



F1000093544B



(B) (11) **KUULUTUSJULKAISU**  
**UTLAGGNINGSSKRIFT** 93544  
 C (15) Patenti myönnetty  
 Patent meddelat 25 04 1995

(51) Kv.lk.6 - Int.cl.6

C 07D 249/04

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

**Patenti- ja rekisterihallitus**  
**Patent- och registerstyrelsen**

(21) Patentihakemus - Patentansökning	861573
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	14.04.86
(24) Alkuperä - Löpdag	14.04.86
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	19.10.86
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	13.01.95
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
	18.04.85 CH 1663/85 P

(71) Hakija - Sökande

1. Ciba-Geigy AG, 4002 Basel, Switzerland, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Meier, René, Rickenbacherstrasse 76, 4463 Buus, Switzerland, (CH)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

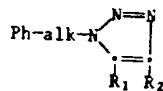
**Menetelmä fluorattujen, antikonvulsivisesti vaikuttavien  
 1-bentsyyli-1H-1,2,3-triaatsolihdisteiden valmistamiseksi**  
**Förfarande för framställning av fluorerade 1-bensyl-1H-1,2,3-triazolföreningar med  
 antikonvulsiv verkan**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

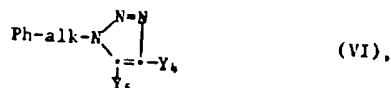
EP A 114347 (C 07D 249/04; p. 5, 2. kpl; p. 24, esim. 1; p. 25, esim. 4;  
 p. 29, esim. 16; p. 31, esim. 22; p. 37, vaat. 1; p. 41-43, vaat. 10-13)  
 GB B 1511195 (C 07D 249/04; p. 4, v. 84-93; p. 18-19, vaat. 1; p. 20-21, vaat. 8-9)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Uusilla fluoraatuilla kaavan I



mukaisilla 1-( $\alpha$ -fenyylialkyyli)-1H-1,2,3-triaatsolihdisteillä, missä kaavassa Ph merkitsee o-asemassa fluorilla ja mahdollisesti lisäksi vähintään yhdellä muulla halogeeniatomilla substituotua fenyylitähdettä, alk merkitsee alempialkylideeniä, R<sub>1</sub> merkitsee vetyä, alempialkyyliä tai substituomatonta tai alempialkanoyylillä tai alempialkyyllillä substituotua karbamyyliryhmää ja R<sub>2</sub> merkitsee substituomatonta tai alempialkanoyylillä tai alempialkyyllillä substituotua karbamyyliryhmää, on antikonvulsivisia ominaisuuksia ja niitä voidaan käyttää lääkeaineina. Ne valmistetaan siten, että kaavan VI

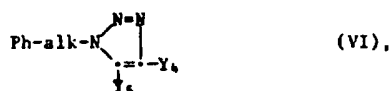


mukainen yhdiste, jossa  $Y_4$  merkitsee esteröityä karboksia ja  $Y_5$  merkitsee vetyä, alempialkyyliä tai samoin esteröityä karboksia, saatetaan reagoimaan ammoniakin tai dialempialkyyliamiinin ylimäärän kanssa ja haluttaessa alempialkanoyloidaan menetelmän mukaisesti saatava yhdiste, jossa  $R_2$  ja mahdollisesti  $R_1$  merkitsee substituimatonta karbamyyliä.

Nya fluorerade 1-( $\alpha$ -fenylalkyl)-1H-1,2,3-triazolföreningar med formeln I



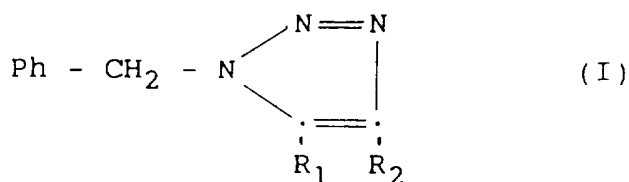
där Ph betyder en i o-ställning med fluor och eventuellt vidare med åtminstone en ytterligare halogenatom substituerad fenylrest, alk betyder lågalkyliden,  $R_1$  betyder väte, lågalkyl eller en osubstituerad eller med lågalkanoyl eller lågalkyl substituerad karbamylgrupp och  $R_2$  betecknar en osubstituerad eller med lågalkanoyl eller lågalkyl substituerad karbamylgrupp, har antikonvulsiva egenskaper och de kan användas som läkemedel. De framställs så, att en förening med formeln VI



där  $Y_4$  betyder förestrad karboxi och  $Y_5$  betyder väte, lågalkyl eller också förestrad karboxi, omsätts med ett överskott av ammoniak eller dilågalkylamin och om önskas, i en enligt förfarandet erhållen förening, där  $R_2$  och eventuellt  $R_1$  betyder osubstituerad karbamyl,  $R_2$  och eventuellt  $R_1$  lågalkanoyleras.

Menetelmä fluorattujen, antikonvulsiivisesti vaikuttavien 1-bentsyyli-1H-1,2,3-triaatsoliyhdisteiden valmistamiseksi - Förfarande för framställning av fluorerade 1-bensyl-1H-1,2,3-triazolföreningar med antikonvulsiv verkan

Keksinnön kohteena on menetelmä uusien kaavan I mukaisten



antikonvulsiivisesti vaikuttavien, fluorattujen 1-bentsyyli-1H-1,2,3-triaatsoliyhdisteiden valmistamiseksi, missä kaavassa Ph merkitsee o-asemassa fluorilla ja mahdollisesti lisäksi yhdellä muulla, järjestysluvultaan korkeintaan 35 olevalla halogeeniatomilla substituotua fenyylitähdetä,  $\text{R}_1$  merkitsee vetyä,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyyliä tai substituimatonta tai  $\text{C}_2$ - $\text{C}_5$ -alkanoyylillä substituotua karbamyyliryhmää ja  $\text{R}_2$  merkitsee substituimatonta tai  $\text{C}_2$ - $\text{C}_5$ -alkanoyylillä substituotua karbamyyliryhmää.

Tähteen Ph ylimääräisenä halogeenisubstituenttina tulevat kysymykseen esimerkiksi fluori tai kloori tai toissijaisesti bromi. Ylimääräinen halogeeniatomi on sitoutunut esimerkiksi 4-, 5- tai etenkin 6-asemaan.

$\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyyli on metyyli tai toissijaisesti etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, sek.-butyyli tai tert.-butyyli.

$\text{N}$ - $\text{C}_2$ - $\text{C}_5$ -alkanoyylikarbamyyliryhmä on esimerkiksi asetyyli- tai pivaloyylikarbamyyliryhmä.

