blanding av etylacetat og tetrahydrofuran (1:1), vasket med vann og tørket over magnesiumsulfat. Oppløsningen ble konsentrert under redusert trykk for å gi et faststoff. Faststoffet ble kolonnekromatografert på silikagel (silikagel 60, 70-230 mesh; Merck: 150 g) og eluert med en blanding av kloroform og metanol (10:1). Fraksjoner som inneholdt den ønskede forbindelse ble kombinert og konsentrert under redusert trykk for å gi 5-klor-2-formylamino-4-(4-formylaminofenyltiometyl)thiazol (2,0 g, utbytte: 61,2%).

Smp.: 130-150°C (dekomp.)

IR (Nujol): 3350, 3200, 1710, 1690-1640, 1590 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm): 4,80 (2H, s), 7,26 (2H, d,

J=8Hz), 7,56 (2H, d, J=8Hz), 8,25 (1H, s), 8,50

(1H, s), 10,23 (1H, s), 12,57 (1H, s)

MS: M 327, m/e 298, 292, 263, 234, 204

Eksempel 29

En oppløsning av 5-klor-2-formylamino-4-(4-formylaminofenyltiometyl)thiazol (3,5 g) i en blanding av konsentrert saltsyre (9 ml), metanol (30 ml) og tetrahydrofuran (30 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og residuet oppløst i vann. Oppløsningen ble

justert til pH 8 med vandig natriumbikarbonat under omrøring og isavkjøling. Bunnfallet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørket i vakuum for å gi et faststoff. Faststoffet ble kolonnekromatografert på silikagel (silikagel 60, 70-230 mesh; Merck: 150 g) og eluert med en blanding av kloroform og metanol (10:1). Fraksjoner som inneholdt den ønskede forbindelse ble kombinert og konsentrert under redusert trykk for å gi 2-amino-4-(4-aminofenyltiometyl)-5-klortiazol (2,3 g, utbytte: 79,3%)

Smp.: 158-163°C (dekomp.)

IR (Nujol): 3325, 3200, 3150, 1620, 1595, 1495, 1325,
1290 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, 60MHz, ppm): 4,33 (2H, s), 5,50 (2H, br s)
6,60 (2H, d, J=8Hz), 7,10 (2H, d, J=8Hz), 7,25
(2H br s)

MS: M 271, m/e 267, 236, 221, 204, 124

Eksempel 30

En blanding av 2-acetylamino-5-klor-4-hydroksymetyltiazol (1 g), 4-merkaptopyridin (0,6 g) og kaliumkarbonat (1 g) i N,N-dimetylformamid (20 ml) ble oppvarmet til 110°C i 8 timer under omrøring. Reaksjonsblandingen ble helt over i is-vann og sugfiltrert. Filtratet ble ekstrahert med en blanding av etylacetat og tetrahydrofuran (1:1) og tørket over magnesiumsulfat. Oppløsningen ble konsentrert under redusert trykk for å gi et faststoff. Faststoffet ble kolonnekromatografert på silikagel (silikagel 60, 70-230 mesh; Merck: 75 g) og eluert med en blanding av kloroform og metanol (10:1). Fraksjoner som inneholdt den ønskede forbindelse ble kombinert og konsentrert under redusert trykk for å gi 2-acetylamino-4-hydroksymetyl-5-(4-pyridyltio)-tiazol (0,90 g, utbytte: 64,3%)

Smp.: 220-222°C (dekomp.)

NMR (DMSO-d₆, 90MHz, ppm): 2,16 (3H, s), 4,40 (2H, d,
J=6Hz), 5,13 (1H, t, J=6Hz), 7,05 (2H, d, J=6Hz),
8,30 (2H, d, J=6Hz), 12,43 (1H, s)

MS: M⁺ 282, M 281, m/e 239, 220, 205, 188

Eksempel 31

En blanding av 2-acetylamino-4-hydroksymetyl-5-(4-pyridyltio)thiazol (3,0 g) i en blanding av konsentrert saltsyre (8 ml) og etanol (100 ml) ble tilbakeløpsbehandlet i 2,5 timer under omrøring. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og residuet utgitt med aceton. Bunnfallet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med isopropyleter og omkrystallisert fra en blanding av etanol og isopropyleter for å gi 2-amino-4-hydroksymetyl-5-(4-pyridyltio)thiazol-dihydroklorid (2,5 g, utbytte: 75,3%)

Smp.: 231-237°C (dekom.)

IR (Nujol): 3350, 2300, 1610, 1560 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm): 4,30-4,55 (3H, m), 7,80 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 8,65 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 8,83 (4H, br s)

MS: M 239, m/e 222, 210, 188

Eksempel 32

Ved å gå ut fra 2-amino-5-(4-pyridyltio)thiazol, ble 2-amino-5-(4-pyridylsulfonyl)thiazol (0,73 g, utbytte: 17,1%) oppnådd på tilsvarende måte som i Eksempel 16.

Smp.: 217°C (dekom.)

IR (Nujol): 3260, 3100, 1620, 1580, 1525 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 90MHz, ppm): 7,73-7,86 (3H, m), 8,20 (2H, br s), 8,55 (2H, d, $J=6\text{Hz}$)

MS: M^{+2} 243, M^{+1} 242, M^+ 241, m/e 209, 195

Eksempel 33

En blanding av 2-acetylamino-5-klorthiazol (1,76 g), 5-merkapto-2-metyl-1,3,4-tiadiazol (1,3 g) og kaliumkarbonat (2,0 g) i N,N-dimetylformamid (40 ml) ble oppvarmet til 120°C i 4 timer under omrøring. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk, hvorpå residuet ble tilsatt vann. Blandingen ble ekstrahert med en blanding av tetrahydrofuran og etylacetat (1:1), vasket med vandig mettet natriumklorid og tørket over magnesiumsulfat. Oppløsningen ble konsentrert under redusert trykk for å gi et

faststoff. Faststoffet ble kolonnekromatografert på silikagel (silikagel 60, 70-230 mesh; Merck: 150 g) og eluert med en blanding av kloroform og metanol (10:1). Fraksjoner som inneholdt den ønskede forbindelse ble kombinert og konsentrert under redusert trykk for å gi 2-acetylamino-5-(2-metyl-1,3,4-tiadiazol-5-yltio)tiazol (1,65 g, utbytte: 60,7%)

