

87/94

58.863/PA

KÖZZÉTÉTEL
PÉLDÁNY

1257
70751

Eljárás 1,3-bisz(1,2,4-triazol-1-il)-propán-2-ol-
származékok előállítására

TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD., JERUSALEM
IZRAEL

A bejelentés napja: 1994. 03. 25.

Elsőbbsége: 1993. 03. 29. (105 200)

IZRAEL

Kivonat

A találmány régióspecifikus eljárást biztosít az I. és az Ia általános képletek (melyekben R jelentése - egy vagy több, egyforma vagy különböző halogénatommal tetszőlegesen szubsztituált - alkil-, cikloalkil-, aril- vagy aralkilcsoport; X jelentése egy erős sav anionja)-szerinti 1,3-bisz(1,2,4-triazol-1-il)-propán-2-ol-származékok előállítására, mely eljárásban a II. általános képlet szerinti oxirán savanyú sóját (ahol R és X jelentése megegyezik a fentebb meghatározottakkal), vagy a II. általános képlet szerinti oxiránt (ahol R és X jelentése szintén megegyezik a fentiekkel) savas körülmények között a III. képlet szerinti 4-H-4-amino-1,2,4-triazollal reagáltatják, majd - tetszés szerint - az Ia képlet szerinti vegyületet az I. képlet szerinti vegyületté dezaminálják.

Magyarországi Ipar- és Kereskedelmi Minisztérium
Budapest, 1994. május 10.

87/1994

58.863/PA

B.G. & K. PÜZZÉTÉTELI IRODA
Nemzetközi
Iroda
FELDÁNY
Fax: 153-3664

A

Eljárás 1,3-bisz(1,2,4-triazol-1-il)-propán-2-ol-
származékok előállítására

TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD., JERUSALEM
IZRAEL

Feltalálók: VEINBERG Alexander, REHOVOT,
SENDERICHIN Alexander, JERUSALEM,
IZRAEL

A bejelentés napja: 1994. 03. 25.

Elsőbbsége: 1993. 03. 29. (105 200)

IZRAEL

A találmány az 1,3-bisz-(1,2,4-triazol-1-il)-propán-2-ol-származékok előállításának régióspecifikus eljárására vonatkozik.

Részletesebben, a találmány a 2-(2,4-difluor-fenil)-1,3-bisz-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propán-2-ol (amely flukonazol általános néven is ismert; IV. ábra) előállításának javított eljárására vonatkozik. Az említett vegyület alkalmas állatok és emberek gombafertőzéseinek kezelésére.

A 2 099 818 számú brit szabadalmi leírásban a flukonazol (IV. képlet) előállításának alternatív eljárásait írták le.

Az első eljárás az V. képlet szerinti vegyület (melyben Q jelentése könnyen leválasztható csoport) 1,2,4-triazollal végzett reagáltatását foglalja magában, mely reakcióban Q jelentése klór-vagy brómatom.

A másik lehetséges eljárás szerint a VI. képlet szerinti oxiránt 1,2,4-triazollal reagáltatják.

Fenti reakciók egyike sem régióspecifikus, és a termékek elegyében kétféle izomer található. Az említett szabadalmi leírásban megállapítják, hogy "a termék általában azzal az izomerrel szennyezett, melyben az egyik triazol-gyűrű a négyes számú gyűrűatomon keresztül kapcsolódik a szomszédos CH₂-csoporthoz". Ilyenformán, a 2 099 818 számú brit szabadalmi leírás szerint - a kívánt terméknek az izo-

flukonazol mellékterméktől való elválasztás érdekében - oszlopkromatográfiára van szükség.

Az említett szabadalmi leírás szerinti flukonazol-termelő eljárásban a régióspecifikusság hiánya a következő hátrányokhoz vezet: alacsony bruttó hozam, oszlopkromatográfia alkalmazásának igénye, a szokásos ipari előállítási feltételek nem alkalmazhatók, a végtermék izo-flukonazollal szennyezett.

Az említett brit szabadalom leírásával ellentétben az I. és az Ia általános képletek (melyekben R jelentése - egy vagy több, egyforma vagy különböző halogénatommal tetszőlegesen szubsztituált - alkil-, cikloalkil-, aril- vagy aralkilcsoport; X jelentése egy erős sav anionja) szerinti 1,3-bisz(1,2,4-triazol-1-il)-propán-2-ol-származékok előállításának régióspecifikus eljárását fedeztük fel, mely eljárásban a II. általános képlet szerinti oxirán savanyú sóját (ahol R és X jelentése megegyezik a fentebb meghatározottakkal), vagy a II' általános képlet szerinti oxiránt (ahol R és X jelentése szintén megegyezik a fentiekkel) savas körülmények között a III. képlet szerinti 4-H-4-amino-1,2,4-triazollal reagáltatjuk, majd - tetszés szerint - az Ia képlet szerinti vegyületet az I. képlet szerinti vegyületté dezamináljuk.