Kaavan I mukaisilla uusilla yhdisteillä on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia, etenkin erinomainen antikonvul-

siivinen vaikutus, joka voidaan osoittaa esimerkiksi hiiressä selvän metratsoli-antagonismin avulla n. 30 - n. 300 mg/kg p.o.-annosalueella sekä hiiressä ja rotassa erinomaisen sähköshokilla laukaistujen konvulsioiden suojavaikutuksella n. 1 - n. 50, useimmissa tapauksissa n. 1 - n. 25 mg/kg:n p.o.-annosalueella. Tässä mallissa suoritettiin vertailukoe käyttäen seuraavia keksinnön mukaisesti valmistettuja yhdisteitä:

1-(2,6-difluoribentsyyli)-1H-1,2,3-triatsoli-4-karboksamidi, I;

1-(o-fluoribentsyyli)-1H-1,2,3-triatsoli-4-karboksamidi, II;

1-(2,6-difluoribentsyyli)-1H-1,2,3-triatsoli-4,5-dikarboksamidi, III;

1-(6-kloori-2-fluoribentsyyli)-1H-1,2,3-triatsoli-4,5-dikarboksamidi, IV;

1-(o-fluoribentsyyli)-1H-1,2,3-triatsoli-4,5-dikarboksamidi, V;

1-(6-kloori-2-fluoribentsyyli)-1H-1,2,3-triatsoli-4-karboksamidi, VI;

1-(2,5-difluoribentsyyli)-1H-1,2,3-triatsoli-4,5-dikarboksamidi, VII,

1-(2,6-difluoribentsyyli)-1H-1,2,3-triatsoli-4,5-di(N-asetyylikarboksamidi), VIII, ja

1-(2,6-difluoribentsyyli)-5-metyyli-1H-1,2,3-triatsoli-4-karboksamidi, IX, sekä

rakenteellisesti niitä lähellä olevia tunnettuja yhdisteitä:

1-(o-klooribentsyyli)-1H-1,2,3-triatsoli-4-karboksamidi, X; ja

1-(o-klooribentsyyli)-1H-1,2,3-triatsoli-4,5-dikarboksamidi, XI, jotka molemmat ovat tunnettuja julkaisusta EP-A1-114,347, sekä julkaisun GB-PS-1,511,195 mukaista yhdistettä

1-(o-klooribentsyyli)-5-amino-1H-1,2,3-triatsoli-4-karboksyylihappopiperididi, XII,

jolloin saatiin seuraavassa taulukossa esitetyt tehokkaan annoksen arvot ED<sub>50</sub> (1h esiannostus):

Yhdiste	Koe-eläin: hiiri	Koe-eläin: rotta
	ED <sub>50</sub> [mg/kg p.o.]	ED <sub>50</sub> [mg/kg p.o.]
I	17	8
II	17	17
III	4	4
IV	7	10
V	11	10
VI	11	-
VII	6	-
VIII	6	-
IX	19	-
X	26	25
XI	40	43
XII	ei vaikutusta annoksilla 30, 100, 300*	ei vaikutusta annoksilla 30, 100, 300*

\* suurin tutkittu annos

Keksinnön mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä I - IX on siten olennaisesti voimakkaampi vaikutus kuin tunnetuilla rakenteeltaan analogisilla yhdisteillä X - XII ja ne sopivat siten erinomaisesti erilaisten konvulsioiden hoitoon, esimerkiksi epilepsian hoitoon ja niitä voidaan käyttää antikonvulsiivisina, esimerkiksi antiepileptisinä lääkeaineiden vaikuttavina aineina.

Keksinnön kohteena on ensisijassa kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistus, jossa kaavassa Ph merkitsee o- asemassa fluorilla ja mahdollisesti lisäksi yhdellä fluori- tai yhdellä klooriatomilla substituotua fenyyliä,

kuten o-fluorifenyyliä, 2,3-, 2,4-, 2,5- tai 2,6-difluorifenyyliä tai 2-kloori-6-fluorifenyyliä, Keksinnön kohteena on etenkin kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistus, joissa Ph merkitsee o-fluorifenyyliä tai 2,6-difluorifenyyliä,  $R_1$  merkitsee vetyä tai substituointona karbamyylia ja  $R_2$  merkitsee substituointona karbamyylia.

Keksinnön kohteena on etenkin kaava (I) mukaisten yhdisteiden valmistus, joissa Ph merkitsee 2,6-difluorifenyyliä,  $R_1$  merkitsee vetyä,  $C_1-C_4$ -alkyyliä, kuten metyyliä, tai tähdettä  $R_2$  ja  $R_2$  merkitsee karbamyylia tai toissijaisesti  $N-C_2-C_5$ -alkanoyylikarbamyylia, kuten asetyylikarbamyylia.

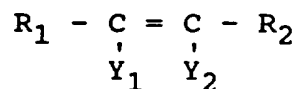
Keksinnön kohteena on ensisijassa kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistus, joissa Ph merkitsee o-fluorifenyyliä, 2,5-difluorifenyyliä, 2,6-difluorifenyyliä tai 2-kloori-6-fluori-fenyyliä, ja  $R_1$  ja  $R_2$  merkitsevät molemmat karbamyylia, edelleen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistus, joissa Ph merkitsee 2,6-difluorifenyyliä,  $R_1$  merkitsee vetyä tai karbamyylia ja  $R_2$  merkitsee karbamyylia.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistusmenetelmä perustuu sinänsä tunnettuihin menetelmiin ja sille on tunnusomaista, että

a) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa kaavassa  $R_1$  tarkoittaa vetyä,  $C_1-C_4$ -alkyyliä tai karbamyylia ja  $R_2$  on karbamyylia, kaavan II mukainen yhdiste



saatetaan reagoimaan kaavan III



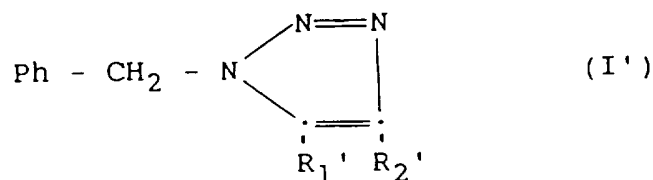
mukaisen yhdisteen kanssa, jossa  $R_1$  on  $C_1$ - $C_4$ -alkyyli,  $Y_1$  on hydroksi ja  $Y_2$  merkitsee vetyä tai  $R_1$  on vety, karbamyylitai  $C_1$ - $C_4$ -alkyyli ja  $Y_1$  ja  $Y_2$  merkitsevät yhdessä lisäsidosta, jolloin  $R_2$  on kulloinkin karbamyylitai sen suolan ja/tai mahdollisesti tautomeerin kanssa, tai

b) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa kaavassa  $R_1$  ja  $R_2$  tarkoittavat karbamyylitai, kaavan IV mukainen yhdiste



jossa Z merkitsee reaktiokykyistä esteröityä hydroksia, saatetaan reagoimaan 1,2,3-triatsoli-4,5-dikarboksamidin tai sen suolan kanssa, tai

c) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa kaavassa  $R_1$  on vety,  $C_1$ - $C_4$ -alkyyli tai karbamyylitai ja  $R_2$  on karbamyylitai, ammonolysoidaan kaavan I' mukainen yhdiste



jossa  $R_1'$  on vety,  $C_1$ - $C_4$ -alkyyli tai kaavan  $-\text{COOR}_3$  mukainen ryhmä, ja  $R_2'$  on kaavan  $-\text{COOR}_3$  mukainen ryhmä, jolloin  $R_3$  on  $C_1$ - $C_4$ -alkyyli, tai  $R_1'$  on vety tai  $C_1$ - $C_4$ -alkyyli ja  $R_2'$  on halogeenikarbonyyli, ja kulloinkin tarvittaessa erotetaan saatu isomeeriseos komponenteiksi ja eristetään

kaavan I mukainen isomeeri ja kulloinkin haluttaessa menetelmän mukaisesti saatavassa kaavan I mukaisessa yhdisteessä, jossa  $R_1$  ja/tai  $R_2$  on karbamyyliryhmä(t)  $R_1$  ja/tai  $R_2$   $C_2$ - $C_5$ -alkanoyloidaan.

Menetelmämuunnelman a) kaavan (III) mukaisina lähtöaineina ja niiden tautomeereinä tulevat kysymykseen kaavan  $R_1-C\equiv C-R_2$  (IIIa) ja  $R_1-C(=O)-CH_2-R_2$  (IIIb) mukaiset yhdisteet. Niiden suoloja ovat esimerkiksi kaavan (IIIa) mukaisten yhdisteiden alkalimetalli-, esim. natriumsuolat, jotka voidaan saada näistä ja alkalimetallialkanolaateista, esim. natriummetanolaatista.

Yhdisteiden II ja III reaktio tapahtuu tavanomaisella tavalla, edullisesti inertissä liuottimessa, tarvittaessa kondensointiaineen läsnäollessa ja/tai korotetussa lämpötilassa. Inerttejä liuottimia ovat esimerkiksi aromaattiset tai aralifaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni tai tolueni, tai eetterit, kuten tert.-butoksimetaani, tetrahydrofuraani tai dioksaani.

Tämän menetelmän etusijalla olevia suoritusmuotoja ovat esimerkiksi kaavan (II) mukaisen atsidin reaktio kaavan (IIIa) mukaisen yhdisteen kanssa bentseenissä tai dioksaanissa n. 60-120°C:ssa, etenkin kiehumislämpötilassa.

Kaavan (III) ja osittain kaavan (II) mukaiset lähtöaineet ovat tunnettuja. Uudet kaavan (II) mukaiset lähtöaineet voidaan saada esimerkiksi tunnettujen muodostustapojen mukaisesti, esimerkiksi siten, että kaavan Ph-alk-Z (IV) mukainen yhdiste, jossa Z merkitsee reaktiokykyistä esteröityä hydroksia, kuten halogeenia, esim. klooria, bromia tai jodia, tai sulfonyylioksia, kuten alempialkaanisulfonyylioksia, mahdollisesti substituotua bentseenisulfonyylioksia, kuten metaani-, etaani-, bentseeni-, p-tolueeni- tai p-bromibentseenisulfonyylioksia, kuten fluorisulfonyyliok-



sia, saatetaan reagoimaan alkalimetalliatsidin, esim. natriumatsidin kanssa esimerkiksi dimetyylisulfoksidissa tai dimetyyliformamidissa, tai siten, että alkoholi (Z = hydroksi) saatetaan trifenyylifosfiinin ja atsodikarboksyylihappoesterin, esim. atsodikarboksyylihappodietyyliesterin läsnäollessa reagoimaan typpivetyhapon kanssa, esimerkiksi toluenissa.

Menelmämuunnelman b) mukaisissa lähtöaineissa IV reaktio-kykyinen esteröity hydroksi merkitsee esimerkiksi halogeenia, esim. klooria, bromia tai jodia, tai sulfonyylioksia, kuten alempialkaanisulfonyylioksia, mahdollisesti substituotua bentseenisulfonyylioksia, kuten metaani-, etaani-, bentseeni-, p-tolueeni- tai p-bromibentseenisulfonyylioksia, tai fluorisulfonyylioksia.

Yhdisteiden (V) suolat ovat esimerkiksi niiden alkali- tai maa-alkalimetallisuoloja, kuten niiden natrium-, kalium- tai kalsiumsuoloja.

Reaktio tapahtuu tavanomaisella tavalla, esimerkiksi emäksisen kondensointiaineen läsnäollessa tai edullisesti siten, että kaavan (V) mukainen komponentti käytetään suolana, tarvittaessa lämmittäen, etenkin liuotuksessa tai laimentimessa. Emäksisiä kondensointiaineita ovat esimerkiksi kaavan (V) mukaisen komponentin kanssa suolan muodostavat emäksiset kondensointiaineet, kuten alkalimetallialkoholaatit, esim. natriummetanolaatti tai natriummetanolaatti, alkalimetalli- tai maa-alkalimetalliamidit, esim. natriumamidi tai litiumdi-isopropyyliamidi. Kuten mainittiin, kaavan (V) mukaisen komponentin muunto joksikin sen suolaksi suoritetaan edullisesti yllä esitetyllä tavalla, esim. saattamalla reagoimaan jonkin mainitun emäksen kanssa. Liuottimia ovat alkoholaatin läsnäollessa suoritettavassa reaktiossa etenkin vastaavat alkoholit ja amidien läsnäollessa suoritettavassa reaktiossa esimerkiksi

aproottiset orgaaniset liuottimet, kuten fosforihappoalempialkyyliamidit, esim. heksametyylifosforihappotriamidi, alkaanihappoamidit, esim. dimetyyliformamidi, tai dialempialkyyliisulfoksidit, esim. dimetyyliisulfoksidi. Menetelmän mukaisesti sivutuotteena muodostetut isomeerit on mahd. erotettava halutuista kaavan (I) mukaisista yhdisteistä.