Smp.: 242-244°C

IR (Nujol): 3250, 1695, 1550, 1300 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz, ppm): 2,19 (3H, s), 2,63 (3H, s),
7,95 (1H, s), 12,58 (1H, s)

MS: M^{+1} 273, M 272, m/e 230, 188, 155, 131

Eksempel 34

2-acetylamino-5-(2-metyl-1,3,4-tiadiazol-5-yltio)tiazol (3,3 g) i en blanding av etanol (70 ml), tetrahydrofuran (50 ml) og vandig 6N saltsyre (200 ml) ble tilbakeløpsbehandlet i 6,5 timer under omrøring. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og residuet oppløst i vann. Oppløsningen ble justert til pH 8,5 med vandig natriumbikarbonat og ekstrahert med en blanding av tetrahydrofuran og etylacetat (1:1). Det organiske lag ble vasket med mettet vandig natriumklorid og tørket over magnesiumsulfat. Den organiske oppløsningen ble konsentrert under redusert trykk for å gi et faststoff. Faststoffet ble kolonnekromatografert på silikagel (silikagel 60, 70-230 mesh, Merck: 150 g) og eluert med en blanding av kloroform og metanol (10:1). Fraksjoner som inneholdt den ønskede forbindelse ble kombinert og konsentrert under redusert trykk for å gi 2-amino-5-(2-metyl-1,3,4-tiadiazol-5-yltio)tiazol (0,85 g, utbytte: 58,2%)

Smp.: 203-205°C (dekomp.)

IR (Nujol): 3450, 3300, 3100, 1640, 1520, 1485, 1220 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 200MHz, ppm): 2,63 (3H, s), 7,42 (1H, s),
7,75 (2H, s)

MS: M^{+1} 231, M 230, m/e 188, 154, 131, 113

Eksempel 35

En blanding av 2-acetylamino-5-klortiazol (1,76 g), 5-merkapto-1-metyl-1H-tetrazol (1,2 g) og kaliumkarbonat (2 g) i N,N-dimetylformamid (40 ml) ble oppvarmet til 130°C i 3 timer

under omrøring. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og residuet utgnidd med vann. Bunnfallet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørket i vakuum for å gi et faststoff. Faststoffet ble kolonnekromatografert på silikagel (silikagel 60, 70-230 mesh; Merck: 150 g) og eluert med en blanding av kloroform og metanol (10:1). Fraksjoner som inneholdt den ønskede forbindelse ble kombinert og konsentrert under redusert trykk for å gi 2-acetylamino-5-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yltio)thiazol (2,1 g, utbytte: 82,0%)

Smp.: 208-210°C

IR (Nujol): 3450, 3250, 3150, 1690, 1665, 1550, 1295,
1225 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 200MHz, ppm): 2,17 (3H, s), 4,11 (3H, s),
7,89 (1H, s), 12,51 (1H, s)

MS: M^{+1} 257, M 256, m/e 214, 173, 159, 131

Eksempel 36

2-acetylamino-5-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yltio)thiazol (2,0 g) i en blanding av etanol (20 ml) og vandig 6N saltsyre (5 ml) ble tilbaketilbakebehandlet i 4 timer under omrøring. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og residuet justert til pH 8 med vandig natriumbikarbonat under isavkjøling. Bunnfallet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og faststoffet omkrystallisert fra etanol for å gi 2-amino-5-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yltio)thiazol (0,81 g, utbytte: 48,5%)

Smp.: 186-188°C (dekom.)

IR (Nujol): 3400, 3250, 3150, 1612, 1510, 1490, 1215 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 200MHz, ppm): 4,03 (3H, s), 7,38 (1H, s),
7,63 (2H, s)

MS: M^{+1} 215, M 214, m/e 131, 89, 83

Eksempel 37

En blanding av 2-amino-5-bromthiazol-hydroklorid (2,2 g), 4-amino-2-merkaptopyrimidin (2,2 g) og kaliumkarbonat (6,5 g) i N,N-dimetylformamid (100 ml) ble oppvarmet til 90°C i 2,5 timer under omrøring. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert

trykk, hvorpå vann ble tilsatt til residuet. Oppløsningen ble ekstrahert med en blanding av tetrahydrofuran og etylacetat (1:1), vasket med mettet vandig natriumklorid og tørket over magnesiumsulfat. Oppløsningen ble konsentrert under redusert trykk for å gi et faststoff. Faststoffet ble kolonnekromatografert på silikagel (silikagel 60, 70-230 mesh; Merck: 250 g) og eluert med en blanding av kloroform og metanol (10:1). Fraksjoner som inneholdt den ønskede forbindelse ble kombinert og konsentrert under redusert trykk for å gi et faststoff. Faststoffet ble utgitt med etanol for å gi 2-amino-5-(4-aminopyrimidin-2-yltio)thiazol (1,25 g, utbytte: 55,6%)

Smp.: 185-187°C (dekomp.)

