

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 164364 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 1419/86

(22) Indleveringsdag: 26 mar 1986

(24) Løbedag: 30 jul 1985

(41) Alm. tilgængelig: 28 maj 1986

(44) Fremlagt: 15 jun 1992

(86) International ansøgning nr.: PCT/EP85/00381

(86) International indleveringsdag: 30 jul 1985

(85) Videreførelsesdag: 28 maj 1986

(30) Prioritet: 31 jul 1984 IT 22150/84

(51) Int.Cl.5

C 07 D 417/04
/(C 07 D 417/04,
C 07 D 261:00,
C 07 D 277:00)

(71) Ansøger: *ZAMBON S.P.A.; Via della Chimica, 9; I-36100 Vicenza, IT

(72) Opfinder: Angelo *Carenzi; IT, Dario *Chiarino; IT, Davide Della *Bella; IT, Giancarlo *Grancini; IT

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

(54) 4-(isoxazolyl)-thiazol-2-oxaminsyreforbindelser, en fremgangsmåde til fremstilling heraf, et mellemprodukt til brug ved fremgangsmåden samt et farmaceutisk præparat

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

1419-86

4-(isoxazolyl)-thiazol-2-oxaminsyrer, estere og salte heraf og fremgangsmåde til fremstilling af disse og mellemprodukter til fremstilling heraf beskrives. Forbindelserne er lægemidler med antiallergisk og anti-anafylaktisk virkning. Præparater indeholdende ovennævnte forbindelser som den aktive bestanddel beskrives.

Opfindelsen angår hidtil ukendte forbindelser med anti-allergisk og antianaphylaktisk virkning og mere specielt derivater af 4-(isoxazolyl)-thiazol-2-oxaminsyre, samt fremstilling heraf og deres anvendelse indenfor det farmaceutiske område.

Det er velkendt, at dinatriumcromglycat (Merck Index, IX udgave, side 337) hæmmer frigørelsen af mediatorer for allergiske reaktioner fremkaldt af gensidig indvirkning mellem antistof-antigen.

På grund af denne evne kan dinatriumcromglycat anvendes inden for terapien som et antiallergisk middel, specielt overfor astmatiske sygdomsformer.

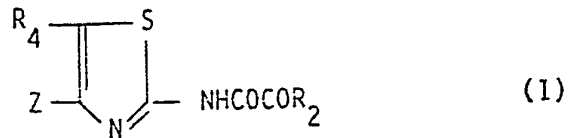
Imidlertid absorberes forbindelsen ikke oralt, og denne ulempe begrænser i udstrakt grad anvendelsesmulighederne.

For at løse dette problem, er der fremstillet adskillige andre forbindelser, der hen ad vejen modificerer opbygningen af dinatriumcromglycat, indtil forbindelser strukturelt og kemisk forskellig fra stamforbindelsen blev opnået.

Blandt disse forbindelser kan nævnes derivater af phenyl-oxaminsyre (J. Med. Chem., 21(9), 930, 1978) og 4-aryl-2-thiazoloxaminsyre (engelsk patentansøgning nr. 2 023 580 og europæisk patentansøgning nr. 44442).

Det har nu vist sig, at en værdifuld virkning opnås, dersom 4-stillingen af en thiazol-2-oxaminsyre substitueres med en 3- eller en 5-isoxalylgruppe.

Opfindelsen angår således forbindelserne med formlen:



hvor Z betegner en gruppe med formen



hvori R og R_1 , der kan være ens eller forskellige, betegner et hydrogen eller et halogenatom, en hydroxygruppe, en $C_1 - C_3$ alkoxy-carbonylgruppe, en $C_1 - C_3$ alkylgruppe evt. substitueret med hydroxy, $C_1 - C_3$ alkoxy eller alkoxy(1 - 3)oxalyloxy, en $C_1 - C_3$ alkoxygruppe evt. substitueret med phenyl, eller en phenylgruppe evt. substitueret med halogen; og R_2 betegner en hydroxygruppe eller OR_3 , hvor R_3 betegner en $C_3 - C_6$ cycloalkylgruppe eller en $C_1 - C_3$ alkylgruppe evt. substitueret med phenyl eller $C_1 - C_3$ alkoxy; og R_4 betegner et hydrogenatom eller en $C_1 - C_3$ alkylgruppe; og dersom R_2 betegner en hydroxygruppe, de farmaceutisk acceptable salte med organiske eller uorganiske baser.

15 Typiske eksempler på R og R₁ omfatter fluor, chlor,
brom, iod, propoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, methoxycarbo-
nyl, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, hydroxypropyl,
hydroxyethyl, hydroxymethyl, propyloxypropyl, propyloxyme-
thyl, methyloxyethyl, methoxymethyl, ethoxymethyl, ethoxa-
20 lyloxypropyl ($-C_3H_6OCOC OOC_2H_5$), propoxalyloxymethyl
($-CH_2OCOC OOC_3H_7$), ethoxalyloxymethyl ($-CH_2OCOC OOC_2H_5$),
2-bromphenyl, 2-iodphenyl, 2-chlorphenyl, 2,6-dichlorphe-
nyl, 2-chlor-6-fluorphenyl, methoxy, ethoxy, propoxy,

phenylethoxy og benzyloxy.

- Foretrukne betydninger for R og R_1 er hydrogen, brom, chlor, hydroxy, methyl, hydroxymethyl, methoxymethyl, ethoxalyloxymethyl, ethoxycarbonyl, phenyl, 2-chlor-6-fluorphenyl, benzyloxy og methoxy.

Typiske eksempler på R_3 omfatter cyclopropyl, cyclohexyl, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, phenylmethyl, phenylethyl, phenylpropyl, methoxymethyl, propoxymethyl, ethoxyethyl, methoxyethyl og methoxypropyl.

- Foretrukne betydninger for R_2 er hydroxy og OR_3 , hvori R_3 betegner ethoxyethyl, ethyl, cyclohexyl og phenylmethyl.

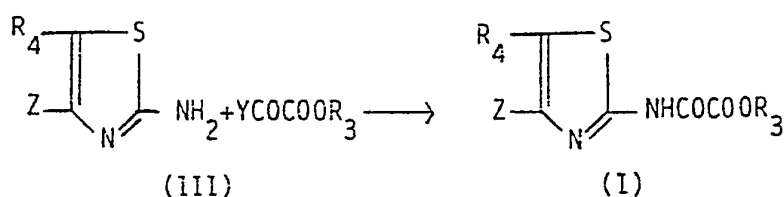
- Typiske eksempler på organiske baser, der kan anvendes til fremstilling af de omhandlede salte, er primære og sekundære alifatiske aminer evt. substitueret med hydroxy og carboxygrupper.

- Særlige eksempler på organiske baser er methylamin, isopropylamin, hexylamin, diethylamin, ethanolamin, 2-hydroxymethyl-2-amino-1,3-propanediol, glycin, alanin, valin, leucin, isoleucin, serin, threocin, asparaginsyre, glutaminsyre, arginin, lysin, cystin, cystein, methionin, phenylalanin, tyrosin, tryptophan, histidin.

Afhængig af substituenternes betydning kan visse af forbindelserne med formlen I eksistere i form af isomere.

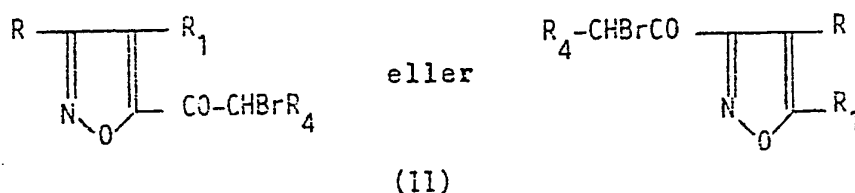
- Isomerblandingerne og de enkelte isomere opnået ved adskillelse af blandinger eller ved stereospecifikke synteseer er også omfattet af opfindelsen.

Fremstillingen af en forbindelse med formel I er ejendommelig ved omsætningen angivet i det følgende

Skema 1

hvor Y betegner et halogenatom, og R_4 , Z og R_3 har ovenfor
 nævnte betydninger, og dersom det ønskes hydrolysering
 af forbindelsen med formel I og evt. fremstillingen
 5 af et farmaceutisk acceptabelt salt heraf med en uorganisk
 eller organisk base.

