

การสังเคราะห์สารอนุพันธ์ของไอโซโทอะโซโลไพริมิดีน
ซึ่งมีแนวโน้มจะเป็นยาบรรเทาอาการอักเสบ



นาย อธิวัตร หัชลิ้นฟ้า

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาเภสัชเคมี

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2533

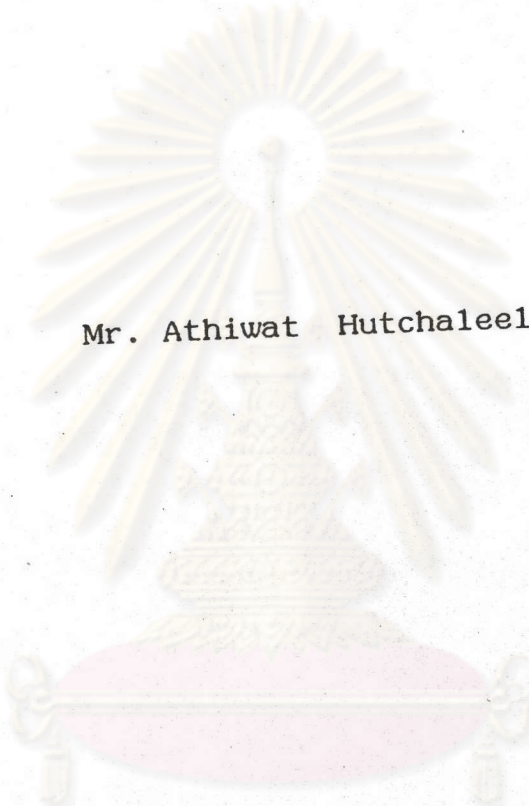
ISBN 974-577-808-7

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

016495

i 10305932

SYNTHESIS OF ISOTHIAZOLOPYRIMIDINE DERIVATIVES
AS POTENTIAL ANTI-INFLAMMATORY AGENTS



Mr. Athiwat Hutchaleelaha

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy
Department of Pharmaceutical Chemistry
Graduate School
Chulalongkorn University

1990

ISBN 974-577-808-7

Thesis Title Synthesis of Isothiazolopyrimidine
Derivatives as Potential Anti-inflammatory
Agents
By Mr. Athiwat Hutchaleelaha
Department Pharmaceutical Chemistry
Thesis Advisor Assistant Prof. Chamnan Patarapanich, Ph.D.
Associate Prof. Boonardt Saisorn, M.S. in Pharm.



Accepted by the Graduate School Chulalongkorn University in
Partial Fulfilment of the Requirments for the Master's degree.

.....*Thavorn Vajrabhaya*..... Dean of Graduate School
(Professor Thavorn Vajrabhaya, Ph.D)

Thesis Committee

.....*Sunibhond Pummangura*..... Chairman
(Associate Prof. Sunibhond Pummangura, Ph.D.)

.....*Boonardt Saisorn*..... Member
(Associate Prof. Boonardt Saisorn, M.S. in Pharm)

.....*Wallee Vanichseni*..... Member
(Assistant Prof. Wallee Vanichseni, M.Phil.)

.....*Rapepol Bavovada*..... Member
(Assistant Prof. Rapepol Bavovada, Ph.D.)

.....*Chamnan Patarapanich*..... Member
(Assistant Prof. Chamnan Patarapanich, Ph.D.)

Copyright of Graduate School, Chulalongkorn University



อติวัตร ทักษิณหา : การสังเคราะห์สารอนุพันธ์ของไอโซโทอะโซโลไพริมิดีน ซึ่งมีแนวโน้ม
จะเป็นยาบรรเทาอาการอักเสบ (SYNTHESIS OF ISOTHIAZOLOPYRIMIDINE
DERIVATIVES AS POTENTIAL ANTI-INFLAMMATORY AGENTS) อ.ที่ปรึกษา :
ผศ.ดร. ขำนาญ ภัทรพานิช, อ.ที่ปรึกษาร่วม : รศ. บุญอรรถ สายสร, 108 หน้า.
ISBN 974-577-808-7

การวิจัยนี้เป็นการศึกษากระบวนการสังเคราะห์สารอนุพันธ์ของไอโซโทอะโซโลไพริมิดีน ซึ่งมี
แนวโน้มจะเป็นยาบรรเทาอาการอักเสบ