A találmány előnyben részesített megvalósításaiban az eljárást - sav jelenlétében - inkább a fentebb leírt oxirán

savanyú sójával (II. képlet) végezzük, mint az oxiránnal (II' képlet).

A fenti képletekben szereplő X jelentése egy erős sav anionja, előnyösen klorid-, szulfát-, p-toluol-szulfonát- vagy metán-szulfonát-ion.

A találmány szerinti eljárásban a fentebb leírt I. képlet szerinti vegyületeket - többek között - a fentebb megadott Ia képlet szerinti, természetesen új intermedier vegyületek (amelyeket korábban nem írtak le, illetve nem javasolták az I. képlet szerinti vegyületek előállításához) dezaminálásával állítjuk elő. Ezen új intermedierek - amennyiben szükséges - izolálhatók, vagy az I. képlet szerinti vegyületek előállítása érdekében *in situ* reakcióba vihetők, amint az a leírásban és a példákban látható.

Megjegyezzük, a találmány szerinti eljárásban 4-amino-1,2,4-triazolt (III. képlet) alkalmazunk, amelyben a 4-es helyen történő alkileződés amino-csoporttal gátolt.

Bret A. Astleford és mtsi (J. Org. Chem., 54. évf., 3. szám, 731. old., 1989) 1-(2,4-diklór-fenil)-2-(1-H-1,2,4-triazil-1-il)-etánon (VII. képlet) régióspecifikus eljárással történő szintézisét írták le, melynek során 4-H-4-amino-1,2,4-triazolt (III. képlet) kondenzáltak 2-klór-2',4'-diklór-acetofenonnal (VIII. képlet), miáltal az izomer-mentes, IX. képlet szerinti hidrogén-klorid-sót

kapták, amelyet nátrium-nitráttal dezaminálva nyerték az 1-(2,4-diklór-fenil)-2-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)-etánont (VII. képlet).

Megjegyezzük, hogy az említett Astleford és mtsi hivatkozás nem írja le a 4-amino-1,2,4-triazol oxiránnal történő reakcióját, és - amint azt az A) összehasonlító példában leírjuk - ha ilyen reakciót az abban leírt feltételek mellett végzünk, komplex termékelegy képződik, melyben a flukonazol csak kis mennyiségben van jelen.

Hasonlóképpen, ha a 2 099 818 számú brit szabadalmi leírás D) példájában közölt reakciófeltételekkel, triazol helyett 4-amino-1,2,4-triazol felhasználásával (amint azt a B) összehasonlító példánkban leírtuk) végeztük a reakciót, a kívánt termék csak nagyon kis mennyiségben volt jelen a reakcióelegyben:

Az Astleford és mtsi cikkében és a 2 099 818 számú brit szabadalmi leírásban közölt triazol vagy amino-triazol és a klorid közötti, vagy a triazol és az oxirán közötti reakciók bázikus reakciófeltételeket határoznak meg. A találmányunk szerinti új, az amino-triazol és az oxirán közötti reakció meglepő módon savas körülményeket igényel.

A találmány különösen előnyös megvalósítási módjaiban az említett, erős sav anionjaként metán-szulfonát- vagy p-toluol-szulfonát-iont alkalmazunk.

A találmány szerinti eljárás előnyösen tartalmazza az Ia képlet szerinti vegyületnek az I. képlet szerinti vegyületté történő dezaminálását, és a találmány különösen előnyös megvalósítási módjaiban egy régióspecifikus eljárást bocsátunk rendelkezésre, ahol a képletekben szereplő R jelentése 2,4-difluor-fenilcsoport, minélfogva az eljárás lehetővé teszi a IV. képlet szerinti flukonazol előállítását.

A találmány szerinti új eljárás szerint előállított flukonazol - vagy gyógyszerészetileg megfelelő sója - felhasználható (pl. a hivatkozásul említett 2 099 818 számú brit szabadalmi leírásban leírt) gyógyszerkészítmények előállításához.

Ilyenformán, amint az említett szabadalmi leírásból ismert, az előnyben részesített, gyógyszerészetileg megfelelő sók a sav hozzáadásával készült sók. Az I. képlet szerinti vegyület gyógyszerészetileg alkalmas, sav hozzáadásával készült sói azok az erős savakból előállított nem-toxikus sók, amelyek gyógyszerészetileg megfelelő anionokat tartalmaznak, mint például a hidrogén-klorid, a hidrogén-bromid és a kénsav.

