

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 873708 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **873708**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁵)
C07D413/06
C07D249:08
C07D261:02

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **26.08.1987**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **26.08.1987**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **28.02.1988**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

27.08.1986 US 900857 10.04.1987 US 036831

10.04.1987 US 036838

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Fisons Corporation, 755 Jefferson Road, Rochester, NY 14623, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Georgiev, Vassil Stefanov, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Mullen, George Byron, United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

3-fenyyl-3-(1H-1,2,4-triazoli-1-yl)metyyli)-5-substituoidut-2-metyyli-isoksatsolidiinit.

3-fenyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmetyl) -5-substituerade-2-metyliisoxazolidiner.

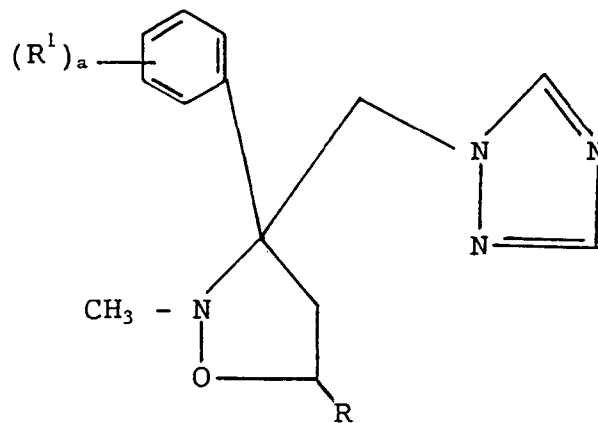
26

S. 11

1

Menetelmä farmakologisesti aktiivisten 3-fenyyli-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyylimetyyli)-5-substituoitujen-2-metyyli-isoksatsolidiinien valmistamiseksi

Keksintö koskee menetelmää farmakologisesti aktiivisten 3-fenyyli-3-(1H,1,2,4-triatsol-1-yyylimetyyli)-5-substituoitujen-2-metyyli-isoksatsolidiinien valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava



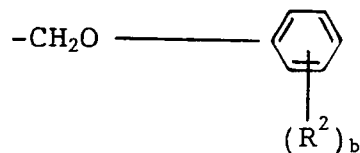
jossa kaavassa

a = 1 tai 2,

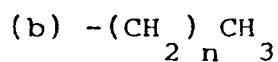
R¹ on vety, alempi alkyyli, alempi alkoksi, halogeeni tai jokin näiden yhdistelmä edellyttäen, että orto-asemassa on vety, ja

R on

(a)



jossa b = 1 tai 2 ja R² on vety, alempi alkyyli, alempi alkoksi, halogeeni, alkoksikarbonyyli, alkanoyyliamino, nitro tai jokin näiden yhdistelmistä, tai



jossa $n = 1-18$, joka ketju on suora tai haarautunut, tai



jossa kaavassa $b = 1$ tai 2 , ja R^2 on vety, alempi alkyyli, alempi alkoksi, haloqeeni, trifluorimetyyli, nitro tai jokin näiden yhdistelmä. Keksintö koskee myös näiden yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja, enantiomeerimuotoja ja enantiomeeriseoksia, tällaisten enantiomeerien diastereomeeriset parit mukaanluettuina.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia sienilääkkeinä. Ne ovat aktiivisia hiivoja, systeemisiä mykooseja ja dermatofyyttejä vastaan in vitro, suoritettaessa määritykset ravinneliemi- ja agartestimenetelmillä (McGinnis, M.R., Laboratory Handbook of Medical Mycology, Academic Press, N.Y., N.Y. (1980)). Yhdisteillä on hyvän ja kohtalaisen välillä oleva inhiboiva vaikutus (inhiboivat minimipitoisuudet (minimum inhibitory concentration, MIC) ovat välillä $<0,2 - 70$ $\mu\text{g/ml}$) eri organismeihin, joista mainittakoon mm. epidermophyton floccosum, trichophyton rubrum, trichophyton schoenleinii, candida stellatoidea, microsporum audouini ja microsporum canis.

Sientenvastaisten vaikutustensa vuoksi keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää esimerkiksi sopivissa nestemäisissä, puolinnostemäisissä tai kiinteissä kantaja-aineissa liuosten, emulsioiden, suspensioiden, dispersioiden, vedettömien voiteiden, aerosolien, saippuoiden, puhdistusaineiden ja jauheiden muodossa määrinä, joiden vaikutus tehoaa systeemiin tai iholla esiintyviin sieni-infektioihin lämminverisissä eläimissä (1-20 % vaikuttavaa ainetta).

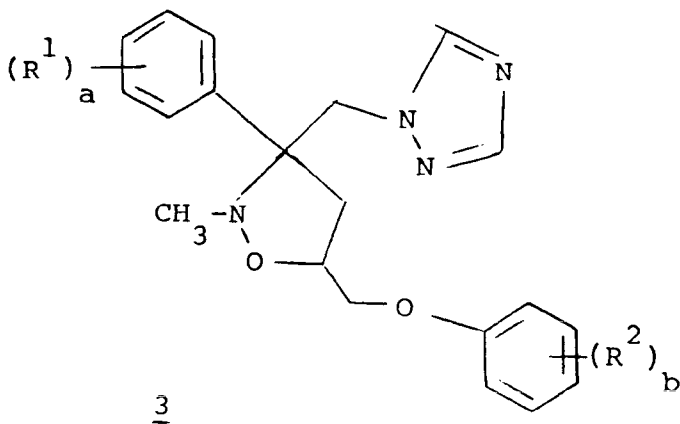
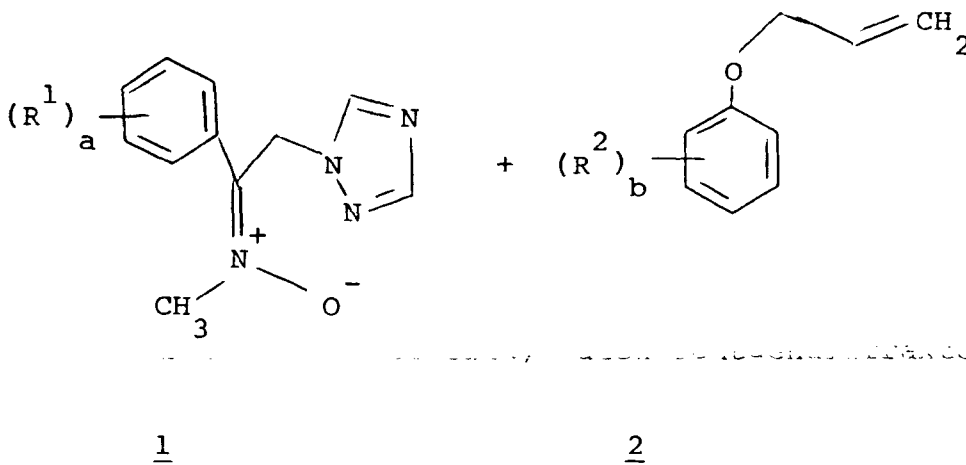
Keksinnön mukaisten yhdisteiden määritelmässä tarkoitetaan halogeenilla klooria, bromia, fluoria tai jodia, joista kloori ja fluori asetetaan etusijalle. Alemmalla alkyylillä tarkoitetaan 1-4 hiiliatomia sisältäviä alempialkyylejä ja alemmilla alkokseilla tarkoitetaan 1-6 hiiliatomia sisältäviä alempialkokseja ja kummassakin tapauksessa tulevat kyseeseen sekä haarautumattomat että haarautuneet ketjut. Steerisen esteen vuoksi ei pystytty valmistamaan yhdisteitä, joiden 3-fenyyliryhmä on orto-substituoitu.

3-fenyyl-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyylimetyyli)-2-metyyli-5-substituoidut isoksatsolidiinijohdannaiset saadaan cis- ja trans-diastereomeerien seoksina johtuen isoksatsolidiinirenkaan kahdesta asymmetrisestä hiiliatomista. Diastereomeeri-seos on edullista erottaa flash-kromatografisesti silikageelillä käyttämällä halogenoituja hiilivetyjä (mielellään metyleenikloridia tai kloroformia), alkanoleja (mielellään metanolia tai etanolia) tai etyyliasettaattia eluenttina. Eluentteja voidaan käyttää yksin tai yhdistelminä, kuten seoksina, jotka sisältävät 95-99 tilavuus-% halogenoitua hiilivetyä ja 1-5 tilavuus-% alkanolia. Isoksatsolidiinirenkaan kyseisten kahden asymmetrisen hiiliatomin stereokemia voidaan määrittää tavanomaisilla menetelmillä, kuten röntgendiffraktometrialla, ydinmagneettisella resonanssispektroskopiolla, sirkulaarisella dikroismilla tai optisen kiertokyvyn dispersiolla. Sekä cis-että trans-diastereomeerit voidaan erottaa optisesti enantiomeereikseen, joilla on (+)- tai (-)-kiertokyky, käyttämällä tavanomaisia menetelmiä, kuten diastereomeerien ja optisesti aktiivisen hapon, kuten (+)- tai (-)-viinihapon, (+)- tai (-)-dibentsoyyliviinihapon tms. muodostamien suolojen fraktionaalista kiteytystä.

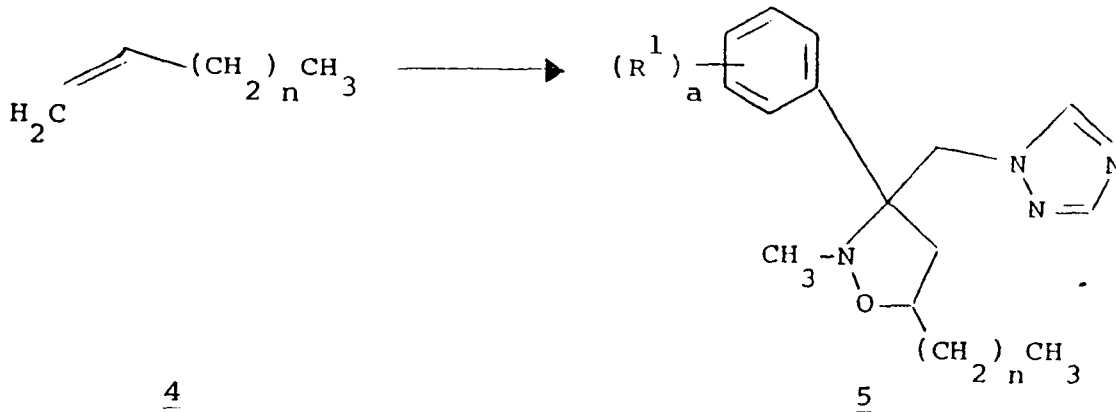
Yhdisteet voidaan valmistaa seuraavissa kaavioissa esitetyllä tavalla. Nitroniprekursorit 1 valmistetaan saattamalla asianmukaisesti substituoitu triatsolyyliasetofenoniyhdiste reagoimaan N-metyylihydroksyyliamiinin hydrokloridin kanssa ab-

soluuttisessa etanolissa huoneen lämpötilassa tai korotetussa lämpötilassa (70-75^oC) emäksen, kuten alkalimetalikarboonaatin, -bikarbonaatin tai -asetaatin, läsnäollessa typpiattomosfäärissä. Triatsolyliasetofenonit valmistetaan ennestään tunnetuilla menetelmillä, joita on selostettu esimerkiksi julkaisuissa Godefroi et al., J. Medicinal Chem. 12, 784 (1969) ja Nardi et al., J. Medicinal Chem. 24, 727 (1981).

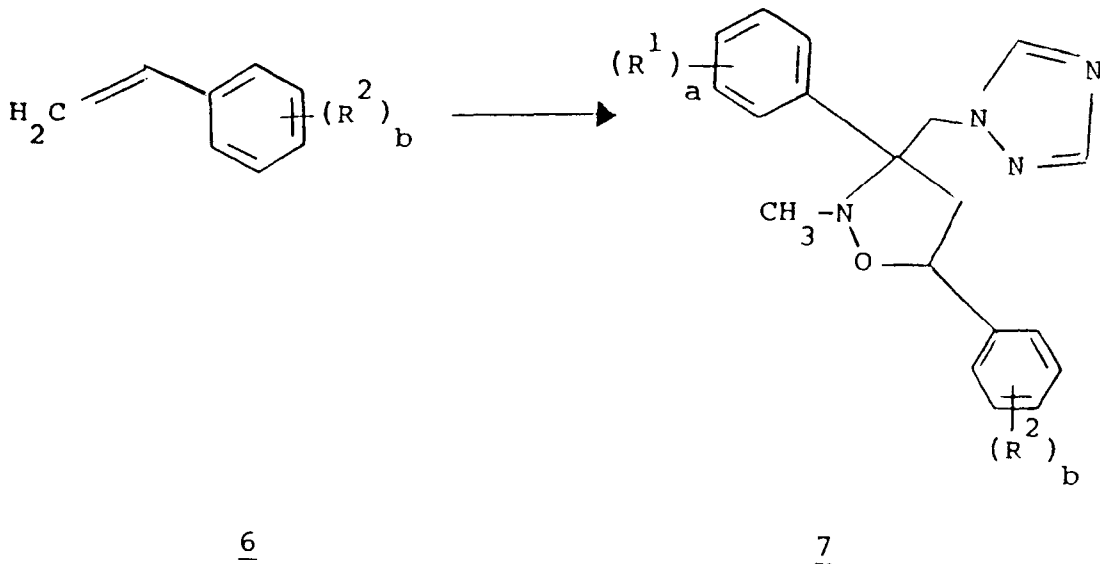
N-metyyli-1-fenylyli-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)etaanimiinin N-oksidinitronijohdannaisen 1 reaktio allyyli-(substituoitu)fenyylietterin (2) kanssa antaa haluttujen cis- ja trans-3-(substituoitu fenyyli)-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yylimeetyyli)-2-metyyli-5-[(substituoitu fenoksi)metyyli]isoksatsoliidiinjohdannaisten 3 seoksen.



Vastaavasti valmistetaan muut tämän keksinnön mukaiset yhdisteet saattamalla tarvittava nitroniperkursori reagoimaan (a) 4-21 hiiliatomia sisältävän 1-alkeenin 4 kanssa, jolloin saadaan vastaava yhdiste 5; tai



(b) styreenijohdannaisen 6 kanssa, jolloin saadaan yhdiste 7.



Styreeniyhdisteiden valmistus

Styreeniyhdisteet 6 ovat joko kaupallisesti saatavissa olevia tai ne voidaan valmistaa tavanomaisilla menetelmillä, kuten suorittamalla tarvittavalla tavalla substituoidun bentsaldehydin ja metyleenitrifenyylifosforaanin välinen Wittigin reaktio (Wittig ja Schoellkopf, Chem. Ber. 87, 1318 (1954)).

Kaikki esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet ovat emäk-sisiä ja voivat näin ollen muodostaa suoloja farmaseuttisesti hyväksyttävien epäorgaanisten ja orgaanisten happojen kanssa, joista mainittakoon esimerkiksi etikkahappo, maleiinihappo, omenahappo, fumaarihappo, meripihkahappo, sukkinamidihappo, viinihappo, sitruunahappo, maitohappo, kloorivetyhappo, bro-mivetyhappo, jodivetyhappo, typpihappo, rikkihappo ja fosfo-rihappo.

Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistusta selostetaan tarkemmin seuraavissa esimerkeissä.

Esimerkki 1

3-(3-metyylifenylyli)-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)metyyli)-2-metyyli-5-[(2-nitrofenoksi)metyyli]isoksatsolidiini (3, $R^1 = 3-CH_3$, $R^2 = 2-NO_2$)

Liuosta, jossa oli 8,0 g (35 mmoolia) N-metyyli-1-(3-metyyli-fenylyli)-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)etaani-imiinin N-oksidia (1, $R^1 = 3-CH_3$) (valmistettu saattamalla 2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)-3'-metyyliasetofenoni (7,04 g, 0,035 moolia) reagoimaan N-metyylihydroksyyliamiinin hydrokloridin (3,51 g, 0,042 moolia) ja natriumbikarbonaatin (3,53 g, 0,042 moolia) kanssa 100 ml:ssa etanolia) ja 9,34 g (52 mmoolia) allyyli-3-metyylifenylylieetteriä (2, $R^2 = 2-NO_2$) 200 ml:ssa toluenia, palautettiin typen alla 65 tuntia. Sitten reaktioseos jäädytettiin huoneenlämpötilaan ja liuotin poistettiin alipaineessa, jolloin saatiin jäännökseksi tumma öljy, joka liuotettiin etyyliasetattiin. Eetterin lisääminen sai aikaan kiteytymisen niin, että saatiin 8,94 g (62 %) yhdistettä 3 ($R^1 = 3-CH_3$, $R^2 = 2-NO_2$). Saatu otsikon yhdisteen cis- ja trans-diaste-reomeerien seos flash-kromatografioitiin neutraalissa silika-geelissä käyttämällä eluenttina kloroformi-metanoliseosta (99:1 tilavuusosina).

Isomeerin A sulamispiste on 149-152^oC (etyyliasettaatti).

Analyysi: Laskettu C₂₁ H₂₃ N₅ O₄ : C, 61,60; H, 5,66; N, 17,10.

Löydetty: C, 61,27; H, 5,93; N, 16,94.

Esimerkki 2

3-fenyyli-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyylimetyyli)-2-metyyli-5-(fenoksimetyyli)isoksatsolidiini (3, R¹=R²=H)

Yhdiste 3 (R¹=R²=H) valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti, mutta nyt N-metyyli-1-fenyyli-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)-etaani-imiinin N-oksidi (1, R¹=H) saatettiin reagoimaan allyylifenyylietterin (2, R²=H) kanssa. Saatu otsikon yhdisteen cis- ja trans-diastereoisomeerien seos flash-kromatografoitiin neutraalissa silikageelissä käyttämällä eluenttina kloroformi-metanoliseosta (99:1 tilavuusosina). Isomeerin A sulamispiste on 68-76^oC (etyyliasettaatti-heksaaniseos, 1:1 tilavuusosina).
Analyysi: Laskettu C₂₀ H₂₂ N₄ O₂ : C, 68,55; H, 6,33; N, 15,99.
Löydetty: C, 68,70; H, 6,44; N, 15,95.

Esimerkki 3

3-fenyyli-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyylimetyyli)-2-metyyli-5-(4-kloorifenoksi)metyyliisoksatsolidiini (3, R¹=H, R²=4-Cl)

Yhdiste 3 (R¹=H, R²=4-Cl) valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti, mutta nyt saatettiin N-metyyli-1-fenyyli-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)etaani-imiinin N-oksidi (1, R¹=H) reagoimaan allyyli-4-kloorifenyylietterin (2, R²=4-Cl) kanssa. Saatu yhdisteen 3 (R¹=H, R²=4-Cl) cis- ja trans-diastereomeerien seos flash-kromatografoitiin neutraalissa silikageelissä käyttämällä eluenttina kloroformi-metanoliseosta (98:2 tilavuusosina). Isomeerin A sulamispiste on 144-147^oC (etyyliasettaatti).

Analyysi: Laskettu C₂₀ H₂₁ ClN₄ O₂ : C, 62,42; H, 5,50; N, 14,56; Cl, 9,21. Löydetty: C, 62,40; H, 5,54; N, 14,54; Cl, 9,14.

Esimerkki 4

3-fenylyli-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyylimetyyli)-2-metyyli-5-[4-fluorifenoksi)metyyli]isoksatsolidiini (3, R¹=H, R²=4-F)

Yhdiste 3 (R¹=H, R²=4-F) valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti, mutta nyt saatettiin N-metyyli-1-fenylyli-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)-etaani-imiinin N-oksidi (1, R¹=H) reagoimaan allyyli-4-fluorifenyylietterin (2, R²=4-F) kanssa. Saatu johdannaisen 3 (R¹=H, R²=4-F) cis- ja trans-diastereomeerien seos flash-kromatografoitiin neutraalissa silikageelissä käyttämällä eluenttina kloroformi-metanoliseosta (98:2 tilavuusosina). Isomeerin A sulamispiste on 115-120 °C (etyyliasetatti).
 Analyysi: Laskettu C H FN O : C, 65,20; H, 5,75; N, 15,21; F, 5,16. Löydetty: C, 65,13; H, 5,79; N, 15,13; F, 5,26.

Esimerkki 5

3-fenylyli-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyylimetyyli)-2-metyyli-5-[4-asetamidofenoksi)metyyli]isoksatsolidiini (3, R¹=H, R²=4-NHCOCH₃)

Yhdiste 3 (R¹=H, R²=4-NHCOCH₃) valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti, mutta nyt saatettiin N-metyyli-1-fenylyli-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)-etaani-imiinin N-oksidi (1, R¹=H) reagoimaan 4-asetamidofenylyliallyylietterin (2, R²=4-NHCOCH₃) kanssa. Saatu yhdisteen 3 (R¹=H, R²=4-NHCOCH₃) cis- ja trans-diastereomeerien seos flash-kromatografoitiin neutraalissa silikageelissä käyttämällä eluenttina kloroformimetanoliseosta (97:3 tilavuusosina). Isomeerin A sulamispiste on 186-198 °C (bentseeni-metanoliseos, 1:1 tilavuusosina).
 Analyysi: Laskettu C H N O : C, 64,85; H, 6,18; N, 17,19. Löydetty: C, 64,80; H, 6,26; N, 17,35.

Esimerkki 6

3-(4-kloorifenylyli)-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyylimetyyli)-2-metyyli-5-(fenoksimetyyli)isoksatsolidiini (3, R¹=4-Cl, R²=H)

Yhdiste 3 (R¹=4-Cl, R²=H) valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti, mutta nyt saatettiin 1-(4-kloorifenylyli)-N-metyyli-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)etaani-imiinin N-oksidi (1, R¹=4-Cl) reagoimaan allyylifenylylieetterin (2, R²=H) kanssa.

Saatu yhdisteen 3 (R¹=4-Cl, R²=H) cis- ja trans-diastereomeerien seos flash-kromatografoitiin neutraalissa silikageelissä käyttämällä eluenttina kloroformi-metanoliseosta (98:2 tilavuusosina). Isomeerin A sulamispiste on 135-139 °C (etyyliasettaatti-heksaaniseos, 1:1 tilavuusosina).

Analyysi: Laskettu C₂₀ H₂₁ Cl₄ N₂ O : C, 62,42; H, 5,50; N, 14,56; Cl, 9,21. Löydetty: C, 62,37; H, 5,64; N, 14,47; Cl, 9,54.

Isomeerin B sulamispiste on 97-100 °C (etyyliasettaatti-heksaaniseos, 1:1 tilavuusosina).

Analyysi: Laskettu C₂₀ H₂₁ Cl₄ N₂ O : C, 62,42; H, 5,50; N, 14,56; Cl, 9,21. Löydetty: C, 61,68; H, 5,51; N, 14,40; Cl, 10,21.

Esimerkki 7

3-(4-kloorifenylyli)-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyylimetyyli)-2-metyyli-5-[(4-kloorifenoksi)metyyli]isoksatsolidiini (3, R¹=R²=4-Cl)

Yhdiste 3 (R¹=R²=4-Cl) valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti, mutta nyt saatettiin 1-(4-kloorifenylyli)-N-metyyli-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)etaani-imiinin N-oksidi (1, R¹=4-Cl) reagoimaan allyyli-4-kloorifenylylieetterin (2, R²=4-Cl) kanssa. Saatu otsikon yhdisteen cis- ja trans-diastereomeerien seos puhdistettiin HPLC-menetelmällä neutraalissa silikageelissä käyttämällä eluenttina kloroformi-metanoliseosta (98:2 tilavuusosina).

Isomeerin A sulamispiste on 125-129 °C (etyyliasettaatti).

Analyysi: Laskettu: C₂₀ H₂₀ Cl₂ N₄ O₂ : C, 57,29; H, 4,81;
N, 13,36; Cl 16,91. Löydetty C, 57,30; H, 4,89; N, 13,37;
Cl, 16,74.

Edellä selostettu valmistus toistettiin siten, että nitroni
1 valmistettiin käyttämällä natriumasettaattia natriumbikarbo-
naatin tilalla.

Esimerkki 8

3-(4-kloorifenyyli)-3-(1H-1,2,4-triatso-1-yyylimetyyli)-2-me-
tyyli-5- $\left[\left[\begin{array}{c} \text{4-metoksifenoksi} \\ \text{metyyli} \end{array} \right] \right]$ isoksatsolidiini (3, R¹ =
4-Cl, R² = 4-OCH₃)

Yhdiste 3 (R¹ = 4-Cl, R² = 4-OCH₃) valmistettiin esimerkin 1 mu-
kaisesti, mutta nyt saatettiin 1-(4-kloorifenyyli)-N-metyyli-
2-(1H-1,2,4-triatso-1-yyli)etaani-imiinin N-oksidi (1, R¹ =
4-Cl) reagoimaan allyyli-4-metoksifenyylietterin (2, R² =
4-OCH₃) kanssa. Saatu yhdisteen 3 (R¹ = 4-Cl, R² = 4-OCH₃)
cis- ja trans-diaistereomeerien seos flash-kromatografoitiin
neutraalissa silikageelissä käyttämällä eluenttina klorofoor-
mimetanoliseosta (98:2 tilavuusosina).

Isomeerin A sulamispiste on 109-111 °C (etyyliasetattiheksaa-
niseos, 1:1 tilavuusosina).

Analyysi: Laskettu: C₂₁ H₂₃ Cl₂ N₄ O₃ : C, 60,79; H, 5,59;
N, 13,50; Cl, 8,55. Löydetty C, 60,75; H, 5,69; N, 13,48;
Cl, 8,59.

Esimerkki 9

3-(4-kloorifenyyli)-3-(1H-1,2,4-triatso-1-yyylimetyyli-2-metyy-
li-5- $\left[\left[\begin{array}{c} \text{4-kloori-3-metyylifenyyli} \\ \text{metyyli} \end{array} \right] \right]$ isoksatsolidiini
3, R₁¹ = 4-Cl, R₂² = 4-Cl, R₃³ = 3-CH₃)

Yhdiste 3 (R₁¹ = 4-Cl, R₂² = 4-Cl, R₃³ = 3-CH₃) valmistettiin esimerkin 1
mukaisesti, mutta nyt saatettiin 1-(4-kloorifenyyli)-N-metyy-
li-2-(1H-1,2,4-triatso-1-yyli)etaani-imiinin N-oksidi (1,

$R^1=4\text{-Cl}$) reagoimaan allyyli-4-kloori-3-metyylifenyylieetterin (2, $R^2=4\text{-Cl}$, 3-CH_3) kanssa. Saatu otsikon yhdisteen cis- ja trans-diastereomeerien seos flash-kromatografoitiin neutraalissa silikageelissä käyttämällä eluenttina kloroformimetanoliseosta (98:2 tilavuusosina).

Isomeerin A sulamispiste on $135\text{-}139^\circ\text{C}$ (etyyliasetatti-heksaaniseos, 1:1 tilavuusosina).

Analyysi: Laskettu C H Cl N O : C, 58,21; H, 5,12; N, 12,93; Cl, 16,36; Löydetty: $\overset{21}{\text{C}}, \overset{22}{\text{H}}, \overset{2}{\text{Cl}}, \overset{4}{\text{N}}, \overset{2}{\text{O}}$; C, 58,41; H, 5,29; N, 12,89; Cl, 21,71.

Esimerkki 10

3-(4-kloorifenylyli)-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyylimetyyli)-2-metyyli-5- $\overline{\overline{[4\text{-asetamidofenoksi}]\text{metyyli}]}$ isoksatsolidiini (3, $R^1=4\text{-Cl}$, $R^2=4\text{-NHCOCH}_3$)

Yhdiste 3 ($R^1=4\text{-Cl}$, $R^2=4\text{-NHCOCH}_3$) valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti, mutta nyt saatettiin 1-(4-kloorifenylyli)-N-metyyli-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)etaani-imiinin N-oksidi (1, $R^1=4\text{-Cl}$) reagoimaan 4-asetamidofenylyli-allylieetterin (2, $R^2=4\text{-NHCOCH}_3$) kanssa. Saatu yhdisteen 3 ($R^1=4\text{-Cl}$, $R^2=4\text{-NHCOCH}_3$) cis- ja trans-diastereomeerien seos flash-kromatografoitiin neutraalissa silikageelissä käyttämällä eluenttina kloroformimetanoliseosta (99:1 tilavuusosina).

Isomeerin A sulamispiste on $150\text{-}152^\circ\text{C}$ (bentseeni).

Analyysi: Laskettu: C H Cl N O : C, 59,79; H, 5,47; N, 15,85; Cl, 8,02. Löydetty: $\overset{22}{\text{C}}, \overset{24}{\text{H}}, \overset{5}{\text{Cl}}, \overset{3}{\text{N}}$; C, 59,58; H, 5,72; N, 15,44; Cl, 7,73.

Esimerkki 11

3-(4-metoksi)-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyylimetyyli)-2-metyyli-5- $\overline{\overline{[4\text{-kloorifenoksi}]\text{metyyli}]}$ isoksatsolidiini (3, $R^1=4\text{-OCH}_3$, $R^2=4\text{-Cl}$)

Yhdiste 3 ($R^1=4\text{-OCH}_3$, $R^2=4\text{-Cl}$) valmistettiin esimerkin 1 mukaisella menetelmällä, mutta nyt saatettiin 1-(4-metoksifenylyli)-N-metyyli-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)etaani-imiinin N-

oksidei (1, $R^1=4-OCH_3$) reagoimaan allyyli-4-kloorifenyylieetterin (2, $R^2=4-Cl$) kanssa. Saatu otsikon yhdisteen 3 cis- ja trans-diastereomeerien seos kromatografoitiin neutraalissa silikageelissä käyttämällä eluenttina kloroformi-metanoli-seosta (98:2 tilavuusosina).

Isomeerin A sulamispiste on $143-146^\circ C$ (etyyliasettaatti).

Analyysi: Laskettu C₂₁ H₂₃ ClN O₄ : C, 60,79; H, 5,59; N, 13,50; Cl, 8,55. Löydetty: C, 60,92; H, 5,67; N, 13,56; Cl, 8,64.

Esimerkki 12

3-(4-kloorifenyyl)-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyylimetyyli)-2-metyyli-5- $\sqrt{4}$ -(metoksykarbonyyli)fenoksi $\sqrt{7}$ metyyli isoksatsolidiini (3, $R^1=4-Cl$, $R^2=4-CO \underset{2}{CH} \underset{3}$)

Yhdiste 3 ($R^1=4-Cl$, $R^2=4-CO \underset{2}{CH} \underset{3}$) valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti, mutta nyt saatettiin 1-(4-kloorifenyyl)-N-metyyli-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)etaani-imiinin Noksidi (1, $R^1=4-Cl$) reagoimaan metyyli-4-allyylioksibentsoatin (2, $R^2=4-CO \underset{2}{CH} \underset{3}$) kanssa. Saatu otsikon yhdisteen cis- ja trans-diastereomeerien seos flash-kromatografoitiin neutraalissa silikageelissä käyttämällä eluenttina kloroformi-metanoliseosta (98:2 tilavuusosina).

Isomeerin A sulamispiste on $153-156^\circ C$ (etyyliasettaatti).

Analyysi: Laskettu: C₂₂ H₂₃ ClN O₄ : C, 59,66; H, 5,23; N, 12,65; Cl, 8,00. Löydetty: C, 59,64; H, 5,32; N, 12,58; Cl, 8,09.

Isomeerin B sulamispiste on $145-148^\circ C$ (etyyliasettiheksaaniseos, 1:1 tilavuusosina)

Analyysi: Laskettu C₂₂ H₂₃ ClN O₄ : C, 59,66; H, 5,23; N, 12,65; Cl, 8,00. Löydetty: C, 59,59; H, 5,40; N, 12,53; Cl, 5,93.

Esimerkki 13

3-(4-kloorifenyyl)-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyylimetyyli)-2-metyyli-5-n-heksadekyyli-isoksatsolidiini (5: $R^1=4-Cl$, n = 15)

Liuosta, jossa on 32,8 g (0,131 moolia) 1-(4-kloorifenyyl)-N-

metyyli-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)etaani-imiinin N-oksidia (1, R¹=4-Cl) (valmistettu saattamalla 2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)-4'-klooriasetofenoni (35,38 g, 0,160 moolia) reagoimaan N-metyylihydroksyyliamiinin hydrokloridin (20,0 g, 0,240 moolia) ja NaHCO₃ (20,12 g, 0,240 moolia) kanssa 500 ml:ssa etanolia) ja 62,8 ml (0,196 moolia) 1-oktadekeeniä (4, n=15) 400 ml:ssa tolueenia, palautettiin 48 tuntia typpi-atmosfäärissä. Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja liuotin poistettiin alipaineessa. Tumma kiinteä jäännös otettiin talteen ja pestiin peräkkäin asetonitriilillä ja eetterillä. Kun kiteytettiin etyyliasetaatista, saatiin 9,0 g (14 %) isomeeria A (5: R¹=4-Cl, n=15), sulamispiste 100-102 °C.
 Analyysi: Laskettu: C₂₉ H₄₇ ClN₄ O: C, 69,22; H, 9,42; N, 11,13; Cl, 7,05. Löydetty: C, 69,34; H, 9,33; N, 11,05; Cl, 7,39.

Esimerkki 14

3-fenylyli-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli-metyyli)-2-metyyli-5-n-heksyyli-isoksatsolidiini (5: R¹ = H, n = 5)

Yhdiste 5 (R¹=H, n=5) valmistettiin esimerkin 13 mukaisesti, mutta nyt saatetaan 1-fenylyli-N-metyyli-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)etaani-imiinin N-oksidi (1, R¹=H) reagoimaan 1-okteenin (4, n=5) kanssa. Saatu yhdisteen 5 (R¹=H, n=5) cis- ja trans-diastereoisomeerien seos flash-kromatografoidaan neutraalissa silikageelissä käyttämällä eluenttina kloroformi-metanoliseosta (98:2 tilavuusosina).

Isomeerin A sulamispiste on 93-99 °C (etyyliasetaatit).

Analyysi: Laskettu: C₁₉ H₂₈ N₄ O: C, 69,48; H, 8,59; N, 17,06.
 Löydetty: C, 69,45; H, 8,63; N, 17,08.

Esimerkki 15

3-(4-metoksifenylyli)-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli-metyyli)-2-metyyli-5-n-oktyyli-isoksatsolidiini (5: R¹ = 4-OCH₃, n = 7)

Johdannainen 5 (R¹=4-OCH₃, n=7) valmistetaan esimerkin 13 mukaisesti, mutta nyt saatetaan 1-(4-metoksifenylyli)-N-metyyli-

2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)etaani-imiinin N-oksidi (1, R¹ = 4-OCH₃) reagoimaan 1-dekeenin (4, n=7) kanssa. Saatu johdannaisen 5 (R¹ = 4-OCH₃, n=7) cis- ja trans-diastereomeerien seos flash-kromatografoidaan neutraalissa silikageelissä käyttämällä eluenttina kloroformi-metanoliseosta (99:1 tilavuusosina).

Isomeerin A sulamispiste on 89-91^o C (etyyliasettaatti).

Analyysi: Laskettu: C H N O : C, 68,36; H, 8,87; N, 14,49.

Löydetty: C, 68,48; H, 8,76; N, 14,52.

Esimerkki 16

3-(4-kloorifenylyli)-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyylimetyyli)-2-metyyli-5-n-dekyyli-isoksatsolidiini (5: R¹ = 4-Cl, n = 9)

Johdannainen 5 (R¹ = 4-Cl, n=9) valmistetaan esimerkin 13 mukaisesti, mutta nyt saatetaan 1-(4-kloorifenylyli)-N-metyyli-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)etaani-imiinin N-oksidi (1, R¹ = 4-Cl) reagoimaan 1-dodekeenin (4, n=9) kanssa. Saatu johdannaisen 5 (R¹ = 4-Cl, n=9) cis- ja trans-diastereomeerien seos puhdistetaan fraktionaalisisällä kiteytyksellä käyttämällä etyyliasettaattia liuottimena.

Isomeerin A sulamispiste on 91-94^o C (etyyliasettaatti).

Analyysi: Laskettu: C H Cl N O : C, 65,93; H, 8,42; N, 13,37;

Cl, 8,46. Löydetty C, 65,87; H, 8,28; N, 13,29; Cl, 8,79.

Johdannainen 5, jossa n = 18, valmistetaan esimerkissä 13 kuvatulla tavalla, mutta 1-oktadekeeni korvataan 1-heneikoseenillä.

Esimerkki 17

3-(4-metoksifenylyli)-5-(3-nitrofenylyli)-2-metyyli-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyylimetyyli)isoksatsolidiini (7: R¹ = 4-OCH₃, R² = 3-NO₂)

Liuosta, jossa on 10,38 g (0,042 moolia) 1-(4-metoksifenylyli)-N-metyyli-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)etaani-imiinin N-

oksidia (1, $R^1=4-OCH_3$) (valmistettu saattamalla 2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)-4'-metoksiasetofenoni (32,145 g, 0,148 moolia) reagoimaan N-metyylihydroksyyliamiinin hydrokloridin (19,34 g, 0,232 moolia) ja $NaHCO_3$:n (19,45 g, 0,232 moolia) kanssa 300 ml:ssa etanolia) ja 8,81 ml (0,063 moolia) 3-nitrostyreeniä (6, $R^2=3-NO_2$) 400 ml:ssa tolueenia, palautetaan 48 tuntia typpi-atmosfäärissä. Reaktioseos jäädytetään huoneenlämpötilaan ja liuotin poistetaan vakuuissa, jolloin saadaan jäännökseksi tumma öljy, joka sisältää yhdisteen 7 ($R^1=4-OCH_3$, $R^2=3-NO_2$) cis- ja trans-diastereomeerien seoksen. Kun suoritetaan fraktionaalinen kiteytys eetteristä, saadaan 6,92 g (42 %) isomeeria A, jonka sulamispiste on 147-150 °C (etyyliasetatti).

Analyysi: Laskettu: C H N O : C, 60,75; H, 5,35; N, 17,71
 Löydetty: C, 60,61; H, 5,35; N, 17,52.

Esimerkki 18

3,5-difenyyl-2-metyyli-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli-metyyli)-isoksatsolidiini (7: $R^1 = R^2 = H$)

Yhdiste 7 ($R^1 = R^2 = H$) valmistetaan esimerkin 17 mukaisesti, mutta nyt saatetaan N-metyyli-1-fenyyl-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)etaani-imiinin N-oksidi (1, $R^1 = H$) reagoimaan styreenin (6, $R^2 = H$) kanssa. Saatu yhdisteen 7 ($R^1 = R^2 = H$) cis- ja trans-diastereomeerien seos puhdistetaan fraktionaalisella kiteytyksellä käyttämällä etyyliasetattia. Isomeerin A sulamispiste on 96-102 °C (etyyliasetatti).

Analyysi: Laskettu: C H N O : C, 71,23; H, 6,29; N, 17,49.
 Löydetty: C, 71,17; H, 6,48; N, 17,41.

Esimerkki 19

3-fenyyl-5-(4-fluorifenyyl)-2-metyyli-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli-metyyli)isoksatsolidiini (7: $R^1 = H$, $R^2 = 4-F$)

Yhdiste 7 ($R^1 = H$, $R^2 = 4-F$) valmistetaan esimerkin 17 mukaisesti, mutta nyt saatetaan N-metyyli-1-fenyyl-2-(1H-1,2,4-

triatsol-1-yyli)etaani-imiinin N-oksidi (1, $R^1 = H$) reagoimaan 4-fluoristyreenin (6, $R^2 = 4-F$) kanssa. Saatu yhdisteen 7 ($R^1 = H$, $R^2 = 4-F$) cis- ja trans-diastereomeerien seos flash-kromatografoidaan neutraalissa silikageelissä käyttämällä eluenttina kloroformi-metanoliseosta (98:2 tilavuusosina). Isomeerin A sulamipiste on $105-109^{\circ}C$ (etyyliasetatti).
 Analyysi: Laskettu C H FN O: C, 67,44; H, 5,66; N, 16,56; F, 5,61. Löydetty: C, 67,43; H, 5,48; N, 16,64; F, 5,57.

Esimerkki 20

3-fenyyli-5-(4-metyylifenyyli)-2-metyyli-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yylimetyyli)isoksatsolidiini (7: $R^1 = H$, $R^2 = 4-CH_3$)

Yhdiste 7 ($R^1 = H$, $R^2 = 4-CH_3$) valmistetaan esimerkin 17 mukaisesti, mutta nyt saatetaan N-metyyli-1-fenyyli-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)etaani-imiinin N-oksidi (1, $R^1 = H$) reagoimaan 4-metyylistyreenin (6, $R^2 = 4-CH_3$) kanssa. Saatu yhdisteen 7 ($R^1 = H$, $R^2 = 4-CH_3$) cis- ja trans-isomeerien seos flash-kromatografoidaan neutraalissa silikageelissä käyttämällä eluenttina kloroformin ja metanolin seosta (98:2 tilavuusosina). Isomeerin A sulamispiste on $110-114^{\circ}C$ (etyyliasetatti).

Analyysi: Laskettu: C H N O: C, 71,83; H, 6,63; N, 16,75.

Löydetty: C, 71,64; H, 6,66; N, 16,67.

Esimerkki 21

3-(4-kloorifenyyli)-5-fenyyli-2-metyyli-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yylimetyyli)isoksatsolidiini (7: $R^1 = 4-Cl$, $R^2 = H$)

Yhdiste 7 ($R^1 = 4-Cl$, $R^2 = H$) valmistetaan esimerkin 17 mukaisesti, mutta nyt saatetaan 1-(4-kloorifenyyli)-N-metyyli-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)etaani-imiinin N-oksidi (1, $R^1 = 4-Cl$) reagoimaan styreenin (6, $R^2 = H$) kanssa. Saatu yhdisteen 7 ($R^1 = 4-Cl$, $R^2 = H$) cis- ja trans-diastereomeerien seos flash-kromatografoidaan neutraalissa silikageelissä käyttämällä eluenttina kloroformi-etanoliseosta.

Isomeerin A sulamispiste on 128-131^o C (etyyliasetattiheksaaniseos, 1:1 tilavuusosina).

Analyysi: Laskettu: C H Cl N O: C, 64,31; H, 5,40; N, 15,79; Cl, 9,99. Löydetty: C, ^{19 19}64,28; H, 5,42; N, 15,78; Cl, 10,11.

Isomeerin B sulamispiste on 119-122^o C (etyyliasetattiheksaaniseos, 1:1 tilavuusosina).

Analyysi: Laskettu: C H Cl N O: C, 64,31; H, 5,40; N, 15,79; Cl, 9,99. Löydetty: C, ^{19 19}64,24; H, 5,49; N, 15,78; Cl, 10,08.

Esimerkki 22

3,5-bis-(4-kloorifenyli)-2-metyyli-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli-metyyli)isoksatsolidiini (7: R¹ = R² = 4-Cl)

Yhdiste 7 (R¹ = R² = 4-Cl) valmistetaan esimerkin 17 mukaisesti, mutta nyt saatetaan 1-(4-kloorifenyli)-N-metyyli-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)etaani-imiinin N-oksidi (1, R¹ = 4-Cl) reagoimaan 4-klooristyreenin (6, R² = 4-Cl) kanssa. Saatuu yhdisteen 7 (R¹ = R² = 4-Cl) cis- ja trans-diasteromeerien seos flash-kromatografoidaan neutraalissa silikageelissä käyttämällä eluenttina kloroformi-metanoliseosta (98:2 tilavuusosina).

Isomeerin A sulamispiste on 117-120^o C (etyyliasetattiheksaani, 1:1 tilavuusosina).

Analyysi: Laskettu: C H Cl N O: C, 58,62; H, 4,66; N, 14,39; Cl, 18,21. Löydetty: C, ^{19 18}58,65; H, 4,82; N, 14,21; Cl, 17,85.

Isomeerin B sulamispiste on 144-147^o C (etyyliasetatti).

Analyysi: Laskettu C H Cl N O: C, 58,62; H, 4,66; N, 14,39; Cl, 18,21. Löydetty: C, ^{19 18}58,51; H, 4,74; N, 14,33; Cl, 18,26.

Esimerkki 23

3-(4-kloorifenyli)-5-(4-fluorifenyli)-2-metyyli-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli-metyyli)isoksatsolidiini (7: R¹ = 4-Cl, R² = 4-F)

Yhdiste 7 (R¹ = 4-Cl, R² = 4-F) valmistetaan esimerkin 17 mukaisesti, mutta nyt saatetaan 1-(4-kloorifenyli)-N-metyyli-

1i-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)etaani-imiinin N-oksidi (1, $R^1 = 4\text{-Cl}$) reagoimaan 4-fluoristyreenin (6, $R^2 = 4\text{-F}$) kanssa. Saatu yhdisteen 7 ($R^1 = 4\text{-Cl}$, $R^2 = 4\text{-F}$) cis- ja trans-diastereomeerien seos flash-kromatografoidaan neutraalissa silikageelissä käyttämällä eluenttina kloroformi-metanoli-seosta (98:2 tilavuusosina).

Isomeerin A sulamispiste on 138-140 °C (etyyliasettaatti-heksaaniseos, 1:1 tilavuusosina).

Analyysi: Laskettu C H ClFN O: C, 61,21; H, 4,87; N, 15,03; Cl, 9,51; F, 5,10. Löydetty: C, 61,22; H, 4,78; N, 14,95; Cl, 9,63; F, 5,00.

Esimerkki 24

3-(4-fluorifenyyli)-5-fenyyli-2-metyyli-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yylimetyyli)isoksatsolidiini (7: $R^1 = 4\text{-F}$, $R^2 = \text{H}$)

Yhdiste 7 ($R^1 = 4\text{-F}$, $R^2 = \text{H}$) valmistetaan esimerkin 17 mukaisesti, mutta nyt saatetaan 1-(4-fluorifenyyli)-N-metyyli-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)etaani-imiinin N-oksidi (1, $R^1 = 4\text{-F}$) reagoimaan styreenin (6, $R^2 = \text{H}$) kanssa. Saadun yhdisteen 7 ($R^1 = 4\text{-F}$, $R^2 = \text{H}$) cis- ja trans-diastereomeerien seos flash-kromatografoidaan neutraalissa silikageelissä käyttämällä eluenttina kloroformi-metanoliseosta (98:2 tilavuusosina).

Isomeerin A sulamispiste on 122-125 °C (etyyliasettaatti).

Analyysi: Laskettu: C H FN O: C, 67,44; H, 5,66; N, 16,56; F, 5,61. Löydetty: C, 67,07; H, 5,59; N, 16,66; F, 5,55.

Esimerkki 25

3,5-bis(4-fluorifenyyli)-2-metyyli-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yylimetyyli)isoksatsolidiini (7: $R^1 = R^2 = 4\text{-F}$)

Yhdiste 7 ($R^1 = R^2 = 4\text{-F}$) valmistetaan esimerkin 17 mukaisesti, mutta nyt saatetaan 1-(4-fluorifenyyli)-N-metyyli-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)etaani-imiinin N-oksidi (1, $R^1 = 4\text{-F}$) reagoimaan 4-fluoristyreenin (6, $R^2 = 4\text{-F}$) kanssa. Saatu yh-

disteen 7 ($R^1 = R^2 = 4-F$) cis- ja trans-diastereomeerien seos flash-kromatografoidaan neutraalissa silikageelissä käyttämällä eluenttina kloroformi-metanoliseosta (98:2 tilavuusosina).

Isomeerin A sulamispiste on $98-103^{\circ}C$ (etyyliasetatti-heksaaniseos 1:1 tilavuusosina).

Analyysi: Laskettu C H F N O: C, 64,04; H, 5,09; N, 15,72; F, 10,66. Löydetty: C, $\overset{19}{63},\overset{18}{93}$; H, 5,05; N, 15,68; F, 10,59.

Esimerkki 26

3-(4-metoksifenyyli)-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-metyyli-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli-metyyli)isoksatsolidiini ($7: R^1 = 4-OCH_3, R^2 = 3,4-(OCH_3)_2$)

Yhdiste 7 ($R^1 = 4-OCH_3, R^2 = 3,4-(OCH_3)_2$) valmistetaan esimerkin 17 mukaisesti, mutta nyt saatetaan 1-(4-metoksifenyyli)-N-metyyli-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)etaani-imiinin N-oksidi ($1, R^1 = 4-OCH_3$) reagoimaan 3,4-dimetoksisytyreenin ($6, R^2 = 3,4-(OCH_3)_2$) kanssa. Saatu yhdisteen 7 ($R^1 = 4-OCH_3$) cis- ja trans-diastereomeerien seos puhdistetaan fraktionaalilla kiteytyksellä käyttämällä etyyliasetattia.

Isomeerin A sulamispiste on $177-179^{\circ}C$ (etyyliasetatti).

Analyysi: Laskettu: C H N O: C, 64,38; H, 6,38; N, 13,65. Löydetty: C, 64,01; H, $\overset{22}{6},\overset{26}{51}$; N, $\overset{4}{13},\overset{4}{60}$.

Muita tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä, joissa R^1 on halogeeni, alempi alkyyli ja/tai alempi alkoksi yhtenä tai kahtena substituenttina, valmistetaan lähtemällä nitroneista 1, jotka on tehty esimerkiksi seuraavista triatsolyyliasetofenoneista:

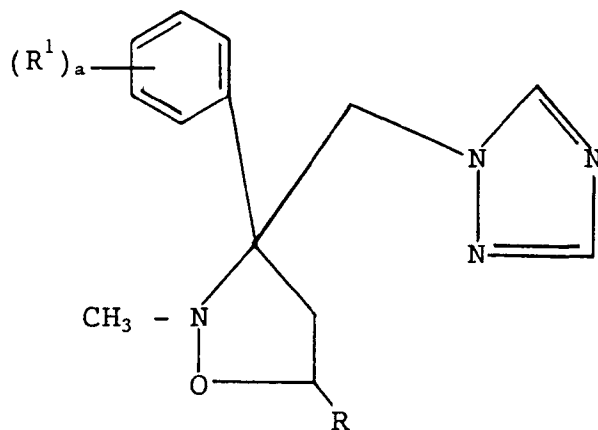
2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)-4'-metyyliasetofenoni,
 2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)-3',4'-diklooriasetofenoni,
 2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)-4'-kloori-3'-metyyliasetofenoni,
 2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)-3'-metoksiasetofenoni,
 2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)-3'-metyyliasetofenoni

Keksinnön mukaiset yhdisteet 7, joissa R^2 = trifluorimetyyli, voidaan valmistaa esimerkin 17 mukaisella menetelmällä käyttämällä 3-nitrostyreenin tilalla 3-(trifluorimetyyli)styreeniä, kp. $55^{\circ}\text{C}/17\text{ mm}$.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden suolat voidaan valmistaa alalla tunnetuilla menetelmillä, esimerkiksi liuottamalla yhdiste seokseen, jossa on 10 tilavuusosaa etanolia ja 1 tilavuusosaa hapon, kuten suolahapon tai typpihapon, vesiliuosta, ja haihduttamalla liuotin ja sen jälkeen kiteyttämällä epäpuhtas suola esimerkiksi metanolieetteriseoksesta (1:3 tilavuusosina) HCl-suolan ollessa kyseessä, tai etanolista HNO_3 -suolan ollessa kyseessä.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä farmakologisesti aktiivisten 3-fenyyli-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli-metyyli)-5-substituoitujen-2-metyyli-isoksatsolidiinien valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava



jossa kaavassa

$a = 1$ tai 2 ,

R^1 on vety, alempi alkyyli, alempi alkoksi, halogeeni tai jokin näiden yhdistelmä edellyttäen, että orto-asemassa on vety, ja

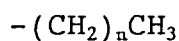
R on

(a)

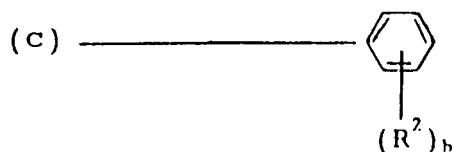


jossa $b = 1$ tai 2 ja R^2 on vety, alempi alkyyli, alempi alkoksi, halogeeni, alkoksikarbonyyli, alkanoyyliamino, nitro tai jokin näiden yhdistelmistä, tai

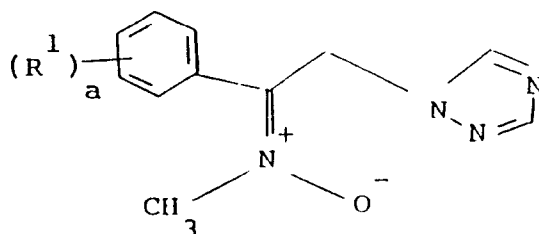
(b)



jossa $n = 1-18$, joka ketju on suora tai haarautunut, tai

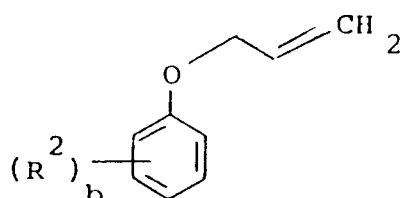


jossa $b = 1$ tai 2 , ja R^2 on vety, alempi alkyyli, alempi alkoksi, halogeeni, trifluorimetyyli, nitro tai jokin näiden yhdistelmä, jotka yhdisteet voivat olla enantiomeerimuodossa tai enantiomeeriseoksina, tällaisten enantiomeerien muodostamat diastereomeeriset parit mukaanluettuina, tunnettu siitä, että seuraavan kaavan mukainen nitroni

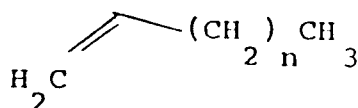


jossa kaavassa $(R^1)_a$ on edellä määritelty, saatetaan reagoimaan

(1) seuraavan kaavan mukaisen allyylifenyylietterin kanssa, kun R on edellä kohdassa (a) määritelty

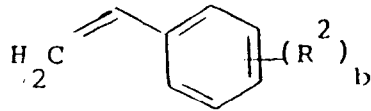


jossa kaavassa $(R^2)_b$ on edellä kohdassa (a) määritelty, tai (2) seuraavan kaavan mukaisen 4-21 hiiliatomia sisältävän 1-alkeenin kanssa, kun R on edellä kohdassa (b) määritelty



jossa kaavassa $n = 1-18$, tai

(3) seuraavan kaavan mukaisen styreenin kanssa, kun R on edellä kohdassa (c) määritelty



jossa kaavassa $(R^2)_b$ on edellä kohdassa (c) määritelty.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että yhdiste saatetaan reagoimaan hapon kanssa niin, että saadaan aikaan yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että 3-(4-kloorifenyyli)-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yylimeettyli)-2-metyyli-5-[(4-kloorifenoksi)metyyli]isoksatsolidiini valmistetaan saattamalla 1-(4-kloorifenyyli)-N-metyyli-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)etaani-imiinin N-oksidi reagoimaan allyyli-4-kloorifenyylietterin kanssa.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että 3-(4-kloorifenyyli)-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yylimeettyli)-2-metyyli-5-[(4-metoksifenoksi)metyyli]isoksatsolidiini valmistetaan saattamalla 1-(4-kloorifenyyli)-N-metyyli-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)etaani-imiinin N-oksidi reagoimaan allyyli-4-metoksifenyylietterin kanssa.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että 3-(4-kloorifenyyli)-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yylimeettyli)-2-metyyli-5-[(4-kloori-3-metyylifenyyli)metyyli]isoksatsolidiini valmistetaan saattamalla 1-(4-kloorifenyyli)-N-metyyli-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)etaani-imiinin N-oksidi reagoimaan allyyli-4-kloori-3-metyylifenyylietterin kanssa.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että 3-(4-metoksifenyyli)-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yylimeettyli)-2-metyyli-5-[(4-kloorifenoksi)metyyli]isoksatsolidiini valmistetaan saattamalla 1-(4-metoksifenyyli)-N-metyyli-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)etaani-imiinin N-oksidi reagoimaan allyyli-4-kloori-fenyylietterin kanssa.

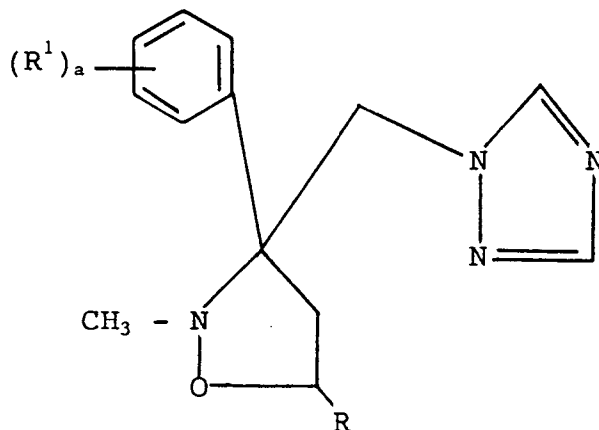
7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että 3,5-bis(4-kloorifenyyli)-2-metyyli-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)isoksatsolidiini valmistetaan saattamalla 1-(4-kloorifenyyli)-N-metyyli-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)-etaani-imiinin N-oksidi reagoimaan 4-klooristyreenin kanssa.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että 3-(4-kloorifenyyli)-5-(4-fluorifenyyli)-2-metyyli-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)isoksatsolidiini valmistetaan saattamalla 1-(4-kloorifenyyli)-N-metyyli-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)etaani-imiinin N-oksidi reagoimaan 4-fluoristyreenin kanssa.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että 3,5-bis(4-fluorifenyyli)-2-metyyli-3-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)isoksatsolidiini valmistetaan saattamalla 1-(4-fluorifenyyli)-N-metyyli-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)-etaani-imiinin N-oksidi reagoimaan 4-fluoristyreenin kanssa.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av farmakologiskt aktiva 3-fenyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-5-substituerade-2-metyl-isoxazolidiner med den allmänna formeln



vari

a = 1 eller 2,

R¹ är väte, lägre alkyl, lägre alkoxi, halogen eller en kombination därav, förutsatt att orto-positionen uppvisar väte och

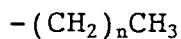
R är

(a)

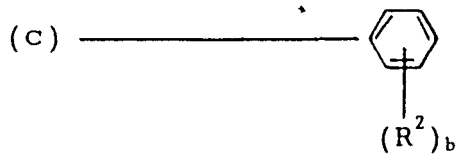


vari b = 1 eller 2 och R² är väte, lägre alkyl, lägre alkoxi, halogen, alkokikarbonyl, alkanoylamino, nitro eller en kombination därav eller

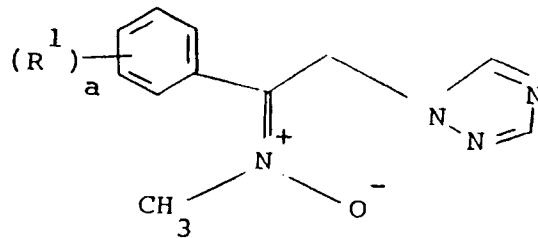
(b)



vari n = 1-18, vilken kedja är rak eller grenad, eller

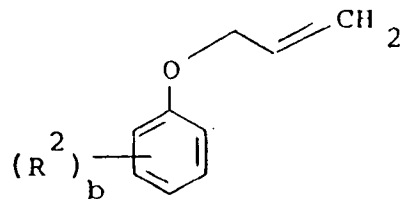


vari $b = 1$ eller 2 , och R^2 är väte, lägre alkyl, lägre alkoxi, halogen, trifluormetyl, nitro eller en kombination därav, vilka föreningar kan vara i enantiomerform eller enantiomerblandningar, inklusive diastereomerpar av sådana enantiomerer, kännetecknat av att ett nitron med formeln



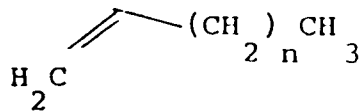
vari $(R^1)_a$ är ovan definierad, omsättes

(1) då R är ovan i punkt (a) definierad, med en allylfenyleter med formeln



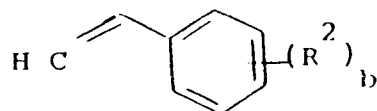
vari $(R^2)_b$ är ovan i punkt (a) definierad, eller

(2) då R är ovan i punkt (b) definierad, med ett 1-alken innehållande 4-21 kolatomer med formeln



vari $n = 1-18$, eller

(3) då R är ovan i punkt (c) definierad, med ett styren med formeln



vari (R²)_b är ovan i punkt (c) definierad.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, kännetecknat av att föreningen omsättes med en syra för bildande av ett farmaceutiskt acceptabelt syraadditionssalt av föreningen.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, kännetecknat av att man framställer 3-(4-klorfenyl)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl-metyl)-2-metyl-5-[(4-klorfenoxi)metyl]isoxazolidin genom att omsätta N-oxiden av 1-(4-klorfenyl)-N-metyl-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)etanimin med allyl-4-klorfenyleter.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, kännetecknat av att man framställer 3-(4-klorfenyl)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl-metyl)-2-metyl-5-[(4-metoxifenoxi)metyl]isoxazolidin genom att omsätta N-oxiden av 1-(4-klorfenyl)-N-metyl-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)etanimin med allyl-4-metoxifenyleter.

5. Förfarande enligt patentkravet 1, kännetecknat av att man framställer 3-(4-klorfenyl)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl-metyl)-2-metyl-5-[(4-klor-3-metylfenyl)metyl]isoxazolidin genom att omsätta N-oxiden av 1-(4-klorfenyl)-N-metyl-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)etanimin med allyl-4-klor-3-metylfenyleter.

6. Förfarande enligt patentkravet 1, kännetecknat av att man framställer 3-(4-metoxifenyl)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl-metyl)-2-metyl-5-[(4-klorfenoxi)metyl]isoxazolidin genom att omsätta N-oxiden av 1-(4-metoxifenyl)-N-metyl-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)etanimin med allyl-4-klor-fenyleter.

7. Förfarande enligt patentkravet 1, kännetecknat av att man framställer 3,5-bis(4-klorfenyl)-2-metyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmetyl)isoxazolidin genom att omsätta N-oxiden av 1-(4-klorfenyl)-N-metyl-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)etanimin med 4-klorstyren.

8. Förfarande enligt patentkravet 1, kännetecknat av att man framställer 3-(4-klorfenyl)-5-(4-fluorfenyl)-2-metyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmetyl)isoxazolidin genom att omsätta N-oxiden av 1-(4-klorfenyl)-N-metyl-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)etanimin med 4-fluorstyren.

9. Förfarande enligt patentkravet 1, kännetecknat av att man framställer 3,5-bis(4-fluorfenyl)-2-metyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmetyl)isoxazolidin genom att omsätta N-oxiden av 1-(4-fluorfenyl)-N-metyl-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-etanimin med 4-fluorstyren.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

FI _____

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US P 4510154 (CO7D 417/06)

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP -A-177 137 (CO7D 411/05)

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Chemical Abstracts 101(1984)235759

4/3-91



Allekirjoitus