For sit vedkommende kan 2-amino-4-isoxazolyl-thiazolforbin-
 delsen med formel III fremstilles ved omsætning af en
 bromacetyl-isoxazolforbindelse med formel



10 med thiourinstof.

Denne omsætning udføres ved opvarmning af reaktionsblan-
 dingen i et protisk eller aprotisk polært opløsningsmiddel
 ved en temperatur fortrinsvis mellem 50 °C og 100 °C.

15 Forbindelsen med formel III kan herefter omsættes med
 et monoesteroxalylchlorid til opnåelse af forbindelser
 med formel I, hvori R_2 betegner en OR_3 gruppe.

Denne omsætning udføres fortrinsvis i pyridin eller
 i et inert opløsningsmiddel i nærværelse af en syreacceptor.

Udfra forbindelserne med formel I, hvori $R_2 = OR_3$, fremstilles

ved basisk hydrolyse de frie syrer (I, $R_2 = OH$).

Fagmanden vil være klar over, at de omhandlede forbindelser kan fremstilles ved andre metoder end de ovenfor angivne.

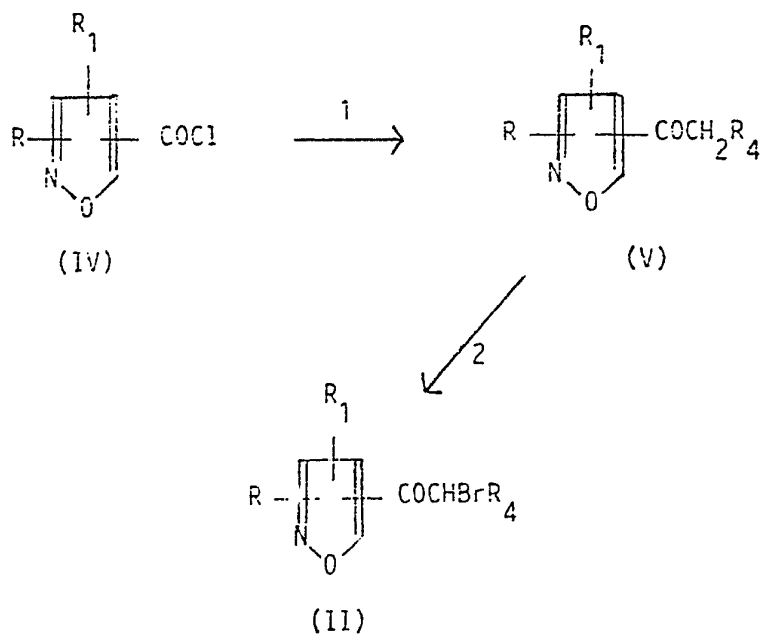
- 5 For eksempel kan estere med formel I ($R_2 = OR_3$) også fremstilles ved transesterificering af andre estere med formel I eller ved omsætning af et acylhalogenid med en syre med formlen I ($R_2 = OH$) med en passende alkohol med formlen R_3-OH .
- 10 Forbindelserne med formel III er delvis kendte forbindelser som sådan eller på precursorniveauet.

Under alle omstændigheder fremstilles de ved velkendte metoder.

Et eksempel på en syntesemetode er angivet i

15

Skema 2



Omsætning 1 i skema 2 udføres ved omsætning af acylchloridet (IV) med diethylmalonat eller et diethyl-2-alkylmalonat og carbontetrachlorid i nærværelse af magnesium på velkendt måde.

5 Reaktion 2 i skema 2 udføres ved bromering af mellemproduktet (V) med pyridinperbromidhydrobromid eller andre passende bromerende midler i opløsningsmiddel som f. eks. carbontetrachlorid, chloroform, methylchlorid og lignende.

10 Blandt de kendte forbindelser med formlerne V og II kan nævnes:
3-brom-5-acetyl-isoxazol (Europæisk patent nr. 16 255),
3-methoxy-5-acetyl-isoxazol (Acta Chem. Scand., B, 28,
639, 974),
15 3-brom-5-bromacetyl-isoxazol (Europæisk patent nr. 16 255),
3-methyl-5-acetylisoxazol (Gazz. Chim. It., 72, 242,
1942)
3-chloro-5-acetyl-isoxazol (Gazz. (Chem. It., 91, 47,
1961)
20 5-hydroxymethyl-3-acetyl-isoxazol (Il farmaco, ed. Sci.
39, 487, 1984)
3-bromacetyl-5-phenyl-isoxazol (J. Med. Chem., 10, 411,
1967).

25 Forbindelserne med formel III er hidtil ukendte og er yderligere omfattet af opfindelsen.

Farmakologiske undersøgelser viser, at de omhandlede forbindelser griber ind i forekomsten af allergiske tilstande, induceret eksperimentelt i forsøgsdyr. Denne indgriben viste sig at være markant og særdeles selektiv.

30 I forsøgsdyret fandtes efter behandling med de omhandlede

forbindelser selv i store doser ingen afgørende variationer med hensyn til de principielle regulerende funktioner, der undersøgtes, som f. eks. hjerte-kredsløbet og åndedrættet.

- 5 Herudover var de koordinerende funktioner, der er specielle for centralnervesystem, ikke påvirket, og der sås ingen fænomener i form af stimulerende virkning eller sedativ virkning.

- 10 Hverken in vitro eller in vivo sås nogen direkte antagonistisk farmakologisk virkning mod kendte humorale eller vævsmediatorer indenfor den allergiske patologi som f. eks. histamin, serotonin, bradykinin og SRS-A.

- 15 De omhandlede forbindelsers farmakologiske virkning påvises i en dobbelt række af uafhængige forsøg, der blev udført i forsøgsdyr; a) det passive kutane anaphylaxi- forsøg; b) en eksperimentel model på systemisk sensibilisering, der er velegnet til at konstatere forekomst af bronchokonstriktion ved inhalering af det specifikke antigen.

- 20 Det første forsøg udførtes på rotter således som beskrevet af Goose J. og Blair A.M.J.N. (Immunology, 16, 749, (1969)) og Binaghi R.A. og Benacerraf B. (J. Immunol., 92, 920, (1964)); produktionen af hemocytotropisk serum nødvendig for at udføre forsøget blev opnået som beskrevet
25 af Mota I. (Immunology, 7, 681, (1964)).

- Det andet forsøg udførtes på marsvin, der var sensibiliseret 4 - 5 uger ved parenteral administrering af ovalbumin, som allergenet, og adjuvans. Triggerreaktionen blev induceret efter aerosolinhalering af allergenet, indtil
30 der forekom karakteristiske tegn på bronchokonstriktion.

I disse to forsøg viste den specifikke hæmmende virkning af de omhandlede forbindelser sig at være dosisafhængig og klart reproducerbar i de tre udvalgte administreringsmåder: peroralt, peritonealt (ip) og intravenøst (iv).