IR (Nujol): 3450, 3300, 3175, 3100, 1645, 1630, 1580, 1545, 1340 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 200MHz, ppm): 6,16 (1H, d, J=6Hz), 6,99 (2H, s), 7,07 (1H, s), 7,32 (2H, s), 7,86 (1H, d, J=6Hz),

MS: M^{+1} 226, M 225, m/e 183, 139

Eksempel 38

En blanding av 2-amino-5-brom-4-metyltiazol-hydroklorid (1,15 g), 2-merkaptopyrimidin (0,6 g) og kaliumkarbonat (1,7 g) i N,N-dimetylformamid (20 ml) ble oppvarmet til 90°C i 3,5 timer under omrøring. Reaksjonsblandingen ble helt over i is-vann. Blandingen ble ekstrahert med en blanding av tetrahydrofuran og etylacetat (1:1), vasket med vandig mettet natriumklorid og tørket over magnesiumsulfat. Oppløsningen ble konsentrert under redusert trykk for å gi et faststoff. Faststoffet ble kolonnekromatografert på silikagel (silikagel 60, 70-230 mesh; Merck: 100 g) og eluert med en blanding av kloroform og metanol (10:1). Fraksjoner som inneholdt den ønskede forbindelse ble kombinert og konsentrert under redusert trykk for å gi 2-amino-4-metyl-5-(2-pyrimidinyltio)thiazol (0,65 g, utbytte: 58,0%)

Smp.: 165-170°C (dekomp.)

IR (Nujol): 3300, 3175, 1630, 1555, 1490, 1320 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 200MHz, ppm): 2,10 (3H, s), 7,24-7,33 (1H, m), 7,33 (2H, s), 8,64 (2H, d, J=5Hz)

MS: M^{+1} 225, M 224, m/e 209, 191, 182, 166, 145

Eksempel 39

En blanding av 2-amino-5-brom-4-metyltiazol-hydroklorid (4,5 g), 2-merkaptopyridin (2,3 g) og kaliumkarbonat (7,0 g) i N,N-dimetylformamid (100 ml) ble oppvarmet til 90°C i 3 timer under omrøring. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk, hvorpå vann ble tilsatt til residuet. Blandingen ble ekstrahert med en blanding av tetrahydrofuran og etylacetat, vasket med mettet vandig natriumklorid og tørket over magnesiumsulfat. Oppløsningen ble konsentrert under redusert trykk for å gi et faststoff. Faststoffet ble kolonnekromatografert på silikagel (silikagel 60, 70-230 mesh; Merck: 300 g) og eluert med en blanding av kloroform og metanol (10:1). Fraksjoner som inneholdt den ønskede forbindelse ble kombinert og konsentrert under redusert trykk for å gi en olje. Oljen ble igjen kolonnekromatografert på silikagel (silikagel 60, 70-230 mesh; Merck: 200 g) og eluert med en blanding av diklormetan og aceton (5:1). Fraksjoner som inneholdt den ønskede forbindelse ble kombinert og konsentrert under redusert trykk for å gi 2-amino-4-metyl-5-(2-pyridyltio)tiazol (2,1 g, utbytte: 47,9%)

NMR (DMSO-d₆, 200MHz, ppm): 2,13 (3H, s), 6,97 (1H, m),
7,15 (1H, m), 7,28 (2H, s), 7,65 (1H, m), 8,40
(1H, m)

MS: M⁺ 224, M 223, m/e 208, 190, 181, 145, 111

Eksempel 40

En blanding av 2-amino-4-metyl-5-(2-pyridyltio)tiazol (1,7 g) og 3-klorperbenzoesyre (1,8 g) i en blanding av kloroform (20 ml) og diklormetan (50 ml) ble omrørt ved 5°C i 3,5 timer. Reaksjonsblandingen ble vasket med vandig natriumbikarbonat og tørket over magnesiumsulfat. Oppløsningen ble konsentrert under redusert trykk for å gi et faststoff. Faststoffet ble kolonnekromatografert på silikagel (silikagel 60, 70-230 mesh; Merck: 100 g) og eluert med en blanding av kloroform og metanol (10:1). Fraksjoner som inneholdt den ønskede forbindelse ble kombinert og konsentrert under redusert trykk for å gi 2-amino-4-metyl-5-(2-pyridylsulfinyl)tiazol (0,95 g, utbytte: 52,2%)

Smp.: 190-193°C (dekomp.)

NMR (DMSO- d_6 , 200MHz, ppm): 2,38 (3H, s), 7,50-7,58 (1H, m)
7,70 (2H, s), 7,96 (1H, d, J=8Hz), 8,07-8,16 (1H, m),
8,6-8,63 (1H, m)

MS: M^{+1} 240, M 239, m/e 223, 191, 161, 129, 111

Eksempel 41

En blanding av 2-acetylamino-5-bromtiazol (1,9 g), 2-merkaptimidazol (0,9 g) og kaliumkarbonat (1,5 g) i N,N-dimetylformamid (30 ml) ble oppvarmet til 90°C i 2,5 timer under omrøring. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og residuet ekstrahert med metanol. Oppløsningen ble konsentrert under redusert trykk for å gi et faststoff. Faststoffet ble kolonnekromatografert på silikagel (silikagel 60, 70-230 mesh; Merck: 150 g) og eluert med en blanding av kloroform og metanol (10:1). Fraksjoner som inneholdt den ønskede forbindelse ble kombinert og konsentrert under redusert trykk for å gi 2-acetylamino-5-(2-imidazolyltio)tiazol (1,8 g, utbytte: 87,4%)

Smp.: 230-235°C (dekomp.)

IR (Nujol): 3150, 3100, 1710, 1550, 1290 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 200MHz, ppm): 2,1 (3H, s), 6,80 (1H, s),
7,08 (2H, s), 7,6 (1H, s), 12,3 (1H, s)

MS: M^{+1} 241, M 240, m/e 198, 156, 100

Eksempel 42

2-acetylamino-5-(2-imidazolyltio)tiazol (1,8 g) i en blanding av konsentrert saltsyre (10 ml) og etanol (50 ml) ble tilbakeløpsbehandlet i 5 timer under omrøring. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og residuet oppløst i vann. Oppløsningen ble justert til pH 8,5 med natriumbikarbonat under avkjøling. Bunnfallet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørket i vakuum for å gi 2-amino-5-(2-imidazolyltio)tiazol (0,35 g). Filtratet ble ekstrahert med en blanding av tetrahydrofuran og etylacetat (1:1), vasket med mettet vandig natriumklorid og tørket over magnesiumsulfat. Oppløsningen ble konsentrert under redusert trykk for å gi et faststoff. Faststoffet ble kolonne-

kromatografert på silikagel (silikagel 60, 70-230 mesh; Merck: 100 g) og eluert med en blanding av kloroform og metanol (10:1). Fraksjoner som inneholdt den ønskede forbindelse ble kombinert og konsentrert under redusert trykk for å gi 2-amino-5-(2-imidazolyltio)thiazol (0,55 g). Totalutbyttet av 2-amino-5-(2-imidazolyltio)thiazol var 0,90 g (utbytte: 60,4%)

Smp.: 209-211°C (dekomp.)