A sók előállíthatók hagyományos módszerekkel, például ekvimoláris mennyiségű szabad bázist és savat tartalmazó oldatok elegyítésével. A reakcióelegyből a kívánt só - amennyiben oldhatatlan - szűréssel, vagy az oldószer

elpárologtatásával nyerhetjük ki.

Tehát a találmány rendelkezésre bocsátja a - gombafertőzött emberek kezelésére használható - I. képlet szerinti vegyületet, vagy annak gyógyszerészetileg alkalmas sóját is, függetlenül attól, hogy a találmány szerinti eljárással mikor termelődnek.

Továbbá, a találmány szerinti eljárásban az oxirán vagy az oxirán savanyú sója és a 4-H-4-amino-1,2,4-triazol reakciójának általános alapelve felhasználható hasonló esetekben is, mikor szubsztituált oxiránt vagy szubsztituált oxirán savanyú sóját kívánunk reagáltatni 1,2,4-triazollal, például, mikor a XI. képlet szerinti oxirán, vagy a XIa képlet szerinti oxirán savanyú sója (melyekben R jelentése megegyezik a korábban leírtakkal, R₁ jelentése hidroxil-, halogén-, alkil-, cikloalkil-, aril-, aralkil- vagy heterociklikus csoport, melyek mindegyike tetszés szerint lehet szubsztituált, illetve szubsztituálatlan) reakciója szükséges.

Ilyenformán, a találmány a XII. és XIIa képletek szerinti 1,3-bisz(1,2,4-triazol-1-il)-propán-2-ol-származékok (melyekben R jelentése megegyezik a fentebb leírtakkal; R₁ hidroxil-, halogén-, alkil-, cikloalkil-, aril-, aralkil- vagy heterociklikus csoportot jelöl, melyek mindegyike tetszés szerint lehet szubsztituált, illetve szubsztituálatlan, X jelentése az erős sav anionja)

előállításának régióspecifikus eljárására is vonatkozik, mely a XIa általános képlet szerinti oxirán savanyú sónak (amelyben R, R₁ és X jelentése megegyezik a fentebb leírtakkal), illetve a XI. általános képlet szerinti oxiránnak (R, R₁ és X jelentése megegyezik a fentebb leírtakkal) a III. képlet szerinti 4-H-4-amino-1,2,4-triazollal savas körülmények között történő reakcióját, és - tetszés szerint - az Ia képlet szerinti vegyületnek az I. képlet szerinti vegyületté történő dezaminálását foglalja magában.

Egy ilyen reakcióra példa, ahol a fenti eljárás alkalmazható, a Drugs of the Future-ben (18, 424-427, 1993) leírt, R(-)-2-(2,4-difluor-fenil)-2,3-epoxi-propanol és 1,2,4-triazol közötti, ahol az 1,2,4-triazol 4-H-4-amino-1,2,4-triazollal helyettesíthető, és a találmányunkban leírt feltételeket alkalmazták a kívánt termék előállítására.

Humán alkalmazást illetően, az I. képlet szerinti gombaellenes vegyület (vagy annak sója) adható önmagában is, de általában az adagolás tervezett módjának, illetve az alapvető gyógyszerészeti gyakorlatnak megfelelően kiválasztott gyógyszer-hordozóval képzett keverékként alkalmazzuk. Például, az említett vegyület beadható orálisan, kötőanyagot (pl. keményítőt vagy laktózt) tartalmazó tableta formájában, vagy kapszulában, akár önmagában, akár kötőanyagokkal együtt, vagy - ízesítő- és színezőanyagokat tartalmazó - elixír, illetve szuszpenziók

formájában. Injektálható parenterálisan, például intravénásan, intramuszkulárisan vagy szubkután. A parenterális alkalmazáshoz legelőnyösebb az egyéb anyagokat is - például az oldat izotóniássá tételéhez elegendő mennyiségű só vagy glükózt - tartalmazó steril vizes oldat.

