

(19) DANMARK



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET



(12) FREMLÆGGESESSKRIFT (11) 143337 B

(21) Ansøgning nr. 4265/76

(51) Int.Cl.³ C 07 D 249/08

(22) Indleveringsdag 22. sep. 1976

C 07 D 405/02

(24) Løbedag 21. jul. 1972

(41) Alm. tilgængelig 22. sep. 1976

(44) Fremlagt 10. aug. 1981

(86) International ansøgning nr. -

(86) International indleveringsdag -

(85) Videreførelsesdag -

(62) Stamansøgning nr. 3618/72

(30) Prioritet 22. jul. 1971, 42964/71, IT

(71) Ansøger GRUPPO LEPETIT S.P.A., I-20158 Milano, IT.

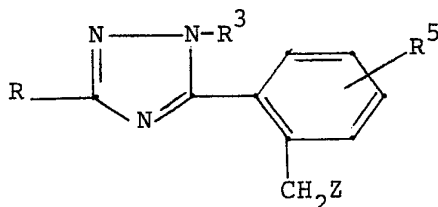
(72) Opfinder Amedeo Omodei-Sale', IT: Giorgio Pifferi, IT: Pietro

Consonni, IT: Alberto Diena, IT: Bonaccorso Rosselli, IT.

(74) Fuldmægtig Kontor for Industriel Eneret v. Svend Schønning.

(54) Fremgangsmåde til fremstilling
af 3,5-disubstituerede 1,2,4-tri-
azolderivater.

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde
til fremstilling af 3,5-disubstituerede 1,2,4-triazolderivater
med den almene formel



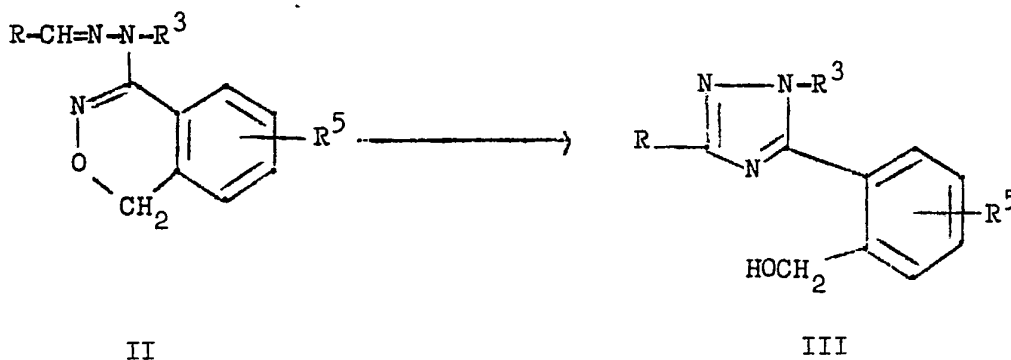
I

hvor R er en fenylgruppe eller en fenylgruppe substitueret med 1-3
substituenter der uafhængigt af hinanden kan være halogen, alkyl
med 1-4 kulstofatomer, alkoxy med 1-4 kulstofatomer, nitro, mety-
lendioxy, cyan, karbamoyl, karboxy eller amino,

R^3 er et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1-4 kulstofatomer, Z er et hydrogenatom, en hydroxygruppe, en acetoxygruppe, en karbamoyloxygruppe, et halogenatom, en aminogruppe eller en dialkylaminogruppe med 1-4 kulstofatomer i hver alkylgruppe, og R^5 er et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1-4 kulstofatomer, en alkoxygruppe med 1-4 kulstofatomer, en metylendioxygruppe, et halogenatom, en nitrogruppe eller en aminogruppe.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del anførte.

Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen sker der en omlejring af hydrazondelen i 4-hydrazino-1H-2,3-benzoxaziner med formel II



hvor R , R^3 og R^5 har de ovenfor angivne betydninger.

