



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

235337

(11) (B2)

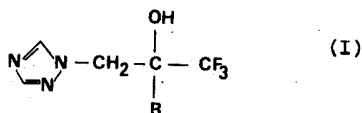
(51) Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 D 249/08

- (22) Přihlášeno 11 08 83  
(21) (PV 5909-83)  
(32) (31)(33) Právo přednosti od 14 08 82  
(8223459) Velká Británie  
(40) Zveřejněno 31 08 84  
(45) Vydáno 15 01 87

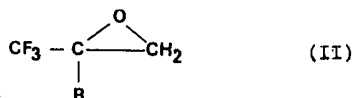
- (72) Autor vynálezu RICHARDSON KENNETH, WHITTLE PETER JOHN, CANTERBURY (Velká Británie)  
(73) Majitel patentu PFIZER CORPORATION, COLON. (Panama) s obchodním sídlem v Bruselu (Belgie)

(54) Způsob výroby derivátů triazolu

Způsob výroby derivátů triazolu obecného vzorce I



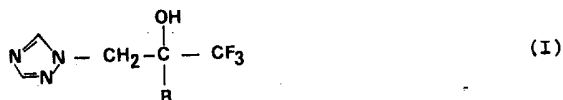
ve kterém  
R znamená fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou jedním až třemi substituenty nezávisle na sobě vybranými ze skupiny zahrnující atomy fluoru, chloru, bromu a jodu, a trifluormethylovou skupinu, a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí, vyznačující se tím, že se 1,2,4-triazol nebo jeho sůl s alkalickým kovem nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce II



kde  
R má shora uvedený význam, načež se popřípadě výsledný produkt obecného vzorce I běžným způsobem převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou sůl.

Vynález se týká nových derivátů triazolu vykazujících účinnost a použitelných k léčbě houbových infekcí živočichů, včetně lidí, a jako zemědělské fungicidy, jakož i způsobu výroby těchto látek.

V souhlase s tím popisuje vynález způsob výroby sloučenin obecného vzorce I



ve kterém

R znamená fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou jedním až třemi substituenty nezávisle na sobě vybranými ze skupiny zahrnující atomy fluoru, chloru, bromu a jodu a trifluormethylovou skupinu, a jejich farmaceuticky a zemědělsky upotřebitelných solí.

Pokud R znamená shora zmíněnou, popřípadě substituovanou fenylovou skupinu, je touto skupinou s výhodou fenylová skupina substituovaná jedním až třemi, ještě výhodněji pak jedním nebo dvěma substituenty, nezávisle na sobě vybranými ze skupiny zahrnující atomy fluoru, chloru, bromu a jodu, a trifluormethylovou skupinu. Zbytek R tedy zejména představuje 4-fluorfenylovou skupinu, 4-chlorfenylovou skupinu, 4-trifluormethylfenylovou skupinu, 2-fluorfenylovou skupinu, 2-fluor-4-chlorfenylovou skupinu, 2,5-difluorfenylovou skupinu, 2,4,6-trifluorfenylovou skupinu nebo 4-brom-2,5-difluorfenylovou skupinu.

Nejvýhodnější představuje R 2,4-dichlorfenylovou nebo 2,4-difluorfenylovou skupinu.

Sloučeniny obecného vzorce I se podle vynálezu připravují reakcí oxiranu obecného vzorce II



ve kterém

R má význam jako v obecném vzorci I, s 1,2,4-triazolem, s výhodou v přítomnosti báze, například uhličitanu draselného. Alternativně je možno použít sůl 1,2,4-triazolu s alkalickým kovem, kterou lze připravit například z triazolu a natriumhydridu. Reakce se obvykle provádí záhřevem reakčních složek na teplotu do 130 °C (například 50 až 130 °C) ve vhodném rozpouštědle, například v dimethylformamidu, trvajícím zhruba do 24 hodin. Produkt je možno izolovat a vyčistit běžným způsobem.

