



(12) Ausschließungspatent

(19) DD (11) 218 098 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

4(51) C 07 D 249/08

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

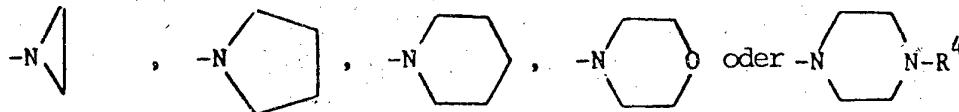
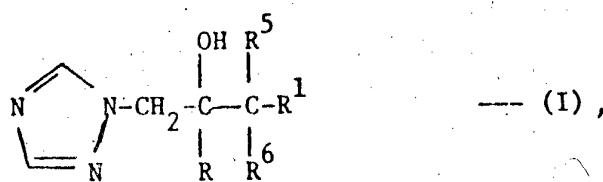
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

| | | | | | |
|------|-----------------------|------|----------|------|----------|
| (21) | AP C 07 D / 255 229 8 | (22) | 29.09.83 | (44) | 30.01.85 |
| (31) | 8227978 | (32) | 30.09.82 | (33) | GB |
| | 8302888 | | 02.02.83 | | |
| | 8312624 | | 07.05.83 | | |

(71) siehe (73)
(72) Gymer, Geoffrey E.; Richardson, Kenneth; Kelvin, Cooper, GB
(73) PFIZER CORP, Colon, PA

(54) Verfahren zur Herstellung von Triazol-Derivaten

(57) Verfahren zur Herstellung neuer Triazolderivate als pilzverhütend wirksame Mittel für den Menschen, Pflanzen und Saatgut, der Formel I, worin R Phenyl, gegebenenfalls substituiert durch 1 bis 3 Substituenten, jeder unabhängig ausgewählt unter F, Cl, Br, J, CF₃, C₁-C₄-Alkyl und C₁-C₄-Alkoxy, oder R eine 5-Chlorpyrid-2-yl-Gruppe ist, R¹ -CN, -CSNH₂ oder -CONR²R³ ist, worin entweder (a) R² H oder C₁-C₆-Alkyl und R³ H, C₁-C₆-Alkyl, Benzyl, Phenethyl, Phenyl, -CH₂CF₃, Adamantyl, Pyridylmethyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, Carbamoylmethyl, (C₂-C₄-Alkenyl)methyl, 2-Hydroxyethyl, 2-(Dimethylamino)ethyl, 2-(Methylthio)ethyl, 2-(Methylsulfinyl)ethyl, 2-(Methylsulfonyl)ethyl oder 2-Phenoxyethyl ist, wobei die Benzyl-, Phenethyl-, Phenyl- und Phenoxygruppe gegebenenfalls ringsubstituiert ist durch 1 oder 2 Substituenten, jeder unabhängig ausgewählt unter C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, F, Cl, Br, J und CF₃, (b) R² und R³ zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie hängen, eine Gruppe der Formel II bedeuten, worin R⁴ H, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkanoyl oder (C₁-C₄-Alkoxy)carbonyl ist, (c) R² H oder C₁-C₄-Alkyl und R³ C₂-C₄-Alkanoyl oder Benzoyl ist, wobei die Benzoylgruppe gegebenenfalls substituiert ist durch 1 oder 2 Substituenten, jeder unabhängig ausgewählt unter F, Cl, Br, J, CF₃, C₁-C₄-Alkyl und C₁-C₄-Alkoxy, oder (d) R² und R³ beide (C₁-C₄-Alkoxy)carbonyl sind, R⁵ H oder DH₃ ist und R⁶ H oder CH₃ ist, und deren pharmazeutisch und landwirtschaftlich annehmbare Salze. Die Verbindungen sind brauchbar als Fungizide beim Menschen und in der Landwirtschaft. Formel I und II



- 1 -

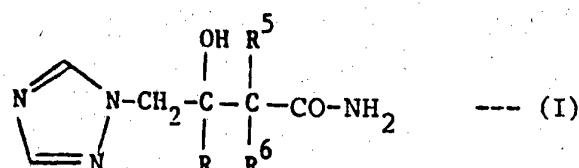
Verfahren zur Herstellung von Triazol-Derivaten

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung neuer Triazol-Derivate mit Pilzbefall verhütender Aktivität, brauchbar bei der Behandlung von Pilzinfektionen in Tieren, Menschen eingeschlossen, sowie als Landwirtschafts-Fungizide.

Ziel und Darlegung des Wesens der Erfindung

Erfindungsgemäß werden Verbindungen der Formel



zur Verfügung gestellt, worin R Phenyl, gegebenenfalls substituiert durch 1 bis 3 Substituenten, jeder unabhängig gewählt unter F, Cl, Br, J, CF₃, C₁-C₄-Alkyl und C₁-C₄-Alkoxy, oder R eine 5-Chlorpyrid-2-yl-Gruppe ist;

R⁵ H oder CH₃ und R⁶ H oder CH₃ ist, sowie deren pharmazeutisch und landwirtschaftlich annehmbare Salze.

Die Erfindung liefert ferner ein landwirtschaftliches Mittel, das eine Verbindung der Formel (I) oder ein landwirtschaftlich annehmbares Salz hiervon zusammen mit einem landwirtschaftlich annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger umfaßt.

Die Erfindung bietet auch ein Verfahren zur Behandlung einer Pflanze oder von Saatgut mit Pilzinfektion, bei dem die Pflanze oder das Saatgut oder der Ort der Pflanze mit Pilzbefall verhüttend wirkender Menge der Verbindung der Formel (I) oder eines landwirtschaftlich annehmbaren Salzes hiervon in Kontakt gebracht wird.

Gemäß einem Aspekt ist R vorzugsweise Phenyl, substituiert durch 1 bis 3 Substituenten, bevorzugter durch 1 oder 2 Substituenten, jeder unabhängig ausgewählt unter F, Cl, Br, J und CF_3 .

R ist vorzugsweise 4-Fluorphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Bromphenyl, 4-Jodphenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 2-Chlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2,4-Difluorphenyl, 2,5-Difluorphenyl, 2-Fluor-4-chlorphenyl, 2-Chlor-4-(fluorphenyl), 2,4,6-Trifluorphenyl und 4-Brom-2,5-difluorphenyl.

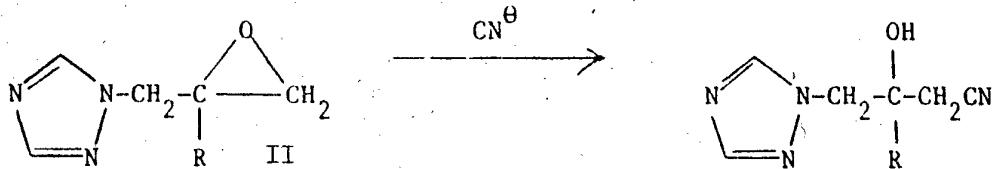
R ist bevorzugter 2,4-Dichlorphenyl, 4-Chlorphenyl oder 2,4-Difluorphenyl.

R ist am meisten bevorzugt 2,4-Dichlorphenyl oder 2,4-Difluorphenyl.

R^5 und R^6 sind beide vorzugsweise H.

Bei den am meisten bevorzugten Einzelverbindungen ist R 2,4-Dichlorphenyl oder 2,4-Difluorphenyl, und R^5 und R^6 sind H.

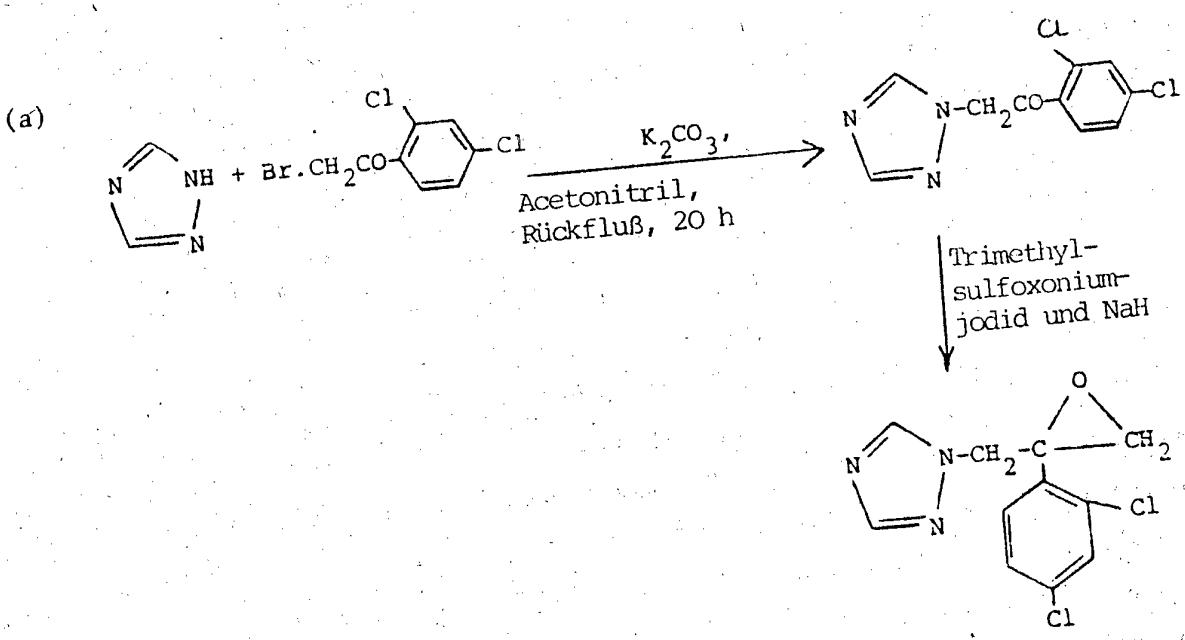
Nitril-Zwischenstufen, in denen R^5 und R^6 H sind, können nach der folgenden allgemeinen Methode hergestellt werden:



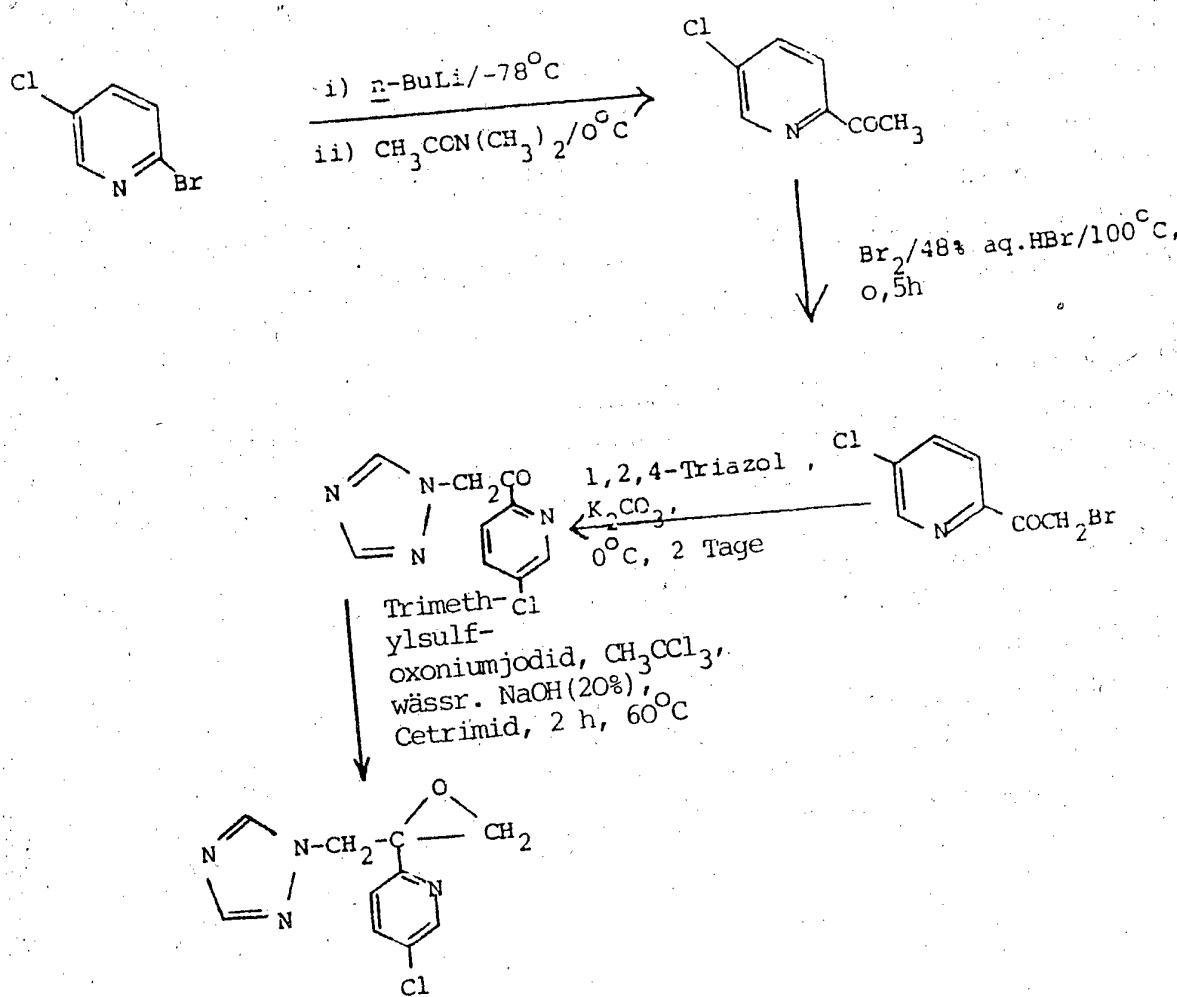
Die bevorzugte Quelle für Cyanidionen sind die Alkalimetallcyanide, insbesondere Natrium- und Kaliumcyanid. Bei einer typischen Arbeitsweise werden die Verbindung (II) und Natrium- oder Kaliumcyanid zusammen in einem geeigneten organischen Lö-

sungsmittel, z. B. Dimethylformamid, auf bis zu 100 °C, vorzugsweise 65 bis 70 °C, für z. B. 6 Stunden erwärmt. Vorzugsweise wird das Cyanid zu der Lösung des Oxirans über z. B. 0,5 Stunden getropft. Nach dem Kühlen des Reaktionsgemisches und Eingießen in Wasser kann das gewünschte Produkt nach herkömmlichen Techniken isoliert und gereinigt werden.

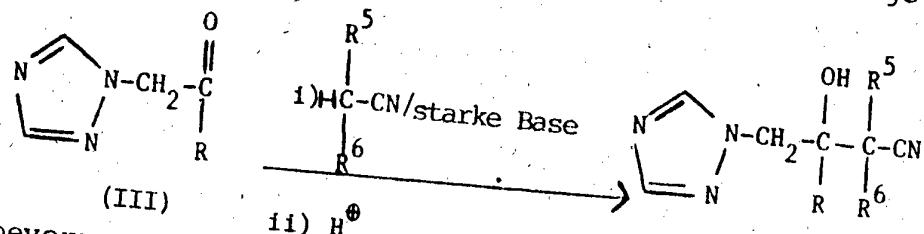
Die Ausgangsmaterialien für die Formel (II) sind in vielen Fällen bekannte Verbindungen (siehe z. B. die veröffentlichte europäische Patentanmeldung Nr. 44605 der I.C.I) oder können nach Routinemethoden hergestellt werden, wie dem Fachmann bekannt, z. B.:



oder (b)



Nitril-Zwischenstufen, in denen R⁵ und R⁶ jeweils H oder CH₃ sind, können auf folgendem allgemeinem Wege hergestellt werden:



Die bevorzugte starke Base ist n-Butyllithium. Bei einer typischen Arbeitsweise wird das Nitril in einem geeigneten Lösungsmittel, z. B. trockenem Tetrahydrofuran (THF) gelöst und die anfallende Lösung dann auf etwa -70 °C gekühlt. Eine Lösung von n-Butyllithium in Hexan wird dann langsam zugetropft. Nach etwa 1-stündigem Rühren bei -70 °C wird das Keton (III) in einem geeigneten Lösungsmittel, z. B. trockenem THF, langsam zugetropft. Nach etwa 1-stündigem Rühren bei -70 °C wird Eisessig in wenig THF zugesetzt, und das Reaktionsgemisch kann sich auf 0 °C erwärmen. Das Produkt kann dann in herkömmlicher Weise isoliert und gereinigt werden. Wenn eine der Gruppen R⁵ und R⁶ H und die andere CH₃ ist, existiert das Produkt in zwei diastereoisomeren Formen, und diese können oft durch Chromatographie getrennt werden (siehe Beispiel 1/A)).

Die Ausgangsmaterialien der Formel (III) sind entweder bekannte Verbindungen oder können nach herkömmlichen Methoden hergestellt werden (siehe z. B. die Herstellungen 1(i) und 2(B)).

Verbindungen der Formel (I) können dann erfindungsgemäß durch gesteuerte Hydrolyse der Nitril-Zwischenstufen hergestellt werden. Typischerweise erfolgt diese Hydrolyse durch Erwärmen des Ausgangsnitrils auf z.B. 70 bis 100 °C, vorzugsweise 90 bis 95 °C, mit wässriger Schwefelsäure, vorzugsweise 80%iger, bis die Bildung des Amids nach dünnenschichtchromatographischer Überwachung abgeschlossen ist.

Die Verbindungen der Formel I enthalten ein chirales Zentrum oder Zentren, und die Erfindung umfaßt die Herstellung sowohl der aufgespaltenen als auch der nicht-aufgespaltenen Formen.

Pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel (I) sind solche, die mit starken Säuren, welche nicht-toxische Säureadditionssalze bilden, gebildet werden, wie Salz-, Bromwasserstoff-, Schwefel-, Oxal- und Methansulfonsäure.

Die Salze können nach herkömmlichen Arbeitsweisen erhalten werden, z. B. durch Mischen von Lösungen, die äquimolare Mengen der freien Base und der gewünschten Säure enthalten, und das ge-

wünschte Salz wird durch Filtrieren gesammelt, wenn unlöslich, oder durch Abdampfen des Lösungsmittels erhalten.

Einbezogen sind auch die in herkömmlicher Weise herstellbaren Alkalimetallsalze.

Die Verbindungen der Formel (I) und deren pharmazeutisch annehmbare Salze sind Pilzbefall verhütende Mittel, brauchbar zum Bekämpfen von Pilzinfektionen in Tieren, Menschen eingeschlossen. Sie sind beispielsweise brauchbar zur Behandlung tropischer Pilzinfektionen beim Menschen, ausgelöst unter anderen Organismen durch Arten von *Candida*, *Trichophyton*, *Microsporum* oder *Epidermophyton*, oder bei Schleimhautinfektionen, verursacht durch *Candida albicans* (z. B. Maul- bzw. Mund- und Vaginal-Candidiasis). Sie können auch bei der Behandlung systemischer Pilzinfektionen eingesetzt werden, ausgelöst z. B. durch *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides*, *Histoplasma* oder *Blastomyces*.

Die *in vitro*-Auswertung der pilzverhütenden Aktivität der Verbindungen kann durch Bestimmung der Mindesthemmkonzentration (MHK) erfolgen, die die Konzentration der Testverbindungen in einem geeigneten Medium ist, bei der Wachstum des speziellen Mikroorganismus nicht eintritt. In der Praxis wird eine Reihe von Agarplatten, jeweils mit der Testverbindung in einer bestimmten Konzentration, mit einer Standardkultur von beispielsweise *Candida albicans* beimpft und jede Platte dann 48 Stunden bei 37 °C inkubiert. Die Platten werden dann auf das Vorliegen oder Fehlen von Wachstum des Pilzes untersucht und der entsprechende MHK-Wert aufgezeichnet. Andere bei solchen Tests verwendete Mikroorganismen können *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Trichophyton spp*, *Microsporum spp*, *Epidermophyton floccosum*, *Coccidioides immitis* und *Torulopsis glabrata* umfassen.

Die *in vivo*-Auswertung der Verbindungen kann bei einer Reihe

von Dosiswerten durch intraperitoneale oder intravenöse Injektion oder durch orale Verabreichung an Mäuse erfolgen, die mit einem Stamm von *Candida albicans* beimpft werden. Die Aktivität geht auf das Überleben einer behandelten Gruppe von Mäusen nach dem Eingehen einer unbehandelten Gruppe von Mäusen nach 48stündiger Beobachtung zurück. Der Dosiswert, bei dem die Verbindung 50%igen Schutz (SD_{50}) gegenüber dem letalen Einfluß der Infektion bietet, wird aufgezeichnet.

Für die Verwendung beim Menschen können die pilzverhütenden Verbindungen der Formel (I) alleine verabreicht werden, werden aber im allgemeinen im Gemisch mit einem pharmazeutischen Träger verabreicht, ausgewählt im Hinblick auf den beabsichtigten Verabreichungsweg und pharmazeutische Standardpraxis. Beispielsweise können sie oral in Form von Tabletten verabreicht werden, die solche Excipientien, wie Stärke oder Lactose, enthalten, oder in Kapseln oder eiförmigen Pillen entweder alleine oder im Gemisch mit Excipientien, oder in Form von Elixieren oder Suspensionen, die aromatisierende und färbende Mittel enthalten. Sie können parenteral, z. B. intravenös, intramuskulär oder subkutan, injiziert werden. Für parenterale Verabreichung werden sie am besten in Form einer sterilen wäßrigen Lösung verwendet, die andere Substanzen enthalten, z. B. genügend Salze oder Glucose, um die Lösung isotonisch mit Blut zu machen.

Für orale und parenterale Verabreichung an menschliche Patienten liegt die tägliche Dosismenge der pilzverhütenden Verbindungen der Formel (I) von 0,1 bis 5 mg/kg (in unterteilten Dosen) bei entweder oraler oder parenteraler Verabreichung. So enthalten Tabletten oder Kapseln der Verbindungen 5 mg bis 0,5 g aktiver Verbindung zur Verabreichung einzeln oder zwei oder mehr gleichzeitig, je nach Eignung. Der Arzt wird in jedem Falle die tatsächliche Dosis bestimmen, die für einen Einzelpatienten am geeignetsten ist, und sie wird mit dem Alter, dem Gewicht und der Reaktion des speziellen Patienten variieren. Die obigen Dosierungen sind beispielhaft für den Durchschnittsfall; es kann natürlich Einzelfälle geben, bei denen höhere oder niedri-

gere Dosierungsbereiche von Vorteil sind, und sie liegen im Bereich der Erfindung.

Alternativ können die pilzverhütenden Verbindungen der Formel (I) in Form eines Suppositoriums oder Pessars verabreicht werden, oder sie können topisch in Form einer Lotion, Lösung, Creme, Salbe oder eines Staubpuders verwendet werden. Beispielsweise können sie in eine Creme eingearbeitet werden, die aus einer wässrigen Emulsion von Polyethylenglykolen oder flüssigem Paraffin besteht; oder sie können bei einer Konzentration zwischen 1 und 10 % in eine Salbe eingearbeitet werden, die aus einem weißen Wachs oder weißer weicher Paraffinbasis zusammen mit solchen Stabilisatoren und Konservierungsmitteln, wie erforderlich, besteht.

Die Verbindungen der Formel (I) und ihre Salze besitzen auch Aktivität gegenüber einer Vielzahl von pflanzenpathogenen Fungi, darunter z. B. verschiedene Rost-, Brand- und Schimmelformen, und die Verbindungen sind somit brauchbar zur Behandlung von Pflanzen und Saatgut zur Vernichtung oder Verhinderung solcher Krankheiten.

Die in vitro-Auswertung der Aktivität der Verbindungen gegenüber Pflanzenfungi kann durch Messung ihrer Mindesthemmkonzentrationen in der gleichen Weise bestimmt werden, wie zuvor beschrieben, mit der Ausnahme, daß die Platten bei 30 °C 48 Stunden oder länger inkubiert werden, bevor sie auf das Auftreten oder Ausbleiben von Wachstum untersucht werden.

Bei solchen Tests verwendete Mikroorganismen umfassen Cochliobolus carbonum, Pyricularia oryzae, Glomerella cingulata, Penicillium digitatum, Botrytis cinerea und Rhizoctonia solani.

Für Land- und Gartenbauzwecke werden die Verbindungen und ihre landwirtschaftlich annehmbaren Salze vorzugsweise in Form eines Mittels verwendet, das entsprechend der speziellen Verwendung

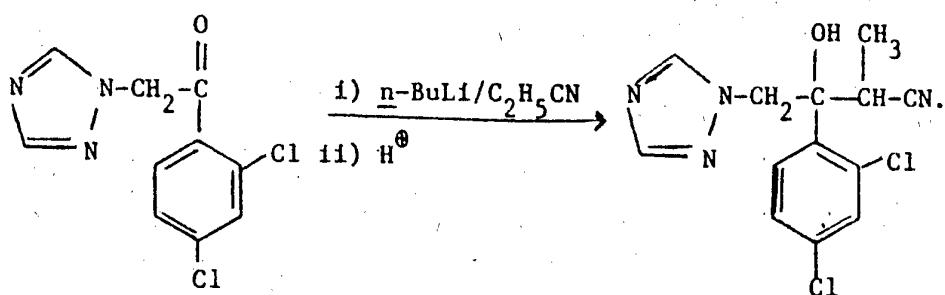
und dem gewünschten Zweck zusammengestellt ist. So können die Verbindungen in Form von staubenden Pulvern oder Granulaten, Saatgutbehandlungssoßen, wässrigen Lösungen, Dispersionen oder Emulsionen, Tauchlösungen, Sprühmitteln, Aerosolen oder Rauchmitteln angewandt werden. Mittel können auch in Form dispergierbarer Pulver, Granulate oder Körner oder Konzentrate zum Verdünnen vor Verwendung angewandt werden. Solche Mittel können solch herkömmliche Träger, Verdünnungsmittel oder Hilfsmittel enthalten, wie sie im Land- und Gartenbau bekannt und annehmbar sind, und sie werden gemäß herkömmlichen Arbeitsweisen hergestellt. Die Mittel können auch andere aktive Bestandteile eingearbeitet enthalten, z. B. Verbindungen mit herbizider oder insektizider Aktivität, oder ein weiteres Fungizid. Die Verbindungen und Mittel können auf zahlreiche Weise angewandt werden, z. B. können sie direkt auf das Pflanzenblattwerk, die Stiele, Zweige oder Äste, das Saatgut oder die Wurzeln oder den Boden oder das Wachstumsmedium aufgebracht werden, und sie können nicht nur zur Ausrottung einer Erkrankung, sondern auch prophylaktisch zum Schutz der Pflanzen oder des Saatguts gegen Befall eingesetzt werden.

Ausführungsbeispiele:

Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Erfindung. Alle Temperaturen sind in °C angegeben:

Beispiel 1

A. Herstellung von 3-Cyano-2-(2,4-dichlorphenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol (2 diastereoisomere Formen)



Propionitril (1,21 g) in trockenem THF (50 ml) wurde auf -72° gekühlt. Eine Lösung von n-Butyllithium als Lösung in n-Hexan (14,2 ml, 1,55 m) wurde dann langsam zugesetzt, wobei die Temperatur des Reaktionsgemisches bei -45° oder darunter gehalten wurde. Nach etwa 30 Minuten Rühren wurde 2-(1H-1,2,4-Triazol-1-yl)-2',4'-dichloracetophenon (2,56 g) in trockenem THF (50 ml) langsam unter Rühren über 20 Minuten zugesetzt, wobei die Temperatur des Gemischs bei -70° gehalten wurde. Bei dieser Temperatur wurde 1 weitere Stunde und dann bei -10° 0,5 Stunden gerührt, wenn Eisessig (10 ml) in trockenem THF (15 ml) zugesetzt wurde. Das Reaktionsgemisch konnte sich dann auf Raumtemperatur (20°) erwärmen, wurde mit festem Natriumbicarbonat auf pH 8 basisch gemacht und mit Ethylacetat (3 x 75 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden dreimal mit Wasser gewaschen, (über $MgSO_4$) getrocknet, eingeengt und Ether (30 ml) wurde zum Rückstand gegeben, was einen

weißen kristallinen Feststoff und eine gelbe Lösung ergab. Der Feststoff wurde abfiltriert, in einem kleinen Volumen mit Methylenechlorid gelöst und auf eine Blitzchromatographiesäule mit 18 g Siliciumdioxid einer Korngröße entsprechend einer lichten Siebmaschenweite von 62 bis 37 μm (Kieselgel 60 von 230 bis 400 mesh) in Ether (11 x 2 cm Durchmesser) aufgebracht. Die Elution erfolgte mit 5 % (Vol.) Aceton in Ether bei 0,069 bar (1 psi). Das Diastereoisomer 1 der Titelverbindung wurde zuerst eluiert, 0,79 g, Schmp. 178 bis 180°.

Analyse für $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$, %

Gefunden: C 50,0 H 3,8 N 17,9

Berechnet: C 50,2 H 3,9 N 18,0

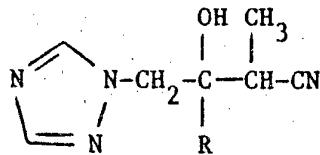
Dann wurde das Diastereoisomer 2 der Titelverbindung eluiert, 0,244 g, Schmp. 202 bis 205°.

Analyse für $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$, %

Gefunden: C 50,4 H 3,9 N 17,6

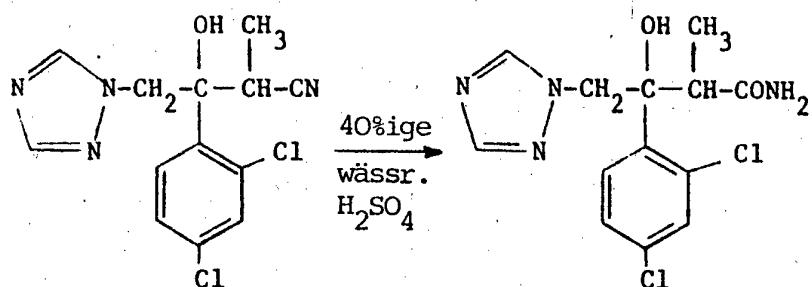
Berechnet: C 50,2 H 3,9 N 18,0

Die folgenden Nitril-Zwischenstufen wurden ähnlich wie oben hergestellt, ausgehend von dem geeigneten Acetophenon, n-BuLi/ $\text{C}_2\text{H}_5\text{CN}$ und Eisessig:



| R | Schmp. (°C) | Analyse, % theoretisch in Klammern C H N | | |
|---|----------------|--|------------|---------------|
| | 159-162° | 56.4 (56.4) | 4.8 4.7 | 20.0 20.2) |
| | 185-187° | 56.2 (56.1) | 4.3 4.3 | 20.0 20.1) |

B. Herstellung von 3-Carbamoyl-2-(2,4-dichlorphenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol-Hemihydrat



3-Cyano-2-(2,4-dichlorophenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-butan-2-ol (700 mg, Diastereoisomer 1 wie oben)

wurde 5,5 Stunden auf 90 bis 95° in 40 (Vol.-%) wässriger Schwefelsäure erwärmt. Die Lösung wurde dann 19 Stunden bei Raumtemperatur (20°) gerührt, worauf gesättigte wässrige Natriumbicarbonatlösung zugesetzt wurde, um den pH auf 8,0 zu erhöhen

Die Lösung wurde dann mit Ethylacetat (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, (über MgSO₄) getrocknet und eingeengt, um die 3-Carbamoyl-Titelverbindung, 105 mg, Schm. 215 bis 217° nach Verreiben mit Ether, zu ergeben.

Analyse für C₁₃H₁₄Cl₂N₄O₂ · 1/2H₂O, % (3-Carbamoyl-Verbindung)

Gefunden: C 46,8 H 4,5 N 15,5

Berechnet: C 46,2 H 4,5 N 15,6

Beispiel 2

3-Carbamoyl-2-(2,4-difluorphenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol-1/4-Hydrat, Schmp. 170 bis 172° wurde ähnlich dem vorhergehenden Beispiel durch Hydrolyse des entsprechenden Nitrils, (s. letzte Verbindung unter 1 A), aber unter Verwendung von 80%iger wäßriger Schwefelsäure, hergestellt.

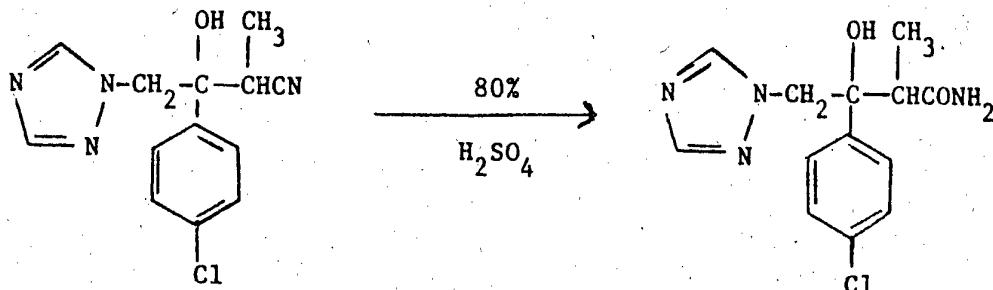
Analyse für C₁₃H₁₄F₂N₄O₂ · 1/4H₂O, %

Gefunden: C 52,0 H 4,8 N 18,5

Berechnet: C 51,9 H 4,8 N 18,6

Beispiel 3

Herstellung von 2-(2,4-Difluorphenyl)-3-(N-methylcarbamoyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol



Das Gemisch diastereomerer 2-(4-Chlorphenyl)nitrile aus Beispiel 1 A (3,9 g) wurde in Schwefelsäure (80 %, 100 ml) 4 Stunden auf 60° erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde dann gekühlt, mit Wasser (200 ml) verdünnt, und Calciumcarbonat (50 g) wurde in kleinen Mengen unter Außenkühlung (Eisbad) zugesetzt. Das Gemisch wurde dann filtriert und das Material, das abfiltriert worden war, gut mit Wasser (200 ml) und Methanol (200 ml) gewaschen. Die Waschflüssigkeiten wurden zum Filtrat gegeben, zur Trockne eingeengt und der Rückstand mit Ethylacetat (3 x 100 ml) extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt, (über $MgSO_4$) getrocknet und zu einem weißen Feststoff, 2,73 g, eingeengt. Dieses Material wurde an Siliciumdioxid (7 g, Kieselgel 60) durch Lösen in der Mindestmenge Chloroform/Methanol-Gemisch (5:1, V/V), Zugabe des Siliciumdioxids und Abdampfen der Lösungsmittel absorbiert. Dieses Siliciumdioxid wurde als Suspension in Ether in eine Siliciumdioxidsäule (Kieselgel 60, 25 g) gegeben und mit Ether eluiert, der einen steigenden Anteil Ethanol (2 → 10 %) enthielt. Ein Anteil des am wenigsten polaren Amid-Diastereoisomeren wurde zuerst in einem reinen Zustand eluiert und aus Ethylacetat umkristallisiert, um farblose Kristalle eines Isomeren der Titelverbindung, Schmp. 223 bis 225°, 105 mg, zu ergeben.

Analyse für $C_{13}H_{15}ClN_4O_2$, %

Gefunden:

C 52,8 H 5,3 N 18,7

Berechnet:

C 53,0 H 5,1 N 19,0.

Der Rest des Produkts wurde als Gemisch eluiert, das sowohl das

oben charakterisierte Diastereoisomere als auch sein polareres Diastereomer enthielt (1:4 laut NMR). Umkristallisieren aus Ethylacetat ergab farblose Kristalle, Schmp. 186 bis 189°, 404 mg. Analyse für $C_{13}H_{15}ClN_4O_2$, %

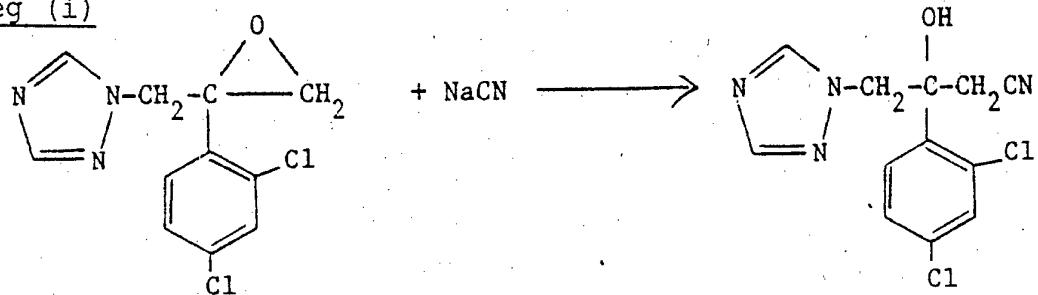
Gefunden: C 53,0 H 5,1 N 19,4

Berechnet: C 53,0 H 5,1 N 19,0.

Beispiel 4

A. Herstellung von 1-Cyano-2-(2,4-dichlorphenyl)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ol

Weg (i)



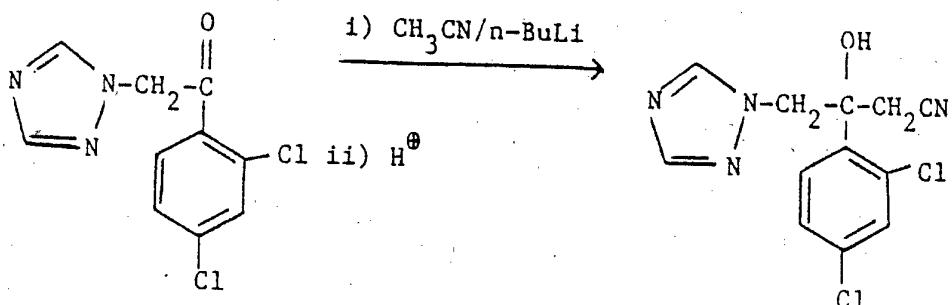
Zu 2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-oxiran (6,7 g) in Dimethylformamid (198 ml) bei 60° wurde Natriumcyanid (2,84 g) in Wasser (49 ml) über 25 Minuten getropft. Es wurde weitere 5 Stunden auf 60° erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde dann gekühlt, in Wasser (900 ml) gegossen und mit (3 x 150 ml) Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger Salzlösung gewaschen, (über Na_2SO_4) getrocknet und zur Trockne eingeengt, um einen blaß-gelben Feststoff (6,1 g) zu ergeben, der mit Ether verrieben wurde. Der verbliebene Feststoff wurde aus Ether/Methanol umkristallisiert, um die Titelverbindung zu ergeben, 4,13 g (56 %), Schmp. 217 bis 219°.

Analyse für $C_{12}H_{10}Cl_2N_4O$, %

Gefunden: C 48,3, H 3,4, N 18,4

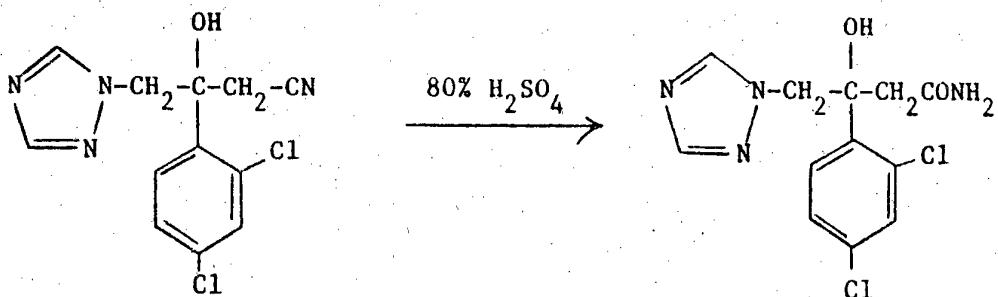
Berechnet: C 48,5, H 3,4, N 18,8

Weg (ii) (alternativ zu (i))



Acetonitril (2,25 g, 1,1 Äquivalent) wurde in trockenem THF (100 ml) gelöst und die anfallende Lösung auf -70° unter Stickstoff in einem CO₂/Aceton-Bad gekühlt. Eine Lösung von n-Butyllithium in Hexan (39 ml, 1,55-molar, 1,2 Äquivalente) wurde über 5 Minuten zugetropft. Nach etwa 45 Minuten Röhren bei -70° wurde 2',4'-Dichlor-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-acetophenon (12,8 g) in trockenem THF (100 ml) über 15 Minuten zugetropft. Es wurde etwa 1 Stunde bei -70° weiter gerührt, und dann wurde Eisessig (20 ml) in THF (20 ml) zugetropft. Das Kühlbad wurde dann entfernt. Das Reaktionsgemisch konnte sich auf 0 °C erwärmen, wurde in Wasser (400 ml) abgeschreckt, und festes Natriumcarbonat wurde zugesetzt, um den pH auf 8,0 zu erhöhen. Nach Extraktion mit Ethylacetat (3 x 75 ml) wurden die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Salzlösung (3 x 50 ml) gewaschen, (über Na₂SO₄) getrocknet und zu einem blaßgelben Feststoff eingeengt. Dieser Feststoff wurde gut mit Ether gewaschen, um die Titelverbindung (6,61 g, 44,5 %) zu ergeben, die mit dem Produkt des obigen Wegs (i) identisch war, wie durch NMR- und IR-Spektroskopie bestätigt.

B. Herstellung von 1-Carbamoyl-2-(2,4-dichlorphenyl)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ol



1-Cyano-2-(2,4-dichlorophenyl)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ol (1,0 g) wurde 2,5 Stunden auf 60° in Schwefelsäure (10 ml, 80 %) erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf Raumtemperatur gekühlt, sorgfältig mit Wasser (100 ml) behandelt und mit festem Natriumhydroxid auf pH 9 eingestellt. Die anfallende Lösung wurde mit Methylenechlorid (3 x 50 ml) extrahiert und die vereinigten Extrakte zu einem Harz eingeengt, das an Siliciumdioxid (Merck "Kieselgel 60") unter Elution mit Methylenechlorid, das 3 Vol.% Methanol, bis auf 6 % Methanol ansteigend, enthielt, chromatographiert wurde. Die das Produkt laut DC enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und zu einem weißen Feststoff eingeengt, 0,91 g. Dieser wurde in einem Gemisch aus Aceton und Methylenechlorid bei Rückfluß gelöst und das Produkt durch Zugabe von Hexan ausgefällt, um feine Kristalle, Schmp. 144 bis 145,5°, 0,61 g, zu ergeben.

Analyse, % (nach Trocknen bei 80°):

ber. für C₁₂H₁₂Cl₂N₄O₂: C 45,7 H 3,8 N 17,8
gef. : C 45,5 H 3,8 N 17,5

Beispiel 5

Nachfolgend sind pharmazeutische Mittel zur Behandlung von Pilzinfektionen veranschaulicht:

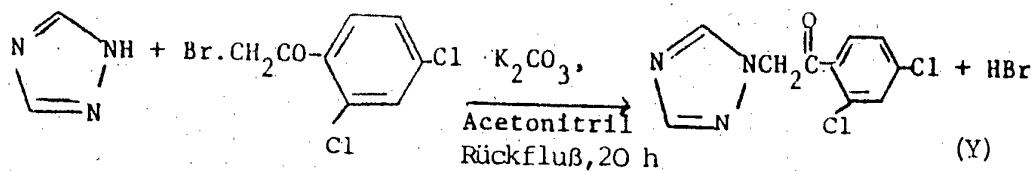
- (a) Kapsel: 71 Gew.teile der Verbindung des Beispiels 1B oder 4B werden mit 3 Teilen Maisstärke und 22 Teilen Lactose granuliert und dann werden weitere 3 Teile Maisstärke und 1 Teil Magnesiumstearat zugesetzt. Das Gemisch wird erneut granuliert und in harte Gelatinekapseln eingefüllt.
- (b) Creme: 2 Gew.teile der Verbindung des Beispiels 3 werden in 10 Teilen Propylenglykol gelöst und in 88 Teile einer verschwindenden Cremegrundlage eingemischt.
- (c) Pessar: 2 Gew.teile der Verbindung des Beispiels 2 werden in 98 Teilen einer warmen, verflüssigten Suppositoriengrundlage suspendiert, die in Formen gegossen wird und erstarrt kann.

Die folgenden Herstellungen, in denen alle Temperaturen in °C angegeben sind, veranschaulichen die Herstellung bestimmter Ausgangsmaterialien:

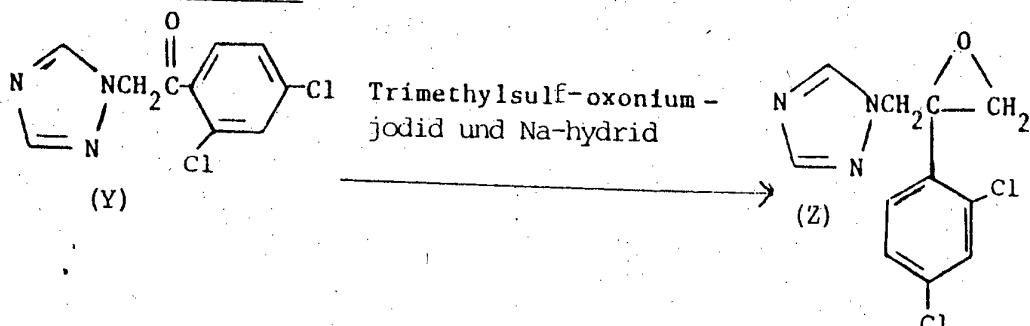
Herstellung 1

- (i) Herstellung von 2-(1H-1,2,4-Triazol-1-yl)-2',4'-dichloracetophenon (Y)

Diese Verbindung wurde ähnlich der in der GB-PS 1.512 918 beschriebenen Methode hergestellt:



(ii) Herstellung von 2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-oxiran (Z)



3,78 g (0,079 Mol) Natriumhydrid (50%ige Dispersion in Öl) wurden unter Rühren in 20 ml trockenem Ether suspendiert. Der Ether wurde dann dekantiert und das Natriumhydrid in einem Stickstoffstrom getrocknet. 100 ml trockenes Dimethylsulfoxid wurden zugesetzt, dann 17,34 g (0,079 Mol) trockenes gepulvertes Trimethylsulfoxoniumjodid in Portionen über 15 Minuten. Das anfallende Gemisch wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur (20 °C) gerührt.

18,33 g (0,072 Mol) der Verbindung (Y) als Lösung in 50 ml trockenem Dimethylsulfoxid wurden dann zugesetzt. Das Gemisch wurde 3 Stunden auf 60 °C erwärmt und stand dann bei Raumtemperatur über Nacht. Das Reaktionsgemisch wurde gekühlt und in Eis abgeschreckt. Das Produkt wurde dann in Ethylacetat (600 ml) extrahiert. Die Ethylacetatschicht wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und zu einem roten Harz eingeengt. Säulenchromatographie des Harzes an Siliciumdioxid unter Elution mit Ether ergab das Produkt (Z). Beim Einengen wurden 6,62 g (34,4 %) der Titelverbindung (Z) als Harz erhalten, das beim Verreiben erstarrte. Das Reinprodukt schmolz bei 57 bis 59°.

Analyse für $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$, %

Gefunden:

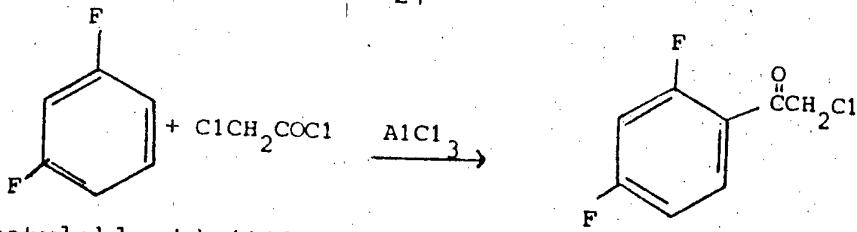
C 48,6 H 3,3 N 15,3

Berechnet:

C 49,0 H 3,4 N 15,5.

Herstellung 2

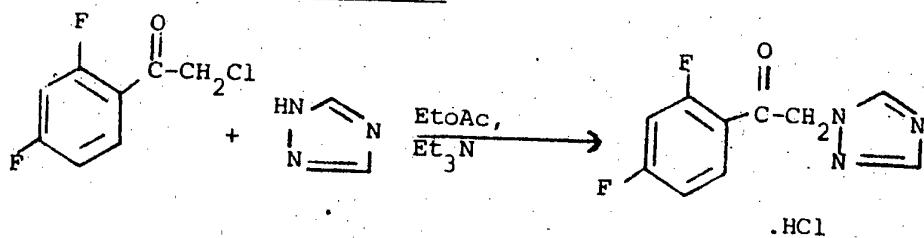
(A) Herstellung von 2-Chlor-2',4'-difluoracetophenon



Chloracetylchlorid (113 g, 1,0 Mol) wurde zu einem gerührten Gemisch von 1,3-Difluorbenzol (114 g, 1,0 Mol) und wasserfreiem Aluminiumchlorid (146,6 g 1,1 Mol) bei Raumtemperatur (20 °C) getropft. Das Gemisch wurde weitere 5 Stunden bei 50 bis 55 °C gerührt. Methylenchlorid (48,5 ml) wurde langsam zugesetzt, wobei sich das Gemisch auf Raumtemperatur abkühlen konnte. Die Methylenchloridschicht wurde abgetrennt, mit Wasser (2 x 320 ml) gewaschen und das Lösungsmittel durch Destillation unter verminderter Druck entfernt, wobei ein blaßgelber Feststoff (180 g) zurückblieb.

Ein Teil des Rohprodukts (145 g) wurde aus n-Hexan (435 ml) kristallisiert, was die Titelverbindung (113 g, 73 %), Schmp. 47 bis 49 °C ergab (Literatur-Schmp. laut D.Ehlers, H. Bercher und A. Grisk, J. Prakt. Chem., 315, 1169 (1973): 46,5 °C). IR (KBr) und NMR (CDCl_3) stimmten mit der gewünschten Struktur überein.

(B) Herstellung von 2',4'-Difluor-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-acetophenon-Hydrochlorid



Zu einem Gemisch von 1,2,4-Triazol (30,4 g, 0,44 Mol) und Triethylamin (15,1 g, 0,15 Mol) in rückflußkochendem Ethylacetat (186 ml) wurde eine Lösung von 2-Chlor-2',4'-difluoracetophenon (38,1 g, 0,2 Mol) in Ethylacetat (80 ml) gegeben. Das Gemisch wurde 6 Stunden rückflußgekocht, dann auf Raumtemperatur gekühlt und die unlöslichen Anteile abfiltriert. Das Filtrat wurde mit Wasser (2 x 200 ml) gewaschen und dann das Lösungsmittel unter verminderter Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde in Ethylacetat (150 ml) gelöst, dann wurde 25 gew./vol.-%iges HCl-Gas in Isopropanol zugesetzt. Das

Gemisch wurde bei 0 °C 1 Stunde granuliert und dann der Feststoff durch Filtrieren gesammelt und getrocknet, um die Titelverbindung (21,6 g, 40 %), Schmp. 167 bis 170 °C, zu ergeben. IR (KBr) und NMR (DMSO) stimmten mit der gewünschten Struktur überein.

Diese Zwischenstufe wurde als freie Base charakterisiert, die nach folgender Technik hergestellt wurde:

Zu einer gerührten Aufschämmung von Natriumbicarbonat (16,8 g, 0,2 Mol) und 1,2,4-Triazol (27,6 g, 0,4 Mol) in rückflußkochendem Toluol (180 ml) wurde eine Lösung von 2-Chlor-2',4'-difluoracetophenon (38,1 g, 0,2 Mol) in Toluol (45 ml) gegeben. Das Gemisch wurde 3 Stunden unter Rückfluß gerührt und das während der Umsetzung gebildete Wasser mit einer Dean-Stark-Falle entfernt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur gekühlt, und dann wurde Wasser (180 ml) zugesetzt. Die Toluolschicht wurde abgetrennt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der anfallende blaßbraune Feststoff wurde aus 1:1 Ethylacetat/n-Hexan (70 ml) kristallisiert, was die Titelverbindung (3,9 g), Schmp. 103 bis 105 °C, ergab. Das IR (KBr) und NMR (CDCl_3) stimmten mit der gewünschten Struktur überein.

Analyse für $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_2\text{N}_3\text{O}$, %

Gefunden: C 53,6 H 3,15 N 18,7

Berechnet: C 53,8 H 3,2 N 18,8

Zum 4'-Chlor-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)acetophenon siehe DE-OS 2 431 407.

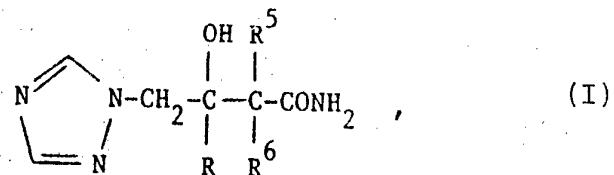
Aktivitätsdaten

(orale) PD_{50} -Werte bei Mäusen in mg/kg:

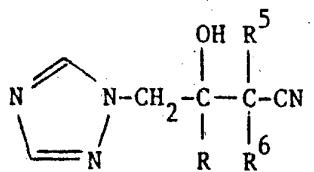
| <u>Produkt des Beispiels</u> | <u>PD_{50} (mg /kg)</u> |
|------------------------------|---------------------------------------|
| 1 B | 0,4 |
| 2 | 0,4 |
| 3 | 0,5 |
| 4 | 0,2 |

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel



worin R Phenyl, gegebenenfalls substituiert durch 1 bis 3 Substituenten, jeder unabhängig ausgewählt unter F, Cl, Br, J, CF₃, C₁-C₄-Alkyl und C₁-C₄-Alkoxy, oder 5-Chlorpyrid-2-yl ist, und R⁵ und R⁶ jeweils H oder CH₃ sind, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel



worin R, R⁵ und R⁶ wie oben definiert sind, gesteuert hydrolysiert wird.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß die Hydrolyse mit wässriger Schwefelsäure bei bis zu 100°C erfolgt.
3. Verfahren nach Punkt 1 oder 2, gekennzeichnet dadurch, daß R⁵ und R⁶ beide H sind.

4. Verfahren nach Punkt 3, gekennzeichnet dadurch, daß R 2,4-Dichlorphenyl ist.
5. Verfahren nach irgend einem der vorhergehenden Punkte, gekennzeichnet dadurch, daß das Reaktionsprodukt in ein pharmazeutisch oder landwirtschaftlich annehmbares Säureadditionssalz durch Umsetzen mit einer geeigneten Säure umgewandelt wird.