



СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1306474** **A3**

(5D) 4 C 07 D 249/08// A 61 K 31/41

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР  
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

## К ПАТЕНТУ

(21) 3450435/23-04

(22) 01.06.82

(31) 8206329

(32) 04.03.82

(33) GB

(46) 23.04.87. Бюл. № 15

(71) Пфайзер Корпорейшн (РА)

(72) Кеннет Ричардсон (GB)

(53) 547.891.07 (088.8)

(56) Патент Великобритании № 2078719,  
кл. С 07 D 403/06, опублик. 13.01.82

Европейская заявка № 0044605,  
кл. С 07 D 249/08, опублик. 27.01.82.

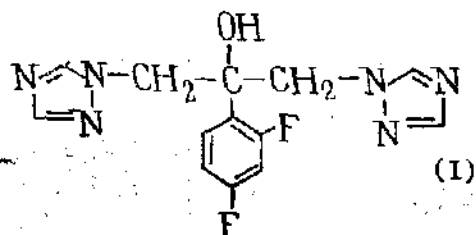
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 2-(2,4-ДИФТОР-  
ФЕНИЛ)-1,3-БИС-(1Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-  
1-ИЛ)-ПРОПАН-2-ОЛА ИЛИ ЕГО ФАРМАЦЕВ-  
ТИЧЕСКИ ДОПУСТИМОЙ СОЛИ

(57) Изобретение касается замещенных триазолов, в частности получения 2-(2,4-дифторфенил)-1,3-бис-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-пропан-2-ола (ТР) или его фармацевтически допустимой соли (СТР), обладающих противогрибковой активностью. Цель - получение новых производных триазолов лучшей активности. Получение ТР ведут из 1,2,4-триазола и соответствующего галоидзамещенного пропанола в присутствии основания (карбоната калия) при 50-120°C. Выделение ведут либо в свободном виде (ТП), либо в виде соли (СТР). Испытания ТР показывают, что они эффективнее против общего кандидомикоза, чем известный 2,4-дифторфенильный аналог. Кроме того, ТР проявляет тератогенное действие, а аналог этой активностью не обладает.

1 табл.

(19) **SU** (11) **1306474** **A3**

Изобретение относится к способу получения нового производного бис-триазола, конкретно к способу получения 2-(2,4-дифторфенил)-1,3-бис-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-пропан-2-ола формулы



или его фармацевтически пригодной соли, обладающих противогрибковой активностью.

Цель изобретения - получение новых производных бис-триазола, обладающих улучшенными свойствами, чем известные структурные аналоги подобного действия.

**Пример 1.** Получение 2-(2,4-дифторфенил)-1,3-бис-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-пропан-2-ола.

**А.** Получение 2-(2,4-дифторфенил)-1,3-дихлорпропан-2-ола.

Раствор 1-бром-2,4-дифторбензола (0,96 г, 5 мМ) в диэтиловом эфире (10 мл) перемешивают при 78°C и в течение 3 мин, затем приливают к нему раствор литий-н-бутила (1,55 М, 3,23 мл, 5 мМ) в гексане. После этого смесь перемешивают еще 10 мин и затем к ней по каплям в течение 3 мин прибавляют раствор 1,3-дихлор-ацетона (0,63 г, 5 мМ) в диэтиловом эфире (10 мл). Раствор перемешивают 30 мин при 78°C, добавляют раствор уксусной кислоты (0,33 г) в диэтиловом эфире (5 мл) при 0°C и воду (10 мл). Органический слой отделяют, водный слой один раз промывают диэтиловым эфиром. Экстракты объединяют, высушивают ( $MgSO_4$ ), выпаривают и получают 0,8 г светло-желтого масла, которое по данным ЯМР представляет собой 2-(2,4-дифторфенил)-1,3-дихлорпропан-2-ол, растворенный в диметилформамиде (20 мл).

**В.** Получение 2-ола-2-(2,4-дифторфенил)-1,3-бис-(1Н-1,2-триазол-1-ил)-пропан-2-ола.

1,2,4-Триазол (1,72 г, 25 мМ) и безводный карбонат калия (2,07 г, 15 мМ) добавляют в раствор 0,89 г 2-(2,4-дифторфенил)-1,3-дихлорпропан-2-ола, полученного по примеру 1, и смесь нагревают при 70°C в течение 18 ч. Промежуточное оксирановое сое-

динение формулы не изолируют. Реакционную смесь охлаждают и вливают в воду (11 мл). Водную смесь дважды экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические экстракты высушивают ( $MgSO_4$ ), выпаривают и получают смолу, которую хроматографируют на силикагеле (270-400 меш), используя в качестве элюента 3%-ный раствор метанола в метиленхлориде, и получают соединение формулы (I) в виде белых твердых частиц 0,40 г (26% от количества дихлор-ацетона), т.пл. 138-140°C (после кристаллизации из смеси этилацетата с гексаном).

Найдено, %: С 51,33; Н 4,05; N 27,08.

$C_{13}H_{12}F_2N_6O$ .

Вычислено, %: С 50,98; Н 3,95; N 27,44.

Данные масс-спектрографии подтверждают целевую структуру. При помощи хроматографии отделяют целевой продукт от присутствующих в реакционной смеси примесей 1-[2-(2,4-дифторфенил)-2-окси-3-(4Н-1,2,4-триазол-4-ил)пропил]-1Н-1,2,4-триазола.

Получение моногидрата сульфата 2-(2,4-дифторфенил)-1,3-бис-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-пропан-2-ола.

2-(2,4-Дифторфенил)-1,3-бис-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-пропан-2-ол (1,5 г) по частям добавляют в раствор концентрированной серной кислоты (0,5 г) в воде (5 мл) при комнатной температуре. Раствор выпаривают досуха и твердый остаток дополнительно высушивают под вакуумом при 50°C и получают предлагаемое соединение (2,0 г) в виде белого твердого вещества, т.пл. 204°C.

Вычислено, %: С 36,97; Н 3,82; N 19,90.

$C_{13}H_{16}F_2N_6O_6S$ .

Найдено, %: С 36,38; Н 3,41; N 19,94.

Получение диметансульфоната 2-(2,4-дифторфенил)-1,3-бис-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-пропан-2-ола.

В раствор 2-(2,4-фторфенил)-1,3-бис-(1Н-1,2-4-триазол-1-ил)-пропан-2-ола (10 г) в промышленном этиловом спирте, денатурированном метиловым спиртом, (120 мл) при комнатной температуре прибавляют метансульфо-кислоту (6,3 г). Смесь охлаждают до +5°C и перемешивают в течение 1 ч. Осевшее твердое вещество собирают фильт-

рованием, промывают холодным промышленным этиловым спиртом, денатурированным этиловым спиртом, (20 мл), затем высушивают под вакуумом при 50°C и получают предлагаемое соединение (14,7 г) в виде белого твердого вещества, т.пл. 206,5°C.

Вычислено, %: С 36,14, Н 4,04; N 16,86.

•  $C_{15}H_{20}F_2N_6O_2S_2$ .

Найдено, %: С 34,95; Н 3,89; N 16,63.

Пример 2. А. Получение 2-хлор-2',4'-дифторацетофенона.

К перемешиваемой смеси 1,3-дифторбензола (114 г, 1,0 М) и безводного хлористого алюминия (146,6 г, 1,1 М) при комнатной температуре (20°C) по каплям добавляют хлорацетилхлорид (113 г, 1,0 М). Смесь перемешивают в течение 5 ч при 50-55°C. Медленно добавляют хлористый метилен (48,5 мл), давая смеси остыть до комнатной температуры. Слой хлористого метилена отделяют, промывают водой (2 х 320 мл) и растворитель отгоняют при пониженном давлении с получением бледно-желтого твердого вещества (180 г).

Часть сырого продукта (145 г) перекристаллизовывают из п-гексана (435 мл) с получением указанного в названии примера соединения (113 г, 73%), т.пл. 47-49°C (по литературным данным 46,5°C). Данные ИК (KBr) и ЯМР ( $CDCl_3$ ) согласуются с желаемой структурой.

В. Получение 2',4'-дифтор-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил) ацетофенон гидрохлорида.

К смеси 1,2,4-триазола (30,4 г, 0,44 М) и триэтиламина (15,1 г, 0,15 М) в этилацетате (186 мл), нагреваемой с обратным холодильником, добавляют 2-хлор-2,4-дифторацетофенол (38,1 г, 0,2 М) в этилацетате (80 мл). Смесь нагревают с обратным холодильником в течение 6 ч, затем охлаждают до комнатной температуры и нерастворившиеся вещества отфильтровывают. Фильтрат промывают водой (2х200 мл) и затем растворитель отгоняют при пониженном давлении. Сырой продукт растворяют в этилацетате (150 мл) и затем добавляют 25% (вес/объем) HCl (газ) в изопропанол. Смесь гранулируют при 0°C в течение 1 ч и затем твердое вещество

собирают фильтрацией и сушат с получением указанного в названии примера вещества (21,6 г, 40%), т.пл. 167-170°C. Данные ИК (KBr) и ЯМР (DMSO) согласуются с желаемой структурой.

Это вещество в виде свободного основания получают следующим образом.

К перемешиваемой смеси бикарбоната натрия (16,8 г, 0,2 М) и 1,2,4-триазола (27,6 г, 0,4 М) в толуоле (180 мл), нагреваемой с обратным холодильником, добавляют раствор 2-хлор-2',4'-дифторацетофенола (38,1 г, 0,2 М) в толуоле (45 мл). Смесь перемешивают при нагревании с обратным холодильником в течение 3 ч и образующуюся по ходу реакции воду удаляют, используя ловушку Дина-Старка. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют воду (180 мл). Отделяют толуольный слой и растворитель отгоняют при пониженном давлении. Полученное бледно-коричневое твердое вещество перекристаллизовывают из этилацетата:п-гексана 1:1 (70 мл) с получением указанного в названии примера соединения (3,9 г), т.пл. 103-105°C. Данные ИК (KBr) и ЯМР ( $CDCl_3$ ) согласуются с желаемой структурой.

Вычислено, %: С 53,8; Н 3,16; N 18,82.

$C_{10}H_7F_2N_3O$

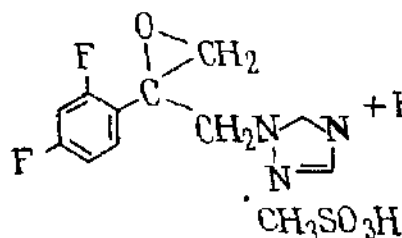
С. Получение 1-[2-(2,4-дифторфенил)-2,3-эпоксипропил]-(1Н-1,2,4-триазол)метансульфоната.

2',4'-Дифтор-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)ацетофенон гидрохлорид (59,6 г, 0,23 М), триметилсульфоксоний иодид (50,6 г, 0,23 М) и цетримид (2,1 г) перемешивают в смеси толуола (370 мл) и 20%-ного водного едкого натра при 60°C в течение 2 ч. Толуольный слой отделяют и концентрируют до 110 мл, после чего разводят этилацетатом (150 мл). Добавляют раствор метансульфокислоты (16,6 г, 0,172 М) в этилацетате (20 мл). Затем добавляют еще 100 мл этилацетата и смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч, после фильтрации осадка получают указанное в названии примера соединения (43 г, 56%).

20 г сырого продукта растворяют в горячем промышленном метилированном спирте (140 мл) и добавляют уголь (2 г). Смесь фильтруют и фильтрат концентрируют до 100 мл, затем

смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. После фильтрации получают указанное в названии соединение (7,8 г 39%), т.пл. 128-129°C. Данные ИК (KBr) и ЯМР (DMSO) согласуются с

желаемой структурой.



1-[2-(2,4-Дифторфенил)-2,3-эпоксипропил]-1H-1,2,4-триазол метансульфонат (6,7 г, 0,02 М), 1,2,4-триазол (2,8 г, 0,04 М) и безводный карбонат калия (9,1 г, 0,066 М) перемешивают в диметилформамиде (35 мл) при 90°C в течение 4,5 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют к воде (170 мл). Смесь экстрагируют хлороформом (2 x 60 мл), экстракты объединяют и промывают водой (2 x 100 мл). Хлороформенный раствор сушат (MgSO<sub>4</sub>) и растворитель отгоняют при пониженном давлении с получением сырого продукта (5,3 г), который растворяют в изопропанол (50 мл) и добавляют уголь (0,5 г). Смесь фильтруют и фильтрат концентрируют до 25 мл. Осадок собирают и сушат с получением указанного в названии примера соединения (2,6 г), 44% (т.пл. 139-140°C). Данные ИК (KBr) и ЯМР (DMSO) согласуются с

желаемой структурой.

Вычислено, %: С 51,0; Н 3,92; N 27,5.  
C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O.  
Найдено, %: С 50,85; Н 3,92; N 27,74.

Результаты эффективности полученного соединения против общего кандидомикоза на обычных мышах и крысах.

Испытания проводят в условиях борьбы с острой инфекцией, инициированной путем введения суспензии *S. albicans*, вызвавшей смерть всех необработанных животных в течение 48 ч. При использовании стандартного режима дозирования (1,4,24 ч после инфекции) и наблюдении выживания животных через 48 ч после инфекции вычисляют уровень дозы лекарства, требуе-

C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S.

Найдено, %: С 42,83; Н 3,92; N 12,96.

Д. Получение 2-(2,4-дифторфенил)-1,3-бис-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола.

мой для предотвращения гибели половинны мышей (PD<sub>50</sub>).

Результаты опытов даны в таблице.

Вновь полученное соединение малотоксично.

Кроме того, так как соответствующее 2,4-дихлорфенильное соединение является тератогенным, то 2,4-дифторфенильный аналог предлагаемого способа нетератогенен.

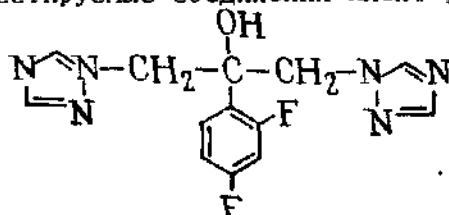
Тератологические исследования.

Вслед за оплодотворением крысы-самки (Creicobs-CD(SD)BR, Charles River Breeding Colony, France) разбивают на группы из пяти животных. Тестовые соединения применяют ежедневно в виде суспензии в 0,1%-ной водной метилцеллюлозе путем введения в желудок в течение десяти последовательных дней, с 6 по 15 день после оплодотворения.

На 20 день после оплодотворения животных забивают и регистрируют число мертвых утробных плодов наряду с числом, полом и весом жизнеспособных плодов. Все плоды исследуют на внешние, буккальные и висцеральные

аномалии.

Тестируемые соединения имеют формулу



где R - 2,4-дихлорфенил, 2,3- и 4-хлорфенил, 4-бромфенил или 2,4-дифторфенил.

У всех утробных плодов от животных, обработанных соединением (R - 2,4-дихлорфенил в дозе 20 мг/кг веса тела, наблюдают внешние уродства,

в частности волчья пасть. Исследования висцеральных и скелетных особенностей показывает, что это соединение тератогенное уже в такой низкой дозе как 1 мг/кг, в результате чего наблюдают, например, наличие микрофтальмии, повышенный процент случаев расширения уреатры и почечных лоханок, замедление окостенения некоторых костей и увеличение числа случаев появления 14-й пары ребер.

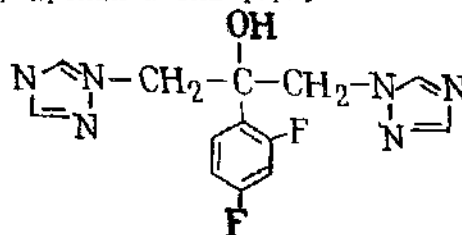
Кроме того, соединение, в котором R - 4-хлорфенил, чрезвычайно эмбриотоксичное в дозе 20 мг/кг, в то время, как применение в этой же дозе соединения, в котором R - 2-хлорфенил, приводит к внешним аномалиям (волчья пасть). Соединения, в которых R - 3-хлорфенил и 4-хлорфенил, также вызывают появление подобных внешних аномалий в дозе 20 мг/кг. Последнее соединение также эмбриотоксичное в этой дозе.

Соединение, в котором R - 2,4-дифторфенил, при применении у беременных крыс в идентичных условиях не вызывает внешних уродств. Исследования внутренностей плодов этих животных не показывают значительных висцеральных или скелетных аномалий.

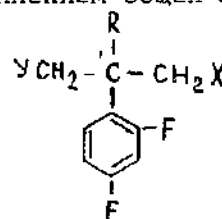
Токсичность по отношению к плоду (тетратогенность и/или эмбриотоксичность) названных соединений, в которых R представляет собой отличный от 2,4-дифторфенила заместитель, является главным недостатком, мешающим применению этих веществ для лечения микозов у людей.

# Формула изобретения

Способ получения 2-(2,4-дифторфенил)-1,3-бис-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-пропан-2-ола формулы

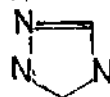


или его фармацевтически допустимой соли, отличающийся тем, что 1,2,4-триазол при 50-120°C вводят в присутствии основания, такого как карбонат калия, во взаимодействие с соединением общей формулы



где R - OH;

X и Y каждый - галоид, или R и X - вместе кислород, а Y - радикал формулы



и в случае, когда X и Y - каждый галоид, используют не менее двух моль-эквивалентов триазола с последующим выделением целевого продукта в свободном состоянии или в виде фармацевтически допустимой соли.

Соединение	Способ введения	PD <sub>50</sub> , мг/кг	
		Мыши	Крысы
2-(2,4-(Дифторфенил)-1,3-бис-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-пропан-2-ол	Орально	0,10	0,29
	Внутривенно	0,13	-
Кетоконазол - цис-1-ацетил-3-{4-[4[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-ил-метил)-1,3-диоксин-4-ил]-метоксифенил]пиперазин (известное)	Орально	3,4	4,0
	Внутривенно	4,9	-

ВНИИПИ Заказ 1470/58 Тираж 372 Подписное

Произв.-полигр. пр-тие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4