Forbindelser med formel I, hvor Z er forskellig fra OH, vindes ud fra de tilsvarende o-hydroxymetylderivater med formel III, hvor R , R^3 og R^5 har de ovenfor angivne betydninger, ved anvendelse af velkendte kemiske metoder som hydrogenering, substituering, acetylering eller karbamoylering.

Det er også klart, at når der efter omlejring er vundet en forbindelse hvori R^3 er hydrogen, kan denne forbindelse alkyleres til dannelsen af en forbindelse med formel I, hvori R^3 er en alkylgruppe med 1-4 kulstofatomer, ved almindelige fremgangsmåder til N-alkylering.

Ifølge den hidtil ukendte omlejningsproces omlejres hydrazoner af benzaldehyd eller substituerede benzaldehyder med 4-hydrazino-1H-2,3-benzoxaziner til 1,2,4-triazoler ved opvarmning i et organisk opløsningsmiddel, som hensigtsmæssigt kan være en lavere alkanol, under tilstedeværelse af en sur katalysator, som

fx hydrogenklorid eller p-toluensulfonsyre. Tilstedeværelse af katalysatoren er ikke nødvendig ved omlejring af hydrazonerne med formel II, hvor R^3 er hydrogen. I dette tilfælde kan reaktionen udføres ved tilbagesvaling af hydrazon-udgangsmaterialet i et højt kogende inaktivt opløsningsmiddel, såsom xylen. De endelige forbindelser udvindes let ved filtrering, eller ved afdampning af opløsningsmidlet. Hydrazon-udgangsmaterialet kan fremstilles ifølge den fremgangsmåde, der er beskrevet i det britiske patentskrift nr. 1.227.490. De hydrazoner, der har gennemgået omlejringen, kan også anvendes i den rå tilstand uden yderligere oprensning.

Fremstilling af 3,5-disubstituerede 1,2,4-triazoler er tidligere beskrevet i tysk fremlæggelsesskrift nr. 1.076.136 samt af K.T. Potts i J. Chem. Soc. 1954, side 3461-3464. Bortset fra en enkelt forbindelse, 3-fenyl-5-o-metylfenyl-1,2,4-triazol, hvis fremstilling er beskrevet i det sidstnævnte trykskrift, er de ifølge de nævnte skrifter fremstillede forbindelser forskellige fra de ved den foreliggende fremgangsmåde fremstillede forbindelser, der alle har en orto-substitueret fenylgruppe i stilling 3 eller 5.

Imidlertid angiver det nævnte skrift intet udbytte for fremstillingen af 3-fenyl-5-o-metylfenyl-1,2,4-triazol. Derimod angives at forbindelsen 3,5-difenyl-1,2,4-triazol vindes som et hvidt bundfald i et udbytte på 92% med smeltepunktet 169-170°C. Dette udbytte er imidlertid beregnet på et temmeligt urent produkt, idet forbindelsen efter omkrystallisation smelter ved 190°C, dvs. ved en temperatur der er 20-21 grader højere.

Ved en sammenfatning af de tekniske træk ved de kendte fremgangsmåder og ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan nævnes:

- a) Fremgangsmåden ifølge tysk fremlæggelsesskrift nr. 1.076.136 giver lave udbytter indenfor området fra 20 til 83%.
- b) Udbytterne for de rene forbindelser vundet ifølge J. Chem. Soc. 1954, 3461-3464 er lavere end dem der er angivet i tabel 1 (side 3462) og de nøjagtige udbytter kan ikke udledes af trykskriftet. De i tabellen angivne udbytter varierer mellem 58% og kvantitativt udbytte. De som udgangsmaterialer anvendte acylhydrazid-arylsulfonater vindes imidlertid kun i lave udbytter, fx 37% ved fremstillingen af benzhydrazid-benzensulfonat der er udgangsmateriale ved fremstillingen af den ovennævnte forbindelse, 3,5-difenyl-1,2,4-triazol.

c) Ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse vindes triazolderivaterne i udbytter på mellem 80 og 97% (jvf. omstående eksempler 1-24). Desuden kan man ved anvendelse af den i britisk patentskrift nr. 1.227.490 angivne teknik fremstille de anvendte udgangsforbindelser, benzoxazinderivater, i udbytter på gennemsnitlig 70%.