- 5 Det passive kutane anaphylaxi-forsøg på rotter gav følgende resultater:
- 2-ethoxyethyl 4-(3-methyl-5-isoxazolyl)-thiazol-2-oxamat,
 $ED_{50} = 0,83 \text{ mg/kg/os}$;
- 10 2-aminoethanol 4-(3-hydroxymethyl-5-isoxazolyl)-thiazol-2-oxamat, $ED_{50} = 0,6 \text{ mg/kg/os}$; $0,010 \text{ mg/kg/ip}$, $0,008 \text{ mg/kg/iv}$;
- 2-aminomethanol 4-(5-hydroxymethyl-3-isoxazolyl)-thiazol-2-oxamat, $ED_{50} = 0,8 \text{ mg/kg/iv}$;
- 2-ethoxyethyl 4-(5-hydroxymethyl-3-isoxazolyl)-thiazol-2-oxamat, $ED_{50} = 1,8 \text{ mg/kg/ip}$;
- 15 2-ethoxyethyl 4-(3-methoxymethyl-5-isoxazolyl)-thiazol-2-oxamat, $ED_{50} = 0,98 \text{ mg/kg/os}$;
- 2-ethoxyethyl 4-(3-carbethoxy-5-isoxazolyl)-thiazol-2-oxamat,
 $ED_{50} = 0,08 \text{ mg/kg/ip}$;
- 20 2-aminoethanol 4-(3-phenyl-5-isoxazolyl)-thiazol-2-oxamat,
 $ED_{50} = 1 \text{ mg/kg/os}$, $0,1 \text{ mg/kg/ip}$, $0,06 \text{ mg/kg/iv}$;
- 2-ethoxyethyl 4-(3-phenyl-5-isoxazolyl)-thiazol-2-oxamat,
 $ED_{50} = 0,8 \text{ mg/kg/iv}$;
- 2-aminoethanol 4-(5-phenyl-3-isoxazolyl)-thiazol-2-oxamat
 ED_{50} , $2,3 \text{ mg/kg/os}$, $0,23 \text{ mg/kg/ip}$, $0,1 \text{ mg/kg/iv}$;
- 25 L-lysin 4-(5-phenyl-3-isoxazolyl)-thiazol-2-oxamat
 $ED_{50} = 0,9 \text{ mg/kg/os}$, $0,03 \text{ mg/kg/iv}$;
- 2-ethoxyethyl 4-(5-phenyl-3-isoxazolyl)-thiazol-2-oxamat,
 $ED_{50} = 0,27 \text{ mg/kg/ip}$, $0,15 \text{ mg/kg/iv}$;
- 2-aminoethanol 4-[3-(2-chlor-6-fluorphenyl)-5-isoxazolyl]-
 30 thiazol-2-oxamat, $ED_{50} = 0,015 \text{ mg/kg/iv}$;
- 2-aminoethanol 4-(3-methoxy-5-isoxazolyl)-thiazol-2-oxamat,
 $ED_{50} = 1,2 \text{ mg/kg/ip}$; $0,5 \text{ mg/kg/iv}$;
- 2-ethoxyethyl 4-(3-hydroxy-5-isoxazolyl)-thiazol-2-oxamat,
 $ED_{50} = 0,5 \text{ mg/kg/ip}$.

Ved de samme forsøg gav kendte referenceforbindelser følgende resultater:

- 4-phenyl-thiazol oxaminsyre,
ED₅₀ = 2,8 mg/kg/os; 3,5 mg/kg/ip, mere end 1 mg/kg/iv;
5 4-(4-methoxyphenyl)-thiazol oxaminsyre,
ED₅₀ = 2,9 mg/kg/os;
2,6 mg/kg/ip; mere end 1 mg/kg/iv;
4-(2-furyl)-thiazol oxaminsyre,
ED₅₀ = 3,1 mg/kg/os;
10 3,2 mg/kg/ip; mere end 1 mg/kg/iv.

- Udover deres høje aktivitet, når de omhandlede forbindelser indgives peroralt, er et særligt træk ved de omhandlede forbindelser deres særdeles høje aktivitet, når de indgives intravenøst. For fagmanden er det klart,
15 at dette betyder, at de omhandlede forbindelser er i besiddelse af en særdeles høj intrinsikvirkning, idet den lavere aktivitet, når forbindelserne indgives peroral, skyldes absorptionsproblemer. Når en forbindelse er i besiddelse af en særdeles høj intrinsikvirkning, er
20 der en stor mulighed for at forbedre dens perorale virkning ved rutinemæssig udvælgelse af de mest passende derivater, der vil løse absorptionsproblemet.

- Både lokal og systemisk tolerance er særdeles god for alle de undersøgte forbindelser. Der sås ingen toksiske
25 fænomener for doser så høje som 0,5 g/kg, når forbindelserne blev indgivet parenteralt, og 1,5 g/kg, når forbindelserne blev indgivet peroralt.

- For alle forbindelserne viste forholdet mellem den farmakologiske dosis og den tålte dosis sig at være særdeles
30 god. De terapeutiske doser ligger fra 5 til 500 mg/dag.

De omhandlede forbindelser er af værdi ved behandling af forskellige patologiske tilstande af allergisk oprindelse med lokalisering enten i de øvre luftveje som høfeber, bronkial astma, eller i de kutane væv og i
5 de øvre slimhinder som nældefeber, eksem, dermatitis, kløe, allergisk konjunktivitis.

Opfindelsen tilvejebringer også farmaceutiske præparater indeholdende som den aktive bestanddel de omhandlede forbindelser med formlen I eller deres farmaceutisk
10 acceptable salte med organiske eller uorganiske baser.

Præparaterne kan indeholde den aktive bestanddel sammen med farmaceutisk acceptable organiske eller uorganiske materialer eller flydende hjælpestoffer, der er velegnet til topisk, peroral, parenteral, rectal administrering
15 eller ved inhalering.

Det færdige farmaceutiske præparat kan være fast som f. eks. tabletter, piller, kapsler, pulvere, granuler, suppositorier eller flydende som f. eks. opløsninger, suspensioner eller emulsioner eller halvflydende i form
20 af cremer og salver. De kan fremstilles på en sådan måde, at lægemidlet frigøres langsomt efter administreringen.

Udover hjælpestofferne kan præparaterne indeholde konserveringsmidler, stabilisatorer, befugtningsmidler
25 og emulgatorer og salte til at regulere det osmotiske tryk, pufre, farvestoffer, smagsmidler osv.

De kan fremstilles på kendt måde og kan også indeholde andre terapeutiske bestanddele.

Opfindelsen beskrives nærmere i efterfølgende eksempler.

Eksempel A1-[3-(2-chlor-6-fluorphenyl)-5-isoxazolyl]-ethanol

27,60 g (273 mmol) triethylamin dryppedes til en opløsning af 28,4 g (136,5 mmol) alpha, 2-dichlor-6-fluorbenzalkoxim og 19,14 g (273 mmol) 3-butin-2-ol i 250 ml benzen, der omrørtes ved 8 - 10 °C.

Efter at tilsætningen var afsluttet opvarmedes blandingen til 60 °C; efter en times forløb afkøledes blandingen, og der ekstraheredes med 10% saltsyre og herefter med vand.

Inddampning af den organiske fase gav 31,1 g af en olie, der rensedes ved destillation, og fraktionen, der kogte ved 140 - 150 °C (0,3 mmHg), opsamledes.

¹HNMR (CDCl₃): delta 7,6 - 7 (m, 3H); 6,4 (s, 1H); 5,1 (q, 1H); 1,6 (t, 3H).

Eksempel B1) 3-(2-chlor-6-fluorphenyl)-5-acetylisoxazol

Til en opløsning af 30 g (124 mmol) 1-[3-(2-chlor-6-fluorphenyl)-5-isoxazolyl]-ethanol i 187 ml eddikesyre, der omrørtes ved 5 °C, dryppedes 9,07 ml (90,7 mmol) i 9,34 ml vand og 132 ml eddikesyre.

Blandingens omrørtes natten over ved stuetemperatur; herefter afdampedes opløsningsmidlet, og remanensen optoges i vand, indstilledes til neutral reaktion ved natriumbicarbonat og ekstraheredes med ethylether.

Etherekstrakterne blev slået sammen og vasket med vand, der tørredes og inddampedes til tørhed; der opnåedes 27,8 g af det orange farvede olieagtige produkt. Olien destilleredes under reduceret tryk, og fraktionen, der kogte ved 120 - 122 °C (0,4 mmHg) opsamledes; udbytte 23,7 g.

Olien udkrystalliserede ved henstand, hvorefter der omkrystalliseredes med isopropylether; smp. 46 - 47 °C.
 1HNMR (DMSO): delta 7,9 - 7,3 (m, 4H); 2,8 (s, 3H).

10 På samme måde fremstilledes:

3-carbethoxy-5-acetylisoxazol

udbytte: 82%; smp. 67 - 68 °C (isopropylether)

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

15 Udgangsforbindelsen dvs. 1-(3-carbetoxy-5-isoxazolyl)-ethanol fremstilledes som beskrevet i Europæisk patentbeskrivelse nr. 28 355.

3-methoxymethyl-5-acetylisoxazol

udbytte: 58,5%; farveløs olie, kogepunkt 72 - 74 °C

20 (0,4 mmHg)

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

25 Udgangsforbindelsen dvs. 1-(3-methoxymethyl-5-isoxazolyl)-ethanol, fremstilledes som beskrevet i tysk patentbeskrivelse nr. 2 754 832.

2) 3-benzyloxy-5-acetylisoxazol

2,2 g (90,5 mmol) magnesiumspåner sættes under omrøring til en opløsning af 14 g (87 mmol) diethylmalonat i

78 ml ethylether indeholdende 63 g vandfrit ethanol og 0,90 ml carbontetrachlorid.

Blandingen opvarmedes i 2 timer med tilbagesvaling, og herefter tilsattes dråbevis en opløsning af 18,8 g (79 mmol) 3-benzyloxy-5-isoxazolylcarbonylchlorid (belgisk patentskrift nr. 665 249) i 65 ml ethylether.

Blandingen opvarmedes i 2 timer med tilbagesvaling, afkøledes til stuetemperatur, og 159 ml 2 M svovlsyre tilsattes.

Efter kraftig omrøring fraskiltes det organiske lag, der vaskedes med vand og inddampedes til tørhed.

Den tilbageblevne olieagtige remanens (29,9 g) sættes til en opløsning af 4,8 g koncentreret svovlsyre i 36,3 ml eddikesyre og 25 ml vand; blandingen opvarmedes 8 timer med tilbagesvaling.

Blandingen afkøledes til 20 °C og indstillede til neutral reaktion (pH 6,5) med 10 M kaliumhydroxid ved konstant temperatur.

Blandingen ekstraheredes med chloroform; de forenede organiske ekstrakter inddampedes til opnåelse af en olieagtig remanens, der optoges i 150 ml hexan. Det krystallinske bundfald frafiltreredes (6,7 g; udbytte: 39%) og omkrystalliseredes med isopropylether; smp. 77 - 78 °C.

¹HNMR (CDCl₃): delta 7,5 (m, 5H); 7,2 (s, 1H); 5,4 (s, 2H); 2,5 (s, 3H).

Eksempel C1) 3-chlor-5-bromacetylisoxazol

28,65 g (179 mmol) brom i 20 ml chloroform sættes dråbevis i løbet af 10 minutter til en opløsning af 25 g
5 (172 mmol) 3-chlor-5-acetylisoxazol indeholdende 4,9 ml iseddikesyre, idet reaktionsblandingen omrørtes ved 48 - 50 °C.

Efter 5 minutters forløb udhældtes blandingen i 330 g vand og knust is.

10 Det organiske lag fraskiltes, der vaskedes med vand og tørredes og indampedes.

Udbytte: 37 g (96%) af en olieagtig forbindelse, der rensedes ved destillation; kogepunkt 97 - 99 °C (2 mmHg).
1HNMR (CDCl₃): delta 7,00 (s, 1H), 4,37 (s, 2H).

15 På samme måde fremstilledes følgende forbindelser:

3-methoxy-5-bromacetylisoxazol

(fra 3-methoxy-5-acetyl-isoxazol, Acta Chem, Scand.

28 B, 635, 1947); udbytte: 91%; ubeständig krystallinsk forbindelse;

20 1HNMR (CDCl₃): delta 6,63 (s 1H); 4,33 (s, 2H); 4,00 (s, 3H).

3-benzyloxy-5-bromacetylisoxazol.

Udbytte: 83%; hvid krystallinsk forbindelse, smp. 80 - 81 °C (isopropylether);

25 1HNMR (DMSO-d₆): delta 7,37 (s, 5H), 7,29 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,71 (s, 2H).

5-hydroxymethyl-3-bromacetylisoxazol

(fra 5-hydroxylethyl-3-acetylisoxazol, Il Farmaco, Ed.

sci, 39, 487, 1984); udbytte: 94%; olieagtig forbindelse,

30 kogepunkt 160 °C/0,3 mmHg.

¹HNMR (CDCl₃): delta 6,72 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,60 (s, 2H).

3-methyl-5-bromacetylisoaxazol

(fra 3-methyl-5-acetylisoaxazol, Gazz. Chim. Ital. 72, 242, 1942); udbytte: 87%; hvid krystallinsk forbindelse med smp. 44 - 46 °C (isopropylether).

¹HNMR (CDCl₃): delta 7,00 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 2,43 (s, 3H).

3-(2-chlor-6-fluorphenyl)-5-bromacetylisoaxazol.

Udbytte: 85%; olieagtig forbindelse, kogepunkt 145 - 150 °C/0,3 mmHg.

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

3-carbethoxy-5-bromacetylisoaxazol.

Udbytte: 83%; hvid krystallinsk forbindelse, smp. 74 - 75 °C (isopropylether).

¹HNMR (CDCl₃): delta 7,5 (s, 1H), 4,52 (q, 2H), 4,50 (s, 2H), 1,5 (t, 3H).

3-methoxymethyl-5-bromacetylisoaxazol

(fra 3-methoxy-5-acetylisoaxazol, Acta Chem. Scand. 28 B, 639, 1947); udbytte: 91%; olieagtig forbindelse.

¹HNMR (CDCl₃): delta 7,1 (s, 1H), 4,4 (s, 2H), 3,4 (s, 3H).

1-(3-brom-5-isoxazolyl)-2-brom-1-butanon.

Udbytte: 98%; hvid krystallinsk forbindelse med smp. 53 - 54 °C (hexan).

¹HNMR (CDCl₃): delta 7,2 (s, 1H), 5,0 (t, 1H), 2,2 (m, 4H), 1,1 (t, 3H).

Eksempel D

1) 2-amino-4-(3-brom-5-isoxazolyl)-thiazol

En blanding af 32,4 g (120,4 mol) 5-bromacetyl-3-bromisoxazol og 18,4 g (240 mmol) thiourinstof i 400 ml vandfrit

ethanol opvarmedes i 90 minutter med tilbagesvaling.

Opløsningsmidlet afdestilleredes, og remanensen optoges under omrøring i 750 ml ethylether og 160 ml 10% vandig kaliumhydroxid. Etherekstrakten fraskiltes og vaskedes med 50 ml ethylether.

Ekstrakterne og ethervaskeopløsningen blev slået sammen, og der vaskedes med vand indtil neutral reaktion, tørredes over natriumsulfat og inddampedes til tørhed.

Den krystallinske remanens (28,7 g; 97%) rensedes ved omkrystallisation med methanol, smp. 160 - 162 °C; ¹HNMR (DMSO-d₆): delta 7,47 (s, 1H); 6,97 (s, 1H).

2) 2-amino-4-(3-methoxy-5-isoxazolyl)-thiazol

En blanding af 9,2 g (41,8 mmol) 3-methoxy-5-bromacetylisoxazol og 6,36 g (83,6 mmol) thiourinstof i 140 ml methanol opvarmedes i 90 minutter med tilbagesvaling og afkøledes herefter 1 time i et isbad.

Bundfaldet frafiltreredes og sættes til 120 ml af en 1% opløsning af natriumhydroxid under kraftig omrøring.

Opløsningen henstod i 30 minutter ved stuetemperatur, bundfaldet frafiltreredes, og der vaskedes med vand indtil neutral reaktion.

Udbytte: 6,9 g (83,7%) efter omkrystallisation med methanol; forbindelsen smelter ved 215 - 217 °C. ¹HNMR (DMSO-d₆): delta 7,37 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,03 (s, 3H).

På samme måde fremstilledes:

2-amino-4-(5-hydroxymethyl-3-isoxazolyl)-thiazol.

Udbytte: 62,5%; smp. 185 - 187 °C (methanol)

¹HNMR (DMSO-d₆): delta 7,3 (s, 1H), 6,7 (s, 1H), 5,7 (t, 1H) 4,6 (d, 2H).

5 3) 2-amino-4-(3-chlor-5-isoxazolyl)-thiazol

En blanding af 11,2 g (50 mmol) 3-chlor-5-bromacetyl-isoxazol og 7,6 g (100 mmol) thiourinstof i 164 ml ethanol opvarmedes i 90 minutter med tilbagesvaling, hvorefter der afkøledes 1 time i isbad.

10 Bundfaldet frafiltreredes og sættes til en blanding af 25 ml 10% vandig opløsning af natriumhydroxid og 100 ml ethylacetat under kraftig omrøring.

15 Det organiske lag fraskiltes, der vaskedes, tørredes og inddampedes til tørhed. Udbytte: 7,7 g (77%); efter omkrystallisation med acetonitril smelter forbindelsen ved 169 - 170 °C.

¹HNMR (DMSO-d₆): delta 7,4 (s, 1H), 6,9 (s, 1H).

På samme måde fremstilledes følgende forbindelser:

2-amino-4-(3-benzyloxy-5-isoxazolyl)-thiazol.

20 Udbytte: 76,5%; smp. 129 - 131 °C (acetonitril)

¹HNMR (CDCl₃): delta 7,3 (s, 1H), 6,5 (s, 1H), 5,4 (s, 2H).

