



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1069625** **A**

3(51) C 07 D 405/14// A 01 N 43/64

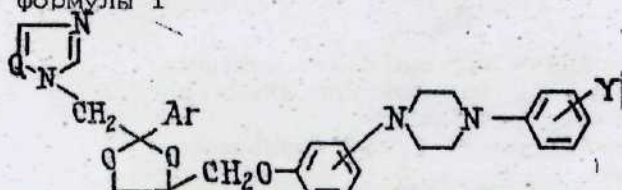
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

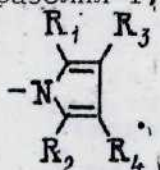
РПЗК

К ПАТЕНТУ

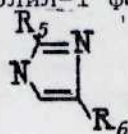
- (21) 2782151/23-04
(22) 22.06.79
(31) 919333
(32) 23.06.78
(33) США
(46) 23.01.84. Бюл. № 3
(72) Ян Херес (Нидерланды) и Лео Баккс (Бельгия)
(71) Жансен Фармасетика Н.В. (Бельгия)
(53) 547.792.7.07(088.8)
(56) 1. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии. М., "Химия", 1968, с. 340.
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ АЗОЛОВ ИЛИ ИХ КИСЛОТНО-АДДИТИВНЫХ СОЛЕЙ, ИЛИ ИХ СТЕРЕОИЗОМЕРОВ
(57) Способ получения азолов общей формулы I



где Q - атом азота или СН-группа;
Ag - незамещенный тиенил или замещенный галогеном незамещенный фенил, или замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых может быть независимо друг от друга галоидом, алкилом или алкоксилем с 1-4 атомами углерода;
Y - 1H-пиразолил-1, 1H-пирролил-1 формулы

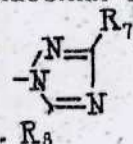


где R1 - R4 - водород или R1 и R2 - этил, R3 - метил, R4 - фенил;
1H-имидазол-1 формулы

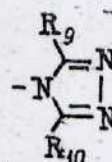


где R5 - водород, алкил или алкилтиогруппа с 1-4 атомами углерода, R6 водород или фенил;

1H-1,2,4-триазолил-1 формулы

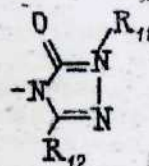


где R7 - водород или алкилтиогруппа с 1-4 атомами углерода, R8 - водород или алкил с 1-4 атомами углерода;
4H-1,2,4-триазолил-4 формулы

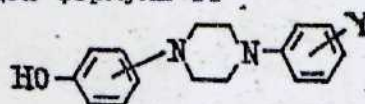


где R6 - алкилтиогруппа с 1-4 атомами углерода, R10 - водород или алкил с 1-6 атомами углерода;

2,3-дигидро-4H-1,2,4-триазолил-4 формулы

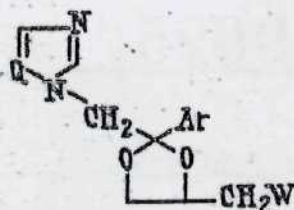


где R11 и R12 независимо друг от друга являются водородом, алкилом с 1-4 атомами углерода или бензилом, или их кислотно-аддитивных солей, или их стереоизомеров, от л и - ч а ю щ и я тем, что соедине- ние общей формулы II



где Y имеет указанные значения, подвергают взаимодействию с соединением общей формулы III:

(19) **SU** (11) **1069625** **A**



где Ar и Q имеют указанные значения;

W - галогид, алкилсульфонил-оксигруппа с 1-4 атомами углерода

или арилсульфонилоксигруппа с 6-10 атомами углерода, при 80-130°C в инертном органическом растворителе, предпочтительно в присутствии основания, с последующим выделением целевого продукта в виде основания или кислотно-аддитивной соли, или стереоизомера.

Приоритет по признакам.

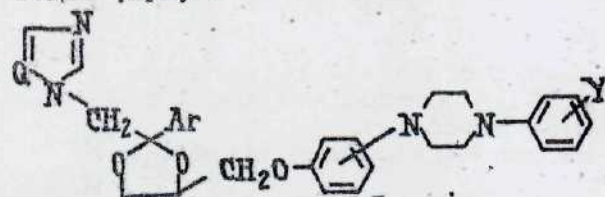
23.06.78 при Q - все значения; A - все значения; Y - все значения.

Изобретение относится к способам получения новых производных азолов, обладающих противогрибковой и противобактериальной активностью, которые могут найти применение в медицине.

Известна реакция O-алкилирования фенолов алкилгалогенидами, алкил- и арилсульфонилоксипроизводными в инертном растворителе при повышенной температуре, предпочтительно в присутствии акцептора - основания [1].

Цель изобретения - получение новых производных азолов, обладающих ценными противогрибковыми и противобактериальными свойствами.

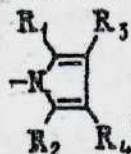
Поставленная цель достигается основанным на известной реакции способом получения производных азолов общей формулы



где Q - атом азота или СН группа;

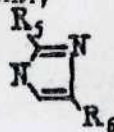
Ar - незамещенный тиенил или замещенный галогеном незамещенный фенил, или замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых может быть независимо друг от друга галондом, алкилом или алкоксилем с 1-4 атомами углерода;

Y - 1Н-пиразолил-1, 1Н-пирролил-1 формулы



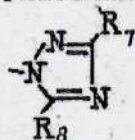
где R1 - R4 - водороды или R1 и R2 - этил, R3 - метил и R4 - фенил;

1Н-имидазолил-1 формулы



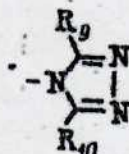
где R5 - водород, алкил или алктиогруппа с 1-4 атомами углерода, R6 - водород или фенил;

1Н-1,2,4-триазолил-1 формулы



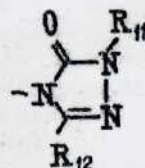
где R7 - водород или алктиогруппа с 1-4 атомами углерода, R8 - водород или алкил с 1-4 атомами углерода;

4Н-1,2,4-триазолил-4 формулы



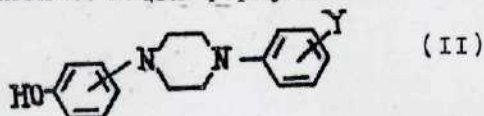
где R9 - алктиогруппа с 1-4 атомами углерода, R10 - водород или алкил с 1-6 атомами углерода;

2,3-дигидро-4Н-1,2,4-триазолил-4 формулы



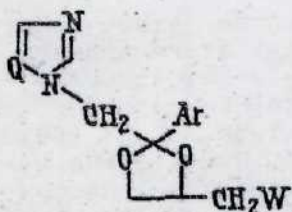
где R11 и R12 независимо друг от друга являются водородом, алкилом с 1-4 атомами углерода или бензилом, или их кислотно-аддитивных солей, или их стереоизомеров.

Способ заключается в том, что соединение общей формулы



(II)

где Y имеет указанные значения, подвергают взаимодействию с соединением общей формулы



где Ar и Q имеют указанные значения;

W - галогид, алкилсульфонилоксигруппа с 1-4 атомами углерода или арилсульфонилоксигруппа с 6-10 атомами углерода, при 80-130°C в инертном растворителе, предпочтительно в присутствии основания, с последующим выделением целевого продукта в виде основания или кислотно-аддитивной соли, или стереоизомера.