Det fremgår således at fremgangsmåden ifølge opfindelsen giver udbytter der ligger langt over de udbytter der kan opnås ved fremgangsmåden ifølge tysk fremlæggelsesskrift nr. 1.076.136, mens de vundne udbytter taget som et gennemsnit er sammenlignelige med udbytterne ifølge J.Chem. Soc., 1954, 3461-3464. For sidstnævnte trykskrift bør det dog nævnes at talværdierne ikke er korrekte, at udbytterne ofte går ned under 60% og at fremstillingen af udgangsforbindelserne er vanskeligere sammenlignet med de ved den foreliggende fremgangsmåde anvendte udgangsforbindelser.

De forbindelser, der er fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse, udviser depressiv virkning på centralnervesystemet. Specielt har nogle repræsentative forsøg udført på mus vist at mængder på fra 25 til ca. 100 mg/kg intraperitonealt er effektive til at nedsætte dyrenes spontane aktivitet. Fx er ED₅₀-værdierne ca. 30 mg/kg i.p. for forbindelserne ifølge omstående eksempler 3, 5, 7, 38 og 40. Andre repræsentative forsøg viste at mængder på ca. 10 til ca. 50 mg/kg i.p. fremkalder en betydelig svækkelse af den motoriske koordination og af ligevægtssansen (righting reflex). Desuden har det vist sig, at doser på ca. 50 til ca. 300 mg/kg i.p. af de forbindelser, der beskrives i omstående eksempler 1, 2, 3, 5, 7, 9, 10, 14, 37, 38, 40 og 41 fremkalder et totalt tab af ligevægtssansen (righting reflex) hos dyrene.

De foretrukne veje til indgivelse af disse forbindelser er oralt og parenteralt, selv om andre måder kan anvendes. I det første tilfælde inkorporeres stofferne i farmaceutiske indgivelsesformer såsom tabletter, kapsler, eliksirer, opløsninger og lignende. Indgivningsenheden kan indeholde de sædvanlige tilsætninger som stivelse, gummistoffer, alkoholer, sukkerarter, fedtsyrer osv.

Også den parenterale vej har vist sig at være hensigtsmæssig, idet forbindelserne i dette tilfælde indgives i form af vandige parenterale opløsninger, iblandet konventionelle antioxydanter, konserveringsmidler, chelateringsmidler og pufferer, såsom natriumformaldehydsulfoxylat, benzylalkohol, ætylendiaminotetraeddikesyrederivater, natriumacetat m.m.

Den daglige dosis ligger mellem ca. 1 og ca. 50 mg pr. kg legemsvægt, fortrinsvis indgivet i delte doser.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere i de følgende eksempler.

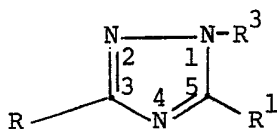
Eksempel 1

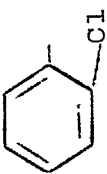
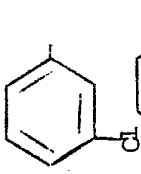
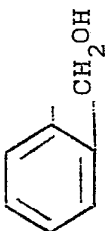
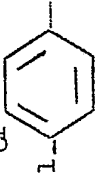
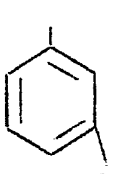
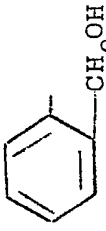
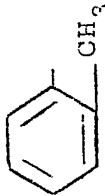
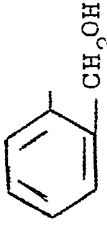
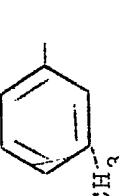
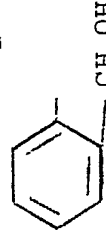
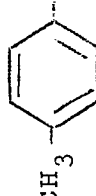
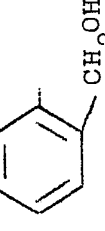
5-(2-Hydroxymetylfenyl)-1-metyl-3-fenyl-1,2,4-triazol

En suspension af 1,2 g 4-(2-benzyliden-1-metylhydrazino)-1H-2,3-benzoxazin i 12 ml ætanol og 12 ml 5% HCl opvarmes på vandbad i 3 timer. Ætanolen fjernes ved destillation og remanensen, neutraliseret med en vandig NaHCO_3 -opløsning, afkøles til ca. 0°C . Buldfaldet filtreres og krystalliseres fra ætanol. Smeltepunkt $122-123^\circ\text{C}$, udbytte 96%.

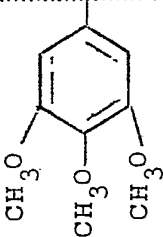
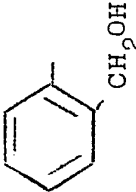
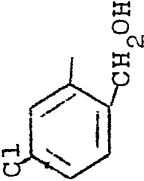
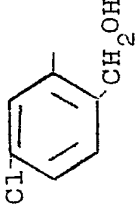
Eksempel 2-21

Under anvendelse af den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde fremstilles følgende forbindelser:

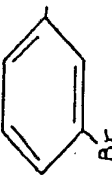
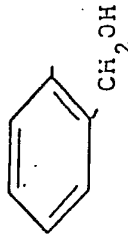
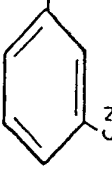
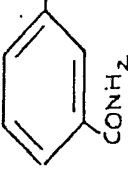
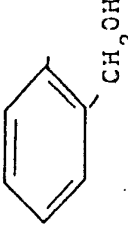
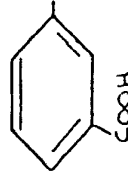
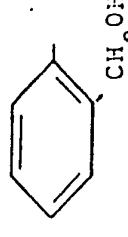


Eks.nr.	R	R ¹	R ³	Smeltepunkt °C Kogepunkt °C	Udgangsmateriale
2			CH ₃	84-85	4-[2-(2-klorbenzyliden)-1-metylhydrazino]-1H-2,3-benzoxazin
3			CH ₃	91-92	4-[2-(3-klorbenzyliden)-1-metylhydrazino]-1H-2,3-benzoxazin
4			CH ₃	127-128	4-[2-(4-klorbenzyliden)-1-metylhydrazino]-1H-2,3-benzoxazin
5			CH ₃	95-97	4-[2-(3-fluorbenzyliden)-1-metylhydrazino]-1H-2,3-benzoxazin
6			CH ₃	125-126	4-[2-(2-metylbenzyliden)-1-metylhydrazino]-1H-2,3-benzoxazin
7			CH ₃	105-106	4-[2-(3-metylbenzyliden)-1-metylhydrazino]-1H-2,3-benzoxazin
8			CH ₃	157-158	4-[2-(4-metylbenzyliden)-1-metylhydrazino]-1H-2,3-benzoxazin

Eks. nr.	R	R ¹	R ³	Smeltepunkt °C Kogepunkt °C	Udgangsmateriale
9			CH ₃	110-112	4- $\sqrt{2}$ -(3-metoxibenzyliden)-1-metylhydrazino $\sqrt{2}$ - 1H-2,3-benzoxazin
10			CH ₃	162-163	4- $\sqrt{2}$ -(3-nitrobenzyliden)-1-metylhydrazino $\sqrt{2}$ - 1H-2,3-benzoxazin
11			CH ₃	175-176	4- $\sqrt{2}$ -(4-nitrobenzyliden)-1-metylhydrazino $\sqrt{2}$ - 1H-2,3-benzoxazin
12			CH ₃	118-119	4- $\sqrt{2}$ -(3,4-diklorbenzyliden)-1-metylhydrazino $\sqrt{2}$ - 1H-2,3-benzoxazin
13			CH ₃	150-151	4- $\sqrt{2}$ -(3,5-dimetoxibenzyliden)-1-metylhydrazino $\sqrt{2}$ - 1H-2,3-benzoxazin
14			CH ₃	122-123	4- $\sqrt{2}$ -(3,4-metylendioxybenzyliden)-1-metyl- hydrazino $\sqrt{2}$ -1H-2,3-benzoxazin

Eks. nr.	R	R ¹	R ³	Smeltepunkt °C Kogepunkt °C	Udgangsmateriale
15			CH ₃	174-176	4- <u>2</u> -(3,4,5-trimethoxybenzyliden)-1-metyl- hydrazin <u>o</u> /-1H-2,3-benzoxazin
16			CH ₃	131-132	4-(2-benzyliden-1-metylhydrazino)-6-klor- 1H-2,3-benzoxazin
17			CH ₃	209-210	4- <u>2</u> -(4-nitrobenzyliden)-1-metylhydrazino/- 6-klor-1H-2,3-benzoxazin

143337

Eksempel nr.	R	R ¹	R ³	Smeltepkt Kogepunkt	Udgangsmateriale
18			CH ₃	117-119	4-[2-(3-bromobenzyliden)-1-methyl- hydrazino]-1H,2,3-benzoxazin
19			CH ₃	110-111	4-[2-(3-cyanobenzyliden)-1-methyl- hydrazino]-1H,2,3-benzoxazin
20			CH ₃	226-229	4-[2-(3-karbamoylbenzyliden)-1- methylhydrazino]-1H,2,3-benzoxazin
21			CH ₃	206-208	4-[2-(3-karboxybenzyliden)-1-methyl- hydrazino]-1H,2,3-benzoxazin

Eksempel 22

3-(2-Hydroxymetylfenyl)-5-fenyl-1,2,4-triazol

0,75 g 4-(2-benzylidenhydrazino)-1H-2,3-benzoxazin tilbage-svales i 45 minutter i 7,5 ml xylene og afkøles i isbad. Det faste stof vundet ved filtrering smelter ved 196-197°C efter krystallisation fra ætanol. Udbytte 97%.

Eksempel 23-24

Følgende stoffer fremstilles ved den fremgangsmåde der er beskrevet i eksempel 22, idet der gås ud fra de rene benzoxazin-derivater.

3-(2-Hydroxymetylfenyl)-5-(4-nitrofenyl)-1,2,4-triazol. Smp. 282-283°C.

3-(5-Klor-2-hydroxymetylfenyl)-5-(4-nitrofenyl)-1,2,4-triazol. Smp. 220°C.

Eksempel 25

5-(2-Acetoxymetylfenyl)-1-metyl-3-(4-nitrofenyl)-1,2,4-triazol

0,5 g 5-(2-hydroxymetylfenyl)-1-metyl-3-(4-nitrofenyl)-1,2,4-triazol fremstillet som angivet i eksempel 11 opvarmes på et dampbad i 3 timer med 5 ml eddikesyreanhydrid; efter indampning til tørhed krystalliseres den vundne remanens fra 20 ml ætanol. Udbytte 88%, smp. 126-127°C.

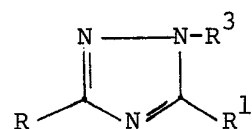
Eksempel 26

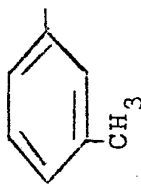
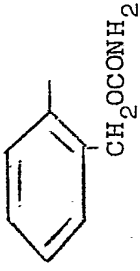
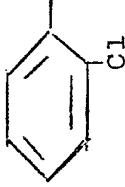
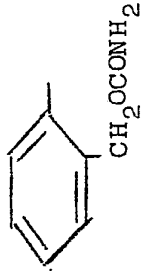
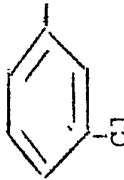
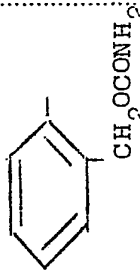
5-(2-Karbamoyloxymetylfenyl)-1-metyl-3-(o-tolyl)-1,2,4-triazol

Tørt hydrogenklorid bobles i 30 minutter ved ca. 0-5°C igennem en suspension af 2,8 g 1-metyl-3-(o-tolyl)-5-(2-hydroxymetylfenyl)-1,2,4-triazol fremstillet som angivet i eksempel 6 og 1,82 g natriumcyanat i 50 ml kloroform. Efter henstand i 15 minutter ved stuetemperatur afdampes opløsningsmidlet og remanensen opløses i diætylæter. Efter vask af æteropløsningen med vandigt natriumbikarbonat og tørring over Na₂SO₄ afdampes opløsningsmidlet og det rå produkt krystalliseres fra benzen. Smp. 126-128°C, udbytte 68%.

Eksempel 27-31

Følgende forbindelser fremstilles ved den fremgangsmåde der er beskrevet under eksempel 26:



Eks. nr.	R	R ¹	R ³	Smeltepunkt °C Kogepunkt °C	Udgangs- 5-(2-hydroxymetylfenyl)-1,2,4-triazol
27			CH ₃	188-189	1-metyl-3-(m-tolyl)-
28			CH ₃	182-183	1-metyl-3-(p-tolyl)-
29			CH ₃	149-150	1-metyl-3-(2-klorfenyl)-
30			CH ₃	192-193	1-metyl-3-(3-klorfenyl)-
31			CH ₃	173-174	1-metyl-3-(4-klorfenyl)-

Eksempel 32

1-Metyl-3-fenyl-5-(2-brommetylfenyl)-1,2,4-triazol

Til 300 ml diklormetan mættet med tørt hydrogenbromid sættes 7 g 1-metyl-3-fenyl-5-(2-hydroxymetylfenyl)-1,2,4-triazol fremstillet som angivet i eksempel 1. Opløsningen får lov at stå nat-ten over ved stuetemperatur, vaskes med vandigt natriumbikarbonat og derpå med vand og tørres over natriumsulfat. Afdampning af opløsningsmidlet og krystallisation fra hexan giver den i overskrif-ten angivne forbindelse. Smp. $83-85^{\circ}\text{C}$, udbytte 84%.

Eksempel 33-35

Ved samme fremgangsmåde som i eksempel 32 fremstilles følgen-de forbindelser ud fra deres tilsvarende 2-hydroxymetyl-derivater:

- 33) 5-(2-Brommetylfenyl)-1-metyl-3-(m-tolyl)-1,2,4-triazol.
Smp. $116-117^{\circ}\text{C}$, udbytte 85%.
- 34) 5-(2-Brommetylfenyl)-1-metyl-3-(3-klorfenyl)-1,2,4-triazol.
Smp. $126-128^{\circ}\text{C}$, udbytte 71%.
- 35) 5-(2-Brommetylfenyl)-1-metyl-3-(4-nitrofenyl)-1,2,4-triazol.
Smp. 258°C , udbytte 42%.

Eksempel 36

1-Metyl-3,5-di-(o-tolyl)-1,2,4-triazol

2,81 g 1-metyl-3-(o-tolyl)-5-(2-hydroxymetylfenyl)-1,2,4-triazol fremstillet som angivet i eksempel 6 og 0,365 g tørt hydro-genklorid i 100 ml ætanol hydrogeneres under tilstedeværelse af 1 g 10% s palladiseret kul som katalysator. Efter optagelse af en molekylær mængde hydrogen filtreres katalysatoren fra og filtratet ind-dampes til tørhed. Remanensen optages i en NaHCO_3 -opløsning og eks-traheres med diætylæter; efter tørring og afdampning af opløsnings-midlet destilleres den i overskriften angivne forbindelse ved $170^{\circ}\text{C}/0,08\text{ mm Hg}$, udbytte 76%.

Eksempel 37-44

Ved den under eksempel 36 beskrevne fremgangsmåde fremstil-les følgende derivater ud fra deres tilsvarende 2-hydroxymetyl-fenylforbindelser:

- 37) 1-Metyl-5-(o-tolyl)-3-fenyl-1,2,4-triazol. Kogepunkt $160^{\circ}\text{C}/0,1$ mm Hg. Udbytte 76%.
- 38) 1-Metyl-3-(m-tolyl)-5-(o-tolyl)-1,2,4-triazol. Smp. $80-81^{\circ}\text{C}$. Udbytte 86%.
- 39) 1-Metyl-3-(p-tolyl)-5-(o-tolyl)-1,2,4-triazol. Smp. $139-140^{\circ}\text{C}$. Udbytte 78%.
- 40) 1-Metyl-3-(3-aminofenyl)-5-(o-tolyl)-1,2,4-triazol. Smp. $128-130^{\circ}\text{C}$.
- 41) 1-Metyl-3-(3-metoxifyenyl)-5-(o-tolyl)-1,2,4-triazol. Kogepunkt $190^{\circ}\text{C}/0,03$ mm Hg. Udbytte 79%.
- 42) 1-Metyl-3-(3,5-dimetoxifyenyl)-5-(o-tolyl)-1,2,4-triazol. Smp. $104-105^{\circ}\text{C}$. Udbytte 72%.
- 43) 1-Metyl-3-(3,4-metylendioxyfenyl)-5-(o-tolyl)-1,2,4-triazol. Smp. $96-97^{\circ}\text{C}$. Udbytte 63%.
- 44) 1-Metyl-3-(3,4,5-trimetoxifyenyl)-5-(o-tolyl)-1,2,4-triazol. Smp. $175-176^{\circ}\text{C}$. Udbytte 70%.

Eksempel 45

1-Metyl-5-(2-dimetylaminometylfenyl)-3-(3-klorfenyl)-1,2,4-triazol

Til en opløsning af 4 g 1-metyl-3-(3-klorfenyl)-5-(2-brommetylfenyl)-1,2,4-triazol fremstillet som angivet i eksempel 34 i 50 ml vandfrit benzen sættes, idet temperaturen holdes på ca. $5-10^{\circ}\text{C}$, 8,8 ml af en benzenopløsning med et indhold på 20% dimetylamin. Blandingen omrøres derpå i 16 timer og vaskes derpå med 10% natriumhydroxyd og med en vandig natriumkloridopløsning. Den organiske opløsning tørres over natriumsulfat og inddampes. Det rå produkt renses ved destillation ved $175^{\circ}\text{C}/0,07$ mm Hg. Udbytte 86%.

Eksempel 46-47

De følgende forbindelser fremstilles ved den under eksempel 45 beskrevne fremgangsmåde ved anvendelse af deres tilsvarende 2-brommetylfenylderivater som udgangsmateriale.

- 46) 1-Metyl-5-(2-dimetylaminometylfenyl)-3-fenyl-1,2,4-triazol. Kogepunkt $180^{\circ}\text{C}/0,07$ mm Hg. Udbytte 96%.
- 47) 1-Metyl-5-(2-dimetylaminometylfenyl)-3-(m-tolyl)-1,2,4-triazol. Kogepunkt $180^{\circ}\text{C}/0,1$ mm Hg. Udbytte 95%.

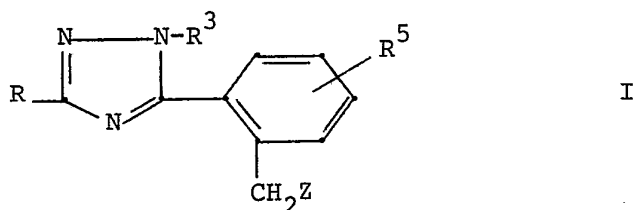
Eksempel 48

1-Metyl-5-(2-hydroxymetylfenyl)-3-fenyl-1,2,4-triazol

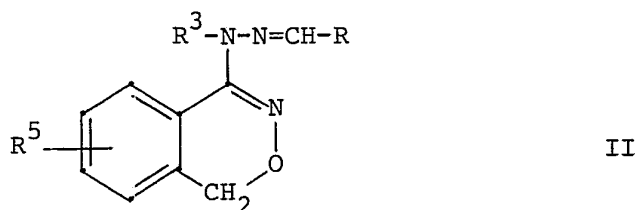
Til en opløsning fremstillet ved opløsning af 0,069 g natrium i 5 ml metanol, sættes 0,753 g 3-fenyl-5-(2-hydroxymetylfenyl)-1,2,4-triazol, fremstillet i overensstemmelse med eksempel 22. Efter opvarmning i 10 minutter tilsættes 0,5 ml metyljodid, hvorefter blandingen tilbagesvales i ca. 1 time. Den efter afdampning af opløsningsmidlet vundne remanens opløses i diætylæter og vaskes med vand; remanensen efter afdampning af opløsningsmidlet tritrureres med diisopropylæter, hvorefter blandingen af de to isomere forbindelser vindes ved filtrering. Adskillelsen af de to metylerede isomere forbindelser udføres ved kromatografering af en kloroformopløsning af blandingen deraf på 5 silikagelplader og med anvendelse af benzen/metanol i forholdet 9:1 som fremkalder. Adskillelsen efterfølges af en undersøgelse af pladerne under ultraviolet lys. De silikagelzoner, hvor der er pletter med Rf-værdi på henholdsvis 0,66 og 0,75, fjernes og ekstraheres separat med metanol/kloroform i forholdet 1:1. Ved afdampning af opløsningsmidlet vindes 1-metyl-5-(2-hydroxymetylfenyl)-3-fenyl-1,2,4-triazol med smeltepunkt 122-123°C. 1-Metyl-3-(2-hydroxymetylfenyl)-5-fenyl-1,2,4-triazol med smeltepunkt 105-106°C udvindes som uønsket biprodukt.

P a t e n t k r a v

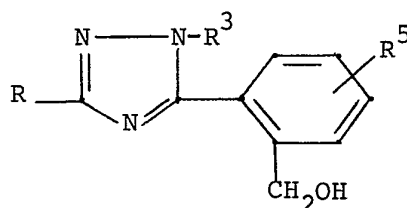
Fremgangsmåde til fremstilling af 3,5-disubstituerede 1,2,4-triazolderivater med den almene formel



hvor R er en fenylgruppe eller en fenylgruppe substitueret med 1-3 substituentter der uafhængigt af hinanden kan være halogen, alkyl med 1-4 kulstofatomer, alkoxy med 1-4 kulstofatomer, nitro, metylendioxy, cyan, karbamoyl, karboxy eller amino, R^3 er et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1-4 kulstofatomer, Z er et hydrogenatom, en hydroxygruppe, en acetoxygruppe, en karbamoyloxygruppe, et halogenatom, en aminogruppe eller en dialkylaminogruppe med 1-4 kulstofatomer i hver alkylgruppe, og R^5 er et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1-4 kulstofatomer, en alkoxygruppe med 1-4 kulstofatomer, en metylendioxygruppe, et halogenatom, en nitrogruppe eller en aminogruppe, k e n d e t e g n e t ved at et benzoxazinderivat med den almene formel



hvor R, R^3 og R^5 har de ovenfor angivne betydninger, underkastes termisk eller syrekatalyseret omlægning, hvorefter man om ønsket omdanner hydroxygruppen i den vundne forbindelse med formelen



hvor R , R^3 og R^5 har de ovenfor angivne betydninger, ved hydrogenering, substituering, acetylering eller karbamoylering til en af de ovenfor angivne Z-grupper, som er forskellig fra OH, og/eller om ønsket hvis R^3 er et hydrogenatom alkylerer den vundne forbindelse til dannelse af en forbindelse med formel I, hvor R^3 er en alkylgruppe med 1-4 kulstofatomer.

Fremdragne publikationer:
