



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 036 194** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁶ **C 07 D 249/08**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

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

(21), (22) Заявка: 4894374/04, 01.02.1991
(30) Приоритет: 02.02.1990 GB 9002375.5
(46) Дата публикации: 27.05.1995
(56) Ссылки: Патент ЕР N 0357241, кл. С 07D249/08, 1989.

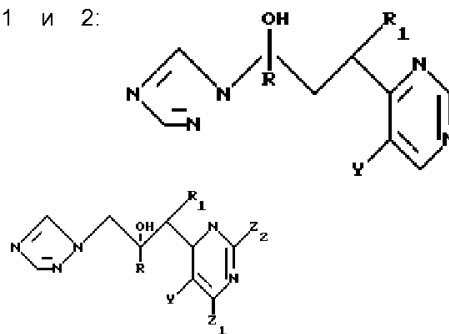
(71) Заявитель:
Пфайзер Инк. (US)
(72) Изобретатель: Стефен Джеймс Рэй[GB],
Кеннет Ричардсон[GB]
(73) Патентообладатель:
Пфайзер Инк. (US)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ТРИАЗОЛА

(57) Реферат:

Способ получения противогрибковых соединений производных триазола ф-лы 1 и их фармацевтически приемлемых солей, где R-фенил, замещенный 1-3 атомами; R₁-C₁-C₄ -алкил; Y-F или Cl, путем восстановления соединений ф-лы 2, где Z₁ и Z₂ или группа, которая может быть удалена восстановлением. Структура соединений ф-л

1 и 2:



. 5 з.п. ф-лы, 3 табл.

RU 2 036 194 C1

RU 2 036 194 C1



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 036 194** ⁽¹³⁾ **C1**
 (51) Int. Cl.⁶ **C 07 D 249/08**

RUSSIAN AGENCY
 FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 4894374/04, 01.02.1991

(30) Priority: 02.02.1990 GB 9002375.5

(46) Date of publication: 27.05.1995

(71) Applicant:
 Pfajzer Ink. (US)

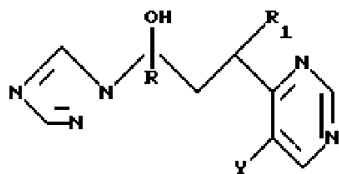
(72) Inventor: Stefen Dzhejms Rehj[GB],
 Kennet Richardson[GB]

(73) Proprietor:
 Pfajzer Ink. (US)

(54) **METHOD OF SYNTHESIS OF TRIAZOLE DERIVATIVES**

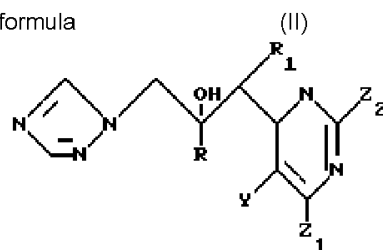
(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry. SUBSTANCE:
 derivatives of triazole of the formula (I)
 and their



pharmaceutically acceptable salts where R -
 phenyl substituted with 1-3 atoms;
 R₁-C₁-C₄-alkyl; Y - F or Cl. Process is
 performed by reduction of compounds of the

formula



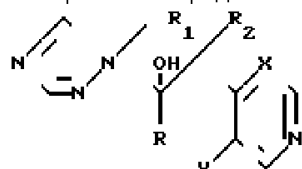
where

Z₁ and Z₂ - or a group which can be removed
 by reduction. Synthesized compounds were
 used as antimycotic agents. EFFECT: improved
 method of synthesis. 6 cl, 3 tbl

Изобретение относится к способу получения производных триазола, проявляющих противогрибковую активность, а именно к способу получения 2-арил-3-(3-галопиридин-4-ил или 5-галоимидин-4-ил)-1-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)алкил-2-ольных производных, применимых для борьбы с грибковой инфекцией животных и человека.

Соединения настоящего изобретения обладают неожиданно высоким уровнем противогрибковой активности, в частности против грибов вида *Aspergillus*, что в основном относят за счет их неожиданно хороших фармакокинетических свойств, следствием чего являются более длительные периоды полураспада (значения $t_{1/2}$).

Изобретением предлагаются противогрибковые средства формулы



(1)

и их фармацевтически приемлемые соли, где R фенил, замещенный 1-3 галоэместителями;

R₁ C₁-C₄-алкил;

Y F или Cl.

В формуле (1) галоид представлен F, Cl, Br или I, C₃-C₄-алкил имеют нормальное или изостроение. Рекомендуемые алкильные группы включают метил и этил.

Примеры R включают 2-фторфенил, 4-фторфенил, 2-хлорфенил, 4-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-йодфенил, 2,4-дихлорфенил, 2-хлор-4-фторфенил, 2-фтор-4-хлорфенил, 2,5-дифторфенил, 2,4,6-трифторфенил и 4-бром-2,5-дифторфенил. Рекомендуется, чтобы R представлял фенил, замещенный 1-3 галоидными заместителями, более предпочтительно 1 или 2 галоидных заместителя. Еще более предпочтительно, чтобы R представлял фенил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый независимо выбранный из фтора и хлора.

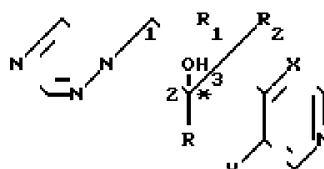
Рекомендуемые и дивидуальные воплощения R включают 2-фторфенил, 4-фторфенил, 2,4-дифторфенил, 2-хлорфенил и 2,4-дихлорфенил. Более предпочтительно, когда R представляет 2-фторфенил, 2,4-дифторфенил, 2-хлорфенил или 2,4-дихлорфенил.

Предпочтительно R₁-метил.

Предпочтительно Y-R.

Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) включают соли с кислотами, образованные присоединением кислот, дающих неядовитые соли, такие как хлоридат, бромидат, йодидат, сульфат или бисульфат, фосфат или гидрофосфат, ацетат, малеат, бумарат, лактат, тартрат, цитрат, глюконат, бензоат, метансульфонат, бензолсульфонат и п-толуолсульфонат (Berge и др. I. Pharm. Sci. 66, 1-19, 1977).

Соединения формулы (1) содержат по меньшей мере два хиральных центра (*) и существуют в виде по меньшей мере двух диастереомерных пар энантиомеров, например



5

Изобретение включает как индивидуальные стереоизомеры соединений формулы (1), так и их смеси. Разделение диастереомеров может быть осуществлено обычными методами, например фракционной кристаллизацией, хроматографией или ВЭЖХ диастереомерной смеси соединения формулы (I), или его приемлимой соли, или его производного. Индивидуальный энантиомер соединения формулы (I) может быть также получен из соответствующего оптически чистого промежуточного соединения путем разрешения рацемата либо с помощью ВЭЖХ применением приемлемого хирального носителя, либо фракционной кристаллизацией диастереомерных солей, образованных в реакции рацемата с приемлемой оптически активной кислотой, например 1R(-)- или 1S(+)-10-камфорсульфоновой кислотой.

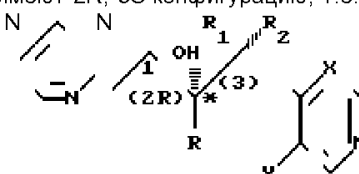
10

15

20

Предпочтительные соединения формулы (I) имеют 2R, 3S-конфигурацию, т.е.

25



30

Особенно рекомендуемые индивидуальные воплощения соединений настоящего изобретения включают

2R,

35

3S-2-(2,4-дифторфенил)-3-(5-фторпиримидин-4-ил)-1-(1Н-1,2,4- триазол-1-ил)бутан-2-ол,

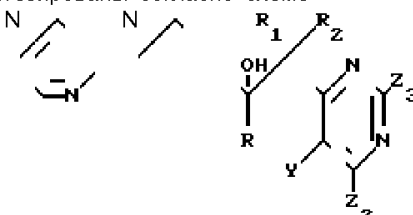
2R,

40

3S-2-(2,4-дихлорфенил)-3-(5-фторпиримидин-4-ил)-1-(1Н-1,2,4- триазол-1-ил)бутан-2-ол и их фармацевтически приемлемые соли.

Соединения формулы (I) могут быть синтезированы согласно схеме

45



50

Восстановление **Соединение** **формулы (I),** где

55

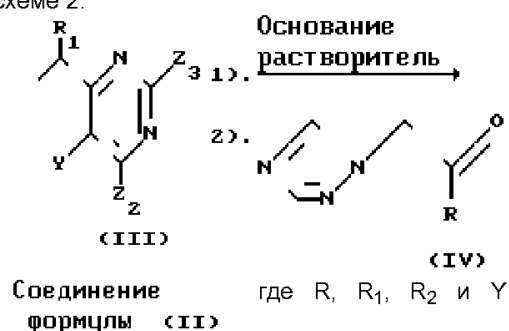
R, R₁, R₂ и Y принимают значения, указанные для соединения формулы (I); Z₂ и Z₃ каждый независимо выбирают из водорода и группы, которая может быть селективно удалена восстановлением, при условии, что Z₂ и Z₃ не могут оба представлять водород, рекомендуется, чтобы Z₂ группа, которая может быть селективно удалена восстановлением, а Z₃ H. Предпочтительно, чтобы удаляемая селективным восстановлением группа была представлена галоидом, т.е. F, Cl, Br или I, и наиболее предпочтительно хлором.

60

Если указанная группа представлена галоидом, предпочтительно хлором, тогда в

качестве способа восстановления рекомендуется гидрогенолиз. Согласно обычной методике соединение формулы (II) подвергают гидрогенолизу использованием приемлемого катализатора, например палладия на угле, и приемлемого растворителя, например этанола, возможно в присутствии дополнительного приемлемого основания, например ацетата натрия. Реакция может быть осуществлена при температуре от комнатной до температуры кипения растворителя и давлении 100-500 кПа, но обычно успешно протекает при комнатной температуре и атмосферном давлении.

Промежуточные соединения формулы (II), где один из Z_2 и Z_3 представляет водород, а другой группу, которая может быть селективно удалена восстановлением, могут быть получены обычным образом согласно схеме 2:

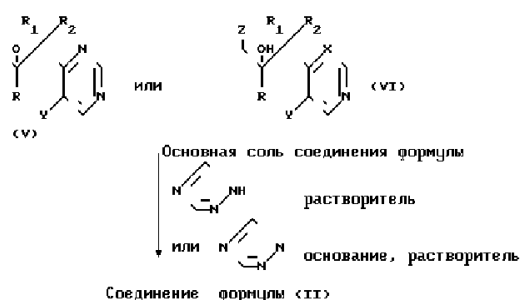


принимают значения, указанные для соединения формулы (I), один из Z_2 и Z_3 представляет водород, а другой группу, которая может быть селективно удалена восстановлением.

В типичной методике соединения формулы (III) депротонируют добавлением примерно одного эквивалента приемлемого основания, например диизопропиламида лития или бис(триметилсилил)амида натрия или калия, и образовавшееся промежуточное металлоорганическое соединение вводят in situ в реакцию с соединением формулы (IV). Обычно реакцию проводят при температуре от -80 до -50°C, предпочтительно при -70°C, в приемлемом органическом растворителе, например тетрагидрофуране, толуоле или диэтиловом эфире, и в инертной атмосфере, например азоте или аргоне.

Исходные продукты формулы (IV) либо известны, либо могут быть синтезированы.

Промежуточные соединения формулы (II), где один из Z_2 и Z_3 представляет водород, а другой группу, которая может быть селективно удалена восстановлением, могут быть также получены методом, показанным на схеме 3:



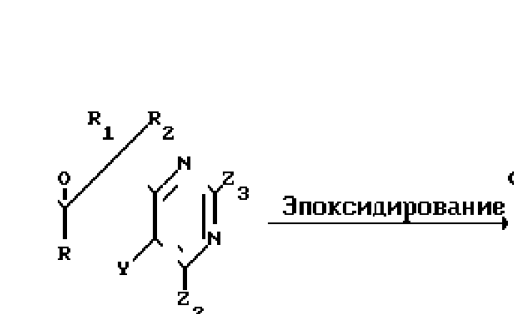
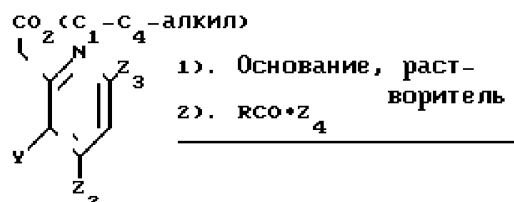
Реакцию рекомендуют проводить с

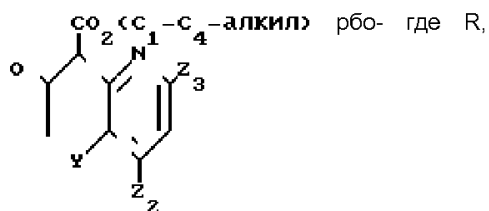
применением в качестве исходного продукта эпоксида формулы (V). При использовании в процессе соединения формулы (VI) вероятно, что механизмом реакции диктуется по крайней мере частично образование в условиях реакции in situ соответствующего эпоксида формулы (V). С этой точки зрения этот процесс аналогичен процессу, используемому в качестве исходного продукта эпоксид формулы (V).

При использовании основной соли 1Н-1,2,4-триазола реакцию обычно проводят при температуре от комнатной до 100°C, предпочтительно 60°C при использовании натриевой соли 1Н-1,2,4-триазола и предпочтительно при комнатной температуре при использовании соответствующей тетра-н-бутиламмониевой соли, в приемлемом органическом растворителе, например N,N-диметилформамиде или тетрагидрофуране. Или же реакция может быть осуществлена использованием 1Н-1,2,4-триазола в присутствии дополнительного приемлемого основания, например Na_2CO_3 или K_2CO_3 , предпочтительно при 50-100% в приемлемом растворителе, например N,N-диметилформамиде, метаноле или водном ацетоне.

Исходные продукты формулы (XII) могут быть синтезированы обычными методами, такими как приведенные в препаративном разделе.

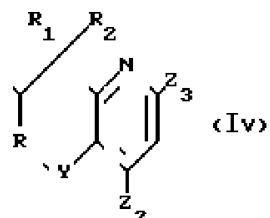
Промежуточные соединения формулы (III), где Z_2 и Z_3 каждый представлен группой, которая может быть селективно удалена восстановлением, могут быть получены методом, аналогичным показанным в предыдущей схеме, с использованием в качестве исходного продукта соответствующего эпоксида, который может быть синтезирован по обычной методике согласно схеме 4:





1). Гидролиз (деа-
ксилирование)

2). Алкилирование



R₁, R₂ и Y принимают значения, указанные для соединения формулы (I); Z₂ и Z₃ каждый представляет группу, которая может быть селективно удалена восстановлением; Z₄ хлор или C₁-C₄-алкоксигруппа.

Все приведенные реакции являются обычными, выбор соответствующих реагентов и условий проведения этих реакций, а также методов выделения целевых продуктов осуществляют в соответствии с литературными источниками.

Фармацевтически приемлемые соли, образованные добавлением кислот, могут быть легко получены совместным смешиванием растворов, содержащих свободное основание и целевую кислоту. Соль, как правило, осаждается из раствора, ее отделяют фильтрованием или же выделяют испарением растворителя.

Соединения формулы (I) и их соли относятся к противогрибковым средствам, применимым для лечения или профилактики грибковых инфекций животных и человека. Например, соединения применимы для лечения местных грибковых инфекций человека, вызванных среди прочих микроорганизмов грибами вида *Candida*, *Trichophyton*, *Microsporum* или *Epidermophyton*, или грибковых инфекций, вызванных *Candida albicans* (например, кандидозного стоматита или кандидоза влагалища). Соединения могут быть также использованы для лечения общих грибковых инфекций, вызванных, например, видами *Candida* (*Candida albicans*), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides*, *Histoplasma* или *Blastomyces*.

Соединения, получаемые с помощью настоящего изобретения обладают неожиданно высокой активностью по отношению к клинически важным видам грибов *Aspergillus*, что относят за счет неожиданно хороших фармакокинетических свойств соединений, в результате чего они характеризуются более длительными периодами полураспада (значениями t_{1/2}).

Выявление противогрибковой активности in vitro соединений может быть проведено путем определения минимальной ингибирующей концентрации (МИК), т. е. концентрации испытуемого соединения в приемлимой среде, при которой не

происходит роста конкретного микроорганизма. На практике ряд пластинок с агаром, на которые нанесено испытуемое соединение в определенной концентрации, заражаются стандартной культурой, например *Candida albicans*, и каждую пластинку затем инкубируют 48 ч при 37°C. После этого отмечают наличие или отсутствие на пластинке роста грибка, на основании чего и определяют МИК. Другие микроорганизмы, применяемые в подобных испытаниях, могут включать *Aspergillus fumigatus* вида *Trichophyton*, вида *Microsporum*, *Fridermophyton floccosum*, *Coccidioides immitis* и *Torulopsis Qlabrata*.

Испытания соединений in vivo может быть проведено путем внутрибрюшинных или внутривенных инъекций ряда дозирочных уровней или пероральным введением мышам, зараженным штаммом *Candida albicans* или *Aspergillus fumigatus*. Активность в этом случае основана на выживаемости группы обработанных соединением мышей после смерти группы необработанных мышей. При этом замечают уровень дозировки, при которой соединение обеспечивает 50%-ую защиту от летального действия инфекции (ЗД 50). В модели инфекции видами *Aspergillus* ряд мышей, вылеченных от инфекции после последовательности дозирочек, позволяет осуществить дальнейшее определение активности.

Для лечения человека противогрибковые соединения формулы (I) могут быть использованы в чистом виде, но, как правило, их вводят в смеси с фармацевтическим носителем, выбранным с учетом намеренного пути введения и обычной фармацевтической практики. Соединения могут быть введены перорально в виде таблеток, содержащих такие наполнители, как крахмал или лактоза, или в капсулах или пузырьках в чистом виде или в смеси с наполнителями, или в виде эликсиров, растворов или суспензий, включающих вкусовые и окрашивающие добавки. Соединения могут быть инъектированы перентерально, например, внутривенно, внутримышечно или подкожно. Для парентерального введения соединения лучше всего использовать в виде стерильного водного раствора, который может включать и другие вещества, например достаточное количество солей или глюкозы для придания раствору изотоничности с кровью.

Растворимость соединения формулы (I) в водной среде может быть улучшена за счет образования комплекса с гидроксиалкильным производным циклодекстрина при получении соответствующей фармацевтической композиции. Рекомендуется, чтобы применяемым циклодекстрином был альфа-, бета- или гамма-циклодекстрин, наиболее предпочтителен бета-циклодекстрин. Рекомендуются гидроксиалкильным производным является гидроксипропильное производное.

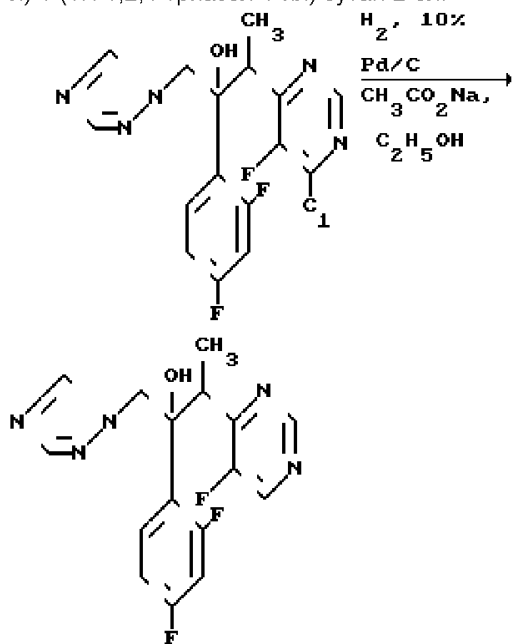
При пероральном и парентеральном введении больному ежедневный дозирочный уровень противогрибковых соединений формулы (I) и их солей составляет 0,01-20 мг/кг (в единичной или поделенной дозировке). Так, таблетки или капсулы соединений содержат от 5 мг до 0,5 г активного соединения для введения одной дозирочной формы или двух или более

форм за раз в зависимости от назначения. В любом случае лечащий врач сам определяет реальную дозировку, наиболее приемлемую для индивидуального больного, которая меняется в зависимости от возраста, веса и реакции конкретного больного. Указанные дозировки являются примерами усредненных дозировок, в отдельных случаях они могут быть выше и ниже.

Противогрибковые соединения формулы (I) могут быть использованы в виде свеч или вагинального суппозитория или могут быть нанесены местно в виде лосьона, раствора, крема, мази или порошка-дуста. К примеру, соединения могут быть введены в крем, представляющий собой водную эмульсию полиэтиленгликолей или жидкого парафина, или же они могут быть введены в концентрации 1-10% -ой мази на основе белого воска или белого мягкого парафина в смеси со стабилизаторами или консервантами, если таковые необходимы.

Нижеследующие примеры иллюстрируют синтез соединений формулы (I). Энантиомерная пара В (о ней упоминается в любом из последующих примеров или препаративных примерах, в продуктах примеров 1, 3, 4 и 5, в каждом из которых получена только одна энантиомерная пара из двух возможных является рацемической смесью 2R, 3S- и 2S, 3R-энантиомеров.

Пр и м е р 1.
2-(2,4-Дифторфенил)-3-(5-фторпиримидин-4-ил)-1-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-ол.



Раствор 3-(4-хлор-5-фторпиримидин-6-ил)-2-(2,4-дифторфенил)-1-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-ола в виде энантиомерной пары В (см. препаративный пример 1). 0,307 г (0,8 ммоль) в этаноле (20 мл) гидрируют при атмосферном давлении и комнатной температуре в присутствии 10% палладия на угле (30 мг) и ацетата натрия (0,082 г, 1 ммоль). Спустя 5 ч добавляют еще 10% палладия на угле (10 мг) и гидрирование продолжают еще 1 ч. Катализатор удаляют фильтрованием, фильтрат концентрируют в вакууме. "Импульсной" хроматографией остатка на окиси кремния с элюированием смесью этилацетат-метанол (97:3) получают после объединения и испарения

соответствующих фракций и промывания диэтиловым эфиром заглавное соединение в виде энантиомерной пары В (0,249 г, 89%), т.пл. 127°C.

Найдено, С 55,08, Н 4,0, N 19,96

Вычислено для $C_{16}H_{14}F_3N_5O$, С 55,01, Н 4,01, N 20,05

В 4 мл метанола растворяют образец заглавного соединения в виде энантиомерной пары В (0,105 г, 0,3 ммоль) и 1R-(-)-10-камфоросульфоновой кислоты (0,07 г, 0,3 ммоль) и смесь выдерживают 2 ч при 0°C. Фильтрованием образовавшегося кристаллического вещества получают 1R-(-)-10-камфоросульфонат 2R, 3S-2-(2,4-дифторфенил)-3-(5-фторпиримидин-4-ил)-1-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-ола, 0,5 метанола (0,06 г), т.пл. 176°C, $(\alpha)_D^{25}$ -49,5°C (с 2 мг/мл в метаноле).

Найдено, С 53,09; Н 5,36; N 11,43

Вычислено для $C_{26}H_{30}F_3N_5O_5 \cdot 0,5CH_3OH$, С 53,27; Н 5,36; N 11,73.

Абсолютная конфигурация соединения подтверждена рентгеноструктурным анализом единичного кристалла.

Фильтрат от кристаллизации испаряют в вакууме и распределяют между дихлорметаном (10 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (15 мл). Органический слой слущают над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток и 1S-(+)-10-камфоросульфоновую кислоту (0,46 г, 0,2 ммоль) растворяют в метаноле (3 мл) и выдерживают 2 ч при 0°C. Фильтрованием кристаллического продукта получают 1S-(+)-10-камфоросульфонат 2S, 3R-2-(2,4-дифторфенил)-3-(5-фторпиримидин-4-ил)-1-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-ола, 0,5 метанола (0,052 г), т.пл. 176°C. $(\alpha)_D^{25}+54,5^\circ\text{C}$ (с 2 мг/мл в метаноле).

Найдено, С 53,27; Н 5,31, N 11,64

Вычислено для $C_{26}H_{30}F_3N_5O_5 \cdot 0,5CH_3OH$, С 53,27, Н 5,36, N 11,73.

Образец 1R-(-)-10-камфоромульфонатной соли (1,22 г, 2,1 ммоль), полученной описанным способом, распределяют между дихлорметаном (20 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (3 мл). Органический слой промывают водой (5 мл), сушат над сульфатом магния, фильтруют и после испарения в вакууме получают 2R, 3S-2-(2,4-дифторфенил)-3-(5-фторпиримидин-4-ил)-1-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-ол (0,64 г), т.пл. 127°C, $(\alpha)_D^{25}-62^\circ\text{C}$ (с 1 мг/мл в метаноле).

Образец 1S-(+)-10-камфоросульфатной соли (1,17 г, 2 ммоль), полученной приведенным способом, обрабатывают описанным способом и получают 2S, 3R-2-(2,4-дифторфенил)-3-(5-фторпиримидин-4-ил)-1-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-ол (0,63 г), т.пл. 127°C, $(\alpha)_D^{25}+59,5^\circ\text{C}$ (с 2 мг/мл в метаноле).

Пр и м е р 2.

2-(2,4-Дифторфенил)-3-(5-фторпиримидин-4-ил)-1-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-ол, энантиомерная пара А.

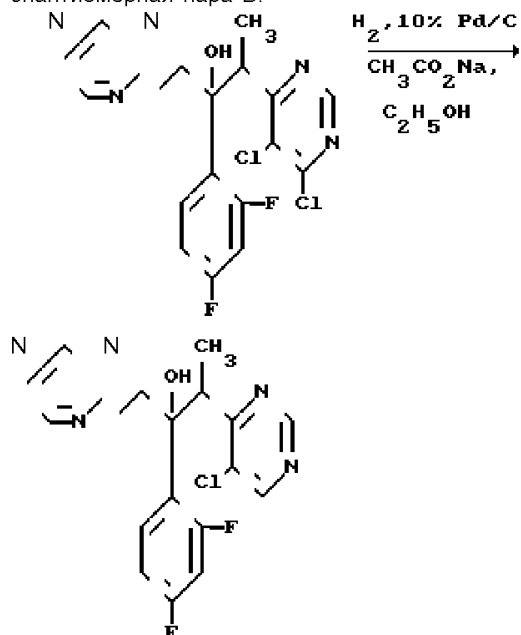
Заглавное соединение синтезировано способом, аналогичным способу примера 1, использованием в качестве исходного продукта энантиомерной пары А

3-(4-хлор-5-фторпиримидин-6-ил)-2-(2,4-дифторфенил)-1-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-бутан-2-ола (см. пропаративный пример 1).
Получен продукт с т.пл. 137°С.

Найдено, С 54,89, Н 4,06, N 19,82

Вычислено для С₁₆H₁₄F₃N₅O, С 55,01, Н 4,01, N 20,05.

П р и м е р 3.
3-(5-Хлорпиримидин-4-ил)-2-(2,4-дифторфенил)-1-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-бутан-2-ол, энантиомерная пара В.



Раствор энантиомерной пары В 3-(4,5-дихлорпиримидин-6-ил)-2-(2,4-дифторфенил)-1-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-ола (см. препаративный пример 5). 0,58 г (1,46 ммоль) в этаноле (20 мл) гидрируют при атмосферном давлении и комнатной температуре в присутствии 10% палладия на угле (45 мг) и ацетата натрия (122 мг, 1,5 ммоль) в течение 7 ч. Затем катализатор отфильтровывают, а фильтрат концентрируют при пониженном давлении. "Импульсной" хроматографией остатка с элюированием этилацетатом получают после объединения и испарения соответствующих фракций заглавное соединение (0,35 г, 72%), т.пл. 128 °С.

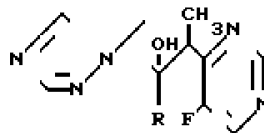
Найдено, С 51,68, Н 3,89, N 18,58

Вычислено для С₁₆H₁₄ClF₂N₅O 0,3 H₂O, С 51,76, Н 2,94, N 18,87

П р и м е р 4.
3-(5-Хлорпиримидин-4-ил)-2-(2,4-дифторфенил)-1-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-ол, энантиомерная пара А.

Заглавное соединение получено методом, аналогичным методу примера 3, использованием в качестве исходного продукта энантиомерной пары А 3-(4,5-дихлорпиримидин-6-ил)-2-(2,4-дифторфенил)-1-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-ола, (см. пропаративный пример 5). Полученный в виде смолы продукт охарактеризован с помощью ¹Н-ЯМР спектроскопии. ¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ 1,5 (д,3Н), 4,4 (кв. 1Н), 4,67 и 4,82 (АВ кв, 2Н), 6,35 (с,1Н) (ОН) 6,45 (м,1Н), 6,62 (м,1Н), 7,07 (м,1Н), 7,6 (с,1Н), 8,05 (с,1Н), 8,8 (с,1Н) ч/млн.

П р и м е р ы 5-9. Нижеследующие сведенные в табл.1 соединения общей формулы



получены способом, аналогичным способу примера 3, использованием в качестве исходных продуктов, соответствующих 2-арил-3-(4-хлор-5-фторпиримидин-6-ил)-1-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-бутан-2-олов.

¹Колоночную хроматографию проводят на окиси кремния использованием в качестве элюента смеси этилацетат-метанол (96:4).

²Колоночную хроматографию проводят на окиси кремния использованием в качестве элюента изобутилметилкетона.

³Данные об исходном соединении см. препаративный пример 2.

⁴Данные об исходном соединении см. препаративный пример 3.

⁵Данные об исходном соединении см. препаративный пример 4.

⁶Полученную энантиомерную пару разделяют с помощью ВЭЖХ с использованием хирального носителя (Хирацель R OG) и элюированием смесью изопропанол-гексан (1:1).

П р и м е р 10. Водный солевой раствор 2R, 3S-2-(2,4-дифторфенил)-3-(5-фторпиримидин-4-ил)-1-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-ола и гидроксипропил-β-циклодекстрина.

В мерную колбу на 10 мл помещают гидроксипропил-β-циклодекстрин (молярное замещение 0,41, 1 г) и растворяют в дистиллированной воде (около 7 мл). Добавляют хлорид натрия (90 мг) и растворяют, после чего дистиллированной водой объем доводят до 10 мл. К полученному раствору добавляют 2R, 3S-2-(2,4-дифторфенил)-3-(5-фторпиримидин-4-ил)-1-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-ол (100 мг) (см. пример 1) в сосуде, смесь обрабатывают ультразвуком 15 мин и затем перемешивают 2 дня механическим вращением. Добавляют дополнительное количество гидроксипропил-β-циклодекстрина (200 мг) и смесь перемешивают механическим вращением сосуда 1 ч с получением целевого раствора.

Нижеследующими препаративными примерами иллюстрируется синтез некоторых новых исходных соединений, применяемых в рабочих примерах.

Препаративный пример 1.
3-(4-Хлор-5-фторпиримидин-6-ил)-2-(2,4-дифторфенил)-1-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-ол.

(1)-6-Этил-5-фторпиримидин-4-(3Н)-он.

К раствору метоксида натрия (8,64 г, 160 ммоль) в метаноле (50 мл) при 0°С прибавляют раствор этилового эфира α-фторпропионилуксусной кислоты 12,96 г (80 ммоль) и ацетата формамидина (8,32 г, 80 ммоль) в метаноле (50 мл) и полученную смесь перемешивают 1 ч при 0 °С, около суток при комнатной температуре и наконец 30 мин при кипении. Смесь охлаждают и избыток метоксида натрия нейтрализуют добавлением ледяной уксусной кислоты (10 г). Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении,

остаток растворяют в горячем этилацетате, нерастворимый ацетат натрия отфильтровывают и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. "Импульсной" хроматографией остатка с элюированием этилацетатом получают после объединения соответствующих фракций и их испарения, а также промывания диэтиловым эфиром заглавное соединение (5,5 г, 48%), т.пл. 105-106°C.

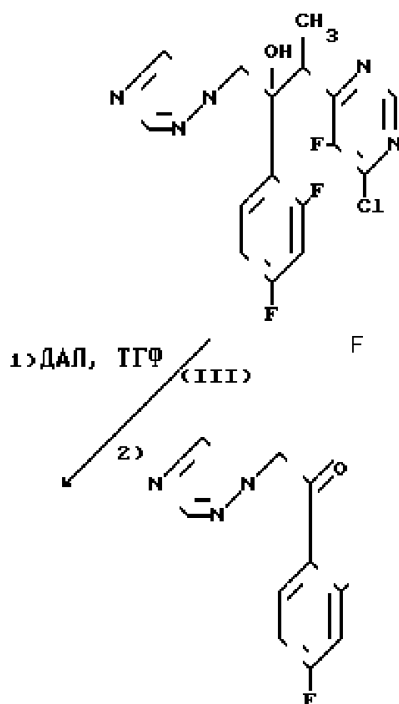
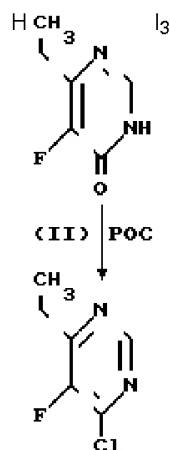
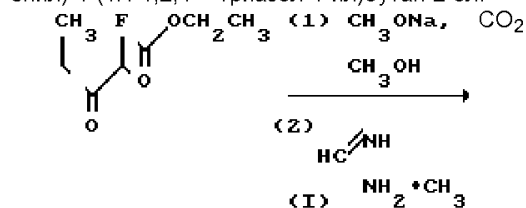
Найдено, С 50,38, Н 4,85, N 19,63

Вычислено для $C_6H_7PN_2O$, С 50,7, Н 4,93, N 19,72.

ЯМР ($CDCl_3$): δ = 1,25 (Т, 3Н, J 10 Гц), 2,65 (кв. 2Н, J 10 Гц), 7,1 (т, 1Н, J 8 Гц), 8,3 (д, 1Н, J 8 Гц), 8,33 (с, 1Н) ppm,

Препаративный пример 1.

Хлор-5-фторпиримидин-6-ил)-2-(2,4-дифторфенил)-1-(1Н-1,2,4- триазол-1-ил)бутан-2-ол.



Заглавное соединение также получено методом, приведенном в препаративном

примере 6.

(II) 4-Хлор-6-этил-5-фторпиримидин.

Смесь продукта стадии (I) (6,4 г, 45 ммоль) и фосфорилхлорида (30 мл) кипятят 3 ч. Избыток фосфорилхлорида отгоняют при пониженном давлении, а остаток переносят в ледяную воду. Полученную воду и смесь экстрагируют хлористым метиленом (3 x 50 мл), объединенные органические экстракты промывают водой и сушат над сульфатом магния. Растворитель удаляют при пониженном давлении и перегонкой полученного масла при пониженном давлении получают заглавное соединение (4,1 г, 66%), т.кип. 74°C при 22 мм Но, охарактеризованного с помощью 1Н-ЯМР спектроскопии.

¹Н-ЯМР ($CDCl_3$) δ : 1,3 (т, 3Н, J 10 Гц), 2,9 (кв. 2Н, J 10 Гц), 8,68 (с 1Н) ч/млн.

(III)

3-(4-Хлор-5-фторпиримидин-6-ил)-2-(2,4-дифторфенил)-1-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-ол.

(III). К раствору ДАЛ (20 ммоль) в ТГФ1 (50 мл) в атмосфере азота при -70°C по каплям в течение 15 мин прибавляют раствор продукта стадии (II) 3,2 г (20 ммоль) в ТГФ1 (30 мл). Полученную смесь перемешивают при той же температуре 3 ч, после чего прибавляют раствор 1-(2,4-дифторфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-этанона (4,46 г, 20 ммоль) в ТГФ (50 мл) и смесь выдерживают 1 ч при -70°C и затем еще 1 ч при -50°C. Реакционную смесь нейтрализуют добавлением раствора ледяной уксусной кислоты (1,2 г) и воды (10 мл) и смесь оставляют нагреваться до комнатной температуры. Органическую фазу отделяют, водную фазу экстрагируют этилацетатом (20 мл), объединенные органические слои сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Колоночной хроматографией остатка на окиси кремния с элюированием смесью этилацетат-диэтиловый эфир (3:2) вначале получают после объединения и испарения соответствующих фракций, а также промывания диэтиловым эфиром энантиомерную пару. В заглавного соединения (0,94 г, 12%), т.пл. 92°C.

Найдено, С 49,93, Н 3,57, N 18,17

Вычислено для $C_{16}H_{13}ClF_3N_5O$, С 50,06, Н 3,39, N 18,25.

Дальнейшим элюированием после объединения и испарения соответствующих фракций получают энантиомерную пару А заглавного соединения, загрязненного исходным кетоном. Неоднократной перекристаллизацией продукта из диэтилового эфира получают продукт с т.пл. 132°C.

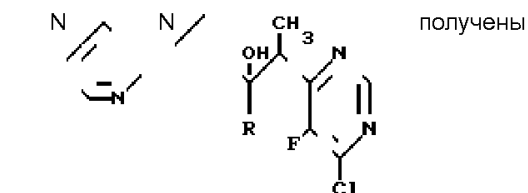
Найдено, С 49,93, Н 3,58, N 18,23.

Вычислено для $C_{16}H_{13}ClF_3N_5O$, С 50,06, Н 3,39, N 18,25

(I) ТГФ может быть заменен толуолом.

Препаративные примеры 2-4.

Нижеследующие, сведенные в табл.2 соединения общей формулы



методом, аналогичным методу препаративного примера 1 (III), использованием в качестве исходных продуктов 4-хлор-6-этил-5-фторпиридина и соответствующего 1-арил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)этанона.

Препаративный пример 5. 3-(4,5-Дихлорпиридин-6-ил)-2-(2,4-дифторфенил)-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-ол.

(I) 6-Этилпириимидин-4-(3H)-он.

К раствору метоксида натрия (4,19 кг, 77,6 моль) и ацетата формамида (3 кг, 28,8 моль) в метаноле (45 л) при (-5)-(10)°C медленно добавляют раствор метилового эфира пропионилуксусной кислоты (2,5 кг, 19,2 моль) в метаноле (10 л), поддерживая температуру в ходе добавления ниже 20 °C. Полученную смесь перемешивают примерно сутки при комнатной температуре, после чего добавлением концентрированной соляной кислоты устанавливают pH 7. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении до объема примерно 10 л, разбавляют водой (10 л) и экстрагируют 2-бутанолом (2 x 30 л). Объединенные органические экстракты концентрируют при пониженном давлении до объема примерно 2 л и разбавляют этилацетатом (4 л). Целевой продукт кристаллизуется из раствора (2,4 кг, 70%) и после перекристаллизации из изопропанола получают продукт с т.пл. 132-134°C.

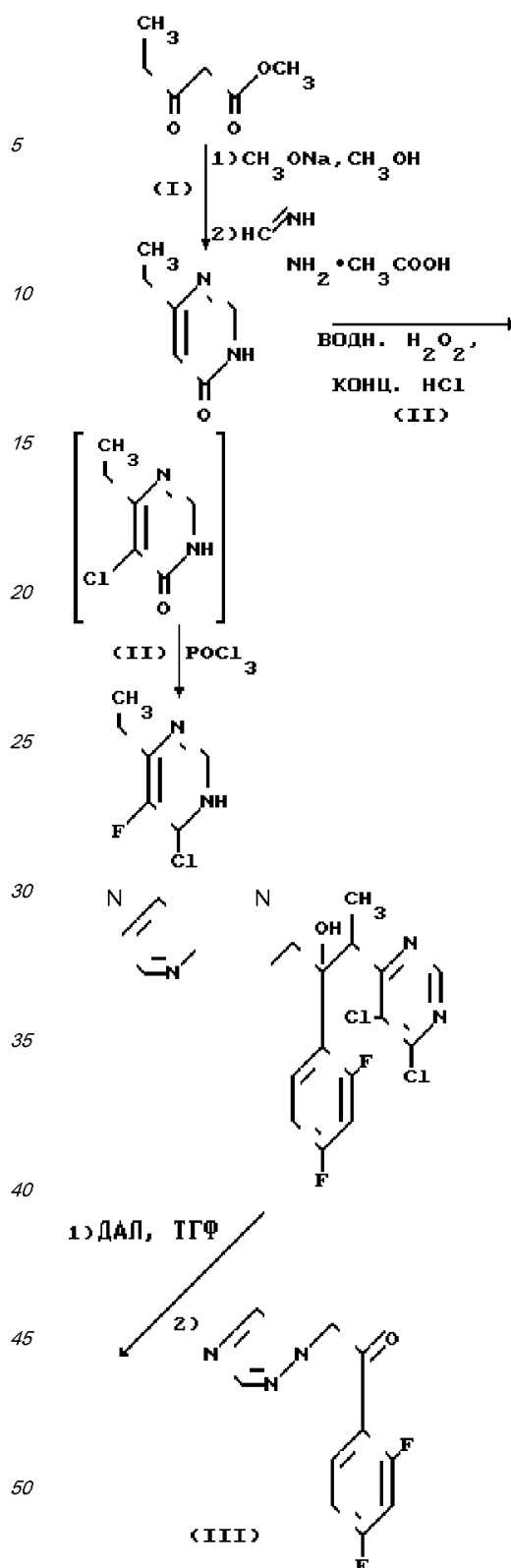
Найдено, С 58,45, Н 6,37, N 22,41.

Вычислено для C₆H₈N₂O, С 58,06, Н 6,5, N 22,57.

(II) 4,5-Дихлор-6-этилпириимидин.

К раствору 6-этилпириимидин-4-(3H)-она (продукт стадии I) (18,6 г, 150 ммоль) к концентрированной соляной кислоте (120 мл) при 30-40°C прибавляют в течение 30 мин 30%-ный водный раствор перекиси водорода 18 мл (некоторое повышение температуры) и полученную смесь перемешивают около суток при 40°C. Смесь концентрируют при пониженном давлении, остаток суспендируют, растворяют в толуоле и толуол удаляют при пониженном давлении. Остаток растворяют в хлорокиси фосфора (150 мл), кипятят 3 ч, после чего избыток хлорокиси фосфора удаляют при пониженном давлении. Остаток переносят в лед с водой, экстрагируют хлористым метилом (3 x 50 мл), объединенные органические экстракты промывают водой (30 мл) и сушат над сульфатом магния. Растворитель удаляют при пониженном давлении и перегонкой полученного масла при пониженном давлении получают заглавное соединение (5,4 г, 20%), т.пл. 104°C при 22 мм Н.о., охарактеризованного с помощью 1H-ЯМР-спектроскопии.

Препаративный пример 5. 3-(4,5-Дихлорпириимидин-2-(2,4-дифторфенил)-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-ол

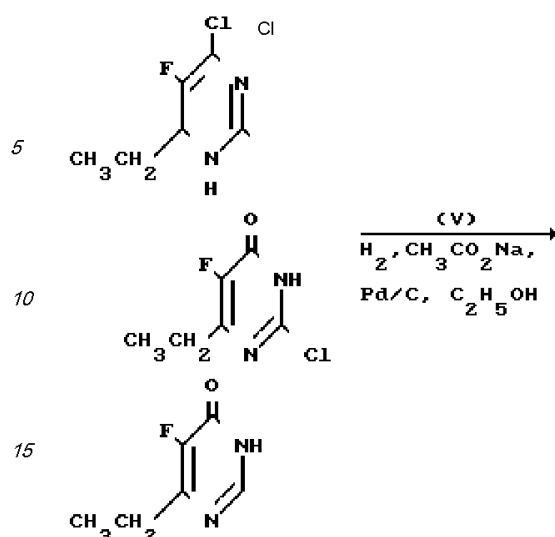
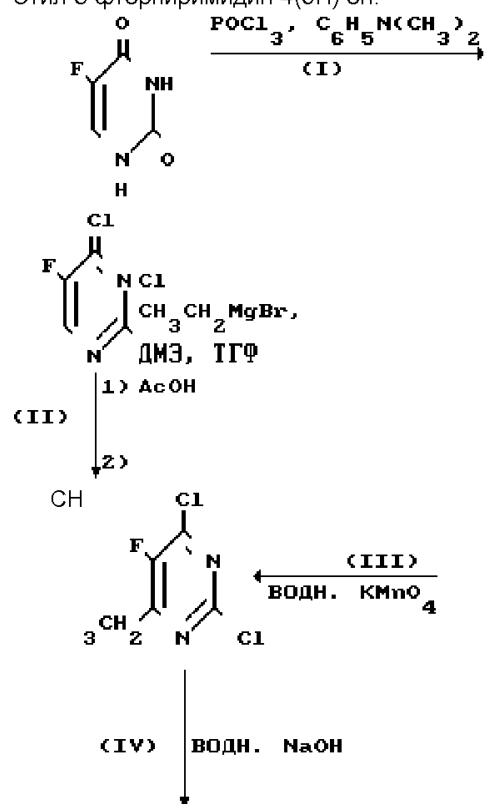


¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,3 (т, 3H, J 10 Гц), 3,04 (кв. 2H, J 10 Гц), 8,75 (с, 1H) ч/млн.

(III)

3-(4,5-Дихлорпириимидин-6-ил)-2-(2,4-дифторфенил)-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-ол.

К раствору ДАЛ (13,6 ммоль) в ТГФ (50 мл) при -70°C по каплям прибавляют 4,5-дихлор-6-этилпириимидин (продукт стадии II 2,37 г (13,3 ммоль) и полученный раствор перемешивают при той же температуре 10 мин. К реакционной смеси добавляют раствор 1-(2,4-дифторфенил)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)этанона (2,97 г, 13,3 ммоль) в ТГФ (50 мл) с



50 К раствору, полученному в качестве продукта на стадии (II), в течение 2 ч прибавляют раствор перманганата калия (23 г) в воде (260 мл), поддерживая температуру реакционной смеси ниже 20°C. Затем добавляют 5н. соляную кислоту с 55 последующим прибавлением раствора метабисульфита натрия (14 г) в воде (42 мл). После обесцвечивания смеси продукт экстрагируют этилацетатом (250 мл). 60 Последующим концентрированием органического слоя получают масло. Масло распределяют между дихлорметаном (50 мл) и 2н. раствором гидроксида натрия (105 мл), органический слой промывают 5%-ным раствором (100 мл) и после концентрирования получают раствор заглавного соединения, который непосредственно используют на следующей стадии.

(IV)
2-Хлор-6-этил-5-фторпиримидин-4-(3Н)-он.
К полученному в качестве продукта на стадии (III) раствору добавляют воду (6 мл), смесь перемешивают при 80°C с медленным прибавлением в течение 2 ч 4н. раствора гидроксида натрия. После этого реакционную смесь охлаждают и промывают дихлорметаном (15 мл). Водный слой добавляют к дихлорметану (60 мл) и прибавлением концентрированной соляной кислоты устанавливают pH 1. Органический слой отделяют и добавляют концентрированного водного раствора аммиака устанавливают pH 3. Осадок хлорида аммония отфильтровывают, фильтрат концентрируют до объема 15 мл и разбавляют этилацетатом (150 мл). Раствор концентрируют до объема 30 мл, образовавшиеся кристаллы заглавного соединения отфильтровывают и после высушивания (8 г) характеризуют с помощью ¹H-ЯМР и масс-спектрометрии. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 7,3 (обмениваемые) 2,4 (м, 2Н), 1,1 (т, 3Н) ч/млн.

МС: m/e 176.

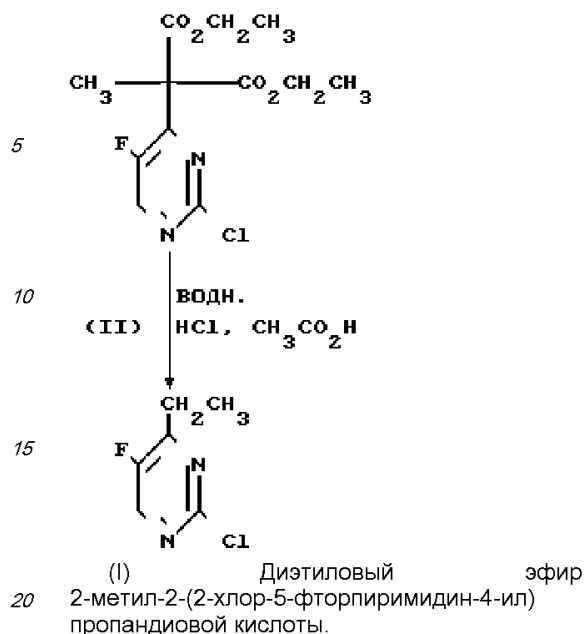
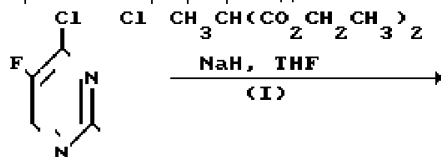
(V) 6-Этил-5-фторпиримидин-4-(3Н)-он.

К продукту стадии IV (6 г) в этаноле (60 мл) добавляют ацетат натрия (5,5 г) и 5%-ный палладий на угле (0,6 г). Смесь гидрируют 3 ч под давлением в 3 атм. Катализатор отфильтровывают, фильтрат концентрируют до объема в 10 мл и затем смешивают с водой (2 мл) и дихлорметаном (80 мл). Добавляют толуол (32 мл), раствор концентрируют до объема в 5-6 мл и затем смешивают с дополнительным количеством толуола (8 мл). Выделившиеся кристаллы заглавного соединения отфильтровывают и характеризуют с помощью ¹H-ЯМР и масс-спектрометрии (вывод 3,9 г).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 8 (с, 1Н), 2,5 (м, 2Н), 1,15 (т, 3Н) ч/млн.

МС: m/e 142.

Препаративный пример 7.
2-Хлор-4-этил-5-фторпиримидин.



Проводят реакцию при -10°C в ТГФ (200 мл) между гидридом натрия (60%-ная дисперсия в масле, 2,8 г) и диэтиловым эфиром метилмалоновой кислоты (6 г). Через 30 мин при -10°C в течение 30 мин прибавляют раствор 2,4-дихлор-5-фторпиримидина 5 г (см. препаративный пример 6) в ТГФ (200 мл). Реакционную смесь распределяют между дихлорметаном (200 мл) и водой (200 мл), подкисляют уксусной кислотой и слои разделяют. Органический слой концентрируют при пониженном давлении и полученное масло хроматографируют на окиси кремния с элюированием дихлорметаном. В результате после объединения и испарения соответствующих фракций получают заглавное соединение (9 г), охарактеризованное с помощью ¹H-ЯМР и масс-спектрометрии.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,5 (д, 1Н), 4,6 (м, 4Н), 1,9 (с, 3Н), 1,3 (т, 3Н) ч/млн.

МС: m/e 304.

(II) 2-Хлор-4-этил-5-фторпиримидин.

Продукт стадии I (3,2 г) растворяют в уксусной кислоте (25 мл) и разбавляют 5н. соляной кислотой (10 мл). Смесь нагревают при 100°C 16 ч, охлаждают и распределяют между водой (30 мл) и дихлорметаном (45 мл). Дихлорметановый слой отделяют, сушат и концентрированием при пониженном давлении получают масло. Заглавное соединение выделено хроматографией на окиси кремния с элюированием дихлорметаном. Продукт охарактеризован с помощью ¹H-ЯМР и масс-спектрометрии (выход 350 мг).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,4 (с, 1Н), 2,9 (м, 2Н), 1,3 (т, 3Н) ч/млн.

МС: m/e 160.

Выявление активности in vivo на мышах против Aspergillus fumigatus.

По общей методике испытаний группу мышей заражают штаммом Aspergillus fumigatus. Затем каждая мышь получает испытуемое соединение в стандартной дозировке в 20 мг/кг дважды в день в течение 5 дн. На десятый день определяют состояние мышей.

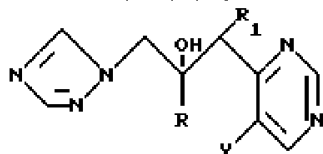
Активность определяется выживанием

мышей после смерти мышей в группе, получавшей лечение, а также числом излеченных мышей.

Результаты, полученные в сравнительном исследовании с применением двух соединений, охарактеризованных в рабочих примерах, и двух соединений, приведенных в заявке на Европейский патент N 89307920, приведены в табл.3.

Формула изобретения:

1. СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ТРИАЗОЛА общей формулы I

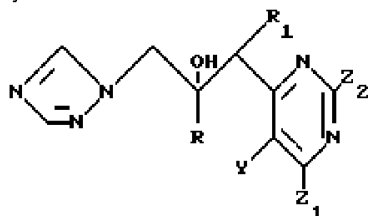


где R фенил, замещенный 1-3 атомами галоида;

R₁ C₁ C₄-алкил;

Y F или Cl,

или их фармацевтически приемлемых солей, отличающийся тем, что восстанавливают соединения общей формулы II



где R, R₁, Y имеют указанные значения;

Z₁ и Z₂ каждые независимо выбирают из водорода или группы, которая может быть селективно удалена восстановлением, при условии, что Z₁ и Z₂ не могут оба обозначать водород.

с последующим, в случае необходимости, превращением полученного соединения I в его фармацевтически приемлемую соль.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что группы, которые могут быть селективно удалены восстановлением, обозначают галоид.

3. Способ по п.2, отличающийся тем, что галоид представлен хлором.

4. Способ по пп.1-3, отличающийся тем, что восстановление проводят путем гидрогенолиза с применением в качестве катализатора палладия на угле.

5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что процесс ведут в присутствии ацетата натрия.

6. Способ по любому из пп.1 5, отличающийся тем, что получают соединение общей формулы IA, которое имеет 2 R, 3 S-конфигурацию

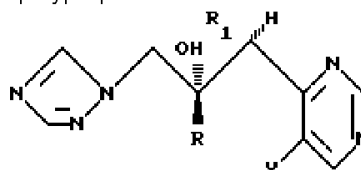


Таблица 1

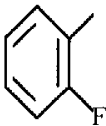
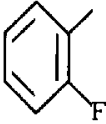
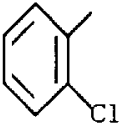
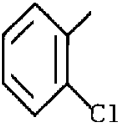
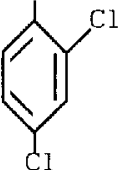
При- мер	R	Энантио- мерная пара	Т.пл, °С	Анализ
5 ¹	 3	В	94	Найдено: С 58,17, Н 4,68, N 21,12 Вычислено для C ₁₆ H ₁₅ F ₂ O, % С 58,01, Н 4,53 N 21,15
6 ²	 3	А	117	Найдено, % С 58,22 Н 4,68 N 21,01 Вычислено для C ₁₆ H ₁₅ F ₂ N ₂ O, %; С 58,01, Н 4,53 N 21,15
7	 4	В	103-104	Найдено, % С 55,58 Н 4,3 N 20,05 Вычислено для C ₁₆ H ₁₅ ClFN ₅ O, %; С 55,26 Н 4,35 N 20,14
8	 4	А	121-122	Найдено, % С 55,53 Н 4,25 N 20,16 Вычислено для C ₁₆ H ₁₅ ClFN ₅ O, %; С 55,26 Н 4,35 N 20,14
9 ⁶	 5	В	150-152	Найдено, % С 50,23 Н 3,61 N 18,1 Вычислено для C ₁₆ H ₁₄ Cl ₂ FN ₅ O, %; С 50,28 Н 3,69 N 18,32

Таблица 2

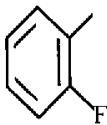
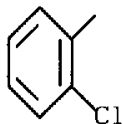
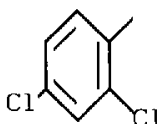
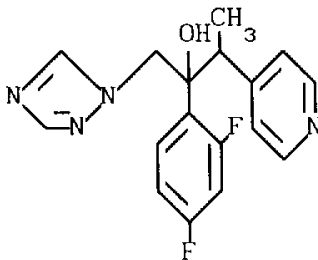
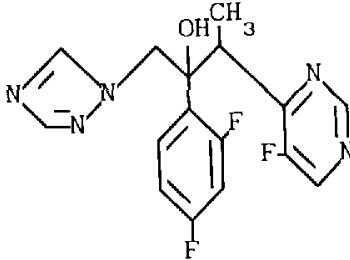
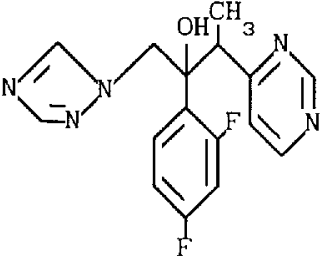
Препаративный пример	R	Энантиомерная пара	Т.пл, °C	Анализ
2		В	95	Найдено, % С 52,22 Н 3,92 N 19,08 Вычислено для C ₁₆ H ₁₄ ClF ₂ N ₅ O, %: С 52,53 Н 3,83 N 19,15
		А	110	Найдено, %: С 53,17 Н 4,0 N 19,27 Вычислено для C ₁₆ H ₁₄ ClF ₂ N ₅ O, %: С 52,53 Н 3,83 N 19,15
3		В	118-119	Найдено, %: С 50,65 Н 3,71 N 18,12 Вычислено для C ₁₆ H ₁₄ Cl ₂ FN ₅ O, %: С 50,28 Н 3,69 N 18,32
		А	119-120	Найдено, %: С 50,54 Н 3,71 N 18,16 Вычислено для C ₁₆ H ₁₄ Cl ₂ FN ₅ O, %: С 50,28 Н 3,69 N 18,32
4		В		Найдено, %: С 46,49 Н 3,05 N 16,69 Вычислено для C ₁₆ H ₁₃ Cl ₃ FN ₅ O С 46,12 Н 3,05 N 16,81

Таблица 3

Пример	Строение	Выживание (выражено в виде числа мышей из испытываемой группы в 5 мышей)	Излечение ¹ (выражено в виде числа мышей из испытываемой группы в 5 мышей)
1	2	3	4
"диастереомерная па В" (заявка ЕР № 89307920.2)		4/5	0/5 ²
энантиомерная пара В		5/5	4/5

1	2	3	4
"диастереомер- ная пара В" (за- явка на ЕР № 89307920.2)		3/5	0/5

¹Извлечение определяется как полное отсутствие инфекции на десятый день.

²Хотя в данных случаях мышь и не была излечена, тем не менее распространение инфекции было значительно снижено.