

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 862123 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 862123

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D249/08

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 21.05.1986

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 21.05.1986

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 24.11.1986

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

23.05.1985 CH 02204/85-0 26.02.1986 DE P_3606149.2

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Sandoz AG**, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Grassberger, Maximilian**, Österreich, ITÄVALTA, (AT)

2 • **Schaub, Fritz**, Switzerland, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Papula Oy, Mechelininkatu 1 a, 00180 Helsinki

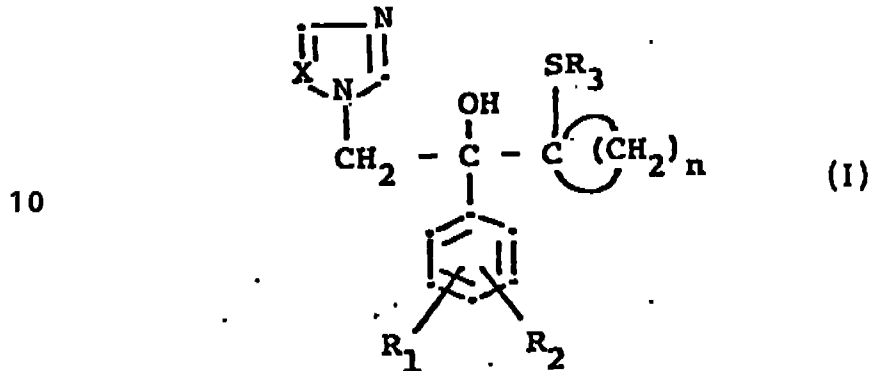
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Uusia atsolijohdannaisia, menetelmä niiden valmistamiseksi ja niiden käyttö.

Nya azolderivat, förfarande för deras framställning och deras användning.

UUSIA ATSOLIJOHDANNAISIA, MENETELMÄT NIIDEN VALMISTAMISEKSI JA NIIDEN KÄYTTÖ - NYÄ AZOLDERIVATOR, FÖRFARANDE FÖR DERAS FRAMSTÄLLNING OCH DERAS ANVÄNDNING

5 Esillä oleva keksintö koskee kaavan I



15 mukaisia atsolijohdannaisia, joissa R_1 ja R_2 voivat olla toisistaan riipumatta vety, nitro, halogeeni tai alempi alkenyyli, alempi alkyylitio, alempi alkyylisulfinyyli, alempi alkyylisulfonyyli, alempi alkyyli tai alempi alkoksi, jokainen valinnaisesti mono- tai poly-

20 substituoitu halogeenilla; R_3 tarkoittaa alempaa alkyyliä, alempaa alkenyyliä tai alempaa alkynyyliä, jokainen valinnaisesti mono- tai poly-substituoitu halogeenilla, karboksilla, alemmalla alkoksikarbonyylillä, alemmalla alkoksilla, alemmalla alkyylitiolilla, aminolla, alemmalla

25 alkanonyyliaminolla, alemmalla alkoksikarbonyyliaminolla, alemmalla alkyyliaminolla tai alemalla dialkyyliaminolla; tai fenyylillä valinnaisesti substituoitu halogeenilla, alemmalla alkyylillä, alemmalla alkoksilla, aminolla, alemmalla alkanonyyliaminolla, alemmalla alkoksikarbonyyliaminolla, alemmalla alkyyliaminolla, alem-

30 malla dialkyyliaminolla, 1-piperatsinyylillä tai 4-alemmalla-alkanonyyli-1-piperatsinyylillä; jossa jokainen alkyyli, alkenyyli tai alkynyyli, joka sisältyy R_3 :een voi olla mono- tai poly-substituoitu halogeenilla.

35 X tarkoittaa N tai CH ja; n tarkoittaa kokonaislukua 2 - 5; enantiomeerisessä tai rasseemisessä muodossa, menetelmät niiden valmistamiseksi ja niiden käyttö

farmaseuttisina aineina esim. antimykootteina tai agrokemikaaleina esim. fungisideinä.

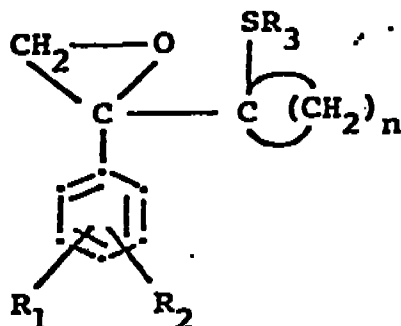
Alemmat alkyyliryhmät sisältävät erityisesti 1 - 5, edullisesti 1 - 4, esim. 1 tai 2 hiiliatomia. Tämä koskee myös alempia alkyylilosia, jotka sisätyvät muihin ryhmiin. Alemmat alkenyyliit ja alemmat alkynyyliit sisältävät erityisesti 3 - 6, etenkin 3 - 4 hiiliatomia. Halogeeni tarkoittaa erityisesti F, Cl, Br tai I, edullisesti F tai Cl. Keksinnön mukaisiin yhdisteisiin sisältyvät sykloalkyliryhmät ovat sopivasti 3 - 6-jäsenisiä, edullisesti 3-jäsenisiä ($n = 2$).