2-amino-4-(5-phenyl-3-isoxazolyl)-thiazol;

25 (fra 5-phenyl-3-bromacetylisoxazol, J. Med. Chem. 10, 411, 1967). Udbytte: 74,5%; smp. 215 - 216 °C (methanol).

Analyse: S = 12,98% (beregnet 13,18%).

2-amino-4-(3-phenyl-5-isoxazolyl)-thiazol,

(fra 3-phenyl-5-bromacetylisoxazol, J. Med. Chem. 10, 411, 1967). Udbytte: 65,5%; smp. 192 - 193 °C (acetonitril).

Analyse: S = 13,39% (beregnet 13,18%)

2-amino-4-3-(2-chlor-6-fluorphenyl)-5-isoxazolyl-thiazol.

Udbytte: 56,6%; smp. 168 - 169 °C (acetonitril).

Analyse: S = 11,03% (beregnet 10,84%).

5 2-amino-4-(3-methyl-5-isoxazolyl)-thiazol.

Udbytte: 57%; smp. 208 - 210 °C (acetonitril)

¹HNMR (DMSO-d₆): delta 7,03 (s, 1H), 6,5 (s, 1H), 2,3 (s, 3H).

2-amino-4-(3-methoxymethyl-5-isoxazolyl)-thiazol.

10 Udbytte: 49%; smp. 137 - 138 °C. (acetonitril).

¹HNMR (DMSO-d₆): delta 7,3 (s, 1H), 6,6 (s, 1H), 4,5 (s, 2H), 3,4 (s, 3H).

2-amin-4-(3-brom-5-isoxaly)-5-ethylthiazol.

Udbytte: 70%; smp. 151 - 152 °C (acetonitril).

15 ¹HNMR (DMSO-d₆): delta 6,8 (s, 1H), 3,0 (q, 2H), 1,2 (t, 3H).

4) 2-amino-4-(3-hydroxymethyl-5-isoxazolyl)-thiazol

20 4,4 g (116,2 mmol) natriumborhydrid sættes portionsvis til en opløsning af 13,9 g (58,1 mmol) 2-amino-4-(3-carboethoxy-5-isoxazolyl)-thiazol i 40 ml dimethylformamid og 80 ml methanol under omrøring ved ca. 35 °C.

Når tilsætningen var afsluttet omrørtes reaktionsblandingen i 90 minutter ved stuetemperatur, hvorefter den indstilledes til sur reaktion ved forsigtig tilsætning af 60 ml 10% saltsyre.

25

Reaktionsblandingen inddampedes under reduceret tryk, remanensen optoges i vand, og indstilledes til alkalisk reaktion med kaliumcarbonat.

Bundfældet frafiltreredes og vaskedes med vand. Udbytte:

11,1 g (97%); smp. 184 - 185 °C (acetonitril).

¹HNMR (DMSO-d₆): delta 7,4 (s, 1H), 6,6 (s, 1H), 4,6 (d, 2H).

5) 2-amino-4-(3-carbethoxy-5-isoxazolyl)-thiazol

- 5 En blanding af 54,8 g (209 mmol) 3-carbethoxy-5-bromacetylisoxazol og 31,8 g (418 mmol) thiourinstof i 685 ml ethanol opvarmedes i 90 minutter med tilbagesvaling, hvorefter der afkøledes en time med et isbad.

- 10 Bundfaldet frafiltreredes og sættes til en vandig opløsning af kaliumbicarbonat under kraftig omrøring.

Reaktionsblandingen udrystedes med ethylacetat. De forenede organiske ekstrakter vaskedes med vand, der tørredes og inddampedes. Udbytte: 43,4 g (86,7%); smp. 156 - 157 °C (acetonitril).

- 15 ¹HNMR (DMSO-d₆): delta 7,4 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 4,4 (d, 2H), 1,4 (t, 3H).

6) 2-amino-4-(3-hydroxy-5-isoxazolyl)-thiazolhydrobromid

- 20 En blanding af 13,5 g (68,5 mmol) 2-amino-4-(3-methoxy-5-isoxazolyl)-2-thiazol og 135 ml 48% hydrogenbromidsyre opvarmedes under omrøring i en time med et yderbad på 100 °C.

Efter afkøling med et vand/isbad frafiltreredes bundfaldet under reduceret tryk, og der tørredes.

- 25 Der opnåedes 13,3 g (73,6%) af et hvidt krystallinsk materiale, der rensedes ved omkrystallisation ved 1% hydrogenbromidsyre.

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

Eksempel E1) Ethyl 4-(3-brom-5-isoxazolyl)-thiazol-2-oxamat

Til en blanding af 7,38 g (30 mmol) 4-(3-brom-5-isoxazolyl)-2-thiazolamin og 3,50 g (34,6 mmol) triethylamin
5 i 60 ml pyridin omrørt ved en temperatur ikke over 10 °C sættes dråbevis 4,71 g (34,5 mmol) ethoxalylchlorid. Efter tilsætningen omrørtes opløsningen natten over og derpå fortyndedes ved 120 ml vand.

Bundfaldet frafiltreredes og vaskedes på filteret med
10 rigeligt vand.

Efter vakuumtørring ved 50 °C omkrystalliseredes forbindelsen 2 gange med henholdsvis 110 og 130 ml acetonitril, hvorved der opnåedes 6,90 g krystallinsk analytisk ren forbindelse; smp. 196,5 - 197 °C.
15 ¹HNMR (DMSO-d₆): delta 8,20 (s, 1H); 7,20 (s, 1H); 4,42 (q, 2H); 1,40 (t, 3H).

På samme måde fremstilledes følgende forbindelse:
ethyl-4-(3-phenyl-5-methyl-4-isoxazolyl)-thiazol-2-oxamat.
Udbytte: 78%; smp. 157 - 159 °C (acetonitril).
20 ¹HNMR (DMSO-d₆): delta 7,6 (m, 5H), 7,3 (s, 1H), 3,2 (q, 2H), 2,6 (s, 3H), 1,3 (s, 3H),

2) Ethyl 4-(3-methoxy-5-isoxazolyl)-thiazol-2-oxamat

Til en blanding af 6,60 g (33,5 mmol) af 2-amino-4-(3-methoxy-5-isoxazolyl)-thiazol i 67 ml pyridin sættes under
25 omrøring ved 5 - 10 °C dråbevis 5,25 g (38,5 mmol) ethoxalylchlorid.

Reaktionsblandingen omrørtes natten over, udhældtes herefter

på 120 g knust is og indstilledes til sur reaktion med koncentreret saltsyre.

Blandingen ekstraheredes med 750 ml 1,2-dichlorethan, det organiske lag fraskiltes og vaskedes med vand.

- 5 De organiske ekstrakter indampedes; udbytte: 9,40 g (94,5%); smp. 204 - 205 °C.
 1HNMR (DMSO- d_6): delta 8,10 (s, 1H), 6,6 (s, 1H), 4,4 (q, 2H), 4,0 (s, 3H), 1,4 (t, 3H).

- På samme måde fremstilledes følgende forbindelser:
 10 Ethyl 4-(5-phenyl-3-isoxazolyl)-thiazol-2-oxamat, udbytte: 47%; smp. 169 - 170 °C (ethanol).

- 1HNMR (DMSO- d_6): delta 8,2-7,4 (m, 5H), 8,1 (s, 1H), 7,5 (s, 1H), 4,4 (q, 2H), 1,4 (t, 3H).
 Ethyl-4-(3-ethoxalyloxymethyl-5-isoxazolyl)-thiazol-2-oxamat.

- 15 Udbytte: 68%; smp. 150 - 151 °C (ethanol);
 1HNMR (DMSO- d_6): delta 8,1 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 5,5 (s, 2H), 4,4 (q, 4H), 1,4 (t, 6H).

- 20 Benzyl-4-3-(2-chlor-6-fluorphenyl-5-isoxazolyl)-thiazol-2-oxamat.

- Udbytte: 67%; smp. 199 - 200 °C (acetonitril);
 1HNMR (DMSO- d_6): delta 8,3 (s, 1H), 7,5 (m, 8H), 7,2 (s, 1H), 5,5 (s, 2H).

- 25 Cyclohexyl-4-3-(2-chlor-6-fluorphenyl-5-isoxazolyl)-thiazol-2-oxamat.