สารเป้าหมายสามารถสังเคราะห์โดยผ่าน 4 ขั้นตอนคือ 1) สังเคราะห์ไอโซโทอะโซล
โดยการทำปฏิกิริยาระหว่างเอทิลไซยาโนอะไซด์, โซเดียมเอทอกไซด์, และเมทิล หรือฟีนิลไอโซโทอะ-
ไซยาเนต แล้วไซโคลเซชันด้วยสารละลายคลอรามินเยน 2) สังเคราะห์สารอนุพันธ์ของไอโซโทอะโซโล
[3,4-ดี] ไพริมิดีน โดยการทำปฏิกิริยาระหว่างไอโซโทอะโซลกับเมทิล หรือฟีนิลไอโซโทอะไซยาเนต
ภายใต้สภาวะรีฟลักซ์ 3) การเติมกลุ่มเมทิลให้กับสารอนุพันธ์ของไอโซโทอะโซโล [3,4-ดี] ไพริมิดีน
โดยใช้ไดเมทิล ซัลเฟต ภายใต้สภาวะที่เป็นต่าง ซึ่งจะได้สารผลิตภัณฑ์คือ 5-สับสแตติวเตด-3-เมทิลไทโอ-
3-(สับสแตติวเตด) อะมิโนไอโซโทอะโซโล [3,4-ดี] ไพริมิดีน-4-ไอออน 4 ตัว และ 7-เมทิล-5-
สับสแตติวเตด-3-(สับสแตติวเตด) อะมิโนไอโซโทอะโซโล [3,4-ดี] ไพริมิดีน-4-ไอออน-6-ไทโอน 3 ตัว
4) ไฮโดรไลซิสสาร เมทิลซัลไฟด์ด้วยกรดไฮโดรคลอริก 6 นอโมล ภายใต้สภาวะรีฟลักซ์ จะได้สาร
5-สับสแตติวเตด-3-(สับสแตติวเตด) อะมิโน-6-ไฮดรอกซีไอโซโทอะโซโล [3,4-ดี] ไพริมิดีน-4-ไอออน
4 ตัว เมื่อให้ 5-เมทิล-6-เมทิลไทโอ-3-เมทิลอะมิโนไอโซโทอะโซโล [3,4-ดี] ไพริมิดีน -4-ไอออน
ทำปฏิกิริยากับไพเพอริดีน จะได้สารที่คาดว่าเป็น 5-เมทิล-3-เมทิลอะมิโน-6-(1'-ไพเพอริดีน)-
ไอโซโทอะโซโล [3,4-ดี] ไพริมิดีน-4-ไอออน

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา เกสัชเคมี
สาขาวิชา เกสัชเคมี
ปีการศึกษา 2532

ลายมือชื่อนิสิต
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม



ATHIWAT HUTCHALEELAHA : SYNTHESIS OF ISOTHIAZOLOPYRIMIDINE DERIVATIVES AS POTENTIAL ANTI-INFLAMMATORY AGENTS. THESIS ADVISOR ASSIS.PROF. CHAMNAN PARARAPANICH, Ph.D., CO-ADVISOR ASSO.PROF. BOONARDT SAISORN, M.S. in Pharm. 108 PP. ISBN 974-577-808-7

This investigation was to study the synthesis method of 5-substituted-3-(substituted)amino-6-hydroxy [or (substituted) amino] isothiazolo [3,4-d] pyrimidine-4-one which were expected to possess antiinflammatory activity.

The target products were synthesized via 4 steps, ie: 1) synthesis of isothiazole ring by the reaction of ethylcyanoacetate, sodium ethoxide and methyl or phenylisothiocyanate, then cyclisation with cold chloramine solution. 2) Synthesis of isothiazolo [3,4-d] pyrimidine derivatives by the reaction of isothiazole with methyl or phenylisothiocyanate under reflux condition. 3) Methylation of isothiazolo [3,4-d] pyrimidine derivatives with dimethyl sulphate under alkali condition to afford four 5-substituted-6-methylthio-3-(substituted) aminoisothiazolo [3,4-d] pyrimidine-4-ones and three 7-methyl-5-substituted-3-(substituted) aminoisothiazolo [3,4-d] pyrimidine-4-one-6-thiones. 4) Hydrolysis of methylsulphide intermediates with 6N hydrochloric acid under reflux condition to obtain four 5-substituted-3-(substituted) amino-6-hydroxyisothiazolo [3,4-d] pyrimidine-4-ones. When treating 5-methyl-6-methylthio-3-methylamino-isothiazolo [3,4-d] pyrimidine-4-one with piperidine, the expected 5-methyl-3-methylamino-6-(1'-piperidino) isothiazolo [3,4-d] pyrimidine-4-one was obtained.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา เกสัชเคมี
สาขาวิชา เกสัชเคมี
ปีการศึกษา 2532

ลายมือชื่อนิติ

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา ...

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม



ACKNOWLEDGEMENTS

I am deeply in debted and grateful to my advisor, Assistant Professor Chamnan Patarapanich, for his valuable advice, patience, kindness, understanding, continual interest and encouragement throughout the courses of my graduate study.

I wish to express my deep appreciation to my coadvisor, Associate Professor Boonardt Saisorn for his kindness, helpful guidances and valuable advice.

Appreciation is also extended to:

Associate Professor Sunibhond Pummangura for his valuable suggestion and encouragement.

Dr. Mitr Pateepavanich for his valuable advice and encouragement.

All staff members of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University for their helpful cooperation and warm welcome.

The scientists of the Scientific and Technological Research Equipment Center, Chulalongkorn University for all spectroscopic data and elemental analyses.

The Graduate School, Chulalongkorn University for financial support.

And to my friends, Mr. Prasan Tangyeunyongwatana and Miss Juthamas Sukbuntherng for their helpful and encouragement.



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



CONTENTS

	Page
THAI ABSTRACT.....	iv
ENGLISH ABSTRACT.....	v
ACKNOWLEDGEMENTS.....	vi
LIST OF TABLES.....	viii
LIST OF FIGURES.....	ix
CHAPTER	
I INTRODUCTION.....	1
II HISTORICAL.....	8
III EXPERIMENTS.....	29
IV DISCUSSION.....	45
V CONCLUSION.....	67
REFERENCES.....	68
APPENDICES.....	74
VITA.....	108

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF TABLES

	Page
Table 1 : Physical Data of 3-Amino-4-carbethoxy -5-(substituted) aminoisothiazoles.....	74
Table 2 : Physical Data of 5-Substituted-3- (substituted) aminoisothiazolo [3,4-d] pyrimidine-4-one-6(7H)-thione.....	75
Table 3 : Physical Data of the Methylation Products of 5-Substituted-3-(substituted) amino isothiazolo [3,4-d] pyrimidine-4-one- 6(7H)-thione.....	76
Table 4 : Physical Data of 5-Substituted-3- (substituted) amino-6-hydroxyisothiazolo [3,4-d] pyrimidine-4-one.....	77

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF FIGURES

	Page
Figure 1 : Proposed mechanism of action of aspirin-like compounds in inhibiting the prostaglandins synthesis.....	2
Figure 2 : Some commonly used antiinflammatory agents.....	4
Figure 3 : Scheme for the synthesis of isothiazolo [3,4-d] pyrimidine derivatives.....	7
Figure 4 : The $^1\text{H-NMR}$ spectrum of 5,7-Dimethyl-3-phenylaminoisothiazolo [3,4-d] pyrimidine-4-one-6-thione (in CDCl_3).....	78
Figure 5 : The $^1\text{H-NMR}$ spectrum of 5-Methyl-6-methylthio-3-phenylaminoisothiazolo [3,4-d] pyrimidine-4-one (in CDCl_3).....	79
Figure 6 : The $^1\text{H-NMR}$ spectrum of 5-Phenyl-6-methylthio-3-phenylaminoisothiazolo [3,4-d] pyrimidine-4-one (in CDCl_3).....	80
Figure 7 : The $^1\text{H-NMR}$ spectrum of 5,7-Dimethyl-3-methylaminoisothiazolo [3,4-d] pyrimidine-4-one-6-thione (in CDCl_3).....	81
Figure 8 : The $^1\text{H-NMR}$ spectrum of 5-Methyl-6-methylthio-3-methylaminoisothiazolo [3,4-d] pyrimidine-4-one (in CDCl_3).....	82

