



C (15) Patenttiyhtiö Oy
Patenttihallitus 05 05 1982

(51) Kv.1k.5 - Int.c1.5

C 07D 249/08, 401/12

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning	833496
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	28.09.83
(24) Alkuperäpäivä - Löpdag	28.09.83
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	31.03.84
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	14.02.92
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	

30.09.82 GB 8227978 P
07.05.83 GB 8312624 P

02.02.83 GB 8302888 P

(71) Hakija - Sökande

1. Pfizer Corporation, Calle 15 1/2, Avenida Santa Isabel,, Colon, Panama, (PA)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Gymer, Geoffrey Edward, 19 Palmer Road, Wingham, Canterbury, Kent, United Kingdom, (GB)
2. Richardson, Kenneth, 48 St. Stephens Hill, Canterbury, Kent, United Kingdom, (GB)
3. Cooper, Kelvin, 36 Newington Road, Ramsgate, Kent, United Kingdom, (GB)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 2-aryyli-3-
(karbamoyyli tai tiokarbamoyyli)-1-(1H-1,2,4-triaatsol-1-yyli)-
propan-2-oli johdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 2-aryl-3-
(karbamoyl eller tiokarbamoyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-propan-2-olderivat

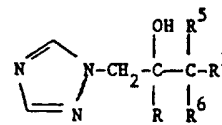
(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

EP A 46633 (ICI; C 07D 249/08; vaat.), EP A 55833 (Bayer; C 07D 249/08; vaat.),
EP A 60223 (Ciba-Geigy, C 07D 249/08), p. 91, kaava V ja/och p. 62, yhdiste 4.53)

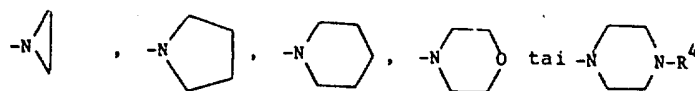
(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee uusien kaavan I mukaisten triatsoli-
johdannaisten ja niiden suolojen valmistusta

jossa kaavassa R on fenyyl, joka voi olla substituoi-
tu 1-3 fluori-, kloori-, bromi- tai jodiatomilla tai
trifluorimetyyli, C₁₋₄-alkyyli- tai C₁₋₄-alkoksi-ryhmällä,
tai R on 5-klooripyrid-2-yyli, R¹ on -CN, -CSNH₂ tai
-CONR²R³, jossa (a) R² on H tai C₁₋₆-alkyyli ja R³ on H,
C₁₋₆-alkyyli, bentsyyli, fenetyyli, fenyyl, -CH₂CF₃,
adamantyyli, pyridyylimetyyli, C₃₋₇-sykloalkyyli, karbamo-
yylimetyyli, C₂₋₄-alkenyli)metyyli, 2-hydroksietyyli, 2-
(dimetyyliamino)etyyli, 2-(metyylitio)etyyli, 2-(metyy-
lisulfinyyli)etyyli, 2-(metyylisulfonyyli)etyyli tai
2-fenoksietyyli, jolloin bentsyyli-, fenetyyli-, fenyyl-
tai fenoksi-ryhmän rengas voi olla substituoitu 1 tai 2
C₁₋₄-alkyyli-, C₁₋₄-alkoksi- tai trifluorimetyyli-
ryhmällä tai fluori-, kloori-, bromi- tai jodiatomilla,
tai (b) R² ja R³ muodostavat yhdessä typpi-atomin kanssa,
johon ne ovat liittyneet, ryhmän, jonka kaava on

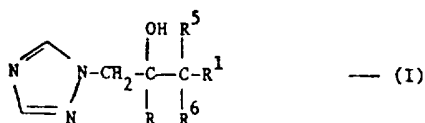


--- (I)

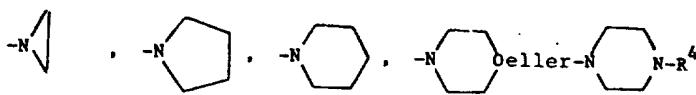


jossa R^4 on H, C_{1-4} -alkyyli, C_{2-4} -alkanoyyli tai C_{1-4} -alkoksi-karbonyyli, tai (c) R^2 on H tai C_{1-4} -alkyyli ja R^3 on C_{2-4} -alkanoyyli tai bentsoyyli, jolloin bentsoyyli-ryhmän rengas voi olla substituoitu 1 tai 2 fluori-, kloori-, bromi- tai jodiatomilla tai trifluorimetyyli-, C_{1-4} -alkyyli- tai C_{1-4} -alkoksiryhmällä tai (d) R^2 ja R^3 tarkoittavat kumpikin C_{1-4} -alkoksi)karbonyyliä, R^5 on H tai CH_3 , ja R^6 on H tai CH_3 . Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia hoidettaessa sienien aiheuttamia infektiota sekä fungicideina.

Uppfinningen hänför sig till framställningen av nya triazoliderivat med formeln I samt salt därav



vari R är fenyl, som eventuellt substituerats med 1-3 fluor-, klor-, brom- eller jodatomer eller trifluormetyl-, C_{1-4} -alkyl- eller C_{1-4} -alkoxigrupper, eller R är 5-klorpyrid-2-yl, R^1 är -CN, -CSNH₂ eller -CONR²R³, vari (a) R^2 är H eller C_{1-6} -alkyl och R^3 är H, C_{1-6} -alkyl, bensyl, fenetyl, fenyl, -CH₂CF₃, adamantyl, pyridylmetyl, C_{3-7} -cykloalkyl, karbamoylmetyl, (C_{2-4} -alkenyl)metyl, 2-hydroxietyl, 2-(dimetylamino)etyl, 2-(metyltio)etyl, 2-(metylsulfinyl)etyl, 2-(metylsulfonyl)etyl eller 2-fenoxietyl, varvid bensyl-, fenetyl-, fenyl- eller fenoxiringen kan vara substituerad med 1 eller 2 C_{1-4} -alkyl-, C_{1-4} -alkoxi- eller trifluormetylgrupper eller fluor-, klor-, brom- eller jodatomer, eller (b) R^2 och R^3 bildar tillsammans med kväveatomen, vid vilken de är bundna, en grupp med formeln



vari R^4 är H, C_{1-4} -alkyl, C_{2-4} -alkanoyl eller (C_{1-4} -alkoksi)karbonyl, eller (c) R^2 är H eller C_{1-4} -alkyl och R^3 är C_{2-4} -alkanoyl eller bensoyl, varvid bensoylringen kan vara substituerad med 1 eller 2 fluor-, klor-, brom- eller jodatomer eller trifluormetyl-, C_{1-4} -alkyl- eller C_{1-4} -alkoxigrupper, eller (d) R^2 och R^3 betecknar vardera (C_{1-4} -alkoksi)karbonyl, R^5 är H eller CH_3 , och R^6 är H eller CH_3 .

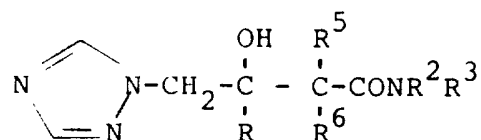
Föreningarna med formeln I är användbara vid behandlingen av infektioner som förorsakats av svampar och som fungicider.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 2-aryyli-3-(karbamoyyli tai tiokarbamoyyli)-1-(1H-1,2,4-triatsool-1-yyli)-propan-2-olijohdannaisten valmistamiseksi

5 Tämä keksintö koskee uusien triatsoli-johdannais-
ten valmistusta, joilla on sieniä hävittävä vaikutus ja
jotka ovat käyttökelpoisia hoidettaessa elävien olento-
jen, ihmiset mukaan lukien, sieni-infektioita.

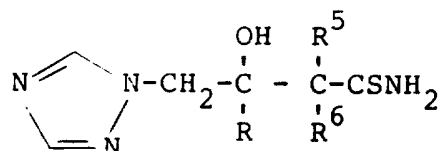
Keksinnön kohteena on menetelmä terapeuttisesti
10 käyttökelpoisten, kaavan (Ia) tai (Ib) mukaisten 2-aryy-
li-3-(karbamoyyli tai tiokarbamoyyli)-1-(1H-1,2,4-triat-
sol-1-yyli)-propan-2-olijohdannaisten ja niiden farma-
seuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmista-
miseksi,

15



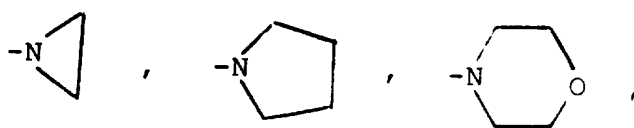
(Ia)

20

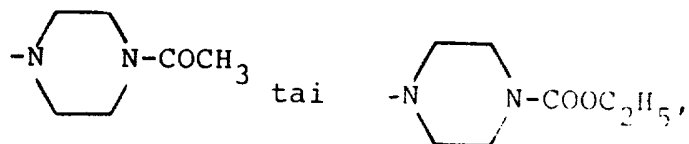


(Ib)

joissa R on fenyyli, jossa on substituentteina 1 tai 2
25 halogeeniatomia, jotka on valittu fluorista ja kloorista;
ja R⁵ ja R⁶ kumpikin on H tai CH₃; ja joko (a) R² on H, CH₃
tai C₂H₅; ja R³ on H, C₁-C₆-alkyyli, p-klooribentsyyli, p-
kloorifenetyyli, p-metyylifenetyyli, -CH₂-CF₃, 1-adaman-
tyyli, 4-pyridyylimetyyli, syklopropyyli, karbamoyylimet-
30 tyyli, -CH₂·CH=CH₂, 2-hydroksietyyli, 2-(dimetyyliami-
no)etyyli, 2-(metyylitio)etyyli, 2-(metyylisulfinyyli)-
etyyli, 2-(metyylisulfonyyli)-etyyli, p-kloorifenyyli tai
2-(p-kloorifenoksi)etyyli; tai (b) R² ja R³ yhdessä typ-
piatomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, merkitsevät
35 ryhmää, jonka kaava on:



5



(c) R² on H ja R³ on asetyyli, propionyyli tai p-klooribentsoyyli; tai

10 (d) R² ja R³ molemmat merkitsevät ryhmää -COOCH₃.

R on edullisesti 4-fluorifenyyli, 4-kloorifenyyli, 2-kloorifenyyli, 2,4-dikloorifenyyli, 2,4-difluorifenyyli, 2,5-difluorifenyyli, 2-fluori-4-kloorifenyyli tai 2-kloori-4-fluorifenyyli.

15 Edullisimmin R on 2,4-dikloorifenyyli, 4-kloorifenyyli tai 2,4-difluorifenyyli.

Kaikkein edullisimmin R on 2,4-dikloorifenyyli tai 2,4-difluorifenyyli.

20 CONR²R³ on edullisimmin -CONH₂ tai -CONH(C₁-C₄-alkyyli), ensisijaisimmin -CONH₂, -CONH·CH₃ tai -CONH·C₂H₅.

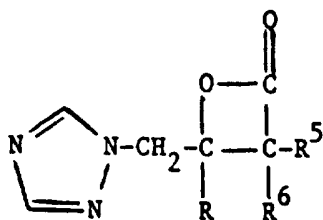
R⁵ ja R⁶ on kumpikin edullisesti H.

Edullisimmassa yksityisissä yhdisteissä R on 2,4-dikloorifenyyli tai 2,4-difluorifenyyli; CONR²R³ on -CONH₂, -CONHCH₃ tai -CONHC₂H₅; ja R⁵ ja R⁶ on kumpikin H.

25 Silloin kun kaavan (I) mukaisissa yhdisteissä on ainakin yksi kiertokeskus, keksinnön piiriin sisältyvät sekä erotetut että erottamattomat muodot.

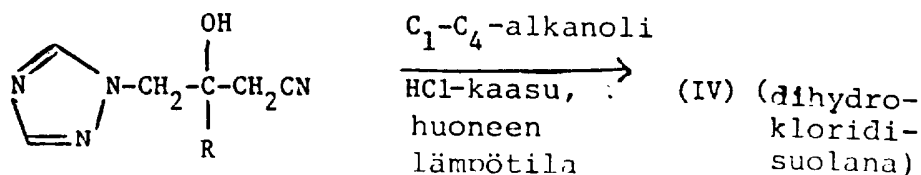
30 Kaavan (Ia) ja (Ib) mukaisia yhdisteitä valmistetaan keksinnön mukaisesti patenttivaatimuksessa kuvatulla tavalla.

Väli tuotteet, joiden kaava on



--- (A)

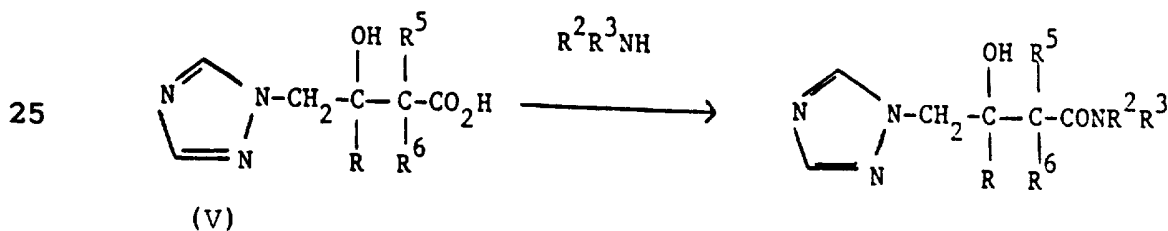
35



5

(2) Yhdistettä, joissa R^1 on $-\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyyli})$ tai $-\text{CON}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyyli})_2$, voidaan valmistaa alkyloimalla vastaavia lähtöaineita, joissa R^1 on $-\text{CONH}_2$. Alkylointi suoritetaan tyypillisesti liuottimalla lähtöaine sopivaan orgaaniseen liuottimeen, esim. kuivaan THF:iin, minkä jälkeen jäädytetään $0\text{-}5^\circ\text{C}$:seen. Sitten lisätään vahvaa emästä kuten natriumhydridiä. Muutaman minuutin sekoittamisen jälkeen lisätään sopiva määrä alkylointiainetta. Ensisijaisia alkylointiaineita ovat alkalimetallijodidit ja -bromidit. Mono-alkylointia varten alkylointiainetta on käytettävä ainoastaan yksi ekvivalentti, ja dialkylointia varten ainakin 2 ekvivalenttia. Alkyloitu tuote voidaan eristää reaktioseoksesta tavallisin menetelmin.

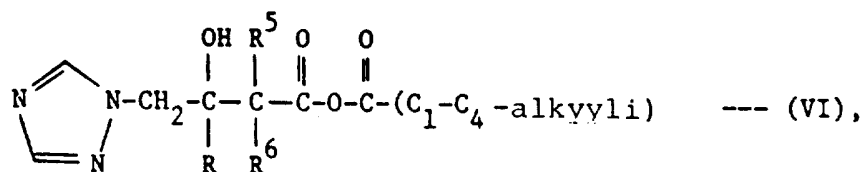
(3) Yhdisteitä, joissa R^1 on $-\text{CONR}^2\text{R}^3$, jossa R^2 ja R^3 ovat kaavassa (I) kohdissa (a) tai (b) määriteltyjä, voidaan valmistaa myös seuraavasti:



25

Yhdistettä (V) käytetään ensisijaisesti sen "toiminnallisen ekvivalentin kuten asylointiaineen" muodossa, esim. happokloridina tai -bromidina, seka-anhydridina, jonka kaava on

30

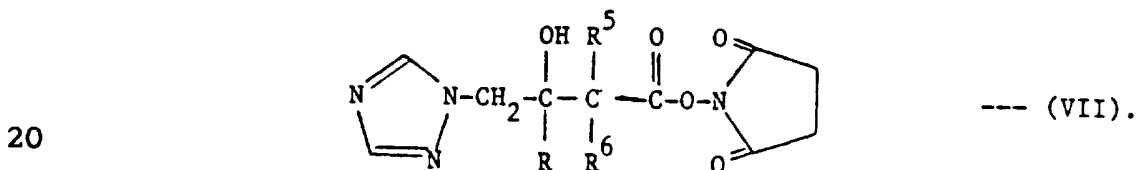


35

tai C₁-C₄-alkyyli-, sukkiini-imido-, ftaali-imido- tai bentsotriatsol-1-yyli-esterinä.

Kaikkia näitä "toiminnallisia ekvivalentteja" voidaan valmistaa tavalliseen tapaan haposta (V). Esimerkiksi happoklorideja ja -bromideja voidaan valmistaa antamalla mainitun hapon reagoida tionyylikloriidiin tai -bromidin kanssa, seka-anhydridejä C₂-C₅-alkanoyylikloridin kanssa tapahtuvassa reaktiossa, C₁-C₄-alkyyliestereitä yksinkertaisen esteröinnin avulla, ja sukkiini-imido-, ftaali-imido- ja bentsotriatsol-1-yyliestereitä reaktiossa N-hydroksidisukkiini-imidin, N-hydroksiftaali-imidin tai 1-hydroksibentsotriatsolin kanssa vettä poistavan aineen kuten disykloheksyylikarbodi-imidin läsnäollessa.

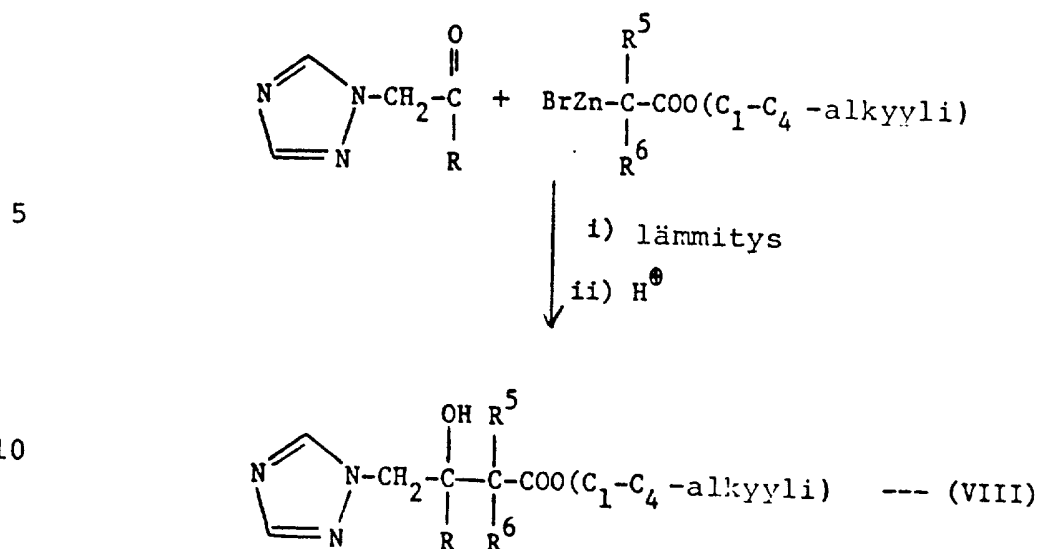
Yhdisteitä (V) suositellaan itse asiassa käytettäväksi ensisijaisesti sukkiini-imidoesteriensä muodossa, joiden kaava on



Täten tyypillisessä menetelmällä disykloheksyylikarbodi-imidi lisätään esim. kuivaan dioksaaniin liuotettuna liuokseen, jossa happo (V) ja N-hydroksisukkiini-imidi on esim. kuivassa dioksaanissa. Muutaman tunnin ajan huoneen lämpötilassa sekoittamisen ja suodattamisen jälkeen reaktio saatetaan yleensä tapahtumaan loppuun sekoittamalla yhdisteen (VII) liuosta amiinin R²R³NH kanssa huoneen lämpötilassa muutaman tunnin ajan esim. kuivassa dioksaanissa, minkä jälkeen tuote voidaan eristää ja puhdistaa tavallisin keinoin.