Lähtöaineet (IV) ja (V) voidaan, mikäli ne eivät ole jo tunnettuja, valmistaa tavanomaisella tavalla.

Menetelmämuunnelman c) mukaisesti substituomattomaksi tai alempialkyyllillä substituoiduksi karbamyyliksi muunnettavia tähteitä  $Y_A$  ja/tai  $Y_B$  ovat esimerkiksi vapaat tai suolan tai anhydridin muodossa esiintyvät karboksyylioryhmät, substituomattomat tai alempialkyyllillä substituoidut amidinoryhmät tai esteröidyt karboksiryhmät, edelleen syanooryhmät.

Esteröityjä karboksiryhmiä ovat esimerkiksi alempialkanolilla tai alempialkyylimerkaptaanilla esteröidyt karboksiryhmät, s.o. alempialkoksi- tai alempialkyyliitiokarbonyliryhmät, mutta ne voi olla esteröity myös mielivaltaisella toisella alkoholilla tai merkaptaanilla, esim. mahdollisesti substituoidulla fenolilla tai tiofenolilla.

Suolan muodossa esiintyviä karboksiryhmiä ovat esimerkiksi ammoniakista tai dialempialkyyliamiinista johdetussa ammoniumsuolamuodossa esiintyvät karboksiryhmät, edelleen metalli-, esimerkiksi alkalimetalli- tai maa-alkalimetallisuolamuodossa esiintyvät karboksiryhmät.

Anhydridin muodossa esiintyviä karboksiryhmiä ovat esimerkiksi halogenidimuodossa esiintyvät karboksiryhmät, kuten kloorikarbonyyli, mutta ne voivat olla anhydridisoituja myös reaktiivisella karboksyylihapolla ja merkitsevät esimerkiksi alkoksikarbonyylioksidikarbonyyliä tai trifluori-asetoksikarbonyyliä.

Mainittujen ryhmien  $Y_A$  ja/tai  $Y_B$  muunto mahd. alempialkylöiduksi karbamyyliksi tapahtuu tavanomaisella tavalla, lähtemällä vapaista, esteröidyistä tai anhydridimuodossa esiintyvistä karboksiryhmistä ja substituomattomista tai alempialkyyllillä substituoiduista amidinoryhmistä solvolyyysin, s.o. hydrolyysin tai ammonolyysin tai vast. aminolyysin avulla (saattamalla reagoimaan ammoniakkin tai di-alempialkyyliamiinin kanssa).

Hydrolyysillä voidaan muuntaa esimerkiksi syanoryhmät karbamyyliksi tai substituomattomat tai alempialkyyllillä substituoidut amidinoryhmät  $Y_A$  ja/tai  $Y_B$  substituomattomaksi tai alempialkyyllillä substituoiduksi karbamyyliksi. Syanoryhmien hydrolyysi tapahtuu esimerkiksi emäksisten hydrolyysiaineiden, kuten alkalimetallihydroksidien, esim. natrium- tai kaliumhydroksidin läsnäollessa, tarvittaessa peroksyhdisteiden, esim. vetyperoksidin läsnäollessa. Amidinoryhmien hydrolyysin suoritetaan esimerkiksi happaman hydrolyysiaineen, kuten mineraali-, sulfoni- tai karboksyylihapon, esim. rikkihapon, fosforihapon, suolahapon tai jonkin muun halogeenivetyhapon, p-tolueenisulfonihapon tai jonkin muun orgaanisen sulfonihapon, tai alempialkäänihapon, kuten etikkahapon läsnäollessa, jolloin tätä on mieluummin katalyyttisinä määrinä.

Ammonolyysillä tai vast. aminolyysillä voidaan muuntaa esimerkiksi vapaat tai suolan tai anhydridin muodossa esiintyvät tai esteröidyt karboksiryhmät substituomattomaksi tai alempialkyyllillä substituoiduksi karbamyyliksi. Tällöin työskennellään tarvittaessa kondensointiaineen läsnäollessa, edullisesti inertissä liuottimessa. Kondensointiaineita ovat emäksiset kondensointiaineet, ennen kaikkea ammoniakki tai vast. aminolyysissä käytetyt amiinit ylimääränä, lähdetessä anhydridin muodossa esiintyvistä karboksista edelleen alkalimetallihydroksidit tai -karbonaatit tai tertiääriset orgaaniset typpiemäkset, ku-

ten trialempialkyyliamiinit tai tertiääriset heteroaro-  
maattiset typpiämäket, kuten trietyyliamiini tai pyridiini.  
Vapaat karboksiryhmät voidaan muuntaa karbamyyliseksi de-  
hydratisoimalla välillisesti muodostuneet ammoniumsuolat,  
esim. kuumentamalla tai vettä poistavan aineen, kuten hap-  
poanhydridien, esim. fosforipentoksidin ja vastaavien, tai  
karbodiimidien, esim. N,N'-disykloheksyylikarbodiimidin  
vaikutuksessa. Eräs erityinen tämän menetelmämuunnelman  
suoritusmuoto on tunnettu siitä, että kaavan VI mukainen  
yhdiste, jossa  $Y_4$  merkitsee esteröityä karboksia ja  $Y_5$   
merkitsee vetyä, alempialkyyliä tai samoin esteröityä kar-  
boksia, saatetaan reagoimaan ammoniakkin tai dialempialkyy-  
liamiinin ylimäärän kanssa ja haluttaessa alempialkanoy-  
loidaan menetelmän mukaisesti saatava yhdiste, jossa  $R_2$  ja  
mahdollisesti  $R_1$  merkitsee substituimatonta karbamyylia.

Lähtöaineet (VI) voidaan, mikäli ne eivät ole tunnettuja,  
valmistaa tavanomaisella tavalla.

Muuntoreaktioina, joissa menetelmän mukaisesti saatavat  
yhdisteet muunnetaan toiseksi kaavan (I) mukaisiksi yh-  
disteiksi, mainittakoon etenkin substituutioreaktio N-subs-  
tituoimattomissa karbamyyliryhmissä  $R_2$  ja/tai  $R_1$  sekä me-  
netelmän mukaisesti saatavien isomeeriseosten erotus.

Näin kaavan (I) mukaisissa yhdisteissä käsittelemällä  
alempialkanoylointiaineilla voidaan N-substituimaton kar-  
bamyylia muuntaa N-alempialkanoyylikarbamyyliseksi.