В качестве растворителя обычно используют N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, гексаметилфосфотриамид, диметилсульфоксид, 4-метил-2-пентанон и т.п., которые могут использоваться и в смеси с другими инертными растворителями, например ароматическими углеводородами, такими как бензол, толуол, диметилбензолы. В качестве основания обычно используют гидрид или карбонат щелочного металла.

В ряде случаев является целесообразным вначале перевод замещенного фенола формулы II в его соль путем обработки гидридом или гидроокисью натрия и последующим взаимодействием с алкилирующим агентом формулы III.

Ряд исходных и промежуточных соединений, используемых по предлагаемому способу, являются известными, другие же могут быть получены аналогичными способами.

Соединения формулы I содержат, по крайней мере, два асимметричных атома углерода и могут существовать в различных стереоизомерных формах.

Диастереоизомерные цис- и транс-формы соединений формулы I могут быть выделены обычными способами, такими как селективная кристаллизация и хроматография, в частности колоночная хроматография.

Цис- и транс-диастереоизомерные рацематы могут быть далее разделены на их оптические изомеры: цис(+) , цис(-) , транс(+) и транс(-).

Соединения формулы I могут быть переведены в их кислотно-аддитивные соли путем обработки кислотой, такой как хлористоводородная, бромистоводородная или йодистоводородная, серная, азотная, фосфорная или тиоциановая, уксусная, пропановая, молочная, 2-оксипропановая, 2-оксопропановая, этандикислота, пропан-

дикислота, 1,4-бутандикислота, (Z)-2-бутендикислота, (E)-2-бутендикислота, 2-окси-1,4-бутандикислота, 2,3-диокси-1,4-бутандикислота, 2-окси-1,2,3-пропантрикарбоновая, бензойная, 3-фенил-2-пропеновая, α-оксибензолуксусная, метансульфоновая, этансульфо-кислота, 2-оксиэтансульфо-кислота, 4'-метилбензолсульфо-кислота, 2-оксибензойная, 4-амино-2-оксибензойная, 2-феноксibenзойная или 2-ацетилоксибензойная кислоты. Соли, в свою очередь, могут быть переведены в соответствующие свободные основания обычным способом, например путем взаимодействия с щелочью, например гидроокисью натрия или калия.

Соединения формулы I и их кислотно-аддитивные соли могут использоваться для борьбы с грибами и бактериями. Так, установлено, что указанные соединения и их кислотно-аддитивные соли обладают высокой активностью по отношению к ряду грибов, таких как *Microsporum canis*, *Stenomyces mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Phialophora verrucosa*, *Cryptococcus neoformans*, *Candida tropicalis*, *Candida albicans*, *Mucor species*, *Aspergillus fumigatus*, *Sporotrichum schenckii* и *Saprolegnia species*, а также по отношению к бактериям, таким как *Cryptosporidium parvum*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus hemolyticus* и *Streptococcus pyogenes*.

Учитывая их значительную локальную и системную антибактериальную активность, соединения, получаемые по предлагаемому способу, могут с успехом использоваться для подавления и предотвращения роста грибов и бактерий. В частности, они могут эффективно использоваться для обработки объектов, пораженных микроорганизмами.

Получение промежуточных соединений.

Пример 1. Смесь 13,4 вес.ч. дигидрохлорида 1-(4-метоксифенил)-пиперазина, 7,9 вес.ч. 1-хлор-4-нитробензола, 10 вес.ч. карбоната калия и 90 вес.ч. N,N-диметилформамида перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение суток, после чего разбавляют ее водой и экстрагируют продукт дважды хлороформом. Объединенные вытяжки высушивают, фильтруют и упаривают. Остаток растирают в 4-метил-2-пентаноне. Продукт отфильтровывают и перекристаллизовывают из 1,4-диоксана. В результате получают 10,5 вес.ч. (67%) 1-(4-метоксифенил)-4-(4-нитрофенил)пиперазина, т.пл. 195,1°C.

Смесь из 12 вес.ч. 1-(4-метоксифенил)-(4-нитрофенил)-пиперазина 200 вес.ч. метанола и 225 вес.ч. тетрагидрофурана гидрируют при нормальном давлении и комнатной температуре в присутствии 2 вес.ч. палладиевого катализатора на активированном угле (10%). После поглощения расчетного количества водорода катализатор отфильтровывают и промывают N,N-диметилацетамидом. Фильтрат выливают в воду. Выпадающий в осадок продукт отфильтровывают и перекристаллизовывают из 1-бутанола. В результате получают 8 вес.ч. (74%) 4-[4-(4-метоксифенил)-1-пиперазинил]-фениламина, т.пл. 191,8°C.

Пример 2. К перемешиваемой и охлаждаемой льдом смеси 5 вес.ч. N,N-метантетрабис-(циклогексиламина), 26,2 вес.ч. сероуглерода и 40 вес.ч. пиридина добавляют 6 вес.ч. 4-[4-(4-метоксифенил)-1-пиперазинил]фениламина и перемешивают еще в течение 1 ч при охлаждении на ледяной бане, а затем в течение 2 ч при комнатной температуре.

После этого добавляют 35 вес.ч. 2,2-окси-бис-пропана и перемешивают в течение 30 мин. Выпадающий в осадок продукт отфильтровывают и перекристаллизовывают из 4-метил-2-пентанона. Затем продукт еще раз перекристаллизовывают из 1,4-диоксана. В результате получают 2,45 вес.ч. 1-(4-изотиоцианатофенил)-4-(4-метоксифенил)-пиперазина, т.пл. 180,6°C.

Смесь 47,8 вес.ч. 1-(4-изотиоцианатофенил)-4-(4-метоксифенил)пиперазина, 100 вес.ч. гидрата гидразина и 400 вес.ч. 1,4-диоксана перемешивают и кипятят в течение 1 ч с обратным холодильником, после чего ее охлаждают и выливают в воду. Выпадающий в осадок продукт отфильтровывают, промывают водой и метанолом и высушивают. В результате получают 46 вес.ч. (89%) N-[4-[4-(4-метоксифенил)-1-пиперазинил]фенил]гидразинкарботиомида.

Пример 3. Смесь 23 вес.ч. N-[4-[4-(4-метоксифенил)-1-пиперазинил]фенил]гидразинкарботиоамида, 23 вес.ч. ацетата метанимида и 80 вес.ч. 1-бутанола перемешивают и кипятят в течение часа с обратным холодильником. Затем реакционную смесь охлаждают, выливают в воду и добавляют 2,2'-окси-бис-пропан. Выпадающий в осадок продукт отфильтровывают, промывают водой и метанолом и перекристаллизовывают из 1-бутанола. В результате получают 17,7 вес.ч. 4-[4-[4-(4-метоксифенил)-1-пиперазинил]фенил]-4Н-1,2,4-триазол-3-тиола, т.кл. 231,9°C.

Проводят процесс таким же образом, но используя вместо ацетата

метанимида эквивалентное количество гидрохлорида этанимида, получают 4-[4-[4-(4-метоксифенил)-1-пиперазинил]фенил]-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тиол, т.пл. 260,3°C.

Пример 4. Смесь 9 вес.ч. 4-[4-[4-(4-метоксифенил)-1-пиперазинил]фенил]-4Н-1,2,4-триазол-3-тиола, 2 вес.ч. гидроокиси натрия и 160 вес.ч. метанола перемешивают при нагревании до полного растворения твердых компонентов. Затем к смеси добавляют 3,3 вес.ч. диметилсульфата и продолжают перемешивание в течение 3 ч при комнатной температуре. После чего выливают реакционную смесь в воду. Выпадающий в осадок продукт отфильтровывают и перекристаллизовывают из 1-бутанола. В результате получают 5,3 вес.ч. 1-(4-метоксифенил)-4-[4-[3-(метилтио)-4Н-1,2,4-триазол-4-ил]фенил]пиперазина, т.пл. 180°C.

Таким же способом получают 1-(4-метоксифенил)-4-[4-[3-метил-5-(метилтио)-4Н-1,2,4-триазол-4-ил]фенил]пиперазиндигидрохлорид, т.пл. 210°C.

Пример 5. Смесь 50 вес.ч. 2-(4-нитрофенил)гидразинкарботиоамида и 270 вес.ч. толуола подвергают азеотропной дистилляции до полного удаления из нее воды. Затем к ней добавляют 26 вес.ч. уксусного ангидрида и перемешивают все при кипячении с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают, выпавший в осадок продукт отфильтровывают, промывают изопропанолом и перекристаллизовывают из этанола, высушивают при 100°C. В результате получают 31,5 вес.ч. 2-(аминотиоксометил)-1-(4-нитрофенил)гидразида уксусной кислоты, т.пл. 241,5°C.

Проводя ацетилирование таким же образом и используя эквивалентные количества соответствующих исходных соединений, получают моногидрат 2-(аминотиоксометил)-1-(4-нитрофенил)гидразида масляной кислоты, т.пл. 197,2°C и 2-(аминотиоксометил)-1-(4-нитрофенил)гидразид пропионовой кислоты, т.пл. 216,1°C.

Пример 6. 40 вес.ч. 2-(аминотиоксометил)-1-(4-нитрофенил)гидразида уксусной кислоты растворяют в смеси 10 вес.ч. гидроокиси натрия и 400 вес.ч. воды и перемешивают полученный раствор в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь подкисляют концентрированной соляной кислотой. Выпадающий в осадок продукт отфильтровывают, промывают водой и 2-пропанолом и перекристаллизовывают из 1,4-диоксана. В результате получают 22,4 вес.ч. 5-метил-1-(4-нитрофенил)-1Н-1,2,4-триазол-3-тиола, т.пл. 202,1°C.

Аналогично получают 1-(4-нитрофенил)-5-пропил-1Н-1,2,4-триазол-

-3-тиол, т.пл. 190,7°C и 5-этил-1-(4-нитрофенил)-1Н-1,2,4-триазол-3-тиол, т.пл. 206,1°C.

Пример 7. К 80 вес.ч. метанола добавляют 4,7 вес.ч. 5-метил-1-(4-нитрофенил)-1Н-1,2,4-триазол-3-тиола и 1,2 вес.ч. гидроокиси натрия и все вместе перемешивают до полного растворения твердых компонентов. Затем добавляют 2,66 вес.ч. диметилсульфата и продолжают перемешивание в течение еще часа при комнатной температуре. Затем добавляют к реакционной смеси 100 вес.ч. воды. выпадающий в осадок продукт отфильтровывают, промывают водой, высушивают и перекристаллизовывают из 2,2'-окси-бис-пропана. В результате получают 3,3 вес.ч. (66%) 5-метил-3-(метилтио)-1-(4-нитрофенил)-1Н-1,2,4-триазола, т.пл. 121-125°C.

Осуществляя S-метилирование таким же образом и используя эквивалентные количества соответствующих исходных соединений, получают 5-этил-3-(метилтио)-1-(4-нитрофенил)-1Н-1,2,4-триазол, т.пл. 77,8°C и 3-(метилтио)-1-(4-нитрофенил)-1Н-1,2,4-триазол, т.пл. 140°C.

Пример 8. Смесь 2,5 вес.ч. 5-метил-3-(метилтио)-1-(4-нитрофенил)-1Н-1,2,4-триазола и 120 вес.ч. метанола гидрируют при нормальном давлении и комнатной температуре в присутствии 2 вес.ч. платинового катализатора на активированном угле (10%). После поглощения расчетного количества водорода катализатор отфильтровывают, а фильтрат упаривают. Остаток перекристаллизовывают из смеси 4-метил-2-пентанона и петролейного эфира. Продукт отфильтровывают и высушивают. В результате получают 1,5 вес.ч. (68%) 4-[5-метил-3-(метилтио)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]фениламина, т.пл. 130-136°C.

Проводят гидрирование таким же образом, получают также 4-[3-(метилтио)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]фениламин.

Пример 9. Смесь 41 вес.ч. 5-метил-3-(метилтио)-1-(4-нитрофенил)-1Н-1,2,4-триазола и 80 вес.ч. метанола гидрируют при нормальном давлении и комнатной температуре в присутствии 1 вес.ч. палладиевого катализатора на активированном угле (10%). После поглощения расчетного количества водорода катализатор отфильтровывают, а фильтрат упаривают. Остаток перекристаллизовывают из 1,1'-окси-бис-бутана. Продукт отфильтровывают и высушивают. В результате получают 33 вес.ч. (91%) 4-[5-этил-3-(метилтио)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]фениламина, т.пл. 131,7°C.

Таким же образом получают 4-(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)фениламин, т.пл. 105°C.

Пример 10. Смесь 20 вес.ч. 4-[5-метил-3-(метилтио)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]фениламина, 15 вес.ч. никеля Ренея и 400 вес.ч. метанола перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. Никель Ренея отфильтровывают и добавляют 15 вес.ч. свежего катализатора, после чего продолжают перемешивание в тех же условиях в течение еще 4 ч. Реакционную смесь затем фильтруют, промывают на фильтре метанолом и фильтрат упаривают. Остаток перекристаллизовывают из смеси 4-метил-2-пентанона, 2,2'-окси-бис-пропана и петролейного эфира. В результате получают 7,6 вес.ч. (47%) 4-(5-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фениламина, т.пл. 145°C.

Пример 11. Смесь 35 вес.ч. 1-(4-нитрофенил)-5-пропил-1Н-1,2,4-триазол-3-тиола, 83 вес.ч. концентрированной азотной кислоты и 150 вес.ч. воды перемешивают и нагревают до 60°C. В ходе перемешивания смеси дают охладиться до комнатной температуры, после чего ее оставляют при перемешивании при комнатной температуре на ночь. выпадающий в осадок продукт отфильтровывают, промывают водой и добавляют к горячему раствору 20 вес.ч. карбоната калия в 200 вес.ч. воды при 100°C. Реакционную смесь перемешивают, давая ей остыть до комнатной температуры. выпадающий в осадок продукт отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из смеси 4-метил-2-пентанона и 2,2'-окси-бис-пропана. Продукт отфильтровывают и перекристаллизовывают из 4-метил-2-пентанона. В результате получают 19,8 вес.ч. 3,3'-дитио-бис-[1-(4-нитрофенил)-5-пропил-1Н-1,2,4-триазола], т.пл. 171,5°C.

20 вес.ч. 3,3'-дитио-бис-[1-(4-нитрофенил)-5-пропил-1Н-1,2,4-триазола] растворяют в 100 вес.ч. уксусной кислоты при перемешивании и нагревании, после чего добавляют к раствору по каплям 55 вес.ч. 30%-ного раствора перекиси водорода. В результате температура смеси повышается до кипения. После окончания добавления перекиси водорода перемешивание продолжают при кипячении с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь затем охлаждают и выливают в смесь измельченного льда и 50%-ного раствора гидроокиси натрия. выпадающий в осадок продукт отфильтровывают и растворяют в хлористом метиле. Раствор промывают раствором сульфата натрия, высушивают, фильтруют и упаривают. Ос-

таток подвергают хроматографической очистке на колонке, заполненной силикагелем, используя в качестве элюента хлороформ. Чистые фракции объединяют и упаривают. Остаток переводят в хлористоводородную соль в изопропанол. Соль отфильтровывают и перекристаллизовывают в этаноле. В результате получают 3,9 вес.ч. (19%) 1-(3-нитрофенил)-5-пропил-1Н-1,2,4-триазола моногидрохлорида, т.пл. 178,7°C.

Смесь 38,3 вес.ч. 1-(4-нитрофенил)-5-пропил-1Н-1,2,4-триазола моногидрохлорида и 400 вес.ч. метанола гидрируют при нормальном давлении и комнатной температуре в присутствии 3 вес.ч. палладиевого катализатора на активированном угле (10%). После поглощения расчетного количества водорода катализатор отфильтровывают, а фильтрат упаривают. Остаток растворяют в воде и нейтрализуют бикарбонатом натрия. Продукт экстрагируют хлористым метилом. Экстракт промывают водой, высушивают, фильтруют и упаривают. Остаток переводят в хлористоводородную соль в изопропанол. Соль отфильтровывают и высушивают. В результате получают 35 вес.ч. (91%) 4-(5-пропил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фениламина гидрохлорида.

Пример 12. Смесь 4 вес.ч. N-(4-нитрофенил)гидразинкарбоксамид, 5 вес.ч. этанимидамидгидрохлорида и 5 вес.ч. ацетата натрия перемешивают при 140°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждают, добавляют к ней воду и продолжают перемешивание до выпадения кристаллов. Продукт отфильтровывают и перекристаллизовывают из изопропанола. В результате получают 1,5 вес.ч. (34%) 2,4-дигидро-5-метил-4-(4-нитрофенил)-3Н-1,2,4-триазол-3-она, т.пл. 226,1°C.

К перемешиваемому раствору 13,5 вес.ч. 2,4-дигидро-5-метил-4-(4-нитрофенил)-3Н-1,2,4-триазол-3-она в 100 вес.ч. диметилсульфоксида добавляют 2 вес.ч. 78%-ной суспензии гидроксида натрия и продолжают перемешивание до прекращения вспенивания, после чего добавляют к смеси по каплям 8,1 вес.ч. диметилсульфата. После окончания добавления диметилсульфата перемешивание продолжают еще в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в воду и продукт трижды экстрагируют хлороформом. Объединенные вытяжки промывают водой, высушивают и упаривают. Остаток перекристаллизовывают из смеси изопропилового спирта и 2,2'-окси-бис-пропана. Продукт отфильтровывают и

перекристаллизовывают из 4-метил-2-пентанона. В результате получают 6,3 вес.ч. 2,4-дигидро-2,5-диметил-4-(4-нитрофенил)-3Н-1,2,4-триазол-3-она, т.пл. 153,2°C.

5 Смесь 9 вес.ч. 2,4-дигидро-2,5-диметил-4-(4-нитрофенил)-3Н-1,2,4-триазол-3-она и 200 вес.ч. метанола гидрируют при нормальном давлении и комнатной температуре в присутствии 3 вес.ч. никеля Ренея. После поглощения расчетного количества водорода катализатор отфильтровывают, а фильтрат упаривают. Остаток растирают в 2,2'-окси-бис-пропане. Продукт отфильтровывают и высушивают. В результате получают 7,5 вес.ч. (95%) 4-(4-аминофенил)-3,4-дигидро-2,5-диметил-3Н-1,2,4-триазол-3-она, т.пл. 160°C.

20 Пример 13. Смесь 52 вес.ч. N-{4-[4-(4-метоксифенил)-1-пиперазинил]фенил}гидразинкарбоксамид, 53 вес.ч. этанимидамидгидрохлорида и 135 вес.ч. N,N-диметилформамида перемешивают при 130°C в течение 3 ч. Реакционную смесь затем охлаждают и выливают в воду. Выпадающий осадок продукт отфильтровывают, промывают водой и метанолом и перекристаллизовывают из N,N-диметилформамида. Продукт отфильтровывают и перекристаллизовывают из 1,4-диоксана. В результате получают 19,5 вес.ч. 2,4-дигидро-4-{4-[4-(4-метоксифенил)-1-пиперазинил]фенил}-5-метил-3Н-1,2,4-триазол-3-она, т.пл. 298,4°C.

35 Пример 14. 19,2 вес.ч. 2,4-дигидро-4-{4-[4-(4-метоксифенил)-1-пиперазинил]фенил}-3Н-1,2,4-триазол-3-она растворяют в 450 вес.ч. диметилсульфоксида при температуре ~100°C. К полученному раствору добавляют затем 3,1 вес.ч. 50%-ной суспензии гидроксида натрия и продолжают перемешивание до тех пор, пока температура смеси не достигнет 50°C, после чего к ней добавляют 8,2 вес.ч. диметилсульфата и оставляют на ночь при комнатной температуре и перемешивании. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют продукт хлороформом. Экстракт высушивают и упаривают. Остаток очищают хроматографией на колонке, заполненной силикагелем, с использованием в качестве элюента смеси хлороформа и метанола (в объемном соотношении 98:2). Чистые фракции объединяют и отгоняют из них растворитель. Остаток перекристаллизовывают из n-бутанола. В результате получают 5,8 вес.ч. 2,4-дигидро-4-{4-[4-(4-метоксифенил)-1-пиперазинил]фенил}-2-метил-3Н-1,2,4-триазол-3-она, т.пл. 245,7°C.

65 Пример 15. 10 вес.ч. 2,4-дигидро-4-{4-[4-(4-метоксифенил)-1-пи-

перазинил]фенил}-3Н-1,2,4-триазол-3-она растворяют в 300 вес.ч. диметилсульфоксида при 100°C, добавляя к полученному раствору 1,6 вес.ч. 50%-ной суспензии гидрида натрия и перемешивают смесь, давая ей охладиться до 50°C. Затем к ней добавляют 3,9 вес.ч. 1-бромпропана и оставляют при комнатной температуре и перемешивании на ночь. Реакционную смесь выливают затем в воду и экстрагируют продукт хлороформом. Экстракт промывают водой, высушивают и упаривают. Остаток подвергают хроматографической очистке на колонке, заполненной силикагелем, с использованием в качестве элюента смеси хлороформа и метанола (при объемном соотношении 98:2). Чистые фракции объединяют и упаривают. Остаток растирают в изопропанол. Продукт отфильтровывают и высушивают. В результате получают 7,5 вес.ч. (65%) 2,4-дигидро-4-{4-[4-(4-метоксифенил)-1-пиперазинил]фенил}-2-пропил-3Н-1,2,4-триазол-3-она.

Проводя 8-алкилирование таким же образом и используя эквивалентные количества соответствующих исходных соединений, получают 2-этил-2,4-дигидро-4-{4-[4-(4-метоксифенил)-1-пиперазинил]фенил}-5-метил-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т. пл. 179,8°C, 2,4-дигидро-4-{4-[4-(4-метоксифенил)-1-пиперазинил]фенил}-5-метил-2-пропил-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т. пл. 144,5°C и 2-этил-2,4-дигидро-4-{4-[4-(4-метоксифенил)-1-пиперазинил]фенил}-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т. пл. 210,2°C.

Пример 16. Смесь 12,5 вес.ч. N,N-бис-(2-хлорэтан)-4-метоксифениламина, 8 вес.ч. 4-(1Н-пиразол-1-ил)-фениламина, 2 вес.ч. йодистого калия, 80 вес.ч. ацетона и 100 вес.ч. воды перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 24 ч и затем охлаждают. Выпадающий в осадок продукт отфильтровывают (фильтрат собирают), промывают водой и ацетоном. В результате получают 6 вес.ч. продукта.

Фильтрат нейтрализуют раствором бикарбоната натрия и экстрагируют хлороформом. Экстракт высушивают, фильтруют и упаривают. Остаток растирают в ацетоне. Продукт отфильтровывают и промывают метанолом. В результате получают 2 вес.ч. продукта. Объединенные фракции (6 и 2 вес.ч.) перекристаллизовывают из н-бутанола. В результате получают 7,1 вес.ч. 1-(4-метоксифенил)-4-[4-(1Н-пиразол)-1-ил]фенилпиперазина, т. пл. 207,7°C.

Проводя те же операции и используя эквивалентные количества соответствующих исходных соединений, получают 1-[4-(1Н-имидазол-1-ил)-фенил]-4-(4-метоксифенил)пиперазин, т. пл. 255-256°C; 1-(4-метоксифенил)-4-[4-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]пиперазин, т. пл. 230,3°C; 1-(4-метоксифенил)-4-[4-[3-(метилтио)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]фенил]пиперазин; т. пл. 186,5°C; 1-(4-метоксифенил)-4-[4-[5-метил-3-(метилтио)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]фенил]пиперазин, т. пл. 153,3°C; 1-(4-метоксифенил)-4-[4-(5-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]пиперазин, т. пл. 191,1°C; 2,4-дигидро-4-{4-[4-(4-метоксифенил)-1-пиперазинил]фенил}-2,5-диметил-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т. пл. 196,7°C; 1-(4-метоксифенил)-4-[4-(5-пропил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]пиперазин, т. пл. 196,3°C; 1-[4-[5-этил-3-(метилтио)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]фенил]-4-(4-метоксифенил)пиперазин, т. пл. 142,3°C и 1-(4-метоксифенил)-4-[4-(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)фенил]пиперазин, т. пл. 178,5°C.

Пример 17. Смесь 6 вес.ч. 4-[4-(4-метоксифенил)-1-пиперазин]фениламина, 3,6 вес.ч. фенилоксикарбонилхлорида, 75 вес.ч. пиридина и 98 вес.ч. хлористого метилена перемешивают при нагревании до полного растворения твердых компонентов, после чего перемешивание продолжают в течение еще 30 мин. Реакционную смесь выливают затем в 500 вес.ч. воды, добавляют 210 вес.ч. 2,2'-оксис-бис-пропана и перемешивают в течение некоторого времени. Выпадающий в осадок продукт отфильтровывают и перекристаллизовывают из н-бутанола. В результате получают 5,2 вес.ч. (61%) фенил[4-[4-(4-метоксифенил)-1-пиперазинил]фенил]карбамата, т. пл. 204,5°C.

Смесь 3,2 вес.ч. фенил[4-[4-(4-метоксифенил)-1-пиперазинил]фенил]карбамата, 50 вес.ч. гидрата гидразина и 100 вес.ч. 1,4-диоксана перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь затем охлаждают и выливают в воду. Выпадающий в осадок продукт отфильтровывают и перекристаллизовывают из N,N-диметилформамида. В результате получают 1,7 вес.ч. (63%) N-[4-[4-(4-метоксифенил)-1-пиперазинил]фенил]гидразинкарбоксамида, т. пл. 300°C.

Смесь 3,4 вес.ч. N-[4-[4-(4-метоксифенил)-1-пиперазинил]фенил]гидразинкарбоксамида, 3 вес.ч. ацетата метанимида и 10 вес.ч. диметилсульфоксида перемешивают при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем охлаждают и выливают в смесь 4-

-метил-2-пентанона и 2,2'-окси-бис-пропана. выпадающий в осадок продукт отфильтровывают и перекристаллизовывают из N,N-диметилформамида (с добавкой активированного угля). В результате получают 1 вес.ч. (28%) 2,4-дигидро-4-{4-[4-(4-метоксифенил)-1-пиперазинил]фенил}-3Н-1,2,4-триазол-3-она, т.пл. 300°C.

Пример 18. Смесь 30 вес.ч. 4-[4-(4-метоксифенил)-1-пиперазинил]фениламина и 300 вес.ч. 48%-ного раствора бромистоводородной кислоты перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 10 сут. Реакционную смесь затем упаривают и остаток подщелачивают гидроокисью натрия. Смесь фильтруют и остаток подкисляют уксусной кислотой. выпадающий в осадок продукт отфильтровывают и перекристаллизовывают из 1,4-диоксана. В результате получают 12 вес.ч. (44%) 4-[4-(4-аминофенил)-1-пиперазинил]фенола.

Проводя те же операции и используя эквивалентные количества соответствующих исходных соединений, получают:

4-[4-(4-(1Н-пиразол-1-ил)фенил)-1-пиперазинил]фенол;

4-[4-[4-(1Н-имидазол-1-ил)фенил]-1-пиперазинил]фенол, т.пл. 260°C;

4-[4-[4-(1Н-1,2-триазол-1-ил)фенил]-1-пиперазинил]фенол, т.пл. 276,6°C;

4-[4-[4-(3-(метилтио)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]-1-пиперазинил]фенол, т.пл. 225,5°C;

4-[4-[4-(5-метил-3-(метилтио)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]-1-пиперазинил]фенол, т.пл. 255,8°C;

4-[3-[4-[3-метил-5-(метилтио)-4Н-1,2-триазол-4-ил]фенил]-1-пиперазинил]фенол;

4-[4-[4-(5-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]-1-пиперазинил]фенол, т.пл. 281,1°C;

4-[4-[4-[3-(метилтио)-4Н-1,2,4-триазол-4-ил]фенил]-1-пиперазинил]фенол;

2,4-дигидро-4-{4-[4-(4-оксифенил)-1-пиперазинил]фенил}-2,5-диметил-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т.пл. 260°C;

2,4-дигидро-4-{4-[4-(4-оксифенил)-1-пиперазинил]фенил}-2-пропил-3Н-1,2,4-триазол-3-он;

4-[4-[4-(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)фенил]-1-пиперазинил]фенол, т.пл. > 300°C;

4-[4-[4-[5-этил-3-(метилтио)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]фенил]-1-пиперазинил]фенол, т.пл. 232,6°C;

2-этил-2,4-дигидро-4-{4-[4-(4-оксифенил)-1-пиперазинил]фенил}-5-метил-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т.пл. 237,8°C;

2,4-дигидро-4-{4-[4-(4-оксифенил)-1-пиперазинил]фенил}-5-метил-2-про-

пил-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т.пл. 258,2°C;

2,4-дигидро-4-{4-[4-(4-оксифенил)-1-пиперазинил]фенил}-2-метил-3Н-1,2,4-триазол-3-он;

5 2-этил-2,4-дигидро-4-{4-[4-(4-оксифенил)-1-пиперазинил]фенил}-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т.пл. 217°C;

10 4-[4-[4-(5-пропил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]-1-пиперазинил]фенол, т.пл. 225,6°C.

Получение целевых продуктов.

Пример 19. К перемешиваемому раствору 3 вес.ч. 4-[4-(4-аминофенил)-1-пиперазинил]фенола в 50 вес.ч. диметилсульфоксида добавляют 0,5 вес.ч. 50%-ной суспензии гидроксида натрия. Смесь перемешивают при 50°C до прекращения вспенивания, после чего добавляют к ней 4,1 вес.ч. цис-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-2-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметил]метансульфоната и продолжают перемешивать при 70°C в течение еще 2 ч. Реакционную смесь затем охлаждают и выливают в воду. Продукт экстрагируют хлористым метиленом. Экстракт промывают разбавленным раствором гидроокиси натрия, высушивают и упаривают. Остаток подвергают хроматографической очистке на колонке, заполненной силикагелем, с использованием в качестве элюента смеси хлороформа и метанола в объемном соотношении 98:2. Чистые фракции объединяют и упаривают. Остаток перекристаллизовывают из изопропанола. В результате получают 1,3 вес.ч. (22%) цис-4-[4-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-1-пиперазинил-фениламина, т.пл. 174,4°C.

Пример 20. К раствору 3,2 вес.ч. 4-[4-[4-(1Н-пиразол-1-ил)фенил]-1-пиперазинил]фенола в 100 вес.ч. диметилсульфоксида добавляют 0,32 вес.ч. 78%-ной суспензии гидроксида натрия и перемешивают смесь при 50°C до прекращения вспенивания, после чего добавляют к ней 4,1 вес.ч. цис-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-2-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметил]метансульфоната и продолжают перемешивание при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь затем охлаждают, выливают в воду и продукт экстрагируют хлористым метиленом. Экстракт промывают разбавленным раствором гидроокиси натрия, высушивают и упаривают. Остаток подвергают хроматографической очистке на колонке, заполненной силикагелем, с использованием в качестве элюента смеси хлороформа и метанола в объемном соотношении 98:2. Чистые фракции объединяют и упаривают.

Остаток подвергают хроматографической очистке на колонке, заполненной силикагелем, с использованием в качестве элюента смеси толуола и этанола в объемном соотношении 95:5. Чистые фракции объединяют и упаривают. Остаток перекристаллизовывают из толуола. В результате получают 2,2 вес.ч. (34%) цис-1-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-ил-метил)-1,3-диоксолан-4-ил-метокси]-фенил]-4-[4-(1Н-пиразол-1-ил)фенил]-пиперазина, т.пл. 195,1°C.

Проводя те же операции и используя эквивалентные количества соответствующих исходных соединений, получают:

цис-1-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-2-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]-фенил]-4-[4-(1Н-имидазол-1-ил)фенил]пиперазин, т.пл. 166,7°C;

цис-1-[4-2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]-фенил]-4-[4-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]пиперазин, т.пл. 175,3°C;

цис-1-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]-фенил]-4-[4-[3-(метилтио)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]фенил]пиперазин, т.пл. 178,3°C;

цис-1-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-4-[4-[3-(метилтио)-4Н-1,2,4-триазол-4-ил]-фенил]пиперазин, т.пл. 127,8°C;

цис-1-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-2-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-4-[4-[3-(метилтио)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]фенил]пиперазин, т.пл. 188,9°C;

цис-1-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-4-[4-[3-(метилтио)-4Н-1,2,4-триазол-4-ил]фенил]-пиперазин, т.пл. 176,4°C;

цис-4-[4-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-1-пиперазин]фенил]-2,4-дигидро-2,5-диметил-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т.пл. 149,3°C;

цис-4-[4-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-1-пиперазин]фенил]-2,4-дигидро-2-пропил-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т.пл. 185,7°C;

цис-1-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]-фенил]-4-[4-(5-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]пиперазин, т.пл. 154,1°C;

цис-1-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-4-[4-(2-метил-

-1Н-имидазол-1-ил)фенил]пиперазин, т.пл. 180,1°C;

цис-4-[4-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-1-пиперазин]фенил]-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т.пл. 212,8°C;

цис-4-[4-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-1-пиперазин]фенил]-2-этил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т.пл. 204,7°C

цис-4-[4-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-1-пиперазин]фенил]-2,4-дигидро-5-метил-2-пропил-3Н-1,2,4-триазол-3-он-моногидрат, т.пл. 153,9°C;

цис-1-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-4-[4-[5-этил-3-(метилтио)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]фенил]пиперазин, т.пл. 136,3°C;

цис-1-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-4-[4-(5-пропил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]пиперазин, т.пл. 150,4°C;

цис-4-[4-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-1-пиперазин]фенил]-2-этил-2,4-дигидро-5-метил-3Н-1,2,4-триазол-3-он моногидрат, т.пл. 135,5°C.

Пример 21. К перемешиваемому раствору 8 вес.ч. 4-[4-(4-аминофенил)-1-пиперазинил]фенола в 100 вес.ч. диметилсульфоксида добавляют 1,5 вес.ч. 50%-ной суспензии гидроксида натрия и продолжают перемешивание до прекращения вспенивания, после чего добавляют 12,3 вес.ч. цис-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметил]метансульфоната и перемешивают смесь при 50°C в течение еще 4 ч. Реакционную смесь затем охлаждают и выливают в воду. Продукт трижды экстрагируют хлористым метиленом. Объединенные вытяжки промывают разбавленным раствором гидроксида натрия и обрабатывают активированным углем, который затем отфильтровывают, а фильтрат упаривают. Остаток очищают с помощью хроматографии на колонке, заполненной силикагелем, с использованием в качестве элюента смеси хлороформа и метанола в объемном соотношении 98:2. Чистые фракции объединяют и упаривают. Остаток перекристаллизовывают из н-бутанола. В результате получают 5,1 вес.ч. цис-4-[4-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-1-пиперазинил]фенил]-2,4-дигидро-5-метил-2-пропил-3Н-1,2,4-триазол-3-он моногидрат, т.пл. 186,8°C.

Пример 22. К перемешиваемому раствору 3 вес.ч. 4-[4-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]-1-пиперазинил]фенола в 100 вес.ч. диметилсульфоксида добавляют 0,3 вес.ч. 78%-ной суспензии гидрида натрия и продолжают перемешивание до прекращения вспенивания. Затем к смеси добавляют 3,7 вес.ч. цис-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-метансульфоната и продолжают перемешивание при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь затем охлаждают и выливают в воду. Продукт экстрагируют трижды хлористым метиленом. Объединенные вытяжки промывают разбавленным раствором гидроокиси натрия, высушивают и упаривают. Остаток перекристаллизовывают из н-бутанола. Продукт отфильтровывают и высушивают. В результате получают 4,3 вес.ч. (75%) цис-1-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-4-[4-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]пиперазина, т.пл. 219,6°C.

Аналогично, используя эквивалентные количества соответствующих исходных соединений, получают:

цис-1-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-4-[4-(1Н-пиперазол-1-ил)фенил]пиперазин, т.пл. 183,3°C;

цис-1-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-4-[4-(1Н-имидазол-1-ил)фенил]пиперазин, т.пл. 194,3°C;

цис-1-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-4-[4-(5-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]пиперазин, т.пл. 106,5°C;

цис-1-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-4-[4-[3-(метилтио)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]фенил]пиперазин, т.пл. 153,9°C;

цис-1-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-4-[4-[5-метил-3-(метилтио)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]фенил]пиперазин, т.пл. 164,1°C;

цис-4-[4-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-1-пиперазинил]фенил]-3-(метилтио)-4Н-1,2,4-триазол, т.пл. 147-152°C;

цис-1-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-4-[4-[3-метил-6-(метилтио)-4Н-1,2,4-триазол-4-ил]фенил]пиперазин, т.пл. 118,3°C;

цис-4-[4-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-1-пиперазинил]фенил]-2,4-дигидро-2,5-диметил-3Н-1,2,4-триазол-3-он-моногидрат, т.пл. 161,9°C;

цис-4-[4-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-1-пиперазинил]фенил]-2,4-дигидро-2-пропил-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т.пл. 167,3°C;

цис-1-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-4-[4-(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)фенил]пиперазин, т.пл. 175,6°C;

цис-4-[4-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-1-пиперазинил]фенил]-2,4-дигидро-2-метил-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т.пл. 193,8°C;

цис-4-[4-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-1-пиперазинил]фенил]-2-этил-2,4-дигидро-5-метил-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т.пл. 178,3°C;

цис-4-[4-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-1-пиперазинил]фенил]-2,4-дигидро-5-метил-2-пропил-3Н-1,2,4-триазол-3-он-моногидрат, т.пл. 165,5°C;

цис-4-[4-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-1-пиперазинил]фенил]-2-этил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т.пл. 186°C;

цис-1-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-4-[4-(5-пропил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]пиперазин, т.пл. 140,9°C.

Пример 23. Проводя процесс так же, как и в примере 19, получают следующие соединения:

транс-3-[4-[4-[2-(5-бром-2-тиенил)-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-1-пиперазинил]фениламин;

4-[4-[4-[2-(2-хлор-6-метилфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-1-пиперазинил]фениламин;

4-[4-[4-[2-(1Н-имидазол-1-илметил)-2-(4-метоксифенил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-1-пиперазинил]фениламин;

3-[4-[4-[2-(5-хлор-2-тиенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-1-пиперазинил]фениламин.

Пример 24. Проводя процесс так же, как и в примере 20, получают следующие соединения:

цис-1-4-[2-(3-этоксифенил)-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил}-4-[4-[3-метил-1Н-пиррол-1-ил]фенил]пиперазин;

1-3-[2-(1Н-имидазол-1-илметил)-2-(2-тиенил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил}-4-[3-(4-фенил-1Н-пиррол-1-ил)фенил]пиперазин;

транс-1-4-[2-(4-бромфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил}-4-[4-(1Н-пиррол-1-ил)фенил]пиперазин;

цис-1-3-[2-(4-бром-2-тиенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-диоксолан-4-илметокси]фенил}-4-[4-(2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-ил)]пиперазин;

4-[3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)фенил]-1-4-[2-(2-тиенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]пиперазин;

транс-1-4-[2-(5-бром-2-тиенил)-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил}-4-[4-(2-этилтио-4-фенил-1Н-имидазол-1-ил)фенил]пиперазин;

цис-4-[4-(5-этил-2-меркапто-1Н-имидазол-1-ил)фенил]-1-[3-(2-фенил-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]пиперазин;

1-4-[2-(4-бром-2-этоксифенил)-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил}-4-[3-(5-фенил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]пиперазин;

транс-1-3-[2-(5-хлор-2-тиенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил}-4-[2-(3-метилтио-5-пентил-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)фенил]пиперазин;

4-[4-[4-[4-[2-(2,6-диэтоксифенил)-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-1-пиперазинил]фенил]-2,4-дигидро-2-фенилметил-3Н-1,2,4-триазол-3-он;

цис-4-[4-[4-[4-[2-(2-тиенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-1-пиперазинил]фенил]-2,4-дигидро-2-метил-5-фенилметил-3Н-1,2,4-триазол-3-он.

Пример 25. Следующие соединения получают аналогично примерам 20 и 23:

цис-1-4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил}-4-[4-(1Н-тетразол-1-ил)фенил]пиперазин, т.пл. 201,3°C;

цис-1-4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил}-4-[4-(1Н-тетразол-1-ил)фенил]пиперазин, т.пл. 192,5°C;

цис-1-4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил}-4-[4-

-(1Н-тетразол-1-ил)фенил]пиперазин, т.пл. 192,5°C;

цис-1-4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил}-4-[4-(1Н-пиррол-1-ил)фенил]пиперазин, т.пл. 188,9°C;

цис-2-бутил-4-[4-[4-[4-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-1-пиперазинил]фенил}-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т.пл. 199,2°C;

цис-4-[4-[4-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-1-пиперазинил]фенил]-5-этил-2,4-дигидро-2-пропил-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т.пл. 170,4°C;

цис-4-[4-[4-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-1-пиперазинил]фенил]-2,4-дигидро-2-(1-метилэтил)-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т.пл. 222,1°C;

цис-1-4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил}-4-[4-(1Н-пиррол-1-ил)фенил]пиперазин, т.пл. 184,9°C;

цис-1-4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил}-4-[4-2-(метилтио)-2-(1Н-имидазол-1-ил)фенил]пиперазин, т.пл. 132,1°C;

цис-1-4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил}-4-[4-2-(метилтио)-1Н-имидазол-1-ил)фенил]пиперазин, т.пл. 140,6°C;

цис-4-[4-[4-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-4-пиперазинил]фенил]-2,4-дигидро-2-(метилпропил)-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т.пл. 155,8°C;

цис-4-[4-[4-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-1-пиперазинил]фенил]-2,4-дигидро-2-(2-метилпропил)-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т.пл. 200,4°C;

цис-4-[4-[4-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-1-пиперазинил]фенил]-2,4-дигидро-5-метил-2(2-метилпропил)-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т.пл. 140°C;

цис-2-бутил-4-[4-[4-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-1-пиперазинил]фенил]-2,4-дигидро-5-метил-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т.пл. 160°C;

цис-4-[4-[4-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фе-

нил}-1-пиперазинил]фенил}-2,4-дигидро-1,5-метил-2-(1-метилэтил)-3Н-1,2,4-триазол-3-он моногидрат, т. пл. 158,6°C;

цис-4-[4-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил}-1-пиперазинил]фенил}-2,4-дигидро-5-метил-2-(1-метилэтил)-3Н-1,2,4-триазол-3-он моногидрат, т. пл. 146,1°C;

цис-4-[4-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил}-1-пиперазинил]фенил}-2,4-дигидро-5-метил-2-(2-метилпропил)-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т. пл. 150,3°C;

цис-4-[4-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил}-1-пиперазинил]фенил}-2,4-дигидро-2-(2-метилпропил)-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т. пл. 195°C;

цис-2-бутил-4-[4-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил}-1-пиперазинил]фенил}-2,4-дигидро-5-метил-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т. пл. 113,2°C

цис-2-бутил-4-[4-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил}-1-пиперазинил]фенил}-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т. пл. 180,5°C.


Следующие примеры иллюстрируют противобактериальную и противогрибковую активность соединений; получаемых по предлагаемому способу.

Активность соединений формулы I по отношению к влагалищным Candidosis у крыс.

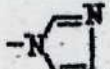
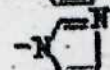
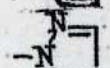
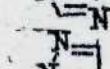
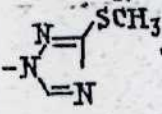
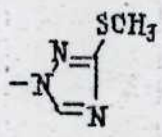
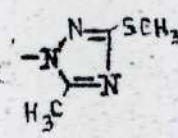
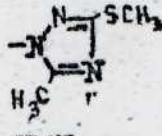
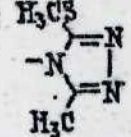
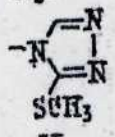
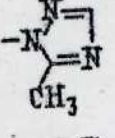
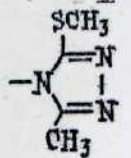
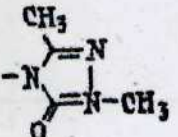
Опыты проводят на самках крыс Wistar весом ≈ 100 г. Животным удаляют яичник и матку и через три недели после операции вводят подкожно масляный раствор экстрадиола ундецилата раз в неделю порциями по 100 мкг в течение 3 недель. Вызванную таким образом псевдотечку контролируют с помощью исследований влагалищных мазков. В кормушку животных постоянно помещают воду и пищу в достаточных количествах. Крыс заражают путем введения во влагалище $8 \cdot 10^5$ клеток *Candida albicans*, выращенных в бульоне Сабуро в течение 48 ч при 37°C и разбавленных физиологическим раствором. Заражение проводят через 25-32 дня после хирургического вмешательства в зависимости от начала появления признаков псевдотечки.

Испытуемые вещества вводят орально раз в день в течение двух дней, начиная со дня заражения. В каждом из опытов контрольным животным дают безвредные успокаивающие средства. Результаты опытов оценивают, изучая влагалищные мазки, которые берут с помощью стерильных тампонов через несколько дней после заражения. Тампоны помещают в чашки Петри с бульоном Сабуро и выдерживают их при 37°C в течение 48 ч. Отсутствие роста *Candida albicans*, т.е. отрицательная реакция в конце опыта, объясняется действием испытуемого вещества. Так в случае контрольных животных, получавших только успокаивающее средство, всегда имелся рост указанной микрофлоры.

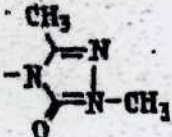
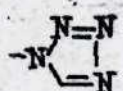
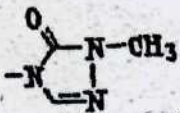
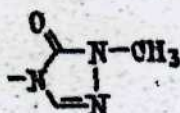
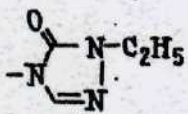
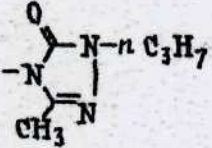
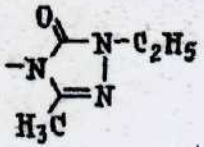
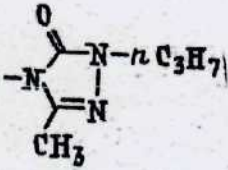
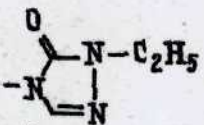
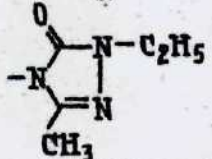
В таблице указаны минимальные оральные дозы испытуемых лекарств, которые давали эффект на 14-й день после заражения.

Y	Q	Минимальная оральная эффективная доза	
		На влагалищные кандидозы у крыс, мг/кг	На зобные кандидозы у индюшек, мг/кг
	CH	2,5	-
	N	2,5	-

Продолжение таблицы

Y	Q	Минимальная оральная эффективная доза	
		На влагалищные кандидозы у крыс, мг/кг	На зубные кандидозы у индексов, мг/кг
	CH	1,25	-
	N	1,25	16
	CH	0,63	16
	N	0,63	-
	CH	2,5	-
	N	1,25	31
	CH	2,5	-
	N	0,63	-
	N	2,5	-
	N	2,5	-
	N	0,63	-
	CH	-	31
	CH	0,63	16

Продолжение таблицы

Y	Q	Минимальная оральная эффективная доза	
		На влагалищные кандидозы у крыс, мг/кг	На зубные кандидозы у индшек, мг/кг
	N	≤ 0,63	16
	N	< 2,5	-
	N	≥ 0,63	-
	CH	1,0	16
	CH	1,25	31
	CH	0,63	-
	N	< 0,63	-
	N	0,5	-
	N	≥ 0,16	-
	CH	1,25	-

Активность соединений формулы I по отношению к зобным Candidosis у индюшек.

Индюшек в возрасте 14 дней заражают через зоб $4 \cdot 10^5$ клетками *Candida albicans*, выращенными на бульоне Сабуро в течение 48 ч при 37°C и разбавленными физиологическим раствором. Объем заражающего материала 1 мл. Испытуемые вещества смешивают с 500 мг лактона и полученную смесь размешивают затем с 1000 г пищи, не содержащей добавок.

Индюшкам дают пищу, содержащую испытуемое вещество, в течение 13 дней, начиная со дня заражения. В конце опыта всех птиц умерщвляют. При вскрытии зобы удаляют, очищают от содержимого и измельчают в 15 мл стерильного физиологического раствора. Колонии выращивают на агаре Сабуро. Приведенные в таблице результаты выражены в ED_{50} - доза лекарства, при которой зобы 50% птиц совершенно не содержат *Candida albicans*.

Редактор Н. Егорова Составитель А. Орлов Техред В. Далекойей Корректор С. Шекмар

Заказ 11508/59 Тираж 410 Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4

4. 517-21