IR (Nujol): 3450, 3300, 1630, 1520, 1315 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 200MHz, ppm): 7,05 (2H, s), 7,15 (1H, s),
7,36 (2H, s)

MS: M^{+1} 199, M 198, m/e 156, 139, 100

Eksempel 43

En blanding av 2-acetylamino-5-bromthiazol (1,8 g), 3-hydroksy-2-merkaptopyridin (1,3 g) og kaliumkarbonat (2,0 g) i N,N-dimetylformamid (40 ml) ble oppvarmet til 90°C i 3,5 timer under omrøring. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og residuet utgitt med vann. Blandingen ble ekstrahert med en blanding av tetrahydrofuran og etylacetat (1:1), vasket med vandig mettet natriumklorid og tørket over magnesiumsulfat. Oppløsningen ble konsentrert under redusert trykk for å gi et faststoff. Faststoffet ble kolonnekromatografert på silikagel (silikagel 60, 70-230 mesh; Merck: 150 g) og eluert med en blanding av kloroform og metanol (10:1). Fraksjoner som inneholdt den ønskede forbindelse ble kombinert og konsentrert under redusert trykk for å gi 2-acetylamino-5-(3-hydroksypyridin-2-yltio)thiazol (2,4 g, utbytte: 89,9%)

Smp.: 236-238°C (dekomp.)

IR (Nujol): 3175, 1690, 1565, 1300 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 200MHz, ppm): 2,16 (3H, s), 7,02-7,17
(3H, m), 7,58 (1H, s), 7,83 (1H, d, J=6Hz),
10,70 (1H, s), 12,30 (1H, s)

MS: M^{+1} 268, M 267, m/e 225, 183, 127

Eksempel 44

2-acetylamino-5-(3-hydroksypyridin-2-yltio)thiazol (2 g) i en blanding av etanol (40 ml), tetrahydrofuran (20 ml) og vandig 6N saltsyre (13 ml) ble tilbakesløyf behandlet i 5 timer under

omrøring. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og residuet oppløst i vann. Oppløsningen ble justert til pH 8,5 med vandig natriumbikarbonat og ekstrahert med en blanding av tetrahydrofuran og etylacetat (1:1). Det organiske lag ble vasket med vandig mettet natriumklorid og tørket over magnesiumsulfat. Oppløsningen ble konsentrert under redusert trykk for å gi 2-amino-5-(3-hydroksypyridin-2-yltio)thiazol (1,15 g, utbytte: 68,9%)

Smp.: 128-130°C

IR (Nujol): 3500, 3400, 3300, 1640, 1570, 1520, 1500,
1330, 1200 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, 200MHz, ppm): 6,97-7,11 (3H, m), 7,29
(2H, s), 7,82 (1H, d, J=6Hz), 10,57 (1H, s)

MS: M⁺ 226, M 225, m/e 183, 139, 100

Eksempel 45

Til 2-amino-5-(3-hydroksypyridin-2-yltio)thiazol (4,6 g) i en blanding av kloroform (100 ml), diklormetan (200 ml) og N,N-dimetylformamid (50 ml) ble det dråpevis tilsatt en oppløsning av 3-klorperbenzoesyre (4,3 g) i kloroform (50 ml) ved 5°C under omrøring. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med fortynnet vandig saltsyre og det vandige lag vasket med etylacetat. Det vandige lag ble justert til pH 5,7 med natriumbikarbonat og ekstrahert med en blanding av tetrahydrofuran og etylacetat (1:1). Det organiske lag ble vasket med vandig mettet natriumklorid og tørket over magnesiumsulfat. Oppløsningen ble konsentrert under redusert trykk for å gi et faststoff. Faststoffet ble kolonnekromatografert på silikagel (silikagel 60, 70-230 mesh; Merck: 250 g) og eluert med en blanding av kloroform og metanol (10:1). Fraksjoner som inneholdt den ønskede forbindelse ble kombinert og konsentrert under redusert trykk for å gi 2-amino-5-(3-hydroksypyridin-2-ylsulfiny)thiazol (0,65 g, utbytte: 12,2%)

Smp.: 155-158°C (decomp.)

IR (Nujol): 3300, 3150, 1620, 1565, 1515, 1300 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, 200MHz, ppm): 7,29-7,40 (2H, m), 7,59
(1H, s), 7,75 (2H, s), 8,15 (1H, br s)

MS: m/e 225, 220, 205

Eksempel 46

En blanding av 2-acetylamino-5-bromtiazol (1 g), 3-merkaptopyridin-hydroklorid (1 g) og kaliumkarbonat (1,5 g) i N,N-dimetylformamid (10 ml) ble oppvarmet til 90°C i 4,5 timer under omrøring. Reaksjonsblandingen ble helt over i is-vann. Bunnfallet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørket i vakuum for å gi 2-acetylamino-5-(3-pyridyltio)tiazol (0,9 g, utbytte: 81,8%)

Smp.: 203-205°C (dekomp.)