Alempialkanoylointiaineita ovat esimerkiksi alempialkaani-  
karboksyylihappoanhydridit, kuten asetanhydridi tai  
muurahais- ja etikkahapon seka-anhydridi, tai vast. alem-  
pialkaanikarboksyylihappokloridit, kuten asetyylikloridi.  
Näiden kanssa suoritettava reaktio tapahtuu tavanomaisella  
tavalla, tarvittaessa emäksen, esim. trietyyliamiinin tai  
pyridiinin läsnäollessa tai vast. happoanhydridien kanssa

suoritettavassa reaktiossa mineraalihapon, esim. rikkihapon läsnäollessa.

Isomeeriseosten erotus, jona mainittakoon esimerkiksi kaavan (I) mukaisten, vähintään yhden asymmetrisen C-atomien sisältävien yhdisteiden enantiomeeri- tai vast. diastereomeeriseokset sekä kaavan (I) mukaisten yhdisteiden seokset ja niiden menetelmän mukaisesti muodostetut isomeerit, tapahtuu tavanomaisella tavalla. Diastereomeeriseokset sekä kaavan (I) mukaisten yhdisteiden seokset ja niiden menetelmän mukaisesti muodostetut isomeerit voidaan erottaa komponenttien erilaisten fysikaalisten ominaisuuksien perusteella tavanomaisilla fysikaalisilla erotusmenetelmillä, esim. jakokiteytyksen, kromatografiamenetelmien ja vastaavien avulla. Enantiomeeriseosten erottamiseksi soveltuu esimerkiksi jakokiteytys optisesti aktiivisesta liuottimesta tai kromatografia optisesti aktiivisessa kiinteässä ja/tai liikkuvassa faasissa. Enantiomeeriseos voidaan muuntaa kuitenkin myös esim. saattamalla reagoimaan optisesti aktiivisen happokloridin kanssa vastaavaksi diastereomeeriseksi asyylijohdannaiseksi, erottaa tämä komponenteiksi ja vapauttaa näistä puhtaat enantiomeerit esim. miedon happokäsittelyn avulla.

Uudet lähtöaineet, esim. kaavojen (V) ja (VI) mukaiset, jotka on kehitetty erityisesti keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistusta varten, etenkin alussa etusijalla mainittuihin kaavan (I) mukaisiin yhdisteisiin johtavat lähtöaineet, menetelmät niiden valmistamiseksi sekä niiden käyttö välituotteina muodostavat samoin keksinnön kohteen.

Uusia kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää esim. farmaseuttisten valmisteiden muodossa, jotka sisältävät terapeuttisesti tehokkaan määrän aktiivista ainetta, mahdollisesti yhdessä epäorgaanisten tai orgaanisten, kiinteiden tai nestemäisten, farmaseuttisesti käyttökelpoisten

kantoaineiden kanssa, jotka soveltuvat enteraaliseen, esim. oraaliseen tai parenteraaliseen käyttöön. Näin käytetään tabletteja tai gelatiinikapseleita, jotka sisältävät vaikuttavan aineen yhdessä laimentimien, esim. laktoosin, dekstroosin, sakkaroosin, mannitolin, sorbitolin, selluloosan ja/tai glyserolin ja/tai voiteluaineiden, esim. piimaan, talkin, steariinihapon tai sen suolojen, kuten magnesium- tai kalsiumstearaatin ja/tai polyeteeniglykolin kanssa. Tabletit voivat sisältää samoin sideaineita, esim. magnesiumaluminiumsilikaattia, tärkkelyksiä, kuten maissi-, vehnä-, riisi- tai nuolijuuritärkkelystä, gelatiinia, traganttia, metyyliiselluloosaa, natriumkarboksimeetyyliiselluloosaa ja/tai polyvinyylipyrrolidonia ja haluttaessa hajotusaineita, esim. tärkkelyksiä, agaria, algiinihappoa tai sen suolaa, esim. natriumalginaattia ja/tai kuohuseoksia, tai adsorptioaineita, väriaineita, makuaineita ja makeuttimia. Edelleen uusia kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää parenteraalisesti annettavien valmisteiden tai infuusioliuosten muodossa. Tällaiset liuokset ovat mieluummin isotonisia vesipitoisia liuoksia tai suspensioita, jolloin nämä esim. lyofilisoitujen valmisteiden ollessa kyseessä, jotka sisältävät vaikuttavan aineen yksinään tai yhdessä kantoaineen, esim. manniitin kanssa, voidaan valmistaa ennen käyttöä. Farmaseuttiset valmisteet voivat olla steriloituja ja/tai ne voivat sisältää apuaineita, esim. säilöntä-, stabilointi-, kostutus- ja/tai emulgointiaineita, liukoiseksi tekeviä aineita, suoloja osmoottisen paineen säätämiseksi ja/tai puskureita. Esillä olevat farmaseuttiset valmisteet, jotka voivat haluttaessa sisältää muita farmakologisesti vaikuttavia aineita, valmistetaan sinänsä tunnetulla tavalla, esim. tavanomaisten sekoitus-, granulointi-, rakeistus-, liuotus- tai lyofilisointimenetelmien avulla ja ne sisältävät n. 0,1% - 100%, etenkin n. 1% - n. 50% lyofilisaattia 100% aktiiviainetta.

Keksinnön kohteena on samoin kaavan (I) mukaisten yhdisteiden käyttö, mieluummin farmaseuttisten valmisteiden muodossa. Annostus voi riippua eri tekijöistä, kuten antotavasta, lajista, iästä ja/tai yksilöllisestä tilasta. Päivittäin annettavat oraaliset annokset ovat n. 1 - n. 50 mg/kg n. 1 - 25 mg/kg:n yksittäisannoksina ja n. 70 kg painavalle lämminveriselle päiväannokset ovat mieluummin n. 0,070 g - n. 3,5 g.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksintöä; lämpötilat on esitetty Celsius-asteina.

Esimerkki 1: 73,5 g (0,25 moolia) 1-(o-fluoribentsyyli)-1H-1,2,3-triatsoli-4,5-dikarboksylihappo-dimetyyliesteriä liuotetaan 1000 ml:aan metanolia. Sitten autoklaavissa siihen puristetaan 250 g ammoniakkaa ja annetaan seistä 24 tuntia 100°:ssa. Sitten jäädytetään, kiteytynyt tuote imetään pois, pestään metanolilla ja kiteytetään uudelleen dioksaani/tolueenista. Saadaan 1-(o-fluoribentsyyli)-1H-1,2,3-triatsoli-4,5-dikarboksamidi, sp. 197-199°.