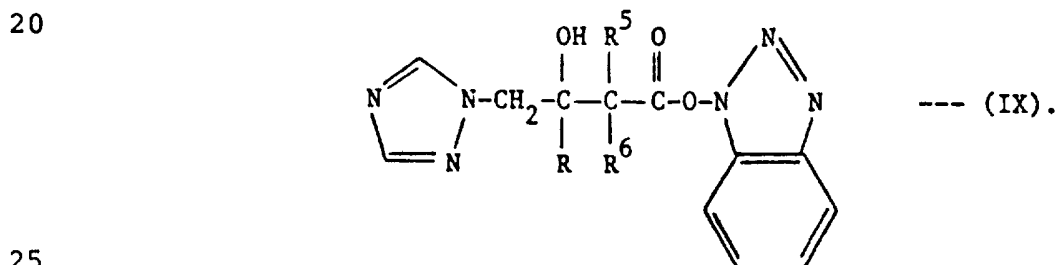
Jos yhdisteen (V) annetaan reagoida vapaana happomuotonaan, reaktio on suoritettava yleensä dehydratoivan aineen kuten disykloheksyylikarbodi-imidin läsnäollessa.

C₁-C₄-alkyyliestereitä voidaan valmistaa myös seuraavasti:



15 Yleensä tuotteesta (VIII) syklistoituu jonkin verran in situ reaktio-olosuhteissa, jolloin muodostuu väliyhdiste-laktonia (A). Esteri (VIII) ja laktoni (A) voidaan erottaa kromatografisesti.

Bentsotriatsol-1-yyli-esterien kaava on:



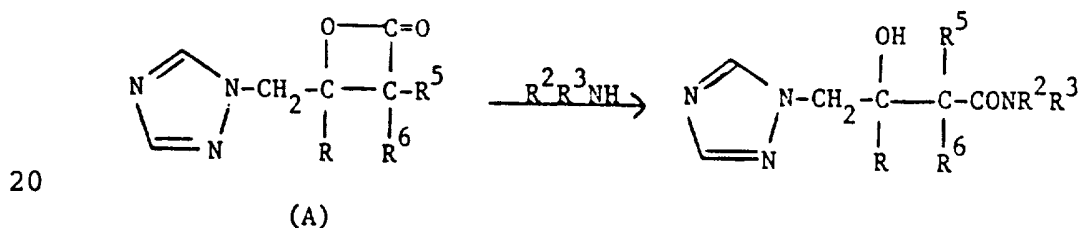
Näitä voidaan valmistaa edellä mainitulla tavalla.

25 Täten, tyypillisessä menetelmässä, disykloheksyyli-karbodi-imidiä, 1-hydroksibentsotriatsolia ja happoa (V) sekoitetaan yhdessä huoneen lämpötilassa lyhyen ajan esim. kuivassa dioksaanissa. Reaktio tapahtuu yleensä lop-
 30 puun sekoittamalla muodostunutta väliyhdistettä (IX) amiinin $\text{R}^2\text{R}^3\text{NH}$ kanssa huoneen lämpötilassa kunnes reaktio on päättynyt, minkä jälkeen tuote voidaan eristää ja
 35 puhdistaa tavallisin keinoin.

(4) Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R^1 on

-CONH₂, voidaan valmistaa hydrolysoimalla valvotuissa olosuhteissa vastaavia yhdisteitä, joissa R¹ on -CN. Tämä hydrolyysi suoritetaan tyypillisesti lämmittämällä lähtöaine-nitriiliä, sanokaamme 70-100°C:ssa, ensisijaisesti 90-95°C:ssa, vesipitoisen rikkihapon, ensisijaisesti 80-prosenttisen rikkihapon kanssa kunnes amidin muodostuminen on päättynyt ohutkerroskromatograafisesti tarkkailtaessa. Jatkohydrolyysi -CONH₂:n muuttamiseksi -COOH:ksi voidaan suorittaa samanlaisissa olosuhteissa, mikäli halutaan. Yhdisteet, joissa R¹ on -COOH, ovat käyttökelpoisia väliyhdisteinä [katso tapa (5) edellä].

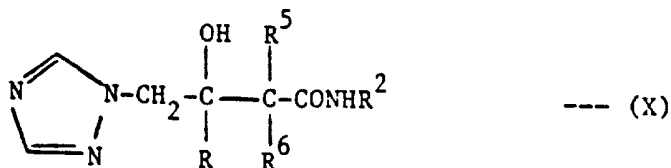
(5) Kaavan (I) mukaisia amideja, joissa R¹ on -CONR²R³, jossa R² ja R³ ovat kaavan (I) osalta kohdissa (a) tai (b) määriteltyjä, voidaan valmistaa myös kaavan (A) mukaisista väliyhdisteistä seuraavasti:



jossa R, R⁵ ja R⁶ ovat kaavan (I) yhteydessä määriteltyjä ja R² ja R³ ovat kaavan (I) yhteydessä kohdissa (a) ja (b) määriteltyjä.

25 Reaktio voidaan suorittaa sekoittamalla reagensseja yhdessä sopivassa liuottimessa, esim. etanolissa, huoneen lämpötilassa kunnes reaktio on päättynyt. Tarvittaessa reaktioseosta voidaan lämmittää reaktion jouduttamiseksi. Tuote voidaan eristää ja puhdistaa tavalliseen tapaan.

30 (6) Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R² on H tai C₁-C₄-alkyyli ja R³ on C₂-C₄-alkanoyyli tai mainittu valinnaisesti substituoitu bentsoyyliryhmä, voidaan valmistaa antamalla yhdisteen, jonka kaava on:



5 jossa R^2 on edellä tämän menetelmän yhteydessä määriteltä ja R , R^5 ja R^6 ovat kaavan (I) yhteydessä määriteltäjä, reagoita happohalogenidin kanssa, jonka kaava on:

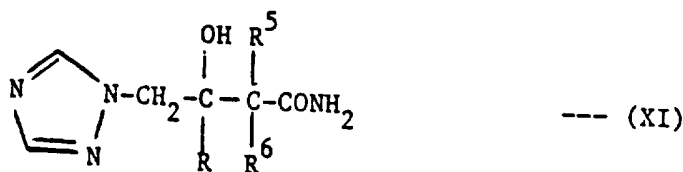


joissa R^3 on patenttivaatimuksessa tämän menetelmän yhteydessä määriteltä ja X on Cl tai Br .

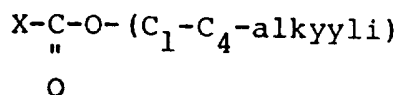
15 Käytettäessä happohalogenidia, on toivottavaa, että reaktio suoritetaan emäksen kuten pyridiinin tai natriumhydridin läsnäollessa.

Reaktio suoritetaan tyypillisesti sopivassa orgaanisessa liuottimessa, esim. asetonitriilissä tai tetrahydrofuraanissa. Yleensä reaktion kiihdyttäminen lämmittämällä ei ole välttämätöntä, ja tuote voidaan eristää ja puhdistaa tavalliseen tapaan.

20 (7) Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R^2 ja R^3 kumpikin on (C_1 - C_4 -alkoksi)karbonyyli, voidaan valmistaa antamalla yhdisteen, jonka kaava on



30 reagoita ainakin kahden ekvivalentin kanssa alkyylihalo-geeniformiaattia, jonka kaava on



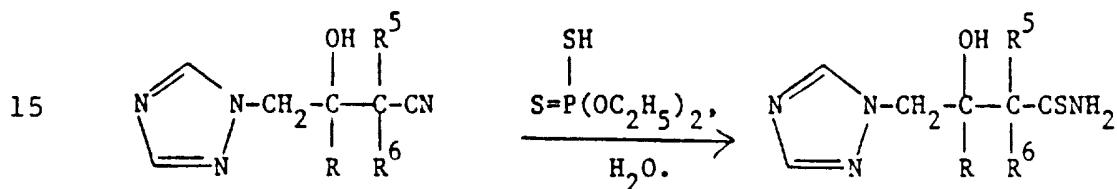
35

jossa X on Cl tai Br.

Reaktio voidaan suorittaa samalla tavalla kuin tapa (6) edellä ja jälleen emäksen läsnäolo on toivottavaa.

5 (8) Yhdisteitä, joissa R^3 on 2-(metyylisulfinyyli) etyyli ja 2-(metyylisulfonyyli) etyyli, voidaan valmistaa hapettamalla tavalliseen tapaan vastaavia 2-(metyylitio) etyyli-yhdisteitä käyttämällä sopiva määrä m-klooriperbentsoehappoa.

10 (9) Yhdisteitä, joissa R^1 on $-\text{CSNH}_2$, voidaan valmistaa seuraavasti:

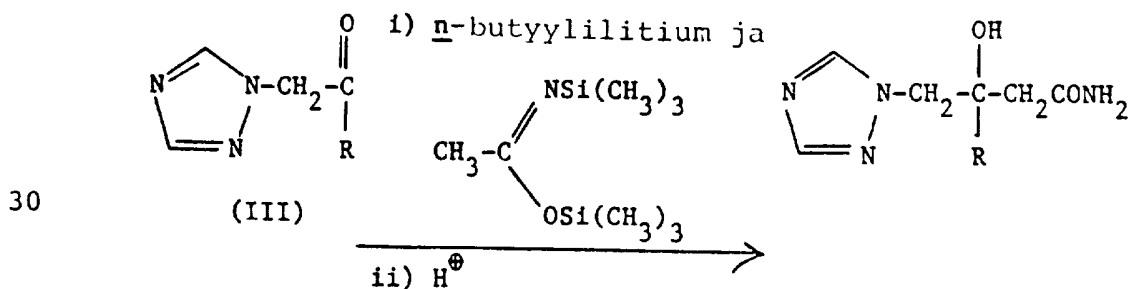


Reaktio suoritetaan tyypillisesti lämmittämällä reagensseja enintään noin 100°C :ssa veden läsnäollessa.

20 Tuote voidaan sitten eristää tavalliseen tapaan.

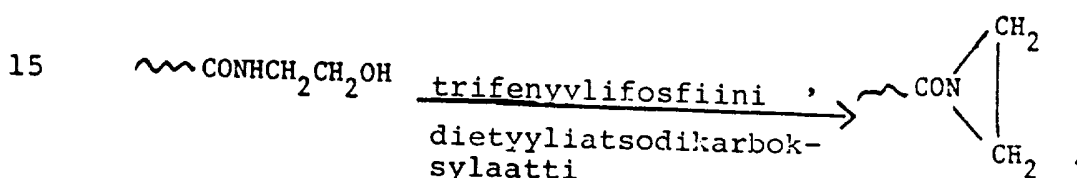
(10) Yhdisteitä, joissa R^1 on $-\text{CONH}_2$ ja R^5 ja R^6 on H, voidaan valmistaa myös seuraavasti:

25



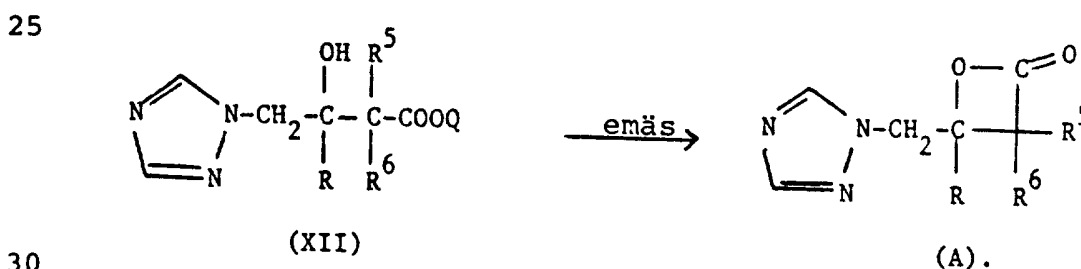
Reaktio suoritetaan tyypillisesti sekoittamalla bis(trimetyylisilyyli)-asetamidia -70°C :ssa kuivassa tetrahydrofuraanissa (THF) lisättäessä hitaasti tiputtamalla n-butyylilitiumia. Saatua liuosta sekoitetaan noin -70°C :ssa lyhyen ajan, sitten lisätään hitaasti ketoni (III) esim. kuivassa THF:ssa, ja saatua seosta sekoitetaan noin -70°C :ssa muutaman tunnin ajan. Sitten reaktioseoksen annetaan lämmitä huoneenlämpötilaan ja lisätään vesipitoista happoa. Tuote voidaan sitten eristää ja puhdistaa tavalliseen tapaan.

(11) Yhdisteitä, joissa R^2 ja R^3 yhdessä typpi-atomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneina, merkitsevät atsiridinyyliä, voidaan valmistaa seuraavasti:



Reaktio suoritetaan tavallisesti huoneen lämpötilassa kuivassa tetrahydrofuraanissa.

20 (12) Kaavan (A) mukaisia laktoni-väliyhdisteitä voidaan valmistaa syklisoimalla, ensisijaisesti esteriä käyttäen, seuraavan kaavan mukaisesti:



jossa Q = $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyyli, ftaali-imido, sukkiini-imido tai l-bentsotriatsolyyli.

35 Näitä estereitä voidaan valmistaa edellä selostetulla tavalla. Syklisointi voidaan suorittaa sopivan

emäksen läsnäollessa sekoittamalla huoneen lämpötilassa. Ensisijaisia emäksiä ovat tertiääriset amiiniemäkset, esim. trietyyliamiini, ja alkalimetallihydridit, esim. natriumhydridi.

5 Keksinnön yhdisteissä on kiertokeskus tai -keskuk-
sia ja keksinnön piiriin sisältyvät sekä erotetut että
erottamattomat muodot.

 Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti,
hyväksyttäviä happoadditiosuoloja ovat suolat, jotka
10 on muodostettu vahvojen happojen kanssa, jotka muodosta-
vat myrkyttömiä happoadditiosuoloja, kuten kloorivety-,
bromivety-, rikki-, oksaali- ja metaanisulfonihappo-
jen kanssa. Suoloja voidaan saada tavallisien menetelmin,
esim. sekoittamalla liuoksia, jotka sisältävät ekvimooli-
15 määrin vapaata emästä ja haluttua happoa, ja haluttu
suola kootaan talteen suodattamalla, mikäli se on liuke-
nematonta, tai haihduttamalla liuotin pois.

 Keksinnön piiriin sisällytetään myös tavalliseen
tapaan valmistettavissa olevat alkalimetallisuolat.

20 Kaavan (I) mukaiset yhdisteet ja niiden farma-
seuttisesti hyväksyttävät suolat ovat sieniä hävittäviä
aineita, jotka ovat käyttökelpoisia sieni-infektioiden
torjumiseksi elävissä olennoissa, ihmiset mukaan lukien.
Ne ovat käyttökelpoisia esimerkiksi hoidettaessa ihmisillä
25 esiintyviä paikallisia sieni-infektioita, joita ovat aiheut-
taneet muiden organismien ohella Candida-, Trichophyton-,
Mikrosporum- tai Epidermophyton-suvut, tai limakalvoin-
fektioita, joita on aiheuttanut Candida albicans (esim.
sammastauti ja vaginan kandidioosi). Niitä voidaan käyttää
30 myös hoidettaessa systeemisiä sieni-infektioita, joita ovat
aiheuttaneet, esimerkiksi, Candida albicans, Cryptococcus
neoformans, Aspergillus fumigatus, Coccidioides,
Paracoccidioides, Histoplasma tai Blastomyces.

 Yhdisteiden sieniä hävittävän vaikutuksen in vitro-
35 arviointi voidaan suorittaa määrittämällä pienin inhiboiva
konsentraatio (m.i.c.), joka on sopivassa väliaineessa

oleva koe yhdisteiden konsentraatio, jonka yhteydessä tietyn mikro-organismin kasvu pysähtyy. Käytännössä agar-malja-sarjaan, joissa kussakin on koe yhdistettä sekoitettuna tietyin konsentraatioin, istutetaan, esimerkiksi

5 *Candida albicans*'in standardi-viljelmää, ja kutakin maljaa inkuboidaan sitten 48 tuntia 37^oC:ssa. Maljoista tutkitaan sitten sienien kasvu tai sen puuttuminen ja sopiva m.i.c-arvo merkitään muistiin. Muita sellaisissa kokeissa käytettäviä mikro-organismeja voivat olla *Gyptococcus*

10 *neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Trichophyton*-lajit; *Microsporium*-lajit; *Epidermophyton floccosum*, *Coccidioides immitis* ja *Torulopsis glabrata*.

Yhdisteiden arviointi in vivo voidaan suorittaa annosmäärä-sarjoin injektoimalla niitä vatsaontelonsisäisesti tai laskimonsisäisesti tai antamalla suun kautta hiirille, joihin on istutettu *Candida albicans*-kanta.

15 Vaikutuksen arviointiperusteena on käsitellyn hiiriryhmän eloon jääneiden hiirien määrä 48 tuntia käsittelemättömän hiiriryhmän kuoleamisen jälkeen. Merkitään muistiin annosmäärä, jota käytettäessä saadaan 50 %:n suoja (PD₅₀) infektion tappavaa vaikutusta vastaan.

20

Ihmisten käyttötarkoituksiin kaavan (I) mukaisia sieniä hävittäviä yhdisteitä voidaan antaa sellaisenaan, mutta tavallisesti niitä annetaan seoksena farmaseuttisen kanta-

25 jan kanssa, joka on valittu huomioimalla aiottu antotie ja normaali farmaseuttinen käytäntö. Niitä voidaan antaa, esimerkiksi, suun kautta tablettien muodossa, jotka sisältävät sellaisia täyteaineita kuten tärkkelystä tai laktoosia, tai kapseleissa tai pieninä munanmuotoisina

30 rakeina joko sellaisenaan tai seoksena täyteaineiden kanssa, tai eliksiirien tai suspensioiden muodossa, jotka sisältävät aromi- tai väriaineita. Niitä voidaan injektoida parenteraalisesti, esimerkiksi, laskimonsisäisesti, lihaksensisäisesti tai ihonalaisesti. Parenteraalista

35 antoa varten niitä on paras käyttää steriilin vesiliuoksen muodossa, joka voi sisältää muita aineita, esimerkiksi,

riittävästi suoloja tai glukoosia liuoksen tekemiseksi isotoniseksi veren kanssa.

