



ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ  
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к патенту Кыргызской Республики

(21) 3450435/SU

(22) 01.06.1982

(31) 8206329

(32) 04.03.1982

(33) GB

(46) 01.10.1999, Бюл. №3, 1999

(71)(73) Пфайзер Корпорейшн (РА)

(72) Кеннет Ричардсон (GB)

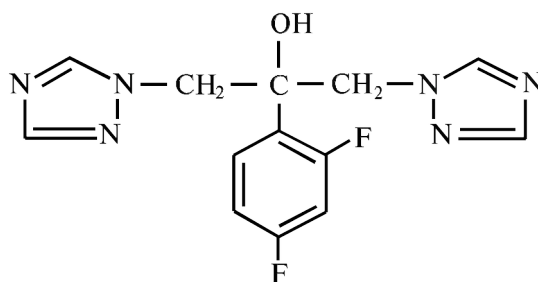
(54) **Способ получения 2-(2,4-дифторфенил)-1,3-бис-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-пропан-2-ола или его фармацевтически допустимой соли**

(56) Патент GB №2078719, кл. C07D 403/06, опубл. 13.01.1982

Европейская заявка №0044605, кл. C07D 249/08, опубл. 27.01.1982

(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 введут 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. 2 пр. 1 табл.

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



(1)

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.

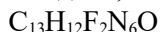
#### А. Получение 2-(2,4-дифторфенил)-1,3-дихлорпропан-2-ола.

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-дихлорацетона (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 ( $\text{MgSO}_4$ ), 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 оксиановое соединение формулы не изолируют. Реакционную смесь охлаждают и вливают в воду (11 мл). Водную смесь дважды экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические экстракты высушивают ( $\text{MgSO}_4$ ), выпаривают и получают смолу, которую хроматографируют на силикагеле (270-400 меш), используя в качестве элюента 3 %-ный раствор метанола в метилхлориде, и получают соединение формулы (1) в виде белых твердых частиц (0.40 г) (26 % от количества дихлорацетона), т.пл. 138-140°C (после кристаллизации из смеси этилацетата с гексаном).

Найдено, %: С 51.33; Н 4.05; N 27.08.



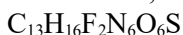
Вычислено, %: С 50.98, Н 3.95; N 27.44.

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 соединение (2.0 г) в виде белого твердого вещества, т. пл. 204°C.

Вычислено, %: С 36.97; Н 3.82; N 19.90.



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 метансульфокислоту (6.3 г). Смесь охлаждают до +5°C и перемешивают в течение 1 ч. Осевшее твердое вещество собирают фильтрованием, промывают холодным промышленным этиловым спиртом, денатурированным этиловым спиртом (20 мл), затем высушивают под вакуумом при 50°C и получают соединение (14.7 г) в виде белого твердого вещества, т.пл. 206.5°C.

Вычислено, %: С 36.14; Н 4.04; N 16.86.



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 x 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 ( $\text{CDCl}_3$ ) согласуются с желаемой структурой.

### В. Получение 2',4'-дифтор-2-(1H-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-дифторацетофенон (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 (2 x 200 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<sub>3</sub>) согласуются с желаемой структурой.

Вычислено, %: С 53.8; Н 3.16; N 18.82.

C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O

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

2',4'-дифтор-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил) ацетофенон гидрохлорид (59.6 г, 0.23 М), триметилсульфоксид 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 соединение (43 г, 56 %).

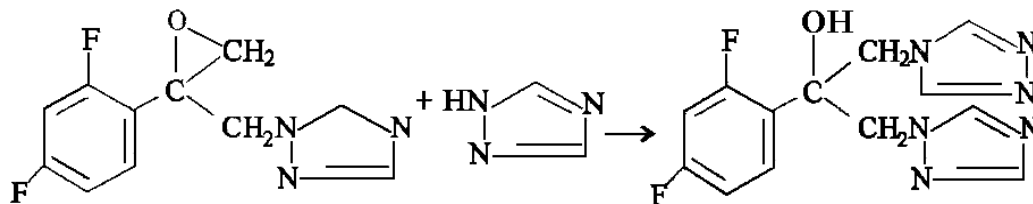
20 г сырого продукта растворяют в горячем промышленном метилированном спирте (140 мл) и добавляют уголь (2 г). Смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют до 100 мл, затем смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. После фильтрации получают указанное в названии соединение (7.8 г, 39 %), т.пл. 128-129°C. Данные ИК (KBr) и ЯМР (DMSO) согласуются с желаемой структурой.

Вычислено, %: С 43.2; Н 3.9; N 12.6. =

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

Найдено, %: С 42.83; Н 3.92; N 12.96.

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



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 соеди-

нения (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.

$C_{13}H_{12}F_2N_6O$

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 *C.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, требуемой для предотвращения гибели половины мышей ( $PD_{50}$ ).

Результаты опытов даны в таблице.

Вновь полученное соединение малотоксично.

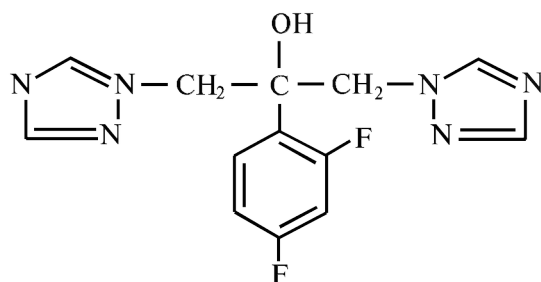
Кроме того, так как соответствующее 2,4-дихлорфенильное соединение является тератогенным, то 2,4-дифторфенильный аналог изобретенного способа нетератогенен.

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. Исследование 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.

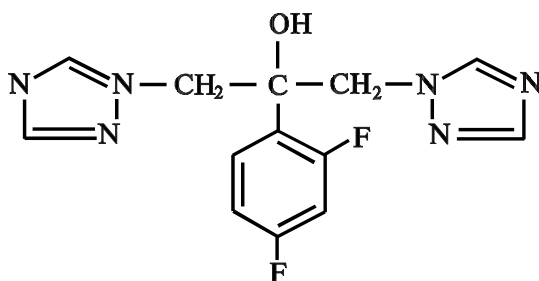
Соединение, в котором R - 2,4-дифторфенил, при применении у беременных крыс в идентичных условиях не вызывает внешних уродств. Исследования внутренностей плодов этих животных не показывают значительных висцеральных или скелетных аномалий.

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.

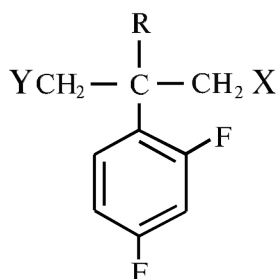
Соединение	Способ введения	PD <sub>50</sub> , мг/кг	
		Мыши	Крысы
2-(2,4-(Дифторфенил-1,3-бис-(1Н-1,2,4- триазол-1-ил)-пропан-2-ол	Орально	0.10	0.29
	Внутривенно	0.13	-
Кетоконазол - цис-1-ацетил-3- {4- {4[2-(2,4- дихлор-фенил)-2-(1Н-имидазол-1-ил-метил]- 1,3-диоксин-4-ил]-метоксифенил} пиперазин (известное)	Орально	3.4	4.0
	Внутривенно	4.9	-

### Формула изобретения

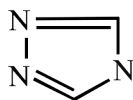
Способ получения 2-(2,4-дифторфенил)-1,3-бис-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-пропан-2-ола формулы



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.

Ответственный за выпуск

Арипов С.К.

Кыргызпатент, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41, факс: (312) 68 17 03