IR (Nujol): 3170, 1700, 1570, 1300 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 200MHz, ppm): 2,16 (3H, s), 7,33-7,39 (1H, s), 7,60 (1H, d, J=8Hz), 7,81 (1H, s), 8,42-8,54 (2H, m), 12,45 (1H, s)

MS: M^{+1} 252, M 251, m/e 209, 176, 167, 111

Eksempel 47

2-acetylamino-5-(3-pyridyltio)tiazol (8,5 g) i en blanding av etanol (160 ml), tetrahydrofuran (50 ml) og vandig 6N saltsyre (100 ml) ble tilbakeløpsbehandlet i 4 timer under omrøring. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og residuet oppløst i vann. Oppløsningen ble justert til pH 8,5 med vandig natriumbikarbonat, hvorpå bunnfallet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørket i vakuum for å gi 2-amino-5-(3-pyridyltio)tiazol (5,6 g, utbytte: 78,9%)

Smp.: 140-142°C

IR (Nujol): 3400, 3300, 3125, 1630, 1530, 1490 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 200MHz, ppm): 7,30 (1H, s), 7,32-7,39 (1H, m), 7,55 (2H, s), 7,57-7,61 (1H, m), 8,40 (2H, d, J=7Hz)

MS: M^{+1} 210, M 209, m/e 167, 122, 99

Eksempel 48

2-amino-5-(3-pyridyltio)tiazol (3,0 g) i en blanding av diklormetan (100 ml) og kloroform (100 ml) ble dråpevis tilsatt en oppløsning av 3-klorperbenzoesyre (3,4 g) i diklormetan (50 ml) ved 5°C under omrøring. Blandingen ble omrørt ved 5°C i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble vasket med vandig natriumbikarbonat og det vandige lag ekstrahert med en blanding av tetrahydrofuran og etylacetat (1:1), vasket med vandig mettet natriumklorid og tørket

over magnesiumsulfat. Oppløsningen ble konsentrert under redusert trykk og residuet omkrystallisert fra etanol for å gi 2-amino-5-(3-pyridylsulfinyl)thiazol (1,2 g, utbytte: 37,2%)

Smp.: 178-179°C

IR (Nujol): 3300, 3150, 1630, 1580, 1520, 1485, 1325,
1220 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, 200MHz, ppm): 7,58-7,70 (1H, m), 7,80 (1H, s),
8,00 (2H, s), 7,98-8,05 (1H, m), 8,72 (2H, br s)

MS: M⁺ 226, M 225, m/e 209, 177, 147

Eksempel 49

En blanding av 2-amino-5-(3-pyridylsulfinyl)thiazol (1,6 g) og 3-klorperbenzoesyre (1,8 g) i en blanding av kloroform (150 ml), diklormetan (50 ml) og N,N-dimetylformamid (5 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med fortynt saltsyre og vasket med etylacetat. Det vandige lag ble justert til pH 8,5 med natriumbikarbonat og blandingen ekstrahert med en blanding av tetrahydrofuran og etylacetat (1:1). Det organiske lag ble vasket med vann og tørket over magnesiumsulfat. Oppløsningen ble konsentrert under redusert trykk og residuet utgitt med etanol for å gi 2-amino-5-(3-pyridylsulfonyl)thiazol (0,30 g, utbytte: 17,5%)

Smp.: 218-220°C (dekom.)

IR (Nujol): 3420, 3300, 1650, 1520, 1310 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, 200MHz, ppm): 7,63-7,70 (1H, m), 7,78
(1H, s), 8,20 (2H, s), 8,27 (1H, d, J=8Hz), 8,85
(1H, d, J=4Hz), 9,06 (1H, s)

MS: M⁺ 242, M 241, m/e 177, 135, 99

Eksempel 50

En blanding av 2-acetylamino-5-bromthiazol (2,2 g), 2-merkapto-5-trifluormetylpyridin (1,9 g) og kaliumkarbonat (2,0 g) i N,N-dimetylformamid (40 ml) ble oppvarmet til 90°C i 4,5 timer under omrøring. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og residuet utgitt med vann. Bunnfallet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørket i vakuum for å gi 2-acetylamino-5-(5-trifluormetylpyridin-2-yltio)thiazol (3,2 g, utbytte: 100%)

Smp.: 165-170°C (dekomp.)

IR (Nujol): 3175, 1695, 1640, 1600, 1565, 1330 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 200MHz, ppm): 2,19 (3H, s), 7,21 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 7,83 (1H, s), 8,04-8,15 (1H, m), 8,18 (1H, br s), 12,53 (1H, s)

MS: M^{+1} 321, M 320, M 319, m/e 277, 235, 191

Eksempel 51

2-acetylamino-5-(5-trifluormetylpyridin-2-yltio)thiazol (3,2 g) i en blanding av etanol (60 ml), tetrahydrofuran (30 ml) og vandig 6N saltsyre (10 ml) ble tilbakeløpsbehandlet i 3 timer under omrøring. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og residuet oppløst i vann. Oppløsningen ble justert til pH 8,5 med vandig natriumbikarbonat og ekstrahert med en blanding av tetrahydrofuran og etylacetat (1:1) og tørket over magnesiumsulfat. Oppløsningen ble konsentrert under redusert trykk for å gi et faststoff. Faststoffet ble kolonnekromatografert på silikagel (silikagel 60, 70-230 mesh; Merck: 150 g) og eluert med en blanding av kloroform og metanol (10:1). Fraksjoner som inneholdt den ønskede forbindelse ble kombinert og konsentrert under redusert trykk for å gi 2-amino-5-(5-trifluormetylpyridin-2-yltio)thiazol (2,1 g, utbytte: 75,8%)

Smp.: 135-138°C

IR (Nujol): 3400, 3300, 3100, 1640, 1600, 1560, 1520, 1330 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 200MHz, ppm): 7,26 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,33 (1H, s), 7,66 (2H, s), 7,81 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,80 (1H, s)