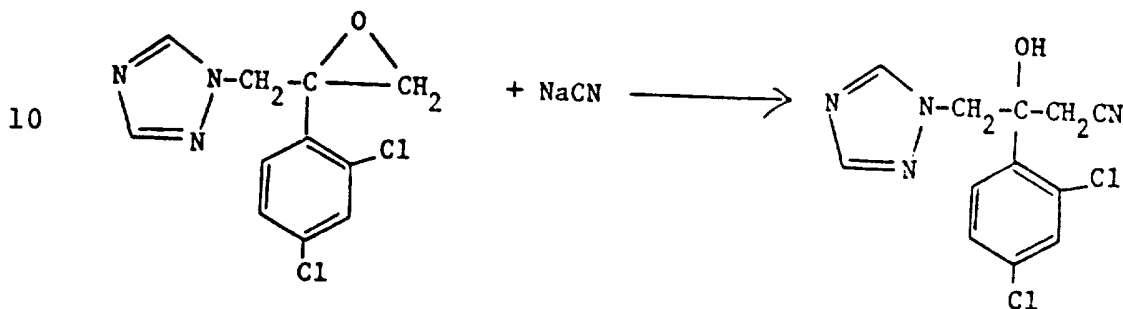
Ihmispotilaille suun kautta tai parenteraalisesti tapahtuvaa antoa varten kaavan (I) mukaisten sieniä hävittävien yhdisteiden päivittäinen annosmäärä on 0,1 - 5 mg/kg (jaettuina annoksina) kun niitä annetaan joko suun kautta tai parenteraalista tietä. Yhdisteiden tabletit tai kapselit sisältävät täten 5 mg - 0,5 grammaa aktiivista yhdistettä ja soveltuvat annettaviksi yksi tai kaksi tai useampia kerralla, kuten sopivaksi katsotaan. Lääkäri joka tapauksessa määrää todellisen annostuksen, joka on sopivin yksityiselle potilaalle ja se vaihtelee riippuen kunkin potilaan iästä, painosta ja reagoinnista.

Vaihtoehtoisesti kaavan (I) mukaisia sieniä hävittäviä yhdisteitä voidaan antaa peräpuikon tai pessaarin muodossa, tai niitä voidaan käyttää paikallisesti pesunesteen, liuoksen, ihovoiteen, salvan tai pölytejauheen muodossa. Niitä voidaan esimerkiksi sekoittaa ihovoiteen joukkoon, joka on polyetyleeniglykolin tai nestenäisen parafiinin vesiemulsio; tai niitä voidaan sekoittaa, konsentraatioina 1-10 %, salvan joukkoon, joka sisältää valkeata vahaa tai valkeata otsokeriittia perusaineena yhdessä mahdollisesti tarpeellisten stabilisaattorien ja säilöntäaineiden kanssa.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä. Kaikki lämpötilat ovat Celsius-asteita.

Esimerkki 1

5 1-syaano-2-(2,4-dikloorifenyyl)-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)propan-2-olin valmistus (välituote)



15 Seokseen, jossa oli 2-(2,4-dikloorifenyyl)-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)-2-oksiraania (6,7 g) dimetyyliformamidissa (198 ml) 60^o:ssa, lisättiin natriumsyanidia (2,84 g) vedessä (49 ml) tiputtamalla 25 minuutin kuluessa. Lämmittämistä 60^o:ssa jatkettiin 5 tun-
20 tia. Sitten reaktioseos jäädytettiin, kaadettiin veteen (900 ml), ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 150 ml). Yhdistetyt orgaaniset uuteet pestiin kyllästetyllä suolan vesiliuoksella, kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin vaaleankeltaista kiinteätä ainetta
25 (6,1 g), jota trituroitiin eetterin kanssa. Jäljelle jäänyt kiinteä aine kiteytettiin uudelleen eetteri/metanoli-seoksesta, jolloin saatiin otsikon yhdistettä, 4,13 g (56 %), sp. 217-219^o.

Analyysi, %:

30 Saatu:

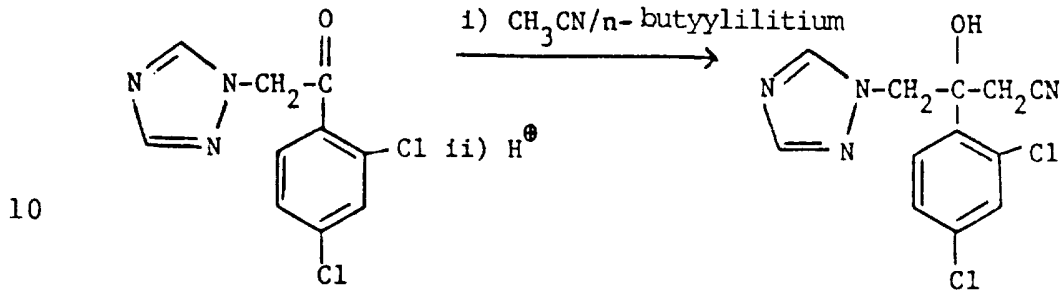
• C, 48,3; H, 3,4; N, 18,4

Laskettu yhdisteelle C₁₂H₁₀Cl₂N₄O: C, 48,5; H, 3,4; N, 18,3.

Esimerkki 2

1-syaano-2-(2,4-dikloorifenyyl)-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)propan-2-olin valmistus (lähtöaine)

5



15 Asetonitriiliä (2,25 g, 1,1 ekvivalenttia) liuotettiin kuivaan tetrahydrofuraaniin (100 ml) ja saatu liuos jäädytettiin -70° :seen typen suojaamana CO_2 /asetoni-hauteessa. 5 minuutin aikana lisättiin tiputtamalla liuos, jossa oli n-butyyllilitiumia heksaanissa (39 ml, 1,55-molaarista, 1,2 ekvivalenttia). Noin 45 minuutin sekoittamisen jälkeen -70° :ssa 15 minuutin kuluessa lisättiin tiputtamalla 2',4'-dikloori-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)asetofenonia (12,8 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa (100 ml). Sekoittamista -70° :ssa jatkettiin noin tunnin ajan ja sitten lisättiin tiputtamalla jäätikkahappoa (20 ml) tetrahydrofuraanissa (20 ml). Sitten jäädytys-
25 poistettiin. Reaktioseoksen annettiin lämmitä 0°C :seen, kaadettiin veteen (400 ml), ja lisättiin kiinteätä natriumkarbonaattia pH:n kohottamiseksi arvoon 8,0. Etyyliasetaatilla uuttamisen jälkeen (3 x 75 ml) yhdistetyt orgaaniset utteet pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella
30 (3 x 50 ml), kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin kuiviin vaaleankeltaiseksi kiinteäksi aineeksi. Tämä kiinteä aine pestiin hyvin eetterillä, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (6,61 g, 44,5 %), joka oli identtistä esimerkin 1 tuotteen kanssa, varmistettuna NMR:n ja infrapunaspektroskooppisen analyysin avulla.
35

Esimerkki 3 (lähtöaine)

1-syaano-2-(2,4-difluorifenyyli)-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)propan-2-olia valmistettiin samalla tavalla kuin aikaisemmassa esimerkissä käyttämällä 2',4'-difluori-2-(1H,1,2,4-triatsol-1-yyli)asetofenonia lähtöketonina. Sen sp. oli 154-5°.

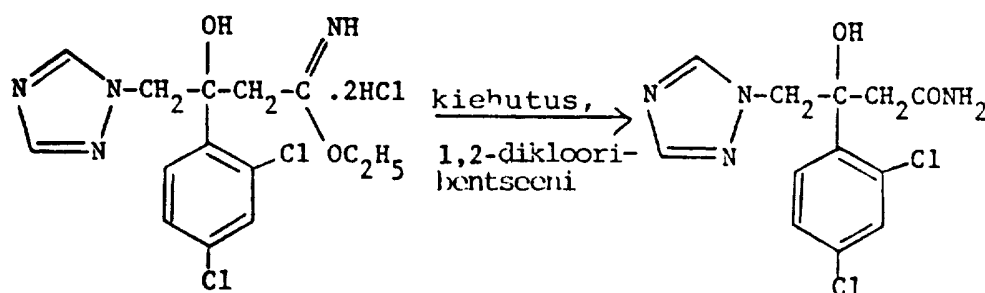
Analyysi, %:

Saatu C, 54,0; H, 3,8; N, 21,5

Laskettu yhdisteelle C₁₂H₁₀F₂N₄O: C, 54,6; H, 3,8; N, 21,2.

Esimerkki 4

1-karbamoyyli-2-(2,4-dikloorifenyyli)-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)propan-2-olin valmistus



3-(2,4-dikloorifenyyli)-3-hydroksi-4-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)butyyri-imidihappoa, etyyliesteri-dihydrokloridia (3,42 g) suspendoitiin 1,2-diklooribentseeniin (35 ml) ja reaktioseos lämmitettiin liuottimen kiehumislämpötilaan (178°). 5 minuutin kiehuttamisen jälkeen saatiin syntymään liuos. Kiehuttamista jatkettiin sitten edelleen 10 minuuttia. Sitten reaktioseos jäädytettiin, haihdutettiin kuiviin, ja muodostunutta hartsia trituroitiin heksaanin kanssa ja lämmitettiin asetonin kanssa. Jäähdytettäessä muodostui kermanväristä rakeista kiinteätä ainetta, joka suodatettiin erilleen, jolloin saatiin otsikon yhdistettä solvaattina (1,26 g). Seoksen ollessa paikoillaan yön ajan jääkaapissa saostui vielä solvatoitunutta tuotetta (0,62 g). Sen jälkeen kun oli kuivattu 6 tuntia 80°C:ssa liuottimen poistamiseksi, saa-

25

30

35

tiin puhdasta otsikon yhdistettä, saanto 1,5 g sp.144-145°.

Analyysi, % (mainitun kuivauksen jälkeen):

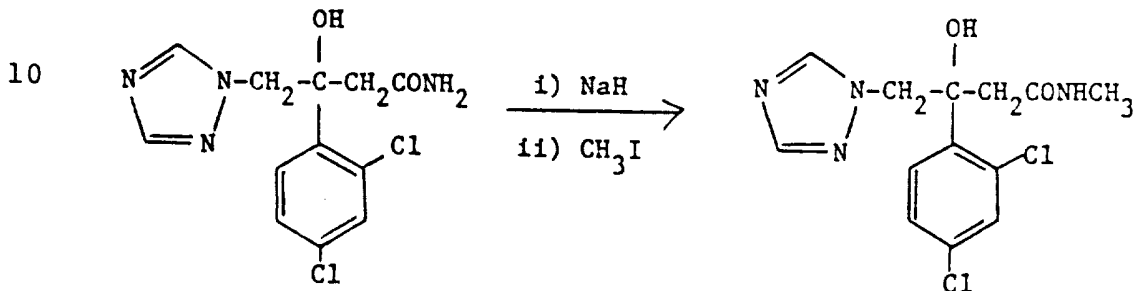
Saatu: C, 45,5; H, 3,8; N, 1,5

Laskettu yhdisteelle $C_{12}H_{12}Cl_2N_4O_2$: C, 45,7; H, 3,8; N, 17,8.

5

Esimerkki 5

2-(2,4-dikloorifenylyli)-1-(N-metyylikarbamoyyli)-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)propan-2-olin valmistus



15

1-karbamoyyli-2-(2,4-dikloorifenylyli)-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)propan-2-olia (1,0 g) liuotettiin kuivaan tetrahydrofuraaniin (20 ml) ja reaktioseos jäähdytettiin 0-5°:seen. Lisättiin natriumhydridiä (0,15 g, 50-%:sena öljydispersiona), sitten, 10 minuutin sekoittamisen jälkeen metyylijodidia (0,45 g). Lisättiin vielä erä metyylijodidia (90 mg) ja natriumhydridiä (375 mg, 50-%:sena öljydispersiona). Muutaman minuutin sekoittamisen jälkeen lisättiin vieläkin erä metyylijodidia (90 mg) ja natriumhydridiä (375 mg, 50-%:sena öljydispersiona). Sitten seos kaadettiin veteen ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 50 ml). Yhdistetyt utteet kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin raakaa tuotetta hartsina. Tämän hartsin metyleenikloridi-liuosta (20 ml) kromatografioitiin "Kieselgel 60H" (kauppanimi)-kolonnissa (10 g), eluoimalla metyleenikloridilla (100 ml), sitten metyleenikloridilla, jossa oli 2 til.-% isopropanolia ja 0,2 til.-% NH_4OH (300 ml), ja lopuksi metyleenikloridilla, jossa oli 5 til.-% isopropanolia ja 0,5 til.-% NH_4OH (500 ml). Sopivat fraktiot yhdistettiin, jolloin saatiin otsikon yhdistettä, joka kiteytettiin uudelleen syklohek-

20

25

30

35

Analyysi, %:

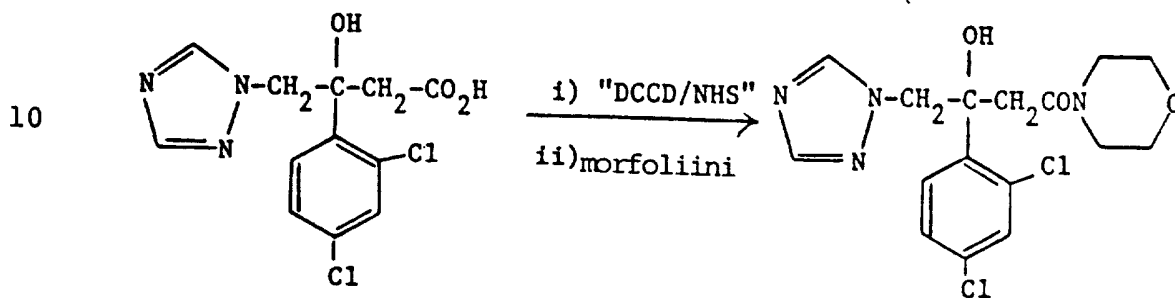
Saatu:

C, 47,3; H, 4,35; N, 17,2

Laskettu yhdisteelle $C_{13}H_{14}Cl_2N_4O_2$: C, 47,4; H, 4,3; N, 17,0.

Esimerkki 6

5 2-(2,4-dikloorifenyyli)-1-(morfoliinokarbonyyli)-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)-ropan-2-oli-monohydraatin valmistus



N,N-disykloheksyylikarbodi-imidiä ("DCCD")

(110 mg, 0,5 mmoolia) lisättiin kuivaan dioksaaniin (5 ml) liuotettuna liuokseen, jossa oli 1-karboksi-2-(2,4-dikloorifenyyli)-3-(1H-1,2,4-triatsoli-1-yyli)propan-2-olia

20 (150 mg, 0,5 mmoolia) ja N-hydroksisukkiini-imidiä ("NHS") (60 mg, 0,5 mmoolia) kuivassa dioksaanissa

(10 ml), ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2

tuntia. Sakka suodatettiin erilleen, pestiin kuivalla dioksaanilla (10 ml) ja yhdistetyt suodos ja pesunesteet

25 lisättiin sitten liuokseen, jossa oli morfoliinia

(300 mg, 3,4 mmoolia) kuivassa dioksaanissa (2 ml). Saa-

tu liuos jätettiin huoneen lämpötilaan 18 tunniksi, lai-

mennettiin etyyliasetaatilla (100 ml), pestiin kolme ker-

30 tta kyllästetyllä suolaliuoksella ja kuivattiin magnesium-

sulfaattilla. Haihduttamalla suodos kuiviin saatiin öljyä

(300 mg), joka kromatografioitiin sitten "Kieselgel 60H"

(Merck, kaupp nimi)-piidioksidilla (10 g), eluoimalla

CH_2Cl_2 :lla, jossa oli 2 til.-% isopropyylialkoholia ja

0,2 tilavuus-% ammoniumhydroksidin vesiliuosta (om.p.

35 0,880). Kun sopivat fraktiot oli haihdutettu kuiviin

otsikon yhdistettä saatiin värittömänä kiinteänä aineena,

110 mg (57 %), sp. 92-93°.

Analyysi, %:

Saatu:

C, 47,8; H, 4,7; N, 13,9

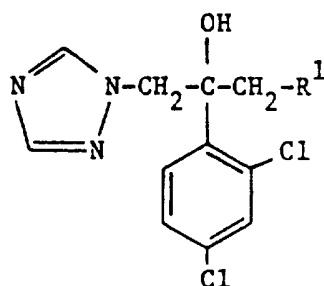
$C_{16}H_{18}N_4Cl_2O_3 \cdot H_2O$ edellyttää: C, 47,8; H, 5,0; N, 13,9.

5

Esimerkit 7-32

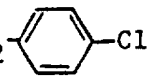
Seuraavia yhdisteitä valmistettiin samalla tavalla kuin aikaisemmassa esimerkissä lähtemällä samasta haposta, DCCD/NHS:ta ja sopivasta amiinista

10

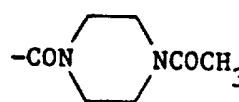
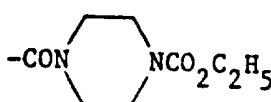

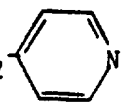



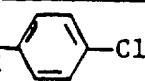
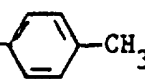
15

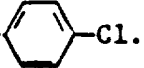

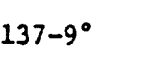
20

Esim. No.	R^1	sp. (°C)	Analyysi, % Teoreettiset arvot suluissa		
			C	H	N
7	-CONHCH ₃	151-3°	(Identtinen esimerkin 5 tuotteen kanssa)		
8	-CONHCH(CH ₃) ₂	105-107°	50,7 (50,6)	5,2 (5,1)	15,3 (15,7)
9	-CON(CH ₃) ₂	125-126.5°	48,95 (49,1)	4,65 (4,7)	16,3 (16,4)
10	-CONHCH ₂ - 	lasim. 64-65°	52,15 (52,05)	3,95 (3,9)	12,5 (12,8)

35

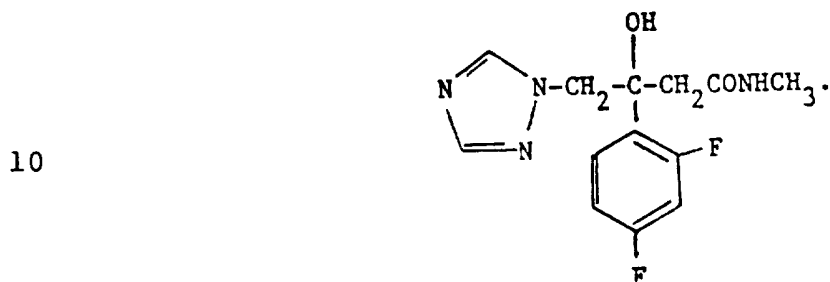
Esim. No.	R ^I	s.p. (°C)	Analyysi, % Teoreettiset arvot C H suluisssa N		
5 11		lasim. 63-5°	(trihydraattina) 45,3 4,4 14,4 (45,1 5,6 14,6)		
10 12		lasim. 58-60°	(hemihydraattina) 49,2 5,1 15,0 (49,1 5,2 15,1)		
15 13		lasim. 40-41°	52,4	5,05	15,0
			(52,2	4,9	15,2)
	-CON(C ₂ H ₅) ₂	lasim. 60-62°	51,9	5,5	15,0
			(51,8	5,4	15,1)
20 15	-CONHC ₂ H ₅	129-130°	49,0	4,8	15,8
			(49,0	4,7	16,3)
25 16	-CONH(1-adamantyyli)	91-92°	58,7	6,1	12,0
			(58,8	5,8	12,5)
	-CONHCH ₂ 	lasim. 48-50°	(hemihydraattina) 52,3 4,2 16,5 (52,1 4,3 16,8)		
30 18	-CONHCH ₂ CF ₃	lasim. 60-62°	42,6	3,5	13,6
			(42,3	3,3	14,1)
35 19	-CONH(CH ₂) ₅ CH ₃	114-116°	54,2	6,1	14,1
			(54,1	6,1	14,0)

Esim. No.	R ¹	S.P. (°C)	Analyysi, % Teoreettiset arvot suluissa			
			C	H	N	
5	20		122-123°	50,6 (50,7)	4,6 (4,5)	15,6 (15,8)
10	21		142-143°	52,9 (52,9)	4,2 (4,2)	12,2 (12,3)
15	22	$-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	169-170°	(hydraattikloridina) 45,7 (45,8)	4,8 (4,9)	14,0 (14,2)
20	23	$-\text{CONHCH}_2\text{CONH}_2$	188-191°	(hydrokloridi-hemi- hydraattina) 40,6 (40,2)	4,05 (4,1)	16,9 (16,8)
25	24	$-\text{CONHCH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	lasim.	(oksalaaatti- $\frac{1}{4}$ -hyd- raattina) 45,4 (45,4)	4,3 (4,1)	12,0 (12,4)
30	25	$-\text{CONHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	135-137°	53,2 (53,0)	5,9 (5,8)	14,7 (14,5)
	26	$-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	143-145°	(1/4-hydraattina) 46,1 (46,2)	4,4 (4,6)	15,3 (15,4)
	27		144-145°	58,2 (58,2)	5,1 (5,1)	12,8 (12,9)

Esim. No.	R ¹	S.P. (°C)	Analyysi, % Teoreettiset arvot suluissa		
			C	H	N
28	$-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	107-110°	38,8 (38,8)	5,2 5,1	13,6 14,2)
29	$-\text{CONH}-$  $-\text{Cl}$. 	102-105°	56,6 (56,5)	5,4 5,3	10,9 11,0)
30	$-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$	154-156°	42,6 (42,3)	4,5 4,5	13,3 13,2)
31	$-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$  $-\text{Cl}$	137-9°	51,0 (51,1)	4,0 4,1	11,9 11,9)
32	$-\text{CON}(\text{CH}_3)(\text{CH}[\text{CH}_3]_2)$	131-2°	51,7 (51,8)	5,3 5,4	15,2 15,1)

Esimerkki 33

Seuraavaa yhdistettä valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkissä 6 lähtemällä 1-karboksi-2-(2,4-difluorifenyyli)-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)propan-2-olista,
5 "DCCD":stä, "NHS":sta ja metyyliamiinista:



Sen sp. oli 129-131°.