- Udbytte: 74%; smp. 77 - 78 °C (ethanol);
 1HNMR (DMSO- d_6): delta 8,2 (s, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,1 (s, 1H), 4,9 (m, 1H), 2,2-1,1 (m, 10H).

- 3) 2-ethoxyethyl-4-(3-benzyloxy-5-isoxazolyl)-thiazol-2-oxamat.
 30

Til en blanding af 5,6 g (20,5 mmol) 2-amino-4-(3-benzyloxy-

5-isoxazolyl)-thiazol i 37,4 ml pyridin sættes dråbevis under omrøring ved 5 °C 4,25 g (23,6 mmol) 2-ethoxyethyl-oxalylchlorid.

Reaktionsblandingen omrørtes natten over, udhældtes på 100 g knust is, indstilledes til sur reaktion med koncentreret saltsyre og ekstraheredes med chloroform.

Chloroformekstrakterne vaskedes med vand, tørredes og indampedes til tørhed. Remanensen (8,30 g) omkrystalliseredes med 65 ml acetonitril; smp. 142 - 144 °C.

10 ¹HNMR (DMSO-d₆): delta 8,2 (s, 1H), 7,6 (m, 5H), 6,7 (s, 1H), 4,5 (m, 2H), 3,8 (m, 2H), 3,6 (q, 2H), 1,2 (t, 3H).

På samme måde fremstilledes følgende forbindelser:
2-ethoxyethyl 4-(5-phenyl-3-isoxazolyl)-thiazol-2-oxamat.

15

Udbytte: 82%; smp. 146 - 147 °C (acetonitril)
¹HNMR (DMSO-d₆): delta 8,1 (s, 1H), 8,1-7,5 (m, 5H), 7,5 (s, 1H), 4,5 (m, 2H), 3 (m, 2H), 3,6 (q, 2H), 1,2 (t, 3H).

20 2-ethoxyethyl 4-(3-phenyl-5-isoxazolyl)-thiazol-2-oxamat.
Udbytte: 84%; smp. 146 - 147 °C (acetonitril).
¹HNMR (DMSO-d₆): delta 8,2 (s, 1H), 8,2-7,4 (m, 5H), 7,4 (s, 1H), 4,5 (m, 2H), 3,8 (m, 2H), 3,6 (q, 2H), 1,2 (t, 3H).

25 2-ethoxyethyl-4-3-(2-chlor-6-fluorphenyl)-5-isoxazolyl-thiazol-2-oxamat.

Udbytte: 87%; smp. 140 - 141 °C (acetonitril).
¹HNMR (DMSO-d₆): delta 8,2 (s, 1H), 7,7 (m, 3H), 7,2 (s, 1H), 4,5 (m, 2H), 3,8 (m, 2H), 3,6 (q, 2H), 1,2 (t, 3H).

30

2-ethoxyethyl 4-(3-methyl-5-isoxazolyl)-thiazol-2-oxamat.
Udbytte: 91%; smp. 155 - 156 °C (acetonitril).

¹HNMR (DMSO-d₆): delta 8,0 (s, 1H), 6,7 (s, 1H), 4,5 (m, 2H), 3,8 (m, 2H), 3,6 (q, 2H), 2,3 (s, 3H), 1,1 (t, 3H).

2-ethoxyethyl-4-(3-carbethoxy-5-isoxazolyl)-thiazol-2-oxamat.

Udbytte: 75%; smp. 145 - 146 °C (acetonitril).

¹HNMR (CDCl₃): delta 7,7 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 4,5 (q, 2H), 4,5 (m, 2H), 3,8 (m, 2H), 3,6 (q, 2H), 1,4 (t, 3H), 1,2 (t, 3H).

2-ethoxyethyl-4-(3-methoxymethyl-5-isoxazolyl)-thiazol-2-oxamat.

Udbytte: 86%; smp. 136 - 137 °C (ethanol).

¹HNMR (DMSO-d₆): delta 8,1 (s, 1H), 6,8 (s, 1H), 4,6 (s, 2H), 4,4 (m, 2H), 3,7 (m, 2H), 3,6 (q, 2H), 3,4 (s, 3H), 1,2 (t, 3H).

2-ethoxyethyl-4-(5-hydroxymethyl-3-isoxazolyl)-thiazol-2-oxamat.

Udbytte: 58%; smp. 159 - 161 °C (acetonitril);

¹HNMR (DMSO-d₆): delta 8,0 (s, 1H), 6,9 (s, 1H), 4,7 (s, 2H), 4,5 (m, 2H), 3,8 (m, 2H), 3,6 (q, 2H), 1,2 (t, 3H).

2-ethoxyethyl-4-(3-hydroxy-5-isoxazolyl)-thiazol-2-oxamat, smp. 217 - 219 °C (acetonitril).

¹HNMR (DMSO-d₆): delta 8,00 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,43 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,53 (q, 2H), 1,13 (t, 3H).

2-ethoxyethyl-4-(3-brom-5-isoxazolyl)-5-ethyl-thiazol-2-oxamat.

Udbytte: 92%; smp. 128 - 129 °C (acetonitril).

¹HNMR (DMSO-d₆): delta 7,0 (s, 1H), 4,4 (m, 2H), 3,7 (m, 2H), 3,5 (q, 2H), 3,1 (q, 2H), 1,3 (t, 3H), 1,1 (t, 3H).

ethoxyethyl 4-(3-brom-5-isoxazolyl)-thiazol-2-oxamat.

Udbytte: 70%; smp. 162 - 164 °C (acetonitril).

¹HNMR (DMSO-d₆): delta 8,2 (s, 1H), 7,1 (s, 1H), 4,5 (m, 2H), 3,8 (m, 2H), 3,6 (q, 2H), 1,18 (t, 3H).

2-ethoxyethyl 4-(3-chlor-5-isoxazolyl)-thiazol-2-oxamat.

Udbytte: 81%; smp. 154 - 156 °C (acetonitril).

¹HNMR (DMSO-d₆): delta 8,2 (s, 1H), 7,1 (s, 1H), 4,5 (m, 2H), 3,8 (m, 2H), 3,6 (q, 2H), 1,2 (t, 3H).

5 2-ethoxyethyl 4-(3-methoxy-5-isoxazolyl)-thiazol-2-oxamat.

Udbytte: 78%; 142 - 143 °C (acetonitril).

¹HNMR (DMSO-d₆): delta 8,10 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,5 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,8 (m, 2H), 3,60 (q, 2H), 1,18 (t, 3H).

10

4) 2-methoxyethyl 4-(3-brom-5-isoxazolyl)-thiazol-2-oxamat

Til en blanding af 2,50 g (10 mmol) 2-amino-4-(brom-5-isoxazolyl)-2-thiazol og 1,16 g (11,5 mmol) triethylamin i 20 ml pyridin, der omrørtes kraftigt ved en temperatur på 5 °C, dryppedes 1,91 g (11,5 mmol) 2-methoxyethylchlorid (fremstillet ved sætte 2-methoxyethanol til et overskud af oxalylchlorid og opsamle den fraktion, der destillerede ved 124 - 128 °C/90 mmHg). Efter tilsætningen omrørtes natten over, og der fortyndedes med 50 ml vand.

15

20

Bundfaldet frafiltreredes under reduceret tryk, forbindelsen vaskedes med rigeligt vand på filteret, og der tørredes under reduceret tryk ved 50 °C. Der opnåedes 3,10 g urensset materiale, der omkrystalliseredes 2 gange med acetonitril, hvorved der opnåedes 2,30 g (61%) af en analytisk ren krystallinsk forbindelse med et smp. 175,5 - 177 °C.

25

¹HNMR (DMSO-d₆): delta 8,17 (s, 1H); 7,13 (s, 1H); 4,50 (m, 2H); 3,50 (m, 2H); 3,35 (s, 3H).

30

Eksempel F

1) 4-(3-brom-5-isoxazolyl)-thiazol-2-oxaminsyre

En suspension af 12,60 g (36,4 mmol) ethyl-4-(3-brom-5-isoxazoly1)-thiazol-2-oxamat i 500 ml N/10 natriumhydroxid omrørtes ved 45 minutter ved 40 °C.

5 Reaktionsblandingen afkøledes ved stuetemperatur, ekstraheredes 2 gange med 150 ml ethylether, behandledes med aktivt kul og filtreredes.

