



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 145 605** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁷ **C 07 D 403/06**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

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

(21), (22) Заявка: 97115290/04, 15.02.1996
(24) Дата начала действия патента: 15.02.1996
(30) Приоритет: 17.02.1995 JP 7/29579
01.11.1995 JP 7/285318
(46) Дата публикации: 20.02.2000
(56) Ссылки: SU 448645, 30.10.74. EP 575923 A1,
29.12.93.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 17.09.1997
(86) Заявка РСТ:
JP 96/00325 (15.02.1996)
(87) Публикация РСТ:
WO 96/25410 (22.08.1996)
(98) Адрес для переписки:
129010, Москва, ул.Большая Спасская, 25,
стр.3, "Городисский и партнеры", Лебедевой
Н.Г.

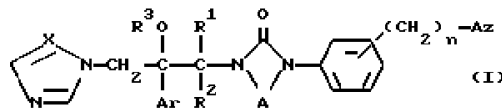
(71) Заявитель:
Такеда Кемикал Индастриз, ЛТД (JP)
(72) Изобретатель: Катсуми Итох (JP),
Кендзи Оконоги (JP), Акихиро Тасака (JP)
(73) Патентообладатель:
Такеда Кемикал Индастриз, ЛТД (JP)

(54) **ПРОИЗВОДНОЕ ДИ- И ТРИАЗОЛИЛПРОПАНА, СПОСОБЫ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ЕГО ОСНОВЕ**

(57) Реферат:

Производное ди- и триазолилпропана формулы I, где Ar - необязательно замещенная фенильная группа, R¹, R² - H или нижний алкил либо R¹ и R², взятые вместе, образуют низшую алкиленовую группу; R³ - H или ацил; X - атом азота или ацильная группа; A обозначает Y = Z (Y, Z имеют одинаковые или разные значения и обозначают атом азота или метиновую группу, необязательно замещенную низшим алкилом)

или этиленовую группу, необязательно замещенную низшим алкилом; n - целое число от 0 до 2; Az - необязательно замещенная азолильная группа или его соль, обладает противогрибковым действием. 5 с. и 21 з.п. ф-лы, 16 табл.





(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 145 605** ⁽¹³⁾ **C1**
 (51) Int. Cl.⁷ **C 07 D 403/06**

RUSSIAN AGENCY
 FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

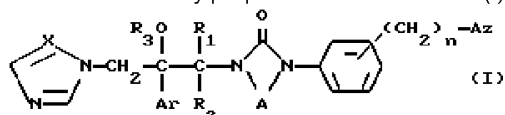
(21), (22) Application: 97115290/04, 15.02.1996
 (24) Effective date for property rights: 15.02.1996
 (30) Priority: 17.02.1995 JP 7/29579
 01.11.1995 JP 7/285318
 (46) Date of publication: 20.02.2000
 (85) Commencement of national phase: 17.09.1997
 (86) PCT application:
 JP 96/00325 (15.02.1996)
 (87) PCT publication:
 WO 96/25410 (22.08.1996)
 (98) Mail address:
 129010, Moskva, ul.Bol'shaja Spasskaja, 25,
 str.3, "Gorodisskij i partnery", Lebedevoj N.G.

(71) Applicant:
 Takeda Kemikal Indastriz, LTD (JP)
 (72) Inventor: Katsumi Itokh (JP),
 Kendzi Okonogi (JP), Akikhiro Tasaka (JP)
 (73) Proprietor:
 Takeda Kemikal Indastriz, LTD (JP)

(54) DERIVATIVE OF DI- AND TRIAZOLYLPROPANE, METHODS OF ITS SYNTHESIS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED ON THEREOF

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, pharmacy.
 SUBSTANCE: invention relates to derivative of di- and triazolylpropane of the formula (I)



where Ar - optionally substituted phenyl group; R₁, R₂ - H or lower alkyl or R₁ and

R₂ taken in common form lower alkylene group; R₃ - H or acyl; X - nitrogen atom or acyl group; A means Y = Z (Y, Z have similar or different values and mean nitrogen atom or methine group optionally substituted with lower alkyl) or ethylene group optionally substituted with lower alkyl; n - the whole number from 0 to 1; Az - optionally substituted azolyl group or its salt that shows antifungal effect. EFFECT: improved method of synthesis. 26 cl, 16 tbl, 46 ex

Область техники

Изобретение относится к соединениям азола, полезным в качестве противогрибковых лекарственных средств, способам получения указанных соединений и их применению.

Предпосылки изобретения

Известен целый ряд соединений азола, которые обладают противогрибковым действием (см., например, EP 0122056A1, EP 0332387A1, EP 0122693A1 и EP 0567982A).

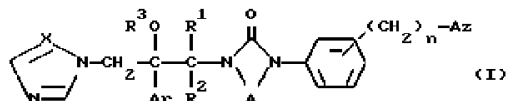
Однако ни одно из этих соединений азола не является удовлетворительным фармацевтическим средством с точки зрения противогрибковой активности, спектра противогрибкового действия, побочных эффектов и фармакокинетики in vivo.

Необходимо более безопасное соединение, которое характеризуется лучшей абсорбцией in vivo и более высокой противогрибковой активностью при применении в качестве противогрибкового лекарственного средства.

Описание изобретения

Настоящим изобретением предлагаются

(1) соединение формулы (I)



в которой Ag является необязательно замещенной фенильной группой;

R¹ и R² имеют одинаковые или разные значения и обозначают атом водорода или низшую алкильную группу либо R¹ и

R², вместе взятые, могут образовывать низшую алкиленовую группу;

R³ обозначает атом водорода или ацильную группу;

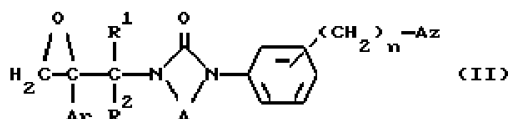
X обозначает атом азота или метиновую группу;

A обозначает Y=Z (Y и Z имеют одинаковые или разные значения и обозначают атом азота или метиновую группу, необязательно замещенную низшей алкильной группой) или этиленовую группу, необязательно замещенную низшей алкильной группой;

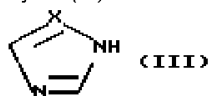
n является целым числом от 0 до 2 и Az обозначает необязательно замещенную азолильную группу;

или его соль, (2) способ получения соединения формулы (I), описанного в пункте 1, или его соли, который включает

(i) взаимодействие соединения формулы (II)



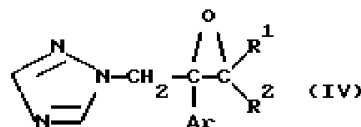
в которой символы имеют указанные выше значения, или его соли с соединением формулы (III)



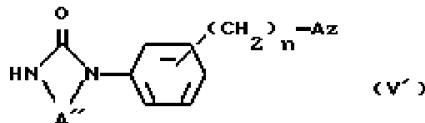
в которой символы имеют указанные выше значения, или его соль и при необходимости последующее ацилирование;

(ii) взаимодействие соединения формулы

(IV)



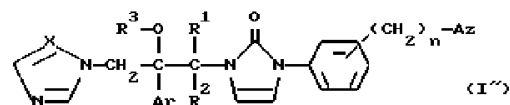
в которой символы имеют указанные выше значения, или его соли с соединением формулы (V')



в которой A'' обозначает -N=CH-, -CH=N- или -CH=CH-; остальные символы имеют указанные выше значения;

или его соль и при необходимости последующее ацилирование либо

(iii) восстановление соединения формулы (I')



в которой символы имеют указанные выше значения, или его соли и при необходимости последующее ацилирование,

(3) фармацевтическая композиция, которая представляет собой противогрибковый препарат, содержащая соединение формулы (I) или его соль.

Примеры заместителей для "необязательно замещенной фенильной группы", выраженной Ag в формуле (I), включают атомы галогенов (например, фтор, хлор, бром и йод), низший (C₁₋₄)галогеналкил, низший (C₁₋₄)галогеналкокси, низший (C₁₋₄)алкилсульфонил, низший (C₁₋₄)галогеналкилсульфонил и тому подобные. Этим заместителем предпочтительно являются атомы галогенов (например, фтор, хлор, бром и йод), более предпочтительно фтор. Количество заместителей предпочтительно составляет от одного до трех, более предпочтительно от одного до двух.

Примерами Ag являются галогенфенил, низший (C₁₋₄)галогеналкилфенил, низший (C₁₋₄)галогеналкоксифенил, низший (C₁₋₄)алкилсульфонилфенил, низший (C₁₋₄)галогеналкилсульфонилфенил и тому подобные.

Примерами галогенфенильных групп являются 2,4-дифторфенил, 2,4-дихлорфенил, 4-хлорфенил, 4-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-фторфенил, 2-фтор-4-хлорфенил, 2-хлор-4-фторфенил, 2,4,6-трифторфенил, 4-бромфенил и тому подобные.

Примерами низших (C₁₋₄)галогеналкилфенильных групп являются 4-трифторметилфенильная группа и тому подобные.

Примерами низших (C₁₋₄)галогеналкоксифенильных групп являются 4-трифторметоксифенил, 4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси) фенил, 4-(2,2,2-трифторэтокси) фенил, 4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси) фенил, 4-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)фенил и тому подобные.

Примерами низших (C₁₋₄) алкилсульфонилфенильных групп являются 4-метансульфонилфенил и тому подобные.

Примерами низших (C₁₋₄) галогеналкилсульфонилфенильных групп являются 4-(2,2,2-трифторэтансульфонил) фенил, 4-(2,2,3,3-тетрафторпропансульфонил) фенил, 4-(2,2,3,3,3-пентафторпропансульфонил) фенил и тому подобные.

Типичными примерами фенильных групп, выраженных Ar, являются фенильные группы, замещенные одним или двумя атомами галогенов, такие как 2,4-дифторфенил, 2,4-дихлорфенил, 4-хлорфенил, 4-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-фторфенил, 2-фтор-4-хлорфенил, 2-хлор-4-фторфенил, 4-бромфенил и тому подобные, среди которых более предпочтительными являются фенильные группы, замещенные одним или двумя атомами фтора, такие как 4-фторфенил, 2-фторфенил и 2,4-дифторфенил, и наиболее предпочтительными являются 2-фторфенил и 2,4-дифторфенил.

Примерами низших алкильных групп, выраженных R¹ или R² в формуле (I), являются (C₁₋₄) алкильные группы с прямой или разветвленной цепью, такие как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил и тому подобные, среди которых предпочтительным является метил. Особенно предпочтительным является соединение, в котором как R¹, так и R² обозначают атомы водорода или метильные группы либо один из R¹ и R² обозначает атом водорода, а другой - метильную группу.

Примерами низших алкиленовых групп, образуемых сочетанием R¹ и R², являются низшие (C₂₋₄) алкиленовые группы с прямой цепью, такие как этилен, пропилен, бутилен и тому подобные, среди которых предпочтение отдается этилену.

Предпочтительно, чтобы в этих группах один из R¹ и R² был атомом водорода, а другой - (C₁₋₄) алкильной группой, такой как метильная группа, и тому подобные.

Примерами ацильных групп, выраженных R³ в формуле (I), являются ацильные группы, получаемые из органических карбоновых кислот, такие как алканоил, предпочтительно (C₁₋₇) алканоил (например, формил, ацетил, пропионил, бутирил, изо-бутирил, пентаноил, гексаноил и гептаноил), более предпочтительно (C₁₋₃) алканоил, арилкарбонил, предпочтительно (C₇₋₁₅) арилкарбонильная группа (например, бензоил и нафталин-карбонил), более предпочтительно (C₇₋₁₁) алкилкарбонильная группа; алкоксикарбонил, предпочтительно (C₂₋₇) алкоксикарбонил (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, бутоксикарбонил, изобутоксикарбонил, втор-бутоксикарбонил и трет-бутоксикарбонил), более предпочтительно (C₂₋₄) алкоксикарбонил; арилоксикарбонил, предпочтительно (C₇₋₁₅) арилоксикарбонил (например, феноксикарбонил), более предпочтительно (C₇₋₁₁) арилоксикарбонил;

аралкилкарбонильная группа, предпочтительно (C₈₋₂₀) аралкилкарбонил (например, бензилкарбонил, фенетилкарбонил, фенилпропилкарбонил и нафтилэтилкарбонил), более предпочтительно (C₈₋₁₄) аралкилкарбонил; и тому подобные.

Вышеуказанными ацильными группами предпочтительно являются такие группы, которые способны гидролизоваться in vivo. Примеры этих групп включают формил, ацетил, бензоил, бензилкарбонил и тому подобные. Предпочтительным R³ является атом водорода.

X в общей формуле (I) предпочтительно является атомом азота.

Примеры низших алкильных групп для "метиновой группы, необязательно замещенной низшей алкильной группой", выраженной Y или Z, когда A обозначает Y=Z в формуле (I), включают (C₁₋₄) алкильные группы с прямой или разветвленной цепью (метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил), среди которых предпочтение отдается метилу.

Примеры метиновой группы, необязательно замещенной низшей алкильной группой, выраженной Y или Z, включают метин, этилидин (-C(CH₃)=), пропилидин (-C(CH₂CH₃)=), бутилидин (-C(CH₂CH₂CH₃)=) и тому подобные, среди которых предпочтение отдается метину, этилидину и тому подобным, причем наиболее предпочтительным является метин и подобные группы.

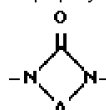
Предпочтительно, чтобы один из Y и Z был атомом азота, а другой - метином; чтобы оба были метином; чтобы оба были атомами азота и чтобы один был атомом азота, а другой - этилидином. Особенно предпочтительно, чтобы один из Y и Z был атомом азота, а другой - метином, либо оба Y и Z были метином.

Когда A является в формуле (I) "этиленовой группой, необязательно замещенной низшей алкильной группой", примеры низших алкильных групп включают (C₁₋₄) алкильные группы с прямой или разветвленной цепью (метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил), среди которых предпочтение отдается метилу, этилу и тому подобным, причем более предпочтительным является метил и подобные группы.

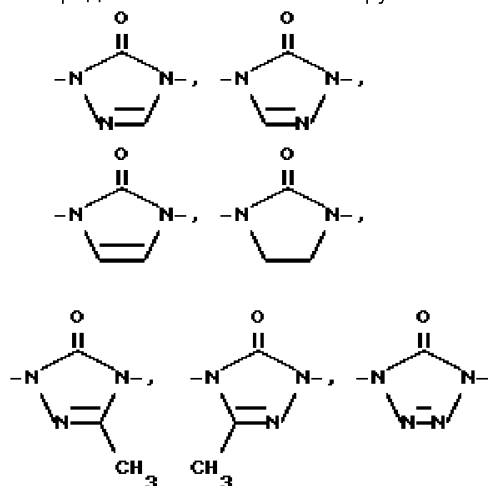
Примеры этиленовых групп, необязательно замещенных низшей алкильной группой, выраженной A, включают этилен, 1-метилэтилен, 1,1-диметилэтилен, 1,2-диметилэтилен, 1-этилэтилен, 1,2-диэтилэтилен и тому подобные, среди которых предпочтение отдается этилену и подобным группам.

Типичными примерами A являются -N=CH-, -CH=N-, -CH=CH-, -N=N-, -N=C(CH₃)-, -C(CH₃)=N-, -CH₂-CH₂- и тому подобные, среди которых предпочтение отдается -N=CH-, -CH=N-, -CH=CH-, -CH₂-CH₂- и подобным группам.

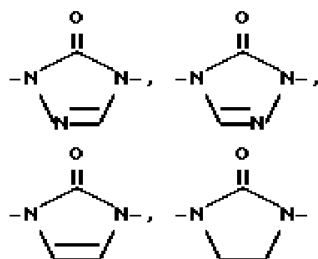
В формуле (I) группами, выраженными



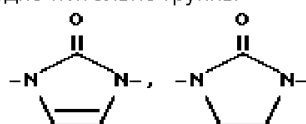
предпочтительно являются группы



и тому подобные, более предпочтительно группы



и тому подобные и наиболее предпочтительно группы



и тому подобные.

Целым числом от 0 до 2, выраженным n, предпочтительно является 0 или 1, более предпочтительно 0.

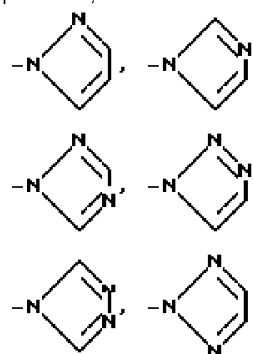
Примеры азольных групп для "необязательно замещенной азольной группы", выраженной Az в формуле (I), включают пятичленные ароматические гетероциклические группы, которые имеют от одного до четырех атомов азота, образующих кольцо, и могут далее содержать в кольце гетероатом, выбираемый из серы или кислорода, такие как пирролил, пиазолил, имидазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, тетразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, фуразинил, 1,3,4-тиадиазолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил и тому подобные.

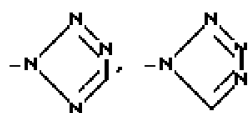
В частности, азольными группами предпочтительно являются пиазолил, имидазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, тетразолил и тому подобные, более предпочтительно 1H-пиазол-1-ил, 1H-имидазол-1-ил, 1H-1,2,3-триазол-1-ил, 2H-1,2,3-триазол-2-ил, 1H-1,2,4-триазол-1-ил, 4H-1,2,4-триазол-4-ил, 1H-тетразол-1-ил, 2H-тетразол-2-ил и тому подобные, более предпочтительно 1H-пиазол-1-ил, 1H-1,2,3-триазол-1-ил, 2H-1,2,3-триазол-2-ил, 1H-1,2,4-триазол-1-ил, 1H-тетразол-1-ил, 2H-тетразол-2-ил и тому подобные.

Примеры заместителей для "необязательно замещенной азольной

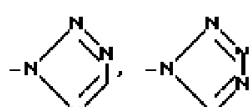
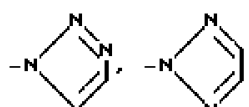
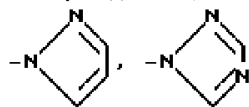
группы", выраженной Az, включают гидроксильную группу, необязательно этерифицированную карбоксильную группу (например, карбоксил, (C₁₋₆)алкоксикарбонил, такой как метоксикарбонил, этоксикарбонил и буюксикарбонил), нитро-группу, аминогруппу, ациламиногруппу (например, (C₁₋₁₀)алканоиламиногруппу, такую как ацетиламино, пропиониламино и буюриламино), моно-(C₁₋₁₀) или ди-(C₁₋₁₀)алкиламиногруппу (например, метиламино, диметиламино, диэтиламино и дибутиламино), (C₁₋₆)алкильную группу (метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, втор-бутил, пентил и гексил), (C₁₋₆)алкоксильную группу (например, метокси, этокси и буюкси), атом галогена (например, фтор, хлор и бром), (C₁₋₆)галогеналкильную группу (например, трифторметил, дихлорметил, 2,2,2-трифторметил и 2,2,3,3-тетрафторпропил), (C₁₋₆)галогеналкоксильную группу (например, трифторметокси, 1,1,2,2-тетрафторэтокси, 2,2,2-трифторэтокси, 2,2,3,3-тетрафторпропокси, 2,2,3,3,3-пентафторпропокси, 2,2,3,3,4,4,5,5-октафторпентокси и 2-фторэтокси), оксогруппу, тиоксогруппу, меркаптогруппу, (C₁₋₆) алкилтиогруппу (например, метилтио, этилтио и бутилтио), (C₁₋₆)алкилсульфонильную группу (например, метансульфонил, этансульфонил и буюнсульфонил), (C₁₋₁₀)алканоильную группу (например, ацетил, формил, пропионил и буюнил), фенильную группу, (C₁₋₆) алкилфенильную группу (например, паратолил, мезитил и паракуменил), (C₁₋₆)алкоксифенильную группу (например, 4-метоксифенил и 4-изопропоксифенил), галогенфенильную группу (например, 4-хлорфенил и 4-фторфенил, 2,4-дифторфенил), (C₁₋₆) галогеналкилфенильную группу (например, 4-трифторметилфенил), (C₁₋₆)галогеналкоксифенильную группу (например, 4-трифторметоксифенил, 4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)фенил и 4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси) фенил) и тому подобные. Эти заместители могут быть замещены у атома углерода и/или азота кольца азольной группы, причем число таких заместителей предпочтительно составляет один или два.

В частности, Az предпочтительно обозначает диазолил, триазолил и тетразолил, такие как



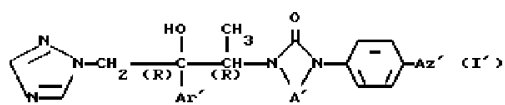


и тому подобные, более предпочтительно



и тому подобные.

Предпочтительным примером соединения формулы (I) является соединение, выраженное формулой (I')



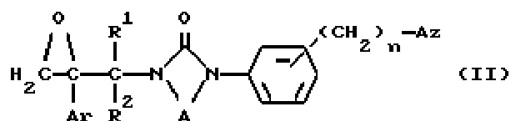
в которой Ar' обозначает монофторфенильную группу (например, 2-фторфенил) или дифторфенильную группу (например, 2,4-дифторфенил); A' обозначает $-N=CH-$, $-CH=CH-$ или $-CH_2-CH_2-$ и Az' обозначает азолильную группу, выбираемую из группы, включающей диазолил, триазолил, тетразолил, тиазолил или оксазолил, которые могут быть необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбираемыми из группы, включающей оксогруппу, (C_{1-6}) алкильную группу (например, метил, этил, н-пропил, изопропил), (C_{1-6}) галогеналкильную группу (например, трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 2,2,3,3-тетрафторпропил) и (C_{1-6}) галогеналкилоксифенильную группу (например, 4-трифторметоксифенил, 4-(2,2,3,3-тетрафторпропоксифенил), 4-(1,1,2,2-тетрафторэтоксифенил) или его соль. В формуле (I') A' предпочтительно является $-CH_2-CH_2-$ и Az' предпочтительно обозначает триазолильную группу и тетразолильную группу.

Соединение формулы (I), (I') можно использовать в виде его соли. Примерами таких солей могут служить фармацевтически приемлемые соли, такие как соли неорганических кислот (гидрохлорид, гидробромид, сульфат, нитрат и фосфат), соли органических кислот (например, ацетат, тартрат, цитрат, фумарат, малеат, толуолсульфонат и метансульфонат). Когда соединение формулы (I) в качестве заместителя содержит карбоксильную группу, такое соединение может быть солью щелочного металла (натрия, калия и других).

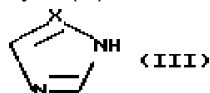
Соединения формулы (I) или их соли (далее сокращенно определяется как соединения по настоящему изобретению) имеют два или больше стереоизомеров благодаря наличию в молекуле одного или нескольких асимметричных атомов углерода. Следует понимать, что любой из этих стереоизомеров, а также их смесь входят в объем настоящего изобретения.

Предпочтительно, чтобы в тех случаях, когда R^1 является водородом и R^2 - метилом, оба атома углерода, к которым присоединена необязательно замещенная фенильная группа, выраженная Ar , так и атом углерода, к которому присоединен R^2 , имели (R)-конфигурацию.

Соединение по настоящему изобретению можно получить, например, в результате взаимодействия соединения формулы (II)



(в которой символы имеют указанные выше значения) или его соли с соединением формулы (III)



(в которой символы имеют указанные выше значения) или его соль. В результате выполнения этой реакции получают соединение по настоящему изобретению, в котором R^3 является атомом водорода.

Эту реакцию можно осуществлять в растворителе, который не препятствует ходу реакции. Примерами растворителей могут служить вода, кетоны (например, ацетон), сульфоксиды (например, диметилсульфоксид), простые эфиры (например, диэтиловый эфир, тетрагидрофуран и диоксан), нитрилы (например, ацетонитрил), ароматические углеводороды (например, бензол, толуол и ксилол), галогенированные углеводороды (например, дихлорметан, хлороформ и 1,2-дихлорэтан), сложные эфиры, (например, этилацетат), амиды (например, диметилформамид, ацетамид, диметилацетамид и 1-метил-2-пирролидинон), уреилены (например, 1,3-диметил-2-имидазолидинон) и тому подобные. Эти растворители можно использовать по отдельности или в виде смеси двух или большего числа растворителей с приемлемым отношением концентраций компонентов смеси.

Кроме того, эту реакцию предпочтительно осуществляют в присутствии основания, такого как гидроксиды щелочных металлов (например, гидроксид лития, гидроксид калия и гидроксид натрия), гидриды щелочных металлов (например, гидрид калия и гидрид натрия), карбонаты щелочных металлов (например, карбонат лития, бикарбонат натрия, карбонат цезия, карбонат калия и карбонат натрия), соли органических кислот (например, ацетат натрия), алколяты щелочных металлов (например, метилат натрия, трет-бутилат калия и трет-бутилат натрия), фторид тетрабутиламония, бис (три-н-бутилстаннил) оксид и тому подобные.

Альтернативно, целевое соединение можно также получить в результате осуществления этой реакции в вышеуказанном растворителе, используя соль металла (например, соль щелочного металла, такую как соль натрия и калия) соединения формулы (III) вместо самого соединения формулы (III).

Количество используемого основания

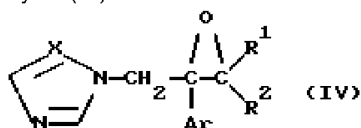
обычно составляет от около 0,01 до 100 эквивалентов, предпочтительно от около 0,1 до около 50 эквивалентов на один эквивалент соединения формулы (III) или его соли.

Количество соединения формулы (III) или его соли составляет от около 1 до около 100 эквивалентов, предпочтительно от около 1 до около 50 эквивалентов на один эквивалент соединения формулы (II) или его соли.

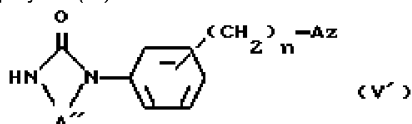
Температура реакции не имеет жестких пределов, но обычно она находится в интервале от около 0 до около 150°C, предпочтительно от около 10 до около 120°C.

Время реакции обычно составляет от нескольких минут до десятков часов (например, от пяти минут до пятидесяти часов).

В соответствии с другим вариантом осуществления данного изобретения соединение по настоящему изобретению можно также получить, например, в результате взаимодействия соединения формулы (IV)

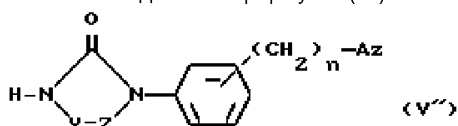


(в которой символы имеют указанные выше значения) или его соли с соединением формулы (V')



(в которой A обозначает -N=CH-, -CH=N- или -CH=CH-, а другие символы имеют указанные выше значения)

или его солью. Соединением формулы (V') может быть соединение формулы (V'')



(в которой символы имеют указанные выше значения) или его соль. В результате осуществления этой реакции получают соединение по настоящему изобретению, в котором A обозначает Y=Z и R³ является водородом.

Эту реакцию обычно осуществляют в растворителе, который не препятствует ходу реакции. Примерами растворителей могут служить вода, кетоны (например, ацетон), сульфоксиды (например, диметилсульфоксид), простые эфиры (например, диэтиловый эфир, тетрагидрофуран и диоксан), нитрилы (например, ацетонитрил), ароматические углеводороды (например, бензол, толуол и ксилол), галогенированные углеводороды (например, дихлорметан, хлороформ и 1,2-дихлорэтан), сложные эфиры, (например, этилацетат), амиды (например, диметилформамид, ацетамид, диметилацетамид и 1-метил-2-пирролидинон), уреилены (например, 1,3-диметил-2-имидазолидинон) и тому подобные. Эти растворители можно использовать по отдельности или в виде смеси двух или большего числа растворителей с приемлемым отношением

концентраций компонентов смеси.

Кроме того, эту реакцию предпочтительно осуществляют в присутствии основания, такого как гидроксиды щелочных металлов (например, гидроксид лития, гидроксид калия, гидроксид натрия), гидриды щелочных металлов (например, гидрид калия и гидрид натрия), карбонаты щелочных металлов (например, карбонат лития, бикарбонат натрия, карбонат цезия, карбонат калия и карбонат натрия), соли органических кислот (например, ацетат натрия), алкоголяты щелочных металлов (например, метилат натрия, трет-бутилат калия и трет-бутилат натрия), фторид тетрабутиламмония, бис (три-н-бутилстаннил) оксид и тому подобные.

Альтернативно, целевое соединение можно также подучить в результате осуществления этой реакции в вышеуказанном растворителе, используя соль металла (например, соль щелочного металла, такую как соль натрия и калия) соединений (V') или (V'') вместо самого соединения (V') или (V'').

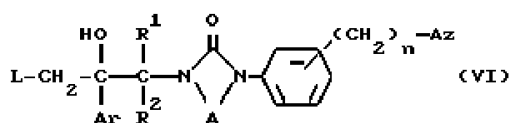
Количество используемого основания обычно составляет от около 0,01 до 100 эквивалентов, предпочтительно от около 0,1 до около 50 эквивалентов на один эквивалент соединения формулы (V') или его соли либо соединения формулы (V'') или его соли.

Количество соединения формулы (V') или (V'') или его соли составляет от около 1 до около 100 эквивалентов, предпочтительно от около 1 до около 50 эквивалентов на один эквивалент соединения формулы (IV) или его соли.

Температура реакции не имеет жестких пределов, но обычно она находится в интервале от около 0 до около 150°C, предпочтительно от около 10 до около 120°C.

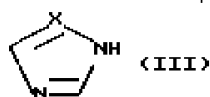
Время реакции обычно составляет от нескольких минут до десятков часов (например, от пяти минут до пятидесяти часов).

В соответствии с еще одним вариантом осуществления данного изобретения соединение по настоящему соединению можно получить, например, в результате взаимодействия соединения формулы (VI)



в которой L обозначает отщепляемую группу (например, атом галогена, в частности, хлор, бром или йод, или R⁴SO₃, где R⁴ обозначает низшую (C₁₋₄)алкильную группу или необязательно замещенную фенильную группу), а другие символы имеют указанные выше значения;

или его соли с соединением формулы (III)



в которой символы имеют указанные выше значения;

или его солью. Эта реакция позволяет получить соединение формулы (I), в которой R³ является водородом.

Примерами (C₁₋₄) низшей алкильной группы, выраженной R⁴, являются метил,

этил, пропил, бутил и трет-бутил.

Примеры необязательно замещенной фенильной группы аналогичны примерам необязательно замещенной фенильной группы, выраженной Ar.

Эту реакцию обычно осуществляют в растворителе, который не препятствует ходу реакции. Примерами растворителей могут служить вода, кетоны (например, ацетон), сульфоксиды (например, диметилсульфоксид), простые эфиры (например, диэтиловый эфир, тетрагидрофуран и диоксан), нитрилы (например, ацетонитрил), ароматические углеводороды (например, бензол, толуол и ксилол), галогенированные углеводороды (например, дихлорметан, хлороформ и 1,2-дихлорэтан), сложные эфиры, (например, этилацетат), амиды (например, диметилформамид, ацетамид, диметилацетамид и 1-метил-2-пирролидинон), уреилены (например, 1,3-диметил-2-имидазолидинон) и тому подобные. Эти растворители можно использовать по отдельности или в виде смеси двух или большего числа растворителей с приемлемым отношением концентраций компонентов смеси.

Кроме того, эту реакцию предпочтительно осуществляют в присутствии основания, такого как гидроксиды щелочных металлов (например, гидроксид лития, гидроксид калия и гидроксид натрия), гидриды щелочных металлов (например, гидрид калия и гидрид натрия), карбонаты щелочных металлов (например, карбонат лития, бикарбонат натрия, карбонат цезия, карбонат калия и карбонат натрия), соли органических кислот (например, ацетат натрия), алколюаты щелочных металлов (например, метилат натрия, трет-бутилат калия и трет-бутилат натрия), фторид тетрабутиламмония, бис (три-н-бутилстанил) оксид и тому подобные.

Альтернативно, целевое соединение можно также получить в результате осуществления этой реакции в вышеуказанном растворителе, используя соль металла (например, соль щелочного металла, такую как соль натрия и калия) соединения (III) вместо самого соединения (III).

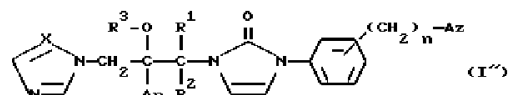
Количество используемого основания обычно составляет от около 2 до 100 эквивалентов, предпочтительно от около 2 до около 50 эквивалентов на один эквивалент соединения формулы (III) или его соли.

Количество соединения формулы (III) или его соли составляет от около 1 до около 100 эквивалентов, предпочтительно от около 1 до около 50 эквивалентов на один эквивалент соединения формулы (VI) или его соли.

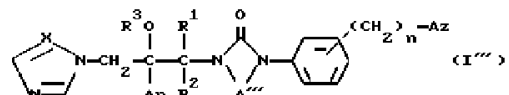
Температура реакции не имеет жестких пределов, но обычно она находится в интервале от около 0 до около 150°C, предпочтительно от около 10 до около 120°C.

Время реакции обычно составляет от нескольких минут до десятков часов (например, от тридцати минут до пятидесяти часов).

Соединение по настоящему изобретению, в котором A является этиленовой группой, необязательно замещенной низшим алкилом, или его соль можно получить, например, в результате каталитического восстановления соединения формулы (I'')



в которой символы имеют указанные выше значения; или его соли либо соединения формулы (I), в которой Y и Z обозначают метиновые группы, необязательно замещенные низшим алкилом, т.е. соединения формулы (I''')



в которой A''' является виниленовой группой, необязательно замещенной низшей алкильной группой, а другие символы имеют указанные выше значения; или его соли.

Вышеуказанную реакцию обычно осуществляют в присутствии одного растворителя или смеси таких растворителей, как вода и органические растворители, которые не препятствуют ходу реакции; такими растворителями являются кетоны (например, ацетон и метилэтилкетон), спирты (например, метанол, этанол, пропанол, изопропиловый спирт и бутанол), сложные эфиры (например, этилацетат), углеводороды (например, бензол, толуол, гексан и ксилол), органические карбоновые кислоты (например, уксусная кислота и пропионовая кислота) и тому подобные. Эту реакцию обычно осуществляют в присутствии катализатора. В качестве катализатора используют приемлемый металлический катализатор, такой как Pd/C. Реакцию восстановления осуществляют при давлении от атмосферного до около 150 кг/см² и температуре от комнатной до около 100°C.

Примеры солей вышеуказанных исходных соединений формул (II), (IV), (VI), (I'') и (I''') аналогичны солям соединений формулы (I).

Когда, в результате выполнения описанных выше реакций, получают соединения по настоящему изобретению или его соль, где R³ является атомом водорода, то полученное соединение или его соль можно с помощью известного способа превратить в соединение формулы (I), в котором R³ является ацильной группой, для чего это соединение обрабатывают соответствующим ацилирующим агентом R³L¹, где R³ является остатком алифатической или ароматической карбоновой кислоты (например, ацетилом, пропионоилом, бутилоилом, этоксикарбонилом, бензоилом, замещенным бензоилом) и L¹ обозначает удаляемую группу (например, атом галогена, такой как хлор, бром и тому подобные, активный эфир).

Вышеописанную реакцию обычно осуществляют в присутствии растворителя, который не препятствует ходу реакции, или без него. Примерами таких растворителей могут служить вода, кетоны, такие как ацетон; сульфоксиды, такие как диметилсульфоксид; простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран и диоксан; нитрилы, такие как ацетонитрил; ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол и ксилол; галогенированные

углеводороды, такие как дихлорметан, хлороформ и 1,2-дихлорэтан; сложные эфиры, такие как этилацетат; амиды, такие как диметилформамид, ацетамид, диметилацетамид; уреилены, такие как 1,3-диметил-2-имидазолидинон, и тому подобные. Для ускорения реакции в реакционную систему может быть добавлено основание (например, диметиламинопиридин, пиридин, пирролин и триэтиламин). Количество используемого основания обычно составляет от около 1 до около 100 эквивалентов на один эквивалент соединения формулы (I) или его соли.

Соединение по настоящему изобретению, полученное так, как было описано выше, можно выделить из реакционной смеси и очистить с помощью известных способов, таких как экстракция, концентрирование, нейтрализация, фильтрация, перекристаллизация, хроматография на колонках, тонкослойная хроматография и тому подобные.

Как указывалось выше, соединение по настоящему изобретению может иметь, по крайней мере, два стереоизомера. Такой стереоизомер, при желании, можно получить отдельно. Например, отдельный изомер можно получить в результате выполнения вышеописанной реакции, используя каждый отдельный изомер исходных соединений формул (II), (IV), (VI), (I'') и (I''') или их солей. Альтернативно, когда полученным продуктом является смесь двух или большего числа изомеров, их можно разделить на отдельные изомеры с помощью известных способов разделения, например путем получения соли при взаимодействии с оптически активной кислотой (например, камфорсульфоновой кислотой и винной кислотой), различных видов хроматографии фракционной перекристаллизации и тому подобных.

Соль соединения по настоящему изобретению можно получить известным способом, таким как добавление к соединению формулы (I) вышеуказанной неорганической или органической кислоты.

Исходное соединение формулы (II) или его соль, используемые в настоящем изобретении, где R^1 обозначает водород; R^2 обозначает метил; атом углерода, к которому присоединен Ar, имеет (S)-конфигурацию; и атом углерода, к которому присоединен R^2 , имеет (R)-конфигурацию (т.е. соединение формулы (VII) или его соль), можно получить, например, с помощью способа, представленного схемой 1 реакций (см. в конце описания),

где Me обозначает метил, Et - этил, Pr - пропил, Ph - фенил, (R) и (S) обозначают соответствующие конфигурации атомов углерода, DMF означает диметилформамид, а другие символы имеют указанные выше значения.

Исходное соединение (VIII), используемое в этой реакции, можно получить, например, с помощью способа, представленного схемой 2 реакций (см. в конце описания),

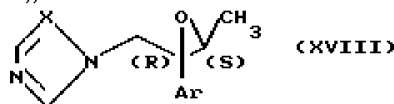
где THP означает тетрагидропиранильную группу, Ts - паратолуолсульфонильную группу, L^2 - атом галогена (например, хлор, бром, иод), DMSO - диметилсульфоксид, а другие символы имеют указанные выше

значения.

Промежуточное соединение (IX) можно получить, например, в соответствии со способом, представленным схемой 3 реакций (см. в конце описания),

где символы имеют указанные выше значения.

Исходное соединение (IV), используемое в настоящем изобретении, в котором R^1 обозначает атом водорода; R^2 обозначает метильную группу; атом углерода, к которому присоединен Ar, имеет (R)-конфигурацию; и атом углерода, к которому присоединен R^2 , имеет (S)-конфигурацию (т.е. соединение формулы (XVIII)):



в которой символы имеют указанные выше значения;

можно получить, например, с помощью способов, описанных в европейских патентах N 0421210A, N 0548553A или N 0567962A, или с помощью способа, приведенного в данном описании изобретения.

Исходное соединение (VI) или его соль, используемые в настоящем изобретении, где R^1 обозначает атом водорода; R^2 обозначает метильную группу; атом углерода, к которому присоединен Ar, имеет (S)-конфигурацию; атом углерода, к которому присоединен R^2 , имеет (R)-конфигурацию и L обозначает отщепляемую группу, выраженную R^4SO_3 , где R^4 имеет указанное выше значение (т.е. соединение формулы (XIX) или его соль), а также исходное соединение (II) или его соль, используемые в настоящем изобретении, где R^1 обозначает атом водорода; R^2 обозначает метильную группу; атом углерода, к которому присоединен Ar, имеет (S)-конфигурацию; и атом углерода, к которому присоединен R^2 , имеет (R)-конфигурацию (т.е. соединение формулы (VII) или его соль), можно получить, например, в соответствии со способом, представленным схемой 4 реакций (см. в конце описания),

где каждый L^3 , L^4 , L^5 и L^6 обозначает атом галогена (например, хлор, бром, иод), а другие символы имеют указанные выше значения.

Исходное соединение (XX) или его соль и исходное соединение (XXI) или его соль, используемые в вышеуказанной схеме реакций, где L^3 является атомом хлора (т.е. соединение (XXVI) или его соль) можно получить, например, в соответствии со способом, представленным схемой 5 реакций (см. в конце описания),

где R^5 обозначает низшую алкильную группу, L^7 - атом галогена (например, хлор, бром, иод), а другие символы имеют указанные выше значения.

Способ получения соединения формулы (XXXI) или его соли, где Ar обозначает 2,4-дифторфенил, как показано в приведенной схеме 6 реакций (см. в конце описания), описан в опубликованном патенте Японии N HEI 5(1993)-230038,

где $H_2/Pd-C$ обозначает каталитическое восстановление с использованием в качестве катализатора палладия на угле, а другие

символы имеют указанные выше значения.

Соединение (XXI) или его соль, где L^3 обозначает атом галогена, за исключением атома хлора, можно получить, используя соответствующий галогенирующий агент (например, $(COBr)_2$, PBr_3) вместо $(COCl)_2$, аналогично тому, как это указано на представленной схеме реакций.

Исходное соединение (V) или его соль, используемые в настоящем изобретении, где A обозначает $-N=CH-$, $-CH=CH-$ или $-CH_2=CH_2-$ (т.е. соединения формул (XXXVII), (XXXVIII) и (XXXIX) или соответственно их соли), можно получить, например, в соответствии со способом, представленным схемой 7 реакций (см. в конце описания),

где символы имеют указанные выше значения.

Кроме того, исходное соединение (V) или его соль, где A обозначает $-CH=N-$ (т.е. соединение формулы (XXXXIV) или его соль), можно получить, например, в соответствии со способом, представленным схемой 8 реакций (см. в конце описания),

где символы имеют указанные выше значения.

Исходные или промежуточные соединения, полученные выше, можно выделить из реакционных смесей и очистить с помощью известных методов, таких как экстракция, концентрирование, нейтрализация, фильтрация, перекристаллизация, хроматография на колонках, тонкослойная хроматография и тому подобные. Альтернативно, смесь реагентов можно использовать на следующей стадии, не выделяя из нее необходимые соединения.

Соединение по настоящему изобретению характеризуется низкой токсичностью и обладает высокой противогрибковой активностью с широким спектром противогрибкового действия, например, в отношении микроорганизмов рода *Candida* (например, *Candida albicans*, *Candida utilis*, *Candida glabrata* и т.д.), рода *Histoplasma* (например, *Histoplasma capsulatum* и т.д.), рода *Aspergillus* (например, *Aspergillus niger*, *Aspergillus fumigatus* и т.д.), рода *Cryptococcus* (например, *Cryptococcus neoformans* и т.д.), рода *Trichophyton* (например, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* и т.д.), рода *Microsporum* (например, *Microsporum gypsum* и т.д.), рода *Malassezia* (например, *Malassezia furfur* и т.д.) и тому подобных. Это соединение можно использовать для профилактики и лечения системного микоза и дерматомикоза (например, кандидоза, гистоплазмоза, аспергиллеза, криптококкоза, трихофитоза и микроспорумоза) у млекопитающих (например, у людей, домашних животных и домашней птицы), а также атопического дерматита. Кроме того, соединение по данному изобретению можно использовать в качестве противогрибкового средства в сельском хозяйстве.

При использовании соединения по настоящему изобретению для лечения людей безопасно вводить перорально или парентерально в виде фармацевтических композиций, таких как препараты для перорального приема (например, порошки, гранулы, таблетки, капсулы), препараты для

парентерального применения (например, инъекционный раствор) и препараты для наружного применения (например, назальные и дермальные), суппозитории (например, ректальные и вагинальные) и тому подобные, которые могут содержать только активное вещество или активное вещество в смеси с фармацевтически приемлемыми носителями, наполнителями или разбавителями. Содержание соединения по настоящему изобретению в фармацевтической композиции обычно составляет от 5 до 100 вес.%, предпочтительно от 20 до 100 вес.%, в препарате для перорального приема и от 5 до 30 вес.% в препарате для парентерального применения.

Эти препараты могут быть изготовлены с помощью хорошо известных методов, которые обычно применяются при изготовлении фармацевтических препаратов.

Например, соединение по настоящему изобретению можно получить в виде препаратов для инъекций, таких как водные растворы с диспергаторами (например, Tween 80 (Atlas Powder, США), HCO60 (Nikko Chemicals, Япония), карбоксиметилцеллюлоза или альгинат натрия), консервантами (например, метилпарабен, пропилпарабен, бензиловый спирт и хлорбутанол), изотоническими агентами (например, хлорид натрия, глицерин, сорбитол и глюкоза) и тому подобные, либо инъекционные растворы на масляной основе, которые получают путем растворения, суспендирования или эмульгирования активного вещества в растительном масле (например, оливковом масле, кунжутном масле, арахисовом масле, хлопковом масле и кукурузном масле), пропиленгликоле и тому подобном.

При изготовлении препаратов для перорального приема соединения по настоящему изобретению формируют прессованием с наполнителями (например, лактозой, сахаром и крахмалом), дезинтеграторами (например, крахмалом и карбонатом кальция), связующими веществами (например, крахмалом, аравийской камедью, карбоксиметилцеллюлозой, поливинилпирролидоном и гидроксипропилцеллюлозой), смазками (например, тальком, стеаратом магния и полиэтиленгликолем 6000) и тому подобными, после чего такие препараты, при необходимости, покрывают оболочкой в соответствии с известным методом с целью улучшения вкуса, высвобождения в кишечнике или достижения пролонгированного действия. Примерами веществ, используемых для оболочки, могут служить гидроксипропилметилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, полиоксиэтиленгликоль, Tween 80, Pluronic F68, фталат ацетата целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, сукцинат ацетата гидроксиметилцеллюлозы, Eudragit (Rohm, Западная Германия; сополимер метакриловой и акриловой кислот) и пигменты, такие как оксид титана и красный оксид железа.

Соединение по настоящему изобретению можно также использовать в виде твердых, полутвердых или жидких препаратов для наружного применения. Например, в случае

твердого препарата для наружного применения соединение по настоящему изобретению получают в виде порошкообразных композиций, содержащих только активное вещество или активное вещество в смеси с наполнителем (например, глюкозой, маннитом, крахмалом и микрокристаллической целлюлозой), загустителями (например, природной камедью, производными целлюлозы и полиакриловыми кислотами) и тому подобным. В случае полутвердого препарата для наружного применения предпочтение отдается препарату в виде геля на водной или масляной основе либо мази. Получение жидкого препарата для наружного применения практически аналогично получению инъекционных растворов, что дает масляные или водные суспензии. В вышеуказанные твердые, полутвердые или жидкие препараты могут быть введены регуляторы pH (например, угольная кислота, фосфорная кислота, лимонная кислота, хлористоводородная кислота и гидроксид натрия), антисептики (например, парагидроксibenзоаты, хлорбутанол и хлорид бензалкония) или тому подобные. В частности, этот препарат можно использовать для стерилизации или дезинфекции кожи или слизистой оболочки в виде мази, содержащей, например, от около 0,1 до 100 мг соединения по настоящему изобретению на один грамм вазелина или ланолина, используемого в качестве основы.

Соединение по настоящему изобретению можно получить в виде твердых, полутвердых или жидких суппозиторий на масляной или водной основе. Примерами веществ для масляной основы могут служить глицериды высших жирных кислот (например, масло какао и Witepsols (Dynamite-Nobel)), средние жирные кислоты (например, Migriols (Dynamite-Nobel)) или растительное масло (например, кунжутное масло, соевое масло и хлопковое масло) и тому подобные. Примерами веществ для водной основы могут служить полиэтиленгликоли, пропиленгликоли и примерами веществ для геля на водной основе являются природные камеди, производные целлюлозы, винильные полимеры, полиакриловые кислоты.

Доза соединения по настоящему изобретению может изменяться в зависимости от тяжести поражения, способа введения или тому подобного. В случае перорального введения взрослому нуждающемуся пациенту (вес 50 кг) для лечения кандидоза, например, доза активного вещества составляет от около 0,01 до 100 мг/кг в день, предпочтительно от около 0,1 до 50 мг/кг в день и более предпочтительно от около 1 до 20 мг/кг в день.

Когда соединение по настоящему изобретению применяется в качестве сельскохозяйственного противогрибкового средства, оно может быть растворено или диспергировано в приемлемом жидком носителе (например, растворителях) либо смешано или абсорбировано приемлемым твердым носителем (например, разбавителями и наполнителями), при необходимости, с последующим добавлением эмульгатора, суспендирующего агента, наполнителя, пенетранта (проникающего агента), загустителя, стабилизатора и т.д.,

что позволяет получить препарат в виде эмульсии, гидратирующего средства, порошка, гранул и тому подобного. Такие препараты можно получить с помощью известных методов. Количество соединения по настоящему изобретению составляет, например, от около 25 до 150 г, предпочтительно от около 40 до 80 г на один акр (0,405 га) орошаемого рисового поля с целью предупреждения перикюляриоза риса.

Примерами вышеуказанных жидких носителей являются вода, спирты (например, метиловый спирт, этиловый спирт, н-пропиловый спирт, изопропиловый спирт и этиленгликоль), простые эфиры (например, диоксан, тетрагидрофуран), алифатические углеводороды (например, керосин, осветительное масло и жидкое топливо), ароматические углеводороды (например, бензол и толуол), галогенированные углеводороды (например, метилхлорид и хлороформ), амиды кислот (например, диметилформамид и диметилацетамид), сложные эфиры (например, этилацетат и бутилацетат), нитрилы (например, ацетонитрил и пропионитрил) и тому подобные. Они могут быть использованы по отдельности или в виде смеси с приемлемым отношением концентраций компонентов смеси.

Примерами вышеуказанных твердых носителей являются растительный порошок (например, соевый порошок, порошкообразный табак и пшеничная мука), минеральный порошок (например, каолин и бентонит), глинозем, порошкообразная сера, активированный древесный уголь и тому подобные. Они могут быть использованы по отдельности или в виде смеси с приемлемым отношением концентраций компонентов смеси.

Наиболее предпочтительный вариант осуществления данного изобретения

Настоящее изобретение далее описывается посредством следующих справочных и рабочих примеров.

Спектры $^1\text{H-NMR}$ измерены спектрометром Varian Gemini типа 200 (200 МГц) с использованием тетраметилсилана в качестве внутреннего эталона. Все значения δ даны в миллионных долях (м.д.). При использовании смешанных растворителей величины, указанные в скобках (), представляют собой отношение концентраций всех растворителей в объемном отношении. За исключением особо оговоренных случаев, символ % обозначает вес.%. При выполнении хроматографии на силикагеле отношение растворителей представляет собой отношение концентраций смешанных растворителей в объемном отношении.

Символы, используемые в примерах, имеют следующие значения:

s: синглет; d: дублет; t: триплет; q: квартет; dd: двойной дублет; tt: тройной триплет; m: мультиплет; sh: широкий; J: константа взаимодействия.

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 1

2-(2,4-Дифторфенил)-2-[(1R)-1-(3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)оксиэтил]оксиран (82 г), полученный в соответствии со способом, описанным в публикации не прошедшей экспертизу заявки Японии N Hei 4 (1992)-74168, и паратолуолсульфонат

пиридиния (6,3 г) растворяют в этаноле (600 мл), полученный раствор перемешивают при температуре 55°C в течение 1 часа и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в этилацетате (1 л) и промывают водой (200 мл х 2). Водный слой экстрагируют этилацетатом (100 мл х 2). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над сульфатом магния и перегоняют при пониженном давлении, чтобы удалить растворитель. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюент: смесь гексана и этилацетата от 10/1 до 8/1 до 3/1) с получением (1R)-1-[2-(2,4-дифторфенил)-2-оксиранил]этанола (31,5 г) в виде бледно-желтого маслянистого вещества.

Спектр $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14-1.23 (3H, м), 1.77, 2.22 (1H), 2.80, 2.92 (1H), 3.27-3.32 (1H), 4.00-4.20 (1H, м), 6.75-6.94 (2H, м), 7.36-7.48 (1H, м).

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 2

(1R)-1-[2-(2,4-Дифторфенил)-2-оксиранил] этанол (31,5 г) и 3,5-динитробензоилхлорид (40 г) растворяют в метилхлориде (500 мл), в который при температуре ледяной бани по каплям добавляют триметиламин (24,1 мл). После этого смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3,5 часов, последовательно промывают ее водой (150 мл) и 5% водным раствором бикарбоната натрия, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Осажденные кристаллы фильтруют и промывают метилхлоридом. Маточный раствор и промывочные воды объединяют и отгоняют при пониженном давлении. К остатку добавляют этилацетат (25 мл) и метанол (300 мл), после чего смесь охлаждают на ледяной бане. Осажденные кристаллы собирают фильтрованием и перекристаллизовывают из смеси этилацетата (25 мл) и метанола (250 мл) с получением [(1R)-1-[(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-2-оксиранил]этил]-3,5-динитробензоата (28,7 г) в виде бесцветных игл. Т.пл. 104 - 107°C (после перекристаллизации из смеси этилацетата и гексана).

Спектр $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (3H, д.д., J=6.6 Гц, J=1.2 Гц), 3.01 (1H, д, J=4.6 Гц), 3.23 (1H, д, J=4.6 Гц), 5.33 (1H, к, J=6.6 Гц), 6.85-7.07 (2H, м), 7.54 (1H, м), 9.13 (2H, д, J=2.2 Гц), 9.25 (1H, т, J=2 Гц).

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 3

[(1R)-1-[(2R)-2-(2,4-Дифторфенил)-2-оксиранил] этил]-3,5- динитробензоат (50 г) растворяют в метаноле (2 л), в который при комнатной температуре по каплям добавляют 1 н. раствор гидроксида натрия (255 мл). Эту смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и нейтрализуют, добавляя 1 н. раствор хлористоводородной кислоты (127 мл). Продукт реакции концентрируют при пониженном давлении и добавляют этилацетат (1 л) и воду (200 мл). Смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушат над сульфатом магния и перегоняют при пониженном давлении, чтобы удалить растворитель. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюент:

смесь этилацетата и гексана 1/3) с получением (1R)-1-[(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-2-оксиранил]-этанола (25 г) в виде бледно-желтого маслянистого вещества.

Спектр $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (3H, д.д., J=6.6 Гц), 1.83 (1H, д, J=8 Гц), 2.80 (1H, д, J= 5.2 Гц), 3.30 (1H, д, J=5.2 Гц), 4.01-4.17 (1H, м), 6.75-6.93 (2H, м), 7.36-7.48 (1H, м).

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 4

К охлажденному на льду раствору (1R)-1-[(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-2-оксиранил] этанола (16,1 г) в тетрагидрофуране (320 мл) добавляют трифенилфосфин (63,3 г), бензойную кислоту (29,5 г) и диэтилазодикарбоксилат (42,0 г). Смесь перемешивают в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 6 часов. После добавления этилацетата (800 мл) и воды (500 мл) отделенный водный слой экстрагируют этилацетатом (200 мл). Объединенные органические слои последовательно промывают водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над сульфатом магния и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюент: смесь гексана и этилацетата от 15/1 до 7/1) с получением (1S)-1-[(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-2-оксиранил] -этил] бензоата (19,2 г) в виде бесцветной маслянистой жидкости.

Спектр $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (3H, д, J=6.6 Гц), 2.90 (1H, д, J=5.2 Гц), 3.28 (1H, д, J=5.2 Гц), 5.36 (1H, к, J=6.6 Гц), 6.74-6.94 (2H, м), 7.38-7.60 (4H, м), 7.94-8.01 (2H, м).

ИК ν макс чистый, см^{-1} : 1725, 1615, 1600, 1505, 1450, 1425.

(1S)-1-[(2R)-2-(2,4-Дифторфенил)-2-оксиранил] этил] бензоат (15,9 г) растворяют в метаноле (800 мл), в который при температуре ледяной бани добавляют 28% раствор метилата натрия в метаноле (12,9 мл), и перемешивают при комнатной температуре в течение 6 часов. После добавления 1 н. раствора хлористоводородной кислоты (63,2 мл) растворитель отгоняют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюент: смесь гексана и этилацетата от 6/1 до 2/1) с получением (1S)-1-[(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-2-оксиранил] этанола (9,7 г) в виде бесцветного маслянистого вещества.

Спектр $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, д.д., J=6.4 Гц, 1 Гц), 2.24 (1H, д, J=2 Гц), 2.92 (1H, д, J=5 Гц), 3.28 (1H, д, J=5 Гц), 4.12 (1H, д.к, J=6.4 Гц, 2 Гц), 6.77-6.95 (2H, м), 7.32-7.44 (1H, м).

ИК ν макс чистый, см^{-1} : 3420, 2980, 1615, 1600, 1500, 1425.

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 5

2-(2-Фторфенил)-2-[(1R)-1-(3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)этил] оксиранил, полученный в соответствии со способом, рассмотренным в европейском патенте N 0548553A, превращают в (1R)-1-[(2R)-2-(2-фторфенил)-2-оксиранил] этил] -3,5- динитробензоат по способу, описанному в справочных примерах 1 и 2. Бесцветные призмы (после перекристаллизации из этилацетата). Т.пл.

183-184°C.

Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1.47 (3H, д.д., J=6.6 Гц, 1.6 Гц), 3.03 (1H, д, J= 4.7 Гц), 3.23 (1H, д, J=4.7 Гц), 5.35 (1H, к, J=6.6 Гц), 7.09-7.59 (4H, м), 9.13 (2H, д, J=2.2 Гц), 9.23 (1H, т, J=2.2 Гц).

²³[α]_D = -24,7°C (с=1,0, в CHCl₃)

Элементный анализ для C₁₇H₁₃FN₂O₇

Рассчитано (%): С 54.26; Н 3.48; N 7.44

Найдено (%): С 54.23, Н 3.25; N 7.41

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 6

[(1R)-1-[(2R)-2-(2-Фторфенил)-2-оксиранил]этил] -3,5-динитробензоат превращают в (1R)-1-[(2R)-2-(2-фторфенил)-2-оксиранил]этанол по способу, описанному в справочном примере 3. Бесцветное маслянистое вещество.

Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1.17 (3H, д.д., J=6.6 Гц, 1.0 Гц), 1.78 (1H, д, J= 8.2 Гц), 2.81 (1H, д, J=5.3 Гц), 3.32 (1H, д, J=5.3 Гц), 4.09-4.23 (1H, м), 6.99-7.47 (4H, м).

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 7

(1R)-1-[(2R)-2-(2-Фторфенил)-2-оксиранил]этанол превращают в (1S)-1-[(2R)-2-(2-фторфенил)-2-оксиранил]этанол по способу, описанному в справочном примере 4. Бесцветное маслянистое вещество.

Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1.21 (3H, д, J=7 Гц), 2.27 (1H, д, J=2 Гц), 2.96 (1H, д, J=5 Гц), 3.30 (1H, д, J=5 Гц), 4.16 (1H, д.к., J=7 Гц, 2 Гц), 7.03-7.44 (4H, м).

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 8

2(2-Фторфенил)-2-[(1R)-1-(3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-оксиэтил] оксиранин, полученный в соответствии со способом, рассмотренным в европейском патенте N 0548553A, превращают в (1R)-1-[2(2-фторфенил)-2-оксиранил]этанол по способу, описанному в справочном примере 1. К охлажденному на льду раствору этого соединения (34,77 г) в тетрагидрофуране (600 мл) добавляют трифенилфосфин (127,21 г), 3,5-динитробензойную кислоту (102,88 г) и диэтилазодикарбоксилат (84,47 г). Смесь перемешивают в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 7 часов, а затем добавляют этилацетат (600 мл), диизопропиловый эфир (100 мл) и воду (800 мл). Отделенный водный слой экстрагируют этилацетатом (600 мл, 400 мл). Органические слои объединяют, последовательно промывают водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюент: смесь гексана и этилацетата 5/1) и перекристаллизовывают из этилацетата с получением [(1S)-1-[(2R)-2-(2-фторфенил)-2-оксиранил]этил]-3,5-динитробензоата (23,15 г) в виде бесцветных игл.

Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1.47 (3H, д, J=7 Гц), 2.97 (1H, д, J=5 Гц), 3.29 (1H, д, J=5 Гц), 5.43 (1H, к, J=7 Гц), 7.02-7.56 (4H, м), 9.06 (2H, д, J=2 Гц), 9.21 (1H, т, J=2 Гц).

Это соединение (22,91 г) растворяют в метаноле (700 мл), в который при температуре ледяной бани добавляют водный раствор 1 н. раствора гидроксида натрия (146,4 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа.

5

После добавления 1 н. раствора хлористоводородной кислоты (85,5 мл) растворитель отгоняют при пониженном давлении. К остатку добавляют этилацетат (500 мл) и воду (500 мл). Отделенный органический слой последовательно промывают водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюент: смесь гексана и этилацетата 3/1) с получением (1S)-1-[(2R)-2-(2-фторфенил)-2-оксиранил]этанола (10,76 г) в виде бесцветного маслянистого вещества. Этот продукт идентичен соединению, полученному в справочном примере 7.

10

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 9

Смесь 4-фторнитробензола (3,1 г), 4-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)-фенил]-3(2H, 4H)-1,2,4-триазолона (5,8 г), карбоната калия (13,8 г) и N,N-диметилформамида (60 мл) перемешивают при температуре 80°C в течение 2 часов. Продукт реакции охлаждают и выливают в воду (500 мл). Эту смесь нейтрализуют хлористоводородной кислотой и осажденные кристаллы собирают фильтрованием. Полученные таким образом кристаллы растворяют в этилацетате (300 мл) и сушат над безводным сульфатом магния. После фильтрации фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток кристаллизуют из смеси этилацетата и диизопропилового эфира с получением 2-(4-нитрофенил)-4-[(4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)фенил]-3(2H, 4H)-1,2,4-триазолона (5,5 г, 67%) в виде желтого кристаллического порошка. Т.пл.: 161-162°C.

20

25

30

35

СПРАВОЧНЫЕ ПРИМЕРЫ 10-14

Соединения, представленные в таблице 1, получены по той же методике, как в справочном примере 9.

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 15

4-Фторнитробензол (21 г) подвергают взаимодействию с 1H-1,2,3-триазолом (12,4 г) в соответствии с процедурой, описанной в справочном примере 9. Продукт реакции охлаждают и выливают в воду. Осажденные кристаллы собирают фильтрованием и очищают хроматографией на силикагеле (элюент: дихлорметан и смесь дихлорметана и ацетона 8/1). Первую элюированную фракцию перекристаллизовывают из смеси дихлорметана и диизопропилового эфира с получением 2-(4-нитрофенил)-2H-1,2,3-триазола (18,8 г) в виде бледно-желтых призм. Т.пл. : 183-184°C.

40

45

50

Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7.90 (2H, с), 8.28 (2H, д.т., J = 9.4 Гц, J=2.4 Гц), 8.38 (2H, д.т., J=9.4 Гц, J=2.4 Гц).

55

Далее, вторую элюированную фракцию перекристаллизовывают из смеси дихлорметана и диизопропилового эфира с получением 1-(4-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазола (6,02 г) в виде бледно-желтых призм. Т.пл.: 205-206°C.

60

Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7.92 (1H, д, J=1.4 Гц), 8.00 (2H, д.т., J=9 Гц, J=2.4 Гц), 8.13 (1H, д, J=1.4 Гц), 8.44 (2H, д.т., J=9 Гц, J=2.4 Гц).

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 16

2-(4-Нитрофенил)-4-[(4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)фенил]-3(2H, 4H)-1,2,4-триазолон

(5,5 г) и 10% палладированный уголь (влажность 50%, 0,5 г) добавляют к метанолу (200 мл). Смесь подвергают каталитической гидрогенизации при нормальной температуре и нормальном давлении. После прекращения абсорбции водорода добавляют дихлорметан (200 мл) и удаляют катализатор фильтрованием. Катализатор промывают дихлорэтаном (50 мл). Промывочные воды и фильтрат объединяют и перегоняют при пониженном давлении с получением 2-(4-аминофенил)-4-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)фенил]-3(2Н, 4Н)-1,2,4-триазолона (4,6 г, 90%) в виде белого твердого вещества. Это соединение используют в следующем способе получения без дальнейшей очистки.

СПРАВОЧНЫЕ ПРИМЕРЫ 17-21

Соединения, представленные в таблице 2, получены по той же методике, как в справочном примере 16.

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 22

Хлорид железа (3) (0,2 г) и активированный уголь (2,0 г) добавляют к раствору

1-(4-нитрофенил)-3-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси) фенил]-2(1Н,3Н)-имидазолон (20,5 г) в смеси метанола и тетрагидрофурана (75 мл:75 мл), в который в течение 10 минут по каплям добавляют гидразингидрат (8,0 мл). После нагревания этой смеси с обратным холодильником при перемешивании в течение 14 часов в нее добавляют хлорид железа (3) (0,2 г), активированный уголь (2,0 г) и гидразингидрат (8,0 мл), после чего реакционную смесь продолжают нагревать с обратным холодильником при перемешивании еще 6 часов. Активированный уголь отфильтровывают и промывают метанолом (100 мл). Фильтрат и промывочную воду объединяют и отгоняют при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток растворяют в этилацетате (700 мл). Этилацетатный слой промывают водой (200 мл х 4), сушат над безводным сульфатом магния и отгоняют при пониженном давлении с получением 1-(4-аминофенил)-3-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси) фенил]-2-(1Н,3Н)-имидазолон (18,1 г, 95%) в виде бледно-желтого порошка. Т.пл.: 178-179°C.

Элементный анализ для $C_{18}H_{15}F_4N_{23}O_2$

Рассчитано (%): С 56.70; Н 3.96; N 11.02

Найдено (%): С 56.58; Н 3.93; N 11.21

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 23

В соответствии с процедурой, описанной в справочном примере 22, при использовании в качестве исходного вещества

1-(4-нитрофенил)-3-[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]-2(1Н, 3Н)-имидазолон получают 1-(4-аминофенил)-3-[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]-2 (1Н, 3Н)-имидазолон. Т.пл. 150-151°C.

Элементный анализ для $C_{17}H_{13}F_4N_3O_2$

Рассчитано (%): С 55.59; Н 3.57; N 11.44

Найдено (%): С 55.74; Н 3.40; N 11.49

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 24

2-(4-Аминофенил)-4-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)-фенил]-3 (2Н, 4Н)-1,2,4-триазолон (4,6 г) и пиридин (1,43 г) растворяют в этилацетате (200 мл). К полученному раствору при комнатной температуре по каплям добавляют раствор фенилхлоркарбоната (2,83 г) в этилацетате (20 мл). Закончив добавление, реакционный

раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем к нему добавляют воду (200 мл), этилацетат (600 мл) и тетрагидрофуран (300 мл). Отделенный органический слой последовательно промывают 5% фосфорной кислотой (200 мл х 2) и водой (200 мл), сушат над безводным сульфатом магния и фильтруют. Фильтрат концентрируют до около 50 мл и осажденные кристаллы собирают фильтрованием. Полученные таким образом кристаллы промывают диэтиловым эфиром и сушат с получением фенил-4-[5-оксо-4-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)фенил]-1Н, 4Н-1, 2,4-триазол-1-ил]фенилкарбамата (5,6 г, 93%) в виде бесцветных чешуйчатых кристаллов. Т.пл.: 204-206°C.

Элементный анализ для $C_{24}H_{18}F_4N_4O_4$

Рассчитано (%): С 57.37; Н 3.61; N 11.15

Найдено (%): С 57.50; Н 3.67; N 11.13

СПРАВОЧНЫЕ ПРИМЕРЫ 25-31

Соединения, представленные в таблице 3, получены по той же методике, что и в справочном примере 24.

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 32

Фенил-4-[5-оксо-4-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)фенил]-1Н, 4Н-1,2,4-триазол-1-ил] фенилкарбамат (5,6 г) добавляют к смеси этанола (100 мл) и тетрагидрофурана (100 мл). К реакционной смеси при перемешивании добавляют гидразингидрат (3 г). Продукт реакции перемешивают при температуре 80 °С в течение 2 часов и концентрируют при пониженном давлении до около 20 мл. После добавления воды (100 мл) осажденные кристаллы собирают фильтрованием, промывают этанолом и сушат при пониженном давлении с получением 4-[4-[5-оксо-4-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси) фенил]-1Н,4Н-1,2,4-триазол-1-ил]-фенил]семикарбазид (4,8 г, 98%) в виде бесцветных призм. Т.пл.: >350°C.

Элементный анализ для $C_{18}H_{16}F_4N_6O_3$

Рассчитано (%): С 49.10; Н 3.66; N 19.08

Найдено (%): С 48.95; Н 3.72; N 19.20

СПРАВОЧНЫЕ ПРИМЕРЫ 33-37

Соединения, представленные в таблице 4, получены по той же методике, что и в справочном примере 32.

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 40

4-[4-[5-Оксо-4-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)фенил]-1Н,4Н-1,2,4-триазол-1-ил] фенил]семикарбазид (4,75 г) добавляют к N,N-диметилформамиду (60 мл). К этой смеси добавляют уксусную кислоту (4 г) и ацетат формамидина (6 г), после чего полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов, а затем при температуре 80°C в течение 1,5 часов. После охлаждения реакционный раствор разбавляют водой (30 мл). Осажденные кристаллы собирают фильтрованием и промывают водой (100 мл). Кристаллы сушат и при нагревании растворяют в смеси тетрагидрофурана (300 мл) и этилацетата (600 мл). Полученный таким образом раствор сушат над безводным сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. К остатку добавляют этилацетат (50 мл), осажденные кристаллы собирают фильтрованием и перекристаллизовывают из тетрагидрофурана с получением 4-[4-[5-

окси-4-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)фенил]-1Н, 4Н-1,2,4- триазол-1-ил] фенил]-3(2Н, 4Н)-1,2,4-триазолона (2,4 г, 49%) в виде белого кристаллического порошка. Т. пл.: 297-298°C.

Элементный анализ для $C_{19}H_{14}F_4N_6O_3$

Рассчитано (%): С 50.67; Н 3.13; N 18.66

Найдено (%): С 50.49; Н 3.20; N 18.50

СПРАВОЧНЫЕ ПРИМЕРЫ 41-47

Соединения, представленные в таблице 5, получены по той же методике, что и в справочном примере 40.

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 48

Смесь

фенил-4-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенилкарбамата (13 г), 2,2-диэтоксипропаноламина (7,4 г) и пиридина (3,67 г) нагревают при температуре 50°C в течение 3 часов. Продукт реакции охлаждают и осажденные кристаллы промывают смесью диизопропилового эфира и петролейного эфира (1:1, 100 мл х 2) с получением

1-(2,2-диэтоксипропил)-3-[4-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил] мочевины (14,5 г) в виде бесцветного кристаллического порошка. Т.пл.: 139-140°C.

Спектр 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ : 1.25 (6H, т, J=7.2 Гц), 3.43 (2H, т, J=5 Гц), 3.52-3.85 (4H, м), 4.57 (1H, т, J=5 Гц), 5.08-5.18 (1H, м), 7.16 (1H, ш), 7.49 (2H, д, J=9.4 Гц), 7.57 (2H, д, J=9.4 Гц), 8.48 (1H, с).

СПРАВОЧНЫЕ ПРИМЕРЫ 49-50

Соединения, представленные в таблице 6, получены по той же методике, что и в справочном примере 48.

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 51

1-(2,2-Диэтоксипропил)-3-[4-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]мочевину (14,5 г) растворяют в смеси метанола (214 мл) и

воды (85 мл), в которую по каплям добавляют разбавленную хлористоводородную кислоту (0,48 М раствор, 104 мл). После перемешивания реакционного раствора при комнатной температуре в течение 14 часов осажденные кристаллы собирают фильтрованием с получением 1-[4-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]-2-(1Н, 3Н)-имидазолон (8,0 г) в виде бесцветного кристаллического порошка. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении до около 200 мл и осажденные кристаллы собирают фильтрованием с получением дополнительного количества (1,08 г) целевого продукта. Т.пл.: 294-296°C.

СПРАВОЧНЫЕ ПРИМЕРЫ 52-53

Соединения, представленные в таблице 7, получены по той же методике, что и в справочном примере 51.

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 54

К раствору

(1S)-1-[(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-2-оксиранил]этанола (1,0 г) в дихлорметане (14 мл) при температуре -78°C в атмосфере азота добавляют диизопропилэтиламин (0,96 мл), в который в течение 5 минут по каплям добавляют ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (0,93 мл). Реакционный раствор перемешивают при температуре -78°C в течение 20 минут, а затем при температуре -25°C в течение 25 минут, после чего этот раствор концентрируют до около 10 мл при температуре -10°C. Концентрированный раствор очищают с помощью флэш-хроматографии на колонках с

силикагелем и элюируют смесью дихлорметана и гексана (1:1). Требуемую фракцию концентрируют до около 10 мл. Осадок добавляют при температуре -14°C к раствору, полученному из 4-[4-[5-оксо-4-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)фенил]-1Н, 4Н-1,2,4- триазол-1-ил] фенил]-3(2Н, 4Н)-1,2,4-триазолона (2,1 г), диметилформамида (40 мл), диметилсульфоксида (50 мл) и гидрида натрия (60% суспензия в масле, 180 мг). Полученную смесь перемешивают при температуре -14°C в течение 20 минут, а затем при температуре -5°C в течение 20 минут. Реакционный раствор разбавляют водой (500 мл) и экстрагируют дихлорметаном (300 мл х 2). Дихлорметановый слой последовательно промывают водой (200 мл х 2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом магния и отгоняют при пониженном давлении с получением бесцветного порошка. Продукт очищают хроматографией на силикагеле (элюент: смесь гексана и этилацетата от 1/1 до 1/2) и кристаллизуют из смеси этилацетата и гексана с получением

2-[(1R,2S)-2-(2,4-дифторфенил)-2,3-эпокси-1-метилпропил]

4-[4-[5-оксо-4-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)фенил]-

1Н-1,2,4-триазол-1-ил]фенил]-3(2Н,4Н)-1,2,4-триазолона (0,29 г) в виде бесцветного кристаллического порошка. Т.пл.: 181-183°C.

Элементный анализ для $C_{29}H_{20}F_6N_6O_4$

Рассчитано (%): С 55.07; Н 3.51; N 13.29

Найдено (%): С 55.12; Н 3.34; N 13.24

СПРАВОЧНЫЕ ПРИМЕРЫ 55-63

Соединения, представленные в таблице 8, получены по той же методике, что и в справочном примере 40.

СПРАВОЧНЫЕ ПРИМЕРЫ 64-72

Соединения, представленные в таблице 9, получены так же, как в справочном примере 51.

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 73

1-[4-(1Н-1-Тетразолил)фенил]-2-(1Н, 3Н)-имидазолон (5,0 г) растворяют в уксусной кислоте (500 мл) и добавляют 10% палладированный уголь (влажность 50%, 5,0 г). Полученную смесь перемешивают в атмосфере водорода при температуре 40°C в течение 4 часов. Катализатор отфильтровывают и промывают уксусной кислотой. Фильтрат и промывочные воды объединяют и отгоняют при пониженном давлении. Остаток кристаллизуют из этанола с получением

1-[4-(1Н-1-тетразолил)-фенил]-2-имидазолидина (4,1 г) в виде бесцветных кристаллов. Т.пл.: 237-240°C (разложение).

Спектр 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ : 3.45 (2H, т, J=7 Гц), 3.93 (2H, т, J=7 Гц), 7.20 (1H, с), 7.82 (4H, с), 10.02 (1H, с).

Элементный анализ для $C_{10}H_{10}N_6O$

Рассчитано (%): С 52.17; Н 4.38; N 36.50

Найдено (%): С 51.99; Н 4.33; N 36.41

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 74

Диизопропилэтиламин (1,15 мл) добавляют в атмосфере азота при температуре -78°C к раствору (1S)-1-[(2R)-2-(2,4-дифторфенил)-2-оксиранил]этанола (1,20 г) в дихлорметане (26 мл), в который в течение 5 минут по

каплям добавляют ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (1,10 мл). Смесь перемешивают при температуре -78 °С в течение 20 минут, а затем при температуре -30 °С в течение 15 минут. После добавления гексана (26 мл) смесь очищают флэш-хроматографией на колонках с силикагелем и элюируют смесью дихлорметана и гексана (1: 1). Требуемую фракцию концентрируют до около 20 мл. Остаток добавляют при температуре -30 °С к раствору, полученному из 1-[4-(1Н-1-тетразолил)фенил]-2(1Н, 3Н)-имидазолон (940 мг), диметилформамида (20 мл), диметилсульфоксида (10 мл), тетрагидрофурана (10 мл) и гидрида натрия (72% суспензия в масле, 126 мг). Полученную смесь перемешивают в течение 20 минут при температуре -30 °С, а затем в течение 40 минут при температуре ледяной бани. Добавляют воду (100 мл) и экстрагируют смесь этилацетатом (150 мл). Этилацетатный слой последовательно промывают водой (100 мл х 2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом магния и отгоняют при пониженном давлении с получением бесцветного порошка. Продукт очищают хроматографией на силикагеле (элюент: смесь гексана и этилацетата 1/3) с получением 1-[(1R,2S)-2-(2,4-дифторфенил)-2,3-эпокси-1-метилпропил]-3-[4-(1Н-1-тетразолил)фенил]-2(1Н,3Н)-имидазолон (0,13 г) и (2R)-2-(2,4-дифторфенил)-2-[(1R)-1-[1-[4-(1Н-1-тетразолил)фенил]-2-имидазолил]окси]этил]оксирана (0,05 г).

1-[(1R, 2S)-2-(2,4-Дифторфенил)-2,3-эпокси-1-метилпропил]-3-[4-(1Н-1-тетразолил)фенил]-2(1Н,3Н)-имидазолон бесцветный кристаллический порошок. Т. пл.: 205-207 °С.

Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1.39 (3H, д, J=7 Гц), 2.73 (1H, д, J=5 Гц), 2.83 (1H, д, J=5 Гц), 5.09 (1H, к, J=7 Гц), 6.52 (1H, д, J=3 Гц), 6.66 (1H, д, J=3 Гц), 6.81-6.96 (2H, м), 7.36-7.48 (1H, м), 7.78 (2H, д, J=9 Гц), 7.94 (2H, д, J=9 Гц), 9.02 (1H, с).

Масс-спектр вторичных ионов (МН⁺): 411
СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 75

Диизопропилэтиламин (1,27 мл) добавляют в атмосфере азота при температуре -78 °С к раствору (1S)-1-[(2R)-2-(2-фторфенил)-2-оксиранил]этанола (1,21 г) в дихлорметане (25 мл), в который в течение 5 минут по каплям добавляют ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (1,22 мл). Реакционный раствор перемешивают при температуре -78 °С в течение 15 минут, а затем при температуре -30 °С в течение 15 минут. Полученный раствор разбавляют гексаном (25 мл), очищают флэш-хроматографией на колонках с силикагелем и элюируют смесью дихлорметана и гексана (1: 1). Требуемую фракцию концентрируют до около 20 мл. Остаток добавляют при температуре -30 °С к раствору, полученному из 1-[4-(1Н-1-тетразолил)фенил]-2(1Н,3Н)-имидазолон (1,14 г), 1-метил-

2-пирролидона (30 мл) и 72% суспензии гидрида натрия в масле (150 мг). Реакционный раствор перемешивают при температуре -30 °С в течение 15 минут, а затем при температуре -10 °С в течение 15 минут. Добавляют воду (100 мл) и экстрагируют смесь этилацетатом (150 мл). Этилацетатный слой последовательно промывают водой (100 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом магния и отгоняют при пониженном давлении с получением бесцветного порошка. Продукт очищают хроматографией на силикагеле (элюент: смесь гексана и этилацетата 1/3) с получением

1-[(1R,2S)-2-(2-фторфенил)-2,3-эпокси-1-метилпропил]-3-[4-(1Н-1-тетразолил)фенил]-2(1Н, 3Н)-имидазолон (0,39 г) и (2R)-2-(2-фторфенил)-2-[(1R)-1-[1-[4-(1Н-1-тетразолил)фенил]-2-имидазолил-окси]этил]оксирана (0,18 г).

1-[(1R, 2S)-2-(2-Фторфенил)-2,3-эпокси-1-метилпропил]-3-[4-(1Н-1-тетразолил)фенил]-2(1Н,3Н)-имидазолон бесцветным кристаллический порошок.

Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1.39 (3H, д, J=7 Гц), 2.76 (1H, д, J=5 Гц), 2.84 (1H, д, J=5 Гц), 5.15 (1H, к, J=7 Гц), 6.55 (1H, д, J=3 Гц), 6.67 (1H, д, J=3 Гц), 7.06-7.49 (4H, м), 7.79 (2H, д, J=9 Гц), 7.96 (2H, д, J=9 Гц), 9.04 (1H, с).

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 76

Смесь (5)-этиллактата (75 г) и морфолина (164 г) нагревают при температуре 80 °С в течение 64 часов. Реакционный раствор концентрируют и остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюент: смесь гексана и этилацетата 4/1 и этилацетат) с получением 4-[(S)-2-гидроксипропионил]морфолина (69,4 г) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. Моногидрат паратолуолсульфокислоты (0,82 г) добавляют к раствору 4-[(S)-2-гидроксипропионил]морфолина (69,4 г) в дихлорметане (300 мл), в который при температуре ледяной бани по каплям добавляют 3,4-дигидро-2Н-пиран (40,3 г).

Реакционный раствор перемешивают при 0 °С в течение 30 минут и промывают 5% водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют, после чего остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюент: смесь гексана и этилацетата 8/1 и этилацетат) с получением 4-[(2S)-2-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)пропионил]морфолина (89,1 г) в виде бледно-желтого маслянистого вещества.

1-Бром-2-фторбензол (15 г) и 4-[(2S)-2-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)пропионил]морфолин (40 г) растворяют в тетрагидрофуране (200 мл), в который добавляют магний (стружки: 4,4 г). Смесь интенсивно перемешивают. Реакционную колбу охлаждают, когда температура реакционного раствора повышается до 35 °С, и в течение 10 минут добавляют 1-бром-2-фторбензол (16,7 г), поддерживая температуру реакции равной 35-37 °С. После перемешивания реакционного раствора при температуре 30-35 °С в течение

2 часов его охлаждают на ледяной бане. Добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония (100 мл) и экстрагируют смесь этилацетатом (200 мл х 2, 100 мл). Экстракт последовательно промывают водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом магния и перегоняют при пониженном давлении, чтобы удалить растворитель. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюент: смесь гексана и этилацетата от 10/1 до 5/1) с получением (2S)-2'-фтор-2-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)пропиофенона (22,4 г) в виде бледно-желтого маслянистого вещества.

(2S)-2'-Фтор-2-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)-пропиофенон (25 г) растворяют в этаноле (200 мл), в который добавляют паратолуолсульфонат пиридиния (1,28 г). Реакционный раствор перемешивают при температуре 55°C в течение 2,5 часов, а затем концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюент: смесь гексана и этилацетата от 9/1 до 5/1) с получением (2S)-2'-фтор-2-гидроксипропиофенона (16,4 г) в виде бесцветного маслянистого вещества.

ИК(чистый): 1690 (C=O) см⁻¹

Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1.41 (3H, д.д., J=7 Гц, J=1.4 Гц), 3.78 (1H, д, J= 6 Гц), 4.98-5.15 (1H, м), 7.12-7.36 (2H, м), 7.54-7.68 (1H, м), 7.90-8.00 (1H, м).

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 77

(2S)-2', 4'-Дифтор-2-гидроксипропиофенон (полученный по способу, описанному в публикации не прошедшей экспертизу заявки Японии N Hei 5 (1993)-230038) (26,01 г) растворяют в дихлорметане (300 мл), в который в атмосфере азота при температуре -60°C добавляют диизопропилэтиламин (19,90 г), а затем в течение 20 минут по каплям добавляют ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (25,90 мл). Температуру реакции постепенно повышают до -30°C, после чего реакционный раствор перемешивают еще 30 минут. Реакционный раствор очищают хроматографией на силикагеле (силикагель 400 г, элюент: смесь дихлорметана и гексана 1/1) с получением (2S)-2',4'-дифтор-2-трифторметансульфонилоксипропиофенона (39,21 г) в виде бледно-желтого маслянистого вещества.

Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1.73 (3H, д.д., J=7.0 Гц, J=1.6 Гц), 5.93 (1H, к, J=7.0 Гц), 6.90-7.12 (2H, м), 8.03 (1H, д.т., J=6.4 Гц, J=8.6 Гц).

[α]_D²³ = +29,2° (с=1,12, MeOH)

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 78

(2S)-2'-Фтор-2-гидроксипропиофенон, полученный по способу, описанному в справочном примере 76, (3,36 г) растворяют в дихлорметане (30 мл). К полученному раствору в атмосфере азота при температуре -60°C добавляют диизопропилэтиламин (4,18 мл), после чего к этой смеси в течение 2 минут по каплям добавляют ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (4,03 мл). После того, как температура реакционной смеси постепенно повысится до -25 °C, реакционный раствор перемешивают в течение 30 минут. Реакционный раствор

очищают хроматографией на силикагеле (силикагель 60 г, элюент: смесь дихлорметана и гексана 1/1) с получением (2S)-2'-фтор-2-трифторметансульфонилоксипропиофенона (5,30 г) в виде бледно-желтого маслянистого вещества.

Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1.73 (3H, д.д., J=7 Гц, J=1.6 Гц), 6.49 (1H, к, J= 7 Гц), 7.15-7.38 (2H, м), 7.58-7.72 (1H, м), 7.97 (1H, д.т., J=1.8 Гц, J= 7.6 Гц).

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 79

1-[4-(1H-1,2,4-Триазол-1-ил)фенил]-2-(1H,3H)-имидазолон (3,39 г) растворяют в 1-метил-2-пирролидоне (220 мл), в который добавляют 72% суспензию гидроксида натрия в масле (528 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционный раствор охлаждают на ледяной бане и в течение 15 минут по каплям добавляют к раствору (2S)-2'-фтор-2-трифторметансульфонилоксипропиофенона (4,7 г) в тетрагидрофуране (100 мл), который предварительно охлаждают до -20°C. Закончив добавление, температуру реакции повышают до 10°C в течение 30 минут, после чего реакционный раствор перемешивают еще 12 часов. Реакционный раствор разбавляют уксусной кислотой (10 мл) и этилацетатом (500 мл), последовательно промывают водой (250 мл х 2), 0,5 н. раствором хлористоводородной кислоты (250 мл х 2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (250 мл), сушат над безводным сульфатом магния и перегоняют при пониженном давлении, чтобы удалить растворитель. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (силикагель, элюент: смесь гексана, этилацетата и уксусной кислоты 1/4/0,06) и перекристаллизовывают из диизопропилового эфира (25 мл) с получением 1-[(1R)-2-фторфенил]-2-оксо-1-метилэтил]-3-[4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-фенил]-2 (1H, 3H)-имидазолон в виде бесцветного кристаллического порошка.

Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1.65 (3H, д, J=7.2 Гц), 5.82 (1H, к, J=7.2 Гц), 6.64 (1H, д, J=3.2 Гц), 6.70 (1H, д, J=3.2 Гц), 7.14-7.31 (2H, м), 7.53-7.94 (6H, м), 8.11 (1H, с), 8.56 (1H, с).

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 80

1-[4-(1H-1-Тетразолил)фенил]-2-(1H, 3H)-имидазолон (0,94 г) растворяют в 1-метил-2-пирролидоне (25 мл), в который добавляют 72% суспензию гидроксида натрия в масле (0,126 г). Реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. Продукт реакции охлаждают на льду и в течение 10 минут по каплям добавляют к раствору (2S)-2'-фтор-2-трифторметансульфонилоксипропиофенона (1/57 г) в тетрагидрофуране (25 мл), охлажденному до -10°C. Закончив добавление, температуру реакции повышают до 0°C в течение 15 минут, после чего реакционный раствор перемешивают в течение 30 минут. Реакционный раствор разбавляют уксусной кислотой (3 мл) и этилацетатом (100 мл), последовательно промывают водой (50 мл х 2), 0,5 н. раствором хлористоводородной кислоты (50 мл х 2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушат над безводным сульфатом магния и перегоняют при

пониженном давлении, чтобы удалить растворитель. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюент: смесь гексана, этилацетата и уксусной кислоты 1/3/0,05) и перекристаллизовывают из диизопропилового эфира (20 мл) с получением

1-[(1R)-2-фторфенил]-2-оксо-1-метилэтил]-3-[4-(1H-1-тетразолил)фенил]-2(1H, 3H)-имидазолон (0,22 г) в виде бесцветного кристаллического порошка. Т.пл.: 162-164°C.

Спектр $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.66 (3H, д, $J=7.2$ Гц), 5.83 (1H, к, $J=7.2$ Гц), 6.67 (1H, д, $J=3.2$ Гц), 6.74 (1H, д, $J=3.2$ Гц), 7.16-7.33 (2H, м), 7.54-7.98 (2H, м), 7.77 (2H, д, $J=9$ Гц), 7.91 (2H, д, $J=9$ Гц), 9.03 (1H, с).

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 81

Хлорметилизопропоксидиметилсилан (2,14 г) и магний (для реакции Гриньяра, 313 мг) добавляют к тетрагидрофурану (15 мл), после чего смесь нагревают до 60°C. К полученной смеси добавляют магний в виде стружки, который активируют метилиодидом, и перемешивают смесь на бане при температуре 60°C в течение 3 часов.

Полученный таким образом раствор реактива Гриньяра в течение 10 минут при температуре ледяной бани по каплям добавляют к раствору 1-[(1R)-2-(2-фторфенил)-2-оксо-1-метил-этил]-3-[4-(1H-1-тетразолил)фенил]-2(1H,3H)-имидазолон (1 г) в тетрагидрофуране (150 мл) и перемешивают смесь в течение 30 минут. Охлажденный насыщенный водный раствор хлорида аммония (30 мл) и охлажденную воду (100 мл) добавляют при температуре ледяной бани и экстрагируют смесь этилацетатом (200 мл). Экстракт промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывают из смеси диизопропилового эфира и этилацетата с получением 1-[(1R, 2S)-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-(изопропоксидиметилсилил)-1-метилпропил]-3-[4-(1H-1-тетразолил)фенил]-2(1H, 3H)-имидазолон (637 мг) в виде бесцветного кристаллического порошка.

Спектр $^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-DMCO}$) δ : -0.30 (3H, с), -0.28 (3H, с), 0.99-1.64 (11H, м), 3.83 (1H, квинтет, $J=6$ Гц), 4.81 (1H, к, $J=7$ Гц), 5.21 (1H, ш), 6.93-7.77 (6H, м), 8.05 (2H, д, $J=9$ Гц), 8.17 (2H, д, $J=9$ Гц), 10.17 (1H, с).

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 82

1-[(1R, 2S)-2-(2-Фторфенил)-2-гидрокси-3-(изопропоксидиметилсилил)-1-метилпропил]-3-[4-(1H-1-тетразолил)фенил]-2-(1H,3H)-имидазолон (1 г) растворяют в смеси метанола и тетрагидрофурана (1:1, 20 мл), в которую добавляют 30% водный раствор перекиси водорода (2 мл) и бикарбонат натрия (157 мл). Смесь нагревают при температуре 50°C в течение 4 часов, затем охлаждают и экстрагируют этилацетатом (100 мл). Экстракт последовательно промывают водой (30 мл), водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (30 мл x 2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушат над сульфатом магния и перегоняют при пониженном давлении,

чтобы удалить растворитель. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюент: смесь гексана и этилацетата 1/4) и перекристаллизовывают из диэтилового эфира (20 мл) с получением 1-[(1R,2S)-2-(2-фторфенил)-2,3-дигидрокси-1-метилпропил]-3-[4-(1H-1-тетразолил)фенил]-2-(1H,3H)-имидазолон (440 мг) в виде бесцветного кристаллического порошка.

Спектр $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (3H, д, $J=7$ Гц), 3.52-3.62 (1H, м), 4.05-4.18 (2H, м), 5.01 (1H, к, $J=7$ Гц), 6.72 (1H, д, $J=3.2$ Гц), 6.82 (1H, д, $J=3.2$ Гц), 7.01-7.33 (3H, м), 7.70-7.78 (1H, м), 7.90 (2H, д, $J=9$ Гц), 7.99 (2H, д, $J=9$ Гц), 9.55 (1H, с).

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 83

1-[(1R, 2S)-2-(2-Фторфенил)-2,3-дигидрокси-1-метилпропил]-3-[4-(1H-1-тетразолил)фенил]-2(1H, 3H)-имидазолон (400 мг) растворяют в смеси этилацетата и тетрагидрофурана (1:2, 30 мл), в которую при температуре ледяной бани по каплям добавляют метансульфонилхлорид (0,18 г) и триэтиламин (0,16 г). Реакционный раствор перемешивают при 0°C в течение 30 минут и последовательно промывают водой (15 мл x 2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл). Органический слой сушат над сульфатом магния и перегоняют при пониженном давлении, чтобы удалить растворитель. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюент: смесь гексана и этилацетата 1/4) с получением 1-[(1R, 2S)-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-3-метансульфонилокси-1-метилпропил]-3-[4-(1H-1-тетразолил)фенил]-2(1H, 3H)-имидазолон (330 мг) в виде бесцветного кристаллического порошка.

Спектр $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H, д, $J=7$ Гц), 2.87 (3H, с), 4.54 (1H, д, $J=12$ Гц), 4.73-4.88 (2H, м), 6.63 (1H, д, $J=3.2$ Гц), 6.72 (1H, д, $J=3.2$ Гц), 7.09-7.39 (3H, м), 7.75-7.94 (1H, м), 7.81 (2H, д, $J=9$ Гц), 7.93 (2H, д, $J=9$ Гц), 9.04 (1H, с).

СПРАВОЧНЫЙ ПРИМЕР 84

1-[(1R, 2S)-2-(2-Фторфенил)-2-гидрокси-3-метансульфонилокси-1-метилпропил]-3-[4-(1H-1-тетразолил)фенил]-2(1H,3H)-имидазолон (100 мг) растворяют в диметилформамиде (4 мл), в который добавляют карбонат калия (42 мг), и нагревают смесь при температуре 40°C в течение 1 часа. Продукт реакции разбавляют этилацетатом (20 мл) и последовательно промывают водой (10 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл). Органический слой сушат над сульфатом магния и перегоняют при пониженном давлении, чтобы удалить растворитель. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюент: смесь гексана и этилацетата 1/4). Требуемую фракцию концентрируют и остаток перекристаллизовывают из диизопропилового эфира с получением 1-[(1R,2S)-2-(2-фторфенил)-2,3-эпокси-1-метилпропил]-3-[4-(1H-1-тетразолил)фенил]-2(1H, 3H)-имидазолон (58 мг) в виде бесцветного кристаллического порошка.

Спектр $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, д, $J=7$ Гц), 2.76 (1H, д, $J=5$ Гц), 2.84 (1H, д, $J=5$ Гц), 5.15 (1H, к, $J=7$ Гц), 6.55 (1H, д, $J=3.2$ Гц), 6.67 (1H, д, $J=3.2$ Гц), 7.07-7.48 (4H, м), 7.79 (2H, д, $J=9$ Гц), 7.95 (2H, д,

J=9 Гц), 9.05 (1H, c).

РАБОЧИЙ ПРИМЕР 1

60% суспензию гидрида натрия в масле (108 мг) диспергируют в диметилформамиде (4 мл), в который при температуре ледяной бани добавляют 1,2,4-триазол (207 мг), после чего смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут. К продукту реакции добавляют раствор 2-[(1R,2S)-2-(2,4-дифторфенил)-2,3-эпокси-1-метилпропил]-4-[4-[5-оксо-4-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)фенил]-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-фенил]-3(2H,4H)-1,2,4-триазолона (560 мг) в диметилформамиде (2 мл), после чего смесь нагревают при температуре 60°C в течение 11 часов. После охлаждения к смеси добавляют воду (40 мл) и этилацетат (40 мл). Отделенный водный слой дважды экстрагируют этилацетатом. Объединенные этилацетатные слои последовательно промывают водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом магния и перегоняют при пониженном давлении, чтобы удалить растворитель. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюент: смесь этилацетата и гексана 19/1 и этилацетат), а затем хроматографией с обращенной фазой (элюент: смесь этанола и воды 4/1) с получением 2-[(1R,2R)-2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-4-[4-[5-оксо-4-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)фенил]-1H-1,2,4-триазол-1-ил]фенил]-3(2H,4H)-1,2,4-триазолона (соединение 1; 0,21 г) в виде бесцветного порошка.

$[\alpha]_D^{20} = -16,9^\circ$ (c=1,0%, в MeOH)

Элементный анализ для

$C_{31}H_{26}F_6N_9O_4 \cdot 5H_2O$

Рассчитано (%): C 52.40; H 3.69; N 17.74

Найдено (%): C 52.59; H 3.67; N 17.69

РАБОЧИЙ ПРИМЕР 2

(2R,3S)-2-(2,4-Дифторфенил)-3-метил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил) метилоксиран (1,2 г), 4-[4-[2-оксо-3-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)фенил]-1H,3H-имидазол-1-ил]фенил]-3(2H,4H)-1,2,4-триазолон (2,2 г) и карбонат калия (порошок: 3,5 г) добавляют к N,N-диметилформамиду (50 мл), после чего смесь нагревают, перемешивая, при температуре 90°C в течение 42 часов. После охлаждения продукт реакции разбавляют этилацетатом (150 мл) и тетрагидрофураном (50 мл). Чтобы отделить этилацетатный слой, добавляют смесь воды со льдом (150 мл). Водный слой экстрагируют этилацетатом (100 мл). Этилацетатные слои объединяют и последовательно промывают 0,5 н. раствором гидроксида натрия (100 мл), 1 н. раствором хлористоводородной кислоты (100 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл). Этилацетатный слой сушат над безводным сульфатом магния и перегоняют при пониженном давлении, чтобы удалить растворитель. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюент: смесь этилацетата и ацетона 10/1) и кристаллизуют из смеси тетрагидрофурана и диизопропилового эфира с получением 2-[(1R,2R)-2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-4-[4-[2-оксо-3-[4-(2,2,3,3-

тетрафторпропокси)фенил]-1H,3H-имидазол-1-ил]фенил]-3(2H,4H)-1,2,4-триазолона (соединение 2, 0,26 г) в виде бесцветного кристаллического порошка. Т.пл.: 181-183°C.

Элементный анализ для $C_{23}H_{26}F_6N_8O_4$

Рассчитано (%): C 54.86; H 3.74; N 15.99

Найдено (%): C 54.58; H 3.75; N 15.71

$[\alpha]_D^{20} = -18,9^\circ$ (c=1,0%, в MeOH)

РАБОЧИЙ ПРИМЕР 3

2-[(1R,2R)-2-(2,4-Дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-4-[4-[2-оксо-3-[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]-1H,3H-имидазол-1-ил]фенил]-3(2H,4H)-1,2,4-триазолон (соединение 3) получают так же, как в рабочем примере 2. Бесцветный кристаллический порошок. Т.пл.: 214-215°C.

Элементный анализ для $C_{31}H_{24}F_6N_8O_4$

Рассчитано (%): C 54.23; H 3.52; N 16.32

Найдено (%): C 54.05; H 3.37; N 16.32

$[\alpha]_D^{20} = -19,0^\circ$ (c=1,0%, в MeOH)

РАБОЧИЙ ПРИМЕР 4

Смесь 60% суспензии гидрида натрия в масле (0,24 г) и диметилсульфоксида (60 мл) перемешивают при температуре 80°C в течение 30 минут. К этой смеси добавляют 4-[4-[5-оксо-4-(2,2,2-трифторэтил)-1H,4H-1,2,4-триазол-1-ил]фенил]-3(2H,4H)-1,2,4-триазолон (1,94 г), после чего смесь перемешивают в течение 5 минут. К продукту реакции добавляют (2R,3R)-2-(2,4-дифторфенил)-3-метил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)метилоксиран (1,0 г) и перемешивают смесь в атмосфере аргона при температуре 80°C в течение 24 часов. Реакционный раствор охлаждают, разбавляют этилацетатом (300 мл) и последовательно промывают водой (50 мл x 2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл). Органический слой сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюент: смесь гексана и этилацетата 1/2 и этилацетат) с получением 2-[(1R,2R)-2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-4-[4-[5-оксо-4-[4-(2,2,2-трифторэтил)-1H,4H-1,2,4-триазол-1-ил]фенил]-3(2H,4H)-1,2,4-триазолона (соединение 4; 0,46 г) в виде бледно-желтого порошка.

Спектр 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ : 1.31 (3H, д, J=7 Гц), 4.36 (2H, к, J=8.4 Гц), 4.37 (1H, д, J= 14 Гц), 5.03 (1H, д, J=14 Гц), 5.10 (1H, к, J=7 Гц), 5.44 (1H, с), 6.75-6.88 (2H, м), 7.48-7.65 (1H, м), 7.67 (2H, д, J=9 Гц), 7.68 (1H, с), 7.69 (1H, с), 7.83 (1H, с), 7.94 (1H, с), 8.16 (2H, д, J=9 Гц).

РАБОЧИЙ ПРИМЕР 5

(2R,3S)-2-(2,4-Дифторфенил)-3-метил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)метилоксиран (1,0 г) подвергают взаимодействию с 4-[4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]-3(2H,4H)-1,2,4-триазолоном (0,91 г) в соответствии с процедурой, описанной в рабочем примере 4, что дает 2-[(1R,2R)-2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-4-[4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]-3(2H,4H)-1,2,4-триазолон

(соединение 5; 0,54 г). Бесцветный кристаллический порошок. Т.пл.: 182-184°C.

Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1.32 (3H, д, J=7 Гц), 4.40 (1H, д, J=14.4 Гц), 5.03 (1H, д, J=14.4 Гц), 5.11 (1H, к, J=7 Гц), 5.41 (1H, с), 6.75-6.90 (2H, м), 7.50-7.65 (1H, м), 7.69 (1H, с), 7.79 (2H, д, J=9 Гц), 7.88 (2H, д, J=9 Гц), 7.92 (1H, с), 7.96 (1H, с), 8.14 (1H, с), 8.65 (1H, с).

Элементный анализ для $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_9\text{O}_2$

Рассчитано (%): C 55.11; H 3.99; N 26.29

Найдено (%): C 55.05; H 4.01; N 26.14

ИК (KBr): 1714, 1618, 1556, 1527, 1394 cm^{-1}

РАБОЧИЙ ПРИМЕР 6

(2R,3S)-2-(2,4-Дифторфенил)-3-метил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)метилоксиран (1,0 г) подвергают взаимодействию с 4-[4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-3(2H,4H)-1,2,4-триазолоном (1,09 г) в соответствии с процедурой, описанной в рабочем примере 4, что дает 2-[(1R,2R)-2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-4-[4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-3(2H, 4H)-1,2,4-триазолон (соединение 6; 0,27 г). Бесцветный кристаллический порошок. Т.пл.: 219-220°C.

Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1.32 (3H, д, J=7 Гц), 4.40 (1H, д, J=14.2 Гц), 5.03 (1H, д, J=14.2 Гц), 5.10 (1H, к, J=7 Гц), 5.38 (1H, с), 6.75-6.90 (2H, м), 7.50-7.65 (1H, м), 7.70 (1H, с), 7.82 (2H, д, J=9 Гц), 7.88 (1H, с), 7.90 (1H, с), 7.94 (2H, д, J=9 Гц), 7.94 (1H, с), 8.05 (1H, с).

Элементный анализ для $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_9\text{O}_2$

Рассчитано (%): C 55.11; H 3.99; N 26.29

Найдено (%): C 54.91; H 3.97; N 26.26

ИК (KBr): 1700, 1675, 1618, 1556, 1527, 1502 cm^{-1}

РАБОЧИЙ ПРИМЕР 7

(2R,3S)-2-(2,4-Дифторфенил)-3-метил-2-(1H-1,2,4- триазол-1-ил)метилоксиран (1,0 г) подвергают взаимодействию с 4-[4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил]-3(2H, 4H)-1,2,4- триазолоном (1,09 г) в соответствии с процедурой, описанной в рабочем примере 4, что дает 2-[(1R,2R)-2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-4-[4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил]-3(2H, 4H)-1,2,4-триазолон (соединение 7; 0,65 г). Бледно-желтые пластинки. Т.пл.: 213- 215°C.

Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1.32 (3H, д, J=7 Гц), 4.38 (1H, д, J=14.2 Гц), 5.04 (1H, д, J=14.2 Гц), 5.11 (1H, к, J=7 Гц), 5.42 (1H, с), 6.75-6.90 (2H, м), 7.50-7.64 (1H, м), 7.69 (1H, с), 7.74 (2H, д, J=9 Гц), 7.85 (2H, с), 7.86 (1H, с), 7.95 (1H, с), 8.25 (2H, д, J=9 Гц).

Элементный анализ для $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_9\text{O}_2$

Рассчитано (%): C 55.11; H 3.99; N 26.29

Найдено (%): C 54.97; H 3.96; N 26.29

ИК (KBr): 1697, 1623, 1602, 1564, 1519, 1510 cm^{-1}

РАБОЧИЙ ПРИМЕР 8

2-[(1R, 2R)-2-(2,4-Дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-4-[4-[5-оксо-4-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропил)-1H,4H-1,2,4-триазол-1-ил]фенил]-3(2H, 4H)-1,2,4-триазолон (соединение 8) получают в соответствии с процедурой, описанной в рабочем примере 4.

Бледно-желтый порошок.

Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1.31 (3H, д, J=7 Гц), 4.34 (2H, т, J=14 Гц), 4.37 (1H, д, J= 14 Гц), 5.04 (1H, д, J=14 Гц), 5.10 (1H, к, J=7 Гц), 5.46 (1H, с), 5.98 (1H, т.т., J=53 Гц, 2.4 Гц), 6.75-6.90 (2H, м), 7.50-7.65 (1H, м), 7.67 (2H, д, J=9 Гц), 7.68 (1H, с), 7.72 (1H, с), 7.86 (1H, с), 7.96 (1H, с), 8.16 (2H, д, J=9 Гц).

РАБОЧИЙ ПРИМЕР 9

(2R,

3S)-2-(2,4-Дифторфенил)-3-метил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил) метилоксиран (2,5 г), 1-[4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-фенил]-2-(1H,3H)-имидазолон (2,72 г) и карбонат цезия (порошок: 9,7 г) добавляют к N,N-диметилформамиду (150 мл), после чего смесь нагревают, перемешивая, при температуре 80°C в течение 9,5 часов. После охлаждения реакционную смесь разбавляют этилацетатом (400 мл). Затем добавляют смесь воды со льдом (150 мл), чтобы отделить этилацетатный слой. Водный слой экстрагируют этилацетатом (100 мл). Этилацетатные слои объединяют и последовательно промывают 0,5 н. раствором гидроксида натрия (100 мл), 1 н. раствором хлористоводородной кислоты (100 мл x 2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл). Этилацетатный слой сушат над безводным сульфатом магния и перегоняют при пониженном давлении, чтобы удалить растворитель. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюент: смесь этилацетата и ацетона 2/1) с получением

1-[(1R,2R)-2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-3-[4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-фенил]-2-(1H, 3H)-имидазолон (соединение 9; 1,03 г) и виде бледно-желтого порошка.

Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, д, J=7 Гц), 4.22 (1H, д, J=14.2 Гц), 5.01 (1H, к, J=7 Гц), 5.12 (1H, д, J=14.2 Гц), 5.50 (1H, ш), 6.72 (1H, д, J=3.2 Гц), 6.73-6.90 (2H, м), 6.83 (1H, д, J=3.2 Гц), 7.40-7.55 (1H, м), 7.75 (1H, с), 7.78 (2H, д, J=9.4 Гц), 7.86 (1H, с), 7.86 (2H, д, J=9.4 Гц), 8.13 (1H, с), 8.59 (1H, с).

ИК (KBr): 3400, 3118, 1683, 1616, 1527,

1500 cm^{-1}

РАБОЧИЙ ПРИМЕР 10

1-[(1R,

2R)-2-(2,4-Дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-3-[4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-фенил]-2-(1H,3H)-имидазолон (0,50 г), полученный в рабочем примере 9, растворяют в уксусной кислоте (25 мл), в которую добавляют 10% палладированный уголь (200 мг). Продукт реакции перемешивают в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 3 часов, а затем при температуре 50 °C в течение 3 часов. Катализатор отфильтровывают, после чего фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюент: смесь этилацетата и ацетона от 5/1 до 2/1) и перекристаллизовывают из смеси этилацетата и диизопропилового эфира с получением 1-[(1R, 2R)-2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-3-[4-(1H-1,2,4-триазол-1

-ил)фенил]-2- имидазолидинона (соединение 10; 0,37 г) в виде бесцветного кристаллического порошка.

Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1.08 (3H, д, $J=7.2$ Гц), 3.68-4.18 (4H, м), 4.52 (1H, д, $J=14$ Гц), 4.58-4.80 (1H, м), 5.12 (1H, д, $J=14$ Гц), 5.38 (1H, ш), 6.70-6.86 (2H, м), 7.35-7.50 (1H, м), 7.66 (2H, д.т., $J=9.4$ Гц, $J=2.4$ Гц), 7.75 (1H, д.т., $J=9.4$ Гц, 2.4 Гц), 7.77 (1H, с), 7.87 (1H, с), 8.11 (1H, с), 8.53 (1H, с).

Элементный анализ для $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_2$

Рассчитано (%): C 57.50; H 4.62; N 23.32

Найдено (%): C 57.46; H 4.47; N 23.19

ИК (KBr): 3390, 3106, 1677, 1614, 1523,

1484 cm^{-1}

РАБОЧИЙ ПРИМЕР 11

К смеси

1-[4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-2(1H,3H)-имидазолон (2,72 г) и 1-метил-2-пирролидона (100 мл) добавляют гидрид натрия (70% суспензия в масле, 0,40 г), после чего смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем добавляют (2R,3S)-2-(2,4-дифторфенил)-3-метил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)метилоксиран (2,51 г) и перемешивают смесь в атмосфере аргона при температуре 100°C в течение 8 часов. После охлаждения реакционный раствор разбавляют этилацетатом (400 мл) и последовательно промывают водой (100 мл), 1 н. раствором хлористоводородной кислоты (100 мл х 2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл). Этилацетатный слой сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюент: этилацетат и смесь этилацетата и ацетона 5/1) и перекристаллизовывают из смеси этилацетата и диизопропилового эфира с получением

1-[(1R,2R)-2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-3-[4-(1H-1,2,3- триазол-1-ил)фенил]-2(1H, 3H)-имидазолон (соединение 11; 1,82 г) в виде бледно-желтого кристаллического порошка. Т.пл.=178- 181°C.

Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1.22 (3H, д, $J=7$ Гц), 4.22 (1H, д, $J=14.4$ Гц), 5.01 (1H, к, $J=7$ Гц), 5.12 (1H, д, $J=14.4$ Гц), 5.38 (1H, ш), 6.70-6.88 (4H, м), 7.40-7.55 (1H, м), 7.76 (1H, с), 7.80-7.93 (6H, м), 8.03 (1H, с).

Элементный анализ для $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_2$

Рассчитано (%): C 57.74; H 4.21; N 23.42

Найдено (%): C 57.46; H 4.25; N 23.30

ИК (KBr): 1691, 1656, 1619, 1527, 1502,

1430 cm^{-1}

РАБОЧИЙ ПРИМЕР 12

1-[(1R, 2R)-2-(2,4-Дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-3-[4-(1H-1,2,3-триазол-1- ил)-фенил]-2(1H,3H)-имидазолон (0,80 г), полученный в рабочем примере 11, подвергают каталитической гидрогенизации в соответствии с процедурой, описанной в рабочем примере 10, что дает 1-[(1R,2R)-2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3- (1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-3-[4-(1H-1,2,3-триазол-1- ил)-фенил]-2-имидазолидинон (соединение 12; 0,69 г). Бесцветный кристаллический порошок.

Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1.08 (3H, д, $J=7$ Гц), 3.70-4.14 (4H, м), 4.52 (1H, д, $J=14.2$ Гц), 4.60-4.78 (1H, м), 5.12 (1H, д, $J=14.2$ Гц), 5.38 (1H, ш), 6.70-6.86 (2H, м), 7.35-7.50 (1H, м), 7.68-7.82 (4H, м), 7.77 (1H, с), 7.86 (2H, с), 7.97 (1H, с).

Элементный анализ для $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_2$

Рассчитано (%): C 57.50; H 4.62; N 23.32

Найдено (%): C 57.38; H 4.59; N 23.41

ИК (KBr): 1697, 1664, 1618, 1527, 1502,

1427 cm^{-1}

РАБОЧИЙ ПРИМЕР 13

(2R,

3S)-2-(2,4-Дифторфенил)-3-метил-2-(1H, -1,2,4-триазол-1-ил) метилоксиран (2,51 г) подвергают взаимодействию с 1-[4-(2H-1,2,3- триазол-2-ил)фенил]-2(1H,3H)-имидазолоном (2,72 г) в соответствии с процедурой, описанной в рабочем примере 11, что дает 1-[(1R,2R)-2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-3-[4 -(2H-1,2,3- триазол-2-ил)фенил]-2(1H,3H)-имидазолон (соединение 13; 1,41 г). Бледно-желтые иглы. Т. пл.: 182-185°C.

Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1.22 (3H, д, $J=7$ Гц), 4.22 (1H, д, $J=14.4$ Гц), 4.99 (1H, к, $J=7$ Гц), 5.01 (1H, д, $J=14.4$ Гц), 5.13 (1H, ш), 6.70-6.88 (4H, м), 7.40-7.56 (1H, м), 7.75 (1H, с), 7.81 (2H, д, $J=9.2$ Гц), 7.84 (2H, с), 7.86 (1H, с), 8.18 (2H, д, $J=9.2$ Гц).

Элементный анализ для $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_2$

Рассчитано (%): C 57.74; H 4.21; N 23.42

Найдено (%): C 57.67; H 4.20; N 23.59

ИК (KBr): 3328, 1664, 1614, 1519, 1430,

1384 cm^{-1}

РАБОЧИЙ ПРИМЕР 14

1-[(1R,

2R)-2-(2,4-Дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-3-[4-(2H-1,2,3-триазол-2- ил)-фенил]-2(1H,3H)-имидазолон (0,80 г), полученный в рабочем примере 13, подвергают каталитической гидрогенизации в соответствии с процедурой, описанной в рабочем примере 10, что дает 1-[(1R,2R)-2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3- (1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-3-[4-(2H-1,2,3-триазол-2- ил)-фенил]-2-имидазолидинон (соединение 14; 0,70 г). Бесцветный кристаллический порошок. Т.пл.: 196-197°C.

Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1.08 (3H, д, $J=7.4$ Гц), 3.68-4.12 (4H, м), 4.53 (1H, д, $J=14$ Гц), 4.58-4.76 (1H, м), 5.13 (1H, д, $J=14$ Гц), 5.42 (1H, ш), 6.70-6.85 (2H, м), 7.36-7.50 (1H, м), 7.71 (2H, д, $J=9$ Гц), 7.76 (1H, с), 7.81 (2H, с), 7.87 (1H, с), 8.07 (2H, д, $J=9$ Гц).

ИК (KBr): 3426, 1687, 1658, 1616, 1517,

1484 cm^{-1}

РАБОЧИЙ ПРИМЕР 15

(2R,

2S)-2-(2,4-Дифторфенил)-3-метил-2-(1H-1,2,4- триазол-1-ил) метилоксиран подвергают взаимодействию с 1-[4-(1H-1- пиразолил)фенил]-2(1H,3H)-имидазолоном в соответствии с процедурой, описанной в рабочем примере 11, что дает 1-[(1R,2R)-2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1 H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-3-[4-(1H-1-пиразолил)фенил]-2(1H, 3H)- имидазолон (соединение 15).

Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, д,

J=7 Гц), 4.22 (1H, д, J=14.4 Гц), 4.98 (1H, к, J=7 Гц), 5.12 (1H, д, J=14.4 Гц), 5.56 (1H, ш), 6.47-6.54 (1H, м), 6.68-6.88 (4H, м), 7.40-7.56 (1H, м), 7.70-7.85 (6H, м), 7.85 (1H, с), 7.94 (1H, д, J=2.4 Гц).

Элементный анализ для $C_{24}H_{21}F_2N_7O_2$
 Рассчитано (%): C 60.37; H 4.43; N 20.53
 Найдено (%): C 60.29; H 4.42; N 20.50
 РАБОЧИЙ ПРИМЕР 16

1-[(1R, 2R)-2-(2,4-Дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-3-[4-(1H-1-пиразолил)фенил]-2(1H,3H)-имидазолон (соединение 15), полученный в рабочем примере 15, подвергают каталитической гидрогенизации в соответствии с процедурой, описанной в рабочем примере 10, что дает 1-[(1R,2R)-2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-3-[4-(1H-1-пиразолил)фенил]-2-имидазолидинон (соединение 16).

Спектр 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ : 1.08 (3H, д, J=7 Гц), 3.65-4.10 (4H, м), 4.53 (1H, д, J=14.2 Гц), 4.55-4.75 (1H, м), 5.12 (1H, д, J=14.2 Гц), 5.45 (1H, ш), 6.46-6.48 (1H, м), 6.70-6.85 (2H, м), 7.35-7.50 (1H, м), 7.60-7.75 (5H, м), 7.76 (1H, с), 7.88 (1H, с), 7.90 (1H, д, J=2.6 Гц).

Элементный анализ для $C_{24}H_{23}F_2N_7O_2$
 Рассчитано (%): C 60.12; H 4.83; N 20.45
 Найдено (%): C 60.02; H 4.95; N 20.34
 РАБОЧИЙ ПРИМЕР 17

(2R, 3S)-2-(2,4-Дифторфенил)-3-метил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил) метилоксиран подвергают взаимодействию с 1-[4-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)фенил]-2(1H, 3H)-имидазолоном в соответствии с процедурой, описанной в рабочем примере 11, что дает 1-[(1R,2R)-2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-3-[4-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)фенил]-2(1H, 3H)-имидазолон (соединение 17).

Спектр 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ : 1.20 (3H, д, J=7 Гц), 4.19 (1H, д, J=14.4 Гц), 4.97 (1H, к, J=7 Гц), 5.10 (1H, д, J=14.4 Гц), 5.37 (2H, с), 5.55 (1H, ш), 6.65 (1H, д, J=3.2 Гц), 6.70-6.90 (3H, м), 7.37 (2H, д, J=8.6 Гц), 7.35-7.55 (1H, м), 7.69 (2H, д, J=8.6 Гц), 7.74 (1H, с), 7.85 (1H, с), 7.99 (1H, с), 8.10 (1H, с).

РАБОЧИЙ ПРИМЕР 18

(2R, 3S)-2-(2,4-Дифторфенил)-3-метил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил) метилоксиран подвергают взаимодействию с 4-[4-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)фенил]-3(2H, 4H)-1,2,4-триазолоном в соответствии с процедурой, описанной в рабочем примере 11, что дает 2-[(1R,2R)-2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-4-[4-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)фенил]-3(2H,4H)-1,2,4-триазолон (соединение 18).

Спектр 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ : 1.30 (3H, д, J=7.2 Гц), 4.36 (1H, д, J=14.2 Гц), 5.02 (1H, д, J=14.2 Гц), 5.09 (1H, к, J=7.2 Гц), 5.42 (2H, с), 5.43 (1H, с), 6.75-6.90 (2H, м), 7.43 (2H, д, J=8.6 Гц), 7.50-7.67 (1H, м), 7.63 (2H, д, J=8.6 Гц), 7.69 (1H, с),

7.82 (1H, с), 7.94 (1H, с), 8.01 (1H, с), 8.15 (1H, с).

РАБОЧИЙ ПРИМЕР 19

(2R,3S)-2-(2,4-Дифторфенил)-3-метил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)метилоксиран подвергают взаимодействию с 4-[4-(1H-1-пиразолил)фенил]-3(2H, 4H)-1,2,4-триазолоном в соответствии с процедурой, описанной в рабочем примере 11, что дает 2-[(1R,2R)-2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-4-[4-(1H-1-пиразолил)фенил]-3(2H, 4H)-1,2,4-триазолон (соединение 19).

Спектр 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ : 1.32 (3H, д, J=7 Гц), 4.38 (1H, д, J=14.4 Гц), 5.05 (1H, д, J=14.4 Гц), 5.11 (1H, к, J=7 Гц), 5.45 (1H, с), 6.52-6.54 (1H, м), 6.76-6.90 (2H, м), 7.50-7.65 (1H, м), 7.65-7.93 (7H, м), 7.96 (1H, с), 7.98 (1H, д, 2.6 Гц).

РАБОЧИЙ ПРИМЕР 20

(2R,3S)-2-(2,4-Дифторфенил)-3-метил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил) метилоксиран подвергают взаимодействию с 1-[4-(2H-1,2,3-триазол-2-илметил)фенил]-2(1H,3H)-имидазолоном в соответствии с процедурой, описанной в рабочем примере 11, что дает 1-[(1R,2R)-2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-3-[4-(2H-1,2,3-триазол-2-илметил)фенил]-2(1H, 3H)-имидазолон (соединение 20).

Спектр 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ : 1.19 (3H, д, J=7 Гц), 4.17 (1H, д, J=14.4 Гц), 4.95 (1H, к, J=7 Гц), 5.09 (1H, д, J=14.4 Гц), 5.55 (1H, ш), 5.63 (2H, с), 6.63 (1H, д, J=3.2 Гц), 6.70-6.86 (3H, м), 7.40-7.55 (1H, м), 7.42 (2H, д, J=8.6 Гц), 7.64 (2H, с), 7.64 (2H, д, J=8.6 Гц), 7.73 (1H, с), 7.85 (1H, с).

РАБОЧИЙ ПРИМЕР 21

(2R,3S)-2-(2,4-Дифторфенил)-3-метил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил) метилоксиран подвергают взаимодействию с 4-[4-(2H-1,2,3-триазол-2-илметил)фенил]-3(2H, 4H)-1,2,4-триазолоном в соответствии с процедурой, описанной в рабочем примере 11, что дает 2-[(1R,2R)-2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-4-[4-(2H-1,2,3-триазол-2-илметил)фенил]-3(2H,4H)-1,2,4-триазолон (соединение 21).

Спектр 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ : 1.29 (3H, д, J = 7 Гц), 4.34 (1H, д, J = 14,4 Гц), 5.02 (1H, д, J = 14,4 Гц), 5.08 (1H, к, J = 7 Гц), 5.44 (1H, с), 5.66 (2H, с), 6.73-6.87 (2H, м), 7.46 (2H, д, J = 8,6 Гц), 7.50-7.62 (1H, м), 7.58 (1H, д, J=8.6 Гц), 7.66 (2H, с), 7.68 (1H, с), 7.78 (1H, с), 7.94 (1H, с).

Элементный анализ для $C_{23}H_{21}F_2N_9O_2$
 Рассчитано (%): C 55.98; H 4.29; N 25.55
 Найдено (%): C 55.87; H 4.18; N 25.42
 РАБОЧИЙ ПРИМЕР 22

(2R, 3S)-2-(2,4-Дифторфенил)-3-метил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил) метилоксиран подвергают взаимодействию с 4-[4-(1H-1-имидазолил)фенил]-3(2H,4H)-1,2,4-триазолоном в соответствии с процедурой, описанной в рабочем примере 11, что дает 2-[(1R, 2R)-2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-4-[4-(1H-1-имидазолил)фенил]-3(2H,4H)-1,2,4-триазолон (соединение 22).

Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1.32 (3H, д, $J=7$ Гц), 4.40 (1H, д, $J=14$ Гц), 5.03 (1H, д, $J=14$ Гц), 5.11 (1H, к, $J=7$ Гц), 5.42 (1H, с), 6.73-6.88 (2H, м), 7.26 (1H, с), 7.33 (1H, с), 7.51-7.65 (1H, м), 7.57 (2H, д, $J=9$ Гц), 7.71 (1H, с), 7.76 (2H, д, $J=9$ Гц), 7.86 (1H, с), 7.91 (1H, с), 7.95 (1H, с).

РАБОЧИЙ ПРИМЕР 23

(2R,3S)-2-(2,4-Дифторфенил)-3-метил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)метилоксиран подвергают взаимодействию с 1-[4-(1H-1-имидазолил)фенил]-2(1H,3H)-имидазолоном в соответствии с процедурой, описанной в рабочем примере 11, что дает 1-[(1R,2R)-2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-3-[4-(1H-1-имидазолил)фенил]-2(1H,3H)-имидазолон (соединение 23).

Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, д, $J=7$ Гц), 4.22 (1H, д, $J=14$ Гц), 5.00 (1H, к, $J=7$ Гц), 5.12 (1H, д, $J=14$ Гц), 5.56 (1H, ш), 6.70 (1H, д, $J=3$ Гц), 6.76-6.86 (3H, м), 7.23 (1H, с), 7.30 (1H, с), 7.42-7.54 (1H, м), 7.49 (2H, д, $J=8$ Гц), 7.75 (1H, с), 7.78 (1H, с), 7.84 (2H, д, $J=8$ Гц), 7.86 (1H, с).

РАБОЧИЙ ПРИМЕР 24

1-[(1R,2R)-2-(2,4-Дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-3-[4-(1H-имидазолил)фенил]-2(1H,3H)-имидазолон (соединение 23), полученное в рабочем примере 23, подвергают каталитической гидрогенизации в соответствии с процедурой, описанной в рабочем примере 10, что дает 1-[(1R,2R)-2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-3-[4-(1H-1-имидазолил)фенил]-2-имидазолидинон (соединение 24).

Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1.08 (3H, д, $J=7$ Гц), 3.70-4.08 (4H, м), 4.52 (1H, д, $J=14$ Гц), 4.55-4.76 (1H, м), 5.11 (1H, д, $J=14$ Гц), 5.40 (1H, ш), 6.73-6.84 (2H, м), 7.20 (1H, с), 7.26 (1H, с), 7.36-7.50 (1H, м), 7.39 (2H, д, $J=9$ Гц), 7.69 (2H, д, $J=9$ Гц), 7.76 (1H, с), 7.82 (1H, с), 7.87 (1H, с).

РАБОЧИЙ ПРИМЕР 25

(2R,3S)-2-(2,4-Дифторфенил)-3-метил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил) метилоксиран подвергают взаимодействию с 4-[4-(2H-2-тетразолил)фенил]-3(2H,4H)-1,2,4-триазолоном в соответствии с процедурой, описанной в рабочем примере 11, что дает 2-[(1R,2R)-2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-4-[4-(2H-2-тетразолил)фенил]-3(2H,4H)-1,2,4-триазолон (соединение 25).

Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1.33 (3H, д, $J=7$ Гц), 4.40 (1H, д, $J=14$ Гц), 5.04 (1H, д, $J=14$ Гц), 5.11 (1H, к, $J=7$ Гц), 5.37 (1H, с), 6.77-6.88 (2H, м), 7.52-7.64 (1H, м), 7.71 (1H, с), 7.87 (1H, д, $J=9$ Гц), 7.92 (1H, с), 7.95 (1H, с), 8.34 (2H, д, $J=9$ Гц), 8.71 (1H, с).

Элементный анализ для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_{10}\text{O}_2$

Рассчитано (%): C 52.50; H 3.78; N 29.15

Найдено (%): C 52.36; H 3.85; N 29.02

РАБОЧИЙ ПРИМЕР 26

(2R,3S)-2-(2,4-Дифторфенил)-3-метил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил) метилоксиран подвергают взаимодействию с

1-[4-(2H-2-тетразолил)фенил]-2(1H,3H)-имидазолоном в соответствии с процедурой, описанной в рабочем примере 11, что дает 1-[(1R,2R)-2-

5

(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-3-[4-(2H-2-тетразолил)фенил]-2(1H,3H)-имидазолон (соединение 26).

Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, д, $J=7$ Гц), 4.22 (1H, д, $J=14$ Гц), 5.02 (1H, к, $J=7$ Гц), 5.12 (1H, д, $J=14$ Гц), 5.49 (1H, ш), 6.75 (1H, д, $J=3$ Гц), 6.75-6.85 (2H, м), 6.85 (1H, д, $J=3$ Гц), 7.42-7.54 (1H, м), 7.76 (1H, с), 7.85 (1H, с), 7.93 (2H, д, $J=9$ Гц), 8.25 (2H, д, $J=9$ Гц), 8.68 (1H, с).

РАБОЧИЙ ПРИМЕР 27

15

1-[(1R,2R)-2-(2,4-Дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-

10

(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-3-[4-(2H-2-тетразолил)фенил]-2(1H,3H)-имидазолон (соединение 26), полученное в рабочем примере 26, подвергают каталитической гидрогенизации в соответствии с процедурой, описанной в рабочем примере 10, что дает 1-[(1R,2R)-2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-3-[4-(2H-2-тетразолил)фенил]-2-имидазолидинон (соединение 27).

20

Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1.08 (3H, д, $J=7$ Гц), 3.69-3.81 (1H, м), 3.94-4.10 (3H, м), 4.52 (1H, д, $J=14$ Гц), 4.62-4.80 (1H, м), 5.13 (1H, д, $J=14$ Гц), 5.25-5.50 (1H, ш), 6.72-6.84 (2H, м), 7.36-7.49 (1H, м), 7.77 (1H, с), 7.80 (2H, д, $J=9$ Гц), 7.86 (1H, с), 8.13 (2H, д, $J=9$ Гц), 8.64 (1H, с).

РАБОЧИЙ ПРИМЕР 28

35

(2R,3S)-2-(2,4-Дифторфенил)-3-метил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил) метилоксиран подвергают взаимодействию с 1-[4-(1H-1,2,3-триазол-1-илметил)фенил]-2(1H,3H)-имидазолоном в соответствии с процедурой, описанной в рабочем примере 11, что дает 1-[(1R,2R)-2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-3-[4-(1H-1,2,3-триазол-1-илметил)фенил]-2(1H,3H)-имидазолон (соединение 28).

45

Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, д, $J=7$ Гц), 4.19 (1H, д, $J=14$ Гц), 4.97 (1H, к, $J=7$ Гц), 5.09 (1H, д, $J=14$ Гц), 5.55 (1H, ш), 5.59 (2H, с), 6.65 (1H, д, $J=3.2$ Гц), 6.75-6.90 (3H, м), 7.35-7.55 (4H, м), 7.66-7.75 (4H, м), 7.84 (1H, с).

50

РАБОЧИЙ ПРИМЕР 29

(2R,3S)-2-(2,4-Дифторфенил)-3-метил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил) метилоксиран подвергают взаимодействию с 4-[4-(1H-1,2,3-триазол-1-илметил)фенил]-3(2H,4H)-1,2,4-триазолоном в соответствии с процедурой, описанной в рабочем примере 2, что дает

55

2-[(1R,2R)-2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-4-[4-(1H-1,2,3-триазол-1-илметил)фенил]-3(2H,4H)-1,2,4-триазолон (соединение 29).

60

Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, д, $J=7$ Гц), 4.36 (1H, д, $J=14$ Гц), 5.00 (1H, д, $J=14$ Гц), 5.08 (1H, к, $J=7$ Гц), 5.41 (1H, с), 5.63 (2H, с), 6.75-6.90 (2H, м), 7.40-7.64 (6H, м), 7.69 (1H, с), 7.76 (1H,

с), 7.80 (1H, с), 7.94 (1H, с).

РАБОЧИЙ ПРИМЕР 30 (2R,

3S)-2-(2,4-Дифторфенил)-3-метил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил) метилоксиран подвергают взаимодействию с 1-[4-(2-метил-4-тиазолил)фенил]-2-(1H, 3H)-имидазолоном в соответствии с процедурой, описанной в рабочем примере 11, что дает 1-[(1R, 2R)-2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-3-[4-(2-метил-4-тиазолил)фенил]-2(1H,3H)-имидазолон (соединение 30).

Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1.21 (3H, д, J=7 Гц), 2.78 (3H, с), 4.22 (1H, д, J= 14 Гц), 4.98 (1H, к, J=7 Гц), 5.12 (1H, д, J=14 Гц), 5.60 (1H, ш), 6.70-6.85 (4H, м), 7.33 (1H, с), 7.40-7.55 (1H, м), 7.69-8.00 (6H, м).

РАБОЧИЙ ПРИМЕР 31

(2R,3S)-2-(2,4-Дифторфенил)-3-метил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)метилоксиран подвергают взаимодействию с 4-[4-(2-метил-4-тиазолил)фенил]-3-(2H,4H)-1,2,4-триазолоном в соответствии с процедурой, описанной в рабочем примере 2, что дает 2-[(1R,2R)-2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-4-[4-(2-метил-4-тиазолил)фенил]-3(2H,4H)-1,2,4- триазолон (соединение 31).

Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1.31 (3H, д, J=7 Гц), 2.79 (3H, с), 4.37 (1H, д, J= 14 Гц), 5.04 (1H, д, J=14 Гц), 5.11 (1H, к, J=7 Гц), 5.47 (1H, с), 6.77-6.90 (2H, м), 7.39 (1H, с), 7.50-7.70 (4H, м), 7.85-8.05 (4H, м).

РАБОЧИЙ ПРИМЕР 32

(2R, 3S)-2-(2-Фторфенил)-3-метил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил) метилоксиран подвергают взаимодействию с 1-[4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-2(1H,3H)-имидазолоном в соответствии с процедурой, описанной в рабочем примере 11, что дает 1-[(1R,2R)-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил) пропил]-3-[4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-2(1H,3H)-имидазолон (соединение 32).

Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1.21 (3H, д, J=7 Гц), 4.23 (1H, д, J=14.2 Гц), 5.08 (1H, к, J=7 Гц), 5.17 (1H, д, J=14.2 Гц), 5.36 (1H, ш), 6.73 (1H, д, J= 3.2 Гц), 6.86 (1H, д, J= 3.2 Гц), 6.99-7.09 (2H, м), 7.19-7.52 (2H, м), 7.51-7.92 (6H, м), 7.80 (1H, с), 8.03 (1H, с).

Элементный анализ для C₂₃H₂₁FN₈O₂

Рассчитано (%): С 59.99; Н 4.60; N 24.23

Найдено (%): С 59.62; Н 4.61; N 24.13

РАБОЧИЙ ПРИМЕР 33

(2R,3S)-2-(2,4-Фторфенил)-3-метил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)метилоксиран подвергают взаимодействию с 1-[4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пропил]-2(1H,3H)-имидазолоном, что дает 1-[(1R,2R)-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4- триазол-1-ил)пропокси]-3-[4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил] - 2(1H, 3H)-имидазолон (соединение 33).

Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1.21 (3H, д, J=7 Гц), 4.23 (1H, д, J=14 Гц), 5.07 (1H, к, J=7 Гц), 5.18 (1H, д, J=14 Гц), 5.37 (1H,ш), 6.70 (1H, д, J=3.2 Гц), 6.83 (1H, д, J=3.2 Гц), 6.98-7.08 (2H, м), 7.19-7.51 (2H, м), 7.73 (1H, с), 7.75 (2H, д, J=9.2 Гц), 7.83 (2H, с), 7.85 (1H, с), 8.17 (2H, д, J=9.2 Гц).

Элементный анализ для C₂₃H₂₁FN₈O₂

Рассчитано (%): С 59.99; Н 4.60; N 24.33

Найдено (%): С 59.80; Н 4.58; N 23.87

РАБОЧИЙ ПРИМЕР 34

1-[(1R, 2R)-2-(2-Фторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-3-[4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-2(1H,3H)- имидазолон (соединение 32), полученный в рабочем примере 32, подвергают каталитической гидрогенизации в соответствии со способом, описанным в рабочем примере 10, что дает 1-[(1R, 2R)-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-3-[4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)- фенил]-2-имидазолидинон (соединение 34).

Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1.08 (3H, д, J=7 Гц), 3.72-4.14 (4H, м), 4.54 (1H, д, J= 14.2 Гц), 4.70-4.84 (1H, м), 5.17 (1H, д, J=14.2 Гц), 5.30 (1H, ш), 6.96-7.08 (2H, м), 7.18-7.50 (2H, м), 7.68-7.78 (4H, м), 7.75 (1H, с), 7.84 (2H, с), 7.98 (1H, с).

Элементный анализ для C₂₃H₂₃FN₈O₂

Рассчитано (%): С 59.73; Н 5.01; N 24.23

Найдено (%): С 59.32; Н 4.99; N 24.00

РАБОЧИЙ ПРИМЕР 35

1-[(1R, 2R)-2-(2-Фторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пропил]-3-[4-(2H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-2(1H,3H)- имидазолон (соединение 33), полученный в рабочем примере 33, подвергают каталитической гидрогенизации в соответствии с процедурой, описанной в рабочем примере 10, что дает 1-[(1R, 2R)-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил) пропил]-3-[4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-фенил]-2-имидазолидинон (соединение 35). Т.пл.: 178-179°C.

Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1.08 (3H, д, J=7 Гц), 3.71-4.07 (4H, м), 4.54 (1H, д, J= 14 Гц), 4.74-4.77 (1H, м), 5.18 (1H, д, J=14 Гц), 5.38 (1H, ш), 6.96-7.06 (2H, м), 7.16-7.51 (2H, м), 7.71 (1H, д, J=9 Гц), 7.74 (1H, с), 7.80 (2H, с), 7.83 (1H, с), 8.07 (2H, д, J=9 Гц).

Элементный анализ для C₂₃H₂₃FN₈O₂

Рассчитано (%): С 59.73; Н 5.01; N 24.23

Найдено (%): С 59.49; Н 5.23; N 24.01

РАБОЧИЙ ПРИМЕР 36

(2R, 3S)-2-(2,4-Дифторфенил)-3-метил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил) метилоксиран (0,50 г), 4[4-(2-метил-4-оксазолил)-фенил]-3(2H,4H)-1,2,4-триазолон (0,56 г) и карбонат калия (порошок: 1,38 г) добавляют к смеси 1-метил-2-пирролидона (5 мл) и N,N-диметилформамида (4 мл), после чего полученную смесь нагревают, перемешивая, при температуре 90°C в течение 20 часов. После охлаждения реакционный раствор разбавляют этилацетатом (40 мл). Затем добавляют смесь воды со льдом (40 мл), чтобы отделить этилацетатный слой. Этилацетатный слой последовательно промывают 0,5 н. раствором гидроксида натрия (40 мл), 1 н. раствором хлористоводородной кислоты (40 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл). Этилацетатный слой сушат

над безводным сульфатом магния и перегоняют при пониженном давлении, чтобы удалить растворитель. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюент: этилацетат и смесь этилацетата и метанола 9/1) и кристаллизуют из смеси этилацетата и диизопропилового эфира с получением 2-[(1R,2R)-2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-4-[4-(2-метил-4-оксазолил)фенил]-3(2H,4H)-1,2,4-триазолона (соединение 36; 0,33 г).

Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1.31 (3H, д, J=7 Гц), 2.54 (3H, с), 4.36 (1H, д, J=14 Гц), 5.04 (1H, д, J=14 Гц), 5.10 (1H, к, J=7 Гц), 5.47 (1H, с), 6.77-6.88 (2H, м), 7.51-7.69 (4H, м), 7.85 (1H, с), 7.86 (2H, д, J=8 Гц), 7.88 (1H, с), 7.96 (1H, с).

РАБОЧИЙ ПРИМЕР 37

(2R, 3S)-2-(2,4-Дифторфенил)-3-метил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил) метилоксиран подвергают взаимодействию с 1-[4-(2-метил-4-оксазолил)фенил]-2-(1H, 3H)-имидазолоном в соответствии с процедурой, описанной в рабочем примере 11, что дает 1-[(1R,2R)-2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-3-[4-(2-метил-4-оксазолил)фенил]-2-(1H,3H)-имидазолон (соединение 37).

Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, д, J=7 Гц), 2.53 (3H, с), 4.21 (1H, д, J=14 Гц), 4.97 (1H, к, J=7 Гц), 5.12 (1H, д, J=7 Гц), 5.60 (1H, ш), 6.69-6.86 (4H, м), 7.42-7.55 (1H, м), 7.69 (2H, д, J=9 Гц), 7.73 (1H, с), 7.80 (2H, д, J=9 Гц), 7.84 (1H, с), 7.86 (1H, с).

РАБОЧИЙ ПРИМЕР 38

(2R, 3S)-2-(2-Фторфенил)-3-метил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил) метилоксиран (2,24 г), 1-[4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]-2-(1H,3H)-имидазолон (2,17 г) и карбонат цезия (порошок: 7,76 г) добавляют к диметилсульфоксиду (100 мл), после чего смесь нагревают, перемешивая, при температуре 100°C в течение 17 часов. После охлаждения реакционный раствор разбавляют этилацетатом (200 мл). Добавляют смесь воды со льдом (200 мл), чтобы отделить этилацетатный слой. Водный слой экстрагируют этилацетатом (100 мл). Этилацетатные слои объединяют и последовательно промывают 0,5 н. раствором гидроксида натрия (100 мл), 1 н. раствором хлористоводородной кислоты (100 мл х 2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл). Этилацетатный слой сушат над безводным сульфатом магния и перегоняют при пониженном давлении, чтобы удалить растворитель. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюент: смесь этилацетата и ацетона 4/1) с получением 1-[(1R,2R)-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-3-[4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-фенил]-2-(1H,3H)-имидазолон (соединение 38; 0,45 г).

Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, д, J=7 Гц), 4.23 (1H, д, J=14 Гц), 5.02 (1H, к, J=7 Гц), 5.17 (1H, д, J=14 Гц), 5.37 (1H,

ш), 6.71 (1H, д, J=3.2 Гц), 6.86 (1H, д, J=3.2 Гц), 6.99-7.10 (2H, м), 7.20-7.52 (2H, м), 7.70-7.89 (6H, м), 8.13 (1H, с), 8.58 (1H, с).

РАБОЧИЙ ПРИМЕР 39

1-[(1R, 2R)-2-(2-Фторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-3-[4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]-2-(1H,3H)-имидазолон (соединение 38), полученный в рабочем примере 38, подвергают каталитической гидрогенизации в соответствии с процедурой, описанной в рабочем примере 10, что дает 1-[(1R, 2R)-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-2-ил)пропил]-3-[4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-фенил]-2-имидазолидинон (соединение 39).

Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1.08 (3H, д, J=7 Гц), 3.72-4.10 (4H, м), 4.53 (1H, д, J=14.2 Гц), 4.76-4.79 (1H, м), 5.17 (1H, д, J=14.2 Гц), 5.19 (1H, ш), 6.97-7.09 (2H, м), 7.17-7.46 (2H, м), 7.63-7.77 (5H, м), 7.82 (1H, с), 8.10 (1H, с), 8.52 (1H, с).

Элементный анализ для $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FN}_8\text{O}_2$

Рассчитано (%): C 59.73; H 5.01; N 23.98

Найдено (%): C 59.33; H 5.03; N 23.98

РАБОЧИЙ ПРИМЕР 40

(2R, 3S)-2-(2-Фторфенил)-3-метил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил) метилоксиран (2,34 г), 1-[4-(2H-2-тетразолил)фенил]-2-(1H,3H)-имидазолон (2,28 г) и карбонат цезия (порошок: 6,52 г) добавляют к 1-метил-2-пирролидону (100 мл), после чего смесь нагревают, перемешивая, при температуре 80°C в течение 18 часов. Реакционный раствор охлаждают, разбавляют этилацетатом (200 мл) и добавляют к смеси воды со льдом (200 мл), чтобы отделить этилацетатный слой. Водный слой экстрагируют этилацетатом (100 мл). Объединенные этилацетатные слои последовательно промывают 1 н. раствором хлористоводородной кислоты (100 мл х 2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл). Этилацетатный слой сушат над безводным сульфатом магния и перегоняют при пониженном давлении, чтобы удалить растворитель. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюент: смесь гексана и ацетона 1/1) с получением 1-[(1R, 2R)-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-3-[4-(2H-2-тетразолил)фенил]-2-(1H,3H)-имидазолон (соединение 40; 0,494 г) в виде бесцветного кристаллического порошка.

Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, д, J=7 Гц), 4.23 (1H, д, J=14 Гц), 5.10 (1H, к, J=7 Гц), 5.19 (1H, д, J=14 Гц), 5.34 (1H, ш), 6.75 (1H, д, J=3.2 Гц), 6.88 (1H, л, J=3.2 Гц), 6.99-7.09 (2H, м), 7.20-7.51 (2H, м), 7.75 (1H, с), 7.81 (1H, с), 7.94 (1H, д, J=9 Гц), 8.25 (1H, д, J=9 Гц), 8.68 (1H, с).

Элементный анализ для $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{FN}_9\text{O}_2$

Рассчитано (%): C 57.26; H 4.37; N 27.32

Найдено (%): C 57.19; H 4.29; N 27.07

РАБОЧИЙ ПРИМЕР 41

1-[(1R, 2R)-2-(2-Фторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-3-[4-(2H-2-тетразолил)фенил]-2-(1H, 3H)-имидазолон (соединение 40), полученный

в рабочем примере 40, подвергают каталитической гидрогенизации в соответствии с процедурой, описанной в рабочем примере 10, что дает 1-[(1R, 2R)-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-3-[4-(2H-2-тетразолил)фенил]-2-имидазолидинон (соединение 41) в виде бесцветного кристаллического порошка.

Спектр $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.08 (3H, д, J=7 Гц), 3.74-3.81 (1H, м), 3.94-4.13 (3H, м), 4.53 (1H, д, J=14 Гц), 4.63-4.81 (1H, м), 5.13 (1H, д, J= 14 Гц), 5.15-5.30 (1H, ш), 6.97-7.07 (2H, м), 7.17-7.45 (2H, м), 7.78 (1H, с), 7.79 (2H, д, J=9 Гц), 7.83 (1H, с), 8.13 (1H, д, J=9 Гц), 8.65 (1H, с).

Элементный анализ для $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FN}_9\text{O}_2$

Рассчитано (%): C 57.01; H 4.78; N 27.20

Найдено (%): C 56.96; H 4.86; N 26.84

РАБОЧИЙ ПРИМЕР 42

72% суспензию гидрида натрия в масле (17 мг) диспергируют в диметилформамиде (3 мл), в который при температуре ледяной бани добавляют 1,2,4-триазол (42 мг), после чего смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 40 минут. К продукту реакции добавляют раствор 1-[(1R,3S)-2-(2,4-дифторфенил)-2,3-эпокси-1-метилпропил]-3-[4-(1H-1-тетразолил)фенил]-2H-(1H, 3H)-имидазолон (0,205 г) в диметилформамиде (2 мл) и нагревают смесь при температуре 50°C в течение 6 часов. После охлаждения смеси в нее добавляют холодную воду (30 мл) и этилацетат (30 мл). Отделенный водный слой дважды экстрагируют этилацетатом. Объединенные этилацетатные слои последовательно промывают водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом магния и перегоняют при пониженном давлении, чтобы удалить растворитель. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюент: этилацетат) с получением 1-[(1R,2R)-2-(2,4-фторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-3-[4-(1H-1-тетразолил)фенил]-2-(1H,3H)-имидазолон (соединение 42; 0,15 г) в виде бесцветного кристаллического порошка.

Спектр $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, д, J=7 Гц), 4.22 (1H, д, J=14 Гц), 5.03 (1H, к, J=7 Гц), 5.13 (1H, д, J=14 Гц), 5.45 (1H, ш), 6.74-6.88 (4H, м), 7.42-7.55 (1H, м), 7.77 (1H, с), 7.82 (2H, д, J=9 Гц), 7.86 (1H, с), 7.96 (2H, д, J=9 Гц), 9.06 (1H, с).

Тот же продукт (соединение 42) получают при осуществлении вышеописанной реакции за исключением того, что вместо гидрида натрия используют карбонат калия.

РАБОЧИЙ ПРИМЕР 43

1-[(1R, 2R)-2-(2,4-Дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-3-[4-(1H-1-тетразолил)фенил]-2-(1H,3H)-имидазолон (соединение 42), полученный в рабочем примере 42, подвергают каталитической гидрогенизации в соответствии с процедурой, описанной в рабочем примере 10, что дает 1-[(1R, 2R)-2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-3-[4-(1H-1-тетразолил)фенил]-2-

имидазолидинон (соединение 43) в виде бесцветного кристаллического порошка.

Спектр $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.08 (3H, д, J=7 Гц), 3.69-4.14 (4H, м), 4.52 (1H, д, J=14 Гц), 4.65-4.80 (1H, м), 5.12 (1H, д, J=14 Гц), 5.35 (1H, ш), 6.74-6.84 (2H, м), 7.36-7.49 (1H, м), 7.68 (2H, д, J=9 Гц), 7.77 (1H, с), 7.82 (2H, д, J=9 Гц), 7.87 (1H, с), 8.98 (1H, с).

РАБОЧИЙ ПРИМЕР 44

72% суспензию гидрида натрия в масле (120 мл) диспергируют в диметилформамиде (10 мл), в который при температуре ледяной бани добавляют 1,2,4-триазол (290 мг), после чего смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. К продукту реакции добавляют раствор 1-[(1R,2S)-2-(2-фторфенил)-2,3-эпокси-1-метилпропил]-3-[4-(1H-1-тетразолил)фенил]-2H-(1H, 3H)-имидазолон (0,82 г) в диметилформамиде (5 мл) и нагревают смесь при температуре 50°C в течение 5 часов. После охлаждения реакционного раствора к нему добавляют холодную воду (30 мл) и этилацетат (40 мл). Отделенный водный слой дважды экстрагируют этилацетатом. Этилацетатные слои объединяют, последовательно промывают водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом магния и перегоняют при пониженном давлении, чтобы удалить растворитель. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюент: этилацетат) с получением 1-[(1R,2R)-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-3-[4-(1H-1-тетразолил)фенил]-2 (1H, 3H)-имидазолон (соединение 44; 0,30 г) в виде бесцветного кристаллического порошка.

Спектр $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, д, J=7 Гц), 4.22 (1H, д, J=14 Гц), 5.10 (1H, к, J=7 Гц), 5.18 (1H, д, J=14 Гц), 5.31 (1H, ш), 6.75 (1H, д, J=3 Гц), 6.90 (1H, д, J=3 Гц), 6.99-7.32 (3H, м), 7.43-7.51 (1H, м), 7.75 (1H, с), 7.80-7.85 (3H, м), 7.97 (2H, д, J= 9 Гц), 9.07 (1H, с).

РАБОЧИЙ ПРИМЕР 45

1-[(1R, 2R)-2-(2-Фторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1, 2,4-триазол-1-ил)пропил]-3-[4-(1H-1-тетразолил)фенил]-2-(1H, 3H)-имидазолон (соединение 44), полученный в рабочем примере 44, подвергают каталитической гидрогенизации в соответствии с процедурой, описанной в рабочем примере 10, что дает 1-[(1R, 2R)-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-3-[4-(1H-1-тетразолил)фенил]-2-имидазолидинон (соединение 45).

Спектр $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.08 (3H, д, J=7 Гц), 3.70-4.19 (4H, м), 4.53 (1H, д, J=14 Гц), 4.72-4.88 (1H, м), 5.10- 5.26 (2H, м), 6.97-7.45 (4H, м), 7.68 (2H, д, J=9 Гц), 7.76 (1H, с), 7.82 (1H, с), 7.83 (2H, д, J=9 Гц), 8.97 (1H, с).

РАБОЧИЙ ПРИМЕР 46

1-[(1R, 2S)-2-(2-Фторфенил)-2-гидрокси-3-метансульфонилокси-1-метилпропил]-3-[4-(1H-1-тетразолил)фенил]-2-(1H,3H)- имидазолон (200 мг) растворяют в

диметилформамиде (10 мл), в который добавляют 1Н-1,2,4-триазол (83 мг) и карбонат калия (168 мг), после чего смесь нагревают при температуре 50°C в течение 20 часов. Реакционный раствор разбавляют этилацетатом (30 мл), промывают водой (15 мл), 1 н. раствором хлористоводородной кислоты (15 мл x 2) и насыщенным раствором хлорида натрия (15 мл). Органический слой сушат над сульфатом магния и перегоняют при пониженном давлении, чтобы удалить растворитель. Остаток очищают: хроматографией на силикагеле (элюент: этилацетат). Требуемую фракцию концентрируют и перекристаллизовывают из смеси этилацетата и диизопропилового эфира с получением 1-[(1R,2R)-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)пропил-3-[4-(1Н-1-тетразолил)фенил]-2(1Н,3Н)-имидазолон (соединение 44; 65 мг) в виде бесцветного кристаллического порошка.

Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, д, J=7 Гц), 4.22 (1H, д, J=14 Гц), 5.11 (1H, к, J=7 Гц), 5.18 (1H, д, J=14 Гц), 5.32 (1H, ш), 6.75 (1H, д, J=3 Гц), 6.90 (1H, д, J=3 Гц), 7.00-7.27 (3H, м), 7.43-7.51 (1H, м), 7.75 (1H, с), 7.80-7.84 (3H, м), 7.97 (2H, д, J=9 Гц), 9.06 (1H, с).

В таблицах 10-14 представлена группа предпочтительных соединений, относящихся к соединению (I) по настоящему изобретению, но данное изобретение не ограничивается этими соединениями.

ПРИМЕР КОМПОЗИЦИИ 1

Смешивают все компоненты, входящие в состав представленной ниже композиции наряду с соединением 7, полученным в рабочем примере 7, и полученной смесью заполняют желатиновые капсулы, получая лекарственные препараты в капсулах, каждая из которых содержит соединение 7 в количестве 50 мг.

Соединение 7 по рабочему примеру 7 - 50 мг

Лактоза - 100 мг
Кукурузный крахмал - 40 мг
Стеарат магния - 10 мг
Всего: - 200 мг

ПРИМЕР КОМПОЗИЦИИ 2

Из соединения 10, полученного в рабочем примере 10, и стеарата магния изготавливают гранулы, используя для этой цели водный раствор растворимого крахмала, который сушат и смешивают с лактозой и кукурузным крахмалом. Из этой смеси прессуют в формах таблетки, имеющие следующий состав.

Соединение 10 по рабочему примеру 10 - 50 мг

Лактоза - 65 мг
Кукурузный крахмал - 30 мг
Растворимый крахмал - 35 мг
Стеарат магния - 20 мг
Всего: - 200 мг

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ПРИМЕР 1

Метод испытания. Мышей $\text{C}_{57}\text{BL/6J}$ в возрасте пяти недель внутривенно заражают минимальной летальной дозой *Candida albicans* TA. Испытуемые соединения вводят перорально сразу же после заражения в 30% растворе гидроксипропил- β -циклодекстрина. Активность выражена в виде значения дозы, приводящей к 50%-му эффекту (ED_{50}), которую высчитывают по методу Риды и

Менча с учетом выживаемости мышей через 7 дней после заражения.

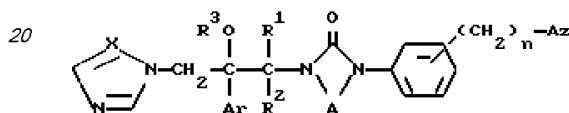
Результат. В таблицах 15 и 16 представлены результаты защитного действия соединений по настоящему изобретению против *Candida albicans* у инфицированных мышей.

Практическое применение

Соединения по настоящему изобретению и их соли обладают низкой токсичностью и великолепным противогрибковым действием. Поэтому они полезны для профилактики и лечения микозов у млекопитающих в качестве противогрибковых препаратов. Кроме того, их можно использовать в качестве противогрибковых препаратов в сельском хозяйстве.

Формула изобретения:

1. Производное ди- и триазолилпропана формулы I



где Ar обозначает необязательно замещенную фенильную группу;

R^1 и R^2 имеют одинаковые или различные значения и обозначают атом водорода или низшую алкильную группу либо R^1 и R^2 , вместе взятые, образуют низшую алкиленовую группу;

R^3 обозначает атом водорода или ацильную группу;

x обозначает атом азота или метиновую группу;

A обозначает y = z (y и z имеют одинаковые или разные значения и обозначают атом азота или метиновую группу, необязательно замещенную низшей алкильной группой) или этиленовую группу, необязательно замещенную низшей алкильной группой;

n является целым числом от 0 до 2;

Az обозначает необязательно замещенную азольную группу, или его соль.

2. Производное ди- и триазолилпропана по п.1, в котором Ar обозначает фенильную группу, необязательно замещенную одним-тремя заместителями, выбираемыми из группы, включающей атом галогена, (C_{1-4}) галогеналкильную группу, (C_{1-4}) галогеналкоксильную группу, (C_{1-4}) алкилсульфонильную группу и (C_{1-4}) галогеналкилсульфонильную группу, R^1 и R^2 имеют одинаковые или разные значения и обозначают атом водорода или (C_{1-4}) алкильную группу либо R^1 и R^2 , вместе взятые, образуют (C_{2-4}) алкиленовую группу, R^3 обозначают атом водорода, (C_{1-7}) алканойльную группу, (C_{7-15}) арилкарбонильную группу, (C_{2-7}) алкоксикарбонильную группу, (C_{7-15}) арилоксикарбонильную группу или (C_{8-20}) аралкилкарбонильную группу, A обозначает y = z (y и z имеют одинаковые или разные значения и обозначают атом азота или метиновую группу, необязательно замещенную (C_{1-4}) алкильной группой) или этиленовую группу, необязательно

замещенную (C₁₋₄)алкильной группой, и Az обозначает азолильную группу, необязательно замещенную одним или двумя заместителями, выбираемыми из группы, включающей оксогруппу, гидроксильную группу, карбоксильную группу, необязательно этерифицированную карбоксильную группу, нитрогруппу, аминогруппу, (C₁₋₁₀)алканоиламиногруппу, моно-(C₁₋₁₀)алкиламиногруппу, ди-(C₁₋₁₀)алкиламиногруппу, (C₁₋₆)алкильную группу, (C₁₋₆)алкоксильную группу, атом галогена, (C₁₋₆)галогеналкильную группу, (C₁₋₆)галогеналкоксильную группу, тиоксогруппу, меркаптогруппу, (C₁₋₆)-алкилтиогруппу, (C₁₋₆)алкилсульфонильную группу, (C₁₋₁₀)алканоильную группу, фенильную группу, (C₁₋₆)алкилфенильную группу, (C₁₋₆)алкоксифенильную группу, галогенфенильную группу, (C₁₋₆)галогеналкилфенильную группу и (C₁₋₆)галогеналкоксифенильную группу.

3. Производное ди- и триазилилпропана по п.1, в котором группа Az является пятичленной ароматической гетероциклической группой, которая имеет от одного до четырех кольцевых атомов азота, и может дополнительно содержать атом серы или кислорода в кольце.

4. Производное ди- и триазилилпропана по п.1, в котором один из R¹ и R² является атомом водорода, а другой - (C₁₋₄)алкильной группой.

5. Производное ди- и триазилилпропана по п.4, в котором атом углерода, к которому присоединен Ag, имеет (R)-конфигурацию и атом углерода, к которому присоединен R², имеет (R)-конфигурацию.

6. Производное ди- и триазилилпропана по п.1, в котором R³ является атомом водорода.

7. Производное ди- и триазилилпропана по п.1, в котором X является атомом азота.

8. Производное ди- и триазилилпропана по п.1, в котором Ag является галогенфенильной группой.

9. Производное ди- и триазилилпропана по п.8, в котором Ag является фенильной группой, замещенной одним или двумя атомами фтора.

10. Производное ди- и триазилилпропана по п.9, в котором Ag является 2-фторфенильной группой или 2,4-дифторфенильной группой.

11. Производное ди- и триазилилпропана по п.1, в котором A является -CH₂-CH₂-.

12. Производное ди- и триазилилпропана по п.1, в котором A является -N=CH-, -CH=N или -CH=CH-.

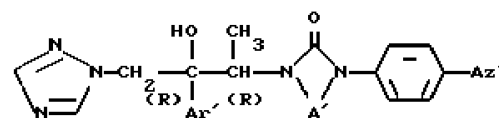
13. Производное ди- и триазилилпропана по п.1, в котором n равен 0.

14. Производное ди- и триазилилпропана по п.1, в котором Az является диазолильной, триазолильной, тетразолильной, тиазолильной или оксазолильной группой, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, выбираемыми из группы, включающей оксогруппу, (C₁₋₆)алкильную группу, (C₁₋₆)галогеналкильную группу и (C₁₋₆)галогеналкилоксифенильную группу.

15. Производное ди- и триазилилпропана

по п.1, в котором Az является триазолильной группой или тетразолильной группой.

16. Производное ди- и триазилилпропана по п.1, представленное формулой I'



где A' обозначает монофторфенильную или дифторфенильную группу, A' обозначает -N=CH-, -CH=CH- или -CH₂-CH₂- и Az' обозначает диазолильную, триазолильную, тетразолильную, тиазолильную или оксазолильную группу, которая необязательно замещена одним или двумя заместителями, выбираемыми из группы, включающей оксогруппу, (C₁₋₆)алкильную группу, (C₁₋₆)галогеналкильную группу и (C₁₋₆)галогеналкилоксифенильную группу, или его соль.

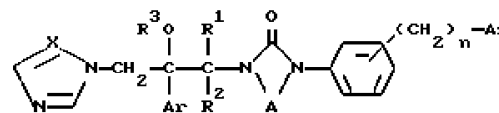
17. Производное ди- и триазилилпропана по п.16, в котором A' является -CH₂-CH₂- и Az' является триазолильной группой или тетразолильной группой.

18. Производное ди- и триазилилпропана по п.1, которое является 1-[(1R, 2R)-2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-3-[4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]-2-имидазолидином или его солью.

19. Производное ди- и триазилилпропана по п.1, которое является 1-[(1R, 2R)-2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-3-[4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]-2-имидазолидином или его солью.

20. Производное ди- и триазилилпропана по п.1, которое является 1-[(1R, 2R)-2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-3-[4-(2H-2-тетразолил)фенил]-2-имидазолидином или его солью.

21. Способ получения производных ди- и триазилилпропана или его соли формулы I



где Ag обозначает необязательно замещенную фенильную группу;

R¹ и R² имеют одинаковые или разные значения и обозначают атом водорода или низшую алкильную группу либо R¹ и R², вместе взятые, образуют низшую алкиленовую группу;

A обозначает Y = Z (Y и Z имеют одинаковые или разные значения и обозначают атом азота или метиновую группу, необязательно замещенную низшей алкильной группой) или этиленовую группу, необязательно замещенную низшей алкильной группой;

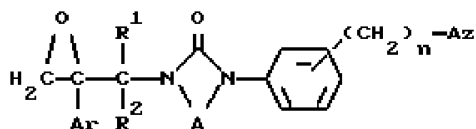
n является целым числом от 0 до 2;

Az обозначает необязательно замещенную азолильную группу;

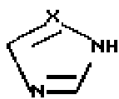
R³ обозначают атом водорода или ацильную группу;

X обозначает атом азота или метиновую группу,

или их солей, который включает взаимодействие соединения формулы II

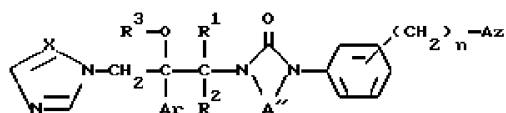


где заместители имеют вышеуказанные значения,
или его соли с соединением формулы III



где заместители имеют вышеуказанные значения,
или его соль и необязательное последующее ацилирование, если R³ не является водородом.

22. Способ получения производных ди- и триазолилпропана формулы IA



где Ar обозначает необязательно замещенную фенильную группу;

R¹ и R² имеют одинаковые или разные значения и обозначают атом водорода или низшую алкильную группу либо R¹ и R², вместе взятые, образуют низшую алкиленовую группу;

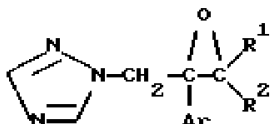
X обозначает атом азота или метиновую группу;

A'' обозначает - N=CH-, -CH=N или -CH=CH-;

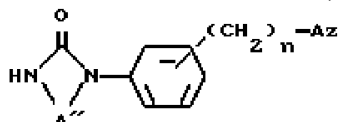
n является целым числом от 0 до 2;

Az обозначает необязательно замещенную азолильную группу;

R³ обозначает атом водорода или ацильную группу,
или его соли, включающий взаимодействие соединения формулы IV



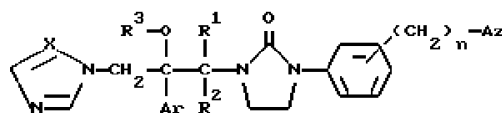
или его соли с соединением формулы V'



где заместители имеют вышеуказанные значения,

или его соль и необязательное последующее ацилирование, если R³ не является водородом.

23. Способ получения производных ди- и триазолилпропана формулы Ib



в которой Ar обозначает необязательно замещенную фенильную группу;

R¹ и R² имеют одинаковые или разные значения и обозначают атом водорода или низшую алкильную группу либо R¹ и R², вместе взятые, образуют низшую алкиленовую группу;

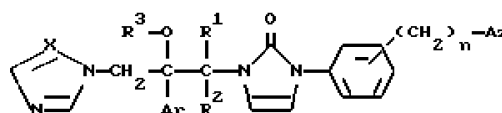
n является целым числом от 0 до 2;

Az обозначает необязательно замещенную азолильную группу;

R³ обозначает атом водорода или ацильную группу;

X обозначает атом азота или метиновую группу,

или их солей, включающий в восстановление соединения формулы I''



где заместители имеют вышеуказанные значения,

или его соли и необязательное последующее ацилирование, если R³ не является водородом.

24. Фармацевтическая композиция, обладающая противогрибковым действием, содержащая эффективное количество соединения формулы I по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли и один или более носителей и разбавителей.

25. Соединение формулы I по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль в качестве активного ингредиента противогрибкового средства.

26. Соединение по п.16, представляющее собой 1-[(1R,2R)-2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-3-[4-(1H-1-тетразолил)фенил]-2-имидазолидин или его соль.

Приоритет по пунктам:

01.11.95 - по пп.1, 12, 20, 21, 22, 24 и 25;

17.02.95 - по пп.13, 18, 19;

15.02.96 - по пп.15 - 17, 23 и 26.

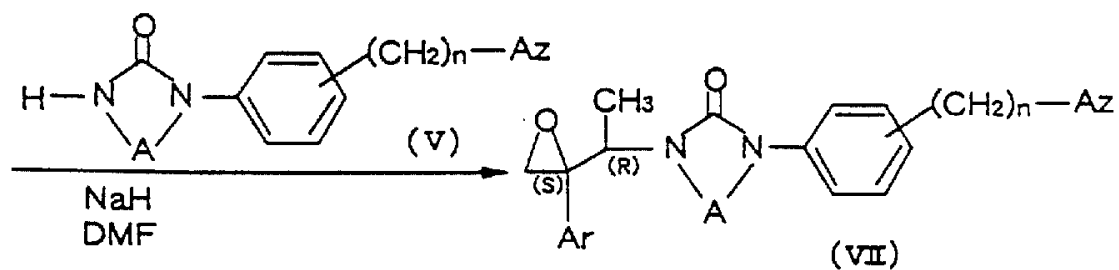
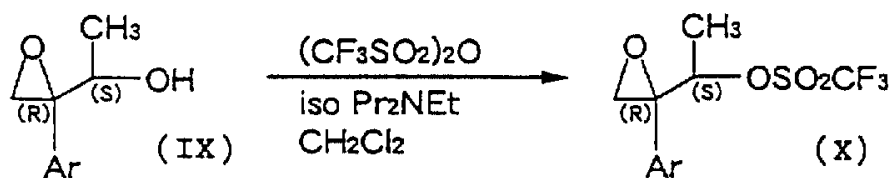
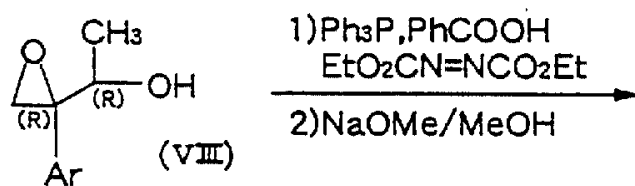


Схема 2

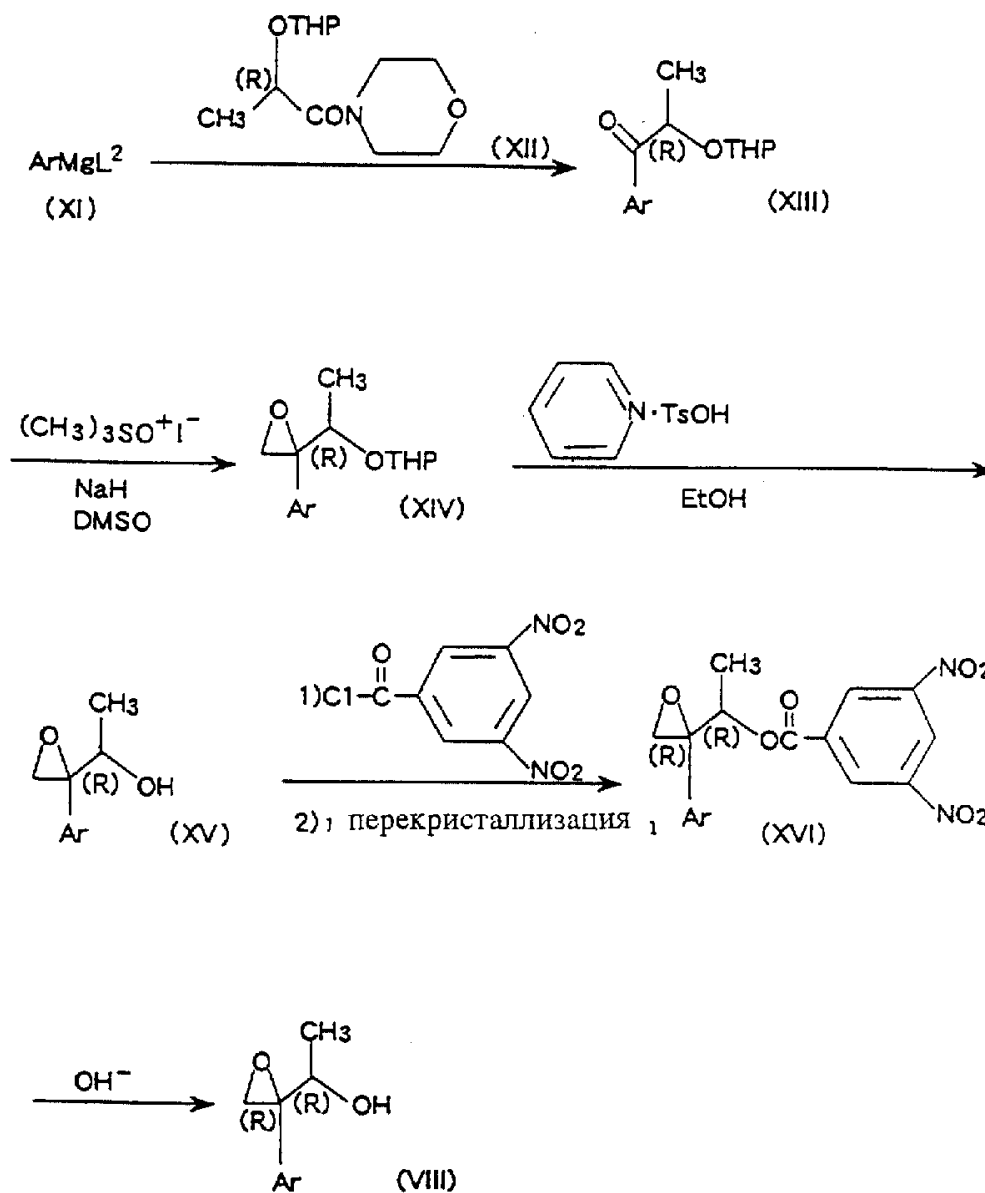


Схема 3

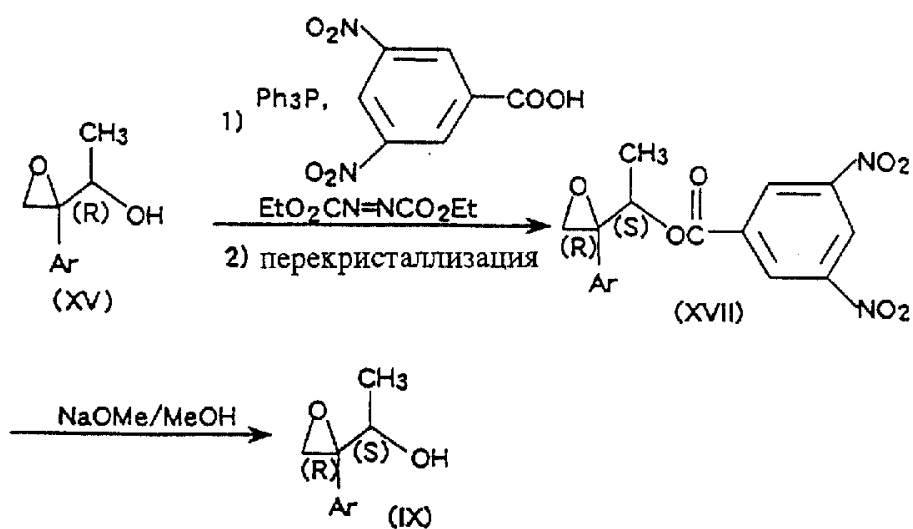
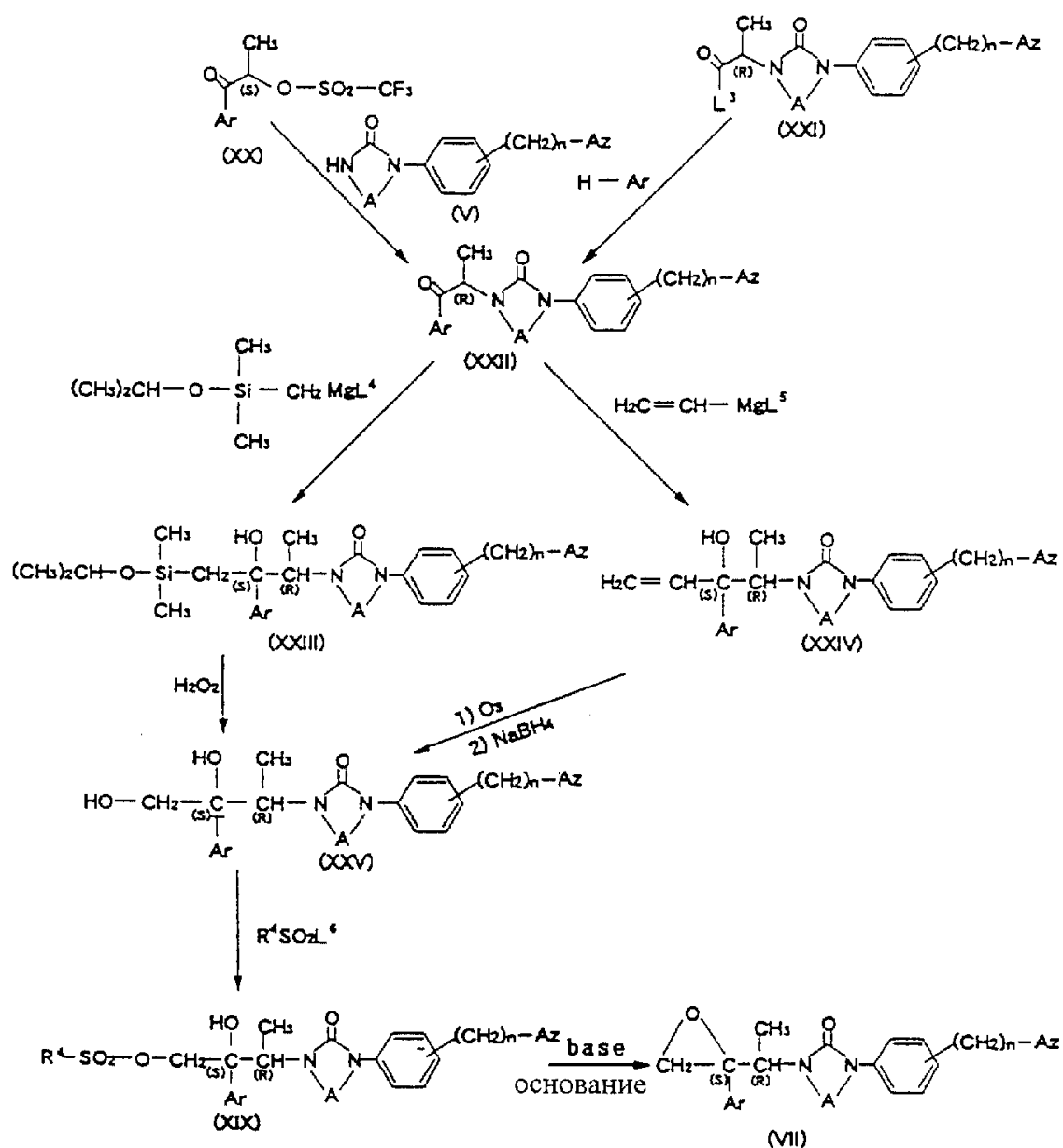


Схема 4





RU 2145605 C1



Схема 7

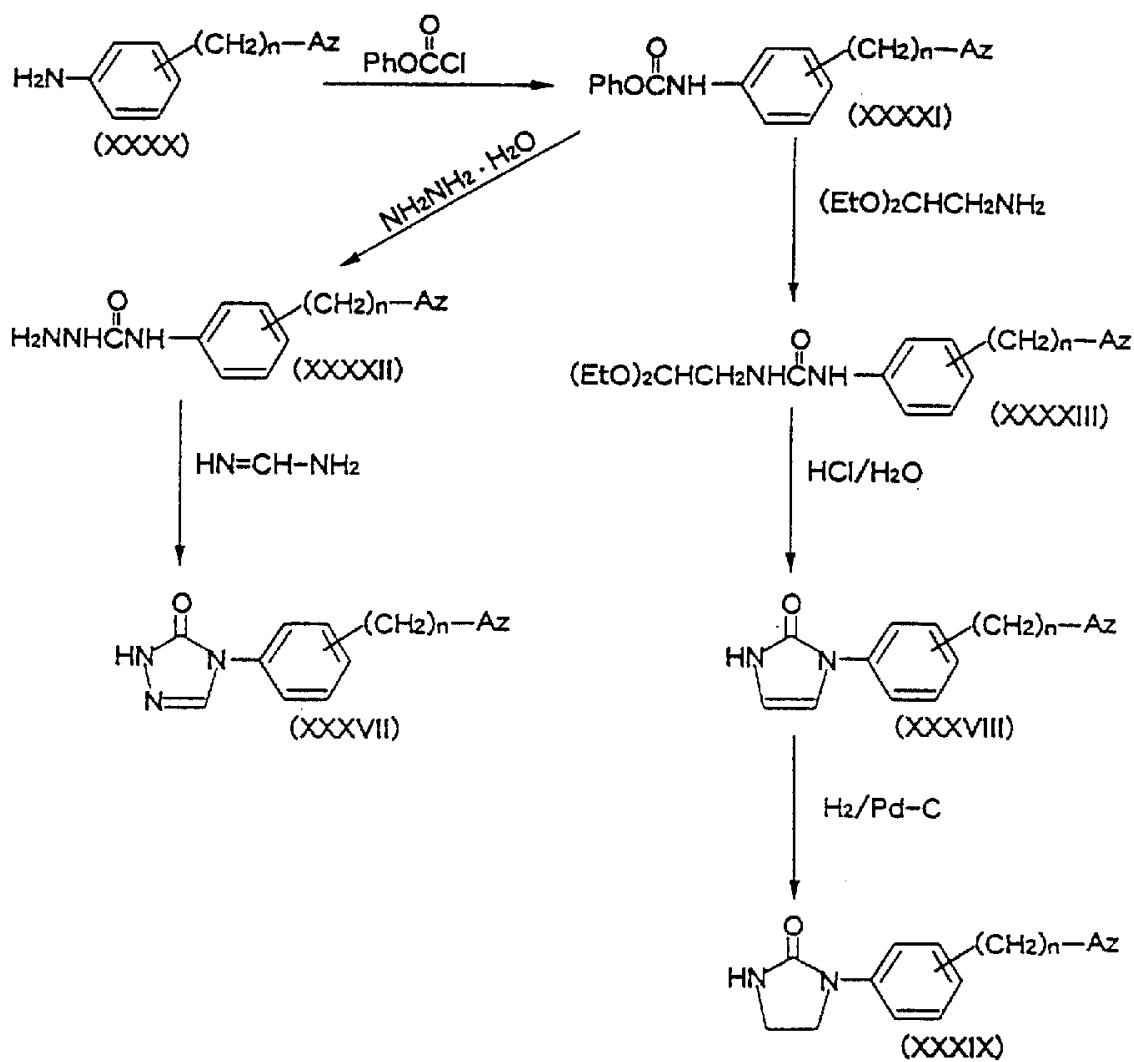


Схема 8

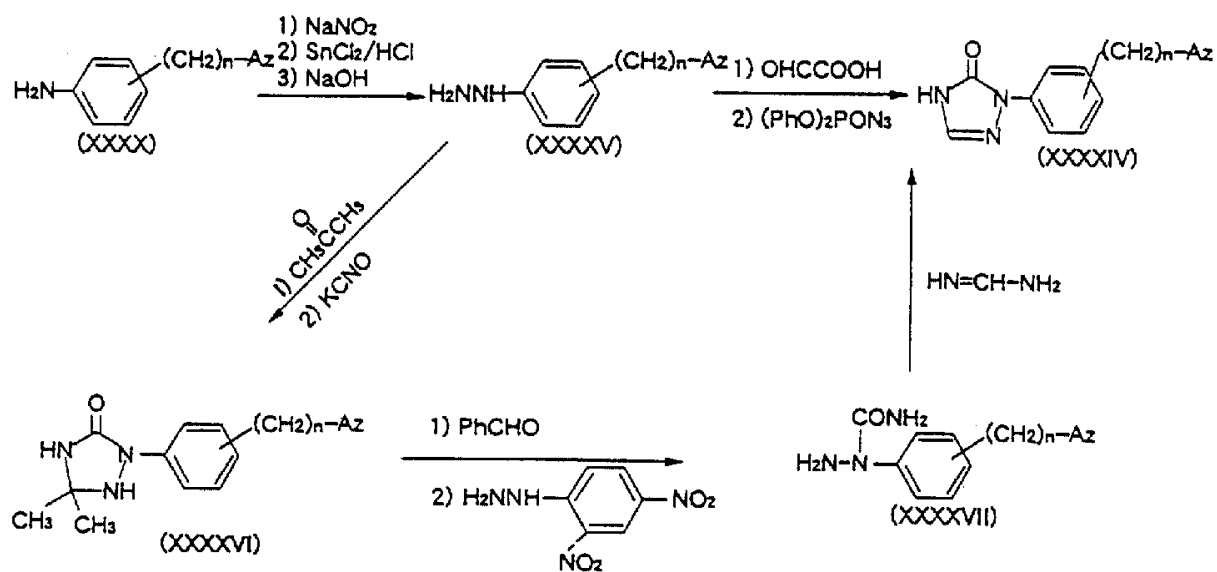
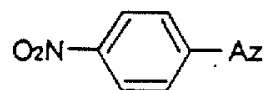


Таблица 1

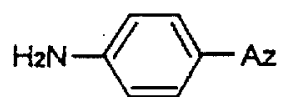


Справочный пример No.	Az	Выход (%)	Т.п. (°C)
10		75	117-118
11		70	143-145
12		45	143-145
13		83	198-199
14		41	141-143

RU 2 1 4 5 6 0 5 C 1

RU 2 1 4 5 6 0 5 C 1

Таблица 2

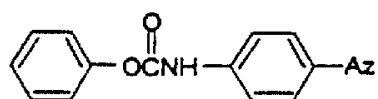


Справочный пример No.	Az	Выход (%)
17		97
18		94
19		96
20		100
21		95

RU 2 1 4 5 6 0 5 C 1

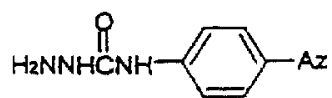
RU 2 1 4 5 6 0 5 C 1

Таблица 3



Справочный пример No.	Az	Выход (%)	Т.п. (°C)
25		89	243-244
26		95	208-211
27		87	183-184
28		90	157-160
29		96	195-200
30		89	143-144
31		84	173-175

Таблица 4



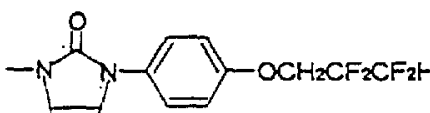
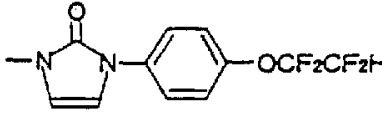
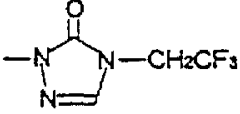
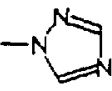
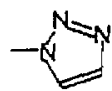
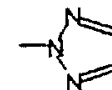
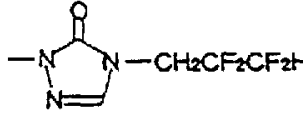
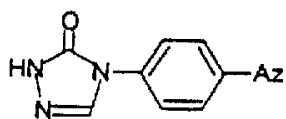
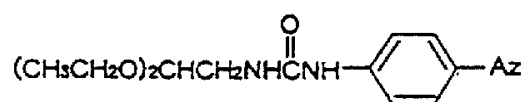
Справочный пример No.	Az	Выход (%)	Т.п. (°C)
33		95	>280
34		92	>250
35		90	275-280
36		95	228-232
37		98	225-234
38		96	275-277
39		95	265-274

Таблица 5



Справочный пример No.	Az	Выход (%)	Т.п. (°C)
41		52	>260
42		49	>260
43		71	>300
44		40	>300
45		58	>300
46		54	281-283
47		52	246-248

Таблица 6



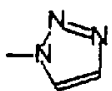
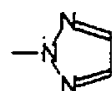
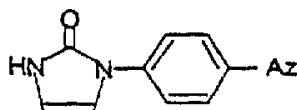
Справочный пример No.	Az	Выход (%)	Т.п. (°C)
49		95	194-196
50		84	175-176

Таблица 7



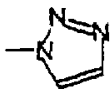
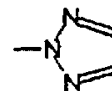
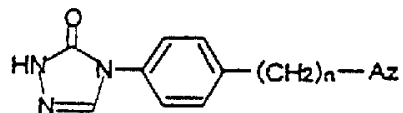
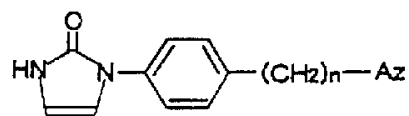
Справочный пример No.	Az	Выход (%)	Т.п. (°C)
52		86	255-257 (разложение)
53		85	>300

Таблица 8



Справочный пример No.	n	Az	Т.п. (°C)
55	1		249-250
56	0		269-270
57	1		201-205
58	0		284-286
59	0		245-248
60	1		250-252
61	0		282-284
62	0		280-283
63	0		243-248

Таблица 9

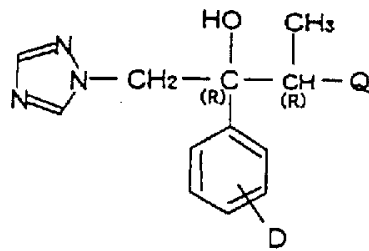


Справочный пример No.	n	Az	Т.п. (°C)
64	0		239-240
65	1		170-171
66	1		190-191
67	0		210-211
68	0		235-240
69	1		213-215
70	0		206-208
71	0		216-218
72	0		251-255

RU 2145605 C1

RU 2145605 C1

Таблица 10



Соединение No.	D	Q
<u>1</u>	2,4-F ₂	
<u>2</u>	2,4-F ₂	
<u>3</u>	2,4-F ₂	
<u>4</u>	2,4-F ₂	
<u>5</u>	2,4-F ₂	
<u>6</u>	2,4-F ₂	
<u>7</u>	2,4-F ₂	
<u>8</u>	2,4-F ₂	
<u>9</u>	2,4-F ₂	
<u>10</u>	2,4-F ₂	

Таблица 11

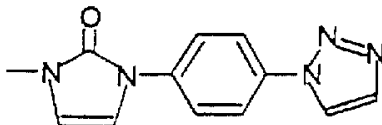
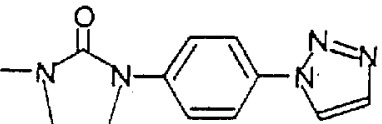
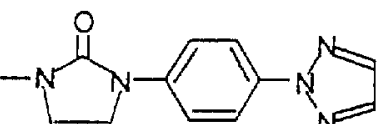
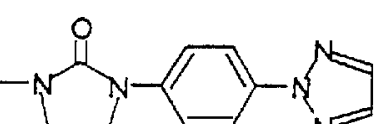
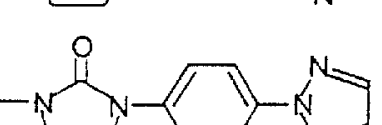
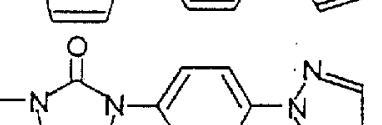
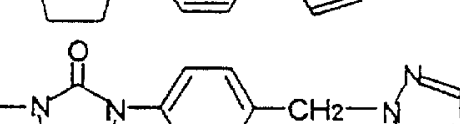
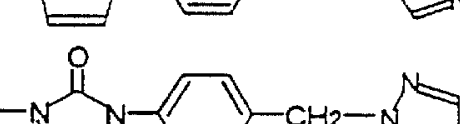
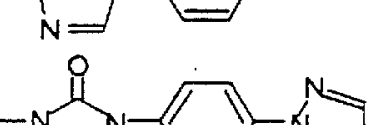
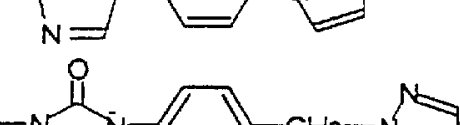
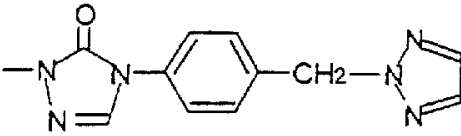
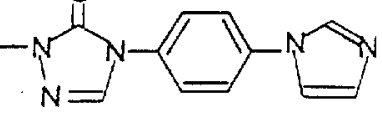
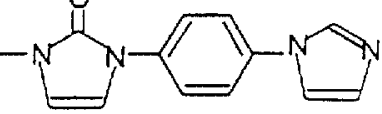
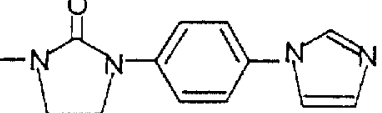
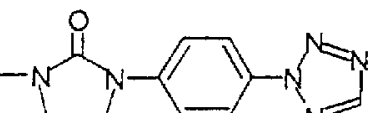
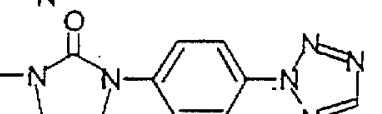
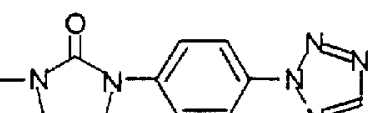
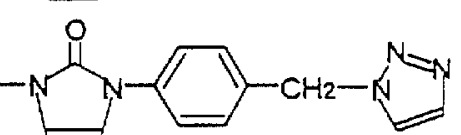
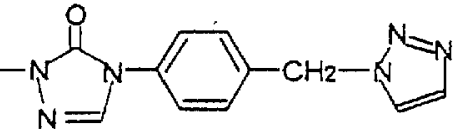
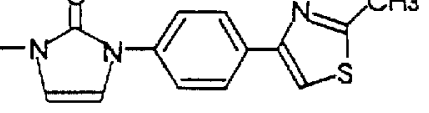
Соединение No.	D	Q
<u>11</u>	2,4-F ₂	
<u>12</u>	2,4-F ₂	
<u>13</u>	2,4-F ₂	
<u>14</u>	2,4-F ₂	
<u>15</u>	2,4-F ₂	
<u>16</u>	2,4-F ₂	
<u>17</u>	2,4-F ₂	
<u>18</u>	2,4-F ₂	
<u>19</u>	2,4-F ₂	
<u>20</u>	2,4-F ₂	

Таблица 12

Соединение No.	D	Q
<u>21</u>	2,4-F ₂	
<u>22</u>	2,4-F ₂	
<u>23</u>	2,4-F ₂	
<u>24</u>	2,4-F ₂	
<u>25</u>	2,4-F ₂	
<u>26</u>	2,4-F ₂	
<u>27</u>	2,4-F ₂	
<u>28</u>	2,4-F ₂	
<u>29</u>	2,4-F ₂	
<u>30</u>	2,4-F ₂	

RU 2 1 4 5 6 0 5 C 1

RU 2 1 4 5 6 0 5 C 1

Таблица 13

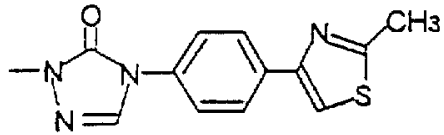
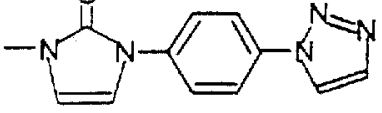
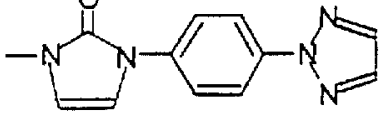
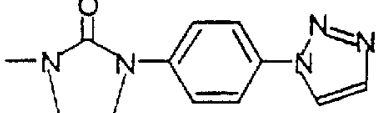
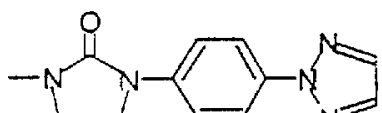
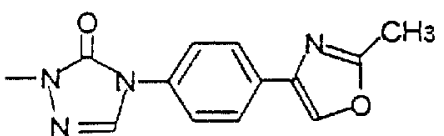
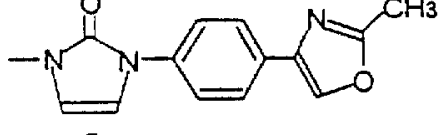
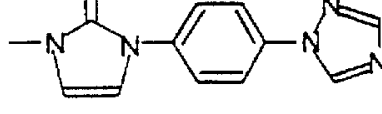
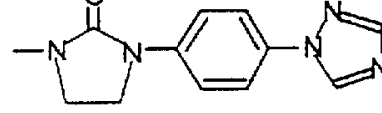
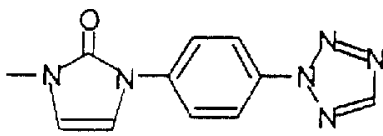
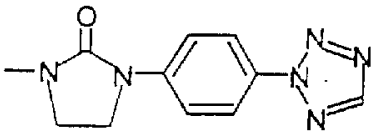
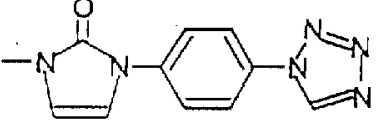
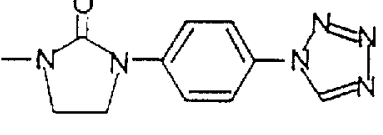
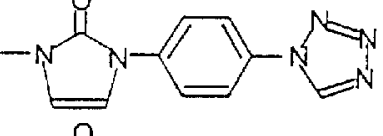
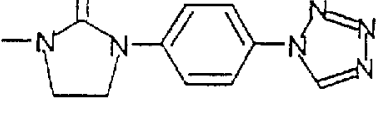
Соединение No.	D	Q
<u>31</u>	2,4-F ₂	
<u>32</u>	2-F	
<u>33</u>	2-F	
<u>34</u>	2-F	
<u>35</u>	2-F	
<u>36</u>	2,4-F ₂	
<u>37</u>	2,4-F ₂	
<u>38</u>	2-F	
<u>39</u>	2-F	

Таблица 14

Соединение No.	D	Q
<u>40</u>	2-F	
<u>41</u>	2-F	
<u>42</u>	2,4-F ₂	
<u>43</u>	2,4-F ₂	
<u>44</u>	2-F	
<u>45</u>	2-F	

RU 2 1 4 5 6 0 5 C 1

RU 2 1 4 5 6 0 5 C 1

Таблица 15

Соединение №	ED ₅₀ (мг/кг) при пероральном введении
<u>5</u>	0,22
<u>6</u>	0,35
<u>7</u>	0,096
<u>9</u>	0,16
<u>10</u>	0,32
<u>11</u>	0,45
<u>12</u>	0,71
<u>13</u>	0,18
<u>14</u>	0,32
<u>19</u>	0,39
<u>25</u>	0,088
<u>26</u>	0,16
<u>27</u>	0,18
<u>34</u>	0,80
<u>35</u>	0,71

Таблица 16

Соединение №	ED ₅₀ (мг/кг) при пероральном введении
<u>38</u>	0,5
<u>39</u>	0,5
<u>40</u>	0,35
<u>41</u>	0,80
<u>42</u>	0,22
<u>43</u>	0,89
<u>44</u>	0,39
<u>45</u>	0,45