Ember páciensek esetében az orális, illetve parenterális alkalmazáshoz az I. képlet szerinti vegyületet 0,1-5 mg/kg napi dózismennyiségben (osztott adagokban) kell adni. Ilyenformán, a kapszuláknak vagy tablettáknak - melyekből egy időben, szükség szerint egyet, kettőt vagy többet kell beadni - 5 mg-tól 0,5 g-ig terjedő mennyiségben kell tartalmazniuk az aktív vegyületet. Az egyes páciensek kezelésekor - minden esetben - a kezelőorvosnak kell meghatározni a legalkalmasabb dózismennyiséget, mely a beteg korától, testtömegétől, a gyógyszerre adott reakciójától függően változik. Az általunk megadott dózisok átlagos esetre példák. Természetesen lehetnek egyedi esetek, melyekben magasabb vagy alacsonyabb dózisok szükségesek, és amelyek szintén a találmány területébe tartoznak.

Az I. képlet szerinti gombaellenes vegyület - alternatívan - alkalmazható kúpok, pesszárriumok formájában, vagy - helyi alkalmazáshoz - öblítővíz, oldat, kenőcs, porozószer formájában is. Például, adható polietilén-glikol vagy folyékony paraffin vizes emulziójából álló kenőcsben, vagy, adott koncentrációban, megkövetelt minőségű stabilizátorokkal, tartósítószerrel együtt.

A találmány szerinti eljárást lehetőleg alkoholban, vízben, dimetil-szulfoxidban, dimetil-formamidban, acetonitrilben, stb. végezzük, 50 °C-tól 100 °C-ig terjedő hőmérséklettartományban, leginkább forró 2-propanolban, nátrium-nitrites dezaminálással.

Amint korábban jeleztük, R jelentése előnyösen halogén-szubsztituált arilcsoport, és, ha R jelentése 2,4-difluorfenil csoport, a kapott termék flukonazol (IV. képlet).

A találmány szerinti módszer szerint a flukonazolt lényegében tiszta állapotban izoláljuk, anélkül, hogy oszlopkromatográfiás tisztításra lenne szükség. A 2 099 818 számú brit szabadalmi leírással ellentétben izomer melléktermék még a nyers reakcióelegyben sem tapasztalható. A flukonazol kitermelési értéke szintén magasabb, mint amit az említett brit szabadalmi leírásban közöltek.

Miközben - a találmány vonatkozásainak jobb megértése és megítélése érdekében - a találmányt a következő példákban bizonyos előnyben részesített megvalósításokkal összefüggésben jellemezzük, nem áll szándékunkban a találmányt ezen konkrét megvalósításokra korlátozni. Másrészt, szándékunkban áll benutalni a találmányi igénypontokban meghatározott, a találmány területébe tartozó valamennyi változatot és egyenértékű módosítást. Ilyenformán, a találmány előnyben részesített megvalósításait magukban foglaló példák a találmány

gyakorlati megvalósításának illusztrálására szolgálnak, és általuk bemutatjuk az előállítási eljárások, illetve a találmány legfontosabb elméleti vonatkozásainak legkönnyebben érthetőnek vélt leírását.

1. példa

[2-hidroxi-2-(2',4'-difluor-fenil)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propil]-1-(4H-1,2,4-triazolium)-metán-szulfonát
előállítása

A II. képlet szerinti oxirán só (melyben R jelentése 2,4-difluor-fenil csoport, X jelentése metán-szulfonát anion) (4,8 g), 4H-4-amino-1,2,4-triazol (III. képlet) (1,5 g) és 2-propanol (500 ml) elegyét reflux mellett 35 órán keresztül melegítettük. A terméket kikristályosítottuk, majd 2-propanolból újrakristályosítottuk, miáltal 1,35 g (27 %) fehér, kristályos anyagot kaptunk.

Op. 98-101 °C; UV (etanol) max. 204 nm ($\epsilon = 11200$); max. 201 nm ($\epsilon = 645$); max. 266 nm ($\epsilon = 573$).

2. példa

2-(2',4'-difluor-fenil)-1,3-bisz(1,2,4-triazol-1-il)-
propán-2-ol (flukonazol, IV. képlet) előállítása

A II. képlet szerinti oxirán só (ahol R jelentése 2,4-difluor-fenil csoport, X jelentése metán-szulfonát anion) (167 g), 4H-4-amino-1,2,4-triazol (III. képlet) (84 g) és 2-propanol (500 ml) elegyét reflux mellett 7 órán keresztül melegítettük, majd az oldószert *in vacuo* elpárologtattuk. Az Ia képlet szerinti, új intermedier vegyületet tartalmazó maradékot vízben (2000 ml) oldottuk és etil-acetáttal mostuk. A lehűtött (5 °C) vizes oldathoz koncentrált sósavat adtunk (180 ml), majd (250 ml) vízben nátrium-nitritet (72,5 g) csepegtettünk hozzá (5-7 °C). Az elegyet szobahőmérsékletre melegítettük, metilén-kloridot, majd - 8-as pH eléréséig - ammónium-kloridot adtunk hozzá. A metilén-kloridos réteget elkülönítettük, és a vizes oldatot metilén-kloriddal mostuk. Az összetett metilén-kloridos oldatot ammónium-hidroxiddal (1 %) mostuk és - száraz állapotra - bepároltuk. Ezen metilén-kloridos oldat kromatográfiás elemzése 130 g flukonazol jelenlétét mutatta ki.

A terméket sósavban feloldva tovább tisztítottuk, és - az oldatot ammónium-hidroxiddal semlegesítve - kicsaptuk. A flukonazol izopropanolból újrakristályosítottuk, miáltal 93 g fehér, kristályos anyagot kaptunk, melynek fizikai és

spektrális jellemzői teljes mértékben megegyeztek a 2 099 818 számú brit szabadalmi leírás alapján előállított anyagéval.

Kitermelés: 92,9 g (60,5 %).

Olvadáspont: 138-140 °C.

3. példa

A flukonazol előállításának változatai

A II' képlet szerinti oxirán (melyben R jelentése 2,4-difluor-fenil) (410 mg), 4H-4-amino-1,2,4-triazol (284 mg), metán-szulfonsav (190 mg) és 2-propanol (1,5 ml) elegyét reflux mellett 4 órán keresztül melegítettük, majd az oldószert *in vacuo* elpárologtattuk. A maradékot vízben (6 ml) feloldottuk, 5 °C-ra lehűtöttük és koncentrált sósavat adtunk hozzá, majd 2 ml vízben nátrium-nitritet (300 mg) csepegtettünk az elegyhez. A kapott oldatot hagytuk szobahőmérsékletre felmelegedni, metilén-kloridot (6 ml) adtunk hozzá, és ammónium-hidroxiddal a pH-t 10-re állítottuk be, majd a fázisokat elkülönítettük.

A szerves fázisban - kromatográfiás módszerrel - jelentős mennyiségű flukonazolt mutattunk ki, pedig a reakcióelegy összetettebb volt, mint a 2. példa előnyben részesített eljárásában.

A) összehasonlító példa

Kísérlet a flukonazol előállítására

A II' képlet szerinti oxirán (melyben R jelentése 2,4-difluor-fenil, $n = 0$) (500 mg), 4H-4-amino-1,2,4-triazol (176 mg) és 2-propanol (4 ml) elegyét reflux mellett 4 órán keresztül melegítettük. Az oldószer *in vacuo* eltávolítása után a maradékot vízben (6 ml) oldottuk, lehűtöttük és koncentrált sósavat (1,5 ml), majd 2 ml vízben feloldott 300 mg nátrium-nitritet (cseppenként) adtunk hozzá. A kapott oldatot hagytuk szobahőmérsékletre felmelegedni, metilén-kloridot (6 ml) adtunk hozzá, és az elegy kémhatását ammónium-hidroxiddal 10-es pH-ra állítottuk be, majd elkülönítettük a fázisokat.

A szerves fázis kromatográfiás analízise összetett termékelegyet mutatott, melyben a fukonazol csak kis mennyiségben volt jelen.

B) összehasonlító példa

Kísérlet a flukonazol előállítására

A II. képlet szerinti oxirán só (melyben R jelentése 2,4-difluor-fenilcsoport, az X jelentése metán-szulfonát anion) (1,68 g), 4H-4-amino-1,2,4-triazol (840 mg),

vizmentes kálium-karbonát (2,27 g) és dimetil-formamid (9 ml) elegyét 90 °C-on 4,5 órán keresztül melegítettük, majd 5 °C-ra hűtöttük koncentrált sósavat (4 ml) adtunk hozzá. Vízen (6 ml) oldott nátrium-nitritet (700 mg) csepegtettünk az elegyhez, és a kapott oldatot hagytuk szobahőmérsékletre melegedni. Metilén-kloridot (12 ml) adtunk hozzá, majd az elegy kémhatását ammónium-hidroxiddal 10-es pH-ra állítottuk, és elkülönítettük a fázisokat.

A szerves fázis kromatográfiás analizise összetett termékelegyet mutatott, amely nem tartalmazott flukonazolt.

C) összehasonlító példa

Kísérlet a flukonazol előállítására

Epoxid só (II., 50 mg), amino-triazol (V., 25 mg), kálium-karbonát (69 mg) és acetonitril (3 ml) elegyét reflux mellett 21 órán keresztül melegítettük. A reakcióelegy kromatográfiás vizsgálata csak a kiindulási vegyületek jelenlétét mutatta.

A szakemberek számára nyilvánvaló, hogy a találmány nem korlátozódik az eddigi példák részletes leírására, és hogy a találmány - lényegétől való eltérés nélkül - más sajátos formákban is megvalósítható. Ilyenformán, kívánatos, hogy a

leirt megvalósításokat minden szempontból illusztráló, és ne korlátozó jellegűnek tekintsük, és valamennyi lehetséges változtatást igyekeztünk a szabadalmi igénypontokba foglalni.

Szabadalmi igénypontok

1. Régióspecifikus eljárás az I. és az Ia általános képletek szerinti 1,3-bisz(1,2,4-triazol-1-il)-propán-2-ol-származékok előállítására, mely képletekben R egy vagy több, egyforma vagy különböző halogénatommal tetszőlegesen szubsztituált alkil-, cikloalkil-, aril- vagy aralkil-csoportot, X pedig egy erős sav anionját jelöl, azzal jellemezve, hogy a II. általános képlet szerinti oxirán savanyú sóját, melyben R és X jelentése megegyezik a fentebb meghatározottakkal, vagy a II' általános képlet szerinti oxiránt, ahol R és X jelentése szintén megegyezik a fentiekkel, savas körülmények között a III. képlet szerinti 4-H-4-amino-1,2,4-triazollal reagáltatjuk, majd, szükség szerint, az Ia képlet szerinti vegyületet az I. képlet szerinti vegyületté dezamináljuk.

2. Az 1. igénypont szerinti régióspecifikus eljárás az I. és Ia általános képlet szerinti 1,3-bisz(1,2,4-triazol-1-il)-propán-2-ol-származékok, mely képletekben

R jelentése, egy vagy több, egyforma vagy különböző halogénatommal tetszőlegesen szubsztituált alkil-, cikloalkil-, aril- vagy aralkilcsoport,

X jelentése egy erős sav anionja, előállítására, azzal jellemezve, hogy a II. általános képlet szerinti oxirán savanyú sóját, melyben R és X jelentése megegyezik a fent meghatározottakkal, savas körülmények

között a III. képlet szerinti 4-H-4-amino-1,2,4-triazolla reagáltatjuk.

3. Az 1. igénypont szerinti régióspecifikus eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett vegyületekben az R jelentése halogénatommal szubsztituált arilcsoport.

4. A 3. igénypont szerinti régióspecifikus eljárás, azzal jellemezve, hogy az R jelentése 2,4-difluor-fenilcsoport.

5. Az 1. igénypont szerinti régióspecifikus eljárás, azzal jellemezve, hogy az X által jelölt erős sav anionját a klorid-, szulfát-, p-toluol-szulfonát- és metán-szulfonát-ionok közül választjuk ki.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az erős sav anionjaként metán-szulfonát-iont alkalmazunk.

7. Az 5. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az erős sav anionjaként p-toluol-szulfonát-iont alkalmazunk.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az Ia képlet szerinti vegyületet az I. képlet szerinti vegyületté dezamináljuk.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett, II. általános képlet szerinti oxirán, és a 4H-4-amino-1,2,4-triazol közötti reakciót legalább egy egyenértéktömeg/oxirán mól mennyiségű sav jelenlétében végezzük.

10. Az I. képlet szerinti vegyület, vagy annak gyógyszerészetileg megfelelő sója, függetlenül attól, hogy az 1. igénypont szerinti eljárással mikor termelődött, azzal jellemezve, hogy emberek gombafertőzéseinek kezelésére használjuk.

11. Régióspecifikus eljárás a XII. és XIIa képletek szerinti 1,3-bisz(1,2,4-triazol-1-il)-propán-2-ol-származékok, mely képletekben R jelentése megegyezik a fentebb leírtakkal:

R₁ jelentése hidroxil-, halogén-, alkil-, cikloalkil-, aril-, aralkil- vagy heterociklikus csoport, melyek mindegyike tetszés szerint lehet szubsztituált, illetve szubsztituálatlan,

X jelentése az erős sav anionja, előállítására, azzal jellemezve, hogy a XIa általános képlet szerinti oxirán savanyú sóját, amelyben R, R₁ és X jelentése megegyezik a fentebb leírtakkal, vagy a XI. általános képlet szerinti oxiránt, ahol R, R₁ és X jelentése megegyezik a fentebb leírtakkal, a III. képlet szerinti 4-H-4-amino-1,2,4-triazollal savas körülmények között reagáltatjuk, és tetszés szerint az Ia képlet szerinti

vegyületet az I. képlet szerinti vegyületté dezamináljuk.

Katalin

A meghatalmazott:

Derzsi Katalin
szabadalmi ügyvivő
a Magyarországi Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

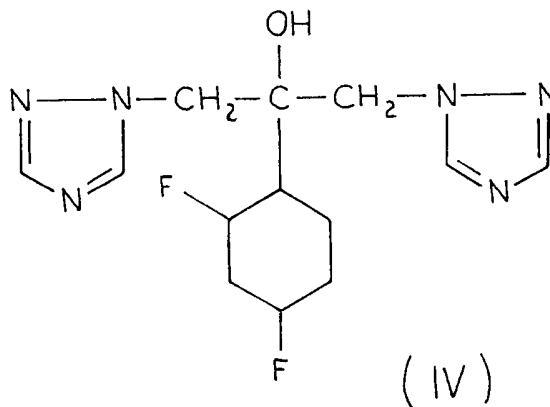
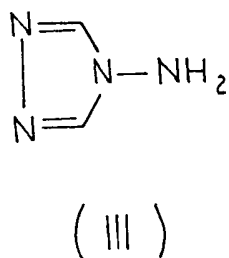
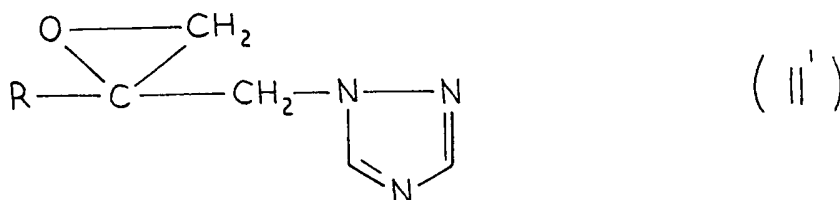
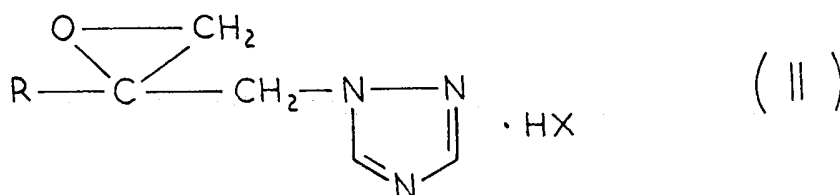
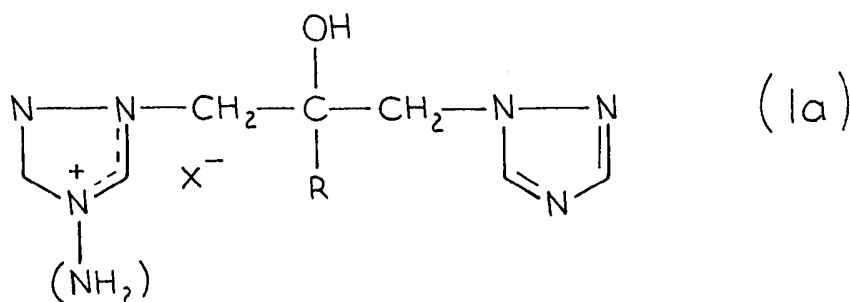
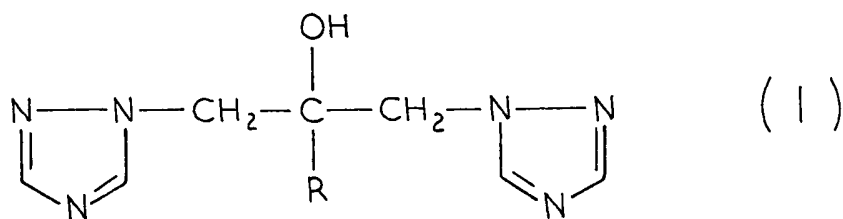
87/94