Filtratet syrnedes ved 60 ml 1 N saltsyre, og bundfaldet frafiltreredes og vaskedes på filteret med rigeligt vand.

10 9,80 g (84,5%); smp. 217 - 218,5 °C (dekomp.).
 1HNMR (DMSO-d₆): delta 8,13 (s, 1H); 7,16 (s, 1H).

2) 2-aminoethanol-4-(3-brom-5-isoxazoly1)-thiazol-2-oxamat-salt

15 En suspension af 2,85 g (8,95 mmol) 4-(3-brom-5-isoxazoly1)-thiazol-2-oxaminsyre i 25 ml ethanol opvarmedes under omrøring på dampbad. Til blandingen sættes 0,59 g (9,66 mmol) ethanolamin i 10 ml ethanol og 20 ml vand.

Opløsningen afkøledes til stuetemperatur og henstod herefter natten over ved 4 °C.

20 Bundfaldet frafiltreredes, tørredes og omkrystalliseredes med 65 ml af en 2:1 ethanol/vand blanding.
 Udbytte: 2 g (59%); smp. 190 - 193 °C (dekomp.).
 1HNMR (DMSO-d₆): 8,0 (s, 1H), 7 (s, 1H), 3,7 (m, 2H), 3,0 (m, 2H).

25 3) tromethamin-4-(3-brom-5-isoxazoly1)-thiazol-2-oxamatsalt

Til en opløsning af 3,20 g (26,4 mmol) tromethamin i 75 ml methanol omrørt under svag tilbagesvaling sættes

på én gang 8,4 g (26,3 mmol) 4-(3-brom-5-isoxazolyl-2-thiazolyloxaminsyre.

Reaktionsblandingen afkøledes til stuetemperatur og efter omtrent 15 minutters forløb frafiltreredes bundfaldet, vaskedes på filteret med kold methanol og tørredes.

Den urensede forbindelse (7,10 g; 61,5%) omkrystalliseredes med methanol; smp. 183 °C (dekom.).
 1HNMR (DMSO- d_6 + D_2O): delta 8,07 (s, 1H); 7,17 (s, 1H); 3,65 (s, 6H).

4) L-lysin 4-(3-brom-5-isoxazolyl)-thiazol-2-oxamatsalt

2,6 g (8,2 mmol) 4-(3-brom-5-isoxazolyl)-thiazol-2-oxaminsyre sættes til en opløsning af 125 g (8,6 mmol) L-lysin i 140 ml 75% vandig ethanol under tilbagesvaling og omrøring.

Efter afkøling til 0 °C henstod blandingen under omrøring i 3 timer. Bundfaldet frafiltreredes.
 Udbytte 2,7 g (71%); smp. 196 - 197 °C (dekom.).
 1HNMR (D_2O): delta 7,5 (s, 1H), 6,5 (s, 1H), 3,9 (t, 3H), 3,1 (m, 2H), 2,2-1,3 (m, 6H).

På samme måde fremstilledes følgende forbindelser:
 4-(3-methoxy-5-isoxazolyl)-thiazol-2-oxaminsyre.
 Udbytte: 82%; smp. 224 - 225 °C (dekom.).
 1HNMR (DMSO- d_6): delta 8,0 (s, 1H), 6,5 (s, 1H), 4,0 (s, 3H).
 2-aminoethanol-4-(3-methoxy-5-isoxazolyl)-thiazol-2-oxamatsalt.
 Udbytte: 83,7%; smp. 214 - 215 °C (dekom.) (75%; ethanol).
 (DMSO- d_6): delta 7,1 (s, 1H), 6,5 (s, 1H), 4,0 (s, 3H),

3,7 (m, 2H), 3,0 (m, 2H).

2-aminoethanol-4-(3-chlor-5-isoxazolyl)-thiazol-2-oxamat-salt.

Udbytte: 71%; smp. 211 °C (dekomp.) (70% ethanol).

5 ¹HNMR (TFAA): delta 8,1 (s, 1H), 7,1 (s, 1H), 3,7 (m, 2H), 3,0 (m, 2H).

2-aminoethanol-4-(5-phenyl-3-isoxazolyl)-thiazol-2-oxamat-salt.

Udbytte: 68,5%; smp. 210 - 211 °C (dekomp.) (75% methanol).

10 ¹HNMR (DMSO-d₆): delta 8,2-7,1 (m, 5H), 8,2 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 3,8 (m, 2H), 3,0 (m, 2H).

2-aminoethanol-4-(3-phenyl-5-isoxazolyl)-thiazol-2-oxamat-salt.

Udbytte: 73%; smp. 207 - 208 °C (dekomp.) (85% ethanol).

15 ¹HNMR (DMSO-d₆): delta 9-7,3 (m, 6H), 7,4 (s, 1H), 3,8 (m, 2H), 3,1 (m, 2H).

L-lysin-4-(5-phenyl-3-isoxazolyl)-thiazol-2-oxamatsalt.

Udbytte: 64,5%; smp. 240 - 241 °C (dekomp.) (20% methanol).

20 ¹HNMR (TFAA): delta 8,1-7,3 (m, 5H), 8,0 (s, 1H), 7,3 (s, 1H), 4,0 (t, 1H), 2,9 (m, 2H), 2,2-1,3 (m, 6H).

2-aminoethanol-4-3-(2-chlor-6-fluorphenyl)-5-isoxazolyl-thiazol-2-oxamatsalt.

Udbytte: 56%; smp. 230 - 231 °C, (dekomp.) (70% ethanol).

25 ¹HNMR (DMSO-d₆): delta 8,2-7,0 (m, 3H), 8,1 (s, 1H), 7,1 (s, 1H), 3,7 (m, 2H), 3,0 (m, 2H).

2-aminoethanol-4-(5-hydroxymethyl-3-isoxazolyl)-thiazol-2-oxamat.

Udbytte: 61%; smp. 185 - 187 °C (dekomp.) (methanol).

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

2-aminoethanol 4-(3-hydroxymethyl-5-isoxazolyl)-thiazol-2-oxamat.

Udbytte: 69%; smp. 196 - 197 °C, dekomp. (75% methanol)

¹HNMR (DMSO-d₆): delta 7,9 (s, 1H), 6,8 (s, 1H), 4,6

(s, 2H), 3,7 (m, 2H), 3,0 (m, 2H).

5) natrium 4-(3-methoxy-5-isoxazolyl)-thiazol-2-oxamat

En suspension af 11,9 g (35 mmol) ethoxyethyl-4-(3-methoxy-5-isoxazolyl)-thiazol-2-oxamat i 500 ml N/10 natriumhydroxid omrørtes i 30 minutter ved 40 °C.

Efter afkøling til 0 °C frafiltreredes bundfaldet og tørredes.

Udbytte: 2,4 g (23,5%); smp. 320 °C, decomp.

¹HNMR (TFAA): delta 8,1 (s, 1H), 6,8 (s, 1H), 4,2 (s, 3H).

Eksempel G

1) Granuler indeholdende 4-(3-brom-5-isoxazolyl)-thiazol-2-oxaminsyre (L)-lysinsalt.

En blanding af 100 g af den aktive bestanddel, 155 g lactose, 140 g majsstivelse og 80 g krystallinsk cellulose omrørtes, og blandingen æltes og granuleredes med en opløsning af 20 g hydroxypropylcellulose i 400 ml vand og tørredes i 1 time ved 50 °C; herefter sigtedes gennem en 12 mesh-sigte til opnåelse af granuler, der tørredes i 10 timer ved 50 °C.

2) Suppositorie indeholdende 4-(3-phenyl-5-isoxazolyl)thiazol-2-(2-ethoxyethyl) oxamat

En blanding af 5 - 15 g aktiv bestanddel og 180 g Witepsol[®] W-35 opvarmedes og smeltedes ved 60 °C, og smelten støbtes i forme, således at vægten af hver suppositorie blev 1,5 g eller 3 g. Formsmelten afkøledes og størknedes til opnåelse af suppositorier.

3) Tabletter indeholdende 4-(3-phenyl-5-isoxazolyl)-thiazol-2-oxamin ethanolaminsalt

5 En blanding af 100 g aktiv bestanddel, 80 g lactose, 70 g majsstivelse og 40 g krystallinsk cellulose granuleredes på almindelig måde.