Lähtöaine voidaan valmistaa esim. seuraavasti:

90°:seen lämmitettyyn liuokseen, jossa on 41,5 g (0,275 moolia) o-fluoribentsyyliatsidia 50 ml:ssa tolueenia, lisätään tipoittain liuos, jossa on 40 g (0,282 moolia) asetyleenidikarboksylihappodimetyyliesteriä 500 ml:ssa tolueenia. Pidetään 5 tunnin ajan 90°:ssa, minkä jälkeen tolueeni uutetaan pois tislamalla ja kiteytynyt aine imetään jäähtymisen jälkeen pois. Kiteytetään uudelleen dietyylieetterin ja petrolieetterin seoksesta (1:1), jolloin saadaan 1-(o-fluoribentsyyli)-1H-1,2,3-triatsoli-4,5-dikarboksylihappodimetyyliesteri, sp. 49-51°.

Esimerkki 2: 59 g (0,26 moolia) 1-(o-fluoribentsyyli)-1H-1,2,3-triatsoli-4-karboksylihappoa ja 300 ml tionyyliklo-

ridia kuumennetaan tunnin ajan palautusjäähdyttäen. Sitten ylimääräinen tionyylikloridi tislataan tyhjässä, jäljelle jäävä 1-(o-fluoribentsyyli)-1H-1,2,3-triatsoli-4-karboksylihappokloridi liuotetaan 500 ml:aan tolueenia ja tämä liuos lisätään tipoittain 5-10°:ssa 500 ml:aan konsentroitua vesipitoista ammoniakki-liuosta. Saostunut tuote imetään pois, pestään vedellä ja kiteytetään uudelleen etanolista. Näin saadaan 1-(o-fluoribentsyyli)-1H-1,2,3-triatsoli-4-karboksamidi, sp. 220-222°.

Lähtöaine voidaan valmistaa esim. seuraavasti:

Liuosta, jossa on 50 g (0,33 moolia) o-fluoribentsyyliatsidia, 23,1 g (0,33 moolia) propyynikarboksylihappoa ja 400 ml tolueenia, sekoitetaan 24 tunnin ajan 70°:ssa. Saostunut tuote imetään pois, kun se on jäähtynyt huoneenlämpötilaan ja pestään ensin tolueenilla ja sitten dietyylietterillä. Näin saadaan 1-(o-fluoribentsyyli)-1H-1,2,3-triatsoli-4-karboksylihappo, sp. 151° (haj.).

Esimerkki 3: Vastaavalla tavalla kuin esimerkissä 1 lähtemällä 2,6-difluoribentsyyliatsidista ja asetyleenidikarboksylihappodimetyyliesteristä 1-(2,6-difluoribentsyyli)-1H-1,2,3-triatsoli-4,5-dikarboksylihappodimetyyliesterin (sp. 62-65°) kautta saadaan 1-(2,6-difluoribentsyyli)-1H-1,2,3-triatsoli-4,5-dikarboksamidi, sp. 203-205° (metanolista).

Esimerkki 4: Vastaavalla tavalla kuin esimerkissä 2 lähtemällä 2,6-difluoribentsyyliatsidista 1-(2,6-difluoribentsyyli)-1H-1,2,3-triatsoli-4-karboksylihapon (sp. 160-162°) kautta (asetonitriilistä, haj.) saadaan 1-(2,6-difluoribentsyyli)-1H-1,2,3-triatsoli-4-karboksamidi, sp. 237-240° (etanolista).

Esimerkki 5: Vastaavalla tavalla kuin esimerkeissä 1 - 4 voidaan edelleen valmistaa



1-(2,3-difluoribentsyyli)-1H-1,2,3-triatsoli-4-karboksamidi,

1-(2,4-difluoribentsyyli)-1H-1,2,3-triatsoli-4-karboksamidi ja

1-(2,5-difluoribentsyyli)-1H-1,2,3-triatsoli-4-karboksamidi.

Esimerkki 6: Vastaavalla tavalla kuin esimerkissä 2 1-(6-kloori-2-fluori-bentsyyli)-1H-1,2,3-triatsoli-4-karboksyylihaposta saadaan 1-(6-kloori-2-fluori-bentsyyli)-1H-1,2,3-triatsoli-4-karboksamidi, sp. 274-276° (jäätikasta).

Lähtöaine voidaan valmistaa esim. seuraavasti:

Seosta, jossa on 98 g (0,678 moolia) 6-kloori-2-fluoritolueenia, 91,5 g (0,678 moolia) sulfuryylikloridia ja 0,2 g dibentsoyyliperoksidia, sekoitetaan 3 tunnin ajan 100-110°:ssa ja tislataan tämän jälkeen. Näin saadaan 6-kloori-2-fluori-bentsyylikloridi,  $kp_{15}$  78-82°.

Suspensioon, jossa on 47 g (0,722 moolia) natriumatsidia 400 ml:ssa dimetyylisulfoksidia, lisätään tipoittain 20-40°:ssa 123 g (0,687 moolia) 6-kloori-2-fluori-bentsyylikloridia. Sekoitetaan 4 tunnin ajan huoneenlämpötilassa, laimennetaan litralla jäävettä ja uutetaan sykloheksaanilla. Liuottimen poistislauksen jälkeen jäännös tislataan. Näin saadaan 6-kloori-2-fluori-bentsyyliatsidi,  $kp_{15}$  = 99-100°.

27,5 g (0,15 moolia) 6-kloori-2-fluori-bentsyyliatsidia ja 10,5 g (0,15 moolia) propyynikarboksyylihappoa kuumennetaan 300 ml:ssa tolueenia 3 tunnin kuluessa 90°:seen. Jäähdytymisen jälkeen kiteet imetään pois ja kiteytetään uudelleen asetonitriilistä. Näin saadaan 1-(6-kloori-2-fluori-bentsyyli)-1H-1,2,3-triatsoli-4-karboksyylihappo, sp. 182° (haj.).

Esimerkki 7: Vastaavalla tavalla kuin esimerkissä 1 lähdeettäessä 6-kloori-2-fluori-bentsyyliatsidista ja asetyleenidikarboksyylihappodimetyyliesteristä 1-(6-kloori-2-fluori-bentsyyli)-1H-1,2,3-triatsoli-4,5-dikarboksyylihappodimetyyliesterin (sp. 88-90°) kautta saadaan 1-(6-kloori-2-fluori-bentsyyli)-1H-1,2,3-triatsoli-4,5-dikarboksamidi, sp. 214-216° (jäätetikasta).