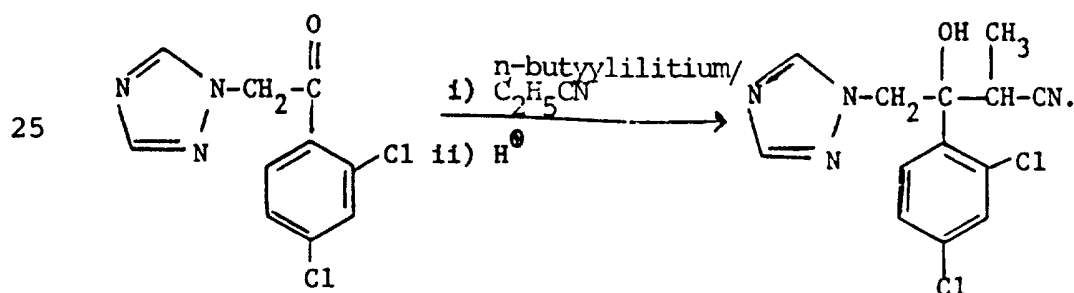
Analyysi, %:

15 Saatu: C, 52,8; H, 4,9; N, 19,3

Laskettu yhdisteelle C₁₃H₁₄F₂N₄O₂: C, 52,7; H, 4,8; N, 18,9.

Esimerkki 34

20 3-syaano-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)butan-2-olin (2 diastereoisomeerimuotoa) valmistus (lähtöaine)



30 Seos, jossa oli propionitriiliä (1,21 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa (50 ml), jäähdytettiin -72°:een. Sit-
ten lisättiin hitaasti liuos, jossa oli n-butyryllitiumia
liuoksena n-heksaanissa (14,2 ml, 1,55 molaarista) pitämäl-
lä reaktioseoksen lämpötila -45°:ssa tai sen alapuolella.
35 Noin 30 minuutin sekoittamisen jälkeen lisättiin hitaasti
ja sekoittaen 20 minuutin kuluessa 2-(1H-1,2,4-triatsol-1-

yyli)-2',4'-diklooriasetofenonia (2,56 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa (THF) (50 ml), pitämällä seoksen lämpötila -70° :ssa. Sekoittamista jatkettiin tässä lämpötilassa tunnin ajan ja sitten -10° :ssa 1/2 tuntia lisää-

5 essä jääetikahappoa (10 ml) kuivassa THF:ssa (15 ml). Reaktioseoksen annettiin sittenlämmetä huoneen lämpötilaan (20°), tehtiin eämksiseksi pH-arvoon 8 kiinteällä natriumvetykarbonaatilla, ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 75 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin kolme

10 kertaa vedellä, kuivattiin ($MgSO_4$), haihdutettiin kuiviin ja jäännökseen lisättiin eetteriä (30 ml), jolloin saatiin valkeata kiteistä kiinteätä ainetta ja keltaista liuosta. Kiinteä aine suodatettiin erilleen, liuotettiin pieneen tilavuusmäärään metyleenikloridia ja pantiin

15 18 gramman "flash"-kromatografiointikolonnein, jossa oli Merck'in "Kieselgel 60" (kauppanimi)-piidioksidia, 230-400 mesh, eetterissä (11 x 2 cm:n halkaisija). Eluointi suoritettiin käyttämällä 5 % (tilavuus-%) asetonia eetterissä 1 psi:n paineessa. Otsikon yhdisteen "diastereo-

20 isomeeri 1" eluoitui ensin, 0,79 g, sp. $178-180^{\circ}$.

Analyysi, %:

Saatu: C, 50,0; H, 3,8; N, 17,9;

Laskettu yhdisteelle $C_{13}H_{12}Cl_2N_4O$:
C, 50,2; H, 3,9; N, 18,0.

25 Seuraavana eluoitui otsikon yhdisteen "diastereoisomeeri 2", 0,244 g, sp. 202-205.

Analyysi, %

Saatu: C, 50,4; H, 3,9; N, 17,6;

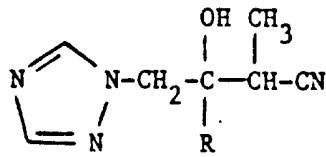
Laskettu yhdisteelle $C_{13}H_{12}Cl_2N_4O$: C, 50,2; H, 3,9; N, 18,0.


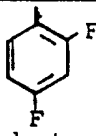
30

Esimerkit 35 ja 36 (lähtöaineita)

Seuraavia yhdisteitä valmistettiin samalla tavalla kuin aikaisemmassa esimerkissä lähtemällä sopivasta asetofenonista, n-butyylilitium/ C_2H_5CN -seoksesta ja jääetikahaposta:

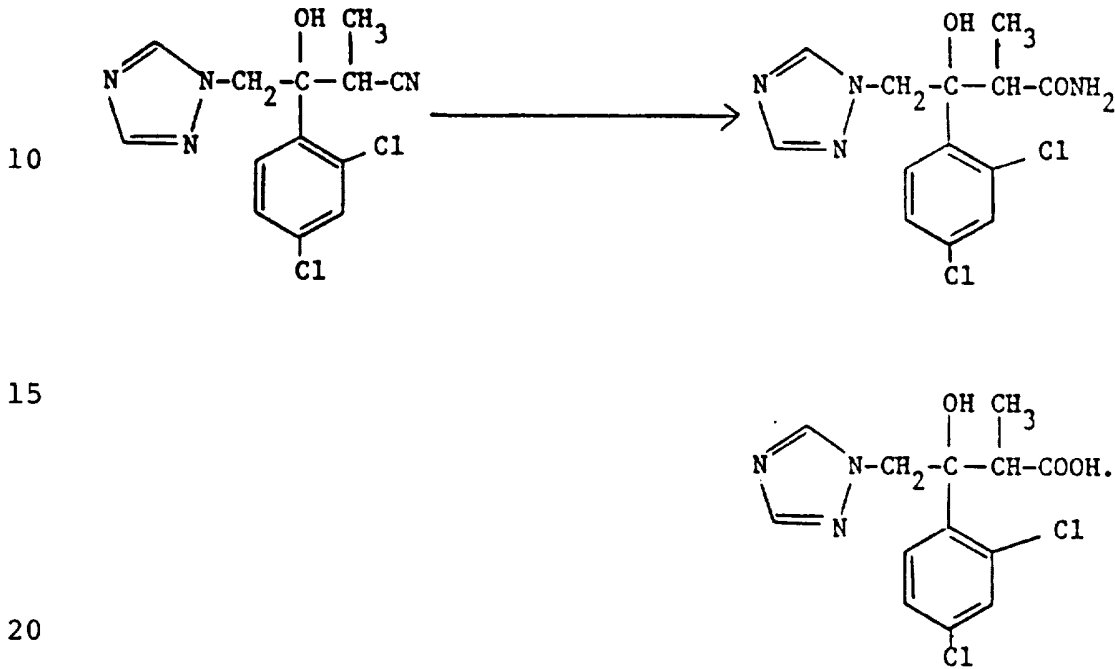
35



5	Esim. No.	<u>R</u>	s.p. (°C)	Analyysi, % Teoreettiset arvot suluissa		
				C	H	N
10	35	 (diastereoisomeerien seos, ei erotettu)	159-162°	56,4 (56,4)	4,8 (4,7)	20,0 (20,2)
15	36	 (uskotaan olevan diastereoisomeerien seosta, ei erotettu)	185-187°	56,2 (56,1)	4,3 (4,3)	20,0 (20,1)

Esimerkki 37

3-karbamoyyli-2-(2,4-dikloorifenylyli)-1-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)-butan-2-oli-hemihydraatin ja 3-kar-
boksi-2-(2,4-dikloorifenylyli)-1-(1H-1,2,4-triatsol-1-
 5 yyli)butan-2-olin valmistus



3-syano-2-(2,4-dikloorifenylyli)-1-(1H-1,2,4-triat-
 sol-1-yyli)butan-2-olia (700 mg, aikaisemman esimerkin di-
 astereoisomeeria 1) lämmitettiin 5½ tuntia 90-95°C:ssa
 25 40-%:sessa (til.-%) rikkihapon vesiliuoksessa. Sitten
 liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa (20°) 19 tuntia,
 minkä ajan kuluttua lisättiin kyllästettyä natriumvety-
 karbonaatin vesiliuosta pH:n nostamiseksi arvoon 8,0.
 Sitten liuos uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 50 ml).
 30 Yhdistetyt orgaaniset utteet pestiin vedellä, kuivattiin
 (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin otsikon
 3-karbamoyyli-yhdistettä, 105 mg, sp. 215-217° eetterin
 kanssa trituroimisen jälkeen.

Analyysi, %: (3-karbamoyyli-yhdiste)

35

Saatu:

Laskettu

C, 46,8; H, 4,5; N, 15,5;

yhdisteelle C₁₃H₁₄Cl₂N₄O₂ · 1/2 H₂O: C, 46,2; H, 4,5; N, 15,6.

Etyyliasettaatti-uutoksista saadut vesifaasit yhdistettiin, tehtiin happameksi pH-arvoon 2,0 laimealla suolahapolla, ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 50 ml).

Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin otsikon happoa. Eetterin kanssa trituroinnin jälkeen saatiin puhdasta happoa, 485 mg, sp. 236-238°.

Analyysi, %:

Saatu:

10 Laskettu C, 47,0; H, 3,9; N, 12,4;
yhdisteelle C₁₃H₁₃Cl₂N₃O₃: C, 47,3; H, 4,0; N, 12,7.

Esimerkki 38

3-karbamoyyli-2-(2,4-difluorifenyyli)-1-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)-butan-2-oli-1/4-hydraattia, sp. 170-172°, valmistettiin samalla tavalla kuin aikaisemmassa esimerkissä hydrolysoimalla vastaavaa esimerkissä 36 valmistettua nitriiliä, mutta käyttämällä 80-%:ista rikkihapon vesiliuosta.

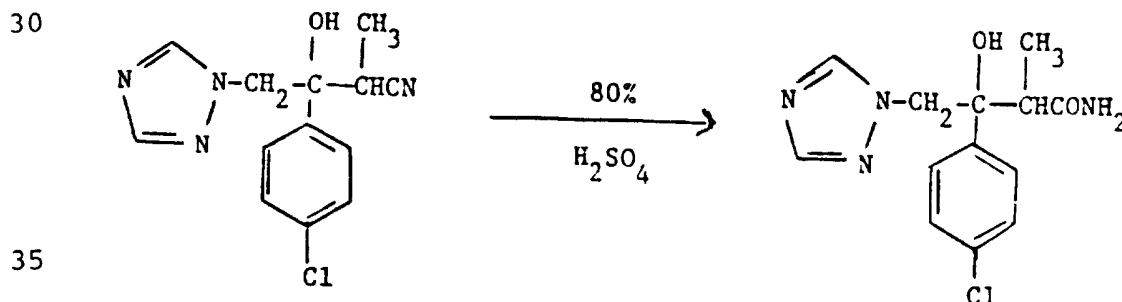
Analyysi, %:

20 Saatu:

Laskettu C, 52,0; H, 4,8; N, 18,5;
yhdisteelle C₁₃H₁₄F₂N₄O₂·1/4 H₂O: C, 51,9; H, 4,8; N, 18,6.

Esimerkki 39

25 2-(2,4-difluorifenyyli)-3-(N-metyylikarbamoyyli)-1-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)butan-2-olin valmistus



Esimerkin 35 diastereomeeristen nitriliin seosta (3,9 g) lämmitettiin rikkihapon (80 %, 100 ml) kanssa 4 tuntia 60^o:ssa. Sitten reaktioseos jäähdytettiin, laimennettiin vedellä (200 ml), ja ulkopuolista jäähdytystä käyttäen (jäähaude) lisättiin pieninä erinä kalsiumkarbonaattia (50 g). Sitten seos suodatettiin ja erilleen suodatettu aine pestiin hyvin vedellä (200 ml) ja metanolilla (200 ml). Pesunesteet lisättiin suodokseen, haihdutettiin kuiviin ja jäännös uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 100 ml). Uutteet yhdistettiin, kuivattiin (MgSO₄), ja haihdutettiin valkeaksi kiinteäksi aineeksi, 2,73 g. Tämä aine imeytettiin piidioksidiin ("Kieselgel 60", 7 g) liuottamalla ensin minimimäärään kloroformi/metanoli-seosta (5:1, til./til.) ja lisäämällä liuos piidioksidiin ja haihduttamalla liuotimet pois. Tämä piidioksidi lisättiin eetterisuspensiona piidioksidi-kolonnein ("Kieselgel 60", 25 g), ja eluoitiin eetterillä, jossa oli lisääntyvin osuuksin etanolia (2—>10 %). Osa polaarittomimmasta amidi-diastereoisomeerista eluoitui ensin puhtaana ja kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatista, jolloin saatiin otsikon yhdisteen yhden isomeerin värittömiä kiteitä, sp. 223-225, 105 mg.

Analyysi, %:

Saatu: C, 52,8; H, 5,3; N, 18,7

C₁₃H₁₅ClN₄O₂ edellyttää: C, 53,0; H, 5,1; N, 19,0.

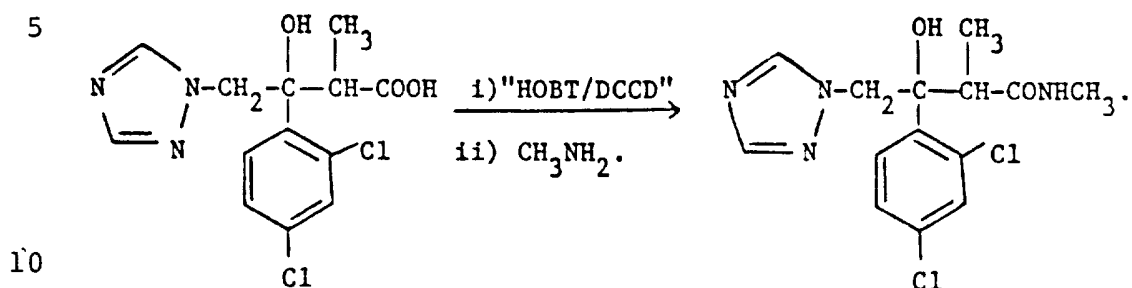
Jäljelle jäänyt tuote eluoitiin seoksena, jossa oli sekä edellä kuvattua diastereoisomeeria että sen polaarisempaa diastereomeeria (1:4 NMR:n perusteella). Kiteyttämällä uudelleen etyyliasetaatista saatiin värittömiä kiteitä, sp. 186-189^o, 404 mg.

Analyysi, %:

Saatu: C, 53,0; H, 5,1; N, 19,4

C₁₃H₁₅ClN₄O₂ edellyttää: C, 53,0; H, 5,1; N, 19,0.

Esimerkki 40

2-(2,4-dikloorifenyyli)-3-(N-metyylikarbamoyyli)-1-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)butani-2-olin valmistus

3-karboksi-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)butan-2-olia (330 mg) lisättiin kuivaan dioksaaniin (10 ml), minkä jälkeen lisättiin 1-hydroksibentsotriatsoli-hydraattia ("HOBT") (203 mg) ja disykloheksyylikarbodi-imidiä ("DCCD") (618 mg). Tunnin huoneen lämpötilassa (20°) sekoittamisen jälkeen lisättiin metyyliamiinia $\frac{278}{33}$ mg 33-%:ista (til.-%) etanoliliuosta ja sekoittamista jatkettiin yön ajan (20 tuntia). Tämän ajan kuluttua muodostunut disykloheksyyliurea-sakka suodatettiin erilleen. Suodos lisättiin veteen (50 ml) ja lisättiin kiinteätä natriumvetykarbonaattia kunnes pH oli 8.

15

20

Seos uutettiin sitten etyyliasetaatilla (3 x 50 ml) ja yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin vedellä, kuivatettiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin pieneen tilavuusmäärään metyleenikloridia ja kromatografioitiin Merck'in "Kieselgel 60" (kauppanimi)-piidioksidi "flash"-kolonnissa eetterissä. Eluoimalla eetterillä (100 ml) ja sen jälkeen 15-%:isella (til.-%) etanolin eetteriliuoksella (300 ml) saatiin, keräämällä sopivia fraktioita, otsikon yhdistettä, 29 mg, sp. 242-244°.

25

30

Koska erilleen suodatettu disykloheksyyliurea sisälsi vielä lisää otsikon yhdistettä, tämä liuotettiin pieneen määrään metanolia ja imeytettiin Mersk'in "Kieselgel 60" (kauppanimi)-piidioksidiin (3 g), ja saatu liete pantiin sitten "flash"-kolonniin, jossa oli

35

10 g tätä ainetta eetterissä. Eluoimalla 10-%:isella (til.-%) etanolin eetteriliuoksella, ja keräämällä sopivat fraktiot yhteen ja kiteyttämällä sitten uudelleen isopropanolista, saatiin lisäerä otsikon yhdistettä (81 mg).

5 Analyysi, %:

Saatu:

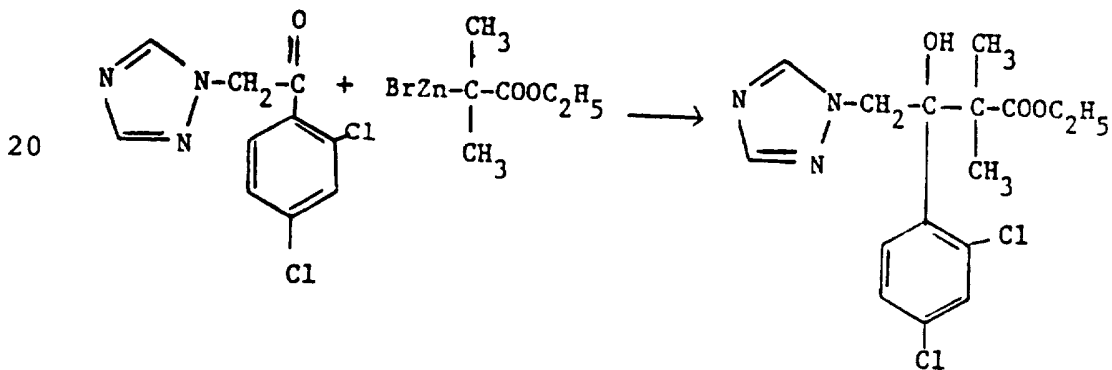
Laskettu C, 48,9; H, 4,8; N, 16,2

yhdisteelle $C_{14}H_{16}Cl_2N_2O_2$: C, 49,0; H, 4,7; N, 16,3.

Esimerkki 41

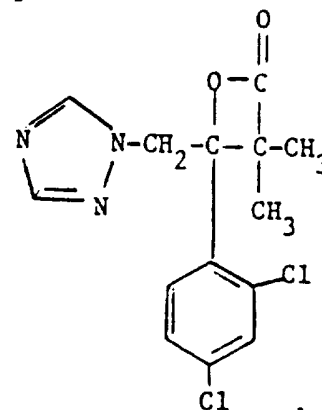
10 (A) 2-(2,4-dikloorifenylyl)-3-etoksykarbonyyli-3-metyyli-1-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)butan-2-oli ja 4-(2,4-dikloorifenylyl)-3,3-dimetyyli-4-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)metyyli)- β -propiolaktonin valmistus

15



25

ja



35

Liuos, jossa oli 2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)-2',4'-
 diklooriasetofenonia (2,56 g) kuivassa tetrahydrofu-
 raanissa (20 ml) ja liuos, jossa oli etyyli- α -bromi-iso-
 butyraattia (1,475 ml) kuivassa eetterissä (10 ml),
 5 lisättiin samanaikaisesti 20 minuutin kuluessa seokseen,
 jossa oli sinkkijauhetta (1,5 g) tolueenissa (10 ml).
 Reaktioseosta lämmitettiin sitten 80^o:ssa 18 tuntia.
 Jäähdytynyt reaktioseos kaadettiin jääkylmään rikkihappoon
 (0,2-norm. 125 ml) ja uutettiin eetterillä (200 ml).
 10 Eetteriuute pestiin suolaliuoksella, kuivattiin (MgSO₄) ja
 konsentroititiin vakuuissa. Jäännös "flash"-kromatografi-
 oitiin piidioksidilla (120 g) ja eluoitiin seoksella 80 %
 etyyliasettaattia 20 % heksaania. Ensimmäisistä fraktiois-
 ta saatiin otsikon esterä, joka kiteytettiin etyyliase-
 15 taatti/heksaani-seoksesta, puhtaan tuotteen saannon olles-
 sa 61 mg, so. 95-96^o.

Analyysi, %:

Saatu:

Laskettu C, 51,7; H, 5,2; N, 11,1

20 yhdisteelle C₁₆H₁₉Cl₂N₃O₃: C, 51,6; H, 5,1; N, 11,3.

Haihdutettaessa jälkimmäiset fraktiot kuiviin saa-
 tiin otsikon β -laktonia, joka kiteytettiin uudelleen etyy-
 liasettaatti/heksaani-seoksesta, puhtaan tuotteen saannon
 ollessa 240 mg, sp. 177-178^o.

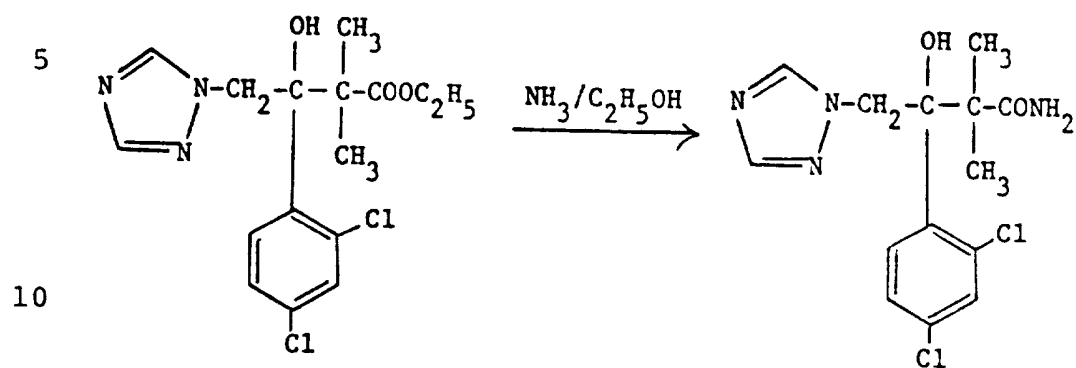
25 Analyysi, %:

Saatu:

Laskettu C, 51,8; H, 3,9; N, 12,8;

yhdisteelle C₁₄H₁₃Cl₂N₃O₂: C, 51,5; H, 4,0; N, 12,9.

(B) 3-karbamoyyli-2-(2,4-dikloorifenylyli)-3-metyyli-1-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)butan-2-olin valmistus



Liuokseen, jossa oli 2-(2,4-dikloorifenylyli)-3-etok-
sikarbonyyli-3-metyyli-1-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)butan-
2-olia (75 mg) etanolissa (5 ml), lisättiin ammoniakkin
15 vesiliuosta (om.p. 0,88, 12 ml) ja liuokseen annettiin
olla huoneen lämpötilassa (20°) 8 päivää. Sitten liuotin
haihdutettiin pois vakuumissa, jäännös jaettiin metyleeni-
kloridiin ja veteen liukeneviin osiin ja orgaaniset uut-
teet pestiin suolaliuoksella ja kuivattiin (MgSO₄). Pois-
20 tamalla liuotin ja "Flash"-kromatografioimalla sen jäl-
keen piidioksidilla (30 g) ja eluoimalla seoksella mety-
leenikloridi/metanoli/ammoniakki (93:7:1) saatiin otsikon
yhdistettä, sp. 162-3° (34,5 mg).

Analyysi, %:

25 Saatu:

Laskettu C, 48,8; H, 4,7; N, 15,8

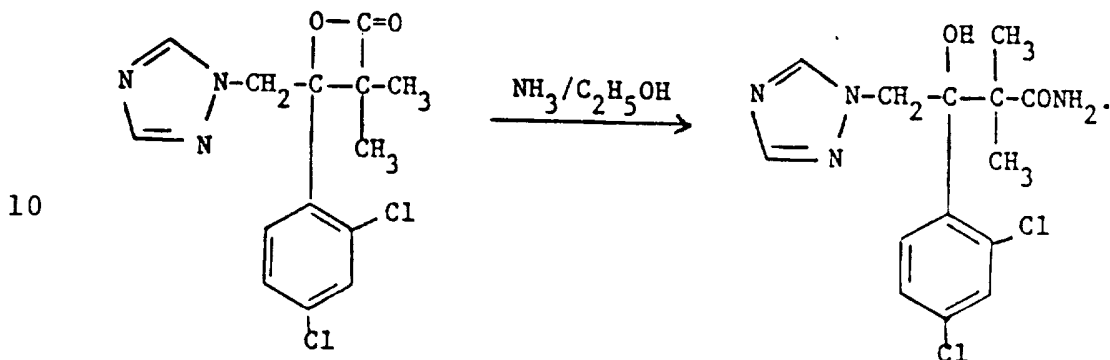
yhdisteelle C₁₄H₁₆Cl₂N₄O₂: C, 49,0; H, 4,7; N, 16,3.

30 (C) 3-karbamoyyli-2-(2,4-dikloorifenylyli)-1-(1H-1,2,4-
triatsol-1-yyli)propan-2-olia valmistettiin samalla ta-
valla kuin edellä osissa (A) ja (B) sopivista lähtöaineis-
ta ja sen todettiin spektroskooppisesti olevan identtinen
esimerkin 4 tuotteen kanssa.

(C) 3-karbamoyyli-2-(2,4-dikloorifenylyli)-3-metyyli-1-
(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)butan-2-olin valmistus

[vaihtoehtoinen menetelmä edellä esitetylle menetelmälle (B)]

5



Liuosta, jossa oli 4-(2,4-dikloorifenylyli)-3,3-dimetyyli-4-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli-metyyli)- β -propiolaktonia (70 mg) etanolissa (4 ml), käsiteltiin ammoniakin kanssa (0,88, 6 ml) ja annettiin olla paikoillaan huoneen lämpötilassa 5 päivää. Sitten reaktioseos haihdutettiin kuiviin vakuuissa ja uutettiin ja kromatografioitiin samalla menetelmällä, jota on selostettu edellä osassa (B), jolloin saatiin otsikon yhdistettä, sp. 162-3^o, (41 mg).

20

Analyysi, %:

Saatu:

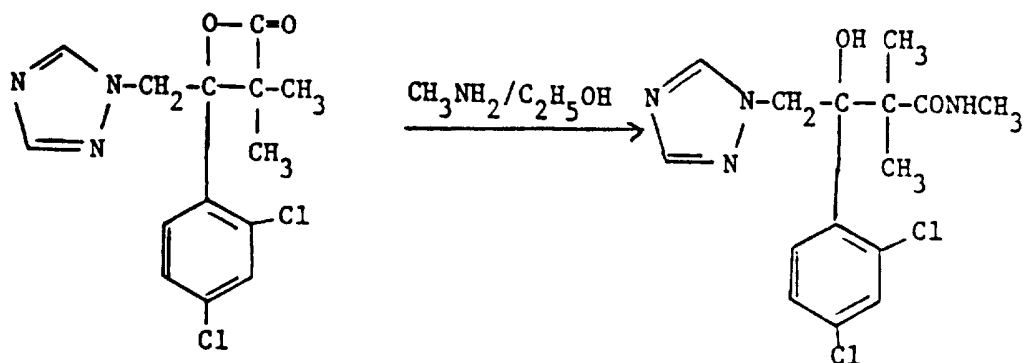
25

Laskettu C, 48,6; H, 4,7; N, 15,9
 yhdisteelle C₁₄H₁₆Cl₂N₄O₂: C, 49,0; H, 4,7; N, 16,3.

Esimerkki 422-(2,4-dikloorifenyyl)-3-metyyli-3-(N-metyylikarbamoyyli)-1-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)butan-2-olin valmistus

5

10



15

Liuosta, jossa oli 4-(2,4-dikloorifenyyl)-3,3-dimetyyli-4-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)metyyli)- β -propio-
laktonia (200 mg) etanolissa (5 ml), käsiteltiin 35-%:isen
(til.-%) metyyliamiinin etanoliliuoksen (5 ml) kanssa,
ja saatu liuos jätettiin paikoilleen yön ajaksi huoneen
lämpötilaan (20°). Jäljelle jääneen metyyliamiinin ja eta-
nolin haihduttamisen jälkeen jäännöstä trituroitiin hek-
saanin kanssa ja saatu kiinteä aine kiteytettiin etyyliase-
taatti/heksaani-seoksesta, jolloin saatiin otsikon yhdis-
tettä, sp. 145-6°, (129 mg).

25

Analyysi, %:

Saatu:

C, 50,2; H, 5,0; N, 15,9

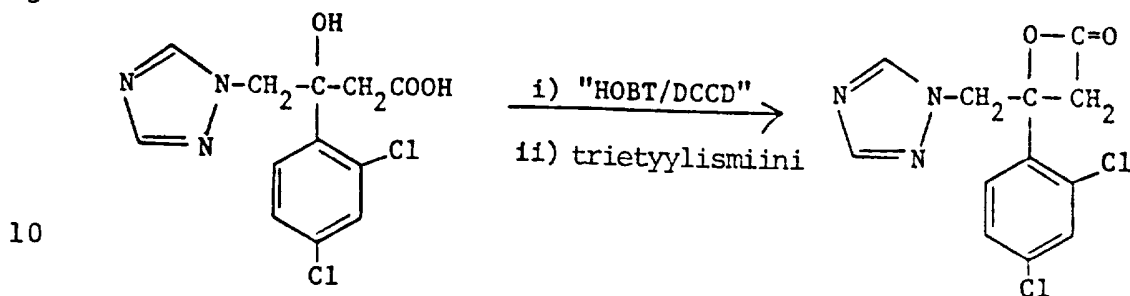
Laskettu

yhdisteelle $C_{15}H_{18}Cl_2N_4O_2$: C, 50,4; H, 5,0; N, 15,7.

Esimerkki 43

(A) 4-(2,4-dikloorifenylyli)-4-(1H-1,2,4-triatsol-1-yylime-
tyyli)-β-propiolaktonin valmistus (lähtöaine)

5



15 3-karboksi-2-(2,4-dikloorifenylyli)-1-(1H-1,2,4-
triatsol-1-yyli)butan-2-olia (948 mg) liuotettiin kuivaan
dioksaaniin (20 ml) ja sitten lisättiin l-hydroksibentsotri-
atsoli-hydraattia (0,61 g) ja sen jälkeen disykloheksyyli-
karbodi-imidiä (1,85 g). Saatua seosta sekoitettiin hu-
neenlämpötilassa (20°) 2 tuntia lisättäessä trietyyliamiini-
20 tia) (455 mg) ja sekoittamista jatkettiin yön ajan (19 tun-
tia). Sitten seos lisättiin veteen (100 ml) ja uutettiin
etyyliasetaatilla (3 x 50 ml). Disykloheksyyliurea-sakka
suodatettiin ensimmäisen uuttamisen jälkeen pois. Yhdis-
teyt orgaanisest uutteet pestiin vedellä, kuivattiin
(MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin. Saatu jäännös liuotettiin
25 pieneen määrään metyleenikloridia ja pantiin "flash"-
kolonniin, jossa oli Merck'in "Kieselgel 60" (kauppani-
mi) piidioksidia (12 g, 230,400 mesh) eetterissä. Elu-
oimalla eetterillä (100 ml) ja sitten 5-%:illa (til.-%)
asetonin eetteriliuoksella (300 ml) saatiin, sopivien
30 fraktioiden yhdistämisen jälkeen, otsikon yhdistettä,
600 mg, sp. 178-180°.

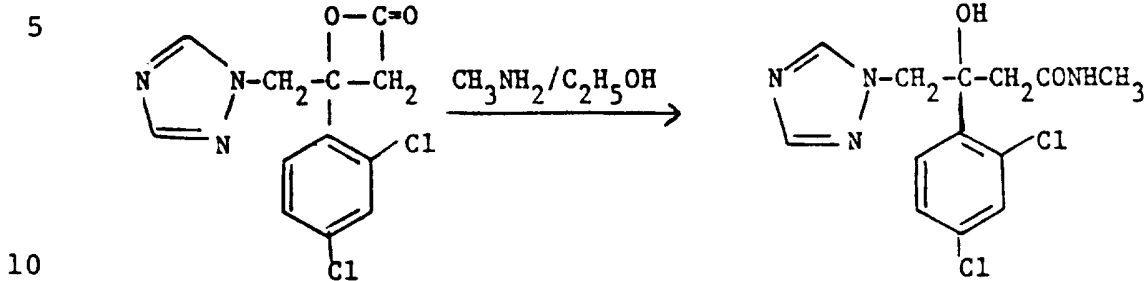
Analyysi, %:

Saatu: C, 48,1; H, 3,0; N, 14,0

Laskettu

35 yhdisteelle C₁₂H₉Cl₂N₃O₂: C, 48,4; H, 3,0; N, 14,1

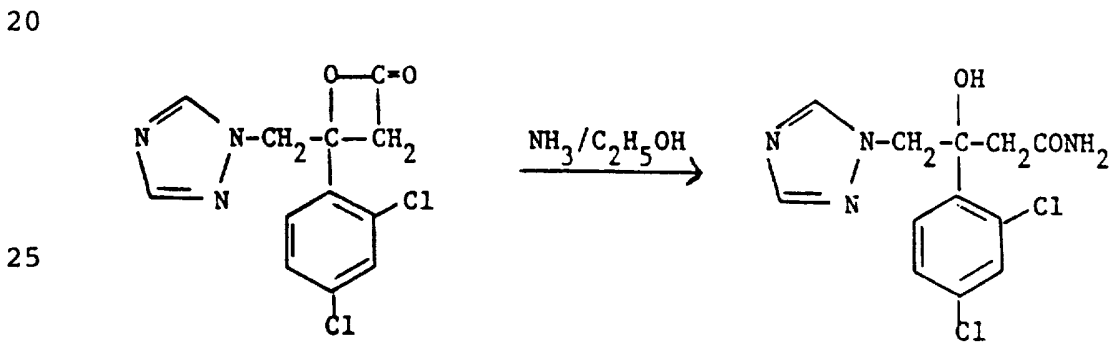
(B). 3-(N-metyylikarbamoyyli)-2-(2,4-dikloorifenylyli)-1H-(1,2,4-triatsol-1-yyli)propan-2-olin valmistus



Tämä reaktio suoritettiin samalla tavalla kuin
esimerkissä 42 käyttämällä reaktiokaavassa spesifioituja
lähtöaineita, jolloin saatiin otsikon yhdistettä, jonka
15 vahvistettiin spektroskooppisesti olevan haluttua tuotetta
ja identtinen esimerkin 5 tuotteen kanssa.

Esimerkki 44

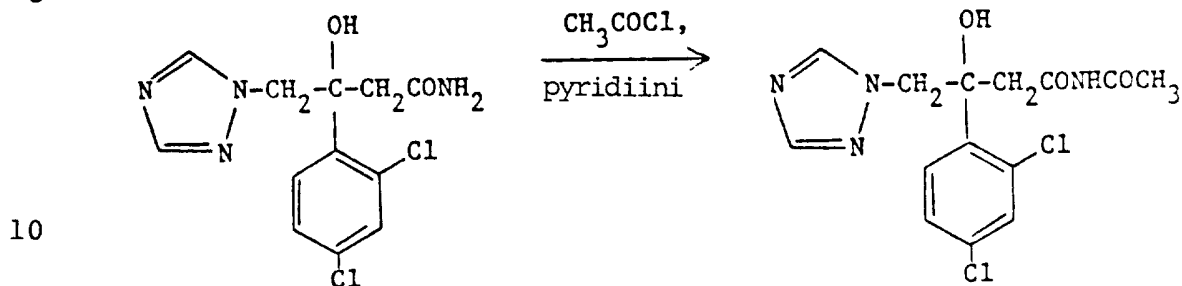
3-karbamoyyli-2-(2,4-dikloorifenylyli)-1H-(1,2,4-triatsol-1-yyli)propan-2-olin valmistus



Tämä reaktio suoritettiin samalla tavalla kuin
esimerkissä 41 (C) käyttämällä reaktiokaavassa spesifioi-
30 tuja lähtöaineita, jolloin saatiin otsikon yhdistettä,
jonka vahvistettiin spektroskooppisesti olevan haluttua
tuotetta ja identtinen esimerkin 4 tuotteen kanssa.

Esimerkki 453-(N-asetyylikarbamoyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyl)-1-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)propan-2-oli-hemihydraatin valmistus

5



10

15 Liuos, jossa oli asetyylikloridia (0,12 g, 1,5 mmoolia) kuivassa asetonitriilissä (2 ml), lisättiin tiputtamalla sekoitettuun liuokseen, jossa oli 3-karbamoyyli-2-(2,4-dikloorifenyyl)-1-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)propan-2-olia (0,314 g, 1 mmooli) ja pyridiiniä (0,12 g, 1,5 mmoolia) kuivassa asetonitriilissä (2 ml) -20^o:ssa,

20 Liuoksen annettiin lämmitä huoneen lämpötilassa ja sekoitettiin vielä 18 tuntia huoneen lämpötilassa. Sitten liuotin poistettiin vakuuissa ja jäännös jaettiin veteen (10 ml) ja kloroformiin (40 ml) liukeneviin osiin. Orgaaninen faasi erotettiin, kuivattiin MgSO₄:lla ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös kromatografioitiin piidioksidilla

25 eluoimalla seoksella kloroformimetanoli 10:1 (tilavuussuhde), ja tuotetta sisältävät fraktiot yhdistettiin, haihdutettiin kuiviin ja kiteytettiin uudelleen di-isopropyylieetteristä, jolloin saatiin otsikon yhdistettä, (67 mg, 19 %), sp. 148-50^o.

30

Analyysi, %:

Saatu:

C, 45,8; H, 3,9; N, 15,0

Laskettu

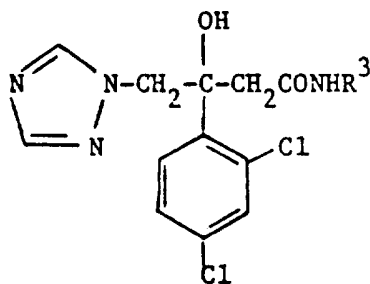
yhdisteelle C₁₄H₁₄N₄O₃Cl₂ · ½ H₂O: C, 45,9; H, 4,1; N, 15,3.

Esimerkit 46 ja 47

Seuraavia yhdisteitä valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkissä 45 lähtemällä samasta amidista, pyridiinistä, ja sopivasta happokloridista, jonka kaava on $R^3.Cl$:

5

10



15

20

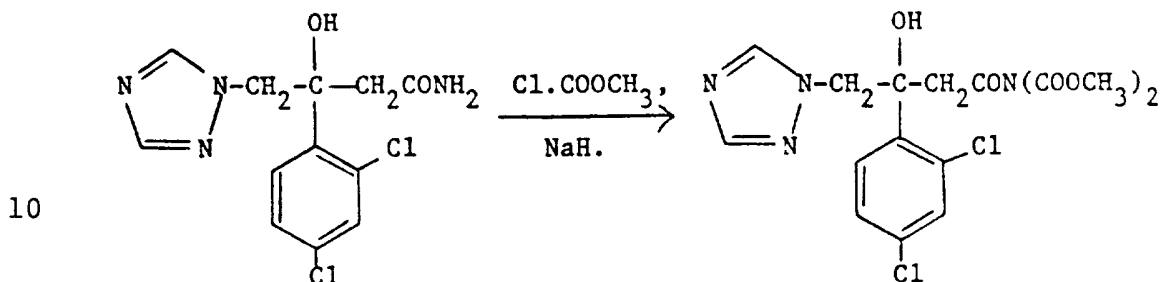
25

Esim. No.	R^3	s.p. (°C)	Analyysi, % (teoreettiset arvot sulussa)		
			C	H	N
46	$CH_3CH_2-C(=O)-$	101-3°	48,2 (48,5)	4,3 (4,3)	14,7 (15,1)
47	$Cl-C_6H_4-C(=O)-$	183-4°	50,3 (50,3)	3,4 (3,3)	12,1 (12,3)

Esimerkki 48

2-(2,4-dikloorifenyyl)-3-(N,N-dimetoksikarbonyyli-kar-
bamoyyli)-1-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)propan-2-olin
valmistus

5



15 3-karbamoyyli-2-(2,4-dikloorifenyyl)-1-(1H-1,2,4-
 triatsol-1-yyli)propan-2-olia (0,94 g, 3 mmoolia) lisät-
 tiin suspensioon, jossa oli öljytöntä natriumhydriä
 (0,14 g, 5,8 mmoolia) kuivassa tetrahydrofuraanissa
 (10 ml). Suspensiota sekoitettiin tunnin ajan ja sitten
 lisättiin tiputtamalla 15 minuutin kuluessa liuos, jossa
 oli metyyliklooriformiaattia (0,6 g, 6,3 mmoolia) kuivassa
 20 tetrahydrofuraanissa (10 ml). Seosta sekoitettiin huoneen
 lämpötilassa 3 tuntia ja sitten liuotin haihdutettiin pois
 vakuumissa. Jäännös jaettiin kyllästettyyn natriumvety-
 karbonaatin vesiliuokseen (10 ml) ja etyyliasetaattiin
 (40 ml) liukeneviin osiin ja orgaaninen faasi erotettiin
 25 pestiin suolaliuoksella (10 ml) kuivättiin. Jäännös kromato-
 grafioitiin piidioksidilla eluoimalla etyyliasetaatti/me-
 tanoli-seoksella 95:5 (tilavuussuhde), ja tuotetta sisäl-
 tävät fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin ja
 kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatti-heksaani-seoksesta,
 30 jolloin saatiin otsikon yhdistettä, (62 mg, 5 %), sp.
 155-6°.

Analyysi, %

Saatu:

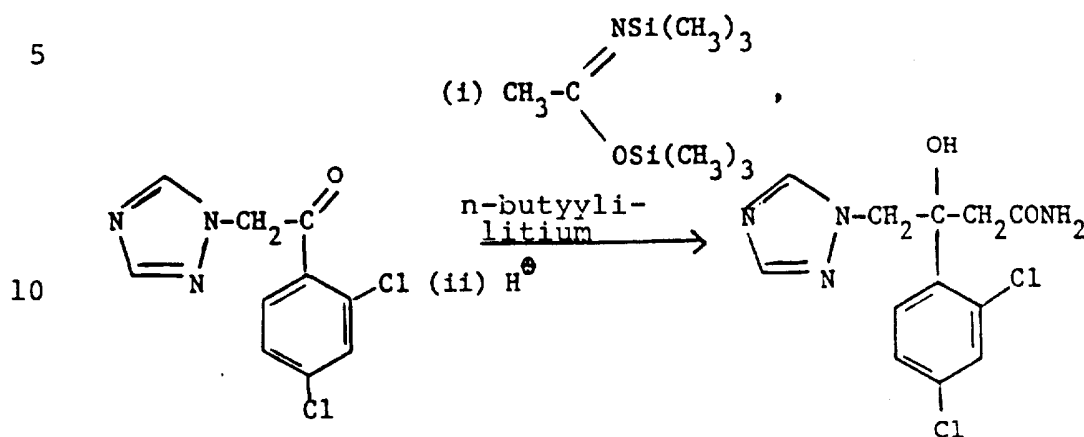
C, 44,5; H, 3,7; N, 13,2

Laskettu

35

yhdistöksi $C_6H_{16}N_4O_6Cl_2$: C, 44,5; H, 3,7; N, 13,0

Esimerkki 49

1-karbamoyyli-2-(2,4-dikloorifenyyl)-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)propan-2-olin valmistus

15 Bis(trimetyylisilylyli)asetamia (1,99 g) sekoitettiin -70° :ssa kuivassa tetrahydrofuraanissa (15 ml) lisättäessä tiputtamalla kymmenen minuutin aikana n-butyyllitiumia heksaanissa (6,3 ml, 1,55 mol). Saatua liuosta sekoitettiin -70° :ssa 30 minuuttia, sitten

20 lisättiin tiputtamalla 10 minuutin aikana liuos, jossa oli 2-(1H,1,2,4-triatsol-1-yyli)-2',4'-diklooriasetofenonia (1,0 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa (10 ml), ja seosta sekoitettiin $1\frac{1}{2}$ tuntia -70° :ssa. Reaktioseoksen annettiin sitten lämmitä huoneen lämpötilaan, ja lisättiin vettä (5 ml) ja suolahappoa (7 ml, 2-norm.).

25 Seoksen pH säädettiin sitten arvoon 8 lisäämällä kiinteätä natriumvetykarbonaattia ja sitten uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 10 ml). Yhdistetyt utteet pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella (3 x 10 ml), kuivattiin (MgSO_4), ja haihdutettiin hartsiksi, 1,1 g.

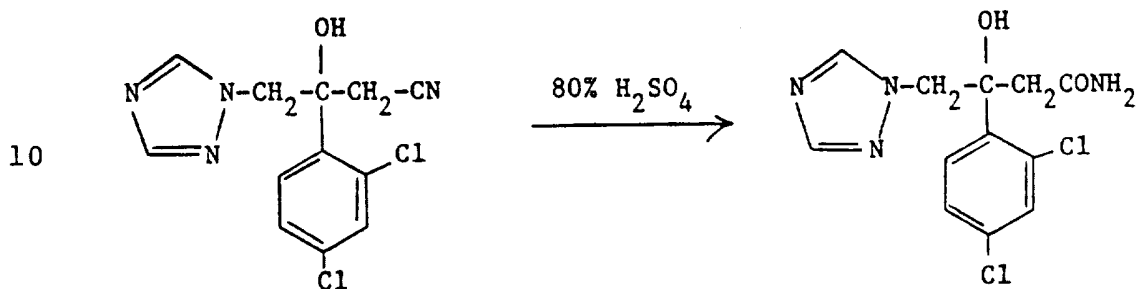
30 Tämä hartsi kromatografioitiin piidioksidilla ("Kieselgel 60", Merck), eluoimalla eetterillä, jossa oli 5 til.-% etanolia. Reagoimattoman ketonin eluoitumisen jälkeen eluoitui tuote, ja tätä ainetta sisältävät fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin puhdasta otsikon yhdistettä, (0,21 g), jonka

35

vahvistettiin spektroskooppisesti olevan identtinen
esimerkin 4 tuotteen kanssa.

Esimerkki 50

5 1-karbamoyyli-2-(2,4-dikloorifenyyl)-3-(1H-1,2,4-tri-
atsol-1-yyli)propan-2-olin valmistus



15 1-syano-2-(2,4-dikloorifenyyl)-3-(1H-1,2,4-triat-
sol-1-yyli)propan-2-olia (1,0 g) lämmitettiin 60^o:ssa
2½ tuntia rikkihapossa (10 ml, 80 %). Sitten reaktioseos
jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, käsiteltiin huolelli-
sesti veden kanssa (100 ml) ja pH säädettiin kiinteällä
natriumhydroksidilla arvoon 9. Muodostunut liuos uutettiin
20 metyleenikloridilla (3 x 50 ml), ja yhdistetyt uutteen
haihdutettiin hartsiksi, joka kromatografioitiin piidiok-
sidilla ("Kieselgel 60", Merck), eluoimalla metyleeniklo-
ridilla, jossa oli 3 til.-% metanolia, lisäämällä metanolin
osuus 6 %:ksi. Fraktiot, joiden pääteltiin ohkokromatograa-
25 fisen analyysin perusteella sisältävän tuotetta, yhdistet-
tiin ja haihdutettiin valkeaksi kiinteäksi aineeksi,
0,91 g. Tämä liuotettiin kiehuaen asetonin ja etyleeni-
kloridin seokseen ja tuote saostettiin lisäämällä heksaa-
nia, jolloin saatiin hienoja kiteitä, sp. 144-145,5^o,
30 0,61 g, joiden vahvistettiin spektroskooppisesti olevan
identtisiä esimerkin 4 tuotteen kanssa, vakuuissa 7 tun-
nin ajan 80^o:ssa kuivaamisen jälkeen.

Esimerkki 51

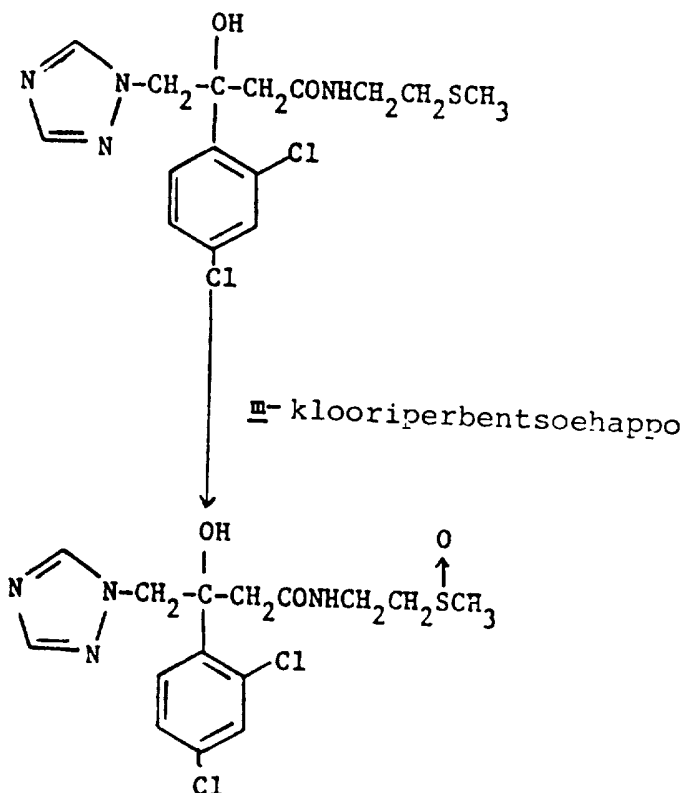
2-(2,4-dikloorifenylyli)-1-{N-(2-metyylisulfinyyli)-
etyyli}karbamoyyli}-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)propan-2-
olin valmistus

5

10

15

20



25

30

35

2-(2,4-dikloorifenylyli)-1-{N-(2-metyylitio^oetyyli)-
karbamoyyli}-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)propan-2-olia
(0,8 g) ja m-klooriperbentsoehappoa (85 %, 0,35 g, 1
ekviv.) sekoitettiin huoneen lämpötilassa isopropanolin
ja metyleenikloridin seoksessa (1:1, til./til. 40 ml)
kaksi päivää. Liuottimet poistettiin sitten vakuumissa,
ja jäännös kromatografioidiin piidioksidilla (Merck,
"Kieselgel 60", 25 g), eluoimalla kloroformin, metano-
lin ja ammoniakkin (om.p. 0,880) seoksella (160:20:5,
tilavuussuhde). Osa isomeerista, joka eluoitui ensin,
saatiin puhtaana, 116 mg, sp. 168-170°.

Analyysi, %

Saatu:

C, 44,1; H, 4,4; N, 13,5

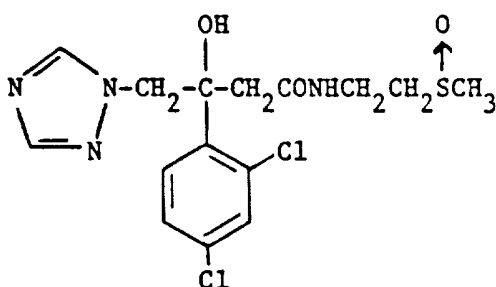
C₁₅H₁₈Cl₂N₄O₃S odellyttää: C, 44,4; H, 4,5; N, 13,8

Aineen pääosa eluotui kumpaakin diastereoisomeeria sisältävänä seoksena (330 mg). Tätä ainetta käytettiin valmistettaessa seuraavaa sulfonia.

Esimerkki 52

5 2-(2,4-dikloorifenyyl)-1- {B-(2-metyylisulfonyli)etyyli}-
karbamoyyli} -3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)propan-2-
olin valmistus

10

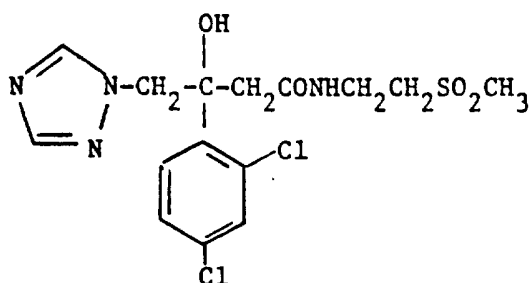


15



m-klooriperbentsoehappo

20



25

30

35

Edellisessä esimerkissä saatua diastereoisomeerien erottamatonta seosta (300 mg) ja m-klooriperbentsoehappoa (140 mg) sekoitettiin yhdessä isopropanolin ja metyylikloridin seoksessa (til.suhde 1:1, 20 ml) 0°:ssa. Reaktioseoksen oltua tunnin 0°:ssa, sen annettiin palautua huoneen lämpötilaan ja sekoitettiin yön ajan. Sitten poistettiin liuottimet vakuuissa ja jäännös liuotettiin etyyliasetattiin (50 ml). Saatua liuos pestiin kyllästetyllä

natriumvetykarbonaatti-liuoksella (2 x 20 ml sitten kyl-
lästetyllä natriumkloridiliuoksella (2 x 20 ml), kuivat-
tiin (MgSO₄) ja haihdutettiin hartsiiksi, jota trituroi-
tiin di-isopropyylieetterin kanssa, jolloin saatiin val-
keata kiinteätä ainetta, 209 mg, sp. 123-124°.

Analyysi, %

Saatu: C, 42,6; H, 4,3; N, 13,2

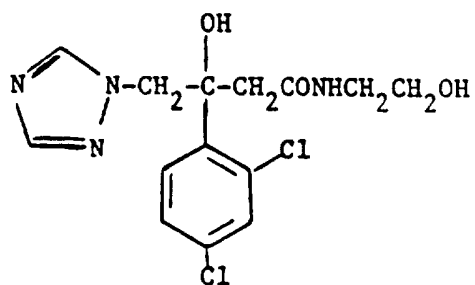
C₁₅H₁₈Cl₂N₄O₄S edellyttää: C, 42,8; H, 4,3; N, 13,3

10

Esimerkki 53

1-atsiridinylikarbonyyli-2-(2,4-dikloorifenyli)-3-
(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)propan-2-olin valmistus

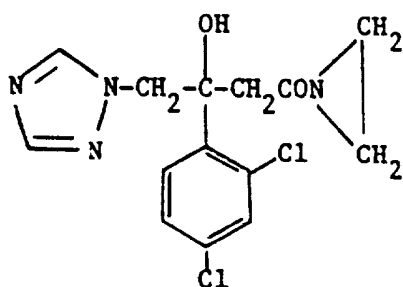
15



20

Trifenyylifosfiini
dietyyliatsodikarboksylaatti

25



30

1-(N- $\bar{2}$ -hydroksietyyli $\bar{7}$ karbamoyyli)-2-(2,4-diklooridenyyli)-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)propan-2-olia (1,0 g), trifenyylifosfiinia (1,09 g) ja dietyyli-atsodi-karboksylaattia (0,72 g) sekoitettiin huoneenlämpötilassa
 5 20 tuntia kuivassa tetrahydrofuraanissa (20 ml). Reaktioseos laimennettiin sitten vedellä (70 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 a 50 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella (2 x 20 ml), kuivattiin (MgSO₄), ja haihdutettiin ruskeaksi hartsiksi. Tämä aine kromatografioitiin Merck'in "Kieselgel 60"-piidioksidilla, eluimalla 5 til.-% etanolia sisältävällä eetterillä, lisäämällä sitten eetterin etanolipitoisuus 10 %:ksi. Eluoitunut aine, joka oli ohkokromatograafisen analyysin perusteella todeten yhtä yhdistettä,
 10 kiteytettiin etyyliasetaatti/n-pentaani-seoksesta, jolloin saatiin otsikon yhdisteen värittömiä kiteitä, 441 mg, sp. 151-153°.

