

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

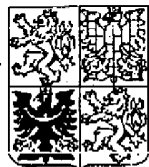
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

**42-99**

(19)

ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLového  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **10. 07. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **11.07.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/1747**

(33) Země priority: **CH**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14. 04. 99**  
(Věstník č. 4/99)

(86) PCT číslo: **PCT/EP97/03671**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 98/02423**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>:

**C 07 D 249/04**

**C 07 D 403/04**

// **A 61 K 31/41**

(71) Přihlášovatel:

**NOVARTIS AG, Basel, CH;**

(72) Původce:

**Portmann Robert, Pratteln, CH;**

(74) Zástupce:

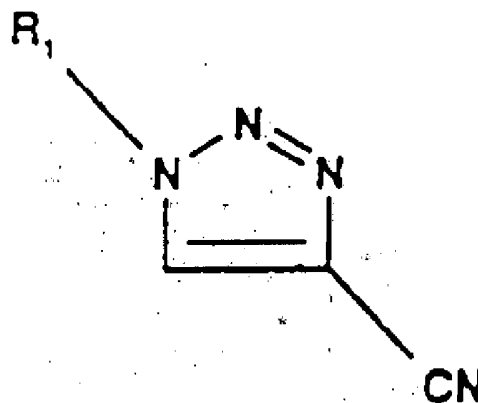
**Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7,  
17000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob přípravy 1-substituovaných 4-  
kyan-1,2,3-triazolů**

(57) Anotace:

Nový způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R<sub>1</sub> je aromatický nebo heteroaromatický zbytek, aromaticko-alifatický nebo heteroaromaticko-alifatický zbytek, heterocyklický zbytek, cykloalifatický zbytek, cykloalifaticko-alifatický zbytek nebo alifatický zbytek, jakož i tyto nové sloučeniny obecného vzorce I.



176 706/KB

Způsob přípravy 1-substituovaných 4-kyan-1,2,3-triazolů

Oblast techniky

Vynález se týká nového způsobu přípravy 1-substituovaných 1H-1,2,3-triazol-4-karboñitřilů, nových meziproduktů a jejich použití pro přípravu například farmaceuticky účinných látek.

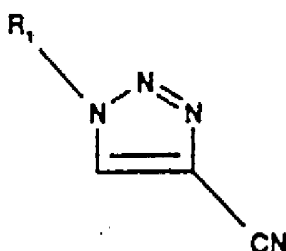
Dosavadní stav techniky

1-substituované 1H-1,2,3-triazoly jsou průmyslově velmi používány. Například evropské patentové přihlášky č. 114 347 A2 (EP 114 347) a 199 262 A1 (EP 199 262) popisují příslušné triazoly, které mají protikřečovou účinnost. Sloučeniny tohoto typu se připravují například reakcí arylalkylazidu s alkinovým derivátem a potom popřípadě následnou chemickou konverzí. Jednotlivá provedení lze například nalézt v příkladech provedení v EP 199 262 a EP 114 347.

Cílem mnoha výzkumů je vyvinout různé způsoby přípravy farmaceuticky účinných složek, které jsou snadno proveditelné a ekonomické, poskytují vysoké výtěžky a ekologicky jsou co nejméně nevýhodné.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je jednak nový způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I



(I)

kde  $R_1$  je aromatický nebo heteroaromatický zbytek, aromaticko-alifatický nebo heteroaromaticko-alifatický zbytek, heterocyklický zbytek, cykloalifatický zbytek, cykloalifaticko-alifatický zbytek nebo alifatický zbytek, a jednak nové sloučeniny obecného vzorce I.

Aromatickým zbytkem je například monocyklická nebo bicyklická karbocyklická arylová skupina, která je nesubstituována nebo monosubstituována nebo polysubstituována, jako jsou například disubstituované nebo trisubstituované skupiny, například fenyl, naftyl nebo bifenylyl.

Heteroaromatickým zbytkem je například monocyklická, bicyklická nebo tricyklická heteroarylová skupina, například pětičlenný nebo šestičlenný a monocyklický zbytek, který obsahuje až do čtyř, včetně, stejných nebo různých heteroatomů, jako je kyslík, síra nebo dusík, s výhodou 1, 2, 3 nebo 4 atomy dusíku, atom kyslíku nebo atom síry.

Vhodnými pětičlennými heteroarylovými zbytky jsou například monoazacyklické, diazacyklické, triazacyklické, tetraazacyklické, monooxacyklické nebo monothiacyklické heteroarylové zbytky, jako jsou pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furyl a thienyl, zatímco šestičlennými zbytky jsou zejména pyridylové zbytky.

V aromaticko-alifatickém zbytku má aromatická část například význam výše uvedený pro aromatické zbytky, zatímco alifatickým zbytkem je například nižší alkylová skupina, nižší alkenylová skupina nebo nižší alkinylová skupina. Aromaticko-alifatickými zbytky jsou například fenyl-nižší alkyl, fenyl-nižší alkenyl nebo fenyl-nižší alkinyl a dále naftyl-nižší alkyl.

V heteroaromaticko-alifatickém zbytku má heteroaromatická část například význam uvedený výše pro heteroaromatické zbytky, zatímco alifatickým zbytkem je například nižší alkylová skupina, nižší alkenylová skupina nebo nižší

alkinylová skupina. Hetero- aromaticko-alifatickým zbytkem je například pyridyl-nižší alkyl.

Heterocyklickým zbytkem je například pětičlenný nebo šestičlenný monocyklický, bicyklický nebo tricyklický zbytek, který obsahuje až do čtyř, včetně, stejných nebo různých heteroatomů, jako je dusík, kyslík nebo síra, s výhodou jeden, dva nebo tři atomy dusíku, atom síry nebo atom kyslíku. K příslušnému heterocyklickému zbytku může být též přikondensován jeden nebo dva benzenové kruhy. Heterocyklickým zbytkem tohoto typu je například částečně hydrogenovaný 2-oxobenzazepin, jako je 2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin.

Cykloalifatickým zbytkem je například cykloalkylová skupina nebo dále ještě cykloalkenylová skupina, která je vždy nesubstituována nebo monosubstituována nebo polysubstituována, například disubstituována například nižší alkylovou skupinou, karboxylovou skupinou nebo nižší alkoxykarbonylovou skupinou.

Cykloalifaticko-alifatickým zbytkem je například cykloalkyl-nižší alkylová skupina nebo dále ještě cykloalkenyl-nižší alkylová skupina.

Alifatickým zbytkem je například nižší alkylová skupina, nižší alkenylová skupina nebo ještě nižší alkinylová skupina, které jsou nesubstituovány nebo vždy monosubstituovány nebo polysubstituovány, například disubstituovány například atomem halogenu, volnou nebo esterifikovanou nebo amidovanou karboxylovou skupinou, jako je nižší alkoxykarbonylová skupina, karbamoylová nebo mono- nebo di-nižším alkylem alkylovaná karbamoylová skupina, hydroxyskupinou, která může být také etherifikována skupinou  $S(O)_m-R^0$  nebo uhlovodíkovým zbytkem, jako je nižší alkylová skupina, nižší alkenylová skupina nebo nižší alkinylová skupina, která může opět být nesubstituována nebo substituována, například atomem halogenu nebo hydroxylovou skupinou, přičemž  $m$  je 0, 1 nebo 2 a  $R^0$  je alifatický zbytek. Etherifikovanou hydroxylovou skupinou je

zejména nižší alkoxy skupina nebo nižší alkenyloxy skupina, dále fenyl-nižší alkoxy skupina a fenoxyskupina.

Aromatické a heteroaromatické zbytky mohou být nesubstituovány nebo monosubstituovány nebo polysubstituovány například disubstituovány nebo trisubstituovány, například substituenty vybranými ze skupiny zahrnující atom halogenu, hydroxylovou skupinu, která může být také etherifikována, skupinu  $S(O)_m-R^0$  a uhlovdíkový zbytek, který může být opět nesubstituován nebo substituován, například atomem halogenu nebo hydroxylovou skupinou, přičemž  $m$  je 0, 1 nebo 2 a  $R^0$  je alifatický zbytek.

Pokud není uvedeno jinak, obecné definice používané výše i níže mají následující významy:

Výraz "nižší" znamená, že příslušné skupiny a sloučeniny v každém případě obsahují zejména až do 7, včetně, s výhodou až do 4, včetně, atomů uhlíku.

Naftylovou skupinou je 1-naftyl nebo 2-naftyl.

Bifenylylovou skupinou je 2-bifenylyl, 3-bifenylyl a zejména 4-bifenylyl.

Pyrrolylovou skupinou je například 2-pyrrolyl nebo 3-pyrrolyl. Pyrazolylovou skupinou je 3-pyrazolyl nebo 4-pyrazolyl. Imidazolylovou skupinou je 2-imidazolyl nebo 4-imidazolyl. Triazolylovou skupinou je například 1H-1,2,4-triazol-2-yl nebo 1,3,4-triazol-2-yl. Tetrazolylovou skupinou je například 1,2,3,4-tetrazol-5-yl, furylovou skupinou je 2-furyl nebo 3-furyl a thienylovou skupinou je 2-thienyl nebo 3-thienyl a pyridylovou skupinou může být 2-pyridyl, 3-pyridyl nebo 4-pyridyl.

Nižší alkylovou skupinou je zejména alkylová skupina s 1 až 7 atomy uhlíku, například methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sek.butyl, terc.butyl a dále odpovídající pentylové, hexylové a heptylové zbytky. Výhodnou alkylovou skupinou je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku.

Nižší alkenylovou skupinou je zejména alkenylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, například 2-propenyl nebo 1-butenyl, 2-butenyl nebo 3-butenyl. Výhodnou alkenylovou skupinou je alkenylová skupina se 3 až 5 atomy uhlíku.

Nižší alkinylovou skupinou je zejména alkinylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku a s výhodou je to propargyl.

Fenyl-nižší alkylovou skupinou je zejména fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části a s výhodou benzyl, 1-fenethyl a 2-fenethyl, zatímco fenyl-nižší alkenylovou skupinou a fenyl-nižší alkinylovou skupinou jsou zejména fenylalkenylová skupina se 3 až 5 atomy uhlíku v alkenylové části a fenylalkinylová skupina se 3 až 5 atomy uhlíku v alkinylové části, zejména 3-fenylallyl a 3-fenylpropargyl.

Naftyl-nižší alkylovou skupinou je zejména naftylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části a je to například 1-naftylmethyl, nebo 2-naftylmethyl, 1-naftylethyl nebo 2-naftylethyl, 1-naftyl-n-propyl nebo 2-naftyl-n-propyl nebo 1-naftyl-n-butyl nebo 2-naftyl-n-butyl.

Pyridyl-nižší alkylovou skupinou je zejména pyridylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části a je to například 2-pyridylmethyl, 3-pyridylmethyl nebo 4-pyridylmethyl, 2-pyridylethyl, 3-pyridylethyl nebo 4-pyridylethyl, 2-pyridyl-n-propyl, 3-pyridyl-n-propyl nebo 4-pyridyl-n-propyl nebo 2-pyridyl-n-butyl, 3-pyridyl-n-butyl nebo 4-pyridyl-n-butyl.

Cykloalkylovou skupinou je například cykloalkylová skupina se 3 až 8 atomy uhlíku, která může být nesubstituována nebo substituována například nižší alkylovou skupinou a je to například cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl a cykloheptyl. Výhodné jsou cyklopentyl a cyklohexyl.

Cykloalkenylovou skupinou je zejména cykloalkenylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku a je to s výhodou

Cykloalkyl-nižší alkylovou skupinou je zejména cykloalkylalkylová skupina se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části a je to například cyklopentylmethyl nebo cyklohexylmethyl, cyklopentylethyl nebo cyklohexylethyl, zatímco cykloalkyl-nižší alkenylovou skupinou je zejména cykloalkylalkenylová skupina se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části a se 3 až 4 atomy uhlíku v alkenylové části a je to například cyklopentylprop-2-enyl nebo cyklohexylprop-2-enyl nebo cyklo-2-butenyl.