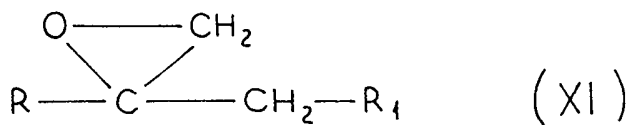
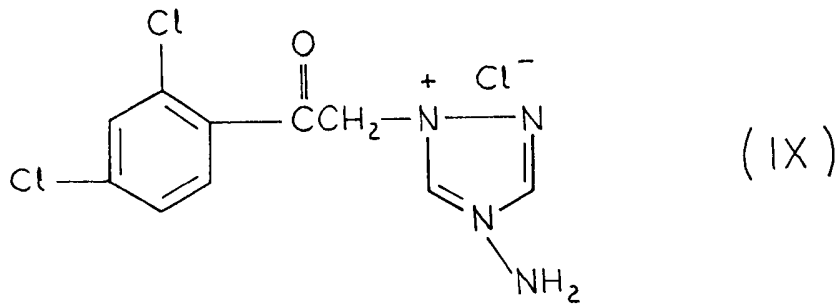
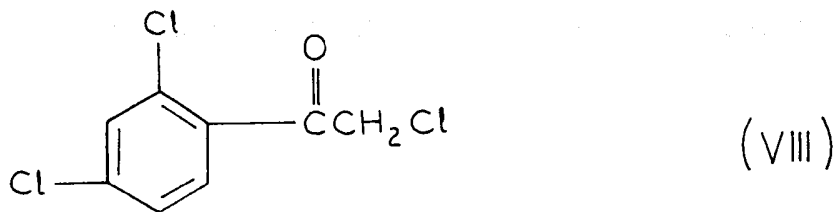
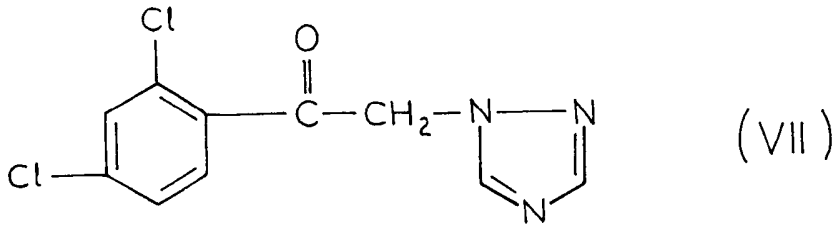
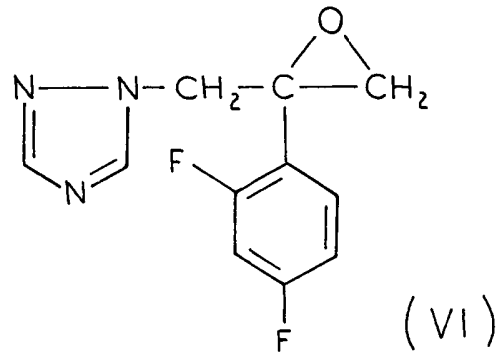
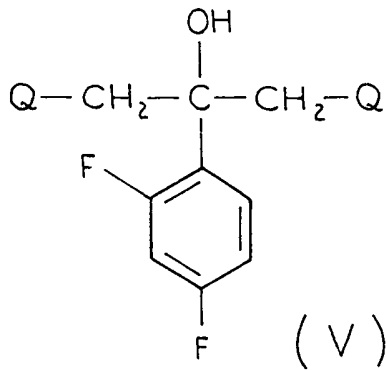
KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

1257

70751

3/1



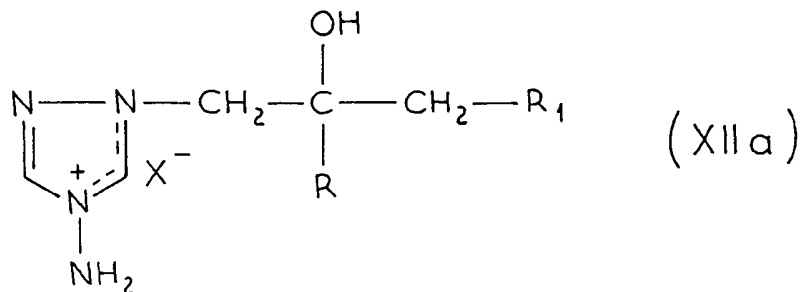
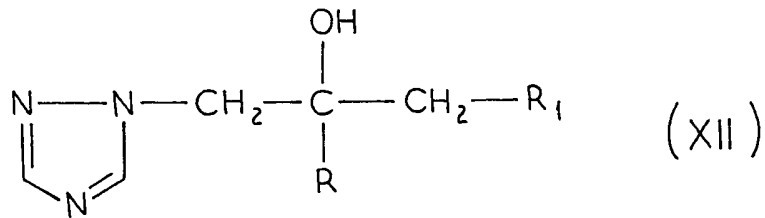
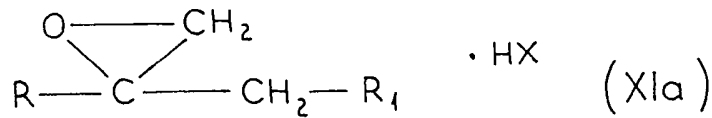


871/94

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

1957

3/3



Derzsi Katalin
szabadalmi ügyvivő
az O.H.G. és C. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Irodával együtt
H-1061 Budapest, Dalszínház p. 10.
Tel.: 153 8664