MS: M^{+1} 278, M 277, m/e 235, 191, 146, 131

Eksempel 52

Til en oppløsning av 2-amino-5-(5-trifluormetylpyridin-2-yltio)thiazol (0,6 g) i diklormetan (20 ml) ble det porsjonsvis tilsatt 3-klorperbenzosyre (0,6 g) ved 5°C under omrøring. Blandingen ble omrørt ved 5°C i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble vasket med vandig natriumbikarbonat og tørket over magnesiumsulfat. Oppløsningen ble konsentrert under redusert trykk for å gi

et faststoff. Faststoffet ble kolonnekromatografert på silikagel (silikagel 60, 70-230 mesh; Merck: 30 g) og eluert med en blanding av kloroform og metanol (10:1). Fraksjoner som inneholdt den ønskede forbindelse ble kombinert og konsentrert under redusert trykk for å gi 2-amino-5-(5-trifluormetylpýridin-2-ylsulfiny)-tiazol (0,52 g, utbytte: 81,9%)

Smp.: 144-145°C

NMR (DMSO- d_6 , 200MHz, ppm): 7,82 (1H, s), 7,92 (2H, s),
8,21 (1H, d, J=8Hz), 8,56 (1H, d, J=8Hz), 9,08
(1H, s)

MS: M 293, m/e 277, 245, 226, 179, 147

Eksempel 53

En blanding av 2-acetylamino-5-bromtiazol (2,2 g), 4-amino-2-merkaptopýrimidin (1,3 g) og kaliumkarbonat (2,0 g) i N,N-dimetylformamid (50 ml) ble oppvarmet til 90°C i 2 timer under omrøring. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og residuet utgitt med vann. Bunnfallet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørket i vakuum for å gi et faststoff. Faststoffet ble kolonnekromatografert på silikagel (silikagel 60, 70-230 mesh; Merck: 200 g) og eluert med en blanding av kloroform og metanol (10:1). Fraksjoner som inneholdt den ønskede forbindelse ble kombinert og konsentrert under redusert trykk for å gi 2-acetylamino-5-(4-aminopýrimidin-2-yltio)tiazol (1,3 g, utbytte: 48,7%)

Smp.: 255-258°C (dekom.)

IR (Nujol): 3400, 3350, 3200, 1692, 1650, 1585, 1325,
1300 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 200MHz, ppm): 2,16 (3H, s), 6,17 (1H, d,
J=6Hz), 7,02 (2H, s), 7,59 (1H, s), 7,85 (1H, d,
J=6Hz), 12,31 (1H, s)

MS: M^{+1} 268, M 267, m/e 225, 205, 183

Eksempel 54

Ved å gå ut fra 2-acetylamino-5-bromtiazol ble 2-acetylamino-5-(4-hydroksypýrimidin-2-yltio)tiazol (0,35 g, utbytte: 28,8%) oppnådd etter en tilsvarende fremgangsmåte som i Eksempel 44.

IR (Nujol): 3150, 1665, 1565, 1535, 1300, 1275, 1230 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 200MHz, ppm): 2,18 (3H, s), 6,25 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7,70 (1H, s), 7,93 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 12,0-12,6 (2H, m)

MS: M^{+1} 269, M 268, m/e 259, 197, 135

Eksempel 55

2-acetylamino-5-(4-hydroksypyrimidin-2-yltio)thiazol (3,7 g) i en blanding av etanol (100 ml), tetrahydrofuran (40 ml) og vandig 6N saltsyre (20 ml) ble tilbakeløpsbehandlet i 6,5 timer under omrøring. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og residuet oppløst i vann. Oppløsningen ble justert til pH 8,5 med vandig natriumbikarbonat. Bunnfallet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørket i vakuum for å gi et faststoff. Faststoffet ble kolonnekromatografert på silikagel (silikagel 60, 70-230 mesh; Merck: 250 g) og eluert med en blanding av kloroform og metanol (10:1). Fraksjoner som inneholdt den ønskede forbindelse ble kombinert og konsentrert under redusert trykk for å gi 2-amino-5-(4-hydroksypyrimidin-2-yltio)-thiazol (0,45 g, utbytte: 14,5%)

Smp.: 210-220°C (dekomp.)

IR (Nujol): 3450, 3350, 3125, 1675, 1510, 1230 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 200MHz, ppm): 5,45 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7,30-7,40 (3H, m), 7,64 (1H, m)

MS: m/e 220, 205, 132, 112

Eksempel 56

Ved å gå ut fra 2-acetylamino-5-bromthiazol, ble 2-acetylamino-5-(4-metylpyrimidin-2-yltio)thiazol (2,89 g, utbytte: 48,0%) oppnådd etter en tilsvarende fremgangsmåte som i Eksempel 67.

Smp.: 210°C (dekomp.)

IR (Nujol): 3170, 1720, 1695, 1575, 1555, 1335 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 200MHz, ppm): 2,19 (3H, s), 2,39 (3H, s), 7,16 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,70 (1H, s), 8,46 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 12,38 (1H, s)

MS: M^{+2} 268, M^{+1} 267, M 266, m/e 224, 182, 165

Eksempel 57

2-acetylamino-5-(4-metylpirimidin-2-yltio)thiazol, i en blanding av etanol og vandig 6N saltsyre ble tilbakeløpsbehandlet under omrøring. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og residuet oppløst i vann. Oppløsningen ble justert til pH 10 med vandig natriumhydroksyd under avkjøling. Bunnfallet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og omkrystallisert fra etanol for å gi 2-amino-5-(4-metylpirimidin-2-yltio)thiazol (0,40 g, utbytte: 16,4%).