Granulaterne blandedes med 4 g magnesiumstearat og formedes med en tabletteringsmaskine til tabletter, der hver vejede 200 mg.

10 4) Kapsler indeholdende 4-(3-methyl-5-isoxazolyl)-thiazol-2-(2-ethoxyethyl)oxamat

En blanding af 100 g aktiv bestanddel, 100 g lactose, 60 g majsstivelse, 40 g krystallinsk cellulose og 6 g magnesiumstearat blandedes og fyldtes i hårde kapsler med 200 mg pr. kapsel, idet man brugte en kapselmaskine.

15 5) Ampuller (injektionsopløsning) indeholdende 4-(5-phenyl-3-isoxazolyl)thiazol-2-oxaminsyre (L)-lysinsalt

20 Den aktive bestanddel (100 vægtdele), 2 vægtdele natrium-pyrosulfit, 1 vægtdel dinatriumsalt af ethylendiamintetraeddikesyre, 17 vægtdele natriumchlorid opløses i tilstrækkelig mængde vand og fyldtes til 2000 vægtdele med dobbelt destilleret vand. Opløsningen filtreredes og fyldtes i 1 ml ampuller, hvorefter hver ampul forsegledes og steriliseredes. Hver ampul indeholdt 50 mg aktiv ingrediens.

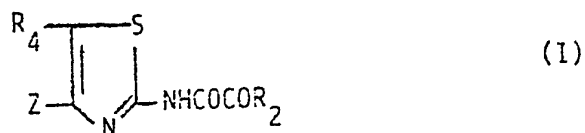
25 6) Inhaleringsaerosolpræparat indeholdende 4-(3-methyl-5-isoxazolyl)-thiazol-2-(2-ethoxyethyl) oxamat

Den aktive bestanddel (1 - 20 dele), soyalecithin (0,20 - 4 dele) og blanding af drivgasser (Freon 11, 12 og 14) indtil 100 dele fyldtes i aerosolbeholdere med

måleventil. Den enkle dosis kan indstilles på en sådan måde, at den giver 1 - 20 mg aktiv forbindelse.

P a t e n t k r a v :

1. 4-(isoxazoly1)-thiazol-2-oxaminsyreforbindelse med
formlen



k e n d e t e g n e t ved, at Z betegner en gruppe med
formlen

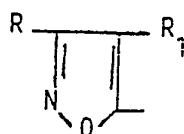


- 5 hvori R og R₁, der kan være ens eller forskellige, beteg-
ner et hydrogen- eller et halogenatom, en hydroxygruppe,
en C₁ - C₃ alkoxy-carbonylgruppe, en C₁ - C₃ alkylgruppe
evt. substitueret med hydroxy, C₁ - C₃ alkoxy eller alkoxy
(1-3 C)oxalyloxy, en C₁ - C₃ alkoxygruppe evt. substitueret
10 med phenyl, eller en phenylgruppe evt. substitueret
med halogen; og
R₂ betegner en hydroxygruppe eller OR₃, hvor R₃ betegner
en C₃ - C₆ cycloalkylgruppe eller en C₁ - C₃ alkylgruppe
evt. substitueret med phenyl eller C₁ - C₃ alkoxy; og
15 R₄ betegner et hydrogenatom eller en C₁ - C₃ alkylgruppe;
og dersom R₂ betegner en hydroxygruppe, de farmaceutisk
acceptable salte heraf med organiske eller uorganiske
baser.

2. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t
20 ved, at R₃ betegner en ethoxyethylgruppe.

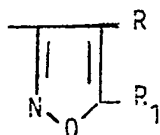
3. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R_2 betegner OH og farmaceutisk acceptable salte heraf med organiske eller uorganiske baser.

5 4. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at Z betegner en gruppe,



10 hvori R_1 betegner hydrogen;
R betegner methyl, hydroxymethyl, methoxymethyl eller phenyl; og
 R_2 betegner en hydroxygruppe eller OR_3 , hvor R_3 betegner en ethoxyethylgruppe.

5. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at Z betegner en gruppe,



15 hvori R betegner hydrogen,
 R_1 betegner phenyl; og
 R_2 betegner en hydroxygruppe.

6. Farmaceutisk præparat k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder en effektiv mængde af en forbindelse med formlen I ifølge et vilkårlig af kravene 1 - 5 sammen med et farmaceutisk acceptabel bærestof.

7. Mellemprodukt til brug ved fremstilling af forbindelser med formelen I ifølge krav 1, hvilket mellemprodukt har formelen

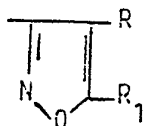


5 k e n d e t e g n e t ved, at Z betegner en gruppe med formelen



10 hvori R og R₁, der kan ens eller forskellige, betegner et hydrogen- eller et halogenatom, en hydroxygruppe, en C₁ - C₃ alkoxy-carbonylgruppe, en C₁ - C₃ alkylgruppe evt. substitueret med hydroxy, C₁ - C₃ alkoxy eller alkoxy(1 - 3 C)oxalyloxy, en C₁ - C₃ alkoxygruppe evt. substitueret med phenyl, eller en phenylgruppe evt. substitueret med halogen; og R₄ betegner en hydrogenatom eller en C₁ - C₃ alkylgruppe.

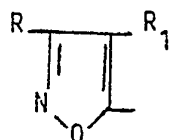
15 8. Forbindelse ifølge krav 7, k e n d e t e g n e t ved, at R₄ betegner hydrogen, og Z betegner en gruppe,



hvor i

R betegner hydrogen; og R₁ betegner phenyl.

9. Forbindelse ifølge krav 7, k e n d e t e g n e t ved, at R_4 betegner hydrogen, og Z betegner en gruppe,

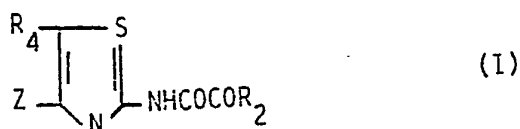


hvor i

R_1 betegner hydrogen, og

5 R betegner methyl, hydroxymethyl, methoxymethyl eller phenyl.

10. Fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse med formlen I ifølge krav 1



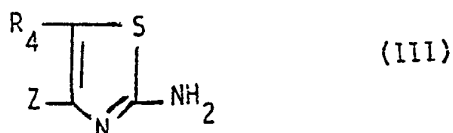
hvor i Z betegner en gruppe med formlen



10 hvor i R og R_1 , der kan være ens eller forskellige, betegner et hydrogen- eller et halogenatom, en hydroxygruppe, en $C_1 - C_3$ alkoxycarbonylgruppe, en $C_1 - C_3$ alkylgruppe evt. substitueret med hydroxy, $C_1 - C_3$ alkoxy eller alkoxy (1 - 3 C)oxalyloxy, en $C_1 - C_3$ alkoxygruppe evt. substitueret med phenyl eller en phenylgruppe evt. substitueret med halogen; og

15 R_2 betegner en hydroxygruppe eller OR_3 , hvor i R_3 betegner en

- 5 $C_3 - C_6$ cycloalkylgruppe eller en $C_1 - C_3$ alkylgruppe
 evt. substitueret med phenyl eller $C_1 - C_3$ alkoxy; og
 R_4 betegner et hydrogenatom eller en $C_1 - C_3$ alkylgruppe:,
 og dersom R_2 betegner en hydroxygruppe, farmaceutisk
 acceptable salte heraf med organiske eller uorganiske
 baser, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter en
 forbindelse med formlen



hvor R_4 og Z har ovenfor anførte betydninger, med en
 forbindelse med formlen

10



hvor Y betegner et halogenatom, og R_3 har ovennævnte
 betydninger, og at man evt. hydrolyserer forbindelsen
 (I) og evt. tilsætter en farmaceutisk acceabel orga-
 nisk eller uorganisk base til dannelse af et salt.

15

11. Fremgangsmåde ifølge krav 10, k e n d e t e g n e t
 ved, at omsætningen af forbindelsen med formlen (III)
 med forbindelsen med formlen $YCOCOR_3$ udføres i pyridin.

20

12. Fremgangsmåde ifølge krav 10, k e n d e t e g n e t
 ved, at omsætningen af formlen (III) med forbindelsen
 med formlen $YCOCOR_3$ udføres i nærværelse af et inert
 fortyndingsmiddel og med en syreacceptor.