Keksinnön mukaiset kaavan I yhdisteet voivat olla vapaana tai suolan muodossa esim. orgaanisen tai epäorgaanisen hapon additiosuolan muodossa, etanolaattisuolan muodossa tai metallikompleksin muodossa esim. metallien, jotka kuuluvat ryhmiin Ib, IIa, IIb, VIb, VIIb, tai VIII jaksollisessa järjestelmässä, kuten kupari tai sinkki anionin kuten kloridin kanssa, sulfaatti tai nitraatti. Suolamuodot ja metallikompleksit voidaan valmistaa konventionaaliseen tapaan vastaavista vapaista muodoista ja päinvastoin.

Keksinnön mukaisesti, kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa:

a) antamalla kaavan II

25

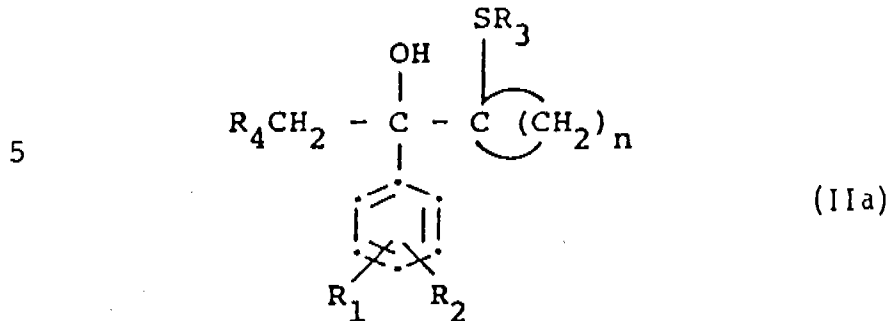


(II)

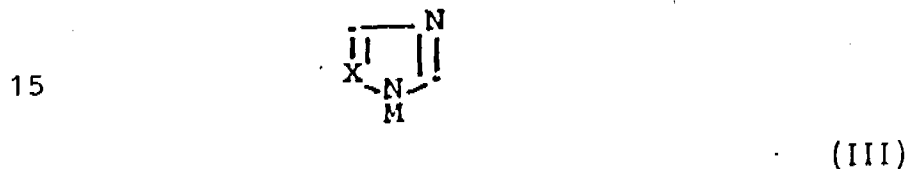
30

mukaisen yhdisteen tai kaavan IIa

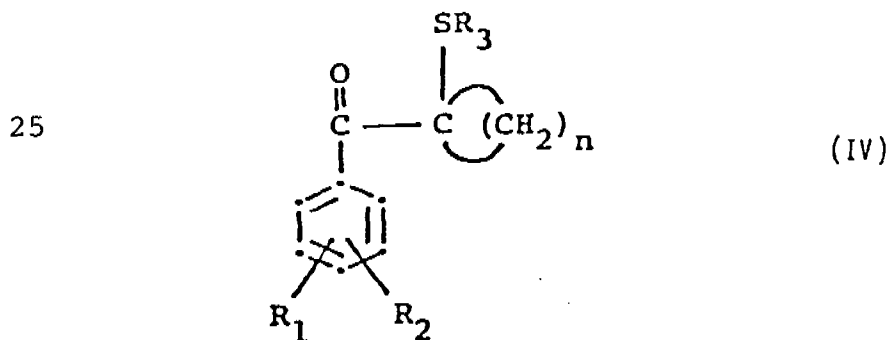
35



10 mukaisen yhdisteen, joissa R_1 , R_2 , R_3 ja n tarkoittavat samaa kuin edellä ja R_4 tarkoittaa lohkeavaa ryhmää, reagoida kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa,



jossa yhdisteessä X tarkoittaa samaa kuin edellä ja
 20 M tarkoittaa vetyä tai metalliekvivalenttia tai;
 b) antamalla kaavan IV



30 mukaisen yhdisteen, jossa R_1 , R_2 , R_3 ja n tarkoittavat samaa kuin edellä on esitetty, reagoida edellä esitetyn kaavan III mukaisen yhdisteen ja dimetyylisulfoniummetylidin tai dimetyylioksoosulfoniummetylidin tai näiden
 35 prekursorin kanssa. Yhdisteissä esiintyvät aminoryhmät voidaan suojata vastaavilla suojaryhmillä, jotka poistetaan reaktion lopuksi ja näin saadut yhdisteet ovat

vapaassa muodossa tai suolan muodossa.