Nižší alkoxykupinou je zejména alkoxykupina s 1 až 7 atomy uhlíku a je to například methoxykupina, ethoxykupina, n-propyloxykupina, isopropyloxykupina, n-butyloxykupina, isobutyloxykupina, sek.butyloxykupina, terc.butyloxykupina a dále odpovídající pentyloxykupiny, hexyloxykupiny a heptyloxykupiny. Výhodná je alkoxykupina s 1 až 4 atomy uhlíku.

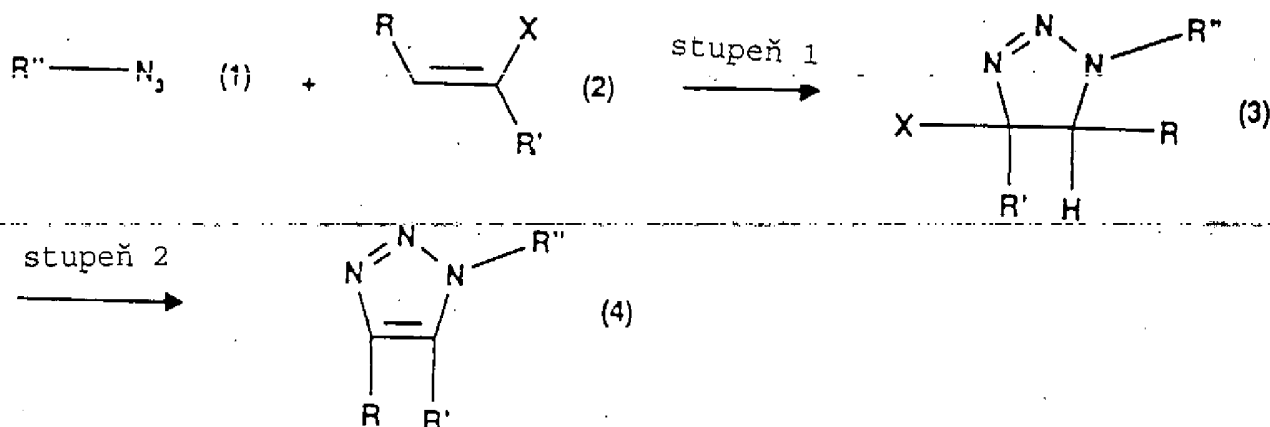
Nižší alkenyloxyskupinou je zejména alkenyloxyskupina se 3 až 7 atomy uhlíku a je to například allyloxyskupina nebo but-2-enyloxyskupina nebo but-3-enyloxyskupina. Výhodná je alkenyloxyskupina se 2 až 5 atomy uhlíku.

Fenyl-nižší alkoxy skupinou je zejména fenylalkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, jako je benzyl-oxyskupina, 1-fenylethoxy skupina nebo 2-fenylethoxy skupina, 3-fenylpropyloxy skupina nebo 4-fenylbutyloxy skupina.

Nižší alkoxykarbonylovou skupinou je zejména alkoxykarbonylová skupina se 2 až 8 atomy uhlíku, a je to například methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, propyloxykarbonyl nebo pivaloyloxykarbonyl. Výhodná je alkoxykarbonylová skupina se 2 až 5 atomy uhlíku.

Atomem halogenu je zejména atom fluoru, chloru nebo bromu  
a dále atom jodu.

Japonská patentová přihláška J 56 127-363 popisuje syntesu 1-substituovaného 1H-1,2,3-triazol-4-karbonitrilu. Příprava triazolů tohoto typu podle této přihlášky probíhá podle následujícího dvoustupňového reakčního schématu:



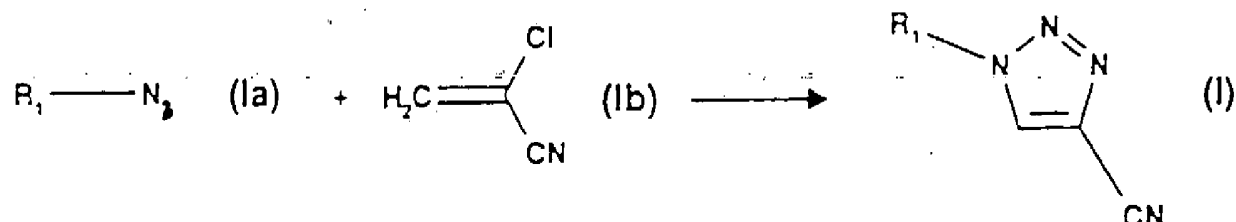
V tomto případě  $R'$  může být mezi jiným kyanoskupina a  $X$  může být atom halogenu, jako je atom chloru nebo bromu. Avšak v příkladech jsou doloženy pouze reakce s deriváty bromu obecného vzorce 2. V příkladech jsou pouze málo popsány skutečné reakce, které vedou ke sloučeninám obecných vzorců 3 a 4, kde  $R'$  je kyanoskupina.

Postup popsáný v J 56 127-363 má následující nevýhody: Na jedné straně je to jasně způsob, který se provádí ve dvou oddělených stupních, při kterém je tvorba odpovídajících dihydrotriazolů obecného vzorce 3 extrémně časově náročná a také musí být tyto meziprodukty nejdříve izolovány než je lze nechat reagovat dále ve druhém stupni. Tak jsou popsány příslušné reakce, jejichž první stupeň je skončen teprve po 4 dnech až po 3 týdnech, než lze provést další stupeň. Tento postup je příliš nesnadný a komplikovaný pro výrobní proces.

Naproti tomu je způsob podle vynálezu jasně lepší. Příprava sloučenin obecného vzorce I se provádí v jednom

stupni a v jedné reakční nádobě, aniž by bylo třeba izolovat meziprodukty. Dále je možno při použití reakce podle vynálezu dosáhnout vysokých výtěžků již přibližně po 24 hodinách.

Způsob podle vynálezu je charakterisován následujícím reakčním schématem:



kde  $R_1$  má výše uvedený význam.

Předložený vynález se týká zejména přípravy sloučenin obecného vzorce I, ve kterém  $R_1$  je fenyl, naftyl, bifenylyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furyl, thienyl, pyridyl, fenyl-nižší alkyl, fenyl-nižší alkenyl, fenyl-nižší alkinyl, naftyl-nižší alkyl, pyridyl-nižší alkyl, částečně hydrogenovaný 2-oxobenzazepin, cykloalkyl, cykloalkenyl, cykloalkyl-nižší alkyl nebo cykloalkenyl-nižší alkyl a také nižší alkyl, nižší alkenyl nebo nižší alkinyl, které jsou nesubstituovány nebo vždy monosubstituovány nebo polysubstituovány substituenty vybranými ze skupiny zahrnující atom halogenu, karboxylovou skupinu, nižší alkoxykarbonyl, karbamoyl, monoalkylovaný nebo dialkylovaný karbamoyl, kde alkylem je vždy nižší alkyl, hydroxyskupinu, nižší alkoxyskupinu, nižší alkenyloxyskupinu, fenyl-nižší alkoxyskupinu a fenoxyskupinu, přičemž aromatické a heteroaromatické zbytky jsou nesubstituovány nebo monosubstituovány nebo polysubstituovány substituenty vybranými ze skupiny zahrnující atom halogenu, nižší alkoxyskupinu, nižší alkenyloxyskupinu, fenyl-nižší alkoxyskupinu, fenoxyskupinu, skupinu  $S(O)_m-R^0$ , kde  $m$  je 0, 1 nebo 2 a  $R^0$  je nižší alkyl, nižší alkenyl a nižší alkinyl, které jsou nesubstituovány nebo vždy monosubstituovány nebo

polysubstituovány substituenty vybranými ze skupiny zahrnující atom halogenu, hydroxyskupinu, nižší alkoxykupinu, nižší alkenyloxyskupinu, fenyl-nižší alkoxykupinu, fenoxyskupinu, karboxylovou skupinu a nižší alkoxykarbonylovou skupinu.

Obzvláště se vynález týká přípravy sloučenin obecného vzorce I, ve kterém  $R_1$  je fenyl-nižší alkyl, fenyl-nižší alkenyl, fenyl-nižší alkinyl, naftyl-nižší alkyl, pyridyl-nižší alkyl, částečně hydrogenovaný 2-oxobenzazepin, cykloalkyl-nižší alkyl, cykloalkenyl-nižší alkyl nebo nižší alkyl, který je substituován karboxylovou skupinou nebo nižší alkoxykarbonylovou skupinou, přičemž aromatické a heteroaromatické zbytky jsou nesubstituovány nebo monosubstituovány nebo polysubstituovány substituenty vybranými ze skupiny zahrnující atom halogenu, nižší alkyl, nižší alkenyl, nižší alkinyl, nižší alkoxykupinu, nižší alkenyloxyskupinu, fenyl-nižší alkoxykupinu, fenoxyskupinu a skupinu  $S(O)_m-R^0$ , kde  $R^0$  je nižší alkyl, nižší alkenyl nebo nižší alkinyl a  $m$  je 0, 1 nebo 2.

Vynález se také týká zejména přípravy sloučenin obecného vzorce I, ve kterém  $R_1$  je 2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-oxobenzazepin-1-yl nebo nižší alkyl, který je substituován nižší alkoxykarbonylovou skupinou.

Dále se vynález týká přípravy sloučenin obecného vzorce I, ve kterém  $R_1$  je fenylalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, substituovaný nižší alkylovou skupinou, atomem halogenu a/nebo trifluormethylovou skupinou.

Vynález se obzvláště týká přípravy sloučenin obecného vzorce I, ve kterém  $R_1$  je benzyl substituovaný nižší alkylovou skupinou, atomem halogenu a/nebo trifluormethylovou skupinou.

Rovněž se vynález týká přípravy sloučenin obecného vzorce I, ve kterém  $R_1$  je 2-fluorbenzyl, 2-chlor-6-fluorbenzyl nebo 2,6-difluorbenzyl.

V první řadě se vynález týká přípravy 4-kyan-1-(2,6-difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazolu.

Rovněž tak se vynález týká přípravy N-substituovaných 4-kyan-1H-1,2,3-triazolových sloučenin uvedených v příkladech provedení.

Reakce azidu vzorce Ia s 2-chlorakrylonitrilem vzorce Ib za vzniku sloučeniny obecného vzorce I spočívá podle vynálezu v tom, že se pracuje ve dvoufázovém systému. Tento dvoufázový systém sestává z organické fáze a vodné fáze. Organická fáze sestává v podstatě z výchozích sloučenin vzorců Ia a Ib, popřípadě v přítomnosti organického rozpouštědla nebo ředidla. Chlorovodík vznikající při této reakci je špatně rozpustný v této fázi.

Příslušnými organickými rozpouštědly nebo ředidly jsou například aprotická rozpouštědla, například slabě basické amidy, jako je dimethylformamid, nebo alifatické, aralifatické a aromatické uhlovodíky nebo ethery, například alkany se 6 až 10 atomy uhlíku nebo benzeny alkylované nižšími alkylovými skupinami, jako je xylen nebo toluen, nebo di-nižší alkylethery, jako je dibutylether, anisol nebo cyklické ethery, jako je dioxan.

Chlorovodík by měl být snadno rozpustný ve vodné fázi, ale výchozí sloučeniny jsou v ní špatně rozpustné. S výhodou obsahuje vodná fáze vodu.

Zejména je dvoufázový systém tvořen organickou fází, sestávající z výchozích sloučenin vzorců Ia a Ib, a vodou.

Výsledky uvedené v tabulce 2 v příkladech provedení vynálezu ukazují, že nejlepších výtěžků se dosáhne ve dvoufázovém systému obsahujícím na jedné straně výchozí sloučeniny a na druhé straně vodu.

2-chlorakrylonitril může polymerovat jak za kyselých tak za basických podmínek. Při reakci azidu vzorce Ia s 2-chlorakrylonitrilem se uvolňuje chlorovodík, to znamená, že vzniká silně kyselé prostředí, které podporuje tuto

polymeraci. To je také případ, kdy se přidává organické rozpouštědlo, to znamená, že je přítomna pouze jedna kapalná fáze. Kromě toho se reakce zpomaluje ředěním, kdy se použije více organického rozpouštědla. Těmto nevýhodám lze zabránit, použije-li se místo jednofázového organického systému systém dvoufázový. Azid vzorce Ia tvoří s 2-chlorakrylonitrilem jednu koncentrovanou fázi, zatímco ve druhé fázi je zejména voda. Chlorovodík vznikající během reakce se kontinuálně extrahuje do vodné fáze a tak snižuje nebezpečí polymerace 2-chlorakrylonitrilu. Kromě toho se ve dvoufázovém systému dosáhne nejvyšší možné reakční rychlosti.

Množství vody by mělo být dávkováno tak, aby byl chlorovodík uvolňující se během reakce rozpustný ve vodné fázi.

Na mol sloučeniny vzorce Ia se použije s výhodou přibližně 1 až přibližně 2 mol, zejména přibližně 1,5 mol 2-chlorakrylonitrilu Ib. Jak ukazují výsledky uvedené v tabulce 1 v příkladech provedení vynálezu, pro dosažení optimálního výtěžku je třeba asi 1,5 mol ekvivalentu 2-chlorakrylonitrilu. Tak se při přípravě 4-kyan-2,6-difluorbenzyl-1H-1,2,3-triazolu při reakční době přibližně 24 hodin dosáhne žádoucího výtěžku přes 90 % teorie.

Reakce podle vynálezu se provádí například při teplotním rozmezí od přibližně 20 °C do přibližně 85 °C, zejména od asi 60 °C do asi 85 °C a obzvláště od asi 75 °C do asi 85 °C.

Podstatou vynálezu jsou dále nové sloučeniny obecného vzorce I.

Zejména se vynález týká sloučeniny, 4-kyan-1-(2,6-difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazolu.

Vynález se dále týká použití sloučeniny obecného vzorce I pro přípravu farmaceuticky účinné látky, například pro přípravu produktů podle EP 114 347 a EP 199 363. Sloučeniny vznikající podle nároků obou těchto publikovaných patentových přihlášek jsou zde speciálně uváděny jako odkazy v popisu této

příhlášky. Odpovídající příprava sloučenin tohoto typu z výchozích sloučenin obecného vzorce I se provádí například známým způsobem. Například nitrily obecného vzorce I lze tak převést hydrolysou na odpovídající karboxamidy a ty lze další hydrolysou převést na odpovídající karboxylové kyseliny.

Vynález se převážně týká použití sloučeniny, 4-kyan-1-(2,6-difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazolu, pro přípravu farmaceuticky účinné látky, zejména pro přípravu 1-(2,6-difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamidu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli.

Následující příklady slouží k bližšímu objasnění předloženého vynálezu, aniž by jeho rozsah jakýmkoliv způsobem omezovaly.

#### Příklady provedení vynálezu

##### Příklad 1

##### 4-kyan-1-(2,6-difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol

Směs 2,6-difluorbenzylazidu (34,2 g), 2-chlorakrylonitrilu (17,73 g) a vody (125 ml) se míchá při teplotě okolo 80 °C po dobu 24 hodin. Nadbytek 2-chlorakrylonitrilu se oddestiluje zvýšením vnější teploty na asi 130 °C. Polopevná směs se ochladí asi na 40 °C a suspension se nechá reagovat s cyklohexanem (50 ml), ochladí se asi na 20 °C a míchá se po dobu asi 2 hodin. Produkt se odfiltruje, promyje se cyklohexanem (75 ml) a potom vodou (50 ml). Vlhký produkt se smísí s vodou (100 ml), suspension se přefiltruje a produkt se promyje vodou (50 ml) a vysuší se za sníženého tlaku při teplotě asi 60 °C. Výtěžek: 38,04 g = 86 %.

## Příklad 2

4-kyan-1-(2,6-difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol

Směs 2,6-difluorbenzylazidu (34,2 g), 2-chlorakrylonitrilu (17,73 g) a vody (125 ml) se míchá při teplotě okolo -80 °C po dobu 48 hodin. Nadbytek 2-chlorakrylonitrilu se oddestiluje zvýšením vnější teploty na asi 130 °C. Polopevná směs se ochladí asi na 40 °C a suspension se nechá reagovat s cyklohexanem (50 ml), ochladí se asi na 20 °C a míchá se po dobu asi 2 hodin. Produkt se odfiltruje, promyje se cyklohexanem (75 ml) a potom vodou a vysuší se za sníženého tlaku při teplotě asi 60 °C. Výtěžek: 40,91 g = 93 %.

### Příklad 3

4-kyan-1-(2,6-difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol

Směs 2,6-difluorbenzylazidu (34,2 g), 2-chlorakrylonitrilu (26,6 g) a vody (125 ml) se míchá při teplotě okolo 70 °C po dobu 24 hodin. Nadbytek 2-chlorakrylonitrilu se oddestiluje zvýšením vnější teploty na asi 130 °C. Směs se ochladí asi na 95 °C a produkt naočkováním vykrystaluje. Po ochlazení asi na 40 °C se suspenze nechá reagovat s cyklohexanem (50 ml) a ochladí se na asi 20 °C a produkt se odfiltruje, promyje se cyklohexanem (75 ml) a potom vodou a vysuší se za sníženého tlaku při teplotě asi 60 °C. Výtěžek: 36,38 g = 82,6 %.

### Příklad 4

4-kyan-1-(2,6-difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol

Směs 2,6-difluorbenzylazidu (34,2 g), 2-chlorakrylonitrilu (26,6 g) a vody (125 ml) se míchá při teplotě okolo 80 °C po dobu 24 hodin. Nadbytek 2-chlorakrylonitrilu se oddestiluje zvýšením vnější teploty na asi 130 °C. Směs se ochladí asi na 95 °C a produkt naočkováním vykřystaluje. Po ochlazení asi na 40 °C se suspence nechá reagovat s cyklohexanem (50 ml) a ochladí se na asi 20 °C a míchá se asi po dobu 2 hodin. Produkt se odfiltruje, promyje se cyklohexanem (75 ml) a potom vodou a vysuší se za sníženého tlaku při teplotě asi 60 °C. Výtěžek: 43,13 g = 98 %.

#### Příklad 5

4-kyan-1-(2,6-difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol

Směs 2,6-difluorbenzylazidu (6,75 g), 2-chlorakrylonitrilu (7,0 g) a vody (20 ml) se míchá při teplotě okolo 80 °C po dobu 12 hodin. Nadbytek 2-chlorakrylonitrilu se oddestiluje zvýšením vnější teploty na asi 120 °C. Směs se ochladí asi na 20 °C a vykřystalovaný produkt se odfiltruje a promyje se vodou. Vlhký produkt se vysuší za sníženého tlaku při teplotě asi 60 °C. Výtěžek: 8,17 g = 93 %. Za účelem vyčištění se produkt (8,17 g) rozpustí v toluenu (40 ml) při teplotě 80 °C a zpracuje se bělicí hlinkou (0,24 g) a směs se za horka zfiltruje. Filtrát se zahustí na asi 20 ml a vzniklá krystalická emulze se míchá při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Po filtraci, promytí toluenem a vysušení se získá bílý produkt (7,72 g) o teplotě tání 115,5 až 116,5 °C.

#### Příklad 6

4-kyan-(2,6-difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol

Směs 2,6-difluorbenzylazidu (34,2 g), 2-chlorakrylonitrilu (35,46 g) a vody (125 ml) se míchá při teplotě okolo 80 °C po dobu 24 hodin. Nadbytek 2-chlorakrylonitrilu se oddestiluje zvýšením vnější teploty na asi 130 °C. Směs se ochladí asi na 40 °C a suspension se nechá reagovat s cyklohexanem (50 ml), ochladí se na asi 20 °C a míchá se po dobu asi 2 hodin. Produkt se odfiltruje, promyje se cyklohexanem (75 ml) a potom vodou (50 ml). Vlhký produkt se smísí s vodou (100 ml), suspension se přefiltruje a produkt se promyje vodou (50 ml) a vysuší se za sníženého tlaku při teplotě asi 60 °C. Výtěžek: 42,87 g = 97 %.

Tabulka 1

| příklad | mol ekvivalent<br>2-chlorakrylonitrilu | teplota | reakční<br>doba | výtěžek |
|---------|----------------------------------------|---------|-----------------|---------|
| 1       | 1                                      | 80 °C   | 24 h            | 86 %    |
| 2       | 1                                      | 80 °C   | 48 h            | 93 %    |
| 3       | 1,5                                    | 70 °C   | 24 h            | 83 %    |
| 4       | 1,5                                    | 80 °C   | 24 h            | 98 %    |
| 5       | 2                                      | 80 °C   | 12 h            | 93 %    |
| 6       | 2                                      | 80 °C   | 24 h            | 97 %    |

## Příklad 7

## 4-kyan-(2,6-difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol

Směs 2,6-difluorbenzylazidu (34,2 g) a 2-chlorakrylonitrilu (26,6 g) se míchá při teplotě asi 80 °C po dobu 24 hodin. Přileje se n-heptan (125 ml) a nezreagovaný 2-chlorakrylonitril a 2,6-difluorbenzylazid, jakož i n-heptan se oddestilují (destilát 50 ml) zvýšením vnější teploty asi na 130 °C. Směs se ochladí na asi 20 °C a suspension se míchá při

teplotě asi 20 °C po dobu 1 hodiny. Produkt se odfiltruje a promyje se n-heptanem (100 ml). Produkt se vysuší za sníženého tlaku při teplotě asi 60 °C. Výtěžek: 31,55 g = 71,6 % (běžový prášek).

#### Příklad 8

##### 4-kyan-(2,6-difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol

Směs 2,6-difluorbenzylazidu (34,2 g), 2-chlorakrylonitrilu (26,6 g) a n-heptanu (125 ml) se míchá při teplotě asi 80 °C po dobu 24 hodin, čímž vznikne suspense. Nezreagovaný 2-chlorakrylonitril a 2,6-difluorbenzylazid, jakož i n-heptan se oddestilují (destilát 25 ml) zvýšením vnější teploty asi na 130 °C. Směs se ochladí na asi 20 °C a suspense se míchá při teplotě asi 20 °C po dobu asi 2 hodin. Produkt se odfiltruje a promyje se n-heptanem (100 ml) a vysuší se za sníženého tlaku při teplotě asi 60 °C. Výtěžek: 20,45 g = 46,4 % (běžový prášek).

#### Příklad 9

##### 4-kyan-(2,6-difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol

Směs 2,6-difluorbenzylazidu (34,2 g), 2-chlorakrylonitrilu (26,6 g) a toluenu (125 ml) se míchá při teplotě asi 80 °C po dobu 24 hodin. Nezreagovaný 2-chlorakrylonitril a 2,6-difluorbenzylazid, jakož i toluen se oddestilují (destilát 100 ml) zvýšením vnější teploty asi na 130 °C. Po ochlazení na 80 °C se přidá n-heptan (100 ml). Směs se ochladí na asi 20 °C a suspense se míchá při teplotě asi 20 °C po dobu 1 hodiny. Produkt se odfiltruje a promyje se n-heptanem (100 ml). Produkt se vysuší za sníženého tlaku při teplotě asi 60 °C. Výtěžek: 22,31 g = 50,7 % (běžový prášek).

## Příklad 10

## 4-kyan-(2,6-difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol

Směs 2,6-difluorbenzylazidu (34,2 g), 2-chlorakrylonitrilu (26,6 g) a absolutního ethanolu (125 ml) se míchá při teplotě asi 77 °C po dobu 24 hodin. Nezreagovaný 2-chlorakrylonitril a 2,6-difluorbenzylazid, jakož i ethanol se oddestilují (destilát 100 ml) zvýšením vnější teploty asi na 130 °C. Po ochlazení na 70 °C se po kapkách přidá voda (100 ml) při teplotě 70 až 60 °C. Směs se naočkuje a ochladí se na asi 20 °C a suspenze se míchá při teplotě asi 20 °C po dobu asi 1 hodiny. Produkt se odfiltruje a promyje se cyklohexanem (100 ml) a potom vodou (100 ml). Produkt se vysuší za sníženého tlaku při teplotě asi 60 °C. Výtěžek: 17,73 g = 40,3 % (světle béžový prášek).

## Příklad 11

## 4-kyan-(2,6-difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol

Směs 2,6-difluorbenzylazidu (34,2 g), 2-chlorakrylonitrilu (26,6 g) a N,N-dimethylformamidu (125 ml) se míchá při teplotě asi 80 °C po dobu 24 hodin. Nezreagovaný 2-chlorakrylonitril a 2,6-difluorbenzylazid, jakož i N,N-dimethylformamid se oddestilují (destilát 100 ml) zvýšením vnější teploty asi na 130 °C a postupným evakuováním na asi 10 kPa. Po ochlazení na 100 °C se přidá voda (100 ml). Krystalisace produktu se iniciuje naočkováním hnědé emulze. Směs se ochladí asi na 20 °C a suspenze se míchá při teplotě asi 20 °C po dobu 30 minut. Produkt se odfiltruje a promyje se vodou (100 ml). Produkt se vysuší za sníženého tlaku při teplotě asi 60 °C. Výtěžek: 34,40 g = 78,1 % (béžové krystaly).

Tabulka 2

| příkl. | rozpouštědlo          | mol ekv.<br>2-chlorakrylo-<br>nitrilu | teplota | reakční<br>doba | výtěžek |
|--------|-----------------------|---------------------------------------|---------|-----------------|---------|
| 4      | voda *)               | 1,5                                   | 80 °C   | 24 h            | 98 %    |
| 7      | bez                   | 1,5                                   | 80 °C   | 24 h            | 72 %    |
| 8      | n-heptan              | 1,5                                   | 80 °C   | 24 h            | 46 %    |
| 9      | toluen                | 1,5                                   | 80 °C   | 24 h            | 51 %    |
| 10     | ethanol               | 1,5                                   | 77 °C   | 24 h            | 40 %    |
| 11     | dimethyl-<br>formamid | 1,5                                   | 80 °C   | 24 h            | 78 %    |

\*) první fáze = výchozí sloučeniny, druhá fáze = voda

## Příklad 12

## 1-benzyl-4-kyan-1H-1,2,3-triazol

Směs benzylazidu (1,33 g) a 2-chlorakrylonitrilu (1,75 g) ve vodě (5 ml) se míchá při teplotě asi 80 °C po dobu 22 hodin a potom se nadbytek 2-chlorakrylonitrilu oddestiluje ve vakuu. Směs se ochladí na teplotu místnosti a vysrážený produkt se odfiltruje a promyje se vodou. Po vysušení se získá produkt ve výtěžku 1,66 g = 90 % teorie, o teplotě tání 78 až 79 °C (rekrystalisace z toluenu a hexanu).

## Příklad 13

## 4-kyan-1-(4-kyanbenzyl)-1H-1,2,3-triazol

Směs 4-kyanbenzylazidu (0,8 g) a 2-chlorakrylonitrilu (0,88 g) ve vodě (5 ml) se míchá při teplotě asi 80 °C po dobu 2 hodin. Nadbytek 2-chlorakrylonitrilu se oddestiluje ve vakuu, směs se ochladí na teplotu místnosti a vysrážený

produkt se odfiltruje a promyje se vodou. Po vysušení se získá produkt (výtěžek 0,92 g, 88 % teorie) o teplotě tání 93,5 až 94 °C (rekrystalisace z ethylacetátu a toluenu).

#### Příklad 14

3-(4-kyan-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-  
-1H-1-benzazepin

Směs 3-azido-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepinu (1,01 g) a 2-chlorakrylonitrilu (0,95 g) ve vodě (5 ml) se míchá při teplotě asi 80 °C po dobu 18 hodin. Nadbytek 2-chlorakrylonitrilu se oddestiluje ve vakuu a vysrážený produkt se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší se (výtěžek 1,1 g, 87 % teorie). Teplota tání 214 až 216 °C (rekrystalisace s ethylacetátu a toluenu).

#### Příklad 15

Ethyl-(4-kyan-1H-1,2,3-triazol-1-yl)acetát

Směs ethyl-2-azidoacetátu (1,29 g) a 2-chlorakrylonitrilu (1,75 g) ve vodě (10 ml) se míchá při teplotě asi 80 °C po dobu 16 hodin. Po ochlazení se produkt extrahuje dichlormethanem a zahuštěný extrakt se čistí chromatograficky na koloně silikagelu 60 (6 g, eluční činidlo: toluen/ethylacetát 4:1). Po zahuštění eluátu a vysušení se získá vyčištěný produkt (výtěžek 1,21 g, 67 % teorie) o teplotě tání 47 až 48 °C (rekrystalisace z toluenu a hexanu).

#### Příklad 16

Ethyl-2-(4-kyan-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-4-fenyl-(2S)-butyrát

07.01.99

Směs ethyl-2-azido-4-fenyl-(2S)-butyrátu (2,33 g) a 2-chlorakrylonitrilu (1,75 g) ve vodě (25 ml) se míchá při teplotě asi 80 °C po dobu 23 hodin. Po ochlazení se produkt extrahuje toluenem a čistí se chromatograficky na koloně (30 g silikagelu 60, eluční činidlo: toluen). Získá se vyčištěný produkt ve formě žlutavého oleje (výtěžek 1,84 g, 65 % teorie) a je charakterisován <sup>1</sup>H-NMR spektrem (CDCl<sub>3</sub>). Hodnoty δ: 1,29 (\*H, t, J=7 Hz), 2,40-2,67 (4H, m), 4,20 (2H, q, J=7 Hz), 5,39 (1H, m), 7,10 (2H, dxd, J<sub>1</sub>=6,6 Hz, J<sub>2</sub>≤1,5 Hz), 7,24 (1H, txt, J<sub>1</sub>=6,6 Hz, J<sub>2</sub>≤1,5 Hz), 7,31 (2H, m), 8,21 (1H, s).

#### Příklad 17

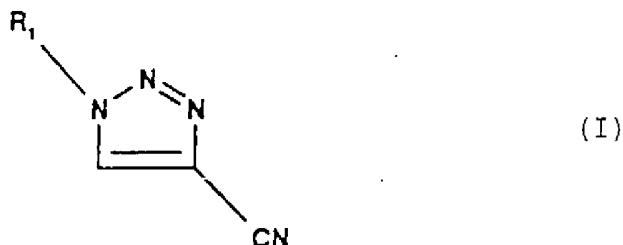
1-(2,6-difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamid

Směs 2,6-difluorbenzylazidu (9,22 g), 2-chlorakrylonitrilu (6,68 g) a vody se míchá při teplotě asi 82 °C po dobu asi 24 hodin. Nadbytek 2-chlorakrylonitrilu se oddestiluje zvýšením vnější teploty na asi 113 °C. Směs se ochladí na asi 40 °C a přidá se toluen (10 ml). Během asi 40 minut se při teplotě asi 80 °C přidává hydroxid sodný (5,5 ml, 30%), čímž začne krystalovat amid. Zvýšením vnější teploty na 112 °C se oddestiluje toluen. Suspense se ochladí na 20 °C a produkt se odfiltruje, promyje se vodou (200 ml) a vysuší se za sníženého tlaku při teplotě asi 60 °C.

*Kubát*  
**ING. JAN KUBÁT**  
 patentový zástupce

## P A T E N T O V É      N Á R O K Y

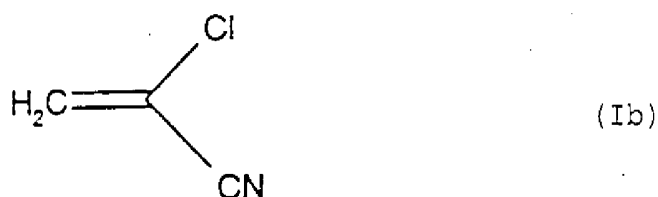
### 1. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém R<sub>1</sub> je aromatický nebo heteroaromatický zbytek,  
aromaticko-alifatický nebo heteroaromaticko-alifatický zbytek,  
heterocyklický zbytek, cykloalifatický zbytek, cyklo-  
alifaticko-alifatický zbytek nebo alifatický zbytek,  
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se nechá reagovat  
sloučenina obecného vzorce Ia



ve kterém  $R_1$  má výše uvedený význam, se sloučeninou vzorce Ib



ve dvoufázovém systému.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e  
t í m , že dvoufázový systém sestává

(1) z organické fáze tvořené výchozími sloučeninami vzorců Ia a Ib, popřípadě v přítomnosti organického rozpouštědla nebo ředidla, a

(2) z vodné fáze, ve které je chlorovodík snadno rozpustný, ale výchozí sloučeniny jsou v ní špatně rozpustné.

3. Způsob podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že dvoufázový systém sestává (1) z výchozích sloučenin a (2) z vody.

4. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se při reakci použije přibližně 1 až přibližně 2 mol 2-chlorakrylonitrilu vzorce Ib na mol sloučeniny vzorce Ia.

5. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se reakce provádí při teplotním rozmezí od přibližně 75 °C do přibližně 85 °C.

6. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se připraví sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R<sub>1</sub> je fenyl, naftyl, bifenylyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furyl, thienyl, pyridyl, fenyl-nižší alkyl, fenyl-nižší alkenyl, fenyl-nižší alkinyl, naftyl-nižší alkyl, pyridyl-nižší alkyl, částečně hydrogenovaný 2-oxobenzazepin, cykloalkyl, cykloalkenyl, cykloalkyl-nižší alkyl nebo cykloalkenyl-nižší alkyl a také nižší alkyl, nižší alkenyl nebo nižší alkinyl, které jsou nesubstituovány nebo vždy monosubstituovány nebo polysubstituovány substituenty vybranými ze skupiny zahrnující atom halogenu, karboxylovou skupinu, nižší alkoxykarbonyl, karbamoyl, monoalkylovaný nebo dialkylovaný karbamoyl, kde alkylem je vždy nižší alkyl, hydroxyskupinu, nižší alkoxyskupinu, nižší alkenyloxyskupinu, fenyl-nižší alkoxyskupinu a fenoxyskupinu, přičemž aromatické a heteroaromatické zbytky jsou nesubstituovány nebo monosubstituovány nebo polysubstituovány substituenty

vybranými ze skupiny zahrnující atom halogenu, nižší alkoxykupinu, nižší alkenyloxyskupinu, fenyl-nižší alkoxykupinu, fenoxyskupinu, skupinu  $S(O)_m-R^0$ , kde  $m$  je 0, 1 nebo 2 a  $R^0$  je nižší alkyl, nižší alkenyl a nižší alkynyl, které jsou nesubstituovány nebo vždy monosubstituovány nebo polysubstituovány substituenty vybranými ze skupiny zahrnující atom halogenu, hydroxyskupinu, nižší alkoxykupinu, nižší alkenyloxyskupinu, fenyl-nižší alkoxykupinu, fenoxyskupinu, karboxylovou skupinu a nižší alkoxykarbonylovou skupinu.

7. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, v y -  
z n a č u j í c í s e t í m , že se připraví sloučenina  
obecného vzorce I, ve kterém  $R_1$  je 2-fluorbenzyl, 2-chlor-6-  
-fluorbenzyl nebo 2,6-difluorbenzyl.

8. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, v y -  
z n a č u j í c í s e t í m , že se připraví 4-kyan-1-  
-(2,6-difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol.

9. 4-kyan-1-(2,6-difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol.

10. Použití 4-kyan-1-(2,6-difluorbenzyl)-1H-1,2,3-tri-  
azolu pro přípravu léčiva.

*Kubát*  
ING. JAN KUBÁT  
patentový zástupce