Smp.: 158-159°C

IR (Nujol): 3430, 3280, 3100, 1620, 1565, 1520, 1490,
1330, 1210 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 200MHz, ppm): 2,39 (3H, s), 7,14 (1H, d, J=5Hz), 7,15 (1H, s), 7,43 (2H, s), 8,47 (1H, d, J=5Hz)

MS: M^{+2} 226, M^{+1} 225, M 224, m/e 182, 138

Analyse beregnet for $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4\text{S}_2$:

C, 42,84; H, 3,59; N, 24,99

Funnet: C, 42,81; H, 3,50; N, 24,86

Eksempel 58

Til en oppløsning av 2-amino-5-(2-pyrimidinyltio)thiazol (1,0 g) i pyridin (20 ml) ble det dråpevis tilsatt metansulfonylklorid (0,8 ml) ved 5°C under omrøring. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og vann tilsatt til residuet. Blandingen ble ekstrahert med en blanding av tetrahydrofuran og etylacetat (1:1), vasket med vandig mettet natriumklorid og tørket over magnesiumsulfat. Oppløsningen ble konsentrert under redusert trykk for å gi et faststoff. Faststoffet ble omkrystallisert fra 50% etanol for å gi 2-metansulfonylamino-5-(2-pyrimidinyltio)thiazol (0,60 g, utbytte: 43,8%)

Smp.: 200°C (dekomp.)

IR (Nujol): 3120, 1585, 1545, 1440, 1305, 1140 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 200MHz, ppm): 2,98 (3H, s), 7,35 (1H, t, J=7Hz), 7,76 (1H, s), 8,71 (2H, d, J=7Hz), 12,89 (1H, br s)

MS: M^{+2} 290, M^{+1} 289, M 288, m/e 209, 168

Analyse beregnet for $C_8H_8N_4O_2S_3$:

C, 33,32; H, 2,80; N, 19,43

Funnet: C, 33,04; H, 2,74; N, 19,06

Eksempel 59

Ved å gå ut fra 2-amino-5-(2-pyrimidinyltio)thiazol ble 2-amino-5-(2-pyrimidinylsulfinyl)thiazol (0,52 g, utbytte: 32,2%) oppnådd etter en tilsvarende fremgangsmåte som i Eksempel 40.

Smp.: 206°C (dekomp.)

IR (Nujol): 3300, 3200, 1615, 1565, 1545, 1520, 1230,
1150 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 200MHz, ppm): 7,67 (1H, t, J=5Hz), 7,73
(1H, s), 7,87 (2H, s), 8,99 (2H, d, J=5Hz),

MS: M 226, m/e 210, 178, 168, 147

Analyse beregnet for $C_7H_6N_4OS_2$:

C, 37,16; H, 2,67; N, 24,76

Funnet: C, 36,78; H, 2,62; N, 24,62

Eksempel 60

Ved å gå ut fra 2-amino-5-(2-pyrimidinyltio)thiazol, ble 2-amino-5-(2-pyrimidinylsulfonyl)thiazol (0,464 g, utbytte: 8,1%) oppnådd etter en tilsvarende fremgangsmåte som i Eksempel 49.

Smp.: 214°C (dekomp.)

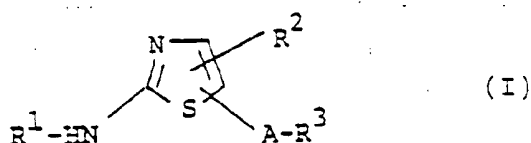
IR (Nujol): 3400, 3100, 1615, 1570, 1515, 1335, 1210,
1140 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , 200MHz, ppm): 7,73 (1H, s), 7,80 (1H, t,
J=5Hz), 8,23 (2H, s), 9,05 (2H, d, J=5Hz)

MS: M^{+2} 244, M^{+1} 243, M 242, m/e 178, 136

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av en terapeutisk aktiv forbindelse med formel:



hvor

R^1 er hydrogen eller C_1 - C_6 alkanoyl, C_1 - C_6 alkansulfonyl eller benzoyl, som kan være substituert med halogen,

R^2 er hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, hydroksy(C_1 - C_6)alkyl, halogen eller karboksy,

A er $-C(=NOR^4)-$ [hvor R^4 er C_1 - C_6 alkyl],
 $-S-$ eller $-CH_2S-$ [hvor m er 0, 1 eller 2], og
 $\downarrow$ $\downarrow$
 $(O)_m$ $(O)_m$

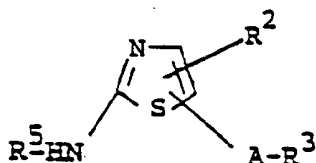
R^3 er fenyl, toluolyl, xylyl, kumenyl eller naftyl, som kan være substituert med halogen, hydroksy, C_1 - C_6 alkoksy, nitro, amino eller C_1 - C_6 alkanoylamino; eller en pyridyl-, pyrimidinyl-, imidazolyl-, tetrazolyl- eller tiadiazolyl-gruppe som kan være substituert med C_1 - C_6 alkyl, amino, hydroksy eller halogen(C_1 - C_6)alkyl, forutsatt at R^3 er en pyridyl-, pyrimidinyl-, imidazolyl-, tetrazolyl- eller tiadiazolyl-gruppe som kan være substituert med C_1 - C_6 alkyl, amino, hydroksy eller halogen(C_1 - C_6)alkyl når A er $-S-$
 $\downarrow$
 $(O)_m$

[hvor m er 0, 1 eller 2],

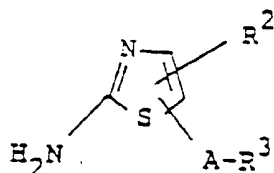
og farmasøytisk akseptable salter derav,

k a r a k t e r i s e r t v e d

(1) deacylering av en forbindelse med formel:



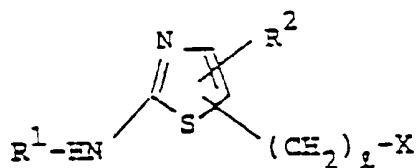
eller et salt derav, for å gi en forbindelse med formel:



eller et salt derav, hvor R^2 , R^3 og A hver er som definert ovenfor,

R^5 er acyl som kan være substituert med halogen, eller

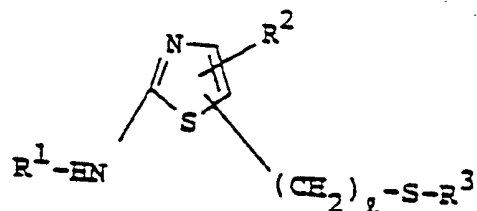
(2) omsetning av en forbindelse med formel:



eller et salt derav, med en forbindelse med formel:



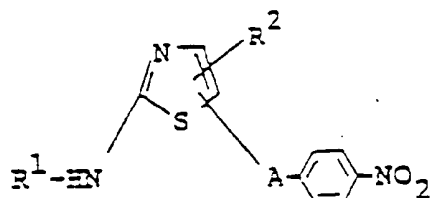
eller et salt derav, for å gi en forbindelse med formel:



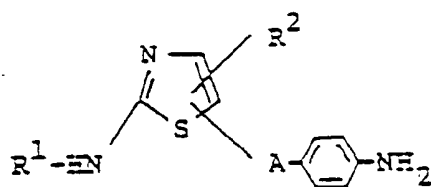
eller et salt derav, hvor R^1 , R^2 og R^3 hver er som definert ovenfor,

X er halogen og l er 0 eller 1, eller

(3) reduksjon av en forbindelse med formel:

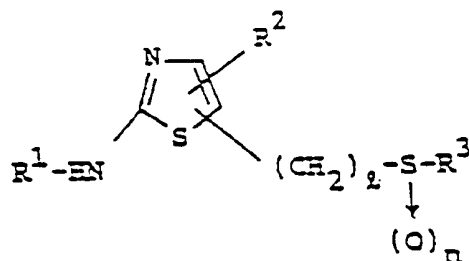


eller et salt derav, for å gi en forbindelse med formel:

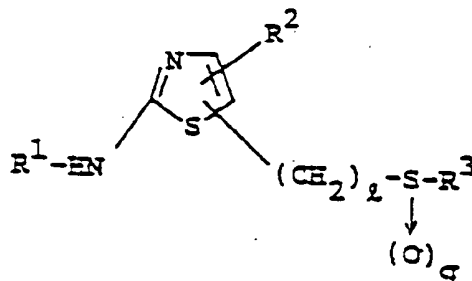


eller et salt derav, hvor R^1 , R^2 og A hver er som definert ovenfor, eller

(4) oksydasjon av en forbindelse med formel:



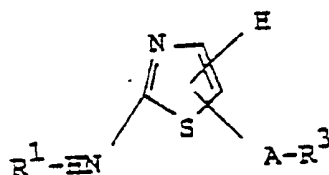
eller et salt derav, for å gi en forbindelse med formel:



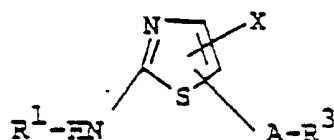
eller et salt derav, hvor R^1 , R^2 , R^3 og l hver er som definert ovenfor,

n er 0 eller 1 og q er 1 eller 2, forutsatt at q er 2 når n er 1, eller

(5) halogenering av en forbindelse med formel:

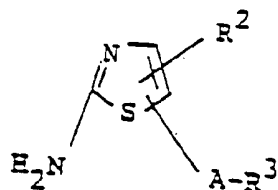


eller et salt derav, for å gi en forbindelse med formel:

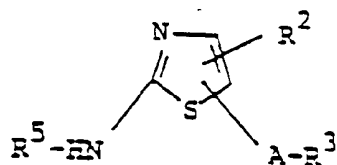


eller et salt derav, hvor R^1 , R^3 , A og X hver er som definert ovenfor, eller

(6) acylering av en forbindelse med formel:

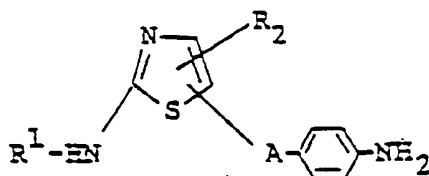


eller et reaktivt derivat ved aminogruppen eller et salt derav, for å gi en forbindelse med formel:

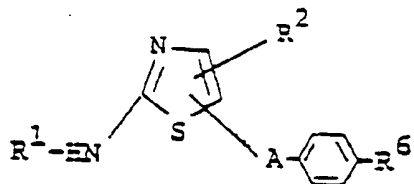


eller et salt derav, hvor R^2 , R^3 , R^5 og A hver er som definert ovenfor, eller

(7) acylering av en forbindelse med formel:

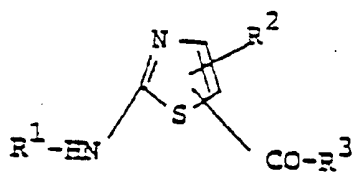


eller et reaktivt derivat ved aminogruppen eller et salt derav, for å gi en forbindelse med formel:

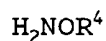


eller et salt derav, hvor R^1 , R^2 og A hver er som definert ovenfor, og R^6 er acylamino, eller

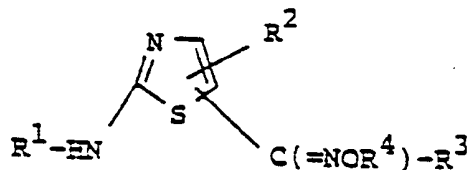
(8) omsetning av en forbindelse med formel:



eller et salt derav, med en forbindelse med formel:



eller et salt derav, for å gi en forbindelse med formel:



eller et salt derav, hvor R^1 , R^2 , R^3 og R^4 hver er som definert ovenfor.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av en forbindelse med formel I, hvor

R^1 og R^2 er hydrogen,

A er $-S(O)_m-$ [hvor m er 0, 1 eller 2], og

R^3 er pyridyl, pyrimidinyl, imidazolyl, tetrazolyl eller tiadiazolyl, k a r a k t e r i s e r t v e d bruk av tilsvarende utgangsmaterialer.