Esimerkistä 8: Vastaavalla tavalla kuin esimerkissä 1 2,5-difluoribentsyyliatsidista ( $kp_{15} = 82-84^\circ$ ) saadaan 1-(2,5-difluoribentsyyli)-1H-1,2,3-triatsoli-4,5-dikarboksyylihappodimetyyliesterin kautta 1-(2,5-difluoribentsyyli)-1H-1,2,3-triatsoli-4,5-dikarboksamidi, sp. 191-192° (dioksaani/tolueenista).

Esimerkki 9: Vastaavalla tavalla kuin esimerkissä 1 2,4-difluoribentsyyliatsidista ( $kp_{15} = 80-83^\circ$ ) saadaan 1-(2,4-difluoribentsyyli)-1H-1,2,3-triatsoli-4,5-dikarboksyylihappodimetyyliesterin kautta (sp. 75-76°) (sykloheksaanista) 1-(2,4-difluoribentsyyli)-1H-1,2,3-triatsoli-4,5-dikarboksamidi, sp. 183-185° (dioksaani/tolueenista).

Esimerkki 10: Esimerkin 1 mukaisesti 2,3-difluoribentsyyliatsidista ja asetyleenidikarboksyylihappodimetyyliesteristä saadaan 1-(2,3-difluoribentsyyli)-1H-1,2,3-triatsoli-4,5-dikarboksyylihappodimetyyliesterin kautta 1-(2,3-difluori-bentsyyli)-1H-1,2,3-triatsoli-4,5-dikarboksamidi, sp. 183-185° (etikkaesteri/bentseenistä).

Esimerkki 11: Esimerkin 2 mukaisesti 1-(2,6-difluoribentsyyli)-5-metyyli-1H-1,2,3-triatsoli-4-karboksyylihaposta saadaan 1-(2,6-difluoribentsyyli)-5-metyyli-1H-1,2,3-triatsoli-4-karboksamidi, sp. 208-210° (metanolista).

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavasti:

2,53 g (0,11 moolia) natriumia liuotetaan 60 ml:aan alkoholia, sitten lisätään seos, jossa on 16,9 g (0,1 moolia) 2,6-difluoribentsyyliatsidia ja 14,3 g (0,11 moolia) asetetikkaesteriä 60 ml:ssa alkoholia, ja kuumennetaan 18 tunnin ajan palautusjäähdyttäen. Lisätään 120 ml n-natriumhydroksidia, annetaan kiehua vielä 2 tunnin ajan palautusjäähdyttäen, laimennetaan 200 ml:lla vettä ja tehdään happamaksi jäähdyttäen suolahapolla pH-arvoon 1. Saostunut tuote imetään pois, pestään ensin vedellä, sitten eetterillä ja kuivataan. Näin saadaan 1-(2,6-difluoribentsyyli)-5-metyyli-1H-1,2,3-triatsoli-4-karboksylihappo, sp. 166-167°.

Esimerkki 12: 16,9 g (0,1 moolia) 2,6-difluoribentsyyliatsidia ja 8,3 g (0,1 moolia) but-2-yyini-karboksamidia lämmitetään 20 ml:ssa dioksaania 16 tunnin kuluessa 100°:seen. Dioksaanin haihduttamisen jälkeen erotetaan haluttu isomeeri pylväskromatografialla. Näin saadaan 1-(2,6-difluoribentsyyli)-5-metyyli-1H-1,2,3-triatsoli-4-karboksamidi, sp. 208-210° (metanolista).

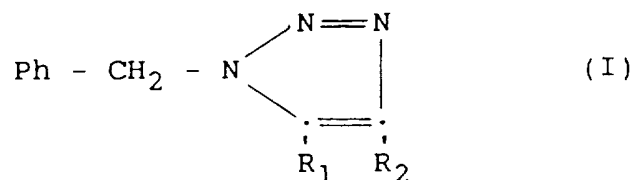
Esimerkki 13: 2,81 g (10 mmoolia) 1-(2,6-difluoribentsyyli)-1H-1,2,3-triatsoli-4,5-dikarboksamidia, 20 ml asetanhydridiä ja 2 pisaraa rikkihappoa kuumennetaan 3 tunnin kuluessa 80°:seen. Jäähdytymisen jälkeen sekoitetaan 100 ml:ssa vettä tunnin ajan 20-25°:ssa, imetään pois saostunut tuote ja pestään vedellä. Kiteytetään uudelleen 75 ml:sta metanolia, jolloin saadaan 1-(2,6-difluoribentsyyli)-1H-1,2,3-triatsoli-4,5-di(N-asetyyli)karboksamidi, sp. 136-138°.

Esimerkki 14: Esimerkissä 13 esitetyllä tavalla saadaan myös 1-(2,6-difluoribentsyyli)-1H-1,2,3-triatsoli-4-(N-asetyyli)-karboksamidi, sp. 205-207° (dioksaani/tolueenista).

Esimerkki 15: 1,4 g (12,5 mmoolia) asetyleenidikarboksyylilihappodiamidia liuotetaan 60°:ssa 10 ml:aan dimetyylisulfoksidia. Lisätään 1,69 g (10 mmoolia) 2,6-difluoribentsyyliatsidia ja sekoitetaan 16 tuntia 80°:ssa. Sitten laimennetaan 25 ml:lla vettä, imusuodatetaan, sekoitetaan 50 ml:n kanssa vettä, sekoitetaan 30 minuuttia 50-60°:ssa, imusuodatetaan uudelleen, kuivataan ja kiteytetään dioksaani/etanolista. Saadaan 1-(2,6-difluoribentsyyli)-1H-1,2,3-triatsoli-4,5-dikarboksamidi, sp. 203-205°.