Menetelmä a) voidaan toteuttaa esim. antamalla kaavan II tai kaavan IIA mukaisen yhdisteen reagoita kaavan III mukaisen sellaisenaan olevan atsoolin (M = H) tai kaavan III mukaisen metalliyhdistemuodon (M = metalli) kanssa. Erityisesti alkalimetalliyhdistemuodon kanssa, esim. natriumsuola, inertissä liuotimessa kuten dimetyyliformamidissa reaktioseoksen lämpötilan ollessa huoneenlämpötilan ja kiehumispisteen väliltä.

Menetelmä b) voidaan toteuttaa konventionaaliseen tapaan, esim. kuten on kuvattu JACS 84/3782 (1982), Heterocycles 8/397 (1977) ja JACS 87/1353 (1965).

Suojaryhmät ja lohkeavat ryhmät ovat sellaisia, joita tavallisesti käytetään tämän tyyppisissä reaktioissa. Suojaryhmät voidaan liittää ja poistaa konventionaaliseen tapaan.

Kaavan I mukaiset yhdisteet sisältävät assymetriseen hiiliatomin ja voivat sen vuoksi olla enantiomeerien muodossa tai niiden seoksina, jotka enantiomeerit voidaan erottaa tavalliseen tapaan. Optisesti aktiivisten lähtöaineiden käyttö tuottaa vastaavat lopputuotteet. Keksintö käsittää sekä pääasiassa puhtaat enantiomeerit että näiden seokset, joissa, kun $R_1 = Cl$ tai Br , $R_2 = H$, $R_3 = CH_3$ ja $n = 2$, (+)-enantiomeeri on edullinen.

Edulliset radikaalit substituenteille ovat:

- R_1 ja R_2 a) vety
b) halogeeni
- 30 R_3 alempi alkyyli erityisesti metyyli
X a) N
b) CH ja
- $n = 2$.

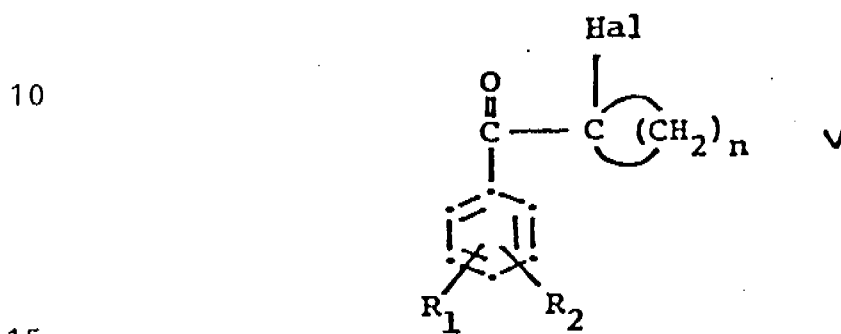
Edulliset kaavan I mukaiset yhdisteet sisältävät näiden substituenttiradikaalien yhdistelmiä.

Kaavan II yhdisteet ovat uusia ja voidaan valmistaa kaavan IV mukaisista yhdisteistä analogisesti

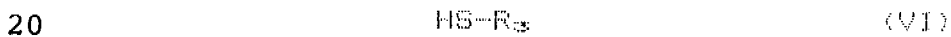
menetelmän b) kanssa. Kaavan IIIa mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa esim. kaavan II mukaisista yhdisteistä tavanomaiseen tapaan.

Kaavan IV mukaiset yhdisteet ovat osittain uusia ja ne voidaan valmistaa tavanomaiseen tapaan, esim.

a) antamalla reagoida kaavan V mukainen yhdiste,

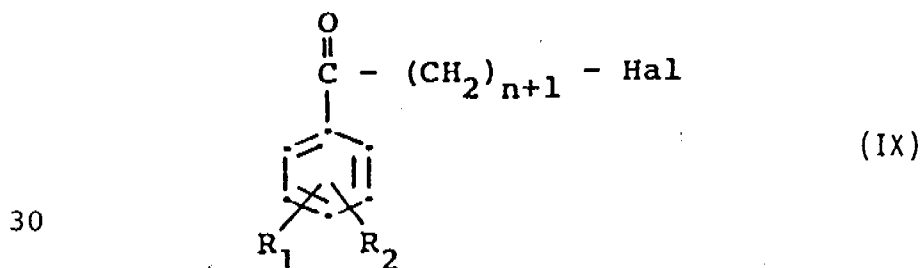


jossa R_1 , R_2 ja n tarkoittavat samaa kuin edellä ja Hal tarkoittaa halogeenia, kaavan VI mukaisen tiolin kanssa,

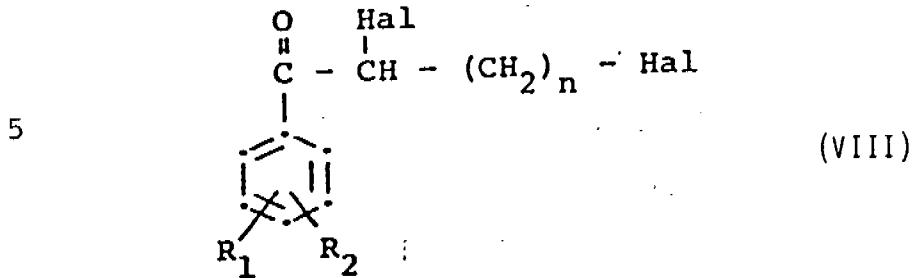


jossa R_3 tarkoittaa samaa kuin edellä, vapaassa muodossa, sopivasti emäksen läsnäollessa tai suolan muodossa tai;

25 b) antamalla kaavan IX mukaisen yhdisteen,

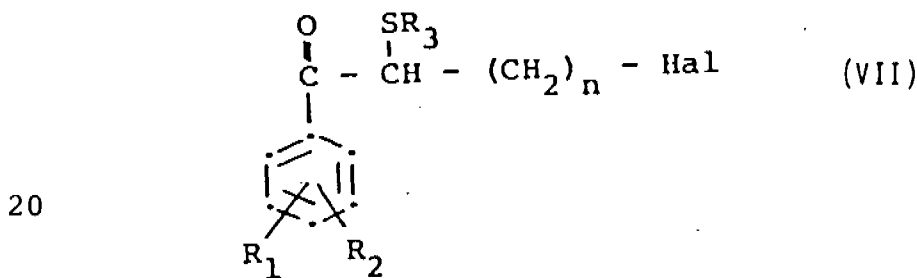


jossa R_1 , R_2 , n ja Hal tarkoittavat samaa kuin edellä, halogeenin kanssa, esim. Br_2 , eetteri/dioksaani seoksessa kaavan VIII



10 mukaisen yhdisteen saamiseksi, jossa yhdisteessä R_1 , R_2 , n ja Hal tarkoittavat samaa kuin edellä ja antamalla tämän yhdisteen reagoida kaavan VI mukaisen tiolin kanssa, joka on vapaassa muodossa sopivasti emäksen läsnäollessa tai suolan muodossa kaavan VII mukaisen

15 yhdisteen saamiseksi



ja, joka vielä syklataan.

25 Sikäli kun lähtöaineiden valmistusta ei ole kuvattu, ne ovat joko tunnettuja tai ne voidaan valmistaa analogisesti tunnettujen prosessien tai tässä hakemuksessa kuvattujen prosessien mukaisesti.

Lopputuotteet ja lähtöaineet voidaan eristää

30 ja puhdistaa tavanomaiseen tapaan.

Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat kiinnostavia biologisesti, erityisesti niiden antimykoottisten ominaisuuksien takia ja niitä voidaan sen tähden käyttää farmaseuttisina aineina erityisesti antimykootteina.

35 Antimykoottinen aktiivisuus voidaan osoittaa in vitro-testeillä, esim. in vitro sarjalla laimennuskokeita, jotka tehdään erilaisille sieniperheille ja -lajeille,

kuten hiivoille, homesienille ja dermatofyyteille, konsentraatioina noin 0,6 - 50 µg/ml ja myös in vivo-testeillä, esim. systemaattisesti, p.o. antamalla n. 0,1 - 10 mg/ (kg ruuminpaino) annoksina (2x/päivä) 5 rortille, jotka on infektoitu intravaginaalisesti Candida albicansilla.

Sopiva käytettävä päivittäinen annos on esim. välillä 40 - 700 mg; annettuna esim. jaettuina annoksina 1 - 4 kertaa päivässä tai kontrolloidusti vapautuvassa 10 muodossa; annosmuodot sopivasti esim. oraaliseen antotapaan sisältävät 10 - 700 mg aktiivista aineosaa.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voivat olla vapaan emäksen muodossa tai farmaseuttisesti hyväksytyjen suolojen muodossa (happoadditiosuolat tai etanolaatit). 15 Tavallisesti suolamuodot omaavat saman aktiivisuusmäärän kuin vapaat emäsmuodot. Esimerkkinä tällaisista happoadditiosuoloista mainittakoon, hydrokloridi, vetyfumaaraatti ja naftaliini-1,5-disulfonaatti.

Yhdisteisiin voidaan sekoittaa tavanomaisia 20 farmaseuttisesti hyväksyttäviä laimennusaineita ja kantajia, ja, valinnaaisesti muita täyteaineita ja ne on tarkoitettu annettavaksi suun kautta, paikallisesti, i.v. tai parenteraalisesti esim. tablettien, kapseleiden, voiteiden, tinktuurojen tai injektoitavien 25 valmisteiden muodossa.

Tällaiset ainekokoomukset myös muodostavat osan keksintöä. Keksintö siten käsittää myös menetelmän, jossa toimitaan sienistä aiheutuvia infektioita ja sairauksia vastaan. Menetelmä käsittää antamisen koh- 30 teeseen, joka tarvitsee tällaista hoitoa, vaikuttavan määrän kaavan I mukaista yhdistettä vapaan emäksen muodossa tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävässä suolan muodossa; ja tällaisten yhdisteiden käytön farmaseuttisina aineina, erityisesti antimykkoottisina aineina.

35 Keksinnön mukaiset yhdisteet, jotka ovat vapaan emäksen tai maataloudellisesti hyväksyttävän suolan tai metallikompleksin muodossa, ovat myös käyttökel-

poisia taisteltaessa fytopatogeenisiä sieniä vastaan. Tämä fungisidinen aktiivisuus voidaan osoittaa mm. in vivo-kokeilla Uromyces appendiculatus (papuruoste)-vastaan, joka esiintyy pavuissa, kuten myös muita ruoste-sieniä vastaan (esim. Hemileia, Puccinia) kahvissa, vehnässä, pellavassa ja koristekasveissa (esim. pelargonია, leijonankita); ja Erysiphe cichoracearumia vastaan kurkussa, kuten myös muita homepölyjä vastaan (esim. E. graminis f. sp. tritici, E. gram f. sp. hordei, Podosphaera leucotricha, Unicinula recator) vehnässä, ohrassa, omenassa ja viineissä.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksintöä. Kaikki lämpötilat ovat annettuna °C.

- 15 Esimerkki 1: α -(4-Chlorofenyyl)- α -(1-metyylitio)syklopropyyli-1H-1,2,4-triatsoli-1-etanoli (menetelmä b)):
 3.2 g natriumhydridisuspensioon (50 %) 120 ml abs. dimetyyliformamidissa lisätään vähin erin 14.8 g trimetyylisulfoksiinijodia ja sekoitusta jatketaan 45 min. ajan. Liuos, joka sisältää 3.2 g natriumhydridia (50 %), 120 ml abs. dimetyyliformamidia ja 4.6 g 1,2,4-triatsolia lisättynä vähissä erin, on valmistettu samalla tavoin kuin edellä ja tätä liuosta sekoitetaan myös 45 min. ajan ja yhdistetään edellä mainittuun suspensioon. Tähän seokseen lisätään sitten tipotain huoneenlämpötilassa 10.6 g 4-klorofenyyl-1-metyylitiosyklopropyyliketoni 50 ml abs. dimetyyliformamidissa. Reaktiosesosta sekoitetaan 7 päivää huoneenlämpötilassa, jonka jälkeen liuotin poistetaan vakuuissa 1 Torr/50°.
- 30 öljyinen jäännös erotetaan kloroformilla ja vedellä, yhdistetyt orgaaniset faasit pestään vedellä ja kyllästetyllä NaCl-vesiliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla ja konsentroidaan. Tuote puhdistetaan pylväskromatograafisesti silikageelillä (etyyliasetatti) saaden
- 35 otsikon mukainen tuote värittöminä kiteinä, st. 131 - 133°.

Esimerkki 2: α -(4-Bromofenyyl)- α -(1-metyylitio)syklopropyyli-1H-1,2,4-triatsoli-1-etanoli (menetelmä b):

Saadaan esimerkin 1 mukaisesti, sp. 125 - 127°.

5

Esimerkki 3: (+)- α -(4-klorofenyyl)- α -(1-metyylitio)syklopropyyli-1H-1,2,4-triatsoli-1-etanoli (menetelmä a))

129 mg (+)-4-kloro- α -(1-metyylitio)syklopropyyli- α -metyylioksimetyyli-bentsyylialkoholin, 53 mg 1,2,4-triatsolin, 105 mg kaliumkarbonaatin ja 10 ml kuivan dimetyyliformamidin seosta sekoitetaan 4 h ajan 70°C lämpötilassa. Sitten seos kaadetaan veteen, vesifaasia uutetaan etyyliasetaatilla ja orgaaninen faasi 15 kuivataan MgSO₄:llä ja konsentroidaan haihduttamalla. Jäännös puhdistetaan kromatografisesti silikageelillä ja etyyliasetaatilla. Saadaan värittömiä kiteitä sp. 112 - 114°; $[\alpha]_D^{20}$ (asetatti) = + 40.2°.

20 Esimerkki 4: (-)-(4-klorofenyyl)- α -(1-metyylitio)syklopropyyli-1H-1,2,4-triatsoli-1-etanoli (menetelmä a))

Saadaan esimerkin 3 mukaisesti $[\alpha]_D^{20}$ (asetoni) = -40°.

Lähtöaineet voidaan saada esim. seuraavasti:

25 A) 4-klorofenyyl-1-metyylitiosyklopropyyliketoni (esimerkille 1)

a) 4-klorofenyyl-3-kloro-1-bromopropyyliketoni

65.1.g 4-klorofenyyl-3-kloropropyyliketonia liuotetaan 120 ml abs. eetterin ja 60 ml abs. dioksaanin seokseen, kuumennetaan kiehuvaaksi ja lisätään 48 g bromia. Sekoitetaan vielä 30 min huoneenlämpötilassa, jonka jälkeen reaktioseos kaadetaan 300 ml jäähän ja vesifaasia uutetaan eetterillä. Yhdistetyt orgaaniset faasit 30 kuivataan natriumsulfaatilla, konsentroidaan ja kiinteä jäännös kiteytetään petrolieetterillä sp. 35 67 - 69°.

b) 4-klorofenyyl-3-kloro-1-metyylitiopropyyliketoni

10.6 g natriummetaanitiolaatin ja 200 ml abs. 1,2-dimetoksietaanin suspensioon lisätään tipoittain samalla sekoittaen 45.25 g 4-klorofenyyl-3-kloro-1-bromopropyliketonia 100 ml abs. 1,2-dimetoksietaanissa samalla kun lämpötila pidetään alle 30 °C. Reaktio-
 5 seosta sekoitetaan 2 h ajan huoneenlämpötilassa, jonka jälkeen varovasti laimennetaan 150 ml vedellä ja 250 ml eetterillä. Orgaanista faasia pestään vedellä, kuivataan ja konsentroidaan. Otsikon mukainen tuote puhdistetaan
 10 pylväskromatograafisesti käyttäen silikageeliä (n-heksaani/etyyliasettaatti = 98/2). Saadaan väritöntä öljyä $R_f = 0.12$ (n-heksaani/etyyliasettaatti = 98/2).

c) 4-klorofenyyl-1-metyylitiosyklopropyliketoni

10.86 g kaliumhydroksidia 45 ml metanolissa annetaan reagoida tipoittain liuoksen kanssa, joka sisältää 24.3 g 4-klorofenyyl-3-kloro-1-metyylitiopropyliketonia 45 ml metanolissa. Reaktioseosta sekoitetaan
 15 1 h ajan huoneenlämpötilassa ja konsentroidaan pyöröhaihduttimessa, erotetaan tolueenilla ja vedellä, yhdistetyt orgaaniset faasit pestään vedellä, kuivataan ja konsentroidaan haihduttamalla. Öljyinen jäännös kiteytetään petrolieetteristä. Saadaan värittömiä kiteitä
 20 sp. 30 - 32°.

B) 4-bromofenyyl-1-metyylitiosyklopropyliketoni (esimerkille 2)

Analogisesti A) kanssa.

a) 4-bromofenyyl-3-kloro-1-bromopropyliketoni

Sp. 92 - 94°.

b) 4-bromofenyyl-3-kloro-1-metyylitiopropyliketoni

$R_f = 0.14$ (n-heksaani/etyyliasettaatti = 98/2)

c) 4-bromofenyyl-1-metyylitiosyklopropyliketoni

sp. 43 - 45°.

D) 4-kloro- α -(1-metyylitio)syklopropyyl- α -metyyli-
 oksimetyyli-bentsyylialkoholi (esimerkeille 3 ja 4)

a) 1-(4-klorofenyyl)-1-(1-metyylitio)syklopropyyl-oksiraani

0.73 g natriumhydridin (80 %) ja 50 ml abs. di-

metyyliformamidin suspensioon lisätään vähin erin 5.34 g trimetyylisulfoksiinijodia ja seosta sekoitetaan 45 min ajan.

5 g 4-klorofenyyl-1-metyylitiosyklopropyyli-
5 ketonin ja 25 ml dimetyyliformamidin liuos lisätään sitten tipottain ja seosta sekoitetaan 18 h ajan huoneen-
lämpötilassa. Seos konsentroidaan vakuuissa (1 Torr) ja jäännökseen lisätään etyyliasettaattia/vettä. Orgaaninen faasi otetaan erilleen, kuivataan ($MgSO_4$) ja konsentroidaan haihduttamalla.
10

Saadaan väritöntä öljyä.

1H -NMR: 7.1 - 7.6 (m, 4H); 2.76 - 3.0 (AB-Systeemi, 2H); 1.98 (s, 3H); 0.7 - 1.3 (m, 4H).

b) 4-kloro- α -hydroksimetyyli- α -(1-metyylitio)syklopropyyli-bentsyylialkoholi
15

0.2 g 1-(4-klorofenyyl)-1-(1-metyylitio)syklopropyyli-oksiraania sekoitetaan 0.3 molaarisen KOH-liuoksen kanssa dimetyylisulfoksidi/vesi-liuoksessa (4/1) 20 h ajan 60 °C. Sen jälkeen seos laimennetaan 50 ml vedellä ja uutetaan etyyliasettaatilla. Uutosliuos kuivataan ($NaSO_4$) ja konsentroidaan haihduttamalla. Raakatuote voidaan puhdistaa kromatograafisesti käyttäen silikageeliä ja heksaani/etyyliasettaattia (4/1). Saadaan värittämiä kiteitä sp. 86 - 91°.
20

c) Optisten antipodien erotus
25

2.65 g rasemiseen tuotteeseen 50 ml pyridiinissä lisätään vähin erin, liuosta samalla jäähdyttämällä vesi/jäähauteella, 2.67 g kamfarihappokloridia ja seosta sekoitetaan 20 h ajan huoneenlämpötilassa. Seos kaadetaan jäällä jäähdytettyyn laimeaan rikkihappoon, uutetaan etyyliasettaatilla, orgaaninen faasi kuivataan ($MgSO_4$) ja konsentroidaan vakuuissa. Diasteromeeristen estereiden seos erotetaan kromatograafisesti käyttäen silikageeliä ja heksaani/etyyliasettaattia (4/1).
30

Diasteromeeri A: sp. 122 - 124°, $[\alpha]_D^{20}$ (asetoni) = + 28°.
35

Diasteromeeri B: sp. 125 - 127°, $[\alpha]_D^{20}$ (asetoni) =

- 43.6°.

2g diastereomeeria A sekoitetaan 3 g vahvasti emäksinen ionin vaihtajan kanssa metanolin ja veden liuoksessa 15 h ajan samalla refluksoiden. Suodatukseen ja haihduttamalla konsentroidin jälkeen dekstrorota-

torinen enantiomeeri (oikealle kiertävä) saadaan värit-

töminä kiteinä. Sp. 60 - 62°.

$[\alpha]_D^{20}$ (asetoni) = + 79.7°.

10 d) (+)-4-kloro- α -(1-metyylitio)syklopropyyli- α -mesyyli-
oksimetyyli-bentsyylialkoholi

1.27 g (+)-4-kloro- α -hydroksimetyyli- α -(1-metyylitio)syklopropyyli-bentsyylialkoholiin 20 ml kuivassa pyridiinissä lisätään tipoitain 0.68 g mesyylikloridia samalla reaktioseosta jäävesihauteella jäähdyt-

15 täen. Seos sekoitetaan 2.5 h ajan 0 - 5° ja sen jälkeen seos kaadetaan jääkylmään laimeaan rikkihappoon, uutetaan etyyliasetaatilla ja orgaaninen faasi kuivataan (MgSO₄) ja konsentroidaan haihduttamalla saaden väritöntä öljyä.

20 $^1\text{H-NMR}$: 7.2 - 7.65 (m, 4H); 4.5 - 5.22 (AB-Systeemi, 2H); 3.0 (s, 3H); 1.52 (s, 3H); 0.5 - 1.4 (m, 4H).

$[\alpha]_D^{20}$ = + 57.4°.

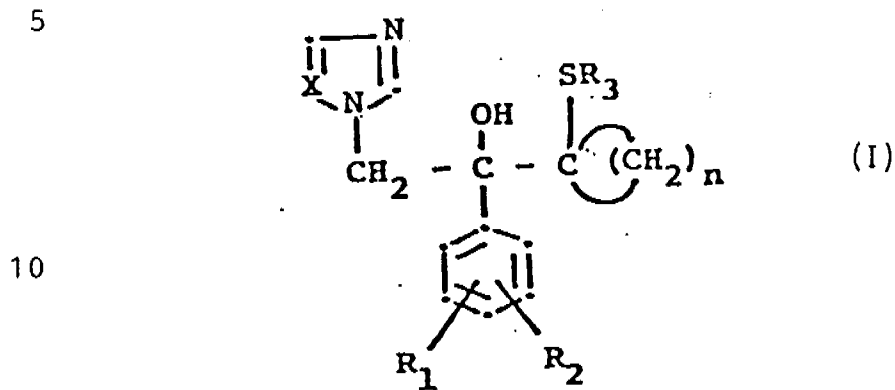
(-)-antipodi saadaan analogisesti.

25

30

PATENTTIVAATIMUKSET

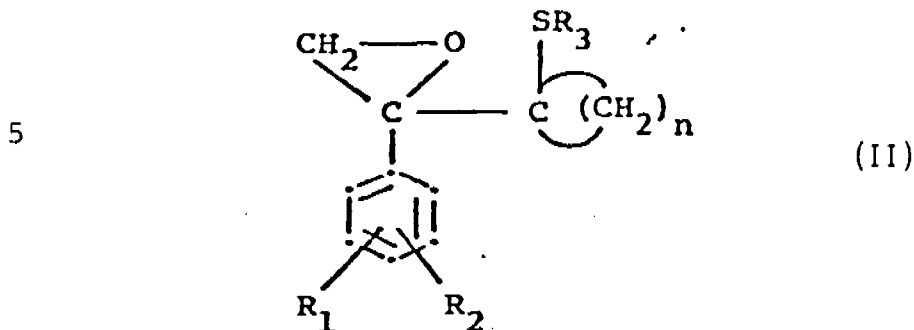
1. Menetelmä kaavan I mukaisten atsolijohdan-
naisten valmistamiseksi



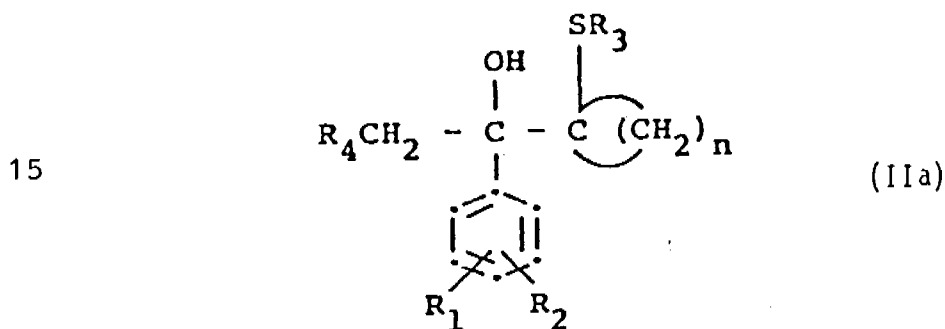
jossa R_1 ja R_2 voivat olla toisistaan riipumatta vety,
15 nitro, halogeeni tai alempi alkenyyli, alempi alkyyliti-
tio, alempi alkyylisulfinyyli, alempi alkyylisulfonyyli,
alempi alkyyli tai alempi alkoksi, jokainen valinnaisesti
mono- tai poly- substituoitu halogeenilla; R_3 tarkoittaa
20 alempaa alkyylia, alempaa alkenyyliä tai alempaa
alkynyyliä, jokainen valinnaisesti mono- tai poly-substi-
tuoitu halogeenilla, karboksilla, alemmalla alkoksikar-
bonyylillä, alemmalla alkoksilla, alemmalla alkyylitio-
la, aminolla, alemmalla alkanonyyliaminolla, alemmalla
alkoksikarbonyyliaminolla, alemmalla alkyyliaminolla
25 tai alemmalla dialkyyli- aminolla; tai fenyyli valinnai-
sesti substituoitu halogeenilla, alemmalla alkyylillä,
alemmalla alkoksilla, aminolla, alemmalla alkanonyyliami-
nolla, alemmalla alkoksikarbonyyliaminolla, alemmalla
alkyliaminolla, alemmalla dialkyyliaminolla, 1-piperat-
30 sinyylillä tai 4-alemmalla-alkanonyyli-1-piperatsinyy-
lillä; jossa jokainen alkyyli, alkenyyli tai alkynyyli,
joka sisältyy R_3 :een voi olla mono- tai poly-substituoi-
tu halogeenilla.

X tarkoittaa N tai CH ja; n tarkoittaa kokonais-
35 lukua 2 - 5; enantiomeerisessä tai raseemisessä muodos-
sa, jokainen vapaassa muodossa tai suolamuodossa, joka
menetelmä käsittää;

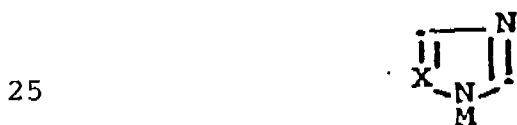
a) antamalla kaavan II



10 mukaisen yhdisteen tai kaavan IIa

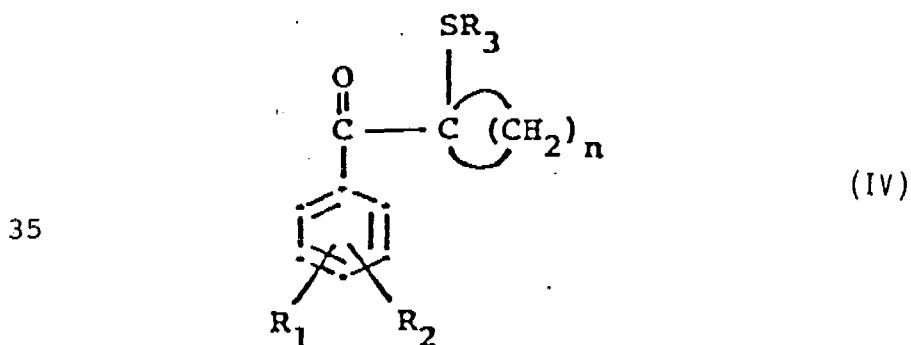


20 mukaisen yhdisteen, joissa R_1 , R_2 , R_3 ja n tarkoittavat samaa kuin edellä ja R_4 tarkoittaa löhkeavaa ryhmää, reagoida kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa,



joissa yhdisteessä X tarkoittaa samaa kuin edellä ja M tarkoittaa vetyä tai metalliekvivalenttia tai;

30 b) antamalla kaavan IV



mukaisen yhdisteen, jossa R_1 , R_2 , R_3 ja n tarkoittavat samaa kuin edellä on esitetty, reagoida edellä esitetyn kaavan III mukaisen yhdisteen ja dimetyylisulfoniummetylidin tai dimetyylioksosulfoniummetylidin tai näiden 5 prekursorin kanssa. Yhdisteissä esiintyvät aminoryhmät voidaan suojata vastaavilla suojarahmillä, jotka poistetaan reaktion lopuksi ja näin saadut yhdisteet ovat vapaassa muodossa tai suolan muodossa.