Oxidy shora uvedeného obecného vzorce II lze připravit běžným způsobem, obvykle z ketonů obecného vzorce III

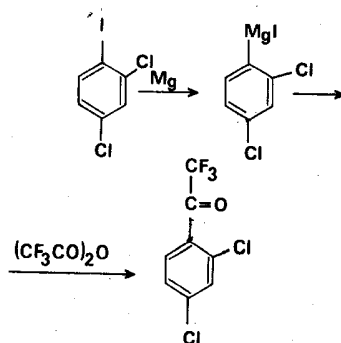


Tuto přípravu je možno uskutečnit tak, že se sloučenina obecného vzorce III nechá reagovat s dimethyloxosulfoniummethylidem připraveným z trimethylsulfoniumjodidu a buď (a) z natriumhydridu v dimethylsulfoxidu nebo (b) z cetrimidu (cetyltrimethylamoniumbromidu) a hydroxidu sodného ve směsi vody a toluenu nebo vody a 1,1,1-trichlorethanu.

Reakce za použití natriumhydridu se obvykle provádí tak, že se natriumhydrid míchá s trimethylsulfoniumjodidem například při teplotě místnosti, pak se přikape dimethylsulfoxid, směs se zhruba 30 minut míchá, načež se přidá keton obecného vzorce III v dimethylsulfoxidu. Žádný produkt se obecně získá zhruba jednohodinovým mícháním při teplotě místnosti. Reakce za použití cetrimidu se typicky provádí tak, že se keton obecného vzorce III, trimethylsulfoxonium jodid a cetrimid zhruba 2 hodiny míchají ve směsi

1,1,1-trichlorethanu a vodného roztoku hydroxidu sodného při teplotě asi 70 až 100 °C. I když v obou těchto případech je popřípadě možno vzniklý oxiran obecného vzorce II izolovat, je často účelnější převést jej in situ na žádaný výsledný produkt.

Ketony obecného vzorce III jsou buď známé nebo je lze připravit obvyklým způsobem, například ve smyslu následujícího reakčního schématu:



Farmaceuticky upotřebitelnými adičními solemi sloučeniny obecného vzorce I jsou soli připravené se silnými kyselinami tvořícími netoxické adiční soli s kyselinami, jako s kyselinou bromovodíkovou, kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou šťaveľovou a kyselinou methansulfonovou.

Tyto soli je možno připravovat běžným způsobem, například smísením roztoků obsahujících ekvimolární množství volné báze a žádané kyseliny. Žádaná sůl se v případě, že je nerozpustná, izoluje filtrací nebo ji lze izolovat odpařením rozpouštědla.

Do rozsahu vynálezu spadají rovněž soli s alkalickými kovy, které lze připravit obvyklým způsobem.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli jsou antifungálními činidly, která lze používat k potírání houbových infekcí živočichů, včetně lidí. Tyto látky lze například používat k ošetřování místních houbových infekcí člověka, způsobených mj. druhy *Candida*, *Trichophyton*, *Microsporum* nebo *Epidermophyton*, nebo infekcí sliznic způsobených *Candida albicans* (například ústní a vaginální kandidiasy). Popisované sloučeniny lze rovněž používat k léčbě systemických houbových infekcí způsobovaných například *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides*, *Histoplasma* nebo *Blastomyces*.

Hodnocení antifungální účinnosti popisovaných sloučenin in vitro lze uskutečnit stanovením minimální inhibiční koncentrace (MIC), což je koncentrace testované sloučeniny ve vhodném prostředí, při níž nedochází k růstu příslušného mikroorganismu. V praxi se postupuje tak, že se série agarových ploten, z nichž každá obsahuje testovanou sloučeninu v příslušné koncentraci, inokuluje standardní kulturou například *Candida albicans*, plotny se 48 hodin inkubují při teplotě 37 °C, načež se na nich vyhodnotí růst houby (resp. absence houby) a zjistí se hodnota MIC. Mezi další mikroorganismy, které je možno při těchto testech použít, náležejí například *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Trichophyton spec.*, *Microsporum spec.*, *Epidermophyton floccosum*, *Coccidioides immitis* a *Torulopsis glabrata*.