Patenttivaatimukset

## 1. Menetelmä uusien kaavan I mukaisten

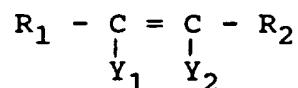


antikonvulsiivisesti vaikuttavien fluorattujen 1-bentsyyli-1H-1,2,3-triatsolihdisteiden valmistamiseksi, missä kaavassa Ph merkitsee o-asemassa fluorilla ja mahdollisesti lisäksi yhdellä muulla, järjestysluvultaan korkeintaan 35 olevalla halogeeniatomilla substituoitua fenyyliähdettä, R<sub>1</sub> merkitsee vetyä, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyyliä tai substituoimatonta tai C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-alkanoyylillä substituoitua karbamyyliryhmää ja R<sub>2</sub> merkitsee substituoimatonta tai C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-alkanoyylillä substituoitua karbamyyliryhmää, t u n n e t t u siitä, että

a) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa kaavassa R<sub>1</sub> tarkoittaa vetyä, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyyliä tai karbamyylia ja R<sub>2</sub> on karbamyylia, kaavan II mukainen yhdiste



saatetaan reagoimaan kaavan III



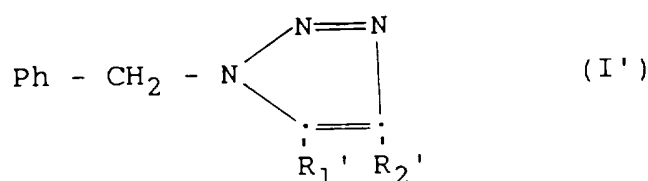
mukaisen yhdisteen kanssa, jossa R<sub>1</sub> on C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyyli, Y<sub>1</sub> on hydroksi ja Y<sub>2</sub> merkitsee vetyä tai R<sub>1</sub> on vety, karbamyylia tai C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyyli ja Y<sub>1</sub> ja Y<sub>2</sub> merkitsevät yhdessä lisäsidosta, jolloin R<sub>2</sub> on kulloinkin karbamyylia, tai sen suolan ja/tai mahdollisesti tautomeerin kanssa, tai

b) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa kaavassa  $R_1$  ja  $R_2$  tarkoittavat karbamyylia, kaavan IV mukainen yhdiste



jossa Z merkitsee reaktiokykyistä esteröityä hydroksia, saatetaan reagoimaan 1,2,3-triatsoli-4,5-dikarboksamidin tai sen suolan kanssa, tai

c) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa kaavassa  $R_1$  on vety,  $C_1$ - $C_4$ -alkyyli tai karbamyylia ja  $R_2$  on karbamyylia, ammonolysoidaan kaavan I' mukainen yhdiste

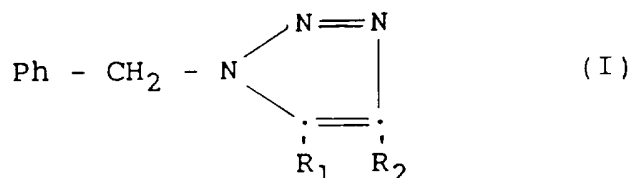


jossa  $R_1'$  on vety,  $C_1$ - $C_4$ -alkyyli tai kaavan  $-\text{COOR}_3$  mukainen ryhmä, ja  $R_2'$  on kaavan  $-\text{COOR}_3$  mukainen ryhmä, jolloin  $R_3$  on  $C_1$ - $C_4$ -alkyyli, tai  $R_1'$  on vety tai  $C_1$ - $C_4$ -alkyyli ja  $R_2'$  on halogeenikarbonyyli, ja kulloinkin tarvittaessa erotetaan saatu isomeeriseos komponenteiksi ja eristetään kaavan I mukainen isomeeri ja kulloinkin haluttaessa menetelmän mukaisesti saatavassa kaavan I mukaisessa yhdisteessä, jossa  $R_1$  ja/tai  $R_2$  on karbamyylia, karbamyyliryhmä(t)  $R_1$  ja/tai  $R_2$   $C_2$ - $C_5$ -alkanoyloidaan.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t u siitä, että valmistetaan 1-(2,6-difluoribentsyyli)-1H-1,2,3-triatsoli-4-karboksamidi.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av nya antikonvulsivt verkande fluorerade 1-bensyl-1H-1,2,3-triazolföreningar med formeln I

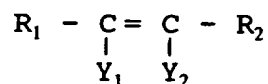


i vilken formel Ph betecknar en i o-ställningen med fluor och eventuellt med en ytterligare halogenatom med ordningstalet av högst 35 substituerad fenylgrupp, R<sub>1</sub> betecknar väte, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl eller en osubstituerad eller med C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-alkanoyl substituerad karbamylgrupp och R<sub>2</sub> betecknar en osubstituerad eller med C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-alkanoyl substituerad karbamylgrupp, k ä n n e t e c k n a t därav, att man

a) för att framställa föreningar med formeln I, i vilken formel R<sub>1</sub> betecknar väte, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl eller karbamyl och R<sub>2</sub> är karbamyl, omsätter en förening med formeln II



med en förening med formeln III



i vilken R<sub>1</sub> är C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, Y<sub>1</sub> är hydroxi och Y<sub>2</sub> betecknar väte eller R<sub>1</sub> är väte, karbamyl eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl och Y<sub>1</sub> och Y<sub>2</sub> betecknar tillsammans en ytterligare bindning, varvid R<sub>2</sub> i varje enskilt fall är karbamyl, eller med ett salt därav eller eventuellt med en tautomer därav, eller

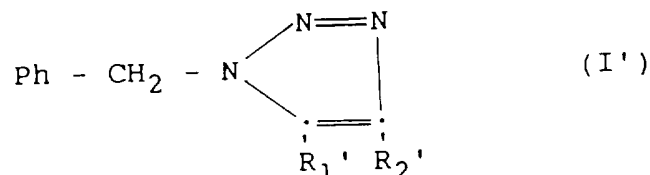
b) för att framställa föreningar med formeln I, i vilken

formel  $R_1$  och  $R_2$  betecknar karbamyl, omsätter en förening med formeln IV



i vilken Z betecknar en reaktionsduglig förestrad hydroxi, med 1,2,3-triazol-4,5-dikarboxamid eller ett salt därav, eller

c) för att framställa föreningar med formeln I, i vilken formel  $R_1$  är väte,  $C_1$ - $C_4$ -alkyl eller karbamyl och  $R_2$  är karbamyl, ammonolyserar en förening med formeln I'



i vilken  $R_1'$  är väte,  $C_1$ - $C_4$ -alkyl eller en grupp med formeln  $-\text{COOR}_3$ , och  $R_2'$  är en grupp med formeln  $-\text{COOR}_3$ , varvid  $R_3$  är  $C_1$ - $C_4$ -alkyl, eller  $R_1'$  är väte eller  $C_1$ - $C_4$ -alkyl och  $R_2'$  är halogenkarbonyl, och i varje enskilt fall, vid behov, separerar den erhållna isomerblandningen till komponenter och isolerar isomeren med formeln I och i varje enskilt fall, om så önskas, i en erhållen förening med formeln I, i vilken  $R_1$  och/eller  $R_2$  är karbamyl,  $C_2$ - $C_5$ -alkanoylerar karbamylgruppen(erna)  $R_1$  och/eller  $R_2$ .

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k - n a t därav, att man framställer 1-(2,6-difluorbensyl)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamid.