



⑫ A Terinzagelegging ⑪ 8601189

Nederland

⑲ NL

-
- ⑤4 Nieuwe azoolderivaten, werkwijzen voor het bereiden van deze derivaten en voor hun toepassing.
- ⑤1 Int.Cl⁴: C07D 239/26, C07D 253/06, A61K 31/41, A01N 43/50, A01N 43/653.
- ⑦1 Aanvrager: Sandoz A.G. te Basel, Zwitserland.
- ⑦4 Gem.: Ir. L.W. Kooy c.s.
Octrooibureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuypersstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

-
- ⑳ Aanvraag Nr. 8601189.
- ㉑ Ingediend 12 mei 1986.
- ㉒ Voorrang vanaf 23 mei 1985 en 26 februari 1986.
- ㉓ Landen van voorrang: Zwitserland (CH) en Bondsrepubliek Duitsland (DE).
- ㉔ Nummers van de voorrangsaanvragen: 2204/85 en P 3606149 .
- ㉕ - -

-
- ㉖ Ter inzage gelegd 16 december 1986.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Nieuwe azoolderivaten, werkwijzen voor het bereiden van deze derivaten en voor hun toepassing.

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op azoolderivaten met formule 1, waarin

R_1 en R_2 , onafhankelijk van elkaar, een waterstofatoom, een nitrogroep, halogeenatoom of een lage alkenyl-, lage alkylthio-, lage alkylsulfinyl-, lage alkylsulfonyl-, lage alkyl- of lage alkoxygroep, elk desgewenst mono- of poly-gesubstitueerd door halogeen,

R_3 een lage alkyl-, lage alkenyl- of lage alkynylgroep, elk desgewenst mono- of poly-gesubstitueerd door halogeeneen carboxyl-, lage alkoxy-carbonyl-, lage alkoxy-, lage alkylthio-, amino-, lage alkanoylamino-, lage alkoxy-carbonylamino-, lage alkylamino- en/of lage dialkylaminogroep of een fenylgroep die desgewenst door halogeen, lage alkyl, lage alkoxy, amino, lage alkanoylamino, lage alkoxy-carbonylamino, lage alkylamino, lage dialkylamino, 1-piperazinyl en/of 4-lage alkanoyl-1-piperazinyl is gesubstitueerd, waarbij elke alkyl-, alkenyl- of alkynylgroep die in R_3 aanwezig is door halogeenmono- of poly-gesubstitueerd kan zijn,

X N of CH en

n een geheel getal van 2-5 voorstellen, in een enantiomere of racemische vorm, op werkwijzen voor hun bereiding en op hun toepassing als farmaceutica, bijvoorbeeld antimycotische middelen of als agrochemicaliën, bijvoorbeeld fungiciden.

De lage alkylgroepen bevatten in het bijzonder 1-5, bij voorkeur 1-4, bijvoorbeeld 1 of 2, koolstofatomen. Dit geldt eveneens voor lage alkylgroepen die in andere groepen aanwezig zijn. De lage alkenyl- en lage alkynylgroepen bevatten in het bijzonder 3-6, in het bijzonder 3 of 4, koolstofatomen. Halogeen stelt in het bijzonder een fluor-, chloor-, broom- of jodiumatoom, bij voorkeur een fluor- of chlooratoom, voor. De cycloalkylgroepen die in de verbindingen volgens de uitvinding aanwezig zijn tellen geschikt 3-6 leden, bij voorkeur 3 ($n = 2$).

De verbindingen met formule 1 volgens de uitvinding kunnen in vrije vorm of in de vorm van een zout, bijvoorbeeld in de vorm

van een additiezout met een organisch of anorganisch zuur, in de vorm van een ethanolaatzout of in de vorm van een metaalcomplex, bijvoorbeeld met een metaal uit de Ib, IIa, IIb, VIb, VIIb of VIII^a groep van het periodiek systeem, zoals koper of zink met een anion, zoals chloride, sulfaat of nitraat, voorkomen. De zoutvormen en metaalcomplexen kunnen op een gebruikelijke wijze uit de overeenkomstige vrije vormen en omgekeerd worden verkregen.

Volgens de uitvinding kunnen de verbindingen met formule 1 worden bereid door

10 a) reactie van een verbinding met formule 2, of een verbinding met formule 2 a, waarin R_1 , R_2 , R_3 en n de hiervoor aangegeven betekenissen hebben en R_4 een afsplitsbare groep voorstelt, met een verbinding met formule 3, waarin X een hiervoor aangegeven betekenis heeft en M een waterstofatoom of een metaalequivalent is, of

15 b) reactie van een verbinding met formule 4, waarin R_1 , R_2 , R_3 en n de hiervoor aangegeven betekenissen hebben, met een hiervoor gedefinieerde verbinding met formule 3 en dimethylsulfoniummethylide of dimethyloxosulfoniummethylide, of een voorloper
20 daarvan, waarbij eventueel aanwezige aminogroepen door overeenkomstige beschermende groepen kunnen worden beschermd, welke groepen na het voltooiën van de reactie worden verwijderd en de aldus verkregen verbindingen in vrije vorm of in de vorm van een zout te winnen.

25 Werkwijze a) kan bijvoorbeeld worden uitgevoerd door reactie van een verbinding met formule 2 of 2 a) met een azool met formule 3 als zodanig ($M = H$) of in de vorm van de metaalverbinding ervan ($M = \text{metaal}$), in het bijzonder in de vorm van de alkalimetaalverbinding, bijvoorbeeld het natriumzout, in een inert
30 oplosmiddel, zoals dimethylformamide, tussen kamertemperatuur en het kookpunt van het reactiemengsel.

Werkwijze b) kan op een gebruikelijke wijze worden uitgevoerd, bijvoorbeeld zoals beschreven in JACS 84/3782 (1982), Heterocycles 8/397 (1977) en JACS 87/1353 (1965).

De toegepaste beschermende groepen en afsplitsbare groepen zijn die welke gewoonlijk bij dit type reactie wordt toegepast. Beschermende groepen kunnen op een gebruikelijke wijze worden ingevoerd en verwijderd.

5 De verbindingen met formule 1 bezitten een asymmetrisch koolstofatoom en kunnen daardoor in de vorm van een enantiomeren of mengsels daarvan bestaan, welke op een gebruikelijke wijze kunnen worden gescheiden. Het gebruik van optisch aktieve uitgangsmaterialen leidt tot overeenkomstige eindprodukten. De uitvin-
10 ding heeft zowel betrekking op vrijwel zuivere enantiomeren als op mengsels daarvan, waarbij indien $R_1 = \text{Cl}$ of Br , $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{CH}_3$ en $n = 2$ het (+)-enantiomeer aanbeveling verdient.

Aanbevolen betekenissen zijn:

Voor R_1 en R_2 a) waterstof
15 b) halogeen
Voor R_3 lage alkyl, in het bijzonder methyl
Voor X a) N
b) CH en
Voor $n = 2$.

20 Verbindingen met formule 1 die de voorkeur hebben bevatten combinaties van deze betekenissen van de substituenten.

De verbindingen met formule 2 zijn nieuw en kunnen worden verkregen uit verbindingen met formule 4, analoog aan werkwijze b). Verbindingen met formule 2a kunnen bijvoorbeeld op een ge-
25 bruikelijke wijze worden verkregen uit verbindingen met formule 2.

De verbindingen met formule 4 zijn gedeeltelijk nieuw en kunnen op een gebruikelijke wijze worden bereid, bijvoorbeeld door

30 a) reactie van een verbinding met formule 5, waarin R_1 , R_2 en n de hiervoor aangegeven betekenissen hebben en hal een halogeenatoom voorstelt, met een thiol met formule 6, waarin R_3 een hiervoor aangegeven betekenis heeft, in vrije vorm, geschikt in aanwezigheid van een base, of in zoutvorm, of

35 b) reactie van een verbinding met formule 9, waarin R_1 , R_2 ,

n en hal de hiervoor aangegeven betekenissen hebben, met een halogeen, bijvoorbeeld broom, in een mengsel van ether en dioxan, ter verkrijging van een verbinding met formule 8, waarin R_1 , R_2 , n en hal de hiervoor aangegeven betekenissen hebben en deze verbinding te laten reageren met thiol met formule 6, in vrije vorm, geschikt in aanwezigheid van een base, of in zoutvorm, waardoor een verbinding met formule 7 wordt verkregen en deze ring te sluiten.

Voor zover het bereiden van de uitgangsmaterialen niet is beschreven, zijn deze verbindingen bekend of kunnen analoog aan bekende werkwijzen of hierin beschreven werkwijzen worden bereid.

De eindprodukten en uitgangsmaterialen kunnen op een gebruikelijke wijze worden afgescheiden en gezuiverd.

De verbindingen volgens de uitvinding bezitten interessante biologische eigenschappen, in het bijzonder antimycotische eigenschappen en zijn daardoor geïndiceerd voor toepassing als farmaceutica, in het bijzonder als antimycotica. De antimycotische werking kan worden bepaald door in vitro proeven, bijvoorbeeld de in vitro reeks verdunningsproef op verschillende families en species van myceten, zoals gisten, aardschimmels en dermatofyten in concentraties van ongeveer 0,6 tot ongeveer 50 $\mu\text{g/ml}$ en eveneens volgens in vivo proeven, bijvoorbeeld door systemische, p.o. toepassing van doseringen van ongeveer 0,1-10 mg/kg lichaamsgewicht (2 malen daags) aan ratten, die intra-vaginaal zijn geïnfecteerd met *Candida albicans*.

Een geïndiceerde, geschikte dagelijkse dosis is bijvoorbeeld gelegen tussen 40 en 700 mg, bijvoorbeeld in gescheiden doses 1 tot 4 malen daags of in een vorm met geregelde afgifte toegediend, waarbij de doseringsvormen die bijvoorbeeld geschikt zijn voor orale toediening 10-700 mg actief bestanddeel bevatten.

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen zowel in de vorm van de vrije base als in de vorm van farmaceutisch aan-

vaardbare zouten (zuuradditiezouten of ethanolaten) worden toe-
gepast. In het algemeen vertonen de zoutvormen een overeenkomstige
mate van werking als de vrije basevormen. Voorbeelden van
dergelijke zuuradditiezouten zijn bijvoorbeeld hydrochloride,
5 waterstoffumaraat en naftaleen-1,5-disulfonaat.

De verbindingen kunnen met gebruikelijke, farmaceutisch
aanvaardbare, verdunningsmiddelen en dragers en desgewenst ande-
re excipiënten, worden gemengd en oraal, plaatselijk, i.v. of
parenteraal, in vormen zoals tabletten, capsules, crèmes, tinc-
10 turen of injecteerbare preparaten, worden toegediend.

Dergelijke preparaten maken eveneens deel uit van de uit-
vinding.

De uitvinding heeft derhalve eveneens betrekking op een
werkwijze voor het bestrijden van infecties en aandoeningen die
15 door myceten worden veroorzaakt, welke methode het toedienen inhoudt
van één of een aantal verbindingen met formule 1, in vrije base-
vorm en/of in de vorm van een farmaceutisch aanvaardbaar zout
daarvan, aan een patiënt die een dergelijke behandeling behoeft
en op verbindingen voor toepassing als farmaceutica, in het bij-
20 zonder als anti-mycotische middelen.

De verbindingen volgens de uitvinding, in vrije vorm of
in de vorm van een op landbouwgebied aanvaardbaar zout, of metaal-
complexvorm, zijn dus geschikt voor het bestrijden van fytopatho-
gene fungi . Deze fungicide-werking kan worden aangetoond met
25 bijvoorbeeld in vivo proeven tegen *Uromyces appendiculatus* (bo-
nenroest) op klimbonen, evenals tegen andere roestfungi (bij-
voorbeeld *Hemileia*, *Puccinia*) op koffie, tarwe, vlas en sier-
planten, (bijvoorbeeld pelargonium en leeuwebekjes) en tegen
Erysiphe cichoracearum op komkommer, evenals tegen poederachtige
30 schimmels (bijvoorbeeld *E. graminis* f. sp. *tritici*. *E. gram.* f.
sp. *hordei*, *Podosphaera leucotricha*, *Unicinula recator*) op tarwe,
gerst, appels en wijnstok.

Voorbeeld I: α -(4-chloorfenyl)- α -(1-methylthio)cyclopropyl-1H-1,2,4-triazool-1-ethanol (proc. b)):

Men voegde aan een suspensie van 3,2 g natriumhydride (50%) in 120 ml absolute dimethylformamide in porties 14,8 g trimethylsulfoxoniumjodide toe en roerde nog 45 minuten. Gelijktijdig werd een oplossing van 3,2 g natriumhydride (50%),
5 120 ml absolute dimethylformamide en 4,6 g 1,2,4-triazool, in porties toegevoegd, bereid, welke oplossing eveneens 45 minuten werd geroerd en met de hiervoor genoemde suspensie werd verenigd. Aan dit mengsel werd daarna bij kamertemperatuur een oplossing van 10,6 g 4-chloorfenyl-1-methylthiocyclopropylketon in 50 ml
10 absolute dimethylformamide toegedruppeld. Het reactiemengsel werd 7 dagen geroerd bij kamertemperatuur en het oplosmiddel werd onder de verminderde druk van 1 Torr/50° verwijderd. Het olieachtige residu werd verdeeld tussen chloroform en water en de samengevoegde organische fasen werden gewassen met water en
15 een verzadigde oplossing van natriumchloride in water, gedroogd boven natriumsulfaat en geconcentreerd. De in de titel genoemde verbinding werd als kleurloze kristallen na kolomchromatografie-
ren over silicagel (ethylacetaat) verkregen. Smeltpunt: 131-133°C.

20 Voorbeeld II: α -(4-broomfenyl)- α -(1-methylthio)cyclopropyl-1H-1,2,4-triazool-1-ethanol (proc. b))

Analoog aan voorbeeld I verkregen, smeltpunt: 125-127°C.

Voorbeeld III: (+)- α -(4-chloorfenyl)- α -(1-methylthio)cyclopropyl-1H-1,2,4-triazool-1-ethanol (proc. a)):

25 Men roerde een mengsel van 129 mg (+)-4-chloor- α -(1-methylthio)-cyclopropyl- α -methyloxymethyl-benzylalkohol, 53 mg 1,2,4-triazool, 105 mg kaliumcarbonaat en 10 ml droge dimethylformamide 4 uren bij 70°C. Daarna goot men het mengsel uit op water, extraheerde met ethylacetaat, droogde de organische fase boven
30 magnesiumsulfaat en concentreerde door verdampen. Het residu werd gechromatografeerd over silicagel met ethylacetaat. Men

verkreeg kleurloze kristallen met een smeltpunt van 112-114°C,
 $\frac{[\alpha]_D^{20}}{c}$ (acetaat) = + 40,2°.

Voorbeeld IV: (-)-(4-chloorfenyl)- α -(1-methylthio)cyclopropyl-1H-1,2,4-triazool-1-ethanol (proc. a))

5 Analoog aan voorbeeld III verkregen, $\frac{[\alpha]_D^{20}}{c}$ (aceton) = -40°.

De uitgangsmaterialen kunnen bijvoorbeeld als volgt worden bereid:

A) 4-chloorfenyl-1-methylthiocyclopropylketon (voor voorbeeld I)

10 a) 4-chloorfenyl-3-chloor-1-broompropylketon.

Men loste 65,1 g 4-chloorfenyl-3-chloorpropylketon op in een mengsel van 120 ml absolute ether en 60 ml absolute dioxan, bracht deze oplossing aan de kook en voegde hieraan 48 g broom toe. Na 30 minuten roeren bij kamertemperatuur goot men het
15 reactiemengsel uit op 300 ml ijs en extraheerde daarna met ether. De samengevoegde organische fasen werden gedroogd boven natriumsulfaat, geconcentreerd en het vaste residu werd uit petroleumether gekristalliseerd, smeltpunt: 67-69°C.

b) 4-chloorfenyl-3-chloor-1-methylthiopropylketon

20 Men druppelde aan suspensie van 10,6 g natriummethaanthio-
laat in 200 ml absolute 1,2-dimethoxyethaan onder roeren 45,25 g
4-chloorfenyl-3-chloor-1-broompropylketon in 100 ml absolute
1,2-dimethoxyethaan toe, terwijl men de temperatuur op een waar-
de lager dan 30°C hield. Men roerde het reactiemengsel 2 uren
25 bij kamertemperatuur en verdunde het voorzichtig met 150 ml
water en 250 ml ether. De organische fase werd gewassen met wa-
ter, gedroogd en geconcentreerd. De in de titel genoemde ver-
binding werd gezuiverd door kolomchromatograferen over silica-
gel (een mengsel van n-hexaan en ethylacetaat: 98:2). Men ver-
30 kreeg een kleurloze olie, Rf = 0,12 (een mengsel van n-hexaan en
ethylacetaat = 98:2).

c) 4-chloorfenyl-1-methylthiocyclopropylketon

Een oplossing van 10,86 g kaliumhydroxyde in 45 ml methanol werd toegedruppeld aan een oplossing van 24,3 g 4-chloorfenyl-3-chloor-1-methylthiopropylketon in 45 ml methanol. Men roerde het reactiemengsel 1 uur bij kamertemperatuur, concentreerde met een roterende verdampingsinrichting, verdeelde het mengsel tussen tolueen en water, waste de samengevoegde organische fasen met water, droogde en concentreerde door indampen. Het verkregen olieachtige residu werd gekristalliseerd uit petroleumether. Kleurloze kristallen: smeltpunt: 30-32°C.

10 B) 4-broomfenyl-1-methylthiocyclopropylketon (voor voorbeeld II)

Analoog aan A).

a) 4-broomfenyl-3-chloor-1-methylthiopropylketon

15 smeltpunt: 92-94°

b) 4-broomfenyl-3-chloor-1-methylthiopropylketon

Rf = 0,13 (n-hexaan/ethylacetaat = 98/2)

c) 4-broomfenyl-1-methylthiocyclopropylketon

smeltpunt: 43-45°

20 C) 4-chloor- α -(1-methylthio)cyclopropyl- α -mesyloxymethylbenzyl-alkohol (voor de voorbeelden III en IV)

a) 1-(4-chloorfenyl)-1-(1-methylthio)cyclopropyl-oxiran

Men voegde aan een suspensie van 0,73 g natriumhydride (80%) in 50 ml droge dimethylformamide in porties 5,34 g trimethylsulfoxoniumjodide toe en roerde het mengsel gedurende 45 minuten. Daarna druppelde men een oplossing van 5 g 4-chloorfenyl-1-methylthiocyclopropylketon in 25 ml dimethylformamide toe en roerde het mengsel 18 uren bij kamertemperatuur. Het mengsel werd onder verminderde druk (1 Torr) geconcentreerd en het verkregen residu werd opgenomen in een mengsel van ethyl-

25
30

acetaat en water. De organische fase werd afgescheiden, gedroogd boven magnesiumsulfaat en door indampen geconcentreerd. Aldus werd een kleurloze olie verkregen.

1H-NMR: 7,1-7,6 (m, 4H); 2,76-3,0 (AB-systeem, 2H); 1,98 (s, 3H); 0,7-1,3 (m, 4H).

b) 4-chloor- α -hydroxymethyl- α -(1-methylthio)cyclopropylbenzylalkohol.

Men roerde 0,2 g 1-(4-chloorfenyl)-1-(1-methylthio)cyclopropyl-oxiran met een 0,3 molair kaliumhydroxyde oplossing in een mengsel van dimethylsulfoxyde en water (4:1) 20 uren bij 30°C. Daarna verdunde men het mengsel met 50 ml water en extraheerde met ethylacetaat. De extractoplossing werd gedroogd boven natriumsulfaat en door indampen geconcentreerd. Het ruwe produkt kan door chromatograferen over silicagel met een mengsel van hexaan en ethylacetaat (4:1) worden gezuiverd. Er werden 15 kleurloze kristallen verkregen met een smeltpunt van 86-91°C.

c) Scheiding van de optische anti-poden.

Men voegde aan 2,65 g van het racemische produkt in 50 ml pyridine in porties en onder koelen met ijswater 2,67 g camferzuurchloride toe en roerde het mengsel 20 uren bij kamertemperatuur. Het mengsel werd uitgegoten op met ijs gekoeld, verdund zwavelzuur, geextraheerd met ethylacetaat en de organische fase werd gedroogd boven magnesiumsulfaat en door indampen geconcentreerd. Het mengsel van diastereoisomere esters werd gescheiden 25 door chromatograferen over silicagel met een mengsel van hexaan en ethylacetaat (4:1).

Diastereomeer A: smpt.: 122-124°, $[\alpha]_D^{20}$ (aceton) = +28°.

Diastereomeer B: smpt.: 125-127°, $[\alpha]_D^{20}$ (aceton) = -43,6°.

Men roerde 2 g diastereoisomeer A 15 uren onder terugvloeien met 3 g van een sterk basische ionenuitwisselaar in een mengsel van methanol en water. Na filtreren en concentreren door indampen verkreeg men het rechtsdraaiende enantiomeer als kleur-

loze kristallen.

smpt.: 60-62°.

$[\alpha]_D^{20}$ (aceton) = +79,7°.

5 d) (+)-4-chloor- α -(1-methylthio)cyclopropyl- α -mesyloxyme-
thyl-benzylalkohol

Men druppelde aan 1,27 g (+)-4-chloor- α -hydroxymethyl- α -
(1-methylthio)cyclopropyl-benzylalkohol in 20 ml droge pyridine
onderkoelen met ijswater 0,68 g mesylchloride toe. Daarna
roeren met het mengsel 2,5 uren bij een temperatuur tussen
10 0 - 5°C, goot het uit op ijskoud, verdund zwavelzuur,
extraheerde met ethylacetaat, droogde de organische fase
boven magnesiumsulfaat en concentreerde door indampen tot
een kleurloze olie.

$^1\text{H-NMR}$: 7,2-7,65 (m, 4H); 4,5-5,22 (AB-systeem, 2H); 3,0
15 (s, 3H); 1,52 (s, 3H); 0,5-1,4 (m, 4H).

$[\alpha]_D^{20} = +57,4^\circ$.

De (-) -antipode kan op een overeenkomstige wijze worden
verkregen.

C O N C L U S I E S

1. Azolderivaten met formule 1, waarin R_1 en R_2 , onafhankelijk van elkaar, een waterstof- of halogeenatoom, een nitrogroep, lage alkenylgroep, lage alkylthiogroep, lage alkylsulfenylgroep, lage alkylsulfonylgroep, lage alkyl- of lage alkoxygroep, elk desgewenst mono- of poly- gesubstitueerd door halogeen, 5 voorstellen,

R_3 een lage alkyl-, lage alkenyl- of lage alkynylgroep, elk desgewenst mono- of poly- gesubstitueerd door halogeen, carboxyl, lage alkoxy-carbonyl, lage alkoxy, lage alkylthio, 10 amino, lage alkanoylamino, lage alkoxy-carbonylamino, lage alkyl-amino en/of lage dialkylamino, of een fenylgroep die desgewenst gesubstitueerd is door halogeen, lage alkyl, lage alkoxy, amino lage alkanoylamino, lage alkoxy-carbonylamino, lage alkylamino lage dialkylamino, 1-piperazinylen, of 4-lage alkanoyl-1-piperazinylen, 15 waarbij elke alkyl-, alkenyl- of alkynylgroep die in R_3 aanwezig is mono- of polygesubstitueerd door halogeen kan zijn, weergeeft,

X N of CH

n een geheel getal van 2 - 5 is, in enantiomere of racemische vorm. 20

2. Een verbinding volgens conclusie 1, waarin R_1 en R_2 , onafhankelijk van elkaar, een waterstof- of halogeenatoom, R_3 een lage alkylgroep en n 2 voorstellen.

3. Azolderivaten met formule 1, waarin R_1 en R_2 , onafhankelijk van elkaar, een waterstof- of halogeenatoom, een nitro-, lage alkenyl-, lage alkylthio-, lage alkylsulfinyl-, lage alkylsulfonyl-, lage alkyl- of lage alkoxygroep, elk desgewenst mono- of poly- gesubstitueerd door halogeen, 25 voorstellen,

R_3 een lage alkyl-, lage alkenyl- of ^{lage} alkynylgroep, elk desgewenst mono- of poly-gesubstitueerd door halogeen, carboxyl, lage alkoxy-carbonyl, lage alkoxy, lage alkylthio, amino, lage alkanoylamino, lage alkoxy-carbonylamino, lage alkylamino en/ of 30

aangegeven betekenissen heeft en M een waterstofatoom of een metaal equivalent is, of

b) een verbinding met formule 4, waarin R_1 , R_2 , R_3 en n de hiervoor aangegeven betekenissen hebben, te laten reageren 5 met een hiervoor gedefinieerde verbinding met formule 3 en dimethylsulfoniummethylide of dimethyloxosulfoniummethylide, of een voorloper daarvan, waarbij eventueel aanwezige aminogroepen door overeenkomstige, beschermende groepen kunnen zijn beschermd, welke groepen na het voltooien van de reactie worden verwijderd 10 en de aldus verkregen verbindingen in vrije vorm of in de vorm van een zout te winnen.

11. Werkwijze als beschreven in de beschrijving en/of voorbeelden.



lage dialkylamino, of een fenylgroep, desgewenst gesubstitueerd door halogeen, lage alkyl, lage alkoxy, amino, lage alkanoyl-amino, lage alkoxycarbonylamino, lage alkylamino, lage dialkyl-amino, 1-piperaziny¹ en/of 4-lage alkanoyl-

5 1-piperaziny¹, weergeeft,

X N of CH voorstelt

n een geheel getal van 2-5 is, in een enantiomere of racemische vorm.

4. Een verbinding volgens een der conclusies 1 - 3 in
10 vrije vorm.

5. Een verbinding volgens een der conclusies 1 - 3 in zout-vorm.

6. (+)- α -(4 -chloorfenyl)- α - \sqrt (1-methylthio)cyclopropyl/
1H-1,2,4-triazool-1-ethanol in vrije vorm of in de vorm van een
15 zout.

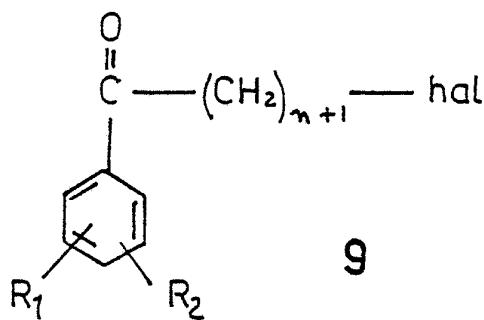
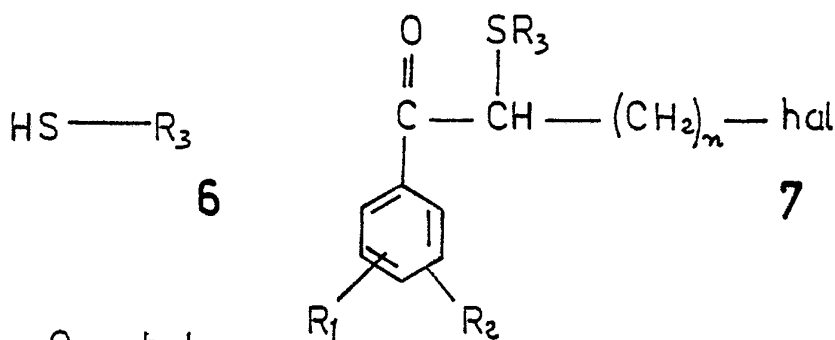
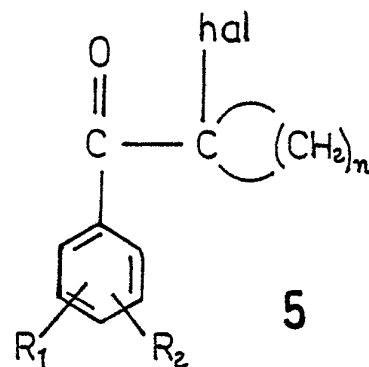
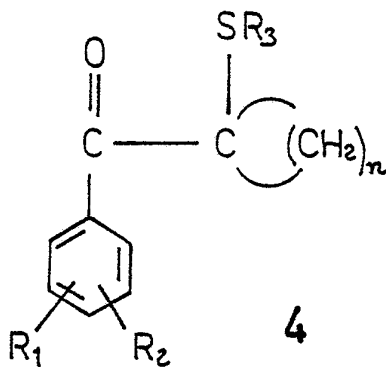
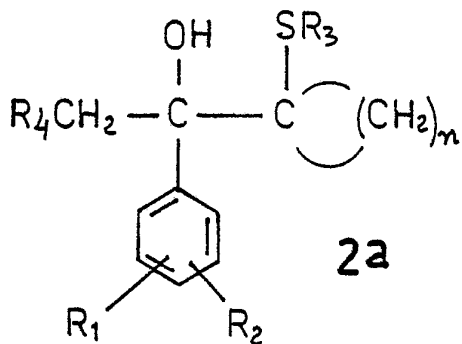
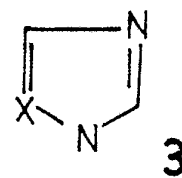
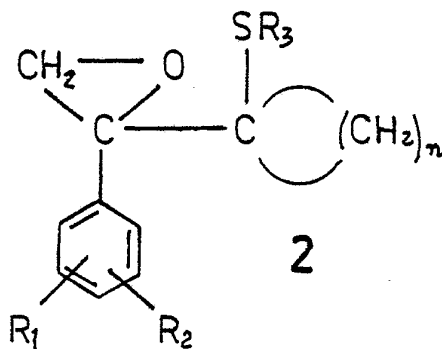
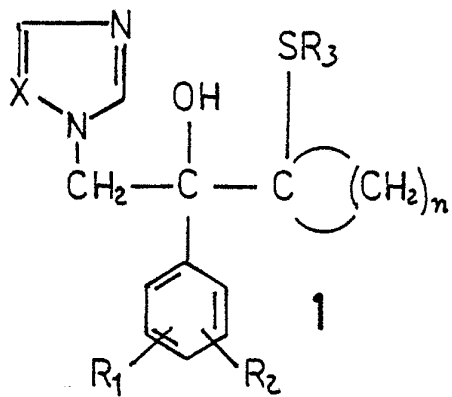
7. Een farmaceutisch preparaat dat een of een aantal verbindingen volgens een der conclusies 1- 6, in vrije vorm en/of in de vorm van een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, desgewenst samen met een farmaceutisch aanvaardbaar verdunnings-
20 middel en/of drager bevat.

8. Een verbinding volgens een der conclusies 1 - 6, in vrije vorm en/of in de vorm van een farmaceutisch aanvaardbaar zout, voor toepassing als farmaceuticum.

9. Een verbinding volgens een der conclusies 1 - 6,
25 in vrije vorm en/of in de vorm van een farmaceutisch aanvaardbaar zout, voor toepassing als anti-micoticum.

10. Werkwijze voor het bereiden van een heterocyclische verbinding, met het kenmerk, dat men een verbinding met formule 1 volgens conclusie 1, in vrije vorm of in de vorm van een zout,
30 bereidt door

A) een verbinding met formule 2, of een verbinding met formule 2a, waarin R₁, R₂, R₃ en n de hiervoor aangegeven betekenissen hebben en R₄ een afsplitsbare groep is, te laten reageren met een verbinding met formule 3, waarin X de hiervoor



0001130