- Figure 9 : The $^1\text{H-NMR}$ spectrum of 5-Methyl-6-methylthio-3-methylaminoisothiazolo [3,4-d] pyrimidine-4-one (in $\text{CDCl}_3, \text{D}_2\text{O}$)...83
- Figure 10 : The $^1\text{H-NMR}$ spectrum of 7-Methyl-5-phenyl-3-methylaminoisothiazolo [3,4-d] pyrimidine-4-one-6-thione (in CDCl_3).....84
- Figure 11 : The $^1\text{H-NMR}$ spectrum of 5-Phenyl-6-methylthio-3-methylaminoisothiazolo [3,4-d] pyrimidine-4-one (in CDCl_3).....85
- Figure 12 : The $^1\text{H-NMR}$ spectrum of 5-Methyl-3-phenylamino-6-hydroxyisothiazolo [3,4-d] pyrimidine-4-one (in $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$).....86
- Figure 13 : The $^1\text{H-NMR}$ spectrum of 5-Phenyl-3-phenylamino-6-hydroxyisothiazolo [3,4-d] pyrimidine-4-one (in $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$).....87
- Figure 14 : The $^1\text{H-NMR}$ spectrum of 5-Methyl-3-methylamino-6-hydroxyisothiazolo [3,4-d] pyrimidine-4-one (in $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$).....88
- Figure 15 : The $^1\text{H-NMR}$ spectrum of 5-Methyl-3-methylamino-6-hydroxyisothiazolo [3,4-d] pyrimidine-4-one (in $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}, \text{CDCl}_3$).....89
- Figure 16 : The $^1\text{H-NMR}$ spectrum of 5-Phenyl-3-methylamino-6-hydroxyisothiazolo [3,4-d] pyrimidine-4-one (in $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$).....90

- Figure 17 : The ^1H -NMR spectrum of 5-Phenyl-3-methylamino-6-hydroxyisothiazolo [3,4-d] pyrimidine-4-one (in $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, CDCl_3).....91
- Figure 18 : The ^1H -NMR spectrum of 5-Methyl-3-methylamino-6-(1'-piperidino)isothiazolo [3,4-d] pyrimidine-4-one (in CDCl_3).....92
- Figure 19 : The ^1H -NMR spectrum of 5-Methyl-3-methylamino-6-(1'-piperidino)isothiazolo [3,4-d] pyrimidine-4-one (in CDCl_3 , D_2O)..93
- Figure 20 : The ^{13}C NMR spectrum of 5-Methyl-3-methylamino-6-(1'-piperidino)isothiazolo [3,4-d] pyrimidine-4-one (in CDCl_3 , proton decoupling technique).....94
- Figure 21 : The ^{13}C NMR spectrum of 5-Methyl-3-methylamino-6-(1'-piperidino)isothiazolo [3,4-d] pyrimidine-4-one (in CDCl_3 , off resonance technique).....95
- Figure 22 : The IR spectrum of 5,7-Dimethyl-3-phenyl aminoisothiazolo [3,4-d] pyrimidine-4-one-6-thione96
- Figure 23 : The IR spectrum of 5-Methyl-6-methylthio-3-phenylaminoisothiazolo [3,4-d] pyrimidine-4-one97
- Figure 24 : The IR spectrum of 5-Phenyl-6-methylthio-3-phenylaminoisothiazolo [3,4-d] pyrimidine-4-one98

- Figure 25 : The IR spectrum of 5,7-Dimethyl-3-methyl
aminoisothiazolo [3,4-d] pyrimidine-4-
one-6-thione.....99
- Figure 26 : The IR spectrum of 5-Methyl-6-methylthio
-3-methylaminoisothiazolo [3,4-d]
pyrimidine-4-one.....100
- Figure 27 : The IR spectrum of 7-Methyl-5-phenyl-3-
methylaminoisothiazolo [3,4-d]
pyrimidine-4-one-6-thione.....101
- Figure 28 : The IR spectrum of 5-Phenyl-6-methylthio
-3-methylaminoisothiazolo [3,4-d]
pyrimidine-4-one.....102
- Figure 29 : The IR spectrum of 5-Methyl-3-phenyl
amino-6-hydroxyisothiazolo [3,4-d]
pyrimidine-4-one.....103
- Figure 30 : The IR spectrum of 5-Phenyl-3-phenyl
amino-6-hydroxyisothiazolo [3,4-d]
pyrimidine-4-one.....104
- Figure 31 : The IR spectrum of 5-Methyl-3-methyl
amino-6-hydroxyisothiazolo [3,4-d]
pyrimidine-4-one.....105
- Figure 32 : The IR spectrum of 5-Phenyl-3-methyl
amino-6-hydroxyisothiazolo [3,4-d]
pyrimidine-4-one.....106

Figure 33 : The IR spectrum of 5-Methyl-3-methyl
amino-6-(1'-piperidino)isothiazolo [3,4-d]
pyrimidine-4-one107



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย