



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 177 942** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **C 07 D 249/04, A 61 K 31/4192**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

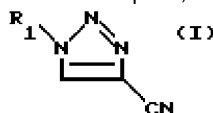
(21), (22) Заявка: 99102673/04, 10.07.1997
(24) Дата начала действия патента: 10.07.1997
(30) Приоритет: 11.07.1996 CH 1747/96
(46) Дата публикации: 10.01.2002
(56) Ссылки: EP 0119262 A1, 29.10.1986. EP
0114347 A1, 01.08.1984. JP 56127363 A,
06.10.1981. SU 216738 A, 12.07.1968.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 11.02.1999
(86) Заявка РСТ:
EP 97/03671 (10.07.1997)
(87) Публикация РСТ:
WO 98/02423 (22.01.1998)

(71) Заявитель:
НОВАРТИС АГ (CH)
(72) Изобретатель: Роберт ПОРТМАНН (CH)
(73) Патентообладатель:
НОВАРТИС АГ (CH)
(74) Патентный поверенный:
Колесникова Марина Викторовна

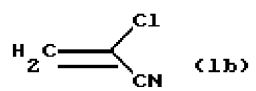
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 1-ЗАМЕЩЕННЫХ-4-ЦИАНО-1,2,3-ТРИАЗОЛОВ И
4-ЦИАНО-1-(2,6-ДИФТОРБЕНЗИЛ)-1Н-1,2,3-ТРИАЗОЛ

(57) Описывается улучшенный способ получения 1-замещенных 4-циано-1,2,3-триазолов общей формулы I, где R₁ обозначает фенил, нафтил, дифенилил, пирролил, пиазолил, имидазолил, триазилил, тетразолил, фурил, тиенил, пиридил, фенил(низш.) алкил, фенил(низш.) алкенил, фенил(низш.) алкинил, нафтил(низш.) алкил, пиридил(низш.) алкил, частично гидрированный 2-оксобензазепин, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкил(низш.) алкил или циклоалкенил(низш.) алкил, а также (низш.) алкил, (низш.) алкенил или (низш.) алкинил, которые являются незамещенными или в каждом случае моно- или полизамещенными заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, карбоксил, (низш.) алкоксикарбонил, карбамоил, моно- или диалкилированный (низш.) алкилом карбамоил, гидроксил, (низш.) алкокси-, (низш.) алкенилокси-, фенил(низш.) алкокси- и феноксигруппу, причем ароматические и гетероароматические радикалы могут быть незамещенными или моно- или полизамещенными заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, (низш.) алкокси-, (низш.) алкенилокси-, фенил(низш.) алкокси-, феноксигруппы и

S(O)_m-R⁰, где m обозначает 0, 1 или 2, а R⁰ обозначает (низш.) алкил, (низш.) алкенил или (низш.) алкинил, которые являются незамещенными или в каждом случае моно- или полизамещенными заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, гидроксил, (низш.) алкокси-, (низш.) алкенилокси-, фенил(низш.) алкокси-, феноксигруппу, карбоксил и (низш.) алкоксикарбонил, путем взаимодействия соединения формулы Ia, где R₁ имеет значения, указанные выше, с соединением формулы Ib в двухфазной системе, включающей исходные материалы формул Ia и Ib, при необходимости в среде органического растворителя или разбавителя, и воды. Полученные соединения являются промежуточными продуктами при получении фармацевтически действующих компонентов, например соответствующих карбоксамидов или карбоновых кислот. Описывается также новое соединение - 4-циано-1-(2,6-дифторбензил)-1Н-1,2,3-триазол л. 2 с. и 5 з. п. ф-лы, 2 табл.



R₁-N₃ (Ia)



RU 2177942 C2

RU 2177942 C2



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 177 942** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 D 249/04, A 61 K 31/4192**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

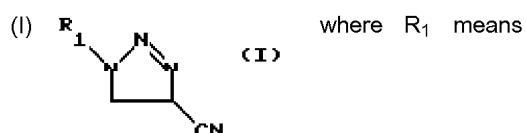
(21), (22) Application: 99102673/04, 10.07.1997
(24) Effective date for property rights: 10.07.1997
(30) Priority: 11.07.1996 CH 1747/96
(46) Date of publication: 10.01.2002
(85) Commencement of national phase: 11.02.1999
(86) PCT application:
EP 97/03671 (10.07.1997)
(87) PCT publication:
WO 98/02423 (22.01.1998)

(71) Applicant:
NOVARTIS AG (CH)
(72) Inventor: Robert PORTMANN (CH)
(73) Proprietor:
NOVARTIS AG (CH)
(74) Representative:
Kolesnikova Marina Viktorovna

(54) **METHOD OF SYNTHESIS OF 1-SUBSTITUTED 4-CYANO-1,2,3-TRIAZOLES AND 4-CYANO-1-(2,6-DIFLUOROBENZYL)-1H-1,2,3-TRIAZOLE**

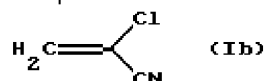
(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, chemical technology. SUBSTANCE: invention describes the improved method of synthesis of 1-substituted 4-cyano-1,2,3-triazoles of the general formula



phenyl, naphthyl, diphenyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furyl, thienyl, pyridyl, phenyl(lower)alkyl, phenyl(lower)alkenyl, phenyl(lower)alkynyl, naphthyl(lower)alkyl, pyridyl(lower)alkyl, partially hydrogenated 2-oxobenzazepine, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkyl(lower)alkyl or cycloalkenyl(lower)alkyl and also (lower)alkyl, (lower)alkenyl or (lower)alkynyl that are unsubstituted compounds or in each case mono- or polysubstituted substitutes taken among the group including halogen atom, carboxyl, (lower)alkoxycarbonyl, carbamoyl, carbamoyl mono- or dialkylated with (lower)alkyl, hydroxyl, (lower)-alkoxy-, (lower)alkenyloxy-, phenyl(lower)alkoxy- and

phenoxy-group being aromatic and heteroaromatic radicals can be unsubstituted or mono- or polysubstituted substitutes taken among the group including halogen atom, (lower)alkoxy-, (lower)alkenyloxy-, phenyl(lower)alkoxy-, phenoxy-group and S(O)_m-R⁰ where m = 0, 1 or 2 and R⁰ means (lower)alkyl, (lower)-alkenyl or (lower)alkynyl that are unsubstituted compounds or in each case mono- or polysubstituted substitutes taken among the group including halogen atom, hydroxyl, (lower)-alkoxy-, (lower)alkenyloxy-, phenyl(lower)alkoxy-, phenoxy-group, carboxyl and (lower)alkoxycarbonyl. Synthesis is carried out by interaction of compound of the formula (Ia) R₁-N₃ (Ia) where R₁ has values indicated above with compound of the formula (Ib) in biphasic system



including the parent compounds of the formula (Ia) and (Ib) in medium of organic solvent or diluting agent and water if necessary. Synthesized compounds are intermediate substances used for synthesis of pharmaceutically active components, for example, corresponding carboxamides or carboxylic acids. Invention describes also a novel compound, 4-cyano-1-(2,6-difluorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole. EFFECT: improved method of synthesis. 7 cl, 2 tbl

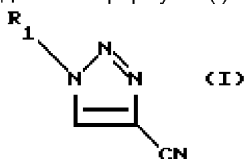
Предпосылки создания изобретения
1-Замещенные 1Н-1,2,3-триазолы находят широкое применение в промышленности. Так, например, в европейских патентных публикациях А2-114347 (ЕР 114347) и А1-199262 (ЕР 199262) описаны соответствующие триазолы, проявляющие противосудорожное действие. Соединения этого типа получают, например, взаимодействием арилалкилазида с алкиновым производным, а затем при необходимости осуществляя последующие химические превращения. Конкретные примеры осуществления этого способа описаны, например, в рабочих примерах в ЕР 199262 и ЕР 114347.

Были предприняты многочисленные усилия, направленные на разработку способов получения компонентов с фармацевтическим действием, которые просты в осуществлении и экономически эффективны, позволяют добиться высокого выхода продукта и с экологической точки зрения обладают минимально возможным количеством недостатков.

В изобретении предлагается новый способ получения 1-замещенных 1Н-1,2,3-триазол-4-карбонитрилов, их применение при изготовлении, например, фармацевтически действующих компонентов и новый промежуточный продукт.

Описание изобретения

Согласно изобретению предлагается, с одной стороны, новый способ получения соединений формулы (I)



где R₁ обозначает ароматический или гетероароматический радикал, ароматическо-алифатический или гетероароматическо-алифатический радикал, гетероциклический радикал, циклоалифатический радикал, циклоалифатическо-алифатический радикал или алифатический радикал, а с другой стороны, новые соединения формулы (I).

Ароматический радикал представляет собой, например, моно- или бициклический карбоциклический арил, который является незамещенным или моно- или полизамещенным, в частности ди- или тризамещенным, например фенил, нафтил или дифенил.

Гетероароматическим радикалом служит, например, моно-, би- или трициклический гетероарил, в частности 5- или 6-членный моноциклический радикал, который содержит до четырех включительно одинаковых или различных гетероатомов, таких как кислород, сера и азот, предпочтительно 1, 2, 3 или 4 атома азота, атом кислорода или серы.

Приемлемыми 5-членными гетероарильными радикалами являются, например, моноаза-, диаза-, триаза-, тетрааза-, моноокса- и монотиациклические гетероарильные радикалы, такие как пирролил, пиазолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, фурил и тиенил, в то время как возможными 6-членными радикалами являются, в частности, пиридиловые радикалы.

В ароматическо-алифатическом радикале ароматический остаток, например, имеет значение, которое указано выше для ароматических радикалов.

В ароматическо-алифатическом радикале ароматический остаток, например, имеет значение, которое указано выше для ароматических радикалов, тогда как алифатический радикал представляет собой, например, низший алкил, соответственно (низш.) алкил, (низш.) алкенил или (низш.) алкинил. Примерами ароматическо-алифатического радикала являются фенил (низш.) алкил, фенил (низш.) алкенил и фенил (низш.) алкинил, а также нафтил (низш.) алкил.

В гетероароматическо-алифатическом радикале гетероароматический остаток, например, имеет значение, которое указано выше для гетероароматических радикалов, в то время как алифатический радикал представляет собой, например, (низш.) алкил, (низш.) алкенил или (низш.) алкинил. Примером гетероароматическо-алифатического радикала является пиридил (низш.) алкил.

Гетероциклическим радикалом служит, например, 5- или 6-членный моноциклический, би- или трициклический радикал, который содержит до четырех включительно одинаковых или различных гетероатомов, таких как азот, кислород и сера, предпочтительно один, два или три атома азота, атом серы или кислорода. Одно или два бензольных кольца могут быть также сконденсированы с соответствующим гетероциклическим радикалом.

Гетероциклический радикал этого типа, например, представляет собой частично гидрированный 2-оксобензазепин, такой как 2,3,4,5-тетрагидро-2-оксо-1Н-1-бензазепин.

Циклоалифатическим радикалом является, например, циклоалкил или, кроме того, циклоалкенил, который в каждом случае является незамещенным или моно- или полизамещенным, например дизамещенным, в частности (низш.) алкилом, карбоксилком или (низш.) алкоксикарбонилком.

Циклоалифатическо-алифатическим радикалом служит, например, циклоалкил (низш.) алкил или, кроме того, циклоалкенил (низш.) алкил.

Алифатический радикал представляет собой, например, (низш.) алкил, (низш.) алкенил или также (низш.) алкинил, которые являются незамещенными или в каждом случае моно- или полизамещенными, например дизамещенными, в частности галогеном, свободным или

этерифицированным или амидированным карбоксилком, таким как (низш.) алкоксикарбонил, карбамоил или моно- или ди (низш.) алкилированный карбамоил, гидроксилком, который также может быть этерифицирован S(O)_m-R⁰ или углеводородным радикалом, таким как (низш.) алкил, (низш.) алкенил или (низш.) алкинил, который в свою очередь может быть незамещенным или замещенным, например, галогеном или гидроксилком, причем m обозначает 0,1 или 2, а R⁰ обозначает алифатический радикал. Этерифицированный гидроксил представляет собой, в частности, (низш.) алкокси- или (низш.) алкилоксигруппу, а также фенил (низш.)

алкокси- или феноксигруппу.

Ароматические и гетероароматические радикалы могут быть незамещенными или моно- или полизамещенными, например, ди- или тризамещенными, в частности заместителями, выбранными из галогенов, гидроксила, который может быть также этерифицирован до простого эфира, $S(O)_m-R^0$ углеводородного радикала, который в свою очередь может быть незамещенным или замещенным, например, галогеном или гидроксильной группой, причем m обозначает 0, 1 или 2, а R^0 обозначает алифатический радикал.

Если не указано иное, общие понятия, использованные выше и в дальнейшем, имеют следующие значения.

Термин "(низш.)" означает, что соответствующие группы и соединения в каждом случае содержат, в частности, до 7 атомов углерода включительно, предпочтительно до 4 атомов углерода включительно.

Нафтил представляет собой 1- или 2-нафтил.

Дифенилом является 2-, 3- или прежде всего 4-дифенил.

Пирролилом служит, например, 2- или 3-пирролил. Пиразолил представляет собой 3- или 4-пиразолил. Имидазолил представляет собой 2- или 4-имидазолил. Триазолилом является, например, 1H-1,2,4-триазол-2-ил или 1,3,4-триазол-2-ил. Тетразолилом служит, например, 1,2,3,4-тетразол-5-ил, фурилом является 2- или 3-фурил, а тиенил представляет собой 2- или 3-тиенил, тогда как пиридил может служить 2-, 3- или 4-пиридил.

(Низш.) алкилами являются, в частности C_1 - C_7 алкилы, например метил, этил, n -пропил, изопропил, n -бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, и к ним относятся далее соответствующие пентильные, гексильные и гептильные радикалы. Предпочтительны C_1 - C_4 алкилы.

(Низш.) алкенилы представляют собой, в частности, C_3 - C_7 алкенилы, например 2-пропенил, 1-, 2- и 3-бутенилы. Предпочтительны C_3 - C_5 алкенилы.

(Низш.) алкинилами служат, в частности, C_3 - C_7 алкинилы, а предпочтителен пропаргил.

Фенил (низш.) алкилами являются, в частности, фенил C_1 - C_4 алкилы, предпочтительно бензил, 1- и 2-фенетилы, в то время как фенил (низш.) алкенил и фенил (низш.) алкинил представляют собой, в частности, фенил C_3 - C_5 алкенилы и -алкинилы, например 3-фенилаллил и 3-фенилпропаргил.

Нафтил (низш.) алкилами являются, в частности, нафтил C_1 - C_4 алкилы, например 1-, 2-нафтилметил, -этил, n -пропил или n -бутил.

Пиридил (низш.) алкилами являются, в частности, пиридил C_1 - C_4 алкилы, например 2-, 3-, 4-пиридилметил, -этил, n -пропил или n -бутил.

Циклоалкилами являются, например, C_3 - C_8 циклоалкилы, которые могут быть незамещенными или замещенными, например (низш.) алкилом, и они представляют собой, в частности, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил. Предпочтительны циклопентил и циклогексил.

Циклоалкенилами служат, в частности,

C_3 - C_7 циклоалкенилы, а предпочтительно циклопент-2-енил, циклопент-3-енил, циклогекс-2-енил и циклогекс-3-енил.

5 Циклоалкил (низш.) алкилы представляют собой, в частности,

C_3 - C_8 циклоалкил C_1 - C_4 алкилы, которыми, например, являются циклопентил- и циклогексилметилы или -этилы, тогда как циклоалкил (низш.) алкенилы представляют собой, в частности,

10 C_3 - C_8 циклоалкил C_3 - C_4 алкенилы, которыми, например, являются циклопентил-, циклогексилпроп-2-енил и цикло-2-бутенил.

(Низш.) алкоксигруппами служат, в частности, C_1 - C_7 алкоксигруппы, которыми

15 являются, например, метокси-, этокси-, n -пропилокси-, изопропилокси-, n -бутилокси-, изобутилокси-, вторбутилокси-, трет-бутилоксигруппы, и к ним относятся далее соответствующие пентилокси-, гексилокси и гептилоксигруппы.

20 Предпочтительны C_1 - C_4 алкоксигруппы.

(Низш.) алкенилоксигруппами служат, в частности, C_3 - C_7 алкенилоксигруппы, которые представляют собой, например, аллилокси-, бут-2-енилокси- и бут-3-енилоксигруппы. Предпочтительны C_3 - C_5 алкенилоксигруппы.

25 Фенил (низш.) алкоксигруппами являются, в частности, фенил C_1 - C_4 -алкоксигруппы, такие как бензилокси-, 1- или 2-фенилэтокси-, 3-фенилпропилокси- или 4-фенилбутоксигруппы.

30 (Низш.) алкоксикарбонилы представляют собой, в частности, C_2 - C_8 алкоксикарбонилы, которыми являются, например, метокси-, этокси-, пропилокси- и пивалоилоксикарбонилы. Предпочтительны

35 C_2 - C_5 алкоксикарбонилы.

Галогенами служат, в частности, фтор, хлор, бром и к ним относится также иод.

В заявке на патент Японии 56-127363 описан возможный способ синтеза

40 1-замещенного 1H-1,2,3-триазол-4-карбонитрила. Таким образом, процесс получения триазолов этого типа протекает в соответствии со двухстадийной схемой реакций 1 (см. в конце описания).

45 В этом случае R' может также, помимо прочего, обозначать цианогруппу, а X может обозначать галоген, такой как хлор или бром. Однако в качестве примеров приведены только реакции с участием бромсодержащих производных формулы (2). Практические реакции, осуществление которых приводит к получению соединений (3) и (4), в которых R' обозначает цианогруппу, всего лишь незначительно проиллюстрированы в рабочих примерах.

55 Способу, описанному в JP 56-127363, свойственны следующие недостатки. С одной стороны, очевидно, что этот способ следует осуществлять в две самостоятельные стадии, на которых получение соответствующих дигидротриазолов (3) сопряжено с затратами исключительно большого количества времени, причем, кроме того, перед тем как эти промежуточные продукты вводить в дальнейшую реакцию на второй стадии, их вначале необходимо выделить. Так, например, описаны соответствующие реакции, из которых те, которые проводят на первой стадии, завершаются по прошествии только от

4 дней до 3 недель, после чего можно осуществлять вторую стадию. Осуществление этого способа сопряжено со слишком большими затруднениями технологического порядка, а процесс получения оказывается сложным.

В отличие от этого предлагаемый в соответствии с изобретением способ обладает явным преимуществом. Так, процесс получения соединений формулы (I) проводят в одну стадию и в одном реакционном сосуде без необходимости выделять промежуточные продукты. Более того, при осуществлении реакции, предлагаемой в соответствии с изобретением, достигается высокий выход продукта по истечении приблизительно 24 ч.

Способ в соответствии с изобретением характеризуется уравнением реакции по схеме 2 (см. в конце описания).

Объектом изобретения является, в частности, способ получения соединений формулы (I), в которой R_1 обозначает фенил, нафтил, дифенилил, пирролил, пиразолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, фурил, тиенил, пиридил, фенил (низш.) алкил, фенил (низш.) алкенил, фенил (низш.) алкинил, нафтил (низш.) алкил, пиридил (низш.) алкил, частично гидрированный 2-оксобензазепин, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкил (низш.) алкил или циклоалкенил (низш.) алкил, а также (низш.) алкил, (низш.) алкенил или (низш.) алкинил, которые являются незамещенными или в каждом случае моно-или полизамещенными заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, карбоксил, (низш.) алкоксикарбонил, карбамоил, моно- или диалкилированный (низш.) алкилом карбамоил, гидроксил, (низш.) алкокси-, (низш.) алкенилокси-, фенил (низш.) алкокси- и феноксигруппу, причем ароматические и гетероароматические радикалы могут быть незамещенными или моно- или полизамещенными заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, гидроксил, (низш.) алкокси-, (низш.) алкенилокси-, фенил (низш.) алкокси-, феноксигруппу и $S(O)_m-R^0$, причем m обозначает 0, 1 или 2, а R^0 обозначает (низш.) алкил, (низш.) алкенил или (низш.) алкинил, которые являются незамещенными или в каждом случае моно- или полизамещенными заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, гидроксил, (низш.) алкокси-, (низш.) алкенилокси-, фенил (низш.) алкокси-, феноксигруппу, карбоксил и (низш.) алкоксикарбонил.

В изобретении предлагается, в частности, способ получения соединений формулы (I), в которой R_1 обозначает фенил (низш.) алкил, фенил (низш.) алкенил, фенил (низш.) алкинил, нафтил (низш.) алкил, пиридил (низш.) алкил, частично гидрированный 2-оксобензазепин, циклоалкил (низш.) алкил, циклоалкенил (низш.) алкил или (низш.) алкил, который замещен карбоксилем или (низш.) алкоксикарбонилем, причем ароматические и гетероароматические радикалы могут быть незамещенными или моно- или полизамещенными заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, (низш.) алкил, (низш.) алкенил, (низш.) алкинил, (низш.) алкокси-, (низш.) алкенилокси-, фенил (низш.) алкокси-,

феноксигруппу и $S(O)_m-R^0$, где R^0 обозначает (низш.) алкил, (низш.) алкенил или (низш.) алкинил, а m обозначает 0, 1 или 2.

В изобретении предлагается, в частности, способ получения соединений формулы (I), в которой R_1 обозначает 2,3,4,5-тетрагидро-1H-2-оксобензазепин-1-ил или (низш.) алкил, который замещен (низш.) алкоксикарбонилем.

В изобретении предлагается, в частности, способ получения соединений формулы (I), в которой R_1 обозначает фенилC₁-C₄алкил, замещенный (низш.) алкилом, галогеном и/или трифторметилом.

В изобретении предлагается, в частности, способ получения соединений формулы (I), в которой R_1 обозначает бензил, замещенный (низш.) алкилом, галогеном и/или трифторметилом.

В изобретении предлагается, в частности, способ получения соединений формулы (I), в которой R_1 обозначает 2-фторбензил, 2-хлор-6-фторбензил или 2,6-дифторбензил.

Более конкретно в изобретении предлагается способ получения 4-циано-1-(2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазола.

Конкретно в изобретении предлагается способ получения N-замещенных 4-циано-1H-1,2,3-триазоловых соединений, указанных в рабочих примерах.

Предлагаемая в соответствии с изобретением схема проведения реакции предусматривает взаимодействие азиды (Ia) с 2-хлоракрилонитрилом (Ib) с получением соединения формулы (I) в двухфазной системе. Эта двухфазная система включает органическую фазу и воду. Органическая фаза состоит, по существу, из исходных материалов формулы (Ia) и (Ib), при необходимости в среде органического растворителя или разбавителя. Образующийся во время взаимодействия хлорид водорода плохо растворяется в этой фазе.

Приемлемыми органическими растворителями или разбавителями являются, например, апротонные растворители, в частности слабоосновные амиды, такие как диметилформамид, алифатические, арилифатические и ароматические углеводороды, простые эфиры, например C₆-C₁₀алканы, (низш.) алкилбензолы, такие как ксилол и толуол, простые ди(низш.) алкиловые эфиры, такие как дибутиловый эфир, анизол, и простые циклические эфиры, такие как диоксан.

Хлорид водорода должен быть легко растворимым, а исходные материалы плохо растворимыми в воде.

Двухфазную систему готовят главным образом из органической фазы, включающей исходные материалы (Ia) и (Ib), и воды.

Данные, представленные в таблице 2 рабочих примеров, показывают, что наилучших результатов добиваются в двухфазной системе, включающей, с одной стороны, исходные материалы, а с другой стороны, воду.

2-хлоракрилонитрил способен полимеризоваться как в кислых, так и основных условиях. В результате взаимодействия азиды формулы (Ia) с 2-хлоракрилонитрилом выделяется хлорид водорода, то есть образуется

сильнокислотная среда, которая способствует такой полимеризации. То же самое происходит, когда добавляют органический растворитель, т. е. при наличии только одной жидкой фазы. Кроме того, эту реакцию замедляют разбавлением, с использованием дополнительного количества органического растворителя. Этих недостатков можно избежать, если вместо однофазной органической системы применять двухфазную систему. Азид формулы (Ia) с 2-хлоракрилонитрилом образует одну концентрированную фазу, тогда как второй фазой служит главным образом вода. В ходе протекания реакции образующийся хлорид водорода непрерывно экстрагируется водной фазой, что, таким образом, уменьшает опасность полимеризации 2-хлоракрилонитрила. Более того, в двухфазной системе достигается максимально возможная скорость реакции.

Количество воды должно быть по меньшей мере соизмеримым с тем, в котором обеспечивается возможность растворения в водной фазе хлорида водорода, выделяющегося в результате взаимодействия.

В предпочтительном варианте на моль соединения формулы (Ia) используют от примерно 1 до примерно 2 молей, преимущественно приблизительно 1,5 моля 2-хлоракрилонитрила (Ib). Результаты, представленные в таблице 1 рабочих примеров, показывают, что для достижения оптимального выхода продукта достаточно приблизительно 1,5 мол. экв. 2-хлоракрилонитрила. Так, например, при получении 4-циано-2,6-дифторбензил-1Н-1,2,3-триазола при продолжительности реакции приблизительно 24 ч достигается целевой выход, превышающий 90% от теоретического.

В соответствии с изобретением взаимодействие проводят, например, в температурном диапазоне от примерно 20 до примерно 85°C, в частности от примерно 60 до примерно 85°C, преимущественно от примерно 75 до примерно 85°C.

Кроме того, в изобретении предлагается новое соединение формулы (I), а именно 4-циано-1-(2,6-дифторбензил)-1Н-1,2,3-триазол.

Далее в изобретении предлагается применение соединений формулы (I) при получении фармацевтически действующего компонента, например, конечных продуктов в соответствии с ЕР 114347 и ЕР 199262. Конечные продукты в соответствии с формулами изобретения обеих этих опубликованных заявок на патенты включены в настоящее описание в качестве ссылок. Соответствующее получение соединений этого типа с использованием в качестве исходных продуктов соединений формулы (I) проводят, например, по известному методу. Например, таким образом путем гидролиза нитрилы формулы (I) можно превращать в соответствующие карбоксамиды и дальнейшим гидролизом эти последние можно превращать в соответствующие карбоновые кислоты.

Объектом изобретения является главным образом применение 4-циано-1-(2,6-дифторбензил)-1Н-1,2,3-триазола при получении фармацевтически действующего компонента, прежде всего при

получении 1-(2,6-дифторбензил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карб оксамида или его фармацевтически приемлемой соли.

5 Ниже настоящее изобретение проиллюстрировано на примерах, которые, однако, не ограничивают его объем.

Пример 1:

4-циано-1-(2,6-дифторбензил)-1Н-1,2,3-триазол

10 Смесь 34,2 г 2,6-дифторбензилазида, 17,73 г 2-хлоракрилонитрила и 125 мл воды при приблизительно 80°C перемешивают в течение 24 ч. Повышением наружной температуры до примерно 130°C отгоняют избыток 2-хлоракрилонитрила. Полутвердую смесь охлаждают до примерно 40°C и суспензию обрабатывают 50 мл циклогексана, температуру доводят до примерно 20 °C и перемешивают в течение приблизительно 2 ч. Фильтрованием выделяют продукт, промывают 75 мл циклогексана, а затем 50 мл воды. Влажный продукт смешивают со 100 мл воды, суспензию фильтруют, продукт промывают 50 мл воды и сушат в вакууме при примерно 60°C. Выход: 38,04 г (86%).

Пример 2:

25 4-циано-1-(2,6-дифторбензил)-1Н-1,2,3-триазол

30 Смесь 34,2 г 2,6-дифторбензилазида, 17,73 г 2-хлоракрилонитрила и 125 мл воды при приблизительно 80°C перемешивают в течение 48 ч. Повышением наружной температуры до примерно 130°C отгоняют избыток 2-хлоракрилонитрила. Полутвердую смесь охлаждают до примерно 40°C и суспензию обрабатывают 50 мл циклогексана, температуру доводят до примерно 20 °C и перемешивают в течение приблизительно 2 ч. Фильтрованием выделяют продукт, промывают 75 мл циклогексана, а затем водой и сушат в вакууме при примерно 60°C. Выход: 40,91 г (93%).

Пример 3:

40 4-циано-1-(2,6-дифторбензил)-1Н-1,2,3-триазол

45 Смесь 34,2 г 2,6-дифторбензилазида, 26,6 г 2-хлоракрилонитрила и 125 мл воды при приблизительно 70°C перемешивают в течение 24 ч. Повышением наружной температуры до примерно 130°C отгоняют избыток 2-хлоракрилонитрила. Смесь охлаждают до примерно 95°C и продукт кристаллизуют с внесением затравочных кристаллов. После охлаждения до примерно 40°C суспензию обрабатывают 50 мл циклогексана, температуру доводят до примерно 20°C, продукт выделяют фильтрованием, промывают 75 мл циклогексана, а затем водой и сушат в вакууме при примерно 60°C. Выход: 36,38 г (82,6%).

Пример 4:

55 4-циано-1-(2,6-дифторбензил)-1Н-1,2,3-триазол

60 Смесь 34,2 г 2,6-дифторбензилазида, 26,6 г 2-хлоракрилонитрила и 125 мл воды при приблизительно 80°C перемешивают в течение 24 ч. Повышением наружной температуры до примерно 130°C отгоняют избыток 2-хлоракрилонитрила. Смесь охлаждают до примерно 95°C и продукт кристаллизуют с внесением затравочных

кристаллов. После охлаждения до примерно 40°C суспензию обрабатывают 50 мл циклогексана, температуру доводят до примерно 20°C и перемешивают в течение приблизительно 2 ч. Продукт выделяют фильтрованием, промывают 75 мл циклогексана, а затем водой и сушат в вакууме при примерно 60°C. Выход: 43,13 г (98%).

Пример 5:

4-циано-1-(2,6-дифторбензил)-1Н-1,2,3-триазол

Смесь 6,75 г 2,6-дифторбензилазида, 7,0 г 2-хлоракрилонитрила и 20 мл воды при приблизительно 80°C перемешивают в течение 12 ч. Повышением наружной температуры до примерно 120°C отгоняют избыток 2-хлоракрилонитрила. Смесь охлаждают до примерно 20°C, кристаллизованный продукт выделяют фильтрованием и промывают водой. Влажный продукт сушат в вакууме при примерно 60°C. Выход: 8,17 г (93%). Для очистки 8,17 г этого продукта при 80°C растворяют в 40 мл толуола, обрабатывают 0,24 г отбеливающей земли и смесь фильтруют в горячем состоянии. Фильтрат концентрируют до остаточного объема приблизительно 20 мл и образовавшуюся густую суспензию кристаллов перемешивают при 0°C в течение 1 ч. После фильтрования, промывки толуолом и сушки получают 7,72 г белого продукта с $t_{пл}$ 115,5-116,5°C.

Пример 6:

4-циано-1-(2,6-дифторбензил)-1Н-1,2,3-триазол

Смесь 34,2 г 2,6-дифторбензилазида, 35,46 г 2-хлоракрилонитрила и 125 мл воды при приблизительно 80°C перемешивают в течение 24 ч. Повышением наружной температуры до примерно 130°C отгоняют избыток 2-хлоракрилонитрила. Смесь охлаждают до примерно 40°C и суспензию обрабатывают 50 мл циклогексана, температуру доводят до примерно 20 °C и перемешивают в течение приблизительно 2 ч. Фильтрованием выделяют продукт, промывают 75 мл циклогексана, а затем 50 мл воды. Влажный продукт смешивают со 100 мл воды, суспензию фильтруют, продукт промывают 50 мл воды и сушат в вакууме при примерно 60°C. Выход: 42,87 г (97%).

Пример 7:

4-циано-1-(2,6-дифторбензил)-1Н-1,2,3-триазол

Смесь 34,2 г 2,6-дифторбензилазида и 26,6 г 2-хлоракрилонитрила при приблизительно 80 °C перемешивают в течение 24 ч. Добавляют в смесь 125 мл н-гептана и повышением наружной температуры до примерно 130°C отгоняют непрореагировавшие 2-хлоракрилонитрил и 2,6-дифторбензилазид, а также н-гептан (50 мл дистиллята). Смесь охлаждают до примерно 20°C и суспензию перемешивают при примерно 20°C в течение приблизительно 1 ч. Продукт выделяют фильтрованием и промывают 100 мл н-гептана. Этот продукт сушат в вакууме при примерно 60°C. Выход: 31,55 г (71,6%, в виде бежевого порошка).

Пример 8:

4-циано-1-(2,6-дифторбензил)-1Н-1,2,3-триазол

л

Смесь 34,2 г 2,6-дифторбензилазида, 26,6 г 2-хлоракрилонитрила и 125 мл н-гептана при приблизительно 80°C перемешивают в течение 24 ч, в результате чего образуется суспензия. Повышением наружной температуры до примерно 130°C отгоняют непрореагировавшие 2-хлоракрилонитрил и 2,6-дифторбензилазид, а также н-гептан (25 мл дистиллята). Смесь охлаждают до примерно 20°C и суспензию перемешивают при примерно 20°C в течение приблизительно 2 ч. Продукт выделяют фильтрованием, промывают 100 мл н-гептана и сушат в вакууме при примерно 60°C. Выход: 20,45 г (46,4%, в виде бежевого порошка).

Пример 9:

4-циано-1-(2,6-дифторбензил)-1Н-1,2,3-триазол

Смесь 34,2 г 2,6-дифторбензилазида, 26,6 г 2-хлоракрилонитрила и 125 мл толуола при приблизительно 80°C перемешивают в течение 24 ч. Повышением наружной температуры до примерно 130°C отгоняют непрореагировавшие 2-хлоракрилонитрил и 2,6-дифторбензилазид, а также толуол (100 мл дистиллята). После охлаждения до 80 °C добавляют 100 мл н-гептана. Смесь охлаждают до примерно 20°C и суспензию перемешивают при примерно 20°C в течение приблизительно 1 ч. Продукт выделяют фильтрованием и промывают 100 мл н-гептана. Этот продукт сушат в вакууме при примерно 60°C. Выход: 22,31 г (50,7%, в виде бежевого порошка).

Пример 10:

4-циано-1-(2,6-дифторбензил)-1Н-1,2,3-триазол

Смесь 34,2 г 2,6-дифторбензилазида, 26,6 г 2-хлоракрилонитрила и 125 мл абсолютного этанола при приблизительно 77°C перемешивают в течение 24 ч. Повышением наружной температуры до примерно 130°C отгоняют непрореагировавшие 2-хлоракрилонитрил и 2,6-дифторбензилазид, а также этанол (100 мл дистиллята). После охлаждения до 70 °C по каплям при 70-60 °C добавляют 100 мл воды. В смесь вносят затравочные кристаллы, ее охлаждают до примерно 20°C и суспензию перемешивают при примерно 20°C в течение приблизительно 1 ч. Продукт выделяют фильтрованием и промывают 100 мл циклогексана, а затем 100 мл воды. Этот продукт сушат в вакууме при примерно 60°C. Выход: 17,73 г (40,3%, в виде бледно-бежевого порошка).

Пример 11:

4-циано-1-(2,6-дифторбензил)-1Н-1,2,3-триазол

Смесь 34,2 г 2,6-дифторбензилазида, 26,6 г 2-хлоракрилонитрила и 125 мл М, N-диметилформамида при приблизительно 80 °C перемешивают в течение 24 ч. Повышением наружной температуры до примерно 130°C и постепенным понижением давления до приблизительно 100 мбар отгоняют непрореагировавшие 2-хлоракрилонитрил и 2,6-дифторбензилазид, а также N, М-диметилформамид (100 мл дистиллята). После охлаждения до 100 °C добавляют 100 мл воды. Внесением в коричневую эмульсию затравочных

кристаллов инициируют кристаллизацию продукта. Смесь охлаждают до примерно 20 °С и суспензию перемешивают при примерно 20°С в течение приблизительно 30 мин. Продукт выделяют фильтрованием и промывают 100 мл воды. Этот продукт сушат в вакууме при примерно 60°С. Выход: 34,40 г (78,1%, в виде бежевых кристаллов).

Пример 12:

1-бензил-4-циано-1Н-1,2,3-триазол

Смесь 1,33 г бензилазида и 1,75 г 2-хлоракрилонитрила в 5 мл воды при примерно 80°С перемешивают в течение 22 ч, а затем в вакууме отгоняют избыток 2-хлоракрилонитрила. Смесь охлаждают до комнатной температуры и выпавший в осадок продукт выделяют фильтрованием и промывают водой. После сушки выход полученного продукта составляет 1,66 г (90% от теоретического) с $t_{пл}$ 78-79°С (после перекристаллизации из толуола/гексана).

Пример 13:

4-циано-1-(4-цианобензил)-1Н-1,2,3-триазол

Смесь 0,8 г 4-цианобензилазида и 0,88 г 2-хлоракрилонитрила в 5 мл воды при примерно 80°С перемешивают в течение 20 ч. В вакууме отгоняют избыток 2-хлоракрилонитрила, смесь охлаждают до комнатной температуры и выпавший в осадок продукт выделяют фильтрованием и промывают водой. После сушки выход полученного продукта составляет 0,92 г (88% от теоретического) с $t_{пл}$ 93,5-94°С (после перекристаллизации из этилацетата/толуола).

Пример 14: 3-(4-циано-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)

-2,3,4,5-тетрагидро-2-оксо-1Н-1- бензазепин

Смесь 1,01 г 3-азидо-2,3,4,5-тетрагидро-2-оксо-1Н-1-бензазепина и 0,95 г 2-хлоракрилонитрила в 5 мл воды при примерно 80°С перемешивают в течение 18 ч. В вакууме отгоняют избыток 2-хлоракрилонитрила и выпавший в осадок продукт выделяют фильтрованием, промывают водой и сушат с достижением выхода 1,1 г (87% от теоретического) с $t_{пл}$ 214-216°С (после перекристаллизации из этилацетата/толуола).

Пример 15:

Этил-(4-циано-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)ацетат

Смесь 1,29 г 2-азидоацетата и 1,75 г 2-хлоракрилонитрила в 10 мл воды при примерно 80°С перемешивают в течение 16 ч. После охлаждения продукт экстрагируют дихлорметаном и концентрированный экстракт очищают хроматографией в колонке с силикагелем 60 (6 г, элюент: толуол/этилацетат в соотношении 4: 1). После концентрирования элюата и сушки получают очищенный продукт, выход которого составляет 1,21 г (67% от теоретического), $t_{пл}$ 47-48°С (после перекристаллизации из толуола/гексана).

Пример 16:

Этил-2-(4-циано-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-4-фенил-л-(2S)-бутират

Смесь 2,33 г этил-2-азидо-4-фенил-(2S)-бутирата и 1,75 г 2-хлоракрилонитрила в 25 мл воды при примерно 80°С перемешивают в течение 23 ч. После охлаждения продукт экстрагируют толуолом и очищают хроматографией в колонке (30 г силикагеля 60, элюент толуол).

Очищенный продукт получают в виде желтоватого масла с выходом 1,84 г (65% от теоретического) и анализируют ¹H-ЯМР-спектроскопией (CDCl₃) с получением следующих значений δ : 1,29 (*H, t, J= 7 Гц), 2,40-2,67 (4H, m), 4,20 (2H, q, J= 7 Гц), 5,39 (1H, m), 7,10 (2H, d, J₁= 6,6 Гц, J₂=1,5 Гц), 7,24 (1H, t, J₁= 6,6 Гц, J₂=1,5 Гц), 7,31 (2H, m), 8,21 (1H, s).

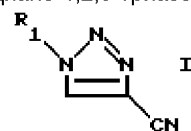
Пример 17:

1-(2,6-дифторбензил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карб оксамид

Смесь 9,22 г 2,6-дифторбензилазида, 6,68 г 2-хлоракрилонитрила и воды при примерно 82°С перемешивают в течение 24 ч. Повышением наружной температуры до примерно 113°С отгоняют избыток 2-хлоракрилонитрила. Смесь охлаждают до приблизительно 40°С и добавляют 10 мл толуола. При примерно 80°С в течение около 40 мин добавляют 5,5 мл 30%-ного гидроксида натрия, в результате чего кристаллизуется амид. Повышением наружной температуры до 112°С отгоняют толуол. Суспензию охлаждают до примерно 20°С, продукт выделяют фильтрованием, промывают 200 мл воды и сушат в вакууме при примерно 60°С.

Формула изобретения:

1. Способ получения 1-замещенных 4-циано-1,2,3-триазолов формулы (1)

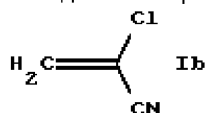


где R₁ обозначает фенил, нафтил, дифенилил, пирролил, пиразолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, фурил, тиенил, пиридил, фенил (низш.) алкил, фенил (низш.) алкенил, фенил (низш.) алкинил, нафтил (низш.) алкил, пиридил (низш.) алкил, частично гидрированный 2-оксобензазепин, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкил (низш.) алкил или циклоалкенил (низш.) алкил, а также (низш.) алкил, (низш.) алкенил или (низш.) алкинил, которые являются незамещенными или в каждом случае моно- или полизамещенными заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, карбоксил, (низш.) алкоксикарбонил, карбамоил, моно- или диалкилированный (низш.) алкилом карбамоил, гидроксил, (низш.) алкокси-, (низш.) алкенилокси-, фенил (низш.) алкокси- и феноксигруппу, причем ароматические и гетероароматические радикалы могут быть незамещенными или моно- или полизамещенными заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, (низш.) алкокси-, (низш.) алкенилокси-, фенил (низш.) алкокси-, феноксигруппы и S(O)_m-R⁰, где m обозначает 0,1 или 2, а R⁰ обозначает (низш.) алкил, (низш.) алкенил или (низш.) алкинил, которые являются незамещенными или в каждом случае моно- или полизамещенными заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, гидроксил, (низш.) алкокси-, (низш.) алкенилокси-, фенил (низш.) алкокси-, феноксигруппу, карбоксил и (низш.) алкоксикарбонил, путем взаимодействия соединения

формулы

R_1-N_3 (Ia),

где R_1 имеет значения, указанные выше,
с соединением формулы Ib



в двухфазной системе, состоящей из (I) органической фазы, включающей исходные материалы формул Ia и Ib, при необходимости в среде органического растворителя или разбавителя, и (II) воды.

2. Способ по п. 1, в котором двухфазная система включает (I) исходные материалы и (II) воду.

3. Способ по п. 1 или 2, в котором при осуществлении взаимодействия на моль соединения формулы Ia применяют примерно 1 - 2 молей 2-хлоракрилонитрила Ib.

5 4. Способ по любому из пп. 1-3, в котором реакцию проводят в интервале температур примерно 75 - 85° С.

5. Способ по любому из пп. 1-4, в котором получают соединение формулы I, где R_1 обозначает 2-фторбензил, 2-хлор-6-фторбензил или 2,6-дифторбензил.

10 6. Способ по любому из пп. 1-4, в котором получают 4-циано-1- (2,6-дифторбензил) -1Н-1,2,3-триазол.

7.
15 4-Циано-1-(2,6-дифторбензил)-1Н-1,2,3-триазол.

20

25

30

35

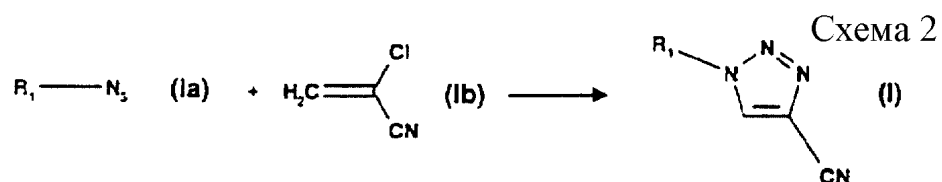
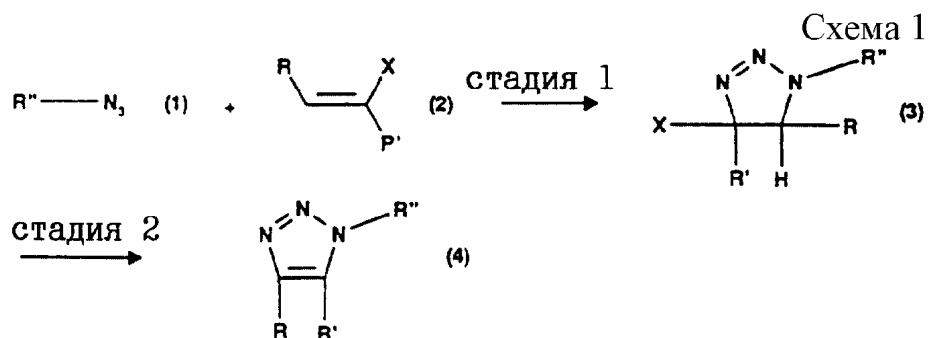
40

45

50

55

60



где R_1 имеет значения, указанные выше.

Таблица 1

Пример	Число мол.экв. 2-хлоракрилонитрила	Температура	Время ре- акции	Выход продукта
1	1,0	80°С	24 ч	86%
2	1,0	80°С	48 ч	93%
3	1,5	70°С	24 ч	83%
4	1,5	80°С	24 ч	98%
5	2,0	80°С	12 ч	93%
6	2,0	80°С	24 ч	97%

Таблица 2

Пример	Растворитель	Число мол.экв. хлоракрилонит- рила	Темпе- ратура	Время ре- акции	Выход продукта
4	вода *)	1,5	80°С	24 ч	98%
7	отсутств.	1,5	80°С	24 ч	72%
8	н-гептан	1,5	80°С	24 ч	46%
9	толуол	1,5	80°С	24 ч	51%
10	этанол	1,5	77°С	24 ч	40%
11	диметилфор- мамид	1,5	80°С	24 ч	78%

*) Первая фаза: исходные материалы, вторая фаза: вода.