Hodnocení účinnosti popisovaných sloučenin in vivo je možno uskutečnit tak, že se tyto látky intraperitoneální nebo intravenózní injekcí, nebo orálně podají v sérii odstupňovaných dávek myším inokulovaným kmenem *Candida albicans*. Účinnost se projevuje přežitím ošetřené skupiny myší po uhynutí neošetřené skupiny myší při vyhodnocení prováděném po 48 hodinách. Zjišťuje se dávka testované sloučeniny, která poskytuje 50% ochranu proti smrtelnému účinku infekce.

Při použití v humánní medicíně je možno antifungálně účinné sloučeniny obecného vzorce I podávat samotné, obecně se však aplikují ve směsi s farmaceutickým nosičem vybraným s přihlédnutím k zamýšlenému způsobu podání a standardní farmaceutické praxi. Tak například je možno tyto látky podávat orálně ve formě tablet obsahujících jako nosič například škrob nebo laktózu, nebo ve formě kapslí či globulí, kde jsou obsaženy buď samotné nebo ve směsi s nosnými či pomocnými látkami, nebo ve formě elixírů či suspenzí obsahujících chuťové přísady nebo barviva. Zmíněné sloučeniny lze dále aplikovat parenterálními injekcemi, například intravenózně, intramuskulárně nebo subkutánně. K parenterálnímu podání se sloučeniny podle vynálezu nejlépe používají ve formě sterilního vodného roztoku, který může obsahovat další látky, například příslušné množství solí nebo glukózy k izotonické úpravě roztoku.

Při orální a parenterální aplikaci v humánní medicíně se denní dávky (jak při orálním tak při parenterálním podání) antifungálně účinných sloučenin obecného vzorce I pohybují od 0,1 do 10 mg/kg (možná aplikace v dílčích dávkách). Tablety nebo kapsle s obsahem účinné látky podle vynálezu tedy budou obsahovat od 5 mg do 0,5 g účinné látky k jednorázové, dvojnásobné nebo vícenásobné aplikaci denně, tak jak je to v tom kterém případě vhodné. Konkrétní dávku, která bude pro příslušného pacienta nejvhodnější a bude se měnit v závislosti na věku, hmotnosti a odezvě pacienta na preparát, určí v každém případě ošetřující lékař. Shora uvedené dávkování představuje pouze příklad průměrného případu a mohou se pochopitelně vyskytnout individuální případy, při nichž bude nutno aplikovat nižší nebo vyšší dávky. Všechny tyto případy spadají do rozsahu vynálezu.

Alternativně je možno antifungálně účinné sloučeniny obecného vzorce I aplikovat ve formě čípku nebo pesaru, nebo je lze aplikovat místně ve formě lotionu, roztoku, krému, masti nebo prášku. Tak například je možno tyto účinné látky zapravovat do krému tvořeného vodnou emulzí polyethylenglykolů nebo kapalného parafinu, nebo je lze v koncentraci mezi 1 a 10 % zapracovávat do mastového základu sestávajícího z bílého vosku, nebo bílého měkkého parafinu, popřípadě spolu s vhodnými stabilizátory s ochrannými látkami.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli vykazují rovněž účinnost proti široké paletě fytopatogenních hub, včetně například různých rzí, padlí a plísní, a lze je tedy používat k ošetřování rostlin a semen k prevenci nebo léčbě těchto chorob.

Účinnost popisovaných sloučenin proti fytopatogenním houbám *in vitro* je možno zjišťovat měřením jejich minimálních inhibičních koncentrací stejným způsobem jaký byl popsán výše pouze s tím rozdílem, že se plotny před vyhodnocováním růstu (resp. absence) houby inkubují 48 hodin nebo déle při teplotě 30 °C.

Mezi mikroorganismy použitelné při těchto testech náleží *Cochliobolus carbonum*, *Pyricularia oryzae*, *Glomerella cingulata*, *Penicillium digitatum*, *Botrytis cinerea* a *Rhizoctonia solani*.

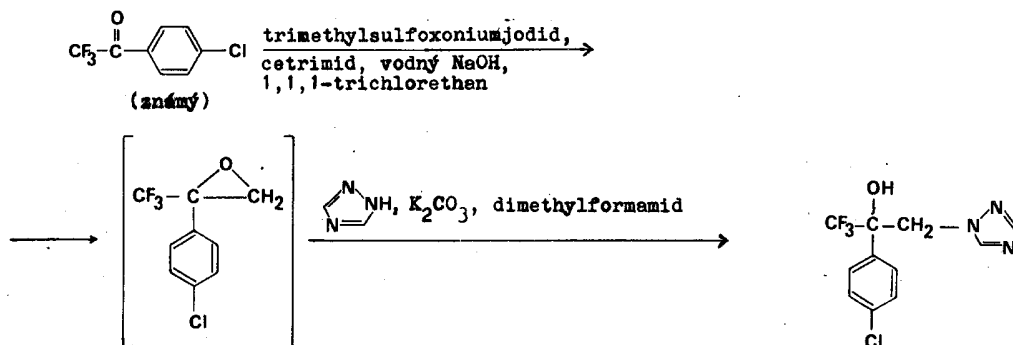
Při aplikaci v zemědělství a zahradnictví se sloučeniny podle vynálezu a jejich zemědělsky upotřebitelné soli s výhodou používají ve formě prostředků vyráběných s ohledem na příslušné použití a požadovaný účel. Tak je možno tyto sloučeniny aplikovat ve formě popraší nebo granulátů, mořidel osiva, vodných roztoků, disperzí či emulzí, prostředků k namáčení, postřiků, aerosolů nebo dýmotvorných preparátů. Tyto prostředky lze rovněž dodávat ve formě dispergovatelných prášků, granulí nebo zrnků, popřípadě koncentrátů, určených před použitím k ředění. Takovéto prostředky mohou obsahovat běžné nosiče, ředidla nebo pomocné látky, jak je známo a běžně používáno v zemědělství a zahradnictví, a vyrábějí se obvyklým způsobem. Popisované prostředky mohou rovněž obsahovat další účinné látky, například sloučeniny vykazující herbicidní nebo insekticidní účinnost, nebo další fungicidy. Sloučeniny a prostředky podle vynálezu je možno aplikovat řadou

způsobů, například přímo na listy rostlin, stonky, větve, semena nebo kořeny rostlin, nebo do půdy či jiného růstového prostředí a lze je používat nejen k léčbě choroby, ale rovněž profylakticky k ochraně rostlin nebo jejich semen před napadením chorobou.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

#### Příklad 1

Příprava 2-(4-chlorfenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3,3,3-trifluorpropan-2-olu



0,8 g (3,84 mmol) 2,2,2-trifluor-4'-chloroacetofenonu, 1,02 g (4,6 mmol) trimethylsulfoxoniumjodidu a 0,1 g (0,27 mmol) cetyltrimethylemoniumbromidu se ve směsi 40 ml 1,1,1-trichlorethanu a 20 ml 18% vodného roztoku hydroxidu sodného 2 hodiny míchá při teplotě 75 °C. Směs se nechá zchladnout, organická vrstva se oddělí, odpaří se odparek se v 50 ml dimethylformamidu 4 hodiny míchá při teplotě 90 °C s 1 g (14,5 mmol) 1,2,4-triazolu a 2 g (14,5 mmol) bezvodého uhlíčitanu draselného. Reakční směs se nechá zchladnout, přidá se k ní 100 ml ethylacetátu a 50 ml vody, vodná vrstva se oddělí, organická vrstva se ještě šestkrát extrahuje vodou (celkem 200 ml) a po vysušení síranem hořečnatým se odpaří. Získá se 104 mg pryskyřičnatého zbytku, který se chromatografuje na silikagelu (230-400 mesh) za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Získá se 84 mg (8 %) bezbarvé pevné sloučeniny uvedené v názvu, která po jednom překrystalování ze směsi dichlormethanu a hexanu poskytne 64 mg bezbarvých krystalů o teplotě tání 117 až 118 °C.

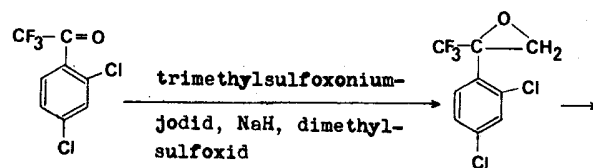
Analýze: pro  $C_{11}H_9ClF_3N_3O$

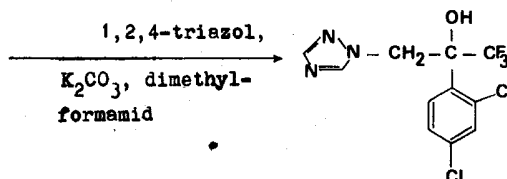
vypočteno 45,28 % C, 3,09 % H, 14,4 % N;

nalezeno 45,36 % C, 3,06 % H, 14,76 % N.

#### Příklad 2

Příprava 2-(2,4-dichlorfenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3,3,3-trifluorpropan-2-olu





0,36 g (9,05 mmol) natriumhydridu (60% disperze v oleji) se promyje destilovaným hexanem, vysuší se a při teplotě místnosti se rozmíchá s 1,99 g (9,05 mmol) trimethylsulfoxoniumjodidu. Během 5 minut se přikape 10 ml dimethylsulfoxidu, směs se míchá až do odeznění pění (cca 30 minut), načež se k ní přidá roztok 2 g (8,23 mmol) 2',4'-dichlor-2,2,2-trifluoracetofenonu v 8 ml dimethylsulfoxidu a reakční směs se 45 minut míchá při teplotě místnosti. Po přidání 50 ml vody a 100 ml etheru se organická vrstva oddělí, jednou se promyje vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se na světležlutý kapalný zbytek o hmotnosti 1,8 g, který se přidá k směsi 2 g (29 mmol) 1,2,4-triazolu a 4 g (29 mmol) bezvodého uhlíčitanu draselného ve 100 ml dimethylformamidu. Výsledná směs se 18 hodin zahřívá zhruba na teplotu 75 °C, načež se vylije do směsi 500 ml ethylacetátu a 200 ml vody. Organická vrstva se oddělí, promyje se pětkrát vždy 100 ml vody a po vysušení síranem hořečnatým se odpaří na světležlutý mazlavý zbytek, který se chromatografuje na silikagelu (230 až 400 mesh) za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Po následujícím překrystalování z ethylacetátu se získá 1,49 g (56 %) sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 133,5 až 134,5 °C.

Analýza: pro  $C_{11}H_8Cl_{21}F_3N_3O$

vypočteno 40,49 % C, 2,45 % H, 12,88 % N;  
nalezeno 40,58 % C, 2,58 % H, 12,96 % N.

P ř í k l a d 3

Tento příklad ilustruje farmaceutické prostředky k ošetřování houbových infekcí.

(a) Kapsle

71 dílů hmotnostních sloučeniny z příkladu 1 se granuluje se 3 díly kukuřičného škrobu a 22 díly laktózy, načez se přidají další 3 díly kukuřičného škrobu a 1 díl stearátu hořečnatého. Směs se znovu granuluje a granulátem se plní tvrdé želatinové kapsle.

(b) Krém

2 díly hmotnostní sloučeniny z příkladu 1 se rozpustí v 10 dílech propylenglykolu a smísí se s 88 díly rychle se vstřebávajícího krémového základu.

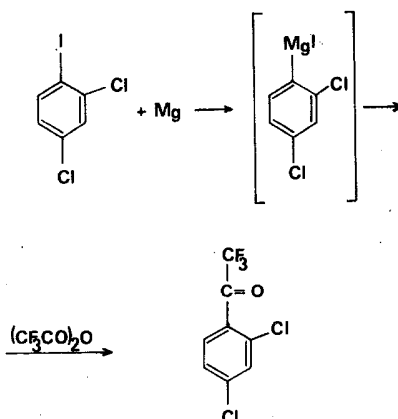
(c) Pesar

2 díly hmotnostní sloučeniny z příkladu 2 se suspendují v 98 dílech teplého kapalného čípkového základu, směs se nalije do forem a nechá se ztuhnout.

Následující příprava ilustruje výrobu nového výchozího materiálu.

### Příprava

Příprava 2',4'-dichlor-2,2,2-trifluoracetofenonu



K roztoku 24 g (0,114 mol) anhydridu kyseliny trifluoroctové ve 20 ml etheru se při teplotě  $-78^{\circ}\text{C}$  přidá roztok 2,4-dichlorfenylmagnesiumjodidu, připravený z 27,3 g (0,1 mol) 2,4-dichlorjodbenzenu a 3,3 g (0,138 mol) hořčíku ve 150 ml etheru. V míchání při teplotě  $-78^{\circ}\text{C}$  se pokračuje ještě 10 minut, pak se směs nechá během 4 hodin ohřát na teplotu místnosti, při této teplotě se míchá ještě dalších 18 hodin, načež se 3 hodiny vaří pod zpětným chladičem. Výsledná směs se ochladí, přidá se k ní 25 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 125 ml vody s ledem, etherická vrstva se oddělí a vodná vrstva se ještě čtyřikrát promyje etherem (celkem 200 ml). Spojené elektrické extrakty se postupně promyjí vodným roztokem hydrogensířičitanu sodného, vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, vysuší se sírenem hořečnatým a podrobí se destilaci, při které se získá světležlutý kapalný produkt, který stáním ztuhne a poskytne 14,2 g (58 %) sloučeniny uvedené v názvu, s následujícími fyzikálními konstantami:

teplota varu  $46^{\circ}\text{C}/27\text{ Pa}$

teplota tání  $38^{\circ}\text{C}$

m/e = 242

Při shora popsaném testu byly zjištěny následující hodnoty  $\text{PD}_{50}$  (orální podání myším proti *Candida albicans*):

| Testovaná látka      | $\text{PD}_{50}$ (mg/kg, orálně) |
|----------------------|----------------------------------|
| Produkt z příkladu 1 | 0,3                              |
| 2                    | 0,1                              |

Výhodnou sloučeninou je produkt z příkladu 2.

V následující části jsou uvedeny výsledky testů účinnosti proti fytopatogenním houbám, prováděných shora popsaným způsobem. Tyto výsledky jsou udávány v hodnotách minimálních inhibičních koncentrací (MIC) v  $\mu\text{g/ml}$ .

Pokusné houby se označují velkými písmeny s následujícími významy:

- A = *Glomerella cingulata*  
 B = *Helminthosporium carbonum*  
 C = *Penicillium digitatum*  
 D = *Botrytis cinerea*  
 E = *Pyricularia oryzae*

Znaménko "-" označuje, že v daném případě nebyl test proveden.

| Testovaná látka<br>(produkt z příkladu č.) | MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) proti |     |     |   |   |
|--------------------------------------------|--------------------------------|-----|-----|---|---|
|                                            | A                              | B   | C   | D | E |
| 2                                          | 0,8                            | 0,8 | 0,8 | - | 3 |

### PŘEDMĚT VYNÁLEZU

#### 1. Způsob výroby derivátů triazolu obecného vzorce I



ve kterém

R znamená fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou jedním až třemi substituenty nezávisle na sobě vybranými ze skupiny zahrnující atomy fluoru, chloru, bromu a jodu a trifluormethylovou skupinu, a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí, vyznačující se tím, že se 1,2,4-triazol nebo jeho sůl s alkalickým kovem nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce II



kde

R má shora uvedený význam, načež se popřípadě výsledný produkt obecného vzorce I běžným způsobem převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou sůl.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí buď za použití 1,2,4-triazolu v přítomnosti báze nebo za použití sodné soli 1,2,4-triazolu.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako báze použije uhličitán draselný.

4. Způsob podle některého z bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R znamená 4-fluor-fenylovou skupinu, 4-chlorfenylovou skupinu, 4-trifluormethylfenylovou skupinu, 2-fluor-fenylovou skupinu, 2,4-dichlorfenylovou skupinu, 2-fluor-4-chlorfenylovou skupinu, 2,5-difluorfenylovou skupinu, 2,4,6-trifluorfenylovou skupinu nebo 4-brom-2,5-difluor-fenylovou skupinu.