Analyysi, %

Saatu: C, 49,2; H, 4,0; N, 16,3

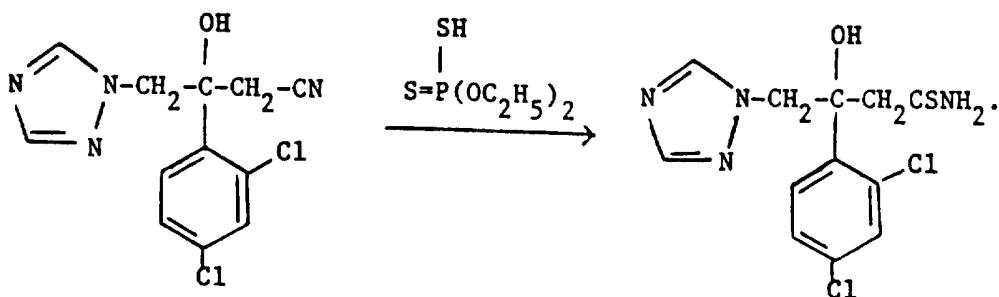
20 C₁₄H₁₄Cl₂N₄O₂ edellyttää: C, 49,3; H, 4,1; N, 16,4

Esimerkki 54

2-(2,4-dikloorifenyyl)-1-tiokarbamoyyli-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)-propan-2-olin valmistus

25

30



35

Seosta, jossa oli 3-syano-2-(2,4-dikloorifenylyli)-
 1-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)propan-2-olia (250 mg), 0,0-
 dietyyli-ditiofosforihappoa (0,5 ml) ja vettä (0,1 ml),
 lämmitettiin vesihauteella 3 tuntia, haihdutettiin vakuu-
 5 missä öljyksi ja kromatografioitiin "Merck 60H" (kauppanimi)-
 piidioksidilla (10 g) eluoimalla etyyliasetaatilla. Kui-
 viin haihduttamisen jälkeen eluoitunut tuote trituroitiin
 petrolieetterissä (kp. 40-60°), jolloin saatiin otsikon
 yhdistettä keltaisena kiinteänä aineena (143 mg).
 10 sp. 158-159°.

Analyysi, %

Saatu:

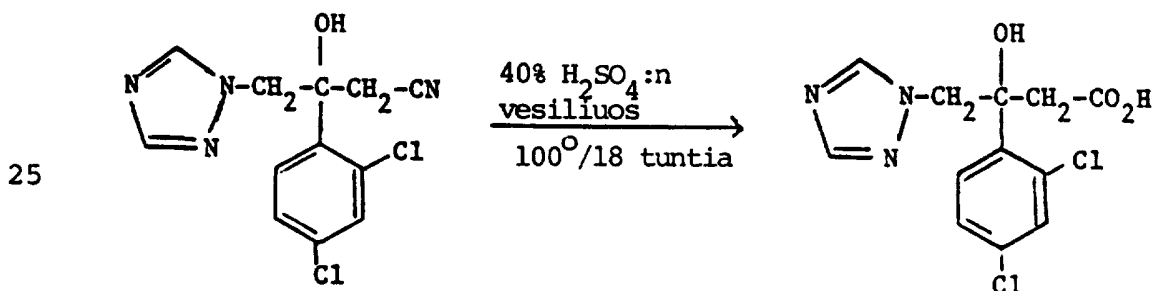
C, 43,8; H, 3,6; N, 16,9

Laskettu yhdisteelle C₁₂H₁₂Cl₂N₄OS: C, 43,6; H, 3,6; N, 16,9

15 Seuraavat valmistukset, joissa kaikki lämpötilat
 ovat Celsius-asteita, kuvaavat eräiden lähtöaineiden
 valmistusta:

Valmistus 1

20 1-karboxi-2-(2,4-dikloorifenylyli)-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-
 yyli)propan-2-olin valmistus



30 1-syano-2-(2,4-dikloorifenylyli)-3-(1H-1,2,4-
 triatsol-1-yyli(-2-propanolia (4 g, 13,9 mmoolia) liuo-
 tettiin 40-%:iseen rikkihapon vesiliuokseen (100 ml) ja
 lämmitettiin öljyhauteessa 100-110°:ssa 18 tuntia. Sitten
 liuos jäädytettiin, laimennettiin vedellä (200 ml),
 ja tehtiin alkaliseksi lisäämällä hitaasti kiinteätä
 35 natriumvetykarbonaattia. Sitten seos uutettiin useaan
 kertaan etyyliasetaatilla (3 x 100 ml) ja vesifaasi teh-
 tiin happameksi (pH 3) lisäämällä laimeata ortofosfori-
 happoa. Vesifaasi uutettiin sitten eetterillä (3 x 150 ml),

yhdistetyt eetteriuutteet pestiin kerran vedellä, ja sitten kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Haihduttamalla eetteri pois saatiin otsikon yhdistettä vaaleankeltaisena kiinteänä aineena, 2,7 g, (62 %), sp.158-9°.

5 Analyysi, %

Saatu: C, 46,35; H, 3,5; N, 13,6

$C_{12}H_{11}Cl_2N_3O_3$ edellyttää: C, 45,6; H, 3,5; N, 13,3.

10 Samalla tavalla valmistettiin myös 1-karboksi-2-(2,4-difluorifenyyli)-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)propan-2-olia, sp. 185-7°.

Analyysi, %

Saatu: C, 50,8; H, 3,9; N, 14,8

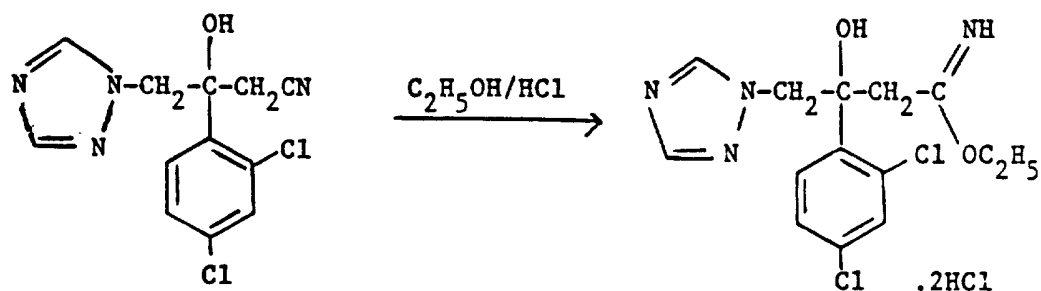
Laskettu

15 yhdisteelle $C_{12}H_{11}F_2N_3O_3$: C, 51,0; H, 3,9; N, 14,8

Valmistus 2

3-(2,4-dikloorifenyyli)-3-hydroksi-4-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)butyyri-imidihapon, etyyliesteri-dihydrokloridin valmistus

20



25

30

1-syaano-2-(2,4-dikloorifenyyli)-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)propan-2-olia (1 g) liuotettiin kuivaan etyylialkoholiin (100 ml) ja liuokseen johdettiin kuivaa kloorivetykaasua kuplina 0°:ssa 10 minuuttia. Reaktio-

35 Kiinteä aine pestiin sitten kuivalla eetterillä ja

kuivattiin, jolloin saatiin otsikon yhdistettä, (1,15 g),
sp. 154-156°. Tuotetta käytettiin esimerkissä 4.

Analyysi, %

Saatu: C, 40,6; H, 4,4; N, 13,6

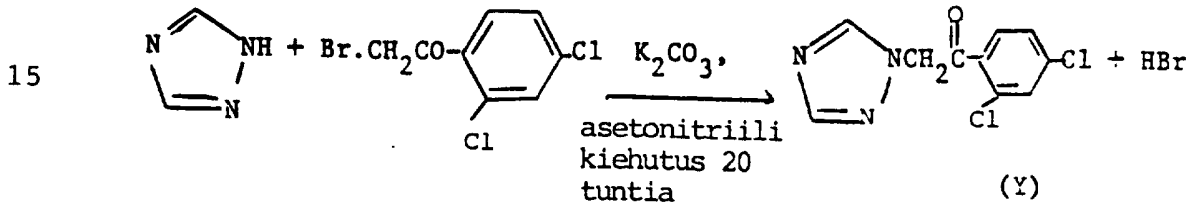
5 Laskettu

yhdisteelle $C_{14}H_{16}Cl_2N_2O_2 \cdot 2HCl$: C, 40,4; H, 4,4; N, 13,5

Valmistus 3

10 (i) 2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)-2',4'-diklooriasetofenin (Y) valmistus

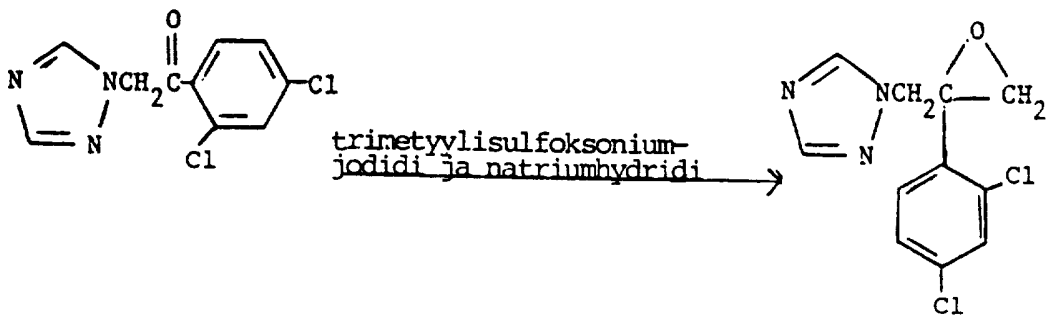
Tätä yhdistettä valmistettiin samalla menetelmällä,
jota on kuvattu GB-patenttjulkaisussa nro 1512918:



20

(ii) 2-(2,4-dikloorifenylyli)-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-
yyylimetyyli)-oksiraanin (Z) valmistus

25



30

(Y)

(Z)

35

3,78 g (0,079 moolia) natriumhydridiä (50 %:inen
öljydispersio) suspendoitiin, sekoittaen, 20 ml:aan kui-

vaa eetteriä. Eetteri poistettiin sitten dekantoimalla, ja natriumhydridi kuivattiin kuivassa typpivirrassa. Lisättiin 100 ml kuivaa dimetyylisulfoksidia ja sen jälkeen 17,34 g (0,079 moolia) kuivaa jauhettua trimetyylisulfoksoniumjodidia, annoksittain, 15 minuutin kuluessa. Saatua seosta sekoitettiin 30 minuuttia huoneen lämpötilassa (20°C). Sitten lisättiin 18,33 g (0,072 moolia) yhdistettä (Y) liuoksena 50 ml:ssa kuivaa dimetyylisulfoksidia. Seosta lämmitettiin 60°C:ssa 3 tuntia ja sitten se saatiin paikoillaan huoneen lämpötilassa yön ajan. Reaktioseos jäädytettiin ja kaadettiin jäihin. Tuote uutettiin sitten etyyliasetaattiin (600 ml). Etyyliasetaattikerros erotettiin, kuivattiin magnesiumsulfaattilla, ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin punaista hartsia. Kromatografioitaessa hartsi kolonnissa piidioksidilla, eluoimalla eetterillä, saatiin tuotetta (Z). Haihduttamalla kuiviin saatiin 6,62 g (34,4 %) otsikon yhdistettä (Z) hartsinä, joka muuttui kiinteäksi trituroitaessa. Puhdas tuote sulii 57-59°C:ssa.

20 Analyysi, %

Saatu: C, 48,6; H, 3,3; N, 15,3

Laskettu

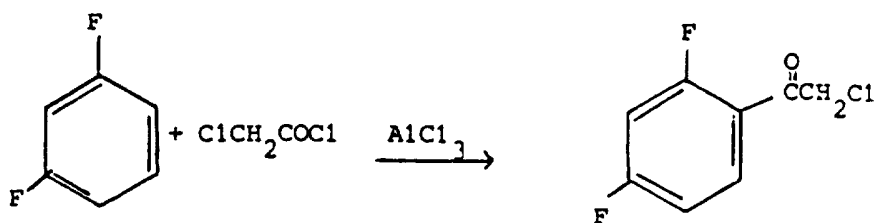
yhdisteelle C₁₁H₉Cl₂N₃O: C, 49,0; H, 3,4; N, 15,5

25

Valmistus 4

(A) 2-kloori-2',4'-difluoriasetofenonin valmistus

30



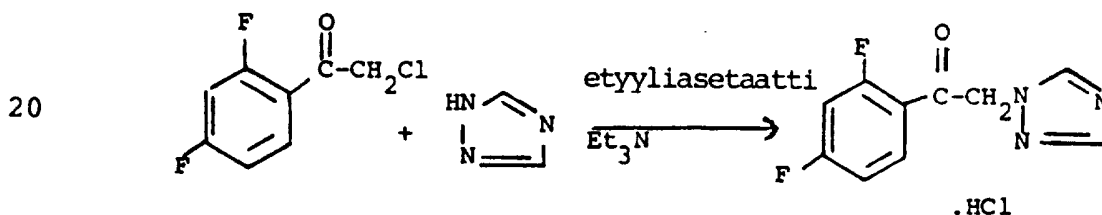
35

Klooriasetyylikloridia (113 g, 1,0 moolia) lisättiin tiputtamalla sekoitettuun seokseen, jossa oli 1,3-difluoribentseeniä (114 g, 1,0 moolia) ja kuivaa aluminium-

kloridia (146,6 g 1,1 moolia) huoneen lämpötilassa (20°C). Seosta sekoitettiin vielä viisi tuntia 50-55°C:ssa. Lisättiin hitaasti metyleenikloridia (48,5 ml) annettaessa seoksen jäähtyä huoneen lämpötilaan. Metyleenikloridikerros erotettiin, pestiin vedellä (2x 320 ml) ja liuotin poistettiin tislaamalla vakuuissa, jolloin jäljelle jäi vaaleankeltaista kiinteätä ainetta (180 g).

Osa raakatuotteesta (145 g) kiteytettiin n-heksaanista (435 ml), jolloin saatiin otsikon yhdistettä (113 g, 73 %), sp. 47-49°C (kirjallisuudessa [Von D.Ehlers, H. Bercher ja A. Grisk, J, Prakt, Chem., 315, 1169 (1973)] 46,5°C). IR (KBr) js nmr (CDCl₃) olivat toivotun rakenteen mukaiset.

15 (B) 2',4'-difluori-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)asetofenoni-
hydrokloridin valmistus



Seokseen, jossa oli 1,2,4-triatsolia (30,4 g 0,44 moolia) ja trietyyliamiinia (15,1 g, 0,15 moolia) kiehuvasa etyyliasetaatissa (186 ml), lisättiin liuos, jossa oli 2-kloori-2',4'-difluoriasetofenonia (38,1 g, 0,2 moolia) etyyliasetaatissa (80 ml). Seosta kiehutettiin kuusi tuntia, sitten se jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja liukenemattomat aineet poistettiin suodattamalla. Suodos pestiin vedellä (2 x 200 ml) ja sitten liuotin poistettiin tislaamalla vakuuissa. Raaka tuote liuotettiin etyyliasetaatiiin (150 ml), minkä jälkeen lisättiin 25 %:sta paino/tilavuus) HCl-kaasun isopropanoli liuosta. Seosta jauhettiin 0°C:ssa tunnin ajan ja sitten kiinteä aine koottiin talteen suodattamalla ja kuivattiin, jolloin

saatiin otsikon yhdistettä (21,6 g, 40 %), sulamispiste 167-170°C. IR(KBr) ja NMR (DMSO) olivat toivotun rakenteen mukaiset.

5 Tämä väliyhdiste karakterisoitiin vapaana emäksenä, jota valmistettiin seuraavalla menetelmällä:

Sekoitettuun lietteeseen, jossa oli natriumvetykarbonaattia (16,8 g, 0,2 moolia) ja 1,2,4-triatsolia (27,6 g 0,4 moolia) kiehuvasa tolueenissa (180 ml), lisättiin liuos, jossa oli 2-kloori-2',4'-difluoriasetofenonia (38,1 g, 0,2 moolia) tolueenissa (45 ml). Seosta sekoitettiin kiehua kolme tuntia ja reaktion aikana muodostunut vesi poistettiin käyttämällä Dean-Stark-loukua. Reaktioseos jäädytettiin huoneen lämpötilaan ja sitten lisättiin vettä (180 ml). Tolueenikerros erotettiin ja liuotin poistettiin tislaamalla vakuuissa. Saatu vaaleanruskeakiinteä aine kiteytettiin etyyliasettaatti/n-hekseeni-seoksesta (1:1) (70 ml), jolloin saatiin otsikon yhdistettä (3,9 g), sulamispiste 103-105°C. IR (KBr) ja nmr (CDCl₃) olivat toivotun rakenteen mukaiset.

20 Analyysi, %

Saatu: C, 53,6; H, 3,15; N, 18,7

Laskettu

yhdisteelle C₁₀H₇F₂N₃O: C, 53,8; H, 3,2; N, 18,8

25 4'-kloori-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli) asetofenonin osalta viitataan julkaisuun DE-OS 2431407.

AktiivisuusarvotHiirillä, PD₅₀ (suun kautta) -arvot annoksina mg/kg:

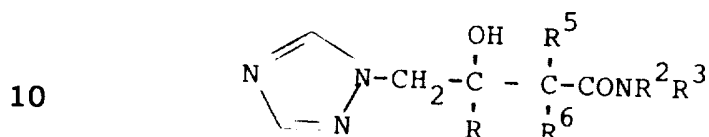
	Tuote esimer- kissä nro	PD ₅₀ (mg./kg.)
5	1	1,3
	2	1,3
	3	~ 40
10	4	0,2
	5	0,2
	6	~ 20
	7	0,4
15	8	0,1
	9	0,4
	10	0,1
	11	~ 30
20	12	3,1
	13	~ 40
	14	0,4
	15	0,2
25	16	~ 20
	17	1,5
	18	0,4
	19	2,2
30	20	0,1
	21	0,6
	22	0,2
	23	0,2
35	24	0,4

	Tuote esimer- kissä nro	PD_{50} (mg./kg.)
	25	3,5
	26	2,2
5	27	4,2
	28	4,2
	29	4,2
	30	0,1
10	31	3,1
	32	0,2
	33	0,3
	34	0,1
15	35	2,0
	36	10
	37	0,4
	38	0,4
20	39	0,5
	40	0,2
	41	3,1
	42	0,6
25	43(B)	0,2
	44	0,2
	45	0,1
	46	0,1
30	47	0,1
	48	~ 0,3
	49	0,2
	50	0,2

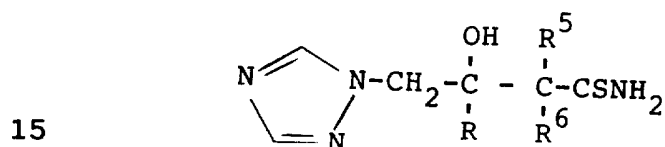
	Tuote esi- merkissä nro 52 (isomeeri, joka sulaa 168-170° :ssa)	\underline{PD}_{50} (mg./kg.)
5	52	0,1
	53	4,2
	54	0,5

Patenttivaatimus

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten, kaa-
van (Ia) tai (Ib) mukaisten 2-aryyli-3-(karbamoyyli tai
5 tiokarbamoyyli)-1-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)-propan-2-
olijohdannaisten ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien
happoadditiosuolojen valmistamiseksi,

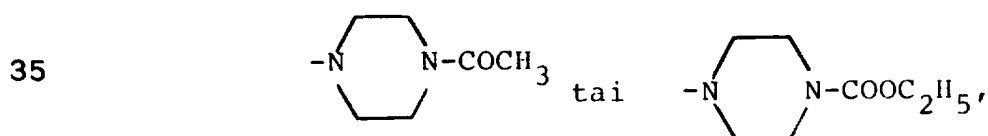
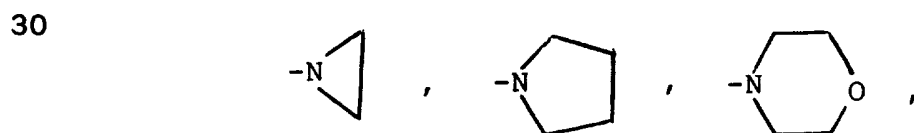


(Ia)



(Ib)

joissa R on fenyyli, jossa on substituentteina 1 tai 2
halogeeniatomia, jotka on valittu fluorista ja kloorista;
ja R⁵ ja R⁶ kumpikin on H tai CH₃; ja joko (a) R² on H, CH₃
20 tai C₂H₅; ja R³ on H, C₁-C₆-alkyyli, p-klooribentsyyli, p-
kloorifenetyyli, p-metyylifenetyyli, -CH₂-CF₃, 1-adaman-
tyyli, 4-pyridyylimetyyli, syklopropyyli, karbamoyylimet-
tyyli, -CH₂·CH=CH₂, 2-hydroksietyyli, 2-(dimetyyliami-
no)etyyli, 2-(metyylitio)etyyli, 2-(metyylisulfinyyli)-
25 etyyli, 2-(metyylisulfonyyli)-etyyli, p-kloorifenyyli tai
2-(p-kloorifenoksi)etyyli; tai (b) R² ja R³ yhdessä typ-
piatomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, merkitsevät
ryhmää, jonka kaava on:

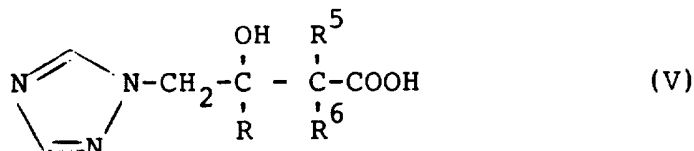


(c) R^2 on H ja R^3 on asetyyli, propionyyli tai p-klooribentsoyyli; tai

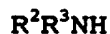
(d) R^2 ja R^3 molemmat merkitsevät ryhmää $-\text{COOCH}_3$,
t u n n e t t u siitä, että

5 a) yhdisteen (Ia) valmistamiseksi

1) annetaan kaavan (V) mukaisen yhdisteen,

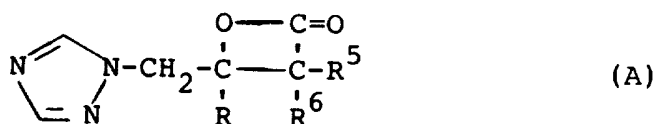


15 tai sen asylointijohdannaisen, jossa kaavassa R, R^5 ja R^6 ovat edellä määriteltyjä, reagoida yhdisteen kanssa, jonka kaava on



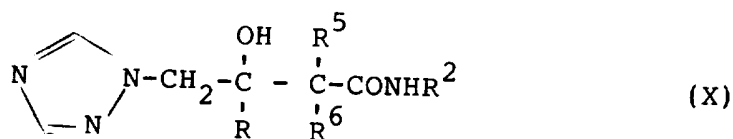
20 jossa R^2 ja R^3 ovat edellä määriteltyjä, tai

2) annetaan yhdisteen, jonka kaava on



30 jossa R, R^5 ja R^6 ovat edellä määriteltyjä, reagoida amiinin kanssa, jonka kaava on $\text{R}^2\text{R}^3\text{NH}$, jossa R^2 ja R^3 ovat edellä määriteltyjä, tai

3) sellaisten kaavan (Ia) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R^2 on H, CH_3 tai C_2H_5 , ja R^3 on asetyyli, propionyyli tai p-klooribentsoyyli, annetaan yhdisteen, jonka kaava on



5

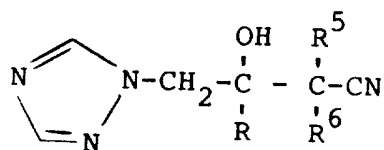
jossa R, R², R⁵ ja R⁶ ovat edellä määriteltyjä reagoida happohalogenidin kanssa, jonka kaava on



10

jossa R³ on edellä määritelty ja X on Cl tai Br, tai
 4) sellaisten kaavan (Ia) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R² ja R³ ovat vetyjä, hydrolysoidaan yhdiste, jonka kaava on

15

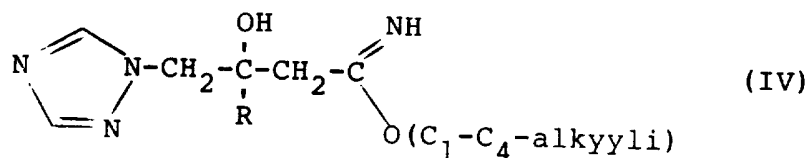


20

jossa R, R⁵ ja R⁶ ovat edellä määriteltyjä, edullisesti vesipitoisella rikkihapolla enintään 100°C:ssa tai
 5) sellaisten kaavan (Ia) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R², R³, R⁵ ja R⁶ ovat vetyjä,
 A) annetaan yhdisteen, jonka kaava on

25

30



35

edullisesti happoadditiosuolan muodossa, reagoida hapon

kanssa, edullisesti lämmittämällä reagensseja orgaanises-
sa liuottimessa enintään 180°C:ssa tai
B) annetaan yhdisteen, jonka kaava on

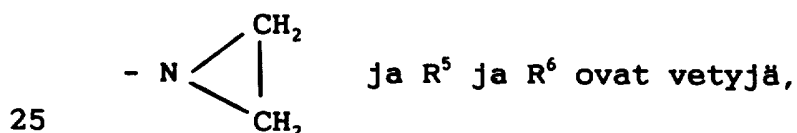
5



10 jossa R on edellä määritelty, reagoida ensiksi n-butyylil-
itiumin ja bis(trimetyylisilyyli)asetamidin reaktiotuot-
teen kanssa, ja sitten hapon kanssa, tai

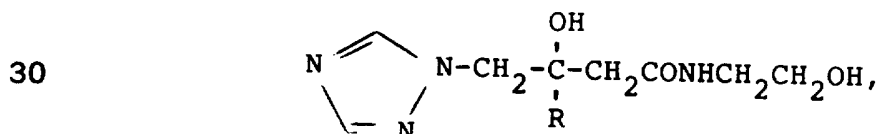
6) sellaisten kaavan (Ia) mukaisten yhdisteiden valmista-
miseksi, joissa R² ja R³ ovat alkyylejä tai toinen on al-
15 kyyli ja toinen on vety, alkyloidaan vastaava kaavan (Ia)
mukainen yhdiste, jossa R² ja R³ ovat vetyjä, edullisesti
sopivalla määrällä C₁-C₄-alkyylijodidia tai -bromidia
emäksen läsnäollessa, tai

7) sellaisten kaavan (Ia) mukaisten yhdisteiden valmista-
miseksi, joissa R² ja R³ yhdessä typpiätomien kanssa, jo-
20 hon ne ovat kiinnittyneitä, muodostavat ryhmän



25

annetaan yhdisteen, jonka kaava on



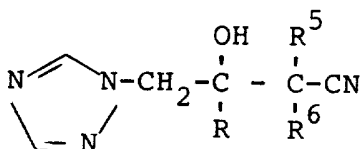
30

jossa R on edellä määritelty, reagoida trifenyylifos-
fiinin ja dietyyliatsodikarboksylaatin kanssa, tai

35

b) yhdisteen (Ib) valmistamiseksi annetaan yhdisteen, jonka kaava on

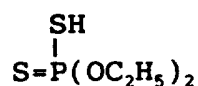
5



10

jossa R, R⁵ ja R⁶ ovat edellä määriteltäviä, reagoida yhdisteen kanssa, jonka kaava on:

15



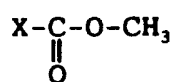
veden läsnäollessa, tai

c) yhdisteen (Ia) valmistamiseksi, jossa R² ja R³ molemmat merkitsevät ryhmää -COOCH₃,

20

annetaan kaavan (Ia) mukaisen yhdisteen, jossa R² ja R³ ovat vetyjä, reagoida ainakin 2 ekvivalentin kanssa metyylihalogeeniformiaattia, jonka kaava on

25



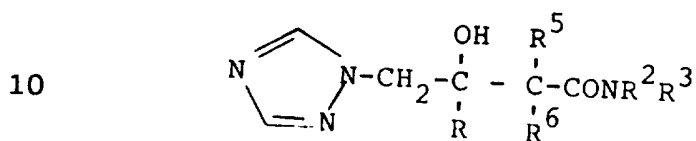
jossa X on Cl tai Br, ja

30

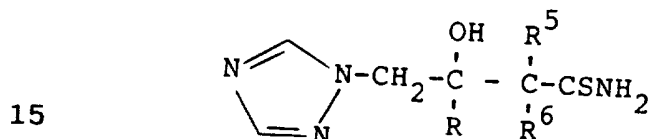
d) vaiheesta a), b) tai c) saatu, kaavan (Ia) tai (Ib) mukainen yhdiste muutetaan haluttaessa farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi antamalla sen reagoida sopivan hapon kanssa.

Patentkrav

Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 2-aryl-3-(karbamoyl eller tiokarbamoyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-propan-2-olderivat med formeln (Ia) eller (Ib) och farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter därav,

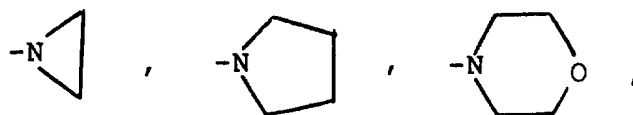


(Ia)

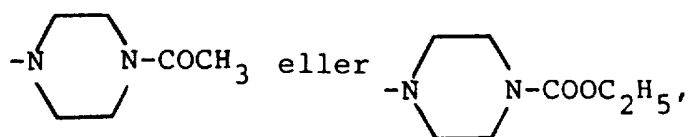


(Ib)

där R är fenyl, som substituerats med 1 eller 2 halogenatomer, vilka valts bland fluor och klor; och R⁵ och R⁶ båda är H eller CH₃; och antingen (a) R² är H, CH₃ eller C₂H₅; och R³ är H, C₁-C₆-alkyl, p-klorbensyl, p-klorfenetyl, p-metylfenetyl, -CH₂-CF₃, 1-adamantyl, 4-pyridylmetyl, cyklopropyl, karbamoylmetyl, -CH₂.CH=CH₂, 2-hydroxyetyl, 2-(dimetylamino)etyl, 2-(metyltio)etyl, 2-(metylsulfinyl)etyl, 2-(metylsulfonyl)etyl, p-klorfenyl eller 2-(p-klorfenoxi)etyl; eller (b) R² och R³ tillsammans med kväveatomen, med vilken de är bundna, betecknar en grupp med formeln:



35



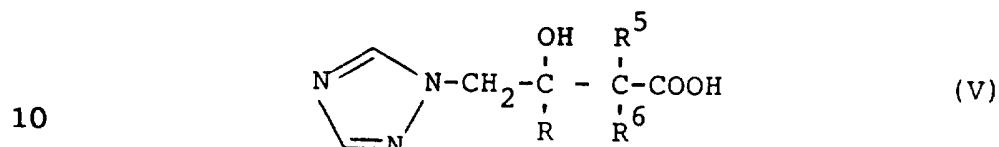
(c) R^2 är H och R^3 är acetyl, propionyl eller p-klorbensoyl; eller

(d) R^2 och R^3 båda betecknar gruppen $-\text{COOCH}_3$,

k ä n n e t e c k n a t därav, att

5 a) för framställning av föreningen (Ia)

1) omsätts en förening, som har formeln (V)



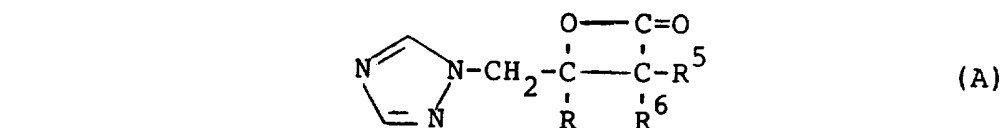
eller ett acyleringsderivat därav, i vilken formel R, R^5 och R^6 betecknar samma som ovan, med en förening, som har

15 formeln



där R^2 och R^3 betecknar samma som ovan, eller

20 2) omsätts en förening, som har formeln

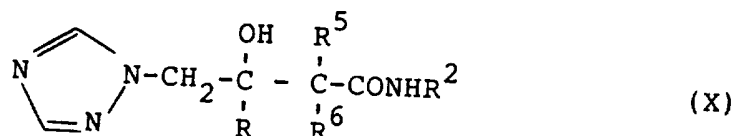


där R, R^5 och R^6 betecknar samma som ovan, med en amin, som har formeln $\text{R}^2\text{R}^3\text{NH}$, där R^2 och R^3 betecknar samma som ovan, eller

30 3) för framställning av sådana föreningar med formeln

(Ia), där R^2 är H, CH_3 eller C_2H_5 och R^3 är acetyl, propionyl eller p-klorbensoyl, omsätts en förening, som har formeln

35



5

där R, R², R⁵ och R⁶ betecknar samma som ovan, med en syrahalogenid, som har formeln

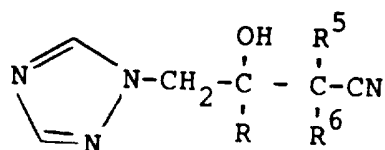
10



där R³ betecknar samma som ovan och X är Cl eller Br, eller

4) för framställning av sådana föreningar med formeln (Ia), där R² och R³ är väteatomer, hydrolyseras en förening, som har formeln

20



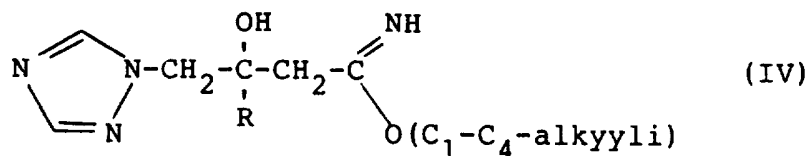
där R, R⁵ och R⁶ betecknar samma som ovan, företrädesvis med vattenhaltig svavelsyra vid upp till 100°C, eller

25

5) för framställning av sådana föreningar med formeln (Ia), där R², R³, R⁵ och R⁶ betecknar väte,

A) omsätts en förening med formeln

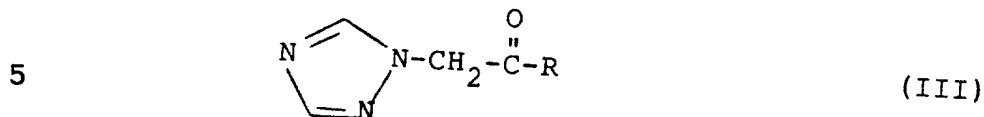
30



företrädesvis i form av ett syraadditionssalt, med en syra, företrädesvis genom att uppvärma reagenser i ett organiskt lösningsmedel vid upp till 180°C, eller

35

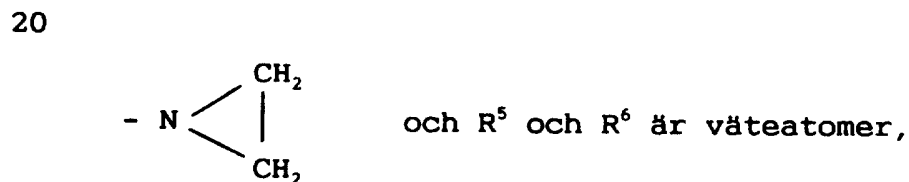
B) omsätts en förening, som har formeln



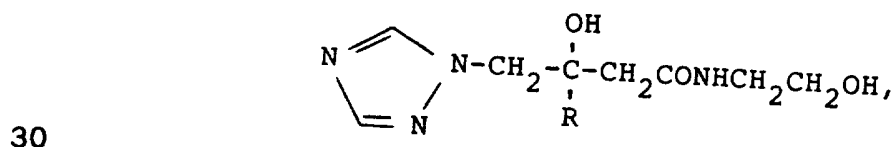
där R betecknar samma som ovan, först med en reaktions-
produkt av n-butyllitium och bis(trimetylsilyl)acetamid,
och sedan med en syra, eller

6) för framställning av sådana föreningar med formeln
(Ia), där R² och R³ är alkylgrupper eller den ena är al-
kyl och den andra väte, alkyleras motsvarande förening
med formeln (Ia), där R² och R³ är väteatomer, företrä-
desvis med en lämplig mängd av en C₁-C₄-alkyljodid eller
-bromid i närvaro av en bas, eller

7) för framställning av sådana föreningar med formeln
(Ia), där R² och R³ tillsammans med kväveatomen, med vil-
ken de är bundna, bildar gruppen



25 omsätts en förening, som har formeln

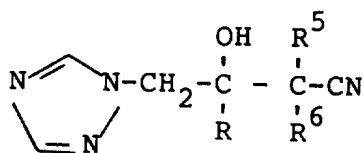


där R betecknar samma som ovan, med trifenylfosfin och
dietylazodikarboxylat, eller

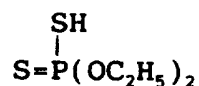
b) för framställning av föreningen (Ib) omsätts en före-
ning, som har formeln

35

5



10 där R, R⁵ och R⁶ betecknar samma som ovan, med en förening, som har formeln

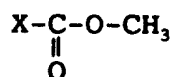


15 i närvaro av vatten, eller

c) för framställning av en förening (Ia), där R² och R³ båda betecknar gruppen -COOCH₃,

omsätts en förening med formeln (Ia), där R² och R³ båda är väteatomer, med åtminstone två ekvivalenter

20 metylhalogenformiat, som har formeln



25 där X är Cl eller Br, och

d) om så önskas, omvandlas föreningen med formeln (Ia) eller (Ib), som erhållits i steget a), b) eller c), till en farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt genom omsättande med en lämplig syra.

30